

播種性血管内凝固症候群（DIC）に関する最近の知見

関 義 信

新潟大学医歯学総合病院
魚沼地域医療教育センター 血液内科

Recent Information of Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)

Yoshinobu SEKI

Department of Hematology, Uonuma Institute of Community Medicine, Niigata University
Medical and Dental Hospital

要 旨

DIC (Disseminated intravascular coagulation, 播種性血管内凝固症候群) は, 様々な生体ストレスによって生じる生体の凝固・炎症反応を伴う症候群であり, 基礎疾患によりその凝固・線溶活性, あるいは炎症反応はかなり異なっている. しかしながら, その本態は全身の微小血栓症である. 古くから DIC は死の代名詞とされていたが, この分野での進歩は著しい. DIC に関する, 最近の知見の進歩, 早期診断に対しては各種診断ガイドラインが, 治療に関してはガイドラインやエキスパートコンセンサスが発表されており, これらを熟知した臨床医の診療が求められている.

キーワード: DIC, 基礎疾患, 診断基準, ガイドライン, エクスパートコンセンサス

DIC の定義および病態

播種性血管内凝固症候群 (Disseminated intravascular coagulation; DIC) は, defibrination syndrome, consumption coagulopathy と呼ばれており, 血液学の中でも膨大な情報が蓄積されてきた病態の 1 つである¹⁾. さまざまな基礎疾患の存在下に獲得された, 局所制御あるいは代償制御を外れた全身性の血管内凝固活性をきたしたものの^{2)–5)} と定義される. 主として細小血管内に微小血栓が多発し, 細小血管内皮細胞障害を呈したものは重症化すると臓器障害を呈する³⁾. その程度

が上昇すると患者の死亡リスクは上昇する⁵⁾. 明らかな DIC と診断される前の段階でも, 治療により救済できない非代償性の病態がある⁵⁾ こともわかってきている. 現在理解されている DIC 発症のメカニズムを示す (図 1)⁵⁾.

外因系凝固活性の機序

– 基礎疾患による病態の違い –

以前から凝固と免疫, 炎症とのクロストークは言われてきた⁶⁾. 近年, 外傷・ショック・虚血・再灌流などの生体ストレスまたは侵襲病態におけ

Reprint requests to: Yoshinobu SEKI
Department of Hematology, Uonuma Institute of
Community Medicine, Niigata University Medical
and Dental Hospital,
4132 Urasa, Minami Uonuma City,
Niigata 949-7302, Japan.

