

경한 급성뇌경색 환자에서 정맥내 혈전용해술 및 기계적 혈전제거술



김 대 현

동아대학교 의과대학 신경과학교실

Intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy in patients with mild acute ischemic stroke

Dae-Hyun Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

More than 50% of all patients with ischemic stroke clinically present with mild neurological deficit. Despite the mild initial clinical presentation, a high percentage of these patients develop stroke progression with consequent disability, recurrent stroke, or death at follow-up. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 4.5 h has been proven to be an effective treatment for acute ischemic stroke, but the risk-benefit ratio of this therapeutic approach remains still unclear in cases of mild strokes. Compared with other agents, tenecteplase appears to be a pharmacologically superior and possibly safer thrombolytic agent, which is therefore ideal for use in this patient group.

Large artery occlusion is an important predictor of early neurological deterioration or poor outcomes in patients with acute ischemic stroke presenting with mild symptoms. Current guidelines do not recommend endovascular thrombectomy in patients with National Institutes of Health Stroke Scale score of < 6 points. However, previous retrospective cohort studies have reported that endovascular thrombectomy showed promising results in cases of acute mild ischemic stroke with large vessel occlusion. Treatment decisions in patients with mild ischemic stroke should be individualized depending on clinical and radiological features. We have reviewed the prognosis of mild strokes, efficacy of intravenous thrombolysis and endovascular thrombectomy, and the role of neurovascular imaging in treatment decision making in this patient population.

Key Words: Mild ischemic stroke, Thrombolysis, Mechanical thrombectomy

서 론

많은 뇌졸중 환자들이 경한 뇌경색으로 입원해서 치료받고 있지만 경한 뇌경색(mild ischemic stroke)의 명확한 정의는 정해져 있지 않다. 기존 연구에서 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) 점수를 기준으로 3-10 점까지 다양한 정의를 사용하고 있는데, 대부분의 연구는 3점, 5점 이하를 경한 뇌경색 기준으로 삼고있다.¹ 국내외 뇌경색 환자의 약 50% 이상이 내원시 NIHSS 5점 이하인데^{2,3} 이런 경

한 환자들은 구급차 이용률이 낮고 병원도착 시간도 늦고 내원 후 혈전용해제 투여까지 시간도 늦다고 알려져 있다. 경한 뇌경색환자에서 혈전용해제 주사나 혈관내 혈전제거술을 포함한 급성기 치료에 대해서는 명확한 치료 기준이 확립되어 있지 않다. 본 논문에서는 경한 뇌경색 환자의 급성기 치료에 대한 효과와 근거에 대해 살펴보고자 한다.

본 론

1. 경한 뇌경색 환자의 예후

뇌경색 발병 초기에 경한 증상을 보이는 환자 중 약 30%에서 3개월 후 좋지 못한 예후를 보인다.⁴ 이런 증상의 악화는 뇌세포의 부종, 내과적 합병증, 초기 뇌졸중 악화 또는 재발 등으로 인해 발생한다. 그런데 경한 뇌경색 환자는 초

Dae-Hyun Kim, MD, PhD

Department of neurology, Dong-A University College of Medicine,
3-Ga, Dongdaeshin-dong, Seo-gu, Busan, 602-715, Korea

Tel: +82-51-240-5570 Fax: +82-51-257-2001

E-mail: kdh6542@hanmail.net

Table 1. 2018 Guideline for the early management of patient with acute ischemic stroke (A guideline for healthcare professionals from the AHA/ASA)

Intravenous Alteplase		COR	LOE
Severity, 0-3 hours window	For patients with mild but disabling stroke symptoms, IV alteplase is indicated within 3 h from symptom onset of ischemic stroke. There should be no exclusion for patients with mild but nonetheless disabling stroke symptoms, in the opinion of the treating physician, from treatment with IV alteplase because there is proven clinical benefit for those patients.	I	B-R
	Within 3 h from symptom onset, treatment of patients with mild ischemic stroke symptoms that are judged as nondisabling may be considered. Treatment risks should be weighed against possible benefits; however, more study is needed to further define the risk-to-benefit ratio.	IIb	C-LD
Severity, 3-4.5 hours window	For otherwise eligible patients with mild stroke presenting in the 3- to 4.5-hour window, treatment with IV alteplase may be reasonable. Treatment risks should be weighed against possible benefits.	IIb	B-NR

COR; Class of Recommendations, LOE; Levels of Evidence, R; Randomized, LD; Limited data, NR; Nonrandomized.

