

심뇌혈관 환자에서 Asprin 및 Clopidogrel 저항군과 반응군 간 혈액학적 지표 비교

계명대학교 의과대학 진단검사의학교실

이재희·박성균·김경보·이원목·하정숙·류남희·전동석·김재룡

A Comparison of Hematologic Indices between Aspirin/Clopidogrel Responders and Non-responders in Patients with Cardiovascular Disorders

Jae Hee Lee, M.D., Sung Gyun Park, M.D., Kyoung Bo Kim, M.D., Wonmok Lee, M.D.,
Jung Sook Ha, M.D., Nam Hee Ryoo, M.D., Dong Seok Jeon, M.D., Jae Ryong Kim, M.D.

*Department of Laboratory Medicine, Keimyung University School of Medicine,
Daegu, Korea*

Abstract

It is important to detect aspirin and clopidogrel resistance to improve clinical outcomes in atherothrombotic disorders. This study aimed to investigate any hematologic parameter to predict anti-platelet agents resistance. 543 patients who had been treated with dual therapy for 2 weeks were divided into 4 groups using the drug resistance test, VerifyNow (Accumetrics, USA): non-responders to both aspirin and clopidogrel (group A), non-responders to only aspirin (group B), non-responders to only clopidogrel (group C), and responders to both aspirin and clopidogrel (group D). Hematologic findings were collected before and after dual therapy. The platelet count in group B and the WBC count in group C were lower compared to group D before therapy. After medication, the platelet counts in groups A and C were lower than that of group D. However, all of these changes were developed within normal limits. When analyzing hematologic changes in each group before and after medication, the platelet count in group A was increased although other groups showed decreasing pattern of platelets. In conclusion, no profound hematologic index was found to suggest anti-platelet drug resistance, but the evaluation of hematologic changes before and after anti-platelet medication may be potential predictive parameters.

교신저자: 김재룡, 700-712 대구광역시 중구 달성로 56, 계명대학교 의과대학 진단검사의학교실

Jae Ryong Kim, M.D., Department of Laboratory Medicine, Keimyung University School of Medicine
56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea

Tel : +82-53-250-7221 E-mail : k520221@dsmc.or.kr

Key Words : Aspirin, Clopidogrel, Hematologic index, Resistance

서론

혈소판은 지혈 및 혈전 생성 과정에서 필수적인 혈액학적 요소로, 죽상경화증 발병 기전에서 중심적인 역할을 담당한다[1]. 이에 죽상경화증을 예방하기 위한 방법으로 aspirin, clopidogrel 등 항혈소판 제제들이 심뇌혈관질환 환자들에게 사용되고 있다.

Aspirin의 경우 폐색성 혈관질환의 위험이 있는 환자군에 사용하였을 때 심근경색, 뇌졸중 등의 혈관질환이 감소한 것으로 보고되었다[2]. 그러나 aspirin을 단독으로 사용하였을 경우 혈전 발생 기전 중 cyclooxygenase pathway만 차단이 되므로[3], 다른 pathway를 통해 혈전이 생성될 때 충분한 항혈소판능을 기대할 수 없다. Thienopyridine 계통인 clopidogrel은 혈소판의 ADP 수용체인 P_2Y_{12} 를 비가역적으로 불활성화시켜 혈전 형성을 저해하는 효과를 가지므로, aspirin과 clopidogrel을 함께 사용하는 이जे요법이 두 약을 단독 사용하였을 때보다 혈전 질환을 효과적으로 예방할 수 있어 현재까지도 활발히 사용되고 있다[4-6].

그러나 이जे요법의 효과를 증명한 여러 연구들이 발표됨에도 불구하고, 두 항혈소판제의 반응성은 개인차가 존재하여 적절한 항혈소판 효과를 얻지 못하는 경우가 발생하고[7,8], aspirin과 clopidogrel에 대한 저항성이 있는 환자에서는 뇌혈관 질환, 말초혈관질환, 심혈관질환의 발생이 높고, 관상동맥 스텐트 삽입술 후 혈전증 재발율이 높다고 보고되고 있다[9,10]. 이런 점에서, aspirin과 clopidogrel 저항성 여부는 환자의 약물 치료와 임상적 예후에 매우 중요하다고 할 수 있다.

그러나 아직까지 체외 저항성 검사 외에 항혈소판제에 대한 저항성을 예측할 수 있는 지표가 알려진 바가 없으며 몇몇 연구에서 aspirin과 clopidogrel의 저항성을 가진 환자군에서 혈소판의 숫자가 유의하게 높다고 보고하는 등 항혈소판 저항성을 가진 환자군의 혈액학적 특징이 제시된 바

있지만[11,12], 이에 대한 연구가 매우 드문 실정이다.

