

Recent Progression in Pathophysiology and Classification of Disseminated Intravascular Coagulation

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/19730

性型X因子はPARs (Protease-activated receptors) を介して炎症を惹起するというものである。我々の検討においても、LPS誘発DICモデル (敗血症性DICのモデル) に対して、免疫グロブリンを投与すると、TNFやIL-6と言った炎症性サイトカインの抑制とともに、凝固異常や病理学的な血栓形成が抑制されている。炎症と凝固のクロストークを遮断するような治療は、今後の発展が期待できるのではないかと考えられる⁵⁾。

ただし、この現象に関しても、感染症 (敗血症あるいは敗血症モデル) では存在するのかもしれないが、非感染症 (急性白血球病や固形癌) での存在は疑問である (もし存在してもかなり限定的ではないかと考えられる⁶⁾)。

DIC病態におけるサイトカインや血管内皮の関与、凝固と炎症のクロストークの存在は、感染症症例において当てはまったとしても、DIC症例全般について普遍的に言及できないため注意が必要である。この点においても、DICの多様性を指摘することができる。

4. 分子マーカーによるDICの病態評価

DICの本態は、著しい凝固活性化であり、この点は全DIC症例に共通している。現在、臨床の場で用いられている凝固活性化分子マーカーとしては、トロンビン-アンチトロンビン複合体 (thrombin-antithrombin complex: TAT)、プロトロンビフラグメント1+2 (prothrombin fragment 1+2: F1+2)、可溶性フィブリン (soluble fibrin: SF)、フィブリンモノマー複合体 (fibrin monomer complex: FMC) が挙げられる (図3)。これらの凝固活性化マーカーは、多くの血栓性病態で上昇するためDICに特異的なマーカーと言う訳ではないが、逆にこれらのマーカーが全く正常であれば、DICの本態である凝固活性化が存在しないことになり、少なくとも採血時点におけるDICの合併は否定的である。なお、TATとF1+2は多くの症例で正相関するが、代謝経過の違いや血中半減期の違いのため一部の症例で解離する場合がある。

DICにおいては、凝固活性化と同時進行的に線溶活性化がみられるがその程度は基礎疾患により様々である。線溶活性化の程度は、血中プラスミン- $\alpha 2$ プラスミンインヒビター複合体 (plasmin- $\alpha 2$ plasmin inhibitor: PIC) で評価することが可能である。血中PICの著増する例では、 $\alpha 2$ プラスミンインヒビター ($\alpha 2$ plasmin inhibitor: $\alpha 2$ PI) が消費性に低下することが多い。ただし、 $\alpha 2$ PIは炎症反応で上昇するために、強い炎症を伴った症例においては、PICの上昇が見られても $\alpha 2$ PIはあまり低下しないことがある。逆に、PICの上昇がなくても肝不全があれば、 $\alpha 2$ PIは低下する ($\alpha 2$ PIは肝臓で産生される)。

凝固活性化が同程度であったとしても線溶活性化の程度が大きく違う理由としては、線溶阻因子であるプラスミノゲンアクチベーターインヒビター (plasminogen activator inhibitor: PAI) の動態が大きく違うことが最大の理由と考えられる (後述)。

5. 臨床DICの病型分類 (2009年改訂版)

DICの多様性を理解する上で、DICの病型分類の概念は重要である (図4)。著しい凝固活性化はDICの主病態であり全症例に共通しているが、その他の点については基礎疾患により病態 (特に線溶活性化の程度) が相当異なっている⁷⁾。

凝固活性化は高度であるが線溶活性化が軽度で留まるDICは、敗血症に合併した例に代表される。線溶阻因子PAIが著増するために強い線溶抑制状態となり、多発した微小血栓が溶解されにくく微小循環障害による臓器障害が高度になりやすい

が、出血症状は意外と軽度である。このような病型のDICを「線溶抑制型DIC」 (旧名称: 凝固優位型DIC) と称している。検査所見としては、凝固活性化マーカーであるTATは上昇するものの、線溶活性化マーカーであるPICは軽度上昇に留まる。また、微小血栓の溶解を反映するフィブリン/フィブリノゲン分解産物 (fibrin/fibrinogen degradation products: FDP) やDダイマーも軽度上昇に留まるのが特徴である。

