

자궁샘근육종과 연관되어 재발하는 뇌경색

박기석 안성호 박민규 박경필

부산대학교 의과대학 양산부산대학교병원 신경과

Recurrent Cerebral Infarction Associated with Uterine Adenomyosis

Ki-Seok Park, MD, Sung-Ho Ahn, MD, Min-Gyu Park, MD, Kyung-Pil Park, MD

Department of Neurology, Yangsan Pusan National University Hospital, Pusan National University School of Medicine, Yangsan, Korea

Uterine adenomyosis, which is known as a benign gynecological disease, can induce hypercoagulable state and be an uncommon cause of cerebral thromboembolism, as cerebral infarction is common in patients with malignant neoplasm. We report a woman with uterine adenomyosis who shows several episodes of cerebral infarction and discuss the stroke mechanism and treatment of this under-recognized etiology of stroke.

J Korean Neurol Assoc 40(2):185-188, 2022

Key Words: Adenomyosis, Cerebral infarction, Stroke

자궁샘근육종(uterine adenomyosis)은 자궁샘을 포함한 자궁내막조직이 자궁근육층을 침범하여 심한 월경통, 과다월경 및 불임 등을 야기하는 가임기 여성에서 비교적 흔하게 발생하는 질환이다. 자궁샘근육종은 양성 부인과질환이지만 마치 악성종양이 있는 환자에서처럼 다양한 혈액응고이상을 야기하여 심부정맥혈전증, 심내막염, 파종혈관내응고 등을 일으키기도 하고, 뇌경색을 유발할 수도 있는 것으로 알려져 있다.^{1,4} 국외에서는 자궁샘근육종이 있는 여성 환자에서 뇌경색이 발생한 증례가 지속적으로 보고되었지만, 국내에서는 아직 이에 대한 보고나 구체적 논의와 인식이 없는 실정이다. 저자들은 자궁샘근육종이 있는 중년 여성에서 반복적으로 뇌경색이 발생한 증례를 보고하면서, 양성질환으로 알고 있는 자궁샘근육종에서 발생하는 뇌경색의 발병 기전과 치료 방법에 대해 논하고자 한다.

Received December 17, 2021 Revised February 24, 2022

Accepted February 24, 2022

Address for correspondence: Kyung-Pil Park, MD

Department of Neurology, Pusan National University Yangsan Hospital, Pusan National University School of Medicine, 20 Geumo-ro, Yangsan 50612, Korea

Tel: +82-55-360-2451 Fax: +82-55-360-2152

E-mail: kppark@pusan.ac.kr

*This work was supported by a 2-Year Research Grant of Pusan National University.

증례

49세 여성이 갑자기 말이 어눌하고 좌측 팔다리에 힘이 빠져 응급실로 왔다. 의식은 명료하고, 구음장애와 좌측 편마비가 있고, 좌측 팔다리와 몸통의 통각이 다소 저하되어 있었다. 과거 병력 상 45세 때 잠깐의 의식 소실과 좌측 시야 이상이 있어 뇌경색 진단받고(Fig. 1-A, B), 아스피린과 항고혈압약을 복용하고 있었다. National Institutes of Health (NIH) 뇌졸중척도는 10점이고, 증상 발생 1시간 18분만에 내원하여 정맥내혈전용해제를 투여하였다. 입원 후 환자의 편마비 등의 신경계증상은 조금씩 호전되었다. 확산자극영상에서 우측 측두엽의 급성뇌경색이 확인되었다(Fig. 1-C, D). 흉벽경유심초음파, 식도심초음파 및 24시간홀터감시에서 심인성색전증의 위험인자는 발견되지 않았다. 기본 혈액검사 및 다양한 혈액응고이상검사에서도 특이 소견은 보이지 않았다. 입원하여 항혈소판제로 치료 중 많은 양의 질출혈과 함께 빈혈 소견이 있었다. 질출혈의 원인을 알기 위해 시행한 복부 초음파검사서 자궁샘근육종을 확인하였다. 산부인과와 협진하여 생식샘자극호르몬방출호르몬작용제(Gonadotropin-releasing hormone agonist)인 류프로라이드(leuprolide)를 3개월 간격으로 두 차례 주사하여 가성폐경을 유도하였다. 퇴원 후에는 외래에서 클로피도그렐과 아토르바스타틴, 암로디핀을 복용하면서 경과 관찰하였다. 2년 후인 51세 때 갑자기 좌측 하지 위약감과 좌측 상하지 감각저하가 발생하여 응급실로

