

# D-dimer 검사의 실제\*

## D-Dimer Testing in Laboratory Practice

Armando Tripodi

Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center, Department of Internal Medicine, University of IRCCS and Mangiagalli, Milan, Italy

**Background:** D-dimer is a reliable and sensitive index of fibrin deposition and stabilization. As such, its presence in plasma should be indicative of thrombus formation. There are many conditions unrelated to thrombosis in which D-dimer concentrations are high, however, making its positive predictive value rather poor.

**Content:** Notwithstanding these limitations, D-dimer can be regarded as a most valuable laboratory tool to diagnose and manage a vast array of thrombosis related clinical conditions, including (a) diagnosis of venous thromboembolism (VTE), (b) identification of individuals at increased risk of first thrombotic event (both arterial and venous), (c) identification of individuals at increased risk of recurrent VTE, (d) establishment of the optimal duration of secondary prophylaxis after a first episode of VTE, (e) pregnancy monitoring, and (f) diagnosis/monitoring of disseminated intravascular coagulation (DIC). This article is aimed at reviewing the merits and pitfalls of these applications.

**Summary:** From my analysis of the literature, I draw the following conclusions. (a) D-dimer, as measured by a sensitive test, can be safely used to exclude VTE in symptomatic outpatients, provided that it is used in combination with the pretest clinical probability. (b) High concentrations of D-dimer are associated with an increased risk of recurrent VTE. (c) Patients who present with D-dimer above cutoff after stopping the regular course of oral anticoagulation benefit from extended prophylaxis. (d) Finally, D-dimer can be used as a fibrin-related degradation marker for the diagnosis/management of patients with DIC.

**Key Words:** D-dimer, Venous thromboembolism, Disseminated intravascular coagulation

D-dimer는 다음의 3가지 효소의 작용으로 생성되는 섬유소덩이(fibrin clot) 분해의 특이적 산물이다. 3가지 효소로는 (a) 트롬빈(thrombin), 응고 과정의 활성화로 생성되어 섬유소원(fibrinogen)을 섬유소덩이로 전환하는 효소; (b) 활성화된 XIII 응고인자(activated factor XIII), 섬유소 단량체(fibrin monomer) 사이의 공유 결합을 통해 섬유소덩이(fibrin clot)를 교차 결합시키는 효소; 그리고 (c) 플라스민(plasmin), 교차 결합된 섬유소를 분해하는 섬유소용해(fibrinolysis)의 최종 효소[1-3]가 있다. D-dimer의 특정 항원결정인자(epitope)에 대한 단클론항체(monoclonal antibody)는 교차

결합된 섬유소와는 반응하지만 섬유소원분해산물(fibrinogen degradation products)이나 교차 결합하지 않은 섬유소분해산물과는 반응하지 않으므로 섬유소 생성 및 안정화에 대한 생물학적 표지자로서 D-dimer는 높은 특이도를 갖는다[4]. 많은 종류의 D-dimer 검사법들이 개발되어왔고, 크게 세 가지 방법으로 분류된다. (a) 효소면역측정법(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA), 정량적이고 높은 민감도를 보이거나 검사에 많은 시간이 소요된다; (b) 라텍스-기반 면역검사(latex-based immunoassays) [5], 수기로 검사하고 육안으로 관찰하며, 반정량적이고 ELISA에 비해 덜 민감하나 더 신속하다[6]; (c) 면역혼탁법을 이용한 라텍스-기반 자동화 검사(latex-based automated assays) [7]가 있다. 라텍스-기반 자동화 검사는 정량적이고 ELISA만큼 민감하며 매우 신속하게 일반응고장비에서 검사가 가능하다. 항-D-dimer 단클론항체로 코

번역: 박미영, 김인숙

부산대학교 의학전문대학원 진단검사의학교실  
E-mail: iskim0710@gmail.com

Received: January 31, 2012

Revision received: January 31, 2012

Accepted: May 3, 2012

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2012, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

\*본 원고는 양 잡지의 발행인 사이의 협약에 의하여 Clinical Chemistry에 실린 영문 논문을 번역하여 게재하는 것으로, 본 논문을 인용하고자 할 때는 다음과 같이 원 논문을 인용하여야 함. 원 논문의 저자 사사표기 및 기타 원고의 내용과 관련이 없는 부분은 번역 과정에서 생략하였음. 참고문헌 표기 방식은 원문 방식을 그대로 사용하였음.

원문 인용: Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. Clin Chem 2011; 57(9):1256-62.

