



研修医・医学生のための 救急・集中治療レクチャー

DIC (播種性血管内凝固)

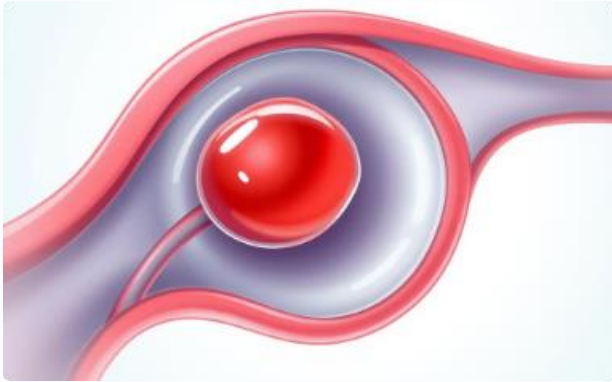
和歌山県立医科大学
高度救命救急センター



井上 茂亮

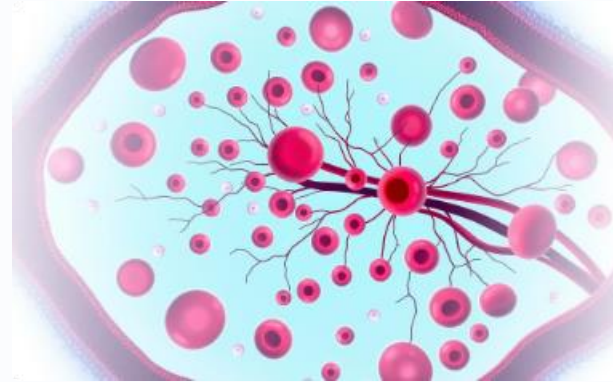


DICの病態生理



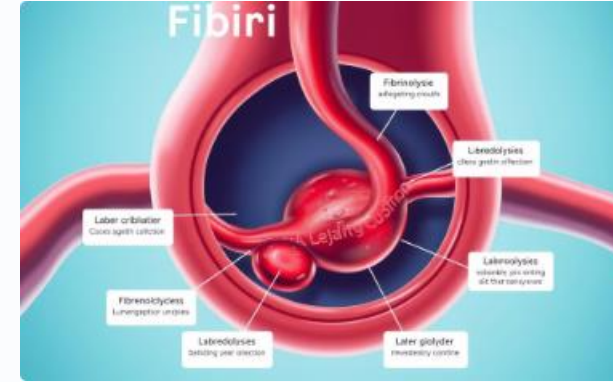
凝固亢進

組織因子の過剰発現や内皮細胞障害により、凝固カスケードが活性化されます。トロンビン生成が亢進し、フィブリン形成が促進されます。



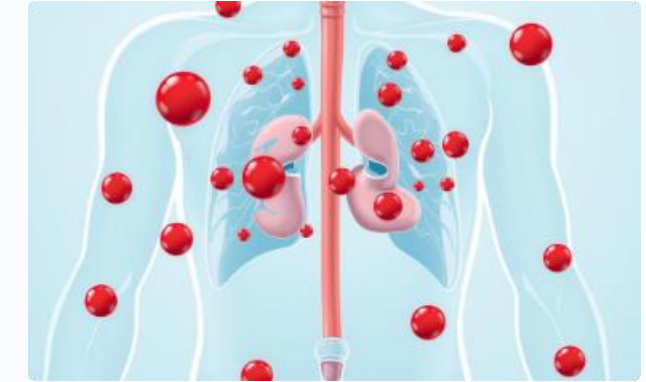
凝固因子・血小板の消費

微小血栓形成により、凝固因子と血小板が大量に消費されます。これにより凝固能が低下し、出血傾向が生じます。



線溶系の活性化

フィブリン分解産物（FDP）の増加により、さらなる凝固障害と血管内皮障害が引き起こされます。線溶亢進型DICでは、出血傾向が顕著になります。



臓器障害

微小血栓による組織虚血と、炎症性メディエーターの放出により、多臓器不全に至ることがあります。特に肺、腎臓、肝臓が障害を受けやすい臓器です。



DICの基礎疾患

感染症

敗血症、肺炎、尿路感染症などの重症感染症はDICの主な原因です。特に**グラム陰性菌感染症はリスクが高い**ですが、ウイルスや真菌感染症でもDICを引き起こす可能性があります。

