

□ 원 저 □

폐색전증의 진단에 있어 혈청 D-dimer 측정의 진단적 가치

울산대학교 의과대학 내과학교실, 정형외과학교실*

임채만 · 김홍규 · 최강현 · 이상도 · 고윤석 · 김우성 · 장재석* · 김동순 · 김원동

= Abstract =

Plasma D-dimer Determination in the Diagnosis of Pulmonary Embolism

Chae Man Lim, M.D., Hong Kyu Kim, M.D., Kang Hyun Choi, M.D., Sand Do Lee, M.D.,
Younsuck Koh, M.D., Woo Sung Kim, M.D., Jae Suck Jang, M.D.,*
Dong Soon Kim, M.D. and Won Dong Kim, M.D.

Department of Internal Medicine and Orthopedic Surgery,*
College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea

Background: The diagnosis of pulmonary embolism(PE) based on clinical findings is often elusive and therefore requires confirmative diagnostic method. Pulmonary angiography, though the gold standard for the diagnosis of pulmonary embolism, is an invasive method and requires trained personnel and special equipment. Lung V/Q scan, on the other hand, is a noninvasive method but the diagnostic specificity and sensitivity are not satisfactory in case that the results are either intermediate or low probability scan. Plasma D-dimer is generated when a thrombus is fibrinolysed by plasmin and is known to be increased in various thrombotic disorders.

The aim of this study was to investigate the value of the determination of plasma D-dimer level in the diagnosis of pulmonary embolism.

Methods: Pulmonary angiography was performed in 17 patients who were clinically suspected to have pulmonary embolism. 9 patients(PE, 56 ± 13.4 yrs, M:F=8:1) were diagnosed to have pulmonary embolism by pulmonary angiography. The control group were the 8 patients with negative pulmonary angiography and 13 orthopedic patients with no evidence of pulmonary embolism on scintigraphic and impedance plethysmographic studies(n=21) (non-PE, 54.5 ± 11.1 yrs, M:F=11:10). Plasma D-dimer was measured by latex agglutination method in study subjects and the results were analyzed according to the presence or absence of pulmonary embolism.

Results:

1) The increased level of plasma D-dimer was more frequently observed in the patients with pulmonary embolism than in the controls(>0.5 mg/L, 8 in PE, 10 in non-PE; <0.5 mg/L, 1 in PE, 11 in non-PE, p=0.049).

2) The diagnostic value of plasma D-dimer level higher than 0.5 mg/L were as follows: sensi-

vity 88.9%(8/9), specificity 52.4%(11/21), positive predictive value 44.4%(8/18), and negative predictive value 91.7%(11/12).

Conclusion: Plasma D-dimer determination showed high sensitivity and negative predictive value in the diagnosis of pulmonary embolism and is therefore thought to be useful in excluding the possibility of pulmonary embolism.

Key Words: Pulmonary embolism, Plasma D-dimer

서 론

폐색전증은 진단을 내리지 못하여 치료를 받지 못한 환자군에서의 사망률이 30%에 이르는 질환이나 일단 진단되어 치료를 시행하는 경우에는예후가 양호한 것으로 알려져 있다¹⁾. 폐색전증의 임상상은 비특이적이어서 이에 근거한 진단상 특이도가 낮고^{2~4)}, 또한 무증상인 경우가 적지 않다⁵⁾. 따라서 임상적으로 폐색전증이 의심되는 경우에도 임상 소견에 근거하여 항응고제 치료를 결정할 수 없고 확정적 진단법을 시행하여야 한다. 현재까지 폐색전증 진단법은 크게 나누어 관혈적 방법과 비관혈적 방법이 있으며, 전자의 방법은 폐동맥조영술, 후자의 방법은 대표적인 것이 폐환기-관류주사이다. 폐동맥조영술은 폐색전증을 확진할 수 있는 방법이나 관혈적인 검사로 약 0.5%의 사망률을 나타내며⁶⁾, 특수한 장비와 인력이 필요해서 임상에서 널리 이용하는데 제약이 있다. 한편 폐환기-관류주사는 비관혈적이고 그 결과가 고확률 주사소견(high probability scan)이나 정상 소견을 보이는 경우에는 비교적 진단의 특이도가 높지만 이러한 경우는 폐동맥색전증 전체예의 약 40%이며, 나머지는 중등도 혹은 저확률 주사(intermediate or low probability scan) 결과를 보여 진단적 민감도와 특이도가 낮다²⁾.

