

## B . 医療関係者の皆様へ

### 1 . 早期発見と早期対応のポイント

#### ( 1 ) 早期に認められる症状

DIC の 2 大症状は微小血栓形成による臓器症状と、血小板・凝固因子欠乏と二次線溶の亢進による出血症状である。医薬品の投与後に、意識障害、呼吸困難、動悸や息切れ、黄疸、乏尿などの臓器症状、皮下出血斑、点状出血、鼻出血、口腔内・歯肉出血、血尿、吐・下血(黒色便・鮮血便)、結膜出血、月経過多等の出血症状が出現した場合には、DIC を疑い確定診断のための検査を行う。

しかし、臨床症状が出現すると DIC の予後は悪くなるため、臨床症状の出現前に早期診断し、治療を行うことが望まれる。DIC 発症の危険性のある病態下では、血小板数の経時的な低下、フィブリノゲン分解産物 (FDP) や D ダイマー、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)などの増加を定期的にチェックする。また、相談や診察の際には、服用した医薬品の種類、服用後にどのくらい経っているのかなどを確認する。

#### ( 2 ) 好発時期

医薬品による DIC の場合、医薬品の直接的な作用による DIC 発症の他に、DIC の基礎疾患となり得る病態を発生(肝機能障害など)、または修飾(急性白血病患者の腫瘍崩壊症候群や重症感染症など)することによる発症がある。そのため好発時期は、医薬品投与後すぐに発症するもの、サイトカイン製剤や抗がん薬などのように 1 ~ 数日経ってから顕在化するもの、あるいは薬剤性の骨髄抑制による重症感染症による場合など 1 週間前後してから出現するものまで、基礎疾患により様々である。

#### ( 3 ) 患者側のリスク因子

固形がん、造血器悪性腫瘍、敗血症、産科合併症は DIC の代表的な基礎疾患であり、高頻度に DIC を発症しやすい。また、アンチトロンビン(AT)、プロテイン C、プロテイン S、トロンボモジュリン(TM)などの凝固阻止因子の低下を起こす先天性血栓性素因や肝硬変なども DIC を発症しやすいと考えられる。このような病態において、ある種の医薬品がさらに DIC の発症頻度を増加させる可能性がある。すなわち、一般的な DIC 発症例では重篤な疾患が基礎にあり、薬剤が関与する DIC でも基

礎疾患がある場合が多い。

#### (4) 投薬上のリスク因子

輸血製剤(不適合輸血)や薬物によるアナフィラキシー反応などは抗原抗体反応を介して、活性化凝固因子(FⅢ)などの凝固因子製剤は凝固系カスケードの活性化を介して早期にDICを発症させる。

#### (5) 患者もしくは家族等が早期に認識しうる症状

意識障害、呼吸困難、動悸や息切れ、黄疸、乏尿などの臓器症状や、採血・注射部位からの出血、皮下出血斑、点状出血、鼻出血、口腔内・歯肉出血、血尿、吐下血(黒色便・鮮血便)、結膜出血、月経過多などの出血症状が見られる。

#### (6) 早期発見に必要な検査と実施時期

血小板数の低下、FDPやDダイマー、TAT、SF等の増加を定期的にチェックし、臨床検査により早期診断することが望まれる。採血の時期は投与翌日、2日後、3日後が望ましい。

## 2. 副作用の概要

DICは、著しい凝固活性化によって全身性に細小血管内に微小血栓が多発する病態である。中枢神経系、呼吸器系、肝臓、腎・泌尿器系、循環器系、消化器系などの様々な臓器障害をきたす。と同時に、血栓形成に伴う血小板・凝固因子の低下による消費性凝固障害や、過剰な線溶活性化(血栓溶解反応)により著しい出血をきたす。多くは、悪性腫瘍や感染症といった重篤な基礎疾患に合併する。

