정맥 혈전색전증에서 D-Dimer의 임상적 이용

¹울산대학교 의과대학 서울아산병원 외과학교실 혈관외과, ²가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 이식혈관외과

김향경¹ · 윤상섭²

Clinical Application of D-Dimer in Venous Thromboembolism

Hyangkyoung Kim, M.D., Ph.D.¹ and Sang Seob Yun, M.D., Ph.D.²

Venous thromboembolism (VTE) is a spectrum of disease that includes deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). The laboratory can serve an important role in screening VTE and preventing unnecessary testing. Among coagulation tests, d-dimer as a biomarker of activation of coagulation and fibrinolysis is widely used for screening and predicting recurrence of VTE. We purposed to review for clinical significance and application of d-dimer test in VTE. (*Ann Phlebology* 2020;18:4-7)

Key Words: D-dimer, Venous thromboembolism, Deep vein thrombosis, Pulmonary embolism

중심 단어: D-dimer, 정맥 혈전색전증, 심부정맥혈전증, 폐색전증

¹Division of Vascular Surgery, Department of Surgery, College of Medicine, University of Ulsan, Asan Medical Center, Seoul, Korea, ²Division of Vascular and Transplant Surgery, Department of Surgery, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul St. Mary's Hospital, Seoul, Korea

배 경

D-dimer는 섬유소 분해 과정(fibrinolysis) 중 교차결합되어 있던 섬유소가 플라스민에 의해 분해된 후 생성되는 물질로서(1) 신체내 혈전성 과정에 대한 간접적인 표지자이다. VTE에서 특징적으로 증가하여 VTE의 선별검사나 재발여부 평가 등에 이용되고 있다(2). 그러나 염증, 파종성 혈관내 응고증, 수술, 외상, 화상, 암, 감염, 패혈증, 임신, 간질환, 신질환, 심혈관계 질환 등에서도 올라갈 수 있어 VTE에 특이

적인 검사는 아니다(3,4). 또한 검사법이 기관마다 표준화되지 않아서 임상적 결정을 내릴 때는 기관별 검사법의 특징을 감안해야 한다(5).

이 연구를 통해 d-dimer검사에 대한 근거들을 살펴보고 d-dimer의 임상적 유용성과 의미에 대해 고찰해보고자 한다.

본 론

1) D-dimer의 개요

D-dimer는 트롬빈, 활성화된 인자 XIII (factor XIIIa), 플라스민 등 세가지의 효소가 작용하여 섬유소분해 과정 중 섬유소의 교차결합이 끊어지면서 생성되는 물질이다(2). 첫번째 과정은 혈액응고 시스템에서 생성된 트롬빈이 수용성인 피브리노겐을 피브린 단량체(monomer)로 바꾸면서 시작된다. 이 단량체는 N- 말단 도메인에서부터 피브린 펩타이드가 트롬빈에 의해 절단된 결과로 단백질 내 알로스테릭 변화를 기반으로 하는 비공유 결합을 통해 피브린 중합체를 형성한다. 피브린은 트롬빈에 의해 활성화된 후 인접한 피브린 단량체의 D 도메인을 교차결합시키는 인자 XIII과의 상호작용을 통해 강화되어 피브린덩어리(fibrin clot)이 생긴다. 피브린덩어리가 최종적으로 플라스민에 의해 분해되면 D-dimer가 생성된다(3). 섬유소 생성에 대한 표지자로서 D-dimer는 높은 특이도를 갖는데 D-dimer의 특정 항원결정인자(epitope)에 대한 단클론항체(monoclonal antibody)는 교차결합된 피브린과는 반응하지만 피브리노겐 분해산물(fibrinogen degradation products)이나 교차 결합하지 않은 피브리노겐 분해산물과는 반응하지 않기 때문이다(6).

D-dimer 검사는 효소면역측정법(Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA), 전혈응집법, 면역비탁법, 미세입자효소면역법, 화학발광법(chemiluminescence) 등 다양한 방법으로 이루어지고 있는데 이 검사들은 d-dimer에 대한 단클론항체를 이용한다. 크게는 ELISA, 전혈 응집 검사(whole blood agglutination assay), 면역혼탁법을 이용한 라텍스기반 자동화검사 등으로 나눌 수 있다(5). 면역혼탁법을 이용한 라텍스기반 자동화검사는 혈액을 시약내의 항 d-dimer 단클론항체와 반응시켜 검사한다(7). 공유결합한 라텍스 입자들이 혈장 내의 d-dimer와 응집하게 되면 혼탁도가 증가되고 따라서 빛의 흡착(adsorption)이 증가된다. 이렇게 얻어진 신호는 혈

