

Cardiovascular

응급진료센터에 내원한 ST 분절 상승 심근 경색 환자에서 혈소판 용적 지표의 연속 측정을 통한 30일 사망률 예측의 유용성

유지나¹ · 유제성¹ · 정성필¹ · 공태영^{1*} · 고동률¹ · 김시내² · 주영선¹ · 황윤정¹ · 좌민홍¹ · 박인철¹

연세대학교 의과대학 응급의학교실¹, 연세대학교 의과대학 연구부 통계지원팀²

Usefulness of Serial Measurement of the Platelet Volume Indices to Predict 30-day Mortality in Patients with ST Segment Elevation Myocardial Infarction

Gina Yu, M.D.¹, Je Sung You, M.D., Ph.D.¹, Sung Phil Chung, M.D., Ph.D.¹, Taeyoung Kong, M.D.^{1*}, Dongryul Ko, M.D.¹, Sinae Kim, M.S.², Youngseon Joo, M.D.¹, Yoon Jung Hwang, M.D.¹, Minhong Choa, M.D.¹, Incheol Park, M.D., Ph.D.¹

Department of Emergency Medicine, Yonsei University College of Medicine¹, Department of Research Affairs, Biostatistics Collaboration Unit, Yonsei University College of Medicine², Seoul, Korea

Purpose: Among the survivors of a ST elevation myocardial infarction (STEMI), higher platelet volume indices (mean platelet volume, MPV; platelet distribution width, PDW) are associated with impaired reperfusion and ventricular dysfunction. This study examined the relationship between the platelet volume indices and 30-day mortality with STEMI patients who underwent primary percutaneous coronary intervention (PCI).

Methods: This retrospective cohort study included patients presenting to the emergency department with STEMI between January 2011 and May 2016. The platelet volume indices were measured serially, using an automatic hematology analyzer, from admission to 24 hours after admission. The prognostic value of MPV, PDW for the 30-day mortality was determined by Cox proportional hazards model analysis.

Results: A total of 608 STEMI patients, who underwent reperfusion, were enrolled in this study. According to the multivariable Cox proportional hazard model, higher MPV (hazard ratio [HR], 1.414; 95% confidence interval [CI], 1.024-1.953; $p=0.035$) and PDW (HR, 1.043; 95% CI, 1.006-1.083; $p=0.024$) values at time-24 (24 hours after admission) were significant risk factors for the 30-day mortality. A MPV value >8.6 fL (HR, 5.953; 95% CI, 2.973-11.918; $p<0.001$) and PDW value $>56.1\%$ (HR, 5.117; 95% CI, 2.640-9.918; $p<0.001$) at time-24 were associated with an increased risk of 30-day mortality.

Conclusion: The platelet volume indices without an additional burden of cost or time, can be measured rapidly and simply. Higher MPV and PDW levels predict independently the 30-day mortality in patients with STEMI after PCI.

Key Words: ST Elevation myocardial infarction, Mean platelet volume, Platelet activation, Prognosis

서 론

급성심근경색은 전 세계적으로 성인의 가장 흔한 사망 원인이며¹⁾, 우리나라에서도 전체 사망 원인의 약 5%를 차

지한다. 특히, ST 분절 상승 심근경색(ST elevation myocardial infarction, STEMI)은 관상 동맥의 완전한 폐쇄에 의해 발생하며, 급성 관상동맥증후군(acute coronary syndrome, ACS) 중 가장 치명적인 예후를 보이는 것으로 알려져 있다²⁾. 의학의 발전에 따라 재관류 치료법

책임저자: 공 태 영

서울특별시 강남구 언주로 211

연세대학교 의과대학 응급의학교실

Tel: 02-2019-3030, Fax: 02-2019-4820, E-mail: grampian@yuhs.ac

접수일: 2017년 6월 14일, 1차 교정일: 2017년 6월 14일, 게재승인일: 2017년 8월 9일

Article Summary

What is already known in the previous study
ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), characterized by the rupture of unstable plaque and the subsequent thrombotic process involving platelets, have been increasing in relative frequency. The central role of platelet activation has long been noticed in this pathophysiology.

What is new in the current study
Higher platelet volume indices (mean platelet volume, platelet distribution width) are independently associated with the 30-day mortality in patients with STEMI after percutaneous coronary intervention.

의 보급과 진화, 새로운 약제의 개발 등으로 인해 이전에 비해 치료 성적이 다소 향상되고는 있으나, STEMI 환자는 여전히 높은 사망률과 중증 이환율을 보이고 있다³⁾. STEMI 환자에서 재관류 요법의 시행에도 불구하고 사망까지 이어지는 기전은 크게 두 가지로 볼 수 있다. 첫째는 심근의 허혈, 재관류 과정에서 발생하는 과도한 염증 반응과 이로 인한 비정상적 심실의 재형성 및 심부전의 발생이며⁴⁾, 둘째는 재관류 직후 발생하는 미세 관상 동맥의 폐쇄와 재경색이다⁵⁾. 혈소판은 이 두 가지 병리 기전에 깊이 관여되어 있는 것으로 알려져 있다⁶⁻⁸⁾. 특히, 혈소판의 활동성이 증가할수록 이 같은 현상의 발생 가능성이 높아지는 것으로 생각되고 있다. 혈소판은 크기가 클수록 높은 활동성과 응집력을 가지는데, 이는 혈전의 생성 및 염증 반응에 관여하는 매개 물질이 혈소판의 크기에 비례하여 생성 및 분비되기 때문인 것으로 생각된다^{9,10)}. 또한, 혈중 혈소판 크기의 다양성 역시 체내의 높은 친 혈전증 상태(pro-thrombotic conditions) 및 과도한 염증 반응을 반영하는 것으로 알려져 있다^{11,12)}. 그동안의 여러 연구들에 의하면, 혈액 내 혈소판 크기를 나타내는 지표인 평균 혈소판 용적(mean platelet volume, MPV)과 혈소판 크기의 다양성을 반영하는 지표인 혈소판 분포 폭(platelet distribution width, PDW)이 당뇨병, 전신성 염증 질환, 뇌경색과 같은 다양한 질환들에서 중증도 및 합병증 발생의 독립적 예측 인자임이 보고되었다¹³⁻¹⁵⁾. 또한, 급성 심근 경색 환자에서의 주요 심장 사건(major adverse cardiac events, MACE)이나, 심부전의 발생에 있어서도 MPV, PDW와 같은 혈소판 용적 지표들이 밀접하게 연관되어 있음이 보고되었다^{5,11,16)}.

STEMI 환자의 성공적 치료를 위해서는 빠르고 효과적

인 재관류 요법의 시행과 더불어 환자의 중증도를 정확하게 인지하고, 그에 맞는 적극적인 치료 전략을 수립하는 것이 무엇보다 중요하다⁹⁾. 이를 위해서는 환자의 상태가 역동적으로 변화하는 질환의 급성기에 상태 변화를 빠르게 인지하고 중증도를 예측할 수 있는 간단하고 정확한 임상 지표가 필요하다. 그동안의 연구들을 고려했을 때, 혈소판 용적 지표가 STEMI 환자의 초기 사망률과 같은 중증도와 연관이 있을 것으로 추정할 수 있다. 또한, 혈소판 용적 지표는 간단하고 빠르게 결과를 얻을 수 있어 급성기 환자에서 지속적으로 모니터링이 가능한 검사라는 장점이 있다. 이에 본 연구에서는 STEMI 환자에서의 중재술 치료 전후의 혈소판 용적 지표를 연속적으로 측정함으로써 30일 사망률과 같은 중증도 예측에 의미가 있는지 확인하고자 하였다.

