

50세 이상 성인에서
평균 혈소판 용적과 인지기능의
관련성

연세대학교 대학원
의 학 과
이 정 현

50세 이상 성인에서
평균 혈소판 용적과 인지기능의
관련성

연세대학교 대학원
의 학 과
이 정 현

50세 이상 성인에서
평균 혈소판 용적과 인지기능의
관련성

지도교수 이 덕 철

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2010년 12월

연세대학교 대학원

의 학 과

이 정 현

이정현의 석사 학위논문을 인준함

심사위원_____인

심사위원_____인

심사위원_____인

연세대학교 대학원

2010년 12월

감사의 글

기다림이 길면 만남의 기쁨은 더욱 커진다는 말이 있습니다. 논문의 준비에서 완성까지 오랜 고민과 시행착오의 시간을 거쳤기에 이 논문은 저에게 더욱 특별한 기쁨을 주는 것 같습니다. 하지만, 이 논문은 저 혼자만의 노력으로 이루어진 결실이 아닙니다. 많은 분들의 도움과 조언이 있었기에 이 논문이 세상의 빛을 볼 수 있게 된 것입니다. 초안에서 많이 부족한 논문을 다듬어 주시고 지도해 주신 이덕철 교수님, 따뜻한 관심으로 세밀한 부분까지 조언해 주신 심재용 교수님과 윤덕미 교수님께 먼저 감사의 말씀을 드립니다. 또한 연구 자료를 함께 모아 주신 김종구 교수님, 이지원 교수님, 이용제 교수님 그리고 자료를 분석하는데 도움을 주신 김혜경 교수님, 조완제 교수님께도 감사를 드립니다. 연구 대상자를 선별하고 검사하는데 적극적으로 협조해주신 강남세브란스병원 건강증진센터 직원 여러분께도 진심 어린 감사의 말씀을 드립니다.

끝으로 항상 곁에서 기쁨과 안식을 주는 사랑하는 아내와 아들 성규, 그리고 어려운 여건에서도 자식들을 위해 많은 희생을 해오신 존경하는 부모님께 이 논문을 바칩니다.

저자 씀

<차례>

국문 요약	1
I. 서론	3
II. 연구대상 및 방법	6
1. 연구 대상 및 기간	6
2. 연구 방법	6
3. 통계 분석 방법	7
III. 결과	9
1. 인지기능 저하군과 정상군 간의 기본 특성 비교	9
2. 인지기능 저하군과 정상군 간의 임상 검사 결과 비교	11
3. 인지기능과 평균 혈소판 용적의 독립적인 관련성	13
4. 인지기능과 평균 혈소판 용적의 상관성	15
IV. 고찰	17
V. 결론	23
참고 문헌	24
Abstract	29

그림 차례

Figure 1. Correlation between the mean platelet volume(MPV) and Mini Mental State Examination(MMSE) score	16
---	----

표 차례

Table 1. General characteristics of study groups	10
Table 2. Laboratory characteristics of study groups	12
Table 3. Multiple regression analysis demonstrating association between several factors and cognitive function	14

국문 요약

50세 이상 성인에서 평균 혈소판 용적과 인지기능의 관련성

연구배경: 평균 혈소판 용적은 심혈관질환과 관련성이 있음이 과거 여러 연구를 통해 알려져 있다. 하지만, 인지기능과의 관련성을 알아본 연구는 아직 없는 실정이다. 본 연구에서는 50세 이상의 성인에서 평균 혈소판 용적이 인지기능과 관련성이 있는가를 알아보고자 하였다.

방법: 2007년 10월부터 2008년 1월까지 서울의 한 대학병원 건강검진센터에서 검진을 받은 50세 이상의 성인들 중 본 연구에 동의한 54명을 대상으로 하여, 과거 병력, 신체 계측, 인지기능, 혈액 검사 소견을 조사하여 분석하였다.

결과: 인지기능 저하군의 평균 혈소판 용적의 평균값은 7.9 ± 0.5 fL, 정상군은 7.5 ± 0.4 fL로, 인지기능 저하군이 통계적으로 유의하게 평균 혈소판 용적이 높았다($P=0.001$). 결과에 영향을 미칠 수 있는 변수들을 통제하여 다중회귀분석을 시행한 결과, 인지기능과 평균 혈소판 용적 간에는 독립적인 관련성이 있는 것으로 나타났다($\beta = -0.473$, $P=0.003$). 인지기능과 평균 혈소판 용적 간의 상관성을 알아본 결과, 상관계수가 -0.477 로 뚜렷한 음의 상관관계가 있는 것으로 나타났다($P < 0.001$).

