

パネルディスカッションⅡ：「血小板減少症の診断と治療」

急性期 DIC 診断基準の功罪

江口 豊

滋賀医科大学救急集中治療医学講座

要旨

DIC の診断と治療にあたり、厚生省の DIC 診断基準では治療開始が遅れることが知られている。特に、感染症や敗血症の DIC では、凝固亢進に比して線溶系が抑制されているため、相対的に FDP/DD 値が低いことや炎症によりフィブリノゲン値が上昇していることから DIC でもフィブリノゲン値が低値を示すことは少ない。したがって、厚生省の診断基準を用いて感染症や敗血症の DIC の診断を行うと実際よりも低い得点となってしまう問題点がある。日本救急医学会 DIC 特別委員会は、DIC を感度よくかつ早期診断することを目的として救急領域における DIC 診断基準の作成を行った。特徴として、DIC スコアに全身性炎症反応 (SIRS) 項目を取り入れたこと、FDP/DD は低値で高得点を与えていることが上げられる。この新しい救急領域の DIC 診断基準を用いて二回におよぶ多施設共同前向き試験で、新 DIC 診断基準は厚生省 DIC 診断基準と比較して有意に早期診断が可能で、転帰予測や患者重症度評価に優れていることが示された。このことから、救急領域の DIC 診断基準は急性期 DIC 診断基準として活用していくことが日本救急医学会より報告された。しかしながら、SIRS に起因しない、あるいは線溶優位型 DIC の診断については検討された症例が少ないことや、急性期 DIC 診断基準が、凝固学的な DIC 診断としての直接的な微小血栓の証明のための臨床検査所見を表しているのか今後検討すべき点も認められる。第二回多施設共同前向き試験で、症例数は少ないものの急性期 DIC 診断基準で未分化ヘパリンを早期投与した非外傷症例の転帰が有意に良かったことから、急性期 DIC 診断基準は、DIC の治療開始指針としての有用性が考えられる。急性期 DIC 診

断基準を用いて抗凝固療法の早期開始により、DIC の予後改善が期待される。

キーワード

厚生省 DIC 診断基準、アンチトロンビン、顆粒球エラスターゼ、ADAMTS-13

1. はじめに

元来、DIC の定義には微小血栓の証明が必要であるが、DIC 症例で直接的な微小血栓の証明は困難である。現在では臨床検査所見が代用され、本邦では厚生省の DIC 診断基準¹⁾が作成され、汎用されてきた。しかしながら、この診断基準での治療開始では遅いこと²⁾、特に感染に起因する DIC ではその傾向が強いことが指摘されてきた。そこで、日本救急医学会は DIC 特別委員会を発足し、救急領域で使用できる新しい DIC 診断基準の作成を行った³⁾。この診断基準が救急領域のみならず広く急性期疾患に適応できるものと考え急性期 DIC 診断基準として報告^{4) 5)}した。本稿では急性期 DIC 診断基準の功罪について報告する。

2. 急性期疾患における厚生省 DIC 診断基準の問題点

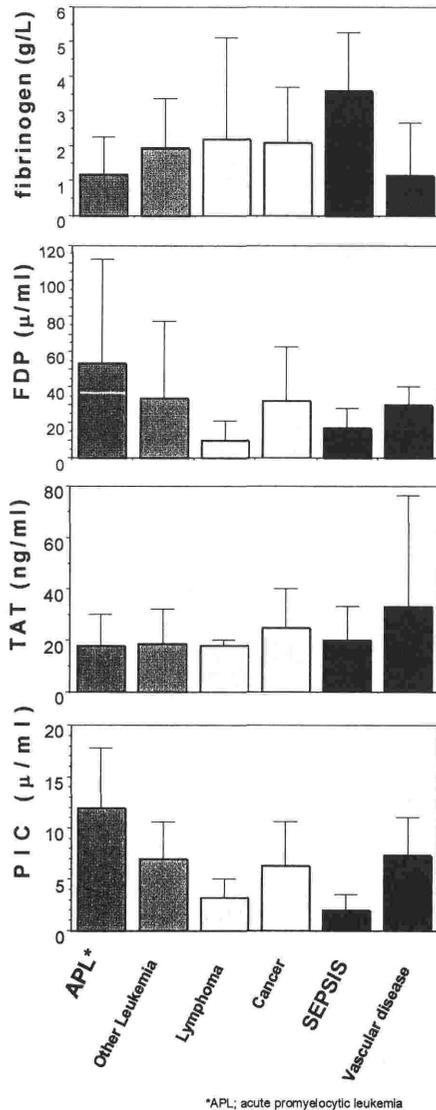
急性期疾患、つまり感染症をはじめとする炎症病態では線溶抑制型 DIC の病態を呈する⁶⁾(図 1)。線溶抑制型 DIC では、凝固亢進に比べて線溶が抑制されていることから、凝固亢進を表す因子の上昇に比して線溶系因子の上昇は低くなる、また炎症によりフィブリノゲンは高値を示していることから DIC により消耗性に消費されていても低値を示さない⁷⁾(図 2)ことから、急性期疾患の DIC は厚生省の DIC 診断基準によるスコアでは低値を示すことになる。

