

救急・集中治療
アドバンス

重症患者における 炎症と凝固・線溶系反応

専門編集●松田直之 名古屋大学

編集委員●藤野裕士 大阪大学
松田直之 名古屋大学
森松博史 岡山大学

中山書店

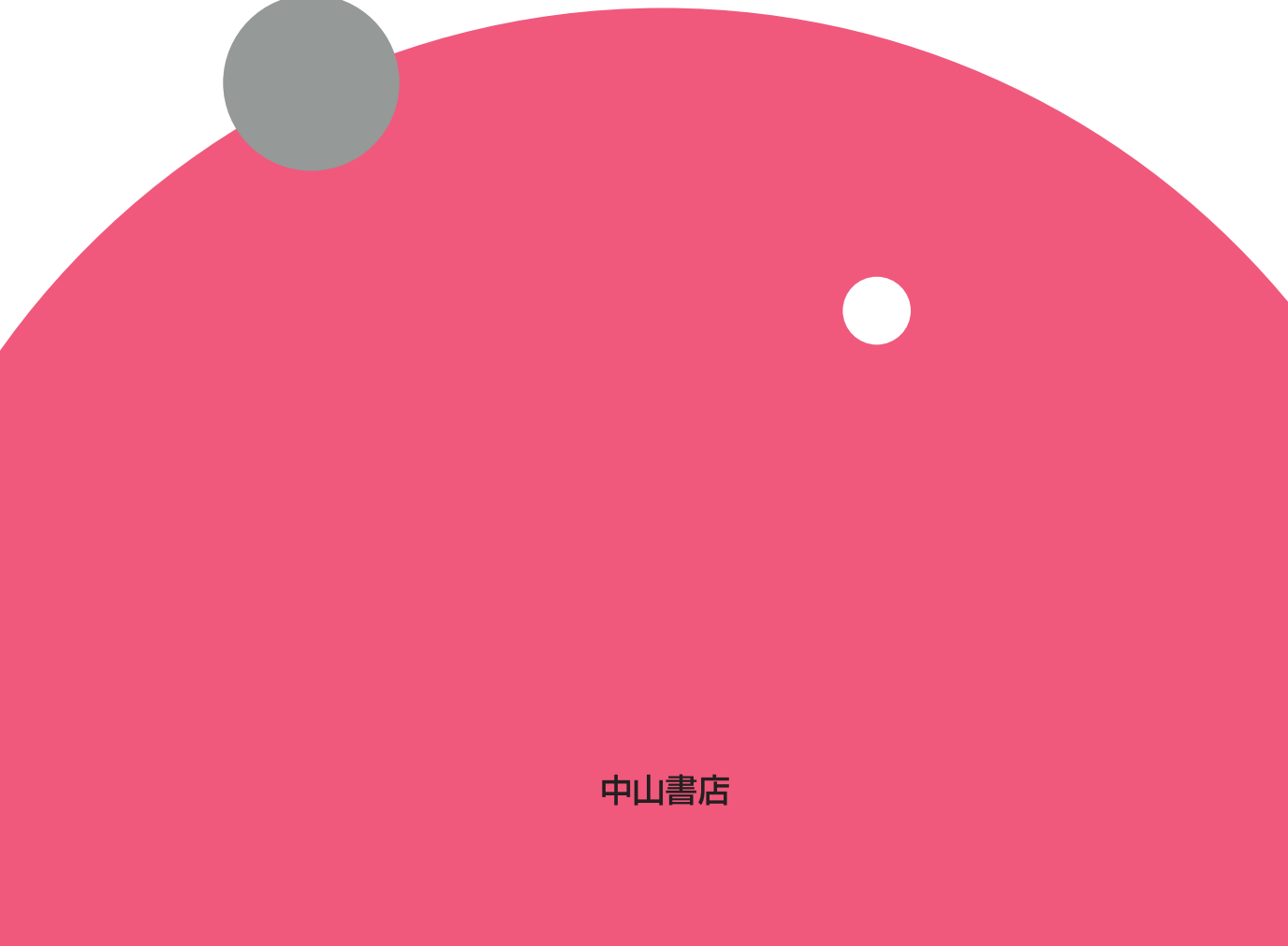


救急・集中治療
アドバンス

重症患者における 炎症と凝固・線溶系反応

専門編集●松田直之 名古屋大学

編集委員●藤野裕士 大阪大学
松田直之 名古屋大学
森松博史 岡山大学



中山書店

【読者の方々へ】

本書に記載されている診断法・治療法については、出版時の最新の情報に基づいて正確を期するよう最善の努力が払われていますが、医学・医療の進歩からみて、その内容がすべて正確かつ完全であることを保証するものではありません。したがって読者ご自身の診療にそれらを応用される場合には、医薬品添付文書や機器の説明書など、常に最新の情報に当たり、十分な注意を払われることを要望いたします。

中山書店

序

《救急・集中治療アドバンス》シリーズでは、第1弾の『急性呼吸不全』に続き、第2弾として本書『重症患者における炎症と凝固・線溶系反応』を刊行します。救急医療、集中治療領域に携わる医師、看護師、薬剤師、臨床工学技士、理学療法士などの多職種連携はもとより、各専門診療領域の皆さんの急性期診療に応えることを目標としています。急性期の凝固・線溶系の理解と実践に役に立つ内容を、多くの皆さんとの共同執筆のかたちでまとめさせて頂きました。

重症患者の急性期管理においては、原疾患の管理に加えて、脳、呼吸、循環、肝臓、腎臓の5臓器を中心として集中治療を行うことが重要です。これらに加えて、現在の急性期管理では、消化管、骨格筋、血管、自律神経、血液、免疫、栄養に対するアセスメントと診療も重要な位置を占めています。全身における機能組織を網羅的に評価できるように、急性期の病態学的特徴を解析し、急性期治療がどのように全身状態を改善させるかを考える基盤が必要となっています。

本書『重症患者における炎症と凝固・線溶系反応』は、まず総論で、患者の急変後に生じる凝固・線溶系異常を、炎症と自律神経バランスの観点から、病態生理学的特徴としてまとめています。この総論に引き続き、各論として第2章では、炎症と播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation：DIC）に関する定義や診断の変遷を紹介しています。