결론: 50세 이상의 성인에서 평균 혈소판 용적은 인지기능과

독립적인 관련성이 있으며, 인지기능 저하군은 정상군에 비해 평균 혈소판 용적이 크고, 인지기능과 평균 혈소판 용적 사이에는 뚜렷한 음의 상관관계를 가진다. 평균 혈소판 용적은 기본 혈액 검사를 통해 확인할 수 있는 지표이며, 저렴하면서 빠르게 확인 할 수 있어, 치매의 위험이 있는 노인에서 정기적으로 평균 혈소판 용적을 확인 하는 것이 치매의 위험성을 예측함에 있어서 효율적이며 유용한 방법이 될 수 있다.

핵심되는 말 : 평균 혈소판 용적, 인지기능, 인지기능 저하

50세 이상 성인에서 평균 혈소판 용적과 인지기능의 관련성

<지도교수 이 덕 철>

연세대학교 대학원 의학과

이 정 현

I. 서론

사회가 고령화될수록 치매 환자의 수도 증가하고 있으며, 이 환자들의 치료와 관리를 위한 사회경제적인 노력과 비용 또한 큰 부담이 되고 있다. 통계청의 장래인구추계¹ 결과에 따르면, 65세 이상 고령인구는 기대수명 연장 및 출산율 감소로 2005년 현재 9.1%에서 2018년에는 14.3%로 증가하여 고령사회에 진입하고, 2026년에는 20.8%로 본격적인 초고령사회에 도달할 것으로 전망된다. 특히 한국의 경우 고령인구 비율이 7%에서 14%(고령사회)로 도달하는데 걸리는 기간이 18년이며, 14%에서 20%(초고령사회)로 도달하는 데는 불과 8년에 불과하여 기타 선진국에 비해 훨씬 빠른 속도로 고령화 사회가 될 것으로 전망되고 있다.

고령화 사회가 직면하는 노인들의 질환 중에서 치매는 유병률이 높고 만성적인 대표적 신경정신질환으로 기억력, 판단력, 집행능력을

비롯한 인지기능의 저하, 다양한 행동, 정신증상, 기본적인 일상생활의 장애와 운동기능의 저하로 인해 인간의 존엄성은 파괴되고 개인적으로, 가정적으로 그리고 사회적으로도 매우 심각한 문제가 야기된다.^{2,3} 한국의 치매 유병률을 조사한 연구^{4,5}에 따르면 65세 이상 노인의 치매 유병률은 약 10% 내외로 보고되고 있으며, 치매 환자는 2003년에는 약 30만 명으로 추정되나 2020년에는 73만 명, 2050년에는 195만 명에 이를 것으로 추산되고 있다.⁶ 따라서, 고령화 사회가 될수록 인지기능 저하와 치매 발생을 줄이기 위한 위험요인 관리가 보건학적으로 매우 중요하다고 할 수 있다.

이와 관련하여 인지기능을 저하시키는 위험인자들을 찾는 연구들이 활발하게 이루어지고 있는데, 인지기능 저하의 병리기전에는 염증반응이 관련되어 있으며,⁷ 고혈압, 당뇨병, 그리고 고지혈증 같은 여러 심혈관계 위험 인자들도 큰 역할을 하는 것으로 알려져 있다.⁸

평균 혈소판 용적(mean platelet volume, MPV)은 임상에서 가장 널리 이용되는 혈소판 크기 측정법이다. 혈소판 크기는 IL-6와 같은 염증 매개체에 의해 크기가 증가하며, 혈소판 크기가 크면 대사적, 효소적으로 활성화되어 혈전증의 가능성이 높아지는 것으로 알려져 있다.⁹ 또한, 여러 연구를 통해 당뇨, 고혈압, 고콜레스테롤혈증, 흡연, 비만 등 심혈관계 위험인자들과 관련성이 있으며, 급성심근경색과 뇌졸중의 위험성을 높인다는 보고¹⁰⁻¹⁵가 있다. 이러한 사실로 미루어 볼 때 평균 혈소판 용적이 인지기능 저하 및 치매와 관련 있을

것으로 유추할 수 있으나, 아직까지 평균 혈소판 용적과 인지기능과의 관련성을 본 연구는 없는 실정이다.

따라서, 저자는 50세 이상의 성인에서 평균 혈소판 용적과 인지기능이 관련성이 있는가를 알아보려고 하였다.

II. 연구 대상 및 방법

1. 연구 대상 및 기간

2007년 10월부터 2008년 1월까지 서울의 한 대학병원 건강증진센터에서 검진을 받은 50세 이상의 성인들 중 본 연구에 동의한 54명(남자 33명, 여자 21명)을 대상으로 하였다. 수검자 중 설문지에 기침, 열감, 설사 등 급성감염과 관련된 증상을 기재한 경우, 류마티스 관절염, 통풍, 천식, 만성폐쇄성 폐질환, 폐결핵 등과 같은 각종 염증성 질환, 치매, 뇌혈관 질환, 악성종양 및 전이성 암, 용혈성 질환 및 출혈성 질환(혈소판 감소증, 재생불량성 빈혈), 신기능 이상이 있는 경우, 항응고제, 소염제, 항생제, 항경련제 등 혈소판에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용하거나 우울증 병력이 있는 경우는 대상에서 제외하였다.

