

平成27年度病院医学教育研究助成成果報告書

報告年月日：平成28年 4 月 8 日

研究・研修課題名	周術期の深部静脈血栓症早期診断における可溶性フィブリンの有用性に関する研究
研究・研修組織名（所属）	検査部
研究・研修責任者名（所属）	勝部瑞穂
共同研究・研修者名（所属）	三島清司、児玉るみ、足立絵里加、石原智子、定方智美、新田江里、山口一人、野津泰子（検査部） 矢野彰三、長井篤（臨床検査医学） 石橋豊（総合医療学講座）

目的及び方法、成果の内容

1. 目 的

深部静脈血栓症（DVT）とは、四肢または骨盤部の深部静脈に生じる血栓症であり、高齢化や生活習慣の欧米化に伴い我が国においても増加傾向にある。DVTを含む血栓症の診断には FDP、Dダイマー（D-dimer）、可溶性フィブリン（SF）などのフィブリン関連マーカーが用いられる。このうち D-dimer は二次線溶のみを反映し、肺塞栓症（PE）や DVT での陰性的中率（NPV）が高いことから、除外診断に有用とされている。一方、SF は血栓形成および過凝固状態を鋭敏に捉えるマーカーとして近年注目されている。今回我々は、周術期患者を対象に凝固系マーカーである SF と線溶系マーカーである D-dimer を同時測定し、下肢静脈エコーでの血栓所見と比較することにより、これらの DVT の診断や治療効果判定における有用性について検討する。

②方 法

下肢静脈エコー検査施行前後 1 日以内に採取されたクエン酸血漿の残余検体 53 検体を対象とし、エコー所見により血栓なし、器質化血栓、新鮮血栓の 3 群と D-dimer、SF 値で比較検討を行った。また、手術前、術後 1、3、5、7 日で D-dimer と SF を測定。下肢静脈エコーについては手術前、術後 3、7 日で施行し血栓の有無を確認。D-dimer と SF の値と下肢静脈エコーでの血栓所見を比較・検討する。

③成 果

1. 血栓の鮮度と D-dimer、SF 値での比較

血栓なしと器質化血栓の群間には D-dimer、SF ともに有意差は認められなかった。しかし、血栓なしと新鮮血栓、器質化血栓と新鮮血栓との群間では D-dimer、SF ともに有意差を認めた（図 1）。SF は D-dimer より DVT の急性期をより鋭敏に捉えることができるのではないかと推察したが、今回我々が行ったエコー所見による群別間の D-dimer と SF の測定値の分布パターンには違いは認められなかった。これは DVT 発症後の D-dimer と SF のピークには時間軸の差があり、SF のピークは約 1 日、D-dimer は 1-2 週間とされており、今回の対象症例はエコー所見にて新鮮血栓であってもその大半が DVT 発症から時間が経過し、SF のピークを過ぎていた可能性が考えられた。DVT 発

