

폐색전증에서 반정량적 Latex 응집법으로 시행한 D-dimer 검사의 유용성에 관한 연구

순천향대학교 의과대학 내과학교실, 진단검사의학과 교실¹

김동균, 천강일, 김양기, 이영목, 김기업, 어수택, 김용훈, 박춘식, 박노진¹, 최태운¹

Clinical Usefulness of D-dimer Test with Semiquantitative Latex Agglutination Method in Pulmonary Embolism

Dong Kyun Kim¹, M.D., Kang Il Chun, M.D., Yang-Ki Kim, M.D., Young-Mok Lee, M.D., Ki Up Kim, M.D., Soo-taek Uh, M.D., Yong Hoon Kim, M.D., Choon Sik Park, M.D., No Jin Park, M.D.¹, Tae Youn Choi, M.D.¹

Department of Internal Medicine, Laboratory Medicine¹, College of Medicine, Soonchunhyang University, Seoul, Korea

Background : Diagnosing a pulmonary embolism is difficult because its presenting symptoms are nonspecific and there are limitations with all of the objective tests. The D-dimer is known to be a marker of the lysis of intravascular cross-linked fibrin as a result of the activation of the endogenous fibrinolytic pathways, and the D-dimer assay is these an objective method for diagnosing a pulmonary embolism. This study assessed the benefits of the D-dimer test for diagnosing a pulmonary embolism using semiquantitative latex agglutination.

Methods : The latex agglutination results of 185 patients were retrospectively reviewed. The D-dimer test was performed at the time a pulmonary embolism was suspected. Ninety patients(group I) were diagnosis with PE through spiral chest CT or a chest CT angiogram, perfusion/ventilation scans, and/or pulmonary angiogram. Ninety-five patients (group II) were found not to have a pulmonary embolism through the above tests.

Results : The male to female ratio and mean age in groups I and II was 37:55, and 57 years old to 50:45 and 52 years old, respectively. When the cut off value for a positive D-dimer assay was set to 500 µg, the sensitivity, positive predictive value, negative predictive value and specificity was 86.7%, 61.4%, 79.3%, and 48.4%, respectively.

Conclusion : The semiquantitative latex agglutination method in the D-dimer test has a lower sensitivity and negative predictive value than the well known ELISA test particularly for small emboli. Therefore, this test is not a suitable screening test for excluding a pulmonary embolism. (*Tuberc Respir Dis 2005; 59: 651-655*)

Key words : Pulmonary embolism , D-dimer, ELISA, Latex agglutination

서 론

D-dimer는 혈장응고의 마지막 산물인 교차결합 섬유소중합체가 플라스민에 의해 분해되어 형성되는 물질로 D-dimer가 증가한다는 것은 비정상적인 혈액 응고 과정을 교정하기 위한 섬유소 용해기전이 활성화됨을 의미한다. 그렇지만 D-dimer는 심부정맥 혈전증에서 뿐만 아니라 고령, 파종성 혈관내 응고, 염

증성 질환, 악성 종양, 외상이나 수술 후에도 양성을 보일 수 있어 낮은 특이도를 보인다^{1,2}. 혈중에서 D-dimer를 측정하는 여러가지 방법중 latex 응집법을 이용한 D-dimer 검사의 경우 신속하고 가격이 저렴하지만 민감도와 특이도가 ELISA(enzyme-linked immunosorbent assay) 법에 비해 낮은 단점이 있으며², 민감도 및 음성예측치가 높은 ELISA 검사법은 진단을 위한 시간이 많이 걸리고 비용이 높아 현재 국내에서는 ELISA 검사법이 대중화되지 못한 실정이다. 본 연구는 폐색전증 또는 심부정맥 혈전증으로 진단되거나 의심되었던 환자와 방사선학적 검사를 통해 폐색전증 또는 심부정맥 혈전증을 배제할 수 있었던 환자에서 latex 응집법을 이용한 반정량적 D-dimer 검사의 결과를 비교해 보고자 하였다.

