

尿路感染症による播種性血管内凝固症候群に対する 遺伝子組換えトロンボモジュリン製剤の有効性 —遺伝子組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—

町岡 一顕^{1,2}, 重原 一慶¹, 門本 卓¹, 岩本 大旭¹
宮城 徹¹, 中嶋 孝夫¹, 並木 幹夫²
¹石川県立中央病院泌尿器科, ²金沢大学医薬保健研究域医学系泌尿器科

TREATMENT WITH RECOMBINANT THROMBOMODULIN ON DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION CAUSED BY URINARY TRACT INFECTIONS; A RETROSPECTIVE COMPARATIVE STUDY WITH CONTROL CASES

Kazuaki MACHIOKA^{1,2}, Kazuyoshi SHIGEHARA¹, Suguru KADOMOTO¹, Hiroaki IWAMOTO¹,
Tohru MIYAGI¹, Takao NAKASHIMA¹ and Mikio NAMIKI²
¹The Department of Urology, Ishikawa Prefectural Central Hospital
²The Department of Integrative Therapy and Urology,
Kanazawa University Graduate School of Medical Science

We examined the efficacy of recombinant thrombomodulin (rTM) for treatment of patients with disseminated intravascular coagulation (DIC) caused by urinary tract infections. Thirteen DIC patients treated with rTM (rTM group) and 11 not receiving rTM (non-rTM group) were enrolled in this study. Blood data including coagulation markers collected before and after the treatment, a hospitalized term, and period of antibiotic treatment were compared. There were no significant differences in baseline characteristics between the two groups. Both groups showed significant improvement in all parameters such as blood biochemical data, coagulation markers, and DIC score 5-7 days after treatment. However, changes in platelet and DIC score from baseline to early phase (day 1-3) were significantly greater in the rTM group than in the non-rTM group ($p < 0.05$). In addition, changes in FDP value showed slight but not significant improvement in rTM group compared to the non-rTM group in the early treatment phase ($p = 0.084$). The period of antibiotic usage was significantly shorter in the rTM group, whereas the hospitalized term showed no significant difference between the groups. Definite adverse effects were not present in the rTM group. In conclusion, administration of rTM may have a beneficial effect in patients with DIC induced by urinary tract infections, compared with conventional treatment.

(Hinyokika Kiyo 61 : 1-6, 2015)

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

緒 言

尿路感染症は日常診療でよく遭遇する疾患であり、尿路結石の陥頓や尿路悪性腫瘍に伴う水腎症に併発した場合、敗血症性ショックや播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation; DIC) を合併することがよく知られている。尿路感染症に伴う DIC の治療としては、基礎疾患の治療 (広域抗菌薬の投与と尿路ドレナージ) が最重要であるが、同時に DIC に対する抗凝固療法も必要である。従来は、ヘパリン・メシル酸ナファモスタット・メシル酸カベキサートが抗凝固療法として使用されていたが¹⁾、現在、遺伝子組み換えトロンボモジュリン (以下 rTM, リコ

モジュリン[®], 旭化成ファーマ) 製剤は、新たな作用機序を有した抗 DIC 治療剤として使用することができるようになった。rTM は、トロンビンと結合し、プロテイン C を活性化することで凝固系を抑制して、DIC に対する抗凝固活性を示す²⁾。

今回われわれは、尿路感染症による DIC 症例に対する rTM 製剤の効果について、rTM 導入前の未使用症例と後ろ向きに比較検討した。

対 象 と 方 法

2010年9月～2013年7月の間に、石川県立中央病院を受診し、尿路感染が原因の DIC と診断され、rTM による治療を併用した13例 (rTM 群) と、比較対照

(control ; 非 rTM 群) として, 2006年11月~2011年11月の間の rTM 未使用の DIC 症例11例を対象とした. 悪性腫瘍にて3カ月以内に抗癌剤治療を施行した患者, 明らかな血液疾患のある患者は本検討の対象外とした.

