感染症に伴う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デュリンアルファ製剤の 投与日数に関する後方視的検討

菅野雄太^{*1}, 向井潤一², 鎌田裕介¹, 菅原大輔¹, 久保田理恵², 尾島勝也^{3,4}, 高岩徹幸¹

市立釧路総合病院薬剤部¹

北里大学薬学部臨床薬学研究・教育センター臨床薬学大講座（臨床薬学教育部門）²

北里大学薬学部臨床薬学研究・教育センター臨床薬学大講座（薬物治療学Ⅳ）³

北里大学メディカルセンター薬剤部⁴

A Retrospective Observational Study on the Administration Duration of Recombinant Human Soluble Thrombomodulin in Patients with Infection-induced Disseminated Intravascular Coagulation

Yuta Kanno^{*1}, Junichi Mukai², Yusuke Kamada¹, Daisuke Sugawara¹,

Rie Kubota², Katsuya Otori^{3,4} and Tetsuyuki Takaiwa¹

Kushiro City General Hospital, Pharmaceutical department¹,

Division of Clinical Pharmacy (Laboratory of Clinical Pharmacy Education) and Research and

Education Center for Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Kitasato University²,

Division of Clinical Pharmacy (Laboratory of Pharmacy Practice and Science IV) and Research and

Education Center for Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Kitasato University³,

Department of Pharmacy, Kitasato University Medical Center⁴

〔 Received June 15, 2020
Accepted October 30, 2020 〕

We retrospectively studied recombinant human soluble thrombomodulin (rTM) administration duration and survival rate and the clinical factors affecting rTM administration duration in patients with infection-induced disseminated intravascular coagulation (DIC). We included patients with infection-induced DIC at Kushiro City General Hospital who met the Japanese Association for Acute Medicine DIC criteria and received rTM between April 2014 and March 2018. Sixty-four patients were categorized into two groups according to rTM administration duration: administration within six days ($n = 49$) and administration over seven days ($n = 15$). The 28-day survival rate of the two groups, stratified by rTM administration duration, was compared using Kaplan–Meier analysis to investigate the association between rTM administration duration and survival rate. Multiple regression analysis was used to examine clinical factors affecting rTM administration duration. There was no significant association between rTM administration duration and survival rate ($P = 0.549$), but a combination of immunoglobulins was significantly associated with prolonged rTM administration duration ($P < 0.01$). Furthermore, a higher white blood cell (WBC) count and higher creatinine clearance (CCr) were significantly associated with a shorter rTM administration duration ($P < 0.01$ and $P = 0.023$, respectively). Given the high cost, an rTM administration duration of within six days may be an option. Additionally, a higher WBC count or higher CCr before rTM administration is expected to shorten rTM administration duration. Because of the small sample size and single-center retrospective observational design of this study, a multicenter prospective study is needed to robustly validate our results.

Key words — disseminated intravascular coagulation, recombinant human soluble thrombomodulin, survival rate, administration duration, anticoagulation

*〒085-0822 北海道釧路市春湖台1-12

緒 言

播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation: DIC）とは、基礎疾患の存在下に全身持続性の著明な凝固活性化をきたし、全身臓器の細小血管内に播種性の血栓形成と線溶亢進を伴う重篤な病態である。わが国では、抗凝固療法は凝固活性化に伴う微小血栓の生成を抑制し、線溶亢進に対する副次的効果があるため DIC に対する必須の治療であると考えられている。¹⁾

トロンボモデュリンは、血管の内皮細胞膜表面に発現する糖たんぱく質であり、トロンビン活性を阻害し、抗凝固作用を発揮する。²⁾ わが国では、2008 年から遺伝子組換え製剤であるトロンボモデュリンアルファ（recombinant human soluble thrombomodulin: rTM）が、DIC の治療薬として承認されている。わが国では、海外と比較し、感染症に伴う DIC（感染性 DIC）に対して rTM は積極的に投与されており、その投与による死亡率の改善効果や^{3,4)} アンチトロンビン（antithrombin: AT）Ⅲ製剤の併用による死亡率の改善効果⁵⁾ などの数多くの有効性が示されている。rTM は Saito らが行った国内の第 3 相試験⁶⁾ に基づき、添付文書上 6 日以内の投与と記載されているが、現在、その投与回数に関する明確な基準がないために、rTM を 7 日以上で投与した報告も散見されるが、^{4,7)} その投与回数を設定した理由は示されていない。なお、急性期 DIC 診断基準（Japanese Association for Acute Medicine DIC score: JAAMDIC スコア）を用いることで rTM 投与回数が短縮するとされる報告⁸⁾ や rTM の長期投与は院内死亡率に影響しないとする報告⁹⁾ があるが、rTM 投与回数の指標とするためには、いずれも対象症例数が少ないことや、DIC の種類によって、その線溶能や適切な治療方法が異なることが知られており、¹⁰⁾ 対象症例を感染性 DIC に限定する必要がある。これらのことから、感染性 DIC に対する rTM 投与回数と生存率に関する報告はまだ少なく、更なる調査が必要である。また、わが国では、2019 年 4 月 1 日から医薬品の費用対効果評価が本格的に実施されており（厚生労働省保険局医療課、医薬品、医療機器及び再生医療等製品の費用対効果評価に関する取扱いについて、[https://](https://www.nisseikyo.or.jp/images/news/gyousei/2019/190401/190401-30.pdf)

www.nisseikyo.or.jp/images/news/gyousei/2019/190401/190401-30.pdf, 2020 年 4 月 14 日), 1 瓶当たり 39,978 円 (2020 年 6 月 15 日時点) と高額である rTM の投与回数の妥当性を検討することは医療経済的にも重要である。

以上より、本研究では、感染性 DIC に対する rTM の治療効果を検証するため、その投与回数に着目し、1. rTM 投与回数と生存率に関する検討および 2. rTM 投与回数に影響を及ぼす臨床因子について、後方視的に検討した。

