

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-163406

(P2004-163406A)

(43) 公開日 平成16年6月10日(2004.6.10)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

GO 1 N 33/53

F I

GO 1 N 33/53

L

GO 1 N 33/53

X

テーマコード (参考)

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2003-206698 (P2003-206698)	(71) 出願人	398032751
(22) 出願日	平成15年8月8日 (2003.8.8)		デイド・ベーリング・マルブルク・ゲゼル
(31) 優先権主張番号	02017913.1		シャフト・ミット・ベシユレンクテル・ハ
(32) 優先日	平成14年8月9日 (2002.8.9)		フツング
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		ドイツ連邦共和国 マルブルク/ラーン (
			番地なし)
		(74) 代理人	100091731
			弁理士 高木 千嘉
		(74) 代理人	100080355
			弁理士 西村 公佑
		(74) 代理人	100105290
			弁理士 三輪 昭次
		(72) 発明者	ヴォルフガング・コルテ
			スイス国9010ザンクトガレン、シュラ
			ッテルシュトラーセ26

(54) 【発明の名称】 深部静脈血栓症 (DVT) のインビトロ診断に関するCRPおよびD-ダイマーの組合せ

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 深部静脈血栓症が疑われる患者に対するインビトロ診断方法の提供。

【解決手段】 D - ダイマーおよびCRPについての患者サンプルの試験を組み合わせることにより、DVT診断の感度および負の予測値の両方が100%まで増大されることからなる。

【効果】 D - ダイマーおよびCRPの組合せは、生化学マーカーのみによって患者を評価し、従って患者の相当部分において労力 - および時間 - 集約的な、超音波検査および追加の検査の必要をできる限り排除することを可能とするだろう。

【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

以下の工程：

(a) D - ダイマーの検出試薬を用いて患者由来の液体サンプルを試験する工程；

(b) 上記試験結果の評価：

(i) D - ダイマーの濃度が、予め定義されたカットオフ値に等しいかまたは上回っていることがわかった場合、DVTは上記患者から除外されず；

(ii) D - ダイマー濃度が、上記カットオフ値を下回っていることがわかった場合、(c)に従ってさらに試験が実施される工程：

(c) C - 反応性タンパク質 (CRP) の検出試薬を用いて患者由来の液体サンプルを試験する工程；

(d) 試験結果の評価：CRP - 濃度が、予め定義されたカットオフ値を下回っていることがわかった場合、DVTは上記患者から除外される工程、

を包含する、危険な状態にある患者における深部静脈血栓症 (DVT) の存在を診断上除外する方法。

10

## 【請求項 2】

液体サンプルが血清、血漿または全血である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

D - ダイマーの検出試薬および CRP の検出試薬が、互いに独立して免疫アッセイに基づく、請求項 1 に記載の方法。

20

## 【請求項 4】

D - ダイマーの検出試薬および CRP の検出試薬が、互いに独立して以下の群：ELISA、濁り測定、比濁分析、粒子強化された濁り測定、粒子強化された比濁分析、ラテックス凝集反応から選択される試験原理に基づく、請求項 3 に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、深部静脈血栓症が疑われる患者に対するインビトロ診断に関し、この方法において、D - ダイマーおよび CRP についての患者サンプルの試験を組み合わせることにより、DVT 診断の感度および負の予測値を 100% まで増大することができる。

30

## 【0002】

## 【従来技術および発明が解決しようとする課題】

静脈血栓症は、好中球による静脈壁の初期浸潤および前炎症性サイトカインの初期増加を含む炎症プロセスが関係する<sup>1</sup>。より詳細には、最近の結果から、この炎症の調節において、IL - 10<sup>2,3</sup>および P - 選択<sup>4,5</sup>についての重要な役割が示唆されている。急性静脈血栓症での C - 反応性タンパク質 (CRP) 濃度の増加に関する以前の報告が論議されている<sup>7,8</sup>。最近、いわゆる「高感度」(hs)アッセイが臨床検査に導入され、非常に低い濃度範囲の CRP<sup>9</sup>について、信頼できる測定が可能となった。冠動脈疾患を有する患者において、hsCRP 測定は、将来の心臓血管事象に関するリスクの階層化を可能にする<sup>10,11</sup>。従って研究は、急性冠動脈症候群についての危険マーカーとして、hsCRP の使用に主に重点を置いている<sup>12</sup>。

