◆診断・技術講座◆

Dダイマー測定法の原理と試薬キット に関する技術紹介 —文献による考察—

奥田昌宏^{*1}, 和田英夫^{*2}

Introduction of techniques regarding the principle
of D-dimer measurement and its characteristics of
commercial D-dimer reagents : a discussion by literature

Masahiro OKUDA, Ph.D.^{*1} and Hideo WADA, MD.^{*2}

奥田昌宏

専門 凝固線溶, 生化学, 分析化学
1988年 近畿大学大学院薬学研究科修了
1997年 国際試薬株式会社研究部(リーダー)
2002年 同 研究開発本部(主任研究員)
2002年 シスメックス株式会社へ勤務
2004年 同 診断薬開発本部(主任研究員)
薬学博士 現在に至る

Key words: D-dimer, DIC, DVT, PE, FACT, Harmonization,
Standardization

はじめに

血栓止血領域におけるDダイマー測定は播種性血管内凝固症候群(Disseminated intravascular coagulation: DIC)の診断, 深部静脈血栓症(Deep vein thrombosis: DVT)や肺塞栓症(Pulmonary embolism: PE)の除外診断, あるいは治療薬剤のモニタリングに有用な指標として用いられている診断方法である¹⁾²⁾。市販Dダイマー測定キットにはラテックス免疫比濁法やELISA法などの抗原抗体反応による方法が普及している。国内外において幅広く用いられている検査項目であるが, モノクローナル抗体の認識部位の違い, 標準物質のDダイマー分画, カットオフ値などがさまざまであることから, 国際的な標準化作業又はハーモナイゼーションが進められている³⁾⁴⁾。そこで, 本技術・診断講座ではDダイマー測定キットの測定原理と特徴を

中心に概説する。

1. Dダイマーの分子構造

フィブリノゲンはA α 鎖, B β 鎖および γ 鎖の3種類のポリペプチド鎖がジスルフィド結合でお互いに結合して(A α -B β - γ)₂から成る分子量280 kDa ~ 340 kDaの不均一な糖タンパク質である。このフィブリノゲンが凝固亢進により血中のトロンビン, カルシウムおよび活性化第XIII因子(FXIIIa)と作用すると安定化フィブリンへと変換する。そして線溶亢進によりセリンプロテアーゼであるプラスミンが増加すると, 安定化フィブリンがプラスミンにより分解して生じた二次線溶分解産物のDダイマーが生成する。Dダイマーの総称は, 国際血栓止血学会科学標準化委員会(Standardization and Scientific Committee of International Society on

^{*1} シスメックス株式会社診断薬開発本部 [〒651-2271 神戸市西区高塚台 4-4-4]

Reagent development division, Sysmex Corporation [4-4-4, Takatsukadai, Nishi-ku, Kobe 651-2271, Japan]

Tel: 078-991-1911 Fax: 078-992-3284 e-mail: m-okuda@irc-net.co.jp

^{*2} 三重大学大学院医学系研究科病態解明医学講座 臨床検査医学分野 [〒514-8507 三重県津市江戸橋 2-174]

Department of Molecular and Laboratory Medicine, Mie University Graduate School of Medicine [2-174 Edobashi, Tsu-city, Mie 514-8507, Japan]

図1 安定化フィブリンとプラスミンの作用により分解するDダイマー分画の種類
Phase 3およびphase 4の過程は、Francis⁵⁾の分類に基づく。DD/Eの分子量は文献⁷⁾に準じた。

Thrombosis and Haemostasis：以下，ISTH/SSCと略す）において，“DD/E 構造を含有する架橋されたフィブリンの分解産物，cross-linked fibrin degradation products=XDP”とも呼ばれている³⁾。血漿中のDダイマーの分子構造はDドメイン（領域）にある γ 鎖のC末端がイソペプチド結合で共有結合した架橋部分とこれにEドメイン（領域）からなる分子構造を形成している。そして最小単位であるDD/E構造（約260 kDa）がn倍（n=1～6）の可溶化複合体の架橋フィブリンオリゴマー誘導體（HMW-XDP）として血中に循環している半減期約6時間の二次線溶系の分子マーカーである（図1）^{5) 6)}。生理的条件のプラスミノゲン濃度では安定化フ

