

# 말기신부전 환자에서 항혈소판 제제가 혈소판기능에 미치는 영향

김대연<sup>1</sup>, 박희순<sup>1</sup>, 한동재<sup>1</sup>, 이호성<sup>1</sup>, 김태우<sup>2</sup>, 정선영<sup>2</sup>, 김휘준<sup>3</sup>, 길효욱<sup>1</sup>

순천향대학교 <sup>1</sup>천안병원, <sup>2</sup>구미병원 내과학교실, <sup>3</sup>천안병원 진단검사의학과

## The Effect of Antiplatelet Agent on Platelet Function in End-stage Renal Disease

Dae-Yeon Kim<sup>1</sup>, Hee-Soon Park<sup>1</sup>, Dong-Jae Han<sup>1</sup>, Ho-Sung Rhee<sup>1</sup>, Tae Woo Kim<sup>2</sup>, Sun Young Jung<sup>2</sup>, Hee-Jun Kim<sup>3</sup>, Hyo-Wook Gil<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan; <sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Gumi Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Gumi; <sup>3</sup>Department of Laboratory Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan, Korea

**Objective:** Uremic bleeding is well recognized problem. In patients with renal failure, the safety of antiplatelet therapy is doubtful and there is little data about the platelet function in dialysis patients who are prescribed antiplatelet agents. The aim of this study is to investigate the platelet function in dialysis patients who were taking antiplatelet agents.

**Methods:** The cross-sectional study was performed on 49 patients who have been undergoing dialysis (A group, 19 patients), normal renal function (B group, 30 patients). All of them have taken aspirin and clopidogrel. The control group (C group) consisted of 30 patients who have been undergoing dialysis, not taking aspirin or clopidogrel. The *in-vitro* closure time was measured using a PFA-100 device that had cartridges holding a membrane with a central aperture and this was coated with either collagen/epinephrine (CEPI) or collagen/adenosine diphosphate (CADP). *In vitro* closure time was measured by each cartridge defined CADP and CEPI.

**Results:** The CADP and CEPI were higher in the patients with end stage renal disease (ESRD) and who were not taking dual blockers than the normal range (CADP: 80-162, CEPI: 64-121). CADP prolonged in A group compared to C group. Hemodialysis, platelet count <math>201 \times 10^6/L</math>, hematocrit, antiplatelet medication are relevant to the prolongation of CEPI and CADP in binary logistic regression analyses.

**Conclusion:** Platelet function in ESRD patients was deteriorated irrespective of antiplatelet medication, which became even worse if they took antiplatelet drugs. Therefore, we have to take careful attention to the increased bleeding tendency of ESRD patients due to the antiplatelet drugs.

**Keywords:** Aspirin; Clopidogrel; Chronic kidney failure; Uremia

### 서론

요독성 출혈은 투석 환자에서 사망률을 증가시키는 중요한 원인이다. 요독성 출혈의 병리 기전은 혈소판 응집의 감소와 혈소판 부착능의 손상과 관련된 다양한 인자들이 연관되어 있다. 요독성 출혈과 관련된 인자들에는 혈소판 당단백질의 비정상적인 발현, 혈

소판 알파 과립들로부터 분비되는 아데노신 이인산(adenosine diphosphate, ADP)과 세로토닌의 변화, 요독물질의 작용, 빈혈, 일산화질소 생산의 증가, 폰 빌레브렌트 인자의 이상, 혈소판과 혈관벽 내피 사이의 비정상적인 작용이 포함된다[1-5]. 몇 가지 검사들이 지혈능을 측정하기 위해 사용되고 있으나, 이상적인 검사법은 아직 없는 상태이다. 피부 출혈시간검사법(skin bleeding time)은 전 세계

Correspondence to: Hyo-Wook Gil  
Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine,  
31 Suncheonhyang 6-gil, Dongnam-gu, Cheonan 330-930, Korea  
Tel: +82-41-570-3671, Fax: +82-41-574-5762, E-mail: hwgil@schmc.ac.kr  
Received: Jul. 23, 2013 / Accepted after revision: Oct. 21, 2013

© 2013 Soonchunhyang Medical Research Institute  
This is an Open Access article distributed under the terms of the  
Creative Commons Attribution Non-Commercial License  
(http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/).

적으로 사용되는 검사법인 하지만 재현성 및 정확성에 문제가 있다. 이에 따라 새로운 *in-vitro* closure time 검사법(PFA-100, 혈소판 기능분석기)의 사용이 점차 증가하고 있고 일부 연구들에서는 투석 환자에서 이 검사법의 유용성을 보고하였다[1-5].

최근 들어 급성관상동맥증후군이나 기타 혈관 합병증 환자들에게서 항혈소판 제제들의 사용이 증가하고 있다. 특히 아스피린과 클로피도그렐은 가장 보편적으로 사용되는 항혈소판 제제들이다. 이 약제들의 중요한 문제는 위장관 출혈과 이와 관련된 사망률의 증가이다. 여러 연구들에서 경피적 관상동맥중재술을 시행한 정상 신기능을 가진 환자들에서 아스피린과 티에노피리딘 계열의 약물을 함께 사용하여 2제 항혈소판 요법을 시행할 경우 위장관 출혈의 위험도가 증가하는 것을 보고하였다[6,7].

