

はじめに

集中治療室は多くの若手医師であふれます。そこで働く筆者は、彼らとのコミュニケーションをエンジョイしています。様々な大学、様々な研修病院出身の彼らからの情報を通じて、他病院で行われる新しい試みをゲットできることがあります。有名医師のコツが手に入ることもあります。

初期研修病院次第で重症患者管理はかなり異なると感じます。

その最たるテーマがDIC（disseminated intravascular coagulation：播種性血管内凝固症候群）です。

DICについて一切教わりませんでした

DICへ即薬剤介入と習いました

DICへ積極輸血を習いました

エビデンスがないのでDICの治療は不要と習いました

バックグラウンドが異なる若手医師が受けたDIC教育はおそらく異なります。エビデンス云々についても、具体的に聞くと答えはなく、「エビデンスがない」という言葉が一人歩きしていると感じます。DIC学の第一人者は、DICの一般的な認識が「disseminated international confusion（播種性国際的混乱）」「disseminated intracerebral confusion（播種性脳内混乱）」であると嘆きます¹⁾。

DICのテキストはDICエキスパートによってのみ書かれてきたといって過言ではありません。

筆者は、DICに興味がありますが、DICエキスパートではない集中治療医です。あえて、エキスパートではない筆者が「なぜ若手医師へのDIC教育の違いが生まれたのか？」を紐解いてみたいと考え筆者なりにまとめました。

若手医師がDICを理解する一助となることを願います。

2022年2月

小尾口 邦彦

1) Iba T, Levy JH, Raj A, et al. Advance in the management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. J Clin Med. 2019; 8: 728.



アンチトロンビンをめぐる物語

頻用される言葉は元の意味が忘れられる

若手医師 「アンチトロンビンの作用を理解できていません。」

筆者 「凝固や炎症反応においてトロンビンが中心的な役割を果たしている。放火魔のボスかな。ボスの命令で子分であるフィブリノゲン軍団がフィブリンに変化して大暴れする。ボスの天敵がアンチトロンビンや。名前にアンチと書いてあるやろ。」

若手医師 「アンチトロンビンとは抗トロンビンという意味だったのですね。」

「アマゾン」という言葉を聞いた時、ブラジルの密林をイメージする現代人は少ないでしょう。ネットショッピング界の巨大国際企業がイメージされます。

同様に、アンチトロンビンも語源が忘れられがちです。

止血メカニズムとアンチトロンビン 図1 図2

傷から出血した時、止血しなければなりません。まず血小板が傷口に付着します（一次止血）。一次止血だけでは不安定であるので、フィブリンの網が血小板を覆います（二次止血）。

血液中のフィブリノゲンはトロンビンによりフィブリンに変化します。トロンビンが親分で、フィブリノゲンが子分です。そのトロンビンの働きを抑えるのがアンチトロンビンであり、親分が暴走しないように抑える役割です。

アンチトロンビンは1938年に発見され、I~IVまで分画があるのですが、主にIIIが抗凝固活性をもつためアンチトロンビンIIIと呼称されてきました¹⁾。1993年に国際血栓止血学会ISTH（International Society on Thrombosis and Haemostasis）がアンチトロンビンとシンプルに呼称することを提唱したのですが¹⁾、アンチトロンビンIIIという名称はその後も有名論文のタイトルも含めて使用が続いています。

プロテイン C の 10 年

2007 年ごろの敗血症事情通友人との会話

筆者「欧米では敗血症にプロテイン C が推奨されているんだろう？ 日本では使用できないけれど、使用できるようになるのかな。」

友人「日本で思われるほど盛り上がっていないらしいで、日本における敗血症治療目的のプロテイン C 製剤の治験計画は現時点では全くなしや。」

日本にもプロテイン C 製剤（アナクト C[®]）があり、血漿分画製剤です。先天性プロテイン C 欠乏症に合併する DVT，急性肺血栓塞栓症，電撃性紫斑病に保険適応があります。本 chapter のテーマとなる薬剤は遺伝子組み換えプロテイン C 製剤です。

敗血症治療薬としての活性型プロテイン C 製剤は日本への導入どころか，その後世界から消えました。華々しい登場から退場までの経過を振り返ってみましょう。新薬評価の難しさ，さらに言えば集中治療分野における臨床試験の難しさも含めてみえてきます。重症敗血症治療薬としての話題がメインであるので厳密には DIC の話ではないのですが，DIC 臨床試験の難しさもみえてきます。

活性型プロテイン C とは

トロンボモジュリン（➡ p.58）がトロンビンに結合するとトロンビン-トロンボモジュリン複合体が形成されます。放火魔のボスであるトロンビンはフィブリノゲンへ作用できなくなり凝固活性を失います。さらに，トロンビン-トロンボモジュリン複合体がプロテイン C を活性型プロテイン C に変化させます。活性型プロテイン C は，凝固系を促進する第 Va 因子と第 VIIIa 因子を抑制します。トロンビン形成が抑制されるとともに，活性型プロテイン C は抗炎症作用も発揮します。

論文において基礎医学的な話は活性型プロテイン C（activated protein C），試験の解説においてはドロトレコギンアルファ活性型（drotrecogin alfa activated）