다시 내원하였다. 최근에 과다월경이 자주 발생하여 복용하던 클로피도그렐을 자의로 중단하곤 하였다. 확산강조영상에서 양측 대뇌

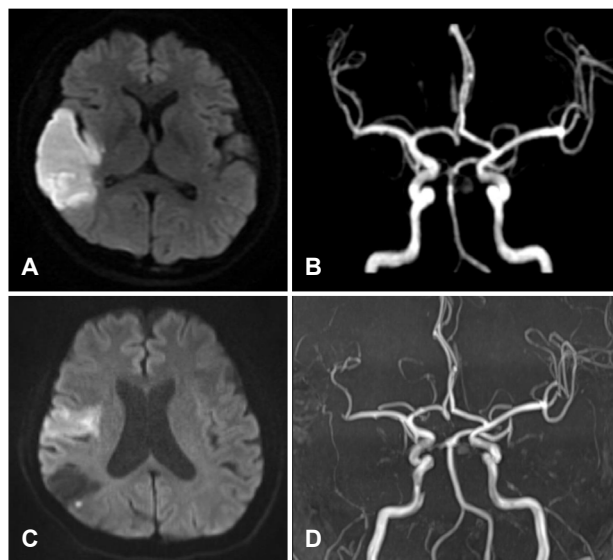


Figure 1. (A, B) The first event. Acute cerebral infarction in right temporal lobe on diffusion-weighted imaging (DWI) at her age 35 in other hospital. (C, D) The second event of acute cerebral infarction is shown in right frontotemporal area on DWI, and the occlusion of branch of right middle cerebral artery on magnetic resonance imaging at her age 49, first presented in our hospital.

피질 및 피질하영역과 양측 소뇌에 다발성뇌경색이 보였고, 혈관영상에서는 이전과 큰 차이는 보이지 않았다(Fig. 2-A-C). 흉벽경유심초음파, 식도심초음파와 24시간 홀터감시를 다시 실시하였으나 역시 특이 소견은 보이지 않았다. 혈액검사 상 혈색소가 7.1 g/dL로 감소되어 있고, hsC반응단백질 1.13 mg/dL (참고치 0-0.5 mg/dL), D이합체(D-dimer) 3.16 µg/mL (참고치 <0.5 µg/mL), CA125 199.9 U/mL (참고치 0-35 U/mL), CA19-9 54.9 U/mL (참고치 0-35 U/mL)로 증가되어 있었으며 프로트롬빈시간/활성화부분트롬보플라스틴시간(prothrombin time [PT]/activated partial thromboplastin time)과 섬유소원(fibrinogen)은 정상이었다. 복부 컴퓨터단층촬영과 복부 초음파검사서 이전에 알고 있었던 자궁섬근육증이 더욱 비대해져 있었다(Fig. 3) 류프롤라이드를 다시 1회 주사하였고, 와파린 투약을 시작하였다. 증상은 현저히 호전되어 퇴원하였다. 이후 환자가 산부인과 치료와 수술을 거부하여 자궁섬근육증에 대한 치료는 하지 않았다. 15개월 후인 52세 때 우측 상지 위약감 발생하여 다시 내원하였고, 확산강조영상에서 양측 운동피질부위에 다발성뇌경색이 보였다(Fig. 2-D-F). 과다월경 때문에 와파린을 자의로 중단할 때가 많았으며, 내원 당시 PT 국제표준화비율(international normalized ratio, INR) 1.09였고, 종양표지자 추적 관찰검사에서는 D-dimer 2.61 µg/mL, CA125 345.2 U/mL, CA19-9 94.0 U/mL였다. 와파린을 증량하면서, 산부인과와 상의하여 호르몬 치료로 자궁의 크기를 줄인 후 자궁전절제술을 계획하였다.

