

造血器腫瘍（主に白血病）に合併する DIC の病態と治療戦略について

河野徳明*

The pathogenesis and the treatment strategy of DIC complicated with hematological malignancy

Noriaki KAWANO

要約：播種性血管内凝固（disseminated intravascular coagulation: DIC）は、主に敗血症や造血器疾患に合併する。代表的な敗血症に合併する DIC の病態は、免疫細胞から放出されるヒストンや HMGB-1（High mobility group box-1 protein）などの核内蛋白が重要な役割を果たし、線溶抑制型で臓器不全を呈する。一方、造血器腫瘍（主に白血病）に合併する DIC は、線溶亢進型で主に出血症状を呈する。白血病細胞は、組織因子や cancer procoagulant を発現・放出し、外因系凝固機序を促進させ、凝固活性化する。特に、急性前骨髄性白血病細胞では annexin II の過剰発現により、プラスミンの生成を亢進し、線溶活性化する。DIC の診断は、鑑別疾患の除外 [血栓性微小血管障害症（thrombotic microangiopathy: TMA など）] を行い、診断基準（旧厚労省もしくは、日本血栓止血学会）に沿って行う。造血器腫瘍に合併する DIC の治療では、遺伝子組み換えトロンボモジュリン製剤と AT 製剤の有効性と安全性が示されている。最近、HMGB-1 が、造血器腫瘍に合併する DIC の病態に関与する可能性が示されている。また、残された課題である DIC に合併する脳出血についても文献的考察を行う。

Key words: DIC complicated with hematological malignancy, JSTH DIC diagnostic criteria (2017), HMGB-1, rhTM, AT

1. はじめに

播種性血管内凝固（disseminated intravascular coagulation: DIC）の凝固異常は様々な基礎疾患から生じるが、敗血症、外傷、造血器腫瘍、妊娠、悪性腫瘍などが、その代表的な原因である¹⁾。2016年に丸藤らは、DICの病態について、Key wordである炎症と凝固のクロストークを交えて概説している。即ち、①生体侵襲により生じた炎症性サイトカインは、②血管内皮細胞障害を惹起し、③トロンビンの活性化、④PAR-1（protease activated receptor 1）の活性化を引き起こし、⑤TF（tissue factor）、PAI-1（plasminogen

activator inhibitor-1）、HMGB-1（high mobility group box-1 protein）、NETs（neutrophil extracellular traps）を活性化させる²⁾。さらに、TM（thrombomodulin）、AT（antithrombin）、protein Cの低下をきたすことで、凝固亢進、線溶抑制をひきおこす²⁾。⑥炎症と凝固のクロストークにより、⑦血栓形成、DICが進展し、⑧多臓器不全を呈する²⁾。

近年、臓器/疾患別のDICの病態も明らかになってきている。敗血症、造血器疾患（主に白血病）、急性胆管炎、急性膵炎、消化管穿孔にともなう腹膜炎、固形腫瘍などに合併するDICも注目されてきている³⁻⁵⁾。造血器腫瘍に合併するDICの病態について、代表的な敗血症に合併するDICとも、対比しながら、述べていきたい。

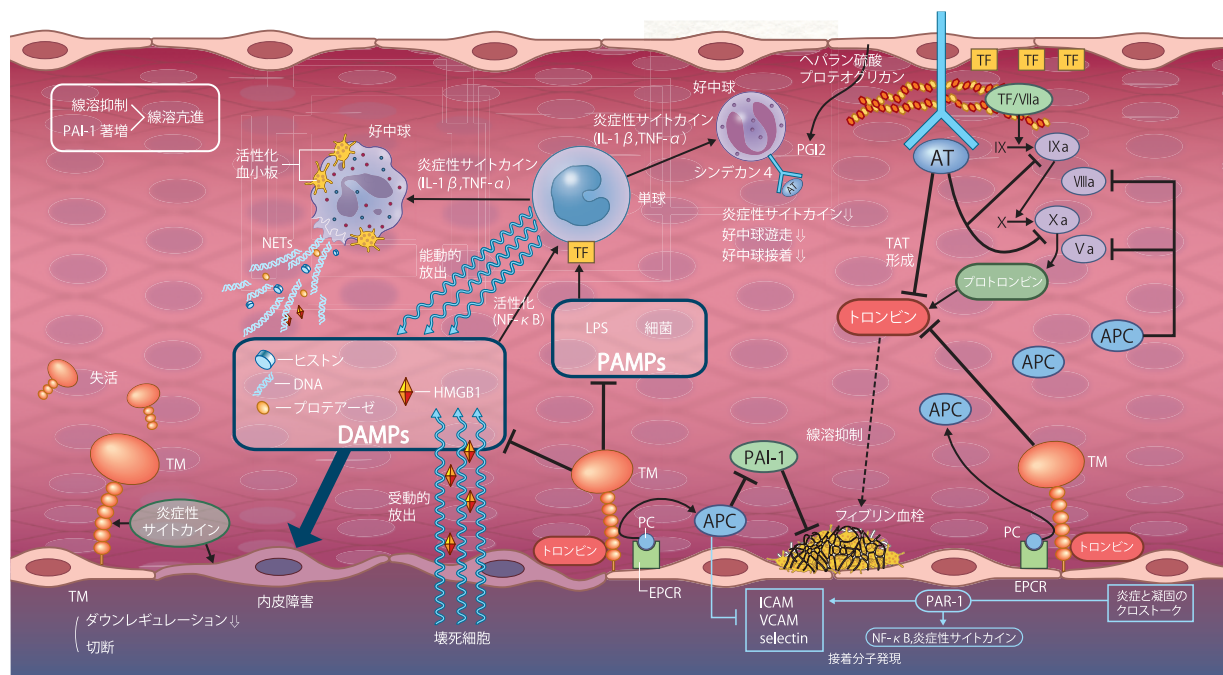
*責任者連絡先：

宮崎県立宮崎病院内科

〒880-8510 宮崎県宮崎市北高松町 5-30

Tel: 0985-24-4181, Fax: 0985-28-1881

E-mail: kawanoriaki@yahoo.co.jp



HMGB1 : high-mobility group box 1, DAMPs : damage-associated molecular pattern molecules, PAMPs : pathogen-associated molecular patterns, LPS : lipopolysaccharide, PAR-1 : protease-activated receptor-1, PAI-1 : plasminogen activator inhibitor-1,

図 1A 敗血症に合併する DIC の病態. (現場で役立つ! DIC 治療エッセンス. Kawano N, 2018: 3(1); 3 より引用)

2. DIC の病態

DIC のうち代表的なものである敗血症性に合併する DIC の病態を提示する (図 1A). 生体侵襲により生じた①LPS (lipopolysaccharide) などの PAMPs (pathogen-associated molecular pattern molecules), ②ヒストン, HMGB-1 などの DAMPs (damage associated molecular patterns) などの炎症性サイトカインは, ③内皮細胞障害を惹起する. この状態では, ④TM のダウンレギュレーション, 失活化により, TM の抗凝固能が低下し, ⑤トロンビンが増加し, ⑥血栓形成, さらに DIC へ進展する (図 1A). 敗血症に合併する臓器障害であるが, 2013 年の救急学会の報告で, 重症敗血症では, およそ 8 割で多臓器障害を合併していることが示されている⁶⁾. 臓器障害の合併は, 死に直結する可能性が高いことも示されている⁶⁾.

