◆原 著◆

自動定量法による D-dimer 値の臨床的意義 ならびに FDP 値との関連性

出口 晃^{*1} 出口 克巳^{*2} 大西 かおり^{*1} 浜口 均^{*1}
川村 耕造^{*1} 和田 英夫^{*3} 村嶋 正幸^{*3} 西川 政勝^{*3}
白川 茂^{*3} 田 中国 義^{*4} 桜井 錠治^{*5}

The Clinical Significance of Automatically Measured D-Dimer and its Relationship to Fibrin Degradation Products

Akira DEGUCHI^{*1}, Katsumi DEGUCHI^{*2}, Kaori OHNISHI^{*1}, Hitoshi HAMAGUCHI^{*1}
Kozo KAWAMURA^{*1}, Hideo WADA^{*3}, Seiko MURASHIMA^{*3}
Masakatsu NISHIKAWA^{*3}, Shigeru SHIRAKAWA^{*3}
Kuniyoshi TANAKA^{*4} and Joji SAKURAI^{*5}

Key words: D-dimer, dissociation between D-dimer and FDP, fibrin degradation products (FDP), fibrinolysis, thrombotic disease

The levels of automatically measured D-dimer in patients with various diseases were compared with those of fibrin degradation products (FDP). This assay was based on the absorbance changes in aggregations between D-dimer and latex granules coated with monoclonal antibodies against D-dimer. Patients with thrombotic diseases, malignancies, disseminated intravascular coagulation (DIC) and so on showed high levels of D-dimer measured by this assay. Furthermore, the levels of D-dimer were changed in correlation with fibrinopeptide A, the thrombin antithrombin III complex and the plasmin α_2 -plasmin inhibitor complex during treatment for DIC. The correlation coefficient was 0.768 between the levels of D-dimer and FDP in 572 samples ($p < 0.001$) (Fig. 1). In 337 samples that showed levels of FDP exceeding $10 \mu\text{g/ml}$, 39 samples in 33 cases showed a D-dimer/FDP proportion of less than 0.15. In these patients, it was considered that the high levels of FDP were the result of increasing fibrinolysis activation more than coagulation (Table 1) or of fibrinogenolysis (Table 2).

^{*1} 小山田記念温泉病院 (〒 510-11 三重県四日市市山田町 5538-1) : Oyamada Memorial Spa Hospital, 5538-1, Yamada-cho, Yokkaichi, Mie, 510-11, Japan.

^{*2} 三重大学医療技術短期大学部 : College of Medical Science, Mie University.

^{*3} 三重大学第二内科 : The 2nd Department of Internal Medicine, Mie University.

^{*4} 三重大学胸部外科 : The Department of Cardiovascular Surgery, Mie University.

^{*5} ヤトロン研究部 : Iatron Laboratories Inc. 受付 : 1991.7.5. 受理 : 1991.9.7.

はじめに

Fibrin(ogen) degradation products (FDP) は、血液凝固線溶の動態を知る上できわめて有用であり、血栓性疾患および播種性血管内凝固症候群 (DIC)¹⁾ の診断のための指標の1つである。しかし、FDP は fibrin のみならず fibrinogen の分解時にも増加するため、一次線溶と二次線溶との鑑別は困難であった。近年、二次線溶の発現を反映する D-dimer の測定法が開発されている。D-dimer は、その臨床的意義が明らかにされるにつれ^{2)~4)}、厚生省調査研究班の DIC 診断基準 (1988 年改訂) における補助的検査項目の1つとして取り上げられている⁵⁾。現在、D-dimer の測定が普及し、同一検体中の D-dimer 値と FDP 値を同時に測定する機会が増加するに伴い、D-dimer 値が正常範囲内にあるにもかかわらず FDP 値が高値、つまり両測定値間に離解が認められる症例に遭遇する機会が増加している。

今回、諸種疾患において D-dimer を自動定量法により測定し、その臨床的意義について、特に、D-dimer 値と FDP 値との関連性について検討した。

対象および方法

対象は三重大学医学部附属病院・関連病院入院患者 194 症例 572 検体と健常男性 33 名 (23~39 歳) である。患者の内訳では、感染症 5 例 (内敗血症 2 例)、血栓性疾患 36 例、造血器悪性疾患 74 例、固形癌 47 例、DIC 32 例 (感染症 8 例、造血器悪性疾患 14 例、固形癌 10 例) である。DIC の診断は厚生省調査研究班の診断基準に従った。健常男性のうち 10 名 (23~30 歳) では同一日の 9 時、12 時、15 時に採血した。

