

## DICを再考する：なぜ米国ではDICを治療しないのか？

鳥取大学医学部消化器・腎臓内科（磯本 一）

杉原誉明，磯本 一

## Rethink DIC: Why is DIC not treated in the USA?

Takaaki SUGIHARA, Hajime ISOMOTO

*Division of Medicine and Clinical Science, Department of Gastroenterology and Nephrology, School of Medicine, Tottori University Faculty of Medicine, 36-1 Nishi-cho, Yonago, 683-8504, Japan*

### ABSTRACT

The clinical management for disseminated intravascular coagulation (DIC) is quite different from overseas. In Japan, once a clinician diagnoses DIC, antithrombin III (AT-III) or recombinant thrombomodulin (rh-TM) is usually administered; however, in the United States, no specific medication is used for DIC. The difference originated from the guidelines. There is no description of specific treatment for DIC in the global guidelines. Japanese researchers historically contributed to this field, and Japan has long been leading the establishment of clinical diagnostic criteria. Although there is no firm evidence of the treatment options, AT-III and rh-TM are weakly recommended in severe conditions in the Japanese guideline. The reason would be the difference in the concept of cost-effectiveness between Japan and other countries. The global guidelines are intended to be used in any country regardless of economic background. Clinicians in Japan should pay more attention to patients' eligibility for DIC treatment. (Accepted on January 13, 2023)

**Key words :** Disseminated intravascular coagulation, Sepsis, Antithrombin activity, Systemic inflammatory response syndrome, Anticoagulant

### はじめに

播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation, DIC）は何らかの基礎疾患に合併して全身性の凝固活性化が起こり細小血管内に微小血栓が多発する病態として知られる<sup>1)</sup>。2021年10月2日に米国集中治療医学会と欧州集中治療医学会が合同で策定した敗血症診療国際ガイドライン2021（Surviving Sepsis Campaign :

International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021, 以下SSCG 2021）が発表されたが、本邦で保険収載されており、日常臨床で使用されているアンチトロンビン製剤、リコンビナント・トロンボモジュリン製剤などは推奨されていない<sup>2)</sup>。そこで、日本と欧米とではDICの治療に対する考え方が違うのではないかという観点から、DICを再考する。

## DICの定義と病態生理

国際血栓症および止血学会の科学的標準化委員会 (The Scientific Standardization Committee (SSC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, 以下ISTH/SSC) の定義によると, “DIC is an acquired syndrome characterized by the intravascular activation of coagulation with loss of localization arising from different causes. It can originate from and cause damage to the microvasculature, which if sufficiently severe, can produce organ dysfunction” とある<sup>3)</sup>. つまり, DICは何らかの基礎疾患により, 後天的に血管内で凝固因子の局所的過剰消費を生じ, 毛細血管障害により臓器障害を来す症候群と定義される. 更にDICは線溶能により, 「線溶抑制型DIC (凝固有意型)」「線溶均衡型DIC (中間型)」「線溶亢進型DIC (線溶有意型)」に病型分類される<sup>4)</sup>. DICの三大基礎疾患は, 敗血症, 造血器悪性腫瘍 (白血病, 悪性リンパ腫など), 固形癌 (通常は転移を伴った進行がん) であるが, その他にも様々な原因が知られる<sup>1,5)</sup>. ただし, 基礎疾患によりその発生機序が異なる点は重要である. 敗血症の場合に生じるDICは, lipopolysaccharide (LPS) やTNF, IL-1など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) が産生され病態が開始するが, 急性白血病や固形癌などの悪性腫瘍では, 血管内皮や炎症の関与がほとんど無く, 腫瘍細胞中の組織因子により直接外因系凝固が活性化する<sup>1)</sup>. 更に, 敗血症の場合に発生し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) が過剰発現し線溶が抑制されるため多発性微小血栓が残存し, 微小循環障害を来す<sup>5)</sup>. つまり, 敗血症は「線溶抑制型」, 白血病は「線溶亢進型」, 固形癌はその中間の「線溶均衡型」の特徴が見られ, 「線溶抑制型」では主に臓器症状を, 「線溶亢進型」では主に出血症状を呈す事が多い.

