

重症尿路感染症における DIC に対する遺伝子組み換え トロンボモジュリンの使用経験

文野 美希¹, 栗本 勝弘¹, 木下 修隆¹

加藤 廣海¹, 有馬 公伸², 杉村 芳樹²

¹武内病院泌尿器科, ²三重大学大学院医学系研究科腎泌尿器外科学分野

EXPERIENCE IN THE TREATMENT WITH RECOMBINANT THROMBOMODULIN ON DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION WITH SEVERE URINARY TRACT INFECTION

Miki FUMINO¹, Katsuhiko KURIMOTO¹, Nobutaka KINOSHITA¹,

Hiromi KATO¹, Kiminobu ARIMA² and Yoshiki SUGIMURA²

¹The Department of Urology, Takeuchi Hospital

²The Nephron-Urologic Surgery and Andrology Graduate School of Medicine, Mie University

Severe urinary tract infection occasionally causes urosepsis and disseminated intravascular coagulation (DIC). We experienced six cases of DIC with severe urinary tract infection from July 2009 to January 2011. Patients comprised two men and four women, ranging in age from 67-84 years old. In all cases, urinary tract infection was caused by pyelonephritis. The results of analysis of bacterial culture from blood and urine revealed *E. faecalis* in 2 cases, *E. coli* in 1 case, *P. mirabilis* in 1 case and *Candida tripicalis* in 1 case. Percutaneous nephrostomy in 1 case and ureteral stent indwelling in 3 cases and ureteral stent exchange in 2 cases were used for the drainage of the origin of infection. Under the diagnosis of DIC, the administration of antibiotics and anti-DIC treatment with recombinant thrombomodulin (rTM) were performed. rTM is a new drug for the treatment of DIC. rTM binds to thrombin to inactivate coagulation, and the thrombin-rTM complex activates protein C to form activated protein C. Therefore, rTM acts as a negative feedback regulator of blood coagulation. Treatment with rTM improved in 5 of the 6 patients.

(Hinyokika Kyo 58 : 71-74, 2012)

Key words : Disseminated intravascular coagulation, Recombinant thrombomodulin

緒 言

尿路感染症は、時に重症化し、敗血症や播種性血管内凝固症候群 (DIC) を合併する。このような症例では、重症尿路感染症に対する治療として、感染源のドレナージと抗生物質の投与を行い、さらに DIC に対する治療も必要となる。遺伝子組み換えトロンボモジュリン (リコモジュリン®, 以下 rTM) は、トロン

ビンの凝固促進活性を抑制すると同時に、プロテイン C を活性化することで、血液凝固系の活性化を阻害する新しい DIC 治療薬である¹⁾。

今回われわれは、重症尿路感染症から DIC を併発した症例に対し、rTM を投与した 6 例について報告する。

Table 1. Clinical feature of 6 cases

Case	Age	Sex	Primary disease	Drainage	Bacterial culture (blood・urine)	Past history
1	67	F	Rt-renal stone	Rt-cutaneous ureterostomy	<i>Candida tripicalis</i>	Ovarian cancer, short bowel syndrome, jejunostomy, Rt-cutaneous ureterostomy
2	84	F	Lt-ureter stone	Lt-nephrostomy	<i>E. faecalis</i>	AMI, dementia
3	82	F	Urinary tract occlusion	Bil-DJ	<i>E. faecalis</i>	Bladder cancer, dementia
4	71	M	Lt-ureter stone	Lt-SJ	<i>P. mirabilis</i>	Urolithiasis
5	75	M	Rt-ureter stone	Rt-SJ	(—)	Dementia
6	73	F	Rt-ureter stone	Rt-SJ	<i>E. coli</i>	Hypertension

M: male, F: female, Rt: right, Lt: left, Bil: bilateral, SJ: single-J catheter, DJ: double-J catheter, AMI: acute myocardial infarction.

