

血漿分画製剤

徹底分析
シリーズ

各論 3 ^{36a ロゲンDB ↓ (37)_H}
AT3 製剤・トロンボモジュリン製剤 ^{36a 新DB (YK)}

梅村 穰 \rightarrow 15a 新子M

播種性血管内凝固 (DIC) の主要な基礎疾患として敗血症, 固形癌, 血液悪性腫瘍が知られているが, そのほかにも集中治療室における多くの病態が DIC を引き起こす可能性がある。2010 ~ 2017 年における日本の DIC 患者 32 万 5327 症例の診断群分類別包括評価制度 diagnosis procedure combination (DPC) データをもとにした研究¹⁾では, DIC 症例の死亡率は経年的に改善しつつも 2017 年時点で 36.1% と極めて高い。アンチトロンビン (AT) 製剤とヒト遺伝子組換えトロンボモジュリン (rTM) 製剤は, DIC の治療薬として日本では広く使用されているが, 国際的にはその有効性に関しては見解が定まっておらず, また最適な治療開始基準の確立など未解決の臨床課題は多い。

本稿では、DIC 治療薬としてのAT製剤、rTM製剤に関して、その現状と課題と解説する。

敗血症や重症外傷、熱中症などで生体に強い侵襲が加わると、損傷組織から細胞外へ逸脱した組織損傷関連分子パターン damage-associated molecular patterns (DAMPs) が、単球や好中球などの免疫担当細胞上に存在するパターン認識受容体 pattern-recognition receptors (PRRs) によって認識され、急性炎症反応が惹起される。持続性の著しい炎症状態や細胞の物理的損傷によって組織因子の放出が誘導されると、それを引き金として凝固カスケードが全身性に活性化され、DIC を発症する。

DICの基礎疾患として特に敗血症の比率は高い。日本のDIC患者を対象とした大規模観察研究¹⁾では、敗血症を基礎疾患とする比率は47～49%と最も多かった。そのほかにDICを引き起こす基礎疾患として、固形癌、血液悪性腫瘍、胎盤早期剥離などの産科疾患、外傷や熱中症に代表される全身性組織障害、大動脈解離などの大血管異常、ショックの遷延、毒蛇咬傷など多様な重症病態が知られている²⁾。集中治療室ではすべての生体侵襲がDICを引き起こし得ることを念頭に置きつつ、

病態の鑑別を適切に行う必要がある。

また、DIC の臨床像は基礎疾患によって大きく異なる。著しい凝固活性化はすべての DIC に共通する特徴だが、線溶活性化の程度は基礎疾患によって異なり、このため臨床上的特徴も異なる。例えば、急性骨髄性白血病などの血液悪性腫瘍を基礎疾患とする DIC では著明な線溶活性化が起こるため、出血症状を主体とした線溶亢進型 DIC をきたす。一方、敗血症性 DIC では線溶抑制因子である plasminogen activator inhibitor (PAI) -1 が過剰産生されることによって、線溶活性化は凝固活性化と比較して軽度にとどまる。こうした線溶抑制型 DIC では出血症状よりも微小血栓による末梢循環障害が問題となる。さらに基礎疾患である敗血症によって循環障害や血管内皮傷害が引き起こされるため、敗血症性 DIC では虚血性の多臓器障害が引き起こされ、その転帰に重大な悪影響を与える。

DIC 治療薬としての
AT製剤とrTM製剤

DIC 治療はすべての基礎疾患に共通して、原疾患の病態制御が最重要である。例えば、敗血症性 DIC は、感染に伴

39
② つて全身性炎症反応が惹起され、過剰な凝固活性化や血管内皮傷害が進行するため、感染を制御しDICの原因を除去することが根本的な治療となる。また、消費性の凝固因子欠乏や血小板低下によって出血症状が問題となった場合には、適正な血液製剤の補充が必要となる。敗血症では線溶抑制型のDICが引き起こされるため、相対的に出血症状の頻度は高くはないが、手術を行う場合や、抗凝固療法によって出血のリスクが高い場合もあり、患者の病態に応じた総合的な判断が必要となる。

原疾患の治療と輸血療法は国際的に広く行われる DIC の標準治療であるが、日本ではさらに、過剰な凝固系の活性化に対して抗凝固療法を行う場合がある。日本では未分画ヘパリン、タンパク分解酵素阻害薬、AT 製剤、rTM 製剤などが DIC に対する抗凝固療法として使用されているが、近年では AT 製剤、rTM 製剤が最も広く用いられている¹⁾。

