平成27年12月8日

DIC（Disseminated Intravascular Coagulation、播種性血管内凝固症候群）の病態・診断・治療

1．原因

悪性腫瘍、羊水塞栓などの産科的疾患、外傷などの基礎疾患の悪化に伴い、生体内の抗血栓の制御をはるかに超える大量の凝固促進物質（組織因子）が血管内に流入（出現）することが DIC の原因と考えられている。
DICには必ず基礎疾患が存在する。DIC は単独の病気ではなく、基礎疾患に合併して起こる病気である。
＊組織因子（TF）：凝固因子の第Ⅲ因子（これが増えると、凝固因子の活性化が起こる）

DICの基礎疾患
3大疾患：敗血症、急性白血病、固形癌
産科合併症（常位胎盤早期剥離、羊水塞栓）
外傷、熱傷、膠原病（血管炎合併）、大動脈瘤、劇症肝炎、肝硬変、急性膵炎など

2．症状

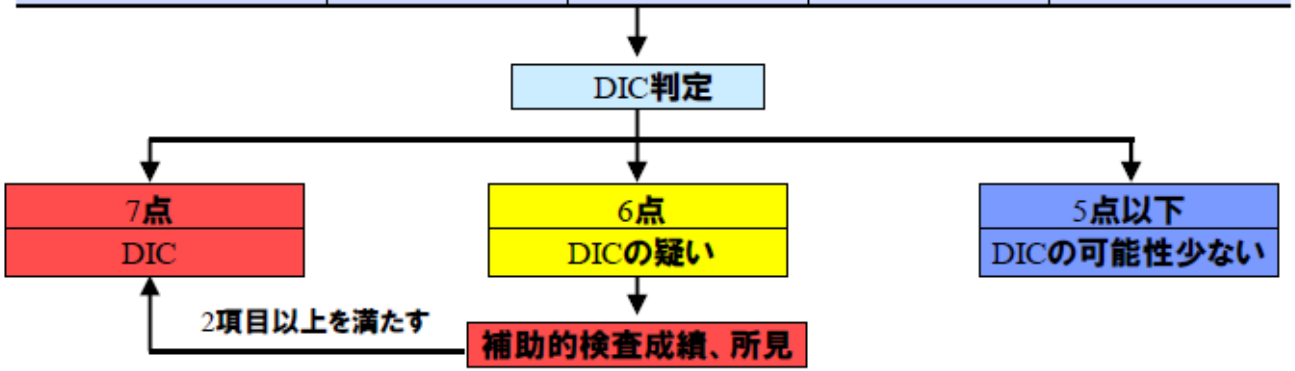
血栓症、出血症状、臓器症状

DIC の本態は、全身性・持続性の著しい凝固活性化状態であり、DIC はまさに究極の血栓症ということができる。但し、DIC は究極の血栓症であるにもかかわらず、出血症状がみられることがある。本来であれば、「血栓」と「出血」というのは、180 度の異なった病態であるが、この相反する病態が共存しているところが DIC の難しいところでもあり（病態あるいは治療の面でも）、予後が芳しくない理由と考えられている。旧厚生省研究班の疫学調査によると、DIC 患者数は 73,000 人／年と推測されている。また死亡率は56％と極めて予後不良である。DIC の予後が不良である理由は、特に臓器症状の出現によるものである。DIC では、重要臓器において微小血栓（microthrombi）が多発する。その結果、微小循環障害をきたす。腎臓で微小循環障害が発生すれば、腎不全を起こし、肝臓で微小循環障害をきたせば、肝不全が起こる。多臓器において微小循環障害が同時進行的に悪化するので、多臓器不全（MOF）になる。全身に多発する血栓形成に伴って血小板や凝固・線溶因子の消費・欠乏状態を起こして、皮膚の紫斑や点状出血、静脈注射痕からの出血、下血、血尿など全身の出血傾向が生じる。特に脳出血は最も致命症になりやすい出血症状である。また、多発する微小血栓のために虚血循環障害を生じ、さまざまな臓器症状（腎臓での乏尿、無尿、肺での呼吸困難、消化管では急性潰瘍による下血、中枢神経系では意識障害など）を生じ、進行すると多臓器不全で死に至ることも稀ではない。

3．検査と診断

DIC診断基準 厚生省（1988年）①

1項目あたりの得点	0点	1点	2点	3点
基礎疾患	無	有		
出血症状	無	有		
臓器症状	無	有		
血清FDP（μg/ml）	＜10	10≦～＜20	20≦～＜40	40≦
血小板（×10^4/mm^3）	＞12	12≦～＞8	8≧～＞5	5≧
ﾌｨﾌﾞﾘﾉｰｹﾞﾝ(mg/dl)	＞150	150≧～＞100	100≧	
PT　PT比	＜1.25	1.25≦～＜1.67	1.67≦	



厚生省のDIC診断基準（1988年改訂）

補助的検査成績、所見

1．可溶性フィブリンモノマー陽性
2．D ダイマー高値
3．トロンビンアンチトロンビンⅢ複合体（TAT）高値
4．プラスミン－α2 プラスミン・インヒビター複合体（PIC）高値
5．病体の進展に伴う得点増加傾向の出現。
　特に、数日以内で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。
6．抗凝固療法による改善

