

汎発性血管内血液凝固症における遺伝子組み換えトロンボモデュリン α 療法の実際

関本裕美[†] 河合 実^{*} 中蔵伊知郎^{*} 服部雄司^{*} 小森勝也^{**}

IRYO Vol. 68 No. 3 (116-123) 2014

要 旨

汎発性血管内血液凝固症 (Disseminated Intravascular Coagulation ; DIC) は、基礎疾患や症状の種類によらずトロンビンの過剰生成を共通とする疾患であることが報告されている。トロンボモデュリンは血管内皮細胞上に存在する糖蛋白質であり、生体内トロンビンの生成阻害作用に基づいた抗凝固作用により DIC の発症を抑制する。また、遺伝子組み換えトロンボモデュリン α (Recombinant Thrombomodulin- α ; rTM) は、重篤な腎機能障害のある患者への投与については減量が推奨されている。独立行政法人国立病院機構大阪医療センターで、2008年5月～2012年8月の期間に、rTMを投与された症例を処方データベースより抽出し、投与量、DIC 離脱時期および臨床検査値の変動について調査し、rTM 療法の実際について後方視的に検討したので報告する。初回投与群83例 (男性58例、女性25例、 66.0 ± 15.2 歳)、そのうち11例に再投与がなされた。初回投与群では基礎疾患が悪性腫瘍のみであった1例と落雷による電撃傷での凝固系異常例の1例を除く81例に感染症の関与があった。初回投与群の DIC 離脱率は81%で、DIC 離脱時期は 5.6 ± 2.8 日であった。これらにおける投与量は、減量投与群 (投与量130U/kg) が34例、通常投与群 (投与量380U/kg) が49例であり、それぞれの群に1例ずつ用量変更があった。減量投与群の DIC 離脱時期は 6.0 ± 3.1 日、通常投与群では 5.3 ± 2.5 日であり、減量投与群の方が DIC 離脱日数が長引く傾向はみられたが、有意な差は認めなかった。また、重篤な副作用はみられなかった。rTM の腎機能障害患者における後期第2相臨床試験では15%のクリアランス低下が報告されているが、投与量補正を必要とする程度ではないとされており、今回の結果より、腎機能障害患者においては初回通常用量 (380U/kg) での loading による DIC 早期離脱が期待できるものと考えられた。

キーワード 汎発性血管内血液凝固症、トロンボモデュリン、腎機能障害、早期離脱

国立病院機構神戸医療センター 薬剤科、*国立病院機構大阪医療センター 薬剤科、**大阪薬科大学 [†]薬剤師
別刷請求先：関本裕美 国立病院機構神戸医療センター 薬剤科 〒654-0155 兵庫県神戸市須磨区西落合 3-1-1
e-mail : sekimoto@kobe.hosp.go.jp.

(平成25年3月22日受付、平成25年11月1日受理)

Acute Drug Therapy of Recombinant Thrombomodulin- α in Disseminated Intravascular Coagulation

Hiromi Sekimoto, Minoru Kawai*, Ichiro Nakakura*, Yuji Hattori*, Katsuya Komori**, NHO Kobe Medical Center,
*NHO Osaka National Hospital, **Osaka University of Pharmaceutical Sciences

(Received Mar. 22, 2013, Accepted Nov. 1, 2013)

Key Words : disseminated intravascular coagulation ; DIC, thrombomodulin, renal dysfunction, secession at early stage

緒 言

汎発性血管内血液凝固症 (Disseminated Intravascular Coagulation ; DIC) は、造血器悪性腫瘍、感染症、固形癌などの重篤な基礎疾患に合併し、血液凝固系の過度な活性化により全身の微小血管内に血栓を生じ、重症化すると微小循環障害により臓器障害を合併する、あるいは線溶系活性化および消費性凝固障害により出血症状が生じる病態であり、患者の生命予後はきわめて悪い¹⁾。造血器悪性腫瘍・固形癌といった悪性腫瘍を基礎疾患とする DIC は、腫瘍細胞に発現している組織因子が血液と接触することによりおこる。また、重症感染症を基礎疾患とする DIC は、エンドトキシンなどによる炎症性サイトカインネットワークの活性化を介して凝固系の活性化がおこる。しかし、DIC の本態がトロンビンの過剰生成であることは、基礎疾患あるいは発現する症状の種類によらず共通である²⁾。トロンビンの過剰生成の結果、全身の微小血管内に血栓が多発すると DIC の臓器症状が生じ、とくに多臓器不全の状態に陥ると、患者の予後はきわめて不良となる。一方、血液凝固系の過度な活性化による全身性微小血栓の多発に対して二次線溶が過度に活性化すると、止血血栓の溶解が必要以上におこるため、出血が生じるとされている³⁾。

