

DIC 治療は基礎疾患の治療で十分であり、敢えて薬剤治療は要しない

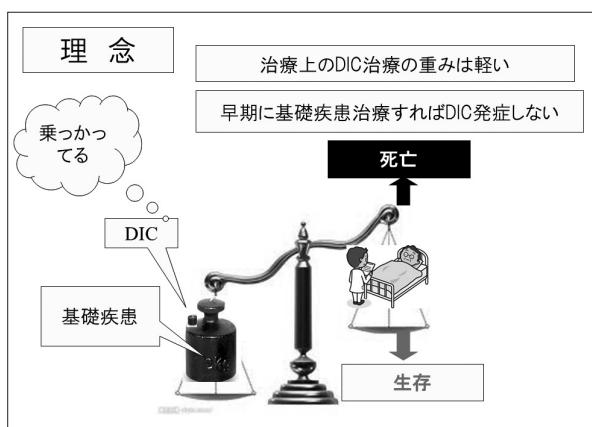
日本赤十字社和歌山医療センター 救急集中治療部

千代 孝夫 Takao Chishiro

はじめに

私の主張は、「本邦では各種の抗 DIC 剤と称される薬剤療法の有効性が提唱され、多数のものが使用されているが、これらは不要であり、基礎疾患の治療で十分だ」である。そして、それ故に「ICU では、基礎疾患の治療を十二分にキッチリと行わねばならない」です。

理 念



【図1】

その理念を図示すると、患者を死亡に至らせる「重り」の大きさは、基礎疾患の大きさに比べて、DIC の関与はごく僅かだと思われる。かつ、DIC は基礎疾患の上に乗っかっており、基礎疾患が早期にコントロールされれば知らないうちに DIC は何処かに消え、同じく、基礎疾患が良くなってない状態では、いくら抗 DIC

薬を使っても DIC は良くならないと、考えている。

抛り所一覧

この主張の、抛り所は、

- (1) 欧米では未だに基礎疾患の治療以外は行われていない“欧米信仰”。
- (2) 自身が施行してきた、30 年前の積極的な抗 DIC 薬投与時代と、この 13 年の非投与時代とで、予後や死亡率に差がない“印象”。
- (3) 有効とされる薬剤については、小規模な臨床知見は存在するが客観的で質の高いエビデンスは少なく、日本血栓止血学会の推奨度でも「効果に関する根拠がある薬剤(1b 以上)」は、ごく一部 であること。
- (4) DIC は病型が病態や時期により大きく異なる(線溶～凝固亢進)ことや、未だその本態は十分には解明されていないため、薬剤がマッチし難いであろうこと。
- (5) 他施設での使用状況(うちは使っていない)や、一部の全国アンケート調査での使用施設の少なさ。

である。

これらは、いわゆる“エビデンス”のある主張でないことは筆者自身が最も自覚している。

■ 1 番目の抛り所

「欧米では未だに基礎疾患の治療以外は行われていない」という、黒船以来、マッカーサーまで、どうしても拭いきれない欧米信仰による。全てを調べたわけでは無いが、アメリカの教科書の中で、毎年改訂されている信

(平成26年7月16日受付)(平成27年2月1日受理)
連絡先：(〒640-8558)

和歌山市小松原通四丁目20番地
日本赤十字社和歌山医療センター
救急集中治療部

千代 孝夫

頼すべき教科書，アメリカ版「今日の治療指針」：Current medical diagnosis and treatmentにおいても，治療薬は「ヘパリン」のみしか記載されていない。

■ 2 番目の拠り所

自身が臨床医として超多数例に施行してきた，30 年前の抗 DIC 薬剤積極的投与時代と，この 15 年の非投与時代で，予後や死亡率に差がない“印象”がある。最近では，その概念が広がり，存在が良く認識され検査がこまめに行われて，早めの治療がなされるため最重症型を見ることが少なくなった。つまり，重症患者への DIC の併発が“想定内のこと”になった。しかし，昔の DIC は凄かった。写真は，口唇，口腔内からの出血例だが(写真 1)，体幹からの出血は，まるで死斑のように側胸部に著明で，四肢からの出血は意識レベルチェックのための疼痛刺激により酷くなり，CV カテーテル挿入部からの出血例では，結紮止血しても圧迫しても止まらなかった。(写真 2，写真 3)筆者は，ベテランの救急医として，DIC 症例を超多数診ている自信が有る。



