

한국의 한 대학병원 환자에서의 아스피린 저항성의 빈도

이영경 · 김한성 · 박지영 · 강희정

한림대학교 의과대학 진단검사의학교실

Incidence of Aspirin Resistance in the Patient Group of a University Hospital in Korea

Young Kyung Lee, M.D., Han-Sung Kim, M.D., Ji-Young Park, M.D., and Hee Jung Kang, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

Background : Aspirin is the most common drug used for the prevention of arterial thrombosis. However, platelet responsiveness to aspirin is variable among individuals and it is important to detect aspirin resistance to improve clinical outcome. We analyzed the changes of platelet reactivity before and after aspirin treatment. We also investigated the incidence and influencing factors of aspirin resistance in Korean.

Methods : We tested platelet function in 198 patients who had been treated with aspirin in a Korean university hospital, and 59 of these patients were tested for platelet function before and after aspirin treatment. We also analyzed platelet reactivity in 136 patients who had not been treated with aspirin. Platelet function was tested using the VerifyNow Aspirin Assay (Accumetrics, USA). Platelet reactivity was expressed as aspirin reaction unit (ARU) and ≥ 550 ARU was defined as aspirin resistance.

Results : Platelet reactivity of 136 patients who had not been treated with aspirin was 632.2 ± 46.3 ARU (mean \pm SD) (range, 462-675). Platelet reactivity of 198 patients who had been treated with aspirin was 472.5 ± 60.0 (338-666) ARU, and 10.1% of patients were aspirin-resistant. The difference of platelet reactivity before and after aspirin treatment was 128.3 ± 68.7 (-40-248) ARU. Hb level was lower and platelet count was higher in aspirin-resistant group than in aspirin-sensitive group ($P < 0.05$).

Conclusions : We demonstrated the distribution of platelet reactivity before and after aspirin treatment using the VerifyNow Aspirin Assay. The incidence of aspirin resistance was 10.1%, and low Hb level and high platelet count were related with aspirin resistance. (*Korean J Lab Med* 2008;28:251-7)

Key Words : Aspirin resistance, VerifyNow Aspirin Assay, Platelet reactivity

서 론

아스피린은 동맥성 혈전증 환자의 치료 및 예방에 널리 사용

되고 있는 약제이다. 그러나, 환자에 따라 아스피린 복용에 따른 혈소판 기능의 저하 정도는 다양하며, 일부 환자는 아스피린에 대해 저항성을 보이는 것으로 알려져 있다[1, 2]. 아스피린에 대한 저항성이 있을 경우 혈전증이 재발하는 등, 직접적으로 환자의 예후를 나쁘게 할 수 있기 때문에 아스피린에 대한 저항성을 초기에 진단하여 적절한 치료법으로 대체함으로써 환자의 예후를 향상시킬 수 있을 것으로 기대된다[3].

아스피린에 대한 혈소판 억제 효과는 혈소판응집능검사로 측정할 수 있는데[2] 기존에 사용하던 혈소판응집능검사는 검사와

접 수 : 2007년 11월 22일 접수번호 : KJLM2087
수정본접수 : 2008년 4월 24일
게재승인일 : 2008년 5월 19일
교신저자 : 이영경
우 431-010 경기도 안양시 동안구 평촌동 896
한림대학교 성심병원 진단검사의학과
전화 : 031-380-3930, Fax : 031-380-3934
E-mail : lyoungk@hallym.or.kr

정이 복잡하고 시간이 많이 소요되어 일반 검사실에서는 실시하기 어려운 단점이 있었다. 최근 들어 훨씬 간단하고 결과가 정량적으로 보고되는 혈소판 기능 검사기기들이 개발 도입되고 있는 실정이다[4, 5]. VerifyNow System (Accumetrics, San Diego, CA, USA)은 혈소판응집능을 전혈로 측정하는데, VerifyNow Aspirin Assay (Accumetrics, 이하 VerifyNow) 카트리지를 이용하여 아스피린에 의한 혈소판 기능 변화를 측정할 수 있도록 개발되어 사용되고 있다. 그러나, 아직 아스피린을 복용한 환자에서 아스피린 저항성 및 VerifyNow (Accumetrics)를 이용한 아스피린 약물반응검사의 결과에 대한 보고가 적으며 더욱이 아스피린을 복용하지 않은 환자에서 VerifyNow (Accumetrics)의 결과에 대해서는 잘 밝혀져 있지 않다.