2. 연구 방법

건강 검진 5~7일 전에 모든 건강검진 대상자에게 자기기입식 설문지가 전달되고, 피검자들은 이 설문지를 작성하여 건강검진 당일에 제출하였다. 설문지에 포함된 내용은 연령, 성별 등 개인의 일반적 특성과 흡연, 음주, 운동 등 평소 생활습관 및 가족력, 과거 병력, 현재 병력, 약물 복용력, 현재 불편 증상 등이 포함되었다.

대상자들은 8시간 이상 금식한 후, 검진 당일 키, 몸무게, 혈압을

측정하였고, 혈액검사를 통해 complete blood cell count(CBC), 공복혈당, 혈중 지질, c-reactive protein(CRP) 등을 측정하였다. CBC 채혈 용기는 ethylenediaminetetraacetic acid(EDTA) tube를 사용하였으며, 채혈 후 2시간에서 3시간 사이에 측정을 시행하였다.

인지기능 평가 도구는 1975년 미국의 Folstein 등¹⁶이 개발하여 현재까지 개발된 검사도구 중 방법이 간편하고 민감도와 특이도가 높다고 알려진 간이 정신상태 검사(Mini Mental State Examination, MMSE)를 우리나라에서 번역하여, 신뢰도와 타당도가 입증된 한국판 간이정신상태검사(Korean version of Mini Mental State Examination, K-MMSE)를 사용하였다. K-MMSE는 12문항에 총 30점 만점으로 구성되어 있으며, 3명의 가정의학과 전문의에 의해 검사가 시행되었고, 검사자로 인한 오차를 줄이기 위해 사전에 토의를 거쳤다.

3. 통계 분석 방법

K-MMSE 점수 28점 이하를 인지기능 저하군으로, 29점 이상을 정상군으로 정의하고, 두 군 간의 인구학적 특성과 신체 계측 결과, 과거 병력과 흡연력, 음주력, 혈액 검사 결과를 범주형 변수인 경우 카이제곱 검정을, 연속형 변수인 경우 Mann-Whitney U test를 이용해 비교하였다.

MPV와 K-MMSE 점수 간의 상관성을 알아보기 위해 피어슨 상관분석을 시행하였으며, MPV와 K-MMSE 점수 간에 독립적인 연관성이 있는지 알아보기 위해 다중 회귀분석을 시행하였다.

모든 통계적 분석은 Statistical Package for the Social Science (SPSS) version 17.0 (SPSS Inc., USA)을 이용하였고, 검정의 유의 수준은 0.05 미만으로 하였다.

Ⅲ. 결과

1. 인지기능 저하군과 정상군 간의 기본 특성 비교

총 대상자 54명 중 인지기능 저하군은 21명(38.9%), 정상군은 33명(61.1%)이었고, 평균연령은 인지기능 저하군이 58.7 ± 6.2 세, 정상군이 56.0 ± 5.9 세로 인지기능 저하군의 연령이 다소 높았으나 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다($p=0.073$). 체질량지수는 인지기능 저하군이 23.1 ± 2.0 kg/m², 정상군이 24.6 ± 2.0 kg/m²로 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p=0.009$). 그 외에 성별, 교육 정도, 고혈압, 당뇨, 고지혈증의 병력, 흡연력, 음주력에서는 두 군 간에 의미 있는 차이를 보이지 않았다(Table 1).

Table 1. General Characteristics of Study Groups

Characteristics ¹	Cognitive		P-value ⁴
	impairment group ² (n=21)	Normal group ³ (n=33)	
MMSE ⁵ score	27.4±0.7	29.4±0.5	< 0.001
Age	58.7±6.2	56.0±5.9	0.073
Sex			0.633
Male	12(57.1%)	21(63.6%)	
Female	9(42.9%)	12(36.4%)	
Education score ⁶	3.6±0.8	3.8±0.5	0.240
History of Hypertension	8(38.1%)	13(39.4%)	0.924
History of Diabetes mellitus	1(4.8%)	5(15.2%)	0.386
History of Hyperlipidemia	3(14.3%)	4(12.1%)	1.000
Smoking (pack-year)	6.9±11.4	10.4±14.4	0.230
Alcohol drinking (g/week)	124.2±155.5	186.1±228.7	0.333
Body mass index (kg/m ²)	23.1± 2.0	24.6± 2.0	0.009

¹ Data are presented as No(%), mean±S.D.

² MMSE score is 28 or under 28.

³ MMSE score is 29 or 30.

⁴ The P values were calculated with Mann-Whitney U test for continuous variables and chi-square test for discrete variables.