悪性腫瘍

固形癌や血液悪性腫瘍は、DICを併発しやすいです。腫瘍細胞から組織因子が放出され、凝固亢進が起こります。

外傷・手術

重度の外傷、広範囲熱傷、大手術後は、DICのリスクが高まります。組織損傷により、凝固が活性化し、炎症反応が起こります。

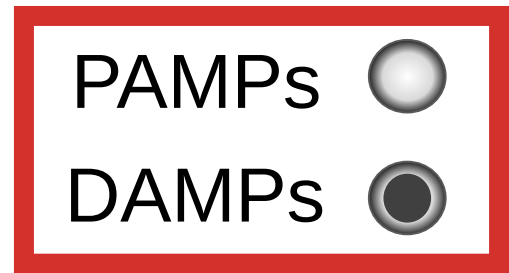
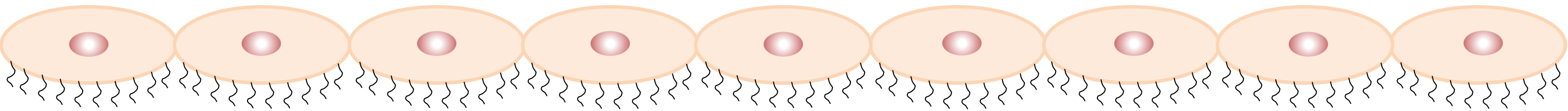
産科合併症

常位胎盤早期剥離、羊水塞栓症、子癇などの産科疾患はDICを引き起こす可能性があります。胎盤から組織因子や胎児成分が母体循環へ流入し、DIC発症のトリガーとなります。



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

炎症が起これば凝固は起こる



炎症
(免疫反応)

免疫担当細胞
(好中球・マクロファージ)

組織障害・組織因子放出
(外因系凝固活性化)

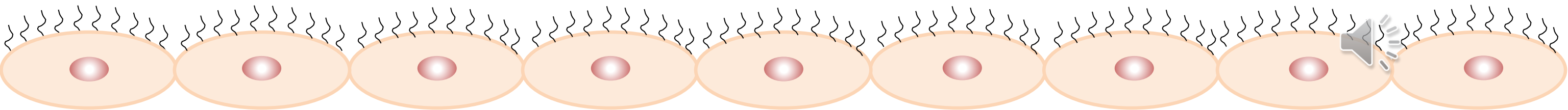
炎症性サイトカイン
産生

好中球NETs放出
(NETosis)

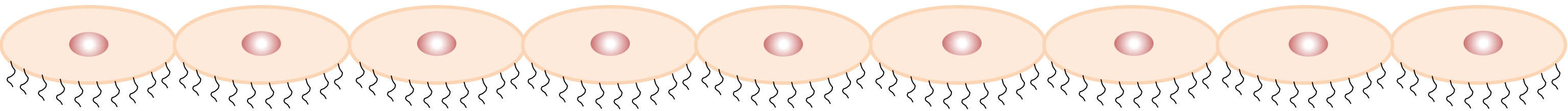
血小板活性化・凝集

凝固

生理的な
凝固反応



敗血症になればDICに発展？



※敗血症(Sepsis-3)
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

PAMPs ●
DAMPs ●

炎症
(免疫反応)

免疫担当細胞
(好中球・マクロファージ)

組織障害・組織因子放出
(外因系凝固活性化)

炎症性サイトカイン
産生

好中球NETs放出
(NETosis)