一方, 造血器腫瘍に合併する DIC の病態 (主に白血病) を提示する (図 1B). 腫瘍細胞は, TF や cancer

procoagulant を産生して, 凝固を亢進させ, annexin II やウロキナーゼ受容体を発現させ, 線溶亢進を促すことが, 報告されている. 特に, 代表疾患である急性前骨髄性白血病 (acute promyelocytic leukemia: APL) において, annexin II が, DIC の病態に, 重要な役割を果たすことが示されている. 臨床的には, 線溶亢進型で主に出血症状を呈する⁷⁾.

3. 造血器腫瘍に合併する DIC の臨床的特徴

造血器腫瘍に合併する DIC の特徴であるが, 2003 年, 中川らは, 造血器腫瘍の約 10~30% に DIC が合併し, APL では DIC 合併が 70% であることを報告した⁸⁾. 2007 年, 内海らは, 急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML) における DIC の合併は, 血球形態学を基盤にした FAB (French-American-British) 分類で差違があり, M1 (急性骨髄芽球性白血病) や M5 (急性単球性白血病) に多い傾向があ

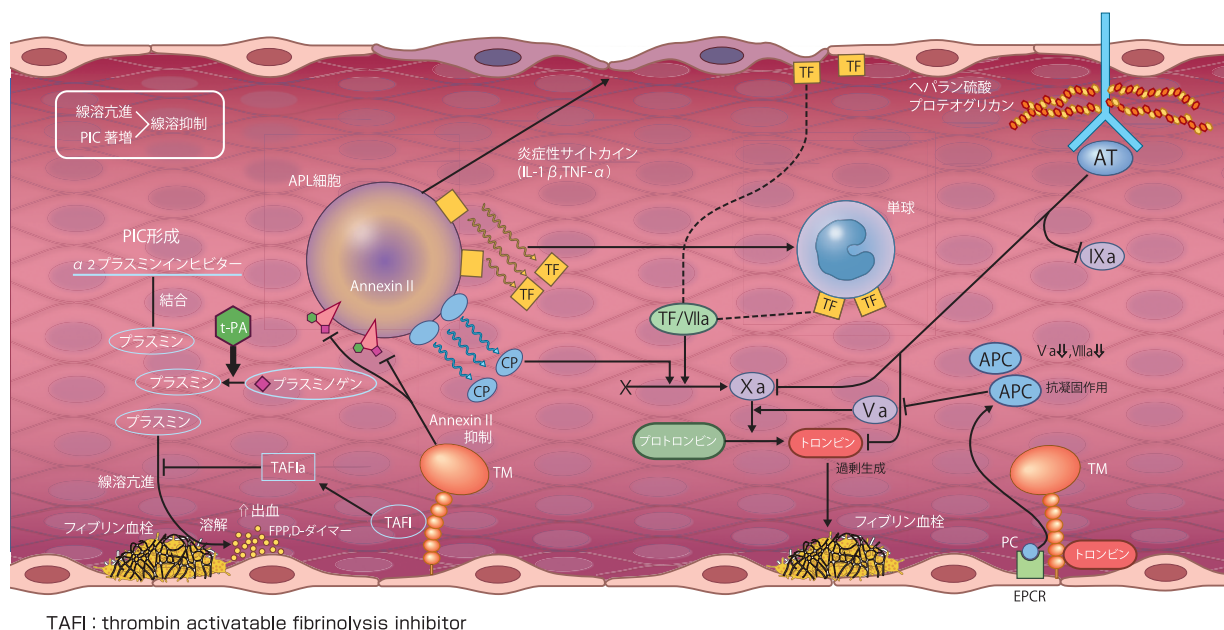


図1B 造血器疾患に合併するDICの病態。(現場で役立つ！DIC治療エッセンス. Kawano N, 2018; 3(1); 3より引用)

ることを示した。同時に、DIC合併のAMLは、予後不良であることを示した⁹⁾。2010年にFranchiniらは、AML患者(13~18%)は、急性リンパ性白血病(acute lymphoblastic leukemia: ALL)患者(3~13%)より、DIC合併率が高いことを報告している¹⁰⁾。さらに、寛解導入療法の際に、DICの増悪を認めることを報告している¹⁰⁾。

2022年に、造血器腫瘍に合併するDICに対する遺伝子組み換えトロンボモジュリン製剤(recombinant human soluble thrombomodulin: rhTM)治療の市販後調査全例調査が、関らによって報告された¹¹⁾。644例の急性白血病に絞って、FAB分類による急性白血病の臨床的特徴とrhTMの効果について、報告された。関らは、この多数例の網羅的解析により、FAB分類では、M3, M2, M4, M1, M5, L2, L1が、DICの合併頻度が高く、M3, M7が治療前の出血症状が多い事、さらに、M3とPh+ALL(Philadelphia chromosome-positive ALL)においては、線溶亢進所見を呈していることを示した¹¹⁾。

2020年にIJHの総説で、池添らが、造血器腫瘍に合併するDICの病態をreviewし、造血器腫瘍に合併するDICにおいて、感染症DICと同様、HMGB-1,

histoneなどのDAMPsの関与があることを示した¹²⁾。

これらの報告⁸⁻¹²⁾は、造血器腫瘍に合併するDICの臨床的特徴を明らかにした。

4. DICの診断について

本邦では、感染症DICに対しては2006年の急性期DICスコア¹³⁾が、造血器腫瘍に合併するDICに対しては1983年の旧厚生省DICスコアが使用されることが多い¹⁴⁾。

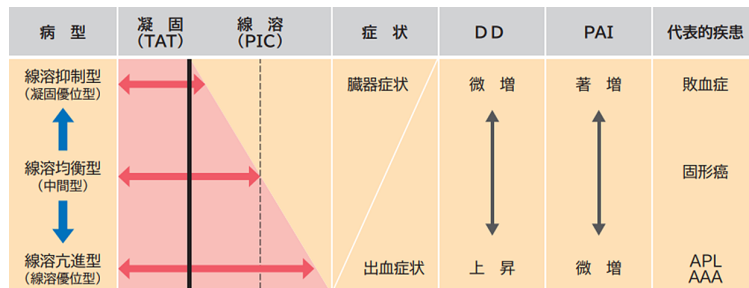
海外では、2001年のISTH(International Society on Thrombosis and Haemostasis Congress)のDICスコアが使用されている¹⁵⁾。