⁵ MMSE is mini mental state examination.

⁶ Education score is recorded as the highest level of education achieved (0=none, 1=elementary school, 2=middle school, 3=high school, 4=university or above).

2. 인지기능 저하군과 정상군 간의 임상 검사 결과 비교

수축기 혈압, 이완기 혈압, 공복 혈당, 총 콜레스테롤, 고밀도 콜레스테롤, 저밀도 콜레스테롤, CRP, 백혈구 수, 혈소판 수에서는 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 혈중 중성지방은 인지기능 저하군이 105.7 ± 62.1 mg/dL, 정상군이 142.6 ± 78.2 mg/dL로 유의한 차이를 보였다($P=0.040$).

평균 혈소판 용적은 인지기능 저하군이 7.9 ± 0.5 fL, 정상군이 7.5 ± 0.4 fL로 인지기능 저하군의 평균 혈소판 용적이 유의하게 컸다($P=0.001$, Table 2).

Table 2. Laboratory characteristics of study groups

Characteristics ¹	Cognitive impairment group ² (n=21)	Normal group ³ (n=33)	P-value ⁴
Systolic blood pressure (mmHg)	121.0±14.4	120.1±14.1	0.797
Diastolic blood pressure (mmHg)	77.1±8.1	74.8±14.8	0.702
Fasting glucose (mg/dL)	92.2±11.1	95.7±17.1	0.663
Total cholesterol (mg/dL)	195.9±37.2	197.1±54.9	0.736
Triglyceride (mg/dL)	105.7±62.1	142.6±78.2	0.040
HDL ⁵ (mg/dL)	54.5±14.0	49.1±11.7	0.201
LDL ⁶ (mg/dL)	129.2±26.5	131.6±48.2	0.790
CRP ⁷ (mg/dL)	1.3±1.3	1.4±1.6	0.736
White blood cell count (K/μL)	6.0±1.9	6.8±1.6	0.099
Platelet count (K/μL)	263.8±92.1	276.8±46.8	0.099
Mean platelet volume (fL)	7.9±0.5	7.5±0.4	0.001
Measurement time ⁸ (minute)	154.4±43.6	145.4±30.1	0.394

¹ Data are presented as mean±S.D.

² MMSE score is 28 or under 28.

³ MMSE score is 29 or 30.

⁴ The P values were calculated with Mann-Whitney U-test.

⁵ HDL is high density lipoprotein.

⁶ LDL is low density lipoprotein.

⁷ CRP is C-reactive protein.

⁸ Measurement time is the time between collection of blood samples and measurement of mean platelet volume.

3. 인지기능과 평균 혈소판 용적의 관련성

혼란변수의 영향을 통제한 후에도 인지기능과 평균 혈소판 용적 사이에 유의한 상관성이 있는 지 알아보기 위해 시행한 다중회귀분석 결과 연령, 체질량 지수, 흡연력, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 공복 혈당, 총 콜레스테롤, 중성지방, CRP, 혈소판 수가 K-MMSE 점수에 미치는 영향을 보정한 후에도 K-MMSE 점수와 평균 혈소판 용적 간에는 통계적으로 유의한 관련성($\beta=-0.473$, $P=0.003$)이 있는 것으로 나타났다(Table 3).

Table 3. Multiple regression analysis demonstrating association between clinical factors and cognitive function¹

Variables	β -Coefficient	Standard error	P-value ¹
Age	-0.089	0.027	0.527
Body mass index (kg/m ²)	0.158	0.097	0.368
Smoking (pack-year)	0.044	0.014	0.791
Systolic blood pressure (mmHg)	0.018	0.016	0.928
Diastolic blood pressure (mmHg)	-0.142	0.017	0.451
Fasting glucose (mg/dL)	0.108	0.012	0.475
Total cholesterol (mg/dL)	-0.008	0.004	0.957
Triglyceride (mg/dL)	-0.003	0.002	0.985
CRP ² (mg/dL)	0.099	0.115	0.502
Platelet count (K/ μ L)	-0.058	0.003	0.724
Mean platelet volume (fL)	-0.473	0.357	0.003
Measurement time ³ (minute)	-0.013	0.005	0.934

¹ $R^2 = 0.328$, adjusted $R^2 = 0.131$.

² CRP is C-reactive protein.

³ Measurement time is the time between collection of blood samples and measurement of mean platelet volume.

4. 인지기능과 평균 혈소판 용적 간의 상관성

K-MMSE 점수와 평균 혈소판 용적 간의 상관성을 알아보기 위해 피어슨 상관분석을 시행하였다. 결과 상관계수 -0.477 로 K-MMSE 점수가 낮을 수록 평균 혈소판 용적이 커지는, 뚜렷한 음의 상관관계가 있는 것으로 나타났다($P < 0.001$, Figure 1).

