

新生児DIC診断・治療指針2016年版

日本産婦人科・新生児血液学会

新生児DIC診断・治療指針作成ワーキンググループ

白幡	聡 ¹⁾	北九州八幡東病院
高橋	幸博 ²⁾	奈良県立医科大学附属病院総合周産期母子医療センター新生児治療部門
茨	聡 ³⁾	鹿児島市立病院総合周産期母子医療センター
大賀	正一	山口大学小児科学教室
樺山	知佳	鹿児島市立病院総合周産期母子医療センター
河井	昌彦	京都大学医学部附属病院小児科（新生児集中治療部）
川口	千晴	東大寺福祉療育病院小児科
沢田	健	東邦大学医療センター佐倉病院小児科
高橋大二郎		福田病院小児科
瀧	正志	聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科
長江	千愛	聖マリアンナ医科大学小児科
西久保敏也		奈良県立医科大学附属病院総合周産期母子医療センター新生児治療部門
水上	尚典	北海道大学大学院医学研究科産科・生殖医学分野

1) 代表

2) 診断指針作成責任者

3) 治療指針作成責任者

Guideline of Diagnosis and Clinical Management for Neonatal DIC, 2016

Task Force for Establishment of Neonatal DIC Guideline,
The Japan Society of Obstetrical, Gynecological & Neonatal Hematology

Akira Shirahata ¹⁾	Kitakyushu Yahatahigashi Hospital
Yukihiro Takahashi ²⁾	Division of Neonatal Intensive Care, Center for Perinatal Medicine, Nara Medical University Hospital
Satoshi Ibara ³⁾	Department of Neonatology, Perinatal Medical Center, Kagoshima City Hospital
Shouichi Ohga	Department of Pediatrics, Yamaguchi University Graduate School of Medicine
Chika Kabayama	Department of Neonatology, Perinatal Medical Center, Kagoshima City Hospital
Masahiko Kawai	Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Kyoto University
Chiharu Kawaguchi	Division of Pediatrics, Todaiji Temple Welfare Fund Todaiji Medical and Education Center
Ken Sawada	Department of Pediatrics, Toho University Medical Center, Sakura Hospital
Daijiro Takahashi	Division of Pediatrics, Fukuda Hospital
Masashi Taki	Department of Pediatrics, St.Marianna University School of Medicine Yokohama City Seibu Hospital
Chiai Nagae	Department of Pediatrics, St.Marianna University School of Medicine
Toshiya Nishikubo	Division of Neonatal Intensive Care, Center for Perinatal Medicine, Nara Medical University Hospital
Hisanori Minakami	Department of Obstetrics, Hokkaido University Graduate School of Medicine

1) Chair 2) Creating officer 3) Creating officer

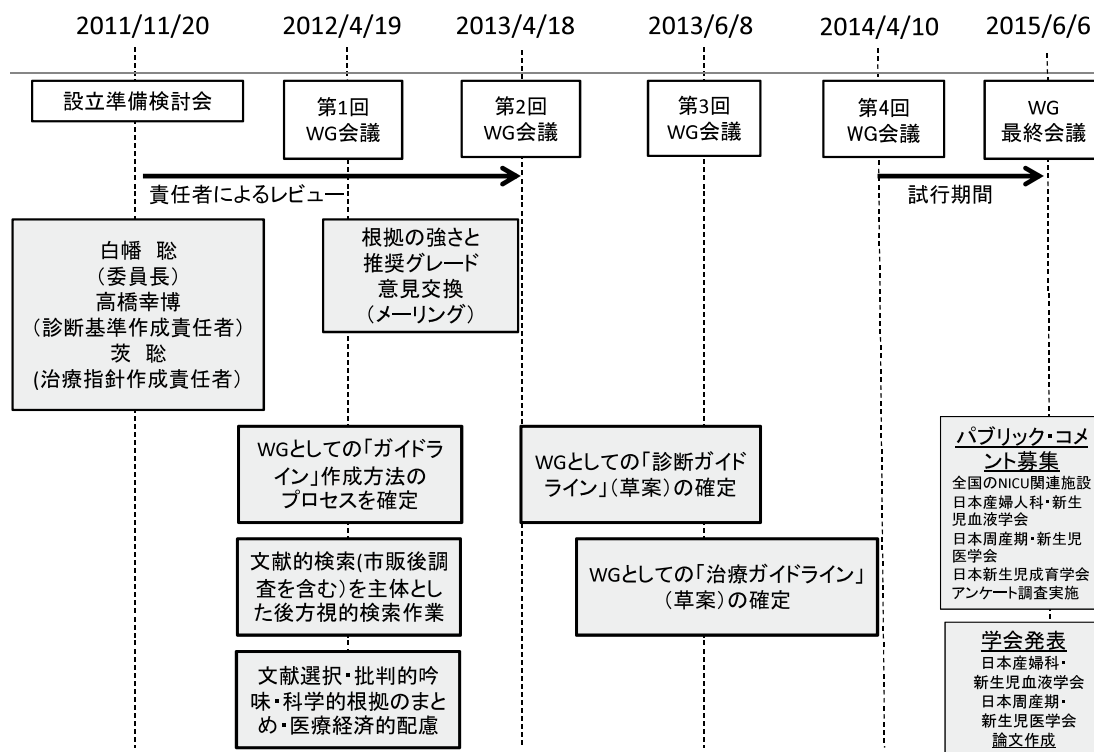
策定の経緯

いまだ欧米諸国で策定された新生児DIC（disseminated intravascular coagulation：播種性血管内凝固症候群）のガイドラインはない。一方、わが国では、1983年に基礎疾患、出血傾向、検査所見を組み合わせた新生児DIC診断基準が白幡らにより発表された（Disseminated Intravascular Coagulation；Abe T and Yamanaka M eds, Univ of Tokyo Press, 1983）。DICの診断に検査所見が重要なことは新生児でも同様であるが、新生児の検査実施にあたり、①採血量をできるだけ少なくする、②採血手技の影響を受けやすい検査は不向きである、③急性の経過を辿ることが多いので時間がかかる検査を避ける、④成人と基準値が異なる項目が多い、などの点を考慮して、白幡らの基準では、検査項目として、血小板数、フィブリノゲン、フィブリノゲン/フィブリン分解産物（当初は血清FDP、のちにDダイマー）のみが採用され、スコア化された。しかし、このスコアリングを極低出生体重児に適用すると、過剰診断に陥ることがわかり、フィブリノゲンのスコアを下げ、Dダイマーのウェイトを大きくした極低出生体重児用のDIC診断基準が新たに追加された（Seminars in Thromb Hemostasis 24: 467, 1998）。

この診断基準はわが国で広く使用されてきたが、河井らは、NICUに入院した140例の診療録を後方視的に検討した結果、Dダイマーの平均値は3639（範囲：300～58700）ng/mLと極めて大きなばらつきがあったと報告した。その理由として、白幡らは当時もっとも一般的でベッドサイドでも測定可能であったラピディアDダイマー法による測定値をもとにスコアを決めたのに対して、その後に発売された高感度Dダイマー測定法では新生児のDダイマー値は高く出て、しかも測定キット間のばらつきが大きいことが考えられた。現在、ラピディアDダイマー法を採用している施設は少ないことから、河井らは新生児DICの診断にDダイマーの有用性が低いと考え、代わりにプロトロンビン時間（PT）を採用した新しい診断基準を提唱した（日本周産期・新生児医学会誌 43: 10, 2007）。しかし、高橋らの報告（日産婦新生児血会誌18: s137, 2008）にもあるように新生児とくに極低出生体重児のPTは、肝の蛋白産生能の指標であるプレアルブミンと有意な相関があり、PTの延長を認めた場合、DICによる消費の亢進と、肝での凝固因子産生低下の両面を吟味しなければならず、Schmidtらの報告（Thrombosis Haemostasis 69: 418, 1993）でもPT延長の感度は、血小板減少やFDP増加と比べて低い。また、河井らの診断基準には線溶を反映する検査項目が入っていないが、新生児でも線溶亢進型と凝固亢進型があり、線溶検査は診断のみならず、治療法の選択にもかかわることから必須と考えられる。

このように、二つの診断基準は一長一短がある。そこで、二つの診断基準の欠点を補正し、統一した診断指針を作成するためのワーキンググループの活動が2012年4月にスタートした。さらに、DICに適用をもつ新規抗凝固薬が発売されたことも考慮して、ワーキンググループは、これまで国内外で提唱されたことのない新生児DICの治療指針の作成にも取り組むこととした。

新生児DIC診断・治療指針作成ワーキンググループ（WG）ロードマップ



作成の手順

診断指針と治療指針の作成に当たっては、国内外の文献情報と、奈良県立医科大学が全国のNICUを対象に実施した調査結果ならびに成人DICの指針をもとに、メンバーの間で討議して、2014年3月に最終案をまとめた上、同年4月に新生児医療連絡会、日本産婦人科・新生児血液学会ホームページ、日本周産期・新生児医学会ホームページ、日本未熟児新生児学会（現:日本新生児成育学会）ホームページを通じて全国のNICU担当医に1年間、最終案の試行を要請した。そして、1年後の2015年3月にアンケートを郵送、あるいは上記の学会のホームページにアンケートを掲載していただき、全国のNICU担当医の意見を募集し、そこで寄せられたコメントをもとに最終案をさらに修正し、新生児DICの診断指針と治療指針を策定した。

診断指針の主な変更点は以下の通りである。

- ① DICの診断プロセスを容易にするためにアルゴリズムを採用した。
- ② 感染症の診断に、参考条項として小児・新生児SIRS基準を付記した。
- ③ 感染症を基礎疾患とするDICでは検査項目からフィブリノゲンを除いた。
- ④ FDPあるいはDダイマーは、基準値のばらつきや検査法の変化に対応するため、各検査法の基準値の倍数で評価することにした。
- ⑤ 血小板数は、先行する24時間以内の減少率をスコアに追加した。
- ⑥ PT-INRは河井らの検討結果をもとに決定した。
- ⑦ 早期診断に資するために、採血手技の影響を受けやすい欠点があるがTAT/FM/SFMCの加算に配慮した。
- ⑧ FDPの増加を伴わないDICは極めてまれなことから、FDPあるいはDダイマーが基準値の2.5倍未満の場合はスコアを1点減じることとした。

新生児DICの領域では、診断、治療の両面で、質の高いエビデンスは皆無に近く、いずれも、新生児DICの診断と治療に長年取り組んできた医師の経験をベースに作成された。従って、今回、提示した診断指針と治療指針は今後の経験の集積の中で、適宜、改訂していく必要がある。

