

**日本血栓止血学会
DIC 診断基準暫定案**

日本血栓止血学会 DIC 診断基準作成委員会

Diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation by the Japanese Society
on Thrombosis and Hemostasis —tentative criteria—

日本血栓止血学会誌 第 25 卷 第 5 号 別刷

(2014 年 10 月)

日本血栓止血学会

DIC 診断基準暫定案

DIC 診断基準作成委員会(委員長, 副委員長, 担当理事以外は 50 音順)

Contents	
1. 目的	630
2. 理念	630
3. 経緯	630
4. 議論内容	631
5. 新しい DIC 診断基準	636
6. 今後の方針	641

朝倉英策^{*1, †}(委員長), 高橋芳右^{*2}(副委員長), 内山俊正^{*3, †}, 江口 豊^{*4, †}, 岡本好司^{*5, †}, 川杉和夫^{*6, †}, 小林隆夫^{*7}, 瀧 正志^{*8}, 辻仲利政^{*9}, 松下 正^{*10}, 松野一彦^{*11}, 窓岩清治^{*12, †}, 矢富 裕^{*13}, 和田英夫^{*14}(担当理事)

- *1 金沢大学附属病院高密度無菌治療部〔〒 920-8641 石川県金沢市宝町 13-1〕
- *2 新潟県立加茂病院内科〔〒 959-1397 新潟県加茂市青海町 1-9-1〕
- *3 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〕
- *4 滋賀医科大学救急集中治療医学講座〔〒 520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町〕
- *5 北九州市立八幡病院 消化器・肝臓病センター外科〔〒 805-8534 福岡県北九州市八幡東区西本町 4 丁目 18-1〕
- *6 帝京大学医学部内科学講座〔〒 173-8606 東京都板橋区加賀 2-11-1〕
- *7 浜松医療センター産婦人科〔〒 432-8580 静岡県浜松市中区富塚町 328〕
- *8 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科〔〒 241-0811 神奈川県横浜市旭区矢指町 1197-1〕
- *9 市立貝塚病院外科・消化器外科〔〒 597-0015 大阪府貝塚市堀 3 丁目 10-20〕
- *10 名古屋大学医学部附属病院 輸血部〔〒 466-8560 名古屋市昭和区鶴舞町 65 番地〕
- *11 北海道大学病院検査・輸血部〔〒 060-8648 北海道札幌市北区北 14 条西 5 丁目〕
- *12 自治医科大学分子病態研究部〔〒 329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1〕
- *13 東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻 病態診断医学講座 臨床病態検査医学分野〔〒 113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1〕
- *14 三重大学大学院医学系研究科検査医学〔〒 514-8507 三重県津市江戸橋 2-174〕
- † 日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会

1. 目的

DIC の診断基準としては、旧厚生省 DIC 診断基準(旧基準)、国際血栓止血学会(ISTH)DIC 診断基準(ISTH 基準)、日本救急医学会急性期 DIC 診断基準(急性期基準)が日本では良く知られている¹⁻⁶⁾。

ISTH 基準は感度が悪い、急性期基準は全ての基礎疾患に対して適用できないなどの問題があるため、現時点では旧基準が最も評価の定まった基準である。しかし、旧基準にも数々の問題点(とくに感染症に感度が悪い、分子マーカーが採用されていない、誤診されることがあるなど)が指摘されており、この改訂が重要課題となっていた。

DIC 診断基準の改訂は、日本における DIC の臨床と研究を向上させる上で大きな意義を有すると考えられる。ただし、今回発表する基準は暫定案であり、検証作業を行う予定である。

2. 理念

日本血栓止血学会 DIC 診断基準作成委員会は、次に掲げる理念のもとに、「日本血栓止血学会 DIC 診断基準暫定案」を作成した。

- 1) わが国の日常臨床において利用価値の高いものであること。
- 2) 診断に基づいた治療介入により予後を改善し得ること。
- 3) 臨床研究の向上に寄与するものであること。
- 4) 科学的検証作業により精度を向上させること。

3. 経緯

1) DIC 診断基準作成委員会の設置申請

日本血栓止血学会学術標準化委員会の播種性血管内凝固症候群(DIC)部会(以下、DIC 部会)では、平成 21 年に発刊された「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」⁷⁾の作成をはじめ、DIC の臨床、研究、教育レベルの向上に貢献できる多くの活動を行ってきた。このエキスパートコンセンサスは治療ガイドラインに準じた優れた指針を示し、臨床上の有益性が極めて高いものであった。

DIC 診断基準に関しては、現行の基準には多くの問題点があり、DIC 部会で長年にわたり数多くの議論が重ねられてきたが、意見の収束がみられないままの状態が持続していた。そのような背景のなか、平成 24 年 5 月 10 日に DIC 部会は日本血栓止血学会理事会に対して「DIC 診断基準作成委員会」設置を申請し、平成 24 年 7 月に委員会設置が決定された。

2) DIC 診断基準作成委員会メンバー

日本血栓止血学会理事会の諮問機関として DIC 診断基準作成委員会が設置され、以下のメンバーが選任された。委員長：朝倉英策(DIC 部会)、副委員長：高橋芳右(部会外委員)、委員：矢富裕(部会外委員)、松下正(部会外委員)、岡本好司(DIC 部会)、窓岩清治(DIC 部会)、内山俊正(DIC 部会)、川杉和夫(DIC 部会)、江口豊(DIC 部会)、辻仲利政(外部委員、外科領域)、小林隆夫(外部委員、産婦人科領域)、瀧正志(外部委員、小児科領域)、松野一彦(外部委員、検査血液学領域)(13 名、そのうち DIC 部会からの 6 人が含まれる)。また、和田英夫が、担当理事となった。

3) 会合

DIC 診断基準作成委員会は、第 1 回(平成 24 年 9 月 10 日)、第 2 回(平成 25 年 2 月 4 日)、第 3 回(平成 25 年 6 月 10 日)、第 4 回(平成 25 年 12 月 28 日)と会合が重ねられ、数多くの議論がなされてきた。また、これらとは別に第 1 回と第 2 回委員会会合の間に DIC 部会員による文献検索の作業が行われた。また、第 3 回と第 4 回委員会会合の間には、DIC 部会会合が長時間にわたって行われた(平成 25 年 10 月 28 日)。

4) 新しい DIC 診断基準

今回提出する新しい DIC 診断基準「日本血栓止血学会 DIC 診断基準暫定案」(以下、新基準)は、委員会で行われた数多くの議論の集大成と言えるものである。ただし、今後の検討によって新基準は修正される可能性がある。とくに、アンチトロンビン活性を診断基準に組込むことについては、委員会全体の一致した見解というわけではなく、今後の検討結果によっては、将来、削除される可能性がある。また、複数存在する凝固活性化関連分子マーカーについても、臨床的意義の差異について検討をすすめるべきとの意見が出されている。

4. 議論内容

これまでに委員会で行われてきた議論の内容について、その概略を記載したい。

1) DIC 診断基準の基本的考え方

診断基準作成には大きく 3 つの方法がある。一つは、DIC の定義から作成するものである。ISTH の overt DIC 基準はこれに相当する。DIC はエビデンスの乏しい領域であるため、エビデンスのない部分を定義から作成しようとする考え方である⁴⁾。

二つ目は、生命予後を反映した基準を目指すものである。実際、既存のほとんどの診断基準は生命予後を反映している。生命予後をエンドポイントして作成した DIC 診断基準はないが、副次的に DIC 診断基準が生命予後を反映するという論文は多い⁸⁻¹¹⁾。

三つ目は、専門家が DIC と診断する症例を収集して診断基準を作成する方法である。旧基準はこの手法を用いている^{12, 13)}。

また、欧文論文化された英国、日本、イタリアの DIC 診療ガイドラインにおいてはいずれも、DIC の診断にはスコアリング法が推奨されている。実際、旧基準、ISTH 基準、急性期基準ともにスコアリング法による診断が行われている¹⁴⁻¹⁷⁾。

まず、旧基準の修正を行う方法が良いのか、全く新規の基準を作成する方法が良いのかについて、委員会で議論がなされた。その結果、日本においては、旧基準を用いて各種薬剤の DIC 臨床試験が行われてきた長い歴史があるため、全く新規の基準を作成するのは不適當であり、旧基準を基本にすべきであると結論付けられた。必然的にスコアリング法による基準とすることとした。

次に、分子マーカーを用いた解析などによって、DIC 病態は基礎疾患によって大きく異なっている^{7, 18-23)}ことが明らかになっている現在、一つの基準で全ての DIC を診断することの限界が指摘された。基礎疾患によって DIC 基準を使い分けるべきとの意見に収束された。ただし、あまりに分類が多いと煩雑であるために、基本型となる基準はもちつつも、造血障害型、感染症型に対しては異なる診断項目の組み合わせにより診断することとなった。とくに、旧基準は血液疾患においては優れているが感染症においては診断能力が弱いので、この点の修正が必要とされた。また、新基準を適用できない領域があればその点を明記することとした。さらに、臨床医が診断