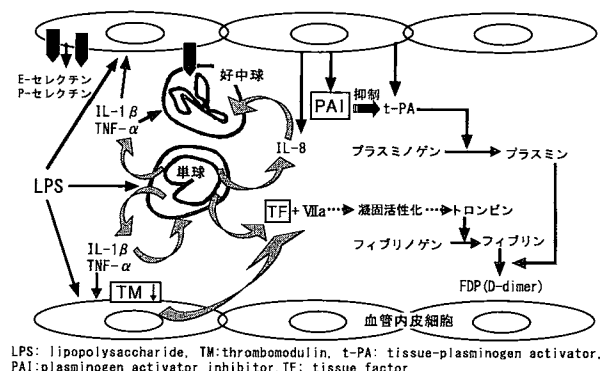


図2. 重症感染症に合併したDICにおける発症機序

凝固活性化と分子マーカー

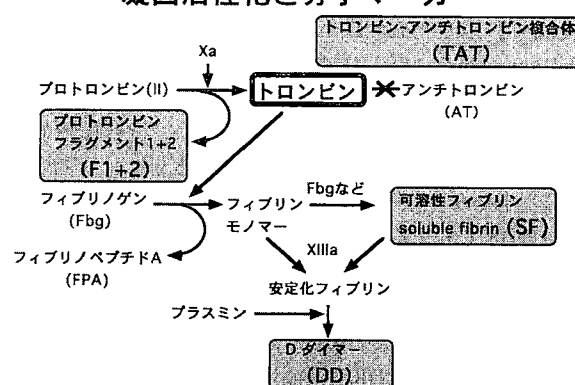


図3. 分子マーカーによる凝固・線溶活性化の評価

病型	凝固 (TAT)	線溶 (PIC)	症状	D-dimer	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	↑	↑		↑	↑	固形癌
線溶亢進型 (線溶優位型)	↑	↑	出血症状	上昇	微増	腹部大動脈瘤 APL

図4. DICの病型分類 (2009年改訂版)

TAT: トロンビン-アンチトロンビン複合体, PIC: プラスミン- $\alpha 2$ プラスミンインヒビター複合体, 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。金沢大学第三内科ブログで最新版のDICの病型分類 (カラー図) を掲載中 (「金沢大学第三内科」のインターネット検索でも到達可能)¹⁾。

一方、凝固活性化に見合う以上の著しい線溶活性化を伴うDICは急性前骨髄球性白血病 (acute promyelocytic leukemia: APL)、腹部大動脈瘤、前立腺癌などに合併した例に代表される。PAIはほとんど上昇せずに線溶活性化が強く、止血血栓が溶解されやすいことと関連して、出血症状が高度になりやすいが臓器障害はほとんどみられない。このような病型のDICを「線溶亢進型DIC」(旧名称:線溶優位型DIC)と称している。検査所見としては、TAT、PIC両者とも著増し、FDPやDダイマーも上昇する。フィブリノゲン分解も進行するためにFDP/DD比は上昇 (DD/FDP比で表現する場合は低下) しやすいため特徴である。なお、APLに合併したDICにおいては著しい線溶活性化がみられるが、APL細胞上のアネキシンIIの過剰発現が原因と考えられている。

凝固・線溶活性化のバランスがとれており上記両病型の中間的病態を示すもの(固形癌に合併したDICなど)を「線溶均衡型DIC」と称している。進行例を除くと、出血症状や臓器症状は意外とみられにくい。

病態の差違に基づくDICの病型分類の考え方は、DICの早期診断、治療方針の決定の上でも重要である。たとえば、FDP、DダイマーはDIC診断の最も重要なマーカーと信じられてきたが、線溶抑制型DICではその上昇は軽度にとどまることも少なくなく、これらのマーカーを過度に重用視するとDICの診断が遅れる懸念がある(血中TAT、SFの上昇や、血小板数の経時的低下に着目することにより早期診断が可能である)。治療面においても、線溶亢進型DICに対して、ヘパリン類のみを投与すると出血を助長することも少なくなく、このような場合はメシル酸ナファモスタット(抗プラスミン作用も強い抗トロンビン薬)、あるいはヘパリン類とトラネキサム酸の併用が有効である。