図1

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 (中間型)	←	→		↑	↑	固形癌
線溶優位型 (線溶過剰亢進型)	←	→	出血 症状	上昇	微増	APL AAA

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2



3. 急性期 DIC 診断基準とその特徴

急性期 DIC 診断基準項目に、DIC と炎症の関連性を考慮して SIRS 項目が取り入れられた。また、血小板数では絶対値のみならずその減少率の定量化を行い、線溶因子である FDP は厚生省の DIC 基準に比し低値で高得点を与えている⁴⁾ (表1)。

日本救急医学会 DIC 特別委員会は、第一回多施設共同前向き試験に基づき、急性期 DIC 診断基準を確定し報告した。さらに、同基準で DIC と診断された症例の特徴と予後を第二回多施設共同前向き試験で検討した⁸⁾。その結果、急性期 DIC 診断基準が厚生省 DIC 診断基準と比較して有意に早期診断が可能で、転帰予測や患者重症度評価に優れていること、さらに、急性期 DIC 診断基準で診断された DIC が ISTH (国際血栓止血学会) 診断基準を満たし、全身性炎症反応と臓器不全を伴う予後不良の状態へ連続して移行することが報告された。このことより、日本救急医学会 DIC 特別委員会は、急性期 DIC 診断基準を「厚生省基準では診断し得ない、あるいは診断が遅れる DIC が急性期の重症症例に存在し、これらを含めて早期診断可能な診断基準」と位置づけている。

表 1

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

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。

4. 急性期 DIC 診断基準診断の問題点

① 診断時の鑑別診断について

DIC の診断に際して DIC に似た検査所見・症状を呈する疾患および病態を注意深く鑑別する必要がある。そのため、急性期 DIC 診断基準の引用に際しては、鑑別すべき疾患および病態(表 2)でないことを確認する必要がある。逆に言うと、DIC と鑑別すべき疾

患および病態が疑われる際には、急性期 DIC 診断基準を引用してはならない、つまり使用できないこととなる。しかし、臨床の間では、この鑑別が難しく、また併発している場合も考えられる。この場合、急性期 DIC 診断基準を引用せずに、厚生省診断基準の補助診断項目などを参考にして、総合的に DIC と診断する必要がある。

表 2

<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> <ol style="list-style-type: none"> 1. 血小板減少 <ol style="list-style-type: none"> イ) 希釈・分布異常 <ol style="list-style-type: none"> 1) 大量出血、大量輸血・輸液、他 ロ) 血小板破壊の亢進 <ol style="list-style-type: none"> 1) ITP、2) TTP/HUS、3) 薬剤性 (ヘパリン、バルプロ酸等)、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 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 <ol style="list-style-type: none"> 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 ニ) 偽性血小板減少 <ol style="list-style-type: none"> 1) EDTA によるもの、2) 検体中抗凝固剤不足、他 ホ) その他 <ol style="list-style-type: none"> 1) 血管内人工物、2) 低体温、他 2. PT 延長 <ol style="list-style-type: none"> 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 3. FDP 上昇 <ol style="list-style-type: none"> 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 4. その他 <ol style="list-style-type: none"> 1) 異常フィブリノゲン血症、他
--