診断指針

1. 基本的な考え方

日本血栓止血学会DIC診断基準暫定案¹⁾は、①新生児の凝固・線溶系は成人と大きく異なる項目がある、②新生児では採血量に限界があるので、検査項目は出来るだけ少なくしたい、③TATやSFなどの凝固活性化関連マーカーは、採血困難な新生児では試験管内凝固により偽高値になりやすく誤診につながる恐れがあるなどの理由から、新生児領域のDICには適用しないことが明記されている。

一方、日本産婦人科・新生児血液学会では、日本血栓止血学会DIC診断基準作成委員会の作業と並行して、我が国にある二つの新生児DIC診断基準^{2,3)}の長所を生かした統一診断指針を作成すべく作業を進めた。ワーキング・グループは前述した新生児の特性、多忙な現場での利便性を考慮したうえで、予後の改善すなわち治療開始・治療継続の判断に役立つ診断指針の作成を目指した。従って、本診断指針はDICの症例収集を意図した疫学的基準を主目的にしていない。

2. 基礎疾患

DICは何らかの基礎疾患による血管内凝固亢進が引き金になることは新生児の場合も同様である。様々な病態が血管内凝固亢進のトリガーになるが、新生児のDICでは、アシドーシス、低酸素血症、末梢循環不全、低体温、エンドトキシン血症が重要で、これらは直接的あるいは血流のうっ滞やサイトカインを介して血管内皮細胞上での組織因子の発現を増加させる。また、新生児のDICでは、異常分娩時の組織因子の流入も凝固亢進のトリガーとして重要である。

人工サーファクタントの開発をはじめとする新生児管理の長足の進歩によりDICの頻度は近年、減少傾向にあるがその中で比較的多い基礎疾患をTable 1とTable 2にまとめた。

Table 1. 新生児DICの基礎疾患 ⁴⁾ 一部改変

低酸素血症	胎児・新生児仮死
分娩合併症	胎盤早期剥離、重症妊娠高血圧症、双胎の1児死亡
出血	頭蓋内出血、帽状腱膜下出血、手術後出血
消化器疾患	新生児壊死性腸炎、消化管穿孔
肝疾患	肝炎
感染症	細菌性（B群溶血性連鎖球菌、大腸菌、緑膿菌など） ウイルス性（風疹、サイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルスなど） 原虫（トキソプラズマ） 真菌（カンジダなど）
代謝性疾患	新生児ヘモクロマトーシス、ガラクトース血症
血管病変	巨大血管腫（Kasabach-Merritt症候群）、ヘマンギオマトーシス
血液疾患	プロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症、胎児赤芽球症
呼吸器疾患	呼吸窮迫症候群、胎便吸引症候群
腫瘍性疾患	先天性中胚葉性ネフローマ、仙尾骨奇形種、先天性白血病、神経芽腫、過誤腫

Table 2. 新生児DICの基礎疾患（全国アンケート調査）⁵⁾

基礎疾患	確診例	疑診例
感染症	40 (30.5%)	27 (30.6%)
新生児仮死	34 (26.0%)	24 (27.3%)
消化管穿孔	15 (11.5%)	10 (11.4%)
出血	13 (9.9%)	7 (8.0%)
胎児水腫	5 (3.8%)	1 (1.1%)
その他	24 (18.3%)	19 (21.6%)
	131 (100%)	88 (100%)

3. 鑑別すべき代表的疾患

出血傾向を示す疾患には、凝固異常症として血友病Aおよび血友病Bをはじめとする先天性凝固因子欠乏症とビタミンK欠乏性出血症が代表的である。早産児では肝臓の蛋白合成能の産生低下による出血傾向がみられることがある。血小板減少による出血傾向には、母体からの抗血小板抗体流入による受動的免疫性血小板減少性紫斑病や同種免疫性血小板減少性紫斑病と、白血病などの骨髓抑制疾患がある。感染症では必ずしもDICを伴わない血小板減少がみられることがある。

4. 臨床症状

DICの臨床症状は、播種性微小血栓形成による多臓器不全の症状と出血症状に大別される。臓器症状では、発熱、乏尿、呼吸障害、末梢循環不全、痙攣などがみられるが、これらの症状は基礎疾患の症状とオーバーラップするので、DICの症状と判断するのは容易ではない。ちなみに国際血栓止血学会の顕性DIC診断指針の中に臨床症状の項目はない。

一方、新生児とくに早産児では凝固因子が生理的に低値で、産生予備能も劣っている。血小板数は生理的には成人と大差ないが産生予備能は低い。その結果、消費亢進による負荷に耐えられず多彩な出血傾向を呈する。出血は皮膚穿刺部位からのoozing、紫斑、臍出血、鼻出血などの表在性出血だけでなく、頭蓋内、気道、肺胞内、腹腔内、消化管内、腎、副腎などの重要臓器にも起こる。

5. 検査所見の取り扱い

(1) 血小板数

新生児の血小板数の基準値は正期産児では成人とほぼ同様であるが、早産児では、在胎週数が短い程、低値となる。正期産児の場合でも、産生予備能は低いので、感染症などで骨髓に抑制がかかると容易に減少する。従って、血小板数の低下は、DIC診断上の感度は高いが成人と比べて特異度は低い。本診断指針では、川口らの全国調査の結果で感度と特異度の組み合わせから7万/ μ Lをカットポイントとした（Figure 1）。また、白幡の新生児DICの調査で血小板数の経時的変動が重要なこ

とが示されていることから (Figure 2: 白幡 聡; personal communication)、血小板数が7万/ μ L以上の場合でも先行する24時間以内に50%以上の減少があれば1点加点することとした。

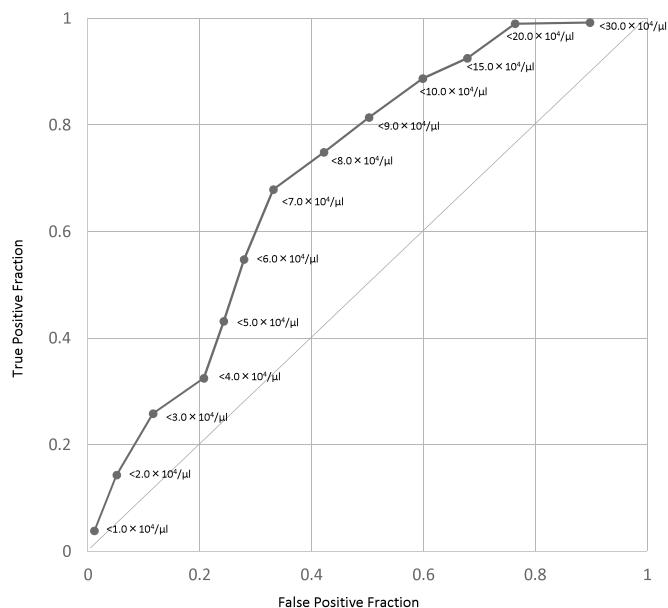


Figure 1. 新生児DIC確診例と疑診例における血小板数のROC曲線

感度・特異度から血小板数7万/ μ Lをカットポイントとした。

ROC : receiver operating characteristic.

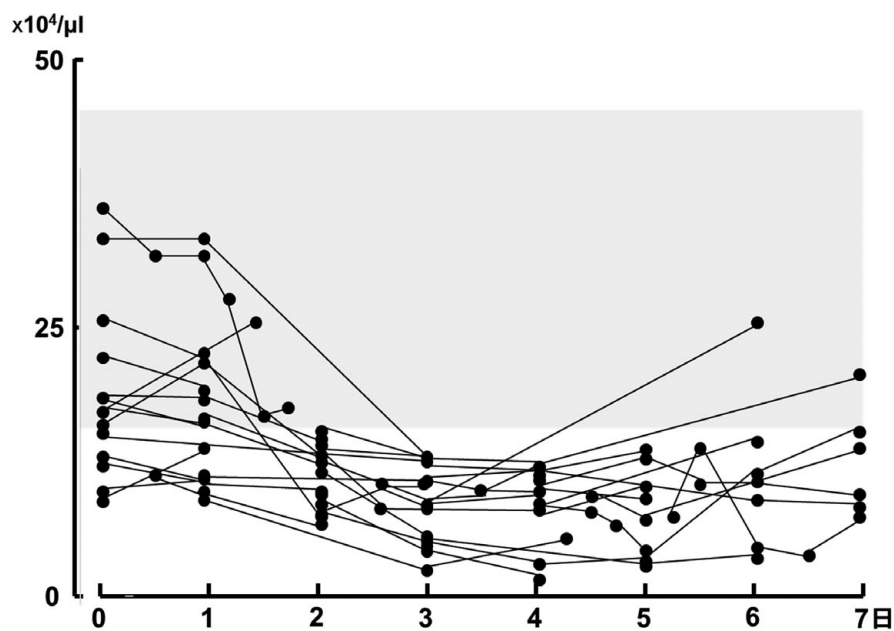


Figure 2. DIC発症例における早期新生児期の血小板数の推移

(2) フィブリノゲン

血小板数と同様に、正期産児のフィブリノゲンの基準値は成人とほぼ同じであるが、早産児のフィブリノゲンは、在胎週数が短い程低値である。DICで消費されて減少する多くの凝固因子の中で、フィブリノゲンは多くの施設ですぐに測定できることから有用な診断マーカーである。しかし、急性期反応蛋白でもあることから感染症を基礎疾患とするDICでは有用性が低く、成人の暫定診断基準案ではスコアリングから除外されている。本診断指針においても感染症に併発したDICではスコアリングから除外した。

(3) プロトロンビン時間 (PT)

PTに反映される第V因子、第VII因子、第X因子、プロトロンビン、フィブリノゲンは何れも肝臓で産生されるので、肝機能の未熟な新生児とくに早産児では生理的に延長している。従って、PTが延長している場合、凝固因子の消費と産生低下のいずれが主たる要因であるか判定が難しい。また、新生児ではビタミンK欠乏によるPT延長も見られる。一方、多くの施設で容易に測定ができ、他の検査所見と合わせて判定することで、総合的に凝固因子の消費を把握できる利点がある。但し、PTは使用する試薬により基準値が異なることから、それらを補正した表示法であるINR (International Normalized Ratio) を採用した。

(4) FDPとDダイマー (FDP/Dダイマー)