40

## 【0003】

深部静脈血栓症が疑われる患者についての現在の診断ストラテジーは、通常、臨床確率の評価<sup>13</sup>を D - ダイマー測定と組合せ；このアプローチは、さらなる診断のための精密検査を必要とする患者を特定する<sup>14</sup>。このようなアプローチの診断精度は、明らかに、使用される D - ダイマーアッセイの質に依存する<sup>15</sup>。現代の、自動化された定量 D - ダイマーアッセイの質は、ここ何年かにわたって非常に高くなっているが、感度および負の予測値は、100% までは達していなかった。従ってさらなる画像化手順は、高い臨床確率 (clinical probability) を有する患者における DVT を確実に除外する必要があると考えられる<sup>17</sup>。連続的な画像化手順は、最初に D - ダイマーを定量化し、その後異常な D - ダイマー

50

濃度の場合に画像化するのと比較して、効果的なコストの低下を示した<sup>18</sup>。DVTが疑われる患者における最初の精密検査に関する目下の戦略は、疾患の除外に基づく。従って感度および負の予測値(NPV)が、このようなアプローチの最も重要なパラメータである。

【0004】

従って、時間の浪費および費用がかさむ連続的な画像化手順をできるだけ回避するため、インビトロ診断方法の感度および特異度を増大させることによりDVTの診断をさらに改善する必要がある。

【0005】

【課題を解決するための手段】

驚くべきことに、本発明は、D-ダイマーおよびC-反応性タンパク質(CRP)の試験を組み合わせることにより、DVT診断の感度および負の予測値を共に100%まで増大させられることを見出した。

【0006】

従って、本発明は、危険な状態にある患者におけるDVTの存在を診断上除外する方法に関し、この方法は以下の工程を包含する：

(a) D-ダイマーの検出試薬を用いて上記患者由来の液体サンプルを試験する工程；

(b) 上記試験結果の評価：

(i) D-ダイマーの濃度が、予め定義されたカットオフ値に等しいかまたは上回っていることがわかった場合、DVTは上記患者について除外されず；

(ii) D-ダイマー濃度が、上記カットオフ値を下回っていることがわかった場合、(c)に従ってさらに試験が実施される工程；

(c) C-反応性タンパク質(CRP)の検出試薬を用いて上記患者由来の液体サンプルを試験する工程；

(d) 試験結果の評価：CRP-濃度が、予め定義されたカットオフ値を下回っていることがわかった場合、DVTは上記患者について除外される。

【0007】

D-ダイマーおよびCRPは、濁り測定、比濁分析、粒子強化された濁り測定、粒子強化された比濁分析、ラテックス凝集反応、ELISA、および他に考えられる全ての免疫化学的または免疫組織学的試験方法のような当業者に公知の種々の免疫アッセイ試験原理を使用して、アッセイすることができる。これらおよび他の検出方法が、例えば「Labor und Diagnose」, 編. L. Thomas, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt, 1998, 第60章, または「Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology - An Introduction to Radioimmunoassay and Related Techniques」, 編. T. Chard, Elsevier, Amsterdam, 1987に記載されている。

【0008】

低濃度で検出可能なCRPは、しばしば高感度CRP(hsCRP)といわれ、この用語は以下でもまた用いられる。

【0009】

適切なカットオフ値は、周知の手順に基づくD-ダイマーアッセイおよびCRPアッセイに対して個々に当業者によって定義され得る。例として、以下の手順が適用され得る：例えば画像化手順に基づいて、DVTと診断された多数の患者およびDVTに罹患していない多数のプロバンド由来のサンプルが、D-ダイマーおよびCRPについて試験され得；異なるカットオフ値に基づくアッセイのそれぞれにより得られた試験結果およびD-ダイマーについての結果とCRPの結果の組合せの評価により、陰性サンプルは除外されるが、一方陽性サンプルは除外されないカットオフ値の組み合わせは、診断上有用であるとみなすことができる。

【0010】

本発明の好ましい実施形態は、D-ダイマーがおよそ0.5mg/lのカットオフ値を適用する粒子強化された濁り測定により試験される、上記危険な状態にある患者におけるDVTの