測定項目・方法は下記の通りである。

1. D-dimer : エルピアエース D-D dimer (Iatron 社) を用いて測定した。本法は LPIA system L-100 (Dia-Iatron 社) を用いる自動定量測定法である。

2. 血清 FDP : latex 凝集法 (協和メデックス)。

3. Fibrinopeptide A (FPA)⁶⁾ : radio immunoassay

4. Thrombin/antithrombin III 複合体 (TAT)⁷⁾ : enzyme immunoassay (EIA) (Behringwerke AG, West Germany)

5. Plasmin/ α_2 -plasmin inhibitor 複合体 (PIC)⁸⁾ : EIA (帝人)

成績

1. 健常成人および諸種疾患患者の D-dimer 値

1) 健常成人の D-dimer 値および日内変動
健常男性 33 名中、14 名 (42.4%) で測定感度の $0.01 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、正常上限値 0.5 を超えるものは 3 名 (9.1%) であった。また、健常人 10 名において同一時の 9 時、12 時、15 時に採血し測定した D-dimer 値に有意な日内変動は認められなかった。

2) 諸種疾患患者の D-dimer 値

今回検討した検体の D-dimer 値は $0.08 \sim 123 \mu\text{g/ml}$ と広範囲に分布し、感染症 ($23.2 \pm 18.3 \mu\text{g/ml}$)、敗血症 ($53.7 \pm 42.4 \mu\text{g/ml}$)、血栓性疾患 ($7.5 \pm 4.9 \mu\text{g/ml}$)、造血器悪性疾患 ($4.4 \pm 3.8 \mu\text{g/ml}$)、固形癌 ($12.9 \pm 8.7 \mu\text{g/ml}$)、DIC ($43.3 \pm 31.0 \mu\text{g/ml}$) の患者検体などで高値であった。 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上のきわめて高値を示した 8 検体 7 症例の基礎疾患は急性骨髄性白血病 (M1, M3 各 1 症例)、感染症併発の骨折患者 (3 検体、2 症例)、固形癌 (2 症例)、肺梗塞 (1 症例) であった。これら検体は TAT, PIC もきわめて高値であったが、DIC score 上、DIC 基準を満たすものは白血病 2 症例と固形癌 1 症例のみで、ほかの 5 検体、4 症例は score 5 点であった。

3) DIC 症例における D-dimer の変動 (Fig. 2)

DIC 20 症例における治療前後で D-dimer 値の変動を示した。治療は主として low molecular weight heparin (75 mg/kg) である。DIC 治療開始 24 時間後に既に D-dimer 値が低下している症例も多く認められた。また、これら症例においては DIC 治療による DIC score の低下、DIC の臨床症状の改善に伴い D-dimer 値

Fig. 1 Relationship between D-dimer and FDP in patients with various diseases

Table 1 Levels of TAT and PIC in cases with dissociative levels between D-dimer and FDP

TAT	PIC					
	~0.8	0.9~1.0	1.1~1.4	1.5~1.8	1.9~2.4	2.5~
~ 4.5	6	1	2	1	1	5
4.6~ 5.5		1	1	1	1	
5.6~ 6.7	1			1		
6.8~ 8.2				1	1	2
8.3~10.0	1		1			1
10.1~			2		2	6

は低下し, 血清 FDP, FPA, TAT, PIC と良好な相関を示した。

2. D-dimer 値と FDP 値との相関性

1) 諸種疾患における両値の相関 (Fig. 1)

諸種疾患の 572 検体において同一検体で測定した D-dimer 値と FDP 値の相関係数は 0.768 と 0.1%以下の危険率で有意な正の相関性を示している。しかし, 回帰直線から離れた検体も散在していた。

2) D-dimer 値と FDP 値との比率

全検体において D-dimer 値と FDP 値との比率を算出した。D-dimer/FDP 比の平均値 (M) ± 標準偏差 (SD) は, 572 検体では 0.68 ± 0.69 であり, FDP < 10 のもの (N = 235) では 0.49 ± 0.67 , FDP ≥ 10 のもの (n = 337) では 0.82 ± 0.65 であった。さらに後者検体を FDP 10 ≤ < 20 (N = 166), 20 ≤ < 40 (N = 96), 40 ≤ (N = 75) の 3 群に分け検討した。各群の D-dimer/FDP 比は, それぞれ, 0.82 ± 0.67 ,

