

新生児 DIC 治療指針 (案)

1. 基礎疾患の治療 P 2
2. 抗凝固療法
 - 2.1. ヘパリン及びヘパリン類 p 2～5
 - 2.2 合成プロテアーゼ阻害剤 p 6～9
 - 2.3 アンチトロンビン p 10～13
 - 2.4 遺伝子組換えトロンボモデュリン アルファ p 14～17
3. 輸血および補充療法 p 18～23

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 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 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。

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、播種性の微小血栓形成であることから、過凝固状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、ヘパリン類

2.1.1 未分画ヘパリン（UFH）（推奨度：B2、ただ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 1000 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、フィブリノゲン値、FDP 値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 症例では更に 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 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も、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¹⁰⁾

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。

- ① 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は有意に優れていた。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であった(2b)¹¹⁾。

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¹²⁾

ヘパラン硫酸(84%)、デルマトン硫酸(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1250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。

- ① 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, et al: Heparin and low-molecular-weight heparin:mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing consideration monitoring, efficacy, and safety. Chest **114**:489S-510S, 1998.
2. Saxonhouse MA, Manco-Johnson MJ: The evaluation and management of neonatal coagulation disorders. Semin Perinatol **33**:52-65, 2009.
3. 白幡聡, 中村外士雄, 朝倉昭雄: 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. 血液と脈管 **13**:873-876, 1982.
4. Schmidt B, Buchanan MR, Ofosu F et al: Antithrombotic properties of heparin in a neonatal piglet model of thrombin induced thrombosis. Thromb Haemost **60**:289-292, 1988.
5. 竹内徹, 他 監訳: ローバートン新生児集中治療マニュアル 第2版, メデイカ出版, 大阪, 2003, p365.

6. Nathan DG: Hematology of infancy and childhood. 6th ed., WB Saunders Co., 2003, p1635.
7. Göbel U, von Voss H, Jürgens H et al: Efficiency of heparin in the treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome and disseminated intravascular coagulation. *Eur J Pediatr* **133**:47-49, 1980.
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* **283**:778-782, 1970.
9. 中村外士雄, 有吉宣明, 朝倉昭雄: 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* **1**:75-83, 1987.
10. Weitz JI: Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* **337**:688-698, 1997.
11. 丸山征郎, 坂田洋一, 和田英夫, 他: 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*. **20**:77-113, 2009.
12. Sakuragawa N, Hasegawa H, Maki M et al: 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* **72**:475-500, 1993.
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* **18**:138-140, 2000.
14. 安永幸二郎, 小川暢也, 森和夫, 他: 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—二重盲検比較試験—. *薬理と臨床* **23**:2815-2834, 1995.

合成プロテアーゼ阻害剤

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 (GM) とメシル酸ナファモスタット (NM) 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。この阻害作用はアンチトロンビン非依存性である¹⁻³⁾。

GM は、トロンビン、Xa、プラスミンに対して強い阻害作用を持つ。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。50%阻害濃度は、トロンビンで約 $1.0 \times 10^{-6} \text{M}$ 、プラスミンが約 $1.0 \times 10^{-5} \text{M}$ である^{4, 5)}。

2) 投与方法

1~2mg/kg/時間を点滴静注する。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り、単独投与が原則である。

③ 皮膚潰瘍、eosinophilic panniculitis ; 血管外漏出による皮膚潰瘍に加え、血管外漏出がなくとも皮下潰瘍を生じることがある。

GM が 0.2%以上の濃度になると注射部位に血栓性静脈炎を生じる。またアレルギー障害による eosinophilic panniculitis にも注意が必要である⁶⁾。

4) 推奨の根拠

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

① 中村ら⁷⁾ 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)、ヘパリン単独投与群 (11~27 U/kg/時)、GM+ヘパリン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 (4)。

一方、成人 DIC では有用性を示唆する以下の報告がある。

② GM 治療(1,200~2,000mg/day、2 週間投与)を 215 名の DIC 患者と 146 名の pre-DIC 患者に行なった報告⁸⁾では、治療前の臓器障害は DIC 患者の 60%、pre-DIC 患者の 48%に認めたが、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-dimer、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)。

