

図1 フィブリンならびにフィブリノゲン分解産物の生成過程

有用であり、その他には線溶亢進の指標ともなりうる。D-dimer は二次線溶のみを反映し、肺塞栓症 (PE) や深部静脈血栓症 (DVT) での negative predictive value (NPV) が高いことから、除外診断に有用とされている。しかし、D-dimer 測定用のキットが多数上市されており、カットオフ値はそれぞれ異なる。SF は血栓症の診断だけでなく、過凝固状態 (前血栓状態) の診断にも有用である (表 1)。SF や D-dimer は血漿で測定できるが、FDP の測定には血液を抗プラスミン剤入りの専用採血管に採取して、クロット形成後に血清を分離する必要がある。このため、FDP 測定には時間や経費が若干かかる欠点があったが、現在では血漿で測定可能な FDP 測定キットもできている。

2. NPV と PPV

止血系分子マーカーを血栓症診断に用いる場合、NPV あるいは positive predictive value (PPV) を考慮する必要がある。NPV とは除外

診断に用いる概念であり、D-dimer は活動性 DVT/PE に対する NPV が高い。このため、欧米では PE/DVT 患者が多いことから、除外診断に D-dimer を用いるアルゴリズムが提案されている。すなわち、胸痛で来院された患者の D-dimer を測定し、 $0.5\mu\text{g/ml}$ 以上あれば CT や肺シンチなどの画像診断による確認を行う。D-dimer が $0.5\mu\text{g/ml}$ 以下であれば、活動性の PE/DVT は否定的であり、他の疾患を考慮するというものである。近年日本でも PE/DVT が増加して、画像診断のオーダーが急増して、検査室がオーダーに対応できない状態になっている。このため、D-dimer により除外診断を行い、画像診断の件数を減らそうとする試みがある。ここで問題となるのは、欧米で使用されている D-dimer アッセイキットはバイオメリューやロッシュによるものが主であり、日本では三菱メディエンス、シスメックス、第一化学などの製品が主流である。前者の活動性 PE/DVT に対する除外診断用のカットオフ値は約 $0.5\mu\text{g/ml}$ である。後者はほぼ $1.0\mu\text{g/ml}$ から $1.5\mu\text{g/ml}$

表1 FDP, D-dimer, SF の使い分け

	FDP	D-dimer	SF
検体	血清（血漿で測定できるキットもある）	血漿	血漿
一次線溶	○	×	×
二次線溶	○	◎	×
血栓形成	○	◎	○
過凝固状態	×	△	◎
増加期間	1-2 週間		1 日間
治療効果の評価	△	△	◎

◎；非常に有用，○；有用，△；有効な場合がある，×；無効

表2 PE/DVTなどの血栓症に対する，除外診断あるいは効率的診断のためのD-dimerカットオフ値

	欧米で主流のキット	日本で主流のキット
主な試薬販売会社	ビオメリュー* ロッシュ#	三菱メディエンス* シスメックス# 第一化学*
PEに対するNPV用のカットオフ値	約0.5 μ g/ml	1.0-1.5 μ g/ml
血栓症に対するPPVのカットオフ値	約2.0 μ g/ml	約4.0 μ g/ml

*；三重大学での成績に基づく，#；文献などによる推測

である。このため、欧米論文のD-dimerカットオフ値を、そのまま日本での臨床に適用すると問題となる。

一方、PPVは血栓症の発症するリスクを示すもので、予防医学的にはPPVが10%ぐらいになるカットオフ値が良く、効率よく診断するためにはPPVが50%以上のカットオフ値が必要であり、治療に直結するためにはPPV90%以上のカットオフ値が必要である。PE/DVTを効率よく診断するためのカットオフ値¹⁾は、国内メーカーでは4.0 μ g/ml、欧米メーカーでは約2.0 μ g/mlと考えられる。

一方、DIC診断のためにもフィブリン関連マーカーは使用されており、厚生省基準DICスコア1点はPPV50%（FDP10-20 μ g/ml）、2点はPPV90%（FDP20-40 μ g/ml）、3点はPPV95%（FDP40 μ g/ml以上）ぐらいと考えら