하지만 신부전 환자에서 항혈소판 제제, 특히 아스피린과 클로피도그렐을 사용하는 2제 항혈소판 요법의 안정성은 아직까지 불확실하다. 또한 항혈소판 약물을 복용 중인 투석 환자에서 혈소판기능에 대한 자료는 거의 없는 상태이다. 본 연구의 목적은 PFA-100 검사법을 이용하여 2제 항혈소판 약물을 복용 중인 투석 환자에서 혈소판의 기능을 평가해 보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

순천향대학교 천안병원 임상연구심사위원회에서 본 연구를 승인하였고, 연구의 모든 참여자는 사전 동의서를 작성하였다. 실험군으로 아스피린과 클로피도그렐을 6개월 이상 복용하면서 투석을 시행 중인 환자(19명, 39.8%)와 정상 신기능인 환자(30명, 60.2%)를 선정하였고, 이들 각각을 A그룹과 B그룹으로 하였다. A그룹은 투석방법에 따라 복막투석과 혈액투석을 받는 환자군으로 나누어 A<sub>B</sub>, A<sub>H</sub>그룹으로 설정하였다. 대조군은 아스피린과 클로피도그렐을 복용하지 않는 투석 환자(30명)를 선정하였으며, 이들을 C그룹으로 하였고, 투석방법에 따라 C<sub>B</sub>, C<sub>H</sub>그룹으로 설정하였다.

투석은 주 3회 4-5시간 동안 시행하였다. 투석을 위해 비분획형 헤파린을 사용한 통상적인 항응고 요법을 시행하였고 시작 용량 50 IU/kg에 이어 유지 용량 500-1,000 IU/hr을 사용하였다. 복막투석은 지속성 보행성 복막투석의 표준규정에 따라 2L의 투석액 교환을 매일 4회씩 시행하였다(Physioneal, Baxter Healthcare, Deerfield, IL, USA). 모든 환자들은 출혈 관련 질환을 가지고 있지 않았고, 연구 6개월 내로 수혈을 시행 받지 않았다.

### 2. 혈액 채취

전혈은 환자들로부터 투석 주기의 첫 투석 직전 정맥 천자를 통해 얻어졌다. 혈액은 항응고 처리된 시트르산삼나트륨(0.129 mol/L)을 사용하여 검사를 위해 즉시 처리되었다. 일반혈액검사, pro-

thrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT), 혈청 피브리노겐 수치를 측정하였다. PT는 Neoplastine CL Plus (Diagnostica Stago, Asnieres-sur-Seine, France; International Sensitivity Index, 1.23-1.25) 시약을 사용하여 측정하였고, aPTT는 STA-PTTA (Diagnostica Stago) 시약을 사용하여 측정하였으며, 혈청 피브리노겐 수치는 STA-Fibrinogen kit (Diagnostica Stago)를 사용한 응고법을 통해 측정하였다.

### 3. *In vitro* closure time 검사

*In vitro* closure time은 PFA-100장치(Dade Behring, Marburg, Germany)를 사용하였고 제조사의 설명에 따랐다. 이 장치는 중앙의 구멍에 있는 막을 카트리지가 지지하고, 콜라겐/에피네프린 또는 콜라겐/아데노신 이인산이 카트리지를 충전하고 있다. 시트르산으로 처리된 혈액 샘플을 막에 있는 150 μm의 구멍을 통해 통과시켜 카트리지 사이의 구멍이 막힐 때까지 필요했던 시간을 측정하였다. 이것이 바로 closure time이다. 최대 closure time은 300초이다. 검사는 한 번에 한 종류의 카트리지를 사용하여 진행하였고, 콜라겐/에피네프린 또는 콜라겐/아데노신 이인산 각각의 *in-vitro* closure time을 collagen/epinephrine (CEPI)와 collagen/adenosine diphosphate (CADP)로 하였다. 정상 범위는 3.2% 시트르산화 혈액으로 검사했을 때 CEPI는 80-162초, CADP는 64-121초이다[8].

### 4. 통계

모든 자료는 평균 ± 표준편차 또는 중앙값과 범위로 나타내었다. 각 그룹 사이의 차이는 연속형 변수에 대해서 스튜던트 T 검정법 혹은 맨휘트니 U 검정법을 통해 비교하였고, 범주형 변수에 대해서는 카이제곱 검정법 혹은 피셔의 정확 검정법을 통해 비교하였다. *In-vitro* closure time과 임상적 지표들과의 관계는 이변량 상관분석으로 분석하였다. *In-vitro* closure time 연장의 유의한 결정요인을 구별하고 환자의 나이, 성별을 조정하기 위해 이진 로지스틱 회귀분석을 사용하였다. 로지스틱 회귀분석의 결과는 95% 신뢰구간을 포함한 상대 위험도 혹은 교차비로 보고하였다. 또한 closure time 연장을 예측하는 인자로서 헤마토크릿과 혈소판 수의 예후 가치를 평가하기 위해 수신자 조작 특성 곡선(receiver operating characteristic [ROC] curve) 분석을 사용하였다. 모든 자료는 SPSS ver. 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하여 분석하였고, 유의확률(P-values) < 0.05 인 경우 통계적으로 의미 있는 것으로 판단하였다.

