

司会 どうもありがとうございます。最初にお話ししましたように、産科のこの DIC というのは非常に猛スピードで、最初の第一席にありましたように、検査に2時間も掛かっていたのではとても間に合わないというようなのが特徴だと思うんですが。それともう一つは、やっぱり基礎疾患を除けば救命しようという点ですね。これが非常に大きな特徴ではないかと思いますが、1例死亡してますね。あれは何で死亡したんでしょう。

後藤 産婦人科 あれは、搬送例なんですけれども、来たときには非常に重症な状態で、intubation して、もう全身状態非常に poor な状態で運ばれてきてまして、非常に MOF を、もう殆どまあ、というよりは、もう sterben に近い状態で搬送されてきたと。

司会 今のお話に何か御発言ございましょうか。最近、産婦人科領域の DIC の症例が減ってきたと言うのはどういう訳なんでしょうか。

後藤 産婦人科 それはですね、DIC の基礎疾患として多いのは、常位胎盤早期剥離、分娩時の弛緩出血などに於ける大量出血なんですけれども、それらの管理に、

非常にここ10年でも随分違うわけです。で、常位胎盤早期剥離の診断は、10年前の ultrasonography があまり普及していなかった頃は、実際に DIC をきたしたり、大出血をきたすまでは、なかなか子宮内胎児死亡しか診断できなくて、わからなかったのが、今はもう、胎児が生きてる内から常位胎盤早期剥離の診断が出来るわけです。で、もちろん弛緩出血に関しましても、いい薬剤が出来てきたと、いうふうに考えます。

司会 なるほど。基礎疾患の早期診断が可能になってきたということですね。DIC の治療というよりは、基礎疾患の治療が優先するわけですね。

後藤 産婦人科 はい、それが最も重要な治療だと思っています。

司会 どうもありがとうございます。産婦人科の特徴が非常によく出ていたと思いますけれども、それでは、最後に、最近いろんな新しい DIC の治療法、薬が沢山出て参りましたので、それについてのお話を第1内科の帯刀先生をお願いします。

5) DIC の新しい治療薬

新潟大学第一内科学教室 (主任: 柴田 昭教授)

帯 刀 亘

New Drugs for DIC

Wataru TATEWAKI

1st Department of Internal Medicine,
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Akira SHIBATA)

Heparin has long been used for disseminated intravascular coagulation (DIC), but recently some new drugs have become available for DIC. The concentrate of Anti-

Reprint requests to: Wataru TATEWAKI,
1st Department of Internal Medicine,
Niigata University School of Medicine,
Asahimachi-dori 1, Niigata City, 951,
JAPAN.

別刷請求先: 951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部第一内科学教室

帯 刀 亘

thrombin III, which is a physiological protease inhibitor, is used in combination with heparin. Low molecular weight heparin (LMWH) with molecular weight of about 4000~6000 has more anti-X_a activity than anti-II_a activity. For this reason, LMWH has an anticoagulant activity with a low bleeding risk. Synthetic protease inhibitors (eg. FUTHAN) directly inhibit several protease activities in the absence of antithrombin III. Activated protein C inactivates V_a and VIII_a with protein S as a cofactor, and inhibits plasminogen activator inhibitor. Its concentrate may be effective for patients with DIC especially caused by endotoxemia.

DIC is heterogeneous in coagulation-fibrinolysis balance and is associated with various diseases, so we must choose suitable drugs for individual patients.

Key words: low molecular weight heparin, synthetic protease inhibitor, activated protein C

低分子ヘパリン, 合成蛋白分解酵素阻害剤, 活性化プロテイン C

播種性血管内凝固症候群 (以下 DIC) は決して単一的な病態ではなく, 基礎疾患, 組織因子の程度, 凝固線溶系のバランスなどで多様にわたっている. いずれにしても DIC は基礎疾患の治療が基本であるが, 悪性疾患のためそれが困難であったり, 時間的に余裕がなかったりして, 早期から抗凝固療法が必要になる場合がほとんどである. 従来ヘパリンが一般的に使用されてきたが, 近年種々の新しい薬剤が開発され, DIC の治療も病態に応じて考慮されるようになった. 今回は DIC の新しい治療薬について, その特性に触れながら紹介したい. 開発途上の薬剤をも含めた DIC 治療薬は表 1 の如く分類される. これらのうち従来のヘパリン, アンチトロンビン III 製剤, メシル酸ガベキサートおよびメシル酸ナファ