본 연구는 이जे요법을 받는 환자를 대상으로 aspirin과 clopidogrel의 저항성을 가진 환자군과 반응성이 있는 환자군의 혈액학적 지표를 비교해 보고 저항성 예측 지표로서의 가능성을 분석하였다. 또한 저항성을 가진 환자군의 약 복용 전후의 혈액학적 지표 변화를 분석하여 aspirin과 clopidogrel이 혈액학적 지표에 미치는 영향을 알아보았다.

재료 및 방법

1. 대상

2006년 6월부터 2011년 12월까지 계명대학교 동산병원에서 aspirin과 clopidogrel 저항성 검사를 시행한 환자 543명을 대상으로 후향적 자료 분석을 하였다. 대상환자는 심뇌혈관 질환의 진단을 받고 이जे요법(aspirin 100 mg/day + clopidogrel 75 mg/day)으로 2주 이상 치료받은 환자들로 남자 241명, 여자 302명으로 평균 연령은 67.2 ± 11.07 이었다. 대상 환자의 진단명은 안정성 협심증 173명, 불안정성 협심증 119명, 심근경색 129명, 뇌경색 105명, 기타 17명(심방 세동, 일과성 허혈성 발작, 목동맥 협착증 등)이었다.

대상 환자는 두 항혈소판제의 반응성 검사 결과에 따라 4가지 환자군으로 나누었다. Aspirin과 clopidogrel 모두에게 저항성이 있는 환자군(환자군 A), aspirin에만 저항성이 있는 환자군(환자군 B), clopidogrel에만 저항성이 있는 환자군(환자군 C), 그리고 aspirin과 clopidogrel 모두 반응이 있는 환자군(환자군 D)으로 분류하였다.

Aspirin, clopidogrel 중 한 가지 약제에 대해서만 복용을 시작하거나 cilostazole, glycoprotein IIb/IIIa inhibitor를 포함한 다른 항 혈소판제의 복용한 경우, 비스테로이드성 항염증약제를 같이 쓴 경우, 혈소판수

가 낮거나($< 92.0 \times 10^9/L$) 빈혈이 있는 hemoglobin (Hb) < 10 mg/dL 환자는 대상에서 제외하였다.

2. 방법

2.1. 혈액 검사 및 항혈소판제 저항성 검사:

혈액검사는 이제요법 시작 전과 2주 후에 각각 정맥혈을 채취하여 시행하였으며, 분석된 혈액학적 지표로는 혈색소(Hb), 적혈구 용적률(hematocrit, Ht), 평균 적혈구 용적률(mean corpuscular volume, MCV), 평균 적혈구 혈색소(mean corpuscular hemoglobin, MCH), 평균 적혈구 혈색소 농도(mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC), 혈소판수, 평균 혈소판 용적률(mean platelet volume, MPV), 백혈구수 및 감별 지수였다. 일반 혈액검사는 K2EDTA 시험관(Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA)에 채혈한 혈액을 ADVIA 2120 (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Germany)을 이용하여 분석하였다.

Aspirin과 clopidogrel의 저항성 검사는 VerifyNow-Aspirin/P2Y12 Assay (Accumetrics, San Diego, Calif, USA)를 사용하여 측정하였다. 첫 번째 주사기로 5 mL를 채취한 후 폐기하고, 두 번째 주사기로 채취한 혈액을 3.2% sodium citrate가 항응고제로 들어있는 2개의 진공채혈튜브에 주입하여 잘 혼합한 후 실온에 30분 이상 방치한 다음 채혈 후 4시간 이내에 검사를 시행하였다. Aspirin 저항성은 혈소판의 응집 정도를 aspirin reaction unit (ARU)로 측정하여 550 ARU 이상인 경우 저항성이 있는 것으로 정의하였고[13], Clopidogrel의 저항성은 Thrombin 수용체의 활성도에 따른 응집을 측정한 baseline PRU (P2Y12 Reaction Unit)와 ADP를 촉진제로 사용한 PRU값을 측정하여 억제율을 계산하였다. 억제율이 20% 이하일 경우 clopidogrel에 저항성이 있는 것으로 정의하였다[14].

2.2. 통계 및 자료분석:

통계 분석은 IBM SPSS Statistics version 20.0 소프트웨어 프로그램(2011, USA)을 사용하였다. Aspirin과 clopidogrel의 저항군과 반응군 사이의

혈액학적 지표는 independent t-test로 비교하였고, 각 환자군별 약 복용 전후의 혈액학적 지표 변화 분석은 paired t-test를 이용하였다. 통계학적인 유의수준은 p 값이 0.05 미만으로 정하였다.