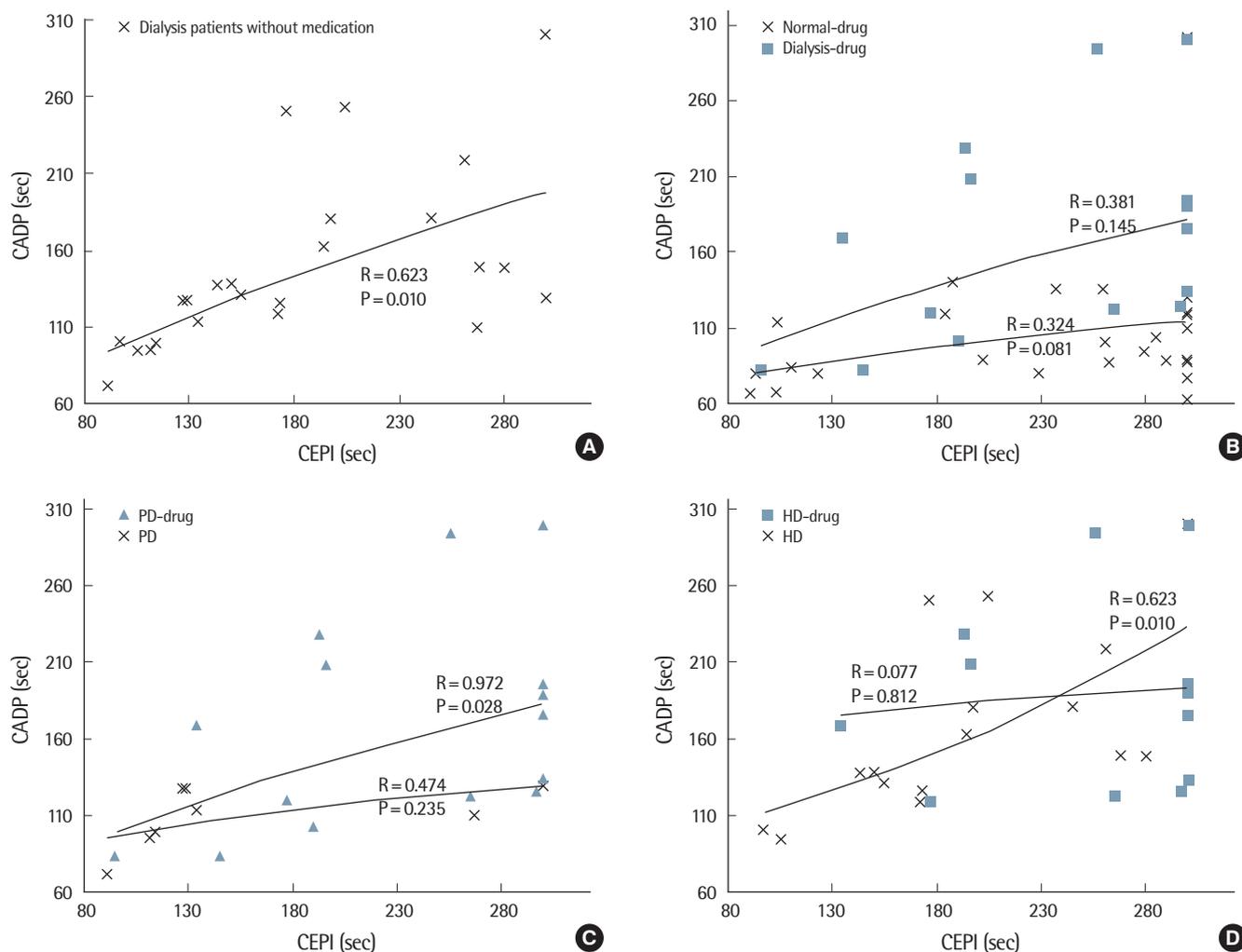
## 결 과

연구에 포함된 대상들의 기본적인 특성은 표와 같다(Table 1). 전체 환자에서 CEPI와 CADP 사이에 상관관계가 있었다( $r = 0.324$ ,  $P = 0.006$ ). C그룹에서는 CEPI가 CADP와 잘 연관이 되었지만( $r =$

**Table 1.** The baseline characteristics of patients and controls

Characteristic	Group A (n=19)	Group B (n=30)	Group C (n=30)	P-value
Gender (male/female)	11/8	18/12	17/13	0.966
Age (yr)	62.9±11.6	57.5±13.5	61.5±11.5	0.223
Calcium (mg/dL)	8.68±0.74	8.67±0.95	8.59±0.39	0.870
Phosphate (mg/dL)	4.03±1.16	4.23±1.28	3.50±0.62	0.026
Urea nitrogen (mg/dL)	48.54±23.29	53.54±16.40	15.49±5.42	<0.001
Creatinine (mg/dL)	7.63±2.34	9.09±2.75	0.73±0.13	<0.001
Hemoglobin (mg/dL)	10.74±1.27	10.53±1.27	13.38±1.49	<0.001
Hematocrit (%)	32.94±3.74	32.72±4.22	40.15±3.68	<0.001
Platelets (×10 <sup>9</sup> /L)	240±116	207±58	238±127	0.402
Intact parathyroid hormone (pg/mL)	134.27±154.48	207.24±273.37	34.89±10.94	0.002
Triglyceride (mg/dL)	161.0±45.2	165.2±40.3	149.3±38.8	0.025
Low density lipoprotein cholesterol (mg/dL)	80.9±19.2	90.7±29.3	78.5±19.7	0.121

Values are presented as number of patients or mean±SD. Group A: dialysis patient with antiplatelet agent, group B: normal renal function with antiplatelet agent, group C: dialysis patient without antiplatelet agent.



