KJFP
https://doi.org/10.21215/kjfp.2019.9.4.389
eISSN 2233-9116
Korean J Fam Pract. 2019;9(4):389-393

Brief Communication

Korean Journal of Family Practice

조짐편두통 환자와 무조짐편두통 환자 간의 평균혈소판용적 차이

반수지[1], 이준범[2,*], 진가헌[3], 김원용[1]

홍익병원 가정의학과[1], 신경과[2], 신한대학교 뷰티헬스사이언스학부 안경광학과[3]

Difference in Mean Platelet Volume between Migraine Patients with and without Aura

Su-Ji Ban[1], Jun-Beom Lee[2,*], Ga-Heon Jin[3], Won-Yong Kim[1]

Departments of [1]Family Medicine and [2]Neurology, Hongik Hospital, Seoul; [3]Major in Ophthalmic Optics , The Faculty of Beauty Health Sciences, Shinhan University, Uijeongbu, Korea

Background: Mean platelet volume (MPV) increases when platelets are activated, and it is known to increase in migraine patients. The aim of this study is to investigate whether there is a difference in MPV or platelet count between migraine patients with (MA) and without aura (MO).

Methods: Migraine patients were recruited from the out-patient department of a hospital between January 2012 and June 2017. Patients were divided into MA and MO groups. Platelet count and MPV were compared between groups, and the frequency of comorbidities such as ischemic stroke and cardiovascular disease, was investigated in both groups.

Results: Of the 123 patients, 46 were classified as MA, and 77 were classified as MO. The MPV of the MA group was significantly higher than that of the MO group (8.92±0.17 fL, 6.32±0.28 fL, respectively) (P=0.034). However, platelet count showed no significant difference between groups. Cardiovascular disease and ischemic stroke incidences were significantly higher in the MA group than in the MO group (ischemic stroke: 15.2%, 7.8%, respectively, P=0.027; cardiovascular disease: 10.9%, 6.5%, respectively, P=0.018).

Conclusion: Mean platelet volume was significantly greater in the MA group than in the MO group. This may be related to the pathophysiological differences between the two conditions.

Keywords: *Mean Platelet Volume; Platelet Activation; Migraine with Aura; Migraine without Aura*

서 론

편두통은 혈관 긴장도와 통증을 조절하는 뇌줄기 중추의 기능 이상과 뇌수막의 통각수용기에서 기원하는 통증에 의한 삼차신경혈관성 경로의 활성화에 의해 발생하며,[1)] 이 때 신경인성 염증반응과 혈관 활성 물질들이 관여한다.[2)] 약 30%의 편두통에서 조짐이 발생하는데,[1)] 99% 이상이 시각조짐을 가진다.[3)] 이 시각조짐은 피질확산억제에 의해 일시적으로 국소 혈관이 확장되었다가 수축되는데, 이로 인한 혈류 감소와 전기적인 활동성의 감소가 그 기전으로 생각되고 있다.[4-8)]

무조짐편두통(migraine without aura, MO)과 달리, 조짐편두통(migraine with aura, MA)을 가진 환자에서 허혈성 뇌졸중의 발병 위험이 더 높다는 여러 연구들이 있으며,[9)] 이에 대한 기전은 명확히 밝혀지지 않았지만 허혈성 뇌졸중이 있는 젊은 조짐편두통 환자에서 심혈관계 위험인자가 없다는 사실은 죽상동맥경화로 설명되는 기존 뇌졸중과는 병태 생리가 다를 것임을 시사하며,[1,10)] 혈소판 활성도 증가가 조짐편두통 환자의 허혈성 뇌졸중 발병과 관련이 있다는 주장이 제기되고 있다.[1,11)]

혈소판의 기능을 손쉽게 측정할 수 있는 방법으로는 전혈구 검사에서 측정되는 혈소판 수(platelet count)와 평균혈소판용적(mean

Received March 5, 2018 **Revised** May 25, 2018
Accepted July 12, 2018
Corresponding author Jun-Beom Lee
Tel: +82-2-2600-0578, Fax: +82-2-2697-4605
E-mail: acupunct@hanmail.net
ORCID: http://orcid.org/0000-0002-7361-3161