Address for correspondence : **Soo-taek Uh, M.D.**,
657, Hannam-Dong, Yongsan-Ku, Seoul 140-743, Korea
Phone : +82-2-709-9482 Fax : +82-2-709-9554
E-mail : uhs@hosp.sch.ac.kr
Received : Oct. 17. 2005
Accepted : Oct. 27. 2005

대상 및 방법

1. 대상

2001년 10월부터 2004년 9월까지 호흡곤란 또는 흉통 등으로 본원에 내원하여 폐색전증을 의심하여 진단적 검사를 시행하였던 환자들을 대상으로 하였다. 폐색전증이 진단되거나 의심되었던 환자 90명을 I군(폐색전군)으로 하였고, 임상소견으로 폐색전증이 의심되었으나 검사 시행 후 폐색전증의 제외가 가능하였던 환자 95명을 II군(대조군)으로 하였다.

2. 방법

임상적 소견은 심부정맥 혈전증의 증상이나 징후가 있거나 설명되지 않는 호흡곤란 또는 흉통이 있는 경우에 의심을 하였고 최근 4주간에 부동의 소견이나 수술을 시행한 경우, 객혈, 악성 종양이 동반되어 있는 경우 등의 위험인자의 동반 유무를 기준으로 판단하였다. 폐색전증이 의심된 경우 흉부 나선형 전산화 단층촬영 및 하지 정맥 전산화 단층촬영, 폐관류 및 폐환기 검사를 시행하였고 진단이 불분명한 경우 폐동맥조영술을 시행하였고 심부정맥 혈전증이 의심되는 경우 하지 도플러 초음파를 시행하였다. 모든 환자들에 대하여 임상적인 의심시 latex 응집법에 따른 반정량적 D-dimer 검사 (Stago D-Di, Diagnostica Stago, France)를 시행하였으며 검사 결과를 토대로 후향적 연구를 시행하였다.

결 과

환자의 성별 및 연령은 I 군은 남:녀 = 37:55 및 57

Table 1. Distributions of the diagnosis in group I

Diagnosis	Number (%)
PE* and/or DVT**	56 (63%)
PE only	30 (33%)
PE with DVT	2 (2%)
Pulmonary infarction	2 (2%)
DVT only	90 (100%)
Total	

*PE : pulmonary embolism **DVT : deep vein thrombosis

세(21-94세) 였고 II 군은 남:녀=50:45 및 52 세(17-91세) 였다.

I 군에서 확진이 가능하였던 환자는 66명이었고 24명의 환자는 아분절 폐동맥의 혈전이 의심되거나 폐환기-관류 주사에서 증등도의 소견을 보인 경우였다.

질환별로는 2명(2%)에서 심부정맥 혈전증만 관찰되었고 2명(2%)은 폐경색의 소견만 있었으나 폐색전증을 의심하거나 진단한 경우가 86명(96%)이었다. 심부정맥 혈전증 및 폐색전증이 모두 관찰된 경우는 30명(33%)이었다(Table 1).

II 군의 경우 심부전증, 폐부종, 부정맥, 빈혈, 만성 폐쇄성 폐질환, 기관지천식, 불안장애, 악성종양 등으로 다양하게 나타났으며 여러 개의 질환이 복합적으로 나타난 경우도 있었다.

전체 185명을 대상으로 D-dimer 500 µg 이상을 양성으로 판정하였을 때의 민감도는 86.7%, 양성예측치 61.4%, 음성예측치 79.3%, 특이도 48.4% 였고, I군에서 확진이 가능하였던 66명과 음성으로 최종 진단되었던 95명에서 D-dimer 500 µg 이상을 양성으로 판정하였을 때 민감도는 93.9%, 양성예측치 55.9%, 음성예측치 92.0%, 특이도 48.4% 였다(Table 2).