方 法

1. 対象

2014 年 4 月 1 日～2018 年 3 月 31 日の期間、当院において感染性 DIC に対して rTM が投与された症例を診療録から抽出した。調査期間内では、rTM の投与基準は設けておらず、主治医の裁量で投与されていた。なお、抽出した症例のうち、rTM 投与開始 6 日以内に死亡した症例、感染性 DIC 以外に rTM が投与された症例、rTM 投与前に DIC スコアを満たしていない症例、rTM 投与前後の DIC スコアが算出できない症例を除外し、rTM 投与開始から 7 日以上生存した症例のみを対象とした。さらに、rTM 投与前後または投与前に欠損値がある症例は除外し、それぞれを調査対象症例 A および B とした。なお、DIC の診断は、日本救急医学会が作成した JAAMDIC スコアを用いた。¹¹⁾ 調査対象症例を、rTM の投与回数によって rTM6 日以内群と rTM7 日以上群に分類し、患者背景を検討した。

2. 調査方法およびデータ収集

調査対象症例の診療録から、rTM 投与前の年齢、性別、sequential organ failure assessment (SOFA) スコア、JAAMDIC スコア、systemic inflammatory response syndrome (SIRS) 陽性、血液培養陽性、既往歴、血液検査および併用療法の臨床データを収集した。また、SOFA スコア、JAAMDIC スコア、SIRS 陽性および血液検査の臨床データについては、rTM 投与後のデータも収集した。なお、acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II スコアに関しては、rTM 投与前の intensive care

unit 入室後 24 時間以内の最悪値を収集し、rTM 投与開始後および投与後のデータは収集しなかった。また、当院では、血液培養陽性例に対して、その後の血液培養陰性化の確認を行う症例が少ないことが事前に想定されたため、rTM 投与後の血液培養陽性データについては、収集しなかった。

3. 統計解析

(1) rTM6 日以内群および rTM7 日以上群における患者背景の比較

質的データには、 χ^2 検定または Fisher の正確確率検定、量的データには、Student の *t* 検定、Welch の検定または対応のある *t* 検定を用いた。

(2) rTM 投与日数と生存率に関する検討

rTM6 日以内群および rTM7 日以上群における 28 日生存率を Kaplan-Meier 生存曲線を用いて log-rank test を行った。また、サブグループ解析として、rTM 投与後に、日本救急医学会の基準に則り、JAAMDIC スコアが 4 点未満である症例を DIC 離脱例（離脱例）、4 点以上である症例を DIC 非離脱例（非離脱例）と分類し、rTM6 日以内群および rTM7 日以上群における、離脱例と非離脱例の 28 日生存率について、Kaplan-Meier 生存曲線を用いて log-rank test を行った。

(3) rTM 投与日数に影響を及ぼす臨床因子に関する検討

rTM 投与前のどのような臨床因子が rTM 投与日数に影響を及ぼすのかを明らかにするために、

rTM 投与日数を従属変数とし、rTM 投与前の患者背景および併用療法を独立変数として単回帰分析を行い、決定係数と 95% 信頼区間（confidential interval: CI）を算出した。さらに単回帰分析の結果から、 $P < 0.05$ の独立変数を選択し、強制投入法を用いて重回帰分析を行い、標準偏回帰係数を求めた。また、因子間の多重共線性の有無を確認し、分散拡大要因が 10 を超える場合には、関連する一方の因子を除外したうえで重回帰分析を実施した。

結果は平均 $\pm$ 標準偏差または症例数で表記した。また、仮説検定の有意水準を $P < 0.05$ とした。なお、 P 値が 0.01 未満の場合は、実数ではなく、 $P < 0.01$ として表記した。統計解析には、IBM SPSS Statistics Ver 26（日本 IBM(株)、東京）を用いた。

4. 倫理的配慮

本研究内容については、「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施し、当院の倫理委員会の承認（承認番号 2019 (R01) -22）および北里研究所病院の研究倫理委員会の承認（承認番号 18095）を得て実施した。また、診療録から収集したデータについては患者個人を特定できないように連結不可能な状態で管理した。

結 果

1. 調査対象症例

調査対象症例の選択フローチャートを図 1 に示し

図 1 調査対象症例の選択フローチャート

rTM: recombinant human soluble thrombomodulin, DIC: disseminated intravascular coagulation.

た。調査対象症例 A は、計 48 症例のうち、rTM 6 日以内群 39 症例、rTM7 日以上群 9 症例であった。また、調査対象症例 B は、計 64 症例のうち、rTM6 日以内群 49 症例、rTM7 日以上群 15 症例であった。

2. rTM6 日以内群および rTM7 日以上群における rTM 投与前の患者背景の比較（調査対象症例 B : n = 64）

rTM7 日以上群は rTM6 日以内群と比較して、APACHE II スコアおよび SOFA スコアが有意に高く（それぞれ、 $P = 0.027$ および $P < 0.01$ ）、白血球数、クレアチニークリアランス（creatinine clearance: CCr）および Fibrinogen が有意に低かった（それぞれ、 $P = 0.013$, $P < 0.01$ および $P = 0.041$ ）。また、rTM7 日以上群は rTM6 日以内群と比較し

て、ステロイドの併用および緊急手術の施行が有意に多かった（それぞれ、 $P = 0.012$ および $P < 0.01$ ）。なお、その他の項目では、両群間で有意差は認められなかった（表 1）。

3. rTM6 日以内群および rTM7 日以上群における rTM 投与前後の患者背景の比較（調査対象症例 A : n = 48）

rTM6 日以内群では、rTM 投与後に SOFA スコア、JAAMDIC スコア、C 反応性蛋白（C-reactive protein: CRP）、血清クレアチニン、フィブリン／フィブリノゲン分解産物（fibrin/fibrinogen degradation products: FDP）およびプロトロンビン時間－国際標準化比が有意に低下した（すべて $P < 0.01$ ）一方で、CCr、血小板数および AT III が有意に上昇