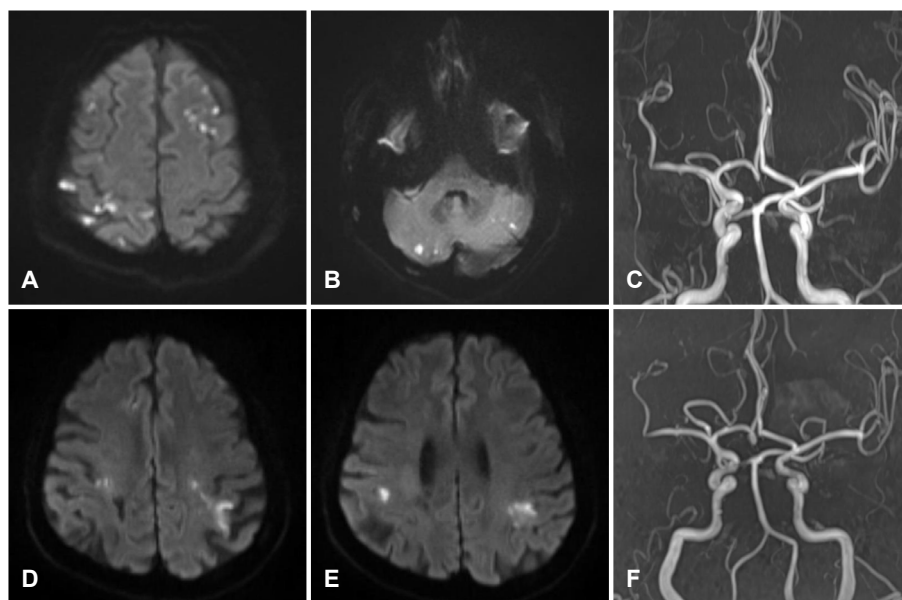


Figure 2. (A-C) The third attack: diffusion-weighted imaging (DWI) shows bilateral multifocal cerebral and cerebellar infarction at her age 51. (D-F) The fourth event at her age 52; DWI shows multiple infarctions at bilateral frontal cortex and subcortex. Magnetic resonance angiography shows no interval change compared to the second and third episodes.

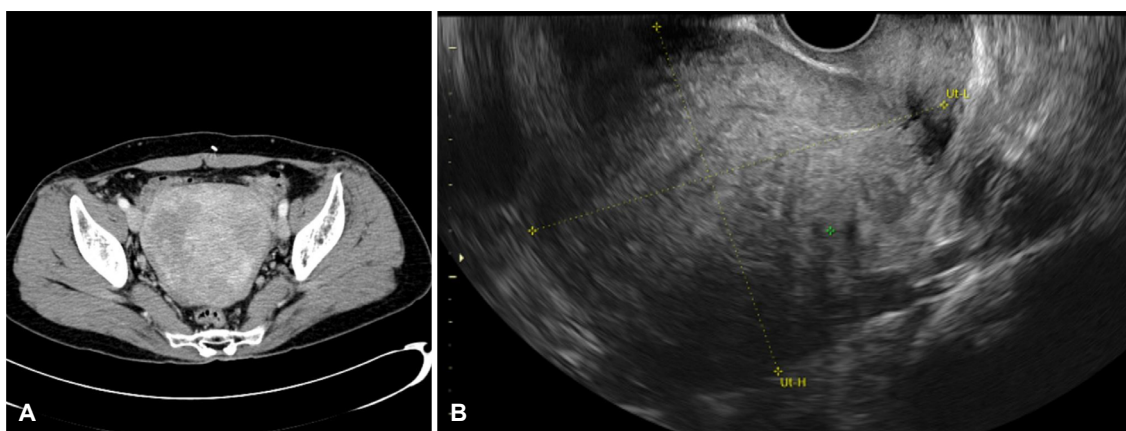


Figure 3. (A) Contrast-enhanced pelvic computed tomography reveals the enlarged uterus with heterogenous enhancement suggesting uterine adenomyosis. (B) Pelvic ultrasonography shows markedly enlarged uterus compatible with adenomyosis.