기 내원시 혈전용해제 치료나 혈관내 혈전제거술보다 항혈소판제나항응고제를 투여하는 경우가 많다. 혈전용해제를 투여 받지 않은 환자에서 증상 악화와 관련된 인자들은 고령, 당뇨병, 대뇌혈관 폐쇄 및 협착, 높은 NIHSS 점수 등으로 알려져 있다.⁵ 그러나, 혈전용해제를 투여하더라도 30% 환자에서 좋지 못한 예후를 보인다. 혈전용해제 투여 후에 예후와 관련된 인자로는 당뇨병, 높은 NIHSS 점수, 피질하 뇌경색 등으로 보고하고 있다.⁶

2. 혈전용해제 주사(Intravenous thrombolysis)

뇌경색 발생 후 4.5 시간 이내에 정맥내 tissue plasminogen activator (tPA) 투여효과는 여러 연구를 통해서 충분히 입증되었지만, 경한 뇌경색 환자에서 tPA 효과는 아직도 명확히 증명되어 있지 않다.⁴ 그 이유는 기존의 tPA 효과에 대한 대부분의 연구들이 경한 뇌졸중 환자들을 제외하고 진행되었기 때문이다. 그러나 기존의 무작위 배정연구에서 NIHSS 4점 이하의 소수 환자들만 분석한 메타분석과 국내 외 다기관 뇌졸중 레지스트리에서 증상 발생 후 4.5시간 이내에 NIHSS 5점 이하로 내원한 환자를 대상으로 propensity matching 연구에서 tPA 유효성을 보고하였다.^{7,8}

현재 뇌졸중 진료지침에서 경한 증상을 가진 급성기 뇌경색 환자라도 장애를 남길만한 뇌경색(disabling ischemic stroke)에는 tPA 제외기준이 아니라 적응증이 됨을 제시하고 있다.⁹ 그러나, 경한 뇌경색이나 장애를 남길만한 뇌경색에 대한 정의는 언급하지 않았고 tPA를 투여는 각 병원 각 의사에 따라 다른 결정을 내리고 있는 실정이다. 일반적으로 장애를 남길만한 뇌경색 증상은 언어장애, 손위약, 보행장애, 시야장애 등을 기준으로 하고 있다.

최근에 NIHSS 5점 이하의 경한 뇌경색 환자 중 장애를

남길만한 신경학적 증상을 가진 환자를 제외하고 경한 비장애성 뇌졸중(mild nondisabling stroke) 환자를 대상으로 tPA와 아스피린을 비교한 무작위 배정연구에서 tPA 유효성을 증명하지 못하였다.¹⁰ 기상이 발견된 뇌경색 환자 중 DWI-FLAIR mismatch를 가진 환자들 대상으로 tPA 효과를 증명한 Wake-Up Stroke¹¹ 연구에서 경한 뇌경색으로 추측되는 소동맥 뇌경색과 비소동맥 뇌경색 환자에서 tPA 효과 차이는 없어서 혈관 폐쇄 유무와 관련없이 4.5 시간이 경과한 경한 뇌경색 환자에서도 tPA 효과에 대한 가능성을 제시하고 있다.¹²

과거 발병후 4.5 시간 이내의 뇌경색 환자중 tPA 사용에서 제외사유 중 가장 많은 경우가 경한 뇌경색과 빠르게 호전을 보이는 뇌경색이었는데 반해 최근에는 경한 뇌경색에서도 tPA 사용이 꾸준히 증가하는 추세에 있다. 그러나 초기에 극소량의 뇌출혈도 경한 뇌경색과 비슷한 증상을 보일 수도 있어서 세심한 뇌영상 확인을 해야하고 tPA 투여중에 철저한 혈압 감시도 필요하다.