본 연구에서는 아스피린을 복용한 환자에서 아스피린에 대한 혈소판 기능의 변화를 조사하고, 한국인에서의 아스피린 저항성 빈도 및 아스피린 저항성에 관여하는 인자에 대해 분석하고자 하였다. 그리고, 이를 위한 기본 조사로 아스피린을 복용하지 않은 환자에서 VerifyNow (Accumetrics)를 이용한 혈소판 기능검사의 결과를 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

2006년 2월부터 2007년 4월까지 한림대학교 성심병원에 내원하여 혈소판 약물반응검사를 의뢰한 환자를 대상으로 하였다. 아스피린을 복용한 환자는 198명이었으며, 37명은 아스피린을 복용하는 동안 추적 검사를 시행하였다. 아스피린을 복용한 198명 중 59명은 아스피린 복용 전에 혈소판 약물반응검사를 시행하였다. 아스피린을 복용한 198명의 진단명은 뇌경색이 112명, 심근경색이 30명, 협심증이 35명, 기타 21명(고혈압, 하지혈전증, 두통 등)이었으며, 54명의 환자들은 P2Y₁₂수용체를 억제하는 항혈소판 제제인 clopidogrel을 함께 복용하고 있었다.

아스피린 복용 후 결과를 가지고 있는 59명을 포함하여 아스피린을 복용하지 않은 환자 136명을 대상으로 아스피린을 복용하지 않은 상태에서의 혈소판 기능을 조사하였다. 아스피린을 복용하지 않은 환자들의 진단명 분포는 뇌경색이 115명, 심근경색이 3명, 기타 18명(기억상실, 두통, 반측마비 등)이었으며, 대부분 내원 직후 치료적 처치를 시행하기 전에 혈소판 기능 검사를 시행한 경우들이었다.

2. 혈소판 약물반응검사

혈소판 약물반응검사는 VerifyNow Aspirin Assay (Accumetrics)를 이용하였으며, 아스피린을 매일 100 mg씩 지속적으로 1주일 이상 복용한 후 시행하였다. 검체는 제조회사의 권고사항에 따라 전혈을 3.2% sodium citrate가 항응고제로 들어있는 진공채혈튜브(Vacurette®, Greiner Bio-One GmbH, Kremsmünster, Austria)에 채취하여 잘 혼합한 후 실온에 30분 이상 방치 후 검사를 시행하였으며, 채혈 후 4시간 이내에 검사를 완료하였다.

VerifyNow (Accumetrics)는 혈액을 카트리지에 흡인하면 카트리지 내에 들어있는 아라키돈산에 의해 혈소판이 활성화되고 섬유소가 도포된 미세입자와 결합하여 응집을 일으킴에 따라 광투과도가 증가하는 정도를 측정한다. 혈소판이 활성화와 응집이 증가됨에 따라 광투과도는 증가하게 된다. 혈소판의 응집 정도는 aspirin reaction unit (ARU)로 보고하며, 550 ARU 이상인 경우 아스피린에 저항성이 있는 것으로 정의하였다.

3. 아스피린 저항성 영향 인자 분석

아직 아스피린에 대한 저항성의 원인이 명확하지 않으며, 아스피린 저항성에 어떤 인자들이 관련되어 있는지에 대해서도 잘 알려진 바가 없다[2, 5, 6]. 본 연구에서는 아스피린 저항성에 영향을 끼치는 임상소견을 조사하기 위해 혈액소치, 혈소판 수, 응고시간 및 혈청 콜레스테롤 농도와 아스피린 저항성과의 관련성을 조사해 보고자 하였다.

일반혈액검사는 K₂EDTA 시험관(Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA)에 채혈한 혈액으로 Sysmex SE-9000 (Sysmex Co., Kobe, Japan)를 이용하여 시행하였고, 프로트롬빈시간과 활성화부분트롬보플라스틴시간은 3.2% sodium citrate가 항응고제로 들어 있는 시험관(Becton Dickinson)에 채혈하여 혈장분리 후 STA Compact (Stago, Asnieres, France)로 검사를 시행하였다. 혈청 콜레스테롤 농도는 Modular DP (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)를 이용하여 검사하였다.

