

特集 ■ 血液凝固異常

Part 1 病態

線溶抑制型DIC (炎症性DIC)
鑑別の順序や優先度を明確に考える

室屋 大輔 MUROYA, Daisuke

北九州市立八幡病院 救急科 / 佐世保市総合医療センター 救急科

平尾 朋仁 HIRAO, Tomohito

佐世保市総合医療センター 救急科

岡本好司 OKAMOTO, Kouji

北九州市立八幡病院 外科

はじめに 色60% + スミ20% (Y104=11)

播種性血管内凝固 disseminated intravascular coagulation (DIC) は後天的に発症する症候群であり、さまざまな基礎疾患に伴って生じる。臨床症状に乏しい初期段階から始まり、進行すると出血傾向や臓器機能障害、あるいはその両者を呈する動的な病態である。近年、DICの早期発見と早期治療の重要性は世界的に認識されつつあり、診断基準やガイドラインの改訂が進められている。本稿では、DICの最も頻度の高い原因である敗血症に代表される線溶抑制型DICを中心に、ガイドラインや診断基準の改訂をふまえて、病態概念と診断に関する最新の知見を概説する。

病態概念:
線溶抑制型 (炎症性) DIC とは

DICは「さまざまな基礎疾患の存在下に獲得された、局所制御あるいは代償制御を外れた全身性の血管内凝固活性をきたしたものと定義されている¹⁾。組織因子産生亢進により、細小血管内に微小血栓が多発し、細小血管内皮細胞障害が重症化することで臓器障害を呈するもので、主たる臨床症状は出血傾向と臓器障害である¹⁾。DICを引き起こす主要な基礎疾患は敗血症、固形癌、血液悪性腫瘍とされ、これら以外にも外傷や熱中症などの全身性組織障害、産科疾患、大血管異常、ショック、毒蛇咬傷、ウイルス感染症などが知られている。2010～2018年にかけて日本のDPCデータをもとにしたDIC患者325327例を対象とした研究では、敗血症の比率が46～49%と最多で、次いで固形癌が31～34%であったことが報告されている²⁾。

発症機序

病態としては炎症反応と凝固・線溶系の異常が密接に関連しながら相互に増幅する機序が明らかになりつつあり^{3,4)}、敗血症においては免疫血栓と呼ばれ、その他の組織障害に由来するものも含めて血栓性炎症 thromboinflammation と表現される⁴⁾。

血栓性炎症には、凝固活性、補体系、血球成分、血管内皮細胞、抗凝固能の低下、そして線溶抑制が関与している。炎症を介して細胞毒性効果が誘発され、非プログラム壊死およびプログラム細胞死、すなわち、アポトーシス、ネクロプトーシス、ピロプトーシスが引き起こされる。これらの細胞死は炎症および凝固の活性化を伴い、細胞から漏出した組織損傷関連分子パターン damage-associated molecular patterns (DAMPs) が全身性炎症および凝固障害を拡大させる。線溶はプラスミノーゲン活性化因子インヒビター Iplasmi-

キーワード
血栓性炎症
マーカー
診断基準
敗血症 DIC1:1041 スミベタ ↑ 38=11
(X16) 311
(Y96) 31120
2

nogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 産生増加によって抑制される。さらに、ネトーススと呼ばれる好中球の細胞死の過程で生じる好中球細胞外トラップ neutrophil extracellular traps (NET) の DNA 結合エラストーゼはプラスミノーゲンを分解し、プラスミンの形成をさらに減少させ、線溶の減少に寄与する^{3,4)}。

臨床像

DIC は、凝固能に対する線溶系の差異により臨床像が異なる。DIC における抗凝固作用 (過剰な血液凝固を抑える) と線溶作用 (フィブリン血栓の分解) は、病的な血栓形成を最小限に抑える重要な抗血栓機構である。

抗凝固作用としては、アンチトロンビンおよび活性化プロテイン C が代表的で、これらは疾患の重症度と相関して低下する。また線溶作用としては、主として組織型プラスミノーゲン活性化因子 (tPA) と線溶抑制因子である PAI-1 のバランスによって制御されている⁵⁾。線溶抑制型 DIC では、PAI-1 が過剰産生されることで、線溶活性化が凝固活性化と比較して軽度にとどまる。その結果、出血症状よりも微小血栓による末梢循環障害が主たる病態となり、虚血性の多臓器障害が引き起こされる。

線溶抑制型 DIC は敗血症を代表として、熱傷、熱中症、妊娠高血圧腎症、HELLP 症候群などが挙げられる。また国際血栓止血学会 International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) の SSC (Scientific and Standardization Committee) は DIC を thrombotic phenotype と hemorrhagic phenotype の 2 つに大別している⁶⁾ (ミニ知識 1)。