팅된 라텍스입자를 검사할 혈장과 섞는다. D-dimer가 없는 경우, 입자는 부유액에서 개별적으로 존재하여, 응고장비에서는 높은 혼탁도의 신호로 판독한다. D-dimer가 존재할 경우 라텍스 입자가 응집을 이루게 되고 부유액은 맑아지게 되어 낮은 혼탁도의 신호로 판독된다. 이러한 두 신호간의 차이는 D-dimer 농도와 비례한다.

다양한 임상상태에서 D-dimer 농도는 증가한다(Table 1). D-dimer 검사는 파종혈관내응고, 정맥혈전색전증, 허혈성 심질환, 뇌졸중, 그리고 혈전용해 치료를 포함하는 혈전과 관련된 임상상태의 여러 질환의 진단과 치료에 유용하게 사용할 수 있다. 반면에 혈전증과 관련이 없는 임상 상황에서도 D-dimer 농도의 증가가 관찰되어(Table 1), 혈전의 진단에 대한 D-dimer의 특이도를 낮춘다. 이런 제한점에도 불구하고, D-dimer 검사는 (a) 정맥혈전색전증의 진단, (b) 최초의 혈전 발병 후, 고위험 환자의 확인(동맥 및 정맥 혈전 모두), (c) 재발성 정맥혈전색전증의 고위험 환자 확인, (d) 정맥혈전색전증 최초 발병 후 2차 예방적 치료의 최적기간의 결정, (e) 임신의 모니터링, (f) 파종혈관내응고의 진단과 모니터링 등에 다양하게 적용되어 왔다.

1. 정맥혈전색전증의 진단

심부정맥혈전증(deep vein thrombosis)의 임상적 진단은 부정확하므로, 정맥 초음파가 최선의 검사이다[8-10]. D-dimer 검사는 예비임상적확률(pretest clinical probability)과 함께 사용 시 높은 음성예측도 때문에 지난 20년간 정맥혈전색전증의 진단에 유용한 도구로 이용되었다. D-dimer의 폐색전증의 진단에 대한 유용성은 Bounameaux 등[11]에 의해 처음으로 제시되었고, 이들은 폐색전증을 가진 환자들은 폐색전증이 없는 환자들에 비해 D-dimer 농도의 높은 중앙값을 갖는 것을 밝혀냈다. 그러나 폐색전증 환자와 그렇지 않은 환자들의 D-dimer 결과 분포는 겹쳤고, D-dimer 검사를 통한 폐색전증의 확인을 어렵게 하였다. 이 저자들은 기준치

(이 경우에는 500 µg/L)를 적용하면, 폐색전증 환자의 매우 소수만이 이 기준치보다 낮은 D-dimer 농도를 갖는 것을 알게 되었다. 이 사실로 이들은 D-dimer 검사는 폐색전증의 확진에는 유용하지 않지만 폐색전증을 배제하는 데는 신뢰성 있게 사용할 수 있다고 주장하였다[11]. 이 단순한 사실은 곧 심부정맥혈전증의 진단에도 확대되었고[12], D-dimer가 심부정맥혈전증에 대한 특이도는 낮지만, 높은 음성예측도를 가지는 신뢰성 있는 표지자라는 새로운 개념을 갖게 했다.

2. 판정 역치(Decision Thresholds)

이런 사실들을 고려해 볼 때, 최소 2개의 D-dimer 역치가 판정을 결정하는 데 고려되어야 한다. 첫 번째는, 건강인 결과 분포의 95 분위수로 계산된 전통적인 참고치이다. 이 판정 역치는 파종혈관내응고 및 관련 질환에서 D-dimer 결과 해석에 적용해야 한다. 두 번째 역치는 정맥혈전색전증이 의심되어, 정맥혈전색전증의 진단이 영상검사를 통해 객관적으로 확진된 환자들의 임상연구로 설정된다. 이때 D-dimer를 동시에 측정하고, 정맥혈전색전증에 대해 최상의 진단 민감도(높은 음성예측도)를 갖는 D-dimer 농도를 최적의 역치를 정하였다(Fig. 1). 두 번째 기준은 정맥혈전색전증 진단을 위해서만 사용해야 한다. 왜냐하면, 건강인 결과 분포의 95 분위수에 해당하는 D-dimer 값과 정맥혈전색전증 진단의 기준치는 같은 방법 내에서도 다를 수 있기 때문이다.