トロンボモデュリンは、血管内皮細胞上に存在する糖蛋白質であり、生体内のトロンビンを介した血液凝固調節を担う生理的な抗凝固因子である。よって、遺伝子組み換えトロンボモデュリン α (Recombinant Thrombomodulin- α ; rTM) は既存薬にない新しい血液凝固調節作用機序を有する DIC 治療薬となる。また、rTM の第 3 相臨床試験の結果では、ヘパリンに比較して rTM の方が、出血症状に関する有害事象の発現率が低く、DIC 離脱効果は非劣性であることが検証されているが、後期第 2 相臨床試験の結果では 65 歳以上の高齢者と腎機能障害患者にそれぞれ 16% と 15% のクリアランス低下が報告されている⁴⁾。両者共に投与量補正を必要とする程度のものではないとの報告であるが、rTM が主として腎臓から排泄されるため、重篤な腎機能障害のある患者においては減量投与が推奨される所以である⁴⁾。今回、われわれは独立行政法人国立病院機構大阪医療センター (以下、当センター) での DIC における rTM 療法の実際について調査し、rTM 療法の有効率、DIC 離脱時期および副作用につい

て、また、投与前腎機能の違いによる有効性と安全性についても併せて後方視的に検討したので報告する。

方 法

2008 年 5 月～2012 年 8 月の 52 カ月間に、独立行政法人国立病院機構大阪医療センターで rTM を投与された症例を処方データベースより抽出し、性別、年齢、体重、診療科、投与量、投与期間を調査した。また急性期 DIC 診断基準 (表 1) に基づき、全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome ; SIRS)、血小板値、prothrombin time 比 ; PT 比、fibrin/fibrinogen degradation products ; FDP による DIC スコアを確認した。DIC 離脱可能であった症例を有効例とし、DIC 離脱率、DIC 離脱日数および副作用として、出血障害、皮膚障害、消化器障害の有無および aspartate aminotransferase : AST, alanine aminotransferase : ALT の肝機能臨床検査値の変動について検討した。DIC 離脱日数は rTM 投与が有効であり DIC スコアが 4 点未満となった経過日数とし、肝機能臨床検査値の変動による重篤度分類は、旧厚生省薬務局安全課長通知 (平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号) により行った。

一方、rTM 投与により DIC 離脱したが、再度病態悪化にともない rTM 投与をされた症例を再投与群として初回投与群と比較した。次に初回投与群において減量投与群 (投与量 130U/kg) と通常投与群 (投与量 380U/kg) との 2 群に分け、同様の検討を行った。投与中の用量変更については変更後の用量とした。また、投与前のクレアチニンクリアランス (Ccr) により、60ml/min 以上、30ml/min 以上 60ml/min 未満、30ml/min 未満に分け、投与量の違いによる DIC 離脱率、DIC 離脱日数および累積投与量について検討した。Ccr は血清クレアチニン濃度 (Scr) と年齢、体重を用いて Cockcroft & Gault 式により算出した。統計解析は、JMP version 9 (SAS Institute Japan) により、二群間の比較は、Fisher の直接確率計算、 χ^2 検定、t-検定を実施し、0.05 未満の危険率にて有意差ありと判定した。

表 1 SIRS 診断基準と急性期 DIC 診断基準⁷⁾

SIRS 診断基準				
体温	> 38℃ or < 36℃			
心拍数	> 90/ 分			
呼吸数	> 20 回 / 分 or PaCO ₂ < 32mmHg			
白血球数	> 12000/mm ³ or < 4000/mm ³ or 幼若球数 > 10%			

