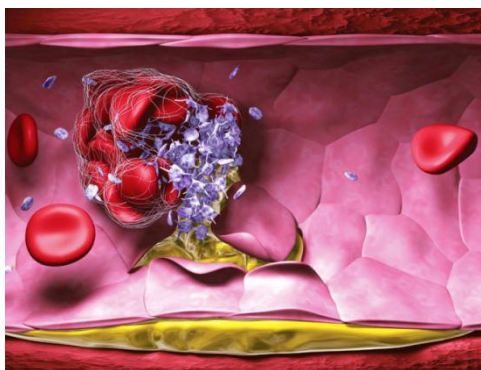


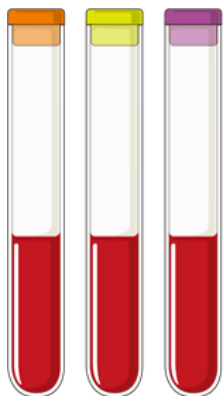
血栓傾向を呈する血液疾患

－播種性血管内凝固－

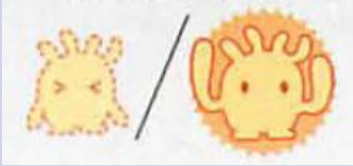



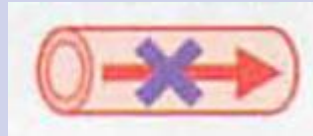


第11回

血液学を学ぼう！



止血機構の異常による疾患

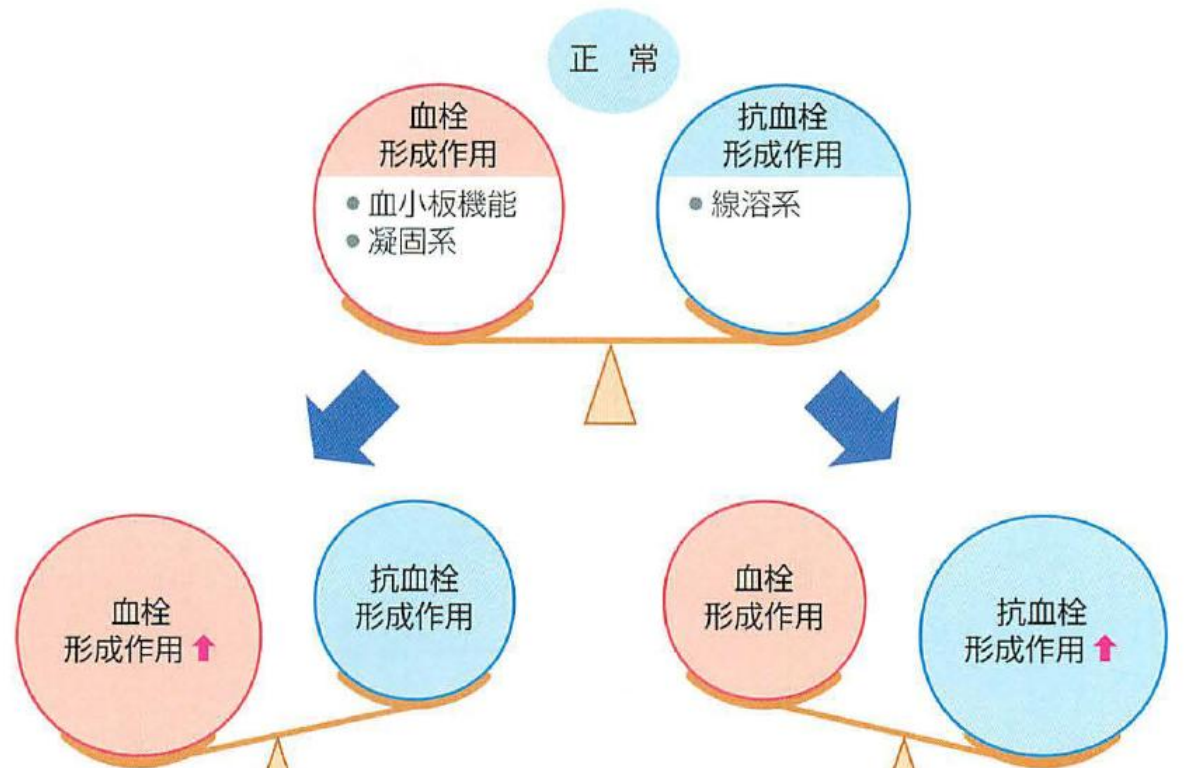
		血栓傾向
血小板の異常		血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 溶血性尿毒症症候群 (HUS) ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) 本態性血小板血症 (ET)、真性赤血球増加症 (PV)
凝固系の異常		播種性血管内凝固 (DIC) 抗リン脂質抗体症候群 (APS)
線溶系の異常		播種性血管内凝固 (DIC)
血管の異常		血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 溶血性尿毒症症候群 (HUS) 大動脈炎症候群、閉塞性動脈硬化症 (ASO), 閉塞性血栓血管炎 (TAO), 血管腫
血流の異常		心房細動、エコノミークラス症候群 肺血栓塞栓症、手術後

出血・血栓はバランスの結果！








血小板

凝固

線溶

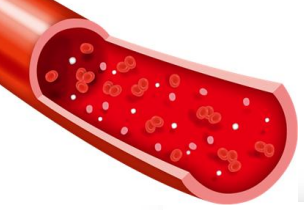


血栓傾向

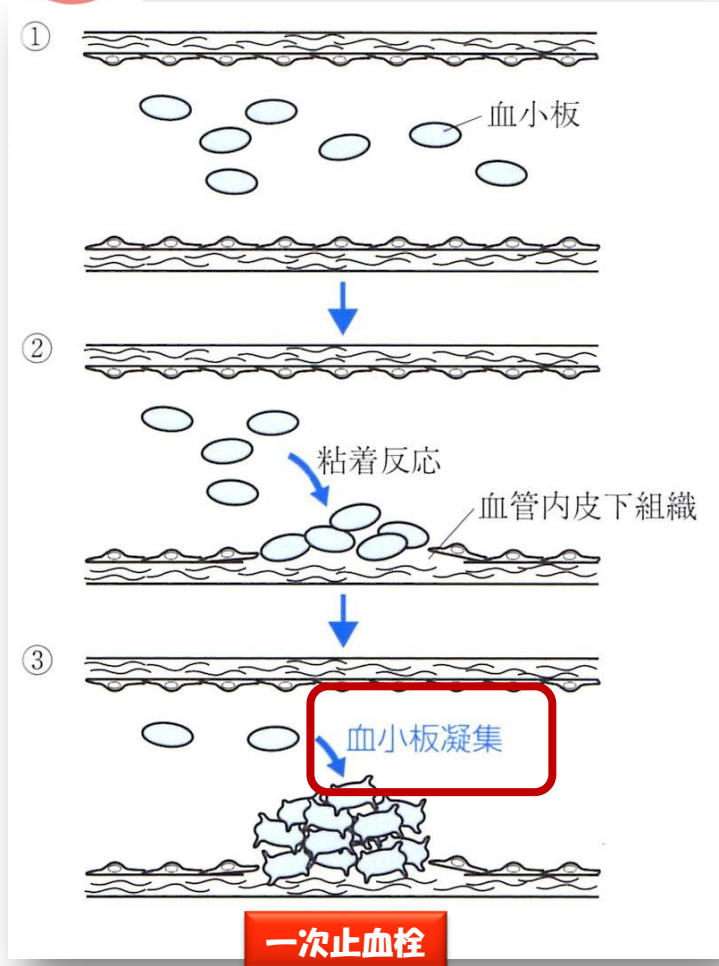
血栓傾向 	病態	出血傾向 
<ul style="list-style-type: none"> 血小板活性化の亢進  凝固因子活性化の亢進  線溶系の抑制  	原因	<ul style="list-style-type: none"> 血小板数の低下または機能異常  凝固因子の欠乏または機能異常  線溶系の亢進 

出血傾向

「病気がみえる」からたくさん引用させていただいています。ありがとうございます。

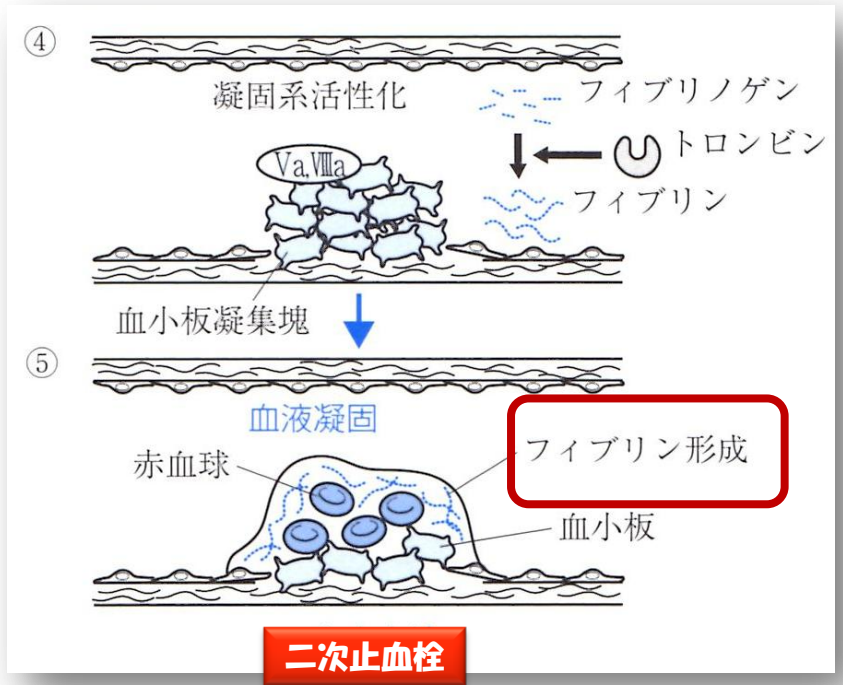


止血の流れ



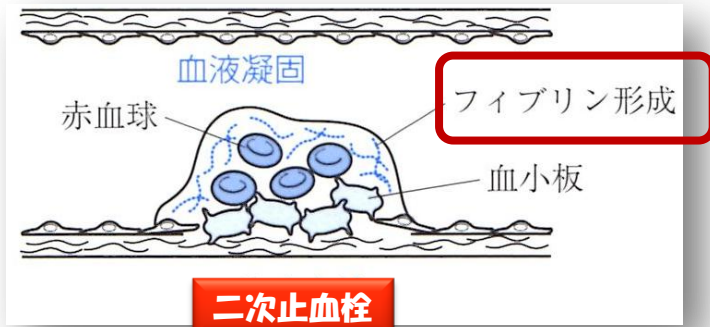
②血管が障害されると、血管内皮下組織のコラーゲンなどの血小板活性化物質が露出し、**血小板粘着**、**凝集**がおき、一次止血栓を形成する。

血小板血栓のみでは脆い血栓なので、さらに④凝固系が活性化され、⑤フィブリンネットワークが血小板血栓を取り囲み、強固な二次止血栓を形成する。



血管修復後に血栓を溶かす（線溶）

線溶とは



フィブリン

||

線維素

溶解する



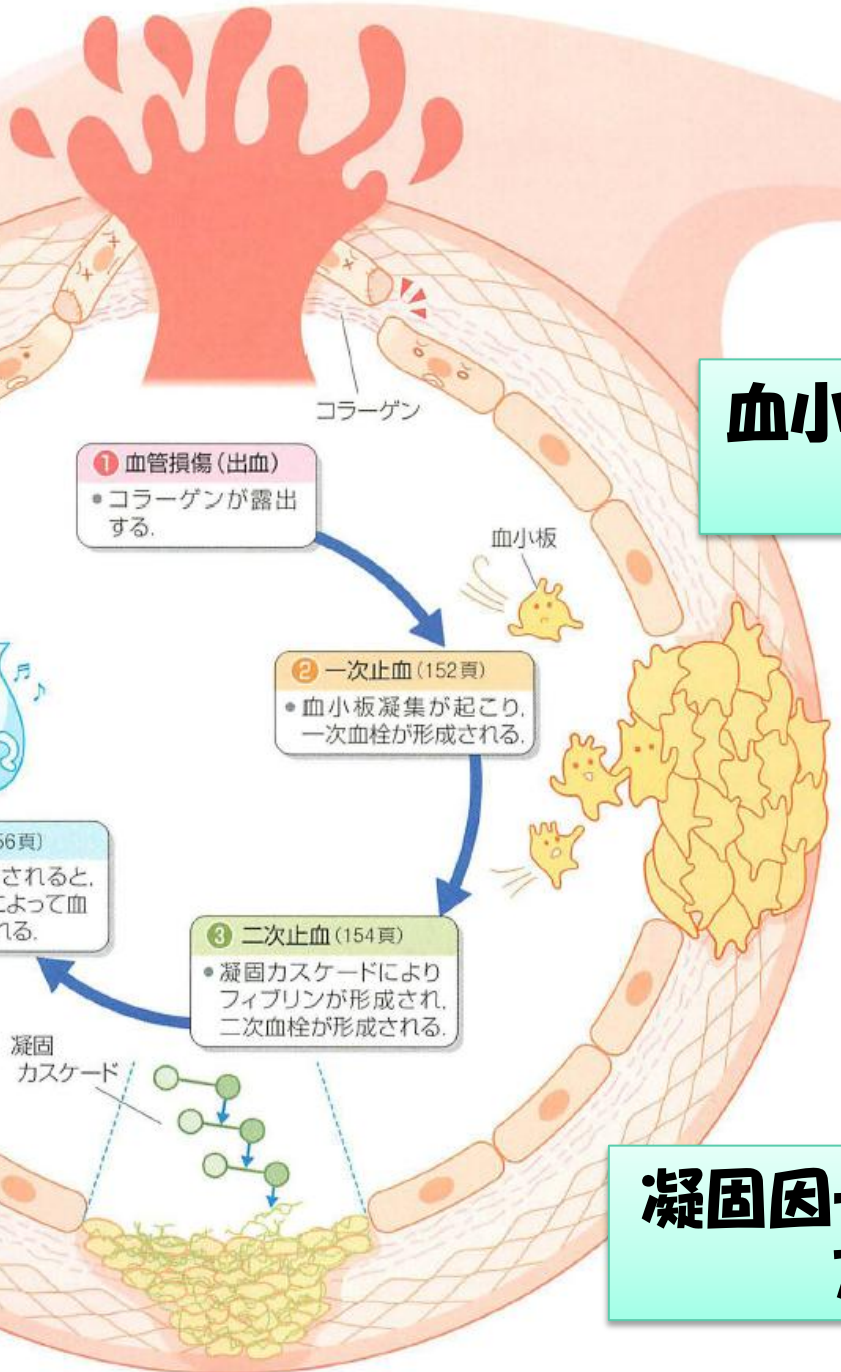
線溶

血管修復後に血栓を溶かす（線溶）

- ◆ 線溶系の主役はプラスミン！
- ◆ フラズミノゲンアクチベーター（PA）によって活性化されたフラズミノゲンがプラスミンとなり、フィブリンを分解する。



止血機構



血小板活性化の
亢進

線溶系の
抑制

凝固因子活性化の
亢進

血栓傾向

DIC とは

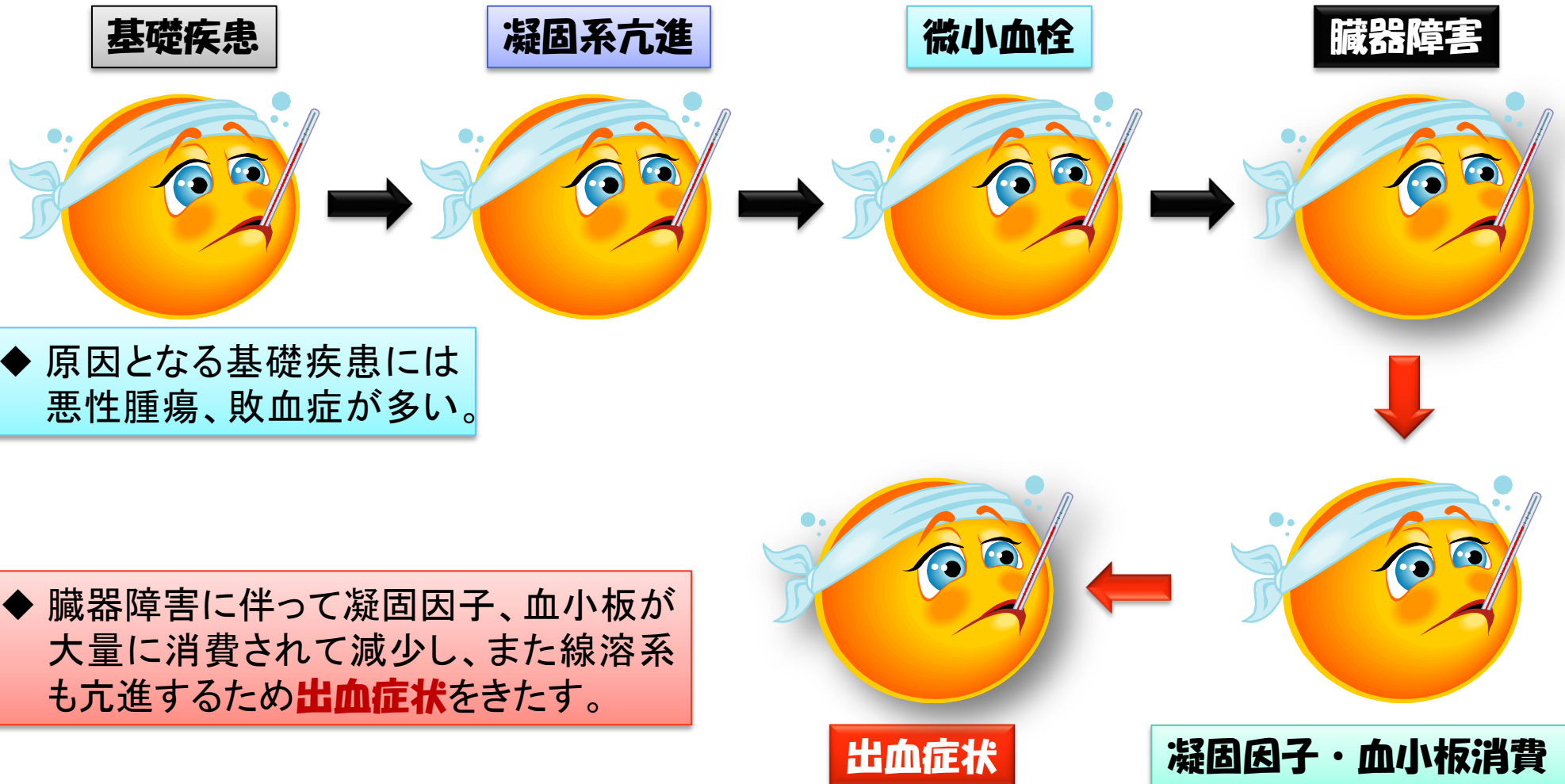
Disseminated Intravascular Coagulation

播種性血管内凝固



播種性血管内凝固 (DIC) とは？

◆ 様々な**基礎疾患**に合併して**凝固系が亢進**し、全身の細小血管内に**微小血栓が多発**して**臓器障害**が起こる。



播種性血管内凝固 (DIC)

