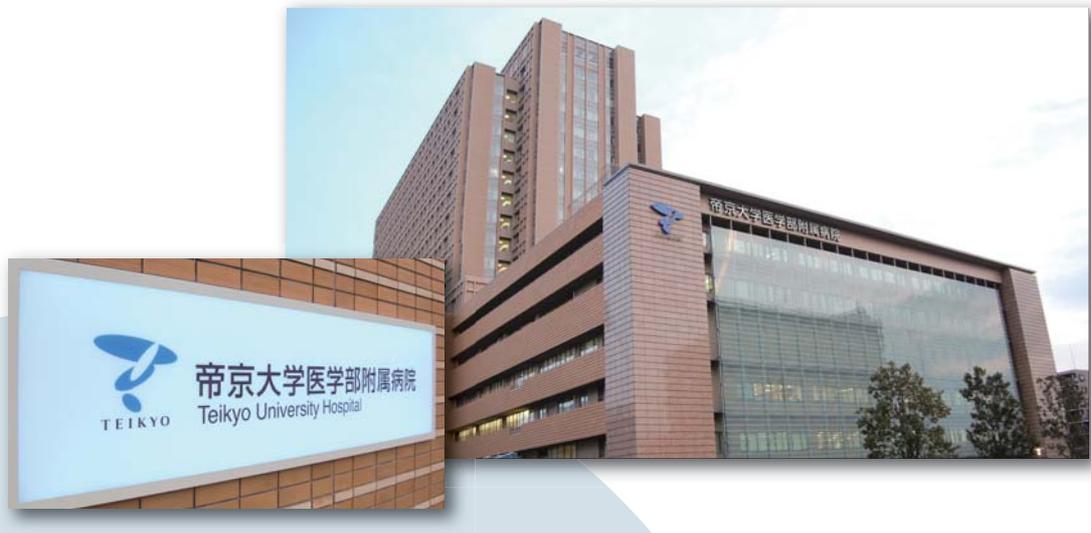


QA (Quality Assurance) とは、「常に質(内容)を確認し、継続的な向上を目指す」という意味で、Radiometer™での基本コンセプトです。

特

集

D-ダイマーとその測定意義



川杉 和夫 (かわすぎ かずお)

帝京大学医学部 内科学 准教授

略 歴

1979年03月 帝京大学医学部卒業
 1992年04月 Australia, New South Wales 大学血液・免疫学研究室留学
 1998年04月 帝京大学薬学部非常勤講師
 2001年04月 帝京大学医学部講師
 2008年04月 帝京大学医療技術学部教授(兼任)
 2010年04月 帝京大学医学部准教授

専門分野

血液学、血栓止血学、臨床検査学

研究テーマ

血栓症の診断と治療
 出血傾向患者の診断と治療
 血液学における新しい検査の開発

学会関係

日本内科学会
 日本血栓止血学会
 日本血液学会
 日本臨床検査学会
 日本輸血・細胞治療学会
 アメリカ血液学会

CONTENTS

- 2 D-ダイマーとその測定意義
- 6 FAQ
- 8 製品紹介

D-ダイマーとその測定意義

帝京大学 医療技術学部 教授 医学部 内科学 准教授 医学博士 川杉 和夫

■ 1、D-ダイマー(D-d)とは

血液凝固過程でフィブリノゲンにトロンビンが作用するとフィブリンモノマーが生成され、フィブリンモノマーは重合してフィブリンポリマーとなる。フィブリンポリマーは、トロンビンによって活性化された第XIII因子とCaの作用で架橋結合された安定化フィブリン(血栓)となる。この安定化フィブリンを通常は単にフィブリンと言う場合も多い。また、この安定化フィブリンにプラスミンが作用すると、高分子の中間分解産物を経て、DD/E複合体が生成され、最終的にD-dとE分画となる。すなわち、D-dとは、『形成された血栓が線溶系の代表的酵素であるプラスミンによって分解された物質(分解産物)の意味(総称)する』ことになる。そのため、血中のD-dの増加は、生体内の血栓の存在を反映しており、血栓形成のため二次線溶が亢進してD-dが高値になると考えられる。

