

遺伝子組換え型ヒトトロンボモジュリン製剤とPMX-DHPの併用療法が有効であった大腸癌急性汎発性腹膜炎の2例

小川 信¹⁾, 出先 亮介²⁾, 金子 公一²⁾, 保 清和¹⁾, 小代 正隆¹⁾, 夏越 祥次²⁾

¹⁾ 鹿児島県立大島病院外科, ²⁾ 鹿児島大学大学院消化器・乳腺甲状腺外科学
(原稿受付日 2013年1月15日)

Two Cases of Panperitonitis due to Colon Cancer for Which a Therapy with both Human Soluble Thrombomodulin and Polymyxin B-Immobilized Fiber Column-Direct Hemoperfusion was Effective

Shin Ogawa¹⁾, Ryosuke Desaki²⁾, Koichi Kaneko²⁾, Kiyokazu Tamotsu¹⁾,
Masataka Ojira¹⁾, Shoji Natsugoe²⁾

¹⁾Department of Surgery, Kagoshima Prefectural Oshima Hospital,

²⁾Department of Digestive Surgery, Breast and Thyroid Surgery, Kagoshima University Graduate School

Abstract

We experienced two cases of panperitonitis due to colon cancer for which a therapy both with human soluble thrombomodulin (rTM) and Polymyxin B-immobilized fiber column-direct hemoperfusion (PMX-DHP) was effective. An 80-year-old woman was referred to our hospital by ileus. Stoma at the transverse colon was made for obstruction of colon by rectal cancer. Intensive care was done for postoperative pre-DIC and ARDS. Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA score) improved from eight to two owing to effect of the combination therapy. Another 82-year-old woman was referred to our hospital as lower intestinal perforation was suspected. Abdominal CT examination revealed sigmoid colon perforation due to rectal cancer. We performed urgently recto-sigmoidectomy and stoma formation of sigmoid colon. Although she suffered from DIC after surgery, SOFA score improved from 11 to 7 by the combination therapy. It was thought that the combination therapy was effective for inflammatory DIC caused by acute panperitonitis by colon cancer.

Key words: Colorectal Neoplasms, Disseminated Intravascular Coagulation, DIC, Thrombomodulin, Polymyxin B-immobilized fiber column-direct hemoperfusion.

はじめに

トロンボモジュリンは血管内皮細胞上の膜蛋白質であり、トロンビンと結合する。トロンビン-トロンボモジュリン複合体はプロテインC (APC) を活性化させ、活性化凝固第Ⅴ因子、第Ⅷ因子を分解しトロンビンの生成を抑制し、凝固系の過剰な活性化を抑制している¹⁾。さらにAPCは単球の活性化、白血球接着、血管内皮細胞のアポトーシス、プロテアーゼ活性化受容体 (PAR-1) 活性化など炎症の際にみられる反応を阻害す

ることにより、総合的に抗炎症作用を発揮する。トロンボモジュリンのレクチン様ドメインは、High-mobility group box1 protein (HMGB1) と結合することにより、直接的に炎症反応を抑制することが報告されている²⁾。またPolymyxin B-immobilized fiber column-direct hemoperfusion (PMX-DHP) は、エンドトキシン除去や、内因性大麻の直接的除去による循環動態の改善、活性化単核球などの直接的な吸着による間接的な早期メディエーターの低下を誘導することにより、HMGB1の産生制御や肺の酸素化能を改善する³⁻⁵⁾。しかし、播腫

性血管内凝固症候群（DIC）や多臓器障害を呈した症例では高HMGB1血症自体がサイトカインストームの連鎖反応を惹起しており，HMGB1に対する直接的な作用がないPMX-DHPでは治療効果が限定されると考えられている⁶⁾．我々は，大腸癌の急性汎発性腹膜炎に起因するDICおよびPre-DIC^{7,8)}に対して，遺伝子組換え型ヒトトロンボモジュリン製剤（rTM）とPMX-DHPの併用療法（併用療法）が有効であった症例を経験したので報告する．

