

パネルディスカッションII：「血小板減少症の診断と治療」

三次救命救急センター搬入時における急性期 DIC 診断基準の検討

山口桂司, 竹下仁, 秋元寛, 堀之内圭三, 濱田宏輝
 木村仁美, 福田真樹子, 菅井寛, 西原功, 大石泰男
 大阪府三島救命救急センター

背景

近年作成された急性期 DIC 診断基準(急性期基準)は厚生省 DIC 診断基準(厚生省基準)に比べて早期診断が可能とされている。当センターの搬入時血小板減少症例を用いて急性期基準の有用性について検証した。

対象と方法

2006年4月から2007年3月に搬入された症例で、搬入時の血小板数が15万/ μ L未満で入院となった症例を対象とした。心肺停止蘇生例と肝硬変例は除外した。転帰別(生存, 死亡)と疾患別(炎症性, 出血性, その他)に分けてDIC陽性率およびDICスコアの比較, 両スコアの相関性を検討した。

結果と考察

転帰別にみると両基準とも死亡群の陽性率は約60%あり、生存群に比べて有意に高く、予後の指標になることが検証できた。急性期基準陽性例のスコアは生存群4.5, 死亡群5.7で有意差を認め重症度の指標になることが検証できた。厚生省基準ではスコアに差を認めなかった。疾患別にみると陽性率もスコアも有意差を認めなかった。両基準のスコアは $R > 0.8$ の強い相関関係を認めた。生存群の陽性率は急性期基準32.6%, 厚生省基準10.9%であったことから、厚生省基準よりも多くの症例をDICと診断していた。また、急性期基準陰性で厚生省基準陽性の症例は認めなかったが、急性期基準陽性で厚生省基準陰性の症例は11例あり、うち10例が生存の転帰であった。これらの症例は早期診断, 早期治療により生存の転帰に至ったと考えられる。今回の検討で急性期基準は出血性の疾患にも有用であることが示唆されたが、診断基準の適応や鑑別を十分に行い、抗凝固療法に関しては個々の

症例において必要性を検討することが必要である。

キーワード

血小板減少, 急性期 DIC 診断基準, 厚生省 DIC 診断基準, SIRS

はじめに

救急・集中治療領域における外傷や感染症, 急性膵炎, 熱傷などは, 敗血症や急性呼吸窮迫症候群 (Acute Respiratory Distress Syndrome : ARDS), 多臓器不全症候群 (Multiple Organ Dysfunction Syndrome : MODS) といった合併症をきたし, 播種性血管内凝固症候群 (Disseminated Intravascular Coagulation : DIC) に至り予後不良となる例が少なくない。これらの疾患の治療においては, DIC の早期診断・早期治療が救命するうえで大切である(図 1)。

DIC 診断基準の変遷(図 2)は, 1979 年に厚生省特定疾患調査研究班から DIC 診断基準が提唱されたことから始まる。1987 年には, 補

図 1 救急・集中治療領域における DIC

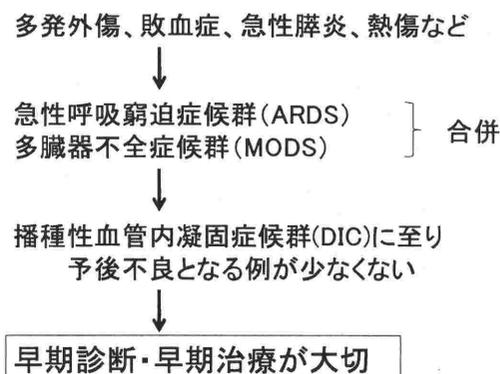
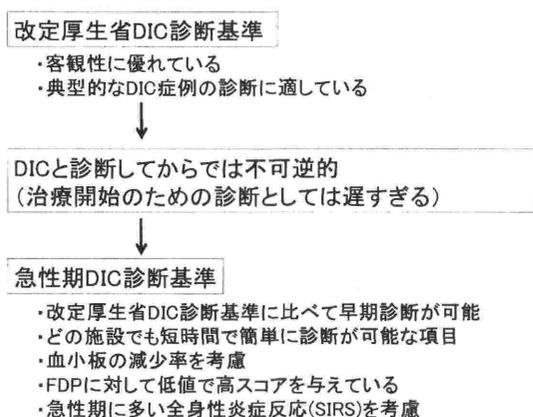


