

## DIC の病態の多様性

新潟大学医学部附属病院輸血部

高橋 芳 右

Pathophysiological Heterogeneity of  
Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)

Hoyu TAKAHASHI

*Blood Transfusion Division,  
Niigata University Medical Hospital*

In disseminated intravascular coagulation (DIC), clinical and laboratory manifestations are extremely variable among patients, depending in most part on the underlying diseases. Patients with DIC caused by leukemia and vascular lesions show marked activation of fibrinolysis, resulting in the predominant bleeding tendency. In addition to the synthesis of procoagulant tissue factor, leukemic cells, especially acute promyelocytic leukemia cells, produce and secrete profibrinolytic plasminogen activators and leukocyte proteases, which would contribute to the excessive fibrinolysis seen in these patients. Patients with sepsis show relatively suppressed fibrinolysis and are frequently complicated by organ damage. Endotoxin, TNF and IL-1 stimulate the synthesis of tissue factor and plasminogen activator inhibitor-1, and decrease the expression of thrombomodulin and heparan sulfate in endothelial cells, which result in the predominant activation of coagulation and suppression of fibrinolysis. Intermediate profiles are observed in patients with solid cancer and malignant lymphoma. Since the pathogenesis and hemostatic profiles are thus variable among patients with DIC, management should be individualized for each patient.

Key words: balance of activation of blood coagulation and fibrinolysis, DIC with predominant fibrinolysis, DIC with relatively suppressed fibrinolysis, sepsis, leukemia  
凝固・線溶活性化バランス, 線溶亢進型・出血型 DIC, 線溶抑制型・臓器障害型 DIC,  
敗血症, 白血病

Reprint requests to: Hoyu TAKAHASHI, M.D.,  
Blood Transfusion Division,  
Niigata University Medical Hospital,  
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町  
新潟大学医学部附属病院輸血部  
高橋 芳 右

## I. 緒 言

播種性血管内凝固 (DIC) とは、何らかの基礎疾患があり、組織因子の血中流入あるいは出現、血管内皮細胞障害などにより、生体内で凝固系が過度に活性化され、トロンビン生成に伴い、全身の主として細小血管内に播種性に微小血栓形成が起こり、それに基づく虚血性臓器障害をきたすとともに、二次線溶亢進および血小板や凝固因子の消費性低下による著明な出血傾向を生ずる病態

である<sup>1)</sup> (図 1)。凝血的検査所見としては、血小板およびフィブリノゲンの低下または急激な減少、フィブリノゲン/フィブリン分解産物 (FDP) およびDダイマー (安定化フィブリン分解産物) の増加、アンチトロンビン (AT Ⅲ) や  $\alpha_2$ -プラスミンインヒビター ( $\alpha_2$ PI) の低下に加え、トロンビン-AT Ⅲ 複合体 (TAT) およびプラスミン- $\alpha_2$ PI 複合体 (PIC) の上昇などがみられる<sup>2)</sup>。

