

자살시도력과 말초혈액의 염증 지표 간의 연관성

¹건양대학교병원 정신건강의학과, ²건양대학교 의과대학 정신건강의학과교실,
³연세삼성정신건강의학과, ⁴계요의료재단 계요병원 정신건강의학과
오수현¹ · 김승준³ · 신상호^{1,2} · 오홍석^{1,2} · 이재창⁴ · 임우영^{1,2} · 이나현^{1,2}

Relationships of Peripheral Inflammatory Marker With Suicide Attempt History

Su-Hyun Oh, M.D.,¹ Seung-Jun Kim, M.D., Ph.D.,³ Sang-Ho Shin, M.D., Ph.D.,^{1,2}
Hong-Seok Oh, M.D.,^{1,2} Jae-Chang Lee, M.D.,⁴
Woo-Young Im, M.D., Ph.D.,^{1,2} Na-Hyun Lee., M.D.^{1,2}

¹Department of Psychiatry, Konyang University Hospital, Daejeon, Korea

²Department of Psychiatry, College of Medicine, Konyang University, Daejeon, Korea

³Yeonsei Samsung Mental Health, Seoul, Korea

⁴Keyo Medical Foundation Keyo Hospital, Uiwang, Korea

ABSTRACT

Objectives : The purpose of this study is to determine whether there is a significant difference in the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio according to the history of suicide attempt in patients with psychiatric diseases.

Methods : A medical record review was conducted on patients who had been hospitalized in Konyang University Hospital since 2021-03-01 to 2023-02-28 to collect demographic and clinical characteristics. T-test for continuous variables and Chi-square test for categorical variables were performed to determine demographic differences according to the history of suicide attempt, and the ANCOVA test was performed to compare the average value of peripheral inflammatory marker according to the history of suicide attempt with gender and age as covariates. One-way variance analysis was performed to determine whether the number of suicide attempt causes significant difference of the peripheral inflammatory marker.

Results : The final analysis target of this study was 266 patients, 101 had history of suicide attempt, and 165 had no history of suicide attempt. The neutrophil-to-lymphocyte ratio ($p < 0.001$) and platelet-to-lymphocyte ratio ($p < 0.001$) were higher in patients with the history of suicide attempt than patients without the history of suicide attempt, but the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio were not significantly increased depending on the serial increase of number of suicide attempts.

Conclusions : This study suggests that peripheral inflammatory markers are meaningful and easily accessible indicators for predicting the risk of suicide attempt in psychiatric patients. We expect that prospective follow-up study will be conducted with more subjects and controlled potential confounding variables.

KEYWORDS : Suicide; Inflammation; Neutrophil; Lymphocyte; Platelet.

Received: December 2, 2023 / Revised: December 21, 2023 / Accepted: December 24, 2023

Corresponding author: Na-Hyun Lee, Department of Psychiatry, College of Medicine, Konyang University, 158 Gwanjeodong-ro, Seo-gu, Daejeon 35365, Korea

Tel : 042) 600-9251 · Fax : 042) 600-9090 · E-mail : naahyun77@kyuh.ac.kr

서 론

자살은 전 세계적으로 중대한 공중보건 문제로 통계청 발표에 따르면 2022년 우리나라 자살 사망자 수는 12906명으로, 인구 10만 명당 자살률이 25.2명이다. OECD 국가 간 나이 표준화 자살률을 비교하면 우리나라는 OECD 평균 10.6명에 비해 22.6명으로 가장 높은 수준이며, 자살은 우리나라에서 10대부터 30대까지 사망원인 중 1위, 40, 50대에서는 사망원인 중 2위이다.^{1,2)} 자살시도는 가족뿐만 아니라 지역 공동체에도 많은 영향을 미쳐 큰 사회적 비용을 초래하고 있으므로 우리나라에서도 국가 및 지방자치단체 차원에서 자살 예방 정책을 시행하는 등 노력을 기울이고 있으나 임상적으로도 이에 관한 관심이 필요해 보인다.³⁾ 현재까지 연구를 통해 정신과적 질병력, 자살시도 과거력, 스트레스 사건 등이 자살시도의 위험인자로 알려져 있으나⁴⁾ 미래의 자살시도 가능성을 예측할 수 있는 평가 수단은 제한적이다. 현재 임상적으로 자살시도 위험성에 대한 평가는 주로 정신과적 증상의 심각도, 생애 중 스트레스 사건의 발생, 이전 자살시도 여부 등과 관련된 척도를 통해 진행되고 있으나 이는 자살시도 위험의 평가에 대한 효율성 측면에서 제한이 있다.⁵⁾