図2 急性期DIC診断基準ができるまで

- 1979年 厚生省DIC診断基準 内科的DICを対象
- 1987年 改訂厚生省DIC診断基準
補助診断として止血系分子マーカー(TAT, PIC, PT比)を採用
- 1992年 松田試案 外科的DICを対象
FDPと血小板のみで簡易にDICを診断
- 2001年 国際血栓止血学会DIC診断基準
(ISTH: overt-DIC診断基準)
- 2002年 日本救急医学会DIC特別委員会発足
日本血栓止血学会特別委員会DIC部会と合同委員会を設置
- 2003年 救急領域のDIC診断基準(案)
- 2005年 急性期DIC診断基準

図3 急性期DIC診断基準作成の理由と特徴



助診断としてPT比, TATやPICといった止血系分子マーカーを採用した改訂厚生省DIC診断基準¹⁾(厚生省基準)が発表され, 現在でも広く使われている。この厚生省基準は客観性に優れ, DICの診断に適しているが, 主に白血病や悪性腫瘍などの内科的DICを対象として作られた経緯があり, 外科領域あるいは救急・集中治療領域においてDICに至る症例では, 早期診断という点で必ずしも適切な診断基準ではないという意見が出てきた。つまり, 救急・集中治療領域においては, 厚生省基準でDICと診断した時にはすでに不可逆的な状態に至っており, 救命するための治療開始の診断としては遅すぎる人が多いというものである(図3)。その後, 1992年に外科的疾患を対象とした松田試案²⁾が提唱され, 2001年に国際血栓止血学会から overt-DIC 診断基準³⁾が発表された。これらの発表に伴って, 救

急・集中治療領域でのDIC診断基準を作る動きが高まり, 2002年に日本救急医学会と日本血栓止血学会の合同委員会が設置された。救急・集中治療領域の疾患において, 厚生省基準に比べて早期診断が可能で, さらにどの施設でも測定可能である項目を使うという趣旨で, 2003年に救急領域のDIC診断基準(案)⁴⁾が発表され, 検討を重ねた上で2005年に急性期DIC診断基準⁵⁾(急性期基準)として発表された。この急性期基準の特徴としては, 血小板の減少率を考慮したこと, FDPに対して低値で高スコアを与えたこと, 救急・集中治療領域の病態に多い全身性炎症反応症候群(Systemic Inflammatory Response Syndrome: SIRS)⁶⁾を考慮していることである。SIRSという病態は救急・集中治療領域以外ではなじみの薄い用語であるが, 感染症や術後, 外傷, 肺炎, 熱傷などの広い疾患において炎症を起こしている病態を, 体温・脈拍数・呼吸数・白血球数の4項目で診断するものである。

目的

救急・集中治療領域の症例において, 厚生省基準に比べて, この急性期基準が早期のDIC診断が可能であることは報告されてきた⁷⁾⁸⁾。これまでの報告は入院後の経過において早期診断が可能か, それに伴う早期治療が有効かを検討されている。今回の検討では, 三次救命救急センターに搬入されてきた時点ですでにDICをきたしている症例がどの程度あるのか, また, 急性期基準と厚生省基準において搬入時のDIC陽性率やDICスコアに差があるのか, 両基準のDICスコアは相関するのかを検討することを目的とした。さらに, 急性期基準がSIRSを考慮していることで炎症性疾患と出血性疾患で差が出るのかも検討することとし, 鑑別すべき疾患に含まれる可能性のある外傷による出血や大動脈解離などの疾患も含めることにした。

対象と方法

対象は2006年4月から2007年3月の期間に, 三次救命救急センターである大阪府三島救命救急センターに搬入となり, 搬入時の血

血小板数が 15 万/ μL 未満で、入院となった症例とした。ただし、心肺停止蘇生後の症例、肝硬変による肝不全症例は除外した。

方法は、転帰を 2 群(転院または退院となった生存群, 死亡退院となった死亡群) とに分け、原疾患を 3 群(炎症性疾患, 出血性疾患, その他)に分け、急性期基準および厚生省基準における DIC の陽性率 および DIC スコアの比較, 両スコアの相関性を統計学的に検討した。統計学的処理は student-t 検定, Fisher 検定を用い, p 値が 0.05 未満となるものを有意差ありとした。