## DICとその診断基準策定にいたる歴史的背景

DICの病態解明の歴史的背景には日本人が深くかかわっている事はあまり知られていない. 1人目

が, 慶應義塾大学初代病理学教授の草間滋で, 明治43年 (1910年) にドイツのフライブルク大学病理学教室に留学中に行った実験により, 菌血症が全身微小血管にフィブリン血栓が形成される事を世界で最初に証明した<sup>6)</sup>. 2人目は, 第10代日本医師会会長を務めた小畑惟清で, 子癇の病態を解明するために行った胎盤抽出物による実験で, 1919年に組織因子インヒビター (TFPI) を発見し報告した<sup>7)</sup>. DICという用語を初めて用いたのは, 米国の産婦人科医であったCharles Schneiderで, 1951年にSurgery, gynecology and obstetrics誌に投稿した論文に於いてである<sup>8)</sup>. 1972年にColmanらがDIC診断基準を提案してから<sup>9)</sup>, 種々のDIC診断基準が提案されてきたが, 欧米ではDICの診断ならびに治療は積極的に行われてこなかったようである<sup>10)</sup>. 1983年に旧厚生省DIC診断基準 (旧基準) が公開され<sup>11)</sup> (表1), この診断基準をもとにして, 2001年にISTH/SSCはDICをovert DIC (非代償性期のDIC) とnon-overt DIC (軽微な止血機能障害) に分け, ISTH overt DIC criteriaを策定し, 世界標準となった<sup>3,10)</sup> (表2). しかし, ISTH non-overt DIC基準の前向き妥当性検討 (Liverpool study) の結果, non-overt DICの死亡率はovert DICと同等と判明し, non-overt DICもovert DICに匹敵する予後不良の独立した病態と考えられるに至った<sup>12,13)</sup>. 結局, 旧基準やISTH overt DIC criteriaは, 救急領域や外科領域においては早期診断には向かないとの評価を受ける事となり, より早期にDICを診断し治療を開始する目的で, 2005年に日本救急医学会 (Japanese Association for Acute Medicine, JAAM) により「急性期DIC基準」 (JAAM-DIC criteria) が策定され, 旧厚生省DIC診断基準やISTH overt DIC criteriaより感度が向上した<sup>14-16)</sup> (表3).

現時点では, ISTH overt DIC criteriaとJAAM-DIC criteriaが一般的に使用されている診断基準といえる<sup>17)</sup>. しかし, ISTH overt DIC criteriaは発展途上国でも診断できることを想定しているため, 現在の日本の医療水準に必ずしも見合っており, JAAM-DICは, 感度は高いものの特異度が低いとの指摘があり, DICの本態を反映する凝固活性化関連分子マーカーも採用されていない事も指摘されている<sup>18,19)</sup>. そこで, 2017年には「日本血栓止血学会DIC診断基準2017年版」 (JSTH基準) が公表され, その特徴としては基礎疾患で診

表1 旧厚生省 (JMHW) DIC診断基準 (1988年改正)

基礎疾患	あり：1点
臨床症状 出血症状 臓器症状	あり：1点 あり：1点
血清FDP ( $\mu\text{g/ml}$ )	$\geq 40$ ：3点 $\geq 20$ ：2点 $\geq 10$ ：1点
血小板数 ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ ) *1	$\leq 50$ ：3点 $\leq 80$ ：2点 $\leq 120$ ：1点
PT比 (正常対照値で割った値)	$\geq 1.67$ ：2点 $\geq 1.25$ ：1点
血漿フィブリノゲン濃度 (mg/dl)	$\leq 100$ ：2点 $\leq 150$ ：1点
判定 (1)*2	7点以上 DIC 6点 DICの疑い*3 5点以下 DICの可能性少ない
判定 (2) 白血病その他*1に該当する疾患	4点以上 DIC 3点 DICの疑い*3 2点以下 DICの可能性少ない

\*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の巨核球数減少が顕著で、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 (2) に従う。

\*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、判定 (1) に従う。b) 劇症肝炎およびa) を除く肝疾患の場合は、本診断基準をそのまま適用する。

\*3 DICの疑われる患者で、診断のための補助的検査成績 (可溶性フィブリンモノマー陽性、D-Dダイマーの高値、トロンビン・アンチトロンビンIII複合体の高値)、所見 (病態の進展に伴う得点の増加傾向の出現、特に数日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、抗凝固療法による改善) のうち2項目以上満たせばDICと判定する。

DIC, disseminated intravascular coagulation; FDP, fibrin/fibrinogen degradation products; PT, prothrombin.

断基準を使い分ける点が挙げられる<sup>19)</sup> (図1) (表4)。JSTH基準では、①造血障害型 ②感染症型 ③基本型に分類するが、造血障害型では血小板数が、感染症型ではフィブリノゲンが使用できない事を指摘している。凝固活性化を反映するトロンビン-アンチトロンビン複合体 (TAT)、可溶性フィブリン (SF) 等の分子マーカーが加わったのは、JSTH-DICの画期的な点で、これらが加點されないような症例はDICとは言えない<sup>5)</sup>。また、基礎疾患に合わせてDICのスコアリングを細分化する動きはISTH/SCCでも同様で、敗血症の新基準に合わせてsepsis-induced coagulopathy (SIC) criteriaが2017年に報告された<sup>20)</sup>。ISTH/SCCはまずSIC criteriaで評価し、SICと判断されたら、overt DIC criteriaで評価する2ステップ法を推奨している<sup>17)</sup>。このように歴史的にも、DICの病態・基準策定に日本が果たしてきた役割は大きく、こ

の点が特に本邦のDIC診療の在り方に多大な影響を与えてきたのではないかと考えられる。

#### 敗血症の診断・治療基準からみた欧米とのDIC治療の考え方の違い

DICの治療という観点では、恐らく敗血症を含む感染症に伴う「線溶抑制型DIC」が主たる対象となるであろう。それは、DICの基準が敗血症のガイドラインに多大な影響を受けてきた事からも推察される。感染症の治療においては、抗生剤治療が大きな役割を果たしている事に異論はないと思われる。従って、DIC治療単独の効果を判断する必要がある。まずは、敗血症の診断基準側からDICの位置づけを考えてみる。