AT 製剤は、凝固第Ⅱ因子（プロトロンビン）、第Ⅹ因子、第Ⅸ因子などの複数の凝固因子に結合して凝固経路を阻害するのに加えて、血管内皮細胞からのプロスタサイクリンの産生を促すことによる抗炎症作用を有するとされ、日本の DIC 治療薬の一つとして広く使用されている³⁾。

トロンボモジュリンは生理的には血管内皮細胞の表面に存在し、活性化トロンビンと結合して凝固機能を不活化させ、同時に形成されたトロンビン-トロンボモジュリン複合体がプロテインCを活性化させることで抗凝固作用を発揮する。またトロンボモジュリンのレクチン様ドメインは、high mo-

bility group box (HMGB)-1 や lipopolysaccharide (LPS) などの炎症誘発物質を抑制するとされている。こうした背景からトロンボモジュリンは血中トロンビンの活性化に応じた抗凝固機能を発揮し、かつ抗炎症作用を有する生理活性物質として注目されてきた。rTM 製剤は、遺伝子組換え技術を用いることでトロンボモジュリンを人工的に合成した抗凝固薬であり、日本では 2009 年から臨床使用が可能となった。

いずれも日本ではDIC全般に広く用いることができるが、敗血症以外の多くの基礎疾患ではその有効性に関する報告が十分に集積されていない。以下ではAT製剤、rTM製剤の臨床的に関し、主に敗血症性DICを対象として解説する。

AT製剤とrTM製剤に関する臨床試験

敗血症に対する AT 製剤の有用性を評価する無作為化比較試験 (RCT) は、これまで数多く行われてきた。その中でも最大の研究は 2001 年に結果が公表された KyberSept 試験⁴⁾である。重症敗血症を対象として AT 製剤の大量投与 (30000 単位/4 日間) の有効性を評価したが、プラセボ投与群と比較して 28 日死亡率に有意差はなかった (38.9 % vs. 38.7 %, $p = 0.94$)。また 2013 年に日本救急医学会が主導して国内で行った RCT⁵⁾でも、アンチトロンビン活性低下を伴う敗血症患者に対する AT 製剤の投与は 28 日死亡の改善に寄与しなかった。そのほかにも多くの RCT で AT 製剤の有効性に関する評価が行われてきたが、現時点で死亡率の有意な改善を示した研究はない。

敗血症に対する rTM 製剤の有効性に関しては、これまでに 2 回の RCT によって評価が行われた。2013 年に結果が公表された多国間多施設共同第 II 相試験⁶⁾では、凝固障害を伴う敗血症性に対する rTM 製剤投与は、プラセボ投与と比べて死亡率が低い傾向が示されたものの、統計学的に有意ではなかった (17.8% vs. 21.6%, 0.273)。この結果を受けて、より高度な凝固障害を伴う敗血症を対象とした多国間多施設共同第 III 相試験⁷⁾が行われたが、rTM 製剤投与はプラセボ投与と比べて有意な死亡率の改善には寄与していなかった。

このように AT 製剤、rTM 製剤の双方について、現時点では敗血症における生命転帰の改善を質の高いエビデンスをもって示した RCT はない。こうした背景のもとづいて敗血症の国際的な診療指針である『Surviving Sepsis Campaign ガイドライン (SSCG)』では、敗血症に対して抗凝固療法を使用しないことが弱く推奨され、現在、多くの国や地域では敗血症に対して、これらの薬剤を用いた抗凝固療法は有効ではないという考え方が主流となっている⁸⁾。

有効な症例を見極めることが
重要視される

こうした諸外国の臨床試験は主に「敗血症全般」を対象として行われていたが、ほかすべての治療薬と同様、AT製剤、rTM製剤の有効性を評価するためには、「有効か」「有効ではないか」という観点ではなく「誰に対して有効か」という観点が重要である。実際、AT製剤、rTM製剤に関しては、敗血

徹底分析
シリーズ

血漿分画製剤

14a ロダンB

注用
色ベタ+スミ20% (※不問)