Table 1. Conditions characterized by increased D-dimer concentrations

Old age	Stroke
Neonatal period	Peripheral arteriopathy
Pregnancy	Aneurism
Hospitalization	Congestive cardiac failure
Disability	Hemolysis (falciform anemia)
Infection	Hemorrhage
Tumor	Acute respiratory distress syndrome
Recent surgery	Liver or renal disease
Trauma, burns	Inflammatory bowel disease
DIC	Thrombolytic therapy
VTE	Aortic dissection
Ischemic cardiopathy	

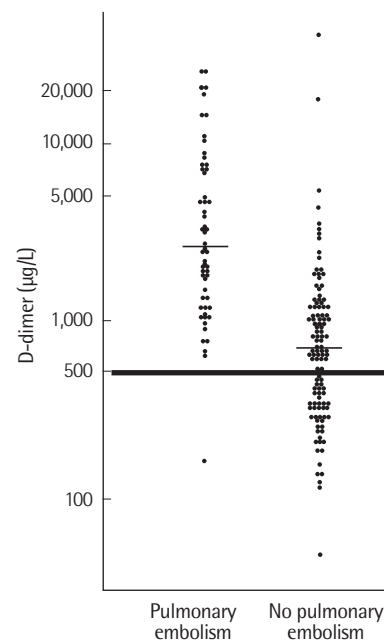


Fig. 1. D-dimer concentrations measured in plasma from patients with and without PE. The horizontal bold line represents the cutoff value. Reproduced from Bounameaux et al. [11] with the permission of the publisher.

### 3. 진단 전략(Diagnostic Strategies)

D-dimer 증가는 최근의 수술, 종양, 임신, 입원 등을 포함하여 혈전증이 없는 상태에서도 나타날 수 있다. 혈전증이 없는 상태에서 증가된 D-dimer 결과는 위양성 결과로 여겨야 한다. 반대로 혈전증이 있음에도 D-dimer가 음성인 상황도 있다. 그런 위음성 결과는 낮은 검사 민감도, 부정확한 기준치 계산, 저섬유소용해(hypofibrinolysis), 7-10일 이상 경과한 정맥혈전색전증 증상, 그리고 항혈전 치료의 시작 때문에 일어날 수 있다. D-dimer의 비교적 낮은 진단 특이도 때문에, 정맥혈전색전증의 배제에 대한 진단의 효율을 향상시키기 위한 여러 전략들이 수년간 개발되어왔다[13]. 첫째 전략은 정맥혈전색전증을 배제하기 위하여 D-dimer를 먼저 측정하는 것이다. 따라서, D-dimer가 기준치를 넘는 환자들만 영상검사를 시행하는 것이다. 이런 전략은 일부 정맥혈전색전증 환자들을 발견하지 못할 수 있고 항혈전치료를 받지 못할 수도 있으므로 안전하지는 않다.

둘째 전략은 영상검사를 먼저 시행하는 것이다. 이때 영상검사서 음성으로 나온 경우 D-dimer를 측정한다. 이런 접근은 차후에 근위부혈전(proximal thrombosis)으로 진행할 수 있는 장딴지정맥혈전(isolated calf vein thrombosis)만을 갖는 환자의 추적검사에 목적이 있다. 장딴지정맥혈전 환자는 영상검사에서는 음성이나, D-dimer는 기준치를 넘는다. 그러나, 이 전략은 필요없는 영상검사를 너무나 많이 시행하게 한다.

셋째 전략은 D-dimer를 예비임상적확률과 함께 측정하는 것이다[13]. 예비임상적확률은 임상적 징후, 위험인자, 심부정맥혈전증이나 폐색전증의 증상, 그리고 다른 진단을 포함하는 점수 체계

(scoring system)로 정해지고(Table 2), 점수가 높을수록 정맥혈전색전증의 가능성이 높다(Table 2). 이 접근은 세계적으로 혈전증 센터들에서 심부정맥혈전증과 폐색전증의 배제를 위해 가장 널리 사용된다(Fig. 2). Fig. 2에 기술된 과정은 심부정맥혈전증의 예비임상적확률 점수가 계산되고 D-dimer를 측정된 증상이 있는 외래 환자에게 적용된다. 만약 D-dimer가 기준치보다 낮고 임상적 확률(clinical probability)이 낮다면, 심부정맥혈전증은 높은 확률로 배제될 수 있다. 반대로, 만약 D-dimer가 음성이지만, 심부정맥혈전증의 임상적 확률이 높다면, 영상검사를 포함한 추가검사가 필요하다. 마지막으로, D-dimer가 양성이라면 임상적 확률에 상관없이 영상검사를 포함한 추가검사를 실시한다. 폐색전증에도 적절한 예비임상적확률과 함께 비슷한 알고리즘이 사용될 수 있다. 상기 전략은 정맥혈전색전증 배제에 높은 유용성을 나타낸다는 것이 증명되었다. Van Belle 등[14]은 3,000명 이상의 증상을 가진 환자를 대상으로 한 연구에서 낮은 예비임상적확률과 낮은 D-dimer의 조합은 3개월 추적 조사에서 정맥혈전색전증의 발병률이 0.5% 밖에 되지 않고 효과적으로 폐색전증을 배제할 수 있다고 연구하였다.

