◆原 著◆

敗血症におけるフィブリン分解産物としての FDP と D-dimer 測定の比較

射 場 敏 明*, 木 所 昭 夫*¹, 福 永 正 氣*¹
須 田 健*¹, 後 藤 秀 之*² 川 畑 貞 美*²

sepsis において FDP と D-dimer 値の挙動は、必ずしも一致しないことが知られている。今回、両者の特性を明らかにすることを目的とした。[方法] 臨床的に sepsis と診断された 42 例において診断日と診断後 3 日目に FDP と D-dimer の測定し、両者を比較した。[結果と考察] 18 例では multiple organ dysfunction syndrome (MODS) の合併がみられた (MODS 群)。Sepsis 発症時における FDP 値は、MODS を合併しなかった non-MODS 群、MODS 群間で差はみられなかったが、D-dimer 値は MODS 群において有意に高値であった ($p < 0.05$)。一方発症後 3 日目における FDP、D-dimer 値はいずれも MODS 群が高値を示した。D-dimer/FDP 比の比較では発症日、発症 3 日後ともに MODS 群が有意に高値を示した ($p < 0.01$)。sepsis では D-dimer は早期から上昇がみられ、MODS 発症の予測に有用と考えられた。

Key words: fibrin/fibrinogen degradation products, D-dimer, sepsis, organ dysfunction, hypercoagulation

緒 言

近年、敗血症の重症化において凝固・線溶異常の果たす役割がクローズアップされている¹⁾。フィブリンは凝固活性化における最終産物であり、微小血管内におけるフィブリン形成は臓器障害への進展にかかわる循環障害の重要な要因と考えられている²⁾。したがってフィブリン産生量を測定することは病態の把握に重要であり、重症化の予測や重症度評価にも有用と考えられる^{3,4)}。フィブリン分解産物としてはフィブリン/フィブリノゲン分解産物 (FDP) の測定がもっとも普及しているが、敗血症においては、必ずしも重症度と相関しないことが問題点として指摘されている。そこで今回、敗血症

において、その発症初期に FDP と D-dimer の測定を行い、有用性の比較を行った。

対象と方法

臨床的に明らかな感染巣を有し、systemic inflammatory response syndrome (SIRS) の基準をみたして sepsis⁵⁾ と診断された 42 例において敗血症発症日、および発症第 3 日に血小板、FDP および D-dimer 値を測定した。対象例を重症化することなく経過した non-MODS 群と、経過中に臓器障害を合併した MODS 群に分類し、FDP および D-dimer 値をレトロスペクティブに比較検討し、また血小板数と FDP、D-dimer の関係を検討した。なお、臓器障害の

*1 順天堂大学附属浦安病院外科

*2 同 検査科 [〒 279-0021 千葉県浦安市富岡 2-1-1]

Department of Surgery *2Clinical Pathology, Juntendo University Urayasu Hospital [Tomioka 2-1-1, Urayasu Chiba 279-0021, Japan]

Tel: 0473-53-3111 Fax: 0473-53-9264 e-mail: iba-jun@umin.ac.jp

受付: 2002.12.26, 受理: 2003.4.16.

Table 1 Patient demographics

	non-MODS group (n=24)	MODS group (n=18)
Age (mean±SD)	53.3±18.4	63.6±17.8
Sex (Male/Female)	16/8	12/6
Underlying disease		
peritonitis	10	9
biliary tract infection	5	0
abdominal or pelvic abscess	3	1
pneumonia	2	5
others	4	3
Number of dysfunctional organ (mean±SD)	—	2.1±0.3
Onset of MODS after SIRS (mean±SD)	—	1.1±1.7
Number of DIC (definitive/suspicious)	2/1	6/2

Fig. 1 Elevated levels of FDP, D-dimer and D-dimer/FDP ratio on day 1
D-dimer level was significantly higher in the MODS group ($24.2 \pm 25.7 \mu\text{g/ml}$) compared to the non-MODS group ($9.5 \pm 19.9 \mu\text{g/ml}$) ($p < 0.05$). In contrast, no such significant difference was seen in FDP level. D-dimer/FDP ratio was higher in the MODS group and the difference was significant. (0.3 ± 0.3 vs. 0.6 ± 0.2 , $p < 0.01$). The dotted area represents the normal range. (○: non-MODS group, □: MODS group)

診断は sequential organ failure assessment (SOFA) score が 2 以上の場合とした⁶⁾⁷⁾.