고 찰

폐색전증은 호흡곤란, 흉통, 빈맥 등의 비특이적인 증상들을 특징으로 하며 대량 폐동맥 색전일 경우 급사와도 관련이 있는 질환이다³. 또한 초기에 빠른 진단이 내려지지 않거나, 다른 질환으로 진단이 내려지는 경우 적절한 치료가 되지 않거나 치료시기가 늦어

Table 2. Sensitivity, specificity, and predictive values of D-dimer assay

	confirmed PE* and DVT** (n=66)	confirmed & suspected PE* and DVT** (n=90)
Sensitivity (%)	93.9	86.7
PPV [§] (%)	55.9	61.4
NPV ^{§§} (%)	92.0	79.3
Specificity (%)	48.4	48.4

*PE : pulmonary embolism **DVT : deep vein thrombosis

§PPV : positive predictive value §§NPV : negative predictive value

지게 되어 폐색전증으로 인한 사망률이 25%까지 이른다는 보고가 있다². 따라서 임상적으로 폐색전증이 의심되는 환자나 심부정맥 혈전증의 위험요소를 가진 사람들에서 여러가지 선별검사들이 사용되고 있다. 그 중 혈장 D-dimer는 심부정맥 혈전증이나 폐색전증의 진단에 앞서 선별검사로 널리 이용되고 있으며, 최근의 연구들에서도 D-dimer가 높은 민감도 및 음성예측치를 보여 심부정맥 혈전증 및 폐색전증 진단의 선별검사로써 유용하다고 평가하고 있다⁴⁻¹⁵.

D-dimer는 측정 방법에 따라 민감도와 음성예측치에 큰 차이를 보인다. Duun등⁴의 연구에서는 폐색전증이 의심되었던 응급실 내원환자 1106명을 대상으로 ELISA법을 이용한 D-dimer를 측정하였을 때 음성의 소견을 보인 547명 중 2명만이 폐색전증으로 최종 진단되어 96.4%의 민감도와 99.6%의 음성예측치를 보여 선별검사로써 유용함을 보고하였다. 그러나 ELISA법은 진단을 위한 시간이 많이 걸리고 비용이 높으며^{16,17} 입원중인 환자를 대상으로 했을 때 외래 환자를 대상으로 한 것보다 민감도 및 음성예측치가 낮아 임상적으로 사용이 제한되는 단점이 있었다^{1,15,18}.

국내에서 많이 사용되었던 반정량적 latex 응집법은 ELISA 및 SimpliRED(AGEN Biomedical Ltd, Brisbane, Australia), 면역여과법, 면역혼탁법 보다 민감도와 음성예측치가 낮아 선별검사로써는 사용에 제한이 있다고 보고하고 있다¹²⁻¹⁴.

임 등¹⁶은 폐색전증을 의심하였던 17명에서 latex 응집법을 이용한 반정량적 D-dimer 측정을 하였고 폐동맥조영술을 시행하여 9명에서 폐색전증을 진단하여 88.9%의 민감도와 91.7%의 음성예측치를 보고하였으나 모집단의 크기가 작아 전체 혈전관련 질환을 대표하기는 어려울 것으로 보인다. Froehling 등¹⁹의 연구에서 폐색전증이 의심되어 CT 혈관조영술 및 반정량적 D-dimer 검사를 시행하였던 946명의 환자에서 172(18%)명이 급성 폐색전증으로 진단되었고 반정량적 D-dimer 검사의 결과는 612 (65%)명에서 양성 소견을 보여 D-dimer 검사의 민감도는 83%, 특이도 39% 음성 예측치 91%로 중등도의 민감도 및 낮은 특이도를 보여 단독으로 진단에 이용시 심각하고 치명적인 질환을 제외시키기에는 불충분하다고 하였다.

