RADIOMETER QA JOURNAL

June 2013 No. 23

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™の基本コンセプトです。

特集

救急医療における検体検査即時対応の重要性

ー循環器救急を中心としてー

[2] D-ダイマー編

座談会　記録

近年、救命救急の現場において循環器バイオマーカーのTurn Around Time（TAT:採血から結果報告までの時間）短縮の重要性について言及されています。今回、“全血”で、“迅速”に、かつ“定量”のバイオマーカー測定結果報告がいかに救命救急の現場において役立つのかという事を、検査、救命救急の先生方計4名に討議を行って頂きました。その記録をQAジャーナル2報に渡ってお届けします。

会場：横浜ロイヤルパークホテル

座長

宮島　栄治（みやじま　えいじ）

横浜市立大学医学部　臨床検査医学教授
同市民総合医療センター　臨床検査部長（兼務）

石井　潤一（いしい　じゅんいち）

藤田保健衛生大学医学部　臨床検査科教授
臨床検査部長（兼務）
超音波センター長（兼務）

關　知子（せき　ともこ）

小田原市立病院 救命救急センター長

軍神　正隆（ぐんしん　まさたか）

東京大学医学部附属病院　救急部副部長

CONTENTS

2 特集
救急医療における
検体検査即時対応の重要性

8 製品紹介

RADIOMETER

「救急医療における検体検査即時対応の重要性」
ー循環器救急を中心としてー
［2］D- ダイマー 編　座談会　記録

D-ダイマー

宮島先生：続いて血栓症の除外診断マーカーであるD-ダイマーについて石井先生からご説明をお願いします。

石井先生：まずD-ダイマーの基礎についてです。何らかの要因により血管内において凝固が亢進し、フィブリン血栓にプラスミンが作用し、出現したフィブリン分解産物がD-ダイマーです。つまり二次線溶亢進のマーカーであり、D-ダイマーが上昇しているということは、体内のどこかにフィブリン血栓が存在するということを意味しています。D-ダイマーは診断感度が高いため肺血栓塞栓症（Pulmonary Embolism：PE）、深部静脈血栓症（Deep Vein Thrombosis：DVT）の除外診断で有用であるということが『2009年 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン[1)]』で言及されています。特に有用なのはPEの疑いが少ない時の除外診断となります。
もう一つ、D-ダイマーは診断特異性が低いため、PEあるいはDVTがなくても上昇が起こります。これはD-ダイマーがもともとPEやDVTを特異的に見てるものではなく、二次線溶が亢進してフィブリンが形成されていることを見ているためです。

D-ダイマーは血栓症の除外診断マーカーとしてだけではなく、予後予測因子として活用できるか、という事を検討するべく心房細動、待機的冠動脈造影施行患者、CCU入院の3グループで個々に検討を実施したものを以下にまとめます。

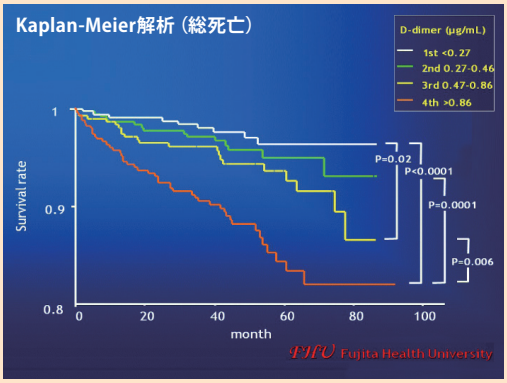
まず心房細動の症例です。72歳男性、僧帽弁逸脱症にて僧帽弁形成術を行い、ワルファリンにてPT-INR1.6~2.6の範囲で抗凝固療法を実施しています。その際、血栓形成を否定するため、D-ダイマーのカットオフ値を0.5μg/mLとしモニタリングを行ったところ、D-ダイマーが10.6μg/mLと高値を示したためエコー検査を実施し、血栓が確認された症例です。

2010年に発表された慶應義塾大学小川先生の報告[2)]によると、ワルファリンにて抗凝固療法（PT-INR：1.6-3.0を目標）を実施している心房細動269症例を756±221日間フォローアップしたところ、63症例でD-ダイマーがカットオフ値（0.5μg/mL）を超えており、うち10症例で血栓性疾患を発症し、心血管障害を加えると27症例のイベントが発生しています。
この事から、D-ダイマーでカットオフ値をこえている症例の場合、血栓、心血管イベントの指標（$p<0.01$）となると報告しています。
このように、心房細動患者群においてPT-INRで良好に管理されていたとしても、D-ダイマーがカットオフ値より高い場合は血栓のリスクが考えられます。