結果

症例の内訳を図 4 に示す。搬入時に血小板数を測定した症例が 1245 例あり, うち搬入時の血小板数が 15 万未満であったものは 141 例(11.3%)であった。そのうち入院となった症例が 85 例(6.8%)あり, 心肺停止蘇生後の症例と肝硬変による肝不全の症例を除外すると 63 例(5.1%)が残り, これらを炎症性疾患群 13 例(1.0%), 出血性疾患群 38 例(3.1%), その他 12 例(1.0%)に分類できた。各群の死亡率は, 炎症性疾患群 38.5%, 出血性疾患群 31.6%, その他 0%であった。

患者背景の原疾患を図 5 に示す。炎症性疾患としては, 各種感染症と急性膵炎であった。出血性疾患としては, 外傷によるものが多くみられ, 急性大動脈解離やくも膜下出血, 上部消化管出血などの内因性疾患もみられた。出血性にも炎症性にも分類できなかったその他の疾患は図 5 に示したとおりである。

患者背景の年齢と性別を図 6 に示す。平均年齢は炎症性疾患群 67.3 歳, 出血性疾患群 67.0 歳, その他 63.6 歳であり, 各群間に有意差を認めなかった。性別は各群とも男性が多かったが, 各群間に有意差を認めなかった。

搬入時の血小板数を転帰別にグラフ化したものを図 7 に示す。左上のグラフが全症例分で, 血小板数の平均値は生存群で 11.4 万/ μL , 死亡群で 9.4 万/ μL となり有意差を認めた。疾患群別にみても, 炎症性疾患群では, 生存群で 12.6 万/ μL , 死亡群で 6.6 万/ μL となり有意差を認めた。出血性疾患群では,

図 4 対象の内訳

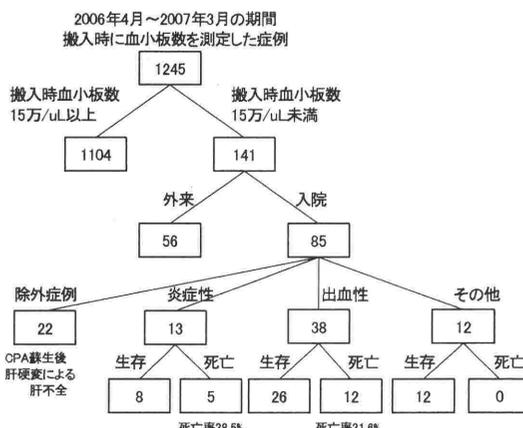


図 5 患者背景 (原疾患)

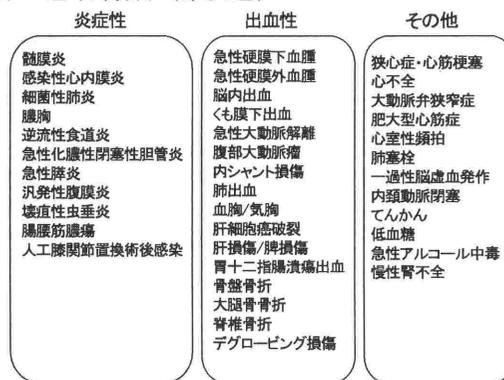
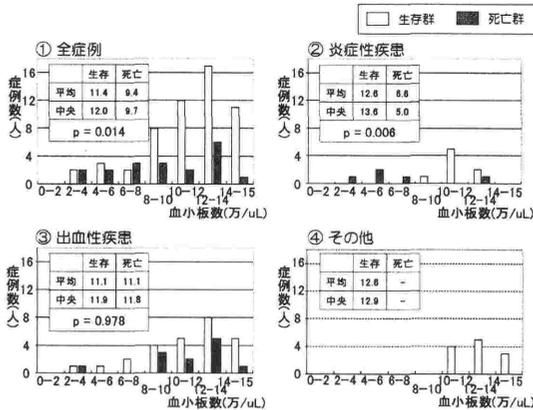


