

当院での下肢静脈エコーにおける深部静脈血栓症と D ダイマーの有用性の検討

多根総合病院 医療技術部³ 中央検査部門¹ 循環器内科²

高松 墨子¹ 森下 律子¹ 廣井 麻子¹ 山本 真由美¹
林 かな¹ 田村 知香¹ 森川 由加里¹ 柳川 香¹
松本 実佳² 川住 勇¹ 竹浦 久司³

要 旨

【背景】深部静脈血栓症（deep vein thrombosis：DVT）の診断に下肢静脈エコーが重要視されており、当院でも施行件数は年々増加してきている。また、DVTのスクリーニングとしてDダイマーの測定の有用性が注目されている。【目的】当院における下肢静脈エコーの現状を把握し、DVT診断時におけるDダイマーの有用性を検討した。【方法】2015年7月から2017年6月に当院で下肢静脈エコーとDダイマー検査を施行した194人を対象とした。下肢静脈エコーにてDVTを診断し、Dダイマーの有用性や至適cut-off値について検討した。【結果】DVT群（59人）と非DVT群（135人）のDダイマー値は 12.2 ± 13.2 vs. 3.3 ± 4.8 $\mu\text{g/ml}$ でありDVT群で高値であった。DVTに関連する因子にて多変量解析を行った結果、Dダイマー値がDVTと関連があった。Dダイマー値のDVT検出能力はROC解析より検討し、cut-off値は 2.5 $\mu\text{g/ml}$ で感度85%、特異度68%、陽性的中率53%、陰性的中率91%であった。【結論】Dダイマー高値はDVTの有意な関連因子であり、Dダイマー値が 2.5 $\mu\text{g/ml}$ 未満の時はDVT否定的であり、 2.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上のときは、積極的に下肢静脈エコーなどにてDVTの検索が必要と考えられた。

Key words：深部静脈血栓症；血漿Dダイマー値；下肢静脈エコー

はじめに

深部静脈血栓症（deep vein thrombosis：DVT）および肺動脈血栓症（pulmonary thromboembolism：PTE）は一連の病態であることから静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism：VTE）と総称されている。VTEは欧米に多い疾患とされてきたが、本邦においても食生活の欧米化、高齢者の増加、疾患に対する認識および各種診断法の向上に伴い近年急激に増加してきている¹⁾。本邦の疫学調査でのPTEの発生頻度は1988年の厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班によると年間650例であった²⁾。しかし2006年の肺塞栓症研究班の短期アンケート調査では年間14,674人と推計され³⁾、この発生頻度は年間10万人あたり12人となる。米国の深部静脈血栓症の発生頻度は年間10万人あたり50人であり⁴⁾、本邦の発生頻度

は欧米の1/4まで急増している。

PTEは静脈内に形成された血栓が遊離し、肺動脈を閉塞することで生じる疾患である。PTEの死亡率は高率で、Otaらの報告では重症例の診断が遅れた場合の死亡率は68%と非常に高率であるが、早期に診断できた場合の死亡率が22%と低くなるとされている⁵⁾。PTEの塞栓源の90%以上は下肢あるいは骨盤内の静脈と言われているためDVTの存在評価は不可欠である。

Dダイマーはフィブリン関連マーカーである。凝固能が促進すると血管内でトロンビンがフィブリノゲンに作用してフィブリンモノマーとなり、さらにトロンビンが作用することにより可溶性フィブリンとなる。さらに重合化することにより血栓が形成され、そこにプラスミンが作用し2次線溶が生じ、Dダイマーが形成される。Dダイマーの増加は血栓形成

の結果と2次線溶を反映している。DVTのスクリーニングにおけるDダイマーの測定の意義は確立されてきているが、主にその存在を否定することに有用とされている。また、播種性血管内凝固症候群、重症感染症、悪性腫瘍、肝硬変、大動脈瘤、手術後、妊娠、骨折、心筋梗塞、脳梗塞、加齢などによってもDダイマーは上昇すると言われている⁶⁾。そのため各施設で基準値を設定する必要があると考える。

今回我々は、当院で下肢静脈エコーにてDVTの有無を検討した患者において、Dダイマーの有用性を検討し、DVT推定能としてreceiver operator characteristic curve (ROC曲線)を作成しDダイマーのcut-off値を求めた。

対象および方法

対象は、2015年7月から2017年6月までの2年間に、当院にて下肢静脈エコー検査とDダイマーを測定した299人のうち、骨折が診断されている98人およびDVT既往歴のある7人を除外した194人とした。整形外科領域では骨折の症例ではDダイマーのcut-off値を10 $\mu\text{g/ml}$ に設定されている⁷⁾ことより、今回の対象から除外した。下肢静脈エコーにてDVTの有無を診断し、DVT群59人、非DVT群135人の2群に分けた。

