

# 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

日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会

Expert consensus based on the evidence for the treatment of disseminated  
intravascular coagulation due to infection intravascular

日本血栓止血学会誌 第 20 卷 第 1 号 別刷

(2009 年 2 月)

# 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

日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会

Contents	
第 I 章 序	78
第 II 章 作成法, エビデンスレベル, 推奨度	80
第 III 章 病態・診断・疫学	83
第 IV 章 治療各論	86
第 V 章 資料	106

丸山征郎<sup>\*1</sup>, 坂田洋一<sup>\*2</sup>, 和田英夫<sup>\*3</sup>, 朝倉英策<sup>\*4</sup>, 岡嶋研二<sup>\*5</sup>, 丸藤 哲<sup>\*6</sup>, 射場敏明<sup>\*7</sup>,  
内場光浩<sup>\*8</sup>, 内山俊正<sup>\*9</sup>, 江口 豊<sup>\*10</sup>, 岡本好司<sup>\*11</sup>, 小倉真治<sup>\*12</sup>, 川杉和夫<sup>\*13</sup>,  
久志本成樹<sup>\*14</sup>, 小池 薫<sup>\*15</sup>, 古賀 震<sup>\*16</sup>, 関 義信<sup>\*17</sup>, 窓岩清治<sup>\*18</sup>, 真弓俊彦<sup>\*19</sup>

- \*1 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科血管代謝病態解析学 (顧問)
- \*2 自治医科大学分子病態治療研究センター (顧問)
- \*3 三重大学大学院医学系研究科/血栓症・止血異常症診療センター (部会長, 責任者)
- \*4 金沢大学附属病院 高密度無菌治療部 (副部会長)
- \*5 名古屋市立大学大学院医学研究科展開医科学分野 (副部会長)
- \*6 北海道大学大学院医学研究科侵襲制御医学講座 救急医学分野 (副部会長)
- \*7 順天堂大学医学部附属順天堂医院救急災害医学
- \*8 熊本大学大学院医学薬学研究部
- \*9 国立病院機構高崎病院内科
- \*10 滋賀医科大学救急・集中医療医学
- \*11 産業医科大学第 1 外科学
- \*12 岐阜大学大学院医学系研究科救急・災害医学
- \*13 帝京大学医学部内科学
- \*14 日本医科大学救急医学
- \*15 京都大学大学院医学研究科初期診療・救急医学
- \*16 静岡県立大学短期大学部看護学科
- \*17 新潟県立新発田病院内科
- \*18 自治医科大学分子病態治療研究センター
- \*19 名古屋大学大学院医学系研究科救急・集中治療医学

## 第 I 章 序

### 1. 序

播種性血管内凝固 (DIC; disseminated intravascular coagulation) は、初期には、産科疾患、急性白血病や固形癌での報告が主であったが、近年 systemic inflammatory response syndrome (SIRS) の概念が提唱され、さらに敗血症に伴う臓器障害を評価する簡易なスコアリングシステムが普及したことも相まって、救急・集中治療領域を中心に血管内皮細胞障害を伴う炎症性 DIC に対する関心が高まっている。2000 年頃より、重症敗血症などに対するアンチトロンビン (AT) や活性化プロテイン C (APC) などの生理的プロテアーゼ阻害薬の臨床試験成績の発表<sup>1) 2)</sup>が行われた。2001 年には国際血栓止血学会 (ISTH) / 科学的標準化委員会 (SSC) は、DIC の定義ならびに overt-DIC 診断基準<sup>3)</sup>を提示した。我が国でも、日本 DIC 研究会、日本血栓止血学会学術委員会の DIC 部会ができるなど、DIC 診断基準の改定活動が盛んになった<sup>4)</sup>。さらに、2002 年から日本救急医学会の DIC 特別委員会と日本血栓止血学会学術専門委員会 DIC 部会が共同で検討を行い、その結果「救急領域の DIC 診断基準案」<sup>5)</sup>を発表した。2005 年以降には、日本救急医学会が救急領域の DIC における治療開始時期を決める検討を行い、急性期 DIC 診断基準<sup>6)</sup>が世界に公表された。今後、日本救急医学会の検討により、DIC の早期診断・治療の流れが加速するものと考えられる。

一方、DIC の治療に関しては、欧米では基礎疾患の治療以外には一般には行われていないのが現状である。日本においては、幾つかの薬剤が DIC 治療薬として保険診療で認められ、小規模な臨床治験は数多く存在するが、質の高いエビデンスのある薬剤は極めて少ない。欧米を含めてエビデンスが極めて少ないことから、我が国の DIC 治療は限られた臨床経験から行われ、各施設あるいは主治医ごとに DIC の治療法や治療成績が大きく異なるといった事態が生じている。

そこで、DIC 治療における各種治療法の有用性を、可能な限り客観的な科学的根拠に基づき検討し、現在の我が国の DIC 治療状況を加味して、感染症に伴う DIC 治療ガイドライン案を作成した。DIC 治療に関する質の高いエビデンスは限られるため、病態別にきめの細かい推奨度を設定した。コンセンサス会議を何度も重ね、また、日本血栓止血学会、日本集中治療医学会、日本救急医学会等での試案の公開、フィードバック作業を繰り返して作成し、感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサスとして公表する。今後、このエキスパートコンセンサスを参考にして、より優れたエビデンスの作成に進むことが望まれる。

本エキスパートコンセンサスは DIC 診療に関する初めての治療指針となる。その臨床医療への影響の大きさと社会的責任の重さを常に考慮し、何より患者に対して最良の診療が提供されることに役立つよう望むものである。

### 2. 目的

DIC は種々の疾患や病態により生じ、急性期に適切な対処が必要であり、一旦 DIC を発症すると厚生労働省の診断基準では 42.4%、急性期 DIC 診断基準では 35.6% の死亡率が報告<sup>6)</sup>されている。一方、近年、DIC に対しても種々の治療法が開発されてきたが、それらの客観的な評価はなされておらず、診療における標準化はなされていないのが現状である。そこで、日本血栓止血学会は科学的根拠に基づいた治療指針を作成し、診療にあたる一般臨床医が、効率的かつ適切に対処することの一助となることを目的とした。さらに患者、家族をはじめとした一般市民にも DIC の理解を深めていただき、医療従事者とそれを受ける立場の方々の相互の納得のもとに、より好ましい医療が選択され実行されることを望むものである。

### 3. 注意事項

本エキスパートコンセンサスはエビデンスに基づき記載しており、より質の高いエビデンスを重視した。しかしながら、現時点では質の高い研究は非常に限られているため、コンセンサス会議を頻回に開催し、さらに公開討論会を開催し、コンセンサスを形成し、日本の医療状況を加味し、病態別の推奨度を決定した。

このエキスパートコンセンサスはあくまでも最も標準的な治療指針であり、実際の診療行為を決して強制するものではなく、施設の状態（人員、経験、機器等）や個々の患者の個別性を加味して最終的に対処法を決定すべきである。また、記述の内容に関しては日本血栓止血学会（以下、われわれ）が責任を負うものとする。しかし、治療結果に対する責任は直接の治療担当者に帰属すべきものであり、われわれは責任を負わない。なお、本文中の薬剤使用量などは成人を対象としたものである。

### 4. 学術標準化委員会 DIC 部会ガイドライン作成委員

- 丸山 征郎（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科血管代謝病態解析学）（顧問）  
坂田 洋一（自治医科大学分子病態治療研究センター）（顧問）  
和田 英夫（三重大学大学院医学系研究科／血栓症・止血異常症診療センター）  
（部会長、責任者）
- 朝倉 英策（金沢大学附属病院 高密度無菌治療部）（副部会長）  
岡嶋 研二（名古屋市立大学大学院医学研究科展開医科学分野）（副部会長）  
丸藤 哲（北海道大学大学院医学研究科侵襲制御医学講座 救急医学分野）（副部会長）  
射場 敏明（順天堂大学医学部附属順天堂医院救急災害医学）  
内場 光浩（熊本大学大学院医学薬学研究部）  
内山 俊正（国立病院機構高崎病院内科）  
江口 豊（滋賀医科大学救急・集中医療医学）  
岡本 好司（産業医科大学第1外科学）  
小倉 真治（岐阜大学大学院医学系研究科救急・災害医学）  
川杉 和夫（帝京大学医学部内科学）  
久志本成樹（日本医科大学救急医学）  
小池 薫（京都大学大学院医学研究科初期診療・救急医学）  
古賀 震（静岡県立大学短期大学部看護学科）  
関 義信（新潟県立新発田病院内科）  
窓岩 清治（自治医科大学分子病態治療研究センター）  
真弓 俊彦（名古屋大学大学院医学系研究科救急・集中治療医学）

### 5. 評価委員

#### 内部評価委員

- 家子 正裕（北海道医療大学歯学部内科）  
岡村 孝（久留米大学医学部血液内科学）  
白幡 聡（産業医科大学小児科）  
高橋 芳右（新潟県立加茂病院）  
辻 肇（京都府立医科大学輸血部）  
松下 正（名古屋大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学）  
三室 淳（自治医科大学分子病態治療研究センター）

## 外部評価委員会

日本救急医学会, 日本集中治療医学会, 日本感染症学会

## 6. 利益相反

受託研究: 射場 敏明 (Organon USA INC)

委員会: 和田 英夫 {FVIIa の臨床試験 (脳出血, 外傷) の安全性に関するモニター (DMC)}

委員 (ノボノルディスクファーマ)}

## 文献

- 1) Warren BL, Eid A, Singer P, et al : High-dose antithrombin in severe sepsis. A randomized controlled trial. JAMA **286** : 1869-1878, 2001.
- 2) Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al : Efficacy and safety of recombinant human protein C for severe sepsis. New Engl J Med **8** : 699-709, 2001.
- 3) Taylor Jr FB, Toh CH, Hoots WK, et al : 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.
- 4) 和田英夫: 国内外における播種性血管内凝固症 (DIC) の診断基準作成の動きについて, 日本血栓止血学会誌 **11** : 3-15, 2000.
- 5) Gando S, Wada H, Asakura H, et al : Evaluation of new Japanese diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation in critically ill patients. Clin Appl Thromb Hemost **11** : 71-76, 2005.
- 6) Gando S, Iba T, Eguchi Y, et al : 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.

## 第II章 作成法, エビデンスレベル, 推奨度

## 1. 作成法

Evidence-based medicine (EBM) の概念を基に, 日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会はガイドライン作成委員会を構成し, より客観的にエビデンスを抽出すべく, 下記に示す方法によってシステマティックに文献を検索し, 得られた知見を基に, 文献レベルを付記した。また, それらの研究の質や結果を考慮し, 日本の保険適応などの現状を加味し, 委員会での協議により, 推奨度を設定した。

日本血栓止血学会誌 (Vol.17, No.3)<sup>1)</sup> にこのガイドラインの進行状況を報告し, 日本血栓止血学会 (2005年11月), 日本血栓止血学会 SSC シンポジウム (第一回2006年2月, 第二回2007年2月) で会員に公表するとともに, 日本救急医学会総会・学術集会 (2006年10月), 日本集中治療医学会総会 (2006年3月) でも公開シンポジウムを開催し, 学会内外からフィードバックを得て改変を重ねた。この最終案を, 2007年から2008年にかけて日本救急医学会, 日本集中治療医学会, 日本感染症学会による外部評価ならびに, 日本血栓止血学会の内部評価を受け, 学術的にDIC治療のガイドラインとしてふさわしいとの評価を得た。利益相反の審査を通過後, 2008年7月23日に「感染症に伴うDICの治療ガイドライン」として日本血栓止血学会理事会へ提出された。日本人に対する質の高い治療のエビデンスを集めることは困難であり, 日本で作成されるほとんどの治療ガイドラインは「エキスパートコンセンサス」に相当するとの考えから, 2008年11月20日に「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」として公表されることが決定された。

## 2. 文献検索法, 文献レベル

文献はシステマティックに検索した。MEDLINE (Ovid) (1966年~2005年6月) を対象に, 「disseminated intravascular coagulation」, または「DIC」のMeSH (explode), またはkey

word で得られた文献, および医学中央雑誌インターネット版(1983年~2005年6月)を対象に, 「disseminated intravascular coagulation or DIC or 播種性血管内凝固 or 播種性血管内凝固症候群」で得られた文献と, 検討する治療法を掛け合わせて検索を行い, 英語または日本語文献で対象を人に限定し, メタ分析, システマティックレビュー, randomized controlled trial (RCT) を検索した. また, 2005年6月以降の RCT などの論文, 製薬会社などから開発時の治験などの資料を入手し, 臨床的有用性を検討した. また, これらの文献に引用されている文献ならびに専門家の指摘によって得られた文献についても検討対象に加えた. 各々の引用文献のレベルは Cochrane library で用いられている Bob Phillips らによって作成された科学的根拠に基づく分類法: Oxford centre for evidence-based medicine levels of evidence (表 1)<sup>2)</sup> に基づき, DIC の治療に関わる各項目の quality of evidence を決定した.

表 1 治療/予防, 病因/害の文献レベル<sup>2)</sup>より改変引用

レベル	治療/予防, 病因/害
1a	無作為化比較対照試験 (RCT) のシステマティックレビュー (homogeneity* であるもの)
1b	個々の RCT (信頼区間が狭いもの <sup>‡</sup> )
1c	全てあり または 全てなし (All or none) <sup>§</sup>
2a	コホート研究のシステマティックレビュー (homogeneity* であるもの)
2b	個々のコホート研究 (質の低い RCT を含む; (例) フォローアップ 80% 未満)
2c	「アウトカム」研究; エコロジー研究
3a	ケースコントロール研究のシステマティックレビュー (homogeneity* であるもの)
3b	個々のケースコントロール研究
4	症例集積研究 (および質の低いコホート研究あるいはケースコントロール研究 <sup>§§</sup> )
5	系統的な批判的吟味を受けていない, または生理学や基礎実験, 原理に基づく専門家の意見

注: 使用者は以下に挙げる理由から確定的なレベルを決定できなかったことを示すために, 「-」を付記してもよい.

1) 信頼区間の広い単一の研究しかない(例えば, RCT における絶対リスク減少が統計学的に有意ではないが, 臨床的に重要な便益や害が存在する).

2) あるいは無視できない(かつ統計学的に有意な)不均一性をもつシステマティックレビュー.

\*homogeneity というのは, 個々の研究間に結果の程度や方向性に憂慮すべき多様性がないことである. 統計学的に不均一なシステマティックレビュー全てに対して憂慮する必要はなく, また憂慮すべき不均一性全てが統計学的に有意でもない. 上記の如く憂慮すべき不均一性を示す研究には, レベルの後ろに「-」を付ける.

<sup>‡</sup>どの様にして, 広い信頼区間をもつ臨床試験や他の研究を理解し評価するかは, 脚注を参照のこと.

<sup>§</sup>その治療法が利用される以前は全ての患者が死亡していたが, 利用できるようになった現在は生存者がいるような場合; あるいは, その治療法が利用される以前は死亡する患者がいたが, 利用できるようになった現在は誰も死亡しなくなったような場合.

<sup>§§</sup>質の低いコホート研究とは, 明確な比較群を持たない研究, 暴露群と非暴露群とで同一の(盲検化が望ましい)客観的方法を用いて暴露とアウトカムを測定できなかった研究, 既知の交絡因子を同定あるいは適切にコントロールできなかった研究, 十分な期間中に完全なフォローアップができなかった研究をさす. 質の低いケースコントロール研究とは, 明確な比較群を持たない研究, かつ/あるいは症例群と対照群とで同一の(できれば盲検が望ましい)客観的方法を用いて暴露とアウトカムを測定できなかった研究, かつ/あるいは既知の交絡因子を同定あるいは適切にコントロールできなかった研究, かつ/あるいは十分な期間中に完全なフォローアップができなかった研究をさす.