症 例

症例1：80歳，女性．

主 訴：下腹部痛，嘔吐．

現病歴：平成21年10月上旬より便秘，下腹部痛，嘔吐があり，自宅で様子を見ていたが，症状が増悪したため近医を受診し，腸閉塞の疑いで当院紹介となった．

既往歴：胆嚢摘出，骨粗鬆症．

入院時現症：体温35.6℃，血圧98/69mmHg，心拍数103/分，SpO₂ 94%，腹部全体に膨満と圧痛を認めた．

腹部CT：結腸の著明な拡張と直腸に狭窄を認めた．

下部消化管内視鏡：術前は腸閉塞のため直腸Rsでの屈曲が強く観察不良であった．後日，再検し肛門縁22cmに3型腫瘍による全周性狭窄を認め，生検を施行した結

果，高分化型腺癌と診断された．

来院時血液検査所見：WBC:25980/ul，Plt:27.2×10⁴/ul，LDH:427IU/L，ALP:460IU/L，BUN:49.3mg/dl，Cre:0.8mg/dl，CRP:17.1mg/dl，PT-INR:1.36の異常を認めた．

治療経過：直腸癌による閉塞性大腸炎が疑われ，横行結腸人工肛門造設術を施行した．術後，体温38.4℃，脈拍140/分，呼吸数15回/分，WBC:12540/ulの所見よりSystemic Inflammatory Response Syndrome（SIRS）と考えられた．検査結果はPlt:16.2×10⁴/ul，PT-INR:1.69，FDP:7.4ug/mlで，基礎疾患を有し血小板数の減少を認めるため，播腫性血管内凝固症候群（DIC）へ進行する可能性が高いPre-DICであり，DIC治療が必要と判断した⁷⁻⁸⁾．またPaO₂/FiO₂=155mmHg，胸部レントゲンにて両側浸潤影を認めるも心不全はなく，急性呼吸窮迫症候群（ARDS）と診断した．治療は，遺伝子組換え型ヒトトロンボモジュリン製剤（rTM）12800単位（380U/kg）/日5日間，Polymyxin B-immobilized fiber column-direct hemoperfusion（PMX-DHP）1日間，Continuous Hemodiafiltration（CHDF）3日間，乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ（ATⅢ）1500単位/日6日間，抗菌薬（メロペネム1.5g/日6日間，クリンダマイシン1800mg/日6日間），人工呼吸器管理，γグロブリン製剤12.5g/3日，シベスタットナトリウム200mg/日6日間，ウリ

