

급성 관동맥 증후군 환자에서 평균 혈소판 성분 농도 감소의 임상적 유용성

건양대학교 의과대학 심장병원 심장내과학교실

김 기 영 · 배 장 호

The Clinical Usefulness of Decreased Mean Platelet Component Concentration in Patients with Acute Coronary Syndrome

Ki-Young Kim, M.D. and Jang-Ho Bae, M.D.

Division of Cardiology, Heart Center, College of Medicine, Konyang University, Daejeon, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : The reduction in the mean platelet component (MPC) concentration may be used to detect platelet activation. We performed this study to find the clinical usefulness of the MPC concentration in the differentiation of patients with stable angina from those with acute coronary syndrome (ACS). **Subjects and Method :** We evaluated 175 consecutive patients (57.9 ± 10.4 years, 107 male) undergoing coronary angiography. The study patients were divided into two groups; patients with ACS ($n=55$, 57.5 ± 11.8 years, 37 male) and those with stable angina ($n=120$, 58.1 ± 9.7 years, 70 male). Venous blood samples were taken into EDTA tube and immediately sent to laboratory room for measurement of the MPC concentration using the ADVIA® 120 hematology system. **Results :** The MPC concentration was significantly decreased in those with ACS (27.3 ± 1.2 g/dL vs. 28.6 ± 0.9 g/dL, $p=0.013$) compared to those with stable angina, and also decreased in patients with unstable compared to stable angina (27.4 ± 1.2 g/dL vs. 28.6 ± 0.9 g/dL, $p<0.001$), but there was no difference in the MPC concentration between acute myocardial infarction and unstable angina (27.2 ± 1.2 g/dL vs. 27.4 ± 1.2 g/dL, $p=0.939$). An MPC concentration (28.05 g/dL) demonstrated 74.5% sensitivity and 75.0% specificity in the differentiation of patients with ACS from the others in the Receiver Operating Curve analysis. The positive and negative predictive values were 51.6 and 86.5%, respectively, at that level. **Conclusion :** Measurement of the MPC concentration may be useful in the detection of ACS. Also, a decreased MPC concentration may be a very useful marker for the differentiation of unstable and stable angina. (Korean Circulation J 2005;35:240-246)

KEY WORDS : Acute coronary syndrome ; Platelet activation ; Mean platelet component ; Unstable angina.

서 론

급성 관동맥 증후군의 기전은 기존의 관동맥 죽상경화증의 병변이 여러가지 요인에 의하여 죽상반의 파열(섬유막의

파열 또는 내막의 표재성 미란)과 이로 인한 혈소판의 활성화와 혈전의 생성으로 관동맥 폐쇄를 유발하여 일어난다고 알려져 있다.¹⁾ 혈소판의 활성화가 급성 관동맥 증후군의 중요한 세포병리학적 기전으로, 손상된 혈관벽에 혈소판의 부착(adhesion)이 가장 먼저 일어나고, 혈소판의 모양 변화 및 과립 방출(degranulation)과 fibrinogen을 통한 혈소판과 혈소판의 응집(agggregation)을 일으켜서 혈전생성을 야기한다.

혈소판의 활성화는 혈소판 모양의 변화와 혈소판의 응집력, 혈액 및 소변의 대사산물을 측정함으로써 정량화가 가능해졌다. 혈소판 표면 분자 발현의 변화는 면역형광법과 flow

논문접수일 : 2004년 11월 26일

수정논문접수일 : 2005년 1월 13일

심사완료일 : 2005년 1월 28일

교신저자 : 배장호, 302-718 대전광역시 서구 가수원동 685

건양대학교 의과대학 심장병원 심장내과학교실

전화 : (042) 600-6400 · 전송 : (042) 600-6399

E-mail : jhbae@kyuh.co.kr

cytometry로 측정할 수 있다고 알려져 있다.²⁻⁴⁾ 예를 들면, 혈장 P-selectin(CD62P) 농도를 측정함으로써 혈소판의 활성화⁵⁽⁶⁾와 급성 심근경색증 환자에서 염증반응의 병리생리 기전을 평가⁷⁾ 하는데 도움이 된다고 보고되었다. Bayer ADVIA® 120 혈액측정 기계를 이용한 평균 혈소판 성분(mean platelet component, MPC) 농도의 감소가 혈소판의 활성도를 나타낸다고 보고되어 있다.⁸⁾ 급성 관동맥 증후군 중 급성 심근경색증은 심근괴사에 의한 CK-MB상승이나 troponin-I 또는 troponin-T 상승으로 진단이 가능하나 어느 정도 시간이 지난 후 파악할 수 있다는 점과 불안정형 협심증은 혈액검사로 진단하는 데 한계가 있다. 이에 저자 등은 평균 혈소판 성분 농도를 측정하여 혈소판의 활성도를 파악하면 급성 관동맥 증후군을 조기에 진단하는 데 도움이 있을 것으로 생각되고 특히, 불안정형 협심증과 안정형 협심증의 감별에 도움이 되는지를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