Copyright © 2019 The Korean Academy of Family Medicine
This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

platelet volume, MPV)이 있다. 평균혈소판용적은 혈소판의 기능적 상태를 나타내는 간단하고 정확한 표지자로,[12] 큰 평균혈소판용적은 혈소판 반응성의 증가로 간주될 수 있다.[13]

혈소판 수와 평균혈소판용적은, 상처가 났을 때 혈소판 활성화와 응집에 관여하는 트롬복산 A2의 전구물질인 트롬복산 B2의 생성 및 출혈 시간과 관련이 있다.[14] 한 동물 연구에서 출혈 시간이 혈소판 수와 평균혈소판용적에 따라 변화하고, 단위 혈소판의 크기가 증가할 때 트롬복산 B2 생성이 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 이 일련의 과정으로 지혈과정에서 혈소판 수 뿐 아니라 평균혈소판용적이 혈소판 활성도를 반영하는 지표로 예측할 수 있다.[15]

조짐편두통 환자에서 무조짐편두통 환자보다 허혈성 뇌졸중 발생이 높은 것이 혈소판 활성화의 차이로 인한 것이라면, 혈소판 활성화와 관련된 지표 차이가 날 것이다. 아직까지 조짐편두통과 무조짐편두통 환자 간의 혈소판 활성도를 비교한 연구는 없었기에, 본 연구에서는 조짐편두통과 무조짐편두통 환자에서 혈소판 수와 평균혈소판용적을 비교해보고자 하였다.

방 법

1. 연구 대상자

2012년 1월부터 2017년 6월까지 홍익병원 외래로 내원하여 편두통을 진단받은 환자의 명단을 데이터베이스로부터 얻었다. 편두통은 제3판 국제두통질환분류 베타버전 진단 기준에 따라서 진단하였고, 조짐편두통과 무조짐편두통으로 분류하였다. 컴퓨터단층촬영 또는 자기공명영상검사를 시행하지 않아 이차성 두통을 배제하지 않은 환자들과 혈액 검사를 시행하지 않았던 환자들은 연구 대상에서 제외하였다.

2. 검사 방법

환자의 나이와 성별, 당뇨와 고혈압 유무, 혈소판 수, 평균혈소판용적, 콜레스테롤 수치, 공복 혈당, 당화혈색소(hemoglobin A1c, HbA1c), 수축기 및 이완기 혈압, 체질량지수(body mass index, BMI), 불면증, 불안장애, 우울증, 하지 불안 증후군, 뇌경색, 심혈관질환 등의 동반 여부 등을 의무 기록을 통해 확인하였다.

3. 통계방법

연속형 변수는 평균±표준편차로 표현했고, 범주형 변수는 빈도와 퍼센트로 표현했다. 조짐편두통과 무조짐편두통 환자 간의 여러 변수들의 비교를 위해 카이 제곱 검정, t-test, 피셔의 정확검정을 이용하였다. 통계적 유의성은 $P<0.05$를 기준으로 하였으며, 통계처리를 위해 IBM SPSS Statistics ver. 18.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하였다.

결 과

1. 연구 대상자의 일반적 특징

뇌 영상 촬영이나 혈액 검사를 시행하지 않은 186명을 제외하고 총 123명의 편두통 환자가 연구에 포함되었다. 평균연령은 34.91±15.44세였고, 남성은 17명(13.8%), 여성은 106명(86.2%)이었다. 혈소판 수는 평균 258.17±56.94 $\times10^3/\mu L$이었고, 평균혈소판용적은 7.22±0.29 fL였다(Table 1).

2. 조짐편두통과 무조짐편두통의 비교

총 123명 중 조짐편두통 환자가 46명, 무조짐편두통 환자가 77명이었다. 평균혈소판용적은 무조짐편두통 환자군(MO)보다 조짐편두통 환자군(MA)에서 더 컸으며(MA 8.92±0.17 fL vs. MO 6.32±0.28 fL, P=0.034), 뇌경색과 심혈관질환의 동반 빈도도 조짐편두통 환자군에서 높게 관찰되었다(ischemic stroke, MA 15.2% vs. MO 7.8%, P=0.027; cardiovascular disease, MA 10.9% vs. MO 6.5%, P=0.018). 두 군 간의 나이와 성비, 혈소판 수, 콜레스테롤 수치, 공복 혈당, HbA1c, 수축기 혈압, 이완기 혈압, BMI 등은 의미 있는 차이는 없었다(Table 2).

