

日本血栓止血学会

播種性血管内凝固 (DIC)

診療ガイドライン 2024

DIC 診療ガイドライン作成委員会 (DIC 部会)、(担当理事、部会長、副部会長以外は 50 音順)

岡本好司 1, § (統括, 前委員長, 担当理事), 関 義信 2, § (委員長, 部会長), 池添隆之 3, § (副部会長), 山川一馬 4, § (副部会長), 朝倉英策 5, §, 石倉宏恭 6, §, 伊藤隆史 7, §, 射場敏明 8, §, 内場光浩 9, §, 内山俊正 10, §, 川崎 薫 11, §, 河野徳明 12, §, 丸藤 哲 13, §, 久志本成樹 14, §, 古賀 震 15, §, 阪本雄一郎 16, §, 田村利尚 17, §, 西尾健治 18, §, 早川峰司 19, §, 松本剛史 20, §, 窓岩清治 21, §, 真弓俊彦 22, §, 山田真也 23, §, 和田英夫 24, §

1. 北九州市立八幡病院外科 [〒805-8534 福岡県北九州市八幡東区尾倉 2 丁目 6-2]
2. 新潟大学血液内科 [〒951-8520 新潟県新潟市中央区旭町通 1 番町 754 番地]
3. 福島県立医科大学血液内科 [〒960-1295 福島県福島市光が丘 1 番地]
4. 大阪医科薬科大学救急医学 [〒569-8686 大阪府高槻市大学町 2 番 7 号]
5. 金沢大学血液内科 [〒920-8640 石川県金沢市宝町 13-1]
6. 福岡大学救命救急医学 [〒814-0180 福岡県福岡市城南区七隈八丁目 19-1]
7. 熊本大学大学院生命科学研究部血液免疫病態解析学 [〒860-8555 熊本県熊本市中央区黒髪 2 丁目 39 番 1 号]
8. 順天堂大学救急災害医学 [〒113-8421 東京都文京区本郷 2 丁目 1 番 1 号]
9. 熊本大学病院輸血・細胞治療部 [〒860-8555 熊本県熊本市中央区黒髪 2 丁目 39 番 1 号]
10. 国立病院機構高崎総合医療センター臨床検査科 [〒370-0829 群馬県高崎市高松町 36 番地]
11. 近畿大学産婦人科 [〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2]
12. 宮崎県立宮崎病院内科 [〒880-8510 宮崎県宮崎市北高松町 5-30]
13. 札幌東徳洲会病院救急集中治療センター [〒065-0033 北海道札幌市東区北 33 条東 14 丁目 3-1]
14. 東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座救急医学分野 [〒980-8575 宮城県仙台市青

葉区星陵町 2-1]

15. SBS 静岡健康増進センター内科 [〒422-8033 静岡県静岡市駿河区登呂 3 丁目 1-1]
 16. 佐賀大学医学部救急医学 [〒849-8501 佐賀県佐賀市鍋島 5 丁目 1 番 1 号]
 17. 産業医科大学第 1 外科 [〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘 1 番 1 号]
 18. 宇陀市立病院総合診療科 [〒633-0298 奈良県宇陀市榛原萩原 815]
 19. 北海道大学病院救命救急センター [〒060-8648 北海道札幌市北区北 14 条西 5 丁目]
 20. 三重大学病院輸血・細胞治療部 [〒514-8507 三重県津市江戸橋 2 丁目 174]
 21. 東京都済生会中央病院臨床検査医学科 [〒108-0073 東京都港区三田 1 丁目 4-17]
 22. 中京病院 ICU 診療部 [〒457-8510 愛知県名古屋市南区三条 1-1-10]
 23. 金沢大学血液内科 [〒920-8640 石川県金沢市宝町 13-1]
 24. 三重県立総合医療センター [〒510-8561 三重県四日市市大字日永 5450-132]
- §.日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会

ガイドライン作成協力者

板垣有紀 25, 生塩典敬 26, 川副 友 27, 清川 晶 28, 茂野綾美 29, 高谷悠大 30, 高橋悠希 31, 丹保 亜希仁 32, 十時崇彰 33, 仲村佳彦 34, 深津真彦 35, 望月勝徳 36, 森川 守 37, 矢田 憲孝 38, 和田剛志 39

25.北海道大学病院救急科, 26.大阪医科薬科大学救急医学, 27.仙台医療センター救急科,
28.公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院産婦人科, 29.中京病院救急科, 30.京
都大学医学部附属病院初期診療・救急科, 31.北海道大学病院救急科, 32.旭川医科大学救急医学,
33. 大阪医科薬科大学救急医学, 34.福岡大学病院救命救急センター, 35. 福島県立医科大学血
液内科学, 36.安曇野赤十字病院救急科・集中治療部, 37.関西医科大学附属病院産科・総合周産
期母子医療センター, 38.奈良県立医科大学総合医療学, 39.北海道大学大学院医学研究院侵襲制
御医学分野救急医学

日本血栓止血学会外部評価委員

松下 正	名古屋大学 輸血部
松本 雅則	奈良県立医大 輸血部・血液内科
橋口 照人	鹿児島大学 検査医学

一般社団法人 日本血栓止血学会
播種性血管内凝固 (DIC) 診療ガイドライン 2024 作成委員会

要旨

1. 緒言
2. 本診療ガイドラインの基本理念と概要
3. 本診療ガイドラインの作成方法
4. 組織構成
5. 播種性血管内凝固（DIC）の病態概念と診断
6. 造血器腫瘍に伴う DIC の診断と治療
7. 固形がんに伴う DIC の診断と治療
8. 敗血症に伴う DIC の診断と治療
9. 重症外傷に伴う DIC の診断と治療
10. 急性膵炎・肝不全に伴う DIC の診断と治療
11. さまざまな血管異常症に伴う DIC の診断と治療
12. 産科危機的出血に伴う DIC の診断と治療
13. DIC を来たしうる他の疾患

1. 緒言

本邦は、DIC に関する基礎研究や臨床研究、さらには診断基準、診療などの分野で世界を席卷してきたと言っても過言ではない。古くは、1977 年に『厚生省特定疾患 汎発性血管内血液凝固症調査研究班』が編成され、1983 年まで研究がなされた。その後、『厚生省特定疾患 血液凝固異常症調査研究班』と班名が変わり、現在に至るまで脈々と研究班が継続されている。初期の頃の研究テーマに DIC が選択されていたこともあり、DIC 診断基準作成や凝固・線溶マーカーの有用性など、多くの研究施設から様々な研究成果が報告されてきた。

本邦での DIC の診療ガイドラインは、2009 年に発表された「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」があり、その後 2014 年にその追補版が出版されている。日本血栓止血学会 (JSTH) の SSCDIC 部会が血液内科、救急科、外科、集中治療科、検査医学などから作成メンバーを選定し、病態・診断・治療を系統立ててレビューしている。「感染症に伴う DIC」と題しているが内科特に血液内科、感染症を中心に DIC の概説と治療法に関し推奨度を付けて発表した当時としては先進的コンセンサスであった。国際的に見ると、2009 年に英国血液学会標準化委員会 (BCSH) から、2012 年にはイタリア血栓止血学会 (SISIT) が診療ガイドラインを発表されている。科学標準化委員会 (SSC) / 国際血栓止血学会 (ISTH) の DIC 小委員会は、これら 3 つのガイドラインの調和を図り、「3 つのガイドラインの推奨事項の調和による DIC の診断と治療のためのガイダンス」と題する報告書をまとめている。

ガイドライン追補版作成から 6 年が経過したころ、感染症以外の基礎疾患別の DIC 診療に対応したものへの要望が多く寄せられた。一方で、感染症(敗血症)を基礎疾患とした DIC のエビデンスはある程度存在するものの、造血器腫瘍や固形癌、産科、急性膵炎などは少しだけ、外傷、急性肝不全、血管異常、蛇毒やその他の DIC の基礎疾患となるべきものに対するエビデンスは非常に少ないことが問題であった。すなわち、希少疾患を基礎疾患とする DIC に対する大規模な臨床試験の実施は難しく、質の高いエビデンスに基づくガイドラインの作成は困難であることは容易に窺われていた。しかし、難しいのであれば作成しなくてもよい、疾患を熟知している専門医のみが診断・治療すればガイドラインがなくても問題ないのかとなると否である。エビデンスの希少な疾患だからこそ、診療ガイドラインの必要性は高いと考えられる。いづれにしても、ガイドライン追補版作成から 6 年が経過し、多くのエビデンスが発信されていること、基礎疾患別の詳細な診療ガイドラインがないこと、エビデンスがない分野でもエキスパートのコンセンサスが得られるものは臨床現場で有用であると考えられることから、2020 年日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会は DIC 診療ガイドラインの作成を開始した。今回、造血器腫瘍、固形がん、敗血症、外傷、急性膵炎・肝不全、血管異常、産科、その他の基礎疾患別に DIC 診療ガイドライン作成を行うこととなった。

2. 本診療ガイドラインの基本理念と概要

1. 本ガイドラインの目的

本ガイドラインの目的は、様々な基礎疾患をもとに発症する DIC の診療の際に、迅速かつ適切な診断を行い、治療を開始し、治療効果を上げ、最終的には患者の予後を改善することである。基礎疾患により、DIC の病態も異なることから、その理解を高め、診療に当たっていただくこと、希少疾患においてはその情報を提供することも目標とした。

2. 本ガイドラインが対象とする利用者

本ガイドラインが対象とする主な利用者は、診療機関で DIC 診療にあたる医療従事者（医師、看護師、薬剤師、救命救急士等）である。その他の医療従事者や DIC 診療を受ける患者、その家族にも参考となる情報を提供する。

3. 本ガイドラインが対象とする患者

DIC 診療を受けるすべての患者である。また、DIC を合併する可能性の高い状態にある患者も含まれる。

4. 利用上の注意

本ガイドラインは、あくまでも執筆時における標準治療やエキスパートコンセンサスを示した参考資料である。個々の患者の病態や医療施設の体制は異なるため、治療方針は個々の患者に応じて、医療従事者と患者の話し合いで決定されるものである。本ガイドラインは医療を強制したり医療従事者の裁量権を制限したりするものではない。日本における保険診療として行われることを前提としているが、保険承認条件と一致しない推奨、解説文もあることに留意が必要である。本ガイドラインは、医療訴訟などでの参考資料となることを想定しておらず、記述内容に関しては日本血栓止血学会が責任を負うものであるが、治療結果に対する責任の所在は直接の治療担当医にあり、ガイドライン策定に携わった学会および個人にはない。

5. Question の区分と呼称について

本ガイドラインにおける Question の区分と呼称は表 1 の通りである。

表 1. 本ガイドラインにおける Question の区分・呼称

区分	呼称	本ガイドラインにおける Question 区分の定義
Clinical Question	CQ	重要臨床課題に基づく Foreground Question のうち、システマティックレビューを完遂し、エビデンスに基づいた推奨が提示

		できる Question
Future Research Question	FRQ	重要臨床課題に基づく Foreground Question のうち、エビデンス不足等により、システマティックレビューを完遂できず、エビデンスに基づいた推奨が提示できなかった Question (作業開始時点ではすべて CQ として設定したが、その後のシステマティックレビューの状況により CQ と FRQ を区分した)
Background Question	BQ	基本的な知識 (臨床的特徴、疫学的特徴、診療全体の流れ) や広く実臨床に浸透している内容のうち、特にガイドラインとして記載が必要な Question

3. 本診療ガイドラインの作成方法

1. 作成主体

本ガイドライン作成にあたったのは、日本血栓止血学会理事会およびガイドライン管理委員会のもとに設置された『DIC 診療ガイドライン作成委員会』である。日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会部会員から、血液内科 5 名、輸血部 2 名、検査部 2 名、救急科 8 名、外科 2 名、総合診療科 2 名、産科 1 名、基礎 1 名を作成委員として組織し、各委員の推薦により、作成ワーキンググループも組織した。

2. 作成基本方針

本ガイドライン作成においては、『Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017』（一部 2020）に則って、Question ごとにシステマティックレビューを行い、その結果に基づいて推奨を決定することを基本方針とした。

原則として、Question に対するエビデンスについては益と害のバランスを評価したうえで、患者の希望や状態、医療経済（保険を含む）、社会状況等を考慮して最終判断した。

3. スコープ作成

ガイドライン作成にあたり、各基礎疾患グループでスコープ草案を提示し、全体委員会で承認、その後も必要に応じて重要臨床課題を決定した。

4. Question の作成

各基礎疾患別のグループにより、Question を作成した。各 Question の妥当性は、全体会議にて討論し、最終案とした。

5. 文献検索と採択基準

文献検索期間は 2021 年 12 月 31 日までとし、PubMed、Cochrane Library、Scopus、医中誌で検索した。作成過程で、新たなエビデンスと思われる論文が発表された際には、追加を行った。各基礎疾患別グループにより、スクリーニングを行い、システマティックレビューの評価対象となる文献を採択した。最終的には、全体会議にて確認された。

<採択基準>

- ① DIC 治療薬などの比較を行うランダム化比較試験を最優先で採択する。
- ② ①が存在しないか少ない場合、データの抽出が可能な非ランダム化試験、単群試験、症例対照研究、観察研究も採択する。
- ③ 特にエビデンスが少ない基礎疾患グループでは、症例集積報告や症例報告も採択する。

6. システマティックレビュー (SR)

各基礎疾患別グループでは、各 Question における「益」と「害」のアウトカムを抽出し、その重要度を点数化、検証するアウトカムを設定した。

SR に際して、一般的にはガイドライン作成委員とは別の SR チームを組織することが望ましいが、人員不足により、作成ワーキンググループの委員と作成委員は一部兼ねることとなった。SR チームは採択した個別研究を、バイアスリスクや非直接性等の各項目を評価し、さらに、その結果をもとに、アウトカムごと、研究デザインごとにエビデンスを統合、エビデンス総体として評価し、定量的 SR (困難である場合は定性的 SR)、メタアナリシスを実施して SR レポートを作成した。

7. 推奨草案作成

基礎疾患別グループ委員にて、エビデンス総体を考慮しつつ、CQ に対するアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さを判定し、「益」と「害」のバランス、患者の価値観・好み、健康保険制度を含む医療経済・医療資源等を総合的に勘案して、推奨草案を作成した。推奨草案は、全体会議にて確認され、訂正が必要なものは、委員全員の移管を集約して、最終決定を行なった。

8. 推奨決定

全ての推奨草案をもとに、委員全体の推奨決定会議を開催した。合意形成方法は GRADE Grid による Web 投票とし、特定項目への 70%以上の得票集中をもって合意形成がなされたものとして推奨を決定した。1 回目の投票で合意形成基準に達しなかった場合は、協議を行って 2 回目の投票を行った。議論の末に 70%以上の賛同が得られなかった場合には、推奨の方向性が一致している場合において「弱い」推奨とし、推奨の方向性が一致していない場合において「推奨度決定不能」とした。

推奨は原則、推奨の方向性 (2 方向) x 推奨の強さ (2 段階) の組み合わせで記載し、推奨の強さ、エビデンスの強さ、合意率を記載した (表 2、3)。

FRQ および BQ については、推奨の強さやエビデンスの強さの記載は行わず、ステートメント案を全体会議にて検討し、議論の後、投票等で採否を決定した。

表 2. 推奨文の記載

推奨の強さ	1	2	2	1
	強い	弱い	弱い	強い
推奨の記載	…を行うことを強く推奨する	…を行うことを弱く推奨する	…を行うことを弱く推奨しない	…を行うことを強く推奨しない

表3. 推奨の強さとエビデンスの強さの種類

推奨の強さ	エビデンスの強さ
1 (強い)	A (強)
2 (弱い)	B (中)
	C (弱)
	D (非常に弱い)

9. 外部評価

1.) 日本血栓止血学会外部評価委員による評価

日本血栓止血学会外部評価委員による外部評価を受けた。指摘された各種意見には対応を検討し、本ガイドラインに反映した。

2.) 日本血栓止血学会および関連領域の学会におけるパブリックコメント

日本血栓止血学会ホームページにガイドライン草案を掲載し、日本血栓止血学会のほか、日本血液学会、日本救急医学会の協力を得て、パブリックコメントを募集した。これらによって寄せられた各種意見への対応を検討し、本ガイドラインに反映した。

10. 本ガイドラインの普及と改訂

本ガイドラインの出版後も、日本血栓止血学会 SSC 委員会 DIC 部会を中心に内容の検討、広報、普及活動を行う。Web版を作成し、本学会ホームページに公開する。また、英語版の作成を行い、英語誌への投稿を行う。

さらには、本ガイドラインが発刊後、本学会会員へのアンケート調査などを行い、ガイドライン普及度調査や Clinical Indicator を定めて、ガイドラインの有用性も検討も行う予定である。

11. 利益相反

1) 利益相反申告

本ガイドライン作成委員、ワーキング委員は、日本血栓止血学会における COI(利益相反)に関する指針施行細則に則って、利益相反の申告を行い、利益相反委員会が自己申告された利益相反の状況を確認した。利益相反の状況については、本学会ホームページで公開する予定である。

2) 推奨決定会議における投票権の制限

作成委員が推奨決定会議の際に推奨の根拠となる際の論文の筆頭著者や責任著者などのいわゆるアカデミック COI がある場合や、関連する薬剤等の企業や競合企業に関する経済的 COI を有する場合は、各委員の自己申告により、投票を棄権し、その旨をガイドライン本文に記載した。

3) 本ガイドラインの独立性

本ガイドライン作成に関する費用はすべて日本血栓止血学会が支出し、他からの資金提供は受けていない。また、すべての CQ に対する推奨決定に日本血栓止血学会は直接関与していない。

文献

1. 丸山征郎、坂田洋一、和田英夫、ほか。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。日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会。血栓止血誌 2009; 20: 77-113.
2. 和田英夫、坂田洋一、丸藤 哲 ほか。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の追補血栓止血誌, 2014; 25: 123-125.
3. Wada H, Asakura H, Okamoto K, et al., Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee: Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. *Thromb Res* 2010, 125:6–11.
4. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG: Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol* 2009, 145:24–33.
5. Di Nisio M, Baudo F, Cosmi B, et al, Italian Society for Thrombosis and Haemostasis: Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: guidelines of the Italian society for haemostasis and thrombosis (SISET). *Thromb Res* 2012, 129:e177–e184.
6. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, et al. The Scientific Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis Haemostasis: Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost* 2013, 11:761–767.

4. 組織構成

ガイドライン作成委員

岡本 好司	北九州市立八幡病院 院長	(担当理事)
関 義信	新潟大学医歯学総合病院 血液内科	(作成委員長、DIC 部会長)
池添 隆之	福島県立医科大学 血液内科	(作成副委員長、DIC 副部会長)
山川 一馬	大阪医科薬科大学 救急医学教室	(作成副委員長、DIC 副部会長)

章別作成委員

造血器腫瘍：

池添 隆之	福島県立医科大学 血液内科 (班長)
河野 徳明	県立宮崎病院 内科
和田 英夫	三重県立総合医療センター

固形がん：

関 義信	新潟大学医歯学総合病院 血液内科 (班長)
窓岩 清治	東京都済生会中央病院 臨床検査医学科
内山 俊正	国立病院機構高崎総合医療センター 臨床検査科

敗血症：

山川 一馬	大阪医科薬科大学 救急医学教室 (班長)
伊藤 隆史	熊本大学大学院生命科学研究部 血液免疫病態解析学講座
射場 敏明	順天堂大学 救急災害医学
丸藤 哲	札幌東徳洲会病院 救急集中治療センター

重症外傷：

早川 峰司	北海道大学病院 救命救急センター (班長)
阪本 雄一郎	佐賀大学医学部附属病院
久志本 成樹	東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座救急医学分野

急性膵炎・肝不全：

石倉 宏恭	福岡大学医学部 救命救急医学講座 (班長)
田村 利尚	産業医科大学 第1外科
西尾 健治	宇陀市立病院 総合診療科
真弓 俊彦	中京病院 ICU 診療部

さまざまな血管異常症：

朝倉 英策	金沢大学附属病院 血液内科 (班長)
山田 真也	金沢大学附属病院 血液内科
古賀 震	SBS 静岡健康増進センター 内科

産科危機的出血：

川崎 薫 近畿大学産婦人科 (班長)

DIC を来たしうる他の疾患：

内場 光浩 熊本大学病院 輸血・細胞治療部 (班長)

松本 剛史 三重大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部

作成支援ワーキンググループ

板垣 有紀 北海道大学病院 救急科 (重症外傷)

生塩 典敬 大阪医科薬科大学 救急医学教室 (敗血症)

川副 友 仙台医療センター 救急科 (急性膵炎・肝不全)

清川 晶 公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院 産婦人科 (産科危機出血)

茂野 綾美 JCHO 中京病院 救急科 (急性膵炎・肝不全)

高谷 悠大 京都大学医学部附属病院 初期診療・救急科 (急性膵炎・肝不全)

高橋 悠希 北海道大学病院 救急科 (重症外傷)

丹保 亜希仁 旭川医科大学 救急医学講座 (急性膵炎・肝不全)

十時 崇彰 大阪医科薬科大学 救急医学教室 (敗血症)

仲村 佳彦 福岡大学病院 救命救急センター (急性膵炎・肝不全)

深津 真彦 福島県立医科大学医学部 血液内科学講座 (造血器腫瘍)

望月 勝徳 安曇野赤十字病院 救急科・集中治療部 (急性膵炎・肝不全)

森川 守 関西医科大学附属病院 産科・総合周産期母子医療センター (産科危機出血)

矢田 憲孝 奈良県立医科大学 総合医療学 (急性膵炎・肝不全)

和田 剛志 北海道大学大学院医学研究院 侵襲制御医学分野救急医学教室 (敗血症)

日本血栓止血学会外部評価委員

松下 正 名古屋大学 輸血部

松本 雅則 奈良県立医大 輸血部・血液内科

橋口 照人 鹿児島大学 検査医学

5. 播種性血管内凝固 (DIC) の病態概念と診断

1. DIC の概念

播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation, DIC) はさまざまな基礎疾患の存在下に獲得された、局所制御あるいは代償制御を外れた全身性の血管内凝固活性をきたしたものと定義される。組織因子が直接血中へ流入したり、サイトカインストームなどに伴う血管内皮細胞や単球からの組織因子産生亢進により、主として細小血管内に微小血栓が多発する。細小血管内皮細胞障害を呈したものは重症化すると臓器障害を呈する。その程度が上昇すると患者の死亡リスクは上昇する¹⁾。主たる臨床症状は出血傾向と臓器障害である。

2. DIC の歴史と多様性

すでに 19 世紀には、DIC に関する最初の臨床的、病理学的観察が行われていた。初期には 1834 年の Dupuy による動物に脳内物質を静脈注射したときの広範な血栓が認められたと報告され、次いで Trousseau のがん患者の血栓傾向、Naunyn の溶血赤血球の静脈注射による播種性血栓、Wooldridge による赤血球間質中の抗血栓物質が報告された。1955 年、血液凝固機序に関する洞察が深まり、より優れた臨床検査が利用できるようになる。Ratnoff らは、胎児死亡や羊水塞栓症の女性に起こる止血異常を注意深く説明、Lasch らが消費性凝固障害の概念を導入、McKay は、DIC が多くの疾患で起こる媒介機序であることを初めて掲載した。このように DIC に関する知見は増したが、DIC 患者の臨床上の管理は困難を極めてきた²⁾。

わが国でも DIC の病態と存在は、各種疾患に合併する致死的な病態として広く周知されていたが、日常臨床の現場では診断と治療において混乱を来してきた。診断基準は何を適応するのか？治療は何をするのか？抗凝固薬は使用するのかしないのか？使用する場合はいつまで使用するのか？など枚挙にいとまがない。DIC はあらゆる基礎疾患で併発する可能性があり多数の臨床医が遭遇する病態であるが、その病態、特に凝固能に対する線溶能の差異³⁾が報告されており、基礎疾患の差異により診ている病態（出血傾向や臓器障害）が大きく異なる。

3. DIC の病態

傷害関連性分子パターン (damage associated molecular patterns, DAMPs) の増加で代表される白血病や悪性腫瘍のように腫瘍細胞の増加あるいは腫瘍細胞崩壊に伴い細胞に含まれる組織因子が血中に存在あるいは流出する場合、あるいは羊水塞栓・外傷や熱傷などのように直接血中へ組織因子が流入しトロンビン生成が増加する場合などがある¹⁾⁴⁾。急性白血病の寛解導入療法中の DIC は治療開始後 4 日以内に発症しやすいとの報告⁵⁾、急性前

骨髄球性白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)では寛解導入療法後1週以内の脳出血が多い6)との報告がある。微小血栓の形成により、FDP (fibrinogen/fibrin degradation products) あるいはD-ダイマー(crosslinked fibrin degradation products, D-dimer)が増加する。基礎疾患そのものに一次線溶活性亢進がみられる場合、たとえばアネキシンIIが腫瘍細胞表面に高発現する急性前骨髄球性白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)や細胞表面でu-PA (urokinase type-plasminogen activator) が産生される前立腺癌などの悪性腫瘍が知られている。アネキシンIIはt-PA(tissue type-plasminogen activator) とプラスミノゲン(plasminogen: Plg)の膜表面の共受容体で、効率よく腫瘍細胞表面でプラスミン生成を誘導する5)。この場合は、DICが発症すると、過剰なプラスミンによる一次線溶活性がDICによる二次線溶亢進に加わるため、線溶亢進型DIC、すなわち出血しやすいDICの病態を呈する(TATレベルと比較してPICレベルが著増する)。この型では、抗凝固療法に加え注意深く抗線溶療法を加えることで、出血症状を改善させる場合がある。ただし、APLに対してtretinoin(ATRA)が投与されている場合には、ATRAによる線溶抑制作用があるため、抗線溶療法は禁忌である6)。

病原体関連性分子パターン (pathogen associated molecular patterns, PAMPs) で惹起される敗血症時あるいはキメラ抗原受容体 (chimeric antigen receptor: CAR) -T療法や二重特異性T細胞誘導 (BiTE[®]) 作用を持つblinatumomab使用時のサイトカイン放出症候群 (cytokine release syndrome: CRS) では、単球・マクロファージや好中球からの炎症性サイトカインにより、それぞれ組織因子の活性の増加とトロンビン産生の亢進および抗凝固活性を持つ血管内皮細胞からのTM産生低下とPAI-1の著しい産生亢進が惹起される。結果、線溶活性抑制による難溶性血栓が多発し、虚血性臓器障害が顕著になる1)4)。超重症例ではトロンビン産生量と相関せずD-ダイマーが著増しない症例を認めるので注意が必要である。

その他、膠原病に伴う血管炎や、Kasabach-Merritt症候群に代表される血管腫あるいは大動脈瘤などで認められる、血管内皮細胞の慢性炎症や奇形による血流動態変化により、持続性の血栓形成を呈するいわゆる慢性DIC病型も知られている。

4. DICの疫学

最近の総説によるとDICの有病率は母集団の差異はあるものの、重症感染症で29-61%、固形がんで7-21%、造血器悪性腫瘍で11-17%、産科で5-66%、頭部外傷で36-41%とされている4)。わが国でのまとまったデータは1997年に全国医科大学の内科、外科、小児科、産婦人科、集中治療部および救急部を対象に実施されたアンケート結果にさかのぼる7)。症例数では多い順に敗血症、ショック、非ホジキンリンパ腫と続き、頻度では高い順にAPL、劇症肝炎、前置胎盤と続く。

5. DICの診断基準

様々な診療科で広く使用されてきた診断基準として旧厚生省 DIC 診断基準 (旧基準) 8) がある。基礎疾患、臨床症状 (出血症状、臓器症状) と血小板数や FDP などの凝血マーカーをスコアリングして診断するものである。ほかに国際血栓止血学会 (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) の overt DIC 診断基準 (ISTH 基準) 9), 日本救急医学会急性期 DIC 診断基準 (急性期基準) 10), 日本血栓止血学会 DIC 診断基準 2017 年版 (JSTH DIC 基準) 11), などがある。急性期基準は、敗血症や救急領域の DIC を高感度で診断できるが、すべての基礎疾患に対して (特に全身性炎症反応症候群 (SIRS) 以外の疾患) は適応できない。現時点では旧基準が最も広く認知され、使用されている。旧基準の感度・特異度を改善するために作成されたものが JSTH DIC 基準である。基礎疾患ごとに必要な検査項目が異なっており、より鋭敏な分子マーカーが採用されているのが特徴である。造血器悪性腫瘍による DIC 診断においては、旧基準もしくは JSTH DIC 基準で診断するのが良いと思われる。単一のマーカーでなく、各診断基準にある基礎疾患、臨床症状、病態、凝血的マーカーなどの項目を総合的に評価 (いわゆるスコアリング) して DIC を診断していくことが重要である。

2010 年の今後望まれる診断基準に関し行われた調査において、①従来のみでよい、②従来の基準を改良したもの、③基礎疾患別 (例えば感染症、悪性腫瘍、血管病変など)、④その他、の選択肢を用意したところ、従来通りでよいとしたものや既存のものを改良すべしとしたものはそれぞれ全体人数の 15%、21%に過ぎず、68%もの医師が基礎疾患別の診断基準を要望していた 12)。これらは病院の規模間で大きな差異は認めず、わが国の臨床医のある程度の総意とも受け取れる。

6. DIC のガイドライン

わが国では DIC に関する基礎研究や臨床研究、診断ガイドラインの作成などは世界のリーダーとして進んでいた。しかしながら、臨床医のための診療ガイドラインの類に目を向けると、2009 年に発表された「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」13) が最初であろう。日本血栓止血学会が血液内科、救急、外科、検査医学などからメンバーを募り、病態・診断・治療を系統立ててレビューしている。「感染症に伴う DIC」と題しているが内科特に血液内科、感染症を中心に DIC の概説と治療法に関し推奨度を付けて発表した先進的コンセンサスであった。

2009 年以降、英国 14)、日本 15)、イタリア 16) から、相次いで DIC 診療ガイドラインが発表された。それに対して国際血栓止血学会からも診断と治療に関してのガイダンス 17) が出された。細部に関して、特にヘパリン類、活性化プロテイン C (activated protein C; APC)、アンチトロンビン (antithrombin; AT)、リコンビナントトロンボモジュリン (recombinant thrombomodulin; rTM) などの治療薬から何を抗凝固療法に使用するのはその国の医療事情により大きく左右される。一方死亡率減少に代表される予後改善のための早期診断や正確な診断のための複数の項目を利用したスコアリングシステムは総じて推奨されている

18)。また基礎疾患の治療、血小板血漿 (platelet concentration ; PC) や新鮮凍結血漿(fresh frozen plasma; FFP)の補充療法に関しては、推奨度は低いものの容認されている。

7. DIC 治療概論

DIC の治療は、①基礎疾患の治療、②生理活性物質の補充療法を含む抗凝固療法、③輸血療法としての補充療法、④その他からなる。基礎疾患の治療は何よりも優先される。

1) 基礎疾患の治療

各種疾患において血小板等の減少を認めたときには、DIC の発症を常に疑う。DIC の診断と同時に治療を開始すべきである。血液疾患をふくむがんの化学療法開始後に腫瘍崩壊により DIC がしばしば増悪するので注意が必要である。

2) 抗凝固療法

2024 年現在、わが国で DIC の保険適用を受けている治療薬の一覧を表 19)に示した。敗血症の DIC では AT が低下するが、血液疾患の DIC では感染症や肝疾患の合併がない限り AT 活性は低下しないのでアンチトロンビン製剤を使用する機会は限定される。基礎疾患や出血の程度によりヘパリン類、合成タンパク合成酵素阻害薬、AT 製剤、リコンビナントトロンボモジュリン製剤の使用が考慮される。以下に従来わが国で使用されてきた抗凝固薬のおおまかなプロフィールを示す 19)。

A) ヘパリン類

i) 未分画ヘパリン(unfractionated heparin, UFH)

DIC での UFH 使用は、比較的炎症症状が軽く、出血症状がなく、重篤な肝および腎障害のない症例に限定される。静脈血栓症合併の前記のような DIC では使用をまず考慮するが、血液疾患の DIC、特に APL の様な出血傾向の強い DIC では推奨されない。

ii) 低分子量ヘパリン (low molecular weight heparin; LMWH)

わが国のランダム化比較試験(Randomized Controlled Trial: RCT)で UFH に比し、造血器悪性腫瘍群での使用で出血等の概括安全度が有意に優れており、転帰も優れている傾向にあった。

iii) ヘパラン硫酸(Danaparoid sodium; DS の主成分)

DIC に対する適応を取得していたが、販売が中止された。

B) 合成プロテアーゼ阻害薬(synthetic protease inhibitor, SPI)

i) メシル酸ガベキサート(Gabexate Mesilate, GM)

ii) メシル酸ナファモスタット (Nafamostat Mesilate, NM)

わが国の RCT で、凝血学的改善効果、予後は UFH とほぼ同等であり、造血器腫瘍や消化管出血を伴う DIC の様なメジャーな出血症状のある症例に対して、出血症状を悪化させない目的で使用される。

C) アンチトロンビン (antithrombin; AT) 製剤

前述のごとく、血液疾患の DIC では保険適用にならない場合が多い。AT は世界的にはコ

ンセンサスの得られた治療とはなっていない。APL 症例で高容量投与はトロンビン生成量の減少に効果なしとの報告がある。

D) リコンビナントトロンボモジュリン(rTM)

トロンビンと結合することによりプロテイン C を活性型プロテイン C に変換することで活性化凝固第 V 因子, 第 VIII 因子を失活させることにより過剰な凝固反応を調節する。APL での Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) の活性化による抗線溶作用やアネキシン II の発現低下によるプラスミン産生抑制作用による出血傾向改善作用が期待される。また high mobility group box 1 (HMGB-1) や lipopolysaccharide (LPS) と結合することによる抗炎症作用も期待される。