図 6 患者背景 (年齢・性別)

項目	出血性疾患 13 例			炎症性疾患 38 例			その他 12 例		
	年齢	中央値	71	67.5	66	平均	67.3	67.0	63.6
t検定									
p=0.933 (出血性 vs 炎症性), p=0.409 (炎症性 vs その他), p=0.505 (出血性 vs その他)									
性別	男性	11	27	7	女性	2	11	5	
	Fisher検定								
p=0.471 (出血性 vs 炎症性), p=0.486 (炎症性 vs その他), p=0.202 (出血性 vs その他)									

生存群で 11.1 万/ μL , 死亡群で 11.1 万/ μL となり有意差を認めなかった。その他の群は生存群のみで血小板数の平均値は 12.6 万/ μL であった。

図7 疾患群ごとの血小板数



両診断基準における転帰別の DIC 陽性率を図8に示す。急性期基準での DIC 陽性率は、生存群で32.6%、死亡群で64.7%であり、有意差を認めた。厚生省基準での DIC 陽性率は、生存群で10.9%、死亡群で58.8%であり、有意差を認めた。

図8 各診断基準における転帰別の DIC 陽性率

急性期DIC診断基準			
	生存群	死亡群	p値
DIC陽性率	32.6	64.7	0.042

Fisher検定

改訂厚生省DIC診断基準			
	生存群	死亡群	p値
DIC陽性率	10.9	58.8	0.0002

Fisher検定

両診断基準における転帰別の DIC スコアの平均値を図9に示す。急性期基準の DIC 陽性例では生存群で4.5、死亡群で5.7となり有意差を認めたが、DIC 陰性例では生存群で1.3、死亡群で1.8となり有意差を認めなかった。厚生省基準の DIC 陽性例では生存群で8.4、死亡群で9.4となり有意差を認めず、DIC 陰性例では生存群で4.3、死亡群で3.2となり有意差を認めなかった。

両診断基準における疾患群別の DIC 陽性率を図10に示す。急性期基準での DIC 陽性率は、炎症性疾患群で61.5%、出血性疾患群で44.7%であり、有意差を認めなかった。厚生省基準

図9 各診断基準における転帰別の DIC スコア

急性期DIC診断基準

	生存群	死亡群	p値
DIC陽性例 スコア平均	4.5	5.7	0.036
DIC陰性例 スコア平均	1.3	1.8	0.229

t検定

改訂厚生省DIC診断基準

	生存群	死亡群	p値
DIC陽性例 スコア平均	8.4	9.4	0.326
DIC陰性例 スコア平均	4.3	3.2	0.089

t検定

図10 各診断基準における疾患群別の DIC 陽性率

急性期DIC診断基準

	炎症性疾患群	出血性疾患群	p値
DIC陽性率	61.5	44.7	0.349

Fisher検定

改訂厚生省DIC診断基準

	炎症性疾患群	出血性疾患群	p値
DIC陽性率	38.5	26.3	0.487

Fisher検定

での DIC 陽性率は、炎症性疾患群で38.5%、出血性疾患群で26.3%であり、有意差を認めなかった。

両診断基準における疾患群別の DIC スコアの平均値を図11に示す。急性期基準の DIC 陽性例では炎症性疾患群で5.8、出血性疾患群で4.7となり有意差を認めず、DIC 陰性例では炎症性疾患群で1.4、出血性疾患群で1.6となり有意差を認めなかった。厚生省基準の DIC 陽性例では炎症性疾患群で9.4、出血性疾患群で8.9となり有意差を認めず、DIC 陰性例では炎症性疾患群で3.5、出血性疾患群で3.7となり有意差を認めなかった。

両診断基準における DIC スコアの相関図を転帰別に図12に示す。生存群では、 $Y = 1.05X + 1.32$ となり、相関係数は $R = 0.82$ ($P < 0.0001$) であった。死亡群では、 $Y = 1.09X + 2.55$ となり、相関係数は $R = 0.86$ ($P < 0.0001$) であった。

