



김 범 준

서울의대

Update of acute ischemic stroke management

Beom Joon Kim

Department of Neurology and Cerebrovascular Center, Seoul National University Bundang Hospital

최근 뇌졸중 분야에서 일어난 주요한 변화를 열거한다면, 단연 초급성기 혈관 재개통 치료를 가장 먼저 언급해야 할 것이다. 그 외에도 뇌경색의 이차 예방을 위하여 사용할 수 있는 여러 약물이 개발되어 국내에도 도입되었다는 점도 상당한 변화를 일으켰다고 할 수 있다. 진단적 검사 측면에서도 고해상도 MR을 통하여 혈관 벽의 병리적 변화를 관찰할 수 있게 되었으며, 이식형 심전도 감시 장비 역시 보다 정교한 뇌졸중 재발 예방 전략을 수립하는 데 도움을 주고 있다.

뇌졸중 진료 시스템은 급성기 환자의 구급 이송 시스템 조직 등 사회 제도의 효율적 구성에서 시작하여, 초급성기의 혈관 재개통 치료, 급성기 환자의 병원 내 진료 및 뇌졸중 기전 파악, 다양한 위험 인자를 효과적으로 조절하는 내과적 진료 등 매우 다양한 영역을 포괄하고 있다. 따라서 단지 임상 신경과학의 발전 뿐만 아니라, 순환기내과 및 내분비내과 등 인접 학문 영역 그리고 의료를 둘러싼 국가 정책의 변화까지 염두에 두어야 한다. 본 강의는 그 중에서도 초급성기 혈관 재개통 치료 및 이와 관련된 치료 방침 결정, 그리고 뇌경색 환자의 급성기 치료에 초점을 맞추어, 임상 진료 현장에서 즉각적으로 적용할 수 있는 최신 지견을 훑어 보도록 하겠다.

1. 초급성 뇌경색의 혈관 재개통 치료

2018년 발표된 DAWN 및 DEFUSE 3 임상 시험은 전 세계

의 급성 뇌경색 치료에 혁명적인 변화를 초래하였다. 이후 급성 뇌경색의 혈관 재개통 치료와 관련된 최신 지견은 세 가지 영역으로 나누어 볼 수 있다.

1) 혈관 재개통 치료의 치료 가능 시간 범위 (time window) 확대

2018년에 발표된 WAKE-UP 임상 시험은 MR 영상을 이용하여 뇌경색 발생 시각이 확실하지 않은 환자에서 정맥 내 혈전 용해제 투여 치료의 효과를 검증하였다.¹ WAKE-UP 임상 시험 연구자들은 확산 강조 MR (diffusion-weighted image)에서는 병변이 있으나 FLAIR 영상에서는 병변이 뚜렷하게 나타나지 않은 경우, 뇌경색이 발생한 후 아직 많은 시간이 경과하지 않았다고 가정하였다. 이들 환자에서 정맥 내 혈전 용해제를 투여하는 경우, 증상 발생 90일 시점에 독립적인 일상 생활 (수정 랭킨 척도 0 - 1)이 가능하게 회복될 오즈비가 1.61 [95% 신뢰 구간 1.09 - 2.36]으로 확인되었다. 이 임상 시험을 통하여 그 동안 경험적으로 알려져 있던 확산-FLAIR 불일치 실제 환자에서 정맥 내 혈전 용해제 투여의 기준으로 사용할 수 있다는 점이 새롭게 확인되었다.

