

## DICの最前線

朝倉 英策

金沢大学附属病院 高密度無菌治療部（血液内科）：金沢市宝町 13-1（〒920-8641）

## キーワード

播種性血管内凝固，LPS 誘発 DIC モデル，組織因子誘発 DIC モデル，DIC 病型分類

## はじめに

播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation；DIC）は、基礎疾患の存在下に全身性持続性の著しい凝固活性化をきたし、細小血管内に微小血栓が多発する重篤な病態である。凝固活性化と共に線溶活性化がみられるが、その程度は基礎疾患により相当な差違がみられる。進行すると血小板や凝固因子といった止血因子が低下し、消費性凝固障害（consumption coagulopathy）の病態となる（表1）<sup>1-3)</sup>。

DICの二大症状は、出血症状と臓器症状であるが、臨床症状が出現すると予後は極めて不良となるため（厚生労働省研究班の疫学調査では、死亡率56%）、臨床症状の出現がない時点で治療開始できるのが理想である。

なお、国際血栓止血学会（International Society on Thrombosis and Haemostasis；ISTH）の科学的標準化委員会（SSC）は、「DICは、種々の原因により、局所に留まらない血管内凝固活性化をきたす後天性の症候群である。DICは、微小血管障害に起因したり、あるいは、微小血管障害を引き起こし、重症化すれば臓器不全をきたす。」と定義している。ISTHの見解は、現時点でのDICに対する世界の平均的な捉え方を表しているものと考えられる。確かに、敗血症などの重症感染症に合併したDICの病態は的確に示しているが、急性白血病（特に急性前骨髄球性白血病）、腹部大動脈瘤、常位胎盤早期剥離、転移性前立腺癌などに合併したDICのように、著明な線溶活性化のため出血症状がしばしば重症化しやすい病態を有するDIC（臓器症状はあまり見られない）<sup>3)</sup>を考慮していない点に問題がある。

表1. DICの概念

主概念：全DIC症例で見られる。

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

副概念：進行したDIC症例で見られる。

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

## DICの基礎疾患と発症機序

DICの三大基礎疾患は、敗血症、急性白血病、固形癌であるが、その他にも各種重症感染症、外傷、熱傷、熱中症、手術、腹部大動脈瘤、巨大血管腫、膠原病（特に血管炎合併例）、産科合併症（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。

敗血症などの重症感染症に合併したDICの発症にはサイトカインの関与が大きいと考えられてきた。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。さらに、LPSやサイトカインは血管内皮上の抗凝固性蛋白であるトロンボモジュリン(thrombomodulin; TM)の発現を抑制するため、凝固活性化に拍車がかかることになる。凝固活性化の結果として生じた多発性微小血栓は、線溶活性化により溶解されようとするが、LPSやサイトカインの作用によって血管内皮でプラスミノゲンアクチベーターインヒビター(plasminogen activator inhibitor; PAI) (図1)が過剰発現し線溶が抑制されるために多発性微小血栓が残存し、微小循環障害による多臓器不全が進行する(図2)<sup>1,2)</sup>。

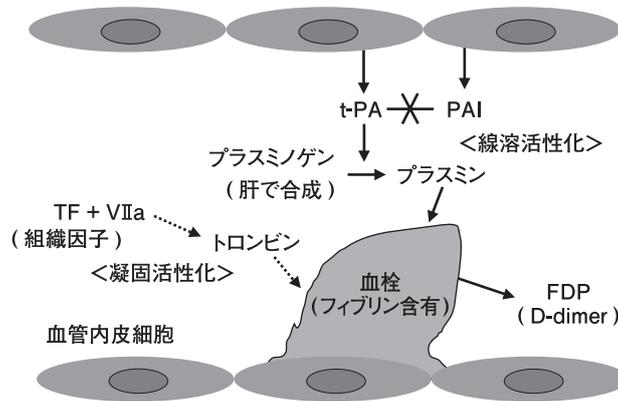
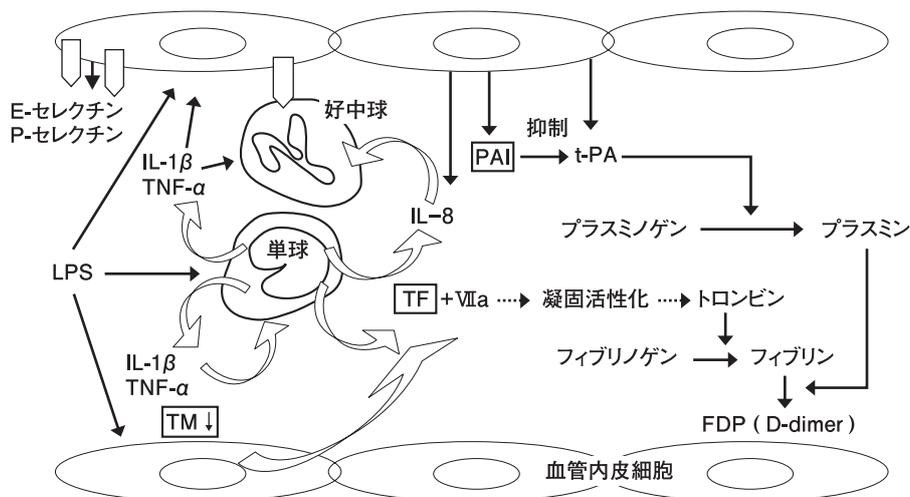