지난 수십 년간 다양한 연구들을 통해 신경염증학적 과정과 주요우울장애, 양극성 정동장애, 조현병 등 정신과 질환의 병태생리학적 기전 및 자살시도 자체와의 연관성이 대두되고 있다.^{6,7)} 면역계의 이상은 자살시도의 병태생리에 상당 부분 이바지하는 것으로 보고되고 있는데⁸⁾ 이러한 기전에는 염증 매개체와 산화 스트레스가 결정적인 역할을 하는 것으로 알려져 있다.⁹⁾ 현재까지 여러 연구에서 주요 정동장애와 자살시도 기저의 세포 매개 면역 및 다른 면역 생체표지자들의 비정상적인 활성화에 대해 보고하고 있다.⁶⁻⁹⁾ 특히 비정상적으로 상승한 과립구와 단핵구 수, C 반응성 단백(CRP)과 합토클로빈, 케모카인, 조절 T 세포, 염증성 사이토카인의 변화가 자살 시도자들에서 확인된 바 있다. 면역계의 불균형이 자살시도의 병태생리의 중요한 경로 중 하나로 알려진 만큼 자살시도와 연관성을 임상적으로 확인할 수 있는 중추 혹은 말초의 면역 관련 생체표지자에 관한 연구 및 보고들이 진행 중이다. 신경염증 과정을 핵심적으로 조절하는 역할을 하는 림프구나 대식세포와 같은 면역 적격성 세포들은 스트레스와 관련된 상태에서 핵심 역할을 하여 사이토킨 등의 분자들을 생성한다. 이러한 분자들은 염증성 사이토킨인 Interleukin (IL)-1 β , IL-6, Interferon (IFN)- γ , Tumor necrosis factor (TNF)- α 와 항염증성 사이토킨인 IL-10, Transformer growth factor (TGF)- β 등으로 나뉜

다.⁹⁾ 자살시도의 병태생리에 면역계가 미치는 영향을 설명한 모델도 개발이 되어있는데 이 모델에서는 아동기의 학대, 불면, 감염 등의 스트레스 원인이 만성화된 염증 상태를 유발하여 시상하부-뇌하수체-부신 축의 불균형을 유발한다고 되어있다.⁸⁾ 이에 따라 후속적으로 코르티솔과 indolamine 2, 3-dioxygenase 활성화가 세로토닌 대사에 영향을 미쳐 N-methyl-D-aspartate (NMDA) agonist의 수치를 상승시킨다고 설명하고 있다. 또한 말초의 염증성 사이토카인들이 혈액뇌관문을 통해 중추신경계를 통과해 모노아민의 신경계 전달과 신경가소성에 영향을 미친다는 연구도 있다.¹⁰⁾ 이처럼 면역계와 정신질환 환자의 자살시도 사이의 연관성은 여러 연구에서 보고되고 있으나 임상적으로 이를 활용하여 자살시도 가능성 등을 확인하고 자살시도를 예방하는 데에 적용하기에 쉬운 생체표지자는 명확하게 특징지어져 있지 않다.

IL-1, IL-6, TNF- α 과 같은 염증성 사이토킨은 조혈 작용을 촉진하는데¹¹⁾ 호중구와 혈소판은 염증성 사이토킨의 생성과 함께 많이 생성되어 몸의 염증 상태에 이바지한다고 알려져 있다.¹²⁾ 이러한 과정 중 림프구의 세포 자연사의 불균형이 생겨 림프구 생성이 감소한다.¹³⁾ 이에 중성구 대 림프구 비율(Neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)과 혈소판 대 림프구 비율(Platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)이 여러 질환에서 몸의 염증 상태를 나타낼 수 있는 객관적인 지표가 될 수 있다는 연구 결과들이 있다. NLR은 궤양성 대장염, 전신 홍반성 루푸스 등 질환에서 환자의 염증 활성화에 대한 비교적 정확한 지표가 된다고 알려져 있으며, 비만과 고혈압 등 몸의 만성적 염증 상태와도 연관이 있다는 보고가 있다.¹⁴⁾ PLR은 심혈관질환이나 자가면역질환 등 다양한 질병에서 염증을 예측할 수 있는 지표가 된다고 알려져 있으며¹⁵⁾ 혈소판이 내피세포, T-림프구, 중성구 등 다양한 세포와 상호작용하여 동맥벽의 염증 반응을 시작한다고 알려져 PLR이 염증의 활성화를 확인할 수 있는 객관적 지표로 활용할 수 있다는 보고가 있다.¹⁶⁾ 최근 여러 연구에서 NLR과 PLR이 주요우울장애나 양극성 장애 등의 정신과 질환을 앓고 있는 환자에서 그렇지 않은 대조군에 비해 올라 있다고 보고하며¹⁶⁻¹⁸⁾ 몇몇 연구에서는 NLR과 PLR이 주요우울장애나 양극성 장애를 앓고 있는 환자에서 자살시도의 위험도를 예측할 수 있는 인자가 될 수 있다고 제시하고 있다.^{18,19)} 본 연구에서는 정신과 질환을 앓는 환자들에서 자살시도 과거력 여부에 따라 NLR, PLR에 유의한 차이가 있는지를 확인하여 NLR과 PLR이 자살시도 위험성을 예측하는 데에 활용할 수 있는 지표인지를 확인하고자 하

였다. 이를 확인하기 위해 본 연구에서는 다음과 같은 가설을 세웠다. 첫째, 자살시도 과거력이 있는 정신과 환자에서 자살시도 과거력이 없는 정신과 환자보다 NLR, PLR의 수치가 상승되어 있을 것이며, 둘째, 자살시도의 횟수가 많을수록 NLR, PLR 수치가 상승되어 있을 것이라는 가설을 설정하고 이를 확인하고자 한다.

방 법

본 연구의 가설을 검증하기 위하여 건양대학교병원 정신건강의학과에서 2021년 3월 1일부터 2023년 2월 28일 이내에 입원 치료를 받았던 환자들을 대상으로 의무기록 검토를 시행하였다.