대 상

흉통을 주소로 입원하여 관상동맥 조영술을 실시한 175명(남자 107명, 평균나이 57.9±10.4세)의 환자를 대상으로 하였다. 내원시 흉통의 양상, 심근효소(CK-MB, troponin-I)의 증가 유무, 심전도상 ST절의 변화 유무에 따라 급성 심근경색증, 불안정형 협심증, 안정형 협심증으로 진단하였다. 급성 심근경색증은 ESC/ACC(European Society of Cardiology/American College of Cardiology) 진단기준⁹⁾에 따라 CK-MB나 troponin의 상승과 허혈성 흉통의 동반이나 심전도에서 병적인 Q파나 허혈을 시사하는 소견이 있는 경우로 하였다. 그리고 불안정형 협심증은 심근효소는 정상이나 새롭게 생겼거나 안정시에 발생 또는 심하거나 악화되는 흉통 양상을 보일 때 또는 심전도에서 ST-T절 변화를 보일 때 기준으로 하였다.¹⁰⁾ 표준화된 방법으로 요골동맥 또는 대퇴동맥을 통한 관상동맥 조영술을 실시하여 병변 혈관의 50% 이상의 협착이 있을 때에 의미 있는 관상동맥질환으로 진단하였고, 50% 미만의 병변이나 정상 소견을 보일 때에는 정상으로 진단하였다. 진단에 따라 급성 심근경색증과 불안정형 협심증을 급성 관동맥 증후군으로, 안정형 협심증과 정상 환자를 대조군으로 나누어 각각 비교하였다.

방 법

평균 혈소판 성분(mean platelet component, MPC) 농도 측정은 응급실 내원 또는 입원 즉시 아스피린, clopidogrel, 헤파린 같은 약물 투여 전에 정맥혈을 EDTA 튜브에 채취 후

즉시 또는 늦어도 1시간 이내에 Bayer ADVIA® 120 혈액측정 기계로 분석하였다. 본 연구에 이용한 Bayer ADVIA® 120 혈액측정 기계는 레이저 빛 산란에 의해 각각의 혈소판의 크기(용적)와 굴절률(refractive index, RI)을 측정하는데, 혈소판 활성화로 인한 혈소판의 팽창에 따른 용적 변화와 파립구 방출 후의 혈소판 밀도(density)를 측정함으로써 평균 혈소판 성분 농도를 측정하게 된다. 평균 혈소판 성분 농도는 혈소판 밀도와 직선의 상관관계가 있고, 다음과 같은 식으로 계산된다(RI: 혈소판 굴절률, 1.333; 물 굴절률, 0.0018 dL/g: 평균 굴절률 증가).

$$\text{평균 혈소판 성분(MPC)(g/dL)} = \frac{\text{RI} - 1.333}{0.0018 \text{ dL/g}}$$

$$\text{혈소판 밀도(density)} = 100 \times \frac{\text{혈소판 질량(mass)(pg)} / \text{혈소판 용적(volume)}}{\text{}}$$

그리고 심근효소(CK-MB, troponin-I), 호모시스테인, high sensitivity C-reactive protein(Hs-CRP), 혈소판 수치, 공복 혈당, 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지단백 및 저밀도 지단백 콜레스테롤 농도를 측정하였다. 좌심실 수축 기능 평가로 심초음파를 이용한 좌심실 구출율(ejection fraction)을 측정하였다. 급성 관동맥 증후군(급성 심근경색증과 불안정형 협심증)과 대조군(안정형 협심증과 정상) 두 군간 및 진단에 따라 평균 혈소판 성분 농도와 임상 및 검사실 결과를 비교하고, 관상동맥 조영술에서 병변 혈관수에 따라 0, 1, 2, 3-혈관 질환으로 나누어 비교도 하였다. 그리고 평균 혈소판 성분 농도와 여러 가지 임상 및 혈액 검사와의 상관관계 유무도 파악하였다.

