

〔A〕

## 3. 産科 DIC の管理

聖マリアンナ医科大学  
産婦人科教授  
雨宮 章

座長：香川医科大学  
母子科(周産期)教授  
神保 利春

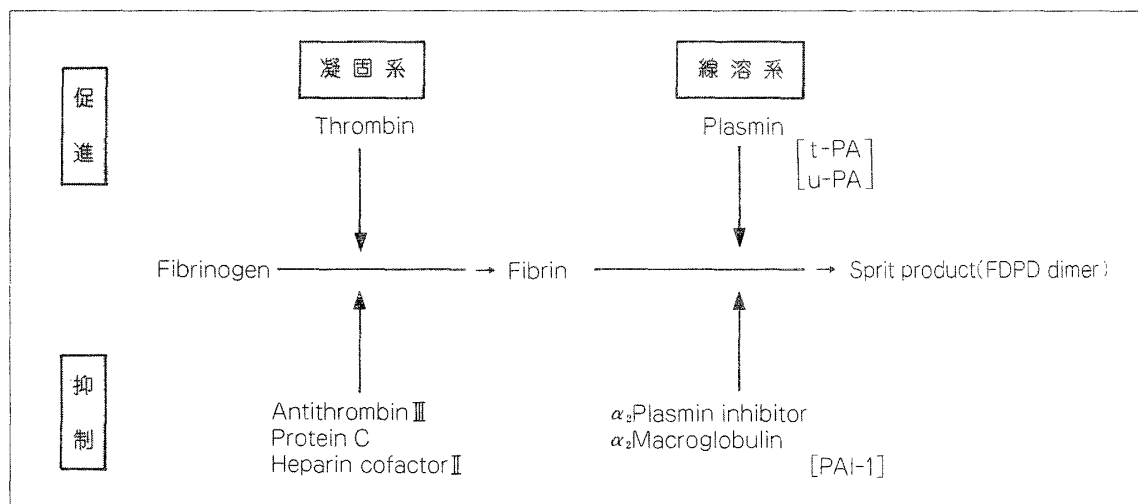
## はじめに

DIC はある基礎疾患が原因となって血液凝固性が異常亢進し、凝固制御機能に破綻を来すことが本態である。その結果、元来凝固阻害機能が優位である末梢微小血管内に微小血栓が多発し、その流域の臓器に循環不全による機能障害（多臓器不全）が発生する。さらに二次的に激しい線溶活性が惹起され、止血困難な状態になる。

DIC は悪性腫瘍の末期、白血病、敗血症などに多く発症するが、産科における DIC は極めて急性で、大出血や出血性ショックをともなうことが多く、適切な対応が要求される。

産科 DIC に対する治療には、早目に抗凝固療法または補充療法を行うことがよい。しかし、根本的には基礎疾患の除去が必須であり、そのために開腹手術を行うことがまれではない。本稿では、産科 DIC における従来よりの基本的事項と血液凝固学の進歩にともなった管理・治療について述べる。

## I. 凝固・線溶とその制御



(図1) 血液凝固と制御機構

血液は血管内では流動性を保ち、血管外では凝固（止血）するという相反する機能を有している。止血に対しては凝固機能が速やかに働き、血栓形成が起これば速やかに溶解（血流の再疎通）する必要がある。しかし、これらの作用が過剰に発揮されることは極めて危険で、そのために凝固系、線溶系にはともに制御機構が存在する。この促進機構と制御機構が常にバランスをとってホメオスタシスが維持されている。このバランスがある原因によって崩れ異常な凝固亢進状態が惹起されると DIC が発生する。したがって DIC 治療の基本は異常凝固亢進の制御ということになる。

## Ⅱ. 凝固制御因子について

凝固制御の因子にはアンチトロンビンⅢ(AT-Ⅲ, プロテインC(PC), ヘパリンコファクター(HC-Ⅱ)などがある。このうちでもっとも主力となるのがAT-Ⅲで、トロンビンが発生すると1:1のモル比で不可逆的に結合し不活性化して凝固を阻害する。この複合体がTATで血中TATの増加はトロンビン阻害の程度を示す指標として臨床的に応用されている。AT-Ⅲのトロンビン阻害作用はヘパリン(Hp)が存在すると著しく加速、促進され、瞬間的に阻害反応は終結する。

一方トロンビンの一部は血管内皮細胞上のトロンボモテュリン(TM)と結合して凝固活性を失う。この複合体は血中のプロテインC(PC)を活性PC(APC)に変換させ、血中の活性第Ⅴ, 第Ⅷ因子を不活性化することで、比較的マイルドな凝固阻害作用を発揮する。このようにいくつかの阻害因子の協同によって凝固制御が行われるが、高度な産科DICでは血中AT-Ⅲ値が著しく低下し、血液は一層凝固亢進状態に陥る。