② 線溶優位型 DIC について

DIC の凝固・線溶系の病態は、凝固亢進の程度は変わらなくても、線溶系活性化の程度により大きく異なる。日本血栓止血学会の学術標準化委員会 DIC 部会での報告では、線溶抑制型、線溶亢進型および線溶優位型の 3 型に分類している (図 1)。このうち、感染症に代表される線溶抑制型 DIC では、急性期 DIC 診断基準がその病態をよく反映しているものと考えられる。血小板数 $15 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 以下の血小板減少 ICU 患者 273 名を対象とした第一回多施設共同前向き試験において、92.3%の症例が SIRS クライテリアを満たし、急性期 DIC 診断基準 4 点以上を満たした DIC 患者 329 名を対象とした第二回多施設共同前向き試験でも、303 例 (92.2%) が SIRS 陽性であった。つまり、感染症を含む SIRS 陽性症例に対して急性期 DIC 診断基準はよい診断基準となり得る。線溶優位型 DIC は、白血病や産科疾患によるものが多い。日本救急医学会 DIC 特別委員会で検討された症例として極めて数が少ないことから、急性期 DIC 診断基準が線溶優位型 DIC を的確にまた厚生省の診断基準より早期に診断できるか十分に検討されていない。したがって、線溶優位型 DIC を急性期 DIC 診断基準だけで診断することは今後の検討課題と考えられ、DIC 診断に際しては、厚生省診断基準などを参考にして総合的に判断する必要があるものと考えられる。

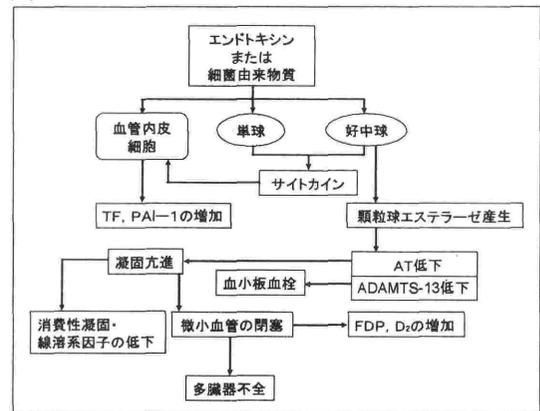
③ DIC 病態診断について

DIC とは、播種性血管内凝固に伴う血小板および凝固因子の減少より生じる消費性凝固異常による出血症状と、細小血管内に多発する血小板・フィブリン血栓による虚血性臓器障害をその本態とする症候群とされている。従来 (古典的) の DIC の定義には、微小血栓の証明が必要であるが、DIC 例における直接的な微小血栓の証明は困難であるため臨床検査所見が代用されてきた。よって、その診断法は凝固学的な見地から行われるのが病態生理学的に正しいものと考えられ、厚生省診断基準も ISTH 診断基準もその原則に沿って作成されている。急性期 DIC 診断基準の特長の一つとして、SIRS 項目が織り込まれている。凝

固学的因子以外の SIRS 項目が DIC の病態生理学的本態を表しているのかどうか疑問が残る所である。

敗血症は予後不良の疾患であり、高率に DIC を合併する。敗血症ではサイトカイン等が血管内皮細胞に作用し凝固亢進となるとともに単球や好中球が活性化される。DIC 時には消耗性にアンチトロンビン (AT) が低下するが、この AT の低下は TAT の上昇と相関せず、むしろ血中のアルブミン (Alb) と正の相関が認められたことより DIC 時の AT の低下は血管外への漏出や顆粒球エラスターゼによる分解が考えられている⁹⁾。また、感染に起因する DIC では顆粒球エラスターゼにより ADAMTS-13 活性が低下しており von Willebrand 活性が高値で血小板の活性化が起こっていることが報告¹⁰⁾ されている。以上のことから、感染に起因する DIC では顆粒球エラスターゼによる AT や ADAMTS-13 の低下から、さらに凝固亢進・血栓形成傾向となるものと考えられる (図 3)。

図 3



急性期 DIC 診断基準では、SIRS 3 項目で一点となる。血小板数 $15 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 以下の血小板減少 ICU 患者 273 名を対象とした第一回多施設共同前向き試験において、SIRS スコアの重症化と共に凝固障害の進行が認められること、凝固障害の進行と強い相関をもって臓器障害が進行することが明らかとなった。このことから、SIRS 3 項目陽性の病態ではサイトカイン産生から顆粒球エラスターゼの活性化が起