### 3. 推奨度

以上の作業によって得られた科学的根拠の質や多寡, 結果を考慮した. しかしながら, 現時点では質の高い研究は限られているため, 前述のごとくコンセンサスを形成し, 日本での保険で使用できる治療法や投与量など現在の医療状況を勧告し, 委員会での協議により, 表 2 に示す分類法<sup>3) 4)</sup> に則って種々の治療行為の推奨度を決定した. 基本的原則として, 科学的根拠の有無に限らず, 診療上, 日常診療として常識的に行うべき治療 (Standard) はコンセン

表2 推奨度分類<sup>3) 4)</sup>より引用改変

推奨度	
コンセンサス	科学的根拠の有無に限らず、診療上、常識的に行うべき治療。
A	その推奨の効果に対して強い根拠があり、その臨床上的有用性も明らかである。
B <sub>1</sub>	その推奨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的有用性がわずかである。
B <sub>2</sub>	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（毒性や薬剤の相互作用、コスト）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。

注：推奨度は科学的根拠の質や多寡、結果、日本での保険で使用できる治療法や投与量など現在の医療状況を勘案し、委員会での協議により決定した。推奨度はあくまでも最も標準的な指針であり、本推奨度は実際の診療行為を決して強制するものではなく、施設の状態や個々の患者の個性を加味して最終的な対処法を決定すべきである。レベルが高い文献に基づいた推奨度 A または B、あるいは逆に施行を推奨しない推奨度 D があり得る。

サスとした。「転帰を改善し得る」に関して、レベル 1c 以上のエビデンスが存在するものを推奨度 A とした。また「凝血学的指標の改善」に関して、レベル 2b 以上の論文が存在するか、もしくは「凝血学的指標の改善」に関してレベル 2b 以上の論文が複数存在するものは推奨度 B<sub>1</sub> とした。一方、「十分なエビデンスは存在しないが、日常診療で用いられているもの」は推奨度 B<sub>2</sub> または C とした。実際には、アンチトロンビン (AT) に関しては凝血学的指標の改善を示した複数の 2b 以上の論文があり、推奨度 B<sub>1</sub> とした。一方、未分画ヘパリン (UFH) に関しては有用性に関する十分なエビデンスが存在せず、推奨度 C とした。そして臨床試験において、UFH に対して優位性を検証し得た、あるいは有害事象が少ないと考えられる治療は推奨度 B<sub>2</sub> 以上とした。使用を推奨する推奨度 A や B がある一方、使用を推奨しない推奨度 D があり、また、効果が不明確などの理由で、患者によって主治医の判断に基づき使用することもできると考えられる、推奨度 C が存在する。ただし、実際の使用に当たっては、注を考慮されたい。また、本エキスパートコンセンサスはあくまでも最も標準的な治療指針であり、実際の診療行為を決して強制するものではなく、施設の状態（人員、経験、機器等）や個々の患者の個性を加味して最終的に対処法を決定すべきである。

#### 4. 改訂、資金、ホームページによる閲覧

医学の進歩とともに DIC に対する診療内容も変化しうるので、本エキスパートコンセンサスも原則として定期的な再検討を要すると考えられる。将来ガイドラインへの名称の変更を含め、当面 2~4 年毎の見直しを行い、外部評価委員会による検証を繰り返していく。作成に要した資金は全て日本血栓止血学会の支援によるものであり、本エキスパートコンセンサスは日本血栓止血学会ホームページ (<http://www.jsth.org/>) などにて公開予定である。

#### 文献

- 1) 日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会：EBM に基づく DIC ガイドライン作成に向けての調査研究，血栓止血誌 17：278-330, 2006.
- 2) Centre for evidence-Based Medicine のホームページにある Levels of Evidence and Grades of Recommendations ([http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)) (2001 年改訂版)
- 3) 急性膵炎の診療ガイドライン 第 2 版作成出版委員会編，エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン [第 2 版]，東京，金原出版，2007.
- 4) Kish MA；Infectious Diseases Society of America. Guide to development of practice guidelines.Clin Infect Dis 32：851-854, 2001.

### 第Ⅲ章 病態，診断，疫学

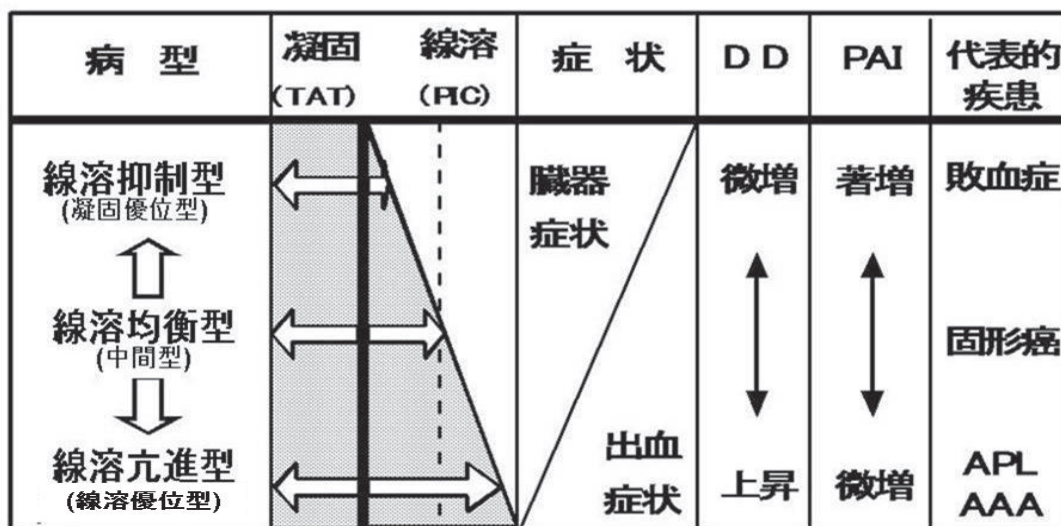
#### 1. DIC 病型分類

- 1) 「線溶抑制型 DIC」；「凝固優位型 DIC」，「線溶抑制・臓器障害型 DIC」
- 2) 「線溶亢進型 DIC」；「線溶過剰亢進型 DIC」，「線溶優位型 DIC」，「出血型 DIC」
- 3) 「線溶均衡型 DIC」；「中間型 DIC」

凝固系と線溶系のバランスにより DIC の病態は大きく異なり，以前より DIC の治療に基礎疾患別特徴ならびに線溶能を重視する研究者もいた<sup>1) 2)</sup>。さらに，線溶系の専門家からの意見も加味し，DIC の病型を，1) 「線溶抑制型 DIC」，2) 「線溶亢進型 DIC」，3) 「線溶均衡型 DIC」，の 3 つに分類した。

ここで定義する「線溶抑制型 DIC」(図 1) は，従来の「線溶抑制型・臓器障害型 DIC」や「凝固優位型 DIC」に相当する概念である。敗血症に伴う DIC が典型例で，炎症による臓器障害以外に，plasminogen activator inhibitor -I (PAI-I) が著増し，虚血性臓器症状が出現しやすい。線溶抑制という表現は，凝固活性化に見合うべき本来のバランスのとれた線溶活性化が充分でない(抑制されている)ことを意味しており，健常人と比較すれば軽度の線溶活性化がみられる。線溶抑制型 DIC においては，重症例や治療開始が遅れた場合などに多臓器不全が進行し，予後は極めて不良となる。現在までに，敗血症 (DIC 合併例を多数含む) を対象とした大規模臨床試験が複数行われている。

「線溶均衡型 DIC」(図 1) は，従来の凝固優位型 DIC と線溶優位型 DIC の中間的病態を示す DIC である。凝固活性化に見合うバランスのとれた線溶活性化がみられる。凝固活性化は見られるが，診断時期により，凝固阻止因子および線溶活性化により代償されていて，見かけ



TAT: トロンビン-アンチトロンビン複合体 PIC: プラスミン-α2 プラスミンインヒビター複合体  
 DD: D-dimer, PAI: プラスミノゲンアクチベーターインヒビター, APL: 急性前骨髄球性白血病  
 AAA: 腹部大動脈瘤

図 1 線溶能による DIC の病型分類



上症状が表面に出ないことも多い。初期には血栓症状がみられ、進行すれば、血小板・凝固因子の消費が進み出血傾向を来す。この時期には線溶活性化も出血症状を助長する。

「線溶亢進型 DIC」は、従来の「線溶優位型 DIC」, 「線溶過剰亢進型 DIC」, 「出血型 DIC」に相当する概念で、二次線溶亢進では説明できない、あるいは二次線溶から予測される以上の線溶活性が存在する DIC である。すなわち、PA を産生する腫瘍、あるいは PA・プラスミンを介さない線溶物質を産生する疾患が基礎疾患として挙げられる。当然ながら、DIC の本態である著しい凝固活性化は同時に存在するため、thrombin antithrombin complex (TAT)、D-dimer は高値となる。しかし、そのレベルからは説明のつかない fibrin and fibrinogen degradation products (FDP) 値(プラスミンを介するものおよび介さないものの両者を含む)や、Plasmin- $\alpha_2$ PI complex (PIC) 値(プラスミンを介する線溶亢進で PA がどこから過剰に供給されることが必要)が検査で得られたときに、これを線溶亢進型 DIC と定義する。具体的な例としては、前立腺癌、悪性黒色腫、肺癌など PA を産生する腫瘍や、PA 以外の線溶物質を胞体に有する APL、血管腫、特に Kasabach-Merritt 症候群のような内皮に異常があるもの(t-PA の産生分泌に異常があり、線溶亢進が出血に関与しうる)などがあげられる。また、腹部大動脈瘤に合併した DIC も、典型例では線溶活性化が強く出血しやすい病態となるが、血管内皮細胞に通常では観察されない何らかの物質の過剰発現があるのかも知れない。線溶亢進型 DIC では、出血症状は高度であるものの臓器症状は比較的に見られにくい。一方、出血症状のコントロールのため線溶活性化の適度な制御が必要な場合もある。このタイプの DIC においては、線溶活性化に伴いプラスミンが過剰産生されているために、血中 PIC は著増し、また線溶阻止因子である  $\alpha_2$ PI はしばしば著減する。なお、線溶亢進型 DIC においては、出血症状が特に著しく臨床上的管理が難渋する場合には、(ヘパリン類の併用下に) DIC に対して通常禁忌とされている抗線溶療法が適応となりうる場合がある。

ただし、DIC に対するトラネキサム酸などの抗線溶療法は、血栓症や臓器障害の合併の報告があり、適応や使用方法を誤ると重大な合併症をきたすことになる。

## 2. 診断法

現在使用されている DIC 診断基準には、厚生労働省 DIC 診断基準、ISTH overt-DIC 診断基準、急性期 DIC 診断基準があり、DIC の早期診断は予後を改善すると考えられている。十分なエビデンスは確立されていないが、急性期 DIC 診断基準が最も感度が良く、感染症に伴う DIC の早期診断に推奨され得る。

現在使用されている DIC 診断基準は、厳密な意味では DIC 治療開始基準であり、医療の進歩により DIC の治療開始基準が更新されていくのは、非常に合目的である。DIC の診断を overt-DIC 期と non-overt DIC 期に分けて述べる。

### 2.1 overt-DIC (非代償性 DIC) の診断

資料表 2, 3, 4 に厚生労働省 DIC 診断基準 (以下厚生労働省基準)<sup>3)</sup>、ISTH overt-DIC 診断基準 (以下 ISTH 基準)<sup>4)</sup>、急性期 DIC 診断基準 (以下急性期基準)<sup>5) 6)</sup> を示す。ISTH 基準や急性期基準は、厚生労働省基準を修正したものであるが、いくつかの相違点がある。三つの DIC 基準を比較した検討では、急性期基準、厚生労働省基準、ISTH 基準の順に DIC の診断感度はよかった。感染症例での DIC 診断率も同様の順であった。また逆に、ISTH 基準、厚生労働省基準、急性期基準の順に、特異度ならびに DIC 診断例での死亡率が高かった。これらの DIC 診断基準は、今後さらに再評価される必要がある<sup>7) 8)</sup>。

## 2.2 non-overt-DIC (代償性 DIC) の診断

厚生労働省のアンケート調査<sup>9)</sup>では、大多数の医師が厚生労働省基準を満たす前に抗凝固療法を開始していた。DIC 早期治療の有用性を示すエビデンスは殆ど存在しないが、レトロスペクティブスタディ<sup>10)</sup>では、Pre-DIC の時点で治療すると 80% 以上の DIC が改善し、8% のみが悪化するだけであった。一方、DIC スコアが増加するに従い DIC の改善率は低下し、悪化率は増加した。overt-DIC の診断基準を補完する意味でも、何らかの DIC 早期診断基準が必要と考えられた。

## 3. 発症頻度と予後

1992 年に行われた、内科、外科、小児科、産婦人科を対象とした厚生労働省研究班全国調査では、患者 123231 例に対して DIC の発現は 1286 例 (約 1%) にみられた。また、発症頻度は内科、外科、小児科、産婦人科の順であった。しかし、DIC 発症頻度が高い救急部や集中治療部でのアンケートはされていない。1998 年の厚生労働省の調査では、絶対数が多い DIC の基礎疾患は敗血症、ショック、非ホジキンリンパ腫などであり、DIC 発症頻度の高い基礎疾患は APL、劇症肝炎、前置胎盤などであった<sup>11)</sup>。感染に関連する基礎疾患は、敗血症、ショック、呼吸器感染症、胆道系感染症、急性呼吸促進症候群 (ARDS) などがあり、15 位以内に感染症性の疾患が、5 つも入っている。発症患者の絶対数からも、感染症に絞った DIC 診断基準を作成するのは合理的である。重症敗血症の第三相臨床試験である KyberSept Trial<sup>12)</sup>では、DIC の合併頻度は 40.7% であり、一方 PROWESS study<sup>13)</sup>では 22.4% であり、重症敗血症における DIC の合併頻度は 20% から 40% と考えられる。

KyberSept Trial<sup>12)</sup>、PROWESS study<sup>13)</sup>、OPTIMIST Trial<sup>14)</sup>でのプラセボ群 (全てレベル 1b) における 28 日後死亡率は、それぞれ 38.7%、30.8%、33.9% であり、リコンビナント TM (rTM) の第三相臨床試験 (レベル 2b)<sup>15)</sup>でのコントロール (ヘパリン) 群の死亡率も 34.6% であり、感染症における 28 日後の死亡率はほぼ 30% から 40% と考えられる (資料表 5)。また、非 DIC 群に比べて DIC 群の死亡率は有意に高値であった。このことから、DIC の合併が敗血症の予後を悪化させることが示唆される。rTM の臨床試験<sup>15)</sup>での 28 日後の死亡率は、感染症群で高い傾向にあり、感染症の DIC の予後が悪いことが示唆される。血漿由来 APC の第三相臨床試験 (レベル 2b)<sup>16)</sup>でも、コントロール群の 28 日後の死亡率は高値であった。このことから、患者の基礎疾患により予後が異なり、特に感染症に伴う DIC では予後悪いことがわかった。

## 文 献

- 1) Takahashi H, Tatewaki W, Wada K, et al : Thrombin vs plasmin generation in disseminated intravascular coagulation associated with various underlying disorders. *Am J Hematol* **33** : 90-95, 1990.
- 2) 高橋芳右 : 基礎疾患別にみた DIC の凝固線溶動態. *血液・腫瘍科* **21** : 350-360, 1990.
- 3) 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 年度業績報告集, 1988, 37-41.
- 4) Taylor Jr FB, Toh CH, Hoots WK, et al : 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.
- 5) Gando S, Wada H, Asakura H, et al : Evaluation of new Japanese diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation in critically ill patients. *Clin Appl Thromb Hemost* **11** : 71-76, 2005.
- 6) Gando S, Iba T, Eguchi Y, et al : 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.
- 7) 和田英夫, 登勉, 森美貴, 兼兒敏浩, 珠玖洋, Esteban C Gabazza, 丸藤哲, 射場敏明, 朝倉英策, 内山俊正, 川杉和夫, 小池薫, 岡本好司, 林朋博, 丸山征郎 : 厚生省 DIC 診断基準を用いた DIC 診断における Global test の評価. *血栓止血誌* **12** : 197-205, 2001.
- 8) 和田英夫, 阿部泰典, 西岡淳二, 戸松宏明, 登勉 : DIC の診断基準と血液凝固検査の標準化, DIC の診断基準. *臨床病理* **50** : 273-276, 2002.

- 9) 中川克, 辻肇: DIC 診断の現状—アンケート調査結果報告—. 臨床血液 **40**: 362-364, 1999.
- 10) Wada H, Wakita Y, Nakase T, et al: Outcome of disseminated intravascular coagulation in relation to the score when treatment was begun. Thromb Haemost **74**: 848-852, 1995.
- 11) 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
- 12) Warren BL, Eid A, Singer P, et al: High-dose antithrombin in severe sepsis. A randomized controlled trial. JAMA **286**:1869-1878 (レベル 1b), 2001.
- 13) Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al: Efficacy and safety of recombinant human protein C for severe sepsis. New Engl J Med **8**: 699-709 (レベル 1b), 2001.
- 14) Abraham E, Reinhart K, Opal S, et al: OPTIMIST Trial Study Group: Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. JAMA **290**: 238-247 (レベル 1b), 2003.
- 15) Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, Yamamoto Y, Aikawa N, Ohno R, Hirayama A, Matsuda T, Asakura H, Nakashima M, Aoki N: Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of phase III randomized, double blind, clinical trial. J Thromb Haemost [Epub ahead of print] (レベル 2b), 2006.
- 16) Aoki N, Matsuda T, Saito H, et al: A comparative double blind randomized trial of activated protein C and unfractionated heparin in the treatment of disseminated intravascular coagulation. Int J Hematol **75**: 540-547 (レベル 2b), 2002.

## 第IV章 治療各論

### 1. DIC の治療／病態別治療

種々のエビデンスから, DIC の治療が生命予後ならびに病態を改善することは証明されているが, 必ずしもエビデンスレベルの高い薬剤が保険適用されているとは限らない. 一方, エビデンスレベルの低い薬剤についても, 病態を限定することにより推奨度を上げることができると考えられる. また, 臨床医も病態別の推奨度を求めており, 主に病態別に薬剤の推奨度を提示する.

