



Title	急性期DIC診断基準と治療は？
Author(s)	早川, 峰司; 丸藤, 哲
Citation	救急・集中治療, 21(7・8), 1095-1102
Issue Date	2009-07
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/48116
Type	journal article
File Information	KS21-7_8_1095-1102.pdf



Point

- DIC には原因となる基礎疾患が必ず存在する。
- 血小板数や凝固系検査の異常が全て DIC ではない。
- DIC は線溶抑制型、線溶亢進型、無症候型の 3 つに分けて考える。
- 急性期 DIC 診断基準は、常時診断・早期診断が可能であり、重症が定量化できる。
- 日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会から DIC の病態別の治療コンセンサスが示された。

Q42. 急性期 DIC 診断基準と治療は？

著者

北海道大学病院 先進急性期医療センター

早川峰司, 丸藤哲

著者連絡先

〒060-0018 札幌市北区北 14 条西 5 丁目

北海道大学病院 先進急性期医療センター

早川峰司

TEL 011-706-7377

FAX 011-706-7378

E-mail mineji@dream.com

Q DICとはなんですか？

日本語では播種性血管内凝固症候群と呼ばれますが、日常臨床では、単にDIC（disseminated intravascular coagulation）と呼ばれます。

DICには、必ずその原因となる基礎疾患が存在します。つまり、DICが単独で発症するということはありません。原因となりうる基礎疾患を表1に示します。すべての生体侵襲がDICを引き起こす可能性があります。しかし、重症病態に伴う血小板数低下や凝固異常が全てDICというわけではありません。鑑別に注意を要する疾患や病態を表2に示します。これらの鑑別は、臨床経過や全身状態、検査データなどで総合的に判断していく必要があります、鑑別が困難な場合も多々あります。

2001年の国際血栓止血学会（ISTH； International Society on Thrombosis and Haemostasis）で、DICの病態に関して、次の2つの側面が示されました¹⁾。

- ① 虚血性もしくは炎症性の微小循環障害
- ② 血小板および凝固因子減少による消費性凝固障害

① 微小循環障害

DICでは、様々な原因によって引き起こされる広範囲な血管内の凝固活性化によって、微小血管内で血栓形成が引き起こされます。それによって、臓器血流が低下し酸素供給量が減少し、虚血性臓器障害が進行します。また、近年、サイトカインを主体とする炎症反応が凝固亢進と線溶抑制を引き起こす過程で、産生された組織因子や活性化された凝固因子（Xa、IIa）が、逆に炎症を増強する過程が明らかにされ、炎症と凝固の密接な関係が指摘されてきました²⁾。このような病態解明の進展もあり、DICの病態の微小循環障害は、全身

の凝固・炎症反応によるものととらえる考え方が主流となってきました。

しかし、基礎疾患によっては、この微小循環障害による臓器障害の症状が前面に出てこない場合も多くあります。DIC では、広範な血管内の凝固活性化が必ず認められます。しかし、その原因となる基礎疾患によっては、凝固の活性化に続く線溶活性化の程度が大きく異なります。つまり、敗血症に代表される線溶抑制型 DIC では、その炎症反応により線溶抑制因子である PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) が誘導され、線溶は凝固活性化に比べ著しく抑制されています。このため、微小血管内で形成された血栓の溶解は少なく、血栓による虚血性の微小循環障害が虚血性臓器障害を引き起こします。また、線溶亢進型 DIC の代表は造血器悪性腫瘍、特に急性前骨髄性白血病です。この線溶亢進型 DIC では凝固の活性化はもちろんのこと、線溶の活性化も著明です。このため、微小血管内で形成された血栓が溶解され虚血性臓器障害はあまり認めませんが、その代わりに出血症状の頻度が多くなります。

② 消費性凝固障害

線溶抑制型 DIC でも線溶活性型 DIC でも、広範な血管内の凝固活性が全身で引き起こされています。このため、血小板や凝固因子が消費され消費性の凝固障害を呈します。しかし、DIC とは異なる機序で血小板や凝固因子が減少する疾患が表 2 に示したとおり多数あり、鑑別を困難なものにしています。

