5) DIC—この十年間の歩み

県立がんセンター新潟病院内科 **佐藤 正之・村川 英三**

Recent Advances in DIC for Ten Years

Masayuki SATO and Eizo MURAKAWA

Department of Internal Medicine, Niigata Cancer Center Hospital

To diagnose DIC, we have always been looking for new parameters: e.g. fibrinogen and fibrin degradation products (FDP), antithrombinⅢ (ATⅢ), α_2 plasmin inhibitor (α_2 PI), fibrinmonomer complex (FM) and D dimer (D−D). But these parameters have many problems: FDP can not distinguish between primary fibrinolysis and secondary fibrinolysis. With low plasma levels of ATⅢ and α_2PI, we can not see they are due to comsumption or due to reduced production. FM is not quantitative analysis. D−D which is specific for secondary fibrinolysis, is too sensitive to assess secondary fibrinolysis in DIC.

We evaluated new molecular markers for the diagnosis of DIC in acute promyelocytic leukemia and other disorders: Thrombin·antithrombinⅢ complex (TAT) and plasmin・α_2 plasmin inhibitor complex (PIC).

TAT and PIC were extremely elevated even though in probable DIC group with DIC scor$<$4. Abnormal findings of these parameters in probable DIC group seem to show hypercoagulability and fibrinolysis in this group. So plasma levels of TAT and PIC for the diagnosis of DIC should be established. With our data, plasma levels of both TAT$\geqq$7.5μg/l and PIC$\geqq$2.5μg/ml, three times of normal value, are valuable for the diagnosis of DIC.

Recently the therapy of DIC has greatly advanced using synthetic protease inhibitors and ATⅢ concentrate.

Key words: Disseminated intravascular coagulation (DIC), Molecular markers for coagulatin and fibrinolysis, Acute promyelocytic leukemia, therapy of DIC
血管内凝固症候群，分子マーカー，急性前骨髄球性白血病，治療

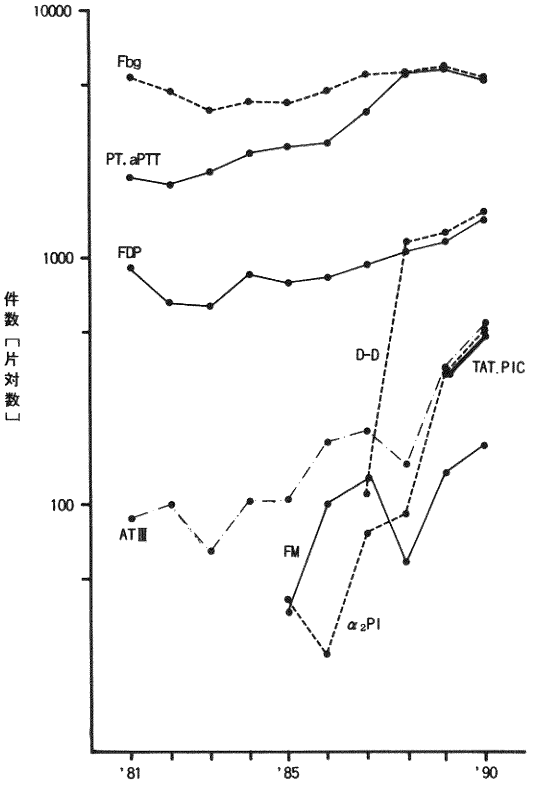
Reprint requests to: Masayuki SATO, Department of Internal Medicine, Niigata Cancer Center Hospital, Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市川岸町2丁目15番地3
県立がんセンター新潟病院内科
佐藤正之

はじめに

癌の診断と治療を主体とした当院では，凝固検査の歩みは DIC 診断のための歩みといえる．新潟血栓止血研究会にもその業績を発表してきたが，今回それらの成績を中心に当院における DIC 診断の歩みを報告する．**表 1** に当院における凝固件数の年次推移を示す．1987 年凝固の自動化として CA4000 が導入された．