表 1 rTM6 日以内群および rTM7 日以上群における rTM 投与前の患者背景の比較（調査対象症例 B : n = 64）

	rTM6 日以内群 (n = 49)	rTM7 日以上群 (n = 15)	P 値
年齢（歳）【中央値（範囲）】	73.0（23－93）	72.0（64－91）	0.332 ³⁾
性別（男性 / 女性）	25/24	6/9	0.455 ¹⁾
APACHE II スコア（点）	27.0 ± 7.1	31.7 ± 6.6	0.027 ³⁾
SOFA スコア（点）	9.7 ± 3.2	13.4 ± 2.8	< 0.01 ³⁾
JAAMDIC スコア（点）	5.7 ± 1.3	6.1 ± 1.4	0.239 ³⁾
SIRS 陽性	36	14	0.096 ²⁾
血液培養陽性	25	9	0.542 ¹⁾
既往歴			
糖尿病	18	7	0.490 ¹⁾
高血圧症	25	8	0.875 ¹⁾
悪性疾患	12	2	0.299 ²⁾
血液検査			
白血球数（×10 ³ /μL）	15.8 ± 11.3	9.8 ± 6.6	0.013 ⁴⁾
CRP（mg/dL）	15.8 ± 10.2	19.3 ± 11.1	0.264 ³⁾
血清クレアチニン（mg/dL）	1.7 ± 1.5	2.4 ± 1.4	0.116 ³⁾
CCr（mL/min）	43.5 ± 26.2	26.5 ± 17.1	< 0.01 ⁴⁾
血小板数（×10 ³ /μL）	68.8 ± 32.1	51.5 ± 36.3	0.082 ³⁾
FDP（μg/mL）	39.5 ± 47.0	73.8 ± 90.1	0.175 ⁴⁾
AT III（%）	61.7 ± 15.9	53.0 ± 18.8	0.097 ³⁾
PT-INR	1.4 ± 0.2	1.4 ± 0.4	0.529 ³⁾
Fibrinogen（mg/dL）	425 ± 167	323 ± 156	0.041 ³⁾
併用療法			
AT III 製剤	19	9	0.141 ¹⁾
カテコラミン	26	11	0.164 ¹⁾
ステロイド	15	10	0.012 ¹⁾
免疫グロブリン製剤	15	8	0.109 ¹⁾
人工呼吸器	38	13	0.358 ²⁾
腎代替療法	9	6	0.087 ²⁾
PMX-DHP	8	4	0.291 ²⁾
緊急手術	11	9	< 0.01 ²⁾

データは平均 ± 標準偏差または症例数で示した。1) χ^2 検定, 2) Fisher の正確確率検定, 3) Student の *t* 検定, 4) Welch の検定。rTM: recombinant human soluble thrombomodulin, APACHE: acute physiology and chronic health evaluation, SOFA: sequential organ failure assessment, JAAMDIC: Japanese Association for Acute Medicine disseminated intravascular coagulation, SIRS: systemic inflammatory response syndrome, CRP: C-reactive protein, CCr: creatinine clearance, FDP: fibrin/fibrinogen degradation products, AT: antithrombin, PT-INR: prothrombin time-international normalized ratio, PMX-DHP: polymyxin-B direct hemoperfusion.

した（それぞれ、 $P < 0.01$, $P = 0.041$ および $P < 0.01$ ）。また、rTM7 日以上群では、rTM 投与後に SOFA スコア、JAAMDIC スコアおよび CRP が、有意に低下した（それぞれ、 $P = 0.018$, $P = 0.038$ および $P = 0.021$ ）一方で、血小板数および AT Ⅲ が有意に上昇した（それぞれ、 $P = 0.044$ および $P < 0.01$ ）。なお、その他の項目では、両群で有意差は認められなかった（表 2）。

4. rTM 投与日数と生存率に関する検討（調査対象症例 B : n = 64）

rTM6 日以内群および rTM7 日以上群における 28 日生存率の比較を図 2 に示した。rTM7 日以上群の投与は、rTM6 日以内群の投与と比較して、28 日生存率に有意差は認められなかった（ $P = 0.549$ ）。

図 2 rTM6 日以内群および rTM7 日以上群における 28 日生存率の比較（Kaplan-Meier 生存曲線）
log-rank test: $P = 0.549$. rTM: recombinant human soluble thrombomodulin.

表 2 rTM6 日以内群および rTM7 日以上群における rTM 投与前後の患者背景の比較（調査対象症例 A : n = 48）

	rTM6 日以内群 (n = 39)		P 値	rTM7 日以上群 (n = 9)		P 値
	投与前	投与後		投与前	投与後	
年齢 (歳)【中央値 (範囲)】	75.0 (23–87)			73.0 (64–82)		
性別 (男性 / 女性)	18/21			3/6		
APACHE II スコア (点)	27.8 ± 7.0			30.6 ± 6.7		
SOFA スコア (点)	9.7 ± 3.3	7.8 ± 3.2	<0.01 ³⁾	13.7 ± 2.9	10.2 ± 4.8	0.018 ³⁾
JAAMDIC スコア (点)	5.7 ± 1.3	3.2 ± 1.6	<0.01 ³⁾	6.2 ± 1.5	3.7 ± 1.9	0.038 ³⁾
SIRS 陽性	27	19	0.066 ¹⁾	8	8	0.765 ²⁾
血液培養陽性	20			6		
既往歴						
糖尿病	13			5		
高血圧症	21			4		
悪性疾患	10			2		
血液検査						
白血球数 (×10 ³ /μL)	15.6 ± 11.7	11.9 ± 8.5	0.060 ³⁾	13.3 ± 5.3	13.8 ± 5.5	0.827 ³⁾
CRP (mg/dL)	15.5 ± 9.6	9.1 ± 7.6	<0.01 ³⁾	23.4 ± 11.2	9.9 ± 6.3	0.021 ³⁾
血清クレアチニン (mg/dL)	1.8 ± 1.7	1.1 ± 1.2	<0.01 ³⁾	2.3 ± 1.4	2.3 ± 2.8	0.934 ³⁾
CCr (mL/min)	42.0 ± 25.1	66.8 ± 35.9	<0.01 ³⁾	26.7 ± 13.3	54.2 ± 51.3	0.100 ³⁾
血小板数 (×10 ³ /μL)	73.6 ± 32.8	87.7 ± 39.8	0.041 ³⁾	42.8 ± 41.1	91.4 ± 52.9	0.044 ³⁾
FDP (μg/mL)	43.6 ± 51.2	20.9 ± 24.1	<0.01 ³⁾	74.5 ± 112.1	22.0 ± 14.1	0.172 ³⁾
AT Ⅲ (%)	61.3 ± 16.3	73.5 ± 18.4	<0.01 ³⁾	45.3 ± 16.5	72.5 ± 19.0	<0.01 ³⁾
PT-INR	1.4 ± 0.2	1.2 ± 0.2	<0.01 ³⁾	1.5 ± 0.4	1.2 ± 0.2	0.087 ³⁾
Fibrinogen (mg/dL)	416 ± 163	432 ± 133	0.453 ³⁾	363 ± 163	414 ± 145	0.432 ³⁾
併用療法						
AT Ⅲ 製剤	16			7		
カテコラミン	22			9		
ステロイド	11			6		
免疫グロブリン製剤	13			4		
人工呼吸器	32			8		
腎代替療法	8			5		
PMX-DHP	7			3		
緊急手術	10			6		