【写真 1】昔の DIC は凄かった！

口唇、口腔
からの出血



体幹からの出血

【写真 2】昔の DIC は凄かった！



四肢からの出血

【写真 3】昔の DIC は凄かった！

□ 背景 1：所属施設とその治療

所属施設で施行している治療の現況は，DIC を伴う重症例を主体となって治療し，今回のデータのもとである自施設の ICU は，一部の科(脳外科，循環器，心臓外科)以外は集中治療部医師が全てを仕切る closed type である。そして，医療は原則的に伝承芸であるため，リーダーがこうしろと言えは全員がその通りにする。そのため，我々の ICU での抗 DIC 薬の使用量は見事に「ゼロ」である。

□ 背景 2：当院の薬剤使用量(図 2)

当センターの全体的な使用量を把握するために，1 年間の抗 DIC 薬の使用量，使用医師を薬剤部で調べた。これによると院内の他部署や医師によっては，抗 DIC 薬が少量だが使用されていた。しかし，その使用量は他施設に比べれば比較にならないくらいの微々たる量であった。施設全体でも使用量が少ない現実があった。

		()内は対 DIC 用
ミラクリッド	10万単位	355 (10) 肺炎・川崎病
レミナロン	100mg	1894 (34) 肺炎
ナファモスタット	10mg	232 (232)
ナファモスタット	50mg	5803 (117) 肺炎・透析
ノイアート	1500単位	87 (87)
リコモジュリン	12800単位	84 (84)
フラグミン	5000	173
カプロシン	20000	339
ノボヘパリン	5000	26266 心筋梗塞他

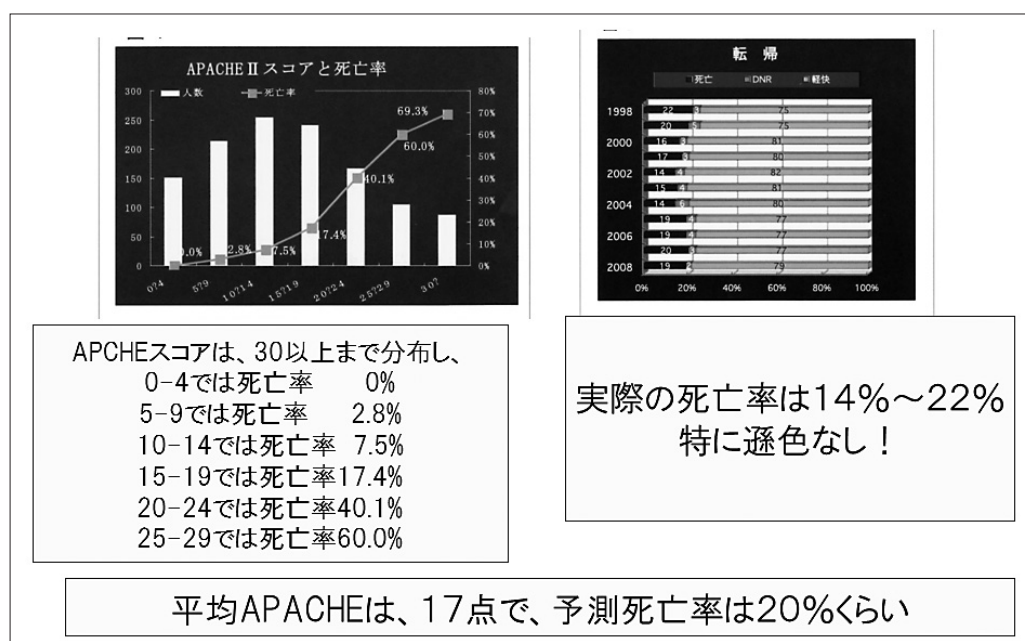
院内の他科で
は使用有り

【図 2】当センターの 1 年間の治療薬の出荷量

□ 背景 3：ICU 患者の治療成績（図 3）

1 年間の当 ICU 患者の重症度と死亡率の検討では、全入室患者の APACHE スコアの平均は 17 点であり、相当重症例が入室していた。このスコアの予測死亡率は