1989年にBoneらが提唱した「sepsis syndrome」という概念を元に、1991年にSystemic Inflammatory Response Syndrome ; SIRSという概念が提

表2 International Society on Thrombosis and Haemostasias (ISTH) criteria

## 1. ISTH overt DIC criteria

臨床病態・症状	基礎疾患必須	
血小板数 ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	<50 2点	<100 1点
PT (秒)	3-6秒延長	1点
	6秒以上延長	2点
フィブリノゲン (mg/dl)	<100	1点
D-dimer ( $\mu\text{g/ml}$ )	1-4	2点
	$\geq 4$	3点
DICの診断	$\geq 5$ 点	overt DIC

## 2. ISTH original &amp; modified non-overt DIC criteria

	original		modified	
臨床病態・症状	DICを来し得る基礎あり +2点			
血小板数 ( $\times 10^3/\text{ml}$ )	増加-1点	減少+1点	<100	+1点
PT (秒)	延長なし-1点	延長+1点	延長 (>3秒)	+1点
D-dimer ( $\mu\text{g/ml}$ )	増加なし-1点	増加+1点	増加 ( $\geq 1$ )	+1点
Protein C activity (%)	正常-1点	低下+1点	<70	+1点
アンチトロンビンIII (%)	正常-1点	低下+1点	<80	+1点
DICの診断	$\geq 5$ 点 non-overt DIC			

DIC, disseminated intravascular coagulation; PT, prothrombin.

表3 日本救急医学会 (JAAM) criteria

## 1. JAAM-DIC &amp; modified JAAM-DIC\*

点数	SIRS	AT活性*	血小板 ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	PT比	FDP† ( $\mu\text{g/ml}$ )
0	0~2	$\geq 70\%$	$12 \leq$	$1.2 >$	$10 >$
1	$\geq 3$	$< 70\%$	$12 >$ あるいは24時間以内に 30%以上の減少	$1.2 \leq$	$10 \leq$ $< 25$
2			$8 >$ あるいは24時間以内に 50%以上の減少		$\leq 25$

\* Modified-JAAM-DICではSIRSの代わりにAT活性で評価する.

† FDPの代替としてD-ダイマーを使用して良い (換算表あり)

## 2. 換算表

測定キット名	FDP 10 $\mu\text{g/ml}$	FDP 25 $\mu\text{g/ml}$
	Dダイマー ( $\mu\text{g/ml}$ )	
シスメックス	5.4	13.2
日水	10.4	27.0
バイオビュー	6.5	8.82
ヤترون	6.63	16.31
ロッシュ	4.1	10.1
第一化学	6.18	13.26

AT, antithrombin; PT, prothrombin; SIRS, Systemic Inflammatory Response Syndrome.

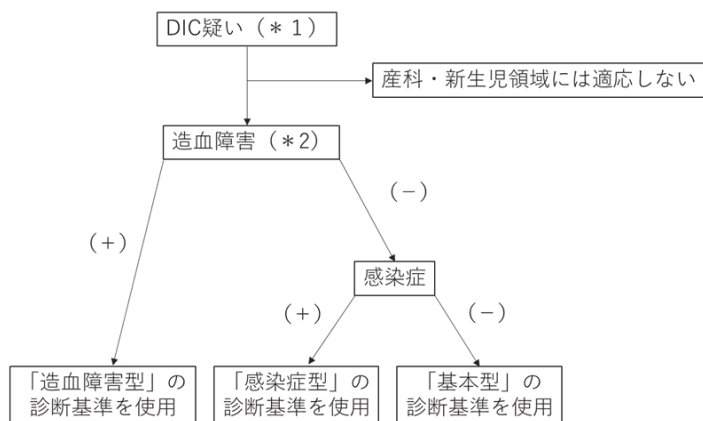


図1 JSTH-DIC (DIC診断基準適用のアルゴリズム) (文献19より作成)

- \*1 DIC疑い：DICの基礎疾患を有する場合（表4-1）、説明の付かない血小板数減少・フィブリノゲン低下・FDP上昇などの検査値異常がある場合、静脈血栓塞栓症などの血栓性疾患がある場合など。
- \*2 造血障害：骨髄抑制・骨髄不全・末梢循環における血小板破壊や凝集など、DIC以外にも血小板数低下の原因が存在すると判断される場合に（+）と判断。寛解状態の造血器腫瘍は（-）と判断。
- ・基礎病態を特定できない（または複数ある）あるいは「造血障害」「感染症」のいずれにも相当しない場合は基本型を使用する。例えば、固形癌に感染症を合併し基礎病態が特定できない場合には「基本型」を用いる。
  - ・肝不全では3点減じる（表4-2の注釈を参照）

表4 日本血栓止血学会 (JSTH)-DIC criteria (文献19より一部改変して作成)