図 1 に、上述の DIC の病態概念を示します。

Q DIC の診断基準が色々ありますが何が違うのですか？

DIC の概念が広まった後、最初に発表された診断基準は 1972 年の

Colman の診断基準³⁾です。その後、いくつかの診断基準が発表され、1979 年に旧厚生省の DIC 診断基準⁴⁾が発表されました。1987 年には、この診断基準が改定され、現在の診断基準となりました。わが国では、この旧厚生省診断基準が広く用いられてきましたが、作成から長い年月が経過し、DIC の概念も変化してきた現在では、様々な問題点が指摘されています。1 つは、DIC に必須であるはずの基礎疾患の存在がスコアに含まれている矛盾点です。また、出血症状や臓器不全の定義が明確でないため、判断する医師によってスコアが異なってしまうという点も問題でしょう。敗血症に代表される線溶抑制型 DIC では、線溶が抑制されているために FDP の著増を認めないうえに、原因疾患による炎症反応のため急性期反応蛋白であるフィブリノゲンの増加を認めます。このため旧厚生省診断基準では診断感度が低下してしまいます。

2001 年には ISTH から DIC の疾患概念の提示とともに、新しい DIC 診断基準が発表されました⁴⁾。この診断基準は国際学会から提示された初めての DIC 診断基準です。発表された診断基準は overt-DIC と non-overt DIC の 2 つの診断基準から構成されています。overt-DIC の診断基準は、旧厚生省の診断基準を参考にして、確実な DIC を診断することを目的とされた診断基準です。もう一方の non-overt DIC の診断基準は、DIC の早期診断を目的とされています。本来であれば、non-overt DIC から overt-DIC へ連続した病態であるはずですが、non-overt DIC は overt-DIC 同等の死亡率を示す異なった病態群であること報告されています⁵⁾。

これらの問題点を踏まえ、急性期 DIC 診断基準が日本救急医学会によって作成されました。

Q 急性期 DIC 診断基準の特徴は何ですか？

前述のような診断基準がある中、日常診療の現場での早期診断・治療を可能とする診断基準の作成が学会主導で開始されました。多施設共同前向き試験^{6,7)}を経て「急性期 DIC 診断基準」(表 1~5) が 2005 年に確定されました。この急性期 DIC 診断基準には以下のような特徴があります。

① 常時診断が可能

日常診療の現場で常に診断できるように、この診断基準には分子マーカーは組み込まれていません。現在、DIC と密接な関係をもつ様々な分子マーカーが知られていますが、一般の二次救急病院で常時検査可能な項目で構成された診断基準でなければ、実際の日常診療に効果的に反映させることはできないでしょう。いくら診断基準が優れていても、その結果が分かるまでに何日も要する診断基準では DIC 診療には使用できません。その点、急性期 DIC 診断基準は一般的な検査項目のみで構成された日常診療で利用可能な診断基準です。

② 早期診断が可能

早期診断ができるということは、① 常時診断が可能という点とも密接に結びついています。それに加え、診断感度が高いということが必要です。すなわち、今後、臓器不全に陥ったり、死亡したりする症例を漏れなく拾い上げることができるということです。この点に関しては、第一次多施設共同前向き試験⁶⁾の中で、旧厚生省診断基準や ISTH 診断基準との間で比較されており、急性期診断基準が他の 2 つの診断基準よりも早く DIC を診断できることが示されています (図 2)。また、他の 2 つの診断基準よりも死亡予測率が高く的確に DIC を診断できていることも示されています (表 6)。

