Diagnostic criteria for DIC based on the prospective study

Hideo WADA^{*1}, Katsura NOMA^{*2}

*2 三重大学大学院医学系研究科附属病院中央検査部 [〒 514-8507 津市江戸橋 2-174] Central Laboratory, Mie University Graduate School of Medicine [2-174 Edobashi, Tsu, Mie 514-8507, Japan]

表 1 第一, 第二, 第三, 第四世代の DIC 診断基準の比較

	第一世代	第二世代	第三世代	第四世代
DIC 診断基準	厚生労働省診断基準 overt-DIC 診断基準	急性期 DIC 診断基準	ISTH non-overt DIC 診断基準	新しい診断基準
特異度	高い	低い	高い	高い
感度	低い	高い	高い	高い
一般的検査	○	○	○	○
検査値の変化		○	○	○
止血系分子マーカー			○	○
基礎疾患の考慮	△			○
意義	信頼性の獲得	生命予後の改善	診断効率の向上	生命予後の改善, 診断効率の向上

図 1 DIC 診断基準の推移

ISTH overt-DIC diagnostic criteria

図 2 プロスペクティブスタディ登録症例の内訳

て幾つかの修正^{9)・11)}が試みられている。修正版 non-overt DIC 診断基準を表 2 に示す。我々の修正案は、一般的止血検査に 2 ポイントまで与え、その 50% 以上の変動にも 1 点を加算しているが、上限は 2 点までとしていることである。これらの修正は、第二世代の診断基準である急性期診断基準³⁾と似ている。また、antithrombin(AT), fibrin monomer complex(FMC)ならびに thrombin-AT complex(TAT)の止血系分子マーカーにそれぞれ 1 ポイントを加えて、感度と特異度を増したことにより、修正版 non-overt DIC 診断は基準第三世代の DIC 診断基準と評価され得る。

2) 修正版 non-DIC 診断基準の診断能

修正版 non-overt DIC 診断基準⁴⁾の評価のための登録症例は 613 例で、登録日に overt-DIC と診断されたのは 181 例(29.5%)であった(overt-DIC 群)(図 2, 表 3)。登録日に overt-DIC と診断さ

れなかった非 overt DIC 432 例のうち、1 週間以内に overt-DIC を発症した遅発性 DIC は 44 例で、登録日にはいわゆる pre-DIC であったと考えられた。この pre-DIC (遅発性 DIC) の 97.7% (43 例/44 例)は、修正版 non-overt DIC 診断基準(表 2)で診断された。修正版 non-overt DIC 診断基準による遅発性 DIC の予測感度は 97.7%, 特異度 83.0%, オッズ比 209.8 であった。これらの成績からは、修正版 non-overt DIC 診断基準の DIC ならびに早期 DIC に対する診断感度は充分であると考えられる。一方、修正版 non-overt DIC 診断基準は、1 週間以内に overt-DIC を発症しなかった非 DIC 66 例についても、non-overt DIC と診断した。この overt DIC-/non-overt DIC+ 群 66 例を、単純に非 DIC と扱うべきか、早期 DIC として重要な病態(pre-DIC)と考えるべきか、議論が残るところである。

表2 修正 non-overt DIC 診断基準

	現時点の検査成績	ポイント		検査値の変動*	ポイント		スコア	
血小板数 (× 10 ⁹ /l)	> 100	0	+	>50%の減少	1	=	A	
	50 < < 100	1	+	>50%の減少	1	=		
	< 50	2	+		0	=		
FDP (mg/l)	< 10	0	+	5 倍増加	1	=	B	
	10 < < 25	1	+	5 倍増加	1	=		
	25 <	2	+		0	=		
フィブリノゲン (g/l)	> 1.0	0	+	>50%の減少	1	=	C	
	0.5< 1.0 <	1	+	>50%の減少	1	=		
	< 0.5	2	+		0	=		
PT (seconds) (正常値 11.0 秒)	< 14.0	0	+	2.0 秒以上の延長	1	=	D	
	14.0< < 17.0	1	+	2.0 秒以上の延長	1	=		
	17.0<	2	+		0	=		
AT	AT < 70%		1 ポイント				=	E
FMC or TAT	FMC > 10mg/l あるいは TAT > 10μg/l		1 ポイント				=	F
DIC の診断	DIC あるいは pre-DIC の診断：A + B + C + D + E + F = or > 5							