폐색전증을 일으키는 색전의 대부분은 하지의 심부정맥의 혈전으로⁷⁾, 최근 혈장응고 및 섬유소분해계의 활성화 표지자인 D-dimer나 thrombin-antithrombin III (TTA) complex 측정이 폐색전증의 비관혈적 진단법으로 유용한 지에 대한 연구보고들이 있었다^{8~12)}. D-dimer는 혈관내에 발생한 혈전의 섬유소망(fibrin network)이 안정된 후 플라스민(plasmin)에 의해 분해

되는 과정에서 생기는 섬유소분해산물의 하나이며¹⁵⁾, 지금까지의 연구 결과에 의하면 기준치 이내의 D-dimer치는 폐색전증의 진단에 있어 높은 민감도와 음성예측치를 갖는 것이 보고되고 있어^{8~12)}, 저자 등은 폐동맥조영술로 폐색전증이 확진된 환자 및 대조군을 대상으로 폐색전증의 진단에 있어서 혈장 D-dimer 측정의 의의를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1994년 4월부터 1995년 4월까지 서울중앙병원에 입원되어 임상적으로 폐색전증의 발생이 의심된 환자 17예 중 폐동맥조영술상 폐색전이 증명된 9예를 폐색전군으로 정의하였으며, 임상소견과 폐환기-관류주사 결과 폐색전증이 의심되었으나 폐동맥조영술 결과가 정상인 8예와 정형외과적 질환으로 입원된 수술전 환자로서 폐색전증의 임상소견은 없었으나 폐색전의 선별 검사로 시행한 폐환기-관류 주사 및 임피던스 지체용적법(impedance plethysmography) 결과가 모두 정상인 13예를 대조군 (총 21예)으로 하였다. 심부 정맥혈전의 기저질환은 폐색전군에서 정형외과적 손상 또는 수술이 6예, 뇌혈관질환, 심근경색 및 정맥류가 각각 1예씩 이었고, 대조군은 모두 정형외과적 손상이나 수술후 환자였다(Table 1).

2. 방 법

모든 대상에서 폐색전증의 흔한 임상상인 호흡곤란, 흉통, 불안, 분당 20회 이상의 빈호흡, 저산소혈증(predicted $PaO_2 = 109 - (0.43 \text{ age})$ 4 미만으로 정의 함) 및 심전도상 우심긴장 소견의 유무를 조사하였고, 환기

Table 1. Clinical Characteristics of Study Subjects

	Pulmonary embolism	
	present	absent
Age	56.3±13.4	54.5±11.1
Sex(M:F)	8:1	11:10
Predisposing conditions for DVT*		
Orthopedic surgery/trauma	6	21
Cerebrovascular disease	1	
Myocardial infarction	1	
Varicose vein	1	

*deep vein thrombosis

-관류주사, 임피던스 지체용적 측정 및 혈장 D-dimer 측정을 하였으며 각 검사는 양 군 모두 헤파린 투여전에 시행하였다. 임피던스 지체용적 측정은 최대정맥박출유량 측정법(maximal venous outflow, IMEX Lab 9000, IMEX Co, USA)으로 시행하였다. 기저 질환, 임상 소견 및 폐환기-관류주사상 폐색전증이 의심된 17예의 환자에서는 진단이 의심된 당일 채혈을 하여 혈장 D-dimer를 latex agglutination법(Dimertest, Baxter Diagnostics Inc., USA)으로 측정하였고, 그후 폐동맥조영술을 시행하였다. 폐동맥조영술은 D-dimer 측정 후 평균 1.02.4일(당일 12예, 4일 후 3예, 7일 및 10일 후 각각 1예)에 시행되었다.