10

20

30

40

50

存在を診断上除外する方法である。

【0011】

本発明の別の好ましい実施形態は、CRPがおよそ4 mg/lのカットオフ値を適用する粒子強化された比濁法により試験される、上記危険な状態にある患者におけるDVTの存在を診断上除外する方法である。

【0012】

本発明のさらにもっと好ましい実施形態は、上記危険な状態にある患者におけるDVTの存在を診断上除外する方法であり、ここでD-ダイマーは、およそ0.5mg/lのカットオフ値を適用する粒子強化された濁り測定により試験され、そしてCRPは、およそ4 mg/lのカットオフ値を適用する粒子強化された比濁法により試験される。

10

【0013】

本発明による方法の診断効率をチェックするために、DVTが、評価された87人中40人の外来患者において示された(10人の患者において遠位のDVT、30人の患者において近位のDVT)。hsCRPは、DVTを有する患者において有意に増加するが(メジアン 11.75mg/l vs. 3.4mg/l,  $p = 0.0003$ )、遠位または近位のDVTを有する患者において違いはなかった。hsCRP濃度は性別と独立しているが、DVTを有さない患者においては年齢に弱い相関が見られた( $r = 0.36$ ,  $p = 0.013$ )。hsCRP値  $> 4$  mg/lは、高い確率のWellsスコア(見込比2.62, 95% CI 1.01 - 6.82)およびDVT(見込比 3.41, 95% CI 1.36 - 8.53)を予測した。本発明の方法によるD-ダイマー(カットオフ0.5mg/l)およびhsCRP(カットオフ4 mg/l)の組合せは、驚くべきことに感度および負の予測値(各々100%)を最大化し、かつ同時に特異度および正の予測値を増大する。

20

【0014】

以下で実験の詳細を含む本発明による方法がより詳細に記載される。これらの詳細は、決して本発明を制限するもとはみなされない。

本発明は、特許請求の範囲にさらに記載される。

【0015】

【実施例】

詳細な記載および実験

患者および方法

患者

評価される患者集団の詳細な記載が、他で公開されている<sup>20</sup>。この研究は、地域の倫理委員会により承認され、そして参加する患者には、インフォームドコンセントを与えている。簡潔には、深部静脈血栓症(DVT)の可能性についての精密検査に連続して参加できる患者が含まれ；患者が研究参加前に24時間を越えて抗凝固療法のいずれかを受けていた場合；患者が研究参加前3日間入院していた場合；または妊娠がわかった場合には、その患者は除外された。次いで予備試験確率が、Wellsらに従って測定され<sup>13</sup>、「高い」、「中程度」および「低い」確率群に区別された。その後、DVTを、コントラスト静脈造影法またはカラーコード化二重超音波検査法により診断または除外した。精密検査が陰性の場合、患者を3ヶ月追跡調査した。その患者らは、最初の精密検査が陰性で、かつ3ヶ月の追跡の間にDVTの兆候を生じなかった場合、DVTではないと判断された。

30

40

【0016】

アッセイ

患者の提示に関して、クエン酸添加血漿を取り出し、等分し、そして使用するまで-70で保存した。D-ダイマーの濃度は、自動化された、ラテックス強化された免疫比濁アッセイを使用して測定された(Tinaquant D-ダイマー<sup>16,20</sup>, Hitachi 917アナライザーで行われる、Roche Diagnostics)。0.5mg/lのカットオフ値<sup>16</sup>が、DVTの除外に用いられた。CRPが、Dade Behring高感度CRP(hsCRP)アッセイ<sup>9,21</sup>を用いて測定され、BN II比濁計(Dade Behring)で行った。

【0017】

統計

50

DVTを予測するためのhsCRPに関する受信者動作特性(ROC)曲線が、プロットされた。hsCRPレベルは、年齢、性別、D-ダイマー濃度およびWellsスコア(スピアマンの順位)と相関していた。DVTを有するか有さない患者、ならびに低い、中程度、および高い確率のWellsスコアを有する患者における、メジアンhsCRPレベルを比較した(マン-ホイットニー検定)。カットオフ値を超えるhsCRPレベルについて、高確率スコアおよびDVTの存在についての見込比を算出した。SigmaStat (Version 2.0, SPSS, Chicago, USA)およびMedCalc (Version - 5 - 5.0, Medcalc Software, Mariakerke, Belgium; ROC曲線, 見込比)ソフトウェアパッケージを使用した。