次は、待機的冠動脈造影施行患者に関してです。待機的冠動脈造影施行患者1650症例に対して3年間の経過観察を実施したところ、75症例が死亡し、179例で急性冠症候群（Acute Coronary Syndrome:ACS）、心不全（Heart Failure:HF）、脳卒中が発生しています。多変量解析を行ったところ、D-ダイマーは、総死亡、

心血管イベント共に、独立した危険因子でありました（ 図1 ）。

図1



尚、このデータは、2012年の日本循環器学会にて発表しています。

最後にD-ダイマーが測定されたCCU入院患者705症例での検討です。60症例が院内死亡しております。入院原因は大部分が、急性心筋梗塞（Acute Myocardial Infarction:AMI）：46%、HF：41%であり、PE、大動脈解離（Aortic Dissection:AD）症例は共に3%でした。院内死亡群、HF院内死亡群いずれもD-ダイマーが高値を示しています。この結果から、血栓性の疾患に関し、PE、DVTに関わらず、D-ダイマーはCCUにおける予後予測の危険因子として活用が出来ると考えられます。

宮島先生：興味深いデータ提示とご説明ありがとうございました。ご説明いただいた疾患群では、D-ダイマーがカットオフ値を超えた症例に関しては予後が悪く、注意が必要な症例があるという事になりますね。では救命救急の現場における有用性について、關先生いかがでしょうか？

關先生：当院において失神の患者さんに対するルールアウトとして、トロポニンの他、D-ダイマーもAQT90 FLEXを用い定量測定しています。その結果、高値であれば何かあるのでは？と考え原因を探す作業に入ります。D-ダイマーはルールアウトのマーカーとして、非常に有用であると感じています。

宮島先生：D-ダイマーはやはりPE、DVTの除外診断マーカーというイメージですね。では軍神先生から引き続き、救命救急現場におけるD-ダイマー迅速測定の有用性についてお話し頂けますか。

軍神先生：当院でも試験的にAQT90 FLEXを使用して現場でのD-ダイマー全血・迅速・定量測定を行っておりました。その際の経験をお話しさせていただきます。石井先生のご説明の通り、D-ダイマーの上昇は体内で血栓の存在を示します。その疾患の典型例としてはPEやADが挙げられます。それ以外の疾患では例えば、悪性腫瘍や敗血症、心筋梗塞でも血栓が関連しますのでD-ダイマーが上がることもあります。以前よりD-ダイマー検査の基本使用法としてはPEなどの除外診断に用いるということは知られておりました。D-ダイマーの定量測定結果が陽性で、PEやADなどの可能性が高い時はその時点で造影CTを行います。しかし、この造影CTは救急外来に歩いていらっしゃった方にとっては点滴、ラインを取った後や、造影剤使用による腎臓副作用などで非常にストレスとなってしまいます。例えば、その患者さんが胸痛や呼吸苦を訴えており、ちょうど当

日海外から戻り、長時間飛行機に乗っていたとします。この場合、通常はロングフライト症候群を疑います。しかし年齢は30歳である場合、基本的にはまずロングフライト症候群はないだろうと考えます。そういった時はあくまでも“消しの診療”でD-ダイマーが有用です。採血一つだけで結果的にD-ダイマーが陽性であれば、これは造影CTを撮らないといけない。逆に陰性であればもう自信を持って安全に帰宅して頂きます。特に救急外来ではPEの患者さんは極端に少ないので、圧倒的にこういった“消しの診療”が必要となります。しかし当院の場合、通常ではTurn Around Time（TAT:採血から結果報告までの時間）は1時間ほど、場合によっては1時間以上かかります。この“消し”の患者さんは見た目軽症の方が多いので、このTATはさらなるストレスとなります。これがAQT90 FLEXであれば20分で判断が可能となります。陽性患者さんは無症状であってもPEやADといった重症例であることもありますし、AQT90 FLEXがあったおかげで救命に至った症例を数多く経験しました。