DIC の診断は, 日本救急医学会 DIC 特別委員会が提案した急性期 DIC 診断基準³⁾を用いて行った. 各群において, 治療前後の血液生化学所見・凝固マーカーの変化および抗菌薬投与日数, 在院日数を後ろ向きに比較し, 尿路感染症に伴う rTM 製剤の有効性を検討した.

治療前の患者背景は, χ^2 検定および Mann-Whitney U 検定, 治療前後の血液検査値の変化は paired-t test, 抗菌薬投与期間および在院日数は Mann-Whitney U 検定を用いて比較し, p 値が0.05未満の場合, 有意差ありとした.

結 果

各群における治療前の患者背景を Table 1 に示す (Table 1). rTM の投与期間は5~7日間, 投与量は12,800~25,600単位 (平均19,230単位) であった. rTM 群において, 他の抗凝固・線溶剤またはアンチ

Table 1. Patient characteristics in rTM and non-rTM groups

	rTM group	Non-rTM group	p value
Age (mean $\pm$ SD)	75.2 $\pm$ 13.5	72.9 $\pm$ 8.7	0.432
Sex (Male : Female)	M : 1 F : 12	M : 3 F : 8	0.301
DIC score	6.0 $\pm$ 1.8	5.5 $\pm$ 1.2	0.386
WBC ($\times 100/\text{mm}^3$)	154.2 $\pm$ 83.1	142.1 $\pm$ 93.8	0.376
Platelet ($\times 10,000/\text{mm}^3$)	7.3 $\pm$ 4.0	8.4 $\pm$ 4.6	0.281
Cr (mg/dl)	1.90 $\pm$ 1.40	2.51 $\pm$ 2.16	0.222
CRP (mg/dl)	17.0 $\pm$ 8.6	16.9 $\pm$ 8.6	0.493
PT-INR	1.32 $\pm$ 1.5	1.36 $\pm$ 2.6	0.432
FDP (mg/dl)	49.7 $\pm$ 45.0	39.5 $\pm$ 24.1	0.294
DD (mg/dl)	22 $\pm$ 21	27 $\pm$ 20	0.326
Fibrinogen (mg/dl)	453 $\pm$ 172	415 $\pm$ 170	0.351
Drainage	6	7	0.695
Primary disease	Stone : 8 Malignancy : 2 Other : 3	Stone : 8 Malignancy : 3	

rTM; recombinant thrombomodulin, DIC; disseminated intra-vascular coagulation.