#### 【0018】

以下のアルゴリズムを使用して、D-ダイマーおよびhsCRPの組み合わせた使用を評価した: D-ダイマー濃度が0.5mg/lのカットオフを上回る場合、DVTの存在は除外することができない。D-ダイマーが0.5mg/lを下回る場合、hsCRP濃度もまた考慮され: hsCRPが4mg/lのカットオフ値を下回る場合(以下を参照)、患者はDVTではないと判断され、そうでなければ血栓症は除外されなかった。

#### 【0019】

D-ダイマーを用いた場合と、D-ダイマーに加えてhsCRPを用いた場合の精度を比較するため、両方のアプローチの特異度および正の予測値を、識別(100%)感度およびNPVにおいて比較した。

#### 【0020】

結果

DVTが疑われる87人の一連の外来患者が評価された。Wellsスコアは、76人の患者について利用可能であり、10人、30人、および35人の患者が、それぞれ低い、中程度または高い確率スコアを有した。コントラスト静脈造影法またはカラーコード化二重超音波検査法が、40人の患者のDVTを明らかにした(10人が遠位のDVTおよび30人が近位のDVT)。

#### 【0021】

DVTを有さない患者は、DVTを有する患者(11.75 mg/l, 95% CI 6.10 - 29.70mg/l,  $p = 0.0003$ )と比較して、有意に低いメジアンhsCRP濃度(3.4mg/l, 95% CI 1.61 - 5.54mg/l)を有した。hsCRPは、近位または遠位のDVTを有する患者において違いがなかった。

#### 【0022】

メジアンhsCRP濃度は、Wellsスコアが、低確率に対して3.01mg/l、中程度の確率に対して4.31mg/l、高確率に対して9.7mg/lであり、高と低~中の確率群間で有意な違いを伴った(図1)。粗のWellsスコアは、hsCRP濃度と弱い相関を示した( $r = 0.363$ ,  $p = 0.002$ )。高感度CRP濃度は、性別に独立であったが( $r = 0.36$ ,  $p = 0.013$ )、DVTを有さない患者の年齢と弱い線形相関を示した( $r = 0.28$ ,  $p = 0.081$ )。

#### 【0023】

D-ダイマーとhsCRPの間には中程度の相関が存在した( $r = 0.550$ ,  $p = < 0.0001$ )。hsCRPについてのROC曲線(曲線下の面積0.724, 95% CI 0.617 - 0.814)は、カットオフ6mg/lにおいて最も高い精度(最小の偽陰性および偽陽性結果)を示す。しかし、そのカットオフにおいて、感度およびNPVは最適状態には及ばなかった。従って、このレベルが最大の特異度の半分を表していたとすれば、4mg/lのhsCRPカットオフレベルもまた評価された。

#### 【0024】

高感度CRP値 > 4mg/lは、高確率のWellsスコア(見込比2.62, 95% CI 1.01 - 6.82)およびDVT(見込比 3.41, 95% CI 1.36 - 8.53)を予測した。

D-ダイマープラスhsCRPについての診断精度は、D-ダイマー単独についての精度よりも高く(100%感度および100%NPVにおいて比較した場合、特異度および正の予測値(PPV)は、6%および3%まで増大した。図2を参照)、しかし除外比率は幾分低かった(21%対29%)。

## 【0025】

上記で概説したアルゴリズムを使用して（すなわち、D - ダイマーがカットオフを下回る場合にのみ、hsCRPを考慮するため）、hsCRP濃度の考慮は、この研究において評価された30%の患者において必要であった。

## 【0026】

## 結果の議論

冠動脈疾患を有する患者において、hsCRPアッセイにより定量化される場合、（低レベルの）炎症の存在が、高リスク患者と非高リスク患者との間を、例えば再発性急性冠動脈症候群について区別する<sup>1,2</sup>。結果的に、疾患の一部としての炎症が、現在、介入試験において標的とされている<sup>2,2</sup>。