2014年/2017年に血栓止血学会より、あらたなDIC基準が提唱されている^{16,17)}。

その背景として、ISTH基準は感度が低い。急性期基準は、全ての基礎疾患に対して適応ができない。旧厚生省基準では、感染症に対する感度が低いことが、問題とされ、改訂が課題となっていた。

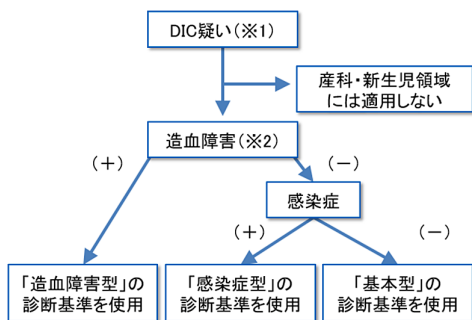
2009年血栓止血学会より、線溶能によるDICの病型分類が提唱され、すべてのDICの病態において過凝固状態が存在すること、さらに線溶系の活性化の

2009年血栓止血学会より、線溶能によるDICの病型分類が提唱され、すべてのDICの病態において、**TATの上昇**がみられること、さらに**線溶系のPICの活性化の程度**により、臓器障害、出血症状に差がみられることが提示された。その代表的基礎疾患も、敗血症、固形癌、APL、大動脈瘤と分類された。TAT、PICなどの分子markerの重要性が提唱された。



TAT: トロンビン-アンチトロンビン複合体, PIC: プラスミン-α₂プラスミンインヒビター複合体, DD: D-ダイマー, PAI: プラスミノゲンアクチベーターインヒビター, APL: 急性前骨髄球性白血病, AAA: 腹部大動脈瘤

図2A 2009年血栓止血学会から、線溶能によるDICの病型分類を提唱。(日本血栓止血学会誌 20: 77-113, 2009より引用)



項目7	基本型	造血障害型	感染症型	
一般止血検査	血小板数 (×10 ⁴ /μL)	12< : 0点 8< ≤12 : 1点 5< ≤8 : 2点 ≤5 : 3点 24時間以内に30%以上の減少(※1) : +1点	12< : 0点 8< ≤12 : 1点 5< ≤8 : 2点 ≤5 : 3点 24時間以内に30%以上の減少(※1) : +1点	
	FDP (μg/mL)	10< : 0点 20 ≤ <40 : 1点 40 ≤ <80 : 2点 80 ≤ <160 : 3点	<10 : 0点 10 ≤ <20 : 1点 20 ≤ <40 : 2点 40 ≤ <80 : 3点	<10 : 0点 10 ≤ <20 : 1点 20 ≤ <40 : 2点 40 ≤ <80 : 3点
	フィブリノゲン (mg/dL)	150< : 0点 100 ≤ <150 : 1点 ≤100 : 2点	150< : 0点 100 ≤ <150 : 1点 ≤100 : 2点	150< : 0点 100 ≤ <150 : 1点 ≤100 : 2点
	プロトロンビン時間比	<1.25 : 0点 1.25 ≤ <1.67 : 1点 1.67 ≤ <2.0 : 2点	<1.25 : 0点 1.25 ≤ <1.67 : 1点 1.67 ≤ <2.0 : 2点	<1.25 : 0点 1.25 ≤ <1.67 : 1点 1.67 ≤ <2.0 : 2点
	分子マーカー	アンチトロンビン (%) : 70< : 0点, ≤70 : 1点 TAT, SFまたはF1+2 : 基準範囲上限の2倍未満 : 0点, 2倍以上 : 1点	アンチトロンビン (%) : 70< : 0点, ≤70 : 1点 TAT, SFまたはF1+2 : 基準範囲上限の2倍未満 : 0点, 2倍以上 : 1点	アンチトロンビン (%) : 70< : 0点, ≤70 : 1点 TAT, SFまたはF1+2 : 基準範囲上限の2倍未満 : 0点, 2倍以上 : 1点
肝不全(※2)		なし : 0点, あり : -3点	なし : 0点, あり : -3点	
DIC診断		6点以上	4点以上	5点以上

図2B 日本血栓止血学会からのDIC診断基準2017年版。(日本血栓止血学会誌, 28: 369-392, 2017より引用)

程度により、臓器障害、出血症状に差がみられることが提示された。その代表的基礎疾患も、敗血症、固形癌、APL、大動脈瘤と分類された。TAT (thrombin-antithrombin III complex), PIC (plasmin-2 plasmin inhibitor complex) などの分子 marker の重要性が提唱された (図2A)¹⁶⁾。血栓止血学会DIC診断基準では、基本型、造血障害型、感染症型と分類されている。感染症型でfibrinogenの項目がないこと、さらに2009年の提唱も受け、TAT, SF (soluble fibrin), F1+2 (prothrombin fragment F1+2) の分子マーカー導入の点が特徴とされている。今後、DIC診断の感度、特異度に関して、実臨床での検討、応用もすすめられると考えられる (図2B)¹⁷⁾。

5. DICの鑑別疾患

DICの鑑別となる疾患群であるが、血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP)/血栓性微小血管障害症 (thrombotic microangiopathy: TMA), 非典型溶血性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome: aHUS) などが、鑑別となる。臨床的に、時にoverlapすることが報告され、診断に苦慮することもある。いずれの疾患も、血管内皮細胞障害を起点として凝固障害/血栓形成をきたすものの、近年、分子markerの検索と病態の解明により、その診断と治療に大きな相違が生じている¹⁸⁾。

実際の臨床診断の際には、分子マーカーを併用し、

学会で示された診断基準が広く使用されている¹⁸⁾。

TTPにおいては、ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13) 活性の低下、ADAMTS13 抗体の存在に基づいた診断、そして、血漿交換療法と Rituximab 治療がなされる^{19,20)}。aHUSにおいては、補体の活性化のマーカー (sC5b-9) の上昇、そして、抗 C5 抗体医薬による治療がなされる^{21,22)}。

6. DIC 治療について

造血器腫瘍に合併する DIC 治療について、代表的な敗血症に合併する DIC とも、対比し、述べていきたい。

敗血症に合併する DIC 治療に関して、2016 年の Gando らの Nature review で推奨されているのは、従来どおり、転帰の改善のために、基礎疾患、基礎疾患に併発する臓器障害、DIC に対する抗凝固療法を同時に治療する指針である²⁾。

同様に、造血器腫瘍に合併する DIC においても、基礎疾患の治療 (化学療法、もしくは、分子標的療法、他の治療) が優先されるべきことは言うまでもない。さらに補充療法と抗凝固療法を施行することで、臨床症状の改善、出血リスクの軽減、臓器障害の改善がなされ、基礎疾患の治療に焦点をあてるのが可能になるため、DIC の制御は重要である¹²⁾。さらに、2020 年に我々は、DIC 治療にあたり、感染症合併 DIC においても、造血器疾患に合併する DIC においても、臓器障害を有する群では [感染症に合併する DIC 群；SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) 高値、造血器疾患に合併する DIC 群；T.Bil 高値、Cr 高値]、DIC 離脱率、生存率ともに低くなることを示した²³⁾ DIC 治療にあたり、臨床症状の改善、凝固パラメーターの改善 (fibrinogen/fibrin degradation products: FDP もしくは D-dimer) をメルクマールとしながら、最初の治療目標として DIC 離脱を指標とするとよいかもしい (図 3)。