ここで、FDPとD-dの違いについて簡単に触れておく。FDPとは、『フィブリノゲン・フィブリン分解産物(Fibrinogen / Fibrin Degradation Products; FDP)のこと』であり、FDPには、フィブリノゲン分解産物(一次線溶)とフィブリン分解産物(二次線溶)の両方が含まれている。一方、D-dには、フィブリン分解産物しか含まれない。すなわち、FDPはD-dよりも大きな範疇を含んだ検査であり、FDPの一部がD-dとして測定されているということになる。しかし、通常の場合ではフィブリノゲンに比べてフィブリンのほうが圧倒的にプラスミン(線溶)の作用を受けやすいため、FDPの大部分はフィブリン分解産物で占められることになり、FDPとD-dは、FDPのほうがやや多いものの両者が近い値をとる事が多い。例えば、FDP20 μ g/mLに対してD-d 15 μ g/mLというような値となる。一方、線溶が高度に亢進するような(例えば線溶亢進型DIC(播種性血管内凝固症

候群))の病態では、フィブリノゲンの分解が進みFDPがD-dに比べてかなり高値となり、両者の値が解離することになる。

■ 2、D-dの臨床的な意義

すでに述べたようにD-dは、架橋されたフィブリンのプラスミンによる分解産物であるので、その血中濃度の上昇は生体に形成された血栓の程度と線溶活性の亢進を反映する。また、一次線溶が亢進しているか、二次線溶の亢進かを鑑別する場合にもD-dは有用となる。すなわち、急性骨髄性白血病等のような一次線溶が亢進する患者では、プラスミンによってフィブリノゲンも分解され、FDPは著明に上昇するが、D-dの上昇はFDPに比べ軽度となる。

具体的に血中のD-dが上昇する疾患として、すでに述べたように血栓形成が認められるような病態、すなわちDIC、肺梗塞、深部静脈血栓症、心筋梗塞、血栓性血小板減少性紫斑病、妊娠中毒症などがあげられる。血管内容血、術後、体外循環、血栓溶解療法時などでも高値となる。また、FDPと同様に胸水、腹水、消化管出血などでは血管外フィブリンの生成を反映して血中D-dが上昇する。ウロキナーゼ等による血栓溶解療法でもD-dは上昇する。

■ 3、静脈血栓塞栓症(VTE)の診断におけるD-dの意義

下肢などの深部静脈に血栓ができてしまうケースを深部静脈血栓症(Deep Vein Thrombosis; DVT)と呼ぶ。DVTは、主として下肢の深部静脈(大腿静脈・膝窩静脈など下肢の深部にある静脈)に発生する機会が多い。また、深部静脈で形成された血栓が剥離し、血流によって肺に

運ばれ、肺動脈を閉塞して急性の呼吸循環障害をきたすことがあり、この状態を肺血栓塞栓症 (Pulmonary Thromboembolism; PE、PTE)と呼んでいる。PTEは、病態から考えるとDVTの合併症であり、両者を一連の病態として静脈血栓塞栓症 (Venous Thromboembolism; VTE)と総称する場合も少なくない。

DVTの症状として下肢の腫脹や疼痛などが認められるが、こうした典型的な症状がない無症候なDVTも多く存在する。さらに厄介なことに、「DVTが疑われる外来患者の75%が実際にはDVTを発症していない」という報告もあり、DVTの診断や鑑別は、難しい場合が少なくない。そのため、多くの医師は、最初のスクリーニングの段階から確定診断のための血管超音波画像検査(血管エコー)を行い、DVTの有無を決定しているのが現状である。しかし、血管エコーのコストや手間を考えると、最初にシンプルで陰性的中率が高い血液検査を行うことでDVTでない患者を除外し(除外診断)、疑いのある患者だけを血管エコーにまわした方が、より効果的、あるいは効率的に検査が運用できる。このように最初にDVTを除外する方法として、D-d検査が有用であると最近欧米で報告されている¹⁾。しかし、DVTやPEの確定診断のためには、画像による血栓の抽出が必要となる。画像診断には、血管エコーや造影CT、静脈造影や磁気共鳴画像(MRI)などの検査があげられる。その中で、DVTの診断では血管エコーが最初に行うべき画像診断法として推奨されている²⁾。その理由として、血管エコーは簡便で低侵襲であり、繰り返して検査でき、さらに感度、特異度も共に高いためである。しかし腸骨静脈などの領域では、肥満や腸管ガスなどのため血管エコーによる診断が難しくなり、造影CTや静脈造影などの他の画像診断が必要となってくる場合も多い。また、CT検査は一回の検査でDVTだけ