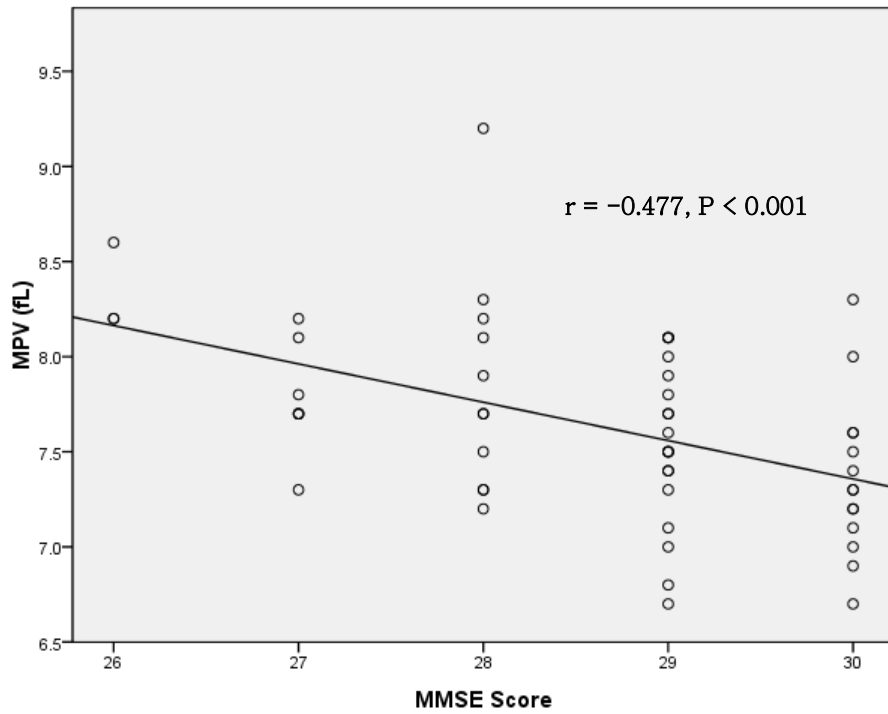


Figure 1. Correlation between mean platelet volume (MPV) and mini mental state examination (MMSE) score. The 'r' is Pearson correlation coefficient. This figure shows the significant negative correlation between MPV and MMSE score($r=-0.477$, $P<0.001$).

IV. 고찰

본 연구를 통해 50세 이상의 성인 남녀에서 평균 혈소판 용적(MPV)과 인지기능 간에는 독립적인 관련성이 있으며, MPV가 클수록 통계적으로 유의하게 K-MMSE 점수가 낮은 것으로 나타났다. 그러면 MPV가 인지기능에 어떻게 영향을 미칠 수 있는가에 대해 알아보고자 한다.

알츠하이머 치매의 병리기전은 아직 완전히 밝혀져 있지는 않으나, 염증 반응이 관여함을 시사하는 많은 연구들이 있다. 그 예로 Eikelenboom 등¹⁷은 아밀로이드 반(amyloid plaque)에는 염증 매개체인 IL-1, IL-6, α 1-antichymotrypsin(ACT) 등을 발현하는 신경교세포가 응집되어 있다고 했으며, Maes 등¹⁸은 알츠하이머 치매 환자의 혈청과 뇌척수액에서 IL-6, ACT, CRP가 증가함을 보고하였고, Kálmán 등¹⁹은 치매의 경증과 혈청 IL-6 수치가 연관성이 있음을 보여주었다. 또한, 임상적 치매가 오기 약 25년 전부터 혈청 CRP가 증가하고,²⁰ IL-6가 높았던 사람이 인지기능 저하의 위험이 더 높았다²¹는 연구도 있다. 따라서, 알츠하이머 치매의 발병기전에는 염증기전이 관여함을 알 수 있는데, 이러한 염증 반응은 혈소판의 크기를 증가시킨다. 혈중 IL-6가 증가하면 혈소판의 크기가 증가하며, 크기가 커진 혈소판은 활성화되어 thromboxane A₂, P-selectin 등의 물질을 분비하여 염증을 더욱 악화시킨다.⁹ 또한, serotonin,

adenosine diphosphate 등을 상승시켜 혈관을 수축시키고, glycoprotein Ib, IIb-IIIa 수용체를 활성화시키며, platelet factor 4, P-selectin, platelet-derived growth factor 등 혈소판 응집 전구물질들도 증가하여 혈소판의 응집반응이 더욱 강하게 일어나, 결국 혈전증을 유발할 수 있다. 이러한 사실은 MPV의 상승이 알츠하이머 치매의 병리기전인 염증과 관련 있을 뿐만 아니라, 혈전증을 유발하여 심혈관 질환의 위험성도 높여 혈관성 치매의 위험도 높일 수 있음을 시사하는 것인데, 실제로 MPV의 상승과 심혈관 질환과는 밀접한 관련이 있음을 보여주는 다음과 같은 연구들이 있다.