■AQT90 FLEX使用経験：全血・迅速・定量測定の良さ

具体例として、DVTの症例です。この疾患を見逃すと最終的にはPEへと発展するため、プロトコルの基本はDVTを疑った瞬間に、リスクが低ければD-ダイマーを検査するという事になっています。これはD-ダイマーの特徴として診断感度が非常に高いという事からです。最初はこのプロトコルでPEとDVTを“消す”ために救命救急外来でD-ダイマーを使用していました。またAQT90 FLEXは測定も非常に簡便で、研修医でも血液ガスを測るように定量測定が完了し、TAT20分前後で確実に臨床判断ができるというのは非常に有用でした。

印象的であった症例3例を報告致します。まず1症例目です（ 症例1 ）。

症例1 59歳女性

【主　訴】右下腿疼痛
【現病歴】1週間前から右下腿の疼痛。経過とともに疼痛増強、範囲拡大し、歩行しづらくなったため救急外来独歩受診。
【既往歴】子宮筋腫（近医通院中）、高血圧
【内服薬】降圧剤2種類、市販薬・経口避妊薬なし
【家族歴】悪性腫瘍（−）
【生活歴】喫煙なし

【来院後経過】
蜂窩織炎として治療のうえ帰宅予定であったが、
D-dimer　37.4μg/ml　と高値→造影CTにより右下肢DVTおよびPE

【最終診断】
右下肢DVT、PE、子宮体癌（Stage IVb　多発肺転移）、卵巣腫瘍

59歳の女性で、主訴は下腿の痛みです。年齢や喫煙、服薬状況などからもPEやDVTのリスクは少ない方という事もあり、他院でも診察されていた蜂窩織炎ということで抗生剤を含め、今までの治療を増強してやってください、という方針を決めました。しかしあくまでもDVTの可能性が0ではなかったのでD-ダイマーのオーダーを出しました。念のためだったのですが、結果圧倒的に高値37.4μg/mLでした。その結果を基に超音波→造影CTと進み、PEもある事が分かり、緊急下大静脈フィルター留置を行いました。主訴は下腿疼痛と腫脹のみで、胸痛も呼吸苦もありませんでした。さらに子宮筋腫と言われていたものが子宮体癌で、多発の肺転移もしておりました。すべてのきっかけはAQT90 FLEXによるD-ダイマーだったのです。症状からは否定的でしたが、“消しの診療”でチェックをしたところ最終的には診断が悪性腫瘍となり、PEも見つかり加療を始めた印象的な症例です。

次に2症例目です（ 症例2 ）。

主訴は下肢脱力です。新しい降圧薬を服用直後、立ち上がれなくなり救急要請となりました。病院到着時は除脈・低血圧はありましたが、他は無症状になっておりました。既往歴やリスクを考えると①高齢者、②新しい高血圧薬の服用により一過性の低血圧状態、③動脈硬化性の疾患、以上3点より一過性脳虚血発作（Transient

症例2 77歳女性

【主　訴】下肢脱力
【現病歴】降圧薬内服直後に突然の下肢脱力、構音障害。
救急隊到着時、左共同偏視、左上下肢麻痺。
搬送中、自覚症状および異常所見は消失。
疼痛部位（－）、意識消失（－）、嘔吐（－）
【既往歴】高血圧
【内服薬】降圧薬2種類
【生活歴】ADL自立、喫煙なし

【来院後経過】
12誘導心電図で前胸部誘導でST上昇、D-dimer 100μg/ml以上 と異常高値
造影CTでStanford A型大動脈解離
頭部CTでは頭蓋内病変はなく、右内頸動脈に解離腔がおよんでいた
緊急手術施行

【最終診断】
Stanford A型　Aortic Dissection

Ischemic Attack：TIA）的な要素で麻痺が出たのかと考えておりました。ただし念には念をという事で血栓関連疾患を“消す”ためにAQT90 FLEXによるD-ダイマーの迅速測定をオーダーしました。すると、100μg/mL以上と異常高値でありました。さらにACSの可能性も考え心電図をとるとST上昇もあり、結果的にはスタンフォードAのADである事が判明しました。一切胸痛も無く無症状でしたが、緊急手術となり予後は良好です。

最後の印象的な症例は87歳男性です（ 症例３ ）。

症例3 87歳男性

【主　訴】呼吸苦
【現病歴】飲食店で昼食中にむせ込み、呼吸苦が出現。
徒歩で帰宅中に嘔吐し、症状増悪。
搬送中救急隊による口腔内吸引で酸素化改善。
疼痛部位（－）、意識消失（－）
【既往歴】高血圧
【内服薬】降圧薬2種類、アトルバスタチン、チクロピジン、抗うつ薬2剤
【生活歴】ADL自立、喫煙なし