第3章では、炎症や凝固・線溶系を評価するための検査項目について、詳細な解説を加えています。また、第4章では、敗血症、外傷、環境異常症としての熱中症、悪性腫瘍、産科領域、新生児領域などの基礎疾患との関連性から、凝固・線溶系の異常を理解できるようにしました。

さらに、第5章では、炎症の代表的な病態である敗血症について敗血症診療ガイドラインを紹介させて頂きながら現在のDIC治療を論じ、第6章では、DICとの鑑別が必要な病態と対比して、凝固・線溶系異常を整理しやすいものとししました。

凝固・線溶系異常の病態を、急性期診療では頻回に経験します。血小板減少の病態を、凝固・線溶系異常として、皆で理解し、皆で治療できるように、多くの知識や解釈が本書により共有されることを期待しています。救急・集中治療をはじめ、さまざまな急性期診療にお役立て頂けますよう、深く祈念しております。

2017年1月

松田直之

名古屋大学大学院医学系研究科救急・集中治療医学分野教授

Contents

1 章 総論

1-1 全身性炎症と臓器不全における凝固・線溶系の変容 松田直之 2

1 重症患者における全身性炎症と多臓器不全症 3 / 2 炎症と多臓器不全の病態生理：
DAMPs 反応 4 / 3 救急・集中治療領域における DIC の特徴 6 / 4 急性期における凝固
の理解 8 / 5 急性期における線溶の理解 10 / 6 トロンビンとトロンビン受容体反応 11
Topics 血小板含有分子 10

2 章 炎症と凝固・線溶系反応の定義と診断

2-1 全身性炎症反応症候群 (SIRS) の定義と診断 豊崎光信, 藤島清太郎 16

1 SIRS の定義と概念 16 / 2 SIRS の病態 17 / 3 SIRS と敗血症 18 / 4 問題点と今後
20
Column 多臓器機能障害と多臓器不全 18
Topics SOFA スコアと qSOFA スコア 19

[DIC の定義と診断]

2-2 急性期 DIC 診断基準 丸藤 哲 22

1 急性期 DIC 診断基準の概略 22 / 2 急性期 DIC 診断基準の意義と特徴 22 / 3 急性期
DIC 診断基準の臨床応用 25

2-3 (旧) 厚生省 DIC 診断基準 和田英夫, 渡邊真希 27

1 (旧) 厚生省 DIC 診断基準作成の背景 27 / 2 (旧) 厚生省 DIC 診断基準の特徴 27 /
3 補助的検査成績ならびに所見 30 / 4 他の診断基準との比較 30
Column フィブリン関連マーカー (FRMs) の有用性 30

2-4 ISTH DIC 診断基準 和田英夫, 長谷川 圭 32

1 ISTH DIC 診断基準作成の背景 32 / 2 ISTH/SSC による DIC の定義・概念 33 /
3 overt DIC 診断基準 34 / 4 non-overt DIC 診断基準 35

2-5 産科DIC診断基準 小林隆夫 37

1 産科DICの凝血学的特徴 37 / 2 臨床症状と産科DICスコア 38 / 3 産科DICスコアの特徴 39

2-6 新生児DIC診断基準 沼口 敦 44

1 新生児の特徴 44 / 2 新生児DICの基礎疾患 45 / 3 新生児DICの臨床症状 46 / 4 新生児DICの検査所見 47 / 5 新生児DICの診断基準とアルゴリズム 48

Column 新生児SIRSスコア 49

3章 炎症と凝固・線溶のマーカー

3-1 白血球 下戸 学, 堤 貴彦, 佐藤格夫 52

1 白血球が担う免疫炎症反応 52 / 2 免疫炎症反応における白血球の診断的意義 56 / 3 敗血症および病原微生物の診断マーカーとしての白血球 58

Column NK細胞と自然リンパ球 56

3-2 CRP 眞喜志 剛, 松田直之 61

1 CRPの分子の構造 61 / 2 CRPの合成と代謝 61 / 3 CRPの値に影響する因子 62 / 4 CRPの生体内での作用 62 / 5 感染症のバイオマーカーとしての評価 62

3-3 炎症性サイトカイン 松本寿健, 小倉裕司 67

1 急性炎症反応 67 / 2 炎症性サイトカインと抗炎症性サイトカイン 67 / 3 重症患者におけるマーカーとしての有用性 70

Column サイトカインプロファイル (cytokine profile) 76

3-4 増殖性サイトカイン 鈴木崇生 80

1 血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 80 / 2 トランスフォーミング増殖因子 (TGF)- β 81 / 3 血小板由来増殖因子 (PDGF) 82 / 4 インスリン様増殖因子 (IGF)-I 82 / 5 肝細胞増殖因子 (HGF) 83

3-5 凝固系検査と分子マーカー 香取信之 87

1 血液凝固モデル 87 / 2 細胞基盤モデル 90 / 3 凝固系検査と分子マーカーおよびその評価 92

Column 組織因子 89

3-6 線溶系検査と分子マーカー 香取信之 96

1 線溶系の活性化と線溶活性化因子 96 / 2 線溶系の制御と線溶抑制因子 98 / 3 線溶系検査と分子マーカー 100

3-7 プロカルシトニン 滝本浩平 104

1 プロカルシトニンの役割 104 / 2 プロカルシトニンの臨床的意義 105 / 3 これまでのランダム化比較試験 (RCT) 105 / 4 プロカルシトニンガイダンスの限界 108 / 5 診断マーカーとしてのプロカルシトニン 109 / 6 プロカルシトニンの現状と課題 110

3-8 プレセプシン 遠藤重厚, 高橋 学 112

1 プレセプシンの概説 112 / 2 敗血症診断マーカーとしてのプレセプシン 113 / 3 重症度の評価および治療効果の判定としてのプレセプシン測定の意義 115 / 4 敗血症診断時の注意点 119 / 5 今後の課題 119

