

現場で役立つ! DIC診療 エッセンス

Vol.1 No.1

2016年7月

監修：朝倉英策 金沢大学附属病院 病院臨床教授

イラストで学ぶDIC

「敗血症における血管内凝固」

DICと基礎疾患—診断と治療の進め方—

「敗血症とDIC」
DIC診療の一口メモ

若手医師のためのDIC講座

「DIC総論」

臨床検査技師のためのDIC講座

「凝固活性化を反映する
分子マーカーの意義, 使い分け」

薬剤師のためのDIC講座

「メシル酸ナファモスタットと,
メシル酸ガベキサートの使い分け」



イメージキャラクター
ディックま

スラクまっ子

※本冊子に掲載された図・表・イラストは転載が可能ですので、ご希望の際には、下記連絡先までお問い合わせください。
【お問い合わせ先】株式会社メディカルレビュー社 編集部
TEL:03-3835-3062 / E-mail:shinohara@m-review.co.jp

イラストで学ぶ DIC



敗血症における血管内凝固

射場 敏明 順天堂大学救急・災害医学教授

A. 正常状態における血管内腔の状態

血管内皮の表面は白血球や血小板の接着を制御し、凝固の不用意な活性化を防ぐ目的でglycocalyxと称される構造体で覆われている。Glycocalyxはヘパラン硫酸やコンドロイチン硫酸などのglycosaminoglycans(糖鎖構造)と細胞膜を貫通するcore proteinで構成さ

れ、糖鎖部分にはアンチトロンビン(AT)が結合する。生理的な状態で生じる程度の量のトロンビンは糖鎖に結合しているATで不活化されるが、その際トロンビン-ATの結合シグナルはsyndecanを介して内皮細胞内に情報伝達され、prostaglandin I_2 (PG I_2)やnitric

oxide(NO)など抗血栓的に機能する物質の産生を誘導すると考えられている。しかし、glycocalyxは脆弱であり、侵襲に際しては容易に剥離して血管内腔は血栓性方向にシフトすることになる。

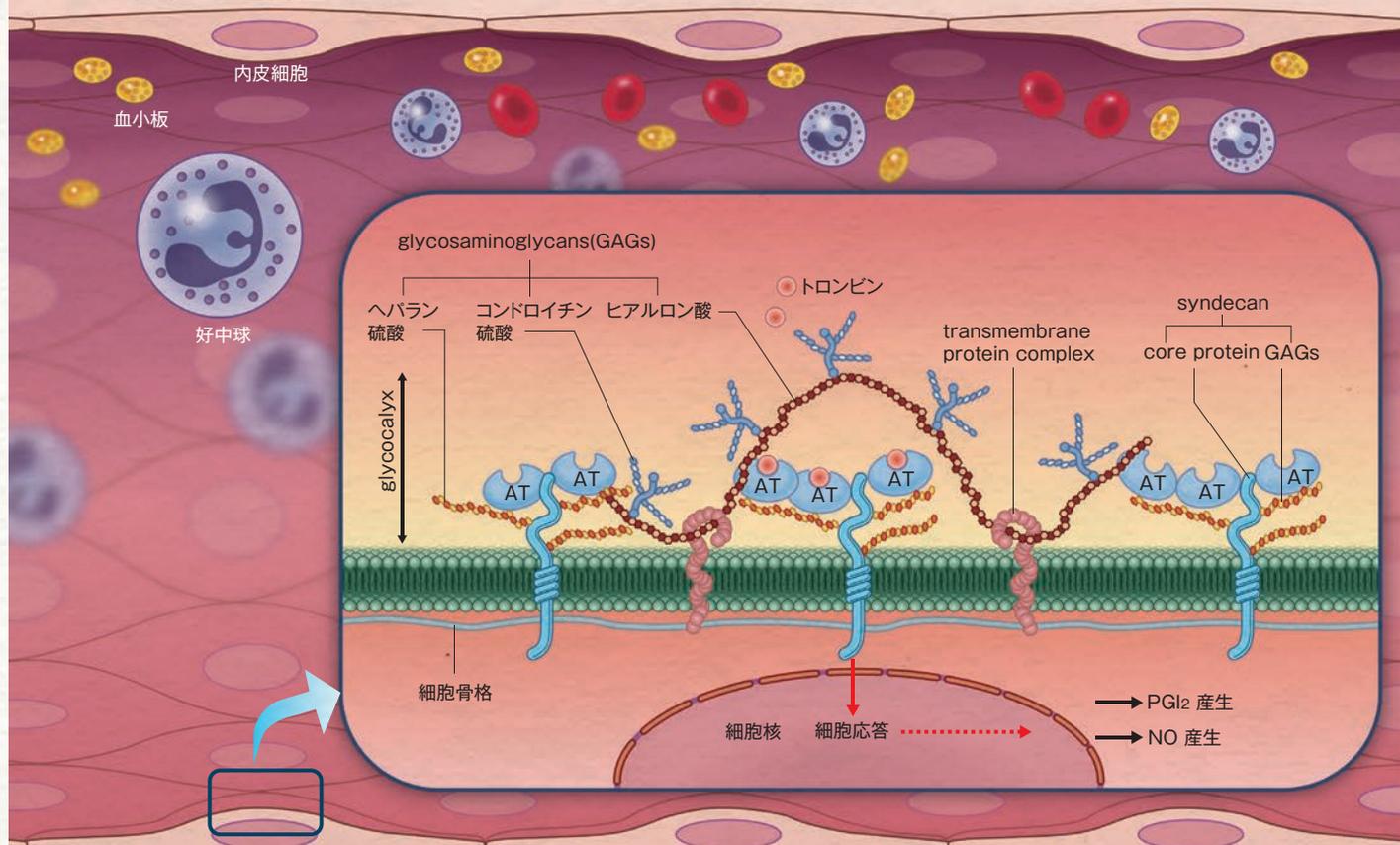
B. 敗血症における血管内腔の状態

敗血症においては、病原体由来のpathogen-associated molecular patterns(PAMPs)が細胞膜上の特定の受容体(pattern recognition receptor: PRR)に結合することによって単球や血小板などが活性化され、活性化した単球や血小板は好中球を刺激して細胞死やneutrophil extracellular traps (NETs) の放出(NETosis)を