診断のポイント: 敗血症 DIC を中心に

線溶抑制型 DIC の診断においては、フィブリン/フィブリンゲン分解産物 fibrin/fibrinogen degradation products (FDP) や D ダイマ

ーの上昇が軽度にとどまることやフィブリン値が低下しにくい点を理解したうえで、トロンビン・アンチトロンビン複合体 thrombin-antithrombin complex (TAT) や可溶性フィブリン soluble fibrin (SF) の上昇、血小板数の経時的低下に注目することが早期診断の鍵となる⁵⁾。

検査所見としては、凝固活性化マーカーである TAT や SF が上昇する一方、線溶活性化マーカーであるプラスミン・ $\alpha 2$ プラスミンインヒビター複合体 plasmin- $\alpha 2$ -plasmin inhibitor complex (PIC) は軽度の上昇にとどまる。また、微小血栓の溶解を反映する FDP や D ダイマーも軽度上昇にとどまり、従来 DIC 診断において重視されてきたこれらのマーカーのみを依拠すると診断が遅れる危険がある。さらに、通常の DIC では消費性に低下する $\alpha 2$ プラスミンインヒビター $\alpha 2$ -plasmin inhibitor ($\alpha 2$ PI) は、線溶抑制型 DIC ではプラスミン産生が少ないことに加えて炎症性タンパク質として上昇し得るため、低下が軽度にとどまるか、ほぼ正常範囲を示すことが多い。加えて、炎症反応の影響によりフィブリンゲン値は低下せず、むしろ上昇を示す場合もある^{5,7)}。

鑑別診断の重要性

さらに、敗血症性 DIC の診断は検査値異常に基づいて行われるため、類似する検査値を呈する病態が誤って診断されてしまうリスクが指摘されている。特に日本救急医学会 (JAAM) DIC 基準や ISTH の sepsis-induced coagulopathy (SIC) 基準のように検査項目が少ない診断基準を用いる際には注意が必要であり、日本版敗血症診療ガイドラインが提案したフローチャートが鑑別に有用である¹⁾ (図 1)。具体的には、慢性肝障害に伴う凝固因子低下、薬剤誘発性血小板減少症、血栓性微小血管障害症 thrombotic microangiopathy (TMA) など、血液検査上は類似した異常を

ミニ知識 1 DIC の病態生理: 血栓性炎症

病原微生物由来の病原体関連分子パターン pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) や損傷組織から細胞外へ逸脱した DAMPs が、単球や好中球などの免疫担当細胞上に存在するパターン認識受容体 pattern-recognition receptors (PRRs) にリガンドとして認識され、自然免疫応答が惹起される³⁾。好中球、単球、血小板、血管内皮の活性化細胞間相互作用によって凝固障害が進行し、活性化した好中球によって NET 形成が進み、凝固因子を含むさまざまな生理活性物質の放出と局所血栓の形成が促進される。敗血症においては本来宿主防御的な仕組みである免疫血栓が炎症と凝固の促進を引き起こす⁴⁾。

- ・凝固活性: 単核細胞、血小板および内皮細胞に発現する組織因子が外因性凝固カスケード誘導および内皮損傷を引き起こす。活性化血小板のホスファチジルセリンを介して内因性凝固経路が活性化し、トロンビンが生成される。
- ・補体系活性化: C3 および C5 が主体となる。C3a がアナフィラトキシンとして作用するほか、免疫細胞の動員と活性化、内皮細胞の活性化、炎症性メディエーター放出、接着分子の発現を誘導する。膜侵襲複合体形成や血小板の活性化・凝集 (免疫血栓形成に寄与) や細胞間相互作用の上方制御にもかかわっている。

着分子の発現を誘導する。膜侵襲複合体形成や血小板の活性化・凝集 (免疫血栓形成に寄与) や細胞間相互作用の上方制御にもかかわっている。

- ・白血球の活性化: 単球は炎症性サイトカインを放出し、自然免疫応答を活性化。活性化好中球はプロテアーゼや活性酸素を放出することで炎症を伝播し、細胞死に至る。これらは NET と単球細胞外トラップを放出し免疫血栓形成を起こす。
- ・血小板活性化: 免疫細胞としてみなされ、サイトカイン産生や凝固因子の放出といった自然免疫機能の亢進を引き起こす。特に血小板・好中球間および血小板・単球間の相互作用は細胞外トラップ形成を刺激し、炎症と凝固の悪循環を形成する。
- ・内皮障害: 血管内炎症による損傷 (グリコカリックス層の破壊を伴う) の結果、接着分子の発現と白血球および血小板の結合が促進される。また生理的抗凝固因子であるアンチトロンビンとプロテイン C が血管透過性の亢進とともに血管外に漏出する。(図 A) $\sim 10\alpha$ ロダン DB 色ベタ