#### (1) 自覚的症状

主な症状として、全身性の細小血管の障害ならびに閉塞による臓器障害(進行すると多臓器不全に至る)と血小板・凝固因子消費ならびに二次線溶亢進による出血症状があり、重症化するとショックやまれに微小血管障害性溶血性貧血(MHA;

microangiopathic hemolytic anemia)を呈する。臓器障害には、中枢神経系の症状(めまい、意識障害)、循環器系の症状(息切れ、動悸、頻脈)、呼吸器系の症状(息切れ、呼吸困難感)、消化器系の症状(腹痛、下血、黄疸)、腎・泌尿器系の症状(乏尿・浮腫)などが見られる。出血傾向には、創部や穿刺部の出血、皮下出血斑、皮膚点状出血、血腫(疼痛)、消化管出血(腹痛、下血)、脳出血(頭痛)、肺出血(息切れ)、腹腔内出血(腹痛)、血尿、月経過多など様々な出血症状が見られる。DICが進行すると、多臓器不全から死に至る。

## (2) 他覚的所見

上記所見が他覚的にも観察される。

## (3) 臨床検査値

後述する日本血栓止血学会 DIC 診断基準 2017 年版にもあるように、血小板数の低下、FDP や D ダイマー及び TAT、SF の増加、プロトロンビン時間(PT)の延長、フィブリノゲンの低下、AT の低下が見られる。また急性前骨髄球性白血病の様な線溶活性化が高度な DIC の場合はプラスミン- 2 プラスミンインヒビター複合体(PIC)の増加が見られる。

## (4) 画像診断検査

DIC に特異的な所見はない。しかし、基礎疾患としての固形がん、大動脈瘤、巨大血管腫、感染・炎症巣などの有無は画像で把握することが望まれる。

## (5) 病理検査所見

細小血管内微小血栓が病態の主体であるが、剖検時には二次線溶により溶解していたり、治療により修飾された像を見ることが多く、微小血栓の証明は困難である。血管内皮細胞障害も主体的病変であるが、現在のところ臨床的に診断するのは困難である。

## (6) 発症機序

DIC の 3 大基礎疾患は固形がん、急性白血病、敗血症であり、多くはがんや重症

感染症などによる全身状態の悪化に伴い発症するが、医薬品による DIC の発症も起こり得る。これらの病態では、単球や血管内皮細胞などが活性化され、組織因子 (TF) などの過剰産生によりトロンビンが過剰に生成され、凝固系の活性化が起こる。それと共に、消費性の血小板・凝固因子の低下と過剰な二次線溶の亢進をきたす。病態の進行とともに臓器障害と全身の著明な出血を来す。

### 1) 薬剤による DIC 発症

a) 活性化凝固因子(トロンビン、FVIIa、プロトロンビン複合体(PCC)、活性化プロトロンビン複合体(APCC)など)：これらの凝固因子製剤が大量に投与されると凝固系カスケードがその下流から活性化され、数時間後には腎不全や血圧低下などの血栓症状をきたす。

b) 二次線溶の抑制(トラネキサム酸などの薬剤)：もともと DIC 傾向があり、二次線溶亢進と凝固亢進の両者のバランスがとれている患者に、トラネキサム酸などの線溶系を抑制する薬剤を投与すると、血栓溶解が起こらないために血栓症が出現し、進行すると DIC に進展する。

### 2) 治療の過程による DIC 発症

a) 抗がん薬(腫瘍崩壊症候群による)：抗がん薬を用いた化学療法により腫瘍細胞が大量に崩壊し、腫瘍細胞中の組織因子(TF)やプラスミノゲンアクチベーター(PA)が血中に放出される。血中あるいは組織中に大量の腫瘍細胞が存在すると、放出された大量の TF は F を活性化して血栓形成をきたし、PA はプラスミノゲンを活性化しプラスミンの生成を促進し出血傾向をきたす。

b) 重症感染症：担がん状態や化学療法による骨髄抑制期に細菌感染症などの日和見感染を起こす。この場合、敗血症を合併しやすく、感染に伴う炎症性サイトカインの作用により、単球・マクロファージなどが活性化されて、TF が産生される。また、サイトカインにより抗凝固作用を有すトロンボモジュリンの発現が抑制され、著しい凝固活性化をきたし DIC に進展する。