データは平均 ± 標準偏差または症例数で示した。1) χ^2 検定, 2) Fisher の正確確率検定, 3) 対応のある t 検定。rTM: recombinant human soluble thrombomodulin, APACHE: acute physiology and chronic health evaluation, SOFA: sequential organ failure assessment, JAAMDIC: Japanese Association for Acute Medicine disseminated intravascular coagulation, SIRS: systemic inflammatory response syndrome, CRP: C-reactive protein, CCr: creatinine clearance, FDP: fibrin/fibrinogen degradation products, AT: antithrombin, PT-INR: prothrombin time-international normalized ratio, PMX-DHP: polymyxin-B direct hemoperfusion.

5. rTM 投与日数に影響を及ぼす臨床因子に関する検討（調査対象症例 B : n = 64）

(1) 単回帰分析

rTM 投与日数に影響を及ぼす臨床因子に関する検討を表 3 に示した。解析対象となった集団の特徴としては、rTM 投与前の白血球数、CRP、血清クレアチニンおよび FDP の平均 ± 標準偏差（カッコ内は当院の標準値）は、それぞれ $14.4 \pm 10.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ ($4.0 \sim 9.0 \times 10^3/\mu\text{L}$)、 $16.6 \pm 10.4 \text{ mg/dL}$ ($0.00 \sim 0.25 \text{ mg/dL}$)、 $1.9 \pm 1.5 \text{ mg/dL}$ ($0.40 \sim 1.10 \text{ mg/dL}$) および $47.5 \pm 60.9 \mu\text{g/mL}$ ($5 \mu\text{g/mL}$ 未満) と高値であった。一方、rTM 投与前の CCr および血小板数の平均 ± 標準偏差は、それぞれ $39.5 \pm 25.3 \text{ mL/min}$ （一般的な標準値：120～130 mL/min）および $64.8 \pm 33.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ (140～340

$\times 10^3/\mu\text{L}$) と低値であった。また、rTM 投与前の APACHE II スコアおよび SOFA スコアの平均 ± 標準偏差は、それぞれ 28.1 ± 7.2 点（スコアの範囲：0～71）および 10.5 ± 3.4 点（スコアの範囲：0～24）と高く、重症例が多く含まれていた。なお、rTM 投与日数に影響を及ぼす有意な臨床因子としては、加齢、SOFA スコアの高値、白血球数の高値、CCr の高値、FDP の高値、免疫グロブリン製剤の併用および緊急手術の施行が挙げられたが、その他の臨床因子で有意差は認められなかった。

(2) 重回帰分析

単回帰分析において、有意差が認められた臨床因子である、加齢 ($P = 0.047$)、SOFA スコアの高値 ($P < 0.01$)、白血球数の高値 ($P = 0.016$)、

表 3 rTM 投与日数に影響を及ぼす臨床因子に関する検討（調査対象症例 B : n = 64）

	全症例 (n = 64)	単回帰分析				重回帰分析					
		R ²	95% CI		P 値	偏回帰 係数	95% CI		標準偏 回帰係数	t 値	P 値
			下限	上限			下限	上限			
年齢（歳）【中央値（範囲）】	73.0 (23～93)	0.062	0.001	0.113	0.047	0.040	-0.008	0.088	0.173	1.670	0.101
性別（男性 / 女性）	31/33	0.000	-1.424	1.371	0.970						
APACHE II スコア（点）	28.1 ± 7.2	0.054	-0.006	0.184	0.065						
SOFA スコア（点）	10.5 ± 3.4	0.140	0.104	0.493	< 0.01	0.165	-0.015	0.346	0.207	1.836	0.072
JAAMDIC スコア（点）	5.8 ± 1.3	0.021	-0.228	0.832	0.259						
SIRS 陽性	50	0.011	-1.023	2.454	0.414						
血液培養陽性	34	0.012	-0.786	1.997	0.387						
既往歴											
糖尿病	25	0.003	-1.104	1.755	0.651						
高血圧症	33	0.003	-1.110	1.682	0.683						
悪性疾患	14	0.015	-2.491	0.863	0.336						
血液検査											
白血球数 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	14.4 ± 10.7	0.089	-0.141	-0.015	0.016	-0.088	-0.146	-0.031	-0.345	-3.095	< 0.01
CRP (mg/dL)	16.6 ± 10.4	0.011	-0.039	0.096	0.399						
血清クレアチニン (mg/dL)	1.9 ± 1.5	0.051	-0.041	0.865	0.074						
CCr (mL/min)	39.5 ± 25.3	0.113	-0.063	-0.011	< 0.01	-0.033	-0.061	-0.005	-0.290	-2.349	0.023
血小板数 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	64.8 ± 33.6	0.002	-0.024	0.018	0.745						
FDP ($\mu\text{g/mL}$)	47.5 ± 60.9	0.082	0.002	0.024	0.021	0.006	-0.004	0.015	0.126	1.153	0.254
AT III (%)	59.8 ± 16.8	0.049	-0.077	0.006	0.090						
PT-INR	1.4 ± 0.3	0.008	-1.706	3.516	0.491						
Fibrinogen (mg/dL)	399 ± 169	0.026	-0.007	0.002	0.227						
併用療法											
AT III 製剤	28	0.014	-0.752	2.045	0.359						
カテコラミン	37	0.038	-0.306	2.470	0.124						
ステロイド	25	0.059	-0.013	2.764	0.052						
免疫グロブリン製剤	23	0.101	0.438	3.199	0.011	1.854	0.653	3.056	0.331	3.097	< 0.01
人工呼吸器	51	0.039	-0.352	3.052	0.118						
腎代替療法	15	0.022	-0.658	2.603	0.238						
PMX-DHP	12	0.030	-0.538	2.987	0.170						
緊急手術	20	0.091	0.349	3.224	0.016	0.857	-0.403	2.116	0.146	1.365	0.178