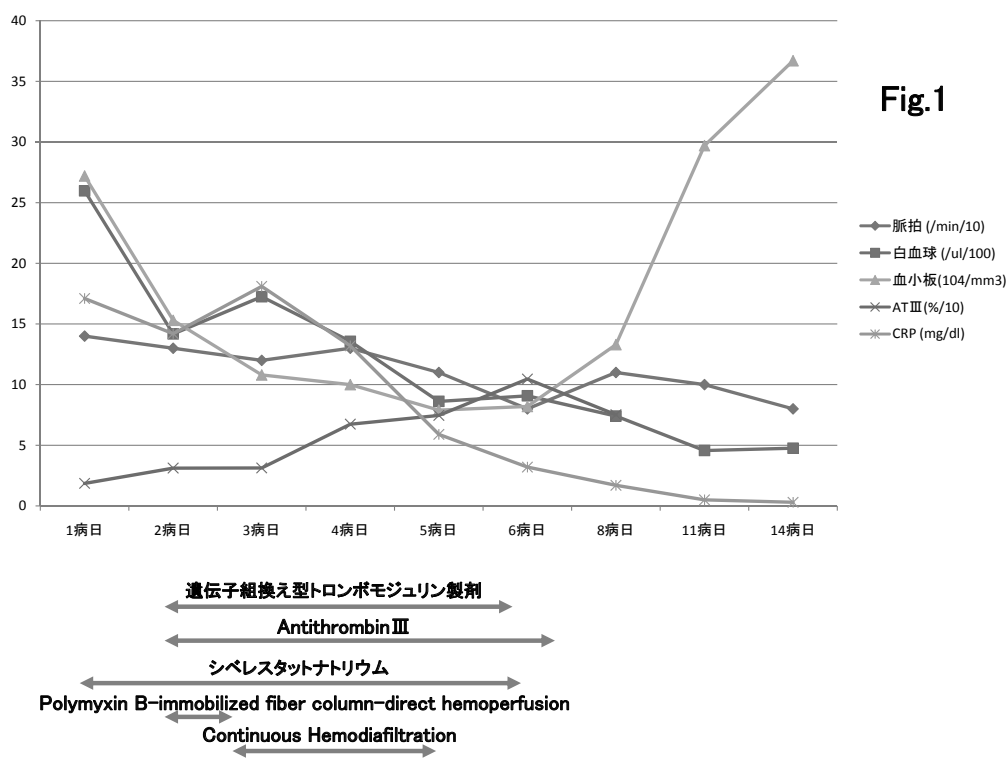


Fig.1. The Clinical Course of case 1.

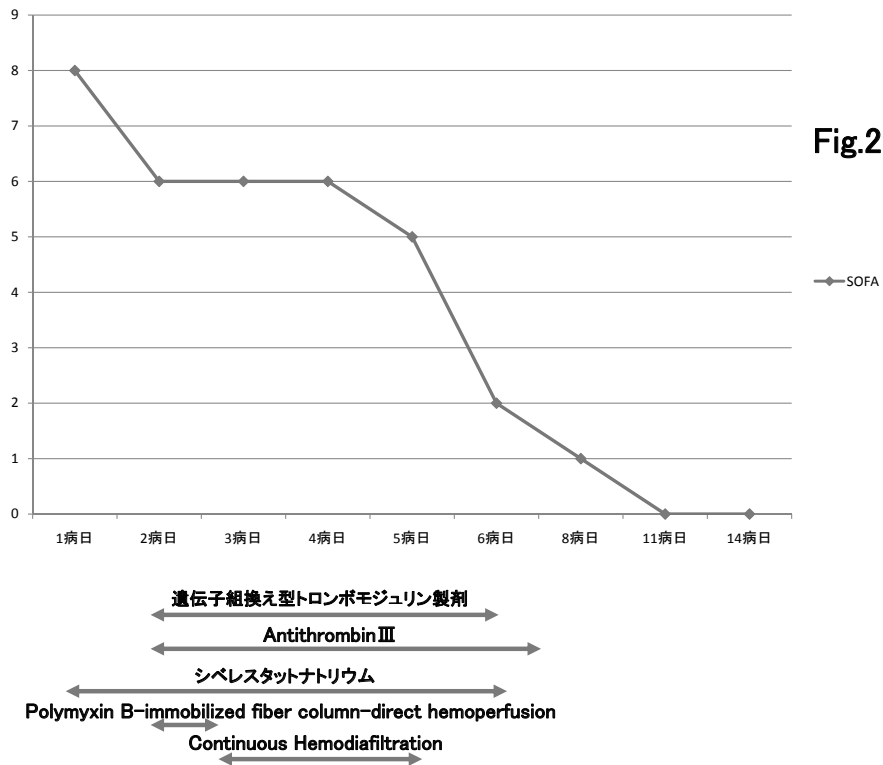


Fig.2. The SOFA Score Process of case 1.

ナスタチン30万単位/日5日間等にて行い、全身状態は軽快した (Fig.1)。併用療法施行前後で、重要臓器の障害度を数値化した指数であるSequential Organ Failure Assessment Score (SOFAスコア)は8点から2点に軽快した (Fig.2)。その後、11月中旬に直腸癌に対し高位前方切除術と、腫瘍近傍の腹膜播腫の合併切除を施行した。術後は順調に経過し軽快退院した。

病理組織学的診断：RS, type 2, 30×35mm, circ, tub2, SS, int, INFb, ly1, v2 (SS), PM0 (130mm), DM0 (25mm), RM0 (2mm), N1, H0, P1, M0でStageIVであった。