モスタットはすでに臨床の場で使用されており, 低分子ヘパリン, ONO-3307, アルガトロバンは現在治験中である. また活性化プロテイン C 製剤はヒトでの検討が始まったところである. ヘパリンは肥満細胞, 肝, 小腸など種々の細胞や組織に存在するが, 血管内皮上で実際に抗凝固性を発揮するのは, ヘパラン硫酸などのヘパリノイドとされており, より生理的な物質としてヘパリノイドの有効性が動物の DIC モデルで確認され, 今後臨床の場に登場してくる可能性がある. アンチトロンビン III 製剤についてはヘパリンを中心としたグリコサミノグリカンのところで触れるとして今回は省略し, 新しい DIC 治療薬として低分子ヘパリンとメシル酸ナファモスタットを中心に紹介し, 最後に臨床 DIC 治療薬として登場する可能性の高い, 活性化プロテイン C 製剤について触れる.

従来の未分画ヘパリン (以下ヘパリン) はウロン酸とグルコサミンが鎖状に交互に結合した, 約 3,000~30,000 の種々の分子量をもつグリコサミノグリカンの混合物として存在するが, 周知の通りヘパリン単独では抗凝固作用は認められない. 一方生理的なプロテアーゼ・インヒビターであるアンチトロンビン III (以下 AT III) はそれ単独では抗凝固作用は非常にゆっくりしたものであるが, ヘパリンと複合体を形成すると即時型の抗凝固作用を発現するようになる. ヘパリンは長い歴史を持つ薬剤であるが, 出血傾向の助長, 脂質代謝や血小板に対する影響などから, そのコントロールは決して容易ではなかった.

これに対して平均分子量 5,000 前後の分画を集めた低分子ヘパリンの研究がなされ, 抗凝固活性の割には出

表 1 DIC 治療薬の現状

■グリコサミノグリカン
従来の未分画ヘパリン
低分子ヘパリン (フラグミン, エノキサパリンなど)
ヘパリノイド (ヘパラン硫酸など)
■アンチトロンビン III 製剤 (アンスロビン P, ノイアートなど)
■合成蛋白分解酵素阻害剤
エフオーワイ
フサン
ONO-3307
アルガトロバン
■活性化プロテイン C 製剤
■リコンビナント・ヒトトロンボモジュリン製剤

血の危険性が少ないとされ、欧米では血液透析、動・静脈血栓症の治療や予防に使用され、その有用性が確認されている。低分子ヘパリンの作製法として、通常はヘパリンの低分子分画を抽出する方法 (enrichment) と亜硝酸や過酸化水素あるいは酵素などで分解してとる方法 (depolymerization) があるが、効率の面から後者が一般的である。現在我が国ではフラグミンやエノキサパリンなどが DIC 治療薬としての治験が進められている。

次に低分子ヘパリンの特性を従来のヘパリンと比較しながら述べる。ヘパリンにおいては抗 Xa 活性と抗トロンビン活性はほぼ同等で aPTT との間には密接な関係がある。しかしヘパリンの糖鎖の数を減らしてくると、抗 Xa 活性はあまり変化しないのに対して、抗トロンビン活性は急激に低下し、糖鎖18以下ではその活性はほとんど消失し、aPTT も延長しなくなることが知られている (図 1)¹⁾。分子量と抗凝固活性の関係をみると、フラグミンでの検討では抗 Xa 活性はほとんど変化しないのに対して、抗トロンビン、抗 IXa、抗 XIa 活性は低分子量分画では急激に活性が低下する。このことについて Holmer らは次のようなモデルで説明している。つまりポリサッカライドであるヘパリンの ATⅢ 結合最小単位は 5~8 個の糖鎖よりなる部分で、これが存在すれば ATⅢ の抗 Xa 活性が発揮されるが、トロンビンに対してはこれより長い糖鎖が必要でこれが ATⅢ とともにトロンビンの結合部位の一部となり、ternary complex を形成して作用するものと考えられている (図 2)¹⁾。Factor XIIa、カリクレインに対しては Factor Xa と同様の、Factor IXa、XIa に対してはトロンビンと同様の機序で抗凝固活性を示すとされている。低分子ヘパリンの最も重要な特性は前述したように抗 Xa 活性が抗凝固および抗血栓作用の主体であり、抗トロンビ

