

ラジオNIKKEI ■放送 毎週水曜日 20:10~20:25

感染症 TODAY

塩野義製薬株式会社



2013年2月27日放送

「DICの診断と治療」

北九州市立八幡病院 消化器・肝臓病センター長
岡本 好司

はじめに

外科・救急集中治療領域において経験する重症感染症、大手術、多発外傷などは治療に難渋する疾患であり、これらが播種性血管内凝固症候群DICや多臓器不全MOFを発症すると未だに予後は不良です。実際、敗血症にDICを合併すると20-40%近い死亡率であるとの報告があります。これらの発症機序を理解し、早期診断、治療を行うことこそ臨床現場での救命率を上げる唯一の近道です。本日はDICの診断と治療について解説します。

DICとは

DICは様々な基礎疾患により凝固反応を起こし、微小循環系に血栓が多発する一方で、消費性の凝固障害と呼ばれる血液凝固因子や血小板の著しい減少、二次線溶の過剰亢進により出血傾向が現れる重篤な病態であると理解されてきました。1950年代産科疾患での報告があり、その後急性白血病などの血液疾患や固形癌での報告がなされてきた歴史があります。しかし最近では、外科・救急・集中治療領域における感染症や外傷などの報告が多くなり、その発症機序にも違いが指摘されています。すなわち、旧来から言われてきた消費性凝固異常として捉えるだけでなく、炎症・感染症を主な基礎疾患と想定し、サイトカインなどにより生じる血管内皮細胞障害から全身での凝固活性化・循環障害や、致死性メディエータであるHMGB1の増加による炎症の増幅、凝固障害、臓器障害を併発する病態を想定する様になってきました。

DICの診断

本邦では、DICの診断には、1980年旧厚生省凝固異常症調査研究班が作成した診断基準が長い間使用されてきました。基礎疾患、出血、臓器症状の有無、グローバルマーカー

一としての血清 FDP 値、血小板数、血漿フィブリノゲン濃度、プロトロンビン時間比を用いて点数化し、7 点以上を DIC と診断するものです。1988 年の改訂では、凝固亢進のマーカである

旧厚生省 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 ^(注1)	なし	あり	
	臓器症状	なし	あり	
III 検査成績	血清 FDP 値 (μ g/ml)	10 >	10 \leq < 20	20 \leq < 40 40 \leq
	血小板数($\times 10^3/\mu$ l) ^(注1)	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 ^(注2)				
判定 ^(注2)	DIC	DIC の疑い ^(注3)	DIC の可能性少ない	
1. 白血病その他注1に該当する疾患	4 点以上	3 点	2 点以下	
2. 白血病その他注1に該当しない疾患	7 点以上	6 点	5 点以下	
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、特に数日以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髄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。				

青木延雄 他 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 1988; pp37-41.

ンチトロンビン複合体(TAT)や線溶亢進のマーカであるプラスミン $\alpha 2$ プラスミンインヒビター複合体(PIC)などの分子マーカを取り入れ、6 点プラス分子マーカ2 項目以上陽性で診断する様になりました。しかし外科や救急領域では早期診断に向いていないとの指摘があり、2006 年に日本救急医学会が敗血症を念頭に置いて作成した急性期 DIC 診断基準が用いられています。この診断基準は血小板減少の絶対値に加え、経時的変化に着目し、さらに全身性炎症性反応症候群 SIRS の項目を追加したところに特徴があります。国際的には、国際血栓止血学会が、overt-DIC 診断基準を 2001 年に報告しましたが、本邦の旧厚生省 DIC 診断基準と大差なく、目新しさは汲み取れません。

急性期DIC診断基準

スコア	SIRS	血小板数 or 血小板減少率	FDP or D-dimer	PT (%秒、PT比)
0	0-2項目陽性	12万/mm ³ 以上	10 μ g/ml 未満	PT比 1.2未満
1	3項目以上陽性	12万/mm ³ 未満 あるいは 15万/mm ³ 未満で24時間以内に30%以上減少	10 μ g/ml 以上 (D-dimerは換算表参照)	PT比 1.2以上
3		8万/mm ³ 未満 あるいは 15万/mm ³ 未満で24時間以内に50%以上減少	25 μ g/ml 以上 (D-dimerは換算表参照)	

DIC 4 点以上

- 注意 1) 血小板減少はスコア算定の前後いずれの24時間以内でも可能。
 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。
 3) FDPの代替としてD-ダイマーを使用しても良い。

Gando S et al. Crit Care Med 2006; 34:625-631.

