



양성돌발성두위현훈에서 혈소판 지표의 역할에 대한 연구

이병민¹, 임채동¹, 허동구^{2,3}, 안성기^{1,3}¹경상국립대학교 의과대학 경상국립대학교병원 이비인후과, ²창원경상국립대학교병원 이비인후과, ³경상대학교 건강과학연구원

Study on Platelet Indices in Benign Paroxysmal Positional Vertigo

Byeong Min Lee¹, Chae Dong Yim¹, Dong Gu Hur^{2,3}, Seong-Ki Ahn^{1,3}¹Department of Otorhinolaryngology and Head & Neck Surgery, Gyeongsang National University Hospital, Gyeongsang National University College of Medicine, Jinju; ²Department of Otorhinolaryngology, Changwon Gyeongsang National University Hospital, Changwon; ³Institute of Health Sciences, Gyeongsang National University, Jinju, Korea

- Received Oct 29, 2021
- Revised Nov 16, 2021
- Accepted Nov 22, 2021

- Corresponding Author:
Seong-Ki Ahn
Department of Otorhinolaryngology and
Head & Neck Surgery, Gyeongsang National
University Hospital, Gyeongsang National
University College of Medicine, 79
Gangnam-ro, Jinju 52727, Korea
Tel: +82-55-750-8178
Fax: +82-55-759-0613
E-mail: skahn@gnu.ac.kr
ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-1078-2646>

- Copyright © 2021 by
The Korean Balance Society.
- 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 non-commercial use, dis-
tribution, and reproduction in any medium, provided the
original work is properly cited.

Objectives: Benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) is one of the most common causes of dizziness. Even though the etiology of BPPV has been widely studied, the exact mechanism remains still unclear. One of the possible factors explaining the pathophysiology of BPPV is ischemia of vestibule. In the present study, we have focused on the platelet indices including mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), and platelet crit (PCT) to assess a risk of vestibule ischemia causing BPPV.

Methods: From January 2021 to March 2021, a retrospective review was performed on 39 patients diagnosed with BPPV through vestibular nystagmography. For each platelet indices, a comparative analysis was conducted between the patient group and control group.

Results: There were no significant differences when the platelet, MPV, PDW, and PCT values were compared between the study and control group. Rather, the control group showed higher PDW value than the study group.

Conclusions: Ischemia of vestibule is one of the well-known causes of BPPV, but the current study showed that BPPV cannot be explained by the vestibule ischemia itself. Further studies are needed to identify the potential of ischemia regarding BPPV by approaching with other methods with a large study group.

Res Vestib Sci 2021;20(4):141-146

Keywords: Benign paroxysmal positional vertigo; Ischemia; Inner ear; Blood platelet

서 론

양성돌발두위현훈(benign paroxysmal positional vertigo, BPPV)은 머리 위치의 변화로 인해 나타나는 짧고 반복되는 회전성 어지럼을 일으키는 질환으로 잘 알려져 있으며, 말초전정장애로 인해 어지럼을 일으키는 질환 중 가장 흔하다[1]. 이석(otoconia)은 난형낭(utricle)과 구형낭(sacculle)

의 평행반(macula)에 위치한 이석막(otoconial membrane) 위에 놓여 있으며, 어떠한 이유로 이석이 이탈하여 회전성 움직임을 감지하는 반고리관(semicircular canal)으로 이동하게 되면 머리를 움직였을 때 그로 인한 이석의 움직임으로 인해 반고리관 내에서 내림프의 흐름이 유발되고, 이로 인해 회전성 어지럼이 나타나는 것이 BPPV의 병인으로 알려져 있다[2]. 이석이 이석막에서 탈락하는 원인

에 대해 많은 가설을 세우고 연구가 진행되었지만 현재까지 명확한 인과관계를 밝히지는 못하였다. 그 중 가장 유력하게 언급되는 것이 전정의 허혈에 의한 이석의 탈락이다[3]. 허혈의 위험성을 나타내는 생물학적 지표로는 혈소판 지표(platelet indices)로 혈소판(platelet) 수, 평균 혈소판 용적(mean platelet volume, MPV), 혈소판 분포 계수(platelet distribution width, PDW), 혈소판 용적률(platelet crit, PCT) 등이 있으며 이들은 체내의 허혈 위험성 및 경향을 나타내는 객관적인 지표로 알려져 있어 여러 관련 연구에 이용되고 있다[4-6]. 이에 본 연구에서는 허혈의 위험성을 나타낼 수 있는 생물학적 지표인 혈소판 지표들을 이용하여 BPPV로 진단된 환자들을 대상으로 대조군과 비교하여 실제로 유의미한 차이를 보이는지를 비교 분석해 보았다.