통계학적 분석

모든 자료는 평균±표준편차로 표시하였으며 통계분석에는 윈도우용 SPSS 11.0(Statistical Package for Social Science, SPSS Co., USA)을 이용하였다. 두 군간의 비교는 independent samples T-test를 이용하였고, 진단에 따른 비교와 관상동맥 조영술에서 혈관 병변수에 따른 비교는 one-way ANOVA와 post hoc test의 Scheffe-type multiple comparison을 이용하였다. 급성 관동맥 증후군의 진단에 필요한 평균 혈소판 성분 농도의 경계치(cut-off value)는 민감도와 특이도 및 예측도로써 ROC curve를 이용하여 구하였다. 또한, 불안정형 협심증과 안정형 협심증의 감별 진단에 필요한 평균 혈소판 성분 농도의 경계치도 파악하였다. 급성 관동맥 증후군에 영향을 미치는 독립적 인자를 평가하기 위해 다변량 분석으로 로지스틱 회귀분석법(logistic regression analysis)을 사용하였다. P값이 0.05미만일 때 통계적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

흉통으로 내원하여 관상동맥 조영술을 실시한 전체 환자 175명 중 급성 관동맥 증후군은 55명(남자 37명, 평균나이 57.5±11.8세)으로 급성 심근경색증이 33명(남자 24명, 55.0±13.2세), 불안정형 협심증이 22명(남자 13명, 평균나이 61.1±8.4세)이었고, 대조군은 120명(남자 70명, 평균나이 58.1±9.7세)으로 안정형 협심증 66명(남자 42명, 평균나이 60.1±9.1세), 정상이 54명(남자 28명, 평균나이 54.8±9.3세)으로 두 군간의 성별과 나이의 차이는 없었다. 고혈압, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증, 흡연력의 차이는 없었으나, 이전 심근경색증의 병력은 급성 관동맥 증후군에서 7명(12.7%)으로 대조군에서 3명(2.5%)과 비교하여 유의한 차이가 있었다(p=0.012). 좌심실 수축기능의 평가로 심초음파에서 좌심실 구출율은

57.1±12.1% vs. 65.5±9.7%로 급성 관동맥 증후군에서 대조군에 비해 유의하게 낮았다(p=0.002)(Table 1).

혈액학적 검사에서 두 군간에 평균 혈소판 성분 농도는 급성 관동맥 증후군에서 대조군과 비교하여 유의하게 낮았고(27.3±1.2 g/dL vs. 28.6±0.9 g/dL, p=0.013), 심근효소 수치는 급성 관동맥 증후군과 대조군에서 CK-MB는 33.0±66.8 U/L, 1.69±1.21 U/L로 troponin-I는 16.3±20.4 µg/L, 0.4±0.5 µg/L로 급성 관동맥 증후군에서 대조군보다 증가되었다(p<0.001). 그러나 혈장 호모시스테인 수치, Hs-CRP, 공복 혈당, 지질수치 및 혈소판 수치는 두 군 간에 유의한 차이는 없었다(Table 2). 전체 환자에서 평균 혈소판 성분 농도는 좌심실 구출율과 양의 상관관계(r=0.163, p=0.032)를 보였고, CK-MB(r=-0.197, p=0.009)와 troponin-I(r=-0.283, p<0.001)는 음의 상관관계를 보였다.

Table 1. Clinical characteristics of acute coronary syndrome and control groups

	ACS (n=55)	Control (n=120)	p
Sex (M/F)	37/18	70/50	NS
Age (years)	57.5±11.8	58.1±9.7	NS
Hypertension	22 (40.0%)	40 (33.3%)	NS
Diabetes mellitus	10 (21.8%)	22 (18.3%)	NS
Hypercholesterolemia	29 (52.7%)	50 (41.7%)	NS
Smokers	21 (38.2%)	30 (25.0%)	NS
Prior MI	7 (12.7%)	3 (2.5%)	0.012
LVEF (%)	57.1±12.1	65.5±9.7	0.002
Angiographic diagnosis			
0 vessel disease	0 (0%)	54 (45.0%)	
1 vessel disease	27 (49.1%)	43 (35.8%)	
2 vessel disease	13 (23.6%)	16 (13.3%)	
3 vessel disease	15 (27.3%)	7 (5.8%)	

ACS: acute coronary syndrome, MI: myocardial infarction, LVEF: left ventricular ejection fraction, NS: non-significant

Table 2. Laboratory findings of acute coronary syndrome and control groups

	ACS (n=55)	Control (n=120)	p
PLT count (×10 ³ /mm ³)	267.7±67.6	257.7±59.5	NS
MPC (g/dL)	27.3±1.2	28.6±0.9	0.013
CK-MB (µg/L)	33.0±66.8	1.69±1.21	<0.001
Troponin I (µg/L)	16.3±20.4	0.4±0.5	<0.001
Homocysteine (µmol/L)	12.3±4.0	11.0±4.1	NS
Hs-CRP (mg/L)	0.52±0.74	0.47±1.11	NS
Total cholesterol (mg/dL)	194.2±38.6	191.6±39.6	NS
Triglycerides (mg/dL)	193.8±87.5	194.1±147.2	NS
HDL-cholesterol (mg/dL)	37.9±8.9	41.0±9.8	NS
LDL-cholesterol (mg/dL)	119.2±32.6	113.0±38.0	NS
Fasting glucose (mg/dL)	158.6±88.4	140.4±59.4	NS