抗凝固療法の土台となる支持療法である輸血療法も、同様に重要であり、併せて施行する必要がある^{24,25)}。DIC 離脱までは、DIC の出血性合併症の risk の軽減のために、血小板数、FBG (Fibrinogen) を含

む凝固因子の検査を頻回に行う^{24,25)}。DIC 合併時には、血小板数 $> 30,000 \sim 50,000/\text{mm}^3$ と高値に保つように、適宜、濃厚血小板輸血を行う^{24,25)}。また、FBG $> 150 \text{ mg/dL}$ を保つように、新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma: FFP) の投与を行う^{24,25)}。

7. DIC に対する抗凝固療法

現在、日本で使用可能な抗凝固療法としては、低分子ヘパリン類などのヘパリン類、合成蛋白分解酵素阻害薬、遺伝子組み換えトロンボモジュリン製剤 (rhTM)、アンチトロンビン製剤 (AT) が存在する²⁴⁾。それぞれの抗凝固薬の優劣やどのタイプの DIC にどのタイプの抗凝固療法を使用する形が望ましいか、それらを示唆する質の高い臨床試験は存在しない²⁴⁾。抗凝固療法を施行するにあたり、DIC の診断基準を用いて、DIC の評価を行い、副作用の回避のためにも、活動性のある出血の有無、出血のリスクを評価し、抗凝固療法を選択する²⁴⁾。

造血器腫瘍に合併する DIC に対する抗凝固療法に対して、前向き試験は、斎藤らの報告した phase 3 study のみであるため、その主たる Data base は、Real world data を中心とした後方視的研究が中心となる。これまでの主要な rhTM の市販後調査 (表 1A) と後方視的研究 (表 1B) を Table として示す^{11,26-31,48,51,52)}。ここでは、日常臨床でよく使用されている rhTM、AT について概説する。

8. rhTM の投与方法、変遷、作用、効果、副作用

rhTM は、分子量 64,000 で、半減期は $T_{1/2\alpha} : 4$ 時間、 $T_{1/2\beta} : 20$ 時間である³²⁾。

実際の rhTM の使用方法・投与方法は、rhTM ; 380 U/kg/日 $\times 6$ 日間投与する³²⁾。投与時間は、約 30 分前後で点滴投与する³²⁾。rhTM の trough 300 ~ 900 ng/mL 以上が、有効血中濃度とされ、380 U/kg の容量設定がなされている³²⁾。重篤な腎機能障害 (eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以下、もしくは透析症例) の際は、130 U/kg の投与が設定されている³²⁾。活動性のある出血、重篤な出血のある際は、投与を、控える³²⁾。

●実臨床における当院のDICに対するrhTM治療のまとめを提示する。
 2008年から4年間に、当院の92症例（感染症 62例、造血管疾患 30例）のDICに対するrhTM治療経験を報告する。AT低下例（AT≤70%）にはAT投与した。造血管疾患は、急性骨髄性白血病（AML） 21例、急性リンパ芽球性白血病（ALL） 2例、悪性リンパ腫（ML） 2例、他 5例であった。
 ●検査所見：plt $3.8 \times 10^4 / \mu\text{L}$ (0.5-25.6)、FIB 156mg/dL (30-639)、FDP 47.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (5.1-814)、PT比 1.3 (0.9-4.5) [中央値 (最小-最大)]であった。
 ●rhTM投与終了時点のDIC離脱率：感染症 43.3%、造血管疾患 66.7%であった。28日目生存率：感染症 72.6%、造血管疾患 80%であった。迅速なDIC診断に基づくrhTMによるDIC治療は、有効であった。副作用も、重篤な出血など認めなかった。

●さらに、感染症DIC群と造血管疾患DIC群の生存例と死亡例のDIC scoreの推移を、検討した。
 ①感染症DIC群の死亡例において、DICスコアの低下を認めた。
 ②造血管疾患DIC群の死亡例において、DICスコアの低下を認めた。
 死亡例にもかかわらず、その一部に、凝固障害の改善を認め、rhTMの有効性が示唆された。

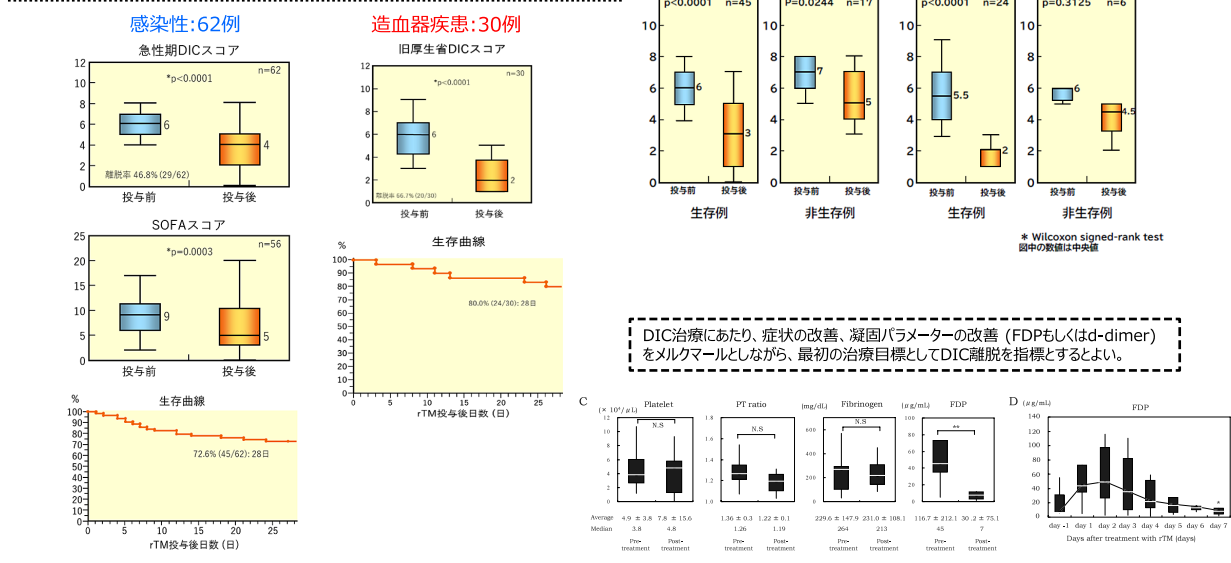


図3 当院におけるDIC治療に対する遺伝子組換えトロンボモジュリンの効果と安全性（—感染症62例と造血管疾患30例の分析—）
 (Kawano N, et al. Intern Med. 2014; 53: 205–213). (Kawano N, et al. J Clin Exp hematopathol 2011; 51: 101–107.)