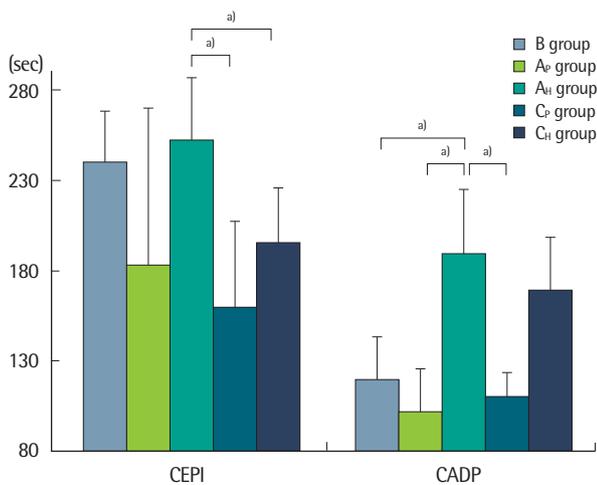
**Fig. 1.** Association of collagen/epinephrine (CEPI) with collagen/adenosine diphosphate (CADP) in different patients groups. (A) CEPI was well correlated with CADP in C group. (B) The correlation was not found in A and B group. Regardless of dialysis modality—(C) peritoneal dialysis (A<sub>+</sub>+C<sub>+</sub> group) and (D) hemodialysis (A<sub>H</sub>+C<sub>H</sub> group), both *in vitro* closure times were poorly correlated, and not statistically different between groups according to taking antiplatelet medication or not.

0.623, P=0.010), A, B그룹에서는 복막투석이나 혈액투석 시행 여부와 관계없이 유의한 연관성이 관찰되지 않았다(Fig. 1). CEPI는 A<sub>H</sub>그룹에서 C<sub>P</sub>와 C<sub>H</sub>그룹에 비해 유의하게 증가되었고, CADP는 A<sub>H</sub>그룹에서 B, A<sub>P</sub>, C<sub>P</sub>그룹보다 유의하게 증가되었다(Fig. 2).

Closure time 증가를 예측하는 인자로서 헤마토크릿과 혈소판 수의 예측 가치는 ROC분석을 통해 정량적으로 분석되었다. CEPI, CADP 모두에서 혈소판 수의 곡선하 면적(area under curve)은 0.5로부터 유의하게 차이가 있었다(Table 2). 또한 혈소판 수  $2.07 \times 10^9/L$ 과 헤마토크릿 0.32가 최적의 결정점(cut-off)으로 생각되었다.

A, B그룹에서, 나이, ABO 혈액형, 헤마토크릿, 혈소판 수, 항혈소판 약물의 복용기간, 신기능, 투석방법에 따른 *in vitro* closure time을 비교하였다(Table 3). A<sub>H</sub>그룹은 B<sub>H</sub>그룹 환자에 비해 CADP가 유의하게 연장되었다(P=0.027). 또한 A<sub>H</sub>그룹은 A<sub>P</sub>그룹에 비해 CADP가 보다 더 연장되었다(P=0.003).

A, C그룹에서 closure time을 비교하였다(Table 4). 앞서의 결과



**Fig. 2.** Values of *in vitro* closure time tests among different groups. Both collagen/epinephrine (CEPI) and collagen/adenosine diphosphate (CADP) were significantly prolonged in hemodialysis patients group taking antiplatelet medication. CEPI, *in vitro* closure time measured by device holding a membrane coated with epinephrine; CADP, *in vitro* closure time measured by device holding a membrane coated with adenosine diphosphate. <sup>a)</sup>P-value < 0.05.

와 마찬가지로 복막투석 환자(A<sub>P</sub>+C<sub>P</sub>그룹)보다 혈액투석 환자(A<sub>H</sub>+C<sub>H</sub>그룹)에서 CADP, CEPI 모두 더욱 연장되었다. 또한 혈액투석과 함께 항혈소판 약물을 복용하는 A<sub>H</sub>그룹에서는 CEPI가 보다 더 연장되었다(P=0.022).

