原 著

Original article

静脈血栓塞栓症診断を目的とした D ダイマーのカットオフ値設定およびその運用について

阿部 正人 内藤 信吾 水俣 健一

Determination of the D-dimer cutoff level and its application in the diagnosis of venous thromboembolism in psychiatric patients

Masato Abe, Shingo Naito, Kenichi Minamata

Department of Psychiatry, Akita City Hospital, 4-30 Kawamotomatsuokamachi, Akita-shi, Akita 010-0933, Japan

Abstract: We determined the D-dimer cutoff level and established a new system for diagnosing pulmonary thromboembolism in the early stages. We then evaluated the usefulness of this new system in patients with physical restraints who were admitted to our psychiatric unit. We performed receiver operating characteristic (ROC) analysis for 186 patients with D-dimer levels of ≥0.5 µg/ml who underwent echo and/or contrast-enhanced computed tomography (CT) for assessing the presence of venous thromboembolism. We determined that the D-dimer cutoff level was 3.0 μ g/ml (sensitivity, 91.7%; specificity, 78.2%; false-positive rate, 78.2%) in these patients. Under the new system, when D-dimer levels are above normal and below the cutoff, patients should undergo frequent examination of oxygen saturation by pulse oximetry (SpO₂), not echo or contrast-enhanced CT, as part of routine testing. When patients exhibit a decrease of ≥3% in SpO₂, we recommend contrast-enhanced CT of the chest and lower limbs because these patients have a strong chance of developing pulmonary embolism. On application of the aforementioned criteria recommended by the new system, we found that among 38 patients with physical restraints who exhibited D-dimer levels that were below the cutoff level for 19 months (from September 2010 to March 2012), none developed venous thromboembolism or related complications. Therefore, determination of the D-dimer cutoff level may enable us to diagnose venous thromboembolism more effectively in psychiatric patients.

Key words: D-dimer cutoff level, Venous thromboembolism, Physical restraint, Admission in psychiatric unit, SpO₂ (oxygen saturation by pulse oximetry)

背 景

2006年6月以降, 当科では静脈血栓塞栓症のスクリーニングとして, Dダイマーを測定してき

市立秋田総合病院精神科(〒 010-0933 秋田市川元松 丘町 4-30)

た。D ダイマーは感度が高く,急性肺血栓塞栓症に対する $0.5~\mu$ g/ml 以下である場合の陰性的中率は 100% であるとの報告がある 11 一方で,偽陽性率が高いことも知られている $^{2.31}$ 。精神科治療中の入院患者および外来患者において,静脈血栓塞栓症を疑うべき D ダイマーの最小値(以下,D ダイマーのカットオフ値)が明らかでないことから,われわれは,D ダイマーが基準値($0.5~\mu$ g/

ml)を超えた場合、静脈血栓塞栓症の可能性があると考え、全例で、まずは下肢深部静脈に対し侵襲度の少ないエコー検査を行い、血栓の可能性がある場合、より診断能の高い造影 CT 検査を行ってきた。そして、どちらかで陽性であれば血栓ありと判断し、循環器内科に治療を依頼してきた。さらに、肺血栓塞栓症の可能性が高い症例では胸部造影 CT 検査を施行してきた 4.50。エコー検査または造影 CT 検査による精査が必要となる D ダイマーの最低値であるカットオフ値を設定できれば、患者の負担、経済的な面からメリットが大きいといえる。

これまで、D ダイマーのカットオフ値に関しては、 $1.0~\mu$ g/ml をカットオフ値にすることにより、感度を変えることなく特異度を 8%から 52%に高めることができたとの報告がある 6 。整形外科領域では、 $10.0~\mu$ g/ml を D ダイマーのカットオフ値として最も成績が良かったと報告している $^{7.8}$ 。 産婦人科領域では、 $1.0~\mu$ g/ml 9 や $1.5~\mu$ g/ml 10 を D ダイマーのカットオフ値とする報告がある。

精神科領域では、これまでの当科のように、D ダイマーが基準値を超えた場合、高リスクと判定し下肢静脈のエコー検査を行っているとの報告 110 はあるが、D ダイマーのカットオフ値についての報告はみられない。多くの施設では、基準値を超えた場合、静脈血栓塞栓症が否定できないとして、臨床症状を考慮しながら必要に応じてエコー検査または造影 CT 検査を施行しているものと思われる。