急性期 DIC 診断基準				
スコア	SIRS	血小板 (/mm ³)	PT 比	FDP (μg/ml)
0	0 - 2	≥ 12 万 ≥ 8 万, < 12 万	< 1.2	< 10 ≥ 10
1	≥ 3	24 時間以内に 30% 以上減少	≥ 1.2	< 25
2	—	—	—	—
3		< 8 万 24 時間以内に 50% 以上減少		≥ 25

↓

DIC 4 点以上

結 果

52カ月間で94例に rTM が投与されており、そのうち83例が初回投与例で11例は再投与例であった。初回投与群の男女比は男性58例 (70%)、女性25例 (30%)、平均年齢は66.0±15.2歳であった。再投与群の男女比は男性8例 (73%)、女性3例 (27%)、平均年齢は71.3±16.7歳であった。血液透析および持続的血液濾過透析の有無、悪性腫瘍の有無、診療科において両群の患者背景には有意差はなかったが、投与量においては、初回投与群に比べて再投与群は減量投与 (130U/kg) の割合が大きかった (表2)。初回投与群の DIC 離脱率は81%で、DIC 離脱日数は5.6±2.8日であり、再投与群の DIC 離脱率は82%で、DIC 離脱日数は6.3±5.0日であった。さらに、全例における rTM 投与開始後28日目の死亡は27例 (死亡率29%) であった。初回投与群83例は、基礎疾患が悪性腫瘍のみであった1例と落雷による電撃傷での凝固系異常例の1例を除く81例に感染症の関与があった。悪性腫瘍の基礎疾患は26例で、膵臓癌5例、直腸癌5例、胃癌4例、胆管癌2例、血液腫瘍の非ホジキンリンパ腫を含めてその他はすべて1

例ずつで10領域におよんでいた。初回投与群における rTM 投与開始後28日目の死亡率は28%であった。また、初回投与群の投与量における検討では、減量投与群 (投与量130U/kg) が34例、通常投与群 (投与量380U/kg) が49例であり、それぞれの群に1例ずつ用量変更があった。投与前 Scr 以外に両群の患者背景には有意差は認めなかった (表3)。減量投与群の DIC 離脱率は85%で、DIC 離脱日数は6.0±3.1日、通常投与群の DIC 離脱率は78%で、DIC 離脱日数は5.3±2.5日であり、減量投与群の方が DIC 離脱日数が長引く傾向は見られたが、有意差は認めなかった。

次に、初回投与群83例において投与前 Ccr 別効果、累積投与量、平均 DIC 離脱日数を比較した結果を表4に示す。Ccr が60ml/min 以上の群では89% (24症例/27症例) が380U/kg の用量で投与され、30ml/min 以上60ml/min 未満の群では64% (16症例/25症例) が380U/kg の用量で投与されていたのに対して、30ml/min 未満の群では71% (22症例/31症例) が130U/kg の用量で投与されていた。また、無効例の平均 Ccr は50.1±3.0ml/min で、有効例の平均 Ccr は53.2±43.4ml/min であった。減

表2 初回投与群と再投与群における患者背景およびDIC 離脱率

	初回投与群 (n=83)	再投与群 (n=11)	p 値
性別			0.846
男性	58 (70%)	8 (73%)	
女性	25 (30%)	3 (27%)	
年齢 (mean ± S.D.)	66.0 ± 15.2	71.3 ± 16.7	0.253
Scr (mean ± S.D.)	2.05 ± 1.85	3.26 ± 3.38	0.145
rTM 投与日数 (mean ± S.D.)	6.3 ± 5.5	5.4 ± 4.9	0.243
rTM 投与量			0.047 *
380 単位 /kg	48 (58%)	3 (27%)	
130 単位 /kg	33 (40%)	8 (73%)	
用量変更	2 (2.4%)	—	
HD/CHDF			0.501
有	27 (33%)	5 (46%)	
無	56 (67%)	6 (54%)	
悪性腫瘍合併			0.740
有	26 (31%)	3 (27%)	
無	57 (69%)	8 (73%)	
診療科			0.964
救命・総合診療部	33 (40%)	4 (36%)	
消化器内科	16 (19%)	2 (18%)	
消化器外科	14 (17%)	2 (18%)	
腎臓内科	8 (9.6%)	1 (9.1%)	
心臓外科	3 (3.6%)	1 (9.1%)	
口腔外科	3 (3.6%)	—	
感染症内科	2 (2.4%)	1 (9.1%)	
産科・婦人科	2 (2.4%)	—	
脳外科	1 (1.2%)	—	
循環器内科	1 (1.2%)	—	
DIC 離脱 (離脱率)	67 (81%)	9 (82%)	0.931
DIC 離脱日数 (mean ± S.D.)	5.6 ± 2.8	6.3 ± 5.0	0.963