Column 移動式免疫発光測定装置パスファースト (PATHFAST®) 112

3-9 フィブリノゲン, 血小板 松崎 孝, 森松博史 120

1 正常な止血と凝固 120 / 2 フィブリノゲン 120 / 3 血小板 122

3-10 PT, APTT, TT 林 真雄 127

1 PT, APTT, TT 測定とその解釈 127 / 2 臨床における PT, APTT の延長 130 / 3 PT, APTT と薬剤 130

Column Quick PT と Owren PT (TT) 127

3-11 内因性プロテアーゼ 平松大典 134

1 アンチトロンビン (AT) 134 / 2 トロンビン-アンチトロンビン複合体 (TAT) 138 / 3 α_2 プラスミンインヒビター (α_2 PI) 139 / 4 プラスミン- α_2 プラスミンインヒビター複合体 (PIC) 140

4 章 基礎疾患との関連性

4-1 敗血症 久志本成樹, 佐藤哲哉, 山本佳祐 144

1 敗血症における炎症と凝固・線溶系異常 144 / 2 敗血症における凝固・線溶系異常と重症度・転機 145 / 3 重症感染症における好中球と血小板の連携 146 / 4 重症感染症に対する防御機構としての NETs 形成 146 / 5 immunothrombosis と感染防御 147

4-2 外傷 齋藤伸行, 松本 尚 152

1 外傷後凝固障害の歴史的変遷 153 / 2 外傷に伴う凝固・線溶系反応 154 / 3 acute coagulopathy of trauma-shock (ACoTS) 156 / 4 大量輸血プロトコール (MTP) の限界 158 / 5 新たな目標志向型輸血療法: ROTEM®/TEG® による凝固・線溶モニタリング 160 / 6 免疫学的生体反応の推移 160

Column 外傷後の肺炎 161

4-3 熱傷 松嶋麻子 166

1 熱傷後早期における凝固障害の病態 166 / 2 熱傷後早期における凝固障害の頻度と予後 169 / 3 重症熱傷の凝固障害に対する治療戦略 171

4-4 熱中症 三宅康史 173

1 日本における熱中症の実態 173 / 2 熱中症に関する基礎知識 173 / 3 熱中症における炎症と凝固・線溶系亢進の関係 176 / 4 臨床における熱中症の治療と抗炎症・DIC対策 178 / 5 今後の熱中症薬物治療の展望 179

Column 熱中症患者発生に関する公開情報 173

Column 日本救急医学会「熱中症に関する委員会」 176

Column 労作性熱中症と古典的熱中症の特徴 179

4-5 悪性腫瘍 山田真也, 朝倉英策 182

1 悪性腫瘍の疫学 182 / 2 悪性腫瘍におけるVTEとDICの発生頻度 183 / 3 DICの病型分類と腫瘍の種類 185 / 4 悪性腫瘍がDICをきたすメカニズム 186 / 5 抗悪性腫瘍薬と血栓・出血傾向 188 / 6 悪性腫瘍に合併したDICの治療 189

4-6 産科疾患 辻 俊一郎, 村上 節 194

1 常位胎盤早期剥離 194 / 2 羊水塞栓症 197 / 3 妊娠高血圧症候群 (PIH) 199 / 4 産褥期大量出血 (PPH) 202

Topics 羊水塞栓症におけるC1インヒビターの使用 199

Column 妊婦におけるパートナーとの免疫学的な相性 201

4-7 新生児 高橋幸博, 川口千晴 205

1 新生児の概説 205 / 2 炎症の概説 205 / 3 新生児の凝固・線溶系の特徴 205 / 4 新生児の炎症と凝固・線溶系における特徴 209 / 5 新生児とSIRS 214 / 6 今後の課題 215

Column 「新生児DIC診断・治療指針2016年版」の取り組み 216

5章 治療法

5-1 敗血症診療ガイドライン 織田成人 220

1 SSCGにおける抗凝固療法の位置づけ 220 / 2 日本版敗血症診療ガイドライン 222 / 3 改訂された日本版敗血症診療ガイドライン 223

5-2 アンチトロンビン濃縮製剤 射場敏明 226

- 1 アンチトロンビンの抗凝固作用 226 / 2 炎症時のアンチトロンビン活性と補充 228 /
3 アンチトロンビンの抗炎症作用 229 / 4 アンチトロンビンの血管内皮機能調節作用 230
/ 5 AT III 製剤に関する臨床試験 232 / 6 ガイドラインにおける AT III 製剤の推奨 233

Topics リコンビナントアンチトロンビン 229

5-3 トロンボモジュリン 澤野宏隆 236

- 1 トロンボモジュリン (TM) の構造 236 / 2 TM の生理作用 236 / 3 DIC と TM 239 /
4 リコンビナントトロンボモジュリン製剤 (rTM) 239 / 5 リコンビナント活性化プロテイン
C 製剤と rTM 240 / 6 rTM の臨床研究 241 / 7 ガイドラインでの rTM の推奨 242

5-4 合成プロテアーゼ阻害薬 垣花泰之 246

- 1 プロテアーゼインヒビター 246 / 2 DIC 治療における合成プロテアーゼ阻害薬 247 /
3 日本版敗血症診療ガイドラインにおける推奨度 251

Column NF- κ B 抑制効果 248

Column 補体 252

5-5 ヘパリン類 廣瀬智也 254

- 1 ヘパリンと低分子ヘパリン, ヘパリン類似物質 (ヘパリノイド) 254 / 2 敗血症性 DIC に
対するヘパリン投与 255 / 3 敗血症に対するヘパリン投与 257 / 4 ヘパリンの合併症
258

6 章 鑑別診断において重要な疾患・病態

6-1 血栓性微血管症 藤村吉博 262

- 1 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 262 / 2 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 265 /
3 二次性血栓性微血管症 (TMA) など 269

Column VWF 研究の歴史と TTP 治療の最前線 265

Column 日本における aHUS 診断の進歩 268

6-2 血栓性血小板減少性紫斑病 武井 卓 271

- 1 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の病態 271 / 2 TTP の診断 272 / 3 TTP の治療
272

Column リツキシマブと TTP 275

6-3 溶血性尿毒症症候群 夏川知輝 277

1 溶血性尿毒症症候群 (HUS) の病態 278 / 2 HUSの疫学 278 / 3 HUSの鑑別診断
279 / 4 HUSの治療 281 / 5 HUSの予後 282