4. 통계분석

통계분석은 MedCalc, version 9.4.2.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium)을 이용하였다. 아스피린 복용 전후 및 아스피린을 복용하면서 추적 관찰한 예의 ARU의 차이는 Paired

t-test를 이용하여 분석하였다. 아스피린 저항성 여부에 따른 영향인자의 분포를 보기 위해서 정량변수에 대해서는 Student t-test를 이용하였으며, 정성 변수에 대한 분석은 chi-square 법을 이용하였다. P 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 아스피린 복용하지 않은 환자에서 ARU 값의 분포

아스피린을 복용하지 않은 136명의 환자들에서 ARU의 분포는 632.2 ± 46.3 (mean \pm SD)였으며 최저값은 462였고, 최고값은 675였다(Fig. 1A). 12명(8.8%)은 약물을 복용하지 않았음에도 불구하고 550 ARU 미만의 값을 보였다. 7명은 약물을 복용하지 않은 상태로 두 번에 걸쳐 혈소판 약물반응검사를 시행하였는데, 각 환자에서 두 번에 걸친 혈소판 약물반응검사 값의 차이는 6.6 ± 23.0 (mean \pm SD) ARU로 $-28 \sim 47$ ARU 범위였으며 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.48$).

2. 아스피린을 복용한 환자들에서의 ARU 값의 분포 및 아스피린 저항성의 빈도

아스피린을 복용한 198명의 환자들에서 ARU의 분포는 472.5 ± 60.0 (mean \pm SD)였으며, 최저값은 338였고, 최고값은 666였다(Fig. 1B). 550 ARU 이상인 환자는 20명으로 10.1% 환자에서 아스피린 저항성이 관찰되었다.

37명의 환자에서는 아스피린을 복용하는 동안 두 번에 걸쳐

혈소판 약물반응검사를 시행하였는데 약물 복용 후 첫번째 검사에서 453.6 ± 50.7 (mean \pm SD) ARU이었고, 추적검사에서는 462.2 ± 58.2 (mean \pm SD) ARU로 유의한 차이를 보이지는 않았다($P=0.40$). 동일 환자에서 두 번에 걸친 혈소판 약물반응검사 값의 차이는 -8.6 ± 61.4 (mean \pm SD) ARU로 $-123 \sim 179$ 범위였다.

3. 아스피린 복용 전후에 ARU 값의 변화

59명의 환자에서 아스피린 복용 전과 복용 후의 ARU를 비교하였다. 아스피린 복용 전은 615.9 ± 57.3 (mean \pm SD)이었고, 복용 후에는 487.6 ± 46.4 (mean \pm SD)로 아스피린 복용 후 유의하게 ARU가 감소하였다($P<0.001$). 동일 환자에서 아스피린 복용 후 ARU는 복용 전에 비하여 128.3 ± 68.7 (mean \pm SD) 정도 감소하였으며, 복용 전후 ARU 차이의 범위는 $-40 \sim 248$ ARU였다. 6명은 아스피린 복용 후 ARU가 550 이상으로 내성을 보였다.

10명의 환자는 복용 전에도 550 ARU 미만이었으며, 이 중 7명은 아스피린 복용 후 ARU가 감소하였으나, 3명은 ARU가 증가하는 소견을 보였다. 이들 3명을 포함하여 4명의 환자에서 아스피린 복용 후 ARU가 증가하였으며, 증가한 정도는 $6 \sim 40$ ARU 범위였다.