ACS: acute coronary syndrome, PLT: platelet, MPC: mean platelet component, CK-MB: creatine kinase, Hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, NS: non-significant

Table 3. Laboratory findings according to diagnosis

	ACS (n=55)		Control (n=120)	
	AMI (n=33)	UA (n=22)	AP (n=66)	NI (n=54)
PLT count (×10 ³ /mm ³)	278.3±71.5	251.7±59.4	263.0±60.8	251.3±57.9
MPC (g/dL)	27.2±1.2*†	27.4±1.2*†	28.6±0.9	28.7±1.0
CK-MB (µg/L)	53.8±80.1*†‡	1.8±0.9	1.7±1.0	1.7±1.4
Troponin I (µg/L)	26.8±20.4*†‡	0.5±0.9	0.3±0.4	0.4±0.6
Homocysteine (µmol/L)	11.9±4.4	12.8±3.5	11.7±4.6	10.2±3.2
Hs-CRP (mg/L)	0.53±0.77	0.50±0.72	0.47±0.97	0.47±0.99
Total cholesterol (mg/dL)	189.5±39.0	201.2±37.7	194.3±40.1	188.4±39.1
Triglycerides (mg/dL)	183.6±81.8	208.9±95.5	191.7±128.2	197.0±168.8
HDL-cholesterol (mg/dL)	37.4±7.5	38.4±10.3	39.6±9.9	42.8±9.4
LDL-cholesterol (mg/dL)	117.6±33.6	121.0±32.2	117.3±40.0	107.7±35.0
Fasting glucose (mg/dL)	164.5±92.9	149.9±82.4	150.8±72.0	127.6±35.4

ACS: acute coronary syndrome, AMI: acute myocardial infarction, UA: unstable angina, AP: angina pectoris, NI: normal, PLT: platelet, MPC: mean platelet component, CK-MB: creatine kinase, Hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein. *: p<0.05 compare with angina pectoris, †: p<0.05 compare with normal, ‡: p<0.05 compare with unstable angina

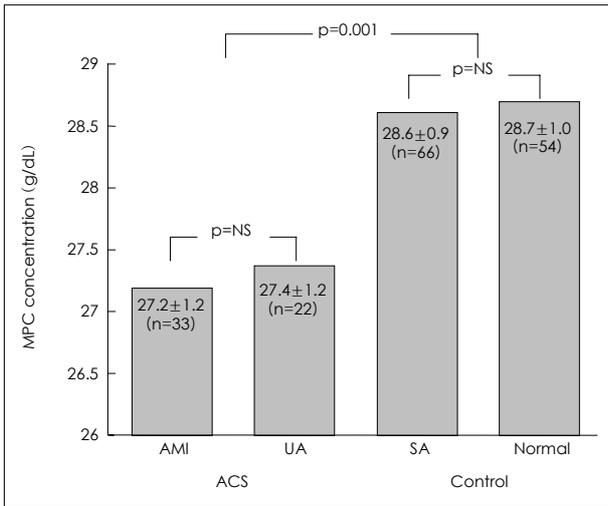


Fig. 1. Mean platelet component (MPC) concentration according to the diagnosis. MPC concentration was significantly more decreased in ACS than control group. Additionally, MPC concentration was more decreased in patients with unstable angina than stable angina. But, there was no difference in MPC concentration between AMI and unstable angina. AMI: acute myocardial infarction, UA: unstable angina, SA: stable angina, ACS: acute coronary syndrome, NS: non-significant.