トロンビンⅢ製剤などを併用した症例は認めなかった. また, 非 rTM 群において, 抗凝固・線溶剤未使

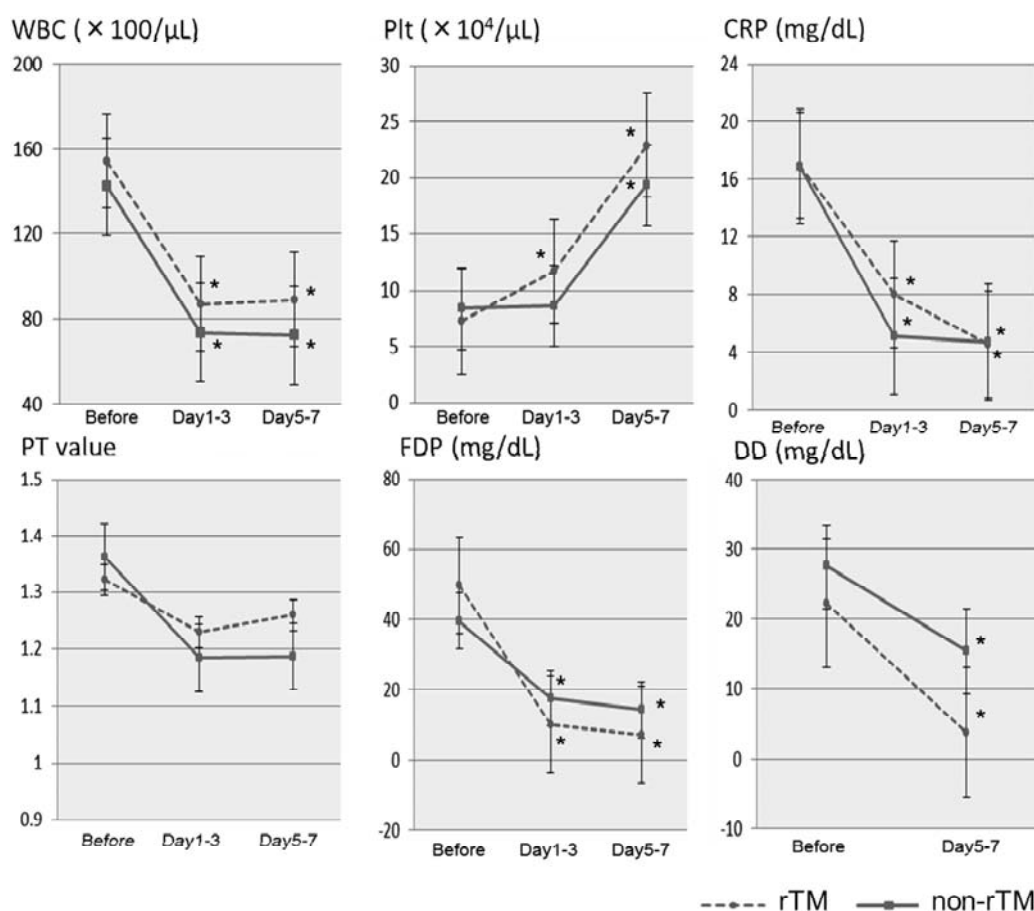


Fig. 1. The changes in absolute values of WBC, platelet, CRP, PT, FDP, and DD after treatment in the rTM and non-rTM groups are shown. * Significant improvement compared to the baseline values ($P < 0.05$).

用例は8例であり, 残りの3例は, メシル酸ナファモスタット (2例), ヘパリン (1例) を併用していた. rTM 群・非 rTM 群の平均年齢は, それぞれ 75.2 ± 13.5 , 72.9 ± 8.7 歳であり, 基礎疾患としては rTM 群では, 尿路結石 8 例, 尿路悪性腫瘍 2 例, その他の泌尿器科疾患 3 例であり, 非 rTM 群では, 尿路結石 8 例, 悪性腫瘍 3 例であった. 両群において, すべて

の治療前項目において群間差は認めなかった. 両群ともに, すべての症例で広域抗菌薬投与が施行され, 尿管ステントまたは腎瘻などのドレナージを施行した症例は, rTM 群では 6 例 (46%), 非 rTM 群では 7 例 (64%) であった.

