ORIGINAL ARTICLE

뇌경색으로 진단된 환자에서의 골수증식종양

장명희¹, 이지은², 이민영³, 김경하³국민건강보험공단 일산병원 ¹종양혈액내과, ²신경과, ³순천향대학교 의과대학 서울병원 종양혈액내과

Myeloproliferative Neoplasm in Newly Diagnosed Acute Ischemic Stroke Patients

Myung Hee Chang¹, Ji Eun Lee², Min-Young Lee³, Kyoung Ha Kim³¹Division of Oncology-Hematology, Department of Internal Medicine and ²Department of Neurology, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, Goyang; ³Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea**Objective:** Myeloproliferative neoplasm (MPN) is considered as one of the risk factors of ischemic stroke. Some MPN patients manifest stroke as their first symptom. Our purpose was to assess diagnostic rate of MPN in newly diagnosed acute ischemic stroke patients.**Methods:** This study was performed using National Health Insurance Service Ilsan Hospital dataset. Data retrieving was performed by defining the patient with coding of acute ischemic stroke from January 2013 to June 2017. We selected only the patients who had checked brain magnetic resonance imaging and complete blood cell count (CBC) in emergency room or on admission. Among the results of CBC finding, hemoglobin and platelet count were analyzed. Erythrocytosis was defined >16.5 g/dL (male), >16 g/dL (female) according to revised World Health Organization (WHO) classification of polycythemia vera (PV) criteria. Thrombocytosis was >450,000/μL according to revised WHO classification of essential thrombocythemia (ET).**Results:** Total number of newly diagnosed acute ischemic stroke was 1,613 patients. Seven patients (0.43%) were diagnosed MPN (ET=2, PV=5) after ischemic stroke. Patients who had thrombocytosis and erythrocytosis were 18 and 105, respectively. Three patients who had thrombocytosis were diagnosed MPN (ET=2, PV=1). Two patients with erythrocytosis were diagnosed MPN (PV=2). Two patients had both thrombocytosis and erythrocytosis, and two of them were diagnosed PV. Seventy-one patients who had erythrocytosis were normalized in follow-up period. Six patients who had thrombocytosis and 30 patients who had erythrocytosis did not further evaluate.**Conclusion:** CBC has to be carefully read and MPN can be suspected. Diagnosis must be confirmed by hematologist to initiate appropriate treatment. It is important to recognize suspected MPN patients to prevent stroke.**Keywords:** Stroke; Myeloproliferative neoplasm; Erythrocytosis; Thrombocytosis

서론

2016년 통계청 사망원인통계에 의하면 국내의 뇌혈관질환으로 인한 사망률은 악성신생물(암), 심혈관질환 다음으로 3번째 높은 수치를 나타낸다. 이 중 대부분은 뇌혈관이 막혀 발생하는 뇌경색

으로 고혈압, 동맥경화증, 심방세동 등이 흔한 위험인자이다. 이 외에 골수증식종양(myeloproliferative neoplasm, MPN)도 뇌경색의 위험인자로 일부의 골수증식종양 환자는 첫 증상이 뇌경색이기도 하여 간단한 전체혈구검사(complete blood cell count, CBC)를 통해 뇌경색의 위험인자를 빨리 확인하는 것도 예방에 중요하다.

Correspondence to: Kyoung Ha Kim

Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital, 59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 04401, Korea

Tel: +82-2-709-9034, Fax: +82-2-710-3194, E-mail: kyoungha@schmc.ac.kr

Received: Sep. 11, 2018 / Accepted after revision: Jun. 10, 2019

© 2019 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/4.0/>).

현재까지 뇌경색과 CBC 결과에 대한 연관관계는 연구결과마다 상이하다. 여러 연구에서 빈혈 자체가 뇌경색의 위험인자이고 또한 나쁜 예후를 예측하는 인자임이 밝혀졌고[1], 또 다른 연구는 혈소판증가증뿐만 아니라 혈소판감소증도 위험인자일 수 있음을 보였[2]. 백혈구증가증, 적혈구증가증 또한 뇌경색과의 연관성이 일부 연구에서 밝혀져 있다[3,4]. 실제 본태성 혈소판증가증(essential thrombocythemia, ET) 환자에서 뇌경색이 10.7% (11/102) 발생된다는 연구가 있으나 뇌경색으로 MPN이 진단된 연구는 몇 개의 증례보고만 있는 상태이다[5].

