

# 심근경색 환자에서 클로피도그렐 반응성에 따른 혈소판활성표지자( $\beta$ -thromboglobulin과 platelet factor 4)의 분석

## Platelet Activation Markers ( $\beta$ -thromboglobulin and platelet factor 4) and Clopidogrel Drug Response in Patients with Myocardial Infarction

박영춘<sup>1</sup> · 김지명<sup>1</sup> · 정진옥<sup>2</sup> · 권계철<sup>1</sup> · 구선희<sup>1</sup>

Youngchun Park, M.D.<sup>1</sup>, Jimyung Kim, M.D.<sup>1</sup>, Jinok Jung, M.D.<sup>2</sup>, Kyecheul Kwon, M.D.<sup>1</sup>, Sunhoe Koo, M.D.<sup>1</sup>

충남대학교 의과대학 진단검사의학교실<sup>1</sup>, 심장내과학교실<sup>2</sup>

Departments of Laboratory Medicine<sup>1</sup> and Cardiology<sup>2</sup>, Chungnam National University, Daejeon, Korea

**Background:** Dual antiplatelet therapy (aspirin and clopidogrel) is used to prevent adverse cardiac events in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). Some patients do not respond adequately to clopidogrel. Beta-thromboglobulin ( $\beta$ -TG) and platelet factor 4 (PF-4) can act as markers to detect platelet activation. We investigated the relationship between clopidogrel response and the dynamics of  $\beta$ -TG and PF4 concentrations.

**Methods:** This study included 36 myocardial infarction (MI) patients, who underwent PCI and was indicated for dual antiplatelet therapy. Platelet reactivity, using the VerifyNow P2Y12 assay, was measured on the 3rd day of PCI. At the time of admission, and on the 3rd and 10th day of PCI, the plasma  $\beta$ -TG and PF4 concentrations were quantified.

**Results:** Ten patients (27.8%) were clopidogrel non-responders displaying >208 P2Y12 reaction units. At the time of admission, levels of  $\beta$ -TG in patients were elevated than that in the healthy controls ( $P < 0.001$ ). A similar trend was observed on the 3rd and 10th day of PCI ( $P < 0.001$ ). The  $\beta$ -TG levels on the 10th day were reduced than those at the time of admission and on the 3rd day of PCI. PF4 levels were not different between patients and controls, and were not significantly reduced after PCI. Higher  $\beta$ -TG levels were observed in clopidogrel non-responders on the 10th day, but not significant.

**Conclusions:** Clopidogrel therapy in MI reduce  $\beta$ -TG concentration, but the  $\beta$ -TG and PF4 levels before and after therapy are not associated with the response to clopidogrel. Platelet-derived markers may not be suitable for distinguishing clopidogrel non-responders.

**Key Words:** Beta-thromboglobulin, Clopidogrel, Myocardial infarction, Platelet factor 4

## 서론

혈소판응집은 지혈과정에 필수적인 역할을 담당하나 뇌혈관 및

**Corresponding author:** Jimyung Kim

Department of Laboratory Medicine, Chungnam National University Hospital,  
282 Moonhwa-ro, Joong-gu, Daejeon 301-721, Korea

Tel: +82-42-280-7998, Fax: +82-42-257-5365, E-mail: jmkim@cnuh.co.kr

Received: August 30, 2014

Revision received: September 30, 2014

Accepted: September 30, 2014

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

© 2015, 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.

관상동맥질환 같은 폐쇄 혈관질환에서는 병적으로 작용한다. 이러한 병적인 혈소판응집은 폐쇄 혈관질환의 재발에 관련되므로 혈소판응집을 저하시켜 혈전 형성을 억제하는 항혈소판제제는 혈전 질환의 치료에 널리 이용되고 있다[1]. 특히, 급성관상동맥질환으로 경피적관상동맥중재술(percutaneous coronary intervention)을 시행받은 환자에서의 많은 연구들은 클로피도그렐이 아스피린의 대체제 혹은 보강제로 혈전의 재발을 예방하는 데 효과적임을 증명하였다[2, 3].

클로피도그렐은 P2Y<sub>12</sub> 아데노신이인산(adenosine diphosphate) 수용체와 비가역적인 결합을 하여 혈소판의 활성화를 억제하는데 개개인에 따라 클로피도그렐에 의한 혈소판 억제 효과가 다양하다. 여러 임상요인 및 약물대사에 관여하는 효소의 활성도를 조절하는 유전요인이 클로피도그렐에 의한 혈소판 억제 효과에 영향

