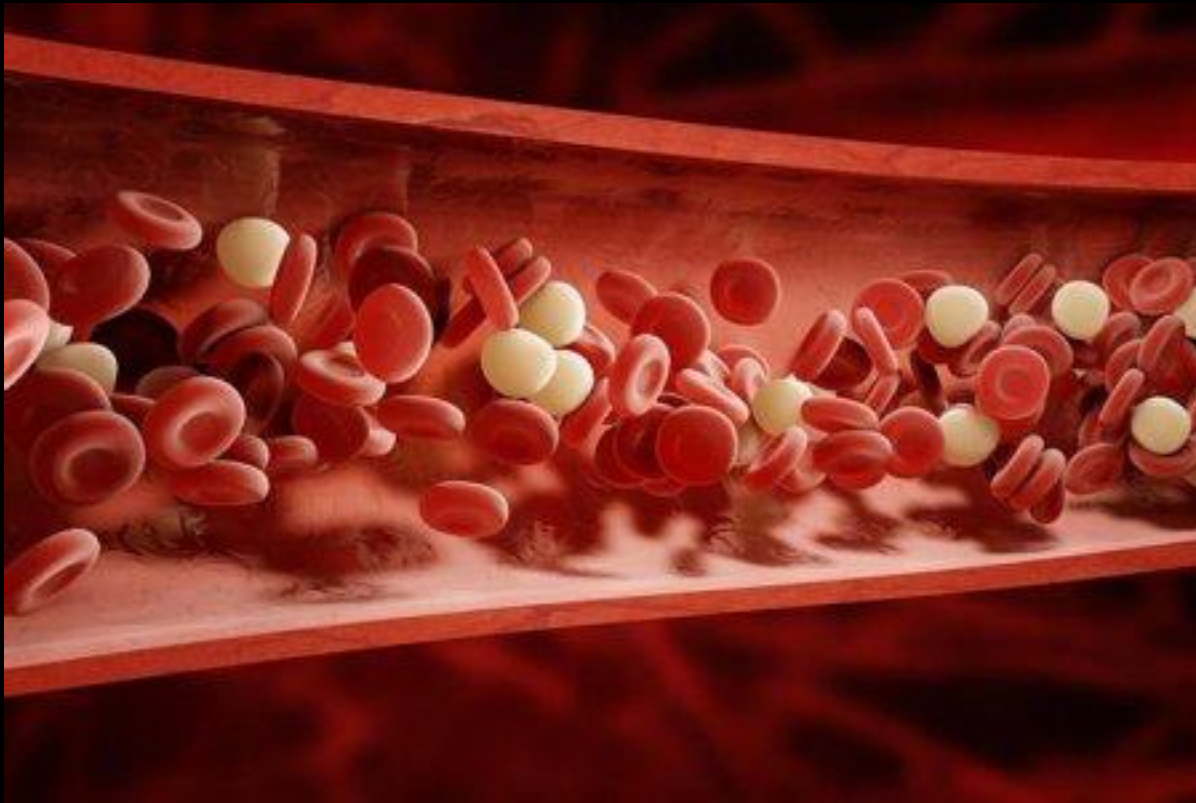


2019年3月20日  
救急部 & 総合内科の朝のミニレクチャー

# DIC療法



神戸大学大学院医学研究科外科系講座 災害・救急医学分野  
小谷穰治

# 旧厚生省DIC診断基準（1988年改訂）

スコア	基礎疾患	臨床症状		検査成績			
		出血症状*	臓器症状	FDP	血小板数*	フィブリノゲン	PT時間 (時間比)
0	なし	なし	なし	<10	>12	>150	<1.25
1	あり	あり	あり	10≦ <20	12≧ >8	150≧ >100	1.25≦ >1.67
2				20≦ <40	8≧ >5	100≧	1.67≦
3				40≦	5≧		

## 非白血病群

7点以上 : DIC  
 6点 : DIC疑い  
 5点以下 : DICの可能性少ない

## 白血病群

\* 項目を除く

4点以上 : DIC  
 3点 : DIC疑い  
 2点以下 : DICの可能性少ない

# 旧厚生省DIC診断基準（1988年改訂）

スコア	基礎疾患	臨床症状		検査成績			
		出血症状*	臓器症状	FDP	血小板数*	フィブリノゲン	PT時間 (時間比)

- ・ **臨床症状**がスコアに含まれているため、DICが進行しないと診断されにくい。
- ・ **フィブリノゲン**が診断項目に含まれており、感染症では、肝予備機能低下の影響を受けやすい。

## 非白血病群

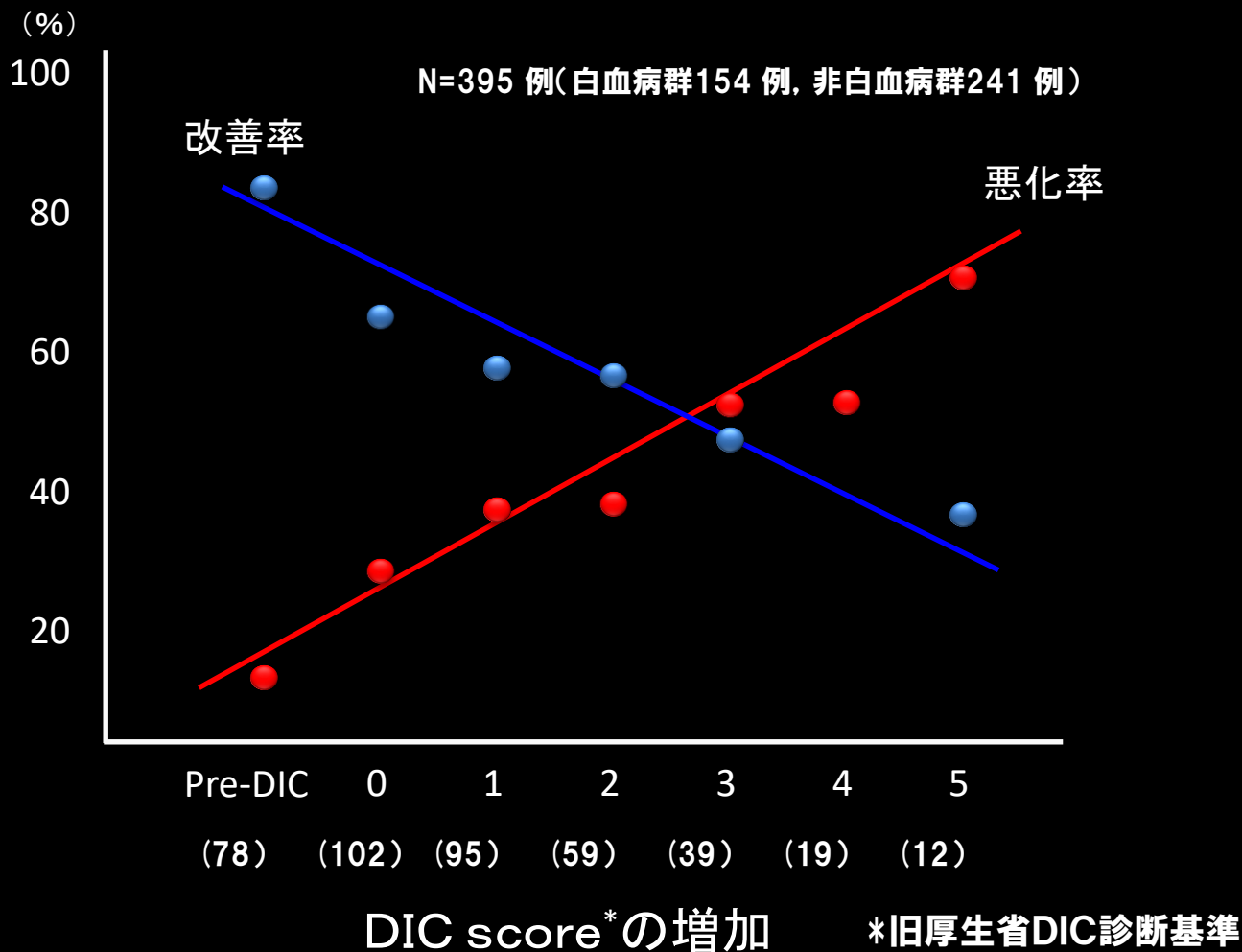
7点以上 : DIC  
6点 : DIC疑い  
5点以下 : DICの可能性少ない

## 白血病群

\* 項目を除く

4点以上 : DIC  
3点 : DIC疑い  
2点以下 : DICの可能性少ない

# 治療開始時のD I C scoreと改善率



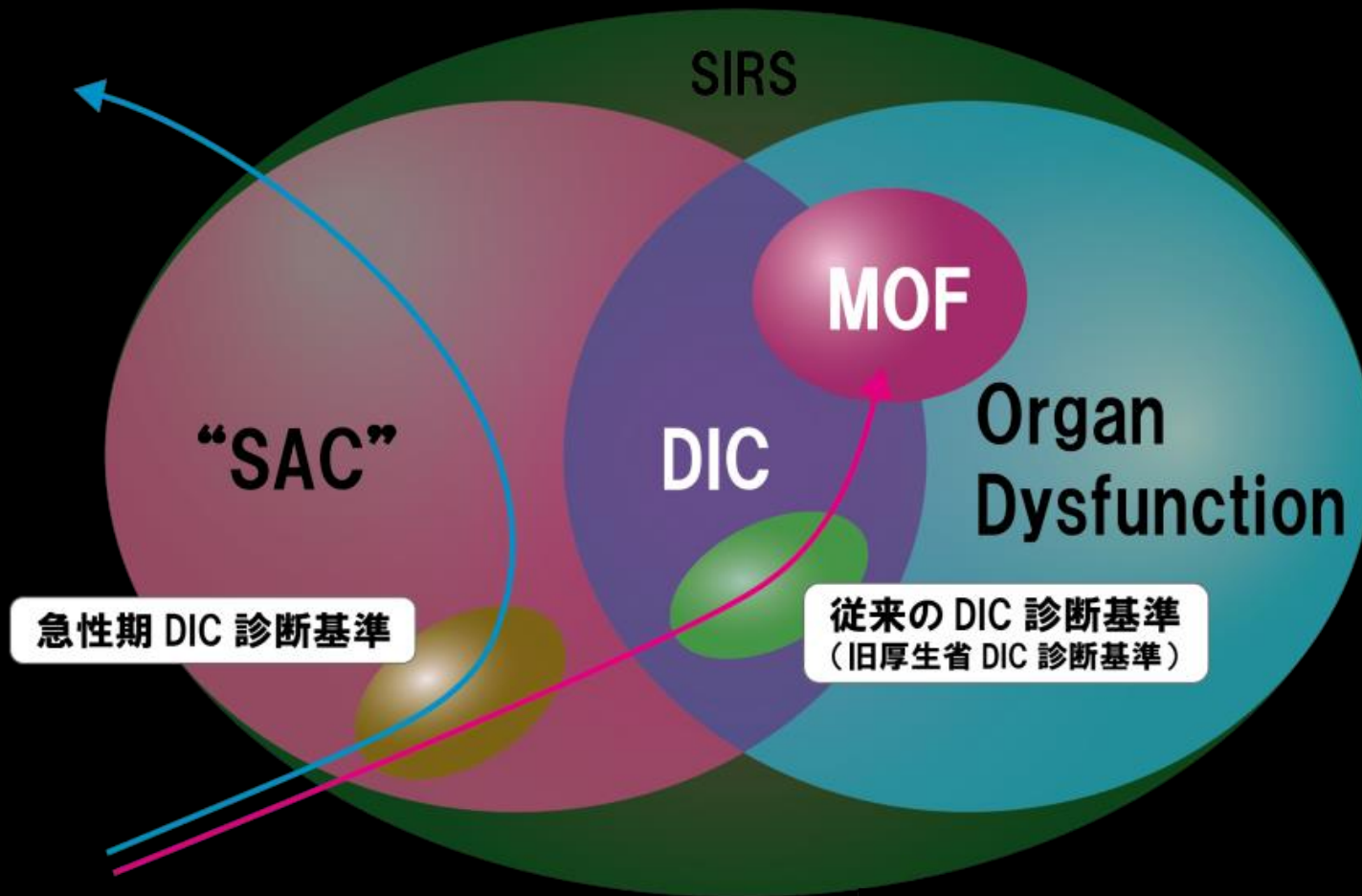
Wada H, Thromb Haemost. 1995; 74: 848-852.

Pre-DIC の時点で治療すると80%以上のDIC が改善し、8%のみが悪化。DIC スコアが増加するに従いDICの改善率は低下し、悪化率は増加した。このことから、DIC の早期に治療するほうがDICの予後が良いことがわかる。

## 急性期（救急領域）DIC診断基準作成の必要性

- **旧厚生省診断基準(7点)を満たしてからの治療開始では、良好な予後は期待できない。**
- **早期に治療を開始でき、それによって予後の改善が期待できる診断基準が必要。**

# SAC (SIRS Associated Coagulopathy)



日本救急医学会DIC特別委員会コンセンサスより改変

# 急性期DIC診断基準

スコア	SIRS	血小板数 (mm <sup>3</sup> )	PT比	FDP (μg/mL)
0	0-2	≥12万		<10
1	≥3	≥8万, <12万 あるいは24時間以内に 30%以上の減少	<1.2 <PT比1.2に相当する秒数(秒) ≥PT比1.2に相当する活性値(%)	10 ≤ <25
3		<8万 あるいは24時間以内に 50%以上の減少	≥1.2 ≥PT比1.2に相当する秒数(秒) <PT比1.2に相当する活性値(%)	≥25

