

---

---

シンポジウム

---

---

## 血液疾患の治療をめぐる進歩

### Progress in the Treatment of Hematologic Diseases

#### 第 658 回新潟医学会

日時 平成 22 年 5 月 15 日 (土)  
会場 新潟大学医学部 有壬記念館

司会 小池 正 (長岡赤十字病院内科), 鳥羽 健 (第一内科)  
演者 関 義信 (県立新発田病院内科), 瀧澤 淳 (第一内科), 古川達雄 (高密度無菌治療部),  
今井千速 (小児科)

#### 1 DIC の新しい治療薬と DIC 臨床における最近の進歩

関 義信

新潟県立新発田病院内科

#### A Novel Drug for Disseminated Intravascular Coagulation and Recent Progression of Clinical Viewpoint

Yoshinobu SEKI

*Department of Internal Medicine, Niigata Prefectural Shibata Hospital*

キーワード：播種性血管内凝固症候群, エクスパートコンセンサス, リコンビナントトロンボ  
モジュリン, 抗炎症作用, 予後

#### 緒 言

播種性血管内凝固症候群 (disseminated

intravascular coagulation, DIC) は様々な病態に  
おいて認められ, 血管内の微小血栓による循環不  
全に伴う臓器障害と消費性凝固障害による出血傾

---

Reprint requests to: Yoshinobu SEKI  
Department of Internal Medicine  
Niigata Prefectural Shibata Hospital  
1-2-8 Honcho,  
Shibata 957-8588 Japan

別刷請求先: 〒 957-8588 新発田市本町 1-2-8  
新潟県立新発田病院内科 関 義信

向をきたす症候群である。基礎疾患により病態を修飾する炎症、血管内皮細胞障害、線溶活性などの程度が異なり、一言にDICと言っても非常に幅の広い病態と臨床検査値を呈する。近年のDIC診療の進歩と新しいDIC治療薬であるリコンビナントトロンボモジュリンを概説する。

### 診断の進歩

DICの診断は1988年の旧厚生省の診断基準のように基礎疾患、臨床症状や検査成績をスコア化した診断基準が実臨床で使われてきたが、近年では2005年の急性期診断基準<sup>1)</sup>のごとく全身炎症の指標もスコアに取り込んだ新しい診断基準も作成されており、早期診断や救命率向上に寄与している。しかしながら、本診断基準も全てのDICを早期に診断できるとは考えられておらず、疾患別あるいは病態別の診断基準の作成を含めて今後さらなる検討が必要と考えられている。

### 治療に対する進歩

治療に関しても従来は医師個人の知識と経験に頼ることが多かったと思われるが、2009年に日本血栓止血学会から「科学的根拠に基づいた感染症に伴うDIC治療のエキスパートコンセンサス」<sup>2)3)</sup>が発表され、病態の正しい把握、各種薬剤の適正使用、ひいては患者の救命率の改善のために利用されつつある。

### DICの新規薬剤リコンビナント トロンボモジュリン

トロンボモジュリン(thrombomodulin, TM)は分子量78kDaの血管内皮細胞上の一本鎖膜糖蛋白で、レクチン様ドメイン(N末端)、6個の上皮増殖因子(epidermal growth factor, EGF)様ドメイン、セリン/スレオニンに富むドメイン、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン(C末端)からなる。トロンビンの受容体として、そのフィブリン形成能や血小板活性化能などの向血栓性を失活させる