FDP の測定にはトロンビン、アプロチニン入りの専用容器で採血した血清検体を用い、ラテックス凝集法 (ラテックステスト BL-2, バイオリンクス) にて測定した. 一方, D-dimer の測定には 3.8% クエン酸ナトリウム採血による血漿を用い, 同様にラテックス凝集法 (コアグソル D ダイマー, ロシュダイアグノスティック) で測定した.

統計学的処理は, 2 群間の有意差検定には

Mann-Whitney U 検定を用い, 相関関係は Pearson の相関係数の検定を用いて検討した. いずれの検定においても $p < 0.05$ 以上を有意と判定した. なお, 本文と図中の数値は平均値 ± 標準偏差値とした.

結 果

対象とした 42 例中 24 例では MODS の合併はみられず (non-MODS 群), 18 例において MODS の合併がみられた (MODS 群). 背景因

Fig. 2 Elevation of FDP, D-dimer and D-dimer/FDP ratio on day 3

The MODS group showed significantly higher levels of both FDP ($36.5 \pm 40.8 \mu\text{g/ml}$ vs. $14.0 \pm 12.5 \mu\text{g/ml}$, $p < 0.05$) and D-dimer ($26.20 \pm 46.0 \mu\text{g/ml}$ vs. $5.5 \pm 5.5 \mu\text{g/ml}$, $p < 0.05$) compared to the non-MODS group. D-dimer/FDP ratio was also high in the MODS group (0.7 ± 0.3 vs. 0.4 ± 0.3 , $p < 0.01$). The dotted area represents the normal range. (○: non-MODS group, □: MODS group)

子として, MODS 群には胆道感染が少なく, 平均年齢は高い傾向が見られたが, その差は有意ではなかった。また MODS 群における平均障害臓器数は 2.1 ± 0.3 であり, sepsis 発症から臓器障害発生までの期間は平均 1.1 ± 1.7 日であった。また経過中に厚生省診断基準で DIC もしくはその疑いと診断されたのは, non-MODS 群の 3 例 12.5% と MODS の 8 例 44.4% であった (Table 1)。

non-MODS 群, MODS 群ともに, sepsis 発症時において, FDP 値および D-dimer 値の上昇が認められており, 凝固および線溶の亢進は sepsis 発症早期より認められることが確認された。そして, この時点における FDP および D-dimer 値の比較を non-MODS, MODS 両群間で行ったところ, non-MODS 群における FDP 値 $18.4 \pm 20.3 \mu\text{g/ml}$ に対し, MODS 群では $37.3 \pm 31.2 \mu\text{g/ml}$ と MODS 群で高値が見られたが, 統計学的な有意差はみられなかった (Fig. 1, left)。一方, D-dimer は non-MODS 群における $9.5 \pm 19.9 \mu\text{g/ml}$ に対し MODS 群においては $24.2 \pm 25.7 \mu\text{g/ml}$ であり, MODS

群が有意に高値を示した ($p < 0.05$) (Fig. 1, middle)。つぎに sepsis 発症日において, FDP における D-dimer の占める割合を比較したところ, D-dimer/FDP 比は non-MODS 群で 0.3 ± 0.3 , MODS 群では 0.6 ± 0.2 と, MODS 群が高値を示し, 両群間で有意差がみられた ($p < 0.01$) (Fig. 1, right)。そして MODS 群においては, D-dimer/FDP 比が 0.4 以下となった症例は 18 例中 4 例のみであったのに対し, non-MODS 群において D-dimer/FDP 比が 0.6 以上となった症例は 24 例中 5 例のみであった。