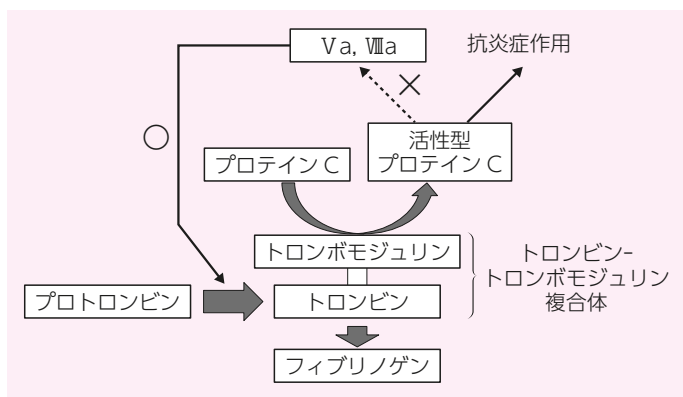


図 1 プロテイン C の作用

名称が主に使われます。使用される略称も rhAPC (recombinant human activated protein C), DrotAA と英語論文によって異なります。活性型プロテイン C が本邦において馴染みのある名前です。本 chapter においては活性型プロテイン C をプロテイン C と呼称します。

PROWESS 試験¹⁾ と KyberSept 試験²⁾

1990 年ごろから敗血症に伴う炎症反応の暴走を食い止めるべくさまざまな薬の治験が行われてきました。炎症カスケード上流のブロックを期待した抗エンドトキシン抗体や抗 TNF 抗体は結果を残せませんでした。近年では、細胞の表面にある Toll like receptor 4 (TLR4) にエンドトキシンが結合して細胞内にシグナルが伝わるので、重症敗血症に対する抗 TLR4 抗体 (eritoran) の効果が検討されました³⁾ (臨床第 III 相試験, RCT)。Primary endpoint である 28 日死亡率は抗 TLR4 抗体群 28.1% vs プラセボ群 26.9% (P=0.59), secondary endpoint である 1 年死亡率は抗 TLR4 抗体群 44.1% vs プラセボ群 43.3% (P=0.79) と失望する結果でした。Eritoran 認可のチャンスは失われました。ちなみに eritoran を開発し治験を行った製薬会社は日本のエーザイです。このように、動物実験で良好な効果を示した敗血症治療薬を用いて、ヒトを対象とする治験が 20 以上行われたとされるのですが、販売にたどりついた薬は現在においてもゼロです。1990 年代の熱気の中で、敗血症における抗炎症作用を期待し、アンチトロンビンやプロテイン C の敗血症への効果を検



なぜ敗血症あるいは DIC をテーマとする臨床試験は難しいのか？

本書をここまで読まれた読者はどう思われたでしょうか？

先人の多くの努力にもかかわらず、敗血症治療薬の臨床試験，特に国際第 III 相試験の成功例は皆無です。

なぜ？ なのか，筆者なりに整理します。本 chapter のメッセージは「敗血症の管理は楽勝になった」ではありません。

Heterogeneity

肺癌であれば，腺癌・大細胞癌・扁平上皮癌・小細胞癌があり，それぞれの病期により治療方針が異なります。遺伝子変異がある癌があり，それを狙った分子標的薬治療が成果をあげています。個別化治療の時代がすでに始まっています。

敗血症も原因が尿路感染症もあれば肺炎もあります。原因菌もさまざまです。患者は老若男女問わず，市中発生，外傷後，外科手術後，と多彩です。免疫反応には人種差も個人差もあり，遺伝子多型が関係します。敗血症への介入時期も異なります。

すべてが heterogeneity（不均質）です。しかし，敗血症の型による診断も治療もなく，むしろ定型化された敗血症治療が行われています。すべてのがんと同じ抗がん剤を入れるような治療をしていると揶揄されることもあります。

よって，多くの敗血症治療薬の治験が成果をあげられなかった最大の原因として heterogeneity が第一に語られます。Heterogeneity 克服の第一歩として，前立腺癌の PSA といったバイオマーカーと同様に，敗血症の個別化治療に役立つバイオマーカーの登場が待たれますが，そのようなものが存在するのかわかりません。

コロナ禍において，抗体療法が無症状～中等症患者に成果をあげています。COVID-19 ウイルス感染症という homogeneous（均質的，heterogeneity の反対語）な疾患と危機における薬事審査によりついに感染症への抗体薬が認可されたと言えます。



それって本当に DIC ?

重症患者に血小板減少がみられることは少なくありません。DIC という病名がいきなりつけられ、さらに血小板輸血が始まるシーンを目にすることがあります。

血小板が減ったら DIC なのでしょうか？

症例① 30代、女性

帝王切開手術中、巨大肺血栓塞栓症を原因として母体心停止。ECMO（いわゆる PCPS）を用いて循環管理をしたが大量気道出血・大量腹腔内出血などに難渋した。

第 8 病日 ECMO から離脱。

第 9 病日 呼吸状態が改善し人工呼吸から離脱。

第 12 病日 白血球数・CRP が上昇、血小板数は激減。38℃台の発熱があり不機嫌となった。肺酸素化能低下、頻呼吸。

病日	10	11	12
白血球 (/ μ L)	10,900	13,100	21,800
血小板 (/ μ L)	116,000	103,000	42,000
CRP (mg/dL)	7.86	5.65	9.59

第 12 病日時点で、急性期 DIC 診断基準のすべての項目を満たし最高点 8 点 (4 点以上で DIC)。

本症例¹⁾ は心停止に至り蘇生に要した時間も長かったため、当初予後が絶望視されました。その後も気管チューブが血栓で埋め尽くされる大量気道出血などトラブルが続いたのですが、多くの医療者の協力で乗り切り ECMO・人工呼吸から離脱し、家族・担当医・関係者一同ハッピーな気持ちになった時に再び状態が悪くなりました。発熱もあり不機嫌です。

ここまでは感染症に見舞われずにきましたが、そろそろおさまりの感染症⇒敗血症