基準を使いやすいように、アルゴリズムを作成することとした。

旧基準では DIC が誤診される場合があるが、とくに肝疾患に伴う凝固異常が、DIC と誤診される場合が少なくないために、その対応が重要と結論された。

2) 急性期基準, ISTH 基準との関係

救急領域や外科領域においては、旧基準による診断では手遅れになることが多いために急性期基準が作成された経緯がある^{5,6)}。しかし、急性期基準は、感度は高いものの特異度が低い¹⁰⁾との指摘が多く、また、DIC の本態を反映する凝固活性化関連分子マーカーも採用されていない。

急性期基準の検証は救急領域の症例を集めて行われており、急性期と命名されているが、本来は救急領域の基準としての位置付けである。

ISTH 基準は日本の旧基準を模して作成されたものであるが、旧基準よりもさらに感度が悪い²⁴⁾。また、発展途上国でも診断できることを想定しているため、現在の日本の医療水準に必ずしも見合っていない。

3) 基礎疾患/基礎病態

旧基準においては「基礎疾患あり」で 1 点加点されるが¹⁻³⁾、基礎疾患のない症例は存在しないために診断には影響を与えず、この加点は意味をなしていない。診断基準から削除すべきである。

基礎疾患あるいは基礎病態ごとに DIC 病態に差異が存在し^{7, 18-23)}、診断に有用な検査項目が異なるため、アルゴリズムを用いて基礎疾患や基礎病態を分別して病態別の診断基準を用いるべきである。とくに、血小板数の低下が DIC のみに起因しない症例(造血障害をきたした症例など)では血小板数でスコアリングができないため¹⁻³⁾、必ず区別すべきである。

4) 臨床症状の取り扱い

DIC における臨床症状は非特異的であり、基礎疾患や DIC 以外の合併症による症状なのか DIC による症状なのか区別が困難である。また、臨床症状の種類や頻度は、基礎疾患により初めから一定の傾向がある^{11, 13, 22, 25-27)}。

さらに、臨床症状が出現しないと DIC と診断されないようでは、早期診断に支障をきたすことになる。

臨床症状を診断基準から削除することにした。

ただし、臨床症状(臓器障害)を基準に組込まない場合には、プロトロンビン時間、アンチトロンビン活性などの臓器障害を反映するマーカーを組込んだ方が良いという意見があった。同様に出血症状を組み込まないことに対しては血小板の経時的減少(減少率)をスコア化すれば有用とする意見もあった。

5) FDP, D-ダイマーの取り扱い

DIC 診断における FDP や D-ダイマーの意義は大きく、実際ほとんどの DIC 診断基準において重要検査項目として採用されている^{1-6, 14-16)}。

ただし、FDP や D-ダイマーは、感度は高いが特異度は低い点に注意が必要である。例えば、深部静脈血栓症、肺塞栓、大量胸腹水、大皮下血腫などでもしばしば上昇する²⁸⁻³⁴⁾。この点についての注意喚起を行うこととした。

FDP と D-ダイマーは対象とする分子種が必ずしも一致しないので、両者を測定する医学的意義はある。例えば、DIC においてはフィブリンのみならずフィブリノゲンも分解されるが³⁵⁾、線

溶系活性化が高度であるとフィブリノゲン分解が多くなり FDP は著明に上昇するが D-ダイマーは中等度の上昇にとどまり FDP と D-ダイマーの間に乖離現象を生じる (D-ダイマー/FDP 比が低下する)³⁵⁻⁴⁰⁾。ただし、同時測定を行うと保険査定される地域があるために、漫然と FDP と D-ダイマーの両者を測定するのは控えるべきである。

急性期基準においては FDP と D-ダイマーの換算表が作成されているが⁶⁾、以下のような問題がある。すなわち、日本で使用されている全ての試薬が取り上げられていない、複数試薬を持っているメーカーもあるが配慮されていない、同じ母集団での換算表ではないので科学的に問題がある、そもそも DIC 症例での換算表でない、DIC 症例であったとしても基礎疾患によっても換算式が変わってくる、などである。FDP と D-ダイマーの換算表の作成は科学的には不可能であると結論付けられた。

最近の FDP は、血清 FDP から血漿 FDP (12 社) に切り替わってきているが、血漿 FDP は試薬間差が大きくなっている³⁸⁾。とくに、線溶活性化が高度でフィブリン/フィブリノゲン分解が進行した場合には、血漿 FDP では検出しにくくなる試薬もある。D-ダイマー (15 社) は、血漿 FDP よりも更に試薬間差が大きい。

このような背景のもと、まずは D-ダイマーではなく FDP で DIC 疑い症例の拾い上げをすべきではないかと考えられる。

なお、旧基準における FDP の区切り値は、ラテックス凝集法による半定量だった時代のものであるため 10, 20, 40 $\mu\text{g/mL}$ と言った区切り値になっているが、これまでのところ現行の DIC 診断基準における FDP 区切り値を上まわるエビデンスはない。

6) 血小板数の取り扱い

前述のように、造血障害型は血小板数を診断基準に用いることはできないため十分に注意される工夫が必要である。

造血障害型以外においては、血小板数は FDP や D ダイマーと同様に DIC 診断に重要な検査所見である。ただし、DIC 以外の原因で血小板数が低下する疾患も多いため、鑑別すべき疾患を挙げて注意喚起する必要がある。血小板数低下は、DIC 診断上、感度は高いが特異度は低いと言える^{10, 14, 24, 41)}。

また、血小板数の経時的変化は重要である。例えば、血小板数が 12 万/ μL より高値であっても、血小板数が経時的に減少している場合には DIC の可能性があるために、血小板数とは別に血小板減少率にスコアを与える意義がある^{5, 6, 42, 43)}。

7) 血漿フィブリノゲンの取り扱い

DIC を診断する上において、フィブリノゲンは、特異度は高いが感度は低いマーカーである^{12, 13, 26, 44, 45)}。とくに炎症性疾患では、DIC と思われる症例であってもフィブリノゲンは低下せず、むしろ上昇することも少なくない⁴⁶⁾。急性期基準は、当初作成された基準にはフィブリノゲンが採用されていて 5 点以上で DIC と診断されたが、具体的にフィブリノゲンの診断意義を見出すことができずに、フィブリノゲンが削除されて 4 点以上で DIC と診断される基準に修正された^{5, 6)}。これは、感染症に起因する DIC での解析が多かったためと考えられる。フィブリノゲンがマーカーとして価値が高い基礎疾患もあり、例えば、固形癌、造血管悪性腫瘍、産科合併症、頭部外傷、動脈瘤などではフィブリノゲン低下がみられやすく重要な所見である⁴⁷⁻⁵¹⁾。

このような背景のもと、アルゴリズムの分類により基礎疾患別に適用する診断基準の検査評価を変えて対応した。すなわち感染症型を基礎疾患とする場合、急性期反応蛋白として変動する

フィブリノゲンをスコアから除くこととした。

8) プロトロンビン時間の取り扱い

プロトロンビン時間(PT)をDIC基準に組込むかどうかについては委員の間で、賛否両論が出された。

PTを採用すべきとする理由としては、PTは臓器障害を反映することができる、感染症症例ではPT延長の症例は予後不良という報告があるというものであった^{12, 13, 27, 52-54)}。

一方で採用する必要はないという意見も出された。その理由としては、PTは肝疾患やビタミンK欠乏症でも延長するために、DICに特徴的なマーカーではない点が指摘された。

DIC診断におけるPTの感度、特異度を検討した論文は、感染症症例がほとんどであり、他の基礎疾患での検討はほとんどない^{12, 13, 26, 44, 46)}。本来は、感染症、造血器悪性腫瘍、固形癌などに分類して検証すべきである。

最終的には旧基準ではPTが長年に使用されてきた実績があり、PTを採用することになった。

なお、PTの表記を旧基準で用いられてきた「PT比」表示にすべきか、「INR」表示にするかについても議論された。INRはワルファリン服用者では値が収束するが、肝疾患やDICでは収束しない。INR(liver)が提唱されて^{55, 56)}、これは肝疾患では値が収束するが、DICではやはり収束しない。DIC診断にPTを用いる場合には、現時点ではPT比にせざるを得ない(INRよりは良い)と結論付けられた。ただINR表記が普及している現状に配慮し、PT試薬のISIが1に近い場合はPT比をINRで代用できるとした。