症例2：82歳，女性。

主訴：腹痛，血便。

現病歴：平成21年11月下旬より，腹痛，血便があり，前院に入院した。12月初旬，腹痛が増悪し，CTにて下部消化管穿孔が疑われたため，当院紹介となった。

既往歴：心房細動，脳梗塞，認知症，胸骨圧迫骨折。

入院時現症：体温37.7℃，血圧109/84mmHg，心拍数115/分，SpO₂ 93%，腹部に筋性防御を認め，汎発性腹膜炎であった。

腹部CT：直腸に全周性壁肥厚があり，その口側のS状結腸の内腔拡張と周囲に遊離ガス像と多量の腹水を認め

た。

血液検査所見：WBC:2870/ul, Plt:8.2×10⁴/ul, AST:46IU/L, CK:1104IU/L, BUN:57.3mg/dl, Cre:2.3mg/dl, CRP:12.0mg/dl, PT-INR:1.67の異常を認めた。

治療経過：直腸癌によるS状結腸穿孔の診断で手術を施行した。腹腔内は血性腹水が貯留しており，直腸Rsに垂全周性の腫瘍を認め，その口側に壊死腸管と穿孔部があり，直腸切除およびS状結腸人工肛門造設術を行った。術後，体温38.4℃，脈拍130/分，呼吸数12回/分，WBC:2460/ulよりSIRSであり，Plt:4.9×10⁴/ul, PT-INR:2.09, FDP:7.5ug/mlより急性期DICスコア5点よりDICと診断した。治療は，rTM 19200単位 (380U/kg) 単位/日7日間，PMX-DHP 1日間，CHDF 1日間，ATⅢ1500単位/日3日間，抗菌薬 (メロペネム1.5g/日9日間，クリンダマイシン1200mg/日8日間)，人口呼吸器管理，γグロブリン製剤12.5g/3日，シベレスタットナトリウム200mg/日6日間，ガベキサートメシル酸塩2g/日9日間，ウリナスタチン30万単位/日1日間等にて行った (Fig.3)。併用療法施行前後では，SOFAスコアが11点から7点まで軽快した (Fig.4)。

病理組織学的診断：R, type 3, 40×35mm, tub1, SS, int, INFb, ly2, v1 (SS), PM0 (65mm), DM0 (20mm), N1, H0, P0, M0でStageIIaであった。