表 1 凝固件数年次推移
（新潟がんセンター，1981. 1〜1990. 9）



成績および考案

I. DIC 診断の歩み

1975 年新潟医学会シンポジウム「凝固線溶の基礎と臨床」において低フィブリノーゲン血症に注目して当院の DIC 症例を検討した[1]．4 年半の凝固件数 4579 例中フィブリノーゲン 150 mg/dl 以下の症例は76例（1.7 %）と思いの他少なく，その中で DIC と診断されたものはわずか22例（30%）であった．これは DIC では必ずしも低フィブリノーゲン血症を呈さないこと，DIC の確診のための検査法が乏しかったことを示している．そこで当時注目され出したフィブリノーゲン・フィブリン分解産物（FDP）を赤血球凝集阻止反応を用いた方法（HIT）で測定した．FDP の導入で DIC の診断がより確実となり一般臨床において DIC が広く注目されるようになった．FDP の測定はその後ラテックス法となり，より簡便，迅速となった．

1980 年には凝固系の最大の阻止因子であるアンチトロンビンⅢ（AT Ⅲ）が，1985 年には，線溶系の最大の阻止因子である α_2 プラスミンインヒビター（α_2PI）が合成基質を用いて測定可能となった．しかし両者とも DIC で必ずしも減少せず，またその減少が DIC の消費によるものか肝障害などの生成障害によるものかの鑑別が問題となった．同じ頃可溶性フィブリンモノマーコンプレックスを比較的容易に測れる方法（FM）が開発されトロンビン過剰状態の良き指標となったが半定量法であった．

1987 年フィブリン分解産物すなわち二次線溶に特異的なＤダイマー（D-D）が測定可能となった．D-D の正常値 0.5 μg/ml を越えた31症例の検討ではフィブリノーゲンとは負の相関を，FDP および FM とは正の相関を示した．しかし FDP が 10 μg/ml 以下の陰性例 2 例で D-D が陽性であった．また D-D が陽性の29例中 4 例で FM が陰性であった．検査成績のみからの DIC スコアーと D-D は良く相関し D-D 2 μg/ml 以上を示した24例全例スコアが 4 点以上であった．

1989 年より新しい分子マーカーとして注目されるトロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体（TAT），プラスミン・α_2 プラスミンインヒビター複合体（PIC）の測定が ELISA 法および EIA 法で可能となった[2]．**表 2** に 1988 年11月より 1989 年 6 月までに経験した DIC およびその可能性が疑われた41症例86検体の分子マーカーを中心とした成績を示す．DIC スコア 6 〜 7 点以上の DIC 群（26症例53検体），スコア 5 〜 6 点の DIC 疑い群（13症例19検体），フィブリノーゲン・FDP・D-D のいずれかが異常を呈したもののスコア 4 点以下の DIC 不確実群（10症例14検体）の 3 群に分類した．DIC 群ではフィブリノーゲン（192±145 mg/dl）血小板数（97 ±82×10^3/μl）が他の 2 群に比し低下しており FDP（48.0 ±54.4 μg/ml）D-D（16.5±26.2 μg/ml）は著増していた．AT Ⅲ（62.5±28.1 %）α_2PI（62.2±26.4 %）は軽度低下していたが TAT（29.5±20.7 μg/l）PIC（7.2±6.1 μg/ml）は著増していた．TAT，PIC は他

表 2　DIC および疑い症例の分子マーカの成績
(41症例86検体，1988．11—1989．6)