을 미치는 것으로 알려져 있는데 이전 보고에 의하면 약 20%의 환자는 클로피도그렐의 투여에도 불구하고 여전히 증가된 혈소판 활성화를 나타내는 클로피도그렐 저항성(clopidogrel resistance)을 보이며 약물 저항성은 스텐트 혈전증의 위험과 관련된다고 하였다[4]. 그러므로 급성관상동맥질환의 치료 과정에 클로피도그렐을 복용하는 환자에서 약물의 효과를 평가하는 혈소판기능검사는 반드시 필요하며 현재 VerifyNow P2Y12 검사(Accumetrics Inc., San Diego, CA, USA)가 가장 일반적으로 적용되고 있다. 이 검사법은 측정이 간편하고 약물 반응도의 판독이 용이한 장점을 가지고 있으며 측정된 혈소판 활성도는 경피적관상동맥중재술 후 허혈성 심질환의 재발을 예측하는 데 유용하다고 보고되었다[5]. 그러나 검사 비용이 비교적 고가이며 클로피도그렐 저항성을 판단하는 경계치도 연구에 따라 통일되지 않았다는 단점이 있다.

혈소판 활성도는 VerifyNow P2Y12 검사 같은 기능검사 외에도 유세포분석법이나 혈장 내 혈소판 유래 산물을 측정함으로써 정량화할 수 있으며 평균혈소판용적(mean platelet volume, MPV)도 지표로 제안되고 있다. 최근 유세포분석법상 활성도를 반영하는 P-selectin (CD62P)을 발현하는 혈소판의 분율이나 PAC-1이 결합된 혈소판의 분율이 VerifyNow P2Y12 검사의 억제율(% inhibition)과 역의 상관관계를 나타냄이 보고되어[6] 항혈소판제제의 치료 효과 평가에 유용함이 제시되었으나 분석에 특수 장비를 필요로 하는 제한점이 있다. 반면 생체 내의 혈소판 활성의 정도를 혈소판응집과정 중 혈소판에서 유래하는 단백질로 반영하는 정량법은 적용이 비교적 용이하며 혈소판의 alpha 과립에서 방출되는 시토키닌인 platelet factor 4 (PF4)와 beta-thromboglobulin ( $\beta$ -TG)이 대표적인 예이다[7]. 이전 연구들은 정상인에 비해 관상동맥질환 환자에서 PF4와  $\beta$ -TG가 유의한 상승을 나타내며[8, 9] 시술 전 혈장  $\beta$ -TG 농도의 상승 정도가 이후의 이식편폐쇄와 상관성을 나타낸다고 보고하였다[10]. 또한 항혈소판제제의 투여와 관련하여 말초동맥폐쇄질환에서 PF4와  $\beta$ -TG의 혈장 농도가 아스피린 투여 후 유의하게 감소됨이 보고되기도 하였다[11]. 혈소판 지수인 MPV도 측정이 간편하다는 장점이 있는데 MPV의 상승이 독립적인 심근경색의 위험인자로 제시되었으며[12] Asher 등[13]은 클로피도그렐 무반응군이 반응군에 비해 높은 MPV를 나타낸다고 보고하였다.

현재까지 클로피도그렐을 복용하는 급성관상동맥질환 환자에서 혈소판 활성화를 반영하는 이러한 alpha 과립 내의 단백질 분자들이 VerifyNow P2Y12 검사의 혈소판 반응도와 관련되는지 평가한 연구는 없었다. 이에 저자들은 클로피도그렐을 투여받은 급성관상동맥질환 환자에서 혈소판 활성화 표지자인 PF4와  $\beta$ -TG의 농도가 클로피도그렐 투여 전후에 변화되는지를 조사하고 VerifyNow P2Y12 검사의 혈소판 반응도가 PF4 및  $\beta$ -TG의 농도와 관련되는지 비교하고자 하였다.

## 대상 및 방법

2012년 10월부터 2013년 4월까지 급성관상동맥질환으로 내원하여 경피적관상동맥중재술을 시행받은 환자를 대상으로 하였으며 신장기능이상, 내원 전 아스피린 및 클로피도그렐을 복용 중이거나 당단백 IIb/IIIa 억제제를 투여한 경우는 제외하였다. 총 36명의 환자가 대상 군에 포함되었으며 남자 27명, 여자 9명이고 평균 연령은  $62.7 \pm 10.6$ 세였다. 각 환자는 중재술을 시행하기 6시간 이내에 클로피도그렐 600 mg의 부하용량을 투여받고 이후 유지요법으로 매일 100 mg의 아스피린과 75 mg의 클로피도그렐을 적어도 6개월 이상 투여받았다. 중재술 시행 후 최소 1년간의 추적 관찰을 통해 관상동맥질환의 재발 여부를 조사하였으며 본 연구는 연구윤리심의위원회의 승인을 받아 수행되었다.