Chu 등⁹은 24개의 연구를 메타분석 하여 MPV의 상승이 심혈관질환의 위험성과 관련이 있음을 보여주었다. 먼저, 급성심근경색 환자와 대조군의 비교에서 MPV가 높을 경우 급성 심근경색의 위험성이 높았으며(mean difference 0.92 fL, 95% confidence interval(CI) 0.37-1.16, P<0.001), 급성 심근경색이 온 환자들의 비교에서 사망률도 높았다(11.5% vs. 7.1%, odds ratio= 1.65, 95% CI 1.12-2.52, P=0.012). 또한 관상동맥 확장술(coronary angioplasty)을 받은 환자에서 나중에 재협착이 올 위험성도 유의하게 높았다(mean difference 0.98 fL, 95% CI 0.74-1.21, P<0.001). 또한 Bath 등²²은 3134명의 노인들을 약 4년간 추적한 결과 MPV가 높은 사람이 뇌졸중의 위험성도 높아지며 MPV 수치가 1 fL 상승할 때마다 뇌졸중의 상대위험도가 11%씩 증가한다고 보고하였다.

결국 위와 같은 심혈관 질환들은 알츠하이머 치매와 혈관성 치매의 위험성을 모두 높이는 위험인자들이므로, MPV가 높으면 인지기능에도 영향을 미칠 수 있음을 뒷받침해 주는 것이다.

Martin 등²³은 급성심근경색으로 입원한 환자들의 혈소판 크기가 퇴원 후 6주가 지나도 계속 커져 있음을 발견하였는데, 이는 MPV의 상승이 일시적이고 급성적인 반응이라기 보다는 만성적인 반응임을 암시하는 것으로, 임상에서 심혈관 질환이나 치매의 위험성을 예측함에 있어 그 효용성이 높음을 말해주고 있는 것이다.

최근 여러 연구에서 MPV가 치료 결정에도 도움을 줄 수 있음을 보여주고 있는데, Huczek 등²⁴은 급성 심근경색으로 경피적 관상동맥 확장술을 받은 환자에서 항혈소판제제인 abciximab를 사용했을 때 MPV가 높은 군에서만 사망률을 낮출 수 있었다고 한다. 그리고, losartan 등의 지질강하제가 MPV를 낮출 수 있다는 보고²⁵⁻²⁷가 있으나, MPV를 낮췄을 때 심혈관 질환의 위험성이 낮아지는가에 대한 연구는 아직 없는 실정이다.

본 연구에서는 MMSE 점수가 28점 이하를 인지기능 저하군, 29점 이상을 정상군으로 분류하였는데 그 근거는 다음과 같다. Flicker²⁸와 Petersen 등²⁹은 치매가 발병하기 이전 단계로 경도 인지장애(mild cognitive impairment, MCI)라는 개념을 도입하였는데, 경도 인지장애란 치매에 수반되는 기타 증상이 없으면서 객관화된 하나 이상의 인지기능 검사 혹은 기억검사에서 표준 평균에 비하여 1.5 표준 편차 이상의 수행저하를 보인 50대 이상의 노인들로 정의하였고,

MMSE 점수로는 24~28점이 여기에 해당한다고 하였다. 다시 말해 경도 인지장애는 정상과 치매 사이의 중간 단계에 해당하며, Petersen 등³⁰에 의하면 이들 군에서 치매로의 전환율은 매년 12~15%로, 건강 성인의 1~2%에 비해 상당히 높으며, 3~4년 후 50%, 6년 후 80%가 치매로 진행한다고 한다. 따라서 본 연구에서 인지기능 저하군으로 분류된 군은 현재 치매는 아니지만 향후 치매로 진행할 가능성이 높은 위험군이라고 할 수 있다.

본 연구에서는 전통적으로 치매의 위험인자로 알려진 나이, 고혈압, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증 등이 인지기능과 유의한 관련성을 보이지 않았는데, 그 이유는 연구 대상의 수가 54명으로 적었고, 질환이 있는 경우 이미 약물로 치료를 하고 있는 경우가 많아 그 영향력이 감소했기 때문으로 생각된다.

MPV 결과 해석에서 고려해야 할 점은 MPV 수치가 채혈에서 측정까지 걸리는 시간에 영향을 받을 수 있다는 것이다. 일반 혈액검사에 사용하는 채혈 용기에는 혈액 응고를 막기 위해 EDTA나 sodium citrate와 같은 항응고제가 들어있는데, EDTA를 사용할 경우 측정에 걸리는 시간이 오래 경과할수록 혈소판의 크기가 팽창하는 것으로 알려져 있다.³¹ 본 연구에서는 항응고제로 EDTA를 사용했으나, 시간에 따른 오차를 최소화하기 위해 채혈 후 2시간에서 3시간 사이에 MPV를 측정하였고, 연구 결과에서와 같이 인지기능 저하군과 정상군 간에 측정에 걸린 시간의 차이는 없었다. 또한 측정 시간을 통제하여 다중 회귀분석을 시행한 결과에서도 평균 혈소판 용적과

인지기능 간에 독립적인 관련성에는 영향을 미치지 않았음을 보여주었다.

