Activities of scientific subcommittee on DIC in JSTH

Hidesaku ASAKURA*

Key words: DIC, 診断基準, トロンビン-アンチトロンビン複合体

* 金沢大学附属病院高密度無菌治療部 [〒 920-8641 金沢市宝町 13-1]
Department of Internal Medicine (III), Kanazawa University School of Medicine
[13-1 Takaramachi, Kanazawa, 920-8641, Japan]
Tel: 076-265-2274 (三内) Fax: 076-234-4252 (三内) e-mail: hasakura@med3.m.kanazawa-u.ac.jp

表1 SSCシンポジウム (DIC 部会) のプログラム

・平成21年度「DIC研究の最前線—病態・診断・治療—」

- 1) 外傷急性期凝固異常をどう捉えるか
- 2) DICと線溶病態
- 3) 新しい感染症のDIC診断基準作成のためのプロスペクティブスタディの結果
- 4) 感染症DICを考慮した現厚生労働省DIC診断基準の検討
- 5) DIC診断に関する部会員アンケート調査結果について (その1)
- 6) 敗血症DIC・臓器障害に対する治療機序解明の試み—HMGB1制御の可能性—
- 7) アンチトロンビンを軸とする併用療法に関する基礎的検討

・平成22年度「DICの病態・診断・治療—新規&分子マーカーの意義—」

- 1) 全国規模DIC疫学調査結果について
- 2) プロスペクティブスタディの解析結果からの、DIC診断における止血系マーカーの評価
- 3) 敗血症性DIC治療経過中のTAT, SF及びF₁₊₂値の変動
- 4) 敗血症性DIC患者における血中ヒストンの動態
- 5) 腹部大動脈瘤患者における瘤形態と血液凝固異常との関連
- 6) 敗血症DICにおける白血球エラスターゼによる血栓溶解の臨床的意義
- 7) 造血管腫瘍に合併したDICに対するリコンビナントトロンボモデュリン製剤の使用成績
- 8) 重症急性膵炎時のDIC, MOFの発症とHMGB1

・平成23年度「DICの多様性」

- 1) DICおよびその関連疾患におけるADAMTS13, VWFならびにVWF propeptideのプロファイル
- 2) 急速進行性の固形癌のDICをどうするか?
- 3) 外傷直後の凝固障害の知見に関する混乱—プロテインCの活性化が原因か?
- 4) 肝虚血再灌流時に発症する肝障害とDICの病態におけるHMGB1の関与とrTMの治療効果
- 5) 造血管腫瘍に関連したDICの病態
- 6) APLに合併したDICに対する臨床的分析とrTMの治療効果
- 7) DICにおける出血傾向: 線溶異常と低フィブリノゲン血症の関与

表2 DICの概念

主概念: 全DIC症例で見られる.

- 1) 基礎疾患の存在.
- 2) 全身性持続性の著明な凝固活性化状態: 全身の主として細小血管内に微小血栓が多発.
- 3) 線溶活性化 (その程度は種々).

副概念: 進行したDIC症例で見られる.

- 1) 消費性凝固障害: 止血因子 (血小板, 凝固因子) の低下など.
- 2) 臨床症状: 出血症状, 臓器症状.

きたが, 全ての基礎疾患に対して用いることができないのが難点である.

現在DIC部会の各部員は, 精力的に基礎・臨床両面からの研究に取り組んでいるが, DIC部会全体として取り組むべき最重要課題は, 厚生労働省DIC診断基準の改訂である.

4. 現在の厚生労働省DIC診断基準の問題点と改訂指針

- 1) 診断スコアリング引き下げ: DICスコア7点以上でDICの治療を開始している臨床医は15%に過ぎない²⁾. 臨床医の85%は, DICス

表 3 DIC 診断基準の比較

	厚生労働省 DIC 診断基準	ISTH overt-DIC 診断基準	急性期 DIC 診断基準
基礎疾患 臨床症状	基礎疾患あり：1 点 出血症状あり：1 点 臓器症状あり：1 点	基礎疾患は必須項目 臨床症状は考慮されていない	基礎疾患は必須項目 要除外診断 SIRS (3 項目以上)：1 点
血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	$8 < \leq 12$ ：1 点 $5 < \leq 8$ ：2 点 ≤ 5 ：3 点	$5-10$ ：1 点 < 5 ：2 点	$8 \leq < 12$ or 30%以上減少/24h：1 点, < 8 or 50%以上減少/24h：3 点
フィブリン 分解産物	FDP ($\mu\text{g/mL}$) $10 \leq < 20$ ：1 点 $20 \leq < 40$ ：2 点 $40 \leq$ ：3 点	FDP, D-ダイマー, SF 中等度増加：2 点 著明増加：3 点	FDP ($\mu\text{g/mL}$) $10 \leq < 25$ ：1 点 $25 \leq$ ：3 点 D-dimer も FDP との換算表により使用可能
フィブリノゲン (mg/dL)	$100 < \leq 150$ ：1 点 ≤ 100 ：2 点	< 100 ：1 点	—
PT	PT 比 $1.25 \leq < 1.67$ ：1 点 $1.67 \leq$ ：2 点	PT 秒 3-6 秒延長：1 点 6 秒以上延長：2 点	PT 比 $1.2 \leq$ ：1 点
DIC 診断	7 点以上 (白血病患者では、出血症状と血小板数を除いて、4 点以上)	5 点以上 (白血病患者には適応できない)	4 点以上 (白血病患者には適応できない)