対 象 と 方 法

2009年7月～2011年1月の間に、当科において重症尿路感染症によるDICと診断され、rTMによる治療を行った6例を対象とした。DICの診断については、急性期DIC診断基準²⁾を用いた。

結 果

Table 1 および 2 に症例の一覧を示す。年齢は67～84歳であり、男性2例、女性4例であった。尿路感染

Table 2. Clinical course of 6 cases

Case	SIRS score	DIC score	Plate ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	FDP ($\mu\text{g/ml}$)	Prognosis
1	3*→2**	7*→5**	2.2*→8.1**	50*→45**	Dead
2	4→0	5→0	17.2→16.6	50→5.5	Alive
3	4→0	6→0	8.1→16.0	12.5→9.0	Dead
4	3→0	6→0	2.8→21.7	11.2→4.1	Alive
5	3→0	5→0	6.0→23.6	11.0→4.8	Alive
6	4→2	8→2	7.8→28.6	41.4→9.0	Alive

*: rTM 投与前, **: rTM 投与終了翌日.

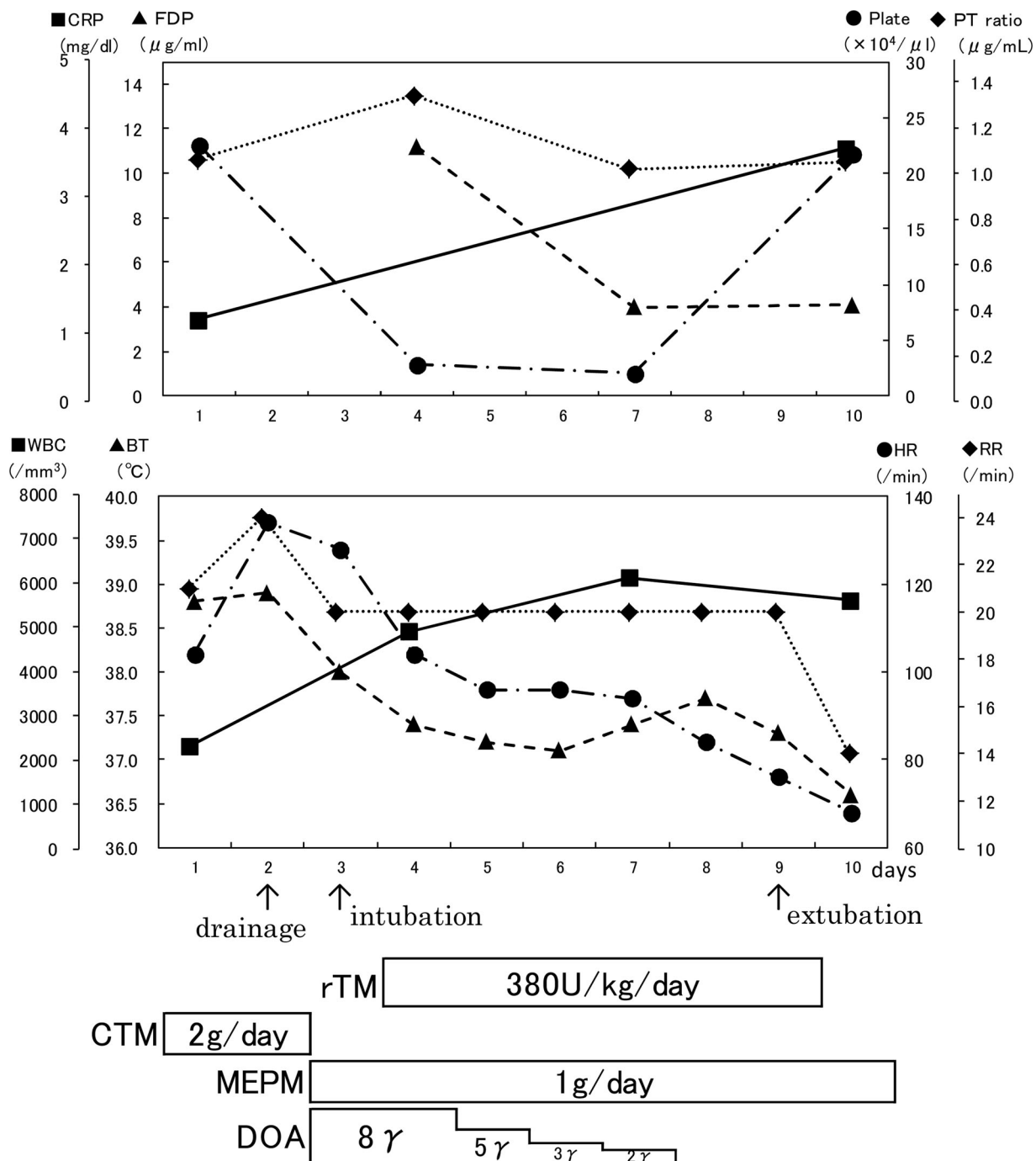


Fig. 1. Clinical course and laboratory data of case 4.

症については、6例すべて急性腎盂腎炎であり、また全例において全身性炎症反応症候群 (SIRS) を発症していた。尿路感染症の基礎疾患は、5例が尿路結石、1例が留置中の尿管ステント閉塞による尿路閉塞であった。

尿路管理は、1例に腎瘻造設術を施行し、3例に尿管ステント留置、1例は閉塞している尿管ステント (DJ カテーテル) 交換、1例は腎盂バルンカテーテル交換 (右尿管皮膚瘻) を行った。

細菌培養検査において、5例で血液培養と尿培養から同一細菌が検出され、4例でグラム陰性桿菌、1例で真菌を認めた。1例においては、細菌培養検査は陰性であったが、当科受診前に抗生物質が投与されていたためと思われた。抗生物質は第二または第四世代セフェム系あるいはカルバペネム系薬剤を投与し、真菌が認められた1例ではミカファンギンを投与した。