DICの診断においてFDP/Dダイマーの増加をとらえる意義は大きい。一方、最近の高感度測定法による基準値は試薬間格差が大きく、一律に異常高値のカットポイントの濃度を決めることができない。とくに新生児では出生時のストレスで線溶系が活性化されるため、FDP/Dダイマーが成人値より高いが、それぞれの試薬ごとの新生児の基準値が示されていないので、成人以上に異常高値の判定が難しい。そこで、本診断指針では、それぞれの施設で使用されている測定法の基準値の倍数で判定することとした。本来ならば、基準値として、新生児の基準値を用いるべきであるが前述したように、新生児の基準値が明らかにされている検査法は極めて限られているため、ここでいう基準値は成人の基準値を指している。また、FDP/Dダイマーが増加していないDICは極めてまれであるという観点から基準値の2.5倍未満の場合は、－1点としてDICの過剰診断をできるだけ回避するように努めた。

FDPとDダイマーのいずれを測定するかについて、日本血栓止血学会のDIC診断基準暫定案には「DダイマーではなくFDPでDIC疑い症例の拾い上げをすべきではないか」と記載されている。新生児でFDPとDダイマーのどちらがすぐれているか不明であることから、本診断指針ではとくにどちらかを推奨することはしなかった。

なお、以下に示すスコアリングで、原則として3点をDICの疑いとし、抗凝固療法の開始を考慮するが、極低出生体重児でFDP/Dダイマーの増加のみで3点に達した場合はDICの疑いとは判定しない。

(5) 凝固系活性化分子マーカー

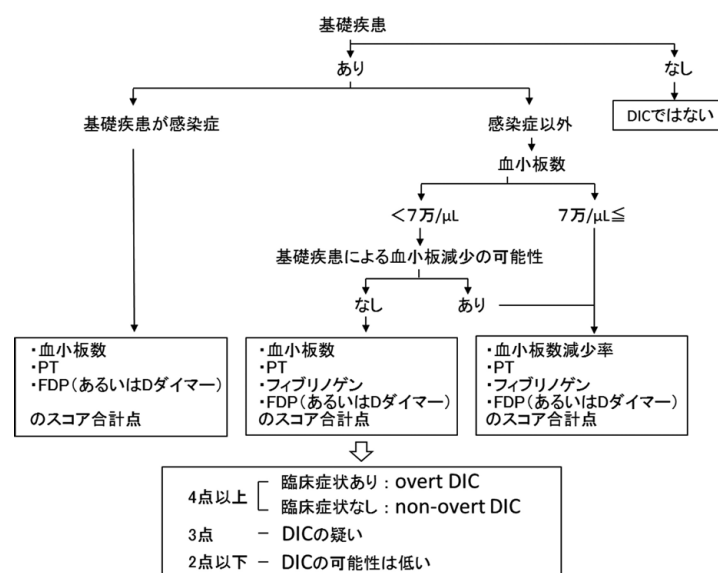
トロンビン・アンチトロンビン複合体 (TAT)、フィブリンモノマー (FM)、可溶性フィブリン・モノマー複合体 (SFMC) は、トロンビン形成の特異的分子マーカーとして、凝固亢進状態の早期診断に有用な指標である。しかし、採血手技の影響をきわめて受けやすいため、末梢血管からのスムーズな採血が難しい新生児では異常高値の解釈が難しく、過剰診断につながる恐れがある。従って、TAT/FM/SFMCは一般的なスコアリング検査項目には入れず、採血時の組織因子の混入を否定できる検体においてのみいずれか一つ以上が異常高値の時、1点加点することにした。

なお、アンチトロンビン (AT) はフィブリノゲンやPTと同様に、DIC発症時の消費亢進を反映するマーカーの一つであるが、フィブリノゲンやPTと比較して、院内検査が普及していないため結果の入手に時間がかかる場合があること、在胎期間と出生後の日齢に応じた基準値が明らかでないこと、採血量をできるだけ減らしたいことなどの理由から今回の診断指針の検査項目には加えなかった。しかし、AT活性は、新生児DICのAT補充療法の目安として意義があることや、感染症を基礎疾患とするDICでフィブリノゲンの代わりに採用することで診断の精度が上がる可能性もあり、今後の検討課題としたい。

6. 新生児DIC診断のアルゴリズム

DICは何らかの基礎疾患による血管内凝固亢進が引き金になることから、基礎疾患の存在を必須項目とし、次に、基礎疾患を感染症と感染症以外に分けて検査項目に進むアルゴリズムを作成した。

DICスコアの合計点が4点以上をDICと診断するが、この中で臨床症状を伴う場合をovert DIC、臨床症状を伴わない場合をnon-overt DICと区分する。non-overt DICは、従来のLaboratory DICに相当する。スコアの合計が3点の場合はDIC疑いで、抗凝固療法を開始する目安とする。2点以下はDICの可能性が低い、引き続き注意して観察する。



新生児DIC診断のアルゴリズム

7. 各検査項目のスコアリング

以下、検査項目ごとのスコアリングを、出生体重1,500 g 以上と、出生体重1,500 g 未満に分けて示す。

新生児DIC診断基準

項目		出生体重	
		1,500g以上	1,500g未満
血小板数 ¹⁾	$70 \times 10^3 / \mu\text{L} \leq$ かつ 24時間以内に50%以上減少	【1点】	【1点】
	$50 \times 10^3 / \mu\text{L} \leq$ $< 70 \times 10^3 / \mu\text{L}$	【1点】	【1点】
	$< 50 \times 10^3 / \mu\text{L}$	【2点】	【2点】
フィブリノゲン ²⁾	$50\text{mg/dL} \leq$ $< 100\text{mg/dL}$	【1点】	—
	$< 50\text{mg/dL}$	【2点】	【1点】
凝固能 (PT-INR)	$1.6 \leq$ < 1.8	【1点】	—
	$1.8 \leq$	【2点】	【1点】
線溶能 ³⁾ (FDPあるいはDダイマー)	$< \text{基準値の2.5倍}$	【-1点】	【-1点】
	$\text{基準値の2.5倍} \leq$ $< 10\text{倍}$	【1点】	【2点】
	$\text{基準値の10倍} \leq$	【2点】	【3点】

付記事項

- 1) 血小板数：基礎疾患が骨髄抑制疾患など血小板減少を伴う疾患の場合には加点しない。
- 2) フィブリノゲン：基礎疾患が感染症の場合には加点しない。感染症の診断は小児・新生児SIRS基準（別掲）などによる。
- 3) TAT/FM/SFMCは、トロンビン形成の分子マーカーとして、凝固亢進の早期診断に有用な指標である。
しかし、採血手技の影響をきわめて受け易いことから、血小板数やDダイマーなど他の凝固学的検査結果とあわせて評価する。
血管内留置カテーテルからの採血など採血時の組織因子の混入を否定できる検体では、TAT/FM/SFMCの一つ以上が異常高値の場合は、1点のみを加算する。
なお、採血方法によらず、これらの測定値が基準値以内の時はDICである可能性は低い。

8. 感染症の診断

小児・新生児SIRS基準に示されたバイタルサインの異常と白血球所見（Table 2）のほか、急性期反応蛋白の増加やその他の臨床症状などをもとに診断する。

小児・新生児SIRS基準^{1, 2)}

小児・新生児の重症病態とは、通例、次の条件の2つ以上を満たすものを指す。体温と白血球数のいずれかは必須とする。

1. 体温：深部体温^{※1} $> 38.5^\circ\text{C}$ または $< 36^\circ\text{C}$ （※1：直腸、膀胱、口腔、中心静脈温）
2. 心拍数：頻脈あるいは徐脈^{※2}（※2：徐脈については1歳未満のみ対象）
頻脈^{※3}：平均心拍数 $>$ 年齢別の正常域の2 SDまたは他に説明のつかない30分から4時間以上持続する上昇（※3：疼痛刺激、薬物による影響などがいない状態）
徐脈^{※4}：平均心拍数 $<$ 年齢別の正常域の10パーセントタイルまたは他に説明のつかない30分以上持続する抑制（※4：迷走神経刺激、 β -ブロッカー、先天性心疾患の影響がない状態）
3. 呼吸数：平均呼吸数 $>$ 年齢別の正常域の2 SDまたは急速な人工呼吸器管理が必要^{※5}（※5：神経筋疾患や全身麻酔によるものは除く）
4. 白血球数：年齢別の正常域より上昇もしくは低下^{※6}または $> 10\%$ 未満好中球（※6：化学療法による低下は除く）

参照 小児・新生児年齢別基準値

年齢	体温 (°C)	心拍数 (回/分)		呼吸数 (回/分)	白血球数 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)
		頻脈	徐脈		
0 日～1 週	>38.5or<36	>180	<100	>50	>34 ^{※7}
1 週～1 ヶ月		>180	<100	>40	>19.5or<5
1 ヶ月～1 歳		>180	<90	>34	>17.5or<5
2 ～5 歳		>140	適用なし	>22	>15.5or<6
6 ～12歳		>130	適用なし	>18	>13.5or<4.5
13 ～18歳		>110	適用なし	>14	>11or<4.5

(※7：0 日～1 週の白血球数については参考論文では低値の設定はないが、目安として $5 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満は感染後の異常を考慮し、注意深く観察のうえで重症病態判定を行う)

参考文献：1) 日本未熟児新生児学会雑誌 第22巻、2号 73-75頁、2010年
2) Pediatr Crit Care Medicine 第6巻、2-8頁、2005年

9. 新診断指針の使用にあたっての留意点

DICはかって、「Death Is Coming」と揶揄されたように予後がきわめて不良の病態であったが、全身管理と、我が国を中心にした抗凝固療法の進歩の中で、予後の改善が得られている。本診断指針は冒頭で述べたように新生児DICの予後のさらなる改善を目指し、早期診断を目的に策定された。そのため、過剰診断に陥る可能性は否定できない。また、1年間の試行を経たとはいえ、質の高いエビデンスがない状況でのopinion based guidelineであることを踏まえ、今後の経験の集積や新たな検査法の登場の中でさらに改変していく必要がある。

文献

1. 日本血栓止血学会DIC診断基準作成委員会. 日本血栓止血学会DIC診断基準暫定案. 血栓止血誌 2014; 25: 629-46.
2. Shirahata A, Nakamura T, Yamada Y. Diagnosis of DIC in Newborn Infants Abe T and Yamanaka M eds, Univ of Tokyo Press 1983; 277-89.
3. 河井昌彦, 水本 洋, 丹羽房子, 中畑龍年. 早期新生児期のDIC診断基準の考案 プロトロンビン時間を重視した診断基準作成の試み. 周産期新生児誌 2007; 43: 10-4.
4. Veldman A, Fischer D, Nold MF, Wong FY. Disseminated intravascular coagulation in term and preterm neonates Semin Thromb Hemost 2010; 36: 419-28.
5. 川口千晴, 西久保敏也, 白幡聡, 高橋幸博. 新生児DICに対する診断・治療に関する全国アンケート調査－新生児DIC全国調査－. 日産婦新生児血会誌 (投稿中)