대상 및 방법

본 연구는 경상국립대학교병원 의생명연구원으로부터 연구 심의 및 승인을 받았으며(No. 2021-03-023) 후향적 연구 특성상 환자동의서를 면제받았다.

본 연구는 2021년도 1월부터 2021년도 3월까지 BPPV로 진단된 환자들을 대상으로 하였다. BPPV의 진단은 체위 변화에 따라 짧은 어지럼 증상이 나타나는 전형적인 병력을 가진 환자들을 대상으로 시행하였으며, 비디오안진검사를 이용하여 디스-홀파이크 수기, 머리회전검사를 통해 후반고리관 BPPV, 수평반고리관 BPPV, 상반고리관 BPPV로 진단받은 환자를 대상으로 선정하였다[7]. 대상군 중 허혈의 위험성이 있거나 혈액학적 이상이 동반될 수 있는 심뇌혈관 질환, 만성 신장질환, 간질환, 당뇨, 혈액학적 질환, 감염, 임신 등의 전력이 있는 환자들은 배제하였으며, 혈소판 지수에 영향을 줄 수 있는 항응고제 등의 약물을 복용 중인 환자도 제외하여 총 39명(평균 연령, 63±12.2년)의 환자군을 대상으로 하였다. 대조군은 본원에서 비감염성 질환인 후두 양성 종물로 내원하여 수술적 치료를 받은 환자 중에 실험군과 연령대를 맞추어 선별하였으며, 마찬가지로 혈액학적 이상 및 허혈 위험성이 높은 질환을 가진 환자를 배제하여 총 27명(평균 연령, 63.4±8.6년)을 선정하였다.

혈액 검체는 대상 환자의 정맥채혈을 통해서 확보하였으며 주로 오전 10시에서 12시 사이 시행하였다. 검체는 상온에서 보관 후 본원 진단검사의학과에서 분석을 시행

하였으며 Sysmex XN9000 (Toa Medical Electronics, Kobe, Japan) 장비로 자동 분석을 하여 결과값을 확인하였다. 각 수치에 대한 정상 범위는 혈소판 수는 150,000-400,000/mm³, MPV는 8.9-11.8 fL (femtoliter, 10⁻¹⁵ L), PDW는 9.6-15.3 fL, PCT는 0.156-0.395로 설정하였다[8].

모든 분석은 R software ver. 3.6.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)을 이용하였으며, 유의수준 0.05로 분석하였다. 실험군과 대조군의 군 간 차이 비교는 정량적 데이터를 대상으로 분포가정 만족에 대해 분산분석, T 검정을 적용하였으며, 분포가정 불만족 시에 Kruskal-Wallis 검정, Mann-Whitney U-검정을 적용하였다. 정성적 데이터에 대해서는 분포가정 만족 시 카이제곱 검정, 불만족 시 Fisher 정확 검정을 진행하였으며 p값이 0.05 이하인 경우 통계적으로 유의하다고 판단하였다. 각 지표별 BPPV 진단에 대한 유용성을 평가하기 위해 receiver operating characteristics (ROC) 분석을 시행하여 민감도, 특이도, 곡선 하 영역(area under the curve, AUC)을 산출하였다. BPPV의 진단에 영향을 주는 변수를 알아보기 위해 로지스틱 회귀공식 분석을 통해 각 변수들의 교차비(odds ratio)를 구하였다.

결 과

총 66명 중 BPPV로 진단된 39명의 실험군과 27명의 대조군을 선정하였다. 실험군은 평균 연령이 63.7±12.2년이었으며 성별은 남성 20명(51.3%), 여성 19명(48.7%)이었다. 백혈구(white blood cell) 수치가 7,233.6±1,812.1×10³/mm³이고 그 중 중성구(neutrophil)의 비율이 58.3%±12.9%, 림프구(lymphocyte)의 비율이 33.3%±11.8%로 확인되었다. 실험군의 혈소판 지표들은 혈소판 수는 233.6±51.9×10³/mm³, PDW는 9.9 fL (범위, 9.1-10.8 fL), MPV는 9.5 fL (범위, 9.1-10.2 fL), PCT는 0.2%±0.1%로 확인되었다. 대조군은 평균 연령이 63.4±8.6년이었으며 성별은 남성 21명(77.8%), 여성 6명(22.2%), 백혈구 수치가 6,939.6±1,826.6×10³/mm³이고 그 중 중성구의 비율이 56.6%±11.6%, 림프구의 비율이 32.8%±9.3%로 확인되어 실험군 및 대조군 모두 정상 범위 내에 있었다. 대조군의 혈소판 지표들은 혈소판 수는 247.5±56.9×10³/mm³, PDW는 10.7 fL (범위, 10.1-11.8 fL), MPV는 9.8 fL (범위, 9.1-10.2 fL), PCT는 0.2%±0.0%로 확인되었다(Table 1). 실험군과 대조군의 값들을 비교해 보았을 때 PDW에서만 유의미한 차이를 보였으며, 실험군의 PDW