別刷請求先: 〒949-7302 新潟県南魚沼市浦佐 4132
新潟大学医歯学総合病院魚沼地域医療教育センター
血液内科 関 義 信

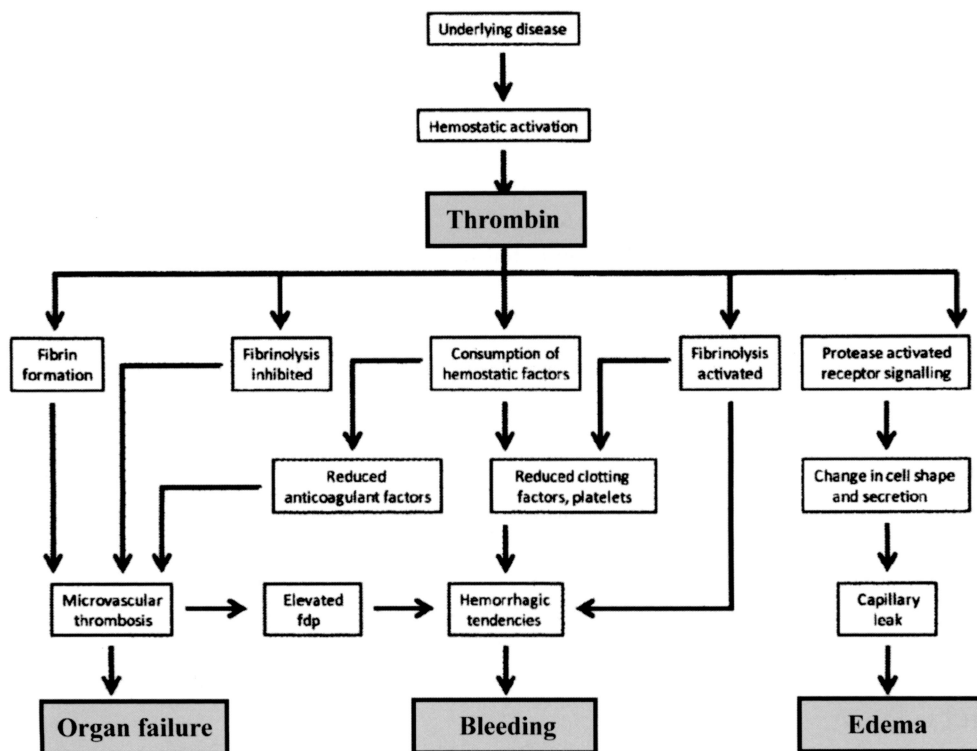


図1 DIC発症のメカニズム

る病原体関連分子パターン (pathogen-associated molecular patterns; PAMPs) やダメージ (傷害) 関連分子パターン (damage-associated molecular patterns; DAMPs) が免疫担当細胞や血管内皮細胞上の Toll 様受容体などを介して血栓形成開始に関与している⁷⁾⁸⁾ ことがいわれており, これらの過程は immunothrombosis と呼ばれている⁹⁾. Immunothrombosis において, 単球とそのマイクロパーティクルは外因系凝固を活性化させる組織因子を発現する¹⁰⁾¹¹⁾. 好中球も炎症部位に集簇し, 活性化される¹²⁾. 活性化された好中球は, DNA, ヒストン, スクレオソーム, 好中球エラスターゼなどの抗細菌作用をもつものから構成される neutrophil extracellular traps (NETs) を放出し, 血栓形成を促進する⁸⁾¹³⁾. 現在, これらの基礎病態に着目した DIC 治療では, 抗炎症作用, 抗免疫作用をもつ薬剤使用の有用性への期待が高まっている.

一方, 胎盤早期剥離, 子宮内胎児死亡, 急性前骨髄球性白血病 (acute promyelocytic leukemia; APL), 羊水塞栓, 重症外傷, 様々な腫瘍症例では, 組織因子 (tissue factor; TF) の血中への流出により外因系凝固が活性化され DIC を発症する¹⁴⁾ とされている. 特に APL では, APL 細胞表面に annexin II が過剰発現している. annexin II はリン脂質結合性のタンパクで, 内皮細胞, マクロファージ, ある種の腫瘍細胞膜上に発現している¹⁵⁾. プラスミノゲンと組織型プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) 両方のレセプターになっており¹⁶⁾, 細胞表面上でプラスミンを過剰産生する. 生理的な α 2-プラスミンインヒビター (α 2-PI) で不活化しきれなくなり, 血漿中に集積したプラスミンは線溶能を亢進させることから出血症状を呈する¹⁷⁾ とされている. また, 固形癌での骨髓癌腫症における血栓性微小血管症 (Thrombotic microangiopathy; TMA) との合併病態¹⁸⁾ なども明ら

かになってきている。

診断基準

日本でよく知られており日常臨床で使用されている DIC の診断基準¹⁹⁾としては、旧厚生省 DIC 診断基準（旧基準）^{20) - 22)}、国際血栓止血学会（ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis）の DIC 診断基準（ISTH 基準）²³⁾、日本救急医学会急性期 DIC 診断基準（急性期基準）^{24) 25)}がある。

一般的には、ISTH 基準は急性期基準ほど感度が高くなく、日本での認知度は低い¹⁹⁾。急性期基準は、感染症や救急領域の DIC で高い感度で診断できるが、全ての基礎疾患に対して（特に非全身性炎症反応症候群（SIRS）疾患）に対しての適応の可否の問題がある。

現時点では旧基準が最も広く認知され、使用さ

れている¹⁹⁾。しかし、急性期反応物質であるフィブリノゲンがスコア化項目に採用されているため、感染症症例において感度が悪い、分子マーカーが採用されていないなどの問題点が指摘されており、臨床現場から改善が望まれていた。感染症 DIC に特化しているものではないが、さまざまな基礎疾患を持つ症例群での診断率は、旧基準、ISTH 基準、急性期基準の順に 40.2 %、34.6 %、70.5 %であった²⁶⁾という報告がある。

