

심방세동을 가진 급성 허혈성 뇌졸중의 평균혈소판용적(mean platelet volume)의 상승

이진형 · 이지훈 · 유봉구

고신대학교 의과대학 신경과학교실

Atrial Fibrillation is Associated with Increased Mean Platelet Volume in Patients with Acute Ischemic Stroke

Jin-Hyung Lee, MD, Ji-Hoon Lee, MD, and Bong-Goo Yoo, MD, PhD

Department of Neurology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Background: Mean platelet volume (MPV) represents the platelet size, and is a surrogate marker of activated platelets. We investigated the relation between atrial fibrillation (AF) and MPV in patients with acute ischemic stroke.

Methods: Total 357 consecutive patients (mean age, 65.8±13.0 years; 37.8% women) with acute ischemic stroke within 72 hours of onset, were retrospectively enrolled. Patients were divided into two groups: stroke with AF and stroke without AF. Various parameters were analyzed and compared between the two groups.

Results: Sixty-three patients (17.65%) were enrolled in the stroke with AF group. The frequency of female gender, pre-existing coronary artery disease, heart failure and hyperlipidemia, age, and the NIHSS score at admission were all significantly higher in the stroke with AF group ($P<0.05$). The estimated glomerular filtration rate and triglyceride levels were significantly lower in the stroke with AF group ($P<0.001$ and $P=0.001$, respectively). MPV of stroke with AF group was significantly higher than that observed in stroke without AF group (8.4 ± 1.0 and 8.0 ± 0.9 , respectively, $P<0.01$). The optimal cut-off value of MPV for distinguishing stroke with AF from stroke without AF was 7.95 (sensitivity 0.63, specificity 0.56, area under the curve 0.63). Multivariate logistic regression analysis demonstrated that MPV (odds ratio [OR], 1.52; $P<0.05$), previous anticoagulant medication (OR, 4.91; $P<0.05$), and NIHSS score on admission (OR, 1.14; $P<0.001$), were independently associated to stroke with AF group.

Conclusions: MPV increases with AF in acute ischemic stroke.

J Neurocrit Care 2016;9(2):144-151

Key words: Cerebral infarction; Atrial fibrillation; Mean platelet volume

Received October 19, 2016
Revised December 12, 2016
Accepted December 12, 2016

Corresponding Author:

Bong-Goo Yoo, MD, PhD
Department of Neurology, Kosin
University College of Medicine, 262
Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267,
Korea
Tel: +82-51-990-6364
Fax: +82-51-990-3077
E-mail: ybg99@naver.com

Copyright © 2016 The Korean Neurocritical
Care Society

서론

급성 허혈성 뇌졸중의 병태생리에서 중요한 것은 혈소판의

활성화이다.¹ 평균혈소판용적(mean platelet volume, MPV)의 증가는 혈소판 기능 향진을 의미하는 표지자이며, 혈소판 순환이 빠르거나 거대핵세포(megakaryocyte)가 증가된 질환에서

상승한다.² 큰 혈소판은 보다 빠르고 강한 응집이 일어나며, 트롬복산(thromboxane)과 세로토닌을 많이 분비하고, 보다 밀도가 높은 과립을 가진다.³ MPV는 허혈성심질환, 뇌졸중, 당뇨병, 고혈압, 고지질혈증, 심방세동에서 증가를 보인다.^{1,3-5} MPV와 허혈성 뇌졸중에 대한 연구는 MPV의 증가를 보이는 경우가 많고, 관련이 없거나 감소되는 경우도 있다.^{1,4,6-10}

심방세동은 뇌졸중의 가장 위험한 인자이며, 심방세동과 관련된 뇌졸중은 심하게 나타나고 사망률이 높다. 발작성 심방세동은 현재까지 진단에 많은 어려움이 있다. 진단에 좀 더 도움을 얻고자 심방세동과 관련된 여러 혈액 표지자가 알려져 있으나, 아직 임상적으로 적용하기에는 어려움이 있다.¹¹ 심방세동과 관련된 뇌졸중의 혈전색전 형성에 여러 요소들이 관여하지만, 가장 중요한 것은 혈소판의 활성화이다. 활성화된 혈소판은 크기가 커지고, 혈관활성인자와 전응고인자를 많이 가지게 된다. 따라서, MPV가 이런 혈소판의 활성도를 보는 표지자로 유용할 수 있다.¹² 심방세동에서 MPV가 정상인에 비해 유의하게 증가된다고 알려져 있다.⁵ 하지만 급성기 허혈성 뇌졸중의 심방세동에 따른 MPV 차이에 대한 연구는 거의 없다.