データは平均 ± 標準偏差または症例数で示した。R² は決定係数を示す。重回帰分析における自由度調整済み説明決定係数 (R²) : 0.420。CI: confidential interval, rTM: recombinant human soluble thrombomodulin, APACHE: acute physiology and chronic health evaluation, SOFA: sequential organ failure assessment, JAAMDIC: Japanese Association for Acute Medicine disseminated intravascular coagulation, SIRS: systemic inflammatory response syndrome, CRP: C-reactive protein, CCr: creatinine clearance, FDP: fibrin/fibrinogen degradation products, AT: antithrombin, PT-INR: prothrombin time-international normalized ratio, PMX-DHP: polymyxin-B direct hemoperfusion.

CCr の高値 ($P < 0.01$), FDP の高値 ($P = 0.021$), 免疫グロブリン製剤の併用 ($P = 0.011$) および緊急手術の施行 ($P = 0.016$) の 7 変数を用いて重回帰分析を行った (表 3). その結果, 免疫グロブリン製剤の併用 (偏回帰係数: 1.854, 95%CI: (0.653, 3.056), $P < 0.01$) が rTM 投与日数の延長因子であり, 白血球数の高値 (偏回帰係数: -0.088, 95%CI: (-0.146, -0.031), $P < 0.01$) および CCr の高値 (偏回帰係数: -0.033, 95%CI: (-0.061, -0.005), $P = 0.023$) が rTM 投与日数の短縮因子であった. なお, モデルの自由度調整済み説明決定係数 (R^2) は 0.420 であった.

6. サブグループ解析 (調査対象症例 B: $n = 64$)

(1) rTM6 日以内群における離脱例と非離脱例の 28 日生存率の比較 ($n = 49$)

rTM6 日以内群における離脱例と非離脱例の 28 日生存率を図 3A に示した. rTM6 日以内の投与で DIC から離脱した場合, 非離脱例と比較して, 28 日生存率を有意に改善した ($P = 0.012$).

(2) rTM7 日以上群における離脱例と非離脱例の 28 日生存率の比較 ($n = 15$)

rTM7 日以上群における離脱例と非離脱例の 28 日生存率を図 3B に示した. rTM7 日以上投与で DIC から離脱した場合, 非離脱例と比較して, 28 日生存率に有意差は認められなかった ($P = 0.806$).

考 察

本研究では, 感染性 DIC に対する rTM の治療効果を検証するため, その投与日数に着目し, 1. rTM 投与日数と生存率に関する検討および 2. rTM 投与日数に影響を及ぼす臨床因子について, 後方視的に検討した.

rTM 投与日数の延長因子として免疫グロブリン製剤の併用との関連が認められたが, 本結果については慎重に解釈されるべきである. わが国では, Masaoka らの報告¹²⁾ に基づき重症例に対する補助療法として, 免疫グロブリン製剤の使用が保険収載されていることから, 免疫グロブリン製剤使用群は, 免疫グロブリン製剤未使用群と比較して, より重症例で使用される傾向がある.^{13, 14)} 本研究結果でも同様に, rTM 投与前の免疫グロブリン製剤使用群の血液培養陽性例の割合は 69.6% (陽性例: 16 症例, 陰性例: 7 症例) であり, その割合は免疫グロブリン製剤未使用群の 43.9% (陽性例: 18 症例, 陰性例: 23 症例) と比較して高かった ($P = 0.048$). また, 免疫グロブリン製剤使用群と免疫グロブリン製剤未使用群の rTM 投与前における JAAMDIC スコアの平均 $\pm$ 標準偏差は, 6.1 ± 1.2 点および 5.6 ± 1.3 点であり, 免疫グロブリン製剤使用群において, JAAMDIC スコア高値の重症例が多い傾向があった ($P = 0.165$).

図 3 rTM 6 日以内群 (A) および rTM 7 日以上群 (B) における離脱例と非離脱例の 28 日生存率の比較 (Kaplan-Meier 生存曲線)

(A): log-rank test: $P = 0.012$, (B): log-rank test: $P = 0.806$. rTM: recombinant human soluble thrombomodulin.

