

ロングフライト血栓症

静脈血栓塞栓症の診断におけるD-dimerの役割

The Role of D-dimer Measurement for the Diagnosis of Venous Thromboembolism

山田 典一

YAMADA, Norikazu, M. D.

三重大学大学院医学系研究科循環器内科学

Department of Cardiology

Mie University Graduate School of Medicine

はじめに

深部静脈血栓症は、Virchowの提唱した血栓形成の三大因子(静脈血流停滞、凝固能亢進、血管内皮障害)の関与により深部静脈内に病的血栓が形成された病態である。また、この静脈血栓が静脈壁から遊離し、静脈血流によって肺動脈に流入して閉塞をきたしたものが肺血栓塞栓症である。この両疾患は互いの密接なる関係より静脈血栓塞栓症と総称され、わが国における増加傾向が指摘されている。ロングフライト血栓症は、特に長時間の飛行機旅行に伴って発生する静脈血栓塞栓症であり、一時、マスメディアにも取り上げられ、社会的問題にもなった。

これまで多くの研究者によって、静脈血栓塞栓症を簡便かつ正確に診断する目的で使用可能な血液検査法が探求されてきた。最近では、多くの凝固線溶系マーカーの測定が可能となり、なかでもD-dimerの測定は安定化フィブリン分解の鋭敏な指標として、静脈血栓塞栓症診断における有用性が注目されている。

ここでは、D-dimer生成の機序、静脈血栓塞栓症診断におけるD-dimer測定の有用性や位置づけなどについて概説する。

D-dimerとは

血栓を形成する凝固過程の最終段階では、トロンビンの働きによって、フィブリノゲンからフィブリノペプチドAならびにフィブリノペプチドB

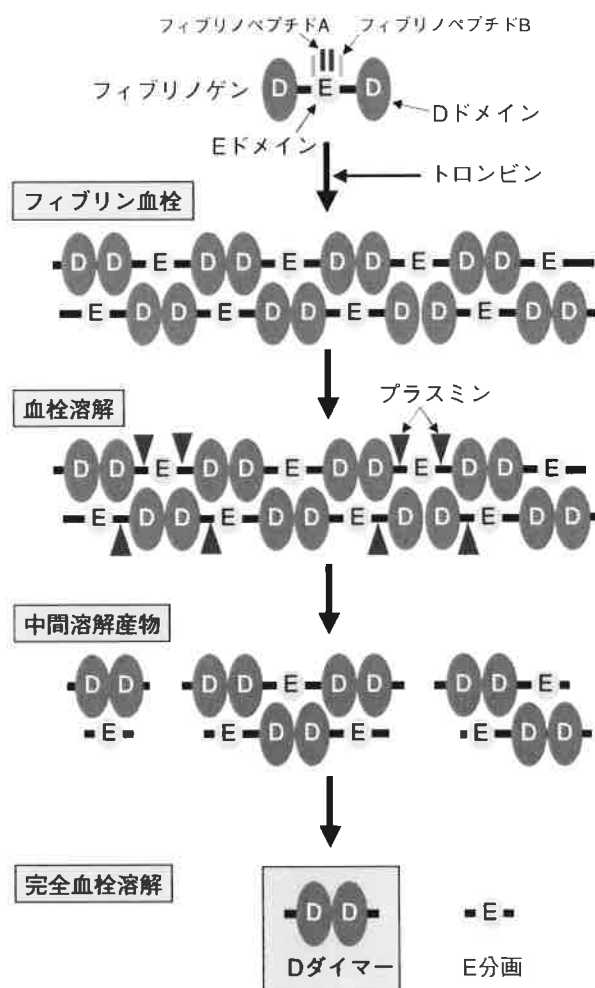


図1 D-dimerの形成機序

トロンビンによりフィブリノゲンからフィブリノペプチドAとフィブリノペプチドBが遊離し、フィブリンモノマーとなり、さらにはフィブリン血栓を形成するに至る。プラスミンによる血栓溶解が始まると、中間産物を経て、D-dimerとEフラグメントが最終的産物となる。