図1. 線溶活性化とその制御



LPS : lipopolysaccharide, TM : thrombomodulin, t-PA : tissue-plasminogen activator, PAI : plasminogen activator inhibitor, TF : tissue factor

図2. 重症感染症に合併したDICにおける発症機序

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。

DIC 病態におけるサイトカインや血管内皮の関与、凝固と炎症のクロストークの存在は、感染症症例において当てはまったとしても、DIC 症例全般について普遍的に言及できないため注意が必要である。この点においても、DIC の多様性を指摘することができる。

## DIC における炎症と凝固のクロストーク

近年、炎症と凝固のクロストークの存在が数々の報告により明らかにされてきている<sup>4)</sup>。すなわち、炎症 (LPS, サイトカインなど) により凝固活性化を生ずるが、生じたトロンビンや活性型第 X 因子は PARs (protease-activated receptors) を介して炎症を惹起するというものである。我々の検討においても、LPS 誘発 DIC モデル (敗血症性 DIC のモデル) に対して、免疫グロブリンを投与すると、TNF や IL-6 といった炎症性サイトカインの抑制とともに、凝固異常や病理学的な血栓形成が抑制されている。炎症と凝固のクロストークを遮断するような治療は、今後の発展が期待できるのではないかと考えられる<sup>5)</sup>。

ただし、この現象に関しても、感染症 (敗血症あるいは敗血症モデル) では存在するのかもしれないが、非感染症 (急性白血病や固形癌) での存在は疑問である (もし存在してもかなり限定的ではないかと考えられる)<sup>6)</sup>。

## 分子マーカーによる DIC の病態評価

DIC の本態は、著しい凝固活性化であり、この点は全 DIC 症例に共通している。現在、臨床の場で用いられている凝固活性化分子マーカーとしては、トロンビン-アンチトロンビン複合体 (thrombin-antithrombin complex; TAT)、プロトロンビンフラグメント 1+2 (prothrombin fragment 1+2; F1+2)、可溶性フィブリン (soluble fibrin; SF)、フィブリンモノマー複合体 (fibrin monomer complex; FMC) が挙げられる (図 3)。これらの凝固活性化マーカーは、多くの血栓性病態で上昇するため DIC に特異的なマーカーという訳ではないが、逆にこれらのマーカーが全く正常であれば、DIC の本態である凝固活性化が存在しないことになり、少なくとも採血時点における DIC の合併は否定的である。なお、TAT と F1+2 は多くの症例で正相関するが、代謝経過の違いや血中半減期の違いのためか一部の症例で解離する場合がある。

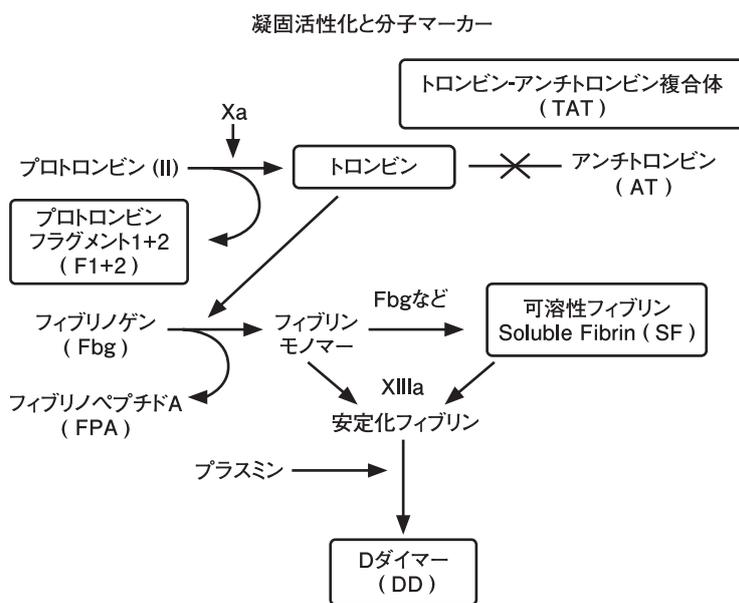


図 3. 分子マーカーによる凝固・線溶活性化の評価

DICにおいては、凝固活性化と同時進行的に線溶活性化がみられるがその程度は基礎疾患により様々である。線溶活性化の程度は、血中プラスミン- $\alpha 2$ プラスミンインヒビター複合体(plasmin- $\alpha 2$  plasmin inhibitor; PIC)で評価することが可能である。血中PICの著増する例では、 $\alpha 2$ プラスミンインヒビター( $\alpha 2$  plasmin inhibitor;  $\alpha 2$  PI)が消費性に低下することが多い。ただし、 $\alpha 2$  PIは炎症反応で上昇するために、強い炎症を伴った症例においては、PICの上昇が見られても $\alpha 2$  PIはあまり低下しないことがある。逆に、PICの上昇がなくても肝不全があれば、 $\alpha 2$  PIは低下しうる( $\alpha 2$  PIは肝臓で産生される)。