혈액투석(odds ratio [OR], 9.26; 95% confidence interval [CI], 1.96-

**Table 3.** Comparison of *in vitro* closure time between different variables in all patients with antiplatelet medication

Variable	CEPI	CADP
Age groups		
Age < 60 yr	265.1 ± 58.0	142.1 ± 74.3
Age ≥ 60 yr	216.9 ± 80.0	129.8 ± 65.7
P-value	0.028	0.561
ABO blood group		
O	230.7 ± 89.8	114.9 ± 38.5
Non-O	235.0 ± 75.7	145.5 ± 77.2
P-value	0.909	0.140
Anemia group		
Hematocrit < 32%	209.6 ± 66.9	160.7 ± 78.2
Hematocrit ≥ 32%	242.9 ± 75.5	130.5 ± 67.3
P-value	0.264	0.367
Platelet group		
Platelet < $2.07 \times 10^9/L$	221.0 ± 77.2	150.9 ± 75.5
Platelet ≥ $2.07 \times 10^9/L$	252.1 ± 70.7	121.9 ± 61.5
P-value	0.165	0.167
Duration taking antiplatelets		
< 9 mo	243.0 ± 83.4	122.2 ± 65.8
≥ 9 mo	235.8 ± 72.1	140.2 ± 70.6
P-value	0.789	0.422
Renal function		
Uremia with antiplatelets		
Dialysis	234.3 ± 71.7	166.2 ± 66.9
Normal renal function	239.8 ± 77.2	118.6 ± 65.2
P-value	0.809	0.027
Dialysis modality		
Hemodialysis	251.5 ± 60.2	188.1 ± 62.1
Peritoneal dialysis	233.1 ± 79.3	116.4 ± 61.9
P-value	0.411	0.003

Values are presented as mean ± SD or median and range. CEPI, collagen/epinephrine (*in vitro* closure time measured by device holding a membrane coated with epinephrine); CADP, collagen/adenosine diphosphate (*in vitro* closure time measured by device holding a membrane coated with adenosine diphosphate).

**Table 2.** Summary of receiver operating characteristic analysis for predicting prolonged closure time in dialysis patients from (A) hematocrit and (B) platelet count

Variable	A		B	
	CEPI ≥ 162	CEPI < 162	CADP < 121	CADP ≥ 121
Area under curve (standard error)	0.668 (0.084)	0.703 (0.085)	0.784 (0.088)	0.699 (0.086)
95% confidence interval for area	0.503-0.833	0.537-0.868	0.611-0.958	0.530-0.869
P-value	0.076	0.032	0.005	0.048
Sensitivity at hematocrit=0.32	61.5	66.7	83.3	60.7
Specificity at hematocrit=0.32	66.7	65.4	71.4	66.7

CEPI, collagen/epinephrine (*in vitro* closure time measured by device holding a membrane coated with epinephrine); CADP, collagen/adenosine diphosphate (*in vitro* closure time measured by device holding a membrane coated with adenosine diphosphate).

**Table 4.** Comparison of *in vitro* closure time between different variables in dialysis patients

Variable	CEPI	CADP
Age groups		
Age < 60 yr	222.0 ± 66.0	164.7 ± 56.6
Age ≥ 60 yr	189.7 ± 75.0	149.7 ± 63.8
P-value	0.156	0.443
ABO blood group		
O	213.0 ± 71.2	159.4 ± 68.0
Non-O	202.5 ± 75.2	151.3 ± 58.9
P-value	0.710	0.753
Anemia group		
Hematocrit < 32%	182.4 ± 72.4	149.7 ± 64.0
Hematocrit ≥ 32%	216.4 ± 70.8	159.5 ± 59.5
P-value	0.143	0.626
Platelet group		
Platelet < 2.07 × 10 <sup>9</sup> /L	217.8 ± 61.8	174.9 ± 59.2
Platelet ≥ 2.07 × 10 <sup>9</sup> /L	184.3 ± 81.3	131.4 ± 55.4
P-value	0.152	0.022
Dialysis modality		
Hemodialysis	219.2 ± 66.0	176.5 ± 60.2
Peritoneal dialysis	165.8 ± 75.1	105.9 ± 20.6
P-value	0.039	< 0.001
Dialysis duration		
< 50 mo	216.6 ± 76.9	170.0 ± 66.5
≥ 50 mo	183.9 ± 64.0	137.3 ± 49.0
P-value	0.146	0.082
Taking aspirin and clopidogrel		
In hemodialysis patients		
With medication	251.5 ± 60.2	188.1 ± 62.1
Without medication	195.0 ± 61.1	167.8 ± 59.2
P-value	0.022	0.392
In peritoneal dialysis patients		
With medication	182.5 ± 87.4	100.5 ± 24.1
Without medication	158.4 ± 73.4	108.6 ± 19.9
P-value	0.651	0.584
Duration taking antiplatelets		
< 9 mo	299.0 ± 1.7	165.0 ± 36.1
≥ 9 mo	219.3 ± 71.7	73.4 ± 20.4
P-value	0.082	0.961

Values are presented as mean ± SD or median and range.

CEPI, collagen/epinephrine (*in-vitro* closure time measured by device holding a membrane coated with epinephrine); CADP, collagen/adenosine diphosphate (*in-vitro* closure time measured by device holding a membrane coated with adenosine diphosphate).

