

## 급성 허혈성 뇌졸중 환자에서의 혈장 D-이합체가 단기 예후에 미치는 영향

이진형 · 김경진 · 김명국 · 유봉구

고신대학교 의과대학 신경과학교실

## D-dimer Predicts Short-Term Functional Outcome in Acute Ischemic Stroke

Jin-Hyung Lee, MD, Kyung-Jin Kim, MD, Meyung-Kug Kim, MD, PhD, and Bong-Goo Yoo, MD, PhD

Department of Neurology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

**Background:** The objective of the study was to evaluate the predictive value of plasma D-dimer at admission after acute ischemic stroke, and to assess its effect on short-term functional outcome.

**Methods:** Fasting plasma D-dimer was measured in 290 consecutive patients (61.7% men, mean age 67.0±12.3 years) within 3 days after the onset of acute ischemic stroke. The outcomes were measured at 3-months after stroke onset, by the modified Rankin Scale (mRS).

**Results:** Atrial fibrillation, hypertension, diabetes and involvement of the insular cortex, the levels of serum high sensitive C-reactive protein and D-dimer, as well as incidence of women and age, were all significantly higher in the poor outcome group ( $P<0.05$ ). After the adjustment of National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores on admission, the plasma D-dimer levels positively correlated with mRS (Spearman partial  $\rho=0.247$ ,  $P<0.001$ ). The cut-off value of D-dimer level for prediction of poor outcomes was 0.35 mg/L (sensitivity 0.70, specificity 0.63, area under the curve 0.71). Furthermore, two multivariate logistic regression analysis models were performed. One model excluded the NIHSS score as an independent variable, and demonstrated that D-dimer (odds ratio, 1.24 for every 1.0 mg/L,  $P<0.05$ ) was independently associated with poor functional outcome. Conversely, the other model which included the NIHSS score, did not show any such association.

**Conclusions:** Plasma D-dimer level is a useful marker for short-term outcomes in acute ischemic stroke, and may have a role in risk stratification for predicting a poor outcome.

J Neurocrit Care 2017;10(1):19-27

**Key words:** Cerebral Infarction; D-dimer; Prognosis

Received October 10, 2016

Revised January 19, 2017

Accepted January 24, 2017

**Corresponding Author:**Bong-Goo Yoo, MD, PhD  
Department of Neurology, Kosin  
University College of Medicine, 262  
Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267,  
Korea

Tel: +82-51-990-6364

Fax: +82-51-990-3077

E-mail: ybg99@naver.com

Copyright © 2017 The Korean Neurocritical  
Care Society

## 서론

한국에서 뇌졸중은 암과 심장질환 다음으로 사망률이 높은 질환이다. 뇌졸중 치료의 발전, 병원 내의 치료시스템의 개선, 뇌졸중 증상에 대한 대중들의 인식 향상으로, 2012년

에 심장질환보다 사망률이 낮아졌다. 하지만, 2012년 뇌졸중의 사망률은 100,000당 51.1로 여전히 높은 사망률을 보이고 있다.<sup>1</sup> 뇌경색에서는 여성, 고령, 심부전, 치매, 뇌졸중 병력, 뇌졸중 중증도, 당뇨병이 있는 경우에 예후가 불량하다고 알려져 있으며,<sup>2</sup> 최근에는 급성 허혈성 뇌졸중의 임상적

혹은 영상학적 예후를 알기 위한 생체표지자에 대한 연구들이 증가하고 있다. 염증성 표지자나 전염증성 사이토카인 (proinflammatory cytokine)이 뇌졸중의 초기 신경학적 증상의 악화와 불량 예후에 관련이 있는 것으로 보고되고 있다.<sup>3,4</sup>

혈장 D-이합체는 섬유소분해산물(fibrin degradation product)이며, 섬유소 침착과 안정 및 응고 항진을 나타내는 신뢰할 수 있고 민감한 표지자이다.<sup>5</sup> D-이합체는 생체 외에서도 비교적 안정된 상태를 유지하고 반감기가 길어서 다른 혈전 생성과 관련된 표지자들보다 임상에서 사용하기 유용하다.<sup>6</sup> 심장색전증에 의한 뇌경색에서 다른 기전에 의한 뇌경색보다 D-이합체가 높다.<sup>7</sup> 비관막성 심방세동과 관련된 뇌경색에서 D-이합체가 병변의 크기와도 관련이 있었다.<sup>8</sup>

혈장 D-이합체와 뇌졸중 예후와의 연구에서 D-이합체가 불량 예후의 독립적인 인자라는 보고들과<sup>9-12</sup> 그렇지 않다는 보고들이<sup>6,13-16</sup> 있다. 혈장 D-이합체의 급성 허혈성 뇌졸중 예후에 대한 연구는 전반적으로 많지 않으며,<sup>9,17</sup> 국내에서도 허혈성 뇌졸중에서 D-이합체에 관한 연구는 부족한 상태이다.<sup>12,18</sup>

본 연구는 급성 허혈성 뇌졸중 환자에서 혈장 D-이합체가 단기 예후에 어떤 영향을 미치는지를 살펴보고, 급성 허혈성 뇌졸중의 단기 예후에 대한 예측인자로서의 가치를 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

본 연구는 2011년 3월부터 2014년 6월까지 한 대학병원 신경과에 입원하여 신체검사와 뇌영상을 통해 급성 허혈성 뇌졸중으로 진단된 환자를 대상으로 하였다. 허혈성 뇌졸중은 Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)에 의해 분류하였다.<sup>19</sup> 연구 대상군의 수집 기간 동안에 내원한 뇌졸중 환자는 총 879명이었다. 발병 후 3일이 지난 허혈성 뇌졸중, 혈장 D-이합체가 측정되지 않은 경우, 뇌출혈, 폐렴, 폐혈증 등의 열성질환, 압, 2등급 이상의 관막성심질환, 만성신부전으로 투석 중, 3개월 후 추적관찰이 되지 않은 경우는 연구대상에서 제외하였다. 대상군은 총 290명이었다.

