

図1 生理的プロテアーゼ阻害薬の作用機序

る。すなわち、基礎疾患に対する治療は凝固・線溶系活性化のもとを絶つことであり、最も本質的・効率的な治療法である。

2) 抗凝固療法

DIC の病態の本質は凝固活性化なので、抗凝固療法は DIC には必須の治療法であるが、出血の副作用出現に気を配る必要がある。抗凝固療法にはヘパリン/ヘパリン類、生理的プロテアーゼ阻害薬、合成プロテアーゼ阻害薬 (SPI) などがある。また、基礎疾患がなくなる限り凝固活性化は継続するので、モニターにより持続的な抗凝固治療が必要である。

a) ヘパリン/ヘパリン類：それ自身に抗凝固活性はなく、アンチトロンビン (AT) の活性を数千倍増強することにより、抗凝固作用を發揮する。ヘパリン/ヘパリン類では、未分画ヘパリン (UFH) の他に低分子量ヘパリン (LMWH)、ダナパロイドナトリウム (DS) が使用可能である。UFH, LMWH, DS の順に抗トロンビン/抗 Xa 活性比が高く、出血の副作用が強い。また、半減期は DS, LMWH, UFH の順に長い。また、ヘパリン/ヘパリン類には出血、ショック、ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) などの副作用がある。重症敗血症にお

ける AT, 活性化プロテイン C (APC) および組織因子経路阻害因子 (TFPI) の randomized controlled trial (RCT)¹⁾⁻³⁾ で、低容量ヘパリン使用群はプラセボ群に比較して 28 病日の死亡率が低下した。この解析⁴⁾ はレトロスペクティブなもので、その解釈には注意を要するが、低用量のヘパリンは予後を改善する可能性がある。

b) 生理的プロテアーゼ阻害薬：AT, APC, TFPI, トロンボモジュリン (TM) などの製剤があり、AT は血中濃度が 70 % 以下の時に保険承認されている。APC は先天性プロテイン C (PC) 欠損症のみに承認されており、TM は近日中に市販される予定である (図 1)。AT は主にトロンビン, Xa ならびに XIa を抑制するとともに、プロスタグランジン I₂ 産生を増加させることにより、抗炎症・抗臓器障害作用を發揮する。APC はプロテイン S と FV の助けを得て、FVa と FVIIIa を不活化し、凝固系活性化を抑制する。TM はトロンビンと結合して凝固活性を抑制するとともに、PC を APC に変換することにより抗凝固作用を發揮する。トロンビン生成部位でのみ APC が生成されることから、より効果的な抗凝固作用が期待されている。

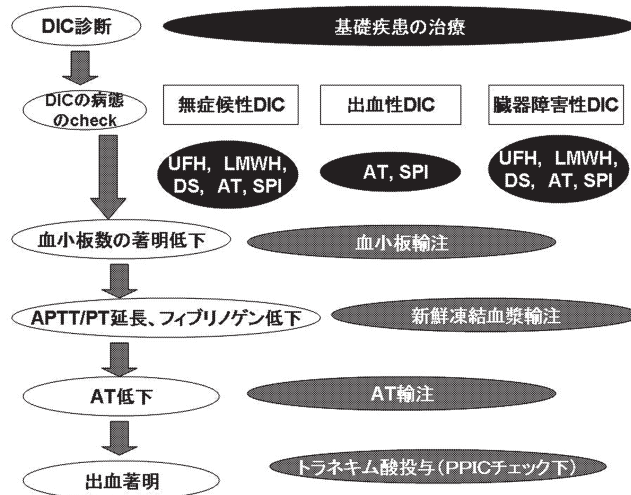


図2 DIC治療の手順

敗血症では血管内皮細胞上の TM が減少していることから、TM 投与が有効と考えられている。

b) SPI ; SPI には、抗 Xa, 抗トロンビン作用の他に抗線溶作用, 抗補体作用, 抗キニン/カリクレイン作用などがあり, AT 非依存性で, 出血の副作用は少ない。

SPI には, gabexate mesylate (GM) と Nafamostat mesilate (NM) があり, 両者の作用は微妙に異なる。DIC に対する 2 つの多施設共同の無盲検化 RCT⁵⁾⁶⁾ がある。

UFH に比べて, SPI は出血の副作用は少ないが, 生存率には有意な差を認めていない。

3) 抗線溶療法

抗線溶療法は一次あるいは二次線溶が著明で, フィブリノゲンの低下や出血症状がひどい場合に適応となる。抗線溶薬にはトラスネキム酸や SPI などがある。抗線溶薬は対症療法なので, 抗凝固療法などの併用が必要である。ただし, 線溶が著明に亢進していない場合にはトラスネキム酸は禁忌となる。SPI は, マイルドな抗線溶薬でもあり, 出血の著明な DIC には推奨される。