본 연구는 2013년 1월 1일부터 2017년 6월 30일 사이 뇌경색으로 첫 진단받은 환자들의 진단 당시 CBC 결과를 확인하여 ET, 진성적혈구증가증(polycythemia vera, PV) 기준에 맞는 환자들의 실제 MPN 진단비율을 확인하고 진단 시 CBC 결과의 의미를 확인해 보고자 함이다.

대상 및 방법

국민건강보험공단 일산병원에서 2013년 1월 1일부터 2017년 6월 30일 사이 뇌경색으로 첫 진단받은 환자로, 뇌경색 진단은 International Classification of Diseases, 10th revision의 I638, I639, I6300, I6301, I6302, I6308, I6309, I6310, I6311, I6312, I6318, I6319, I6320, I6321, I6322, I6328, I6329, I6330, I6331, I6332, I6333, I6338, I6339, I6340, I6341, I6342, I6343, I6348, I6349, I6350, I6351, I6352, I6353, I6358, I6359, I6360으로 코딩된 환자를 대상으로 하였다. 이 환자들은 모두 뇌 자기공명영상(magnetic resonance imaging)으로 진단되었고 응급실 혹은 입원 당시 시행한 첫 CBC 결과로 분석하였다.

Table 1. Patients who had thrombocytosis (N = 18)

Variable	Value
Age (yr)	72 (41–81)
Sex (male:female)	10:8
White blood cell (/μL)	11,910 (5,530–19,850)
Hemoglobin (g/dL)	11.5 (5.7–20.3)
Platelet (/μL)	520,000 (457,000–749,000)

Values are presented as mean (range) or number. Platelet > 450,000/μL.

Table 2. Newly diagnosed myeloproliferative neoplasm patients who had previous thrombocytosis

Sex/age (yr)	White blood cell (/μL)	Hemoglobin (g/dL)	Platelet (/μL)	Diagnosis
F/68	9,760	15.0	749,000	PV
M/46	11,830	17.3	568,000	PV
F/77	16,040	20.3	522,000	PV
M/76	18,300	10.5	741,000	ET
M/65	19,850	13.8	593,000	ET

F, female; M, male; PV, polycythemia vera; ET, essential thrombocythemia.

혈소판증가증과 적혈구증가증의 기준은 개정된 World Health Organization classification (2017)의 기준인 혈소판 450,000/μL 이상, 남자는 혈색소(hemoglobin, Hb) 16.5 g/dL 이상, 여자는 Hb 16 g/dL를 기준으로 하였다. 실제 혈소판증가증과 적혈구증가증이 있었던 환자만 후향적으로 차트 리뷰를 진행하였다. 국민건강보험공단 일산병원 임상시험심사위원회에서 연구계획서를 승인하였으며, 후향적 연구이기 때문에 연구대상자들에 대한 동의는 면제되었다.

결 과

전체 환자 수는 1,613명이었고, 뇌경색 이후 5명은 PV, 2명은 ET로, MPN을 진단받은 환자는 7명(0.43%)이었다. 혈소판증가증이 있었던 환자는 18명이었으며 나이는 평균 72세(범위, 41–81세), 남자 10명, 여자 8명이었다. 평균 백혈구 수치는 11,910/μL(범위, 5,530–19,850/μL), Hb 11.5 g/dL(범위, 5.7–20.3 g/dL), 혈소판 520,000/μL(범위, 457,000–749,000/μL)이었다(Table 1). 뇌경색 후 2명은 ET, 3명은 PV로 진단받았고(Table 2), 1명은 뇌경색 6년 전 ET 진단을 받았으나 약 순응도가 떨어져 CBC 조절이 잘 안 된 상태였고, 또 다른 1명은 3년 전 ET 진단 후 hydroxyurea 복용하며 CBC 조절이 잘 되는 상태에서 뇌경색이 발생하였다. 2명은 각각 대장암, 폐암으로 치료 중이었고 2명은 위궤양으로 인한 출혈이 동반되어 있는 상태에서 뇌경색이 진단되었다. 1명은 뇌경색 악화로 사망하였으며, 6명은 추가적인 검사가 없었다(Table 3).

적혈구증가증인 환자는 105명이었으며 평균 나이는 58세(범위,

Table 3. Patients who not had myeloproliferative neoplasm test with thrombocytosis

Sex/age (yr)	White blood cell (/μL)	Hemoglobin (g/dL)	Platelet (/μL)
M/80	16,560	10.7	505,000
F/73	7,090	13.4	490,000
M/41	13,020	17.2	494,000
M/81	13,220	13.0	473,000
F/41	13,350	11.6	470,000
F/49	9,100	10.7	457,000

M, male; F, female.