図11 各診断基準における疾患群別のDICスコア

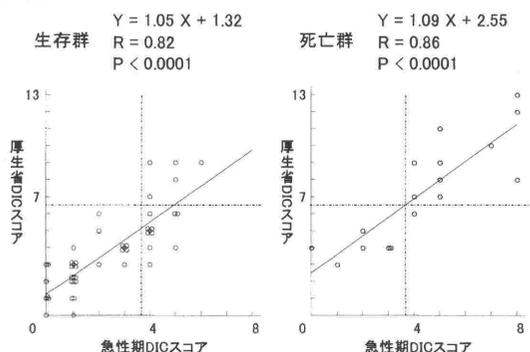
急性期DIC診断基準			
	炎症性疾患群	出血性疾患群	p値
DIC陽性例 スコア平均	5.8	4.7	0.177
DIC陰性例 スコア平均	1.4	1.6	0.754

t検定

改訂厚生省DIC診断基準			
	炎症性疾患群	出血性疾患群	p値
DIC陽性例 スコア平均	9.4	8.9	0.723
DIC陰性例 スコア平均	3.5	3.7	0.738

t検定

図12 両診断基準におけるDICスコアの相関関係



考察

今回の検討において注意すべきことが3つあるので以下に記す。①DICに至る症例ではしばしば血小板数の著明な減少が見られることから、急性期基準も厚生省基準も血小板数12万/ μ L未満で点数を与えている。今回の検討では、DIC陰性例が含まれるようにするために血小板数15万/ μ Lという区切りを用いた、そのため、血小板数15万/ μ L以上のDIC症例は含まれていない。また、炎症性疾患群では死亡群で血小板数が低かったが、症例数が12例と少ないためにたまたま有意差が出た可能性もある。②今回の検討では、搬入時にDICをきたしているかを見たために、入院後にDICに至った症例は含まれていない。③急性期基準では、救急・集中治療領域に多いSIRSという炎症性の病態に点数を与えているが、その他の病態でも有用であるかを検

証するために、本来は鑑別すべき疾患に挙げられている原疾患も今回の検討に含まれている。

転帰別にDIC陽性率を見ると、死亡群では両診断基準とも約60%の陽性率であるが、生存群では厚生省基準が約10%であるのに対して急性期基準は約30%であった。両診断基準とも死亡群のDIC陽性率が有意に高く、DICが陽性であるということは予後の指標になり得ると考えられる。ただし、急性期基準では生存群においても約30%でDIC陽性であったことから、厚生省基準よりも多くの症例をDICと診断しており、これらの症例に対しては早期からの治療が生存の転帰に至ったと考えられる。また、転帰別にDICスコアを見ると、急性期基準のDIC陽性例でのみ死亡群のDICスコアが有意に高値となることから、急性期基準のスコアは重症度の指標となり得ると考えられる。

疾患群別にDIC陽性率とDICスコアを見ると、両診断基準とも有意差を認めなかった。急性期基準では炎症性病態の評価であるSIRS項目3項目以上でスコア1点を与えているため、炎症性疾患群で陽性率やスコアが高値になると思われたが、今回の検討では有意差は認めなかった。症例数が多くなれば有意差が生じる可能性はあるが、今回の検討の限りでは、出血性疾患でも急性期基準は使用することが可能であると考えられる。

両診断基準におけるDICスコアは、生存群でも死亡群でも相関係数が $R > 0.8$ ($P < 0.0001$)であり、強い相関関係が認められた。相関グラフからは生存群のほうが低いスコアになる傾向があることが視覚的に分かる。それに対して死亡群では低いスコアから高いスコアまで広く分布していることが分かる。両診断基準でDIC陽性となり生存の転帰となった症例は治療が奏功したものと考えられる。一方で、両診断基準ともDIC陰性でありながら、死亡の転帰となった症例が存在する。これらの症例一覧を図13に示す。また、急性期基準が陰性かつ厚生省基準が陽性となった症例は見られなかったが、急性期基準が陽性かつ厚生省基準が陰性となった症例が見られた。