20%程度だが、実際の死亡率は毎年 14～22%であり、予測値とは差が無かったため、他施設と比較して遜色ない治療成績が得られている。



【図 3】ICU 患者の重症度と死亡率

■ 3 番目の拠り所拠（図 4）

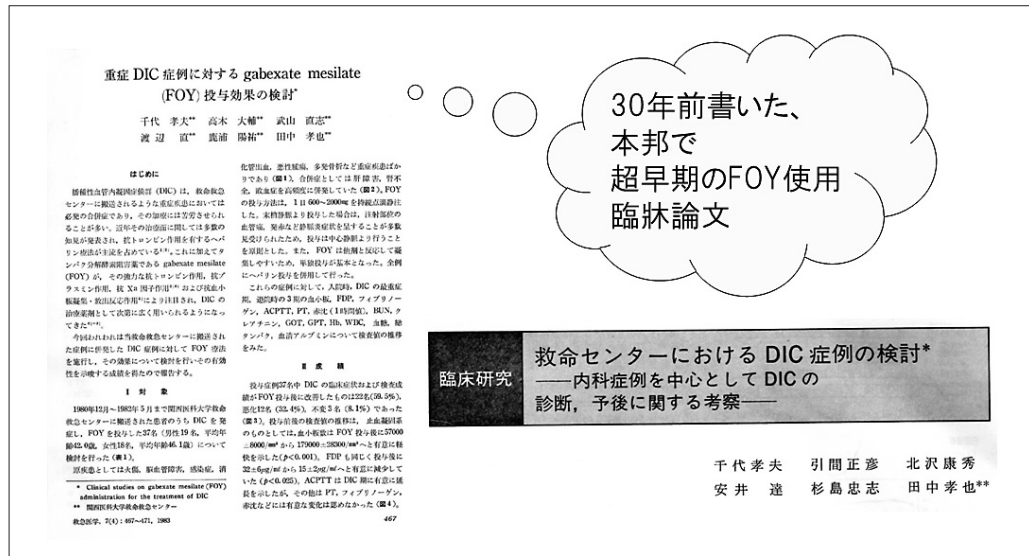
筆者は最初から抗 DIC 薬投与の否定派であったわけでは無い、最初はその信奉者であった、というか、初期はオピニオン・リーダーであった、つまり、「両者を知っている」人間であり、このことは筆者の意見の客観性を支える。既に 30 年前に「DIC への FOY の効果について」の論文を書いているが、本邦での相当早期の論文だったと思われる¹⁾。

現在、DIC の治療に関する各種治療法の有用性を研究し、最も権威があると考えられている報告は、血栓止血学会が出した「DIC 治療の推奨についてのエキスパートコンセンサス²⁾」だと思われるが、その中の序文でも「質の高いエビデンスのある薬剤は極めて少ない」、「質の高い研究は限られている」と記載されている³⁾。このエキスパートコンセンサスの分析においても、「効果に関する根拠がある薬剤(1b 以上)」は、4 つとごく少数で⁴⁾。それに反して基礎疾患の治療は全ての

DIC に有用とされている(図 5)⁴⁾。

蛋白分解酵素阻害剤についての約 3000 論文のうち、FOY についての RCT は 2 編のみであり、それも内容的にも乏しく、対照群に比して 7 日以内の死亡が 2 名と 4 名、動いたデータは D ダイマーのみ、という惨憺たる内容である⁵⁾。

エビデンスの裏付けが有れば大丈夫かというと、2001 年に、PROWESS 試験の結果を踏まえて、華々しくデビューした活性型プロテイン C は、10 年間で 10 億ドルを売り上げたが、2011 年の再調査により、出血の危険性があることと、有効例に適応制限があることが指摘されたため FDA から回収命令が出され市場から撤退した。このように、一時、高い評価を得た RCT 研究もあてにならないこともある。