6. 動物DICモデルにおける病態

動物DICモデルは、従来LPSまたはTFで誘発するモデル(特に前者)が頻用されてきたが、同じDICモデルとしてあまり意識して区別されてこなかったのが実状である。しかし、著者らは用いるDIC誘発物質により病態が大きく異なる(血中TATの上昇で反映される凝固活性化の程度や、血小板数やフィブリノゲンの低下で反映される消費性凝固障害が同程度であっても)ことを明らかにしてきた⁹⁾。

「LPS誘発DICモデル」においては、PAI活性が著増するために線溶抑制状態となりDダイマーは軽度上昇にとどまる特徴がある。病理学的には微小血栓の多発を証明しやすい。肝腎

障害等の臓器障害は高度であるのに対し、血小板数やフィブリノゲンが著減するにもかかわらず出血症状はほとんど見られない。

「TF誘発DICモデル」においては、PAI活性は軽度上昇にとどまり十分な線溶活性化がみられることを反映してDダイマーは急峻に上昇する。病理学的には微小血栓を証明しにくい(血栓溶解を反映しているものと考えられる)。興味あることに肝腎障害はほとんどみられないのに対し、出血症状としての血尿は高頻度に見られる。

両DICモデルは、血小板数やフィブリノゲンは同程度に低下するにもかかわらず、TF誘発DICモデルでのみ高頻度の出血症状がみられる現象に関しては、DICにおける出血症状は、消費性凝固障害の程度よりも線溶活性化と密接に関連していることを示している。また、両DICモデルにおける凝固活性化(血中TAT上昇)が同程度であっても、LPS誘発DICモデルでのみ臓器障害がみられたことに関しては、DICにおける臓器障害は凝固活性化よりも線溶活性化の程度と密接に関連しているものと考えられる。

このように、LPS誘発DICモデルは臨床の線溶抑制型DICに、TF誘発DICモデルは線溶亢進型～線溶均衡型DICに、病態が類似しているものと考えられる。DICの病態解析や新規治療法の開発を目的とした研究は、動物DICモデルを用いて行われてきたが、用いるモデルにより成績が大きく異なる可能性が高く⁹⁾¹⁰⁾、この点はDIC研究の根幹に関わる重要な問題点と思われる。

7. DICにおける線溶活性化の意義

DICモデルにおいて線溶活性化が重要な役割を果たしていることについては、両モデルに対して抗線溶薬であるトラネキサム酸(TA)を投与した場合の影響を評価してみると明確となる¹¹⁾¹²⁾。TF誘発DICモデルにおいては肝腎障害がほとんど見られないのが特徴であるが、TAを投与するとLPSモデルに匹敵するような高度の臓器障害がみられるようになる。LPS誘発DICモデルにおいては元々肝腎障害は高度であるがTAを投与すると臓器障害は更に悪化する。これらの成績から、DICにおける「過度」の線溶活性化は出血の原因になるものの、「適度」な線溶活性化は臓器障害に対して阻力的に作用し生体防御応答の側面があるものと考えられる。この点、DICの臨床においても抗線溶薬のみによる(抗凝固療法を併用しない)治療は、臓器障害を悪化させる懸念が強い。

臨床で遭遇する線溶亢進型DIC (TF誘発DICモデルに近い病態)に対しては、ヘパリン類(ダナパロイドナトリウム、低分子ヘパリン、未分画ヘパリンのいずれか)とTAの併用療法が出血症状に対してしばしば著効する。ただし、我々の検討ではLPS誘発DICモデルにおいては、ヘパリン類の併用下であってもTAの投与は臓器障害や死亡率を悪化させている。この点、敗血症に合併した場合のように、線溶抑制型DICに対してはヘパリン類併用下であってもTAは使用すべきではないと思われる。

LPS誘発DICモデルにおけるPAIの著増が線溶抑制状態をきたし臓器障害など病態を悪化させているとすると、線溶療法は同モデルにおける臓器障害を軽減する可能性がある。実際、我々の検討によると、同モデルに対してウロキナーゼを投与するとPAI活性の上昇を抑制し、臓器障害を有意に軽減させる効果が観察された。副作用の問題など解決すべき点があるため、直ちに臨床応用可能という訳ではないが、LPS誘発DICモデルの病態を考察する上で示唆に富む成績と考えられる。