9) 凝固線溶系分子マーカーの取り扱い

DICの本態とも言える凝固活性化を反映する分子マーカーであるトロンビン-アンチトロンビン複合体(TAT)、可溶性フィブリン(SF)、プロトロンビフラグメント 1+2(F1+2)を診断基準に取り入れるかどうかに関しても、委員の間で賛否両論が出された。

支持する委員の意見としては、DIC診断基準の感度・特異度の両者を向上させる観点で分子マーカーの意義を求めるべきである^{25, 57-61)}、TATやSFはどちらも全く正常であればDICは否定的であるなど除外診断的に用いる意義がある、現状ではこれらのマーカーを院内測定していない施設の方が多くが診断基準に採用することで普及が期待される、院内測定していない施設であっても後日に結果を確認することで誤診対策になる、などの理由が挙げられた。

一方で否定的な委員の意見としては、即日結果の出ない施設の方が多く、これらの分子マーカーは、とくに小児科では採血が困難な患者も多く偽高値となりやすい⁶²⁾、などの理由があげられた。

結論としては分子マーカーを支持する委員が大勢を占めたために、分子マーカーを採用することとした。ただし、どの分子マーカーが最も良いかに関しては今後の検討課題であり現時点では未解決であるため、新基準には3つの凝固活性化マーカーを全て記載することとした。また分子マーカーのカットオフ値を設定せず、基準範囲上限に対する上昇の程度でスコアを与えた。除外診断的に用いるというのも理にかなってはいないが、分子マーカーが基準範囲内であればマイナススコアにするという方法では、後日検査がかえってきて診断が反転してしまう懸念があるために、この方法は採用しないこととした。

わが国では、可溶性フィブリンモノマー複合体(SFMC)測定試薬として、フィブリンモノマー複合体(FMC; ロッシュ)と可溶性フィブリン(SF; LSIメディエンス、積水メディカル)がある⁶³⁻⁶⁵⁾。FMCはFDP分画も測りこんでいるためにFMCとFDPの同時測定は意味がないのに対

して、SFは純粋に凝固活性化を評価しているために有用との意見が何人かの委員から出された。ただし、SFとFMCが必ずしも意識して区別されていない現在の臨床環境を考えると、現時点では両者を厳密に区別して扱わなくてもよいとの意見に集約された。

「新DIC診断基準作成のためのアンケート」が、松野委員によって施行された。対象は日本検査血液学会評議員が存在する検査部門であり、分子マーカーを含めた凝固線溶関連検査の院内測定率が調査された。その結果、FDP 95.3%、D-ダイマー 97.7%であったが、全ての施設でどちらかが院内測定であった。分子マーカーに関しては、TAT 25.0%、SFまたはFMC 33.6%と、後者の方が普及していた。この理由は、測定方法がTATはELISA法、SF/FMCはラテックス法であるためと考察された。

10) アンチトロンビン活性(AT)の取り扱い

ATをDIC診断基準に組込むかどうかに関しては、委員会でも多くの賛否両論が出された。

AT採用に肯定的な複数の委員からは、治療法選択に直結する(DICに対するAT濃縮剤の使用は日本ではAT70%以下で認められている)、感染症においてはATを採用することでDIC診断の感度が向上する、予後を評価できる^{46, 66-79)}、診断基準から臨床症状(臓器障害)の項目を削除する場合は臓器障害を反映するマーカー(AT, PT)を組込んだ方が良い、などの意見が出された。

AT採用に否定的な複数の委員からは、DICの機序によりATが低下することはまれでDICに特異的な指標ではない(特異度が低下する)^{25, 26, 43, 80)}、ATはほとんど肝でのタンパク合成障害か炎症時の血管外への漏出を反映している、ATは血清アルブミンと相関する⁸¹⁻⁸⁴⁾、基礎疾患によって低下度が異なる、診断基準が煩雑になる、などの意見が出された。

なお、AT低下はDICに特異的なマーカーではないという意見に対しては、DIC以外の原因により変動するマーカーはATのみでなくほとんどのマーカーが該当するという意見が、AT採用に肯定的な委員より出された。

結論としては、新基準にはATを組込み、今後行っていく検証の結果がでた段階で、AT採用の是非について再評価することにした。

11) 産科領域の取り扱い

産科では、現在産科DICスコアが使用されている。産科DICは極めて急激な経過をとるため基礎疾患と臨床症状で速やかに診断して治療する必要がある。早期に治療開始を可能にするこの産科DICスコアは極めて有用で、わが国では広く使用されている(日本産婦人科・新生児血液学会 <http://www.jsognh.jp/dic/>)。

また、正常妊娠であっても、FDP、D-ダイマー、TAT、SF、F1+2などのDIC関連マーカーは上昇する⁸⁵⁾ために、これらのマーカーが高値であったとしてもDICとは言えない。

新基準が血液凝固線溶検査を主体とした診断基準となる場合には、産科DICには適用できないと意見された。

なお、フィブリノゲンは、産科領域ではDIC診断のための血液検査の中では最も重要なマーカーであるにもかかわらず、急性期基準では採用されていないため、急性期基準を産科領域には使用することができない。産科の立場からは急性期という命名に問題がある。

12) 小児科領域の取り扱い

新生児のDIC診断に関しては、旧基準をベースに修正する場合は適用できない可能性が高いと意見された。新生児の凝固・線溶活性は成人と大きく異なる項目があることがその理由である。

また、小児とくに新生児では採血量に限界があるため、検査項目は出来るだけ少なくしたい。TAT や SF などの凝固活性化関連マーカーは、採血が困難な症例(小児など)では試験管内凝固により偽高値になりやすい(誤診につながる)⁶²⁾。ただし、TAT や SF が正常であれば DIC を否定するというような用い方であれば適用できる余地がある。

これらの意見を集約して最終的には、新基準は新生児領域には適用しないこととした。

12) 誤診対策

旧基準では、肝不全により PT 延長、フィブリノゲン低下、血小板数低下、肝不全にさらに大量腹水を有すると FDP や D-ダイマーも上昇する³²⁾ような症例が誤診されやすかった。

肝不全症例は誤診されないような工夫をする必要性が指摘された。

13) その他の分子マーカーの取り扱い

DIC の診断がなされた後に、さらに DIC の病型分類、病態評価を行う際に有用なマーカーが知られており、「DIC 診断に関連する検査と意義」についても表として記載することとした。

線溶活性化の評価のためにはプラスミン- α_2 プラスミンインヒビター複合体(PIC)や α_2 プラスミンインヒビター(α_2 PI)は必要不可欠なマーカーであり^{7, 18-23)}、予後評価するためには凝固阻止因子であるプロテイン C^{78, 86-88)}、線溶阻止因子であるプラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1(PAI-1)^{77, 89-93)}、核内分子である HMGB-1^{94, 95)}、顆粒球エラスターゼによるフィブリン分解産物である e-XDP⁹⁶⁻¹⁰¹⁾は優れたマーカーである。

5. 新しい DIC 診断基準

上記のような委員会での議論を踏まえて、新基準を提案する。

1) DIC 診断基準適用のアルゴリズム(図 1)

DIC を疑った時点でこのアルゴリズムに従う。どのような場合に疑うかに関しては脚注に示されているように、DIC を発症する可能性のある基礎疾患を有する場合(表 1)、説明の付かない血小板数減少・フィブリノゲン低下・FDP 上昇などの検査値異常がある場合、静脈血栓塞栓症などの血栓性疾患がある場合などである。

新基準は、産科、新生児には適用しないために、これをアルゴリズムの最初のステップで示した。

造血障害、すなわち骨髄抑制・骨髄不全・末梢循環における血小板破壊や凝集など、DIC 以外にも血小板数低下の原因が存在すると判断される場合には、血小板数を用いて DIC の診断をすることができないため、「造血障害型」の診断基準を使用する。この基準では血小板数でのスコアリングを行わない。寛解状態の造血器腫瘍の場合は、DIC 診断に血小板数を用いることができるため、造血障害はないと判断する。

造血障害が存在しない場合には、感染症の有無を判断する。感染症があれば、「感染症型」の診断基準を適用する。この基準ではフィブリノゲンでのスコアリングを行わない。造血障害および感染症がともになければ、「基本型」の診断基準を使用する。

基礎病態を特定できない場合は基本型を使用する。また、固形癌に感染症を合併した場合など、DIC をきたし得る基礎疾患が複数存在するような場合には「基本型」を用いる。