レチノイン酸 (all trans-retinoic acid; ATRA) による分化誘導療法 (レベル 1b)<sup>1)</sup> は有意に急性前骨髄球性白血病 (APL) の予後を改善し, リコンビナント活性化プロテイン C (rAPC)

表 3 各種治療法の病態別推奨度

DIC の病態	基礎疾患の治療	抗凝固療法 A						抗線溶療法	線溶療法	補充療法		
		UFH	LMWH	DS	GM	NM	AT			FFP	PC	
総合的	○	C	B <sub>2</sub>	C	B <sub>2</sub>	B <sub>2</sub>	B <sub>1</sub> #	D	D	○*	○*	
無症候型	輸血基準不適合	○	C	B <sub>2</sub>	C	B <sub>2</sub>	B <sub>2</sub>	B <sub>2</sub> #	D	D		
	輸血基準適合	○	C	B <sub>2</sub>	C	B <sub>2</sub>	B <sub>2</sub>	B <sub>2</sub> #	D	D	B <sub>2</sub> *	B <sub>2</sub> *
出血型	軽度	○	C	B <sub>2</sub>	C	B <sub>2</sub>	B <sub>2</sub>	B <sub>2</sub> #	D	D		
	著明	○	D	D	D	B <sub>1</sub>	B <sub>1</sub>	B <sub>2</sub> #	C <sup>§</sup>	D	○*	○*
臓器障害型	○	C	B <sub>2</sub>	C	B <sub>2</sub>	B <sub>2</sub>	B <sub>1</sub> #	D	D			
合併症	大血管の血栓合併	○	B <sub>2</sub>	B <sub>1</sub>	B <sub>2</sub>	C	C	B <sub>2</sub> #	D	注		
	TTP 合併	○	C	B <sub>2</sub>	C	B <sub>2</sub>	B <sub>2</sub>	B <sub>2</sub> #	D	D	○	D
	HIT 合併	○	D	D	D	B <sub>2</sub>	B <sub>2</sub>	B <sub>2</sub> #	D	D		D

○: コンセンサス, #: 適応は血中 AT<70% の症例に限定される. \*: 輸血基準適合症例に限定される. 注: 致死的な血栓症に対しては, 例外的に線溶療法が行われる場合がある. 適応, 投与時期・方法などは専門医に相談する必要がある. 脳梗塞などでは禁忌になる場合もある. §: 抗線溶療法は専門医に相談する. UFH: 未分画ヘパリン, LMWH: 低分子ヘパリン, DS: ダナパロイドナトリウム, GM: メシル酸ガベキサート, NM: メシル酸ナファモスタット, AT: アンチトロンピン, 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, 出血型: 線溶亢進型, 臓器障害型: 線溶抑制型, DIC を病態別に分類すると, 大きく無症候型, 出血型, 臓器障害型, その他の合併症に分けられる. それぞれの病態により適応薬剤が決まってくる (表 3).

の大規模 RCT (PROWESS trial, レベル 1b)<sup>2)</sup> は、有意に敗血症の生存率を改善し、DIC に対する抗凝固療法の有用性を示した。DIC の臨床試験においても、血漿由来 APC の RCT (レベル 2b)<sup>3)</sup> やリコンビナントトロンボモジュリン (rTM) の RCT (レベル 2b)<sup>4)</sup> は、有意な出血症状、止血異常、あるいは生存率の改善を示した。以上のように、DIC 治療を行うことが DIC を合併する患者の予後や病態を改善することはあきらかである。しかし、エビデンスレベルの高い薬剤でも、日本での健康保険が承認されていないか、使用が限定された市販後調査中か、使用する基礎疾患が限定されている場合は、ここではあえて紹介しない。一方、エビデンスレベルの低い薬剤については、病態を限定することにより推奨度を上げることができると考えられる。また、臨床医も病態別の薬剤の推奨度を求めており、主に病態別に薬剤の推奨度を提示する (表 3)。なお、詳細については、それぞれの薬剤の項を参照されたい。

### 1.1 無症候型

線溶均衡型に当たる (第三章 DIC 病型分類参照)。顕著な臨床所見はないが、臨床検査成績が DIC の病態を示す。この状態での早期 DIC 治療が望ましい。低分子ヘパリン (LMWH)、メシル酸ガベキサート (GM)、メシル酸ナファモスタット (NM)、アンチトロンビン (AT) などが B<sub>2</sub> と考えられ、医療コストなどから考えると LMWH が最も推奨される。AT は臓器障害を有する症例のみに有用との解析 (レベル 1a)<sup>5)</sup> があるが、AT 低下例では臓器障害が強いとの報告<sup>6)</sup> もある。未分画ヘパリン (UFH) とダナパロイドナトリウム (DS) は推奨度 C とした<sup>7)</sup>。

### 1.2 出血型

線溶亢進型に当たる。軽度出血の場合は、LMWH、GM、NM、AT などが B<sub>2</sub> と考えられ、生命に関わる著明な出血がある場合は、UFH、LMWH や DS の投与は禁忌である。また、DIC における出血の原因としては、消費性凝固障害以外に、二次線溶の亢進が考えられる。このため顕著な出血がある場合は、マイルドな抗凝固作用と抗線溶作用を有する GM や NM が推奨される。また輸血基準に適合すれば、濃厚血小板 (PC) や新鮮凍結血漿 (FFP) の輸注も考慮される。

### 1.3 臓器障害型

線溶抑制型 DIC に当たる。capillary leak syndrome (CLS) やショックなども含み、ほとんどが救急・外科領域の DIC に相当する。メタ分析 (レベル 1a)<sup>5)</sup> では、AT は臓器障害中等度群の生命予後を有意に改善していることから、推奨度 B<sub>1</sub> と考えられる。AT の保険適応は血中濃度が 70% 以下の症例に限られるので、予後を推測する意味からも、血中 AT の測定が必要である。

### 1.4 その他の合併症

深部静脈血栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、末梢動脈領域の壊死などでは、強力な抗凝固療法が必要であり、LMWH、UFH、DS が推奨される。また、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) やヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) の合併の可能性もあり、PC 輸注にあたっては注意が必要である。また、ADAMTS13 の値によっては、FFP 投与を考慮する必要がある場合もある。HIT 合併時には、LMWH、UFH ならびに PC は禁忌である。

## 2. 基礎疾患の治療

推奨度；(コンセンサス)

### 2.1 根拠

「DIC or 播種性血管内凝固 (症候群)」と、「基礎疾患」(underlying disease/clinical condition) or/and 「治療」(treatment or/and management) で検索を行い、英語または日本語文献、ヒトで limit し、検索を行った。これらの検索語の掛け合わせで、MEDLINE (Ovid) (1983年～2007年) で 1019 文献、医学中央雑誌 (1983年～2007年) で 2487 文献あったが、DIC における基礎疾患の治療において、メタ分析、システマティックレビュー、RCT などによる基礎疾患治療と DIC の予後に関するエビデンスはなかった。

白血病などで基礎疾患の治療と輸血療法のみで、重篤な出血の合併症なしに寛解導入ができたという報告や<sup>1)</sup>、産科疾患 DIC では原因の除去後急速に DIC が改善するとの報告がある<sup>2)</sup>。敗血症 DIC においても、起炎菌に対する抗菌薬の投与が最も重要であることは常識であり、実際の臨床の間では抗菌薬の投与後、感染巣の外科的除去やドレナージなどが可及的速やかに併施されている。従って、DIC の治療時に基礎疾患の治療を行うことは、当然のことであり、かつ必須であることは言うまでもなく、個々の現場の医師は迷うことなく基礎疾患の治療を優先して行っている。また、基礎疾患の治療は、その利点が明らかであり、他の方法が存在せず、更なるエビデンスを追及し確立することは、倫理上も困難であり、患者の利益を損なうものである。以上より、基礎疾患の治療はコンセンサスとした。

### 2.2 種々の DIC 基礎疾患

#### 2.2.1 感染症

すべての微生物による感染症が基礎疾患となり得る。SIRS を呈する感染症を敗血症と考えると、臨床の間では敗血症を基礎疾患とした DIC を経験することが多い。敗血症の治療に関しては、最近国際的に、surviving sepsis campaign が行われている。敗血症に対する診療は a) 血液培養、b) lactate 測定、c) 広域抗菌薬の使用、d) 膠質液や晶質液の使用、e) 昇圧剤の投与、f) 低用量ステロイドの投与、g) 活性化プロテイン C の投与、h) 血糖コントロール、i) 人工呼吸、などを行うべきであるとされている<sup>3)</sup>。

本邦では、抗菌薬の使用は関連学会のガイドラインが示されており、その原因菌や感染部位により、至適な抗菌薬が選択されるべきである<sup>4)</sup>。例えば、DIC を高率に合併する急性閉塞性化膿性胆管炎に遭遇した場合、胆道系に移行の良い抗菌薬の投与を行いながら、出血傾向がなければただちに、内視鏡的逆行性胆道ドレナージ術あるいは経皮経肝胆道ドレナージ術を施行するのが、基礎疾患に対する治療であるとともに、DIC に対する治療にもつながる<sup>5)</sup>。

外科・救急領域では観血的治療を行う必要があるが、出血傾向がある場合は補充療法等により出血傾向を抑えてから治療することが肝要である。観血的治療前の補充療法に関する RCT などの質の高いエビデンスはないが、血小板数  $5 \text{ 万} / \mu\text{l}$  以下、PT50% 以下、フィブリノゲン  $150 \text{ mg/dl}$  以下等の状態で出血のリスクがある場合、手術直前に濃厚血小板や新鮮凍結血漿などの補充療法を行なう。大手術になることが予想されれば、更なる補充療法の準備が必要である。また、観血的処置と同時にされる抗凝固療法では、AT 製剤の単独補充などが一般的である<sup>6)-8)</sup>。

急性肺炎においては<sup>9) 10)</sup>、抗菌薬の投与とともに酸素療法や人工呼吸管理などが行なわれるが、急性肺傷害/急性肺損傷 (ALI) や急性呼吸促迫症候群 (ARDS) など<sup>11)</sup>を合併した場合は、DIC を高率に発症することが知られている。消化管穿孔性腹膜炎や虚血性腸炎などでは、DIC

の基礎疾患であるこれらの病変を迅速に切除，摘出，洗浄，ドレナージ等を施行することができれば，2次性の感染症を併発しない限り，DICの改善が期待できる．真菌血症は全身状態が悪化した状態に好発し，DICが合併すると予後はさらに悪くなり，抗凝固療法に加えて抗真菌薬の使用，感染巣のドレナージ・摘出，全身状態の改善等が必要である<sup>12)</sup>．

### 2.2.2 感染症を合併しやすい基礎疾患

感染症を合併しやすい基礎疾患には，外傷，固形癌，白血病，急性膵炎などがある．外傷においては，初期治療のガイドライン<sup>13)</sup>や頭部外傷の管理ガイドライン<sup>14)</sup>が発刊されているので，これらを参考に治療されるべきである．また，急性膵炎では，エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン<sup>15)</sup>などに従い，適切に治療することが重要である．

以下資料表6に，参考にされたいガイドラインをまとめた．

## 3. 抗凝固療法

DICの基本となる病態は，全身の微小血管の播種性の血栓形成とそれに伴う線溶亢進であることから，抗凝固療法はDICに対する必須の治療と考えられている．

推奨度；(A)

ただし，レベルの高いエビデンスがある薬剤でも，日本での保健適応がないか，使用が限定された市販後調査中か，使用する基礎疾患が限定されている場合がある．

欧米ではDICの治療は基礎疾患に対するものがほとんどで，抗凝固療法は殆ど行われていない．このためか，DICを合併した重症敗血症の欧米での予後は，日本と比べて悪い．日本においても，ある一部の領域ではDICの抗凝固療法が行われず，基礎疾患，臓器障害や出血の治療のみに終始している場合があり，重篤な合併症や致命的な転帰を招くことが散見されている．

レチノイン酸 (all trans-retinoic acid ; ATRA, n=176) による分化誘導療法は，従来の化学療法 (n=174) に比べて有意に急性前骨髄球性白血病 (AML, M3 : APL) の予後を改善した (レベル 1b)<sup>1)</sup>．この原因としては，ATRAがAPL発症時のDICを改善して，出血死を防ぐことに起因していると考えられる．ATRAはTFやアネキシンIIの発現を抑制し，DICの改善効果が期待されているが，DICに対する保険適応は認められておらず，APLにのみ投与が認められている．また，血漿由来の活性化プロテインC (APC, n=63) は，UFH (n=69) に比べて有意に出血症状の悪化を減少させ，止血系分子マーカーやDICの生存率を改善したが (レベル 2b)<sup>2)</sup>，本邦ではDICに対する保険適応は認められていない．海外における重症敗血症に対する，リコンビナントAPC (rAPC) 製剤による大規模なRCT<sup>3)</sup> (PROWESS trial, レベル 1b) が行なわれ，プラセボ (n=850) 群に比し，APC群 (n=850) において有意な生存率の改善が報告された．この試験にはDIC症例が約22.4%含まれ，APC治療群においてD-dimer値低下など凝血学的指標の改善も示された．DICを改善することにより，APCが重症敗血症における生存率を改善したと考えられている．また，敗血症ならびに造血管腫瘍におけるリコンビナントTMのRCT (n=234) では，UFH群に比してTM群で，有意なDICの改善ならびに出血症状の改善を示した (レベル 2b)<sup>4)</sup>．かなり以前のRCTでは，LMWH (n=61) がUFH (64) に比べて，有意に臓器障害を改善したが，生存率・DIC離脱率などに差は見られなかった (レベル 2b)<sup>5)</sup>．以上，抗凝固療法を行うことはDIC患者の予後を改善することが示唆される．レベルの高いエビデンスがある薬剤でも，日本での保険適応はないか，使用が限定された市販後調査中か，使用する基礎疾患が限定されている場合がある．このため，本邦で保険適応のある以下の薬剤については，病態別にも推奨度を示した．

### 3.1 ヘパリン，ヘパリン類

ヘパリンは1916年に雄牛の肝臓から単離され、ATを介して抗凝固活性を発揮することが確認された。現在ヘパリンは、従来からの未分画ヘパリン(UFH)と比較的新しい低分子ヘパリン(LMWH)とヘパリン類(ダナパロイドナトリウム;DS)に分類される。出血傾向や出血の恐れのある患者では、UFHよりはLMWHが推奨される。

#### 3.1.1 未分画ヘパリン

ATを併用するときは、出血の副作用が増強される恐れがある。

推奨度；(C)，血栓症併発時(B<sub>2</sub>)，著明な出血やHITの合併時(D)，その他(C)  
代償性DICに使用することが望ましく、出血等による副作用に十分注意し、低分子ヘパリンの使用も考慮する。ATを併用するときは、出血の副作用が増強される恐れがある。

##### 3.1.1.1 作用機序

UFHはウロン酸とヘキソサミンの2つの糖鎖の繰り返し構造(1-4グリコシド結合)を基本骨格に持つグリコサミノグリカンである。UFHそのものには抗凝固活性は存在せず、AT活性を1000倍以上に増強することにより、トロンビンやFXaを強力に阻害し、その他にFXIIa, FXIa, FIXaなどを阻害することにより抗凝固活性を増強する<sup>1)</sup>。また、UFHはヘパリンコファクターII, TFPI, protein C inhibitor (PCI)などの活性も増強させる作用がある。古くから静脈血栓症等の血栓症やDICに使用されてきた<sup>2)</sup>。

また、抗Xa活性/抗トロンビン活性比はLMWHやDSに比し小さい<sup>3)</sup>。そのため、出血の危険性はLMWHやDSに比べて高い。DIC症例での凝血学的改善効果(レベル2c)は認められていたが、その予後を改善させるか否かが臨床比較試験で証明されていない<sup>4) 5)</sup>。

##### 3.1.1.2 投与方法

投与量には理論的な根拠はないが、一般的に5~10単位/kg/時間の持続点滴静注が推奨されている。モニターとして、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)を正常の約1.5倍から2倍の延長にコントロールすることが多い。

- ・使用方法の留意点：静注時の半減期が約40分と短いことと安全性の検討から、24時間持続投与が一般的である<sup>6)</sup>。至適投与量の決定のため、APTTでモニターする必要がある。欧米ではAPTTの2~3倍延長の記載が多いが、日本人では出血の恐れがあり、1.5倍程度の延長にとどめることが多い。
- ・副作用：出血、ショック、血小板減少(HIT)が知られている。特に、LMWH・DSに比し、出血の出現頻度が高い(出血改善率が低く、悪化率が高い)傾向があるものの、有意差は認めていない(レベル2b)<sup>7) 8)</sup>。各種の重篤な出血(の可能性がある)症例、重篤な肝障害(凝固因子、ATの産生低下により作用が変動する恐れがある)、重篤な腎障害(排泄障害による)、過敏症の既往歴をもつ患者への投与は原則禁忌とされている。

##### 3.1.1.3 根拠

UFHの有効性を検討したRCTは認められなかった。重症感染症における治療28日目の生存率が、プラセボ群に比較して付随的な少量ヘパリンの使用群において高かったというretrospectiveな解析報告が散見された<sup>9) 11)</sup>(レベル2b)。重症感染症によるDIC症例での検討で、AT単独使用では生存率を有意に改善するが、ヘパリンを併用することによりプラセボ群と予後の有意差がなくなるという臨床試験結果<sup>12)</sup>が確認された。その他の知見としては、集

中治療室 (ICU) での大部分の DIC 症例は、肺塞栓症 (PE)・深部静脈血栓症 (DVT) などの予防のためヘパリンが使用されてきた<sup>13)</sup>。合成プロテアーゼインヒビター (SPI) との比較に関しては、メシル酸ガベキサート (GM) との比較試験で、生存率・有用性ともに有意差を認めず<sup>14)</sup> (レベル 2b)、メシル酸ナファモスタット (NM) との比較試験では有用性に有意差を認めなかった<sup>15)</sup> (レベル 2b)。APL における UFH の使用では、予後を改善したという報告 (retrospective な解析) (レベル 4) を認めた<sup>16)</sup>。

重症敗血症における AT<sup>9)</sup>、APC<sup>10)</sup> および TFPI<sup>11)</sup> の RCT (レベル 1b) を比較すると (資料表 7)、後ろ向きで群分けされた低容量ヘパリン使用群は、プラセボ群に比較して 28 病日における死亡率が明らかに低かった<sup>17)</sup>。これらの解析には、UFH または LMWH が区別されておらず、投与時期・期間が明確でないなどの問題点があげられる。また、ヘパリンの使用に関してはランダム化された試験ではなく、The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHEII) score, PT 値, 臓器障害の程度などから、主治医のバイアスが入ってしまい、より重症でない患者に投与された可能性も考えられる。