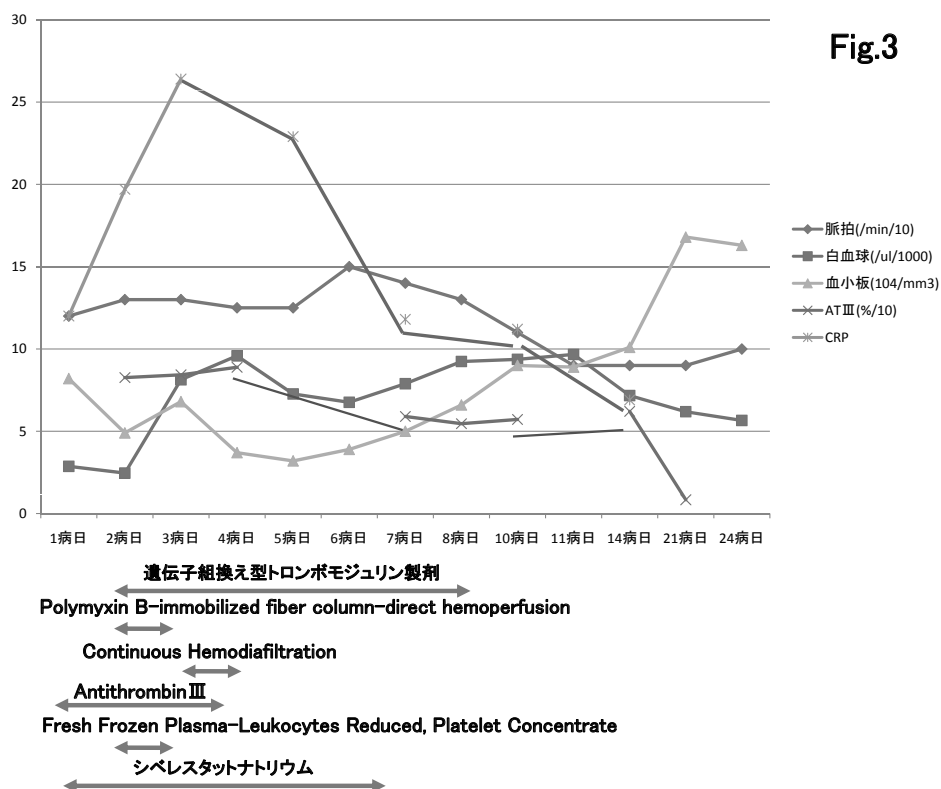


Fig.3. The Clinical Course of case 2.

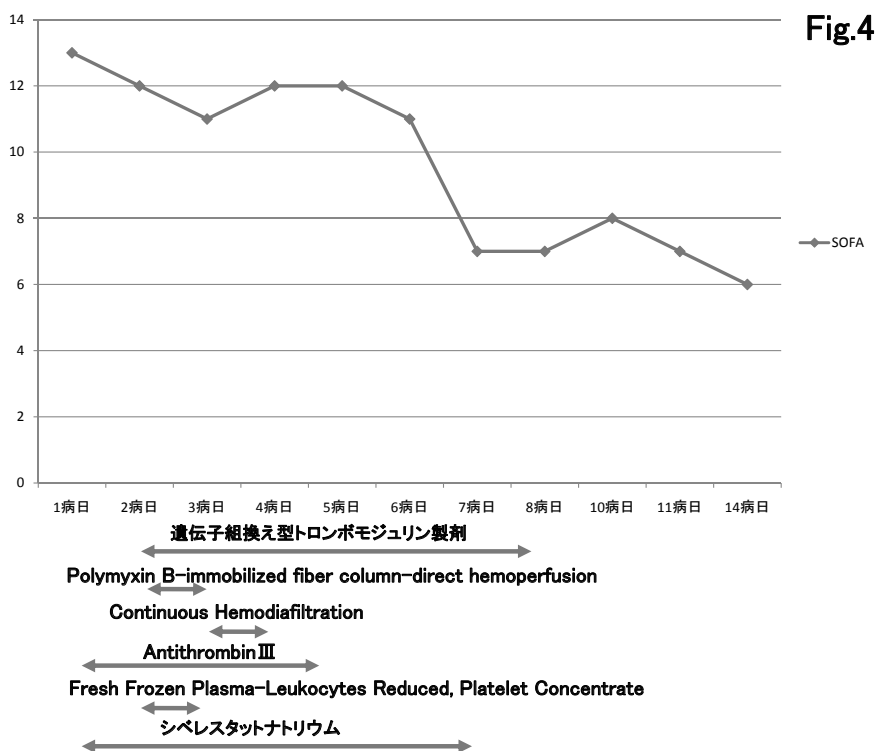


Fig.4. The SOFA Score Process of case 1.

考 察

トロンボモジュリンは、1982年に米国オクラホマ大学のDr.Esmonらによってウサギの肺から発見され、血管内皮細胞上に存在し、生体内の血液凝固調節を担う抗凝固因子であることが明らかになった⁹⁾。1987年に鈴木、丸山らはヒトロンボモジュリン遺伝子の単離に成功した¹⁰⁾。さらにトロンボモジュリンの活性部位が細胞外ドメインに存在することを明らかにし、遺伝子工学的に細胞外ドメインのみを動物細胞で産生させたrTMをDIC治療剤として開発した。

ヒトロンボモジュリンは、5個の機能領域（ドメイン）を持ち、主として血管内皮細胞の細胞膜上に発現する蛋白質である。5個のドメインの内、膜上部にあるレクチン様ドメイン（D1）は、敗血症の晩期に発現する炎症及び細胞障害のメディエーターであるHMGB1と結合して、トロンビンによるHMGB1の分解を促進し不活性化することで、抗炎症作用に参与する¹¹⁾。