대상과 방법

1. 연구 대상 및 자료 수집

본 연구는 전향적 치료 지침을 정한 후 후향적으로 의무 기록 및 자료 분석을 시행한 연구로써 강남세브란스병원 임상연구심의센터에서 연구 절차 및 진행에 대한 심의 및 허가를 받은 후 시행되었다(IRB No. 3-2016-0291). 연구 기간은 2011년 1월부터 2016년 5월까지였으며, 24시간 이내 발생한 흉통으로 서울 소재 세브란스병원 응급실에 내원하여 STEMI로 진단된 만 20세 이상의 성인 환자를 대상으로 하였다. 연구 대상 중 대동맥 박리, 스트레스성 심근병증 등으로 진단되어 재관류 치료를 받지 않은 환자, 혈액학적 질환으로 치료 중인 환자, 폐렴, 요로감염과 같은 감염성 질환이 동반된 환자, 만성 면역 질환 환자, 2주 내 항암 치료를 받은 환자, 클로피도그렐 장기 복용 환자는 본 연구에서 제외하였다. STEMI는 ACC/AHA (American College of Cardiology/ American Heart Association)의 진단 기준²⁾에 따라 30분 이상의 전형적인 흉통이 있으면서, 심전도상 2개 이상의 사지 유도에서 1 mV 이상의 ST 분절의 상승이 있거나, 2개 이상의 연속되는 흉부 유도에서 2 mV 이상의 ST 분절 상승 또는 새로 발생한 좌각 차단이 있는 경우로 정의하였다. 연구 기간 중, 본원에는 STEMI 환자의 빠르고 통합적인 진료를 위하여 'FIRST' 라고 명명한 표준진료지침(critical pathway)이 있었으며, 응급실에서 진단된 모든 STEMI 환자에게는 이 지침이 적용되었다. 따라서, 본원에서는 24시간, 365일 심장내과 전문의에 의한 경피적 관상 동맥 중재술이 가능하였으며, 표준진료지침에 따라 STEMI 환자에게는 응급실에서 동일한 치료 프로토콜이 적용되었다. 임상 양상 및 심전도 소견에 의해 STEMI 로 진단된 환자들은 즉각적으

로 일차적 경피적 관상동맥 중재술을 시행 받았으며, 이후 심장 중환자실에서 집중 치료가 이루어졌다. STEMI 환자에게는 진단 직후, 아스피린 300 mg과 클로피도그렐 300 mg을 경구 투여하였으며, 헤파린은 미분획 또는 저분자량 헤파린을 사용하였다. 단, 병원 내원 전 약물 투여를 받은 환자에게는 투여하지 않았다. 환자에 대한 정보는 의무기록을 후향적으로 분석하여 취합하였다. 응급실 내원 당시 나이 및 성별, 심혈관 질환 위험요소(고혈압, 폐질환, 고지혈증, 간질환, 중앙성 질환, 체질량 지수, 흡연 여부), 과거 심혈관 질환 병력, 심혈관 중재술, 심혈관 수술력 등 환자에 대한 정보를 수집 정리하였다. 응급실 내원 시 심전도 소견 심장 효소 및 백혈구, 혈소판, 헤모글로빈, 중성지방, 고감도 C 반응 단백(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 수치 등을 취합하였다. 의무기록을 통해 일차적 경피적 관상동맥 중재술 결과를 확인하였으며, 내원부터 재관류까지의 시간 및 폐쇄가 발생한 관상 동맥의 위치 및 개수를 조사하였다. 이 밖에도 심박수, 수축기 혈압, Killip class, 크레아티닌 수치, ST 분절의 변화, 내원 시 심정지 여부, 심장 효소 수치 상승 여부 등을 통합하여 만든 점수 체계인 Global Registry of Acute Coronary Event (GRACE) 위험도 점수를 조사하였다¹⁷⁾. 환자의 사망 및 생존 여부에 대해 별도로 기록하였으며, 환자가 30일 이내 퇴원한 경우 외래 기록을 검토하여 생존 여부를 확인하였다. 대부분의 환자(99.2%)가 외래 진료에 방문하여 생존 여부를 확인하는 것이 가능하였으며, 3명의 환자(0.8%)에서 생존 여부가 불확실하여 전화 연락을 통하여 환자의 생사를 확인하였다.

2. 혈소판 지표 측정

MPV 및 PDW의 측정은 환자 내원 직후(Time-0)와 일차적 경피적 관상동맥 중재술 직후(Time-I), 내원 24시간째(Time-24)의 3차례에 걸쳐 연속적으로 측정하는 것을 원칙으로 하였으며, 이는 전혈 검사(complete blood count, CBC)를 하며 자동으로 계산되었다. 항응고제로는 Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)를 사용하였으며, 자동 분석기는 ADVIA 2120 (Siemens, Forchheim, Germany)를 이용하였다. 본원의 MPV의 값은 fL 단위로 보고되었고 정상 범위는 7.4-12.1 fL였으며, PDW 값은 % 단위로 보고되었고 정상 범위는 25%-65%였다.

3. 자료의 분석

수집한 자료는 범주형 변수는 건(%)으로, 연속형 변수는 평균±표준편차 또는 중위수 (25%, 75%)의 형태로 제시하였다. 사망군과 생존군의 비교를 위해 범주형 변수는

카이 제곱 검정을, 연속형 변수는 Student's *t*-test 또는 Mann-Whitney U-test로 분석하였다. 인구학적 특성, 진단검사 결과, GRACE 위험도 점수, 경피적 관상동맥 중재술 결과 등과 30일 사망 사이의 관계를 확인하기 위해 Univariate Cox proportional analysis를 시행하였고, 독립적인 예측 인자를 밝히기 위해 Multivariate Cox proportional hazard regression analysis를 시행하였으며, 그 결과는 hazard ratio (HR)와 95% confidence intervals (CIs)로 표시하였다. 30일 사망에 대해 생존군과 사망군 사이의 MPV 및 PDW를 각각 비교하였다. 그리고 30일 사망을 기초로 해서 Kaplan-Meier analysis survival curve와 log-rank test를 통하여 MPV와 PDW가 생존군과 사망군에서 차이가 있음을 다시 확인하였다. 사건(event)과 시간(time)을 고려하여, Contal and O'Quigley technique을 이용하여 MPV 및 PDW에 대한 최적의 결정점(cut-off point)은 HR이 최대가 되는 곳으로 선택하였다. 수집한 자료의 분석은 SAS ver. 9.2 (SAS Inc., Cary, NC, USA)와 MedCalc ver. 12.7.0 (MedCalc Software, Ostend, Belgium)을 이용하였으며, *p*값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 해석하였다.