책임저자 : 윤상섭, 서울시 서초구 반포대로 222
☎ 06591, 가톨릭대학교 서울성모병원 혈관이식외과
Tel: 02-2258-6103, Fax: 02-595-2822
E-mail: ssyun@catholic.ac.kr

장내 d-dimer양과 비례하게 된다. 중요한 것은 다른 검사법으로 얻어진 결과를 서로 비교할 수 없다는 것인데 검사들간에 서로 다른 단클론항체를 사용하며 장비, 검사형식, 표준치 등이 다르고 결과값이 d-dimer의 양 또는 피브리노겐 등가 단위(Fibrinogen equivalent unit) 등으로 보고될 수 있기 때문이다(3,5,8).

2) D-dimer의 임상적 이용

정맥 혈전색전증과 관련하여 d-dimer는 선별검사, 치료기간의 결정, 재발여부 예측, 고위험군 예측 등에 사용되고 있다.

(1) 선별검사

D-dimer는 급성 정맥 혈전색전증에서 전형적으로 올라가므로 임상적 진단 알고리즘에 포함된 선별검사로 사용되고 있다(9). D-dimer는 민감도가 높으나 급성 정맥 혈전색전증에 특이적인 검사는 아니므로 신체 내 염증성 혹은 혈전이 생기기 쉬운 상태일 때도 올라갈 수 있는데 수술, 외상, 화상, 감염, 임신, 산욕기, 암, 심근경색, 뇌졸중, 심방세동, 파종성 혈관내응고, 동맥류, 대동맥박리, 염증성 장질환, 고령, 신생아, 입원 환자, 결합조직질환, 혈전용해치료, 용혈, 말초혈관질환, 간이나 신장질환 등에서 상승된 소견을 보일 수 있다(10,11). 따라서 이러한 소견이 동반된 환자에 d-dimer의 진단적 효용성은 떨어진다(12). 특히 고령의 환자에서 올라갈 수 있어 나이에 따라 조정된 임계값을 사용하는 것을 권고하기도 한다(13-16).

검사법에 따라라도 민감도와 특이도가 다르기 때문에 선별검사 결과에 영향을 줄 수 있는데 ELISA법과 라텍스기반 검사는 다른 검사들에 비해 더 민감한 것으로 알려져 있다(17). 류마티스 인자, 지질혈증, 고빌리루빈혈증, 용혈(Hemolysis) 등이 있는 경우에는 위양성이 나올 수 있다(5). 따라서 d-dimer가 양성이라고 해서 급성 정맥 혈전 색전증을 확진할 수는 없고 음성일 경우 이런 질환을 배제할 때 도움을 받을 수 있다(10,17). 따라서 Wells score와 같은 임상적 진단 알고리즘에서 정맥 혈전색전증의 위험도가 낮은 것으로 판단되는 환자에서 d-dimer가 정상일 경우 진단을 배제하는데 도움이 되며 d-dimer가 상승되어 있는 경우 확진을 위해 영상검사를 시행할 수 있다(18). 정맥 혈전색전증이 의심될 때 확진되기 전 해파린을 경험적으로 주는 경우가 있는데 이 때 d-dimer수치가 떨어질 수 있다는 보고도 있으므로 치료시작 전 d-dimer를 측정하는 것이 좋다(19).

(2) 재발 가능성 예측 및 치료기간 결정

특별한 원인이 없이 발생한 정맥 혈전색전증은 항응고치료가 중단되면 재발의 위험성 있어 치료 기간의 결정에 있어서는 논란의 여지가 있다(20,21). 현재의 가이드라인에서는 3개월 이상의 치료를 권고하고 있으며 치료 후 항응고제를 끊었을 때 재발 위험성에 대한 재평가가 필요하다. 이 때

