

診療 (依頼稿)

血管内凝固症候群 (DIC)

秋田大学医学部産科婦人科学教室

教授 真 木 正 博

Key words : Disseminated intravascular coagulation (DIC) • Consumption coagulopathy • Multiple organ failure

はじめに

世界共通的に、妊産婦死亡は年々着実に減少しつつある。しかし日本の妊産婦死亡は出生10万あたり22.1で、最先進国といえるスウェーデンの6.4に比してまだかなり高く¹⁾、改善の余地がある。

妊産婦死亡原因もほぼ各国共通で、産科出血(子宮外妊娠を含む)、妊娠中毒症および産科的感染症が三大死因となつている。産科出血にはいろいろな原因があるが、妊産婦の死に至るような重症出血例にはDICを合併していることが多い。妊娠中毒症の病態も複雑で学説の疾患などともいわれているが、DIC的様相が本症の病態にからんでいることは間違いない²⁾。また産婦人科領域に多いグラム陰性桿菌による敗血症はエンドトキシンショックとの関連性が深く、これもDICと密接に関係している。

このように考えてみると、DICに対する理解は産科診療上必須のものといえる。

ここでは、産科におけるDICに対する現時点での見解について、主として診療の立場から解説することにしたい。

I. DIC の概念

諸種の重篤な病的状態において、血液の凝固性が異常に亢進し、普段なら血管のなかで固まるはずのない血液が凝固してしまい、主として微小循環系で多数の血栓を形成することがある。このような状態をDIC(播種性血管内凝固)という。DICの結果、血液や諸種の臓器に次のような変化がみられる(図1)。

1. 血液における変化

(1) 凝固系：血液凝固という現象は一種の蛋白分解の連鎖反応である。凝固にさいし、諸種の酵素原は活性型になるので、酵素原に消費性の低下

が起こる。活性型の酵素は血中の阻止物質、とくにアンチトロンビンIIIと等モル比の複合体を形成し、主として網内系に捕捉され、血中から急速に消失してしまう。

従つて、活性型の酵素もアンチトロンビンIIIも低下する。

非酵素性凝固関連因子である第V、VIII因子、線維素原、高分子キニノゲンおよび血小板なども、凝固にあたつて消費される。DICの結果、上述のように諸種の凝固因子の消費性低下がおこり、時として止めどもない出血傾向を伴うことがある。

しかし、DICが慢性的に起るような場合は凝固因子の消費が産生を刺激するのか、逆に増加するような場合もある。このような場合でも、血小板のみは低値をとることが多い。

(2) 線溶系：DICの場合は、血栓を溶解しようとする生体反応として線溶現象の亢進がみられる。これを二次線溶とか防衛線溶という。線溶亢進の結果、凝固の場合と同様に、プラスミノゲンやプラスミンのprimary inhibitorといわれる α_2 -プラスミンインヒビターなどが低下する。

線溶現象が異常に亢進すると、せつかく止血の目的で形成された血栓が溶解されてしまつたり、また、線維素が分解されるだけでなく、線維素原やその他の凝固因子も分解されてしまう可能性がある。さらに線維素原や線維素が分解された時に生ずる線維素分解産物(FDP, fibrin degradation products)には抗トロンビン作用や抗血小板凝集作用があるために、上記の凝固因子の低下と相まつて、著明な出血傾向がでてくることもある。

(3) キニン産生系の変化：第XII因子が活性化されると、プレカリクレインはカリクレインに活性化され、これが血中の高分子キニノゲンに作

陰性荷電面

第XII因子

活性第XII因子

第XI因子

活性第XI因子

Ca⁺⁺

第IX因子

活性第IX因子

第VIII因子

Ca⁺⁺

血小板第3因子

血小板

血小板第4因子

β-トロンボグロブリン

組織トロンボプラスチン

第X因子

活性第X因子

第V因子

Ca⁺⁺

血小板第3因子

アンチトロンビンIII

第VII因子

Ca⁺⁺

プロトロンビン

トロンビン

Ca⁺⁺

アンチトロンビンIII

第XIII因子

活性第XIII因子

フィブリノゲン

フィブリンモノマー

フィブリン

フィブリノヘプチドA,B

破碎赤血球

播種性微小血栓

安定化フィブリン

FDP

線維素(原)分解産物

脳

下垂体前葉

眼

心

肺

肝

脾

消化管

副腎

腎

脳障害

シーハン症候群

眼底出血

心筋障害

肺機能不全

壊死

壊死

出血

出血

腎不全

臓器障害

細胞崩壊

リソゾーム酵素血中遊出 (LDH, β-glucuronidase)