#### 1. DICの基礎疾患

1. 感染症  
敗血症, その他の重症感染症 (呼吸器, 尿路, 胆道系など)
2. 造血器悪性腫瘍  
急性前骨髄球性白血病 (APL), その他の急性白血病  
悪性リンパ腫, その他の造血器悪性腫瘍
3. 固形癌 (通常は転移を伴った進行癌)
4. 組織損傷: 外傷, 熱傷, 熱中症, 横紋筋融解症
5. 手術後
6. 血管関連疾患  
胸部・腹部大動脈瘤, 巨大血管腫, 血管関連腫瘍, 膠原病 (血管炎合併例),  
その他の血管関連疾患
7. 肝障害: 劇症肝炎, 急性肝炎, 肝硬変
8. 急性腎炎
9. ショック
10. 溶血, 血液型不適合輸血
11. 蛇咬傷
12. 低体温
13. その他

注) 産科領域, 新生児領域において, それぞれ特徴的なDICの基礎疾患があるが, 両者とも本診断基準を適用しないので, ここには示していない。

## 2. DIC診断基準

項目		基本型	造血障害型	感染症型
一般止血検査	血小板数 ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )*1	12< 0点 8< ≤12 1点 5< ≤8 2点 ≤5 3点 24時間以内に 30%以上の減少 + 1点	/	12< 0点 8< ≤12 1点 5< ≤8 2点 ≤5 3点 24時間以内に 30%以上の減少 + 1点
	FDP ( $\mu\text{g/ml}$ )		<10 0点 10≤ <20 1点 20≤ <40 2点 40≤ 3点	
	フィブリノゲン ( $\text{mg/dl}$ )	150< 0点 100< ≤150 1点 ≤100 2点		/
	PT比		<1.25 0点 1.25≤ <1.67 1点 1.67≤ 2点	
分子マーカー	AT (%)		70< 0点 70≤ 1点	
	TAT, SFまたは F1+2		基準範囲上限の 2倍未満 0点 2倍以上 1点	
肝不全*2			なし 0点 あり -3点	
DIC診断		6点以上	4点以上	5点以上

\*1 血小板数 $> 5 \times 10^4/\mu\text{l}$ では経時的低下条件を満たせば加点する（血小板数 $\leq 5 \times 10^4/\mu\text{l}$ では加点しない）。血小板数の最高スコアは3点までとする。

・FDPを測定していない施設（D-ダイマーのみ測定施設）では、D-ダイマー基準値上限2倍以上への上昇があれば1点を加える。ただし、FDPも測定して結果到着後に再評価することを原則とする。

・FDPまたはD-ダイマーが正常であれば、上記基準を満たした場合であってもDICの可能性は低いと考えられる。

・プロトロンビン時間比：ISIが1.0に近ければ、INRでも良い（ただしDICの診断にPT-INRの使用が推奨されるというエビデンスはない）。

・プロトロンビン時間比の上昇が、ビタミンK欠乏症によると考えられる場合には、上記基準を満たした場合であってもDICとは限らない。

・トロンビン-アンチトロンビン複合体（TAT）、可溶性フィブリン（SF）、プロトロンビンフラグメント1+2（F1+2）：採血困難例やルート採血などでは偽高値で上昇することがあるため、FDPやD-ダイマーの上昇度に比較して、TATやSFが著増している場合は再検する。即日の結果が間に合わない場合でも確認する。

・手術直後はDICの有無とは関係なく、TAT, SF, FDP, D-ダイマーの上昇, ATの低下などDIC類似のマーカー変動がみられるため、慎重に判断する。

\*2 肝不全：ウイルス性、自己免疫性、薬物性、循環障害などが原因となり「正常肝ないし肝機能が正常と考えられる肝に肝障害が生じ、初発症状出現から8週以内に、高度の肝機能障害に基づいてプロトロンビン時間活性が40%以下ないしはINR値1.5以上を示すもの」（急性肝不全）および慢性肝不全「肝硬変のChild-Pugh分類BまたはC（7点以上）」が相当する。

・DICが強く疑われるが本診断基準を満たさない症例であっても、医師の判断による抗凝固療法を妨げるものではないが、繰り返しての評価を必要とする。

AT, antithrombin; DIC, disseminated intravascular coagulation; FDP, fibrin/fibrinogen degradation products.

表5 SIRSの診断基準

体温	> 38℃あるいは< 36℃
心拍数	> 90/分
呼吸数	> 20 回/分あるいはPaCO <sub>2</sub> < 32mmHg
白血球数	> 12,000/mm <sup>3</sup> または< 4,000/mm <sup>3</sup> あるいは幼若球数> 10%

SIRS, Systemic Inflammatory Response Syndrome

表6 Sepsis-Induced Coagulopathy (SIC) criteria (文献20より作成)

カテゴリー	項目	0点	1点	2点
プロトロンビン時間	PT-INR	≤1.2	>1.2	>1.4
凝固	血小板数 (x10 <sup>3</sup> /ml)	≥150	<150	<100
Total SOFA	SOFA4項目	0	1	≥2

プロトロンビン時間と凝固の総点数が2点を超え、かつ総点数4点以上の場合にSICと診断。Total SOFAは4項目の合計 (respiratory SOFA, cardiovascular SOFA, hepatic SOFA, renal SOFA)。Total SOFAの点数は2点を超えた場合には、2点と定義する。INR, international normalization ratio; PT, prothrombin time; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment.