DIC はひとつの疾患単位ではなく、悪性腫瘍 (固形

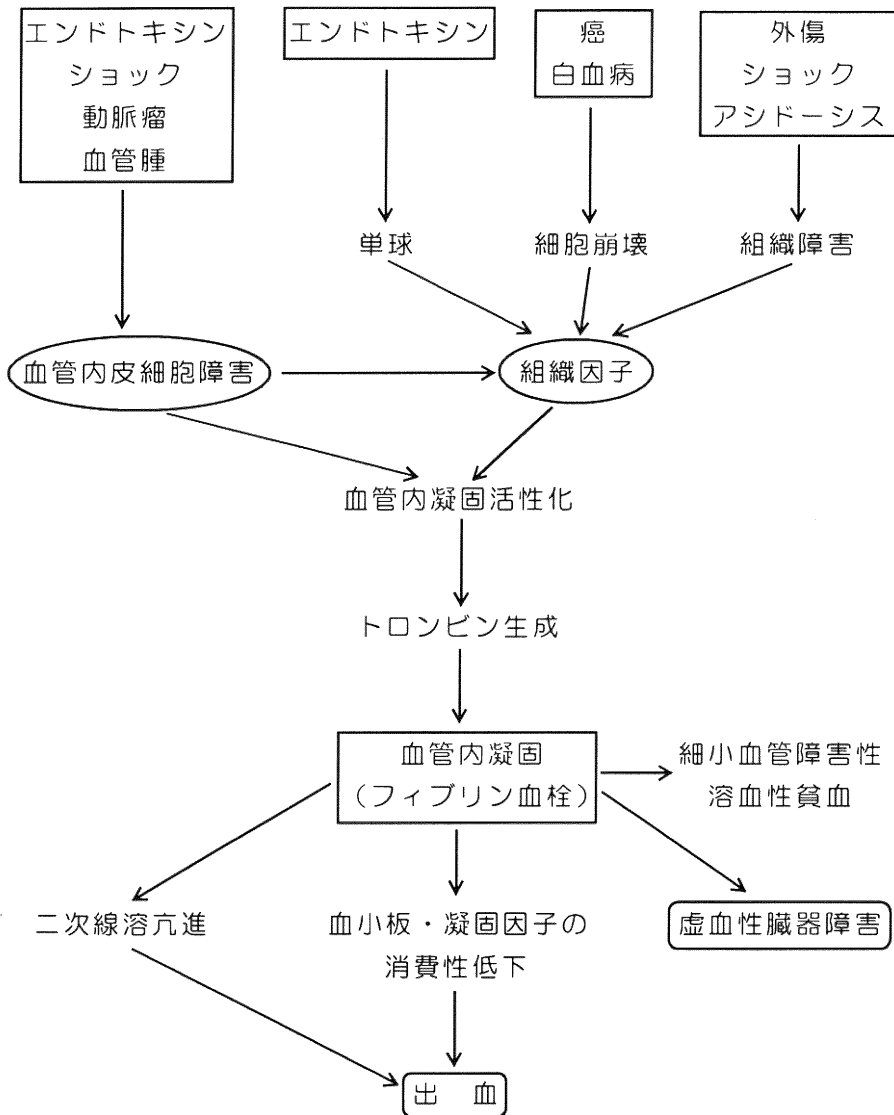


図 1 DIC の病態

癌), 感染症, 白血病などの種々の疾患に合併して発症するある病的機序ないし病態である。実際に各症例毎に原因となる基礎疾患 (ないし基礎病態) およびその程度が異なり, 形成される微小血栓の量, 部位, 溶解速度, それに伴う凝固線溶系諸因子および血小板の動態や臨床症状は多様である。特に, 凝固・線溶活性化のバランスからみると, DIC の病態は極めて多様であり, 基礎疾患そのものがその主たる規定要因となっている。

## II. DIC の基礎疾患別にみた凝固線溶動態

DIC 症例においては著明な凝固線溶活性化が起こり, TAT および PIC と著増する。DIC の基礎疾患から, 急性前骨髄球性白血病 (APL), その他の白血病, 悪性リンパ腫, 固形癌, 敗血症, 血管病変に分けて解析すると, トロンビン生成量を示す TAT には各群間に大きな差を認めないが, プラスミン生成量を示す PIC は APL で最も高値, 敗血症で最も低値, その他の白血病, 固形癌および血管病変ではそれらの中間値をとることが多い<sup>3)</sup>。相対的な線溶亢進の強さを反映する指標になると思われる PIC/TAT 比でみると, 基礎疾患別の差異が著明で, APL で最も高値, 次いでその他の白血病と血管病変で高値, 敗血症で最も低値を示す。