### 2. 방법

연구대상에 포함된 환자들의 임상적인 자료는 의무기록과 면담을 통해 얻었다. 대상 환자의 병력, 과거력, 뇌혈관질환에

대한 위험인자들이 수집되었고, 혈액검사, D-이합체, 심전도, 심초음파, 컴퓨터단층촬영, 자기공명영상, 컴퓨터단층촬영 혈관조영술이나 자기공명영상 혈관조영술이 시행되었다. 고혈압은 뇌졸중 급성기를 지나고 안정된 상태에서 수축기혈압 140 mmHg 이상이거나, 이완기혈압 90 mmHg 이상이 두 번 이상 있는 경우로 하였고, 현재 고혈압 약을 복용 중인 경우는 혈압의 여부에 상관없이 고혈압으로 정의하였다. 당뇨병 치료를 받았거나 입원 후 공복 혈당이 126 mg/dL 이상이거나 경구포도당내성검사에서 2시간 짜 혈당이 200 mg/dL 이상인 경우, 당화혈색소가 6.5 이상인 경우를 당뇨병으로 하였다. 고지혈증은 공복시 총 콜레스테롤 240 mg/dL 이상 혹은 저밀도지질단백 160 mg/dL 이상이거나 고지혈증 약을 복용 중인 경우로 하였다.

혈장 D-이합체 검사는 입원 후 다음날 아침 공복에 시행되었으며, 대부분의 대상군에서 내원 24시간 이내에 검사가 시행되었다. D-이합체는 STA-R Evolution 응고검사법 (Diagnostica Stago, Asnieres, France)을 이용한 면역혼탁법 (immunoturbidometry)으로 측정하였다.

모든 대상군에는 뇌 자기공명영상이 시행되었고, 섬피질 침범은 확산강조영상(diffusion-weighted image)을 통하여 침범 여부를 확인하였다.

예후는 발병 3개월 후 mRS (modified Rankin Scale)로 평가하였다.<sup>20</sup> 평가의 척도인 mRS는 환자의 전반적인 기능적 예후를 평가하는데 유용하다. 평가점수는 0-5 단계로 구성되며 6은 사망을 의미한다. mRS는 일상생활의 독립적 수행능력과 타인 도움의 필요 정도를 기준으로 전반적 기능을 평가한다. 좋은 예후는 mRS가 0-2점인 경우로 하였고, 불량 예후는 3점 이상으로 하였다.

### 3. 통계 및 분석

연속형 변수는 평균±표준편차로, 범주형변수는 빈도와 퍼센트로 표현했다. 좋은 예후군과 불량 예후군 간의 여러 변수들의 특성을 알기위해 Chi-square, *t*-test, Fisher's exact test, Mann-Whitney U test를 이용하여 분석하였다. 허혈성 뇌졸중의 TOAST 분류에 따른 혈장 D-이합체의 차이를 보기 위해 일원배치분산분석을 하였다. 연속형 변수는 혈장 D-이합체와 관련을 보기위해 상관분석과 편상관분석을 하였다. 좋은 예후군과 불량 예후군 간의 유의미한 차이를 보인 변수들로 예후에 미치는 영향을 확인하기 위해 로지스틱회귀분석을 시행하였고, 다른 변수들을 조정하기 위해 다중로지스틱회귀분석을 시행하여 교차비(odd ratio)와 95% 신뢰구간(confidence

interval)을 확인하였다. 혈장 D-이합체의 결정치(cut-off value)는 ROC 곡선(receiver operating characteristic curve)을 이용하여 분석하였다. 통계는 SPSS Version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고, 유의수준은 0.05로 하였다.

## 결 과

### 1. 대상군의 임상적 특성

급성 허혈성 뇌졸중 환자는 총 290명이고, 평균연령은 67.0±12.3세이다. 남성은 179명(61.7%)이며, 여성은 111명(38.3%)이다. 고혈압 77.6%, 당뇨병 38.6%, 고지혈증 29.0%,

**Table 1.** Baseline demographics and clinical characteristics of the acute ischemic stroke patients according to good or poor outcome groups