성적

1. 두 항혈소판제 저항성 빈도 및 대상 환자 분류

총 543명의 대상 환자 중 aspirin 저항성을 가지는 환자는 총 66명으로 12.2%였고, clopidogrel 저항성이 있는 환자는 총 331명으로 61%였다. 두 항혈소판제에 모두 저항성이 있는 환자군 A는 48명, aspirin에만 저항성이 있는 환자군 B는 18명, clopidogrel에만 저항성이 있는 환자군 C는 283명, 두 항혈소판제에 모두 반응하는 환자군 D는 194명이었다(Table 1).

2. 항혈소판제 저항군과 반응군의 혈액학적 지표 분석

항혈소판제의 저항성을 예측할 수 있는 혈액학적 지표를 알기 위해, 먼저 이제요법 전 혈액학적 지표에 대해 환자군 A, B, C 각각을 환자군 D와 비교를 하였다. 그 결과 환자군 B가 환자군 D보다 혈소판이 유의하게 낮았고(270.6 ± 144.2 vs $272.3 \pm 76.1 \times 10^9/L$, $p < 0.05$), 환자군 C가 환자군 D보다 백혈구 수치가 유의하게 낮았다(7.6 ± 2.3 vs $8.6 \pm 1.0 \times 10^9/L$, $p < 0.05$)(Table 2). 그 외 지표들은 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 이제요법 후 혈액학적 지표를 위와 같은 방법으로 비교해 보았을 때, 환자군 A와 환자군 C에서 환자군 D보다 혈소판 수가 유의하게 낮았으나(A, 260.1 ± 153.6 vs D, $260.6 \pm 79.4 \times 10^9/L$; C, 244.1 ± 70.3 vs D, $260.6 \pm 79.4 \times 10^9/L$; $p < 0.05$), 그 외 지표들에서는 통계학적 유의한 차이는 없었다(Table 3).

3. 각 환자군별 항혈소판제 복용 전후의 혈액학적 지표 변화 분석

Table 1. The characteristics of patients according to aspirin and clopidogrel resistance

	Group A	Group B	Group C	Group D
Age (yr)	67.4	68.3	67.1	67.0
Gender (M:F)	24:24	9:9	116:167	92:102
Diagnosis				
AP	20	5	94	54
UA	8	2	76	33
MI	10	4	54	61
Cerebral infarction	9	6	51	39
etc	1	1	8	7

Group A, non-responders to both aspirin and clopidogrel; Group B, non-responders to only aspirin; Group C, non-responders to only clopidogrel; Group D, responders to both aspirin and clopidogrel. AP: angina pectoris; UA: unstable angina; MI: myocardial infarction.

전체적으로 항혈소판제 복용 후 백혈구, Hb, Ht, 혈소판이 유의하게 감소하였고, 중성구 백분율과 MPV는 증가하는 소견을 보였다. 그러나 환자군 C에서는 치료 후 백혈구가 증가($p < 0.001$), 환자군 A에서는 혈소판 숫자가 증가하는 소견을 보였다($p < 0.001$) (Table 4).

고 찰

Aspirin과 clopidogrel은 혈전증 발생의 위험이 높은 환자나 이미 혈전증이 발생한 이후 재발성 혈전형성을 예방하기 위해 쓰이는 가장 보편적인 약제이다. 관상 동맥 및 목동맥 등에 혈전증이 발생할 경우 환자의 예후에 치명적인 영향을 주므로, 항혈소판제의 저항성을 미리 진단하고 효과적인 대체 항혈소판제 치료를 제시해 주는 것이 환자의 생존에 크게 도움을 줄 수 있다[15]. 본 연구는 항혈소판제 저항성을 예측하는 지표가 밝혀져 있지 않은 점에 착안하여, 일반적으로 많이 실시하는 전혈구계산 (Complete blood count) 검사를 통해 aspirin과 clopidogrel의 저항성을 예측할 수 있는 혈액학적 지표의 여부를 알아보려고 하였다.

이제요법 전 혈액학적 지표의 차이는 두 약에 반응성이 있는 환자군보다 aspirin에만 저항성이 있는 환자군에서 혈소판이 더 낮았고, clopidogrel에서만 저항성이 있는 환자군에서 백혈구가 더 낮았으나, 정상 혈소판이나 백혈구 수치를 고려했을 때 그 차이는 크지 않았다. 이제요법 후의 비교 분석에서는 두 약제에 저항성이 있는 환자군과 clopidogrel에만 저항성이 있는 환자군이 반응군보다 혈소판이 낮은 것으로 관찰되었다. Aspirin과 clopidogrel 치료 전 혈액학적 지표에 관한 연구가 없어 이전 보고와 비교하기 어려운 점이 있으나, 치료 후 지표에 대해서는 몇 가지 혈액학적인 특징이 저항군에서 보고되었다. Aspirin 저항군의 혈소판 수가 반응군보다 더 높다는 보고가 있었고[11,12] 다른 연구에서는 저항군의 Hb이 반응군보다 더 낮았는데[11,16,17], 이는 적혈구가 혈소판 활성화에 기여하므로 Hb 감소에 따른 적혈구 생성속도의 차이 등이 aspirin의 효과를 상쇄할 수 있으며, 혈소판 숫자 역시 증가에 따른 혈소판의 활성화가 aspirin의 효과를 감소시킬 수 있기 때문이라 설명하였다[12]. 그러나 본 연구에서는 어떤 저항군도 반응군보다 낮은 Hb를 보이지 않았고 오히려 반응군에서 혈소판 수가 가장 많아 이전 연구와 반대의 결과를 보여주었다.