Scr：投与前血清クレアチニン値，rTM：遺伝子組み換えトロンボモデュリン α ，HD：血液透析
CHDF：持続的血液濾過透析，DIC：汎発性血管内血液凝固症

*p<0.05

量投与群での有効例は34症例中29症例，通常投与群では49症例中38症例であった。一方，減量投与群の有効例の平均累積投与量は $780 \pm 398 \text{U/kg}$ ，通常投与群では $2000 \pm 962 \text{U/kg}$ であった。また，表5に

DIC 離脱時期の詳細を示す。3日未満は減量投与群が3例 (10%)，通常投与群は7例 (18%)であり，6日未満では減量投与群が12例 (41%)，通常投与群は18例 (47%)であり，通常投与群の方がや

表3 初回投与の減量群と通常群における患者背景および DIC 離脱率

	減量群 (n=34)	通常群 (n=49)	p 値
性別			0.631
男性	25 (74%)	33 (67%)	
女性	9 (27%)	16 (33%)	
年齢 (mean ± S.D.)	71.3 ± 12.0	62.3 ± 16.2	0.005
Scr (mean ± S.D.)	3.12 ± 2.66	1.31 ± 0.99	< 0.0001**
HD/CHDF			0.233
有	9 (27%)	17 (35%)	
無	25 (74%)	32 (65%)	
担癌			0.478
有	6 (18%)	20 (41%)	
無	27 (79%)	27 (59%)	
診療科			0.678
救命・総合診療部	13 (38%)	20 (41%)	
消化器内科	8 (24%)	8 (16%)	
消化器外科	6 (18%)	8 (16%)	
腎臓内科	4 (12%)	4 (8.2%)	
心臓外科	1 (2.9%)	2 (4.1%)	
口腔外科	—	3 (6.1%)	
感染症内科	—	2 (4.1%)	
産科・婦人科	1 (2.9%)	1 (2.0%)	
脳外科	—	1 (2.0%)	
循環器内科	1 (2.9%)	—	
rTM 投与日数 (mean ± S.D.)	6.6 ± 4.9	5.9 ± 5.7	0.177
DIC 離脱 (離脱率)	29 (85%)	38 (78%)	0.414
DIC 離脱日数 (mean ± S.D.)	6.0 ± 3.1	5.3 ± 2.5	0.166

Scr：投与前血清クレアチニン値，HD：血液透析，CHDF：持続的血液濾過透析，

rTM：遺伝子組み換えトロンボモデュリン α，DIC：汎発性血管内血液凝固症

**p<0.0005

や早期に離脱している傾向であった。

安全性については，出血障害，皮膚障害，消化器障害等の副作用はみられなかった。また，肝機能臨床検査値の副作用重篤度分類では，AST がグレード1：16例（初回投与群：13例，再投与群：3例），グレード2：14例（初回投与群：12例，再投与群：2例），グレード3：11例（初回投与群：9例，再投与群：2例）であった。グレード上昇については，グレード1への上昇：6例（初回投与群：5例，再

投与群：1例），グレード2への上昇：6例（初回投与群：4例，再投与群：2例），グレード3への上昇：6例（初回投与群：5例，再投与群：1例）であった。ALT はグレード1：19例（初回投与群：15例，再投与群：4例），グレード2：16例（初回投与群：15例，再投与群：1例），グレード3：8例（初回投与群：7例，再投与群：1例）であった。グレード上昇については，グレード1への上昇：10例（初回投与群：8例，再投与群：2例），グレー