これらの症例一覧を図 14 に示す。

図 13 搬入時に両診断基準とも DIC 陰性で死亡の転帰となった症例

入院時原疾患	死因	死亡 病日	搬入時 血小板数 (万/μL)	搬入時 急性期 DIC スコア	搬入時 厚生省 DIC スコア	急性期 DIC 陽性化	厚生省 DIC 陽性化
脳幹出血(橋) 脳室内穿破	脳幹出血	第3病日	13.6	0	4	なし	なし
脳幹出血(橋～中脳)	脳幹出血	第7病日	12.8	2	4	なし	なし
急性硬膜下血腫	脳ヘルニア	第3病日	12.3	2	5	なし	なし
急性硬膜下血腫 脳挫傷	脳ヘルニア	第3病日	13.7	3	4	なし	なし
くも膜下出血	合併症による 多臓器不全	第27病日	12.9	3	4	第3病日	第6病日
腸腰筋膿瘍	敗血症 DIC 多臓器不全	第1病日	13.6	1	3	2時間後	4時間後

図 14 搬入時に急性期基準陽性かつ厚生省基準陰性の症例

入院時原疾患	搬入時 血小板数 (万/μL)	搬入時 急性期 DIC スコア	搬入時 厚生省 DIC スコア	急性期 DIC 陰性化	厚生省 DIC 陽性化	厚生省 DIC 陰性化
大動脈解離(Stanford A型)	13.5	4	4	第3病日	なし	
大動脈解離(Stanford B型)	7.4	5	6	第3病日	なし	
腹部大動脈瘤破裂	12.0	5	6	No data	なし	
腹部大動脈瘤切迫破裂	12.7	4	3	No data	なし	
急性硬膜下血腫、脳挫傷	7.3	4	5	第12病日	なし	
急性硬膜下血腫 ※	11.0	4	6	No data	なし	
骨盤骨折	10.5	4	6	No data	なし	
肺塞栓症	12.9	4	5	No data	なし	
髄膜炎	14.1	4	5	第11病日	第1病日	第6病日
急性化膿性閉塞性胆管炎	14.1	4	5	第3病日	なし	
急性肺炎	11.1	5	4	第7病日	なし	

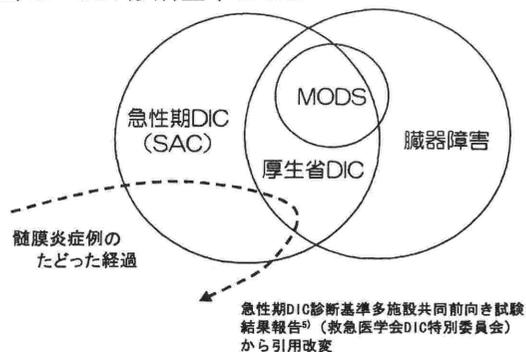
No data: 凝固線溶系マーカーを測定していないため時期不明
※ 転帰は頭蓋内圧亢進による死亡

図 13 に示した 6 症例は、搬入時には両診断基準とも DIC 陰性でありながら、死亡の転帰に至ったもので、入院時原疾患や死因、その後の DIC 陽性化の時期を図中に示している。4 例の死因は原疾患によるものであり、脳幹出血によるものが 2 例、脳ヘルニアによるものが 2 例であった。頭蓋内圧亢進が直接の死因となる症例が急性期基準で陽性を示すことは、救急医学会 DIC 特別委員会からの報告⁵⁾の中でも触れられている。他の 2 例は多臓器不全が死因であり、うち 1 例はくも膜下出血の症例で、術後経過において肝不全や消化管出血など合併症による多臓器不全で死亡しているが、第 3 病日には急性期基準で陽性となり、第 6 病日には厚生省基準で陽性となっていた。もう 1 例は腸腰筋膿瘍が原疾患であるが、搬入時に敗血症性ショックをきたしていた。この症例の SIRS 陽性項目は 2 項目で、急性期基