コア 6 点以下であっても DIC 治療を開始している。スコアの総点を引き下げて、骨髄非抑制群〈非白血病患者群〉では「DIC スコアで 6 点以上」(骨髄抑制群〈白血病患者群〉では 3 点以上)で、DIC と診断する基準にするのみで、現状に一致することになる。

- 基礎疾患をスコアリングから削除：基礎疾患のない DIC は存在しないため、基礎疾患でのスコアリングはナンセンスであるという指摘が多い。基礎疾患の存在は必須として、スコアリングから外すべきと考えられる。それに伴い、DIC スコア 5 点以上で DIC と診断される。
- 臨床症状をスコアリングから削除：出血症状や臓器症状の臨床症状が出現しないと DIC と診断されないようでは、DIC の早期診断に悪影響であるし、予後改善にはつながらない。加えて、臨床症状が DIC によるものかどうかの鑑別は不可能である。臨床症状をスコアリングから削除すべきとの指摘が多い。それに伴い、DIC スコア 4 点以上で DIC 診断とする。
- プロトロンビン時間 (PT) を最高 1 点までに：PT は DIC 以外の多くの要素によって延長する。例えば、肝不全やビタミン K 欠乏症でも

容易に延長するため、決して DIC に特異的なマーカーではない。むしろ PT に対する依存度が高いことは DIC の誤診につながる懸念がある。現在は、PT に対しては最高で 2 点まで与えられるが最高 1 点までとして、PT に対する依存度をさげるべきと考えられる。PT 比 > 1.67 で 1 点を与えることにする。

- TAT の採用：PT を 2 点から 1 点へと圧縮したことにより残った 1 点を TAT に与えることにする。DIC の本態は全身性持続性の著明な凝固活性化である。この DIC の本態を反映するマーカーを是非とも採用すべきである。TAT を即日測定可能な施設が少ないという意見も聞かれるが、この状況を何年も続けることは問題である。TAT を診断基準に組み込むことによって、極めて有用なマーカーである TAT の普及の原動力にすべきではないかと考えられる。血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会の検討によると、感染症症例 (血小板数 < 12 万/ μL) において TAT $< 7\text{ng/mL}$ であれば、後日 DIC を発症する可能性は 0% と報告されている³⁾。TAT $\geq 7\text{ng/mL}$ で、1 点を与えることとする。なお、TAT 7ng/mL は、

表4 厚生労働省 DIC 診断基準の改訂案 (私見)

	基本	骨髄抑制群	感染症群	肝不全群
血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	8-12 : 1点 5-8 : 2点 < 5 : 3点	(-)	8-12 : 1点 5-8 : 2点 < 5 : 3点	8-12 : 1点 5-8 : 2点 < 5 : 3点
FDP ($\mu\text{g/mL}$)	< 10 : -1点 10-20 : 1点 20-40 : 2点 > 40 : 3点	< 10 : -1点 10-20 : 1点 20-40 : 2点 > 40 : 3点	< 10 : -1点 10-20 : 1点 20-40 : 2点 > 40 : 3点	< 10 : -1点 10-20 : 1点 20-40 : 2点 > 40 : 3点
Fbg (mg/dL)	100-150 : 1点 < 100 : 2点	100-150 : 1点 < 100 : 2点	(-)	100-150 : 1点 < 100 : 2点
PT	PT 比 > 1.67 : 1点	PT 比 > 1.67 : 1点	PT 比 > 1.67 : 1点	PT 比 > 1.67 : 1点
TAT (ng/mL)	≥ 7 : 1点	≥ 7 : 1点	≥ 7 : 1点	≥ 7 : 1点
DIC 診断	4 点以上	3 点以上 ?	3 点以上 ?	6 点以上 ?

(備考)

- ・FDP : 深部静脈血栓症, 肺塞栓, 大血腫, 大量胸腹水, 術後などでも上昇する. DIC に深部静脈血栓症を合併することがあるため, 下肢静脈エコーを積極的に施行する.
- ・PT : ビタミン K 欠乏症, 肝不全でも延長する.
- ・TAT : 採血困難例やルート採血などでは artifact で上昇することがある.
- ・線溶活性化マーカー : 上記マーカーとは別に, PIC, $\alpha 2\text{PI}$, プラスミノゲンは, 線溶亢進型 DIC の診断に必要である.
- ・予後判断マーカー : アンチトロンビン著減, PAI 著増, HMGB-1 著増のみられる例では予後不良である.