③191 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)と GM+UFH(5~10 U/kg/時)(GH 群)に分けて治療した多施設共同研究⁹⁾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に非共有結合的に結合し、セリンプロテアーゼと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、プラスミン、トロンビン、カリクレイン、Xa、XIIa、VIIa、組織因子/VIIa 複合体、C3・C5 コンベルターゼおよびホスホリパーゼ A2 を阻害する。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による血小板凝集を抑制する。50%阻害濃度は、トロンビンは約 5.0~8.8 ×10⁻⁷M、プラスミンが約 1.0×10⁻⁷M で、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/時間を点滴静注する。

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して、腎機能低下例では、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、新生児の DIC に対する RCT は行なわれていない。

埜坂ら¹⁰⁾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)とGM12例(投与量：1mg/kg/時)を比較検討し、両群でDICスコア、血小板数、FDP値に改善を認めている。なお、NM群1例に高K血症を認めた(3b)。

①成人DICでは、UFHを対照とした多施設共同RCT¹¹⁾が行なわれ、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)はともに有意に改善したが、DICスコアに有意差は認めなかった(2b)。またこの臨床研究の前に行なわれた第2相試験¹²⁾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、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)。

「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」¹³⁾において、GMとNMの病態別推奨度は共に総合推奨度が(B2)で、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, Kambayashi 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* **20**:587-598, 1980.
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. *臨床病理レビュー* **130**:117-124, 2004.
3. 高橋芳右: 第二世代のDIC治療 合成プロテアーゼ阻害薬. *臨床病理レビュー* **147**:152-158, 2011.
4. Aoyama T, Ino Y, Ozeki M, et al: Pharmacological studies of FUT-175, nafamstat mesilate. I. Inhibition of protease activity in in vitro and in vivo experiments. *Jpn J Pharmacol* **35**:203-227, 1984.
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. *臨床と研究* **65**:3503-3510, 1988.
6. Nakayama F: Panniculitis with eosinophilic infiltration due to gabexate mesilate (FOY): possibility of allergic reaction. *J Dermatol* **24**:235-242, 1997.
7. 中村外士雄, 有吉宣明, 朝倉昭雄, 他: 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* **1**:75-83, 1987.
8. Tamaki S, Wada H, Hiyoyama K, et al: Treatment of disseminated intravascular coagulation with gabexate mesilate. *Clin Ther* **15**:1076-1084, 1993.

9. Okamura T, Niho Y, Itoga T, et al: Treatment of disseminated intravascular coagulation and its prodromal stage with gabaxate mesilate (FOY): a multi-center trial. *Acta Haematol* **90**:120-124, 1993.
10. 塙坂八重, 高橋幸博, 川口千晴, 他: 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* **18**:23-28, 2004.
11. 柴田昭, 高橋芳右, 青木延雄, 他: 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. *臨牀と研究* **65**:921-940, 1988.
12. 柴田昭, 高橋芳右, 服部晃, 他: 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. *臨牀と研究* **64**:1887-1900, 1987.
13. 丸山征郎, 坂田洋一, 和田英夫, 他: 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*. **20**:77-113, 2009.

2.3 アンチトロンビン（推奨度：B2）

1) 作用機序

アンチトロンビ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ビンやVIIa、IXa、Xa、Xia、XIIaなどに対して凝固因子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。アンチトロンビ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。

過凝固状態である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の役割や血管内皮の関与や凝固と炎症の関連が報告されている。アンチトロンビンを生理的活性値以上に保持した場合の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、保険収載されていない。

2) 投与方法

アンチトロンビ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、新生児のアンチトロンビン活性は、正期産児でも早期新生児期のアンチトロンビン活性は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、おおよそ目安としてアンチトロンビン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⁾、小児・新生児領域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存在する（2.1.3 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ランダム化比較試験はなく、有効性を検討された下記論文のエビデンスはすべて grade C、level III または IV であった。

- ① 新生児DIC 15例を対象とした多施設前向き観察研究で⁶⁾、AT製剤投与後に血小板数とフィブリノゲン量に変化は見られなかったが、FDP値とDICスコアは有意に改善し、臨床症状の評価可能な9例中8例で効果が観察された(2c)。
- ② 122例の新生児RDSを対象としたRCTで⁷⁾、AT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)。