下肢静脈エコー検査時に使用した超音波検査装置は、東芝メディカルシステムズ社製Aplio XG、探触子はリニア型PLT-704SB、コンパックス型PVT-375BT、及びGE Healthcare社製Vivid S6、探触子はリニア型12L-RS、コンパックス型4C-RSを用いた。検査は中枢側から末梢側の静脈(総腸骨静脈、総大腿静脈から膝窩静脈、下腿静脈)へと血栓を検索した。腸骨静脈領域から大腿静脈領域までは仰臥位、膝窩静脈以下は座位または仰臥位にて検査を施行した。Bモードとカラードプラ法を用いて各静脈を描出し、静脈圧迫法を用いて静脈非圧縮性を調べた。非圧縮性もしくは不十分な圧縮の所見やカラードプラ法で静脈内血流欠損が認められた時をDVTと判断した。

血漿Dダイマー値の測定は、ラテックス凝集法の2016年8月まではナノピア[®]Dダイマー(積水メディカル)、それ以降はリアスオート[®]Dダイマーネオ(sysmex)を用いた。両社の測定値の相関係数は0.99であったため、両方の測定値を本検討に使用した。評価項目は性別、年齢、body mass index (BMI)、血清クレアチニン値、血漿Dダイマー値、併存症、下肢症状(下腿浮腫・腫脹・発赤)とした。

統計解析にはEZR⁸⁾(version 1.36)を使用。数値は

平均±標準偏差を示し、2群間の比較にはstudentのt検定および χ^2 検定を用いた。DVTの有無を従属変数とし、性別、年齢、BMI、クレアチニン値、下肢症状を独立変数とした多変量解析には多重ロジスティック回帰分析を行った。p<0.05をもって統計的有意差と判断した。Dダイマー値によるDVT推定能としてROC曲線を作成しDダイマーのcut-off値を求めた。

結 果

下肢静脈エコーのオーダーがあった診療科の内訳は神経内科118人(61%)、内科41人(21%)、整形外科14人(7%)、外科11人(6%)、泌尿器科4人(2%)、救急外来4人(2%)、皮膚科2人(1%)であった(図1)。

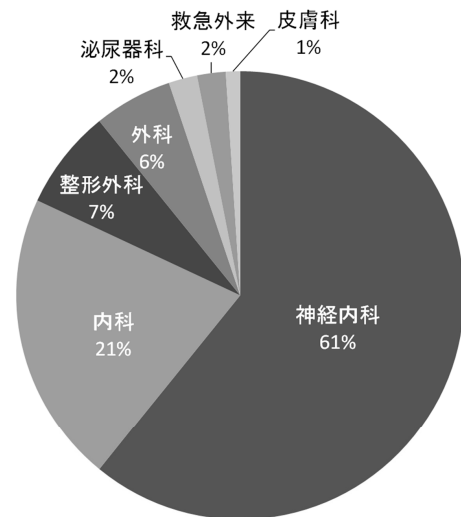


図1 下肢静脈エコーの診療科別オーダー状況

DVTの有無による二群間の比較では、性別、年齢、BMIは2群間で差は認めず、基礎疾患では高血圧が非DVT群に多かった(表1)。

表1 患者背景

	DVT群 (n=59)	非DVT群 (n=135)	P値
男性 (%)	32	47	0.06
年齢	71 ± 16	72 ± 15	0.68
BMI (kg/m ²)	22 ± 5	23 ± 5	0.22
クレアチニン (mg/dl)	0.8 ± 0.4	0.8 ± 0.3	0.82
基礎疾患 (%)			
糖尿病	19	22	0.70
高血圧	34	50	0.04
高脂血症	17	20	0.69
脳梗塞	39	51	0.16
心疾患	2	5	0.68
悪性疾患	15	13	0.64
下肢症状 (%)	38	33	0.51

DVT 群と非 DVT 群の D ダイマーは 12.2 ± 13.2 vs. $3.3 \pm 4.8 \mu\text{g/ml}$ ($p < 0.01$) であり有意に DVT 群で高値を示していた (図 2)。

