

症例 D ダイマー偽高値の原因が患者血漿中の IgA と考えられた 1 症例

勢井 伸幸¹⁾ 松田 優子¹⁾ 妹尾 彰之¹⁾ 岩佐 美沙¹⁾ 西中 和子¹⁾
森 節子¹⁾ 上西知加子¹⁾ 仁木 寛¹⁾ 山下 理子¹⁾ 沖津 宏²⁾

1) 徳島赤十字病院 検査部

2) 徳島赤十字病院 外科

要 旨

フィブリンは末梢血を凝固させプラスミンという酵素で分解される。この時生成される老廃物をフィブリン分解産物 (FDP) とその分画を D ダイマーという (D ダイマー分画)。D ダイマーは深部静脈血栓症の重要な検査項目の一つである。今回われわれは D ダイマー偽高値の 1 例について文献の考察を加えて報告する。患者は 50 代男性。右季肋部痛を主訴に当院紹介受診された。近医の画像検査にて肋骨腫瘍、肝臓の多発結節が指摘されていた。内視鏡検査では、直腸に半周性の病変がみられ、病理組織学的に中分化腺癌と診断された。右肋骨腫瘍も組織学的に同様に、肝、肺の多発腫瘍影も直腸癌の転移と推測された。根治手術は不可能と考えられたため化学放射線療法が開始された。

2 週毎の D ダイマー測定が行われていたが、来院から 8 週目に凝固検査機器の Sysmex CS-2000i にて “Antigen Excess” というエラーメッセージとともに高値再検となり、希釈再検した値はきわめて低値であった。調査結果では、試薬 (リアスオート®・D ダイマーネオ) と患者血清 IgA 間の非特異反応による偽高値が考えられた。

キーワード：D ダイマー、IgA、非特異反応、偽高値

はじめに

血液を固める役割を果たしたフィブリンは、プラスミンという酵素で分解される。この時生成される老廃物をフィブリン分解産物 (FDP) とその分画を D ダイマーという (D ダイマー分画)。D ダイマーの血中濃度の上昇は、安定化フィブリンが生成したことの間接的な証拠であり、通常、形成された血栓の程度を反映する。このため、D ダイマーは深部静脈血栓症の重要な検査項目の一つとなっている¹⁾。また IgA とは、成人の血清 Ig (免疫グロブリン) の 10~13% を占め、粘膜免疫において主役を務める Ig であり、唾液、乳汁、涙液中の主な抗体である。また、消化管、呼吸器、泌尿器などの分泌液中の防御抗体としても重要で、生体防御における IgA の役割は、外来異物が粘膜上皮に結合するのを阻止することにあると考えられている。今回われわれは、患者血漿中の IgA が D ダイマー測定用試薬 (リアスオート®・D ダイマー) と非特異反応を起こし偽高値を示したと考えられた経験をしたので報告する²⁾。

症 例

患 者：50 歳代、男性

主 訴：右季肋部痛

現病歴：約 1 ヶ月続く右季肋部付近の痛みがあるため近医を受診し X-P にて右第 9 肋骨に腫瘍を認め、CT にて多発性肺腫瘍を認めた。腹部 CT にて多発性肝腫瘍を指摘され精査目的にて当月中旬に当院紹介受診された。当院での精査で大腸癌の肋骨転移、骨盤転移、肝転移、肺転移、皮膚腫瘍を認めた。頭部 MRI では脳転移はなかった。根治手術は困難であり、抗癌剤、放射線を組み合わせた集学的治療が開始された。

初診時血液検査：初診時の血液検査結果 (表 1) では、白血球数 10,470/ μ L、血小板数 38.7 万/ μ L、CRP 3.63 mg/dL と上昇、AST 81U/L、ALT 67U/L、LD 1,145 U/L と肝機能も上昇していた。腫瘍マーカーは CEA-S 26,578.4ng/mL、CA19-9 は 29,859U/mL と著明に上昇していた。D ダイマーは 7.9 μ g/mL であった。この時 IgG、A、M は測定していなかった。