다른 검사법과의 비교에서 박 등¹⁷은 심부정맥 혈전증 또는 폐색전증으로 진단된 34명의 환자에서 2종의 정량적 D-dimer 검사법으로 면역비탁법인 Liatest D-Di (Diagnostica Stago, France)와 면역여과법인 Nococard (Nycomed, Norway)와 정성적 latex 응집법인 Stago D-Di (Diagnostica Stago, France)와 Dimer test (Dade International Inc, USA)의 양성률을 비교하였는데 Liatest D-Di의 경우 82.4%, Nococard 79.4%, Stago D-Di 70.6%, Dimer test 52.9%의 양성률을 보고하여 반정량적 Dimer 검사의 경우 다른 검사법에 비해 양성률이 낮게 나타남을 알 수 있었다. 강 등²⁰은 폐색전증 또는 심부정맥 혈전증이 의심되었던 33명과 정상 대조군 24명을 대상으로 ELISA법과 반정량적 latex 응집법을 비교하였는데 각각의 민감도는 78%와 63%, 음성예측치는 86%와 79%로 상대적으로 ELISA법이 더 높게 나타났다고 보고하였다.

본 연구에서는 D-dimer 500 µg 이상을 양성으로 판정하여 확진 및 의심 환자군 모두를 대상으로 대조군과 비교하였을 때 민감도는 86.7%, 양성예측치 61.4%, 음성예측치 79.3%, 특이도 48.4%였고, 확진이 되었던 66명의 환자군만을 대상으로 하였을 때 민감도는 93.9%, 양성예측치 55.9%, 음성예측치 92.0%, 특이도 48.4%로 확진이 가능하였던 환자군에서는 민감도와 음성예측치가 높게 나타났으나 호흡곤란 등의 증상과 아분절 폐동맥의 작은 혈전이 의심되었던 환자군까지 포함을 하는 경우 민감도와 음성예측치는 비교적 낮게 나타났다. 이는 latex 응집법으로 시행한 D-dimer 검사법은 혈전의 부하가 많은 경우에는 비교적 양성률이 높게 나타나나 혈전의 부하가 적은 경우 양성률이 낮게 나타날 수 있음을 시사한다. 또한 폐색전증의 경우 치명적인 질환으로 임상적 의심 및 흉부 나선형 컴퓨터 촬영 등을 통해 폐색전증이 의심이 되었던 경우에도 항응고제 등의 치료를 시행하게 되는 현실을 감안할 때 latex 응집법을 이용한 D-dimer 검사는 혈전과 관련된 질환의 선별검사로써 부적절하다고 할 수 있다.

현재 국내에서도 신속 ELISA법 및 면역혼탁법이 폐색전증의 선별검사로 일부 사용되고 있으나 아직까지 대중화되지는 못하였다. 따라서 폐색전증 및 심

부정맥 혈전증 진단을 위한 선별검사로써 향후 좀 더 신속하고 정확하며 표준화된 새로운 비관혈적인 방법들이 지속적으로 연구되어야 할 것이다.

요 약

연구배경 :

D-dimer 는 혈장응고 및 섬유소분해계의 활성화 표지자로 알려져 있고 폐색전증은 비특이적인 임상 양상과 진단이 어려워 비관혈적인 진단적 필요성이 대두되어ELISA법에 의한D-dimer 검사가 알려져 있으나 검사에 대한 소요시간이 길어 현실적으로 적용하기 어려운 단점이 있다. 검사 소요시간이 짧은 latex응집법에 의한 D-dimer 검사가 폐색전증의 선별검사에 유용한지에 대해 알아보하고자 하였다.

대상 및 방법 :

흉부 나선형 전산화 단층촬영, 폐관류 및 폐환기검사, 폐동맥조영술 등을 통해 진단된 폐색전증 환자 90명 (I군) 및 폐색전증을 상기의 방법으로 제외가 가능하였던 환자 95명 (II군)을 대상으로 반정량적 latex 응집법에 따른 D-dimer 검사 (Stago D-Di, Diagnostica Stago, France)에 대한 후향적 조사를 시행하였다.