0.89 ± 0.70 , 0.72 ± 0.51 であった。また, これらの (M-SD) は, それぞれ, 0.15, 0.19, 0.22 であった。

3) FDP ≥ 10 (μg/ml) 群における D-dimer /FDP 比 0.15 以下を示す検体

FDP ≥ 10 (μg/ml) の 337 検体中 D-dimer/FDP 比 0.15 以下を示す検体は 39 検体 (11.6%), 33 症例であった。これら症例の基礎疾患は造血器悪性疾患 13 症例, 固形癌 12 症例, 感染症 3 症例, 人工弁置換など弁膜症 5 症例であった。これら 39 検体の TAT, PIC 値が, 健常人の平均値および標準偏差より算出された (M+2 SD), (M+2.5 SD), (M+3 SD), (M+3.5 SD), (M+4 SD) のいずれの範囲内に存在するかを検討した (Table 1)。TAT, PIC とともに正常範囲内 (あるいは高値) であるもの 6 検体 (21 検体), TAT (あるいは PIC) が正常範囲内であるが, PIC (あるいは TAT) が高値であるもの 10 検体 (2 検体) で

Table 2 List of cases with dissociative levels between D-dimer and FDP

Case	Disease	D-dimer	FDP	Proportion	TAT	PIC
1	AML (M3)	0.10	25.9	0.004	2.3	0.5
2	NHL	0.36	66.5	0.005	4.0	0.8
3	AML (M4)	0.20	13.4	0.015	3.6	0.5
4	NHL	0.84	32.2	0.026	3.5	0.7
5	Post valve replacement	0.27	10.2	0.026	2.9	0.8
6	AML (M2)	0.87	20.2	0.043	2.0	0.8
7	Myocardial infarction	2.71	30.0	0.090	44.0	1.1
8	Gastric cancer	2.16	21.6	0.100	9.0	1.2
9	Hepatoma	1.16	11.6	0.100	6.0	0.8
		1.47	11.4	0.128	18.7	1.1
10	Vaginal cancer	1.51	14.5	0.104	34.0	1.9
11	Mitral insufficiency	1.47	10.4	0.141	12.0	2.2
12	MDS	2.17	14.7	0.147	9.1	0.7

AML: acute myelogenous leukemia

NHL: non-Hodgkin's lymphoma

MDS: myelodysplastic syndrome

あった。なお、TAT, PICともに正常範囲内のものおよびPICよりもTATの方が高値を示す症例をTable 2に示した。12症例13検体中、6症例6検体が造血器悪性腫瘍、3症例4検体が固形癌であり、ほかの3症例3検体は、人工弁置換術後の患者、弁膜症より心不全をきたした症例、心筋梗塞よりショック状態となった患者であった。

考 察

本法の測定原理や用いられる monoclonal 抗体 (JIF-23) の特性については、すでにいくつかの記載がみられる⁹⁾¹⁰⁾。われわれも、JIF-23を用いたヤترون D-dimer 測定キットが二次線溶の発現・程度をよく反映することを報告した³⁾。しかし、ヤترون D-dimer 測定キットは、用手法による半定量法である。一方、本法は自動化された定量法であり、さらに、30分間に40検体が測定可能なため、大量の検体を短時間に処理しうる利点を有している。著者らは、このような利点を有する本法により、健常人、諸種疾患患者における D-dimer 値を測定した。

D-dimer 値は、健常人10名において同一日の9時、12時、15時に採血し検討した限りでは、ほかの線溶系因子にみられるような有意な日内変動を示さなかった。

Fig. 2 D-dimer levels before and after treatment of disseminated intravascular coagulation

血漿 D-dimer 高値は、諸家の記載のように感染症、敗血症、血栓性疾患、造血器悪性疾患、固形癌、DIC の患者検体などで認められた。また、臨床経過に伴う D-dimer の変動について検討した DIC 症例では、D-dimer 値は治療開始 24 時間後には、既に、治療開始前

値よりも低下し (Fig. 2), DIC 病態の改善に伴い正常値範囲に近づいた。また, 人工心肺使用による開心術後も補助心臓装着を必要とし, その装着数日後より血圧低下, 心タンポナーデを発症した患者において, D-dimer 値は TAT, fibrinopeptide B β_{15-42} (B β_{15-42}), PIC と同様, 心タンポナーデ発症に先駆けて上昇し, これらマーカーと平行して変動することを経験している¹¹⁾。このように, D-dimer 測定値は, 当然のことながら, その採血時点における病態, 治療により変動することが示された。また, これら所見は D-dimer が凝固活性化と線溶活性化が共存する場合にのみ血中に出現することをうかがわせる。