3. 통 계

모든 결과는 평균 표준편차로 표시하였으며, 양군 간 빈도의 비교는 Fishers exact test를 이용하여 검증하였고 p값이 0.05 미만인 경우 통계적 유의성을 인정하였다.

결 과

1. 폐색전증군에서 임상적 소견, 최대정맥박출유량법 및 폐환기-관류주사의 진단율

폐색전증 환자에서 폐색전증의 증상이나 징후가 존재하였던 환자는 7예 였고 2예는 무증상이었다. 최대정

Table 2. Results of V/Q Scan in Patients with and Without Pulmonary Embolism

	Pulmonary embolism		total
	present	absent	
High probability scan	4	3	7
Non-high probability scan	1	9	10
Total	5	11	17

Sensitivity: 57.1%(4/7), Specificity: 90%(9/10)

Positive predictive value: 80%(4/5),

Negative predictive value: 75%(9/12)

Accuracy: 76.5%(13/17)

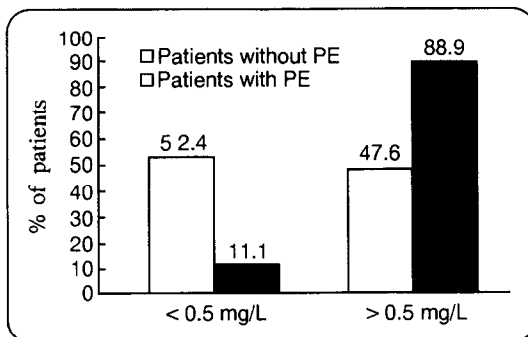


Fig. 1. Proportion of patients with plasma D-dimer level less than or above the cut-off of 0.5 mg/L in pulmonary embolism(p=0.049). PE: pulmonary embolism.

맥박출유량법 상 하지의 심부 정맥혈전이 진단된 경우는 폐색전증군에서 3예, 정상군에서는 1예였다. 고확률 폐환기-관류주사 결과는 폐색전증군에서 4예, 대조군에서 1예로 고확률 폐환기-관류주사의 진단적 민감도는 57.1%(4/7), 특이도 90%(9/10), 양성 예측치는 80%(4/5), 음성 예측치 75%(9/12), 진단의 정확도는 76.5%(13/17)이었다(Table 2).

2. 대조군 및 폐색전증군의 혈장 D-dimer치

Latex agglutination 법에 의한 혈장 D-dimer치의 결과는 대조군의 경우, 정상치인 0.5 mg/L 미만 11예 (52.4%), 0.5~1.0 mg/L 3예, 1.0~2.0 mg/L 5예, 2.0~4.0 mg/L 및 4 mg/L 보다 큰 경우 각 1예였고, 폐색전증군은 0.5 mg/L 미만(11.1%), 0.5~1.0 mg/L 및 1.0~2.0 mg/L 각 1예, 2.0~4.0 mg/L 및 4 mg/L 보다 큰

Table 3. Plasma D-dimer Level with Cut-off Value of 0.5 mg/L in Patients with and Without Pulmonary Embolism

	Pulmonary embolism		total
	present	absent	
D-dimer > 0.5 mg/L	8	10	18
< 0.5 mg/L	1	11	12
Total	9	21	30

Sensitivity: 88.9%(8/9), Specificity: 52.4%(11/21)

Positive predictive value: 44.4%(8/18),

Negative predictive value: 91.7%(11/12)

Accuracy: 63.3%(19/30)

경우 각 3예로 혈장 D-dimer치가 0.5 mg/L 이상으로 증가된예는 폐색전증군에서 총 9예중 8예(88.9%)로 대조군의 총 21예중 10예(47.6%)에 비해 유의하게 양성율이 높았다($p=0.049$)(Table 3, Fig. 1).

2. 혈장 D-dimer치의 진단적 효용

폐색전증군은 혈장 D-dimer치가 0.5 mg/L 미만인 경우 1예, 그 보다 큰 경우는 임상 증상 및 징후가 모두 없었던 환자 2예를 포함하여 8예이고, 대조군은 0.5 mg/L 미만인 경우 11예, 그리고 0.5 mg/L 보다 높은 경우는 10예로 혈장 D-dimer치 0.5 mg/L를 cut-off으로 했을 때 폐색전증 진단의 민감도 88.9%(8/9), 특이도 52.4%(11/21), 양성예측치 44.4%(8/18), 음성예측치 91.7%(11/12) 및 진단의 정확도 63.3%(19/30)였다 (Table 3).

