Disseminated intravascular coagulation (DIC) を伴った重症急性膵炎に対して遺伝子組換えトロンボモジュリン製剤を含む集学的治療が奏功した1例

牧野 剛典 安田 則久 薮 亮 荻原洋二郎
大地 嘉史 安部 隆国 後藤 孝治 野口 隆之

大分大学医学部附属病院麻酔科・集中治療部 (〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1)

Key words: ① recombinant human thrombomodulin (rhTM), ② severe acute pancreatitis, ③ disseminated intravascular coagulation (DIC)

はじめに

炎症と凝固異常の相互関連によって、全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) には播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation, DIC) などの凝固異常を伴うことが多い。また急性膵炎においては、重症度が高くなるにつれDICの合併頻度は増加し、DICを合併した場合には予後不良となることが報告されている¹⁾。今回、DICを合併した重症急性膵炎に対して、遺伝子組換えトロンボモジュリン製剤 (recombinant human thrombomodulin, rhTM) 投与を含む集学的治療を行い、救命できた症例を経験したので報告する。

症 例

患者：63歳、男性、体重60 kg。

既往歴：50歳より高血圧、61歳より糖尿病 (未治療) を発症。

生活歴：62歳まで日中飲酒しながら勤務、退職後は約1.8 l/dayの飲酒。

この論文は今号のハイライトで取り上げています。
射場 敏明. 急性膵炎に合併したdisseminated intravascular coagulation (DIC) 症例に対する遺伝子組換えトロンボモジュリン療法に関する考察. 日集中医誌 2015;22:402-3.

現病歴：3日前より食事を摂らずに飲酒をしていた。1日前より気分不良、嘔吐を認め、近医に搬送された。肝腎機能障害、高度アシドーシス、高血糖、乏尿を認めたため、当院紹介となり、ICUに入室した。

ICU入室時：意識清明で、血圧127/81 mmHg、脈拍105 /min、呼吸数33 /min、体温38.5℃とSIRSの状態であった。腹部は全体に圧痛、筋性防御を認め、血液検査では白血球の減少、凝固異常、高度の肝腎機能障害を認めていた (AST 3,441 IU/l, Cr 2.24 mg/dl)。この時点で厚生労働省DICスコア8点であり、DICと診断した。その他、血中アミラーゼ803 IU/lと上昇、腹部CT検査では膵頭部の腫大、腹部脂肪組織濃度上昇と少量の腹水を認めた。BE - 19.8 mmol/l, LDH 1,569 IU/l, 総Ca 7.2 g/dlであり厚生労働省急性膵炎重症度判定基準における予後因子6点の重症急性膵炎と診断した。

ICU入室後経過 (Fig. 1)：入室後人工呼吸器管理とした。来院時検査では $7.2 \times 10^4 /\text{mm}^3$ と血小板数減少を認め、antithrombin (AT) 値は1.5%と低値であったため、DICの治療としてメシル酸ガベキサート (gabexate mesilate, GM) 1,440 mg/dayとAT製剤1,500 U/dayの投与を開始した。抗菌薬はドリペネム1.5 g/dayを選択した。また、急性腎障害に対して、持続的血液透析濾過 [continuous hemodiafiltration

Intensive care treatment with recombinant human thrombomodulin administration in a patient with severe acute pancreatitis and disseminated intravascular coagulation

Takenori Makino, Norihisa Yasuda, Ryo Shitomi, Yojiro Ogiwara, Yoshifumi Ohchi, Takakuni Abe, Koji Goto, Takayuki Noguchi
Department of Anesthesia, University of Oita Hospital (1-1 Idaigaoka, Hasama-machi, Yuhu, Oita 879-5593, Japan)

J Jpn Soc Intensive Care Med 2015;22:443-4.

Fig. 1 Clinical course of the patient in the ICU
AT, antithrombin; CHDF, continuous hemodiafiltration; GM, gabexate mesilate; IHD, intermittent hemodialysis; MHLW, Ministry of Health, Labour and Welfare; rhTM, recombinant human thrombomodulin.