(4) 異常物質の出現または増加：凝固，線溶，キニン産生などの反応は一種の蛋白分解反応であるから，DIC の時のように，これらの機能に亢進があると，ふだん血中にはあまり検出されないような蛋白分解産物が出現してくる。例えば，線維

(5) 臓器における変化：臓器に多数の微小血栓が生ずるために、いろいろの臓器の出血性壊死像や機能障害がみられる(図 1 参照)。DIC の原因と

なる基礎疾患の種類によつて侵されやすい臓器はまちまちである。産科領域の DIC では急性腎不全、肺機能障害、Sheehan 症候群などが重要である。多数臓器が同時に障害される時は、これを多臓器障害、multiple organ failure という。また、障害細胞の lysosome に由来する酵素 (LDH, β -glucuronidase など) の血中遊出などもみられる。

II. DIC の診断

DIC の診断上、もつとも重要なことは基礎疾患の存在である。早剥、羊水栓塞、死児稽留、重症感染症、重症妊娠中毒症、大量出血、ショックなどに遭遇したら、DIC の合併の有無を考えて、必要な検査を行つてみるようにする。

厚生省の DIC 研究班におけるスコアリングによる診断基準の概要をあげると表 1 のとおりである。

私たちが経験した産科領域における DIC のスコアをみると、多くの場合 7 点以上であり、DIC の診断圏内に入つていた。ただし仔細に検討してみると、次のような問題点もある。

(1) FDP 値は正常妊娠でもやや高値を示すので、妊婦における FDP のスコアはややあまい感じがする。

(2) 逆に早剥の場合に限つてみると、早剥では血小板があまり減少しないことも多いので、ややきついスコアとなつている。

(3) 産科領域の DIC は夜間緊急例などが多く、必須の検査 (FDP, 血小板数, フィブリノゲン, プロトロンビン時間) すら実施し得ないことも少なくない。

悪性腫瘍や感染症などの比較的慢性型が多い内

科や外科領域の DIC に対する基準がそのまま採用されると、DIC の診断については産科領域でもこれに従わざるを得なくなつてしまう。産科の特殊性や緊急性を考慮に入れた独自の診断基準を持つ必要がある。そこで、できるだけ原案を尊重し、次のような修正を加えることを提案しているが、そのまま採択される見通しである。

(i) 血小板について

血小板を測定していない場合は、血小板の代替検査として、出血時間が 5 分以上延長していれば、血小板の項について 1 点を加算する。(注：直ちに血小板を検査できない時は、ユノペットに採血しておく翌日までとつておいても信頼できる検査値は得られる。)

(ii) フィブリノゲンについて

フィブリノゲンを測定していない場合は、妊娠 8 週以降の妊産婦、分娩後 1 週間以内の褥婦についてのみ、その代替検査として赤沈をとりあげ、赤沈の 1 時間値が 15mm 以下の場合は、フィブリノゲンの項について、1 点を加算する。

もちろん採血 (3.8% クエン酸ナトリウム 1 容に対して全血が 9 容になるように混合採血) しておいて、後でもよいから必須検査項目だけはチェックするようにすすめたい。

なお、その他の検査法や注釈もあげられているが、詳細については拙著²⁾を参照せられたい。

III. DIC の一般的治療方針

DIC の治療を考えるうえで、その成因を理解しておくことが重要である。DIC の成り立ちは、DIC を起こす基礎疾患と、DIC の成因、成因からみた治療方針などを一括してみると、表 2 のようにな

表 1 DIC の診断基準

ス コ ア	3	2	1	0
基 礎 疾 患 の 有 無			あり	なし
出 血 傾 向			あり	なし
臓 器 症 状			あり	なし
検 査 成 績				
FDP (μg/ml)	40 ≤	20 ≤ ~ < 40	10 ≤ ~ < 20	< 10
血 小 板 (10 ³ /μl)	50 ≥	> 50 ~ 80 ≥	> 80 ~ 120 ≥	120 <
フィブリノゲン (mg/dl)		100 ≥	> 100 ~ 150 ≥	150 <
プロトロンビン時間 (秒)		20 ≤	15 ≤ ~ < 20	< 15