혈액 표본은 병동에 입원한 지 1시간 이내에 채취하였으며, 연구 기간 여러 번 입원한 환자들의 경우 NLR이 가장 높을 때의 결과를 기준으로 하였다. 정신과적 진단명은 퇴원 시점 환자의 정신질환 진단 및 통계 매뉴얼(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5)를 기준으로 한 주상병을 바탕으로 하였다. 인구학적 특성으로 성별, 내원 시 나이, 학력, 결혼 여부, 직업 여부를 조사하였으며, 임상적 특성으로 혈액검사 결과, 정신과적 진단명, 이전 자살시도 과거력, 자살 시도로 인한 손상 정도, 자살시도 방법을 조사하였다. ‘자살시도’는 ‘개개인이 자신을 해하고자 하는 의도로 시작한 일련의 행동’으로 정의하였다.²⁰ 손상 정도 및 자살시도 방법은 자살시도 횟수가 2회 이상이면 가장 손상 정도가 심한 자살시도를 기준으로 하였다. 손상 정도는 Health Canada와 Europe/Australia (RAPEX Guidelines)의 Injury severity ranking systems를 기준으로 하여 봉합, 산소 치료, 위세척 등의 처치가 필요 없는 경우를 ‘경도(minor)’, 내외과적 처치가 필요한 경우를 ‘중증도(moderate)’, 내외과적 입원이 필요한 경우를 ‘중증(serious)’, 사망한 경우를 ‘치명적(fatal)’으로 구분하여 정하였다.^{21,22} 본 연구의 제외 기준은 입원 시 급성 감염이 있는 경우, 급성 혹은 만성 염증성 질환을 앓고 있는 경우, 항염증 혹은 면역억제제를 복용하는 경우였다.

통계 방법은 자살시도 과거력의 유무에 따른 인구 사회학적 차이를 확인하고자 연속형 변수의 경우 T 검정을, 범주형 변수의 경우 카이제곱 검정을 시행하였다. 자살시도 과거력의 유무에 따라 통계적으로 유의미한 차이가 있는 성별과 나이를 통제하고 두 군 간의 NLR, 단핵구 대 림프구 비율(Monocyte-to-lymphocyte ratio, MLR), PLR의 평균값을 비교하고자 일원배치 공분산분석(one-way analysis of co-

variance, ANCOVA 검정)을 시행하였다. 또한 자살시도 과거력이 없는 환자군, 1회의 자살시도 과거력이 있는 환자군, 2회 이상의 자살시도 과거력이 없는 환자군 간에 각각 NLR, MLR, PLR의 유의미한 차이가 있는지를 확인하고자 일원배치 분산분석을 시행하였다. 모든 분석에서 $p < 0.05$ 가 통계적으로 유의미하다고 보았으며 통계 프로그램으로 Statistical Package for the Social Sciences, SPSS version 29를 사용하였다. 본 연구는 건양대학교 임상시험 관련 윤리위원회의 승인을 받은 후 진행하였다(승인 번호 2023-05-013).

결 과

본 연구의 최종 분석 대상은 266명으로 자살시도 과거력이 있는 환자는 101명, 자살시도 과거력이 없었던 환자는 165명이었다. 평균 연령은 자살시도 과거력이 있는 환자 평균

Table 1. Sociodemographic characteristics of the participants

	Suicide attempt (n=101)	No suicide attempt (n=165)	Chi-square (p)
Age	28.16	38.09	7.444 (0.000)*
Sex			17.884 (0.000)*
Male:female	26:75	86:79	
Diagnosis			33.699 (0.000)*
Depressive d/o	75	66	
Bipolar d/o	14	30	
Psychotic d/o	9	56	
Alcohol use d/o	3	10	
Trauma and stressor related d/o	0	2	
Other psychiatric d/o	0	1	
Number of suicide attempt			
1	34		
≥2	67		
Suicide attempt method			
Cutting	40		
Drug intoxication	40		
CO intoxication	3		
Stabbing	3		
Hanging/strangulation	12		
Fall down	2		
Other methods	1		
Severity of suicide attempt			
Minor	17		
Moderate	52		
Severe	32		
Fatal	0		

* $p < 0.05$

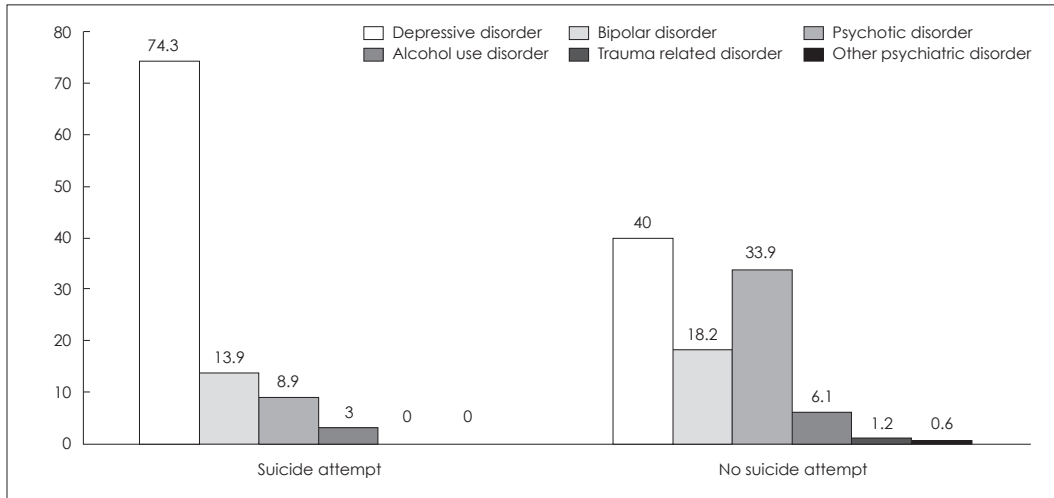


Fig. 1. Comparison of diagnosis according to suicide attempt history.