9. 日本の日常臨床でDIC治療薬として使用されるrhTMの変遷

1982年に、オクラホマ大学のEsmonにより、TMが発見された³⁴⁾。
 1987年に、鹿児島大学丸山らによるヒトトロンボモジュリンの遺伝子の単離、活性部位の同定。
 2005年に、名古屋大学斎藤らによるPhase 3のヘパリンとの非劣性試験³²⁾。
 2008年に、国内承認、使用開始。
 2017年に、市販後調査の報告をうけ、再審査(カテゴリ1)の結果通知。
 2020年に、Sepsis with coagulopathyを対象としたrhTMのSCARLET試験(米国; phase 3試験)が、報告された³⁵⁾。現在、rhTMは、日本での臨床応用にとどまっているため、今後、人種、国境を越えて、

造血管腫瘍に合併するDICに対して、有効であるか、または、安全であるか、明らかにされることが、期待される。

10. rhTMの抗凝固作用と抗炎症作用に関して、現在、解明されている機序; ①~⑥; ³⁶⁾

遺伝子組み換えトロンボモジュリン製剤 (rhTM)の主たる機序は、①APC (activated protein C) を介して、凝固因子V、VIII因子を抑制し、トロンビンを制御し、血栓形成を抑制する。さらに、②TMレクチン様ドメインを介した抗炎症作用。③TAFIを介して線溶亢進を抑制する。④~⑥の機序も報告されている。

(図1A, 1B)
 ①APCを介した抗炎症作用 (サイトカイン産生抑

表 1A 造血器腫瘍に合併した DIC に対して rhTM で治療した症例の市販後調査と主要な市販後調査

市販後調査	論文	基礎疾患, 解析症例	論文趣旨	DIC 離脱率	生存率 (%)	全副作用, 出血性副作用
三室 (2013)	(53)	感染症: n = 2,516 造血器: n = 1,032 固形癌: n = 88	リコモジュリンの安全性, 有効性	感: 58.3% 造: 80.2% 固: 23.7%	感: 64.1% 造: 70.7% 固: 42.0%	出(感): 2.6% 出(造): 2.4% 出(固): 4.5%
朝倉 (2014)	(55)	造血器腫瘍: n = 1,032	造血器疾患に合併する DIC に対する rhTM の安全性, 有効性	55.9%	70.7%	全: 6.3% 出: 4.6%
松下 (2014)	(56)	APL: n = 172	APL に合併する DIC に対する rhTM の安全性, 有効性	—	86.0% * 化学療法開始から 30 日以内	出: 3.5% * 化学療法開始から 30 日以内
白幡 (2014)	(57)	小児 DIC, n = 210	小児 DIC におけるリコモジュリンの安全性, 有効性	58.5%	71.6%	全: 5.2%, 出: 4.8%
白幡 (2014)	(58)	新生児 DIC, n = 60	新生児 DIC におけるリコモジュリンの安全性, 有効性	47.1%	76.7%	全: 6.7%, 出: 6.7%
小林 (2017)	(59)	婦人科 DIC n = 117	婦人科 DIC におけるリコモジュリンの安全性, 有効性	72.3% (24 時間後) 82.4% (48 時間後) 90.2% (最終投与翌日)	—	出: 5.1%
和田 (2020)	(60)	重症感染症 DIC	AT 低下の及ぼす影響	重症 AT 低下 (50% 以下): SAD は, いずれの type の DIC でもみられる. JSTH 2017 の DIC の criteria の感染症型 DIC で, 40.4%, 造血障害型で, 8.0%, 基本型で, 26.7% 認めた. SAD を併発する DIC 群は, OS が低い傾向がみられた.	—	—
関 (2021)	(11)	造血器腫瘍 N = 644	急性白血病の病型分類; FAB 分類と DIC 離脱, 転帰の関係について	rhTM による治療で, ALL では, AML より, DIC 離脱が高く, とくに, L1 と Ph+ALL で離脱率が高かった (11). また, L3, Ph+ALL, M3 で, 生存率が高かった. 以上, DIC の頻度, 出血症状の程度は, FAB の病型別に異なるが, rhTM はすべての病型での DIC に対応出来る薬剤であることも, あわせて示した. 副作用に関しては, 出血性副作用はおおむね 2~5% 前後であり, 重篤な出血性合併症はまれであった.	—	—
川杉 (2021)	(61)	感染症: N = 2,083 造血器腫瘍: N = 1,121	感染症 DIC における低 Fibrinogen 血症の意義について	低 Fibrinogen 血症 (150 mg/dL 以下) が, 感染症に合併する DIC の 10.3% に合併した. さらに, 感染症に合併する低 Fibrinogen 血症群は, 生存率が低い傾向がみられた. 一方, 造血器疾患に合併する低 Fibrinogen 血症群は, 生存率に有意差はみれなかった.	—	—
窓岩 (2021)	(62)	N = 4,342 感染症: N = 193	感染症 DIC における日本血栓止血学会: 2017 の DIC 診断基準の有用性について	感染症 DIC に対する抗凝固療法 (rhTM) 後の day 7 の JSTH 2017 の DIC score は, 感染症 DIC の予後予測に有用な tool である.	—	—
河野 (2020)	(28)	感染症: N = 1,997 造血器腫瘍: N = 819	DIC 離脱と転帰に影響を及ぼす患者背景, 特に臓器障害について	DIC 治療にあたり, 感染症合併 DIC においても, 造血器疾患に合併する DIC においても, 臓器障害を有する群では (感染症に合併する DIC 群: SOFA 高値, 造血器疾患に合併する DIC 群: T.Bil 高値, Cr 高値), DIC 離脱率, 生存率ともに低くなることを示した.	—	—

制, ヒストン分解, 好中球接着抑制), 抗凝固作用 (トロンビン生成阻害).

②TM レクチン様ドメインを介した抗炎症作用. LPS (lipopolysaccharide) 吸着阻害, HMGB-1 分解促進, ヒストン抑制)

③TAFIa (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor) を介した抗炎症作用, 抗線溶作用. C3a, C5a 分解による好中球遊走阻害, ブラジキニン抑制, 線溶系亢進の抑制.

④補体系に関して, C3, C5a などの補体制御³⁷⁾.

⑤rhTM による血管内皮保護作用³⁸⁾. 2009 年, Bac らは, rhTM による間接的な APC の活性化は, PAR-1 を介して, Rac 1 の活性化をきたし, NF-κB の作用を

制御し, 血管内皮細胞保護作用を示すことを明らかにした. 上記機序は, rhTM 投与により, AT 活性の回復する現象を説明する, 一つの機序とされている.

⑥その他の作用: APL 細胞の Annexin II の抑制, NETosis 抑制.