D ダイマー検査経過：初診時より D ダイマーの検査

表1 初診時検査結果

血液検査		凝固・止血		生化学検査	
Hct	40.3 %	PT 秒	11.8 sec	AST	81 U/L
Hgb	13.5 g/dL	PT%	94 %	ALT	67 U/L
RBC	464 ×10 ³ /μL	PT-INR	1.03	LD	1,145 U/L
WBC	10,470 /μL	APTT	29.6 sec	CK	124 U/L
PLT	38.7 ×10 ³ /μL	FIB	438 mg/dL	T-Bil	0.8 mg/dL
MCHC	33.5 %	D-dimer	7.9 μg/mL	ALB	3.7 g/dL
MCH	29.1 pg	腫瘍マーカー		CRP	3.63 mg/dL
MCV	86.9 fL	CEA-S	26,578.4 ng/mL		
RDW-SD	43.7 fL	AFP	4.15 ng/mL		
		CA19-9	29,859 U/mL		

を2週間に1回行っており初診時は7.9μg/mLであったが第42病日から第196病日まで1.0μg/mLから4.2μg/mLを推移していた。しかし第210病日の検査で9.3μg/mLと上昇、その2週間後の検査では24.9μg/mLと高値となった為、下肢静脈エコー検査が施行されたが、血栓は認められなかった。第252病日のDダイマー検査で、“Antigen Excess”という抗原過剰のエラーメッセージが出たため希釈再検を行ったところ、3倍希釈において3.6μg/mL、5倍希釈で3.5μg/mLと低値であり原血漿との乖離が認められた(表2)。

経時変化(表3)でも、臨床所見と合わない変動を示しており、患者血漿中の何らかの因子が偽高値の原因となっている可能性も考えられた。このため患者血漿の分析を試薬メーカーに依頼した。当検査部が使用している凝固検査装置、使用試薬、メーカーによる分

表2 当検査部測定結果

測定装置：CS-2000i

項目(単位)	DD(μg/ml)
試薬名	リアスオート・Dダイマーネオ
Sample × 1 / 1	Antigen Excess
Sample × 1 / 3 *	3.6
Sample × 1 / 5 *	3.5

*：希釈率をかけたデータ。

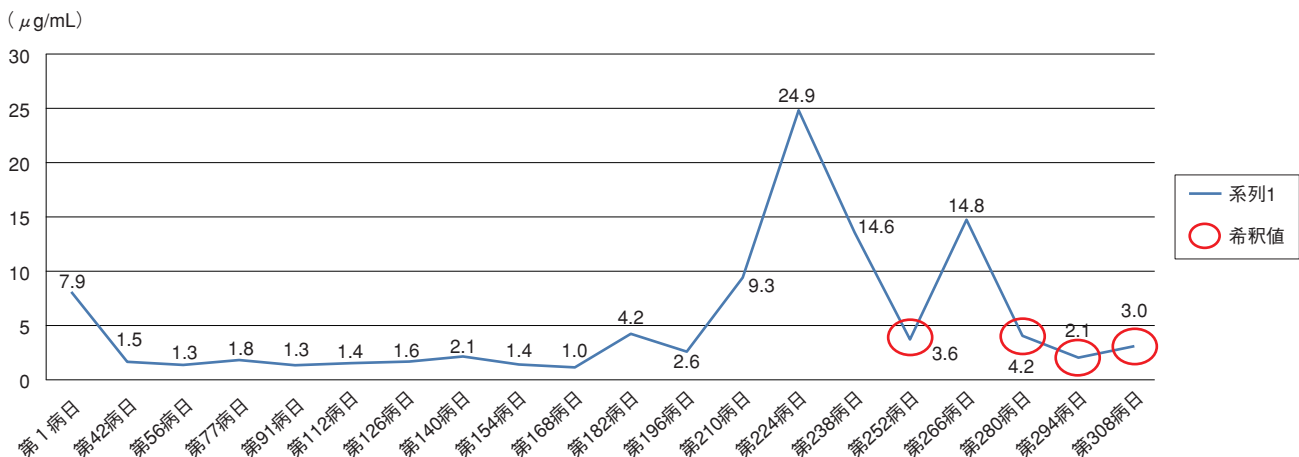
析の概要を以下に示す。

《当検査部での使用装置、使用試薬》

1) 使用装置

全自動血液凝固測定装置 CS-2000i (シスメックス)

表3 Dダイマー測定結果



- 2) 使用試薬
 リアスオート・D ダイマーネオ(シスメックス)