でなくPEの診断も可能であり、今後汎用されてくる可能性が高いと考えられる。

■4、DICの病態とD-dとの関係

播種性血管内凝固症候群(DIC)は、様々な基礎疾患によって病的に凝固系が活性化され、全身の微小血管内に血栓(微小)が多発する病態であり、重症化すると微小循環不全による臓器障害や血小板、凝固因子の消費による出血傾向などを来す症候群である。DICを引き起こす基礎疾患としては、急性白血病、敗血症、固形癌、常位胎盤早期剥離などの多くの疾患¹⁾が知られているが、基礎疾患によってDICの病態が大きく異なることが最近明らかにされている。その中で、外科領域や救急領域で発症する多くのDICは、炎症性サイトカインに伴う全身性炎症反応症候群(**S**ystemic **I**nflammatory **R**esponse **S**ndrome; **SIRS**)が病態と密接に関係し、それによって引き起こされる生体侵襲がDICの引き金となる。内科領域のDICでも、感染症(特に敗血症)を基礎疾患としたDICは外科領域や救急領域と同様にSIRSの病態と密接に関連している。一方、上記とは異なった病態を持つDICも存在する。それは白血病や一部の癌(前立腺癌など)などを基礎疾患としたDICで、線溶系が著しく活性化され、出血症状を伴いやすい。このようにDICの病態は基礎疾患によって違いがあるため、DICの診断や治療にはそれぞれの病態に応じた検査や治療が必要になってくる。

本稿では、救急救命や集中治療領域に多いSIRSに関連したDICについて解説したい。生体に感染を初めとして色々な侵襲が加わるといわゆる炎症反応が起こってくるが、感染あるいは非感染でもその侵襲が大きいと炎症反応は全身的に波及し、

生体にいろいろな影響をおよぼす。最近その全身的な炎症反応をSIRSと呼び、脈拍数、呼吸数、発熱の有無、白血球数などを指標として臨床的な評価をしている。SIRSは、それ自体は生理的な反応であるため、原因となった侵襲（内科領域で言えば感染）がなくなれば2-3日の内に消失する。しかし侵襲が強かったり、治療が奏功しなかったりすると、SIRSが重症化して生体に悪影響をおよぼし、DICや多臓器不全を惹起する。SIRSの発症には侵襲に伴って産生されるTNF、IL-1、IL6などの炎症性サイトカインが関与しているが、これらのサイトカインは凝固系も活性化し、したがってSIRSの重症度が増せばDICの合併頻度も増加する。

SIRSに関連したDICの臨床的な特徴としては、臓器症状（臓器障害）が出現しやすいことであり、逆に出血症状は起こりにくい。その理由は、侵襲に伴って産生される炎症性サイトカインがPAI-1の産生を亢進させ、その結果、線溶系が抑制されるためDICによって発生した微小血栓が溶解されずに臓器障害が進行し、不可逆的な多臓器不全に移行してゆくものと考えられている。SIRSに関連したDICの検査所見の特徴としては、線溶系抑制のためPIC/TAT値が低下し、PAI-1値は増加、FDPやD-dの上昇は軽度あることなどがあげられる。またフィブリノゲンの値も低下せず、正常、もしくは増加することが多い。