症の中でも特定の患者群に対しては生命転帰の改善に寄与する可能性も示されている。そこで筆者らは、敗血症を①敗血症全般、②単一の凝固指標異常を伴う敗血症、③DIC診断基準を満たした敗血症の三つに分類し、それぞれの病態に対するAT製剤、rTM製剤などの抗凝固薬の有用性を評価したRCTを抽出しメタ解析を行った⁹⁾。その結果、抗凝固薬の投与は①敗血症全般、および②単一の凝固指標異常を伴う敗血症では死亡率を改善させなかったが、③敗血症性DICに対しては死亡率を有意に改善させる可能性が示された(リスク比0.72, 95%信頼区間0.62~0.85)。同様の結果はKyberSept試験の事後解析や、日本の大規模観察研究でも示されており、これら一連の研究から、抗凝固療法はすべての敗血症患者に有効性を発揮するものではないが、敗血症性DICの患者に投与した場合は生命転帰の改善に寄与する可能性が示唆されている^{10, 11)}。こうした背景のもとについて、『日本版敗血症診療ガイドライン(J-SSCG)』ではAT製剤、rTM製剤の推奨作成にあたって、システムティックレビューの対象患者を敗血症性DICに限定している。最新版である『J-SSCG 2024』^{*)}では、いずれの製剤も投与の有益性と有害性のバランスの観点から、「介入(薬剤投与)が優れている」と判断され、その投与が弱く推奨された。(いずれもGRADE 2B)。

抗凝固療法の
最適なタイミングを考える

ここまでを小括する。AT製剤、rTM製剤はDIC治療薬としての有効性が

期待されているものの、その臨床的エビデンスは主に敗血症患者を対象として評価されてきた。過去の多国間大規模RCTで生命転帰の改善に寄与しないとの結果が示されたことから、諸外国では敗血症におけるこれらの製剤の有効性は疑問視されている。一方、対象患者を敗血症性DICに限定した場合、生存率を改善させる可能性が示唆されており、日本の診療指針では、敗血症性DICに対してその使用が弱く推奨されている。

したがって、AT製剤、rTM製剤ともに、有効な症例と、有効ではない症例があり、いかに有効な症例を見極めて使用するかが実臨床では問われており、今後の研究の重要課題である。

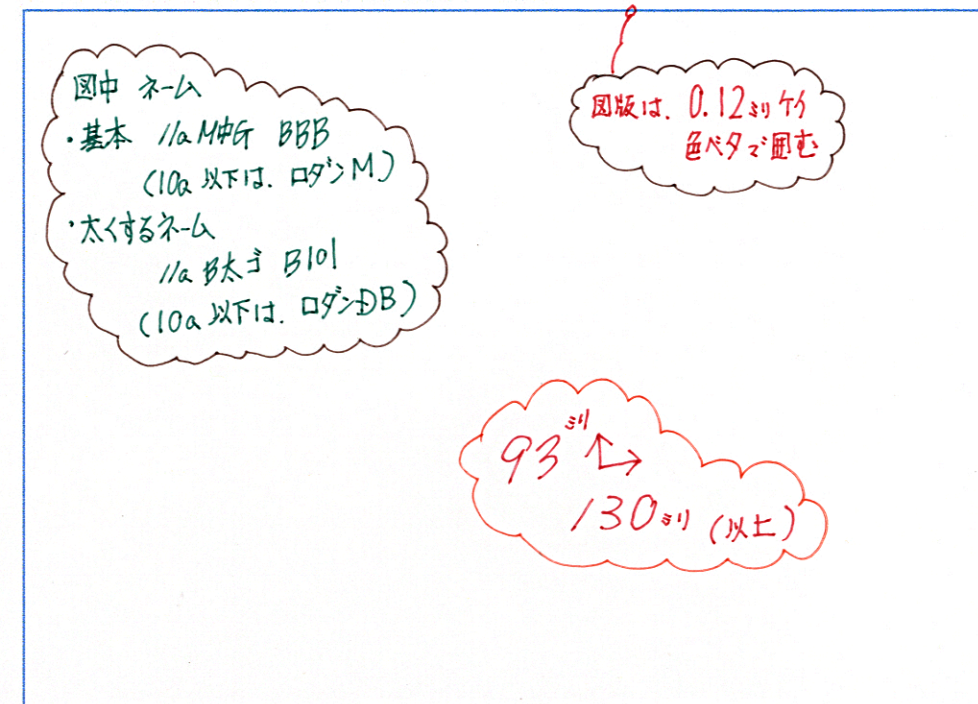
前述のように抗凝固療法が有効な症例は重症度の高いDIC症例など一部に限られることが示されてきたが、一方で抗凝固療法を開始するタイミングもその有効性に大きな影響を与えると考えられる。DICが顕在化し、病態が重症化した時期は、すでに凝固線溶障害が遷延した結果として遠隔臓器障害が進行した状態であり、その段階における治療はもはや十分な有効性を発揮しない可能性がある。敗血症性DICの本態は血小板が低下した状態ではなく、その前段階である全身性の凝固活性化である。抗凝固療法はこのpre DICと呼ばれる状態において最も有効性が高く、その開始が遅れることによって有効性が減弱する可能性がある。例えば2018年に結果が公表されたrTM製剤の最新のRCTであるSCARLET試験¹²⁾は、敗血症性DICに相当する重症な凝固障害を伴う病態を対象としていたにもかかわらず生存