2019년에는 EXTEND 임상 시험이 발표되었다.² 통상적으로 정맥 내 혈전 용해제는 증상 발생 이후 4.5시간까지 투여하고 있다. 그런데 현재의 치료 가능 시간 범위(time window)는 뇌졸중 환자를 임상적으로 진단한 후 CT를 통하여 출혈을 배제한 경우에 적용되고 있다. 즉, 앞서 언급한 WAKE-UP 임상 시험과 같이, 치료에 잘 반응할 것으로 예상되는 뇌경색 환자를 별도로 분류하고 선정하는 과정을 거치지 않는다. EXTEND 임상 시험의 연구자들은, 통상적으로 동맥 내 혈관

Beom Joon Kim

Department of Neurology and Cerebrovascular Center, Seoul National University Bundang Hospital
E-mail: Kim.BJ.Stroke@gmail.com

재개통 치료를 결정할 때 이용하는 관류 영상(perfusion image)을 이용하여, 치료 가능한 뇌 조직(salvageable tissue)이 남아 있는 뇌졸중 환자를 선정하였다. 그리고 이들에서 증상 발생 4.5시간에서 9시간 경과한 시점에서 정맥 내 혈전 용해제 투여를 투여해도, 독립적인 일상 생활이 가능하도록 회복될 오즈비가 1.44 [95% 신뢰구간 1.01 - 2.06]으로 증가한다는 사실을 보고하였다.

관류 영상을 이용하여 정맥 내 혈전 용해제 치료가 가능한 환자를 선정하는 전략은, Campbell이 발표한 종합 분석(meta-analysis)에서도 다시금 확인되었다.³

그리고 정상 기능이 확인된 시점으로부터 16시간에서 10일까지 경과한 전방 순환계 폐색 (anterior circulation occlusion) 환자 150명을 분석한 연구가 최근 발표되었다. 이 연구에서 치료 가능한 뇌 조직(salvageable tissue)이 남아 있는 환자는 약 1/3에 이른다는 점이 밝혀졌다. 그리고 이들 환자에서 동맥 내 혈관 재개통 치료를 통하여 3개월 시점에 어느 정도 발병 이전의 기능 상태를 회복(수정 랭킨 척도 0 - 2)하는 오즈비는 11.08 [95% 신뢰구간 1.88 - 108.60]으로 보고되었다. 이 연구는 충분한 치료 가능 뇌 조직이 남아 있다면, 이론적으로는 동맥 내 혈관 재개통 치료의 치료 가능 시간 범위가 사실상 존재하지 않을 수 있다는 점을 시사하고 있다.⁴

2) 경미한 신경학적 증상으로 내원한 환자에서의 혈관 재개통 치료

통상적으로 대혈관 폐색 (large vessel occlusion) 환자에서 경미한 신경학적 증상은 NIHSS score 5점 이하인 경우를 말한다. 대혈관 폐색이 있으나 증상이 경미한 경우, 혈관 재개통 치료를 결정하기는 쉽지 않다. 혈관 재개통 치료를 통하여 신경학적 증상이 개선될 여지는 많지 않으나, 치료 중 발생하는 출혈성 부작용 및 뇌경색 재발 혹은 악화 등에 대한 우려가 더 큰 편이다.

2018년에 발표된 PRISM 임상 시험은 NIHSS score 5점 이하의 환자에서 정맥 내 혈전 용해제 투여와 아스피린 투여를 비교하였다. 이 임상 시험은 연구에서 의도한 목표를 달성하기 어려울 것으로 판단되어 중도에 종료되었다. 종료된 시점에서 목표한 독립적 일상 생활(수정 랭킨 척도 0 - 1)을 회복한 환자의 비율은 두 치료군에서 사실상 차이가 없었다(보정 위험도 차이 - 1.1% [95% 신뢰 구간, -9.4, 7.3]). 그러나 이 연구는 CT를 이용하여 초기 환자 선정을 하였기에, 연구에 등록된 환자 중 10% 이상이 실제로는 뇌졸중이 아닌 것으