凝固活性化が同程度であったとしても線溶活性化の程度が大きく違う理由としては、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)の動態が大きく違うことが最大の理由と考えられる(後述)。

## 臨床 DIC の病型分類

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4)。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<sup>7)</sup>。

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」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TATは上昇するものの、線溶活性化マーカーである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、腹部大動脈瘤、前立腺癌など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「線溶亢進型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「線溶均衡型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。

DICの病型分類(線溶活性化の程度より) (2010年改訂版)

病型	凝固(TAT)	線溶(PIC)	症状	DD	PAI	代表的疾患
線溶抑制型	↑	軽度↑	臓器症状	軽度上昇	著増	敗血症
線溶均衡型	↑	↑				固形癌
線溶亢進型	↑	↑	出血症状	上昇	微増	大動脈瘤 APL

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  
 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

図4. DICの病型分類(2010年改訂版)

病態の差違に基づく DIC の病型分類の考え方は、DIC の早期診断、治療方針の決定の上でも重要である。たとえば、FDP、D ダイマーは DIC 診断の最も重要なマーカーと信じられてきたが、線溶抑制型 DIC ではその上昇は軽度にとどまることも少なくなく、これらのマーカーを過度に重用視すると DIC の診断が遅れる懸念がある（血中 TAT、SF の上昇や、血小板数の経時的低下に着目することにより早期診断が可能である）。治療面においても、線溶亢進型 DIC に対して、ヘパリン類のみを投与すると出血を助長することも少なくなく、このような場合はメシル酸ナファモスタット（抗プラスミン作用も強い抗トロンビン薬）、あるいはヘパリン類とトラネキサム酸の併用が有効である。

## 動物 DIC モデルにおける病態

動物 DIC モデルは、従来 LPS または TF で誘発するモデル（特に前者）が頻用されてきたが、同じ DIC モデルとしてあまり意識して区別されてこなかったのが実状である。しかし、著者らは用いる DIC 誘発物質により病態が大きく異なる（血中 TAT の上昇で反映される凝固活性化の程度や、血小板数やフィブリノゲンの低下で反映される消費性凝固障害が同程度であっても）ことを明らかにしてきた<sup>8)</sup>。

「LPS 誘発 DIC モデル」においては、PAI 活性が著増するために線溶抑制状態となり D ダイマーは軽度上昇にとどまる特徴がある。病理学的には微小血栓の多発を証明しやすい。肝腎障害等の臓器障害は高度であるのに対し、血小板数やフィブリノゲンが著減するにもかかわらず出血症状はほとんど見られない。

「TF 誘発 DIC モデル」においては、PAI 活性は軽度上昇にとどまり十分な線溶活性化が見られることを反映して D ダイマーは急峻に上昇する。病理学的には微小血栓を証明しにくい（血栓溶解を反映しているものと考えられる）。興味あることに肝腎障害はほとんどみられないのに対し、出血症状としての血尿は高頻度にみられる。

両 DIC モデルは、血小板数やフィブリノゲンは同程度に低下するにもかかわらず、TF 誘発 DIC モデルでのみ高頻度の出血症状がみられる現象に関して

は、DIC における出血症状は、消費性凝固障害の程度よりも線溶活性化と密接に関連していることを示している。また、両 DIC モデルにおける凝固活性化（血中 TAT 上昇）が同程度であっても、LPS 誘発 DIC モデルでのみ臓器障害がみられたことに関しては、DIC における臓器障害は凝固活性化よりも線溶活性化の程度と密接に関連しているものと考えられる。

このように、LPS 誘発 DIC モデルは臨床の線溶抑制型 DIC に、TF 誘発 DIC モデルは線溶亢進型～線溶均衡型 DIC に、病態が類似しているものと考えられる。DIC の病態解析や新規治療法の開発を目的とした研究は、動物 DIC モデルを用いて行われてきたが、用いるモデルにより成績が大きく異なる可能性が高く<sup>9, 10)</sup>、この点は DIC 研究の根幹に関わる重要な問題点と思われる。