		正常値 Mean±SD	DIC 群 Mean±SD	疑い群 Mean±SD	不確実群 Mean±SD
ATⅢ	%	90±11.0	62.5±28.1	77.5±31.7	77.6±23.2
ATⅢ-AG	%		77.4±25.3	96.2±43.7	87.2±29.3
TAT	μg/l	1.74±0.79	29.5±20.7	24.8±37.0	15.4±19.6
α_2PI	%	108±11.0	62.2±26.4	76.2±26.3	77.0±24.5
PIC	mg/l	0.40±0.37	7.2±6.1	5.1±2.9	4.9±3.5
PC	%		54.3±34.6	80.3±45.8	82.4±40.2
PC-AG	%		69.7±34.9	99.6±38.4	90.0±25.0
FBG	mg/dl	200±50	192±145	299±147	311±115
FDP	μg/ml	≦10	48±54.4	28.9±25.2	17.1±8.3
D-D	μg/ml	≦0.5	16.5±26.2	3.9±2.5	5.0±8.1
※FM		(−)	17.7±10.6	12.5±9.9	5.7±9.0
※XⅢ	%	≧70	1.7±0.7	2±0.8	2.7±0.7
FLAT	$\times 10^3$	222±48	97±82	249±138	222±105

※コード化にて処理 FM (−)：1　XⅢ　≧70：3
(+)：10　40≦～<70：2
(2+)：20　<40：1
(3+)：30

表 3　DIC 群における検査項目間の相関

	FBG	FDP	D-D	FM	ATⅢ	ATⅢ-AG	α_2PI	TAT	PIC	PC	PC-AG	XⅢ
FDP	−0.14											
D-D	−0.09	0.82										
FM	−0.52	0.11	0.18									
ATⅢ	0.31	0.14	0.04	−0.13								
ATⅢ-AG	0.54	0.12	0.02	−0.25	0.70							
α_2PI	0.61	0.01	−0.07	−0.28	0.46	0.57						
TAT	−0.59	0.33	0.18	0.31	−0.25	−0.31	−0.35					
PIC	−0.04	0.43	0.53	0.18	0.29	0.17	−0.09	−0.09				
PC	0.23	0.04	−0.07	−0.04	0.51	0.57	0.49	−0.12	0.07			
PC-AG	0.22	0.23	0.17	0.04	0.52	0.63	0.52	−0.13	0.17	0.80		
XⅢ	0.16	−0.04	0.11	0.10	0.12	0.06	0.13	−0.23	0.15	−0.06	−0.09	
PLAT	−0.02	0.58	0.65	0.05	0.40	0.33	0.23	0.13	0.52	0.26	0.58	−0.10

の2群でも正常値（1.74±0.79 μg/l，0.4±0.37 μg/ml）をはるかに越えていた．FM は平均2＋を呈した．第Ⅴ・第Ⅷ因子の阻止因子であるプロテインC（PC）は活性54.3±34.6％，抗原69.7±34.9％と低下していた．**表 3** に DIC 群における検査項目間の相関を示す．FDP は D-D・血小板数と，D-D は FDP・PIC・血小板数と相関を示した．TAT はフィブリノーゲンとのみ相関し，ATⅢ・PIC とは相関しなかった．PIC も D-D・血小板数とのみ相関し α_2PI・TAT とは相関しなかった．**表 4** は3群における検査項目別異常陽性率を示す．PIC は3群とも100％異常であった．TAT・D-D も3群とも100～85.7％の異常であった．

DIC 不確実群における TAT・PIC・D-D の異常陽性率の高いことから FDP 陰性で D-D 陽性（1 μg/ml

表 4 検査項目別異常陽性率

DIC 群		DIC 疑い群		DIC 不確実群	
項　目	%	項　目	%	項　目	%
PIC	100	PIC	100	PIC	100
D-D	100	TAT	100	TAT	85.7
TAT	98.1	D-D	94.7	D-D	85.7
α_2PI	90.6	α_2PI	78.9	α_2PI	71.4
XⅢ	86.8	XⅢ	68.4	FDP	57.1
FDP	86.0	FDP	66.7	PLAT	46.2
PLAT	84.1	FM	63.2	PC	45.5
FM	83.0	PC	61.1	ATⅢ	42.9
PC	70.0	ATⅢ	47.4	FM	28.6
ATⅢ	67.9	ATⅢ-AG	31.3	PC-AG	27.3
PC-AG	52.0	PLAT	21.4	XⅢ	25.0
FBG	50.9	PC-AG	15.8	ATⅢ-AG	15.4
ATⅢ-AG	47.2	FBG	5.3	FBG	7.1