## Ⅲ. DICの分子マーカーについて

(表1) DICの分子マーカー

| (凝固系)                            | (線溶系)                                 |
|----------------------------------|---------------------------------------|
| プロトロンビンフラグメント( $F_{1+2}$ )       | フィブリノペプチドA( $FPA$ )                   |
| フィブリノペプチドA( $FPA$ )              | FDP                                   |
| フィブリンモノマー(FM)                    | FDPDダイマー                              |
| 可溶性フィブリンモノマー複合体(SFMC)            |                                       |
| $\beta$ -トロンボグロブリン( $\beta$ -TG) |                                       |
| 血小板第4因子(PF-4)                    |                                       |
| (インヒビター複合体)                      |                                       |
| トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体(TAT)          | プラスミン・ $\alpha_2$ プラスミンインヒビター複合体(PIC) |
| APC- $\alpha_1$ AT複合体            | 組織プラスミノゲンアクチベーター・                     |
| APC-PCI複合体                       | インヒビター複合体(t-PA-PAI-1comp)             |

EIA法, ELISA法など免疫学的検査法の進歩で、凝固・線溶系の反応によって生じる中間生成物, 活性酵素とインヒビターの複合体などが検出可能となり、これらの分子マーカーによってDICやpreDICを診断できるようになった。これらの血中における上昇は、凝固または線溶の活性亢進を意味する。産科の急性DICでは、その場で分子マーカーを参考にして治療を行うことは多くないが、慢性型のDICに有用であり、また経過中に採血しておくことでDICの確認、程度、治療による改善などのデータが得られ、事後の判定や検討に有用である。

(表2) DICを起こす主な疾患

|       |                                                                          |
|-------|--------------------------------------------------------------------------|
| [超急性] | 羊水塞栓症                                                                    |
| [急性]  | 常位胎盤早期剥離<br>弛緩出血<br>前置胎盤<br>癒着胎盤・胎盤遺残<br>子宮破裂<br>産道裂傷<br>子宮外妊娠<br>重症ショック |
| [亜急性] | 敗血症性流産                                                                   |
| [慢性]  | 子宮内死児稽留(I. U. F. D)<br>妊娠中毒症(重症), 子癇                                     |

## Ⅳ. DICの基礎疾患と特徴

産科DICの基礎疾患は大出血を起こすものが多く、急激に発症して激しい症状を呈する疾患が多い。抗DIC療法を行うと同時に、速やかな胎児娩出や開腹手術が行われることが少なくない。

われわれの過去の調査によれば、もっとも高率にDICを起こした疾患は常位胎盤早期剥離(約60%)で、次いで弛緩出血(約30%)であったが、弛緩出血は疾患自体の発生頻度

が高く、実際の DIC 症例数は少なくない。

## V. DIC の診断

DIC の診断は臨床症状と検査成績によるが、緊急性の高い産科 DIC に対しては、基礎疾患と臨床症状を重視して作成された産科 DIC 診断基準があり、簡便で有用である（臨床的に検査基準値も表の中に記載されている）。

（表 3）産科 DIC 診断基準

| I. 基礎疾患                                                          | 点数  | II. 臨床症状                                    | 点数  | III. 検査項目                                                       | 点数  |
|------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------|-----|-----------------------------------------------------------------|-----|
| a. 常位胎盤早期剥離                                                      |     | a. 急性腎不全                                    |     | ・血清 FDP $\geq 10\mu\text{g/ml}$                                 | [1] |
| ・子宮硬直、児死亡                                                        | [5] | ・無尿 ( $\leq 5\text{ml/hr}$ )                | [4] | ・血小板数 $\leq 10 \times 10^9/\mu\text{l}$                         | [1] |
| ・子宮硬直、児生存                                                        | [4] | ・乏尿 ( $5 < \leq 20\text{ml/hr}$ )           | [3] | ・フィブリノーゲン                                                       | [1] |
| ・超音波断層所見および CTG 所見による早期の診断                                       | [4] | b. 急性呼吸不全                                   |     | $\leq 150\text{mg/dl}$                                          |     |
| b. 羊水塞栓症                                                         |     | （羊水塞栓症を除く）                                  |     | ・プロトロンビン時間 (PT)                                                 | [1] |
| ・急性肺性心                                                           | [4] | ・人工換気または時々補助呼吸                              | [4] | $\geq 15\text{秒} (\leq 50\%)$ または                               |     |
| ・人工換気                                                            | [3] | ・酸素放流のみ                                     | [1] | ヘパラスチンテスト                                                       |     |
| ・補助呼吸                                                            | [2] | c. 心、肝、脳、消化管などに重篤な障害がある時はそれぞれ 4 点を加える。      |     | $\leq 50\%$                                                     |     |
| ・酸素放流のみ                                                          | [1] | ・心（ラ音または泡沫性の喀痰など）                           | [4] | ・赤沈 $\leq 4\text{mm}/15\text{分}$ または                            | [1] |
| c. DIC 型後産期出血                                                    |     | ・肝（可視黄疸など）                                  | [4] | $\leq 15\text{mm}/\text{時間}$                                    |     |
| ・子宮から出血した血液または採血血液が低凝固性の場合                                       | [4] | ・脳（意識障害および痙攣など）                             | [4] | ・出血時間 $\geq 5\text{分}$                                          | [1] |
| ・2,000ml 以上の出血（出血開始から 24 時間以内）                                   | [3] | ・消化管（壊死性腸炎など）                               | [4] | ・その他の凝固・線溶・キニン系因子                                               | [1] |
| ・1,000ml 以上 2,000ml 未満の出血（出血開始から 24 時間以内）                        | [1] | d. 出血傾向                                     |     | （例、AT-III $\leq 18\text{mg/dl}$ または $\leq 60\%$ 、               |     |
| d. 子癇                                                            |     | ・肉眼的血尿およびメレナ、紫斑、皮膚粘膜、歯肉、注射部位などからの出血         | [4] | プレカリクレイン、 $\alpha_2\text{-PI}$ 、プラスミノーゲン、その他の凝固因子 $\leq 50\%$ ） |     |
| ・子癇発作                                                            | [4] | e. ショック症状                                   |     |                                                                 |     |
| e. その他の基礎疾患                                                      | [1] | ・脈拍 $\geq 100/\text{分}$                     | [1] |                                                                 |     |
| 判定                                                               |     | ・血圧 $\leq 90\text{mmHg}$ （収縮期）または 40% 以上の低下 | [1] |                                                                 |     |
| 7 点以下：その時点では DIC とはいえない                                          |     | ・冷汗                                         | [1] |                                                                 |     |
| 8～12 点：DIC に進展する可能性が高い                                           |     | ・蒼白                                         | [1] |                                                                 |     |
| 13 点以上：DIC としてよい（ただし確認のためには、13 点中 2 点、またはそれ以上の検査成績スコアが含まれる必要がある） |     |                                             |     |                                                                 |     |