d-dimer를 이용하는 것이 타당한지에 대하여 연구가 진행되었는데 특별한 원인이 없거나 약한 위험인자와 연관된 1010명의 환자에서 최소 3개월의 치료 후 d-dimer검사를 연속적으로 시행하였는데 지속적으로 낮은 수치를 보인 528(52.3%)에서 항응고치료를 중단하였고 25명(3.0% 인년; 95% CI, 2.0~4.4%)의 재발율을 보였다(22). 나머지 482명에 373명은 항응고치료를 재개하였는데 4명(0.7% 인년; 95% CI, 0.2~1.7; hazard ratio=2.92; 95% CI, 1.87~9.72)에서 재발하였고 109명은 치료를 거부하였는데 재발은 15명에서 발생하였고(8.8% 인년; 95% CI, 5.0~14.1) 이는 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p=0.0006$). 따라서 연속적인 d-dimer검사로 치료기간을 결정하는데 도움을 받을 수 있다고 하였다. 2008년에 발표된 메타분석결과에 따르면 3개월의 항응고제치료 후 d-dimer검사 양성인 환자들의 재발위험도는 매년 8.9% (95% CI: 5.8% to 11.9%)로 d-dimer검사 음성인 환자들의 재발 위험도 3.5%/년(95% CI: 2.7% to 4.3%)에 비해 높았다(23). 최소 3개월 이상 항응고치료를 시행한 608명의 정맥 혈전색전증 환자에서 시행한 PROLONG 연구에서는 비타민 K길항제를 중단한지 1개월 후 223명의 환자(36.7%)에서 d-dimer수치가 올라갔는데 d-dimer수치가 정상인 사람들은 항응고치료를 재개하지 않았고 수치가 올라간 사람들을 항응고 재개와 비재개 군으로 무작위배정하였다(24). 항응고치료군에서 재발은 2.9%였으며(103명중 3명) 비항응고치료군에서 재발은 15.0% (120명 중 18명)으로 나타났다(adjusted hazard ratio of 4.26 (95% CI: 1.23 to 14.6; $p=0.02$)).

한편, 410명의 환자에서 시행된 전향적 연구에서 2번의 음성결과가 나온 경우 재발율이 인년당 6.7% (95% CI, 4.8% to 9.0%) (319명 중 42명)이었고, 남자환자에서는 9.7% (CI, 6.7% to 13.7%) (180명 중 33명)로 재발율이 특히 남자에서 충분히 낮지 않았으므로 d-dimer가 음성이라고 해서 항응고치료를 끊을 수 있다는 충분한 근거는 얻지 못하였다(25).

(3) 정맥 혈전색전증 발생의 고위험군 예측

d-dimer는 정맥혈전색전증 발생의 고위험군을 예측하는데 도움이 될 수 있다. 암 환자에서는 정맥혈전증 위험도가 올라가는데 Vienna cancer and thrombosis study (CATS) 결과 분석에 따르면 고형암종의 위치와 지속적인 d-dimer수치 상승으로 고위험군을 예측할 수 있다고 하였다(28). 또한 급성기 중증 입원환자에서 Rivaroxaban과 Enoxaparin의 정맥 혈전색전증 발생 예방 효과에 대한 비교연구인 MAGELLAN (Multicenter, randomized, parallel Group Efficacy and safety study for the prevention of venous thromboembolism in hospitalized medically ill patients comparing rivaroxaban with enoxaparin)연구의 분석결과에 따르면 d-dimer수치가 증가되어 있는 환자에서는 정맥혈전색전증 위험도가 35일까지 올라가 정맥혈전증의 중기(midterm) 고위험군을 예측

하는데 도움이 될 수 있다고 보고하였다(29).

3) D-dimer검사의 한계

D-dimer의 가장 큰 한계점은 위에서 기술한 바와 같이 여러 정상 상황과 병적 상황에서 수치가 올라갈 수 있어 특이도가 떨어진다는 것이다. 반대로 섬유소 분해능이 떨어지는 경우, 헤파린이나 항응고제 사용중인 경우, 혈액 채취 전 2주 이상 전에 정맥 혈전색전증이 발생한 경우 등의 경우에는 정맥 혈전색전증이 있음에도 불구하고 d-dimer수치가 올라가지 않을 수 있다(30). 또한 위양성과 위음성을 보이는 경우도 있으므로 정맥 혈전색전증의 진단에 있어서는 여러 임상적 평가가 수반되어야 한다.

다른 한계점은 각 검사간 변이가 많다는 것이다. D-dimer는 섬유소용해 과정 중 발생하는 분해산물의 집합체로 다른 종류의 단클론 항체의 사용에 따라 결과값이 달라진다(11,30). 또한 결과값에 대한 국제 인증 기준이 없고 표기 단위, 임상적 임계값이 상이하여 각 검사간에 서로 비교할 수 없다는 한계점이 있다.

결 론

D-dimer는 정맥 혈전색전증에서 사용되는 진단검사 중 가장 널리 사용되는 바이오마커로 초기에 정맥혈전색전을 배제하고 초기 에피소드 이후 재발여부를 예측하는데 도움을 준다. 그러나 d-dimer 검사는 특이도가 낮고 검사별로 상이해서 검사간에 비교할 수 없는 한계점이 있다. 향후 d-dimer 검사의 표준화 및 임계치 설정에 대한 더 많은 연구가 필요한 상황이다.