고 찰

폐색전증의 흔한 임상상은 호흡곤란, 흉통, 불안 및 빈호흡, 빈맥, P_2 음 증가 등으로 비특이적이거나 민감도가 낮아 임상적 진단이 어려운 질환으로^{2,3)}, 현재까지 폐색전증의 진단은 폐환기-관류주사나 폐동맥조영술 등의 영상 진단법에 의존해 왔다. 폐색전증의 선별검사로 쓰이는 폐환기-관류주사는 폐동맥조영술에 비하여 비관혈적이며, 검사가 단순하고 비용이 상대적으로 적게 들며 반복하여 검사할 수 있는 장점들이 있다. 폐환

기-관류주사의 결과는 흔히 고확률, 중등도 및 저확률, 정상 소견으로 얻어지는데, 이중 고확률 및 정상소견을 진단적 주사소견(diagnostic scan)이라고 하여 고확률 주사소견의 경우 폐색전증의 존재는 88% 정도로서 임상적으로 폐색전증이 의심되는 경우에는 금기증이 없으면 항응고제를 투여할 수 있는 진단적 가치를 갖고 있으며, 정상 소견은 폐색전증의 존재를 거의 배제할 수 있는 것으로 알려져 있다²⁾. 반면, 진단적 주사소견이 아닌 결과를 비진단적 또는 비고 확률주사소견(nondiagnostic scan or non-high scan)이라 통칭하는데 이 경우 폐색전증 진단에 대한 민감도는 적게는 4%에서 많게는 46%까지이며, 전체 폐색전증예의 40~60% 가량은 이러한 비고 확률 주사소견인 것으로 알려져 있다^{16,17)}.

폐색전증의 진단에 있어 관혈적인 폐동맥조영술을 피하기 위한 위한 비관혈적 검사법으로 폐주사 외에 심전도^{18~20)} 및 동맥혈가스분석^{21~23)} 등이 있으나 그 진단적 민감도나 특이도가 만족할 만하지 못하다. 폐색전증은 대부분 심부 정맥 혈전의 합병증으로 혈관내 혈전의 발생이 선행되는 특징이 있어 혈전-섬유소분해제의 표지자를 이용한 비관혈적 진단의 가능성에 대한 연구가 보고되고 있으며, 이런 표지자의 대표적인 것이 thrombin-antithrombin III(TTA) complex^{13,14)}와 D-dimer이다. TTA complex는 트롬빈이 항트롬빈 III와 결합하여 생기고, D-dimer는 정맥내 발생한 혈전이 섬유소망을 이루어 안정된 뒤 플라스민에 의해 분해될 때 유리되는 것으로 이들의 혈장내 증가는 최근의 트롬빈 형성 및 이에 따른 섬유소분해의 과정이 활성화되었다는 혈액학적 지표이며, 심부 정맥 혈전, 급성심근경색 및 범발성혈액내응고증 등에서 혈장 농도가 증가되는 것이 알려져 있다^{24,25)}. 이중 D-dimer는 thrombin-antithrombin III complex에 비해 반감기가 3시간으로 비교적 길고 헤파린이 투여된 후에도 혈전이 존재하면 혈장내에서 계속 생성되는 특성이 있어 폐색전증의 진단 표지자로 더 우수한 것으로 보고되었다¹⁰⁾.

혈장 D-dimer의 측정법에는 Latex agglutination법과 ELISA법이 있으며^{10,12,15)}, 후자의 방법은 정량적인 장점이 있으나 결과가 신속하지 못한 단점이 있고, Latex agglutination법은 반정량적인 반면 결과를 신속

하게 얻을 수 있어, 폐색전증 유무의 신속한 결정이 요구되는 상황에서는 더 적절할 수 있다. 본 연구에서는 ELISA법에 의한 결과는 모든 대상에서 얻지 못하여 폐색전증 진단에 있어서 D-dimer의 정량적 가치는 확인할 수 없었다.

