

血栓塞栓症 (Pulmonary Thromboembolism:PE) の予知予測
にはD-dimer (DD)とThrombin-antithrombin complex (TAT) の
併用が有用である

-血液サンプリングによる肺血栓塞栓症の予知-

昭和大学病院 医療安全管理部門

小林洋一、古田康之、二瓶友美、徳田幸子

昭和大学 循環器内科学部門

松井泰樹、越智明憲、猪口孝一郎、新家俊郎

昭和大学

内田英二

「心臓」2021.5掲載予定

参考: 本論文で検討した血液検査

DD: DDは架橋化フィブリン分解産物の最小単位である。フィブリンは重合したのちに、第XIII因子によって架橋化を生じる。それが溶解されて生成されるものがDDである。

TAT: トロンビンとその代表的な阻止因子であるアンチトロンビンが1:1結合した複合体がTATで、生体内における凝固活性化の程度が評価される。トロンビンの血中半減期は極めて短いため直接測定することは不可能だが、TATの血中半減期は3~15分であるため測定することが可能である。

F1+2: F1+2はプロトロンビンからトロンビンに転換する際に、プロトロンビンから遊離するペプチドである。100%トロンビン産生量を反映している。ただし、1200以上の高値は測定閾値以上なので、それらはすべて1200として計算した。

PIC: プラスミンとその阻止因子である α_2 プラスミンインヒビター(α_2 PI)が1:1結合した複合体がPICである。PICにより、生体内における線溶活性化の程度を評価することができる。プラスミンの血中半減期は極めて短いため直接測定することは不可能だが、PICの血中半減期は数時間であるため測定可能となる。

PAI-1: PAI-1は、血管内皮障害や血小板の崩壊により、血中に放出される。PAI-1は、形成された血栓を溶解するプラスミンの生成反応を助ける、組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)を特異的かつ即時的に1:1の不可逆的結合を形成し、不活性化することで、線溶系反応を制御するインヒビターである。

sTM: トロンボモジュリン(TM)は、血管内皮細胞表面に存在し、血中に出現するトロンビンと複合体を形成して凝固阻害因子のプロテインCを活性化する。内皮細胞の障害で産生されるTMは、特に細小血管壁の障害や破壊で細胞内のプロテアーゼで分解されて血中へ遊離され、可溶性TM(sTM)となる。したがって、血中sTM濃度測定で内皮細胞産生機能や障害度が推測される。

概要

背景: Dダイマー(DD)は肺血栓塞栓症(PE)の予測に用いるが、感度は高いが特異度は低い。他の凝固線溶マーカーの検討はほとんどない。

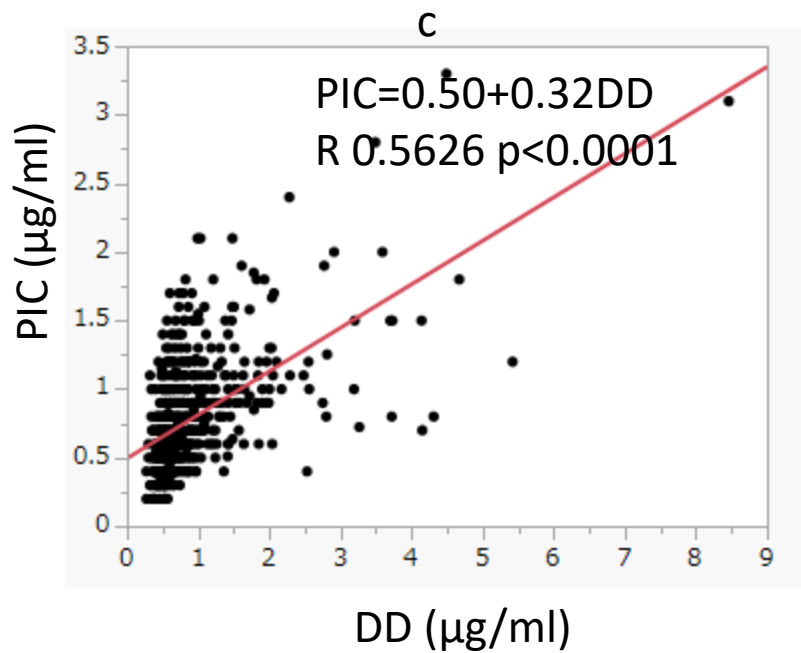
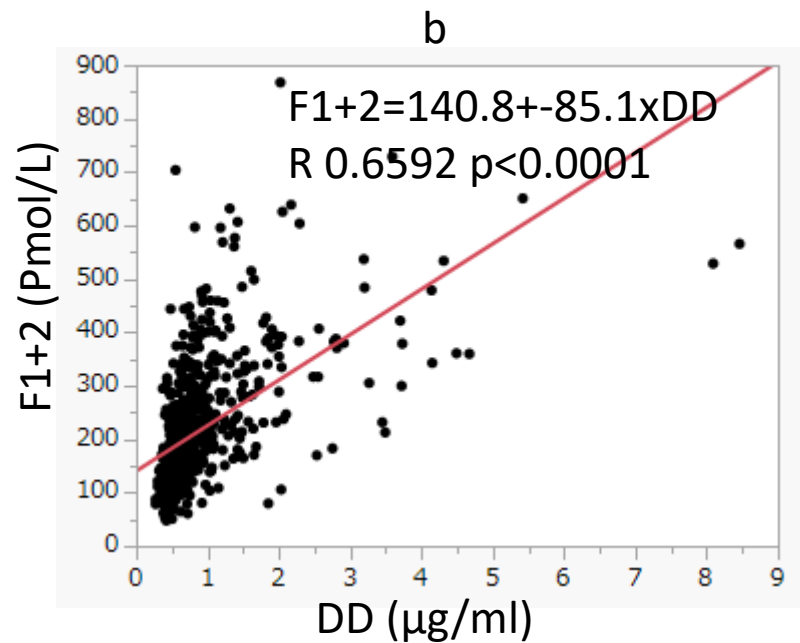
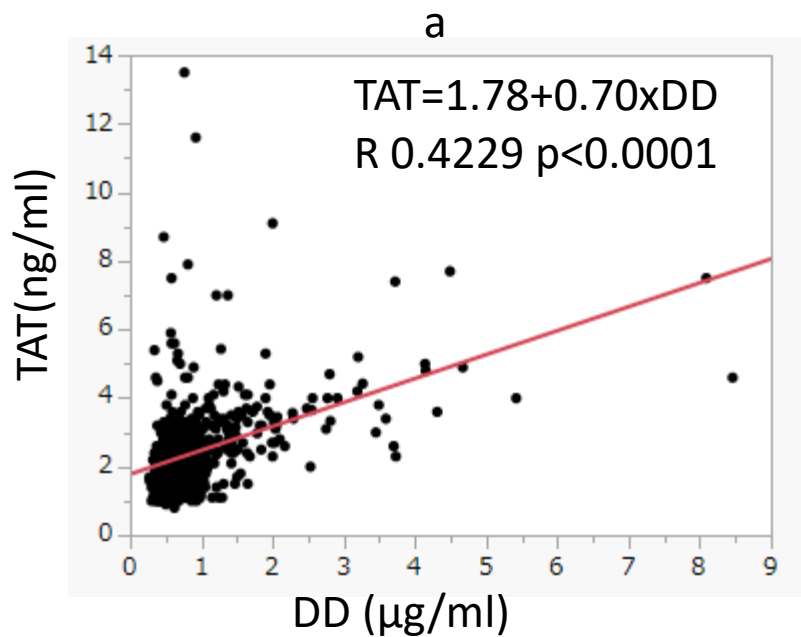
目的: PEに対して、DDに加えて、凝固マーカーであるThrombin-antithrombin complex (TAT)およびProthrombin fragment 1+2 (F1 + 2)、線溶マーカーとしてAlpha2-plasmin inhibitor-plasmin complex (PIC)、内皮機能マーカーとして可溶性Thrombomodulin (sTM)およびPlasminogen activator inhibitor-1 (PAI- 1)、血流うっ滞のマーカーとしてBNPを測定しPEとの関係を検討した。