클로피도그렐에 대한 혈소판 반응도는 중재술 시행 3일째 VerifyNow P2Y12 검사법으로 측정하였으며 측정값은 P2Y12 반응도(P2Y12 reaction unit, PRU), 혈소판의 protease activated receptor (PAR)-1과 PAR-4에 의한 혈소판응집의 기저 PRU값(base PRU, BASE) 및 억제율로 도출되었다. 억제율은 PRU와 BASE를 이용하여  $[(1-PRU)/BASE] \times 100$ 의 공식으로 계산되었다. 고혈소판 활성도(high on-clopidogrel platelet reactivity, HOPR)는 임상적으로 클로피도그렐 저항성을 나타내는 경우로 이를 검출하기 위해 보다 적절하다고 Trenk 등[14]이 제안한  $PRU > 208$ 인 경우로 정의하였다. 혈소판 수, MPV, 혈장 PF4와  $\beta$ -TG 농도는 각 환자에서 내원 시, 중재술 시행 3일째 및 10일째 채혈을 통해 연속적으로 평가하였다. 혈소판 수와 MPV는 EDTA 전혈에서 자동혈구분석기 CELL-DYN Sapphire (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA)로 검사되었다. 혈장 PF4와  $\beta$ -TG 농도는 제조사의 지침에 따라 혈장 PF4는 3.8% sodium citrate 혈장으로,  $\beta$ -TG는 EDTA 혈장으로 측정되었으며 생체 외 활성화를 최소화하기 위해 전혈을 채혈한 후 30분 내 1,000 g, 15분간 원심분리하여 혈장을 분리하고 검사 전까지  $-80^{\circ}\text{C}$ 에서 보관하였다. 보관기간은 1개월을 초과하지 않도록 하였으며 효소면역측정법(Usn Life Science Inc., Wuhan, P.R., China)을 이용하여 측정하였다. 모든 검체는 중복 측정하여 평균값을 측정값으로 하였으며 연령과 성별을 고려한 20명의 정상대조군(남:여=15:5, 평균 연령  $63.0 \pm 10.2$ )에 대해 혈장 PF4와  $\beta$ -TG를 측정하였다.

통계 분석은 MedCalc ver 12.3.0.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium)을 이용하였으며 자료는 평균값  $\pm$  표준편차 혹은 중앙값(범위)으로 나타내었다. 비교 대상군 간 연속변수의 비교는 Student *t*-test나 Mann-Whitney U-test를, 빈도 비교는 chi-square test와 Fisher's exact test를 이용하였다. *P*값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

## 결 과

중재술 시행 3일째 클로피도그렐에 대한 VerifyNow P2Y12 검사에서 전체 대상 군의 PRU와 억제율의 중앙값은 각각 120 (5-379), 61 (2-98)%였으며 36명의 대상 환자 중 10명(27.8%)이 HOPR로 분류되었다. HOPR군의 PRU는 278.5 (209-379)이었으며 억제율은 11.5% (2-32%)로 10명 중 7명에서는 억제율도 클로피도그렐 저항성을 시사하는 20% 미만[15]을 나타냈다. 비HOPR군의 PRU는 65 (5-203)이었으며 억제율은 71% (23-98%)로 억제율이 20% 미만인

**Table 1.** Baseline characteristics of the patients in the study group at the time of hospital admission

Variables	No HOPR (N=26)	HOPR (N=10)	P value
Age (yr)	61.2 ± 10.3	66.6 ± 10.9	0.178
Male	21 (80.7%)	6 (60.0%)	0.390
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.3 ± 3.1	22.6 ± 3.7	0.161
Hypertension	9 (34.6%)	3 (30.0%)	0.895
Diabetes mellitus	9 (34.6%)	5 (50.0%)	0.641
Dyslipidemia	7 (26.9%)	1 (10.0%)	0.518
Hemoglobin (g/dL)	14.9 ± 1.2	12.2 ± 2.1	<0.001
Platelet (× 10 <sup>3</sup> /μL)	216 ± 65	232 ± 58	0.505
Total cholesterol (mg/dL)	197 ± 41	207 ± 85	0.648
Triglyceride (mg/dL)	131 ± 66	94 ± 49	0.119
CRP (mg/dL)	0.5 ± 1.3	0.1 ± 0.1	0.361
LVEF (%)	51.2 ± 9.9	45.9 ± 13.7	0.209
Number of involved coronary arteries	1.8 ± 0.9	1.7 ± 0.8	0.829
ST segment elevation	15 (57.7%)	5 (50.0%)	0.967