Advice ADAMTS13関連の検査依頼先 280

6-4 HELLP症候群 小谷友美, 吉川史隆 283

1 HELLP症候群の病態 283 / 2 HELLP症候群の診断基準 284 / 3 HELLP症候群の合併症
285 / 4 HELLP症候群の管理法 286

Column HELLP症候群の病態に関する研究 284

6-5 抗リン脂質抗体症候群 久田 諒, 渥美達也 288

1 抗リン脂質抗体症候群 (APS) の病態 288 / 2 APSの臨床症状と予後 289 / 3 APSの診
断基準 292 / 4 抗リン脂質抗体の多様性 293 / 5 APSの鑑別診断 293 / 6 APSの治療
293

Column 抗リン脂質抗体スコア 290

6-6 血球貪食性リンパ組織球症 津田弘之 296

1 原発性血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) 296 / 2 二次性HLH 299 / 3 HLHの臨床所
見と診断 301 / 4 HLHの治療 303 / 5 HLHのスペクトラムの広がり 306

Column 成人HLHに対する世界初の前方視的臨床試験 304

6-7 ヘパリン起因性血小板減少症 釈永清志 310

1 ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) の病態 310 / 2 HITの診断 310 / 3 HITの治療
313

Advice 急性期のHITヘパリンを単独投与した場合 313

Advice HIT既往患者で心臓血管手術が必要になったとき 314

索引 317

1-1 全身性炎症と臓器不全における凝固・線溶系の変容

はじめに

- 多発外傷，手術侵襲，意識障害，肺炎，心筋梗塞，心不全，ショック，急性肝不全，急性膵炎，消化管出血，腸炎，産婦人科疾患，神経筋疾患，感染症などは，単一の治療ターゲットにとどまらず，これらの増悪過程において炎症と交感神経緊張が病態を修飾する傾向がある．緊急性の高い初期の救急医療は，後の集中治療としての全身管理の中で，疾患の早期回復のために修飾因子を解析し，修飾因子を緩和させる手法をアセスメントし，その早期診断と早期治療を実行しなければならない．
- 進行する炎症は，重症患者における重症病態として，凝固・線溶系反応が密接に関係してくる．強い炎症期に入れば，重症病態として多臓器に炎症が波及し，意識変容，呼吸数上昇（ ≥ 22 回/分），心拍数増加（ ≥ 90 回/分），血圧低下（収縮期血圧 ≤ 100 mmHg，平均血圧 ≤ 65 mmHg）などのバイタルサインに変化がみられる．このようなバイタルサインの変化は，自律神経バランスを交感神経優位に推移させる．炎症と交感神経活性により，凝固は亢進し，線溶は抑制される．
- 副交感神経活性も，急性期には変容する．急性期では，胃管挿入下で胃液分泌が上昇することや，心拍数変動が高まることが観察できる．交感神経緊張に伴って，迷走神経などを介したアセチルコリンの分泌が高まる．ニコチン受容体（nAChR α_7 および nAChR β_2 など）は，巨核球や血小板にも存在し，血小板凝集に関与する．
- 播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation：DIC）は，救急・集中治療領域における重症患者に頻回に認められる病態である．病態生理学的には，単一ではないが，臓器傷害や虚血を併発する過程では炎症病態として，血管内皮細胞傷害の一貫として線溶抑制型DICが進行し，血小板数を減少させる．DIC診療では，血管内皮細胞傷害の進行を明確とし，その際には炎症を軽減させる方策を明確としなければならない．
- 炎症病態では，組織壊死分子，菌体成分や炎症性サイトカインを作動物質（ligand：リガンド）として，転写段階で，von Willebrand 因子（von Willebrand factor：vWF）★¹，組織因子（tissue factor：TF，第III因子）★²，プラスミノーゲンアクチベーターインヒビター-1（plasminogen activator inhibitor-1：PAI-1）などの産生が亢進し，線溶抑制型DICの病態を形成する．一方，急性白血病や固形がんなどの悪性腫瘍では，腫瘍細胞中の組織因子により外因系凝固反応が亢進し，必ずしも全身性炎症性病態として全身性血管内皮細胞傷害を誘導するものではない．しかし，このような急性白血病や固形がん

▶ nAChR :
nicotinic acetylcholine
receptor

★1 vWF

von Willebrand 因子（vWF）は，巨核球と血管内皮細胞で主として産生される分子量 20,000 kDa の超高分子糖タンパクである．血管内皮から血中へ分泌され，ADAMTS13 により切断されると，分子量が減少し，約 500~20,000 kDa のマルチマーとして血中に存在する．正常状態では，血管内皮細胞のバイベル・パラデ小体（Weibel-Palade body）に，P-セクレチン，エンドセリン，アンジオボエチンなどとともに貯留されている．一方，vWF の遺伝子は 12 番染色体短腕 12pter-12p12 にあり，上流に転写因子 nuclear factor- κ B（NF- κ B）や hypoxia inducible factor-1 α （HIF-1 α ）などの転写活性化領域があるため，炎症や虚血で発現を高め，血小板一次凝集に働く．一方，vWF は，第VIII因子と高親和性に結合することも知られており，友友病Aとの関連性がある．vWF は二次止血において，第VIII因子の分子シャペロンとなる．