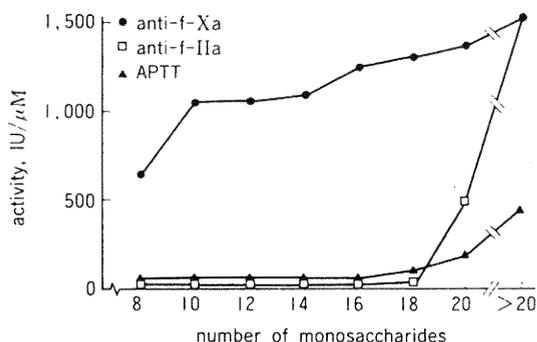


図 1 ヘパリンの構成糖鎖と抗凝固作用 (文献 1 より引用)

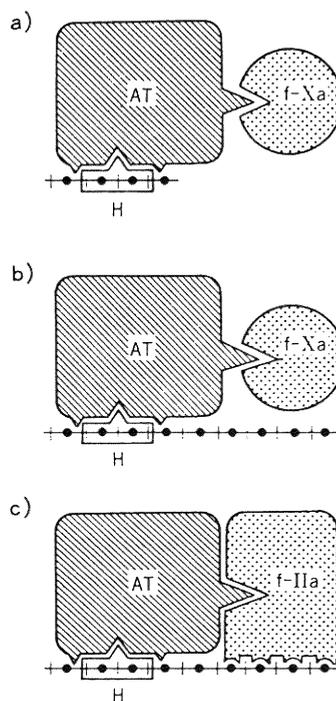


図 2 ヘパリン, ATⅢ, Xa, IIa の反応形式
a) b): ヘパリン(H), ATⅢ(AT), Xa(f-Xa)
c): ヘパリン, ATⅢ, IIa(f-IIa)
(文献 1 より引用)

ン活性が弱く、aPTT の延長をきたしにくく、出血傾向を助長しにくいことである。フラグミン (FR-860) とエノキサパリンの抗凝固活性をみてみると、それぞれヘパリンと比べ同等の抗 Xa 活性を有するにもかかわらず、aPTT 延長作用あるいは抗トロンビン活性は 1/4~1/5 程度しか存在しない。しかし抗 Xa 活性発現による凝固系の阻害がなぜ aPTT の延長をきたさず、出血傾向を助長しにくいかは十分に解明されていない。また低分子ヘパリンは血小板に対する影響が少なく、このことも出血しにくい理由の一つになっているが、低分子ヘパリンの種類によって成績がまちまちであったり、血小板機能のどの部分に関与しているかは議論が多く、また臨床的にはむしろ出血傾向が強かったという報告もあり、今後さらに検討を加える必要があると思われる。次に代謝からみると、ヘパリンは比較的半減期が短く、皮下注では使いにくい面があった。抗 Xa 活性でみると低分子ヘパリンの半減期は静注時約 2~3 時間 (ヘパリンは約 1 時間)、皮下注時約 5~6 時間 (ヘパリンは約 3 時

間)とヘパリンに比し2倍位長く、皮下注でも臨床応用が可能と思われる。しかし抗トロンビン活性を比較すると両者の半減期はほぼ同様で、静注で約1時間、皮下注で約3時間である。また両者において皮下注時の吸収率に差があり、ヘパリンでは約20%、低分子ヘパリンでは90%以上の吸収率とされており、また低分子ヘパリンでは用量依存的に血中半減期が延長することも知られている。このことから低分子ヘパリンの皮下注での有効性が示唆される。以上より低分子ヘパリンの特性は、1)抗凝固活性の特異性から抗凝固、抗血栓作用の割には出血傾向が少ない。2)血中半減期が長く、皮下注時のbioavailabilityが大きい。3)血小板機能に対する影響が少ない。その他4)脂質代謝に与える影響が少ないことがあげられる。DICに対する治療成績についてはあまり報告はないが、我が国でのフラグミンの治療成績²⁾では、大体60~70%の有効率が得られ、DIC治療薬剤として期待できると思われ、現在第3相試験が進行中である。