## DIC における線溶活性化の意義

DIC モデルにおいて線溶活性化が重要な役割を果たしていることについては、両モデルに対して抗線溶薬であるトラネキサム酸（TA）を投与した場合の影響を評価してみることで明確となる<sup>11, 12)</sup>。TF 誘発 DIC モデルにおいては肝腎障害がほとんど見られないのが特徴であるが、TA を投与すると LPS モデルに匹敵するような高度の臓器障害が見られるようになる。LPS 誘発 DIC モデルにおいては元々肝腎障害は高度であるが TA を投与すると臓器障害は更に悪化する。これらの成績から、DIC における「過度」の線溶活性化は出血の原因になるものの、「適度」な線溶活性化は臓器障害に対して阻止的に作用し生体防御反動的側面があるものと考えられる。この点、DIC の臨床においても抗線溶薬のみによる（抗凝固療法を併用しない）治療は、臓器障害を悪化させる懸念が強い。

臨床で遭遇する線溶亢進型 DIC（TF 誘発 DIC モデルに近い病態）に対しては、ヘパリン類（ダナパロイドナトリウム、低分子ヘパリン、未分画ヘパリンのいずれか）と TA の併用療法が出血症状に対してしばしば著効する。

ただし、我々の検討では LPS 誘発 DIC モデルにおいては、ヘパリン類の併用下であっても TA の投与は臓器障害や死亡率を悪化させている。この点、敗血症に合併した場合のように、線溶抑制型 DIC に対してはヘパリン類併用下であっても TA は使用すべきではないと思われる。

LPS 誘発 DIC モデルにおける PAI の著増が線溶抑制状態をきたし臓器障害など病態を悪化させているとすると、線溶療法は同モデルにおける臓器障害を軽減する可能性がある。実際、我々の検討によると、同モデルに対してウロキナーゼを投与すると PAI 活性の上昇を抑制し、臓器障害を有意に軽減させる効果が観察された。副作用の問題など解決すべき点があるため、直ちに臨床応用可能という訳ではないが、LPS 誘発 DIC モデルの病態を考察する上で示唆に富む成績と考えられる。

## DIC における血管作動性物質の役割

エンドセリン (ET) は強力な血管収縮性物質であり、高血圧症、狭心症、腎不全、子宮内胎児死亡などにおける役割が注目されてきた。DIC モデルにおいては、興味あることに LPS 誘発 DIC モデルにおいては血中 ET が著増するが、TF 誘発 DIC モデルにおいてはほとんど上昇することなく対照的な動態を示

す<sup>13)</sup> (図5)。LPS 誘発 DIC モデルにおいては、前述の線溶抑制状態に加えて ET による血管収縮、微小循環障害の助長が病態に加味されている可能性がある。実際、LPS 誘発 DIC モデルに対して ET 受容体拮抗薬を投与すると臓器障害は同薬の用量依存的に軽減されることが確認された。なお、TF 誘発 DIC モデルに対して ET 受容体拮抗薬は何の影響も及ぼさず、この点からも同モデルにおいては ET の病態への影響がないことが伺われる。

## 線溶亢進型 DIC の診断指針

線溶亢進型 DIC においては、出血症状が特に著しく临床上の管理が難渋する場合には、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め (ヘパリン類の併用下に)、適応を誤らないためにも特に明確な定義が必要であると考えられる。

線溶亢進型 DIC においては、出血症状が重症であり、特に、脳出血、肺出血、吐・下血、手術部位・創部からの大量出血などの致命的出血をきたす可能性がある。また、このタイプの DIC においては、血小板数の低下がそれほど高度でなくても (このため臨床家の注意が充分でない場合がありうる)、致命的な出血をきたす可能性がある点で注意が必要である。

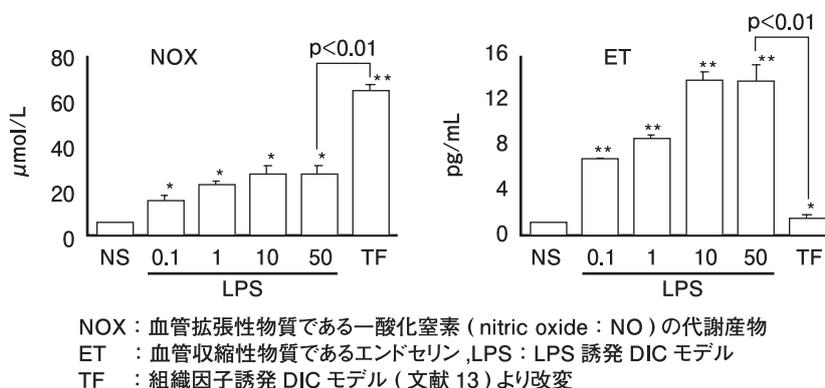


図5. DIC モデルにおける血管作動性物質の役割

ヘパリン類単独で線溶亢進型 DIC に対する加療を行うとかえって出血を助長することもあるが、凝固活性化のみならず線溶活性化も同時に十分阻止するような治療は、出血症状に対してしばしば著効する。具体的には、メシル酸ナファモスタットや、ヘパリン類&トラネキサム酸併用療法は、線溶亢進型 DIC の出血症状に対して極めて有効である。ただし、DIC に対するトラネキサム酸などの抗線溶療法は、血栓症の合併や、臓器障害の報告があり、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(死亡例の報告もある)。線溶亢進型 DIC の病態診断指針は誤った抗線溶療法の適応を避ける上でも重要と考えられる。