Table 4. Logistic regression analysis evaluating the independent factors of acute coronary syndrome

Variables	B	S.E	p	Exp (B)	95% C.I
Prior MI	-1.555	1.008	0.123	0.211	0.029-1.521
LVEF	0.041	0.022	0.067	1.042	0.997-1.089
CK-MB	0.102	0.059	0.081	1.108	0.988-1.243
Troponin-I	-0.724	0.316	0.022	0.485	0.261-0.901
MPC	1.249	0.284	<0.001	3.486	2.000-6.077

All the models included age, sex, diabetes mellitus, hypertension, prior myocardial infarction (MI), left ventricle ejection fraction (LVEF), high sensitivity C-reactive protein, homocysteine, CK-MB, troponin-I, mean platelet component (MPC), total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, fasting glucose as independent variables. HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, CK-MB: creatine kinase, C.I: confident interval, B: coefficient, S.E: standard error

각각의 진단에 따른 심근효소인 CK-MB와 troponin-I는 심근경색증에서는 증가되었으나, 불안정형 협심증과 안정형 협심증에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 특징적으로 평균 혈소판 성분 농도는 불안정형 협심증에서 안정형 협심증에 비해 유의하게 감소되었다(27.4±1.2 g/dL vs. 28.6±0.9 g/dL, p<0.001). 그러나 급성 관동맥 증후군(불안정형 협심증과 급성 심근경색증, 27.4±1.2 g/dL vs. 27.2±1.2 g/dL) 내에서도 대조군(안정형 협심증과 정상, 28.6±0.9 g/dL vs. 28.7±1.0 g/dL)내에서 평균 혈소판 성분 농도의 차이는 없었다(p>0.05)(Table 3)(Fig. 1).

ROC(receiver operation characteristic) curve를 이용한 급성 관동맥 증후군의 진단으로 평균 혈소판 성분 농도가 28.05 g/dL 이하일 때 민감도 74.5%, 특이도 75.0%, 양성

예측도 57.7%, 음성예측도 86.5%이었고, 불안정형 협심증과 안정형 협심증 감별 진단시 평균 혈소판 성분 농도가 28.05 g/dL 이하일 때 민감도 72.7%, 특이도 72.3%, 양성예측도 51.6%, 음성예측도 89.5%였다.

로지스틱 회귀분석을 이용한 다변량 분석시 급성 관동맥 증후군 진단의 독립적 인자로는 평균 혈소판 성분 농도와 troponin-I이었다. 그러나, 좌심실 구출율, CK-MB, 이전 심근경색증의 병력은 대조군과 유의한 차이가 있었으나 독립적 인자는 아니었다(Table 4).

관상동맥 조영술에서 50% 이상의 협착이 있는 혈관 수에 따른 분류를 보면, 50% 미만이나 정상 소견을 보인 경우는 54명(남자 28명, 평균나이 54.8±9.3세), 단일 혈관 질환은 70명(남자 50명, 평균나이 56.2±10.9세), 두 혈관 질환은 29명(남자 16명, 평균나이 62.9±9.1세), 세 혈관 질환은 22명(남자 13명, 평균나이 64.6±7.2세)이었다. 병변 혈관 수에 따른 평균 혈소판 성분 농도는 정상소견 28.7±0.9 g/dL, 단일 혈관 질환 28.1±1.3 g/dL, 두 혈관 질환 27.8±1.3 g/dL, 세 혈관 질환 28.0±1.1 g/dL으로 정상소견과 비교하여 두 혈관 질환에서 차이를 보였다(p=0.015).

고 찰

혈소판은 혈전 형성에 가장 중심적인 역할 뿐 아니라 죽상 동맥경화증의 생성과 진행에도 관여하는 것으로 잘 알려져 있다.¹¹⁾ 혈소판의 활성화에는 혈소판 모양의 변화, 혈소판의 응집, 혈소판 과립의 방출 등이 관여하고¹²⁾ 이런 혈소판의 모양, 혈소판의 응집정도, 혈소판 활성화 물질의 정량적인 측정으로 혈소판의 활성화 정도를 파악할 수 있다. 예를 들면 혈액에서 α-과립 성분, β-thromboglobulin, platelet factor 4, CD62P의 측정과 소변에서 thromboxane B₂를 측정함으로써 혈소판의 활성도를 평가하였다.¹³⁻¹⁶⁾ Cin 등¹⁷⁾은 급성 흉통을 가진 환자에서 monocyte-platelet aggregates(MPA) 검출은 troponin-T보다 유용하다는 것을 보고하였다. Martin 등¹⁸⁾은 증가된 혈소판 용적은 혈소판 재활성화와 연관성이 있어 심근경색증 뒤의 결과에 영향을 끼친다고 보고하였다. 그러나 Halbmayer 등¹⁹⁾은 혈소판 용적이나 혈소판 크기는 관상동맥 질환과 밀접한 연관성이 없다고 보고하여 아직까지 논란의 소지가 있다.