결 과

1. 대상환자의 일반적 특성

연구 기간 동안 STEMI로 본원 응급의료센터에 내원하여 연구에 포함된 환자는 총 724명이었다. 이 중 치료 거부, 스트레스성 심근 병증, 대동맥 박리, 뇌출혈 등으로 일차적 관상동맥 성형술을 시행하지 못한 76명, 혈액 질환이 동반된 환자 2명, 만성 면역 질환 환자 6명, 감염성 질환 동반 환자 8명, 2주내 항암 치료를 받은 환자 8명, 혈관 경련성 협심증(vasospastic angina) 7명, 클로피도그렐 복용 환자 9명 이 각각 제외되어 총 608명이 최종적으로 본 연구의 대상으로 포함되었다(Fig. 1).

대상 환자의 평균 나이는 62.77±13.13세였으며 남자가 481명(79.1%), 여자가 127명(20.9%)이었으나 생존군과 사망군 사이에 차이는 보이지 않았다(*p*=0.080). 과거력상 고혈압은 302명(49.7%), 고지혈증은 79명(12.9%), 허혈성 심질환은 100명(16.5%), 중앙성 질환은 31명(5.1%)이었다. 응급실 내원 당시 활력 징후에서 수축기 혈압은 두 군 사이에 차이를 보였으나, 심박동수는 차이를 보이지 않았다. 임상적으로 주로 측정하는 백혈구, 혈소판, 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간, hs-CRP은 두 군 간에 차이를 보이지 않았다. 하지만 트로포닌, 크레아티닌이 사망군에서 의미 있게 높았으며, 헤모글로빈, 혈중 총 이산화탄소 농도, 중성지방 수치는 사망군에서 의미 있게

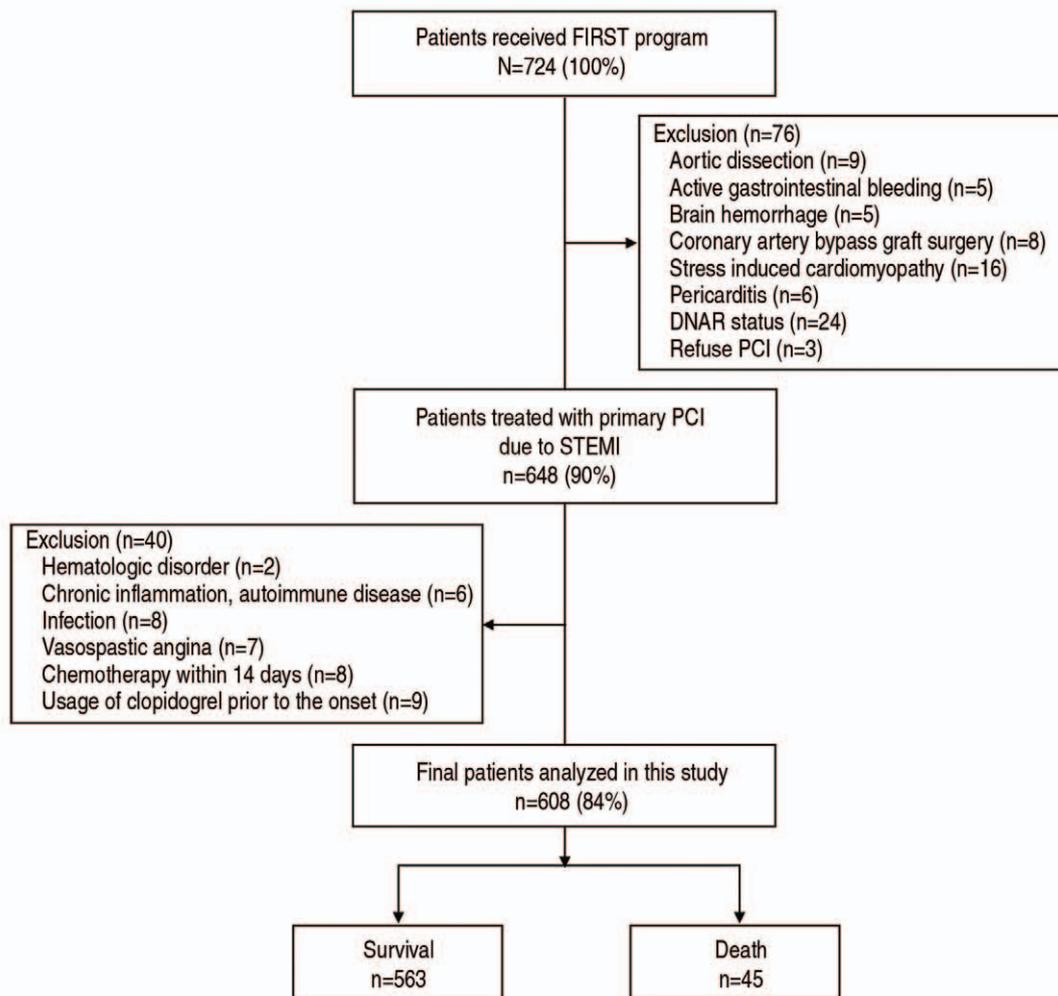


Fig. 1. Flow diagram of patient enrollment.

FIRST: fast interrogation rule for ST-elevation myocardial infarction, DNAR: do not attempt resuscitation, PCI: percutaneous coronary intervention, STEMI: ST-elevation myocardial infarction

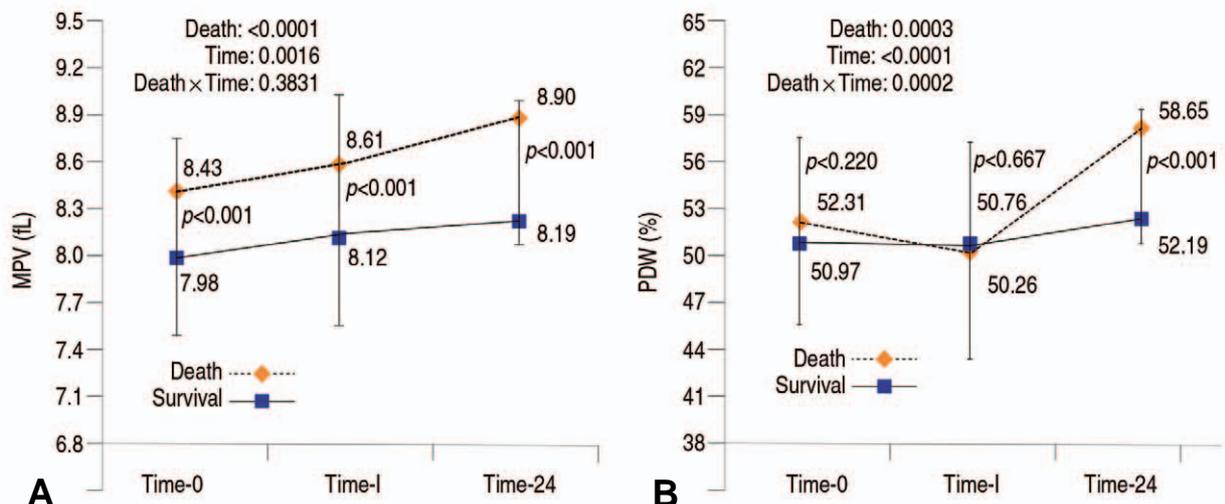


Fig. 2. Linear mixed model of the mean platelet volume (A) and the platelet distribution width (B) to estimate differences between groups over time according to 30-day mortality.