一方, 同一検体において D-dimer が正常範囲であっても FDP が異常高値, つまり両値間の解離を示す症例に遭遇することがある。このような症例の存在は, FDP が二次線溶のみでなく, 一次線溶を反映することを考慮すれば予想されることである。高橋ら¹²⁾は, 線溶亢進状態を把握するため, fibrin 分解産物と fibrinogen 分解産物を分別定量している。しかし, D-dimer 値と FDP 値の差あるいは比がどの程度のものを解離と表現し得るのかについて, 著者らが調べ得た限り, 明らかな見解を示した記載に遭遇し得なかった。

このため, 両値の解離の目安として D-dimer/FDP 比を算出した。この比は, 検体・症例により種々であり, FDP < 10 の検体 (n = 235) の (M $\pm$ SD) は 0.49 ± 0.67 であり, FDP ≥ 10 の検体 (n = 337, 0.82 ± 0.65) に比べ低値であった。この所見は生理的状态においても fibrin(ogen) の degradation が軽微であれ起こりうるとすれば, FDP < 10 の検体では fibrinogen の degradation がより強く惹起されているとも解釈しえる。しかし, 両測定法に用いられる抗体が認識する抗原 [fibrin(ogen) degradation products] 部位の相違が関与していることなども推察され, その機序については不明である。

著者らは, FDP ≥ 10 の検体を中心に両値の解離につき検討を進めた。FDP ≥ 10 をさらに FDP $10 \leq < 20$, $20 \leq < 40$, $40 \leq$ の各群に

分けると, D-dimer/FDP 比は, それぞれ, 0.82 ± 0.67 (N = 166), 0.89 ± 0.70 (N = 96), 0.72 ± 0.51 (N = 75) であり, FDP の多寡により異なり必ずしも一定の値でないことを示した。さらに, 各群の (M-SD) を検討すると, それぞれ, 0.15, 0.19, 0.22 であった。この中最小値の 0.15 を D-dimer 値と FDP 値の解離の目安とすると, この比以下の値を示したものは 36 症例の 39 検体 (11.6%) と予想以上の出現率を示した。

生体における凝固系と線溶系の不均衡状態の説明において, 時に, 凝固優位とか線溶優位というような言葉が用いられることがある。しかし, その言葉が明らかな定義に基づいて用いられているわけではない。TAT の上昇は thrombin の生成, すなわち凝固活性化を表し, PIC の上昇は plasmin の生成, すなわち線溶活性化を表すと考えられている。そこで, 各検体の TAT, PIC 値につきそれぞれの健常人の平均値からの偏差の程度を比較することにより TAT 優位 (凝固優位) あるいは PIC 優位 (線溶優位) と規定した。たとえば, TAT が (M + 3 SD) ~ (M + 3.5 SD) の範囲であり, PIC が (M + 2.5 SD) ~ (M + 3 SD) の範囲である場合は TAT が優位であり, 逆の場合は PIC が優位であると規定した。このような観点から上記 39 検体を検討すると, TAT 優位のものは 7 検体, PIC 優位のものは 18 検体 (46.2%) であり, PIC 優位のものが半数近く認められた。われわれは, 急性心筋梗塞 4 症例において tissue plasminogen activator の大量投与後 TAT, PIC とともに増加するが, その程度, 持続時間ともに PIC が TAT よりも著明であり, fibrinogenolysis によると考えられる FDP の著増により, D-dimer と FDP の両値に解離を生じ得ること¹³⁾を経験している。このことから, TAT よりも PIC がより優位にある場合に D-dimer と FDP との間に解離を生じることが推察される。

次に, 39 検体中, TAT, PIC とともに正常範囲内にあるものと TAT が優位であった検体を Table 2 に示した。12 症例 13 検体中, 9 症例 10 検体が造血器悪性腫瘍または固形癌であっ

た。悪性腫瘍、特に、造血器悪性腫瘍では、出現する病的細胞内に protease, 特に elastase や cathepsin G などが存在し, fibrinogen を de-gradate することが知られている¹⁴⁾。したがって、造血器をはじめとした悪性腫瘍の場合、plasmin 以外の protease により FDP の増加をきたし、解離の原因となる可能性も考えられる。

以上のような D-dimer と FDP の両値が解離を示す症例に遭遇した場合、抗線溶療法あるいは protease 阻害剤の適応性を考慮して対応すべきと考えられる。

結 語

本法により D-dimer 高値は感染症、敗血症、血栓性疾患、造血器悪性疾患、固形癌、DIC の患者検体などで認められた。D-dimer 測定値は、その採血時点における病態、治療により、ほかの凝固・線溶分子マーカーと連動し、変動することが示された。この変動は、D-dimer が循環血中での凝固・線溶活性化をよく反映していることを示唆した。