(CHDF), セルローストリアセート膜, 血液浄化量 1,800 ml/hr) を導入した。12時間後の血液検査で $4.3 \times 10^4/\text{mm}^3$ と血小板数のさらなる減少を認めたため, rhTM を腎機能障害時の投与量 7,800 U/day (130 U/kg/day) で開始した。rhTM 投与開始4日目から徐々に血小板数の増加を認め, SOFA スコアは低下していった。rhTM 投与前後で AT 値 (1.5→99.1%), プロテイン C 活性 (33.8→65.2%), Interleukin (IL)-6 (6,410→319 pg/ml), IL-8 (527→109 pg/ml) と, それぞれ投与開始5日後に改善を認めた。

入室9日目には抜管, 10日目にはCHDFを離脱した。血小板数も増加し, 11日目には厚生労働省DICスコア5点とDICを離脱したためrhTMを中止し, 入室16日目にICUを退室した。経過中に出血性合併症は認めなかった。ICU退室後も間欠的血液透析 (intermittent hemodialysis, IHD) を必要としたが, 徐々に尿量は増加し, 腎機能も改善したため, IHDを離脱し, 入院42日目に転院した。

考 察

急性膵炎においては, 膵酵素の逸脱・活性化が単球などを刺激し, サイトカインストームの状態となる。引き続き, マクロファージ, 白血球, 血管内皮細胞の活性化が生じ, 産生された組織因子は外因系凝固を活性化し, プロトロンビンからトロンビン, フィブリン

血栓を産生してDICに至る²⁾。一方, 活性化好中球から放出された顆粒球エラスターゼにより, 血管内皮細胞が傷害されることも, 抗凝固能の低下に関与するとされている³⁾。本症例においても明らかな感染徴候がなかったが, 急激な血小板数の減少を認め, 重症急性膵炎に伴うDICと診断し, GMとAT製剤に加えrhTM投与を行った。

rhTMとトロンビンの複合体はプロテインCを活性化し, 凝固促進因子の第Va因子と第Ⅷa因子を分解し, トロンビンの生成を阻害することで抗凝固および抗炎症作用を発揮する⁴⁾。本症例においても, rhTMの抗凝固作用のみならず抗炎症作用が, 急性膵炎の治療において有効に作用した可能性がある。また, 急性膵炎の重症度と血液中のTM値には相関関係があることが示されている⁵⁾。重症急性膵炎では血管内皮細胞傷害が高度であり, 血管内皮から脱落した抗凝固活性の著しく低下したTMが大量に遊離していると考えられるため, 活性のあるrhTMを投与することは理にかなった治療と考えられる。

以上から, 重症急性膵炎に合併するDICには, 早期からrhTM投与を含めたDICの抗凝固療法が有効であることが示唆された。

本症例の要旨は, 第21回日本集中治療医学会九州地方会 (2011年, 福岡) において報告した。

本稿の全ての著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) 急性膵炎診療ガイドライン2010改訂出版委員会, 日本腹部救急医学会, 日本肝胆膵外科学会, 他編. 急性膵炎診療ガイドライン2010, 第3版. 東京: 金原出版; 2009.
- 2) Kimura Y, Hirota M, Okabe A, et al. Dynamic aspects of granulocyte activation in rat severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2003;27:127-32.
- 3) Nozawa F, Hirota M, Okabe A, et al. Elastase activity enhances the adhesion of neutrophil and cancer cells to vascular endothelial cells. *J Surg Res* 2000;94:153-8.
- 4) Maruyama I. Recombinant thrombomodulin and activated protein C in the treatment of disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 1999;82:718-21.
- 5) Lu XL, Cai JT, Lu XG, et al. Plasma level of thrombomodulin is an early indication of pancreatic necrosis in patients with acute pancreatitis. *Intern Med* 2007;46:441-5.

受付日2013年8月7日
採択日2014年12月8日