로 확인되었다. 이러한 연구 설계 상의 문제점을 본 연구 결과 해석에 고려해야 할 것이다.⁵

앞서 언급한 것과 같이 경미한 신경학적 증상을 갖고 있는 환자는 혈관 재개통 치료를 통하여 얻을 수 있는 이득이 많지 않다는 점을 심각하게 고려하게 된다. 따라서 응급실 내원 시점에서는 경미한 증상만을 보이거나 재원 중 초기 신경학적 악화(early neurological deterioration)를 보일 위험성이 높은 환자를 사전에 예측할 수 있다면, 어느 정도의 합병증과 위험성을 감수하더라도 혈관 재개통 치료를 감행할 수 있을 것이다. 미국의 한 대학 병원 연구진은, 대혈관 폐색이 있거나 응급실 내원 당시 NIHSS score 5점 이하인 환자 중 재원 중 4점 이상의 NIHSS score 증가가 발생한 환자는 19.7%라는 사실을 보고하였다. 그리고 이들 END 발생 환자에서 동맥 내 혈관 재개통 치료를 시행한 경우 그렇지 않은 환자에 비하여 퇴원 시점에 독립적인 일상 생활이 가능한 경우가 73% 대 38%로 현격한 차이를 보인다고 하였다.⁶

현재 경미한 증상을 보이는 대혈관 폐색 환자에 대하여 여러 임상 시험이 추진 혹은 진행 중이다. 이 외중에 후향적으로 환자를 수집하여 보고한 국제 다기관 연구 결과, 증상이 경미한 대혈관 폐색 환자에서 동맥 내 혈관 재개통 치료를 시행한 경우 그렇지 않은 환자에 비하여 3개월 시점에 독립적 일상 생활이 가능한 비율이 89% 대 77%로 유의한 차이가 있다는 점이 알려졌다. 다만 혈관 재개통 치료를 받은 환자에서 무증상 출혈이 17.5% (비치료군 4.6%)로 증가한다는 점을 유의해야 한다.⁷

따라서 대혈관 폐색으로 내원한 환자의 경우, 어느 정도 초기 신경학적 악화가 발생할 위험성을 갖고 있다는 점을 고려해야 한다. 다만 어떠한 환자에서 초기 신경학적 악화가 발생하는지 그리고 어떤 영상 기법을 통하여 이들을 잘 파악할 수 있는지에 대하여 지속적인 연구가 필요하다.

3) 후방 순환계 폐색 환자에서의 혈관 재개통 치료

후방 순환계 폐색, 즉 척추 동맥 혹은 기저 동맥 폐색으로 인한 급성 뇌경색 환자에서는 아직 혈관 재개통 치료의 효능을 검증하는 무작위 배정 임상시험이 그동안 잘 조직되지 못하였다. 그러다가 2020년 발표된 BEST 임상 시험은, 여러 한계가 있기는 하나 후방 순환계 폐색으로 인한 뇌경색에서 혈관 재개통 치료를 할 수 있다는 근거를 제시하였다. 중국에서 시행된 이 임상 시험은 증상 발생 8시간 이내에 내원한 기저 동맥 폐색 환자에서 동맥 내 혈관 재개통 치료와 내과적 치료를 비교하였다.⁸ 그러나 무작위 배정군 사이에서 환자의 이

동이 많이 일어나, 결국 임상 시험이 중도에 중단되었다. 무작위 배정군에 따른 일차 분석에서는 혈관 재개통 치료의 효능이 확인되지 않았다. 그러나 실제로 환자가 받은 치료를 기준으로 한 분석에서, 혈관 재개통 치료를 통해 3개월 시점에 단독 보행이 가능한 정도(수정 랭킨 척도 0 - 3)로 회복되는 오즈비가 3.02 [95% 신뢰구간 1.31 - 7.00]로 그 유의성이 확인되었다. 다만 이 연구는 연구 수행 상에서의 배정군 교차(crossover) 문제가 심각하여, 사실상 무작위 배정 시험이라고 간주하기 어렵다는 한계를 갖고 있다.