3) 輸血療法

確固としたエビデンスに乏しいが、血液疾患の DIC の場合は、躊躇なくかつ十分量の濃厚血小板血症(PC), 新鮮凍結血漿(FFP)を輸血する。血漿フィブリノゲン値は 150mg/dL 以上を血小板数は 5 万/ μ L を目標にする。APL では寛解導入 1 週以内の脳出血に特に注意する。敗血症に伴う DIC に関しては特化した血液製剤の補充療法についての使用指針は存在せず、また信頼できる臨床研究も乏しいため、「厚生労働省の血液製剤の適正使用基準 20) に準拠した投与を推奨する。その他敗血症に伴う DIC に対する、循環動態が安定した非ショック例における赤血球輸血は、血液製剤末梢組織への酸素供給を目的としてヘモグロビン値 7 g/dL 未満で実施する。投与量としては体重 50kg の成人に濃厚赤血球輸血 2 単位をすることで Hb 値は約 1.6~1.7g/dL 上昇することが期待されるので目安とする。血小板濃厚液に関しては、顕性の出血がない場合、血小板数が 1~2 万/ μ L になると時に重篤な出血をみることがあるため、血小板輸血を考慮する(血小板数が 1 万/ μ L 未満ではしばしば重篤な出血をみることがあるため血小板輸血を実施する)。一方、活動性出血を認める場合には、血小板数を 5 万/ μ L 以上に維持するように血小板輸血を行う。投与量としては血小板濃厚液 5 単位を体重 65kg の患者に輸血すると血小板数は 13,500/ μ L 以上増加することが見込まれるのでこれを目安とするが、実際は 10 単位で投与されることが多い。凝固因子の消耗による出血がみられる場合は新鮮凍結血漿の投与を考えるが、その際プロトロンビン時間 (PT)、フィブリノゲン値などを参考にする。PT では INR 2.0 以上、もしくは活性 30% 以下が目安であり、低フィブリノゲン血症の場合は 150mg/dL 未満が投与の目安となる。生理的な止血効果を得るための凝固因子の活性値は正常値の 20~30% 程度であるので投与量については、それ以上となることを目標とする。ちなみに血中レベルを約 20~30% 上昇させるのに必要な新鮮凍結血漿量は理論的に 8~12mL/kg である。敗血症の DIC の場合は、一般的に臓器障害が主で出血症状は著明でない場合が多い。原則、抗凝固療法の併用下で臓器障害の悪化を来さないか否か評価しながら行う。

4) 抗線溶療法

突然の致死性の出血の予知は困難な場合が多い。各種診断基準には採用されていないものの、

プラスミノゲン活性や特に APL で低下しやすい $\alpha 2$ -plasmin inhibitor (PI) 活性のモニターを行い、出血傾向の著明な血液疾患の DIC では線溶活性のバランスを評価しながら抗線溶療法を初めとする DIC 治療を進めていくことが重要である。抗線溶療法では併用禁忌があるので必要に応じ専門家に相談する。

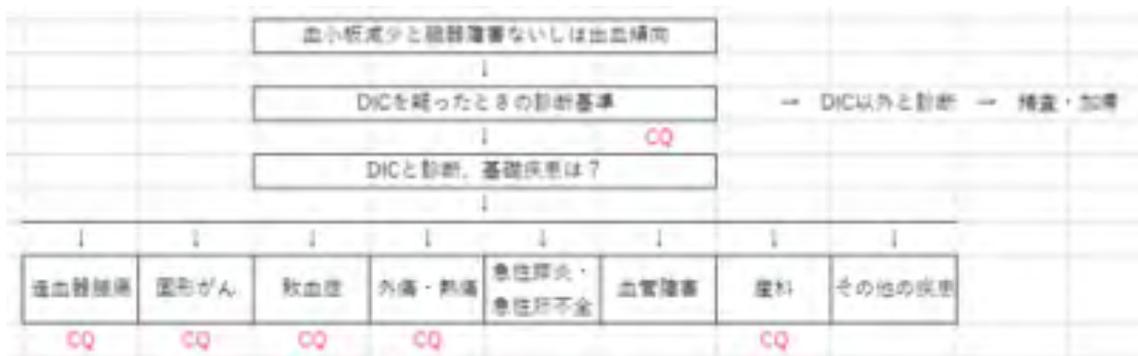
末尾に本ガイドライン活用の際しての大まかなフローチャートを記する (図)。

表 2024 年現在、保険で認められているわが国の DIC 治療薬の概略一覧

(関 義信：造血器悪性腫瘍に合併した DIC 診療。臨床血液 2018; 59: 2212-2221 から改変引用)

| 薬剤 | 作用機序 |
|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| トロンボリジン |
| トロンボリジン |
| トロンボリジン |
| トロンボリジン |
| トロンボリジン |

図. 本ガイドライン利用の際しての大まかなフローチャート



文献

- 1) Toh CH, Alhamdi Y. Current consideration and management of disseminated intravascular coagulation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013; 2013: 286-291.
- 2) Levi M, van der Poll T. A short contemporary history of disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2014; 40: 874-880.
- 3) Takahashi H, Tatewaki W, Wada K, et al. Thrombin vs. plasmin generation in disseminated intravascular coagulation associated with various underlying disorders. *Am J Hematol*. 1990; 33: 90-5.
- 4) Adelborg K, Larsen JB, Hvas A-M. Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management. *Br J Haematol*. 2021; 192: 803-818.
- 5) Uchiumi H, Matsushima T, Yamane A, et al. Prevalence and clinical characteristics of acute myeloid leukemia associated with disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol*. 2007; 86: 137-142.
- 6) Sanz MA, Montesinos P. Open issues on bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res*. 2010; 125: S2-S4.
- 7) 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. 厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班. 平成 10 年研究業績報告書; 1999: 57-64.
- 8) 青木延雄、長谷川淳. DIC 診断基準の「診断のための補助的検査成績、所見」の項の改訂について. 厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班 昭和 62 年度研究報告書. 厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班 1988; 37-41.
- 9) Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, et al. Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH): Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 2001; 86: 1327-1330.
- 10) 丸藤哲、射場敏明、江口豊、ほか. 急性期 DIC 診断基準 多施設共同前向き試験結果報告. *日救急医学会誌* 2005; 16: 188-202.
- 11) 朝倉英策、高橋芳右、内山俊正、ほか. 日本血栓止血学会 DIC 診断基準 2017 年版. *血栓止血誌* 2017; 28: 369-391.
- 12) 関 義信. 病院規模別にみた DIC 診断基準のとらえ方および活用方法の現状と今後望まれるもの. *血栓止血誌* 2010; 21: 572-577.
- 13) 丸山征郎、坂田洋一、和田英夫、ほか. 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. 日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会. *血栓止血誌* 2009; 20: 77-113.
- 14) Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guideline for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Committee for Standards in Haematology*. Br

J Haematol. 2009; 145: 24-33.

15) Wada H, Asakura H, Okamoto K, et al. Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan; Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee. Thromb Res. 2010; 125: 6-11.

16) Di Nisio M, Baudo F, Cosmi B, et al. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). Italian Society for Haemostasis and Thrombosis. Thromb Res. 2012; 129: e177-184.

17) Wada H, Thachil J, Di Nisio, et al. The Scientific Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis Haemostasis. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. J Thromb Haemost. 2013; 11: 761-767.

18) Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. Journal of Intensive Care 2014; 2: 15.

19) 関 義信. 造血器悪性腫瘍に合併した DIC 診療.臨床血液 2018; 59: 2212-2221.

20) 厚生労働省「血液製剤の使用指針（平成 17 年改訂版）」
<https://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsugo/5tekisei3b01.html#0>

6. 造血器腫瘍に伴う DIC の診断と治療

Question 1 (BQ) どのような造血器腫瘍において DIC の合併を疑うか？

ステートメント

急性白血病、進行期悪性リンパ腫、悪性リンパ腫に合併する血球貪食症候群では DIC を合併しやすい

解説

造血器腫瘍は DIC の基礎疾患として大きな割合を占める。造血器腫瘍の診断時に DIC を合併していなくても、その後の抗がん剤治療による腫瘍崩壊に伴い DIC を発症することもある。抗がん剤治療を安全に行うためにも、DIC の合併を評価して適切に対応することは重要である。

造血器腫瘍のなかでも急性前骨髄球性白血病 (acute promyelocytic leukemia: APL) は高率に DIC を合併する。APL の DIC 合併率は約 60%程度とする報告が多い (1, 2)。APL 以外の急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML) における DIC の合併率は 16–18% とされる。French-British-American (FAB) 分類の M5 や白血球数高値、11q23 の染色体異常や感染症の合併が DIC 発症のリスク因子となる (3, 4)。急性リンパ芽球性白血病 (acute lymphoblastic leukemia: ALL) の診断時における DIC の合併率は 10%から 20%までとする報告が多い (5, 6)。

悪性リンパ腫における DIC の合併頻度は 3~11.2%とされる (5, 6)。限局期よりも進行期で、特に骨髄浸潤を伴う症例で、DIC の合併頻度は高かった。組織型による合併頻度の差はないという報告と、NK/T 細胞リンパ腫で合併頻度が高かったという報告が混在する。悪性リンパ腫に関連した血球貪食症候群 (lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: LAHS) に DIC が高率に合併することが知られている。29 例の LAHS の臨床像を解析した観察研究によると B 細胞性リンパ腫に合併した LAHS5 例では DIC の合併は認めなかったのに対して、T 細胞リンパ腫、あるいは NK/T 細胞リンパ腫に合併した LAHS24 例中、16 例で DIC の合併を認めた (7)。慢性活動性 EB ウイルス感染症も血球貪食症候群や DIC を併発し得るので注意が必要である (8)。

多発性骨髄腫における DIC の発症頻度は明らかにされていない。形質細胞白血病に DIC を合併した症例報告が存在する (9)。また、AL アミロイドーシスを合併すると線溶亢進型 DIC を併発する (10)。

文献

1. Humphries JE, Hess CE, Stewart FM. Acute promyelocytic leukemia: impact of

hemorrhagic complications on response to induction chemotherapy and survival. *South Med J.* 1990 Oct;83(10):1157-61.

2. Huang YT, Liu XF, Fu RF, Chen YF, Liu W, Xue F, Zhang L, Yang RC. [Clinical evaluation of Chinese disseminated intravascular coagulation scoring system (version 2017) in patients with acute promyelocytic leukemia]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2018 Jun 14;39(6):480-484.

3. Uchiumi H, Matsushima T, Yamane A, Doki N, Irisawa H, Saitoh T, et al. Prevalence and clinical characteristics of acute myeloid leukemia associated with disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol.* 2007 Aug;86(2):137-42.

4. Naitoh M, Andoh K, Sadakata H, Tanaka H, Kobayashi N. Prediction of disseminated intravascular coagulation in patients with leukemia. *Intern Med.* 1994 Mar;33(3):131-5.

5. Chi S, Ikezoe T. Disseminated intravascular coagulation in non-Hodgkin lymphoma. *Int J Hematol.* 2015 Oct;102(4):413-9.

6. Sase T, Wada H, Yamaguchi M, Ogawa S, Kamikura Y, Nishikawa M, et al. Haemostatic abnormalities and thrombotic disorders in malignant lymphoma. *Thromb Haemost.* 2005 Jan;93(1):153-9.

7. Jia J, Song Y, Lin N, Liu W, Ping L, Zheng W, Wang X, Xie Y, Tu M, Zhang C, Ying Z, Deng L, Ding N, Zhu J. Clinical features and survival of extranodal natural killer/T cell lymphoma with and without hemophagocytic syndrome. *Ann Hematol.* 2016 Dec;95(12):2023-2031.

8. Yamashita S, Murakami C, Izumi Y, Sawada H, Yamazaki Y, Yokota TA, et al. Severe chronic active Epstein-Barr virus infection accompanied by virus-associated hemophagocytic syndrome, cerebellar ataxia and encephalitis. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1998 Aug;52(4):449-52.

9. Tapazoglou E, Shah I. Disseminated intravascular coagulation and plasma cell leukemia. *JAMA.* 1983 Nov 25;250(20):2792.

10. Takahashi T, Suzukawa M, Akiyama M, Hatao K, Nakamura Y. Systemic AL amyloidosis with disseminated intravascular coagulation associated with hyperfibrinolysis. *Int J Hematol.* 2008 May;87(4):371-374.

Question 2 (BQ) 造血器腫瘍に伴う DIC の診断方法は？

ステートメント

JSTH DIC 診断基準 2017 年版や旧厚生省 DIC 診断基準により診断する

解説

凝固異常症を適切に DIC と診断し治療介入を行うことは、その後の基礎疾患の治療においても重要である。国内外から複数の DIC 診断基準が発表されているが、造血器腫瘍に伴う DIC の診断確度を各種 DIC 診断基準間で比較検討した報告はないため、それらの優劣は定かではない。

本邦からの DIC に関する研究報告では旧厚生省の診断基準が、海外からの報告では国際血栓止血学会 (ISTH) の診断基準が高頻度に用いられている。いずれも評価項目に FDP、フィブリノゲン、PT を取り入れている。造血器腫瘍、特に白血病では血小板産生障害の影響を多大に受けるため、血小板数は旧厚生省診断基準では評価しないことになっている。一方、ISTH 基準では血小板数も評価される点が異なる。ISTH 基準では FDP のカットオフ値が中等度増加、著明増加と明確化されていない。

日本血栓止血学会 (JSTH) は新たな DIC 診断基準を 2017 年に発表した。評価項目にトロンビン・アンチトロンビン複合体 (thrombin/antithrombin complex: TAT) , 可溶性フィブリン (soluble fibrin: SF) またはプロトロンビンフラグメント 1+2(prothrombin fragment1+2: F1+2)といった過凝固マーカーを取り入れている。日本全国の小児白血病診療に対応している 155 の施設に対して行ったアンケート調査結果によると、旧厚生省 DIC 診断基準を使用している施設が 72%であった一方で、JSTH DIC 新基準を用いている施設は 37%に留まっていた (1)。

多施設前向き共同研究 (2017 年~2021 年)により、JSTH DIC 診断基準 2017 年版の検証が行われた (2)。様々な基礎疾患に合併した 222 名の凝固異常症 (造血器腫瘍: 82 名、感染症: 86 名、その他: 54 名) を対象に、JSTH DIC 診断基準と ISTH DIC 診断基準による DIC 診断率を比較した。それによると、前者の方で DIC 診断率が高かった (2)。

文献

1. Osone S, Fukushima K, Yano M, Kakazu M, Sano H, Kato Y, et al. Supportive care for hemostatic complications associated with pediatric leukemia: a national survey in Japan. *Int J Hematol.* 2019 Dec;110(6):743-750.
2. Mori H, Harada-Shirado K, Kawano N, Hayakawa M, Seki Y, Uchiyama T, et al. Net reclassification index in comparison of prognostic value of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria by Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis and International Society on Thrombosis and Haemostasis: a multicenter prospective cohort study.

Thromb J. 2023 Aug 7;21(1):84.

Question 3 (CQ) ATRA 投与中の急性前骨髄球性白血病 (acute promyelocytic leukemia: APL) に伴う DIC に対して抗線溶薬を投与するか？

推奨

ATRA 投与中の APL に伴う DIC に対して抗線溶薬を投与することを推奨しない (強い推奨/低の確実性のエビデンス: GRADE 1C)

背景

造血器腫瘍、なかでも APL に合併する DIC は線溶亢進が顕著で、抗がん剤治療開始後 28 日以内の出血関連死亡が 5~10%程度の頻度でおきる。一方で、APL の DIC には非常に強い過凝固も併存するため、約 9%の頻度で血栓症がおきることも知られている。出血コントロールのため抗線溶薬トランエキサム酸 (tranexamic acid: TA) が使用されることがあるが、その有用性は不明である。

推奨の理論的根拠

●利益と害のバランス

無作為化試験 1 編、観察研究 2 編を解析対象とした。APL の寛解導入療法時の TA の有用性を評価した無作為化試験 (1) によると、TA 群で有意に出血症状が抑制されていた。ただし ATRA が臨床導入される以前の時代に行われたものである点に注意が必要である。イタリアで行われた 268 例の APL 患者を対象とした観察研究 (2) では、出血による早期死亡割合に違いは無かった。一方で、血栓症の発症に関して、31 例の APL を登録した観察研究 (3) によると、4 例が ATRA と TA で治療され 3 例が血栓症を発症し死亡した。残り 1 例は出血により死亡した。以上より、殺細胞薬を用いない ATRA と TA の併用療法は致死的な血栓症を招く危険があり、有害効果が上回ることが危惧される。

●エビデンスの確実性

出血関連死と血栓症の発症のアウトカムにおいて、観察研究から得られたエビデンスの確実性は、「低」と判断した。全体的なエビデンスの確実性は「中」と判断した。

●価値観と意向

患者の価値観・好みについては、エビデンスに基づく評価はできていない

●コストや資源利用

コスト・資源についてエビデンスに基づく評価はできていない。

●その他、(許容可能性、実行可能性)

ATRA を含む標準化学療法における TA の出血関連死予防効果を検証した試験は抽出されなかった。観察研究によるエビデンスではあるものの、ATRA と TA の併用で致死的血栓症が発症することが示されており、この 2 剤の併用を行わないことを強く推奨する。

投票の協議と決定

第 1 回投票：強く推奨しない 12/13 (92%)、弱く推奨しない 1/13 (8%)

文献

1. Avvisati G, ten Cate JW, Büller HR, Mandelli F. Tranexamic acid for control of haemorrhage in acute promyelocytic leukaemia. *Lancet*. 1989 Jul 15;2(8655):122-4.
2. Rodeghiero F, Avvisati G, Castaman G, Barbui T, Mandelli F. Early deaths and anti-hemorrhagic treatments in acute promyelocytic leukemia. A GIMEMA retrospective study in 268 consecutive patients. *Blood*. 1990 Jun 1;75(11):2112-7.
3. Brown JE, Olujohungbe A, Chang J, Ryder WD, Morganstern GR, Chopra R, et al. All-trans retinoic acid (ATRA) and tranexamic acid: a potentially fatal combination in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2000 Sep;110(4):1010-2.

Question 4 (CQ) 造血器腫瘍に伴う DIC にリコンビナントトロンボモジュリン製剤を投与するか？

推奨

造血器腫瘍に伴う DIC にリコンビナントトロンボモジュリン製剤を投与することを弱く推奨する（弱い推奨／中の確実性のエビデンス：GRADE 2B）

背景

リコンビナントトロンボモジュリン製剤（rTM）は 2008 年に上市され、本邦の臨床で幅広く使われている(1, 2)。rTM は PC の活性化を介した抗凝固作用と伴に、TAFI の活性化を介した抗線溶活性も有するため、線溶抑制型、線溶均衡型、線溶亢進型すべての病態に対する治療効果が期待できる(2)。rTM の主要な抗凝固作用は、トロンビンとの複合体形成を介した PC 活性化であるため、出血の助長が少ない薬剤と考えられる(2)。rTM が他の凝固薬と比較して造血器腫瘍に伴う DIC に対する臨床的な効果を示すかは不明である。

推奨の理論的根拠

●利益と害のバランス

前向き試験(RCT)(1 報告) (1)、市販後全例調査研究（5 報告）(3-7)、前向き観察試験（1 報告）(8)、後方視的比較試験（7 報告）(9-15)、合計 14 編 1338 症例を解析対象とした。

「DIC 離脱率」、「出血性合併症」、「全生存期間（28 日 OS）」について検討したところ、rTM 群は、control 群と比較して、DIC 離脱率と出血性合併症に対する有効性が示された(16)。死亡率に関しては差が無かった(16)。原疾患・基礎疾患の治療と並行して、rTM による治療は、DIC 離脱率を向上させ、出血性合併症の軽減に寄与する(16)。以上より、すべてのアウトカムにおいて rTM 投与により有益効果が期待される。

●エビデンスの確実性

全原因死亡、出血性合併症、DIC 離脱のアウトカムにおいてエビデンスの確実性は、「中」と判断した（エビデンスプロファイル参照）。その方向性を加味し、全体的なエビデンスの確実性は「中」と判断した。

●価値観と意向

患者の価値観・好みについては、エビデンスに基づく評価はできていない。

●コストや資源利用

コスト・資源についてエビデンスに基づく評価はできていない。

●その他、（許容可能性、実行可能性）

本薬剤投与に伴う医療者の仕事量の増加はわずかであり、許容されうる。本薬剤投与は本邦の多くの医療機関において実行可能である。

GRADE エビデンスプロファイル

研究数	研究デザイン	確実性の評価					その他の要因	患者数		効果 相対 (95% CI)	確実性	重要性
		バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	rhTM 製剤		コントロール				
全生存												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	53/64 82.80%	50/61 81.90%	RR 1.06 (0.42-2.66)	⊕⊕⊕○ 中	重大	
7	Retrospective Study	深刻	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	183/209 87.60%	277/355 72.40%	OR 1.72 (0.87-3.39)	⊕⊕○○ 低	重大	
出血性合併症												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	8/64 12.50%	9/61 14.70%	RR 0.83 (0.30 to 2.3)	⊕⊕⊕○ 中	重大	
6	Retrospective Study	深刻	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	4/190 2.10%	17/149 11.40%	OR 0.21 (0.08-0.57)	⊕⊕○○ 低	重大	
DIC 離脱												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	42/64 65.60%	28/61 45.90%	RR 2.25 (1.09 - 4.63)	⊕⊕⊕○ 中	重要	
6	Retrospective Study	深刻	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	104/165 63.00%	179/320 55.90%	OR 1.98 (1.12-3.50)	⊕⊕○○ 低	重要	

投票の協議と決定

第 1 回投票：強く推奨 3/11 (27%)、弱く推奨 8/11 (73%)、棄権 2

文献

1. Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, et al. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost.* 2007 Jan;5(1):31-41.
2. Wada H; Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee; Okamoto K, Iba T, Kushimoto S, Kawasugi K, Gando S, Madoiwa S, Uchiyama T, Mayumi T, Seki Y. Addition of recommendations for the use of recombinant human thrombomodulin to the "Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan". *Thromb Res.* 2014 Oct;134(4):924-5.
3. Mimuro J, Takahashi H, Kitajima I, et al. Impact of recombinant soluble thrombomodulin (thrombomodulin alfa) on disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res.* 2013 May;131(5):436-43. doi: 10.1016/j.thromres.2013.03.008. Epub 2013 Apr 6. PMID: 23566534.
4. Asakura H, Takahashi H, Tsuji H, et al. Post-marketing surveillance of thrombomodulin alfa, a novel treatment of disseminated intravascular coagulation - safety and efficacy in 1,032 patients with hematologic malignancy. *Thromb Res.* 2014 Mar;133(3):364-70.
5. Matsushita T, Watanabe J, Honda G, et al. Thrombomodulin alfa treatment in patients with acute promyelocytic leukemia and disseminated intravascular coagulation: a

retrospective analysis of an open-label, multicenter, post-marketing surveillance study cohort. *Thromb Res.* 2014 May;133(5):772-81.

6. Yoshinobu S, Honda G, Kawano N, et al. Clinical Features of Disseminated Intravascular Coagulation According to the French-American-British Classification in Patients With Acute Leukemia and Thrombomodulin Alfa Treatment-A Cohort Study Using a Postmarketing Surveillance Database. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021 Jan-Dec;27:10760296211054094.

7. Kawano N, Wada H, Uchiyama T, et al. Analysis of the association between resolution of disseminated intravascular coagulation (DIC) and treatment outcomes in post-marketing surveillance of thrombomodulin alpha for DIC with infectious disease and with hematological malignancy by organ failure. *Thromb J.* 2020 Feb 7;18:2.

8. Yokoyama H, Takahashi N, Katsuoka Y, et al. Evaluation of the safety and efficacy of recombinant soluble thrombomodulin for patients with disseminated intravascular coagulation associated with acute leukemia: multicenter prospective study by the Tohoku Hematology Forum. *Int J Hematol.* 2017 May;105(5):606-613.

9. Ikezoe T, Takeuchi A, Isaka M, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin safely and effectively rescues acute promyelocytic leukemia patients from disseminated intravascular coagulation. *Leuk Res.* 2012 Nov;36(11):1398-402.

10. Kawano N, Kuriyama T, Yoshida S, et al. Clinical features and treatment outcomes of six patients with disseminated intravascular coagulation resulting from acute promyelocytic leukemia and treated with recombinant human soluble thrombomodulin at a single institution. *Intern Med.* 2013;52(1):55-62.

11. Kawasugi K, Yamamoto T, Shirafuji N, et al. Beneficial Effect Of Anticoagulants In The Management Of Patients With Acute Promyelocytic Leukemia (APL): Results Of a Multicenter, Retrospective Epidemiologic Study Of The Disseminated Intravascular Coagulation Patients In Japan. *Blood* (2013) 122 (21): 2373.

12. Kurita N, Sakamoto T, Kato T, et al. The prognosis of DIC associated with hematologic malignancy and its response to rhTM. *Thromb Res.* 2019;173:57-64.

13. Aota T, Wada H, Yamashita Y, et al. The efficacy of the administration of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with DIC. *Int J Hematol.* 2016;103(2):173-9.

14. Ookura M, Hosono N, Tasaki T, et al. Successful treatment of disseminated intravascular coagulation by recombinant human soluble thrombomodulin in patients with acute myeloid leukemia. *Medicine (Baltimore).* 2018 Nov;97(44):e12981.

15. Takezako N, Sekiguchi N, Nagata A, et al. Recombinant human thrombomodulin in the treatment of acute myeloid leukemia patients complicated by disseminated intravascular

coagulation: retrospective analysis of outcomes between patients treated with heparin and recombinant human thrombomodulin therapy. *Thromb Res.* 2015 Jul;136(1):20-3.

16. Kawano N, Fukatsu M, Yamakawa K, Seki Y, Wada H, Okamoto K, Ikezoe T. A systematic review and meta-analysis of recombinant human soluble thrombomodulin for the treatment of DIC associated with hematological malignancies. *Int J Hematol.* 2024 Jan 25. doi: 10.1007/s12185-023-03704-w. Epub ahead of print. PMID: 38270783.

Question 5 (CQ) 造血器腫瘍に伴う DIC にヘパリン類を投与するか？

推奨

造血器腫瘍に伴う DIC にヘパリン・LMWH・DS を投与することを推奨しない（弱い推奨／低の確実性のエビデンス：GRADE 2C）

背景

ヘパリンは、従来からの未分画ヘパリン（UFH）と、比較的新しい低分子ヘパリン（LMWH）とダナパロイドナトリウム（DS）に分類される(1)。造血器腫瘍に伴う DIC に対するヘパリン治療に関するエビデンスは少なく(2)、ヘパリン治療が臨床的な効果（DIC 離脱、出血性合併症の軽減）を示すかどうかは不明である。

推奨の理論的根拠

●利益と害のバランス

無作為化試験 5 編と後方視的比較試験 4 編、合計 9 編 341 症例を解析対象とした(3-12)。「DIC 離脱率」、「出血性合併症」、「全生存期間（28 日 OS）」について検討したところ、益のアウトカムとしてヘパリンには 45%～56.4%の DIC 離脱効果がある。一方で、ヘパリンを使用すると出血が増悪する危険がある。以上より、利益と害のバランスとしては、ヘパリン投与により有害効果が上回ると判断した。

●エビデンスの確実性

メタアナリシスではできず質的評価ではあるが、すべてのアウトカムにおいてエビデンスの確実性は、「低」あるいは「非常に低」と判断した。その方向性を加味し、全体的なエビデンスの確実性は「低」と判断した。

●価値観と意向

患者の価値観・好みについては、エビデンスに基づく評価はできていない。

●コストや資源利用

コスト・資源についてエビデンスに基づく評価はできていない。

●その他、（許容可能性、実行可能性）

本薬剤投与に伴う医療者の仕事量の増加はわずかであり、許容されうる。本薬剤投与は本邦の多くの医療機関において実行可能である。ヘパリンを使用せざるを得ない場合には、UFH より出血性合併症の発現リスクが低い LMWH の投与を考慮されたい。

投票の協議と決定

第1回投票：弱く推奨しない 11/13 (92%)、推奨なし 1/12 (8%)

文献

1. Wada H, Asakura H, Okamoto K, Iba T, Uchiyama T, Kawasugi K, et al. Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. *Thromb Res.* 2010 Jan;125(1):6-11.
2. Yamakawa K, Ohbe H, Taniguchi K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Time Trends of the Outcomes and Treatment Options for Disseminated Intravascular Coagulation: A Nationwide Observational Study in Japan. *JMA J.* 2020 Oct 15;3(4):313-320. doi: 10.31662/jmaj.2020-0013. Epub 2020 Sep 23. PMID: 33225103; PMCID: PMC7677444.
3. Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, Yamamoto Y, Aikawa N, Ohno R, Hirayama A, Matsuda T, Asakura H, Nakashima M, Aoki N. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost.* 2007 Jan;5(1):31-41.
4. Aoki N, Matsuda T, Saito H, Takatsuki K, Okajima K, Takahashi H, Takamatsu J, Asakura H, Ogawa N; CTC-111-IM Clinical Research Group. A comparative double-blind randomized trial of activated protein C and unfractionated heparin in the treatment of disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol.* 2002 Jun;75(5):540-7.
5. Sakuragawa N, Hasegawa H, Maki M, Nakagawa M, Nakashima M : Clinical evaluation of low-molecular- weight heparin (FR-860) on disseminated intravascular coagulation (DIC) — a multicenter cooperative double-blind trial in comparison with heparin. *Thromb Res* 72 : 475-500, 1993.
6. Cofrancesco E, Boschetti C, Leonardi P, Gianese F, Cortellaro M. Dermatan sulphate for the treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) in acute leukemia: a randomised, heparin-controlled pilot study. *Thromb Res.* 1994 Apr 1;74(1):65-75.
7. Yasunaga K, Ogawa N, Mori K, Aoki N, Matsuda T, Nakagawa M, et al. Evaluation of clinical effect of danaparoid sodium (KB-101) on disseminated intravascular coagulation (DIC);double blind comparative study. *Jpn Pharmacol Ther.* 1995;23:2814-34.
8. Minakata D, Fujiwara SI, Hayakawa J, Nakasone H, Ikeda T, Kawaguchi SI, Toda Y, Ito S, Ochi SI, Nagayama T, Mashima K, Umino K, Nakano H, Yamasaki R, Morita K, Kawasaki Y, Sugimoto M, Ishihara Y, Yamamoto C, Ashizawa M, Hatano K, Sato K, Oh I, Ohmine K, Muroi K, Ohmori T, Kanda Y. Comparison of Danaparoid Sodium and Synthetic Protease Inhibitors for the Treatment of Disseminated Intravascular Coagulation Associated with Hematological Malignancies: A Retrospective Analysis. *Acta Haematol.*

2020;143(3):250-259.

9. Hoyle CF, Swirsky DM, Freedman L, 他 : Beneficial effect of heparin in the management of patients with APL. *Br J Haematol* 68 : 283-289, 1988.
10. Wang TF, Makar RS, Antic D, et al. Management of hemostatic complications in acute leukemia: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2020 Dec;18(12):3174-3183.
11. Ikezoe T, Takeuchi A, Isaka M, Arakawa Y, Iwabu N, Kin T, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin safely and effectively rescues acute promyelocytic leukemia patients from disseminated intravascular coagulation. *Leuk Res.* 2012 Nov;36(11):1398-402.
12. Takezako N, Sekiguchi N, Nagata A, Homma C, Takezako Y, Noto S, et al. Recombinant human thrombomodulin in the treatment of acute myeloid leukemia patients complicated by disseminated intravascular coagulation: retrospective analysis of outcomes between patients treated with heparin and recombinant human thrombomodulin therapy. *Thromb Res.* 2015 Jul;136(1):20-3. doi: 10.1016/j.thromres.2015.03.029. Epub 2015 Apr 10. PMID: 25934464.

Question 6 (CQ) 造血器腫瘍に伴う DIC に蛋白分解酵素阻害剤を投与するか？

推奨

造血器腫瘍に伴う DIC に蛋白分解酵素阻害剤を投与することを推奨しない。(弱い推奨/低の確実性のエビデンス：GRADE 2C)

付帯事項：線溶亢進型 DIC で、重篤な出血を認める場合に、SPI の使用を考慮してよい

背景

DIC の治療で用いられる蛋白分解酵素阻害剤 (Serine Protease Inhibitor) には、メシル酸ナファモスタット (NM) とメシル酸ガベキサート (GM) があり、AT の非存在下で作用を発揮することから、AT 活性の低下した DIC 症例でも効果が期待できる(1)。さらに、ヘパリン類と比較して、低い出血性合併症を特徴としていることから、出血傾向が顕著な APL に合併した DIC に使用される機会が多かった(1)。しかし SPI は日本でしか使用できないことや、国内での使用頻度も減少しているため(2)、その臨床効果 (DIC 離脱、出血性合併症の軽減) は不明である。

推奨の理論的根拠

●利益と害のバランス

RCT1 編、後方視的比較試験 5 編を解析対象とした(3-8)。「DIC 離脱率」、「出血性合併症」、「全生存期間 (28 日 OS)」について検討したところ、SPI の臨床効果は極めて限定的であると言わざるを得ない。ただし、ヘパリン群と比較して、出血性の合併症が低い傾向にはあった。SPI は、半減期が短いため、24 時間の持続点滴が必要である(1)。GM では、点滴漏れの際に皮膚潰瘍・壊死を招くことがある(1)。高濃度では血管内壁を障害する(1)。NM では、腎機能低下症例では高カリウム血症や低ナトリウム血症をきたす事がある(1)。以上より、利益と害のバランスとしては、SPI 投与により有害効果が上回ると判断した。

●エビデンスの確実性

全原因死亡、出血性合併症、DIC 離脱のアウトカムにおいてエビデンスの確実性は、「低」あるいは「非常に低」と判断した。その方向性を加味し、全体的なエビデンスの確実性は「低」と判断した。

●価値観と意向

患者の価値観・好みについては、エビデンスに基づく評価はできていない。

●コストや資源利用

コスト・資源についてエビデンスに基づく評価はできていない。

●その他、(許容可能性、実行可能性)

本薬剤投与に伴う医療者の仕事量の増加はわずかであり、許容されうる。本薬剤投与は本邦の多くの医療機関において実行可能である。RCT を含む質の高いエビデンスの集積は得られておらず、エビデンスの形成は限局的である。ただし、線溶亢進型 DIC で、重篤な出血を認める際には、個々の症例にあわせ SPI の使用を考慮してもよい場合がある(9, 10)。

投票の協議と決定

第 1 回投票：弱く推奨 1/12 (8%)、弱く推奨しない 8/12 (67 %)、推奨なし 3/12 (25%)

第 2 回投票：弱く推奨しない 10/12 (83 %)、推奨なし 2/10 (17%)

※議論の結果、「線溶型 DIC で、重篤な出血の場合に、使用を考慮してもよい場合がある」との付帯事項を追記することとなった。

文献

1. Wada H, Asakura H, Okamoto K, Iba T, Uchiyama T, Kawasaki K, et al. Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. *Thromb Res.* 2010 Jan;125(1):6-11.
2. Yamakawa K, Ohbe H, Taniguchi K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Time Trends of the Outcomes and Treatment Options for Disseminated Intravascular Coagulation: A Nationwide Observational Study in Japan. *JMA J.* 2020 Oct 15;3(4):313-320. doi: 10.31662/jmaj.2020-0013. Epub 2020 Sep 23. PMID: 33225103; PMCID: PMC7677444.
3. 柴田昭, 高橋芳右, 青木延雄, 他. 播種性血管内凝固症候群(DIC)に対する FUT-175 注 (メシル酸ナファモスタット) の治療効果. *臨と研* 1988; 65: 921-40.
4. Minakata D, Fujiwara SI, Ikeda T, Kawaguchi SI, Toda Y, Ito S, et al. Comparison of gabexate mesilate and nafamostat mesilate for disseminated intravascular coagulation associated with hematological malignancies. *Int J Hematol.* 2019 Feb;109(2):141-146.
5. Minakata D, Fujiwara SI, Hayakawa J, Nakasone H, Ikeda T, Kawaguchi SI, Toda Y, Ito S, Ochi SI, Nagayama T, Mashima K, Umino K, Nakano H, Yamasaki R, Morita K, Kawasaki Y, Sugimoto M, Ishihara Y, Yamamoto C, Ashizawa M, Hatano K, Sato K, Oh I, Ohmine K, Muroi K, Ohmori T, Kanda Y. Comparison of Danaparoid Sodium and Synthetic Protease Inhibitors for the Treatment of Disseminated Intravascular Coagulation Associated with Hematological Malignancies: A Retrospective Analysis. *Acta Haematol.* 2020;143(3):250-259.
6. Kawano N, Kuriyama T, Yoshida S, Yamashita K, Ochiai H, Nakazaki S, et al. Clinical features and treatment outcomes of six patients with disseminated intravascular coagulation

resulting from acute promyelocytic leukemia and treated with recombinant human soluble thrombomodulin at a single institution. *Intern Med.* 2013;52(1):55-62.