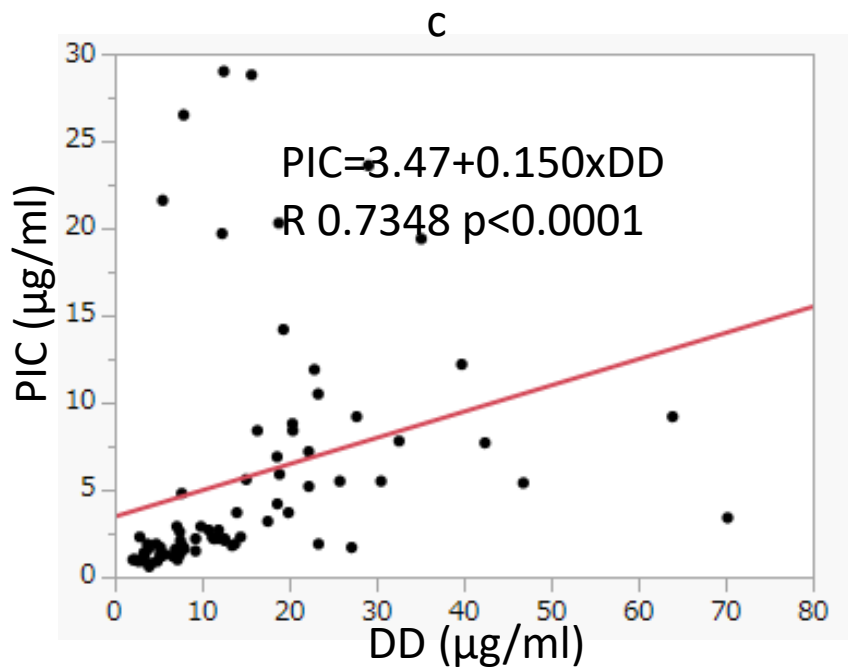
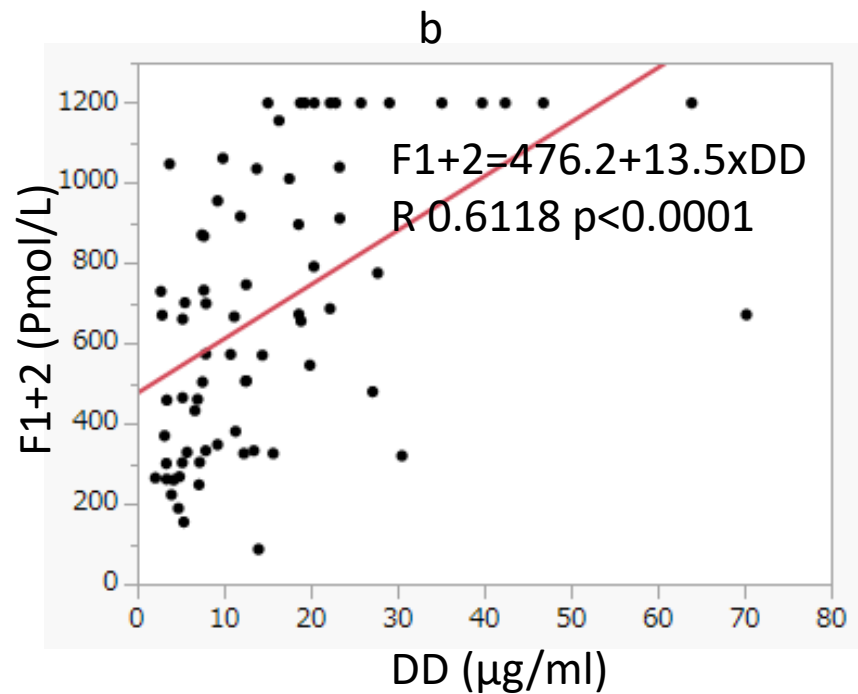
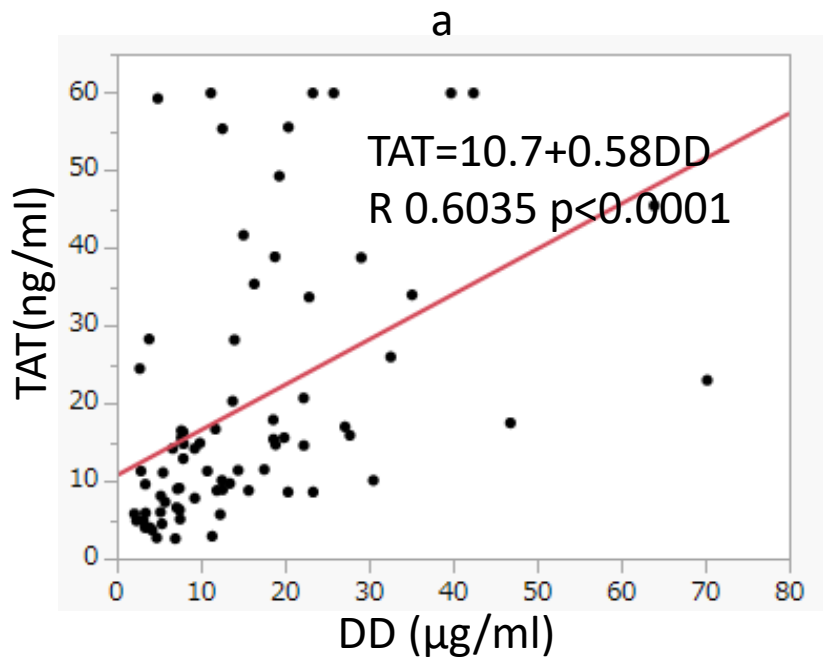
対象と方法: 対象はPEで入院した77人の患者(P群)、および循環器内科を受診し、上記のマーカーを測定できた724人の患者(C群)である。