≥4: DIC

# 急性期DIC診断基準

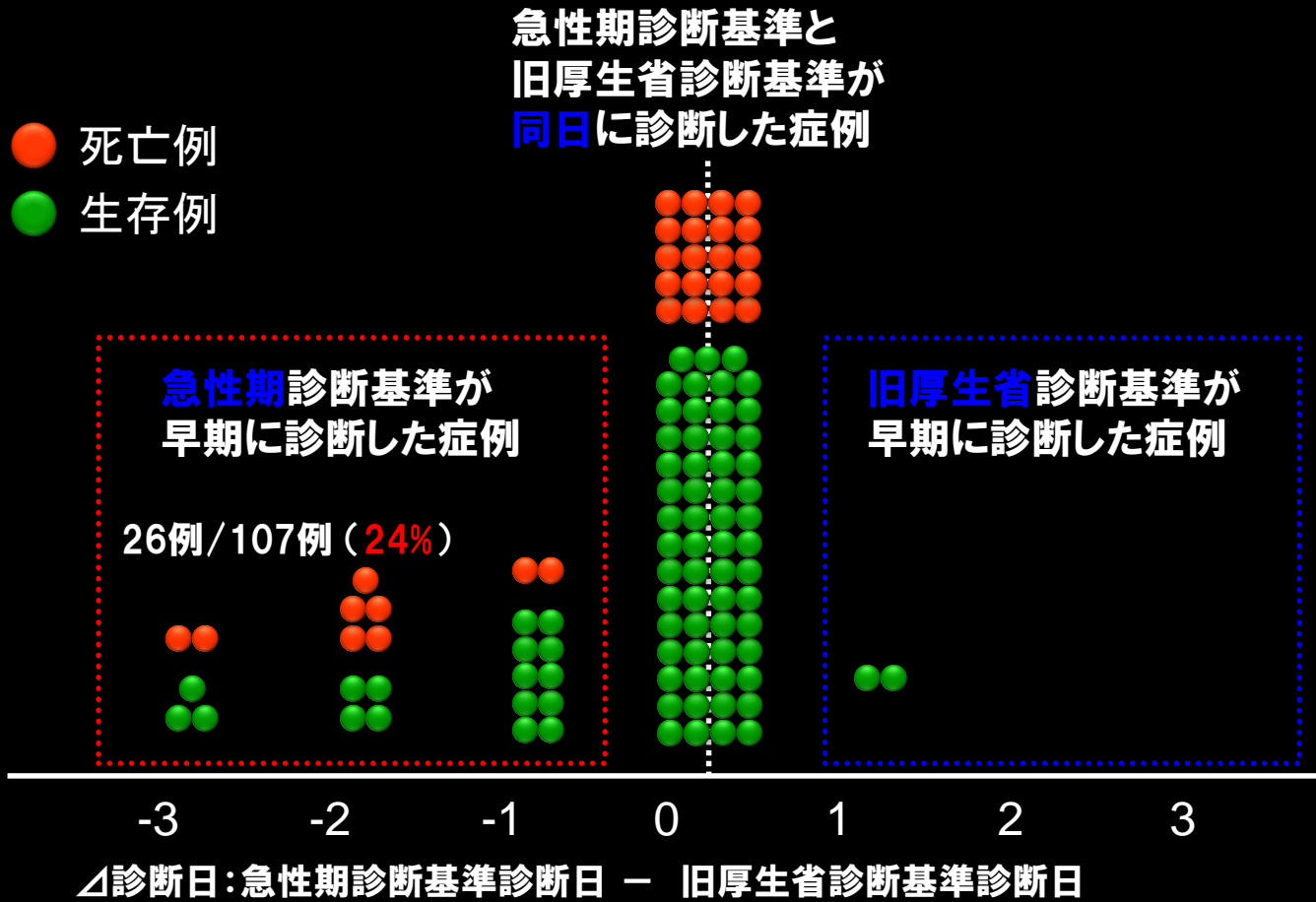
スコア	SIRS	血小板数 (mm <sup>3</sup> )	PT比	FDP (μg/mL)
0				
1				
2				
		50 %以上の減少	< PT比1.2に相当する活性値 (%)	

- 旧厚生省DIC診断基準にあった  
**臨床症状とフィブリノゲン**を削除
- **SIRS**を追加
- **血小板減少率**を反映させた

≥4: DIC



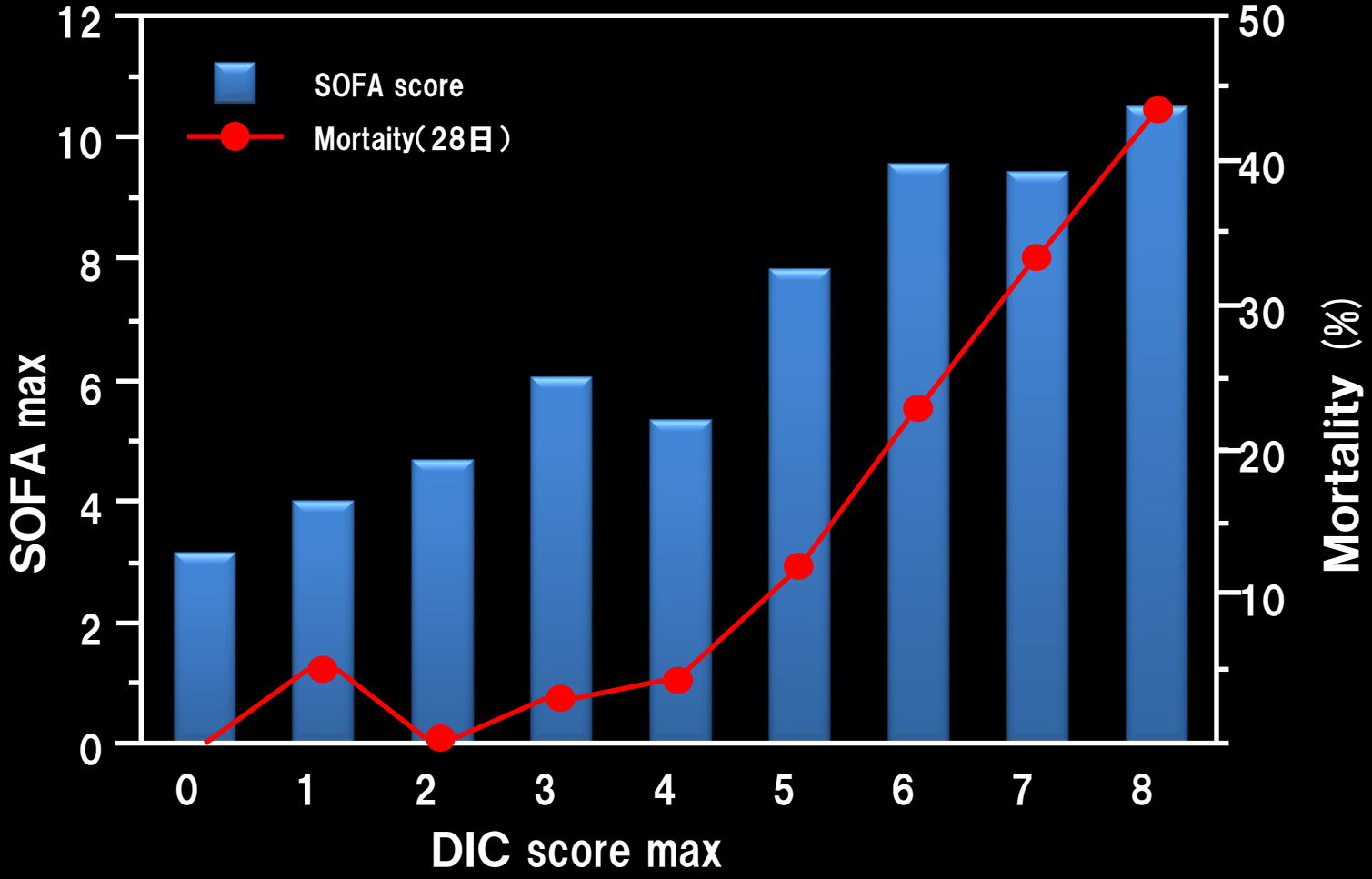
# 早期診断（急性期診断基準と旧厚生省診断基準）



急性期診断基準が、より早期にDICを診断することが可能であった。

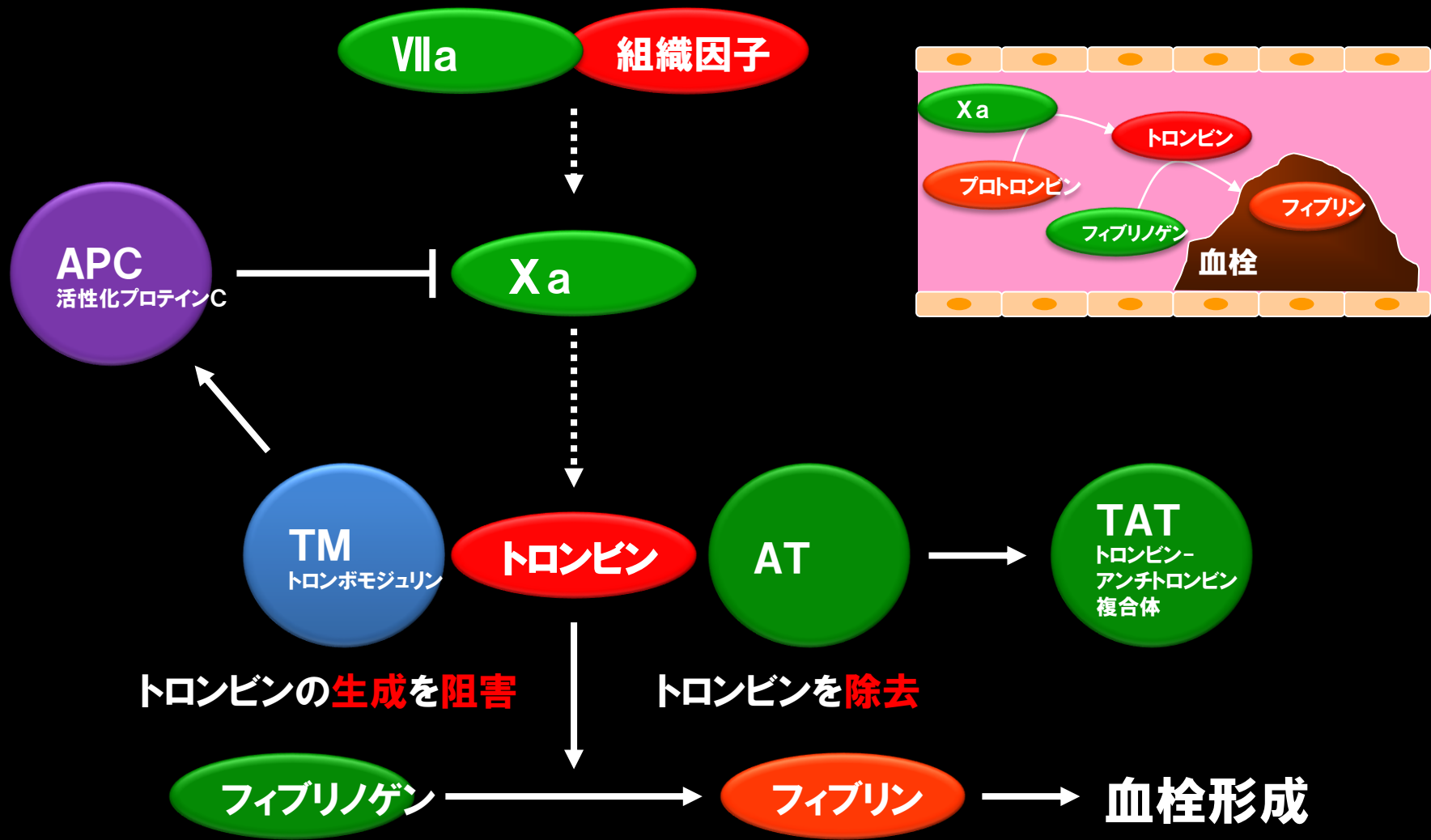
丸藤哲, 射場敏明, 江口豊, ほか. 急性期DIC 診断基準多施設共同前向き試験結果報告. 日救急医学会誌. 2005; 16: 188-202.

# 急性期DIC診断基準と臓器不全および死亡率の関連



丸藤哲, 射場敏明, 江口豊, ほか. 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. 2005; 16: 188-202.

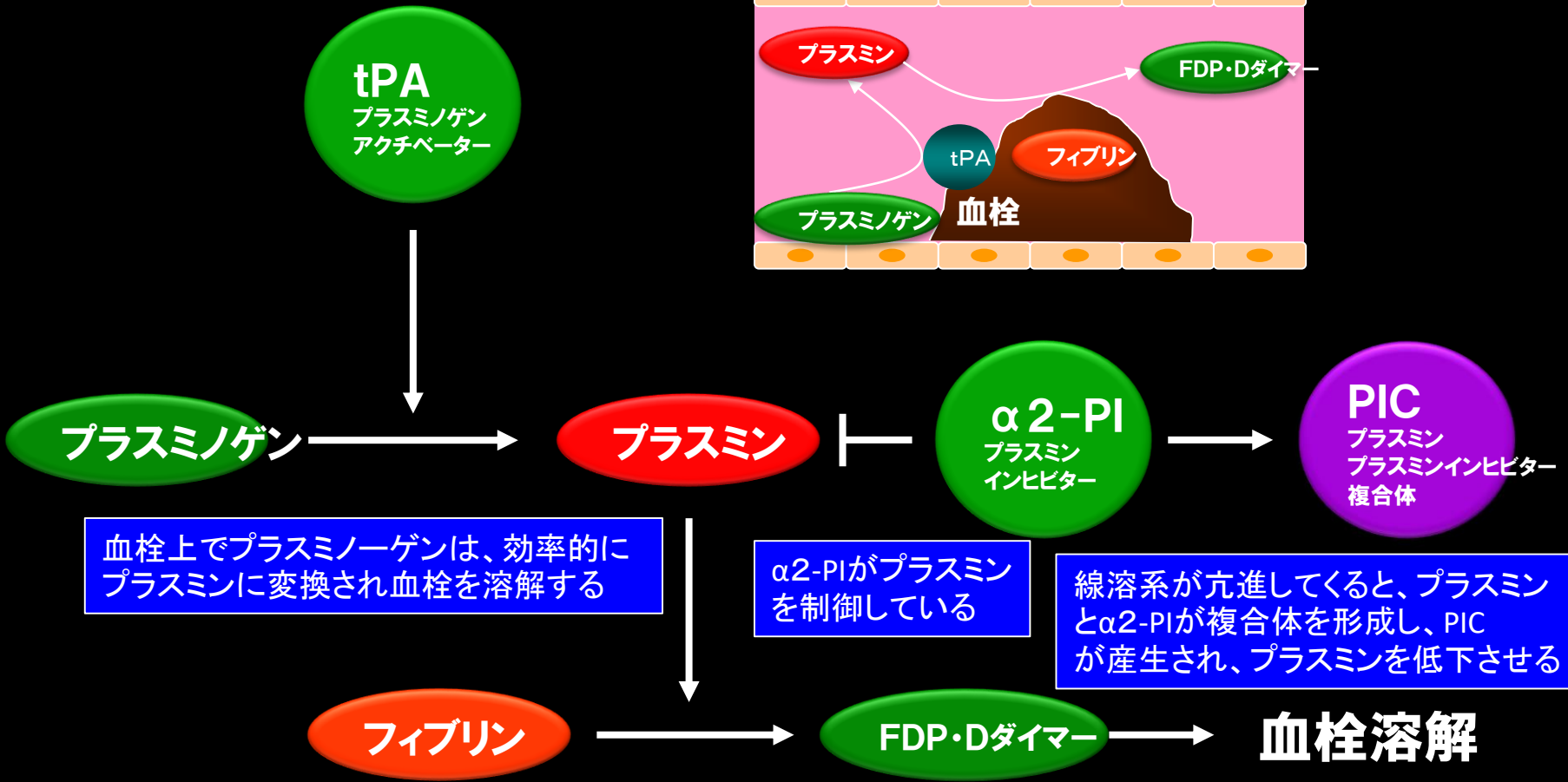
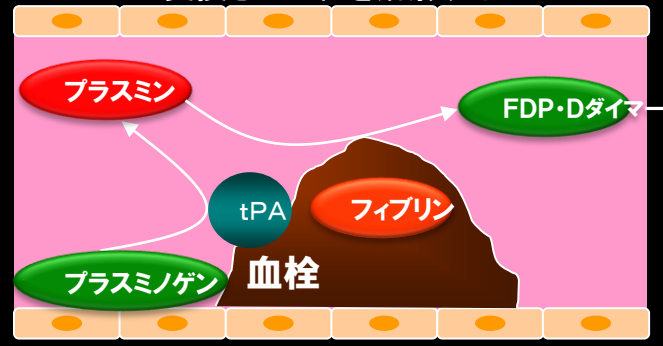
# 血栓形成と制御メカニズム（凝固系）