表2に線溶亢進型 DIC の病態診断を行うための指針を記載した。TAT および PIC は、線溶亢進型 DIC の代表的基礎疾患である APL の平均的な値(以上)が採用されている。著しい線溶活性化に伴い、FDP は著増するが(同じく APL の平均的な値以上)、フィブリノゲン分解(fibrinogenolysis)も進行するためフィブリン分解産物のみを反映する D-dimer との間に乖離現象を生ずる。そのため、FDP/D-dimer 比は大きくなる(D-dimer/FDP 比は小さくなる)。フィブリノゲン分解および消費性凝固障害の両者の影響に

よりフィブリノゲンは著減する。

線溶亢進型 DIC における出血症状は、消費性凝固障害よりもむしろ著明な線溶活性化に伴う止血血栓の溶解の要素が大きいと考えられるが、血小板数低下が進行しているとさらに出血症状は重症化しやすい。過剰なプラスミン形成に伴い、 $\alpha_2$ PI はしばしば著減する。

## DIC 分類からみた多様性

前述の DIC 病型分類とは別に、従来しばしば用いられてきた DIC の分類を紹介する。

### 1. 急性 DIC と慢性 DIC

DIC の経過から、急性 DIC や慢性 DIC という分類法がある。何日までの経過であれば急性期であるというような明確な線引きがある訳ではないので、やや概念的な分類である。

急性 DIC の代表的基礎疾患は、敗血症その他の重症感染症、急性白血病、外傷、熱傷、熱中症、産科合併症(常位胎盤早期剥離、羊水塞栓)、劇症肝炎、急性膵炎、ショック、横紋筋融解などが挙げられる。

表2. 線溶亢進型 DIC の病態診断を行うための指針

- 
1. 必須条件: TAT $\geq$ 20 $\mu$ g/LかつPIC $\geq$ 10 $\mu$ g/mL(※)
  2. 検査所見: 下記のうち2つ以上を満たす
    - 1) FDP $\geq$ 80 $\mu$ g/mL
    - 2) フィブリノゲン<100mg/dL
    - 3) FDP/DD比の高値(DD/FDP比の低値)
  3. 参考所見: 下記所見がみられる場合、さらに重症出血症状をきたしやすい。
    - 1) 血小板数低下(<5万/ $\mu$ L)
    - 2)  $\alpha_2$ PI活性低下(<50%)
- 

(※) この必須条件を満たす場合は典型例である場合が多い。TATやPICが、上記の7~8割レベルの上昇であっても、線溶亢進型DICの病態と考えられることもある。

また、慢性 DIC の代表的基礎疾患は、固形癌、腹部大動脈瘤、巨大血管腫などが挙げられる。慢性 DIC 症例のなかでも、腹部大動脈瘤、巨大血管腫などでは、しばしば年単位経過をとることが少なくない。このような症例においても外来で簡単に治療できるような薬物が求められる。

## 2. 代償性 DIC, 非代償性 DIC

消費性凝固障害の有無による分類である。血小板や凝固因子と言った止血因子が DIC のために消費されているものの、骨髄からの血小板産生や、肝からの凝固因子産生が充分であるために、血小板や凝固因子の血中濃度が低下しない状態である（いわゆる、動的平衡関係にある状態である）。時に血小板や凝固因子が正常値以上に上昇することもあり、この場合、過代償性 DIC と称することもある。

代償性 DIC や非代償性 DIC も明確な診断基準がある訳ではなく、概念的な分類である。なお、代償性 DIC に関しては、血小板数や凝固因子の低下がないため（FDP は上昇するが、血小板数、フィブリノゲン、プロトロンビン時間はほぼ正常）旧厚生省 DIC 診断基準では、DIC と診断されないことが多い。

慢性に経過する DIC において、代償性 DIC の病態をとりやすい。

## 3. DIC 準備状態, pre-DIC, 切迫 DIC

予後不良の DIC の予後を少しでも良くしたいという臨床的ニーズから、早期治療を行いやすくするために、これらの用語が用いられることがある。

これらに関しても明確な定義がある訳ではないが、たとえば、旧厚生省 DIC 診断基準で DIC と診断されるような症例であってもその前段階として DIC 準備状態、pre-DIC、切迫 DIC と言える時期があるのではないかという考え方が背景にある。

一部、代償性 DIC の概念と重複する。

## 4. 顕性 DIC と非顕性 DIC

DIC の臨床症状の有無による分類法である。

顕性 DIC (overt DIC) は、DIC の臨床症状である出血症状や臓器症状が出現した DIC を表現する場合に使用し、非顕性 DIC (non-overt DIC) は、DIC の臨