낮았다. MPV의 평균값은 Time-0, Time-I, Time-24에서 두 군 간에 의미 있는 차이를 보였으나, PDW의 평균값은 Time-24에서만 의미있는 차이를 보였다(Fig. 2). 생존한 환자들(3.9%)에 비해서 30일내 사망한 환자들(22.2%)에서 좌주간부 관상동맥(left main coronary artery)의 폐색이 많았으며($p<0.001$), 사망한 환자에서 내원부터 풍선 확장술까지 오랜 시간이 소요되었다($p=0.007$). 전체 환자 중 45명(7.4%)이 30일 이내에 사망하였다(Table 1). 구체적 사인으로는 심장성 쇼크가 14명, 심근 경색의 재발이 13명, 심부전 10명, 악성 부정맥 2명, 좌심실 파열이 1명 등 심혈관계 원인으로 인한 사망이 40명이었다. 한편, 폐혈성 쇼크 3명, 말기 암 1명을 포함한 비 심혈관계 원인으로 인한 사망은 4명이었으며, 1명은 원인 불명으로 사망하였다.

2. MPV, PDW의 30일 이내 사망률에 대한 예측력

응급의료센터 내원 후 30일 이내 사망률에 대해 단변량 분석 결과 GRACE 점수, 내원부터 풍선확장술까지의 시간, 크레아티닌, 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(activated partial thromboplastin time), 헤모글로빈, tCO₂, 좌주간부 관동맥 질환, MPV Time-0, MPV Time-I, MPV Time-24, PDW Time-24이 환자의 30일 사망 여부와 관련이 있었다(Table 2). Multivariate Cox proportional hazard model을 시행한 결과 응급진료센터 24시간 내에 시행한 MPV Time-24 (HR, 1.414; 95% CI, 1.024-1.953)와 PDW Time-24 (HR, 1.043; 95% CI, 1.006-1.083)가 STEMI 환자의 30일 사망에 있어 독립적인 위험인자임을 확인하였다(Table 3, 4). Contal and O' Quigley technique을 이용하여 MPV와 PDW에 대한 각각의 최적의 결정점을 구하였으며, MPV Time-24 값이 >8.6 fL (HR, 5.953; 95% CI, 2.973-11.918, $p<0.001$)일 때, PDW Time-24 값이 >56.1% (HR, 5.117; 95% CI, 2.640-9.918, $p<0.001$)일 때 STEMI 환자에서 응급진료센터 내원 후 30일 이내 사망률이 높았다(Fig. 3, 4).

고 찰

본 연구에서는 STEMI 환자의 초기 MPV, PDW와 같은 혈소판 용적 지표가 30일내 사망을 예측할 수 있는지 확인하고자 하였다. 이를 위해 Time-0, Time-I, Time-24의 혈소판 용적 지표를 연속적으로 측정하였으며, 이 값들과 사망 사건과의 통계적 연관성을 확인하였다. 단변량 분석 결과, 사망 환자들에서 Time-0, Time-I, Time-24 모두에서 측정된 MPV, PDW가 생존 환자들에 비해 의미

있게 높았으며, 혼란 변수를 통제한 다변량 분석에서는 응급실 내원 24시간째 측정된 MPV, PDW가 환자의 30일내 사망을 독립적으로 예측할 수 있는 것으로 확인되었다. 지금까지 다양한 연구를 통해 심혈관 질환에서의 혈소판 용적 지표의 상승과 부정적 예후와의 관련성은 알려져 있었지만^{6,9,18,19}, STEMI 환자의 단기 사망률 예측에 있어 혈소판 용적 지표의 유용성에 대한 연구는 많이 이루어지지 못하였다. 또한, 이 지표를 연속적으로 측정하여 STEMI 환자의 단기 사망률을 예측하고자 하는 연구 역시 지금까지 시행되지 못하였다. 본 연구는 STEMI 환자의 급성기 혈소판 용적 지표를 연속적으로 측정하여 단기 사망률과의 연관성을 보고한 최초의 연구라는 점에서 의의가 있다.

혈소판 용적 지표는 기본 혈액검사에 속한 항목으로서 대부분의 응급실이나 중환자실에서 시행되는 기본 검사로서 손쉽게 이용 할 수 있다. 그 동안 심혈관 질환에서의 예후 추정 인자로서의 가치에 대한 논의는 다양한 방식으로 이루어졌으며, 이런 연구들 중에서 급성 심근경색에서 MACE의 발생 및 심장성 쇼크와 밀접한 관련이 있다는 여러 연구결과가 발표되었다. Celik 등⁵)은 STEMI 환자의 일차 경피적 관상동맥 중재술 후 MACE의 발생에 있어 MPV가 독립적 예측 인자임을 보고하였다. 또한, Wang 등¹¹)은 급성 심근 경색 환자의 Killip 단계 3 이상의 심부전 및 심장성 쇼크 와 MPV, PDW가 높은 상관 관계를 나타냄을 밝혔다. Kowara 등¹²)은 비ST 분절 상승 심근경색 환자를 대상으로 한 연구에서 PDW>12.8 fL 일 때, 좌심실 구혈률 35% 미만의 심부전 발생을 예측할 수 있다(AUC 0.614; $p=0.0177$)는 연구 결과를 발표하였다.

MPV는 그동안의 다양한 실험 연구 및 임상 연구를 통해 혈소판의 활성화도 및 응집력과 높은 연관성을 가지는 것으로 보고되었다^{20,21}). 혈소판의 크기가 클수록 더 많은 치밀 과립(dense granule)과 알파 과립을 함유하게 되고, thromboxan B2와 같은 친 혈전성인자를 더 많이 생성한다는 것이 실험 연구를 통해 밝혀졌다. 또한, 큰 혈소판의 표면에서 glycoprotein Ib, IIb/IIIa와 같은 수용체를 더 많이 발현하여 높은 혈관 내 혈전 생성 능력 나타내게 되는 것으로 알려져 있¹⁸). 이러한 이유로 MPV가 높은 환자에서 미세 혈관의 혈전으로 인한 심장의 재경색이나 뇌경색과 같은 MACE의 발생률이 높아지게 되는 것으로 생각된다^{6,18,20}).

