

尿路感染症による敗血症性 DIC に対する遺伝子組み換え トロンボモジュリンの有効性についての検討

橘 進彰¹, 飯田 孝太¹, 伊丹 祥隆¹, 橋村 正哉¹

豊島 優多¹, 細川 幸成¹, 藤本 清秀²

¹多根総合病院泌尿器科, ²奈良県立医科大学泌尿器科学教室

EFFICACY OF RECOMBINANT THROMBOMODULIN FOR SEPSIS-ASSOCIATED DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION CAUSED BY URINARY TRACT INFECTIONS

Akira TACHIBANA¹, Kota IIDA¹, Yoshitaka ITAMI¹, Masaya HASHIMURA¹,
Yuta TOYOSHIMA¹, Yukinari HOSOKAWA¹ and Kiyohide FUJIMOTO²

¹The Department of Urology, Tane General Hospital

²The Department of Urology, Nara Medical University

Severe urinary tract infections occasionally cause sepsis and disseminated intravascular coagulation (DIC). We examined the efficacy of recombinant thrombomodulin (rTM) for treating DIC caused by urosepsis. We enrolled 40 patients who were diagnosed with DIC caused by urosepsis at our hospital between April 2018 and May 2022. Twenty-six patients were treated with rTM (rTM group), while 14 patients did not receive rTM (non-rTM group). The DIC score before treatment in the rTM group was significantly higher than that in the non-rTM group ($P < 0.01$). There was no significant difference in disease-specific survival between the two groups. There was a significant improvement in DIC scores on days 1-3 after administering rTM. However, the duration of DIC in the rTM group was significantly longer than that in the non-rTM group ($P = 0.038$). The administration of rTM may have benefits in patients with DIC caused by urosepsis.

(Hinyokika Kyo 69 : 309-314, 2023 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_69_11_309)

Key words : Disseminated intravascular coagulation, Recombinant thrombomodulin, Urinary tract infection

緒

言

対象と方法

本邦における診療群分類包括評価制度に基づく敗血症患者の検討では、敗血症患者数は増加傾向であることが報告されている¹⁾。2017年の敗血症による死亡患者数は56,905人で、2010年と比較して2.3倍となった。敗血症の感染源として、尿路は呼吸器に次いで2番目に多かった。凝固・線溶状態の変化は、敗血症が重症化していく過程において早期から認められ、播種性血管内凝固症候群 (DIC) を合併すると多臓器不全による死亡リスクが増加する²⁾。DIC に対する抗凝固療法として、遺伝子組み換えトロンボモジュリン (rTM) が2008年より本邦で認可された。しかし、敗血症診療ガイドラインでは、敗血症性 DIC に対する抗凝固療法として、rTM の投与は推奨グレード 2C と記載されており、明確なエビデンスは示されていない³⁾。

本検討では、尿路感染症に起因する敗血症性 DIC 症例において、rTM の治療効果と敗血症性 DIC の予後不良因子について検討した。

2018年4月～2022年5月までに当院で尿路感染症に起因する敗血症性 DIC と診断された40例を対象とした。rTM 投与群と非投与群の2群に分け、後方視的に患者背景や治療経過、転帰などについて検討した。rTM 投与の有無について明確な基準はなく、担当医の判断によって決定された。患者背景因子として、年齢、性別、パフォーマンスステータス (PS)、Charlson 併存疾患指数 (CCI)、原疾患、起因菌、SOFA スコア、DIC スコア、血液検査データを評価した。DIC の診断は日本救急医学会の急性期 DIC 診断基準⁴⁾を使用した。急性期 DIC 診断基準は、基礎疾患を有する患者において全身性炎症反応症候群、血小板数減少、PT 延長、FDP 上昇を認めると、障害の程度によりそれぞれスコアが算定され、スコア4点以上を DIC とした。敗血症の診断には SOFA スコアが用いられ、意識、呼吸、循環、肝機能、腎機能、血小板数の6項目のスコアの合計で重症度を評価する。SOFA スコアの合計2点以上の急上昇を敗血症と診断した。