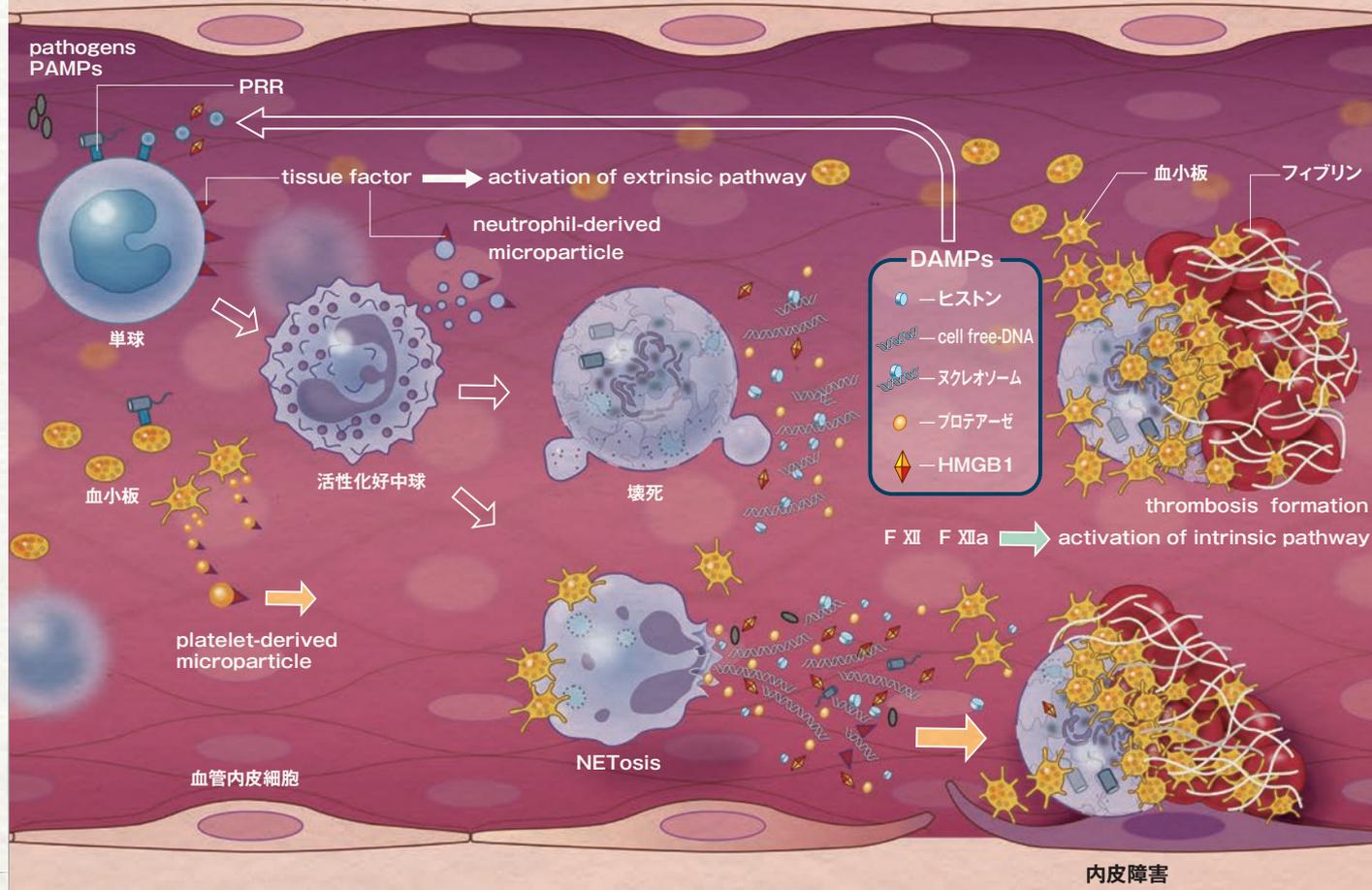
誘導する。NETsは本来病原体処理を目的とした機構と考えられているが、同時に血管内皮障害などの組織障害をもたらす。一方、好中球の細胞死に伴って細胞外に逸脱したdamage-associated molecular patterns(DAMPs)は、PRRを介して再び細胞の活性化を行うという循環サイクルを形成する。さらに

活性化された好中球や血小板からは、tissue factorを発現したマイクロパーティクルが多量に放出されて外因系凝固を活性化し、NETosisによって細胞外に露出したDNAによる内因系凝固の活性化と相まって、敗血症における凝固亢進状態が進行していくと考えられている。

A. 正常時の血管内腔



B. 敗血症における血管内腔



DICと基礎疾患

-診断・治療の進め方-



敗血症とDIC

丸藤 哲 (北海道大学大学院医学研究科救急医学分野 教授)

病 態

侵入病原微生物の構成様式(pathogen-associated molecular patterns:PAMPs)および微生物が傷害した細胞・組織産物構成様式(damage-associated molecular patterns:DAMPs)の刺激で感染局所に集積した好中球は血小板 toll-like receptor4 (TLR4)を介して複合体を形成し, neutrophil extracellular traps (NETs)を放出する。NETsは病原微生物を認識・捕獲すると同時に, その構成因子である好中球ヒストン/DNAの凝固亢進・凝固制御機能抑制・線溶抑制作用によりフィブリン血栓を形成する。これを免疫血栓(immunothrombosis)と呼称し, その役割は, ①病原微生物の認識・捕獲, ②感染局所への封じ込め, 播種・拡散防止, ③宿主細胞・組織損傷を最小限にした殺菌・排除にある¹⁾。

全身性炎症反応(systemic inflammatory response syndrome:SIRS)を伴い発症し臓器不全を伴う敗血症では免疫血栓が破綻し, 全身性に凝固亢進・凝固制御機能不全・線溶抑制が発現するが, この状態が播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation: DIC)である(図1)¹⁾²⁾。