또한 중국에서 47개 병원이 참여한 다기관 전향적 환자 등록 연구를 통하여, 24시간 이내에 내원한 기저 동맥 폐색 환자에서 동맥 내 혈관 재개통 치료 시 단독 보행이 가능할 정도로 기능적 회복이 일어나는 오즈비가 4.70 [95% 신뢰구간 2.53 - 8.75]로 증가한다는 사실이 알려졌다.⁹

그 동안 후방순환계 폐색에서는 확고한 증거가 없이 주로 전방순환계 환자에서 도출된 근거를 이용하며, 다급한 환자에서 어쩔 수 없이 동맥 내 혈관 재개통 치료를 시행하는 경우가 잦았다. 그러나 2020년에 발표된 이 연구 결과들에 근거하여, 다른 치료 방법이 없으며 그 예후가 매우 나쁠 것으로 예상되는 기저 동맥 폐색 환자에게 동맥 내 혈관 재개통 치료를 시도할 수 있을 것이다.

2. 혈관 재개통 치료 후의 혈압 관리

현재의 가이드라인에는 혈관 재개통 치료 이후 수축기 혈압 180 mm Hg 이하로 조절하라는 정도로만 권고되고 있다. 이는 임상 시험 등 명확한 근거에 기반한 권고가 아니라, 초기 혈전 용해제 임상 시험에서의 프로토콜에 기반하고 있다. 혈압은 환자 곁에서 직접 측정할 수 있고, 시시각각 변화하는 측정치이며, 약물을 통하여 쉽고 빠르게 조절할 수 있다는 특성을 가진 생체 신호이다. 따라서 혈압을 목표로 하는 임상 시험은 설계 및 수행이 상당히 까다로운 편인데, 이는 혈압 목표를 나누어 무작위 배정을 하더라도 혈압을 조절하는 의사는 배정군을 알 수밖에 없으며, 두 무작위 배정군 사이에서 조절 방식의 오염(contamination)이 일어나기 쉽기 때문이다.

2019년에 발표된 ENCHANTED 임상 시험은 정맥 내 혈전 용해제를 투여 받은 환자를 엄격한 조절(목표 수축기 혈압 130 - 140 mm Hg) 및 통상적인 조절(목표 수축기 혈압 <180 mm Hg)로 무작위 배정하였다.¹⁰ 그 결과 두 군에서 신경학적 기능 회복의 변화는 차이가 없었으나(오즈비 1.01

[95% 신뢰구간 0.87 - 1.17]), 출혈 발생의 오즈비는 0.75 [95% 신뢰구간 0.60 - 0.94]로 엄격한 조절군에서 유의하게 낮았다.

유사한 결과가 동맥 내 혈관 재개통 치료를 받은 다기관 후향적 코호트에서도 확인되었다. 2019년에 발표된 연구에서, 혈관 재개통 치료 후 평균 혈압이 높으면 출혈 위험성이 증가하나 기능적 회복에는 차이가 없다는 점이 밝혀졌다.¹¹ 이 연구진은 이후 후속 연구에서, 환자군을 수축기 혈압 140 이하를 목표로 하는 엄격한 조절군, 160 이하를 목표로 하는 통상 조절군, 180 이하를 목표로 하는 진료 지침 조절군으로 분류하였다.¹² 그런데 이 연구에서는 엄격한 조절군에서 기능적 회복이 더 잘 일어나고 출혈성 합병증의 발생 비율은 큰 차이가 없다는 점을 보고하였다.

통상적으로 급성 뇌경색 환자에서 혈압은 역설적인 영향을 가진다고 생각된다. 혈압이 높으면 결순환(collateral)을 통한 혈액 공급을 증가시켜 뇌허혈 병변의 진행을 예방할 수 있을 것이라고 생각된다.¹³ 그러나 이전의 여러 연구들은 낮은 혈압을 보이는 환자에서 기능적 회복이 더 잘 일어난다는 점을 보고한 바 있다.

이렇게 혈압과 관련된 연구 결과들이 서로 상반되는 결과를 보이는 이유 중 하나로, 일반적으로 혈압 연구의 지표로 사용되는 평균 혈압, 최고 혈압, 최저 혈압 등이 혈압의 생물학적 특성을 충분히 반영하지 못하는 점이 종종 지적된다.

