

Dダイマー測定

東京都済生会中央病院臨床検査医学科部長

窓岩清治

(聞き手 池脇克則)

塞栓症状のない症例におけるDダイマー測定についてご教示ください。

1. 心房細動や内頸動脈プラークが検出された患者さんの治療中に血栓形成の予知を目的とする定期的測定の意義。
2. 症状のない下肢表在性静脈瘤のみでも異常値となるのでしょうか。
3. 測定値の大小によって、血栓の大きさや考えるべき疾患を推測することは可能でしょうか。
4. 採血手技によって高値となることはあるのでしょうか。

<東京都開業医>

池脇 最近、臨床の場では、血栓塞栓症の診断でDダイマーが汎用されるようになりましたが、そもそもDダイマーというのは線溶系の中でどのようにしてできるのか。基本的なところから教えてください。

窓岩 Dダイマーというのは、何らかの原因で血管の中に血栓、つまり血液凝固系が活性化されるような病態があり、そこでトロンビンが生じ、次いでフィブリンができて、そのフィブリン形成を起点に線溶系が活性化され、生じたプラスミンによって分解されたもの、要するにフィブリンの分解産物

を指すのです。したがって、凝固系と線溶系が同時に協調作用としてできた最終産物であるにとらえていいと思います。

池脇 線溶系の産物というと、播種性血管内凝固症候群（DIC）で測定するFDPがありますけれども、DダイマーとFDPは違うものを示しているのでしょうか。

窓岩 基本的にDICというのは凝固の亢進状態を示していますので、生じた血栓を分解するという意味ではDダイマーやFDPのいずれもこの病態を捉えることができるマーカーです。ただ、

FDPというのはDIC診断におけるエビデンスが非常に高いということから、診断基準に基づいてDICを診断する場合には、FDPを最優先に使うべきであると思います。

注意していただきたいのは、例外的にFDPとDダイマーが乖離する病態があることです。それは線溶系が、フィブリンの血栓ができないにもかかわらず、過剰に活性化される状態、例えば前骨髄球性白血病だとか、前立腺がんなどでは凝固系が活性化される以上に線溶系がフィブリン血栓の存在にかかわらず活性化されてしまうので、FDPが増加しDダイマーの増加が軽度で留まるような乖離する病態が生じます。したがって、FDPとDダイマーを両方とも同一検体で測定することによって、線溶系の病態を知り、より適切な治療ができることとなります。

池脇 Dダイマーはフィブリンが分解された生成物ということで、線溶系の過程の一つですが、それは線溶系を反映するのではなくて、血栓を反映するというのが、いま一つ結びつかないのです。これは凝固があってこそこの線溶という考え方でよいのでしょうか。

窓岩 そうですね。ほとんどの場合は、凝固系が活性化されると同時に、生体防御として血栓を溶かす仕組み、すなわち線溶系が活性化されます。この仕組みがあるからこそ、血栓が適切

にコントロールされていると考えられます。ところが、ある種の病態、特に感染症や「重症」敗血症では、凝固系は同じように活性化されるのですが、線溶系が強く抑制される病態が引き起こされます。そうすると、いつまでも血栓が溶解されずにとどまることとなり、虚血性の臓器障害が起こってきます。このことはたいへんに重要で、臨床的にもDダイマーもしくはFDPを使って血栓症の評価をする方法のみでは、血栓の量や血栓の病態というものを把握することができないこととなります。この場合には、可溶性フィブリンモノマーなど凝固系の分子マーカーを測定する必要があります。

池脇 血栓あるいはそれによる塞栓症の診断で汎用されるDダイマーに関して、今回、やや違う角度でDダイマーの測定の意義を質問されています。

まず1番目の質問が、心房細動や内頸動脈プラークが検出された患者さんでの血栓形成の予知を目的として、Dダイマーを測定する意義があるのかどうか。これはどうなのでしょう。

窓岩 これは非常に難しいところがあると思うのですが、日本循環器学会など、いろいろな診療指針などを見ても、Dダイマーが血栓症の発症を予知するためのマーカーとして、有用性が高いとは述べられていません。

一方、高いエビデンスがありませんが、国外の文献などを見ますと、

DOAC、すなわち直接型経口抗凝固薬とワルファリンなどのビタミンK阻害薬との比較をした臨床研究のサブ解析において、心房細動を持つ患者さんの中でDダイマーの多寡でその後の血栓症の頻度に差があることが明らかにされてきました。したがって、このようなエビデンスが蓄積されれば、国内でもガイドラインに新たに追加される可能性があると思います。これまでのところ、日常臨床においてDダイマーを定期的に測定する意義はあまり高くはないと思います。

池脇 2番目の質問は、症状のない下肢の表在性の静脈瘤のみでも異常値となるのかということで、この質問の意味は、いわゆる静脈瘤が直接的にDダイマー高値と関係するのかという意味合いのように思いますが、どうでしょうか。