結果: DD、TAT、F 1 + 2、PIC、PAI-1は、C群よりP群で有意に高かった。ただし、sTMには有意差を認めなかった。単変量ロジスティック回帰分析でも、DD、TAT、F1 + 2、PIC、PAI-1が有意で、ROC曲線から得られたカットオフ値は、各々 2.07 μ g/ml、3.7ng/ml、301pmol/L、1.2 μ g/mlおよび26.0ng/mlであった。多変量ロジスティック回帰分析では、DDとTATが有意であり、組み合わせのカットオフ値はDD 2.3とTAT 4.9であった。この時の感度は100%、特異度は97%であった。

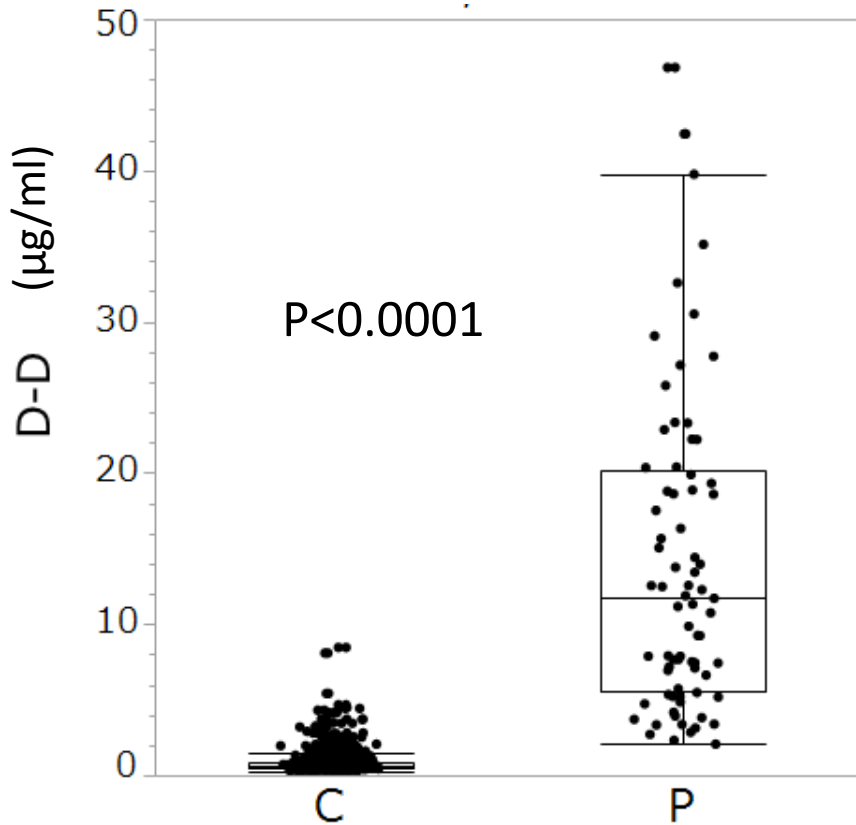
結論: DDとTATの組み合わせはPE予測に役立つ。

| 臨床的特徴 | | | |
|-------------------------------|------------|------------|-----------|
| | C 群 | P 群 | p 値 |
| N症例数 | 724 | 77 | |
| 年齢 | 69.1±10.9 | 64.8±16.8 | NS |
| 年齢による分類 | | | p=0.0018 |
| Y群 (<64yrs) | 245 | 38 | |
| M群 (65-74yrs) | 240 | 12 | |
| E群 75yrs< | 239 | 27 | |
| 男 (N, %) | 361, 49.9% | 32, 41.6% | NS |
| CHF (N,%) | 11, 1.5% | 3, 3.9% | NS |
| Age 75years< (N, %) | 239, 33.0% | 27, 35.1% | |
| Hypertention (N, %) | 13, 1.8% | 35, 45.5% | p <0.0001 |
| DM (N,%) | 7, 1.0% | 6, 7.8% | p=0.0006 |
| Stroke/TIA (N, %) | 2, 0.3% | 10, 13.00% | p <0.0001 |
| Vascular disease (N, %) | 203, 28.0% | 8, 10.4% | p=0.0003 |
| Age 65-74yrs (N, %) | 240, 33.1% | 12, 15.6% | |
| Gender category female (N, %) | 363, 50.1% | 45, 58.4% | NS |
| CHA2DS2-VASc スコア | 1.8±1.2 | 2.8±2.1 | p=0.0008 |