11. rhTM の DIC に対する効果/副作用

齋藤らの前向き試験; phase 3 試験³²⁾ と Real world data を中心とした後方視的研究^{11, 26-31, 48-57)} により, rhTM の DIC に対する有効性と安全性が示されている.

【前向き試験; phase 3 試験】

表 1B 造血器腫瘍に合併した DIC に対して rhTM で治療した単施設の後方視的報告。

単施設後方視的報告	論文	基礎疾患, 解析症例	論文趣旨	DIC 離脱率	生存率 (%)	全副作用, 出血性副作用
池添 (2012)	(29)	APL ; n = 17 (rhTM; n = 9), (historical control; n = 8)	APL に合併する DIC に対する rhTM の安全性, 有効性	Historical control と比較して, rhTM の方が離脱率が高い。	—	rhTM では, 出血の合併症はなかった。Historical control で, 2 例で, 脳出血あり。
河野 (2013)	(30)	APL ; n = 10 (rhTM ; n = 6, SPI ; n = 4)	APL に合併する DIC に対する rhTM の安全性, 有効性	rhTM : 66% (= 4/6) SPI : 25% (= 1/4)	rhTM : 100% SPI : 100%	重篤な出血の合併症はみられなかった。
河野 (2014)	(31)	造血器腫瘍 ; n = 30 感染症 ; n = 62	造血器腫瘍に合併する DIC に対する rhTM の安全性, 有効性	66.7% (造血器腫瘍) 46.8% (感染症)	72.6% (感染症) 80.0% (造血器腫瘍)	重篤な出血の合併症はみられなかった。
竹迫 (2015)	(32)	AML ; n = 47 rhTM (n = 14), LMHW (n = 33)	AML に合併する DIC に対する rhTM の安全性, 有効性	—	rhTM は, LMHW と比較して OS は統計学的に有意差あり。	重篤な出血の合併症はみられなかった。
横山 (2017)	(33)	造血器腫瘍 ; n = 33 (AML-n = 13, ALL ; n = 3 APL ; n = 17)	造血器腫瘍に合併する DIC における rhTM の安全性, 有効性	56% (AML/ALL) 53% (APL)	rhTM は acute leukemia の survival を, 出血による early death を抑制することで, 改善する。	脳出血 (AML1 例, ALL1 例, APL 一例) 肺出血 (APL 一例)
栗田 (2019)	(34)	造血器腫瘍合併 DIC (158 episodes) 造血器腫瘍治療中の感染症合併 DIC (83 episodes) (rhTM を, 149 例に投与。)	造血器腫瘍に合併する DIC における rhTM の安全性, 有効性	造血器腫瘍に合併する DIC (46%) 感染症に合併する DIC (29%)	造血器腫瘍に合併する DIC ; 87% 感染症に合併する DIC ; 53%	重篤な出血は, みられなかった。

DIC 患者 (n = 234) (感染症群と造血器腫瘍群を含む) を rhTM と heparin 群に振り分ける, multi-center, double-blind, randomized, parallel-group trial である。DIC 離脱率は, rhTM 群 ; 66.1%, heparin 群 ; 49.9% であり, 非劣性を証明した³²⁾。さらに rhTM 群は, 出血症状の著しい改善傾向をみとめた³²⁾。死亡率は, rhTM 群 ; 17.2%, heparin 群 18.0% (感染症に合併する DIC 群), rhTM 群 ; 28%, heparin 群 ; 34.6% であった。副作用である出血症状に関しても, rhTM 群 ; 43.1%, ヘパリン群 ; 56.5% と非劣性を証明した³²⁾。

12. Real world data を中心とした後方視的研究

1) rhTM の主な市販後調査の提示 (表 1A)。

感染症 約 2,500 例, 造血器疾患 約 1,000 例, 固形腫瘍 約 80 例の rhTM の安全性, 有効性が示された。さらに, APL, 小児 DIC, 新生児 DIC, 婦人科 DIC についても同様の結果が示された⁴⁸⁻⁵⁴⁾。

2020 年以降も, あらたな Evidence が, 示されている。

2020 年, 和田らが, 重症感染症 DIC で, AT 低下の意義を示した⁵⁵⁾。

2021 年, 関らが, FAB 分類と DIC 離脱, 転帰の関

係を示した¹¹⁾。

2021 年, 川杉らが, 感染症 DIC における低 FBG 血症の意義を示した⁵⁶⁾。

2021 年, 窓岩らが, 感染症 DIC における日本血栓止血学会 ; 2017 の DIC 診断基準の有用性を示した⁵⁷⁾。

2021 年, 我々は, DIC 離脱と転帰に影響を及ぼす因子として, 臓器障害の影響の意義を示した²⁴⁾。

2) 単施設の後方視的研究 (表 1B)

これまで, 単施設の後方視的研究として, 池添らの報告 (AML 17 例 ; 2012, ref 26), 我々の報告 (APL 10 例 ; 2013, ref 27), 我々の報告 (造血器悪性腫瘍 30 例 ; 2014, ref 28, 図 3), 竹迫らの報告 (AML 47 例 ; 2015, ref 29), 横山らの報告 (造血器悪性腫瘍 33 例 ; 2017, ref 30), 栗田らの報告 (造血器悪性腫瘍 158 例 ; 2019, ref 31) がなされている。これらの単施設の後方視的研究により, rhTM の DIC に対する有効性, 安全性が, 改めて, 報告されている。

この中でも造血器腫瘍に関して, 主要な後方視的研究となる朝倉らの研究⁵²⁾, 松下らの研究⁵³⁾, 関らの研究¹¹⁾ を示す。

①朝倉らは, 造血器腫瘍に合併する DIC 1,032 例を解析し (rhTM の市販後調査), DIC 離脱率 ; 55.9%, 生存率 ; 70.7% であることを示した⁵²⁾。また, 全副

作用：6.3%，出血性副作用：4.6%であったことも示した⁵²⁾。

②松下らは、APLに合併するDIC 172例を解析し（rhTMの市販後調査）、生存率：86%であったこと、出血性合併症は、3.5%であったことを示した⁵³⁾。

③関らは、造血器腫瘍に合併するDICに対するrhTM治療の市販後調査全例調査で、644例の急性白血病に絞って、FAB分類によるAcute leukemiaの臨床的特徴とrhTMの効果について、報告した¹¹⁾。rhTMによる治療で、ALLでは、AMLより、DIC離脱が高く、とくに、L1とPh+ALLで離脱率が高かった¹¹⁾。また、L3, Ph+ALL, M3で、生存率が高かった¹¹⁾。以上、DICの頻度、出血症状の程度は、FABの病型別に異なるが、rhTMはすべての病型でのDICに対応出来る薬剤であることも、あわせて示した¹¹⁾。副作用に関しては、出血性副作用はおおむね2~5%前後であり、重篤な出血性合併症はまれであった¹¹⁾。