Table 1. Clinical characteristics of the study population (n=123)

Variable	Value
Age (y)	34.91±15.44
Sex	
Male	17 (13.8)
Female	106 (86.2)
Platelet count ($\times10^3/\mu L$)	258.17±56.94
MPV (fL)	7.22±0.29
LDL-cholesterol (mg/dL)	104.39±37.74
HDL-cholesterol (mg/dL)	59.44±21.45
Fasting glucose (mg/dL)	84.94±11.51
Hb A1c (%)	5.37±0.95
Systolic BP (mmHg)	120.27±15.32
Diastolic BP (mmHg)	91.64±6.09
BMI (kg/m^2)	26.04±1.97
Other comorbid diseases	
Insomnia	16 (13.0)
Anxiety	6 (4.9)
Depression	29 (23.6)
Restless leg syndrome	4 (3.3)
Ischemic stroke	13 (10.6)
Cardiovascular disease	10 (8.1)

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).
MPV, mean platelet volume; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein; HbA1c, hemoglobin A1c; BP, blood pressure; BMI, body mass index.

KJFP
Korean Journal of Family Practice

Table 2. Characteristics between migraine with and without aura

Variable	MA (n=46)	MO (n=77)	P-value
Age (y)	37.85±13.86	33.78±15.85	1.327
Female	40 (87.0)	66 (85.7)	5.948
Platelet count (×10^3/μL)	272.86±62.36	249.93±54.24	3.362
MPV (fL)	8.92±0.17	6.32±0.28	0.034
LDL-cholesterol (mg/dL)	103.48±37.94	106.14±34.86	4.263
HDL-cholesterol (mg/dL)	59.79±26.17	58.95±20.51	4.725
Fasting glucose (mg/dL)	87.39±6.96	83.52±12.24	1.952
Hb A1c (%)	5.53±0.65	5.26±1.16	3.582
Systolic BP (mmHg)	121.84±14.26	119.29±16.23	4.274
Diastolic BP (mmHg)	89.83±7.67	92.53±4.92	5.528
BMI (kg/m^2)	25.98±1.83	26.03±1.73	2.036
Other comorbid diseases			
Insomnia	6 (13.0)	10 (13.0)	4.325
Anxiety	3 (6.5)	3 (3.9)	0.401
Depression	11 (23.9)	18 (23.4)	2.378
Restless leg syndrome	1 (2.2)	3 (3.9)	0.851
Ischemic stroke	7 (15.2)	6 (7.8)	0.027
Cardiovascular disease	5 (10.9)	5 (6.5)	0.018

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).
MA, migraine with aura; MO, migraine without aura; MPV, mean platelet volume; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein; HbA1c, hemoglobin A1c; BP, blood pressure; BMI, body mass index.
P-value was assessed using t-test, chi-square or Fisher's exact test.

고 찰

본 연구에서는 무조짐편두통 환자군보다 조짐편두통 환자군에서 평균혈소판용적이 유의하게 더 컸다.

평균혈소판용적은 혈소판 활성의 표지자로 여겨지며, 혈소판 순환이 빠르거나 거대핵세포가 증가된 질환에서 상승한다.[12] 혈소판의 용적이 크면 빠르고 강한 응집이 일어나고, 활성화되어 용적이 커진 혈소판에서는 트롬빈, 트롬복산 A2와 같은 전응고인자 및 염증매개물질의 분비가 많아지며 증폭된 염증반응과 혈관 수축을 유발한다.[16] 결과적으로 큰 값의 평균혈소판용적은 뇌경색 또는 심혈관질환의 발생과도 관련이 있을 수 있다.[17]

본 연구에서는 조짐편두통 환자군에서 무조짐편두통 환자군보다 뇌경색과 심혈관질환의 유병률이 유의하게 높았는데, 이러한 차이는 앞서 기술한 것과 같이 두 질환의 혈소판 활성도의 차이로부터 기인할 것으로 생각된다.