基礎疾患は多彩！

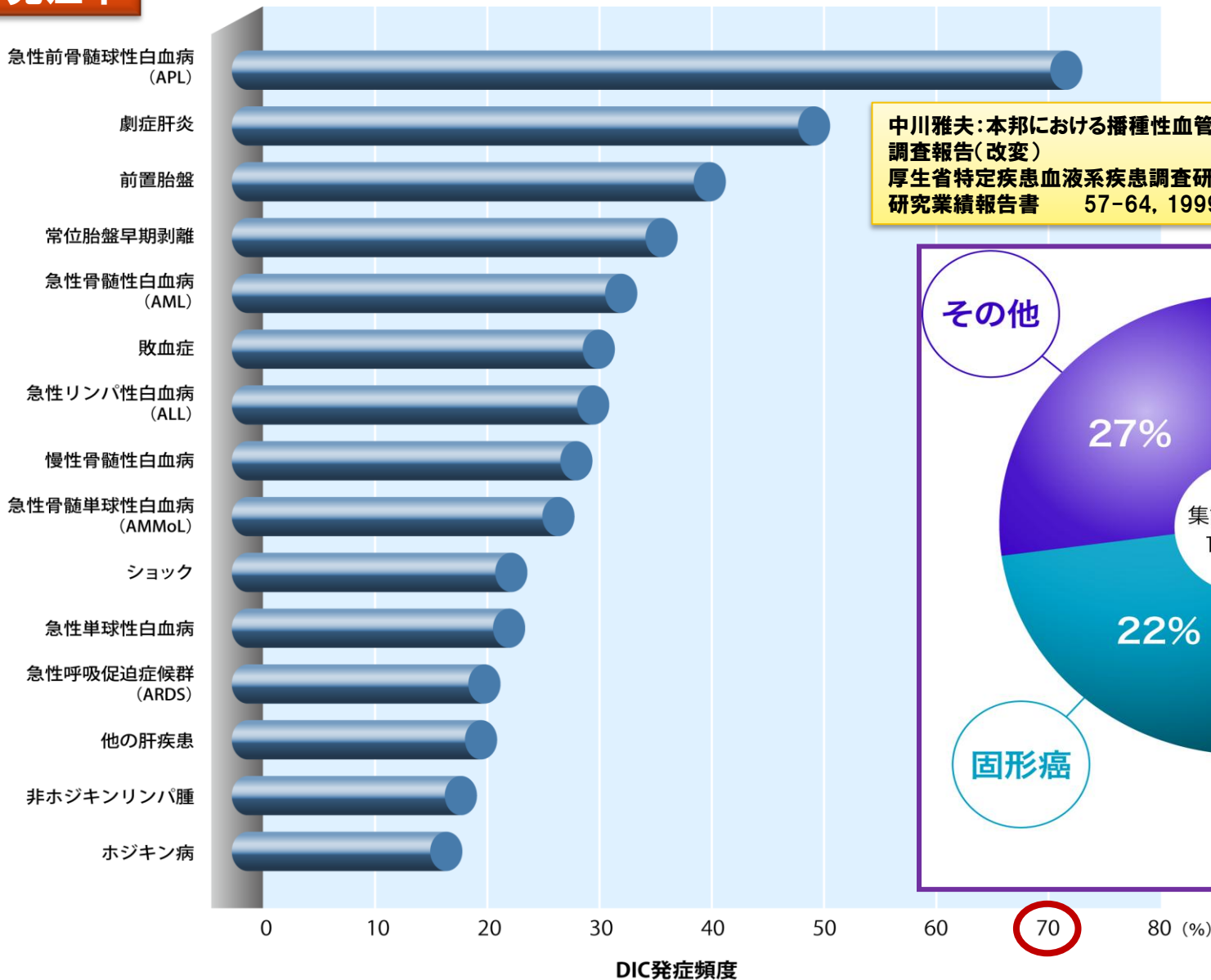
APL：急性前骨髄球性白血病

基礎疾患

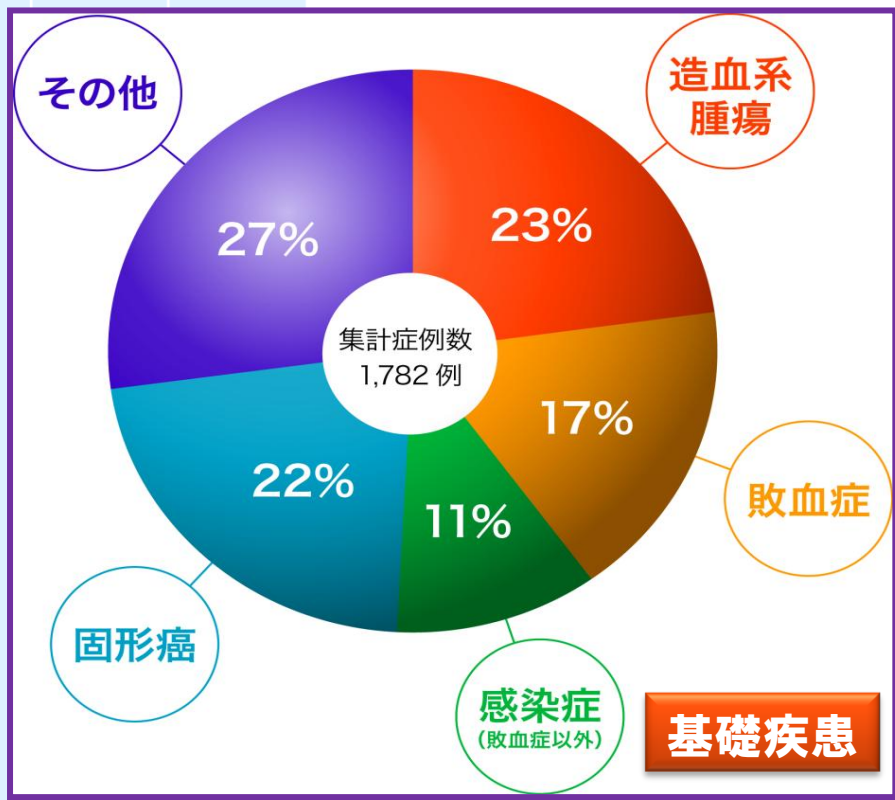
感染症		● 敗血症 ● 重症ウイルス感染症 など
悪性腫瘍		● 白血病 (特に APL) ● 肝細胞癌 ● 転移性癌 など
産科的疾患		● 常位胎盤早期剥離 ● 羊水塞栓 ● 前置胎盤 ● 妊娠高血圧症候群 ● 死胎稽留 など
組織壊死		● 外傷 ● 熱傷 ● 外科手術 (特に前立腺手術) など
血管内溶血		● ABO型不適合輸血 (193頁) など
血管障害		● ショック ● Kasabach-Merritt 症候群 ● 大動脈瘤 など
その他		● 熱射病 ● 自己免疫疾患 ● 毒蛇咬傷 など

DICの基礎疾患と発症率

発症率



中川雅夫:本邦における播種性血管内凝固(DIC)の発症頻度・原因疾患に関する調査報告(改変)
 厚生省特定疾患血液系疾患調査研究班 血液凝固異常症分科会、平成10年度研究業績報告書 57-64, 1999.



基礎疾患

70

DICの病態

① 基礎疾患によってサイトカインや組織因子の血中濃度が上昇する

サイトカインとは、

リンパ球から分泌される特殊なたんぱく質の総称。

代表的なものにインターロイキン、インターフェロン、コロニー刺激因子などがある。

免疫系の調節、炎症反応の惹起、細胞の増殖や分化の調整、抗腫瘍作用などに関係している。

組織因子とは、

凝固因子の第Ⅲ因子のことで、凝固系の外因系の出発地点となる。

従って、組織因子が増えると次々と凝固因子の活性化が起こる

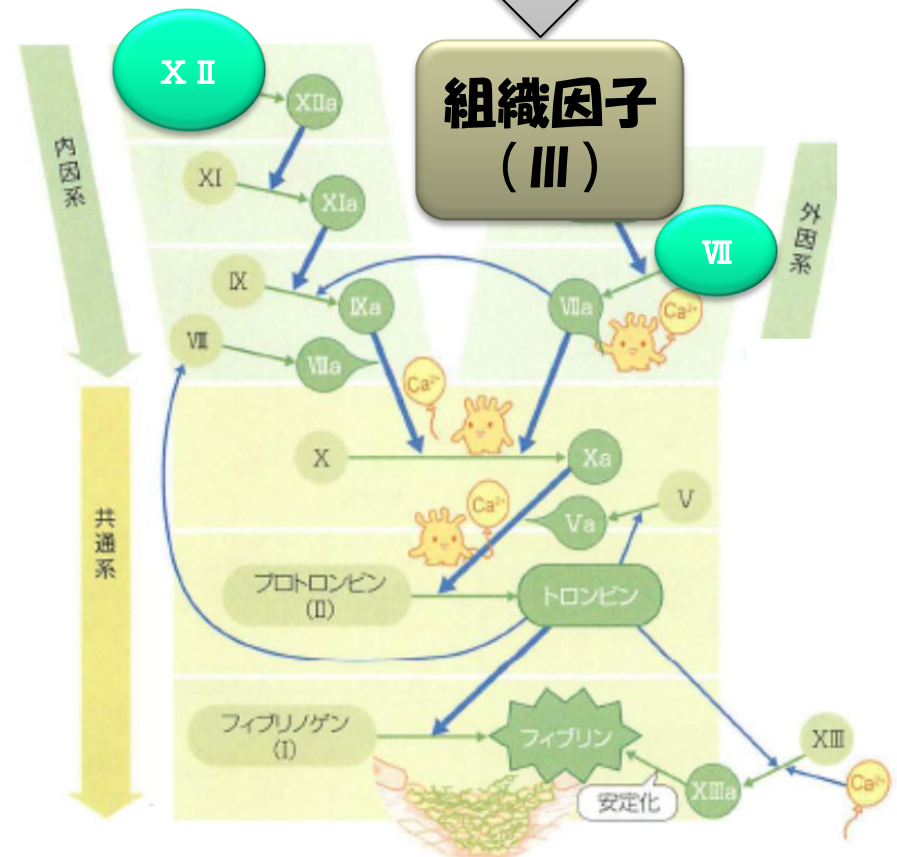
①

基礎疾患の発症



●基礎疾患により、サイトカインや組織因子の血中濃度が上昇する。

組織の障害
組織因子が
血管内に流れ込む



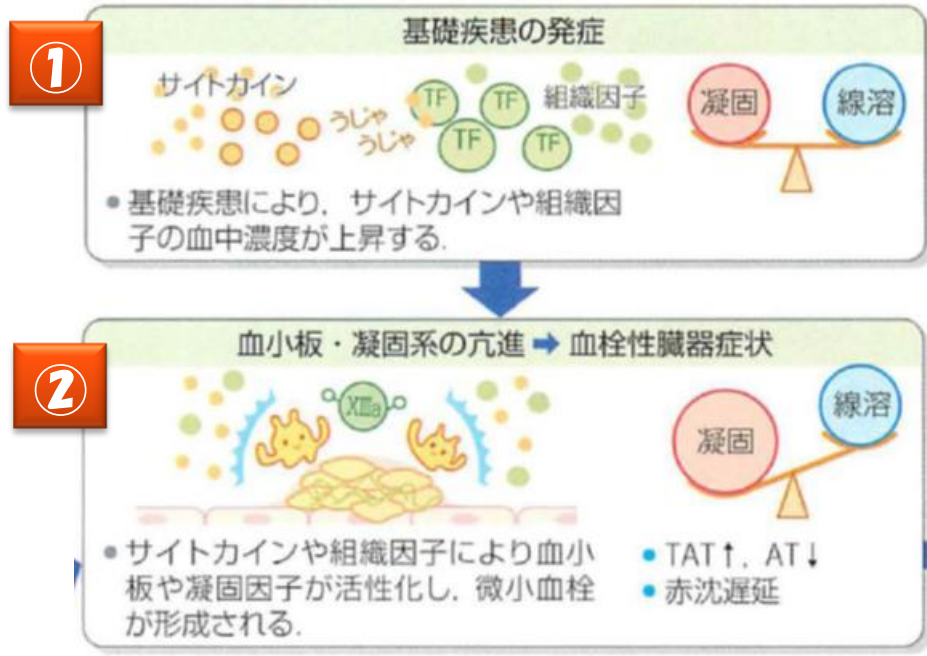
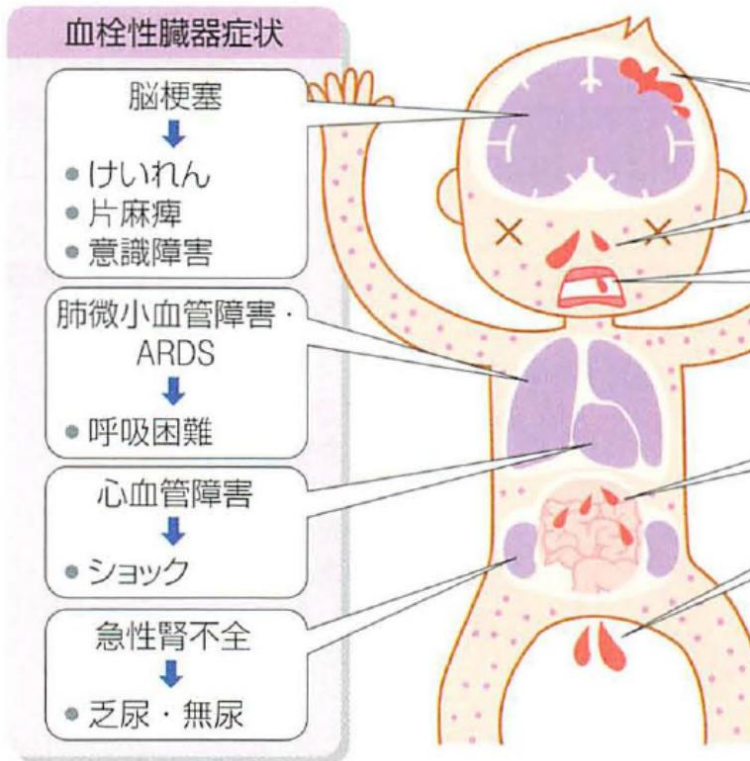
DICの病態

① 基礎疾患によってサイトカインや組織因子の血中濃度が上昇する

② 血小板や凝固因子が活性化され**微小血栓が多発**する



血栓性臓器症状



ARDS: acute respiratory distress syndrome
急性呼吸窮迫症候群
突然起こる呼吸不全の一種

DICの病態

① 基礎疾患によってサイトカインや組織因子の血中濃度が上昇する

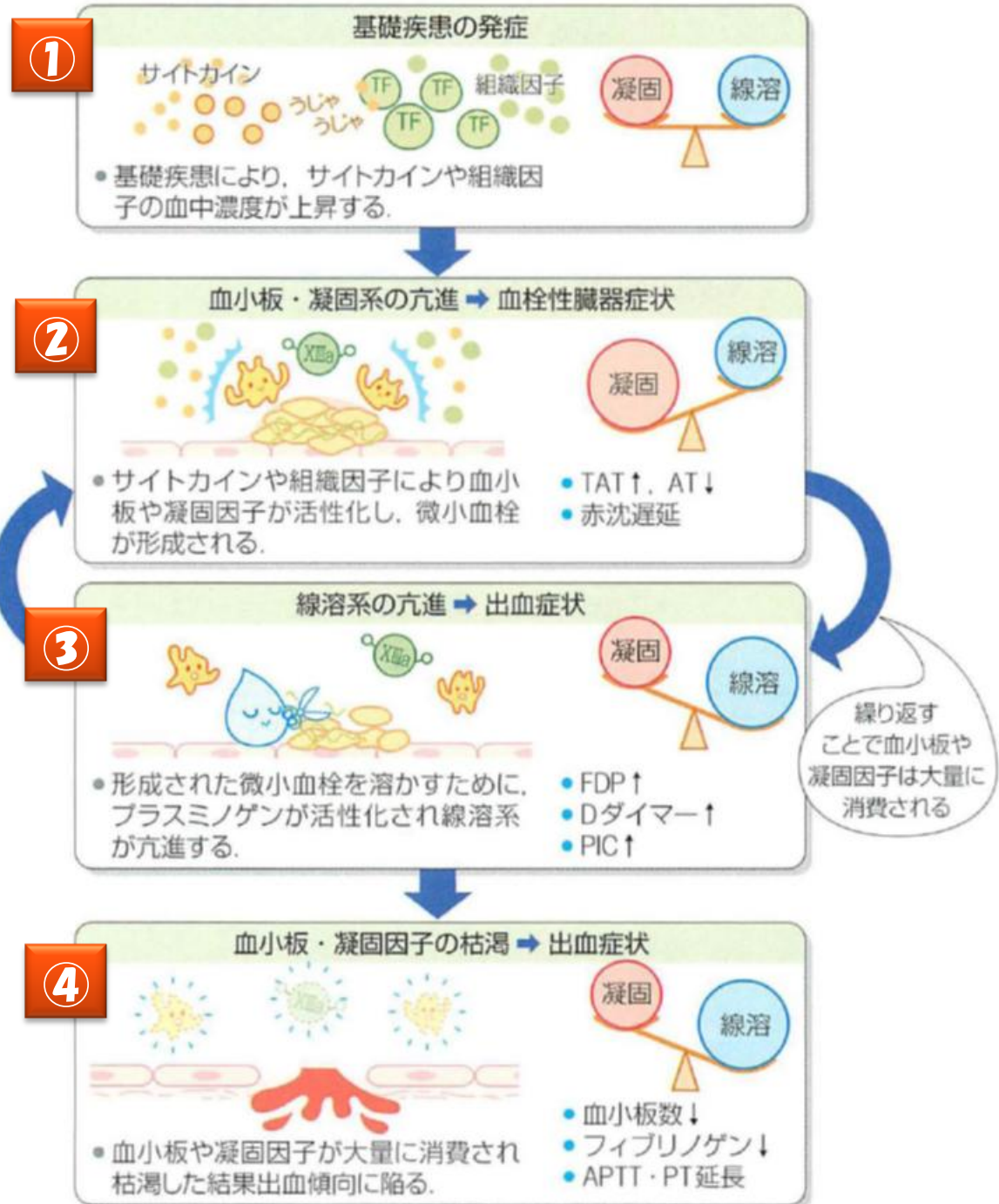
② 血小板や凝固因子が活性化され微小血栓が多発する

③ 形成された血栓を溶かすために線溶系の亢進が起こる
⇒ **凝固と線溶が繰り返される**

④ 凝固と線溶の繰り返しの過程で**血小板や凝固因子**は大量に**消費**され枯渇する



出血症状



DIC(播種性血管内凝固)