Table 1. Demographic data

Characteristic	BPPV (n=39)	Control (n=27)	p-value
No. of patients	39	27	
Age (yr)	63.7±12.2 (33-92)	63.4±8.6 (47-74)	0.928
Sex, male:female	20:19	22:6	0.054
White blood cell ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	7,233.6±1,812.1	6,939.6±1,826.6	0.521
Neutrophil (%)	58.3±12.9	56.6±11.6	0.572
Lymphocyte (%)	33.3±11.8	32.8±9.3	0.859
Platelet ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	233.6±51.9	247.5±56.9	0.308
Platelet distribution width (fL)	9.9 (9.1-10.8)	10.7 (10.1-11.8)	0.055
Mean platelet volum (fL)	9.8 (9.1-10.2)	9.5 (9.1-10.2)	0.592
Platelet crit (%)	0.2±0.1	0.2±0.0	0.358

Values are presented as number only, mean±standard deviation (range), or median (interquartile range). BPPV, benign paroxysmal positional vertigo.

값은 9.9 fL (범위, 9.1-10.8 fL)로 대조군의 10.7 fL (범위, 10.1-11.8 fL)보다 오히려 더 낮은 것을 확인할 수 있었다.

지표별 민감도와 특이도의 관계를 나타내는 ROC 분석에서 AUC는 혈소판 수에서 0.564, PDW에서 0.640, MPV에서 0.539, PCT에서 0.589로 확인되어, 모든 지표에서 0.7 이하로 BPPV의 진단과 연관성을 찾아보기는 어려웠다 (Fig. 1). 로지스틱 회귀분석을 이용하여 각 변수와 BPPV의 상관관계를 교차비를 통해 확인한 결과, 성별과 PDW에서 유의미한 결과를 확인할 수 있었다. 성별에서 여성에 대한 보정(adjusted) 교차비가 4.039 ($p=0.026$)로 나타났으며, PDW는 10보다 작을 시 보정 교차비가 3.684 ($p=0.018$)로 확인되었다(Table 2).

고 찰

BPPV의 원인에 대해서는 다양한 가설이 있고 그 중에는 두부외상, 전정신경염, 돌발성 난청 등이 있지만, 원인을 찾을 수 없는 특발성이 가장 많은 부분을 차지한다[9]. 특발성 BPPV를 일으키는 원인 중에는 그 작용기전이 명확히 밝혀지지는 않았지만 전정의 허혈이 가장 가능성 높은 가설로 알려져 있다. 이에 본 연구는 체내 허혈에 대한 위험성을 나타낼 수 있는 지표들을 이용하여 BPPV 환자와 정상 대조군을 비교하여 분석해 보았다. 지표로는 혈소판 지수들로 혈소판 수, MPV, PDW, PCT를 이용하였는데, 이들 지표들의 상승은 체내 혈소판의 활동 및 작용이 높음을 나타내며, 죽상혈전질환(athero-thrombotic disease)의 위험도가 높은 경우 이들 지표들이 상승한다고 알려져 있다[10]. 혈소판의 활성도가 증가하게 되면 표면적을 넓