どの悪性腫瘍病態において、感染症や虚血や組織壊死やミトコンドリア死が進行すると、DIC病態は二次性侵害刺激として血管内皮細胞傷害を進行させる。

- 本項では、救急・集中治療領域の急性期管理における凝固・線溶系の変化を、炎症と自律神経、および血管内皮細胞傷害の観点より総論として論じる。

1 重症患者における全身性炎症と多臓器不全症

- 1992年に米国集中治療医学会と米国胸部疾患学会により、全身性炎症反応症候群(systemic inflammatory response syndrome : SIRS)¹⁾の概念が導入された。SIRS診断は、呼吸、心拍数、体温、白血球数で規定される4つのクライテリアをもち、このうち2つ以上を満たす場合にSIRSと定義するとされた(表1)。この1992年のSIRS診断のクライテリアについては、カットオフ値を含めた内容についての厳密な再評価が必要とされている。
- SIRSは、病態生理学的には主に、交感神経緊張と炎症性サイトカインの血中濃度が上昇する病態である。急性相反応(acute phase response)として、炎症性サイトカインの増加により、肝臓でC反応性タンパク(C-reactive protein : CRP)が産生される。このため、肝機能が損なわれていない場合には、SIRSは「高CRP血症症候群」ととらえることができる。
- 2016年2月に公表された敗血症の新定義Sepsis-3²⁾は、敗血症を感染症による臓器不全の進行する病態として再定義された。この初期評価に用いられるquick SOFAスコア(Sequential Organ Failure Assessment score)は、①意識変容、②呼吸数 ≥ 22 回/分、③収縮期血圧 ≤ 100 mmHgの3項目で臓器不全の進行を予測するものであり、これらの2項目以上が存在する場合に敗血症を疑うとした。SIRSの定義は、このような基準に類似するものとして更新する必要がある。
- 臓器傷害の進行は、現在、主に1996年に公表されたSOFAスコア³⁾を用いている。SOFAスコアは、0点(正常)～4点(重症)までの5段階評価として、意識、呼吸、循環、肝機能、腎機能、凝固の6項目の評価として、最重症24点となる臓器傷害スコアである。このSOFAスコアにおける臓器傷害評価は、現在、重症患者における臓器傷害管理を鋭敏に反映するものではないため、改良が必要とされる。このうちの1項目である凝固についても、DIC診

★2 組織因子

組織因子(TF)は、アミノ酸295残基の約47kDaの糖タンパクである。TFは、カルシウムと活性化第VII因子とともに、第IX因子と第X因子を活性化させる。TFの遺伝子は、1p21-p22に存在し、その上流に転写因子NF- κ Bやactivator protein-1(AP-1)の結合領域があり、炎症で増加する。

表1 全身性炎症反応症候群の定義

呼吸	呼吸数 > 20 回/分 あるいは $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg
循環	心拍数 > 90 回/分
体温	$> 38^\circ\text{C}$ あるいは $< 36^\circ\text{C}$
白血球数	$> 12,000/\text{mm}^3$ あるいは $< 4,000/\text{mm}^3$ あるいは 未熟白血球 $> 10\%$

このうち2つ以上を満たす場合にSIRSと定義するとされた。

表2 ダメージ関連分子パターン (DAMPs)

病原体関連分子パターン (PAMPs)
• リポ多糖 (グラム陰性菌) • ペプチドグリカン (グラム陽性菌) • フラジェリン (鞭毛) • ジアシルリポペプチド (マイコプラズマ) • β-D-グルカン (真菌) • RNA (ウイルス) • CpG DNA (細菌, ウイルス)
alarmins
• 炎症性タンパク: HMGB-1, HMGN, フィブリノゲン, フィブロネクチン, サーファクタントタンパク, S100タンパク, 好中球エラスターゼ, ラクトフェリン, アミロイドA, ヘミン • ミトコンドリア構成成分: mtDNA, チトクロームC, カルジオリビン, ATP • 羊水: Sialyl Tn (STN), DNA • サイトカイン: インターロイキン-1α, インターロイキン-33 • 脂質: 飽和脂肪酸 • プロテオグリカン: バイグリカン, ヒアルロン酸断片, ヘパラン硫酸断片 • 鉱物: 尿酸, シリカ, アスベスト, 水酸化アルミニウム

CpG DNA: 非メチル化CpG配列, HMGB-1: high mobility group box 1 protein, HMGN: high mobility group nucleosome, mtDNA: mitochondrial DNA, ATP: アデノシン三リン酸.

断基準に準じたものとしての修正が期待される。

- 全身性炎症や多臓器傷害の進行を予測するために、現在、単一で素朴なスコアリングとしてより良いものを開発する必要があるが、多臓器傷害の病態については、バイタルサイン、理学所見、および血液・生化学検査より評価できる。多臓器不全は凝固・線溶系と関連しており、どのように凝固・線溶系が変化するかを考察できるとよい。

2 炎症と多臓器不全の病態生理：DAMPs反応

- SIRSにおける炎症性反応は、現在、リガンド・受容体反応として、ダメージ関連分子パターン (damage-associated molecular patterns: DAMPs)、病原体関連分子パターン (pathogen-associated molecular patterns: PAMPs)、alarminsなどとして整理されてきている。2006年2月にミラノで開催されたEuropean Molecular Biology Organization (EMBO) 主催のワークショップ⁴⁾において、alarminは、①アポトーシス細胞ではなくネクローシス細胞から急速に分泌される、②活性化した免疫細胞から分泌される、③樹状細胞の自然免疫系受容体を活性化する、④組織再生と生体の恒常性に寄与する、という4つの性質をもつ分子として提唱された。alarminは、ネクローシス由来の内因性因子である。
- Toll様受容体 (TLR) のような炎症を導く受容体が明確とされた。これらに作動する外因性リガンドをPAMPs、内因性リガンドをalarminsとし、これらをまとめ、生体侵襲における急性相反応を導くものをDAMPsと総称する (表2)。

ここがポイント!