Pre-DICの診断は現時点で可能か？

DIC が、早期に診断され治療が早く始まれば、予後は良くなることが予想されます。DICに進行していく直前の状態をPre-DICと定義しますと、これが確実に診断できれば臨床の現場での恩恵は計り知れません。我々は多施設前向き試験でPre-DIC症例におけ

る検査項目の検討を行ないました。グローバルマーカーでは、pre-DIC のマーカーとして使用できるものはなく、分子マーカーでの検討は、D ダイマー、フィブリンモノマー複合体、TAT、PIC、アンチトロンビン活性、トロンボモジュリンの6つの項目のうち、統計学的に有意な差を認めたものは、D-dimer と FMC の2項目のみでありました。この

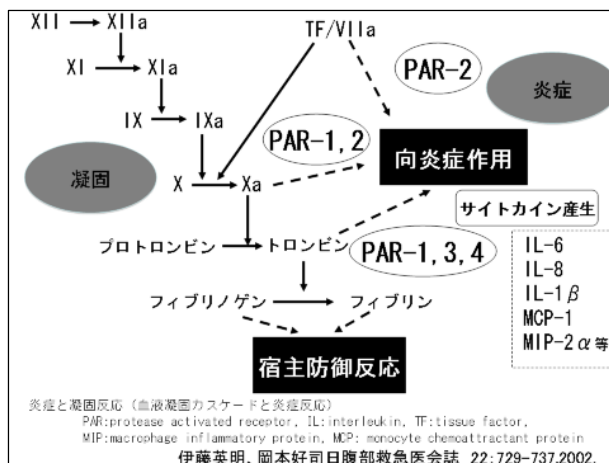
	cutoff	Pre-DIC vs 非 DIC		
		Sensitivity	Specificity	オッズ比(95%CI, p value)
D-dimer ($\mu\text{g/ml}$)	6.0 < 13.0 <	91.2% 58.8%	36.5% 68.5%	5.930 (2.028~17.345, p<0.005) 3.108 (1.559~6.197, p<0.005)
FMC ($\mu\text{g/ml}$)	10.0 <	80.0%	41.0%	2.780 (1.144~6.754, p<0.05)
TAT (ng/ml)	16.0 <	63.6%	54.6%	2.103 (0.868~5.092, NS)
PIC ($\mu\text{g/ml}$)	3.8 <	83.3%	21.9%	1.403 (0.522~3.769, NS)
AT (%)	70 >	58.3%	45.5%	1.168 (0.502~2.718, NS)
TM (ng/ml)	5 <	47.4%	69.2%	2.017 (0.804~5.061, NS)

Okamoto K, et al. Thromb Res 126:74-78, 2010.

2つのマーカーは、感度は高いものの、凝固亢進状態で鋭敏に増加することが知られており、Pre-DIC の診断マーカーとしては特異度の面で満足いく結果ではありませんでした。以上より、現時点では、単独でPre-DIC を診断できるマーカーは存在しません。

DIC の病態 (感染症を基礎疾患とした DIC)