4. 아스피린 저항성에 관여하는 인자의 분석

아스피린을 복용한 198명 중 아스피린에 대해 반응성을 보인 178명과 아스피린에 대해 저항성을 보인 20명에 대해 임상적

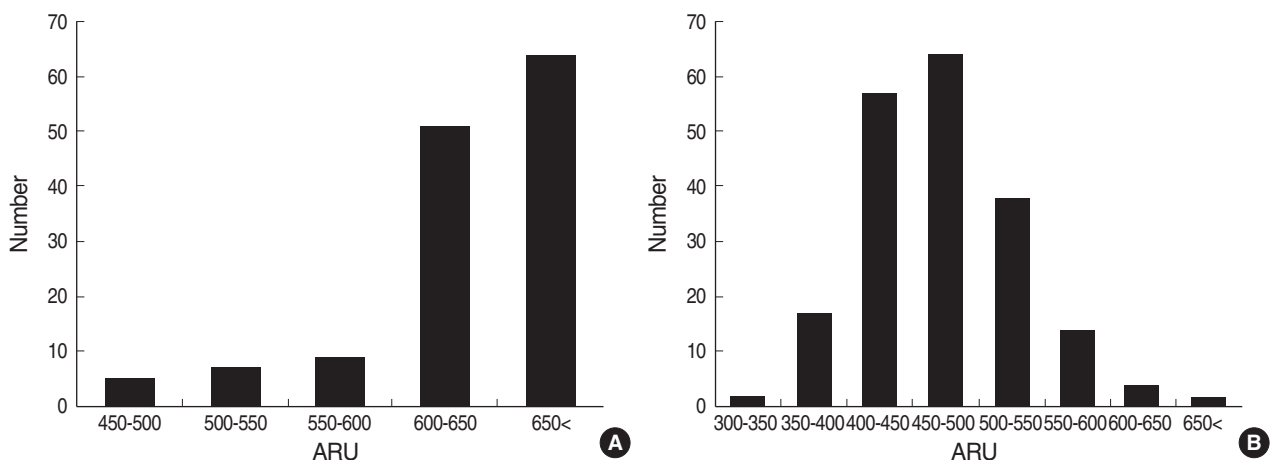


Fig. 1. The distributions of ARU in aspirin resistance assay using VerifyNow Aspirin Assay in 136 patients who were not treated with aspirin (A) and in 198 patients who were treated with aspirin for more than one week (B).

Table 1. The characteristics of patients according to aspirin sensitivity status

	Aspirin-sensitive (n=178)	Aspirin-resistant (n=20)	P value
Aspirin reaction unit (ARU)	459.0±45.5	591.8±36.3	<0.001
Age (yr)	65.5±11.0	68.9±9.8	0.18
Female (%)	39.3%	35.0%	0.71
Hb (g/dL)	13.2±1.8	12.0±2.1	0.01
Hct (%)	38.3±5.3	34.9±6.4	0.01
WBC (/μL)	8,261±3,107	7,985±3,437	0.71
Platelet (×10 ³ /μL)	266±106.1	329±179.6	0.02
Prothrombin time (Sec)	13.9±1.8	14.3±2.4	0.38
Activated partial thromboplastin time (Sec)	39.2±12.0	37.4±5.5	0.51
Cholesterol (mg/dL)	180.0±44.1	164.7±36.8	0.14

및 혈액학적 소견을 조사하여 아스피린 저항성에 관련된 인자를 분석하고자 하였다.

아스피린에 대해 저항성을 보인 환자들에서 혈액소 치와 적혈구용적률이 낮았으며(Hb 13.2±1.8 g/dL vs 12.0±2.1 g/dL, $P=0.01$; Hct 38.3±5.3% vs 34.9±6.4%, $P=0.01$) 혈소판 수는 높게 관찰되었다(266±106.1×10³/μL vs 329±179.6×10³/μL, $P=0.02$). 그러나, 환자의 성비나 나이, P2Y₁₂ 억제제 복용여부, 백혈구수, 혈액응고시간, 혈청 콜레스테롤 농도는 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

고 찰

아스피린은 혈전증 발생의 예방 목적으로 가장 보편적으로 사용되는 약제라고 할 수 있다. 동맥성 혈전증은 발생 시 환자의 예후와 생존에 치명적인 영향을 끼치기 때문에 예방적 치료가 매우 중요하며, 따라서 혈전증 예방을 위해 사용된 아스피린에 대해 반응이 적절치 못한 환자를 진단하고 효과적인 치료방법으로 대체하도록 함으로써 환자의 예후와 생존에 크게 도움을 줄 수 있다[3].