본 연구에서는 혈소판 모양의 변화와 과립 방출에 따른 밀도 감소와 평균 혈소판 성분 농도 측정이 유용하다는 것이 보고되어 있는 Bayer ADVIA® 120 혈액측정 기계를 이용하여 측정한 평균 혈소판 성분 농도의 감소가 혈소판 활성화와 연관성이 있고, 또한 flow cytometry로 측정한 CD62P

증가가 평균 혈소판 성분 농도의 감소와 밀접한 연관성을 보여 주고 있음을 관찰할 수 있었다.⁸⁾ 정맥혈 채취 후에 상온에서 항응고제 EDTA에 의한 혈소판의 자가 활성화가 일어나서 시간에 따른 용적 변화를 보이고, 이에 따른 평균 혈소판 성분 농도도 시간에 따라 차이가 나타나는데, 첫 1시간 이내에는 큰 변화가 없으나 1~2시간 내에 큰 변화로 감소하기 시작하여 2시간 후에는 안정기를 이루는 것으로 보고되어,²⁰⁾ 본 연구에서는 평균 혈소판 성분 농도의 시간에 따른 변화를 최소화 하기 위해 채혈 후 항응고제로 EDTA를 사용한 튜브에 보관 즉시 또는 1시간 이내에 측정을 하였다. 그리고 여러 약제들도 혈소판의 활성화에 영향을 미치는 것으로 알려져 있는데, 아스피린과 고용량의 헤파린은 혈소판의 cyclo-oxygenase를 차단하고 혈소판의 과립 방출을 방해하여 비특이적으로 혈소판의 활성화를 감소시키고, clopidogrel 또는 ticlopidine은 혈소판의 ADP 수용체를 차단하여 혈소판의 활성화를 억제하고, abciximab은 혈소판의 GP IIb/IIIa 수용체를 차단하여 혈소판 응집의 최종 과정을 방해하는 작용이 알려져 있다.²¹⁾ 따라서 이러한 약제에 의한 영향을 줄이기 위해서 어떠한 약제도 투여하기 전에 정맥혈을 채취하여 평균 혈소판 성분 농도를 측정하였다.

혈소판 활성화는 뇌혈관 질환,²²⁾ 말초혈관 질환, 심방세동,²³⁾ 알츠하이머 질환,²⁴⁾ 심부 정맥혈전증¹⁶⁾²⁵⁾ 등과 연관되어 있고, 당뇨병,²⁶⁾ 흡연, 고혈압, 경구 피임약의 복용²⁷⁾에 의해 영향을 받는다고 알려져 있다. 본 연구에서는 급성 관동맥 증후군과 대조군에서 당뇨병, 흡연, 고혈압의 유무에 차이가 없어 이런 요인에 의한 평균 혈소판 성분 농도의 영향을 배제할 수 있었다. 이전 심근경색증 병력의 빈도는 급성 관동맥 증후군에서 대조군에 비해서 높았고(12.7% vs. 2.5%, $p=0.012$), 이전 심근경색증의 병력이 있었던 환자의 평균 혈소판 성분 농도는 급성 관동맥 증후군 환자에서 대조군에 비해 유의하게 낮았다(26.7 ± 1.0 g/dL vs. 28.7 ± 0.5 g/dL, $p=0.01$). 최근 아스피린 저항성이 있는 환자에서 심근경색증과 뇌경색의 위험성이 높고,²⁸⁾ 급성 심근경색증으로 일차적 관동맥 중재술을 실시한 환자 중에서 clopidogrel 저항성이 있는 환자에서 죽상혈전증 재발의 위험이 높다고 알려져 있다.²⁹⁾ 위의 환자에서 아스피린, clopidogrel 등의 약물복용에 차이가 없음에도 불구하고 평균 혈소판 성분 농도가 차이가 있었는데, 이것이 급성 관동맥 증후군에 의한 것인지 아니면 항혈소판 제제의 저항성과 관련이 있는 것인지 파악하지는 못하였다. 급성 관동맥 증후군에서 염증 반응의 지표로 Hs-CRP의 증가가 입원시와 짧은 기간 예후에 나쁜

결과와 연관성이 있고, 급성 심근경색증 환자의 50% 미만에서 증가되어 있다고 보고되어 있는데³⁰⁾ 본 결과에서는 급성 심근경색증 환자에서 증가된 경향이나 유의한 차이는 없었다.

이 연구에서는 대조군에 비해 급성 관동맥 증후군에서 평균 혈소판 성분 농도가 유의하게 감소하였고, 평균 혈소판 성분 농도가 급성 관동맥 증후군 진단의 독립적 인자로 밝혀졌다. 흥미로운 것은 급성 심근경색증과 불안정형 협심증에서 평균 혈소판 성분 농도의 차이는 없었으나, 불안정형 협심증에서 안정형 협심증에 비해 평균 혈소판 성분 농도가 감소하였다. 그러나 불안정형 협심증과 급성 심근경색증에서 차이를 보이지 않은 것은 심근효소와는 달리 혈소판의 활성화는 이 두 질환에서 비슷하다는 것을 나타냄으로써 급성 관동맥 증후군으로 언급되는 것을 뒷받침 할 수 있다고 생각된다.