唱され(表5)、1992年に敗血症は「感染によって発症したSIRS」と定義された<sup>21)</sup>。この時の定義をSepsis-1という。その後改訂され、2016年にはSepsis-3となり軽症例も拾い上げてしまうSIRSの概念が削除され、敗血症も「感染に対する制御不能な宿主反応に起因した生命を脅かす臓器障害」と定義し直された<sup>22)</sup>。Sepsis-3でSIRSに代わって使用される事になったのが1994年に発表されたsepsis-related organ failure assessment (SOFA) scoreであり<sup>2)</sup>、敗血症の診断は「感染が疑われ、SOFA総スコアが2点以上急上昇したものとされた。それを受けて、2016年にJAAM-DIC criteriaは、SIRSの代わりにアンチトロンビン(AT)活性を用いる基準(modified JAAM-DIC criteria)となった<sup>23)</sup>(表3)。SOFA scoreではなく、AT活性で代用したのは、簡便さを優先したのか、もしくはAT製剤の使用を目指したものかもしれない。

Sepsis-3においては、より簡便なquick SOFA(qSOFA)を用い、「意識変容=GCS15未満」「収縮期血圧100 mmHg以下」「呼吸数22/分以上」のうち2項目を満たす場合に、敗血症を強く疑い、その後SOFA scoreでSepsisと診断する方法を採用している。このことにより、病棟や救急外来でバ

イタルサインだけでSepsisを拾い上げる事が可能になっている。SOFA scoreには血小板数が含まれ、凝固機能を診断項目に含んでいるが、Sepsis-3にはDICについての言及はない。その代わり、Sepsis-3を基に策定されたのが、SOFA scoreを含むSIC criteriaである(表6)。

敗血症の治療法に対するガイドラインであるSSCG2021には、特にDICに対する治療の推奨の記載はない<sup>2)</sup>。SSCG2016<sup>24)</sup>では抗凝固薬について、「敗血症と敗血症性ショックの治療に対してアンチトロンビン(AT)は使用しないことを推奨する(強い推奨)。かつ、敗血症または敗血症性ショックの治療におけるトロンボモジュリンとヘパリンの使用に関する推奨はない。」と記載のあったAT製剤、トロンボモジュリン製剤なども全く触れられなくなった。欧米、とくに米国では、敗血症に合併する凝固障害への対応は、原病への治療のみであると指摘されており、AT製剤はDICに適応はなく、トロンボモジュリン製剤はアメリカ食品医薬品局(FDA)の認可もなく、販売もされていない。本邦で合成されたプロテアーゼインヒビター(serine protease inhibitor:SPI)であるガベキサートメシル酸塩や、ナファモスタットメシル

酸塩は1980年代に国内ではDICに適応を取得したが、FDAは認可していない<sup>25)</sup>。このように海外の状況は、予後改善を目的として現病の治療と並行してDICを積極的に治療してきた本邦の状況と大きく異なる<sup>2)</sup>。

AT製剤を推奨しない根拠となっているのは、2001年に発表された成人の重症敗血症および敗血症性ショックを対象にした高用量ATの臨床試験(KyberSept Trial)の結果で、ATは28日全死因死亡率に有益な結果をもたらさず、ヘパリンの併用により出血リスクが増大したとの報告に依る所である<sup>26)</sup>。一方、トロンボモジュリン製剤に関しては、2019年に発表されたSCARLET試験で死亡率への有効性は示せなかった事が根拠になっている<sup>27)</sup>。この背景には、敗血症の予後がSSCGのガイドラインにより改善したことが影響している可能性も示唆されている。

しかし、その後の2006年のサブグループ解析で、ヘパリンが併用されていない場合には、ATがDIC合併の敗血症患者の死亡率を低減したと報告され<sup>28)</sup>、更に重症敗血症例では、ATが90日後の予後を改善することも報告されている<sup>29)</sup>。2012年の本邦からのATの敗血症性DICに対する報告では、AT活性値が50%未満に低下したDIC合併の重症敗血症患者において、AT製剤3,000単位3日間の投与によって、生存率が改善したとの報告もある<sup>30)</sup>。一方リコンビナント・トロンボモジュリン(rh-TM)に関しては、人工呼吸器装着のDIC合併敗血症患者において、rh-TM投与群では歴史的対照群に比し、入院後28日の死亡率が有意に低値であったと報告されている<sup>31)</sup>。さらに、重症敗血症とDICを合併した群で、rh-TMの投与によって、非投与群と比較し、28日後の生存率が、それぞれrh-TM群で29%、非投与群で45%と、改善した<sup>32)</sup>。