床症状が出現していない DIC を表現する場合に使用される。

## 5. 炎症性 DIC と非炎症性 DIC

炎症性 DIC (inflammatory DIC) は、感染症に合併した DIC に代表されるように、LPS や炎症性サイトカインの関与が大きい。

非炎症性 DIC (non-inflammatory DIC) は、造血器悪性腫瘍、固形癌などに合併した DIC に代表されるように LPS や炎症性サイトカインの関与に乏しい。

## 国際血栓止血学会 (ISTH 2011:京都) で注目された話題

### 1. 外傷性 DIC

Gando は、外傷性 DIC に関して興味ある発表を行った。

重症の外傷に伴う凝固異常症では、出血のコントロールが予後とも直結して問題となる。ただし、外傷に伴う凝固異常症の原因は十分に明らかになっていない。まず、外傷早期の凝固異常症ではショック、外傷に起因するトロンビン形成が考えられる。この凝固活性化は、抗凝固能低下と線溶活性化を伴っている。この外傷性ショックによる急性の凝固異常症は、acidemia、低体温、希釈などや治療介入により修飾を受けることになる。これらの Acute Coagulopathy of Trauma-Shock は、DIC の概念とは分けるべきであるという考え方がある (Hess JR et al. J Trauma 65 : 748-54, 2008)。

これに対して Gando は、外傷に起因する凝固異常は DIC であるが、病期によって 2 つのタイプの DIC に分類されると報告した (図 6)<sup>1)</sup>。

#### 1) DIC with the fibrinolytic phenotype

外傷初期の凝固異常であり、凝固活性化および線溶活性化が著しい。炎症性サイトカインが上昇し、外傷由来の組織因子が凝固を活性化して大量のトロンビンが形成される。ショック性の低酸素血症や微小血栓の多発により fibrin (ogen) lysis が進行する。消費性凝固障害や出血が前面にしやすい<sup>2)</sup>。

#### 2) DIC with the thrombotic phenotype

外傷後 24 ~ 48 時間でみられる。血小板や血管内皮由来の PAI により線溶の抑制された病態となり、血栓症が問題となる。

いずれであっても DIC と診断できる病態であると発表した。

外傷に起因する DIC において、DIC with the fibrinolytic phenotype は線溶亢進型 DIC に、DIC with the thrombotic phenotype は線溶抑制型 DIC に近い概念と考えられる。外傷の病期により、DIC の病態が変貌することを究明した点は大変興味深い。

fibrinolytic phenotype の病期では、外傷に対する観血的治療、ショック対策、濃厚血小板や新鮮凍結血漿による補充療法が有効である。また、この時期に限って、トラネキサム酸による抗線溶療法は出血に対して有効であると報告した (Gando S et al : Ann Surg 251 : 10-19, 2011)。

## 2. アンチトロンビン濃縮製剤

Iba は、DIC 治療ガイドラインにおいて、日本では AT 濃縮製剤 (AT) が推奨されているのに対して、欧州では推奨されていない点にフォーカスをあてた。

多施設前向き試験で AT の効果および副作用を評価した。対象は、敗血症に合併した DIC 1,435 例 (154 施設 : 2007 ~ 2010 年) で、このうち 729 例が解析可能であった。内訳は、650 例は AT 1,500 単位 3 日

間、79 例は AT 3,000 単位 3 日間の投与が行われた。Day7 における DIC 離脱率、Day28 における死亡率における評価が行われた。

治療前の AT 活性が 50% 未満であった症例は、AT 3,000 単位の投与群では 69.6% であったのに対して、AT 1,500 単位の投与群では 48.2% であった (AT 3,000 単位の投与群がより重症であった)。

DIC 離脱率は AT3,000 単位投与群では 69.6%、1,500 単位投与群では 55.4% であり、生存率は AT3,000 単位投与群では 74.7%、1,500 単位投与群では 65.2% であった。

生存率を上昇させる因子は、1) AT 3,000 単位と高用量投与であること、2) 若年であること、3) 治療前 AT 活性が高値であることであった。

出血の副作用は 6.52% (重症出血 1.71%) でみられたが、AT 1,500 単位投与群と 3,000 単位投与群間で有意差はみられなかった。

以上、特に治療前 AT 活性が低値である症例においては、AT 3,000 単位の投与が良い効果を発揮すると考えられた。ただし、日本における全ての施設において AT3,000 単位の投与が認められていない現状を考えると、AT1,500 単位に遺伝子組換えトロンボモジュリン製剤 (rTM) を併用する治療がより良い結果をもたらすのではないかと考察された。