7. Aota T, Wada H, Yamashita Y, Matsumoto T, Ohishi K, Suzuki K, et al. The efficacy of the administration of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with DIC. *Int J Hematol.* 2016 Feb;103(2):173-9.

8. Ookura M, Hosono N, Tasaki T, et al. Successful treatment of disseminated intravascular coagulation by recombinant human soluble thrombomodulin in patients with acute myeloid leukemia. *Medicine (Baltimore).* 2018 Nov;97(44):e12981.

9. 朝倉英策, 林朋恵, 前川実生, 他. 後天性疾患の診断と治療; 播種性血管内凝固症候群(DIC); DIC の治療戦略. *日内会誌.* 2009; 98 : 1640-1647.

10. 和田英夫, 中川礼子, 山川智子, 他. 播種性血管内凝固症候群に対する FUT-175 の治療効果. *臨床と研究.* 1989; 66 (2): 340-346.

Question 7 (FRQ) 造血器腫瘍に伴う DIC にアンチトロンビン製剤を投与するか？

ステートメント

造血器腫瘍に伴う DIC に対する AT 製剤の投与に関して、AT 活性値が 70%以下に低下している場合には投与することを考慮しても良い

解説

アンチトロンビン(AT)は、トロンビンやXaなどの凝固因子に対して阻害作用を有する生理的プロテアーゼインヒビターである(1)。凝固亢進を反映して血液中のAT値は低下するため、JSTH診断基準(2017)の評価項目に採用された(2)。造血器腫瘍に合併するDICは、AT値の低下(70%以下)をきたしにくい、著明な低AT血症(50%以下)は予後不良因子であることが示されている(3,4)。本邦の造血器腫瘍に合併するDIC治療の実臨床で、抗凝固療法のうち、約10-20%の頻度のAT製剤の使用実績がある(5,6)。しかしながら、造血器腫瘍に合併するDICへのAT製剤の臨床効果、副作用は、不明である。

造血器腫瘍に合併するDIC患者を対象に、AT製剤の有用性を評価した研究は、前向き観察研究2編のみ(n=34)であった(7,8)。「DIC離脱率」、「出血性合併症」、「全生存期間(28日OS)」について検討したところ、いずれの研究においてもその有用性は十分に証明されず、エビデンスが限局的と言わざるを得ない。

また、2016年、rAT製剤が上市された。rAT製剤の市販後全例調査(中間報告)で、症例が蓄積されており、その有効性・安全性が示されている(9)。rAT製剤の特徴として、ヒト血漿由来の感染リスクの回避、さらに体重換算投与も可能である事も挙げられる(36-72IU/Kg/日)。今後、造血器腫瘍に合併するDICへの臨床効果・安全性の検証に期待を寄せたい。

以上、本邦の実臨床におけるAT製剤の使用実態、前向き観察試験を勘案して、本FRQの推奨は「造血器腫瘍に伴うDICに対するAT製剤の投与に関して、AT活性値が70%以下に低下している場合には投与することを考慮しても良い」とした。

文献

1. Wada H, Asakura H, Okamoto K, Iba T, Uchiyama T, Kawasugi K, et al. Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. *Thromb Res.* 2010 Jan;125(1):6-11.
2. Asakura H, Takahashi H, Uchiyama T, et al. ; DIC subcommittee of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. Proposal for new diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. *Thromb J.* 2016 Sep 28;14:42. doi: 10.1186/s12959-016-0117-x. PMID: 27708553; PMCID: PMC5039801.

3. Wada H, Kawasugi K, Honda G, Kawano N, Uchiyama T, Madoiwa S, Takezako N, Suzuki K, Seki Y, Ikezoe T, Iba T, Okamoto K. Sepsis-Associated DIC with Decreased Levels of Antithrombin and Fibrinogen is the Target for Combination Therapy with Thrombomodulin Alfa and Antithrombin. *TH Open*. 2023 Feb 22;7(1):e65-e75.
4. Chi S, Ikezoe T. Disseminated intravascular coagulation in non-Hodgkin lymphoma. *Int J Hematol*. 2015 Oct;102(4):413-9.
5. Yamakawa K, Ohbe H, Taniguchi K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Time Trends of the Outcomes and Treatment Options for Disseminated Intravascular Coagulation: A Nationwide Observational Study in Japan. *JMA J*. 2020 Oct 15;3(4):313-320. doi: 10.31662/jmaj.2020-0013. Epub 2020 Sep 23. PMID: 33225103; PMCID: PMC7677444.
6. Kurita N, Sakamoto T, Kato T, et al. The prognosis of DIC associated with hematologic malignancy and its response to rhTM. *Thromb Res*. 2019;173:57-64.
7. Norio Kobayashi, Tadashi Maekawa, Nobuo Aoki, Takatsuki K et al. Evaluation of therapeutic effects of Antithrombin concentrate for DIC by multicenter clinical trial. *Rinsho Iyaku*. 1(6); 773-800. 1985.
8. アコアランインタビューフォーム. 日本標準商品分類番号：876349.社内資料：第Ⅲ相一般臨床試験（厚生省 DIC 診断基準による DIC 患者）（2015 年 7 月 3 日承認、CTD2.7.6.6）
9. Endo S, Shimazaki R; Antithrombin Gamma Study Group. An open-label, randomized, phase 3 study of the efficacy and safety of antithrombin gamma in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation syndrome. *J Intensive Care*. 2018 Nov 16;6:75.

Question 8 (FRQ) 造血器腫瘍に伴う DIC に対する血液製剤の補充療法はどのように行うか？

ステートメント

補充療法は臨床病態を指標に、トリガー値と目標値の目安を設定し実施するのが望ましい。血小板輸血はトリガー値の目安を 3 万/ μ L 以下に設定して、5 万/ μ L 以上（少なくとも 3 万/ μ L 以上）を目標に実施するのが、望ましい。

新鮮凍結血漿輸注はトリガー値の目安をフィブリノゲン 100-150(mg/dl)以下・プロトロンビン時間 (PT)-INR 2.0 以上に設定し、フィブリノゲン 150mg/dl 以上・PT-INR 1.5 以下を目標に実施するのが望ましい。

解説

DIC 治療において、基礎疾患の治療が最優先かつ必須であり、補充療法である濃厚血小板輸血(platelet concentrate : PC) あるいは新鮮凍結血漿輸注(fresh frozen plasma: FFP) が施行される(1)。補充療法は、原則として検査値異常でなく、出血症状により決定される(1)。国内外において、補充療法に関するエビデンスに基づく治療指針は存在せず、国内外のガイドライン（日本輸血細胞療法学会の PC・FFP のガイドライン、ELN のガイドライン 2019 年版、造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版）に準じて、経験的に行われている(1-6)。

国内外のガイドラインにおける臨床病態を指標とした、トリガー値と目標値の目安を紹介し、本ガイドラインにおけるトリガー値と目標値の目安を提案する。

日本輸血細胞療法学会の血小板輸血のガイドライン(2019 年版)で、造血器悪性腫瘍（急性前骨髄球性白血病を除く）の化学療法、骨髄移植における血小板輸血トリガー値は 1 万/ μ L である(2)。しかし、治療前の APL は通常出血リスクが高いため、エキスパートオピニオンとして、臨床病態を指標に 血小板輸血トリガー値の目安として 2~5 万/ μ L が提案され、DIC では、血小板輸血トリガー値の目安として、3 万/ μ L 以下が、推奨されている(2)。

一方、日本輸血細胞療法学会の新鮮凍結血漿輸注(fresh frozen plasma: FFP)のガイドライン(2019 年版)では、CQ として非手術例の疾患として DIC が取り上げられていない(3)。その理由は、DIC の治療戦略の第一は基礎疾患の治療であるが、基礎疾患の複雑多様性もあって、DIC に限定した FFP による補充療法 は RCT にもとづくエビデンスがほとんど存在しないことを理由としている(3)。しかし、DIC 患者では凝固因子・抗凝固因子・抗線溶因子の消費が非常に早いターンオーバーで起こっており、このような病態では FFP の輸注は、医学的蓋然性のもと、実施できる事が、エキスパートコンセンサスとして示されている(3)。FFP のガイドラインの中で、具体的なトリガーは示されていないが、輸血療法の実施に関する指針(2005)の中で、PT-INR 2.0 以上または PT 30%以下が、ひとつの参考値・目安値として示されている。その理由として、「生理的な止血効果を期待するための凝固因子の最少の血中活性値は、正常値の 30%程度である」いわゆる「30%ルール」を根拠として

いる(3, 6)。

造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版 (初発 APL の寛解導入療法における DIC 対策としてどのような治療が勧められるか?)では、JALSG APL 試験の後方視的解析を引用し、重症出血の高リスク因子として、低フィブリノゲン血症 (< 100mg/dL)、白血球数高値 (>2 万/ μ L)、血小板数低値 (< 3 万/ μ L)をあげている(7, 8)。これらのリスク因子に基づき、出血予防のために、血小板輸血により、血小板数 5 万/ μ L 以上、少なくとも、3 万/ μ L 以上、FFP 投与により、フィブリノゲン 150mg/dL 以上を目標とする補充療法を推奨している(5)。

一方、海外の ELN のガイドライン 2019 年版でも、輸血のトリガー値の目安が示されている。具体的な輸血のトリガー値は、フィブリノゲン 100-150(mg/dL)以下、血小板 3 万-5 万 (μ L)以下、PT-INR 1.5 以上を目安としている。さらに、血小板数、凝固系の検査所見(PT、APTT、フィブリノゲン、FDP)は、臨床所見が消失するまで 1 日 1 回、もしくは、それ以上の頻度で確認すべきであると警鐘されている(4)。

以上、国内外のガイドラインにおける PC・FFP のトリガー値・目標値を勘案して(表 8)(1-6)、本 BQ においても、補充療法におけるトリガー値・目標値の目安をステートメントとして提案する。治療経過中の頻回なモニターと臨床病態や輸血のトリガー値の目安・目標値の目安にあわせた適切な輸血療法を実践されたい(1-6)。さらに、患者の状態や医療環境に即した臨機応変な対応も重要である(1-6)。

表 1. 各ガイドラインにおける輸血のトリガー値と目標値についてのまとめ

	血小板 トリガー	血小板 目標値	フィブリノゲン トリガー	フィブリノゲ ン目標値	PT-INR トリガー	PT-INR 目標値
エキスパートコン センサス (2009)	2-5 万/ μ l	記載なし	100mg/dl	記載なし	2.0 以上または PT 30%以下	記載なし
日本輸血細胞治療 学会(2019)	3 万/ μ l	記載なし	記載なし	記載なし	2.0 以上または PT 30%以下 (輸血療法指針 2005 より引用)	記載なし
造血器腫瘍ガイド ライン(2023)	記載なし	5 万/ μ l 以上 (少なくとも 3 万/ μ l 以上)	記載なし	FIB 150mg/dL	記載なし	記載なし
ELN guideline (2019)	3 万-5 万 (μ l)	記載なし	フィブリノゲン 100-150(mg/dL)	記載なし	1.5	記載なし
DIC ガイドライ ン (2023)	3 万/ μ l	5 万/ μ l 以上 (少なくとも 3 万/ μ l 以上)	100-150(mg/dL)	150mg/dL	2.0	1.5

文献

1. Wada H, Asakura H, Okamoto K, Iba T, Uchiyama T, Kawasugi K, et al. Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. Thromb Res. 2010 Jan;125(1):6-11.
2. Akiyoshi Takami, Tadashi Matsushita, Masao Ogata, Nobuharu Fujii, Yoko Kubuki, Shinichiro Fujiwara, Masanori Matsumoto, Yoshiaki Tomiyama. GUIDELINE FOR THE USE OF PLATELET TRANSFUSION CONCENTRATES BASED ON SCIENTIFIC EVIDENCE: UPDATE 2019. Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy, Vol. 65. No.

3 65 (3) : 544—561, 2019.

3. Tadashi Matsushita, Yuichi Hasegawa, Yoshiko Tamai, Shigeki Miyata, Satoshi Yasumura⁵, Koji Yamamoto, Masanori Matsumoto. GUIDELINE FOR THE USE OF FRESH FROZEN PLASMA BASED ON SCIENTIFIC EVIDENCE (Revised second version) Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy, Vol. 65. No. 3 65 (3) : 525—537, 2019

4. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, Estey EH, Löwenberg B, Naoe T, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2019 Apr 11;133(15):1630-1643. doi: 10.1182/blood-2019-01-894980. Epub 2019 Feb 25. PMID: 30803991; PMCID: PMC6509567

5. 藤田浩之、初発 APL の寛解導入療法における DIC 対策としてどのような治療が勧められるか。造血器腫瘍診療ガイドライン, p50-55, 2023.

6. 厚生労働省医薬食品局血液対策課: 輸血療法の実施に関する 指針 (改訂版). 平成 17 年 9 月 (平成 24 年 3 月一部改正). <https://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsugo/5tekisei3b01.html#02>

7. Yanada M, Matsushita T, Asou N, Kishimoto Y, Tsuzuki M, Maeda Y, Horikawa K, Okada M, Ohtake S, Yagasaki F, Matsumoto T, Kimura Y, Shinagawa K, Iwanaga M, Miyazaki Y, Ohno R, Naoe T. Severe hemorrhagic complications during remission induction therapy for acute promyelocytic leukemia: incidence, risk factors, and influence on outcome. *Eur J Haematol*. 2007 Mar;78(3):213-9.

8. Minamiguchi H, Fujita H, Atsuta Y, Asou N, Sakura T, Ueda Y, Sawa M, Dobashi N, Taniguchi Y, Suzuki R, Uchino Y, Tomita A, Tamaki S, Hagihara M, Fujimaki K, Yanada M, Maeda Y, Iwanaga M, Usui N, Kobayashi Y, Ohtake S, Kiyoi H, Matsumura I, Miyazaki Y, Naoe T, Takeshita A; Japan Adult Leukemia Study Group. Predictors of early death, serious hemorrhage, and differentiation syndrome in Japanese patients with acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol*. 2020 Dec;99(12):2787-2800.

Question 9 (BQ) 造血器腫瘍の治療経過中に DIC/凝固異常の増悪を注意すべき病態は？

ステートメント

腫瘍崩壊症候群の高リスク群（バーキットリンパ腫や白血球増加を伴う急性白血病）では、抗がん剤治療開始後の DIC/凝固異常の増悪に注意すべきである。一方、多発性骨髄腫や慢性リンパ性白血病などの低リスク群も、新規分子標的薬の登場により、そのリスクは高まっている。

Chimeric antigen receptor (CAR)-T 療法の際に、マクロファージの活性化によりサイトカイン放出症候群（CRS）とそれに随伴する DIC を発症する。これらへの適切な対応は治療を成功に導くうえで重要である。

解説

造血器腫瘍のうちバーキットリンパ腫や著明な白血球増加を伴う急性白血病などは、腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome: TLS）の高リスク群である(1)。治療により、大量の腫瘍細胞崩壊をきたし、細胞内逸脱物質（特に核酸物質であるプリン体）、電解質（カリウム、リン）を放出し、Oncologic Emergency である TLS を発症する(1)。TLS のリスク分類、リスクにあわせた TLS の治療の実践 [補液、キサンチンオキシダーゼ阻害薬（フェブキソスタット）やラスブリカーゼの投与]は重要である(1)。さらに、TLS の発症の際には、随伴して、DIC の発症・増悪も知られている(2)。腫瘍細胞の崩壊に伴い核内蛋白である high mobility group box 1 (HMGB1)や histone H3 も血中に放出され、これらも DIC の発症に関与している可能性が示唆されている(3)。

TLS 後の DIC/凝固障害に対する DIC の評価や抗凝固療法による治療については、定まったものは、報告されていない。これまで報告されている DIC 診断基準を用いて評価を行い、患者の臨床病態に応じた抗凝固療法の選択が望ましい。どの薬剤が望ましいかは、明らかになっていない。抗凝固療法のうち、rTM は、TLS に伴う DIC の悪化に関与する可能性のある HMGB1 や histone H3 を吸着する機序も有しており、理論的には、抗凝固療法の選択のひとつとなるかもしれない(4)。

これまで TLS の低リスク群とされていた多発性骨髄腫（MM）や慢性リンパ性白血病（CLL）などの疾患群に対しても、新規分子標的薬の登場（抗 CD38 抗体薬やベネトクラクス）により、TLS の発症に留意するように警鐘がならされている(5, 6)。これを裏付けるかのように PMDA の副作用データベースによる TLS の報告は増加傾向にある(7)。

CAR-T 療法は再発難治性の悪性リンパ腫、急性リンパ芽球性白血病や MM に対して用いられるようになり一定の臨床効果を上げている。細胞輸注後に生じる CRS に伴う高熱、血圧低下、DIC や中枢神経障害などの副作用管理を適切に行うことがこの治療を成功に導く鍵となる。

中国徐州で行われた 100 例の CAR-T 細胞療法患者の解析結果によると、約 50%の患者

が細胞輸注後 6–20 日の間にフィブリン分解産物の上昇やフィブリノゲン低下などの凝固異常症を発症し、7 名が ISTH 診断基準により DIC と診断された (8)。中国武漢で行われた 53 例の CAR-T 細胞療法患者の解析結果でも約 50% の患者が細胞輸注後に凝固異常を併発し、その程度は CRS の grade と関連していた (9)。さらに近頃、25 例のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) に対して行われた CAR-T 治療の前後で凝固マーカーの推移を解析した研究結果が本邦から報告された (10)。それによると、CRS 発症初期は PAI-1 上昇による線溶抑制と相対的な凝固亢進状態となりフィブリン生成が増加し、その後、CRS が沈静化する day 13 には total PAI-1 をはじめ各種凝固検査値が改善することが示された (10)。サイトカインストームに伴うマクロファージ活性化が CAR-T 療法後の DIC の発症に関与していると考えられる。

文献

1. Durani U, Hogan WJ. Emergencies in haematology: tumour lysis syndrome. *Br J Haematol.* 2020 Feb;188(4):494-500.
2. 厚労省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 播種性血管内凝固(令和 3 年 4 月改定)
<https://www.pmda.go.jp/files/000240128.pdf>
3. Harada-Shirado K, Wang X, Mori H, Fukatsu M, Takahashi H, Shichishima-Nakamura A, Kimura S, Ohkawara H, Yamada S, Ito T, Ikezoe T. Circulating intranuclear proteins may play a role in development of disseminated intravascular coagulation in individuals with acute leukemia. *Int J Hematol.* 2020 Mar;111(3):378-387.
4. Wada H; Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee; Okamoto K, Iba T, Kushimoto S, Kawasaki K, Gando S, Madoiwa S, Uchiyama T, Mayumi T, Seki Y. Addition of recommendations for the use of recombinant human thrombomodulin to the "Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan". *Thromb Res.* 2014 Oct;134(4):924-5.
5. Xia S, Gong H, Zhao Y, et al. Tumor Lysis Syndrome Associated with Monoclonal Antibodies in Patients with Multiple Myeloma: A Pharmacovigilance Study Based on the FAERS Database. *Clin Pharmacol Ther.* 2023 Jul;114(1):211-219.
6. Waggoner M, Katsetos J, Thomas E, Galinsky I, Fox H. Practical Management of the Venetoclax-Treated Patient in Chronic Lymphocytic Leukemia and Acute Myeloid Leukemia. *J Adv Pract Oncol.* 2022 May;13(4):400-415.
7. PMDA 医薬品副作用データベース (JADER).
https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai_camp/
8. Wang Y, Qi K, Cheng H, Cao J, Shi M, Qiao J, et al. Coagulation Disorders after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy: Analysis of 100 Patients with Relapsed and Refractory Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020 May;26(5):865-

875.

9. Jiang H, Liu L, Guo T, Wu Y, Ai L, Deng J, et al. Improving the safety of CAR-T cell therapy by controlling CRS-related coagulopathy. *Ann Hematol.* 2019 Jul;98(7):1721-1732.

10. Yamasaki-Morita M, Arai Y, Ishihara T, et al. Relative hypercoagulation induced by suppressed fibrinolysis after tisagenlecleucel infusion in malignant lymphoma. *Blood Adv.* 2022 Jul 26;6(14):4216-4223.

7. 固形がんに伴う DIC の診断と治療

Question 10 (BQ) 固形がんに伴う DIC の診断方法は？

ステートメント

旧厚生省の診断基準改訂版を推奨する

付帯事項：凝固分子マーカーの測定系が普及すれば日本血栓止血学会の診断基準も推奨される

解説

DIC の診断基準として頻用されているものは、旧厚生省 (JMHW) の診断基準 1) 改訂版 2)、救急医学会 (JAAM) の診断基準 3)、国際血栓止血学会 (ISTH) の診断基準 4) である。前二者は本邦の研究報告で、ISTH は海外の研究報告で用いられる頻度が高い。さらに最近日本血栓止血学会 (JSTH) の診断基準も提唱されている。いずれもスコアリングシステムを採用しているが、固形がんの DIC 診断の観点から本 BQ を設定した。

ISTH 基準ではフィブリン関連マーカーのカットオフ値が明確に示されていないため、スコアリングに客観性がかかる。JMHW 基準は作成時に解析された DIC 症例の基礎疾患の多数 (約 40%) が固形がんであるのに対し、JAAM 基準において検討された基礎疾患の過半数は全身性炎症反応を呈する感染症や組織損傷である。炎症病態では急性期反応物質として肝での生成が亢進するフィブリノゲン (Fbg) は高値傾向にあり、また同様に急性期反応物質であるプラスミノゲン・アクチベーター・インヒビター (PAI) 高値により線溶抑制傾向にある 5) ため、JAAM 基準では検査項目として Fbg を評価していない。固形がんにおいては急性期反応に乏しく慢性に経過する場合も認められ、消費性凝固障害や、前立腺などの固形がんでは線溶亢進による低 Fbg 血症をきたすこともある 5) 6)。よって Fbg の低下を評価できない JAAM 基準での診断は妥当でない。また化学療法に伴う骨髄抑制状態やがんの骨髄浸潤における血小板産生障害下など造血障害下の DIC 発症も考慮すると、血小板数を一律に評価するのも問題があるため、そのような状態では血小板数を評価しないスコアリングシステムを持つ JMHW 基準が適している。以上の観点から固形がんの DIC を診断するには改訂版 JMHW 基準を用いるべきと考える。

JSTH は改訂版 JMHW 基準をもとに、新たな DIC 診断基準およびその改訂版を 2017 年に発表した 7) 8)。アルゴリズムの活用で固形がんでも造血障害を基礎にもつ場合には造血障害型として血小板を評価から除外する、あるいは固形がん重症感染症を合併することで DIC を発症する場合には感染症型として Fbg を評価しないなど、基礎疾患ごとに必要な検査項目を絞り、診断のスコアリングを変化させる対応が可能である。さらに評価項目にトロンビン・アンチトロンビン複合体 (thrombin/antithrombin complex: TAT)、可溶性フィ

ブリン (soluble fibrin: SF) またはプロトロンビンフラグメント 1+2(prothrombin fragment1+2: F1+2)の凝固亢進マーカー、アンチトロンビン、さらに血小板減少率を加えて診断精度を上げている 9)。固形がんによる DIC は主に慢性 DIC の様相を呈し、この基準での基本型が該当すると思われるが、上記のように抗がん治療後の骨髄抑制状態や、重症感染症合併を契機として発症した場合における DIC にも適用可能である。しかし SF や TAT など凝固亢進マーカーを院内検査として施行している施設は多くないため、広く JSTH 基準を用いるには凝固亢進マーカー検査の院内検査化普及が望まれる。この点が改善されれば用いるべき診断基準である。

文献

- 1) Kobayashi N, Maekawa T, Takada M, Tanaka H, Gonmori H. Criteria for diagnosis of DIC based on the analysis of clinical and laboratory findings in 345 DIC patients collected by the Research Committee on DIC in Japan. *Bibl. Haematol.* 1983; 49: 265-275
- 2) 青木延雄、長谷川淳。厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班 昭和 62 年度業績報告集。1988 : 37-41.
- 3) Gando S, Iba T, Eguchi Y, Ohtomo Y, Okamoto K, Koseki K, Mayumi T, Murata A, Ikeda T, Ishikura H, Ueyama M, Ogura H, Kushimoto S, Saitoh D, Endo S, Shimazaki S; Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit. Care Med.* 2006; 34: 625-31
- 4) Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb. Haemost.* 2001; 86: 1327-30
- 5) Asakura H. Classifying types of disseminated intravascular coagulation: clinical and animal models. *J. Intensive Care* 2014; 2: 20
- 6) Takahashi H, Tatewaki W, Wada K, Hanano M, Shibata A. Thrombin vs. plasmin generation in disseminated intravascular coagulation associated various underlying disorders. *Am J Hematol.* 1990; 33: 90-95.
- 7) Asakura H, Takahashi H, Uchiyama T, Eguchi Y, Kawasugi K, Madoiwa S, Wada H and DIC subcommittee of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. Proposal for new diagnostic criteria for DIC from the Japanese society on Thrombosis and Hemostasis *Thrombosis Journal.* 2016; 14: 42
- 8) Wada H, Takahashi H, Uchiyama T, Eguchi Y, Kawasugi K, Madoiwa S, Asakura H and DIC subcommittee of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. Proposal for revised diagnostic criteria for DIC from the Japanese society on Thrombosis and Hemostasis.

Thrombosis Journal. 2017; 15: 17

9) Aota T, Wada H, Fujimoto N, Yamashita Y, Matsumoto T, Ohishi K, Suzuki K, Imai H, Usui M, Isaji S, Uchiyama T, Seki Y, Katayama N. Evaluation of the diagnostic criteria for the basic type of DIC established by the Japanese Society of Thrombosis and Hemostasis. Clinical and Applied thrombosis/Hemostasis 2016. 2017; 23: 838-43.

Question 11 (CQ) 固形がんに伴う DIC に対してヘパリン類を投与するか？

推奨

進行性の固形がんに伴う DIC に対してヘパリン類を投与することを推奨しない（弱い推奨／非常に低の確実性のエビデンス：GRADE 2D）

付帯事項：固形がんの慢性 DIC では在宅医療を中心に未分画ヘパリンの皮下注射を使用することを弱く推奨する

背景

固形がんの DIC においてヘパリン類が使用されることが想定される。がん関連血栓症（cancer associated thrombosis; CAT）併発時や固形がんに伴う慢性 DIC に対し、在宅で未分画ヘパリンの皮下注射を行うことがしばしばなされてきた。近年、高齢者やがん患者を在宅で診る機会が増加しており、在宅医療における有用性も含め本 CQ では評価した。

推奨の理論的根拠

●利益と害のバランス

観察研究 6 編¹⁾⁻⁶⁾を対象に定性的システマティックレビューにより評価した。DIC に対するヘパリン類の使用は、固形がんのみを対象にした検討はなく、固形がんを含めた対象の検討²⁾で死亡率を減少、入院期間を短縮させる可能性がある。

慢性に経過する固形がんの DIC 症例に対して、UFH の皮下注射がわが国では保険収載されている。がん患者の血小板減少や出血傾向を制御し、在宅療養が可能になり quality of life (QOL) を高められる症例が存在することが報告されている⁶⁾。

●エビデンスの確実性

採用論文は小規模観察研究のみであり全てのアウトカムにおいてエビデンスの確実性は、「非常に低」と判断した。

●価値観と意向

患者の価値観・好みについては、エビデンスに基づく評価はできていない。

●コストや資源利用

費用対効果に関するエビデンスは欠如しており、今回の推奨決定には考慮していない。

●その他、（許容可能性、実行可能性）

本薬剤投与に伴う医療者の仕事量の増加はわずかであり、許容されうる。本薬剤投与は本邦の多くの医療機関において実行可能である。

投票の協議と決定

第1回投票：弱く推奨 10/13 (77%)、推奨無し 3/13 (23%)

※「固形がんの慢性 DIC では在宅医療を中心に皮下注射で使用することを弱く推奨する」
との付帯事項を付けることで合意形成された。

文献

- 1) Omidkhoda N, Abedi F, Ghavami V, Rahimi H, Samadi S, Arasteh O, Mohammadpour AH. The Effect of Heparin and Its Preparations on Disseminated Intravascular Coagulation Mortality and Hospitalization: A Systematic Review. *Int J Clin Pract.* 2022 Article ID 2226761, 9 pages <https://doi.org/10.1155/2022/2226761>.
- 2) Sakuragawa N, Hasegawa H, Maki M, Nakagawa M, Nakashima M. Clinical evaluation of low-molecular-weight heparin (FR-860) on disseminated intravascular coagulation (DIC)--a multicenter co-operative double-blind trial in comparison with heparin. *Throm Res.* 1993; 72: 475-500.
- 3) Wen JM, Sun JX, Pan XH, Chen HS. Effects of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin on traumatic disseminated intravascular coagulation. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 2018; 17: 961-966.
- 4) Göbel U, Voss H, Jürgens H, Petrich C, Pothmann R, Sprock I, Lemburg P. Efficiency of heparin in the treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome and disseminated intravascular coagulation. *Eur J Pediatr.* 1980; 133: 47-49.
- 5) Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020; 18: 1094–1099.
- 6) Yagi T, Nakamura H, Wakamatsu T, Imura Y, Tamiya H, Sabe H, Yamashita K, Watanabe M, Takenaka S. Primary breast angiosarcoma with disseminated intravascular coagulation is successfully treated with self-subcutaneous unfractionated heparin calcium injection: A case report. *Mol Clin Oncol.* 2021; 14:104. doi: 10.3892/mco.2021.2266. Epub 2021 Mar 17

Question 12 (CQ) 固形がんに伴う DIC に対して遺伝子組み換えリコモジュリン製剤 (rhsTM)を投与するか？

推奨

固形がんに伴う DIC に対して rTM を投与することを弱く推奨する（弱い推奨／低の確実性のエビデンス：GRADE 2C）

背景

リコンビナントトロンボモジュリン製剤(rTM)の固形がんに伴う DIC への使用に関しては、日本で世界に先駆け承認されたためにわが国からの報告が多い。わが国では固形がん DIC の治療薬の選択肢の 1 つになっている背景がある。固形がんの予後は疾患の特性上制約があるものの、rTM の使用により DIC の離脱や予後の延長を見込める症例が多い。

解説

●利益と害のバランス

観察研究 4 編を対象に定性的システマティックレビューにより評価した。死亡率ならびに DIC 離脱率が rTM 投与により改善することが示されている。一方で、重篤な出血症状については変化しないとの報告であった。以上より、すべてのアウトカムにおいて rTM 投与により有益効果が期待される。

●エビデンスの確実性

採用論文は小規模観察研究のみであり全てのアウトカムにおいてエビデンスの確実性は、「低」あるいは「非常に低」と判断した。その方向性を加味し、全体的なエビデンスの確実性は「低」と判断した。

●価値観と意向

患者の価値観・好みについては、エビデンスに基づく評価はできていない。

●コストや資源利用

費用対効果に関するエビデンスは欠如しており、今回の推奨決定には考慮していない。

●その他、（許容可能性、実行可能性）

本薬剤投与に伴う医療者の仕事量の増加はわずかであり、許容されうる。本薬剤投与は本邦の多くの医療機関において実行可能である。

固形がんの予後は疾患の特性上制約があるものの、rTM の使用により DIC の離脱や予後の延長が見込まれる症例が多いので、予後・出血のリスク・療養の場、DIC 治療の適切なタ

イメージなどを考慮の上、選択肢の1つとして使用可能と考える。

投票の協議と決定

第1回投票：弱く推奨 11/12 (92%)、強く推奨 1/12 (8%)、棄権 1

文献

- 1) Tamura K, Saito H, Asakura H, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin (thrombomodulin alfa) to treat disseminated intravascular coagulation in solid tumors: results of a one-arm prospective trial. *Int J Clin Oncol* 2015; 20: 821-828.
- 2) Ouchi K, Takahashi S, Chikamatsu S, et al. Retrospective analysis on the clinical outcomes of recombinant human soluble thrombomodulin for disseminated intravascular coagulation syndrome associated with solid tumors. *Int J Clin Oncol* 2018; 23: 790-798.
- 3) Taniguchi K, Ohbe H, Yamakawa K, et al. Recombinant thrombomodulin in disseminated intravascular coagulation associated with stage IV solid tumors: a nationwide observational study in Japan. *Thromb Haemost* 2021; 121: 36-45.
- 4) Asano Y, Kashiwagi S, Shibutani M, Yamazoe S, Noda S, Sakurai K, Nagahara H, Kimura K, Kawajiri H, Toyokawa T, Amano R, Kubo N, Tanaka H, Muguruma K, Ohtani H, Takashima T, Yashiro M, Onoda N, Maeda K, Ohira M and Hirakawa K: Effect of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with solid carcinoma with dic. *Gan To Kagaku Ryoho* 41(12): 2503-2505, 2014.

Question 13 (FRQ) 固形がんに伴う DIC に対して合成プロテアーゼ阻害薬を投与するか？

ステートメント

固形がんに伴う DIC に対する合成プロテアーゼ阻害薬の有用性は明らかではない

解説

DIC の治療に用いられる合成プロテアーゼ阻害薬 (synthetic protease inhibitor; SPI) には、ガベキサートメシル酸塩 (Gabexate Mesilate; GM)、ナファモスタットメシル酸塩 (Nafamostat Mesilate; NM) の 2 種があり、種々の生理的プロテアーゼの活性を抑制する。SPI は それ自体で作用を発揮することから、AT 活性の低下した 固形がんの DIC 症例でも効果が期待できる。また出血性合併症を悪化させる頻度がヘパリン/ヘパリン類に比較して少ないことから³⁾、わが国の日常臨床でかつてよく使用されてきた。

合成プロテアーゼ阻害薬の使用により死亡率や入院期間を短くできる症例は存在する。しかし固形がんの DIC を対象とした検討はなく、システマティックレビューで使用した論文はいずれも 20 年以上前のものばかりである。GM の固形がんを対象とした RCT は存在せず、計 4 編を対象に定性的システマティックレビューを施行した。生存率は UFH に比し有意に改善しない。致死性出血を除く出血合併症が顕著な場合にのみ使用を考慮しても良いがその有用性は明らかではない。

文献

- 1) Nishiyama T, Matsukawa T, Hanaoka K. Is protease inhibitor a choice for the treatment of pre- or mild disseminated intravascular coagulation? Crit Care Med 2000; 28 : 1419-1422.
- 2) Hsu JT, Chen HM, Chiu DF, et al. Efficacy of gabexate mesilate on disseminated intravascular coagulation as a complication of infection developing after abdominal surgery. J Formos Med Assoc 2004; 103 : 678-684.
- 3) 神前五郎, 上林純一, 平山亮夫, 他. DIC に対する FOY の治療効果に関する研究—多施設比較臨床試験—. 医学のあゆみ 1983; 124 : 144-154.
- 4) 柴田昭, 高橋芳右, 青木延雄, 他. DIC に対する FUT-175 注の治療効果—多施設比較臨床試験による検討—. 臨床と研究 1988; 65 : 921-940.