알츠하이머 치매의 전단계나 초기 단계에는 증상이 경미하기 때문에 정확한 진단이 어렵다. 알츠하이머 치매의 병리현상이 임상증상보다 선행하기 때문에, 여러 생화학지표가 이러한 병리현상을 초기에 반영할 수 있고, 알츠하이머 치매의 전단계 혹은 초기 단계에서 정확한 진단을 하는데 도움을 줄 수 있을 것이다. 이러한 생화학지표로서 주목을 받고 있는 것은 뇌척수액 중의 아밀로이드 베타 단백(amyloid beta peptides), 타우 단백(tau protein)³² 등이 있으나, 일반적인 스크리닝에 이용하기에는 어려움이 있다. 반면 평균 혈소판 용적은 임상에서 많이 실시하는 일반 혈액검사(complete blood cell count, CBC)에 포함되어 있으므로 쉽고 저렴하게 이용할 수 있으며, 치매의 위험성을 예측하는 유용한 지표가 될 수 있다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 표본수가 적으며, 일개 병원에서 건강검진을 받은 사람들을 대상으로 시행하였기 때문에 일반 인구집단으로 결과를 확대 해석하는 데는 주의가 필요하다. 둘째, 본 연구는 단면 연구이기 때문에 평균 혈소판 용적이 인지기능에 영향을 미치는가에 대한 인과관계를 파악하기는 어렵다. 셋째, 우울증 등 인지기능에 영향을 줄 수 있는 질환에 대해서 과거력은 조사하였으나, 검진 당시에 우울 증상을 동반하고 있는지에 대한 조사가 부족하였다. 넷째, 인지기능 저하군과 정상군 간에 평균

혈소판 용적 수치가 통계적으로 유의한 차이를 보였으나, 그 차이가 적어, 임상적으로 치매의 위험성을 예측하는 인자로 효용성이 있는지에 대해서는 불분명하다. 다섯째, 대상자의 교육 수준에 대해서는 조사가 이루어졌으나, 수입이나 경제수준에 대한 면밀한 조사가 이루어지지 못한 점도 본 연구의 제한점이다. 하지만 세계적으로 평균 혈소판 용적과 인지기능의 관련성에 관한 연구가 거의 없는 상태에서 그 독립적인 관련성을 밝힌 최초의 연구라는 점에서 의의가 있다고 하겠으며, 평균 혈소판 용적이 큰 노인에게 대해서는 인지기능 저하와 치매에 대해서도 깊은 관심을 가지고 치매 예방을 위해 위험요인을 철저히 관리해야 한다는 것을 말해 주고 있다.

향후 평균 혈소판 용적이 증가해 있을 경우 인지기능 저하나 치매가 발생하는지와 치매의 예측인자로서 이용될 수 있는가에 대한 전향적 연구가 필요할 것으로 보인다.

V. 결 론

이번 연구 결과에서 50세 이상의 성인에서 평균 혈소판 용적은 인지기능과 독립적인 관련성이 있음을 알 수 있었다. 본 연구에서 인지기능 저하군은 정상군에 비해 평균 혈소판 용적이 통계적으로 유의하게 컸으며, MMSE 점수와 평균 혈소판 용적 사이에는 뚜렷한 음의 상관관계를 보여 주었다.

VI. 참고 문헌

1. 통계청. 장래인구추계 결과. 2006. 11.
2. 박종한. 치매의 조기 진단. 가정의학회지 2004;25:653-60.
3. 오병훈. 노인 환자관리의 현실: 치매 등 장기요양 환자를 중심으로. 대한노인병학회 춘계학술대회 2002;6(Suppl 1):S9-18.
4. Park JH, Ku HJ, Park YN, Jung CH. Dementia among the elderly in a rural Korean community. Psychiatry 1994;16:796-801.
5. 신일선, 김재민, 윤진상, 김석재, 양수진, 김웅장 등. 광주광역시에서 치매의 유병률과 위험인자의 도시농촌지역 비교. 신경정신의학 2002;41:1165-73.
6. 서국희. 한국의 치매: 추세와 추계. 노인정신의학 2002;6:79-87.
7. Cummings JL. Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2004;351:56-67.
8. Launer LJ. Demonstrating the case that AD is a vascular disease: epidemiologic evidence. Ageing Res Rev 2002;1:61-77.
9. 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.
10. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7:157-61.
 11. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, et al. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets* 2004;15:475-8.
 12. Nadar S, Blann AD, Lip GY. Platelet morphology and plasma indices of platelet activation in essential hypertension: effects of amlodipine based antihypertensive therapy. *Ann Med* 2004;36:552-7.
 13. Pathansali R, Smith N, Bath P. Altered megakaryocyte-platelet haemostatic axis in hypercholesterolaemia. *Platelets* 2001;12:292-7.
 14. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haematol* 1992;14:281-7.
 15. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcit F. The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract* 2005;59:981-2.
 16. Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR. "Mini-Mental state" a practical method for grading the cognitive state of patients

