

# Dダイマー測定試薬および機器変更に対する長期的な評価

日本赤十字社和歌山医療センター 検査部

水谷 陽介, 森下 陽子, 松岡 徳登, 池田 紀男, 宮木 康夫, 岡本 大輔,  
湯月 洋介

索引用語：Dダイマー, ラリアテストDダイマー, ヘキサメイトDダイマー, STA-R, STA-R Evolution

## 要 旨

検査試薬や測定機器の変更を行う前には、精密度、感度・特異度、利便性、採算性など様々な観点から検討が行われることが多い。しかし、導入後に変更前後の長期にわたるデータ検証が行われることは比較的少ない。

今回我々は、Dダイマーの院内検査試薬・機器の変更を行った際の変更前後通算6年間のデータを用いて検証を行ったので報告する。

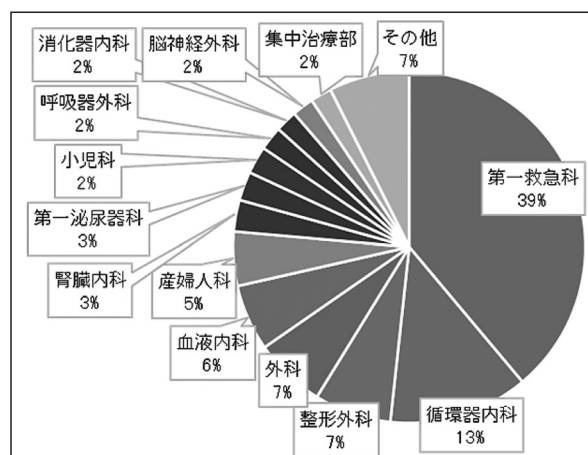
試薬・機器の変更により、Dダイマーの検査結果が測定上限値を超えたために数値で報告できなかった検体は3.65%減少し、より高値の結果報告が可能となり測定時間も2分余り短縮可能であった。また、試薬使用量は25%削減できた。

## 序 論

Dダイマーは線溶系マーカーの一つであり、その値は血栓形成や二次線溶亢進を反映し、播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation ; DIC) や血栓症、悪性腫瘍、妊娠などで増加するが<sup>1)2)</sup>、特に深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis ; DVT) や肺血栓塞栓症 (pulmonary thromboembolism ; PTE) などの静脈血栓症 (venous thromboembolism ; VTE) の診断において陰性的中度が高いことで知られている<sup>3)4)</sup>。従って依頼件数も多く、日本赤十字社和歌山医療センター検査部では一日平均約60件の依頼がある。

## 対象・材料

2010年から2015年の6年間に於いてDダイマーの検査依頼件数は高度救命救急センターを受け持つ第一救急科からの依頼が39%で、続いて循環器内科13%、整形外科7%であった (Fig. 1)。我々は、疾患の偏りの比較的少ない第一救急科からのDダイマーの検査依頼について検討を行うこととした。調査期間は変更前が2010年1月から2012年12月までの3年間、



【Fig. 1】Dダイマー依頼内訳

(平成28年10月26日受付)(平成28年11月17日受理)  
連絡先：(〒640-8558)

和歌山市小松原通四丁目20番地  
日本赤十字社和歌山医療センター  
検査部

水谷 陽介

変更後が2013年4月から2015年12月までの2年9ヶ月間とした。

Dダイマー測定に関わる検査試薬と機器は変更前がライアテストDダイマー（ロシュ・ダイアグノスティックス）と全自動血液凝固線溶測定装置 STA-R（同社）で、変更後が同社のヘキサメイトDダイマーと全自動血液凝固線溶測定装置 STA-R Evolution であった。

