A questionnaire survey for members of SSC/DIC about diagnostic criteria of DIC

Eriko MORISHITA ^{*1}, Tomoe HAYASHI ^{*2}, Hidesaku ASAKURA ^{*3}

Key words: DIC, diagnostic criteria, questionnaire survey, FDP

Tel: 076-265-2274 (三内) -2024 (自室) Fax: 076-234-4252 (三内) e-mail: hasakura@med3.m.kanazawa-u.ac.jp

表 1 DIC 診断基準の比較

	厚生省	ISTH	急性期
基礎疾患 臨床症状	有 : 1 点 出血症状 : 1 点 臓器症状 : 1 点	必須項目 — —	必須項目, 要除外診断 SIRS (3 項目以上) : 1 点
血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	8 ~ 12 : 1 点 5 ~ 8 : 2 点 < 5 : 3 点	5 ~ 10 : 1 点 < 5 : 2 点	8 ~ 12 or 30 % 以上減少/24h : 1 点 < 8 or 50 % 以上減少/24h : 3 点
FDP ($\mu\text{g/ml}$)	10 ~ 20 : 1 点 20 ~ 40 : 2 点 > 40 : 3 点	FDP, DD, SF 中等度増加 : 2 点 著明増加 : 3 点	10 ~ 25 : 1 点 > 25 : 3 点
フィブリノゲン (mg/dl)	100 ~ 150 : 1 点 < 100 : 2 点	< 100 : 1 点	—
PT	PT 比 1.25 ~ 1.67 : 1 点 > 1.67 : 2 点	PT 秒 3 ~ 6 秒延長 : 1 点, 6 秒以上延長 : 2 点	PT 比 > 1.2 : 1 点
DIC 診断	7 点以上	5 点以上	4 点以上

表 2 DIC 診断に重要な所見 & 検査

基礎疾患 SIRS	可溶性フィブリン (SF) フィブリンモノマー複合体 (FMC)
出血症状 臓器症状	TAT F1+2
病態の進展 (※ 1)	PIC
抗凝固療法による改善	アンチトロンビン
FDP	プロテイン C
D ダイマー	プロテイン S
血小板数	ADAMTS13
フィブリノゲン	プラスミノゲン
PT	$\alpha 2$ プラスミンインヒビター
APTT	PAI-1

アンケート方法: 重要と考える項目から, 1.2...7 位までを記入. 基礎疾患全体として, ならびに基礎疾患別 (感染症, 固形癌, 造血器悪性腫瘍, 外傷 & 熱傷, 血管病変 <大動脈瘤/血管腫>, 急性脾炎) の各回答を得た.

※ 1: 病態の進展に伴う得点の増加傾向の出現. 特に数日内での血小板数あるいはフィブリノゲンの急激な減少傾向ないし FDP の急激な増加傾向の出現

3. 結果

(1) 回収率

本アンケート調査の回収率は, 100%であった.

(2) 主に臨床で用いている診断基準はどれか.

全部会員中, 厚生労働省診断基準は 69.6%

図 1 DIC 診断基準の使用状況
内科系: 一般内科, 血液内科, 臨床検査医学
外科系: 外科, 救急部, 集中治療部

(16/23 人), 急性期診断基準は 56.5% (13/23 人) で使用されていたが, ISTH 診断基準は 4.3% (1/23 人) とほとんど使用されていないことが分かった. 内科系の部会員と外科系の部会員に分けて解析すると, 内科系では厚生労働省診断基準の使用者が多く, 外科系では急性期診断基準の使用者が多かった (図 1). 一方, いずれの診断基準も用いていない部会員が 3 名 (いずれも内科系部会員) いた.

また, 全部会員の 52.5% (12/23 人) が, 診断基準を効果判定基準としても使用していた.