*: 1 から 2 日以内の変化

表3 non-overt DIC と overt-DIC, 遅発性 DIC

	non-overt DIC (+) 非 non-overt DIC			
overt-DIC (+)	177	97.8%	4	2.2%
遅発性 DIC	43	97.7%	1	2.3%
非 DIC	66	17.0%	322	83.0%
合計	286	46.7%	327	53.3%

修正 non-overt DIC 診断基準による, 1 週間以内発症する DIC (遅発性 DIC) の予測感度 97.7% (43/44), 特異度 83.0% (322/388), 陽性的中率 (positive predictive value: PPV) 39.5%, 陰性的中率 (negative predictive value: NPV) 99.7%, オッズ比 (95% CI), 209.8 (85.6~514.4, $p < 0.001$)

表4 overt-DIC 診断基準と non-overt DIC 診断基準を用いた典型的 DIC, 早期 DIC, 非 DIC の分類

	overt-DIC 診断基準	non-overt DIC 診断基準	頻度	予後	FDP
DIC 典型例	+	+	29.5%	37.6%	40.3 (25.4~64.1)
早期 DIC	—	+	10.8%	22.7%	22.4 (14.2~45.9)
非 DIC	—	—	52.5%	13.7%	16.9 (10.1~31.5)

3) 典型的 DIC, 早期 DIC, 非 DIC の分類

そこで, overt DIC 診断基準と修正版 non-overt DIC 診断基準の両者を用いて, overt DIC+/non-overt DIC+ (overt-DIC) 群, overt DIC-/non-overt DIC+ (pre-DIC) 群, overt DIC-/non-overt DIC- (非 DIC) 群に分け, 死亡率との関係を検討した (表4). 28 日後の死亡率は, overt-DIC 群 37.6%, pre-DIC 群 22.7%, 非 DIC 群 13.7% で, それぞれの群間で有意な差が見られた. また, non-overt DIC+ 群の死亡率は 32.9% と, non-overt DIC- 群に比べて有意に高値であった ($p < 0.01$). 非 DIC 群, pre-DIC 群, overt-DIC 群の順に, 段階的に死亡率が増加したことから, overt-DIC 診断基準と non-overt DIC 診断基準の両者を用いた, overt-DIC, pre-DIC, 非 DIC の

分類は非常に有用であると考えられた.

4) 止血系マーカー

overt-DIC 群における血小板数, プロトロンビン時間 (PT), フィブリンならびにフィブリノゲン分解産物 (FDP), D-dimer ならびに FMC 値は, pre-DIC 群ならびに非 DIC 群に比べて有意な変動を認めた (表5). また, overt-DIC 群のフィブリノゲン, TAT ならびに AT 値は, 非 DIC 群に比べて有意な変動を示した. さらに, pre-DIC 群における血小板数, PT, フィブリノゲン, FDP, D-dimer, FMC, TAT ならびに AT 値の全ては, 非 DIC 群に比べて有意な変動を示した. 血小板数, FDP, D-dimer, FMC, TAT の異常値出現頻度は overt-DIC 群では高く, pre-DIC 群ではや