본 연구는 급성 허혈성 뇌졸중 환자에서 심방세동의 유무에 따라 MPV의 유의한 차이가 있는지 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

본 연구는 2011년 3월부터 2014년 6월까지 본 대학병원 신경과에 입원하여 급성 허혈성 뇌졸중으로 진단받은 자를 대상으로 하였다. 이 기간 동안 뇌졸중 환자군은 총 879명이었다. 허혈성 뇌졸중은 Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)에 의해 분류하였다.¹³ 발병 후 3일이 지난 허혈성 뇌졸중, 뇌출혈, 판막성 심방세동, 폐렴과 패혈증 등의 열성질환, 암, 2등급 이상의 판막성심질환, 만성신부전으로 투석 중인 경우, 혈소판에 영향을 줄 수 있는 혈액학적 질환은 연구 대상에서 제외하였다. 대상군은 총 357명이었다. 심방세동의 정의는 비판막성 심방세동으로만 하였다.

2. 방법

연구대상군의 임상적인 자료는 의무기록을 통해 얻었다. 병력, 과거력, 심뇌혈관질환 위험인자, 신경학적 장애 정도가 수집되었고, 혈액검사, 심전도, 24시간 심전도감시, 심초음파, 컴퓨터단층촬영과 자기공명영상을 분석하였다. 고혈압은 뇌졸중

급성기 후 임상적으로 안정된 상태에서 수축기혈압 140 mmHg 이상이거나, 이완기혈압 90 mmHg 이상이 두 번 이상 있는 경우와 고혈압 약을 복용 중인 경우를 고혈압으로 정의하였다. 당뇨병 치료를 받았거나 입원 후 공복 혈당이 126 mg/dL 이상이거나 식후 2시간째 혈당이 200 mg/dL 이상인 경우, 당화혈색소가 6.5 이상인 경우를 당뇨병으로 하였다. 고지질혈증은 공복시 총 콜레스테롤 240 mg/dL 이상 혹은 저밀도지질단백 160 mg/dL 이상이거나, 고지질혈증 약을 복용 중인 경우로 정의하였다. 심방세동은 과거에 심방세동으로 진단받은 적이 있거나, 내원 후 24시간 심전도감시를 통해 진단된 경우로 하였다.

혈액검사의 변수는 혈소판 수, MPV, plateletcrit (PCT), 혈소판분포폭(platelet distribution width, PDW), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), 백혈구 수, 혈색소 등을 이용하였다. MPV는 내원 직후 EDTA용기에 채취하여 바로 시행한 결과를 이용하였다. 전혈구검사와 혈소판 관련 검사는 UniCel DxH 800 Coulter Cellular Analysis System (Beckman coulter, USA)을 이용하여 분석하였다.

뇌졸중의 정도와 예후를 평가하기 위해 입원시의 미국국립보건원뇌졸중척도(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 점수와 3개월 후 mRS (modified Rankin scale)점수를 이용하였다.

3. 통계 및 분석

연속형 변수는 평균±표준편차로 표현했고, 범주형변수는 빈도와 퍼센트로 표현했다. 심방세동이 있는 군과 없는 군 간의 여러 변수들의 특성을 알기 위해 Chi-square, T-test, Fisher's exact test를 이용하여 분석하였다. 심방세동을 예측하기 위한 MPV의 cut-off value는 ROC 곡선(receiver operating characteristic curve)을 이용하여 분석하였다. 양 군 간의 유의미한 차이를 보인 변수들로 심방세동을 예측할 수 있는 변수를 찾기 위해 로지스틱회귀분석을 시행하였고, 교차비(odd ratio)와 95% 신뢰구간(confidence interval)을 확인하였고, 교란 변수들을 조정하기 위해 다중로지스틱회귀분석을 시행하였다. TOAST 분류에 따른 MPV의 차이를 보기 위해 일원배치분산분석을 시행하였고, 각 군 간의 차이를 보기 위해 사후검증으로 Scheffe 다중비교를 시행하였다. 통계는 SPSS Version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고, 유의수준은 0.05로 하였다.