28.16±16.323세, 자살시도 과거력이 없는 환자 평균 38.09±18.801세로 자살시도 과거력이 없는 환자에서 더 높았다. 전체 분석 대상 중 남성은 112명(42.1%), 여성은 154명(57.9%) 이었고 자살시도가 있었던 환자에서 남성은 26명, 여성은 75명이었으며 자살시도가 없었던 환자에서 남성은 86명, 여성은 79명이었다. 자살시도 과거력의 유무에 따른 정신과적 주진단명의 차이를 비교하면 자살시도 과거력이 있는 군에서 우울장애(75명, 74.3%), 양극성장애(14명, 13.9%), 정신병적 장애(9명, 8.9%), 알코올 사용 장애(3명, 3.0%) 순이었으며 자살시도가 없는 군에서는 우울장애(66명, 40.0%), 정신병적 장애(56명, 33.9%), 양극성장애(30명, 18.2%), 알코올 사용 장애(10명, 6.1%), 외상 후 스트레스 장애(2명, 1.2%), 기타(1명, 0.6%) 순서였다(Table 1, Fig. 1).

자살시도 과거력이 있는 101명만을 기준으로 자살시도 횟수, 자살시도 방법, 자살시도 손상 정도를 확인하였을 때 자살시도 방법은 cutting과 drug intoxication이 각각 40명으로 가장 많았고, hanging/strangulation이 12명으로 그 다음으로 가장 많았다. 자살시도로 인한 손상 정도는 내외과적 처치가 필요 없었던 minor 군이 17명, 내외과적 처치가 필요하나 입원은 필요하지 않았던 moderate 군이 52명, 내외과적 입원이 필요했던 severe 군이 32명이었으며 죽음에 이를 정도로 심각했던 fatal 군은 0명이었다(Table 1).

연구 대상의 교육 수준은 자살시도가 있었던 환자에서 대학교 졸업 이상 20명, 고등학교 졸업 42명, 중학교 졸업 20명, 초등학교 졸업 19명, 자살시도가 없었던 환자에서 대학교 졸업 이상 54명, 고등학교 졸업 71명, 중학교 졸업 23명, 초등학교 졸업 17명이었다. 결혼 상태는 자살시도가 있었던 환자에서 기혼 13명, 미혼 80명, 이혼 4명, 별거 2명, 사별 2명, 자

Table 2. ANCOVA analysis of Inflammation marker by presence of suicide attempt history

	SA (n=101)	No SA (n=165)	F
NLR (mean [SD])	2.94 (1.72)	2.08 (0.96)	21.292*
MLR (mean [SD])	0.29 (0.14)	0.28 (0.16)	9.507*
PLR (mean [SD])	12.16 (6.00)	8.93 (3.37)	14.458*

*p<0.001. SA, suicide attempt; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio; MLR, monocyte-to-lymphocyte ratio; PLR, platelet-to-lymphocyte ratio; SD, standard deviation

살시도가 없었던 환자에서 기혼 47명, 미혼 104명, 이혼 6명, 별거 5명, 사별 3명이었다. 직업 유무는 자살시도가 있었던 환자에서 직업이 있는 사람 15명, 직업이 없는 사람 39명, 학생 47명이었으며 자살시도가 없었던 환자에서는 직업이 있는 사람 49명, 직업이 없는 사람 76명, 학생 40명이었다. 교육 수준, 결혼 상태, 직업 유무의 차이는 평균 연령의 차이의 영향을 받았을 것으로 생각하였다.

자살시도 과거력이 있는 군과 자살시도 과거력이 없는 군 사이에서 나이와 성별, 주 진단명이 통계적으로 유의미한 차이가 있었다. 군간 차이가 나타난 항목들을 통계적으로 보정하고자 하였으나 정신과적 주진단명을 구분하여 분석하기에 각 대상자 수가 너무 적어 추가적인 통계 분석이 어려웠다. 따라서 진단명의 차이를 ANCOVA 분석에 공변량으로 활용하지 못하여 나이와 성별만을 공변량으로 설정한 ANCOVA 분석을 시행하였다. 시행 결과 자살시도 과거력이 있는 군과 없는 군의 NLR (2.94±1.72; 2.08±0.96, p<0.001), MLR (0.29±0.14; 0.28±0.16, p<0.001), PLR (12.16±6.00, 8.93±3.37, p<0.001) 모두 자살시도 과거력 유무에 따라 통계적으로 유의미한 차이가 있음을 확인할 수 있었다(Table 2).