D-dimer 농도는 일반적으로 중양 환자에서 증가한다. 따라서, D-dimer 검사가 중양 환자의 정맥혈전색전증 진단에 안전하게 상용될지는 불명확하다. 일반적으로 진단 민감도는 좋으므로[15], D-dimer 검사는 정맥혈전색전증을 배제하는 데 안전하게 사용될 수 있다. 그러나 검사의 진단 특이도는 좋지 않아서 D-dimer는 다른 영상검사와 함께 사용해야 한다.

Table 2. Pretest clinical probability score\*

Deep vein thrombosis		PE	
Clinical signs or symptoms	Score <sup>†</sup>	Clinical signs or symptoms	Score <sup>‡</sup>
Active cancer	1	Clinical signs and symptoms of deep vein thrombosis	3
Paralysis or recent immobilization (plaster) of the lower limbs	1	PE as likely as or more likely than alternative diagnosis	3
Recently bedridden (>3 days) or recent major surgery	1	Heart rate > 100 bpm	1.5
Localized tenderness	1	Previous immobilization or surgery (within 4 weeks)	1.5
Leg swelling	1	Previous deep vein thrombosis or PE	1.5
Calf swelling	1	Hemoptysis	1
Edema (symptomatic leg)	1	Malignancy	1
Collateral veins	1		
Previous VTE	1		
Alternative diagnosis	-2		

\*Modified from Wells [13]; <sup>†</sup>Probability of deep vein thrombosis: <1, low; 1-2, moderate; >2, high; <sup>‡</sup>Probability of pulmonary embolism: <2, low; 2-6, moderate; >6, high.

### 4. 검사방법의 선택(Choice of Methods)

D-dimer 검사에는 많은 방법이 있다. 적절한 선택을 위해서는 다음과 같은 고려 사항에 주의해야 한다(Table 3). 첫째, 임상 연구를 통해 검사의 기준치가 정해지고 관리연구(management study)

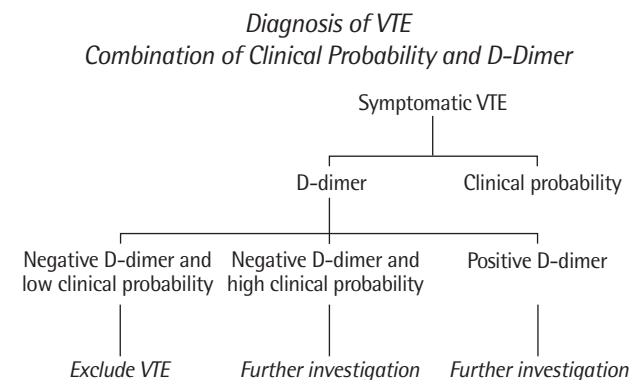


Fig. 2. Algorithm for the diagnosis of VTE describing the usefulness of D-dimer testing in combination with pretest clinical probability. This algorithm can be applied to symptomatic outpatients.

**Table 3.** Considerations in the choice of a D-dimer test

Cutoff determined by clinical studies
High diagnostic sensitivity (high negative predictive value)
Acceptable diagnostic specificity
Easily performed with rapid availability of results (within 30 min)
Good reproducibility around cutoff
Quantitative results

를 통해 검증되어야 한다. 북미시장에서 정맥혈전색전증의 진단의 배제에 사용되는 D-dimer 검사는 미국 식약청에 의해 심사를 받는다. 이 심사과정은 공식 승인 전에 특정 프로토콜에 따른 임상 연구의 수행을 필요로 한다. 방법들에 따라 다른 기준치를 나타낼 수 있고, 방법 간/검사실 간 표준화는 어렵다[16-18]. 둘째로, 검사 방법은 진단적으로 민감해야 하지만 너무 많은 영상검사를 피할 수 있을 정도의 진단 특이도를 가져야 한다. 셋째로, 검사방법은 쉽게 시행할 수 있고 결과를 빨리 얻을 수 있어야 한다. 넷째로, 검사 방법은 특히 기준치 근처에서 높은 재현성을 가져야 한다. 마지막으로, 검사방법은 정략적인 값을 내어주어야 한다. 높은 D-dimer 농도는 폐색전증의 중증도 및 불량한 예후와 관련이 있다고 보고된다[19]. 최근, Di Nisio 등[20]은 다른 D-dimer 방법들 간 진단 민감도와 특이도를 비교한 우수한 연구를 시행하였다. 그들은 ELISA와 라텍스-기반 정량검사가 반정량적 라텍스-기반 검사에 비해 심부정맥혈전증과 폐색전증 모두에서 진단 민감도가 높음을 보고하였다.