表 5 overt-DIC, pre-DIC, 遅発性 DIC, 非 DIC における止血系マーカー

		PT(sec)	血小板数 t ($\times 10^9/l$)	Fibrinogen (g/l)	FDP (mg/l)	D-dimer (mg/l)	FMC (mg/l)	TAT (ng/ml)	AT (%)
overt-DIC	A	15.8**,##	4.1**,##	2.0**	40.3**, ##	20.6**, ##	134**, ##	28.4**	63.5**
	B	14.1~20.6	2.6~6.6	1.2~3.3	25.4~64.1	10.5~42.0	18.8~248	15.3~63.0	42.9~85.0
	C	78.8	90.1	14.5	97.8	85.2	88.8	83.9	59.4
overt-DIC-/ non-overt DIC+ (pre-DIC)	A	13.9**	7.2**	2.8**	22.4**	12.6**	54.2**	26.1**	53.0**
	B	12.5~15.4	4.7~12.0	1.6~4.1	14.2~45.9	5.9~26.3	12.5~156	13.7~48.4	45.6~63.5
	C	54.8	66.7	4.7	87.5	67.7	83.1	88.5	73.3
DIC-/ non-overt DIC- (非 DIC)	A	12.3	11.6	3.6	16.9	8.4	13.8	13.7	74.3
	B	11.3~13.3	7.4~19.1	2.5~4.9	10.1~31.5	4.3~18.7	5.2~350	7.3~29.3	57.0~91.0
	C	19.4	37.7	1.0	76.0	54.0	56.3	63.0	43.2
遅発性 DIC	A	13.4	6.4	3.2	21.1	16.1	57.9	18.1	78.0
	B	12.1~16.0	3.4~9.0	1.9~3.9	14.3~31.7	8.1~26.4	13.8~158	11.0~33.9	53.8~89.8
	C	54.5	68.2	4.5	88.6	68.2	88.6	80.6	43.2
4 群間の変動		$P < 0.01$	$P < 0.01$	$P < 0.01$	$P < 0.01$	$P < 0.01$	$P < 0.01$	$P < 0.01$	$P < 0.01$

A: 中央値, B: 25th to 75th パーセントタイル, C: 異常値出現頻度 (異常値の基準: 3.0 秒以上 PT 延長, 血小板数 $100 \times 10^9/l$ 以下, フィブリノゲン $1.0g/l$ 以下, FDP $10mg/l$ 以上, D-dimer $7.5mg/l$ 以上, FMC $10mg/l$ 以上, TAT $10.0 \mu g/l$ 以上, AT 70% 以下)

** or *: $p < 0.01$ or $p < 0.05$ 非 DIC 例との比較, ## or #: $p < 0.01$ or $p < 0.05$ pre-DIC 例との比較

や低下した。また, pre-DIC 群と遅発性 DIC の止血異常の程度は良く似ていた。また, 非 DIC 群, pre-DIC 群, overt-DIC 群の順に, 段階的に止血系マーカーの変動が増加した。以上, これらの止血系マーカーは DIC や pre-DIC の病態を評価するのに非常に有用であることが確認された。

一般的止血系検査のみでは, non-overt DIC 診断基準の診断精度は overt DIC に対して 56.5%, 遅発性 DIC に対して 37.2% であった。AT, TAT ならびに FMC の止血系分子マーカーを加えることにより, 修正版 non-overt DIC 診断基準の overt DIC ならびに遅発性 DIC の診断率を飛躍的に増加させた。以上, 修正版 non-overt DIC 診断基準は, 早期 DIC を診断するのに非常に有用であった。

3. 基礎疾患別の検討

1) 基礎疾患別の DIC 診断

基礎疾患別の検討⁷⁾を行うための登録症例 692 例中, 厚生労働基準による DIC 発症の絶対数が最も多いのは感染症 (77 例) で, 続いて造血器腫瘍 (69 例), 固形癌 (50 例), 動脈瘤 (16 例) の順であった (表 6)。DIC の発症頻度が最も多いのは産科疾患 (77.8%) で, 続いて造血器腫瘍 (46.6%), 動脈瘤 (44.4%), 固形癌 (35.0%) であった。これらの成績は, 以前の厚生労働省のアンケー