ドBが切断されることでフィブリンモノマーが生じる。さらには、フィブリンモノマーの重合によるフィブリンポリマーを経て、第XIII因子の作用により架橋結合を生じ安定化フィブリンを形成する。

こうして血管内に生じた血栓に対し、今度はプラスミンと呼ばれるタンパク分解酵素が作用して血栓溶解が引き起こされる。プラスミンは、肝臓で合成されるプラスミンの前駆体であるプラスミノゲンが、血管内皮細胞で産生される内因性の組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)や薬剤としての外因性のt-PAによってプラスミンに変換されて作用する。プラスミンはフィブリンを分解するので、この現象は線維素溶解(線溶)(fibrinolysis)と呼ばれる。線溶には一次線溶と二次線溶があり、一次線溶とは血栓形成とは無関係に線溶系が活性化される病態で、二次線溶とは血栓形成に反応して線溶系が活性化されプラスミンによって血栓が分解されることを指す。

FDP(fibrin/fibrinogen degradation products)は、プラスミンによるフィブリノゲンやフィブリンの分解産物の総称であり、一次線溶(フィブリノゲン由来)によっても二次線溶(フィブリン由来)によっても増加する。つまり、FDPが高値の場合に、それが一次線溶の亢進によるものか、二次線溶の亢進によるものかの区別をつけることができない。

FDPには多くの分画が存在するが、そうした分画のひとつであるD-dimerは、安定化フィブリンの分解、すなわち二次線溶でのみ増加し、フィブリノゲンの分解では生じない。したがって、D-dimerの増加は血栓の存在を表す指標になる。D-dimerは、図1に示した如く、プラスミンにより分解された安定化フィブリンが、各種中間産物を経て、最終的に生じる分解産物である¹⁾。

D-dimerの測定法

これまでに様々な測定原理に基づいたD-dimer測定法について、その有用性が検討されてきた。測定原理として、ラテックス凝集法、ラテックス免疫比濁法、蛍光免疫測定法、酵素免疫測定法、赤血球凝集反応などがある。有用性は用いられる検査法によって異なるため、結果を解釈する上でどの方法を用いて測定しているのかを確認する必要がある。

表1に、わが国で使用されている主なD-dimer測定法を挙げた²⁾。わが国では、主として定量法としてのラテックス免疫比濁法が用いられている。この検査法は、D-dimerに対する抗体をコーティングしたラテックス粒子に検体を反応させることで抗原抗体反応を起こさせ、その結果、D-dimer濃度に

表1 主なD-dimerの測定原理、キット名、基準値、販売元(文献2より改変引用)

測定法	キット名	基準値	販売元
ラテックス凝集法 (半定量法)	イアトロDD/Eテスト ラピディアD dimer Dダイマー測定試薬「RD」	<1.0 $\mu\text{g/ml}$ <200 ng/ml <0.5 $\mu\text{g/ml}$	三菱化学ヤトロン 富士レビオ ロシュ・ダイアグノスティックス
ラテックス免疫比濁法 (定量法)	エルピアエースD-Dダイマー コバス試薬Dダイマー STAライアテストDダイマー ナノピアDダイマー リアスオート・Dダイマー	<1.0 $\mu\text{g/ml}$ <1.0 $\mu\text{g/ml}$ <1.0 $\mu\text{g/ml}$ <1.0 $\mu\text{g/ml}$ <1.0 $\mu\text{g/ml}$	三菱化学ヤトロン ロシュ・ダイアグノスティックス ロシュ・ダイアグノスティックス 第一化学薬品 シスメックス
蛍光免疫測定法 (定量法)	エバテストDダイマー	<1.0 $\mu\text{g/ml}$	H水製薬、富士レビオ