# 血栓の溶解メカニズム（線溶系）

血栓親和性が高く、フィブリン上に集積

血栓上でプラスミノゲンは、効率的にプラスミンに変換され血栓を溶解する



血栓上でプラスミノゲンは、効率的にプラスミンに変換され血栓を溶解する

α2-PIがプラスミンを制御している

線溶系が亢進してくると、プラスミンとα2-PIが複合体を形成し、PICが産生され、プラスミンを低下させる

造血器悪性腫瘍のDICでは、線溶系が亢進しているためPICの値は、高値となる。

# 敗血症性DIC

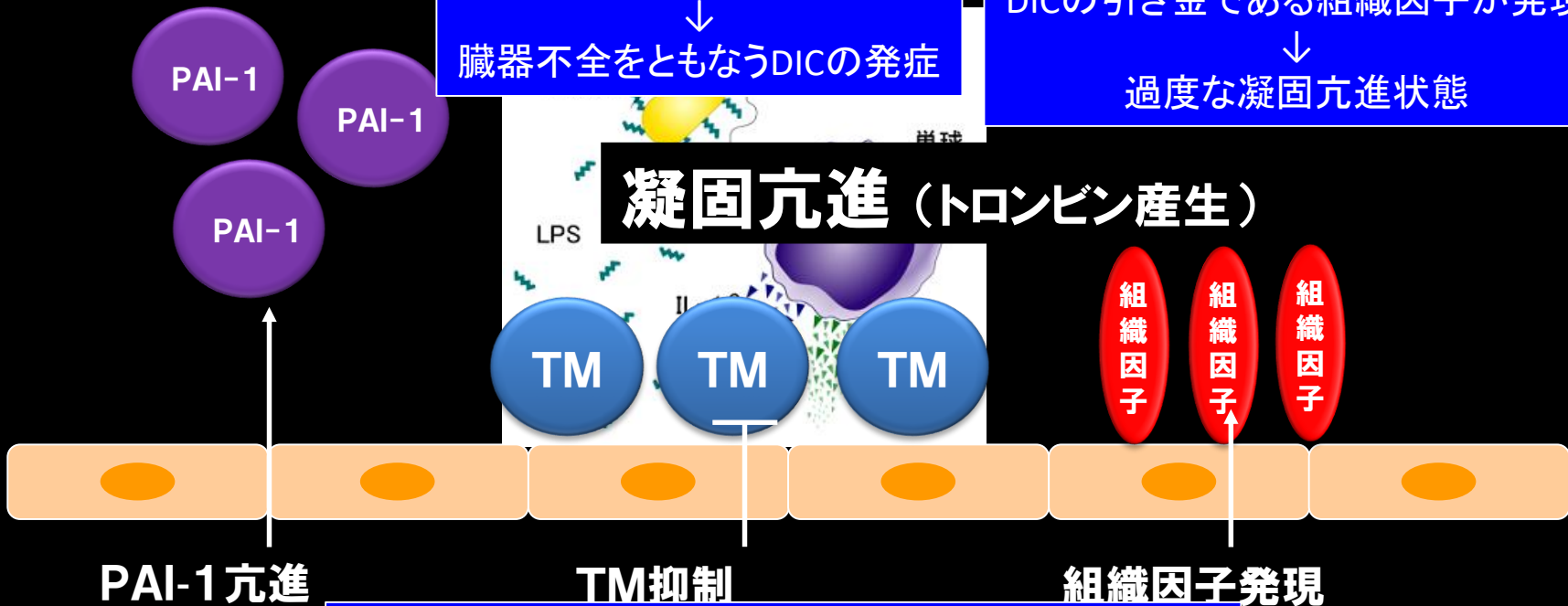
## 血管内皮障害と凝固線溶異常

### 線溶抑制

(プラスミン産生低下)

PAI-1が過剰産生  
↓  
線溶系が抑制  
↓  
臓器不全をともなうDICの発症

DICの引き金である組織因子が発現  
↓  
過度な凝固亢進状態



### 凝固亢進 (トロンビン産生)

PAI-1亢進

TM抑制

組織因子発現

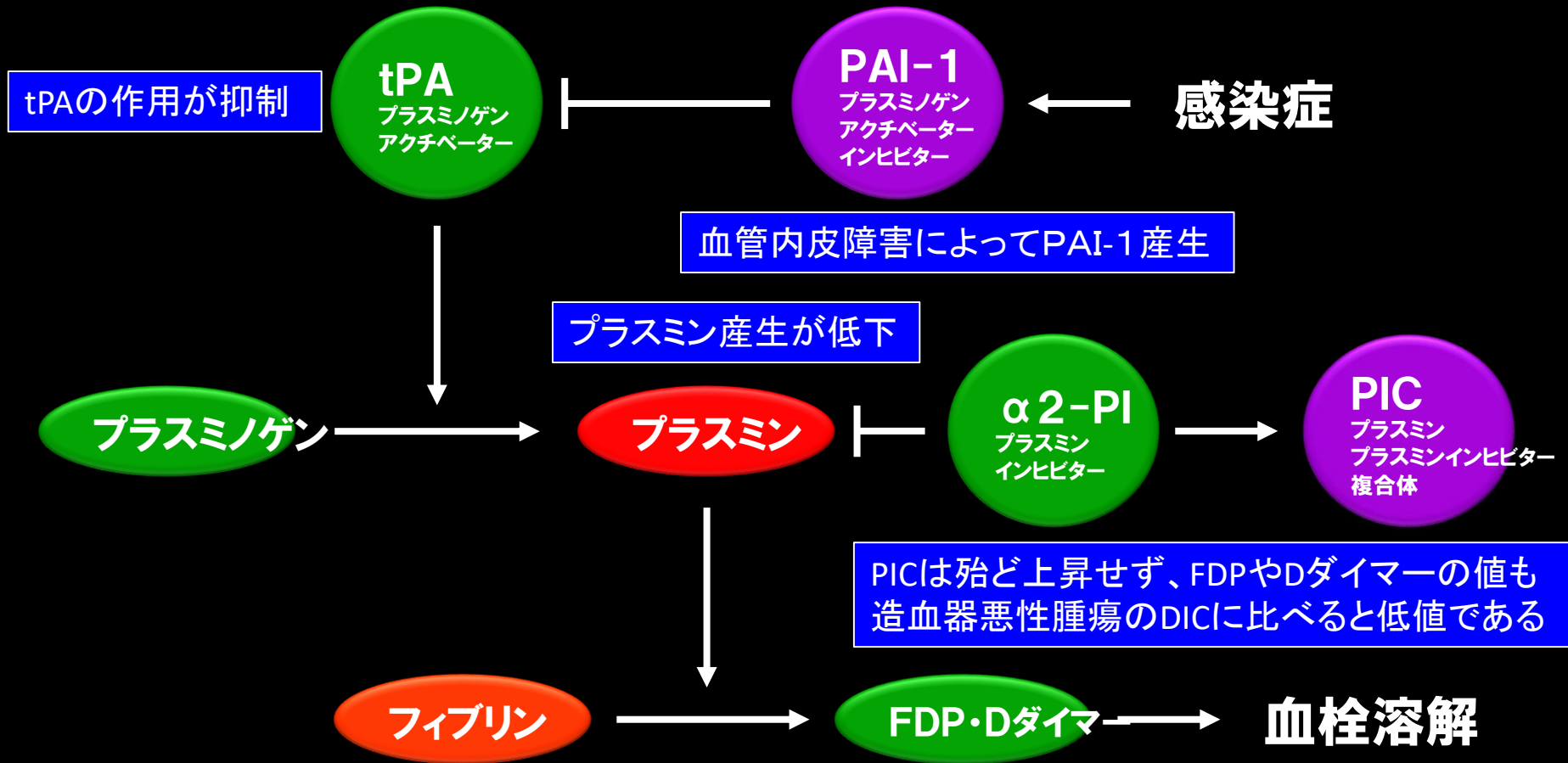
TMの発現抑制やエラスターゼによる不活性化(分解)

### 血管内皮障害 (NF-κB活性化)

炎症性サイトカインの影響によって血管内皮障害が起こる

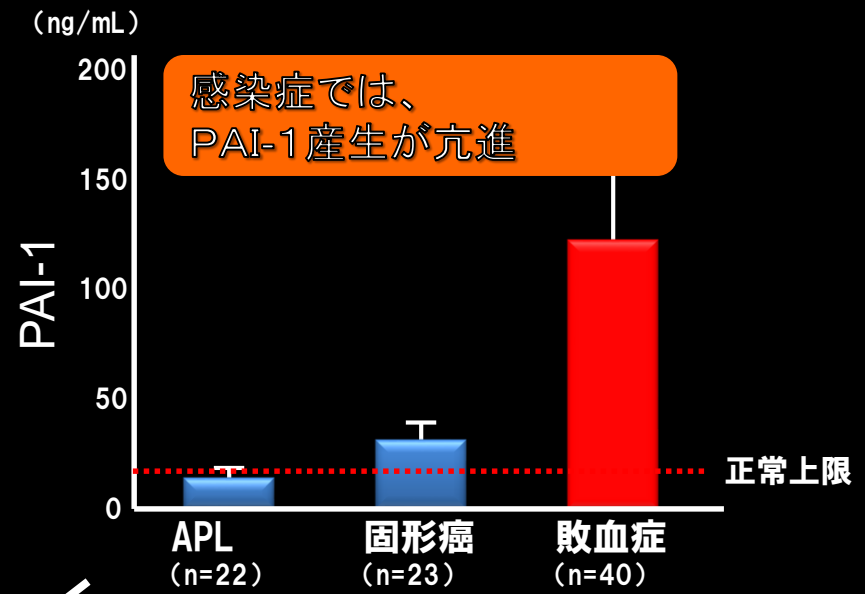
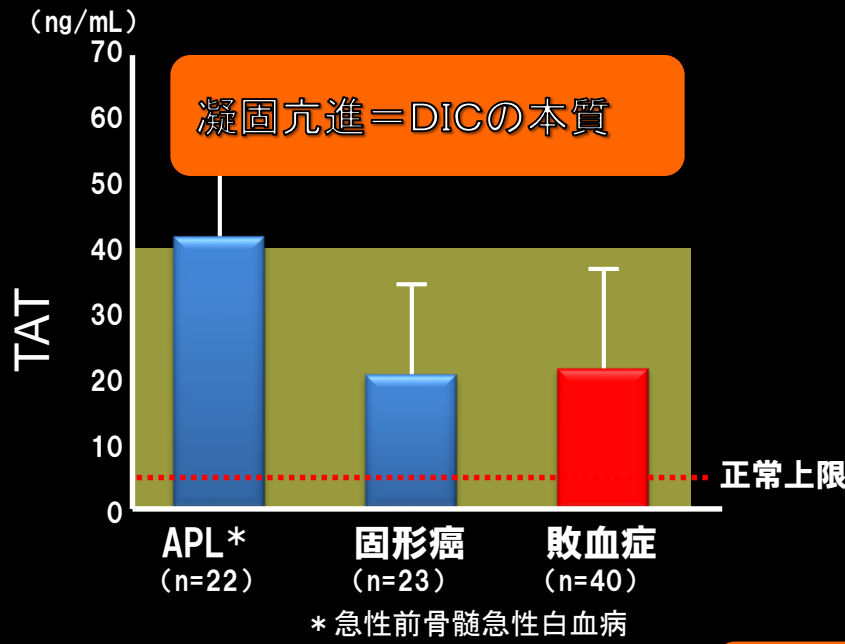
# 敗血症性DIC

## 血栓の溶解メカニズム（線溶系）

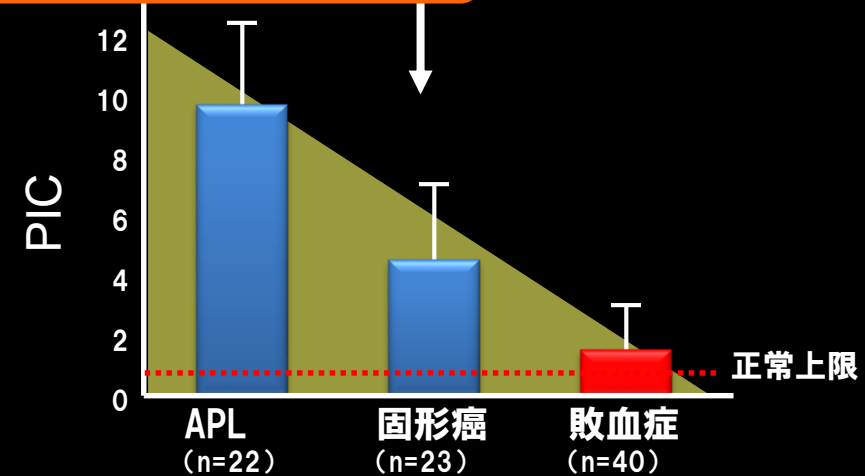
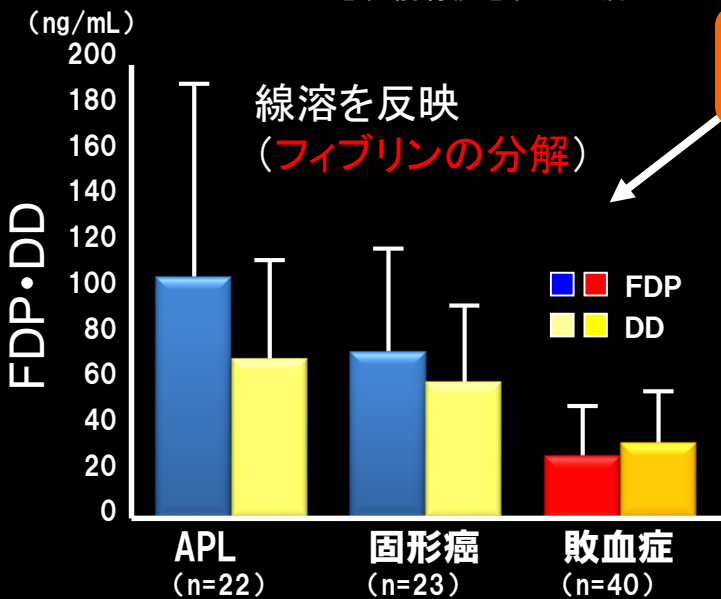