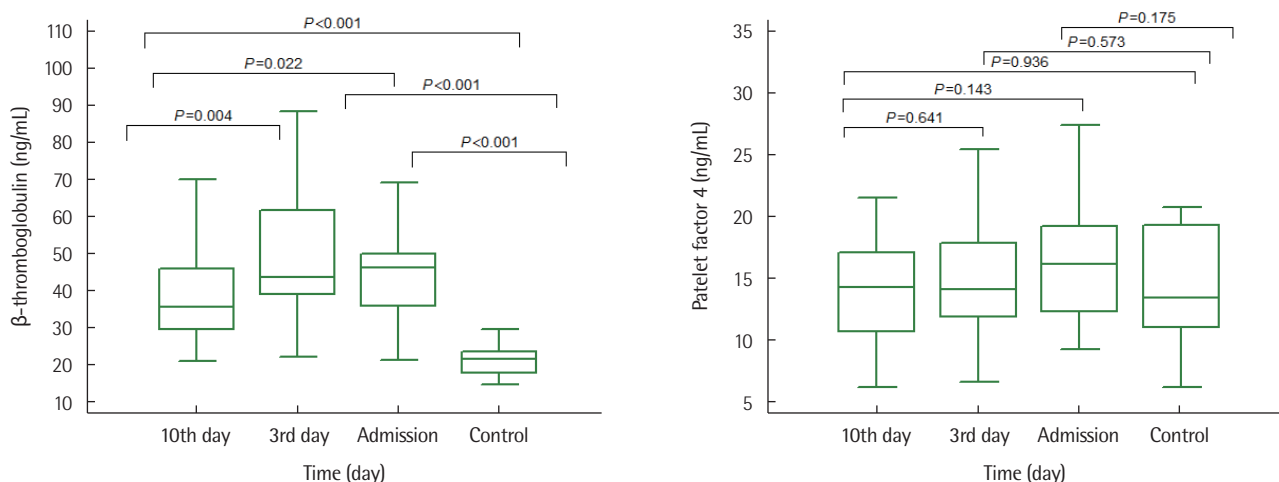
Values are presented as mean ± SD or number(%).

Abbreviations: HOPR, high on-clopidogrel platelet reactivity; BMI, body mass index; CRP, C-reactive protein; LVEF, left ventricular ejection fraction.

경우는 없었다. 비HOPR군과 HOPR군 간의 임상 소견 및 검사 소견은 Table 1에 정리하였다. 혈액색소는 HOPR군에서 비HOPR군에 비해 유의하게 낮았으나 다른 임상 및 검사 소견은 두 군 간에 유의한 차이를 나타내지 않았다.

내원 시 전체 대상군의 혈장 β-TG 농도는 47.0 (21.9-70.0) ng/mL로 정상 대조군의 22.0 (15.3-30.3) ng/mL에 비해 유의하게 상승되어 있었으며( $P<0.001$ ) 중재술 시행 3일째 및 10일째에도 각각 44.2 (22.7-102.7) ng/mL, 36.4 (21.5-70.9) ng/mL의 측정값을 보여 유의한 상승 소견은 지속되었다( $P<0.001$ ,  $P<0.001$ ). 반면, 전체 대상군의 내원 시 혈장 PF4의 농도는 16.1 (9.0-31.5) ng/mL로 정상 대조군의 13.2 (5.9-21.1) ng/mL에 비해 약간 높았으나 통계적으로 유의하지 않았으며( $P=0.175$ ) 중재술 시행 3일째 및 10일째의 혈장 PF4의 측정값은 각각 14.0 (6.3-30.6) ng/mL, 14.1 (5.9-23.4) ng/mL로 정상 대조군과 비교하여 유의한 차이를 나타내지 않았다( $P=0.573$ ,  $P=0.936$ ). 혈장 β-TG 및 PF4의 농도를 채혈 시점 간에 비교했을 때 중재술 시행 10일째 혈장 β-TG 농도는 내원 시 및 중재술 시행 3일째의 농도에 비해 유의한 감소를 나타냈으나 중재술 시행 10일째 PF4 농도는 내원 시 및 중재술 시행 3일째의 농도에 비해 유의한 변화를 보이지 않았다 (Fig. 1).

내원 시, 중재술 시행 3일째 및 10일째의 혈소판 수는 각 채혈 시점 간에 차이를 나타내지 않았다. 또한 MPV도 채혈 시점 간에 비교했을 때 내원 시에  $9.5 \pm 1.1$  fL로 중재술 시행 3일째 및 10일째의  $9.1 \pm 1.1$  fL,  $9.1 \pm 1.0$  fL에 비해 약간 높았으나 통계학적으로 유의하지 않았다( $P=0.137$ ,  $P=0.104$ ). 클로피도그렐에 대한 VerifyNow P2Y12 검사에서의 혈소판 반응도를 기준으로 분류된 비HOPR군과 HOPR군에서 혈소판 활성화 관련 인자인 혈장 β-TG, PF4 및 MPV가 각 채혈 시점마다 두 군 간에 차이를 나타내는지 분석한



**Fig. 1.** Comparison of β-thromboglobulin and platelet factor 4 at each time point of measurement in 36 patients with myocardial infarction. The central box and middle line represent 25 to 75 percentile and the median. A line extends from the minimum to the maximum value.