比例してラテックス粒子が凝集し、濁度に変化する。透過度を光学的に定量測定する方法である。

静脈血栓塞栓症の診断における有用性

臨床の現場では、静脈血栓塞栓症の診断を下すことは必ずしも容易ではない。診断できずに見過ごすことは、ひとつ間違えば、致死性の肺血栓塞栓症に繋がる可能性もあり、大きな問題といえる。しかし、静脈血栓塞栓症の確定診断は、多くの場合、画像検査による血栓の描出を必要とする。例えば、深部静脈血栓症の主な確定診断法として静脈造影や静脈エコーが、肺血栓塞栓症の主な確定診断法として肺動脈造影、造影CT、肺シンチグラフィ、MRIなどが挙げられる。見落としを減らすために疑い症例の全例に画像検査を行うことは、検査に伴う合併症の問題や必要になる医療費の問題も無視できない。したがって、簡便かつ廉価な血液検査を用いて静脈血栓塞栓症を正確に診断できないか、あるいは診断まで到達しなくとも血液検査を用いて症例を絞り込むことで疑い症例全例に上記の画像検査を行わずにすませることはできないかについて検討が重ねられてきた。

多くの凝固線溶系マーカーのなかでも特に高い期待が寄せられたのがD-dimer測定である。解釈する上で重要なことは、血栓の最終分解産物のひとつであるD-dimerは、当然のことながら静脈血栓塞栓症に対する特異性は低く、静脈血栓塞栓症以外でも体内でフィブリン血栓を生じる病態、例えば、炎症、感染、腫瘍、妊娠、外傷、手術後、血管炎、急性心筋梗塞、脳血管障害などでも上昇がみられることである³⁾。すなわち、D-dimerの陽性的中率は低く、D-dimerの高値をもって静脈血栓塞栓症の診断を下すことはできない。しかし、最近の研究により、測定法によっては静脈血栓塞栓症に対する感度と陰性的中率が極めて高く、正常値を呈した場合には高い確率で静脈血栓塞栓症を否定できることより、除外診断法としての有用性が注目された⁴⁾(表2)(図2)。海外の多くの検討に関する最

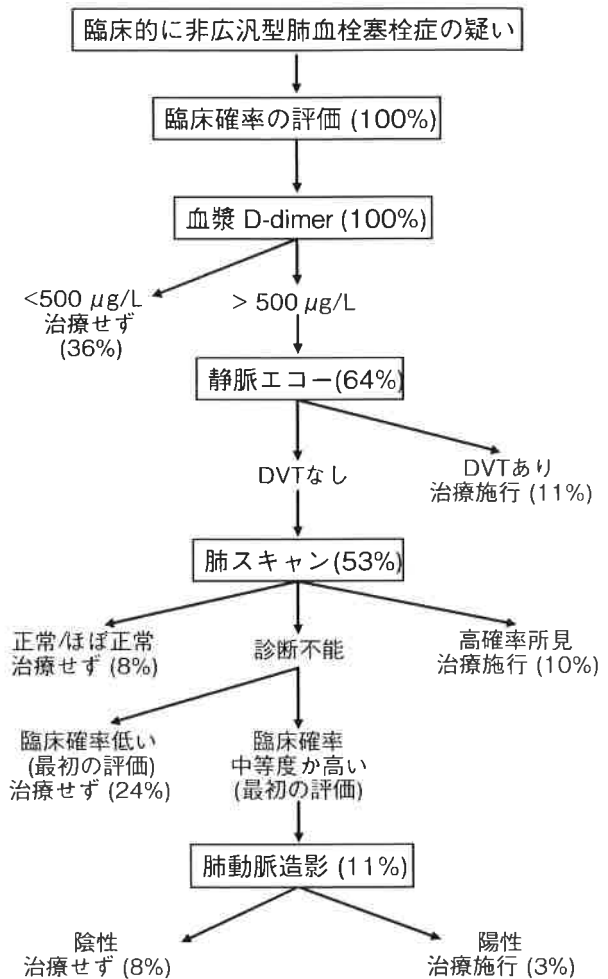


図2 European Society of Cardiology の提唱する救急外来における非広汎型急性肺血栓塞栓症の診断アルゴリズム

()内の数字はそれぞれの段階における患者の割合。D-dimer測定により、陰性であった36%がそれ以上の検査や治療を必要とせず、さらなる検査が必要な症例を絞り込むことが可能である。肺動脈造影を除き、施行できない症例においてはどの段階の検査も削除することが可能である。いくつかの施設ではHelical CTが肺スキャンや肺動脈造影の代わりに用いられる(文献15より改変引用)。