目 的

- 1) 当院で経験した D ダイマーが、基準値 0.5 μ g/ml を超えた症例における静脈血栓塞栓症の 有無に関するデータを基に、静脈血栓塞栓症の D ダイマーのカットオフ値を設定すること。
- 2) 上記 D ダイマーのカットオフ値を利用し構築した新しい静脈血栓塞栓症の予防・診断体制と、その運用状況について報告すること。

D ダイマーのカットオフ値の設定について

1. 対象および方法

2006 年 6 月から 2010 年 6 月までに、当科入院中および当院救急外来を受診した精神科治療中の患者について、身体拘束開始時、解除時、その他、下肢浮腫・疼痛、呼吸状態悪化、意識障害などで静脈血栓症が疑われた際に、D ダイマー測定キット(a latex agglutination test STA Liatest® D-Di. DIAGNOSTICA STAGO, Roche; normal range: $<0.5~\mu$ g/ml)を用いて、D ダイマーを測定した。その結果、D ダイマーが基準値 $0.5~\mu$ g/ml を超えた症例延べ 186 例で、エコー検査または造影 CT 検査を施行し、静脈血栓の有無を評価した。

延べ 186 例の内訳は、静脈血栓塞栓症の発症リスクとされている 70 歳以上の高齢者、脱水、肥満、活動性低下などを有する高リスク症例延べ 29 例、身体拘束を行った症例延べ 152 例、救急外来で静脈血栓塞栓症が疑われた症例延べ 5 例である。

上記データに対し、ROC(receiver operating characteristic:受信者操作特性)曲線を作成し、感度、特異度、検出項目の重要性などを考慮してDダイマーのカットオフ値を設定した(ROC解析)。

2. 結果

- 1) D ダイマーが 0.5 μ g/ml 以上の症例に対し、 エコー検査または造影 CT 検査を行い血栓の有無 を評価した結果を、**Fig. 1** に示す。
- 2) 静脈血栓塞栓症と診断された症例 12 例の D ダイマー、治療およびその後の経過について Table 1 に示す。深部静脈血栓症を発症した症例の最小の D ダイマーは、2.96 μ g/ml であるのに対し、肺血栓塞栓症を発症した最小の D ダイマーは、9.40 μ g/ml と高値であった。

治療法については当院循環器内科に相談し、血栓の量、存在する部位に応じて、ヘパリンによる抗凝固療法、下大静脈フィルター留置などの治療法が選択された。治療がなされた11症例では、

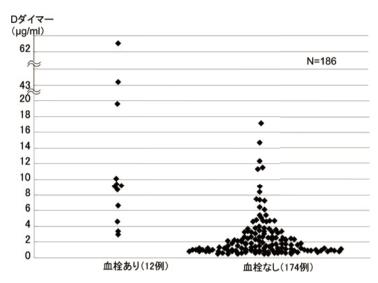


Fig. 1. D ダイマーが 0.5 μg/ml 以上 の症例における D ダイマーと 血栓の有無(エコー, 造影 CT による評価)

Table 1. 静脈血栓塞栓症と診断された対象患者の D ダイマー値、治療および転帰

	Dダイマー	診断名	治療	その後の経過		
	(μg/ml)	沙町石	(口が)			
1	2.96	深部静脈血栓症	Н	良好,再発なし		
2	3.33	深部静脈血栓症	Н	良好、再発なし		
3	4.64	深部静脈血栓症	Н	良好、再発なし		
4	6.64	深部静脈血栓症	F + H	良好,再発なし		
5	8.72	深部静脈血栓症	F + H	良好、再発なし		
6	9.10	深部静脈血栓症	F + H	良好,再発なし		
7	9.17	深部静脈血栓症	*	肺血栓塞栓症にて死亡		
8	9.40	肺血栓塞栓症	F + H	良好、再発なし		
9	10.10	肺血栓塞栓症	Н	良好、再発なし		
10	19.62	深部静脈血栓症	Н	改善した後, 再発		
11	43.28	深部静脈血栓症, 肺血栓塞栓症	F + H	良好、再発なし		
12	62.74	深部静脈血栓症, 肺血栓塞栓症	F + H	良好,再発なし		

F:下大静脈フィルター留置, H:ヘパリンによる抗凝固療法

すべて経過良好であった。その後1例のみ再発したが、その他10例では再発はなかった。それ以外の1例は、高齢であることと身体症状を考慮し、積極的な治療が断念されたものであった。