Table 2. Markers of platelet activation measured in the study group

Variables	No HOPR (N=26)	HOPR (N=10)	P value
Platelet factor 4 (ng/mL)			
Admission	16.0 (9.0-23.0)	16.1 (12.0-31.5)	0.224
Day 3	14.9 (6.3-30.6)	13.4 (12.0-17.8)	0.908
Day 10	15.1 (11.1-27.4)	13.0 (5.9-21.5)	0.284
$\beta$ -thromboglobulin (ng/mL)			
Admission	47.5 (21.9-70.0)	45.3 (30.2-69.9)	0.608
Day 3	43.5 (27.1-102.7)	50.2 (22.7-88.7)	0.266
Day 10	34.3 (21.5-70.9)	44.7 (26.3-62.1)	0.104
MPV (fL)			
Admission	9.5 $\pm$ 1.1	9.5 $\pm$ 1.2	0.899
Day 3	9.0 $\pm$ 1.1	9.3 $\pm$ 1.2	0.514
Day 10	8.9 $\pm$ 1.0	9.4 $\pm$ 0.9	0.192

Values are presented as mean  $\pm$  SD or median (range).

Abbreviations: HOPR, high on-clopidogrel platelet reactivity; MPV, mean platelet volume.

결과 혈장  $\beta$ -TG는 중재술 시행 10일째에 HOPR군에서 높은 경향을 보였으나 유의하지는 않았고 PF4의 농도는 모든 채혈 시점에서 양 군 간에 차이를 보이지 않았다. 또한, MPV도 중재술 시행 10일째에 비HOPR군에 비해 HOPR군에서 높은 값을 보였으나 통계학적으로 유의하지는 않았다(Table 2).

각 채혈 시점에서 혈장  $\beta$ -TG, PF4 및 MPV 간의 상관관계를 분석했을 때 각 지표 간의 관련성은 없었다. 또한 중재술 시행 3일째 및 10일째의 혈장  $\beta$ -TG, PF4 및 MPV는 VerifyNow P2Y12 검사의 PRU와 관련성이 없었으며 억제율과도 상관관계는 없었다. 또한 내원 시의  $\beta$ -TG 및 PF4 농도는 중재술 시행 3일째 및 10일째의  $\beta$ -TG 및 PF4 농도와 상관성은 없었다. 반면 내원 시의 MPV는 중재술 시행 3일째( $r=0.592$ ,  $P<0.001$ ) 및 10일째( $r=0.412$ ,  $P=0.013$ )의 MPV와 양의 상관관계를 나타냈다. 혈소판 수와 MPV 간의 상관성을 평가했을 때 내원 시의 혈소판수와 MPV는 역의 경향성을 나타냈으나( $r=-0.323$ ,  $P=0.055$ ) 중재술 시행 3일째 및 10일째에는 두 지표 간 상관성이 없었다.

대상군의 평균 추적 기간은  $14.9 \pm 1.7$ 개월이었고 관상동맥질환이 재발한 경우는 2명(5.6%)이었으며 사망한 경우는 없었다. 재발된 2명은 HOPR군과 비HOPR군에 각 1명씩 속하였으며 두 군 간 관상동맥질환의 재발률은 차이가 없었다( $P=0.484$ ).

## 고 찰

혈소판의 활성도를 평가하는 방법으로는 자발적 혹은 유도체 유발 혈소판 응집을 측정하는 기능적 검사, 혈소판의 당단백 발현을 분석하는 유세포분석법, 혈장내 혈소판 유래 표지자의 측정, MPV 등이 있다. 이 중 혈장 표지자는 기능적 검사나 유세포분석법

에 비해 세포의 생존 정도에 따른 영향이 적어 여러 연구들에서 생체내 혈소판 활성도의 임상적 활용 지표로 평가되어 왔으며 특히,  $\alpha$  과립 산물인 혈장 PF4와  $\beta$ -TG는 허혈성 심질환에서 상승하는 것으로 국내외의 연구들에서 보고되어 왔다[8, 9, 16]. 또한 제2형 당뇨병[17] 및 감염성 심내막염[18] 환자에서도 PF4와  $\beta$ -TG의 상승은 혈전색전증의 발생과 관련되었다.