자살시도 과거력이 있는 군을 대상으로 자살시도 횟수에

Table 3. ANOVA analysis for peripheral inflammation markers by number of suicide attempt history

	A (n=165)	B (n=34)	C (n=67)	ANOVA
NLR (mean [SD])	2.08 (0.96)	3.41 (1.95)	2.71 (1.54)	A<B* A<C* B>C*
MLR (mean [SD])	0.28 (0.96)	0.31 (0.16)	0.27 (0.13)	
PLR (mean [SD])	8.93 (3.37)	12.71 (5.98)	11.88 (6.03)	A<B* A<C*

A: No suicide attempt B: One suicide attempt history C: Two or more suicide attempt history. *p<0.05. NLR, Neutrophil-to-lymphocyte ratio; MLR, Monocyte-to-lymphocyte ratio; PLR, Platelet-to-lymphocyte ratio

따른 NLR, MLR, PLR의 차이를 확인하고자 자살 시도 과거력이 0회, 1회, 2회 이상의 집단의 평균값을 일원배치 분산분석을 통하여 비교하였다(Table 3). NLR은 자살 시도 과거력이 0회인 군과 1회인 군, 0회와 2회 이상인 군을 비교하였을 때 자살 시도 과거력이 많은 군에서 통계적으로 유의미하게 큰 값이 확인되었는데, 오히려 자살 시도 과거력이 1회인 군에서 2회 이상인 군보다 큰 값이 확인되었다. PLR은 자살 시도가 0회인 군과 1회인 군, 자살 시도가 0회인 군과 2회 이상인 군 사이에는 통계적으로 유의미한 차이를 보였으나, 자살 시도가 1회 있었던 군과 2회 이상 있었던 군 간에는 통계적으로 유의미한 차이가 나타나지 않았다. 반면 MLR은 이전 자살 시도 횟수와 유의미한 통계적 연관성이 확인되지 않았다.

고 찰

본 연구에서 확인하고자 했던 가설은 첫째, 자살 시도 과거력이 있는 환자가 자살 시도 과거력이 없는 환자에 비해 NLR, PLR의 수치가 상승되어 있으며, 둘째, 자살 시도의 횟수가 많을수록 NLR, PLR 수치가 상승되어 있을 것이라는 점이었다. 본 연구 결과 자살 시도 과거력이 있는 환자가 자살 시도 과거력이 없는 환자에 비해 성별과 나이를 통제하고 나서도 NLR, PLR이 상승되어 있었으나 자살 시도 횟수의 증가와 연관되어 순차적인 NLR과 PLR의 상승은 확인되지 않았다. MLR은 염증 상태 및 자살 위험성과의 연관성은 지금까지 알려져 있지 않으나 본 연구에서는 자살 시도 과거력 유무에 따라 통계적으로 유의미한 차이가 확인되어 이에 관한 후속 연구를 통한 확인이 필요해 보인다.

만성 염증 상태와 자살 위험성 사이의 연관성은 이전 여러 연구에서 알려진 바 있다. 85명의 전신 홍반 루푸스 환자를 대상으로 한 연구에서 질환의 활성화와 우울증의 심각도 간에 통계적으로 유의미한 연관 관계가 확인되었고, 10.5%의

환자에서 자살사고를 호소하였다.²³⁾ 덴마크의 다발성 경화증을 앓고 있는 10174명의 환자를 대상으로 진행한 연구에서 평균 인구의 자살률보다 2.12배 높은 자살률이 확인되었다.²⁴⁾ 또한 우울증을 앓고 있는 600명의 환자에서 성별, 나이, 만성 질환 유병력, 항우울제 사용력 등을 통제하고 진행한 검사에서 급성 염증 상태를 나타내는 C 반응성 단백(C-reactive protein, CRP)도 평생 자살 시도 과거력이 있는 환자군에서 자살 시도 과거력이 없는 환자군에 비해 통계적으로 유의미하게 상승하여 있었다.²⁵⁾ 그리고 최근 자살 시도와 자살사고를 유의미하게 감소시키는 치료제로 주목받고 있는 ketamine은 NMDA antagonist의 역할을 하여 염증 과정에 의해 상승하는 NMDA agonist 을 줄이는 기전으로 작용한다고 알려져 있는데 이 또한 만성 염증 상태와 자살 시도 사이의 연관성을 지지한다.²⁶⁾

Ekinçi 등¹⁸⁾이 2017년에 진행한 연구에서 139명의 주요 우울장애를 앓고 있는 환자들을 대상으로 자살 시도 과거력이 있는 환자(37명)와 자살 시도 과거력이 없는 환자(102명)로 나누어 성별과 나이, 교육 수준에 따라 선정된 50명의 건강한 대조군과 NLR과 CRP, 혈중 지질 수치를 비교한 로지스틱 회귀 분석을 하였는데 자살 위험성과 유의미한 연관성을 보인 변수가 NLR과 과거의 자살 시도 과거력이었다는 연구가 있다. 이 연구에서는 NLR이 다른 자살 위험성과의 연관성이 연구되고 있는 말초 혈액 생체표지자들 중 가장 신뢰성이 높고 접근성이 높으며 안정적으로 활용할 수 있는 생체표지자라고 이야기하고 있다. 또한 Gasparayan 등¹⁵⁾이 2019년에 진행한 연구에서 자살 시도 과거력이 있고, 증상의 심각도가 높고 정신과적 증상을 동반한 주요우울장애에서 그렇지 않은 주요우울장애 환자보다 통계적으로 유의미하게 PLR이 높다고 보고하고 있다. 그리고 End stage renal disease를 앓고 있는 환자에서 PLR과 NLR 각각과 IL-6, TNF- α 와의 연관성을 확인한 상관분석을 시행한 결과 PLR이 NLR보다 연관성이 높은 염증을 대표할 수 있는 수치로 확인되었다는 연구도 있다.²⁷⁾ 본 연구에서는 NLR, PLR 각각과 정신과 환자에서의 자살 시도 위험성과의 연관성이 확인되어 앞서 언급한 NLR, PLR이 자살 시도 위험성과 연관이 있다는 이전 연구 결과들을 지지하고 NLR, PLR을 정신과 환자에서의 자살 시도 위험성을 예측하는 좋은 말초혈액 생체표지자가 될 수 있음을 제안한다.