DIC と誤診されやすい病態である肝不全では、3点減ずる。

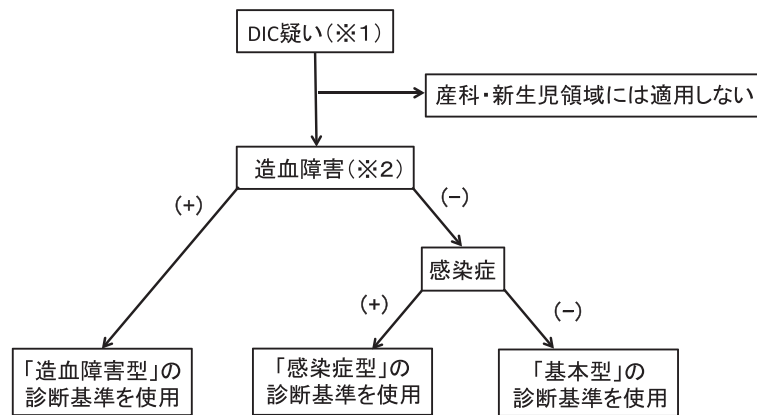


図1 DIC診断基準適用のアルゴリズム

- ・ DIC疑い(※1)：DICの基礎疾患を有する場合(表1)、説明の付かない血小板数減少・フィブリノゲン低下・FDP上昇などの検査値異常がある場合、静脈血栓塞栓症などの血栓性疾患がある場合など。
- ・ 造血障害(※2)：骨髄抑制・骨髄不全・末梢循環における血小板破壊や凝集など、DIC以外にも血小板数低下の原因が存在すると判断される場合に(+)と判断。寛解状態の造血器腫瘍は(-)と判断。
- ・ 基礎病態を特定できない(または複数ある)あるいは「造血障害」「感染症」のいずれにも相当しない場合は基本型を使用する。例えば、固形癌に感染症を合併し基礎病態が特定できない場合には「基本型」を用いる。
- ・ 肝不全では3点減じる(表3の注を参照)。

表1 DICの基礎疾患

1. 感染症 <ul style="list-style-type: none"> ・ 敗血症 ・ その他の重症感染症(呼吸器, 尿路, 胆道系など) 	6. 血管関連疾患 <ul style="list-style-type: none"> ・ 胸部および腹部大動脈瘤 ・ 巨大血管腫 ・ 血管関連腫瘍 ・ 膠原病(血管炎合併例) ・ その他の血管関連疾患
2. 造血器悪性腫瘍 <ul style="list-style-type: none"> ・ 急性前骨髄球性白血病(APL) ・ その他の急性白血病 ・ 悪性リンパ腫 ・ その他の造血器悪性腫瘍 	7. 肝障害：劇症肝炎, 急性肝炎, 肝硬変
3. 固形癌(通常は転移を伴った進行癌)	8. 急性膵炎
4. 組織損傷：外傷, 熱傷, 熱中症, 横紋筋融解	9. ショック
5. 手術後	10. 溶血, 血液型不適合輸血
	11. 蛇咬傷
	12. 低体温
	13. その他

注)産科領域, 新生児領域において, それぞれ特徴的なDICの基礎疾患があるが, 両者とも本診断基準を適用しないので, ここには示していない。

2) DICの基礎疾患

DICには多くの基礎疾患が知られている。代表的な基礎疾患を表1に示した。産科合併症, 新生児の疾患においても, それぞれ特徴的なDICの基礎疾患が知られている。具体的なDIC基礎疾患としては, 産科合併症としては常位胎盤早期剥離, 羊水塞栓症, DIC型後産期出血, 子癇などが知られており, 新生児の疾患としては新生児仮死, 感染症, 母体の常位胎盤早期剥離, 多胎の一児胎内死亡, 呼吸窮迫症候群, 脳室内出血などが知られている。

表2 鑑別すべき代表的疾患・病態

<p><u>血小板数低下</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 血小板破壊や凝集の亢進 <ul style="list-style-type: none"> 血栓性微小血管障害症(TMA)：血栓性血小板減少性紫斑病(TTP), 溶血性尿毒症症候群(HUS), HELLP 症候群, 造血幹細胞移植後 TMA ヘパリン起因性血小板減少症(HIT) 特発性血小板減少性紫斑病(ITP), 全身性エリテマトーデス(SLE), 抗リン脂質抗体症候群(APS) 体外循環 など 骨髄抑制/骨髄不全をきたす病態 <ul style="list-style-type: none"> 造血器悪性腫瘍(急性白血病, 慢性骨髄性白血病の急性転化, 骨髄異形成症候群, 多発性骨髄腫, 悪性リンパ腫の骨髄浸潤など) 血球貪食症候群 固形癌(骨髄浸潤あり) 骨髄抑制を伴う化学療法あるいは放射線療法中 薬物に伴う骨髄抑制 一部のウイルス感染症 造血器悪性腫瘍以外の一部の血液疾患(再生不良性貧血, 発作性夜間血色素尿症, 巨赤芽球性貧血など) 肝不全, 肝硬変, 脾機能亢進症 敗血症 Bernard-Soulier 症候群, MYH9 異常症(May-Hegglin 異常症など), Wiskott-Aldrich 症候群 希釈 <ul style="list-style-type: none"> 大量出血 大量輸血, 大量輸液 妊娠性血小板減少症 など 偽性血小板減少症 	<p><u>FDP 上昇</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 血栓症：深部静脈血栓症, 肺塞栓症など 大量胸水, 大量腹水 大血腫 線溶療法 <p><u>フィブリノゲン低下</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 先天性無フィブリノゲン血症, 先天性低フィブリノゲン血症, フィブリノゲン異常症 肝不全, 低栄養状態 薬物性：L-アスパラギナーゼ, 副腎皮質ステロイド, 線溶療法 偽低下：抗トロンビン作用のある薬剤(ダビガトランなど)投与時 <p><u>プロトロンビン時間延長</u></p> <ol style="list-style-type: none"> ビタミン K 欠乏症, ワルファリン内服 肝不全, 低栄養状態 外因系凝固因子の欠乏症またはインヒビター 新規経口抗凝固薬内服 偽延長：採血量不十分, 抗凝固剤混入 <p><u>アンチトロンビン活性低下</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 肝不全, 低栄養状態 炎症による血管外漏出(敗血症など) 顆粒球エラスターゼによる分解(敗血症など) 先天性アンチトロンビン欠乏症 薬物性：L-アスパラギナーゼなど <p><u>TAT, SF または F1+2 上昇</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 血栓症：深部静脈血栓症, 肺塞栓症など 心房細動の一部
---	---

注)ただし, 上記疾患に DIC を合併することもある。

ただし, 新基準は産科・新生児領域の疾患に適用しないために, 表1には示していない。

3) 鑑別すべき代表的疾患・病態

DIC との鑑別が必要となる代表的疾患・病態を表2に記載した。

DIC の特徴的検査所見でもある, 血小板数低下, FDP 上昇, フィブリノゲン低下, プロトロンビン時間延長, AT 活性低下, 凝固活性化関連分子マーカー(TAT, SF ないしは F1+2 上昇)の各検査所見に関しての鑑別すべき代表的疾患・病態を示した。

ただし, 表2に示された疾患に DIC を合併することもあるために注意が必要である。

4) DIC 診断基準

アルゴリズム(図1)によってどの診断基準を適用するか決定された後に, 表3を用いて DIC の診断を行う。基本型では, 血小板数, FDP, フィブリノゲン, プロトロンビン時間比, AT 活性, 凝固活性化関連分子マーカー(TAT, SF ないしは F1+2 上昇)の結果を用いてスコアリングを行う。造血障害型では血小板数をスコアリングしないことを明示しており, 感染症型ではフィブリノゲンをスコアリングしない。スコアの合計を行い, 基本型と感染症型では6点以上, 造血障害型では4点以上で DIC と診断する。肝不全では3点減じることを表中でも明記した。旧基準¹⁻³⁾で

表3 日本血栓止血学会 DIC 診断基準暫定案

分類	基本型		造血障害型		感染症型	
血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	12< 8< \leq 12 5< \leq 8 \leq 5 24時間以内に 30%以上の減少 (※1)	0点 1点 2点 3点 +1点	/		12< 8< \leq 12 5< \leq 8 \leq 5 24時間以内に 30%以上の減少 (※1)	0点 1点 2点 3点 +1点
FDP ($\mu\text{g/ml}$)	<10 10 \leq <20 20 \leq <40 40 \leq	0点 1点 2点 3点			<10 10 \leq <20 20 \leq <40 40 \leq	0点 1点 2点 3点
フィブリノゲン (mg/dl)	150< 100< \leq 150 \leq 100	0点 1点 2点	150< 100< \leq 150 \leq 100	0点 1点 2点	/	
プロトロンビン時間比	<1.25 1.25 \leq <1.67 1.67 \leq	0点 1点 2点	<1.25 1.25 \leq <1.67 1.67 \leq	0点 1点 2点		
アンチトロンビン (%)	70< \leq 70	0点 1点	70< \leq 70	0点 1点	70< \leq 70	0点 1点
TAT, SF または F1+2	基準範囲上限の 2倍未満 基準範囲上限の 2倍以上	0点 1点	基準範囲上限の 2倍未満 基準範囲上限の 2倍以上	0点 1点	基準範囲上限の 2倍未満 基準範囲上限の 2倍以上	0点 1点
肝不全(※2)	なし あり	0点 -3点	なし あり	0点 -3点	なし あり	0点 -3点
DIC 診断	6点以上		4点以上		6点以上	