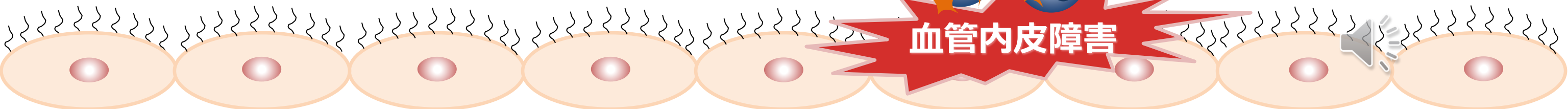
血小板活性化・凝集

凝固

DIC

病理性な
凝固反応

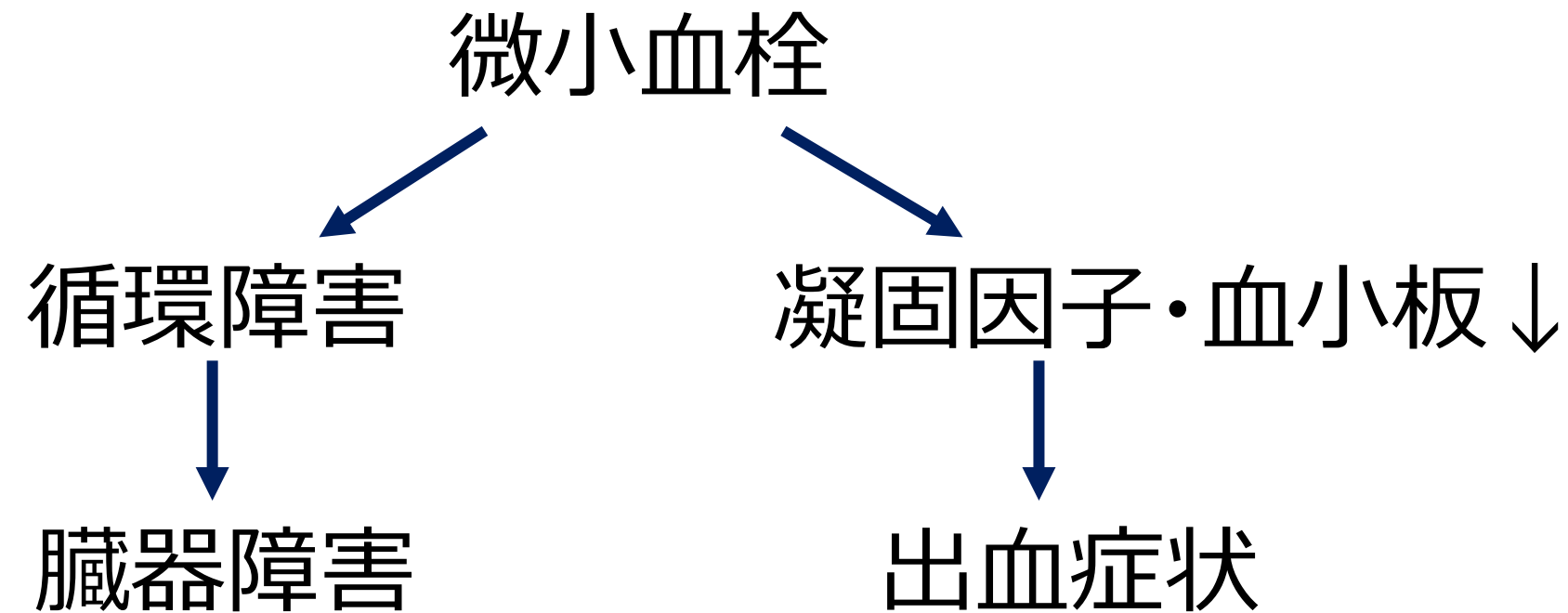
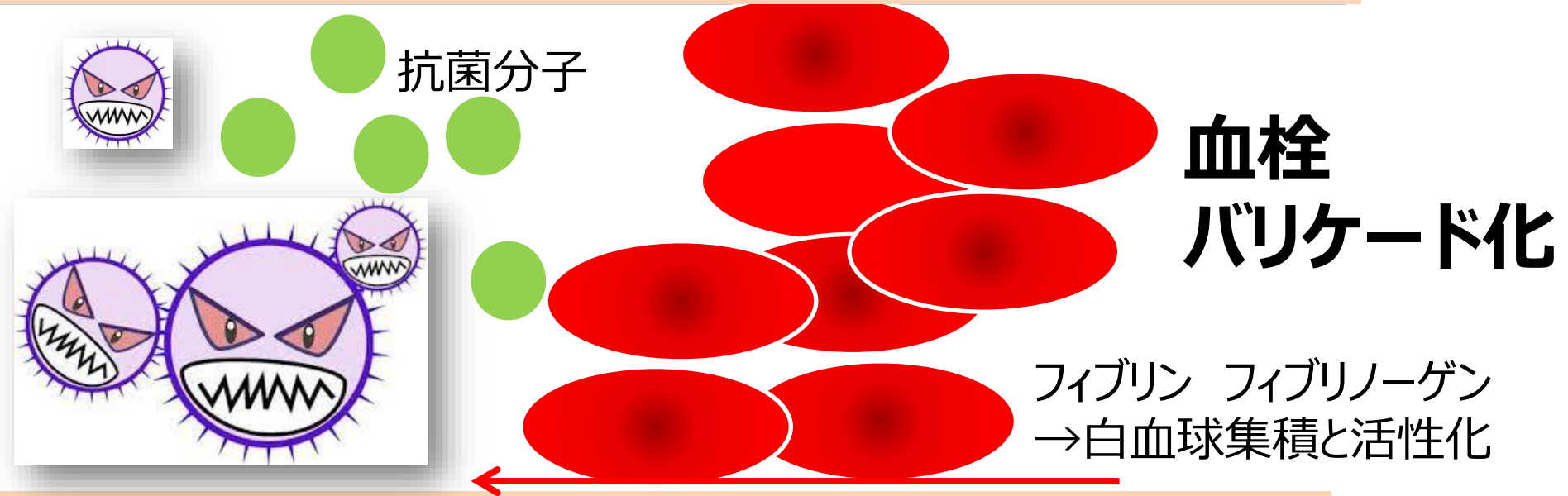
血管内皮障害