Clinical parameter	All (n=290)	Good outcome mRS ≤2 (n=224)	Poor outcome mRS >2 (n=66)	P-value
Mean age (years)	67.0±12.3	64.2±11.6	76.5±9.6	<0.001
Females, n (%)	111 (38.3)	77 (34.4)	34 (51.5)	0.012
Hypertension, n (%)	225 (77.6)	167 (74.6)	58 (87.9)	0.023
Diabetes, n (%)	112 (38.6)	79 (35.3)	33 (50.0)	0.031
Hyperlipidemia, n (%)	84 (29.0)	64 (28.6)	20 (30.3)	0.785
Coronary artery disease, n (%)	26 (9.0)	14 (6.3)	12 (18.2)	0.003
CHF, n (%)	13 (4.5)	5 (2.2)	8 (12.1)	0.001
Atrial fibrillation, n (%)	55 (19.0)	26 (11.6)	29 (43.9)	<0.001
Smoking, n (%)	136 (47.1)	113 (50.7)	23 (34.8)	0.024
Alcohol, n (%)	114 (39.4)	100 (44.8)	14 (21.2)	0.002
Systolic BP (mmHg)	158.9±27.9	158.9±28.4	158.9±26.6	0.999
Diastolic BP (mmHg)	88.7±17.0	88.9±16.2	88.0±19.6	0.751
Heart rate (/min)	79.3±17.3	77.9±15.8	84.2±21.1	0.026
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.0±3.3	24.1±3.2	23.4±3.6	0.193
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	91.1±28.6	95.8±27.3	74.9±27.1	<0.001
Albumin (g/dL)	4.15±0.44	4.19±0.41	3.98±0.52	0.003
Glucose fasting (mg/dL)	115.4±46.6	108.9±35.6	136.7±67.6	0.004
Total cholesterol (mg/dL)	191.8±45.5	191.1±42.9	194.1±53.5	0.679
HDL (mg/dL)	48.1±14.6	47.7±13.9	49.4±16.9	0.434
Triglycerides (mg/dL)	149.9±95.9	156.7±101.3	126.9±70.8	0.008
LDL (mg/dL)	114.2±41.1	114.2±39.5	114.4±46.6	0.969
hs-CRP (mg/dL)	0.8±2.4	0.6±1.7	1.8±3.9	0.021
Homocystein (uMol/L)	13.6±7.4	13.9±7.8	12.7±5.8	0.330
CK-MB (U/L)	2.9±3.4	2.5±2.5	4.2±5.1	0.008
D-dimer (μg/mL)	0.8±2.0	0.5±1.0	1.9±3.6	0.005
Insular involvement, n (%)	49 (16.9)	24 (10.7)	25 (37.9)	<0.001
NIHSS on admission	4.1±4.7	2.3±2.3	10.0±5.9	<0.001
mRS on 3 month	1.8±1.7	1.0±0.7	4.5±1.1	<0.001

CHF: congestive heart failure, BP: blood pressure, BMI: body mass index, eGFR: estimated glomerular filtration rate, HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein, hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein, CK-MB: creatine kinase-MB, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, mRS: modified Rankin Scale.

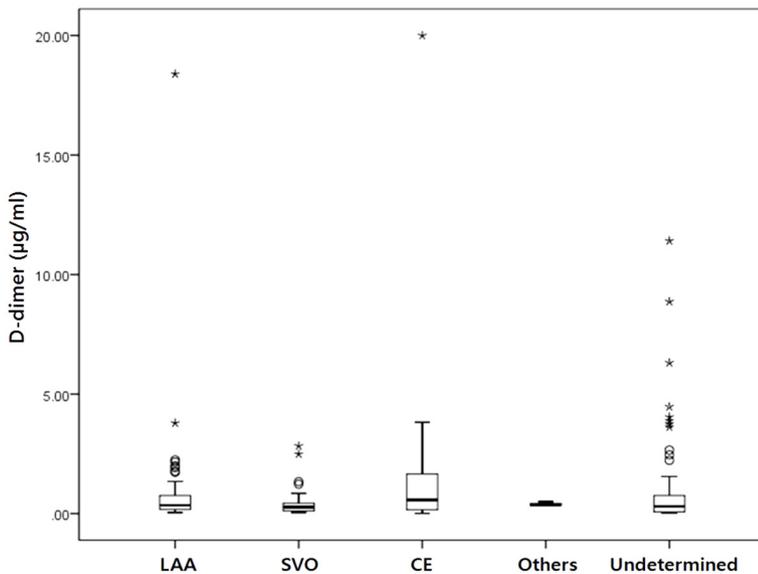
Data are presented as either mean ± standard deviation or number.

P-value was assessed using the T-test, Chi square or Fisher's exact test.

**Table 2.** Plasma D-dimer levels according to stroke etiology and prognosis

TOAST classification	All		Good outcome		Poor outcome		P-value
	n (%)	Mean±SD (µg/mL)	n (%)	Mean±SD (µg/mL)	n (%)	Mean±SD (µg/mL)	
LAA	64 (22.1)	0.9±2.3	46 (20.5)	0.5±0.6	18 (27.3)	1.9±4.3	0.015
SVO	79 (27.2)	0.4±0.5	72 (32.1)	0.3±0.4	7 (10.6)	0.8±1.0	0.548
CE	50 (17.2)	1.2±2.9	23 (10.3)	0.7±0.9	27 (40.9)	2.0±4.1	0.173
OD	3 (1.0)	0.4±0.1	3 (1.3)	0.4±0.1	0		
UD	94 (32.4)	0.9±1.8	80 (35.7)	0.7±1.6	14 (21.2)	2.3±2.5	0.001

TOAST, trial of org 10172 in acute stroke treatment; SD, standard deviation; LAA, large-artery atherosclerosis; SVO, small-vessel occlusion; CE, cardioembolism; OD, other determined; UD, undetermined. Data are presented as either mean ± standard deviation or number. P-value was assessed using Mann-Whitney U test.



**Figure 1.** Difference of plasma D-dimer levels according to stroke etiology. Plasma D-dimer levels were not significantly different according to stroke etiology defined by TOAST classifications ( $P=0.128$ , analysis of variance). TOAST, trial of org 10172 in acute stroke treatment; LAA, large-artery atherosclerosis; SVO, small-vessel occlusion; CE, cardioembolism; OD, other determined; UD, undetermined.