## 3. 副作用の判別基準 (判別方法)

DIC の診断基準としては、旧厚生省 DIC 研究班による DIC 診断基準(旧基準、1988

年)が用いられてきた。本邦においては旧基準が頻用されてきたが、感染症によるDICの感度が悪いことや、肝疾患に伴う凝固異常がDICと誤診される可能性が課題となっていた。これらの問題点を踏まえ、日本血栓止血学会によるDIC診断基準2017年版(新基準)には、凝固線溶系の分子マーカーも診断基準に組み込まれている。

新基準では、DICを疑った時点で、アルゴリズムにより該当する基礎疾患による診断基準に準じて評価を行う(図1)。基礎疾患は、造血障害型、感染症型、基本型に3分類される。基礎病態の判別が困難な場合は「基本型」を用いる。また、DICをきたす基礎病態が重複する場合も「基本型」を用いる。次に、それぞれの診断基準に応じたスコアリングを行う(表1)。「造血障害型」では血小板数を、「感染症型」ではフィブリノゲン値をスコアリングしないため、注意を要する。肝不全を有する症例では3点減じる。産科、新生児領域のDIC診断には適用されない。産科領域においては産科DICスコアを用いる。

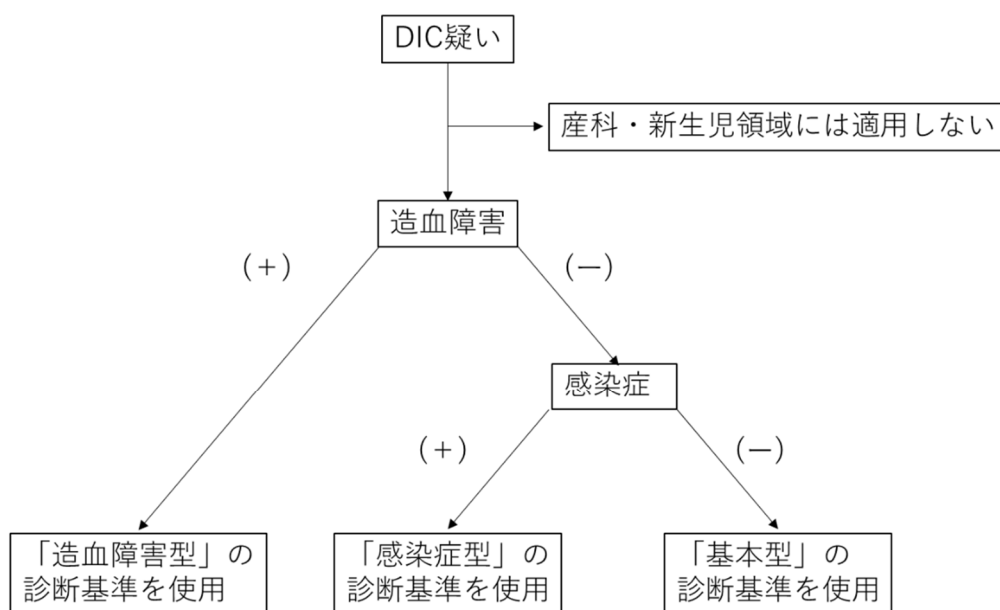


図1. DIC診断基準適用のアルゴリズム (血栓止血学会2017年)