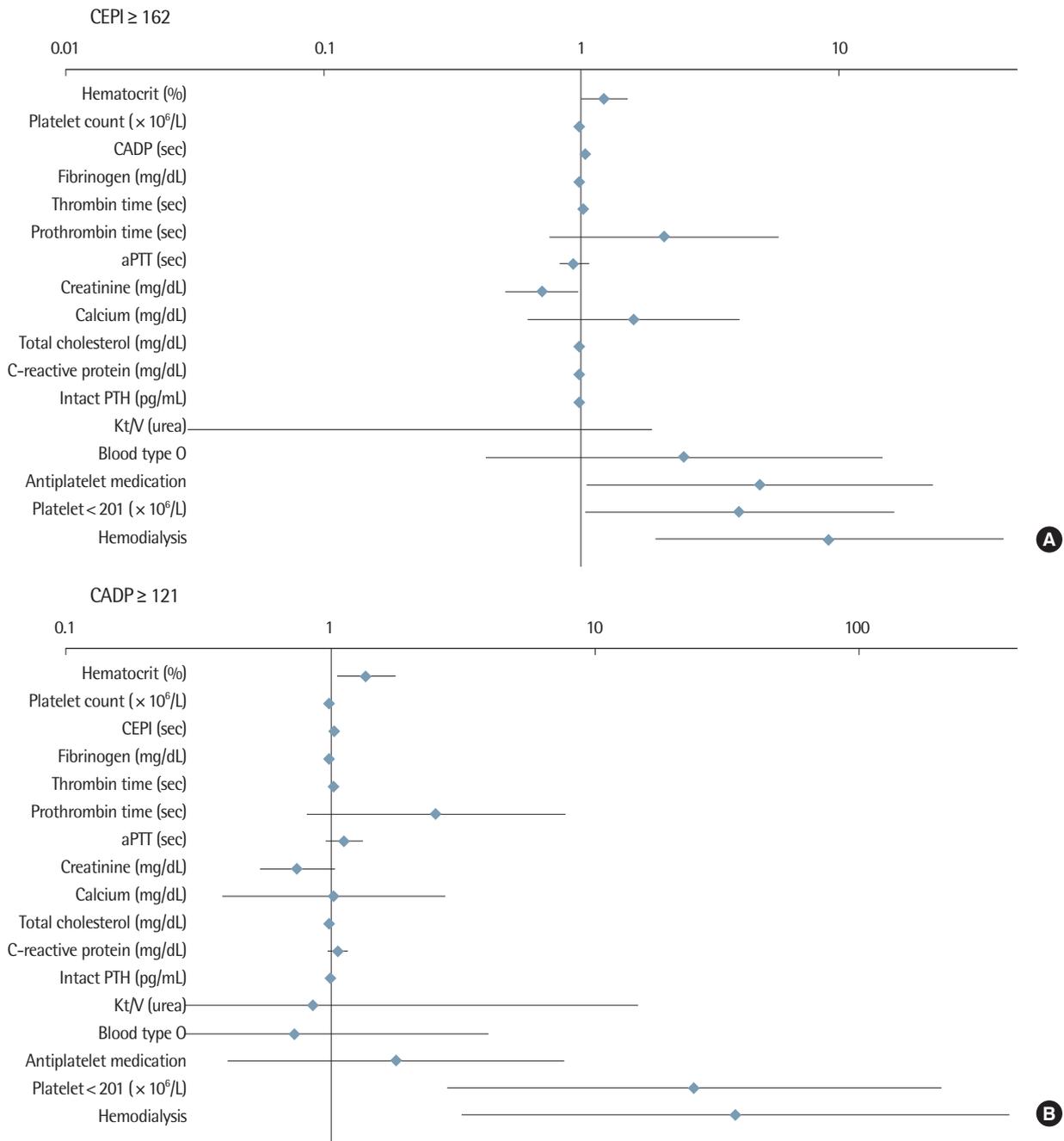
43.83; P = 0.005 for CEPI; OR, 34.01; 95% CI, 3.13-369.80; P = 0.004 for CADP), 혈소판 수 < 201 × 10<sup>6</sup>/L (OR, 4.14; 95% CI, 1.03-16.53; P = 0.045 for CEPI; OR, 23.59; 95% CI, 2.74-203.46; P = 0.004 for CADP), 헤마토크릿(OR, 1.36; 95% CI, 1.05-1.76; P = 0.019 for CADP), 또한 항혈소판 약물(OR, 4.14; 95% CI, 1.03-16.53; P = 0.045 for CEPI)은 나이와 성별에 의해 보정된 이진 로지스틱 회귀분석상 CEPI와 CADP의 연장과 관련이 있었다(Fig. 3). 하지만 PT, aPTT, Kt/V, intact parathyroid hormone, O형 혈액형은 closure time 연장을 예측하지 못하였다.

## 고찰

아스피린은 비가역적으로 트롬복산 A<sub>2</sub>의 생산을 억제하고, 이를 통해 혈소판 응집을 막는다. 항혈소판제인 클로피도그렐 또한 혈소판세포 표면에 위치한 ADP 수용체에 작용한다. 이 약물은 혈소판 응집과 단백질 섬유소에 의한 교차 결합에 중요한 ADP 수용체의 부분형인 P2Y<sub>12</sub>를 비가역적, 특이적으로 억제한다[6]. 이 수용체의 차단은 당단백질 IIb/IIIa 경로의 활성화를 막아 혈소판 응집을 억제한다. 또한 클로피도그렐은 아스피린과 함께 관상동맥 내 스텐트 삽입 후 혈전의 예방을 위해 사용된다. 국제적인 가이드라인에서는 ST 분절 비상승 급성관상동맥증후군, 경피적 관상동맥 중재술, 특히 스텐트를 삽입한 환자에게 아스피린과 더불어 클로피도그렐을 투약하도록 강하게 권고하고 있지만, 대부분이 신기능이 저하된 환자들이 제외된 연구들이다. 최근의 조사에 따르면 현재까지 발표된 관상동맥질환에 대한 임상연구 중 75%는 만성신장질환이 제외되었다는 결과가 있다[7]. 결과적으로 신기능이 저하된 환자에서 항혈소판 요법을 시행하는 것의 위험/이익 비율은 불확실하며, 오히려 출혈의 위험도를 높임으로써 환자의 경과에 악영향을 끼칠 수 있다. 또한 신기능이 저하된 환자에서 클로피도그렐의 용량 조절 필요성에 대한 확실한 권고는 현재까지도 없는 상태이다.