従って、臨床上、免疫グロブリン製剤を投与する必然性の高い血液培養陽性例または JAAMDIC スコア高値の重症例が解析集団に多く含まれていたため、免疫グロブリン製剤の併用が rTM 投与日数の延長因子として検出されたと考えるべきであろう。次に白血球数の高値が rTM 投与日数の短縮因子である結果が得られた。感染症による白血球数の上昇は、正常な骨髄反応である¹⁵⁾ 一方で、重症感染症では、感染部位での好中球の需要が骨髄での産生と供給を上回るため、白血球数が低下することが知られている。^{16, 17)} これらの知見や報告から、rTM 投与前の感染症が比較的軽症かつ白血球数が高値の症例に対しては rTM 投与日数が短縮する可能性があると考えられる。続いて、rTM 投与前の CCr の高値が rTM 投与日数の短縮因子であることが示された。本研究結果では、感染症に伴う SIRS 陽性を敗血症と定義した場合、¹⁸⁾ 約 78% が敗血症を示していた。敗血症に罹患した場合、血清クレアチニン上昇による急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) を発症するリスクが相対的に高くなり、¹⁹⁾ AKI 発症前の腎機能障害の重症度が上昇するにつれて、AKI 発症リスクが増加することも報告されている。²⁰⁾ また、AKI 発症に伴って死亡率も増加することが報告されている。²¹⁾ 本研究で解析対象となった集団における rTM 投与前の CCr が比較的 low 値である症例が多かったことから、rTM 投与前に腎機能障害を認めていたか、あるいは感染症に伴う AKI を発症していた症例が多く含まれていた可能性があった。これらのことから、rTM 投与前において、AKI 発症前の腎機能障害の重症度や感染症に伴う AKI が比較的軽症かつ CCr が高値の症例に対しては、rTM 投与日数が短縮する可能性があると考えられる。

重回帰分析では、SOFA スコア、加齢、緊急手術の施行および FDP に関しては、有意差は認められなかった。SOFA スコアの高値は、死亡率上昇と関連していることが報告されている。²²⁾ また、加齢は、重症敗血症のリスク因子であると報告されている。²³⁾ 緊急手術に関しては、本研究結果において、緊急手術の施行が必要となった主な疾患は下部消化管穿孔であり、これらの症例は全て緊急手術の施行後に腹腔内感染症を合併していた

(データは示さず)。これまでに、緊急手術の施行後における腹腔内感染症は、凝固線溶系の変動が大きく、回復が遅延しやすい傾向にあることが報告されている。^{24, 25)} また、FDP は、JAAMDIC スコアの 1 つの指標であり、他の指標に比べ最大 3 点の加点と点数の振り分けが大きいため、JAAMDIC スコアを大きく上昇させる。¹¹⁾ これらの 4 因子は免疫グロブリン製剤使用群の背景と同様に重症例もしくは重症化のリスク因子であるため、rTM 投与日数の延長因子になる可能性も考えられたが、今回の検討では、その変動因子としては検出されなかった。

rTM 投与日数と生存率に関する検討において、rTM 7 日以上群は rTM 6 日以内群と比較して、28 日生存率は同程度であることが示唆された。わが国における感染性 DIC に対する rTM 投与の有効性に関しては、rTM 投与が死亡率低下に関連があるとする報告が多い^{3, 26)} 一方で、海外で行われた Vincent らの報告²⁷⁾ では、重症敗血症性凝固障害に対しての rTM 投与が死亡率低下に関連がないことが示唆されている。これらの結果が相反しているため、現時点では感染性 DIC に対する rTM 投与による生存率への有効性は不明である。また、解析の対象となった rTM 投与日数はいずれも 6 日とされており、^{3, 26, 27)} rTM 7 日以上群の生存率に関する根拠は多く存在しない。例えば、rTM 7 日以上群が解析対象の集団に含まれている Hayakawa らの報告⁴⁾ では、rTM 投与日数は 6 日または DIC 離脱までとされ、詳細な rTM 投与日数は調査されておらず、rTM 7 日以上群が解析対象の集団に占める割合も不明である。また、Mimuro らの報告⁷⁾ においても、rTM 投与日数に制限がなく、その投与日数の妥当性については根拠に乏しい。さらに、Murata らの報告⁹⁾ では、本研究結果と同様に、rTM 7 日以上群は rTM 6 日以内群と比較して院内死亡率は同程度であるため、医療経済的に rTM の長期投与は推奨されないことが示唆されるが、この報告では diagnosis procedure combination システムのデータベースを基に医療情報を収集しているため、DIC 診断基準が不明確かつ rTM 投与前の重症度も不明である。以上より、感染性 DIC に対して rTM を投与する場合、保険適用投与日数

である6日を超えて7日以上で投与しても生存率を改善させないことが示唆されたため、rTMが高薬価であることも考慮すると、rTM 6日以内投与も1つの選択肢になる可能性がある。

本研究では、サブグループ解析として、rTM 6日以内群およびrTM 7日以上群において、それぞれ離脱例と非離脱例に分類し、28日生存率を比較した。rTM 6日以内群の離脱例は、非離脱例と比較して、28日生存率を有意に改善した。一方、rTM 7日以上群の離脱例は、非離脱例と比較して、28日生存率は同程度であった。これまでに、DIC離脱の有無は生存率改善に強く影響を及ぼすとした報告は多く、²⁸⁻³⁰⁾ 本研究のサブグループ解析であるrTM 6日以内群の離脱例と非離脱例における28日生存率の結果は、これらの報告を支持するものと考えられる。しかし、rTM 7日以上群の離脱例と非離脱例における28日生存率は同程度であり、rTMを7日以上で投与しDICから離脱した場合においても、非離脱例と比較して28日生存率を改善しないことが示唆された。しかしながら、rTM7日以上群が15例と少ないため、今後も症例を蓄積して検討する必要がある。

本研究には幾つかの研究限界が存在する。まず、本研究は単施設後ろ向き観察研究かつ感染性DICという重症例が調査対象であるため、サンプルサイズを大きくすることが困難であった。また、感染性DICに対するrTMの投与基準が設けられておらず、主治医の裁量でそれらの投与開始および中止が決定されており、本研究における集団のrTM投与日数に影響を与えた可能性がある。そのうえ、主治医の裁量によって、感染症に対する治療薬が投与されていたため、治療薬の種類に偏りが生じるなどの選択バイアスの対象になりうる。DICスコアに関しては、JAAMDICスコアを用いたが、rTM投与前後のバイタルサイン測定時および血液検査時に、呼吸回数やFDPを測定していないため、DICスコアが算出可能な症例が少なかった。そのため、サンプルサイズが小さくなり、解析した症例のDICスコアに影響を与えた可能性がある。さらに、rTM投与前後の比較結果については、rTM投与前の患者背景に生じたインバランスと未調整の交絡因子の存在を考

