



病 型	凝固 (TAT)	線溶 (PIC)	症 状	DD	PAI	代表的 疾患
線溶抑制型 (凝固優位型)	↑	↓	臓器 症状	微増	著増	敗血症
線溶亢進型	↓	↑				
線溶優位型	↑	↑	出血 症状	上昇	微増	固形癌 APL AAA

図1 DICの病型分類

TAT: トロンビン-アンチトロンビン複合体, PIC: プラスミン- $\alpha_2$  プラスミンインヒビター複合体, DD: D ダイマー, 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 (詳細は文献3参照)

合併症 (常位胎盤早期剥離, 羊水塞栓), 劇症肝炎, 急性膵炎, ショック, 横紋筋融解など多くの基礎疾患が知られている。

敗血症においては, lipopolysaccharide (LPS) や TNF, IL-1 などの炎症性サイトカインの作用により, 単球 / マクロファージや血管内皮から大量の組織因子 (tissue factor: TF) が産生され, 著しい凝固活性化を生じる。また, 血管内皮上に存在する抗凝固性蛋白であるトロンボモジュリン (thrombomodulin: TM) の発現が抑制されるため, 凝固活性化に拍車がかかることになる。さらに, 血管内皮から産生される線溶阻止因子であるプラスミノゲンアクチベーターインヒビター (plasminogen activator inhibitor: PAI) が過剰に産生されるため生じた血栓は溶解されにくい<sup>1)</sup>。

一方, 急性白血病や固形癌などの悪性腫瘍においては, 腫瘍細胞中の組織因子により外因系凝固が活性化されることが, DIC 発症の原因と考えられている。血管内皮や炎症の関与がほとんどない点において, より直接的な凝固活性化の病態となっている。

### 3. DIC の病型分類と臨床症状

DIC の多様性を理解する上で, DIC の病型分

類の概念は重要である (図1)。著しい凝固活性化は DIC の主病態であり全症例に共通しているが, その他の点については基礎疾患により病態 (特に線溶活性化の程度) が相当異なっている。

凝固活性化は高度であるが線溶活性化が軽度に留まる DIC は, 敗血症に合併した例に代表される。線溶阻止因子 PAI が著増するために強い線溶抑制状態となり, 多発した微小血栓が溶解されにくく微小循環障害による臓器障害が高度になりやすいが, 出血症状は意外と軽度である。このような病型の DIC を「線溶抑制型 DIC」(旧名称: 凝固優位型 DIC) と称している。検査所見としては, 凝固活性化マーカーであるトロンビン-アンチトロンビン複合体 (thrombin-antithrombin complex: TAT) は上昇するものの, 線溶活性化マーカーであるプラスミン- $\alpha_2$  プラスミンインヒビター複合体 (plasmin- $\alpha_2$  plasmin inhibitor complex: PIC) は軽度上昇に留まる。また, 微小血栓の溶解を反映するフィブリン/フィブリノゲン分解産物 (fibrin/fibrinogen degradation products: FDP) や D ダイマーも軽度上昇に留まるのが特徴である。

一方, 凝固活性化に見合う以上の著しい線溶活性化を伴う DIC は急性前骨髄球性白血病

表1 DIC 診断基準

	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 $\leq 5$ ：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 $\leq 100$ ：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)

感染症に伴う DIC の治療ガイドライン (日本血栓止血学会 学術標準化委員会 DIC 部会, 部会長:和田英夫) (発刊予定) より改変引用 (詳細はガイドライン参照)

(acute promyelocytic leukemia : APL) や腹部大動脈瘤に合併した例に代表される。PAI はほとんど上昇せずに線溶活性化が強く、止血血栓が溶解されやすいことと関連して、出血症状が高度になりやすいが臓器障害はほとんどみられない。このような病型の DIC を「線溶優位型 DIC」と称している。検査所見としては、TAT, PIC 両者とも著増し、FDP や D ダイマーも上昇する。フィブリノゲン分解も進行するために FDP/DD 比は上昇 (DD/FDP 比で表現する場合は低下) しやすいのも特徴である。なお、APL に合併した DIC においては著しい線溶活性化がみられるが、APL 細胞上のアネキシン II の過剰発現が原因と考えられている。