③ 診断が治療に結びつく

旧厚生省診断基準では、DIC と DIC の疑い（DIC 準備状態）という 2 つの段階がありました。同様に ISTH 診断基準では overt DIC と non-overt DIC の概念が示されました。2 つの診断基準とも確実な DIC 診断のために特異度が優先されていました。しかし、そのため感度が低くなっており、“DIC の一歩手前”という概念が導入されています。臨床現場での治療開始は“DIC”なのか、“DIC の一歩手前”なのか、“DIC の一歩手前”で治療を開始するならばそれは DIC ではないのか、といった診断と治療の整合性が曖昧でした。急性期 DIC 診断基準はこの点に留意し、“DIC の一歩手前”という概念は導入することなく、「DIC 診断＝治療開始」となるように作成されています。

④ 重症度が定量できる

当然ですが、DIC にも重症度が存在します。DIC が“ある”、“なし”の診断基準では重症度の定量化ができません。急性期 DIC 診断基準では、スコアリングが行われ、その点数の高低によって重症度が表現されています。急性期 DIC スコアが上昇するにつれて、重症度や、多臓器不全の程度や割合、死亡率が上昇していくことが示されています（表 7）^{6,8)}。

⑤ 科学的根拠を持つ

診断基準の各項目が、なぜ組み入れられたのか、その区切り値と DIC スコアに対する重み付けに関しても、所謂エキスパートの臨床的経験で決められたのでは意味がありません。やはり科学的根拠が必要です。急性期 DIC 診断基準はそれらの設定に関して、明確な理論的考察が行われています。詳細は日本救急医学会 DIC 特別委員会の報告⁶⁾をご参照ください。

Q DIC の治療にはどのようなものがありますか？

2009 年初めに、日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会から「科学的根拠に基づいた感染症に伴う DIC 治療のエクスパートコンセンサス」が発表されました⁹⁾。このコンセンサスはタイトルこそ“感染症に伴う”となっていますが、その内容は DIC 全般を網羅した形で記載されています。このコンセンサスの中では、DIC の凝固と線溶のバランスに注目した病態別（図 1）に DIC の治療が記載されています。

① 無症候型

凝固活性と線溶活性のバランスが取れている状態で、著明な臨床所見はありませんが臨床検査成績が DIC の病態を示します。この状態での早期 DIC 治療が望まれます。

② 出血型

DIC の本体である凝固活性を上回る過剰な線溶の活性化が引き起こされている状況で、「線溶亢進型 DIC」に当たります。出血症状は認めやすいものの、臓器障害の程度は軽度です。

③ 臓器不全型

「線溶抑制型 DIC」に相当します。敗血症による DIC が典型例です。炎症に伴う臓器障害に加え、PAI-1 が誘導されるため背景にある凝固活性に見合うべき線溶活性が抑制されてしまい、虚血性臓器障害を引き起こします。多臓器不全の発生頻度は高くなりますが、出血症状は軽度です。

④ その他の合併症

DIC に合併する疾患によっては、対応が異なる場合があります。特に、血栓性血小板減少性紫斑病やヘパリン起因性血小板減少症の合併の場合、血症板の補充で病態を悪化させる場合もあり、注意が必要です。

これらの病態別の各種治療法の推奨度をコンセンサスから引用して表 8 に示します⁹⁾。本コンセンサスは日本血栓止血学会のホームページでも公開される予定です。

[文献]

- 1) Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, et al: Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 86: 1327-1330, 2001
- 2) Esmon CT: Inflammation and thrombosis. *J Thromb Haemost* 1: 1343-1348, 2003
- 3) Colman RW, Robboy SJ, Minna JD: Disseminated intravascular coagulation (DIC): an approach. *Am J Med* 52: 679-689, 1972
- 4) Kobayashi N, Maekawa T, Takada M, et al: 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
- 5) Toh CH: Liverpool study for non-overt DIC. Scientific subcommittee on disseminated intravascular coagulation of ISTH, Birmingham 2003
- 6) 丸藤哲, 射場敏明, 江口豊, 他: 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
- 7) Gando S, Iba T, Eguchi Y, et al: A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med* 34: 625-631, 2006
- 8) 丸藤哲, 池田寿昭, 石倉宏恭, 他: 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
- 9) 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 *日血栓止血学会誌* 20: 77-113, 2009

