

特集

DIC の病態生理からみた治療

前川 信博*

I. 病態生理

1. はじめに

DIC とは、通常は凝固と線溶のバランスがとれているため血管内を流動性を保って流れている血液が、何らかの誘因によって、凝固機転が病的に亢進した結果、流血中にトロンビンが過剰に産生され、そのために引き起こされる一連の動的な病的凝固過程を言い、1960年代末から注目されるようになった病態である。

DIC においては全身の細小血管内に瀰慢性の微小血栓を生じ、そのために一方ではいわゆる消費性凝固障害 (consumption coagulopathy) や血栓形成に対する生体防御反応としての二次線溶の亢進による出血傾向を生じ、他方では血栓形成によ

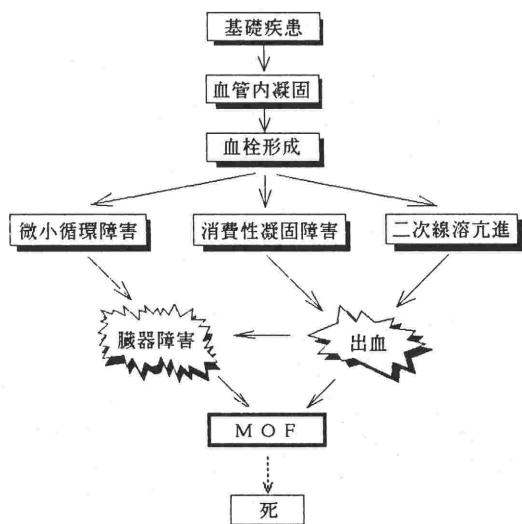


図 1

る循環障害のため重要臓器の機能不全を招き、しばしば多臓器不全 (MOF) に陥る (図 1)。

2. DIC の発現機序

DIC の発現に関与する因子を表 1 に示す。同時に多くの因子が関与している場合も多い。組織トロンボプラスチンやエンドトキシン等の、いわゆる引き金物質 (trigger) によって血管内凝固が引き起こされ、ショック・アシドーシス・網内系機能低下等の要因が活性化された凝固因子の処理を

表 1 DIC の発現機構

- | | |
|-------------------|--|
| I. 血管内凝固の引き金となるもの | |
| 1. 外因性凝固系の活性化 | 組織トロンボプラスチンやトロンボプラスチン様物質の血管内への侵入
組織障害
血管内皮障害
癌、特にムチン産生線癌細胞の崩壊
白血病、特に APL 細胞の崩壊 |
| 2. 内因性凝固系の活性化 | 血管内皮障害→コラーゲンの露出
エンドトキシン
異物
溶血 |
| II. 血管内凝固を促進するもの | |
| 1. | 網内系の機能低下 |
| 2. | アシドーシス |
| 3. | ショック・血流停滞 |
| 4. | 凝固・線溶阻止物質の減少 |
| III. 二次線溶の亢進 | |
| 1. | 微小血栓形成に伴う虚血→血管内皮細胞からプラスミノゲンアクチベーターの放出 |
| 2. | 第 XII 因子の活性化→プラスミノゲン活性化 |
| 3. | FDP による凝固阻止、血小板粘着・凝集阻止 |

*神戸大学医学部麻酔学教室

阻害し DIC を増悪する。

DIC の進行速度・重症度は非常にバラエティーに富んでいて、重篤な臓器障害と出血症状が急速に進行する重症例から凝固系の検査によってのみその存在が疑われる軽症例までである。これは基礎疾患の種類・その重症度、凝固活性化の程度即ちトロンビン形成速度・量・持続時間、さらに肝・骨髄・網内系の機能状態など、多くの因子が関与しているからである。

3. DIC を呈する基礎疾患

DIC には常に基礎疾患がある(表2)。

疾患によって、DIC が急速に発症し出血症状や循環障害の重篤な急性型を来しやすいもの(常位胎盤早期剥離、敗血症など)と血管内凝固が緩慢に持続する慢性型を来しやすいもの(悪性腫瘍、妊娠中毒、巨大血管腫など)がある。また頻度にも差があり、悪性疾患、感染症、ショック、外傷・大手術などが頻度の高い基礎疾患である。