血液凝固系とrTMの作用機序については、DICの基礎疾患によって発現した組織因子は、活性化第Ⅶ因子、カルシウムイオン、及びリン脂質と複合体を形成して血液凝固系の活性化を引き起こし、最終的にトロンビンが生成する。生成したトロンビンは、フィブリノーゲンからフィブリンモノマーへの変換や血小板を凝集させることにより血栓の形成を促進する。rTMは、トロンビンと1:1で可逆的に結合し、トロンビンの基質特異性を変換する。rTMに結合したトロンビンは、フィブリンモノマーへの変換や血小板を凝集することができない。また、rTMは、凝固が過度に亢進しトロンビンが過剰に産生された状態で、抗DIC作用であるトロンビンの生成阻害作用を発揮する。トロンビンの産生量に関わらず、常に抗凝固作用を発揮するヘパリンなどの既存薬と全く異なる。また、抗炎症作用を有するのも特徴であり、直接的作用と間接的作用がある。直接的作用は、レクチン様ドメイン（D1）がHMGB1と結合してトロンビンによるHMGB1の分解を促進する作用である。間接的作用は、トロンボモジュリン-トロンビン複合体によって産生される活性化プロテインC（APC）がprotease activated receptor 1（PAR1）を介し炎症を抑える作用である¹²⁾。つまり、APCもトロンビンと同様にPAR1を活性化するが、APCが血管内皮細胞プロテインCレセプター（EPCR）と結合してPAR1を活性化すると、トロンビンが単独でPAR1を活性化すると全く逆の抗炎症シグナルが細胞内に入ると言われている。

rTMの副作用は、279例中36例（12.9%）に発現し、主な副作用は血清AST・ALT上昇、カテーテル留置部位の出血、及び尿沈査赤血球であり、重大な副作用として

肺出血を1例（0.4%）に認めている。第Ⅲ相臨床試験における出血に関連した副作用発現率は、rTM群（12.9%）とヘパリン群（12.2%）に有意差を認めなかった¹³⁾。また抗凝固剤とは併用注意となっているが、近年DIC治療は従来の抗凝固、凝固因子・血小板補充療法に加え、白血球やサイトカイン等の炎症作用の抑制が生存効果に影響あることが報告され、抗凝固に加え抗炎症作用をもってrTMが臨床的に用いられ、さらに同じ抗炎症作用をもってATⅢと併用療法が検討されている。症例1, 2においてもATⅢ製剤と併用したが出血などの副作用を認めず、安全に使用可能であった。さらに、rTMの血中半減期は約20時間と長いため、ヘパリンのような24時間投与は必要とせず、1日1回の投与（380U/kg、約30分で点滴静注）で十分な抗凝固活性を期待できる。

近年、DICをより早く診断でき、治療開始できるように日本救急医学会を中心に急性期DIC診断基準が作成され使用されている¹⁴⁾。DICに進行していく直前の状態をPre-DICと定義し多施設前向き試験で症例の検討が行われたが、Pre-DICを診断できる診断基準は未だ確立されていない^{7,8)}。しかし、DICの離脱率はDIC症例群よりも有意にPre-DIC症例群で高く、早期診断、早期治療が臨床の現場で望まれている。症例1では急性期DICスコアは3点であったが、非切除の直腸癌という基礎疾患を有し、血小板数も減少傾向であるためPre-DICと判断し、DIC治療で良好な結果を得た。

PMX-DHPは、エンドトキシン除去や、内因性大麻の直接的除去による循環動態の改善、活性化単核球などの直接的な吸着による間接的な早期メディエーターの低下を誘導することにより、HMGB1産生制御や肺の酸素化能を改善する³⁻⁵⁾。しかし、DICや多臓器障害を呈した症例では高HMGB1血症自体がサイトカインストームの連鎖反応を惹起しており、HMGB1に対する直接的作用がないPMX-DHPでは治療効果が限定されると考えられ、rTMとPMX-DHP併用療法をDIC症例に施行し良好な効果が得られている⁶⁾。