すべての血液生化学検査値 (WBC, 血小板, Cr 値) および凝固マーカー (PT, FDP, Dダイマー値),

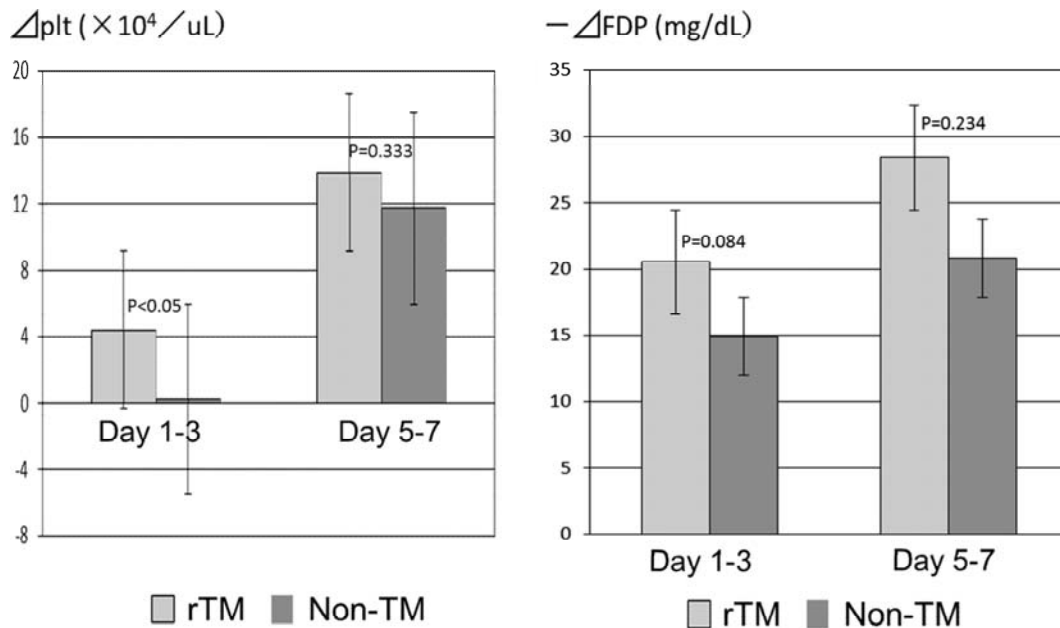


Fig. 2. The changes in platelet and FDP values from baseline to day 1-3 and day 5-7 in the rTM and non-rTM groups are shown.

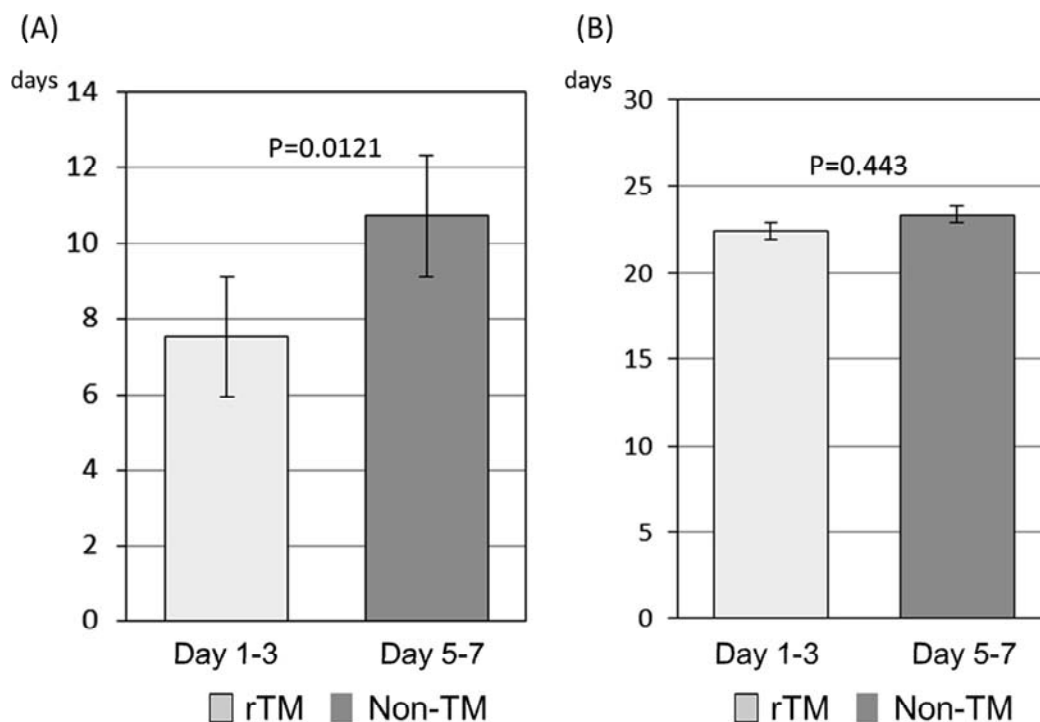


Fig. 3. (A) The changes in absolute values of DIC score after treatment in the two groups are shown. * Significant improvement compared to the baseline values ($P < 0.05$). (B) The changes in DIC score from baseline to day 1-3 and day 5-7 in the rTM and non-rTM groups are shown.