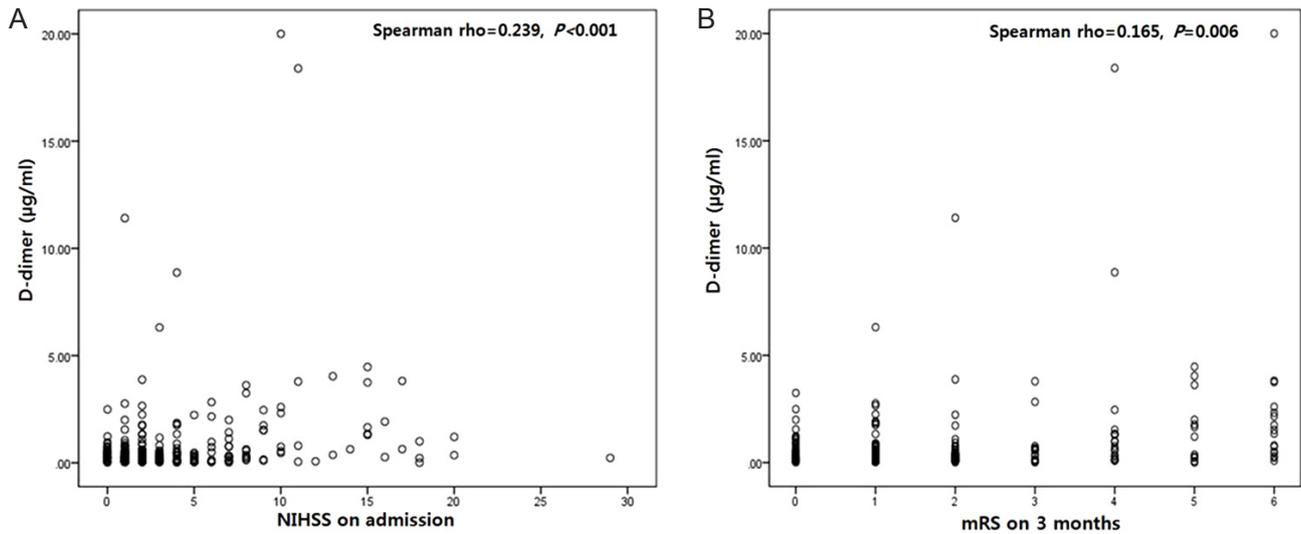
심방세동 19.0%, 관상동맥질환 9.0%의 순으로 동반질환이 있었고, 흡연은 47.1%, 음주는 39.4%를 차지했다. 자기공명 확산강조영상으로 확인된 섬피질의 침범은 49명(16.9%)이었다. 입원시의 미국 국립보건원 뇌졸중 척도(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 점수는  $4.1 \pm 4.7$ 점이었고, 3개월 후 mRS는  $1.8 \pm 1.7$ 을 보였다(Table 1). mRS는 0점 17.9%, 1점 42.8%, 2점 16.6%, 3점 5.2%, 4점 6.6%, 5점 4.8%, 6점 6.2%를 차지했다. mRS 1점이 가장 높은 빈도를 보였고, 사망률은 6.2%였다.

허혈성 뇌졸중의 TOAST 분류에 따르면, 큰동맥죽경화증(large artery atherosclerosis) 64명(22.1%), 작은동맥 폐색(small-vessel occlusion) 79명(27.2%), 심장성색전증(cardioembolism) 50명(17.2%), 기타 원인(other determined) 3명(1.0%), 원인불명(undetermined) 94명(32.4%)이었다

(Table 2). 분류에 따른 혈장 D-이합체의 유의한 차이는 없었다( $P=0.128$ , Fig. 1). D-이합체는 나이, 혈청 high sensitive C-reactive protein (hs-CRP), 크레아티닌, 추정사구체여과율(estimated glomerular filtration rate, eGFR), 알부민, 저밀도지질단백질과 유의한 상관관계가 있었다( $P<0.05$ ). 혈장 D-이합체와 입원시 NIHSS 점수(Spearman  $\rho=0.165$ ,  $P=0.006$ ), 3개월째 mRS (Spearman  $\rho=0.239$ ,  $P<0.001$ )와 약한 양의 상관관계가 있었다(Fig. 2). D-이합체와 3개월째 mRS는 입원시 NIHSS 점수를 조정 한 후에도 양의 상관관계가 있었다(Spearman partial  $\rho=0.247$ ,  $P<0.001$ ).

## 2. 좋은 예후군과 불량 예후군의 비교

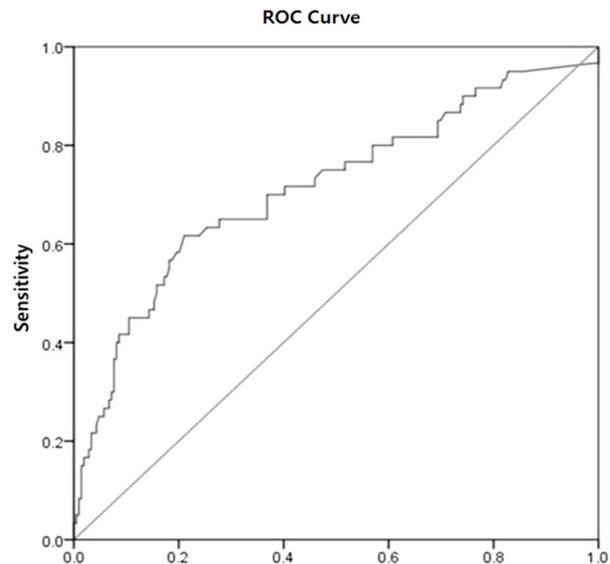
좋은 예후군과 불량 예후군은 각각 224명과 66명이었다. 좋은 예후군은 남성(63.6%)이 많았고, 불량 예후군은 여성



**Figure 2.** Correlation between plasma D-dimer levels and NIHSS on admission (A) and mRS (B) on 3 months. NIHSS on admission (A) and mRS (B) on 3 months were significantly correlated with plasma D-dimer levels. NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; mRS, modified Rankin Scale.