窓岩 多くの場合は静脈弁の機能異常によって下肢の静脈瘤ができるわけですが、深部静脈血栓症(DVT)では血栓により閉塞した深部静脈の側副血行路として、表在静脈が発達し、静脈瘤に進展していくことがあります。そういう場合は、静脈瘤を症状としてとらえると同時に、Dダイマーを測定することに意味があると考えられます。質問のように症状が全くない場合は、Dダイマーの変動はほとんど生じないものと考えてよいのではないかと思います。

池脇 1番目の質問とも若干関連するかもしれませんが、先生が冒頭でおっしゃったように、Dダイマーというのは凝固があって、それに対する線溶でできたものということになれば、血栓が条件だとすると、あまり静脈瘤だけで血栓ができるというエビデンスはないように思うのですけれども。

窓岩 そのとおりだと思います。

池脇 3番目は、Dダイマーの値の大小によって血栓の大きさ、あるいは考えるべき疾患を推測することは可能かということですが、Dダイマーと血栓の大きさは相関するのでしょうか。

窓岩 先ほど申しましたように、線溶系が抑制されるような病態がなければ、おおそ血栓のサイズに依存するかたちでDダイマーに多寡が生じると考えてもよいと思います。例えば肺塞栓症で肺動脈に存在する血栓塊が広範囲であるとか、DICなどのように個々の血栓サイズが小さくても、全身性に血栓が生じるような場合には、Dダイマーが高値となります。

池脇 Dダイマーの値が10、20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超える症例で血管エコーを行うと、DVTがある可能性が高いという印象がありました。確かに血栓の量とある程度相関するというのですが、Dダイマーの値で考えるべき疾患があるのでしょうか。

窓岩 Dダイマーを血栓とその溶解を捉えるマーカーであると考え、

Dダイマーの値が例えば2桁、すなわち10とか20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ は、静脈血栓塞栓症でよくみられる測定値だと思います。臨床的に重要なことは、それ以上となるような場合は、DVTや肺動脈血栓塞栓症以外に、DICなどで多くみられることがあります。

これらの病態の鑑別や、あるいは両方の合併というものを考えないといけないと思います。

池脇 血栓ができる静脈がマクロかミクロか、そういう違いがあるのでしょうか。

窓岩 おっしゃるとおりです。画像診断でみられるような静脈血栓塞栓症の血栓塊よりも、血管の非常に小さな部位、すなわち全身の微小血管でできる血栓というのは、その総量が圧倒的に多いと考えられます。このような場合はDダイマーが高くなると考えてよいと思います。

池脇 最後の質問は、採血の手技によって高値になることはあるのでしょうか。すなわち、採血の手技、あるいはその後の検体の保存も含めて、Dダイマーの値がそれによって修飾されることがあるのかということですが、どうでしょう。

窓岩 これは日常臨床において非常に大事なことです。採血に非常に時間をかけたり、採血された検体を適切に処理しない場合、すなわち採血した試験管の攪拌を十分しないとか、規定さ

れた採血量を守らなかった場合では、注射器や試験管の中で凝固反応が起こってしまうことがあります。そうすると、生じたフィブリンを起点として線溶系が活性化されて、かなり短い時間でフィブリン分解が生じ、Dダイマーとして検出されることがあります。

池脇 試験管の中でのDダイマー生成は短時間でも起こりうるのですか。

窓岩 そうですね。日常臨床では、病態では十数時間から数日でピークとなることが多いのですが、試験管の中ではある種の条件がそろえば短時間でも起こってくると思われれます。

池脇 Dダイマーは、標準化といたらないのでしょうか、そういう点ではどうなのでしょう。

窓岩 これは我々も非常に悩んでいるところです。日本血栓止血学会などにおいても標準化やハーモナイゼーションに取り組んでいます。Dダイマーを測定する場合にはDダイマーを特異的に認識する様々なモノクローナル抗体を使った抗原抗体反応系を利用して測定する。血栓症をもつ患者さんの体の中では、フィブリンが線溶系の主役であるプラスミンによって分解されるわけですが、分解されたものは、その大きさが実に様々です。したがって、分解されたもののうち、どれを抗体でとらえるかによって測定系の性能が左右されてしまいます。各試薬メーカーの作成するDダイマー測定系間では必

ずしも測定結果が一致しないという問題を抱えているのが現状です。

池脇 メーカーごとに使っているモノクローナル抗体が違うからなのではないでしょうか。

窓岩 そのとおりです。

池脇 これを統一化する、標準化するのには難しそうですね。

窓岩 はい。どうかたちで標準物質を作成して数字に換算していくか

とともに、患者さんがもつ様々な病態をも考慮する必要があります。つまり、線溶系が過剰に活性化された患者さんであるとか、線溶系と凝固系のバランスが取れた患者さんなどがいらっしゃるわけです。その中に存在するDダイマーの分子は数も大きさも様々ですので、現在の方法では標準化のハードルが高いと考えてよいと思います。

池脇 ありがとうございました。