ト調査¹⁰⁾とよく似た成績であった。基礎疾患全体で死亡率の高いものは, 心血管疾患 (44.4%), 固形癌 (28.7%), 消化器疾患 (28.6%), 感染症 (24.0%) であり, DIC 合併例の死亡率が高いものは心血管疾患, 消化器疾患, 外傷・熱傷, 感染症であった。心血管疾患と消化器疾患は症例数が少ないので慎重な評価が必要であるが, 外傷・熱傷, 感染症では DIC 合併により予後が悪化することが示唆された。一方, 産科疾患や造血器腫瘍に合併する DIC は比較的予後が良いと考えられる。DIC 離脱率が最も良いのは, 産科疾患や造血器腫瘍であり, DIC 離脱率が悪いのは感染症や消化器疾患であった。

2) 基礎疾患別の止血異常

感染症, 固形癌, 造血器腫瘍の DIC ならびに非 DIC 例における一般的止血系検査値を, 表 7 に示す。血小板数, PT-国際標準比 (INR; PT-INR) の異常は, これらの 3 つの基礎疾患とも, 非 DIC 例に比べ DIC 例で著しく有意 ($p < 0.001$) であった。特に血小板数の DIC スコアポイント 1 点以上の DIC 患者は, 感染症 (89.4%), 固形癌 (95.6%), 造血器腫瘍 (94.3%) とともに高頻度にみられた。PT-INR の DIC スコアポイント 1 点以上の DIC 患者は, 感染症や固形癌では高頻度であったが, 造血器腫瘍では約半数であった。非

表6 基礎疾患別の DIC 発症頻度, 死亡率, DIC 離脱率 (厚生労働省 DIC 診断基準による)

	N	DIC 症例	全体の死亡	DIC による死亡例	DIC 離脱率
感染症	242	77 (31.8%)	58 (24.0%)	30 (39.0%)	33 (42.9%)
固形癌	143	50 (35.0%)	41 (28.7%)	15 (30.0%)	32 (64.0%)
造血器腫瘍	148	69 (46.6%)	29 (19.6%)	17 (24.6%)	51 (73.9%)
大動脈瘤	36	16 (44.4%)	8 (22.2%)	5 (31.3%)	9 (56.3%)
産科疾患	9	7 (77.8%)	0	0	7 (100%)
外傷/火傷	32	7 (21.9%)	4 (12.5%)	3 (42.9%)	4 (57.1%)
循環器疾患	19	4 (2.2%)	8 (44.4%)	4 (100%)	1 (25%)
消化器疾患	21	5 (23.8%)	6 (28.6%)	4 (60.0%)	2 (40.0%)
膠原病	10	1 (10.0%)	2 (20.0%)	0	1 (100%)
その他	32	9 (28.1%)	6 (18.8%)	3 (33.3%)	4 (44.4%)
Total	692	245 (35.4%)	162 (23.4%)	81 (33.1%)	144 (58.8%)