또한, 본 연구에서는 자살 시도의 횟수가 늘어날수록 NLR, PLR의 유의미한 상승이 확인되지 않았으며, 오히려 NLR은 자살 시도 과거력이 1회 있었던 군이 2회 이상 있었던 군에 비해 유의미한 상승을 보였다. 자살 시도의 횟수와 NLR,

PLR의 상승 간의 연관이 확인된 이전 연구는 저자들이 확인한 바로는 현재까지 없었으며, 자살시도의 심각도가 높은 실험군에서 상대적으로 자살시도의 심각도가 낮은 대조군에 비해 통계적으로 유의미하게 NLR이 상승되었다는 보고가 있다.²⁶⁾ 본 연구에서는 자살시도의 심각도와 NLR, PLR 사이의 연관성 역시 확인되지 않아 이러한 부분에 대해서는 후속 연구를 통한 추가적인 검증이 필요해 보인다.

본 연구에서는 자살을 시도한 시점과 혈액 표본을 채취한 시점 사이의 차이를 고려하지 않아 자살시도로 인한 신체 손상이 염증 수치에 미치는 영향을 반영하지는 못했다. Velasco 등²⁹⁾이 진행한 연구에서 1주일 이내의 자살시도 과거력이 있는 환자와 그보다 더 오래된 자살시도 과거력이 있는 환자 사이에 NLR, PLR 사이에 유의미한 차이가 없다는 결과가 확인되었고와 Fernandez-Sevillano 등³⁰⁾이 진행한 연구에서도 1개월 이내의 자살시도 과거력이 있는 환자와 그보다 더 오래된 자살시도 과거력이 있는 환자 사이의 IL-6 사이에 유의미한 차이가 없음을 확인하였다. 따라서 자살시도 자체로 인한 신체 상태가 염증 수치에 미치는 영향은 제한적일 것으로 생각된다.

본 연구 대상자 중 자살시도 과거력이 있는 군에서 자살시도 과거력이 없는 군에 비해 통계적으로 유의미하게 평균 연령이 더 낮으며, 여성의 비율이 더 높은 것으로 확인되었다. 대한민국에서 2014년 1월부터 2016년 12월까지 20122명의 환자들을 대상으로 성별과 나이에 따른 NLR, PLR의 차이를 확인한 연구에서 성별 측면에서는 NLR은 50세 미만에서 여성이 남성보다 높았으며 50세 이상에서는 남성이 여성보다 높았고, PLR은 모든 연령층에서 여성이 남성보다 높았다. 나이 측면에서는 NLR과 PLR 모두 50대까지 점점 증가하다가 50대부터 감소하는 추세였다.³¹⁾ 이번 연구에서 자살시도 과거력이 있는 군의 평균 연령이 어리고, 여성의 비율이 높았기 때문에 연령과 성별의 차이가 NLR, PLR 결과에 영향을 줄 수 있어 이를 고려하여 ANCOVA 분석을 시행하였다.

또한, 본 연구에서 확인된 자살시도 과거력 여부에 따른 나이의 차이는 청소년기의 충동성과 미성숙한 문제 대처 방식이 해당 결과에 영향을 줄 가능성도 제안할 수 있겠다. 대한민국의 9-24세 인구에서 2011년 이후로 자살이 사망원인 1위를 차지하고 있으며 2022년 기준 10대 자살률은 10만 명당 7.2명이고,¹⁾ 2009년부터 매년 시행되는 청소년건강행태 조사에 따르면 매년 우리나라 전체 청소년의 10% 이상이 최근 1년 동안 심각하게 자살을 생각한 적이 있다고 응답할 만큼 청소년기의 자해와 자살이 사회적 문제로 대두되고 있는 상황에서 본 연구는 청소년 및 젊은 성인이 자살시도

위험성의 예측과 예방이 중요한 인구 집단임을 제안한다.