혈액 투석 환자에서 시행된 단기간의 약동학 연구자료에서는 클로피도그렐의 혈소판 응집 억제 정도가 정상인에서와 비슷한 것으로 제시하고 있다[9]. 하지만 클로피도그렐과 아스피린의 병용 투약이 늘어남에 따라 해마다 출혈의 발생률은 증가하고 있으며, 이는 정상 신기능을 가진 환자에서도 마찬가지이다[10-12]. 또한 말기신부전 환자에서 다양한 혈소판기능 결함이 이미 잘 알려져 있기 때문에 많은 신장 전문의들이 이러한 약물의 유용성 및 안전성에 대해 의문을 가져왔다. 그러므로 본 연구에서는 항혈소판 약물을 복용하는 말기신부전 환자에서 출혈의 위험을 평가하고자 하였다.

지금까지 말기신부전 환자에서 지혈능 평가를 위해서는 피부 출혈시간검사법이 사용이 되어 왔다. 피부 출혈시간검사법은 일차 지혈에 관여하는 모든 인자들: 혈소판 수와 기능, 혈중 피브리노겐과 응고인자들의 농도, 혈관의 기능에 영향을 받는 검사이다. 뿐만 아니라 피부의 온도, 피부의 긴장도, 검사자의 기술에도 영향을 받게 된다[13]. 이러한 요소들에 의해 이 검사는 심한 변동성과 낮은 재현성을 지니고 있는 것으로 이미 잘 알려져 있으며, 임상에서의 활용도가 불명확한 상태이다. *In vitro* closure time검사법(PFA-100)은 피부 출혈시간검사법보다 덜 침습적이고 재현성이 높아 최근 들어 피부 출혈시간검사법을 대체하여 사용이 되고 있다[14-17]. 만성신부전 환자에서 PFA검사법을 사용했 몇몇 연구들이 보고가 되었다[18,19]. Zupan 등[3]은 PFA-100검사법이 피부 출혈시간검사법보다 더 민감하고 특이적인 검사임을 밝혔다. Lee 등[12]은 만성신부전 환자에서 데스모프레신이 CEPI와 CADP를 감소시킨다는 것을



**Fig. 3.** Binary logistic regression analyses for prolonged in vitro closure times, (A) collagen/epinephrine (CEPI) and (B) collagen/adenosine diphosphate (CADP). Hemodialysis (vs. peritoneal dialysis), platelet count < 201 ( $\times 10^6/L$ ), and hematocrit are relevant to the prolongation of both CEPI and CADP. Variables were adjusted by age and gender and reported as odds ratios with 95% confidence intervals by logarithmic scale.

보여주었다. 하지만 이러한 보고 외에 말기신부전 환자에서 항혈소판 제제들의 안전성과 위험도에 대한 연구와 자료는 매우 부족한 실정이다.

앞서 언급한 바와 같이 본 연구에서 헤마토크리트의 증가는 CADP에 의해 측정되는 혈소판 응집 형성의 증가와 관련이 있었으며, CEPI, CADP에 대해 혈소판 수 증가의 유의한 효과가 있었다. 더욱이 아스피린과 클로피도그렐을 사용하였을 경우 통계적 유의성을 CEPI

에서 발견할 수 있었다(OR, 4.14; 95% CI, 1.03-16.53; P=0.045). 하지만 본 연구에서 혈액투석 환자의 aPTT는 복막투석 환자(P=0.066)와 정상 신기능 환자(P=0.224)와 비교해 유의한 차이를 보이지 못했다. 이것은 투석 주기의 첫 투석 후가 아니라 전에 혈액 표본을 얻었기 때문으로 생각된다.

본 자료는 CEPI의 경우에는 통계적 유의성을 보여주진 못하였지만, 항혈소판 약물과는 관계없이 정상 신기능을 가진 환자(B그룹)

보다 말기신부전 환자(A+C그룹)에서 CEPI와 CADP가 증가되는 것을 보여주었다. 이와 더불어 혈액투석 환자가 복막투석 환자보다 closure time이 더 연장되었으며, 항혈소판 약물을 복용할 경우보다 더 증가하는 양상을 보였다. 이것은 말기신부전 자체가 출혈의 위험인자가 될 수 있다는 것이고 항혈소판 약물은 신기능과 상관없이 CEPI에 현저한 영향을 미칠 수 있다는 것을 시사한다. 결과적으로, 본 연구는 정상 신기능을 가진 환자들보다 2제 항혈소판 약물을 복용하는 말기신부전 환자에서 출혈 경향이 증가할 수 있다는 것을 보여주었다.