凝固・線溶活性化のバランスがとれており上記両病型の中間的病態を示すもの (固形癌に合併した DIC など) を「線溶亢進型 DIC」と称している。進行例を除くと、出血症状や臓器症状は意外とみられにくい。

#### 4. DIC の診断

最も頻用されているのは、厚生労働省 DIC 診断基準である (表 1)。基礎疾患、臨床症状 (出血症状/臓器症状)、血小板数、FDP、フィブリノゲン、PT 比 (患者 PT/正常対照 PT) によってスコアリングして診断する (骨髄抑制をきたすような白血病患者では、出血症状、血小板数を含めない)。典型的な DIC における、臨床・検査所見を網羅している点が特徴であるが、早期診断には不向きとの指摘がある。この診断基準では 7 点以上 (白血病患者では 4 点以上) の場合に DIC と診断されるが、厚生労働省研究班のアンケート調査によると、実際の臨床の間では、7 割の臨床家が 6 点 (白血病患者では 3 点) で DIC 治療を開始している実状がある。

急性期 DIC 診断基準は、本誌本巻で他の複数専門家による執筆があるため詳細は割愛するが、より早期診断が可能な診断基準として救急

表 2 DIC 早期・適正診断のポイント

1. DIC の基礎疾患を有する患者では凝血学的検査を行う。
  - ・必須項目: 血小板数, PT, APTT, フィブリノゲン, FDP・D ダイマー (※ 1)
  - ・推奨項目: アンチトロンビン (AT) (AT 補充の適否判断に必要), TAT (※ 2)
  - ・病型分類用: PIC,  $\alpha 2$ PI, プラスミノゲン (※ 3)
2. 感染症例では, 血小板数が正常範囲内にあっても, 経時的低下がみられれば DIC を疑い検査を行う。
3. 感染症例では, 血小板数 < 12 万/ $\mu$ L であっても, TAT < 7 ng/mL であれば DIC を発症しない可能性が高い (DIC 確診例を除く)  
(文献 3 参照)

なお, 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP), 溶血性尿毒症症候群 (HUS), HELLP 症候群, 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP), 血球貪食症候群 (HPS), 抗リン脂質抗体症候群 (APS), 深部静脈血栓症 (DVT), 大量胸・腹水, 大血腫の吸収期, 肝不全などを確実に鑑別する。

(※ 1) 感染症ではフィブリノゲンの低下は稀であり, また, FDP・D ダイマーは軽度上昇に留まる。PT は DIC のみならず, 肝不全やビタミン K 欠乏症などでも延長する。

(※ 2) TAT が全く正常であれば, 少なくとも採血時点においては DIC の合併はないと考えて良い。

(※ 3) 典型的な線溶優位型 DIC では, PIC  $\geq 10 \mu$ g/L,  $\alpha 2$ PI < 50% となる。

(詳細は, 文献 3 参照)

領域において期待されている。特に, 感染症に合併した DIC の診断には威力を発揮するが, 血液疾患 (白血病群) には適応できない。

ISTH の診断基準は, 日本の厚生労働省診断基準を模して作成されたものであるが, さらに早期診断には不向きであるという指摘が多い。

残念ながら, 現在ベストと言える診断基準はなく, 今後の発展が期待される。著者らは, DIC の本態である凝固活性化を反映するマーカー (TAT など) を是非とも診断基準に組み込むべきであると考えている。また, 線溶活性化の程度により DIC 病態は大きく変わるため, 線溶活性化マーカー (PIC など) も何らかの形で, DIC 病態診断に必要な項目として取り込むべきであろう。このような分子マーカーを診断基準に組み込むことで, 有用な分子マーカーの普及にもつながるものと確信している。なお, 著者らの施設では, FDP や D ダイマーよりも

TAT の結果の方が早くでることもある。

## 5. DIC 早期診断のために

DIC の予後を改善するためには, より良い治療薬の開発<sup>2)</sup>とともに, 早期・適正診断が求められる。私見も含めることをお許しいただいて, DIC 早期診断のポイントを表 2 に列挙する。

## 文 献

- 1) Levi M, Ten Cate H : Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 19 : 341 : 586-592, 1999.
- 2) 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 a phase III, randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost* 5 : 31-41, 2007.
- 3) 朝倉英策, 久志本成樹 : 「特集 DIC 治療ガイドライン」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.