Question 14 (FRQ) 固形がんに伴う DIC に対してアンチトロンビン製剤を投与するか？

ステートメント

固形がんに伴う DIC に対するアンチトロンビン製剤の有用性は明らかでない

解説

DIC は基礎疾患により血液凝固反応が全身性に活性化し、凝固線溶因子のみならずその制御因子も消費性され低下する病態である。アンチトロンビンの低下に対する補充療法の多くは、敗血症に凝固障害を合併する症例に実施されている。固形がんに合併する DIC に限定しない専門家個人の意見として、アンチトロンビン製剤が凝固優位の DIC の第一選択となり得ることや 1、血栓塞栓症や臓器不全を伴う患者に対してアンチトロンビン製剤を抗凝固薬として用いることができると論じられている 2。

固形がんに合併する DIC 患者を対象に、アンチトロンビン製剤を用いる場合と用いない場合を比較したシステマティックレビューでの評価を試みた。文献スクリーニングを経て症例対象研究 1 編のみが抽出され、定性的システマティックレビューを実施した。Taniguchi らは日本の入院患者の Diagnosis Procedure Combination (DPC) データを用いた解析を報告した 3。DIC を合併したステージ IV の固形がんに対して、入院後 3 日以内に AT 投与を受けた患者 (AT 群) 919 人と受けていない患者 (対照群) 3,676 人に割り付けた (1 対 4 の傾向スコアマッチング)。28 日目の死亡率は AT 群が 30.3%、対象群が 28.9% でハザード比 : 1.09、95%信頼区間 [CI] : 0.95-1.23 と有意差がなく、臓器障害や致死性的出血および原発巣ごとのサブグループ解析でも両群間で有意差がみられなかった。ただしこの症例対象研究では、AT 群の 90.8%、対照群の 87.5% に抗菌薬が投与されており、固形がん細菌感染症を併発した DIC 患者を対象としたものであることに注意が必要である。

文献

1. Iba T, Kidokoro A. [Disseminated intravascular coagulation]. *Nihon Rinsho* 2003;61(6):1010-4. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12806952>).
2. Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood* 2018;131(8):845-854. DOI: 10.1182/blood-2017-10-804096.
3. Taniguchi K, Ohbe H, Yamakawa K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Antithrombin use and mortality in patients with stage IV solid tumor-associated disseminated intravascular coagulation: a nationwide observational study in Japan. *BMC Cancer* 2020;20(1):867. DOI: 10.1186/s12885-020-07375-2.

Question 15 (FRQ) 固形がんに伴う DIC による出血に対して抗線溶療法を行うか？

ステートメント

固形がんに伴う DIC による出血に対する抗線溶療法の有用性は明らかでない

解説

トラネキサム酸を用いた抗線溶療法は、線溶亢進に伴う出血症状を改善するための対症療法である。抗線溶療法を DIC に伴う線溶亢進に起因する出血や観血的処置の際に限定的に行うとする総説がある 1。

本 Question は固形がんに合併する DIC 患者の出血に対して、抗線溶療法を行う場合と行わない場合を比較して、「全生存率 (OS)」「出血症状の改善率」「血栓塞栓症の発症率」「臓器障害の発症率」「DIC スコア」の 5 項目をアウトカムとして設定し、システマティックレビューでの評価を試みた。文献検索の結果、PubMed 10 編、Scopus 23 編が抽出され、重複文献を除いた 26 編がスクリーニング対象となった。スクリーニングにより抽出した文献は 5 編ですべて症例報告であった。

DIC を合併した肺がんや S 字状結腸がん症例で、トラネキサム酸などによる抗線溶療法が止血困難な消化管出血などに対して有効であったとする症例報告がある 23。また抗線溶療法に伴う血栓塞栓性を予防するために、低分子量ヘパリンとトラネキサム酸との併用することにより病勢をコントロールしたとする報告がある 45。一方で、前立腺がん症例においてトラネキサム酸の投与後に多臓器不全をきたしたことが報告されている 6。DIC をきたす基礎疾患の中には線溶亢進による重篤な出血症状をきたす場合があるが、同時に凝固亢進が併存していることに注意する必要がある。

文献

1. Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood* 2018;131(8):845-854. DOI: 10.1182/blood-2017-10-804096.
2. Meijer K, Smid WM, Geerards S, van der Meer J. Hyperfibrinogenolysis in disseminated adenocarcinoma. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9(3):279-83. DOI: 10.1097/00001721-199804000-00010.
3. Orgel M, Horger M, Kurth R, et al. [Severe hemorrhage in a patient with metastatic colorectal cancer - case 8/2012]. *Dtsch Med Wochenschr* 2012;137(34-35):1705. DOI: 10.1055/s-0032-1305227.
4. Wada Y, Uchiba M, Kawano Y, et al. Severe bleeding tendency caused by a rare complication of excessive fibrinolysis with disseminated intravascular coagulation in a 51-year-old Japanese man with prostate cancer: a case report. *J Med Case Rep* 2012;6:378. DOI: 10.1186/1752-1947-6-378.

5. Yamada S, Suga Y, Morishita E, Asakura H. Effect of Anticoagulant/Antifibrinolytic Combination Therapy on Enhanced Fibrinolytic-Type Disseminated Intravascular Coagulation in End-of-Life Stage Solid Tumor Patients. *J Palliat Med* 2022. DOI: 10.1089/jpm.2022.0249.
6. Prokopchuk-Gauk O, Brose K. Tranexamic Acid to Treat Life-threatening Hemorrhage in Prostate Cancer Associated Disseminated Intravascular Coagulation with Excessive Fibrinolysis. *Cureus* 2015;7(12):e428. DOI: 10.7759/cureus.428.

Question 16 (BQ) 固形がんに伴う DIC に対する血液製剤の補充療法はどのように行うか？

ステートメント

止血因子の低下に伴い活動性出血している患者や侵襲的処置により出血するリスクの高い患者に対しては、基礎疾患の治療とともに濃厚血小板液(PC)や新鮮凍結血漿(FFP)の補充療法を行う

解説

DIC は基礎疾患の存在下に血管内凝固が極端に活性化し、細小血管内に微小血栓が多発するため、微小循環障害による臓器障害や消費性凝固障害による出血症状をきたす。血小板や凝固因子の血中レベルは骨髓や肝臓における生成と代謝（消費や分布）との平衡状態により規定されるため、凝固活性化による消費が極端な DIC の場合にはこれら止血因子の血中レベルの低下を認める¹⁾。この状態では出血が懸念されるため、血液製剤の補充療法について本 BQ を設定した。

PC や FFP の補充療法については DIC の病態から「火に油を注ぐ」ことを懸念する向きもあるが、臨床的には証明されていない²⁾。またその効果についても質の高い臨床的エビデンスは存在しない^{2) 3)}。国際血栓止血学会 (ISTH) の DIC 診療ガイドランスでは、止血因子の低下に伴い活動性出血している患者や侵襲的処置により出血するリスクの高い患者に対しては、他に代替する治療法がないため、基礎疾患の治療とともに PC や FFP の補充療法は必須とされる^{4) 5)}。本邦の「DIC 治療のエキスパートコンセンサス」⁶⁾では補充療法の施行がコンセンサスとして推奨され、原則抗凝固療法と併用するとされる。基礎疾患の固形がんが出血症状なく慢性に経過する場合や、抗がん治療困難で予後不良の場合は、補充療法は漫然と行うべきでない。また血小板の活性化が主体で細小血管血栓症をきたす DIC 類似病態の、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) やヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) においては、PC 投与により予後が悪化することが知られており⁷⁾、注意深く鑑別を行うべきである。

以下 ISTH の二つのガイドランスの推奨に従うと投与の実際は以下の通りである^{4) 5)}。

- ・ PC 投与：活動性の出血を有し血小板数 $<50 \times 10^9/L$ の DIC 患者、侵襲的処置で高い出血のリスクを有する血小板数 $<20 \times 10^9/L$ の DIC 患者に対して PC 補充を行う。
- ・ FFP 投与：活動性の出血があるか、侵襲的処置で高い出血のリスクがある DIC 患者で PT や APTT が基準値上限の 1.5 倍を超えて延長するか、フィブリノゲン値 $<1.5g/L$ の場合に FFP $15mL/kg$ の投与を行う。
- ・凝固・線溶活性化の程度が強い場合、血小板やフィブリノゲンの半減期は極端に短縮する。そのため補充療法の効果は、血小板数や PT/APTT、フィブリノゲン値を頻回にモニターし、効果と安全性を確認しながら補充量を検討する。

文献

- 1) Mueller MM, Bomke B, Seifried E. Fresh frozen plasma in patients with disseminated intravascular coagulation or in patients with liver diseases. *Thromb Res.* 2002 ;107 Suppl 1:S9-17.
- 2) Levi M, de Jonge E, van der Poll T. Plasma and plasma components in the management of disseminated intravascular coagulation. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2006;19:127-42.
- 3) Squizzato A, Hunt BJ, Kinasewitz GT, Wada H, Ten Cate H, Thachil J, Levi M, Vicente V, D'Angelo A, Di Nisio M. Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation. An international consensus. *Thromb Haemost.* 2016;115(5): 896-904.
- 4) Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Mathew P, Kurosawa S, Gando S, Kim HK, Nielsen JD, Dempfle CE, Levi M, Toh CH. and the Scientific Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis Haemostasis. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost.* 2013; 11: 761-7.
- 5) Thachil J, Falanga A, Levi M, Liebman H, Di Nisio M; Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015;13: 671-5.
- 6) Wada H, Asakura H, Okamoto K, Iba T, Uchiyama T, Kawasugi K, Koga S, Mayumi T, Koike K, Gando S, Kushimoto S, Seki Y, Madoiwa S, Maruyama I, Yoshioka A; Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee. Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. *Thromb Res.* 2010 Jan;125(1):6-11.
- 7) Goel R, Ness PM, Takemoto CM, Krishnamurti L, King KE, Tobian AAR. Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality. *Blood* 2015;125(9):1470-6.

8. 敗血症に伴う DIC の診断と治療

Question 17 (BQ) 敗血症に伴う DIC の診断方法は？

ステートメント

敗血症に伴う DIC の診断基準としては急性期 DIC 診断基準、SIC (sepsis-induced coagulopathy) 診断基準、国際血栓止血学会 overt DIC 診断基準、日本血栓止血学会 DIC 診断基準などがあり、それぞれの特性を理解した上で適切なものを選択する。

解説

DIC は代償期の non-overt DIC と非代償期の overt DIC に分類される。本邦における敗血症性 DIC の診断においては、非代償期の診断には国際血栓止血学会 (ISTH) による overt DIC 診断基準が (1)、代償期の診断には救急医学会による急性期 DIC 診断基準が広く用いられてきた (2)。しかし急性期 DIC 診断基準の項目の一つである SIRS score はすでに日常診療で用いられない状況であり、その代わりに臓器障害指標として SOFA score が敗血症診断に使用されるようになってきている。このような状況の変化に対応して、ISTH は 2019 年に代償期の DIC の診断基準として sepsis-induced coagulopathy (SIC) criteria を発表し、敗血症性 DIC については SIC と overt DIC の 2 段階で診断を進めていくことを提唱している (3)。一方、本邦では急性期 DIC 診断基準による診断が一般的であり、今後どのように診断基準が変更されていくかは未だ不透明な状態である。このような動きとは別に、日本血栓止血学会からは新しい DIC 診断基準が 2017 年に提唱された (4)。この中で感染症型 DIC の診断は、非代償期の DIC 診断を目指して血小板数や FDP、プロトロンビン時間比などの従来のマーカーとともに、アンチトロンビン活性や TAT、SF、PF1+2 などの分子マーカーが取り入れられている。分子マーカーは感度、特異度ともに優れているとされるが現時点では普及に課題あり、臨床応用における足枷となっている。以上、敗血症性 DIC の診断基準としては急性期 DIC 診断基準、SIC、日本血栓止血学会 DIC 診断基準 2017 年版などがあり、それぞれの特性を理解した上で適切なものを選択することを推奨する。

一方、敗血症性 DIC の診断は検査値異常に基づいて行われるため、類似する検査値を呈する病態が誤って診断されてしまうリスクを孕んでいる。特に急性期 DIC 診断基準や SIC のように検査項目が少ない診断基準を用いる際にはこの点に注意が必要である。鑑別に際しては日本版敗血症診療ガイドラインが提案したフローチャートが助けとなる (5)。

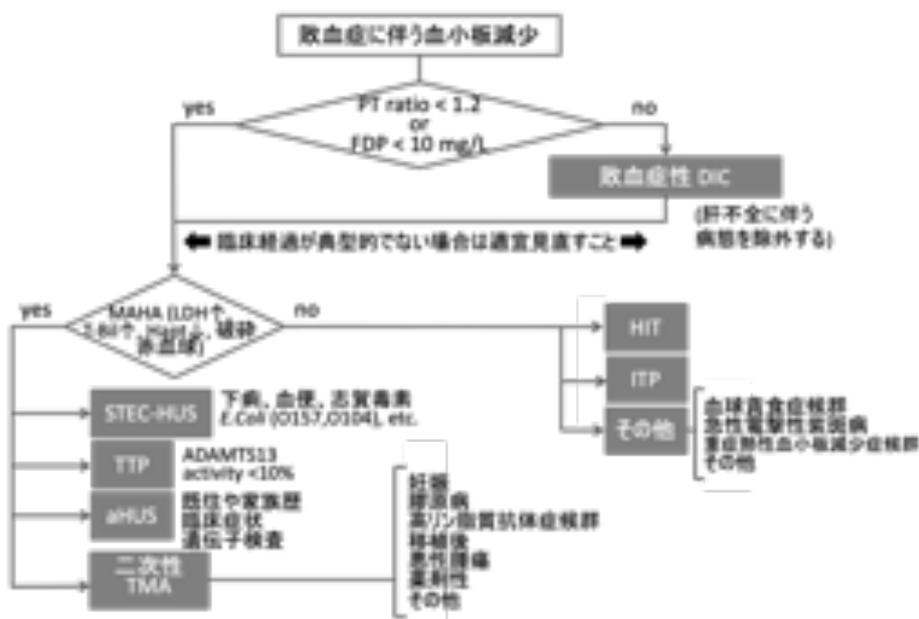


図 敗血症に伴う血小板減少の鑑別に関するフローチャート

PT, プロトロンビン時間; FDP, フィブリン分解産物; MAHA, 微小血管障害性溶血性貧血; T-Bil, 総ビリルビン; Hapt, ハプトグロビン; STEC-HUS, 志賀毒素産生性腸管出血性大腸菌関連溶血性尿毒症症候群; TTP, 血栓性血小板減少性紫斑病; aHUS, 非典型溶血性尿毒症症候群; TMA, 血栓性微小血管症; HIT, ヘパリン起因性血小板減少症; ITP, 免疫性血小板減少症

文献

1. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001;86(5):1327-30.
2. Gando S, Iba T, Eguchi Y, Ohtomo Y, Okamoto K, Koseki K, Mayumi T, Murata A, Ikeda T, Ishikura H, Ueyama M, Ogura H, Kushimoto S, Saitoh D, Endo S, Shimazaki S; Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med.* 2006;34(3):625-31.
3. Iba T, Levy JH, Yamakawa K, Thachil J, Warkentin TE, Levi M; Scientific and Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Proposal of a two-step process for the diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2019;17(8):1265-1268.
4. 朝倉英策, 高橋芳右, 内山俊正, 江口豊, 岡本好司, 川杉和夫, 小林隆夫, 瀧正志, 辻中

利政, 松下正, 松野一彦, 窓岩清治, 矢富裕, 和田英夫. 日本血栓止血学会 DIC 診断基準 2017 年版. 血栓止血誌. 2017;28(3):369-391.

5. Iba T, Watanabe E, Umemura Y, Wada T, Hayashida K, Kushimoto S; Japanese Surviving Sepsis Campaign Guideline Working Group for disseminated intravascular coagulation; Wada H. Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and its differential diagnoses. J Intensive Care. 2019 May 20;7:32.

Question 18 (CQ) 敗血症に伴う DIC に対してアンチトロンビン製剤を投与するか？

推奨

敗血症に伴う DIC に対してアンチトロンビン製剤を投与することを強く推奨する（強い推奨／中の確実性のエビデンス：GRADE 1B）

背景

アンチトロンビンは主にトロンビンと活性化第 X 因子を阻害し抗凝固作用を有するだけでなく、血管内皮細胞のプロスタサイクリン産生調整を介した抗炎症作用を有することから敗血症に伴う DIC への効果が期待される。本邦ではアンチトロンビン活性が 70%以下の DIC 症例に投与が適応となっており広く臨床現場でも使用されているが、過去の報告では、敗血症に伴う DIC の予後改善について相反する結果が公表されている。

推奨の理論的根拠

●利益と害のバランス

5RCT 391 症例を解析対象とした[1-5]。全原因死亡についてアンチトロンビン製剤投与により中程度の効果が見込まれる（1000 人当たり 147 人の減少）。出血性合併症は増加せず、DIC 離脱については増加する可能性が高い。以上より、すべてのアウトカムにおいてアンチトロンビン製剤投与により有益効果が期待される。

●エビデンスの確実性

全原因死亡、出血性合併症、DIC 離脱のアウトカムにおいてエビデンスの確実性は、「中」あるいは「低」と判断した（エビデンスプロファイル参照）。その方向性を加味し、全体的なエビデンスの確実性は「中」と判断した。

●価値観と意向

敗血症に伴う DIC 患者に対するアンチトロンビン製剤投与において、患者・家族から見た価値観に関して質の高いエビデンスはない。しかしながら、死亡を重視するといった患者・家族の価値観に重要な不確実性またはばらつきはないと考える。

●コストや資源利用

薬剤の供給体制には現状問題はないとされる。コスト面では、添付文書通りに投与した場合、約 181,200 円（製剤 1,500 単位の平均的な薬価約 60,400 円を 3 日間投与）が必要となる。費用対効果に関するエビデンスは欠如しており、今回の推奨決定には考慮していない。

●その他、（許容可能性、実行可能性）

本薬剤投与に伴う医療者の仕事量の増加はわずかであり、許容されうる。本薬剤投与は本邦の多くの医療機関において実行可能である。ただし、敗血症患者数が少ない医療機関では在庫の維持が困難で実行可能性が高くない場合がある。

GRADE エビデンスプロファイル

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の要因	トロンボモジュリン製剤	コントロール	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
全原因死亡												
5	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	62/198 (31.3%)	86/193 (44.6%)	RR 0.67 (0.52 to 0.85)	147 fewer per 1,000 (214 fewer to 67 fewer)	⊕⊕⊕○ 中	重大
出血性合併症												
3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	8/158 (5.1%)	7/163 (4.3%)	RR 1.18 (0.45 to 3.08)	8 more per 1,000 (24 fewer to 89 more)	⊕⊕○○ 低	重大
DIC 離脱												
3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	32/51 (62.7%)	8/55 (14.5%)	RR 4.08 (2.11 to 7.87)	448 more per 1,000 (161 more to 999 more)	⊕⊕⊕○ 中	重要

- 最適情報量 (OIS) 基準を満たさず、信頼区間の幅が広い
- 最適情報量 (OIS) 基準を満たさず、信頼区間の幅が広い (重要な利益 [RR 0.80] と重要な害 [RR 1.20] をともに含む)

投票の協議と決定

- 第1回投票：強く推奨する 7/11 (64%)、弱く推奨する 4/11 (36%)
 第2回投票：強く推奨する 10/12 (83%)、弱く推奨する 2/12 (17%)

文献

- Fourrier F, Chopin C, Huart JJ, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. Chest. 1993;104:882-8.
- Inthorn D, Hoffmann JN, Hartl WH, et al. Antithrombin III supplementation in severe sepsis: beneficial effects on organ dysfunction. Shock. 1997;8:328-34.
- Baudo F, Caimi TM, de Cataldo F, et al. Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind,

randomized, multicenter study. *Intensive Care Med.* 1998;24:336–42.

4) Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, et al. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2006;4:90–7.

5) Gando S, Saitoh D, Ishikura H, et al. A randomized, controlled, multicenter trial of the effects of antithrombin on disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. *Crit Care.* 2013;17:R297.

Question 19 (CQ) 敗血症に伴う DIC に対してリコンビナントトロンボモジュリン製剤を投与するか？

推奨

敗血症に伴う DIC に対してリコンビナントトロンボモジュリン製剤を投与することを強く推奨する（強い推奨／中の確実性のエビデンス：GRADE 1B）

背景

リコンビナントトロンボモジュリン製剤（rTM）は、トロンビンに結合しプロテイン C の活性化することで抗凝固作用を有するだけでなく、レクチン様ドメインを介した抗炎症作用も有する。2019 年に多国籍間第 3 相試験（SCARLET 試験）の結果が公表されたが決定的な結論を得ることはできなかった。現時点で国内の診療現場においてその使用については議論が続いているところであり、CQ 立案に際し臨床的意義が大きいと考えられる。

推奨の理論的根拠

●利益と害のバランス

4RCT 1527 症例を解析対象とした[1-4]。全原因死亡について rTM 投与により小さな効果が見込まれる（1000 人当たり 39 人の減少）。出血性合併症は悪化せず、DIC 離脱については増加する可能性が高い。以上より、すべてのアウトカムにおいて rTM 投与により有益効果が期待される。

●エビデンスの確実性

全原因死亡、出血性合併症、DIC 離脱のアウトカムにおいてエビデンスの確実性は、すべて「中」と判断した（エビデンスプロファイル参照）。その方向性を加味し、全体的なエビデンスの確実性は「中」と判断した。

●価値観と意向

敗血症に伴う DIC 患者に対する rTM 投与において、患者・家族から見た価値観に関して質の高いエビデンスはない。しかしながら、死亡を重視するといった患者・家族の価値観に重要な不確実性またはばらつきはないと考える。

●コストや資源利用

薬剤の供給体制には現状問題はないとされる。コスト面では、添付文書通りに投与した場合、約 236,400 円（製剤 12,800 単位の薬価約 39,400 円を 6 日間投与）が必要となる。費用対効果に関するエビデンスは欠如しており、今回の推奨決定には考慮していない。

●その他、(許容可能性、実行可能性)

本薬剤投与に伴う医療者の仕事量の増加はわずかであり、許容されうる。本薬剤投与は本邦の多くの医療機関において実行可能である。ただし、敗血症患者数が少ない医療機関では在庫の維持が困難で実行可能性が高くない場合がある。

GRADE エビデンスプロファイル

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の要因	トロンボモジュリン製剤	コントロール	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
全原因死亡												
4	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	163/753 (21.6%)	199/774 (25.7%)	RR 0.85 (0.71 to 1.01)	39 fewer per 1,000 (75 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
出血性合併症												
4	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	44/842 (5.2%)	34/851 (4.0%)	RR 1.31 (0.84 to 2.02)	12 more per 1,000 (6 fewer to 41 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
DIC 離脱												
3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	61/122 (50.0%)	46/126 (36.5%)	RR 1.33 (1.01 to 1.75)	120 more per 1,000 (4 more to 274 more)	⊕⊕⊕○ 中	重要

a. 最適情報量 (OIS) 基準を満たさず、信頼区間の幅が広い

投票の協議と決定

第1回投票：強く推奨する 10/11 (91%)、弱く推奨する 1/11 (9%)、棄権 1

文献

1) Vincent JL, Ramesh MK, Ernest D, LaRosa SP, Pacht J, Aikawa N, Hoste E, Levy H, Hirman J, Levi M, Daga M, Kutsogiannis DJ, Crowther M, Bernard GR, Devriendt J, Puigserver JV, Blanzaco DU, Esmon CT, Parrillo JE, Guzzi L, Henderson SJ, Pothirat C, Mehta P, Fareed J, Talwar D, Tsuruta K, Gorelick KJ, Osawa Y, Kaul I. A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 2b study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin, ART-123, in patients with sepsis and suspected disseminated intravascular coagulation. Crit Care Med. 2013;41:2069-79.

2) Hagiwara A, Tanaka N, Uemura T, Matsuda W, Kimura A. Can recombinant human thrombomodulin increase survival among patients with severe septic-induced disseminated

intravascular coagulation: a single-centre, open-label, randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2016;6:e012850.

3) Mori S, Ai T, Sera T, Ochiai K, Otomo Y. Human Soluble Recombinant Thrombomodulin, ART-123, Resolved Early Phase Coagulopathies, but Did Not Significantly Alter the 28 Day Outcome in the Treatment of DIC Associated with Infectious Systemic Inflammatory Response Syndromes. *J Clin Med*. 2019;8:1553.

4) Vincent JL, Francois B, Zabolotskikh I, Daga MK, Lascarrou JB, Kirov MY, Pettilä V, Wittebole X, Meziani F, Mercier E, Lobo SM, Barie PS, Crowther M, Esmon CT, Fareed J, Gando S, Gorelick KJ, Levi M, Mira JP, Opal SM, Parrillo J, Russell JA, Saito H, Tsuruta K, Sakai T, Fineberg D; SCARLET Trial Group. Effect of a Recombinant Human Soluble Thrombomodulin on Mortality in Patients With Sepsis-Associated Coagulopathy: The SCARLET Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321:1993-2002.

Question 20 (FRQ) 敗血症に伴う DIC に対してアンチトロンビン製剤とリコンビナントトロンボモジュリン製剤の併用療法を行うか？

ステートメント

敗血症に伴う DIC に対してアンチトロンビン製剤とリコンビナントトロンボモジュリン製剤の併用療法の有用性は明らかではない

解説

本邦の臨床現場では AT 製剤と rTM 製剤を併用することがあるが、その有効性と安全性についてのエビデンスは乏しい。敗血症に伴う DIC に対する AT 製剤と rTM 製剤の併用療法の現時点でのエビデンスを総括して将来の研究に繋げるため、FRQ として提示する。

AT はトロンビンや活性化凝固第 X 因子などのセリンプロテアーゼと 1:1 で結合し、これらの酵素活性を不可逆的に阻害して抗凝固作用を発揮する。rTM はトロンビンと可逆的に結合することでプロテイン C を活性化して抗凝固作用を発揮する。このように、AT と rTM は作用機序が異なるため、併用することで抗凝固作用が増強される可能性が考えられるが [1]、AT によるトロンビンの不可逆的な阻害が、rTM・トロンビン複合体によるプロテイン C の活性化に干渉する可能性も考えられる [2]。敗血症動物モデルの検討では、AT または rTM の単独投与に比べ、併用療法によって予後が改善する可能性が示唆されている [3]。臨床研究において、敗血症に伴う DIC に対する AT 製剤または rTM 製剤の単独投与と併用療法を比較検討した RCT はこれまでに実施されていない。観察研究の系統的レビューでは、AT 製剤と rTM 製剤の併用療法の有用性についてランダム効果分析モデルを用いて検討した結果、有意な差は認めなかったものの、併用療法により生存率が改善する傾向を認めた [4]。出血の合併率は併用療法と単剤療法で同等であった。今後、併用療法の有用性や適切な患者群の解明のためにも、RCT や質の高い観察研究によるエビデンスの蓄積が期待される。

文献

1. Ito T, Kakuuchi M, Maruyama I: Endotheliopathy in septic conditions: mechanistic insight into intravascular coagulation. Crit Care. 2021, 25(1):95.
2. Arishima T, Ito T, Yasuda T, Yashima N, Furubeppu H, Kamikokuryo C, Futatsuki T, Madokoro Y, Miyamoto S, Eguchi T et al: Circulating activated protein C levels are not increased in septic patients treated with recombinant human soluble thrombomodulin. Thromb J. 2018;16:24.
3. Iba T, Miki T, Hashiguchi N, Tabe Y, Nagaoka I: Combination of antithrombin and recombinant thrombomodulin modulates neutrophil cell-death and decreases circulating DAMPs levels in endotoxemic rats. Thromb Res 2014, 134(1):169-173.

4. Totoki T, Makino Y, Yamakawa K, Koami H, Wada T, Ito T, Iba T. Effects of combination therapy of antithrombin and thrombomodulin for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J.* 2024;22(1):10.

Question 21 (FRQ) 敗血症に伴う DIC に対してアンチトロンビン製剤とリコンビナントトロンボモジュリン製剤のどちらを先に使うか？

ステートメント

敗血症に伴う DIC に対してアンチトロンビン製剤とリコンビナントトロンボモジュリン製剤を併用投与する際の最適な投与順に関しては明らかではない

解説

敗血症に伴う DIC に対するアンチトロンビン (AT) 製剤またはリコンビナントトロンボモジュリン (rTM) 製剤の投与については、本ガイドラインでも日本版敗血症診療ガイドライン 2020 でも推奨されている[1]。しかしながら、これらの薬剤のどちらを先に使用するかについては一定の見解が得られていないため、AT 製剤と rTM 製剤の使用順についての CQ を FRQ として提示する。

敗血症に伴う DIC に対する AT 製剤と rTM 製剤の併用療法の有効性について検討された系統的レビュー・メタ解析[2]において解析対象とされた 11 の研究に、AT 製剤と rTM 製剤の投与タイミングについての記載はなかった。AT 製剤と rTM 製剤の使用順に関しては基礎研究・臨床研究ともに行われていないのが現状である。今後、使用の優先順位についてのランダム化比較試験や質の高い観察研究によるエビデンスの蓄積が期待される。

文献

1. Egi M, Ogura H, Yatabe T, Atagi K, Inoue S, Iba T, Kakihana Y, Kawasaki T, Kushimoto S, Kuroda Y et al: The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). J Intensive Care 2021, 9(1):53.
2. Totoki T, Makino Y, Yamakawa K, Koami H, Wada T, Ito T, Iba T. Effects of combination therapy of antithrombin and thrombomodulin for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: a systematic review and meta-analysis. Thromb J. 2024;22(1):10.

Question 22 (FRQ) 敗血症に伴う DIC に対して未分画ヘパリン、低分子ヘパリンを投与するか？

ステートメント

敗血症に伴う DIC に対する未分画ヘパリン、低分子ヘパリンの有用性は明らかではない

解説

ヘパリンはアンチトロンビンと結合してトロンビンや活性化血液凝固第 X 因子などを阻害し抗凝固活性を発現する最も古くから臨床使用されている抗凝固薬であり、過度な凝固活性化に起因する循環障害から臓器不全を生じる敗血症に伴う DIC に対して効果が期待される。日本版敗血症診療ガイドライン 2020 では、敗血症に伴う DIC に対してヘパリン・ヘパリン類投与を標準治療として行わないことを弱く推奨しているが、推奨提示のため行ったシステマティックレビューで採用された 2 つの RCT[1,2]を含め、DIC に対する未分画/低分子ヘパリンの効果に関する質の高いエビデンスは現在のところ存在しない。

近年、敗血症に伴う DIC を包含する敗血症症例全体に対する未分画ヘパリン、低分子ヘパリンの有用性を示すメタ解析結果が相次いで報告されている[3,4]。COVID-19 における凝固異常に対するヘパリンの有用性が確立したエビデンスとして全世界に知られるようになり[5,6]、敗血症に伴う DIC に対する未分画ヘパリン、低分子ヘパリンの有用性についても今後の評価が待たれる。

文献

1. Liu XL, Wang XZ, Liu XX, Hao D, Jaladat Y, Lu F, Sun T, Lv CJ: Low-dose heparin as treatment for early disseminated intravascular coagulation during sepsis: A prospective clinical study. *Exp Ther Med* 2014, 7(3):604-608.
2. Yang C, Chen X, Zheng D, Chen L, Ding Y, Xie W: Impacts of early anticoagulant therapy on tissue perfusion in patients with sepsis. *International journal of clinical and experimental medicine* 2016, 9(10):20074 - 20079.
3. Fu S, Yu S, Wang L, Ma X, Li X: Unfractionated heparin improves the clinical efficacy in adult sepsis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC anesthesiology* 2022, 22(1):28.
4. Li X, Liu Z, Luo M, Xi Y, Li C, Wang S, Yang R: Therapeutic effect of low-molecular-weight heparin on adult sepsis: a meta-analysis. *Ann Palliat Med* 2021, 10(3):3115-3127.
5. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T: ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020, 18(5):1023-1026.
6. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J: Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*

2020, 18(9):2103-2109.

Question 23 (FRQ) 敗血症に伴う DIC に対して蛋白分解酵素阻害剤を投与するか？

ステートメント

敗血症に伴う DIC に対する蛋白分解酵素阻害剤の有用性は明らかではない

解説

蛋白分解酵素阻害剤は、DIC における過剰な凝固活性のみならず線溶活性を抑制する効果を併せ持つことから、他の抗凝固薬と比較して出血性合併症のリスクが少ないとされる。本邦の臨床現場では敗血症を含む様々な基礎疾患に起因する DIC に対して長きにわたって使用されてきた歴史がある。本邦ではガベキサートメシル酸塩、ナファモスタットメシル酸塩が DIC に対する保険適応薬として使用されている。

日本版敗血症診療ガイドライン 2020 では、敗血症に伴う DIC に対して蛋白分解酵素阻害剤を標準治療として行わないことを弱く推奨している。その根拠として提示されている RCT は 2 研究である[1,2]。いずれもガベキサートメシル酸塩について検証されたものであるが、対象症例数が 20~50 症例と小規模研究に留まり、その有用性は証明されていない。その後 20 年が経過しているが、DIC に対する蛋白分解酵素阻害剤の効果に関する質の高いエビデンスは現在のところ存在しない。蛋白分解酵素阻害剤に関しては臨床的根拠に乏しいのが現状である。以上を踏まえ、本ガイドラインでは本薬剤に関する推奨は提示しないこととし、FRQ として提示する。

文献

- 1) Nishiyama T, Matsukawa T, Hanaoka K. Is protease inhibitor a choice for the treatment of pre- or mild disseminated intravascular coagulation? Crit Care Med. 2000; 28: 1419-22.
- 2) Hsu JT, Chen HM, Chiu DF, et al. Efficacy of gabexate mesylate on disseminated intravascular coagulation as a complication of infection developing after abdominal surgery. J Formos Med Assoc. 2004; 103: 678-84.