また、『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』や『Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008』においては、rTM製剤は未だ言及されていなかった^{15,16)}。2012年11月12日に公開された『日本版敗血症診療ガイドライン』（日本集中治療医学会Sepsis Registry委員会）においては推奨度2Cであり、感染症DICにおける血小板製剤輸血の際にrTMやATⅢなどの適切な抗凝固療法がなされていないと、臓器障害が悪化する可能性があり注意が必要と指摘されている。rTMは今後DIC治療薬として重要な位置を占めてくると思われる¹⁷⁾。

結 論

我々は、大腸癌による急性汎発性腹膜炎に起因する感染症性DICに対し、rTMとPMX-DHPの併用療法が有効であった2例を報告した。

本稿の要旨は、第73回大腸癌研究会にて報告した。

文 献

- 1) 丸山征郎, 鈴木宏治. 血管内皮細胞の抗血栓分子トロンボモジュリン (TM) による循環維持機構の解明と遺伝子組換えTMによる血栓制御の臨床展開. 最新医2009; 64: 106-131.
- 2) Abeyama K, Stern DM, Ito Y, Kawahara K, Yoshimoto Y, Tanaka M, et al. The N-terminal domain of thrombomodulin sequesters high-mobility group-B1 protein, a novel anti-inflammatory mechanism. *J Clin Invest* 2005; 115: 1267-1274.
- 3) Wang Y, Liu Y, Sarker KP, Nakashima M, Serizawa T, Kishida A, et al. Polymyxin B binds to anandamide and inhibits its cytotoxic effect. *FEBS Lett* 2000; 24: 151-155.
- 4) 小林誠人. (総説) 敗血症性多臓器不全に対するエンドトキシン吸着療法 (PMX-DHP). 日本アフレス学会雑誌2010; 29: 266-271.
- 5) Nishibori M, Takahashi HK, Katayama H, Mori S, Saito S, Iwagaki H, et al. Specific Removal of Monocytes from Peripheral Blood of Septic Patients by Polymyxin B-immobilized Filter Column. *Acta Med Okayama* 2009; 63: 65-69.
- 6) 倭 成史, 峰松佑輔, 黒岩拓真, 森 耕平, 湊 拓巳, 宮川幸恵. DICと併発した敗血症性ショックに対してPMX-DHPとリコンビナントトロンボモジュリン (rTM) 併用療法を行い救命しえた3例. エンドトキシン血症救命治療研究会誌2012; 16: 148-153.
- 7) 和田英夫, 森 美貴. Pre-DIC及び早期DICの概念と捉え方. *医薬の門*2002; 42: 495-500.
- 8) 岡本好司, 和田英夫. プロスペクティブスタディよりよい検査と診断基準を求めて Pre-DICの評価. *臨病理レビュー* 2011; 147: 106-110.
- 9) Esmon NL, Owen WG, Esmon CT. Isolation of a membrane-bound cofactor for thrombin-catalyzed activation for protein C. *J Biol Chem* 1982; 257: 859-864.
- 10) Suzuki K, Kusumoto H, Deyashiki Y, Nishioka J, Maruyama I, Zushi M, et al. Structure and expression of human thrombomodulin, a thrombin receptor on endothelium acting as a cofactor for protein C activation. *EMBO J* 1987; 6: 1891-1897.
- 11) Ito T, Kawahara K, Okamoto K, Yamada S, Yasuda M, Imaizumi H, et al. Proteolytic cleavage of high mobility group box 1 protein by thrombin-thrombomodulin complexes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1825-1830.
- 12) Niessen F, Furlan-Freguia C, Fernandez JA, Mosnier LO, Castellino FJ, Weiler H, et al. Endogenous EPCR/aPC-PAR1 signaling prevents inflammation-induced vascular leakage and lethality. *Blood* 2009; 113: 2859-2866.
- 13) Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, Yamamoto Y, Aikawa N, Ohno R, 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* 2007; 5: 31-41.
- 14) Gando S, Iba T, Eguchi Y, Ohtomo Y, Okamoto K, Koseki K, et al. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med* 2006; 34: 625-631.
- 15) 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. *日血栓止血会誌*2009; 20: 77-113.
- 16) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-327.
- 17) 日本集中治療医学会Sepsis Registry委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン. 2012. (<http://www.jsicm.org/Sepsis Japan 2012. pdf>).