症直前から発症直後においては SF と D-dimer に乖離が認められる可能性があり、今後症例を積み重ねて検討する必要がある。

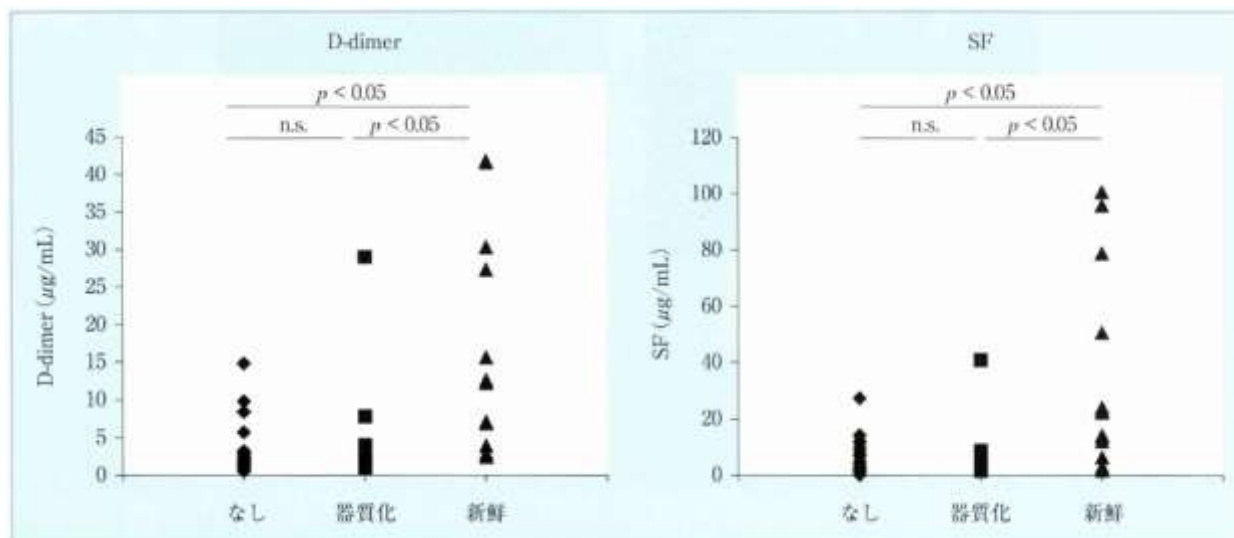


図1 血栓の鮮度と D-dimer、SF 値での比較

2. DVT 除外診断における有用性

D-dimer のカットオフ値を本院での DVT リスク評価に用いている 1.0 µg/ml とし、SF のカットオフ値を 5.2 µg/ml としたところ、D-dimer は陰性的中率 (NPV) が 100%、SF は 64.3%であった (表 1)。すなわち、D-dimer がカットオフ値未満であれば DVT はほぼ否定できるということになる。

項目		D dimer (µg/mL)		SF (µg/mL)	
Cut-off 値		≤1.0	>1.0	≤5.2	>5.2
血栓	なし	4	25	18	11
	あり	0	24	10	14
感度 (%)		100.0		58.3	
特異度 (%)		13.7		62.1	
PPV (%)		49.0		56.0	
NPV (%)		100.0		64.3	

表 1 DVT 除外診断のためのカットオフ値

3. 血栓の新鮮度検出能力

本検討結果から ROC 曲線を作成し算出した新鮮血栓検出に対するカットオフ値は D-dimer 6.0 µg/ml、SF 12.0 µg/ml であった。このとき D-dimer の PPV は 81.8%、SF は 90.9%であった (表 2)。PPV は発症リスクを示すもので、治療に直結するためにはカットオフ値は PPV 90%以上が必要である。血栓の新鮮度検出能力は SF が優れており DVT

項目		D dimer (µg/mL)		SF (µg/mL)	
Cut-off 値		<6.0	≥6.0	<12.0	≥12.0
器質化血栓		9	2	10	1
新鮮血栓		4	9	3	10
感度 (%)		81.8		90.9	
特異度 (%)		69.2		76.9	
PPV (%)		81.8		90.9	
NPV (%)		69.2		76.9	

表 2 新鮮血栓検出のためのカットオフ値

の急性期を鋭敏に捉えられる可能性が示唆された。また、SF が 12.0µg/ml 以下で新鮮血栓を認めた 3 症例はいずれもヘパリンやワーファリンなどの抗凝固薬が投与されていたことから、SF は抗凝固療法によって速やかに低下することが推察された。

4. 症例

【症例 1】

80歳代女性。基礎疾患に続発性副腎皮質機能低下症があり、入院時検査にて D-dimer が 41.6 $\mu\text{g/ml}$ と高値のため下肢静脈エコーが施行された。エコーにて左総大腿静脈から下腿静脈（後頸骨、腓腹、ヒラメ）末梢側まで新鮮血栓を認め、直ちにヘパリン 10000 単位とワーファリン 3 mg による抗凝固療法が開始された。抗凝固療法開始後 D-dimer は緩やかに減少したが、血栓発見後 12 日目も 9.9 $\mu\text{g/ml}$ と依然高値であった。一方、SF は抗凝固療法開始後 95.8 $\mu\text{g/ml}$ から 38.5 $\mu\text{g/ml}$ まで速やかに低下し、血栓発見後 12 日目には 7.7 $\mu\text{g/ml}$ と基準値付近まで減少した。血栓の大きさは抗凝固療法開始後も大きな変化はなかったが、内部のエコー輝度は徐々に高くなり、器質化の進行が確認された（図 2）。