症 状

血栓性臓器症状

脳梗塞



- けいれん
- 片麻痺
- 意識障害

肺微小血管障害・
ARDS



- 呼吸困難

心血管障害



- ショック

急性腎不全



- 乏尿・無尿

出血症状

頭蓋内出血

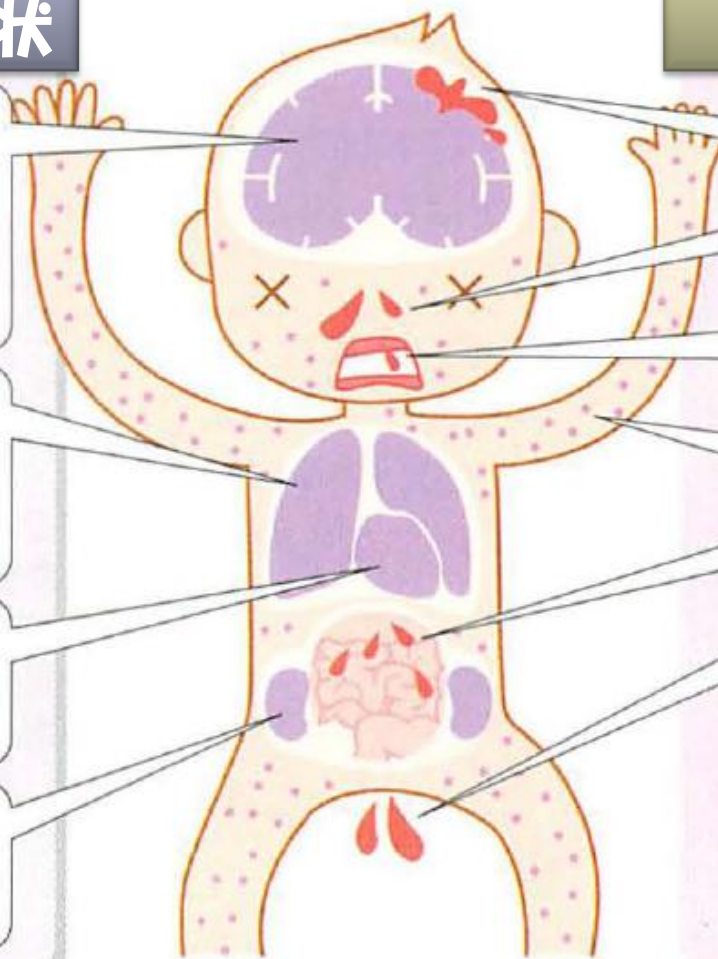
鼻出血

歯肉出血

紫 斑

消化管出血

血 尿

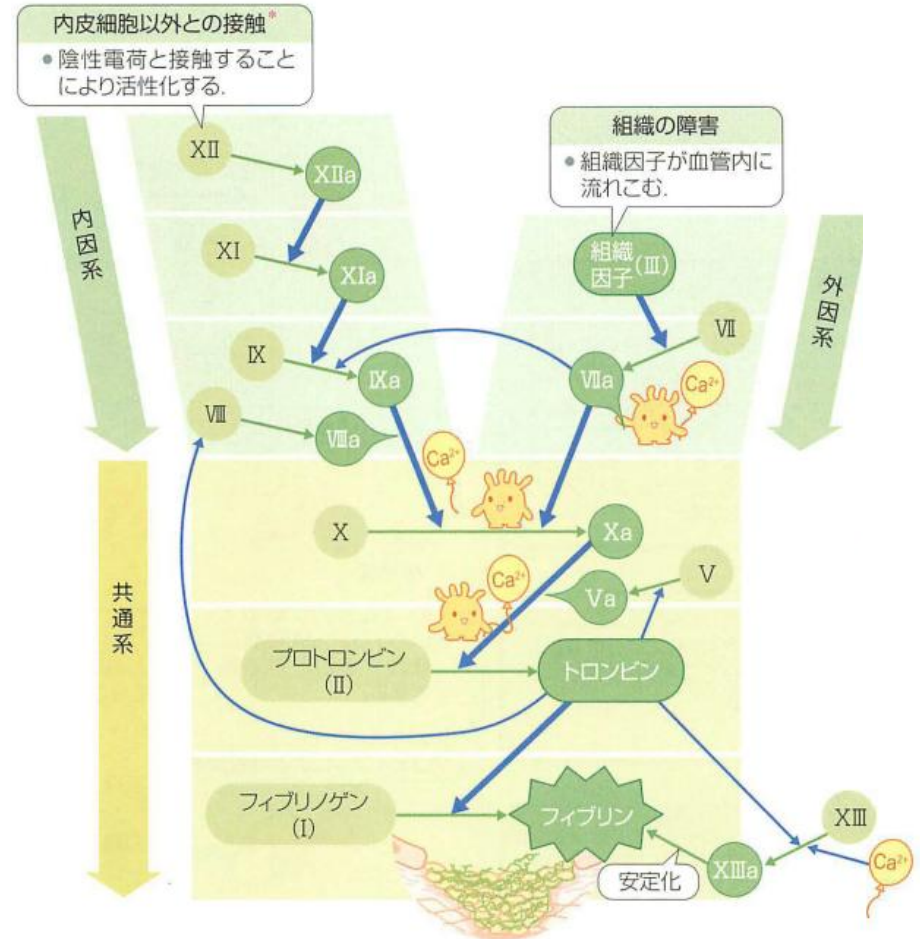


凝固因子

凝固因子の種類と性質

● 第VI因子は欠番となっている。

因子番号	慣用名	血漿含有	活性体*
I	フィブリノゲン	200~400mg/dL	フィブリン
II	プロトロンビン	100~150μg/mL	トロンビン
III	組織因子	脳, 肺, 胎盤に多い	-
IV	(カルシウム)	-	-
V	不安定因子 (ACグロブリン)	50~100μg/mL	Va
VI			
VII	安定因子 (プロコンバーチン)	400ng/mL	VIIa
VIII	抗血友病因子 (AHF)	100~200ng/mL	VIIIa
IX	クリスマス Christmas 因子	3~5μg/mL	IXa
X	スチュアート プロウア Stuart-Prower 因子	5~10μg/mL	Xa
XI	PTA	6μg/mL	XIa
XII	ハーゲマン Hageman 因子	20~30μg/mL	XIIa
XIII	フィブリン安定因子	10~20μg/mL	XIIIa
なし	プレカリクレイン	50μg/mL	カリクレイン
なし	高分子キニノゲン	70μg/mL	ブラジキニン



播種性血管内凝固 (DIC)

成因

I 型	凝固惹起物質の血管内流入によるDIC
II 型	炎症性サイトカインストームによるDIC
III 型	血管壁の抗血栓性低下や血流異常によるDIC

それぞれについて
少し詳しく説明します。

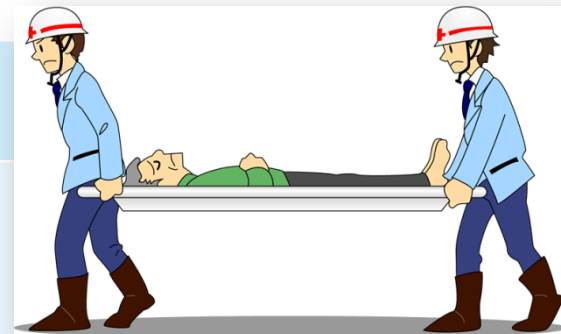


成因

組織因子が血中に流入し、
外因系凝固反応を病的に活性化し、DICを惹起する

I 型 凝固惹起物質の血管内流入によるDIC

- ◆ **外傷、熱傷、熱中症、外科的手術**
- ◆ **蛇咬症、薬剤、不適合輸血**
- ◆ **産科的疾患**: 常位胎盤早期剥離、羊水栓塞症、HELLP症候群、
妊娠中毒症、子癇、死胎児稽留症候群など
- ◆ **造血器腫瘍**: 急性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫など
- ◆ **固形腫瘍**: 肝胆道系腫瘍、卵巣癌、子宮癌、膵臓癌、前立腺癌、
肺癌、胃癌など。とくに骨髄転移例に多い

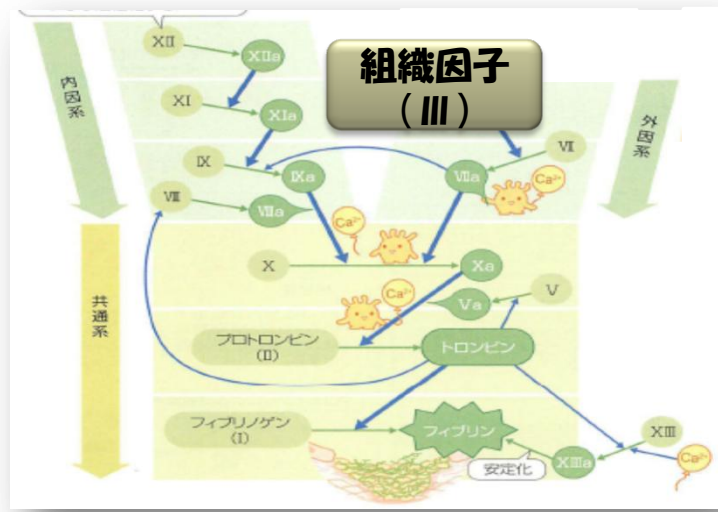


I 型

凝固惹起物質の血管内流入によるDIC



組織因子の流入



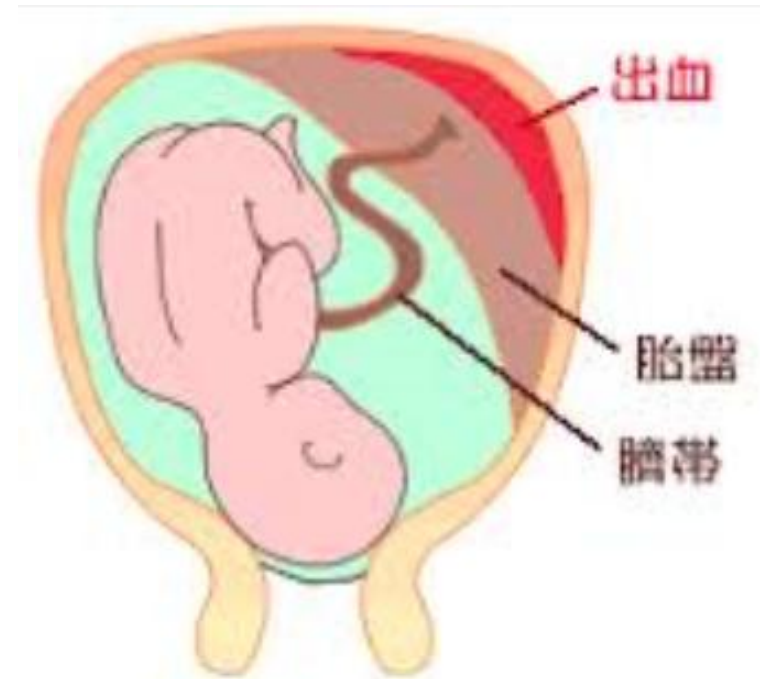
常位胎盤早期剥離

◆ どんな病気か

正常な位置にある胎盤が胎児の娩出よりも前に子宮壁から剥離されることをいいます。何らかの理由で生じた出血が胎盤後血腫を形成し、それにより周囲の胎盤の剥離が進行します。

胎盤の剥離は、ガス交換面積を減少させて胎児低酸素症をもたらし、早期娩出を図らなければ胎児は死亡に至ります。

剥離部分からトロンボプラスチンなどの絨毛成分が母体静脈中に流入し、母体に播種性血管内血液凝固症候群（DIC）を引き起こします。



常位胎盤早期剥離

◆ 原因は何か

妊娠高血圧症候群、高血圧は発症因子として重要です。子宮内胎児発育遅延、血栓形成傾向、子宮筋腫合併などのほかに交通事故などの外傷、羊水過多の破水も発症要因となります。



◆ 治療の方法

治療の基本方針は、**すみやかな子宮内容の除去**です。母体と胎児の状態を把握し、母体の全身管理を行い、胎児が生存し仮死状態である場合には可及的すみやかに急速遂娩（経膣分娩直前でなければ帝王切開）を行います。

胎児が死亡した場合でも、時間の経過によりDICの発生のリスクが増加するため、すみやかな経膣分娩、それが期待できなければ帝王切開を行います。それと同時に**DICに対する予防、あるいは治療**を行います。



HELLP症候群

妊娠中（妊娠後（産褥期）に発生することもある）に下記の症状を呈するものをいう。

H	Hemolysis	溶血
EL	Elevated liver enzymes	肝酵素上昇
LP	Low platelet	血小板減少

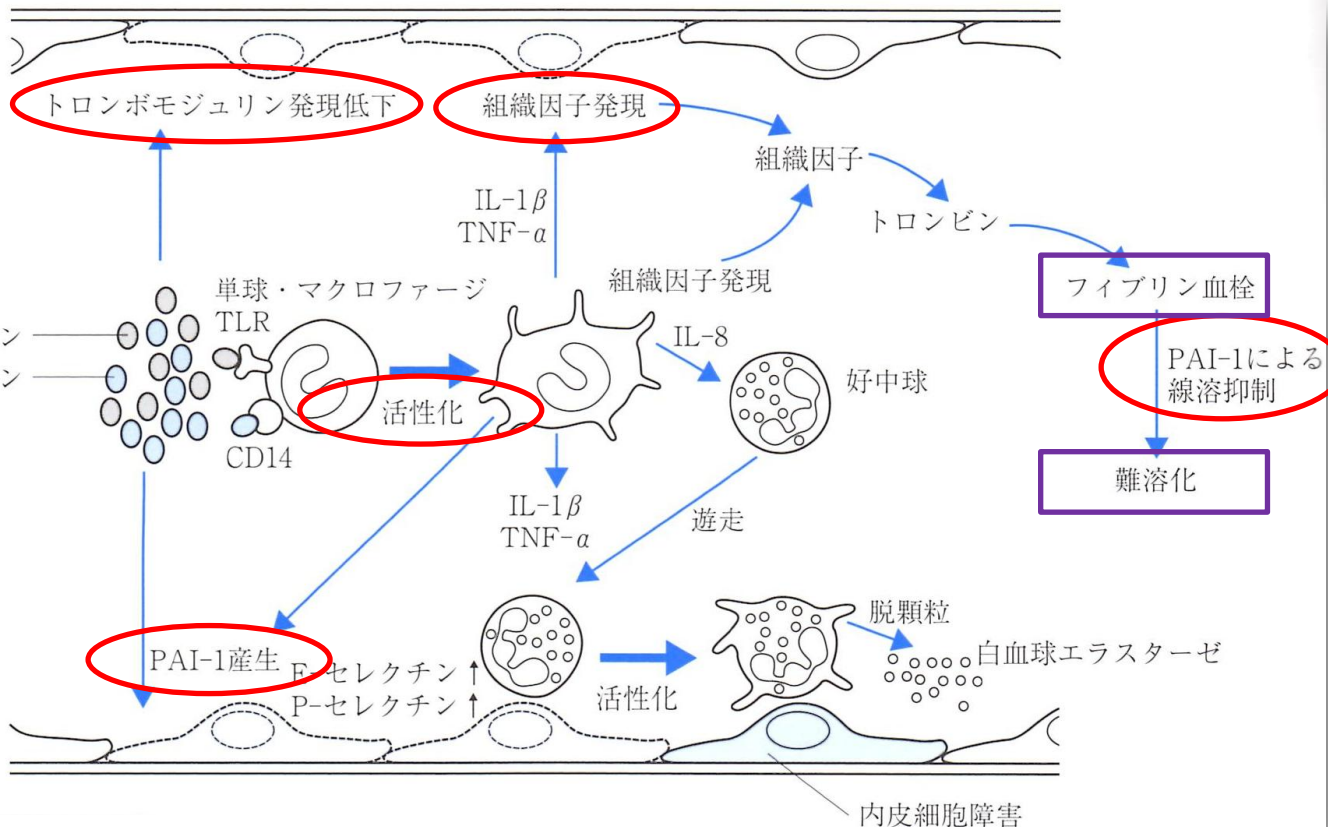
- ◆ 病態: はっきりとした原因は不明
- ◆ 主な合併症: **播種性血管内凝固症候群(DIC)**、常位胎盤早期剥離、腎不全など
- ◆ 治療: 治療の基本は妊娠の終了
- ◆ 予後: 適切な管理が行われなければ死亡率が3割ほどある

播種性血管内凝固 (DIC)