とともに、プロテインCを活性化プロテインC(APC)に変換しFVa, FVIIIaを分解する<sup>4)</sup>。2008年に承認・販売開始されたトロンボモジュリンアルファ(遺伝子組換え)製剤(recombinant human soluble thrombomodulin, rhsTM)は、前述の膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン以外のドメインを有する(図)DIC治療薬である。ヘパリンを対象薬とした国内第Ⅲ相試験において、造血器悪性腫瘍群、感染症群ともにDIC離脱率で非劣性を証明し得た(主要評価項目)。さらにrhsTMの使用により両群ともに28日目の死亡率が低下傾向を示し、出血症状の消失率もrhsTM使用群で高かった(副次的評価項目)<sup>5)</sup>。当科では第Ⅲ相試験から今までに造血器腫瘍に伴うDIC6例と感染症に伴うDIC6例、計12例のDICにrhsTMを使用してきた。コントロールできなかった感染症に伴うDIC2例が原病死し、第Ⅲ相試験において規定によりレチノイン酸(all trans retinoic acid, ATRA)を併用できなかった急性前骨髄球性白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)1症例が脳出血で死亡した。他の9例は生存している。詳細に検討し得ている8例のうち、感染症DICで生存していた症例では、rhsTM投与終了までに血小板数、アンチトロンビンⅢ活性、プラスミノゲン活性の回復が認められた。一方、感染症DICで死亡した症例では、これらのマーカーの回復は明らかではなく、治療開始時のプラスミン- $\alpha_2$ プラスミンインヒビター複合体(plasmin- $\alpha_2$ plasmin inhibitor complex, PIC)は生存例に比し著しく低値であった。造血器腫瘍に伴うDICではこれらのマーカーに一定の傾向は認めず、原病のコントロールとともにDICも軽快した。

### 次々と明らかにされるTMの抗炎症作用

近年、凝固と炎症のクロストークが注目されており、今後のDIC治療においては、特に感染症などに伴うDICの場合は、目先の短期的な凝血的な改善だけではなく、抗炎症作用による病態の改善および予後の改善効果を念頭に置きDICの治療をすすめてゆく必要があるものと思われる。

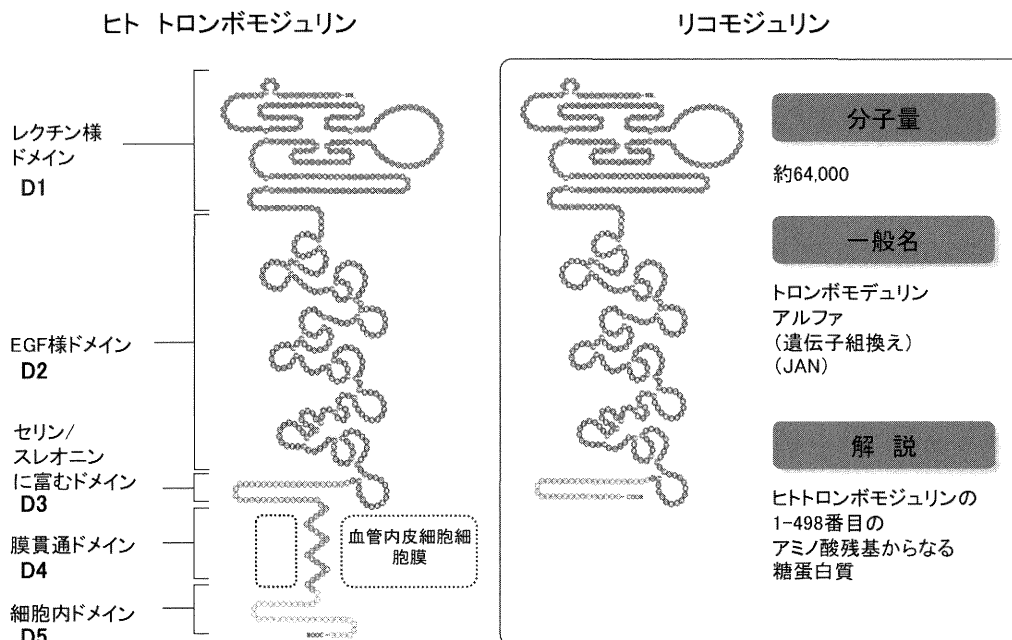


図 ヒトトロンボモジュリンとリコンビナントヒト可溶性トロンボモジュリン (rhsTM, リコモジュリン®) の構造

rhsTM に関しても、APC を介する nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 発現の抑制、接着分子の発現阻害、抗アポトーシス効果などによる抗炎症作用<sup>6)7)</sup>が期待される。さらに最近、TM のレクチン様ドメインは、全身性に高濃度に放出されると致死的となる核内蛋白 (High mobility group box 1 protein, HMGB1) と結合し、トロンビンによる HMGB1 分解を促進させる<sup>8)</sup>ことがわかっている。またレクチン様ドメインは lipopolysaccharide (LPS) ルイス Y 抗原との結合により LPS 誘発炎症反応を抑制する<sup>9)</sup>ことも明らかになってきた。これらの他にも rhsTM 使用による抗炎症作用は数多く報告されている。