SIRSにおける炎症性反応は、DAMPs, PAMPs, alarminsなどとして整理されてきている

▶TLR :
Toll-like receptor

- 妊娠中の生体反応や羊水塞栓症⁵⁾などにおいても、DAMPsの関与が示唆されている。血中に流入する胎児のDNAやミトコンドリア分解産物は、DAMPs反応として強い炎症を惹起する。
- 炎症における臓器傷害や凝固・線溶系異常においては、妊娠に限らず、ミトコンドリア死やミトコンドリア機能低下が増悪因子となる。ミトコンドリア死は、心房、肝臓、腎臓や筋肉などにおける虚血によるpH低下、低体温、交感神経緊張、あるいはカテコラミンなどによる細胞内カルシウム過負荷により進行しやすい。正常状態では、ミトコンドリア死はマイトファジー(mitophagy)として、小胞体で消化され、ミトコンドリア分解産物による炎症が緩和されている。一方、過剰なマイトファジー現象は、Parkinson病などのように、アポトーシス抑制分子の産生を低下させるため、細胞にアポトーシスを進行させる危険性が指摘されている。しかし、SIRSや多臓器不全では、全身性にマイトファジーが低下する可能性があり、ミトコンドリア死によりミトコンドリア含有分子は、TLR9などを介したDAMPsとして、臓器傷害や凝固・線溶系異常に関与しやすい危険性がある。
- DAMPsは、リガンド・受容体反応として、TLR, NOD様受容体(NOD-like receptors : NLRs), nucleotide-binding oligomerization domain (NOD), AIM2-like receptors (ALRs), retinoic acid-inducible gene-I (RIG-I) like receptors (RLRs), C型レクチン受容体, receptor for advanced glycation end product (RAGE)などの受容体を介した細胞内情報伝達として作用する。ENBO⁴⁾のalarmin定義による樹状細胞などの白血球系細胞に限らず、DAMPsシグナルは血管内皮細胞や上皮系細胞などにも発現している。DAMPs受容体反応は、nuclear factor- κ B (NF- κ B) や activator protein-1 (AP-1) などの転写因子の活性を高めることで、新たに炎症性分子をmRNAレベルから産生し、これらのタンパクへの翻訳を介して、血管内皮細胞や上皮細胞に炎症を進行させる(図1)。
- DAMPs受容体反応や虚血応答として、腫瘍壊死因子- α (tumor necrosis factor- α : TNF- α), インターロイキン- 1β (interleukin- 1β : IL- 1β), IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, インターフェロン- γ (interferon- γ : IFN- γ), マクロファージ遊走阻止因子(macrophage migration inhibitory factor : MIF)などの炎症性サイトカインが産生される。それらの受容体シグナルの一部は、血管内皮細胞, 肺, 心房, 腎尿細管, 消化管上皮などにも認められる。これらの血中濃度が高まる場合、血管内皮細胞を含めた炎症性受容体を発現する細胞に炎症性反応が増強し、血管内皮細胞傷害や臓器不全が進行する⁶⁾。
- DAMPs受容体反応により導かれる急性相反応タンパクは、炎症性分子として炎症性サイトカイン, ケモカイン, 接着分子, 凝固・線溶因子, CD14である。また、産生される誘導型一酸化窒素合成酵素(inducible NO synthase : iNOS) やシクロオキシゲナーゼ(cyclooxygenase : COX) は、NOやプロスタノイドの産生を介して、血管平滑筋弛緩, 血管透過性亢進, 血小板

ここがポイント !

DAMPs受容体反応は、白血球系細胞だけでなく、血管内皮細胞, 巨核球, 血小板, 上皮系細胞にも存在する

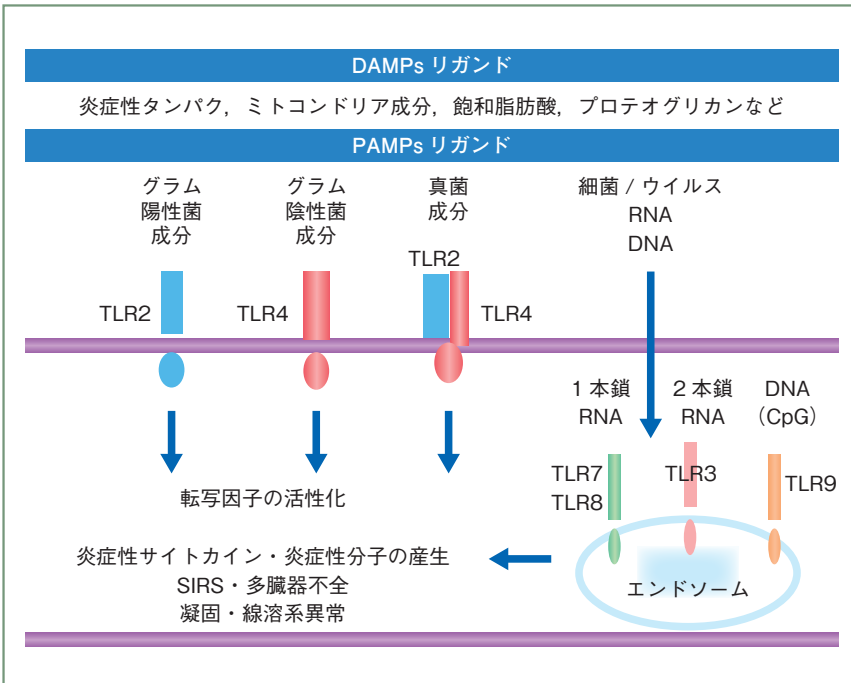


図1 DAMPs受容体反応

DAMPs: ダメージ関連分子パターン, PAMPs: 病原体関連分子パターン, TLR: Toll様受容体, CpG: 非メチル化CpG配列, SIRS: 全身性炎症反応症候群。

凝集抑制に関与する。

3 救急・集中治療領域におけるDICの特徴

- 救急・集中治療領域の重症患者においては、炎症強度と交感神経緊張を評価する必要がある。ここに、凝固・線溶系異常として、DICを合併しやすい。
- 図2は、敗血症モデル動物における、血小板、また毛細血管や肺血管に沈着した血小板の電子顕微鏡像である。血小板は、炎症期に形態を変化させ、さまざまな血管内皮に沈着することが形態学的に確認できる。
- DICは血小板数減少を特徴とするが、単一病態ではなく、基礎疾患や基礎病態に合併する症候群である。DICの病態分類には、これまで、いくつかの分類が用いられてきた。たとえば、経過による評価として「急性DIC」と「慢性DIC」、消費性凝固障害の観点から「代償性DIC」と「非代償性DIC」、予後改善のための早期治療の観点からは「DIC準備状態」、「pre-DIC状態」、「切迫DIC」、炎症合併の観点からは「炎症性DIC」と「非炎症性DIC」などである。
- DICの病態生理としては、①炎症の程度、②凝固・線溶系分子の消費の程度により区分することができる。とくに重要なことは、PAI-1^{★3}やPAI-2^{★4}などの線溶に関与する因子が増加するかどうかである。線溶による分類としては、「線溶抑制型」、「線溶均衡型」、「線溶亢進型」の3タイプに分けられる(図3)。線溶亢進型DICは、急性前骨髄球性白血病や大動脈瘤で認められ、その診断は表3に準じる。炎症が進展する過程で、線溶は抑制される。