率の改善は示されなかった。その原因として患者割り付けから製剤投与までに最大40時間を要したことが挙げられており、この間に病態が抗凝固療法によって代償困難な状態まで進行してしまっていた可能性がある指摘されている。実際に、敗血症診断時にはDICをきたしていない症例の15~20%が経過中にDICを発症することが報告されており、敗血症に伴う凝固線溶障害の病勢は経時的に大きく変化するものと考えられる¹³⁾。

これらの研究結果より抗凝固療法の有効性を最大限発揮させるために、理想的には「重症度の高い敗血症性DIC症例」に対して、「DICが顕在化し重症化する前に抗凝固療法を開始」することが求められる。したがってDICの顕在化を、早期に適切に予測して治療を開始するための手段を確立することが、本領域における次の課題である。急性期DIC診断基準、または国際止血血栓学会(ISTH)のsepsis-induced coagulopathy(SIC)基準は、いずれも早期診断・治療を目的として作成されたが、いずれも特異度は低く軽症例を多く含めてしまうという点が問題視されてきた。

より高精度にDICの進行を予測するために機械学習などの新しい技術を応用する方法もある。筆者ら¹⁴⁾は、単施設の敗血症患者912症例を対象として、機械学習の手法を用いて、一般臨床指標から24時間後以降のDICの顕在化を予測するためのモデルを開発し、その精度を検証した。この検証コホートにおけるモデルの感度・特異度はそれぞれ84.4%、87.5%と、従来の早期治療基準である急性期DIC

▼図1 機械学習を用いたDICの早期予測モデルの精度(文献14より)



基準や、SIC基準と比べて高い精度を示し、機械学習が最適なタイミングでのDIC治療を可能にするための重要な役割を果たす可能性を示した(図1)。この研究では24時間後以降のDIC発症を予測するため、集中治療室で一般的に取得可能なさまざまなパラメータを使用した。興味深いことにモデルが最も高頻度に参照した変数は、乳酸値や尿量、SOFAの循環スコアなど、循環・微小循環に関連する項目であった。このことはDICの進行には既存の凝固止血指標以外の臨床指標、とりわけ循環動態に関連する指標が強く関連していることを示している。こうした結果を受けて、より高精度にDICの進行を予測できるモデルを開発中であるが、現時点ではAT製剤、rTM製剤の使用開始にあたって、一般的な凝固止血に関連するパラメータ以外にも

1/a B太 B101

さまざまな指標を参考し総合的に適応を判断することが重要と思われる。

なお、機械学習は最適な治療戦略確立の一手段にすぎず、そのほかにも病態進行の根底にあるメカニズムを解明するための基礎研究と、大規模臨床データから病態の変化を予測するための臨床研究を組み合わせ、信頼性の高い病態予測と早期治療戦略の確立を目指していく必要がある。

投与プロトコルの
一例

以上の知見を踏まえて筆者らの施設で行っているAT製剤、rTM製剤の使用プロトコルを紹介する。これら製剤の投与基準に関しては、原則として敗血症性DICとしているが、具体的な検査値や数値、スコアの設定は行わず、あえてファジーなものとしている。

これは重症化するDICを早期に見極めて治療を開始するための基準が確立されていないためである。前述の機械学習を用いた研究でも示されたように、凝固異常症の重症化、顕在化には止血関連指標以外のパラメータ、特に循環障害が強く関連している。また筆者は経験上、皮膚の色調や輸液反応性など数値化できないパラメータが時間とともに進行する凝固異常症にかかわっていると考えている。したがって、全症例でDICスコアは算定し、それを参考としながらも、それ以外の臨床指標を総合的に評価し、経験上DICが進行する可能性の高い症例に対しては、既存のスコアリングにとらわれずに治療の開始判断を行うことを励行している。また製剤の使い分けに関しても明確な基準を設けていない。AT製剤に関しては添付文書の適応に配慮して