表 1 基礎疾患（すべての生体侵襲は **DIC** を引き起こすことを念頭におく）

日本救急医学会雑誌 vol 18 P237-272. 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. P238 から引用

1. 基礎疾患（すべての生体侵襲は DIC を引き起こすことを念頭におく）
1. 感染症（すべての微生物による）
2. 組織損傷
外傷
熱傷
手術
3. 血管性病変
大動脈瘤
巨大血管腫
血管炎
4. トキシン/免疫学的反応
蛇毒
薬物
輸血反応（溶血性輸血反応，大量輸血）
移植拒絶反応
5. 悪性腫瘍（骨髄抑制症例を除く）
6. 産科疾患
7. 上記以外に SIRS を引き起こす病態
急性膵炎
劇症肝炎（急性肝不全，劇症肝不全）
ショック/低酸素
熱中症/悪性症候群
脂肪塞栓
横紋筋融解
他
8. その他

表番号およびタイトルは適切に変更願います。

表 2 鑑別すべき疾患および病態

日本救急医学会雑誌 vol 18 P237-272. 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. P238 から引用

2. 鑑別すべき疾患および病態 診断に際して DIC に似た検査所見・症状を呈する以下の疾患および病態を注意深く鑑別する	
1. 血小板減少	
イ) 希釈・分布異常	1) 大量出血, 大量輸血・輸液, 他
ロ) 血小板破壊の亢進	1) ITP, 2) TTP/HUS, 3) 薬剤性 (ヘパリン, バルプロ酸等), 4) 感染 (CMV, EBV, HIV 等), 5) 自己免疫による破壊 (輸血後, 移植後等), 6) 抗リン脂質抗体症候群, 7) HELLP 症候群, 8) SLE, 9) 体外循環, 他
ハ) 骨髓抑制, トロンボポイエチン産生低下による血小板産生低下	1) ウイルス感染症, 2) 薬物など (アルコール, 化学療法, 放射線療法等), 3) 低栄養 (Vit B12, 葉酸), 4) 先天性/後天性造血障害, 5) 肝疾患, 6) 血球貪食症候群 (HPS), 他
ニ) 偽性血小板減少	1) EDTA によるもの, 2) 検体中抗凝固剤不足, 他
ホ) その他	1) 血管内人工物, 2) 低体温, 他
2. PT 延長	1) 抗凝固療法, 抗凝固剤混入, 2) Vit K 欠乏, 3) 肝不全, 肝硬変, 4) 大量出血, 大量輸血, 他
3. FDP 上昇	1) 各種血栓症, 2) 創傷治癒過程, 3) 胸水, 腹水, 血腫, 4) 抗凝固剤混入, 5) 線溶療法, 他
4. その他	1) 異常フィブリノゲン血症, 他

表番号およびタイトルは適切に変更願います。

表 3 SIRS の診断基準

日本救急医学会雑誌 vol 18 P237-272. 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. P239 から引用

3. SIRS の診断基準	
体温	> 38℃ あるいは < 36℃
心拍数	> 90/ 分
呼吸数	> 20 回 / 分 あるいは $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$
白血球数	> 12,000/mm ³ あるいは < 4,000/mm ³ あるいは 幼若球数 > 10%

表番号およびタイトルは適切に変更願います。

表 4 診断基準

日本救急医学会雑誌 vol 18 P237-272. 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. P239 から引用