- 3) D ダイマーのカットオフ値の選定にあたり 考慮した点は以下のとおりである。
- ①最適なカットオフ値は、最適値(感度100%,特異度100%)であるROC曲線の点(0,1)に一番近いところが理想であるとされているが、実際には、検査項目の性格、特性も考慮すべきであり、必ずしも上記観点だけからは決められ

ない。たとえば、見逃した場合、即致死的になったり、以後の対応策がないなどリスクがかなり大きい場合、ROC曲線上の理想的なカットオフ値よりも、感度をより重要視したものに設定することが必要となるからである。

- ②静脈血栓塞栓症は致死的な状態となり得るため、見逃しを少しでも減らす必要があることから、なるべく高感度となる値を選ぶ。
- ③特異度の低下により、実際には血栓がないのに、エコー検査、造影 CT 検査を施行される症例が増えることから、なるべく特異度が高くなる値

^{*}年齢, 合併症(身体症状)を考慮し, 積極的治療を断念

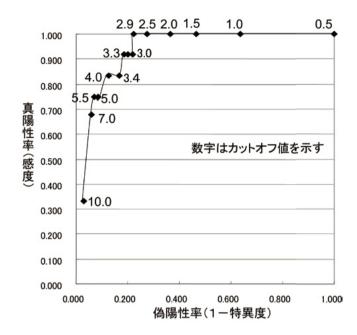


Fig. 2. 静脈血栓塞栓症の診断における D ダイマーの ROC 曲線

を選ぶ。

以上より,まずは②の感度を優先すべきと考える。また,医療経済的には③の特異度も重要である。

今回のデータを基に作成したD ダイマーのROC 曲線をFig. 2 に示した。

以上を考慮し、最適な D ダイマーのカットオフ値になり得る値($0.5\sim10.0~\mu g/ml$, $0.5~\mu g/ml$ 間隔)について、最適値(感度 100%, 特異度 100%)からの距離、感度、特異度を計算した。その結果、感度、特異度がともに 70%以上となる D ダイマーのカットオフ値は $2.4\sim6.6~\mu g/ml$ の範囲となり、最適値(感度 100%, 特異度 100%)に一番近い点は $3.3~\mu g/ml$ であり、感度 100%となる D ダイマーのカットオフ値のうち特異度最大のものは $2.8~\mu g/ml$ および $2.9~\mu g/ml$ であった。感度を重視して、感度 90%以上、特異度 70%以上を確保できるのは $2.4\sim3.3~\mu g/ml$ の範囲であった。

以上を考慮し、整数である $3.0~\mu$ g/ml (感度 91.7%, 特異度 78.2%, 偽陽性率 21.8%) を採用 することとした。

3. 考察

カットオフ値 $3.0 \mu g/ml$ は感度が 91.7% と高いが,静脈血栓塞栓症の発症を見逃す可能性はゼロではないと考えられる。そのため,D ダイマーが $0.5 \mu g/ml$ 以上 $3.0 \mu g/ml$ 未満の症例については,早期発見により大事に至るのを防ぐことを目的に,経皮的動脈血酸素飽和度(SpO_2)を頻回に測定することが望ましいと考えた。これまでに低酸素血症以外に自覚症状を認めない肺血栓塞栓症の報告 12-14 もあり, SpO_2 の変化をモニターすることは有用であると思われる。

これまでの当科で経験した 186 例に対し,D ダイマーのカットオフ値を 3.0 μ g/ml として評価した場合,さらなる精査のためにエコー検査または造影 CT 検査が施行される症例は,カットオフ値以上である 49 例(27.2%)に絞られ,カットオフ値未満の症例 137 例中,深部静脈血栓症が 1 例存在したことになる。

当科における新しい静脈血栓塞栓症の 予防・診断体制

Dダイマーのカットオフ値を $3.0~\mu\,\mathrm{g/ml}$ に設定後も、これまでどおり静脈血栓塞栓症の予防を

なお D ダイマーが $3.0~\mu$ g/ml 以上の場合は、これまでどおりまずはエコー検査を行い、血栓の可能性がある場合、造影 CT 検査を行い、基準値 $0.5~\mu$ g/ml 未満の場合は、これまでどおり血栓なしと判断し、エコー検査、造影 CT 検査は行わないこととした。