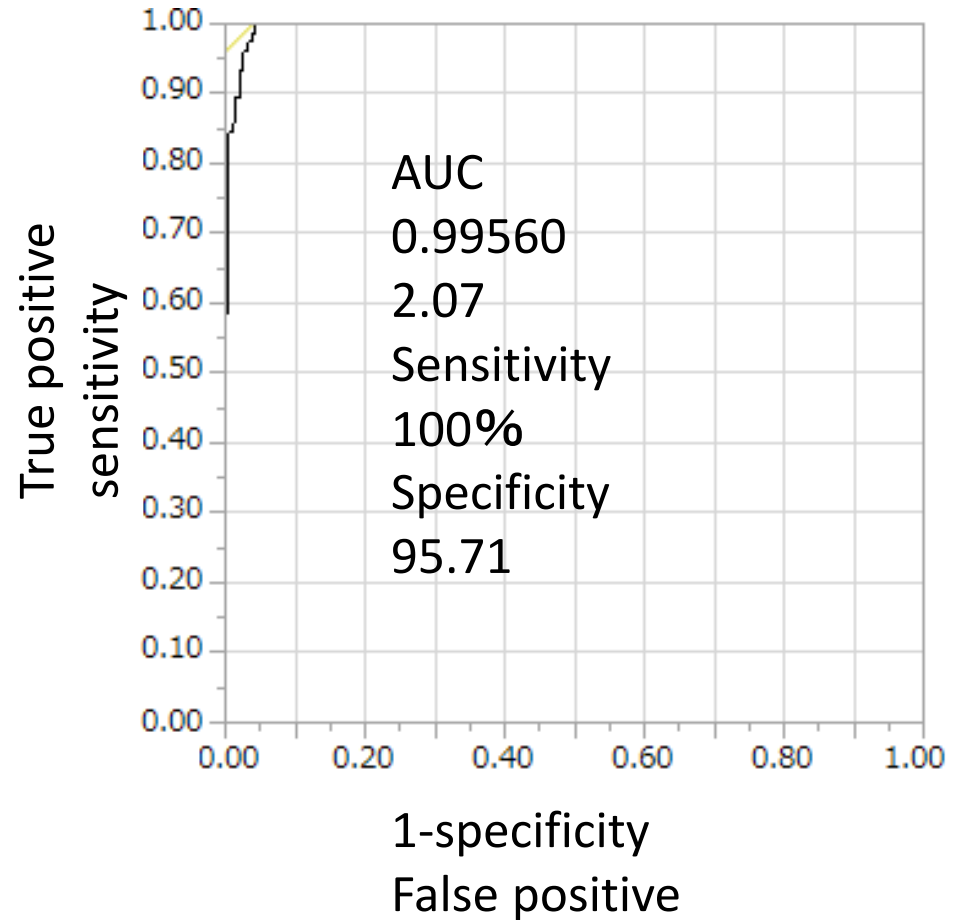


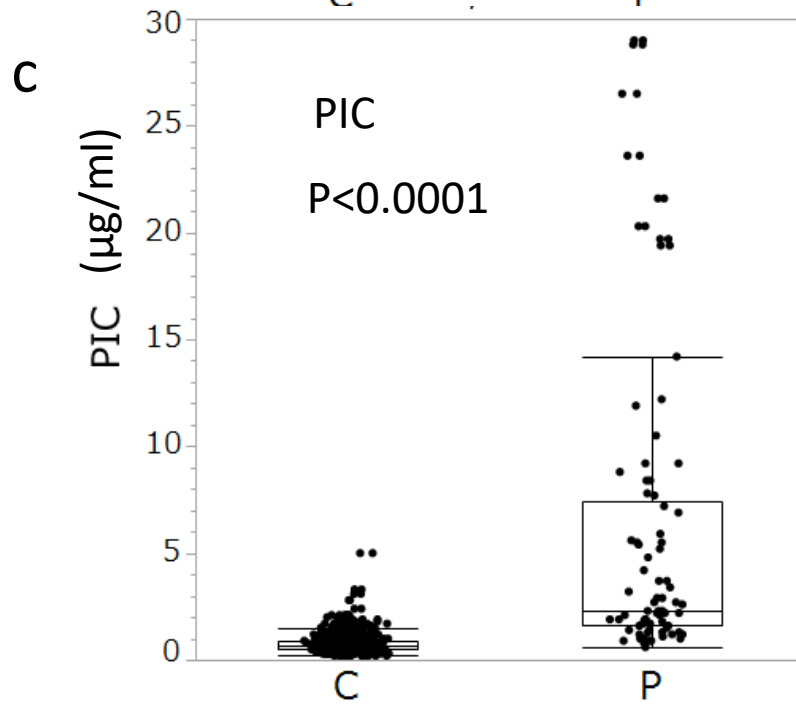
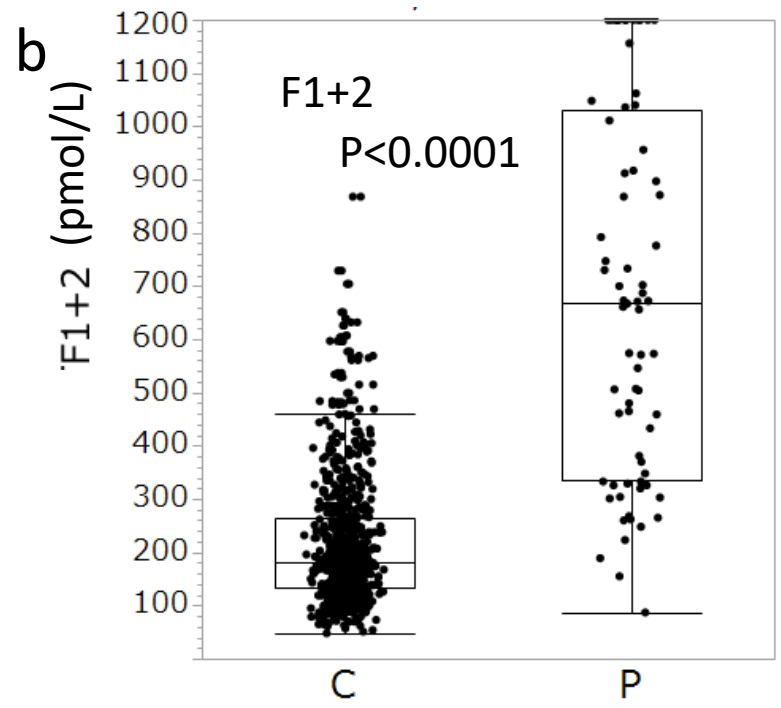
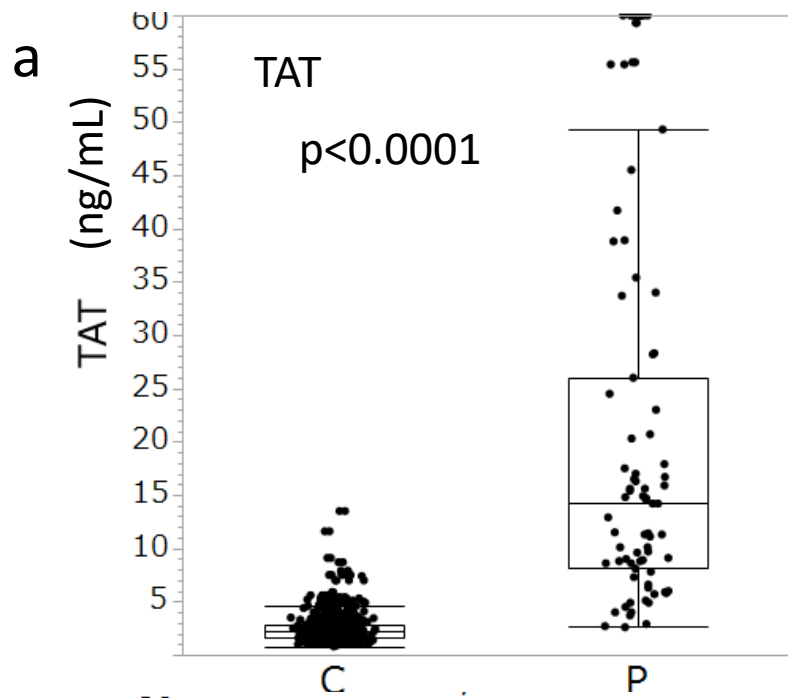