결 과

1. 대상군의 임상적 특성

대상군은 총 357명이고, 평균연령은 65.8±13.0세였다. 남성은 222명(62.2%)이며, 여성은 135명(37.8%)이다. 심뇌혈관 위험인자는 고혈압 73.9%, 당뇨병 36.1%, 고지질혈증 28%, 관상동맥질환 7.6%를 동반하고 있었고, 흡연은 45.7%, 음주는

41.5%를 보였다(Table 1). 대상군 중에 심방세동의 빈도는 63명(17.6%)이었다. 전체 대상군의 뇌졸중의 심한 정도는 입원시의 NIHSS 점수로는 3.7±4.6점이었고, 3개월 후 mRS는 1.5±1.7점이었다.

2. 심방세동 유무에 따른 비교

심방세동 유무에 따라 두 군으로 나누었고, 각각 294명과 63

Table 1. Baseline demographics and clinical characteristics of patients with acute ischemic stroke

	All (n=357)	Stroke with AF (n=63)	Stroke without AF (n=294)	P-value
Age, years	65.8±13.0	73.2±11.5	64.2±12.7	<0.001
Females, n (%)	135 (37.8)	31 (49.2)	104 (35.4)	0.040
Hypertension, n (%)	264 (73.9)	50 (79.4)	214 (72.8)	0.281
Diabetes, n (%)	129 (36.1)	18 (28.6)	111 (37.8)	0.169
Hyperlipidemia, n (%)	100 (28.0)	11 (17.5)	89 (30.3)	0.040
CAD, n (%)	27 (7.6)	11 (17.5)	16 (5.4)	<0.001
CHF, n (%)	16 (4.5)	10 (15.9)	6 (2.0)	<0.001
Previous stroke, n (%)	55 (15.4)	7 (11.1)	48 (16.3)	0.298
Smoking, n (%)	163 (45.7)	24 (38.1)	139 (47.3)	0.360
Alcohol, n (%)	148 (41.5)	20 (31.7)	128 (43.5)	0.188
Antiplatelet medication, n(%)	64 (17.9)	11 (17.5)	53 (18.0)	0.915
Anticoagulant medication, n (%)	12 (3.4)	7 (11.1)	5 (1.7)	<0.001
Systolic BP (mmHg)	158.6±28.0	154.8±25.2	159.4±28.5	0.235
Diastolic BP (mmHg)	89.1±16.8	91.9±16.3	88.5±16.9	0.150
BMI (kg/m ²)	24.1±3.2	24.5±3.4	24.0±3.2	0.337
BUN (mg/dL)	18.1±7.4	19.6±8.6	17.8±7.2	0.127
Creatinine (mg/dL)	0.9±0.6	1.0±1.2	0.9±0.4	0.275
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	91.2±29.0	79.3±30.8	93.7±28.0	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	190.4±44.6	181.4±35.8	192.4±46.1	0.075
HDL (mg/dL)	48.1±14.4	49.4±17.1	47.8±13.8	0.433
LDL (mg/dL)	115.6±68.5	108.0±35.2	117.3±73.7	0.329
Triglyceride (mg/dL)	157.0±112.0	125.1±68.8	163.9±118.3	0.001
hs-CRP (mg/dL)	0.8±2.3	0.9±1.7	0.7±2.4	0.567
ESR (mm/hr)	18.0±16.3	20.3±15.5	17.6±16.4	0.243
Homocystein (μMol/L)	14.0±9.2	16.9±15.7	13.4±7.0	0.136
Fibrinogen (mg/dL)	320.2±176.6	335.4±88.5	317.3±189.0	0.499
NIHSS on admission	3.7±4.6	7.3±5.9	2.9±3.8	<0.001
mRS on 3 month	1.5±1.7	2.7±2.2	1.3±1.4	<0.001

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

AF, atrial fibrillation; CAD, coronary artery disease; CHF, congestive heart Failure; BP, blood pressure; BMI, body mass index; BUN, blood urea nitrogen; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; mRS, modified Rankin Scale.

P-value was assessed using T-test, Chi square or Fisher's exact test.

Table 2. Comparison of complete blood cell counts and platelet parameters between acute ischemic stroke with and without atrial fibrillation

	All (n=357)	Stroke with AF (n=63)	Stroke without AF (n=294)	P-value
WBC count (x 10 ³ /μL)	8.2±3.0	8.7±3.1	8.1±3.0	0.152
Hemoglobin (g/dL)	13.7±1.8	13.9± 1.8	13.6±1.9	0.329
Platelet count (x 10 ³ /μL)	221.2±67.2	203.0± 57.2	225.1±68.6	0.018
PCT (%)	0.17±0.05	0.17±0.04	0.18±0.05	0.144
MPV (fL)	8.0±0.9	8.4± 1.0	8.0±0.9	0.002
PDW (%)	16.6±0.6	16.6±0.6	16.6±0.7	0.953
PLR	130.2±95.2	149.6± 145.6	126.0±80.2	0.217

Values are presented as mean±standard deviation.