2014 年、日本血栓止血学会は、日本血栓止血学会 DIC 診断基準暫定案²⁷⁾を発表した。今後の検証作業および評価が待たれるところである。

海外と日本のガイドライン

近年英国²⁸⁾、日本^{29) 30)}、イタリア³¹⁾から、相次いで最新の DIC 診療ガイドラインが発表された。細部においては、各国の違いはかなりあるも

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		追補版 rhtsTM
			UFH	LMWH	DS	GM	NM	AT			FFP	PC	
総合的		○	C	B ₂	C	B ₂	B ₂	B ₁ [#]	D	D	○*	○*	B ₁
無症候型	輸血基準不適合	○	C	B ₂	C	B ₂	B ₂	B ₂ [#]	D	D			B ₂
	輸血基準適合	○	C	B ₂	C	B ₂	B ₂	B ₂ [#]	D	D	B ₂ *	B ₂ *	B ₂
出血型	軽度	○	C	B ₂	C	B ₂	B ₂	B ₂ [#]	D	D			B ₁
	著明	○	D	D	D	B ₁	B ₁	B ₂ [#]	C [§]	D	○*	○*	C
臓器障害型		○	C	B ₂	C	B ₂	B ₂	B ₁ [#]	D	D			B ₁
合併症	大血管の血栓合併	○	B ₂	B ₁	B ₂	C	C	B ₂ [#]	D	注			B ₂
	TTP合併	○	C	B ₂	C	B ₂	B ₂	B ₂ [#]	D	D	○	D	B ₂
	HIT合併	○	D	D	D	B ₂	B ₂	B ₂ [#]	D	D		D	B ₂

○：コンセンサス、[#]：適応は血中AT<70%の症例に限定される。*：輸血基準適合症例に限定される。注：致死的な血栓症に対しては、例外的に線溶療法が行われる場合がある。適応、投与時期・方法などは専門医に相談する必要があり、脳梗塞などでは禁忌になる場合もある。[§]：抗線溶療法は専門医に相談する。UFH：未分画ヘパリン、LMWH：低分子ヘパリン、DS：ダナバロイドナトリウム、GM：メシル酸ガベキサート、NM：メシル酸ナファモスタット、AT：アンチトロンビン、FFP：新鮮凍結血漿、PC：濃厚血小板、TTP：血栓性血小板減少性紫斑病、HIT：ヘパリン起因性血小板減少症、出血型：線溶亢進型、臓器障害型：線溶抑制型DICを病態別に分類すると、大きく無症候型、出血型、臓器障害型、その他の合併症に分けられる。それぞれの病態により適応薬剤が決まってくる（表）。

（エキスパートコンセンサス、p86を改変）

図2 各種治療法の病態別推奨度

の、予後改善のための早期診断や診断のためのスコアリング法が推奨されている³²⁾。DICの概念やスコアリング法による診断基準が浸透している国では、当然、原疾患の治療の他にも抗凝固療法のようなDICのための治療が施行されてきたものと思われる。わが国でも科学的根拠に基づいたエキスパートコンセンサス²⁹⁾が2009年から使用されており、現在改訂作業に入ったところである。

その他の注意点として

－原疾患の治療、補充療法、抗線溶療法－

原疾患の治療は第一に行うべき³⁰⁾である。DICの治療に関しても、常にその存在を疑い、診断と同時に治療を開始すべき³³⁾である。補充療法に関しては、抗凝固療法のもとに適宜、血小板製剤や新鮮凍結血漿の補充療法を行う³⁴⁾。トロンビン過剰産生の結果の反応性亢進である³⁵⁾とも考えられるが、病態によっては線溶亢進状態のDICを示し、持続的な重症な出血傾向を呈する病態がある。このような場合、トラネキサム酸やイブシロンアミノカプロン酸が有効な場合がある。

急性前骨髄球性白血病での報告[トレチノイン all-trans retinoic acid (ATRA) 併用なし]や Kasabach-Merritt 症候群、腹部大動脈瘤、ある種の固形がん、外傷、出産後などで持続する出血症状には、十分な抗凝固療法や FFP の補充ののちに抗線溶療法が有用なことがある。しかしながら、抗線溶療法はときに有害となることがある³⁰⁾³⁶⁾。いずれにしても専門科に相談した方がよい²⁹⁾。日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会ガイドライン作成委員会からの『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』²⁹⁾³⁷⁾での各治療法の推奨度(図2)を示す。