診 断

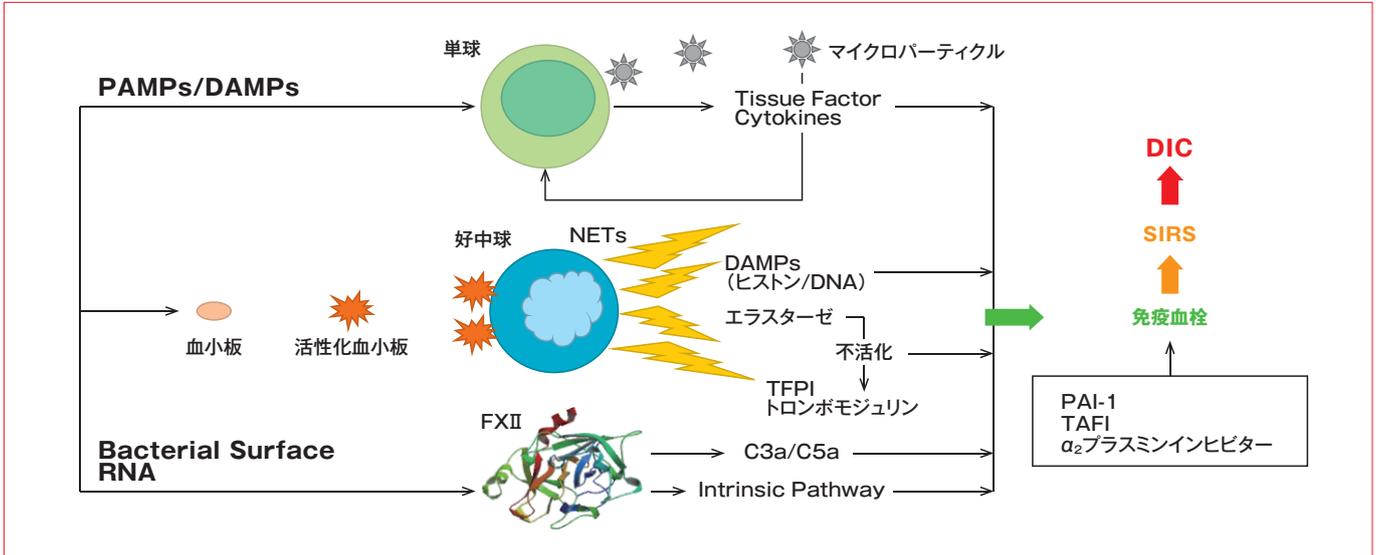
日本救急医学会急性期DIC診断基準を使用して敗血症性DICを診断する³⁾。敗血症性DIC診断における急性期DIC診断基準の多施設共同前向き検討が, 敗血症発症日に急性期DIC診断基準を満たす症例は多臓器不全を伴い予後不良であり, 発症日DICスコアが病院死亡を予測可能であることを明確にした⁴⁾。さらに, 血小板減少率がDIC早期診断に寄与すること, 連日のDICスコア算出によるDICの推移観察が急性期DIC診断基準の診断特異度を高めることが証明された。

急性期DIC診断基準による敗血症性DIC診断の要点は, ①SIRSの持続により敗血症の進行・悪化を予測し, ②急激な血小板減少でDIC発症を疑い, ③DIC類似病態を注意深く鑑別してDICを診断し, ④連日のスコア算出でDICの予後を予測することである。

治 療

Surviving Sepsis Campaign Guideline 2012に準じて敗血症治療(DICの基礎病態)を実施し⁵⁾, 生理的免疫血栓形成の意義を考慮してDIC診断が確定した時点でDIC治療を開

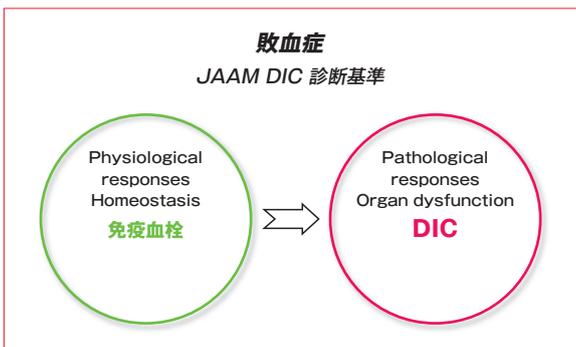
図1 免疫血栓形成とSIRSを伴う敗血症におけるDIC発症



感染局所では病原微生物に起因するPAMPs/DAMPsが免疫血栓を形成する。免疫血栓形成には、①単球/単球由来マイクロパーティクルに発現する組織因子による外因系凝固反応亢進、②血小板活性化と凝集、③血小板・好中球複合体が放出するNETs内ヒストンおよびDNAによるトロンビン産生、④DNA/RNAによるFXII活性化と内因系凝固反応亢進および補体経路活性化、⑤NETs内好中球エラスターゼのtissue factor pathway inhibitor (TFPI)とトロンボモジュリン分解による凝固制御機構の抑制、⑥ヒストン/DNAによるplasminogen activator inhibitor1 (PAI-1), thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI)および α_2 プラスミンインヒビターを介した線溶抑制が関与する。敗血症ではSIRSを伴い局所免疫血栓が破綻し凝固亢進・凝固制御機能不全・線溶抑制が全身性に起こりDICが発症する。

(文献2より改変引用)

図2 敗血症におけるDIC診断と治療

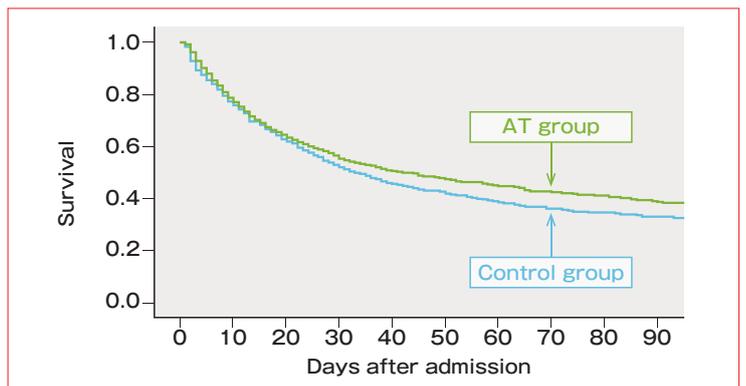


生体恒常性を維持する生理的反応としての免疫血栓形成の意義を理解し、急性期DIC診断基準でDICを診断した後にDIC治療を開始する。DIC治療の基本はその基礎病態(敗血症)の治療であり、敗血症治療とDIC治療を並行して行う必要がある。

JAAM: Japanese Association for Acute Medicine.