急性期 DIC 診断基準を用い、DIC と診断した後、rTM の投与を開始した。rTM 投与期間は、1例で5日間、5例で6日間であり、rTM の投与量は、全例で 380 U/kg/日であった。rTM 投与により、SIRS スコアおよび DIC スコアは全例において改善を認めた。血小板数が減少していた5例すべてにおいて、rTM 投与後、血小板数の増加が認められた。6例中5例において DIC を離脱した。DIC 非離脱の1例は既往症として卵巣癌、短腸症候群、空腸人工肛門、回腸皮膚瘻、右尿管皮膚瘻があり、さらに重症尿路感染症による DIC を合併した症例であった。血小板 $2.2 \times 10^4/\mu\text{l}$ と減少、血清 FDP $50.00 \mu\text{g/ml}$ 、PT 比 1.03 であり、DIC と診断し (DIC スコア 7 点)、rTM 投与を開始した。rTM 投与 7 日目、血小板 $8.1 \times 10^4/\mu\text{l}$ と改善したが、血清 FDP $45.00 \mu\text{g/ml}$ であり、PT 比は 1.45 と上昇しており DIC スコア 5 点であった。その後、肝機能障害が出現し、多臓器不全で死亡した。DIC を離脱した1例において、尿路感染症は治癒したものの、その後肺炎のため死亡した。全例において rTM 投与による重篤な副作用は認められなかった。

症例 4 について、経過を示す (Fig. 1)。71 歳、男性。2010 年 10 月、 40°C の発熱のため当院救急外来受診した。CT 検査にて $14 \times 6 \text{ mm}$ の左尿管結石および左水腎症を認めた。左尿管結石による急性腎盂腎炎と診断し緊急入院となり、抗生物質 CTM の投与が開始された。翌日、泌尿器科転科となり、左尿管ステント留置し、尿路ドレナージをはかったが、第 3 病日、血圧 $72/45 \text{ mmHg}$ と低下し敗血症性ショックに陥ったため、ドーパミン開始 (8 γ)、抗生物質は MEPM に変更した。また意識レベルの低下と呼吸状態の悪化を認めた。胸部 X 線写真ではすりガラス様陰影を認め、動脈血液ガス検査では、pH 7.280、 PaO_2 40.5 mmHg、 PaCO_2 57.4 mmHg と低酸素血症と高二酸化炭素血症