表4 初回投与群のrTM投与前CcrにおけるDIC離脱率と離脱日数と累積投与量

投与前Ccr (ml/min)	用量	無効			有効			平均累積投与量		DIC 平均 離脱日数
		N	%	平均 Ccr	N	%	平均 Ccr	無効	有効	
60 ≤	130 単位 /kg	1	33.3	65.8	2	66.7	90.4 ± 11.5	2990	520 ± 368	4.0 ± 2.8
	380 単位 /kg	5	20.8	86.1 ± 16.3	19	79.2	107.5 ± 38.9	4484 ± 6088	1900 ± 1005	5.0 ± 2.7
30 ≤ Ccr < 60	130 単位 /kg	2	22.2	38.4 ± 0.2	7	77.8	39.8 ± 7.8	325 ± 92	929 ± 549	7.1 ± 4.0
	380 単位 /kg	4	25	38.6 ± 8.1	12	75	48.3 ± 9.3	2280 ± 1987	1710 ± 785	4.5 ± 2.1
30 >	130 単位 /kg	2	9.1	15.9 ± 16.6	20	90.9	16.8 ± 7.9	1430 ± 1655	754 ± 339	5.8 ± 2.6
	380 単位 /kg	2	22.2	21.0 ± 0.8	7	77.8	21.3 ± 5.5	760 ± 537	2769 ± 812	7.3 ± 2.1
Total		16	19.3	50.1 ± 3.0	67	80.7	53.2 ± 43.4	2473 ± 3661	1472 ± 978	5.6 ± 2.8

Ccr：クレアチニンクリアランス，rTM：遺伝子組み換えトロンボモデュリンα，DIC：汎発性血管内血液凝固症

表5 投与前Ccr別rTM投与量におけるDIC離脱時期

投与前Ccr (ml/min)	130 単位 /kg 投与による DIC 離脱日別人数 (人)					380 単位 /kg 投与による DIC 離脱日別人数 (人)				
	< 3	3 - 6	6 - 9	9 - 12	12 ≤	< 3	3 - 6	6 - 9	9 - 12	12 ≤
60 ≤	1	0	1	0	0	4	7	6	1	1
30 ≤ Ccr < 60	0	4	1	1	1	3	4	5	0	0
30 >	2	5	11	2	0	0	0	6	0	1
Total	3	9	13	3	1	7	11	17	1	2

Ccr：クレアチニンクリアランス，rTM：遺伝子組み換えトロンボモデュリンα，DIC：汎発性血管内血液凝固症

ド2への上昇：3例（初回投与群：3例），グレード3への上昇：10例（初回投与群：8例，再投与群：2例）であった。グレード上昇症例のうち多臓器不全による死亡が11例あった。

考 察

トロンボモデュリンは、主として血管内皮細胞上にトロンビンの受容体として発現している糖蛋白質で、トロンビンと1：1の複合体を形成することで直接的にトロンビン活性を阻害する重要な生理的凝固因子の一つである⁵⁾。炎症性サイトカインの刺激により、基質特異性の低い蛋白分解酵素である好中球エラスターゼが放出され、非選択的にトロンボモデュリンをも分解するため、血中トロンビンが過剰状態のDIC環境下では、十分な量のトロンボモデュリンが存在しておらず、rTMの投与が必要となる⁶⁾のである。

本研究では、rTM初回投与群のDIC離脱率は81%で第Ⅲ相臨床試験の66%⁴⁾より大きく、出血等による中止症例もみられず、rTM療法の有用性と安全性が確認された。しかし、全94症例のうちAST18例（19%）、ALT23例（24%）に肝機能臨床検査値の変動がみられた。これは国内臨床試験の成績（0.1-5%）⁴⁾より多い結果であったが、DICの肝機能不全による臨床検査値変動である可能性も否定できず、rTM投与と副作用との因果関係は明確ではなかった。よって、rTM療法においてはDICの病態とともに肝機能臨床検査値のモニタリングが必要と思われる。また、rTM初回投与群の28日目の死亡率は28%であり、同じく第Ⅲ相臨床試験での感染症例の死亡率が28%⁴⁾であったことから、本研究症例のほとんどが感染症を基礎疾患としていたからであると考えられた。また、再投与群については、減量投与（130U/kg）の症例が多かったもののDIC離脱率は82%であり、十分効果的であったと思われる。