히기 위해 그 크기가 커지고 위족(pseudopodia)이 형성되면서 형태가 변화하는데, 이 지표들로 기본적으로 혈소판의 양과 형태학적인 요소 및 분포를 확인할 수 있어 그에 따른 혈소판의 활성도를 간접적으로 예측할 수 있기에 여러 관련 연구에 이용되고 있다[5,11,12]. 혈소판은 염증이나 혈전증, 죽상발생(atherogenesis) 사이에 중요한 역할을 하고 있으며 혈관 내피 또는 백혈구와 상호작용하여 염증 매개 물질을 생성하는 데 관여한다[5]. 때문에 혈소판 수의 증가는 허혈성 질환의 발생 위험을 높이게 된다. 혈소판이 소모되거나 손실, 파괴될 때, 또는 활용률의 증가 및 골수에서의 혈소판 생산이 증가할 때 혈소판이 활성화되면서 작은 디스크 형태의 모양에서 크기가 커진 구의 형태로 변하며 부피가 증가할 때 MPV 수치가 상승하게 된다. 이 커진 형태의 혈소판은 작은 디스크 모양일 때보다 더욱더 잘 달라붙으며 응집력이 높아지게 된다[13]. 이에 MPV의 상승은 혈소판의 활성이 높음을 나타낼 수 있으며, 실제로 당뇨, 죽상경화증, 고혈압, 심뇌혈관질환 환자에서 높게 나타난다고 보고되었다[14]. PDW는 유세포분석(cytometry)을 통해 측정하게 되며, 혈소판의 활성화로 인해 혈소판 수가 증가하고 형태의 변화와 크기의 증가가 나타나게 되어 다양한 모습의 혈소판이 발생하게 되면 그 수치가 증가하게 된다. 때문에 MPV와 함께 혈소판의 활성도를 가장 효율적으로 예측할 수 있는 지표로 알려져 있다[15]. PDW나 MPV 값이 대조군에 비해 실험군에서 유의미하게 상승했다면 전정의 허혈 위험이 높은 실험군에서 BPPV 발생이 유의미하게 높게 나타날 수 있다고 해석할 수 있겠으나, 그러한 결과를 확인하지 못했다. PCT는 흔히 전혈구검사(complete blood count, CBC)를 시행할 때