Table 1. Patient characteristics

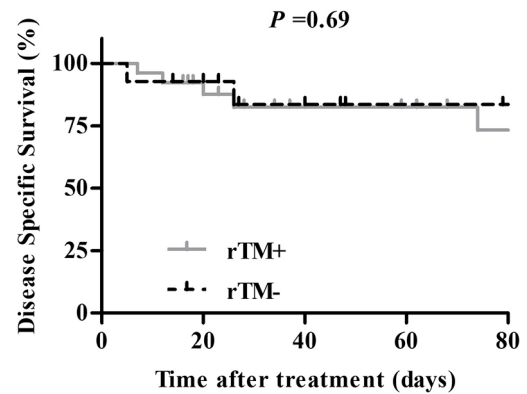
Variables	rTM+ (n = 26)	rTM- (n = 14)	P value
Age			
Median (IQR)	79.5 (71.5–83.8)	80 (71.5–87.8)	0.57
Sex			
Male (%)	9 (34.6)	3 (21.4)	0.48
Female (%)	17 (65.4)	11 (78.6)	
Performance status (ECOG)			
≤1 (%)	6 (23.1)	3 (21.4)	1.0
≥2 (%)	20 (76.9)	11 (78.6)	
Charlson Comorbidity Index			
≤3 (%)	21 (80.8)	11 (78.6)	1.0
≥4 (%)	5 (19.2)	3 (21.4)	
Diabetes mellitus			
+ (%)	8 (30.8)	4 (28.7)	1.0
– (%)	18 (69.2)	10 (71.3)	
Primary disease			
Complicated UTI (%)	22 (84.6)	13 (92.9)	0.64
Obstructive pyelonephritis (%)	14 (53.9)	7 (50.0)	
Catheter-related UTI (%)	5 (19.3)	4 (28.7)	
Acute prostatitis (%)	1 (3.7)	1 (7.1)	
Other (%)	2 (7.7)	1 (7.1)	
Uncomplicated UTI (%)	4 (15.4)	1 (7.1)	
Causative bacteria			
<i>Escherichia coli</i> (%)	13 (50.0)	4 (28.7)	0.64
ESBL-producing <i>Escherichia coli</i> (%)	6 (23.1)	4 (28.7)	
<i>Klebsiella pneumonia</i> (%)	2 (7.7)	2 (14.2)	
<i>Proteus mirabilis</i> (%)	1 (3.8)	2 (14.2)	
<i>Enterococcus faecalis</i> (%)	2 (7.7)	0	
Other (%)	2 (7.7)	2 (14.2)	
SOFA score			
Median (IQR)	7.5 (5–9.8)	6 (5–8.8)	0.61
DIC score			
Median (IQR)	7 (6–8)	5 (4–6)	<0.01
WBC (×100/μl)			
Median (IQR)	168.5 (125.5–235.8)	150.5 (125.8–208)	0.81
PLT (×10 ⁴ /μl)			
Median (IQR)	5.3 (3.9–8.8)	8.8 (6.3–12.8)	0.03
PT-INR			
Median (IQR)	1.4 (1.3–1.5)	1.3 (1.2–1.4)	0.04
FDP (μg/ml)			
Median (IQR)	70.4 (44.5–149.3)	44.8 (23.2–52.9)	0.15
CRP (mg/dl)			
Median (IQR)	22.7 (15.5–27.3)	18.5 (10.3–27.3)	0.58
AST (U/l)			
Median (IQR)	75.0 (46.8–242.8)	62.5 (28.3–154.5)	0.54
ALT (U/l)			
Median (IQR)	45.0 (22.3–93.5)	31.5 (18.8–63.0)	0.39
Cre (mg/dl)			
Median (IQR)	1.9 (1.3–3.0)	1.8 (1.3–2.4)	0.48

rTM, recombinant thrombomodulin; IQR, interquartile range; UTI, urinary tract infection; ESBL, extended spectrum β -lactamase; SOFA, sequential organ failure assessment; DIC, disseminated intravascular coagulation.