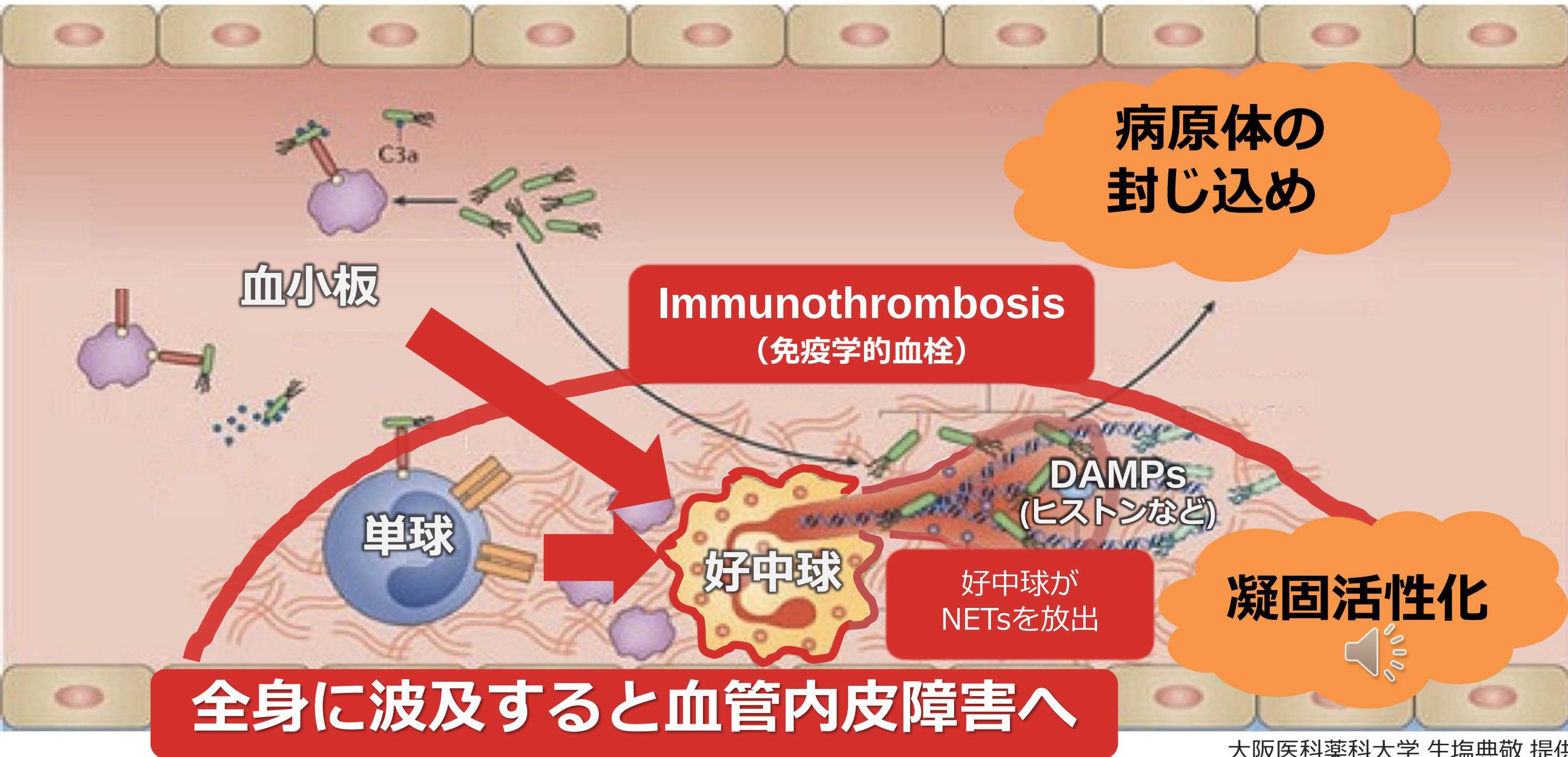
炎症と凝固のクロストーク



感染時の生体防御反応



Immunothrombosisとは？



血管内皮細胞の役割

- 血管透過性の調節
- 血管トーンスの調整
- 血栓活性の調整（抗血栓性）

AT

アンチトロンビン

TM

トロンボモジュリン

TFPI

組織因子経路インヒビター



血管内皮細胞の障害

- 血管透過性 → 亢進
- 血管トーンス → 血管拡張
- 血栓活性 → 血栓形成

「病的」なレベルで血管内皮障害
血栓形成加速→敗血症性DIC



DICの臨床症状

出血症状

皮下出血（点状出血、紫斑）、**粘膜出血**（歯肉出血、鼻出血）、**創部からの持続性出血、血尿、消化管出血**などが見られます。重症例では、頭蓋内出血や後腹膜出血など致命的な出血を来すこともあります。