본 연구에서 고확률 주사소견의 진단율은 혈장 D-dimer에 비해 특이도(각각 95%, 52.4%)와 양성예측치(각각 80%, 44.4%)가 높은 반면, 혈장 D-dimer는 고확률 주사소견에 비해 민감도(각각 88.9%, 57.1%)와 음성예측치(각각 91.7%, 86.4%)가 높아 폐색전증의 진단에 있어 서로 보완적인 결과를 보였다. 기존의 연구에서 D-dimer의 폐색전 진단의 민감도는 89~100%, 음성예측치는 92~100%로 보고되었고, 본 연구의 결과도 이와 유사한 결과를 보였다^{8~12)}. 특히 임상적으로 폐색전증이 의심되나 폐주사 소견이 비고 확률인 환자만을 대상으로 했을 때도 혈장 D-dimer치가 기준치 미만이면 음성예측치가 98~100%라고 보고되었다¹⁷⁾.

결론적으로 혈장 D-dimer는 latex agglutination법에 의한 정상치 0.5 mg/L미만을 기준으로 했을 때 진단 특이도나 양성 예측율은 낮았으나 민감도는 88.9%, 음성예측율은 91.7%로 높았다. 즉 폐색전증의 진단에 있어 혈장 D-dimer치가 정상치보다 높은 것은 폐색전증의 확진에는 도움이 되지 않으나, 정상치 이내인 경우는 폐색전증의 발생했을 가능성이 희박하며 따라서 폐색전증을 배제하기 위한 폐동맥조영술은 피할 수 있을 것으로 사료되었다.

요 약

연구배경: 폐색전증의 진단에 있어 확진법인 폐동맥조영술은 관혈적이고 임상에서의 제약이 있으며, 폐환기 관류주사는 비고확률 소견인 경우 진단적 민감도 및 특이도가 낮은 문제가 있다. 혈장 D-dimer는 섬유소분해산물로 임상적으로 폐색전증이 의심되는 환자에서 증가되는 것이 알려져 있어 혈장 D-dimer의 측정이 폐색전증에 있어 어떤 진단적 가치가 있는지 알아보려고 하였다.

방법: 전향적 임상연구로 정상대조군 21예와 폐색전증 환자군 9예에서 latex agglutination법에 의해 혈장

D-dimer를 측정하고 폐동맥조영술 결과와 비교하였다.

결과:

1) 대조군 및 폐색전증군의 혈장 D-dimer치;

대조군의 혈장 D-dimer치는 21예중 0.5 mg/L 미만 11예, 0.5 mg/L 보다 높은 경우 10예였고 폐색전증군은 9예중 0.5 mg/L 미만 1예, 0.5 mg/L 보다 높은 경우 8예로 혈장 D-dimer치가 0.5 mg/L 이상으로 증가된 양성율은 폐색전증군에서 대조군에 비해 유의하게 많았다($p=0.049$).

2) 혈장 D-dimer치의 진단적 효용;

혈장 D-dimer치 0.5 mg/L를 cut-off으로 했을 때 폐색전증 진단의 민감도 88.9%(8/9), 특이도 52.4%(11/21), 양성예측치 44.4%(8/18) 및 음성 예측치 91.7%(11/12)였다.

결론: 폐색전증의 진단에 있어 혈장 D-dimer의 측정치가 cut-off(0.5 mg/L)치 이내인 경우 폐색전증의 존재 가능성은 매우 적을 것으로 사료되었다.