【来院後経過】
口腔内吸引で症状消失、バイタルサイン正常化
単純CT正常、窒息による呼吸不全で矛盾せず
D-dimer　11.8μg/ml　と高値
造影CT

【最終診断】
PE、両下肢DVT、誤嚥

主訴は呼吸苦です。現病歴、既往歴等より、一過性の誤嚥が一番に考えられました。しかし、年齢や動脈硬化性の因子の存在により“消しの診療”でD-ダイマーをオーダーした結果、11.8μg/mLと異常高値でありました。また詳しくお話を聞くと過去に下腿が腫れたことがあるとのことで、造影CTを撮ったところ右肺動脈主幹部のPEである事がわかり、緊急下大静脈フィルター留置を行いました。来院時は無症状でしたが、最終診断はPE、両下肢DVT、誤嚥となりました。

以上、3症例よりD-ダイマーの全血・迅速・定量測定が無いという事は、このように致死的疾患が軽症かつ低緊急と判断されてしまう事があるという事を実感致しました。

■追加データ検討

そういった印象的な症例が何例かありましたので追加のデータ検討を実施してみることになりました。検討期間は2011.10～2012.3までの計6カ月間、AQT90 FLEXを臨床検討のために設置し、診断が曖昧な症例や、症状が一貫しない症例に対しPE、DVT、ADを消すためにD-ダイマーの全血・迅速・定量測定を行いました。

N=115症例のうち、21症例が圧倒的にD-ダイマーが高値を示すという結果でした。そこで通常のカットオフ値は0.5μg/mLですが、カットオフ値を10μg/mLにおき、逆に値の高い、緊急な治療が必要な症例について検討してみました。これらの症状は一般的に考えている胸痛や呼吸苦だけではなく、歩行困難、てんかん重積、脱力、失神など様々です。この21症例のうちの6症例（約28.6%）は亡くなっています。つまり致死率が28.6%という結果でした（ 図２ ）。

図2 AQT90 FLEXデータ検討

- 2011年10月～2012年3月に、初療でD-dimer迅速検査を施行した救急患者は115症例
- 115症例のうち21症例がD-dimer＞10μg/ml
- D-dimer高値の症例の多くは、緊急治療が必要な血栓性・出血性疾患であった

考察ですが、“消しの診療”でD-ダイマーに対し高感度のものが使われていましたが、実際定量を使うことでの他のメリットとして挙げられるのが逆に高値の場合です。これは明らかに致死的疾患の存在を示唆する可能性があると思われました。そこで高値の症例は、確実に見逃さない治療が必要ということに結びつけられます。結語ですが、救命救急外来で無症状となった方も含めて“消しの診療”と、あとはなんらかの症状がある方の致死的高緊急疾患をルールアウトするためにもD-ダイマーの全血・迅速・定量検査は非常に有用であるという事です。D-ダイマー定量が著高の場合は、急変の可能性が特に高いと思われます。この内容につきましては2012年の臨床救急医学会にて発表致しました。

宮島先生：非常に興味深いお話ありがとうございました。このご検討に関してお聞きしたいのですが、D-ダイマーを測定する症例はある程度絞って行われたのでしょうか？

軍神先生：はい。一般的には意識がある方に関しては病歴と身体所見がきっちり取れますので、基本はADとPEとACSの3つの疾患です。ACSの中には一定の確率でADによるものも入っていますので、そういう病歴がある方は、確実にD-ダイマーを“消しの診療”で測定することにしています。ただし重症で意識障害の方は何が原因なのかが分かりません。プロトコルは難しいですが、重症の場合や原因がはっきりしない場合は、ほぼ全員に対しD-ダイマーを定量測定していました。逆に意識がある方、病歴がしっかり取れる方はあくまでも“消しの診療”で先ほどの3つの疾患、AD、PE、ACSについての定量測定実施です。

カットオフ値

宮島先生：今のお話でD-ダイマー値が10μg/mL以上の高い症例ではあまり予後が良くないような疾患が多かったということですが、救命救急の現場では、カットオフ値をいくつくらいに設定されていたのでしょうか？

軍神先生：“消しの診療”で0.5μg/mLです。それで一切見逃し症例は起こりませんでした。重症例に関しては、これはもう手さぐりで文献がないので、基本は0.5μg/mLですが、10μg/mL以上であれば全例で確実に造影CTの施行が必要と判断していました。