れる。急性期DIC診断基準のD-dimer換算表は、試薬会社の社内データをそのまま信用して使用しており、矛盾点もあり見直しが望まれる。

3. フィブリン関連マーカーと時間経過

血栓症の発症によりSFがまず増加し、続いてFDPとD-dimerが増加する。SFのピークは約1日で、D-dimerやFDPは約1-2週間である。また、ヘパリンなどにより過凝固状態が改善されると、SFはすみやかに低下がするが、FDPはD-dimerはしばらく増加したままである。このため、DVT発症後数日経過するとSFは低下してしまい、血栓が存在してもSF陰性となってしまうことがある。また、DVT発症直後には充分D-dimerが増加せず、D-dimer測定のみでは急性期DVTを見逃してしまう恐

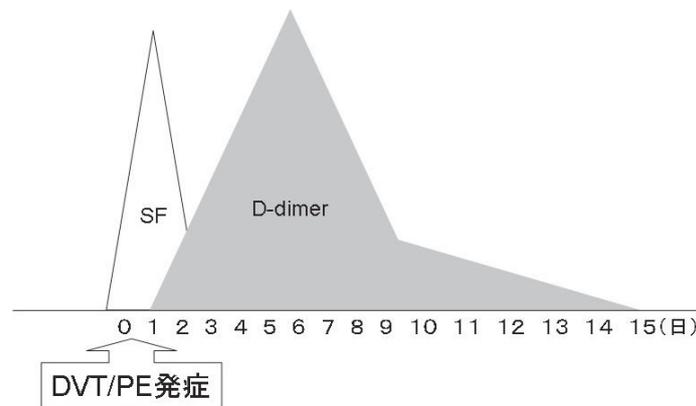


図2 血栓症 (DVT/PE) の発症と SF, D-dimer 値の変動

れがある。両者の欠点を補うために、SF と D-dimer を同時に測定することにより、DVT/PE の見落としをかなり減少させることが可能である²⁾。図2は、中等度の DVT/PE の典型例を示すが、経過中に血栓が新たにできると、SF や D-dimer のピークは延長する。また、線溶療法が行われると、D-dimer の増加は著しくなる。線溶療法時には、D-dimer の増加が高いほうが予後は良い。また、SF や SFMC は DIC の治療効果を反映するとの報告³⁾もある。現在、SF あるいは SFMC 測定用のキットは3社より販売されており、それぞれモノクローナル抗体の認識部位が異なり、得られるデータが異なることもある。あるキットでは DIC の診断能力が最も高いとの報告⁴⁾があり、他のキットでは過凝固状態の診断能力が高い¹⁾と考えられている。

以上、使用している測定キットの特徴を考慮

して、血栓症や過凝固状態の診断がなされることが望ましい。

文 献

- 1) 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.
- 2) Ota S, Wada H, Nobori T, Kobayashi T, Nishio M, Nishioka Y, Noda M, Sakaguchi A, Abe Y, Nishioka J, Ishikura K, Yamada N, Nakano T : Diagnosis of deep vein thrombosis by plasma-soluble fibrin or D-dimer. Am J Hematol. **79** : 274-280, 2005.
- 3) Watanabe R, Wada H, Yamamuro M, Kumeda K, Inoue A, Nakasaki T, Deguchi H, Gabazza EC, Nishikawa M, Deguchi K, Shiku H : Good or poor responses of hemostatic molecular markers in patients with hematopoietic disorders after treatment of disseminated intravascular coagulation. Clin Appl Thromb Haemost **9** : 71-78, 2003.
- 4) Wada H, Sase T, Matsumoto T, Kushiya F, Sakakura M, Mori Y, Nishikawa M, Ohnishi K, Nakatani K, Gabazza EC, Shiku H, Nobori T : Increased soluble fibrin in plasma from disseminated intravascular coagulation. Clin Appl Thromb Haemost **9** : 233-240, 2003.