정신과적 진단명 측면에서 자살시도 과거력이 있는 군에서는 우울장애의 비율이 74.3%로 가장 높았으며 양극성 장애가 13.9%로 두 번째로 높았고, 자살시도 과거력이 없는 군에서도 우울장애가 40.0%로 가장 높은 비율을 차지하였으나 정신병적 장애가 33.9%로 두 번째로 높았다. 자살시도 과거력 유무에 따라 진단명에 통계적으로 유의미한 차이가 있었으므로 진단적으로 우울장애 환자에서 자살시도의 위험성을 주의해서 살펴볼 필요성이 있겠다. 한편으로는 우울장애 자체에서 NLR과 PLR이 우울장애를 앓고 있지 않은 대조군에 비해 유의미하게 상승되어 있다는 연구결과가 있는 바^{14,16)} 자살시도 과거력의 유무에 따른 정신과적 진단명의 차이가 본 연구 결과에 영향을 미칠 수 있어 이러한 차이를 고려하여 비교할 수 있는 후속 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 단일 기관에서 시행한 의무기록 분석 연구이며 분석 대상자가 적은 편으로 전체 인구 집단을 대상으로 본 결과를 일반화하는 데에는 제한이 있다. 둘째, 정신과적 증상의 심각도, 복용 약물과 총 치료 기간 등의 변수를 고려하지 못하였다는 점이 제한점이다. 셋째, 정신과적 진단명을 구분하여 분석하기에 각 대상자 수가 너무 적어 두 군 간에 유의미한 차이가 있음에도 이를 통계 분석에서 반영하지 못하였다. 이에 대상자 수와 연구 자료 수집 기간을 확대하여 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구는 말초 혈액의 염증 지표가 정신과 환자에서 쉽게 접근 가능한 자살시도의 예측 인자로 활용될 수 있다는 가능성을 제시한 연구였다는 의의가 있다. 향후 해당 연구 결과를 검증하기 위한 보다 많은 대상자를 선정하고 잠재적 교란변수를 통제한 전향적인 후속 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 본 연구는 NLR과 PLR이 정신과 환자에서 자살시도의 위험성을 예측할 수 있는 임상적으로 의미 있고 쉽게 접근 가능한 지표로 활용될 가능성을 제안한다.

Acknowledgments

None

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- (1) **Statistics Korea.** 2022 Cause of Death Statistics Results: Statistics Korea;2022.
- (2) **World Health Organization.** Mental Health Action Plan 2013-2020. Geneva: World Health Organization;2013.

- (3) Kim J, Song I. Comparison of national strategies for suicide prevention: national strategies of New Zealand, USA, Ireland, England, Scotland, Australia, and Korea analyzed based on the WHO framework. *Health Soc Welf Rev* 2013;33:513-546.
- (4) Blasco-Fontecilla H, Delgado-Gomez D, Ruiz-Hernandez D, Aguado D, Baca-Garcia E, Lopez-Castroman J. Combining scales to assess suicide risk. *Journal of Psychiatric Research* 2012;46:1272-1277.
- (5) Chang BP, Franklin JC, Ribeiro JD, Fox KR, Bentley KH, Kleiman EM, Nock MK. Biological risk factors for suicidal behaviors: a meta-analysis. *Translational Psychiatry* 2016;6:e887.
- (6) Couzin-Frankel J. Inflammation bares a dark side. *American Association for the Advancement of Science*;2010.
- (7) García-Álvarez L, Caso JR, García-Portilla MP, de la Fuente-Tomás L, González-Blanco L, Sáiz Martínez P, Leza JC, Bobes J. Regulation of inflammatory pathways in schizophrenia: a comparative study with bipolar disorder and healthy controls. *European Psychiatry* 2018;47:50-59.
- (8) Courtet P, Giner L, Seneque M, Guillaume S, Olié E, Ducasse D. Neuroinflammation in suicide: toward a comprehensive model. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2016;17:564-586.
- (9) Serafini G, Pompili M, Seretti ME, Stefani H, Palermo M, Coryell W, Girardi P. The role of inflammatory cytokines in suicidal behavior: a systematic review. *European Neuropsychopharmacology* 2013;23:1672-1686.
- (10) Isaac V, Wu CY, Huang CT, Baune BT, Tseng CL, McLachlan CS. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts mortality in medical inpatients with multiple chronic conditions. *Medicine* 2016;95:23-27.
- (11) Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine* 2001;344:907-916.
- (12) Li J, Kim K, Barazia A, Tseng A, Cho J. Platelet-neutrophil interactions under thromboinflammatory conditions. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2015;72:2627-2643.
- (13) Wood KL, Twigg III HL, Doseff AI. Dysregulation of CD8+ lymphocyte apoptosis, chronic disease, and immune regulation. *Frontiers in Bioscience: A Journal and Virtual Library* 2009;14:3771.
- (14) Demir S, Atli A, Bulut M, İbiloğlu AO, Güneş M, Kaya MC, Demirpençe Ö, Sır A. Neutrophil-lymphocyte ratio in patients with major depressive disorder undergoing no pharmacological therapy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:2253-2258.
- (15) Gasparyan AY, Ayyavazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases. *Annals of Laboratory Medicine* 2019;39:345.
- (16) Kayhan F, Gündüz Ş, Ersoy SA, Kandeğer A, Annagür BB. Relationships of neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios with the severity of major depression. *Psychiatry Research* 2017;247:332-335.
- (17) Çakır U, Can Tuman T, Yıldırım O. Increased neutrophil/lymphocyte ratio in patients with bipolar disorder: a preliminary study. *Psychiatria Danubina* 2015;27:180-184.
- (18) Ekinci O, Ekinci A. The connections among suicidal behavior, lipid profile and low-grade inflammation in patients with major depressive disorder: a specific relationship with the neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Nordic Journal of Psychiatry* 2017;71:574-580.
- (19) Ivković M, Pantović-Stefanović M, Dunjić-Kostić B, Jurišić V, Lačković M, Totić-Poznanović S, Jovanović AA, Damjanović A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicting suicide risk in euthymic patients with bipolar disorder: moderatory effect of family history. *Comprehensive Psychiatry* 2016;66:87-95.
- (20) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association;2013.
- (21) The European Commission. Commission Decision of 16 December 2009 laying down guidelines for the management of the Community Rapid Information System RAPEX established under Article 12 and of the notification procedure established under Article 11 of Directive 2001/95/EC (the General Product Safety Directive). *Official Journal of the European Union* 2010;26:34-64.
- (22) Health Canada. Consumer Product Safety Program, Injury Severity Coding. Government of Canada;2013. p.6.
- (23) Zakeri Z, Shakiba M, Narouie B, Mladkova N, Ghasemi-Rad M, Khosravi A. Prevalence of depression and depressive symptoms in patients with systemic lupus erythematosus: Iranian experience. *Rheumatology International* 2012;32:1179-1187.
- (24) Brønnum-Hansen H, Stenager E, Stenager EN, Koch-Henriksen N. Suicide among Danes with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2005;76:1457-1459.
- (25) Courtet P, Jaussent I, Genty C, Dupuy A-M, Guillaume S, Ducasse D, Olié E. Increased CRP levels may be a trait marker of suicidal attempt. *European neuropsychopharmacology* 2015;25:1824-1831.
- (26) Price RB, Iosifescu DV, Murrough JW, Chang LC, Al Jurdi RK, Iqbal SZ, Soleimani L, Charney DS, Foulkes AL, Mathew SJ. Effects of ketamine on explicit and implicit suicidal cognition: a randomized controlled trial in treatment-resistant depression. *Depression and Anxiety* 2014;31:335-343.
- (27) Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Ozbicer A, Demirtas L, Turk S, Tonbul HZ. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodialysis International* 2013;17:391-396.
- (28) Orum MH, Kara MZ, Egilmez OB. Mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio as parameters to indicate the severity of suicide attempt. *Journal of Immunoassay and Immunochemistry* 2018;39:647-659.