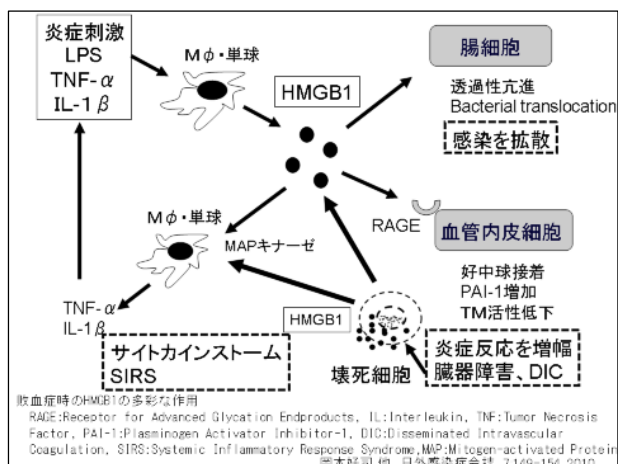
次に感染症を基礎疾患とした DIC の病態について述べます。炎症と凝固は密接に関係しながら、凝固が活性化されると凝固カスケードが下流に進行し、凝固が完成します。活性化型血液凝固第 X 因子 (Xa) や、トロンビン、tissue factor (TF)-VIIa 複合体は、炎症を増幅する作用をもたらす。フィブリンゲンやフィブリンは、凝固とは直接的に関与しない宿主防御反応の役割を果たします。また、トロンビンは protease-activated receptors (PARs) 1, 3, 4 を介して、単球、線維芽細胞、中皮細胞、血管内皮細胞等からサイトカインの産生を誘導します。



HMGB1 (High Mobility Group Box protein 1) と DIC

すべての有核細胞の核内に存在する非ヒストン核蛋白質である HMGB1 (High Mobility Group Box protein 1) が、DIC の発症や悪化の重要な因子であることが最近知られてきています。HMGB1 は通常 DNA の構造と維持、転写の促進などに重要な役割を果たしています。1999 年に Wang らが、HMGB1 が動物モデルでエンドトキシン血症時の後期メディ

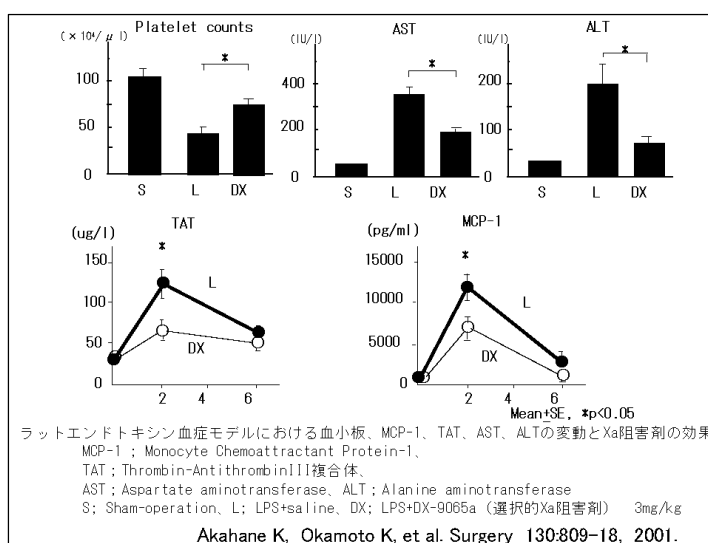
エータであることを確認し、さらに、ヒトにおいてもエンドトキシンショックで死亡した患者にはこの物質が血中で増加することを発見し、致命的メディエータであると報告し注目されています。また、HMGB1は、各種の炎症性サイトカインを誘導産生し、炎症を増幅することが証明されています。炎症刺激によりマクロファージ (Mφ) や単球から分泌された HMGB1 は、腸細胞において透過性を亢進させ、バクテリアルトランスロケーションにより感染の拡散をもたらします。また、血管内皮細胞では RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts) というレセプターに結合することで好中球接着や PAI-1 の増加、TM の活性低下をもたらし、炎症反応を増幅し、さらに、MAP キナーゼ (Mitogen-activated Protein Kinase) を介して Mφ や単球から、再び TNF-α や IL-1β などの炎症性サイトカイン遊離を惹起することで、増幅・拡散を繰り返すサイトカインストームの状態を維持し、SIRS を悪化、DIC、MOF へ進行させます。また、虚血により細胞壊死すると壊死した細胞の核からは受動的に膨大な量の HMGB1 が血中に遊離し、その作用が爆発的に進むのです。三重大大学の Hatada らは、HMGB1 が DIC 症例で増加しており、DIC スコアと正の相関を認め、DIC の重症度と一致することを、さらに、臓器障害の発症例でより増加が認められ、予後の指標に使えるとしています。