Table 2. Comparison of hematologic indices between non-responders and responders before dual therapy

	Group A	Group D	P	Group B	Group D	P	Group C	Group D	P
WBC, 10 ⁹ /L	7.4 ± 2.4	8.6 ± 1.0	0.399	8.3 ± 4.1	8.6 ± 1.0	0.904	7.6 ± 2.3	8.6 ± 1.0	<0.05
Hb, g/dL	13.1 ± 1.8	13.3 ± 1.8	0.881	12.8 ± 2.1	13.3 ± 1.8	0.928	13.2 ± 1.8	13.3 ± 1.8	0.800
Ht, %	38.3 ± 5.2	39.1 ± 5.1	0.765	37.7 ± 5.6	39.1 ± 5.1	0.868	55.8 ± 5.2	39.1 ± 5.1	0.143
MCV, fL	89.6 ± 9.2	90.0 ± 4.7	0.262	91.9 ± 6.8	90.0 ± 4.7	0.059	90.3 ± 5.8	90.0 ± 4.7	0.153
MCHC, pg	31.1 ± 1.6	30.6 ± 1.6	0.995	30.9 ± 2.0	30.6 ± 1.6	0.507	30.9 ± 2.5	30.6 ± 1.6	0.956
MCH, g/dL	34.1 ± 1.4	34.1 ± 2.5	0.619	33.6 ± 1.8	34.1 ± 2.5	0.144	34.1 ± 2.5	34.1 ± 2.5	0.351
Platelet, 10 ⁹ /L	259.1 ± 157.4	272.3 ± 76.1	0.160	270.6 ± 144.2	272.3 ± 76.1	<0.05	266.1 ± 80.7	272.3 ± 76.1	0.558
Neutrophil, %	62.9 ± 12.5	61.5 ± 12.4	0.941	64.6 ± 11.6	61.5 ± 12.4	0.627	59.8 ± 10.6	61.5 ± 12.4	0.062
Lymphocyte, %	27.3 ± 13.3	27.7 ± 10.3	0.169	24.8 ± 11.0	27.7 ± 10.3	0.570	28.6 ± 9.5	27.7 ± 10.3	0.351
Monocyte, %	5.2 ± 1.4	4.9 ± 1.5	0.842	5.6 ± 2.8	4.9 ± 1.5	0.113	5.0 ± 1.6	4.9 ± 1.5	0.835
Eosinophil, %	2.7 ± 2.5	3.1 ± 2.6	0.878	2.4 ± 1.7	3.1 ± 2.6	0.138	3.4 ± 3.2	3.1 ± 2.6	0.525
Basophil, %	0.7 ± 0.5	0.6 ± 0.4	0.077	0.5 ± 0.3	0.6 ± 0.4	0.634	0.7 ± 0.6	0.6 ± 0.4	0.282
MPV, fL	7.6 ± 1.3	7.6 ± 1.1	0.638	7.9 ± 0.7	7.6 ± 1.1	0.252	7.7 ± 0.9	7.6 ± 1.1	0.198

Group A, non-responders to both aspirin and clopidogrel; Group B, non-responders to only aspirin; Group C, non-responders to only clopidogrel; Group D, responders to both aspirin and clopidogrel. WBC: white blood cell; Hb: hemoglobin; Ht: hematocrit; MPV: mean platelet volume. All of results for each parameters are described as mean ± standard deviation.

Clopidogrel의 경우, 저항군에서 반응군보다 낮은 Hb 또는 Ht, 높은 백혈구 수를 보이는 연구들이 있었다[18,19]. 적혈구가 변형가능성이 감소되었을 때 더 많은 ADP가 방출되어 clopidogrel의 반응성을 감소시킬 수 있다는 보고는 있으나[19] clopidogrel 복용이 적혈구에 미치는 영향은 잘 알려진 바는 없으며 본 연구에서도 Hb 및 Ht의 차이가 없었다. 저항군에서의 높은 백혈구 수는 염증 과정과 죽상 경화증 발생 기전이 밀접한 관계에 있음을 언급하며 clopidogrel의 저항성의 한 특징으로 보고한 연구가 있었으나[16] 본 연구에서는 clopidogrel에서만 저항성이 있는 환자군 C에서 반응군보다 약 복용 전에 백혈구는 오히려 더 낮았다. 그러나 환자군 C의 약 복용 전후의 변화를 보면 네 환자군 중 유일하게 복용 후에 증가하는 소견이 보이고 가장 높은 백혈구 수를 보여 백혈구 수와 clopidogrel 저항군이 서로 관계가

있을 것이라는 단서를 제시하였다.