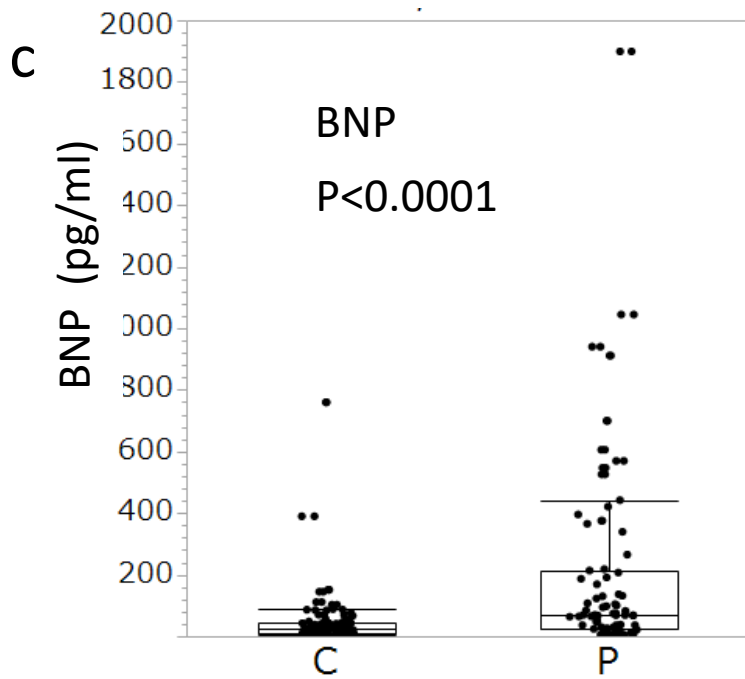
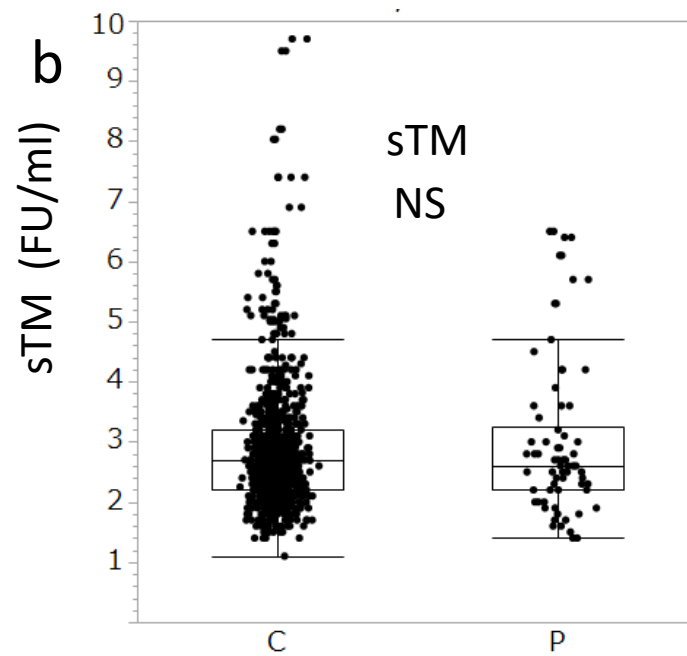
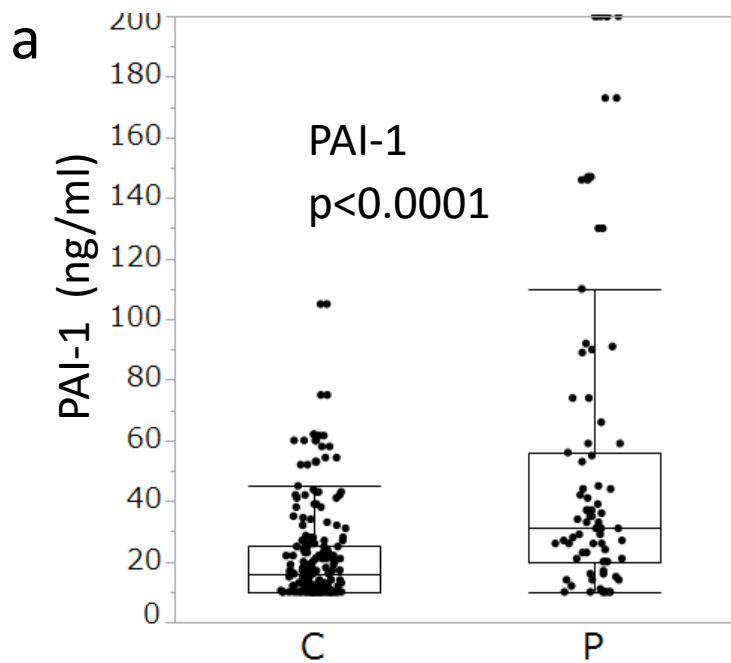
a Comparison of DD between C group and P group