하지만 호르몬 치료 이후 영구 폐경이 유도되었고, 초음파검사에서 자궁의 크기도 감소하여 수술은 시행하지 않았다. 마지막 뇌경색으로부터 10개월 후 종양표지자 추적 관찰검사에서 CA125 12.8 U/mL, CA19-9 6.7 U/mL로 모두 정상화되었으며, 외과란을 정기적으로 복용하면서 현재까지 뇌경색 재발은 없는 상태로 경과 관찰 중이다.

고 찰

본 증례의 환자는 7년에 걸쳐 네 차례 다양한 혈관 영역의 뇌경색이 재발하였다. 고혈압 이외에는 뇌혈관질환의 위험인자가 없는 비교적 젊은 여성이며, 반복적인 검사에서도 심장이나 대동맥색전증의 위험인자는 발견되지 않았다. 뇌경색의 재발 시기에는 복부 초음파와 복부 전산화단층촬영에서 자궁샘근육증으로 자궁이 매우 비대해져 있었으며, 혈중 D-dimer와 CA125, CA19-9 등의 수치가 현저히 증가되어 있었다. 따라서 환자에서의 반복적인 뇌경색은 비대해진 자궁샘근육증과 이와 관련된 혈액응고이상과 관련되어 있을 가능성이 매우 높다.

최근까지 자궁샘근육증과 관련된 뇌경색은 국외에서는 드물지만 꾸준히 보고되고 있는데, 대부분의 증례에서 CA125, CA19-9 등의 종양표지자와 D-dimer의 혈중 수치가 현저히 증가되어 있다.^{3,5-7} 이 중에서도 CA125 항원은 점액종양표지자(mucinous tumor marker)로서 난소 악성종양이나 다른 종류의 악성종양 환자에서 높은 혈중 농도를 보이고, 이 경우 뇌경색 등 혈전증의 발생과 관련되어 있어, 혈액의 응고항진성(hypercoagulability)에 관여하는 것으로 알려져 있다.⁸ 본 증례에서도 뇌경색이 발생한 급성기에 측정된 CA125와 CA19-9 수치가 현저히 증가되어 있다가, 안

정기에 접어들어 정상화된 점은 이 점액종양표지자의 증가가 급성기 뇌경색의 과응고 상태와 관련성이 있고, 뇌경색 발생의 기전에 관여할 것이라는 것을 암시한다. 이와 관련된 실험 연구에도 부분적으로 정제된 점액은 응고인자를 활성화하여 응고항진성을 유발한다는 것이 보고되어 있다.⁹ 하지만 일부 증례에서는 CA125 농도가 뇌경색의 급성기에도 의미 있게 증가하지 않는 경우도 있어, 점액종양표지자와 관련된 기전 이외에도 월경과 관련된 응고인자의 활성화나 조직인자의 증가 및 비세균성 혈전심내막염이나 빈혈 등의 더 다양한 원인이 관여할 수 있을 것으로 추측된다.^{5,10} 그럼에도 자궁샘근육증과 같은 양성종양에서 CA125, CA19-9와 같은 종양표지자의 증가가 혈전증의 중요한 요인일 수 있음은 매우 흥미로우며, 향후 이런 점액종양표지자의 뇌경색과 혈전증에서의 역할에 대한 연구가 필요할 것으로 보인다.