sepsis 発症後 3 日目における FDP, D-dimer 値は non-MODS 群で $14.0 \pm 12.5 \mu\text{g/ml}$, $5.5 \pm 5.5 \mu\text{g/ml}$, MODS 群では $36.5 \pm 40.8 \mu\text{g/ml}$, $26.20 \pm 46.0 \mu\text{g/ml}$ で, 両者ともに 2 群間で有意差がみられた ($p < 0.05$) (Fig. 2, left, middle)。さらに, sepsis 発症 3 日後における D-dimer/FDP 比も non-MODS 群で 0.4 ± 0.3 , MODS 群で 0.7 ± 0.3 と MODS 群が有意に高値を示した ($p < 0.01$) (Fig. 2, right)。

Fig. 3 Relationship between FDP and D-dimer

The tight correlation was observed between FDP and D-dimer ($y = 0.81x - 5.70$, $R = 0.93$ (day 1), $y = 0.95x - 8.01$, $R = 0.91$ (day 3)). The gradient was steeper in the MODS group ($y = 0.77x - 4.47$ (day 1), $y = 1.05x - 12.18$ (day 3)) compared to that in the non-MODS group ($y = 0.35x + 0.34$ (day 1), $y = 0.18x + 3.13$ (day 3)). (○: non-MODS group, □: MODS group)

FDP と D-dimer の関係をみると, sepsis 発症日における両者の回帰直線式は $y = 0.81x - 5.70$, $R = 0.93$, 第3日においては $y = 0.95x - 8.01$, $R = 0.91$ で両者の間には良好な相関関係が認められた。次に FDP と D-dimer の関係を MODS 群と non-MODS 群にわけて検討すると, sepsis 発症日における群における傾きが 0.35 であったのに対し, MODS 群では 0.77 と, より高値となっていた (Fig. 3, left)。この傾向は発症第3日においてはより顕著であり, non-MODS 群の傾き 0.18 に対し, MODS 群では傾きが 1.05 であった (Fig. 3, right)。

血小板数と FDP, D-dimer の関係をみると, sepsis 発症日においても, あるいは発症第3日においても有意な相関関係は認められなかった (Fig. 4)。

考 察

フィブリン産生量の推定にはその生成過程で血中に遊離する fibrinopeptide A, B や, 安定

化フィブリンに至る前の可溶性フィブリンの測定が有用であり, また産生されたフィブリンの溶解の指標として D-dimer を測定する方法がある。しかし線溶活性評価の一般検査として最も普及しているのは FDP である。今回測定に使用した FDP 測定キットはフィブリノゲンに対するポリクローナル抗体を使用しており, フィブリン分解産物以外にもフィブリノゲン分解産物である X, Y, D, E fragment に反応することが確認されている。これに対し D-dimer はプラスミンによって分解された安定化フィブリンの総称であり, DD/E 分画を基本骨格として含んでおり, 生体内で起こる二次線溶を反映している⁸⁾。

sepsis の重症化にともなって凝固系が活性化されることはよく認知された現象であるが, FDP 値に関しては sepsis の重症度をリニアに反映しないことが以前から指摘されている⁹⁾。その原因として, 重症例においては線溶抑制因子である PAI-1 の産生が亢進し, 線溶系が相対的に抑制されるためにフィブリンの生成量に見

Fig. 4 Relationship between platelet count and FDP, platelet and D-dimer
The significant correlation was not observed between platelet count and FDP, platelet count and D-dimer on both day 1 and day 3.

合った FDP が産生されないことが挙げられている¹⁰⁾¹¹⁾。

これに対し, D-dimer は, sepsis の重症度や転帰をよく反映するという報告が多くみられる¹²⁾¹³⁾。このように D-dimer が重症度をよりよく反映する理由としては, D-dimer 測定系においては FDP 測定系でみられる頭打ち現象が少ないことが挙げられる。重症例では安定化フィブリンの不完全消化体である DD/E ポリマーが増加する¹⁴⁾。今回測定に用いた D-dimer 測定キットは, D-D に対するモノクローナル抗体を用いており, 高分子である DD/E ポリマーとの反応性が特に高く, 逆に DD/E モノマーとは比較的反応しにくいことが確認されている^{15)~18)}。これに対し, FDP 測定キットは DD/E ポリマーとの反応性が低く, むしろ DD/E モノマーや X, Y および D fragment などの一次線溶の産物と高いことが知られている¹⁹⁾。このような反応性の差が, Fig. 3 における傾きの差に表れるものと推測される。