2020년에 발표된 한 연구는 과거 진행된 세 건의 동맥 내 혈관 재개통 치료 임상 시험의 개별 환자 데이터를 종합하였다.¹⁴ 이 연구진은 동맥 내 혈관 재개통 치료를 진행하는 동안 평균 동맥 혈압(mean arterial BP)이 70 mm Hg 이하로 10분 이상 지속되거나 90 mm Hg 이상으로 45분 이상 지속되는 경우, 치료 후 신경학적 기능 회복에 악영향을 미친다는 점을 보고하였다. 그리고 또 다른 연구진은 개별 환자의 자동 조절능(autoregulation) 상태를 모니터링하면서 개별 시점마다 환자에게 최적의 혈압 목표를 새롭게 정의하여 적용할 수 있다는 개념을 제안하고, 이를 실제 환자에서 증명하였다.

이처럼 혈관 재개통 치료 이후 혈압 조절은 비교적 쉽게 할 수 있으면서도, 아직 그 목표 범위를 분명하게 설정하기 어려운 편이다. 현재로서는 동맥 내 혈관 재개통 치료 중 혈압 조절 목표를 일률적으로 정하기보다, 재관류 치료 진행 상황, 발병 전 혈압, 뇌 실질의 고혈압성 손상 등을 종합하여 결정하되, 이를 계속 변경하는 것이 보다 합리적인 것으로 보인다.

References

1. 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.
2. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med* 2019;380: 1795-1803.
3. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendzus M, et al. Extending thrombolysis to 4·5–9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data *The Lancet* 2019.
4. Kim B, Menon B, Kim J, Shin D-W, Baik S, Jung C, et al. Endovascular treatment in patients presenting very late (>16 hours) from time last known well. *JAMA Neurology* 2020.
5. Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, Sawyer RN, Jr., Starr M, Mejilla J, 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.
6. Saleem Y, Nogueira RG, Rodrigues GM, Kim S, Sharashidze V, Frankel M, et al. Acute Neurological Deterioration in Large Vessel Occlusions and Mild Symptoms Managed Medically. *Stroke* 2020;51:1428-1434.
7. Goyal N, Tsivgoulis G, Malhotra K, Ishfaq MF, Pandhi A, Frohler MT, et al. Medical Management vs Mechanical Thrombectomy for Mild Strokes: An International Multicenter Study and Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol* 2019;77.
8. Liu X, Dai Q, Ye R, Zi W, Liu Y, Wang H, et al. Endovascular treatment versus standard medical treatment for verte-brobasilar artery occlusion (BEST): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2020;19:115-122.
9. Group WGfTB. Assessment of Endovascular Treatment for Acute Basilar Artery Occlusion via a Nationwide Prospective Registry. *JAMA Neurology* 2020;77:561.
10. Anderson CS, Huang Y, Lindley RI, Chen X, Arima H, Chen G, et al. Intensive blood pressure reduction with intra-venous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393:877-888.
11. Anadani M, Orabi MY, Alawieh A, Goyal N, Alexandrov AV, Petersen N, et al. Blood Pressure and Outcome After Mechanical Thrombectomy With Successful Revascularization. *Stroke* 2019;50:2448-2454.
12. Anadani M, Arthur AS, Tsivgoulis G, Simpson KN, Alawieh A, Orabi Y, et al. Blood Pressure Goals and Clinical Outcomes after Successful Endovascular Therapy: A Multicenter Study. *Ann Neurol* 2020;87:830-839.
13. Hong L, Cheng X, Lin L, Bivard A, Ling Y, Butcher K, et al. The blood pressure paradox in acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2019;85:331-339.
14. Rasmussen M, Schonenberger S, Henden PL, Valentin JB, Espelund US, Sorensen LH, et al. Blood Pressure Thresholds and Neurologic Outcomes After Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke: An Analysis of Individual Patient Data From 3 Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol* 2020; 77:622-631.