(51.5%)이 많았다. 나이는 불량 예후군에서 좋은 예후군보다 많았다. 고혈압, 당뇨병, 관상동맥질환, 울혈성심부전, 심방세동의 병력에서는 불량 예후군에서 유의하게 빈도가 높았다. 흡연과 음주는 오히려 좋은 예후군에서 높게 나타났다 ( $P<0.05$ ). 내원시의 혈압, 신체비만지수, 총콜레스테롤, 고밀도지질단백질, 저밀도지질단백질, 호모시스테인은 두 군에서 차이는 없었다. 심박수, 공복혈당, hs-CRP, CK-MB (creatin kinase-MB), D-이합체, 심피질 침범은 불량 예후군에서 높았고, 혈청 알부민, 혈청 중성지방, 추정사구체여과율은 좋은 예후군에서 높았다 ( $P<0.01$ , Table 1). TOAST 분류에 따라 좋은 예후군에서 원인불명, 작은동맥폐색, 큰동맥죽경화증, 심장성색전증 순의 빈도를 보였고, 불량 예후군에서는 심장성색전증, 큰동맥죽경화증, 원인불명, 작은동맥폐색 순을 보였다 (Table 2).

D-이합체는 좋은 예후군에서  $0.5\pm 1.0$  µg/mL이었고, 불량 예후군에서  $1.9\pm 3.6$  µg/mL로 불량 예후군에서 유의하게 높았다 ( $P<0.01$ ). 입원시의 평균 NIHSS 점수는 좋은 예후군은  $2.3\pm 2.3$ 점이었고, 불량 예후군은  $10.0\pm 5.9$ 점이었다. 3개월 후의 평균 mRS는 좋은 예후군은  $1.0\pm 0.7$ 점이었고, 불량 예후군은  $4.5\pm 1.1$ 점이었다 (Table 1). TOAST 분류에 따라서 좋은 예후군과 불량 예후군에서 D-이합체의 차이를 비교해 보았다. 큰동맥죽경화증과 원인불명에서 불량 예후군은 좋은 예후군에 비해 각각 유의하게 높은 D-이합체 수치를 보였다 (각각  $0.5\pm 0.6$  vs.  $1.9\pm 4.3$ ,  $P<0.05$ ,  $0.7\pm 1.6$  vs.  $2.3\pm 2.5$ ,  $P<0.01$ ). 작은



**Figure 3.** ROC curve. The cut-off value of serum D-dimer level for prediction of the poor outcome was  $0.35$  µg/ml (sensitivity 0.70, specificity 0.63, AUC 0.71). ROC, receiver operating characteristic; AVC, area under the curve.

동맥폐색, 심장성색전증에서 유의한 차이는 없었다 (Table 2).

### 3. 불량 예후의 예측을 위한 결정치의 평가

불량 예후군을 예측하기 위한 최적의 D-이합체 값을 알아보기 위해 ROC curve를 이용해 분석한 결과 결정치는  $0.35$  µg/mL

**Table 3.** Multivariate logistic regression analysis for poor outcome

Variables	Model 1		Model 2	
	Adjusted OR (95% CI)	P-value	Adjusted OR (95%CI)	P-value
Age (increase per unit)	1.11 (1.05-1.16)	<0.001	1.10 (1.03-1.16)	0.003
Sex (Female)	0.97 (0.42-2.24)	0.938	1.29 (0.41-4.10)	0.660
Hypertension	1.23 (0.39-3.91)	0.723	3.56 (0.60-21.17)	0.163
Diabetes	2.51 (1.11-5.66)	0.026	3.08 (0.96-9.85)	0.058
Atrial fibrillation	2.24 (0.86-5.82)	0.098	0.88 (0.21-3.65)	0.860
Insular involvement	3.16 (1.22- 8.16)	0.018	1.54 (0.36-6.61)	0.559
Heart rate (increase per unit)	1.01 (0.99-1.03)	0.511	1.01 (0.98-1.05)	0.461
eGFR (increase per unit)	0.99 (0.98-1.01)	0.300	0.98 (0.96-1.01)	0.132
Albumin (increase per unit)	0.62 (0.28-1.36)	0.234	0.34 (0.12-0.96)	0.041
hs-CRP (increase per unit)	1.16 (1.01-1.34)	0.041	1.14 (0.95-1.36)	0.166
CK-MB (increase per unit)	1.12 (1.00-1.25)	0.053	0.99 (0.80-1.23)	0.932
D-dimer (increase per unit)	1.24 (1.04-1.49)	0.019	1.11 (0.87-1.41)	0.411
NIHSS (increase per unit)			1.89 (1.50-2.39)	<0.001

eGFR: estimated glomerular filtration rate, hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein, CK-MB: creatine kinase-MB, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale.

이며, 민감도 70%와 특이도 63%를 보였다. Area under the curve (AUC)는 0.71이었다(Fig. 3).

**4. 불량 예후에 영향을 미치는 독립적 변수**

불량 예후에 관련된 인자들은 성별, 나이, 고혈압, 당뇨병, 심방세동, 심피질 침범, 심박수, 추정사구체여과율, 혈청 알부민, hs-CRP, CK-MB, D-이합체, NIHSS 점수였다. 불량 예후에 관련된 인자들을 독립변수로, 불량한 예후를 종속변수로 하였으며, NIHSS 점수를 독립변수에 포함하지 않은 모형과 포함한 모형으로 다중로지스틱회귀분석을 하였다.