注)

- ・(※1)：血小板数 >5 万 μL では経時的低下条件を満たせば加点する(血小板数 ≤ 5 万では加点しない)。血小板数の最高スコアは3点までとする。
- ・FDPを測定していない施設(Dダイマーのみ測定施設)では、Dダイマー基準値上限2倍以上への上昇があれば1点を加える。ただし、FDPも測定して結果到着後に再評価することを原則とする。
- ・プロトロンビン時間比：ISIが1.0に近ければ、INRでも良い(ただしDICの診断にPT-INRの使用が推奨されるというエビデンスはない)。
- ・トロンビン-アンチトロンビン複合体(TAT)、可溶性フィブリン(SF)、プロトロンビンフラグメント1+2(F1+2)：採血困難例やルート採血などでは偽高値で上昇することがあるため、FDPやD-ダイマーの上昇度に比較して、TATやSFが著増している場合は再検する。即日の結果が間に合わない場合でも確認する。
- ・手術直後はDICの有無とは関係なく、TAT、SF、FDP、D-ダイマーの上昇、ATの低下などDIC類似のマーカー変動がみられるため、慎重に判断する。
- ・(※2)肝不全：ウイルス性、自己免疫性、薬物性、循環障害などが原因となり「正常肝ないし肝機能が正常と考えられる肝に肝障害が生じ、初発症状出現から8週以内に、高度の肝機能障害に基づいてプロトロンビン時間活性が40%以下ないしはINR値1.5以上を示すもの(急性肝不全)および慢性肝不全(肝硬変のChild-Pugh分類BまたはC(7点以上))」が相当する。
- ・DICが強く疑われるが本診断基準を満たさない症例であっても、医師の判断による抗凝固療法を妨げるものではないが、繰り返しての評価を必要とする。

は採用されていた基礎疾患や臨床症状でのスコアリングは、新基準では削除した。

血小板数の値により、0~3点までの範囲でスコアリングされるが(旧基準と同じ区切り値を採用)、24時間以内に30%以上の減少がみられればさらに1点を加える。ただし、血小板数 ≤ 5 万では24時間以内に30%以上の減少がみられても加点しないために、血小板数の最高スコアは3

点までとする。

FDP も旧基準と同じ区切り値を採用した。FDP を測定せずに D ダイマーのみ測定している施設では、暫定的に D ダイマー基準値上限 2 倍以上への上昇があれば 1 点を加える。このような場合においても、FDP も測定して結果到着後に再度スコアリングを行うことを原則とする。

フィブリノゲン、プロトロンビン時間比は旧基準と同じ区切り値とスコア点を採用した。プロトロンビン時間は、旧基準同様にプロトロンビン時間比による表記を採用しているが、ISI が 1.0 に近ければ、INR でも良い。ただし DIC の診断に PT-INR の使用が推奨されるというエビデンスはない。

AT 活性は旧基準では採用されていなかった検査項目であるが、今回新たに採用した。AT 活性が 70% 以下であれば 1 点のスコアを与える。

凝固線溶系分子マーカーも旧基準では、スコアリング項目としては採用されていなかった検査項目であるが、新基準において新たに採用した。基準範囲上限の 2 倍以上であれば 1 点を与える。なお、採血困難例やルート採血などでは偽高値により上昇することがあるため⁶²⁾、FDP や D-ダイマーの上昇度に比較して、TAT や SF が著増している場合は再検する。これらの分子マーカーを院内測定していないなどの事情で即日の結果が間に合わない場合であっても、必ず確認して DIC 診断に活用する。

手術直後は DIC の有無とは関係なく、TAT、SF、FDP、D-ダイマーの上昇、AT の低下など DIC 類似のマーカー変動がみられるため、慎重に判断する。

肝不全に関しては、急性肝不全と慢性肝不全を含んでいる。急性肝不全は、厚生労働省難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班が「劇症肝炎」に代わる新しい「急性肝不全」の診断基準^{102, 103)}を作成しているため、それを採用した。すなわち、ウイルス性、自己免疫性、薬物性、循環障害などが原因となり「正常肝ないし肝機能が正常と考えられる肝に肝障害が生じ、初発症状出現から 8 週以内に、高度の肝機能障害に基づいてプロトロンビン時間活性が 40% 以下ないしは INR 値 1.5 以上を示すもの」とした。慢性肝不全は、「肝硬変の Child-Pugh 分類 B または C (7 点以上)」とした¹⁰⁴⁾。

新基準は、主治医の治療方針を拘束するものではない。すなわち、DIC が強く疑われるが本診断基準を満たさない症例であっても、医師の判断による抗凝固療法を妨げるものではない。このような場合においても、繰り返しての評価を必要とする。

5) DIC 診断に関連するその他の検査と意義

DIC の診断がなされた後に、DIC の病型分類、病態評価を行う上での有用なマーカーを表 4 に列記した。

6) 旧基準と新基準の相違点

新基準では、アルゴリズムを用いて基礎病態により診断基準を使いわけるとを明確にした。旧基準においても白血球群、非白血球群でスコア法を変える工夫がなされていたが、新基準では造血障害型のみならず感染症型でも診断基準を使い分けるとを明確にした。

造血障害型において血小板数をスコアから除く点については、旧基準の白血球群でも同様の配慮がなされていたが、新基準ではさらに感染症でフィブリノゲンをスコアから除いた。

旧基準では基礎疾患と臨床症状でもスコアリングが行われていたが、新しい基準では既述の理由により削除した。

血小板数に関しては、旧基準では加点されなかった経時的減少が新基準では 1 点の加点項目と

表4 DIC診断に関連するその他の検査と意義

検査項目	意義
プラスミン- α_2 プラスミンインヒビター複合体(PIC)	高値であるほど線溶活性化が高度である
α_2 プラスミンインヒビター(α_2 PI)	線溶活性化に伴い消費性に低下する。ただし、肝不全のみでも低下し、急性炎症性疾患では上昇する
プロテインC(PC)	低値例は予後不良である。ただし、ビタミンK欠乏や肝不全のみでも低下する
プラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1(PAI-1)	感染症型DICでの高値例は予後不良である
HMGB-1	高値例は予後不良である
e-XDP	感染症型DICで低値例あるいは著増例は、いずれも予後不良である

した。

ATに関しては委員会でも賛否両論があったが、現時点では暫定的にATを組込んだ診断基準として、今後多施設での検証作業を実施することとした。ただし、この診断基準は、AT活性が70%未満であっても必ずしもAT製剤投与を推奨するものでない。AT製剤投与の可否に関してはあくまでも主治医の判断によるものであることを付記する。

凝固線溶系分子マーカーを診断基準に組込むことに関しては、多くの委員の熱い思いがあった。どの分子マーカーが良いのかなどの検証が必要であるが、分子マーカーが組込まれた診断基準は世界的にも斬新なものである。

旧基準においても肝硬変および肝硬変に近い病態の慢性肝炎では3点減ずることになっているが、臨床現場では必ずしも適切に行われているとは限らず、DIC誤診の原因の一つになっていた。新基準ではこのような背景のもと、従来適用されなかった劇症肝炎症例も念頭に、肝不全で3点減じることが診断基準の表の中に組込んだ。

6. 今後の方針

今回提出した新基準に関しては、多施設共同の検証を行う予定である。検証作業の結果により新基準に修正を加える可能性がある。検証作業の具体的な方法としては、日本血栓止血学会学術標準化委員会DIC部会が中心となり、ワーキンググループを形成しDIC部会員所属施設および関連施設における症例の後方視的検討および前方視的検討を行う。得られた結果や総括に関して、本委員会で再度議論を行うこととする。

著者の利益相反(COI)の開示：

松下 正：ノボ・ノルディスク株式会社，バイオジェン・IDEC株式会社

川杉和夫：バイエル薬品

瀧 正志：講演料(バクスター株式会社)，臨床研究費(バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社)