次に合成蛋白分解酵素阻害剤について説明する。先に述べた様に現在試験も含めて臨床に登場しているのは、メシル酸ガベキサート(以下エフオーワイ)、メシル酸ナファモスタット(以下フサン)、アルガトロバン(旧称アルギピジン)およびONO-3307の4剤で、これらの薬剤は非ペプチド性で、DICでは白血病に併発した場合を除きATⅢが減少しやすい傾向にあるが、これらはATⅢ非依存性に抗凝固活性を発揮する特徴をもっている。

アルガトロバンはかなり選択的にトロンビンのみを阻害する点で例外的であるが、他の3剤はトロンビン、X_a、XII_a、プラスミン、カリクレイン、補体系およびトリプシンに対し阻害作用を示し、ATⅢの阻害部位とオーバーラップはあるものの、かなり広いスペクトラムを有するものと考えられている。現在臨床的に盛んに使用されつつあるフサンを中心にエフオーワイと比較しながら話を進めたい。これらの阻害活性の程度は報告者あるいは測定系により違いがあると思われるが、高橋らは50%阻害濃度(IC₅₀)で見た場合抗トロンビン作用は100倍、抗プラスミン作用は200倍フサンの方が強力だったと報告している³⁾。フサンの主な特性をまとめると、1)凝固線溶系、キニン-カリクレイン系、補体系など広いスペクトラムの阻害活性を持つ。2)ATⅢに非依存的である。3)血中安定性がある。4)出血傾向が少ない。などがあげられる。しかし各凝固因子に対する阻害の程度にも差があり、抗凝固および抗線溶効果を *in vitro* の

系だけで評価するのは限界があり、動物モデルおよび臨床成績より評価を加えることが望ましい。フサンの臨床的な有効性については最近種々報告が見られるが、ここに柴田らによる第3相試験の結果を示す⁴⁾。ヘパリン10単位/kg/hrを対照とし、フサン0.2mg/kg/hr投与を原則として行われ、解析症例数はそれぞれ57例、60例であった。全体の有効率はフサン56.7%、ヘパリン47.4%で両群に有意差はなかったが、しかし基礎疾患の軽快または治癒例、および悪性腫瘍以外の非白血病群ではフサンの方が高い有効率を示した。これよりフサンはヘパリンと同等もしくはそれ以上の効果が期待されると思われた。

プロテインC-トロンボモジュリン系は比較的最近明らかになった凝固線溶系の調節機構で、凝固過程の最終産物であるトロンビンはそのレセプターである血管内皮上のトロンボモジュリンに結合することにより不活化するが、この複合体はプロテインC(以下PC)を活性型プロテインC(以下APC)に変換する。APCは遊離型のプロテインSを補酵素として、VIII_a、V_aを不活化することによって抗凝固作用を示す。一方線溶系においては、プラスミノゲン・アクチベータ・インヒビター(以下PAI)を抑制することによって、線溶亢進に働くことが知られている。

岡嶋らは精製ヒトPCおよびAPCを用いて *in vitro* および動物モデルやヒトでの薬効検討について報告している⁵⁾。すなわち特にAPCではaPTTの著明な延長効果を認め、エンドトキセミアの患者血漿およびエンドトキシンで処理したラット血漿中の増加したPAI活性がAPCで濃度依存的に抑制されることを示した。またPCはエンドトキシンによる血管内皮細胞上のトロンボモジュリンのinternalizationを保護する作用を有することが推定されている。

正常人にPC/APCを静注した場合、活性の半減期はそれぞれ平均13.2時間および29分でAPCは血中で速やかにPCインヒビターにより不活化されると考えられた。一方第Ⅷ因子活性は低下しないことより、凝固亢進のない状態では作用は発現されず、凝固が亢進した局所でのみ作用する可能性が示唆された。以上PCおよびAPCはこれまで述べたような作用を有することより、この製剤(特にAPC)は敗血症やDICをはじめとする過凝固状態、あるいは低線溶状態に有用と思われる。今後臨床に登場してくる可能性が高いと思われる。また最近リコンビナントのトロンボモジュリン製剤が動物レベルで検討され始め、その有用性が示唆され、今後

の研究の結果を待ちたいと思われる。

以上、DIC の新しい治療薬についての現状と展望について報告した。DIC は先に述べた様に病態が一様でなく、治療にあたっては薬剤の特性、半減期、副作用などを考慮し選択する必要があるものと思われる。