【図 4】私の過去の論文

各種治療法の病態別推奨度												
DIC の病態		基礎疾患 の治療	抗凝固療法 A						抗線溶 療法	線溶療法	補充療法	
			UFH	LMWH	DS	GM	NM	AT			FFP	PC
総合的		○	C	B ₂	C	B ₂	B ₂	B ₁ #	D	D	○*	○*
無症候型	輸血基準不適合	○	C	B ₂	C	B ₂	B ₂	B ₂ #	D	D		
	輸血基準適合	○	C	B ₂	C	B ₂	B ₂	B ₂ #	D	D	B ₂ *	B ₂ *
出血型	軽度	○	C	B ₂	C	B ₂	B ₂	B ₂ #	D	D		
	著明	○	D	D	D	B ₁	B ₁	B ₂ #	C ^S	D	○*	○*
臓器障害型		○	C	B ₂	C	B ₂	B ₂	B ₁ #	D	D		
合併症	大血管の血栓合併	○	B ₂	B ₁	B ₂	C	C	B ₂ #	D	注		
	TTP 合併	○	C	B ₂	C	B ₂	B ₂	B ₂ #	D	D	○	D
	HIT 合併	○	D	D	D	B ₂	B ₂	B ₂ #	D	D		D

注：A その推奨の効果に対して強い根拠があり、その臨床上的有用性も明らかである。
B₁ その推奨の効果に関する根拠が中程度である。または、その効果に関して強い根拠があるが臨床上的有用性がわずかなのである。
B₂ 十分な根拠はないが、有害作用が少なく日常臨床で行われている。
C その推奨の効果を支える（あるいは否定する）根拠が不十分である。または、その効果が有害作用・不都合（毒性や薬物の相互作用、コスト）を上回らない可能性がある。
D その推奨の有効性を否定する。または、有害作用を示す中程度の根拠がある。

【図 5】各種治療薬の有効性

■ 4 番目の拠り所（図 6）

DIC は病型や病態が時期により大きく異なる（線溶～凝固亢進）ことや、未だその本態は十分には解明されていないため、薬剤がマッチし難いであろうと思われる。DIC について詳しい射場敏明氏も、「過度の凝固を抑制する事が良いことは間違いなが、どのような症例に、どのような薬剤を、どの量で、実施すればよいのか判らない」と、述べている。また、「不適切な対象において、強引に凝固を抑制しようとすれば期待するような効果が得られない」ということも述べている。



【図 6】敗血症 DIC のメカニズム

■ 5 番目の拠り所（図 7）

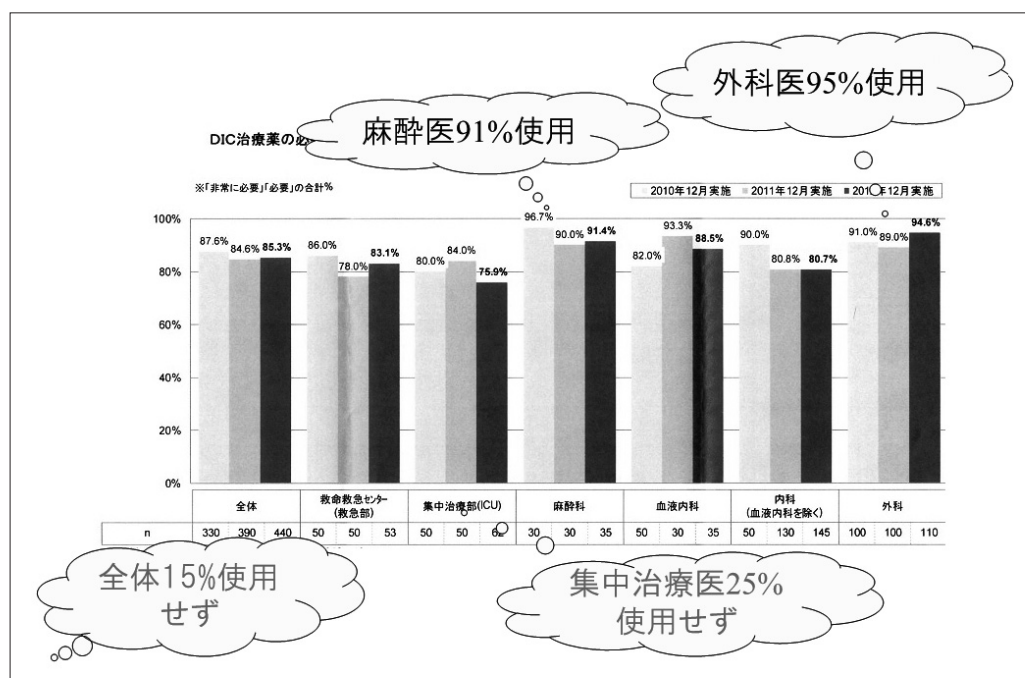
他施設での使用状況（うちは使っていない）や、一部の全国アンケート調査の使用施設の