上記以外に FDP が重症度を反映しない理由

としては, 軽症例における FDP 偽高値が考えられる。これは, フィブリノゲンが正の急性相蛋白であるため, 比較的軽症例では増加したフィブリノゲンと可溶性フィブリンが反応して, FDP 値が見かけ上高値となることである²⁰⁾。

ちなみに, 今回は D-dimer 測定にラテックス凝集法をもちいているので, エラスターゼ分解による D-like fragment には反応せず, この点は ELISA による測定が, エラスターゼ分解によるフィブリン分解産物を測りこんでしまうこととは区別される²¹⁾。

測定のタイミングに関しては, 今回の測定結果では sepsis 発症日の測定において FDP 値では両群間に差がみられず, D-dimer 値のみで有意差がみられたことから, MODS 発症の予測には D-dimer がより有用であると考えられた。しかし測定値のばらつきが大きいために non-MODS 群と MODS 群の間でオーバーラップが大きく, 単独測定では重症化予測指標としての有用性は低いものと推測された。これを補う工夫として, D-dimer の絶対値と共に D-

dimer/FDP 比を用いると、両群間の重なりが少なくなり判別に有用であると考えられた。

臓器障害発症後においては FDP, D-dimer とともに non-MODS 群と MODS 群間で有意差がみられ、両者とも重症指標として有用と考えられた。また第3病日における D-dimer 値は non-MODS 症例においては多くの場合 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下に低下しており、その持続的上昇は重症化を示すものと考えられた。ちなみに、凝固異常の指標として最も一般的である血小板数は、今回の症例においては sepsis 発症時には両群間で有意差がみられず、FDP あるいは D-dimer との間にも有意な相関関係は認められなかった。血小板数に関しては、発症3日目において MODS 群が低値を示していた。血小板は炎症の存在下に産生が亢進するものの、それ以上に消費が亢進すれば数は低下する。このように数値を決定する因子がフィブリン分解産物と異なることや、変化のタイミングが異なることが、両者の間に関係がみられない原因として考えられた。