NIHSS 점수를 독립변수에 포함하지 않은 모형에서 불량 예후와 독립적으로 관련이 있는 혈청생체표지자는 D-이합체와 hs-CRP이었고, D-이합체의 교차비는 1.24였다( $p < 0.05$ ). 예후와 관련된 다른 독립적 임상변수는 나이와 당뇨병이고, 임상학적 변수는 심피질 침범이었다. NIHSS 점수를 포함한 모형에서 불량 예후와 독립적으로 관련이 있는 변수는 나이, 낮은 혈청 알부민과 NIHSS 점수이었고, D-이합체와 hs-CRP, 당뇨병은 포함되지 않았다(Table 3).

**고 찰**

본 연구는 급성 허혈성 뇌졸중 환자의 단기 예후를 예측하는데 도움이 되는 표지자로서 혈장 D-이합체의 유용성을 알

아보고자 하였다. D-이합체가 급성 허혈성 뇌졸중 환자의 단기 예후를 예측할 수 있는 인자인지 확인하기 위해 두 모형으로 다중로지스틱회귀분석을 하였다. NIHSS 점수를 포함하지 않은 모형에서 D-이합체가 독립적으로 관련된 변수로 선정되었지만, 포함한 모형에서는 그렇지 않았다. D-이합체가 단기 예후에 직접적으로 영향을 주기보다는 발병 당시 뇌졸중 증증도와 관련이 있고, 이차적으로 단기 예후에 영향을 주었을 가능성이 있다. 하지만, 본 연구에서 D-이합체는 입원시 NIHSS 점수를 조정(adjust)한 후에도 3개월째 mRS와 양의 상관관계를 보였다. 상기 가능성에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

다른 연구들보다 본 연구의 대상군은 비교적 임상 상태가 심하지 않은 환자들이 많이 분포되어 있었다. NIHSS 점수가 평균 4점 정도로 낮았고, mRS가 2점 이하도 77%를 차지했다. 연구기간 동안의 뇌졸중 환자 중에 추적관찰이 이루어지지 않은 환자들이 제외되었는데, 이 중에 장애 정도가 심한 환자가 제외되었을 가능성이 높다. 퇴원 후 요양병원이나 재활병원으로 전원되어 외래 추적관찰이 되지 않았거나, 장애가 심하여 외래방문을 하지 않았을 가능성이 높다. 따라서, 불량 예후군의 환자 수가 적었을 것이다. 본 연구는 단일기관 연구이고, 대상군에 예후가 좋았던 환자들이 상대적으로 많이 포함되어 있어 전체 허혈성 뇌졸중을 모두 대변한다고 보기는 어렵다.

혈장 D-이합체는 일반적으로 정맥의 혈전색전증과 폐동맥

색전증의 진단을 위해 주로 사용되는 표지자로 알려져 있으며,<sup>21</sup> 허혈성 뇌졸중, 허혈성 심질환, 심부정맥혈전증, 감염, 악성종양, 임신 등에서 증가될 수 있다. D-이합체의 증가는 응고 항진을 의미하며, 결국 불량한 예후를 보이게 된다. 허혈성 뇌졸중에서 D-이합체의 증가는 뇌혈관의 진행되는 혈전 형성이나 전신 응고 상태의 항진을 의미할 수 있으며,<sup>22</sup> 증가된 D-이합체가 염증 반응을 촉발시킬 수도 있을 것이다. 결국 증가되고 활성화된 염증과 응고가 뇌졸중 예후의 악화에 관여할 것이다.

혈장 D-이합체 측정은 발병 3일 이내에 입원한 사람을 대상으로 입원 24시간 이내에 대부분 이루어졌고, 주로 발병 24시간 이내에 측정되었다. 혈장 D-이합체의 수치의 변동은 뇌졸중의 아형에 따라 차이가 있다는 연구 결과도 있으며, 뇌경색 발병 7일까지는 거의 일정한 수준을 유지하는 것으로 알려져 있다.<sup>23</sup> 여러 연구들에서는 발병 1일, 3일, 7일 이내의 급성 허혈성 뇌졸중 환자를 대상으로 연구들이 주로 진행이 되었는데, D-이합체가 7일 정도는 일정하게 유지되므로 측정 시간이 연구 결과에 미치는 영향은 크지 않을 것이다. 이런 특성은 혈장 D-이합체의 표지자로서의 장점에 해당될 것이다. 하지만 허혈성 뇌졸중의 초기 악화를 보이는 경우도 많기 때문에 악화를 보이는 경우에 표지자 값의 변화가 일어나지 않을 가능성이 있는 것은 표지자로서 단점에 해당할 수도 있을 것이다. 진행성 뇌졸중이나 재발성 뇌졸중에서 D-이합체의 연속적인 변화에 대한 연구도 향후 관심 있는 연구 주제가 될 수 있을 것이다.

허혈성 뇌졸중의 예후 결정에 관여한다고 알려진 인자는 나이, 성별, 심부전, 뇌졸중 병력, 뇌졸중 중증도, 당뇨병이 있다.<sup>2,24</sup> 혈액검사로는 C반응성 단백,<sup>10,15</sup> D-이합체,<sup>9,25</sup> 섬유소원(fibrinogen),<sup>15</sup> plasminogen activator inhibitor-1<sup>16</sup> 등이 알려져 있다. 본 연구도 여성에서 예후가 좋지 않았다. 심방세동의 빈도는 남성에서 16.2%, 여성에서 23.4%를 보였다. 심장기원의 색전이 여성에서 더 많이 생겨, 큰 뇌병변을 초래하고 예후에 영향을 미쳤을 것이다. 그 외에도 여성에서 보다 많은 위험인자, 고령, 근력 저하가 예후에 영향을 줄 것이다. 고령, 심부전, 당뇨병이 예후에 나쁜 영향을 미쳤고, 이런 결과는 다른 연구들과 유사하였다.