본 연구에서 아스피린을 복용한 환자의 10.1%에서 아스피린에 대한 저항성이 관찰되었다. 이전 연구들에서 아스피린에 대한 저항성의 빈도는 약 5–45% 정도인데, 검사방법이나 대상군에도 영향을 받으며, 더욱이, 아직 아스피린 저항성에 대한 정의에 있어서도 의견이 엇갈려 아스피린 저항성의 빈도는 보고자마다 다소간의 차이를 보이고 있다[1–3, 7–10]. 아스피린에 대한 반응을 검사하는 방법으로는 혈소판응집능검사 외에도 VerifyNow (Accumetrics)[5], PFA-100 (Dade Behring, Liedersbach, Germany)[2, 4], 요 11-dehydrothromboxane B₂ 검사

[11, 12] 등이 사용되고 있는데 PFA-100 (Dade Behring)의 경우 혈소판응집능뿐만 아니라 부착능을 비롯한 복합적인 기전이 검사결과에 반영되고, 요 11-dehydrothromboxane B₂의 경우 비혈소판 cyclooxygenase-1이나 신기능의 영향을 받기 때문에 검사방법에 따라 아스피린 저항성의 정의 및 빈도는 차이를 보일 수 있을 것이다[11]. 아스피린 저항성의 정의에 관해서도 아스피린이 cyclooxygenase-1을 방해함으로써 thromboxane A₂의 생성을 저해하는 기능이 제대로 되지 못하였을 때를 아스피린 저항성으로 할 것인지, 아스피린 복용 후 전체적인 혈소판 기능 저하 여부를 아스피린 저항성으로 정의할 것인지에 따라 아스피린 저항성을 진단하는 검사 방법 및 결과의 해석이 달라지게 된다[7–10].

현재로서는 아스피린 저항성을 진단하는 방법으로 혈소판응집능검사가 ‘절대 표준’으로 받아들여지고 있어[11] 아스피린 저항성 진단에 있어 혈소판응집능검사 결과와의 비교가 필요할 것이나, 본 연구에서는 혈소판응집능검사를 함께 시행하지 못한 한계점이 있다. Dyszkiewicz-Korpanty 등[7]의 연구에서 보면 VerifyNow (Accumetrics)검사에서는 아스피린 저항성이 한 예도 관찰되지 않았는데, 콜라겐을 이용한 혈소판응집능검사에서는 아스피린 저항성의 빈도가 24%로 차이를 보였지만, 아라키돈산을 이용한 혈소판응집능검사에서는 역시 아스피린 저항성이 0%로 VerifyNow와 일치하는 소견을 보였다. Harrison 등[13]을 비롯한 몇몇 연구에서는 아스피린 저항성을 진단하는 데 있어 혈소판응집능검사와 VerifyNow (Accumetrics)를 비롯한 다른 검사들 간에 일치도가 낮다고 보고하였다[14]. 그러나, 다른 보고에서는 Malinin 등[15]은 VerifyNow (Accumetrics)와 5 μM 에피네프린을 이용한 혈소판응집능검사 간에 아스피린 저항성에 대한 일치도가 87%, 두 검사 간의 상관계수가 0.902라고 하였으며, Dichiaro 등[16]은 VerifyNow (Accumetrics)에서 아스피린 저항성을 보인 군이 혈소판응집능검사에서 응집능이 높다고 보고하였다. VerifyNow (Accumetrics)와 혈소판응집능검사의 일치도에 대해서도 아스피린 저항성을 어떻게 정의하고 어떤 자극제를 혈소판응집능검사에 사용하느냐에 따라 결과에 차이를 보인다[7, 8]. 이런 결과들을 볼 때 아스피린 저항성의 진단 기준 및 방법에 대한 보다 근본적인 연구가 필요할 것으로 생각되며, 현재 VerifyNow (Accumetrics)를 비롯한 현장검사를 이용한 아스피린 저항성 진단이 도입되어 사용되고 있는 바[5, 6, 17] 이를 이용한 아스피린 저항성의 분포를 보는 것 또한 실제 임상적으로 의미가 있다고 생각된다.