(文献6より改変引用)

参考情報 アンチトロンビンの敗血症性DICの予後への影響



DPCデータを使用して敗血症性DICを発症した重症肺炎症例におけるAT投与の有効性を検討した(propensity scoreによってマッチングを行ったAT投与群/コントロール群,各2,194名)。 Kaplan-Meier解析で解析した。Log-rank χ^2 , 11.2, $p=0.001$

(文献10より引用)

始する(図2)⁶⁾。抗凝固療法の治療対象は「敗血症」ではなく、「DICを合併した敗血症」である⁷⁾。

アンチトロンピン(AT)は敗血症性DICからの離脱率を有意に促進し⁸⁾、メタ解析で敗血症性DICの予後を改善すること

が報告されている⁹⁾。さらに、本邦のDiagnosis Procedure Combination (DPC)データを使用した解析では、敗血症性DICを発症した重症肺炎におけるAT投与の有効性を検討した報告がある(参考情報)¹⁰⁾¹¹⁾。AT初期値が40%未満では、高用

量(3,000 IU/日)AT投与が低用量(1,500 IU/日)投与を上回るDIC改善率で、死亡率を低下させることが報告されている¹²⁾。遺伝子組換えトロンボモジュリンは多施設共同研究、メタ解析およびプロベンシテ解析で敗血症性DIC治療における有効性が

繰り返し報告されている¹³⁾⁻¹⁶⁾。第IIb相研究の結果を受けて凝固障害をもつ敗血症患者における遺伝子組換えトロンボモジュリンの有効性を検討する多国間ランダム化比較試験が現在進行中であり、その結果の公表が期待されている¹⁷⁾。

<ノイアートの用法・用量>

<p>アンチトロンビンⅢ低下を伴う 汎発性血管内凝固症候群(DIC)</p>	<p>アンチトロンビンⅢが正常の70%以下に低下した場合は、通常成人に対し、ヘパリンの持続点滴静注のもとに本剤1日1,500国際単位(又は30国際単位/kg)を投与する。ただし、産科的、外科的DICなどで緊急処置として本剤を使用する場合は、1日1回40~60国際単位/kgを投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。</p>
--	---

文 献

- 1) Engelmann B, Massberg S. Nat Rev Immunol. 2013 ; 13(1) : 34-45.
- 2) Gando S, Otomo Y. Crit Care. 2015 ; 19 : 72.
- 3) Gando S, et al. Crit Care Med. 2008 ; 36(1) : 145-50.
- 4) Gando S, et al. Crit Care. 2013 ; 17(3) : R111.
- 5) Dellinger RP, et al. Crit Care Med. 2013 ; 41(2) : 580-637.
- 6) Gando S, et al. What' s new in the diagnosis criteria of disseminated intravascular coagulation? Intensive Care Med 2016 [Epub ahead of print] DOI 10.1007/s00134-016-4257-z.
- 7) Umemura Y, et al. J Thromb Haemost. 2016 ; 14(3) : 518-30.
- 8) Gando S, et al. Crit Care. 2013 ; 17(6) : R297.
- 9) Wiedermann CJ, Kaneider NC. Blood Coagul Fibrinolysis. 2006 ; 17(7) : 521-6.
- 10) Tagami T, et al. J Thromb Haemost. 2014 ; 12(9) : 1470-9.
- 11) Tagami T, et al. Thromb Haemost. 2015 ; 114(3) : 537-45.
- 12) Iba T, et al. Crit Care. 2014 ; 18(5) : 497.
- 13) Saito H, et al. J Thromb Haemost. 2007 ; 5(1) : 31-41.
- 14) Yamakawa K, et al. Intensive Care Med. 2013 ; 39(4) : 644-52.
- 15) Yamakawa K, et al. J Thromb Haemost. 2015 ; 13(4) : 508-19.
- 16) Hayakawa M, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin and mortality in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. Thromb Haemost 2016 [Epub ahead of print] DOI 10.1160/TH15-12-0987
- 17) Vincent JL, et al. Crit Care Med. 2013 ; 41(9) : 2069-79.

DIC診療の一口メモ

DICは約半世紀の歴史をもつ独立した疾患概念ですが、いまだにその存在を認めない科学者が世界に存在するのも事実です。例えばSurviving Sepsis Campaign Guidelineでは全くDICの文字を見つけることはできず、敗血症性DICは治療対象と捉えられていません。米国系外傷外科医は外傷ではDICなる病態そのものが存在しないのだと声高に主張し、DICの否定に躍起になっています。本邦でもDICは治療する必要がない病態であるとの意見が散見されます。何故このような事態が起こるのでしょうか。回答に窮しますが、DIC学を専門にする科学者が質の高い基礎および臨床研究を積み重ねていくことがこのような事態改善の為に肝要かと常日頃思料します。日本は過去数十年に渡り世界のDIC学を牽引してきました。本邦の若手研究者が質の高いDIC研究を世界に発信する近年の状況を鑑みて、日本のDIC学の益々の発展を確信しております。



若手医師のためのDIC講座

DIC総論

朝倉 英策 金沢大学附属病院 病院臨床教授

Lesson 1

DICの概念

播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC) は、基礎疾患の存在下に全身性かつ持続性の著しい凝固活性化を来し、全身の主として細小血管内に微小血栓が多発する重篤な病態である(表1)¹⁾²⁾。

凝固活性化と同時進行的に線溶活性化がみられるが、その程度は基礎疾患により、あるいは症例ごとに相当の差異がみられる。微小血栓多発の結果として、しばしば血小板や凝固因子といった止血因子が低下する。このような病態を、消費性凝固障害 (consumption coagulopathy) と言う。この消費性凝固障害と、線溶活性化が相まって出血症状を来す(表1, 図1)¹⁾²⁾。

従来、DICにおいて出血症状がみられる理由としては消費性凝固障害が強調されてきたが、現在ではむしろ線溶活性化の要素の方が大きいと考えられている。その理由は、同じような血小板数低下がみられる症例を比較した場合でも、線溶活性化が高度なタイプのDICでは出血症状が著しいのに対して、線溶活性化が抑制されたタイプのDICでは比較的出血症状がみられないためである。出血も目で見えてわかる出血(皮下出血など)と、目で見えてわからない出血(脳出血など)があるが、後者の方が