少なさである。

□ 2012 年 12 月の「DIC 患者に対する抗 DIC 薬の治療状況を、440 名の医師に聞いた全国 インターネット調査」の、結果では、全体で 15%の医師が使用していなかった、所属科別の検討では、集中治療医は 25%が使用しておらず、これに対して、「麻酔

科医」は 91%が使用、「外科医」は 95%が使用と高い使用率であった⁶⁾。

□ 使用薬剤と経年的変化：この 3 年間で、リコモジュリンは、第一選択の頻度が 27%から 54%へと、激増したが、これに対して、FOY は 57%から 43%へと減少した⁶⁾。



【図 7】 全国施設の使用状況

考 察

□ RCT は不可能：筆者は、もともと、しっかりとした SPSS による統計的分析や、クリティカル・シンキング＝批判的論文の吟味による論文の正当性の判定を好む、かつ、ねばならないと思っているが、今回の筆者の論旨は、これには全くそぐわない。その理由の一因は、DIC を来す重症症例は非常に多要素で千差万別であり、「100 人患者がいれば 100 パターンの病態がある」ゆえに、対象を揃える必要のある RCT は無理だと思われるからである。例えば、“静岡県出身の 46 歳で、既婚者で、小学校教師で、サッカーが趣味の人を、同一時期に 100 人集める”ようなものであり、それは無理である。

□ 事実の重み：また、筆者の報告は“エビデンスは無い”，“たったひとつの施設”の成績だが、15 年間 1 バイアルたりとも 抗 DIC 薬を使用せず、APCHE 重症度からみても死亡率に遜色はない、という事実の重みがある事は間違いがない。

□ 価格についての問題：「患者の救命のためには、最大限の治療を行うべきである」という主張に対しては薬の価格が問題である。例えば、ノイアートは 1 バイアル 8 万円、リコモジュリンは 4 万円、活性化プロテイン C は 32 万円である。これに 1 日量×投与日数が掛けられる訳だから 1 患者で 100 万円に及ぶ凄い金額になる。(図 8)

□ 経験例の積み重ねによるエビデンスの獲得：患者の救命のために、医療者が求める垂涎の

品名	規格・単位	薬価
ミラクリッド	10万単位	2,466
レミナロン	100mg	257
ナファモスタット	10mg	344
ナファモスタット	50mg	926
ノイアート	1500単位	78,020
リコモジュリン	12800単位	38,352
	5000	1,316
	20000	
ノボヘパリン	5000	
活性型プロテインC(商品名:アナクトC)	2500単位	320,903

8万円×3日

32万円×〇日

4万円×2V×6日

【図8】薬の価格も問題だ！

ものは「絶対真理」だが、この獲得は、全てエビデンスで出来るものではない。知見の積み重ねが有用で、初めて「電撃性紫斑病」を見た人は、「ナニコレ！」と、ただビックリしただけだが、それらが集積されてくると「フンフン」から「コレコレ」になり、最後に「ハイハイ承知」となり、知見として周知される。DIC の治療が一施設づつ基礎疾患治療のみで成功すれば、そのうちにこれが常識になるだろうと思われる。その方式の端緒の一つになれば＝「その一步になりたい」と思っている。

おわりに

歴史的に見て、最初に正論だが異端の説を唱えた人は、最初はキチガイと呼ばれる、あのガリレオもキチガイと呼ばれた。しかし、後年彼の説は正しい事が証明された。筆者の主張もいつの日にかスタンダードになることを夢想している。「それでも、抗 DIC 薬はいらない」と、思っている。

文 献

- 1) 千代 孝夫他, 重症 DIC 症例に対する gabexate mesilate (FOY) 投与効果の検討, 救急医学, 1983 ; 7(4) : 467-471.
- 2) 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, 日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会, 日本血栓止血学会誌, 2009 ; 20(1) : 77-113 .
- 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, 日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会, 日本血栓止血学会誌, 2009 ; 20(1) : 78.
- 4) 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, 日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会, 日本血栓止血学会誌, 2009 ; 20(1) : 86.
- 5) 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, 日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会, 日本血栓止血学会誌, 2009 ; 20(1) : 93.
- 6) DIC(播種性血管内凝固症候群)の治療に関するアンケート調査, EPOCA marketing co., Ltd. 2012.