血栓症状

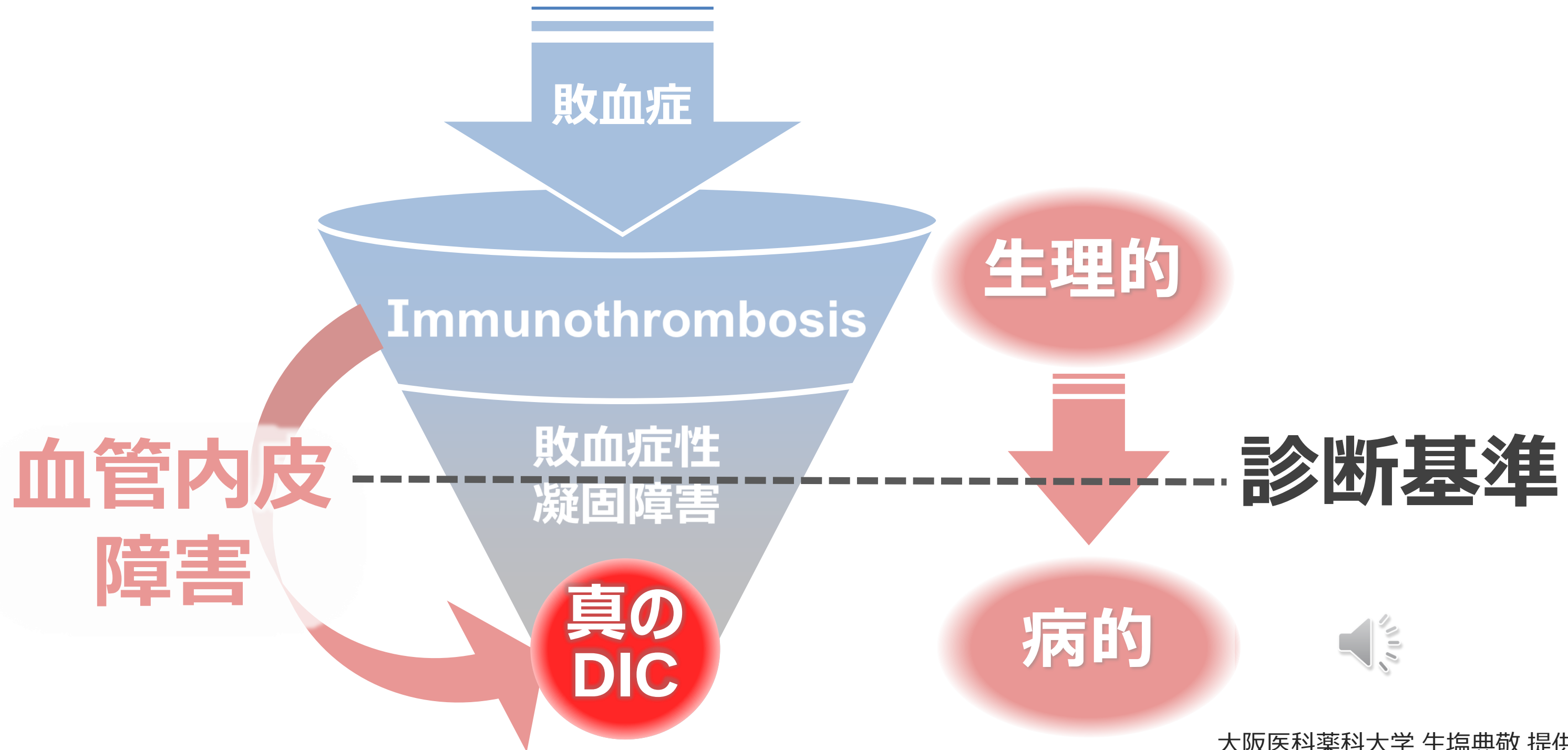
四肢末梢の虚血症状（冷感、チアノーゼ、壊死）、臓器虚血症状（意識障害、乏尿、肝機能障害）が現れることがあります。微小血栓による組織灌流障害が原因です。

基礎疾患に伴う症状

発熱、ショック、呼吸困難、腹痛など、DICの原因となっている基礎疾患に応じた症状が見られます。これらの症状がDICの発見のきっかけになることも多いです。



生理的範囲から病的に



DICの検査所見

検査項目	DICにおける変化	臨床的意義
血小板数	減少	消費性凝固障害の指標
PT-INR	延長	凝固因子の消費を反映
APTT	延長	凝固因子の消費を反映
フィブリノゲン	減少	消費と分解の亢進を示す
FDP/Dダイマー	増加	線溶亢進の指標
AT III活性	低下	消費と肝での産生低下を反映



急性期DIC診断基準

- 全身性炎症反応症候群(SIRS)、
 - 血小板数、
 - FDP、
 - プロトロンビン時間の
- 4項目でスコア化し、
4点以上でDICと診断する。**

	SIRS (項目)	血小板 (mm ³)	PT比 (秒.%も可)	FDP (μg/ml)
0点	0~2項目	≥ 12万	< 1.2 < 秒 ≥ %	< 10
1点	≥ 3項目	≥8万 <12万 または 24時間以内に 30%以上の減少	≥ 1.2 ≥ 秒 < %	≥ 10 < 25
2点	—	—	—	—
3点	—	<8万 または 24時間以内に 50%以上の減少	—	≥ 25

- 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.
- 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に相当する秒数延長または活性値低下を使用してもよい.
- FDPの代替としてDダイマーを使用してよい. 各施設測定キットにより以下の換算表を使用する.