본 연구에서도 혈장  $\beta$ -TG는 정상 대조군에 비해 급성관상동맥 질환에서 내원 시 및 중재술 후 10일까지 유의하게 상승되어 이전 보고 결과와 일치하였으나 PF4는 대조군과 환자군 간에 유의한 차이를 보이지 않아 이전 보고와 상이한 결과이었다. 비록 Jaffe 등[19]이 본 연구의 결과와 유사하게 심근경색 환자에서 내원 시 및 2주간의 입원기간 중 PF4의 유의한 증가가 없었다고 보고하였지만 본 연구의 환자군에서 PF4의 상승이 입증되지 않은 것은 PF4가  $\beta$ -TG처럼 혈소판 활성 표지자임을 고려할 때 특이 소견이었다. 일반적으로 혈소판에서 분비된  $\beta$ -TG는 약 100분의 반감기를 가지나 PF4는 내피세포막에 신속히 결합하여 3분 미만의 짧은 혈장 반감기를 가지며 이로 인해 혈장 농도가  $\beta$ -TG에 비해 훨씬 낮다. 본 연구에서 내원 시 환자군의 PF4 중앙값이 대조군보다 높기는 했으나 그 차이가 유의하지 않았는데 상대적으로 낮은 혈장 농도가 비교군 간에 차이를 평가하는 데 제한점이 되었으며 대상군의 수가 많지 않아 영향을 더 받았을 것으로 추측되었다.

클로피도그렐 치료 후 혈소판 활성 표지자의 변화를 연속적으로 평가했을 때  $\beta$ -TG 농도는 내원 시에 비해 3일째에는 차이를 나타내지 않았으나 10일째에는 유의하게 감소된 반면 PF4 농도는 치료 후 변화가 없었다. 비록 환자군은 클로피도그렐 단독이 아닌 클로피도그렐과 아스피린을 병용 투여받았지만 Minar 등[20]에 의하면 하루 100 mg의 아스피린 치료는  $\beta$ -TG 및 PF4 농도에 영향이 없었다고 보고되어  $\beta$ -TG 및 PF4 농도의 변화를 클로피도그렐 투여와 관련된 것으로 평가하였다. 클로피도그렐 투약 후  $\beta$ -TG의 농도 변화를 본 이전 연구에 의하면 관상동맥중재술 후 48시간 동안의 농도는 기저 농도와 차이를 나타내지 않았으며[21] 아스피린과 클로피도그렐을 병용 투여한 후 6주 시점의 평가에서도 차이는 없었다[22]. 또한 PF4는 동물실험에서 클로피도그렐 치료에 의해 농도가 영향받지 않았다[23]. 본 연구에서도 PF4 농도는 클로피도그렐 치료 후 변화되지 않음을 확인할 수 있었으나  $\beta$ -TG는 치료 후 10일째 유의한 농도 감소를 나타내 클로피도그렐의  $\beta$ -TG 농도에 대한 단기적인 영향 가능성을 시사하였으며 생체 외 실험에서 P2Y12 표지자의 단기 차단이  $\beta$ -TG의 농도를 감소시켰다는 보고[24]는 이를 뒷받침하였다.

내원 시 및 치료 후 혈소판 활성과 관련된 표지자인  $\beta$ -TG, PF4 및 MPV 측정값은 HOPR군과 비HOPR군 간에 유의한 차이를 보이지 않았지만 10일째의  $\beta$ -TG와 MPV는 HOPR군에서 높은 경향을



보였다. 현재 혈소판 반응도가  $\beta$ -TG 및 MPV와 관련되는지는 분명하지 않으나 최근의 보고[13]에 의하면 클로피도그렐 무반응군이 투약 72시간 시점에 보다 높은 MPV를 나타내 혈소판 반응도와 연관성을 제시하였다. 본 연구에서는  $\beta$ -TG와 MPV가 클로피도그렐의 치료 효과를 예측하는 데 유용함을 증명할 수 없었으나 대상군의 수가 많지 않음에도 투약 후 10일째의 측정값이 HOPR군에서 높은 경향을 나타낸 점을 고려하여 보다 많은 대상군에 대한 추가적인 연구를 통해  $\beta$ -TG와 MPV가 약물 반응을 반영하는 표지자가 될 수 있는지 평가하는 것이 필요하리라 사료되었다.

내원 시 및 치료 후 시점에서  $\beta$ -TG, PF4 및 MPV 간에는 유의한 상관성을 관찰할 수 없었으며  $\beta$ -TG와 PF4의 내원 시 측정값은 치료 후의 측정값과는 관련되지 않았다. 급성심근경색에서  $\beta$ -TG와 PF4의 상승은  $\alpha$  과립의 세포 외 유출에 의하지만 MPV의 상승은 혈소판 소모로 인한 망상혈소판의 생산 증가에 기인하며[25] 본 연구에서도 내원 시 MPV가 혈소판 수와 역의 경향성을 보여 이를 뒷받침하였다. 혈소판 유래 물질과 MPV는 상승의 기전이 다르므로 측정값 간에 상관성이 없었던 것으로 생각되었으며 혈소판의  $\alpha$  과립에서 유래하는 두 표지자가 내원 시에도 상관성을 보이지 않은 것은 서로 다른 반감기에 기인한다고 추측하였다. 또한 혈소판 유래 물질인  $\beta$ -TG와 PF4는 내원 시의 농도가 치료 후 농도에 관련성이 없는데 반해 MPV는 내원 시의 상승 정도가 치료 후에도 유지되는 것으로 판단되었다.