ィブリンを分解させるのに限界があるため，低いプラスミン活性の条件下ではHMW-XDP分画が優先的に血中に存在しているものと考えられている。これはFrancisら⁵⁾が述べているようにphase 3分解産物（図1）の状態を示している。一方，Dダイマーの最小単位の構造（DD/E）（=いわゆる低分子領域Dダイマー）は試験管においてのみ高濃度のプラスミンあるいは組織プラスミノゲンアクチベータ（t-PA）存在下で得られる分解産物であり，図2に示したようなDダイマー分画を実験的に得ることが可能である。また，反応温度や反応時間以外に基質としての安定化フィブリン濃度や酵素としてのプラスミン濃度（Unit）に依存して分解パ

図2 安定化フィブリンのプラスミンの消化実験

横軸にプラスミンによる消化時間 (hr) を示した。精製ヒトフィブリノゲン (プラスミノゲン free) にカルシウムとヒト第 XIII 因子の混在下, ヒトトロニン (10 NIH U/ml) を瞬時添加し, 37°C, 24 時間インキュベートして安定化フィブリンを調製した。遠心分離して得られたペレット状のフィブリン塊を細かく裁断し, ヒトプラスミンを混合して, 37°C, 1,3,6,8,10,12,24 および 36 時間攪拌後, それぞれ消化後の試料溶液に対してアプロチニンを添加して反応を停止した。SDS-PAGE には, 5-10% ポリアクリルアミドゲルを用いて電気泳動を行い, CBB 染色キットで発色させた。

ターンは容易に異なる。過剰プラスミンを安定化フィブリンに作用させると, 最小単位である DD/E (260 kDa) が高収率で得られる⁷⁾ (= phase 4 分解産物に相当⁵⁾)。近年, Gaffney ら⁸⁾ はタンパク質の分子サイズ排除原理を利用したゲルろ過クロマトグラフィー法で患者血漿中に存在する D ダイマーには高分子量の HMW-XDP ($\sim 2 \times 10^6$ Da) が主に存在すると報告している。なお, SDS-PAGE (SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動) による解析方法の注意点として, SDS (ドデシル硫酸ナトリウム=界面活性剤) により非共有結合が解離するため, DD/E 構造は“DD”と“E”に, DXD/YY 構造は“DXD”と“YY”などとして泳動される⁹⁾。また約 500 kDa 以上の高分子領域の D ダイマー分画はウエスタンブロット法で使用するニトロセルロース膜への転写効率が悪いので, バンドの濃淡には定量性が低いことも加味して検出バンドを解析することが必要である。

2. D ダイマー測定法の原理とその特徴

D ダイマー分画の存在については, 1972 年に Gaffney ら¹⁰⁾ によって架橋フィブリン分解物質の診断意義が報告されており, その後, Budzynsky ら¹¹⁾ や Francis ら⁵⁾ が図 1 に示したように D ドメイン間に架橋部位をもつ D ダイマー構造とプラスミンによる消化過程を報告してきた。D ダイマー測定法の開発の歴史は, 1982 年頃から, MAbCO 社 (現, Agen Biomedical, オーストラリア) の DD3B6/22 のような架橋部位を認識するモノクローナル抗体などの開発に始まった¹²⁾。モノクローナル抗体の作製法に関する基本技術は 1975 年に Kohler ら¹³⁾ により確立されており, 血栓止血領域においても D ダイマー測定キットに応用されてきたものと考えられる。なお, 血清 FDP 測定法においては, モノクローナル抗体の技術革新がなかった時代であったため, やむを得ずフィブリノゲンポリク

(a) 酵素免疫測定法(ELISA)法 ¹²⁾ <エバネセント法> ¹⁴⁾

反応槽プラスチック表面に固相化された抗Dダイマー抗体と検体中の抗原(Dダイマー分画)との抗原抗体反応後、蛍光標識抗体を添加し、固相抗体/Dダイマー-蛍光標識抗体のサンドイッチ複合体が形成される。この複合体からの励起光をエバネセント波により得られた蛍光強度の変化率を抗原濃度として測定する。

(b) ラテックス免疫比濁法 ¹⁵⁾ (c) 赤血球凝集測定法 ¹⁶⁾

(d) イムノクロマト法

図3 主なDダイマー測定法の測定原理

ローナル抗体を用いた血清試料による測定手段がとられていた。主な D ダイマー測定法を以下に示すが、いずれも“Gold-standard”と呼ばれる方法は存在しない。

1) 酵素免疫測定法 (ELISA) (図 3a)