Table 4. Patients who had erythrocytosis (N = 105)

Variable	Value
Age (yr)	58 (15–83)
Sex (male:female)	95:10
White blood cell (/μL)	8,160 (4,350–32,160)
Hb (g/dL)	17 (16.1–20.1)
Platelet (/μL)	218,000 (55,000–522,000)

Values are presented as mean (range) or number. Male: Hb > 16.5 g/dL; female: Hb > 16 g/dL.

Hb, hemoglobin.

Table 5. Patients who had thrombocytosis and erythrocytosis

Sex/age (yr)	White blood cell (/μL)	Hemoglobin (g/dL)	Platelet (/μL)	Diagnosis
M/46	11,830	17.3	568,000	PV
F/77	16,040	20.3	522,000	PV
M/41	13,020	17.2	494,000	Follow-up loss

M, male; F, female; PV, polycythemia vera.

15–83), 남자 95명, 여자 10명이었다. 평균 백혈구 수치는 8,160/μL (범위, 4,350–32,160/μL), Hb 17 g/dL (범위, 16.1–20.1 g/dL), , 혈소판 218,000/μL (범위, 55,000–522,000/μL)이었다(Table 4). 2명은 PV로 진단되었으며, 71명은 재검 후 정상화되었고, 30명의 환자는 추가검사가 없는 상태였다. 3명의 환자는 혈소판증가증과 적혈구증가증이 모두 있었고, 이 중 2명은 PV로 진단되었고 1명은 추적관찰이 되지 않아 MPN 진단은 확인되지 않았다(Table 5).

고 찰

뇌경색의 위험인자 중 하나인 MPN은 간단한 CBC검사만으로도 진단율을 높일 수 있어 빠른 인지가 중요하다. 본 연구에서는 실제 뇌경색 발생 후 MPN 진단된 환자가 7명(0.43%)으로 타 연구에 비해 높지는 않았다[6]. 이는 추적검사가 없는 환자가 많아 실제 MPN 진단율은 이보다는 높을 것으로 예상된다.

본 연구의 제한점으로는 MPN 이외 다른 뇌경색의 원인을 배제하지 못했으며 실제 MPN으로 진단된 환자 수가 적어 추가적인 분석이 진행되지 못하였다. 비록 많은 환자 수는 아니지만 MPN 조기 발견이 뇌경색을 예방할 수 있는 인자임은 분명하였고, 실제 1명의 환자는 이전부터 CBC 이상이 있었으나 MPN에 대한 검사가 없어

위험인자 교정이 되지 않은 채 뇌경색이 발생하였다. 또한 뇌경색 진단 이후에도 MPN을 빨리 진단해 재발되는 혈전증을 예방하는 것도 매우 중요하다.

본 연구의 제한점으로는 후향적 연구이며, 뇌경색 진단 당시 CBC 이후 추적검사가 없는 환자들이 많아 실제 정확한 MPN 유병률을 알기가 어려웠다는 점이다. 그러나 실제 임상에서 CBC에 대한 중요성이 간과되어 MPN 진단이 늦어지는 점을 본 연구를 통해 확인한 점은 의의가 있겠다. 이에 대해 뇌경색의 위험인자 제거를 위한 한 방법으로 MPN 조기발견을 위한 CBC 해석에 대한 교육이 앞으로 더욱 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Chang YL, Hung SH, Ling W, Lin HC, Li HC, Chung SD. Association between ischemic stroke and iron-deficiency anemia: a population-based study. *PLoS One* 2013;8:e82952.
2. Furlan JC, Fang J, Silver FL. Outcomes after acute ischemic stroke in patients with thrombocytopenia or thrombocytosis. *J Neurol Sci* 2016;362:198-203.
3. Nardi K, Milia P, Eusebi P, Paciaroni M, Caso V, Agnelli G. Admission leukocytosis in acute cerebral ischemia: influence on early outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:819-24.
4. Furlan JC, Fang J, Silver FL. Acute ischemic stroke and abnormal blood hemoglobin concentration. *Acta Neurol Scand* 2016;134:123-30.
5. Richard S, Perrin J, Baillot PA, Lacour JC, Ducrocq X. Ischaemic stroke and essential thrombocythemia: a series of 14 cases. *Eur J Neurol* 2011;18:995-8.
6. Gonthier A, Bogousslavsky J. Cerebral infarction of arterial origin and haematological causation: the Lausanne experience and a review of the literature. *Rev Neurol (Paris)* 2004;160:1029-39.