治療指針

1. 基礎疾患の治療
2. 抗凝固療法
 - 2.1 ヘパリンおよびヘパリン類
 - 2.2 合成プロテアーゼ阻害剤
 - 2.3 アンチトロンビン製剤
 - 2.4 遺伝子組換えトロンボモデュリン アルファ製剤
3. 輸血および補充療法
 - 3.1 新鮮凍結血漿
 - 3.2 濃厚血小板
 - 3.3 血漿分画製剤
 - 3.4 交換輸血

なお、それぞれの治療法の推奨度と、引用文献のレベルの評価は「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」で採用された推奨度分類と文献レベル評価基準に従った。但し、推奨度分類については一部、新生児DIC用に改変した。

推奨度分類

コンセンサス	科学的根拠の有無に限らず、常識的に行うべき治療
A	新生児のDICに対してその推奨の効果に強い根拠があり、臨床上の有用性も明らかである。
B1	新生児のDICにおいて、その推奨の効果に関する根拠が中等度である。または、その効果に関して強い根拠があるが、臨床上の有用性を示す明白な根拠がない。
B2	十分な根拠がないが、有害作用は少なく、新生児のDICにおいても日常臨床で使用されている。
C	成人のDICでは有用性を示唆する報告はあるが、新生児での経験はきわめて少なく、有用性を評価できない。
D	新生児のDICでの有用性を否定する。または、有害作用が有効性を上回る。

以下、それぞれの治療法について具体的に記述するが、DICの抗凝固療法は診断基準の検査項目のスコアの合計が3点に達した時点（但し、極低出生体重児においてFDPあるいはDダイマーの増加のみで3点に達した場合は除く）で開始するのが原則である。

1. 基礎疾患の治療（推奨度：コンセンサス）

DICは基礎疾患により引き起こされる過凝固状態が根源である。従って、基礎疾患の治療あるいは（および）過凝固状態を引き起こしている病態（末梢循環不全、アシドーシス、低酸素血症、低体温など）の是正は必須の治療である。

2. 抗凝固療法

DICの基本となる病態は、播種性微小血栓の形成であることから、過凝固状態を引き起こしている基礎疾患あるいは病態の速やかな改善が見込めない場合は、抗凝固療法が必要になる。

2.1 ヘパリンおよびヘパリン類

2.1.1 未分画ヘパリン（UFH）（推奨度：B2、但し、明らかな出血症状がある場合はD）

1）作用機序¹⁾

UFHはアンチトロンビン（AT）の抗凝固活性を1,000倍以上に増強することにより、トロンビンや活性型の第X因子（Xa）、第XII因子（XIIa）、第XI因子（XIa）、第IX因子（IXa）を強力に阻害する。また、ヘパリンコファクターIIや組織因子経路インヒビター、プロテインCインヒビター活性の増強作用もある。

2）投与方法²⁾

5～10単位/kg/時間の点滴静注で開始し、APTT（1.5倍程度延長させる方法が推奨されている）、血小板数、フィブリノゲン、FDP/Dダイマーの推移をみて至適投与量を判断する。通常、DICでは開始時のボラス投与は行わない。

3）使用上の留意点

- ①静注時の半減期が成人で約40分、新生児ではさらに短いので、持続投与が必要である³⁾
- ②ヘパリンがその抗凝固作用を十分に発揮するためにはAT活性が70%以上あることが必要といわれているが、新生児では生理的にAT活性が70%を切っていることが多く、DIC症例ではさらにAT活性が低下しているので抗凝固効果が現れにくい⁴⁾。
- ③最も重大な副作用は出血の増悪で、ロバートソンの新生児集中治療マニュアルでは、「出血を起こしている新生児のDICにヘパリンを使用すべきでない」と記載されている⁵⁾。また、Nathan & Oskiの教科書には小児のDICにヘパリンを投与する場合、フィブリノゲンを正常に保ち、血小板数を5万/ μ L以上に保つと記載されている⁶⁾。特にAT製剤を併用する場合は、出血性副作用に充分配慮する。

4）推奨の根拠

これまで新生児に対して、静脈血栓症などの血栓性疾患、臍血管カテーテルの血栓性閉塞の予防、DICに使用されてきたが、その有用性を示すRCTはない。

- ①重篤なショックとDICの40例の新生児をヘパリン投与群とプラセボ投与群にランダム化した

臨床試験で、死亡率は両群で差がなかったが、ヘパリン投与群で人工換気期間が短かった。また、ヘパリン投与群で凝固異常が速やかに改善したが、例数が少ないため有意差はなかった (2b) ⁷⁾。

②敗血症性ショックと診断された26例の小児（大多数は乳児）を対象とした研究で、ヘパリン療法は敗血症とそれに関連した低血圧を改善しなかったが、凝固障害を改善する可能性が示唆された (2c) ⁸⁾。

③新生児18例を含む観察研究で、メシル酸ガベキサートと比較して凝固異常の改善効果は同等であったが、臨床症状の改善効果はヘパリンの方が劣っていた (2c) ⁹⁾。

2.1.2 低分子ヘパリン（ダルテパリンナトリウム）（推奨度：C）

1) 作用機序 ¹⁰⁾

ヘパリンと同様にATを介してその抗凝固作用を示すがUFHと比べてXaに対する阻害作用が強く、抗トロンビン作用が弱いため、出血の副作用が少ない。血中半減期は成人で90 ～ 120分と長い。新生児での半減期は不明である。

2) 投与方法 ¹¹⁾

小児での低分子ヘパリンの経験は大多数がエノキサパリンによるものであるが、我が国でDICへの保険適応があるのはダルテパリンナトリウムのみである。成人DICに対するダルテパリンナトリウムの用法・用量は75抗Xa活性/kg/日の静脈内持続投与が推奨されているが、新生児での至適投与方法を示すエビデンスはない。

3) 使用上の留意点

血中半減期が長いので、腎機能の低下がある新生児では注意が必要である。

4) 推奨の根拠

これまで新生児DICに対してダルテパリンナトリウムの有用性を検討した報告は認められず、推奨の根拠となるエビデンスはない。

但し、成人DICでは有用性を示す以下の報告がある。

主として急性白血病と感染症によるDICを対象とした多施設共同RCTで、対照薬（UFH）と比較してダルテパリンナトリウムは中等度以上の臓器症状改善率と概括安全度が有意に優れていた。また、5日後の生存率と出血症状中等度改善率も優れる傾向にあった (2b) ¹²⁾。

2.1.3 ヘパリン類（ダナバロイドナトリウム：DS）（推奨度：C）

1) 作用機序 ¹³⁾

ヘパラン硫酸（84%）、デルマタン硫酸（12%）、コンドロイチン硫酸（4%）からなるDSはヘパリノイドとも呼ばれ、UFHや低分子ヘパリン同様、ATを介してその抗凝固作用を発揮する。DSの抗Xa活性と抗トロンビン活性の比は低分子ヘパリンと比べても格段に高く、出血の

副作用が少ない。血中半減期が約21時間と長いので間歇的投与が可能である。

2) 投与方法¹³⁾

成人DICに対するDSの投与方法は、1回に1,250抗Xa活性を12時間間隔で1日2回静脈内投与が推奨されているが、新生児での至適投与方法を示すエビデンスはない。

3) 使用上の留意点

血中半減期が長いので、腎機能低下のある新生児では注意が必要である。

4) 推奨の根拠

これまで新生児のDICに対するDSの効果を検討した報告は認められず、推奨の根拠となるエビデンスはない。

但し、成人DICでは有用性を示唆する以下の報告がある。

急性白血病を含む悪性腫瘍と感染症によるDICを対象とした多施設共同RCTで、対照薬（UFH）と比較してDSは、全般改善度と有用性が優れる傾向にあった（2b）¹⁴⁾。

文献

1. Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. Chest 1998; 114: 489S-10S.
2. Saxonhouse MA, Manco-Johnson MJ. The evaluation and management of neonatal coagulation disorders. Semin Perinatol 2009; 33: 52-65.
3. 白幡聡, 中村外士雄, 朝倉昭雄, 山田兼雄. 新生児のヘパリン代謝—とくにantithrombin-Ⅲ減少時のヘパリンの動態. 血と脈管 1982; 13: 873-6.
4. Schmidt B, Buchanan MR, Ofosu F, Brooker L, Hirsh J, Andrew M. Antithrombotic properties of heparin in a neonatal piglet model of thrombin-induced thrombosis. Thromb Haemost 1988; 60: 289-92.
5. 竹内徹, 他. 監訳: ロバートソン新生児集中治療マニュアル 第2版. メディカ出版, 大阪, 2003; 352-70.
6. Monagle P, Andrew M. Disseminated intravascular coagulation. In : Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 6th ed. Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, eds. Philadelphia: W.B.Saunders 2003; 1633-5.
7. Göbel U, von Voss H, Jürgens H, Petrich C, Pothmann R, Sprock I, Lemburg P. Efficiency of heparin in the treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome and disseminated intravascular coagulation. Eur J Pediatr 1980; 133: 47-9.
8. Corrigan JJ Jr, Jordan CM. Heparin therapy in septicemia with disseminated intravascular

coagulation—Effect on mortality and correction of hemostatic defects. N Engl J Med 1970; 283: 778-82.

9. 中村外士雄, 有吉宣明, 朝倉昭雄, 白幡聡. 小児のDICに対するメシル酸ガベキサートの投与効果. 日小血誌 1987; 1: 75-83.
10. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. N Engl J Med 1997; 337: 688-98.
11. 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, 内場光治, 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治療のエクスパートコンセンサス. 血栓止血誌 2009; 20: 77-113.
12. Sakuragawa N, Hasegawa H, Maki M, Nakagawa M, Nakashima M. Clinical evaluation of low-molecular-weight heparin (FR-680) on disseminated intravascular coagulation (DIC)--a multicenter co-operative double-blind trial in comparison with heparin. Thromb Res 1993; 72: 475-500.
13. 小嶋哲人. DIC治療薬ダナバロイドナトリウム. カレントセラピー 2000; 18: 138-40.
14. 安永幸二郎, 小川暢也, 森和夫, 青木延雄, 松田保, 中川雅夫, 垣下栄三, 蔵本敦, 丸山征郎. DICに対するダナバロイドナトリウム (KB-101) の臨床効果の検討 一二重盲検比較試験一. 薬理と治療 1995; 23: 2815-34.