### 3.1.2 低分子ヘパリン (ダルテパリンナトリウム)

UFH と比較して出血性の副作用が少なく、よく用いられている薬剤の一つである。

#### 3.1.2.1 作用機序

本邦でも数種類の LMWH が使用可能であるが、DIC 治療薬として保険適用を受けている LMWH は、平均分子量 4,400~5,600 のダルテパリンナトリウムのみである。UFH と比較して抗 Xa 活性が強く、抗トロンビン活性は軽度であり、血小板に対する影響も少ないため出血の危険性は UFH 比べ低い。血中半減期は UFH に比べ約 2 倍の 90~120 分である。

推奨度；(B<sub>2</sub>)、血栓症併発時(B<sub>1</sub>)、著明な出血や HIT の合併時(D)、その他(B<sub>2</sub>)  
代償性 DIC に使用することが望ましく、出血等による副作用に十分注意する。AT を併用するときは、出血の副作用が増強される恐れがある。

#### 3.1.2.2 投与方法

1日 75 抗 Xa 活性 /kg を静脈内に持続投与する。血中半減期が長いので、腎障害には注意する。

・副作用：ショック、出血、血小板減少 (HIT など) が知られている。UFH と比べて出血の副作用は少ないが、致命的な出血の恐れがある場合は、使用を控える。

#### 3.1.2.3 根拠

DIC における有効性を検討した RCT は、研究開発段階での多施設共同 RCT<sup>1)</sup> が一つ報告されている (レベル 2b)。それ以外の文献は症例報告や動物実験の報告で、取り上げるべきものは殆どなかった。対照薬は UFH で DIC の基礎疾患は主として急性白血病を含む悪性腫瘍と感染症であった。LMWH (FR ; 75IU/kg) あるいは UFH (240U/kg) が、DIC 患者 (厚生労働省診断基準改訂版により診断) それぞれ 61 例または 64 例に 5 日間投与された。

評価項目は臨床症状 (出血症状, 臓器症状), 凝血的改善度 (凝血的検査, DIC スコア), 概括安全度, 有用度 (判定基準に従って主治医が判定) などで、血小板数, AT 活性, TAT, FDP, PIC, PT, フィブリノゲンなどの凝血的検査項目も検討された。ただ、出血症状や臓器症状などの評価項目が、若干主治医の主観が入りやすいプロトコールと考えられた。結果を資料表 8 に示す。5 日後の生存率は FR 群 90.2%, UFH 群 76.6% と、FR 群が UFH 群に比べ優れる傾向にあった。DIC に起因する死亡は、FR 群 0 例に対して UFH 群 5 例 (7.8%) と、UFH 群に多かった。出血症状中等度改善率では、FR 群 33.3%, UFH 群 18.5% と FR 群が UFH 群に比べ優れる傾向にあった。中等度改善以上の臓器症状改善率は FR 群 20.5%, UFH



群 8.2% であり、臓器症状の改善率は FR 群が UFH 群に比べ有意に優れていた。また安全性に全く問題なしと判定された症例は FR 群 93.4%、UFH 群 79.7% であり、これらを含めた概括安全度も FR 群が UFH 群に比べ有意に優れていた。しかし凝血学的改善度（中等度改善以上）では、白血病群において FR 群 42.9%、UFH 群 46.4% と UFH 群が高い傾向にあったが、非白血病群では FR 群 32.5%、UFH 25.7% と逆に FR 群が優れる傾向にあった。

DVT におけるエビデンスは多数あり、有用性が報告<sup>2)</sup>されている。また、HIT を合併する頻度が UFH に比べ少ない<sup>3)</sup>。幾つかの評価項目で UFH に比して有意に優れていたか、優れる傾向にあったが、全般的な DIC の治療効果は、UFH と同等以上と考えられた。しかし、出血の副作用を重視すると、LMWH は UFH に比べてその頻度を減少させる可能性が強く、推奨度 B<sub>2</sub> とした。

### 3.1.3 ヘパリン類（ダナパロイドナトリウム）

DIC 治療に保険適用になっているヘパリン類としてはダナパロイドナトリウム（DS）があげられる。UFH と比較して出血性の副作用が少ない。

推奨度：(C)、血栓症併発時 (B<sub>2</sub>)、著明な出血や HIT の合併時 (D)、その他 (C)

#### 3.1.3.1 作用機序

DS は分子量 5500 で、ヘパリン様糖鎖構造（ヘパラン硫酸 84%、デルマタン硫酸 12%、コンドロイチン硫酸 4%）を持ち、ヘパリン類似物質（ヘパリノイド）とも呼ばれている。UFH や LMWH と同様に AT を介して抗凝固作用を発揮する。また、DS の抗 Xa 活性と抗トロンビン活性の比は 22 対 1 以上で、UFH の 1 対 1、あるいは LMWH の 2~4 対 1 に比べ格段に高く、より選択的に Xa 活性を抑制し、出血の副作用が少ないことが知られている。血中半減期が約 21 時間と UFH や LMWH に比べて長いので、1 日 2 回の間欠投与が可能となっている。

#### 3.1.3.2 投与方法

1 回に 1250 抗 Xa 活性を 12 時間間隔で 1 日 2 回静脈内投与する。  
補足：腎排泄性で血中半減期が長いので、腎機能低下の患者では出血の副作用に注意する。

- ・副作用：ショック、出血、HIT が知られている。基本的に APTT でのモニターは必要ないが、腎機能低下の患者等で、APTT の延長時には出血の可能性に注意する。

#### 3.1.3.3 根拠

DIC における有効性を検討した RCT は、研究開発段階での多施設共同 RCT が報告されている。それ以外の文献は症例報告や動物実験の報告で、エビデンスとして取り上げるべきものはなかった。

DIC 患者（厚生労働省診断基準改訂版によって診断）を対象とした DS の二重盲検 RCT（レベル 2b）が報告<sup>1)</sup>されている。対照薬は UFH で、DIC の基礎疾患は主として急性白血病を含む悪性腫瘍と感染症であった。DS (1250 抗 Xa 活性を 1 日 2 回静注) あるいは UFH (7-10U/kg/時間を 24 時間持続点滴) が、それぞれ 59 例または 58 例に 5 日間投与された。評価項目は臨床症状（出血症状、臓器症状）、凝血学的改善度（凝血学的検査、DIC スコア）、概括安全度、有用度（判定基準に従って主治医が判定）などであった。凝血学的検査項目では、血小板数、AT 活性、TAT、FDP、PIC、PT、フィブリノゲンなどが測定された。出血症状や臓器症状などの評価項目は、若干主治医の主観が入りやすい懸念が残った。出血症状が改善した例は、DS 群 58.3%、UFH 群 44.8% と DS 群に多く、逆に悪化した例は UFH 群に多かった。出血の副作用は、DS 群では認められなかったが、UFH 群で 2 例見られた。また、安全性に全く問題なしと判定された症例は DS 群 100%、UFH 群 94.8% であった。臓器症状改善率は DS 群

61.9%, UFH 群 38.1% と DS 群では臓器症状がより改善した。これらを含み全般改善度 (DS 群 65.1%, UFH 群 45.2%) や有用性 (DS 群 65.1%, UFH 群 46.5%) を判定すると, DS 群が UFH 群に比べ優れる傾向にあった。

以上の結果より, DS と UFH とは同等と考えられ, 推奨度 C とした。

### 3.2 合成プロテアーゼ阻害薬

DIC の治療に用いられる合成プロテアーゼ阻害薬 (SPI) には, メシル酸ガベキサート (GM), メシル酸ナファモスタット (NM) などがあり, 種々の生理的プロテアーゼの活性化を抑制する。SPI は AT の非存在下で作用を発揮することから, AT 活性の低下した DIC 例でも効果が期待できる。SPI は DIC に対して保険適応があり, 出血性合併症を生じる頻度がヘパリン/ヘパリン類に比較して少ないことから, 日常臨床で最もよく使用されてきた。

#### 3.2.1 メシル酸ガベキサート

推奨度; (B<sub>2</sub>), 血栓症併発時 (C), 著明な出血・線溶亢進時 (B<sub>1</sub>), その他 (B<sub>2</sub>)

##### 3.2.1.1 作用機序

GM は分子量 417.48 の非ペプチド性 SPI で, 膵外分泌酵素であるトリプシン, キニン, カリクレインを阻害するとともに, 凝固線溶系酵素ならびに補体系の機能を阻害する<sup>1)</sup>。凝固系に対しては抗トロンビン作用, 抗 Xa 作用を有し, 線溶系に対しては抗プラスミン作用を有する。また, 血小板凝集をも抑制する。50% 阻害濃度はトロンビンに対して約 1.0  $\mu$ M, プラスミンに対しては約 10  $\mu$ M で, 凝固線溶系抑制のバランスからいえば, 凝固系抑制作用がより強い薬剤である。2mg/kg/時で投与した場合の血中濃度は 0.26  $\mu$ M という報告もあり, 単独投与では抗凝固/抗線溶効果が十分でない可能性がある。

##### 3.2.1.2 投与方法

GM20~39mg/kg/日を静脈内に持続投与するが, 中心静脈カテーテルからの投与が望ましい。

副作用にはショック, 注射部位の静脈炎・皮膚潰瘍・壊死などがある。高濃度では血管内壁を障害するので, 末梢血管から投与する場合は, 100mg/50ml (0.2%) 以下の濃度で投与する。

##### 3.2.1.3 根拠

SPI 療法に関する文献は, MEDLINE で 316, 医学中央雑誌で 2530 あったが, システマティックレビューやメタ解析はなく, RCT は各々 8 文献ずつであった。そのうち, DIC に対する SPI 療法の RCT は GM に関する 2 文献のみであった (レベル 2b)<sup>2) 3)</sup>。これらのうちの一つは日本からの発表で, 血液疾患, 産科疾患を除く厚生労働省 DIC 診断基準 6~8 点の pre- or mild DIC の成人 ICU 患者を対象とした, GM 群 (2mg/kg/時) 20 例と生食群 20 例に, 薬剤を 7 日間投与した RCT である<sup>2)</sup>。エントリー時, 投与前, 1, 3, 5, 7 日目に血小板数, AT 活性, フィブリノゲン, FDP, D-dimer, SF, TAT, PIC, PT 比, DIC スコアを計測し, 30 日後の死亡率も調べられた。その結果, 7 日以内の死亡は GM 群で 2 名, 生食群で 4 名, 30 日後の死亡率は GM 群 40% (8/20), 生食群 35% (7/20) であった。3 日目の D-dimer (GM 群で高値) 以外の凝固線溶系検査では, 両群間に有意差はなく, D-dimer, DIC スコアは生食群で早期に低下した。もうひとつの RCT は, 腹部手術後に感染症から DIC を発症した ICU 患者 (厚生労働省 DIC 基準 7 点以上) を対象としたもので, GM 群では 5 日間以上 GM (1mg/kg/時) を投与し, 対照群と比較した<sup>3)</sup>。各群には 25 名ずつエントリーし, TNF- $\alpha$ , IL-6, 生存率, 術後 7 日目までの DIC score, APACHE II スコアを評価した。その結果, 両

群の死亡率はGM群 24% (6/25), 対照群 36% (9/25) で, 有意差はなく, TNF- $\alpha$ , IL-6 も両群間に差は認められなかったが, GM群でDIC score, APACHE IIが早期に減少した. 上記2つのRCTでは症例数が少ないので, そのために有意差を証明できなかった可能性もある.

国内における大規模な多施設共同RCT (レベル2b)<sup>4)</sup>は, 厚生労働省DIC診断基準が作成される以前, GMの研究開発段階に行われた. この研究は, 自家製DIC診断基準によりDICまたはDIC準備状態と診断された症例を対象とした無盲検化RCTで, 登録症例は211例, 解析症例は203例 (GM群109例, UFH群94例)であった (レベル2b)<sup>4)</sup>. GMは1~2mg/kg/時, UFHは1万-2万IU/日 or 100IU/kg/日を3日以上投与し, 平均するとGM群では16.1  $\pm$  16.0 (3-83)日間, UFH群では16.0  $\pm$  16.9 (3-111)日間投与された. DIC病態に対する両薬剤の効果を, 主治医判定による臨床所見・検査所見・総合効果・有用性の各項目において5段階で評価し, 薬剤の優劣比較 (独自の効果判定基準による委員会判定), 最終転帰 (生死), DICに起因する転帰 (生死)も調べた. その結果, 調査期間は不明であるが, 全体の生存率はGM群57%, UFH群63%で, 両群間に有意差は認められなかった (95%CI不明). DICに起因する死亡に関しては, GM群がUFH群に比較して有意に少なかった (GM群10/109, UFH群19/94) ( $p=0.028$ ) が, 基礎疾患などに起因する死亡では逆に有意に多かった (GM群37/109, UFH群16/94) ( $p=0.0066$ ) (資料表9). 出血症状に対する改善に関しては両群に差はなく, 悪化例はUFH群で有意に多かった ( $p<0.01$ ). 自家製DIC診断基準の値の変動で比較すると両群に差はなく (改善GM群63%, UFH群62%), 担当医による効果判定の結果はGM群45%, UFH群38%であった.

### 3.2.2 メシル酸ナファモスタット

推奨度; (B<sub>2</sub>), 血栓症併発時 (C), 著明な出血・線溶亢進時 (B<sub>1</sub>), その他 (B<sub>2</sub>)

#### 3.2.2.1 作用機序

NMの分子量は539.59で, 構造中のエステル結合がセリン残基と直接相互作用することにより, セリンプロテアーゼと基質との反応を阻害し, 酵素活性を低下させる<sup>1)</sup>. トリプシン, プラスミン, カリクレインを阻害し, セリンプロテアーゼであるC3およびC5コンベルターゼを阻害して補体活性も強力に抑制する. 凝固活性に対しては, 抗トロンビン作用, 抗Xa, 抗XIIa, 抗VIIa作用を有し, 体外循環時に抗凝固薬として使用されることも多い. この薬剤の特徴は抗凝固作用とともに抗線溶作用が強い点で, 血液疾患に伴うDICや一部の固形癌DICに伴う線溶優位型DICに対して効果が期待できる. 0.20mg/kg/時を投与した場合の血中濃度は $10^{-8}$ ~ $10^{-7}$ Mであり, この濃度でトリプシン, トロンピン, XIIa, カリクレイン, プラスミンの阻害が可能である.

#### 3.2.2.2 投与方法

0.06~0.20mg/kg/時を静脈内に持続投与する.

副作用にはショック, 高カリウム血症がみられる.

#### 3.2.2.3 根拠

NMの研究開発段階に国内57施設を含む大規模な多施設共同RCTが行われた (レベル2b)<sup>5)</sup>. これは, 厚生労働省DIC診断基準によりDICまたはDICの疑いと診断された163例 (NM群82例, UFH群81例)を対象とした無盲検化RCTで, 各群にはNM 0.2mg/kg/時あるいはUFH 10 IU/kg/時が投与された (レベル2b)<sup>5)</sup>. 評価は, 主治医判定 (臨床所見, 安全性, 有用性, 臨床所見と検査成績から評価した有効性), ならびに委員会判定 (臨床所見と凝血的検査スコアの変動から見た有用性) から決定された. その結果, NM群ではUFH群に比べて, 臓器

症状（最終日主治医判定  $P < 0.05$ ），AT 活性（ $p < 0.01$ ）において改善が認められたが，DIC スコアでは差は認められなかった（資料表 10）．主治医判定による有効率は，7 日目までの判定で NM 群 41.7%，UFH 群 42.1%，最終日判定で NM 群 56.7%，UFH 群 47.4% で，委員会判定でも有意差はなかった．本論文は，我が国の薬剤治験法に則った，基礎疾患別にブロック化した RCT であったが，対象症例の大部分が白血病や悪性腫瘍の症例で，感染症に起因した DIC は 6 例しかなかった．一方，この臨床研究の前に行われた第 2 相試験では，NM の安全性が確認され，90 例における 7 日目の有効率は 55.6% と評価された（レベル 3b）<sup>6</sup>．その他の客観的な指標としては，DIC スコアの減少傾向が認められた．

### 3.2.3 まとめ

以上，文献検索ならびに製薬会社などから入手した文献を検討した結果，これら 2 種の SPI は，予後，合併症，ならびに凝血的指標など臨床的意義のある評価項目において，UFH と同等あるいはそれ以上の効果を発揮する可能性が示唆された．

## 3.3 生理的プロテアーゼインヒビター

活性化凝固因子の多くはプロテアーゼであり，凝固反応はこれらによる基質の分解カスケード反応であると言い換えることも出来る．そして生体は安易な凝固の活性化を制御するためにアンチトロンビン（AT）やプロテイン C（PC）などの生理的プロテアーゼインヒビターを備えている．凝固活性化状態である DIC においては，生理的プロテアーゼインヒビターは，薬剤として治療に用いられている．

### 3.3.1 アンチトロンビン

推奨度；(B<sub>1</sub>)，臓器障害型 (B<sub>1</sub>)，無症候型・出血型・血栓型 (B<sub>2</sub>)  
ただし，AT > 70% の症例に，保険上 AT の投与は認められていない．ヘパリン／ヘパリン類の併用で，出血傾向が助長される恐れがある．

#### 3.3.1.1 作用機序

AT は主に肝臓で合成される分子量約 59000 の単鎖糖蛋白で，トロンビンのみならず，活性化第 VII，IX，X，XI，XII 因子など多くの凝固因子阻害作用を有している．凝固亢進状態である DIC においては，種々の原因により AT 活性が低下し，これに対して補充治療が行なわれる．特に敗血症や高度侵襲下においては，凝固亢進による消費に加えて，肝における産生減少，エラスターゼによる分解，血管内皮の透過性亢進による血管外漏出などがあいまって，AT の血中レベルは著しく低下する．このような病態に合併する DIC に対して，AT は補充を目的に積極的に投与されてきた．しかし，最近注目されているのは，単に活性を正常域に回復させることを目指した補充療法ではなく，それ以上の大量投与をおこなった場合に，AT が発揮すると考えられている抗炎症作用である．この場合の AT の作用機序に関しては，いまだ十分に明らかにされてはいないが，プロスタサイクリンの産生刺激を含めて，血管内皮の機能調節を行なうことなどが考えられている．