矢富 裕：シスメックス株式会社

文献

- 1) 前川正：DICの診断基準について，厚生省特定疾患汎発性血管内血液凝固症調査研究班業績集報告 昭和54年度；汎発性血管内凝固症 III. 厚生省特定疾患汎発性血管内血液凝固症調査研究班，1980，5-12.
- 2) 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* 265-275, 1983.
- 3) 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.
- 4) Taylor FB, 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* 86: 1327-1330, 2001.
- 5) 丸藤哲，射場敏明，江口豊，大友康裕，岡本好司，小関一英，真弓俊彦，村田厚夫，池田寿昭，石倉宏恭，上山昌史，小倉裕司，久志本成樹，齋藤大蔵，遠藤重厚，島崎修次：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* 16: 188-202, 2005.
- 6) 丸藤哲，池田寿昭，石倉宏恭，射場敏明，上山昌史，江口豊，大友康裕，岡本好司，小倉裕司，小関一英，久志本成樹，齋藤大蔵，真弓俊彦，遠藤重厚，島崎修次：急性期 DIC 診断基準 第二次多施設共同前向き試験結果報告. *日本救急医学会雑誌* 18: 237-272, 2007.
- 7) 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.
- 8) Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Ostermann H, Strauss R, Keinecke HO, Warren BL, Opal SM; KyberSept investigators: 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.
- 9) Dhainaut JF, Yan SB, Joyce DE, Pettilä V, Basson B, Brandt JT, Sundin DP, Levi M: Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2: 1924-1933, 2004.
- 10) Takemitsu T, Wada H, Hatada T, Ohmori Y, Ishikura K, Takeda T, Sugiyama T, Yamada N, Maruyama K, Katayama N, Isaji S, Shimpo H, Kusunoki M, Nobori T: Prospective evaluation of three different diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 105: 40-44, 2011.
- 11) Wada H, Wakita Y, Nakase T, Shimura M, Hiyoyama K, Nagaya S, Mori Y, Shiku H: Outcome of disseminated intravascular coagulation in relation to the score when treatment was begun. Mie DIC Study Group. *Thromb Haemost* 74: 848-852, 1995.
- 12) 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* 34: 625-631, 2006.
- 13) Gando S, Saitoh D, Ogura H, Mayumi T, Koseki K, Ikeda T, Ishikura H, Iba T, Ueyama M, Eguchi Y, Ohtomo Y, Okamoto K, Kushimoto S, Endo S, Shimazaki S; Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group: Natural history of disseminated intravascular coagulation diagnosed based on the newly established diagnostic criteria for critically ill patients: results of a multicenter, prospective survey. *Crit Care Med* 36: 145-150, 2008.
- 14) 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* 145: 24-33, 2009.
- 15) 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* 125: 6-11, 2010.
- 16) Di Nisio M, Baudo F, Cosmi B, D'Angelo A, De Gasperi A, Malato A, Schiavoni M, Squizzato A; 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* 129: e177-184, 2012.
- 17) Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Mathew P, Kurosawa S, Gando S, Kim HK, Nielsen JD, Dempfle C-E, Levi M, Toh C-H; 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* 11: 761-767, 2013.
- 18) Takahashi H, Hanano M, Takizawa S, Tatewaki W, Shibata A: Plasmin-alpha 2-plasmin inhibitor complex in plasma of patients with disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol* 28: 162-166, 1988.
- 19) Takahashi H, Tatewaki W, Wada K, Hanano M, Shibata A: Thrombin vs. plasmin generation in disseminated intravascular coagulation associated with various underlying disorders. *Am J Hematol* 33: 90-95, 1990.

- 20) Kario K, Matsuo T, Kodama K, Matsuo M, Yamamoto K, Kobayashi H: Imbalance between thrombin and plasmin activity in disseminated intravascular coagulation. Assessment by the thrombin-antithrombin-III complex/plasmin-alpha-2-antiplasmin complex ratio. *Haemostasis* **22**: 179–186, 1992.
- 21) Asakura H, Jokaji H, Saito M, Uotani C, Kumabashiri I, Morishita E, Yamazaki M, Aoshima K, Matsuda T: Study of the balance between coagulation and fibrinolysis in disseminated intravascular coagulation using molecular markers. *Blood Coagul Fibrinolysis* **5**: 829–832, 1994.
- 22) Matsuda T: Clinical aspects of DIC—disseminated intravascular coagulation. *Pol J Pharmacol* **48**: 73–75, 1996.
- 23) Asakura H: Classifying types of disseminated intravascular coagulation: clinical and animal models. *J Intensive Care* **2**: 20, 2014.
- 24) Wada H, Gabazza EC, Asakura H, Koike K, Okamoto K, Maruyama I, Shiku H, Nobori T: Comparison of diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation (DIC): diagnostic criteria of the International Society of Thrombosis and Hemostasis and of the Japanese Ministry of Health and Welfare for overt DIC. *Am J Hematol* **74**: 17–22, 2003.
- 25) Kawasugi K, Wada H, Hatada T, Okamoto K, Uchiyama T, Kushimoto S, Seki Y, Okamura T, Nobori T; Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC Subcommittee: Prospective evaluation of hemostatic abnormalities in overt DIC due to various underlying diseases. *Thromb Res* **128**: 186–190, 2011.
- 26) Okamoto K, Wada H, Hatada T, Uchiyama T, Kawasugi K, Mayumi T, Gando S, Kushimoto S, Seki Y, Madoiwa S, Asakura H, Koga S, Iba T, Maruyama I; Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee: Frequency and hemostatic abnormalities in pre-DIC patients. *Thromb Res* **126**: 74–78, 2010.
- 27) Kushimoto S, Gando S, Saitoh D, Ogura H, Mayumi T, Koseki K, Ikeda T, Ishikura H, Iba T, Ueyama M, Eguchi Y, Otomo Y, Okamoto K, Endo S, Shimazaki S; Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group: Clinical course and outcome of disseminated intravascular coagulation diagnosed by Japanese Association for Acute Medicine criteria. Comparison between sepsis and trauma. *Thromb Haemost* **100**: 1099–1105, 2008.
- 28) Bounameaux H, Cirafici P, de Moerloose P, Schneider PA, Slosman D, Reber G, Unger PF: Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. *Lancet* **337**: 196–200, 1991.
- 29) Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, Didier D, Unger PF, Patenaude JV, Bounameaux H: Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* **353**: 190–195, 1999.
- 30) Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, Kovacs G, Mitchell M, Lewandowski B, Kovacs MJ: Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* **349**: 1227–1235, 2003.
- 31) Kleijnan A, Di Nisio M, Beyer-Westendorf J, Camporese G, Cosmi B, Ghirarduzzi A, Kamphuisen PW, Otten HM, Porreca E, Aggarwal A, Brodmann M, Guglielmi MD, Iotti M, Kaasjager K, Kamvissi V, Lerede T, Marschang P, Meijer K, Palareti G, Rickles FR, Righini M, Rutjes AW, Tonello C, Verhamme P, Werth S, van Wissen S, Büller HR: Safety and feasibility of a diagnostic algorithm combining clinical probability, d-dimer testing, and ultrasonography for suspected upper extremity deep venous thrombosis: a prospective management study. *Ann Intern Med* **160**: 451–457, 2014.
- 32) Spadaro A, Tortorella V, Morace C, Fortiguerra A, Composto P, Bonfiglio C, Alibrandi A, Luigiano C, De Caro G, Ajello A, Ferrau O, Freni MA: High circulating D-dimers are associated with ascites and hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* **14**: 1549–1552, 2008.
- 33) Greenberg CS, Devine DV, McCrae KM: Measurement of plasma fibrin D-dimer levels with the use of a monoclonal antibody coupled to latex beads. *Am J Clin Pathol* **87**: 94–100, 1987.
- 34) Carr JM, McKinney M, McDonagh J: Diagnosis of disseminated intravascular coagulation. Role of D-dimer. *Am J Clin Pathol* **91**: 280–287, 1989.
- 35) Takahashi H, Tatewaki W, Wada K, Niwano H, Shibata A: Fibrinolysis and fibrinogenolysis in disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* **63**: 340–344, 1990.
- 36) Song KS, Kim YA, Kim HK, Park Q: Incidence and possible reasons for discordant results between positive FDP and negative D-dimer latex assays in clinical specimens. *Yonsei Med J* **40**: 107–111, 1999.
- 37) Sawamura A, Hayakawa M, Gando S, Kubota N, Sugano M, Wada T, Katabami K: Disseminated intravascular coagulation with a fibrinolytic phenotype at an early phase of trauma predicts mortality. *Thromb Res* **124**: 608–613, 2009.
- 38) Madoiwa S, Kitajima I, Ohmori T, Sakata Y, Mimuro J: Distinct reactivity of the commercially available monoclonal antibodies of D-dimer and plasma FDP testing to the molecular variants of fibrin degradation products. *Thromb Res* **132**: 457–464, 2013.
- 39) Madoiwa S, Someya T, Hironaka M, Kobayashi H, Ohmori T, Mimuro J, Sugiyama Y, Morita T, Nishimura Y, Tarumoto T, Ozawa K, Saito K, Sakata Y: Annexin 2 and hemorrhagic disorder in vascular intimal carcinomatosis. *Thromb Res* **119**: 229–240, 2007.
- 40) Oshiro A, Yanagida Y, Gando S, Henzan N, Takahashi I, Makise H: Hemostasis during the early stages of trauma: comparison with disseminated intravascular coagulation. *Crit Care* **18(2)**:R61, 2014.
- 41) Levi M, Opal SM: Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Crit Care* **10**: 222, 2006.