4. 診断基準				
	SIRS	血小板 (mm ³)	PT 比	FDP (μg/ml)
0	0-2	≥ 12 万 < 秒 ≥ %	< 1.2	< 10
1	≥ 3	≥ 8 万, < 12 万 あるいは 24 時間以内に 30% 以上の減少	≥ 1.2 ≥ 秒 < %	≥ 10, < 25
2	-	-	-	-
3	-	< 8 万 あるいは 24 時間以内に 50% 以上の減少	-	≥ 25
DIC 4 点以上				
注意				
1) 血小板数減少はスコア算定の前後いずれの 24 時間以内でも可能。				
2) PT 比 (検体 PT 秒 / 正常対照値) ISI=1.0 の場合は INR に等しい。各施設において PT 比 1.2 に相当する秒数の延長または活性値の低下を使用してもよい。				
3) FDP の代替として Dダイマーを使用してもよい。各施設の測定キットにより以下の換算表を使用する。				

表番号およびタイトルは適切に変更願います。

表 5 D ダイマー／FDP 換算表

日本救急医学会雑誌 vol 18 P237-272. 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. P239 から引用

5. D ダイマー /FDP 換算表		
測定キット名	FDP 10 µg/ml	FDP 25 µg/ml
	D ダイマー (µg/ml)	D ダイマー (µg/ml)
シスメックス	5.4	13.2
日水	10.4	27.0
バイオビュー	6.5	8.82
ヤトロン	6.63	16.31
ロッシュ	4.1	10.1
第一化学	6.18	13.26

表番号およびタイトルは適切に変更願います。

表 6 転帰の判別と臓器不全の予測

日本救急医学会雑誌 vol 16 P188-202. 急性期 DIC 診断基準. 多施設共同前向き試験結果報告. P193 から引用

表 8. 転帰の判別と臓器不全の予測				
	<1> 急性期診断基準原案	<2> 厚生省基準	<3> ISTH 基準	p 値
死亡予測率 (%)	92.7*	75.6	61.0	0.003
DIC 症例の死亡率 (%)	20.7	28.2	32.5	0.097
非 DIC 症例の死亡率 (%)	3.4	6.1	8.2	0.306
SOFA との相関係数 (R)	0.499 #	0.521 #	0.334 #	
(n)	(1017)	(1017)	(990)	
DIC 診断日の SOFA	7.2 ± 3.8§	8.1 ± 3.8	8.3 ± 4.1	0.051
(n)	(184)	(110)	(77)	
* p = 0.001 vs. <3> ; § p = 0.039 vs. <3> 各基準スコアと SOFA スコアの相関関係については参入日から 3 病日までの全データポイントにおいて Spearman 順位相関係数を用いて R を算出した。またそれぞれの R は # p<0.001 で有意であった。				

表番号およびタイトルは適切に変更願います。

表 7 参入日の急性期 DIC スコアと各指標、ISTH DIC スコア、死亡率

日本救急医学会雑誌 vol 18 P237-272. 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. P243 から引用

表 5. 参入日の急性期 DIC スコアと各指標、ISTH DIC スコア、死亡率

急性期 DIC スコア	4	5	6	7-8
APACHE II スコア max	18.2 ± 9.3	21.2 ± 9.1*	21.2 ± 10.7	23.6 ± 8.7*
SIRS スコア max	2.6 ± 1.1	3.2 ± 0.9*	3.4 ± 0.6*	3.3 ± 0.6*
SOFA スコア max	8.2 ± 4.2	9.4 ± 4.2*	10.5 ± 5.3*	11.6 ± 4.4*†
MODS (%)	29.9 (35)	35.2 (38)	45.3 (24)	60.8 (31)*†
ISTH DIC スコア max	3.0 ± 1.1	3.4 ± 1.1*	4.7 ± 1.1*†	5.3 ± 1.3**‡
ISTH DIC (%)	6.0 (7)	18.5 (20)*	49.1 (26)*†	72.5 (37)*†‡
死亡率 (%)	15.4 (18)	25.0 (27)	24.5 (13)	27.5 (14)

max, 第 0 病日と第 3 病日の最大値。() 内は症例数。

* p < 0.05 vs スコア 4, † p < 0.05 vs スコア 5, ‡ p < 0.05 vs スコア 6

表番号およびタイトルは適切に変更願います。

表 8 各種治療法の病態別推奨度

日本血栓止血学会誌 vol20 P 77-113 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 から改変し引用