表 5 FDP 陰性・D-D 陽性症例の検討 —TAT・PIC と D-D—

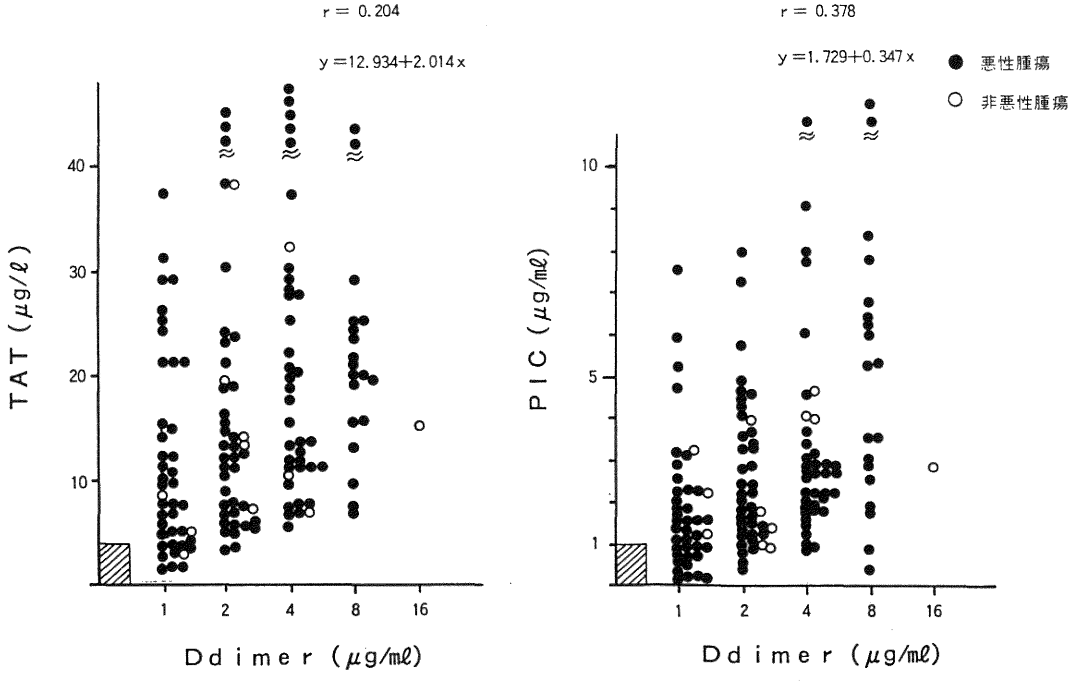


表 6　FDP 陰性・D-D 陽性症例の検討　—TAT・PI とスコア—

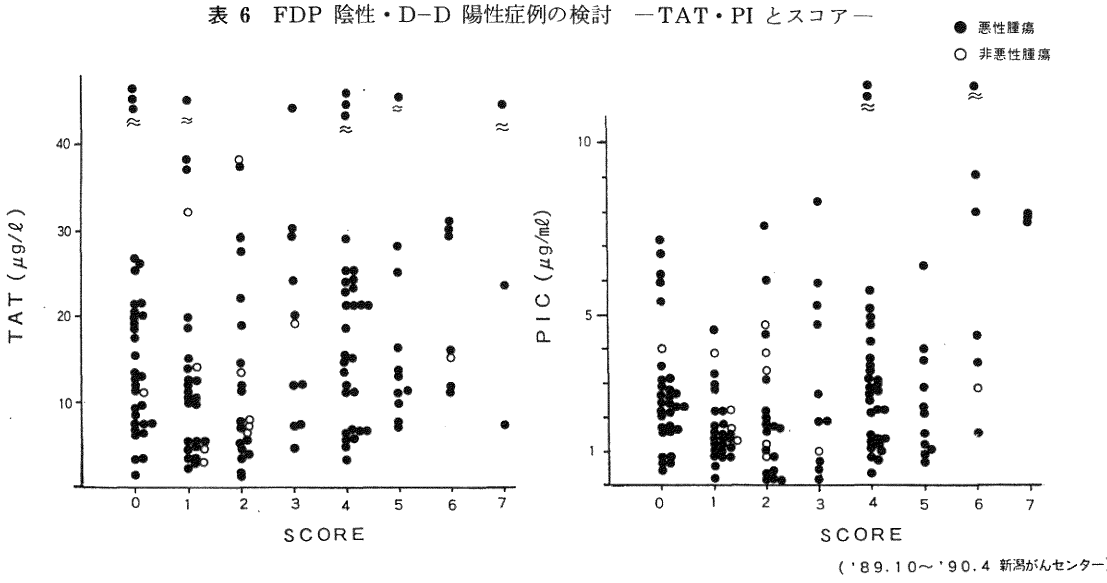


表 7　重症肝障害の分子マーカーおよび他の凝血学的成績

CASE DIAG	PT %	APTT sec	Fbg g/l	FDP mg/l	D-D mg/l	FM	ATⅢ %	TAT μg/l	α_2PI %	PIC μg/ml
1. FH	20.4	74.7	170	10	4	+	10	9.6	28	1.1
2. FH	24.7	54.8	29	40		3+	10	15.5	13	10.3
3. FH	48.7	36.8	117		0.5	−	46	43.0	40	0.3
4. HCC	63.2	35.2	211		1	−	67	7.8	93	0.7
5. HCC	58.5	36.1	118		8	2+	57	12.2	44	3.3
6. HCC	78.1	28.6	171		1	−	43	2.1	68	0.2
7. HCC	46.0	35.7	146		1	−	24	2.9	31	0.6
8. HCC	91.7	27.1	206		0.5	−	45	2.2	56	1.0
9. LC	33.1	40.2	134	10	1	−	4	2.2	32	0.3
10. LC	99.0	28.3	308		0.5	−	63	1.8	74	1.1
11. LC	81.3	29.1	162		0.5	−	51	1.1	84	1.9
12. LC	90.0	32.2	206		0.5	−	54	11.8	54	1.7

FH　: Fluminant hepatitis
HCC : Hepato cellular carcinoma
LC　: Liver cirrhosis