2.2 合成プロテアーゼ阻害剤 (SPI)

新生児DICの治療に用いられるSPIには、メシル酸ガベキサートとメシル酸ナファモスタットがある。

2.2.1 メシル酸ガベキサート (GM) (推奨度：B2)

1) 作用機序

GMは、セリンプロテアーゼの基質結合部位に結合し、セリンプロテアーゼの作用を拮抗的に阻害する。その結果、トリプシン、キニン、カリクレインを阻害すると共に、トロンビン、Xa、プラスミンに対して強い阻害作用を示す。この阻害作用はアンチトロンビン非依存性である¹⁻³⁾。また、血小板リン脂質からのアラキドン酸遊離阻害作用により、血小板凝集を抑制する。GMの50%阻害濃度は、トロンビンで約 1.0×10^{-6} M、プラスミンが約 1.0×10^{-5} Mである^{4,5)}。

2) 投与方法

1 ～ 2 mg/kg/時間で持続点滴静注する。中心静脈カテーテルからの投与が望ましい。

3) 使用上の留意点

①静注時の半減期は成人で約55秒と極めて短いので持続投与が必要である¹⁾。

②配合注意：添加物として亜硫酸塩を含有する薬剤、アルカリ性の薬剤やアミノ酸輸液製剤との配合は分解等の変化を起こす恐れがある。単独投与が原則である。

③皮膚潰瘍：血管外漏出による皮膚潰瘍に加え、成人でGMの投与濃度が0.2%以上になると注射部位や刺入した血管に沿って静脈炎や硬結、潰瘍・壊死を生じることがある。新生児ではより低濃度での投与が奨められる。

4) 推奨の根拠

GMは、本邦で開発されたDIC治療薬である。これまで新生児DICに対するRCTは行われていない。

新生児投与例の報告として、中村ら⁶⁾は、18例の新生児を含む31例の小児DIC症例を対象に、GM単独投与群（投与量：0.6～2.0 mg/kg/時間）、ヘパリン単独投与群（11～27 U/kg/時間）、GM+ヘパリン併用投与群を後方視的に検討した結果、検査所見の改善は3群間に差がなかったが、GM単独群が臨床症状の改善に優れた効果を示した。

但し、成人DICでは有用性を示唆する以下の報告がある。

①GM治療（1,200～2,000mg/日、2週間投与）を215名のDIC患者と146名のpre-DIC患者に行った報告⁷⁾では、治療前はDIC患者の60%、pre-DIC患者の48%に認められた臓器障害が、治療後は16%と17%にそれぞれ減少した。また治療前の出血傾向は、DIC患者の70%、pre-DIC患者の49%に認めたが、治療後は32%と30%にそれぞれ改善した。また血小板数、TAT、FDP、Dダイマー、フィブリノゲンは、有意（ $p<0.01$ ）に改善し、PTも改善した（ $p<0.05$ ）。DICスコアは、白血病、非白血病患者共に治療後は有意（ $p<0.01$ ）に改善した（2c）。

②191名のDIC（ $n=104$ ）あるいはpre-DIC症例（ $n=87$ ）を、GM単独（G群130名、1～2mg/kg/時間）とGM+UFH（5～10 U/kg/時間）（GH群）に分けて治療した多施設共同研究⁸⁾では、DICスコアは、G群で 6.75 ± 3.14 から 5.58 ± 3.48 に（ $p<0.001$ ）、GH群は 7.31 ± 3.00 から 6.34 ± 3.33 へ（ $p<0.05$ ）、有意に改善した。最終的にDIC症例は、G群46.2%、GH群35.1%に、preDIC症例は、G群41.5%、GH群27.3%にそれぞれ有効性を認めた（2c）。

2.2.2 メシル酸ナファモスタット（NM）（推奨度：B2）

1) 作用機序

NMはエステル部位がセリン残基と非共有結合して、セリンプロテアーゼの基質との反応を可逆的に阻害する。作用は拮抗阻害で、アンチトロンビン非依存性である。NMはトリプシン、カリクレインを阻害すると共に、補体系のC3・C5コンベルターゼを阻害する。凝固系に対しては、トロンビン、VIIa、組織因子/VIIa複合体、Xa、XIIaを阻害し、線溶系に対しては強いプラスミン阻害作用を示す。また、トロンビン、エピネフリン、ADP、コラゲンおよびエンドトキシン刺激による血小板凝集を抑制する。NMの50%阻害濃度は、トロンビンでは約 $5.0\sim8.8\times10^{-7}$ M、プラスミンでは約 1.0×10^{-7} Mであり、GMよりも低濃度で阻害作用を示す^{4,5)}。

2) 投与方法

0.06～0.20mg/kg/時間で持続点滴静注する。

3) 使用上の留意点

- ①静注時の半減期は成人で約23分である¹⁾。
- ②遠位尿細管におけるナトリウムの再吸収を抑制するので、腎機能低下症例では、高カリウム血症や低ナトリウム血症を呈することがある³⁾。

4) 推奨の根拠

GMと同様に、新生児DICに対するRCTは行われていない。新生児投与例の報告として、塙坂ら⁹⁾は、白幡のDICスコア3点以上の24例を対象に、NM12例（投与量:0.05～0.1mg/kg/時間）とGM12例（投与量:1mg/kg/時間）を比較検討し、両群でDICスコア、血小板数、FDP値に改善を認めた。なお、NM群の1例に高カリウム血症を認めた（3b）。

但し、成人では、有用性を示唆する以下の報告がある。

- ①成人DICでは、UFHを対照とした多施設共同RCT¹⁰⁾が行われ、NM群（82例）はUFH群（81例）に比べ、臓器障害（ $p<0.05$ ）とAT活性（ $p<0.01$ ）をともに有意に改善したが、DICスコアには有意差を認めなかった（2b）。
- ②この臨床研究の前に行われた第2相試験¹¹⁾ではNMの安全性が確認され、NM群90症例における7日間投与の有効率は55.5%と評価されて、ヘパリンと同等もしくはそれ以上の有効性を有する薬剤と考えられた（3b）。
- ③「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」¹²⁾において、GMとNMの総合推奨度がB2で、病態別推奨度は血栓症併発時C、著明な出血・線溶亢進時B1、その他B2とされており、ヘパリンと同等あるいはそれ以上の効果を発揮する可能性を指摘している。

文献

1. Kosaki G, Nomura T, Kanbayashi J. The mechanism of the inhibitory effect of protease inhibitors on platelet aggregation and cellular synthesis of prostaglandins. I. The effect on the release of arachidonic acid from phospholipids. *Thromb Res* 1980; 20: 587-98.
2. 高橋芳右. DIC診断・治療に対する戦略的プロジェクト 診断基準の改訂,および最新の検査と治療, 合成プロテアーゼインヒビター. *臨病理レビュー* 2004; 130: 117-24.
3. 高橋芳右. 第二世代のDIC治療 合成プロテアーゼ阻害薬. *臨病理レビュー* 2011; 147: 152-8.
4. Aoyama T, Ino Y, Ozeki M, Oda M, Sato T, Koshiyama Y, Suzuki S, Fujita M. Pharmacological studies of FUT-175, nafamostat mesilate. I. Inhibition of protease activity in vitro and in vivo experiments. *Jpn J Pharmacol* 1984; 35: 203-27.
5. 高橋芳右, 柴田昭. メシル酸ナファモスタット（FUT-175）, メシル酸ガベキサート（FOY）およびヘパリンの抗凝固・抗線溶作用の比較検討. *臨と研* 1988; 65: 3503-10.
6. 中村外士雄, 有吉宣明, 朝倉昭雄, 白幡聡. 小児のDICに対するメシル酸ガベキサートの投与効果.

日小血誌 1987; 1: 75-83.

7. Tamaki S, Wada H, Hiyoyama K, Shimura M, Minamikawa K, Wakita Y, Nakase T, Ohiwa M, Kaneko T, Iwasaki E, Mori Y, Deguchi A, Tanigawa M, Takagi M, Suzuki H, Yokoyama N, Kaori O, Kageyama S, Kobayashi T, Yamaguchi T, Deguchi K, Shirakawa S. Treatment of disseminated intravascular coagulation with gabexate mesilate. Clin Ther 1993; 15: 1076-84.
8. Okamura T, Niho Y, Itoga T, Chiba S, Miyake M, Kotsuru M, Saito H, Ichimaru M, Hara K, Takatsuki K, Tsuda K, Igata A, Tanaka K. Treatment of disseminated intravascular coagulation and its prodromal stage with gabexate mesilate (FOY): a multi-center trial. Acta Haematol 1993; 90: 120-4.
9. 塙坂八重, 高橋幸博, 川口千晴, 森川肇, 安原肇, 吉田幸一, 吉岡章. 新生児の播種性血管内凝固に対するメシル酸ナファモスタット (Futhan) の治療効果. メシル酸ガベキセート (FOY) との比較. 日小血誌 2004; 18: 23-8.
10. 柴田昭, 高橋芳右, 青木延雄, 松田保, 安永幸二郎, 近藤元治, 松田道生, 服部晃, 小林紀夫, 小川暢也, 川上義和, 宮崎保, 平山亮夫, 吉田豊, 千葉陽一, 岡本勝博, 田辺和彦, 金沢鉄男, 相沢道郎, 川部汎康, 近江忠尚, 三浦亮, 森和夫, 刈米重夫, 前川正, 八代邦彦, 竹内秀夫, 竹内季雄, 島野俊一, 宮尾誠一, 森眞由美, 岡博, 外山圭助, 菊池正夫, 藤巻道男, 塚田理康, 寺田秀夫, 速水一雄, 田村康二, 芹沢健, 水島典明, 大竹茂樹, 能海勲, 斎藤英彦, 緒方完治, 田中正夫, 白川茂, 宮西永樹, 細田四郎, 西村敏夫, 橋田悦, 中川雅夫, 永井清保, 蔵本淳, 仁保喜之, 堺隆弘, 市丸道人, 田川真須子, 草野みゆき, 井形昭弘, 新名主宏一. 播種性血管内凝固症候群(DIC)に対するFUT-175注 (メシル酸ナファモスタット) の治療効果. 臨と研 1988; 65: 921-40.
11. 柴田昭, 高橋芳右, 服部晃, 川上義和, 長谷川淳, 宮崎保, 森岡正信, 平山亮夫, 上原総一郎, 吉田豊, 相原守夫, 千葉陽一, 三浦亮, 間宮繁夫, 後藤由夫, 森和夫, 刈米重夫, 内田立身, 前川正, 小林紀夫, 松田道生, 森眞由美, 青木延雄, 谷川宗, 岡博, 藤原研司, 藤巻道男, 長沢洋, 外山圭助, 池田康夫, 菊池正夫, 塚田理康, 寺田秀夫, 滝沢芳夫, 速水一雄, 田村康二, 小林勲, 芹沢健, 松田保, 朝倉英策, 斎藤英彦, 神谷忠, 田中正夫, 白川茂, 和田英夫, 細田四郎, 藤山佳秀, 近藤元治, 吉川敏一, 伊地知浜夫, 中川雅夫, 安永幸二郎, 藤竹英樹, 永井清保, 垣下栄三, 樋口光宏, 蔵本淳, 藤村欣吾, 仁保善之, 渋谷恒文, 堺隆弘, 荻家利承, 市丸道人, 栗山一孝, 井形昭弘, 丸山征郎. 播種性血管内凝固症候群 (DIC) に対するFUT-175 (メシル酸ナファモスタット) の臨床効果 多施設後期臨床第二相試験. 臨と研 1987; 64: 1887-900.
12. 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, 内場光治, 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. 血栓止血誌. 2009; 20: 77-113.