準における DIC スコアは FDP の値による 1 点のみであった。搬入後すぐに手術室で切開排膿、創洗浄、デブリードマンを行ったが、術中検査（搬入 2 時間後）で、FDP を測定していないが、FDP の項目を除いても急性期基準で DIC スコア 4 点の DIC 陽性となっていた。その後集中治療室に入室後（搬入 4 時間後）には厚生省基準でも陽性となっていた。これら 2 例は、搬入時には DIC 陰性であったが、その後の経過で、先に急性期基準で DIC 陽性となり、後に厚生省基準で DIC 陽性となっていることから、急性期基準は早期診断が可能であると考えられる。

図 14 に示した 11 症例は、搬入時に急性期基準が陽性かつ厚生省基準が陰性であった症例であり、転帰は 1 例が頭蓋内圧亢進による死亡であったが、他の 10 例は生存の転帰となった。大血管の疾患や急性硬膜下血腫、骨盤骨折の 6 例の出血性疾患は、DIC スコアが比較的低値であり、いずれも止血が得られ救命し得た症例である。髄膜炎の症例は入院後に厚生省基準で DIC 陽性となり、その後の治療に伴い、第 6 病日に厚生省基準で DIC 陰性化、第 11 病日に急性期基準で DIC 陰性化した。この経過は厚生省基準で DIC 陽性となる前の状態を捉え、急性期基準が早期診断していると考えられる。小関⁷⁾は DIC の前段階状態である SIRS-Associated Coagulopathy (SAC) の病態を提唱しているが、図 15 中に破線の矢印で示したように、この髄膜炎の症例は SAC・急性期 DIC の病態から厚生省 DIC に至り、治療に伴い、これらの DIC の状態を脱し軽快するという経過を辿っていると考えられた。

図 15 DIC 診断基準と SAC



急性期DIC診断基準多施設共同前向き試験結果報告⁵⁾ (救急医学会DIC特別委員会) から引用改変

今回の検討で、出血性の疾患においても急性期基準のDIC陽性は予後の指標なり、そのスコアは重症度の指標として有用である可能性があると考えられたが、これらの鑑別すべき疾患に対して急性期基準を当てはめた場合は抗凝固療法の実施においては個々の症例において十分に検討する必要がある。近年、初期臨床研修制度が行われており、研修医が救急医療に携わることが多いが、簡便につけられる急性期基準の適応や鑑別を行い、抗凝固療法の実施に関しては必要性があるのかを十分注意して指導することが必要であると考えられる。

結語

三次救命救急センターである大阪府三島救命救急センターにおける搬入時のデータを用いて、急性期DIC診断基準と改訂厚生省DIC診断基準の比較を行った。急性期DIC診断基準は改訂厚生省DIC診断基準と相関性を保ちながら、簡便であり、早期診断が可能であることが検証できた。急性期DIC診断基準は予後の指標や重症度の指標になることが検証できた。急性期DIC診断基準の適応や鑑別を十分に行い、抗凝固療法に関しては個々の症例において必要性を検討することが必要である。

参考文献

- 1) 青木延雄, 長谷川淳: DIC診断基準の『診断のための補助的検査成績, 所見』の項の改訂について, 厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班, 昭和62年度業績報告集. 37-41, 1988
- 2) 松田保, 朝倉英策, 山崎雅英, ほか: DIC診断基準の問題点: フィブリノゲンとプロトロンビン時間の問題点について. 厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班, 平成4年度業績報告集. 24-30, 1993
- 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 in-

- travascular coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). *Thromb Haemost* 86: 1327-30, 2001
- 4) 丸藤哲, 遠藤重厚, 射場敏明, ほか: 救急領域のDIC診断基準(案) 中間報告. 日本救急医学会雑誌 14, 280-287, 2003
- 5) 丸藤哲, 射場敏明, 江口豊, ほか: 急性期DIC診断基準 多施設共同前向き試験結果報告. 日本救急医学会雑誌 16: 188-202, 2005
- 6) American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 20: 864-74, 1992
- 7) 小関一英: 「救急領域におけるDIC診断基準(案)」の妥当性と有用性. 救急医学 28: 791-797, 2004
- 8) 石倉宏恭: DIC早期診断における急性期DIC診断基準とアンチトロンビン活性値の有用性. *Coagulation & Inflammation* 1: 19-28, 2007