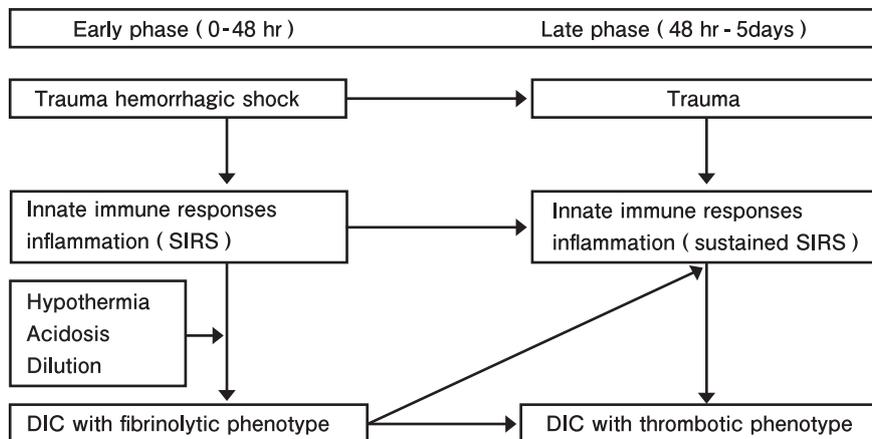


図6. 外傷と DIC

なお、ヘパリンの併用の有無は、効果、出血の有害事象のいずれにも影響を与えなかった。この検討は、post-market surveillance でありプラセボ投与群を設置していないという制限はあるものの、多数例での多施設前向き試験の結果であり、AT 高用量投与の意義を明らかにした点は、重要であると考えられる。

### 3. 遺伝子組換えトロンボモジュリン製剤

Nomura は、造血幹細胞移植 (HSCT) 後の合併症のキーワードとして“SIGHT”を提唱した。すなわち、SOS (別称: VOD), Infection, GVHD, HPS (hemophagocytic syndrome), TMA である。この中でも、特に VOD と TMA は、止血、凝固異常と密接に関連している。

化学療法に伴う肝類洞血管内皮細胞と肝細胞障害は、VOD 病態の基礎になっていると考えられる。VOD 患者では、血管内皮障害マーカーや接着因子関連マーカー (TM, E-セレクトイン, 組織因子, TFPI, PAI) が上昇しているため、血管内皮障害マーカーが VOD を予知する可能性がある (Cutler C, et al: Biol Blood Marrow Transplant 16: 1180-1185, 2010)。

VOD に対してヘパリンによる抗凝固療法が行われることがあるが、ヘパリンの投与を行っても VOD に対して無効である。

HSCT 後に上昇した IL-6, TNF, HMGB-1 に対してヘパリンの投与は影響を及ぼさなかったが、rTM の投与を行ったところ、これらのマーカーの上昇を有意に抑制した。VCAM-1, E-セレクトインの上昇に対しては、rTM は影響を与えなかったが、ヘパリンの投与ではさらにこれらのマーカーを上昇させた。

rTM は、抗凝固 (トロンビン補足, プロテイン C 活性化), 抗炎症 (TM の lectin domain の作用) の作用を合わせ持っている。VOD 発症の一因として HMGB-1 を含む炎症性サイトカインの関与があると考えられるため、rTM は VOD 発症を抑制する上で有効と考えられると発表した (Nomura S et al: Thromb Haemost 105: 1118-1120, 2011)。なお、AT 活性が 50% 未満に低下した症例に対しては、まず AT 濃縮製剤を補充した上で、rTM を投与するのが良いのではないかと発表した。

### 4. 凝固と炎症のクロストークにおけるヒストンの意義

Esmon らは、凝固と炎症のクロストークにおけるヒストンの意義を講演した (State-of-the-Art Lecture) (Nat Med 15: 1318-1321, 2009)。

ヒストンは、細胞内で DNA を結合させるタンパクとして知られている。このヒストンは過剰な炎症反応により細胞が壊死すると細胞外へ放出されるが、放出されたヒストンの役割は従来知られていなかった。

敗血症に代表されるように、過剰な炎症反応は疾患へつながっていく。Esmon らは、敗血症における細胞外へのヒストンの遊離が、血管内皮障害、臓器障害、最終的には死に寄与していることを究明した。このヒストンのマイナスの作用は、抗ヒストン抗体や活性化プロテイン C (APC) によって制御することが可能であった。実際、抗ヒストン抗体は、LPS, TNF, 盲腸結紮 (& 穿孔) で誘発されたマウス敗血症モデルにおける死亡率を有意に低下させた。

細胞外ヒストンは、血管内皮を障害させ (*in vitro*), マウスを致命症とした。 *in vivo* でヒストンを投与すると、好中球遊走化、血管内皮の空胞化、肺胞内出血、大血管および小血管の血栓をきたした。

ヒビに対して *E.coli* を投与すると、血中にヒストンが出現し、血中ヒストン濃度の上昇は腎障害を伴った。APC はヒストンを分解して、ヒストンの毒性を低下させた。ヒビに対して、*E.coli* とともに APC を投与したり、またはマウスにヒストンとともに APC を投与すると、死亡率は有意に低下した。

