



図 AT と APC の作用機序

TF；組織因子，APC；活性化プロテイン C，ATIII；アンチトロンビン（AT），PS；プロテイン S，C4BP；C4 結合蛋白，PC；プロテイン C，PCI；PC インヒビター，TM；トロンボモジュリン，PAR；protease activated receptor

2. AT の投与方法

AT 活性が 70% 以下の DIC 症例に対して、3000 単位／日を点滴静注することが推奨され、産科・外科 DIC では 40～60 単位／kg／日、それ以外の DIC では 30 単位／kg／日の投与が、保険上認められている。投与最長期間は一般的に 5 日間とされている。原則としてヘパリン／ヘパリン類の持続点滴静注下に投与すると添付文書に書かれているが、出血が予想される場合は AT 単独投与を行う。おおよその目安として、AT 1 単位／kg 投与が AT 活性を 1% 増加させる。先天性 AT 欠損症に対しては、血栓症の合併あるいはその恐れのある場合に投与される。

3. AT 投与のエビデンス

DIC を対象とした AT 製剤の有用性に関する臨床研究（レベル 3b～4b）は、国内のみで行われ、質の高いエビデンスは存在しない。最も多数の重症敗血症を対象とした多施設共同二重盲検第 3 相試験（RCT）は、（KyberSept trial; n=2314, レベル 1b)²⁾ である。AT 大量投与（計 30000 IU を 4 日間で投与）は、治療開始 28 日目の生存率を改善しなかったが、ヘパリン非併用例におけるサブグループ解析において、90 日目の生存率の改善傾向が見られた。この成績は以前の第 2 相比較試験（レベル 2b)^{3) 4)} と、同様の結果であった。重症敗血症 40 人を対象とした RCT（レベル 2b)⁵⁾ では、AT 活性を 120% 以上となるように補充することにより、PT 活性やフィブリノゲンなどの凝固系の指標は有意に改善した。KyberSept trial におけるヘパリン非併用例についての検討⁶⁾

では、DIC例における有意な生存率の改善が示された(25.4% vs. 40.0%, $p=0.02$)。過去のRCTから抽出された敗血症性DIC症例のメタ分析(レベル2a)⁷⁾も、AT投与は中等度の臓器障害を有する敗血症の転帰を改善することを示した。以上、敗血症性DICに対するATの高用量投与は、DICからの離脱のみならず、転帰改善の観点からも有用であることが推測される。また、高用量のATとヘパリンの併用は、出血を助長する恐れがある。

4. APCの投与方法

先天性PC欠損症における血栓症に対して、血漿由来濃縮APCを200~300単位/kgを24時間かけて静脈内投与する。なお、6日間投与しても症状の改善が認められない場合は投与を中止する。対象症例数が少ないため、APC製剤はかなり高価であるので、投与に際しては経済的な面にも注意が必要である。ただし、体重が少ない新生児や小児には経済的負担が少なく、投与しやすい。欧米では、(DICを伴う)重症敗血症に対してリコンビナントAPCが承認されているが、日本では臨床試験すら行われていない。

5. APC治療のエビデンス

国内でDICを対象にRCT⁸⁾が行われ、APCはDIC離脱に対しては未分画ヘパリンと差がみられなかったが、止血系分子マーカーと生存率を有意に改善した(レベル2b)。一方、海外では1520例の重症敗血症(約20%のDIC例を含む)に対してリコンビナントAPCのRCT(PROWESS trial, レベル1b)⁹⁾が行われ、プラセボ群に対してAPC群では有意な生存率の改善

が認められた。また、血中のD-dimerやIL-6値の改善も示された。続いて2つの臨床試験が行われ、1つはAPCの有用性が確認され、他の1つではAPCの有用性が証明できなかった。このため、これらの臨床試験の層別解析を行うと、APACHE IIスコア25以下の症例ではAPCの効果が見られず、APACHE IIスコア25以上でAPCの有用性が認められた。以上、APC製剤はDICに有効であったが、日本では保険承認されていない。

文 献

- 1) Wada H: Disseminated intravascular coagulation. *CCA* **344**: 13-21, 2004.
- 2) 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, et al: Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* **286**: 1869-78, 2001 (レベル1b).
- 3) Vinazzer H: Therapeutic use of antithrombin III in shock and disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* **15**: 347-52, 1989 (レベル2b).
- 4) Eisele B, Lamy M, Thijs LG, et al: Antithrombin III in patients with severe sepsis. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter trial plus a meta-analysis on all randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis. *Intensive Care Med* **24**: 663-72, 1998 (レベル2b).
- 5) Hoffmann JN, Muhlthaler D, Jochum M, et al: Effect of long-term and high-dose antithrombin supplementation on coagulation and fibrinolysis in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* **32**: 1851-9, 2004 (レベル2b).
- 6) Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, et al: 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, 2005 (レベル2b).
- 7) Wiedermann CJ, Kaneider N: A systematic review of antithrombin concentrate use in patients with disseminated intravascular coagulation of severe sepsis. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* **17**: 521-6, 2006 (レベル2a).
- 8) Aoki N, Matsuda T, Saito H, Takatsuki K, Okajima K, Takahashi H, Takamatsu J, Asakura H, Ogawa N: A comparative double blind randomized trial of activated protein C and unfractionated heparin in the treatment of disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol* **75**: 540-547, 2002 (レベル2b).
- 9) 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. *N Engl J Med* **8**: 699-709, 2001 (レベル1b).