敗血症性DICでは、**PAI-1の産生**によって**プラスミンの生成が阻害**される。その結果、**フィブリン(血栓)**が分解できず**臓器障害**を引き起こす。

# 基礎疾患別の臨床検査値の変動



PAI-1によって線溶が抑制



# DICの病型分類

病型	凝固 (TAT)	線溶 (PIC)	症状	Dダイマー	PAI-1	代表的疾患
線溶抑制型 (凝固優位型)	↑	↓	臓器症状	微増	著増	敗血症
線溶均衡型	↑	↑		↑	↑	固形癌
線溶亢進型	↓	↑	出血症状	上昇	微増	APL AAA

TAT: トロンビン-アンチトロンビン複合体 PIC: プラスミン- $\alpha$ 2プラスミンインヒビター複合体  
 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



# 歴史的背景(欧米)

- 1991年 SCCMとACCP合同によるSepsisとそれに基づく多臓器不全の定義に関するカンファレンス
- 2001年 SCCM, ESICM, ACCP, ATSとSISが, Sepsisの定義を明確化  
ISTH/SSCがOvert-DIC診断基準を提示
- 2002年 SCCM, ESICM, ISFが, 5年間でsevere sepsis患者の死亡率を25%減らすという国際的なキャンペーン”Surviving Sepsis Campaign”を開始
- 2004年 世界初のSepsisの管理指針を示した**Severe Sepsis Campaign Guideline (SSCG)**を発表
- 2008年 これまでのSSCガイドラインをリニューアルしSSCG2008を発表(ATC, ANZICSは不参加)
- 2013年 SSCG2012を発表**

欧米のDIC治療は基礎疾患の治療重視, 抗凝固剤はヘパリン程度

# 歴史的背景(日本)

日本では、「敗血症」という括りより「DIC治療」を対象にコンセンサス形成がなされてきた

- 1988年 厚生省DIC基準の改定
- 1992年 血小板とFDPのみで診断する松田試案が考案
- 2002年 日本救急医学会のDIC特別委員会と日本血栓止血学会学術専門員会DIC部会より「救急領域のDIC診断基準案」が発表
- 2005年 SAC (SIRS associated coagulopathy)
- 2006年 日本救急医学会より「急性期DIC診断基準」
- 2009年 「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」が公表


- DIC治療で基礎疾患の治療はコンセンサスが得られている
- 抗凝固療法による治療は**推奨度A**である

## RESEARCH

## Open Access



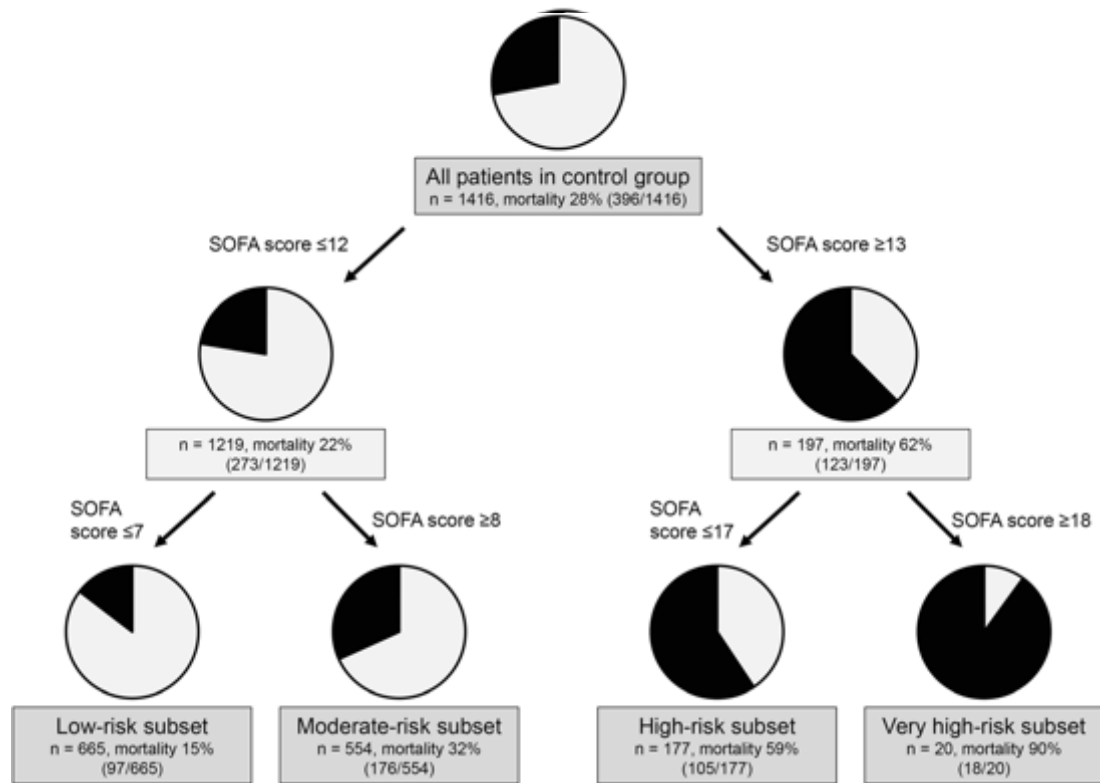
# Benefit profile of anticoagulant therapy in sepsis: a nationwide multicentre registry in Japan

Kazuma Yamakawa<sup>1,2\*</sup> , Yutaka Umemura<sup>2</sup>, Mineji Hayakawa<sup>3</sup>, Daisuke Kudo<sup>4</sup>, Masamitsu Sanui<sup>5</sup>, Hiroki Takahashi<sup>2</sup>, Yoshiaki Yoshikawa<sup>1</sup>, Toshimitsu Hamasaki<sup>6</sup>, Satoshi Fujimi<sup>1</sup> and for the Japan Septic Disseminated Intravascular Coagulation (J-Septic DIC) study group

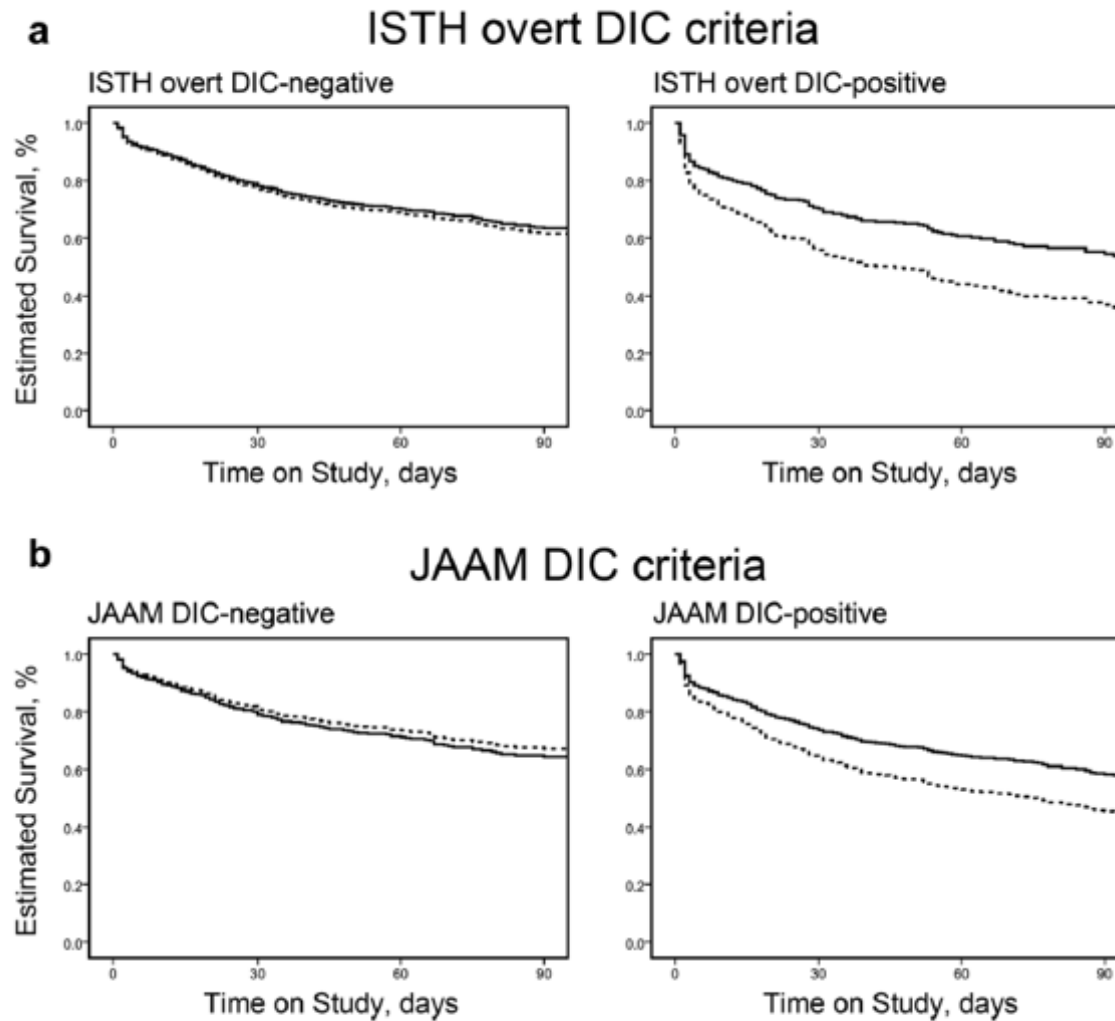
Patients: 2663 consecutive patients with sepsis

Anticoagulants: 1247 patients  
(antithrombin, recombinant thrombomodulin, heparin, and protease inhibitors)

No treatment; 1416 patients

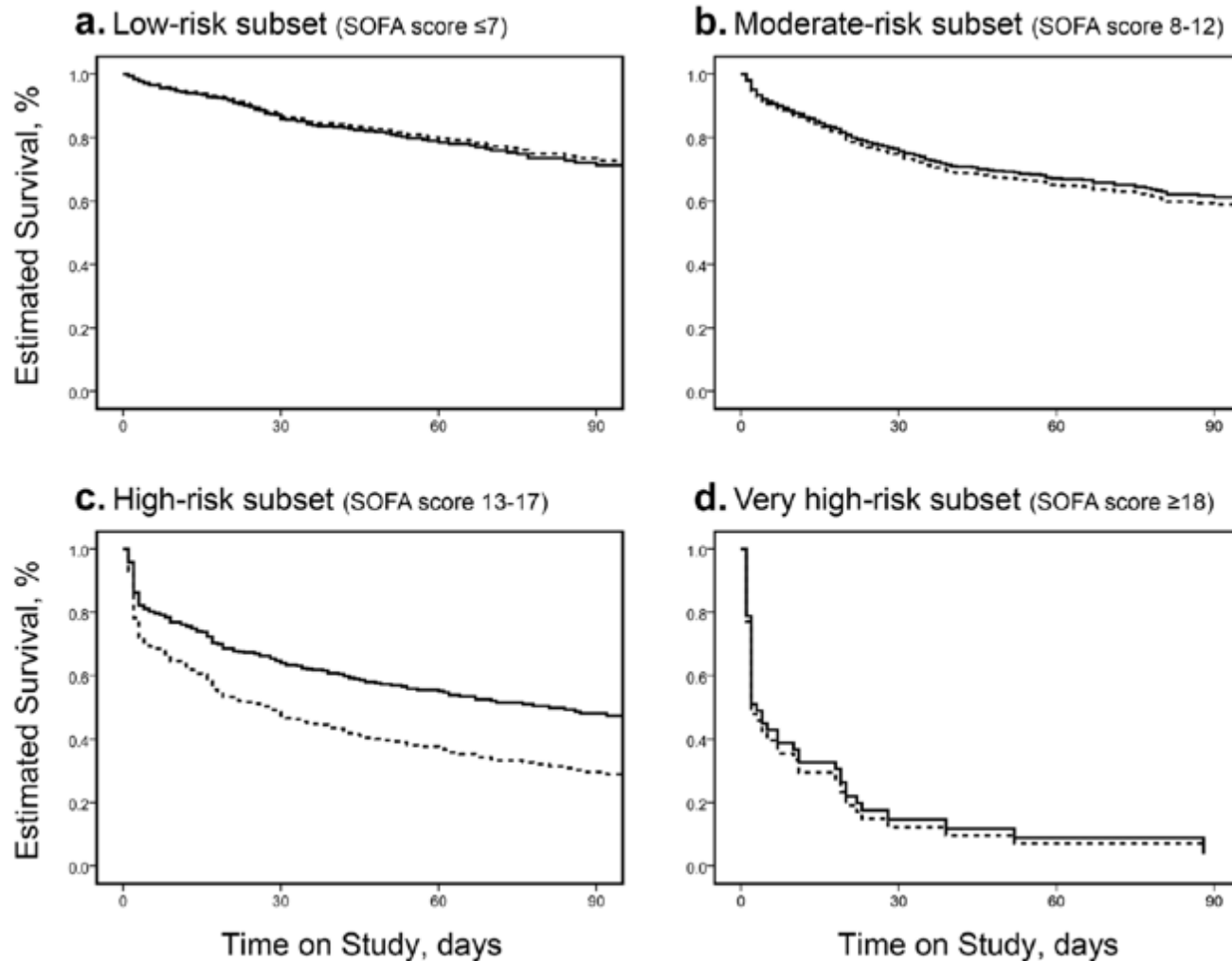


**Fig. 2** Patient stratification according to baseline Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score using the classification and regression tree method