4. 治療

① 基礎疾患の治療（最も重要。基礎疾患が治癒すれば、DIC が治ることが多い）

② 抗凝固療法

DIC では、基礎疾患により引き起こされた凝固状態を制御するための抗凝固療法が有効です。

一般的薬剤として、アンチトロンビン（AT）と結合して AT の抗トロンビン作用を著しく促進するヘパリン類、フサン、エフオーワイ等がある。

ヘパリン類

未分画ヘパリン（高分子量製剤：ヘパリンナトリウム）は出血症状を助長する副作用があり、現在、ほとんど使用されなくなっている。

http://www.3nai.jp/weblog/entry/53216.html （金沢大学　血液内科・呼吸器内科）

その副作用の軽減を目的に開発された低分子量ヘパリン（フラグミン、オルガラン）が使われている。

オルガランは半減期が長く、1日2回の投与で効果が持続し、患者を 24 時間持続点滴で拘束する必要がない。

この点、慢性 DIC に対しては最も良い適応となる。

但し、万一出血の副作用が見られた場合には半減期の長いことがデメリットになる場合がある。

フラグミンは 24 時間持続点滴であるが、透析患者にも使用できる。

ヘパリン類 AT 活性が低下した場合は充分な効果が期待できないため、AT 濃縮製剤（アンスロビン P、ノイアート、ノンスロン）を併用する。

保険適応は、AT 活性 70％以下の症例で AT 濃縮製剤を使用することが可能であり、1,500 単位/日で 3～5 日間投与する。

フサン、エフオーワイ

トロンビンなどの活性化凝固因子の阻害作用をもつフサンとエフオーワイも DIC の治療薬として使われている。

ヘパリンに比べて抗凝固活性は弱いものの、高サイトカイン血症を伴う敗血症による DIC の病態には有効性が期待できる。

出血性副作用が少ないことが利点である。

● フサンとエフオーワイとの使い分け

1）フサンは線溶活性化が強いタイプの DIC に有効であるが、FOY は線溶活性化が強いタイプの DIC にはあまり有効ではない。
したがって、線溶亢進型 DIC（出血症状が著明な DIC）には、フサンが絶対的に有効である。但し、副作用である高カリウム血症には注意。
例えば、前述のような急性白血病、前立腺癌、腹部大動脈瘤などに合併した DIC にはフサンが有効である。

2）マイルドな効果を期待したい場合は、エフオーワイが選択肢に挙がる。
例えば、出血傾向が強くヘパリン類は使用できないし、しかもカリウム濃度が高く、フサンも使いがたい時に使用する。

（注意）フサン、エフオーワイは静脈炎の副作用があり、中心静脈からの投与が原則である。

リコモジュリン（2008年5月発売）

遺伝子組み換えトロンボジュリン製剤で、ヘパリンより有用性が認められ、出血性副作用が少ない。

リコモジュリンは血中半減期が約 20 時間と長いため、ヘパリンのような 24 時間持続投与は必要とせず、

１日 1 回の投与（380U/kg、約 30 分で点滴静注）で充分な抗凝固活性を期待できる。

③ 補充療法

DIC の消費性凝固障害のために出血傾向が顕著な時には、抗凝固療法を十分に行いつつ、濃厚血小板（PC）、新鮮凍結血漿（FFP）、あるいは濃縮 AT 製剤（アンスロビン P またはノイアート）などを適宜投与して血液成分補充を行う必要がある。

5. DIC治療薬剤の投与方法・用量

分 類	薬 剤 名	投 与 量	利 点	欠 点
低分子ヘパリン	オルガラン静注 1250 単位 1mlA	1回 1250 単位 1日2回 静注 （適宜増減） 血清 Cr 2mg/dL 以上の場合は減量もしくは 投与間隔をあけて慎重投与、又は中止を考慮	1日2回のワンショット静注で有効	透析患者、重度肝障害患者には禁忌
	フラグミン静注 5000 単位/5mlV	1日 75 単位/kg を 24 時間かけて持続静注	透析患者にも使用可	重度肝障害患者には禁忌
ﾌﾟﾛﾃｱｰｾﾞｲﾝﾋﾋﾞﾀｰ	フサン注	1.44～2.4mg/kg/日を 24 時間かけて持続静注 （5%TZ 1L に溶解）	出血の副作用が殆どない	水分制限がある場合は使いづらい 高カリウム血症
	エフオーワイ注	20～39mg/kg/日を 24 時間かけて持続静注 （本剤 100mg 当たり 50mL 以上の輸液で溶解）	出血の副作用が殆どない	水分制限がある場合は使いづらい
ﾄﾛﾝﾎﾞﾓｼﾞｭﾘﾝ製剤 （遺伝子組み換え）	リコモジュリン注 12800 単位/V	1回 380 単位/kg 1日1回 30 分かけて点滴静注 腎機能患者には減量投与	出血の副作用が殆どない	高価（¥ 39,448/V） 2008 年5月発売
血液製剤 （補充療法）	濃厚血小板	1回 10～20 単位 血小板数2万/μL を維持目標		
	新鮮凍結血漿	1回5単位 ﾌｨﾌﾞﾘﾉｹﾞﾝ 100mg/dl 未満又は PT 比 1.7 以上の 時に必要になることが多い。		