AF, atrial fibrillation; WBC, white blood cell; PCT, plateletcrit; MPV, mean platelet volume; PDW, platelet distribution width; PLR, platelet-to-lymphocyte ratio.

P-value was assessed using T-test.

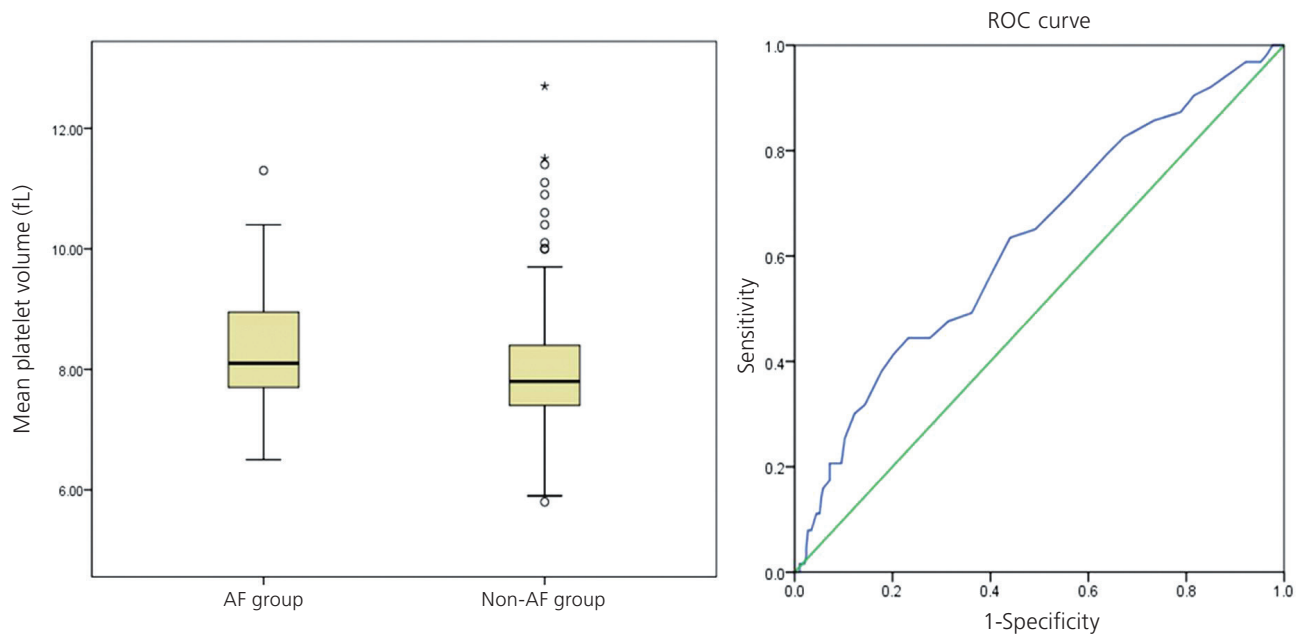


Figure 1. Mean platelet volume (MPV) values in the two group (left), and ROC curves for MPV (right).

명이었다. 심방세동군에서는 심방세동이 없는 군에 비해 나이, 여성, 관상동맥질환과 심부전이 많았고, 고지질혈증은 유의하게 적었다($P<0.05$, Table 1). 심방세동군에서 추정사구체여과율과 혈청 중성지방도 유의하게 낮았다($P<0.01$, Table 1). 심방세동군에서 입원시의 NIHSS 점수와 3개월 후 mRS가 유의하게 높았다($P<0.001$, Table 1). 두 군에서 항혈소판제 복용력의 차이는 없었고, 항응고제는 심방세동군에서 높았다($P<0.001$, Table 1).

심방세동의 유무에 따른 전혈구 수, 혈소판과 염증 표지자 관

련 변수들을 비교해 보았다. 혈소판 수는 비심방세동군에서 유의하게 높았다($P<0.05$, Table 2). MPV는 내원시에 바로 검사를 시행하여 두 군 간에 검사시간의 차이는 없었으나, 심방세동군에서 MPV가 유의하게 높았다($P<0.01$, Table 2).