한편, PDW는 순환하는 혈소판(circulating platelet) 크기의 다양성을 나타내는 지표로서, 조혈 기관에서의 혈소판의 급격한 생성 및 유출에 따른 미성숙 혈소판(immature platelet)의 혈액 내 등장에 의해 증가하는 것으로 알려져 있다¹¹). 혈소판의 생성과 유출은 주로 사이토카인(cytokine)에 의해 조절되는데, 심근의 허혈 재관류 과정에서 발생하는 과도한 사이토카인의 분비가 영향을 주는 것으로 생각된다²²). Ibrahim 등²³)은 그들의 연구에서 재관

Table 1. Clinical characteristics of patients stratified by 30-day mortality

Variables	Total	Survive (N=563)	Death (N=45)	p-value
Male	481 (79.11)	450 (79.93)	31 (68.89)	0.080
Respiratory rate (/min)	16.27 ± 4.01	16.35 ± 3.71	15.38 ± 6.68	0.342
Body mass index (kg/m ²)	24.22 ± 3.43	24.23 ± 3.38	24.15 ± 3.97	0.884
GRACE score	168.3 ± 45.28	164.22 ± 43.75	219.36 ± 30.89	<0.001
Age (yr)	62.77 ± 13.13	62.28 ± 13.16	68.93 ± 11.19	0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	126.99 ± 38.81	128.99 ± 37.15	102 ± 49.59	<0.001
Pulse rate (/min)	79.17 ± 25.33	78.85 ± 23.63	83.11 ± 41.26	0.498
Creatinine (mg/dL)	1.16 ± 0.99	1.13 ± 0.99	1.536 ± 0.80	0.008
Troponin T (ng/mL)	655 ± 1555.1	543 ± 1312	2051 ± 3035	0.002
Creatine kinase-MB (ng/mL)	29.59 ± 69.59	25.89 ± 58.66	75.87 ± 143.12	0.025
Killip class				<0.001
1	248 (40.79)	244 (43.34)	4 (8.89)	
2	143 (23.52)	141 (25.04)	2 (4.44)	
3	95 (15.63)	82 (14.56)	13 (28.89)	
4	122 (20.07)	96 (17.05)	26 (57.78)	
LVEF (%)	44.61 ± 12.27	45.92 ± 11.23	28.24 ± 13.15	<0.001
Past medical history				
Hypertension	302 (49.67)	280 (49.73)	22 (48.89)	0.913
COPD	10 (1.64)	8 (1.42)	2 (4.44)	0.165
Hyperlipidemia	79 (12.99)	74 (13.14)	5 (11.11)	0.696
Previous PCI	70 (11.51)	68 (12.08)	2 (4.44)	0.123
Previous CABG	6 (0.99)	5 (0.89)	1 (2.22)	0.371
Ischemic heart disease	100 (16.45)	90 (15.99)	10 (22.22)	0.278
Heart failure	16 (2.63)	14 (2.49)	2 (4.44)	0.335
Arrhythmia	11 (1.81)	10 (1.78)	1 (2.22)	0.574
PAOD	8 (1.32)	7 (1.24)	1 (2.22)	0.461
Malignancy	31 (5.1)	26 (4.62)	5 (11.11)	0.070
Chronic liver disease	5 (0.82)	4 (0.71)	1 (2.22)	0.320
PCI findings				
Door to balloon time (min)	56.78 ± 29.53	55.87 ± 29.19	68.13 ± 31.67	0.007
Number of obstructive vessel				0.167
1	234 (38.49)	221 (39.25)	13 (28.89)	
2	202 (33.22)	188 (33.39)	14 (31.11)	
3	172 (28.29)	154 (27.35)	18 (40.0)	
Culprit coronary artery				<0.001
Left anterior descending	322 (52.96)	301 (53.46)	21 (46.67)	
Right coronary artery	52 (8.55)	46 (8.17)	6 (13.33)	
Left circumflex artery	202 (33.22)	194 (34.46)	8 (17.78)	
Left main	32 (5.26)	22 (3.91)	10 (22.22)	
TIMI flow				0.616
0	468 (76.97)	432 (76.73)	36 (80.0)	
1	140 (23.03)	131 (23.27)	9 (20.0)	
Laboratory findings				
White blood cell (10 ³ /μL)	11,551 ± 3,963	11,496 ± 3,900	12,236 ± 4,672	0.228
Hemoglobin (g/dL)	14.36 ± 1.99	14.48 ± 1.91	12.85 ± 2.35	<0.001
Platelet (10 ³ /μL)	246 ± 77	246 ± 77	244 ± 74	0.831
aPTT (sec)	37 ± 33.73	35.90 ± 30.98	50.68 ± 56.81	0.091
hs C-reactive protein (mg/L)	14.64 ± 35.67	14.42 ± 36.39	16.83 ± 27.78	0.695
tCO ₂ (mmol/L)	21.63 ± 4.09	21.95 ± 3.84	17.58 ± 4.89	<0.001
Triglyceride (mg/dL)	115.94 ± 132.3	117.94 ± 136.34	89.21 ± 48.33	0.003

(Continued to the next page)

Table 1. Clinical characteristics of patients stratified by 30-day mortality

Variables	Total	Survive (N=563)	Death (N=45)	p-value
PDW (%)				
Time-0	51.07 ± 7.03	50.97 ± 7.01	52.31 ± 7.32	0.220
Time-I	50.72 ± 7.21	50.76 ± 7.16	50.26 ± 7.90	0.667
Time-24	52.68 ± 7.83	52.19 ± 7.64	58.65 ± 7.84	<0.001
MPV (fL)				
Time-0	8.01 ± 0.84	7.98 ± 0.82	8.43 ± 0.87	<0.001
Time-I	8.16 ± 0.84	8.12 ± 0.82	8.61 ± 1.00	<0.001
Time-24	8.24 ± 0.87	8.19 ± 0.86	8.90 ± 0.81	<0.001

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

GRACE: Global Registry of Acute Coronary Event, LVEF: left ventricular ejection fraction, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, PCI: percutaneous coronary intervention, CABG: coronary artery bypass surgery, PAOD: peripheral arterial occlusive disease, TIMI: thrombolysis in myocardial infarction, aPTT; activated partial thromboplastin time, PDW: platelet distribution width, MPV: mean platelet volume

Table 2. Univariable Cox proportional hazard regression analysis for predictors of 30-day mortality

Variables	Hazard ratio (95% CI)	p-value
Male	1 (Reference)	
Female	0.572 (0.304-1.075)	0.083
Respiratory rate (/min)	0.949 (0.890-1.012)	0.112
Body mass index (kg/m ²)	0.993 (0.911-1.082)	0.871
GRACE score	1.028 (1.021-1.036)	<0.001
Age (yr)	1.041 (1.016-1.066)	0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	0.986 (0.980-0.992)	<0.001
Pulse rate (/min)	1.007 (0.995-1.020)	0.253
Creatinine (mg/dL)	1.206 (1.041-1.397)	0.012
Troponin T (ng/mL)	1.030 (1.020-1.039)	<0.001
Creatine kinase-MB (ng/mL)	1.005 (1.003-1.007)	<0.001
Killip class		
1	1 (Reference)	
2	0.872 (0.160-4.758)	0.874
3	9.145 (2.981-28.048)	<0.001
4	14.646 (5.111-41.973)	<0.001
LVEF (%)	0.902 (0.882-0.922)	<0.001
Past medical history		
Hypertension	0.983 (0.548-1.764)	0.954
COPD	2.989 (0.724-12.338)	0.130
Hyperlipidemia	0.830 (0.327-2.102)	0.694
Previous PCI	0.346 (0.084-1.429)	0.143
Previous CABG	2.344 (0.323-17.013)	0.400
Ischemic heart disease	1.460 (0.723-2.948)	0.292
Heart failure	1.749 (0.424-7.218)	0.440
Arrhythmia	1.221 (0.168-8.860)	0.844
PAOD	1.699 (0.234-12.328)	0.600
Malignancy	2.391 (0.943-6.058)	0.066
Chronic liver disease	2.956 (0.407-21.452)	0.284