9. 重症外傷に伴う DIC の診断と治療

Question 24 (BQ) 外傷における Trauma-induced coagulopathy と DIC の違いは？

ステートメント

Trauma-induced coagulopathy と trauma-induced DIC は独立した病態ではなく、Trauma-induced coagulopathy は trauma-induced DIC と貧血、希釈、低体温、アシドーシス等に起因する二次性凝固障害を含み、TIC が重症化すると trauma-induced DIC に移行する。

解説

重症外傷では、受傷後早期から凝固障害を認めていることが多数報告されており[1-4]、この外傷受傷後の凝固障害に関して、その病態や定義、呼称について多くの議論/報告がなされてきた[5-8]。2020年に国際血栓止血学会の fibrinolysis 部会、DIC 部会、perioperative and critical care thrombosis and hemostasis 部会 の3つの学術標準化委員会から、Trauma-induced coagulopathy : (TIC) に関する共同声明が発表された[5]。この共同声明の中では、TIC と trauma-induced DIC は独立した病態ではなく、TIC は trauma-induced DIC と貧血、希釈、低体温、アシドーシス等に起因する二次性凝固障害を含み、TIC が重症化すると trauma-induced DIC に移行すると整理されている[5]。

外傷領域において、凝固障害を対象とした介入試験は非常に少なく、何らかの診断基準を用いて DIC と診断された患者を対象とした介入研究は皆無である。外傷領域におけるこのような現状から、以降の4つの clinical question では、対象患者を外傷受傷直後の DIC にだけでなく、何らかの凝固障害/coagulopathy を合併する患者と定義し、観察研究も含めた systematic review とメタ解析を実施しているため留意して頂きたい。

文献

1. Hayakawa M, Maekawa K, Kushimoto S, Kato H, Sasaki J, Ogura H, et al. Hyperfibrinolysis in severe isolated traumatic brain injury may occur without tissue hypoperfusion: a retrospective observational multicentre study. *Crit Care*. 2017;21:222.
2. Hayakawa M, Maekawa K, Kushimoto S, Kato H, Sasaki J, Ogura H, et al. High D-dimer levels predict a poor outcome in patients with severe trauma, even with high fibrinogen levels on arrival: a multicenter Retrospective study. *Shock*. 2016;45:308-14.
3. Hayakawa M, Gando S, Ono Y, Wada T, Yanagida Y, Sawamura A Fibrinogen level deteriorates before other routine coagulation parameters and massive transfusion in the early phase of severe trauma: a retrospective observational study. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41:35-42.

4. Floccard B, Rugeri L, Faure A, Saint Denis M, Boyle EM, Peguet O, et al. Early coagulopathy in trauma patients: an on-scene and hospital admission study. *Injury*. 2012;43:26-32.
5. Moore HB, Gando S, Iba T, Kim PY, Yeh CH, Brohi K, et al. Defining trauma-induced coagulopathy with respect to future implications for patient management: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2020;18:740-7.
6. Kornblith LZ, Moore HB, Cohen MJ Trauma-Induced Coagulopathy: The Past, Present, and Future. *J Thromb Haemost*. 2019.
7. Gando S, Otomo Y Trauma-induced coagulopathy: The past, present, and future: A comment. *J Thromb Haemost*. 2019;17:1567-9.
8. Wada T, Yamakawa K Trauma-induced coagulopathy: The past, present, and future: A comment. *J Thromb Haemost*. 2019;17:1571-4.

Question 25 (BQ) 外傷に伴う DIC に対して抗凝固療法を行うか？

ステートメント

外傷による DIC の合併にかかわらず、十分な止血が確認できていない外傷患者に対して抗凝固療法を行わない。

背景

敗血症性 DIC に対する治療選択肢として、抗凝固療法が広く認識されている[1]。敗血症性 DIC では線溶系反応が高度に抑制されているため、出血傾向は比較的軽度であり、臓器不全症状が主たる臨床表現型である。本病態に対しては、抗凝固療法の有効性が示唆されている[1]。これに対して、外傷自体が引き起こす一時的凝固障害としての DIC では、受傷後早期には線溶系反応は抑制されておらず、出血傾向が臨床症状の中心である[2]。時間経過とともに線溶系反応は抑制されるが、出血のリスクは一定期間残存する。しかし、外傷による DIC でも凝固活性化は存在しているため、抗凝固療法が有効であるかもしれない。また、外傷患者における主要な合併症であり、死亡原因となる深部静脈血栓症の予防としての有効性もあるかもしれない。

本 CQ では、対象を何らかの凝固障害/ coagulopathy を合併する患者と定義し、観察研究も含めた systematic review を実施した。その結果、外傷による DIC に対して、抗凝固療法の有用性を検討した研究は抽出されなかった。しかし、十分な止血が確認できていない状況では、外傷による DIC の合併にかかわらず害が生じる可能性が高くなるため、抗凝固療法を行わないことを推奨した。

文献

1. 丸山 征, 坂田 洋, 和田 英, 朝倉 英, 岡嶋 研, 丸藤 哲, et al. 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. 2009;20:77-113.
2. Moore HB, Gando S, Iba T, Kim PY, Yeh CH, Brohi K, et al. Defining trauma-induced coagulopathy with respect to future implications for patient management: Communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2020;18:740-7.

Question 26 (CQ) 外傷受傷直後の DIC を含む凝固線溶異常に対しどのように凝固因子の補充を行うか？

推奨

・受傷直後に DIC を含む凝固線溶異常を発症している、もしくは発症が予測される外傷患者に対して、新鮮凍結血漿(fresh frozen plasma, FFP)投与を早期に行うことを推奨する (強い推奨/中の確実性のエビデンス：GRADE 1B)

・FFP とともに、クリオプレシピテートやフィブリノゲン濃縮製剤(fibrinogen concentrate, FC)などの凝固因子濃縮製剤を用いることを推奨する (弱い推奨/中の確実性のエビデンス：GRADE 2B)

・遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤(recombinant activated factor VII, rFVIIa)を投与することを推奨しない (弱い推奨/非常に低の確実性のエビデンス：GRADE 2D) (弱い推奨/ エビデンスの確実性：非常に低)。

付帯事項：FC や rFVIIa の外傷症例に対する投与は保険適応外である

背景

外傷後の止血には凝固因子が重要な役割を担っている。受傷直後から、凝固因子、特にフィブリノゲンが低下し、その低下と重症度や予後との関係が報告されている[1-3]。また、大量出血が予想される外傷患者に対し、フィブリノゲンを中心とした凝固因子補充の重要性が指摘されている[4, 5]。受傷直後に DIC を発症している患者群では、凝固因子の不足が著しいことが考えられ、凝固因子の補充による予後改善効果を期待できる可能性がある。

本 CQ では、対象を凝固障害/ coagulopathy を合併する患者と定義し、観察研究も含めた systematic review とメタ解析を実施しているため留意して頂きたい。

推奨の理論的根拠

●利益と害のバランス

FC に関する RCT が 3 編[6-8]、プロトロンビン複合体濃縮製剤 (prothrombin complex concentrate, PCC) に関する観察研究が 2 編[9, 10]、FC と PCC の併用に関する RCT が 1 編[11]、r FVIIa に関する観察研究 4 編[12-15]が採択された。FFP と非介入 (FFP 非投与) を比較した報告はなかった。

利益に関する評価として、FFP とともに FC や PCC を投与することにより、死亡率低下や輸血量減少、血栓性合併症の減少、多臓器不全減少の可能性はある。一方で、rFVIIa を投与することにより、死亡率増加や血栓性合併症の増加の可能性はある。以上より、FFP とともに投与する FC や PCC には有益効果が期待される。一方で、rFVIIa 投与に関しては害が上回る可能性があるかと判断した。

●エビデンスの確実性

FFPやクリオプレシピテート投与に関しては、非投与と比較した検討報告はなかったが、エキスパートコンセンサスとして早期投与を推奨した。FCやPCCに関しては、すべてのアウトカムにおいてエビデンスの確実性は、「中」と判断した。また、rFVIIaに関しては小規模な観察研究のみからなり、エビデンスの確実性は、「非常に低」と判断した。

●価値観と意向

一部の患者・家族では、血液製剤の投与に対する忌避感を有するかもしれない。死亡率が低下することや、出血量が減少することについて、患者・家族は重視すると考えられ、不確実性やばらつきは少ないと考える。

●コストや資源利用

新鮮凍結血漿-LR「日赤」240（新鮮凍結人血漿）18,322円、FC（フィブリノゲンHT静注用）52,165円（多くの場合、3g（50mg/kg）を単回投与するため156,495円）、PCC（ケイセントラ静注用500）35,571円（多くの場合、1500IU（20IU/kg）を単回投与するため106,713円）、rFVIIa（ノボセブン1mg）82,739円（多くの場合、3mg（50 μ g/kg）を単回投与するため248,217円）であり、いずれの薬剤も高価である。これらの薬剤の投与と輸血量抑制量のコスト/資源的なバランスの評価は出来ていない。いずれも、長期保存の可能な薬剤であるが、FCやPCCは一部の病院では在庫していない可能性もあり、入手が困難かもしれない。FFPとクリオプレシピテートは、投与の際に血液型の確認と薬剤の解凍が必要であり、医療者の作業量が増加し、投与までの時間が延長する可能性がある。クリオプレシピテートはFFPから各施設内で作成するため、全ての施設で利用可能とは言えない。また、作成過程でクリオプレシピテートを抽出した後の残血漿の利用に関する問題もある。クリオプレシピテート中に濃縮されている成分は一部にとどまるため注意が必要である。また、FCやPCC、rVIIaは一般的な外傷患者への投与は適応外使用である。

●その他、（許容可能性、実行可能性）

本薬剤投与に伴う医療者の仕事量の増加はわずかであり、許容されうる。本薬剤投与は本邦の多くの医療機関において実行可能である。

投票の協議と決定

FFP

第1回投票：強く推奨する19/20（95%）、弱く推奨する1/20（5%）

PCC/FC

第1回投票：弱く推奨する 10/20 (50%)、強く推奨する 7/20 (35%)、弱く推奨しない 1/20 (5%)、推奨無し 2/20 (10%)

第2回投票：弱く推奨する 16/20 (80%)、強く推奨する 1/20 (5%)、推奨無し 3/20 (15%)

rFVIIa

第1回投票：弱く推奨する 1/21 (5%)、弱く推奨しない 10/21 (48%)、強く推奨しない 9/21 (43%)、推奨無し 1/21 (5%)

第2回投票：弱く推奨する 1/21 (5%)、弱く推奨しない 15/21 (70%)、強く推奨しない 4/21 (20%)、推奨無し 1/21 (5%)

文献

1. Hayakawa M, Maekawa K, Kushimoto S, Kato H, Sasaki J, Ogura H, et al. High D-dimer levels predict a poor outcome in patients with severe trauma, even with high fibrinogen levels on arrival: a multicenter Retrospective study. *Shock*. 2016;45:308-14.
2. Hayakawa M, Gando S, Ono Y, Wada T, Yanagida Y, Sawamura A Fibrinogen level deteriorates before other routine coagulation parameters and massive transfusion in the early phase of severe trauma: a retrospective observational study. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41:35-42.
3. Floccard B, Rugeri L, Faure A, Saint Denis M, Boyle EM, Peguet O, et al. Early coagulopathy in trauma patients: an on-scene and hospital admission study. *Injury*. 2012;43:26-32.
4. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, Cerny V, Cimpoesu D, Curry N, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Critical Care*. 2023;27:80.
5. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:471-82.
6. Sabouri M, Vahidian M, Sourani A, Mahdavi SB, Tehrani DS, Shafiei E Efficacy and safety of fibrinogen administration in acute post-traumatic hypofibrinogenemia in isolated severe traumatic brain injury: A randomized clinical trial. *J Clin Neurosci*. 2022;101:204-11.
7. Lucena LS, Rodrigues RDR, Carmona MJC, Noronha FJD, Oliveira HP, Lima NM, et al. Early administration of fibrinogen concentrate in patients with polytrauma with thromboelastometry suggestive of hypofibrinogenemia: A randomized feasibility

- trial. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021;76:e3168.
8. Akbari E, Safari S, Hatamabadi H The effect of fibrinogen concentrate and fresh frozen plasma on the outcome of patients with acute traumatic coagulopathy: A quasi-experimental study. *Am J Emerg Med*. 2018;36:1947-50.
 9. Jehan F, Aziz H, O’Keeffe T, Khan M, Zakaria ER, Hamidi M, et al. The role of four-factor prothrombin complex concentrate in coagulopathy of trauma: A propensity matched analysis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;85:18-24.
 10. Joseph B, Khalil M, Harrison C, Swartz T, Kulvatunyou N, Haider AA, et al. Assessing the Efficacy of Prothrombin Complex Concentrate in Multiply Injured Patients With High-Energy Pelvic and Extremity Fractures. *J Orthop Trauma*. 2016;30:653-8.
 11. Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M, Innerhofer N, von Langen D, Hell T, et al. Reversal of trauma-induced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): a single-centre, parallel-group, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol*. 2017;4:e258-e71.
 12. Yao D, Li Y, Wang J, Yu W, Li N, Li J Effects of recombinant activated factor VIIa on abdominal trauma patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014;25:33-8.
 13. Brown CV, Foulkrod KH, Lopez D, Stokes J, Villareal J, Foarde K, et al. Recombinant factor VIIa for the correction of coagulopathy before emergent craniotomy in blunt trauma patients. *J Trauma*. 2010;68:348-52.
 14. Stein DM, Dutton RP, Kramer ME, Scalea TM Reversal of coagulopathy in critically ill patients with traumatic brain injury: recombinant factor VIIa is more cost-effective than plasma. *J Trauma*. 2009;66:63-72; discussion 3-5.
 15. Yuan Q, Wu X, Du ZY, Sun YR, Yu J, Li ZQ, et al. Low-dose recombinant factor VIIa for reversing coagulopathy in patients with isolated traumatic brain injury. *J Crit Care*. 2015;30:116-20.

Question 27 (CQ) 外傷による受傷直後の DIC を含む凝固線溶異常に対し抗線溶薬（トラネキサム酸）を投与するか？

推奨

受傷直後に DIC を含む凝固線溶異常を発症している、もしくは発症が予測される外傷患者に対し、速やかにトラネキサム酸を投与することを強く推奨する（推奨度：強い推奨 / 中の確実性のエビデンス：GRADE 1B）。

背景

重篤な出血を伴う、もしくは、その危険性がある外傷患者に対し、速やかにトラネキサム酸を投与することは、CRASH-2 trial[2]の結果に基づいて強く推奨されており[3]、日本も含めた世界の臨床におけるスタンダードとして、広く採用されている（CRASH-2 trialにおけるトラネキサム酸の投与方法は1gを10分で投与後、さらに1gを8時間かけて持続静注であった。）また、CRASH-3 trialでは、重症頭部外傷に対するトラネキサム酸の有効性も報告された[4]。トラネキサム酸は、プラスミンやプラスミノゲンのリジン結合部位と強く結合し、プラスミンのフィブリンへの結合を阻止することによってフィブリン分解を抑制する[5]。このため、線溶亢進が病態の中心となる trauma-induced coagulopathy や線溶亢進型 DIC を合併した外傷患者へのトラネキサム酸の投与は、より効果的である可能性が考えられる。

推奨の理論的根拠

●利益と害のバランス

文献検索の結果、一次スクリーニング 3,747 論文のうち、DIC を対象とする本 CQ に合致する論文は存在しなかった。Cochrane 共同計画から報告されているメタ解析では、トラネキサム酸投与は外傷患者の死亡を減少させ、血管閉塞のリスクは増加させないことから、外傷患者に対してトラネキサム酸を受傷後 3 時間以内に投与すべきであると、結論付けている[1]。外傷患者全体に対する有効性から類推し、外傷による DIC を発症した患者でもトラネキサム酸の早期投与は有益効果が期待される。

●エビデンスの確実性

CRASH-2 trial[2]などから判断し、死亡率、輸血量、血栓性イベント、多臓器不全、入院期間などのアウトカムにおけるエビデンスの確実性は、「中」とであると判断した

●価値観と意向

死亡率が低下することや、出血量が減少することについて、患者・家族は重視すると考えられ、不確実性やばらつきは少ないと考える。

●コストや資源利用

トラネキサム酸は安価な薬剤（65 円/1A（1 g））であり、投与量は 1 患者当たり 1~2g でコストへの影響は小さい。末梢静脈から投与できる薬剤であり、投与に関する医療者の負担は小さい。このため、コストに関する容認性は妥当なものと考ええる。末梢静脈からトラネキサム酸を投与することは、全ての施設で可能である。

●その他、（許容可能性、実行可能性）

本 CQ では、対象を何らかの凝固障害/ coagulopathy を合併する患者と定義し、観察研究も含めた systematic review を実施しているため留意して頂きたい。

投票の協議と決定

第 1 回投票：強く推奨する 16/21（76%）、弱く推奨する 5/21（24%）

文献

1. Ker K, Roberts I, Shakur H, Coats TJ Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015:Cd004896.
2. collaborators C-t, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2010;376:23-32.
3. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, Cerny V, Cimpoesu D, Curry N, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. Critical Care. 2023;27:80.

Question 28 (BQ) 熱傷に伴う DIC の病態と疫学は？

ステートメント

熱傷における DIC は、熱傷の重症度が上がるにつれ高頻度となると思われる。また、重症熱傷における DIC は臓器不全発生や死亡率の増加と強く関係していると推測される。

解説

重症熱傷では、全身性の凝固障害が合併する頻度が高く、臓器不全の発生頻度や死亡率の増加と関係しているとされる 1,2。この熱傷に伴う凝固障害は、全身性過凝固状態 1,3 や急性熱傷関連凝固障害 4,5、そして、disseminated intravascular coagulation (DIC) 1,6,7 などとして報告されている 8。しかし、重症熱傷に伴う凝固障害は、凝固系の活性化や生理的抗凝固物質の減少、線溶反応の抑制などに特徴づけられており、DIC そのものと言っても過言ではない 8。熱傷面積 25%以上の患者の 30%が、受傷初日に ISTH overt-DIC 基準を満たしたとする報告もある 1。この報告では、生存患者の 6.7%が overt-DIC を合併していたが、死亡した患者では、53.3%が overt-DIC を合併していた 1。また、overt-DIC を合併していた患者群では、合併しなかった患者群と比較して、受傷から 7 日目までの Sequential Organ Failure Assessment score が一貫して高値を示していた 1。

重症熱傷に伴う凝固障害は治療対象となる可能性があるため、アンチトロンビン製剤やヘパリンの投与効果が検討されている 1。日本からは、重症熱傷患者に対するアンチトロンビン製剤投与効果に関する DPC データを用いた観察研究(アンチトロンビン投与群 152 名 vs.対象群 3,071 名)が報告されており、アンチトロンビン製剤投与により重症熱傷患者の死亡率が改善する可能性が示されている 9。また、重症熱傷患者 31 名を対象とした小規模の無作為化試験ではあるが、アンチトロンビン製剤の投与により、凝固線溶系パラメーターや臓器不全の改善、死亡率減少が報告されている 10。複数のケースシリーズ 11 も報告されているが、いずれも対象は重症熱傷患者であり、重症熱傷による DIC 患者を対象としたアンチトロンビン製剤による効果を検討した報告はない。

ヘパリンに関しては、19 名の小児重症熱傷患者を対象とした後ろ向き観察研究で、敗血症の発生頻度や死亡率減少の可能性が示されている 12。しかし、本報告も重症熱傷患者が対象であり、重症熱傷による DIC 患者を対象としてヘパリンによる効果を検討したものはない。

以上より、重症熱傷における DIC は臓器不全発生や死亡率の増加と強く関係しており潜在的な治療対象と推測されるが、DIC に対する介入効果を検証した報告はなく、今後の検討が必要な領域である。

文献

1. Lavrentieva A, Kontakiotis T, Bitzani M, et al. Early coagulation disorders after

- severe burn injury: impact on mortality. *Intensive Care Med.* 2008;34(4):700-706.
2. García-Avello A, Lorente JA, Cesar-Perez J, et al. Degree of hypercoagulability and hyperfibrinolysis is related to organ failure and prognosis after burn trauma. *Thromb Res.* 1998;89(2):59-64.
 3. Aoki K, Aikawa N, Sekine K, et al. Elevation of plasma free PAI-1 levels as an integrated endothelial response to severe burns. *Burns.* 2001;27(6):569-575.
 4. Lu RP, Ni A, Lin FC, et al. Major burn injury is not associated with acute traumatic coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;74(6):1474-1479.
 5. Sherren PB, Hussey J, Martin R, Kundishora T, Parker M, Emerson B. Acute burn induced coagulopathy. *Burns.* 2013;39(6):1157-1161.
 6. Lippi G, Ippolito L, Cervellin G. Disseminated intravascular coagulation in burn injury. *Semin Thromb Hemost.* 2010;36(4):429-436.
 7. Kowal-Vern A, Walenga JM, Hoppensteadt D, Gamelli RL. Prothrombin fragment 1.2 and modified antithrombin as predictors of disseminated intravascular coagulation and thrombotic risk in thermal injury. *J Burn Care Res.* 2013;34(4):459-464.
 8. Glas GJ, Levi M, Schultz MJ. Coagulopathy and its management in patients with severe burns. *J Thromb Haemost.* 2016;14(5):865-874.
 9. Tagami T, Matsui H, Moroe Y, et al. Antithrombin use and 28-day in-hospital mortality among severe-burn patients: an observational nationwide study. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1):18.
 10. Lavrentieva A, Kontakiotis T, Bitzani M, et al. The efficacy of antithrombin administration in the acute phase of burn injury. *Thromb Haemost.* 2008;100(2):286-290.
 11. Kowal-Vern A, McGill V, Walenga JM, Gamelli RL. Antithrombin(H) concentrate infusions are safe and effective in patients with thermal injuries. *J Burn Care Rehabil.* 2000;21(2):115-127.
 12. Zayas GJ, Bonilla AM, Saliba MJ. Heparin reduced mortality and sepsis in severely burned children. *Ann Burns Fire Disasters.* 2007;20(1):29-34.

10. 急性膵炎・肝不全に伴う DIC の診断と治療

Question 29 (BQ) 急性膵炎に伴う DIC の病態と疫学は？

ステートメント

急性膵炎は一定頻度で DIC を併発すると考えられるが、これまで急性膵炎に起因する DIC の頻度を調査報告した質の高い研究は存在しない。

急性膵炎時の DIC 併発の機序は、発症時と発症 10 日目以降で異なる。急性膵炎発症初期は好中球エラスターゼの活性化, サイトカインストーム, 循環血液量減少による凝固障害が関与して DIC が併発する。一方で、発症後期では敗血症により DIC を併発する。

また、急性膵炎の重症度が増すにつれて、血小板数の低下、PT, APTT の延長、Fibrinogen, アンチトロンビン活性, プロテイン C 活性の低下、FDP, Dダイマー, thrombin anti-thrombin complex(TAT)の上昇がみられる。中でもアンチトロンビン活性値は、生命予後予測能や重症化予測能に優れている。

解説

急性膵炎時の DIC 併発の機序は、発症時と発症 10 日目以降で異なる。急性膵炎発症初期は好中球エラスターゼの活性化, サイトカインストーム, 循環血液量減少からの微小血栓形成, 過凝固状態などにより DIC を併発する。これに対して、発症 10 日目以降の発症後期では感染や敗血症から DIC を併発する。基礎病態が敗血症性である場合の凝固活性化は、lipopolysaccharide (LPS) や炎症性サイトカインによる刺激の結果組織因子が発現し、これが起点となって DIC が併発すると考えられる 1)。感染症時は、感染が解決しない限り組織因子発現は持続的であり、感染症時の急性期の DIC は非感染症時と比較して死亡率が高いだけでなく、生存例においても、急性期の DIC の病勢が高度かつ持続的であることが明らかにされている 2)。このため、感染症を伴う DIC の場合は、DIC の治療と並行して感染源を検索し感染症の治療を速やかに開始することが推奨される。

急性膵炎の重症度または生命予後と凝固・線溶系マーカーを検討した観察研究がいくつか存在する 2)-5)。中でもアンチトロンビン活性の入院時の値は生命予後予測能が最も高かった(AUC; 0.926、カットオフ値; 69%、感度; 81%、特異度; 86%) 2)。また、胆道疾患に伴う急性膵炎患者における入院後 48 時間以内のアンチトロンビン活性値を軽症群と中等症～重症群の 2 群で比較したところ、中等症～重症群の値は軽症群に比較して有意に高値を示し、軽症群と中等症～重症群の判別能に最も優れていた (AUC; 0.803、カットオフ値; 71.45%、感度; 71.4%、特異; 度 80.6%) 4)。単施設後ろ向き観察研究ではあるものの、急性膵炎に DIC を併発した場合は walled-off necrosis (WON; 被包化壊死) の発生頻度が有意に高くなることが報告されている (Odds ratio; 3.520, 95%CI; 1.200-10.400, p 値; 0.022) 6)。

急性膵炎患者の 17%(23/139 例)²⁾、23.1%(31/134 例)に DIC を合併していたとの報告がある⁶⁾。また、急性膵炎の死亡例を検討した大規模観察研究結果では凝固異常, DIC, 門脈血栓, 深部静脈血栓を併発していた割合は 5% (31/660 例)であったと報告されている⁷⁾。

さらに、本邦における DPC を用いた解析では DIC と診断された患者のうち、急性膵炎の病名が記載されていた患者の割合は 2.3% (812/34,711 例)⁸⁾~3%(9,052/337,132 例)⁹⁾であった。一方、日本救急医学会 DIC 特別委員会が実施した第二次多施設共同前向き試験の結果では¹⁰⁾急性期 DIC 診断基準を満たした症例の基礎疾患のうち急性膵炎の割合は 2.7%(9/329 例)であった。

文献

1. Levi M, de Jonge E, van der Poll T, et al. *Thromb Haemost* 82 : 695-705, 1999.
2. Maeda K, Hirota M, Ichihara A, et al. *Pancreas* 32 : 87-92, 2006.
3. Yang N, Zhang DL, Hao JY. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 14 : 633-41, 2015.
4. Yang N, Hao J, Zhang D. *Journal of International Medical Research* 45 : 147-158, 2017.
5. Deng W, Zhang D, Liu Q et al. *Biomedical Research (India)* 28 : 5142-5147, 2017.
6. Ikarashi S, Kawai H, Hayashi K, et al. *J Hepatobiliar Pancreat Sci* 27 : 887-895, 2020.
7. Mole DJ, Olabi B, Robinson V, et al. *HPB (Oxford)* 11 : 166-170, 2009.
8. Murata A, Okamoto K, Mayumi T, et al. *J Thrombolysis* 38 : 364-371, 2014.
9. Ohbe H, Yamakawa K, Taniguchi K, at al. *JMA journal* 3 : 321-329, 2021.
10. 上山 昌史, 池田 寿昭, 射場 敏明, 他. *日本救急医学会雑誌* 18 :252-256, 2007.

Question 30 (FRQ) 急性膵炎に伴う DIC に対してアンチトロンビン製剤を投与するか？

ステートメント

急性膵炎に伴う DIC に対するアンチトロンビン製剤の有用性は明らかではない

解説

急性膵炎に起因する DIC の治療に（リコンビナント）アンチトロンビン製剤が使用される場合があり、その有用性を明らかにするためにこの FRQ を設定した。

文献検索の結果、急性膵炎に起因する DIC の治療に（リコンビナント）AT 製剤の効果を検討した質の高い研究はなく、明確な推奨はできない。AT は、トロンビンや活性型第 X 因子などを阻害することで抗凝固作用を発揮する。加えて、血管内皮細胞からのプロスタサイクリン産生を介した抗炎症作用も併せもつ。日本版敗血症診療ガイドライン 2020¹⁾では、敗血症性 DIC に対する AT の補充療法は弱く推奨されている¹⁾。急性膵炎に起因する DIC の死亡例では AT 活性値が生存例と比較して有意に低い(死亡例 45.5% vs. 生存例 86.7%, $p < 0.0001$) という報告もあり²⁾、（リコンビナント）AT 製剤の補充療法が益となる可能性はあるが、その有用性を検討した質の高い研究はなく、明確な推奨は提示できない。

文献

1. 江木 盛時, 小倉 裕司, 矢田部 智昭, 他: 日本版敗血症診療ガイドライン (J-SSCG) 2020. 日集中医誌 28:S1-411, 2021.
2. Hashimoto D, Sugita H, Takamori H, et al. Applicability of disseminated intravascular coagulation parameters in the assessment of the severity of acute pancreatitis. *Pancreas* 32:87-92, 2006.

Question 31 (FRQ) 急性膵炎に伴う DIC に対してリコンビナントトロンボモジュリン製剤を投与するか？

ステートメント

急性膵炎に伴う DIC に対するリコンビナントトロンボモジュリン製剤の有用性は明らかではない

解説

急性膵炎に起因する DIC の治療にリコンビナントトロンボモジュリン製剤 (rTM) が使用される場合があり、その有用性を明らかにするためにこの FRQ を設定した。

文献検索の結果、急性膵炎に起因する DIC の治療に rTM 製剤の効果を検討した研究は 2 つの後ろ向き研究のみであり、明確な推奨はできない。 Eguchi ら 1) は、54 人の重症急性膵炎の患者を後ろ向きに解析し、rTM を投与した 24 例と投与していない 30 例を比較した際、rTM 投与群の方が重症度は高かったが、院内死亡率に差はみられなかった。一方、被包化壊死への進展は rTM 群が 29.2%であったのに対して非投与群は 56.7%であり、有意差がみられた ($p < 0.05$) としている。加えて、rTM 群において FDP や IL6 などの減少が認められたと報告している。また、Yano ら 2) は重症膵炎 38 人を後ろ向きに解析し、rTM を投与した 13 例と投与していない 25 例を比較した結果、rTM 群の死亡率が有意に低く (15% vs 56%, $p = 0.036$)、DIC 離脱率が有意に高かったと報告した (62% vs 24%, $p = 0.035$)。いずれも rTM 投与を有効としているものの、いずれも後ろ向き研究であり、これらの結果を以て rTM 投与の明確な推奨はできないと考える。

文献

1. Eguchi T, Tsuji Y, Yamashita H, et al. Efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin in preventing walled-off necrosis in severe acute pancreatitis patients. *Pancreatology* 15:485-490, 2015.
2. Yano T, Taniguchi M, Shirasaka T, et al. Effectiveness of Soluble Recombinant Human Thrombomodulin in Patients with Severe Acute Pancreatitis Complicated by Disseminated Intravascular Coagulation. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 47: 320-326, 2019.

Question 32 (FRQ) 急性膵炎に伴う DIC に対してアンチトロンビン製剤とリコンビナントトロンボモジュリン製剤の併用療法を行うか？

ステートメント

急性膵炎に伴う DIC に対してアンチトロンビン製剤とリコンビナントトロンボモジュリン製剤の併用療法の有用性は明らかではない

解説

急性膵炎に起因する DIC の治療に（リコンビナント）AT 製剤と rTM 製剤が併用される場合がある。そこで今回は各々の単剤使用と併用との使い分けを明らかにするためにこの FRQ を設定した。

これまでに、急性膵炎に起因する DIC の治療に（リコンビナント）AT 製剤と rTM 製剤の併用効果を検討した質の高い研究はなく、併用に関して明確な推奨はできない。

Yano ら 1) の後ろ向き研究において、38 人の重症膵炎のうち 13 人に rTM 製剤が使用され、このうち 10 人（77%）に AT 製剤が併用されていた。一方、rTM 製剤を投与されなかった 25 人のうち 10 人（40%）に AT 製剤が使用されていた。その結果は、rTM 製剤投与群の死亡率は非 rTM 製剤投与群に比べて有意に低く（15%vs56%, $p=0.036$ ）、DIC 離脱率が有意に高かった（62%vs24%, $p=0.035$ ）。この研究結果は AT 製剤と rTM 製剤の併用効果が影響した可能性はあるものの、AT 製剤の使用状況の詳細は記載がなく、これを以て併用療法の効果を検証することはできない。

文献

Yano T, Taniguchi M, Shirasaka T, et al.: Effectiveness of Soluble Recombinant Human Thrombomodulin in Patients with Severe Acute Pancreatitis Complicated by Disseminated Intravascular Coagulation. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 47: 320-326, 2019.

Question 33 (BQ) 急性肝不全/肝炎に伴う DIC の病態と疫学は？

ステートメント

急性肝不全/肝炎時は類洞内の凝固・線溶の平衡が破綻することで、肝内微小循環障害から広汎な肝細胞の壊死が生じることにより DIC へと進行する。急性肝不全/肝炎に起因する DIC の合併頻度は、遅発性肝不全(LOHF)を含む昏睡型全体で約 40%、非昏睡型で約 10% とされる。一方、肝炎以外（循環不全、代謝性疾患、薬物中毒など）の急性肝不全における DIC 合併頻度は約 55%である。

解説

肝不全は、DIC の基礎疾患の 1 つとされると同時に、DIC の臨床症状の 1 つでもある 1)2)。血液凝固・線溶系に関わる因子の多くは肝臓で産生されると共に、代謝される。そのため肝不全時には、それらの生成、代謝の低下に加えて、血小板数の低下、網内系の機能低下、血管内凝固など種々の要因が関与して、多彩な血液凝固異常、さらには DIC を生じることが知られている 3)。肝臓に特異的な微小循環系構造である類洞では、血液凝固・線溶の平衡が破綻しやすい。このため肝不全時には、感染などを契機にその破綻が顕著に現れ、DIC を合併するケースが多いと考えられている 4)5)。急性肝不全の場合は、①サイトカインストームに伴う類洞内皮細胞障害と、②bacterial translocation に伴う Kupffer 細胞の刺激により、TF 活性が著明に亢進して、類洞内凝固が生じ、肝内微小循環障害が惹起されて、広汎な肝細胞の壊死が生じることにより、DIC へと進行すると考えられている 6)7)8)。

厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班が毎年実施している、我が国における急性肝不全および遅発性肝不全 (late onset hepatic failure, LOHF) の実態-全国調査-での 2010~2015 年の 6 年間に発症、登録された症例の集計では、肝炎症例における DIC の合併頻度は、LOHF を含む昏睡型全体で 44.3% (急性型 45.5%, 亜急性型 41.3%, LOHF 54.3%)、非昏睡型で 11.1%であった。一方、肝炎以外（循環不全、代謝性疾患、薬物中毒など）の症例では 55.1%に DIC が合併していた 9)10)。上記全国調査での最新の報告(2020 年(令和 3 年度) ; 182 例)では、肝炎症例における DIC の合併頻度は、LOHF を含む昏睡型全体で 26.2%(急性型 33.3%, 亜急性型 20.0%, LOHF 0%)、非昏睡型で 11.6%であった。一方、肝炎以外の症例では 19.4%に DIC が合併していた 11)。これら 2 つの報告結果に乖離を認めており、解釈には注意を要する。

急性肝不全に DIC を併発した場合の予後を検討した質の高い研究はない。なお、滝川らが実施した急性重症肝障害 78 例を対象とした単施設後ろ向き研究の結果 12)では、「劇症肝炎およびその類縁疾患」として扱われてきた劇症肝炎、遅発性肝不全、亜急性肝炎の死亡率は 81%と高率である。ただし、これら患者を急性期 DIC 診断基準を用いて評価した場合、DIC を併発した症例と併発しなかった症例の間で死亡率に差はなかった (DIC 合併症例 80%; 非 DIC 合併症例 82%)。一方、その他の急性肝不全の死亡率は 10%と低かったが、

DIC を併発した症例の死亡率が 14%であったのに対して、DIC を併発しなかった症例の死亡率は 7%と、DIC を併発した症例の死亡率の方が高かった。以上の結果は、劇症肝炎では肝不全自体の重症度が極めて高く、DIC の併発が死亡率のさらなる悪化には直接結びつかないが、その他の肝不全では、DIC の併発の有無が生命予後悪化の要因になりうる事が推定された。

文献

1. 厚生省特定疾患汎発性血管内凝固症調査研究班汎発性血管内凝固 II:1-10,1979.
2. 厚生省特定疾患汎発性血管内凝固症調査研究班汎発性血管内凝固 III:5-12,1980.
3. R Kerr, P Newsome, L Germain, et al. J Thromb Haemost 2002;1:754-759,2002.
4. M Arai, S Mochida, A Ohno, et al. Thromb Res 80:113-123,1995.
5. F Yamanobe, S Mochida, A Ohno, et al. Thromb Res 85:493-501,1997.
6. S Mochida, A Ohno, M Arai, et al. Hepatology 23:320-328,1996.
7. S Mochida, M Arai, A Ohno, et al. Hepatology 29:1532-1540,1999.
8. 中山 伸朗. Thrombosis Medicine 8:249-255,2018.
9. 持田 智, 井戸 章雄, 坂井田 功, 他. 総合研究報告書(全体研究)「我が国における急性肝不全および遅発性肝不全(LOHF)の実態(2016-18年):平成29年~令和元年度全国調査」. 厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」令和元年度報告書
10. Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, et al. J Gastroenterol 53:752-769,2018
11. 持田 智, 中山 伸朗. 分担研究報告書(全体研究)「我が国における急性肝不全および遅発性肝不全(LOHF)の実態(2020年):令和3年度全国調査」. 厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」令和3年度報告書
12. 滝川 康裕, 小野寺 美緒, 柿坂 啓介, 他. 日本血栓止血学会誌 19:226-234,2008.