宮島先生：ありがとうございます。關先生のご施設ではAQT90 FLEXを使ってD-ダイマーも測定していらっしゃるという事でしたが、そのご使用方法はどのようにされていますか？

關先生：はい。当院検査室ではD-ダイマーが夜間測定できないのでAQT90 FLEXを使用しています。カットオフ値を何μg/mLにするかは難しいところがありますが、失神や下肢の脱力のある患者さんではトロポニン、NT-proBNPなどの心疾患マーカーも併せて測定し、ある程度ルールアウトをしています。特にプロトコルがあるわけではないですが、トロポニンT、NT-proBNP、D-ダイマーいずれかの測定値に異常値があれば造影CTなど、要注意で検索をする、という形で各マーカーを全血・迅速・定量測定しています。

宮島先生：PEや失神などの重症患者さんについてはどのようにされていますか？

關先生：明らかにもうこれだと思っているものに関しては、必ずしもD-ダイマーを測定しているわけではありませ

ん。今のところは、原因は何かよく分からないが失神のある患者さんを帰せるのかどうかの判断に使用しています。またPEを疑う時には必ず、他には呼吸困難やAD、動脈瘤などでもD-ダイマー測定を実施します。

宮島先生：石井先生は循環器医の立場で、スクリーニング的にやはりトロポニンと同じようにD-ダイマーを測定されていると思うのですが、今までのお話を踏まえコメントございますでしょうか。

石井先生：やはり少しでも不安感があるときには、除外診断でトロポニンやD-ダイマーなどを定量測定しておくというのは良いと思います。これは救命救急でも通常診療でも同じだと思いますね。この定量測定が急変などの予防につながると思います。

宮島先生：通常検査で用いられているラテックス凝集法と比較し、AQT90 FLEXのD-ダイマーは測定感度が高いので、カットオフ値0.5μg/mL近辺も精度よく測定が出来ます。私もこれは臨床的に非常に有用性だと感じています。

まとめ

宮島先生：それでは今回の討議のまとめに入りたいと思います。石井先生お願いします。

石井先生：バイオマーカーというのは採血だけで誰でも病態を数字で評価できるものです。トロポニンは心筋傷害、D-ダイマーはPEやDVT、NT-proBNPはHF、とそれぞれに役割があります。ただ、バイオマーカー単独ではなく、必ず問診、身体所見、心電図、胸部X線、心臓超音波などと一緒に併用して用いることが重要だということを強調しておきます。

大病院で高感度トロポニン、D-ダイマーの定量測定がすぐに可能であればよいのですが、実際大病院でも検査の人手が足りなかったり、夜間対応の出来ていない病院も多くあります。そういった場合にはAQT90 FLEXの様な全血で迅速・定量測定が可能なPOCT機器を導入するのがいいと思います。定性と定量はやはり測定結果の使い心地が違いますし、治療方法も違ってきます。測定に対する手間はそう変わらないのに、日本ではなぜか定性を行っている施設が多い印象があります。これに対してはもう少し啓発活動が必要であると考えております。そして最後にバイオマーカーも1つの情報ですが、色々な他の情報も全て使い、最大限見落としのない適切な判断をしていくのが大事だと思います。

宮島先生：先生方、長時間に渡り活発なご討論を頂きありがとうございました。今後も日々のご活躍だけでなく、循環器救急に対する啓発活動などにもご参画頂ければと思います。

参考文献

1）肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2009年改訂版）
2）J Am Coll Cardiol 2010;55:2225-31 より一部改変

製 品 紹 介

全自動免疫分析装置

AQT 90 FLEX

Acute Careのベストパートナー

心疾患マーカーの他、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：時間分解蛍光免疫測定法(TRFIA)により検査室の大型機器レベルの測定精度を実現

測定項目さらに充実

Troponin T
Troponin I
CK-MB
Myoglobin
NT-proBNP
D-Dimer
CRP
□hCG

ラジオメーター株式会社 本社
〒140-0001
東京都品川区北品川4-7-35
TEL：03-4331-3500　FAX：03-3443-5107

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。

RADIOMETER

Radiometer,Radiometerロゴ,ABL,AQT,TCM,RADIANCE,PICOおよびCLINITUBESは
Radiometer Medical ApS（デンマーク）の商標です。

J800-390, 201306A