(Continued to the next page)

Table 2. Univariable Cox proportional hazard regression analysis for predictors of 30-day mortality

Variables	Hazard ratio (95% CI)	p-value
PCI findings		
Door to balloon time (min)	1.006 (1.002-1.011)	0.009
Number of obstructive vessel		
1	1 (Reference)	
2	1.258 (0.591-2.675)	0.552
3	1.917 (0.939-3.913)	0.074
Culprit coronary artery		
Left anterior descending	1 (Reference)	
Right coronary artery	1.815 (0.733-4.497)	0.198
Left circumflex artery	0.600 (0.266-1.355)	0.219
Left main	5.287 (2.488-11.233)	<0.001
TIMI flow		
0	1 (Reference)	
1	0.844 (0.407-1.753)	0.650
Laboratory findings		
White blood cell ($10^3/\mu\text{L}$)	1.004 (0.997-1.011)	0.216
Hemoglobin (g/dL)	0.714 (0.630-0.809)	<.0001
Platelet ($10^3/\mu\text{L}$)	1.000 (0.996-1.003)	0.819
aPTT (sec)	1.007 (1.002-1.013)	0.006
hs C-reactive protein (mg/L)	1.002 (0.994-1.010)	0.681
tCO ₂ (mmol/L)	0.831 (0.788-0.876)	<0.001
Triglyceride (mg/dL)	0.994 (0.988-1.000)	0.056
PDW (%)		
Time-0	1.025 (0.985-1.066)	0.230
Time-I	0.991 (0.949-1.034)	0.672
Time-24	1.088 (1.053-1.125)	<0.001
MPV (fL)		
Time-0	1.639 (1.243-2.161)	<0.001
Time-I	1.639 (1.254-2.143)	<0.001
Time-24	1.913 (1.476-2.479)	<0.001

CI: confidence interval, GRACE: global registry of acute coronary events, LVEF: left ventricular ejection fraction, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, PCI: percutaneous coronary intervention, CABG: coronary artery bypass surgery, PAOD: peripheral arterial occlusive disease, TIMI: thrombolysis in myocardial infarction, aPTT: activated partial thromboplastin time, PDW: platelet distribution width, MPV: mean platelet volume

류 시 분비되는 사이토카인의 양과 미성숙 혈소판의 혈액 내 증가가 선형적 비례관계에 있음을 보고하였으며, 미성숙 혈소판의 혈액 내 증가는 심근 경색 환자에서의 심부전 발생 및 사망률 증가와 연관됨을 주장하였다. 사이토카인은 체내 염증 반응의 매개체이며, 높은 사이토카인 농도는 심근 경색환자의 부정적 심실 재형성 및 심부전 발생의 예후 인자이다^{24,25}. 결론적으로 PDW 수치는 인체의 과도한 염증 반응을 반영하며, 이를 통해 심근 경색 후 환자의 부정적 예후의 예측 지표가 되는 것으로 생각된다.

STEMI 환자의 치료 목표는 폐쇄된 관상 동맥을 빠르게 개통하여, 적절한 혈류가 유지되도록 하는 것 뿐 아니라, 궁극적으로는 경색된 심근이 정상적으로 회복되고 지속적으로 재관류되도록 하는 데에 있다¹. 그러나, 기존 연구에 의하면 성공적인 관동맥 중재술이 시행 되었음에도 불구하고

고 약 30%의 환자에서 미세 혈관의 폐색으로 인한 재경색 및 심근의 재관류 결손이 보고되었다²⁶. 또한 10%의 환자에서 심실의 부정적 재형성으로 인한 심부전이 발생하는 것으로 알려져 있다²⁷. 이러한 현상은 혈전의 형성, 심근의 부종 그리고 허혈 재관류 시의 과도한 염증반응 등으로 인해 발생한다고 이해되고 있으며, 이의 발생은 심근 경색 환자의 사망에 결정적 영향을 끼치게 된다²⁷. 특히, 혈소판의 상승된 활동성 및 응집력은 이 같은 합병증 발생에 근본적인 역할을 하며, 시술 후 강력한 항 혈소판 약제를 광범위하게 사용하여야 혈소판의 반응성을 억제하여 혈전 발생 및 심근 손상 위험을 감소시킬 수 있는 것으로 알려져 있다¹⁸. 혈소판 용적 지표는 혈소판의 활성도를 간접적으로 확인할 수 있는 지표로서 이를 모니터링 함으로써 치료적 개선을 이룰 수 있을 것이라고 생각할 수 있다. 혈소판 용적

Table 3. Multivariable Cox proportional hazard regression analysis for predictors of 30-day mortality

Variables	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
GRACE score	1.021 (1.011-1.032)	<0.001	1.021 (1.011-1.032)	<0.001	1.017 (1.006-1.027)	0.002
Door to balloon time (min)	1.009 (1.002-1.017)	0.015	1.009 (1.001-1.016)	0.023	1.008 (0.999-1.016)	0.069
Creatinine (mg/dL)	0.947 (0.776-1.155)	0.589	0.887 (0.683-1.153)	0.371	0.881 (0.684-1.134)	0.325
aPTT (sec)	1.006 (1.001-1.012)	0.020	1.004 (0.998-1.011)	0.169	1.005 (0.999-1.011)	0.103
Hemoglobin (g/dL)	0.878 (0.759-1.015)	0.079	0.900 (0.771-1.051)	0.184	0.852 (0.728-0.997)	0.046
tCO2 (mmol/L)	0.927 (0.864-0.995)	0.036	0.931 (0.866-1.002)	0.056	0.918 (0.854-0.986)	0.020
Left main coronary artery	4.833 (2.326-10.043)	<0.001	4.468 (2.079-9.602)	<0.001	5.283 (2.510-11.120)	<0.001
MPV (fL)						
Time-0	1.112 (0.817-1.513)	0.500				
Time-I			1.197 (0.883-1.622)	0.247		
Time-24					1.414 (1.024-1.953)	0.035

HR: hazard ratio, CI: confidence interval, aPTT: activated partial thromboplastin time, MPV: mean platelet volume

Table 4. Multivariable Cox proportional hazard regression analysis for predictors of 30-day mortality.