を認め $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (以下 P/F 比) 192 であり、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) と診断。気管内挿管を行い、人工呼吸管理を開始した。第 4 病日、血小板 $2.8 \times 10^4/\mu\text{l}$ と減少、血清 FDP $11.20 \mu\text{g/ml}$ 、PT 比 1.34 であり、DIC と診断 (DIC スコア 6 点)、ただちに rTM 投与を開始した。rTM 投与 2 日目 (第 5 病日)、ドーパミンを 8 γ から 5 γ に下げることができ、rTM 投与 4 日目 (第 7 病日)、血圧 $105/70 \text{ mmHg}$ (ドーパミン 2 γ)、血小板は $2.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ であったが、血清 FDP $4.00 \mu\text{g/ml}$ 、PT 比 1.02 と改善し、呼吸状態は P/F 比 229 と改善傾向であった。rTM 投与 5 日目 (第 8 病日) には P/F 比 287、rTM 投与 6 日目 (第 9 病日) には P/F 比 398 と呼吸状態の改善が認められたため、抜管し、人工呼吸管理から離脱することができた。第 10 病日、血小板 $21.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、血清 FDP $4.10 \mu\text{g/ml}$ 、PT 比 1.05 であり、DIC 離脱を確認した。その後、全身状態改善し、左尿管結石に対し ESWL 施行、第 34 病日に退院となった。

考 察

尿路感染症はしばしば経験されるが、感染が重症化することにより敗血症、さらに DIC を引き起こすことがある。敗血症は、感染に起因する全身性炎症反応症候群 (SIRS) と定義され³⁾、SIRS で認められる全身の炎症反応の亢進は、凝固線溶系の活性化を誘発する。また活性化した凝固線溶系は、炎症反応を増悪させ、クロストークと呼ばれる炎症反応と血液凝固線溶系の相互活性化が惹起される。クロストークにより炎症性および虚血性の臓器障害が誘発され、高率に DIC を発症する⁴⁾。敗血症に伴う DIC では、重症例や治療開始が遅れた場合などに多臓器不全を惹起させて、予後不良となる⁵⁾。

日本救急医学会 DIC 特別委員会は、炎症反応と血液凝固系のクロストークによって認められる病態を SIRS-associated coagulopathy (SAC) と定義し、SAC を早期に診断して治療を開始することが可能な急性期 DIC 診断基準を発表した²⁾。

今回の症例では DIC と診断後、ただちに rTM の投与を行い、6 例中 5 例において DIC を離脱することができた。rTM 投与後、血小板数が減少していた 5 例すべてにおいて、血小板数の増加が認められ、血清 FDP は 5 例において $10.00 \mu\text{g/ml}$ 未満まで低下し、SIRS スコアは 4 例で 0 点、DIC スコアは 4 例で 0 点、1 例で 2 点と改善を認めた。DIC の治療は、基礎疾患に対する治療が最優先されるが、同時に DIC に対する抗凝固療法を行うことが重要である⁶⁾。抗凝固療法として、未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパリノイド、合成プロテアーゼ阻害薬 (メシル酸ガベキサート、メシル酸ナファモスタット) が使用されて

いるが、rTM は、これらの薬剤とは作用機序の異なる新しい DIC 治療薬である。

トロンボモジュリン (TM) は、血管内皮細胞膜上に存在するトロンビン受容体である。TM に結合したトロンビンは、凝固促進活性を失うと同時にプロテイン C を活性化し、活性化プロテイン C (APC) に変換する。APC は、活性化第 V および第 VIII 因子を分解してトロンビンの生成を抑制し、血液凝固系の活性化を阻害する⁷⁾。また APC には抗炎症作用や抗線溶作用が報告されており⁸⁾、敗血症性 DIC に対して有効と考えられている⁹⁾。TM のレクチン様ドメインは、致死性因子とされる high-mobility group box 1 protein (HMGB1) と結合してトロンビンによる不活性化を促進することにより、直接的に抗炎症作用を発揮することが報告されている¹⁰⁾。