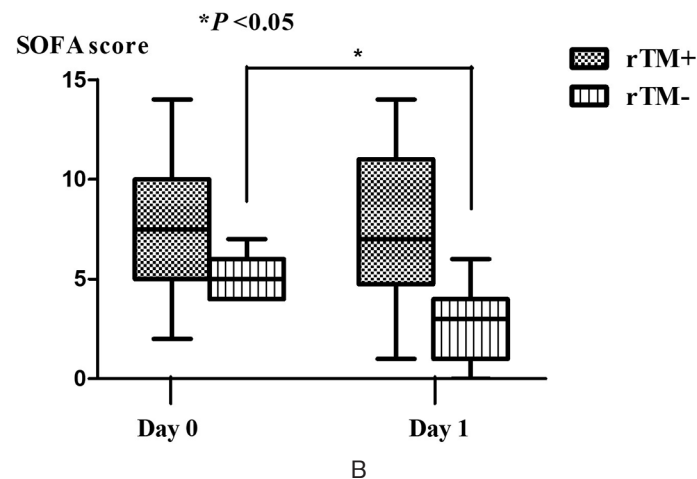
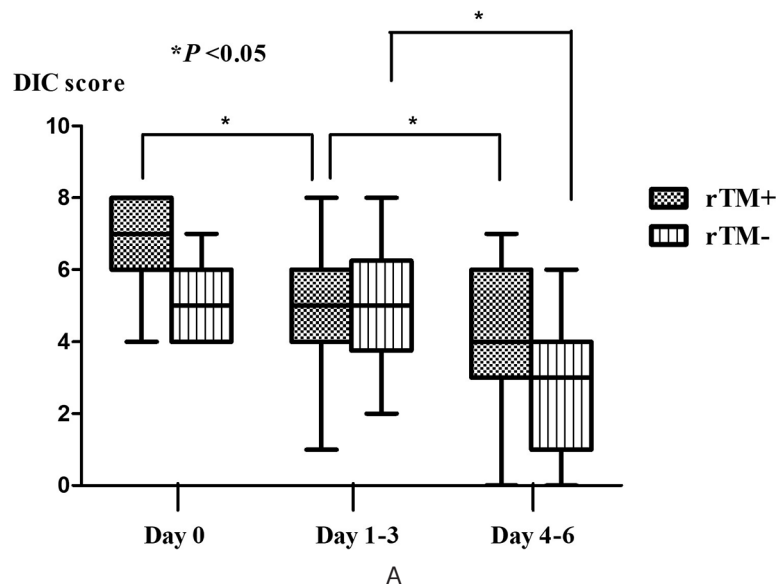
Table 2. Treatment and outcome

Variables	rTM+ (n=26)	rTM- (n=14)	P value
Drainage			
Ureteral stent (%)	16 (61.5)	8 (57.1)	
Urethral catheter (%)	10 (38.5)	6 (42.9)	1.0
Administration of catecholamine			
+ (%)	9 (42.3)	5 (42.9)	
- (%)	17 (57.7)	9 (57.1)	1.0
Treatment period of rTM (day)			
Median (IQR)	3 (2-3)	—	
Duration of DIC (day)			
Median (IQR)	5 (4-6.8)	4 (3-4.8)	0.04
Death of UTI (%)	5 (19.2)	2 (14.3)	1.0

rTM, recombinant thrombomodulin; IQR, interquartile range; DIC, disseminated intravascular coagulation; UTI, urinary tract infection.



Number at risk					
rTM+	26	23	22	22	21
rTM-	14	13	12	12	12

Fig. 1. Comparison of disease-specific survival between the rTM and non-rTM groups.**Fig. 2.** Change in DIC score (A) and SOFA score (B).