II型

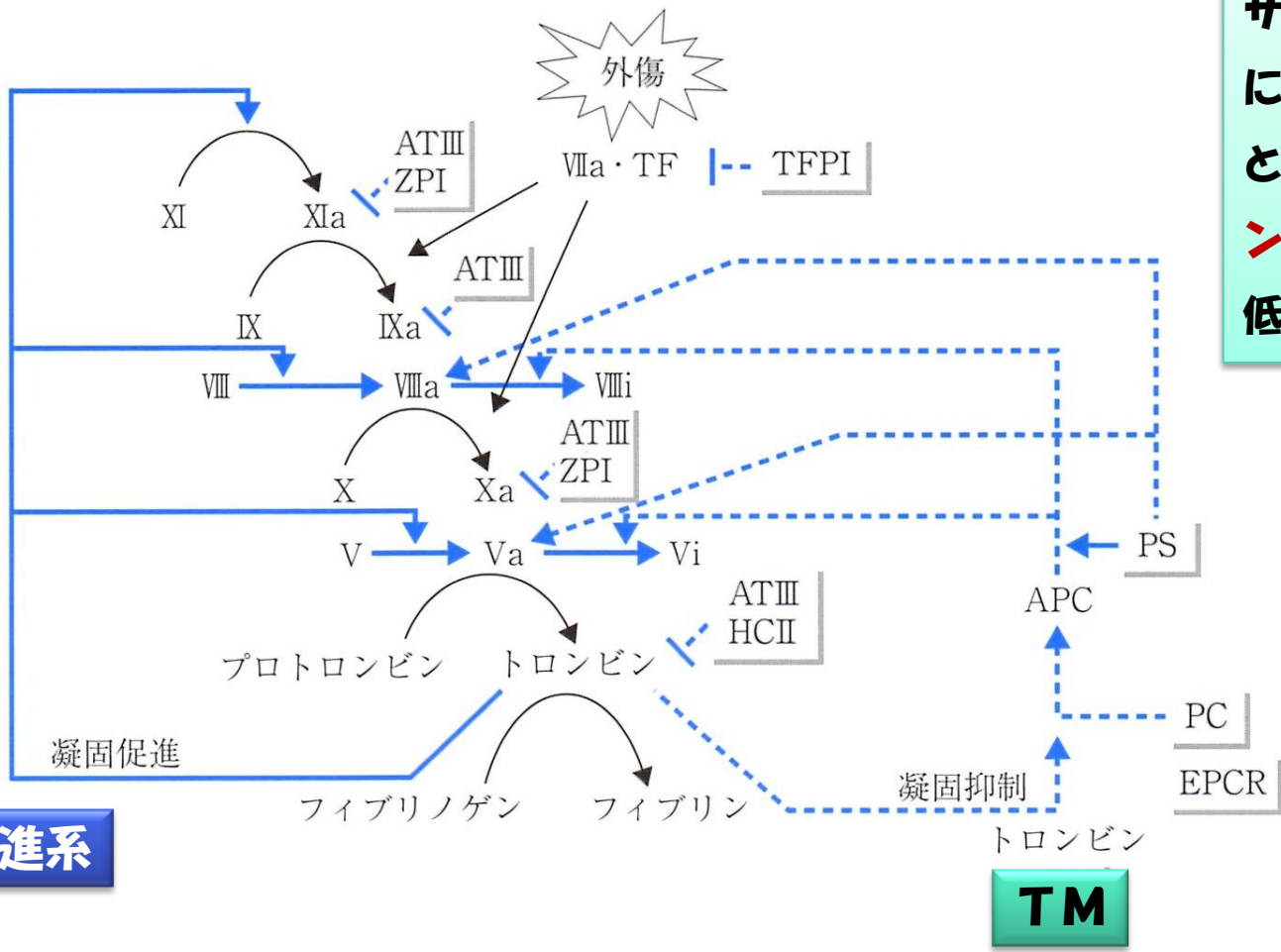
炎症性サイトカインストームによるDIC

ウイルス、細菌、真菌などの病原微生物による**感染症**



サイトカインストームによる白血球の活性化と、血管内皮での**トロンボモジュリン**の発現低下と**組織因子**および**PAI-1**の産生亢進により、病的血栓の形成と難溶化をきたし、虚血性の多臓器不全に到る

ストーム (storm) : あらし



サイトカインストームによる白血球の活性化と、血管内皮でのトロンボモジュリンの発現低下 ……

トロンボモジュリン：TM

血液凝固を抑制する物質。
⇒減少すると凝固が亢進する。

線溶系カスケード

プラスミノゲンアクチベーター (t-PAもしくはu-PA)

PAI-1

PAI-1:
プラスミノゲンアクチベーターインヒビター

プラスミノゲン

プラスミン

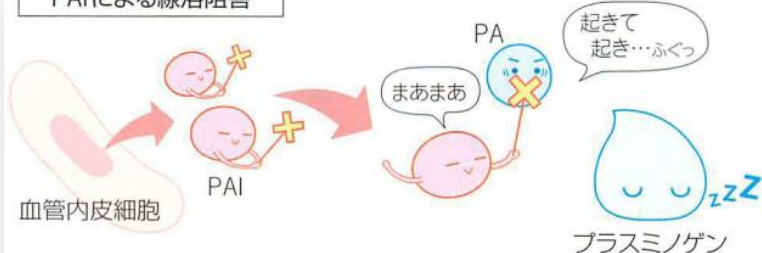
α_2 -PI

フィブリン (フィブリノゲン)

FDP

- 線溶活性のバランスを制御する重要な因子
- 欠乏は出血傾向となる
- 過剰は血栓傾向となる

PAIによる線溶阻害



● PAIは血管内皮細胞で産生される。

● PAIはプラスミノゲンアクチベーター (PA) を阻害することでプラスミノゲンの活性化を抑え、血栓溶解の速度を調節している。

サイトカインストームによる白血球の活性化と、.....

およびPAI-1の産生亢進により、.....

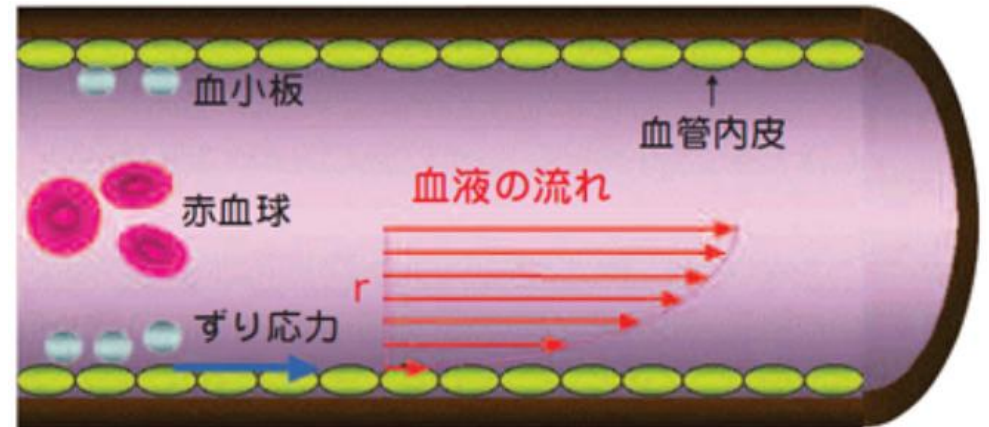
播種性血管内凝固 (DIC)

Ⅲ型	血管壁の抗血栓性低下や血流異常によるDIC
	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 膠原病による血管炎 ◆ 巨大血管腫(Kasabach-Merritt(カサバツハ-メリット)症候群) ◆ 動脈瘤

膠原病や大動脈瘤などでは、血管の炎症や血流異常による**ズリ応力**の変化などが原因となり、軽度ではあるが常に凝固反応が亢進する病態をきたす

ズリ応力とは、

流体の移動に対する抵抗力。
血管においては、血流増大によりズリ応力が増す。


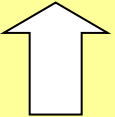
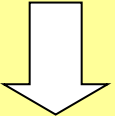


Kasabach-Merritt症候群

- 1940年に放射線科医のKasabach MMと小児科医のMerritt KKによって初めて報告された症候群。
- 小児の**血管腫**に**血小板減少**、**溶血性貧血**、**凝固異常**などが合併するのが特徴。
- 出血や感染、多臓器不全などで、12-24%の患者が死亡する。



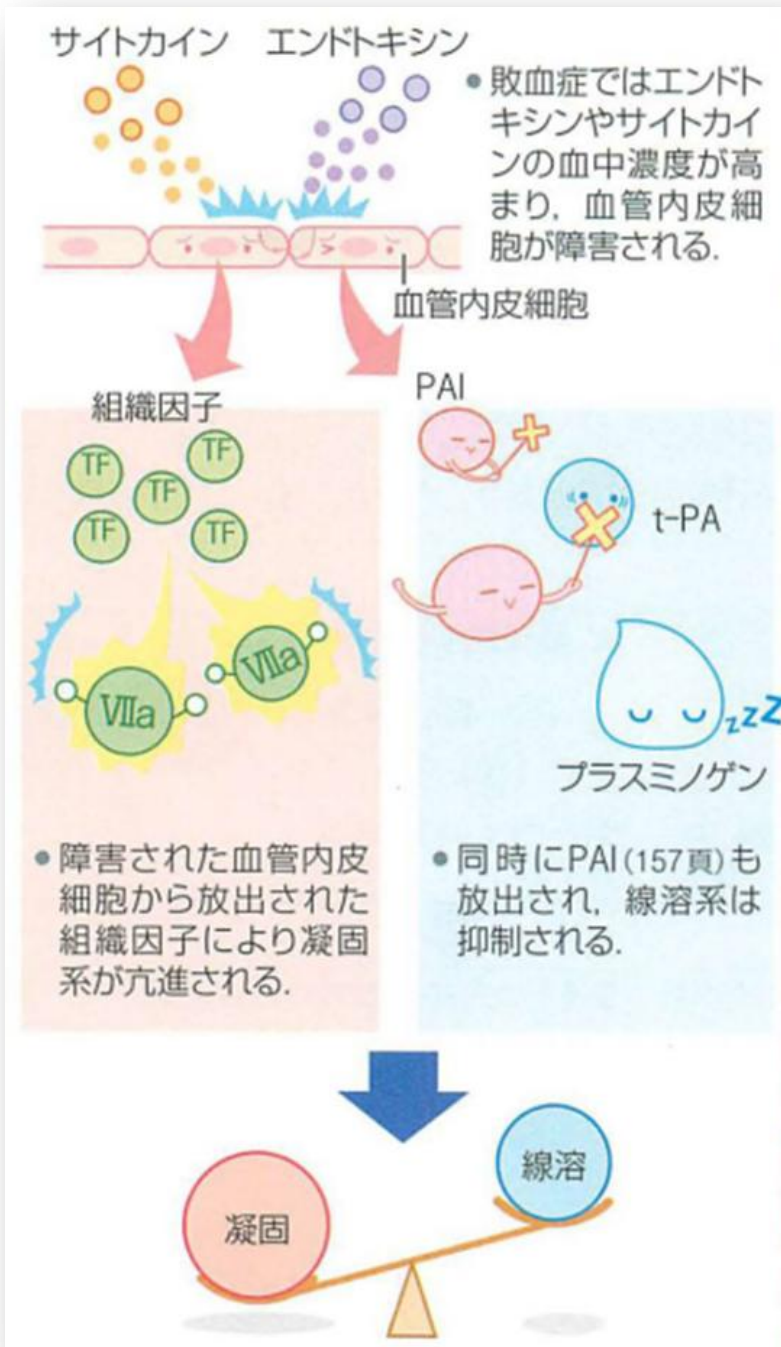
DICの病型分類 (2010年改訂版)

病型	凝固 (TAT)	線溶 (PIC)	症状	DD	PAI	代表的 疾患
 線溶抑制型 (凝固優位型)	← (blue) → (red)	← (blue) → (red)	臓器 症状	微増	著増	敗血症
 線溶均衡型 (中間型)	← (blue) → (red)	← (blue) → (red)				固形癌
 線溶亢進型 (線溶優位型)	← (blue) → (red)	← (blue) → (red)	出血 症状	上昇	微増	APL AAA

TAT:トロンビン-アンチトロンビン複合体、PIC:プラスミン- α_2 プラスミンインヒビター複合体、DD:D-ダイマー、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、AAA:腹部大動脈瘤

- DICの本態は、全身性持続性の著しい凝固活性化状態 (TATの上昇で反映)
- TATは全DICに共通した病態
- 線溶活性化の程度 (PICの上昇で反映) は、基礎疾患によって差異がある

凝固優位型：敗血症

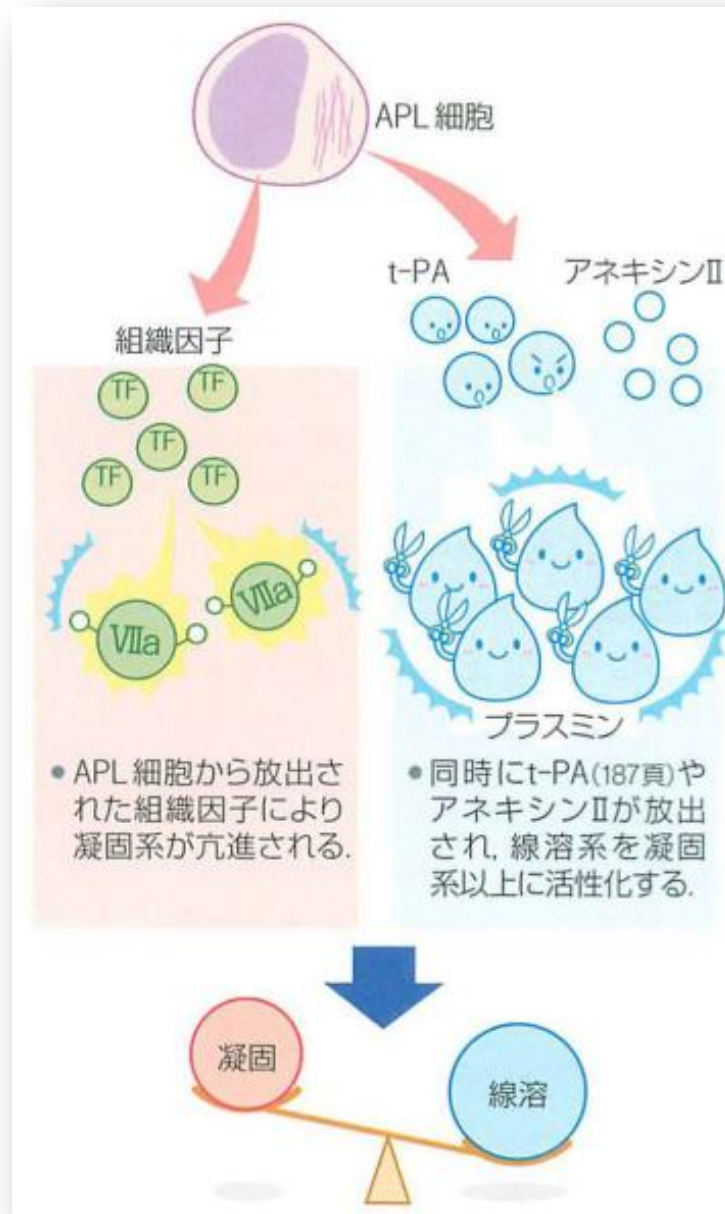


PAIによる線溶系の抑制

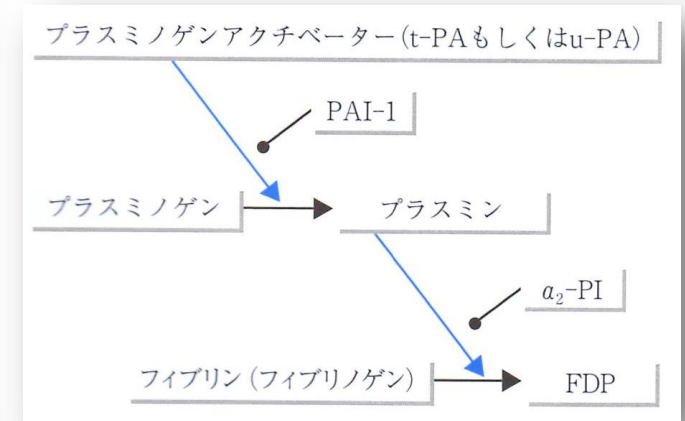
組織因子により凝固系が亢進

凝固系優位となる

線溶優位型：急性前骨髄球性白血病（APL）



組織因子により
凝固系が亢進



アネキシンIIは、
t-PAやプラスミノゲンに結合し、
線溶系を活性化する

凝固系の反応以上に
t-PAやアネキシンII
によって線溶系が活性化
する

線溶系優位
となる

白血病の分類

	急性	慢性
骨髄性	急性骨髄性 白血病	慢性骨髄性 白血病
リンパ性	急性リンパ性 白血病	慢性リンパ性 白血病

急性骨髄性白血病
(acute myeloid leukemia: AML)
M0~M7

急性リンパ性白血病
(acute lymphoid leukemia: ALL)
L1~L3

慢性骨髄性白血病
(chronic myeloid leukemia: CML)

慢性リンパ性白血病
(chronic lymphoid leukemia: CLL)

急性白血病のFAB分類

急性骨髄性白血病

Acute Myeloid Leukemia : AML

M0 : 最未分化型

M1 : 未分化型

M2 : 分化型

M3 : 前骨髄球性

M4 : 骨髄単球性

M5 : 単球性

M6 : 赤白血病

M7 : 巨核芽球性

急性リンパ性白血病

Acute Lymphoid Leukemia : ALL

L1 : 小細胞型

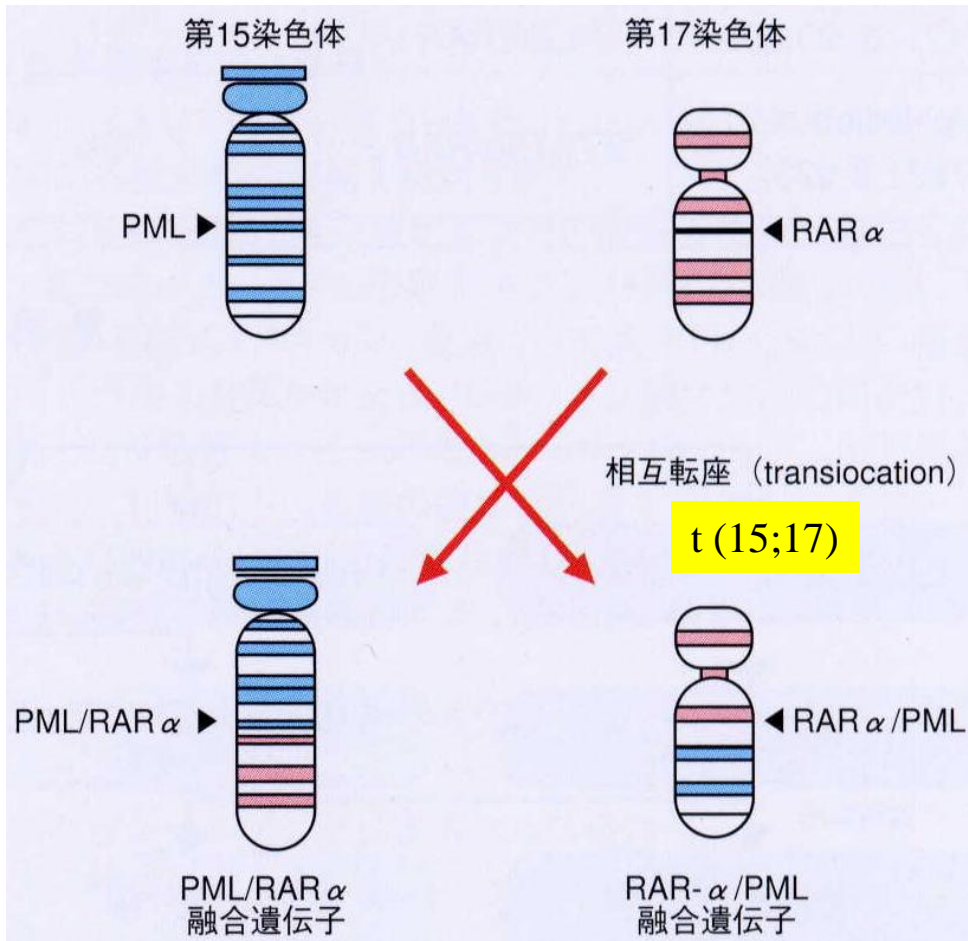
L2 : 大細胞型

L3 : バーキット型

分化誘導療法

急性前骨髄球性白血病

APL



第17染色体上のRAR α はレチノイン酸の核内受容体

PML-RAR α 融合遺伝子

- PML/RAR α 融合遺伝子から作られた蛋白質であるPML/RAR α がAPL発症の原因となる。

all-trans retinoic acid (レチノイン酸: ATRA) による分化誘導療法

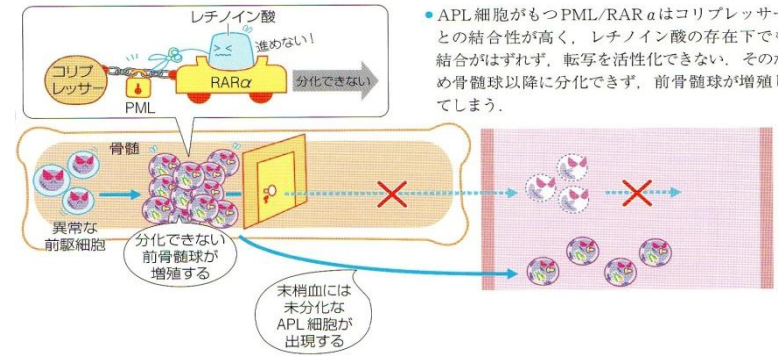
- ATRAはこの融合遺伝子産物に作用してAPL細胞を**成熟好中球に分化させる**。