る。さらに、用量による検討では、減量投与群の方が通常投与群に比べてDIC離脱日数が長引く傾向がみられ、またrTM療法が有効であった症例の平均累積投与量は $1472 \pm 978 \text{ U/kg}$ であり、Ccr30未満の腎機能障害症例においても $754 \pm 339 \text{ U/kg}$ 必要であったことから、腎機能に関係なく、初回 380 U/kg を投与することで、DICから早期に離脱ができる可能性が示された。

〈本研究は受託研究審査委員会で科学的および倫理的な側面が審査され承認を得た。また本研究に関連し、開示すべき利益相反関係にある企業等はない。〉

[文献]

- 1) Vincent JL, De Backer D, Dose disseminated intravascular coagulation lead to multiple organ failure? Crit Care Clin 2005; 21: 469-77.
- 2) Levi M, Ten Cate H., Disseminated intravascular coagulation, N Eng J Med 1999; 341: 586-92.
- 3) 加来信雄. 多臓器不全. In: 島田馨編, ハリソン内科学, 原著第16版, 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2006. p. 714-21.
- 4) リコモジュリン点滴静注用12800[®]インタビューフォーム, 旭化成ファーマ株式会社; 2012年3月: 23-31.
- 5) Esmon NL, Owen WG, Esmon CT et al. Isolation of a membrane-bound cofactor for thrombin-catalyzed activation of protein C. J Biol Chem 1982; 257: 859-64.
- 6) 石倉宏恭. DIC トロロンボモジュリン. Thromb Med 2012; 2: 35-41.
- 7) 特集【急性期DIC診断基準 第二次多施設共同前向き試験結果報告】. 日救急医会誌 2007; 18: 237-72改変.

Acute Drug Therapy of Recombinant Thrombomodulin- α in Disseminated Intravascular Coagulation

Hiromi Sekimoto, Minoru Kawai, Ichiro Nakakura,
Yuji Hattori, Katsuya Komori

Summary

It has been reported that blood clot syndrome, disseminated intravascular coagulation (DIC), regardless of the type of symptoms or underlying disease, is a common disease which generates excessive thrombin. Thrombomodulin is a glycoprotein found on vascular endothelial cells. In humans, DIC is inhibited by the anticoagulant effect of thrombin. In addition, as for the administration of genetically modified thrombomodulin α (Recombinant Thrombomodulin- α ; rTM) to a patient with serious renal dysfunction, weight loss is recommended. This retrospective study investigated the actual rTM therapies in the National Hospital Organization Osaka Medical Center from May 2008 to August 2012. Cases of patients who were administered rTM were extracted from the prescription database. The study investigated the change of rTM dosage, DIC secession time, and laboratory test values. 83 cases were administered first time (58 males and 25 females 25 ; 66.0 ± 15.2 years old), from within the 83 cases, 11 cases had readministration. From all the 83 cases, 81 cases had infection. In two other cases, one case had a malignant tumor, and the other had abnormal coagulation due to electrical damage caused by lightning. DIC secession rate of the first administration group was 80.7%, and DIC secession time was 5.6 ± 2.8 days. In the 34 cases of weight loss group, administration dose was 130 U/kg, and the 49 usual cases had administration dose of 380 U/kg. There was one case of dose change in each group. There was no significant difference ; though, DIC secession period of weight loss group was 6.0 ± 3.1 days, and the usual group was 5.3 ± 2.5 days. A tendency was observed that the weight loss group had a prolonged DIC secession days. In addition, there was no serious side effects. It has been reported clearance reduction of 15% in the late phase II clinical trials of rTM in patients with renal impairment ; however, it was not the needed dose correction. From the findings of this study, it was considered that DIC early secession can be expected due to the normal initial loading dose (380 U/kg) in patients with renal impairment.