D-이합체는 고령, 신경학적 장애가 심한 경우, 허혈성 뇌병변이 큰 경우, 심장색전과 큰동맥죽상경화증인 경우, 불량 예후인 경우에 증가한다고 한다.<sup>4,8,9,12,26</sup> 허혈성 뇌졸중에서 심장색전으로 인한 경우가 가장 높은 D-이합체치를 보인다.<sup>7</sup> 본 연구에서 D-이합체는 나이, NIHSS 점수, 혈청 hs-CRP와 크레아

티닌과 상관관계가 있었고, 불량 예후군에서 D-이합체가 높은 결과를 보였다. TOAST 분류에 따른 D-이합체의 차이는 없어서 다른 연구 결과와는 달랐다. 아마도 각 아형의 수가 많지 않고, 분류가 불명확한 군의 수가 많아서 유의한 차이가 나지 않은 것으로 여겨진다.

D-이합체가 예후와 관련에 대해서 관련이 있다는 보고<sup>4,8,9-12</sup>와 관련이 분명하지 않다는 보고<sup>6,13-16</sup>가 있다. 이전의 연구에서 D-이합체와 예후 사이의 관계가 다른 결과를 보였던 것은 연구에 따라서 예후를 판단하는 기준으로 본 연구와 같이 mRS를 사용한 경우,<sup>8,13,27</sup> 재발,<sup>12,13</sup> 심혈관계 질환의 발생,<sup>13,14</sup> 사망,<sup>15,16</sup> NIHSS가 호전되었는지 여부<sup>22</sup> 등으로 다양하였다는 점과 관련 있는 것으로 생각된다. mRS를 예후의 기준으로 한 연구에서는 예후와 D-이합체가 관련이 있었다.<sup>8,11,13,27</sup>

급성 허혈성 뇌졸중에서의 연구는 D-이합체가 급성뇌졸중의 정도와 단기 예후와 관련이 있다고 한다.<sup>27</sup> 중국인을 대상으로 한 연구에서도 급성기의 D-이합체의 증가는 불량 예후와 관련이 있었다.<sup>22</sup> 아시아 인종에서는 두개내의 혈관질환이 많고, 백인에서는 두개외의 혈관인 목동맥질환의 빈도가 높다. 본 연구는 한국인을 대상으로 한 연구이며 다른 아시안계인 중국 연구들과 비슷한 결과를 보였다. 한국인에서도 D-이합체가 단기 예후의 예후 인자임을 알 수 있었다.

뇌졸중에서 D-이합체의 임상적인 가치는 분명히 있다. 뇌졸중 유형 간의 차이가 있고, 뇌졸중에서 암과의 관련이나 정맥혈전이나 폐색전과의 관련도 알려져 있다. 본 연구에서는 큰동맥죽상경화증과 원인불명에서 불량 예후군은 좋은 예후군에 비해 각각 유의하게 높은 D-이합체를 보였지만, 다른 유형에서는 좋은 예후와 불량 예후군에서 D-이합체의 유의한 차이는 없었다. 각 군에서의 대상자 수가 적어서 한계는 있지만, TOAST 분류 각 유형에서 불량 예후군에서 D-이합체 평균치는 좋은 예후군 보다 높았다. D-이합체가 과응고성을 보이지 않는 것으로 알려진 군에서도 불량 예후군에서 D-이합체 평균치가 좋은 예후군 보다 높게 나온 것은 높은 D-이합체가 뇌혈관 내에서 혈전형성을 반영하였거나, 전신적인 과응고성,<sup>9</sup> D-이합체의 염증반응과 관련된 상승<sup>28</sup>으로 인해 불량한 예후가 발생하였을 가능성 등을 고려할 수 있다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 대상을 급성 허혈성 뇌졸중 환자로 한정하여 정상 대조군과의 비교가 없다는 점이다. 둘째, 불량 예후의 환자수가 좋은 예후군보다 많이 적다는 점이다. 셋째, 본원에 방문한 환자만을 대상으로 한 단일기관 연구여서 전체 허혈성 뇌졸중 환자를 대변한다고 보기에 어려움이 있다. 넷째, 급성 허혈성 뇌졸중에서 심부정맥

혈전증을 동반한 경우를 배제하기 위한 말초혈관초음파가 이루어지지 않아 심부정맥혈전증에 의한 D-이합체 상승을 배제할 수 없다. 추후에 더 많은 대상자로 전향적 연구를 하는 것이 필요할 것이다.

본 연구는 급성기 허혈성 뇌졸중 환자를 대상으로 예후를 평가하는 혈액 표지자의 역할에 대한 연구이다. 기존의 여러 질환에서 혈장 D-이합체가 가지는 진단 및 예후 인자로서 역할을 허혈성 뇌졸중에 적용하여 D-이합체가 단기 예후의 예측에 주요 인자가 될 수 있음을 알 수 있었다.

## 결론

급성 허혈성 뇌졸중 환자에서 높은 혈장 D-이합체는 불량 예후와 관련이 있었고, TOAST 분류에 따른 큰동맥경화증과 원인불명에서 높은 D-이합체는 불량 예후와 관련이 있었다. 혈장 D-이합체는 급성 허혈성 뇌졸중의 단기 예후 위험도 예측에 역할을 할 수 있을 것으로 여겨지며, 전향적인 연구를 통해 단기 및 장기 예후에 미치는 연구를 하는 것이 D-이합체의 예후 인자로서의 역할을 이해하는데 좀 더 도움이 될 것이다.