結 語

DIC に関する最近の知見を概説した。

文 献

- 1) Rodgers GM: Acquired coagulation disorders. Wintrobe's Clinical Hematology 13th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins pp1191 - 1217, 2014.
- 2) Carey MJ and Rodgers GM: Disseminated intravascular coagulation: clinical and laboratory aspects. Am J Hematol 59: 65 - 73, 1998.
- 3) Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH): Towards a definition, clinical and laboratory criteria and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Thromb Haemost 86: 1327 - 1330, 2000.
- 4) Levi M, Toh CH, Thachil J and Watson HG: Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 145: 24 - 33, 2009.
- 5) Toh CH and Alhamdi Y: Current consideration and management of disseminated intravascular coagulation. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2013: 286 - 291, 2013.
- 6) Esmon CT: Inflammation and thrombosis. J Thromb Haemost 1: 1343 - 1348, 2003.
- 7) Castellheim A, Brekke OL, Espevik T, Harboe M and Mollnes TE: Innate immune responses to danger signals in systemic inflammatory response syndrome and sepsis. Scand J Immunol 69: 479 - 491, 2009.
- 8) Gando S and Otomo Y: Local hemostasis, immunothrombosis, and systemic disseminated intravascular coagulation in trauma and traumatic shock. Crit Care 19: 72, 2015.
- 9) Engelmann B and Massberg S: Thrombosis and intravascular effector of innate immunity. Nat Rev Immunol 13: 34 - 45, 2013.
- 10) Rivers RP, Hathaway WE and Weston WL: The endotoxin - induced coagulant activity of human monocytes. Br J Haematol 30: 311 - 316, 1975.
- 11) Müller I, Klocke A, Alex M, Kotzsch M, Luther T,

- Morgenstern E, Zieseniss S, Zahler S, Preissner K and Engelmann B: Intravascular tissue factor initiates coagulation via circulating microvesicles and platelet. *FASEB J* 17: 476 - 478, 2003.
- 12) McDonald B, Pittman K, Menezes GB, Hirota SA, Slaba I, Waterhouse CC, Beck PL, Muruve DA and Kubes P: Intravascular danger signals guide neutrophils to sites of sterile inflammation. *Science* 330: 362 - 366, 2010.
 - 13) Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, Schatzberg D, Monestier M, Myers DD Jr, Wroblewski SK, Wakefield TW, Hartwig JH and Wagner DD: Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 15880 - 15885, 2010.
 - 14) Sack GH Jr, Levin J and Bell WR: Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore)* 56: 1 - 37, 1977.
 - 15) Hajjar KA and Menell JS: Annexin II: a novel mediator of cell surface plasmin generation. *Ann N Y Acad Sci* 811: 337 - 349, 1997.
 - 16) Hajjar KA, Jacovina AT and Chacko J: An endothelial cell receptor for plasminogen/tissue plasminogen activator. I. Identity with annexin II. *J Biol Chem* 269: 21191 - 21197, 1994.
 - 17) Menell JS, Cesarman GM, Jacovina AT, McLaughlin MA, Lev EA and Hajjar KA: Annexin II and bleeding in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 340: 994 - 1004, 1999.
 - 18) Seki Y and Wakaki K: Pathological findings in a case of bone marrow carcinosis due to gastric cancer complicated by disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy. *Int J Hematol* 104: 506 - 511, 2016.
 - 19) 関 義信：病院規模別にみた DIC 診断基準のとりえ方および活用方法の現状と今後望まれるもの。血栓止血誌 21: 572 - 577, 2010.
 - 20) 前川 正：DIC の診断基準について。厚生省特定疾患汎発性血管内血液凝固症調査研究班業績集報告 昭和 54 年度；汎発性血管内凝固症 III。厚生省特定疾患汎発性血管内血液凝固症調査研究班 pp5 - 12, 1980.
 - 21) Kobayashi N, Maekawa T, Takada M, Tanaka H and Gonmori H: Criteria for diagnosis of DIC based on the analysis of clinical and laboratory findings in 345 DIC patients collected by the Research Committee on DIC in Japan. *Bibl Haematol* 265 - 275, 1983.
 - 22) 青木延雄, 長谷川淳：DIC 診断基準の「診断のための補助的検査成績, 所見」の項の改訂について。厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班 昭和 62 年度研究報告書。厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班 pp37 - 41, 1988.
 - 23) Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH): Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH): Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 86: 1327 - 1330, 2001.
 - 24) 丸藤 哲, 池田寿昭, 石倉宏恭, 射場敏明, 上山昌史, 江口 豊, 大友康裕, 岡本好司, 小倉裕司, 久志本成樹, 小関一英, 齋藤大蔵, 真弓俊彦, 遠藤重厚, 島崎修次：急性期 DIC 診断基準 多施設共同前向き試験結果報告。日救急医学会誌 16: 188 - 202, 2005.
 - 25) 丸藤 哲, 池田寿昭, 石倉宏恭, 射場敏明, 上山昌史, 江口 豊, 大友康裕, 岡本好司, 小倉裕司, 久志本成樹, 小関一英, 齋藤大蔵, 真弓俊彦, 遠藤重厚, 島崎修次：急性期 DIC 診断基準 第二次多施設共同前向き試験結果報告。日救急医学会誌 18: 237 - 272, 2007.
 - 26) Takemitsu T, Wada H, Hatada T, Ohmori Y, Ishikura K, Takeda T, Sugiyama T, Yamada N, Maruyama K, Katayama N, Isaji S, Shimpo H, Kusunoki M and Nobori T: Prospective evaluation of three different diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 105: 40 - 44, 2011.
 - 27) 朝倉英策, 高橋芳右, 内山俊正, 江口 豊, 岡本好司, 川杉和夫, 小林隆夫, 瀧 正志, 辻仲利政, 松下 正, 松野一彦, 窓岩清治, 矢富 裕, 和田