DIC スコアは、治療後5～7日目において、両群ともに有意に改善していた (Fig. 1)。しかし、血小板値においては、非 rTM 投与群において、治療早期 (治療1～3日後) の値は有意な改善は認めず、治療後1～3日の時点での血小板増加量は rTM 群で 4.3 ± 5.6 、非投与群で 0.2 ± 3.8 であり、有意に rTM 群で血小板の回復が早かった (Fig. 2)。また、FDP 値においても、治療後1～3日の時点での減少量 (改善量) は、有意差は認めなかったものの、rTM 群の方が良好な傾向を示していた ($p=0.084$)。DIC スコアについては、両群ともに治療後早期より有意に改善されていたが、治療前値からの変化量で検討すると、rTM 群の方が、治療後早期における DIC スコアの改善量 (減少量) は有意に高かった ($p<0.05$) (Fig. 3)。

抗菌薬投与期間については、rTM 投与群では 7.5 ± 3.0 日間、非 rTM 投与群では 10.3 ± 3.3 日間であり、rTM 治療群では、抗菌薬投与日数は有意に短かった (Fig. 4)。一方、両群ともに全例で DIC から離脱に成功し、在院日数においては、両群間に有意差は認めなかった。

考 察

尿路感染症の最も重症化した病態が尿路性敗血症であり、しばしば DIC を合併して生命を脅かす可能性のある感染状態とされている。尿路感染症から DIC に陥った症例に対しては、従来より、抗菌剤投与、腎療や尿管ステントなどの尿路ドレナージ、エンドトキシン吸着療法に加えて、抗 DIC 治療として血小板輸血やアンチトロンビンⅢ製剤、メシル酸ナファモスタット・メシル酸カベキサート、低分子ヘパリンなど

を使用した集学的治療が施行されてきたが^{1,4,5)}、特に DIC を併発した場合の死亡率は25%と報告されており⁶⁾、適切かつ迅速な対応が必要な病態である。

rTM は本邦で開発され、2008年に承認・発売開始となった新しい DIC 治療薬である。トロンボモジュリンは、プロテインCを活性化する (活性化プロテインC) ことでトロンビンの生成速度を遅らせるとともに、第 Va 因子や第 VIIIa 因子を分解して不活化することで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²⁾。さらに、炎症によって損傷された細胞から放出される致死性メディエータであると知られている high mobility group box protein 1 (HMGB1) を吸着・分解したり、細菌の外膜の構成成分であるリポ多糖 (lipopolysaccharide) と結合することにより、直接的に炎症反応を抑制する可能性も報告されている^{7,8)}。

本邦における第Ⅲ相臨床試験によると、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、未分画ヘパリンを対照とした DIC 離脱率は、ヘパリン群49.9%であったのに対し、rTM 群66.1%であった⁹⁾。さらに、今回の検討と同様に、rTM 使用症例と rTM 非使用症例を後ろ向きに比較した非盲検非ランダム化試験によると、Kaplan-Meier 生存曲線では約7日目から rTM 群で有意に改善しており、1カ月目の生存率は rTM 群で76%、rTM 非使用群では53%であり、rTM 投与が有意に生存率を改善させた¹⁰⁾。このように、感染症に伴う DIC 患者に対する rTM 投与による治療は、DIC 状態からの離脱のみならず生命予後改善効果が期待されている。