DICの病態		基礎疾患 の治療	抗凝固療法						抗線溶療 法	線溶療法	補充療法	
			未分画ヘ パリン	低分子ヘ パリン	ダナパロイ ドナトリウム	メシル酸ガ ベキサート	メシル酸ナ ファモスタット	アンチト ロンビン			FFP	PC
総合的		○	C	B2	C	B2	B2	B1#	D	D	○*	○*
無症候型	輸血基準 不適合	○	C	B2	C	B2	B2	B2#	D	D		
	輸血基準 適合	○	C	B2	C	B2	B2	B2#	D	D	B2*	B2*
出血型	軽度	○	C	B2	C	B2	B2	B2#	D	D		
	著明	○	D	D	D	B1	B1	B2#	C\$	D	○*	○*
臓器障害型		○	C	B2	C	B2	B2	B1#	D	D		
合併症	大血管の 血栓合併	○	B2	B1	B2	C	C	B2#	D	注		
	TTP合併	○	C	B2	C	B2	B2	B2#	D	D	○	D
	HIT合併	○	D	D	D	B2	B2	B2#	D	D		D

: 適応は血中アンチトロンビン<70%の症例のみ、* : 輸血基準適応症例のみ、注 : 致死的な血栓に対しては例外的に施行されることもある。\$: 専門医に相談、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
○ : コンセンサス
B1 : その効果に関する根拠が中等度である。または、その効果に関して強い根拠があるが臨床上の有用性はわずかである。
B2 : 十分な根拠はないが、有害作用が少なく日常臨床で行われている。
C : その推奨の効果を支持する(あるいは否定する)根拠が不十分である。または、その効果が有害作用・不都合を上回らない可能性がある。
D : その推奨の有効性を否定する。または、有害作用を示す中等度の根拠がある。