3. 심방세동 예측을 위한 기준치(cut-off value)와 독립변수
 심방세동을 예측하기 위한 최적의 MPV 값을 알아보기 위해 ROC curve를 이용해 분석한 결과 기준치(cut-off value)는 7.95 fL이며, 민감도 63%와 특이도 56%를 보였다(Fig. 1). Area

Table 3. Univariate and multivariate logistic regression analysis for stroke with atrial fibrillation

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	P-value	Adjusted OR (95% CI)	P-value
Age (increase per unit)	1.06 (1.04-1.09)	<0.001	1.03 (0.99-1.06)	0.107
Sex (female)	1.77 (1.02-3.06)	0.041	1.54 (0.75-3.17)	0.240
Platelet count (increase per unit)	0.99 (0.99-1.00)	0.015	1.00 (0.99-1.00)	0.396
eGFR (increase per unit)	0.98 (0.97-0.99)	0.001	1.00 (0.99-1.01)	0.896
Triglyceride (increase per unit)	1.00 (0.99-1.00)	0.014	1.00 (0.99-1.00)	0.403
MPV (increase per unit)	1.53 (1.16-2.01)	0.002	1.52 (1.09-2.13)	0.014
Coronary artery disease	3.68 (1.61-8.37)	0.002	1.82 (0.60-5.56)	0.292
Heart failure	9.06 (3.16-25.98)	<0.001	2.73 (0.71-10.42)	0.142
Anticoagulant medication	7.22 (2.21-23.58)	0.001	4.91 (1.21-19.98)	0.026
Hyperlipidemia	0.49 (0.24-0.98)	0.043	0.53 (0.23-1.20)	0.129
NIHSS on admission (increase per unit)	1.19 (1.12-1.27)	<0.001	1.14 (1.06-1.22)	<0.001

OR, odds ratio; CI, confidence interval; eGFR, estimated glomerular filtration rate; MPV, mean platelet volume; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale.

Table 4. Comparison of mean platelet volume (MPV) according to stroke etiology defined by TOAST classification

	TOAST classification					P-value
	LAA n=79 (22.1%)	SVO n=95 (26.6%)	CE n=66 (18.5%)	OD n=3 (0.8%)	UD n=114 (31.9%)	
MPV (fL)	8.0±1.0	7.9±0.8	8.5±1.1	7.9±0.1	8.0±0.8	0.012
	a,b	b	a	a,b	a,b	

TOAST, trial of org 10172 in acute stroke treatment; LAA, large-artery atherosclerosis; SVO, small-vessel occlusion; CE, cardioembolism; OD, other determined; UD, undetermined.

The same letters indicate non-significant difference between groups based on Scheffe multiple comparison tests.

P-value was assessed using one-way analysis of variances among groups.

under the curve (AUC)는 0.63이었다(Fig. 1). 나이, 성별, 혈소판 수, 추정사구체여과율, 혈청 중성지방, MPV, 관상동맥질환, 심부전, 항응고제 복용력, NIHSS 점수를 독립변수로 하고, 심방세동을 종속변수로 하여 다중로지스틱회귀분석을 하였다. MPV, 항응고제 복용력, 입원시 NIHSS 점수가 심방세동과 관련된 독립변수로 나타났다. MPV는 조정 전 교차비는 1.53이고, 조정 후 교차비는 1.52였다($P<0.01$, Table 3).

4. TOAST분류에 따른 MPV의 차이

심방세동의 유무에 따른 분석 외에, TOAST분류에 따른 MPV의 차이를 살펴 보았다. TOAST분류 다섯 군간의 일원배치 분산분석에서 차이가 있었고($P<0.05$, Table 4), 사후분석에서는 심장색전 유형이 소혈관폐색 유형보다 MPV가 유의하게 높았다($P<0.05$). 심장색전 유형을 대혈관죽상경화증과 원인불명 유형에 각각 비교했을 때는 차이가 없었다. MPV 평균값은 심장색전, 대혈관죽상경화증, 원인불명, 소혈관폐색 순으로 높았다(Table 4).

고찰

본 연구는 심방세동을 가진 급성 허혈성 뇌졸중의 혈소판의 여러 혈액 변수들에서 MPV가 심방세동이 없는 경우보다 높게 나타났다. 급성 뇌경색에서 혈소판 기능이 활성화되지만 심방세동이 있는 경우에 혈소판 활성이 더 높았다. 또한, 급성 허혈성 뇌졸중의 MPV가 심방세동 예측의 독립적인 인자로 활용할 가능성이 있음을 알 수 있었다.