≪メーカーによる分析≫

- 1) 使用機器
 全自動血液凝固測定装置 CS-2000i (シスメックス)
- 2) 使用試薬
 リアスオート・D ダイマーネオ(シスメックス)
 エルピアエース DD ダイマー (三菱化学メディエンス)
 ラテックステスト BL-2 P-FDP (シスメックス)

- 3) 精査手順
- ① D ダイマーおよび FDP の測定 (当院で発生した現象の再現の有無および試薬の反応性の確認)
- ② ウェスタンブロッティング試験 (検体中に含まれる分画の確認)
 ※①②で使用する血清検体は血漿検体を脱フィブリノゲン処理し, 作成する.
 ※①②より非特異反応が認められた時, 以下の追加試験を実施する.

- ③ IgM, IgG, IgA 吸収試験 (非特異反応の原因の確認)

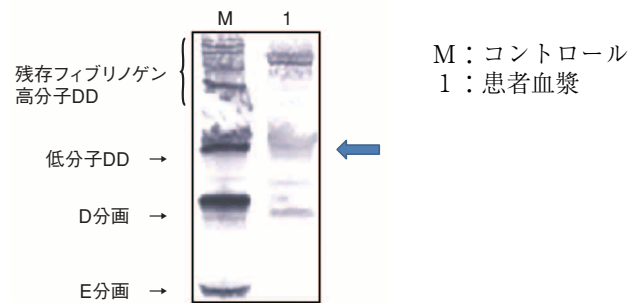
4) 分析結果

- ① シスメックス社にある CS-2000i にて, D ダイマー (2 試薬), FDP (1 試薬) を測定の結果, 当院で使用している試薬と同様にリアスオート・D ダイマーネオにて希釈直線性不良が確認

できた. また, 参考試薬であるエルピアエース DD ダイマーでは, 2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となり, リアスオート・D ダイマーネオでの測定値と乖離する結果となった (表 4).

- ② ウェスタンブロッティング試験では, D ダイマーが高値であることを意味する低分子 DD の濃いバンドは確認できなかった (表 5).
- ③ IgM, IgG, IgA 吸収試験を実施したところ, IgA で 81% の吸収率が確認できた (表 6).

表 5 ウェスタンブロッティング試験



患者血漿は低分子 DD 部にコントロールと比較しても濃いバンドを認めない. (矢印)

表 6 IgM, IgG, IgA 吸収試験

吸収抗体	IgM	IgG	IgA
Blank ($\mu\text{g}/\text{ml}$)*	6.4	6.4	6.4
吸収処理後 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)*	5.2	6.0	1.2
吸収率	19%	6%	81%

表 4 分析結果

- ① シスメックス社にある CS-2000 にて D ダイマー (2 試薬), FDP (1 試薬) を測定

項目 (単位)	DD ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		FDP ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
	リアスオート・D ダイマーネオ ZS2144 ($\leq 30\mu\text{g}/\text{ml}$)	エルピアエース DD ダイマー R1 : N108/R2 : N108 ($\leq 16\mu\text{g}/\text{ml}$)	ラテックステスト BL-2P-FDP WR15 ($\leq 60\mu\text{g}/\text{ml}$)
Sample	plasma	plasma	plasma
Sample $\times 1/1$	11.0	2.0	4.6
Sample $\times 1/2$ *	6.8	2.0	5.1
Sample $\times 1/4$ *	6.4		
Sample $\times 1/8$	6.4		

* : 希釈率をかけたデータ.

5) 結論

上記の結果より、リアスオート・Dダイマーネオにて非特異反応が生じていた可能性が考えられた。次にIgM, IgG, IgAによる吸収試験を実施したところ、主に検体中のIgAが試薬と非特異反応を起こし、偽高値となっていたと推定された。

考 察

Dダイマーの測定原理は、ラテックス凝集反応を利用したLIAによりDダイマーを定量測定する方法である。すなわち、検体と抗Dダイマーモノクローナル(マウス)感作ラテックスを混合すると、検体中の濁度が増加する。その濁度変化量を波長600~800nmで測定する。また同様に操作して得られた標準液の濁度変化量と比較することにより、検体中のDダイマー濃度を求める。