- for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
17. Eikelenboom P, Hack CE, Kamphorst W, Rozemuller JM. Distribution pattern and functional state of complement proteins and alpha 1-antichymotrypsin in cerebral beta/A4 deposits in Alzheimer's disease. *Res Immunol* 1992;143:617-20.
 18. Maes M, DeVos N, Wauters A, Demedts P, Maurits VW, Neels H, et al. Inflammatory markers in younger vs elderly normal volunteers and in patients with Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res* 1999;33:397-405.
 19. Kálmán J, Juhász A, Laird G, Dickens P, Járdánházy T, Rimanóczy A, et al. Serum interleukin-6 levels correlate with the severity of dementia in Down syndrome and in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 1997;96:236-40.
 20. Schmidt R, Schmidt H, Curb JD, Masaki K, White LR, Launer LJ. Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study. *Ann Neurol* 2002;52:168-74.
 21. Weaver JD, Huang MH, Albert M, Harris T, Rowe JW, Seeman TE. Interleukin-6 and risk of cognitive decline: MacArthur studies of successful aging. *Neurology* 2002;59:371-8.
 22. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B; PROGRESS Collaborative Group. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of

- cerebrovascular disease. *Stroke* 2004 Mar;35:622-6.
23. Martin JF, Plumb J, Kilbey RS, Kishk YT. Changes in volume and density of platelets in myocardial infarction. *BMJ (Clin Res Ed)* 1983;287:456-9.
 24. Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ, Horszczaruk GJ, Grabowski M, Piatkowski R, et al. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and longterm mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:284-90.
 25. Jagroop IA, Mikhailidis DP. Angiotensin II can induce and potentiate shape change in human platelets: effect of losartan. *J Hum Hypertens* 2000;14:581-5.
 26. Coban E, Afacan B. The effect of rosuvastatin treatment on the mean platelet volume in patients with uncontrolled primary dyslipidemia with hypolipidemic diet treatment. *Platelets* 2008;19:111-4.
 27. Broijersen A, Eriksson M, Larsson PT, Beck O, Berglund L, Angelin B et al. Effects of selective LDL-apheresis and pravastatin therapy on platelet function in familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 1994;24:488-98.
 28. Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment

- in the elderly: predictors of dementia. *Neurology* 1991;41:1006-9.
29. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangelos EG. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 1997;9:65-9.
 30. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58:1985-92.
 31. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7:157-61.
 32. Hampel H, Bürger K, Teipel SJ, Bokde AL, Zetterberg H, Blennow K. Core candidate neurochemical and imaging biomarkers of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2008;4:38-48.

Abstract

Relationship between the Mean Platelet volume and Cognitive function in the elders over 50 years old

Jeong-Hyun Lee

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Duk-Chul Lee)

Background: Several studies have revealed a relationship between the mean platelet volume(MPV) and the several cardiovascular diseases. But the relationship between the MPV and cognitive function has not been studied yet in the world. The objective of this study was to determine whether an association exists between MPV and the cognitive function in elders over 50 years old.

Methods: We examined fifty-four subjects who visited the health promotion center of one college hospital in Seoul between October 2007 and January 2008. We used the Korean version of Mini Mental State Examination(K-MMSE) to check the cognitive

function and we analyzed the clinical characteristics and blood samples.

Results: The mean value of MPV of cognitive impairment group was 7.9 ± 0.5 fL and that of normal cognition group was 7.5 ± 0.4 fL, and the difference was statistically significant ($P=0.001$). After controlling for age, body mass index, smoking, blood pressure, fasting blood sugar, total cholesterol, triglyceride, c-reactive protein (CRP), platelet count and the time between collection of blood samples and measurement of MPV, multiple regression yielded the MPV to be an independent associated factor in cognitive function ($\beta = -0.473$, $P=0.003$). In Pearson correlation analysis, the correlation coefficient for MPV and K-MMSE score was -0.477 ($P < 0.001$).

Conclusion: We found a significant relationship between MPV and the cognitive function in elders over 50 years of age. The cognitive impairment group had higher MPV value and there was a significant negative correlation between MPV and K-MMSE score.

Key Words: mean platelet volume, cognitive function, cognitive impairment, mini mental state examination