その結果を踏まえて、最新の日本版敗血症診療ガイドライン2020(J-SSCG2020)<sup>33)</sup>では、「CQ15-3:敗血症性DICにアンチトロンビンの補充を行うか?」に対する回答として、「Answer:敗血症性DIC患者に対して、アンチトロンビンの補充療法を行うことを弱く推奨する(GRADE 2C:エビデンスの確実性=「低」)」、「CQ15-4:敗血症性DICにヘパリン・ヘパリン類の投与を行うか?」に対しては、「Answer:敗血症性DIC患者に対して、ヘパリン・ヘパリン類投与を標準治

療として行わないことを弱く推奨する(GRADE 2D:エビデンスの確実性=「非常に低」) また「CQ15-5:敗血症性DICにリコンビナント・トロンボモジュリン投与を行うか?」に対しては、「Answer:敗血症性DIC患者に対して、リコンビナント・トロンボモジュリン製剤を投与することを弱く推奨する(GRADE 2C:エビデンスの確実性=「低」)」としている。本ガイドラインの考察では、リコンビナント・トロンボモジュリンに関しては、1,000人あたり死亡41人減少に対して出血性合併症12人増加であり、相対的価値を無視しても29名の正味の利益が得られる。また望ましい効果(死亡の減少)の相対的価値は、望ましくない効果(出血の増加)に比べて一般的に高く、これを考慮しても利益が害を上回っている可能性が高いと判断している。

一方、逆に本邦以外の諸外国(FDAを含む)で敗血症治療薬として認可された活性化プロテインC(APC)は、2009年の欧州のガイドラインでDICを伴った重症敗血症にも推奨されていた<sup>34)</sup>。根拠になったのは、重症敗血症を対象にした遺伝子組換えヒトAPC(rhAPC)の臨床試験(PROWESS study)であった<sup>35)</sup>。本邦で行われた臨床試験でもヘパリンと比較して出血を増加させることなく、DICによる死亡率を改善する事を示したが、認可には至らなかった<sup>36)</sup>。以降、同製剤は賛否両論の様々な物議を醸しながら、最終的に販売元のイーライリリー社主催のプラセボ対照試験(PROWESS-SHOCK試験)で重症敗血症患者における28日後の死亡率の改善を示す事が出来ず、2011年に市場から撤退した<sup>37)</sup>。補足であるが、本邦でこれまで一般的に臨床現場で使用されてきたSPIも、予後改善効果に対する科学的根拠を示せていない<sup>38)</sup>。これらの事例のように、重症敗血症と合併症であるDICに対する治療において、予後改善のエビデンスを確立することの困難さが示唆される。rhAPCの壮大な失敗がその後の欧米のガイドラインに及ぼした影響は無視できないであろう。

SSCG2021はグローバルのガイドラインであり、高いエビデンスレベルの要求を背景とし、各国の経済状況に関わらず、どこでも適応出来ることを目指して作成されているが、J-SSCG2020は日本の独自のエビデンスに対する考え方と、経済状況を背景にしている事がその違いの理由と考えられる。



## 結 語

DICの病態においては、原病の治療が根本である事は言うまでもなく、特に敗血症性DIC合併例でも、やはり敗血症かどうかを早期に見極め、抗生物質の投与や全身状態を管理する事が予後を大きく規定していると考えられる。ただ、SSCG2021に敗血症性DICの治療が言及されないからといって、本邦においては、予後を改善する可能性が報告されているAT製剤やrh-TM製剤の使用を妨げるものではないといえる。ただし、本邦の臨床家は、適切な原病治療・全身管理が行われた上で、利益が期待出来る重症例を見極めてDIC治療を行う必要があると考えられる。

## 文 献

- 1) 朝倉英策. DICの最前線. *Sysmex Journal* 2011; **34**: 1-12.
- 2) Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996; **22**: 707-710.
- 3) Taylor F, Toh CH, Hoots K, Wada H, Levi M. Towards Definition, Clinical and Laboratory Criteria, and a Scoring System for Disseminated Intravascular Coagulation. *Thromb Haemost.* 2001; **86**: 1327-1330.
- 4) 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. *血栓止血誌* 2009; **20**: 77-113.
- 5) 朝倉英策. 播種性血管内凝固 (DIC) の診断と治療. *日内会誌.* 2020; **109**: 1378-1385.
- 6) Saito H. A historical note on the study of disseminated intravascular coagulation (DIC): some pioneers' contributions to experimental DIC. *Japanese Journal of Thrombosis and Hemostasis.* 2014; **25**: 70-74.
- 7) Obata I. On the Nature of Eclampsia. *The Journal of Immunology.* 1919; **4**: 111-139.
- 8) Schneider CL. Fibrin embolism (disseminated intravascular coagulation) with defibrination as one of the end results during placenta abruptio. *Surg Gynecol Obstet.* 1951; **92**: 27-34.
- 9) Colman RW, Robboy SJ, Minna JD. Disseminated intravascular coagulation (DIC): An approach. *Am J Med.* 1972; **52**: 679-689.
- 10) Toh CH, Hoots WK. The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: A 5-year overview. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2007; **5**: 604-606.
- 11) Kobayashi N, Maekawa T, Takada M, Tanaka H, Gonmori H. Criteria for diagnosis of DIC based on the analysis of clinical and laboratory findings in 345 DIC patients collected by the Research Committee on DIC in Japan. *Bibl Haematol.* 1983; **49**: 265-75.
- 12) Toh CH, Downey C. Performance and prognostic importance of a new clinical and laboratory scoring system for identifying non-overt disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2005; **16**: 69-74.
- 13) 丸藤哲, 澤村淳, 早川峰司. 急性期DIC診断基準の特徴と今後の展望. *日本血栓止血学会誌.* 2010; **21**: 588-599
- 14) 丸藤哲, 射場敏明, 江口豊他: 急性期DIC診断基準. 多施設共同前向き試験結果報告. *日救急医会誌.* 2005; **16**: 188-202.
- 15) Gando S, Iba T, Eguchi Y, Ohtomo Y, Okamoto K, Koseki K, Mayumi T, Murata A, Ikeda T, Ishikura H, Ueyama M, Ogura H, Kushimoto S, Saitoh D, Endo S, Shimazaki S. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med.* 2006; **34**: 625-31.
- 16) Gando S, Saitoh D, Ogura H, Fujishima S, Mayumi T, Araki T, Ikeda H, Kotani J, Kushimoto S, Miki Y, Shiraishi S, Suzuki K, Suzuki Y, Takeyama N, Takuma K, Tsuruta