患者背景および治療、転帰など2群間の比較には Mann-Whitney U 検定または Fisher の正確検定を用いた。スコアの推移は Friedman 検定を用いて比較した。疾患特異的生存率に関する検討は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、有意差の検定は Log-rank 検定を用いた。疾患特異的生存率に関する予後予測因子について、ロジスティクス回帰分析を用いて単変量および多変量解析を行った。統計学的解析には EZR[®] ver 1.55 および Prism software[®] 5.00 (GraphPad Software) を用いて、 $P < 0.05$ を統計学的に有意差ありとした。

結 果

患者背景を Table 1 に示す。rTM 投与群は26例 (65%)、非投与群は14例 (35%) であった。2群間で年齢や性別、PS、CCI、糖尿病の有無などに差を認めなかった。原疾患は両群とも尿路結石や尿閉による閉塞性腎盂腎炎が約半数を占めていた。起因菌は両群とも大腸菌が最も多かった。ESBL 産生大腸菌はそれぞれの群において、全体の2割以上を占めていた。rTM 投与群では、非投与群と比較して治療前の DIC スコアが有意に高かった (7点 vs 5点, $P < 0.01$)。治療前の血液検査では、rTM 投与群で PLT が有意に低く ($P = 0.03$)、PT-INR が有意に高かった ($P = 0.04$)。

治療および転帰を Table 2 に示す。尿管ステントや尿道カテーテル留置など、両群とも全例にドレナージが施行されていた。rTM の投与期間の中央値は3日であり、DIC 期間は rTM 投与群で有意に長かった (5日 vs 4日, $P = 0.04$)。感染症による死亡は rTM 投与群で5例 (19.2%)、非投与群で2例 (14.3%) と差を認めなかった ($P = 1.0$)。

疾患特異的生存率は、両群とも差を認めなかった (Fig. 1)。DIC スコアは rTM 投与群で治療後早期から有意に改善を認めた (Fig. 2A)。治療翌日の SOFA スコアは、非投与群で有意に低下していた (Fig. 2B)。

疾患特異的生存率に関する予後予測因子について検討を行うと、年齢や性別、PS、入院時の DIC スコア、SOFA スコア、rTM 投与の有無に有意な差を認めなかった (Table 3)。多変量解析で CCI が4以上であることが独立した予後不良因子となった。

考 察

敗血症は、感染症によって重篤な臓器障害が引き起こされる状態と定義され³⁾、プロカルシトニン値が重症敗血症のバイオマーカーとして有用であると報告されている⁵⁾。敗血症は DIC を合併すると多臓器不全による死亡リスクが著しく増加することが知られてい

Table 3. Univariate and multivariate analyses of disease-specific survival

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value
Age						
<80						
≥80	2.6	0.4-30.9	0.41	4.2	0.3-59.0	0.29
Sex						
Male						
Female	1.1	0.1-13.2	1.0			
Performance status (ECOG)						
<4						
≥4	3.0	0.4-24.3	0.21	2.0	0.2-20.1	0.57
Charlson Comorbidity Index						
<4						
≥4	21.5	2.4-322.5	<0.01	26.5	2.1-341.0	0.01
DIC score						
<7						
≥7	4.2	0.6-50.7	0.11	2.0	0.2-22.1	0.59
SOFA score						
<7						
≥7	2.9	0.4-34.9	0.41	2.5	0.2-28.2	0.47
rTM						
-						
+	1.4	0.2-17.1	1.0			

DIC, disseminated intravascular coagulation; SOFA, sequential organ failure assessment; rTM, recombinant thrombomodulin.