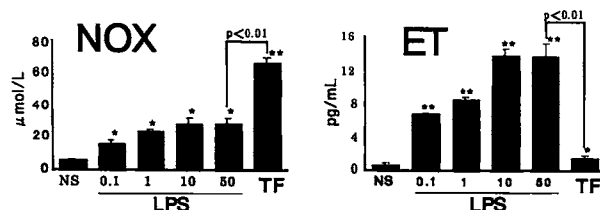


図5. DICモデルにおける血管作動性物質の役割

NOX: 血管拡張性物質である一酸化窒素 (nitric oxide: NO) の代謝産物, ET: 血管収縮性物質であるエンドセリン, LPS: LPS誘発DICモデル, TF: 組織因子誘発DICモデル (文獻13)より改変)

8. DICにおける血管作動性物質の役割

エンドセリン (ET) は強力な血管収縮性物質であり、高血圧症、狭心症、腎不全、子宮内胎児死亡などにおける役割が注目されてきた。DICモデルにおいては、興味あることにLPS誘発DICモデルにおいては血中ETが著増するが、TF誘発DICモデルにおいてはほとんど上昇することなく対照的な動態を示す¹³⁾ (図5)。LPS誘発DICモデルにおいては、前述の線溶抑制状態に加えてETによる血管収縮、微小循環障害の助長が病態に加味されている可能性がある。実際、LPS誘発DICモデルに対してET受容体拮抗薬を投与すると臓器障害は同薬の用量依存的に軽減されることが確認された。なお、TF誘発DICモデルに対してET受容体拮抗薬は何の影響も及ぼさず、この点からも同モデルにおいてはETの病態への影響がないことが伺われる。

9. 線溶亢進型DICの診断指針

線溶亢進型DICにおいては、出血症状が特に著しく臨床上の管理が難渋する場合には、DICに対して通常禁忌とされている抗線溶療法が適応となりうる場合があるため (ヘパリン類の併用下)、適応を誤らないためにも特に明確な定義が必要であると考えられる。

線溶亢進型DICにおいては、出血症状が重症であり、特に、脳出血、肺出血、吐・下血、手術部位・創部からの大量出血などの致命的出血をきたす可能性がある。また、このタイプのDICにおいては、血小板数の低下がそれほど高度でなくても (このため臨床家の注意が充分でない場合がありうる)、致命的な出血をきたす可能性がある点で注意が必要である。

ヘパリン類単独で線溶亢進型DICに対する加療を行うと反って出血を助長することもあるが、凝固活性化のみならず線溶活性化も同時に十分阻止するような治療は、出血症状に対してしばしば著効する。具体的には、メシル酸ナファモスタット (FUT: 抗トロンビン作用のみならず抗プラスミン作用も強力な合成プロテアーゼインヒビター) や、ヘパリン類&トラネキサム酸併用療法は、線溶亢進型DICの出血症状に対して極めて有効である。ただし、DICに対するトラネキサム酸などの抗線溶療法は、血栓症の合併や、臓器障害の報告があり、適応や使用方法を誤ると重大な合併症をきたすことになる (死亡例の報告もある)。線溶亢進型DICの病態診断指針は誤った抗線溶療法の適応を避ける上でも重要と考えられる。

表2. 線溶亢進型DICの病態診断を行うための指針

- | |
|---|
| 1. 必須条件: TAT $\geq 20 \mu\text{g/l}$ かつPIC $\geq 10 \mu\text{g/ml}$ (※) |
| 2. 検査所見: 下記のうち2つ以上を満たす |
| 1) FDP $\geq 80 \mu\text{g/ml}$ |
| 2) フィブリノゲン $< 100\text{mg/dl}$ |
| 3) FDP/DD比の高値 (DD/FDP比の低値) |
| 3. 参考所見: 下記所見がみられる場合、さらに重症出血症状をきたしやすい。 |
| 1) 血小板数低下 ($< 5\text{万}/\mu\text{l}$) |
| 2) $\alpha_2\text{PI}$ 活性低下 ($< 50\%$) |