- 42) Singh RK, Baronia AK, Sahoo JN, Sharma S, Naval R, Pandey CM, Poddar B, Azim A, Gurjar M: Prospective comparison of new Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) DIC and International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) DIC score in critically ill septic patients. *Thromb Res* **129**: e119–125, 2012.
- 43) Gando S: The utility of a diagnostic scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Clin* **28**: 373–388, vi, 2012.
- 44) Wada H, Sakuragawa N, Mori Y, Takagi M, Nakasaki T, Shimura M, Hiyoyama K, Nisikawa M, Gabazza EC, Deguchi K, Kazama M, Shiku H: Hemostatic molecular markers before the onset of disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol* **60**: 273–278, 1999.
- 45) Bakhtiari K, Meijers JC, de Jonge E, Levi M: Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* **32**: 2416–2421, 2004.
- 46) Yu M, Nardella A, Pechet L: Screening tests of disseminated intravascular coagulation: guidelines for rapid and specific laboratory diagnosis. *Crit Care Med* **28**: 1777–1780, 2000.
- 47) Hyman DM, Soff GA, Kappel LJ: Disseminated intravascular coagulation with excessive fibrinolysis in prostate cancer: a case series and review of the literature. *Oncology* **81**: 119–125, 2011.
- 48) Lee HJ, Park HJ, Kim HW, Park SG: Comparison of laboratory characteristics between acute promyelocytic leukemia and other subtypes of acute myeloid leukemia with disseminated intravascular coagulation. *Blood Res* **48**: 250–253, 2013.
- 49) Rattray DD, O'Connell CM, Baskett TF: Acute disseminated intravascular coagulation in obstetrics: a tertiary centre population review (1980 to 2009). *J Obstet Gynaecol Can* **34**: 341–347, 2012.
- 50) Scherer RU, Spangenberg P: Procoagulant activity in patients with isolated severe head trauma. *Crit Care Med* **26**: 149–156, 1998.
- 51) Jelenska MM, Szmidi J, Bojakowski K, Grzela T, Palester-Chlebowczyk M: Compensated activation of coagulation in patients with abdominal aortic aneurysm: effects of heparin treatment prior to elective surgery. *Thromb Haemost* **92**: 997–1002, 2004.
- 52) Pati HP, Saraya AK, Charan VD, Sundaram KR, Sharma MC, Choudhary VP: Prognostic role of screening tests of haemostasis and underlying diseases in acute disseminated intra-vascular coagulation in adults. *Clin Lab Haematol* **16**: 9–13, 1994.
- 53) Voves C, Wuillemin WA, Zeerleder S: International Society on Thrombosis and Haemostasis score for overt disseminated intravascular coagulation predicts organ dysfunction and fatality in sepsis patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* **17**: 445–451, 2006.
- 54) Kinasevitz GT, Zein JG, Lee GL, Nazir SA, Taylor FB: Prognostic value of a simple evolving disseminated intravascular coagulation score in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* **33**: 2214–2221, 2005.
- 55) Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, Fabris F, Dell'Era A, Sei C, Mannucci PM: The international normalized ratio calibrated for cirrhosis (INR(liver)) normalizes prothrombin time results for model for end-stage liver disease calculation. *Hepatology* **46**: 520–527, 2007.
- 56) Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, Dell'Era A, Clerici M, Iannuzzi F, Aghemo A, Cazzaniga M, Salerno F, Mannucci PM: Point-of-care coagulation monitors calibrated for the international normalized ratio for cirrhosis (INR(liver)) can help to implement the INR(liver) for the calculation of the MELD score. *J Hepatol* **51**: 288–295, 2009.
- 57) Asakura H, Wada H, Okamoto K, Iba T, Uchiyama T, Eguchi Y, Kawasugi K, Koga S, Mayumi T, Koike K, Gando S: Evaluation of haemostatic molecular markers for diagnosis of disseminated intravascular coagulation in patients with infections. *Thromb Haemost* **95**: 282–287, 2006.
- 58) Kushimoto S, Wada H, Kawasugi K, Okamoto K, Uchiyama T, Seki Y, Hatada T, Imai H, Nobori T; Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee: Increased ratio of soluble fibrin formation/thrombin generation in patients with DIC. *Clin Appl Thromb Hemost* **18**: 628–632, 2012.
- 59) Wada H, Kobayashi T, Abe Y, Hatada T, Yamada N, Sudo A, Uchida A, Nobori T: Elevated levels of soluble fibrin or D-dimer indicate high risk of thrombosis. *J Thromb Haemost* **4**: 1253–1258, 2006.
- 60) Dempfle CE, Wurst M, Smolinski M, Lorenz S, Osika A, Olenik D, Fiedler F, Borggrete M: Use of soluble fibrin antigen instead of D-dimer as fibrin-related marker may enhance the prognostic power of the ISTH overt DIC score. *Thromb Haemost* **91**: 812–818, 2004.
- 61) Okamoto K, Takaki A, Takeda S, Katoh H, Ohsato K: Coagulopathy in disseminated intravascular coagulation due to abdominal sepsis: determination of prothrombin fragment 1 + 2 and other markers. *Haemostasis* **22**: 17–24, 1992.
- 62) Omote M, Asakura H, Takamichi S, Shibayama M, Yoshida T, Kadohira Y, Maekawa M, Yamazaki M, Morishita E, Nakao S, Wada T: Changes in molecular markers of hemostatic and fibrinolytic activation under various sampling conditions using vacuum tube samples from healthy volunteers. *Thromb Res* **123**: 390–395, 2008.
- 63) Hamano A, Tanaka S, Takeda Y, Umeda M, Sakata Y: A novel monoclonal antibody to fibrin monomer and soluble fibrin for the detection of soluble fibrin in plasma. *Clin Chim Acta* **318**: 25–32, 2002.
- 64) Soe G, Kohno I, Inuzuka K, Itoh Y, Matsuda M: A monoclonal antibody that recognizes a neo-antigen exposed in the E