**1) TAKE-HOME MESSAGES**

D-dimer는 정맥혈전색전증의 배제나 확진을 위하여 단독으로 사용해서는 안 된다. 증상이 있는 환자에서 예비임상적확률과 민감한 방법의 D-dimer 검사를 동시에 시행할 때 정맥혈전색전증을 배제하는 데 안전하게 사용할 수 있다. 그러나, 다음의 환자에서는 혈전증이 있음에도 위음성으로 나올 수 있으므로 D-dimer를 안전하게 사용하지 못할 수도 있다(Table 4). (a) 정맥혈전색전증 증상이 나타난 지 14일 이상인 환자(오래된 혈전은 플라스민에 의한 분해가 감소하므로 D-dimer가 위음성으로 나타날 수 있다); (b) 저섬유소용해를 가지는 환자; (c) 정맥혈전색전증 의심 하에 치료적 해파린이나 경구용 항응고제를 사용하는 환자(이러한 약제는 D-dimer 생성을 억제한다). 마지막으로, 예비임상적확률과 조합한 D-dimer 검사는 노인, 입원환자 또는 재발한 정맥혈전색전증 환자에서는 주의해서 사용해야 한다(Table 4). 위의 상태에서는 낮은 특이도를 예상해야 하고, D-dimer를 사용하더라도 낮은 특이도 때문에 관련된 비싼 많은 영상검사를 시행하게 된다.

**Table 4.** Limitations on the use of D-dimer for VTE diagnosis

D-dimer cannot be used safely in the following situations:
Patients with symptoms of VTE for > 14 days
Patients with hypofibrinolysis
Patients with suspected VTE receiving therapeutic heparin or oral anticoagulants
D-dimer should be used with caution in the following situations:
Patients presenting with recurrent VTE
Elderly patients
Hospitalized patients

**5. 최초로 발생한 관상동맥 심질환에 대한 고위험 환자의 확인 (Identification of Individuals at Increased Risk for First Coronary Heart Disease)**

관상동맥 질환과 혈장 표지자의 관계에 대해 많은 장기간 전향적 연구를 통한 연구결과가 보고되었다[21]. 연구결과에서 가장 높은 상대위험도는 섬유소원으로 관찰되었고(교차비 1.8), D-dimer는 두 번째로 높은 상대위험도를 보였다(교차비 1.7). 이러한 값은 인구집단연구(population-based studies)에서 계산되었으나, 이 상대위험도가 개개인 환자에도 적용될 수 있을지는 알려져 있지 않다.

**6. 최초로 발생한 정맥혈전색전증에 대한 고위험 환자의 확인 (Identification of Individuals at Increased Risk for First VTE Event)**

Lowe [21]에 의해 고찰되었듯이 응고표지자의 높은 혈장 농도와 정맥혈전색전증 위험도의 상관성은 많은 환자-대조군 연구(case-control studies)에서 보고되었다. 가장 높은 상대 위험도는 교차비 3.0을 가지는 VIII번 응고인자(Factor VIII)로 관찰되었다. D-dimer 상대 위험도는 교차비 3.8로 더 높다. 그럼에도 불구하고, 이러한 상대 위험도는 환자-대조군 연구에서 산정되었기 때문에 전향적 연구에서는 다른 결과를 나타낼 수도 있다. Cushman 등[22]은 이러한 쟁점에 대하여 약 22,000명의 미국 건강인에 대하여 D-dimer와 향후 발생할 정맥혈전색전증 위험도의 연관성에 대한 2개의 전향적 연구를 통해 제안하였다. 그들은 D-dimer가 정맥혈전색전증 발생과 강하고 확실하게 연관이 있고, D-dimer 분포에서 상위 20%에 속하는 환자는 하위 20%에 속하는 환자에 비하여 교차비가 약 3.0에 달할 정도로, 정맥혈전색전증 발생의 상대위험도는 D-dimer 농도가 증가함에 따라 높아지는 것을 밝혀냈다.