Variables	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
GRACE score	1.022 (1.011-1.032)	<0.001	1.023 (1.013-1.034)	<0.001	1.016 (1.005-1.026)	0.003
Door to balloon time (min)	1.009 (1.002-1.017)	0.014	1.009 (1.002-1.017)	0.018	1.007 (0.998-1.016)	0.120
Creatinine (mg/dL)	0.952 (0.778-1.165)	0.632	0.900 (0.707-1.146)	0.394	0.868 (0.680-1.108)	0.255
aPTT (sec)	1.006 (1.001-1.012)	0.017	1.005 (0.999-1.012)	0.086	1.005 (0.999-1.011)	0.108
Hemoglobin (g/dL)	0.870 (0.751-1.008)	0.064	0.908 (0.776-1.063)	0.231	0.832 (0.709-0.976)	0.024
tCO2 (mmol/L)	0.924 (0.861-0.992)	0.029	0.939 (0.873-1.010)	0.090	0.932 (0.866-1.002)	0.056
Left main coronary artery	4.863 (2.340-10.104)	<0.001	5.304 (2.551-11.032)	<0.001	5.215 (2.465-11.031)	<0.001
PDW (%)						
Time-0	1.021 (0.979-1.065)	0.339				
Time-I			0.990 (0.949-1.033)	0.634		
Time-24					1.043 (1.006-1.083)	0.024

HR: hazard ratio, CI: confidence interval, aPTT: activated partial thromboplastin time, PDW: platelet distribution width

지표 측정과 이를 이용한 치료 효과 개선에 대한 더 나은 이해를 위한 추후의 전향적 연구가 필요하겠다.

본 연구에서, 단변량 분석에서는 사망군에 대한 불량한 예후 예측 인자로서 MPV가 모든 측정 시점에서 PDW는 내원 24시간째 측정된 값에서 유의하게 나타났으나, 다변량 분석에서는 두 지표 모두 내원 24시간째 측정된 값만 유의한 것으로 나타났다. Machlus 등²⁸⁾은 골수계에서 전구 세포가 혈소판까지 성장하기까지 24시간 이상이 소요되므로, 체내 병리적 변화에 의해서 혈소판 용적 지표가 변화되기까지는 상당한 시간이 걸릴 수 있다고 밝혔다. Wang 등¹¹⁾의 연구에서도 우리의 연구와 유사한 결과가 보고되었다. 이들은 혈소판의 전구 세포인 거대 핵 세포

(megakaryocyte)가 분화 및 성숙하는 데까지 4-5일이 필요하며, 성숙한 거대 핵 세포에 의한 혈소판의 생성 및 방출에는 24시간 이상이 필요하다는 결과를 발표하였다. 그러나 이러한 결과는 기존의 연구 결과들과는 다소 상충되는 측면이 있어, 이것이 단지 특정 상황에서 발생하는 현상인지, 독립적으로 영향을 주는 다른 요인이 있는 것인지에 대해서는 추가적인 연구가 필요하겠다. 비록 본 연구 결과에서는 내원 24시간째 측정된 값만이 독립적으로 사망을 예측할 수 있는 것으로 나타났지만, 중환자실 치료의 모니터링 지표로서 추가 비용 없이 사용 가능하고, 새로운 초기 예측 모델에 이를 추가하여 추가적 항혈소판 치료 시행 등의 치료 방향을 결정하는데 도움을 줄 수 있다는 점에서

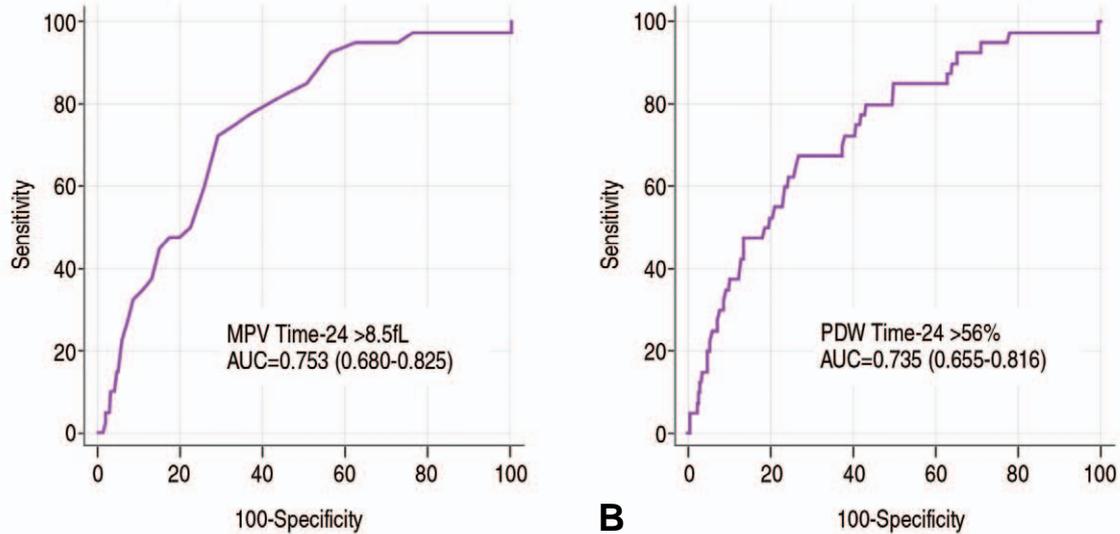


Fig. 3. The receiver operating characteristic curves for predictability of the MPV (A) and the PDW (B) on Time-24 according to 30-day mortality.

MPV: mean platelet volume, PDW: platelet distribution width, AUC: area under the curve

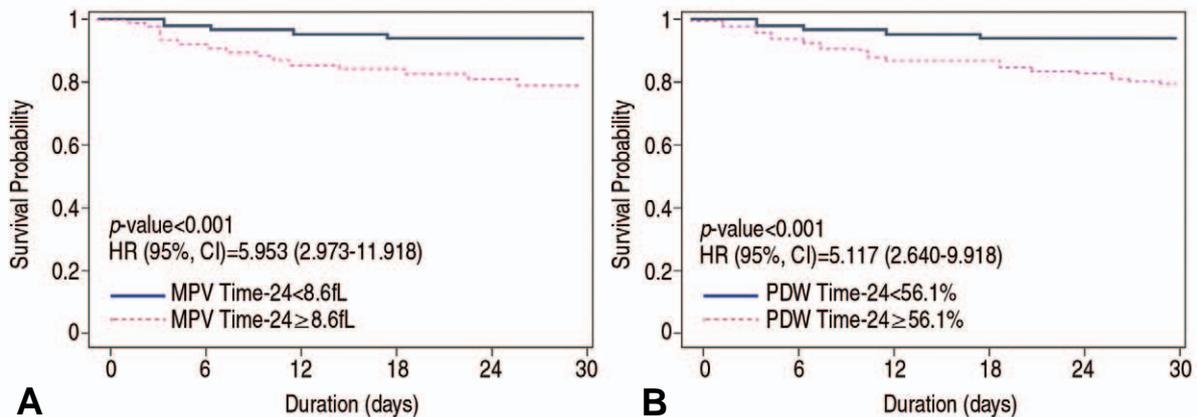


Fig. 4. Comparison of cumulative survival rates according to optimal cut-off points for MPV (A) and the PDW (B) at 24 hours after admission to the emergency department.

MPV: mean platelet volume, PDW: platelet distribution width, HR: hazard ratio, CI: confidence interval

의미를 찾을 수 있다.