기존 편두통 환자에서 혈소판 활성도에 대한 다양한 연구가 있었다. 조짐편두통 환자에서 정상 대조군과 비교하여 혈소판 응집과 혈소판 활성화가 유의하게 증가함을 보여주는 연구가 있었고,[18] 무조짐편두통 환자와 정상 대조군을 비교하였을 때 두 군 간에 혈소판 수 및 평균혈소판용적의 유의한 차이가 없었음을 보인 연구가 있었다.[19] 반면 조짐, 무조짐편두통에서 정상 대조군과 비교하여 혈소판 활성도와 응집의 증가가 관찰되나 조짐, 무조짐편두통 간에는 유의한 차이가 없었다는 결과도 있다.[20] 이런 다양한 결과는 검사장치의 불일치, 연구 당시 두통 발작의 유무, 조짐편두통의 유병기간 등의 차이로 인하여 나타날 수 있다.

혈소판 활성도를 나타내는 다양한 지표들이 있다. 최근 β-thromboglobulin, platelet factor-4 등이 혈소판 활성도의 지표로서 가치가 높다는 연구들도 있고,[21,22] mean platelet component나 platelet distribution width 등도 지표로서 이용될 수 있다. 그렇지만 이러한 지표들은 검사에 많은 시간과 비용이 소요되며 모든 검사실에서 가능한 것은 아니다. 이와 달리 평균혈소판용적은 자동혈구분석기를 이용한 기본혈액검사에서 쉽게 값을 얻을 수 있기 때문에 임상에서는 보다 간편하게 사용될 수 있는 혈소판 활성도의 지표이다.

본 연구는 몇 가지 제한점을 가진다. 첫째, 정상 대조군이 없는 편두통 환자로 한정하였으며, 둘째, 단일기관 연구이고 검사대상자 수가 작다. 셋째, 후향적으로 실시된 연구로 혈액검사가 두통 발작 시기에 이루어졌는지는 확인할 수 없었다. 마지막으로, 편두통 환자의 유병 기간 또는 두통의 빈도를 확인할 수 없어서 이에 따른 영향을 연구할 수 없었다.

결론으로, 본 연구에서는 평균혈소판용적이 무조짐편두통 환자보다 조짐편두통 환자에서 더 크다는 것을 확인하였다. 이는 두 질환에서 보이는 병태 생리적인 차이와 관련이 있을 것으로 추정되며, 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

요 약

연구배경: 평균혈소판용적(mean platelet volume)은 혈소판이 활성화될 때 증가하며 편두통 환자에서 평균혈소판용적이 증가되는 것으로 알려져 있다. 본 연구는 조짐편두통 환자와 무조짐편두통 환자의 혈소판 수와 평균혈소판용적을 비교하고자 하였다.

방법: 2012년 1월부터 2017년 6월까지 홍익병원 외래로 내원하여 편두통을 진단받은 환자의 의무기록을 조사하였다. 편두통환자는 조짐편두통 환자와 무조짐편두통환자로 분류하였고, 두 군 간의 혈소판 수와 평균혈소판용적을 비교하였다. 또한 뇌경색, 심혈관 질환 등의 동반 유무도 조사하였다.

결과: 조짐편두통 환자 46명과 무조짐편두통 환자 77명이 연구에 포함되었다. 조짐편두통 환자군이 무조짐편두통 환자군보다 평균혈소판용적이 유의하게 컸고(migraine with aura [MA] 8.92±0.17 fL vs. migraine without aura [MO] 6.32±0.28 fL, P=0.034), 뇌경색 및 심혈관 질환의 동반 빈도가 높았다(ischemic stroke, MA 15.2% vs. MO 7.8%, P=0.027; cardiovascular disease, MA 10.9% vs. MO 6.5%, P=0.018).

결론: 평균혈소판용적은 무조짐편두통 환자보다 조짐편두통 환자에서 더 크다. 이는 두 질환 간에 병태 생리적인 차이와 관련이 있을 것이다.