본 연구에는 일부 제한점이 있다. 첫째, 단면연구로 시행되어 출혈을 예측할 수 없었다. 둘째로, 2제 항혈소판 요법을 시행 받는 말기신부전 환자 그룹이 적었는데 이는 실제 임상에서도 이러한 환자가 적었기 때문이었다.

결론적으로, 말기신부전 환자에서 항혈소판 약물 복용과 관계없이 혈소판기능의 악화가 나타날 수 있으며, 만약 이러한 환자들이 아스피린과 클로피도그렐을 복용할 경우에는 혈소판기능의 악화가 더 심해질 수 있다는 것이다. 그러므로 말기신부전 환자에서 항혈소판 약물의 사용 시 출혈 경향이 증가할 수 있다는 점을 유의하여야 할 것이다. 또한 말기신부전 환자에서 2제 항혈소판 약물 복용의 안정성에 대한 평가를 위해 추가적인 전향적 연구가 시행되어야 할 것이다.

## REFERENCES

- Viener A, Aviram M, Better OS, Brook JG. Enhanced in vitro platelet aggregation in hemodialysis patients. *Nephron* 1986;43:139-43.
- Bilgin AU, Karadogan I, Artac M, Kizilors A, Bligin R, Undar L. Hemodialysis shortens long in vitro closure times as measured by the PFA-100. *Med Sci Monit* 2007;13:CR141-5.
- Zupan IP, Sabovic M, Salobir B, Ponikvar JB, Cernelc P, Lavre J, et al. The study of anaemia-related haemostasis impairment in haemodialysis patients by in vitro closure time test. *Thromb Haemost* 2005;93:375-9.
- el-Shahawy MA, Francis R, Akmal M, Massry SG. Recombinant human erythropoietin shortens the bleeding time and corrects the abnormal platelet aggregation in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1994;41:308-13.
- Ho SJ, Gemmell R, Brighton TA. Platelet function testing in uraemic patients. *Hematology* 2008;13:49-58.
- Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-7.
- Charytan D, Kuntz RE. The exclusion of patients with chronic kidney disease from clinical trials in coronary artery disease. *Kidney Int* 2006;70:2021-30.
- Cho YU, Jang S, Park CJ, Chi HS. Variables that affect platelet function analyzer-100 (PFA-100) closure times and establishment of reference intervals in Korean adults. *Ann Clin Lab Sci* 2008;38:247-53.
- Kaufman JS, Fiore L, Hasbargen JA, O'Connor TZ, Perdriset G. A pharmacodynamic study of clopidogrel in chronic hemodialysis patients. *J Thromb Thrombolysis* 2000;10:127-31.
- Madsen EH, Schmidt EB, Maurer-Spurej E, Kristensen SR. Effects of aspirin and clopidogrel in healthy men measured by platelet aggregation and PFA-100. *Platelets* 2008;19:335-41.
- Reny JL, De Moerloose P, Dauzat M, Fontana P. Use of the PFA-100 closure time to predict cardiovascular events in aspirin-treated cardiovascular patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2008;6:444-50.
- Lee YW, Cho YH, Kim YH, Na JS, Shin HB, Ki CS, et al. Aspirin non-responsiveness in Korean subjects on dual anti-platelet treatment determined by two different platelet function assays. *Ann Clin Lab Sci* 2008;38:126-31.
- Podda GM, Bucciarelli P, Lussana F, Lecchi A, Cattaneo M. Usefulness of PFA-100 testing in the diagnostic screening of patients with suspected abnormalities of hemostasis: comparison with the bleeding time. *J Thromb Haemost* 2007;5:2393-8.
- Seyfert UT, Haubelt H, Vogt A, Hellstern P. Variables influencing Multiplate (TM) whole blood impedance platelet aggregometry and turbidimetric platelet aggregation in healthy individuals. *Platelets* 2007;18:199-206.
- Haubelt H, Anders C, Vogt A, Hoerd P, Seyfert UT, Hellstern P. Variables influencing Platelet Function Analyzer-100 closure times in healthy individuals. *Br J Haematol* 2005;130:759-67.
- Karger R, Donner-Banzhoff N, Muller HH, Kretschmer V, Hunink M. Diagnostic performance of the platelet function analyzer (PFA-100) for the detection of disorders of primary haemostasis in patients with a bleeding history-a systematic review and meta-analysis. *Platelets* 2007;18:249-60.
- Cho YU, Chi HS, Jang S, Park CJ. Reconfirmation of preanalytical variables and establishment of reference intervals of platelet function analyzer-100 closure times in Korean adults. *Korean J Lab Med* 2007;27:318-23.
- Zupan IP, Sabovic M, Salobir B, Ponikvar JB, Cernelc P. Utility of in vitro closure time test for evaluating platelet-related primary hemostasis in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;42:746-51.
- Escolar G, Cases A, Vinas M, Pino M, Calls J, Cirera I, et al. Evaluation of acquired platelet dysfunctions in uremic and cirrhotic patients using the platelet function analyzer (PFA-100): influence of hematocrit elevation. *Haematologica* 1999;84:614-9.