身体拘束開始時 D ダイマーが 0.5 μg/ml 以上 3.0 μg/ml 未満の場合

身体拘束開始時,すでに血栓が形成されていた場合,弾性ストッキング着用時に血栓が肺動脈に飛散して,肺血栓塞栓症を発症し低酸素血症となる可能性がある。また,着用時に完全に血栓がはがれず,はがれやすくなっていることも考えられることから,以下のとおり着用後3時間,6時間後にも SpO_2 を測定し,早期発見,早期対応を目指すこととした。

- (1) 弾性ストッキング着用前に SpO₂ を測定する。
 - (2) 弾性ストッキング着用は慎重に行う。
- (3) 弾性ストッキング着用後の SpO₂ の低下に 注意し、①着用直後、②着用 3 時間後、③着用 6 時間後において SpO₂ を測定する。
- (4) 弾性ストッキング着用直後,着用3時間後, 着用6時間後で,着用前と比べSpO₂の低下が 3%以上の場合,肺血栓塞栓症を疑い胸部造影 CT検査および下肢造影CT検査を検討する。

身体拘束終了時 D ダイマーが 0.5 μg/ml 以上 3.0 μg/ml 未満の場合

身体拘束中に血栓が形成されている場合,歩行 直前のベッドから降りたときや歩行開始直後以降 に血栓が肺動脈に飛散して肺血栓塞栓症を発症 し、低酸素血症となる可能性がある。

これまで、身体拘束解除後、初めてトイレなどに歩行した際に、胸痛、冷汗、血圧低下などを伴い肺血栓塞栓症を発症するケースが数多く報告されている ¹⁵⁻¹⁷⁾。これは、歩行により血栓がはがれやすくなることを示しており、この時点で完全に血栓がはがれず、よりはがれやすくなっているケースもあると考えられることから、歩行開始 3 時間後、歩行開始 6 時間後にも SpO₂ を測定し、早期発見、早期対応を目指すこととした。

- (1) ①歩行直前, ②歩行開始直後, ③歩行開始 3時間後, ④歩行開始6時間後においてSpO₂を 測定する。
- (2) ①歩行直前で、弾性ストッキング着用直前に比べ、SpO₂ の低下が3%以上、または②歩行開始直後、歩行開始3時間後、歩行開始6時間後で、歩行開始直前に比べSpO₂ の低下が3%以上の場合、肺血栓塞栓症を疑い胸部造影CT検査および下肢造影CT検査を検討する。

身体拘束期間が1カ月以上長期化し,身体拘束中にDダイマーを測定した結果 0.5 μg/ml以上3.0 μg/ml未満の場合

血栓が形成されていた場合, 臥床中でも, 血栓が肺動脈に飛散して肺血栓塞栓症を発症し, 低酸素血症となる可能性がある ^{12,18}。そこで早期発見, 早期対応を目指し, SpO₂ を測定する。そして, 弾性ストッキング着用直前に比べ SpO₂ の低下が 3%以上の場合, 肺血栓塞栓症を疑い胸部造影 CT 検査および下肢造影 CT 検査を検討する。

なお、身体拘束が長期化した場合は、たとえば 1カ月ごとに D ダイマーを測定するなど、定期 的に D ダイマーをフォローするのが望ましい。

実際の手順を Fig. 3 に示した。また,肺血栓塞栓症発症の可能性が高く,より慎重な対応が望まれる身体拘束解除時についての SpO_2 測定指示書を一例として Fig. 4 に示した。

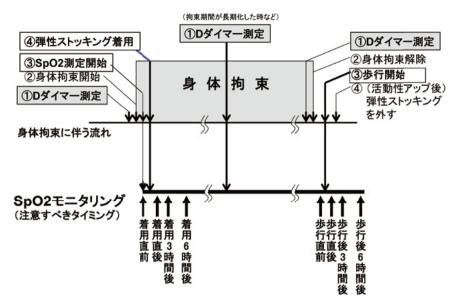


Fig. 3. 身体拘束の際の手順と SpO₂ 測定のタイミング D ダイマーが 0.5 μg/ml 以上 3.0 μg/ml 未満のとき。

① 以下	「のタイミングでSpO2を測定し	、下表に記録	して下さい	μg/ml		
		(時刻)	(SpO2)			
	歩行直前(臥位)	:				
	歩行開始 直後	:				
	〃 3時間後	:				
	″ 6時間後	:				
	- 2(歩行直前)がSpO2(ストッキ た時、離床は中止し、主治医を					