한국인에서도 관상동맥질환의 재발 위험도는 HOPR군에서 높은 것으로 알려져 있으나[26] 본 연구에서는 대상군의 수가 적어 추적 관찰 중 관상동맥질환의 재발 빈도가 HOPR군에서 유의하게 높지는 않았다.

결론적으로 급성심근경색에서  $\beta$ -TG는 내원 시 대조군에 비해 상승되었으며 클로피도그렐 치료 후 감소하여 혈소판 활성화도와 관련되었으나 PF4는 내원 시의 상승이나 치료 후 감소 소견을 나타내지 않아 적절한 활성화 표지자임을 입증할 수 없었다. 클로피도그렐 치료 후 10일째의  $\beta$ -TG의 농도가 비HOPR군에 비해 HOPR군에서 낮은 경향을 보였으나 클로피도그렐에 대한 혈소판 반응도에 따른 치료 전후의  $\beta$ -TG의 농도는 유의하게 관련되지 않아 혈소판 유래 표지자는 약물 반응을 예측함에 유용하지 않았다.

## 요 약

**배경:** 아스피린과 클로피도그렐을 병합하는 이원적 항혈소판 요법은 경피적관상동맥중재술을 시행받은 환자에서 심혈관질환의 재발을 예방하기 위해 사용되는데 일부 환자들은 클로피도그렐에 의한 적절한 치료 효과를 나타내지 않기도 한다. 많은 연구들은 platelet factor 4 (PF4)와 beta-thromboglobulin ( $\beta$ -TG)을 혈소판

활성의 증가를 반영하는 표지자로 제안해왔다. 저자들은 클로피도그렐에 대한 혈소판 반응도가  $\beta$ -TG 및 PF4 농도와 관련되는지 평가하고자 하였다.

**방법:** 심근경색으로 경피적관상동맥중재술을 시행하고 이원적 항혈소판 요법을 받은 36명의 환자를 대상으로 하였다. 클로피도그렐에 대한 혈소판 반응도는 중재술 시행 3일째 VerifyNow P2Y12 검사법으로 측정하였으며 혈장  $\beta$ -TG와 PF4 농도는 내원 시, 중재술 시행 3일째 및 10일째에 검사하였다.

**결과:** 36명의 환자 중 10명(27.8%)이 클로피도그렐 무반응군(P2Y12 반응도 > 208)이었다. 내원 시 환자군의  $\beta$ -TG 농도는 정상 대조군에 비해 유의하게 상승되었으며( $P < 0.001$ ) 중재술 시행 3일째 및 10일째에도  $\beta$ -TG 농도는 높았다( $P < 0.001$ ). 또한 중재술 시행 10일째에  $\beta$ -TG 농도는 내원 시 및 시행 3일째에 비해 유의하게 감소하였다. 반면 PF4 농도는 정상 대조군과 유의한 차이를 나타내지 않았으며 중재술 후 유의한 감소를 보이지 않았다. 중재술 시행 10일째의  $\beta$ -TG 농도는 클로피도그렐 무반응군에서 반응군에 비해 높았으나 차이가 유의하지 않았다.

**결론:** 비록 심근경색에서 클로피도그렐 투여가  $\beta$ -TG 농도를 감소시키나 치료 전후의  $\beta$ -TG 및 PF4 농도가 클로피도그렐에 대한 혈소판 반응도와 관련되지는 않았다. 혈소판 유래 표지자는 클로피도그렐 무반응군을 예측하는 데 유용하지 않은 것으로 사료된다.

## REFERENCES

1. Persantine and aspirin in coronary heart disease. Persantine-Aspirin Reinfarction Study Research Group. *Circulation* 1980;62:449-61.
2. Caro JJ and Migliccio-Walle K. Generalizing the results of clinical trials to actual practice: the example of clopidogrel therapy for the prevention of vascular events. CAPRA (CAPRIE Actual Practice Rate Analysis) Study Group. *Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events*. *Am J Med* 1999;107:568-72.
3. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
4. Angiolillo DJ. Variability in responsiveness to oral antiplatelet therapy. *Am J Cardiol* 2009;103(3 suppl):27A-34A.
5. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, Kelder JC, Ruven HJ, Bal ET, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA* 2010;303:754-62.
6. Godino C, Mendolicchio L, Figini F, Latib A, Sharp ASP, Cosgrave J, et