13. ATの投与方法、作用、効果、副作用

ATは、分子量59,000で、半減期は、T1/2：60~70時間である³³⁾。

実際のATの使用・投与方法は、AT 70%以下の時、1,500 U（もしくは30 U/Kg）/日×3日間投与する³³⁾。さらに、最近、ATに関しては、遺伝子組み換えAT製剤も登場してきており、遺伝子組み換えAT製剤：36国際単位/kg/日×3日間投与する³³⁾。活動性のある出血、重篤な出血のある際は、投与は、控える³³⁾。

14. ATの作用機序

日本の日常臨床でDIC治療薬として使用されるATの作用機序について示す³⁹⁾。

ATの想定されるDICに対する作用機序として、下記①、②(a)~(c)が報告されている。

(図1A, 1B)。

①抗凝固作用：IXa, Xa, トロンピンなどと結合して不活化 ②抗炎症作用：(a)ヘパリン様物質と結合、PGI2 (prostacyclin) 産生、白血球活性化を減弱 (b)好中球表面のシンデカン4に結合、サイトカイ

ンの産生や好中球の遊走抑制 (c) Xa, トロンピンの制御による炎症抑制。

15. ATの主要な報告

ATの主要な報告は限られている。主に、敗血症に合併したDICに対しての有効性、および、安全性の報告である⁴⁰⁻⁴²⁾。遺伝子組み換えAT製剤（2016年4月）については、現在、市販後調査；第二回中間集計がなされている。2018年7月時点で596例の登録があり、192例の調査報告が収集された。このうち、造血器腫瘍は5例にとどまっている。副作用は5.2%に認め、phase 3試験と比較して、重篤な出血などの副作用を認めなかった。今後の症例の蓄積により、その効果、副作用などが明らかになることが期待される。

16. DICの抗凝固療法についての各種ガイドラインについて

2022年の各種ガイドラインにおける抗凝固療法の推奨度を提示する。

エキスパートコンセンサス（2010, 2014追補⁴³⁾、日本版敗血症診療GL（2020⁴⁴⁾、新生児DIC GL（2016⁴⁵⁾、2018の造血器腫瘍診療ガイドライン⁴⁶⁾において、DIC治療における、rhTM, ATの推奨度は高くなっている。今回、2020年敗血症ガイドライン⁴⁴⁾で、rhTMとATは、弱い推奨：weak recommendationとなり、推奨度が示された。

1) 日本国内の血液学会のガイドライン

2018の造血器腫瘍診療ガイドライン⁴⁶⁾で、APLにおけるDIC対策として、輸血療法による支持療法とrhTMによる治療が推奨されている。

2) 海外のguideline⁴⁷⁾

【2019年Bloodで示されたEuropean LeukemiaNetのexpert panelからのAPLのmanagement⁴⁷⁾】APLに合併するDICに対してのrecommendationは、APLに合併したDICに対する輸血療法〔PC (platelet concentrate), FFP〕の重要性を強調している。さらに、抗凝固療法については、日本におけるDICに対するrhTMの有効性、および、安全性が引用さ

れ^{26,27)}、今後の臨床試験などを通じた検証に期待が寄せられている。

17. 今後の方向性

現在、日本血栓止血学会主導の新 DIC 前向き研究が施行されている。

① DIC 病態の解明のための分子マーカーの検索

② DIC 診断基準の妥当性の評価が、すすめられている。

現在、①に関しては、池添らが、造血器腫瘍合併 DIC においても感染症 DIC と同様に、HMGB-1 やヒストン H3 などの核内タンパクの血中濃度が DIC の重症度の指標となることを示した⁵⁸⁾。さらに、HMGB-1 などの核内タンパクである DAMPs は、今後の新たな DIC 治療の target となる可能性も示唆されている⁵⁸⁾。

18. 残されている課題

最後に、造血器疾患に合併する DIC 治療中において、重篤な出血性合併症で致死性である脳出血は、未だ残された問題である⁵⁹⁾。DIC 治療中の重篤な出血性合併症である脳出血に関しては、特に、APL の早期死亡と関連が認められている⁵⁹⁾。日本からの報告では、Kawanami ら；6 例⁶⁰⁾、Matsushita ら；8 例⁵¹⁾、Ikeda ら；1 例⁶¹⁾ の計 15 例の脳出血を合併した造血器腫瘍に合併した DIC の症例が報告されている。転帰は、15 例中 14 例が、致死性な転帰をたどり、厳しい予後である^{53,59-61)}。重篤な出血性合併症である脳出血に対しては、十分な抗凝固療法も施行できず、急速な脳ヘルニアの進行へ進展し、予後不良であることを改めて示している^{53,59-61)}。今後、ひきつづき症例を蓄積し、臨床病態を解明していく必要のある重要な課題である。

著者の利益相反 (COI) の開示：

本論文発表内容に関連して開示すべき企業等との利益相反なし

文献

- 1) Iba T, Levy JH, Thachil J, et al.: The progression from coagulopathy to disseminated intravascular coagulation in representative underlying diseases. *Thromb Res* **179**: 11–14, 2019.
- 2) Gando S, Levi M, Toh CH: Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Primers* **2**: 16037, 2016.
- 3) 日本血栓止血学会 DIC 診断基準暫定案. *血栓止血誌* **25**: 629–646, 2014.
- 4) Ito T, Nagahara A, Osada T, et al.: Efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with sepsis and disseminated intravascular coagulation in the gastroenterology field. *Biomed Rep* **3**: 457–460, 2015.
- 5) 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* **20**: 821–828, 2015.
- 6) 日本集中治療医学会：日本版敗血症診療ガイドライン. *日集中医誌* **20**: 124–173, 2013.
- 7) Ikezoe T: Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in patients with acute promyelocytic leukemia, and its treatment using recombinant human soluble thrombomodulin. *Int J Hematol* **100**: 27–37, 2014.
- 8) 中川 克, 辻 肇. DIC の新展開. *医のあゆみ* **206**: 43–47, 2003.
- 9) Uchiumi H, Matsushima T, Yamane A, et al.: Prevalence and clinical characteristics of acute myeloid leukemia associated with disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol* **86**: 137–142, 2007.
- 10) Franchini M, Di Minno MN, Coppola A: Disseminated intravascular coagulation in hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost* **36**: 388–403, 2010.
- 11) Seki Y, 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* **27**: 10760296211054094, 2021.
- 12) Ikezoe T: Advances in the diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation in haematological malignancies. *Int J Hematol* **113**: 34–44, 2021.
- 13) Gando S, Iba T, Eguchi Y, et al.: A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: Comparing current criteria. *Crit Care Med* **34**: 625–631, 2006.
- 14) Kobayashi N, Maekawa T, Takada M, et al.: 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* **49**: 265–275, 1983.
- 15) Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, et al.: Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* **86**: 1327–1330, 2001.
- 16) 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 治療のエクスパートコンセンサス. *血栓止血誌* **20**: 77–113, 2009.