## REFERENCES

- Kim JS. Stroke becomes the 3rd important cause of death in Korea; is it a time to toast? *J Stroke* 2014;16:55-6.
- Howard G, Walker MD, Becker C, Coull B, Feibel J, McLeroy K, et al. Community hospital-based stroke programs: North Carolina, Oregon, and New York. III. factors influencing survival after stroke: proportional hazards analysis of 4219 patients. *Stroke* 1986;17:294-9.
- Vila N, Castillo J, Dávalos A, Chamorro A. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke. *Stroke* 2000;31:2325-9.
- Whiteley W, Jackson C, Lewis S, Lowe G, RumLey A, Sandercock P, et al. Inflammatory markers and poor outcome after stroke: a prospective cohort study and systematic review of interleukin-6. *PLoS Med* 2009;6:e1000145.
- Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. *Clin Chem* 2011;57:1256-62.
- Haapaniemi E, Tatlisumak T. Is D-dimer helpful in evaluating stroke patients? A systematic review. *Acta Neurol Scand* 2009;119:141-50.
- Dougu N, Takashima S, Sasahara E, Taguchi Y, Toyoda S, Hirai T, et al. Differential diagnosis of cerebral infarction using an algorithm combining atrial fibrillation and D-dimer level. *Eur J Neurol* 2008;15:295-300.
- Matsumoto M, Sakaguchi M, Okazaki S, Furukado S, Tagaya M, Etani H, et al. Relationship between plasma (D)-dimer level and cerebral infarction volume in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:64-72.
- Barber M, Langhorne P, RumLey A, Lowe GD, Stott DJ. Hemostatic function and progressing ischemic stroke: D-dimer predicts early clinical progression. *Stroke* 2004;35:1421-5.
- Welsh P, Barber M, Langhorne P, RumLey A, Lowe GD, Stott DJ. Associations of inflammatory and haemostatic biomarkers with poor outcome in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:247-53.
- Tombul T, Atbas C, Anlar O. Hemostatic markers and platelet aggregation factors as predictive markers for type of stroke and neurological disability following cerebral infarction. *J Clin Neurosci* 2005;12:429-34.
- Kang DW, Yoo SH, Chun S, Kwon KY, Kwon SU, Koh JY, et al. Inflammatory and hemostatic biomarkers associated with early recurrent ischemic lesions in acute ischaemic stroke. *Stroke* 2009;40:1653-8.
- Squizzato A, Ageno W, Finazzi S, Mera V, Romualdi E, Bossi A, et al. D-dimer is not a long-term prognostic marker following acute cerebral ischemia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17:303-6.
- Di Napoli M, Papa F, Villa Pini Stroke Data Bank Investigators. Inflammation, hemostatic markers, and antithrombotic agents in relation to long-term risk of new cardiovascular events in first-ever ischemic stroke patients. *Stroke* 2002;33:1763-71.
- Rallidis LS, Vekelis M, Panagiotakos DB, Liakos GK, Krania E, Kremastinos DT. Usefulness of inflammatory and haemostatic markers to predict short-term risk for death in middle-aged ischaemic stroke patients. *Acta Neurol Scand* 2008;117:415-20.
- Lip GY, Blann AD, Farooqi IS, Zarifis J, Sagar G, Beevers DG. Sequential alterations in haemostasis, endothelial dysfunction, platelet activation and thrombogenesis in relation to prognosis following acute stroke: The west birmingham stroke project. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002;13:339-47.
- Ageno W, Finazzi S, Steidl L, Biotti MG, Mera V, Melzi D'Eril G, et al. Plasma measurement of D-dimer levels for the

- early diagnosis of ischemic stroke subtypes. *Arch Intern Med* 2002;162:2589-93.
18. Park YW, Koh EJ, Choi HY. Correlation between serum D-dimer level and volume in acute ischemic stroke. *J Korean Neurosurg Soc* 2011;50:89-94.
  19. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
  20. Bonita R, Beaglehole R. Recovery of motor function after stroke. *Stroke* 1988;19:1497-500.
  21. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:589-602.
  22. Yuan W, Shi ZH. The relationship between plasma D-dimer levels and outcome of Chinese acute ischemic stroke patients in different stroke subtypes. *J Neural Transm (Vienna)*. 2014;121:409-13.
  23. Hirano K, Takashima S, Dougu N, Taguchi Y, Nukui T, Konishi H, et al. Study of hemostatic biomarkers in acute ischemic stroke by clinical subtype. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:404-10.
  24. Sacco RL, Shi T, Zamanillo MC, Kargman DE. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan stroke study. *Neurology* 1994;44:626-34.
  25. Yang XY, Gao S, Ding J, Chen Y, Zhou XS, Wang JE. Plasma D-dimer predicts short-term poor outcome after acute ischemic stroke. *PLoS One* 2014;9:e89756.
  26. Koch HJ, Horn M, Bogdahn U, Ickenstein GW. The relationship between plasma D-dimer concentrations and acute ischemic stroke subtypes. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2005;14:75-9.
  27. Berge E, Friis P, Sandset PM. Hemostatic activation in acute ischemic stroke. *Thromb Res* 2001;101:13-21.
  28. Robson SC, Shephard EG, Kirsch RE. Fibrin degradation product D-dimer induces the synthesis and release of biologically active IL-1 beta, IL-6 and plasminogen activator inhibitors from monocytes in vitro. *Br J Haematol* 1994;86:322-6.