#### 3.3.1.2 投与方法

- ・ 3000 単位／日を点滴静注することが推奨され，産科・外科 DIC では 40～60 単位 /kg/ 日，それ以外の DIC では 30 単位 /kg/ 日の投与が，保険上認められている．投与最長期間は一般的に 5 日間とされている．
- ・ 添付文書には，原則としてヘパリン類の持続点滴静注のもとに投与すると書かれているが，出血が予想される場合は，AT 単独投与を行なう．

おおよそ目安として、AT1単位/kg投与がAT活性を1%増加させるとされている。副作用には、ショック、蕁麻疹等などがある。

### 3.3.1.3 根拠

DICを対象としたAT製剤の有用性に関する臨床研究<sup>1)・3)</sup>(レベル3b, 4)は国内のみで行なわれており、レベルの高いエビデンスは存在しない<sup>(注1)</sup>。これに対し海外では、重症敗血症を対象として複数の質の高い臨床試験<sup>4)・12)</sup>(資料表11, レベル1b, 2b)が実施されている。したがって推奨度決定においては、主として海外のsepsis trialの結果を根拠として採用した。これらのうちもっとも多数例を対象とした研究は、重症敗血症2314例を対象とした多施設共同二重盲検第3相試験(KyberSept trial)<sup>11)</sup>(レベル1b)である。これによるとAT大量投与(計30000IUを4日間で投与)は、治療開始28日目の生存率を改善することはできなかったが、ヘパリン非併用例におけるサブグループ解析において、90日目の生存率が改善する傾向が示されており<sup>(注2)</sup>、これはこの試験以前に実施された複数のATの有効性を支持する第2相比較試験<sup>6)・10)</sup>(レベル2b)<sup>(注3)</sup>の結果と同様であった。またKyberSept trial後には重症敗血症40人を対象とした比較的小規模のRCT<sup>12)</sup>(レベル2b)が実施され、AT活性が120%以上となるように補充をおこなうことにより、PT活性やフィブリノゲンなどの凝固異常の指標が有意に改善することが報告された。KyberSept trialにおけるヘパリン非併用例についての検討<sup>13)</sup>では、DIC例における有意な生存率の改善が示された(25.4% vs. 40.0%, p=0.02)。これに加えて、過去のRCTから抽出された敗血症性DIC症例のメタ分析から、AT投与により転帰の改善がもたらされることが報告<sup>14)</sup>(レベル2a)された。以上の知見を総合すると、敗血症性DICに対するATの高用量投与は、DICからの離脱のみならず、転帰改善の観点からも有用であることが推測される。しかし投与量や投与期間など、今後検討されるべき課題も残っている。また敗血症性DICに対してATを投与する際には、特に高用量の場合、たとえ少量のヘパリン(≦10000 IU/日)であっても出血が助長され、また生存改善効果がキャンセルされることが報告されている。

注1：国内文献のうち比較対照群が設定されていたのは2件のみであり、100例以上の症例蓄積が行なわれていたのは1件のみであった。また評価方法に関しても、多くの報告は主治医判断あるいは総合評価でなされていた。

注2：KyberSept trialにおいては、静脈血栓症予防のためにUFHまたはLMWHの投与(≦10000 IU/日の皮下注射)が認められていた。そして、これらの投与が行なわれなかった698例を解析した結果、AT投与群において90日目の生存率が7.6%改善することが報告された。

注3：第II相試験としてはフランス、北西ヨーロッパ、ドイツあるいはイタリアで行なわれた試験が代表的である。35例の敗血症性ショック患者における二重盲検プラセボコントロールスタディの結果<sup>7)</sup>、ATを90~120 IU/kgのloading doseとその後4日間90~120 IU/kg/day投与することにより、プラセボ群における死亡率50%を29%に改善したと報告された。そしてこれに続いてドイツ、北および西ヨーロッパにおいても同様の試験が実施された。その結果、プラセボ群62例における死亡率が45%であったのに対し、治療群60例における死亡率は35%で、有意差こそみられなかったものの、治療群において良好な傾向がみられ、かつDICの持続期間やICUにおける滞在日数は有意に短縮されたと報告<sup>10)</sup>された。またイタリアからは重症敗血症120例を対象とし、AT投与に関する二重盲検、プラセボコントロールの無作為試験が報告されている。これまでの報告と同様、30日目の全生存には改善がみられなかったが、ショック合併例における転帰の改善が確認された<sup>9)</sup>。

## 4. 抗線溶療法、線溶療法

感染症に合併したDICにおいては、PAI-Iが上昇し線溶抑制状態にあるため、抗線溶療法は原則禁忌である。線溶抑制状態にある敗血症に対する線溶療法は、理論的には魅力的な発想ではあるが、安全性を考えると、現時点では推奨されない治療法である。ただし、投与量や投与期間、線溶マーカーを慎重に追跡しながらの投与法や、thrombin activatable fibrinolysis

inhibitor (TAFI) や PAI に対して作用を有する薬剤など、線溶療法は方法によっては全く可能性がない訳でもなく、なお今後の検討課題である。

#### 4.1 抗線溶療法 (トラネキサム酸とイブシロンアミノカプロン酸)

推奨度；感染症 DIC には一般に (D)，固形癌・腹部大動脈瘤・Kasabach-Merritt 症候群・急性前骨髄球性白血病 (ATRA 非使用) (C)，急性前骨髄球性白血病 (ATRA 使用) (推奨度 D)

ただし、著明な線溶活性化をともなった非感染症性 DIC 症例に対して抗線溶療法 (必ずヘパリン類の併用) は、重症の出血症状に対して有効な場合がある。しかし、DIC に対する抗線溶療法は全身性血栓症や突然死の報告もあり DIC 専門家へのコンサルトができない場合は安易に行うべきでない。

##### 4.1.1 作用機序

生体内における線溶とは、組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) がプラスミノゲンをプラスミンに転換することによって、プラスミンがフィブリン (血栓) を分解する現象である。この際、t-PA とプラスミノゲンは、フィブリンに対する親和性が高いため血栓上で効率よく線溶が進行することになる。また、プラスミノゲンはリジン結合部位を介してフィブリンに結合することが知られている。

トラネキサム酸は、血中で分解されると、2 分子のイブシロンアミノカプロン酸となり、両薬は同様の機序による抗線溶作用を有している (トラネキサム酸の方が強力である)。両薬はリジンと類似した構造を有し (リジン誘導体)、プラスミノゲンのリジン結合部位と結合して、フィブリンへの吸着を阻止することで抗線溶作用を発揮する。また、本薬とプラスミノゲンの複合体は血中半減期が短いため、連用することで血中プラスミノゲン活性が低下するが、このことも抗線溶作用機序となっている。

##### 4.1.2 投与方法

専門家にコンサルトする。

##### 4.1.3 背景および根拠

DIC に対する抗線溶療法は、線溶活性化により微小血栓を溶解しようとする生体防御反応を抑制することになり、禁忌と考えられている。特に感染症に合併した場合のように線溶が抑制された DIC に対しては絶対禁忌である。抗線溶療法が不適切に行われると、臓器障害や全身性血栓症などの重大な合併症をきたし、場合によっては死亡する例の報告<sup>1) 2)</sup>もある (レベル 5)。ただし、適切に症例を選択すれば (一部の線溶亢進型 DIC に対しては) DIC の出血症状に対して著効する。この場合であっても、ヘパリン類の併用は大原則である。また、DIC 専門医とのコンサルトが充分に行えない場合は、線溶亢進型 DIC であっても抗線溶療法は行わない方が無難である。線溶亢進型 DIC の出血症状に対しては、抗トロンビン作用に加えて抗プラスミン作用 (抗線溶作用) が強力な SPI である NM も有力な治療選択肢となるが、高カリウム血症の副作用には注意を要する。GM は出血の副作用や高カリウム血症の副作用がないが、現在臨床で使用されている用量では抗プラスミン作用は軽度である。

敗血症などの重症感染症に合併した DIC においては、PAI-I が著増し線溶抑制状態にあるため、多発した微小血栓が残存しやすい病態である。このような病態に対して、抗線溶療法を行うことは理論的にも問題があり、絶対禁忌である (推奨度 D)。敗血症症例に対して抗線溶療法を行ったという臨床報告はみられない。敗血症 DIC と病態が近似した LPS 誘発 DIC モデルに対してトラネキサム酸を投与すると、臓器障害は著しく悪化し死亡率も高くなった<sup>3)</sup> (レ

ベル5). しかも, LPS 誘発 DIC モデルに対して LMWH を投与した場合, トラネキサム酸を併用すると, LMWH の抗 DIC 効果が打ち消されるばかりでなく, 何も薬剤を投与しない時よりもかえって臓器障害は悪化した<sup>4)</sup> (レベル5). このように, 敗血症に合併した DIC に対して抗線溶療法は禁忌である.

線溶活性化が著しく重症の出血のコントロールに難渋する場合には, 抗線溶療法が有効とする報告もある. 具体的には, Kasabach-Merritt 症候群 (KMS)<sup>5)・10)</sup> (レベル4), 腹部大動脈瘤<sup>11)・15)</sup> (レベル4), 固形癌<sup>1)・2)・16)・18)</sup> (レベル3b, 4), 急性前骨髄球性白血病 (APL) で all-trans retinoic acid (ATRA) 併用なしの場合での報告<sup>19)・22)</sup> (レベル4) がみられる. ただし, ヘパリン類を併用しない場合は, 全身性の血栓症による突然死の報告<sup>1)・2)</sup> もあり (レベル5), また APL であっても ATRA を併用している場合は本疾患特有の線溶活性化<sup>23)・24)</sup> (レベル5) が抑制されるため (アネキシン II の発現が低下), 抗線溶療法を行うと重症の血栓症を併発してしばしば死の転帰をとる症例報告<sup>25)・31)</sup> が蓄積されている (レベル4). ATRA 投与下においては, APL に対する抗線溶療法は絶対禁忌である.

なお, トラネキサム酸の保険適応は, 全身性線溶亢進が関与すると考えられる出血傾向, 局所線溶亢進が関与すると考えられる異常出血, 湿疹及びその類症, 蕁麻疹, 薬疹・中毒疹における紅斑・腫脹・搔痒, 咽喉頭炎・扁桃炎における咽頭痛・発赤・充血・腫脹, 口内炎における口内痛及び口内粘膜アフタであるが, 「DIC」と明記された病名での保険適応はない.

#### 4.2 線溶療法 {組織型プラスミノゲンアクチベーター (t-PA), ウロキナーゼ型 PA (UK)}

推奨度; (D)

##### 4.2.1 作用機序

プラスミノゲンアクチベーター (PA) は, プラスミノゲンをプラスミンに転換し, 生じたプラスミンはフィブリンクロット (血栓) を溶解して線溶作用を発揮する. プラスミノゲンはフィブリン親和性が高いために, プラスミンはフィブリンをより選択的に分解するものの, プラスミン産生量が多い場合はフィブリノゲン分解も進行する場合がある. 日本で市販されている PA には, t-PA とウロキナーゼ型 PA (UK) があり, t-PA は UK に比べフィブリン親和性が高い. 特に, フィブリン親和性が高くない UK を投与した場合には, フィブリノゲン分解が懸念されるが, t-PA を投与した場合であってもフィブリノゲン分解がみられうる. また, 抗凝固薬である活性化プロテイン C (APC) も PAI と結合することにより, 作用は強くないが線溶系を亢進させる.

副作用: 致命的な出血

##### 4.2.2 背景および根拠

DIC においては, 進行した場合には血小板数低下やフィブリノゲン低下などの消費性凝固障害の病態となっている. このような症例に対する線溶療法は, 出血を誘発する懸念があり, 通常臨床の場で行われることはない. しかしながら, PAI-I が高値である敗血症 DIC モデル (線溶抑制が高度な DIC モデル) に対して線溶療法を行ったところ微小血栓を溶解し血行動態を改善し, 臓器障害を軽減したという報告<sup>1)・5)</sup> (レベル5) がみられる. 臨床 DIC においては, 劇症型髄膜炎菌感染症 (一部は肺炎球菌感染症) に対して t-PA による線溶療法を行い, 循環不全, 血行動態, 電撃性紫斑病, 臓器障害が改善されたという報告<sup>6)・10)</sup> が散見される (レベル4). 小児の報告が多いが, 成人例の報告もある. 一方で, 無効であったという報告<sup>11)・12)</sup> も見られる (レベル4).

最も多数症例での検討<sup>13)</sup> では, 多施設 62 症例の髄膜炎菌敗血症を対象とした retrospective

study がある (レベル 3b). 全例 t-PA が用いられており, 用量は中央値 0.3mg/kg/時 (0.008 ~ 1.13), 投与期間は中央値 9 時間 (1.2 ~ 83) である. 極めて重症の症例が登録されており, 死亡率 47% (29/62 例), 生存例でも肢切断に至ったのは 52% (17/33 例) となっている. また, 脳出血の合併が 8% (5/62 例) もみられており, この脳出血 5 例中, 死亡 3 例, 半身麻痺持続 1 例, 麻痺なく回復したのは 1 例のみであった. 著者らは, 対照試験ではないので結論付けはできないとしながらも, 脳出血が高頻度であり安全性に問題があると総括している.

なお, ウロキナーゼの保険適応は, 脳血栓症 (発症後 5 日以内で CT において出血の認められないもの), 末梢動・静脈閉塞症 (発症後 5 日以内) の血栓, 閉塞性疾患, 急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解 (発症後 6 時間以内) であり, t-PA の保険適応は, 急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解 (発症後 6 時間以内) であり, 一部の t-PA では, 虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善 (発症後 3 時間以内) (アルテプラゼ), 不安定な血行動態に伴う急性肺塞栓症における肺動脈血栓の溶解 (モンテプラゼ) の適応がある.

## 5. 補充療法

DIC では原則として基礎疾患の治療と抗凝固療法が最優先かつ必須の治療法であり, その基礎疾患の治療と抗凝固療法なくして PC (platelet concentrate; 濃厚血小板) ならびに FFP (fresh frozen plasma; 新鮮凍結血漿) 補充療法の有用性は証明されていない<sup>1)</sup>. また出血や凝固異常を伴う急性 DIC において, PC や FFP 補充療法が施行されるべきであり, 慢性 DIC において PC や FFP 補充療法は漫然と行われるべきではない. 敗血症などの線溶抑制型 (凝固優位型) の DIC は臓器症状が強く, 出血症状を呈する事は少ないため, FFP や PC 投与を必要とする場合は比較的少ない. 一方, 急性前骨髄球性白血病 (AML M3/APL) や腹部大動脈瘤 (AAA) などの線溶亢進型の DIC は血小板や凝固因子低下のために出血症状を来す事が多々認められ, PC や FFP 投与をしばしば必要とする.

### 5.1 新鮮凍結血漿 (FFP)

推奨度; 著明な出血あるいは観血的処置時, TTP (コンセンサス)  
原則として輸血基準に適合することが必要であり, 基礎疾患の治療と抗凝固療法の開始後に行う.

#### 5.1.1 作用機序

FFP の中には血液凝固因子が含まれており, DIC による消費性凝固障害に伴う出血に対しては, 凝固因子を補うことで止血させることが可能となる. また, FFP 中には凝固・線溶系阻害因子である AT,  $\alpha_2$  plasmin inhibitor ( $\alpha_2$ PI), Protein C (PC), Protein S (PS), ADAMTS13 なども含まれ, これらの阻害因子が過剰な凝固・線溶系活性化や極端な血小板凝集反応に対し抑制的に作用する.

FFP 投与の基本方針としては, ①凝固因子の補充を主目的とし, ②他に安全で効果的な画製剤や代替製剤がない場合のみ適応とし, ③予防的投与は, 凝固因子欠乏による出血傾向の患者への観血的処置時のみとする.

- ・ 適応病態: PT 延長 (INR 2.0 以上, あるいは 30% 以下), APTT 延長 (各医療機関における基準の上限の 2 倍以上, あるいは 25% 以下), 低フィブリノゲン血症 (100mg/dl 以下), ADAMTS13 の明らかな低下

補足: 後天性の血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) では, FFP を置換液とした血漿交換療法が最も有効である.