DIC 患者では、血清中の HMGB1 と DIC スコアが正の相関を示し¹¹⁾、また敗血症時の急性肺障害の機構として HMGB1 が関与していることが明らかになり、HMGB1 のシグナル伝達を抑制することで急性肺障害を軽減できることが示唆されている¹²⁾。

今回の症例 4 は、左尿管結石による急性腎盂腎炎に対して、抗生物質の投与および感染源のドレナージを行ったが、敗血症性ショック、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) に陥り、人工呼吸管理を開始し、さらに DIC を合併した症例である。

このことから、rTM による DIC の治療により ARDS も改善されることを期待し、rTM 投与開始した。rTM 投与後、循環動態は安定するとともに呼吸状態の改善を認め、rTM 投与 6 日目に抜管し、翌日 DIC の離脱を確認した。この症例では早期の rTM 投与により、DIC に対する治療効果のみならず、ARDS への治療効果も得られ、APC を介した抗炎症作用ならびに HMGB1 に対する抑制効果が寄与した可能性が考えられた。

重症尿路感染症に対する治療は、感染源のドレナージと抗生物質の投与が基本であり、敗血症性ショックに対しては補液および昇圧剤の投与が必要である。また DIC を合併した症例では、急性期 DIC 診断基準を用いて rTM を早期に投与開始することが DIC 治療において重要であると考えられた。

rTM の第Ⅲ相臨床比較試験は、造血管悪性腫瘍および感染症を基礎疾患とした DIC に対して未分画ヘパリンを対照薬として行われ、DIC 離脱率は、未分画ヘパリン群 (49.9%) と比べて rTM 群 (66.1%) が有意であったことが報告されている¹⁾。しかし、尿路感染症による DIC の治療成績に関する報告はなく、また DIC 治療薬による効果を比較する過去の報告もないため、尿路感染症による DIC に対する rTM の有効性を論じることができない。

尿路感染症による DIC に対する rTM の使用経験は少ないため、今後症例を重ね、その有効性について検討する必要があると考えられる。

結 語

重症尿路感染症による DIC 症例に対して rTM を投与した 6 例について報告した。重症尿路感染症症例においては、DIC を念頭におき早期診断、早期治療を行うことが重要であると考えられた。

文 献

- 1) Saito H, Maruyama I, Shimazaki Y, et al.: 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
- 2) 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
- 3) Bone RC, Sibbald WJ and Sprung CL: The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest* **101**: 1481-1483, 1992
- 4) 丸藤 哲: 救急領域における DIC の診断と治療. *血栓止血誌* **19**: 353-357, 2008
- 5) 今村 明, 仁田正和: 播種性血管内凝固症候群. *医と薬学* **63**: 193-199, 2010
- 6) 丸山征郎, 坂田洋一, 和田英夫, ほか: 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
- 7) 池添隆之: 造血管腫瘍とリコンビナントトロンボモジュリン. *血液フロンティア* **9**: 79-87, 2009
- 8) 川杉和夫: 急性骨髄性白血病に合併した DIC に対する rTM 製剤の効果. *血腫瘍* **60**: 526-531, 2010
- 9) Dhainaut JF, Yan SB, Joyce DE, et al.: Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* **2**: 1924-1933, 2004
- 10) Ito T, Kawahara K, Okamoto K, et al.: Proteolytic cleavage of high mobility group box 1 protein by thrombin-thrombomodulin complexes. *Arterioscl Thromb Vas Biol* **28**: 1825-1830, 2008
- 11) Hatada T, Wada H, Nobori T, et al.: Plasma concentrations and importance of high mobility group box protein in the prognosis of organ failure in patients with disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* **94**: 975-979, 2005
- 12) 岩坂日出男: 肺の組織修復・再生因子による病変修飾—新たな肺組織障害因子と線維性再生因子からの検討—. *日臨麻会誌* **25**: 301-309, 2005

(Received on June 20, 2011)

(Accepted on November 18, 2011)

(迅速掲載)