サンドイッチ法を利用した測定法を中心に開発されてきた。一次抗体を含んだ固相チューブに検体を混合して一次反応としての抗原抗体反応を行い、洗浄操作を経て二次抗体の標識抗体を用いて目的とする D ダイマー分画 (抗原) を捕らえて、発色基質による酵素反応で発色させる方法である。最近、日本で開発されたエバネセント波による蛍光免疫測定法も実用化されている方法の 1 つである¹⁴⁾。

2) ラテックス免疫比濁法 (図 3b)

ラテックス近赤外免疫比濁法 (LPIA: Latex Photometric Immunoassay) は日本の三菱化成や帝国臓器製薬 (現, あすか製薬) により臨床検査の分野で確立した方法¹⁵⁾である。ポリスチレンラテックスにモノクローナル抗体を吸着あるいは化学的に固相化し、患者検体中の D ダイマー分画 (抗原) との反応性を凝集塊として光学的に定量する方法である。一般的にいくつかの認識部位を持つモノクローナル抗体がラテックスに固相化されており、患者検体中の D ダイマー分画 (抗原) と結合し、さらにもう一方側のラテックス固相化モノクローナル抗体と凝集が起こるという原理である。

3) 赤血球凝集法 (図 3c)

ヒト洗浄赤血球に一次抗体の抗 D ダイマー抗体 (RAT-1C3/86) を固相化し、二次抗体として架橋フィブリン D ダイマー分解産物を認識する抗体 (DD3B6/22)¹²⁾を混合させておき、検体中の全血滴下によって D ダイマー抗原濃度が増加すると 2 種類の二重特異性抗体の特性を利用して赤血球凝集反応を目視で判定するという原理である¹⁶⁾。

4) イムノクロマト法 (図 3d)

イムノクロマト法は今日妊娠診断薬やインフルエンザ診断キット¹⁷⁾などの検査として利用さ

れている。欧米では D ダイマーの緊急検査やベットサイド検査 (POC: Point of Care Testing や NPT: Near Patient Testing) などで DVT/PE 除外診断の 1 つの方法としてキット化されている。メンブレン上で洗浄、分離、基質との混合反応が順次進行し、予めメンブレンに塗布しておいた酵素標識抗体が D ダイマー分画 (抗原) と反応して複合体を形成して判定ライン (D ダイマー抗体を塗布しておく) に到達すると着色ラテックスの凝集度合い又は金コロイド¹⁸⁾の発色度合いで目視判定することができる。

以上、これらの測定においては共通してモノクローナル抗体を使用するために非特異物質の存在を完全に回避することは難しいとされている。例えば、固定化されたモノクローナル抗体の Fc 領域に未知の非特異抗体が結合してしまい、結果として偽陽性化するという技術課題がある。今日の免疫測定試薬キットには何らかの未知の非特異物質の影響の回避策がしばしば採用されている¹⁹⁾。

3. D ダイマー測定キットについて

現在市販されている D ダイマー測定キットを、試薬名称、モノクローナル抗体、キャリアプレート、参考基準値および製造販売元別に入手可能な限りまとめてみた (表 1)。日本では DIC 診断などを目的としたラテックス免疫比濁法 (LPIA 法など) が多く、欧州では DVT/PE 除外診断を中心としたさまざまな測定法が用いられている。D ダイマー測定値や参考基準値のキット間の違いにおいては、その測定原理以外に独自のモノクローナル抗体、標準物質の D ダイマー分画の違いなどの要因を含んでいる。したがって、使用する D ダイマー測定キットの特徴を把握した上で臨床診断する必要がある^{20) 21)}。表 1 に示した参考基準値については、日本での D ダイマー試薬のほとんどは健常人分布より算出した基準値という意味である。一方、海外での D ダイマー試薬は DVT/PE 除外診断を