Question 34 (BQ) 急性肝不全/肝炎に伴う DIC の診断方法は？

ステートメント

急性期 DIC 診断基準を用いる

日本血栓止血学会 DIC 診断基準 2017 年版では、元来肝不全に伴う凝固・線溶異常に上乘せして生じる DIC 自体の凝固障害を加味した上で診断可能としている。

解説

我が国で用いられている代表的な DIC 診断基準は複数存在するが、現時点で Gold standard と言える DIC の診断基準はない。実臨床では、基礎疾患に応じて、あるいは各々の診断基準の特徴を認識して使用するべきである。肝不全に起因した DIC を診断する上で、有用な診断基準は何かを明確にするため、本 BQ を設定した。

急性肝不全に起因した DIC を診断するための診断基準を検討した質の高い研究はなく、どのように診断するかを明確に推奨することはできない。2017 年に日本血栓止血学会が発表した日本血栓止血学会 DIC 診断基準 2017 年版 1) の作成過程において、肝障害、特に肝不全における DIC 診断についても誤診対策を中心に議論された。肝不全状態における凝固異常、特に急性肝不全と DIC との関連を論じたものには、肝不全に伴う凝固・線溶異常は肝臓での蛋白合成能の低下や腹水中の FDP 生成が影響するため 2)、従来の診断基準にこだわらず血小板数の経時的な減少を DIC 診断時に重視する意見がある 3)。日本血栓止血学会 DIC 診断基準 2017 年版 1) には血小板減少率をスコア化することが盛り込まれており、この点は反映されている。また、肝不全に伴う DIC を診断する場合は、肝不全自体により生じる凝固・線溶異常を加味して、総得点から 3 点を減じたスコアで DIC の判定をおこなう。ただし、今後急性期肝障害症例について再検証を実施し、3 点を減じる妥当性を評価する事が望まれる。

なお、厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班が毎年実施している、我が国における急性肝不全および遅発性肝不全(LOHF)の実態-全国調査-のうち、2010~2015 年の 6 年間に登録された症例の集計/観察研究では、急性肝不全/肝炎の DIC 診断を日本救急医学会が提唱する急性期 DIC 診断基準を用いて算出しており、スコア 4 点以上を以て DIC と診断している 4)。

文献

1. 朝倉 英策, 高橋 芳右, 内山 俊正, et al. 日血栓止血会誌 28:369-391,2017.
2. Spadaro A, Tortorella V, Morace C, et al. World J Gastroenterol 14:1549-1552,2008.
3. 持田 智. 救急・集中治療 26:839-843,2014. 救急・集中治療 26:839-843,2014.
4. Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, et al. J Gastroenterol 53:752-769,2018.

Question 35 (FRQ) 急性肝不全/肝炎に伴う DIC に対してアンチトロンビン製剤を投与するか？

ステートメント

急性肝不全/肝炎に伴う DIC に対する（リコンビナント）アンチトロンビン製剤の有用性は明かではない

解説

基礎疾患によっては DIC の治療に（リコンビナント）AT 製剤が使用されることがあるが、急性肝不全/肝炎に起因する DIC における（リコンビナント）AT 製剤の有用性や害に関する知見は未だ不明であり、本 FRQ を設定した。

「厚労省難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」の報告 1)では A, B 型ウイルスの急性感染例では積極的な抗凝固療法の実施を推奨している。特に、（リコンビナント）AT 製剤の投与が推奨され、AT 活性が 70%以上になるように努めることを推奨している。劇症肝炎患者に AT 製剤を投与した観察研究では、AT 活性を正常レベル（80%）以上に維持した群に比べて、維持できずに低下した群では早期に死亡する傾向があり、AT 製剤投与の有用性が示唆された 2)。一方、25 例の肝性脳症を合併した劇症肝炎患者（うち、アセトアミノフェン中毒 17 例）を対象に実施された単施設 RCT の結果では、AT 製剤を補充した症例の死亡率は 84.6%で、AT 製剤を補充しなかった症例は 75.0%であり、両群に差を認めなかった。加えて、入院 24 時間以内に死亡した症例の割合は両群とも約 35%で、こちらも差を認めなかった 3)。ただし、本研究では DIC の合併の有無については明記されていない。

文献

1. 厚労省難治性の肝・胆道疾患調査研究班，2017
http://www.hepatobiliary.jp/modules/medical/index.php?content_id=13
2. K Fujiwara, K Okita, K Akamatsu, et al. Gastroenterol Jpn 23:423-427,1988.
3. PG Langley, RD Hughes, A Forbes, et al. J Hepatol 17:326-331,1993.

Question 36 (FRQ) 急性肝不全/肝炎に伴う DIC に対してリコンビナントトロンボモジュリン製剤を投与するか？

ステートメント

急性肝炎/肝不全に伴う DIC に対するリコンビナントトロンボモジュリン製剤の有用性は明かではない

解説

基礎疾患によっては DIC の治療に rTM 製剤が使用されることがあるが、急性肝不全/肝炎に起因する DIC における rTM 製剤の有用性や害に関する知見は未だ不明であり、本 FRQ を設定した。

rTM 製剤は凝固亢進状態で使用するが、出血性合併症が存在する場合の投与は禁忌である 1)。また、肝不全ではプロテイン C が低下しているため、rTM 製剤の効果は減弱する恐れがある。さらに、線溶亢進の場合には使用を控える方が良い。よって、現時点では AT 製剤の方が rTM 製剤よりも使用しやすいと考えられ 1)、rTM 製剤の使用を明確に推奨することは出来ない。

文献

1. 鈴木 悠地, 佐々木 登希夫, 柿坂啓介, 他. Thrombosis Medicine 8:242-247,2018.

11. さまざまな血管異常症に伴う DIC の診断と治療

Question 37 (BQ) DIC をきたす血管関連疾患にはどのようなものがあるか

ステートメント

DIC をきたす血管関連疾患として、大動脈瘤、大動脈解離、血管炎症候群、血管奇形が挙げられる。

解説

大動脈瘤や大動脈解離は DIC を生じる血管関連疾患としてよく知られている。大動脈瘤において、FDP や D-ダイマーの上昇は 4 割の症例で見られ、DIC の合併率は 4%前後とする報告(1, 2)が存在する。また、破裂をきたした大動脈瘤では、D-ダイマーの上昇が 46.2%で認められる一方、DIC の合併は 2.4%であったとする報告(3)が存在する。

血管奇形に該当する疾患としては、令和 2-4 年度厚生労働科学研究費難治性疾患政策研究事業「難治性血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班発行の血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管奇形・リンパ管腫症診療ガイドライン 2022 に記述のある疾患を対象とした。血管奇形のうち、DIC の症例報告があるものとして、Kasabach-Merritt 症候群などの巨大血管腫(4, 5)、青色ゴムまり様母斑症候群(6, 7)、Klippel-Trénaunay-Weber 症候群(8)などが挙げられる。

血管炎症候群に該当する疾患としては、厚生労働省 難治性疾患政策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究班発行の血管炎症候群の診療ガイドライン(2017 年改訂版)に記述のある疾患を対象とした。血管炎症候群のうち、DIC の症例報告があるものとして、高安動脈炎(9)、結節性多発動脈炎(10)、川崎病(11)、顕微鏡的多発血管炎(12)、ループス血管炎(13)、リウマトイド血管炎(14)が挙げられる。血管炎症候群、血管奇形における DIC の認識は十分とは言えず、これら以外の疾患においても DIC の合併を呈する可能性があり注意を要する。

いずれの疾患においても DIC の合併率、DIC 合併のリスク因子や予後に与える影響などを検討した信頼性の高い研究は存在しない。ただし、血管関連疾患に合併した DIC 患者において、異常出血をきたしたり、抜歯や手術、外傷などを契機に止血困難を呈したりすることがあるため、これらの疾患において、DIC の合併がないか検討することは重要である。

その他、腹部大動脈破裂や大動脈解離など出血性ショックを伴う大量出血を主病態とし超急性期の外科的介入を必要とする病態がある。これらの血管関連疾患においては線溶亢進型 DIC を呈することが知られており、上述の内科関連の血管関連 DIC とは全く異なる対応が必要となる。本章は内科関連のみを対象として論じるため、出血病態を主とする外科関連の血管関連 DIC については「重症外傷に伴う DIC の診断と治療」あるいは「産科危機的

出血に伴う DIC の診断と治療」を参考にされたい。

文献

1. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med*. 1999;341(8):586-92.
2. Fisher DF, Jr., Yawn DH, Crawford ES. Preoperative disseminated intravascular coagulation associated with aortic aneurysms. A prospective study of 76 cases. *Arch Surg*. 1983;118(11):1252-5.
3. Kordzadeh A, Parsa AD, Askari A, Maddison B, Panayiotopoulos YP. Presenting Baseline Coagulation of Infra Renal Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;51(5):682-9.
4. Hall GW. Kasabach-Merritt syndrome: pathogenesis and management. *Br J Haematol*. 2001;112(4):851-62.
5. Ontachi Y, Asakura H, Omote M, Yoshida T, Matsui O, Nakao S. Kasabach-Merritt syndrome associated with giant liver hemangioma: the effect of combined therapy with danaparoid sodium and tranexamic acid. *Haematologica*. 2005;90 Suppl:Ecr29.
6. Yamada S, Arahata M, Morishita E, Asakura H. Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome Complicated by Enhanced-Fibrinolytic-Type DIC: A Case Report. *Ann Vasc Dis*. 2021;14(3):252-5.
7. Kunishige M, Azuma H, Masuda K, Shigekiyo T, Arii Y, Kawai H, et al. Interferon alpha-2a therapy for disseminated intravascular coagulation in a patient with blue rubber bleb nevus syndrome. A case report. *Angiology*. 1997;48(3):273-7.
8. Randrianarisoa E, Kopp HG, Balletshofer BM, Jaschonek K, Kanz L, Haering HU, et al. Management of disseminated intravascular coagulopathy with direct factor Xa inhibitor rivaroxaban in Klippel-Trénaunay syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013;24(7):766-70.
9. Yilmaz N, Goksoy HS, Sever IH, Yavuz S. Chronic disseminated intravascular coagulation in a patient with Takayasu arteritis. *Mod Rheumatol Case Rep*. 2023;7(1):138-41.
10. Lal S, Sim E, Harty J, Singhal S, Al Baaj F, Wardman A, et al. Disseminated intravascular coagulation complicating polyarteritis nodosa in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(6):1553-5.
11. Lee SH, Jeon YH, Yang HJ, Pyun BY. Pleural effusion and disseminated intravascular coagulopathy: the rarely reported complications of kawasaki disease. *Clin Pediatr (Phila)*. 2010;49(6):598-600.
12. Saito T, Tsuchiya M, Shikata C, Yamaguchi H, Miyata S, Matsuo S, et al. Microscopic

polyangiitis associated with marked systemic bleeding tendency caused by disseminated intravascular coagulation. *Intern Med.* 2003;42(9):850-5.

13. Kogure T, Fujinaga H, Nozaki K, Sakai S, Itoh T, Terasawa K. Systemic lupus erythematosus complicated by disseminated intravascular coagulation: the role of serum soluble cell surface markers. *Clin Exp Rheumatol.* 1997;15(6):671-5.

14. Schwartz D, Averbuch M, Pines A, Kornovsky R, Levo Y. Disseminated intravascular coagulation with renal and liver damage as the predominant manifestations of recurrent relapses in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1992;51(3):347-9.

Question 38 (BQ) 血管関連疾患に伴う DIC に対する治療介入をどのような時に行うか

ステートメント

血管関連疾患に伴う DIC に対する治療介入の意義について一概に論じることは困難であるが、特に予定手術前や術後・慢性期の出血症状に対する治療介入の意義はあると考えられる。

解説

血管関連疾患に DIC を合併した場合、その DIC に対して治療介入すべきかどうかは臨床で重要な問いである。本 BQ では血管関連疾患における DIC に対する治療介入の妥当性について検討する。

血管関連疾患による DIC の症例報告では、「線溶亢進型」DIC(1)を呈しており、異常出血や止血困難で難渋している例が多い。DIC に対する治療介入により、異常出血や止血困難を改善できる可能性がある。一方で、出血患者に対する DIC 治療として抗凝固療法を行う場合、さらなる大出血を誘発する危険性もあり、厳重なモニタリング下での治療介入が望ましい。

予定手術前に DIC をコントロールすることにより、周術期の出血量を抑制できる可能性がある。また、術後や慢性期に DIC が残存しかつ出血症状を認める場合には、DIC のコントロールにより出血症状を軽減できる可能性がある。血管関連疾患に伴う DIC のうち、どのような患者群に対して治療介入を行うべきかは今後の重要な検討課題である。

文献

1. Asakura H. Classifying types of disseminated intravascular coagulation: clinical and animal models. J Intensive Care. 2014;2(1):20.

Question 39 (BQ) 血管関連疾患に伴う DIC の治療選択肢にはどのようなものがあるか

ステートメント

血管関連疾患における DIC の治療選択肢として、第一に基礎疾患に対する治療、そのほか、抗凝固療法、補充療法、抗凝固療法と抗線溶療法の併用の他、経過観察も適切な選択肢となりうる。

解説

血管関連疾患における DIC に対して治療介入を行う場合、どのように治療法を選択するかは臨床上重要な問いである。本 BQ では血管関連疾患における DIC に対する治療の選択肢、選択の方法を検討する。血管関連疾患における DIC においても、他の領域の DIC と同様、基礎疾患に対する治療が第一選択である(1)。

その他の治療選択肢として、経過観察、抗凝固療法、補充療法、抗凝固療法と抗線溶療法の併用が挙げられる(2, 3)。これらの治療法の有用性を検討・比較した報告は存在しない。直接経口抗凝固薬(direct oral anticoagulant : DOAC(4-11)や第 XIII 因子製剤(12, 13)については本邦において保険適用がないため、注意を要する。また、抗線溶療法単独での使用は致死的な血栓症に直結するため(14, 15)、必ず抗凝固療法との併用下において抗線溶療法を行う必要がある(2, 3)。

いずれの治療を選択するかについて、確たるエビデンスは存在しないが、治療選択のフローチャート(図 1)を提案した総説が存在する(3)。この報告では、出血症状の有無や線溶活性化の程度、想定される治療期間により治療法を選択するとしている。基礎疾患に対する治療介入についてまず検討したうえ、個々の症例の凝血学的検査値、出血の有無や出血のリスク、投与経路、想定される治療期間、併存疾患や併用薬などを総合的に考慮し、経過観察も含めて治療方針を決定するべきである。



図1 大動脈瘤に伴うDIC治療のフローチャート

文献

1. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. J Intensive Care. 2014;2(1):15.
2. Yamada S, Asakura H. Management of disseminated intravascular coagulation associated with aortic aneurysm and vascular malformations. Int J Hematol. 2021;113(1):15-23.
3. Yamada S, Asakura H. Therapeutic Strategies for Disseminated Intravascular Coagulation Associated with Aortic Aneurysm. Int J Mol Sci. 2022;23(3).
4. Yamada S, Arahata M, Morishita E, Asakura H. Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome Complicated by Enhanced-Fibrinolytic-Type DIC: A Case Report. Ann Vasc Dis. 2021;14(3):252-5.
5. Hayashi T, Nakagawa N, Kadohira Y, Morishita E, Asakura H. Rivaroxaban in a patient with disseminated intravascular coagulation associated with an aortic aneurysm: a case report. Ann Intern Med. 2014;161(2):158-9.
6. Yasumoto A, Ishiura R, Narushima M, Yatomi Y. Successful treatment with dabigatran for consumptive coagulopathy associated with extensive vascular malformations. Blood Coagul Fibrinolysis. 2017;28(8):670-4.
7. Liu H, Hu L, Yang X, Xu Z, Gu H, Chen H, et al. Dabigatran etexilate is efficacious in consumptive coagulopathy and pain associated with venous malformations. J Vasc Surg

Venous Lymphat Disord. 2023;11(2):397-403.e1.

8. Kawano H, Hata T, Uda A, Maemura K. Use of rivaroxaban for the effective management of disseminated intravascular coagulation associated with abdominal aortic aneurysm. *Intern Med.* 2015;54(20):2625-8.
9. Kadohira Y, Yamada S, Matsuura E, Hayashi T, Morishita E, Nakao S, et al. Aortic Aneurysm-associated Disseminated Intravascular Coagulation that Responded Well to a Switch from Warfarin to Rivaroxaban. *Intern Med.* 2017;56(21):2913-7.
10. Janjetovic S, Holstein K, Dicke C, Bokemeyer C, Langer F. Apixaban for the Treatment of Chronic Disseminated Intravascular Coagulation: A Report of Two Cases. *Hamostaseologie.* 2019;39(3):294-7.
11. Uemura S, Kobayashi H, Seki Y, Okoshi Y, Sone H, Nomoto N. Successful Treatment with Edoxaban for Disseminated Intravascular Coagulation in a Case of Aortic Dissection Complicated with Immune Thrombocytopenic Purpura. *Intern Med.* 2020;59(16):2035-9.
12. Yamada S, Okumura H, Morishita E, Asakura H. Complete hemostasis achieved by factor XIII concentrate administration in a patient with bleeding after teeth extraction as a complication of aplastic anemia and chronic disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2020;31(4):274-8.
13. Tsukamoto E, Tanei T, Kato T, Naito T, Torii J, Ishii K, et al. Repeated Intracranial Hemorrhage After Delivery Induced by Coagulopathy Associated with Multiple Venous Malformations. *World Neurosurg.* 2019;128:434-7.
14. Naeye RL. Thrombotic state after a hemorrhagic diathesis, a possible complication of therapy with epsilon-aminocaproic acid. *Blood.* 1962;19:694-701.
15. Charytan C, Purtilo D. Glomerular capillary thrombosis and acute renal failure after epsilon-amino caproic acid therapy. *N Engl J Med.* 1969;280(20):1102-4.

12. 産科危機的出血に伴う DIC の診断と治療

Question 40 (BQ) 産科における DIC の病態と疫学は？

ステートメント

産科における DIC の基礎疾患として、線溶亢進型 DIC を呈する常位胎盤早期剥離、羊水塞栓症、分娩後異常出血、ならびに、線溶抑制型 DIC を呈する敗血症、妊娠高血圧腎症、HELLP 症候群が挙げられる。

解説

産科領域において DIC は母体死亡の主要な原因となる。発症頻度は世界では 0.03-0.35% と報告されている 1)。本邦の産科における DIC の発症頻度は、分娩取り扱い施設 2299 施設へのアンケート調査 (2018 年度)によると 0.23%であった。母体死亡は 18 例であり、このうち DIC を発症した症例は 7 例 (39%) であった 2)。

妊産婦の DIC の発症には、妊娠維持に必要である凝固線溶バランスの生理的変化が関与している。分娩時の出血に備え、母体血液中ではフィブリノゲン、凝固因子 (VII, VIII, IX, X, XII)、フォンヴィレブランド因子は増加する一方、凝固制御蛋白プロテイン S は減少している。また PAI-1,2, TAFI の増加により線溶系は抑制されている。これらの生理的変化により妊婦は凝固に傾いた状態になっている 1,3-5)。局所の止血機能も変化し、組織因子は胎盤のみならず脱落膜、子宮筋層、羊膜、羊水中でも増加している 1)。さらに非妊娠時に比して白血球が活性化し炎症亢進状態にある 3)。そのため、妊娠中は様々な基礎疾患を背景に容易に凝固カスケードが亢進し DIC へと進展する。

産科における DIC の病態は基礎疾患により異なり、線溶亢進型 DIC と線溶抑制型 DIC にわけられる。線溶亢進型 DIC は常位胎盤早期剥離、羊水塞栓症、非凝固性分娩後異常出血を基礎疾患とし、著明な線溶亢進から強い出血傾向を示す。常位胎盤早期剥離では胎盤剥離時に大量の組織因子が母体循環血液内に逸脱し、凝固カスケードの亢進から DIC に至る。羊水塞栓症では羊水中の組織因子による凝固亢進の他、急性全身炎症反応や補体経路反応の活性化から凝固線溶反応が亢進する。分娩後異常出血では卵膜や胎盤剥離時の組織因子が放出され凝固カスケード亢進するほか、希釈性凝固障害により DIC 至ることもある 3-5)。

線溶抑制型 DIC は敗血症、妊娠高血圧腎症、HELLP 症候群などを基礎疾患とし、血管内皮障害に起因する臓器障害を主体とする。敗血症に関しては、産科では劇症型 A 群溶連菌感染症などの重症感染症に DIC を発症することがある 5,6)。妊娠高血圧腎症では全身炎症反応により血管内皮や単核細胞から組織因子が放出され、凝固カスケードが亢進し DIC を発症する 7)。HELLP 症候群は溶血、肝逸脱酵素上昇、血小板減少を三徴とする病態であり、二次性 TMA (血栓性微小血管症)に含まれる。妊娠高血圧腎症に併発することが多いが、

約 10~20%は合併しない。DIC の発症頻度は約 15%である。DIC の発症機序としては、妊娠高血圧腎症と同様に炎症により組織因子の産生が亢進するほか、アンチトロンビンやプロテイン C などの凝固制御因子の活性低下 8)や、PAI-1 や TAFI の増加による線溶抑制 9)により、DIC に進展すると考えられている 1)。劇症型 A 群溶連菌感染症による敗血症、妊娠高血圧腎症、HELLP 症候群は常位胎盤早期剥離や非凝固性分娩後異常出血を併発することがあり、その場合は線溶亢進型 DIC を発症する 1,6,7)。特に HELLP 症候群の DIC の原因は常位胎盤早期剥離であることが多い 10)。

その他産科領域で DIC を発症する疾患として急性妊娠脂肪肝 (acute fatty liver of pregnancy, AFLP) が挙げられる。AFLP は妊娠後期に好発し、肝細胞や腎細胞に脂肪沈着を来し、肝不全や腎不全を併発する母児共に死亡率の高い疾患である。胎児のミトコンドリアにおける脂肪酸 β 酸化異常が原因の 1 つと推察されている 11)。DIC 発症率は 73%と極めて高い 12)。DIC の発症機序は明らかになっていないが、重症肝不全により凝固因子、フィブリノゲン、凝固制御因子の産生は低下しており、分娩時出血 1)や肝不全や血管内皮障害に伴うアシドーシス 5)を契機に DIC に進展すると考えられている。

文献

1. Erez O, Othman M, Rabinovich A, Leron E, Gotsch F, Thachil J. DIC in Pregnancy – Pathophysiology, Clinical Characteristics, Diagnostic Scores, and Treatments. *J Blood Med.* 2022 Jan 6;13:21-44.
2. Morikawa M, Nii M, Nakabayashi Y, Itakura A, Kobayashi T, Adachi T. Capacity of Japanese institutions to manage obstetrical disseminated intravascular coagulation in 2018: A national surveillance questionnaire and retrospective cohort study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021 Sep;47(9):3159-3170.
3. Erez O, Mastrolia SA, Thachil J. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: insights in pathophysiology, diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Oct;213(4):452-63. doi: 10.1016/j.ajog.2015.03.054. Epub 2015 Mar 31.
4. Montagnana M, Franchi M, Danese E, Gotsch F, Guidi GC. Disseminated intravascular coagulation in obstetric and gynecologic disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2010 Jun;36(4):404-18.
5. Cunningham FG, Nelson DB. Disseminated Intravascular Coagulation Syndromes in Obstetrics. *Obstet Gynecol.* 2015 Nov;126(5):999-1011.
6. Harris K, Proctor LK, Shinar S, Philippopoulos E, Yudin MH, Murphy KE. Outcomes and management of pregnancy and puerperal group A streptococcal infections: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2023 Feb;102(2):138-157.
7. Haram K, Mortensen JH, Mastrolia SA, Erez O. Disseminated intravascular coagulation in the HELLP syndrome: how much do we really know? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017

Apr;30(7):779-788.

8. de Boer K, Büller HR, ten Cate JW, Treffers PE. Coagulation studies in the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991 Jan;98(1):42-7.
9. Guven S, Sonmez M, Karahan SC. The role of fibrinolytic and antifibrinolytic activities in the pathophysiology of HELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy.* 2011;30(3):275-86.
10. Gomez-Tolub R, Rabinovich A, Kachko E, Benshalom-Tirosh N, Tirosh D, Thachil J, Besser L, Than NG, Erez O. Placental abruption as a trigger of DIC in women with HELLP syndrome: a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Sep;35(17):3259-3269.
11. Byrne JJ, Seasely A, Nelson DB, Mcintire DD, Cunningham FG. Comparing acute fatty liver of pregnancy from hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Apr;35(7):1352-1362.
12. Sibai BM. Imitators of severe pre-eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009 Jun;33(3):196-205.

Question 41 (BQ) 産科危機的出血に伴う DIC の診断方法は？

ステートメント

産科における DIC のうち線溶亢進型 DIC (産科 DIC) は改訂版産科 DIC 診断基準に基づき診断する

解説

産科における DIC の中で特に線溶亢進型 DIC (産科 DIC) は基礎疾患を背景に突発的に発症し急激に進行する。診断基準をもとに迅速に診断し直ちに治療を開始することが救命に繋がるため本 BQ を設定した。

DIC の診断には国際血栓止血学会(International Society on Thrombosis and Haemostasis : ISTH) の DIC 診断基準 (ISTH 基準) 1)が用いられることがあるが、診断項目は血液検査所見のみからなり基礎疾患や臨床症状は含まれていない。2014 年には ISTH 基準を妊産婦用に改変した DIC スコアが発表された。この基準は PT difference, 血小板数, フィブリノゲンの 3 つの項目からなる。それぞれの検査値によりスコア化され 26 点以上で DIC と診断される (感度 88%, 特異度 96%, 陽性尤度比 22, 陰性尤度比 0.125) 2)。日本血栓止血学会診断基準 2017 年度版の診断アルゴリズム 3)には、産科領域には適応しないと記載されている。

産科 DIC スコア 4)は、血液凝固系検査が短時間に実施できる施設が増えたことや当時は研究段階であった検査項目が含まれることより日本産婦人科・新生児血液学会ワーキンググループと日本産科婦人科学周産期委員会の合同委員会により 2022 年に暫定版産科 DIC 診断基準として改定され、2024 年に改訂版産科 DIC 診断基準と改変された 5,6) (表 1)。改訂版産科 DIC 診断基準では、産科 DIC の基礎疾患は常位胎盤早期剥離、羊水塞栓症、非凝固性分娩異常出血 (分娩後異常出血のうち出血に凝血塊を伴わないもの) のいずれかを認める分娩後異常出血に限局された。敗血症や妊娠高血圧腎症、HELLP 症候群に伴う「臓器の循環障害に起因する全身の臓器障害」を特徴とする DIC (線溶抑制型) は改訂版産科 DIC 診断基準の対象に含まれておらず、診断基準は現在作成段階中にある。

I 基礎疾患・徴候	点数	II 凝固系検査	点数	III 線溶系検査	点数
a. 常位胎盤早期剥離	4	フィブリノゲン (mg/dL)		a. FDP (ug/ml)	
		300 \leq	0	<30	0
b. 羊水嚢腫	4	200 \leq <300	1	30 \leq <60	1
		150 \leq <200	2	60 \leq	2
c. 非凝固性分娩後異常出血	4	<150	3	b. D-dimer (ug/ml)	
				<15	0
				15 \leq <25	1
				25 \leq	2

(表 1) 2024 年度改訂版産科 DIC 診断基準 (<http://www.jsognh.jp/dic/>)

日本産婦人科・新生児血液学会と日本産科婦人科学会により作成

- ・止血困難な分娩後異常出血の産褥婦に対して、基礎疾患・徴候、凝固系検査、線溶系検査各項目の該当するものを 1 つだけ選び合計する。8 点以上となった産褥婦を産科 DIC と診断する。
- ・非凝固性分娩後異常出血；分娩後異常出血のうち、出血に凝血塊を伴わないものを指す。膿盆などの容器に集めて凝血塊（血餅）が形成しないことを確認することが望ましい。
- ・この診断基準は分娩後異常出血の管理に「産科危機的出血への対応指針（最新版）」と併せて利用することを目的に作成されている。

文献

1. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001 Nov;86(5):1327-30. PMID: 11816725.
2. Erez O, Novack L, Beer-Weisel R, Dukler D, Press F, Zlotnik A, Than NG, Tomer A, Mazor M. DIC score in pregnant women--a population based modification of the International Society on Thrombosis and Hemostasis score. *PLoS One.* 2014 Apr 11;9(4):e93240. doi: 10.1371/journal.pone.0093240. PMID: 24728139; PMCID: PMC3984105.
3. 日本血栓止血学 DIC 診断基準 2017 年度版. *血栓止血誌.* 2017;(28):369-391.
4. 真木正博, 寺尾俊彦, 池ノ上克. 産科 DIC スコア. *産婦治療* 1985; 50: 119-24.
5. 日本産婦人科・新生児血液学会 2024 年度改訂版産科 DIC 診断基準 <http://www.jsognh.jp/dic/>
6. 板倉敦夫, 芹沢麻里子, 竹田純, 竹田善治, 二井理文, 兵頭博信, 牧野真太郎, 増山寿, 松永茂剛 森川守. 産科領域の播種性血管内凝固症候群 (DIC) ～暫定版産科 DIC 診断基準～. *Jpn. J. Obstet. Gynecol. Neonatal Hematol.* 2023; 32 : 43-49.