본 연구의 제한점으로는 급성 관동맥 증후군이 발생시 시간의 경과에 따른 평균 혈소판 성분 농도의 변화는 아직 밝혀지지 않았으나, 흉통 발생 후 일정한 시간내의 환자를 대상으로 실시하여야 하였으나 내원 당시의 시간 경과가 다양하기 때문에 평균 혈소판 성분 농도에 영향을 미치는 시간 요소를 완전히 배제하지 못하였다는 점이다.

결론적으로 혈소판 활성도를 평가하는데 한가지 검사법이나 정확한 방법은 아직까지 논란의 여지가 있고, 대규모 환자를 대상으로 연구가 필요하겠으나 평균 혈소판 성분 농도의 감소는 급성 관동맥 증후군 진단에 도움이 되는 혈액학적 인자의 하나로서뿐 아니라, 안정형 협심증과 불안정형 협심증을 감별 진단하는데 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다. 임상양상으로 불안정형 협심증과 안정형 협심증을 감별하기 어려울 때 평균 혈소판 성분 농도가 감소되었을 때는 불안정형 협심증에 준한 더욱더 적극적인 치료가 필요할 것으로 생각된다. 그리고 향후 급성 관동맥 증후군에서 시간에 따른 평균 혈소판 성분 농도의 변화 뿐 아니라 혈전 용해제 사용 또는 중재시술 후의 변화와 약물사용에 따른 변화에 대해서는 좀 더 깊은 연구가 필요하겠다.

요 약

배경 및 목적 :

급성 관동맥 증후군은 죽상 동맥경화증에서 죽상반의 파열, 혈소판의 활성화와 이로 인한 혈전 형성에 의해서 발생한다. 평균 혈소판 성분 농도의 감소가 혈소판의 활성화를 평가하는데 도움이 된다고 알려져 있다. 본 연구의 목적은

급성 관동맥 증후군에서 평균 혈소판 성분 농도의 유용성과 안정형 협심증의 감별에 도움이 되는지를 보고자 하였다.

방 법 :

관상동맥 조영술을 실시한 175명(평균 나이 57.9±10.4세, 남자 107명)의 환자들을 대상으로 하였다. 급성 관동맥 증후군(급성 심근경색증과 불안정형 협심증)과 대조군(안정형 협심증과 정상)의 두 군으로 나누어 비교하였다. EDTA 튜브에 채혈한 후 1시간 이내에 Bayer ADVIA® 120 혈액측정 기기로 평균 혈소판 성분 농도를 측정하여 평가하였다.

결 과 :

급성 관동맥 증후군과 대조군 사이에 성별, 나이, 흡연, 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 혈소판 수치는 차이가 없었다(p>0.05). 평균 혈소판 성분 농도는 급성 관동맥 증후군에서 대조군에 비해 유의하게 감소하였다(27.3±1.2 g/dL vs. 28.6±0.9 g/dL, p=0.013). 그리고 불안정형 협심증 환자에서 안정형 협심증에 비해 평균 혈소판 성분 농도는 감소하였으나(27.4±1.2 g/dL vs. 28.6±0.9 g/dL, p<0.001), 불안정형 협심증과 급성 심근경색증 환자에서는 차이가 없었다(27.4±1.2 g/dL vs. 27.2±1.2 g/dL, p>0.05). 평균 혈소판 성분 농도가 28.05 g/dL 이하 일 때 급성 관동맥 증후군을 진단하기 위한 민감도는 74.5%, 특이도는 75%, 양성 예측도는 51.6%, 음성 예측도는 86.5%였다.

결 론 :

평균 혈소판 성분 농도의 측정은 급성 관동맥 증후군의 진단 뿐 아니라, 임상 상황에서 불안정형 협심증과 안정형 협심증의 감별 진단에 도움이 되는 유용한 검사법으로 이용할 수 있겠다.

중심 단어 : 급성 관동맥 증후군 ; 혈소판 활성화 ; 평균 혈소판 성분 ; 불안정형 협심증.