DIC に対する治療の考え方

前述したように、DIC の発症には炎症と凝固の関連が重要です。従って、治療にもこの両者をコントロールする薬剤が必要です。

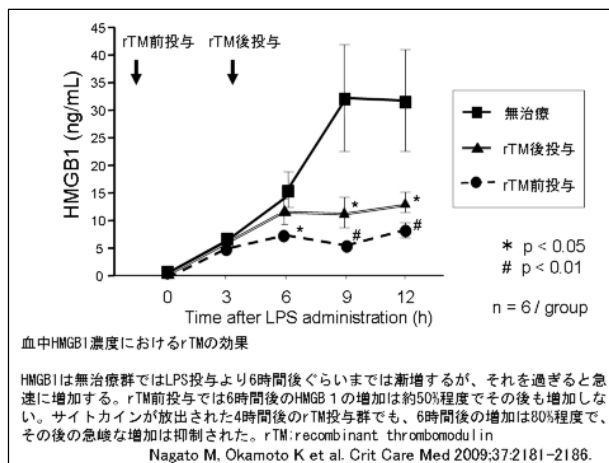
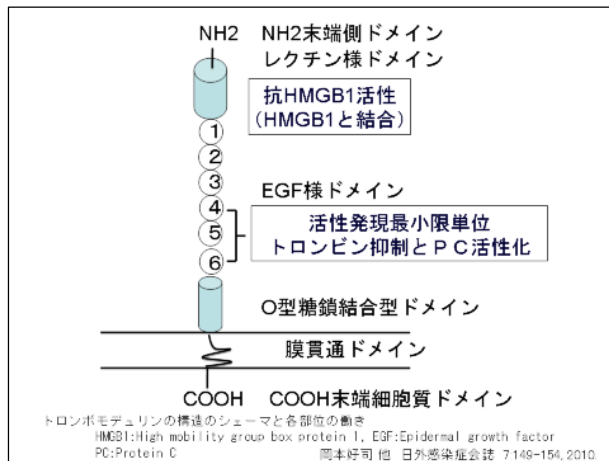
以前、我々は、選択的活性化型凝固第 X 因子 (Xa) 阻害剤を用いて、エンドトキシン血症モデルにおいて、凝固異常、炎症反応、臓器障害の軽減が可能であることを報告しました。実際の診療では、ヘパリン類を併用しないアンチトロンビン製剤の使用が、この状態に非常に近いと考えら



る。

れます。このことは、敗血症症例に対しての大規模な RCT (多施設無作為試験) が実行され、トータルの結果では薬剤効果として有意義な差は出なかったものの、ヘパリンを併用しない単独使用群で解析すると予後を改善することが可能であるというエビデンスと一致しています。

HMGB1 の制御の面からは、最近開発され、臨床使用が可能となったリコンビナントトロンボモデュリン製剤 (recombinant thrombomodulin; rTM) が有用です。rTM は、抗凝固作用のみならず、プロテイン C を活性化して、抗炎症作用を示したり、致死性メディエータである HMGB1 を中和抑制する作用があります。我々は敗血症の動物実験で、炎症性のサイトカインが出たあとの rTM の使用で、血中 HMGB1 の増加を抑制したり、臓器障害を改善したり、死亡率を改善したりすることを証明しました。



おわりに

炎症と凝固反応は密接に関連しており、敗血症におけるDICや多臓器不全の発症の病態そのものであります。広範囲の血管内皮細胞障害やHMGB1の血中への爆発的放出は、DIC発症の重要な因子であり、これらを念頭において病態の把握をし、治療を行なっていくことが肝要です。この分野の診療は刻々と進歩しており、新しい知見には常に耳を傾け、治療成績を向上することが望まれます。