참 고 문 헌

- 1) Alpert JS, Smith R, Carlson CJ, Ockene IS, Dexter L, Dalen JE: Mortality in patients treated for pulmonary embolism. *JAMA* 236:1477, 1976
- 2) PIOPED Investigators: Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis(PIOPED). *JAMA* 236:2753, 1990
- 3) Dalen JE, Brooks HL, Johnson LW, Meister SG, Szucs M Jr, Dexter L: Pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 81:175, 1971
- 4) Bell WR, Simon TL, Demets DL: The clinical features of submassive and massive pulmonary emboli. *Am J Med* 62:355, 1977
- 5) 주용선, 최승원, 김우성, 김원동, 고윤석, 이수호, 조우신, 김기용, 문대혁, 류진숙, 이명혜, 성규보: 고관절 및 슬관절 수술전후의 폐색전증 발생빈도에 관한 연구. *대한내과학회지* 47(1):101, 1994

- 6) Bell WR, Simon TL: A comparative analysis of pulmonary perfusion scans with pulmonary angiography. *Am Heart J* **92**:700 1976
- 7) Bergqvist D, Lindblad B: A 30-year survey of pulmonary embolism verified at autopsy: An analysis of 1274 surgical patients. *Br J Surg* **72**:105, 1985
- 8) Bounameaux H, Slosman D, de Moerloose P, Reber G: Diagnostic value of plasma D-dimer in suspected pulmonary embolism. *Lancet* **ii**:628, 1988
- 9) Bounameaux H, Schneider PA, Slosman D, de Moerloose P, Reber G: Plasma D-dimer in suspected pulmonary embolism: A comparison with pulmonary angiography and perfusion-ventilation scintigraphy. *Blood Coag Fibrinol* **1**:577-9, 1990
- 10) Bounameaux H, Cirafo P, de Moerloose P, Schneider PA, Slosman D, Reber G, Unger PF: Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. *Lancet* **337**:196, 1991
- 11) Bridey F, Philipotteau C, Dreyfus M, Simonneau G: Plasma D-dimer and pulmonary embolism. *Lancet* **I**:791, 1989
- 12) Leitha T, Speiser W, Dudczak R: Pulmonary embolism. Efficacy of D-dimer and thrombin-anti-thrombin III complex determinations as screening tests before lung scanning. *Chest* **100**:1536, 1991
- 13) Bounameaux H, Slosman D, de Moerloose P, Reber G: Laboratory diagnosis of pulmonary embolism: value of increased levels of plasma D-dimers and thrombin III complexes. *Biomed Pharmacother* **43**:385, 1989
- 14) Demers C, Ginsberg JS, Johnston M, Whitaker AN, Brill-Edwards P, Panju A: D-dimer and thrombin-antithrombin III complexes in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemostas* **67**:408, 1992
- 15) Gaffney PJ, Creughton LJ, Callus M, Thorpe R: Monoclonal antibodies to crosslinked fibrin degradation products(XL-FDP). *Br J Haematol* **68**:83, 1988
- 16) Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay R, Dodd PE, Ockelford PA: Pulmonary angiography, ventilation lung scanning and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* **98**:891, 1983
- 17) Ginsberg JS, Brill-Edwards PA, Demers C, Donovan D, Panju AP: D-dimer in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Chest* **104**:1679, 1993
- 18) Panos RJ, Barish RA, DePriest WW Jr, Groleau G: The electrocardiographic manifestations of pulmonary embolism. *J Emerg Med* **6**:301, 1988
- 19) Petruzzelli S, Palla A, Pieraccini F: Routine electrocardiography in screening for pulmonary embolism. *Respiration* **50**:233, 1986
- 20) McIntyre KM, Sasahara AA, Littmann D: Relation of the electrocardiogram to hemodynamic alterations in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* **30**:205, 1972
- 21) Thames MD, Alpert JS, Dalen JE: Syncope in patients with pulmonary embolism. *JAMA* **238**:2509, 1977
- 22) Menzoian JO, Williams LF: Is pulmonary angiography essential for the diagnosis of acute pulmonary embolism? *Am J Surg* **137**:543, 1979
- 23) Jardin F, Bardet J, Sanchez A, Blanchet F, Bourdarias JP, Margairaz A: Massive pulmonary embolism without arterial hypoxemia. Pathophysiology in two cases. *Intens Care Med* **3**:77, 1977
- 24) Heaton DC, Billings JD, Hickton CM: Assessment of D dimer assays for the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Lab Clin Med* **110**:588, 1987
- 25) Francis CW, Connaghan DG, Scott WL, Marder VJ: Increased plasma concentration of cross-linked fibrin polymers in acute myocardial infarction. *Circulation* **75**:1170, 1987