(※) この必須条件を満たす場合は典型例である場合が多い。TATやPICが、上記の7~8割レベルの上昇であっても、線溶亢進型DICの病態と考えられることもある。

表2に線溶亢進型DICの病態診断を行うための指針を記載した。TATおよびPICは、線溶亢進型DICの代表的基礎疾患であるAPLの平均的な値 (以上) が採用されている。著しい線溶活性化に伴い、FDPは著増するが (同じくAPLの平均的な値以上)、フィブリノゲン分解 (fibrinogenolysis) も進行するためフィブリン分解産物のみを反映するD-dimerとの間に乖離現象を生ずる。そのため、FDP/D-dimer比は大きくなる (D-dimer/FDP比は小さくなる)。フィブリノゲン分解および消費性凝固障害の両者の影響によりフィブリノゲンは著減する。

線溶亢進型DICにおける出血症状は、消費性凝固障害よりもむしろ著明な線溶活性化に伴う止血血栓の溶解の要素が大きいのと考えられるが、血小板数低下が進行しているとさらに出血症状は重症化しやすい。過剰なプラスミン形成に伴い、 $\alpha_2\text{PI}$ はしばしば著減する。

10. DIC分類からみた多様性

前述のDIC病型分類とは別に、従来しばしば用いられてきたDICの分類を紹介する。

1) 急性DICと慢性DIC

DICの経過から、急性DICや慢性DICという分類法がある。何日までの経過であれば急性期であるというような明確な線引きがある訳ではないので、やや概念的な分類である。

急性DICの代表的基礎疾患は、敗血症その他の重症感染症、急性白血病、外傷、熱傷、熱中症、産科合併症 (常位胎盤早期剥離、羊水塞栓)、劇症肝炎、急性脾炎、ショック、横紋筋融解などが挙げられる。

また、慢性DICの代表的基礎疾患は、固形癌、腹部大動脈瘤、巨大血管腫などが挙げられる。慢性DIC症例のなかでも、腹部大動脈瘤、巨大血管腫などでは、しばしば年単位経過をとることが少なくない。このような症例においても外来で簡単に治療できるような薬物が求められる。

2) 代償性DIC、非代償性DIC

消費性凝固障害の有無による分類である。血小板や凝固因子と言った止血因子がDICのために消費はされているものの、骨髓からの血小板産生や、肝からの凝固因子産生が充分であるために、血小板や凝固因子の血中濃度が低下しない状態である (所謂、動的平衡関係にある状態である)。時に血小板や凝固因子が正常値以上に上昇することもあり、この場合、過代償性DICと称することもある。

代償性DICや非代償性DICも明確な診断基準がある訳ではなく、概念的な分類である。なお、代償性DICに関しては、血小板数や凝固因子の低下がないため (FDPは上昇するが、血小板数、フィブリノゲン、プロトロンビン時間はほぼ正常) 旧厚生省DIC診断基準では、DICと診断されないことが多い。

慢性に経過するDICにおいて、代償性DICの病態をとりやすい。

3) DIC準備状態、pre-DIC、切迫DIC

予後不良のDICの予後を少しでも良くしたいという臨床的ニーズから、早期治療を行いやすくするために、これらの用語が用いられることがある。

これらに関しても明確な定義がある訳ではないが、たとえば、旧厚生省DIC診断基準でDICと診断されるような症例であってもその前段階としてDIC準備状態、pre-DIC、切迫DICと言える時期があるのではないかという考え方が背景にある。

一部、代償性DICの概念と重複する。

4) 顕性DICと非顕性DIC

DICの臨床症状の有無による分類法である。

顕性DIC (overt DIC) は、DICの臨床症状である出血症状や臓器症状が出現したDICを表現する場合に使用し、非顕性DIC (non-overt DIC) は、DICの臨床症状が出現していないDICを表現する場合に使用される。

11. おわりに

DICには、全身性持続性の著しい凝固活性化という共通点もある一方で、相違点も多い。DICの多様性を認識したDIC病型分類の概念は、DICの病態を深く理解する上で重要と考えられる。また、将来的にはDICの病型に応じた、より適切な治療法の選択といった方向へ進んでいくのではないかと考えられる。

