

第 70 回 SSC 学術報告 -9-

DIC Session

報告者：福島県立医科大学血液内科学講座 池添隆之

開催日：2024 年 6 月 23 日 16 時半～18 時半

開催場書：Queen Sirikit National Convention Center, Ball Room B2

Chairman: Dr. Ecaterina Scarlatescu, MD PhD MSc (Fundeni Clinical Institute, Romania)

冒頭、Chair の Dr. Ecaterina から以下に示す 2024 年度の 6 名の Co-Chair が紹介された。地域や専門性に配慮して幅広い人材から構成されている。これら 6 名の Co-Chair がそれぞれのテーマを担当して活動を行うことが報告された。

Dr. Hunter Moor, US (肝移植外科)

Dr. Maha Othman, Canada (病理)

Dr. Daniel O'Reilly, Ireland (early carrier doctor)

Dr. Jerrold Levy, US (麻酔科)

Dr. Theresa Nwagha, Nigeria (血液内科)

Dr. Yutaka Umemura, Japan (救急)

昨年度の北海道大学病院救急科 Dr. Wada に続き、今年度も大阪急性期・総合医療センターの Dr. Umemura が Co-Chair に選出されたことは、日本人にとっても大変大きな喜びであるとともに誇りでもある。

以下に今年度のレクチャーを紹介する。

Ecaterina Scarlatescu, MD M.S.C. PhD

Update on SSC Project: Development of a new DIC score adapted for chronic liver disease patients

Dr. Ecaterina からは慢性肝障害に伴う DIC の実態調査についての中間報告がなされた。18 歳以下や消化管出血を伴う患者は除外されている。ICU に入室した肝障害患者 70 名が登録され、その年齢の中央値は 54.5 歳で男性が 64.3% を占めた。肝障害の原因として最も多かったのはアルコール性で、ウイルス性がそれに次いだ。ICU 入室後から経時的に採血を行い DIC の臨床像を ICU からの退室日、もしくは day30 まで追跡調査した。DIC の診断には ISTH 基準、JAAM 基準と旧厚生省基準が用いられた。

70 名中 9 名が ICU 入室後に DIC と診断された。これら 9 名は ICU 入室時からすでに DIC スコアが高く、凝固検査値の特徴として D-dimer の増加に加え、プロトロンビンの低下、プロテイン S の低下、アンチトロンビンの低下などがあげられた。9 名中 5 名で出血、4 名で血栓症を認め、ICU から退室できたのは 1 名に限られた。

本研究の予定患者登録数は80名であり、既に登録が終了し最終解析に入るようである。また、収集した検体はDICの新規診断バイオマーカーの探索に使用予定とのことである。

旧厚生省基準によりDICと診断された患者割合は、他の診断基準を使用した場合よりも明らかに少なかった。旧厚生省基準では肝障害があると2点減点することがこの結果に影響している。肝硬変では凝固因子の産生低下に加え、脾機能亢進により血小板数が低下するため、さながらDIC様となる。DICと診断するには、トロンビンの産生亢進を確認する必要がある。今回の口演では示されなかったが、本研究でDICと診断された9名における、凝固亢進マーカーのトロンビン・アンチトロンビン複合体(TAT)の値がどうであったのか興味もたれる。

Toshiaki Iba, MD, PhD

Juntendo University, Tokyo, Japan

Optimizing clinical trials of anticoagulant therapy for sepsis-associated DIC

敗血症に対する抗凝固薬の効果を検証する臨床試験はこれまでもアンチトロンビン製剤、遺伝子組換え活性化プロテインC製剤や遺伝子組み換えトロンボモジュリン製剤に対して行われてきたが、いずれもポジティブな結果が得られていない。Dr. Ibaは失敗に終わった臨床試験の問題点として以下の4つの要因をあげた。

- 1、selecting appropriate target
- 2、enhance case recruitment
- 3、avoid delayed treatment timing
- 4、setting appropriate endpoint

以下それぞれの問題点について解説する。

● **Selecting appropriate target**

敗血症患者のなかでも凝固異常を伴う患者に対象を絞るべきである。日本で行われた観察研究において、抗凝固療法の有効性は凝固異常を伴わない敗血症患者においては示されていない。Dr. Ibaらが中心になりISTHが作成したsepsis induced coagulopathy (SIC)診断基準を満たす患者を登録することが薦められた。SIC診断基準はフィブリン分解産物を評価項目に加えない極めてシンプルなものであり、4点以上でDICと診断する(表を参照)。

● **Enhance case recruitment**

遺伝子組み換えトロンボモジュリンの、

	Points	SIC	Overt-DIC
Platelet count ($\times 10^9 L^{-1}$)	2	<100	<50
	1	$\geq 100, <150$	$\geq 50, <100$
FDP or D-dimer	3	—	Strong increase
	2	—	Moderate increase
PT-INR	1	—	—
	2	>1.4	$\geq 6s$
Fibrinogen ($g mL^{-1}$)	1	—	<100
	1	>1.2, ≤ 1.4	$\geq 3, <6s$
Total SOFA score	≥ 2	2	—
	1	1	—

Iba T., et al J Thromb Haemost. 2019;17(8):1265-1268.