결 과

환자의 성별 및 연령은 I군은 남:녀 = 37:55 및 57세 였고 II군은 남:녀 = 50:45 및 52세 였다. D-dimer 500 µg 이상을 양성으로 판정하였을때 민감도는 86.7%, 양성예측치 61.4%, 음성예측치 79.3%, 특이도 48.4% 였고 확진이 가능하였던 66명과 음성으로 최종 판독되었던 95명에서 D-dimer 500 µg 이상을 양성으로 판정하였을때 민감도는 93.9%, 양성예측치 55.9%, 음성예측치 92.0%, 특이도 48.4% 였다

결 론

반정량적 latex응집법에 의한D-dimer 검사는 알려진 ELISA법에 의한 결과보다 민감도 및 음성예측치가 낮으며 혈전의 부하가 많은 경우에는 비교적 양성률이 높게 나타나나 혈전의 부하가 적은 경우 양성률이 낮게 나타날 수 있어 폐색전증 및 심부정맥 혈전증의 선별검사로 적합하지 않았다.

참 고 문 헌

1. Riedel M. Diagnosing pulmonary embolism. *Postgrad Med J* 2004;80:309-19.
2. Donkers van Rossum AB. Diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2001; 18:589-97.
3. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;339:93-104.
4. Dunn KL, Wolf JP, Dorfman DM, Fitzpatrick P, Baker JL, Goldhaber SZ. Normal D-dimer levels in emergency department patients suspected of acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 1475-8.
5. 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.
6. Rathbun SW, Whitsett TL, Vesely SK, Raskob GE. Clinical utility of D-dimer in patients with suspected pulmonary embolism and nondiagnostic lung scans or negative CT findings. *Chest* 2004;125:851-5.
7. Brown MD, Lau J, Nelson D, Kline JA. Turbidimetric D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a metaanalysis. *Clin Chem* 2003;49:1846-53.
8. Lennox AF, Nicolaidis AN. Rapid D-dimer testing as an adjunct to clinical findings in exculding pulmonary embolism. *Thorax* 1999;54(Suppl 2):S33-6.
9. Quinn DA, Fogel RB, Smith CD, Laposta M, Taylor Thompson B, Johnson SM, et al. D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1445-9.
10. Oger E, Leroyer C, Bressollette L, Nonent M, Moigne E, Bizais Y, et al. Evaluation of a new, rapid, and quantitative D-dimer test in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:65-70.
11. ten Wolde M, Kraaijenhagen RA, Prins MH, Buller HR. The clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2002;162:1880-4.
12. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimer in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002;162:747-56.
13. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exculsion of acute venous thrombosis and pulmonary embollism. *Ann Intern Med* 2004;140:589-602.
14. Mavromatis BH, Kessler CM. D-dimer testing: the role of the clinical laboratory in the diagnosis of pul-

- monary embolism. *J Clin Pathol* 2001;54:664-8.
15. Schrecengost JE, LeCallo RD, Boyd JC, Moons KG, Gonias SL, Rose CE, et al. Comparison of diagnostic accuracies in outpatients and hospitalized patients of D-dimer testing for the evaluation of suspected pulmonary embolism. *Clin Chem* 2003;49:1483-90.
 16. Lim CY, Kim HK, Choi KH, Lee SD, Koh YS, Kim WS, et al. Plasma D-dimer determination in the diagnosis of pulmonary embolism. *Tuberc Respir Dis* 1996;43:69-74.
 17. Park Q, Kim HK, Song KS, Park SJ. Comparison of several commercial D-dimer tests in the patients with thrombosis. *Korean J Thromb Hemost* 1998;5:147-54.
 18. Fedullo PF, Tapson VF. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349:1247-56.
 19. Froehling DA, Elkin PL, Swensen SJ, Heit JA, Pankratz VS, Ryu JH. Sensitivity and specificity of the semiquantitative latex agglutination D-dimer assay for the diagnosis of acute pulmonary embolism as defined by computed tomographic angiography. *Mayo Clin Proc* 2004;79:164-8.
 20. Kang ES, Lim CM, Chi HS. Comparison of diagnostic value of D-dimer test by latex and ELISA methods in patients with high risk factors for pulmonary embolism. *Korean J Thromb Hemost* 1995;2:29-35.
-