

# 学 位 論 文 の 要 旨

所 属	三重大学医学部（内科学第二）	氏 名	野村 英毅
<p>主論文の題名</p> <p>Negative predictive value of D-dimer for diagnosis of venous thromboembolism</p> <p>主論文の要旨</p> <p>【目的】 D-dimer は血栓症に対する診断感度がよく、欧米では深部静脈血栓症（DVT）の除外診断に使用されているが、D-dimer の血栓症診断におけるエビデンスはまだ十分ではない。本研究では、血栓症診断における D-dimer の有用性の検討と、除外診断のための D-dimer のカットオフ値を決定することを目的とした。</p> <p>【対象と方法】 2005 年 1 月 1 日から 2005 年 12 月 31 日までの期間に三重大学医学部附属病院を受診し、血栓症が疑われた 381 人（年齢の中央値 61 歳、女性 245 人、男性 136 人）ならびに健常成人 100 人（年齢の中央値 41.5 歳、男性 47 人、女性 53 人）を対象とした。</p> <p>基礎疾患の内訳は、整形外科疾患 125 例、癌患者 65 例、消化器系疾患 44 例、心血管疾患 46 例、自己免疫疾患 18 例、感染症 15 例、血液疾患 13 例、糖尿病 10 例、外傷・熱傷 7 例、産科疾患 6 例、血栓性素因 4 例、その他 2 例、基礎疾患のない血栓症 26 例であった。血漿 D-dimer 値は、ELISA 法を用いた VIDAS-D-dimer (bioMerieux, Marcy l'Etoile, France)、ならびにラテックス凝集法を用いた LPIA-D-dimer（三菱化学メディエンス，東京）で測定した。</p> <p>これら 381 例の内、184 例に血栓症が診断され、168 例には血栓症は認められなかった。血栓症の内訳は DVT76 例、肺塞栓症（PE）37 例、播種性血管内凝固 43 例、脳血栓症 14 例、門脈血栓症（PVT）8 例、急性心筋梗塞または閉塞性動脈硬化症（ASO）6 例であった。</p> <p>データは中央値（25 - 75% tile）で示し、相関関係は Pearson の相関分析によって評価し、有意差は Mann-Whitney's U test で検定した。カットオフ値の決定は receiver operating characteristic (ROC) 分析を用いた。全ての統計解析は SPSS II software package（SPSS Japan，東京）を使用した。</p>			

(注) 2, 0 0 0 字以内にまとめて記入すること。

【結果】健常者の D-dimer 値は正規分布をとらず、VIDAS-D-dimer（中央値；95%信頼区間）は  $0.12 \mu\text{g/ml}$ ； $0.05\text{--}0.38 \mu\text{g/ml}$  で、LPIA-D-dimer は  $0.28 \mu\text{g/ml}$ ； $0.10\text{--}1.27 \mu\text{g/ml}$  であった。VIDAS-D-dimer ならびに LPIA-D-dimer 値は、血栓症を有しない患者に比べて、血栓症を有する患者、肝移植後ならびに手術後の患者で有意に高値であった。種々の血栓症間の比較では、VIDAS-D-dimer ならびに LPIA-D-dimer 値に有意な差を認めなかった。

D-dimer の全血栓症ならびに DVT/PE 診断における ROC 解析では、area under the curve (AUC) は著しく高く、VIDAS-D-dimer ならびに LPIA-D-dimer は診断に有用であることが示された。また、VIDAS-D-dimer 値と LPIA-D-dimer 値は密接な相関関係を示した。全血栓症に対して、両方の D-dimer 値とも陰性適中率 (NPV) は著しく高値になった。DVT/PE/PVT においては、VIDAS-D-dimer 値  $0.5 \mu\text{g/ml}$  以下、LPIA-D-dimer 値  $1.2 \mu\text{g/ml}$  以下で、NPV は 100%を示した。

【考察】今回の検討では、両方の D-dimer 値は血栓症で有意に高値であった。また、DVT/PE 除外診断のために NPV100%になる VIDAS-D-dimer のカットオフ値は、欧米諸国と同様に  $0.5 \mu\text{g/ml}$  であった。欧米で広く使用されている VIDAS-D-dimer 値は、日本でよく使われている LPIA-D-dimer 値とよく相関するが、LPIA-D-dimer 値の約  $1/3\sim 1/2$  であった。欧米では、D-dimer 値  $0.5 \mu\text{g/ml}$  未満が DVT/PE の除外基準とされているが、日本では LPIA-D-dimer がよく使用されているため、この除外基準を用いても有効でない。LPIA-D-dimer での DVT/PE 除外診断の場合、本研究で NPV100%であるカットオフ値は  $1.2 \mu\text{g/ml}$  未満であり、健常人の 95%CI が  $1.27 \mu\text{g/ml}$  未満であることから、カットオフ値に  $1.3 \mu\text{g/ml}$  を用いるのが妥当であろう。

【結論】D-dimer 高値は過凝固状態や血栓症の発症を示唆し、臨床的には DVT/PE の除外診断としても有用である。しかし、それぞれの検査キット毎に、独自のカットオフ値を決定する必要があると考えられた。