補足：観血的処置における FFP 補充療法に関する質の高いエビデンスはないが、PT-INR 1.7 以上（あるいは PT 活性 50% 以下）、フィブリノゲン 150mg/dl 以下の時に、FFP の補充が行われる（岡本らのエキスパートオピニオンによる）。大手術になることが予想されれば、さらなる FFP 補充の準備が必要となる。

### 5.1.2 投与方法, 投与量

- ・ FFP を 8~12ml/kg, 24~48hr 毎に点滴静注する（体重 50kg の患者では 400 ~ 600ml）。
- ・ FFP1 単位；80ml, FFP5；450ml, FFP-LR 1 単位；120ml

一般的に凝固因子活性が正常値の 5~10% 以上あれば自然出血が発症することもなく、20~30% 以上あれば正常の止血機能が維持できるので、生理的な止血効果を期待するための凝固因子の最少の血中活性値は 20~30% 程度である。投与された FFP 中の凝固因子は体内各々の回収率及び半減期のもとに代謝される。生理的止血効果を期待し循環血漿量を 40ml/kg [70ml/kg (1 - Ht/100)] とし、補充された凝固因子の血中回収率を 100% と仮定すれば、凝固因子の血中レベルを約 20-30% 上昇させるのに必要な FFP 量は、理論的には 8-12ml/kg となる。従って体重 50kg の場合は FFP5-7 単位に相当することになる。しかし、DIC の場合には凝固因子レベルの低下の原因の多くは消費性凝固障害によるものであり、生体内での凝固因子の回収率低下や半減期短縮がみられることから、臨床症状と凝血的検査データにより DIC の病勢を注意深くチェックして投与量を決定することが重要である。また、基礎疾患の治療と抗凝固療法が奏功すれば凝固因子は期待値レベル付近まで上昇するが、これら治療が無効な場合や凝固因子生成低下を伴う肝不全を合併する場合は、十分な凝固因子上昇を期待するのは難しく、FFP の必要量は増加する。

- ・ 副作用：肝炎（B, C, E, TTV 型など）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染、Parvovirus B19 やその他のウイルス感染症、TRALI（Transfusion Related Acute Lung Injury）、アレルギーあるいはアナフィラキシー反応、塩化ナトリウム負荷（FFP1 単位あたり 0.8g 含有）、クエン酸中毒（低カルシウム血症）

### 5.1.3 根拠

質の高いエビデンスは存在しなかった。海外ではいくつかの FFP 補充療法に関するガイドラインが存在したが、DIC に対する指針は経験的なデータに基づくものであった<sup>1)・8)</sup>。国内では 2005 年 9 月に厚生労働省の「輸血療法の実施に関する指針」および「血液製剤の使用指針」が改定され<sup>9)</sup>、FFP については凝固因子の補充目的として PT-INR2.0 以上、APTT 施設基準上限値の 2 倍以上、フィブリノゲン 100mg/dl 未満が適応とされている。投与方法・注意事項についても詳細な記載がある。予防的投与の適応や用法・用量については最終的に何らかのエビデンスのあるガイドラインの作成される事が望まれるが、止血因子の極端な低下に起因した出血傾向に対しては、他に代替療法がないので、FFP 投与は必要不可欠である。

## 5.2 濃厚血小板（PC）

推奨度；著明な出血あるいは観血的処置時（コンセンサス）、HIT や TTP の合併時（D）、原則として血小板数が 5 万 /  $\mu$ l 以下の症例に限られる。

### 5.2.1 作用機序

血小板は粘着・放出・凝集という 3 つの大きな機能を有し、全身の血管の内面を覆う内皮細胞が損傷を受け、一部がはげ落ちて内皮下組織が露出すると、そこに粘着凝集して血管の傷ついた部分を補強する。PC 輸血により致命的な出血を防ぎ、種々の出血を改善することが可

能となる。通常血小板数は 5 万/ $\mu\text{l}$  以上であれば出血の心配は無いが、DIC に陥った場合は病勢によって血小板数が劇的に変化する。資料表 12 に一般的 PC 投与基準値を提示するので、DIC 治療時にはこれを PC 投与の参考とする。

- ・ 適応：血小板数が急速に 5 万/ $\mu\text{l}$  未満へと低下して出血症状を認める場合、あるいは観血的処置を必要とする時に、適応となる。血小板数 2 万/ $\mu\text{l}$  未満ではしばしば重篤な出血をみるため、PC 輸血が必要となる場合が多い。血小板数 5 万/ $\mu\text{l}$  以上では PC 輸血の必要はない。
- ・ 補足：血栓による臓器症状が強く現れる DIC では、血小板輸血には慎重であるべきである。
- ・ 補足：慢性 DIC については、原則として PC 輸血の適応はないが、急性増悪が疑われる兆候が認められる場合は、(それは慢性ではなく、急性増悪病態と考えられるので) 適応と考えられる。
- ・ 非適応・禁忌：TTP (原則として適応とならない)、HIT (禁忌)

### 5.2.2 PC 投与方法, 投与量

予測血小板増加数 ( $/\mu\text{l}$ ) = 輸血血小板総数  $\div$  循環血液量 (ml)  $\times$  2/3 (脾のトラップ)  $\times 10^{-3}$  にて投与量を決定する (体重 60kg 男性の血小板数を 5 万/ $\mu\text{l}$  増加させるためには、循環血液量を約 4000ml (70ml/kg) とすると  $3 \times 10^{11}$  個の血小板が必要で、PC1 単位中には  $0.2 \times 10^{11}$  個以上の血小板が含まれる)。  
投与間隔の決定には生体内回収率や半減期、消費性凝固障害の程度等を考慮する。

血小板の生体内での半減期は約 3~5 日であり、血小板産生の停止した状態では通常 1 回 10~15 単位の PC を週 2~3 回投与する。しかし DIC の場合は、半減期が短縮しているため、予測された血小板数の増加が得られず、投与量や回数が増える場合も多いが必要最小限とすべきである。

- ・ 副作用：輸血後肝炎や HIV, Parvovirus B19 やその他のウイルス感染症, GVHD, TRALI, アレルギーあるいはアナフィラキシー反応, 血小板輸血不応状態

### 5.2.3 根拠

FFP と同様に質の高いエビデンスのある文献は存在しなかった。海外ではいくつかの PC 補充療法に関するガイドラインが存在したが、DIC に対する指針は経験的なデータに基づくものであった<sup>5)・8)・10)</sup>。国内では 2005 年 9 月に厚生労働省の「輸血療法の実施に関する指針」および「血液製剤の使用指針」が改定され<sup>9)</sup>、DIC では血小板数が急速に 5 万/ $\mu\text{l}$  未満へと低下し、出血症状がある場合に PC 補充の適応とされるが、予防的投与のトリガー値については明示されていなかった。止血因子の極端な低下に起因した出血傾向に対しては他に代替療法がないことから、PC の投与は必要不可欠である。

### 5.2.4 その他の研究結果

敗血症性 DIC の症例において、白血球エラスターゼの作用で ADAMTS13 活性が著減し、超高分子量のフォン・ヴィルブランド因子マルチマーが認められることが報告された<sup>11)</sup>。これら TTP 類似の病態を合併する場合には臓器不全の合併が高く、PC 補充療法を行うことは慎重を要し、むしろ FFP の投与を検討することが示唆された<sup>11)</sup>。今後、敗血症性 DIC 症例では、二次性 ADAMTS13 欠乏による TTP 類似病態の可能性を考慮し、ADAMTS13 値を測定することが必要と考えられる。

## 文 献

## 1. DICの治療/病態別治療

- 1) Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al : All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia : long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. *Blood* **100** : 4298-4302 (レベル 1b), 2002.
- 2) Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al : Efficacy and safety of recombinant human protein C for severe sepsis. *New Engl J Med* **8** : 699-709 (レベル 1b), 2001.
- 3) Aoki N, Matsuda T, Saito H, et al; CTC-111-IM Clinical Research Group. A comparative double-blind randomized trial of activated protein C and unfractionated heparin in the treatment of disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol* **75** : 540-547 (レベル 2b), 2002.
- 4) Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, et al : Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation : results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost* **5** : 31-41 (レベル 2b), 2007.
- 5) Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Juers M, et al ; KyberSept Investigators : High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with a high risk of death : efficacy and safety. *Crit Care Med* **34** : 285-292 (レベル 1a), 2006.
- 6) Okabayashi K, Wada H, Ohta S, et al : Hemostatic markers and the sepsis-related organ failure assessment score in patients with disseminated intravascular coagulation in an intensive care unit. *Am J Hematol* **76** : 225-229, 2004.
- 7) 安永幸二郎, 小川暢也, 森和夫, 他 : DIC に対するダナバロイドナトリウム (KB~101) の臨床効果の検討—二重盲検比較試験—。薬理と治療 **23** : 2815-2834, 1995.

## 2. 基礎疾患の治療

- 1) Kawai Y, Watanabe K, Kizaki M, et al. : Rapid improvement of coagulopathy by all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *Am J Hematol* **46** : 184-188, 1994.
- 2) Sher G, Statland BE : Abruptio placentae with coagulopathy : a rational basis for management. *Clin Obstet Gynecol* **28** : 15-23, 1985.
- 3) Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock 2008. *Crit Care Med* **36** : 296-327, 2008. Note : Errata [published correction appears in *Crit Care Med* **36** : 1394-1396, 2008.]
- 4) 日本化学療法学会編 : 抗菌薬使用のガイドライン。東京, 日本感染症学会協和企画, 2005.
- 5) 急性胆道炎の診療ガイドライン作成出版委員会 (厚生労働科学研究 急性胆道炎の診療ガイドラインの作成, 普及に関する研究班, 日本腹部救急医学会, 日本胆道学会, 日本肝胆膵外科学会) 編 : 科学的根拠に基づく急性胆管炎・胆嚢炎の診療ガイドライン第1版。東京, 医学図書出版, 2005.
- 6) 大里敬一, 岡本好司 : 血液凝固障害・出血性素因, 外科病棟医のための術前・術後管理。菅原克彦 (監), 東京, 金原出版, 1996, 81-83.
- 7) 岡本好司, 轟木秀一 : アンチトロンピン III (ATIII) 製剤. 救急医学 **22** : 1701-1706, 1998.
- 8) 岡本好司 : 出血性疾患を示す血液疾患患者の周術期管理, 後天性凝固異常症に対する手術 (DIC, 肝硬変, ヘパリン投与中など). 血液フロンティア **15** : 1661-1667, 2005.
- 9) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会編 : 成人市中肺炎診療ガイドライン。東京, 学会直販, 2005.
- 10) John G. Bartlett (原著), 河野茂 (翻訳) : 米国感染症学会ガイドライン 成人市中肺炎管理ガイドライン 第2版。東京, 医学書院, 2005.
- 11) 社団法人日本呼吸器学会 ARDS ガイドライン作成委員会編 : ALI/ARDS 診療のためのガイドライン。東京, 秀潤社, 2005.
- 12) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編 : 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007。東京, 医歯薬出版, 2007.
- 13) JATEC Japan Advanced Trauma Evaluation and Care 監修, 日本外傷学会・日本救急医学会編集, 日本外傷学会外傷研修コース開発委員会 : 改訂 外傷初期診療ガイドライン。東京, へるす出版, 2006.
- 14) 日本神経外傷学会編 : 重症頭部外傷治療・管理のガイドライン第2版。神経外傷 Vol.29 supplement, 東京, 2006.
- 15) 急性膵炎の診療ガイドライン第2版作成出版委員会 (厚生労働科学研究 (医療安全・医療技術評価総合研究事業), 日本腹部救急医学会, 日本膵臓学会, 日本医学放射線学会) 編 : エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン (第2版)。東京, 金原出版, 2007.

## 3. 抗凝固療法

- 1) Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al : All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia : long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. *Blood* **100** : 4298-4302 (レベル 1b), 2002.
- 2) Aoki N, Matsuda T, Saito H, et al ; CTC-111-IM Clinical Research Group. A comparative double-blind randomized trial of activated protein C and unfractionated heparin in the treatment of disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol* **75** : 540-547 (レベル 2b), 2002.
- 3) Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al : Efficacy and safety of recombinant human protein C for severe sepsis. *New Engl J Med* **8** : 699-709 (レベル 1b), 2001.
- 4) Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, et al : Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation : results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost* **5** : 31-41 (レベル 2b), 2007.
- 5) Sakuragawa N, Hasegawa H, Maki M, Nakagawa M, Nakashima M : Clinical evaluation of low- molecular-weight heparin (FR-860) on disseminated intravascular coagulation (DIC) — a multicenter co- operative double-blind trial in comparison with heparin. *Thromb Res* **72** : 475-500 (レベル 2b), 1993.

## 3.1.1 未分画ヘパリン (UFH)

- 1) Holmer E, Lindahl U, Backstrom G, et al : Anticoagulant activities and effects on platelets of a heparin fragment with high affinity for antithrombin. *Thromb Res* **18** : 861-869, 1980.
- 2) Kakkar VV, Corrigan TP, Fossard DP : Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin : an international multicentre trial. *Lancet* **2** : 45-51, 1975.
- 3) Meuleman DG : Orgaran (Org 10172) : Its pharmacological profile in experimental models. *Haemostasis* **22** : 58-65, 1992.
- 4) Corrigan JJ Jr : Heparin therapy in bacterial septicemia. *J Pediatr* **91** : 695-700, 1977.
- 5) Feinstein DI : Diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation : the role of heparin therapy. *Blood* **60** : 284-

- 287, 1982.
- 6) Salzman EW, Deykin D, Shapiro RM, et al. Control prospective trial. *N Engl J Med* **292** : 1046-1050, 1975.
  - 7) Sakuragawa N, Hasegawa H, Maki M, Nakagawa M, Nakashima M : Clinical evaluation of low- molecular-weight heparin (FR-860) on disseminated intravascular coagulation (DIC) --a multicenter co- operative double-blind trial in comparison with heparin. *Thromb Res* **72** : 475-500 (レベル 2b), 1993.
  - 8) 安永幸二郎, 小川暢也, 森和夫, 他 : DIC に対するダナパロイドナトリウム (KB-101) の臨床効果の検討—二重盲検比較試験—. *薬理と治療* **23** : 2815-2834 (レベル 2b), 1995.
  - 9) Warren BL, Eid A, Singer P, et al : High-dose antithrombin in severe sepsis. A randomized controlled trial. *JAMA* **286** : 1869-1878 (レベル 1b), 2001.
  - 10) Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al : Efficacy and safety of recombinant human protein C for severe sepsis. *New Engl J Med* **8** : 699-709 (レベル 1b), 2001.
  - 11) Abraham E, Reinhart K, Opal S, et al : OPTIMIST Trial Study Group : Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis : a randomized controlled trial. *JAMA* **290** : 238-247 (レベル 1b), 2003.
  - 12) Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, et al : Treatment effect of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* **4** : 90-97 (レベル 2c), 2006.
  - 13) Goldhaber SZ : Venous thromboembolism in the intensive care unit : the last frontier. *Chest* **113** : 5-7, 1998.
  - 14) 神前五郎, 上林純一, 平山亮夫, 他 : DIC に対する FOY の治療効果に関する研究—多施設比較臨床試験—. *医学のあゆみ* **124** : 144-154 (レベル 2b), 1983.
  - 15) 柴田昭, 高橋芳右, 青木延雄, 他 : DIC に対する FUT-175 注の治療効果—多施設比較臨床試験による検討—. *臨床と研究* **65** : 921-940 (レベル 2b), 1988.
  - 16) Hoyle CF, Swirsky DM, Freedman L, 他 : Beneficial effect of heparin in the management of patients with APL. *Br J Haematol* **68** : 283-289 (レベル 4), 1988.
  - 17) Polderman KH, Girbes ARJ : Drug intervention trials in sepsis : divergent results. *Lancet* **363** : 1721-1723 (レベル 2c), 2004.
  - 18) Jaimes F, Rosa G, Arango C, et al : A randomized clinical trial of unfractionated heparin for treatment of sepsis (the HETRASE study) : design and rationale [NCT00100308]. *Trials* **7** : 1-8, 2006.
- 3.1.2 低分子ヘパリン (ダルテパリンナトリウム)
- 1) Sakuragawa N, Hasegawa H, Maki M, Nakagawa M, Nakashima M : Clinical evaluation of low-molecular- weight heparin (FR-860) on disseminated intravascular coagulation (DIC) — a multicenter cooperative double-blind trial in comparison with heparin. *Thromb Res* **72** : 475-500 (レベル 2b) , 1993.
  - 2) Lensing AWA, Prins MH, Davidson BL, et al : Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparins. *Arch Intern Med* **155** : 601-607, 1995.
  - 3) Warkentin TE, Levine MN, Horsewood P et al : Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* **332** : 1330-1335, 1995.
- 3.1.3 ヘパリン類 (ダナパロイドナトリウム)
- 1) 安永幸二郎, 小川暢也, 森和夫, 他 : DIC に対するダナパロイドナトリウム (KB-101) の臨床効果の検討—二重盲 検比較試験—. *薬理と治療* **23** : 2815-2834 (レベル 2b), 1995.
- 3.2 合成プロテアーゼ阻害薬
- 1) 射場敏明 : DIC 治療における併用療法の実際を探る, 丸藤哲編, DIC 治療の新たなストラテジー, 東京, 先端医学社, 2004, 134-138 (病 因レベル 5).
  - 2) Nishiyama T, Matsukawa T, Hanaoka K : Is protease inhibitor a choice for the treatment of pre- or mild disseminated intravascular coagulation? *Crit Care Med* **28** : 1419-1422 (治療レベル 2b), 2000.
  - 3) Hsu JT, Chen HM, Chiu DF, et al : Efficacy of gabexate mesilate on disseminated intravascular coagulation as a complication of infection developing after abdominal surgery. *J Formos Med Assoc* **103** : 678-684 (治療レベル 2b), 2004.
  - 4) 神前五郎, 上林純一, 平山亮夫, 他 : DIC に対する FOY の治療効果に関する研究—多施設比較臨床試験—. *医学のあゆみ* **124** : 144-154 (治療レベル 1b), 1983.
  - 5) 柴田昭, 高橋芳右, 青木延雄, 他 : DIC に対する FUT-175 注の治療効果—多施設比較臨床試験による検討—. *臨床と研究* **65** : 921-940 (治療レベル 1b), 1988.
  - 6) 柴田昭, 高橋芳右, 服部晃, 他 : 播種性血管内凝固症候群 (DIC) に対する FUT-175 (メシル酸ナファモスタット) の臨床効果— 多施設後期臨床第二相試験—. *臨床と研究* **64** : 1887-1990 (治療レベル 3b), 1987.
- 3.3 生理的プロテアーゼインヒビター
- 1) 真木正博, 寺尾俊彦, 池ノ上克, 他 : 産科的 DIC に対するアンチトロンビン III 濃縮製剤の治療効果 - 多施設共同研究成績 -. *Jpn J Obstet Gynecol Neonatal Hematol* **4** : 37-49, 1994.
  - 2) 標葉隆三郎, 高屋潔, 森昌三, 他 : 外科領域の DIC に対するアンチトロンビン III 濃縮製剤の有用性の検討. *新薬と臨床* **44** : 51-58 (レベル 4), 1995.
  - 3) 楠田聡, 古賀亮一, 住田裕, 他 : 新生児播種性血管内凝固症候群に対するアンチトロンビン III 投与の有用性の検討 - 多施設共同試験 -. *小児科診療* **59** : 1705-1710 (レベル 3b), 1996.
  - 4) Vinazzer H : Therapeutic use of antithrombin III in shock and disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* **15** : 347-352 (レベル 2b), 1989.
  - 5) Dzinic L, Marenovic T, Lakic-Trajkovic Z : Clinical study of the therapeutic value of Kybernin in the treatment of antithrombin III deficiency. *Med Pregl* **44** : 245-248 (レベル 2b), 1991.
  - 6) Albert J, Blomqvist H, Gardlund B, et al : Effect of antithrombin concentrate on haemostatic variables in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* **36** : 745-752 (レベル 2b), 1992.
  - 7) Fourrier F, Chopin C, Huart JJ, et al : Double-blind, placebocontrolled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest* **104** : 882-888 (レベル 2b), 1993.
  - 8) Waydhas C, Nast-Kolb D, Gippner-Steppert C, et al : High-dose antithrombin III treatment of severely injured patients : results of a prospective study. *J Trauma*, **45** : 931-940 (レベル 2b), 1998.
  - 9) Baudo F, Caimi TM, de Cataldo F, et al : Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications : a controlled double-blind, randomized, multicenter study. *Intensive Care Med* **24** : 336-342 (レベル 2b), 1998.
  - 10) Eisele B, Lamy M, Thijs LG, et al : Antithrombin III in patients with severe sepsis. A randomized, placebo-controlled, double-