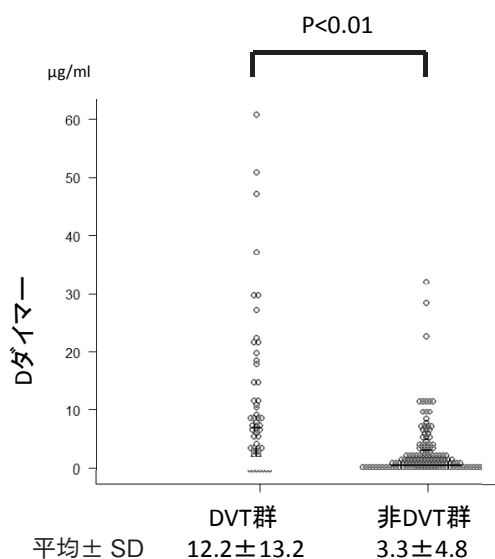


図 2 DVT 群と非 DVT 群の D ダイマー値の比較と分布

DVT 群および非 DVT 群で性別, 年齢, D ダイマー, BMI, クレアチニン, 下肢症状の有無で多変量ロジスティック回帰分析を行った結果, DVT の有無に, D ダイマーのみが, オッズ比 1.33, $p < 0.01$ で関係していた (表 2)。

表 2 DVT に関与する指標での多変量解析

	オッズ比 (95% 信頼区間)	P 値
性別	1.33 (0.54-3.31)	0.54
年齢	0.98 (0.95-1.01)	0.12
D ダイマー	1.33 (1.18-1.49)	< 0.01
BMI	1.03 (0.99-1.07)	0.19
クレアチニン	0.32 (0.05-1.90)	0.21
下肢症状	1.15 (0.86-1.55)	0.34

D ダイマーと DVT の ROC 曲線の結果より, 曲線下面積は 0.84 で, cut-off 値 $2.5 \mu\text{g/ml}$ とすると感度 85%, 特異度 68%, 陽性的中率 (positive predictive value : PPV) 53%, 陰性的中率 (negative predictive value : NPV) 91% であった (図 3)。

考 察

本研究より, DVT 群では非 DVT 群と比べ D ダイマー値は高値であり, 多変量解析では DVT に D ダイマー値が密接に関係することがわかった。

DVT では血栓形成の 3 大因子である血液の停滞, 血管内膜の損傷, 血液凝固能亢進の関与により深部静脈内に血栓が形成され, この生じた血栓に対して

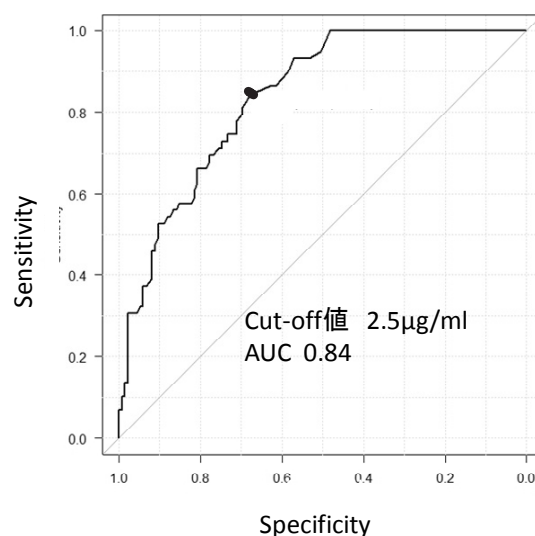


図 3 DVT 診断における D ダイマーの ROC 曲線

線溶系が活性化されプラスミンによって血栓分解がおこる。この時プラスミンによって分解された安定化フィブリンが中間産物を経て最終分解産物となったものが D ダイマーである。つまり D ダイマーは血栓ができるときにおこる 2 次線溶の鋭敏な指標である。DVT の診断には, 画像診断による血栓の存在が重要である。主な画像診断方法としては静脈エコー, 造影 CT, MRI, 静脈造影などが挙げられるが侵襲性, 設備, 医療費などの問題があり全症例に施行することは困難であるのが現状である。そこで簡便で迅速な血液検査でのスクリーニングとして D ダイマーが注目されている。D ダイマーは DVT の感度と NPV は高く, DVT の除外診断に有用と報告されている^{9,10}。しかし, DVT 以外でも炎症, 感染症, 悪性腫瘍, 手術後, 妊娠, 外傷, 心筋梗塞, 脳梗塞などによっても上昇がみられ, D ダイマーの PPV は低く D ダイマーの高値だけでは DVT の診断はできない。これらのことから最適な cut-off 値の設定が必要となってくる。今回我々は ROC 曲線より, NPV も高く, 可能な限り高感度となるように当院における至適 cut-off 値を $2.5 \mu\text{g/ml}$ (感度 85%, 特異度 68%, PPV 53%, NPV 91%) とした。これはもとより基準値とされている $1.0 \mu\text{g/ml}$ より高値であった。この理由としては, 対象に脳梗塞, 悪性腫瘍, 感染症などの D ダイマーが上昇するとされる疾患が含まれていたこと, 高齢者の割合が多かったことなどが考えられる。