**Fig. 3** Adjusted estimated survival curves in patients with or without disseminated intravascular coagulation (DIC) diagnosed by ISTH overt DIC criteria (a) and JAAM DIC criteria (b). The *solid line* represents patients in the anticoagulant group, and the *dotted line* represents patients in the control group. *ISTH* International Society on Thrombosis and Haemostasis, *JAAM* Japanese Association for Acute Medicine

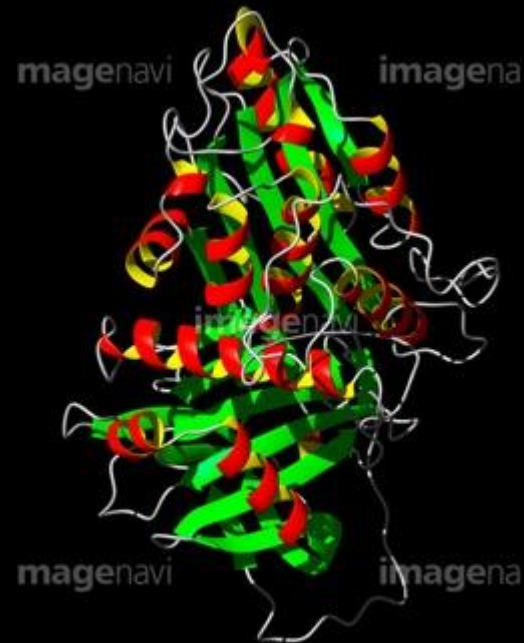
DICに限ると効果がある。



**Fig. 4** Adjusted estimated survival curves in 4 subsets stratified according to baseline Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score (a-d). The solid line represents patients in the anticoagulant group, and the dotted line represents patients in the control group

High riskに効果がある。→重症度の選択が必要か？

# Antithrombin III (AT III)



CQ16-

3

敗血症性 DIC にアンチトロンビンの補充を行うか？

# ATⅢ (KyberSept Trial)

- 日本のATⅢは1500U/日×3日です。
- 最大3000Uまで増量可能
- 保険で切られることがある。

CARING FOR THE  
CRITICALLY ILL PATIENT

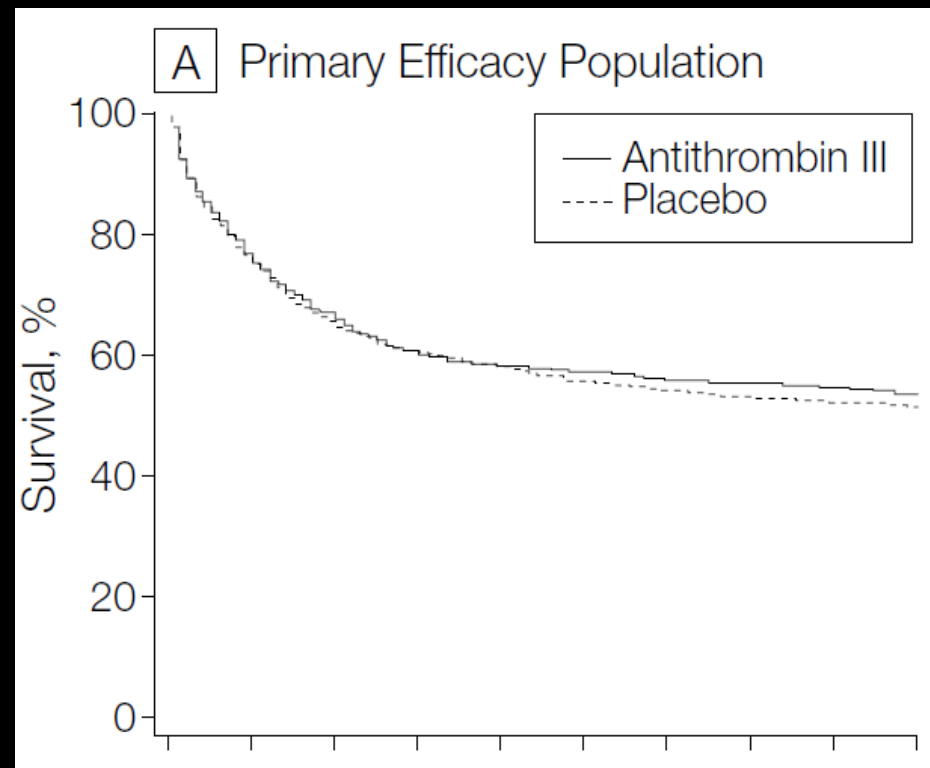
## High-Dose Antithrombin III in Severe Sepsis A Randomized Controlled Trial

- 対象 : 重症敗血症
- 試験群 : ●ATⅢ群 (30,000 U/4日, N=1,157)  
6,000 U/30min + 250 U/hr × 96hr
- プラセボ群 (N=1,157)

主要評価項目 : 90日目転帰



# KyberSept

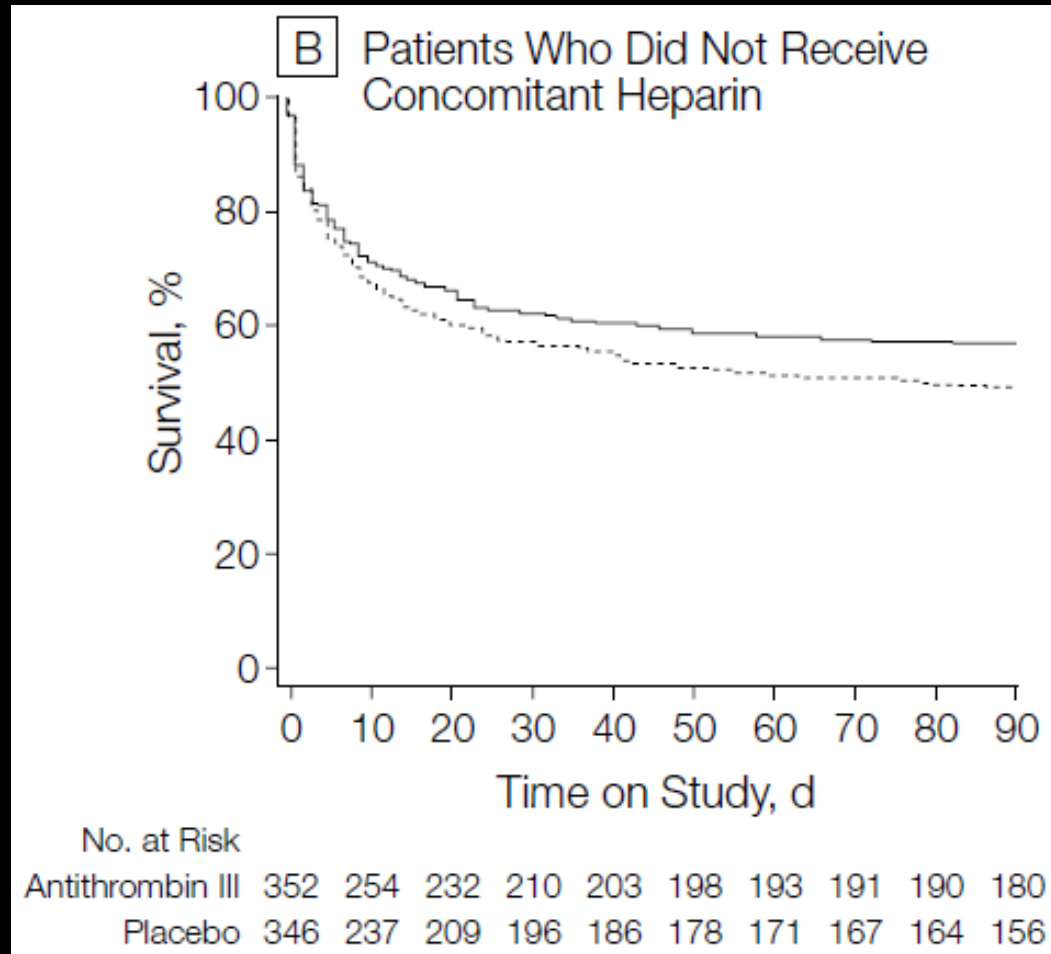


0 10 20 30 40 50 60 70 80 90  
Time on Study, d

No. at Risk	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
Antithrombin III	1157	884	777	691	667	653	634	628	622	596
Placebo	1157	889	762	700	668	649	623	607	598	579

主要評価項目(90日転帰)でATIII群とプラセボ群で差はなかった。  
(28日目の死亡率・・・ATIII 群:38.9%, プラセボ群:38.7%)

# KyberSept



へパリン非併用の場合、ATIIIは、90日後転帰を有意に改善  
(死亡率・・・ATIII群:44.9%, プラセボ群:52.5%)

# KyberSept (サブ解析)

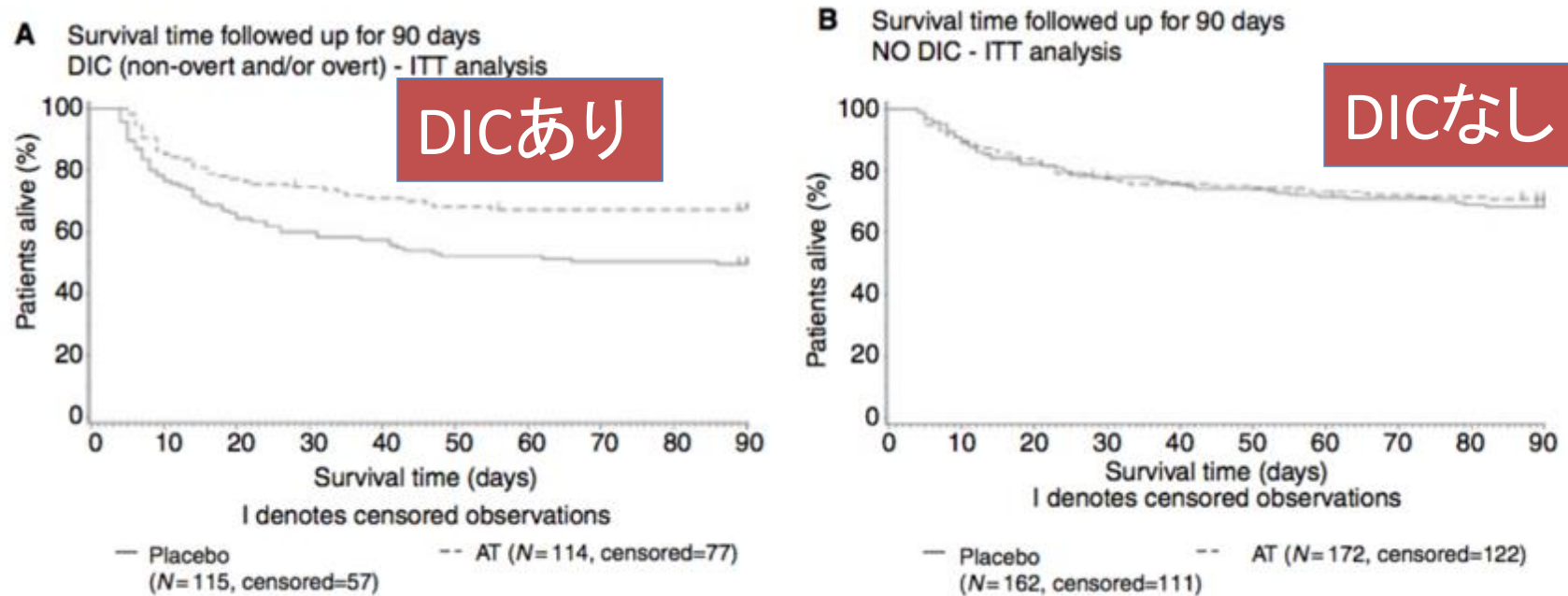


Fig. 1. Kaplan-Meier plots of patients with (A) or without (B) DIC receiving antithrombin (AT) or placebo and no concomitant heparin.

- A : ヘパリン非併用かつDIC合併患者において, ATIIIは90日目の転帰を改善  
死亡率・・・ATIII群 : 34.3% (37/108例) vs. プラセボ群 : 50.4% (58/115例)
- B : ヘパリン非併用かつ非DIC患者の90日目の転帰は, ATIII群とプラセボ群で  
差なし.

# High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with a high risk of death: Efficacy and safety\*

Christian J. Wiedermann, MD; Johannes N. Hoffmann, MD; Mathias Juers, MD; Helmut Ostermann, MD; Joachim Kienast, MD; Josef Briegel, MD; Richard Strauss, MD; Heinz-Otto Keinecke, MSc; Brian L. Warren, MD; Steven M. Opal, MD; for the KyberSept Investigators

**Setting:** Unifactorial and multifactorial reanalysis of prospectively defined populations from the KyberSept trial.

**Patients:** 1,008 patients (43.6% of the overall intention-to-treat population, n = 2,314) with a **predicted mortality rate of 30–60%** at study entry as defined by the Simplified Acute Physiology Score II.

**Intervention:** Interventions: Patients were randomized in a 1:1 fashion to receive either high-dose antithrombin III (30,000 IU intravenously over the period of 4 days) or placebo.