4) 補充療法

補充療法には, 濃厚血小板 (PC) や新鮮凍

結血漿 (FFP) の投与があり, 血小板や凝固因子が欠乏した場合に適応となり, 著明な出血を呈する症例の止血に有効である。ただ, 補充療法も対症療法になるので, 補充療法のみでは DIC が改善しないことが多い。

DIC 治療の進め方

1) 基礎疾患の治療

DIC の診断がつけば, まず行われるのは基礎疾患の治療である (図 2)。通常, DIC 診断前より基礎疾患の治療が行われているが, さらに強力に基礎疾患の治療を行う必要がある。抗菌剤, 抗腫瘍薬, 観血的処置などが基礎疾患の治療に相当するが, 前骨髄球性白血病 (APL) にはレチノイン酸 (ATRA) が推奨される。ATRA は白血病細胞の分化を誘導するとともに, 白血病細胞などにおける TF や PA の産生をも抑制する。敗血症に対して, Surviving Sepsis Campaign⁷⁾ が公表されている。

2) DIC の病態の評価

次に, 基礎疾患や臨床症状により DIC の病態を評価し, 無症候性 DIC, 出血優位型 DIC, 臓器障害優位型 DIC に分類して, 抗凝固療法を選択する。なお, 白血病や大動脈瘤などの

DICでは出血優位型DICを, 敗血症では臓器障害優位型DICを呈することが多い。

a) 無症候性DIC: 顕著な臨床所見はないが, 臨床検査成績のみによりDICの診断がなされる場合である。敗血症DICでは, この状態での早期DIC治療が望ましい。この状態では, 副作用が少なく廉価な薬剤が望ましいので, LMWHやDSが最も推奨される。

b) 出血優位型DIC: 出血症状が顕著な場合にはヘパリン類は禁忌となり, 抗凝固薬としてはSPIやAT, TMなどが推奨される。また, 線溶療法や補充療法も考慮される。SPIは抗トロンビン作用が少なく, 抗線溶作用もあることから, 白血病などの出血あるいは血小板減少の著しいDICに有用である。

c) 臓器症状優位型DIC: 抗凝固療法としてはヘパリン/ヘパリノイド, 生理的プロテアーゼ阻害薬などが推奨される。同時に, 臓器障害や血管内皮細胞障害ならびにショックに対する治療も必要とされる。ヘパリン/ヘパリノイドのうち, 出血の副作用が少ないことからLMWHやDSが推奨されるが, 腎不全時にはDSの代謝が遅くなる恐れがある。ATやTMなどは抗炎症作用を有することから, 敗血症性DICには特に推奨される。

3) 血小板数のチェック

血小板数2-5万/ μl で, 止血困難な場合にはPC輸血が必要となる。血小板数2万/ μl 未満ではしばしば重篤な出血をみるため, PC輸血が必要となる場合が多い。一般に, 血小板数5万/ μl 以上ではPC輸血は必要ない。血栓による臓器症状が強く現れるDICでは, 血小板輸血には慎重であるべきである。慢性DICについては, 血小板輸血は極力避けるべきである。

4) 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT), プロトンビン時間 (PT), フィブリノゲン値のチェック

プロトンビン時間 (PT) 延長 {international normalized ratio (INR) 2.0以上, あるいはPT活性30%以下}, 活性化部分トロンボプラス

チン時間 (APTT) 延長 (各医療機関における基準の上限の2倍以上, あるいはAPTT活性25%以下), フィブリノゲン低下 (100 mg/dl以下) の場合, FFPの投与適応となる。また, 重症敗血症DICなどでADAMTS13が低下して, 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 類似の状態になった場合, FFP投与が有効の場合がある。

5) ATのチェック

ATが70%以下に低下している場合は, AT投与の適応となる。敗血症ではしばしば血中AT活性が低下し, その血中濃度は敗血症の予後に関連する。ヘパリン投与によりAT活性は数千倍に増加するが, 血管内皮細胞上に結合しているATが血中に遊離し, 細胞表面上の抗凝固活性が減弱する恐れがある。重症敗血症2314例を対象としたKyber Sept Trial²⁾では, AT大量投与 (計30,000 IU/4日間) は28日目の生存率を改善できなかったが, ヘパリン非併用例における90日目の生存率を改善する傾向が示された。DICに対するサブグループ解析結果⁸⁾では, プラセボ群に対しATは有意に28日後の生存率を改善した (40.0% vs 22.2%, $p < 0.01$)。敗血症性DICに対するAT製剤の高用量投与は有用であると考えられるが, AT投与量は日本の保険認可量と異なる場合がある。

6) 線溶亢進が著明な場合

抗線溶療法は一次あるいは二次線溶が著明で, フィブリノゲンの低下や出血症状がひどい場合に適応となる。対症療法なので, 抗凝固療法などの併用が必要である。ただし, 線溶が著明に亢進していない場合にはトラネキサム酸は禁忌となる。合成プロテアーゼ阻害薬 (SPI) は, マイルドな抗線溶薬でもあり, 出血の著明なDICには推奨される。