각 환자군의 이제요법 전 후의 혈액학적 지표 변화를 비교해 본 결과, 전반적으로 이제요법 후 백혈구 수, Hb, Ht, 혈소판 수가 감소하고, 중성구 백분율과 MPV가 증가하는 소견을 보였다. 그러나 두 약제에 모두 저항성이 있는 환자군 A에서 약 복용 후 유일하게 혈소판이 증가되는 것을 관찰되었고, clopidogrel에만 저항성이 있는 환자군 C에서 백혈구가 증가되었다. 증가된 정도가 모두 참고 범위 안이었지만, 각 저항군의 특징적인 혈액학적 소견으로 제시할 수 있는 단서가 될 수 있겠다. 또한 저항성과 관계없이 이제요법 후 Hb이 감소하고 중성구 백분율과 MPV가 증가하는 소견은 모두 혈전질환에서 나쁜 예후와 관련이 있을 수 있으므로[20-22] 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

항혈소판제 저항성 검사는 광투과 혈소판 응집검사

Table 3. Comparison of hematologic indicies between non-responders and responders after dual therapy

	Group A	Group D	P	Group B	Group D	P	Group C	Group D	P
WBC, 10 ⁹ /L	7.2 ± 2.6	7.2 ± 2.2	0.581	7.3 ± 2.5	7.2 ± 2.2	0.136	7.8 ± 2.5	7.2 ± 2.2	0.262
Hb, g/dL	11.9 ± 1.7	12.6 ± 1.7	0.616	12.4 ± 1.9	12.6 ± 1.7	0.566	12.5 ± 1.7	12.6 ± 1.7	0.850
Ht, %	34.8 ± 4.8	36.9 ± 5.0	0.702	36.2 ± 6.0	36.9 ± 5.0	0.166	36.3 ± 4.8	36.9 ± 5.0	0.992
MCV, fL	90.2 ± 4.8	89.4 ± 4.3	0.168	91.7 ± 5.2	89.4 ± 4.3	0.382	92.7 ± 4.9	89.4 ± 4.3	0.280
MCH, g/dL	30.9 ± 1.8	30.5 ± 1.6	0.795	31 ± 1.8	30.5 ± 1.6	0.701	30.9 ± 1.8	30.5 ± 1.6	0.495
MCHC, pg	34.2 ± 1.3	34.2 ± 2.4	0.545	33.8 ± 1.0	34.2 ± 2.4	0.294	34.3 ± 3.0	34.2 ± 2.4	0.363
Platelet, 10 ⁹ /L	260.1 ± 153.6	260.6 ± 79.4	<0.05	240.9 ± 90.2	260.6 ± 79.4	0.941	244.1 ± 70.3	260.6 ± 79.4	<0.05
Neutrophil, %	64.4 ± 10.0	62.2 ± 11.0	0.503	61.5 ± 12.8	62.2 ± 11.0	0.298	61.8 ± 10.8	62.2 ± 11.0	0.719
Lymphocyte, %	24.1 ± 8.5	26.4 ± 9.0	0.627	26.7 ± 10.8	26.4 ± 9.0	0.244	26.5 ± 9.0	26.4 ± 9.0	0.845
Monocyte, %	5.4 ± 1.3	5.1 ± 1.5	0.737	5.8 ± 1.7	5.1 ± 1.5	0.335	5.2 ± 1.5	5.1 ± 1.5	0.903
Eosinophil, %	3.4 ± 3.8	3.3 ± 3.5	0.352	2.6 ± 1.4	3.3 ± 3.5	0.199	3.2 ± 2.4	3.3 ± 3.5	0.236
Basophil, %	0.5 ± 0.3	0.6 ± 0.4	0.497	0.5 ± 0.3	0.6 ± 0.4	0.585	0.5 ± 0.3	0.6 ± 0.4	0.152
MPV, fL	7.8 ± 0.7	7.8 ± 0.9	0.082	7.7 ± 0.6	7.8 ± 0.9	0.318	7.8 ± 0.8	7.8 ± 0.9	0.055

Group A, non-responders to both aspirin and clopidogrel; Group B, non-responders to only aspirin; Group C, non-responders to only clopidogrel; Group D, responders to both aspirin and clopidogrel. WBC: white blood cell; Hb: hemoglobin; Ht: hematocrit; MPV: mean platelet volume. All of results for each parameters are described as mean ± standard deviation.