表1 DICの概念

主概念 全DIC症例でみられる

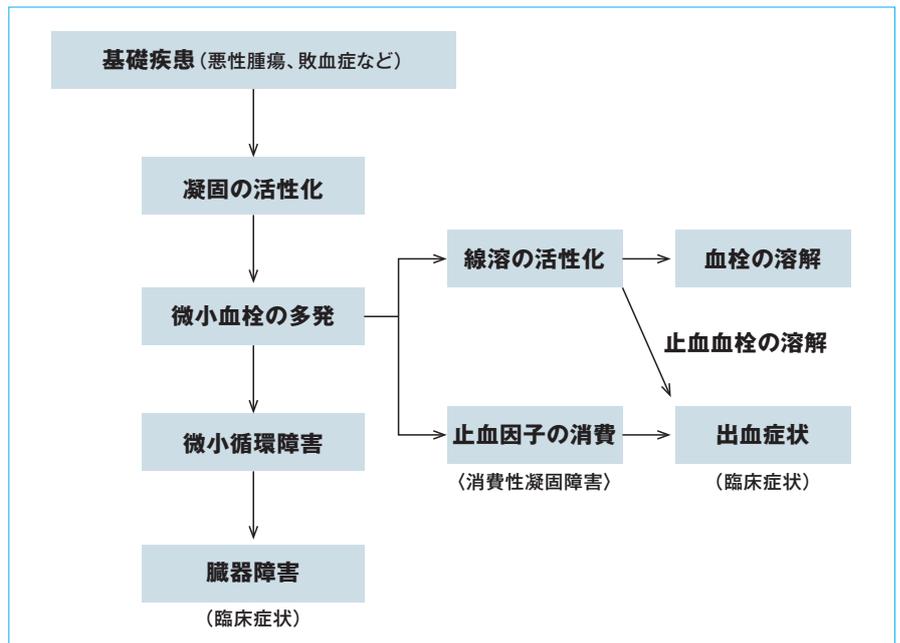
- 1) 基礎疾患の存在
- 2) 全身性持続性の著明な凝固活性化状態
- 3) 線溶活性化(その程度は種々)

副概念 進行したDIC症例でみられる

- 1) 消費性凝固障害: 止血因子(血小板, 凝固因子)の低下
- 2) 臨床症状: 出血症状, 臓器症状

(文献1,2より作表)

図1 DICの概念と病態



(文献1,2より引用)

より怖いと言えます。

微小血栓が多発した結果として、重要臓器における微小循環障害を生じると臓器不全を来す。循環障害も目で見えてわかるもの(四肢末梢循環不全など)と、目で見えてわからないもの(腎糸球体フィブリン沈着など)があるが、後者の

方がより怖いと言えます。

この、出血症状と、臓器症状が、DICの二大症状である。

適切な治療を行ううへでも、DICの概念、病態を理解しておくことは重要である。

Lesson 2

病態と疫学

DICの本態は、全身性持続性の著しい凝固活性化状態であるため、DICはまさに究極の血栓症(血栓症の王様)とすることができる。ただし、DICは究極の血栓症であるにもかかわらず、出血症状がみられることがある。本来であれば、「血栓」と「出血」というのは、180度ベクトルの異なった病態であるが、こ

の相反する病態が共存しているところがDICの難しいところでもあり(病態の面でも、治療の面でも)、予後が芳しくない理由である(図2,表2)²⁾³⁾。

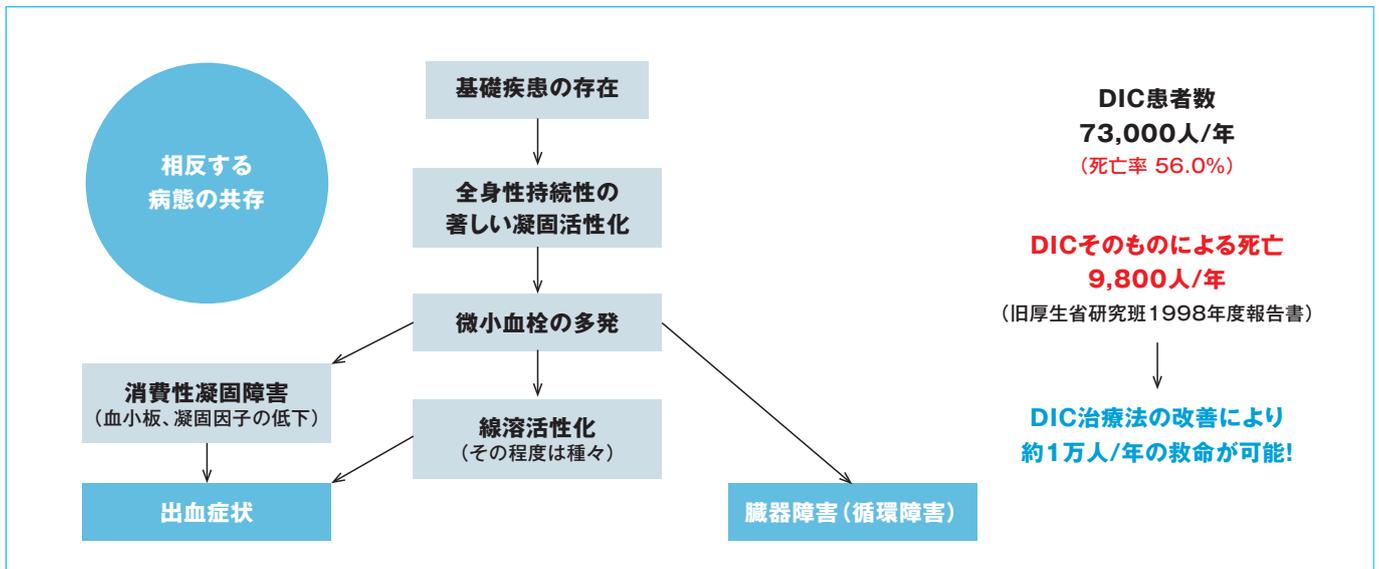
旧厚生省研究班の疫学調査によると、DIC患者数は73,000人/年と推測されている。また死亡率は、56.0%ときわめて予後不良である(表2)³⁾。

DIC症例では、基礎疾患そのものが重篤なことが多く、基礎疾患のために救命できないこともある。また、DIC以外

の合併症により救命できないこともある。しかし、DICそのものが死因となった例が、9,800人/年と報告されている。換言すると、DICの診断技術の向上や治療法の改善により、年間に約1万人の患者を救命しうると言えよう。

DICの研究は、この年間に約1万人の患者を救命するためにあると言える(世界的にはさらに大きな数になる)。

図2 DICの病態と疫学



(文献2より改変引用)

表2 DICの発症頻度と死亡率

	6科総合	内科	外科	小児科	産婦人科	集中治療部	救急部
年間症例数 (1施設当たり)	9.2例	10.1例	5.8例	5.36例	4.1例	15.9例	28.6例
発症頻度 (入院患者の)	1.9%	2.3%	1.2%	1.7%	0.8%	1.9%	3.4%
死亡率	56.0%	61.8%	61.5%	42.3%	46.4%	46.4%	42.9%