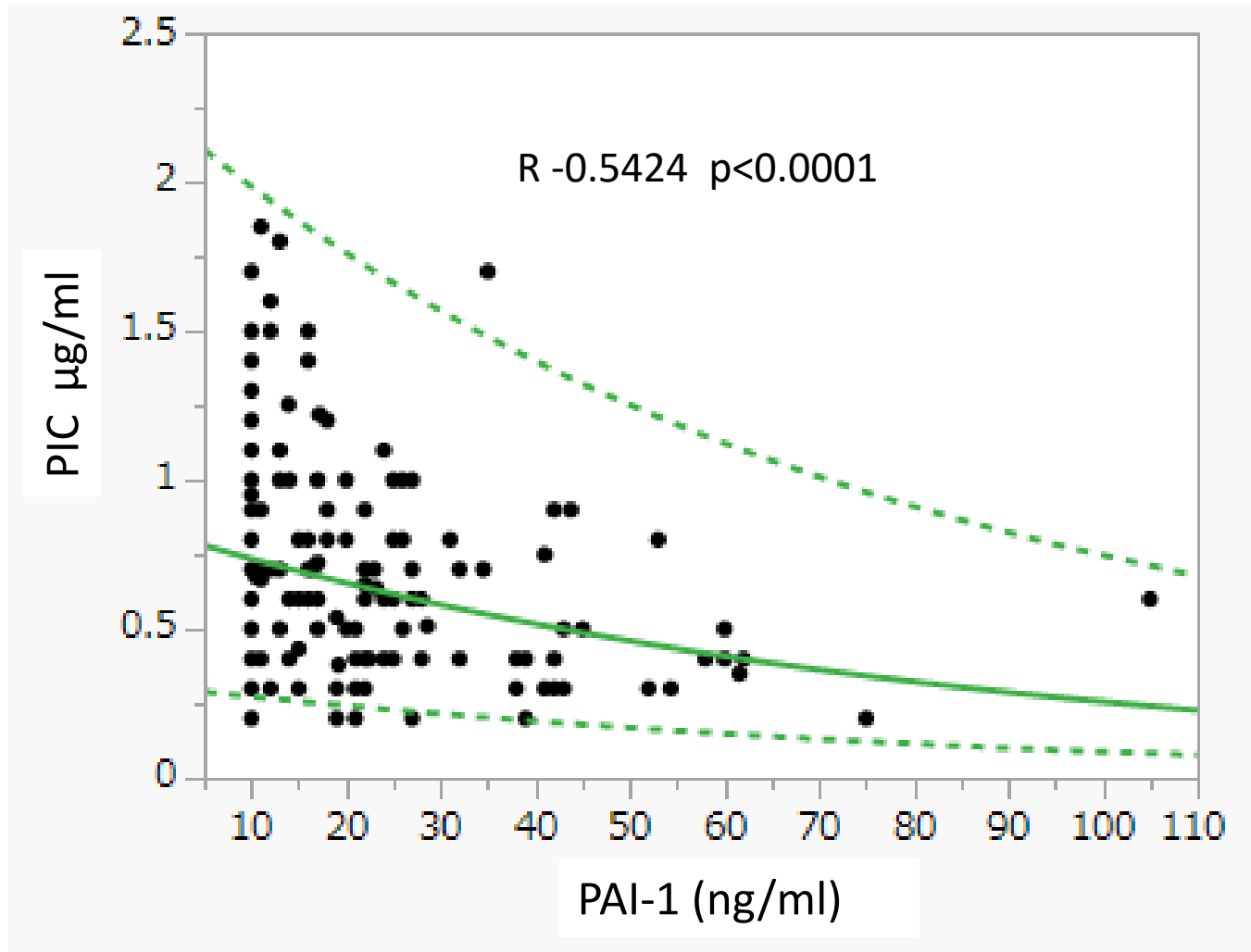


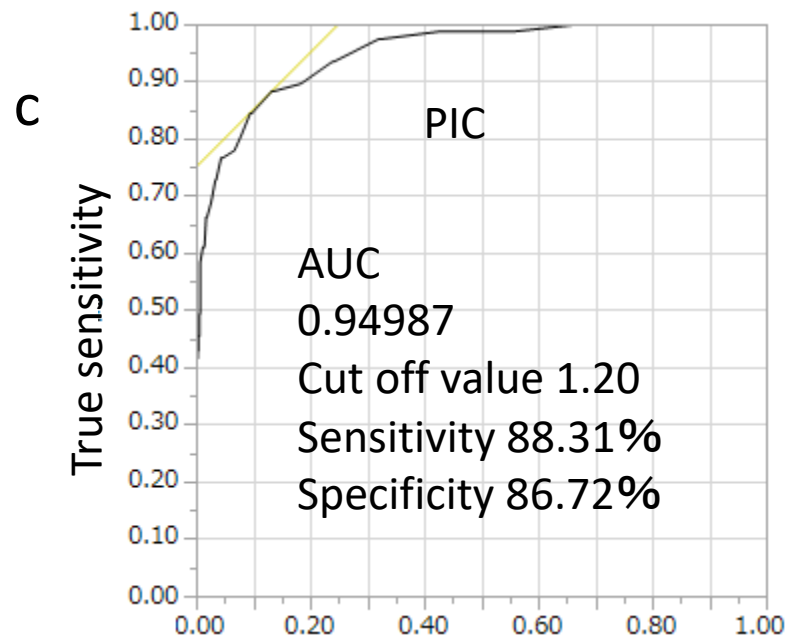