- blind multicenter trial plus a meta-analysis on all randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis. *Intensive Care Med* **24** : 663-672 (レベル 2b), 1998.
- 11) Warren BL, Eid A, Singer P, et al : Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis : a randomized controlled trial. *JAMA* **286** : 1869-1878 (レベル 1b), 2001.
  - 12) Hoffmann JN, Muhlhaber D, Jochum M, et al : Effect of long-term and high-dose antithrombin supplementation on coagulation and fibrinolysis in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* **32** : 1851-1859 (レベル 2b), 2004.
  - 13) Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, et al : Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* **4** : 90-97 (レベル 2b), 2005.
  - 14) Wiedermann CJ, Kaneider N : A systematic review of antithrombin concentrate use in patients with disseminated intravascular coagulation of severe sepsis. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* **17** : 521-526 (レベル 2a), 2006.
4. 抗線溶療法, 線容療法
- 4.1 抗線溶療法 (トランエキサム酸とイブシロンアミノカプロン酸)
- 1) Maeye RL : Thrombotic state after a hemorrhagic diathesis, a possible complication of therapy with epsilon-aminocaproic acid. *Blood* **19** : 694-701 (レベル 5), 1962.
  - 2) Charytan C, Purtilo D : Glomerular capillary thrombosis and acute renal failure after epsilon-amino caproic acid therapy. *N Engl J Med* **280** : 1102-1104 (レベル 5), 1969.
  - 3) Asakura H, Sano Y, Omote M, et al : Significance of decreased plasma D-dimer levels following lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation in rats. *Int J Hematol* **79** : 394-399 (レベル 5), 2004.
  - 4) Asakura H, Sano Y, Yoshida T, et al : Beneficial effect of low-molecular-weight heparin against lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation in rats is abolished by coadministration of tranexamic acid. *Intensive Care Med* **30** : 1950-1955 (レベル 5), 2004.
  - 5) Warrell RP Jr, Kempin SJ : Treatment of severe coagulopathy in the Kasabach-Merritt syndrome with aminocaproic acid and cryoprecipitate. *N Engl J Med* **313** : 309-312 (レベル 4), 1985.
  - 6) Ortel TL, Onorato JJ, Bedrosian CL, et al : Antifibrinolytic therapy in the management of the Kasabach Merritt syndrome. *Am J Hematol* **29** : 44-48 (レベル 4), 1988.
  - 7) Hanna BD, Bernstein M : Tranexamic acid in the treatment of Kasabach-Merritt syndrome in infants. *Am J Pediatr Hematol Oncol* **11** : 191-195 (レベル 4), 1989.
  - 8) Dresse MF, David M, Hume H, et al : Successful treatment of Kasabach-Merritt syndrome with prednisone and epsilon-aminocaproic acid. *Pediatr Hematol Oncol* **8** : 329-334 (レベル 4), 1991.
  - 9) Poon MC, Kloiber R, Birdsall DC : Epsilon-aminocaproic acid in the reversal of consumptive coagulopathy with platelet sequestration in a vascular malformation of Klippel-Trenaunay syndrome. *Am J Med* **87** : 211-213 (レベル 4), 1989.
  - 10) Ontachi Y, Asakura H, Omote M, et al : Kasabach-Merritt syndrome associated with giant liver hemangioma : the effect of combined therapy with danaparoid sodium and tranexamic acid. *Haematologica* **90** Suppl : ECR29 (レベル 4), 2005.
  - 11) Mamiya S, Endo Y, Miura AB, et al : Disseminated intravascular coagulation accompanying thoracic and abdominal aortic aneurysm; report of three cases. *Jpn J Med* **27** : 91-95 (レベル 4), 1988.
  - 12) Takada A, Takada Y, Mori T, et al : Prevention of severe bleeding by tranexamic acid in a patient with disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res* **58** : 101-108 (レベル 4), 1990.
  - 13) Bollapragada SS, Garg M, McFarlane T : Postmenopausal bleeding due to chronic DIC. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **112** : 117-118 (レベル 4), 2004.
  - 14) Milne AA, Drummond GB, Paterson DA, et al : Disseminated intravascular coagulation after aortic aneurysm repair, intraoperative salvage autotransfusion, and aprotinin. *Lancet* **344** : 470-471 (レベル 4), 1994.
  - 15) Ontachi Y, Asakura H, Arahata M, et al : Effect of combined therapy of danaparoid sodium and tranexamic acid on chronic disseminated intravascular coagulation associated with abdominal aortic aneurysm. *Circ J* **69** : 1150-1153 (レベル 4), 2005.
  - 16) Cooper DL, Sandler AB, Wilson LD, et al : Disseminated intravascular coagulation and excessive fibrinolysis in a patient with metastatic prostate cancer. Response to epsilon-aminocaproic acid. *Cancer* **70** : 656-658 (レベル 4), 1992.
  - 17) Meijer K, Smid WM, Geerards S, et al : Hyperfibrinogenolysis in disseminated adenocarcinoma. *Blood Coagul Fibrinolysis* **9** : 279-283 (レベル 4), 1998.
  - 18) Madoiwa, Someya T, Hironaka M, et al : Annexin 2 and hemorrhagic disorder in vascular intimal carcinomatosis. *Thromb Res* **119** : 229-240 (レベル 4), 2007.
  - 19) Keane TJ, Gorman AM, O'Connell LG, et al : Epsilon-Amino-caproic acid in the management of acute promyelocytic leukaemia. *Acta Haematol* **56** : 202-204 (レベル 4), 1976.
  - 20) Schwartz BS, Williams EC, Conlan MG, et al : Epsilon-aminocaproic acid in the treatment of patients with acute promyelocytic leukemia and acquired alpha-2-plasmin inhibitor deficiency. *Ann Intern Med* **105** : 873-877 (レベル 4), 1886.
  - 21) Avvisati G, ten Cate JW, Buller HR, et al : Tranexamic acid for control of haemorrhage in acute promyelocytic leukaemia. *Lancet* **2** : 122-124 (レベル 4), 1989.
  - 22) Rodeghiero F, Avvisati G, Castaman G, et al : Early deaths and anti-hemorrhagic treatments in acute promyelocytic leukemia. A GIMEMA retrospective study in 268 consecutive patients. *Blood* **75** : 2112-2117 (レベル 3b), 1990.
  - 22) Menell JS, Cesarman GM, et al : Annexin II and bleeding in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* **340** : 994-1004 (レベル 5), 1999.
  - 23) Sakata Y, Murakami T, Noro A, et al : The specific activity of plasminogen activator inhibitor-1 in disseminated intravascular coagulation with acute promyelocytic leukemia. *Blood* **77** : 1949-1957 (レベル 5), 1991.
  - 24) Hashimoto S, Koike T, Tatewaki W, et al : Fatal thromboembolism in acute promyelocytic leukemia during all-trans retinoic acid therapy combined with antifibrinolytic therapy for prophylaxis of hemorrhage. *Leukemia* **8** : 1113-1115 (レベル 4), 1994.
  - 25) Tsukada N, Wada K, Aoki S, et al : Induction therapy with all-trans retinoic acid for acute promyelocytic leukemia : a clinical study of 10 cases, including a fatal case with thromboembolism. *Intern Med* **35** : 10-14 (レベル 4), 1996.
  - 26) Mahendra P, Keeling DM, Hood IM, et al : Fatal thromboembolism in acute promyelocytic leukaemia treated with a combination of all-trans retinoic acid and aprotinin. *Clin Lab Haematol* **18** : 51-52 (レベル 4), 1996.
  - 27) Pogliani EM, Rossini F, Casaroli I, et al : Thrombotic complications in acute promyelocytic leukemia during all-trans-retinoic acid

- therapy. *Acta Haematol* **97** : 228-230 (レベル 4), 1997.
- 28) Kocak U, Gursel T, Ozturk G, Kantarci S : Thrombosis during all-trans-retinoic acid therapy in a child with acute promyelocytic leukemia and factor VQ 506 mutation. *Pediatr Hematol Oncol* **17** : 177-180 (レベル 4), 2000.
- 29) Brown JE, Olujohungbe A, Chang J, et al : All-trans retinoic acid (ATRA) and tranexamic acid : a potentially fatal combination in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* **110** : 1010-1012 (レベル 4), 2000.
- 30) Levin MD, Betjes MG, V d Kwast TH, et al : Acute renal cortex necrosis caused by arterial thrombosis during treatment for acute promyelocytic leukemia. *Haematologica* **88** : ECR21 (レベル 4), 2003.
- 4.2 線溶療法 {組織型プラスミノゲンアクチベーター (t-PA), ウロキナーゼ型 PA (UK)}
- 1) Schneider J : Fibrin-specific lysis of microthrombosis in endotoxemic rats by saruplase. *Thromb Res* **72** : 71-82 (レベル 5) , 1993.
- 2) Paloma MJ, Paramo JA, Rocha E : Endotoxin-induced intravascular coagulation in rabbits : effect of tissue plasminogen activator vs urokinase of PAI generation, fibrin deposits and mortality. *Thromb Haemost* **74** : 1578-1582 (レベル 5), 1995.
- 3) Vasquez Y, Williams CH, Hardaway RM : Effect of urokinase on disseminated intravascular coagulation. *J Appl Physiol* **85** : 1421-1428 (レベル 5), 1998.
- 4) Munoz MC, Montes R, Hermida J, et al : Effect of the administration of recombinant hirudin and/or tissue-plasminogen activator (t-PA) on endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation model in rabbits. *Br J Haematol* **105** : 117-121 (レベル 5), 1999.
- 5) Asakura H, Asamura R, Ontachi Y, et al : Beneficial effects of urokinase on lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation in rats : focus on organ function and endothelin levels. *Thromb Haemost* **93** : 724-728 (レベル 5), 2005.
- 6) Keeley SR, Matthews NT, Buist M : Tissue plasminogen activator for gangrene in fulminant meningococcaemia. *Lancet* **337** : 1359 (レベル 4), 1991.
- 7) Zenz W, Muntean W, Gallistl S, et al : Recombinant tissue plasminogen activator treatment in two infants with fulminant meningococemia. *Pediatrics* **96** : 144-148 (レベル 4), 1995.
- 8) Aiuto LT, Barone SR, Cohen PS, et al : Recombinant tissue plasminogen activator restores perfusion in meningococcal purpura fulminans. *Crit Care Med* **25** : 1079-1082 (レベル 4), 1997.
- 9) Pechlaner C, Buratti T, Biedermann H, et al : Thrombolytic therapy in adult meningococcal purpura fulminans with acute renal failure and severe perfusion deficits to the extremities. *Wien Klin Wochenschr* **111** : 650-654 (レベル 4) , 1999.
- 10) Akol H, Boon E, van Haren F, et al : Successful treatment of fulminant pneumococcal sepsis with recombinant tissue plasminogen activator. *Eur J Intern Med* **13** : 389 (レベル 4), 2002.
- 11) Leclerc F, Cremer R, Leteurtre S, et al : Protein C concentrate and recombinant tissue plasminogen activator in meningococcal septic shock. *Crit Care Med* **28** : 1694-1697 (レベル 4), 2000.
- 12) Veldman A, Ehrenberg A, Jager G, et al : Is recombinant tissue plasminogen activator an option in the treatment of meningococcus-induced purpura?. *Crit Care Med* **28** : 598-600 (レベル 4), 2000.
- 13) Zenz W, Zoehrer B, Levin M, et al : International Paediatric Meningococcal Thrombolysis Study Group : Use of recombinant tissue plasminogen activator in children with meningococcal purpura fulminans : a retrospective study. *Crit Care Med* **32** : 1777-1780 (レベル 3b), 2004.
5. 補充療法
- 1) Contreras M, Ala FA, Greaves M, et al. : Guideline for the use of fresh frozen plasma, British committee for Standards in Haematology, Working Party of the Blood Transfusion Task Force. *Transfusion Medicine* **2** : 57-63, 1992.
- 2) Bird LA, Heyns A du P, Fernandes-Costa F, et al. : Guideline for the use of fresh frozen plasma, Medical Directors Advisory, National Blood Transfusion Council. *South African Medical Journal* **88** (10) : 1344-1347, 1998.
- 3) Duguid J, O'Shaghnessy DF, Atterbury C, et al. : Guideline for the use of fresh frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *The British Journal for Haematology* **126** : 11-28, 2004.
- 4) Mueller MM, Bomke B, Seifried E : Fresh frozen plasma in patients with disseminated intravascular coagulation or in patients with liver diseases. *Thrombosis Research* **107** : S9-S17 (レベル 5), 2002.
- 5) Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al. : Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology., *Journal of Clinical Oncology* **19** (5) : 1519-1538, 2001.
- 6) Linda C S, Dennis CD, Ronald JF, et al. : Practice Guidelines for Blood Component Therapy : A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapp, *Anesthesiology* **84** (3) : 732-747, 1996.
- 7) Mori Y, Wada H, Gabazza EC, et al : Predicting response to plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura with measurement of vWF-cleaving protease activity. *Transfusion* **42** : 572-580 (レベル 4), 2002.
- 8) AABB : Blood Transfusion Therapy : A Physician's Handbook, 7th ed., 2002, 27.
- 9) 血液製剤の使用にあたって 厚生労働省・編 : 血液製剤の使用にあたって 輸血療法の実施に関する指針・血液製剤の使用指針 (第3版). じほう, 24-77, 2005.
- 10) Murphy MF, Brown M, Carrington P, et al. : Guidelines for the use of platelet transfusions, British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. *British Journal of Haematology* **122** : 10-23, 2003.
- 11) Ono T, Mimuro J, Madoiwa s, Soejima K, et al : Severe secondary deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. its correlation with development of renal failure. *Blood* **107** (2) : 528-534 (レベル 4), 2006.