Question 42 (CQ) 大量出血により低フィブリノゲン血症をきたした産科 DIC に対しフィブリノゲン製剤を投与するか？

推奨

大量出血により低フィブリノゲン血症をきたした産科 DIC に対しフィブリノゲン製剤を投与することを弱く推奨する（弱い推奨／非常に低の確実性のエビデンス：GRADE 2D）

背景

2021年9月6日に産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲン製剤（一般名：乾燥人フィブリノゲン、製剤名：フィブリノゲン HT 静注用 1g 「JB」[®]）の使用が保険適用となり、2022年3月28日厚生労働省医薬品医療機器総合機構（PMDA）の承認を経て効能効果などを取得した。適応拡大に先立ち、日本産婦人科学会より厚生労働省に「フィブリノゲン製剤の適応拡大に関する申出書」が提出された。厚生労働省「医療上必要性の高い未承認薬適応外薬検討会議」にて産科危機的出血に伴う大量出血は死に至る場合があることから「生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」であり、公知申請（適応外使用に係る効能または効果などが医学薬上公知であると認められる場合は、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく承認申請が可能となる制度）が適当と判断され、保険適用ならびに効果効能承認に至った。

推奨の理論的根拠

●利益と害のバランス

産科 DIC（線溶亢進型 DIC）を対象とした試験は抽出されなかった。産科異常出血を対象とした RCT3 編 1-3) を解析対象とした。出血量、輸血量、侵襲的止血処置（子宮摘出、動脈塞栓）に対する効果はなかった。母体死亡については発症例を認めず、輸血副作用は評価項目になかったため、効果は不明であった。これらの RCT3 編では、試験参加者のフィブリノゲン製剤（fibrinogen concentrate: FC）投与前のフィブリノゲン値の平均値は 300-400mg/dL と高く、後天性低フィブリノゲン血症の患者に限定されていない。後天性低フィブリノゲン血症を伴う産科異常出血を対象とした分析的観察試験 4-8) では、フィブリノゲン値により FC 投与量を規定することにより出血量が減少し、FFP 輸血や輸血副作用（肺水腫や輸血関連循環過負荷）が減少することが示唆された。採用した論文では FC による有害事象は報告されていない。以上より、FC により有益効果がわずかに上回ると判断した。

●エビデンスの確実性

「輸血量」「侵襲的止血処置」「母体死亡」のアウトカムにおいてエビデンスの確実性は、「低」と判断した（エビデンスプロファイル参照）。産科 DIC（線溶亢進型 DIC）に対し FC の効果を検証した試験は抽出されず、非直接性から 1 段階ダウングレードし、全体的なエ

ビデンスの確実性は「非常に低」と判断した。

●価値観と意向

患者の価値観・好みについてはFCによる感染のリスクが挙げられるが、エビデンスに基づく評価はできていない。

●コストや資源利用

コスト・資源についてエビデンスに基づく評価はできていない。

●その他、(許容可能性、実行可能性)

先天性無フィブリノゲン血症の患者への安定供給を確保するため、日本産科婦人科学会と日本産婦人科学会により適正使用に関する基準が設定されている (https://www.jsog.or.jp/news/pdf/20210910_FBG_shuuchi.pdf)。使用可能な施設は、総合または地域周産期母子医療センター、大学病院に限定されている。FC投与前に血中フィブリノゲン値を測定し、投与基準を確認の上、投与後のフィブリノゲン値を含む血液凝固因子の推移や副作用について適切な観察や対応ができる施設のみと定められている。

GRADE エビデンスプロファイル

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の要因	[介入]	[比較]	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

輸血量 (RCC, 試験薬投与 24 時間)

2	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻*	なし	29/151 (19.2%)	33/148 (22.3%)	OR 0.80 (0.44 to 1.46)	36 fewer per 1,000 (111 fewer to 72 more)	⊕⊕○○ 低	重要
---	-----	-------	-------	-------	--------	----	----------------	----------------	------------------------	---	-----------	----

輸血量 (FFP, 試験薬投与 24 時間)

1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻*	なし	6/28 (21.4%)	8/27 (29.6%)	OR 0.65 (0.19 to 2.20)	81 fewer per 1,000 (222 fewer to 185 more)	⊕⊕○○ 低	重要
---	-----	-------	-------	-------	--------	----	--------------	--------------	------------------------	--	-----------	----

輸血量 (PC, 試験薬投与 24 時間)

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の要因	[介入]	[比較]	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻*	なし	1/28 (3.6%)	3/27 (11.1%)	OR 0.30 (0.03 to 3.04)	75 fewer per 1,000 (107 fewer to 164 more)	⊕⊕○○ 低	重要

侵襲的止血処置

3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻*	なし	19/248 (7.7%)	19/237 (8.0%)	OR 0.95 (0.46 to 1.94)	4 fewer per 1,000 (42 fewer to 64 more)	⊕⊕○○ 低	重要
---	-----	-------	-------	-------	--------	----	---------------	---------------	------------------------	---	-----------	----

母体死亡

2	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない		なし	0/343 (0.0%)	0/331 (0.0%)	推定不可		-	重大
---	-----	-------	-------	-------	--	----	--------------	--------------	------	--	---	----

a. OIS 基準は満たさず、95% CI が“効果なし”を含み、かつ信頼区間が重要な利益 (0.75) と重要な害 (1.25) を含む。

投票の協議と決定

第1回投票：弱く推奨する 15/15 (100%)、棄権 1

文献

1. Wikkelsø AJ, Edwards HM, Afshari A, Stensballe J, Langhoff-Roos J, Albrechtsen C, Ekelund K, Hanke G, Secher EL, Sharif HF, Pedersen LM, Troelstrup A, Lauenborg J, Mitchell AU, Fuhrmann L, Svare J, Madsen MG, Bødker B, Møller AM; FIB-PPH trial group. Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2015 Apr;114(4):623-33.
2. Collins PW, Cannings-John R, Bruynseels D, Mallaiah S, Dick J, Elton C, Weeks AD, Sanders J, Aawar N, Townson J, Hood K, Hall JE, Collis RE. Viscoelastometric-guided early fibrinogen concentrate replacement during postpartum haemorrhage: OBS2, a double-blind randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2017 Sep 1;119(3):411-421.
3. Ducloy-Bouthors AS, Mercier FJ, Grouin JM, Bayoumeu F, Corouge J, Le Gouez A, Rackelboom T, Broisin F, Vial F, Luzi A, Capronnier O, Huissoud C, Mignon A; FIDEL working group. Early and systematic administration of fibrinogen concentrate in postpartum

haemorrhage following vaginal delivery: the FIDEL randomised controlled trial. *BJOG*. 2021 Oct;128(11):1814-1823.

4. Mallaiah S, Barclay P, Harrod I, Chevannes C, Bhalla A. Introduction of an algorithm for ROTEM-guided fibrinogen concentrate administration in major obstetric haemorrhage. *Anaesthesia*. 2015 Feb;70(2):166-75.

5. McNamara H, Kenyon C, Smith R, Mallaiah S, Barclay P. Four years' experience of a ROTEM® -guided algorithm for treatment of coagulopathy in obstetric haemorrhage. *Anaesthesia*. 2019 Aug;74(8):984-991.

6. Seto S, Itakura A, Okagaki R, Suzuki M, Ishihara O. An algorithm for the management of coagulopathy from postpartum hemorrhage, using fibrinogen concentrate as first-line therapy. *Int J Obstet Anesth*. 2017 Nov;32:11-16.

7. Ahmed S, Harrity C, Johnson S, Varadkar S, McMorrow S, Fanning R, Flynn CM, O' Riordan JM, Byrne BM. The efficacy of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in major obstetric haemorrhage--an observational study. *Transfus Med*. 2012 Oct;22(5):344-9.

8. Matsunaga S, Takai Y, Nakamura E, Era S, Ono Y, Yamamoto K, Maeda H, Seki H. The Clinical Efficacy of Fibrinogen Concentrate in Massive Obstetric Haemorrhage with Hypofibrinogenaemia. *Sci Rep*. 2017 Apr 24;7:46749.

Question 43 (CQ) 大量出血をきたした産科 DIC に対しトラネキサム酸を投与するか？

推奨

大量出血をきたす産科 DIC の基礎疾患となる分娩後異常出血に対しトラネキサム酸を早期投与することを弱く推奨する。(弱い推奨/低の確実性のエビデンス: GRADE 2C)

背景

世界 21 国が参加した大規模な RCT (The WOMAN trial, 2017)により、トラネキサム酸 (Tranexamic Acid: TXA) は分娩後異常出血において出血による死亡を有意に減少させることが示された 1)。産科異常出血に対する TXA の使用指針は国により異なる。WHO は The WOMAN trial の結果を受けて、経膈分娩または帝王切開後の分娩後異常出血に対し 3 時間以内に TXA1g を静脈内投与し、30 分後出血が続く場合または 24 時間以内に再出血した場合には 2 回目の TXA1g を静脈投与すること推奨している。分娩後異常出血発症 3 時間以上経過してから TXA 投与を開始すべきではないことや妊娠中に血栓症を発症した場合など抗線溶療法禁忌の患者には使用を控えるべきことも記載されている 2)。本邦の産婦人科診療ガイドライン産科編 2023 (日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会編集・監修)には、産科危機的出血に対し必要に応じ TXA の投与を考慮する (推奨 C) と記載されている 3)。

推奨の理論的根拠

●利益と害のバランス

分娩後異常出血に対する TXA の効果を評価した RCT5 編を解析対象とした 1,4-7)。分娩後異常出血を対象とした試験では TXA の早期投与 (分娩後 3 時間以内) により出血による母体死亡が減少することが示された。血栓症を含めた重篤な合併症については TXA 群とプラセボ群とで差はなかった。WHO のファーマコビジランスデータの解析によると、TXA は生殖年齢の女性において腎虚血性副作用のリスクが増加する可能性があると報告されている 8)。以上より、TXA 投与による有益効果が期待される。

なお、TXA の分娩後異常出血の予防効果は 4 件の多施設共同研究 (RCT3 件, 分析的観察研究 1 件) にて効果は示されなかった 9-12)。

●エビデンスの確実性

「出血量」「輸血量」「侵襲的止血処置」「母体死亡」「血栓症」のアウトカムにおいてエビデンスの確実性は、「中」から「非常に低」と判断した (エビデンスプロファイル参照)。その方向性を加味し、全体的なエビデンスの確実性は「低」と判断した。

●価値観と意向

患者の価値観・好みについて記載された文献は存在せず、エビデンスに基づく評価はでき

ていない。

●コストや資源利用

The Woman Trial のサブグループ解析としてナイジェリア、パキスタンの参加者を対象とし費用対効果が評価され、両国とも費用対効果が高いという結果であった13)。本邦とは医療水準や体制が異なるため、本邦の医療に当てはめて考えることはできない。

●その他、(許容可能性、実行可能性)

The WOMAN trial が行われた 2010 年から 2016 年までの本邦の妊産婦死亡は 0.028～0.045%である14)。The WOMAN trial における母体死亡数は 483 人 (2.4%) と非常に多く、その原因としてこの研究の多くが分娩後異常出血に対する医療資源が十分ではない発展途上国で行われていることが挙げられる。本邦の医療水準や体制とは大きく異なる地域の患者が対象となったため集団に深刻な非直接性があることに留意すべきである。

GRADE エビデンスプロファイル

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の要因	TXA	PO	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

侵襲的止血処置 (子宮動脈塞栓)

2	RCT	深刻でない ^a	深刻でない	深刻 ^b	非常に深刻 ^c	なし	14/10108 (0.1%)	18/10057 (0.2%)	OR 0.77 (0.38 to 1.56)	0 fewer per 1,000 (1 fewer to 1 more)	⊕○○○ 非常に低	重要
---	-----	--------------------	-------	-----------------	--------------------	----	--------------------	--------------------	---------------------------	--	--------------	----

侵襲的止血処置 (子宮摘出)

1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	なし	283/10032 (2.8%)	295/9985 (3.0%)	OR 0.95 (0.81 to 1.13)	1 fewer per 1,000 (5 fewer to 4 more)	⊕⊕⊕○ 中	重要
---	-----	-------	-------	-----------------	-------	----	---------------------	--------------------	---------------------------	--	-----------	----

全母体死亡

2	RCT	深刻でない ^a	深刻でない	深刻 ^b	深刻 ^d	なし	227/10108 (2.2%)	256/10057 (2.5%)	OR 0.88 (0.73 to 1.05)	3 fewer per 1,000 (7 fewer to 1 more)	⊕⊕○○ 低	重大
---	-----	--------------------	-------	-----------------	-----------------	----	---------------------	---------------------	---------------------------	--	-----------	----

出血による母体死亡

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の要因	TXA	PO	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	深刻 ^d	なし	155/10036 (1.5%)	191/9985 (1.9%)	OR 0.80 (0.65 to 1.00)	4 fewer per 1,000 (7 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ 低	重大

深部静脈血栓症

2	RCT	深刻でない ^a	深刻でない	深刻 ^b	非常に深刻 ^c	なし	5/10108 (0.0%)	8/10057 (0.1%)	OR 0.62 (0.20 to 1.90)	0 fewer per 1,000 (1 fewer to 1 more)	⊕○○○ 非常に低	重要
---	-----	--------------------	-------	-----------------	--------------------	----	-------------------	-------------------	---------------------------	--	--------------	----

- a. 1 件の試験では参加者と研究者が盲検化されていなかったが、参加者数が少なくバイアスリスクに対する影響は少ないと考えられ、バイアスリスクは深刻ではないと考えた。
- b. 母体死亡が本邦の母体死亡よりも高い集団であり、集団に深刻な非直接性があると考えた。
- c. 最適情報量 (OIS) 基準を満たすが、95% CI が“効果なし”を含み、かつ信頼区間が重要な利益 [RR0.25] と重要な害 [RR1.25] を含む
- d. 最適情報量 (OIS) 基準を満たすが、95% CI が“効果なし”を含み、かつ信頼区間が重要な利益 [RR0.25] を含む

投票の協議と決定

第 1 回投票：弱く推奨 16/16 (100%)

文献

1. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2017 May 27;389(10084):2105-2116. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30638-4. Epub 2017 Apr 26. Erratum in: Lancet. 2017 May 27;389(10084):2104.
2. Vogel JP, Oladapo OT, Dowswell T, Gülmezoglu AM. Updated WHO recommendation on intravenous tranexamic acid for the treatment of post-partum haemorrhage. Lancet Glob Health. 2018 Jan;6(1):e18-e19.
3. 産婦人科診療ガイドライン産科編 2023 編集・監修 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会
4. Ducloy-Bouthors AS, Jude B, Duhamel A, Broisin F, Huissoud C, Keita-Meyer H, Mandelbrot L, Tillouche N, Fontaine S, Le Goueff F, Depret-Mosser S, Vallet B; EXADELI

Study Group; Susen S. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Crit Care*. 2011;15(2):R117.

5. Sahhaf F, Abbasalizadeh S, Ghojazadeh M, Velayati A, Khandanloo R, Saleh P, Piri R, Naghavi-Behzad M. Comparison effect of intravenous tranexamic acid and misoprostol for postpartum haemorrhage. *Niger Med J*. 2014 Jul;55(4):348-53.

6. Diop A, Abbas D, Ngoc NTN, Martin R, Razafi A, Tuyet HTD, Winikoff B. A double-blind, randomized controlled trial to explore oral tranexamic acid as adjunct for the treatment for postpartum hemorrhage. *Reprod Health*. 2020 Mar 6;17(1):34.

7. Ducloy-Bouthors AS, Gilliot S, Kyheng M, Faraoni D, Turbelin A, Keita-Meyer H, Rigouzzo A, Moyanotidou G, Constant B, Broisin F, Gouez AL, Favier R, Peynaud E, Ghesquiere L, Lebuffe G, Duhamel A, Allorge D, Susen S, Hennart B, Jeanpierre E, Odou P; TRACES working group. Tranexamic acid dose-response relationship for antifibrinolysis in postpartum haemorrhage during Caesarean delivery: TRACES, a double-blind, placebo-controlled, multicentre, dose-ranging biomarker study. *Br J Anaesth*. 2022 Dec;129(6):937-945.

8. Stämpfli D, Weiler S, Weiniger CF, Burden AM, Heesen M. Renal ischemic adverse drug events related to tranexamic acid in women of child-bearing age: an analysis of pharmacovigilance data. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021 Jun;77(6):913-919.

9. Sentilhes L, Sénat MV, Le Lous M, Winer N, Rozenberg P, Kayem G, Verspyck E, Fuchs F, Azria E, Gallot D, Korb D, Desbrière R, Le Ray C, Chauleur C, de Marcillac F, Perrotin F, Parant O, Salomon LJ, Gauchotte E, Bretelle F, Sananès N, Bohec C, Mottet N, Legendre G, Letouzey V, Haddad B, Vardon D, Madar H, Mattuizzi A, Daniel V, Regueme S, Roussillon C, Benard A, Georget A, Darsonval A, Deneux-Tharaux C; Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie. Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after Cesarean Delivery. *N Engl J Med*. 2021 Apr 29;384(17):1623-1634.

10. Sentilhes L, Madar H, Le Lous M, Sénat MV, Winer N, Rozenberg P, Kayem G, Verspyck E, Fuchs F, Azria E, Gallot D, Korb D, Desbrière R, Le Ray C, Chauleur C, de Marcillac F, Perrotin F, Parant O, Salomon LJ, Gauchotte E, Bretelle F, Sananès N, Bohec C, Mottet N, Legendre G, Letouzey V, Haddad B, Vardon D, Mattuizzi A, Froeliger A, Bouchghoul H, Daniel V, Regueme S, Roussillon C, Georget A, Darsonval A, Benard A, Deneux-Tharaux C; Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie. Tranexamic acid for the prevention of blood loss after cesarean among women with twins: a secondary analysis of the TRANexamic Acid for Preventing Postpartum Hemorrhage Following a Cesarean Delivery randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Dec;227(6):889.e1-889.e17.

11. Pacheco LD, Clifton RG, Saade GR, Weiner SJ, Parry S, Thorp JM Jr, Longo M, Salazar A, Dalton W, Tita ATN, Gyamfi-Bannerman C, Chauhan SP, Metz TD, Rood K, Rouse DJ, Bailit JL, Grobman WA, Simhan HN, Macones GA; Eunice Kennedy Shriver National

Institute of Child Health and Human Development Maternal–Fetal Medicine Units Network. Tranexamic Acid to Prevent Obstetrical Hemorrhage after Cesarean Delivery. *N Engl J Med*. 2023 Apr 13;388(15):1365-1375.

12. Schwickert A, van Beekhuizen HJ, Bertholdt C, Fox KA, Kayem G, Morel O, Rijken MJ, Stefanovic V, Strindfors G, Weichert A, Weizsaecker K, Braun T; International Society for Placenta Accreta Spectrum (IS-PAS). Association of peripartum management and high maternal blood loss at cesarean delivery for placenta accreta spectrum (PAS): A multinational database study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021 Mar;100 Suppl 1:29-40.

13. Li B, Miners A, Shakur H, Roberts I; WOMAN Trial Collaborators. Tranexamic acid for treatment of women with post-partum haemorrhage in Nigeria and Pakistan: a cost-effectiveness analysis of data from the WOMAN trial. *Lancet Glob Health*. 2018 Feb;6(2):e222-e228.

14. e-Stat 政府統計の窓口 統計で見る日本 妊産婦死亡の死因別にみた年次別死亡数及び死亡率（出産 10 万対） <https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003411680>

Question 44 (FRQ) 大量出血をきたした産科 DIC に対しアンチトロンビン製剤を投与するか？

ステートメント

補充療法（輸血やフィブリノゲン製剤）が無効である産科 DIC に対しアンチトロンビン製剤の投与を考慮する

解説

アンチトロンビン (Antithrombin: AT) 製剤は AT 低下を伴う DIC に対する適応を持つ。産科 DIC（線溶亢進型）に対する AT 製剤についての RCT は報告されておらず研究課題であることより FQ とした。

産科 DIC を対象に AT 製剤の有用性を検証した研究は 4 編（分析的観察研究 3 編、記述的観察研究 1 編）1-4)であった。DIC と診断された産婦 9920 人を対象とした本邦 DPC データを用いた後方視的研究では、総輸血量と新鮮凍結血漿輸血量は AT 製剤投与群が非投与群に比して有意に多かった。子宮摘出は AT 製剤投与群では非投与群に比して有意に低かった。基礎疾患ごとの解析では、弛緩出血や前置胎盤では AT 製剤投与群で子宮摘出が有意に少なかったが、羊水塞栓症や常位胎盤早期剥離では差を認めなかった。母体死亡には有意差はなかった 1)。産科 DIC スコア 8 点以上に対し AT 製剤を投与された 15 例を対象とした記述的観察研究 1 編では、産科 DIC 治療効果判定基準(本邦)5)を用いた効果判定において、臨床症状、凝血学的所見とも改善した 2)。

産科 DIC（線溶亢進型）に対する AT 製剤の有用性を評価した研究は少数の観察研究のみであり、エビデンスは不足している。2011 年のコクランレビューでは産科 DIC に対する血液学的介入の 1 つとして AT 製剤に関する RCT は認められなかったと記載され 4)、それ以降も AT 製剤についての RCT は報告されていない。海外の産科における DIC の総説にも AT 製剤に関する記載はない 5,6)。産科における DIC に対する AT 製剤の有用性は明らかになっていない一方、AT 製剤投与に伴う出血傾向など重篤な副作用は報告されていない。ステートメントは「補充療法（輸血やフィブリノゲン製剤）が無効である産科 DIC（線溶亢進型）に対しアンチトロンビン製剤の投与を考慮する」とした。

文献

1. Iwasaki Y, Ohbe H, Shigemi D, Fushimi K, Yasunaga H. Effect of antithrombin III among patients with disseminated intravascular coagulation in obstetrics: a nationwide observational study in Japan. BJOG. 2022 Apr;129(5):805-811.
2. 真木正博, 寺尾俊彦, 池ノ上克, 藤本征一郎, 工藤隆一, 西谷巖, 田中俊誠, 矢島聰, 佐藤章, 玉田太朗, 熊坂高弘, 佐藤和雄, 武田佳彦, 中林正雄, 矢内原巧, 雨宮章, 西島正博, 小林隆夫, 玉舎輝彦, 友田豊, 豊田長康, 岡田弘二, 榎木勇, 荻田幸雄, 野田起一郎, 工藤尚

文, 相良祐輔, 岡村均, 波多江正紀. 産科的 DIC に対するアンチトロンビン III 濃縮製剤の
治療効果—多施設共同研究成績—. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 4 巻 1 号 Page37-
49(1994.03)

3. Maki M, Terao T, Ikenoue T, Takemura T, Sekiba K, Shirakawa K, Soma H. Clinical
evaluation of antithrombin III concentrate (BI 6.013) for disseminated intravascular
coagulation in obstetrics. Well-controlled multicenter trial. Gynecol Obstet Invest.
1987;23(4):230-40.

4. Murata M, Hayakawa M, Goto K, Isobe K, Matuura T, Hirano H, Higuchi M, Maki M.
[Anticoagulant therapy in obstetrical disorders]. Rinsho Ketsueki. 1990 Jun;31(6):763-8.
Japanese.

5. 寺尾俊彦, 真木正博, 池ノ上克: 産科領域にみられる DIC のスコア化. 血液と脈管 17:
543-554,1986

6. Martí-Carvajal AJ, Comunián-Carrasco G, Peña-Martí GE. Haematological interventions
for treating disseminated intravascular coagulation during pregnancy and postpartum.
Cochrane Database Syst Rev. 2011 Mar 16;2011(3):CD008577.

7. Erez O, Othman M, Rabinovich A, Leron E, Gotsch F, Thachil J. DIC in Pregnancy -
Pathophysiology, Clinical Characteristics, Diagnostic Scores, and Treatments. J Blood Med.
2022 Jan 6;13:21-44.

8. Cunningham FG, Nelson DB. Disseminated Intravascular Coagulation Syndromes in
Obstetrics. Obstet Gynecol. 2015 Nov;126(5):999-1011.

Question 45 (FRQ) 大量出血をきたした産科 DIC に対しリコンビナントトロンボモジュリン製剤を投与するか？

ステートメント

補充療法（輸血、フィブリノゲン製剤）が無効である産科 DIC に対しリコンビナントトロンボモジュリン製剤の投与を考慮する

解説

リコンビナントトロンボモジュリン製剤（rTM）（リコモジュリン点滴静注用 12800®）の添付文書には、「造血悪性腫瘍、感染症あるいは固形癌」以外を基礎疾患とする DIC 患者については有効性及び安全性は確立していない、大出血を伴う産婦には他剤で効果が不十分な場合のみ投与すると記載されている。産科 DIC（線溶亢進型）に対する rTM 製剤についての RCT は報告されておらず今後の研究課題であることより FQ とした。

産科 DIC を対象に rTM の有用性を検証した研究は 3 編（分析的観察研究 2 編、記述的観察研究 1 編）1-3)であった。分析的観察研究 2 編において、出血量は rTM 投与群と非投与群とで出血量に差を認めなかった 1,2)。輸血量は 1 編では両群で差はなく 1)、1 編では血小板濃厚液の投与量は rTM 投与群で有意に少なかった 2)。母体死亡についてはいずれの研究においても認めなかった 1-3)。

産科 DIC（線溶亢進型）に対する rTM 製剤投与の有用性を評価した研究は小規模な観察研究のみでありエビデンスは不足している。ステートメントは「補充療法（輸血、フィブリノゲン製剤）が無効である産科 DIC（線溶亢進型）に対し rTM 製剤の投与を考慮する」とした。

文献

1. Sugawara J, Suenaga K, Hoshiai T, Sato T, Nishigori H, Nagase S, Yaegashi N. Efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin in severe postpartum hemorrhage with disseminated intravascular coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2013 Sep;19(5):557-61.
2. Yoshihara M, Uno K, Tano S, Mayama M, Ukai M, Kondo S, Kokabu T, Kishigami Y, Oguchi H. The efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin for obstetric disseminated intravascular coagulation: a retrospective study. *Crit Care*. 2015 Oct 20;19:369.
3. Kobayashi T, Kajiki M, Nishashi K, Honda G. Surveillance of the safety and efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with obstetrical disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res*. 2017 Nov;159:109-115.

Question 46 (FRQ) 大量出血をきたした産科 DIC (線溶亢進型) に対し活性型第 VII 因子製剤を投与するか？

ステートメント

補充療法 (輸血、フィブリノゲン製剤) や DIC 治療薬が無効であり、生命の危機にある産科 DIC (線溶亢進型) に対し血栓症に留意して活性型第 VII 因子製剤を投与することを考慮する

解説

活性型第 VII 因子製剤 (ノボセブン®) は DIC に対する保険適用は認められていない。産科領域で使用された症例は日本産婦人科・新生児血液学会で全例登録を行っている。本邦では産科 DIC に対する使用は保険適応外であることより FQ とした。

産科 DIC および産科異常出血と診断された症例を対象に、活性型第 VII 因子製剤 (Recombinant activated factor VII: rFVIIa) の有用性を検証した研究は 6 編 (RCT1 編、分析的観察研究 3 編、記述的観察研究 2 編) 1-6) であった。「出血量」「輸血量」に関して FVIIa 投与群で出血量が有意に多いとの報告があるが 1)、「循環血漿量の 1.5 倍以上の出血を認める」ことが投与基準の 1 つであることに起因すると考えられる。「侵襲的止血処置」について評価した RCT1 編では、rFVIIa 投与群では非投与群に比して動脈塞栓、動脈結紮、子宮摘出が有意に少なかった 5)。「母体死亡」については両群に母体死亡を認めなかった 5)。

合併症として血栓症については、RCT では投与群のうち 2 例に血栓症を認めたが致命的ではなかった 5)。記述的観察研究のうち本邦の多施設共同後方視的研究では 3 例 (12.0%) 2)、rFVIIa 使用調査 (日本産婦人科新生児血液学会、日本産科婦人科学会) では 4 例 (5.8%) 6) に認めた

産科 DIC (線溶亢進型) に対する活性型第 VII 因子製剤の有用性を評価するためのエビデンスは不足しており、また重篤な合併症として血栓症の発症も多い。ステートメントは「補充療法 (輸血、フィブリノゲン製剤) や DIC 治療薬が無効であり、生命の危機にある産科 DIC (線溶亢進型) に対し血栓症に留意して使用することを考慮する」とした。

文献

1. Ahonen J, Jokela R, Korttila K. An open non-randomized study of recombinant activated factor VII in major postpartum haemorrhage. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007 Aug;51(7):929-36.
2. Kobayashi T, Nakabayashi M, Yoshioka A, Maeda M, Ikenoue T. Recombinant activated factor VII (rFVIIa/NovoSeven®) in the management of severe postpartum haemorrhage: initial report of a multicentre case series in Japan. *Int J Hematol*. 2012 Jan;95(1):57-63.
3. Hossain N, Shansi T, Haider S, Soomro N, Khan NH, Memon GU, Farzana T, Ansari S,

- Triche EW, Kuczynski E, Lockwood CJ, Paidas MJ. Use of recombinant activated factor VII for massive postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007 Oct;86(10):1200-6.
4. Park SC, Yeom SR, Han SK, Jo YM, Kim HB. Recombinant Activated Factor VII as a Second Line Treatment for Postpartum Hemorrhage. *Korean J Crit Care Med.* 2017 Nov;32(4):333-339.
5. Lavigne-Lissalde G, Aya AG, Mercier FJ, Roger-Christoph S, Chauleur C, Morau E, Ducloy-Bouthors AS, Mignon A, Raucoules M, Bongain A, Boehlen F, de Moerloose P, Bouvet S, Fabbro-Peray P, Gris JC. Recombinant human FVIIa for reducing the need for invasive second-line therapies in severe refractory postpartum hemorrhage: a multicenter, randomized, open controlled trial. *J Thromb Haemost.* 2015 Apr;13(4):520-9.
6. Murakami M, Kobayashi T, Kubo T, Hata T, Takeda S, Masuzaki H. Experience with recombinant activated factor VII for severe post-partum hemorrhage in Japan, investigated by Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015 Aug;41(8):1161-8.

Question 47 (FRQ) 大量出血をきたした産科 DIC (線溶亢進型) に対し合成プロテアーゼ阻害剤を投与するか？

ステートメント

補充療法 (輸血、フィブリノゲン製剤) が無効である産科 DIC (線溶亢進型) に対し合成プロテアーゼインヒビターの投与を考慮する

解説

SPI は血中半減期が短いため出血の副作用が少なく、アンチトロンビン (Antithrombin; AT) 非存在下で抗トロンビン作用を発揮する。特にメチル酸ナファモスタット (nafamostat mesylate: NM) はガベキサートメシル酸塩 (gabexate mesylate: GM) に比して抗線溶活性が強く線溶亢進型 DIC に有用であるが、産科 DIC (線溶亢進型) に対するエビデンスはない。また、静脈炎の副作用があるため原則中心静脈より投与する必要があり、使用は限定される。産科で DIC および産科異常出血と診断された症例を対象に、合成プロテアーゼ阻害剤 (synthetic protease inhibitor: SPI) の有用性を検証した分析的観察研究 2 編の報告がある (1.2)。いずれも産科 DIC に対し GM 投与群と AT 製剤投与群が比較され、AT 製剤の方が有用であると結論づけられている。

ステートメントは「補充療法 (輸血、フィブリノゲン製剤) が無効である産科 DIC (線溶亢進型) に対し合成プロテアーゼインヒビターの投与を考慮する」とした。

文献

1. Maki M, Terao T, Ikenoue T, Takemura T, Sekiba K, Shirakawa K, Soma H. Clinical evaluation of antithrombin III concentrate (BI 6.013) for disseminated intravascular coagulation in obstetrics. Well-controlled multicenter trial. Gynecol Obstet Invest. 1987;23(4):230-40.
2. Murata M, Hayakawa M, Goto K, Isobe K, Matuura T, Hirano H, Higuchi M, Maki M. [Anticoagulant therapy in obstetrical disorders]. Rinsho Ketsueki. 1990 Jun;31(6):763-8. Japanese.

13. DIC を来たしうる他の疾患

I. 感染症

1. ウイルス感染症

1-1. Epstein-Barr ウイルス(EBV)関連 DIC

a. 慢性活動性 EBV 感染症 (CAEBV)

EBV は、日本人の 90%以上が感染しており、ほとんどが終生潜伏感染として終わる (1, 2)。一般に B 細胞をターゲットとしているものの、時に T 細胞や NK 細胞に感染し、EBV 感染細胞が増殖し臓器に浸潤することで様々な症状を呈してくる (1, 2)。このような病態を慢性活動性 EBV 感染症(Chronic active EBV infection: CAEBV)と呼ぶ(1, 2)。CAEBV では EBV 感染細胞が経過とともに polyclonal な増殖から monoclonal な増殖に移行し、組織に浸潤するとともに高サイトカイン血症を呈し、DIC などの凝固異常と様々な臓器障害を合併する (1, 2,3)。血球貪食症候群も合併する場合もある。

CAEBV の新規発症は年間 100 例程度と推定され (4)、その 16.9%に DIC が合併すると報告されている (5)。CAEBV に伴う DIC に対する治療法は定まっていない。

【文献】

1. 木村宏. 慢性活動性 EB ウイルス感染症. 日本造血細胞移植学会雑誌. 10:87-93, 2021.
2. 木村宏. 慢性活動性 EBV 感染症. ウイルス 61:163-174, 2011.
3. Alotaibi Y, Albogami M, Alsaedy A, et al. A lethal manifestation of chronic active Epstein-Barr virus Infection: A Case Report. Cureus. 14: e30158, 2022. doi: 10.7759/cureus.30158.
4. 慢性活動性 EV ウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン. https://www.jspid.jp/wp-content/uploads/2021/10/guideline_EB_virus.pdf (2023/11/27 閲覧)
5. Kimura H, Morishima T, Kanegane H, et al. Japanese association for research on Epstein-Barr virus and related diseases. Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection. J Infect Dis. 187:527-533, 2003.

b. EB ウイルス関連血球貪食症候群 (EBV-HPS)・血球貪食性リンパ組織球症(EBV-HLH)

EBV の初感染もしくは慢性活動性 EBV 感染症の経過中に血球貪食症候群 (hemophagocytic syndrome; HPS)を合併する場合がある(1-3)。小児では組織学的にリンパ球の浸潤も認めるため血球貪食性リンパ組織球症(hemophagocytic lymphohistiocytosis;

HLH)とも呼ばれる(4)。単球・マクロファージ系細胞の活性化に伴う血球貪食による血小板減少とともに、組織球表面に発現する組織因子による凝固系の活性化の結果、DIC を合併する。また詳細な機序は不明ながら、フィブリノゲンの低下を伴う場合がある(4)。

EBV-HPS に伴う DIC に対し推奨される治療法はない。症例報告としてリコンビナントトロンボモジュリン (rTM) 製剤が有効であったとの報告や (5)、新鮮凍結血漿が使用された報告がある (6)。

【文献】

1. Kimura H, Cohen JI. Chronic active Epstein-Barr virus disease. *Front Immunol.* 8: 1867, 2017. doi: 10.3389/fimmu.2017.01867
2. 木村宏. 慢性活動性 EB ウイルス感染症. *日本造血細胞移植学会雑誌.* 10: 87-93, 2021.
3. 木村宏.慢性活動性 EBV 感染症. *ウイルス* 61: 163-174, 2011.
4. 慢性活動性 EV ウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン. https://www.jspid.jp/wp-content/uploads/2021/10/guideline_EB_virus.pdf (2023/11/27 閲覧)
5. Yamamoto M, Hori T, Hatakeyama N, et al. Use of recombinant thrombomodulin in disseminated intravascular coagulation complicated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Indian J Pediatr.* 81: 288–291, 2014.
6. Saevels K, Robert D, Van den Broeck S, et al. EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis complicated by severe coagulation disorders and opportunistic infections: case report of a survivor. *Clin Case Rep.* 6:115-118, 2017.

c.その他の EBV 関連 DIC

EBV 感染によって急性肝炎を発症し DIC を合併した症例(1)や Reye 症候群を発症し DIC を合併した症例(2)などの報告がある。EBV 感染細胞が白血病化や悪性リンパ腫化した場合の治療は、造血器悪性腫瘍に合併する DIC の項を参照。

【文献】

1. 相馬法子、秋山昌希、鈴木秀和、他. DIC を合併した EB ウイルスによる急性肝炎の 1 例. *日本消化器病学会雑誌* 89: 1386-1390, 1992.
2. Liu BN, Ying Qi Y. A Severe case of Reye's syndrome with multiorgan dysfunction after Epstein-Barr virus infection. *Chin Med Sci J.* 34: 297-299, 2019.