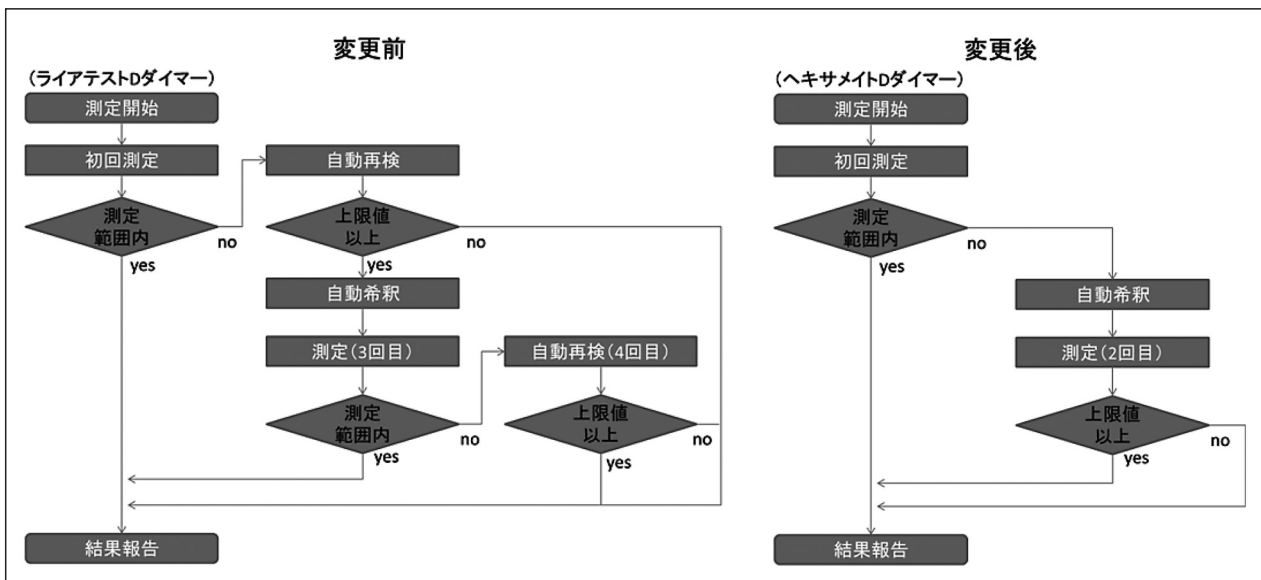
試薬の性能について、初回検査での測定範囲はライアテストDダイマーでは0.22~4.00 μg/ml、ヘキサメイトDダイマーでは0.20~10.00 μg/mlであり、希釈後の上限値はライアテストDダイマーでは20.00 μg/mlで、ヘキサメイトDダイマーでは100.0 μg/mlである。また、測定機器のパラメータを（Table. 1）に、測定のアルゴリズムを（Fig. 2）に示した。

## 調査方法

- (1) 対象期間内のDダイマー検査件数および、測定上限値を超えたため数値で報告できなかった検体の件数を電子カルテ内検索機能から抽出した。
- (2) Fig. 2 のアルゴリズムで示したように、1 検体の結果報告につき初回テスト（測定）で上限値を超えた場合、自動希釈による複数回の再テストを経て結果が報告される。結果報告までに試薬・機器の変更前では最多で4テスト、変更後には最多で2テストが行われることになるが、変更前の測定結果および検査件数から、変更後の測定アルゴリズムを用いて試算した必要テスト数と、変更後の必要テスト数を比較検討した。ま

【Table.1】測定パラメータ

ラテックス比濁法 (試薬名称)	変更前 (ライアテストDダイマー)	変更後 (ヘキサメイトDダイマー)
検体量	50 μl	30 μl
緩衝液量	100 μl	100 μl
インキュベーション	37°C, 240 秒間	37°C, 240 秒間
ラテックス試薬量	150 μl	150 μl
測定波長	540nm	540nm



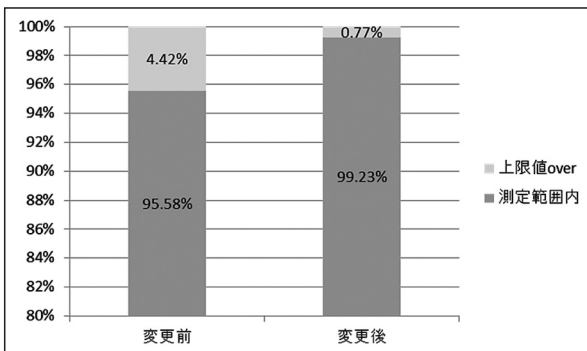
【Fig. 2】測定アルゴリズム

た、検体を装置にセットしてから電子カルテに結果が表示されるまでの平均所要時間を算出した。1テスト当たりの所要時間は、インキュベーション時間 240 秒と吸光度測定時間 146 秒にサンプリング時間を考慮して7分とした。

- (3) 1ヶ月の平均使用箱数に1箱当たりの可能テスト数を乗じたテスト総数を、1ヶ月の検査件数で割った値を用いて試薬使用量を比較した。ただし、検査可能テスト数はライアテストDダイマーが240テスト/箱、変更後のヘキサメイトDダイマーは120テスト/箱であった。