文 献

- 1) 金沢大学 血液内科・呼吸器内科：血液・呼吸器内科のお役立ち情報。記事カテゴリ「播種性血管内凝固症候群 (DIC) (図解)」<http://www.3nai.jp/weblog/archive/category3932.html>
- 2) Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 341: 586-592, 1999
- 3) Asakura H, Ontachi Y, Mizutani T, Kato M, Saito M, Kumabashiri I, Morishita E, Yamazaki M, Aoshima K, Nakao S. An enhanced fibrinolysis prevents the development of multiple organ failure in disseminated intravascular coagulation in spite of much activation of blood coagulation. *Crit Care Med* 29: 1164-1168, 2001
- 4) Pawlinski R, Pedersen B, Schabbauer G, Tencati M, Holscher T, Boisvert W, Andrade-Gordon P, Frank RD, Mackman N. Role of tissue factor and protease-activated receptors in a mouse model of endotoxemia. *Blood* 103: 1342-1347, 2004
- 5) Asakura H, Takahashi Y, Kubo A, Ontachi Y, Hayashi T, Omote M, Arahata M, Kadohira Y, Maekawa M, Yamazaki M, Morishita E, Takami A, Yoshida T, Miyamoto K, Nakao S. Immunoglobulin preparations attenuate organ dysfunction and hemostatic abnormality by suppressing the production of cytokines in LPS-induced DIC in rats. *Crit Care Med* 34: 2421-2425, 2006
- 6) Ontachi Y, Asakura H, Takahashi Y, Hayashi T, Arahata M, Kadohira Y, Maekawa M, Omote M, Yoshida T, Yamazaki M, Morishita E, Miyamoto K, Nakao S. No interplay between the pathways mediating coagulation and inflammation in tissue factor-induced disseminated intravascular coagulation in rats. *Crit Care Med* 34: 2646-2650, 2006
- 7) 日本血栓止血学会学術標準化委員会DIC部会. 科学的根拠に基づいた感染症に伴うDIC治療のエキスパートコンセンサス. *日本血栓止血学会誌* 20: 77-113, 2009
- 8) Asakura H, Suga Y, Yoshida T, Ontachi Y, Mizutani T, Kato M, Ito T, Morishita E, Yamazaki M, Miyamoto K, Nakao S. Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation (DIC) progresses at a different rate in tissue factor-induced and lipopolysaccharide-induced DIC models in rats. *Blood Coagul Fibrinolysis* 14: 221-228, 2003
- 9) Asakura H, Asamura R, Ontachi Y, Hayashi T, Omote M, Arahata M, Kadohira Y, Maekawa M, Yamazaki M, Morishita E, Yoshida T, Miyamoto K, Nakao S. Beneficial effects of urokinase on lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation in rats: focus on organ function and endothelin levels. *Thromb Haemost* 93: 724-728, 2005
- 10) Asakura H, Asamura R, Ontachi Y, Hayashi T, Yamazaki M, Morishita E, Miyamoto K, Nakao S. Selective inducible nitric oxide synthase inhibition attenuates organ dysfunction and elevated endothelin levels in LPS-induced DIC model rats. *J Thromb Haemost* 3: 1050-1055, 2005
- 11) Asakura H, Sano Y, Yoshida T, Omote M, Ontachi Y, Mizutani T, Yamazaki M, Morishita E, Takami A, Miyamoto K, Nakao S. Beneficial effect of low-molecular-weight heparin against lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation in rats is abolished by coadministration of tranexamic acid. *Intensive Care Med* 30: 1950-1955, 2004
- 12) Asakura H, Sano Y, Yamazaki M, Morishita E, Miyamoto K, Nakao S. Role of fibrinolysis in tissue-factor-induced disseminated intravascular coagulation in rats - an effect of tranexamic acid. *Haematologica* 89: 757-758, 2004
- 13) Asakura H, Okudaira M, Yoshida T, Ontachi Y, Yamazaki M, Morishita E, Miyamoto K, Nakao S. Induction of vasoactive substances differs in LPS-induced and TF-induced DIC models in rats. *Thromb Haemost* 88: 663-667, 2002