- domain of fibrin monomer complexed with fibrinogen or its derivatives: its application to the measurement of soluble fibrin in plasma. *Blood* **88**: 2109–2117, 1996.
- 65) Suzuki A, Ebinuma H, Matsuo M, Miyazaki O, Yago H: The monoclonal antibody that recognizes an epitope in the C-terminal region of the fibrinogen alpha-chain reacts with soluble fibrin and fibrin monomer generated by thrombin but not with those formed as plasmin degradation products. *Thromb Res* **121**: 377–385, 2007.
 - 66) Dhainaut JF, Shorr AF, Macias WL, Kollef MJ, Levi M, Reinhart K, Nelson DR: Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: relationship with mortality and organ failure. *Crit Care Med* **33**: 341–348, 2005.
 - 67) Wilson RF, Farag A, Mammen EF, Fujii Y: Sepsis and antithrombin III, prekallikrein, and fibronectin levels in surgical patients. *Am Surg* **55**: 450–456, 1989.
 - 68) Lavrentieva A, Kontakiotis T, Bitzani M, Papaioannou-Gaki G, Parlapani A, Thomareis O, Tsotsolis N, Giala MA: Early coagulation disorders after severe burn injury: impact on mortality. *Intensive Care Med* **34**: 700–706, 2008.
 - 69) Gando S, Sawamura A, Hayakawa M, Hoshino H, Kubota N, Oshiro A: First day dynamic changes in antithrombin III activity after supplementation have a predictive value in critically ill patients. *Am J Hematol* **81**: 907–914, 2006.
 - 70) Ranucci M, Frigiola A, Menicanti L, Ditta A, Boncilli A, Brozzi S: Postoperative antithrombin levels and outcome in cardiac operations. *Crit Care Med* **33**: 355–360, 2005.
 - 71) Maeda K, Hirota M, Ichihara A, Ohmuraya M, Hashimoto D, Sugita H, Takamori H, Kanemitsu K, Baba H: Applicability of disseminated intravascular coagulation parameters in the assessment of the severity of acute pancreatitis. *Pancreas* **32**: 87–92, 2006.
 - 72) Sodeck GH, Schillinger M, Ehrlich MP, Grabenwoeger M, Exner M, Laggner AN, Domanovits H: Preoperative antithrombin III activity predicts outcome after surgical repair of acute type A aortic dissection. *Atherosclerosis* **186**: 107–112, 2006.
 - 73) Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Hendrycx S, Caron C, Rime A, Marey A, Lestavel P: Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest* **101**: 816–823, 1992.
 - 74) Iba T, Saito D, Wada H, Asakura H: Efficacy and bleeding risk of antithrombin supplementation in septic disseminated intravascular coagulation: a prospective multicenter survey. *Thromb Res* **130**: e129–133, 2012.
 - 75) Egi M, Morimatsu H, Wiedermann CJ, Tani M, Kanazawa T, Suzuki S, Matsusaki T, Shimizu K, Toda Y, Iwasaki T, Morita K: Non-overt disseminated intravascular coagulation scoring for critically ill patients: the impact of antithrombin levels. *Thromb Haemost* **101**: 696–705, 2009.
 - 76) Sivula M, Tallgren M, Pettilä V: Modified score for disseminated intravascular coagulation in the critically ill. *Intensive Care Med* **31**: 1209–1214, 2005.
 - 77) Okabayashi K, Wada H, Ohta S, Shiku H, Nobori T, Maruyama K: Hemostatic markers and the sepsis-related organ failure assessment score in patients with disseminated intravascular coagulation in an intensive care unit. *Am J Hematol* **76**: 225–229, 2004.
 - 78) Gando S, Kameue T, Nanzaki S, Nakanishi Y: Disseminated intravascular coagulation is a frequent complication of systemic inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost* **75**: 224–228, 1996.
 - 79) Mesters RM, Mannucci PM, Coppola R, Keller T, Ostermann H, Kienast J: Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients. *Blood* **88**: 881–886, 1996.
 - 80) Dixit A, Kannan M, Mahapatra M, Choudhry VP, Saxena R: Roles of protein C, protein S, and antithrombin III in acute leukemia. *Am J Hematol* **81**: 171–174, 2006.
 - 81) Kobayashi A, Matsuda Y, Mitani M, Makino Y, Ohta H: Assessment of the usefulness of antithrombin-III in the management of disseminated intravascular coagulation in obstetrically ill patients. *Clin Appl Thromb Hemost* **16**: 688–693, 2010.
 - 82) Aibiki M, Fukuoka N, Umakoshi K, Ohtsubo S, Kikuchi S: Serum albumin levels anticipate antithrombin III activities before and after antithrombin III agent in critical patients with disseminated intravascular coagulation. *Shock* **27**: 139–144, 2007.
 - 83) Asakura H, Ontachi Y, Mizutani T, Kato M, Ito T, Saito M, Morishita E, Yamazaki M, Aoshima K, Takami A, Yoshida T, Suga Y, Miyamoto K, Nakao S: Decreased plasma activity of antithrombin or protein C is not due to consumption coagulopathy in septic patients with disseminated intravascular coagulation. *Eur J Haematol* **67**: 170–175, 2001.
 - 84) Rodeghiero F, Mannucci PM, Viganò S, Barbui T, Gugliotta L, Cortellaro M, Dini E: Liver dysfunction rather than intravascular coagulation as the main cause of low protein C and antithrombin III in acute leukemia. *Blood* **63**: 965–969, 1984.
 - 85) Joly B, Barbay V, Borg JY, Le Cam-Duchez V: Comparison of markers of coagulation activation and thrombin generation test in uncomplicated pregnancies. *Thromb Res* **132**: 386–391, 2013.
 - 86) Choi Q, Hong KH, Kim JE, Kim HK: Changes in plasma levels of natural anticoagulants in disseminated intravascular coagulation: high prognostic value of antithrombin and protein C in patients with underlying sepsis or severe infection. *Ann Lab Med* **34**: 85–91, 2014.

- 87) Ishikura H, Nishida T, Murai A, Nakamura Y, Irie Y, Tanaka J, Umemura T: New diagnostic strategy for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a prospective single-center observational study. *Crit Care* **18**: R19, 2014.
- 88) Koyama K, Madoiwa S, Tanaka S, Koinuma T, Wada M, Sakata A, Ohmori T, Mimuro J, Nunomiya S, Sakata Y: Evaluation of hemostatic biomarker abnormalities that precede platelet count decline in critically ill patients with sepsis. *J Crit Care* **28**: 556–563, 2013.
- 89) Fukao H, Ueshima S, Okada K, Yamamoto K, Matsuo T, Matsuo O: Tissue-type plasminogen activator, type 1 plasminogen activator inhibitor and their complex in plasma with disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res* **68**: 57–65, 1992.
- 90) García-Frade LJ, Lorente JA, García-Avello A, de Pablo R, Landín L: Plasminogen activator inhibitor-1 levels determine the profibrinolytic response in disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol* **41**: 303–304, 1992.
- 91) Gando S, Nakanishi Y, Tedo I: Cytokines and plasminogen activator inhibitor-1 in posttrauma disseminated intravascular coagulation: relationship to multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* **23**: 1835–1842, 1995.
- 92) Watanabe R, Wada H, Miura Y, Murata Y, Watanabe Y, Sakakura M, Okugawa Y, Nakasaki T, Mori Y, Nishikawa M, Gabazza EC, Shiku H, Nobori T: Plasma levels of total plasminogen activator inhibitor-I (PAI-I) and tPA/PAI-I complex in patients with disseminated intravascular coagulation and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clin Appl Thromb Hemost* **7**: 229–233, 2001.
- 93) Madoiwa S, Nunomiya S, Ono T, Shintani Y, Ohmori T, Mimuro J, Sakata Y: Plasminogen activator inhibitor 1 promotes a poor prognosis in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol* **84**: 398–405, 2006.
- 94) Hatada T, Wada H, Nobori T, Okabayashi K, Maruyama K, Abe Y, Uemoto S, Yamada S, Maruyama I: Plasma concentrations and importance of High Mobility Group Box protein in the prognosis of organ failure in patients with disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* **94**: 975–979, 2005.
- 95) Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, Colucci M: Sepsis, thrombosis and organ dysfunction. *Thromb Res* **129**: 290–295, 2012.
- 96) Madoiwa S, Tanaka H, Nagahama Y, Dokai M, Kashiwakura Y, Ishiwata A, Sakata A, Yasumoto A, Ohmori T, Mimuro J, Sakata Y: Degradation of cross-linked fibrin by leukocyte elastase as alternative pathway for plasmin-mediated fibrinolysis in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res* **127**: 349–355, 2011.
- 97) Hayakawa M, Sawamura A, Gando S, Kubota N, Uegaki S, Shimojima H, Sugano M, Ieko M: Disseminated intravascular coagulation at an early phase of trauma is associated with consumption coagulopathy and excessive fibrinolysis both by plasmin and neutrophil elastase. *Surgery* **149**: 221–230, 2011.
- 98) Gando S, Hayakawa M, Sawamura A, Hoshino H, Oshiro A, Kubota N, Jesmin S: The activation of neutrophil elastase-mediated fibrinolysis is not sufficient to overcome the fibrinolytic shutdown of disseminated intravascular coagulation associated with systemic inflammation. *Thromb Res* **121**: 67–73, 2007.
- 99) Ono T, Mimuro J, Madoiwa S, Soejima K, Kashiwakura Y, Ishiwata A, Takano K, Ohmori T, Sakata Y: Severe secondary deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: its correlation with development of renal failure. *Blood* **107**: 528–534, 2006.
- 100) Matsumoto T, Wada H, Nobori T, Nakatani K, Onishi K, Nishikawa M, Shiku H, Kazahaya Y, Sawai T, Koike K, Matsuda M: Elevated plasma levels of fibrin degradation products by granulocyte-derived elastase in patients with disseminated intravascular coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost* **11**: 391–400, 2005.
- 101) Kohno I, Inuzuka K, Itoh Y, Nakahara K, Eguchi Y, Sugo T, Soe G, Sakata Y, Murayama H, Matsuda M: A monoclonal antibody specific to the granulocyte-derived elastase-fragment D species of human fibrinogen and fibrin: its application to the measurement of granulocyte-derived elastase digests in plasma. *Blood* **95**: 1721–1728, 2000.
- 102) 持田智, 滝川康裕, 中山伸朗, 桶谷真, 内木隆文, 山岸由幸, 市田隆文, 坪内博仁: 我が国における「急性肝不全」の概念, 診断基準の確立: 厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班, ワーキンググループ-1, 研究報告. *肝臓* **52**: 393–398, 2011.
- 103) Mochida S, Takikawa Y, Nakayama N, Oketani M, Naiki T, Yamagishi Y, Ichida T, Tsubouchi H: Diagnostic criteria of acute liver failure: A report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan. *Hepatol Res* **41**: 805–812, 2011.
- 104) Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R: Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* **60**: 646–649, 1973.