중심단어: 평균혈소판용적; 혈소판 활성화; 조짐편두통; 무조짐편두통

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Su-Ji Ban, http://orcid.org/0000-0002-2782-1605
Jun-Beom Lee, http://orcid.org/0000-0002-7361-3161
Ga-Heon Jin, http://orcid.org/0000-0002-9012-647X
Won-Yong Kim, http://orcid.org/0000-0003-2117-5099

REFERENCES

1. Tietjen GE, Collins SA. Hypercoagulability and Migraine. Headache 2018; 58: 173-83.
2. Kim JH. Functional neuroimaging in migraine. Korean J Clin Neurophysiol 2008; 10: 13-24.
3. Eriksen MK, Thomsen LL, Olesen J. The Visual Aura Rating Scale (VARS) for migraine aura diagnosis. Cephalalgia 2005; 25: 801-10.
4. Mraovitch S, Calando Y, Goadsby PJ, Seylaz J. Subcortical cerebral blood flow and metabolic changes elicited by cortical spreading depression in rat. Cephalalgia 1992; 12: 137-41; discussion 127.
5. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. Ann Neurol 1981; 9: 344-52.
6. Lauritzen M, Skyhøj Olsen T, Lassen NA, Paulson OB. Changes in regional cerebral blood flow during the course of classic migraine attacks. Ann Neurol 1983; 13: 633-41.
7. Cao Y, Welch KM, Aurora S, Vikingstad EM. Functional MRI-BOLD of visually triggered headache in patients with migraine. Arch Neurol 1999; 56: 548-54.
8. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. Proc Natl Acad Sci U S A 2001; 98: 4687-92.
9. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ 2009; 339: b3914.
10. Stam AH, Weller CM, Janssens AC, Aulchenko YS, Oostra BA, Frants RR, et al. Migraine is not associated with enhanced atherosclerosis. Cephalalgia 2013; 33: 228-35.
11. Lechner H, Ott E, Fazekas F, Pilger E. Evidence of enhanced platelet aggregation and platelet sensitivity in migraine patients. Cephalalgia 1985; 5 Suppl 2: 89-91.
12. Pereg D, Berlin T, Mosseri M. Mean platelet volume on admission correlates with impaired response to thrombolysis in patients with ST-elevation myocardial infarction. Platelets 2010; 21: 117-21.
13. Kishk YT, Trowbridge EA, Martin JF. Platelet volume subpopulations in acute myocardial infarction: an investigation of their homogeneity for smoking, infarct size and site. Clin Sci (Lond) 1985; 68: 419-25.
14. Vizioli L, Muscari S, Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. Int J Clin Pract 2009; 63: 1509-15.
15. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. Thromb Res 1983; 32: 443-60.
16. Faraday N, Scharpf RB, Dodd-o JM, Martinez EA, Rosenfeld BA, Dorman T. Leukocytes can enhance platelet-mediated aggregation and thromboxane release via interaction of P-selectin glycoprotein ligand 1 with P-selectin. Anesthesiology 2001; 94: 145-51.
17. Slavka G, Perkmann T, Haslacher H, Greisenegger S, Marsik C, Wagner OF, et al. Mean platelet volume may represent a predictive parameter for overall vascular mortality and ischemic heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2011; 31: 1215-8.
18. Hanington E, Jones RJ, Amess JA, Wachowicz B. Migraine: a platelet disorder. Lancet 1981; 2: 720-3.
19. Pradalier A, Abuaf N, Launay JM, Vincent D. Platelet size and volume distribution measured by automated platelet analyzer. Cephalalgia 1992; 12: 321-2.
20. Buttinelli C, Lazzaro MP, Lenzi GL, Paolucci S, Prencipe M. Correlation be-

tween migraine and circulating platelet aggregates. Cephalalgia 1985; 5 Suppl 2: 87-8.
21. Kurabayashi H, Tamura J, Naruse T, Kubota K. Possible existence of platelet activation before the onset of cerebral infarction. Atherosclerosis 2000; 153: 203-7.
22. Deuel TF, Senior RM, Chang D, Griffin GL, Heinrikson RL, Kaiser ET. Platelet factor 4 is chemotactic for neutrophils and monocytes. Proc Natl Acad Sci U S A 1981; 78: 4584-7.