REFERENCES

- 1) Ross R. *The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature* 1993;362:801-9.
- 2) Goodall AH, Macey MG. *Platelet Associated Molecules and Immunoglobulins: flow cytometry clinical application. London: Blackwell: 1994. p.148-91.*
- 3) Singh N, Gemmell CH, Daly PA, Yeo EL. *Elevated platelet-derived microparticle levels during unstable angina. Can J Cardiol* 1995; 11:1015-21.
- 4) Blann AD, Lip GY. *Hypothesis: is soluble P-selectin a new marker of platelet activation? Atherosclerosis* 1997;128:135-8.
- 5) Knight CH, Panesar M, Wright C, et al. *Altered platelet function detected by flow cytometry: effects of coronary artery disease and age. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2044-53.
- 6) Hamamoto K, Ohga S, Nomura S, Yasunaga K. *Cellular distribution of CD63 antigen in platelets and in three megakaryocytic cell lines. Histochem J* 1994;26:367-75.
- 7) Ikeda H, Nakayama H, Oda T, et al. *Soluble form of P-selectin in*

- patients with acute myocardial infarction. Coron Artery Dis* 1994; 5:515-8.
- 8) Macey MG, Carty E, Webb L, et al. *Use of mean platelet component to measure platelet activation on the ADVIA 120 hematology system. Cytometry* 1999;38:250-5.
- 9) The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. *Myocardial infarction redefined. Eur Heart J* 2000; 21:1502-13.
- 10) Braunwald E. *Unstable angina: a classification. Circulation* 1989; 80:410-4.
- 11) Bombeli T, Schwartz BR, Harlan JM. *Adhesion of activated platelets to endothelial cells: evidence for a GPIIb/IIIa-dependent bridging mechanism and novel roles for endothelial intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), alphavbeta3 integrin, and GPIIb/IIIa. J Exp Med* 1998;187:329-39.
- 12) Kamath S, Blann AD, Lip GY. *Platelet activation: assessment and quantification. Eur Heart J* 2001;22:1561-71.
- 13) Blann AD, Lip GY. *Hypothesis: is soluble P-selectin a new marker of platelet activation? Atherosclerosis* 1997;128:135-8.
- 14) Schmitz G, Rothe G, Ruf A, et al. *European Working Group on Clinical Cell Analysis: consensus protocol for the flow cytometric characterization of platelet function. Thromb Haemost* 1998; 79: 885-96.
- 15) Hollander JE, Muttreja MR, Dalesandro MR, Shofer FS. *Risk stratification of emergency department patients with acute coronary syndromes using P-selectin. J Am Coll Cardiol* 1999;34:95-105.
- 16) Klotz TA, Cohn LS, Zipser RD. *Urinary excretion of thromboxane B₂ in patients with venous thromboembolic disease. Chest* 1984; 85:329-35.
- 17) Cin VG, Pekdemir H, Avci ME, Yalciner A, Akkus N, Doven O. *Monocyte-platelet aggregates (MPA) are better predictors than troponin T in patients with unstable angina. Int J Cardiol. In Press.*
- 18) Martin JF, Bath PM, Burr ML. *Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. Lancet* 1991; 338:1409-11.
- 19) Halbmayer WM, Haushofer A, Radek J, Schon R, Deutsch M, Fischer M. *Platelet size, fibrinogen and lipoprotein (a) in coronary heart disease. Coron Artery Dis* 1995;6:397-402.
- 20) Macey M, Azam U, McCarthy D, et al. *Evaluation of the anticoagulants EDTA and citrate, theophylline, adenosine, and dipyridamole (CTAD) for assessing platelet activation on the ADVIA 120 hematology system. Clin Chem* 2002;48:891-9.
- 21) Rosove MH. *Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. Best Pract Res Clin Haematol* 2004;17:65-76.
- 22) Grau AJ, Ruf A, Vogt A, et al. *Increased fraction of circulating activated platelets in acute and previous cerebrovascular ischemia. Thromb Haemost* 1998;80:298-301.
- 23) Minamino T, Kitakaze M, Asanuma H, et al. *Plasma adenosine levels and platelet activation in patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol* 1999;83:194-8.
- 24) Sevush S, Jy W, Horstman LL, Mao WW, Kolodny L, Ahn YS. *Platelet activation in Alzheimer disease. Arch Neurol* 1998;55: 530-6.
- 25) de Boer AC, Han P, Turpie AG, Butt R, Zielinsky A, Genton E. *Plasma and urine beta thromboglobulin concentrations in patients with deep vein thrombosis. Blood* 1981;58:693-8.
- 26) Tschöepe D, Driesch E, Schwippert B, Lampeter EF. *Activated platelets in subjects at increased risk of IDDM. Diabetologia* 1997; 40:573-7.
- 27) Bonnar J. *Coagulation effects of oral contraception. Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1042-8.

- 28) Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. *Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. Circulation 2002;105:1650-5.*
- 29) Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. *Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. Circulation 2004;109:3171-5.*
- 30) Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, et al. *Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. Circulation 1999;99:855-60.*