II. 治療

DIC 治療の基本は

- (1) 基礎疾患の除去
- (2) 抗凝固療法を中心とした薬物療法
- (3) 枯渇している凝固因子の補充
- (4) 臓器障害への対策

である(図2)。出来るだけ早期に診断し、治療を開始することが重要で、上述した基礎疾患などの場合には DIC 発症の可能性を予測することが

表2 DIC の基礎疾患

- | |
|----------------------|
| I. 感染症 |
| 1. グラム陰性菌による敗血症 |
| 2. グラム陽性菌による敗血症 |
| 3. ウイルス感染症 |
| II. 悪性腫瘍 |
| 1. 血行性転移癌、前立腺癌など |
| 2. 白血病 (APL, AML など) |
| III. 広範な組織損傷 |
| 重度の熱傷・外傷など |
| IV. 産科的疾患 |
| 常位胎盤早期剥離、 |
| 羊水塞栓、妊娠中毒症など |
| V. 抗原抗体反応 |
| 異型輸血、電撃性紫斑病など |
| VI. その他 |
| 巨大血管腫、ショック、肝硬変など |

大切で、そうすることによってのみ予防的な治療も可能になる。

1. 基礎疾患に対する治療

最も重要である。DIC は、基礎疾患により誘発され、誘因が消退すると速やかに鎮静化するので、その誘因となった基礎疾患・病態を改善・除去することが根本治療である。

従って、感染巣の除去手術を DIC による出血凝固異常のために躊躇することは間違いで即刻手術にふみきるべきである。ただし、呼吸・循環のサポート、アシドーシスの補正、ショック治療などの補助療法は強力に行う必要がある。

2. 薬物療法

図2に示した薬物療法の内の血栓形成阻害薬について述べる。

基礎・疾患に対する治療と平行して凝固異常に対する薬物療法を行うが、(1)臨床的に DIC が問題になる時期は临床上は出血であり、検査上もプロトロンビン時間の延長、フィブリノーゲン減少、血小板減少など凝固能低下状態の所見のみが前面に出ており、このような出血傾向の強い時期に抗凝固療法を行うことに対し不安がある。(2)抗凝固療法としてのヘパリン投与が有効な症例と無効な症例が存在し、単にアンチトロンビンIIIや血小板第4因子、アシドーシス等の影響のみでは説明しきれない症例がある。などのため、試行錯誤を繰り返したり、ジレンマに陥る事がある。

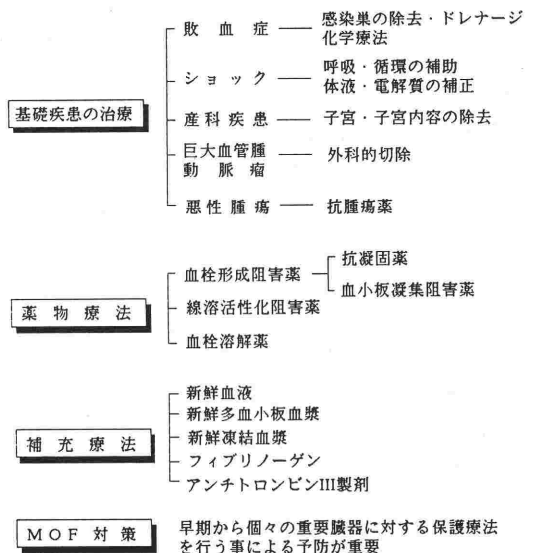


図2 治療の基本方針

しかしながら、DIC の発生機序が結局のところ血管内でのトロンビン生成であるから抗凝固療法を行うことは合理的で、治療の基本である。ヘパリン、FOY、ウリナスタチン等が使用される。

1) ヘパリン

ヘパリンの抗凝固作用は、ヘパリン自身にあるのではなく、正常血液中に存在するアンチトロンビンⅢ (AT-Ⅲ) を介して発現する。

本来 AT-Ⅲ はトロンビンや活性化された第 X 因子 (Xa) や IXa, XIa などの、いわゆるセリンプロテアーゼをゆっくりと阻害し不活性化するが、AT-Ⅲ にヘパリンが結合すると A-Ⅲ のコンフォメーションが変化し、この阻害作用が著しく促進され、それによって即時的に強力な抗凝固作用が発揮される。(図3)

したがってヘパリンの作用は血中の AT-Ⅲ 濃度に依存しており、ヘパリンが有効に作用するためには50%から70%以上の AT-Ⅲ 濃度が必要とされている。敗血症を主とした外科的 DIC においてよく見られる AT-Ⅲ 低下症例においては AT-Ⅲ の補充を行いながらヘパリンを使用する必要がある。

AT-Ⅲ の補充には新鮮凍結血漿や AT-Ⅲ 製剤の投与を行う。10パックの新鮮凍結血漿、あるいは10単位/kg の AT-Ⅲ 製剤で血中 A-Ⅲ は約10%上昇すると言われており、通常は 20-50単位