VerifyNow (Accumetrics)는 550 ARU를 제조회사에서 아

스피린 저항성의 진단기준으로 제안하고 있으나, 아직 아스피린 복용에 따른 ARU값의 분포에 대해서는 많이 연구된 바가 없다. 본 연구에서 59명의 환자들에서 아스피린 복용 전후에 ARU 값의 변화를 본 결과 아스피린 복용 전에는 615.9 ± 57.3 (mean \pm SD) ARU, 복용 후에는 487.6 ± 46.4 (mean \pm SD) ARU였는데, 이는 McGlasson 등[9]이 81 mg씩 일주일간 복용한 환자들에서 복용 전후의 평균값이 각각 635.5 ARU, 436.3 ARU라고 보고한 것과 비슷한 결과로 제조회사에서 제시한 기준으로 아스피린 저항성을 진단하는 데 어려움이 없는 것으로 판단되었다. 그리고, 아스피린을 복용하지 않은 136명의 환자들에서도 대부분이 550 ARU 이상의 값을 보이며 650 ARU 이상의 구간에 가장 많은 환자들 분포하여 이를 뒷받침하는 결과를 보였다고 할 수 있다.

그러나, 아스피린을 복용하지 않은 136명의 환자 중 8.8%의 환자들에서도 550 ARU 미만의 값이 측정되어 예상외의 결과를 보였다. Dyszkiewicz-Korpany 등[7]과 McGlasson 등[9]이 아스피린을 복용하지 않은 환자들에서 평균 ARU 값을 기술하기는 하였으나, 이들에서 ARU의 분포에 대한 언급은 되어 있지 않아 아스피린 복용 전에 550 ARU 미만의 값을 보인 환자의 분포에 대해서는 알 수가 없으며, Malinin 등[15]의 보고에서 아스피린 복용 전에 550 ARU 미만을 보인 환자가 있는 것으로 되어 있으나, 이에 대한 구체적인 언급은 없었다. 아스피린 복용 전에 550 ARU 미만의 값을 보인 경우에 대해서는 환자의 혈소판응집능이 기본적으로 저하되어 있거나, 혈소판응집능에 영향을 끼칠 수 있는 다른 약제를 복용하였을 가능성을 배제하여야 할 것으로 생각된다[18]. 또한 VerifyNow (Accumetrics)가 아스피린에 의한 혈소판응집능 저하 이외에 다른 요인에 의해 간섭을 받을 가능성에 대해서도 추가적인 조사가 필요할 것으로 판단된다.

아스피린이 혈전증 예방의 일차적인 치료제로 사용됨을 고려할 때 아스피린 저항성을 미리 예측할 수 있는 지표가 임상적 결정에 도움이 될 것이다. 본 연구에서 아스피린의 저항성 여부에 따른 임상상 및 혈액학적 소견을 비교한 결과, 아스피린에 저항성을 보이는 군에서 혈색소치는 감소되어 있었고, 혈소판 수는 증가되어 있었다. 아스피린 저항성과 관련이 있는 인자에 관해서는 보고자마다 다소 차이가 있으나, 이전의 연구에서도 아스피린 저항성과 혈색소 감소에 대해서는 일치된 결과를 보이고 있다[2, 19, 20]. 그리고, 이들 연구에서 아스피린 저항성이 여성에서 더 빈번하다고 보고하고 있으나, 본 연구에서는 성별에 따른 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 그 외에, 나이나 흡연 여부 등도 아스피린 저항성과 관련성이 보고되어 있으나, 상반된

보고도 있어 일관된 결론을 얻기는 어려울 것이며 본 연구에서도 나이는 아스피린 저항성과 통계적으로 유의한 관련성을 보이지 않았다[2, 19, 20].