2.3 アンチトロンビン製剤（推奨度：B2）

1) 作用機序

アンチトロンピンは肝臓で合成される単鎖糖蛋白であり、凝固因子であるトロンピンや VIIa、IXa、Xa、XIa、XIIaなどに対して阻害作用を有するセリンプロテアーゼインヒビターであり、その欠乏状態は過凝固状態を惹起する。アンチトロンピンはヘパリン結合部位を有し、ヘパリンと結合することでより強い抗凝固作用を発揮する。過凝固状態にあるDICに対してアンチトロンビン製剤の投与によりDICスコアの改善、有病期間の短縮ならびに臓器障害の改善などの効果が知られている¹⁾。

近年、DICの病態におけるサイトカインと血管内皮の関与や凝固と炎症の関連が報告されている。アンチトロンピンを生理的活性値以上に保持することを目的としたアンチトロンビン大量療法は、プロスタグランディン₂などを介した抗炎症作用も期待されているが確立された治療方法ではなく、保険収載はされていない。

2) 投与方法

アンチトロンピンが低下している患者に対して、1日1回40-60単位/kgを投与する。投与最長期間は一般的に5日間とされている。

3) 使用上の留意点

- ①成人のDICにおけるアンチトロンビン製剤の適応はアンチトロンビン活性が70%以下に低下した場合とされているが、早期新生児期のアンチトロンビン活性は正期産児でも30～50%と成人の基準値よりも低値である。日齢とともに急速に上昇し、在胎週数、出生体重や日齢により変動することが知られている²⁻⁴⁾。従って、新生児のDICではアンチトロンビン活性70%以下を基準にその適応を決めることはできない。アンチトロンビン製剤の補充を施行する場合には、過凝固の存在とともに在胎週数、出生体重や日齢とともに変化率なども十分考慮し、その適応を決定する必要がある。
- ②成人領域では、おおよその目安としてアンチトロンビン製剤1単位/kgの投与によってアンチトロンビン活性は1%増加するといわれているが⁵⁾、新生児におけるアンチトロンビン製剤投与後の血中濃度に関する詳細な検討は行われていない。
- ③アンチトロンビン製剤の副作用として、ショックや蕁麻疹等などが存在する。その他、ヘパリンとの併用により出血のリスクが増大する（2.1 ヘパリンおよびヘパリン類の項参照）。

4) 推奨の根拠

小児・新生児での敗血症またはDICに対するアンチトロンビン製剤の有用性を検討したRCTはなく、有効性を検討した下記論文のエビデンスはすべてgrade C、levelⅢまたはⅣであった。

- ①新生児DIC15例を対象とした多施設前向き観察研究で⁶⁾、アンチトロンビン製剤投与後に血小板数とフィブリノゲンに変化は見られなかったが、FDPとDICスコアは有意に改善し、臨

床症状の評価が可能な9例中8例で効果が観察された(2c)。

- ②122例の新生児RDSを対象としたRCTで⁷⁾、アンチトロンビン製剤投与群では、対照群と比べて人工換気を受けた期間(7.1日対4.8日)と酸素投与を必要とした期間(7.9日対5.5日)がいずれも有意に長く、有意差はないものの死亡率(11.5%対4.9%)も高かった(2b)。

但し、成人DICでは有用性を示唆する以下の報告がある。

- ①重症成人敗血症2,314例を対象とした多施設共同二重盲検第3相試験(KyberSept trial)⁸⁾(レベル1b)が存在し、アンチトロンビン製剤大量投与(計30,000IUを4日間で投与)は、治療開始28日目の生存率を改善することはできなかったが、ヘパリン非併用例におけるサブグループ解析において、アンチトロンビン製剤投与群では90日目の死亡率が有意に改善した(プラセボ群52.5% vs アンチトロンビン製剤投与群 44.9%、RR 0.851 (95% CI 0.735-0.987)、 $p=0.03$)。またKyberSept trial後に重症敗血症40人を対象としたRCT⁹⁾(レベル2b)が実施され、アンチトロンビン活性が120%以上となるように補充療法を施行すると、プロトロンビン活性やフィブリノゲンなどの凝固異常の指標が有意に改善した。
- ②KyberSept trialでDICを合併したヘパリン非併用例についての検討¹⁰⁾では、アンチトロンビン製剤投与群はコントロール群と比べて生存率が有意に改善した(プラセボ群25.4% vs アンチトロンビン製剤投与群40.0%、 $p=0.02$)。
- ③DICを合併した重症敗血症患者に対するアンチトロンビン製剤の有効性を検討したシステマティックレビュー(レベル2a)では、28日または30日時点での生存率はコントロール群に対して有意に低下することが示された(オッズ比0.649、95% CI 0.422-0.998)¹¹⁾。
- ④日本血栓止血学会学術標準化委員会DIC部会の提唱し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では¹²⁾、感染性DICに対するアンチトロンビン製剤の総合推奨度はB1とされた(臓器障害型：B1、無症候型・出血型・血栓型：B2)。

新生児DIC治療におけるアンチトロンビン製剤の有効性を示す根拠は存在しない。しかしながら上記の知見を総合的に判断すると、新生児DICでは敗血症や胎児機能不全など多岐にわたる基礎疾患が存在するため病態は異なるものの、過凝固を是正するためアンチトロンビン製剤の投与は有用であることが推測される。

文献

1. Eisele B, Lamy M, Thijs LG, Keinecke HO, Schuster HP, Matthias FR, Fourrier F, Heinrichs H, Delves U. Antithrombin III in patients with severe sepsis. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter trial plus a meta-analysis on all randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24: 663-72.
2. Latin V, Janković D, Cervar M, Bernt T, Fudurić I. Antithrombin III in fetuses and newborn children. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 74-5.

3. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, Castle V, Powers P. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* 1988; 72: 1651-57.
4. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, Powers P. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987; 70: 165-72.
5. 辻肇, 松村弘人, 垣下栄三, 松尾武文, 桜川信男, 高橋薫, 王珀銘, 宮山龍雄. 先天性アンチトロンビンⅢ (ATⅢ) 欠乏症に対するATⅢ濃縮製剤 (BI 6.013) 輸注時の血中動態とその臨床効果に関する検討. *診療と新薬*. 1985; 22: 2139-46.
6. 白幡聡, 白川嘉継, 吉田雄司, 市川光太郎, 高橋保彦, 楫野恭久, 井口雄三, 佐藤東, 有吉宜明, 宮川隆之. 新生児DICに対するアンチトロンビンⅢ濃縮製剤の有用性. *周産期新生児誌*. 1993; 29: 98-105.
7. Schmidt B, Gillie P, Mitchell L, Andrew M, Caco C, Roberts R. A placebo-controlled randomized trial of antithrombin therapy in neonatal respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158: 470-6.
8. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, Chalupa P, Atherstone A, Péntzes I, Kübler A, Knaub S, Keinecke HO, Heinrichs H, Schindel F, Juers M, Bone RC, Opal SM; KyberSept Trial Study Group. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 1869-78.
9. Hoffmann JN, Mühlbayer D, Jochum M, Inthorn D. Effect of long-term and high-dose antithrombin supplementation on coagulation and fibrinolysis in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2004; 32: 1851-9.
10. Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Ostermann H, Strauss R, Keinecke HO, Warren BL, Opal SM; KyberSept investigators. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 90-7.
11. Wiedermann CJ, Kaneider NC. A systematic review of antithrombin concentrate use in patients with disseminated intravascular coagulation of severe sepsis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2006; 17: 521-6.
12. 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治療のエクスパートコンセンサス. *血栓止血誌* 2009; 20: 77-113.

2.4 遺伝子組換えトロンボモデュリン アルファ製剤 (rTM) (推奨度: B1)

1) 作用機序

rTMはヒトトロンボモデュリンの活性部位を含む細胞外ドメインのみを可溶性分子として遺伝子工学的に動物細胞で産生させた製剤である。トロンビンと複合体を形成してトロンビンの

凝固活性を阻害するとともに、プロテインC（PC）を活性化プロテインC（APC）へと用量依存的に変化させ、APCがプロテインS（PS）を補酵素としてVaやVIIIaを選択的に分解することにより、トロンビン生成が制御され抗凝固作用が示される。

rTMはPCの活性化を介した抗凝固作用とともに、TAFIを活性化させ抗線溶活性も有するため、線溶抑制型、線溶均衡型、線溶亢進型すべての病態に治療効果が期待できる。また、rTMは炎症性致死因子high-mobility group box-1 protein（HMGB-1）やエンドトキシンを結合・失活させる直接的抗炎症作用を有し、さらにAPCは内皮細胞PC/APC受容体であるEPCRに結合し、プロテアーゼ活性化受容体-1（PAR-1）を活性化することにより間接的抗炎症作用や細胞保護作用を有する。安全性に関してはrTMの主要な抗凝固作用はトロンビンとの複合体形成を介したPC活性化であるため、出血の助長が少ない薬剤と考えられる。

2) 投与方法

トロンボモデュリンアルファとして1日1回380U/kgを約30分かけて末梢血管から点滴静注する。重篤な腎機能障害のある患児では、患児の症状に応じ適宜130U/kgに減量する。rTMの臨床試験および使用成績調査において7日間以上の投与経験は少なく、7日間以上投与した場合の有効性および安全性は確立していない。

新生児に投与する際には容量負荷を避けるため、溶解方法に工夫が必要である。フィルターは通さない。

3) 使用上の留意点

①添付文書には頭蓋内出血、肺出血、消化管出血（継続的な吐血、下血、消化管潰瘍のある出血）がある患者は出血を助長するおそれがあるため禁忌であると記載されている。また、動脈管開存症や先天性心疾患など様々な理由により肺血流が増加している病態の新生児では、肺出血のリスクがあるために注意が必要である。重篤な出血症状が出現した場合にはrTMの使用中止を考慮する。