★3 PAI-1

プラスミノゲンアクチベータインヒビター-1 (PAI-1) は、分子量約50 kDaの糖タンパクであり、SIRSにおける線溶抑制型DICの主因である。PAI-1は3つのβシートと9つのαヘリックス構造をもつセリンプロテアーゼインヒビターファミリーに属する分子である。PAI-1遺伝子領域は、ヒトでは7q21.3-q22に存在し、転写因子activator protein-1 (AP-1) やcyclic AMP-response element binding protein (CREB) の活性化、さらに時計遺伝子CLOCK, BMAL, PERIODなどの活性化を介して増加する。SIRSにおける線溶抑制の中心的役割を担っている。血中基準値は、40 ng/mL以下である。

★4 PAI-2

プラスミノゲンアクチベータインヒビター-2 (PAI-2) は、分子量約64 kDaのグリコシル化を受けた分子と、分子量約43 kDaの細胞内分子の2形で存在する。妊娠中に胎盤より産生される分子として知られているが、単球系細胞も高発現している。SIRSにおける線溶抑制に補助的に作用する。PAI-1遺伝子領域は、ヒトでは18q21.33-q22.1に存在し、転写因子NF-κB, HIF-1α, p53などの活性化を介して増加する。

4-1 敗血症

はじめに

- 敗血症 (sepsis) はICU入院患者の11.0%にみられ、死亡率は38~59%である。そして、成人入院患者の死亡原因として最も頻度が高いものである¹⁾。アメリカからの報告をみると、死亡率は2000年の39%から2007年には27%に低下しているものの、敗血症による入院は人口10万人あたり143人から343人へと増加し、かつ高齢者の占める割合が著しく増加している²⁾。
- 感染症患者はDICを高頻度に合併し、DIC合併例では非合併例と比較して転帰は不良である³⁻⁵⁾。
- 敗血症におけるDICはその重症化と強く関連するとともに、転帰に大きな影響を与える。また、DICの改善が転帰に影響を与える可能性を有するのが敗血症を基礎疾患とするDICである⁶⁻⁸⁾。
- 敗血症に伴うDICという病態を治療対象としてとらえるのか、そのうえで抗凝固療法を施行することに有用性を見いだすことができるかに関しては、国際的な意見の統一はない。
- 敗血症における凝固系反応には生体防御の側面を有する“immunothrombosis” (免疫学的血栓形成) という概念が明確に示され⁹⁾、感染症患者にとって自らを防御するための血栓形成が生体内で行われていることが明らかにされている。しかし、この血栓形成も、一定レベルを超えることにより病的となり、“血栓症”や“DIC”へと進展する。
- 本項では、敗血症における炎症反応と凝固・線溶系反応に関して、その臨床的意義とともにimmunothrombosisからDICへと考えてみたい。

▶DIC :
disseminated intravascular
coagulation

1 敗血症における炎症と凝固・線溶系異常

- 敗血症の病態において、凝固・線溶系反応は炎症反応と強くリンクしている。炎症反応は凝固系を活性化するとともに線溶系を抑制する。一方、活性化した凝固反応により形成されたトロンビンなどの凝固因子は炎症反応を促進する^{7,10-12)}。
- 敗血症の病態において、凝固系は以下のような関与をすることが明らかにされてきた^{13,14)}。
 - ① 凝固亢進に伴い大量のトロンビン産生から微小血栓形成が生じる。
 - ② 生理的凝固阻止物質である活性化プロテインCやアンチトロンピンは、その血液中の濃度・活性が低下し、活性化した血管内凝固を十分に制御することができない。
 - ③ 結果として形成された微小血栓は敗血症の病態形成、臓器不全の発現に

ここがポイント !

炎症反応は凝固系を活性化するとともに、線溶系を抑制する

において重要な関与をする。

2 敗血症における凝固・線溶系異常と重症度・転帰

- Rangel-FraustoらによるICU入院患者3,708例を対象とした前向き観察研究によると、全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome : SIRS) → 敗血症 → 重症敗血症 → 敗血症性ショック (septic shock) へと重症度の進行に伴ってDICの合併率が上昇することが示されている^{6,7)}。
- Kienastらは、重症敗血症を対象としたアンチトロンビン高用量療法を検討したKyberSept trialに関して、DIC合併に注目して解析している⁸⁾。KyberSept trialにエントリーされた2,314例中、ヘパリンの併用が行われておらず、ベースラインにおけるDIC診断のための凝血的評価が可能であった563例をみると、国際血栓止血学会 (ISTH) 基準によるnon-overt DICあるいはovert DICの診断基準を満たしたものは229例 (40.7%) であった。そして、プラセボ群におけるDIC合併例と非合併例の28日目の死亡率をみると、40.0%と22.2%とDIC合併例で有意に死亡率が高く ($p=0.004$)、重症敗血症病態でのDICが予後に大きな影響を与えることが示されている。
- 日本から世界に発信したデータをみても、敗血症におけるDICと重症化との関連を示すものである¹⁵⁾。
- 敗血症により急性期DIC基準でDICと診断された症例では、DICスコアの上昇は、他の重症度スコアにより示される重症化と死亡率の上昇と関連する¹⁶⁾ (表1)。
- 624例がエントリーされた日本のsepsis registryの報告からも、DICの合併は敗血症性ショックと同様に重症化と転帰の悪化に関連することが示されている。DIC症例の28日死亡率および病院死亡率は、非DIC症例の約2倍であるとともに、急性期DICの合併は28日および病院死亡の有意な独立規定因

ここがポイント !