レチノイン酸

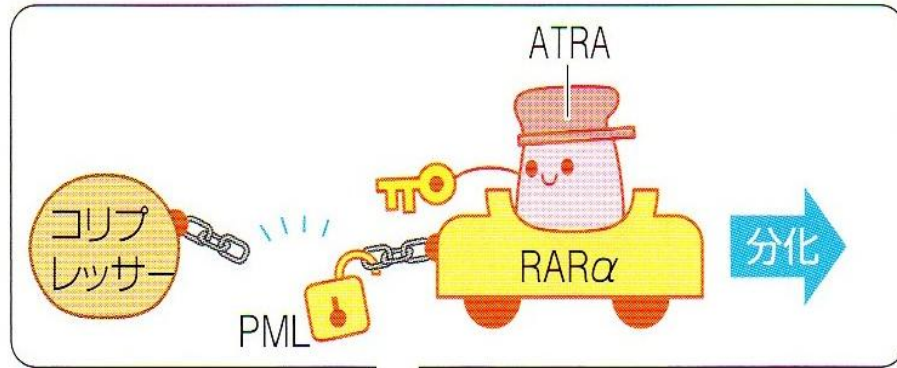
ビタミンA酸ともいわれ、狭義のビタミンAであるレチノールの誘導体

ATRAによる分化誘導療法

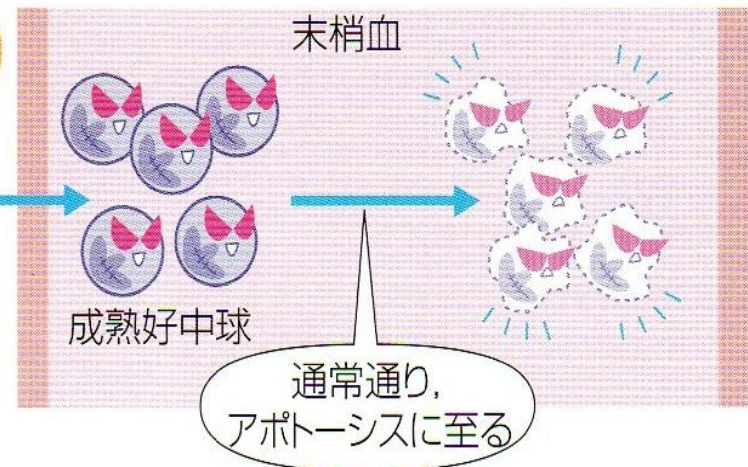
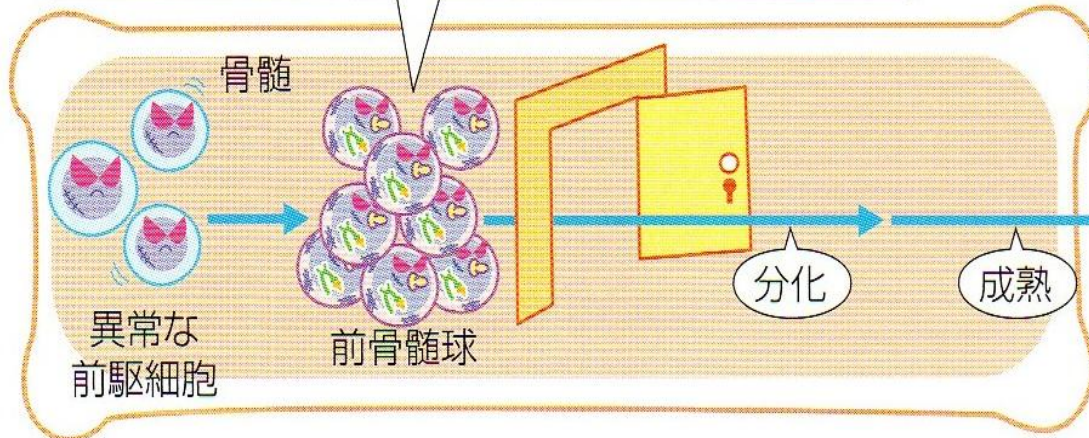
- ATRAは全トランス型レチノイン酸の経口製剤であり、APL細胞の分化を誘導することができる。
- 急激な細胞崩壊を伴わずに腫瘍細胞を死滅させることができるため、通常の化学療法に比べ合併症が少ない。
- ATRA療法によって90%以上の確率で完全寛解導入に成功する。
- 通常、他の抗がん剤とともに寛解導入療法に使用される。



● APL細胞がもつPML/RARαはコリプレッサーとの結合性が高く、レチノイン酸の存在下で結合がはずれず、転写を活性化できない。そのため骨髄球以降に分化できず、前骨髄球が増殖してしまう。



- ATRA存在下では、コリプレッサーはPML/RARαからはずれ、転写活性が回復し分化が誘導され成熟好中球に分化する。



1) 急性期DIC診断基準

DIC 4点以上

スコア	SIRS	血小板(/ μ l)	PT比	FDP(μ g/ml)
0	0-2	≥ 12 万	< 1.2	< 10
1	> 3	12万 $> \geq 8$ 万 or 24時間以内に30%以上の減少	≥ 1.2	25 $> \geq 10$
2				
3		8万 $>$ or 24時間以内に50%以上の減少		≥ 25

SIRS診断基準

(systemic inflammatory response syndrome : SIRS)

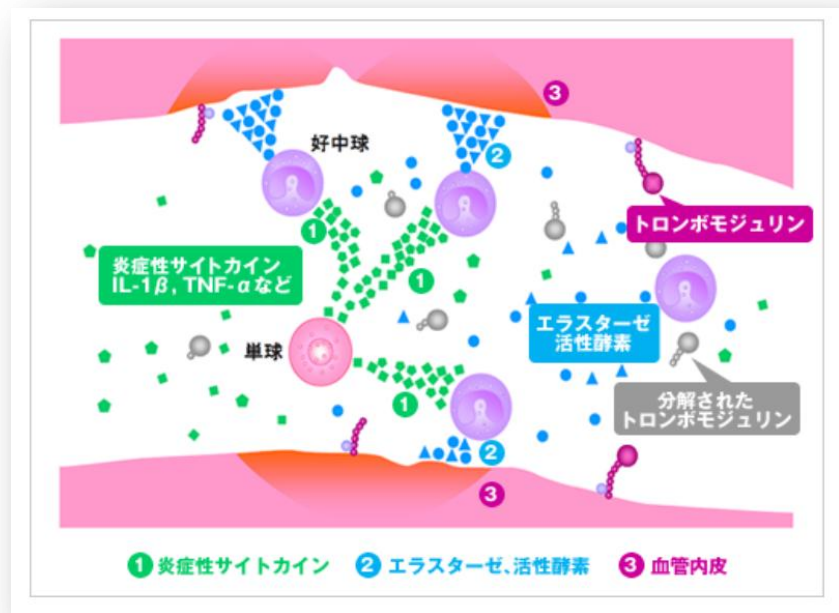
- ・体温 $> 38^{\circ}\text{C}$ あるいは $< 36^{\circ}\text{C}$
- ・心拍数 $> 90/\text{分}$
- ・呼吸数 > 20 回/分 あるいは $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$
- ・白血球数 $> 12,000/\text{mm}^3$ あるいは $< 4,000/\text{mm}^3$
あるいは 幼若球数 $> 10\%$

注意

- 1) 血小板数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)
- 3) FDPの代替としてD-ダイマーを使用しても良い。

1) 急性期DIC診断基準

- ◆ **敗血症**は、DICを高頻度に発症する疾患であり、炎症(SIRS)と凝固(DIC)の相互
連関から血管内皮細胞障害を伴い多臓器不全症候群を惹起する。
- ◆ 炎症性サイトカインによってSIRSは発症するが、炎症性サイトカインが、単球/
マクロファージなどに組織因子の発現を誘導し、外因系凝固反応を活性化する。
- ◆ 敗血症性DICの特徴は、『トロンビン産生と
活性化による**凝固の持続的な亢進**』と『ア
ンチトロンビンやトロンボモジュリンなど
の**生理的抗凝固因子の減少**』、『PAI-1の増
加によって引き起こされる**線溶抑制**』であ
る(**線溶抑制型DIC**)。



2) 厚生省DIC診断基準

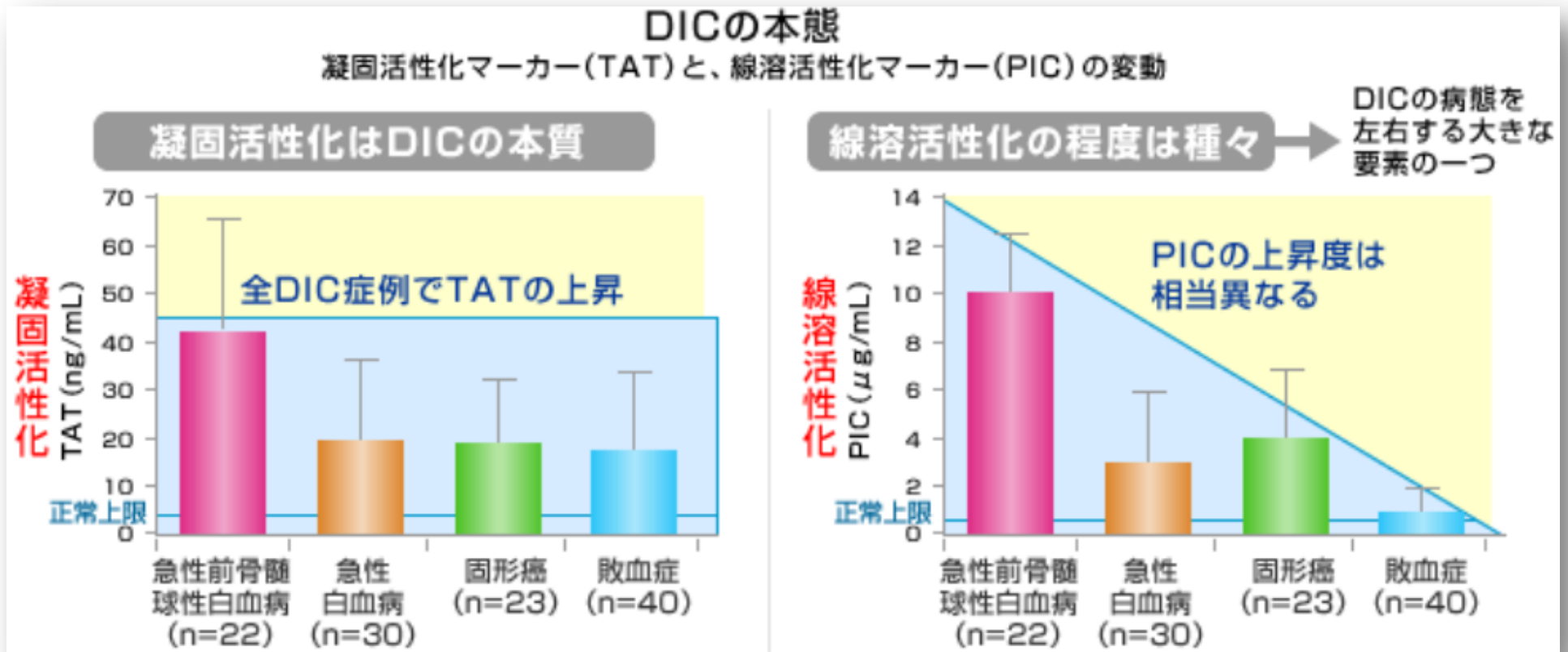
スコア		0点	1点	2点	3点
I 基礎疾患		なし	あり		
II 臨床症状	出血症状	なし	あり		
	臓器症状	なし	あり		
III 検査成績	血清FDP値(μg/ml)	10>	10 ≤ < 20	20 ≤ < 40	40 ≤
	血小板数(X10 ³ /μl)	120>	120 ≥ > 80	80 ≥ > 50	50 ≥
	血漿フィブリノゲン濃度(mg/dl)	150>	150 ≥ > 100	100 ≥	
	プロトロンビン時間比	1.25>	1.25 ≤ < 1.67	1.67 ≤	

判定	DIC	DICの疑い	DICの可能性少ない
1) 白血病その他に該当する疾患	4点以上	3点	2点以下
2) 白血病その他に該当しない疾患	7点以上	6点	5点以下

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髓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1) に従う。

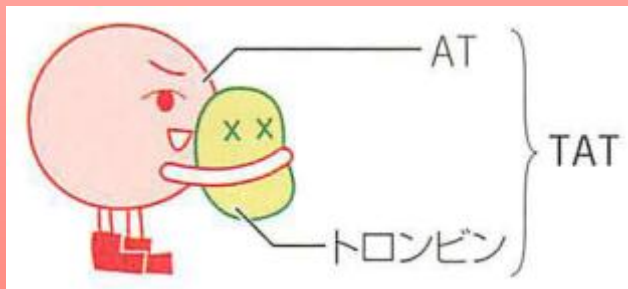
2) 厚生省DIC診断基準

- 急性白血病（特に、急性前骨髄球性白血病：APL）に合併したDICは、「線溶亢進型DIC」の病型となる。
- 凝固活性化のみならず線溶活性化も著しいために、凝固活性化マーカーであるTATに加えて、線溶活性化マーカーであるPICも著増する。



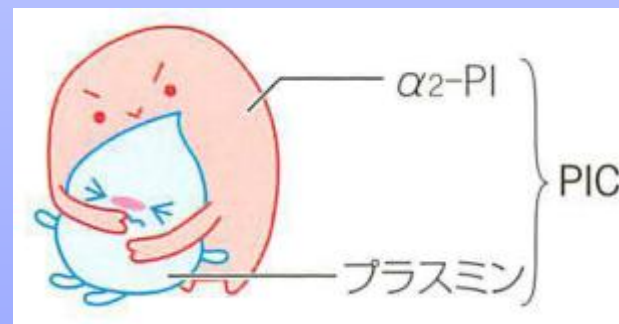
凝固系の亢進で上昇する
トロンビン・アンチトロンビン複合体
(TAT)

- トロンビンとその生理的インヒビターであるアンチトロンビンの複合体。
- 凝固系の活性化によりトロンビンの生成が亢進すると、それを抑えようと凝固阻害因子であるATも活性化する。
- そのため特に凝固優位のDICでTATはより高値を示す。
- DICでは発症初期からTATが上昇を示すので、早期診断に有用である。



線溶系の亢進で上昇する
フラスミン・ $\alpha 2$ -PI複合体
(PIC)

- フラスミンとその阻害物質である $\alpha 2$ -フラスミンインヒビターの複合体。
- 線溶系の活性化により、フラスミノゲンが活性化されてフラスミンが生じると、それを抑えようと $\alpha 2$ -フラスミンインヒビターも活性化する。
- そのため特に線溶優位のDICでPICはより高値を示す。



3) 国際血栓止血学会 (ISTH) の診断基準 overt-DIC診断のためのアルゴリズム

1.	リスク評価	Overt-DICに関連するとされている基礎疾患があるか？ あれば2に進む。なければ、この基準は使用しない				
2.	一般止血検査の 施行	血小板数、PT、フィブリノゲン、 フィブリン関連産物 (可溶性フィブリンモノマー、またはフィブリン分解産物)				
3.	一般止血検査の スコアリング	DICスコア	0点	1点	2点	3点
		血小板数 ($\times 10^3 / \mu\text{l}$)	>100	<100	<50	
		フィブリン 関連産物			中等度 増加	著明増加
		PT延長 (sec)	<3	3< <6	<6	
		フィブリノゲン (mg/dl)	>100	<100		
4.	スコアの合計					
5.	5 ≤ スコア合計	Overt-DIC、毎日評価				
	5 > スコア合計	Non-overt DICが疑われる。1-2日以内に再評価				

4)産科DICスコア

	項目	点数	
基礎疾患	常位胎盤早期剥離	子宮硬直、児死亡	5
		子宮硬直、児生存	4
		超音波断層所見及びCTG所見による早剥の診断	4
	羊水塞栓症	急性肺性心	4
		人工換気	3
		補助呼吸	2
		酸素放流のみ	1
	DIC型後産期出血	子宮から出血した血液又は採血血液が低凝固性の場合	4
		2,000mL以上の出血(出血開始から24時間以内)	3
		1,000mL以上2,000mL未満の出血(出血開始から24時間以内)	1
子癇	子癇発作	4	
その他の基礎疾患		1	
臨床症状	急性腎不全	無尿(≤5mL/hr)	4
		乏尿(5<~≤20mL/hr)	3
	急性呼吸不全(羊水塞栓症を除く)	人工換気又は時々の補助呼吸	4
		酸素放流のみ	1