一方、成人DICでは有用性を示唆する以下の報告がある。

- ③ 重症成人敗血症2314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、AT大量投与(計30000IU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、アンチトロンビン投与例は90日目の死亡率を有意に改善した(プラセボ群52.5% vs アンチトロンビン群 44.9%, RR0.851 (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、PT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。
- ④ KyberSept trialにおけるDICを合併したヘパリン非併用例についての検討¹⁰⁾では、アンチトロンビン群はコントロール群と比べて生存率は有意に改善した(プラセボ群25.4% vs アンチトロンビン群40.0%, p=0.02)。
- ⑤ DIC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)。
- ⑥ 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¹¹⁾、感染性DICに対するアンチトロンビン製剤の推奨度としては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では敗血症のみならず胎児機能不全や先天性凝固因子欠乏症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が、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, et al: 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* 24:663-672, 1998.
2. Latin V, Jankovic D, Cervar M, et al: Antithrombin III in fetuses and newborn children. *Acta Obstet Gynecol Scand* 73:74-75, 1994.
3. Andrew M, Paes B, Milner R, et al: Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* 72:1651-1657, 1988.
4. Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 70:165-172, 1987.
5. 中川雅夫, 辻肇, 松村弘人, 他: 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ATⅢ血中動態とその臨床効果に関する検討. *診療と新薬*. 22:2139-2146, 1985.
6. 白幡聡, 白川嘉継, 吉田雄司, 他. 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. *新生児誌*. 29:98-105, 1993.
7. Fuse S, Tomita H, Yoshida M, et al: High dose of intravenous antithrombin III without heparin in the treatment of disseminated intravascular coagulation and organ failure in four children. *Am J Hematol* 53:18-21, 1996.
8. Warren BL, Eid A, Singer P, et al: Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 286:1869-1878, 2001.
9. Hoffmann JN, Muhl bayer D, Jochum M, et al: Effect of long-term and high-dose antithrombin supplementation on coagulation and fibrinolysis in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 32:1851-1859, 2004.
10. Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, et al: Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 4:90-97, 2006.

11. 丸山征郎, 坂田洋一, 和田英夫, 他: 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. 20:77-113, 2009.

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

1) 作用機序

遺伝子組換えトロンボモデュリン アルファ (rTM)はヒトトロンボモジ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物質である。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は内皮細胞プロテインC/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TMの抗凝固作用は直接的な抗トロンビン作用ではなく、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の臨床試験及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及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に、1 V (12800単位)に生食2mlを加え溶解液とし、その溶解液0.3mlに生食4.7mlを加え、5mlの新生児投与液を作成した後に、1ml(384IU)/kgをシリンジポンプで30分かけて静脈内注射する方法が推奨される。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)の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。

- ② rTMの抗凝固作用はプロテインC依存性であるため、成人に比べ生理的にプロテインC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。特にプロテインC活性が高度に低下、特に検出感度以下(10%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⁾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²⁾には、プロテインC活性も低下していることが予想されるため、投与前にプロテインC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にヘパラ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な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単独投与群に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。

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³⁻⁵⁾。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。

- ① 新生児を対象とした市販後調査⁶⁾の結果ではDIC改善率は80.4%、DIC離脱率は47.1%であり、基礎疾患が成人や小児と異なること、rTM単独治療ではない患者も含まれているが、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、有害事象の頻度は小児や成人と比較して有意差を認めず、新生児でも小児や成人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ガベキサートメシル酸塩5.0%、ナファモスタットメシル酸塩16.7%、未分画ヘパリン13.3%とわずか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。輸血は濃厚血小板を併用した症例が48.3%であり、FFPを併用した症例が70.0%で、赤血球輸血を併用した症例が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)。

成人DICでは有用性を示唆する以下の報告がある。

- ② 造血器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⁷⁾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)。
- ③ 感染症および造血器悪性腫瘍を基礎疾患とするDIC患者3548例を対象としたrTMの市販後全例調査⁸⁾の結果は、どちらを基礎疾患としたDICにおいてもrTM使用前後に有意な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と比較して、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. 中菌修, 鈴木眞, 佐多美奈子, 他: 組換えヒト可溶性トロンボモジュリン(ART-123)の抗凝固作用. 薬理と治療 **34**:347-353, 2006.
2. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, et al: Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. Chest **101**:816-823, 1992.