■ 5、救命救急、集中治療におけるD-d測定の意義

A、VTEの否定

胸痛を訴える患者は、救命救命や集中治療領域に多く、その場合PEの合併も考える必要

性がある。PEを考える場合、D-dを測定してその値が正常値以下ならPEの可能性は非常に少ないと推定される。また、DVTが疑われた場合にD-dが除外診断に役立つ。しかし、D-dによるPEやDVTの除外診断には、以下のような問題点が本邦では存在する。PEやDVTの除外診断は欧米ではすでに広く行われているが、日本人のデータは、ほとんどないのが現状である。さらにD-dの感度の問題が存在している。現在本邦で使用されている多くのD-d測定キットは、欧米でPEやDVTの除外診断に用いられているD-d測定キット（例えば、VIDAS®D-ダイマー2、D-ダイマー AQTテストキットなど）に比べて感度が悪いことが指摘されている。感度の高いD-d測定キットを使用することにより、より低いカットオフ値を設定することが可能となり、正常値を呈した場合には、高い感度と陰性的中率でDVTやPEを除外することができる。本邦でも、VIDAS®D-ダイマー2、D-ダイマー AQTテストキットなどの高感度のD-dキットは入手可能（保険も適応されている）であるが、ほとんどの施設では高感度のD-d測定キットは採用されていない。そのため欧米で用いられているカットオフ値（正常は500 ng/dl以下）は本邦では適応できず、本邦においてPEやVTEを除外するためには、各病院独自のカットオフ値を設定する必要性が生じる。また、整形外科領域や腹部外科領域の手術後に合併するDVTでは、D-dによってDVTを除外することは難しい。術後では手術の侵襲によってD-dが非特異的に上昇してしまうためである。ただ、D-dの上昇程度や他の凝固系マーカー（例えばSFMCなど）との組み合わせなどによって、術後のDVTの発生を予知しようとする試みも行われている。以上のように、D-dによってPEやDVTを除外する場合、状況や使用して

いるキットによってD-dの使い分けが違ってくるため、それぞれの状況を考慮してD-dの値を考えていく必要がある。

B、DIC診断におけるD-d

救命救急や集中治療領域では、DICを合併する症例が多く、その合併したDICの多くはSIRSに関連したものである。最近、このようなSIRSに関連したDICを診断するための新たな診断基準（急性期DIC診断基準）が日本救急医学会から提唱³⁾され、急速にその普及が拡大している。2005年に公表された急性期DIC診断基準 **表1** は、SIRSの有無や

血小板数の時間的推移、PT比などの比較的簡単な検査や項目で構成されており、いつでもこの施設でも簡単にDICを診断できることを目指して、診断基準が作成されている。その一環として、FDPはD-dでも代用可能となっており、D-d / FDP換算表が添付されている。全国的にD-dしか測定できない施設も少なくはなく、D-dの測定がDICの診断にもつながり、D-dの利用範囲がさらに拡大したものと考えられる。

表1 表1 急性期DIC診断基準

スコア	SIRS	血小板($10^4/\mu\text{l}$)	PT比	FDP($\mu\text{g/mL}$)
0	0-2	≥ 12	< 1.2	< 10
1	≥ 3	$12 >$ または24時間以内に30%以上の減少	≥ 1.2	$10 \leq < 25$
3	-	$8 >$ または24時間以内に50%以上の減少	-	≥ 25

DIC 4点以上

注意 1) 血小板数減少はスコア算定の前後いずれの24時間以内でも可能。

2) PT比(検体PT秒/正常対照値)ISI=1.0の場合はINRに等しい。各施設においてPT比1.2に相当する秒数の延長または活性値の低下を使用しても良い。

3) FDPの代替としてD-ダイマーを使用しても良い。各施設の測定キットの換算表を使用する。

※診断に際して血小板減少、PT延長などDICに似た所見・症状を呈する疾患および病態を注意深く識別すること。

参考文献

- 1、Meyer G et al: Laboratory tests in the diagnosis of pulmonary embolism. Respiration 2003 70: 125
- 2、山田典一: 肺血栓塞栓症の診断と治療。血栓止血誌2009 19: 29.
- 3、日本救急医学会DIC特別委員会: 「救急領域のDIC診断基準」を「急性期DIC診断基準」に変更。日救急医師会誌2005 16:188.