뇌경색이 발생한 자궁샘근육증 환자에서 치료에 대해서는 아직도 논란이 있다. 자궁샘근육증은 양성질환으로 일반적인 치료는 호르몬억제요법이나 근치수술 치료가 있다.⁵ 호르몬억제요법은 장기간 사용시에 에스트로겐을 감소시켜 골밀도 감소 위험이 있고, 호르몬 치료를 중단할 경우 본 증례에서와 같이 자궁샘근육증이 다시 악화되고 뇌경색이 재발한 증례도 보고되었다.^{4,10} 뇌경색이 발병한 자궁샘근육증은 마치 악성종양에서처럼 종양표지자인 CA125를 증가시키고 응고항진을 유발하기 때문에 치료 역시 악성종양에서처럼 원발종양의 제거가 중요한 치료 방법이 될 수 있다. 혈전증 예방을 위해 어떤 항혈소판제나 항응고제를 사용하는 것이 효과적인지는 아직 불명확하다. 하지만 본 증례에서 보는 바와 같이 항혈소판제나 항응고제의 사용은 질과다출혈, 빈혈을 야기하여 투약 순응도가 떨어져 효과적인 약물 치료가 어렵고, 사용하는 중에도

뇌경색 등을 유발할 수 있다.¹⁰ 따라서, 혈전증의 위험이 높거나 반복적인 혈전증을 야기하는 경우는 초기부터 자궁전절제술 등의 적극적인 수술 치료 방법을 고려하여야 할 것이다.

자궁샘근증은 비교적 흔한 부인과 양성종양이지만, 점액종양표지자의 증가와 기타 기전으로 응고항진성을 유발하여 반복적인 뇌경색의 원인이 될 수 있다. 치료의 선택에 있어서는 환자 나이나 뇌경색 유발 기전 등이 고려되어야 하겠지만, 필요시 단기간의 보조적 호르몬억제 치료 후 근본적인 자궁전절제술을 하는 것이 반복적인 뇌경색을 막아 장기적인 뇌경색의 예방에 도움이 될 것이라고 생각한다.

REFERENCES

1. Nakamura Y, Kawamura N, Ishiko O, Ogita S. Acute disseminated intravascular coagulation developed during menstruation in an adenomyosis patient. *Arch Gynecol Obstet* 2002;267:110-112.
2. Akira S, Iwasaki N, Ichikawa M, Mine K, Kuwabara Y, Takeshita T, et al. Successful long-term management of adenomyosis associated with deep thrombosis by low-dose gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Clin Exp Obstet Gyn* 2009;36:123-125.
3. Yamashiro K, Furuya T, Noda K, Urabe T, Hattori N, Okuma Y. Cerebral infarction developing in a patient without cancer with a markedly elevated level of mucinous tumor marker. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:619.e1-619.e2.
4. Yamashiro K, Tanaka R, Nishioka K, Ueno Y, Shimura H, Okuma Y, et al. Cerebral infarcts associated with adenomyosis among middle-aged women. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:910.e1-910.e5.
5. Okazaki K, Oka F, Ishihara H, Suzuki M. Cerebral infarction associated with benign mucin-producing adenomyosis: report of two cases. *BMC Neurol* 2018;18:166.
6. Yin X, Wu J, Song S, Zhang B, Chen Y. Cerebral infarcts associated with adenomyosis: a rare risk factor for stroke in middle-aged women: a case series. *BMC Neurol* 2018;18:213.
7. Zhao Y, Zhang Y, Yang Y. Acute cerebral infarction with adenomyosis in a patient with fever: a case report. *BMC Neurol* 2020;20:210.
8. Jovin TG, Boosupalli V, Zivkovic SA, Wechsler LR, Gebel JM. High titers of CA-125 may be associated with recurrent ischemic strokes in patients with cancer. *Neurology* 2005;64:1944-1945.
9. Pineo GF, Regoeczi E, Hatton MW, Brain MC. The activation of coagulation by extracts of mucus: a possible pathway of intravascular coagulation accompanying adenocarcinomas. *J Laboratory Clin Medicine* 1973;82:255-266.
10. Aso Y, Chikazawa R, Kimura Y, Kimura N, Matsubara E. "Recurrent multiple cerebral infarctions related to the progression of adenomyosis: a case report." *BMC Neurol* 2018;18:119.