凝固異常を伴う敗血症患者に対する有効性を評価した SCARLET 試験の患者エントリーには 5 年も要してしまった例があげられた。

- Avoid delayed treatment timing

ある臨床試験においては、フランスとそれ以外の国において、ICU 入室後から検査までの時間や、治療開始までの時間に大きな隔たりがあることが示された。

- Setting appropriate endpoint

通常 28 日目の生死が endpoint に設定されるが、様々な factor の影響を排除するために以下に示す composite prognostic index (CPI) が提唱された。

$CPI = DIC \text{ resolution} + (\text{day0 SOFA} - \text{day3 SOFA}) / \text{day0 SOFA}$

Jerrold H. Levy, MD

Professor of Anesthesiology, Critical Care, and Surgery (Cardiac)

Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, United States

Predictive Mortality Modeling of ECMO and cardiopulmonary support using Two DIC Scoring Systems

心臓手術後に体外式膜型人工肺 (ECMO) のサポートを受ける患者では補体の活性化、サイトカインや接着分子の産生亢進、凝固異常が生じており、血液検査でも血小板数とフィブリノゲンの低下、PT と APTT の延長、D-dimer の増加や AT の低下がみられ、DIC のそれと非常によく似たものになる。Dr. Levy らは以前、cardio-thoracic surgical ICU (CTICU) に入室して体外式環サポートを受けた患者の 30 日死亡率と DIC 診断スコアとの関連を調査した (Demma et al, Blood Coagul Fibrinolysis. 2019 Jan;30(1):11-16)。用いた DIC 診断基準は JAAM 基準と ISTH overt DIC 基準であった。登録人数は示されなかったが、この研究において DIC と診断された患者の 30 日までの死亡率は 71%であった。JAAM 診断基準の方が ISTH 基準よりもより確度良く死亡を予測することができた ([area under the curve (AUC): 0.723, 95% confidence interval (CI): 0.638-0.947, P = 0.021], ISTH DIC score (AUC: 0.707, 95% CI: 0.491-0.923, P = 0.066)。

今回、2013 年 7 月から 2018 年 6 月までに CTICU に入室した 249 名の患者を対象に、SIC と JAAM の DIC 診断基準の 30 日生存予測を比較検討した。このコホートでは、体外循環サポート開始から 30 日以内に 111 名 (45%) の患者が死亡した。SIC 基準の感度と特異度はそれぞれ 43.2%と 88.4%で、JAAM の感度・特異度は 62.2%と 72.5%であった。

ECMO のサポートを受ける心臓手術後の患者の予後を DIC スコアによって予測し、何らかのインターベンションを行うことは重要であると締めくくった。

Takeshi Wada, MD, PhD

Professor

Hokkaido University Faculty of Medicine, Sapporo, Hokkaido, Japan

DIC treatment based on 2024 Japanese Clinical Practice Guidelines for Sepsis and Septic Shock Management

日本の敗血症診療ガイドラインは2012年に初版が作製され、4年ごとに改定されている。今回2024年版が発刊されたので、その中でのDIC診療に関する部分が紹介された。

まず、使用すべきDIC診断基準であるが、ゴールドスタンダードが存在しないため、JAAM基準、SIC基準やISHT overt DIC診断基準を目的や状況に応じて使い分けると記載されている。具体的にはDICの早期診断や治療開始の判断にはJAAM基準やSIC基準の使用が、そして進行期DICの診断や予後予測にはISTH基準が適しているであろうとのことである。

次に感染症に伴う血小板減少患者に遭遇した際の、DICと鑑別すべき疾患として血栓性微小血管症(TMA)やヘパリン起因性血小板減少症(HIT)があげられた。FDP $<10\mu\text{g/mL}$ やPT-INR <1.2 であればDICではなくTMAやHITを疑い、その先の精査を進める必要がある。

Clinical question (CQ)として、“敗血症性DICにアンチトロンビンの投与を行うか？”が前回の2020年版に引き続き設定された。5報のRCTが採択されアンチトロンビンの使用で死亡患者数は1000人あたり145人減少し、DICからの離脱は1000人あたり448人増加した。出血性の合併症の増加は1000人あたり8人であり、「介入が優れてれている」と判断された。前回の2020年版での推奨度はGRADE2Cであった。それ以後、新たなRCTは発表されていないが、net benefit approachにより2Bに格上げとなった。

“敗血症性DICにリコンビナント・トロンボモジュリンの投与を行うか？”のCQに対してはRCT4報が採択され、死亡は1000人あたり39人の減少、DICからの離脱は1000人あたり120人の増加、出血性合併症は1000人あたり12人の増加であった。効果のバランスは「介入が優れている」と判断された。2020年版が発表されて以降、RCTが1報発表されており、推奨度はGRADE2Cから2Bとなった。