(文献3より作表)

Lesson 3

予 後

旧厚生省研究班としては、1992(平成4)年度と1998(平成10)年度にDICの疫学調査が行われている。

その結果は、1992年度は、4科で死亡率65.2%(内科68.1%・外科71.3%・小児科45.5%・産婦人科38.9%)、1998年度は、6科で死亡率56.0%(内科61.8%・外科61.5%・小児科42.3%・産婦人科46.4%・集中治療部46.4%・救急部42.9%)である

(図3)⁴⁾⁵⁾。

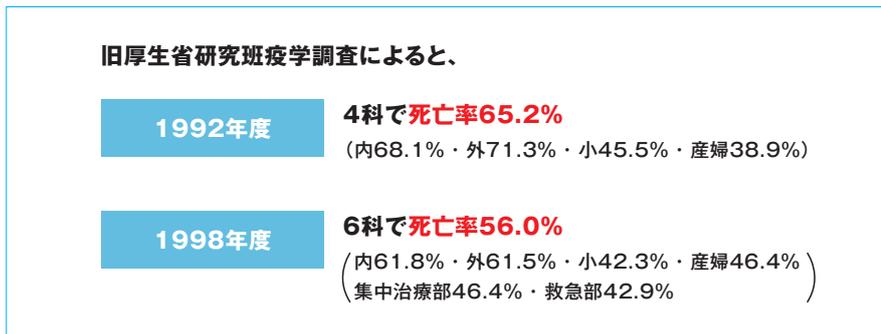
旧厚生省研究班の調査によるDICの死亡率は、6割前後ときわめて予後不良である。1992年度から1998年度にかけて若干予後が改善しているようにも見えるが、死亡率が内科や外科よりも低い集中治療部と救急部が疫学調査に加わっていることも関係がある。

この後は、2009(平成21)年に日本血栓止血学会の疫学調査が行われている(図4)⁶⁾。全体での死亡率は40%と、1998年よりも低下している。さらに、死亡の内訳をみると、DIC

そのものによる死亡、原疾患による死亡、その他の合併症による死亡のいずれでも1998年から2009年にかけて低下しているが、特にDICによる死亡が半減している点が注目される。この間における、DICの啓蒙、診断能の向上、治療薬の改善などが関与しているものと考えられる。

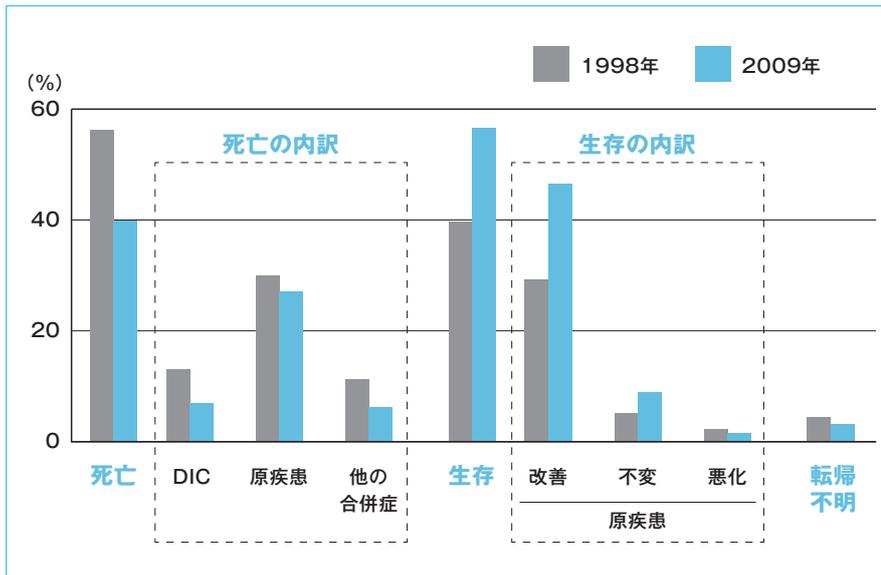
どのような疾患であっても早期診断、早期治療が重要であるが、DICの予後を改善させるためには治療法の改善とともに、予後の改善に直結するようなDIC診断基準も求められる。

図3 DICの予後



(文献4,5より作図)

図4 DICの転帰



(文献6より引用)

文 献

- 1) 朝倉英策 (編・著). DIC. 臨床に直結する血栓止血学. 東京: 中外医学社; 2013. p168-178.
- 2) 朝倉英策. DIC. しみじみわかる血栓止血 Vol.1. 東京: 中外医学社; 2014. p48-146.
- 3) 中川雅夫. 厚生省特定疾患血液系疾患調査研究班血液凝固異常症分科会平成10年度研究業績報告書. 1999: p57-64.
- 4) 松田保, 他. DICの原因疾患に関するアンケート調査の結果について. 厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班, 平成4年度業績報告書. 1993, p17-23.
- 5) 中川雅夫. 本邦における播種性血管内凝固(DIC)の発症頻度・原因疾患に関する調査報告. 厚生省特定疾患血液系疾患調査研究班血液凝固異常症分科会, 平成10年度研究業績報告書. 1999, p57-64.
- 6) 第4回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム, 2010. DIC部会, DIC研究の最前線—病態・診断・治療—.



臨床検査技師のためのDIC講座

凝固活性化を反映する分子マーカーの意義, 使い分け

朝倉 英策 金沢大学附属病院 病院臨床教授

DICは、前述のように究極の血栓症とも言える病態であり、生体内においてトロンビンが過剰に産生されている。換言すれば、もしこの病態がなければ、たとえDIC類似の検査所見があってもDICではない。

トロンビンの血中半減期はきわめて短いために測定不能である。そのため、トロンビン産生量を反映する半減期の比較的長い以下のような分子マーカーがDICなどの血栓性病態の評価目的に用いられている。