文 献

- Vervloet G, Thijs LG, Hack EC: Derangements of coagulation and fibrinolysis in critically ill patients with sepsis and septic shock. *Semin Thromb Hemost*. **24**: 33-44, 1998.
- Matthay MA: Severe sepsis--a new treatment with both anticoagulant and antiinflammatory properties. *N Engl J Med* **344**: 759-762, 2001.
- Gando S, Nanzaki S, Sasaki S, et al: Activation of the extrinsic coagulation pathway in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* **26**: 2005-2009, 1998.
- Quick G, Eisenberg P: Bedside measurement of D-dimer in the identification of bacteremia in the emergency department. *J Emerg Med* **19**: 217-223, 2000.
- Members of the American college of chest physicians/society of critical care medicine consensus conference committee: American college of chest physicians/society of critical care medicine consensus conference; definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapeutics in sepsis. *Crit Care Med* **20**: 864-874, 1992.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* **22**: 707-710, 1996.
- Vincent JL, Mendonca A, Camtraome F, et al: Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* **26**: 1793-1800, 1998.
- 松田道生: 可溶性フィブリン(可溶性フィブリンモノマー複合体)と架橋フィブリン分解産物(いわゆる D ダイマー): その生成, 存在様式および臨床意義. *バイオメディカル* **8**: 93-102, 1998.
- Kidokoro A, Iba T: Role of DIC in multiple organ failure. *Int J Surg Invest* **2**: 73-80, 2000.
- Pralong G, Calandra T, Glauser MP, et al: Plasminogen activator inhibitor 1: a new prognostic marker in septic shock. *Thromb Haemost* **61**: 459-462, 1989.
- Asakura H, Ontachi Y, Mizutani T: An enhanced fibrinolysis prevents the development of multiple organ failure in disseminated intravascular coagulation in spite of much activation of blood coagulation. *Crit Care Med* **29**: 1164-1168, 2001.
- Kollef MH, Eisenberg PR, Shannon W: A rapid assay for detection of circulating D-dimer is associated with clinical outcomes among critically ill patients. *Crit Care Med* **26**: 1054-1060, 1998.
- Shorr AF, Thomas SJ, Alkins SA, et al: D-dimer correlates with proinflammatory cytokine levels and outcomes in critically ill patients. *Chest* **121**: 1262-1268, 2002.
- Francis CW, Marder VJ, Martin SE: Plasmic degradation of crosslinked fibrin. I. Structural analysis of the particulate clot and identification of new macromolecular-soluble complexes. *Blood* **56**: 456-464, 1980.
- 細莊和子: 安定化フィブリン分解産物 DD/E complex の測定法の開発と線溶過程における抗原性の変化について. *東京医科大学雑誌* 860-871, 1986.
- Rylatt DB, Blake AS, Cottis LE, et al: An immunoassay for human D dimer using monoclonal antibodies. *Thromb Res* **31**: 767-778, 1983.
- Matsumoto T, Nishijima Y, Teramura Y, et al: Monoclonal antibodies to fibrinogen-fibrin degradation products which contain D-domain. *Thromb Res* **38**: 297-302, 1985.
- Dempfle CE, Zips S, Ergul H, et al: The fibrin assay comparison trial (FACT). Evaluation of 23 quantitative D-dimer assays as basis for the development of D-dimer calibrators. *Thromb Haemost* **85**: 671-678, 2001.
- Sakai Y, Maeda M, Takei F, et al: Determination of FDP in human plasma by a novel latex immunoassay. *Thromb Res* **50**: 469-479, 1988.
- van de Walter L, Carr JM, Aronson D, et al: Analysis of elevated fibrin (ogen) degradation product levels on patients with liver disease. *Blood* **67**: 1468-73, 1986.
- Bach-Gansmo ET, Godal HC, Skjongsberg SK, et al: Degradation of fibrinogen and cross-linked fibrin by human neutrophil elastase generates D-like fragments detected by ELISA but not latex D-dimer test. *Thromb Res* **92**: 125-134, 1998.

Discrepancy of Elevated Levels between Fibrin/Fibrinogen Degradation Products and D-dimer in Sepsis

Toshiaki IBA^{*1}, Akio KIDOKORO^{*1}, Masaki FUKUNAGA^{*1},
Masaru SUDA^{*1} and Hideyuki GOTO^{*2}

Key words: fibrin/fibrinogen degradation products, D-dimer, sepsis, organ dysfunction, hypercoagulation

It seems to be well accepted that the behaviors of fibrin/fibrinogen products(FDP) and th D-dimer do not always associate with each other insamples derived from patients with DIC. The aim of this study is to clarifythe behaviors of these two parameters in 42 patients with DIC. The level of FDP in serum and that of D-dimer in plasma were measured in these patients,respectively, at the onset (day 1) and during its propagation on day 3. Out of these 42 patients, 18 were found to have the mulptile organ dysfunction syndrome (MODS), and the average interval between the onset of DIC and that of MODS was 1.1 ± 1.7 days (mean+SD). The remaining 24 were not associated with MODS. Although there was no significant difference between the levels of FDP in these two groups, there was a significant increase in the level of D-dimer in the MODS group as compared with that in the non-MODS group ($p < 0.01$). Furthermore, the D-dimer was found to be increased before the onset of organ dysfunction in the MODS group, and thus the D-dimer appears to be more useful than FDP for predicting the prognosis of DIC. The D-dimer/FDP ratio may also function as a powerful tool for the prediction of MODS. In conclusion, the measurement of D-dimer and estimation of the D-dimer/FDP retio may serve as markers for the prediction of organ dysfunction in patients with DIC.