혈소판과 관련된 변수로는 일반혈액검사서 쉽게 얻을 수 있는 MPV, 혈소판 수, PCT, PDW, PLR이 알려져 있다. MPV는 PCT를 총 혈소판 수로 나누어서 얻을 수 있는 값이다. 혈소판의 활성 표지자로 가장 많이 알려져 있고, 높은 혈소판 활성과 혈관내피세포 기능 이상을 반영하며, 혈전이나 염증과 관련하여 증가한다.³ 큰 혈소판은 작은 것 보다 더 응집되며 반응을 한다.⁹ PCT는 혈액에서 혈소판의 백분율로 정의한다. PDW는 혈소판 크기의 비균질성을 결정하는데 사용된다.¹⁴

급성 허혈성 뇌졸중의 증가된 혈소판 활성화도와 응집은 중요한 병리기전이다. 혈소판은 혈관의 항상성 유지와 면역반응, 염증반응, 동맥경화를 조절하는 역할을 한다. 허혈성 뇌졸중의 항혈소판제가 효과를 보이는 것도 이런 기전에 의한 것이다. 따라서 혈소판의 기능을 모니터링하고 평가하는 것은 뇌졸중 발생과 예방에 중요할 수 있다. 급성 허혈성 뇌졸중의 증가된 MPV는 증가된 혈소판 활성화와 응집을 나타내며, 이것은 동맥경화와 혈전 질환의 위험이 높음을 의미한다. 허혈성 뇌졸중의 MPV는 주로 대조군과 비교하여 증가를 보고하지만,^{1,4,6-9} 그렇지 않은 보고도 있다.¹⁰ MPV는 허혈성 뇌졸중의 병변 크기와 관련이 있고,¹⁵ 사망률과 예후의 예측인자라고 한다.⁹ 하지만 MPV가 급성 허혈성 뇌졸중의 뇌졸중의 중증도와 예후와는 관련이 없다는 상반된 결과도 있다.¹⁶ 이런 상반된 결과는 연구 대상과 분석에 따른 차이에 기인하는 것으로 여겨지며, 보다 많은 연구가 필요한 실정이다. 급성 허혈성 뇌졸중의 혈소판 수의 감소를 보인다는 연구 결과도 있는데, 이런 현상은 급성기를 지나서도 상당기간 지속된다고 한다.¹⁷ 혈소판 수의 감소는 급성기 혈전 형성에 혈소판의 소모로 인한 것 보다는 혈소판 수가 MPV와 역의 관계에 있고 일정한 혈소판 질량(mass)을 유지하기 위해 혈소판의 생성을 조절한다는 설이 유력하다. 혈소판 질량은 혈소판 수와 MPV를 곱한 것으로, MPV가 높으면 혈소판 수는 자동적으로 감소를 보여 일정한 혈소판 질량을 유지하는 것이다.¹⁷ 급성기의 MPV 상승과 혈소판 수의 감소는 뇌졸중으로 인해 생기는 변화가 아니라 MPV 상승으로 인해 뇌졸중이 더 촉발되었을 가능성이 높음을 시사한다. 본 연구에서 전혈구 수, 혈소판 관련 여러 표지자, 염증표지자를 이용하여 심방세동 유무에 따른 차이를 확인해 보았는데, MPV와 혈소판 수에서 두 군 간에 차이가 있었다. 이것은 MPV가 염증과 관련된 기전보다는 혈소판 활성화와 관련된 기전에 더 민감하게 작용한 것으로 여겨진다. 따라서, 다른 표지자보다 혈소판 활성을 알려고 할 때 유용할 것이다. 혈소판 수도 감소를 보였고, MPV와 역의 관계로 혈소판의 질량을 유지하기 위한 현상으로 여겨진다.

심방세동에서는 혈류 이상, 혈관벽의 이상, 혈소판이나 응고연속단계의 이상으로 과응고 상태가 되어 혈전색전을 발생시킨다. 혈소판은 혈관내피, 응고연속단계의 단백질, 염증세포와 상호작용을 한다.¹¹ 활성화되면 정상 혈소판의 모양이 변하고, 막 싹뜸(membrane budding), 부착, 응집, 트롬복산 합성을 일으킨다. 심방세동에서 MPV가 증가되고, 돌발성이나 지속성 심방세동 모두에서 응고와 혈전이 잘 일어나는 상태가 된다.^{6,18-20} 비판막성 심방세동에서 대조군에 비해 MPV가 높고,⁵ 발작성 심방세동에서는 MPV가 뇌졸중의 위험에 대한 예측 인자가 된