**7. 재발성 정맥혈전색전증에 대한 고위험 환자의 확인(Identification of Individuals at Increased Risk for Recurrent VTE)**

Palareti 등[23]은 비유발성(unprovoked) 정맥혈전색전증이 있는 환자들에 대한 전향적 연구 방법으로 정맥혈전색전증 재발위험도

를 처음으로 연구하였다. 그 결과, 항응고제 치료 종료 후 D-dimer의 측정은 정맥혈전색전증 재발에 대하여 높은 음성 예측도를 가지는 것으로 나타났다. 추적기간 동안 재발의 누적확률은 D-dimer가 기준치 보다 높은 환자군이 낮은 환자군에서 비해 교차비 약 2.5 정도로 유의하게 높았다. Verhovsek 등[24]은 비유발성 정맥혈전색전증에 대한 항응고 치료 중단 후 질환의 재발을 예측하는 D-dimer의 사용에 대한 연구들에 대한 체계적 고찰결과를 발표했다. 약 2,000명의 환자를 2년간 추적 관찰한 결과, 정맥혈전색전증 재발의 연간 위험도는 D-dimer가 기준치 미만인 환자군에서는 3.5%였고, D-dimer가 기준치 초과인 환자군에서는 약 9%였다. 이 연구로 비유발성 정맥혈전색전증의 최초 발병 후 항응고 치료의 최적 기간을 결정하는데 D-dimer 검사를 이용하게 되었다. 이것은 정맥혈전색전증 환자의 치료에 있어 중요한 문제이고 최근까지는, 그러한 결정은 임상적 기준에만 기초해서 이루어졌었다. Palareti 등[25]은 항응고제 치료의 최적 기간을 결정하는데 D-dimer 검사의 이용에 대하여 보고하였다. 그들의 연구는 비유발성 정맥혈전색전증이 처음 발생한 후 최소 3개월간 정규과정의 경구용 항응고제를 복용한 환자들을 대상으로 하였다. D-dimer는 경구용 항응고제 중단 후 1개월째 측정하였다. D-dimer가 기준치 미만인 환자들은 경구용 항응고제를 계속 복용하지 않은 반면, 기준치 초과인 환자들은 무작위로 경구용 항응고제를 계속 중단하거나 복용하도록 하였다. 모든 환자는 객관적으로 확진된 정맥혈전색전증의 재발을 확인하기 위하여 15년간 추적 관찰하였다. 결과의 누적 발생률은 D-dimer가 기준치 초과인 환자군 중 경구용 항응고제를 복용하지 않은 환자군에서 100명을 기준으로 연간 11건이었고, 기준치 초과이지만 항응고제를 복용한 환자군에서는 100명을 기준으로 연간 2건뿐이었다. 이러한 차이는 통계적으로 유의하고, 비교적 엄격한 신뢰구간으로 위험도 4.3에 해당한다.

1) TAKE-HOME MESSAGES

높은 D-dimer 농도는 정맥혈전색전증 재발의 높은 위험도와 연관이 있다. 그리고, 정규과정의 경구용 항응고제 복용 중단 후 D-dimer가 기준치 보다 높은 환자들에서는 예방적 약물 복용을 권장하는 것이 이득이 있다.

8. 임신

D-dimer 농도는 임신부에서 일반 여성에 비해 증가한다. 그리고, 임신이 진행할 수록 농도는 증가한다[26, 27]. 산욕기에는 농도가 감소하는데 출산 후 한 달까지는 완전히 정상으로 돌아오지 않는다[26, 27]. 이러한 양상은 임신 및 산욕기와 연관된 과응고 상태의 개념과 일치한다.

1) TAKE HOME-MESSAGES

이러한 사실이 실질적으로 의미하는 것은 임신 및 산욕기에는 이 시기에 적절한 기준치가 없다면, D-dimer를 정맥혈전색전증 배제를 위해 사용해서는 안 된다는 것이다. 그러나, 임신 및 산욕기의 적절한 기준치는 실질적으로 정하기가 어렵다. 게다가, 이 시기에는 D-dimer 검사와 병용할 예비임상적확률 평가기준이 없다. 일반적으로, D-dimer는 정맥혈전색전증 배제에 사용할 수 있는 진단적 민감도를 가졌지만[28], 낮은 특이도 때문에 비용-효과적이지 않다(이후 비교적 많은 영상검사가 필요하다). 이론적으로 D-dimer 검사는 적어도 임신의 비혈전적 결과를 예상하는 데 사용될 수는 있으나 그 유용성의 범위는 입증되어야 한다.