②rTMの抗凝固作用はPCとPSに依存するため、成人に比べ生理的にPCとPSの活性が低値である新生児ではrTMの薬効が減じる恐れがある。PCとPSの活性が高度に低下、特に20%以下に低下した場合にはrTMの効果が減弱する可能性がある（¹⁻³）、新鮮凍結血漿の併用を考慮する。肝臓における蛋白合成能が著しく低下している場合や、ビタミンK欠乏が疑われる場合、敗血症でATが高度に低下している場合⁴）には、PCとPSの活性も低下していることが予想されるため、投与前にPCとPSの活性を測定することが望ましい。

③ヘパリン、ヘパリン類との併用

rTMの使用成績調査最終集計結果では、rTMに低分子ヘパリンを併用した群と、rTMにヘパリン硫酸と他の凝固薬を加えた群において出血に関する副作用発現頻度がrTM単独使用群と比較して有意に高い結果であった。未分画ヘパリンを併用した群ではrTM単独使用群と比較して副作用発現頻度に有意差を認めなかったが、ヘパリン類との併用は相加的な抗凝固作用により出血の副作用を認める危険性が高いと考えられるために避けるべきである。

④AT製剤、GM、NMとの併用

rTMにAT製剤、GM、NMを併用した群は、rTM単独投与群と比較して出血に関する副作用発現に有意差を認めなかった。rTMとAT製剤やGM、NMの蛋白分解酵素阻害剤との併用は安全に行えることが多い。AT製剤を併用投与した場合、ともにトロンビンと結合するが、rTMはATより速やかにトロンビンに可逆的に結合し、AT存在下でもトロンビンの量に応じてその抗凝固作用を発揮する。

4) 推奨の根拠

rTMは2008年にDIC治療薬として保険承認され、成人領域でのrTMの有用性を示したエビデンスレベルの比較的高い報告がいくつか存在する⁵⁻⁷⁾。新生児においても市販後調査の結果が報告され、エビデンスは徐々に集積されつつある。

新生児を対象とした市販後調査⁸⁾の結果ではDIC改善率は80.4%、DIC離脱率は47.1%であった。成人や新生児を除いた小児（以下、小児）と基礎疾患が異なることや、rTM単独治療ではない患者も多数含まれているが、全体的にみると成人や小児の患者群と比較して有意差を認めなかった。また、治療終了28日目の生存率は76.7%であり、成人や小児の患者群と比較して有意に高い結果であった。新生児のrTMに関する有害反応の出現は60例中4例で、全てが出血症状であり、3例の頭蓋内出血と1例の肺出血であった。新生児、小児、成人でそれぞれ、rTMに関する有害反応は6.7%、5.2%、7.0%、出血に関連した有害反応は6.7%、4.8%、5.3%、出血に関連した有害事象は16.7%、18.1%、15.3%であり、新生児のrTMに関する有害反応と有害事象の頻度は成人や小児と比較して有意差を認めず、新生児でも成人や小児とほぼ同等の安全性が確認された。市販後調査であり、厳密な比較は困難であるが、以上の成績から新生児においても成人や小児と同様の有効性や安全性が期待される。

また、この調査でrTMにその他の抗凝固薬を併用していた割合はGM5.0%、NM16.7%、未分画ヘパリン13.3%であったのに対して、AT製剤を併用していた割合は60%と高値であった。輸血は濃厚血小板の併用例が48.3%、FFPの併用例が70.0%、赤血球輸血の併用例が36.7%であった。rTM単独での有効性および他剤の併用方法については今後の検討が必要である（2b）。

一方、成人DICでは有用性を示唆する以下の報告がある。

①造血管悪性腫瘍および感染症を基礎疾患としたDIC患者234例に対するrTMの第3相臨床試験⁹⁾では、未分画ヘパリン（UFH）と比較して、DIC離脱率が66.1% vs 49.9%とrTM群のUFHに対する非劣性が証明された。また、出血症状の臨床経過においてもrTMがUFHに優る結果であった（ $P=0.0271$ ）。さらに、TAT、Dダイマー、PAI-1等の凝血学的検査値の改善が、UFHと比較して高いことが示された。安全性に関しては投与開始後7日間の出血症状に関連する有害事象発生頻度がUFHに比しrTMで有意に低い結果が得られている（43.1% vs 56.5%、 $P=0.0487$ ）（2a）。

②感染症および造血管悪性腫瘍を基礎疾患とするDIC患者3,548例を対象としたrTMの市販後全例調査¹⁰⁾の結果は、どちらを基礎疾患としたDICにおいてもrTM使用前後で有意なDICスコ

アの低下を認め、生存率は感染症群で64.1%、造血器悪性腫瘍群で70.7%であった。重大な出血性有害反応の発生率は感染症群で2.6%、造血器悪性腫瘍群で2.4%であった。rTMの第3相臨床試験の投与基準に合致しない腎不全、重度の肝疾患、重度の臨床症状の患者群では、第3相臨床試験の投与基準に合致した患者群に比較して、重大な出血性有害反応の発生率が有意に高く、生存率は有意に低い結果であった（2b）。

文献

1. 中園修, 鈴木眞, 佐多美奈子, 杉本恵美佳, 鈴木秀明. 組換えヒト可溶型トロンボモジュリン（ART-123）の抗凝固作用. 薬理と治療 2006; 34: 347-53.
2. Harmon S, Preston RJ, Ni Ainle F, Johnson JA, Cunningham MS, Smith OP, White B, O'Donnell JS. Dissociation of activated protein C functions by elimination of protein S cofactor enhancement. J Biol Chem 2008; 283: 30531-9.
3. Aritomi M, Watanabe N, Ohishi R, Gomi K, Kiyota T, Yamamoto S, Ishida T, Maruyama I. Recombinant human soluble thrombomodulin delivers bound thrombin to antithrombin III: thrombomodulin associates with free thrombin and is recycled to activate protein C. Thromb Haemost 1993; 70: 418-22.
4. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Hendrycx S, Caron C, Rime A, Marey A, Lestavel P. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. Chest 1992; 101: 816-23.
5. 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: 349-54.
6. 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 multicenter propensity score analysis. Intensive Care Med 2013; 39: 644-52.
7. 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: a historical control study. Crit Care 2011; 15: R123.
8. Shirahata A, Mimuro J, Takahashi H, Kitajima I, Tsuji H, Eguchi Y, Matsushita T, Kajiki M, Honda G, Sakata Y. Recombinant soluble human thrombomodulin (thrombomodulin alfa) in the treatment of neonatal disseminated intravascular coagulation. Eur J Pediatr 2014; 173: 303-11.
9. 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.

10. 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: 436-43.

3. 輸血および補充療法

新生児DICに対する濃厚血小板（platelet concentrate：PC）、新鮮凍結血漿（fresh frozen plasma: FFP）および血液成分製剤の投与については、エビデンスに基づく治療指針が存在せず経験的に行われている。新生児ではDICに限らず、PC輸血とFFP輸注に関して、赤血球輸血ほどの臨床研究がない¹⁾。成人DICに対するPC輸血とFFP輸注に関して、Grade Cをこえる高いエビデンスレベルのガイドラインは海外（ISTH, SISET）にもみあたらない^{2,3)}。

PC輸血、FFP輸注および血漿分画製剤の補充療法は、原則として検査異常でなく出血症状により決定されるべきであろう。成人DIC治療のエキスパートコンセンサス⁴⁾においても、基礎疾患の治療と抗凝固療法が最優先かつ必須であり、“出血を伴う急性DIC”にPC輸血あるいはFFP輸注が施行されるべきとされている。成人には、出血症状の顕著な白血病（AML M3）や腹部大動脈瘤などの線溶亢進型DICがある。悪性腫瘍に伴う慢性DICや敗血症などの線溶抑制型（凝固優位型）DICには臓器症状が強く、出血を伴う事が少ないため、FFPによる補充療法の必要性は低い。

一方、新生児DICは、止血機構の発達段階⁵⁾における病態であり、感染症の重症化、中心静脈カテーテル留置、先天性心疾患などに対する外科手術、ビタミンK欠乏および遺伝的素因（主にプロテインC欠損）など、成人とは異なる血栓止血系の背景を考慮すると、新生児DICに対するPC輸血、FFP輸注および血漿分画製剤の補充療法の必要性は、成人よりも高いことが想定される⁶⁾。敗血症によるDICや心臓外科手術に伴う難治性TTPIには、交換輸血が必要となる場合もある。成人ではエビデンスレベルの高い薬剤や治療法でも、小児には保険適用がないなどの理由から、新生児に使用しにくいものが多い。このような背景から、適応や投与量を患児の病態に応じて慎重に決定する必要がある。

3.1 新鮮凍結血漿（FFP）（推奨度：コンセンサス）

著明な出血あるいは観血的処置の時に輸注する。原則として新生児の輸血基準に従って、基礎疾患の治療および抗凝固療法を開始する。回復期および観血的処置における予防的投与は最小限にとどめたいが、rTMを投与する新生児で、プロテインCやプロテインS活性の著しい低下が予測される場合などでは個別に対応する（2.4 rTMの項参照）。

1) 作用機序

FFPには血液凝固因子が含まれているため、DICによる消費性凝固障害に伴う出血に対しては、凝固因子を補うことで止血を促す。また、凝固・線溶系阻害因子であるアンチトロンビン、プロテインC、プロテインS、 α_2 プラスミンインヒビター、ADAMTS13なども含まれており、

これらの阻害因子が、過剰な凝固・線溶系活性化や過剰な血小板活性化に対して抑制的に作用する。

2) 投与方法

新生児・小児に対する輸血療法に準じて⁷⁾、FFP10 ～ 20ml/kg以上を12 ～ 24時間毎に繰り返し点滴静注する。FFP-LR（1単位120ml）は原則として分割保存せず、3時間以内に使用する。