- R, Yamaguchi Y, Yamashita N, Aikawa N; Japanese Association for Acute Medicine Sepsis Registry Study Group. A multicenter, prospective validation study of the Japanese Association for Acute Medicine disseminated intravascular coagulation scoring system in patients with severe sepsis. *Crit Care*. 2013; **17**: R111.
- 17) Iba T, Umemura Y, Watanabe E, Wada T, Hayashida K, Kushimoto S; Japanese Surviving Sepsis Campaign Guideline Working Group for disseminated intravascular coagulation. Diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation and coagulopathy. *Acute Med Surg*. 2019; **6**: 223-232.
  - 18) Takemitsu T, Wada H, Hatada T, Ohmori Y, Ishikura K, Takeda T, Sugiyama T, Yamada N, Maruyama K, Katayama N, Isaji S, Shimpo H, Kusunoki M, Nobori T. Prospective evaluation of three different diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 2011; **105**: 40-44
  - 19) 日本血栓止血学会 DIC 診断基準作成委員会. 日本血栓止血学会DIC 診断基準 2017年版. 血栓止血誌 2017; **28**: 369-391.
  - 20) Iba T, Di Nisio M, Levy JH, Kitamura N, Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: A retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open*. 2017; **7**: 1-7.
  - 21) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992; **101**: 1644-1655.
  - 22) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; **315**: 801-810.
  - 23) Iba T, Di Nisio M, Thachil J, Wada H, Asakura H, Sato K, Kitamura N, Saitoh D. Revision of the Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) disseminated intravascular coagulation (DIC) diagnostic criteria using antithrombin activity. *Crit Care*. 2016; **20**: 287.
  - 24) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellingham GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017; **45**: 486-552.
  - 25) Iba T, Gando S, Thachil J. Anticoagulant therapy for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: the view from Japan. *J Thromb Haemost*. 2014; **12**: 1010-1019.
  - 26) Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, Chalupa P, Atherstone A, Pénzes I, Kübler A, Knaub S, Keinecke HO, Heinrichs H, Schindel F, Juers M, Bone RC, Opal SM; KyberSept Trial Study Group. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled

- trial. *JAMA*. 2001; **286**: 1869-1878.
- 27) Vincent JL, Francois B, Zabolotskikh I, Daga MK, Lascarrou JB, Kirov MY, Pettilä V, Wittebole X, Meziani F, Mercier E, Lobo SM, Barie PS, Crowther M, Esmon CT, Fareed J, Gando S, Gorelick KJ, Levi M, Mira JP, Opal SM, Parrillo J, Russell JA, Saito H, Tsuruta K, Sakai T, Fineberg D; SCARLET Trial Group. Effect of a Recombinant Human Soluble Thrombomodulin on Mortality in Patients With Sepsis-Associated Coagulopathy: The SCARLET Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; **321**: 1993-2002.
- 28) Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Ostermann H, Strauss R, Keinecke HO, Warren BL, Opal SM; KyberSept investigators. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2006; **4**: 90-97.
- 29) Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Juers M, Ostermann H, Kienast J, Briegel J, Strauss R, Keinecke HO, Warren BL, Opal SM; KyberSept Investigators. High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with a high risk of death: efficacy and safety. *Crit Care Med*. 2006; **34**: 285-292.
- 30) Iba T, Saito D, Wada H, Asakura H. Efficacy and bleeding risk of antithrombin supplementation in septic disseminated intravascular coagulation: a prospective multicenter survey. *Thromb Res*. 2012; **130**: e129-33.
- 31) Yamakawa K, Fujimi S, Mohri T, Matsuda H, Nakamori Y, Hirose T, Tasaki O, Ogura H, Kuwagata Y, Hamasaki T, Shimazu T. Treatment effects of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with severe sepsis: a historical control study. *Crit Care*. 2011; **15**: R123.
- 32) Yamakawa K, Ogura H, Fujimi S, Morikawa M, Ogawa Y, Mohri T, Nakamori Y, Inoue Y, Kuwagata Y, Tanaka H, Hamasaki T, Shimazu T. Recombinant human soluble thrombomodulin in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter propensity score analysis. *Intensive Care Med*. 2013; **39**: 644-652.
- 33) Egi M, Ogura H, Yatabe T, Atagi K, Inoue S, Iba T, Kakihana Y, Kawasaki T, Kushimoto S, Kuroda Y, Kotani J, Shime N, Taniguchi T, Tsuruta R, Doi K, Doi M, Nakada TA, Nakane M, Fujishima S, Hosokawa N, Masuda Y, Matsushima A, Matsuda N, Yamakawa K, Hara Y, Sakuraya M, Ohshimo S, Aoki Y, Inada M, Umemura Y, Kawai Y, Kondo Y, Saito H, Taito S, Takeda C, Terayama T, Tohira H, Hashimoto H, Hayashida K, Hifumi T, Hirose T, Fukuda T, Fujii T, Miura S, Yasuda H, Abe T, Andoh K, Iida Y, Ishihara T, Ide K, Ito K, Ito Y, Inata Y, Utsunomiya A, Unoki T, Endo K, Ouchi A, Ozaki M, Ono S, Katsura M, Kawaguchi A, Kawamura Y, Kudo D, Kubo K, Kurahashi K, Sakuramoto H, Shimoyama A, Suzuki T, Sekine S, Sekino M, Takahashi N, Takahashi S, Takahashi H, Tagami T, Tajima G, Tatsumi H, Tani M, Tsuchiya A, Tsutsumi Y, Naito T, Nagae M, Nagasawa I, Nakamura K, Nishimura T, Nunomiya S, Norisue Y, Hashimoto S, Hasegawa D, Hatakeyama J, Hara N, Higashibeppu N, Furushima N, Furusono H, Matsuishi Y, Matsuyama T, Minematsu Y, Miyashita R, Miyatake Y, Moriyasu M, Yamada T, Yamada H, Yamamoto R, Yoshida T, Yoshida Y, Yoshimura J, Yotsumoto R, Yonekura H, Wada T, Watanabe E, Aoki M, Asai H, Abe T, Igarashi Y, Iguchi N, Ishikawa M, Ishimaru G, Isokawa S, Itakura R, Imahase H, Imura H, Irinoda T, Uehara K, Ushio N, Umegaki T, Egawa Y, Enomoto Y, Ota K, Ohchi Y, Ohno T, Ohbe H, Oka K, Okada N, Okada Y, Okano H, Okamoto J, Okuda H, Ogura T, Onodera Y, Oyama Y, Kainuma M, Kako E, Kashiura M, Kato H, Kanaya A, Kaneko T, Kanehata K,

- Kano KI, Kawano H, Kikutani K, Kikuchi H, Kido T, Kimura S, Koami H, Kobashi D, Saiki I, Sakai M, Sakamoto A, Sato T, Shiga Y, Shimoto M, Shimoyama S, Shoko T, Sugawara Y, Sugita A, Suzuki S, Suzuki Y, Suhara T, Sonota K, Takauji S, Takashima K, Takahashi S, Takahashi Y, Takeshita J, Tanaka Y, Tampo A, Tsunoyama T, Tetsuhara K, Tokunaga K, Tomioka Y, Tomita K, Tominaga N, Toyosaki M, Toyoda Y, Naito H, Nagata I, Nagato T, Nakamura Y, Nakamori Y, Nahara I, Naraba H, Narita C, Nishioka N, Nishimura T, Nishiyama K, Nomura T, Haga T, Hagiwara Y, Hashimoto K, Hatachi T, Hamasaki T, Hayashi T, Hayashi M, Hayamizu A, Haraguchi G, Hirano Y, Fujii R, Fujita M, Fujimura N, Funakoshi H, Horiguchi M, Maki J, Masunaga N, Matsumura Y, Mayumi T, Minami K, Miyazaki Y, Miyamoto K, Murata T, Yanai M, Yano T, Yamada K, Yamada N, Yamamoto T, Yoshihiro S, Tanaka H, Nishida O. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). *J Intensive Care*. 2021; **9**: 53.
- 34) Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol*. 2009; **145**: 24-33.
- 35) Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ Jr; Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001; **344**: 699-709.
- 36) Aoki N, Matsuda T, Saito H, Takatsuki K, Okajima K, Takahashi H, Takamatsu J, Asakura H, Ogawa N; CTC-111-IM Clinical Research Group. A comparative double-blind randomized trial of activated protein C and unfractionated heparin in the treatment of disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol*. 2002; **75**: 540-547.
- 37) 井澤純一, 内野滋彦, 讚井將満. 活性型プロテインC製剤の失敗から学ぶべきこと. *日集中医誌* 2012; **19**: 586-94.
- 38) 真弓俊彦, 小池 薫. VI. 合成プロテアーゼ阻害剤. *血栓止血誌* 2006; **17**: 304-307.