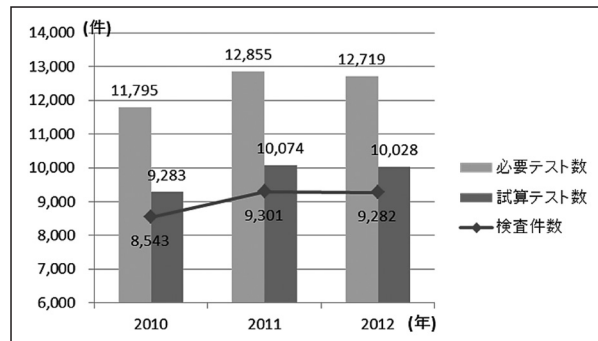
## 結 果

- (1) 変更前のDダイマー検査件数は27,126件であった。そのうち20.00  $\mu\text{g/ml}$ 未満で数値報告ができたのは25,927件、上限値である20.00  $\mu\text{g/ml}$ を超え数値で報告できなかった検体は1,199件であり、依頼件数の4.42%であった。変更後のDダイマー検査件数は21,015件であった。そのうち100.0  $\mu\text{g/ml}$ 未満で数値報告ができたのは20,854件、上限値である100.0  $\mu\text{g/ml}$ を超えたのは161件であり、検査件数の0.77%であった(Fig.3)。以上より、変更前後で数値報告できなかった検体は3.65%減少したことが明らかとなった。

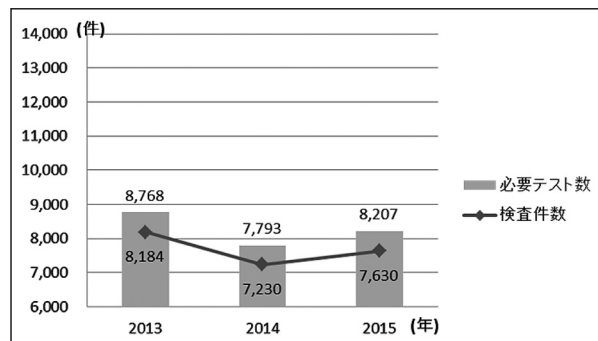


【Fig. 3】Dダイマー測定上限値を超えた検体の割合

- (2) 変更前期間では検査件数が27,126件あり、それに対して自動希釈再検も含め37,369テストが必要であった。この検査件数に対して試薬・機器の変更を行ったと仮定して試算された必要テスト数は29,385テストであったため21.4%のテスト数削減が見込まれた(Fig. 4)。変更後、検査件数は21,015件で必要テスト数は22,558テストであったことから算出すると削減率は22.2%となり、試算とほぼ同じであった(Fig. 5)。また、1検体当たりの測定に要する平均所要時間は変更前が9.75分であったのに対し、変更後は7.51分と、2分余りの短縮が明らかとなった。



【Fig. 4】変更前期間における検査件数とテスト数



【Fig. 5】変更後期間における検査件数とテスト数

- (3) 変更前期間における1ヶ月の平均検査件数は約1,798件であり、1ヶ月の使用箱数は498箱であったため、これをテスト数に換算すると3,320テストであった。変更後期間では1ヶ月の平均検査件数は約1,790件に対して使用箱数は684箱であったため、テスト数に換算すると2,487テストであった。

変更前後で1ヶ月当たりの依頼件数を同

数となるように補正して計算すると試薬使用量は24.78%減少していた。

## 考 察

今回我々は、疾患の偏りが比較的少ない第一救急科からの依頼に関して検討を行ったが、2010年から2012年においてDダイマーの測定結果が20.00  $\mu\text{g/ml}$ 以上であった検体の依頼元は第一救急科が50%を占めており、集中治療部8%、循環器内科6%と続いた。依頼件数では3番目に多かった整形外科では測定値が20.00  $\mu\text{g/ml}$ 以上であった検体は4%にとどまった。そこで、第一救急科に結果を報告したDダイマー値20.00  $\mu\text{g/ml}$ 以上の検体の患者背景につき期間を限定して調査したところ、28%が来院時心肺停止(cardiopulmonary arrest on arrival; CPA-OA)症例であり、そのうち3分の2は循環器疾患が主因であった。CPA-OA症例以外では、転倒や打撲によるものが32%と最も多く、続いて交通外傷や高所からの転落によるものが22%と外傷によるものが半数近く存在することがわかった。特に興味深かったのは、転倒や打撲といった鈍的外傷による患者検体でDダイマー値が高値を呈するものが多かったことである。これはVTEなどではごく一部の血管内に形成された血栓に由来するDダイマーを捉えているために20.00  $\mu\text{g/ml}$ 以上の高値は取りにくいと考えられるのに対し、転倒や打撲では形成される皮下血腫が広範囲に及び、そこで多量に形成されたフィブリン由来のDダイマーを反映しているためであると考えられた。特に高齢者では抗凝固薬を服用しているケースも多く、その薬効のために些細な打撲などでも広範囲に皮下血腫を起しやすいためDダイマー高値の一助になったと考えられた。