아직 아스피린 저항성의 기전에 관해서는 거의 밝혀진 바가 없으며, 혈색소 감소나 혈소판 증가가 아스피린 저항성에 어떤 기전으로 작용하는지에 대해서도 알려진 바가 거의 없다. 그러나, 적혈구가 혈소판과 상호작용함으로써 thromboxane B₂, ADP 등 물질의 합성을 촉진시키고 혈소판의 활성화에 관여하는 것으로 알려져 있으며[21], Santos 등[22]은 아스피린이 적혈구에 의한 혈소판의 활성화도 차단하며 2 내지 3주 간격으로 차단 효과가 상쇄되기도 한다고 보고한 바, 혈색소 감소와 혈색소 감소로 인한 적혈구 생성속도의 차이 등이 아스피린의 효과를 감소시키는 데 관련되어 있을 가능성을 생각해볼 수 있다. 혈소판 증가는 그 자체로 혈전증의 위험인자로서 혈소판 수 증가에 따른 혈소판 기능의 향진이 아스피린 효과를 상쇄함으로써 아스피린 저항성을 쉽게 유도함을 가정할 수 있을 것이다[23, 24]. VerifyNow (Accumetrics)는 적혈구용적률이 29-56%, 혈소판치가 $92,000/\mu\text{L}$ 이상인 경우 측정결과 영향을 끼치지 않는다고 하였으며 실제로 이 범위가 벗어난 경우 측정이 되지 않고 경고 메시지가 보고되기도 한다. 본 연구에 대상이 된 환자들은 대부분이 혈색소 치와 혈소판 수가 제조사의 권장범위 안에 들어 있기도 해, 혈색소 감소나 혈소판 증가가 검사결과에 영향을 끼치는 인자이기보다는 아스피린 저항성의 기전에 관련되어 있으며 향후 예측지표로 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

혈소판응집능의 원리를 이용한 아스피린 약물반응검사법인 VerifyNow (Accumetrics)로 한국인에서 아스피린 저항성의 빈도를 조사한 결과 약 10.1%에서 아스피린 저항성이 관찰되었으며, 혈색소의 감소가 아스피린 저항성과 관련이 있음을 관찰할 수 있었다. 또한 본 연구를 통하여 아스피린을 복용하지 않은 환자들에서 VerifyNow (Accumetrics) 검사값의 분포를 알 수 있었으며, 일부 환자에서 아스피린을 복용하지 않았음에도 불구하고 550 ARU 미만의 값을 보인 것에 관해서는 원인에 관한 추가적인 연구가 필요할 것으로 판단된다.

요 약

배경 : 아스피린은 동맥성혈전증의 예방에 가장 흔히 사용되는 약제이다. 그러나, 개인에 따라 아스피린에 대한 혈소판 반응이 다양하기 때문에 아스피린 저항성을 진단하는 것은 치료성적을 향상시키는데 중요하다. 저자들은 아스피린 치료 전후에 혈소판 반응도의 변화를 측정하고 한국인에서 아스피린 저

항성의 빈도와 아스피린 저항성에 영향을 끼치는 인자를 조사하고자 하였다.

방법 : 아스피린을 치료받은 198명의 환자를 대상으로 하였으며, 이 중 59명에 대해서는 아스피린 치료 전후에 각각 혈소판 반응도를 측정하였다. 그리고, 아스피린을 치료받지 않은 136명의 환자에 대해서도 혈소판 반응도를 측정하였다. 혈소판 기능은 VerifyNow Aspirin Assay (Accumetrics, USA)로 측정하였다. 혈소판 반응도는 aspirin reaction unit (ARU)로 나타내었고, 550 ARU 이상인 경우 아스피린 저항성으로 정의하였다.

결과 : 아스피린을 치료받지 않은 136명의 환자에서 혈소판 반응도는 632.2 ± 46.3 ARU (mean \pm SD) (범위, 462-675)였다. 아스피린을 치료받은 198명의 환자에서 혈소판 반응도는 472.5 ± 56.0 (338-666) ARU였고, 10.1%의 환자에서 아스피린 저항성이 관찰되었다. 아스피린 복용 전후에 혈소판 반응도의 변화는 128.3 ± 68.7 (-40~248) ARU였다. 아스피린 저항성군이 아스피린 민감성 군에 비해 혈색소치가 낮고 혈소판 수가 높았다($P < 0.05$).

결론 : 저자들은 VerifyNow Aspirin Assay (Accumetrics)를 이용하여 아스피린 치료 전후의 혈소판 반응도의 분포를 조사하였다. 아스피린 저항성의 빈도는 10.1%였고, 혈색소치의 감소와 혈소판 수의 증가가 아스피린 저항성과 관련이 있었다.