- 17) Asakura H, Takahashi H, Uchiyama T, et al.: Proposal for new diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. *Thromb J* **14**: 42, 2016.
- 18) Iba T, Watanabe E, Umemura Y, et al.: Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and its differential diagnoses. *J Intensive Care* **7**: 32, 2019.
- 19) Matsumoto M, Fujimura Y, Wada H, et al.: Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *Int J Hematol* **106**: 3–15, 2017.
- 20) Kawano N, Yokota-Ikeda N, Yoshida S, et al.: Therapeutic modality of 11 patients with TTP in a single institution in Miyazaki from 2000 to 2011. *Intern Med* **52**: 1883–1891, 2013.
- 21) Kato H, Nangaku M, Hataya H, et al.: Clinical guides for atypical hemolytic uremic syndrome in Japan. *Clin Exp Nephrol* **20**: 536–543, 2016.
- 22) Kawano N, Abe T, Ikeda N, et al.: Clinical features and outcomes of four atypical hemolytic uremic syndrome cases at a single institution in Miyazaki Prefecture from 2015 to 2019. *Ren Replace Ther* **8**: 15, 2022.
- 23) 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* **18**: 2, 2020.
- 24) 池添隆之: DICの治療1:基本となるDIC治療の考え方. *血栓止血誌* **30**: 214–217, 2019.
- 25) JSCT APL 2021 プロトコール.
- 26) 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* **36**: 1398–1402, 2012.
- 27) 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* **52**: 55–62, 2013.
- 28) Kawano N, Tasaki A, Kuriyama T, et al.: Effects of recombinant human soluble thrombomodulin treatment for disseminated intravascular coagulation at a single institution—an analysis of 62 cases caused by infectious diseases and 30 cases caused by hematological diseases. *Intern Med* **53**: 205–213, 2014.
- 29) 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* **136**: 20–23, 2015.
- 30) 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* **105**: 606–613, 2017.
- 31) Kurita N, Sakamoto T, Kato T, et al.: The prognosis of disseminated intravascular coagulation associated with hematologic malignancy and its response to recombinant human thrombomodulin. *Thromb Res* **173**: 57–64, 2019.
- 32) 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* **5**: 31–41, 2007.
- 33) Endo S, Shimazaki R: 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* **6**: 75, 2018.
- 34) Esmon C: Do-all receptor takes on coagulation, inflammation. *Nat Med* **11**: 475–477, 2015.
- 35) Vincent JL, Francois B, Zabolotskikh I, et al.: Effect of a recombinant human soluble thrombomodulin on mortality in patients with sepsis-associated coagulopathy: The SCARLET randomized clinical trial. *JAMA* **321**: 1993–2002, 2019.
- 36) Ikezoe T: Thrombomodulin/activated protein C system in septic disseminated intravascular coagulation. *J Intensive Care* **3**: 1, 2015.
- 37) Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, et al.: Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* **361**: 345–357, 2009.
- 38) Bae JS, Rezaie AR: Thrombin inhibits nuclear factor kappaB and RhoA pathways in cytokine-stimulated vascular endothelial cells when EPCR is occupied by protein C. *Thromb Haemost* **101**: 513–520, 2009.
- 39) Iba T, Saitoh D: Efficacy of antithrombin in preclinical and clinical applications for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation. *J Intensive Care* **2**: 66, 2014.
- 40) 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* **104**: 882–888, 1993.
- 41) 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* **17**: R297, 2013.
- 42) 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* **4**: 90–97, 2006.
- 43) 日本版DIC治療エキスパートコンセンサス(2010,一部2014追補). *血栓止血誌* **20**: 77, 2009, 同誌 **25**: 123, 2014.
- 44) 「日本版敗血症診療ガイドライン2020」(J-SSCG2020).
- 45) 「新生児DIC診断・治療指針2016年版」日本産婦人科・新生児血液学会誌 **25**: 3–34, 2016.
- 46) 2018の造血管腫瘍診療ガイドライン補訂版(2020年5月25日, 補訂版); 金原出版.
- 47) Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al.: Management of acute promyelocytic leukemia: Updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood* **133**: 1630–1643, 2019.
- 48) Mimuro J, Takahashi H, Kitajima I, et al.: Impact of recombinant soluble thrombomodulin (thrombomodulin alfa) on disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res* **131**: 436–443, 2013.
- 49) Eguchi Y, Gando S, Ishikura H, et al.: Post-marketing surveillance data of thrombomodulin alfa: Sub-analysis in

- patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *J Intensive Care* **2**: 30, 2014.
- 50) 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* **133**: 364–370, 2014.
- 51) 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* **133**: 772–781, 2014.
- 52) Shirahata A, Mimuro J, Takahashi H, et al.: Postmarketing surveillance of recombinant human soluble thrombomodulin (thrombomodulin α) in pediatric patients with disseminated intravascular coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost* **20**: 465–472, 2014.
- 53) Shirahata A, Mimuro J, Takahashi H, et al.: Recombinant soluble human thrombomodulin (thrombomodulin alfa) in the treatment of neonatal disseminated intravascular coagulation. *Eur J Pediatr* **173**: 303–311, 2014.
- 54) Kobayashi T, Kajiki M, Nihashi K, et al.: Surveillance of the safety and efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with obstetrical disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res* **159**: 109–115, 2017.
- 55) Wada H, Honda G, Kawano N, et al.: Severe antithrombin deficiency may be associated with a high risk of pathological progression of DIC with suppressed fibrinolysis. *Clin Appl Thromb Hemost* **26**: 1076029620941112, 2020.
- 56) Kawasugi K, Wada H, Honda G, et al.: Hypofibrinogenemia is associated with a high degree of risk in infectious diseases: A post-hoc analysis of post-marketing surveillance of patients with disseminated intravascular coagulation treated with thrombomodulin alfa. *Thromb J* **19**: 12, 2021.
- 57) Madoiwa S, Honda G, Kawano N, et al.: An evaluation of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis criteria for disseminated intravascular coagulation as a predictor of prognosis in patients with infection. *Int J Lab Hematol* **43**: 1566–1574, 2021.
- 58) Mori H, Kataoka Y, Harada-Shirado K, et al.: Prognostic value of serum high mobility group box 1 protein and histone H3 levels in patients with disseminated intravascular coagulation: A multicenter prospective cohort study. *Thromb J* **20**: 33, 2022.
- 59) Jillella AP, Kota VK: The global problem of early deaths in acute promyelocytic leukemia: A strategy to decrease induction mortality in the most curable leukemia. *Blood Reviews* **32**: 89–95, 2018.
- 60) Kawanami T, Kurita K, Yamakawa M, et al.: Cerebrovascular disease in acute leukemia: A clinicopathological study of 14 patients. *Intern Med* **41**: 1130–1134, 2002.
- 61) Oyama C, Arakawa Y, Ikeda Y, et al.: Chronic-phase chronic myeloid leukemia with intracranial hemorrhage complicated with tumor lysis syndrome. *Rinsho Ketsueki* **62**: 346–351, 2021.