1-2. ウイルス性出血熱(指定感染症1類)

指定感染症1類として挙げられている疾患の中で、ウイルス性出血熱と呼ばれる「エボラ出血熱(1,2)」、「クリミア・コンゴ出血熱(3-5)」、「マールブルグ病(6)」、「ラッサ熱(7)」並びに「南米出血熱」では出血症状発現に DIC の関与が示唆されている(8)。血小板減少や凝固時間の延長が認められ、またアンチトロンビンが低下するでは予後不良との報告(9)がある。出血熱のウイルスに感染しても DIC と関連する出血症状を呈する頻度は50%程度と報告されている(1)。

凝固異常に対する治療法は確定した方針はない。ヘパリンの効果は疑問があると報告されている(1)。一方で輸血などによる血小板や新鮮凍結血漿の補充療法は推奨されている(4-7,10)。

【文献】

1. Feldmann H, Thomas W Geisbert TW. Ebola haemorrhagic fever. *Lancet* 377:849-862, 2011.
2. Yuan S. Possible FDA-approved drugs to treat Ebola virus infection. *Infect Dis Poverty*. 4:23, 2015. doi: 10.1186/s40249-015-0055-z.
3. Bente DA, Forrester NL, Watts DM, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: history, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity. *Antiviral Res.* 100: 159-189, 2013.
4. Fillâtre P, Revest M, Tattevin P. Crimean-Congo hemorrhagic fever: An update. *Med Mal Infect.* 49: 574-585, 2019.
5. Gholizadeh O, Jafari MM, Zoobinparan R, et al. Recent advances in treatment Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: A concise overview. *Microb Pathog.* 169:105657, 2022. doi: 10.1016/j.micpath.2022.105657.
6. Hunter N, Rathish B. Marburg Fever. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
7. Houlihan C, Behrens R. Lassa fever. *BMJ.* 358: j2986, 2017. doi: 10.1136/bmj.j2986.
8. Flórez-Álvarez L, de Souza EE, Botosso VF, et al. Hemorrhagic fever viruses: Pathogenesis, therapeutics, and emerging and re-emerging potential. *Front Microbiol.* 13:1040093, 2022. doi: 10.3389/fmicb.2022.1040093
9. Ozkurt Z, Ozden K, Kiki I, et al. Prognostic significance of antithrombin activity in patients with crimean-congo hemorrhagic Fever. *Eurasian J Med.* 43:83-86, 2011.
10. ウイルス性出血熱 診療の手引き 2017 改訂新版.
<https://www.mhlw.go.jp/content/000772042.pdf> (2023/11/27 閲覧)

1-3.その他の(広義の) ウイルス性出血熱(指定感染症4類他)

リフトバレー熱、黄熱、デング出血熱(1)、腎症候性出血熱(2)、ハンタウイルス肺症候群(3)、オムスク出血熱など広義のウイルス性出血熱(4)及び類縁疾患でDICなどの凝固異常を合併する場合がある(2,5)。これらの疾患における凝固異常に対する明確な治療方針はないが、国内発症症例ではナファモスタットメシル酸塩を使用した報告がある(6)。輸血などによる血小板や新鮮凍結血漿の補充が必要な場合がある(6,7)

【文献】

1. Adane T, Getawa S. Coagulation abnormalities in Dengue fever infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 15: e0009666, 2021. doi: 10.1371/journal.pntd.0009666.
2. Sundberg E, Hultdin J, Nilsson S, et al. Evidence of disseminated intravascular coagulation in a hemorrhagic fever with renal syndrome-scoring models and severe illness. *PLoS One.*6:e21134, 2011. doi: 10.1371/journal.pone.0021134.
3. Koskela S, Mäkelä S, Strandin T, et al. Coagulopathy in acute Puumala Hantavirus infection. *Viruses.* 13:1553, 2021. doi: 10.3390/v13081553
4. ウイルス性出血熱 診療の手引き 2017 改訂新版.
<https://www.mhlw.go.jp/content/000772042.pdf> (2023/11/27 閲覧)
5. Bailey AL, Kang LI, de Assis Barros D'Elia Zanella LGF, et al. Consumptive coagulopathy of severe yellow fever occurs independently of hepatocellular tropism and massive hepatic injury. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 117: 32648-32656, 2020.
6. 遠藤真佑、吉田暁、熊谷謙、他. 重篤なショック、多臓器不全を呈し救命し得なかった重症型デングの1例. *日救急医学会誌.* 29: 109-114, 2018.
7. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ta/dengue/392-encyclopedia/238-dengue-info.html> (2023/11/27 閲覧)

1-4.SARS-CoV-2 感染症 (COVID-19)

SARS-CoV-2 ウイルスによる感染症(COVID-19)では凝固異常を合併することが多いことが知られており、特に肺血管内凝固障害(Pulmonary Intravascular Coagulopathy ; PIC)と呼ばれる広範な肺血管内皮傷害とそれに伴う微小血栓形成が病理学的に認められる(1)。COVID-19では著しいフィブリン分解産物が上昇する場合もあり、DICとしか言えない病態も存在する。臨床検査所見などではPICとDICの鑑別は困難なことが多い。COVID-19では重症細菌感染症(いわゆる敗血症)に認められるDICと異なり、血小板減少や凝固時間の延長は軽度であるとされているが、これらの値が低下する症例も存在する。また他の炎

症性疾患に認められる凝固異常と同じように、アンチトロンビンの低下なども認められ、予後に関連しているとの報告もある(2)。

重症中等症の COVID-19 患者に対してはヘパリンの使用が推奨されているが(4)、これは深部静脈血栓症や PIC を含む凝固異常一般に対しての使用であり、COVID-19 に合併した DIC 患者に対するヘパリンの有効性に関しては不明である。rTM の使用報告も存在する。

【文献】

1. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*.383:120-128, 2020.
2. 厚生労働省 新型コロナウイルス感染症診療の手引き 第 9.0 版
<https://www.mhlw.go.jp/content/000936655.pdf> (2023/11/27 閲覧)

1-5.その他のウイルス関連 DIC

a.血球貪食症候群/血球貪食性リンパ組織球症

EB ウイルス以外のウイルスでも血球貪食症候群(HPS)/血球貪食性リンパ組織球症(HLH)を合併し、DIC を発症する場合がある。サイトメガロウイルス(CMV)やヘルペスウイルス、アデノウイルス、単純ヘルペスウイルス(HSV)、ロタウイルス、パルボウイルス B19、インフルエンザウイルスなどが挙げられる(1, 2)。またヒト免疫不全ウイルスや肝炎ウイルスなどの慢性ウイルス感染症でも HPS/HLH を合併する場合がある(3)。これらの症例では、血球貪食に伴う血小板減少とともに、組織球表面に発現する組織因子による凝固系の活性化の結果、DIC を合併する。また、EBV-HPS/HLH 同様、フィブリノゲンの低下を伴う場合もある。ウイルス関連 HPS/HLH に伴う DIC に対する推奨される定まった治療法はない。

【文献】

1. Griffin G, Shenoi S, Hughes GC. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An update on pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 34:101515, 2020. doi: 10.1016/j.berh.2020.101515.
2. 津田弘之. ウイルス関連血球貪食症候群. *ウイルス*. 52:233-238, 2002.
3. Kim B, Choi YW, Pai H, et al. A Case of Human Immunodeficiency Virus-triggered Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Presenting with Severe Bleeding Tendency. *Infect Chemother*. 53:802-807, 2021.

b. ウイルス性脳炎、ウイルス性肝炎、他

ヘルペス脳炎などウイルス性の脳炎でも DIC を合併する場合がある(1-3)。また肝炎ウイルス以外のウイルスでも肝炎を引き起こし、DIC を合併する場合がある。また Reye 症候群に DIC を併発する場合もある。これらの病態における DIC に対する推奨される治療法は定まっていない。

重症熱性血小板減少症候群 (Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome: SFTS) でも DIC を合併する場合があり、DIC を合併した SFTS 症例は予後が不良である(4)。

【文献】

1. https://www.childneuro.jp/uploads/files/about/AE2016GL/5ae2016_2diagnosis.pdf

(2023/11/27 閲覧)

2. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/516-herpes-encephalitis.html>

(2023/11/27 閲覧)

3. Kuki I, Shiomi M, Okazaki S, et al. Characteristic neuroradiologic features in hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome. *J Child Neurol.* 30:468-75, 2015.

4. Xu B, Liu L, Huang X, et al. Metagenomic analysis of fever, thrombocytopenia and leukopenia syndrome (FTLS) in Henan Province, China: discovery of a new bunyavirus. *PLoS Pathog.* 7:e1002369, 2011. doi: 10.1371/journal.ppat.1002369.

2. リケッチア感染症

本邦での代表的なリケッチア症はつつが虫病と日本紅斑熱であるが、ともに DIC を合併する場合がある(1-4)。また 4 類感染症である Q 熱などでも DIC を合併する場合がある(5,6)。これらの症例に合併した DIC に対する治療では、ヘパリン(7)の他、rTM や合成プロテアーゼインヒビター、アンチトロンビン濃縮因子製剤が治療に用いられたとの報告がある(10)。また輸血による補充療法が施行される(5)。

【文献】

1. Noguchi M, Oshita S, Yamazoe N, et al. Important Clinical Features of Japanese Spotted Fever. *Am J Trop Med Hyg.* 99: 466-469, 2018.

2. Lee HC, Ko WC, Lee HL, et al. Clinical manifestations and complications of rickettsiosis in southern Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 101: 385-392, 2002.

3. Gao S, Li L, Zhou X, et al. Fatal *Rickettsia japonica* infection complicating disseminated intravascular coagulation in Yichang, China. *Infect Drug Resist.* 15: 6613-6623, 2022.

4. <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-04-23.html>

(2023/11/27 閲覧)

5. Athanassopoulou P, Liatsos G, Pirounaki M, et al. Disseminated intravascular coagulation as the laboratory hallmark of acute Q fever. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 69:210-212, 2011.
6. Stevenson S, Gowardman J, Tozer S, et al. Life-threatening Q fever infection following exposure to kangaroos and wallabies. *BMJ Case Rep.* 2015:bcr2015210808, 2015. doi: 10.1136/bcr-2015-210808.
7. 野村哲彦、戎谷力、堀口英久、他. 淡路島の日本紅斑熱死亡例について. *Infectious Agent Surveillance Reports.* 27:36-37, 2006. <http://idsc.nih.gov/iasr/27/312/dj3127.html>
(2023/11/27 閲覧)
8. Miyashima Y, Iwamuro M, Shibata M, et al. Prediction of Disseminated Intravascular Coagulation by Liver Function Tests in Patients with Japanese Spotted Fever. *Intern Med.* 57: 197-202, 2018.

3. クラミジア感染症

指定感染症 4 類に指定されているオウム病で時に DIC を合併し(1,2)、また定点把握の対象となっているオウム病以外のクラミジア肺炎でも時に DIC を合併する (3)。DIC に対し低分子ヘパリンを使用した報告がある (3)。

【文献】

1. <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-04-06.html>
(2023/11/27 閲覧)
2. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/psittacosis-m/psittacosis-idwrs/7404-psittacosis-20170725.html> (2023/11/27 閲覧)
3. 突田容子、山田充啓、大江崇、他. ARDS を合併した *Chlamydomphila pneumoniae* 感染症の 1 例. *日本内科学会雑誌.* 105: 2426-2431, 2016.

4. 原虫感染症

マラリア感染やアフリカトリパノソーマ感染症（睡眠病）が DIC を合併しうる。マラリアの中で熱帯熱マラリアは早期に治療しないと DIC を合併するなど重症化し、死に至ることもある予後不良な疾患である(1)。三日熱マラリアでも DIC 合併の報告がある(2)。

DIC の治療は推奨されている(3)が、具体的な方法は定まっておらず、ヘパリンを使用した報告(4)やアンチトロンビン濃縮製剤を使用した報告(5)がある。

【文献】

1. <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-04-33.html>
2. 青木智宏、田中孝幸、秋藤洋一、他. 播種性血管内凝固症候群(DIC)を合併した三日熱マラリアの1例.内科 87:604-607, 2001.
3. Lalloo DG, Shingadia D, Bell DJ, et al. UK malaria treatment guidelines 2016. J Infect. 72:635-649, 2016.
4. Liechti ME, Zumsteg V, Hatz CF, et al. Plasmodium falciparum cerebral malaria complicated by disseminated intravascular coagulation and symmetrical peripheral gangrene: case report and review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 22:551-554, 2003.
5. 宜野座到、瀧上竜也、照屋孝二、他. DICを合併した重症熱帯熱マラリアの1症例. 日本臨床麻酔学会誌年 30: 465-470, 2010.

4.その他の感染症

重症のレプトスピラ感染症の22%の症例でDICが認められたとの報告があり(1)、アンチトロンビンが低下するとの報告がある(2)。真菌感染症によるDICも報告がある(3)。

【文献】

1. Wagenaar JF, Goris MG, Partiningrum DL, et al. Coagulation disorders in patients with severe leptospirosis are associated with severe bleeding and mortality. Trop Med Int Health. 15:152-159, 2010.
2. Fernandes LGV, Filho AFS, Souza GO, et al. Decrease in antithrombin III and prothrombin serum levels contribute to coagulation disorders during leptospirosis. Microbiology (Reading). 162:1407-1421, 2016.
3. Doi O, Takada Y, Yamauchi Y, et al. Systemic candidiasis with DIC and candida endophthalmitis in a postoperative neonate. Aust Paediatr J. 25:372-375, 1989.

II. 免疫異常

1. 抗リン脂質抗体症候群

抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid antibody syndrome; APS) は、動脈系および静脈系の血栓が形成される自己免疫性疾患で、臓器不全や妊娠合併症を呈する。APSの中には劇症型抗リン脂質抗体症候群 (catastrophic APS) と呼ばれる多臓器に同時に梗塞を起こす予後不良な病態があり、DIC の合併を認める場合がある。

抗リン脂質抗体症候群に伴う DIC に対する推奨される治療法は定まっていない。アンチトロンビン濃縮製剤やプロスタサイクリン製剤が使用された報告がある(1)。

【文献】

1. Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, et al. Disseminated intravascular coagulation in catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and haematological characteristics of 23 patients. *Ann Rheum Dis.*64:943-946, 2005.

2. 若年性特発性関節炎および成人 Still 病

サイトカイン異常産生に伴う全身性の炎症病態である若年性特発性関節炎の全身型や成人 Still 病では、それぞれ 5% および 6% の症例に DIC が合併する (1, 2)。DIC に対する推奨される治療法はない。DIC を合併した症例は予後不良とされているが、抗凝固療法による予後改善効果についても明らかではない。

【文献】

1. https://minds.jcqhc.or.jp/docs/gl_pdf/G0001020/4/Adult_Stills_Disease.pdf (2023/11/27 閲覧)
2. https://www.shouman.jp/disease/details/06_01_001/ (2023/11/27 閲覧)

3. Castleman 病とその類縁疾患

Castleman 病とその類縁疾患である TAFRO 症候群や POEMS は、IL-6 上昇などの高サイトカイン血症を呈する疾患であり、血小板減少などとともに DIC を合併する場合がある(1, 2, 3)。凝固異常を合併した場合の抗凝固療法等の必要性および推奨される治療法に関しては不明である。rTM 製剤が使用された例が報告されている (1)。

【文献】

1. Takayama Y, Kubota T, Ogino Y, et al. TAFRO syndrome with disseminated intravascular coagulation successfully treated with tocilizumab and recombinant

thrombomodulin. Intern Med. 57:1291-1296, 2018.

2. Tokashiki T, Hashiguchi T, Arimura K, et al. Predictive value of serial platelet count and VEGF determination for the management of DIC in the Crow-Fukase (POEMS) syndrome. Intern Med. 42:1240-3, 2003.
3. https://castleman.jp/content/files/guideline_20201118.pdf (2023/11/27 閲覧)

4. 膠原病および膠原病関連疾患

若年性特発性関節炎や成人 Still 病以外の膠原病および膠原病関連疾患でも DIC を合併する場合がある(1)。

【文献】

1. Iyoda M, Suzuki H, Ashikaga E, et al. Elderly onset systemic lupus erythematosus (SLE) presenting with disseminated intravascular coagulation (DIC). Clin Rheumatol. 1:S15-8, 2008.

5. 血管炎症候群

血管炎症候群に属する疾患の中には DIC を合併するものがあるが、詳細は血管関連 DIC の項を参照。

III. 血球貪食症候群 (HPS)・血球貪食性リンパ組織球症 (HLH)

血球貪食症候群 (hemophagocytic syndrome; HPS) または血球貪食性リンパ組織球症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis; HLH) は、単球・マクロファージ系の細胞が活性化され、自己血球を貪食する病態で、しばしば DIC を合併する。HPS/HLH は一次性 (遺伝性) と二次性 (続発性) に分類される。

1. 一次性 (遺伝性) HPS/HLH

先天性の perforin 異常症である家族性球貪食性リンパ組織球症 (Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis; FHL) (1) と、perforin を内在する顆粒の放出異常症である Chediak-Higashi 症候群(1, 2) や Griscelli 症候群 2 型(1, 3)、Hermansky-Pudlak 症候群 2 型(1, 4) など で一次性 HPS/HLH が認められる。また X 連鎖リンパ増殖性疾患では EB ウイルス感染後に HPS/HLH が認められ(1)、同疾患も一次性 HPS/HLH に分類される (5)。これらの病態では、単球マクロファージ系の活性化による血球貪食と DIC が惹起される。DIC の治療には輸血による血小板製剤や FFP の投与とともに、アンチトロンビン製剤や rTM 製剤の使用がガイドラインに記載されている (5)。また初期治療としてはステロイドの効果があるが、根治療法としては骨髄移植が必要になる。

【文献】

1. Canna SW, Marsh RA. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 135:1332-1343, 2020.
2. Sharma P, Nicoli ER, Serra-Vinardell J, et al. Chediak-Higashi syndrome: a review of the past, present, and future. *Drug Discov Today Dis Models*. 31:31-36, 2020.
3. Castaño-Jaramillo LM, Lugo-Reyes SO, Cruz Muñoz ME, et al. Diagnostic and therapeutic caveats in Griscelli syndrome. *Scand J Immunol*. 93:e13034, 2021. doi: 10.1111/sji.13034.
4. Jessen B, Bode SF, Ammann S, Chakravorty S, et al. The risk of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Hermansky-Pudlak syndrome type 2. *Blood*. 121:2943-51, 2013.
5. 小児 HLH 診療ガイドライン <https://www.jspho.org/files/oshirase/20200904.pdf> (2023/11/27 閲覧)

2. 二次性 (後天性) HPS/HLH

二次性 (後天性) の HPS/HLH の原因・原疾患として、大別して(a)EB ウイルスを中心としたウイルス感染症、(b)その他の感染症、(c)造血器悪性疾患や固形腫瘍などの悪性腫瘍、(d)成人 Still 病や SLE などの炎症性疾患・自己免疫性疾患、並びに(e)薬剤性などが報告されている。これらにも DIC が発症するとされている。

a. ウイルス感染に伴う HPS/HLH

I.1-1.b.や I.1-4.a.を参照。

b. その他の感染症に伴う HPS/HLH

リケッチア感染 (1, 2)、クラミジア感染 (3)、マラリア感染 (4, 5) などでも合併し、細菌感染でも合併する場合がある (6, 7)。

【文献】

1. Hosahalli Vasanna S, Lim PPC, Khan TS, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with Rocky Mountain spotted fever in a toddler: A case report. *EJHaem*. 3:463-466, 2022.
2. Lin YH, Lin YH, Shi ZY. A case report of scrub typhus-associated hemophagocytic syndrome and a review of literature. *Jpn J Infect Dis*. 67:115-7, 2014.
3. Sun L, Li P, Pang B, et al. Gestational psittacosis with secondary hemophagocytic syndrome: a case report and literature review. *Front Med (Lausanne)*. 8:755669, 2021. doi: 10.3389/fmed.2021.755669.
4. Almajed MR, Cerna-Viacava R, Priessnitz J, et al. A case of malaria-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cureus*. 14:e28386, 2022. doi: 10.7759/cureus.28386.
5. Fuchs A, Orth HM, Germing U, et al. Falciparum malaria-induced secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis successfully treated with ruxolitinib. *Int J Infect Dis*. 100:382-385, 2020.
6. 小林かおり、吉田暁、宮島衛、他. 細菌性腸炎を契機に血球貪食症候群を呈した一例. *日本集中治療医学会雑誌*. 18:83-87, 2011.
7. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol*. 86:58-65, 2007.

c. 悪性腫瘍に伴う HPS/HLH

悪性腫瘍の中でも造血器悪性腫瘍に多く合併し、特に悪性リンパ腫に合併することが多いとされている (1)。

【文献】

1. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol*. 86:58-65, 2007.

d.自己免疫性疾患に伴う HPS/HLH

自己免疫疾患疾患に合併する HPS/HLH は全 HPS/HLH の 20%を占める (1)。
DIC の合併は自己免疫性疾患に伴う HPS/HLH の 6.6%に合併すると報告されている (2)。

【文献】

1. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol.* 86:58-65, 2007.
2. Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, et al. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. *Rheumatology (Oxford).* 47:1686-91, 2008.

e.薬剤関連 HPS/HLH

いくつかの薬剤投与後に HPS/HLH が合併することが報告されている (1)。また細胞療法である CAR-T 療法で HPS/HLH 様反応が認められたとの報告がある (2)。

【文献】

1. 松島孝充、濱田匠平、落合利彰、他. フェニトインが原因と考えられた血球貪食性リンパ組織球症の 1 例. *日本内科学会雑誌.* 99:2832-2834, 2010.
2. Lichtenstein DA, Schischlik F, Shao L, et al. Characterization of HLH-like manifestations as a CRS variant in patients receiving CD22 CAR T cells. *Blood.* 138:2469-2484, 2021.

IV. 生物毒

1. 蛇毒

国内の毒蛇はマムシ、ハブ、ヤマカガシの3種類であり、このうちヤマカガシが凝血学的異常を強く引き起こす毒をもっている(1-3)。マムシやハブも凝固活性化や血小板凝集を引き起こし、軽度の凝固異常を認める場合がある。

ヤマカガシはプロトロンビナーゼ活性とトロンビン様活性があるメタロプロテアーゼをもち(2)、この毒素は凝固系を直接活性化する。このため咬傷発生90分以内に凝固異常が出現する(4)。凝固時間の延長やフィブリノゲン低下が著しく(5-7)、致死性的出血を呈する場合もある(7)。

抗毒素血清の投与が有効だが(5)、2024年時点では医薬品としての承認は受けおらず、研究目的の使用のみである(3, 8)。異なる蛇毒に対する抗毒素血清は効果がなく、噛まれた蛇を同定することが重要であるが、模様や色はさまざまなものがあり、容易ではない(写真が参考文献6に掲載されている)。

推奨されるDICの治療法はない。ヘパリン(5, 9)や合成セリンプロテアーゼインヒビターなど(9)の使用例があり、またrTM製剤(4)が有効であったとの報告がある。消費性凝固障害に対して新鮮凍結血漿輸血も行われている(5, 9)。抗毒素血清の投与で速やかに凝固異常も改善したとの報告(10)がある。

【文献】

1. Komori K, Konishi M, Maruta Y, et al. Characterization of a novel metalloproteinase in Duvernoy's gland of *Rhabdophis tigrinus tigrinus*. *J Toxicol Sci.* 31:157-168, 2006.
2. Komori Y, Hifumi T, Yamamoto A, et al. Comparative study of biological activities of venom from colubrid snakes *Rhabdophis tigrinus* (Yamakagashi) and *Rhabdophis lateralis*. *Toxins (Basel).*;9:373,2017. doi: 10.3390/toxins9110373
3. 諸熊一則, 友清和彦, 高橋元秀. 蛇毒素成分の解析研究の現状 および国内の毒蛇咬傷患者治療の実態. *熊本保健科学大学研究誌* 19;1-17, 2022.
4. Ichiki T, Kohda F, Hiramatsu T, et al. Early pathology in venom-induced consumption coagulopathy by *Rhabdophis tigrinus* (Yamakagashi snake) envenomation. *Clin Toxicol (Phila).* 57:668-671, 2019.
5. Hifumi T, Sakai A, Yamamoto A, et al. Effect of antivenom therapy of *Rhabdophis tigrinus* (Yamakagashi snake) bites. *J Intensive Care.* 2:44, 2014. doi: 10.1186/s40560-014-0044-5.
6. Hifumi T, Sakai A, Kondo Y, et al. Venomous snake bites: clinical diagnosis and treatment. *J Intensive Care.*3:16, 2015. doi: 10.1186/s40560-015-0081-8.
7. Ueno D, Yasukazu S, Takahashi J, et al. A fatal case of traumatic brain injury with severe coagulopathy due to *Rhabdophis tigrinus* (yamakagashi) bites: a case report. *Int J*

Emerg Med. 14:77, 2021. doi: 10.1186/s12245-021-00402-4.

8. 小室 龍太郎, 池田 栄人, 徳川 奉樹, 大内 孝雄. ヤマカガシ咬傷による DIC 発症の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 59 253-258,1998.
9. Hifumi T, Sakai A, Yamamoto A, et al. Clinical characteristics of yamakagashi (*Rhabdophis tigrinus*) bites: a national survey in Japan, 2000-2013. J Intensive Care. 2:19, 2014. doi: 10.1186/2052-0492-2-19.
10. Hifumi T, Murakawa M, Sakai A, et al. Potentially fatal coagulopathy secondary to yamakagashi (*Rhabdophis tigrinus*) bites that completely recovered with antivenom treatment Acute Med Surg. 2:123-126,2014.

2.きのこ毒

テングタケ属に分類されるドクツルタケ、タマゴテングタケ、シロタマゴテングタケ、フクロツルタケ、タマゴタケモドキなどは毒性が強く、凝固異常を合併する場合があります(1-3)。主な毒性成分はアマトキシン類と呼ばれる環状ペプチドである(4, 5)。全ての毒きのこがこの毒素を含んでいるわけではなく、凝固異常を合併するものでもない(3, 4)。アマトキシン類は肝臓や腎臓で細胞傷害・組織破壊を引き起こし(5)、この過程で DIC を合併する(6, 7)。また消化管の組織傷害も合併し、DIC による消費性凝固障害も加わり、消化管出血を呈する場合が多い。

確立された DIC の治療法ない。また肝細胞傷害などが病態の本質であり、DIC 治療による予後改善効果についても明確な結論はない。報告されている抗凝固療法としてはヘパリンの他、プロテアーゼインヒビター投与(8)がある。胃洗浄は有効な治療法であるが、アマトキシン類は吸収されやすく、臨床症状出現時には胃洗浄の効果は発揮されない場合も多くある。特に凝固異常が出現するのは摂食後 24-72 時間と比較的後期の症状(3)であり、凝固異常出現後の胃洗浄の効果は極めて限定的と推察される。

【文献】

1. 厚生労働省；自然毒のリスクプロファイル：
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokuchu/poison/index.html (2023/11/27 閲覧)
2. Wu J, Gong X, Hu Z, et al. Acute liver failure caused by Amanita verna: a case series and review of the literature. BMC Surg.21:436, 2021.
3. Wennig R, Eyer F, Schaper A, et al. Mushroom Poisoning. Dtsch Arztebl Int. 117:701-708, 2020.
4. https://bukai.pharm.or.jp/bukai_kanei/topics/topics03.html (2023/11/27 閲覧)
5. Wieland T. The toxic peptides from Amanita mushrooms. Int. J. Pept. Protein Res.

22:257-276, 1983.

6. Sanz P, Reig R, Borrás L, et al. Disseminated intravascular coagulation and mesenteric venous thrombosis in fatal *Amanita* poisoning. *Hum. Toxicol.* 7: 199–201, 1988.

7. Soysal D, Cevik C, Saklamaz A, et al. Coagulation disorders secondary to acute liver failure in *Amanita phalloides* poisoning: a case report. *Turk J. Gastroenterol.* 17: 198–202, 2006.

8. 厚生労働省；自然毒のリスクプロファイル：シロタマゴテング (*Amanita verna*) テングタケ科テングタケ属.

<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000142708.html> (2023/11/27 閲覧)

3.その他の生物毒

スズメバチなどによる蜂刺症で DIC を合併する場合がある(1, 2)。アナフィラキシーショックなどに随伴する凝固異常とともに、蜂毒そのものの凝固系への影響も考えられている。また蜂刺症では内因性のヘパリンの放出、もしくは蜂毒の測定系に対する影響と考えられる凝固時間の延長が認められる場合があり(3-6)、病態把握に困難をきたす時もある。標準的な DIC の治療法はないが、合成プロテナーゼインヒビターが使用された例が報告されている (2)

クモ咬傷による凝固異常も報告されている。ドクイトグモ咬傷では DIC を合併する可能性が報告されている(7)が、DIC の発症はないとの指摘もある (8)。

【文献】

1. 藤林哲男、安田善一、石本雅幸、他. スズメバチ刺傷による多臓器不全の 1 剖検例. *日集中医誌* 8: 171-176, 2001.

2. 岩村高志、北原雅徳、中島厚士、他. スズメバチ刺傷により多臓器不全にて死亡した 1 例. *日救急医学会誌* 17: 67-73, 2006.

3. 近木亜衣、石川雅巳. ハチ毒による見かけ上の著明な APTT 延長を認めたハチ刺傷の一症例. *日本臨床救急医学会雑* 18 : 397、2015.

4. 宮本和幸、高安弘美、前田敦雄、他. 多臓器障害を合併したスズメバチ刺傷の 1 例. *中毒研究* 30:383-385, 2017.

5. Lai D, Tian Y, Zhang J, et al. Hyperendogenous heparinization suggests a guideline for the management of massive wasp stings in two victims. *Wilderness Environ Med.* 32:344-350, 2021.

6. Wang JL, Shen EY, Ho MY. Isolated prolongation of activated partial thromboplastin time following wasp sting. *Acta Paediatr Taiwan.* 46:164-5, 2005.

7. Tambourgi DV, Gonçalves-de-Andrade RM, van den Berg CW. Loxoscelism: From

basic research to the proposal of new therapies. *Toxicon*. 56:1113-9, 2010.

8. Pichardo-Rodríguez R, Grandez-Urbina JA. [Disseminated intravascular coagulation in loxoscelism, reality or myth]. *Rev Chilena Infectol*. 31:487, 2014. doi: 10.4067/S0716-10182014000400019.

V. 医原性

1.ABO 不適合輸血

ABO 血液型が異なる血液型製剤を輸血する異型輸血の中で、輸血により溶血性の副反応が起こりうる組み合わせの輸血が ABO 不適合輸血である。異型不適合赤血球輸血によって腎機能低下やショックなどの症状と同時に DIC が合併する場合がある。

日本輸血学会治療指針ではヘパリンやガベキサートメシル酸塩が挙げられている (1,2) が、質の高いエビデンスはない。発生を予防できる病態であり、ガイドライン等に基づく輸血手順の遵守が重要である (2)。

【文献】

1. https://www.med-safe.jp/pdf/report_2019_3_R002.pdf (2023/11/27 閲覧)
2. <http://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/themes/jstmct/images/medical/file/reference/Ref11-4.pdf> (2023/11/27 閲覧)

2.薬剤性

a.乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体製剤、第IX因子複合体製剤

インヒビター陽性血友病および後天性凝固第 VIII 因子インヒビター（後天性血友病）治療薬剤である乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体製剤（商標名；ファイバ）や血友病 B 治療薬である第IX因子複合体製剤（商標名；PPSB）で DIC 様の凝固異常が認められる (1-3)。多くは過剰投与によるもので、同製剤の投与中止とともにヘパリンが投与された報告がある (1)。このため同製剤の添付文書等にも投与量に関する注意や DIC に関する注意が記載され、DIC 合併時には同製剤の投与の中止は必要とされるが、抗凝固療法等の必要性については記載されていない (4, 5)。

【文献】

1. Ehrlich HJ, Henzl MJ, Gomperts ED. Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia*. 8:83-90, 2002.
2. Fukui H, Fujimura Y, Takahashi Y, Mikami S, Yoshioka A. Laboratory evidence of DIC under FEIBA treatment of a hemophilic patient with intracranial bleeding and high titer factor VIII inhibitor. *Thromb Res*. 22:177-84, 1981.
3. 田辺昇, 田中正夫, 緒方完治, 他. 頭部外傷及び第 IX 因子大量投与によって発症した DIC の 1 救命例. *医療*. 44:1065-1068, 1990.
4. https://www.takedamed.com/mcm/medicine/download.jsp?id=1226&type=INTERVIEW_FORM (2023/11/27 閲覧)
5. <https://www.takedamed.com/mcm/medicine/download.jsp?id=1226&type=ATTACHME>

b.免疫チェックポイント阻害剤・CAR-T 療法

免疫チェックポイント阻害剤投与で DIC を発症した例が報告されている(1,2)。同製剤による腫瘍崩壊による DIC の可能性はあるものの、ステロイド投与によって DIC が改善している(1,2)ことから免疫チェックポイント阻害剤による免疫系の修飾による DIC の可能性が示唆されている。この病態による DIC に rTM 製剤の効果が認められなかった症例が報告されている(1)。

また細胞治療である CAR-T 療法で高サイトカイン血症を合併し、抗サイトカイン療法を施行しない場合、50%の症例で DIC を合併すると報告されている (3)。

【文献】

1. 石島見佳子、枝廣龍哉、暮部裕之、他. Pembrolizumab 投与後に発症した播種性血管内凝固症候群 (DIC) に、ステロイド投与が有効であった 1 例 第 59 回日本肺癌学会学術集会 (抄録) https://www.haigan.gr.jp/journal/am/2018a/18a_gpl650P65-6.html (2023/11/27 閲覧)
2. Alberti A, Mancin M, Cortinovis D, et al. Disseminated intravascular coagulation in advanced lung adenocarcinoma during first-line pembrolizumab. *Immunotherapy*. 12:629-633, 2020.
3. Ikezoe T. Advances in the diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation in haematological malignancies. *Int J Hematol*. 113:34-44, 2021.

c.薬剂等誤投与

静脈投与等が禁忌とされる薬剤の投与 (1) や、経腸栄養ラインに投与されるべき薬剤等が、誤って輸液ラインに投与される事故などによって DIC が発症する場合がある。発生を予防できる病態であり、ガイドライン等に基づく手順の確認や、医療器具等の適切な使用が必要である(2)。

【文献】

1. 石津日出雄, 宮石 智, 山本 雄二, 他. トロンビン点滴静注による事故死の一部検例. *岡山医誌*. 105:839-845, 1993.
2. <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/medical-safety-info/0185.html> (2023/11/27 閲覧)

VI.その他

1. 先天性凝固制御因子欠損症・異常症

凝固制御因子の欠損低下では、DIC の一病型である電撃性紫斑病を呈する場合がある(1-3)。プロテイン C 系の異常で認められ、ヘテロの欠損症では髄膜炎菌感染など誘因がある場合に電撃性紫斑病を発症するが(1, 2)、ホモの欠損低下では、はっきりした誘因がなく発症する場合がある(1, 3)。先天性凝固制御異常症である凝固第 V 因子ライデン異常でも同様の電撃性紫斑病を発症する場合があるが(2)、敗血症合併時の生命予後は変化がないという報告や(4)、逆に凝固第 V 因子ライデン異常の方が予後は良いという報告もある(5)。トロンボモジュリン欠損症でも凝固異常を合併する場合がある。

先天性プロテイン C 欠損症では活性型プロテイン C 製剤が使用される場合がある。

【文献】

1. 岡敏明、鈴木豊、東寛. 電撃性紫斑病. 血栓止血誌 12:154-160,2001.
2. Chalmers E, Cooper P, Forman K, et al. Purpura fulminans: recognition, diagnosis and management. Arch Dis Child. 96:1066-1071, 2011.
3. Okada M, Tominaga N, Honda G, et al. A case of thrombomodulin mutation causing defective thrombin binding with absence of protein C and TAFI activation. Blood Adv. 4:2631-2639, 2020.
4. Zhang J, He Y, Song W, et al. Lack of association between factor V Leiden and sepsis: a meta-analysis. Clin Appl Thromb Hemost. 21:204-10, 2015.
5. Kerlin BA, Yan SB, Isermann BH, et al. Survival advantage associated with heterozygous factor V Leiden mutation in patients with severe sepsis and in mouse endotoxemia. Blood. 102:3085-3092, 2003.