(Light transmission aggregometry, LTA), VerifyNow (Accumetrics), PFA-100 (Dade Behring, Liederbach, Germany), 혈청 thromboxane B₂, 요 11-dehydrothromboxane B₂, VASP-P (vasodilator stimulated phosphoprotein-phosphorylation) 등 매우 다양하며 그 중 LTA가 표준검사로 받아들여지고 있다[23]. 본 연구에서는 항혈소판제 저항성 검사를 LTA와 동시에 시행하지 못한 한계점이 있으나 몇몇 연구에서는 LTA와 VerifyNow의 aspirin 저항성 검사의 결과가 상당한 일치도를 보이고[24,25] VerifyNow에서 aspirin 저항성을 보인 군이 LTA에서도 높은 응집능을 보인다고 보고한 바가 있어[26] 본 연구의 한계점을 보완할 수 있을 것이라 생각된다. 본 연구의 또 다른 한계점은 aspirin과 clopidogrel의 이제요법을 사용하는 환자를 대상으로 혈소판 저항성 검사를 했기 때문에 이 두 약제의

상호작용으로 인해 각각의 저항성 결과에 영향을 주었을 수도 있다는 점이다. 그러나 한 연구에서[24] aspirin과 clopidogrel의 작용하는 기전이 다르기 때문에 VerifyNow 검사에서 영향을 주지 않을 것이라고 서술하여 본 연구 결과에 큰 영향이 없을 것으로 생각된다.

결론적으로, 일반적으로 시행하는 혈액학적 지표에서 저항군에서 반응군보다 통계학적으로 유의한 차이가 백혈구 및 혈소판에서 관찰되었으나 그 차이가 미미하여 저항성군을 대표하는 특징적인 지표라 하기에 어려움이 있었다. 그러나 이전 연구와 다르게 저항성군에서 오히려 혈소판 숫자가 더 낮다는 점, 또한 이제요법에 저항성을 보이는 환자군에서는 약 복용 후 혈소판이 증가할 수 있다는 점은 항혈소판제 복용 후 혈액학적 특징뿐만 아니라 복용 전후의 혈액학적 변화를 관찰하는 것도 저항군을 예측

Table 4. Changes of hematologic indices between before and after dual therapy

Medication	Group A			Group B			Group C			Group D		
	Pre*	Post**	P	Pre	Post	P	Pre	Post	P	Group D	Post	P
WBC, 10 ⁹ /L	7.4 ± 2.4	7.2 ± 2.6	<0.001	8.3 ± 4.1	7.3 ± 2.5	<0.05	7.6 ± 2.3	7.8 ± 2.5	<0.05	8.6 ± 1.0	7.2 ± 2.2	0.573
Hb, g/dL	13.1 ± 1.8	11.9 ± 1.7	<0.001	12.8 ± 2.1	12.4 ± 1.9	<0.01	13.2 ± 1.8	12.5 ± 1.7	<0.001	13.3 ± 1.8	12.6 ± 1.7	<0.001
Ht, %	38.3 ± 5.2	34.8 ± 4.8	<0.001	37.7 ± 5.6	36.2 ± 6.0	<0.01	55.8 ± 5.2	36.3 ± 4.8	<0.05	39.1 ± 5.1	36.9 ± 5.0	<0.001
MCV, fL	89.6 ± 9.2	90.2 ± 4.8	0.260	91.9 ± 6.8	91.7 ± 5.2	<0.001	90.3 ± 5.8	92.7 ± 4.9	0.909	90.0 ± 4.7	89.4 ± 4.3	<0.001
MCHC, pg	31.1 ± 1.6	30.9 ± 1.8	<0.001	30.9 ± 2.0	31 ± 1.8	<0.01	30.9 ± 2.5	30.9 ± 1.8	<0.001	30.6 ± 1.6	30.5 ± 1.6	<0.001
MCH, g/dL	34.1 ± 1.4	34.2 ± 1.3	<0.05	33.6 ± 1.8	33.8 ± 1.0	0.258	34.1 ± 2.5	34.3 ± 3.0	0.076	34.1 ± 2.5	34.2 ± 2.4	0.204
Platelet, 10 ⁹ /L	259.1 ± 157.4	260.1 ± 153.6	<0.001	270.6 ± 144.2	240.9 ± 90.2	<0.001	266.1 ± 80.7	244.1 ± 70.3	<0.001	272.3 ± 76.1	260.6 ± 79.4	<0.001
Neutrophil, %	62.9 ± 12.5	64.4 ± 10.0	<0.001	64.6 ± 11.6	61.5 ± 12.8	0.167	59.8 ± 10.6	61.8 ± 10.8	<0.01	61.5 ± 12.4	62.2 ± 11.0	<0.05
Lymphocyte, %	27.3 ± 13.3	24.1 ± 8.5	<0.001	24.8 ± 11.0	26.7 ± 10.8	<0.05	28.6 ± 9.5	26.5 ± 9.0	<0.001	27.7 ± 10.3	26.4 ± 9.0	<0.01
Monocyte, %	5.2 ± 1.4	5.4 ± 1.3	<0.01	5.6 ± 2.8	5.8 ± 1.7	0.811	5.0 ± 1.6	5.2 ± 1.5	<0.001	4.9 ± 1.5	5.1 ± 1.5	0.072
Eosinophil, %	2.7 ± 2.5	3.4 ± 3.8	<0.001	2.4 ± 1.7	2.6 ± 1.4	0.979	3.4 ± 3.2	3.2 ± 2.4	<0.001	3.1 ± 2.6	3.3 ± 3.5	0.054
Basophil, %	0.7 ± 0.5	0.5 ± 0.3	0.061	0.5 ± 0.3	0.5 ± 0.3	0.882	0.7 ± 0.6	0.5 ± 0.3	<0.001	0.6 ± 0.4	0.6 ± 0.4	<0.01
MPV, fL	7.6 ± 1.3	7.8 ± 0.7	<0.01	7.9 ± 0.7	7.7 ± 0.6	0.071	7.7 ± 0.9	7.8 ± 0.8	<0.001	7.6 ± 1.1	7.8 ± 0.9	<0.001