近のメタ解析によれば、静脈血栓塞栓症の除外診断法として、定量的迅速ELISA法の感度は約95%、陰性尤度比は約10%で、D-dimer検査法の中で最も推奨されている。定量的迅速ELISA法の陰性所見は単独で、正常肺シンチグラフィやドプラ静脈エコー陰性所見と同等の除外根拠に匹敵するとさ

表2 静脈血栓塞栓症診断における各種D-dimer測定の有用性

研究(発表年)	症例数	PTEの割合 (%)	感度 (%)	特異度 (%)	陰性的中率 (%)
Vidas D-dimer(迅速ELISA法)					
De Moerlooseら (1996)	195	23	100	38	100
Wallisら (2000)	129	23	97	26	96
Sijensら (2000)	342	-	90	45	94
Liatest D-dimer(ラテックス免疫比濁法)					
Reberら (1998)	501	30	99	43	99
Meyerら (1998)	142	42	93	43	90
Ogerら (1998)	386	38	100	35	100
Heitら (2000)	105	-	100	17	100

PTE: 肺血栓塞栓症

れる⁵⁾。さらに、検査前の臨床確率を組み合わせることで除外診断の有用性を高める試みも行われている⁶⁾。但し、80歳以上の高齢者や入院患者ではD-dimer正常値を呈する症例が少ないことより診断における有用性が低下するとする報告もある^{7), 8)}。

Perrierらは肺血栓塞栓症が疑われた308例のうち、肺シンチグラフィーで診断的所見がなく、臨床確率が中等度の147例に対して古典的ELISA法でD-dimerを測定し、カットオフ値500 μg/ml以下であった53例についてはそれ以上の検査は行わず抗凝固療法も行わなかったが、追跡調査では静脈血栓塞栓症を起こしたものはなかった⁹⁾。

また、定量的迅速ELISA法であるVidas D-dimerを用いた別の検討では、静脈血栓塞栓症疑い444例のうち、D-dimerがカットオフ値以下であった159例では3ヶ月間の追跡期間中に静脈血栓塞栓症を発症した症例はなかった¹⁰⁾。同じ測定法で肺血栓塞栓症が疑われた234例中、D-dimerが500 μg/ml以下であった60例では検査や抗凝固療法を行わなかったが、追跡期間中には静脈血栓塞栓症発症をみなかった¹¹⁾。

さらに、定量的迅速ELISA法と臨床確率の評価とを組み合わせることによってさらに除外の正確性を高めることが可能であり、定量的迅速ELISA法に比べ劣るとされるELISA法以外の測定法でも

臨床確率評価と組み合わせて除外根拠とすることが可能とされる。

静脈血栓塞栓症の再発診断や再発予測における有用性

深部静脈血栓症の再発例では、各種画像検査による再発の診断が困難な症例も少なくない。D-dimer測定は、静脈血栓塞栓症の再発診断における有用性についても検討されている¹²⁾。

Rathbunらは深部静脈血栓症の再発が疑われた300例のうち、免疫比濁法STA-Liatest D-dimerにて陰性であった134例に対し、それ以上の検査や抗凝固療法を行うことなく3ヶ月間追跡し、1例(0.75%)で静脈血栓塞栓症、5例では疑われる下肢の症状が、1例で死亡例がみられ、再発が疑われる症例の除外診断としても有用性が示唆された¹²⁾。

さらには、抗凝固療法中止後の再発予測の手段としての有用性についても検討が行われている¹³⁾。Palaretiらは静脈血栓塞栓症599例を対象として、抗凝固療法中止後約1ヶ月の時点でVIDAS D-Dimer ELISA法で測定したD-dimer値が再発予測に有効であり、とりわけ誘引なく発症した静脈血栓塞栓症や血栓性素因を有する症例では陰性的中率はそれぞれ92.9%、95.8%と高いことを示した¹⁴⁾(図3)。