10

## 【0027】

静脈系における血栓症もまた、低レベルの炎症性応答を誘導する<sup>1</sup>。本発明者らは、このような患者の炎症の程度がWellsスコア<sup>1,3</sup>により評価される臨床像に関連することから、hsCRP濃度とこのスコアとが相関すると仮定した。カットオフ（4 mg/l）を上回るhsCRPを有する患者は、2.62および3.41の見込比を伴う高い確率のWellsスコアおよびDVTをおそらく有した。DVTを有する患者は、DVTを有さない患者より顕著に高いhsCRP濃度を有する。他で、CRP測定が、DVTが疑われる患者の精密検査において価値があることが、報告されている<sup>2,3</sup>またはこれに対して反ばくされている<sup>2,4</sup>。

しかし、この設定における高感度CRPアッセイの使用は、そのまままたはD - ダイマー測定との組合せいづれにおいても調べられていなかった。

20

## 【0028】

D - ダイマー（カットオフ0.5mg/l）およびhsCRP（カットオフ4 mg/l）測定を組み合わせた場合、DVTについての感度およびNPVは、それぞれ100%まで増大し、21%の除外比率を生じた。理論上、100%の感度およびNPVもまた、単純にD - ダイマーカットオフレベルを低下させることにより到達でき、これはhsCRPが厳密には診断精度の改善に拍車をかけないことを示唆する。この問題を評価するために、本発明者らは、100%感度および100% NPVを可能にするカットオフレベル（すなわち0.32mg/l）におけるD - ダイマーアッセイ単独（すなわちhsCRPなし）の特異度およびPPVを算出した。次いで本発明者らは、組み合わせられたアプローチの特異度およびPPVに対するこれらの結果を比較した（D - ダイマー、カットオフ0.50mg/l プラス hsCRP、カットオフ4 mg/l）。本発明者らは、特異度およびPPVが、組み合わせられたアプローチの使用により増大することを見出した（図2）。これは、組み合わせられたアプローチにおいてhsCRPを含むことがD - ダイマーアッセイの精度を正しく増大させることを示す。

30

## 【0029】

これらの結果は、D - ダイマーおよびhsCRPの組合せが、それぞれのカットオフを下回る場合、DVTの存在を除外するために使用され得ることを示す。従って、hsCRPレベルがWellsスコアにより評価されるようなクリニカルプレゼンテーションと関連することから、D - ダイマーおよびhsCRPの組合せは、生化学マーカーのみによって患者を評価し、従って患者の相当部分において労力 - および時間 - 集約的な、超音波検査および追加の検査の必要をできるかぎり排除することを可能とするだろう。

40

## 【0030】

本発明者らのデータから、本発明者らは、hsCRPがDVTの疑われる患者の精密検査において新規の診断ツールとして使用できると結論する。組合せて、D - ダイマー試験の感度および負の予測値（それぞれ100%まで）を最大化し、その上同時に特異度および正の予測値を最大化する。hsCRPにより評価されるプレゼンテーションにおける低レベルの炎症の程度は、Wellsスコアと相関し、そしてDVTの存在についての危険を表す。

## 【0031】

## 参考文献

1. Wakefield TW, Strieter RM, Wilke CA, Kadell AM, Wroblewski SK, Burdick MD, Schmidt R, Kunkel SL, Greenfield LJ. Venous thrombosis - associated inflammation a