表1 DIC診断基準（血栓止血学会2017年）

項目		基本型		造血障害型		感染症型	
一般止血検査	血小板数 ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	12< 0点 8< $\leq$ 12 1点 5< $\leq$ 8 2点 $\leq$ 5 3点 24時間以内に 30%以上の 減少(*) +1点				12< 0点 8< $\leq$ 12 1点 5< $\leq$ 8 2点 $\leq$ 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 $\leq$ <20 1点 20 $\leq$ <40 2点 40 $\leq$ 3点		<10 0点 10 $\leq$ <20 1点 20 $\leq$ <40 2点 40 $\leq$ 3点		<10 0点 10 $\leq$ <20 1点 20 $\leq$ <40 2点 40 $\leq$ 3点	
	フィブリノゲン ( $\text{mg/dL}$ )	150< 0点 100< $\leq$ 150 1点 $\leq$ 100 2点		150< 0点 100< $\leq$ 150 1点 $\leq$ 100 2点			
	プロトロンビン時間比	<1.25 0点 1.25 $\leq$ <1.67 1点 1.67 $\leq$ 2点		<1.25 0点 1.25 $\leq$ <1.67 1点 1.67 $\leq$ 2点		<1.25 0点 1.25 $\leq$ <1.67 1点 1.67 $\leq$ 2点	
分子マーカー	アンチトロンピン (%)	70< 0点 $\leq$ 70 1点		70< 0点 $\leq$ 70 1点		70< 0点 $\leq$ 70 1点	
	TAT,SFまたはF1+2	基準値上限の 2倍未満 0点 2倍以上 1点		基準値上限の 2倍未満 0点 2倍以上 1点		基準値上限の 2倍未満 0点 2倍以上 1点	
肝不全		なし 0点 あり -3点		なし 0点 あり -3点		なし 0点 あり -3点	
DIC診断		6点以上		4点以上		5点以上	

(※)：血小板数 $>5$ 万/ $\mu\text{L}$ では経時的低下条件を満たせば加点する（血小板数 $\leq 5$ 万では加点しない）。  
血小板数の最高スコアは3点までとする。

## 4. 判別が必要な疾患と判別方法

### 新基準における判別が必要な疾患と判別方法

#### (1) 血栓性微少血管障害症(TMA)

von Willebrand 因子切断酵素である ADAMTS13 の異常により発症する。血小板減少とクームス試験陰性の溶血性貧血をきたし、腎障害や精神神経障害などの臓器障害を併発する疾患で、全身性の微少血小板血栓の形成が主病態である。血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)や溶血性尿毒症症候群(HUS)などが含まれる。ADAMTS13 活性の低下(10%未満)や von Willebrand マルチマーの存在により診断可能である。

#### (2) ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)

ヘパリンの投与により、血小板から放出される血小板第4因子(PF4)とヘパリンの複合体に対する抗体(HIT抗体)ができることにより、血小板凝集が亢進し血栓形成がおり、血小板数は消費性に低下する。ヘパリンの使用歴、血小板減少のタイミング(急速発症型：3日以内、遅延発症型：ヘパリン中止後5日～数週間)、HIT抗体検査(ヘパリン添加による血小板凝集の亢進を証明)により診断が可能である。

### (3) その他

肝不全、肝硬変、血栓症などでも血小板減少や FDP 上昇をきたしうる。また、大量腹水を有する場合には FDP や D-ダイマーも上昇する。これらの疾患において、DIC を併発することもありうるが、新基準でのスコアリングを適切に行うことで判別可能である。

## 5. 治療方法

医薬品の副作用による血栓症が疑われた場合には、速やかに被疑薬を中止する。基礎疾患の治療をおこなう。DIC による全身の血栓症状に対しては、血液専門医と連携しながら抗凝固療法を行う。主な使用医薬品は遺伝子組み換えトロンボモジュリン製剤、合成プロテアーゼ阻害薬(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)、ヘパリン類(未分画ヘパリン、ダルテパリンナトリウム、ダナパロイドナトリウム)などの投与を行う。遺伝子組み換えトロンボモジュリン製剤は、抗トロンビン作用とプロテイン C 活性化作用を有する生理的抗凝固物質であり、抗炎症作用も有する。敗血症などの感染症による DIC にも有用である。血小板や凝固因子の著しい低下による出血を認める場合には濃厚血小板製剤(PC)、新鮮凍結血漿(FFP)による補充を行う。また、AT 活性低下時は AT 濃縮製剤を用いる(保険適応は AT 活性 70%以下)。トラネキサム酸などの抗線溶療法は原則行わない。

## 6. 典型的症例概要(図2)

【症例】50 歳代、女性、急性骨髄性白血病

【主訴】白血球増多を指摘された

【既往歴】30 代でびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対し化学療法、自家移植を受けた。

【現病歴】びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(寛解)で、近医にて 3 か月に 1 回の外来通院中であった。20XX 年 5 月定期受診の際、血液検査で WBC 25,900/ $\mu$ L と白血球増多を指摘され、精査加療目的に当院紹介入院となった。