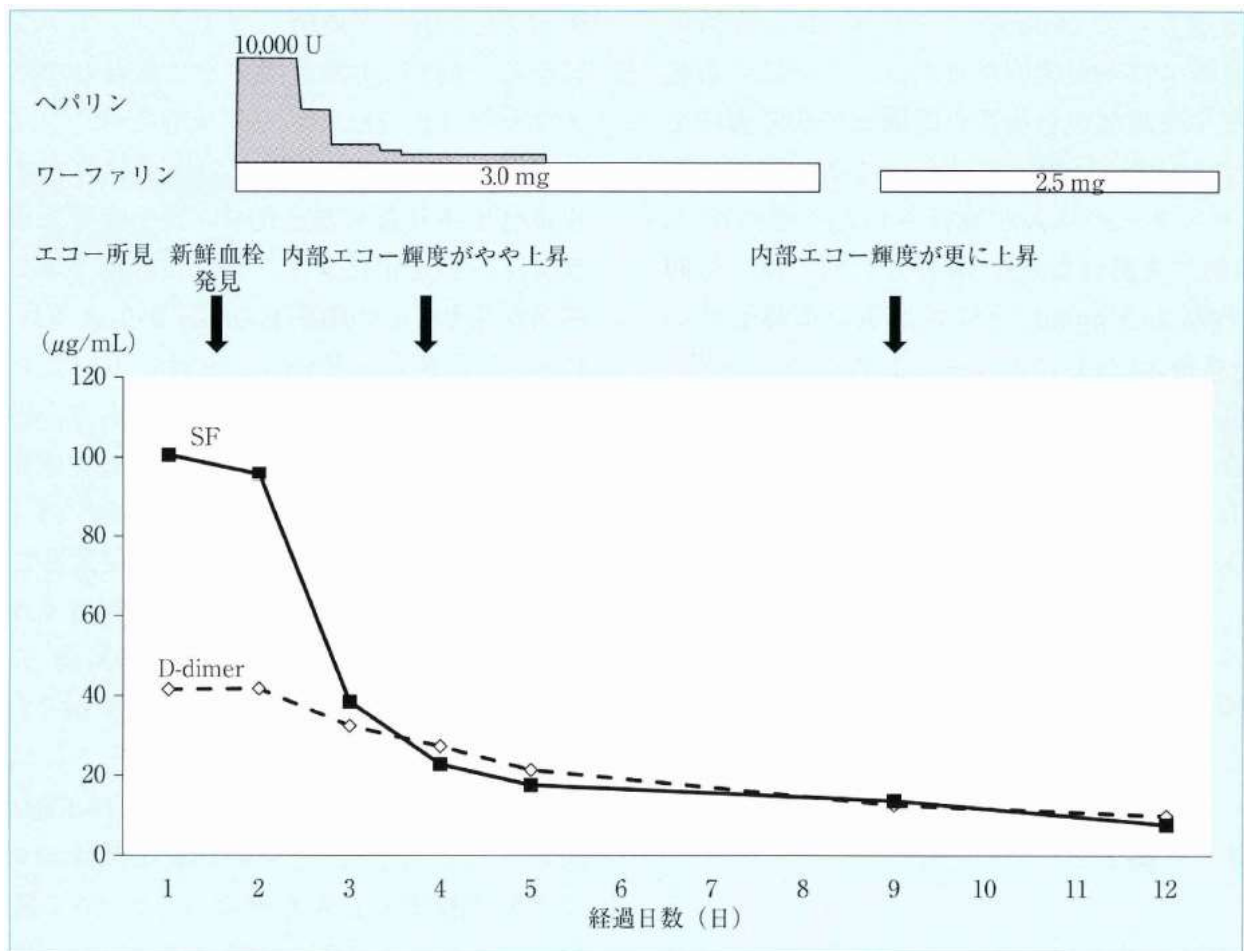


図 2 症例 1 の経過図

【症例 2】

30歳代男性。基礎疾患である左腎腫瘍の自然破裂による術前検査にて D-dimer が 7.1 $\mu\text{g/ml}$ と高値のため下肢静脈エコーが実施された。エコーにて右総大腿静脈と左膝窩部から後頸骨静脈まで新鮮血栓を認め、直ちにヘパリン 25000 単位による抗凝固療法と IVC フィルターの挿入が施行された。その後 D-dimer の数値に変動はなく、SF は 8 日間で減少傾向はあるものの 26.3 $\mu\text{g/ml}$ と依然高値を推移していた。血栓発見後 14 日目にエコーにて IVC フィルター付近に血栓の再発を確認、ウロキナーゼ 60000 単位による血栓溶解療法が開始された。血栓溶解療法開始翌日に D-dimer、SF ともに数値が急上昇し 1 週間後には減少、特に SF は基準範囲内まで速やかに減少したが、血栓の大きさに

大きな変化はなかった。その後ヘパリン 10000 単位とワーファリン 5 mg による抗凝固療法を再開、血栓再発から 5 ヶ月後にはエコーでも血栓の器質化を確認した (図 3)。