る²⁾。敗血症における DIC の病態は、凝固の活性化、抗凝固の抑制、線溶の抑制という 3 つの側面が合わさり、虚血性の臓器障害と消費性凝固障害を来す⁶⁾。凝固活性化は、炎症性サイトカインの作用により、単球、マクロファージ、血管内皮から大量の組織因子が産生されることで生じる⁷⁾。さらに、サイトカインは血管内皮上の抗凝固性蛋白であるトロンボモジュリン(TM)の発現を抑制するため、凝固活性化に拍車がかかる。rTM は TM の細胞外ドメインと同じ構造をしており、凝固の活性化に伴って生成されたトロンビン(Tb)と結合し、Tb を失活させることで直接的に抗凝固作用を示す⁸⁾。さらに、Tb-TM 複合体はプロテイン C の活性化を促進する。生成された活性化プロテイン C は凝固促進因子の第 Va 因子と第 VIIIa 因子を不活化し、Tb の生成を抑制して、間接的に凝固反応を阻害する⁹⁾。DIC の進行を阻止するためには、基礎疾患の治療と共に、DIC の本態である凝固活性化を阻止する必要がある⁷⁾。また、血小板や凝固因子の著しい低下のため出血を認める場合、濃厚血小板や新鮮凍結血漿などを用いて補充療法を行う。敗血症診療ガイドラインでは、抗凝固療法として rTM の投与が敗血症性 DIC の予後に与える影響に関して明確なエビデンスが確立されていないとして、rTM の投与について推奨グレード 2C と記載されている³⁾。

尿路感染症による DIC に対する rTM 投与についての検討は、いくつか報告されている。町岡らは、尿路感染症による DIC と診断された症例で、rTM 投与群 13 例と非投与群 11 例に分けて検討し、rTM 投与群で有意に血小板の回復が早く、治療後早期における DIC スコアの改善量が有意に高かったと報告している¹⁰⁾。さらに、鎌田らは、尿路感染症による敗血症性 DIC に対して、rTM の投与により DIC スコアの速やかな改善を認めたと報告している¹¹⁾。これらの報告では、生存率についての検討はされていなかった。本検討においても、rTM 投与群で治療早期から DIC スコアの有意な改善を認めた。また、rTM 投与群では治療前の DIC スコアが高いにもかかわらず、両群で DIC 離脱までの期間に差を認めなかった。

尿路感染症に限定しない敗血症性 DIC に対する rTM 投与の有効性についての検討も報告されている。鈴木らは、rTM 使用成績調査における感染症 DIC 症例 1,912 例を対象とし、rTM 最終投与後の急性期 DIC スコアと生存率との関連を検討し、rTM 最終投与後の急性期 DIC スコアが低いほど、生存率が高かったと報告している¹²⁾。急性期 DIC スコアを治療効果や重症度の指標とすることは一般的ではないが、凝固異常は正が転帰改善につながると考えられており、本検討において rTM 投与群が早期から DIC スコアが低下した点は有益であると考えられる。Yoshimura らは、

敗血症性 DIC 症例 162 例を rTM 投与群と非投与群に分け、院内死亡率について検討を行った¹³⁾。rTM 投与群は、非投与群と比較して院内死亡率が有意に低かった。サブグループ解析では、呼吸、循環、血液検査値、意識レベルなどから算出され、ICU 入室患者の重症度評価の指標として用いられている¹⁴⁾ APACHE II スコアが 24~29 の症例や SOFA スコアが 11 以上の症例で rTM 投与により院内死亡率が低下していたが、尿路感染症では rTM 投与の有効性は認めなかったと報告されている。本検討では、治療前の SOFA スコアは rTM 投与群と非投与群で中央値 7.5 (IQR : 5~9.8) および 6 (IQR : 5~8.8) であり、Yoshimura らの報告より全体的に低く、両群で生存率に差を認めなかった可能性がある。また、他臓器感染症による敗血症と比較して、尿路性敗血症による死亡率は低いとされ¹⁵⁾、尿路ドレナージの有効性が高いためと考えられる。

本検討では疾患特異的生存率に関する予後因子について検討し、併存症が多いことが予後不良因子であった。高齢者の尿路性敗血症による死亡率のリスク因子を検討したシステマティックレビューでも、併存疾患の数が死亡率と関連していた¹⁶⁾。本検討では、尿路感染症に起因する敗血症性 DIC に対し、rTM 投与の有無で生存率に差を認めず、実際にどのような症例に rTM 投与が有益であるか明確な検討はできていない。しかし、併存疾患の多い症例は予後不良であり、DIC の早期改善を図る目的で、rTM 投与を考慮してもよいと考える。