D-ダイマー FAQ

さまざまな場面で活用されているD-ダイマー。測定に使用する検体、測定原理等の質問について解説します。

Q1

D-ダイマー測定に使用できる検体の種類と、 検体の保存方法を教えてください。

測定に使用するキットにもよりますが、一般的にD-ダイマーは、血清、EDTA血漿、ヘパリン血漿、クエン酸血漿で測定する事が可能です。

しかし、クエン酸採血管は、血液とクエン酸が“9：1”の割合で混合されるため、他の採血管を用いた場合と比較し、血液がクエン酸水溶液で希釈されることにより低めの値が出る事となります。そのため、クエン酸採血検体を含めた多種の検体を混在し運

用する場合、測定結果を換算する必要があります。AQT90 FLEX等、測定の際採血管種を選択する事により、自動で換算する装置もあります。

また、検体は、採血後迅速に測定し、長期保存する場合は遠心分離した後、血漿を凍結保存する必要があります。

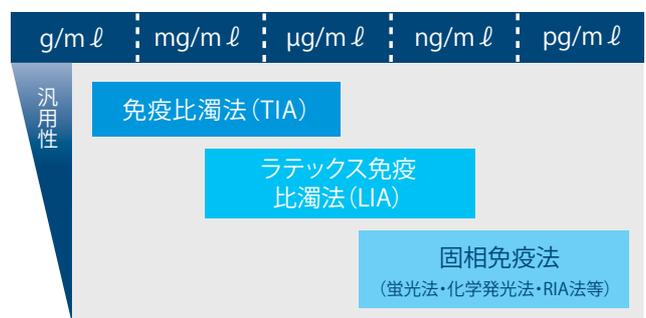
A1

Q2

いくつかのD-ダイマーの測定方法で測定感度が低い理由を教えてください。

D-ダイマーでは、ラテックス免疫比濁法が広く用いられています。ラテックス免疫比濁法は、各種自動分析装置で運用が可能であり、汎用性が特長となります。しかし、測定原理上微量タンパクを分析するには限界があります。そのため、より微量のタンパクを測定する際には、固相免疫測定法で有る“免疫蛍光法”、“免疫化学発光法”などが用いられます。(図1参照)

図1 測定方法と感度



Q3

DICやDVT以外でD-ダイマーが高くなる症例を教えてください。

D-ダイマーは、二次線溶の指標ですので、基本的に血栓性の疾患では高くなる傾向にあります。大動脈瘤、大動脈解離、手術後、妊娠中など凝固が更新している状態で高値を示し、また、加齢によっても高値傾向となります。

深部静脈血栓症の除外診断では明確な除外診断指標が出ていますが、他の疾患では明確な基準はありません。

製品紹介

全自動緊急検査システム

AQT 90 FLEX

Lab quality at your fingertips!

Acute Careの現場で必要とされる、心疾患マーカー、凝固線溶マーカー、炎症マーカーおよび妊娠マーカーを全血サンプルで迅速に定量測定!

- 簡便性: 簡単な測定手順により、日中、夜間を問わず、多忙な臨床現場での測定に最適
- 迅速性: 測定前の試薬セット、および手動ピペッティングなどの操作が不要で常時測定可能
- 信頼性: 時間分解免疫測定法 (TRFIA) により検査室の大型機器レベルの測定精度を実現

ラジオメーター株式会社 本社

〒105-0003

東京都港区西新橋3-16-11 愛宕イーストビル

TEL : 03-5777-3500 FAX : 03-5777-3501

<http://www.radiometer.co.jp/>

<http://www.radiometer.com/>

<http://www.acute-care.jp/>

- ご意見、ご質問をお寄せください。

TroponinT

D-Dimer

NT-proBNP

CRP

□hCG

Simpler, faster, better