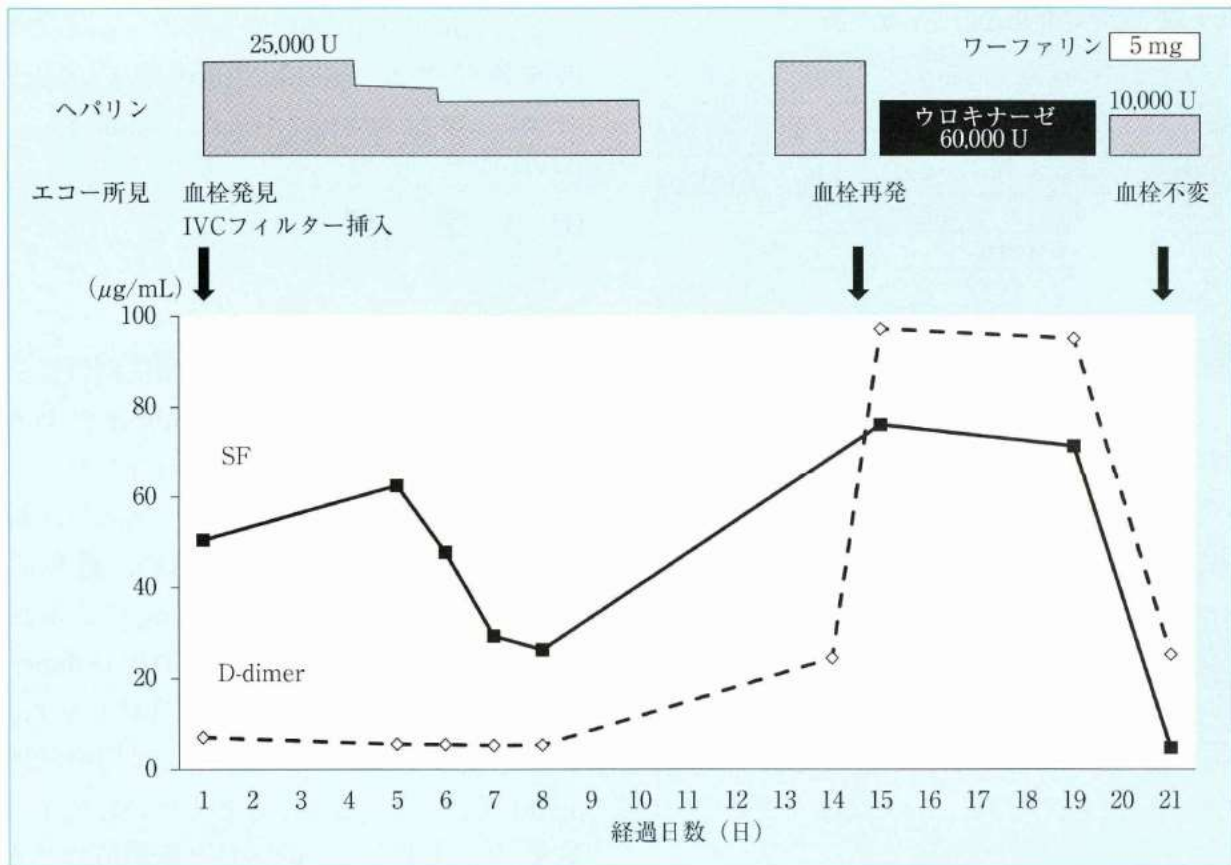


図 3 症例 2 の経過図

症例 1 では抗凝固療法開始後速やかに SF は基準範囲付近まで減少、エコーにより血栓の器質化を確認した。一方、症例 2 では血栓発見後 1 週間を過ぎても SF 値は高値を推移、血栓の再発を認めた。血栓溶解療法後には SF は基準範囲内まで速やかに減少し、エコーにより血栓の器質化を確認した。この 2 症例より SF は血栓形成後の過凝固状態が改善すると数値が速やかに減少するため、抗凝固療法の治療効果判定にも有用であると考えられた。

しかし、D-dimer や SF などのフィブリン関連マーカーは検査法の標準化がなされておらず、使用試薬の特徴を認識した上で使用することが必要である。

5. 結語

DVT に対し SF と D-dimer は異なる経過を示すことが明らかとなった。両者の長所を組み合わせることで、DVT の早期発見、的確な治療効果判定に繋がると考える。

今後は、SF と D-dimer の DVT に対する診断や治療効果判定に対する特性を明らかにするための前向きな検討が必要である。そこで現在、泌尿器科の協力のもと、前立腺癌ロボット手術周術期患者を対象に手術前、術後 1、3、5、7 日で D-dimer、SF を測定し、手術前、術後 3、7 日で下肢静脈エコーによる血栓確認を実施中である。