Fig. 4. SpO₂ 測定指示書—身体拘束解除時に使用する指示書の一例(2010年9月1日より施行) D ダイマーが 0.5 μg/ml 以上 3.0 μg/ml 未満の際の SpO₂ 測定と対応。

新しい静脈血栓塞栓症の予防・診断体 制の運用状況について

1. 対象および方法

2010年9月以降,2012年3月までの19カ月間 に身体拘束が試行された症例を対象とした。

対象となった身体拘束施行の症例は延べ53例で、身体拘束期間は1~259日(平均±標準偏差:31.7 ± 51.6 日、中央値:12.0 日)であった。

本体制施行後, Dダイマーを測定し, 新しい予防・診断体制に基づいて対応した症例が38例あった。その他15例については, Dダイマーの測定がなされていなかった。

2. 結果

D ダイマーの測定がなされた 38 例のうち,D ダイマーが 3.0 μ g/ml 以上のケースが 13 例 (34.2%) あり,それらすべてにおいて静脈血栓塞栓症は認めなかった。

Dダイマーが $0.5 \mu \text{g/ml}$ 以上 $3.0 \mu \text{g/ml}$ 未満の症例は 22 例(57.9%)あり、それらについては SpO₂ の低下幅はすべて 3%未満であり、静脈血栓塞栓症は認めなかった。

D ダイマーを測定しなかった 15 例についても 静脈血栓塞栓症は認めなかった。

3. 考察

Dダイマーが 0.5 μ g/ml 以上 3.0 μ g/ml 未満のケースについては、血栓の存在が完全に否定されないことから、当初は弾性ストッキング装着時や、拘縮予防を兼ねて行っている上下肢の各関節の曲げ伸ばしの際、看護師にとって不安があったようだが、その後、症例を重ねるごとに問題ないことが確認され、徐々に不安も解消されていった。 SpO_2 を頻回に測定することは、問題なく行うことができていた。

体幹拘束のみで、下肢拘束をせず、下肢の動きが良好な場合、各主治医の判断で D ダイマーを 測定せず経過をみるケースがあったが、特に問題 はなかった。

これまでの当科のやり方では、身体拘束患者

38 例中 D ダイマーが $0.5~\mu$ g/ml 以上である 35 例すべてに対しエコー検査を施行していた。しかし、今回の D ダイマーカットオフ値設定後は、D ダイマーが $0.5~\mu$ g/ml 以上 $3.0~\mu$ g/ml 未満の 22 例についてはエコー検査を行わないと判断することができ、結果として深部静脈血栓の発生もなかった。これにより患者への負担、経済的な面からのメリットは大きいことが確認された。

今回は、深部静脈血栓症がないと判断するための SpO_2 の低下幅の基準を、3%未満と設定して新体制をスタートした。結果的に $0.5~\mu$ g/ml 以上 $3.0~\mu$ g/ml 未満のすべての症例において深部静脈血栓症の発生がなく、 SpO_2 の低下幅もすべて 3% 未満であった。今後はさらにデータを蓄積し、深部静脈血栓症発生の際の SpO_2 低下何を考慮し、" SpO_2 の低下幅 3% 表満"という基準についての妥当性を検証していく必要があると考える。

おわりに

当科における D ダイマーのカットオフ値の設定方法および、それを用いた予防・診断体制について報告した。今後は、他施設においても同様の取り組みや追試などをしていただき、静脈血栓塞栓症の予防・診断がより安全、効率的、確実に行えるようになることを期待する。

上記について一部,第 23 回日本総合病院精神医学会総会(2010年11月26~27日,ポスター発表)にて報告した。

文 献

- De Moerloose P, Desmarais S, BounameauxH, et al: Contribution of a new, rapid, individual and quantitative automated D-dimer ELISA to exclude pulmonary embolism. Thromb Haemost 75: 11-13, 1996
- 2) Kelly J, Rudd J, Lewis RR, et al: Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. Arch Intern Med 162: 747-756, 2002