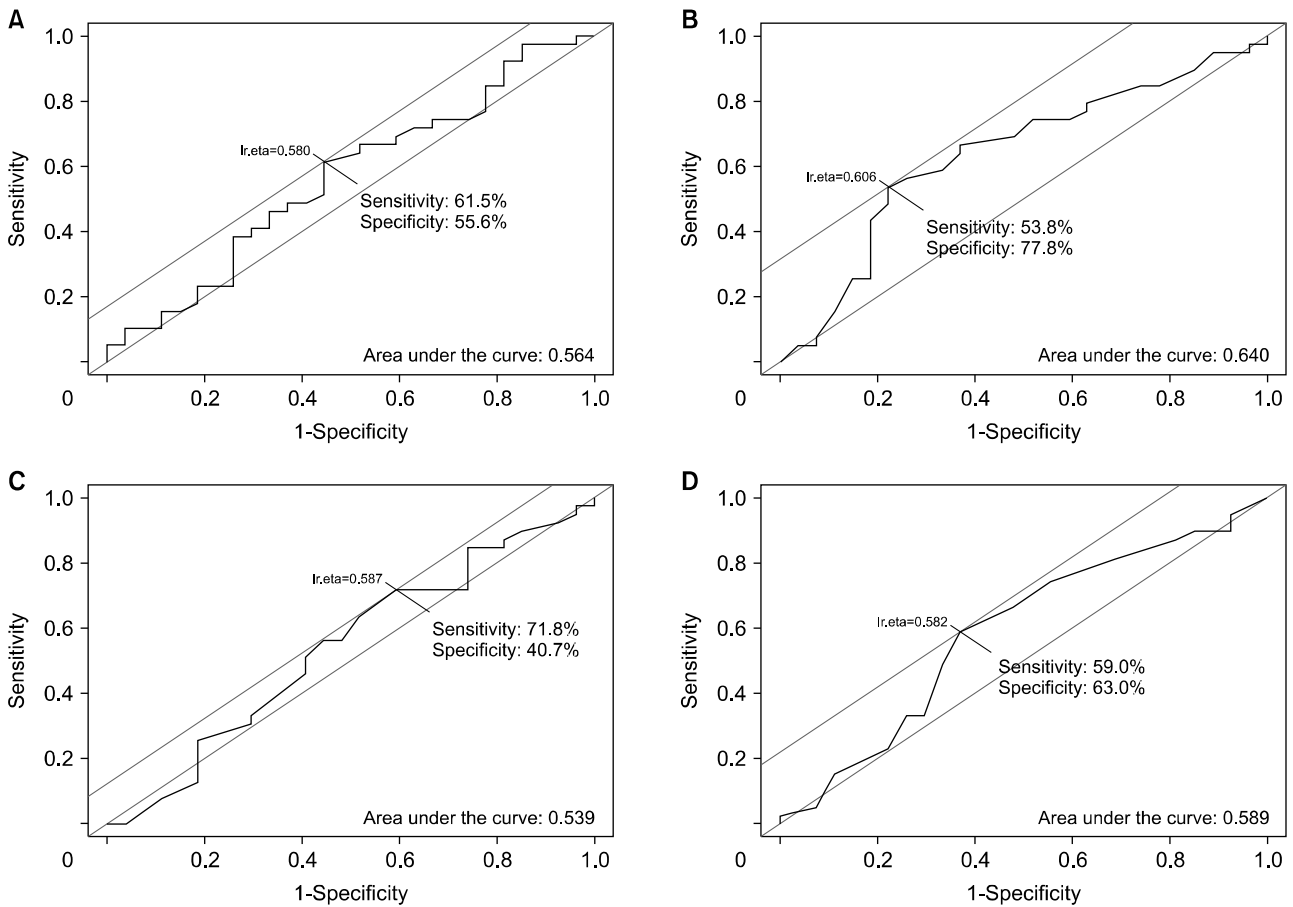


Fig. 1. Comparison of receiver operating characteristics curves of platelet (A), platelet distribution width (B), mean platelet volume (C), and platelet crit (D).

Table 2. Multivariate analysis of platelet indices

Variable	Crude OR (95% CI)	p-value	Adjusted OR (95% CI)	p-value
Sex				
Male	Reference			
Female	3.325 (1.148-10.704)	0.033	4.039 (1.242-15.063)	0.026
Age	1.002 (0.957-1.050)	0.926	1.008 (0.958-1.063)	0.755
White blood cell	1.000 (1.000-1.000)	0.515		
Neutrophil	1.012 (0.972-1.056)	0.566		
Lymphocyte	1.004 (0.959-1.052)	0.856	0.991 (0.940-1.044)	0.731
Platelet count	0.995 (0.985-1.004)	0.304		
Platelet distribution width				
≥ 10 fL	Reference			
< 10 fL	3.684 (1.273-11.871)	0.020	4.028 (1.323-13.788)	0.018
Platelet crit	0.008 (<.001-200.075)	0.353		

OR, odds ratio; CI, confidence interval.

확인되는 적혈구 용적률(hematocrit)과 같은 개념으로, 혈액에서 혈소판이 차지하고 있는 용적의 비중을 백분율로 표시한 것이다. 이 역시 혈소판의 활성화로 인해 수와 크

기가 증가하면 함께 상승할 수 있다. PCT에 대한 활용성 또는 효용성에 대한 연구는 그리 활발히 진행되지는 않았지만, 혈소판감소증(thrombocytopenia) 환자에서 출혈의 경

항이나 위험성을 나타내는 지표로는 혈소판 수보다 더 좋은 예측인자라는 보고도 있다[4].

본 연구는 후향적 분석을 통해 BPPV 환자와 정상 대조군 환자의 혈소판 지표들을 비교 분석하였으나 예상했던 결과값을 확인하지는 못했다. BPPV의 주요 원인들 중 하나로 알려진 전정의 허혈에 대해 객관적인 지표를 통해 관련성 또는 그 위험성을 확인하고자 비교 분석을 시행하였으나 두 군 간의 유의미한 차이를 확인하지 못하였으며, 오히려 PDW의 경우 그 수치가 10 fL 이하일 때가 이상일 때보다 BPPV가 발생할 확률(odd)이 더 높게 나타났다. 이는 모집단의 수가 적어 나타난 통계적 오류일 수도 있고, 실제로 허혈의 위험성과 BPPV의 발생이 크게 연관되어 있지 않을 수도 있다. BPPV의 병인 및 이석의 역할에 대해서는 현재까지 진행된 많은 연구에서 객관적인 자료를 통해 보고하였다. 하지만 이석막에서 이석의 이탈을 일으키는 원인은 외상에 의한 것 이외에는 명확히 밝혀진 것이 많지 않다. 특발성 BPPV의 원인을 밝히고 그 위험성 및 재발률, 예후를 알아내기 위해 많은 연구들이 진행되고 있으나 아직까지 객관적인 자료를 통한 명확한 근거가 나타나지는 않았으며 본 연구에서처럼 가능성 있는 가설을 바탕으로 분석해 보았을 때 의미 있는 결과를 도출하지 못하는 경우도 많다.