表2 産婦人科領域にみられる DIC の成り立ちと治療方針

疾患名	DICの成立機序	基本的管理方針
早 剥	胎盤後血腫からの血清成分（活性化凝固因子を含む）の母体血中流入、胎盤や脱落膜からの組織トロンボプラスチン流入	血清成分や組織トロンボプラスチン流入防止のための早期娩出をはかる
羊 水 栓 塞 症	羊水中浮遊片による肺循環の機械的閉塞、その結果としてのアシドーシス、羊水浮遊片による接解因子の活性化、羊水中の組織トロンボプラスチン様物質（肺表面活性物質）の流入	強力な呼吸管理、発症直後にヘパリン療法3,000～5,000単位 one shot 静注
DIC 型後産期出血	羊水栓塞症の軽症例と考えられる	止血機構改善（輸血、フィブリノーゲン）ヘパリン無効、産科的止血法
死児稽留症候群	壊死胎児・胎盤からの組織トロンボプラスチン流入	止血機構改善後内容除去術
重症 ショック	アシドーシス、組織崩壊によるDIC	原疾患排除、アシドーシス補正
敗血性 ショック	細菌または内毒素による血管皮内障害、血小板崩壊	抗生物質、静注性γグロブリン、副腎皮質ホルモン、病巣摘除

る。

1. 基礎疾患の排除

もつとも重要なことは DIC の原因となつた基礎疾患をできるだけ早く排除してしまうことである。

早剥、子癇、死児稽留症候群における遂娩手術、敗血症における敗血巣の摘除などがこれに相当する。ただし、DIC が合併している場合の観血的操作は強出血を伴うことがあるので、赤沈や出血時間あるいはその他の検査によつて、まず消費性凝固障害の有無を確認する。もし、消費性凝固障害があれば、輸血やフィブリノーゲン輸注を行い、凝固障害の改善を図りながら、基礎疾患の排除を行う。

また DIC の治療にあたつては、DIC というものは静止状態ではなく、病態は凝固亢進期、線溶亢進期、消費性凝固障害期、回復期など、いろいろに変化するということを考慮に入れて、それぞれの期別に理にかなつた治療を行うことが必要である。

2. ヘパリン療法

基礎疾患の排除が不可能な場合はヘパリン療法の対象になる。

適応：産科領域でヘパリン療法の適応となる疾患には羊水栓塞症や不適合輸血の発生直後、重症感染症などの場合である。

基礎疾患の排除が簡単な早剥、死児稽留症候群などではヘパリン療法の必要はほとんどない。

DIC 型の後産期出血では DIC の原因となる事項がもはや作動していないので、ヘパリン療法の適応になることはない。

ヘパリンは凝固性亢進状態の場合のみ有効であることを念頭に入れておく必要がある。

また、ヘパリンはアンチトロンビンⅢの共存下で始めて作用するものであり、進行 DIC でアンチトロンビンⅢが著減しているような状態では、いかに大量のヘパリンをやつても無効である。このような場合はアンチトロンビンⅢ製剤（現在、治験段階）の輸注か輸血ないしは血漿輸注でアンチトロンビンⅢを補いながらヘパリン療法を行う必要がある。ヘパリンにはアンチトロンビンⅢの存在下で抗プラスミン作用もあるので、ヘパリンの使用は後述の抗プラスミン剤と同様な注意が必要である。Heparin kills the DIC patients などともいわれているので、ヘパリン療法は最初に述べた羊水栓塞症、DIC 傾向のある重症感染症、不適合

輸血などの場合だけにとどめてよいと思う。

3. 出血対策

(1) 輸血療法

消費性凝固障害による出血に対しては、まず輸血で対処する。保存血中には血小板が低下したり、凝固因子も不足がちなので500—1,000mlの保存血に対して、200ml ぐらいの新鮮血を補つてやることが望ましい。

輸血はやや不足気味の方が無難で、高ヘマトクリット状態は血液の過粘度を伴い、DICを悪化させかねない。また、無尿状態では輸血による高カリウム血症にも注意する。

(2) フィブリノゲン

輸血だけでは低下した線維素原の補給が不十分なことが多いので、しばしば線維素原製剤、すなわちフィブリノゲン（ミドリ十字）を輸注する。3g ぐらい輸注すれば、止血に必要な最低濃度、つまり100mg/dl ぐらいの濃度を保つことができる。常用量は3~5g ぐらいであるが、止血してしまつたら、止めてよい。デキストラン溶液と混じると白濁するので混注しないようにする。線維素原の過量輸注も血液の過粘度をもたらし、DICを悪化させる心配がある。

(3) 抗プラスミン剤

DICの場合は線溶現象が著明に亢進するので、それが原因でとめどもない出血傾向がでてくることがある。そのような場合は、抗プラスミン剤であるトランサミン（3~5g）などを用いる。止血してしまつたら、できるだけ早目に使用を切りあげてしまうようにする。いつまでも使つていると、血栓の溶解が妨げられて、DICに伴う臓器障害が強くなる心配がある。