다고 한다.¹⁸ 만성 심방세동에서 MPV가 심방세동에서 증가되고, 심방세동과 혈전색전증이 함께 있는 경우에는 더욱 증가되어 MPV가 심방세동에서 혈전색전에 대한 예측 인자로서 가치가 있다고 한다.¹⁹ 비판막성 심방세동에서 MPV와 좌측 심방의 혈류정체와도 관련이 있다.²⁰ 이처럼 심방세동과 관련된 다양한 상황에서 MPV 상승을 보일 수 있으며, 이런 상승이 임상적으로 의미하는 가치가 분명히 있다. 본 연구에서도 급성 허혈성 뇌졸중의 비판막성 심방세동의 유무에 따른 MPV의 차이를 확인할 수 있었다. 발병한 지 3일 이내, 주로 1일 이내의 급성기 환자들을 대상으로 시행된 연구로서, 허혈성 뇌졸중의 급성기에 혈소판 기능이 많이 항진된 상황에서 심방세동의 유무에 따른 MPV의 차이를 확인하였고, 심방세동이 있는 군에서 혈소판의 기능이 더 항진됨을 알 수 있었다. 급성 허혈성 뇌졸중의 MPV가 심방세동의 독립적인 예측 인자로서의 가능성을 확인하였고, MPV가 7.95fL 이상이면 심방세동에 대한 임상적인 고려를 해 볼 수 있다. 하지만 AUC 값이 낮아 이에 대한 적용의 한계는 분명히 있다.

허혈성 뇌졸중의 분류에 따른 MPV 차이에 대한 연구는 매우 드물다. 비열공성뇌경색에서 열공성뇌경색과 비교하면 MPV가 더 높다는 결과가 있으나,²¹ 차이가 없는 연구도 있다.^{15,22} TOAST분류에 따른 유형간의 MPV는 몇몇 연구에서 차이가 없었으나,^{15,22} 대상 환자의 수가 적고, 연구 디자인의 차이로 인해 어떤 결론을 내릴 수는 없다. 본 연구는 기존 연구들 보다 대상군이 많은 장점이 있고, MPV가 각 뇌졸중 유형에서 어떤 특징이 있는지를 더 잘 이해하기 위해 심방세동 유무에 따른 단순한 비교 외에 TOAST 분류에 따라 추가적 분석을 하였다. MPV가 TOAST 유형간의 차이가 있었고, 각각 유형간의 비교에서도 심장색전과 소혈관폐색에서 차이가 있었다. 심장색전 유형에서는 평균 MPV가 가장 높고, 소혈관폐색 보다 유의하게 MPV가 높아서 혈소판 기능이 가장 활성화되어 있음을 간접적으로 알 수 있다. 심장색전의 대부분의 원인은 심방세동으로 생기므로 심장색전 유형에서 MPV가 높은 것은 심방세동의 결과가 반영된 것으로 여겨진다. 본 연구는 급성기 허혈성 뇌졸중의 입원시에 측정된 MPV를 분석하였기 때문에 심장색전 유형에서 MPV의 상승은 뇌졸중 발병 직전에 상승된 혈소판 기능을 반영하는 것으로 여겨진다.

뇌혈관질환 환자에서의 MPV는 평균 6.3 fL에서 12.3 fL까지 다양하게 보고되고 있는데, 이는 검사 장비에 따라서, 검체의 용기에 따라서(EDTA or Citrate), EDTA 용기의 경우 검체 채취 이후 검사까지의 시간에 따른 부종의 정도에 따른 차이로 생각된다.²³ EDTA 용기보다는 Citrate 용기를 사용하였을 때 부종으로

인한 차이는 적으며, 채취 한 시간 이내에 검사할 경우 그 차이는 크지 않다.²⁴ 본 연구는 EDTA 용기를 이용하였지만, 검체 채취 이후 즉시 검사를 하였기에 이런 차이에서 비교적 정확한 결과라고 할 수 있을 것이다.

본 연구는 몇 가지 제한점을 가진다. 첫째, 정상 대조군이 없는 급성 허혈성 뇌졸중으로 한정하였다는 점과 심방세동 유무에 따른 두 군의 수가 차이가 크다는 점이다. 둘째, 환자군이 주로 경한 환자가 많고 단일기관 연구여서 전체 허혈성 뇌졸중 환자를 대변한다고 보기에 어려움이 있다.