본 연구의 제한점으로는 작은 크기의 표본을 이용한 단면 연구(cross-sectional study)로 의미 있는 결과를 도출해내기 어려웠다는 것으로, 큰 표본을 이용한 무작위 대조 시험(randomized controlled trial)을 통해 좀더 객관적인 결과가 필요하다. 또한 BPPV의 유병률은 여성에서 좀 더 높은 것으로 알려져 있으나 실험군의 성비는 남녀 1:1 정도로 이에 대한 선택편향(selection bias)이 발생할 수 있다. 또한 혈액 검체를 분석하여 혈소판 지표들을 확인하기 위해 이용했던 Sysmex XN9000 장비는 주로 이용되는 CBC 등에 대해서는 주기적인 보정(titration)을 진행하고 있으나 혈수판 수를 제외한 MPV, PDW, PCT에 대한 보정을 시행한지는 2년 이상 지나, 검사 결과값에 대한 오류 가능성을 완전히 배제할 수는 없다.

결 론

특발성 BPPV의 원인으로 알려진 여러 가설 가운데 전정의 허혈에 대해 혈소판 지표들을 이용하여 연관성이 있는지 비교 분석해 보았다. 허혈의 위험이 높은 환자는 전

정의 허혈이 발생할 가능성이 높고, 그로 인한 BPPV 발생 가능성이 높을 것이라는 가설 하에 체내 허혈의 위험성을 나타낼 수 있는 혈소판 수, MPV, PDW, PCT 지표에 대해 BPPV 환자와 정상 대조군을 비교 분석하였으나, 유의미한 차이를 확인하지 못하였다. BPPV의 발생 원인을 증명하기란 여전히 쉽지 않으며 더 큰 표본을 이용한 추가적인 연구가 필요하다.

중심 단어: 양성돌발두위현훈, 허혈, 나이, 혈소판

이해관계(CONFLICT OF INTEREST)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

REFERENCES

1. **Strupp M, Mandalà M, López-Escámez JA.** Peripheral vestibular disorders: an update. *Curr Opin Neurol* 2019;32:165-73.
2. **Brandt T, Steddin S.** Current view of the mechanism of benign paroxysmal positioning vertigo: cupulolithiasis or canalolithiasis? *J Vestib Res* 1993;3:373-82.
3. **Celikbilek A, Tanik N, Zararsiz G, Celikbilek M.** Do platelet indices have a role in benign paroxysmal positional vertigo? *Neurol Res* 2014;36:763-8.
4. **Wiwanitkit V.** Plateletcrit, mean platelet volume, platelet distribution width: its expected values and correlation with parallel red blood cell parameters. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004; 10:175-8.
5. **Arévalo-Lorido JC, Carretero-Gómez J, Villar-Vaca P.** Mean platelet volume predicting carotid atherosclerosis in atherothrombotic ischemic stroke. *Ir J Med Sci* 2012;181:179-83.
6. **Smyth SS, McEver RP, Weyrich AS, Morrell CN, Hoffman MR, Arepally GM, et al.** Platelet functions beyond hemostasis. *J Thromb Haemost* 2009;7:1759-66.
7. **von Brevern M, Bertholon P, Brandt T, Fife T, Imai T, Nuti D, Newman-Toker D.** Benign paroxysmal positional vertigo: diagnostic criteria. *J Vestib Res* 2015;25:105-17.
8. **Maluf CB, Barreto SM, Vidigal PG.** Standardization and reference intervals of platelet volume indices: Insight from the Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-BRASIL). *Platelets* 2015;26:413-20.
9. **Froehling DA, Silverstein MD, Mohr DN, Beatty CW, Offord KP, Ballard DJ.** Benign positional vertigo: incidence and prognosis in a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1991;66:596-601.
10. **Katsarkas A.** Benign paroxysmal positional vertigo (BPPV): idiopathic versus post-traumatic. *Acta Otolaryngol* 1999;119: 745-9.

11. **Batista TR, Figueiredo RC, Rios DR.** Platelets volume indexes and cardiovascular risk factors. *Rev Assoc Med Bras* (1992) 2018;64:554-9.
12. **Kaito K, Otsubo H, Usui N, Yoshida M, Tanno J, Kurihara E, et al.** Platelet size deviation width, platelet large cell ratio, and mean platelet volume have sufficient sensitivity and specificity in the diagnosis of immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2005;128:698-702.
13. **Park Y, Schoene N, Harris W.** Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets* 2002;13:301-6.
14. **Sucu M, Davutoglu V, Sari I, Ozer O, Aksoy M.** Relationship between platelet indices and aortic valve sclerosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010;16:563-7.
15. **Vagdadi E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourdia E, Tsikopoulou F, Labrianou I.** Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia* 2010;14:28-32.