Survival followed-up for 90 days  
SAPS II, stratum II - ITT analysis

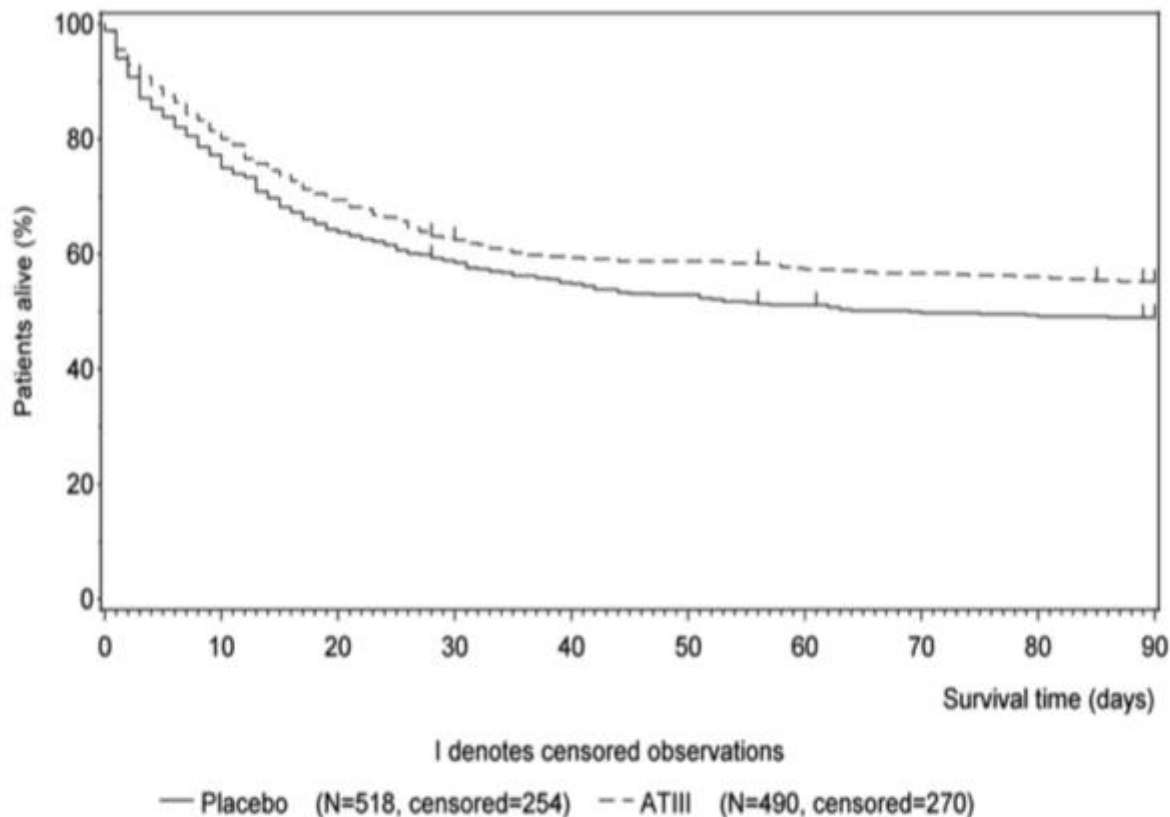


Figure 1. Kaplan-Meier estimates of survival in patients in Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II, stratum II. Kaplan-Meier estimates of survival in patients with a predicted mortality between 30% and 60% who receive high-dose antithrombin III and placebo. Intention-to-treat (ITT) population. Wilcoxon's test for differences between treatment groups:  $p = .04$ .

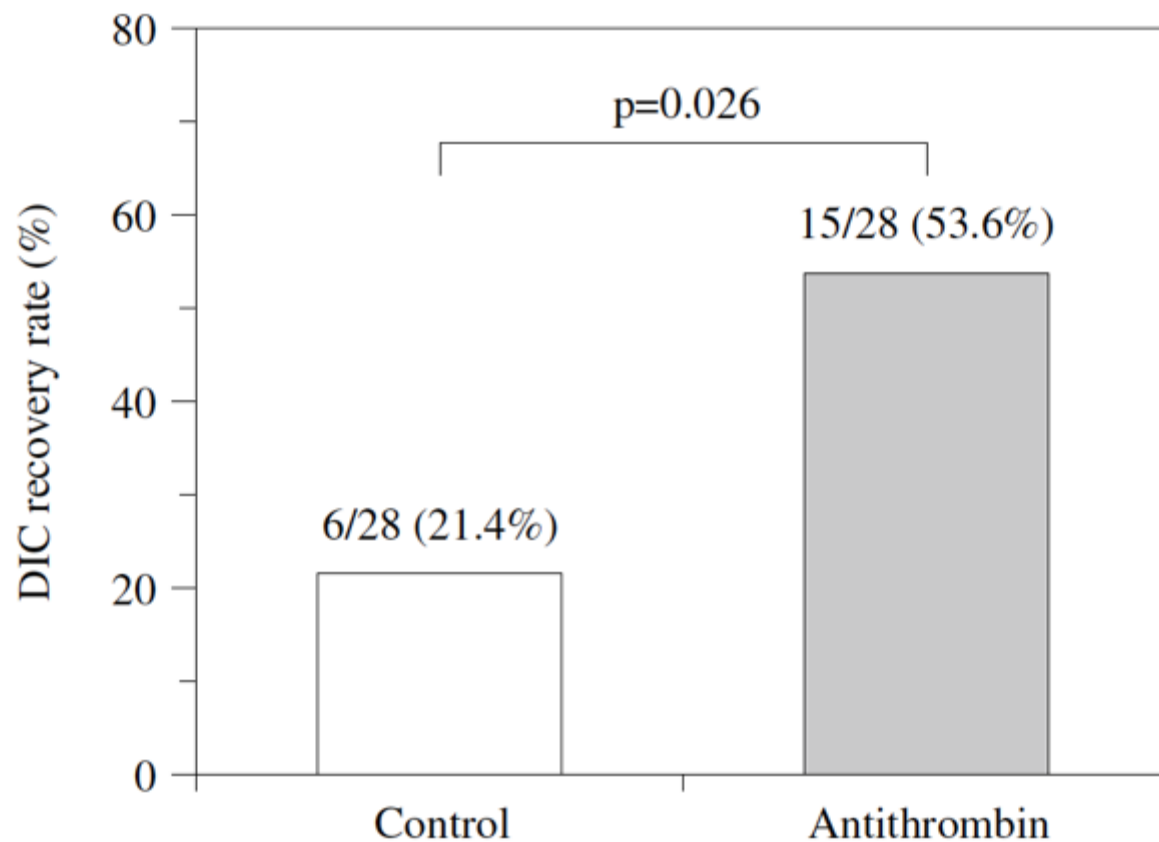
重症には効くかも...



● 第三次多施設共同前向き試験結果報告

急性期DIC診断基準で診断された敗血症性DICに対するアンチトロンビンの効果

丸 藤 哲	齋藤 大蔵	石倉 宏恭
上山 昌史	大友 康裕	織田 成人
久志本成樹	丹正 勝久	真弓 俊彦
池田 寿昭	射場 敏明	江口 豊
岡本 好司	小倉 裕司	小関 一英
阪本雄一郎	高山 泰広	遠藤 重厚



**図3** アンチトロンビン投与による急性期DICからの離脱

アンチトロンビン投与症例の急性期DIC離脱率が対照群の約2.5倍である。対照群の2症例がday 3までに死亡しているために対照群の数値は過小評価値である。



RESEARCH

Open Access

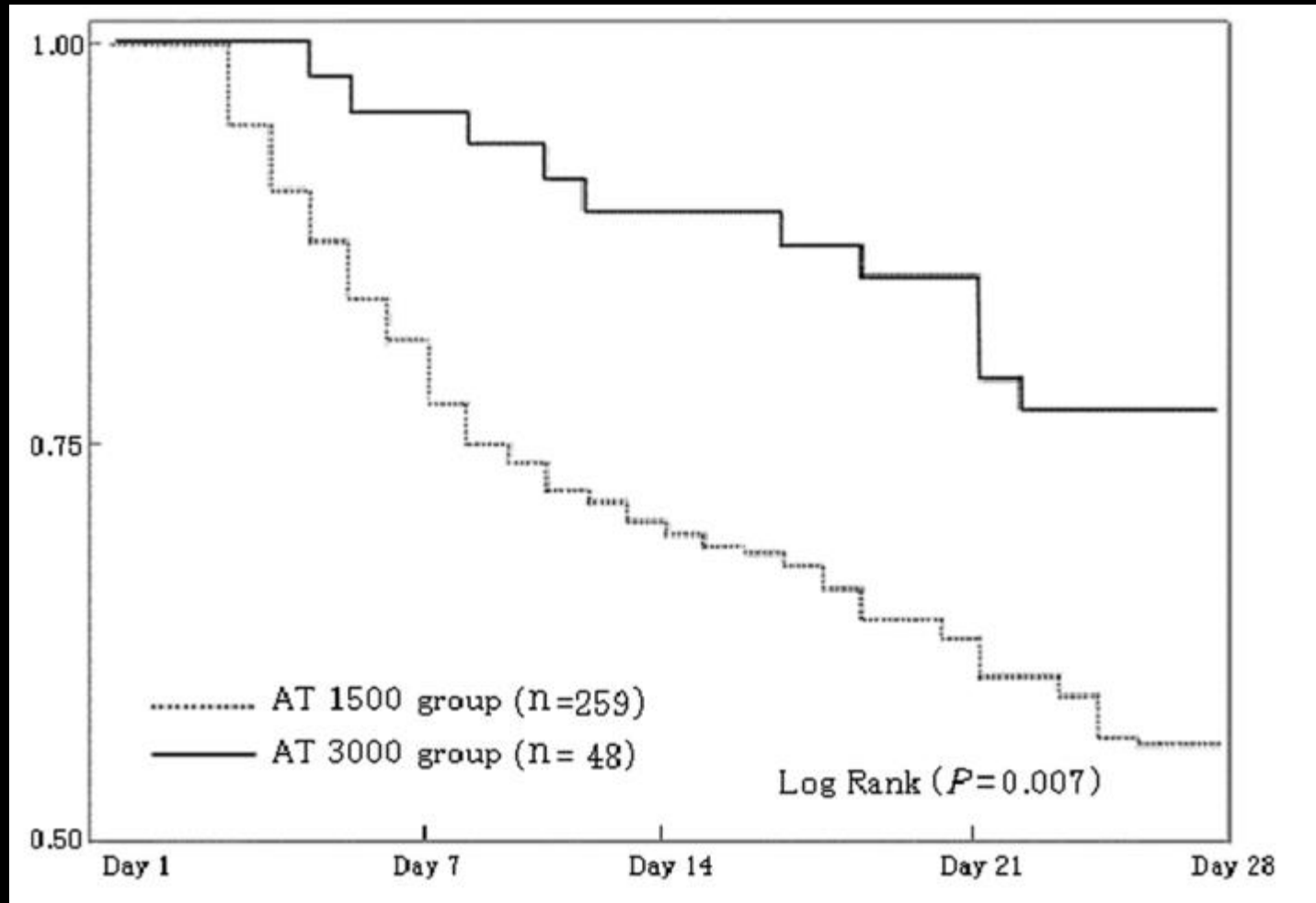
## Efficacy and bleeding risk of antithrombin supplementation in septic disseminated intravascular coagulation: a secondary survey

Toshiaki Iba<sup>1\*</sup>, Daizoh Saitoh<sup>2</sup>, Hideo Wada<sup>3</sup> and Hidesaku Asakura<sup>4</sup>

- non-randomized multi-institutional survey
- 307 septic DIC patients who had AT activity less than 40%
- **1,500 IU/day** (n=259) or **3,000 IU/day** (n=48) for three consecutive days
- Primary efficacy endpoints:
  - recovery from DIC by day 7
  - an all-cause mortality on day 28.
- Adverse bleeding events



# Comparison of survival. A Kaplan-Meier



## ORIGINAL ARTICLE

# Antithrombin and mortality in severe pneumonia patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: an observational nationwide study

T. TAGAMI,\*† H. MATSUI,\* H. HORIGUCHI,‡ K. FUSHIMI§ and H. YASUNAGA\*

- DPC data base
- Sepsis-induced DIC following severe pneumonia
- Antithrombin (n=2,263), control (n=6,412)
- Propensity matched cohort (n=2,194)
- Multiple logistic regression analyses

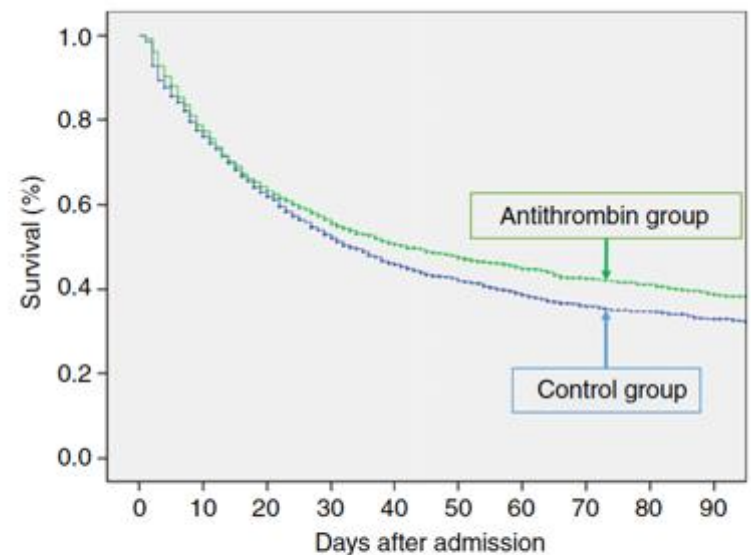


Fig. 2. Kaplan-Meier survival plots for patients treated with or without antithrombin in propensity-matched groups. The survival rate was higher in the antithrombin group than in the control group (log rank  $\chi^2$ , 11.2,  $P = 0.001$ ).

CQ16-

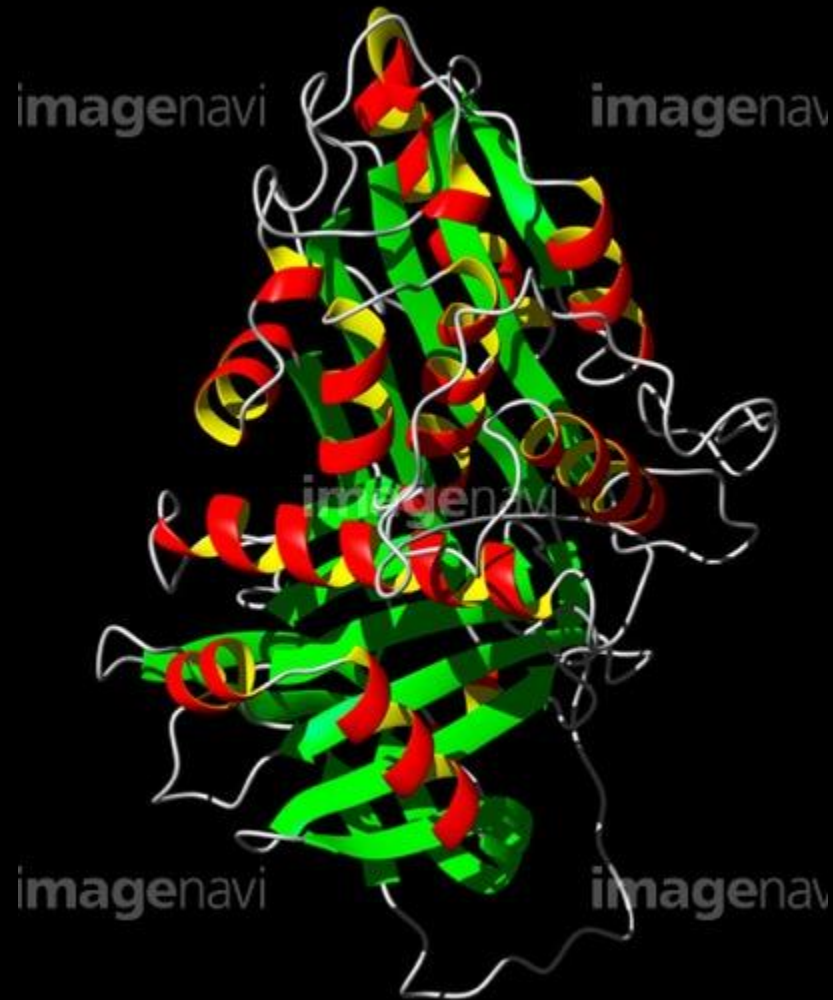
3

敗血症性 DIC にアンチトロンビンの補充を行うか？

Answer (推奨)

アンチトロンビン活性値が 70%以下に低下した敗血症性 DIC 患者に対してアンチトロンビン補充療法を行うことを弱く推奨する (2B) (同意率 68.4%) .