図 1 DIC の病態

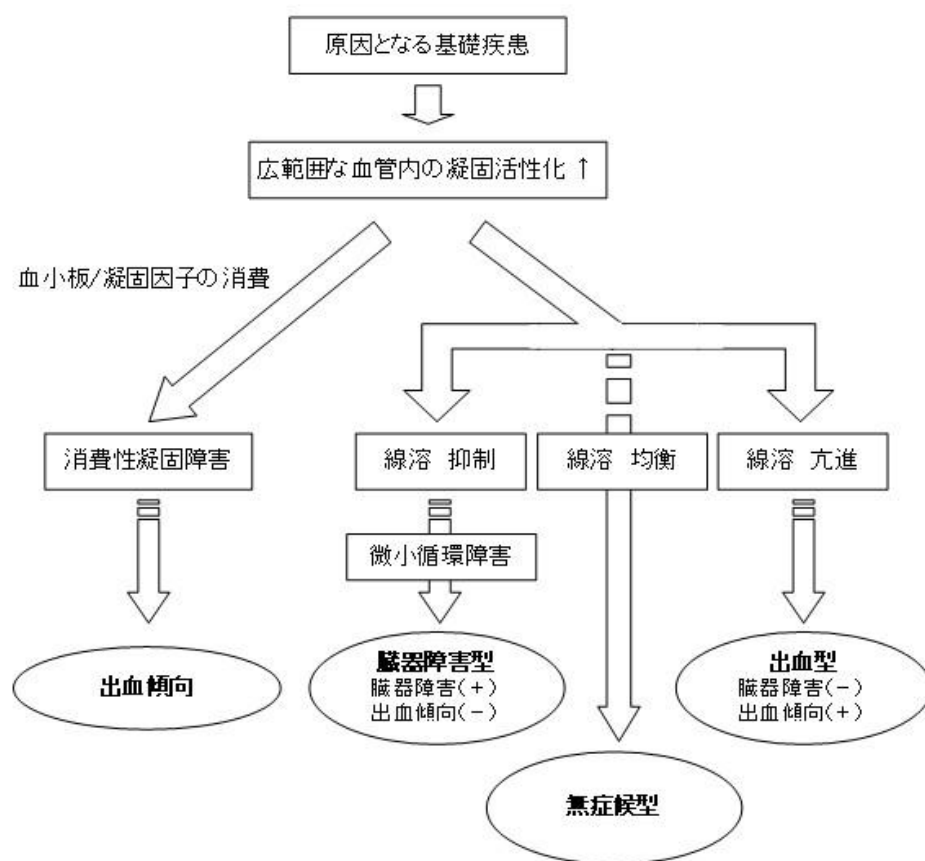
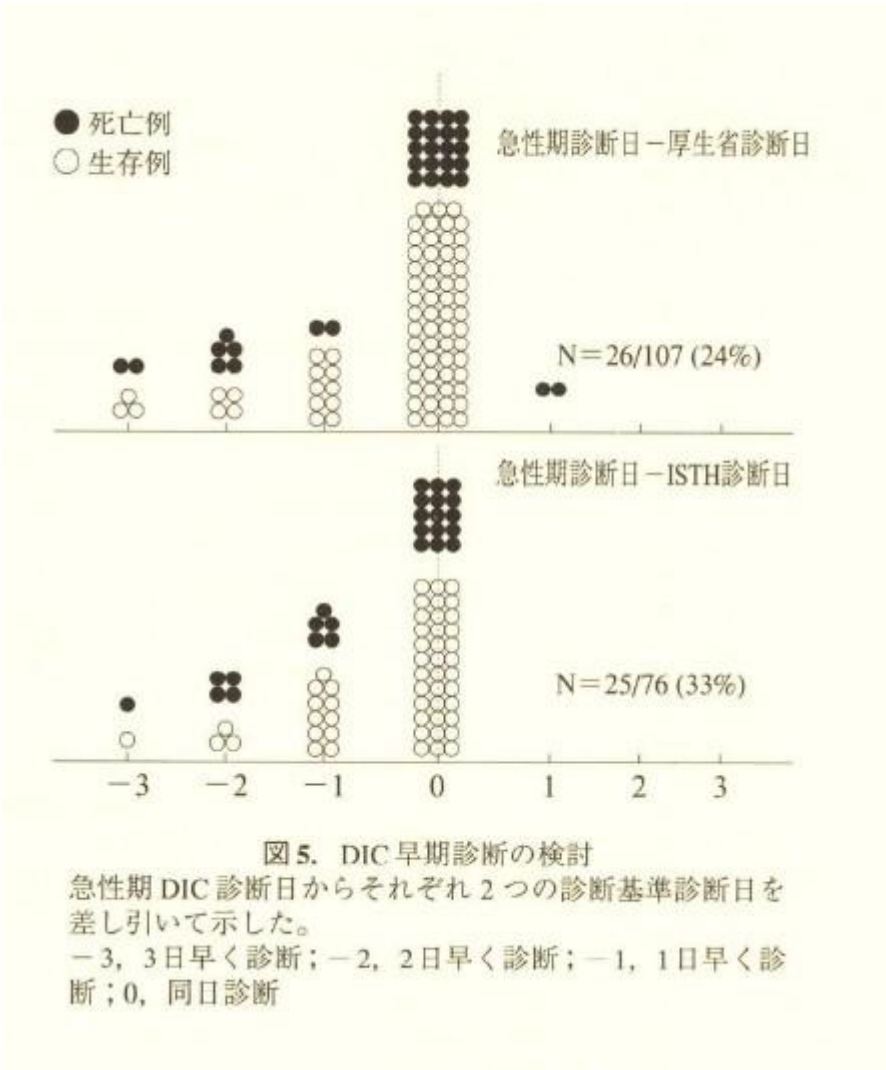


図 2 DIC 早期診断の検討

日本救急医学会雑誌 vol 16 P188-202. 急性期 DIC 診断基準. 多施設共同前向き試験結果報告. P192 から引用



表番号およびタイトルは適切に変更願います。