#### 血液内科での使用展望

血液内科領域では未だまとまった使用成績データに乏しく、各施設が少数例の報告を出している

のが現状である。しかしながら、抗炎症作用による臓器障害の改善が期待できることから敗血症、全身炎症症候群 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、類洞閉塞症候群 (sinusoidal obstruction syndrome, SOS)、キャピラリーリーク症候群 (capillary leak syndrome) などの全身炎症を伴う DIC での使用に期待が持たれる。アンチトロンビン (antithrombin, AT) III 活性が低下していない (保険上 ATIII 製剤を使用できない) 造血器腫瘍の初発時での使用も可能であるが、マイナーなものを含め出血症状を認めることは希ではないため、絶えず使用中の出血に対するチェックは必要である。特に APL では要注意で、ATRA 併用が禁じられていた第 III 相試験で脳出血報告が散見されており、現時点では ATRA との併用が望ましいと考えられる。

既存薬との使い分け、または他剤併用のエビデンスの確立、どの段階 (重症度) で使用すると予

後改善につながるのか?などの疑問に対する答えは今後集積してゆかなければならないが、現時点ではヘパリン類との併用は出血頻度を上昇させることから慎重であるべきと考えられている。

## 結 語

DICの新しい治療薬とDIC臨床における最近の進歩を概説した。特に優れた基礎データが報告されているrhsTMに関しては、今後様々な疑問点を解決していくための臨床データの集積が期待されている。

## 文 献

- 1) Gando S, Iba T, Eguchi Y, Ohtomo Y, Okamoto K, Koseki K, Mayumi T, Murata A, Ikeda T, Ishikawa H, Ueyama M, Ogura H, Kushimoto S, Saitoh D, Endo S and Shimazaki S: Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group: A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med* 34: 625-631, 2006.
- 2) 丸山征郎, 坂田洋一, 和田英夫, 朝倉英策, 岡嶋研二, 丸藤 哲, 射場敏明, 内場光浩, 内山俊正, 江口 豊, 岡本好司, 小倉真治, 川杉和夫, 久志本成樹, 小池 薫, 古賀 震, 関 義信, 窓岩清治, 真弓俊彦: 科学的根拠に基づいた感染症に伴うDIC治療のエキスパートコンセンサス. *血栓止血誌* 20: 77-113, 2009.
- 3) Wada H, Asakura H, Okamoto K, Iba T, Uchiyama T, Kawasugi K, Koga S, Mayumi T, Koike K, Gando S, Kushimoto S, Seki Y, Madoiwa S, Maruyama I, Yoshioka A; Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee: Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. *Thromb Res* 125: 6-11, 2010.
- 4) Dittman WA and Majerus PW: Structure and function of thrombomodulin: A natural anticoagulant. *Blood* 75: 329-336, 1990.
- 5) Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, Yamamoto Y, Aikawa N, Ohno R, Hirayama A, Matsuda T, Asakura H, Nakashima M and Aoki N: Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost* 5: 31-41, 2007.
- 6) Joyce DE, Gelbert L, Ciaccia A, DeHoff B and Grinnell BW: Gene expression profile of antithrombotic protein C defines new mechanisms modulating inflammation and apoptosis. *J Biol Chem* 276: 11199-11203, 2001.
- 7) Bae JS and Rezaie AR: Thrombin inhibits nuclear factor kappaB and RhoA pathways in cytokine-stimulated vascular endothelial cells when EPCR is occupied by protein C. *Thromb Haemost* 101, 513-520, 2009.
- 8) Ito T, Kawahara K, Okamoto K, Yamada S, Yasuda M, Imaizumi H, Nawa Y, Meng X, Shrestha B, Hashiguchi T and Maruyama I: Proteolytic cleavage of high mobility group box 1 protein by thrombin-thrombomodulin complexes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28, 1825-1830, 2008.
- 9) Shi CS, Shi GY, Hsiao SM, Kao YC, Kuo KL, Ma CY, Kuo CH, Chang BI, Chang CF, Lin CH, Wong CH and Wu HL: Lectin-like domain of thrombomodulin binds to its specific ligand Lewis Y antigen and neutralizes lipopolysaccharide-induced inflammatory response. *Blood* 112, 3661-3670, 2008.