3) 使用上の留意点

- ①基本方針として、(a)凝固因子および抗凝固因子の補充による調節を主目的に、(b)他に安全で効果的な分画製剤や代替製剤がない場合のみを適応とし、(c)予防的輸注は、凝固因子欠乏による出血傾向の患者への観血的処置時のみとする。
- ②適応は原則として検査異常より出血症状を重視する。PT延長（INR2.0 以上、あるいは30%以下）、APTT延長（各医療機関における基準の上限の2倍以上、あるいは25%以下）、フィブリノゲンの減少（100mg/dL以下）、プロテインC活性の明らかな低下などから適応病態を考える。ただし、新生児は凝固、抗凝固および線溶活性が発達段階にあり、とくに生後1週間はその変動が激しいと予想される。FFP輸注の目標設定についてはエビデンスがないため、上記の経時的な変化から病態の進展速度を考えて行う。
- ③新生児DICの観血的処置時における予防的FFP投与に関するエビデンスもない。病態に応じてPT-INRから適宜判断し、十分なFFP輸注を行う。
- ④一般的に、凝固因子活性が正常値の5 ～ 10%以上あれば自然出血は発症せず20 ～ 30%以上あれば正常の止血機能を維持できる。DICでの凝固因子活性の低下は単一因子の低下ではなく複数の凝固因子の低下であることから、生理的な凝固線溶能への回復を期待して血中の最少活性値（約30%）を保ちたい。血漿プロテインC活性も、20%以上を目安に補充するのが望ましいであろう。
- ⑤DICの場合には凝固因子レベルの低下の原因の多くは消費性凝固障害によるものであり、輸注されたFFP中の凝固因子の生体内での回収率低下や半減期短縮がみられる。臨床症状と凝血的検査データに基づいて、DICの病勢を注意深くチェックし、輸注量を決定することが重要である。
- ⑥基礎疾患の治療と抗凝固療法が奏功すれば凝固因子は期待値レベル付近まで上昇する。しかし、これらの治療が無効な場合や凝固因子生成低下を伴う肝不全を合併する場合には、十分な凝固因子の上昇を期待するのが難しく、FFPの必要量は増加する。
- ⑦副作用として、容量負荷、肝炎（B、C、E、TTV 型など）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、ヒトパルボウイルスB19などの輸血関連感染症、Transfusion Related Acute Lung Injury（TRALI）、アレルギーあるいはアナフィラキシー反応、塩化ナトリウム負荷（FFP1単位あたり0.8g含有）およびクエン酸中毒（低カルシウム血症）に注意する。

4) 推奨の根拠

- ①新生児のFFP輸注に関するエビデンスレベルの高い論文を見つけることはできなかった。成人DICに対するFFP輸注についても経験的なデータによるものであり、質の高いエビデンスに基づく指針は存在しない²⁻⁴⁾。
- ②厚生労働省「血液製剤の使用指針」(2005年9月改訂)⁷⁾の新生児・小児に対する輸血療法の項目にDICに関する記載はない。予防投与の適応、用法・用量についてもエビデンスに基づく論文はない。しかし、凝固および抗凝固因子の極端な低下に起因した出血および血栓傾向に対して、他に代替療法がない場合、FFP輸注は必要不可欠と考えられる。
なお、成人DICにおけるFFPの適応は、凝固因子の補充目的に行い、PT-INR2.0以上、APTT施設基準上限値の2倍以上、フィブリノゲン100mg/dL未満とされている。

3.2 濃厚血小板(PC)(推奨度:コンセンサス)

著明な出血あるいは観血的処置時にPCを輸血する。原則として血小板数が5万/ μ L以下の症例に限られる。HITやTTPの合併時には行わない(推奨度D)。

1) 作用機序

血小板は粘着・顆粒放出・凝集という3つの主たる機能を有する。血管内皮細胞が損傷した時、内皮下組織に粘着凝集して血管の損傷部位を補強する。適切なPC輸血により致命的な出血を防ぎ、種々の出血を改善することが可能となる。

2) 投与方法

新生児・小児に対する輸血療法に準ずる⁷⁾。新生児へのPCの適正使用に従い、投与間隔の決定には生体内の回収率や半減期、消費性凝固障害の程度などを考慮する。

3) 使用上の留意点

- ①通常血小板数は5万/ μ L以上あれば出血の心配はないが、DICに陥った場合は病勢によって血小板数が劇的に変化する。
- ②新生児血小板は成人のものと構造および機能に差はなく、成人血小板を新生児へ輸血した時、*in vitro*ではclotting短縮から血栓リスクを示唆する報告がある⁸⁾。一方、早期新生児の血小板凝集能が低下していることも示唆されている⁹⁾。
- ③血小板数が急速に5万/ μ L未満へと低下して出血症状を認める場合、あるいは観血的処置を必要とする場合に、適応となる。血小板数2万/ μ L未満ではしばしば重篤な出血をみるため、PC輸血が必要となる場合が多い。血小板数5万/ μ L以上ではPC輸血の必要はない。
- ④血栓による臓器症状が強く現れるDICでは、PC輸血は慎重に行う。遺伝性血栓症およびTTPは原則として適応とならない。HITの場合は禁忌である。
敗血症性DICの患者では、白血球エラスターゼの作用でADAMTS13活性が著減し、超高分子量のフォンヴィレブランド因子(VWF)マルチマーが認められる。新生児のVWF活性は成

人より高い。このようなTTP類似の病態を呈する場合には臓器不全の合併が高いことが予想されるため、可能であればADAMTS13活性の測定も検討し、PCとFFPの投与バランスを調整する。

- ⑤血小板の生体内での半減期は約3～5日である。血小板産生の停止した状態では通常1回10～15 ml/kgのPCを週2～3回投与する。DICの場合は、半減期が短縮して、予測された血小板数の増加が得られず、投与量や回数が増える場合も多いが、必要最小限とすべきである。
- ⑥副作用として、容量負荷、輸血後肝炎やHIV、ヒトパルボウイルスB19などの輸血関連感染症、GVHD、TRALI、アレルギーあるいはアナフィラキシー反応、血小板輸血不応状態に注意する。

4) 推奨の根拠

- ①FFPと同様に成人領域でも質の高いエビデンスは存在せず、DICにおけるPC輸血の指針も経験的なデータに基づくものしかない^{2・4)}。新生児DICに関するものをみつけることはできなかった。
- ②厚生労働省「血液製剤の使用指針」(2005年9月改訂)⁷⁾の新生児・小児に対する輸血療法の項目にDICに対するPC輸血に関する記載はない。成人DICでは血小板数が急速に5万/ μ L未満へ低下し、出血症状がある場合にPC輸血が適応とされる。予防的投与において、血小板数ほかのパラメーターに関する基準は明示されていない。血小板数の極端な低下に起因した出血傾向に対して他に代替療法がない場合は、病態とその進行に応じたPC輸血は必要不可欠である。

3.3 血漿分画製剤

以下、国内で使用可能な血漿分画製剤について述べる。

3.3.1 アンチトロンビン製剤 別項2.3へ

3.3.2 遺伝子組換えトロンボモデュリンアルファ製剤 別項2.4へ

3.3.3 プロテインC製剤

活性化プロテインC製剤は、未分画ヘパリンに比べて有意に出血症状の悪化を減少させ、止血系分子マーカーやDICの生存率を改善したが(レベル2b)、DICに対する保険適応はない。重症敗血症に対する、遺伝子組換えAPC製剤(rAPC)による大規模なRCT(PROWESS trial、レベル1b)では、プラセボ群に比し、APC群において有意な生存率の改善が報告された。この試験にはDIC症例が22%含まれ、rAPC治療群においてDダイマー値低下など凝血学的指標の改善も示された。しかし、その後のRCTでは重症敗血症と敗血症性ショックに対するrAPCの効果は否定され、小児では副反応として出血が問題となった¹⁰⁾。国内では、血漿由来活性化プロテインC製剤が使用可能であり、先天性プロテインC欠損症に限り保険適応がある。活性化プロテインCには抗炎症および細胞保護作用がある。本剤はrAPCとは濃度も異なり投与量と方法

を改善すれば、過凝固とプロテインC欠乏に陥りやすい新生児には、有用性が期待できるかもしれない¹¹⁾。

3.4 交換輸血

敗血症に伴う新生児DICに対して、交換輸血が行われることがある。しかし、その適応と効果に関して十分なエビデンスのある論文はない。使用する血液に関しては、MAP加赤血球とFFPもしくは（さらに）PCを混じた混合血が用いられることが多い。混合血ではヘマトクリット、総蛋白、カリウムなどが変動しやすいため、日赤からの採血後早期の全血も使用可能である。現在、合成血-LR「日赤」の使用が推奨されている。容量負荷の回避、あるいは血漿交換（TTPなどを対象として）を目的に、低出生体重児においては、患児の病態に応じて全血または部分交換輸血が行われることもある。

文献

1. Venkatesh V, Khan R, Curley A, New H, Stanworth S. How we decide when a neonate needs a transfusion. *Br J Haematol* 2013; 160: 421-33.
2. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2009; 145: 24-33.
3. Di Nisio M, Baudo F, Cosmi B, D'Angelo A, De Gasperi A, Malato A, Schiavoni M, Squizzato A. Italian Society for Thrombosis and Haemostasis: Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thromb Res* 2012; 129: e177-84.
4. Wada H, Asakura H, Okamoto K, Iba T, Uchiyama T, Kawasugi K, Koga S, Mayumi T, Koike K, Gando S, Kushimoto S, Seki Y, Madoiwa S, Maruyama I, Yoshioka A. Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee. Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. *Thromb Res* 2010; 25: 6-11.
5. Revel-Vilk S. The conundrum of neonatal coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012 2012: 450-4.
6. Motta M, Del Vecchio A, Radicioni M. Clinical use of fresh-frozen plasma and cryoprecipitate in neonatal intensive care unit. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24 Suppl 1: 129-31.
7. 「血液製剤の使用指針」, 「血小板製剤の使用基準」及び「輸血療法の実施に関する指針」の改定のための作成委員:「血液製剤の使用指針」(改定版) VI 新生児・小児に対する輸血療法. 平成17年 9月. (<http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsugo/5tekisei3b02.html#06>)
8. Ferrer-Marin F, Chavda C, Lampa M, Michelson AD, Frelinger AL 3rd, Sola-Visner M. Effects of in vitro adult platelet transfusions on neonatal hemostasis. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1020-8.
9. 白幡聡, 中村外士雄, 椎木みどり. 新生児の凝血系. *臨床血液* 1987; 28: 1065-74.

10. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, Gårdlund B, Marshall JC, Rhodes A, Artigas A, Payen D, Tenhunen J, Al-Khalidi HR, Thompson V, Janes J, Macias WL, Vangerow B, Williams MD; PROWESS-SHOCK Study Group. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med* 2012; 366: 2055-64.
11. Matsunaga Y, Ohga S, Kinjo T, Ochiai M, Ito N, Doi T, Kang D, Hara T. Neonatal asphyxia and renal failure as the presentation of non-inherited protein C deficiency. *J Perinatol* 2013; 33: 239-41.

著者全員、本指針の作成ならびに本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

※無断転載、引用を禁じます。転載等される場合には、日本産婦人科・新生児血液学会事務局内にお諮り下さい。