9. 파종혈관내응고의 진단과 모니터링

파종혈관내응고는 응고와 섬유소용해를 활성화시키고 결과적으로 소모성 응고장애를 일으키는 여러 기저질환에 이차적으로 오는 복합 증후군이다[29]. 파종혈관내응고의 적절한 관리는 원인 질환을 제거하기 위한 적극적인 시도가 필요할 뿐 아니라, 검사 결과도 도움이 된다. 2001년에 International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)의 분과에서 파종혈관내응고에 대한 임상적 및 검사실 기준(clinical and laboratory criteria)과 점수체계를 발표했다[30]. ISTH의 점수체계는 먼저 해당 환자가 파종혈관내응고와 연관되었다고 알려진 기저질환을 가지고 있는가에 대한 답을 구한다. 그러한 경우라면, 다음으로 혈소판수, 프로트롬빈시간(prothrombin time), 섬유소원, 그리고 섬유소연관분해산물(예를 들어, 가용성 섬유소 단량체, 섬유소분해산물, 또는 D-dimer)을 검사한다. 검사 결과에 따라, 점수 체계는 계산된다. 제시된 도식에 따라, 섬유소연관분해 표지자의 결과는 점수가 2 또는 3점으로 점수 체계에 중요한 영향을 미친다. 혈소판수치에 따라 낮은 혈소판수치는 0-2점으로 매겨지고, 프로트롬빈시간은 참고치 상한으로 증가된 정도에 따라 0-2점, 섬유소원은 농도의 저하에 따라 1-2점으로 점수가 매겨진다. 이 체계에 따르면 5점 이상은 현성(overt) 파종혈관내응고에 해당하고, 점수는 질환의 진행을 모니터링하기 위하여 매일 반복적으로 계산되어야 한다. 총 점수 5점 미만은 비현성(non-overt) 파종혈관내응고를 나타내고(확정적이지 않다) 다음 1-2일간 다시 계산해 봐야 한다.

일부 항목에서 ISTH와는 다른 점수 체계를 일본 후생성에서 제시하였다[31]. 검사실 검사는 두 가지 점수 체계에서 같지만, 일본 체계에서는 출혈 증상이나, 장기 부전이 추가되었다. Wada 등[32]은 파종혈관내응고를 위한 두 가지 점수 체계를 비교하였다. 그들은 파종혈관내응고가 의심되는 1,200명 이상의 환자를 대상으로 하였고, 두 체계 간 일치도는 67%였다[32]. ISTH와 일본 점수 체계 모두 D-dimer에 대해 특별히 언급하지는 않았지만, 이 검사는 이

미 대부분의 검사실에서 검사 가능하고 아주 간단하고 빨리 검사되므로 파종혈관내응고의 섬유소연관분해 표지자로 널리 사용된다. D-dimer의 정확한 역할은 아직은 모르지만 섬유소분해산물이나 가용성 섬유소 단량체와 같은 다른 섬유소-연관 분해 표지자와 비교하여 D-dimer의 가치에 대한 추가 연구가 필요하다.

### 10. D-dimer의 다른 이용(Other Uses of D-Dimer)

D-dimer 농도의 증가가 복부대동맥류에서도 관찰되지만 D-dimer의 측정이 이 질환의 진단과 치료에 유용한지는 아직 논란이 있다. 비교적 큰 규모의 메타분석에 따르면, 높은 D-dimer와 섬유소원이 복부대동맥류의 1차 진단 방법으로 초음파를 대치하지는 않을 것이라고 하였다[33]. 아마도 이런 검사실 검사는 이미 진단 받은 환자의 모니터링에 사용할 수 있을 것이다.

## 결론

D-dimer는 섬유소 침착과 안정화의 믿을만하고 민감한 표지자이다. 즉, 혈장에서 D-dimer의 존재는 혈전형성을 의미한다. 그러나 혈전과 관련 없는 많은 상태에서 D-dimer가 증가하므로 D-dimer의 양성 예측도는 좋지 않다. 이러한 제한점에도 불구하고, D-dimer는 많은 종류의 혈전증과 관련된 임상적 상태들의 진단과 치료에 가장 유용한 검사 방법 중 하나로 여겨질 수 있다.