참고문헌

- Grotemeyer KH. Effects of acetylsalicylic acid in stroke patients. Evidence of nonresponders in a subpopulation of treated patients. *Thromb Res* 1991;63:587-93.
- Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001;88:230-5.
- Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:961-5.
- Andersen K, Hurlen M, Arnesen H, Seljeflot I. Aspirin non-responsiveness as measured by PFA-100 in patients with coronary artery disease. *Thromb Res* 2002;108:37-42.
- Wang JC, Aucoin-Barry D, Manuelian D, Monobouquette R, Reisman M, Gray W, et al. Incidence of aspirin nonresponsiveness using the Ultegra Rapid Platelet Function Assay-ASA. *Am J Cardiol* 2003;92:1492-4.
- Mirkhel A, Peyster E, Sundeen J, Greene L, Michelson AD, Hasan A, et al. Frequency of aspirin resistance in a community hospital. *Am J Cardiol* 2006;98:577-9.
- Dyszkiewicz-Korpanty AM, Kim A, Burner JD, Frenkel EP, Sarode R. Comparison of a rapid platelet function assay-Verify Now Aspirin--with whole blood impedance aggregometry for the detection of aspirin resistance. *Thromb Res* 2007;120:485-8.
- Fontana P, Reber G, de Moerloose P. Assessing aspirin responsiveness using the Verify Now Aspirin assay. *Thromb Res* 2008;121:581-2.
- McGlasson DL and Fritsma GA. Comparison of four laboratory methods to assess aspirin sensitivity. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19:120-3.
- Cattaneo M. Laboratory detection of 'aspirin resistance': what test should we use (if any)? *Eur Heart J* 2007;28:1673-5.
- Harrison P and Keeling D. Clinical tests of platelet function. In: Michelson AD, ed. *Platelets*. 2nd ed. California: Academic Press, 2007:445-74.
- Bruno A, McConnel JP, Cohen SN, Tietjen GE, Wallis RA, Goreliek PB, et al. Serial urinary 11-dehydrothromboxane B2, aspirin dose, and vascular events in blacks after recent cerebral infarction. *Stroke* 2004;35:727-30.
- Harrison P, Segal H, Silver L, Syed A, Cuthbertson FC, Rothwell PM. Lack of reproducibility of assessment of aspirin responsiveness by optical aggregometry and two platelet function tests. *Platelets* 2008;19:119-24.
- Lordkipanidze M, Pharand C, Schampaert E, Turgeon J, Palisaitis DA, Diodati JG. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2007;28:1702-8.
- Malinin A, Spergling M, Muhlestein B, Steinhubl S, Serebruany V. Assessing aspirin responsiveness in subjects with multiple risk factors for vascular disease with a rapid platelet function analyzer. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004;15:295-301.
- Dichiara J, Bliden KP, Tantry US, Chaganti SK, Kreutz RP, Gesheff TB, et al. Platelet function measured by VerifyNow identifies generalized high platelet reactivity in aspirin treated patients. *Platelets* 2007;18:414-23.
- Alberts MJ, Bergman DL, Molner E, Jovanovic BD, Ushiwata I, Teruya J. Antiplatelet effect of aspirin in patients with cerebrovascular disease. *Stroke* 2004;35:175-8.

18. George JN and Shattil SJ. Acquired disorders of platelet function. In: Hoffman R, Benz Jr EJ, et al. eds. Hematology: Basic principles and practice. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 2000:2172-86.
19. Lee PY, Chen WH, Ng W, Cheng X, Kwok JY, Tse HF, et al. Low-dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2005;118:723-7.
20. Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, Guthikonda S, Granada J, DeLao T, et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:27-33.
21. Cambria-Kiely JA and Gandhi PJ. Possible mechanisms of aspirin resistance. *J Thromb Thrombolysis* 2002;13:49-56.
22. Santos MT, Valles J, Aznar J, Marcus AJ, Broekman MJ, Safier LB. Prothrombotic effects of erythrocytes on platelet reactivity. Reduction by aspirin. *Circulation* 1997;95:63-8.
23. Rinaldi MJ, Kirtane AJ, Piana RN, Caputo RP, Gordon PC, Lopez JJ, et al. Clinical, procedural, and pharmacologic correlates of acute and subacute stent thrombosis: results of a multicenter case-control study with 145 thrombosis events. *Am Heart J* 2008;155:654-60.
24. Zakai NA, Wright J, Cushman M. Risk factors for venous thrombosis in medical inpatients: validation of a thrombosis risk score. *J Thromb Haemost* 2004;2:2156-61.