Group A, non-responders to both aspirin and clopidogrel; Group B, non-responders to only aspirin; Group C, non-responders to only clopidogrel; Group D, responders to both aspirin and clopidogrel. WBC: white blood cell; Hb: hemoglobin; Ht: hematocrit; MPV: mean platelet volume. All of results for each parameters are described as mean ± standard deviation. * before dual therapy; ** after dual therapy.

가능하게 하는 방법이 될 수 있다는 점을 제시하였다. Aspirin과 clopidogrel의 저항성이 환자와의 예후와 직접적인 관련이 있는 만큼, 저항성을 예측하여 빠른 치료의 전환으로 환자의 예후를 개선시킬 수 있는 다양한 지표에 대한 연구가 필요하다고 생각된다.

요 약

심뇌혈관질환 환자에게서 널리 사용되고 있는 항혈소판제인 aspirin과 clopidogrel은 혈전 질환의 예방에 효과적이지만, 약제 저항성이 있을 경우 혈전질환의 재발율이 높다고 보고되어 저항성 여부가 환자의 약물 치료 효과와 예후에 중요하게 여겨지고 있다. 본 연구는 aspirin과 clopidogrel 저항성군과 반응군의 약 복용 전후의 혈액학적 지표를 비교해 봄으로써 저항성을 예측할 수 있는 지표를 분석하고자 하였다. 대상환자는 aspirin과 clopidogrel 저항성 검사를 시행한 환자 543명이었으며 VerifyNow-Aspirin/ P2Y12 Assay (Accumetrics, USA)를 사용하여 측정한 저항성 결과에 따라 aspirin과 clopidogrel 모두에 저항성이 있는 환자군(환자군 A), aspirin에만 저항성이 있는 환자군(환자군 B), clopidogrel에만 저항성이 있는 환자군(환자군 C), 그리고 aspirin과 clopidogrel 모두에 반응이 있는 환자군(환자군 D)으로 분류하였다. 분석한 혈액학적 지표는 혈색소, 적혈구 용적률, 평균 적혈구 용적률, 평균 적혈구 혈색소, 평균 적혈구 혈색소 농도, 혈소판 수, 평균 혈소판 용적률, 백혈구 수 및 감별 계수였으며 Aspirin과 clopidogrel을 복용하기 전과 2주 동안 이제 요법을 한 후의 저항군과 반응군의 차이를 살펴보았다. Aspirin및 clopidogrel 복용 전 혈액학적 지표를 비교해 보았을 때, 환자군 A에서 환자군 D보다 혈소판이 유의하게 낮았고, 환자군 C에서 반응군보다 백혈구 수치가 유의하게 낮았다. 항혈소판제를 2주 복용한 후에는 환자군 A과 환자군 C에서 환자군 D보다 혈소판 숫자가 낮았지만 통계학적으로 유의한 모든 결과가 미미한 차이를 보였다. 각 환자군의 항혈소판제 복용 전후의 혈액학적 변화를 살펴본 결과, 전반적으로 혈색소,

적혈구 용적률, 혈소판이 감소하였고, 평균 혈소판 용적률이 증가하는 소견을 보였으나 aspirin과 clopidogrel 모두 저항성이 있는 환자군에서 혈소판의 증가가 관찰되어 다른 환자군들과 차이점을 보였다. 다수의 혈액학적 지표가 항혈소판제 복용 후 유의하게 변화하였으나 모두 참고 범위 안이었다. 결과적으로 저항성을 예측할 수 있는 혈액학적 지표를 알기위해 저항성군과 반응성군을 비교하였으나 저항군에서 반응군보다 통계학적으로 유의한 차이가 크지 않아 저항성군을 대표하는 특징적인 지표하고 하기에 어려움이 있었다. 그러나 항혈소판제 복용 후 혈액학적 특징뿐만 아니라 복용 전의 혈액학적 차이 및 복용 전후의 혈액학적 변화를 관찰하는 것도 저항군을 예측 가능하게 하는 혈액학적 특징을 알아낼 수 있는 방법이 될 수 있다는 점을 제시하였다.