以上）の症例74例144検体について検討した．**表 5** に示すごとく D-D 4 μg/ml 以上では TAT・PIC のほぼ全例が正常値を越えていた．DIC スコアと TAT・PIC の相関は全くなかった（**表 6**）．肝障害の存在によるスコア3点減のための低スコアを考え検討したが，肝障害の有無による TAT・PIC・D-D には有意差はなかった．すなわち TAT・PIC は肝障害の影響をあまり受けないものと思われた．そこで確認の意味で明らかな重症肝障害として激症肝炎3例肝癌5例肝硬変4例の分子マーカーを検討した（**表 7**）．激症肝炎3例とも TAT が高値で，肝癌2例と肝硬変1例にも TAT 高値例が認められた．PIC は激症肝炎1例肝癌1例肝硬変2例に上昇を認めた．TAT・PIC 共に高値例は激症肝炎1例肝癌1例肝硬変1例で，うち2例では FDP・D-D・

表 8 DIC における TAT・PIC 基準値の検討

	TAT	PIC	DIC 群 n＝53	DIC 疑い群 n＝19	DIC 不確実群 n＝14
TAT≧2.5 (μg/l) PIC≧1.0 (μg/ml)	○	○	52 (98.1%)	19 (100%)	12 (85.7%)
	○	×	0	0	0
	×	○	1 (1.9%)	0	2 (14.3%)
	×	×	0	0	0
TAT≧7.5 PIC≧2.5	○	○	47 (88.7%)	12 (63.2%)	4 (28.6%)
	○	×	1 (1.9%)	1 (5.3%)	4 (28.6%)
	×	○	5 (9.4%)	6 (31.6%)	5 (35.7%)
	×	×	0	0	1 (7.1%)
TAT≧10 PIC≧3	○	○	39 (73.6%)	8 (42.1%)	4 (28.6%)
	○	×	4 (7.5%)	2 (10.5%)	3 (21.4%)
	×	○	10 (18.9%)	9 (47.4%)	4 (28.6%)
	×	×	0	0	3 (21.4%)