(3) 各 DIC 診断基準の長所と短所

それぞれの診断基準に対して, 長所・短所とし

て多く出された意見を以下にまとめる。

a) 厚生労働省診断基準

〔長所〕 全疾患に適応が可能で、特異度が高く実績がある。補助診断項目ではあるが、分子マーカーも含んでいる。

〔短所〕 感染症での感度が劣り、項目が多く煩雑である。

b) 急性期診断基準

〔長所〕 感染症で高感度であり、早期診断が可能である。項目が少なく簡便である。血小板の経時的変動が取り入れてある。

〔短所〕 特異度が低く、全基礎疾患に適用不可、分子マーカーがない。

c) ISTH 診断基準

〔長所〕 特異度が高く、予後判定も可能、ただし長所はないという回答が最多であった。

〔短所〕 感度が劣り、フィブリン分解産物のカットオフ値がない。

(4) 各血液検査項目の測定が院内・外注・実施せずのいずれであるか

DIC 診断に際して、診断基準に用いる検査項目の結果が迅速に得られることは、重要なポイントである。そこで、各血液検査の測定が院内で実施されているのか、外注依頼されているのか、あるいは実施していないのかについて調査した。その結果、図 2a が示すように、いわゆるグローバルマーカーと言われるプロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、フィブリノゲン (Fbg)、フィブリン/フィブリノゲン分解産物 (FDP)、D-ダイマー (DD)、血小板数は、全施設で院内測定されていた。

さらに、アンチトロンビン (AT) もほぼ全施設で院内測定されていた。一方、トロンビン-アンチトロンビン複合体 (TAT) やプラスミン- $\alpha 2$ プラスミンインヒビター ($\alpha 2$ PI) 複合体 (PIC) などの分子マーカー、プラスミノゲン (Plg)、 $\alpha 2$ PI、プロテイン C (PC) は、半数以上の施設で院内測定されていたが、プラスミノゲンアクチベーターインヒビター (PAI)、プロテイン S (PS) は半数以上の施設で外注されていた (図 2b)。

また現時点では、プロトロンビンフラグメント 1+2 (F1+2)、ADAMTS13、可溶性フィブリ

(a)

(b)

(c)

図 2 各血液検査項目の測定が院内・外注・実施せずのいずれであるか

(a) 院内測定, (b) 院内測定あるいは外注, (c) DIC 診断時に測定していない

ン (SF)、フィブリンモノマー複合体 (FMC) は、DIC の検査としての浸透度は低かった (図 2c)。

(5) FDP 検査は血漿 FDP か血清 FDP か

FDP は全施設で測定されていたが、現在実施されている測定法は、検体として“血清 FDP”を用いる方法と“血漿 FDP”を用いる方法とがある。そこで、現在どちらを測定しているかについて調査したところ、血漿 FDP 65.2% (15/23)、血清 FDP 30.4% (7/23)、両者 FDP 4.3% (1/23) の使用状況であった。

血漿 FDP を支持する理由としては、1) 採血量が少なく済む (3 人)、2) 検査部が採用したため (4 人)、血清 FDP を支持する理由としては、1) 以前から使用しているため、2) 厚生労働省 DIC 診断基準のスコアリングシステムに合致する、3) 分解過程の違いに依存せずほぼ全てのフィブリノゲンおよびフィブリン分解産物を測定可能、4) 標準物質がフィブリノゲンであること、ポリクロナル抗体使用しているために、分子形に左右されることが少なく、可溶性の一部を除いて殆どの分解産物を測定可能、といった意見があげられた。また、両者測定の理由としては、解離症例があるため中央検査室では血漿、研究室では血清を測定、という意見が挙げられた。

血漿を用いた場合には他の凝固検査と同じ採血管で良いため (採血量が少なく済むため)、現状としては血漿 FDP の方が浸透しつつあると思われる。一方、血清 FDP 使用者には上記の如く医学的理由によるとの回答が目立った。