これらの分子マーカーは、DICや各種血栓症を疑った場合の診断のみならず、治療効果の判定・経過観察を目的として重宝である。

Lesson 1

TAT

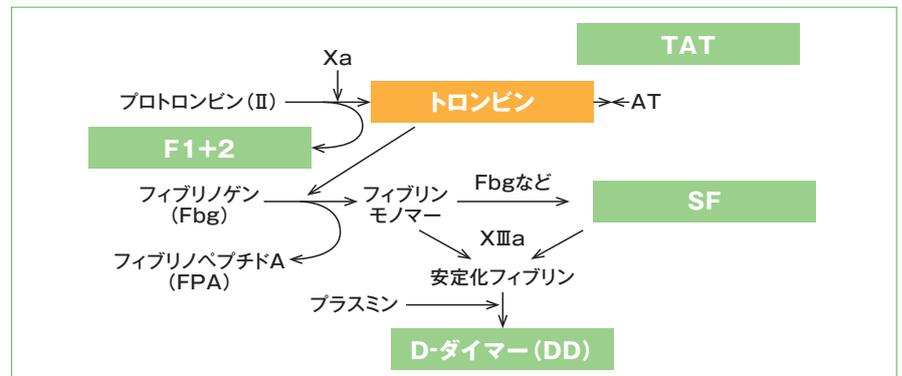
トロンビンとその代表的な阻止因子であるアンチトロンビン(AT)が1:1結合した複合体がトロンビン-アンチトロンビン複合体(TAT)である(図1)¹⁾。トロンビン産生量、すなわち凝固活性化の程度を間接的に評価できる。血中半減期は数分である。PICと同時に測定することが多い。

Lesson 2

SF

可溶性フィブリン(soluble fibrin:

図1 凝固活性化を反映する分子マーカー



(文献1より作図)

SF)は、トロンビンがフィブリノゲンに作用して最終的に安定化フィブリンになる過程で形成される中間産物である(図1)¹⁾。具体的には、SFはフィブリンモノマー1分子とフィブリノゲン2分子により構成された3分子複合体である。SFの上昇は、トロンビンが確実にフィブリノゲンに作用したことを意味する。

プロトロンビンからトロンビンへの転換が進行しても、ATなどの凝固阻止機序が十分に作用してすべてのトロンビンがATなどによって捕捉されれば、理論的にはSFは形成されない。逆にATの作用が不十分であればTATよりもSFの形成が多くなる場合がある。

実際DICにおいては、TATは軽度上昇にもかかわらずSFが著増する場合は重症例が多く、TATが著増するもののSFが軽度上昇の場合は軽症例が多い印象をもっている。TATとSFの同時測定は臨床的意義を有する可能性が高く、興味ある検討課題である。

Lesson 3

F1+2

活性型第X因子によって、プロトロンビンがトロンビンに転換する際に、プロトロンビンから遊離するペプチドがプロトロンビンフラグメント1+2(F1+2)である(図1)¹⁾。血中半減期は約90分である。

筆者らはDIC、静脈血栓塞栓症などではTATやSFを愛用し、ワルファリン内服時のコントロールにはF1+2を愛用している。

なお、ワルファリンなどの抗凝固療法中にはコントロール良好であれば、TATやSFは正常下限に、F1+2は正常下限よりさらに低値となる。

文献

1) 朝倉英策(編・著). DIC. 臨床に直結する血栓止血学. 東京: 中外医学社; 2013. p168-178.



薬剤師のためのDIC講座

メシル酸ナファモスタットと メシル酸ガベキサートの使い分け

朝倉 英策 金沢大学附属病院 病院臨床教授

メシル酸ナファモスタット(NM:商品名はフサンなど)とメシル酸ガベキサート(GM:商品名はFOYなど)は、薬剤名が類似しているためか同様の薬剤と誤解されやすいが、大きな違いを有している。

Lesson 1

NMとGMの共通点

- DICおよび脾炎の治療薬である
- 合成セリンプロテアーゼインヒビターである
- アンチトロンビン(AT)非依存性に、抗凝固活性を發揮する
- DICに対して24時間持続点滴が必要である(半減期が短いため)(表1)

Lesson 2

NMとGMの相違点

- NMは、抗凝固活性のみならず抗線溶活性も強力である(表1)
- GMは、抗線溶活性は強力ではない(表1)
- NMは線溶亢進型DICに有効であるが、GMは線溶亢進型DICには有効でない
- NMは高カリウム血症の副作用があるが、GMにはこの副作用はない

Lesson 3

NMとGMの使い分け

- NM:線溶亢進型DIC(出血症状が著明

表1 メシル酸ナファモスタットとメシル酸ガベキサートの比較

薬剤名	メシル酸ナファモスタット	メシル酸ガベキサート
英語	nafamostat mesilate	gabexate mesilate
略称	NM	GM
商品名	フサン, コアヒビター, ナオタミンなど	FOY, レミナロンなど
適応	DIC, 脾炎, 出血傾向を有する患者の血液体外循環時	DIC, 脾炎
DICでの用量	1.44~4.8mg/kg/24時間	20~39mg/kg/24時間
分子式	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₂ ·2CH ₄ O ₃ S	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₄ ·CH ₄ O ₃ S
分子量	540	417
標的酵素	トロンピン, Xa, VIIa, プラスミン, 補体, カリクレイン, トリプシンなど	トロンピン, Xa, プラスミン, トリプシン, カリクレイン, C ₁ -エステラーゼなど
IC ₅₀ (トロンピン)	0.50~0.88μM	10μM
IC ₅₀ (プラスミン)	0.10~0.14μM	100μM
抗トロンピン:抗プラスミン	約1:6	10:1
半減期	約20分	約1分

IC₅₀: 50%阻害濃度

- なDIC)には、NMが絶対的に有効である。例えば、急性白血病、前立腺癌、大動脈瘤などに合併したDICの場合である。NMは、標準的体重の患者では、200mg/24時間程度の投与量となる。
- GM:マイルドな効果を期待したい場合

は、GMが選択肢にあがる。例えば、出血傾向が強くヘパリン類は使用できないし、しかもカリウム濃度が高くNMも使いがたいときなどである。GMは、標準的体重の患者では、2,000mg/24時間程度の投与量となる。

Lesson 4

悪性腫瘍に合併した線溶亢進型DIC (高度な出血例)

NMを最初に用いてもよいが、進行癌の場合はコントロールしきれないことがある。このような場合でも、ほとんどの場合ヘパリン類&トラネキサム酸併用療法が有効である。ただし、線溶亢進型DICの確実な診断(一般凝固検査

のみならずPIC, α₂PI, プラスミノゲンなどの測定が必須)と日々専門家にコンサルトできることが大前提であり、安易に行う治療ではない。DICに対するトラネキサム酸は致命的な血栓症を誘発することがある。