- al. Comparison of VerifyNow-P2Y12 test and Flow Cytometry for monitoring individual platelet response to clopidogrel. What is the cut-off value for identifying patients who are low responders to clopidogrel therapy? *Thromb J* 2009;7:4.
7. Kaplan KL, Owen J. Plasma levels of beta-thromboglobulin and platelet factor 4 as indices of platelet activation in vivo. *Blood* 1981;57:199-202.
8. Levine SP, Lindenfeld J, Ellis JB, Raymond NM, Krentz LS. Increased plasma concentrations of platelet factor 4 in coronary artery disease: a measure of in vivo platelet activation and secretion. *Circulation* 1981;64:626-32.
9. Smitherman TC, Milam M, Woo J, Willerson JT, Frenkel EP. Elevated beta-thromboglobulin in peripheral venous blood of patients with acute myocardial ischemia: direct evidence for enhanced platelet reactivity in vivo. *Am J Cardiol* 1981;48:395-402.
10. Gavaghan TP, Hickie JB, Krilis SA, Baron DW, Gebiski V, Low J, et al. Increased plasma beta-thromboglobulin in patients with coronary artery vein graft occlusion: response to low dose aspirin. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1250-8.
11. Minar E, Ehringer H. Influence of acetylsalicylic acid (1.0 g/day) on platelet survival time, beta-thromboglobulin and platelet factor 4 in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Thromb Res* 1987;45:791-802.
12. Klovaite J, Benn M, Yazdanyar S, Nordestgaard BG. High platelet volume and increased risk of myocardial infarction: 39,531 participants from the general population. *J Thromb Haemost* 2011;9:49-56.
13. Asher E, Fefer P, Shechter M, Beigel R, Varon D, Shenkman B, et al. Increased mean platelet volume is associated with non-responsiveness to clopidogrel. *Thromb Haemost* 2014;112:137-41.
14. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, Kastrati A, Angiolillo DJ, Müller U, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2159-64.
15. Maruyama H, Takeda H, Dembo T, Nagoya H, Kato T, Fukuoka T, et al. Clopidogrel resistance and the effect of combination cilostazol in patients with ischemic stroke or carotid artery stenting using the VerifyNow P2Y12 Assay. *Intern Med* 2011;50:695-8.
16. Kim MH, Huo SH, Kim KS, Kim MS, Song JS. Study on the platelet factor and beta-thromboglobulin in the patients with ischemic heart disease. *Korean J Intern Med* 1986;1:1-6.
17. Diop S, Ka-Cisse M, Toure-Fall AO, Diagne Fall-Sarr F, Diop SN, Thiam D, et al. Evaluation of thrombotic risk in type 2 diabetes: determination of platelet factor 4 and beta thromboglobulin. *Dakar Med* 2002;47:247-51.
18. Buyukasyk NS, Ileri M, Alper A, Senen K, Atak R, Hisar I, et al. Increased blood coagulation and platelet activation in patients with infective endocarditis and embolic events. *Clin Cardiol* 2004;27:154-8.
19. Jaffe AS, Lee RG, Perez JE, Geltman EM, Wilner GD, Sobel BE. Lack of elevation of platelet factor IV in plasma from patients with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:653-9.
20. Minar E, Ehringer H, Jung M, Koppensteiner R, Stümpflen A. Lack of influence of low-dose acetylsalicylic acid (100 mg daily) on platelet survival time, beta-thromboglobulin and platelet factor 4 in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Thromb Res* 1988;52:219-26.
21. Weltermann A, Fritsch P, Kyrle PA, Schoenauer V, Heinze G, Wojta J, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel on platelet and coagulation activation in patients undergoing elective coronary stenting. *Thromb Res* 2003;112:19-24.
22. Kamath S, Blann AD, Chin BS, Lip GY. A prospective randomized trial of aspirin-clopidogrel combination therapy and dose-adjusted warfarin on indices of thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:484-90.
23. Garcia AE, Mada SR, Rico MC, Dela Cadena RA, Kunapuli SP. Clopidogrel, a P2Y12 receptor antagonist, potentiates the inflammatory response in a rat model of peptidoglycan polysaccharide-induced arthritis. *PLoS One* 2011;6:e26035.
24. Krajewski S, Kurz J, Neumann B, Greiner TO, Stolz A, Balkau B, et al. Short-acting P2Y12 blockade to reduce platelet dysfunction and coagulopathy during experimental extracorporeal circulation and hypothermia. *Br J Anaesth* 2012;108:912-21.
25. McCabe DJ, Harrison P, Sidhu PS, Brown MM, Machin SJ. Circulating reticulated platelets in the early and late phases after ischemic stroke and transient ischemic attack. *Br J Haematol* 2004;126:861-9.
26. Park KW, Jeon KH, Kang SH, Oh IY, Cho HJ, Lee HY, et al. Clinical outcomes of high on-treatment platelet reactivity in Koreans receiving elective percutaneous coronary intervention (from results of the CROSS VERIFY study). *Am J Cardiol* 2011;108:1556-63.