今回の検討では、症例数が少ないことや単一施設での後方視的な研究であること、rTM 投与について明確な投与期間を設けられていないことなどが問題として挙げられる。また、後方視的な研究であるため、治療後の採血時期にばらつきが有る点も課題ではあるが、本検討の患者背景を考慮すると、rTM 投与の有効性を示せたと考える。

結 語

尿路感染症に起因する敗血症性 DIC において、rTM の治療効果を検討した。rTM 投与群は非投与群よりも明確に DIC 基準を満たしており、患者背景の違いはあったにも関わらず、DIC 期間の中央値は 1 日長いのみであり、疾患特異的生存率に差を認めなかった。今回の検討では、併存疾患の多さが死亡率と関連していた。rTM 投与は治療期間の短縮に寄与するものと思われ、治療の選択肢の 1 つとして考慮すべきである。

文 献

- 1) Imaeda T, Nakada T, Takahashi N, et al. : Trends in the

- incidence and outcome of sepsis using data from a Japanese nationwide medical claims database—the Japan Sepsis Alliance (JaSA) study group—. *Crit Care* **25**: 338, 2021
- 2) Gando S, Iba T, Eguchi Y, et al.: A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med* **34**: 625-631, 2006
- 3) 江木守時, 小倉裕司, 谷田部智昭, ほか: 日本版敗血症診療ガイドライン2020年版. 日集中医誌 **28**, 2021
- 4) 丸藤 哲, 射場敏明, 江口 豊, ほか: 急性期 DIC 診断基準. 多施設共同前向き試験結果報告. 日救急医学会誌 **16**: 188-202, 2005
- 5) 細川幸成, 清水卓斗, 尾張拓也, ほか: 当院における尿路敗血症の臨床的検討—プロカルシトニンの有用性について—. 泌尿紀要 **63**: 259-262, 2017
- 6) 早川峰司: 敗血症における DIC の病態. 日腹部救急医学会 **34**: 795-799, 2014
- 7) 朝倉英策: 播種性血管内凝固 (DIC) の診断と治療. 日内会誌 **109**: 1378-1385, 2020
- 8) 石倉宏恭: 敗血症性 DIC の病態と管理 Up to date. ICU と CCU **44**: 101-109, 2020
- 9) Pharma DIGITAL 旭化成ファーマ医療関係者向けサイト, リコモジュリン, 作用機序, Nov 15, 2022 <https://akp-pharma-digital.com/products/recomodulin/mechanism>
- 10) 町岡一顕, 重原一慶, 門本 卓, ほか: 尿路感染症による播種性血管内凝固症候群に対する遺伝子組み換えトロンボモジュリン製剤の有効性—遺伝子組み換えトロンボモジュリン未使用症例との後ろ向き比較検討—. 泌尿紀要 **61**: 1-6, 2015
- 11) 欽田知子, 岩下 仁, 瀬下博志, ほか: 尿路感染症に起因する DIC の治療における遺伝子組み換えトロンボモジュリン (rTM) の検討. 西日泌尿 **75**: 200-204, 2013
- 12) 鈴木秀明, 黒田修一, 大重秀世, ほか: トロンボモデュリンアルファ (TM- α) 使用成績調査のサブグループ解析—感染症 DIC 症例の TM- α 最終投与後の急性期 DIC スコアと転帰の関連—. 新薬と臨 **68**: 175-193, 2019
- 13) Yoshimura J, Yamakawa K, Ogura H, et al.: Benefit profile of recombinant human soluble thrombomodulin in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter propensity score analysis. *Crit Care* **19**: 78, 2015
- 14) 武山直志, 田中孝也, 加納秀記, ほか: 救急集中治療における重症度評価と臓器障害度指標. 日救急医学会誌 **21**: 327-342, 2010
- 15) Hotchkiss RS and Karl IE: The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* **348**: 138-150, 2003
- 16) Peach BC, Garvan GJ, Garvan CS, et al.: Risk factors for urosepsis in older adults: a systematic review. *Gerontol Geriatr Med* **2**: 1-7, 2016

(Received on December 7, 2022)

(Accepted on June 12, 2023)