表1 市販Dダイマー試薬の一覧

1) 日本で主に市販されているDダイマー試薬

測定方法	キット名	モノクロー ^(*)	キャリブレーター ^(*)	基準値 ^(*)	製造販売元(製造元/技術導入元)
酵素免疫測定法 (蛍光免疫法を含む)	エパテストDダイマー	2種類	Partially purified fibrin digest	<1.0 µg/ml	日本製薬
	Dダイマーテスト「カサヒ」FS	2種類	安定化フィブリン分解産物	≤0.5 µg/ml	シスメックス(シスメックス国際試験)
	パバスアサヒ(カサヒ)Dダイマー-2	Anti D-Dimer	Mastercard calibrator	<494 ng/ml	日本ビオメリュー
	エルピアエースD-Dダイマー-II	JIF-23	高分子(DD/E) n2-6	<1.0 µg/ml	三菱化学ヤトロン
ラテックス免疫比濁法 (ラテックス近赤外免疫比濁法を含む)	クイックターボ D-Dダイマー	JIF-23	High molecular weight plasmin proteolysis products from fibrin clot	<1.0 µg/ml	シノテスト
	ナノピアドダイマー	1種類	安定化フィブリン分解産物	≤1.0 µg/ml	第一化学製品
	エルピアエースD-Dダイマー	JIF-23	高分子(DD/E) n2-6	<1.0 µg/ml	シスメックス(三菱化学ヤトロン)
	リアスオートDダイマー-ネオ	DD1653	高分子量(DD/E) n2-6	≤1.0 µg/ml	シスメックス(シスメックス国際試験)
	リアスオートDダイマー	SF2	安定化フィブリン分解産物	≤1.0 µg/ml	シスメックス(シスメックス国際試験)
	NSオートDダイマー タイプA	1種類	高分子量フィブリン分解産物	≤1.0 µg/ml	A&T(ナスカ)
	スマイテストオートDダイマー	1種類	高分子量フィブリン分解産物	<1.0 µg/ml	ニプロ(メディカルリンク)
	コアグソルDダイマー	1種類	高分子量フィブリン分解産物	<1.0 µg/ml	メテカリンク
	コバ試薬Dダイマー	1種類(55E7)	高分子量フィブリン分解産物	<1.0 µg/ml	ロシュ-ダイアグノスティクス
	ティナクアントA-Dダイマー	1種類	Semi-purified proteolytic fragments of a plasma clot in a serum matrix	<0.5 µg/ml	ロシュ-ダイアグノスティクス
	STAライアテストDダイマー	2種類(8D2, 2.1.16)	バーコード検量線	≤0.4 µg/ml	ロシュ-ダイアグノスティクス(STAGO)
	ランピアラテックスDダイマー	DD3B6/22	Proteolytic fragments of fibrin clot	≤1.0 µg/ml	検査製薬 (Agen biomedical)
	オートダイマーテスト	狭D-Dダイマー-モノクロー抗体	ヒトD-Dダイマー抗原	≤0.2 µg/ml	三光純薬(日本ビオメリュー)
	LATECLE Dダイマー	55E7	HMW plasma proteolysis products from fibrin clot	≤1.0 µg/ml	カイノス
ラテックス凝集法(スライド判定法)	イットDD/Eテスト	JIF-23	キットに組み入れない	<1.0 µg/ml	三菱化学ヤトロン
	Dダイマー測定試験「RD」	1種類(2F7)	使用しない	<0.5 µg/ml	ロシュ-ダイアグノスティクス
	ラビディアD-dimer II	DD3B6/22	使用しない	≤200 ng/ml	富士レビオ(Agen biomedical)
簡易検査	イムノクロマト	2種類	Semi-purified proteolytic fragments of a plasma clot in a serum matrix	<0.5 µg/ml	ロシュ-ダイアグノスティクス
	蛍光免疫法	ストラタス CS Dダイマー	2種類(mouse IgG)	専用カードリッジ(CALPak)	<500 ng/ml Dade behring GMBH