# Antithrombinの抗炎症作用



# ATの抗凝固作用と抗炎症作用

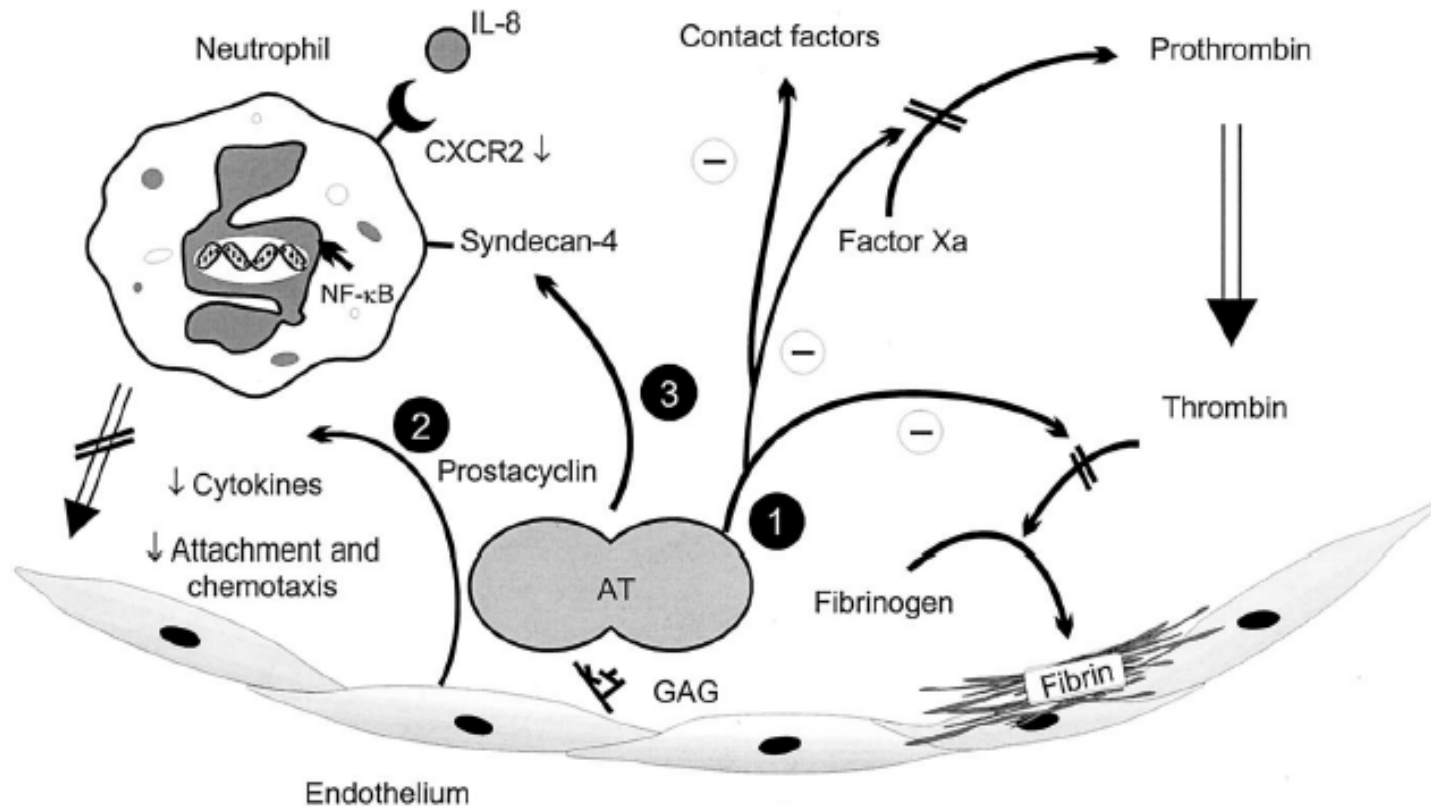
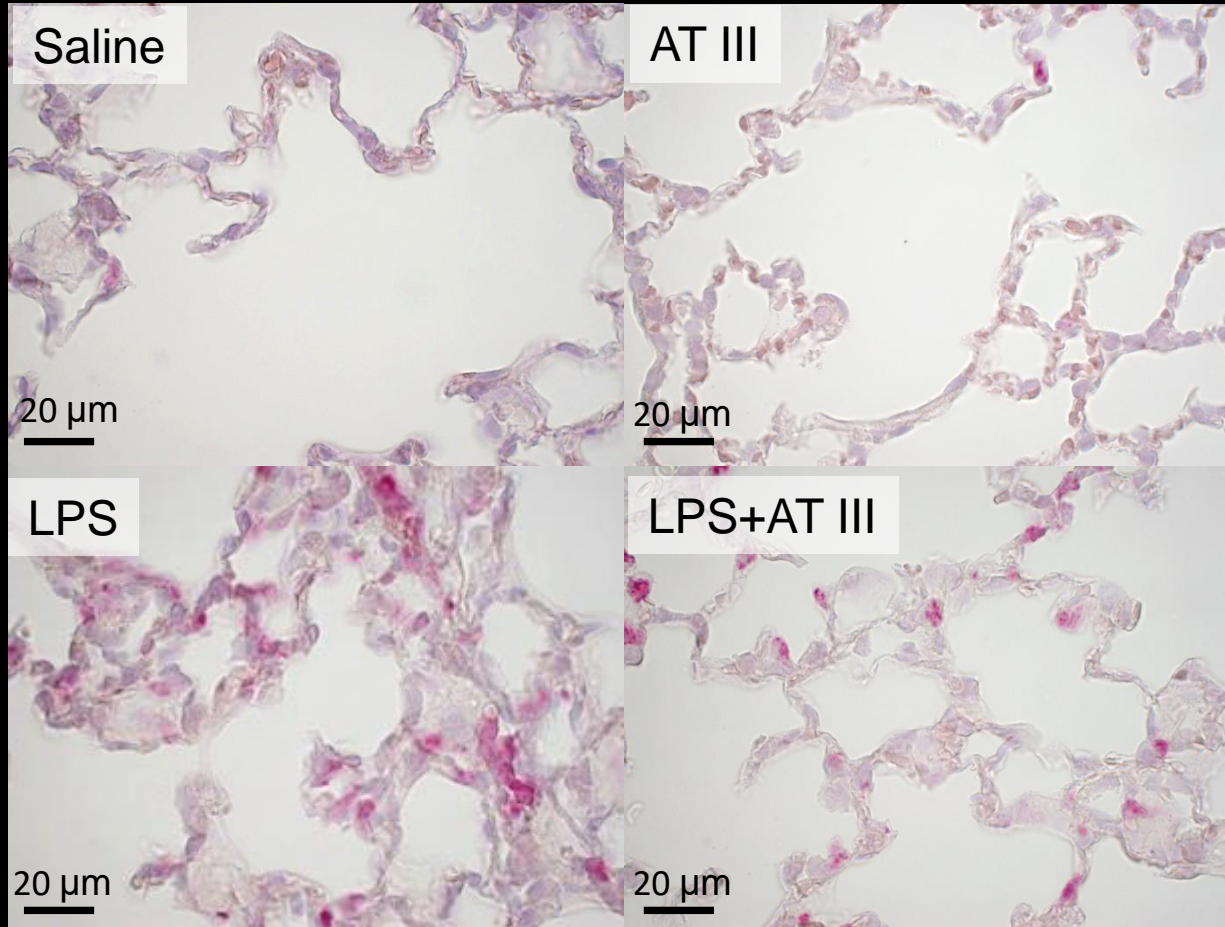


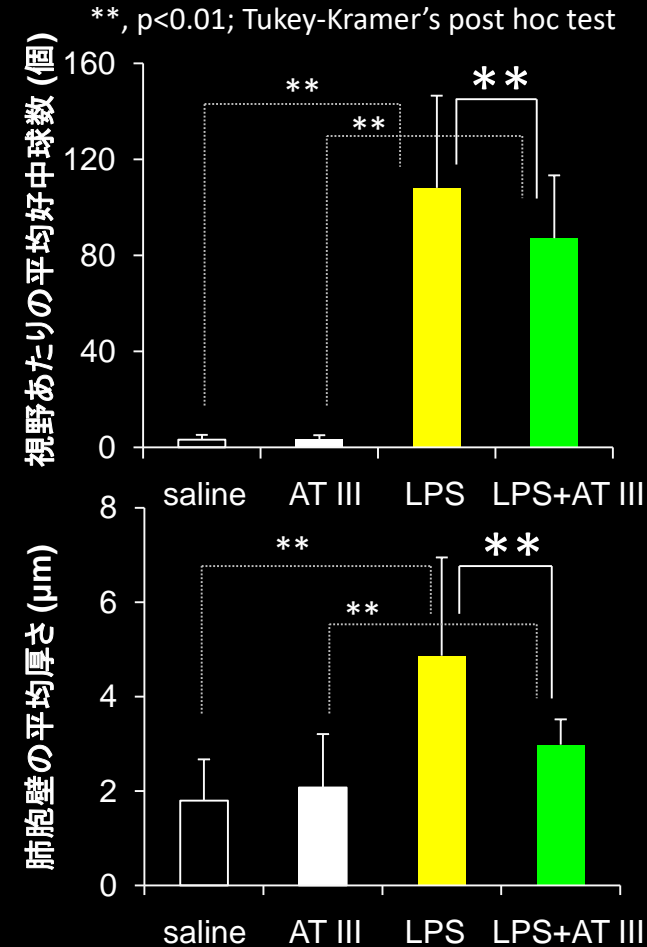
Figure 1. The anticoagulant and anti-inflammatory activities of antithrombin. *AT*, antithrombin; *CXCR2*, a chemokine receptor; *GAG*, glycosaminoglycan; *IL-8*, interleukin-8; *NF-κB*, nuclear factor-κB.



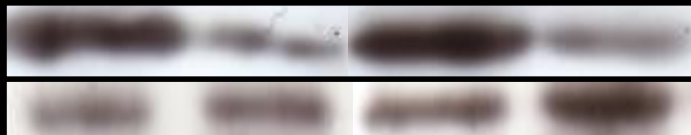
# 肺における好中球集積とHMGB-1発現 LPS投与18時間



(naphthol AS-D chloroacetate esterase stain)  
 saline AT III LPS LPS+AT III

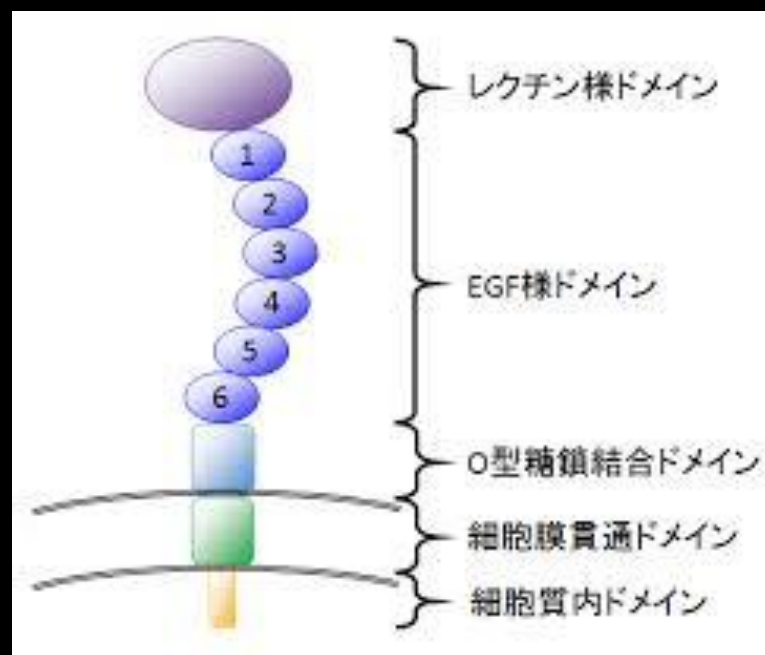


HMGB-1  
 β-actin



AT IIIは  
 肺における好中球集積と  
 HMGB-1の発現を軽減した

# リコンビナント・トロンボモジュリン



CQ16-

2

敗血症性DICにリコンビナント・トロンボモジュリン投与を行うか？

Trial record **2 of 4** for: ART-123

[◀ Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study ▶](#)

## Phase 3 Safety and Efficacy Study of ART-123 in Subjects With Severe Sepsis and Coagulopathy

**This study is currently recruiting participants.**

*Verified June 2013 by Asahi Kasei Pharma America Corporation*

**Sponsor:**

Asahi Kasei Pharma America Corporation

**Information provided by (Responsible Party):**

Asahi Kasei Pharma America Corporation

**ClinicalTrials.gov Identifier:**

NCT01598831

First received: May 11, 2012

Last updated: June 11, 2013

Last verified: June 2013

[History of Changes](#)

[Full Text View](#)

[Tabular View](#)

[No Study Results Posted](#)

[Disclaimer](#)

[? How to Read a Study Record](#)

### ▶ Purpose

The purpose of the study is to evaluate if **ART-123** given to patients who have severe sepsis can decrease mortality.