결론

허혈성 뇌졸중의 급성기에 심방세동이 있는 경우가 없는 경우보다 MPV가 높았다. 이것은 심방세동이 있는 환자에서 혈소판 기능이 더 활성화됨을 의미할 수 있다. 또한, 허혈성 뇌졸중의 MPV가 심방세동 예측 인자로서의 가능성이 있음을 알 수 있다.

REFERENCES

- Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, Tentschert S, Mannhalter C, Lalouschek W. Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? *Stroke* 2004;35:1688-91.
- Threatte GA, Adrados C, Ebbe S, Brecher G. Mean platelet volume: the need for a reference method. *Am J Clin Pathol* 1984;81:769-72.
- Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7:157-61.
- Kurabayashi H, Tamura J, Naruse T, Kubota K. Possible existence of platelet activation before onset of cerebral infarction. *Atherosclerosis* 2000;153:203-7.
- Tekin G, Tekin YK, Sivri N, Yetkin E. Mean platelet volume in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013;24:537-9.
- Tohgi H, Suzuki H, Tamura K, Kimura B. Platelet volume, aggregation, and adenosine triphosphate release in cerebral thrombosis. *Stroke* 1991;22:17-21.
- Tamer D, Fevzi Y, Deniz AE, Cemil K, Fatih B, Cihat Y, et al. The value of serum mean platelet volume in ischaemic stroke patient. *J Pak Med Assoc* 2013;63:1509-10.
- Chen Y, Xiao Y, Lin Z, Xiao X, He C, Bihl JC, et al. The role of circulating platelets microparticles and platelet parameters in acute ischemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24:2313-20.
- Arevalo-Lorido JC, Carretero-Gomez J, Alvarez-Oliva A, Gutiérrez-Montañó C, Fernández-Recio JM, Najarro-Díez F. Mean platelet volume in acute phase of ischemic stroke, as predictor of mortality and functional outcome after 1 year. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:297-303.
- Butterworth RJ, Bath PM. The relationship between mean platelet volume, stroke subtype and clinical outcome. *Platelets* 1998;9:359-64.
- Wu N, Chen X, Cai T, Wu L, Xiang Y, Zhang M, et al. Association of inflammatory and hemostatic markers with stroke and thromboembolic events in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2015;31:278-86.
- Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:148-56.
- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
- Osselaer JC, Jamart J, Scheiff JM. Platelet distribution width for differential diagnosis of thrombocytosis. *Clin Chem* 1997;43:1072-6.
- Pikija S, Cvetko D, Hajduk M, Trkulja V. Higher mean platelet volume determined shortly after the symptom onset in acute ischemic stroke patients is associated with a larger infarct volume on CT brain scans and with worse clinical outcome. *Clin Neurol Neurosurg* 2009;111:568-73.
- Ntaios G, Gurer O, Faouzi M, Aubert C, Michel P. Mean platelet volume in the early phase of acute ischemic stroke is not associated with severity or functional outcome. *Cerebrovasc Dis* 2010;29:484-9.
- O'Malley T, Langhorne P, Elton RA, Stewart C. Platelet size in stroke patients. *Stroke* 1995;26:995-9.
- Bayar N, Arslan S, Cagirci G, Ureyen CM, Cay S, Yuksel IO, et al. Usefulness of mean platelet volume for predicting stroke risk in paroxysmal atrial fibrillation patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2015;26:669-72.
- Xu XF, Jiang FL, Ou MJ, Zhang ZH. The association between

- mean platelet volume and chronic atrial fibrillation and the presence of thrombotic events. *Biomed Rep* 2015;3:388-94.
20. Providência R, Faustino A, Paiva L, Fernandes A, Barra S, Pimenta J, et al. Mean platelet volume is associated with the presence of left atrial stasis in patients with non-valvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord* 2013;13:40.
21. Muscari A, Puddu GM, Cenni A, Silvestri MG, Giuzio R, Rosati M, et al. Mean platelet volume (MPV) increase during acute non-lacunar ischemic strokes. *Thromb Res* 2009;123:587-91.
22. Mayda-Domaç F, Misirli H, Yilmaz M. Prognostic role of mean platelet volume and platelet count in ischemic and hemorrhagic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010;19:66-72.
23. Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, Deykin D, Valeri CR. Platelet size as a determinant of platelet function. *J Lab Clin Med* 1983;101:205-13.
24. Dastjerdi MS, Emami T, Najafian A, Amini M. Mean platelet volume measurement, EDTA or citrate? *Hematology* 2006;11:317-9.