2) 海外で主に市販されているDダイマー試薬

測定方法	キット名	モノクロー ^(*)	キャリブレーター ^(*)	基準値 ^(*)	製造販売元(製造元/技術導入元)	
酵素免疫測定法 (蛍光免疫測定法を含む)	Asserachrom D-dimer	2種類	Proteolytic fragments of fibrin clot	≤400 ng/ml	Roche diagnostic (Stago / Agen)	
	Dimertest Gold	DD3B6/22, DD1D2		<120 ng/ml	Agen biomedical Ltd	
	Enzygnost D-dimer	2種類	Fibrin fragment D-dimer purified		Dade behring GMBH	
	TintELIZE D-dimer	MA-8D3	Plasma clot proteolytic fragments		Trinity biomedical (Biopool)	
	VIDAS D-Dimer Exclusion	P10B5E12C9, P2C5A10	Mastercard calibrator	494 ng/ml	bioMérieux	
ラテックス免疫比濁法	AutoDimer test	MA8D3	Plasma clot proteolytic fragments	≤200 ng/ml	Trinity biomedical (Biopool)	
	ACCUCLOT D-dimer AMAX	MA8D3			Trinity biomedical	
	D-dimer PLUS	DD5	Fibrin fragment D-dimer purified	<50 ng/ml	Dade behring GMBH	
	Advanced D-dimer	DD5	Fibrin fragment D-dimer purified	<1.0 µg/ml	Dade behring GMBH	
	Turbiquant D-dimer	Mouse monoclonal	Fibrin fragment D-dimer purified	<500 ng/ml	Dade behring GMBH	
	D-dimer LPIA	Mouse IgG	Proteolytic fragments of fibrin clot		DiaMed AG	
	AMAX Auto D-dimer LPIA	MA8D3	Purified fibrin fragments D-dimer in normal plasma	≤75 ng/ml	Helena Biosciences	
	Hemosil D-Dimer	MA-8D3	Purified human fibrin digested with human plasmin	≤232 ng/ml	Instrumentation Laboratory	
	Hemosil D-Dimer HS	MA-8D3	Purified human fibrin digested with human plasmin	≤243 ng/ml	Instrumentation Laboratory	
	MDA D-Dimer	Mab8-8G		≤500 FEU	bioMérieux	
	STAGO D-Di	1種類(2F7)	使用しない	<0.5 µg/ml	Roche diagnostics (Stago / Agen)	
	STA LIA Test D-dimer	8D2, 2.1.16	PRE CALIBRATION	≤0.4 µg/ml	Roche diagnostics (Stago / Agen)	
	TINAquant D-dimer	1種類	Semi-purified proteolytic fragments of a plasma clot in a serum matrix	<0.5 µg/ml	Roche diagnostics	
	簡易検査 (POC/NPT)	ラテックス比濁	Dimer Test	DD3B6/22	使用しない	≤200 ng/ml
ラテックス比濁		MiniQuant D-dimer	MA8D3	Plasma clot proteolytic fragments	<254 ng/mL	Trinity biomedical (Biopool)
ラテックス比濁		Minutest® D-dimer	Mouse IgG	Fibrin D-dimer or fragment D of fibrin		Trinity biomedical (Biopool)
イムノクロマト		Nycocard D-dimer	54H9	使用しない	<300 ng/ml	Axis-Shield POC
イムノクロマト		Triage D-Dimer test	DD3B6/22	使用しない		Biosite Incorporated (Agen biomedical)
イムノクロマト		Cardiac Reader D-dimer	2種類	Pre calibration	<0.5 µg/ml	Roche diagnostics
イムノクロマト		Simplify D-dimer	DD3B6/22	使用しない	≤80 µg/ml	Agen biomedical Ltd
蛍光免疫法		Stratus CS D-dimer	2種類(mouse IgG)	専用カードリッジ(CALPak)	<500 ng/mL	Dade behring GMBH
赤血球凝集	SimpliRED D-dimer	DD3B6/22, RAT-1C3/86	使用しない	<500 ng/mL	Agen biomedical Ltd	

*1) モノクローナル抗体の種類又はクローン番号は販売製造元の添付文書やパンフレットより, *2) キットに用いるDダイマー標準品(キャリブレーター)の内容物は添付文書又は文献³⁾より, *3) 参考基準値は添付文書やパンフレットで公開されている数値を入手可能な限り引用して示した。入手できなかった情報や数値については空白で表示した。

目的とした clinical decision / cut-off を意味する
場合が多い。今日、Dダイマー測定国際標準
物質は存在しないため、市販されているDダイ
マー試薬の中にはDダイマー値を出発原料
であるフィブリノゲン濃度換算で表すFEU
(Fibrinogen Equivalent Unit) または濃度(µg/
ml)で表示されており、2FEU = 1 ng/mlの関
係式が成り立っている。

4. Dダイマー測定の標準化作業

このようなDダイマー測定キットが市販さ
れている状況下、ISTH/SSCでは1992年から
標準化の試み(standardization)やFACT³⁾が実
施されている。昨年、日本の市販Dダイマー
試薬キットも含めたグローバルなレベルでの
FACT 4が実施されており、日本でもFDPおよ