慮したうえで解釈されるべきである(表1)。重回帰分析のモデルの自由度調整済み説明決定係数(R^2)が0.420であったことは、rTM投与日数に影響を及ぼす臨床因子が42%程度を説明することを意味している。これは、検討した症例数に対して独立変数が多く、重回帰分析のモデルが不安定になった可能性がある。

感染性DICを対象としたrTM投与日数と生存率に関する検討において、rTM 7日以上群はrTM 6日以内群と比較して、28日生存率は同程度であることが示唆された。また、rTM投与日数の短縮因子としては、白血球数の高値およびCCrの高値が関連することが示唆された。以上より、感染性DICに対してrTMを投与する場合、rTMが高薬価であることも考慮すると、rTM 6日以内投与も1つの選択肢になる可能性があり、rTM投与前に白血球数またはCCrが高値であれば、その投与日数を短縮させることが期待できる。しかしながら、本研究結果の症例数は少なく、単施設後ろ向き研究であることに加えて、rTM投与基準を定めていないため、本結果を頑健するためには、多施設共同前向き研究が不可欠である。本研究結果が、rTM投与日数の有益な情報となり、感染性DIC治療の一助となることを期待する。

謝 辞

本論文を作成するにあたり、数多くのご助言を賜りました北里大学薬学部名誉教授矢後和夫博士に深く御礼申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 丸山征郎, 坂田洋一, 和田英夫, 朝倉英策, 岡嶋研二, 丸藤 哲, 射場敏明, 内場光浩, 内山俊正, 江口 豊, 岡本好司, 小倉真治, 川杉和夫, 久志本成樹, 小池 薫, 古賀 震, 関 義信, 窓岩清治, 真弓俊彦, 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, 日本血

- 栓止血学会誌, 2009, **20**, 77-113.
- 2) Abeyama K, Stern DM, Ito Y, Kawahara K, Yoshimoto Y, Tanaka M, Uchimura T, Ida N, Yamazaki Y, Yamada S, Yamamoto Y, Yamamoto H, Iino S, Taniguchi N, Maruyama I, The N-terminal domain of thrombomodulin sequesters high-mobility group-B1 protein, a novel antiinflammatory mechanism, *J Clin Invest*, 2005, **115**, 1267-1274.
 - 3) Yamakawa K, Ogura H, Fujimi S, Morikawa M, Ogawa Y, Mohri T, Nakamori Y, Inoue Y, Kuwagata Y, Tanaka H, Hamasaki T, Shimazu T, Recombinant human soluble thrombomodulin in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multi-center propensity score analysis, *Intensive Care Med*, 2013, **39**, 644-652.
 - 4) Hayakawa M, Yamakawa K, Saito S, Uchino S, Kudo D, Iizuka Y, Sanui M, Takimoto K, Mayumi T, Ono K, Japan Septic Disseminated Intravascular Coagulation (JSEPTIC DIC) study group, Recombinant human soluble thrombomodulin and mortality in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicentre retrospective study, *Thromb Haemost*, 2016, **115**, 1157-1166.
 - 5) Yasuda N, Goto K, Ohchi Y, Abe T, Koga H, Kitano T, The efficacy and safety of antithrombin and recombinant human thrombomodulin combination therapy in patients with severe sepsis and disseminated intravascular coagulation, *J Crit Care*, 2016, **36**, 29-34.
 - 6) Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, Yamamoto Y, Aikawa N, Ohno R, Hirayama A, Matsuda T, Asakura H, Nakashima M, Aoki N, 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*, 2007, **5**, 31-41.
 - 7) Mimuro J, Takahashi H, Kitajima I, Tsuji H, Eguchi Y, Matsushita T, Kuroda T, Sakata Y, Impact of recombinant soluble thrombomodulin (thrombomodulin alfa) on disseminated intravascular coagulation, *Thromb Res*, 2013, **131**, 436-443.
 - 8) 神崎成子, 藤島洋介, 岩動一将, 露久保敬嗣, 加藤陽一郎, 高田 亮, 大森 聡, 阿部貴弥, 小原 航, 急性腎盂腎炎に起因する敗血症性DICに対する遺伝子組み換えトロンボモジュリンの投与日数に関する検討, 臨床泌尿器科, 2019, **73**, 762-766.
 - 9) Murata A, Matsuda S, Effects of longer use of recombinant human soluble thrombomodulin on outcomes of patients with disseminated intravascular coagulation based on a national administrative database, *Asian Pac J Dis Manage*, 2017, **8**, 17-23.
 - 10) Asakura H, Classifying types of disseminated intravascular coagulation: clinical and animal models, *J Intensive Care*, 2014, **2**, 20. doi: 10.1186/2052-0492-2-20.
 - 11) 丸藤 哲, 射場敏明, 江口 豊, 大友康裕, 岡本好司, 小関一英, 真弓俊彦, 村田厚夫, 池田寿昭, 石倉宏恭, 上山昌史, 小倉裕司, 久志本成樹, 齋藤大蔵, 遠藤重厚, 島崎修次, 急性期DIC診断基準: 多施設共同試験結果報告, 日本救急医学会雑誌, 2005, **16**, 188-202.
 - 12) 正岡 徹, 長谷川廣文, 高久史磨, 溝口秀昭, 浅野茂隆, 池出康夫, 浦部晶夫, 柴田 昭, 齊藤英彦, 大熊 稔, 堀内 篤, 斎藤洋一, 小澤敬也, 宇佐美真, 大橋靖雄, 重症感染症に対する抗菌薬との併用療法における静注用ヒト免疫グロブリンの効果, 日本化学療法学会雑誌, 2000, **48**, 199-217.
 - 13) Iizuka Y, Sanui M, Sasabuchi Y, Lefor AK, Hayakawa M, Saito S, Uchino S, Yamakawa K, Kudo D, Takimoto K, Mayumi T, Azuhata T, Ito F, Yoshihiro S, Hayakawa K, Nakashima T, Ogura T, Noda E, Nakamura Y, Sekine R, Yoshikawa Y, Sekino M, Ueno K, Okuda Y, Watanabe M, Tampo A, Saito N, Kitai Y, Takahashi H, Kobayashi I, Kondo Y, Matsunaga W, Nachi S, Miike T, Takahashi H, Takauji S, Umakoshi K, Todaka T, Kodaira H, Andoh K, Kasai T, Iwashita Y, Arai H, Murata M, Yamane M, Shiga K, Hori N, Low-dose immunoglobulin G is not associated with mortality in patients with sepsis and septic shock, *Crit Care*, 2017, **21**, 181. doi: 10.1186/s13054-017-1764-4.
 - 14) 日本集中治療医学会Sepsis Registry委員会, 日本集中治療医学会第1回Sepsis Registry調査-2007年の重症敗血症および敗血症性ショックの診療結果報告-, 日本集中治療医学会雑誌, 2013, **20**, 329-334.
 - 15) Abramson N, Melton B, Leukocytosis: basics of clinical assessment, *Am Fam Physician*, 2000, **62**, 2053-2060.
 - 16) 國島広之, 講座: 感染症バイオマーカーの使い方, 白血球, 呼吸, 2015, **34**, 567-571.
 - 17) 松永貴之, 山本詩子, 宮本健志, 仲島大輔, 坪井龍生, 萩澤 進, 福島啓太郎, 黒澤秀光, 杉田憲一, 金兼弘和, 江口光興, 緑膿菌敗血症で発症した好