丸藤哲, 他. 日救急医学会誌. 2005 ; 16 : 188-202より引用



SIRS診断基準

SIRS診断項目

☐ 体 温 $> 38^{\circ}\text{C}$ あるいは $< 36^{\circ}\text{C}$

☐ 心拍数 > 90 回/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 $> 10\%$

丸藤哲, 他. 日救急医会誌. 2005 ; 16 : 188-202より引用



D-dimer値を2倍すれば、ほぼFDP値になる（和医大の場合）

	測定キット名	FDP 10 μ g/ml 相当の Dダイマー (μ g/ml)	FDP 25 μ g/ml 相当の Dダイマー (μ g/ml)
当院	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



CQ5. DIC 診断と治療



CQ5

DIC診断と治療



推奨

- ・アンチトロンビン.....GRADE 2B
- ・トロンボモジュリン.....GRADE 2B



今後の課題/FRQ

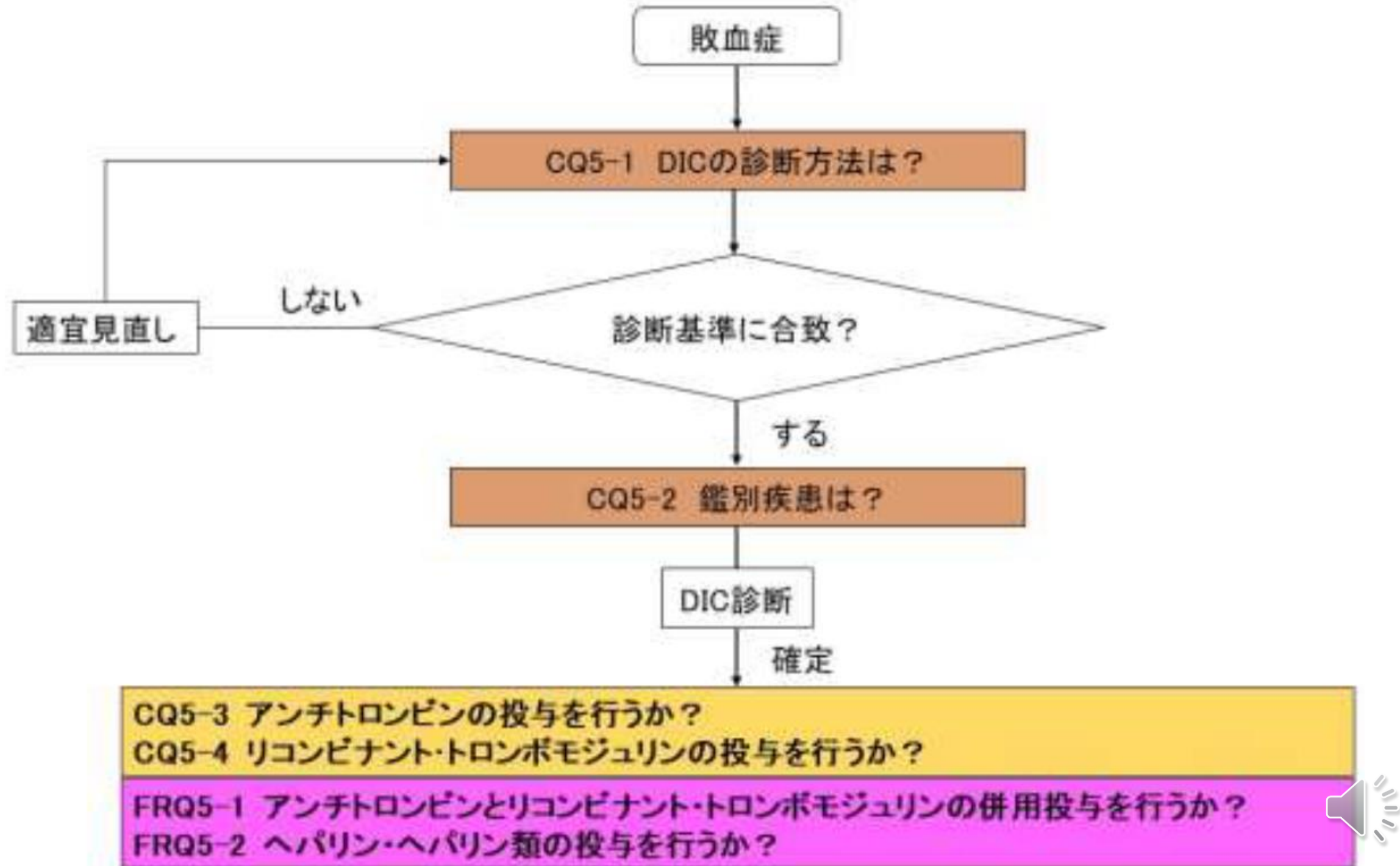
- ・アンチトロンビンとトロンボモジュリンの併用
- ・ヘパリン、ヘパリン類



情報提供/BQ

- ・DICの診断方法
- ・DICが疑われる症例での鑑別診断





DICの治療：基本方針

1

基礎疾患の治療

DICの原因となっている基礎疾患（感染症、悪性腫瘍など）に対する適切な治療を最優先します。基礎疾患のコントロールなしにDICの改善は困難です。

2

抗凝固療法

ヘパリン、トロンボモジュリン、アンチトロンビンなどを用いて過剰な凝固を抑制します。病型や出血リスクを考慮して適切な薬剤を選択します。

3

補充療法

重度の出血や観血的処置の際には、血小板輸血や新鮮凍結血漿輸注を行います。ただし、原則として抗凝固療法下での使用が推奨されます。

4

支持療法

輸液管理、呼吸・循環管理など、全身状態の安定化を図ります。臓器障害に対する対症療法も重要です。



ヘパリン・ヘパリン類

タンパク分解酵素阻害剤

投与しないことを推奨



アンチトロンビン

リコンビナント・
トロンボモジュリン

投与することを弱く推奨
(Grade 2D)



抗凝固療法：リコンビナントトロンボモジュリン

作用機序

トロンビンと結合してプロテインCを活性化し、抗凝固作用を発揮します。同時に**抗炎症作用**も有しています。生理的な凝固制御機構を模倣した薬剤です。

投与方法

380 U/kg/日を30分かけて点滴静注します。6日間連続投与が標準的ですが、症状に応じて投与期間を調整します。腎機能障害患者では減量が必要です。

有効性

特に感染症に伴うDICで有効性が高いとされています。出血リスクが低く、臓器障害の改善効果も期待できます。日本発の薬剤で、国際的にも注目されています。