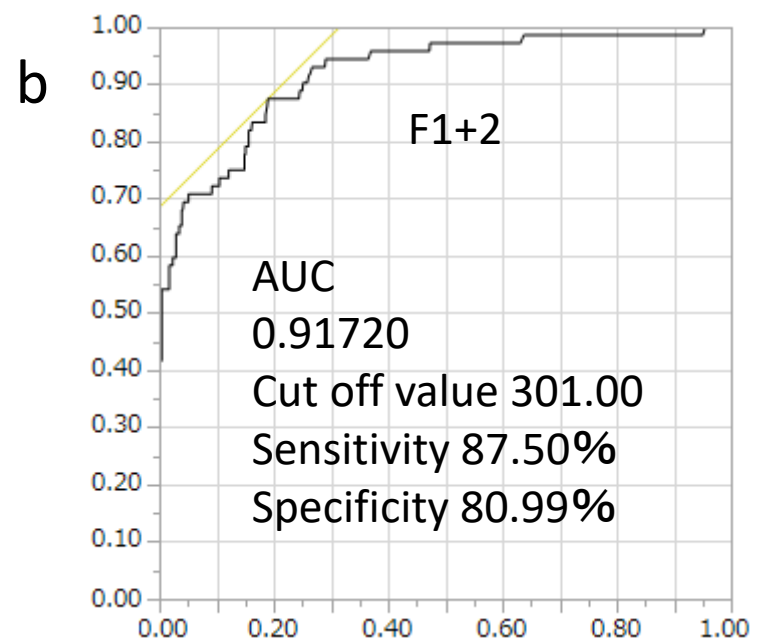
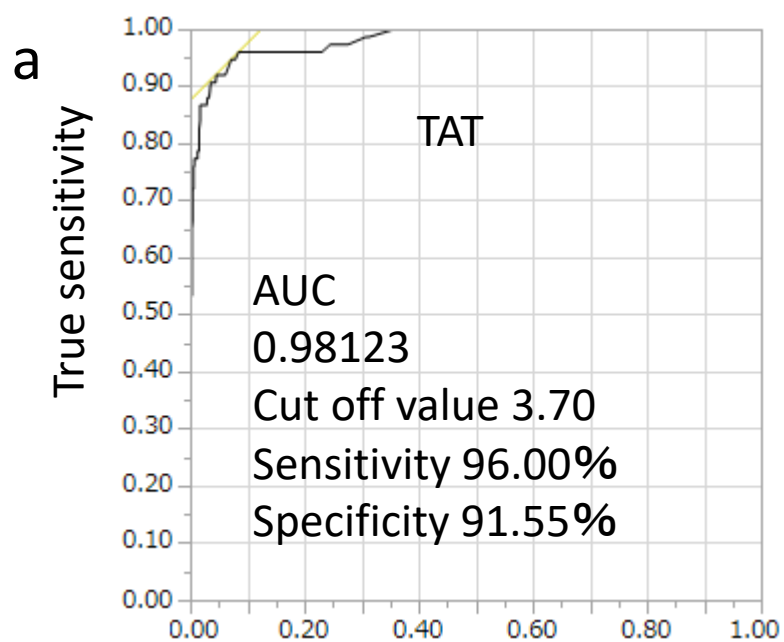
b Single logic analysis of DD