このような凝固・線溶活性化の差異が背景にあるため, 血漿フィブリノゲン値が低下しやすいのは, プラスミン生成が高度に起こる白血病と血管病変である。固形癌ではフィブリノゲンは正常のことも多く, 敗血症では消費もそれなりに起こっているものと思われるが, サイトカインなどによる産生刺激の方が勝って, フィブリノゲンの絶対値はむしろ正常以上を示すことが多い<sup>3)</sup>。凝固阻止因子の AT III およびプロテイン C は敗血症で著減するが, AT III は白血病では正常ないしほぼ正常である。線溶制御因子の  $\alpha_2$ PI は APL, 血管病変で著減し, 敗血症では低下しない<sup>3)</sup>。

DIC においてはほとんどの症例で FDP が増加する。FDP をフィブリン分解産物 (FbDP) とフィブリノゲン分解産物 (FgDP) に分けて定量すると, 多くの例で FbDP のみならず FgDP も著増しており, DIC ではフィブリン分解のみならずフィブリノゲン分解も同時に起こっていることが分かる。基礎疾患別にみると, FgDP は APL や血管病変で高値, 敗血症で比較的低値を示す<sup>4)</sup>。

DIC 発症には組織因子が極めて重要である。循環血漿中にも組織因子が膜結合型および truncated form として存在するが, DIC 症例全体としては健康人に比較

表 1 基礎疾患別にみた DIC の凝固線溶動態の特徴

- ・急性前骨髄球性白血病 (APL) では線溶亢進が著明 (線溶亢進型・出血型 DIC)  
PIC ↑, PIC/TAT ↑, フィブリノゲン ↓,  $\alpha_2$ PI ↓, AT III →, FgDP/総 FDP ↑
- ・その他の白血病では APL に類似するも変動が軽度 (線溶亢進型・出血型 DIC)
- ・血管病変では APL に類似するも変動がやや軽度 (線溶亢進型・出血型 DIC)
- ・敗血症では線溶発現不全 (線溶抑制型・臓器障害型 DIC)  
PIC/TAT ↓, AT III ↓, プロテイン C ↓, フィブリノゲン ↑,  $\alpha_2$ PI →, FgDP/総 FDP ↓
- ・固形癌, 悪性リンパ腫では中間の変動

し高値を示す<sup>5)</sup>。しかし異常高値は約半数の症例でみられるに過ぎず, 正常域にある例も多数存在する。基礎疾患別にみると, 固形癌で最も高値, 次いで白血病で高値を示す。感染症や血管病変による DIC では, 血漿組織因子濃度の平均値は全く正常である。従って, 固形癌, 白血病といった腫瘍細胞に由来する組織因子発現により DIC が惹起される場合に, 高頻度に血漿組織因子濃度の上昇を認め, 刺激を受けた白血球 (単球) や血管内皮細胞由来の組織因子などにより DIC が発症すると思われる病態では, 恐らく細胞膜表面では組織因子が発現され, 凝固活性化に働いているものと思われるが, 血漿濃度の上昇をきたすほどには遊離して来ないものと考えられる。

このように同じ DIC といえども, 基礎疾患により凝固・線溶活性化のバランスがかなり異なり, 凝固線溶動態もそれぞれ特徴が存在する (表 1)。APL は最も線溶が亢進し, 最も出血しやすい DIC (線溶亢進型 DIC, 出血型 DIC, 線溶優位の DIC) と考えられる。その他の白血病および血管病変は, 基本的には APL と同じ線溶亢進型 DIC であるが, 線溶亢進の程度が APL に比較し, より軽度であることが一般的である。それに対し, 敗血症では全く逆に, DIC の中では線溶発現が比較的起こりにくく, あまり出血は起こさないが, 形成された血栓が溶解されにくく, 臓器障害が出現しやすい DIC (線溶抑制型 DIC, 臓器障害型 DIC, 凝固優位の DIC) となる。固形癌や悪性リンパ腫はこれら線溶亢進型 DIC と線溶抑制型 DIC の中間的なプロファイルを示すことが多い。