(6) DIC 診断に重要な所見・検査

a) 基礎疾患全体として

図 3a が示すように基礎疾患全体としては、血小板数・基礎疾患・FDP・DD・TAT・病態進展を重要視する意見が多かった。一方、AT は重点集計を行うと評価が低下した。一般検査では APTT・Fbg への支持は乏しく、PT への支持は二分した。分子マーカーでは、TAT 次いで PIC が高評価であったが、F1+2・SF・FMC は現時点での支持は少なかった。また、臨床症状 (臓器症状・出血症状・SIRS) への支持も低かった。

b) 各基礎疾患別

ほぼ全疾患において、基礎疾患・血小板数・FDP・DD・TAT が重要視されており、ベスト 5 以内に入った (図 3b-g)。

感染症 (図 3b) は、基礎疾患全体と同様の傾

向を示したが、AT の支持がやや増加しており、臨床症状として SIRS がやや高評価を得ていた。

固形癌 (図 3c) は、Fbg の支持が若干増加し、AT の支持は低下した。また、SIRS・PAI への支持は皆無であった。

造血器悪性腫瘍 (図 3d) および血管病変 (図 3f) は、固形癌と類似の傾向を示した。SIRS・PAI への支持はほとんどみられなかった (血管病変の PAI を除いて皆無)。造血器悪性腫瘍において、血小板数が意外と支持されていた。

一方、外傷・熱傷 (図 3e) および急性膵炎 (図 3g) は、感染症と類似の傾向を示した。

4. 総括

- 1) SSC/DIC 全部会員では、厚生労働省診断基準は 7 割、急性期診断基準は 5 割強で使用されていたが、ISTH 診断基準はほとんど使用されていなかった。
- 2) 内科系 (一般内科、血液内科、臨床検査医学) では厚生労働省診断基準の使用者が多く、外科系 (外科、救急・集中治療部) では急性期診断基準の使用者が多かった。
- 3) 診断基準に対する部会員の意見として、以下が多くみられた。厚生労働省診断基準は全疾患に適応可能で実績もあり特異度が高いが、感染症での感度が劣り、また項目が多く煩雑である。急性期診断基準は感染症で高感度であり項目が少なく簡便であるが、特異度が低く、また全疾患に適用できない、分子マーカーが採用されていない点が改善の余地がある。ISTH 診断基準は評価できない。
- 4) 凝血学的グローバルマーカーは、全施設で院内測定されていた。分子マーカーは半数以上の施設にまで浸透していた。
- 5) 全部会員の 2/3 では血漿 FDP が用いられていたが、血清 FDP 使用者には医学的理由によるとの回答が目立った。
- 6) DIC 診断に重要な所見・検査として、血小板数・基礎疾患・FDP・DD・TAT・病態進展を重要視する意見が多かったが、基礎疾患により支持する所見・検査に差が見られた。

図 3a 基礎疾患全体<重点集計>

図 3e 外傷・熱傷 <重点集計>

図 3b 感染症<重点集計>

図 3f 血管病変 (大動脈瘤/血管腫) <重点集計>

図 3c 固形癌<重点集計>

図 3g 急性膵炎 <重点集計>

図 3d 造血器悪性腫瘍 <重点>

図 3 DIC 診断に重要な所見・検査
 (a) 基礎疾患全体, (b) 感染症, (c) 固形癌, (d) 造血器悪性腫瘍, (e) 外傷・熱傷, (f) 血管病変 (大動脈瘤/血管腫), (g) 急性膵炎

5. アンケート結果からみた 新 DIC 診断基準の展望

DIC 診断基準に対する考え方は, 日本血栓止血学会 SSC/DIC 部会員の間でも温度差がみられた。

しかし, 全疾患に適応可能であり, 現在も広く支持されている厚生労働省診断基準を基本にして修正を加えることで, より良い診断基準が作成可能ではないかと考えられた。

この際, 基礎疾患ごとに検査所見項目や臨床所見項目の比重を変更させること, 分子マーカーを上手に組み込むこと, 煩雑にならないようにすることなどの配慮が必要と考えられた。

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 昭和 62 年度研究報告書. 1988, 37-41.
- 2) Gando S, Iba T, Eguchi Y, Ohtomo Y, Okamoto K, Koseki K, Mayumi T, Murata A, Ikeda T, Ishikura H, Ueyama M, Ogura H, 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.
- 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 definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Thromb Haemost **86** : 1327-1330, 2001.
- 4) 金沢大学 血液・呼吸器内科 : 血液・呼吸器内科のお役立ち情報 (DIC の図解シリーズ) <http://www.3nai.jp/weblog/entry/24539.html>