■ 図 A DIC における炎症と凝固・線溶 (免疫血栓、血栓性炎症の概略) $\sim 10\alpha$ ロダン DB 色ベタ (以下同) 色 80%。

PRRs: パターン認識受容体, DAMPs: 組織損傷関連分子パターン, PAMPs: 病原体関連分子パターン, TNF: 腫瘍壊死因子, IL: インターロイキン, TF: 組織因子, NETs: 好中球細胞外トラップ, PAI: プラスミノーゲン活性化因子インヒビター, vWF: von Willebrand, AT: アンチトロンビン, PC: プロテイン C

流用 (以下同)

5H
1/a
ロダン M
14H
(以下同)

図中 ネーム
・基本 1/a ロダン M
・太字ネーム 1/a ロダン DB (以下同)

図版は 0.12mm 色ベタ 2' 図版 (以下同)

白ズ

112
169

ミニ知識 2 2025年 ISTH SCCの改訂のポイント⁶⁾

DICは、無症候性の early phase (non-overt DIC と同義) から advanced phase へと進行する動的な病態と再定義され、早期発見と適切な管理による患者転帰の改善が強調されている。一方で、凝固・線溶異常の特徴は基礎疾患によって異なるため、基礎疾患に基づく早期 DIC 診断基準の確立が必要であるとしている (敗血症 DIC の SIC に該当するもの)。また図説において、アンチトロンビンやトロンボモ

ジュリンなどの抗凝固療法についても触れている。overt DIC 診断基準に関して、従来不明確であった線溶マーカーの閾値に対し、D-dimer を上限値の3倍超で2点、7倍超で3点とする提案がなされた。なお D-dimer は基礎疾患や測定法により値が大きく変動するため、普遍的な基準化には限界があり、ISTH はフィブリノゲン等量単位 fibrinogen equivalent unit (FEU) の確立を進めている。

23w 誌

いた overt DIC 診断基準の D-dimer カットオフ値についても、明確な規定がなされた。

敗血症 DIC の早期診断に関しては、SIC 基準が世界標準であるが、他の基礎疾患に対する早期診断指標はいまだ確立されていない。今後は、JAAM-2 DIC 基準の活用や、標準化が進んだ overt DIC 診断基準を用いた臨床研究の発展が期待される (ミニ知識 2)。

おわりに

DIC における早期診断と治療開始の重要性は、すでに世界的な共通認識となっている。近年は診断基準の改訂が進められており、日本においても JAAM-2 DIC 基準が改訂された。敗血症における SIC のように、他の基礎疾患に起因する早期 DIC の診断基準の確立が望まれる。また、2025 年の overt DIC 基準の改訂により診断基準の国際的標準化が進み、抗凝固療法をはじめとした臨床研究の推進と、治療戦略の標準化が期待される。

文献 12a 見直し MB 20H

1. 日本血栓止血学会・播種性血管内凝固診療ガイドライン 2024. 東京: 日本血栓止血学会; 2024.
2. Yamakawa K, Ohbe H, Taniguchi K, et al. Time trends of the outcomes and treatment options for disseminated intravascular coagulation: a nationwide observational study in Japan. JMA J 2020; 3: 313-20. PMID: 33225103
3. 梅村 稔. 敗血症性 DIC の診断と治療. 血栓止血誌 2022; 33: 526-34.
4. Iba T, Helms J, Levi M, et al. Thromboinflammation in acute injury: infections, heatstroke, and trauma. J Thromb Haemost 2024; 22: 7-22. PMID: 37541590
5. 朝倉英策. DIC の診断. 血栓止血誌 2019; 30: 193-200.
6. Iba T, Levy JH, Maier CL, et al. Updated definition and scoring of disseminated intravascular coagulation in 2025: communication from the ISTH SCC Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation. J Thromb Haemost 2025; 23: 2356-62. PMID: 40216223
7. 朝倉英策. 播種性血管内凝固 (DIC) の診断と治療. 日本内科学会雑誌 2020; 109: 1378-85.
8. 松岡義, 安尾俊祐, 的場敏明. DIC 診断基準の変遷～敗血症性 DIC 臨床試験の患者選択基準の観点から～ 血栓止血誌 2024; 35: 370-7.
9. 杉原啓明, 磯本一. DIC を再考する: なぜ米国では DIC を治療しないのか? 米子医誌 2023; 74: 10-21.
10. Yamakawa K, Umemura Y, Mochizuki K, et al. Proposal and validation of a clinically relevant modification of the Japanese Association for Acute Medicine disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for sepsis. Thromb Haemost 2024; 124: 1003-12. PMID: 38729189

利益相反 (COI): なし

13a 23w 誌 (w3) 22.5 H