こっているものと考えられる。DIC 診断基準は凝固学的診断であるべきとの観点から考えると、SIRS 3 項目病態で引き起こされる顆粒球エラスターゼの活性化で消費される凝固学的因子、つまり AT と ADAMTS-13 の値を補助診断項目として位置づける方向で検討することも考えられる。すでに AT については、第一と二回多施設共同前向き試験で、エントリー時あるいは DIC 診断時の AT 値は、予後に大きく関与することが明らかとなっている¹¹⁾。

5. 治療開始指針としての急性期 DIC 診断基準

第二回多施設共同前向き試験で、症例数は少ないものの未分画ヘパリンを早期に投与した非外傷の急性期 DIC 症例は、転帰が有意に良かったこと、さらに、感染症を起因とした急性期 DIC 症例に AT 製剤を早期に投与すると、転帰が改善する可能性が報告された¹²⁾。このことから、急性期 DIC 診断基準は、凝固学的に DIC を的確に診断できることよりも、DIC として治療を開始してもよい、あるいは治療開始すべき指標として有用であるものと考えられる。今後、日本救急医学会 DIC 特別委員会では、治療に介入した prospective study の開始を予定しており、広く参加施設を募集しているところである。DIC 治療開始時期を急性期 DIC 診断を用いて早期に行い、抗凝固薬の prospective study を行うことで、DIC に対する抗凝固療法の有効性が示されるものとして期待される。

6. おわりに

急性期 DIC 診断基準は、確定診断ではなく治療開始基準としての有用性が考えられ、この診断基準を用いて抗凝固療法の早期開始により、DIC の予後が改善することが期待される。

参考文献

- 1) 青木延雄, 長谷川淳: D I C 診断基準の「診断のための補助的検査成績, 所見」の項の改訂について. 厚生省特定疾患血

液凝固異常症調査研究班: 昭和 62 年度研究報告書: 37-41, 1988

- 2) 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: 848-52, 1995
- 3) 丸藤哲, 和田英夫, 長谷川友紀, 他: 救急領域の D I C 診断基準(案) 中間報告. *日救急医学会誌* 14:280-7, 2003
- 4) 丸藤哲, 射場敏明, 江口 豊, 他: 急性期 D I C 診断基準. 多施設共同前向き試験結果報告. *日救急医学会誌* 16:188-202, 2005
- 5) Gando S, Iba T, Eguchi Y, et al: A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med* 34: 625-31, 2006
- 6) 日本血栓止血学会学術標準化委員会 D I C 部門: E B M に基づく D I C ガイドライン作成に向けての調査研究. *日本血栓止血学会誌* 17: 278-330, 2006
- 7) Takahashi H, Tatewaki W, Wada K, Hanano M, Shibata A: Thrombin vs. plasmin generation in disseminated intravascular coagulation associated with various underlying disorders. *Am J Hematol* 33: 90-5, 1990
- 8) 丸藤哲, 池田寿昭, 石倉宏恭 他: 急性期 D I C 診断基準. 第二次多施設共同前向き試験結果報告. *日救急医学会誌* 18:237-72, 2007
- 9) Asakura H, Ontachi Y, Mizutani T, et al: Decreased plasma activity of antithrombin or protein C is not due to consumption coagulopathy in septic patients with disseminated intravascular coagulation. *Eur J Haematol* 67:170-5, 2001
- 10) Ono T, Mimuro J, Madoiwa S, et al: Severe secondary deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS 13) in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: its correlation with

development of renal failure. Blood 107 :
528-34, 2006

- 11) 石倉宏恭, 上山昌史, 江口 豊 他: 急性期D I C診断基準. 第二次多施設共同前向き試験結果報告. 急性期D I C患者におけるアンチトロンビン活性値測定の意義. 日救急医学会誌 18:261-7, 2007
- 12) 斎藤大蔵, 岡本好司, 真弓俊彦, 他: 急性期D I C診断基準. 第二次多施設共同前向き試験結果報告. 治療効果の分析. 日救急医学会誌 18:268-72, 2007