表 2 FACT 換算係数を利用した D ダイマー/FDP 換算表の予測値

(a)			(b)		(c)	
D ダイマー試薬 (試薬名 / 製造販売元)	FACT ³⁾ Conversion factor		日本救急医学会DIC 特別委員会 ²⁴⁾		換算補正後の Dダイマー値	
			FDP 10μ/ml	FDP 25μ/ml	FDP 10μ/ml	FDP 25μ/ml
Asserachrom D-dimer / ロシュ	0.49		Dダイマー(μg/ml)		Dダイマー(μg/ml)	
Dimertest Gold / Agen biomedical	0.57		4.1	10.1	2.0	4.9
Enzygnost D-dimer / Dade behring	3.99					
TintELIZE D-dimer / Trinity biomedical (Biopool)	2.10					
VIDAS D-Dimer Exclusion / 日本ビオメリュー	0.57		6.5	8.82	3.7	5.03
AutoDimer test / Trinity biomedical (Biopool)	1.88					
D-dimer PLUS / Dade behring	4.29					
Advanced D-dimer / Dade behring	3.03					
HemosIL D-dimer / IL	1.25					
LPIA D-dimer / 三貴化学ヤマトロン	0.33		6.63	16.31	2.19	5.38
TINAquant D-dimer / Roche (Stago)	0.57					
STA LIATest D-dimer / Roche (Stago / Agen)	0.60					
Nycocard D-dimer / Axis-Shield	1.49					
Cardiac Reader D-dimer / Roche	0.55					
リアスオートDダイマーネオ / シスメックス	不参加		5.4	13.2		
エバテストDダイマー / 日水製薬	不参加		10.4	27.0		
Mean (μg/ml)			5.7	11.7	2.6	5.1
S.D.			1.42	4.01	0.93	0.23
			(Unit: μg/ml)			

(a) FACT-2 に参加した D ダイマー試薬の Conversion factor³⁾ を転記改変して示した。(b) 日本救急医学会 DIC 特別委員会の DIC 診断基準²⁴⁾ の D ダイマー/FDP の換算表を転記改変した。(c) 換算補正後の D ダイマー値は、(a) FACT-2 の Conversion factor³⁾ × (b) D ダイマー/FDP 換算表²⁴⁾ で算出した。なお、シスメックスおよび日水製薬は FACT-2³⁾ へ不参加であったため Conversion factor の数値が得られなかった。Mean は平均値, S.D. は標準偏差を示す。

び D ダイマー測定の標準化作業が JCCLS 標準化基本検討委員会/柱 1 項目群ワーキンググループ (C8 FDP 関連) により取り組まれている。この D ダイマー測定における標準化あるいはハーモナイゼーションに関する現状は血栓止血誌などで詳細に報告されているので、こちらをご参照戴きたい^{22) 23)}。

5. おわりに

日本の DIC 診断においては、分子マーカー項目である FDP 測定法を含めることにより診断基準のスコアリング化が行われている¹⁾。近年、日本救急医学会 DIC 特別委員会が「D ダイマー値と FDP 値の換算表」を作成した²⁴⁾。前述の FACT トライアルで得られた Conversion factor (Dempfle らの Table 2)³⁾ を利用し (表 2-a), FACT 2 に参加した国内 3 社の D ダイマー試薬間の換

算値 (表 2-b) を乗じてみると大変類似かつ収束した D ダイマー値 (表 2-c) が得られることが示された。このような手法を 1 つのアイデアとして DIC 診断の FDP 測定値を D ダイマー測定値へ容易かつ正確に変換することも可能になるのではないかと考えられた。今後、D ダイマー測定では日本人による参考基準値や各種疾患における cut-off 値を明確にすることにより、D ダイマー測定法の DIC 診断などへの臨床実用化が進展するものと期待される。

文 献

- 1) 和田英夫, 阿部泰典, 西岡淳二, 戸松宏明, 登勉: DIC の診断基準. 臨床病理 **50**: 273-276, 2002.
- 2) 渡辺利加, 和田英夫, 森美貴, 中崎隆弘, 沢秀彦, 珠玖洋数: 深部静脈血栓症患者における D ダイマー値. 臨床病理 **47**: 887-890, 1999.
- 3) Dempfle CE, Zips S, Ergul H, Heene DL: Fibrin Assay Comparative Trial study group. The Fibrin Assay Comparison Trial (FACT): evaluation of 23 quantitative D-dimer assays as basis for the development of D-dimer calibrators. FACT study group. Thromb Haemost **85**:

- 671-678, 2001.
- 4) Nieuwenhuizen W : A reference material for harmonisation of D-dimer assays. Fibrinogen Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* **77** : 1031-1033, 1997.
 - 5) 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.
 - 6) Olexa SA, Budzynski AZ : Primary soluble plasmic degradation product of human cross-linked fibrin. Isolation and stoichiometry of the (DD)E complex. *Biochemistry* **18** : 991-995, 1979.
 - 7) Walker JB, Nesheim ME : The molecular weights, mass distribution, chain composition, and structure of soluble fibrin degradation products released from a fibrin clot perfused with plasmin. *J Biol Chem* **274** : 5201-5212, 1999.
 - 8) Gaffney PJ, Edgell T, Creighton-Kempford LJ, Wheeler S, Tarelli E : Fibrin degradation product (FnDP) assays: analysis of standardization issues and target antigens in plasma. *Br J Haematol* **90** : 187-194, 1995.
 - 9) 徐吉夫, 河野功, 桜井錠治, 松田道生 : フラグメント D のアミノ酸末端の構造を認識するモノクローナル抗体 (JIF-23) を用いたフィブリンのプラスミン分解産物の解析. *血栓止血誌* **5** : 105-113, 1994.
 - 10) Gaffney PJ : F.D.P. *Lancet* **30** : 1422, 1972.
 - 11) Budzynski AZ, Marder VJ, Parker ME, Shames P, Brizuela BS, Olexa SA : Antigenic markers on fragment DD, a unique plasmic derivative of human crosslinked fibrin. *Blood* **54** : 794-804, 1979.
 - 12) Rylatt DB, Blake AS, Cottis LE, Massingham DA, Fletcher WA, Masci PP, Whitaker AN, Elms M, Bunce I, Webber AJ : An immunoassay for human D dimer using monoclonal antibodies. *Thromb Res* **31** : 767-778, 1983.
 - 13) Kohler G, Milstein C : Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *J Immunol* **174** : 2453-2455, 1975.
 - 14) 武井仁 : エパネセント波を用いた新しい免疫測定法. *検査と技術* **24** : 328, 1996.
 - 15) 後藤忠満, 筒井聰明, 大窪和夫 : IMMUNOASSAY の進歩 - 新しいラテックス近赤外比濁法 -. *けんさ* **11** : 22-31, 1981.
 - 16) John MA, Elms MJ, O'Reilly EJ, Rylatt DB, Bundesen PG, Hillyard CJ : The simpliRED D dimer test: a novel assay for the detection of crosslinked fibrin degradation products in whole blood. *Thromb Res* **58** : 273-281, 1990.
 - 17) 一口毅, 古谷基, 山口温輝, 高浜洋一, 浜口行雄 : 「ボクテム インフルエンザ A/B」によるインフルエンザウイルス抗原測定技術に関する紹介. *臨床病理レビュー* **129** : 118-123, 2004.
 - 18) 松浦司郎, 田中英之, 松田道生 : 全血用 D ダイマーイムノクロマトグラフテストストリップ. *血栓止血誌* **15** : 43-46, 2004.
 - 19) Emerson JF, Ngo G, Emerson SS : Screening for interference in immunoassays. *Clin Chem* **49** : 1163-1169, 2003.
 - 20) Kario K, Matsuo T, Kabayashi H, Matsuo M, Yamamoto K, Sakurai G, Baba M : Rapid quantitative evaluation of plasma D-dimer levels in thrombotic states using an automated latex photometric immunoassay. *Thromb Res* **66** : 179-189, 1992.
 - 21) 奥田昌宏, 星子進, 浜口行雄, Lawrie AS, Purdy G, Mackie IJ, Machin SJ : DIC 診断に用いる新しい D ダイマー測定試薬 (リアスオート D ダイマーネオ) の臨床評価. *生物試料分析* **29** : 171-176, 2006.
 - 22) 川合陽子, 猪瀬芳子, 片桐尚子, 渡辺清明 : D ダイマーの標準化を目指して. *日本検査血液学会雑誌* **3** : 29-34, 2002.
 - 23) 香川和彦 : FDP-D ダイマー測定の現状と課題. *血栓止血誌* **17** : 68-73, 2006.
 - 24) 丸藤哲. 救急領域の DIC 診断基準の有用性. *血栓止血誌* **16** : 397-401, 2005.