<u>Condition</u>	<u>Intervention</u>	<u>Phase</u>
Severe Sepsis Coagulopathy	Drug: <b>ART-123</b> Drug: Placebo	Phase 3



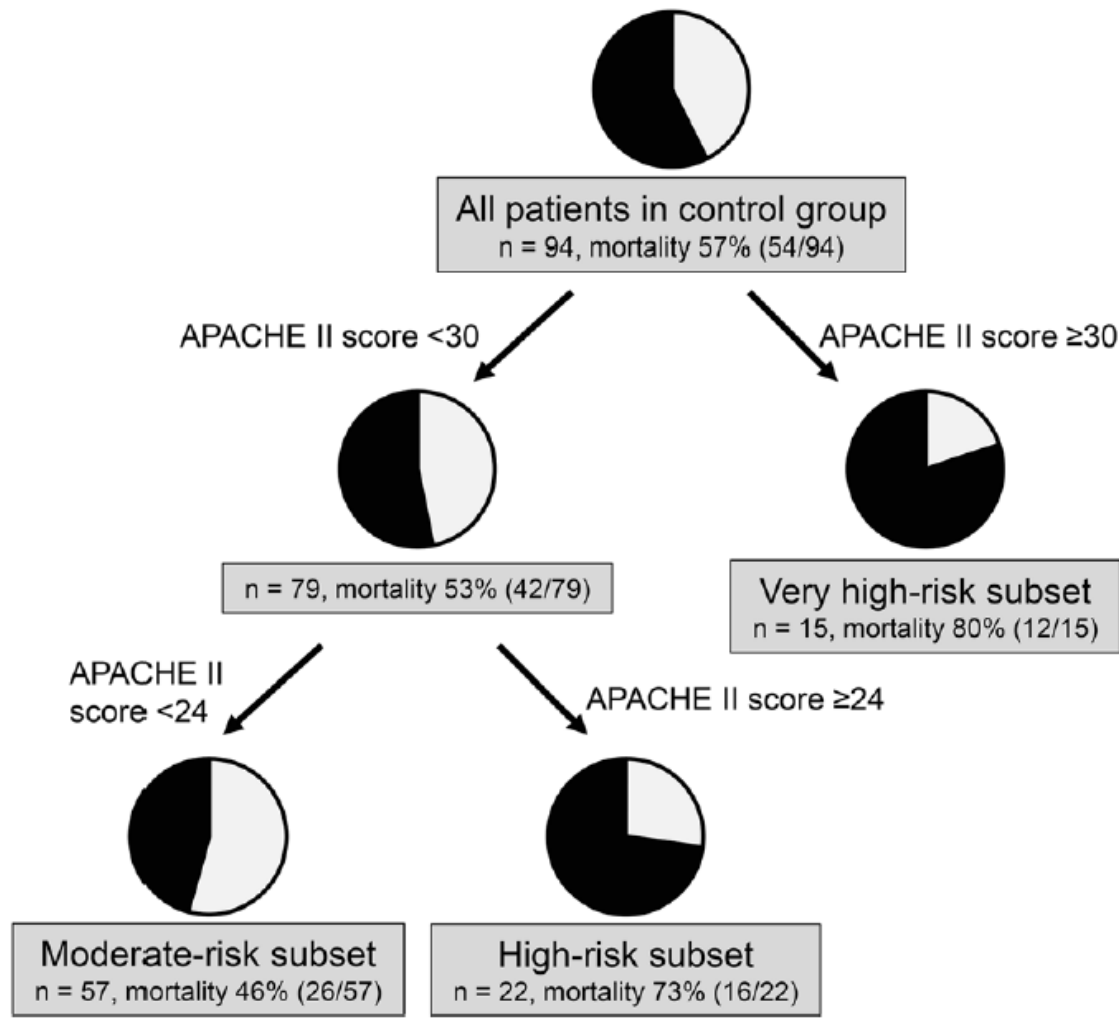


RESEARCH

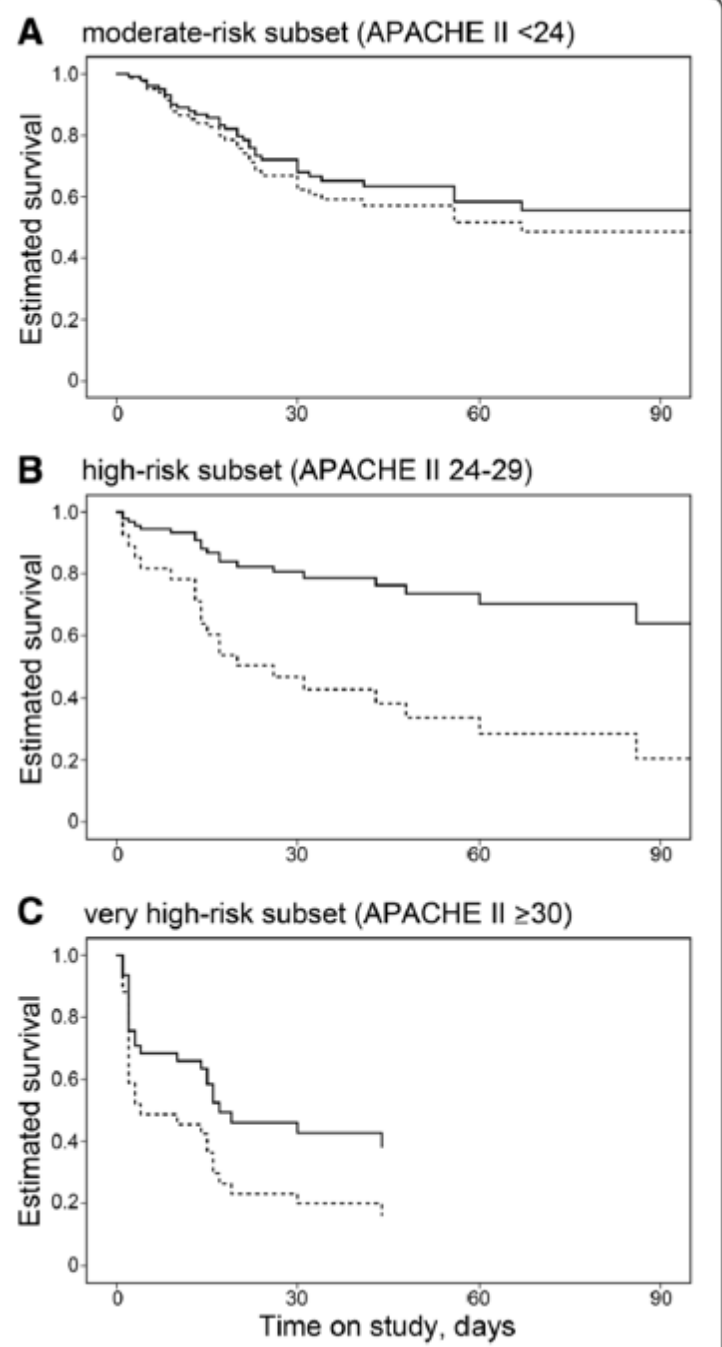
Open Access

# Benefit profile of recombinant human soluble thrombomodulin in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter propensity score analysis

Jumpei Yoshimura<sup>1</sup>, Kazuma Yamakawa<sup>1\*</sup>, Hiroshi Ogura<sup>2</sup>, Yutaka Umemura<sup>1</sup>, Hiroki Takahashi<sup>2</sup>, Miki Morikawa<sup>3</sup>, Yoshiaki Inoue<sup>3</sup>, Satoshi Fujimi<sup>1</sup>, Hiroshi Tanaka<sup>3</sup>, Toshimitsu Hamasaki<sup>4</sup> and Takeshi Shimazu<sup>2</sup>



**Figure 1 Control group stratification according to baseline APACHE II scores using the classification and regression tree method.** APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.



CQ16-

2

敗血症性 DIC にリコンビナント・トロンボモジュリン投与を行うか？

Answer (意見)

敗血症性 DIC 患者に対するリコンビナント・トロンボモジュリン製剤について、現時点では明確な推奨を提示しない (エキスパートコンセンサス/エビデンスの質「B」) (同意率 投与推奨案に関して、67%以上の同意を得られず)。

2018年8月2日

旭化成ファーマ株式会社

企業情報 &gt;

事業・製品 &gt;

研究・開発 &gt;

株主・投資家情報 &gt;

CSR &gt;

ニュース &gt;

採用 □

お問い合わせ &gt;

Q サイト内検索

旭化成ファーマ株式会社（本社：東京都千代田区、社長：青木 喜和）は、当社の100%子会社である旭化成ファーマアメリカ（Asahi Kasei Pharma America Corp. 本社：米国マサチューセッツ州ウォルサム、社長：高田 実）がART-123（一般名：トロンボモデュリン アルファ（遺伝子組換え）、日本での販売名：「リコモジュリン」）について、「凝固異常を伴う重症敗血症」を対象として実施していた第3相臨床試験（SCARLET試験）の結果（速報）を得ましたのでお知らせします。

SCARLET試験は、「凝固異常を伴う重症敗血症」患者800例を対象として本剤の有効性と安全性を検証することを目的とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照の国際共同第3相臨床試験であり、北米、南米、欧州、アジア・オセアニア（日本を除く）などの地域で実施したものです。

SCARLET試験の対象は、心血管系機能障害若しくは呼吸機能障害を有する敗血症で、凝固異常（PT-INR>1.4かつ、血小板数が30,000/mm<sup>3</sup>より多く150,000/mm<sup>3</sup>より少ない若しくは24時間以内に30%を超える減少）を伴う患者です。本開発で目指す適応症は、凝固異常を伴う重症敗血症であり、本剤の日本国内の適応症である汎発性血管内血液凝固症（DIC）とは異なります。

SCARLET試験において、主要評価項目の「28日後の死亡率」について対照群との間で統計学的な有意差は認められませんでした。28日後の死亡率は、本剤群26.8%（106/395症例）、対照群29.4%（119/405症例）で、その差は2.6%でした。統計学的有意差が認められなかった原因の考察としては、治験登録時から治験薬投与開始までの間に凝固異常が改善した患者、並びに6回投与の予定に対して半分以下の投与しかできなかった患者が、登録患者の一部に含まれており、この点が試験結果に影響を及ぼした可能性が考えられます。

当初より予定されていた解析（下記1項）並びに追加解析（下記2項）から、以下のような結果がこれまでに得られています。

1. 血液凝固マーカーであるD-ダイマー、トロンピン-アンチトロンピン複合体、プロトロンビンフラグメントF1+2濃度、並びに血小板数の推移について、後期第2相臨床試験時と同様に対照群と比較して改善が見られました。
2. 本剤投与直前までPT-INR並びに血小板数のクライテリアを満たしていた患者（約600例）では、本剤群と対照群間での28日後の死亡率の差は4.5%以上でした。なおこの中で、治験薬を4回以上投与できた患者（約450例）に限ると、本剤群と対照群間での28日後の死亡率の差は約7%でした。

これらの解析に加えて、種々の解析を現在実施しております。今後、解析結果を総合して、本剤の「凝固異常を伴う重症敗血症」に対する有用性の可能性を、慎重に判断していく予定です。

また現段階において、新たな安全性の懸念は認められていません。

当社は、今回結果を得た28日後の死亡率のみならず、90日後の死亡率の解析等、引き続き試験結果についての詳細な解析を行い、規制当局と協議してまいります。本試験結果の詳細内容は、今後学会等で報告予定です。



## Editorial

## Oh, how hard it is to open the gate for sepsis trials: lessons from SCARLET

Disseminated intravascular coagulation (DIC) in sepsis causes microthrombus formation and disturbs the organ perfusion that promotes organ failure. As a result, the mortality rate increases to nearly double when the patients complicate DIC. Although anticoagulant therapies for severe sepsis and septic shock have been challenged since the early 2000s, the therapeutic benefit could not be proven in any of the drugs. Subanalyses of large-scale randomized controlled trials examining the effect of antithrombin and activated protein C have shown a trend toward a favorable effect in the patients with sepsis-induced DIC.<sup>1</sup> Also, recent large-scale *post hoc* analyses consistently reported the survival benefit in patients with sepsis-induced DIC.<sup>2</sup> Thus, we expected that “tailored medicine (anticoagulant therapy for the patients with severe coagulation disorder)” could be the first shot to open the tight gate of sepsis trials.

Based on the aforementioned backgrounds, the effects of recombinant human thrombomodulin (ART-123, Recomodulin; Asahi Kasei Pharma, Tokyo, Japan) for the patients with sepsis and coagulation disorder have been examined in a multinational, randomized, placebo-controlled, double-blinded phase III trial (SCARLET). According to the press release [<http://www.asahi-kasei.co.jp/asahi/en/news/2018/e180802.html>], 28-day mortality was improved 2.6% (ART-123 group, 26.8% versus placebo group, 29.4%) in a total of 800 sepsis patients (ART-123 group,  $n = 395$ ; placebo group,  $n = 405$ ) with organ dysfunction and coagulopathy (platelet count  $<150 \times 10^9/L$  and prothrombin time-international normalized ratio  $> 1.4$ ), but the difference did not reach statistical significance. The article also reported that patients who met the entry criteria at baseline and received the treatment for more than 4 days showed a mortality difference of approximately 7%.

Why did this trial fail again? The selection of the patients could be a reason. However, we think the end-point could be another reason. Although the 28-day mortality rate has been the gold standard for sepsis studies, settings of

alternative methods to measure benefit should be considered for the development of new therapeutic methods.<sup>3</sup> In a previous randomized controlled trial undertaken by the Japanese Association for Acute Medicine,<sup>4</sup> antithrombin supplementation succeeded in showing a significant improvement in DIC resolution in patients with sepsis-associated DIC without improving 28-day mortality, likely due to the small number of subjects. To succeed in the conventional sepsis trial, more than 1,000 cases should be accumulated, and we are afraid that very few trials will be attempted after the failure of SCARLET. Vincent *et al.*<sup>5</sup> suggested the need to include morbidity in addition to mortality as so many factors, such as age, comorbidities, and other factors, influence the overall mortality. To assess the treatment effect punctually, we think that change in other factors, such as improvement in organ failure scores, should be examined. Similarly, the resolution of DIC could be an alternative indicator of anticoagulant therapies. In conclusion, we think we should not discard recombinant thrombomodulin as a potential therapy and examine the detail of SCARLET carefully. In addition, we should continue the search for the practical end-points to judge the effectiveness of therapeutic drugs properly. A new era never arrives without effort.

## DISCLOSURE

Ethical consideration in this guideline: N/A

Approval of the research protocol: N/A

Informed consent: N/A

Registry and the registration no. of the study/trial: N/A

Animal studies: N/A

Conflict of interest: TI is an advisor for Asahi Kasei Pharma. HT has no conflict of interest.

Toshiaki Iba,<sup>1</sup>  and Hiroshi Tanaka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Emergency and Disaster Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, and <sup>2</sup>Department of Emergency and Critical Care Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine Urayasu Hospital, Chiba, Japan

E-mail: [toshiiba@juntendo.ac.jp](mailto:toshiiba@juntendo.ac.jp)

## Funding information

No funding information provided.

# まとめ

- 急性期DIC診断基準：
  - 早期に診断できる。
  - 重症度を反映する。
- DICの病態：
  - 感染症：凝固系が亢進
  - 悪性腫瘍、血液疾患：線溶系が亢進
- 治療
  - AT IIIとrTM: RCTでは有意差なし、観察研究ではあり。

以上です。

- 資料作成:小谷穰治