참 고 문 헌

1. Kaplan ZS, Jackson SP. The role of platelets in atherothrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:51-61.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
3. Burch JW, Stanford N, Majerus PW. Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin. *J Clin Invest* 1978;61:314-9.
4. Easton JD. Evidence with antiplatelet therapy and ADP-receptor antagonists. *Cerebrovasc Dis* 2003;16 Suppl 1:20-6.
5. Keller TT, Squizzato A, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005158.
6. Lee DH, Kim HS, Kim SM, Kwon SU, Suh DC. Change of Platelet Reactivity to Antiplatelet Therapy after Stenting Procedure for Cerebral Artery Stenosis: VerifyNow Antiplatelet Assay before and after Stenting.

- Neurointervention* 2012;**7**:23-6.
7. Angiolillo DJ. Variability in responsiveness to oral antiplatelet therapy. *Am J Cardiol* 2009;**103**:27A-34A.
 8. 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.
 9. 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.
 10. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Barbou F, Morange PE, Hovasse T, *et al.* High post-treatment platelet reactivity identified low-responders to dual antiplatelet therapy at increased risk of recurrent cardiovascular events after stenting for acute coronary syndrome. *J Thromb Haemost* 2006;**4**:542-9.
 11. Lee YK, Kim HS, Park JY, Kang HJ. [Incidence of aspirin resistance in the patient group of a university hospital in Korea]. *Korean J Lab Med* 2008;**28**:251-7.
 12. Yim JH, Park SW, Lee SW, Choi HO, Lee PH, Sun BJ, *et al.* Clinical impact of aspirin resistance measured using the Ultegra Rapid Platelet Function Assay-ASA in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Korean J Med* 2009;**76**:685-91.
 13. Wang JC, Aucoin-Barry D, Manuelian D, Monbouquette 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.
 14. Malanin A, Pokov A, Swaim L, Kotob M, Serebruany V. Validation of a VerifyNow-P2Y12 cartridge for monitoring platelet inhibition with clopidogrel. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2006;**28**:315.
 15. 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.
 16. Kim H, Lee HK, Han K, Jeon HK. Prevalence and risk factors for aspirin and clopidogrel resistance in patients with coronary artery disease or ischemic cerebrovascular disease. *Ann Clin Lab Sci* 2009;**39**:289-94.
 17. 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.
 18. Osmancik P, Paulu P, Tousek P, Kocka V, Widimsky P. High leukocyte count and interleukin-10 predict high on-treatment-platelet-reactivity in patients treated with clopidogrel. *J Thromb Thrombolysis* 2012;**33**:349-54.
 19. Cecchi E, Marcucci R, Panicia R, Bandinelli B, Valente S, Giglioli C, *et al.* Effect of blood hematocrit and erythrocyte deformability on adenosine 5'-diphosphate platelet reactivity in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy. *Am J Cardiol* 2009;**104**:764-8.
 20. Fisher TC, Meiselmann HJ. Polymorphonuclear leukocytes in ischemic vascular disease. *Thromb Res* 1994;**74** Suppl 1:S21-34.
 21. Aksu H, Ozer O, Unal H, Hobikoglu G, Norgaz T, Buturak A, *et al.* Significance of mean platelet volume on prognosis of patients with and without aspirin resistance in settings of non-ST-segment elevated acute coronary syndromes. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009;**20**:686-93.
 22. Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A, Clark LT, Eng C, Marmur JD. Usefulness of anemia in men as an independent predictor of two-year cardiovascular outcome in patients presenting with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2006;**98**:580-4.
 23. Michelson AD. Platelet function testing in cardiovascular diseases. *Circulation* 2004;**110**:e489-93.
 24. Panicia R, Antonucci E, Gori AM, Marcucci R, Poli S, Romano E, *et al.* Comparison of different methods to evaluate the effect of aspirin on platelet function in high-risk patients with ischemic heart disease receiving

- dual antiplatelet treatment. *Am J Clin Pathol* 2007;**128**:143-9.
25. 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.
26. Ben-Dor I, Kleiman NS, Lev E. Assessment, mechanisms, and clinical implication of variability in platelet response to aspirin and clopidogrel therapy. *Am J Cardiol* 2009;**104**:227-33.
-