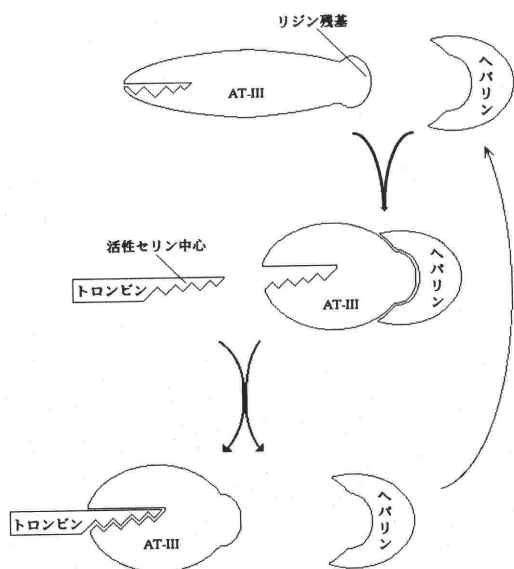


図3 ヘパリンによる AT-Ⅲ の活性化

/kg を1日1回点滴あるいはゆっくり静注する。

ヘパリンの投与量は報告によりさまざまであるが、100単位/kg の静注プラス5~10~20単位/kg/時の持続点滴、あるいは5,000単位を1日2-3回皮下注などがある。

凝固系はカスケードであるから、早期治療や予防的投与においてはより少ない量で有効である場合もある。

2) FOY

FOY は合成のセリンプロテアーゼ阻害薬でヘパリンと違い AT-Ⅲ の介在なしに直接作用する。さらに血小板リン脂質からのアラキドン酸カスケード活性化の阻害により血小板の凝集を抑制する作用や、トリプシン、キニン-カリクレイン系の阻害作用も有し、プラスミンや補体系も阻害する。このようにヘパリンに勝る点が多く、出血の心配がないため、単独あるいはヘパリンとの併用で使用する。半減期が約1分と短いため、投与は1-2 mg/kg/時を持続点滴する。

3) ウリナスタチン (ミラクリッド®)

ヒト尿より分離・精製された糖蛋白で、トリプシン、キモトリプシン、エラスターゼ、リパーゼなどの酵素阻害作用を有しており、ライソゾーム膜安定化作用も持っていることから急性の膵炎や循環不全の治療に用いられているが、DIC に対する有効性が動物実験や臨床例で報告されつつある。抗トロンビン作用を持たないウリナスタチンの抗 DIC 作用機序に関しては不明な点が多いが、XII 因子に対する阻害作用や白血球からの組織トロンボプラスチンの遊離抑制作用が考えられている。5,000単位/kg/日を点滴静注する。

3. 補充療法

血小板、フィブリノーゲンなどを DIC の患者に補充することは「火に油をそそぐ」として禁忌とされた時もあったが、最近では逆で、凝固因子が低下している症例においては抗凝固療法と併用しながら積極的に補充されるようになってきた。図2に掲げたような製剤が用いられる。新生児の DIC 症例においては、敗血症の様な基礎疾患の治療としても有効な交換輸血が行われることも多い。

4. 多臓器不全 (MOF) への対策

敗血症に伴う DIC においては MOF に移行し易く、一旦 MOF に陥ると著しく予後は悪くなるため、予防が最大の治療である。表3に MOF に

表3 MOF 早期管理の要点と留意点

障害臓器・系	障害臓器・系に対する処置の原則	各処置が他臓器・系に及ぼす悪影響	それに対する対応
肺	早期からの予防的呼吸管理	人工換気による 心・循環系への影響 乏尿 呼吸器感染症	Dopamine 3-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 無菌操作, 細菌培養抗生剤
心・循環器系	心拍出量) 血圧) の維持 臓器血流量の維持	過剰輸血, 輸液による 心筋抑制 肺水腫	Inotropics の使用 適切な輸血, 輸液
腎	尿量の維持 腎血流量の維持 早期透析開始	過剰輸血, 輸液による 心筋抑制 肺水腫 透析による血液成分の破壊・減少 (血球, 凝固因子, オプソニン蛋白等)	Inotropics の使用 新鮮血, 新鮮凍結血漿投与
肝	一般的肝庇護 肝負担軽減 (エンドトキシン等)	腸内洗浄法による 栄養補給減少 血液浄化療法による 心, 肺, 凝固系等への影響	IVH ブドウ糖 アミノ酸 (BCAA rich)
消化管出血	絶食 胃吸引 制酸剤	栄養補給減少による 栄養障害	IVH 新鮮凍結血漿補充 5-10パック/日
血液凝固系	予防的ヘパリン投与	消化管出血の悪化	FOY 使用
代謝系	十分な栄養補給	高浸透圧利尿による影響 長期 IVH による肝障害	適切な輸液 インスリン投与 経腸栄養への変換
免疫・防御系	栄養管理 抗生剤投与 感染巣排膿 補充療法 (グロブリン, オプソニン蛋白)	抗生剤による 腎障害 肝障害	抗生剤の変更