- 宮原嘉之,池田聡司,河野 茂:診断学の進歩 ―凝固線溶系マーカー. 日本臨床 61:1726-1730,2008
- 4) 阿部正人, 内藤信吾, 岩寺良太, 他:深部静脈 血栓症の発症リスクを有する患者におけるDダイマーについて. 総合病院精神医学 20:49-53, 2008
- 5) 阿部正人, 内藤信吾, 岩寺良太, 他:精神科病 棟における身体拘束後のDダイマー変化と深部 静脈血栓症の発生について. 総合病院精神医学 20:173-182,2008
- 6) Vossen JA, Albrektson J, Sensarma A, et al: Clinical usefulness of adjusted D-dimer cut-off values to exclude pulmonary embolism in a community hospital emergency department patient population. Acta Radiol 53 (7): 765-768, 2012
- 7) 加治原みどり、坂田真希子、志水秋一、他:大腿骨近位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) 塩田直史, 佐藤 徹, 松尾真嗣, 他:大腿骨近 位部骨折後の深部静脈血栓症の発症と治療. 臨 整外 38:593-599, 2003
- 9) 安西範晃,上出泰山,肥留間理枝子,他:婦人 科腫瘍手術前のDダイマーによる血栓症診断の 有効性とカットオフ値.東京慈恵会医科大学雑 誌 121(2):93,2006
- 10) Kawaguchi R, Furukawa N, Kobayashi H: Cutoff value of D-dimer for prediction of deep venous thrombosis before treatment in ovarian

- cancer. J Gynecol Oncol 23(2): 98-102, 2012
- 11) 丸山二郎, 松永 力, 佐藤ふみえ(編): 精神科 で取り組む肺血栓塞栓症予防 突然死をふせ ぐ、中山出版, 東京, 40-42, 2009
- 12) 阿部正人,水俣健一,高橋 淳,他:身体拘束中に肺血栓塞栓症を発症し,Dダイマー測定により早期に診断がついた統合失調症の一例.精神科治療学24:511-516,2009
- 13) 賀古勇輝, 栗田紹子, 櫻井高太郎, 他:電気けいれん療法施行後に肺梗塞を呈した統合失調症の一例. 精神医学 46:195-198,2004
- 14) 阿部正人,内藤信吾,水俣健一,他:精神科治療中に深部静脈血栓症,肺血栓塞栓症を発症した症例のDダイマーと臨床的検討.精神医学51:849-859,2009
- 15) 原田貴史,友竹正人,小笠原一能,他:精神科 臨床における下肢深部静脈血栓症. 臨床精神医 学33:939-946,2004
- 16)室井秀太,佐伯吉規,小杉真一,他:入院中に 肺塞栓症を合併した統合失調症の一例.精神科 治療学 18:839-842,2003
- 17) 岡田保誠, 寺田泰蔵, 稲川博司, 他:精神病院 における急性肺血栓塞栓症—身体拘束患者に対 する深部静脈血栓症予防の必要性—. 臨床精神 医学 32:1539-1544,2003
- 18) 阿部正人,中川正康,水俣健一:診断が困難であった肺血栓塞栓症の再発により急死した統合 失調症の一例. 精神医学 49:413-416,2007

受理日:2013年4月17日

【要約】 静脈血栓塞栓症の早期発見のため,D ダイマーのカットオフ値を設定して,新しい予防・診断体制を確立し,身体拘束を施行した入院患者を対象にその有用性を検討した。D ダイマーが基準値 $0.5~\mu$ g/ml 以上で,エコー検査または造影 CT 検査によって血栓の有無を評価した,延べ 186 例を対象に ROC 解析を行った。感度,特異度などを考慮し, $3.0~\mu$ g/ml をカットオフ値とした。新しい体制では,D ダイマーが基準値以上でカットオフ値未満の場合は,エコー検査または造影 CT 検査をルーチンに行わず,SpO2 測定を頻回に行い,3%以上の低下を認めた場合に,肺動脈血栓塞栓を疑い胸部および下肢造影 CT 検査を検討することとした。2010 年 9 月から 2012 年 3 月までに入院した,延べ38 例の身体拘束患者において,カットオフ値未満で静脈血栓塞栓症の発症はなかった。静脈血栓塞栓症の診断に対し,D ダイマーのカットオフ値を設定することで,より効率的に診断することが可能となった。

キーワード: D ダイマーカットオフ値, 静脈血栓塞栓症, 身体拘束, 精神科入院, 経皮的動脈血酸素 飽和度