이번 연구는 후향적 연구로 시행되어 몇 가지 제한점들이 있다. 첫째, 후향적 연구로 선택 바이어스(selection bias)의 존재 가능성이 있고 결과에 영향을 미칠 수 있는 여러 요인들을 통제하지 못하였을 가능성이 있다. 둘째, 후향적 연구로 입원 기간 동안 매일 일반혈액검사를 시행했을지라도 모든 환자가 매일 동일한 시점에 시행하지는 못하여, 계속 변화하는 급성기 환자의 상태를 정확히 반영하지 못했을 수 있다. 셋째, 우리의 연구를 통해서 STEMI 환자의 급성기 MPV, PDW와 30일 사망률과의 연관성을 확인하였지만, 해당 질병을 가진 환자의 장기간의 임상 경과를 확인 할 수 없었다. 넷째, 모든 환자에게 표준화된 진료 지침이 적용되긴 하였으나, 주치의에 따라 사용 약제 및 중재술 방법 등에서는 환자에 따라 차이가 있을 수 있고 이 점이 환자의 예후에 영향을 끼쳤을 수도 있다. 추후 전향적 다기관 연구를 통해 STEMI 환자의 급성기 혈소판 용적 지표가 30일 사망률을 통한 중증도 예측의 유용성을 다시 확인할 필요가 있다.

결론

혈소판 용적 지표는 매우 간단하게 측정이 가능하며, 응급실 내원 24시간 쯤의 혈소판 용적 지표의 상승은 STEMI 환자에서의 30일 사망률 증가와 연관되는 것으로 생각된다. 재관류 요법을 적용한 STEMI 환자에서 응급진료센터 내원 24시간째, 측정된 혈소판 용적 지표가 증가했을 경우 적절한 치료 방법의 적용을 위한 집중 모니터링이 필요하다.

References

1. Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction. *Lancet*. 2017;389:197-210.
2. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Jr., Ganiats TG, Holmes DR, Jr., et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e139-228.
3. Bolognese L. Changing patterns of ST elevation myocardial infarction epidemiology. *Am Heart J*. 2010;160:S1-3.
4. Carrick D, Haig C, Rauhalmi S, Ahmed N, Mordi I, McEntegart M, et al. Pathophysiology of LV remodeling in survivors of STEMI: inflammation, remote myocardium, and prognosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:779-89.
5. Celik T, Kaya MG, Akpek M, Gunebakmaz O, Balta S, Sarli B, et al. Predictive value of admission platelet volume indices for in-hospital major adverse cardiovascular events in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology*. 2015;66:155-62.
6. Rechcinski T, Jasinska A, Forys J, Krzeminska-Pakula M, Wierzbowska-Drabik K, Plewka M, et al. Prognostic value of platelet indices after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Cardiol J*. 2013;20:491-8.
7. Ghaffari S, Pourafkari L, Javadzadegan H, Masoumi N, Jafarabadi MA, Nader ND. Mean platelet volume is a predictor of ST resolution following thrombolysis in acute ST elevation myocardial infarction. *Thromb Res*. 2015;136:101-6.
8. Kern A, Gil RJ, Bojko K, Sienkiewicz E, Januszko-Giergielewicz B, Gorny J, et al. Platelet distribution width as the prognostic marker in coronary bifurcation treatment. *Eur J Clin Invest*. 2017;47:524-30.
9. Shah B, Oberweis B, Tummala L, Amoroso NS, Lobach I, Sedlis SP, et al. Mean platelet volume and long-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2013;111:185-9.
10. Balli M, Tasolar H, Cetin M, Cagliyan CE, Gozukara MY, Yilmaz M, et al. Relationship of platelet indices with acute stent thrombosis in patients with acute coronary syndrome. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*. 2015;11:224-9.
11. Wang XY, Yu HY, Zhang YY, Wang YP, Feng XH, Li ZP, et al. Serial changes of mean platelet volume in relation to Killip Class in patients with acute myocardial infarction and primary percutaneous coronary intervention. *Thromb Res*. 2015;135:652-8.
12. Kowara M, Grodecki K, Huczek Z, Puchta D, Paczwa K, Rymuza B, et al. Platelet distribution width predicts left ventricular dysfunction in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention. *Kardiologia Pol*. 2017;75:42-7.
13. Lekston A, Hudzik B, Hawranek M, Szkodzinski J, Gorol J, Wilczek K, et al. Prognostic significance of mean platelet volume in diabetic patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Diabetes Complications*. 2014;28:652-7.
14. Amin MA, Amin AP, Kulkarni HR. Platelet distribution width (PDW) is increased in vaso-occlusive crisis in sickle cell disease. *Ann Hematol*. 2004;83:331-5.
15. Kim CH, Kim SJ, Lee MJ, Kwon YE, Kim YL, Park KS, et al. An increase in mean platelet volume from baseline is associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *PLoS One*. 2015;10:e0119437.
16. Verdoia M, Barbieri L, Schaffer A, Cassetti E, Di Giovine

- G, Bellomo G, et al. Platelet distribution width and the risk of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;37:345-52.
17. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163:2345-53.
 18. 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.
 19. Sarli B, Baktir AO, Saglam H, Arinc H, Kurtul S, Sivgin S, et al. Mean platelet volume is associated with poor postinterventional myocardial blush grade in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2013;24:285-9.
 20. Colkesen Y, Muderrisoglu H. The role of mean platelet volume in predicting thrombotic events. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50:631-4.
 21. Khaspekova SG, Ziuriaev IT, Iakushkin VV, Naimushin Ya A, Sirotkina OV, Zaitseva NO, et al. Mean platelet volume: interactions with platelet aggregation activity and glycoprotein IIb-IIIa and Ib expression levels. *Biomed Khim*. 2014;60:94-108.
 22. de Haan JJ, Smeets MB, Pasterkamp G, Arslan F. Danger signals in the initiation of the inflammatory response after myocardial infarction. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:206039.
 23. Ibrahim H, Schutt RC, Hannawi B, DeLao T, Barker CM, Kleiman NS. Association of immature platelets with adverse cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2122-9.
 24. Swiatkiewicz I, Kozinski M, Magielski P, Fabiszak T, Sukiennik A, Navarese EP, et al. Value of C-reactive protein in predicting left ventricular remodelling in patients with a first ST-segment elevation myocardial infarction. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:250867.
 25. Belenkova Y, Karetnikova V, Diachenko A, Gruzdeva O, Blagoveshchenskaya O, Molodtsova T, et al. Association of inflammatory markers and poor outcome in diabetic patients presenting with ST segment elevation myocardial infarction. *J Inflamm Res*. 2015;8:107-16.
 26. Niccoli G, Conte M, Marchitti S, Montone RA, Fracassi F, Grippo R, et al. NT-proANP and NT-proBNP circulating levels as predictors of cardiovascular outcome following coronary stent implantation. *Cardiovasc Revasc Med*. 2016;17:162-8.
 27. Seropian IM, Toldo S, Van Tassell BW, Abbate A. Anti-inflammatory strategies for ventricular remodeling following ST-segment elevation acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1593-603.
 28. Machlus KR, Italiano JE, Jr. The incredible journey: from megakaryocyte development to platelet formation. *J Cell Biol*. 2013;201:785-96.