50

- nd attenuation with neutralizing antibodies to cytokines and adhesion molecules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:258-68.
2. Henke PK, DeBrunye LA, Strieter RM, Bromberg JS, Prince M, Kadell AM, Sarkar M, Lundy F, Wakefield TW. Viral IL-10 gene transfer decreases inflammation and cell adhesion molecule expression in a rat model of venous thrombosis. *J Immunol.* 2000;164:2131-41.
  3. Downing LJ, Strieter RM, Kadell AM, Wilke CA, Austin JC, Hare BD, Burdick MD, Greenfield LJ, Wakefield TW. IL-10 regulates thrombus-induced vein wall inflammation and thrombosis. *J Immunol.* 1998;161:1471-6.
  4. Myers DD, Jr., Schaub R, Wroblewski SK, Lundy FJ, 3rd, Fex BA, Chapman AM, Greenfield LJ, Wakefield TW. P-selectin antagonism causes dose-dependent venous thrombosis inhibition. *Thromb Haemost.* 2001;85:423-9. 10
  5. Wakefield TW, Strieter RM, Schaub R, Myers DD, Prince MR, Wroblewski SK, Lundy FJ, Kadell AM, Brown SL, Henke PK, Greenfield LJ. Venous thrombosis prophylaxis by inflammatory inhibition without anticoagulation therapy. *J Vasc Surg.* 2000;31:309-24.
  6. Jossang B, Runde I. Diagnostic value of C-reactive protein and D-dimer in deep venous thrombosis. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1992;112:1153-5.
  7. Wong NA, Laitt RD, Goddard PR, Virjee J. Serum C-reactive protein does not reliably exclude lower limb deep venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 1996;76:816-7. 20
  8. Maskell NA, Butland RJ. A normal serum CRP measurement does not exclude deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 2001;86:1582-3.
  9. Roberts WL, Sedrick R, Moulton L, Spencer A, Rifai N. Evaluation of four automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. *Clin Chem.* 2000;46:461-8.
  10. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation.* 2001;103:1813-8.
  11. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group.* *Lancet.* 1997;349:462-6. 30
  12. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moyer LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators.* *Circulation.* 1998;98:839-44.
  13. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, Clement C, Robinson KS, Lewandowski B. Value of assessment of pretest probability of deep vein thrombosis in clinical management. *Lancet.* 1997;350:1795-8. 40
  14. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, Didier D, Unger PF, Patenaude JV, Bounameaux H. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet.* 1999;353:190-5.
  15. Kovacs MJ, MacKinnon KM, Anderson D, O'Rourke K, Keeney M, Kearon C, Ginsberg J, Wells PS. A comparison of three rapid D-dimer methods for the diagnosis of venous thromboembolism. *Br J Haematol.* 2001;115:140-4.
  16. Janssen MC, Heebels AE, de Metz M, Verbruggen H, Wollersheim H, Janssen S, Schuurmans MM, Novakova IR. Reliability of five rapid D-dimer assays compared to ELISA in the exclusion of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 1997;77:262-6.

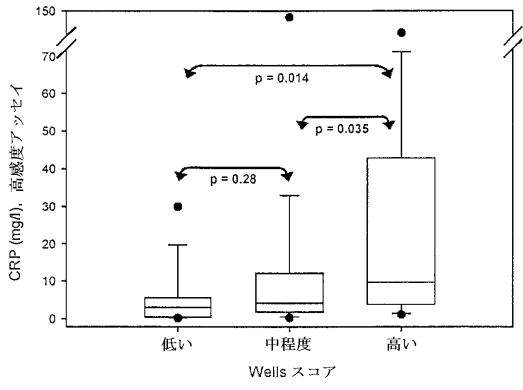
17. Kraaijenhagen RA, Lensing AW, Lijmer JG, Prandoni P, Prins MH, Ginberg JS, Buller HR. Diagnostic strategies for the management of patients with clinically suspected deep-vein thrombosis. *Curr Opin Pulm Med.* 1997;3:268-74.
18. Perone N, Bounameaux H, Perrier A. Comparison of four strategies for diagnosing deep vein thrombosis: a cost-effectiveness analysis. *Am J Med.* 2001;110:33-40.
19. Wakefield TW, Strieter RM, Prince MR, Downing LJ, Greenfield LJ. Pathogenesis of venous thrombosis: a new insight. *Cardiovasc Surg.* 1997;5:6-15.
20. Funfsinn N, Caliezi C, Demarmels-Biasiutti FD, Korte W, Z'Brun A, Baumgartner I, Ulrich M, Cottier C, Lammie B, Wuillemin WA. Rapid D-dimer testing and pre-test clinical probability in the exclusion of deep venous thrombosis in symptomatic outpatients. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2001;12:165-70.
21. Ledue TB, Weiner DL, Sipe JD, Poulin SE, Collins MF, Rifai N. Analytical evaluation of particle-enhanced immunonephelometric assays for C-reactive protein, serum amyloid A and mannose-binding protein in human serum. *Ann Clin Biochem.* 1998;35 ( Pt 6):745-53.
22. Albert MA, Staggers J, Chew P, Ridker PM. The Pravastatin Inflammation CRP Evaluation (PRINCE): Rationale and design. *Am Heart J.* 2001;141:893-8.
23. Jossang B, Runde I. Diagnostic value of C-reactive protein and D-dimer in deep venous thrombosis. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1992;112:1153-5.
24. Horney E, Lagerstedt C. Evaluation of analyses for exclusion of suspected thrombosis. Do not rely on the D-dimer test!. *Lakartidningen.* 1997;94:4777-9.