최근에 경한 뇌경색에 대해서도 tPA 이외에 다른 혈전용해제를 사용하여 안전하고 효과적으로 혈전용해술을 시행할 수 있는 가능성을 제시하고 있다. 증상 발생 12시간 이내의 대뇌혈관 폐색이 동반된 경한 뇌경색 환자를 대상으로 새로운 혈전용해제 tenecteplase (TNK-tPA)를 0.1 mg/kg와 0.25 mg/kg를 투여하여 효과와 안전성을 증명하였다. 이 연구에서 완전 재관류를 보인 환자들은 입원기간 중 증상악화나 재발이 없었고 좋은 예후를 보이는 경우가 더 많았다.¹³

3. 혈관내 혈전제거술(Endovascular thrombectomy)

경한 뇌경색 환자 중 조기 신경학적 악화는 대뇌혈관의

폐쇄와 가장 관련성이 높다. 발병 후 6시간 이내에 내원한 경한 뇌경색 환자에서 대뇌혈관 폐쇄가 동반되는 경우는 약 5-10% 정도이다.^{5,14} 그러나 대뇌혈관 폐쇄를 동반한 경한 뇌경색 환자에서 혈관내 혈전제거술의 효과는 잘 알려져 있지 않다.

최근 5개의 대규모 혈관내 혈전제거술에 대한 임상연구들의 메타분석에서 대뇌혈관 폐색이 있는 환자에서 혈관내 혈전제거술이 우수한 치료 효과를 보인다는 것을 증명하였다.¹⁵ 이를 토대로 현재 뇌졸중 진료지침에서는 증상 발생 6시간 이내에 NIHSS 6점 이상인 대뇌동맥 혈전증 뇌경색 환자들에 대해서 혈관내 혈전제거술을 시행할 것을 권고하고 있다.⁹ 그러나 5개의 임상연구 중에서 NIHSS 6점 이하의 환자가 포함된 연구는 2개 연구뿐이었고 소수의 환자들만 포함되어 있다. 혈전제거술에 대한 메타분석에서도 NIHSS 10점 이하인 환자군에서는 효과를 증명하지는 못하였다.¹⁵

후향적 코호트 연구에서는 대뇌혈관 폐쇄를 가진 경한 뇌경색에서 혈관내 혈전제거술을 시행했을 때 효과를 증명한 연구들도 있지만,¹³ 최근 NIHSS 5점 이하의 대뇌혈관폐쇄를 가진 뇌경색 환자의 메타분석에서 혈관내 혈전제거술을 시행했을 때 내과적 치료와 효과가 비슷하였다.¹⁶

한편 대뇌혈관 폐색을 가지고 NIHSS 8점 이하인 환자들을 대상으로 혈관내 혈전제거술을 시행한 군과 내과적 치료중 증상이 악화되는 경우에 응급 혈관내 혈전제거술을 시행한 군을 비교해 보면 양군 간에 차이가 없어서 입원후 철저한 모니터링을 하다가 증상 악화시 응급시술을 하는 것도 치료의 한 선택이 될수 있을 것 같다.¹⁷

정미한 뇌경색 환자에서 혈전제거술에 도움이 될만한 환자를 선정할 수 있으면 효과적인 치료가 이루어질 수 있을 것이다. 최근에는 NIHSS 6점 이상의 뇌경색 환자에서 측부순환 평가, DWI-PWI mismatch, FLAIR hyperintensity 혈관 신호 등을 이용하여 예후를 평가하듯이 경한 뇌경색 환자에서도 이런 영상자료를 이용하면 혈전제거술이 필요한 환자를 선정하는데 도움이 될 수 있을 것이다.^{18,19} 향후에는 경한 뇌경색 환자에서 혈관내 혈전제거술을 통해 효과를 볼수 있는 환자들에 대한 선별기준의 마련과 대규모 임상연구가 필요할 것으로 생각한다.