正常値：TAT 1.74±0.79μg/l
PIC 0.40±0.37μg/ml

表 9 APL 8例の分子マーカーの成績

		FBG mg/dl	FDP μg/ml	D dimer μg/ml	AT Ⅲ %	TAT μg/l	α_2PI %	PIC μg/ml	TAT/PIC
APL・初発 n＝8	$\overline{X}$	163.1	90.0	13.5	107.7	41.8	67.6	12.3	4.8
	SD	77.3	131.5	9.5	19.2	40.8	19.7	7.6	6.5
APL・1週間 n＝42	$\overline{X}$	127.1	48.1	19.2	110.5	47.0	62.1	15.1	3.3
	SD	71.6	51.6	12.2	24.1	34.9	20.1	5.6	3.2
その他の DIC n＝46	$\overline{X}$	189.0	48.6	15.4	57.6	32.2	63.2	5.7	7.1
	SD	153.7	57.8	26.9	25.7	20.9	27.9	3.6	6.2

FM のいずれかが陽性であった．この2例では DIC を合併したものと考えた．今まで述べてきた多数例の DIC およびその疑い例の検討から新しい分子マーカーとしてのTAT・PIC はそれぞれ凝固亢進状態・線溶亢進状態を鋭敏に反映しているが，凝固線溶の破綻を来した DIC の診断には新たな基準値が必要と思われる．我々の基準値の検討結果を表 8 に示す．TAT を 2.5, 7.5, 10 μg/l に PIC を 1.0, 2.5, 3.0 μg/ml の3群に分け表のごとき組合せで DIC 群53検体，DIC 疑い群19検体，DIC 不確実群14検体を検討した．TAT≧2.5 μg/l PIC≧1.0 μg/ml をともに満足する症例は3群とも 85.7％以上である．正常値の約3倍の TAT≧7.5 μg/l PIC≧2.5 μg/ml をともに満足する症例は DIC 群で 88.7％，DIC 疑い群で 63.2％，DIC 不確実群で 28.6％となる．青木[3]は DIC の全国集計で非白血病群の DIC 症例の28％がスコア上 DIC と診断されなかったと報告している．我々は TAT≧7.5 μg/l および PIC≧2.5 μg/ml を DIC の基準値として今後も検討して行きたいと思う．

次にこれら分子マーカーは DIC のモニタリングにも有用である．代表例として急性前骨髄球性白血病（APL）8例の成績を示す．表 9 は8例の初発時と1週間以内の成績を非白血病群と比較したものである．初発時に比べ寛解導入開始後の1週間で DIC が増悪している．また他の DIC に比し AT Ⅲの低下がなく，PIC の高値が統計学的にも有意差を持って認められた．寛解到達後分子マーカーが正常化するまでの日数は，正常化まで検査している症例が少ないが，FDP・D-D は2から3週，TAT・PIC はそれ以上を要している．TAT・PIC の経時的変動では TAT に比し PIC の変動の激しい型と，逆に TAT の変動の激しい型に分類された．最近 APL では一次線溶の亢進も報告[4)5)]されており APL における線溶亢進状態のより詳細な解明が待たれる．

II. DIC 治療の歩み

DIC の治療の主体は古くからヘパリンであったが，ヘパリンの効果発現には AT Ⅲ濃度が必要なこと，ときにヘパリンの使用で出血が助長されることがあるなどから AT Ⅲの濃度に依存しない，出血の心配のない合成蛋白分解酵素阻害剤であるメシル酸ガベキサート（FOY）が広く使用されている．我々も 1983 年新潟県多施設共同研究に参加して内科 DIC に対する FOY の治療効果を検討した[6]．FOY 単独の有効率は38例中18例（47％）であった．1日投与量 1200 mg 以上で有効率50％以上