参 考 文 献

- 1) Helmer, E., Soderberg, K., Bergqvist, D. et al.: Heparin and its low molecular weight derivatives: Anticoagulant and antithrombotic properties. *Haemostasis*, **16** suppl 2: 1~7, 1986.
- 2) 桜川信男, 真木正博, 他: 播種性血管内血液凝固症候群 (DIC) における低分子ヘパリン (FR-860) の臨床効果. *日血会誌*, **52**: 468, 1989, Abstr.
- 3) 高橋芳右, 柴田 昭: メシル酸ナファモスタット (FUT-175), メシル酸ガベキサート (FOY) およびヘパリンの抗凝固・抗線溶作用の比較検討. *臨床と研究*, **65**: 3503~3510, 1988.
- 4) 柴田 昭, 高橋芳右, 他: 播種性血管内凝固症候群 (DIC) に対する FUT-175 注 (メシル酸ナファモスタット) の治療効果—多施設比較臨床試験による検討—臨床と研究, **65**: 921~940, 1988.
- 5) 岡嶋研二, 古賀 震, 他: エンドトキシンによる血管内皮細胞からのプラスミノゲン アクチベーターインヒビター放出におけるプロテインCの役割. *日血会誌*, **52**: 1159~1164, 1989.

司会 どうもありがとうございました。DIC の治療と言うのは、今までは専らヘパリンが用いられてきた訳ですが、御承知のように DIC と言うのは出血症状が主な症状の一つですから、ヘパリンを使うのは非常に恐いと、言うことがあった訳ですけども、それが低分子ヘパリンと言うものの導入で、抗トロンビン活性が少なく、抗 X_a 活性を持っているという低分子ヘパリンが導入されてきていると言う事が一つと、それからヘパリン類と言うのは、これはアンチトロンビンⅢが無いと効果を発揮しないという欠点があった訳ですけども、FOY とか FUT と言うのは、これは、蛋白分解酵素阻害剤として、アンチトロンビンⅢと関係なしに効果を発揮する。FOY と言うのは、これはメシル酸ガベキサートとか、メシル酸ナファモスタットと言うのは、大阪大学の藤井教授が発明、発見された物質でありまして、FOY の F は、藤井先生の F ですね、OY は小野薬品の OY、それから、FUT の方は、藤井先生の FU と、T は鳥

居薬品の T と、いうことで、FOY, FUT という名前が付いている訳ですけども、これによって、ATⅢがあらうとあるまいと効果を発揮するという物質が導入されてきている。それから最後にお話になったのが、プロテインC製剤、ことに活性化プロテインC製剤というのは将来有効であらうというようなお話であったと思いますけれども、何か御発言ございましょうか。低分子ヘパリンが、抗 X_a 活性を持っていて、そしてトロンビン活性を持っていない理由をちょっと言ってください。

帯刀 第1内科 これは、Rosenberg のモデルを出しましたけれども、これは他の凝固因子でもそうなんですけれども、代表として、抗 X_a 活性と抗トロンビン活性を出しましたけれども、抗 X_a 活性の場合には、ヘパリンが ATⅢと結合する最小単位が一応五つと言われております。で、Rosenberg は8つあれば、ATⅢとくっつくことによって、反対側の binding site の conformation が変わって、X_a を受け入れられるところ。ところが、トロンビンの場合には、それだけでは、その conformation の変化だけでは受け入れられずに、もう少し長い糖鎖に、すなわち、ヘパリンそのものが受容体の一部としてならないと、つまり、糖鎖を小さく切っていくと、活性を失う、抗凝固活性を失うという実験から、糖鎖の一部がリセプターになっているんだろう、ということの説明しています。それと同様の機序で、例えば IX_a と XI_a は抗トロンビン活性と同様の機序ですし、XII_a とか、それからカリクレインは、抗 X_a 活性と同じように低分子ヘパリンで抑制されます。

司会 それから、もう一つは、合成蛋白分解酵素阻害剤ですね。これのデメリットは何でしょうか。

帯刀 第1内科 これはメリットかデメリットかわかりませんが、ヘパリンに比べると半減期が短い。出血症状が出た場合、非常にに出にくいんですけど、出た場合には非常にコントロールし易いんですけど、これはメリットですけど、必ず点滴静注でないと使えないというのが、一つのデメリットかと思います。他には、血管炎を起こし易いということがありますね。どうしても中心静脈が必要になってくる可能性があります。