## 第V章 資料

資料表1 薬剤の一覧表

一般名	商品名
3. 抗凝固薬	
3.1 ヘパリン類	
3.1.1 未分画ヘパリン (UFH)	
ヘパリンナトリウム	ヘパリン, ノボヘパリン
3.1.2 低分子ヘパリン (LMWH)	
ダルテパリンナトリウム	フラグミン
3.1.3 ヘパリノイド	
ダナパロイドナトリウム	オルガラン
3.2 合成プロテアーゼ阻害薬 (SPI)	
3.2.1 メシル酸ガベキサート	FOY
3.2.2 メシル酸ナファモスタット	フサン
3.3 生理的プロテアーゼインヒビター	
乾燥濃縮人アンチトロンビン III	アンスロンビン P, 献血ノンスロン, ノイアート
乾燥濃縮ヒト活性化プロテイン C	アナクト C
遺伝子組換え型トロンボモジュリン	リコモジュリン
4.1 抗線溶薬	
トラネキサム酸	トランサミン
イブシロンアミノカプロン酸	イブシロン
メシル酸ナファモスタット	フサン
4.2 血栓溶解薬	
ウロキナーゼ	ウロキナーゼ Wf, ウロナーゼ, ウロキナーゼ「フジ」
t-PA	チソキナーゼ, アルテプラーゼ, モンテプラーゼ
5. 補充療法	
5.1 新鮮凍結人血漿	新鮮凍結血漿 (FFP)
5.2 人血小板濃厚液	濃厚血小板 (PC)

資料表 2 厚生省労働省 DIC 診断基準

スコア		0 点	1 点	2 点	3 点
I 基礎疾患		なし	あり		
II 臨床症状	出血症状 <sup>(注1)</sup>	なし	あり		
	臓器症状	なし	あり		
III 検査 成績	血清 FDP 値 ( $\mu\text{g/ml}$ )	10 >	10 $\leq$ < 20	20 $\leq$ < 40	40 $\leq$
	血小板数 ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ ) <sup>(注1)</sup>	120 >	120 $\geq$ > 80	80 $\geq$ > 50	50 $\geq$
	血漿フィブリノゲン濃度 (mg/dl)	150 <	150 $\geq$ > 100	100 $\geq$	
	プロトロンビン時間比	1.25 >	1.25 $\leq$ < 1.67	1.67 $\leq$	
IV 判定 <sup>(注2)</sup>		DIC		DIC の疑い <sup>(注3)</sup>	
1. 白血病その他注 1 に該当する疾患		4 点以上		3 点	
2. 白血病その他注 1 に該当しない疾患		7 点以上		6 点	
V 診断のための補助的検査成績, 所見					
1. 可溶性フィブリンモノマー陽性					
2. D-D ダイマーの高値					
3. トロンビン-アンチトロンビン複合体 (TAT) の高値					
4. プラスミン-プラスミンヒビター複合体 (PPIC) の高値					
5. 病態の進展に伴う得点の増加傾向, 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					
6. 抗凝固療法による改善					
VI 注					
注 1: 白血病および類縁疾患, 再生不良性貧血, 抗腫瘍剤投与後など骨髓巨核球減少が顕著で, 高度の血小板減少をみる場合は血小板数および出血症状の項は 0 点とし, 判定は IV-1 に従う.					
注 2: 基礎疾患が肝疾患の場合は以下の通りとする.					
a. 肝硬変および肝硬変に近い病態の慢性肝炎 (組織上小葉改築傾向を認める慢性肝炎) の場合には, 総得点から 3 点減点した上で, IV-1 の判定基準に従う.					
b. 劇症肝炎および上記を除く肝疾患の場合は, 本診断基準をそのまま適用する.					
注 3: 「DIC の疑い」患者で, 「V 診断のための補助的検査成績, 所見」のうち 2 項目以上満たせば DIC と判定する.					
VII 除外規定					
1. 本診断基準は新生児, 産科領域の診断には適用しない.					
2. 本診断基準は劇症肝炎の DIC の診断には適用しない.					

(第 III 章 文献 3) より引用)



資料表3 ISTH overt DIC 診断基準

1	リスク評価	Overt-DICに関連するとされている基礎疾患があるか？ あれば2に進む。なければ、この基準は使用しない				
2	一般止血検査の施行	血小板数, PT, フィブリノゲン, フィブリン関連産物 (可溶性フィブリンモノマー, またはフィブリン分解産物)				
3	一般止血検査のスコアリング	DIC スコア	0点	1点	2点	3点
		血小板数 ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	> 100	< 100	< 50	
		フィブリン関連産物			中等度増加	著明増加
		PT 延長 (sec)	< 3	3 < < 6	> 6	
		フィブリノゲン (mg/dl)	> 100	< 100		
4	スコアの合計					
5	5 ≤ スコア合計	Overt-DIC, 毎日評価				
	5 > スコア合計	Non-overt DIC が疑われる。1~2日以内に再評価				

(第Ⅲ章 文献4) より引用)

資料表4 急性期 DIC 診断基準 (第Ⅲ章 文献5) 6) より引用)

日本救急医学会 DIC 特別委員会は「急性期 DIC 診断基準」の引用に際しては、表 4-1 から表 4-5 すべてを引用するよう勧告している。

資料表 4-1 基礎疾患

全ての生体侵襲は DIC を引き起こすことを念頭におく
1. 感染症 (全ての微生物による)
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

資料表 4-2 鑑別すべき疾患および病態

<p>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</p> <p>1. 血小板減少</p> <p>イ) 希釈・分布異常</p> <p>1) 大量出血, 大量輸血・輸液, 他</p> <p>ロ) 血小板破壊の亢進</p> <p>1) ITP, 2) TTP/HUS, 3) 薬剤性 (ヘパリン, パルプロ酸等), 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</p> <p>ハ) 骨髄抑制, トロンボポイエチン産生低下による血小板産生低下</p> <p>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</p> <p>ニ) 偽性血小板減少</p> <p>1) EDTA によるもの, 2) 検体中抗凝固剤不足, 他</p> <p>ホ) その他</p> <p>1) 血管内人工物, 2) 低体温, 他</p> <p>2. PT 延長</p> <p>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</p> <p>3. FDP 上昇</p> <p>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</p> <p>4. その他</p> <p>1) 異常フィブリノゲン血症, 他</p>
--

資料表 4-3 SIRS 診断基準

<p>体温 <math>&gt; 38^{\circ}\text{C}</math> あるいは <math>&lt; 36^{\circ}\text{C}</math></p> <p>心拍数 <math>&gt; 90/\text{分}</math></p> <p>呼吸数 <math>&gt; 20</math> 回/分あるいは <math>\text{PaCO}_2 &lt; 32</math> mmHg</p> <p>白血球数 <math>&gt; 12000/\mu\text{l}</math> あるいは <math>&lt; 4000/\mu\text{l}</math>, あるいは幼若球数 <math>&gt; 10\%</math></p>
--

資料表 4-4 急性期 DIC 診断基準

スコア	SIRS	血小板 ( $/\mu\text{l}$ )	PT 比	FDP ( $\mu\text{g/ml}$ )
0	0-2	$\geq 12$ 万	$< 1.2$	$< 10$
1	$\geq 3$	12 万 $>$ $\geq 8$ 万 or 24 時間以内に 30% 以上の減少	$\geq 1.2$	25 $>$ $\geq 10$
2				
3		8 万 $>$ or 24 時間以内に 50% 以上の減少		$\geq 25$

DIC 4 点以上

注 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。

注 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良い。

注 3) FDP の代替として D-ダイマーを使用しても良い。以下の換算表を使用する。

資料表 4-5 D-ダイマー/FDP 換算表

測定キットを販売している会社名	FDP 10 $\mu$ g/ml	FDP 25 $\mu$ g/ml
	D-ダイマー ( $\mu$ g/ml)	
シスメックス	5.4	13.2
日水	10.4	27.0
シスメックス・ビオメリユー	6.5	8.82
三菱化学メディエンス	6.63	16.31
ロッシュ	4.1	10.1
積水メディカル	6.13	13.26

資料表 5 感染症と造血管腫瘍 DIC におけるプラセボならびにコントロール群の 28 日後の死亡率

	基礎疾患	28 日後の死亡率
プラセボ	感染症	40.0%
		46.2%
コントロール (未分画ヘパリン)		34.6%
コントロール (未分画ヘパリン)	殆どが造血管腫瘍	18.0%
		40.0%

(第Ⅲ章 文献 12) - 14) 16) より引用)

資料表 6 各種疾患ガイドライン

1. Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock 2008. Crit Care Med **36** : 296~327, 2008. Note : Errata [published correction appears in Crit Care Med **36** : 1394~1396, 2008.]. <http://www.survivingsepsis.org/>
2. 日本化学療法学会 編 : 抗菌薬使用のガイドライン. 日本感染症学会協和企画, 東京, 2005.
3. 急性胆道炎の診療ガイドライン作成出版委員会 (厚生労働科学研究 急性胆道炎の診療ガイドラインの作成, 普及に関する研究班, 日本腹部救急医学会, 日本胆道学会, 日本肝胆膵外科学会) 編 : 科学的根拠に基づく急性胆管炎・胆嚢炎の診療ガイドライン第 1 版. 東京, 医学図書出版, 2005.
4. 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会 編 : 成人市中肺炎診療ガイドライン. 東京, 学会直販, 2005.
5. John G. Bartlett (原著), 河野 茂 (翻訳) : 米国感染症学会ガイドライン 成人市中肺炎管理ガイドライン 第 2 版. 東京, 医学書院, 2005.
6. 社団法人日本呼吸器学会 ARDS ガイドライン作成委員会 編 : ALI/ARDS 診療のためのガイドライン. 東京, 秀潤社, 2005.
7. 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編 : 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007. 企画・真菌症フォーラム, 東京, 協和企画, 2007.
8. JATEC Japan Advanced Trauma Evaluation and Care 監修, 日本外傷学会・日本救急医学会編集, 日本外傷学会外傷研修コース開発委員会 : 改訂 外傷初期診療ガイドライン. 東京, へるす出版, 2004.
9. 日本神経外傷学会編 : 重症頭部外傷治療・管理のガイドライン第 2 版. 神経外傷 Vol.29 supplement, 東京, 2006.
10. 急性膵炎の診療ガイドライン第 2 版作成出版委員会 (厚生労働科学研究 (医療安全・医療技術評価総合研究事業) 急性胆管炎, 急性胆嚢炎, 急性膵炎診療ガイドラインの効果的な普及に向けた使用後調査ならびに臨床研究班, 日本腹部救急医学会, 日本膵臓学会, 日本医学放射線学会) 編 : エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン第 2 版. 東京, 金原出版, 2007.

資料表 7 敗血症における Low-dose heparin の成績 (day 28 での死亡率)

試験	試験薬単独	ヘパリン単独	試験薬とヘパリン併用	プラセボ
KyberSept (ATIII) <sup>9)</sup>	37.8%	<u>36.6%</u>	39.4%	<u>43.6%</u>
PROWESS (aPC) <sup>10)</sup>	24%	<u>28%</u>	25%	<u>39%</u>
OPTIMIST (TFPI) <sup>11)</sup>	34.6%	<u>29.8%</u>	34.0%	<u>42.7%</u>

(第IV章 文献 未分画ヘパリン 9) - 11) 17) より引用)

資料表 8 ダルテパリンナトリウム (FR) の RCT 結果 (文献 1) より引用)

	例数	改善度 (悪化率)		凝血学的検査値 改善率 (悪化率)		生存率	総合 効果	安全度	有用度	副作用
		出血 症状	臓器 症状	改善率 (悪化率)						
				非白血病	白血病					
FR	61	33.3%	20.5% (2.3%)	32.5% (17.5%)	42.9% (4.7%)	90.2%	36.1%	93.4%	47.5%	4.9%
UFH	64	18.5%	8.2% (22.4%)	25.7% (17.2%)	46.4% (14.3%)	76.6%	30.2%	79.7%	38.1%	10.9%
有意差		NS	有意	NS	NS	NS	NS	有意	NS	NS

NS : not significant

(第IV章文献 低分子ヘパリン 1) より引用)

資料表 9 開発段階での多施設 RCT 研究 -1-

死亡率	全体	DIC に起因	基礎疾患に起因
GM 群 (n=109)	57%	9%*	34%**
UFH 群 (n=94)	63%	20%*	17%**

\*p=0.028, \*\* p=0.0066

(第IV章 文献 合成プロテアーゼ阻害薬 4) より引用)

資料表 10 開発段階での多施設 RCT 研究 -2-

主治医判定による有効率	最終日	7日目まで
NM 群 (n=82)	56.7%	41.7%
UFH 群 (n=94)	47.4%	42.1%

(第IV章 文献 合成プロテアーゼ阻害薬 5) より引用)

資料表 11 欧米での AT 臨床試験

	基礎疾患	例数		死亡率		治療	AT 群の結果/まとめ
		AT	Control	AT 群	対照群		
4	ショック DIC	84	49 (ヘパリン)	14%	30%	初回 1000U +24 ならびに 48 時間後 500U	死亡率の減少 (p=0.04)
5	重症疾患, 外傷	20	12	45%	66.7%	—	DIC の改善傾向
6	手術, 外傷 感染症	16	16	4 例	5 例	{100-AT 濃度 (%)} ×体重 (kg)	PT と CRP の早期改 善
7	敗血症 ショックを 伴う DIC	17	18	44% 減少 28 日後の 死亡率 (NS)		初回 90~120 IU/kg, 4日間 90~120IU/kg/ 日	DIC の罹病期間の短 縮
8	重症の傷害	40		15%	5% (NS)	総量 20000 IU/4 日間	臓器障害の期間の短 縮
9	敗血症/ 術後合併症	120		30 日後の死亡率: NS ショック患者で 30% 減少 (p<0.05)		総量 24000 IU/5 日間	ショック患者で生存 率の改善
10	重症敗血症	42		25%	41%	初回 3000 IU 維持 3000 IU/日 5 日間	死亡率 39% 減少 (NS)
11	重症敗血症	2314		38.9%	38.7%	総量 30000 IU/4 日間	90 日後の死亡率減少 (ヘパ リン非投与の AT 群 (44.9%) vs 対照群 (52.5%) (p=.03)
12	重症敗血症	20	20	PT 短縮 (p<0.01), フィブリノゲン増加 (p<0.01)		14 日間 AT 濃度 を 120% 以上にすること を目標に投与	敗血症の止血異常を 改善

(第IV章 文献 生理的プロテアーゼインヒビター4) - 12) より引用)

資料表 12 一般的 PC の輸血基準値 (DIC 発症時の参考とする)

血小板数 ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	各病態, 疾患時の予防的投与, 治療的投与の基準値および限界値
1.0 未満	しばしば重篤な出血を起こす可能性が高いので PC 輸血を行う 0.5 : 生理的止血の限界値
1.0~2.0 未満	慢性病態時の予防投与基準値 時に重篤な出血傾向を認める事があり, PC 輸血が必要となる 1.0 : 症状の安定した白血病に伴う血小板減少症における出血予防に関する 欧米の輸血基準値 (国際的基準値) 2.0 : 内科的予防投与基準値
2.0~5.0 未満	時に出血傾向を認める事があり, 止血困難な場合には PC 輸血が必要となる 5.0 : 外科的予防投与基準値, 治療的投与基準値
5.0 以上	出血が無い場合には PC 輸血は不要である

資料表 13 略語表

APACHE (The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) : APACHEII 臓器障害スコア
APC (activated protein C) : 活性化プロテイン C
APL (acute promyelocytic leukemia) : 急性前骨髄球性白血病
APTT (activated partial thromboplastin time) : 活性化部分トロンボプラスチン時間
ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) : 急性呼吸促迫症候群
AT (antithrombin) : アンチトロンビン
ATRA (all trans-retinoic acid) : レチノイン酸
$\alpha_2$ PI ( $\alpha_2$ -plasmin inhibitor) : $\alpha_2$ プラスミンインヒビター, プラスミンインヒビター
CLS (capillary leak syndrome) : 毛細血管漏出症候群
DIC (disseminated intravascular coagulation) : 播種性血管内凝固, 播種性血管内凝固症, 播種性血管内凝固症候群
DS (danaparoid sodium) : ダナパロイドナトリウム, オルガラン
DVT (deep vein thrombosis) : 深部静脈血栓症
EBM (Evidence-based medicine) : 科学的根拠に基づく医療
FFP (fresh frozen plasma) : 新鮮凍結血漿
F VII a (activated coagulation factor VII) : 活性化凝固第VII因子
FXa (activated coagulation factor X) : 活性化凝固第 X 因子
FDP (fibrin and fibrinogen degradation products) : フィブリンならびにフィブリノゲン分解産物
FR (群) : フラグミンの臨床試験での略名
GM (gabexate mesilate) : メシル酸ガベキサート, FOY
HIT (heparin induced thrombocytopenia) : ヘパリン起因性血小板減少症
HIV (human immunosuppressive virus) : ヒト免疫不全ウイルス
HS (heparan sulfate) : ヘパラン硫酸
ISTH (International Society of Thrombosis Haemostasis) : 国際血栓止血学会
Overt-DIC : 顕性 DIC, 非代償性 DIC
LMWH (low molecular weight heparin) : 低分子ヘパリン
LPS (Lipopolysaccharide) : リポ多糖, エンドトキシン
MAHA (microangiopathic hemolytic anemia) : 微小血管障害性溶血性貧血
NM (nafamostat mesilate) : メシル酸ナファモスタット, フサン
Non-overt-DIC : 代償性 DIC
PA (plasminogen activator) : プラスミノゲンアクチベーター
PAI-I (plasminogen activator inhibitor-I) : プラスミノゲンアクチベーターインヒビター-I
PC (platelet concentrate) : 濃厚血小板
PC (protein C) : プロテイン C
PCI (protein C inhibitor) : プロテイン C インヒビター
PE (pulmonary embolism) : 肺塞栓症
PIC (Plasmin- $\alpha_2$ Plasmin inhibitor complex) : プラスミン- $\alpha_2$ プラスミンインヒビター複合体, PIC
F1+2 (prothrombin fragment F1+2) : プロトロンビンフラグメント F1+2
PT (prothrombin time) : プロトロンビン時間
RCT (randomized controlled trial) : 無作為化比較試験
SF (soluble fibrin) : 可溶性フィブリン
SIRS (systemic inflammatory response syndrome) : 全身性炎症反応症候群
SOFA (sepsis related organ failure assessment) : 比較的簡易な敗血症に伴う臓器障害のスコアリングシステム
SPI (synthetic protease inhibitor) : 合成プロテアーゼインヒビター
SSC (Scientific Standardization Committee) : 科学的標準化委員会
TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor) : トロンビンで活性化される線溶阻害因子, TAFI
TAT (thrombin antithrombin complex) : トロンビン-アンチトロンビン複合体, TAT
TM (thrombomodulin) : トロンボモジュリン
t-PA (tissue type plasminogen activator) : 組織型プラスミノゲンアクチベーター
TF (tissue factor) : 組織因子
TFPI (tissue factor pathway inhibitor) : 組織因子経路阻害因子
TNF (tumor necrosis factor) : 腫瘍壊死因子
TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury) : 輸血関連急性肺障害, TRALI
UFH (unfractional heparin) : 未分画ヘパリン
UK (urokinase type plasminogen activator) : ウロキナーゼ