しかし、同一検体において、D-dimer が正常範囲、FDP が異常な高値、つまり両値間に解離を示す症例に遭遇する。FDP ≥ 10 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) の検体で D-dimer/FDP 比 0.15 以下を示すものを両値間に解離ありと表現すると、337 検体中 39 検体 (11.6%)、33 症例であった。39 検体では TAT よりも PIC がより優位にあると考えられる検体と、plasmin 以外の protease が関与していると考えられる検体が多く認められた。

文 献

- 1) 前川 正, 小林紀夫, 権守日出海, 田中 広, 高田雅史: DIC の診断基準について. 厚生省特定疾患汎発性血管内血液凝固症調査研究班, 昭和 54 年業績集報告, pp 5~12, 1980.
- 2) Whitaker, A.N., Elms, M.J., Masci, P.P., Bundesen, P.G., Rylatt, D.B., Webber, A.J., Bunce, I. H.: Measurement of cross-linked fibrin derivatives in plasma: An immunoassay using monoclonal antibodies. *J. Clin. Pathol.*, **37**, 882~887,

1984.

- 3) 岩崎英一, 出口克巳, 白川 茂, 益岡弘司, 中野 起, 山口哲郎: モノクローナル抗体 (JIF-23) (ヤトロノ) による安定化フィブリン分解産物測定の臨床的意義. *血液と脈管*, **20**: 325~330, 1989.
- 4) Deguchi, A., Deguchi, K., Iwasaki, E., Wada, H., Murashima, S., Nishikawa, M., Shirakawa, S., Iinuma, K., Nakaoka, S., Kurata, K.: Detection of FDP-D dimer in plasma from healthy subjects and patients with DIC using an immunoradiometric assay. *Thromb. Haemostas.*, **62**: 231, 1989.
- 5) 青木延雄, 長谷川淳: DIC 診断基準の「診断のための補助的検査成績, 所見」の項の改訂について. 厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班, 昭和 62 年度研究報告書, pp 37~41, 1988.
- 6) Nossel, H.L., Younger, L.R., Wilner, G.D., Procupez, T., Canfield, R.E., Butler, V.P.: Radioimmunoassay of human fibrinopeptide A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **68**: 2350~2353, 1971.
- 7) 出口克巳, 岩崎英一, 野口光也, 大久保伊都子, 出口晃, 森 美貴, 塚田哲也, 津田雅之, 和田英夫, 村嶋正幸, 白川 茂, 山口哲郎: 健康人および諸種疾患における Thrombin/Antithrombin III Complex. *臨床血液*, **29**: 2048~2053, 1988.
- 8) 青木延雄, 武永 強, 長谷川淳, 小熊 豊, 小林紀夫, 坂田洋一, 藤巻道男, 池松正次郎, 縷莊和子, 松田保, 伊藤恵子, 藤原研司, 富谷智明, 林 茂樹, 中村克巳, 飯島憲司, 鷺見芳彦, 小池行也, 鈴木英明, 細田健治: EIA 法による $\alpha_2\text{PI}$ (TD-80) および $\alpha_2\text{PI}$ プラスミン複合体測定キットの基礎的検討. *臨床病理*, **35**: 1275~1281, 1987.
- 9) 照喜名重治, 吉田信彦, 坂田洋一, 松田道生, 徐 吉夫, 河野 功, 本島美千代: フィブリノゲン分解産物 late D1 の N 末構造を認識するモノクローナル抗体. *日本血液学会雑誌*, **50**: 483, 1987.
- 10) 徐 吉夫, 河野 功, 本島美千代, 斉藤真人, 松田道生, 照喜名重治: DD/E 複合体の新しい測定法. *臨床病理*, 特 **81**: 176~182, 1989.
- 11) 出口克巳, 村嶋正幸, 白川 茂, 田中国義: 体外循環時の凝固・線溶系の経時的変動. 厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班. 平成元年度研究報告書, pp 57~60, 1990.
- 12) 高橋芳右, 帯刀 亘, 和田 研, 庭野裕恵, 花野政晴, 柴田 昭: DIC 症例におけるフィブリン分解とフィブリノゲン分解に関する検討. 厚生省特定疾患血

-
- 液凝固異常症調査研究班，平成二年度研究報告書，
pp 33～37, 1991.
- 13) 益岡弘司，二神康夫，小西得司，浜田正行，中野 起，
出口克巳：急性心筋梗塞患者への TPA 投与に伴う
血液線液系の変動. 最新医学, **45** : 625～630, 1990.
- 14) Plow, E.F., Plescia, J. : Non-plasmin mediated
fibrinolysis. Churchill Livingstone, **5** : 70～74,
1981.
-