【図面の簡単な説明】

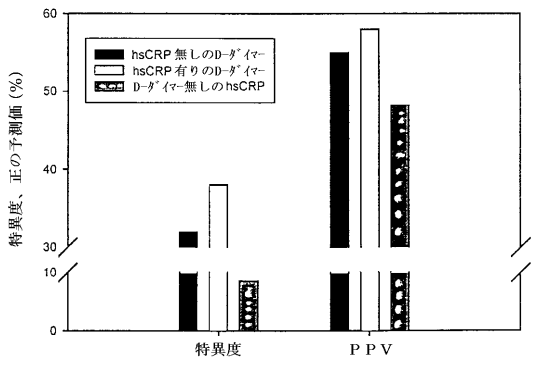
【図1】患者らの臨床確率（Wells）スコア<sup>13</sup>に関連して、DVTを有することが疑われる患者における、hsCRPアッセイにより測定されたCRPのメジアン値および分布。高確率を有する患者と比較して低いかまたは中間のいずれかの確率を有する患者間のCRPにおける違いは有意である。メジアンCRPレベルにおける漸次の増加が、確率スコアの増大に伴って見ることができる。

【図2】hsCRP測定との組合せの有無で、D-ダイマーアッセイに関する特異度および正の予測値（PPV）が示される。識別感度および負の予測値レベル（100%）において、計算がされた。精密検査スキームにhsCRPを加えると、特異度は6%まで増加し、そして正の予測値は3%まで増加する。

【 図 1 】



【 図 2 】

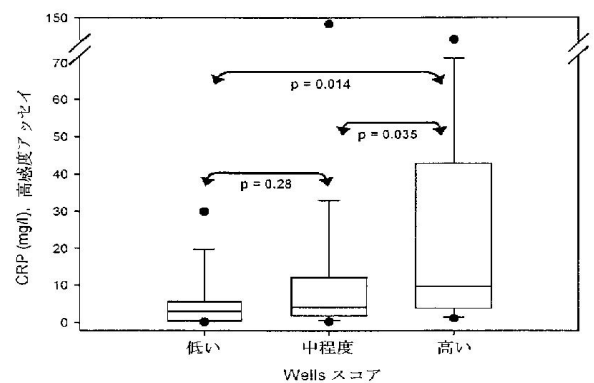


专利名称(译)	结合crp和d-dimer进行体外诊断深静脉血栓形成 ( dvt )		
公开(公告)号	<a href="#">JP2004163406A</a>	公开(公告)日	2004-06-10
申请号	JP2003206698	申请日	2003-08-08
[标]申请(专利权)人(译)	日德白令maru堡ゲゼルシャフトミツトベシユレンクテルハフツング		
申请(专利权)人(译)	德灵公司马尔堡 , Gezerushiyafuto-Mitsuto-Beshiyurenkuteru-有限公司		
[标]发明人	ヴォルフガングコルテ		
发明人	ヴォルフガング・コルテ		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/68		
CPC分类号	G01N33/6863 G01N33/6893 G01N2333/4737 G01N2800/226 Y10S436/811		
FI分类号	G01N33/53.L G01N33/53.X		
代理人(译)	西村 公佑		
优先权	2002017913 2002-08-09 EP		
其他公开文献	JP4181459B2		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

要解决的问题：为怀疑深静脉血栓形成的患者提供体外诊断方法。对患者样品进行D-二聚体和CRP检测的组合包括将DVT诊断的敏感性和阴性预测值均提高100%。[效果] D-二聚体和CRP的结合仅通过生化标志物评估患者，从而消除了大多数患者对劳动和时间密集型，超声检查以及其他检查的需求 可能的。[选择图]无

【 図 1 】



【 図 2 】