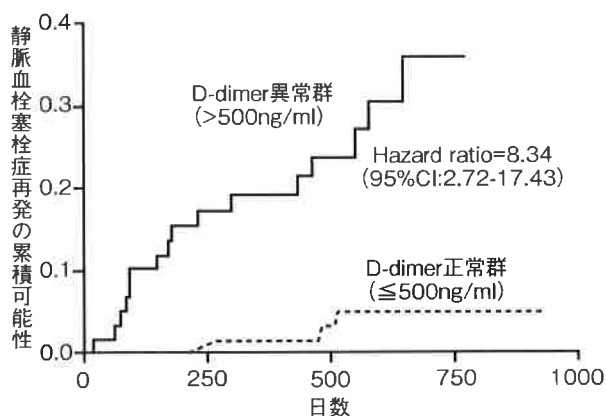


図3 抗凝固療法中止1ヶ月後に測定したD-dimer値正常群と異常群間の先天性血栓性素因を有する症例における静脈血栓塞栓症再発の累積可能性の差(文献14より改変引用)

おわりに

静脈血栓塞栓症の診断過程において、フィブリン血栓の二次線溶による最終分解産物のひとつとしてのD-dimerを測定することは、その高い感度と陰性的中率から、正常値を示した場合の除外診断法として有効である。さらに、臨床確率の評価を加えることで画像診断を必要とする静脈血栓塞栓症疑い症例を絞りこむことが可能である。また、再発例の診断や再発予測の手段としても有用である可能性が示唆されている。わが国では静脈血栓塞栓症に対するD-dimer測定が未だ保険では認められておらず、早急に承認されることが望まれるところである。

参考文献

- 1) Bockenstedt P: D-dimer in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 349 : 1203-1204. 2003
- 2) 雨宮憲彦: D-ダイマーおよびE分画(FDP-E). *日本臨床 Suppl* 12 : 608-610.2004
- 3) van Beek EJ, Schenk BE, Michel BC, van den Ende B, Brandjes DP, van der Heide YT, Bossuyt PM, Buller H R: The role of plasma D-dimers concentration in the exclusion of pulmonary embolism. *Br J Haematol.* 92 : 725-732. 1996
- 4) Meyer G, Roy PM, Sors H, Sanchez O: Laboratory tests in the diagnosis of pulmonary embolism. *Respiration* 70 : 125-132. 2003
- 5) Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, Biel RK, Bharadia V, Kalra NK: D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 140 : 589-602. 2004
- 6) 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 : 1227-35. 2003
- 7) Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A: Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 109 : 357-361. 2000
- 8) Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, de Moerloose P, Slosman DO, Didier D, Junod A: Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J* 13 : 1365-1370. 1999
- 9) Perrier A, Bounameaux H, Morabia A, de Moerloose P, Slosman D, Didier D, Unger P-F, Junod A: Diagnosis of pulmonary embolism by a decision analysis-based strategy including clinical probability, D-dimer levels, and ultrasonography: a management study. *Arch Intern Med* 156 : 531-536. 1996
- 10) 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
- 11) Kruip MJ, Slob MJ, Schijen JH, van der Heul C, Buller HR: Use of a clinical decision rule in combination with

- D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. *Arch Intern Med* 162 : 1631-1635. 2002
- 12) Rathbun SW, Whitsett TL, Raskob GE: Negative D-dimer result to exclude recurrent deep venous thrombosis: a management trial. *Ann Intern Med.* 141 : 839-845.2004
- 13) Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Pancani C, Coccheri S: Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost.* 87 : 7-12. 2002
- 14) Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Valdre L, Lunghi B, Bernardi F, Coccheri S: Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation.* 108 : 313-318. 2003
- 15) Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology: Task Force Report. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal* 21 : 1301-1336. 2000