

DIC 部会

池添 隆之

(福島県立医科大学血液内科学講座)

2019 年 7 月 7 日 16:30 - 18:30

Congress President: Rob Medcalf, Monash University, Melbourne, Australia

Vice President & Coordinator of Asia-Pacific Affairs: Beng Chong, St George Hospital, Sydney, Australia

Vice President & Co-Chair Scientific Program (Clinical): Chris Ward, Royal North Shore Hospital, Sydney, Australia

Co-Chair Scientific Program (Basic): Phil Hogg, Centenary Institute, Sydney, Australia

ISTH2019 は 7 月 6 日土曜日から 10 日水曜日にかけてメルボルンを通るヤラ川沿いに 2009 年に建築された国際会議場で開催された (下図参照)。



メルボルン国際会議場。
学会期間中は雨や曇りの日が多かったが
一日だけ晴れ渡った美しい青空を眺めることができた。

近代的なデザインをほこる会議場であるが、その中に置かれた椅子のデザインや色も建物にマッチする素晴らしいものであった。

南半球に位置するメルボルンの 7 月は日本の冬に相当するため気候が心配されたが、幸いコートが必要となるほどの寒さはなく安堵した。

国際会議場前の緑地

の木はほぼ落葉していたが芝はまだ緑をたたえ、その向こうには近代的なビルと歴史的建造物が融合するダウンタウンを眺めることができた。筆者はメルボルンを訪れたのは初めてであったが、その景色の美しさに感激した。今回の学

会ロゴはオーストラリア在住のアーティスト Mick Harding 氏が手掛け、stream を表現するそのデザインや色使いにも魅了された（下図参照）。



ISTH2019 では学術標準化委員会（SSC: Scientific Standardization Committee）も連日午後から開催された。本学会の特徴のひとつは、注目領域におけるマスタークラスが3日間にわたり毎日10個並列して開催されることである。マスタークラスは事前登録制で1クラスあたり最大で25人までが参加を許され、その領域のエキスパートが簡単なイントロダクションを口頭で行った後、参加者が自由に質問する形式で進められる。議論の邪魔にならないように途中入室は認められない。若手研究者にとっては第一線で活躍する海外のエキスパートと至近距離でディスカッションできる非常に良い機会である。

本稿では筆者の専門領域である播種性血管内凝固（DIC: disseminated intravascular coagulation）をはじめ、後天性血栓性疾患に関する発表を中心に印象に残ったものについて紹介する。

2004年にドイツ、マックス・プランク研究所のBrinkmann氏らがneutrophil extracellular traps (NETs)を発見して以来（Brinkmann et al, Science, 303:1532-1535, 2004）、NETsに関する論文数は右肩上がりに増加し、今年

間 400 本に及ぶ (Cell Death Differ. 2019;26:395-408.)。土曜日の午前に行われた State-of-the-Art Session では “The Intersection of NETs and PAMPs/DAMPs” のタイトルで NETs が取り上げられた。NETs は担癌患者の深部静脈血栓症や敗血症 DIC をはじめ、さまざまな病態への関与が示唆されているが、その測定方法が確立されていないことが問題視されている。ミエロペルオキシダーゼ陽性のセルフフリーDNA を測定して NETs の代用としている論文が多いが、これは非特異的であるため、今後は NETs とは認めないとの意見が主流のようである。NETs の形成には好中球内のヒストンがペプチド脱イミノ酵素 (PAD4) によりシトリル化し DNA が脱凝集することが必要であるとされている (Lip et al, J Exp Med, 207, 1853-1862, 2010)。よって、今後はシトリル化ヒストンが NETs のマーカーとして標準化される可能性が考えられる。現在筆者らは株式会社シノテスト (東京) の協力のもと、患者血漿中のヒストンを ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) を用いて測定して、造血管腫瘍を基礎疾患として発症する DIC におけるヒストンの関与を検証する研究を行っている。本学会でその研究成果をポスター発表する機会を得たが (Harada K, PB-0085)、今後 NETs 測定方法の国際標準化の動向には注視する必要性を感じた。NETs と血栓症の関連をはじめて報告したマックス・プランク研究所の Fuchs 氏 (PNAS, 107, 15880-15885, 2010) が “NETs in Vascular Biology” のタイトルで月曜日のマスタークラスを担当し、筆者も運よくこれに参加することができた。NETs の測定法や定量法について熱い議論がなされ、本領域の今後ますますの発展性を実感した。

土曜午後の SSC セッションは “Hemostasis and Malignancy” を聴講した。近年、血液腫瘍をはじめさまざまなタイプの癌の治療に分子標的薬が使用されるようになってきた。そして血栓症発症リスクの高い患者には、直接経口抗凝固薬 (DOAC: direct oral anticoagulants) が予防投与される頻度が増えている。しかしながら新規分子標的薬と DOAC を併用した際の有効性と安全性を担保する十分なエビデンスは蓄積されているとはいえない。これらの薬剤を 6 か月併用した時点での出血に関する安全性と有効性を評価する目的で国際レジストリーが開始されることが本セッションで報告された。調査対象となる分子標的薬と DOAC を使用する患者を REDCap (research electron data capture) を用いて web 上で登録する。Institutional Review Board で承認を得るための煩雑な事務作業を行わなければならないが、それをクリアすればあとは観察研究であるためにさほどハードルは高くない国際共同研究である。日本も是非、この国際共同研究に参加すべきではないかと感じた。