【入院時身体所見】バイタル安定、口腔内に歯肉腫脹を認める以外は特記すべき所見はない。

【入院時検査所見】WBC 41,900/ $\mu$ L (Neutro 9.0%, Eosino 1.0%, Baso 0.0%, Lymph

3.0%, Mono 8.0%, Blast 79.0%), RBC  $3.7 \times 10^6/\mu\text{L}$ , Hb 11.5 g/dL, PLT  $13.4 \times 10^4/\mu\text{L}$ , FDP 3.3  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , PT-INR 1.11, フィブリノゲン 304 mg/dL.

【入院時経過】骨髄検査で blast を 95.2%認め、形態、免疫染色、表面マーカー、染色体検査の結果より、急性骨髄性白血病 (FAB 分類 M5a、WHO 分類 t-MN) と診断した。入院第 4 病日より寛解導入療法 (イダルビシン  $12 \text{ mg}/\text{m}^2$  とシタラビン  $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ ) を開始した。寛解導入療法 day3 に FDP 61.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、PT-INR 1.39 と上昇し、厚生労働省 DIC 診断基準において 5 点 (基礎疾患、FDP 40  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、PT-INR 1.25)、日本血栓止血学会 DIC 診断基準 (2017 年) において 4 点 (FDP 40  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、PT-INR 1.25) となり、腫瘍崩壊による DIC と診断した。抗がん薬は継続、適宜血小板輸血を併用し、リコンビナントトロンボモジュリン (rTM 370 単位/kg) の投与を開始した。day7 (DIC 発症から 5 日目) には、末梢血の blast の減少とともに FDP 15.9  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、PT-INR 1.12 と低下し DIC 離脱に至ったため、rTM を中止とした。

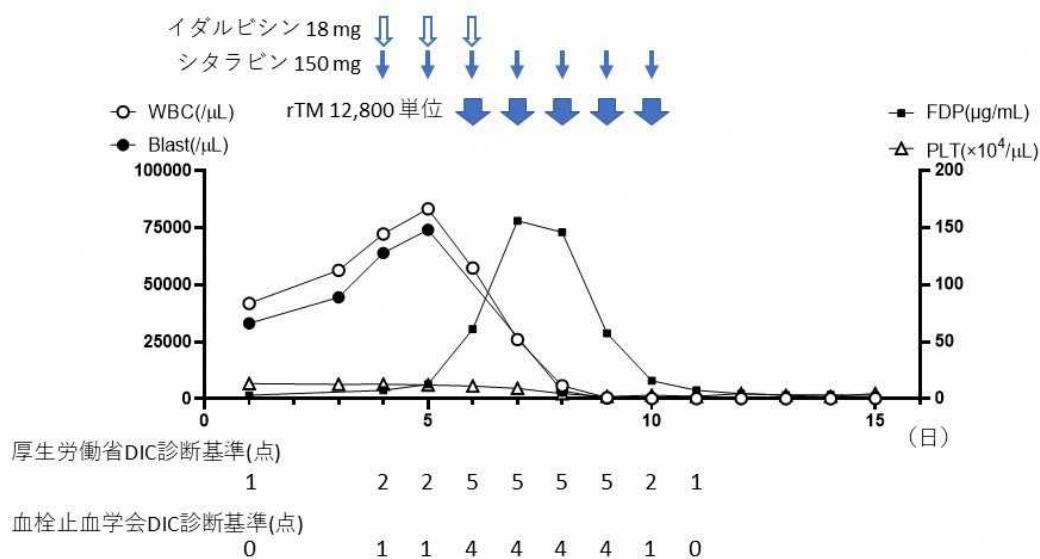


図2 抗がん薬による DIC 発症例の臨床経過図

## 7. その他、早期発見・早期対応に必要な事項

DIC は急激な経過を取ることが多く、重篤な臓器障害や出血を生じるので、常に DIC の発症に注意して診療にあたる必要がある。