非致死量の LPS モデルにおいてプロテイン C の活性化をブロックすると致命症になったが、ヒストンに対する抗体を投与することで回復させることができた。

以上、敗血症やその他の炎症疾患において、ヒストンを制御することは有効な治療戦略になる可能性があるとして報告した。

## おわりに

DICには、全身性持続性の著しい凝固活性化という共通点もある一方で、相違点も多い。DICの多様性を認識したDIC病型分類の概念は、DICの病態を深く理解する上で重要と考えられる。また、将来的にはDICの病型に応じた、より適切な治療法の選択といった方向へ進んでいくのではないかと考えられる。

## 参考文献

- 1) 金沢大学 血液内科・呼吸器内科：血液・呼吸器内科のお役立ち情報。記事カテゴリ「播種性血管内凝固症候群（DIC）（図解）」<http://www.3nai.jp/weblog/archive/category3932.html>
- 2) Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 341 : 586-592, 1999.
- 3) Asakura H, Ontachi Y, Mizutani T, Kato M, Saito M, Kumabashiri I, Morishita E, Yamazaki M, Aoshima K, Nakao S. An enhanced fibrinolysis prevents the development of multiple organ failure in disseminated intravascular coagulation in spite of much activation of blood coagulation. *Crit Care Med* 29 : 1164-1168, 2001.
- 4) Pawlinski R, Pedersen B, Schabbauser G, Tencati M, Holscher T, Boisvert W, Andrade-Gordon P, Frank RD, Mackman N. Role of tissue factor and protease-activated receptors in a mouse model of endotoxemia. *Blood* 103 : 1342-1347, 2004.
- 5) Asakura H, Takahashi Y, Kubo A, Ontachi Y, Hayashi T, Omote M, Arahata M, Kadohira Y, Maekawa M, Yamazaki M, Morishita E, Takami A, Yoshida T, Miyamoto K, Nakao S. Immunoglobulin preparations attenuate organ dysfunction and hemostatic abnormality by suppressing the production of cytokines in LPS-induced DIC in rats. *Crit Care Med* 34 : 2421-2425, 2006.
- 6) Ontachi Y, Asakura H, Takahashi Y, Hayashi T, Arahata M, Kadohira Y, Maekawa M, Omote M, Yoshida T, Yamazaki M, Morishita E, Miyamoto K, Nakao S. No interplay between the pathways mediating coagulation and inflammation in tissue factor-induced disseminated intravascular coagulation in rats. *Crit Care Med* 34 : 2646-2650, 2006.
- 7) 日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会。科学的根拠に基づいた感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサス。日本血栓止血学会誌 20 : 77-113, 2009.
- 8) Asakura H, Suga Y, Yoshida T, Ontachi Y, Mizutani T, Kato M, Ito T, Morishita E, Yamazaki M, Miyamoto K, Nakao S. Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation (DIC) progresses at a different rate in tissue factor-induced and lipopolysaccharide-induced DIC models in rats. *Blood Coagul Fibrinolysis* 14 : 221-228, 2003.
- 9) Asakura H, Asamura R, Ontachi Y, Hayashi T, Omote M, Arahata M, Kadohira Y, Maekawa M, Yamazaki M, Morishita E, Yoshida T, Miyamoto K, Nakao S. Beneficial effects of urokinase on lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation in rats : focus on organ function and endothelin levels. *Thromb Haemost* 93 : 724-728, 2005.
- 10) Asakura H, Asamura R, Ontachi Y, Hayashi T, Yamazaki M, Morishita E, Miyamoto KI, Nakao S. Selective inducible nitric oxide synthase inhibition attenuates organ dysfunction and elevated endothelin levels in LPS-induced DIC model rats. *J Thromb Haemost* 3 : 1050-1055, 2005.
- 11) Asakura H, Sano Y, Yoshida T, Omote M, Ontachi Y, Mizutani T, Yamazaki M, Morishita E, Takami A, Miyamoto K, Nakao S. 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, 2004.
- 12) Asakura H, Sano Y, Yamazaki M, Morishita E, Miyamoto K, Nakao S. Role of fibrinolysis in tissue-factor-induced disseminated intravascular coagulation in rats - an effect of tranexamic acid. *Haematologica* 89 : 757-758, 2004.
- 13) Asakura H, Okudaira M, Yoshida T, Ontachi Y, Yamazaki M, Morishita E, Miyamoto K, Nakao S. Induction of vasoactive substances differs in LPS-induced and TF-induced DIC models in rats. *Thromb Haemost* 88 : 663-667, 2002.

# The Latest Information of DIC

Hidesaku ASAKURA, MD

Department of Internal Medicine (III), Kanazawa University School of Medicine

**Key Words**

Disseminated Intravascular Coagulation ; DIC, LPS-induced DIC model, Tissue-Factor-Induced DIC model, Pathophysiological Classification of DIC

---