治療目標ならびにモニター

DICの治療目標は, 敗血症群では生存率の改善を, 白血病などではDICからの離脱である。検査値では, 血小板数は2万/ μl 以上, フィブ

リノゲン値 100 mg/ml 以上を維持する。UFH のみ APTT でモニターできるが、その他の抗凝固薬は止血系分子マーカーでモニターを行う。止血系分子マーカーのなかで、D-dimer は必ずしも凝固亢進状態を反映しないが、可溶性フィブリン (SF) は抗凝固療法の指標になり得る。抗線溶療法施行時には、プラスミン-プラスミンインヒビター (PI) 複合体 (PPIC) の著明増加や PI の著明低下時に行う (PPIC や PI が改善すれば、直ちに抗線溶療法を止める)。また、AT 投与にかかわらず、AT 値が増加しない DIC 症例は予後が悪い。

謝辞: 本稿は日本血栓止血学会の感染症に伴う DIC の治療ガイドライン案を参考に書かれた。ここに、日本血栓止血学会 学術標準化委員会 DIC 部会の先生方に深謝する。

文 献

- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, Larosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely W, Fisher CJ : Efficacy and safety of recombinant human protein C for severe sepsis. *New Engl J Med*, **8** : 699-709, 2001
- Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, Chalupa P, Atherstone A, Pénzes I, Kübler A, Knaub S, Keinecke HO, Heinrichs H, Schindel F, Juers M, Bone RC, Opal SM, the KyberSept Trial Study Group : High-dose antithrombin in severe sepsis. A randomized controlled trial. *JAMA*, **286** : 1869-1878, 2001
- Abraham E, Reinhart K, Opal S, Demeyer I, Doig C, Rodriguez AL, Beale R, Svodoba P, Laterre PF, Simons S, Light B, Spanen H, Stone J, Seibert A, Peckelsen C, De Deyne C, Postier R, Pettita V, Artigas A, Percell SR, Shu V, Zwingelstein C, Tobias J, Poole L, Stolzenbach JC, Creasey AA; OPTIMIST Trial Study Group : Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis : a randomized controlled trial. *JAMA*, **290** : 238-247, 2003
- Polderman KH, Girbes ARJ : Drug intervention trials in sepsis : divergent results. *Lancet* **363** : 1721-1723, 2004
- 神前五郎, 上林純一, 平山亮夫, 森 和夫, 内田立身, 阿部師, 松田道生, 名越啓史, 寺田秀夫, 金山正明, 福武勝博, 外山圭助, 馬場英昭, 柴 忠明, 五十嵐紀子, 鯉江捷夫, 神谷忠, 石崎武志, 妙中信之, 公文啓二, 桂田菊嗣, 片岡敏樹, 青木栄三郎, 磯部淳一, 蔵木 淳, 大里敬一, 武田成彰, 市丸道人, 栗山和一, 安部 英, 風間睦美, 山村秀夫. DIC に対する FOY の治療効果に関する研究-多施設比較対照試験-. *医学のあゆみ* **124** : 144-154, 1983
- 柴田 昭, 高橋芳石, 服部 晃, 川上義和, 長谷川 淳, 宮崎 保, 森岡正信, 平山亮夫, 上原総一郎, 吉田 豊, 相原守夫, 千葉陽一, 三浦 亮, 間宮繁夫, 後藤由夫, 森 和夫, 刈米重夫, 内田立身, 前川 正, 小林紀夫, 松田道生, 森 真由美, 青木延夫, 谷川宋, 岡 博, 藤原研司, 藤巻道男, 長沢 洋, 外山圭助, 池田康夫, 菊池正夫, 塚田理康, 寺田秀夫, 滝沢芳夫, 速水一夫, 田村康二, 小林勲, 芦沢 健, 松田保, 朝倉英策, 斎藤英彦, 神谷 忠, 田中正夫, 白川 茂, 和田英夫, 細田四郎, 藤山佳英, 近藤元治, 古川敏一, 伊地知浜夫, 中川雅夫, 安永幸二郎, 藤竹英樹, 永井清保, 垣下栄三, 樋口光宏, 蔵元淳, 藤村欣吾, 仁保善之, 渋谷垣文, 堺隆弘, 菊谷利承, 市丸道人, 栗山一孝, 井形昭弘, 丸山征郎 : 播種性血管内凝固症候群 (DIC) に対する FUT-175 (メシル酸ナファモスタット) の臨床効果-多施設後期臨床第二相試験-, *臨床と研究*, **64** : 1887-1900, 1987
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM; Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee : Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. **32** : 858-73, 2004.
- Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Ostermann H, Strauss R, Keinecke HO, Warren BL, Opal SM; KyberSept investigators : Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. **4** : 90-7, 2006.