Gregory ら¹¹⁾は VTE と心血管リスク因子 (肥満・糖尿病・高血圧・高脂血症) との関連について調べ, 心血管リスク因子と DVT は関連を認めたと報告している。また DVT の後天性危険因子として, 高齢・

肥満・長期臥床・悪性腫瘍などがある。加齢は、凝固因子やフィブリンが増加することにより DVT のリスクが高くなるとされている。我々の結果からは DVT 群、非 DVT 群において心血管リスク因子、年齢、肥満、悪性腫瘍などの基礎疾患で差は認めなかったが、その理由として症例数が少ないことが結果に影響したのではないかと考える。小牧ら¹²⁾によると、下腿浮腫は DVT の診断において特異度は低いと報告している。我々の結果では下肢症状と DVT の関連は認めなかったが、症状を分類すると非 DVT 群には浮腫が 69%、DVT 群には下腿腫脹および発赤が 71% 占めており下腿浮腫は DVT には関連していないという報告に矛盾していない。

下肢静脈エコーは非侵襲的で、合併症もなく繰り返し検査が可能であり、血栓の性状やドップラー法を用いた弁機能不全の有無の検索も可能である。一方腸管ガスや下腿浮腫などで描出不良な場合があり、今回の症例においても、腸骨領域の描出困難が 6 人、下腿浮腫による描出困難が 14 人含まれている。このことから、下肢静脈エコーの血栓の見逃しの可能性も含め、DVT が疑われる症例では、他の画像検査の検討や、繰り返しの下肢静脈エコー検査が必要である。

おわりに

今回の検討から、当院における D ダイマーの cut-off 値は 2.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。2.5 $\mu\text{g/ml}$ 未満では DVT の可能性は低く、2.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上では DVT を疑い、下肢静脈エコーなどでの DVT 検索が必要と考える。本研究では、母集団や依頼目的も偏りが見られるため、今後、依頼科や依頼目的別において、D ダイマー値と DVT の関連性を詳細に検討していくことが課題である。

文 献

- 1) 循環器病診断と治療に関するガイドライン (2008 年度合同研究班報告) : 肺塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン (2009 年改訂版), http://www.j-circ.or.jp/guide-line/pdf/JCS2009_andoh_h.pdf
- 2) 三島好雄, 他 : 厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班研究報告書 1988 年度
- 3) Sakuma M, Nakamura M, Yamada N, et al : Venous thromboembolism : Deep vein thrombosis with pulmonary embolism, deep vein thrombosis alone, and pulmonary embolism alone. *Circ J*, 73 (2) : 305-309, 2009
- 4) Fowkes FJ, Price JF, Fowkes FG : Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population : systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 25 (1) : 1-5, 2003
- 5) Ota M, Nakamura M, Yamada N, et al : Prognostic significance of early diagnosis in acute pulmonary thromboembolism with circulatory failure. *Heart Vessels*, 17 (1) : 7-11, 2002
- 6) 松野一彦, 安土孝則 : 血液凝固亢進状態. *臨化*, 35 (2) : 105-112, 2006
- 7) 加治原みどり, 坂田真希子, 志水秋一, 他 : 大腿骨近位部骨折における深部静脈血栓症の診断マーカー (D ダイマーの有用性). *医学検査*, 57 (5) : 805-810, 2008
- 8) Kanda Y : Investigation of the freely available easy-to-easy software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*, 48 (3) : 452-458, 2013
- 9) 松本剛史, 和田英夫 : DVT/PE の診断・治療マーカー (フィブリン関連マーカーを中心に). *血栓止血会誌*, 19 (1) : 22-25, 2008
- 10) 和田英夫, 松本剛史, 山下芳樹 : フィブリン関連マーカーと血栓症の診断. *臨検*, 58(8) : 955-960, 2014
- 11) Piazza G, Goldhaber SZ : Venous Thromboembolism and Atherothrombosis : An Integrated Approach. *Circulation*, 121 (19) : 2146-2150, 2010
- 12) 小牧 愛, 林富貴雄, 平瀬裕美, 他 : 下肢浮腫にて静脈エコー検査を施行した症例の検討. *脈管学*, 55 (6) : 91-94, 2015