抗凝固療法：アンチトロンビン製剤

作用機序

生体内の主要な凝固阻害因子であるアンチトロンビンIIIを補充します。トロンビンやXa因子を直接阻害し、凝固カスケードを抑制します。

投与方法

通常、1500単位/日を持続点滴静注します。アンチトロンビン活性が70%以上になるように投与量を調整します。3-5日間の投与が一般的です。

適応

アンチトロンビン活性が70%未満に低下している症例が良い適応です。特に敗血症性DICでの有効性が示されています。



悪性腫瘍関連DIC

発症機序

腫瘍細胞からの組織因子や癌プロコアグラントの放出、血管内皮障害、サイトカイン産生などが複合的に作用し、DICを引き起こします。特に、**急性前骨髄球性白血病（APL）**や**進行胃癌でDICの合併頻度が高いです。**

臨床的特徴

慢性DICの形をとることが多く、臨床症状が顕在化しにくいのが特徴です。**血栓傾向が強く、静脈血栓塞栓症のリスクが高まります。**一方で、APLでは急性の出血傾向を呈することがあります。

治療戦略

原疾患の治療（化学療法、手術など）が最も重要です。抗凝固療法としては、出血リスクの低い薬剤（リコンビナントトロンボモジュリン、低分子ヘパリンなど）が選択されることが多いです。APLに対してはATRAによる分化誘導療法が有効です。



産科DIC

原因

常位胎盤早期剥離、羊水塞栓症、子癇、HELLP症候群などが主な原因です。胎盤由来の組織因子や胎児成分の母体循環への流入がDIC発症のトリガーとなります。

特徴

急速に進行し、大量出血を伴うことが多いのが特徴です。線溶亢進型DICを呈することが多く、フィブリノゲンの著明な低下が見られます。

診断

産科DIC スコアを用いて診断します。基礎疾患、臨床症状、検査所見を点数化し、総合的に評価します。

治療

原因疾患の除去（分娩終了）が最優先です。大量輸血療法、抗DIC療法（抗凝固薬、抗線溶薬）、子宮収縮薬投与などを組み合わせて行います。



血小板減少はDICか？



重篤な急性の血小板減少

(たとえば $<20,000/\mu\text{L}$)

凝固異常メイン

溶血性貧血
+ 腎障害メイン

その他

3つの切り口で診断を絞っていこう



凝固障害メイン型

プロトロンビン(PT)時間延長

FDP上昇

フィブリノゲン(Fib)低下

アンチトロンビン(AT)Ⅲ低下

播種性血管内凝固症候群（DIC）を疑う



※FDP: フィブリノゲン・フィブリン分解産物 ※フィブリノゲンは低下しないことも多い

播種性血管内凝固症候群（DIC）って？

- 救急における急性の血小板減少で**頻度が高い**.
- いろいろな背景疾患により引き起こされ、**敗血症**が多い.
- 全身の小血管に血栓が多発し臓器障害を起こす.
- 線溶系が反応し血小板も凝固因子も消費される.