火曜夕方には DIC に関する SSC セッションが開催された。7 名から発表がなされたがそのうち 3 名が日本人であり、本領域での日本人研究者の活躍を誇らしく感じた。Oklahoma 大学の Lupu F 氏からはグラム陽性菌体成分ペプチドグリカンや黄色ブドウ球菌を baboon に投与した DIC 動物モデルが紹介された。内因系凝固因子の活性化が DIC 発症に関与しており XI 因子を標的とした抗体医薬の有用性が紹介された。Virginia Commonwealth 大学の Brophy D 氏からは高容量ビタミン C 投与の重症敗血症に対する有効性が紹介された。その機序としてビタミン C がもつ NETs 形成抑制作用、抗凝固作用、血管内皮細胞機能不全の改善作用などが示された。三重大学の Wada H 氏からは APTT 波形が DIC の診断と予後予測に有用であることが紹介された。本研究内容は最近 Thromb J に掲載されたのでその詳細はこちらを参照されたい (Thromb J. 2019;17:12. doi: 10.1186/s12959-019-0201-0)。Vienna 医科大学の Jilma B 氏は救命救急室で経験する DIC 患者の病態について解説した。DIC の基礎疾患として頻度の高いものは悪性腫瘍、心血管病、敗血症の順であった。低フィブリノゲン血症は予後不良因子であることが示された。大阪急性期・総合医療センターの Yamakawa K 氏からは、遺伝子組換えトロンボモジュリン製剤 (recombinant human soluble thrombomodulin: rTM) の凝固異常を合併する敗血症患者に対する効果と安産性を評価する目的で行われた SCARLET 試験の結果概要とその問題点が報告された。さらに SCARLET 試験を含む 5 つの臨床試験に登録された 1762 名を対象に、rTM の有効性と安全性を評価したメタ解析結果が紹介された。内容の詳細は Yamakawa 氏が最近発表した論文を参照されたい (Thromb Haemost. 2019;119:56-65)。大阪大学の Umemura Y 氏からは、The Society of Critical Care Medicine がリリースしている Surviving Sepsis Campaign (SSC) Guideline と異なり、日本版敗血症診療ガイドラインは敗血症 DIC の治療に言及していることが紹介された。そして 2020 年度のガイドライン改訂に向けて引用すべき重要な臨床試験結果が紹介された。敗血症 DIC では過凝固に見合うだけの線溶亢進がおきないために微小血栓が溶解されず循環不全に伴う臓器障害をしばしば認める。ルーマニアの Fundeni Clinical Institute の Scarlatescu E 氏からは敗血症 DIC 患者の線溶系の活性化状態を viscoelastic test で評価することで予後予測が可能であることが報告された。

その他、筆者が興味を持った口頭発表を紙面の都合上 3 つだけ紹介する。

中国では米国をしのぐ勢いで CAR (chimeric antigen receptor) T 療法の臨床開発が進んでいる。CAR T 療法は難治造血器腫瘍に劇的な治療効果をもたらす一方で、脳症をはじめ、サイトカイン放出による重篤な合併症を高率に併発

することが問題となっている。今回中国のグループは CD19 に対する CAR T 療法に伴うサイトカイン放出症候群と血液凝固異常の関連について解析した。その結果、サイトカイン放出症候群の重症例で APTT、PT、フィブリノゲン、D ダイマーなどが異常値を示すことが明らかとなった。血液凝固検査値をモニタリングすることでサイトカイン放出症候群の発症を予知することができるかもしれない。(OC 10.5)

慢性骨髄増殖性腫瘍 (myeloproliferative neoplasms: MPN) では JAK2V617F 変異を高率に認め、血栓症を合併するリスクが高いことが知られている。フランスのグループは JAK2 変異を持つ MPN 患者では血中の NETs が高値であることを、ミエロペルオキシダーゼ陽性 DNA を測定することで示した。また JAK2V617F 変異発現マウスに DNA 分解酵素を投与すると血栓症の発症を予防することができた。これらの結果は、MPN 患者では JAK2 変異を持つ好中球が NETs を大量に放出して血栓形成に関与していることを強く示唆する。(OC 77.3)

筆者は本研究の責任著者である James C 博士のマスタークラスにも参加した。JAK2 変異をもつ MPN 患者ではトロンボキサン B2 が上昇していることや、これらの患者の血管内皮細胞では p-selectin の発現が上昇していることも血栓症発症リスクの増加に関与しているとのことである。

米国ノースカロライナの Dr. Mackman らの研究グループからは、膵臓癌に合併する血栓症の発症メカニズムについて、担癌マウスモデルから得られた新たな知見が報告された。それによると膵臓癌細胞が産生する G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) などの影響で生体内で好中球が増加し、それらから放出される NETs が血栓形成に関わっているとされる。DNA 分解作用をもつ薬剤が担癌患者の血栓症予防に有効であるかもしれない。(OC 30.4)

最後に、今回の学会全体を振り返っての筆者の感想を述べる。本学会では他の国際学会に比べて、日本人による口頭発表の多さが目についた。日本の血栓止血学のレベルの高さと日本血栓止血学会の国際化が着実に進んでいることを実感した。来年の ISTH2020 は 7 月 11 日からミラノで開催される。さらに多くの日本人の参加に期待したい。