### Ⅲ. 基礎疾患別特徴の発現機序とその臨床的意義

#### 1. 固形癌

癌患者においては、癌細胞が産生する組織因子による外因系経路を介した凝固活性化が最も重要である。同時に、cancer procoagulant と呼ばれ、第X因子を直接活性化する物質も、凝固活性化に関与する。更に、担癌患者においては、単球が種々の刺激により組織因子を産生し、癌細胞由来の組織因子とともに過凝固状態を惹起するものと思われる<sup>6)</sup>。また固形癌周囲にはマクロファージが浸潤し、これらのマクロファージは組織因子活性が高く、腫瘍組織あるいはその周囲のフィブリン形成に寄与する。

固形癌に伴うDICでは、出血症状とともに血栓症状も発現しやすい。重症型では高度の出血をきたすが、慢性に経過したり（chronic DIC）、比較的程度の軽い low-grade DIC として経過する例も多い。

#### 2. 感染症、敗血症（線溶抑制型 DIC）

敗血症における凝血異常の発症にはエンドトキシンが極めて重要な役割を演じている。エンドトキシンは単球/マクロファージに働き、組織因子を産生させ凝固活性化をもたらすとともに、TNF、IL-1 を産生・放出させる。TNF、IL-1 などのサイトカインは、エンドトキシンとともに、血管内皮細胞の組織因子産生を高め、抗凝固機能に重要なトロンボモジュリンおよびヘパラン硫酸の発現を減少させ、プラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1（PAI-1）の産生を高め、凝固促進・線溶抑制に働く。この PAI-1 過剰が線溶発現不全に関与し、また敗血症で高頻度にみられる AT Ⅲ 低下には DIC の過程での消費（活性型凝固因子との複合体形成）や顆粒球エラスターゼによる分解も関与するが、それ以上に血管外への漏出が原因となる。更に、血小板活性化因子（PAF）や TNF はエンドトキシンショックの主要なメディエーターとなる。

活性化された白血球は血管内皮細胞に接着し、白血球由来の活性酸素が血管内皮細胞などの傷害を起こす。また顆粒球エラスターゼは基質特異性が少なく、強力な蛋白分解作用を有し、細胞外へ放出されるとフィブリノゲン、フィブリン、第V、Ⅷ、Ⅹ因子、AT Ⅲ、 $\alpha_2$ PI、トロンボモジュリン、血小板膜成分、補体、エラスチン、プロテオグリカン、フィブロンectin、コラーゲンなどを容易に分解するため、組織破壊や凝血異常が起こりやすい。これら多様な機序により、敗血症では多臓器不全（MOF）やショックを合併しやすい。

このような病態で抗凝固薬としてヘパリンを用いる際には、血漿 AT Ⅲ 濃度に特に注意が必要で、AT Ⅲ 製剤あるいはプロテインCないし活性化プロテインC製剤の最もよい適応病態と考えられる。また AT Ⅲ 製剤を投与する際には、比較的大量を必要とする。敗血症性ショック症例に対し AT Ⅲ とともに大量の新鮮凍結血漿を投与し、顆粒球エラスターゼの作用を阻止すると予後（救命率）が著明に改善することも報告されている<sup>7)</sup>。現在、顆粒球エラスターゼに対する合成阻害薬も開発されており、将来の展開が期待される。また、PAF 拮抗薬は動物での敗血症性ショックモデルに対し、血圧低下などの症状を改善するとともに凝血異常を是正し<sup>8)</sup>、DIC に対する臨床試験も進行中である。今後、これまでの抗凝固薬に加え、このような顆粒球エラスターゼやメディエーターの阻害も考慮に入れ、より総合的に治療プランを立てていく必要があるものと思われる。