基礎疾患スコアは、各基礎疾患項目の中から、1項目のみ選択する。

	項目	点数	
臨床症状	心、肝、脳、消化管などに重篤な障害がある時はそれぞれ4点を加える	心(ラ音又は泡沫性の喀痰など)	4
		肝(可視黄疸など)	4
		脳(意識障害及び痙攣など)	4
		消化管(壊死性腸炎など)	4
	出血傾向	肉眼的血尿及びメレナ、紫斑、皮膚粘膜、歯肉、注射部位などからの出血	4
	ショック症状	脈拍 ≥100/分	1
		血圧 ≤90mmHg(収縮期)又は40%以上の低下	1
冷汗		1	
蒼白		1	
検査項目	血清FDP	≥10μ g/mL	1
	血小板数	≤10 × 10 ⁴ /mm ³	1
	フィブリノゲン	≤150mg/dL	1
	プロトロンビン時間(PT) ≥15秒(≤50%)又はヘパプラスチンテスト≤50%		1
	赤沈	≤4mm/15min又は≤15mm/hr	1
	出血時間	≥5分	1
	その他の凝固・線溶・キニン系因子(例ATⅢ≤18mg/dL又は≤60%、プレカリクレイン、α 2PI、プラスミノゲン、その他の凝固因子≤50%)		1
判定	8点以上	DIC	

産科の急性DICでは、すべての検査結果が出てからDICと診断し治療を開始するのでは手遅れであるので、**早期治療を目的**として産科DICスコアが提唱された。

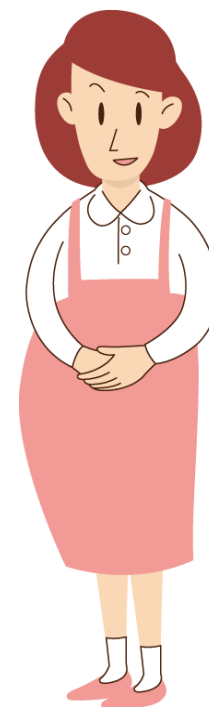
4)産科DIC

1. 産科DICの臨床的特徴は、

- 〔1〕 急性で突発的なことが多く定型的なDICが発生する
 - 〔2〕 基礎疾患とDIC発症との間に密接な関係がある
 - 〔3〕 急性腎不全などの臓器症状を合併することが多い
 - 〔4〕 検査成績を待たずにいろいろな処置を進めなければならない
- などがあげられる。

基礎疾患の中では**常位胎盤早期剥離**がDICを発症しやすく、産科DICの原因の約50%を占めるとされる。本症の母体死亡率は5~10%、児死亡率は30~50%といわれている。

また、母体死亡率が60-80%と高い**羊水塞栓症**は、約2~3万分娩に1回程度とされている。



妊婦さん

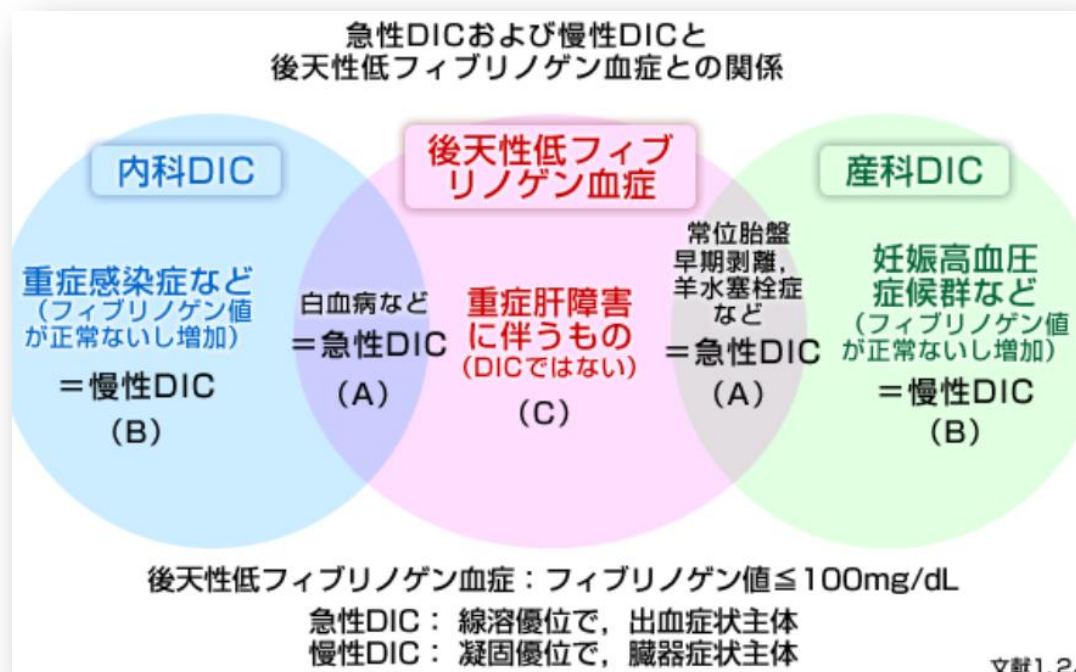
4)産科DIC

II. 産科DICの凝血学的特徴は、

フィブリノゲン値の減少および二次線溶亢進に伴うFDPまたはFDP/Dダイマー値の著明な増加である。フィブリノゲン値が100mg/dL以下では、凝固障害が起きるため出血傾向が助長される。

産科領域のDICは急性かつ突発的に生じ、フィブリノゲン値の低下を伴い、後天性低フィブリノゲン血症となることが多い。

それに対して、内科領域のDICは比較的緩慢に生じ、フィブリノゲン値は正常ないし上昇するものが多い。



4)産科DIC

Ⅲ. 基礎疾患の発症機序からみた産科DIC

(1) 消費性凝固障害を主体とする急性DIC

常位胎盤早期剥離や羊水塞栓症では、子宮内に存在する血液凝固促進物質（胎盤、脱落膜など）の母体血中流入により直接的にDICが惹起される。

このタイプのDICでは、急速に外因系凝固の活性化が惹起され、消費性凝固障害のため出血量に比しフィブリノゲンが激減し、容易に後天性低フィブリノゲン血症を来たす。

典型的な急性産科DICで、線溶優位で出血症状主体となる。

(2) 希釈性凝固障害を主体とする急性DIC

子宮収縮不全による弛緩出血、前置胎盤・癒着胎盤、帝王切開創縫合不全などさまざまな原因により大量出血をきたすが、疾患そのものは直接的にDICを惹起しない。

大量出血に対して大量の赤血球輸血と輸液のみを行っているると凝固因子は希釈され、希釈性凝固障害を来たし、出血傾向は増悪し二次的にDICを惹起する。

(3) 臓器障害を主体とする慢性DIC

妊娠高血圧症候群や敗血症などは血管内皮細胞障害に起因する臓器障害を主体とする慢性DICをきたす。

慢性DICは、凝固優位で臓器症状主体であり、フィブリノゲンは減少するどころか、正常ないしは増加する。

5) 消化器外科における重症感染症のDIC診断基準

血小板の減少	$< 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$ (hypersplenismなどを除く) 又は、急激な減少(30%以上)
FDP増加	$> 20 \mu \text{g/ml}$
paracoagulation test	陽性



この3つを満足するものをDIC、
2つを満足するものをDIC準備状態と診断する

6) 新生児DICの診断基準

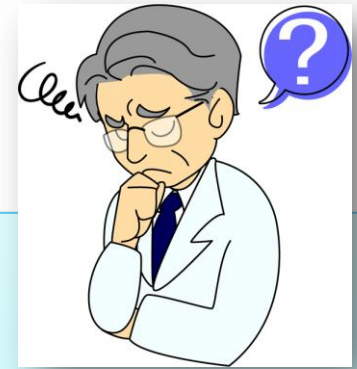
必須項目
1. 基礎疾患の存在 2. 出血傾向あるいは(および) 参考条項の存在 参考条項 ① pH \leq 7.2 ② PaO ₂ \leq 40mmHg ③ 直腸温 \leq 34°C ④ 収縮期血圧 \leq 40mmHg



検査所見		スコア(点)
血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	$>10 \sim \leq 15$	1
	≤ 10	2
フィブリノゲン (mg/dL)	$>100 \sim \leq 150$	1
	≤ 100	2
FDP (FDPL) ($\mu\text{g/mL}$) 又は FDP (D-dimer) (ng/mL)	$\geq 10 \sim < 40$	1
	≥ 40	2
	$\geq 500 \sim < 2,000$	1
	$\geq 2,000$	2

判定	4点以上	DIC
	3点	DICの疑い

播種性血管内凝固 (DIC)



診断基準

- ◆ 診断科ごとに提唱されている。
- ◆ もっとも頻用されているのは**厚生労働省DIC診断基準**である。DIC確定診断に必要な臨床・検査所見を網羅している点が特徴である。しかし、早期診断には不向きという指摘がある。
- ◆ 急性期DIC診断基準は、救急領域で提唱されたもので、早期診断を目指している。感染症に合併したDICの診断には有用であるが、血液疾患（白血病など）には適していない。
- ◆ 国際血栓止血学会の診断基準は、厚生労働省診断基準を模倣している。
- ◆ 残念ながら、現在はベストと言える診断基準はない（by **血液専門医テキスト**）

1) 急性期DIC診断基準

血小板(/ μ l)	PT比	FDP(μ g/ml)
----------------	-----	------------------

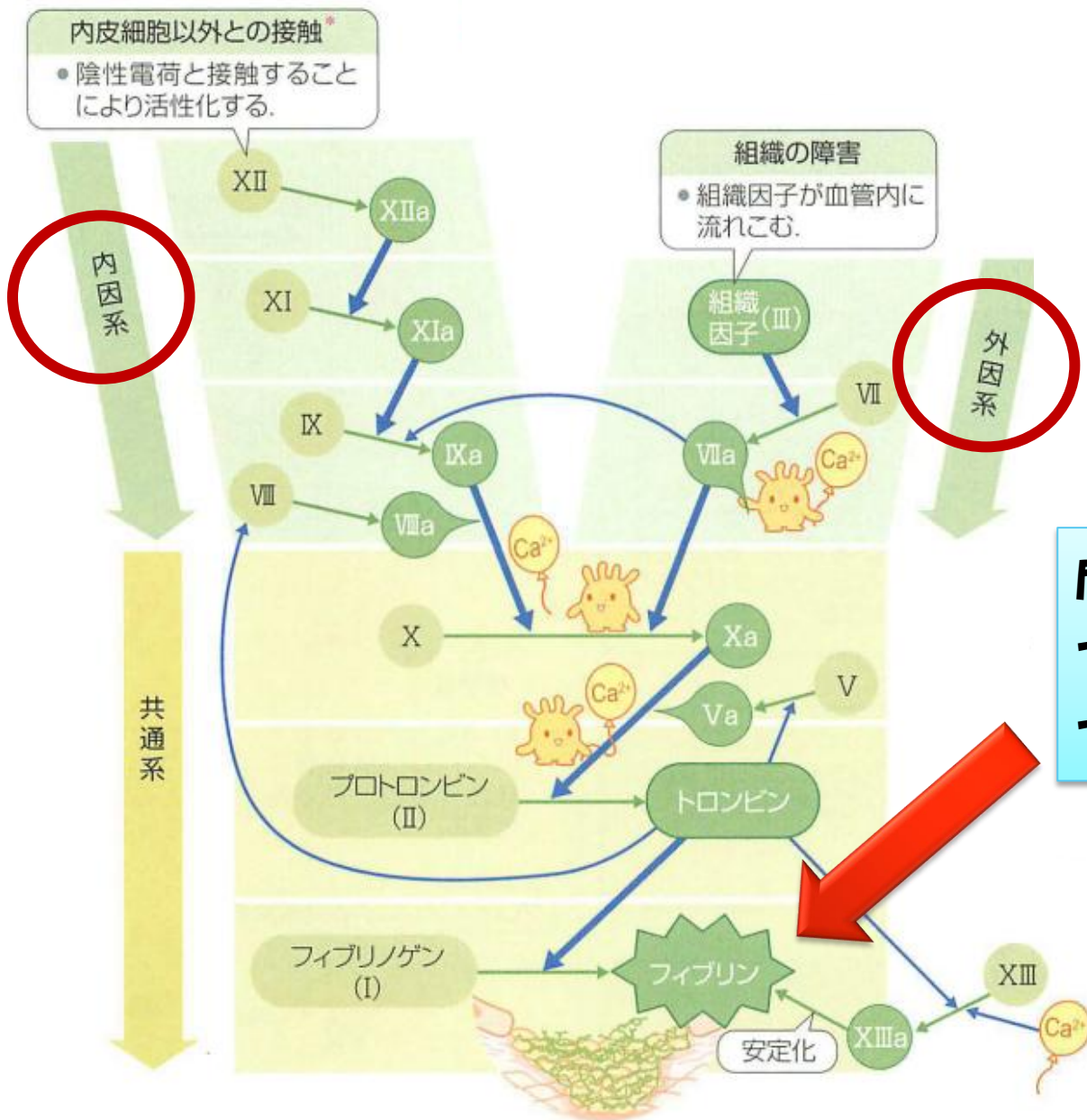
2) 厚生省DIC診断基準

III 検査成績	血清FDP値(μ g/ml)
	血小板数($\times 10^3$ / μ l)
	血漿フィブリノゲン濃度(mg/dl)
	プロトロンビン時間比



3) 国際血栓止血学会(ISTH)の診断基準

血小板数($\times 10^3$ / μ l)
フィブリン関連産物 (可溶性フィブリンモノマー、またはフィブリン分解産物)
PT (sec)
フィブリノゲン(mg/dl)



反応が亢進すると、
フィブリンノゲンが低下し、
フィブリンが増加する。

APTT (活性化部分トロンボプラスチン時間)

APTT

- 血漿にカオリンなどを加え接触相に関わる第XI, XII因子を活性化させる。
- さらに部分トロンボプラスチン(リン脂質)とCa²⁺を加えてフィブリン析出までの時間を測定する。

→ 内因系の検査

内因系

基準値
30~40秒

PT (プロトロンビン時間)

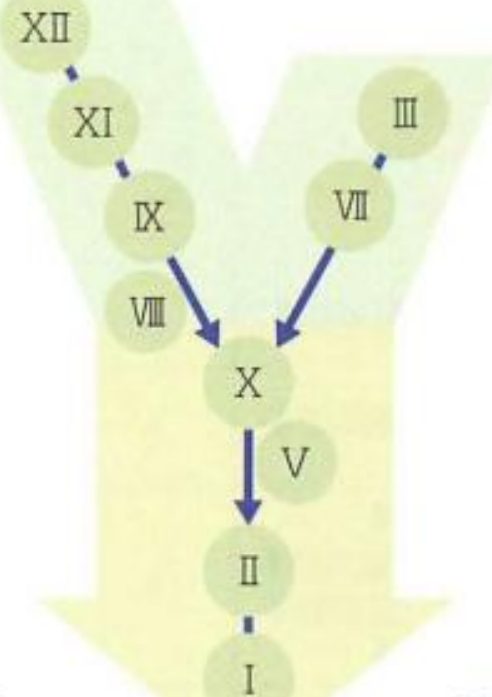
PT

- 血漿に組織トロンボプラスチン(組織因子・リン脂質複合体)とCa²⁺を加えて、フィブリン析出までの時間を測定する。

→ 外因系の検査

外因系

基準値
10~12秒



疑問：DICの診断基準にAPTTがなぜ使われないのか。

DICの診断基準には、血小板数、FDP、フィブリノゲン、プロトロンビン時間（PT）などが組み込まれたものが多いと思いますが、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）は組み込まれていません。

◆ 進行したDICにおいては（特に肝不全合併例では）、APTTの延長がみられることがあります。一部のDICではむしろAPTTが短縮いたします。活性型凝固因子の存在のためと考えられます。APTTでDICを診断しようとしますと、相当に進行した症例しかひっかけてこないと思います。

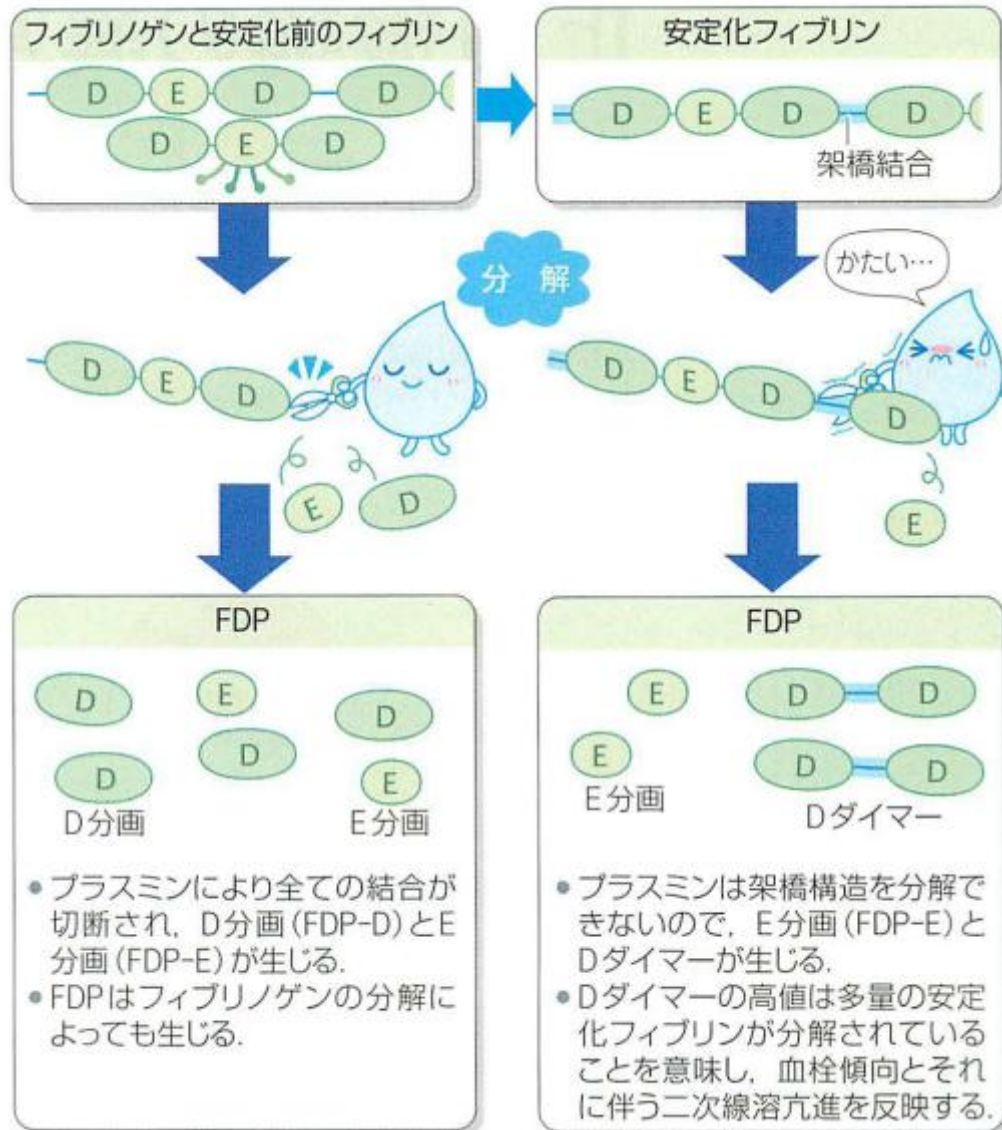
◆ DICの「診断」には、APTTは必要ないと考えています。

金沢大学 血液内科・呼吸器内科 HPから



FDP

フィブリンおよびフィブリノゲン分解産物

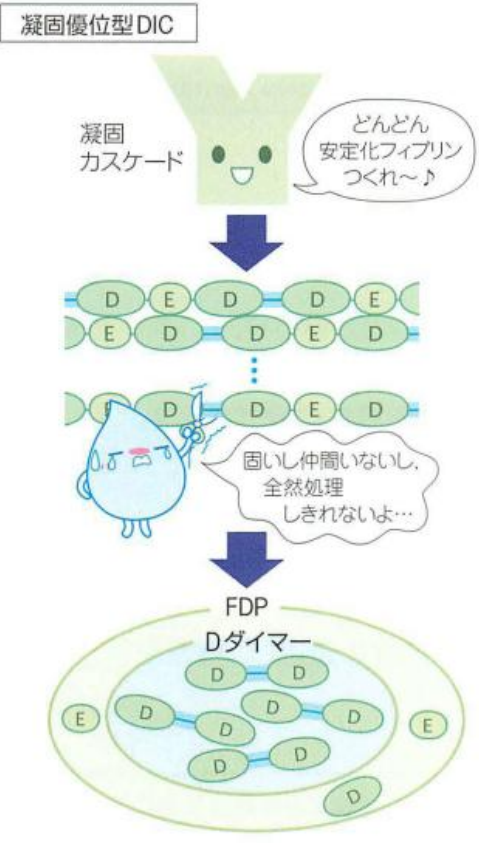


- フィブリン/ゲンやフィブリンがプラスミンによって分解されてできた産物の総称を **FDP** という。
- FDPには、Dダイマー、D分画、E分画がある。
- フィブリン/ゲンと安定化前のフィブリンから生じるFDPにはD分画、E分画が含まれる。
- 架橋構造をもつ安定化フィブリンから生じるFDPにはDダイマー、E分画が含まれる。
- FDPやDダイマーはDICなどの病態の指標となる。