결론

경한 뇌경색으로 발병한 환자에서 증상 악화나 좋지 못한 예후를 보이는 경우가 많아서 단순히 항혈소판제만 투

여하는 것보다 급성기에 적극적 치료가 필요할 수 있다. 그렇지만 아직 무작위 배정 연구를 통한 tPA나 혈관내 혈전제거술의 효과가 명확히 증명되지 않아서 각 환자들의 특성에 맞는 치료를 시행하여야 한다. 현재 경한 뇌경색 환자에서 새로운 혈전용해제와 혈전제거술에 대한 임상연구가 진행되고 있어 이에 대한 결과를 지켜볼 필요가 있다.

References

1. Fischer U, Baumgartner A, Arnold M, Nedeltchev K, Gralla J, De Marchis GM, Et al. What is a minor stroke? *Stroke*. 2010;41:661-666.
2. Kim BJ, Park JM, Kang K, Lee SJ, Ko Y, Kim JG, Et al. Case characteristics, hyperacute treatment, and outcome information from the Clinical Research Center for Stroke-fifth division registry in South Korea. *J Stroke*. 2015;17:38-53.
3. Reeves M, Khoury J, Alwell K, Moomaw C, Flaherty M, Woo D, et al. Distribution of National Institutes of Health Stroke Scale in the Cincinnati/Northern Kentucky stroke study. *Stroke*. 44:3211-3213.
4. Yu AY, Hill MD, Coutts SB. Should minor stroke patients be thrombolized? A focused review and future directions. *Int J Stroke*. 10:292-297.
5. Coutts SB, Modi J, Patel SK, Aram H, Demchuk AM, Goyal M, et al. What causes disability after transient ischemic attack and minor stroke?: Results from the CT and MRI in the triage of TIA and minor cerebrovascular events to identify high risk patients (CATCH) study. *Stroke*. 2012;43:3018-3022.
6. Kim DH, Lee DS, Nah HW, Cha JK. Clinical and radiological factors associated with unfavorable outcome after intravenous thrombolysis in patients with mild ischemic stroke. *BMC Neurol*. 2018;18:30.
7. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative G. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with Alteplase for acute ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384:1929-1935.
8. Choi JC, Jang MU, Kang K, Park JM, Ko Y, Lee SJ, Et al. Comparative effectiveness of standard care with iv thrombolysis versus without IV thrombolysis for mild ischemic stroke. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001306.
9. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. American Heart Association Stroke C. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49:e46-e110.
10. Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, Sawyer RN, Jr., Starr M, et al. Effect of Alteplase vs aspirin on functional outcome for patients with acute ischemic stroke and minor

- nondisabling neurologic deficits: The PRISMS randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320:156-166.
11. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med*. 2018; 379:611-622.
 12. Barow E, Boutitie F, Cheng B, Cho TH, Ebinger M, Endres M, et al. Functional outcome of intravenous thrombolysis in patients with lacunar infarcts in the WAKE-UP trial. *JAMA Neurol*. 2019;76:641-649.
 13. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41.
 14. Heldner MR, Zubler C, Mattle HP, Schroth G, Weck A, Mono ML, et al. National Institutes of Health Stroke Scale score and vessel occlusion in 2152 patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44:1153-1157.
 15. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016; 387:1723-1731
 16. Shang XJ, Shi ZH, He CF, Zhang S, Bai YJ, Guo YT, et al. Efficacy and safety of endovascular thrombectomy in mild ischemic stroke: Results from a retrospective study and meta-analysis of previous trials. *BMC Neurol*. 2019;19:150.
 17. Dargazanli C, Arquizan C, Gory B, Consoli A, Labreuche J, Redjem H, et al. Mechanical thrombectomy for minor and mild stroke patients harboring large vessel occlusion in the anterior circulation: A multicenter cohort study. *Stroke*. 2017;48:3274-3281.
 18. Kim DH, Lee YK, Cha JK. Prominent FLAIR vascular hyperintensity is a predictor of unfavorable outcomes in non-thrombolysed ischemic stroke patients with mild symptoms and large artery occlusion. *Front Neurol*. 2019;10:722.
 19. Kimmel ER, Al Kasab S, Harvey JB, Bathla G, Ortega-Gutierrez S, Toth G, et al. Absence of collaterals is associated with larger infarct volume and worse outcome in patients with large vessel occlusion and mild symptoms. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28:1987-1992.