表7 感染症, 固形癌, 造血器腫瘍 DIC ならびに非 DIC における一般的止血系検査値

	感染症		固形癌		造血器腫瘍	
	DIC	非 DIC	DIC	非 DIC	DIC	非 DIC
血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{l}$)						
中央値 (25~75% tile)	3.7 (2.1~6.4) ***	11.8 (8.8~18.1)	4.2 (2.5~7.7) ***	9.3 (6.7~16.1)	3.5 (1.8~4.7) ***	6.4 (3.7~11.0)
1 point	15/66 (22.7%)	41/176 (23.3%)	15/46 (32.6%)	46/97 (47.4%)	7/52 (13.5%)	35/96 (36.5%)
2 points	44/66 (66.7%)	20/176 (11.4%)	29/46 (63.0%)	8/97 (8.2%)	42/52 (80.8%)	32/96 (33.3%)
PT INR	DIC	非DIC	DIC	非DIC	DIC	非DIC
中央値 (25~75% tile)	1.50 (1.36~2.05) ***	1.19 (1.14~1.32)	1.43 (1.25~1.80) ***	1.13 (1.03~1.24)	1.30 (1.15~1.44) ***	1.09 (1.03~1.15)
1 point	34/66 (51.5%)	56/176 (31.8%)	19/46 (41.3%)	20/97 (20.6%)	25/52 (48.1%)	8/96 (8.3%)
2 points	25/66 (37.9%)	8/176 (4.5%)	16/46 (34.8%)	3/97 (3.1%)	5/52 (9.6%)	0/96 (0%)
FDP ($\mu\text{g/ml}$)	DIC	非DIC	DIC	非DIC	DIC	非DIC
中央値 (25~75% tile)	37.2 (23.0~61.7) ***	14.8 (9.7~22.1)	40.4 (27.0~72.1) **	23.3 (16.7~57.6)	40.6 (27.6~69.5)	19.0 (10.1~30.8)
2 points	17/66 (25.8%)	94/176 (53.4%)	10/46 (21.7%)	44/97 (45.4%)	12/52 (23.1%)	40/96 (41.7%)
3 points	48/66 (72.7%)	33/176 (18.8%)	36/46 (78.3%)	45/97 (46.4%)	39/52 (75.0%)	32/96 (33.3%)
フィブリノゲン (mg/dl)	DIC	非DIC	DIC	非DIC	DIC	非DIC
中央値 (25~75% tile)	278 (143~417) ***	414 (305~572)	182 (115~277) **	268 (189~372)	256 (109~345) **	317 (193~439)
1 point	7/66 (10.6%)	6/176 (3.4%)	10/46 (21.7%)	3/97 (3.1%)	10/52 (19.2%)	1/96 (1.0%)

数値は中央値 (25~75percent tile) を示す.

** or *** ; DIC 群と非 DIC 群の有意差 $p < 0.01$ or $p < 0.001$

1, 2 or 3 points ; DIC ポイント陽性患者数 (%). (ISTH overt DIC 診断基準による)

DIC 例群と DIC 群の有意差を検討すると, FDP は, 感染症と造血器腫瘍では $p < 0.001$, 固形癌では $p < 0.01$ であった. 固形癌の有意差がやや落ちたのは, 固形癌非 DIC 群でも FDP が高値なためと考えられた. 特筆すべきことは, 殆どの DIC 患者が FDP $10 \mu\text{g/ml}$ 以上であり, FDP $10 \mu\text{g/ml}$ 以下であれば DIC を除外することができる可能性が示唆された. フィブリノゲン値は感染症で

$p < 0.001$ であったが, DIC スコアが 1 ポイントの症例は 10.6% に過ぎなかった. 固形癌と造血器腫瘍の有意差は $p < 0.01$ であったが, DIC スコアが 1 ポイントの患者は約 20% と低値であった. 以上, 一般的止血検査においては, 基礎疾患による著しい差は少なく, DIC 群で著しい異常を示すことが確認された.

3) 止血系分子マーカー

DIC 群と非 DIC 群間に $p < 0.001$ 以上の有意差を示す止血系分子マーカーは、感染症では D-dimer, FMC, AT, トロンボモジュリン (TM) であり、造血器腫瘍では、TAT, plasmin plasmin inhibitor complex (PPIC), D-dimer であった。これらの成績は、感染症では過凝固・血管内皮細胞障害が存在し、造血器腫瘍では過凝固・過線溶状態にあることが示唆された。固形癌では、D-dimer ($p < 0.05$) のみに弱い有意差が見られ、固形癌における DIC の診断が困難であることが示唆された。