Dダイマー測定において偽高値となる原因としては採血手技、試薬による非特異反応が考えられる³⁾。その中で一番影響を与えるのは採血手技によるものであり、駆血帯の締めすぎや長時間駆血帯をまくことによる採血管内での凝固線溶反応の亢進である。しかし今回の患者は外来通院の方で外来で採血しており、採血の困難な患者でもなく、採血手技によるものではないと考える。

非特異反応については、今のところ患者の病状と関連するような文献はない。しかし蛋白分画においてγグロブリン分画が上昇するような疾患(多発性骨髄腫やマクログロブリン血漿など)においてはIg上昇に伴う非特異反応が起こりやすいと考えられる。偽高値の検査結果を報告しないような方法であるが、Dダイマー測定において急に高値となった検体においてはFDPを測定してみる、他の試薬で測定してみるなどの操作が必要だと考える。また測定の反応パターンを確認することにより正常検体か否かの見分けがつく機

器もある。Dダイマーは測定にラテックス凝集反応を利用しており、患者血漿を希釈することによって特異反応が強くなり非特異反応が軽減される。

また非特異反応を起こす原因としてHAMA(human anti mouse antibody)抗体が知られている。HAMA抗体はヒトのネズミに対する抗体であり先ほど述べたようにDダイマー試薬は、抗Dダイマーモノクローナル(マウス)感作ラテックスを使用している。HAMA抗体は検査数値に大きな影響を与えることがあり、試薬メーカーでは影響の除去を図るべく種々の努力が続けられている。しかし残念ながら、何故そのような抗体が出現するか現在も未解明で、影響の完全除去も原理的に難しいものがある。

ま と め

今回、われわれは患者血漿中に含まれるIgAとDダイマー測定試薬の非特異反応による偽高値を経験した。IgAだけでなく他の免疫グロブリン(Ig)による偽高値も報告されている⁴⁾。今回のようにDダイマーの異常高値や測定不能エラーを見た場合は希釈再検を行うとともに、臨床所見と合致するかの検討や他の検査所見とともに判断すべきである。

文 献

- 1) 日本検査血液学会編「スタンダード検査血液学第2版」, 東京: 医歯薬出版 2008
- 2) 奥村伸生, 戸塚実, 矢富裕編「臨床検査法提要改訂33版」, 東京: 金原出版 2010
- 3) 矢島智志, 齋藤睦子, 高石祐美子, 他: Dダイマー偽高値について. 日検血会誌 2007; 8: S70
- 4) 山野智子, 鳥居国雄, 岡田敏春, 他: IgMによりDダイマーが偽高値を呈した1症例. 日検血会誌 2008; 9: S112

A Case of False High Value of D-dimer Assumed to be a Nonspecific Reaction to Patient IgA

Nobuyuki SEI¹⁾, Yuko MATSUDA¹⁾, Akiyuki SENOO¹⁾, Misa IWASA¹⁾, Kazuko NISHINAKA¹⁾, Setsuko MORI¹⁾, Chikako UENISHI¹⁾, Hiroshi NIKI¹⁾, Michiko YAMASHITA¹⁾, Hiroshi OKITSU²⁾

1) Division of Clinical laboratory, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Surgery, Tokushima Red Cross Hospital

Fibrin coagulates peripheral blood and is decomposed by the enzyme plasmin. Fibrin is reduced into fibrin degradation products and one of its fractions is called D-dimer (D-dimer fraction). The fibrin degradation product and D-dimer laboratory test is important in the diagnosis of deep vein thrombosis. Here, we report a case of false high value of D-dimer and provide a literature review.

A patient in his fourth decade visited our hospital complaining of right hypochondralgia. Right rib mass and multiple liver mass were identified by his local doctor. Lower endoscopic survey found a semi-circular lesion. This was histopathologically diagnosed as moderately differentiated adenocarcinoma. Right rib mass biopsy revealed the same histology; therefore, multiple liver and lung mass was presumed to be multiple metastasis of rectal cancer. Curative operations were discounted, and chemoradiotherapy was initiated.

Levels of D-dimer were tested every 2 weeks. Eight months after admission, an “antigen excess” alert appeared on Sysmex CS-2000i, and dilution survey data was very low. Inquiries to the manufacturer revealed that this was a false high value because of a nonspecific reaction between the reagent used (LIAS AUTO D-dimer Neo) and patient IgA.

Key words: D-dimer, IgA, nonspecific reaction, false high value

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 18:56–60, 2013