AT 活性 70% 以下で使用することを原則としているが、その他の指標や病態で明確な使い分けの基準は設けていない。これは第一に、両者の生命転帰におよぼす効果が異なることは示されておらず、これまでの報告からはむしろ同等であるという見解が妥当であるためである。第二に、治療判断は既存の学術的エビデンスだけではなく、治療者の経験や専門性、患者や家族の希望などを総合的に勘案し行っていくべきものであるためである。同一施設内でも製剤の使用経験は医療者ごとに異なるため、それぞれの経験上、最も信頼性の高いと思われる治療選択を励行するため、あえて明確な使い分けの基準は設けていない。

以上が筆者らの施設における考え方であるが、おそらくはあまり一般的なものではないと考えられる。あくまで参考までに読み飛ばしていただき、各施設にあった治療プロトコルを検討していただきたい。

DIC 治療薬としての AT 製剤, rTM 製剤の有効性は過去数十年にわたって検証が行われ、今も多くの議論が行われている最重要臨床課題の一つである。近年、日本を中心として発信された研究から、これらの製剤が有効性を発揮するために最適な患者群を選定することが重要である可能性が示された。今後は、最適な治療対象を最適なタイミングに見極め治療を開始する手段を確立するための研究を、臨床・基礎の両面から推進することで、将来的に敗血症診療の革新的な進歩につながるエビデンスを創出するための礎を築いていく必要がある。

文献 13a 見出し MB 31 色バツ

1. Yamakawa K, Ohbe H, Taniguchi K, et al. Time trends of the outcomes and treatment options for disseminated intravascular coagulation : a nationwide observational study in Japan. JMA J 2020 ; 3 : 313-20.
2. Squizzato A, Gallo A, Levi M, et al. Underlying disorders of disseminated intravascular coagulation : communication from the ISTH SSC subcommittees on disseminated intravascular coagulation and perioperative and critical care thrombosis and hemostasis. J Thromb Haemost 2020 ; 18 : 2400-7.
3. Wiedermann ChJ, Römisch J. The anti-inflammatory actions of antithrombin--a review. Acta Med Austriaca 2002 ; 29 : 89-92.
4. Warren BL, Eid A, Singer P, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis : a randomized controlled trial. JAMA 2001 ; 286 : 1869-78.
5. Gando S, Saitoh D, Ishikura H, et al. A randomized, controlled, multicenter trial of the effects of antithrombin on disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. Crit Care 2013 ; 17 : R297.
6. Vincent JL, Ramesh MK, Ernest D, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 2b study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin, ART-123, in patients with sepsis and suspected disseminated intravascular coagulation. Crit Care Med 2013 ; 41 : 2069-79.
7. Vincent JL, Francois B, Zabolotskikh I, et al. Effect of a recombinant human soluble thrombomodulin on mortality in patients with sepsis-associated coagulopathy : the SCARLET randomized clinical trial. JAMA 2019 ; 321 : 1993-2002.
8. Umemura Y, Yamakawa K, Ogura H, et al. Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis : a meta-analysis of randomized controlled trials. J Thromb Haemost 2016 ; 14 : 518-30.
9. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign : international guidelines for management of sepsis and septic shock : 2016. Intensive Care Med 2017 ; 43 : 304-77.
10. 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 2006 ; 4 : 90-7.
11. Yamakawa K, Umemura Y, Hayakawa M, et al. Benefit profile of anticoagulant therapy in sepsis : a nationwide multicentre registry in Japan. Crit Care 2016 ; 20 : 229.
- ★ 志馬伸朗, 中田孝明, 矢田部智昭ほか. 日本版敗血症診療ガイドライン 2024. 日集中医誌 2024 早期公開版. https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsicm/advpub/0/advpub_2400001/_pdf/-char/ja (2024 年●月●日閲覧)
12. Vincent JL, Francois B, Zabolotskikh I, et al. SCARLET Trial Group. Effect of a recombinant human soluble thrombomodulin on mortality in patients with sepsis-associated coagulopathy : the SCARLET randomized clinical trial. JAMA 2019 ; 321 : 1993-2002.
13. Umemura Y, Yamakawa K, Hayakawa M, et al. Screening itself for disseminated intravascular coagulation may reduce mortality in sepsis : a nationwide multicenter registry in Japan. Thromb Res 2018 ; 161 : 60-6.
14. Umemura Y, Okada N, Ogura H, et al. A machine learning model for early and accurate prediction of overt disseminated intravascular coagulation before its progression to an overt stage. Res Pract Thromb Haemost 2024 ; 8 : 102519.