→PT延長, FDP上昇, フィブリノゲン低下, アンチトロンビン低下

DICは重篤な背景疾患と関連するため診断意義がある.

背景疾患は何か？感染巣はあるか？に目を向けることが大事.



溶血性貧血+腎障害メイン型

ヘモグロビン（Hb）低下

乳酸脱水素酵素（LDH）上昇

ビリルビン（Bil）上昇

クレアチニン（Cre）上昇

血栓性微小血管障害症（TMA）を疑う



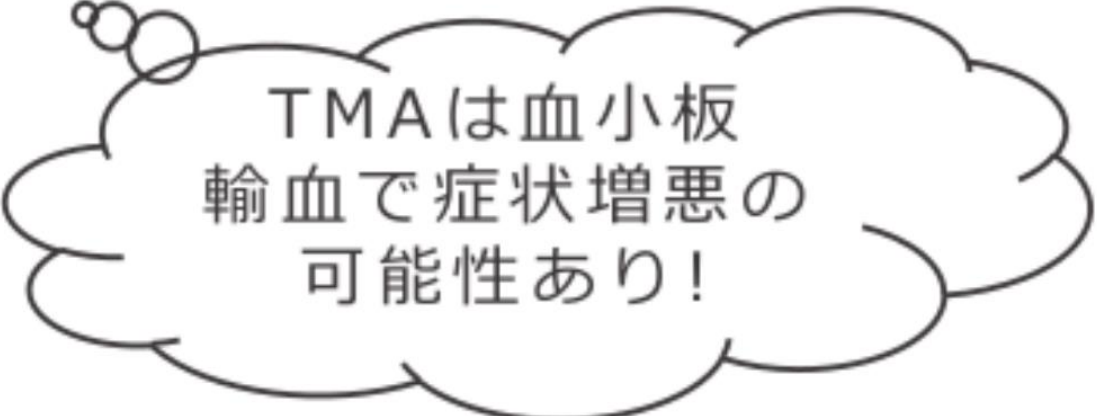
血栓性微小血管障害症（TMA）って？

- 全身の微小血管での血栓形成により臓器障害が起きる疾患の集まり.
- 血栓に引っかかって赤血球が壊れる：**溶血性貧血**
→ヘモグロビン低下, LDH上昇, ビリルビン上昇
- 血栓によって腎機能が障害される：**急性腎障害**
→クレアチニン上昇



TMAを構成する疾患

- 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)
- 溶血性尿毒症症候群(HUS)
志賀毒素産生大腸菌関連HUS
補体関連HUS
- その他のTMA (薬物, 骨髄移植, 妊娠など)



TMAは血小板
輸血で症状増悪の
可能性あり!

TTPは致命的な疾患だが血漿交換が著効するためTMAを発見することは重要.

夜間は病型を区別することはできないので **TMAと分かれれば合格.**

| その他の血小板減少

特発性血小板減少性紫斑病（ITP）：血小板減少以外に変化が少ない。

血液腫瘍：白血病（高齢者は骨髄異形成症候群が多い）は
貧血を伴いやすいが、白血球が正常値であることもある。

薬剤性：血小板のみ抑制の場合と、多系統の血球を抑制する場合がある。

これらは骨髄検査などで精査する方針で

夜は判断保留にしておく。



| 実は大切なこと

偽性血小板減少症の可能性を忘れずに.

= 実際は血小板数が低下しておらず, 血小板が凝集し
低値に見えてしまうこと.

- クエン酸の採血管で採血を再施行すること
- 身体診察で体表や粘膜に紫斑を探すこと

で, 本物の血小板減少かどうかを判断しよう.



DICの鑑別診断

血小板↓！！

感染症に起因すると考えられる血小板減少

凝固正常？

PT-INR <1.2
もしくは
FDP <10 mg・l⁻¹

はい

いいえ

敗血症性DIC

肝障害の影響
を考慮する

臨床症状や経過がDICとは異なると
考えられる場合には常に見直す

溶血は？

MAHA (LDH↑,
T-Bil↑,ハプトグロビン↓,
破碎赤血球)

いいえ

はい

STEC-HUS

下痢や腹痛,STEC
大腸菌 (O157,O104)

TTP

ADAMTS13活性 <10%

aHUS

家族歴,既往歴
臨床症状,遺伝子検査

二次性
TMA

妊娠
膠原病
APS/CAPS
移植後
悪性腫瘍
薬物
他

HIT

ITP

その他

ヘパリン

HPS
AIPF
SFTS
など

抗リン脂質抗体症候群