※記載されている各薬剤につきましては添付文書をご参照ください

ノイアート® 静注用500単位, 1500単位

Neuart[®].i.v.500units,1500units **献血**(生物学的製剤基準 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ)

特定生物由来製品 処方箋医薬品注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号 876343

	500国際単位	1,500国際単位	貯 法	室温保存(凍結を避け30℃以下に保存)
承認番号	22100AMX01050	21600AMZ00629		
薬価収載	2009年9月	2005年2月	有効期間	検定合格の日から2年(最終有効年月日は瓶ラベル及び外箱に表示)
販売開始	1987年6月	2005年2月		

本剤は、貴重な人血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、人血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。〔「使用上の注意」の項参照〕

禁忌(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

- 1) 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトバロウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。
 - 2) 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない、しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全に排除できないので、投与の際には患者への説明を十分に行い、治療上の必要性を十分に検討の上投与すること。
 - (2) ショック等の重篤な副作用を起こすことがあるので、使用にあたっては、経過を十分に観察すること。
 - (3) 本剤を緊急措置以外にDICの治療に使用する場合には、患者のアンチトロンビンⅢ値が正常の70%以下に低下している場合においても、本剤の投与が医療上必要であると判断されたときに使用すること。
 - (4) 本剤の使用にあたっては、少なくとも2日以上使用してその効果を判定し、使用の継続を判断すること。
3. 相互作用
併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 (トロンボモデリン アルファ) (遺伝子組換え)製剤 等	本剤の作用が増強するおそれがある。	併用により、抗凝固作用が相加的に作用する。

4. 副作用
承認までの臨床試験(例数198例)では、副作用は認められなかった。
市販後の使用成績調査では、4,301例中5例(0.12%)6件に副作用が認められた。副作用の内訳は、発疹、嘔気、肝機能異常、好酸球増多、頭痛、発熱が各1件(0.02%)であった(ノイアート静注用500単位の再審査終了時)。
以下の副作用は、上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。
- (1) 重大な副作用
ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明): ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、喘鳴、胸内苦悶、血圧低下、チアノーゼ等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) その他の副作用
下記のような症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発現した場合には、適切な処置を行うこと。

種類	頻度	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^(注)	発疹		蕁麻疹等
肝 臓	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等		
消化器	嘔気		嘔吐
その他	発熱、頭痛、好酸球増多		悪寒、胸部不快感

注)このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の投与によりヒトバロウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害(流産、胎児水腫、胎児死亡)が起こる可能性がある。〕
7. 小児等への投与
低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。
8. 適用上の注意
(1) 調製時:
1) 他剤との混合注射は避けることが望ましい。
2) 本剤は、溶解後ただちに使用すること。
3) 一部を使用した残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。
(2) 投与時:
1) 溶解時に著しい沈殿の認められるものは投与しないこと。
2) 溶解した液をシリコンオイルが塗布されているシリンジで採取した場合、浮遊物が発生することがある。投与前に薬液中に浮遊物がないか目視で確認すること。浮遊物が認められた場合には投与しないこと。

取扱い上の注意

記録の保存: 本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与した場合は、医薬品名(販売名)、その製造番号(ロット番号)、投与した日、投与を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

包装

ノイアート静注用500単位 1瓶
溶剤(日局注射用水 10mL)・溶解液注入針 添付
ノイアート静注用1500単位 1瓶
溶剤(日局注射用水 30mL)・溶解液注入針・ロングエア針 添付

本剤は、貴重な人血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、人血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。〔「使用上の注意」の項参照〕

** 組成・性状

	500国際単位製剤	1,500国際単位製剤
有効成分〔1瓶中〕	人アンチトロンビンⅢ 500国際単位	1,500国際単位
添加物〔1瓶中〕	塩化ナトリウム クエン酸ナトリウム水和物 D-マンニトール	48mg 50mg 200mg
性状・剤形	白色の凍結乾燥製剤である。本剤を添付溶剤で溶解するとき、1 mL中にアンチトロンビンⅢ50国際単位を含有する無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液剤となる。	
pH*	6.5~8.0	
浸透圧比*	約1(生理食塩液に対する比)	
添付溶剤	日局注射用水 10mL	30mL
備考	人アンチトロンビンⅢは、ヒト血液に由来する。 (採血国:日本,採血の区別:献血)	

※本剤1瓶を添付溶剤に溶かした水溶液
本剤は、製造工程(不溶化ヘパリンによる吸着処理)で、ブタ小腸粘膜由来成分(ヘパリン)を使用している。

効能・効果
先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向
アンチトロンビンⅢ低下を伴う汎発性血管内凝固症候群(DIC)

用法・用量
本剤を添付の注射用水で溶解し、緩徐に静注もしくは点滴静注する。

1. 先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向	本剤1日1,000~3,000国際単位(又は20~60国際単位/kg)を投与する。 なお、年齢、症状により適宜減量する。
2. アンチトロンビンⅢ低下を伴う汎発性血管内凝固症候群(DIC)	アンチトロンビンⅢが正常の70%以下に低下した場合は、通常成人に対し、ヘパリンの持続点滴静注のもとに本剤1日1,500国際単位(又は30国際単位/kg)を投与する。 ただし、産科的、外科的DICなどで緊急処置として本剤を使用する場合は、1日1回40~60国際単位/kgを投与する。 なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

(用法・用量に関連する使用上の注意)
(1) 出血検査等出血管理を十分行いつつ使用すること。
(2) ヘパリンの併用により出血を助長する危険性のある場合は本剤の単独投与を行うこと。
(3) DICの場合におけるヘパリンの1日持続点滴は、通常10,000単位が適当と考えられるが、臨床症状により適宜増減すること。ただし、ヘパリンの投与は1時間当たり500単位を超えないこと。

使用上の注意
1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
(1) 溶血性・失血性貧血の患者〔ヒトバロウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。〕
(2) 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者〔ヒトバロウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。〕
2. 重要な基本的注意
患者への説明: 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、理解を得よう努めること。
*(1) 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体、抗HTLV-1抗体陰性で、かつALT(GPT)値でスクリーニングを実施している。更に、HBV、HCV及びHIVについて核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が存在する。本剤は、以上の検査に適合した血漿を原料として、Cohnの低温エタール分画で得た画分から人アンチトロンビンⅢを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程において60℃、10時間の液状加熱処理及びウイルス除去膜によるろ過処理を施しているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

「禁忌、原則禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分留意すること。 **2016年5月改訂(第25版)D20
*2016年5月改訂