を得た．その後 AT Ⅲ濃縮製剤の開発で改めてヘパリンの使用が見直され1987年我々も参加して DIC に対する AT Ⅲ濃縮製剤の治療効果の検討が新潟県多施設共同研究として行われた[7]．45症例の臨床的及び凝血学的改善率は60.5％であった．AT Ⅲ最終投与翌日値が85％以上群では改善率78.9％で，AT Ⅲ濃度75％以下群での改善率33.3％に比し高い有効性を得た．現在同じく合成蛋白分解酵素阻止剤であるメシル酸ナファモスタット（フサン）の共同研究も進行中である．我々は先に FOY で十分な効果が得られずヘパリン，AT Ⅲ濃縮製剤で著明な改善を見た DIC を伴った腹部大動脈瘤の症例を報告[8]しているが DIC の病態の差による治療薬剤の選択もときに必要と思われる．

今後低分子ヘパリン，新しい合成プロテアーゼインヒビター製剤，活性化プロテインC製剤などの登場もありDIC の治療のいっそうの進歩が期待される．しかし DIC の基礎疾患の大半は悪性腫瘍であり特に化学療法の効果の少ない固形癌に伴った慢性型 DIC ではその治療開始時期がいつも問題となっている[9]．今後出血症状だけでなく，微小血栓による臓器障害を早期に知りうるマーカーの開発がより有効な治療を行うに必要と思われる．

参　考　文　献

1) **佐藤正之，村川英三**：凝固線溶の基礎と臨床．4．当院における血管内凝固症候群の臨床，新潟医学会雑誌，**89**：109～111，1975．

2) **佐藤正之**：DIC-診断・治療の最近の動向．1．DIC の新しい診断法―Dダイマー，TAT，PIC，新潟医学会雑誌，**105**：76～83，1991．

3) **青木延雄**：DIC の診断基準．Modern Physician，**10**：387～391，1990．

4) **B. Bennett, N.A. Booth, A. Croll and A.A. Dawson**：The bleeding disorder in acute promyelocytic leukaemia：fibrinolysis due to u-PA rather than defibrination．British Journal of Haematology，**71**：511～517，1989．

5) **相馬正幸，前田義久，笠原新平，矢部博樹**：急性前骨髄球性白血病患者での線溶機構における PMN elastase の役割．臨床血液，**31**：1445～1449，1990．

6) **柴田　昭，高橋芳右，滝沢慎一郎，服部　晃，大野康彦，林　直樹，黒川和泉，中村忠夫，杉山一教，永松幹一郎，村川英三，佐藤正之，佐藤允副，寺田治男，渡部　透，中森義治，真田雅好，伊藤正一，野村穣一，森田幸裕，高桑正道，阿部　惇，飯泉俊雄，栗林和敏**：内科系 DIC に対する FOY の治療効果．―新潟県多施設共同研究―，臨床と研究，**63**：3016～3023，1986．

7) **高橋芳右，柴田　昭，帯刀　亘，和田　研，伊藤慶夫，黒川和泉，藤原正博，曾我謙臣，斉藤秀晁，阿部　惇，関　義信，中村忠夫，上村伯人，岩崎洋一，村川英三，佐藤正之，渡部　透，青木定夫，真田雅好，高井和江，野村穣一，渡辺　茂，杉山一教，大野康彦，飯泉俊雄，栗林和敏，斉藤良一，高桑正道，漆山　勝，竹重富雄，伊藤正一，鈴木康稔**：播種性血管内凝固症候群に対するアンチトロンビンⅢ濃縮製剤の治療効果―新潟県多施設共同研究成績―．臨床と研究，**67**：2528～2538，1990．

8) **中山倫子，佐藤正之，村川英三，寺島雅範**：腹部大動脈瘤に合併した消費性凝固障害の1例．がん新病誌，**28**：75～81，1989．

9) **Sucha Nand and Harry Messmore**：Hemostasis in Malignancy，American Journal of Hematology，**35**：45～55，1990．