変更前後の希釈なしでのDダイマー測定許容範囲に関して、変更前試薬は欧米人に多いと言われる静脈血栓症の除外診断向けに製造された海外向けの低値域に特化した国外製造試薬であっ

たのに対して、低値域の感度も良く、より高濃度域での直線性も良好な国内製造試薬に変更したことで、希釈なしでの測定許容範囲は変更前の0.22~4.00  $\mu\text{g/ml}$ から0.20~10.00  $\mu\text{g/ml}$ とwide rangeになった。また変更前後の試薬間の相関性も永井らの報告では回帰方程式： $y=1.080x-0.203$ 、相関係数： $r=0.958$ と良好であり、2.00  $\mu\text{g/ml}$ 以下の低値域における相関性も $y=0.911x+0.034$ 、 $r=0.939$ と良好な相関を認めたと述べている<sup>5)</sup>。このような試薬変更により高濃度域の測定感度は向上したが、測定感度上昇に伴う非特異反応による偽陽性やプロゾン現象による偽陰性が懸念された。しかしサンプル量を少なくすることにより非特異反応の機会が少なくなったこと、および、濁度がピークとなる抗原量と抗体量の最適比に達する抗原濃度をより高値にとれるため、高濃度検体におけるプロゾン現象による影響を減ずることが可能であったと考えられた。一方、サンプル量が少なくなったことで測定上限値は上がったが、再現性に問題が生じることも少なくない。しかし試薬の感度や測定機器の光学測定系の性能の向上により高濃度域における再現性も田中の報告ではCV=0.63%と良好であった<sup>6)</sup>。

1検体に対する初回テストの測定上限値の向上により、自動再検回数を減らすことが可能となり測定時間を短縮できた。また検査コストについても、変更前試薬と後試薬の1テストあたりの単価は同額であったので、自動再検回数減少により試薬使用量を減らすことができ、1ヶ月当たり24.78%のコスト削減効果が得られた。

以上のように試薬・機器の変更前後の長期にわたるデータ検証により変更前には予測できなかった知見も得ることができたため、調査は有用であったと思われた。

本論文の内容の一部は、第7回日赤和歌山ルネサンス(2016年3月)にて報告した。

## 参考文献

- 1) Lehman CM, Wilson LW, Rodgers GM. Analytic validation and clinical evaluation of the STA LIATEST immunoturbidimetric D-dimer assay for the diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Am J Clin Pathol.* 2004 ; 122 : 178-184
- 2) Wada H, Kobayashi T, Abe Y, et al. Elevated levels of soluble fibrin or D-dimer indicate high risk of thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2006 ; 6 : 1253-1258.
- 3) Nomura H, Wada H, Mizuno T, et al. Negative predictive value of D-dimer for diagnosis of venous thromboembolism. *Int J Hematol* 2008 ; 87 : 250-255
- 4) 渡辺弘美. 深部静脈血栓症の除外診断における高感度Dダイマー測定の有用性. *日本臨床検査自動化学会会誌* 2009 ; 34(1) : 41-44
- 5) 永井美紗, 野木岐実子, 松澤真由美ほか. STA-R Evolutionを用いた「ヘキサメイトDダイマー」の検討. *臨床検査機器・試薬* 2012 ; 35(5) : 787-795
- 6) 田中ひとみ. 新しいDダイマー試薬・ヘキサメイトDダイマー. *生物試料分析* 2006 ; 29(4) : 309-314

---

Key words ; D-dimer, Liatest D-dimer, Hexamate D-dimer, STA-R, STA-R Evolution

---

## A long term evaluation of change in a reagent and measuring instrument for D-dimer

Yosuke Mizutani, M.T., Yoko Morishita, M.T., Naruto Matsuoka, M.T., Norio Ikeda, M.T.,  
Yasuo Miyaki, M.T., Taisuke Okamoto, M.D., Yosuke Yuzuki, M.D.

Department of Laboratory, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center

When we try to change a reagent and/or measuring instrument in laboratory, we often examine from various aspects such as precision, sensitivity, specificity, conveniency, and profits. But once they are introduced, we frequently don't reexamine for long period.

This time we report reexamination about the change of reagent and measuring instrument for D-dimer using the data for 6 years before and after its change.

Due to this change, number of range over samples was reduced about 3.65%, time to measure was cut down about 2 minutes and the amount of reagent used for measurement was decreased about 25%.