（真木らによる）

## VI. DIC の治療

治療の基本は DIC 発症の原因となる基礎疾患の除去であるが、進行中の DIC に対する抗 DIC 療法も必要である。

### 1. 基礎疾患の除去：①胎児・胎盤の娩出 ②出血部の止血 ③感染巣の除去

このためしばしば手術（帝切、子宮縫合、子宮摘除など）が行われる。

### 2. 輸血：①保存血、新鮮血 ②新鮮凍結血漿 ③濃縮血小板液

輸血は循環血液量の回復（出血性ショックの場合）と同時に凝固因子の補充にもなる。

また最近フィブリノーゲン製剤の使用も再度検討が開始されている。

### 3. 抗 DIC 療法

主な薬剤と使用量を表 4 に示した。これらのなかで、AT-III 製剤と LMWH 製剤が最近多く用いられつつある。

#### ① AT-III

AT-III は、高度な DIC で消費されて激減し、血液凝固性は一層亢進する。AT-III 製剤の補充は合理的で、有効性も高く、副作用もほとんどない。また妊娠中毒症に対する AT-III 製剤の最近の治験においても、高い有効性が認められている。

#### ② 低分子量ヘパリン (LMWH)

ヘパリンを小分子化（分子量 4,000～5,000）したものが低分子量ヘパリンで、凝血学的

(表4) 抗DIC療法

|                                                     |                        |
|-----------------------------------------------------|------------------------|
| ヘパリン                                                | : 5,000~10,000         |
| 低分子量ヘパリン<br>(フラグミン <sup>®</sup> )                   | : 4,000~5,000FXa国際単位/日 |
| AT-Ⅲ<br>(アンスロピン <sup>®</sup> , ノイアート <sup>®</sup> ) | : 1,500~3,000単位/日      |
| メシル酸カベキセート<br>(FOY <sup>®</sup> )                   | : 1,000~2,000mg/日      |
| ウリナスタチン<br>(ミラクリッド <sup>®</sup> )                   | : 100,000~300,000E/日   |
| 新鮮血 保存血<br>新鮮凍結血漿                                   | (赤血球濃厚液)               |

にヘパリンと異なりトロンビン阻害作用が弱く、プロトロンビンをトロンビンに変換する活性第X因子を選択的に阻害する。そのため本来の血液凝固能低下が少なく凝固阻害作用を発揮する。ヘパリンで時に遭遇した不快な出血増加の副作用がなく、安全性が高い。DICの初期の使用に有効性が高いと考えられる。

## Ⅶ. 産科大出血時のDIC予防

1. 輸血ルート確保: #20G留置針(全例)
2. 出血性ショックを長びかせない: ①出血量800gで輸血確保 ②1,000g超えれば輸血開始
3. 基礎疾患の速やかな除去
4. 抗ショック・抗DICの薬剤準備
5. 診療所における大病院への転送時期
  - ①DICが疑われたら直ちに転送
  - ②出血量1,500gを超えたら転送
  - ③出血開始2時間後に止血傾向のない時

## まとめ

産科DICは今日においても重症化すると致命的となる危険な疾患である。ことに出血が多量となった場合はDICを念頭におき、早目に対策を講じることが予後の改善に結びつくと考えられる。