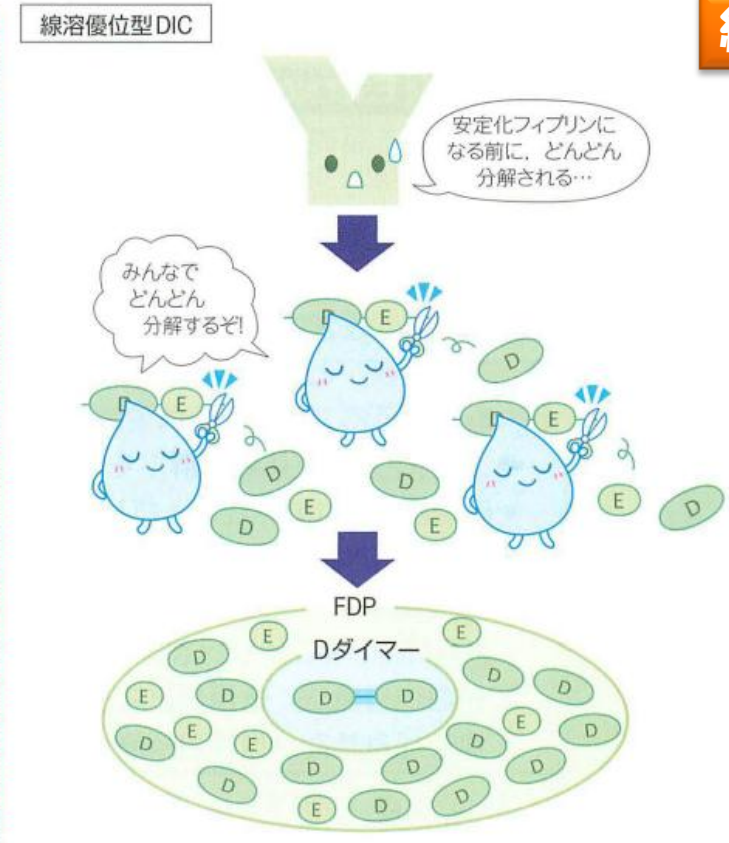
Dダイマー/FDP比

線溶が亢進すると、FDPが高値を示す

凝固優位型



線溶優位型



- 安定化フィブリンの割合が高くなるためDダイマーが増える。
- Dダイマー/FDP比は**上昇**する。

- 安定化フィブリンが形成される前にプラスミンによって分解されるため、Dダイマー以外のFDPが増える。
- Dダイマー/FDP比は**低下**する。

治療

基礎疾患の治療が不可欠である。

しかし、基礎疾患がすぐに治癒することはないので、この間にDICの病態悪化を防ぐために過剰の凝固活性化を制御する必要がある。

1) 基礎疾患の治療

2) 抗凝固療法

ヘパリン[未分画ヘパリン・低分子ヘパリン(フラゲミン)]

ヘパリノイド(オルガラン)

濃縮AT製剤(ATIII:ノイアート、アンスロビンP、ハンスロン)など 【補充療法】

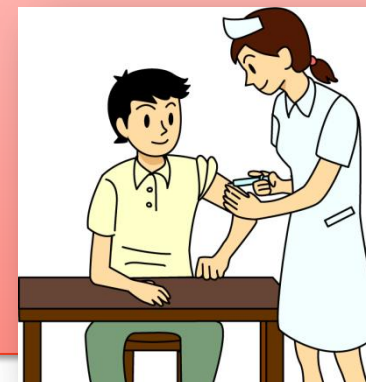
合成低分子セリンプロテアーゼ阻害薬(FOY、フサン)

3) 補充療法

濃厚血小板(PC:platelet concentrate)

新鮮凍結血漿(FFP:fresh frozen plasma)

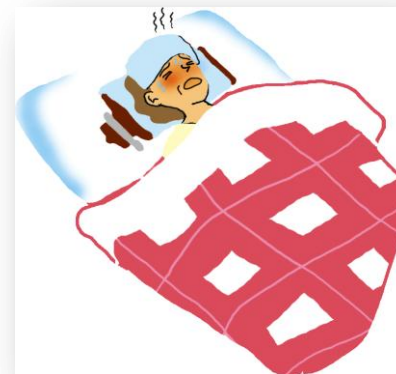
4) 抗線溶療法



治療

1) 基礎疾患の治療

- ◆ 基礎疾患の治療がもっとも重要である。
- ◆ 急性白血病や進行がんに対する化学療法や敗血症に対する抗菌薬治療などをおこなう。
- ◆ 化学療法によって悪性腫瘍細胞が崩壊し、これに伴って組織因子が大量に血中に流入することによってDICが一時的に悪化することも少なくない。このようなことを想定できてもDIC治療をしながら基礎疾患治療を進めなければならない。



2) 抗凝固療法

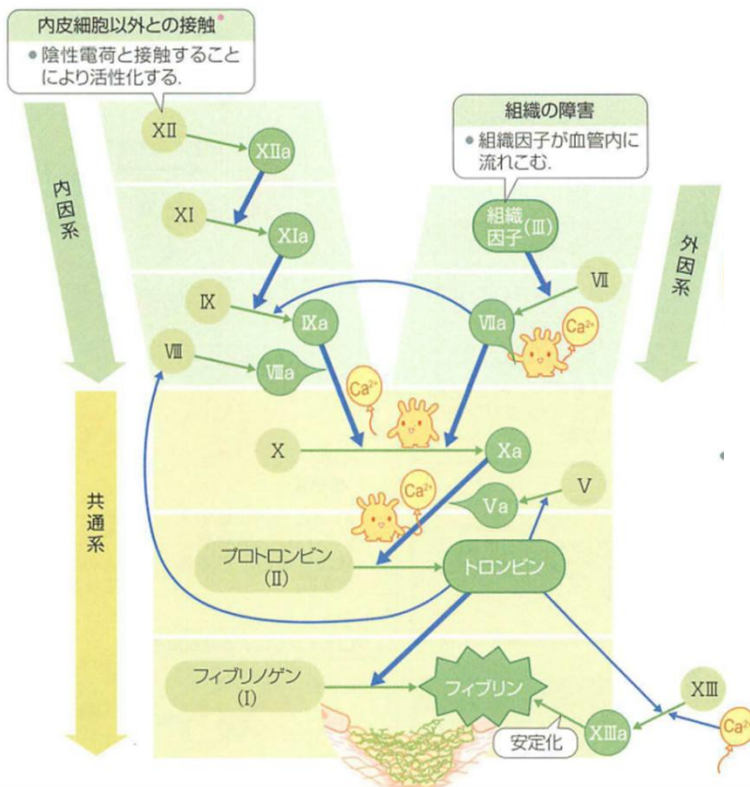
a) ヘパリンおよびヘパリン類似物質

◆ アンチトロンビンに結合して**トロンビン**や**第Xa因子**などに対するアンチトロンビンの中和反応を促進することで、抗凝固活性を發揮する。

◆ 未分画ヘパリン（ノボ・ヘパリン）、
低分子量ヘパリン（フラグミン）、
ヘパリン類似物質（オルガラン）

の順に、抗Xa選択性が高く血中半減期が長くなる。

◆ 頭蓋内出血、肺出血および消化管出血などの活動性出血性病変がある場合は投与禁忌である。



ATによる凝固阻害



• ATは血管内皮細胞上のヘパリン様物質に結合することで活性化する。



• 活性化ATは、トロンビンや第IXa～XIIa因子などの凝固因子に結合して反応を阻害する。

アンチトロンビンは凝固阻害因子

2) 抗凝固療法

a) ヘパリンおよびヘパリン類似物質

処方例



1. ノボ・ヘパリン 注 または ヘパリンナトリウム 注 5-10単位/kg/時 持続点滴静注

APTT値を用量調節の指標とし、基準値の2倍程度までの延長にとどめる

2. フラグミン 注 75 IU/kg/日 持続点滴静注

3. オルガラン 注 1回 1,250単位 12時間ごとに静注

血清クレアチニン値が2mg/dL以上の場合には、投与量を減らすか投与間隔を延ばす、または他剤へ変更する

ヘパリン

- 抗凝固剤の代表として使用されている(強力で安定した作用を持ち安価であるから)
- 凝固因子のXaとIIaの両方に作用し、ATIIIと結合し抗凝固作用を発揮する
- 半減期: 45分から60分

問題点

- ✓ 凝固時間の延長による出血の増悪が懸念される
- ✓ ATIII欠乏症には作用が不十分である

抗血栓療法

治療法	抗血小板療法		抗凝固療法		線溶療法	
目的	● 血栓形成を抑制する				● 形成された血栓を溶解する	
薬剤名	アスピリン	クロピドグレル	ヘパリン	ワルファリン	t-PA	ウロキナーゼ
作用・性質	<p>● COXを抑制して、血小板内でのTXA₂産生を阻害する。これにより血小板活性化が抑制される(次項)。</p>	<p>● 血小板のADP受容体を阻害して、血小板の凝集および放出を抑制する(153頁)。</p>	<p>● ATがヘパリンによって活性化され、凝固因子不活性化作用を著しく促進させる。</p>	<p>● ビタミンK拮抗作用により、肝でのビタミンK依存性凝固因子(Ⅱ, Ⅶ, Ⅸ, Ⅹ)の合成を阻害する(155頁)。</p>	<p>● フィブリン親和性が高いため、血栓内のプラスミノゲンを効率的に活性化する。</p>	<p>● フィブリン親和性が低いため、血栓内だけでなく血管内のプラスミノゲンも活性化させる。</p>
投与法	経口	経口	静注、皮下注	経口	静注	静注
作用発現	早い(約1時間)	遅い(約24時間)	早い	遅い(4~5日)	早い	早い
持続時間	約1週間(血小板寿命)	約1週間(血小板寿命)	数時間	数日	数分	数十分
適応	<ul style="list-style-type: none"> 虚血性心疾患 (vol.2: 98頁) 脳血管障害 	<ul style="list-style-type: none"> 脳血管障害 血管内治療が行われる虚血性心疾患 	<ul style="list-style-type: none"> 血栓塞栓症 DIC(176頁) 体外循環装置使用時 	<ul style="list-style-type: none"> 血栓塞栓症 人工弁置換後 心房細動 (vol.2: 78頁) 	<ul style="list-style-type: none"> 超急性期脳梗塞(発症後3時間以内) 急性心筋梗塞(発症後6時間以内) 	<ul style="list-style-type: none"> 深部静脈血栓症(DVT) 肺塞栓症(PE) (vol.4: 208頁)
副作用	<ul style="list-style-type: none"> 消化性潰瘍 喘息誘発 出血傾向 	<ul style="list-style-type: none"> TTP(164頁) 無顆粒球症(55頁) 肝機能障害 	<ul style="list-style-type: none"> 出血傾向 ヘパリン起因性血小板減少症(HIT) 	<ul style="list-style-type: none"> 出血傾向 嘔吐、下痢 催奇形性 	<ul style="list-style-type: none"> 出血傾向 ショック 過敏症 	<ul style="list-style-type: none"> 出血傾向 ショック 過敏症
作用の指標	出血時間(182頁)	出血時間	APTT(183頁)	PT-INR(183頁)	FDP, Dダイマー(157頁)	FDP, Dダイマー
その他の特徴	● 手術などを受ける7日前には服薬を中止する。	● 同様の作用をもつ、チクロピジンより重篤な副作用が少ない。	● ヘパリン作用を速やかに消失させたい場合は、拮抗薬の硫酸プロタミンを静注する。	● 納豆やクロレラはビタミンKを多く含み、ワルファリンに拮抗するため、摂取を控える。	● 生体内においては、血管内皮細胞で産生される。	● 生体内においては主に腎臓で産生され、尿中に存在する。
その他の薬剤	● シロスタゾール ● EPA		● 低分子ヘパリン ● フォンダパリヌクス		-	



2) 抗凝固療法

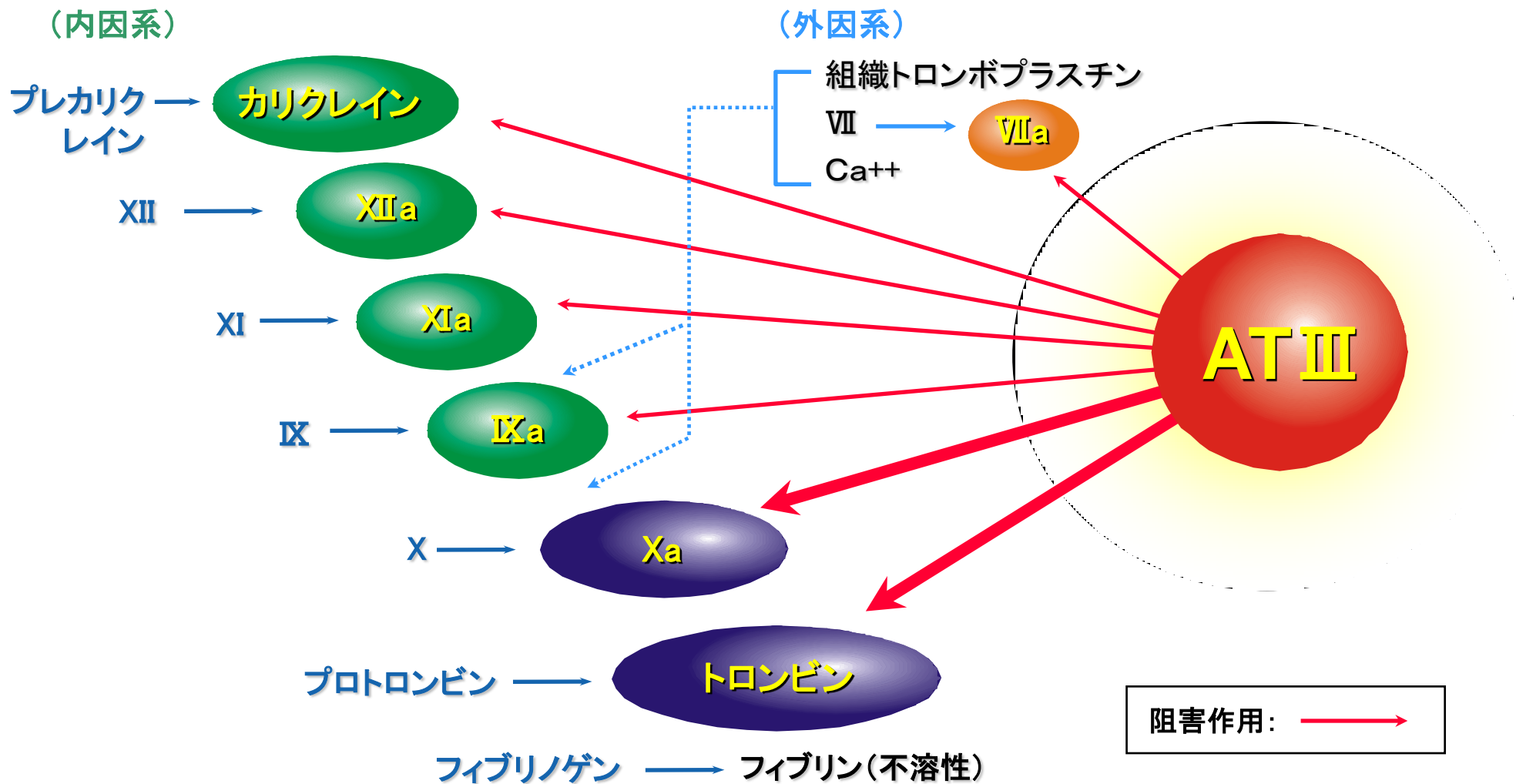
b) アンチトロンビン濃縮製剤

- ◆ アンチトロンビンIIIは、**トロンビン**や**第Xa因子**などと複合体を形成することにより失活させる**生理的抗凝固因子**である。
- ◆ アンチトロンビンの阻害作用は緩徐であるが、ヘパリンあるいはヘパラン硫酸と結合することにより即時的な阻害活性を発揮する。
- ◆ 感染症に併発するDICでは、消費性の低下や臓器障害による肝での合成障害のためアンチトロンビン濃度が低下することが多い。
- ◆ 血漿アンチトロンビンIII活性を測定し**70%以下**の症例が本剤の適応となるが、ヘパリン類と併用する場合には出血を助長する場合があることに注意する。