(初瀬・望月・玉熊, 臨外43(2), 1988) (一部分改写)

に対する早期管理の要点を示す。

Ⅲ. 症 例

敗血症性ショックに DIC を合併し, その経過中に腎不全, 呼吸・循環不全を発症した, 外科的 DIC 症例を呈示する。

48歳, 主婦, 152 cm, 50 kg

主訴: 腹痛, ショック

現病歴: 昭和63年9月20日頃より臍周辺の鈍痛出現。その後右下腹部に痛みが限局し, 同部に腫瘤を触知, 熱発(+)のため, 9月26日から憩室炎

の診断下に近医にて入院治療を受け一時軽快するも, 10月10日より腹痛(++)、腹膜刺激徴候(+), 乏尿(1日尿 840 ml)出現, 10月11日より眼瞼・四肢の浮腫(++), 尿量 100 ml/6時間, 循環動態不安定となり本院に緊急入院となる。

入院時所見: 体温 37.6°C, 血圧 100/70 mmHg-80/触 mmHg, 脈拍数120/分, 呼吸数35回/分, 尿量 10 ml/時, CVP 7 cmH₂O, pH 7.502, PaCO₂ 20.8 mmHg, PaO₂ 70 mmHg, BE -5 mEq/l, 胸部レントゲン上, Kerley's B line (+), 出血時間10分以上, 前胸部・四肢に点状出

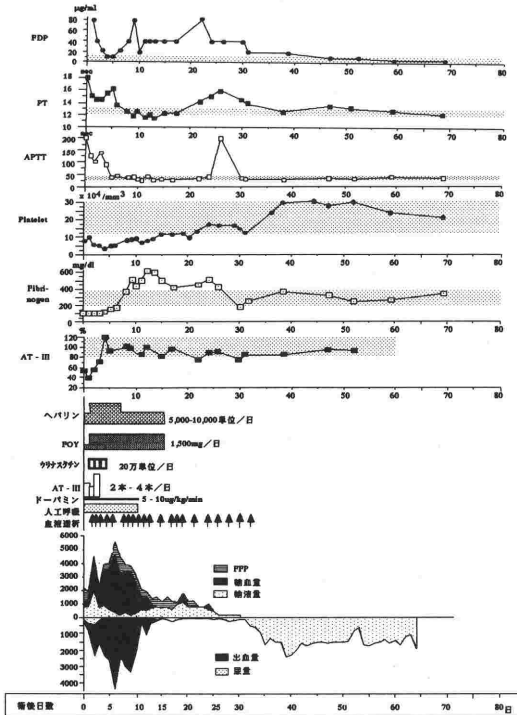


図4 敗血症性ショック+DIC 症例の臨床経過 (48才, ♀)

血斑(+), であった。

入院時処置：酸素マスク，ドーパミン 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ，FOY 500 mg，ヘパリン5,000単位，FFP 5パック投与するも循環系の安定得られず，乏尿続いたため，虫垂穿孔による敗血症性ショック+DIC の疑いと診断のもとに緊急手術となった。手術所見としては膿性腹水を少量認め，虫垂部は後腹膜への癒着が著しく大網が回盲部を覆っていた。虫垂切除，ドレーン挿入して手術終了した。術中の循環動態は不安定で，ドーパミンの持続点滴を要した。

術後経過を図4に示す。典型的DIC，腎不全，呼吸・循環不全を術直後より生じたが，約10日間の人工呼吸，20回（1カ月）の血液透析，数カ月間の肝機能障害を経て回復退院した。DIC に対しては感染巣の除去がその後の治療を有効なものにしたと思われる。

おわりに

DIC の病態と治療法について概説した。殆どの外科的 DIC 症例は原因か結果かの違いはあるとしても，重症感染症との関連が強く，従って常にMOF を念頭において対処することが重要である。最後に「敗血症性ショック+DIC」の1症例を呈示した。