3. Aikawa N, Shimazaki S, Yamamoto Y, et al: Thrombomodulin alfa in the treatment of infectious patients complicated by disseminated intravascular coagulation: subanalysis from the phase 3 trial. *Shock* **35**:349-354, 2011.
4. Yamakawa K, Ogura H, Fujimi S, et al: Recombinant human soluble thrombomodulin in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter propensity score analysis. *Intensive Care Med* **39**: 644-652, 2013.
5. Yamakawa K, Fujimi S, Mohri T, et al: Treatment effects of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with severe sepsis: a historical control study. *Crit Care* **15**:123, 2011.
6. Shirahata A, Mimuro J, Takahashi H, et al: Recombinant soluble human thrombomodulin (thrombomodulin Alfa) in the treatment of neonatal disseminated intravascular coagulation. *Eur J Pediatr* 2013 Sep 5 [Epub ahead of print]
7. Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, 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* **5**:31-41, 2007.
8. Mimuro J, Takahashi H, Kitajima I, et al: Impact of recombinant soluble thrombomodulin (thrombomodulin alfa) on disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res* **131**:436-43, 2013.

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)、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、血小板輸血と 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 に対する血小板輸血と FFP 投与に関して、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)}。輸血療法および血液製剤の補充療法は、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 に血小板輸血あるいは 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、止血機構の生理的な発達段階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異常の背景を考慮する必要がある。新生児 DIC に対する輸血および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 TTP 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、使用しにくいものが多い。このような背景から、適応や投与量の決定は、患児の病態に応じて慎重に行う必要がある。

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、プロテイン C 活性の低下などが持続する場合には個別に病態を考えて対応する (前述 TM の項参照)。

1) 作用機序

FFP 製剤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、 α_2 プラスミンインヒビター (α_2 PI)、プロテイン C、プロテイン S、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凝集反応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ずる⁷⁾。FFP 10~20 ml/kg 以上を 12~24 hr 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)予防的投与は、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 (INR 2.0 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)、低フィブリノゲン血症 (100 mg/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生理的発達段階にあり、とくに生後 1 週間はその変動が激しいと予想される。FFP 投与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。

④新生児 DIC の観血的処置における予防的 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 投与を行う。

⑤一般的に、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することなく、20~30%以上あれば正常の止血機能が維持できる。病的な場合でも、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。

⑥輸注された FFP 中の凝固因子は体内各々の回収率及び半減期のもとに代謝される。しかし、DIC 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、生体内での凝固因子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、投与量を決定することが重要である。

⑦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。

⑧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 投与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。予防的投与の適応、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ため、FFP 投与は必要不可欠と考えられる。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 (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。血管の内皮細胞が損傷し、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⁾。新生児への濃厚血小板の適正使用に従い、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無いが、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いが、成人血小板を新生児へ輸血したとき、*in vitro* では clotting 短縮から血栓リスクが示唆される⁸⁾。

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、濃厚血小板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、濃厚血小板輸血は慎重に行う。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・ウィルブランド因子(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ADAMTS活性の測定も検討し、濃厚血小板と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10~15ml/kgの濃厚血小板を週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における濃厚血小板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における血小板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濃厚血小板輸血の適応とされる。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。止血因子の極端な低下に起因した出血傾向に対しては他に代替療法がないことから、病態とその進行に応じた濃厚血小板輸血は必要不可欠である。

3.3 その他の製剤による補充療法

以下、国内で使用可能な補充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 トロンボモデュリン製剤 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、リコンビナントAPC（rAPC）製剤による大規模な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、APC治療群においてD-dimer値低下など凝血学的指標の改善も示された。しかし、最新の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ていた⁹⁾。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、有用性が期待されるかもしれない¹⁰⁾。

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）濃厚血小板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, et al: How we decide when a neonate needs a transfusion. *Br J Haematol* **160**:421-33, 2013.
2. Levi M, Toh CH, Thachil J, et al: Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* **145**:24-33, 2009.
3. Di Nisio M, Baudo F, Cosmi B et al: Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). *Thromb Res* **129**: e177-e184, 2012.
4. Wada H, Asakura H, Okamoto K, et al: Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. *Thromb Res* **125**: 6-11, 2010.

5. Revel-Vilk S. The conundrum of neonatal coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012:450-454, 2012.
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* **24** Suppl 1:129-131, 2011.
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, et al: Effects of in vitro adult platelet transfusions on neonatal hemostasis. *J Thromb Haemost* **9**:1020-1028, 2011.
9. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al: Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med* **366**:2055-2064, 2012.
10. Matsunaga Y, Ohga S, Kinjo T, et al: Neonatal asphyxia and renal failure as the presentation of non-inherited protein C deficiency. *J Perinatol* **33**:239-241, 2013.