## 참고문헌

1. Medved L, Nieuwenhuizen W. Molecular mechanisms of initiation of fibrinolysis by fibrin. *Thromb Haemost* 2003;89:409-19.
2. Gaffney PJ. Distinction between fibrinogen and fibrin degradation products in plasma. *Clin Chim Acta* 1975;65:109-15.
3. Gaffney PJ. Fibrin degradation products: a review of structures found in vitro and in vivo. *Ann N Y Acad Sci* 2001;936:594-610.
4. Rylatt DB, Blake AS, Cottis LE, Massingham DA, Fletcher WA, Masci PP, et al. An immunoassay for human D dimer using monoclonal antibodies. *Thromb Res* 1983;31:767-78.
5. Greenberg CS, Devine DV, McCrae KM. Measurement of plasma fibrin D-dimer levels with the use of a monoclonal antibody coupled to latex beads. *Am J Clin Pathol* 1987;87:94-100.
6. Elms MJ, Bunce IH, Bundesen PG, Rylatt DB, Webber AJ, Masci PP, et al. Rapid detection of cross-linked fibrin degradation products in plasma using monoclonal antibody-coated latex particles. *Am J Clin Pathol* 1986;85:360-4.
7. Froehling DA, Daniels PR, Swensen SJ, Heit JA, Mandrekar JN, Ryu JH, et al. Evaluation of a quantitative D-dimer latex immunoassay for acute pulmonary embolism diagnosed by computed tomographic angiography. *Mayo Clin Proc* 2007;82:556-60.
8. Lensing AW, Prandoni P, Brandjes D, Huisman PM, Vigo M, Tomasella G, et al. Detection of deep-vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography. *N Engl J Med* 1989;320:342-5.
9. Cogo A, Lensing AW, Koopman MM, Piovella F, Siragusa S, Wells PS, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *BMJ* 1998;316:17-20.
10. Heijboer H, Büller HR, Lensing AW, Turpie AG, Colly LP, ten Cate JW. A comparison of real-time compression ultrasonography with impedance plethysmography for the diagnosis of deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *N Engl J Med* 1993;329:1365-9.
11. Bounameaux H, Cirafici P, de Moerloose P, Schneider PA, Slosman D, Reber G, et al. Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. *Lancet* 1991;337:196-200.
12. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003;349:1227-35.
13. Wells PS. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2007;5 Suppl 50.
14. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172-9.
15. King V, Vaze AA, Moskowitz CS, Smith IJ, Ginsberg MS. D-dimer assay to exclude pulmonary embolism in high-risk oncologic population: correlation with CT pulmonary angiography in an urgent care setting. *Radiology* 2008;247:854-61.
16. de Maat MP, Meijer P, Nieuwenhuizen W, Haverkate F, Kluft C. Performance of semiquantitative and quantitative D-dimer assays in the ECAT external quality assessment program. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:625-30.
17. Meijer P, Kluft C. The harmonization of quantitative test results of different D-dimer methods. *Semin Vasc Med* 2005;5:321-7.
18. Tripodi A, Chantarangkul V. Performance of quantitative D-dimer methods: results of the Italian External Quality Assessment Scheme. *J Thromb Haemost* 2007;5:185-6.
19. Galle C, Papazyan JP, Miron MJ, Slosman D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism extent by clinical findings, D-dimer level and deep vein thrombosis shown by ultrasound. *Thromb*

- Haemost 2001;86:1156-60.
20. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007; 5:296-304.
  21. Lowe GD. Can haematological tests predict cardiovascular risk? The 2005 Kettle Lecture. *Br J Haematol* 2006;133:232-50.
  22. Cushman M, Folsom AR, Wang L, Aleksic N, Rosamond WD, Tracy RP, et al. Fibrin fragment D-dimer and the risk of future venous thrombosis. *Blood* 2003;101:1243-8.
  23. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Pancani C, Coccheri S. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002;87:7-12.
  24. Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, Shrivastava S, Tait RC, Baglin T, et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2008;149:481-90.
  25. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al.; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;355:1780-9.
  26. Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J. D-dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed. *Clin Chem* 2005;51:825-9.
  27. Epiney M, Boehlen F, Boulvain M, Reber G, Antonelli E, Morales M, et al. D-dimer levels during delivery and the postpartum. *J Thromb Haemost* 2005;3:268-71.
  28. Chan WS, Chunilal S, Lee A, Crowther M, Rodger M, Ginsberg JS. A red blood cell agglutination D-dimer test to exclude deep venous thrombosis in pregnancy. *Ann Intern Med* 2007;147:165-70.
  29. Levi M. Pathogenesis and treatment of DIC. *Thromb Res* 2005;115 Suppl 1:54-5.
  30. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86:1327-30.
  31. Wada H, Wakita Y, Nakase T, Shimura M, Hiyoyama K, Nagaya S, et al. Outcome of disseminated intravascular coagulation in relation to the score when treatment was begun. Mie DIC Study Group. *Thromb Haemost* 1995;74:848-52.
  32. Wada H, Gabazza EC, Asakura H, Koike K, Okamoto K, Maruyama I, et al. Comparison of diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation (DIC): diagnostic criteria of the International Society of Thrombosis and Hemostasis and of the Japanese Ministry of Health and Welfare for overt DIC. *Am J Hematol* 2003;74:17-22.
  33. Takagi H, Manabe H, Kawai N, Goto S, Umemoto T. Plasma fibrinogen and D-dimer concentrations are associated with the presence of abdominal aortic aneurysm: a systematic review and metaanalysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:273-7.