TAT の基準値である $\text{TAT} < 3 \sim 4 \text{ ng/mL}$ の 2 倍ともなっており, この点でも意味のある数字である.

- 誤診対策 (FDP) : 現在の厚生労働省診断基準を用いて誠実にスコアリングして DIC と診断しても, 客観的に判断して全く DIC と思えない症例が存在する. それらの症例では血小板数著減, PT 著明延長の所見はあり, 臨床症状もみられるが (DIC に起因する訳ではないが), FDP は $10 \mu\text{g/mL}$ 未満である. FDP $10 \mu\text{g/mL}$ 未満で DIC とはまず考えられない. 誤診対策として, $\text{FDP} < 10 \mu\text{g/mL}$ で, -1 点とする.
- 骨髄抑制群, 感染症群, 肝不全群の追加 : DIC 診断基準 (基本型) のみでは, 多彩な病態を示す全ての基礎疾患に合併した DIC を診断することに無理があるものと考えられる. 基本型に, 骨髄抑制群, 感染症群, 肝不全群を追加することとする.
- 骨髄抑制群 : 血小板数の低下は DIC のためではないため, 血小板数をスコアリングから外す必要がある. それに伴い, DIC と診断され

るスコア総点を下げる必要がある. 3 点が妥当ではないかと考えられるが, 検討課題である.

- ・感染症群 : 感染症に合併した DIC では, フィブリノゲンが低下するのは例外的である. フィブリノゲンを外すことで DIC 診断の感度を向上させることが可能である. スコア総点は同上である.
- ・肝不全群 : 血小板数やフィブリノゲンの低下, PT の延長は DIC のためとは限らない. 現在の診断基準でも配慮がなされているが, 同様の配慮が必要である. スコア総点を 6 点に引き上げるのも一法ではないかと考えられるが, 検討課題である.
- 備考 : DIC 臨床の向上のため, 有用な情報を備考欄で提供すべきと考えられる.
- ・FDP : DIC 診断で最も重要視される FDP であるが, FDP 上昇をきたす他疾患 (深部静脈血栓症, 肺塞栓, 大血腫, 大量胸腹水, 術後など) の鑑別は重要である. 特に, DIC に深部静脈血栓症や肺塞栓も合併することがあるため, DIC 診断基準を満たしていても下肢静脈エコーを積極的に施行すべきである.

- ・PT：ビタミン K 欠乏症や肝不全でも延長する点に注意が必要である。
- ・TAT：採血困難例やルート採血などでは artifact で上昇することの注意喚起が必要と考えられる。
- ・線溶活性化マーカー：PIC, α 2PI, プラスミノゲンは、線溶亢進型 DIC の診断に必要である。
- ・予後判断マーカー：DIC の診断に直結していても予後と関連するマーカーを紹介すべきと考えられる。具体的には、アンチトロンビン著減例, PAI 著増例, HMGB-1 著増例では予後不良である。

以上の点を踏まえると、表 4 のような診断基準となる。なお、上記の記載内容は、本稿執筆時点で直前にせまっている日本血栓止血学会学術集会期間中に行う予定である DIC 部会での検討内容である。換言すれば、まだ DIC 部会内での検討は行われていないが、現在の診断基準の問題点を明らかにすることを主眼に記述した。

5. DIC 治療ガイドラインの改訂

DIC 治療ガイドラインは長らく存在しなかったが、和田英夫理事（前 DIC 部会長）の多大な

ご努力のもとに、「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」がこの世に登場した⁴⁾。画期的なことである。

このエキスパートコンセンサスが作成された時点では、遺伝子組換えトロンボモジュリン製剤（商品名：リコモジュリン）がまだ使用できない時期であったため本薬の記載は全くない。必ず、改訂が必要である。ただし、市販後の膨大な DIC 症例数による検討が行われ、その論文化が待たれている時期であるため（これらの論文を改訂版では盛り込む必要があるため）、DIC 部会としては診断基準の改訂作業の方が優先されている。

Disclosure of Conflict of Interest

The author indicated no potential conflict of interest.

文 献

- 1) Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M : Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* **86** : 1327-1330, 2001.
- 2) 中川雅夫：播種性血管内凝固（DIC）診断基準の利用に関する調査報告。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十年度研究業績報告書 1999 : 65-72.
- 3) 朝倉英策, 久志本成樹. DIC の病態定義, 感染症と非感染症. *日本血栓止血学会誌* **17** : 284-293, 2006.
- 4) 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. *日本血栓止血学会誌* **20** : 77-113, 2009.