- 中球減少症を伴うX連鎖無 γ グロブリン血症の1例, 日本小児血液学会雑誌, 2006, **20**, 101-104.
- 18) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ, Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM consensus conference committee. American college of chest physicians/society of critical care medicine, *Chest*, 1992, **101**, 1644-1655.
 - 19) Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C, Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators, Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study, *JAMA*, 2005, **294**, 813-818.
 - 20) Grams ME, Sang Y, Ballew SH, Gansevoort RT, Kimm H, Kovesdy CP, Naimark D, Oien C, Smith DH, Coresh J, Sarnak MJ, Stengel B, Tonelli M, CKD Prognosis Consortium, A meta-analysis of the association of estimated GFR, albuminuria, age, race, and sex with acute kidney injury, *Am J Kidney Dis*, 2015, **66**, 591-601.
 - 21) Bagshaw SM, George C, Bellomo R, ANZICS Database Management Committee, Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation, *Crit Care*, 2008, **12**, R47. doi: 10.1186/cc6863.
 - 22) Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG, The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure: On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine (see contributors to the project in the appendix), *Intensive Care Med*, 1996, **22**, 707-710.
 - 23) Mayr FB, Yende S, Angus DC, Epidemiology of severe sepsis, *Virulence*, 2014, **5**, 4-11.
 - 24) 佐藤元通, 酒井 堅, 小野仁志, 佐川 庸, 渡部祐司, 川田 匡, 木村 茂, 術後腹腔内感染症と凝固・線溶系の変動, 日本消化器外科学会雑誌, 1986, **19**, 2246-2252.
 - 25) 渡辺正俊, 薄場 彰, 遠藤幸男, 井上 仁, 元木良一, 消化器外科緊急手術術後の凝固障害, 腹部救急診療の進歩, 1989, **9**, 809-813.
 - 26) Yamakawa K, Fujimi S, Mohri T, Matsuda H, Nakamori Y, Hirose T, Tasaki O, Ogura H, Kuwagata Y, Hamasaki T, Shimazu T, Treatment effects of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with severe sepsis: historical control study, *Crit Care*, 2011, **15**, R123. doi: 1186/cc10228.
 - 27) Vincent JL, Francois B, Zabolotskikh I, Daga MK, Lascarrou JB, Kirov MY, Pettilä V, Wittebole X, Meziani F, Mercier E, Lobo SM, Barie PS, Crowther M, Esmon CT, Fareed J, Gando S, Gorelick KJ, Levi M, Mira JP, Opal SM, Parrillo J, Russell JA, Saito H, Tsuruta K, Sakai T, Fineberg D; SCARLET Trial Group, Effect of a Recombinant Human Soluble Thrombomodulin on Mortality in Patients With Sepsis-Associated Coagulopathy: The SCARLET Randomized Clinical Trial, *JAMA*, 2019, **321**, 1993-2002.
 - 28) Aikawa N, Shimazaki S, Yamamoto Y, Saito H, Maruyama I, Ohno R, Hirayama A, Aoki Y, Aoki N, Thrombomodulin alfa in the treatment of infectious patients complicated by disseminated intravascular coagulation: subanalysis from the phase 3 trial, *Shock*, 2011, **35**, 349-354.
 - 29) Gando S, Saitoh D, Ogura H, Fujishima S, Mayumi T, Araki T, Ikeda H, Kotani J, Kushimoto S, Miki Y, Shiraishi S, Suzuki K, Suzuki Y, Takeyama N, Takuma K, Tsuruta R, Yamaguchi Y, Yamashita N, Aikawa N, for Japanese Association for Acute Medicine Sepsis Registry Study Group, A multicenter, prospective validation study of the Japanese association for acute medicine disseminated intravascular coagulation scoring system in patients with severe sepsis, *Crit Care*, 2013, **17**, R111. doi: 10.1186/cc12783.
 - 30) Eguchi Y, Gando S, Ishikura H, Saitoh D, Mimuro J, Takahashi H, Kitajima I, Tsuji H, Matsushita T, Tsujita R, Nagao O, Sakata Y, Post-marketing surveillance data of thrombomodulin alfa: subanalysis in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation, *J Intensive Care*, 2014, **2**, 30. doi: 10.1186/2052-0492-2-30.