4. まとめ

DIC の診断は、一般的止血系検査（第一世代基準）に、止血系検査の経日的変動（第二世代基準）、止血系分子マーカー（第三世代）、基礎疾患の考慮（第四世代）が加わり、感度と特異度の向上ならびに生命予後の改善に貢献することが期待された。我々の修正版 non-overt DIC 診断基準は、早期 DIC の診断に有用であることが示唆された。また、FDP $10 \mu\text{g/ml}$ 以下や血小板数 $10 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 以下であれば DIC の合併は否定的であり、フィブリノゲンが 100mg/dl 以下であれば DIC が強く疑われることがわかった（図 3）。また、感染症 DIC の診断には PT, D-dimer, FMC, AT, TM が有用であり、造血器腫瘍の DIC 診断には TAT, PPIC, D-dimer などが有用であった。一方、固形癌の DIC 診断は困難であり、さらなる検討が必要であることが示唆された。

Disclosure of Conflict of Interests

The authors indicated no potential conflict of interest.

文 献

- 1) 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, 平成 4 年度業績報告集, 1988, 37-41.
- 2) Taylor Jr. FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M: Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation - On behalf of the Scientific Subcommittee on disseminated intravascular coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). *Thromb Haemost* **86**: 1327-1330, 2001.
- 3) Gando S, Iba T, Eguchi Y, Ohtomo Y, Okamoto K, Koseki K, Mayumi T, Murata A, Ikeda T, Ishikura H, Ueyama M, Ogura H,

図 3 DIC 診断の手順としての考え方

Kushimoto S, Saitoh D, Endo S, Shimazaki S: Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group: A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med* **34**: 625-631, 2006.

- 4) Wada H, Hatada T, Okamoto K, Uchiyama T, Kawasaki K, Mayumi T, Gando S, Kushimoto S, Seki Y, Madoiwa S, Okamura T, Toh CH: Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee: Modified non-overt DIC diagnostic criteria predict the early phase of overt-DIC: *Am J Hematol*. 2010 Jun 8. [Epub ahead of print]
- 5) Okamoto K, Wada H, Hatada T, Uchiyama T, Kawasaki K, Mayumi T, Gando S, Kushimoto S, Seki Y, Madoiwa S, Asakura H, Koga S, Iba T, Maruyama I: Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee: Frequency and hemostatic abnormalities in pre-DIC patients. *Thromb Res* **126**: 74-78, 2010.
- 6) Takemitsu S, Wada H, Hatada T, Ohmori Y, Ishikura K, Takeda T, Sugiyama T, Yamada N, Maruyama K, Katayama N, Isaji S, Shimpo H, Kusunoki M, Nobori T: Prospective evaluation of three different diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*, 2011 (in press).
- 7) Kawasaki K, Wada H, Hatada T, Okamoto K, Uchiyama T, Kushimoto S, Seki Y, Okamura T: Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee: Evaluation of overt DIC in various underlying diseases. (投稿中)
- 8) Toh CH, Downey C: Performance and prognostic importance of a new clinical and laboratory scoring system for identifying non-overt disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* **16**: 69-74, 2005.
- 9) Hayakawa M, Gando S, Hoshino H: A Prospective comparison of new Japanese criteria for disseminated intravascular coagulation: new Japanese criteria versus ISTH criteria. *Clin Appl Thromb Hemost* **13**: 172-181, 2007.
- 10) Egi M, Morimatsu H, Wiedermann CJ, Tani M, Kanazawa T, Suzuki S, Matsusaki T, Shimizu K, Toda Y, Iwasaki T, Morita K: Non-overt disseminated intravascular coagulation scoring for critically ill patients: The impact of antithrombin levels. *Thromb Haemost* **101**: 696-700, 2009.
- 11) Oh D, Jang MJ, Lee SJ, Chong SY, Kang MS, Wada H: Evaluation of modified non-overt DIC criteria on the prediction of poor outcome in patients with sepsis. *Thromb Res* **126**: 18-23, 2010.
- 12) 中川雅夫: 本邦における播種性血管内凝固 (DIC) の発症頻度・原因疾患に関する調査報告, 厚生省特定疾患血液系疾患調査研究班血液凝固異常症分科会, 平成 10 年度研究業績報告書. 1999, 57-64.