司会 他にございませんでしょうか。

佐藤 ガンセンター内科 ガンセンター内科の佐藤です。特に新しい治療ということではないんですが先生が特に内科の方を代表されてるんでお聞きしたいと思えます。今の、FOY とヘパリンの違い、おっしゃった通りなんですけれど、1番の根本は、内科の方で、特に固形腫瘍のような、慢性の DIC の時にいつ治療するかとい

う大きな問題があると思うんです。というのは、どうしても、先ほどの感染症とか、あるいは白血病のように、あるいは産科のように、原因を取り除けば直る DIC はいいんですけれど、そうでないのは我々どうしても、若干諦めの治療をやっている訳なんです。せっかく診断した時に、いつ治療するか、その時に、その FOY とヘパリンではかなり患者さんにとって負担が違うと、24時間点滴しなきゃいけない。何とか、ヘパリンを間欠的にやることで、防げないかと。そういう意味で、低分子ヘパリンがどうだかと、特に慢性の DIC の治療をいつやるか、それによって DIC を防げるかどうか。それから、先ほどの清水先生の MOF の患者が後になってどうも DIC になるみたいだと、いうのを予防できるのかどうかと、先生、代表して、お考えを教えてください。

帯刀 第1内科 うちの科は、先ほど示したように、固形腫瘍って殆ど無くって、白血病を中心とした DIC なもんですから、そのお答えは非常に難しいと思うんですけども、ただ、カサバハメリット症候群なんかでは、少ない経験ですけども、症状が無ければ、もう見るからに DIC であっても、ほっとくと。ほっとくと言うのは変ですけども、例えば極端に血小板が下がっているとか、そういう事が無ければ、見ていていいと思います。ただ、悪性腫瘍の場合はですね、これはその人の考え方にも依ると思うんですけども、おそらく DIC をコントロールしなければ、生命の危機っていますか、それが早まるという事であれば、その時点で始めるのではないかと、私は思います。その DIC の診断がついたから、すぐ、そこで症状が強く出ているら別でしょうけど、でなければ、必ずしも必要でない印象です、私としては。

司会 ということは、どういう事ですか。検査成績では DIC はあるけれど、症状が無ければ治療しないということですか。

帯刀 第1内科 しなくてもいいと思います。

司会 高橋先生、その点どう思いますか。

高橋 第1内科 まあ、非常に難しい、と言いますか、医療の考え方の基本との絡みもありますね。ただその患者さん、例えば悪性腫瘍で転移があっても、その方にそ

れなりの化学療法をやって、ある程度いい状態を目指すという状況であれば、治療すべきだと思います。私どもは教育病院という立場で、とりあえずは治療致します。そして、どの程度の治療をすれば良くなるかというのを見極めて、あるいは通常の治療では良くなるのかどうかというのは、一応見極めます。けれども、一般病院においては、その担当の先生が、予後との兼ね合いで、どちらが患者さんにとって幸せであるかということ、最終的な判断は決まると思います。ただ、あくまで患者さんがどういう状態であるかという事では、DIC なのか否か、あるいは、軽症なのか、かなり進行した DIC であるかというのは見極めておいて、その患者さんがあるちょっとした急性の増悪因子で、悪化して DIC の状態が悪くなるような場合に、コントロールすることによって、短期間で改善して、また、それなりに平穏な生活を送れるのであれば、価値があると思います。そういう意味では、診断はきちんと早くやって、治療のタイミングは総合的に判断するっていうのが、理想ではないかと思えます。

司会 他に何か、全体を通じて御発言ございましょうか。では、帯刀先生、どうもありがとうございました。今日は、DIC の診断と治療の一番のフロントの所をまとめて頂きました。DIC の診断基準というのは、お話しましたように、去年改訂になりましたけども、近い将来また改訂される可能性もありますし、治療法もまた進歩してくる可能性もあります。例えば、DIC で発症機転として大事なものは、組織因子、tissue factor でありますけども、この tissue factor というものの、c-DNA もクローニングされましたし、もし、これが、臨床の現場で簡単に測定できるようになりますと、診断基準も大きく変わってくるでしょう。それからいまお話のありました、いろいろな新しい薬剤、蛋白分解酵素阻害剤でありますとか、あるいはプロテインC製剤というようなものが出来てきますと、さらに治療の面でも大きく変わってくるのではないかと考えられます。これで終わらせて頂きます。