(4) 禁忌の止血剤

DICは一種のトロンボプラスチン中毒であるので、トロンボプラスチン様作用をもつ止血剤を使うとDICをさらに悪化させる心配がある。プレマリンやアドレノクローム剤などはDICの場合の無難な止血剤といえる。

(5) 交感神経作働薬

ノルアドレナリンのような血管収縮性の強いものは一般にDICを悪化させる心配がある。一方、

α -遮断剤は血管を拡張させ、DICに効果的に作用する。ただし、循環血液量が不足しているときに α -遮断剤を使用すると、致死的低血圧となる可能性があるので、注意が必要である。比較的マイルドな α -遮断作用をもつヒデルギンには凝固性亢進を抑える作用や腎血流量の増加作用などがあり、DICの場合に好んで用いられる。ふつう、ヒデルギン1回0.3mgを1日3回ほど用いる。必要に応じてドパミンなども使われる。

(6) 副腎皮質ホルモン

抗ショック作用があり、とくに敗血性ショックに好んで用いられる。静注性のソルコーテフ、ソルメドロール、ハイドロコトロンなどを100mg/kg/日の割合で、1~2日間の短期間使用する。

(7) デキストラン

低分子デキストランには抗sludging作用があり、血流を円滑にするといわれ、DICのときによく用いられるが、1日の総使用量はせいぜい1,500ml どりまりとする。

(8) 重曹

アシドーシスはDICを悪化させるので、重曹などでアシドーシスの補正に留意する。

VI. 産科におけるDICの特徴と

今後の問題点

産科におけるDICの特徴として、① 急性かつ定型的なDICが多い、② 基礎疾患の排除が比較的容易な疾患が多いために、重篤な疾患が多いわりには早期に適切な処置が施されるならば救命率は高い、などのことがあげられる。

いま、われわれの産科における108例のDICの死亡例をみると、13例、約12%の死亡率であつた（表3）。

表3 産科的DIC 108例中の死亡例

基礎疾患	死 亡	死亡原因
常位胎盤早期剝離	8% (4/49)	{ 急性腎不全 3 出血死 1
DIC型後産期出血	5% (1/21)	
重症感染症	43% (6/14)	出血死
羊水栓塞症	50% (2/4)	全例多臓器障害
その他のDIC	0% (0/20)	急性肺性心
計	12% (13/108)	

他科領域の DIC では50%以上も死亡しているのと比較してみるとかなりよい成績といえる。

常位胎盤早期剝離における死亡4例, DIC型後産期出血における死亡1例はいずれもわれわれの研究初段階の頃のもので, 輸血用の血液入手や人工透析もままならぬ時代のもので, ここ十数年間はこの種の原因による DIC の死亡例は経験していない。

羊水栓塞症はもつとも恐ろしい産科疾患のひとつであるが, 幸いにして分娩10,000~50,000に対して1例というまれな疾患である。われわれの経験症例4例中2例は急性肺性心の状態で急死した。しかし他の2例はヘパリン療法と強力な呼吸管理で救命することができた。羊水栓塞症の発症例を見ると, 多くはオキシトシンの使用などによる過強陣痛が誘因となつてることが多いようで, 子宮収縮剤の使用には慎重でなければならない。

かつて, 産科の重要死因であつた産褥熱は抗生物質の発達によつて激減した。しかし, われわれの経験した重症感染症では14例中6例(43%)も死亡してしまつた。いずれも腎不全, 消化管出血, 肝障害などを伴う, いわゆる多臓器障害が原因で

死亡した。敗血症は治療時期のタイミングを失すると予後は不良である。したがつて, 多少予防的となつても子宮摘除など敗血巣の摘除を早期に行つた方がよい。また DIC 患者に感染を併発すると予後はきわめて不良になるので, DIC 患者の感染防止策が重要である。

VII. まとめ

主に産科領域の DIC について次のことを述べた。

- 1) 妊産婦死亡の原因として, DIC がきわめて重要な位置を占めており, DIC の理解なしには優れた産科医療はあり得ない。
- 2) 産科の DIC は早期の適切な処置によつてよい予後が得られるが, それでも108例の産科 DIC 中13例(12%)の死亡を経験した。産科的 DIC のうちで, 現在でももつとも難症なのは羊水栓塞症と重症感染症による DIC といえる。

文 献

1. 厚生省児童家庭局母子衛生課：母子衛生の主なる統計（昭和54年）。53, 1981.
2. 真木正博：厚生省研究班における DIC の診療基準（案）と産科の立場。産婦人科・新生児血液, 6: 77, 1982.