REFERENCES

- 1) Parakh RS, Sabath DE. Venous Thromboembolism: Role of the clinical laboratory in diagnosis and management. *J Appl Lab Med*. 2019;3(5):870-82.
- 2) Johnson ED, Schell JC, Rodgers GM. The D-dimer assay. *Am J Hematol*. 2019;94(7):833-9.
- 3) Olson JD. D-dimer: An overview of hemostasis and fibrinolysis, assays, and clinical applications. *Adv Clin Chem*. 2015;69:1-46.
- 4) Geersing GJ, Erkens PM, Lucassen WA, Buller HR, Cate HT, Hoes AW, et al. Safe exclusion of pulmonary embolism using the wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study. *BMJ*. 2012;345:e6564.
- 5) Bates SM. D-dimer assays in diagnosis and management of thrombotic and bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(7):673-82.
- 6) 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(6):767-78.
- 7) Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. *Clin Chem*. 2011;57(9):1256-62.
- 8) Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost*. 2008;6(7):1059-71.
- 9) Soderberg M, Brohult J, Jorfeldt L, Larfars G. The use of D-dimer testing and Wells score in patients with high probability for acute pulmonary embolism. *J Eval Clin Pract*. 2009;15(1):129-33.
- 10) Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. 2009;113(13):2878-87.
- 11) Favresse J, Lippi G, Roy PM, Chatelain B, Jacquemin H, Ten Cate H, et al. D-dimer: preanalytical, analytical, postanalytical variables, and clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018;55(8):548-77.
- 12) Brotman DJ, Segal JB, Jani JT, Petty BG, Kickler TS. Limitations of D-dimer testing in unselected inpatients with suspected venous thromboembolism. *Am J Med*. 2003; 114(4):276-82.
- 13) Prochaska JH, Frank B, Nagler M, Lamparter H, Weisser G, Schulz A, et al. Age-related diagnostic value of D-dimer testing and the role of inflammation in patients with suspected deep vein thrombosis. *Sci Rep*. 2017;7(1):4591.
- 14) Nybo M, Hvas AM. Age-adjusted D-dimer cut-off in the diagnostic strategy for deep vein thrombosis: a systematic review. *Scand J Clin Lab Invest*. 2017;77(8):568-73.
- 15) Farm M, Siddiqui AJ, Onelöv L, Järnberg I, Eintrei J, Maskovic F, et al. Age-adjusted D-dimer cut-off leads to more efficient diagnosis of venous thromboembolism in the emergency department: a comparison of four assays. *J Thromb Haemost*. 2018;16(5):866-75.
- 16) Tritschler T, Kraaijpoel N, Le Gal G, Wells PS. Venous thromboembolism: advances in diagnosis and treatment. *Jama*. 2018;320(15):1583-94.
- 17) Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2007;5(2):296-304.
- 18) Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, et al. Diagnosis of dvt: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e351S-e418S.
- 19) Couturaud F, Kearon C, Bates SM, Ginsberg JS. Decrease in sensitivity of D-dimer for acute venous thromboembolism after starting anticoagulant therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2002;13(3):241-6.
- 20) Baglin T, Bauer K, Douketis J, Buller H, Srivastava A, Johnson G. Duration of anticoagulant therapy after a first episode of an unprovoked pulmonary embolus or deep vein

- thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2012;10(4):698-702.
- 21) Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for vte disease: chest guideline and expert panel report. *Chest.* 2016;149(2):315-52.
- 22) Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Antonucci E, De Micheli V, Ghirarduzzi A, et al. D-dimer to guide the duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: a management study. *Blood.* 2014;124(2):196-203.
- 23) 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(7):481-90, W94.
- 24) Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *New England Journal of Medicine.* 2006;355(17):1780-9.
- 25) Kearon C, Spencer FA, O'Keeffe D, Parpia S, Schulman S, Baglin T, et al. D-dimer testing to select patients with a first unprovoked venous thromboembolism who can stop anticoagulant therapy: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2015;162(1):27-34.
- 26) Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost.* 2012;10(6):1019-25.
- 27) Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, Schmidt J, Pernod G, Kahn SR, et al. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *Bmj.* 2017;356:j1065.
- 28) Pabinger I, van Es N, Heinze G, Posch F, Riedl J, Reitter EM, et al. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. *Lancet Haematol.* 2018;5(7):e289-e98.
- 29) Mebazaa A, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Predicting the risk of venous thromboembolism in patients hospitalized with heart failure. *Circulation.* 2014;130(5):410-8.
- 30) Imberti D. D-dimer testing: advantages and limitations in emergency medicine for managing acute venous thromboembolism. *Intern Emerg Med.* 2007;2(1):70-1.