しかし、泌尿器科領域、特に尿路感染症に併発した DIC に対する rTM の使用報告はまだ少ない。文野ら

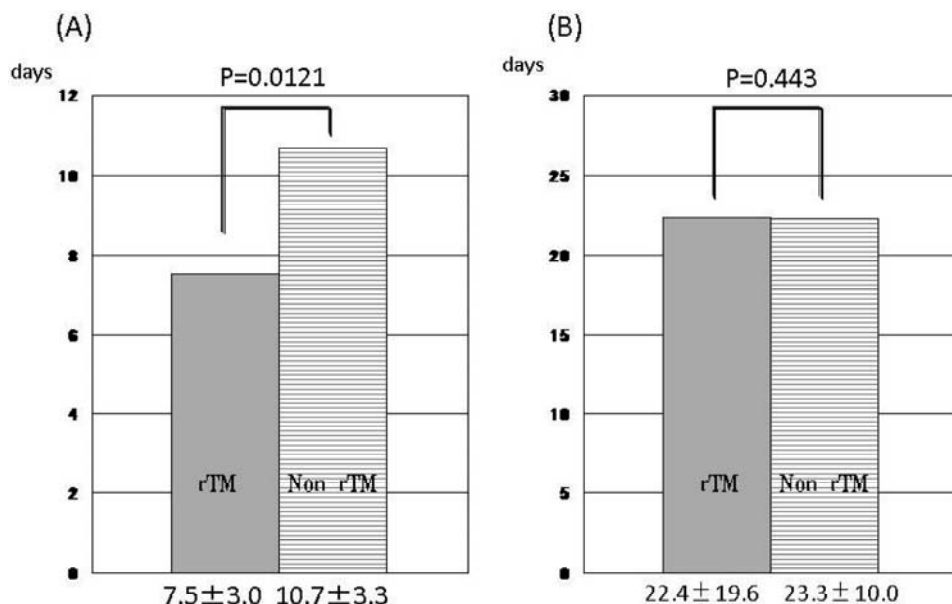


Fig. 4. Comparisons of a period for antibiotic treatment (A) and a hospitalized term (B) between the rTM group and non-rTM group are shown.

は、重症尿路感染症に伴う DIC 6 症例に対し rTM 投与による治療を施行したところ、6 例中 5 例において DIC を離脱することができ、5 例においては血小板や FDP が速やかに改善したことを報告している¹¹⁾。さらに、畝田らは、尿性敗血症を呈し DIC をきたした患者 23 名に対して、rTM の投与により、治療後速やかに血小板数、PT 値、FDP 値、DIC スコアの著明な改善が得られ、rTM の有効性・安全性を報告している¹²⁾。今回の検討においても、rTM 投与により全例で DIC からの離脱が可能であり、治療後早期の段階で血小板は有意に改善しており、FDP 値も速やかに改善していた。また、rTM 投与によって、rTM 非投与症例に比べて治療後早期における DIC スコアの改善量も優れていた。このように rTM 製剤による DIC 治療の有効性・安全性は報告されつつあり、今後、泌尿器科領域での使用も増えてくることが予想される。

尿路感染に限定しない DIC 症例に対する rTM 投与と非投与に関する比較検討はいくつか報告されている。押領司らは、敗血症性 DIC 症例を対象とし、rTM 投与群 (17 例) と非投与群 (16 例) を後ろ向きに検討している。投与群では、第 1 病日と比較して第 7 病日の可溶性フィブリン、E-セレクトイン、旧厚生省 DIC 診断基準スコアに有意な低下を認め、生存分析では有意差は認めなかったものの、投与群で 90 日後の予後改善傾向が示された¹³⁾。また、別のコホート研究では、7 日目の DIC 離脱率は、rTM 群で 50.0% (15/30 例)、非投与群で 34.8% (8/23 例) であり、治療後 30 日生存率は、それぞれ 90.0、65.2% であったと報告しており、敗血症性 DIC に対する rTM の生存率改善効果を示している¹⁴⁾。一方、尿路感染症による DIC に対する治療薬による効果を比較する報告はなく、rTM 製剤に関して、rTM 非投与群と比較検討した報告は、われわれが調べた限り存在しない。今後は、泌尿器科領域においても rTM 製剤の有効性に関するさらなる検討が望まれる。

今回の検討では、両群において治療開始後 5～7 日目にはすべての症例において血液生化学的所見・凝固マーカーは改善しており、DIC は軽快していた。重症尿路感染症において、尿路ドレナージが治療の大きなウエイトを占めることはよく知られており^{4,5,15)}、今回の症例においても尿路閉塞を伴う症例においては、積極的に尿路ドレナージを施行していたため、治療後 1 週間の時点では、両群ともに遜色なく改善を認めたと考えられる。しかし、治療後 1～3 日の早期の段階では、rTM 群の方が有意に血小板の改善率が高く、DIC スコアの改善量も高かった。さらに、rTM 投与に伴う明らかな有害事象は認めなかった。DIC は生命を脅かす緊急疾患であるため、治療早期