- 英夫：日本血栓止血学会 DIC 診断基準暫定案. 血栓止血誌 25: 629 - 646, 2014.
- 28) Levi M, Toh CH, Thachil J and Watson HG: Guideline for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 145: 24 - 33, 2009.
- 29) 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; 日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会: 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.
- 30) Wada H, Asakura H, Okamoto K, Iba T, Uchiyama T, Kawasaki 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; Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee. Thromb Res 125: 6 - 11, 2010.
- 31) 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 (SISET). Italian Society for Haemostasis and Thrombosis. Thromb Res 129: e177 - 184, 2012.
- 32) Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Mathew P, Kurosawa S, Gando S, Kim HK, Nielsen JD, Dempfle CE, Levi M, Toh CH; The Scientific Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis Haemostasis: Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. J Thromb Haemost 11: 761 - 767, 2013.
- 33) 関 義信: DIC の最新治療 Medical Practice 24: 2183 - 2188, 2007.
- 34) 厚生労働省・編: 血液製剤の実施に関する指針・血液製剤の使用指針 (改訂版) 日本赤十字社 pp56 - 63, 2005.
- 35) Gando S, Wada H, Thachil J; Scientific and Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH): Differentiating disseminated intravascular coagulation (DIC) with the fibrinolytic phenotype from coagulopathy of trauma and acute coagulopathy of trauma - shock (COT/ACOTS). J Thromb Haemost 11: 826 - 835, 2013.
- 36) CRASH - 2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, El-Sayed H, Gogichaishvili T, Gupta S, Herrera J, Hunt B, Iribhogbe P, Izurieta M, Khamis H, Komolafe E, Marrero MA, Mejía-Mantilla J, Miranda J, Morales C, Olaomi O, Olladashi F, Perel P, Peto R, Ramana PV, Ravi RR and Yutthakasemsunt S: Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH - 2): a randomized, placebo - controlled trial. Lancet 376: 23 - 32, 2010.
- 37) 和田英夫, 坂田洋一, 丸藤 哲, 岡本好司, 朝倉英策, 窓岩清治, 射場敏明, 内山俊正, 江口 豊, 川杉和夫, 久志本成樹, 小池 薫, 古賀 震, 関 義信, 真弓俊彦; 日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会ガイドライン作成委員会: 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の追補. 血栓止血誌 25: 123 - 125, 2014.