処方例

アンスロビンP 注、ノイアート 注、献血ノスロン 注のいずれか
1回1,500単位または30単位/kg 1日1回 緩徐に静注もしくは点滴静注

ATⅢの阻害作用



治療

2) 抗凝固療法

c) 合成フロテアーゼ阻害薬

- ◆ **ガベキサートメシル酸塩（エフォーワイ）** は、**抗トロンビン**や**抗Xa作用**とともに**抗フラスミン作用**も有する。半減期が約1分であり、薬剤の休止によりすみやかに血中から消失する。
- ◆ **ナファモスタットメシル酸塩（フサン）** は、抗凝固因子の阻害効果が広く**トロンビン**のみならず**第Xa**、**第VIIa因子**を阻害するとともに、**フラスミン**に対する阻害作用も強いことから、急性前骨髄球性白血病などの線溶系の顕著な活性化を伴うDICに対して有用である。

処方例

- 1) エフォーワイ 注 20-39mg/kg/日
- 2) フサン 注 0.06-0.2mg/kg/時 持続点滴静注



2) 抗凝固療法

d) トロンボモジュリン製剤

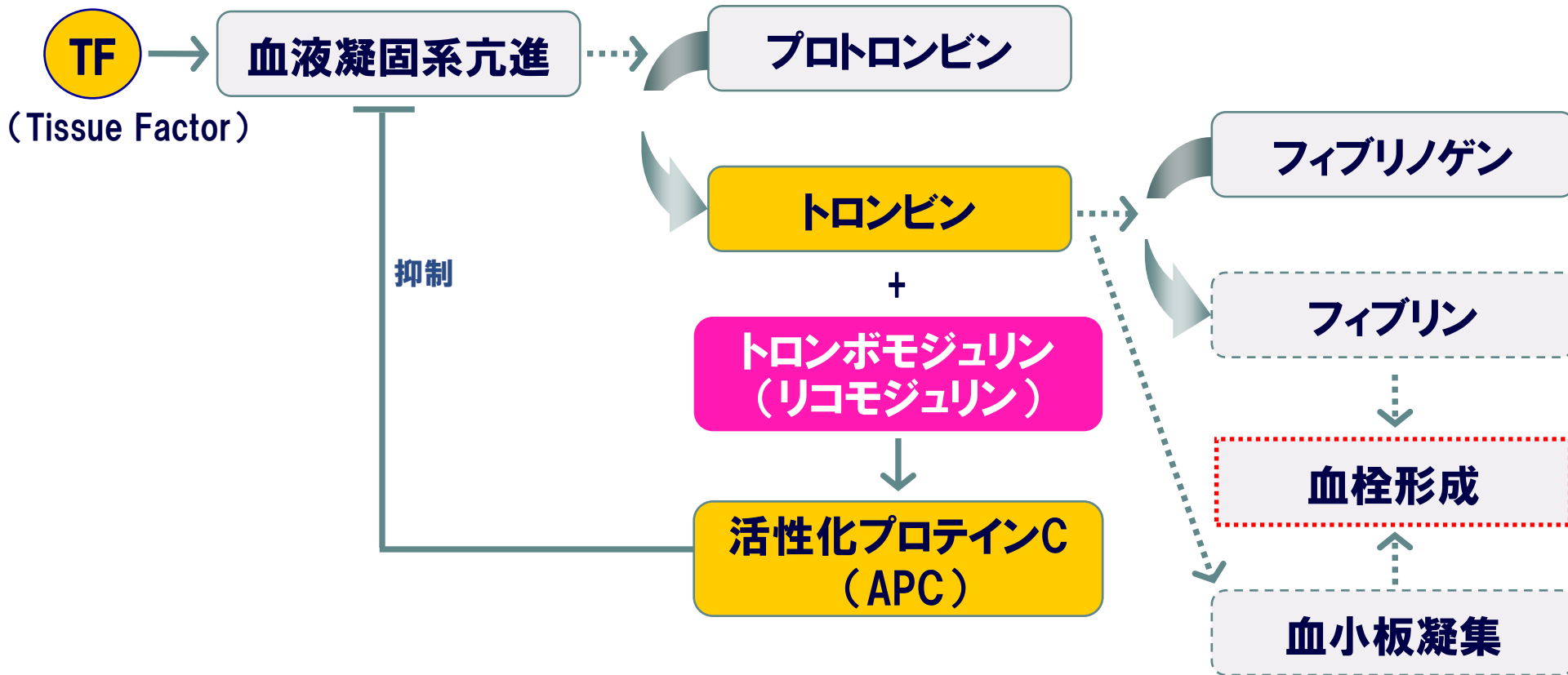
- ◆ 遺伝子組換え型可溶性トロンボモジュリン (**リコモジュリン**) は血管内皮細胞上に発現する膜蛋白で、その生理的作用は主に可溶性分画に存在する。
- ◆ **活性化プロテインC**の生成を介して抗凝固作用および抗炎症作用を有するとともに、好中球の血管内皮細胞への接着抑制やHMGB1に結合し抗炎症作用を発揮する。
- ◆ 主に腎で代謝・排泄されるため、腎機能障害例ではクリアランスが低下する。

処方例

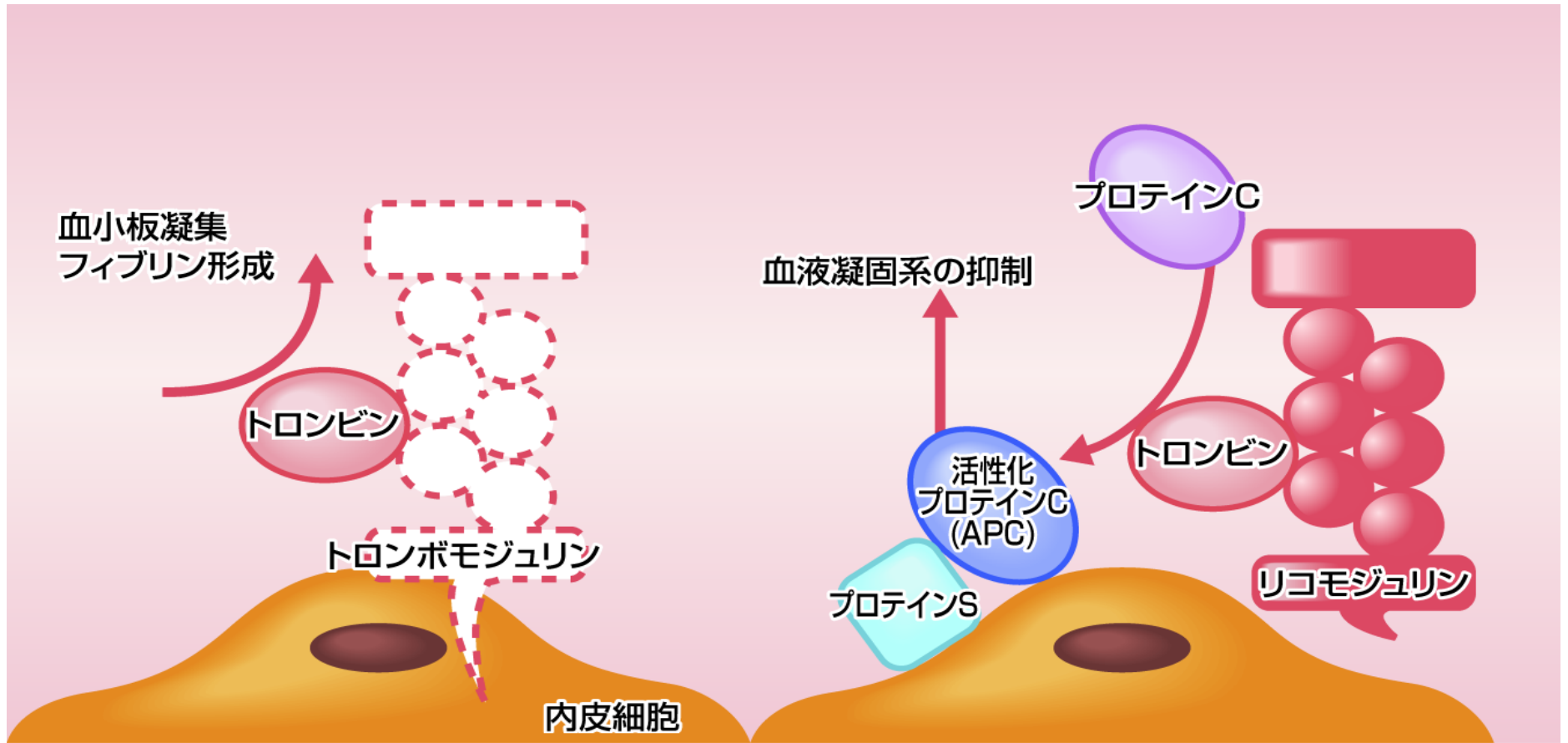
リコモジュリン 注 1回380単位/kg 1日1回 30分かけて点滴静注
重篤な腎機能障害例や血液透析例では130単位/kgに減量して投与



DICとリコモジュリン



リコモジュリンの作用メカニズム 模式図



Recommodulin

リコモジュリンの特性

1 世界初の遺伝子組換えヒトロンボモジュリンです。 → P.5

2 新しい血液凝固調節作用メカニズムを有します。 → P.24

3 対照薬に対しDIC離脱率で非劣性が検証されました。 → P.14

4 1日1回、30分の点滴静注で臨床効果を示しました。 → P.6
P.11~P.18

薬効上の特徴

- ・強力な抗凝固作用を有した、世界で初めての**トロンボモジュリン製剤**
- ・トロンビンの量に応じてリコモジュリンも反応する。
⇒**出血の助長が少ないと考えられる**
- ・単なる抗凝固作用のみではない。
⇒**抗炎症作用を発揮する**

臨床上的特徴

- ・PhIIIの結果から、初めてヘパリンとの優越性が示唆された薬剤。
⇒**高いDIC離脱率が期待できる**
- ・ヘパリンに比べ、出血に関連した有害事象で有意差が確認された。
⇒**出血リスクの軽減が期待できる**
- ・凝血学的検査値の改善
⇒**早期改善が期待できる**
- ・用法が簡便
⇒**30分点滴静注／一日一回**

3) 補充療法

新鮮凍結血漿 (FFP) および濃厚血小板浮遊液 (PC)

- 輸血基準の適合を考慮しながら出血症状や観血的処置時に応じて投与する。
- **新鮮凍結血漿**投与は、凝固因子とともに欠乏した生理的な凝固および線溶制御因子（アンチトロンビン、プロテインC、プロテインS、 $\alpha 2$ マクログロブリンヒビターなど）の同時補給を目的とする。
- PTおよびAPTTの延長やフィブリノゲン値が 100mg/dL 未満の場合に新鮮凍結血漿の適応となる。
- 出血リスクの高いDICで、血小板数が急速に $5\text{万}/\mu\text{L}$ 未満へと低下する場合や、出血症状を認める場合には**血小板輸血**を考慮する。



4) 抗線溶療法

- ◆ 抗線溶療法（トランサミンなど）は抗凝固薬と併用することで、前立腺癌、動脈瘤や白血病など著明な線溶活性化を伴ったDIC症例にみられる重篤な出血症状に対して有効な場合がある。
- ◆ ただしDICに対する抗線溶療法は、**全身性血栓症や突然死**をきたすことも報告されており、専門家へのコンサルトができない場合には安易に行うべきでない。



各種治療法の病態別推奨度

DICの病態		基礎疾患 の治療	抗凝固療法 A					抗 線溶 療法	線溶 療法	補充療法		
			UFH	LMWH	DS	GM	NM			AT	FFP	PC
総合的		○	C	B₂	C	B₂	B₂	B₁[#]	D	D	○*	○*
無症候型	輸血基準適合	○	C	B ₂	C	B ₂	B ₂	B ₂ [#]	D	D	B ₂ *	B ₂ *
出血型	軽度	○	C	B ₂	C	B ₂	B ₂	B ₂ [#]	D	D		
	著明	○	D	D	D	B ₁	B ₁	B ₂ [#]	C ^{\$}	D	○*	○*
臓器障害型		○	C	B ₂	C	B ₂	B ₂	B ₁ [#]	D	D		
合併症	大血管の 血栓合併	○	B ₂	B ₁	B ₂	C	C	B ₂ [#]	D	注		
	TTP 合併	○	C	B ₂	C	B ₂	B ₂	B ₂ [#]	D	D	○	D
	HIT 合併	○	D	D	D	B ₂	B ₂	B ₂ [#]	D	D		D

UFH: 未分画ヘパリン, LMWH: 低分子ヘパリン, DS: ダナパロイドナトリウム, GM: メシル酸ガベキサート,
NM: メシル酸ナファモスタット, AT: アンチトロンビン, FFP: 新鮮凍結血漿, PC: 濃厚血小板

推奨度分類

推奨度	
コンセンサス	科学的根拠の有無に限らず、診療上、常識的に行うべき治療。
A	その推奨の効果に対して強い根拠があり、その臨床上的有用性も明らかである。
B ₁	推奨の効果に関する根拠が中等度である、または、その効果に関して強い根拠があるが臨床上的有用性がわずかである。
B ₂	十分な根拠はないが、有害作用が少なく日常臨床で行われている。
C	推奨の効果をサポートする(あるいは否定する)根拠が不十分である。
D	その推奨の有効性を否定する、または、有害作用を示す中等度の根拠がある。

播種性血管内凝固(DIC)

まとめ

① **基礎疾患**(急性前骨髄球性白血病、敗血症、産科疾患など)のもとに発症する。

② **血栓**性臓器症状や**出血**症状を認める。

③ 決まった診断基準はない。

血小板	低下
PT	延長
フィブリノゲン	低下
FDP	上昇

④ 基本的な検査異常は右表。

⑤ **治療**は、ヘパリン+アンチトロンビンⅢ、リコモジュリン、フオイパン・フサンなど。

DIC

凝固の活性化

トロンビン

フィブリノゲン ↓

アンチトロンビンⅢ(ATⅢ)

可溶性フィブリンモノマー複合体 ↑

トロンビン-アンチトロンビンⅢ複合体(TAT) ↑

血小板 ↓

フィブリン血栓

プロトロンビン時間 ↑

二次線溶反応亢進

フィブリン分解

フィブリノゲン/フィブリン分解産物(FDP) ↑

線溶の活性化

プラスミン生成

D-ダイマー ↑

α2プラスミンインヒビター
(α2-PI)

プラスミン・α2プラスミンインヒビター複合体
(PIC) ↑

DIC診断基準

補助的検査項目

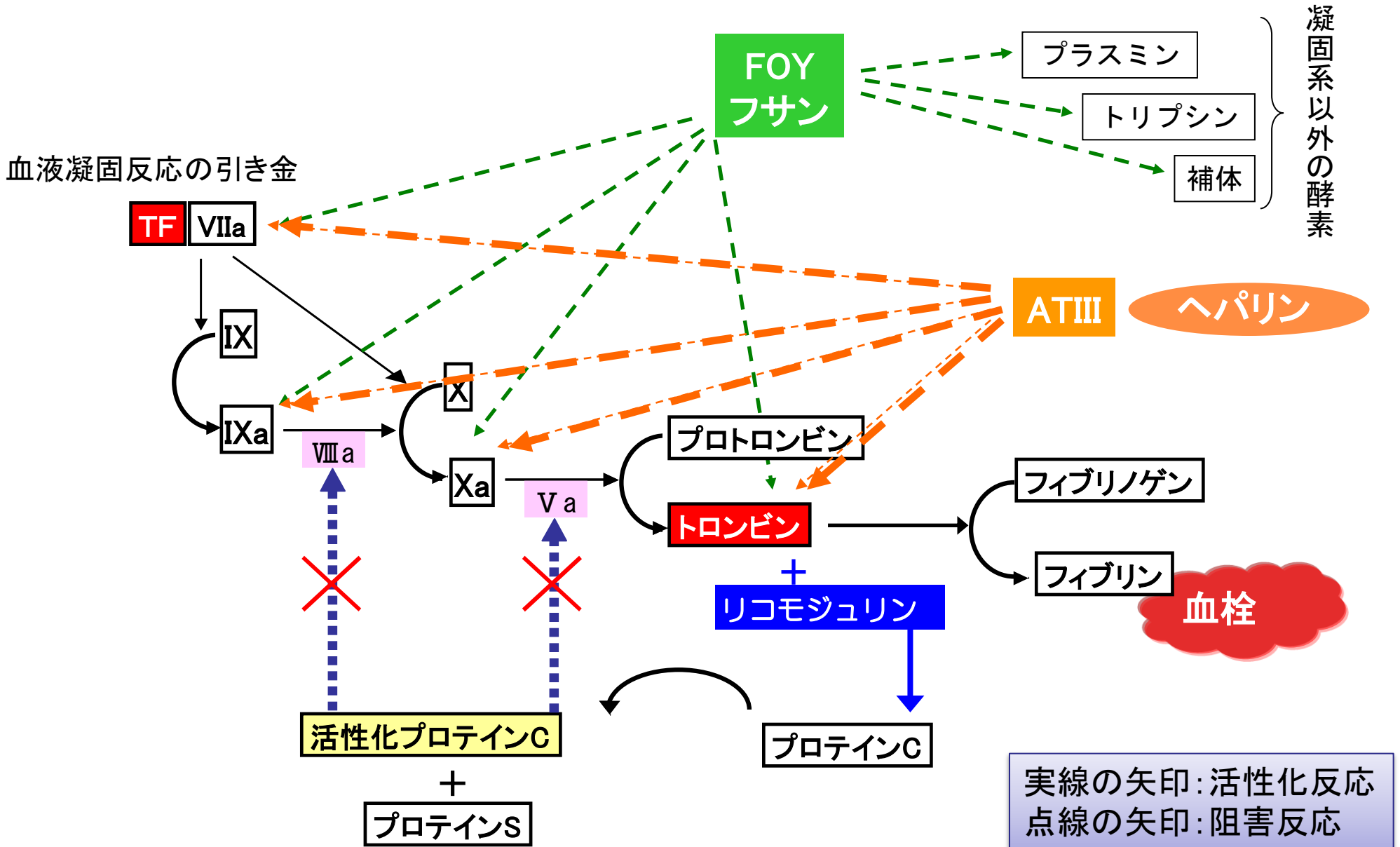
— 凝固マーカー

— 線溶マーカー

↑ ↓ DICにおける変動

凝固の活性化 = トロンビン産生 ⇒ TATで評価
線溶の活性化 = プラスミン産生 ⇒ PICで評価

抗凝固薬の作用メカニズム



抗凝固薬の作用メカニズム