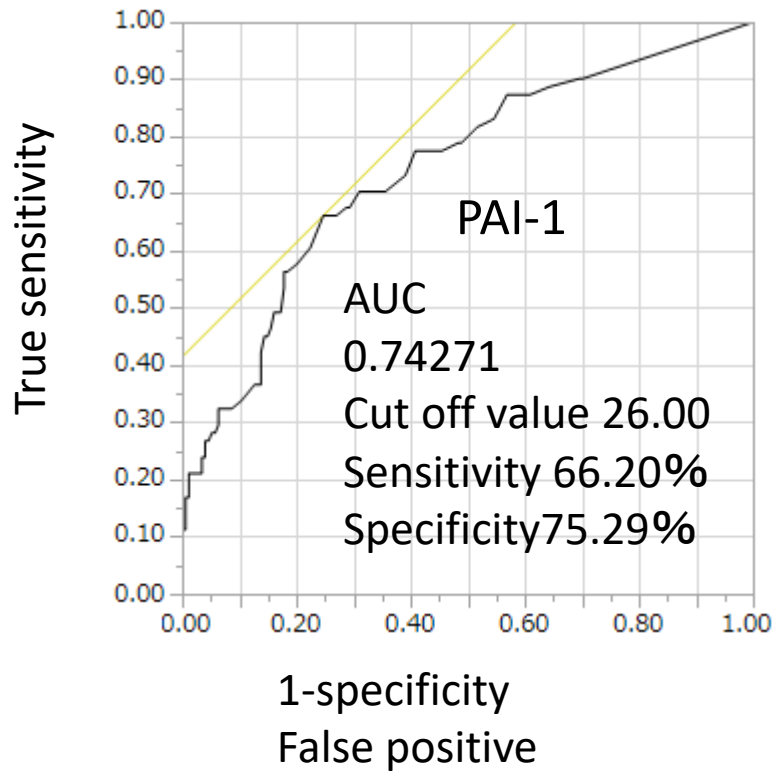




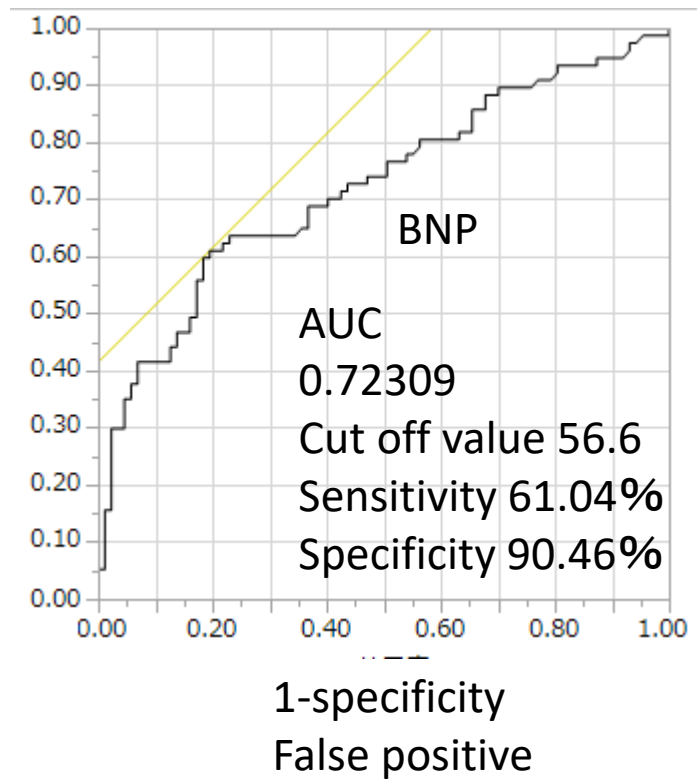
1-specificity
False positive

1-specificity
False positive

a

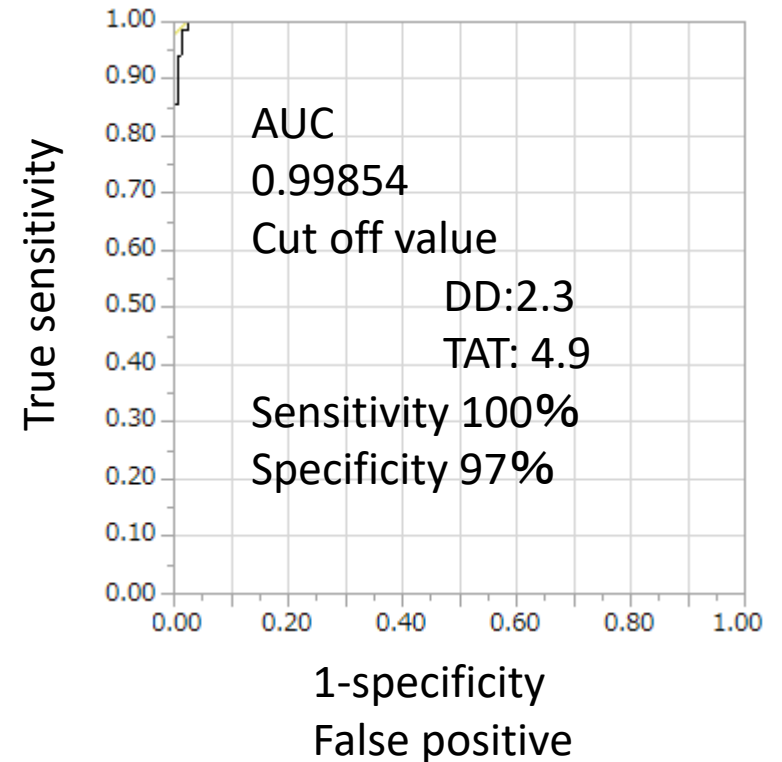


b



効果に対する尤度比検定

| 要因 | パラメータ数 | 自由度 | 尤度比尤二乗 | P値 |
|-------|--------|-----|--------|---------|
| DD | 1 | 1 | 37.373 | <0.0001 |
| TAT | 1 | 1 | 4.6146 | 0.0317 |
| PIC | 1 | 1 | 0.3817 | 0.5369 |
| F1+2 | 1 | 1 | 0.7165 | 0.3972 |
| PAI-1 | 1 | 1 | 0.7041 | 0.4014 |



結論：PEの危険因子は刻々と変化し、それを評価するのに凝固因子と内皮機能、血液うっ滞のサロゲートマーカーを解析する必要がある。これらのマーカーを参考にするとPEのリスク評価は可能と思われる。