- (29) Velasco Á, Rodríguez-Revuelta J, Olié E, Abad I, Fernández-Peláez A, Cazals A, Guillaume S, de la Fuente-Tomás L, Jiménez-Treviño L, Gutiérrez L, García-Portilla P, Bobes J, Courtet P, Sáiz PA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: a potential new peripheral biomarker of suicidal behavior. *European Psychiatry* 2020;63:1-6.
- (30) Fernández-Sevillano J, González-Ortega I, MacDowell K, Zorrilla I, López MP, Courtet P, Gabilondo A, Martínez-Cengotitabengoa M, Leza JC, Sáiz P, González-Pinto A. Inflammation biomarkers in suicide attempts and their relation to abuse, global functioning and cognition, *The World Journal of Biological Psychiatry* 2022;23:307-317.
- (31) Lee JS, Kim NY, Na SH, Youn YH, Shin CS. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Medicine* 2018;97:26.

국문초록

연구목적

본 연구는 정신과 질환을 앓는 환자에서 자살시도 과거력 여부와 자살시도 횟수에 따라 중성구 대 림프구 비율, 혈소판 대 림프구 비율이 유의한 차이가 있는지를 확인하여 해당 수치가 자살시도 위험성을 예측하는 데에 활용할 수 있는 지표인지를 확인하고자 하였다.

방법

건양대학교병원 정신건강의학과에서 2021년 3월 1일부터 2023년 2월 28일 이내에 입원 치료를 받았던 환자들을 대상으로 의무기록 검토를 하여 인구학적 특성으로 성별, 내원 시 나이, 학력, 결혼 여부, 직업 여부를 조사하였으며 임상적 특성으로 혈액검사 결과, 정신과적 진단명, 이전 자살시도 과거력, 자살 시도로 인한 손상 정도, 자살시도 방법을 조사하였다. 자살시도 과거력의 유무에 따른 인구 사회학적 차이를 확인하고자 연속형 변수의 경우 T 검정, 범주형 변수의 경우 카이제곱 검정을 시행하였으며 여기서 유의미한 결과가 나온 성별과 나이를 공변량으로 하여 두 군 간의 말초혈액의 염증 지표의 평균값을 비교하고자 일원 배치 공분산 분석을 시행하였다. 또한, 자살시도 횟수에 따른 말초혈액의 염증 지표의 유의미한 차이가 있는지를 확인하고자 일원 배치 분산분석을 시행하였다.

결과

본 연구의 최종 분석 대상은 266명으로 자살시도 과거력이 있는 환자는 101명, 자살시도 과거력이 없었던 환자는 165명이었다. 자살시도 과거력이 있는 정신과 환자가 자살시도 과거력이 없는 정신과 환자보다 성별과 나이를 통제하고 나서도 중성구 대 림프구 비율($p < 0.001$), 혈소판 대 림프구 비율($p < 0.001$)가 상승하여 있었으나 자살시도의 횟수에 따라서는 중성구 대 림프구 비율, 혈소판 대 림프구 비율은 통계적으로 유의미한 순차적인 상승이 확인되지 않았다.

결론

본 연구는 중성구 대 림프구 비율과 혈소판 대 림프구 비율이 정신과 환자에게서의 자살시도 위험성을 예측할 수 있는 의미 있고 쉽게 접근 가능한 지표임을 제안하며 향후 이러한 사실을 검증하기 위한 보다 많은 대상자를 선정하고 잠재적 교란변수를 통제한 전향적인 후속 연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 자살; 염증; 중성구; 림프구; 혈소판.