#### 3. APL など線溶亢進型 DIC

APL の凝血異常は、APL 細胞の顆粒に多く含まれる組織因子によって惹起されるトロンビン生成および DIC に加え、APL 細胞からのプラスミノゲンアクチベーターの遊離による線溶系の直接的活性化、白血球プロテアーゼ（顆粒球エラスターゼなど）による凝固因子、特にフィブリノゲンおよびフィブリンの分解、 $\alpha_2$ PI および PAI-1 の不活性化により線溶亢進が高度になる。このため、臨床的には殆んど虚血性臓器障害を来さないが、出血傾向の強い DIC となる。白血病と同様、前立腺癌、卵巣癌などでも線溶亢進型 DIC となる。

これら線溶亢進型 DIC では線溶性出血が高度となりやすく、その際、抗線溶薬（トラネキサム酸など）を投与すると、出血症状が軽減することが多い<sup>9)10)</sup>。線溶亢進が著明な時期に、抗凝固薬投与下に併用投与するのが原則と考えられる。

#### 4. DIC の病態からみた治療法の選択

DIC の治療、特に抗凝固薬に関しては多種の選択が可能時代となりつつある<sup>1)</sup>。その際、DIC の病態は症例毎にかなり多様で、DIC の基礎疾患により凝固線溶動態が大きく異なる点に考慮が必要である。症例毎に凝固線溶動態を正しく評価し、個々の症例に適した治療法を選択していくことが望ましい。

### Ⅳ. 結 語

DIC の病態はかなり多様であるが、基礎疾患により凝固・線溶活性化のバランスが大きく異なる。DIC の診断、特に早期診断に当たっては、このことを十分念頭

におく必要がある。また、これらの所見は個々の症例に適した治療法を選択する上でも重要と考えられる。

### 参 考 文 献

- 1) 高橋芳右： DIC 治療の変遷と考え方。日本臨牀，**51**： 79～86，1993。
- 2) 高橋芳右： DIC と分子マーカー。Modern Physician，**13**： 417～423，1993。
- 3) **Takahashi, H., Tatewaki, W., Wada, K., Hanano, M. and Shibata, A.**： Thrombin vs plasmin generation in disseminated intravascular coagulation associated with various underlying disorders. Am. J. Hematol., **33**： 90～95，1990。
- 4) **Takahashi, H., Tatewaki, W., Wada, K., Niwano, H. and Shibata, A.**： Fibrinolysis and fibrinogenolysis in disseminated intravascular coagulation. Thromb. Haemost., **63**： 340～344，1990。
- 5) **Takahashi, H., Satoh, N., Wada, K., Takakuwa, E., Seki, Y. and Shibata, A.**： Tissue factor in plasma of patients with disseminated intravascular coagulation. Am. J. Hematol., **46**： 333～337，1994。
- 6) **Morgan, D., Edwards, R.L. and Rickles, F.R.**： Monocyte procoagulant activity as a peripheral marker of clotting activation in cancer patients. Haemostasis, **18**： 55～65，1988。
- 7) **Seitz, R., Wolf, M., Egbring, R. and Havemann, K.**： The disturbance of hemostasis in septic shock: Role of neutrophil elastase and thrombin, effects of antithrombin III and plasma substitution. Eur. J. Haematol., **43**： 22～28，1989。
- 8) **Natsume, Y., Imanishi, N., Koike, H. and Morooka, S.**： Effect of the platelet activating factor antagonist (+)-cis-3, 5-dimethyl-2-(3-pyridyl) thiazolidin-4-one hydrochloride on endotoxin-induced hypotension and hematological parameters in rats. Arzneim.-Forsch./Drug Res., **44**： 1208～1213，1994。
- 9) **Schwartz, B.S., Williams, E.C., Conlan, M.G. and Mosher, D.F.**： Epsilon-aminocaproic acid in the treatment of patients with acute promyelocytic leukemia and acquired alpha-2-plasmin inhibitor deficiency. Ann. Intern. Med., **105**： 873～877，1986。
- 10) **Avvisati, G., Ten Cate, J.W., Buller, H.R. and Mandelli, F.**： Tranexamic acid for control of haemorrhage in acute promyelocytic leukaemia. Lancet, **2**： 122～124，1989。