より DIC を改善させえる rTM 投与は、医療者側および患者側にとってもより安心感が得られる治療オプションであり、それが、抗菌薬投与日数の短期化に寄与した可能性が考えられた。また、個々の症例においては担当医の治療方針の違いも影響しているかもしれないが、rTM の抗炎症作用も抗菌薬投与日数の短縮に影響した可能性もあろう。

一方、在院日数においては、両群間に有意差は認めなかった。この理由としては、両群ともに DIC の治療後に、引き続き結石破碎や癌などの基礎疾患の加療を追加したためと思われる。

今回の検討では、各群ともに症例数は少なく、後ろ向きに治療前後を比較した単施設非盲検非ランダム化試験であり、厳密にはエビデンスレベルは高いとは言えない。また、後ろ向き研究であったため、治療開始後の採血日時にばらつきがあり、治療度 1～3、5～7 日と幅のある時点での評価となった。正確な有効性を論じるためには、あらかじめ設定された評価法で、前向き二重盲検ランダム化試験などのさらなる検討が必要であろう。しかし、DIC は生命を脅かす緊急的な病態であるため、倫理的問題をはらみ、プラセボ対照試験を組みにくいなどの課題もある。

尿路感染症で発症した DIC に対する rTM 投与は従来治療と比較して、血小板の改善により優れ、治療に要する抗菌薬投与日数の短縮に寄与している可能性が示唆された。また、rTM 投与により出血に関連する副作用の発現は認められず、泌尿器科領域での DIC 症例に対しても安全に使用可能と考えられた。

文 献

- 1) 日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会: 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 天野俊康, 松井 太, 高島 博, ほか: 尿管結石を契機に発症した Urosepsis による敗血症性ショック症例の検討。泌尿紀要 **49**: 1-4, 2003
- 5) 山岡伸好, 佃 丈夫, 野村伊作, ほか: 尿管結石 阪頓による Septic shock の 1 例。西日泌尿 **57**: 489-490, 1995
- 6) 築家直樹, 藤田一彦, 田幡江利子, ほか: 尿管結石 嵌頓を契機に発症した敗血症性ショックに伴った急性呼吸窮迫症候群の 1 救命例。感染症誌 **82**: 455-460, 2008
- 7) Ito T, Kawahara K, Okamoto K, et al.: Proteolytic cleavage of high mobility group box 1 protein by thrombin-thrombomodulin complexes. Arterioscler

- Thromb Vasc Biol **28**: 1825-1830, 2008
- 8) 小林輝樹, 有岡 崇, 田原俊介, ほか: LPS 誘発ラット DIC モデルにおける血管内皮障害および線溶抑制に対する Thrombomodulin alfa の作用. 薬理と治療 **39**: 717-726, 2011
 - 9) Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, 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
 - 10) Ogawa Y, Yamakawa K, Ogura H, et al.: Recombinant human soluble thrombomodulin improves mortality and respiratory dysfunction in patients with severe sepsis. J Trauma Acute Care Surg **72**: 1150-1157, 2012
 - 11) 文野美希, 栗本勝弘, 木下修隆, ほか: 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. 泌尿紀要 **58**: 71-74, 2012
 - 12) 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
 - 13) 押領司友和, 垣花泰之, 安田智嗣, ほか: Disseminated intravascular coagulation (DIC) 治療における遺伝子組換え型ヒトトロンボモジュリン製剤併用療法の有用性の検討. 日集中医誌 **18**: 583-590, 2011
 - 14) 工藤大介, 篠澤洋太郎, 山内 聡, ほか: 敗血症性 Disseminated intravascular coagulation (DIC) に対するトロンボモジュリンアルファの治療効果ヒストリカルコホート研究. 日集中医誌 **19**: 359-366, 2012
 - 15) 石原 哲, 出口 隆: 尿路性敗血症. 日化療会誌 **51**: 435-438, 2003
- (Received on June 16, 2014)
(Accepted on September 12, 2014)