DICの合併率は敗血症の重症度・転帰に関連する

▶ ISTH :

International Society on Thrombosis and Haemostasis. その診断基準については、2章「2-4 ISTH DIC診断基準」(p.32) 参照

表1 急性期DICスコアと重症化スコア、死亡率

急性期 DIC スコア	4	5	6	7-8
APACHE II スコア	18.2 ± 9.7	19.9 ± 7.9*	24.4 ± 9.8* ⁺	23.0 ± 7.6*
SIRS criteria max	3.0 ± 0.8	3.3 ± 0.8	3.4 ± 0.7*	3.6 ± 0.6*
SOFA スコア max	7.9 ± 4.7	11.0 ± 3.6*	12.7 ± 4.9*	12.9 ± 4.2*
ISTH スコア max	2.9 ± 0.7	3.1 ± 1.2	4.5 ± 0.9* ⁺	5.3 ± 1.3* ⁺⁺
ISTH DIC % (n)	0 (0)	9.1 (3)	46.8 (22)* ⁺	72.4 (42)* ⁺⁺
多臓器不全 % (n)	28.6 (8)	57.5 (19)*	61.7 (29)*	69.0 (40)*
死亡率 % (n)	10.7 (3)	33.3 (11)	31.9 (15)	39.7 (23)*

DIC : disseminated intravascular coagulation, APACHE : Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, SIRS : 全身性炎症反応症候群, SOFA : Sequential Organ Failure Assessment, ISTH : International Society on Thrombosis and Haemostasis.

p値 : * $p < 0.05$ vs score 4 ; ⁺ $p < 0.05$ vs score 5 ; ⁺⁺ $p < 0.05$ vs score 6.

(Gando S, et al. Thromb Res 2009 ; 123 : 715-8¹⁶⁾ より)

表2 重症敗血症におけるDIC症例と非DIC症例の比較

	DIC症例 (n = 332)	非DIC症例 (n = 292)	p値
重症敗血症診断日			
APACHE IIスコア	21.9 ± 7.9	25.2 ± 8.5	< 0.01
SOFAスコア	6.7 ± 3.3	10.6 ± 3.8	< 0.01
SIRSスコア	3.1 ± 0.9	3.3 ± 0.8	< 0.01
急性期DICスコア	1.9 ± 0.9	5.6 ± 1.3	< 0.01
死亡率%			
28日死亡	16	31.2	< 0.01
病院死亡	21.7	38.4	< 0.01

略語は表1の略語に同じ。

(Ogura H, et al. J Infect Chemother 2014 ; 20 : 157-62¹⁵⁾ より)**表3** 重症敗血症患者における28日死亡および病院死亡予測因子：ロジスティック回帰分析

	オッズ比	p値	95%信頼区間
28日死亡			
年齢	1.03	0	1.013-1.046
敗血症性ショック	1.934	0.012	1.156-3.236
DIC	1.733	0.019	1.094-2.747
SOFA-心血管	1.866	0.022	1.095-3.175
病院死亡			
年齢	1.02	0.007	1.006-1.036
敗血症性ショック	2.033	0.004	1.263-3.279
DIC	1.546	0.046	1.008-2.370
SOFA-心血管	2.028	0.005	1.242-3.311
共存症	1.786	0.012	1.139-2.793

DIC : disseminated intravascular coagulation, SOFA : Sequential Organ Failure Assessment.

(Ogura H, et al. J Infect Chemother 2014 ; 20 : 157-62¹⁵⁾ より)子である(表2, 3)¹⁵⁾。

3 重症感染症における好中球と血小板の連携

- 侵襲に対する生体の防御において、出血と感染の制御は密接に関連する基本的な生体反応である。生体における血球系細胞の働きを考えると、白血球と血小板は異なった役割を担うものと認識されてきた。①白血球は免疫反応と感染制御を担当し、②血小板は止血・凝固系反応に携わり、血小板は出血の制御の中心を担う細胞成分である。
- 白血球は止血にも、血小板は免疫反応にも関与し、これらの細胞は感染の制御に連携を図っている。
- 重症感染症では、好中球と血小板は同一部位(肺と肝臓)に集積し、血中に存在する細菌の60%は肺と肝臓で捕獲される。好中球と血小板が強力な連携を有していることを裏づけるものである^{17, 18)}。

4 重症感染症に対する防御機構としてのNETs形成

- 病原微生物の生体内への侵入に対して、まず、局所に存在するマクロファージがこれを感じ取る。マクロファージから放出される細胞遊走因子や血管作動性物質により好中球などの細胞成分と血漿タンパクが誘導され、局所において侵入微生物に対応すべく炎症反応を起こす。
- 炎症の初期においては、好中球がいち早く遊走する。病原微生物を細胞内に取り込み、貪食後に細胞内でこれらの抗菌物質により細菌処理を行う¹⁹⁾。
- 重症感染症では、病原微生物が非常に大量に存在し、微生物の細胞内取り込みでは対応が十分にできない状況となる。このようなとき、好中球は自己を犠牲にし、抗菌活性を有する自己成分を細胞外に放出することにより抗菌作用を発揮して、細胞外において微生物に対応する²⁰⁾。

中山書店の出版物に関する情報は、小社サポートページを御覧ください。
<https://www.nakayamashoten.jp/support.html>



きゅうきゅう しゅうちゅうちりょう
救急・集中治療アドバンス

じゅうしやうかんじゃ えんしやう きやうこ せんやうけいはんのう
重症患者における炎症と凝固・線溶系反応

2017 年 3 月 21 日 初版第 1 刷発行 ©

〔検印省略〕

専門編集 ——— まつ だ なお ゆき
松田直之

発行者 ——— 平田 直

発行所 ——— 株式会社 中山書店
〒112-0006 東京都文京区小日向 4-2-6
TEL 03-3813-1100 (代表)
振替 00130-5-196565
<https://www.nakayamashoten.jp/>

装丁 ——— 花本浩一 (麒麟三隻館)

印刷・製本 株式会社 真興社

Published by Nakayama Shoten Co., Ltd.

ISBN 978-4-521-74333-2

Printed in Japan

落丁・乱丁の場合はお取り替え致します。

- ・本書の複製権・上映権・譲渡権・公衆送信権（送信可能化権を含む）は株式会社中山書店が保有します。
- ・ (社) 出版者著作権管理機構 委託出版物)
本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社) 出版者著作権管理機構（電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp）の許諾を得てください。

本書をスキャン・デジタルデータ化するなどの複製を無許諾で行う行為は、著作権法上での限られた例外（「私的使用のための複製」など）を除き著作権法違反となります。なお、大学・病院・企業などにおいて、内部的に業務上使用する目的で上記の行為を行うことは、私的使用には該当せず違法です。また私的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して使用する本人以外の者が上記の行為を行うことは違法です。