臨床現場ではアンチトロンビンとリコンビナント・トロンボモジュリンが併用されることもあり、その有用性については様々な報告がある。今回のガイドラインでは両薬剤の併用療法についてはFRQとして取り上げられた。

Hunter B. Moore

Physician

Advent Health Transplant Institute Porter, Denver, Colorado, United States

Shock-induced endotheliopathy- from bench to bedside

血管内皮は長さが数千マイルにも及び、その面積は 7500mm^2 と東京ドームの約1.5倍の面積を占める。その活性は中枢神経に調整されており、ひとつの臓器として考えられる。血管内皮は血管の緊張、凝固、炎症を司り、物理的なバリアとしての働きも持つ。血管内皮は障害を受けると過凝固に傾くがend stageに進むと線溶系が発動する。

動物の肝臓切除モデルでは、血管結紮後に生体は過凝固に傾くが、血液再灌流の後に線溶系が活性化して定常状態に戻ることを示されている。

また、別の動物の肝切除モデルでは、血管内にフィブリン沈着を認めることが肝臓組織の再生に必要であることも示されている。一方で、フィブリンの沈着は肝障害をもたらすとの報告もあり、フィブリンの功罪は定まっていない。

肝移植後の肝臓においては、線溶系が活性化しない症例は graft failure に陥るリスクが高くなることを示されている。フィブリンに好中球が接着して線溶系に抵抗性を示すことが試験管内の実験で示されている。好中球から放出される neutrophil extracellular traps の影響と考えられる。

Dr. Moore は肝移植後の凝固線溶系の活性化と肝組織の再生について以下のように仮説を立てた。即ち、術後 24–36 時間後にフィブリン沈着がおき組織の再生が始まる。その後、線溶性が活性化して組織修復が完了する。この時に線溶系の活性化が不十分でフィブリンの溶解がおきなければ graft failure に陥ってしまう。

Endotheliopathy がおきて血管内皮が活性化するとフィブリンが形成されるがこれは組織修復に働く。その後フィブリンが溶解されなければ overt DIC に進行するとの仮説で、線溶系が発動すれば定常状態に回復するとのことである。

敗血症では PAI-1 が発現誘導されるため線溶系がシャットダウンされて overt DIC に進行する。PAI-1 の発現を抑制できれば DIC への進行が予防可能であろう。

Maha Othman, MD MSc PhD

Professor

Department of Biomedical and Molecular Sciences, School of Medicine, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada, Kingston, Ontario, Canada

Current trends and challenges of DIC diagnosis in global clinical practice

まずは DIC の病態について説明がなされ、その後、DIC 診断の問題点として以下の点があげられた。即ち、DIC と診断できる確たるバイオマーカーが存在しない、基礎疾患により様々な病態を呈する、複数の DIC 診断基準が存在する、国ごとに使用される診断基準が異なる、などである。

DIC 部会では各国における DIC 診療の実態を明らかにするため、“DIC Global Survey”を行うことを計画した。主要な目的はそれぞれの国でどのような DIC 診断アプローチと治療が行われているのかについて情報収集することである。広く情報を収集するため ISTH からのニューズレターや関連学会へ email を送付した。情報収集には REDCap を使用した。調査は 3 つの要素から構成されており、まず医師の所在地や専門性、年齢等の demographic を問い、次いで DIC 診断方法、そして治療法について質問した。今回の調査で、1 か月以内に 25 の国の 97 名の医師から回答を得た。51%が女性で多くは麻酔科医であった。61.5%の医師が民間病院に勤務し 26%の医師が 5~10 年の医師としてのキャリア

であった。多くの医師が500～1000床を有する病院に勤務して、年間に診療するDIC患者数は10名未満であった。

凝固異常をみた際にDICの診断を試みる医師はわずか28%に留まっていた。最も頻用されるDIC診断基準はISTH基準で70%の頻度で使用されていた。DICの原因疾患は敗血症が最も多く、産科疾患と外傷がそれに次いだ。DICを疑う際に行う検査項目として最も頻度が高かったのは血小板数で、その他PT-INR、APTT、D-dimer、フィブリノゲンが続いた。そして84%の医師が経時的に検査を行うと回答したが、約半数の医師は、検査コストがバリアになると回答した。

DICに対する治療法で最も頻度が高かったのはFFP輸血で、フィブリノゲン投与、全血輸血や濃厚血小板輸血がそれに次いだ。42%の医師がヘパリンを投与すると回答したが、DIC治療ではなく血栓予防目的での投与であった。血小板輸血のトリガー値は2万から5万と医師によって大きな隔たりがあった。

多くの医師がDIC診療を行う際は他科の医師にコンサルトすると答えたが、コンサルト先として多かったのは血液内科医とICU専門医であった。

DIC診療の際にガイドラインに従うと答えた医師は約40%に留まった。最も頻用されるガイドラインはISTHから出されているものであった。

DIC診療におけるバリアについては、「基礎疾患により病態が複雑である」と答えた医師が最も多く、「検査にかかる費用」、「必要な検査項目を検査できない」などが続いた。

今回の調査によって、DIC診断と治療の標準化が必要であることが改めて確認された。