

급성 대혈관 폐색 환자에서 개별적인 치료 결정: 어떤 것을 고려해야 하는가?



김 범 준

분당서울대병원 신경과

Individualized treatment decision for ELVO patients: what should we consider?

Beom Joon Kim, MD, PhD

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

1. 뇌경색에서 동맥 내 혈관 재개통 치료의 간략한 역사

허혈성 뇌경색은 뇌혈관의 폐색으로 인하여 발생하는 질환이다. 따라서 막힌 혈관을 약물 혹은 기계적 방법으로 열어 뇌혈류를 다시 공급하여 치료한다는 전략은 직관적이며 쉽게 받아 들일 수 있을 것이다. 동맥을 통한 혈관 재개통 치료는 이미 1950년대부터 구상되었다. 미국의 신경외과 의사 Sussman과 Fitch는 주요 뇌혈관 폐색 환자에게 혈관 조영술을 통해 카테터를 혈관 폐색 부위까지 접근한 후 그 자리에 피브리노리신(fibrinolytic)을 투여한 치료 경험을 1958년에 보고한 바 있다.¹ 그러나 당시에는 컴퓨터 단층촬영(computed tomography, CT) 등의 신경 영상이 개발되어 보급되기 이전이며 아직 허혈 반음영 (ischemic penumbra) 등에 대한 개념조차 제기되기 전이었다. 치료를 받은 세 명의 환자 모두 어느 정도 혈관의 재개통은 이루어졌으나, 실질적인 치료 효과는 미미하였다. 이후 동맥 내 혈관 재개통 치료는 이론적으로는 매력적이지만 실질적인 치료로 자리 잡지는 못하였다. 그러다가 미국 국립 신경 질환 및 뇌졸중 연구소의 기념비적인 정맥 내 혈전 용해제 치료 무작위 배정 임상 시험이 성공하면서,² 뇌경색 치료에 있어 정맥을 통한 혈관 주입 치료가 미국 식품 의약품 안전처의 승인을 받고 공인되게 되었다.

그러나 정맥을 통한 혈전 용해제 치료는, ICA나 MCA 등 대혈관의 혈전을 녹여 혈관이 다시 열리기까지 시간이 걸릴 수밖에 없다는 한계가 뚜렷하였다.³ 이에 직접적으로 동맥을 통해 혈전을 제거하거나 용해시키는 동맥 경유 접근 방식에 대한 연구가 계속 되었다.

현대적인 관점에서 잘 디자인된 최초의 동맥 경유 혈전 용해제 주입 임상 시험은 the Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT, version I and II) 으로, 중상 발생 6시간 이내의 MCA occlusion 환자에서 IA r-proUK의 안전성과 효능을 평가하였다.^{4,5} 두 연구는 모두 IA r-proUK의 효능을 입증하는 데 성공하였으나, 역사적인 맥락에서 나름의 한계를 갖고 있었다. PROACT-I 임상 시험은 동맥 내 생리 식염수 주입을 비교 대상으로 하였고, PROACT-II 임상 시험은 정맥 내 헤파린 투여를 대조군으로 삼았다. PROACT-II 임상 시험이 진행되던 중 MERCI retriever 등의 mechanical manipulation을 통해 혈전을 기계적으로 제거할 수도 있고 혈전의 크기를 줄일 수 있다는 점이 알려졌으나,^{6,7} PROACT-II 임상 시험은 r-proUK의 효능을 평가하기 위하여 이를 금지하였다. 결국 미국 FDA는 PROACT-II의 연구 대상자 숫자가 작고 통계적 유의성이 뚜렷하지 않다는 점을 지적하며 r-proUK나 IA stroke therapy를 공인하지 않았다. 하지만 PROACT 임상 시험은 동맥을 경유하여 혈전에 직접 접근하는 방식이 효과적이라는 점을 지지하는 중요한 근거로 사용되기 시작하였다.

이러한 맥락에서 2007년에 발표된 미국심장학회/미국뇌졸중학회의 급성 뇌경색 치료 지침은 동맥을 경유한 혈전 용해치료는 중대뇌동맥 폐색으로 6시간 이내에 내원한 환

Beom Joon Kim, MD, PhD

Department of Neurology and Cerebrovascular Center,
Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea
Tel: +82-31-787-7468 Fax: +82-31-787-4059
E-mail: Kim.BJ.Stroke@gmail.com

자에게 선택할 수 있는 치료 방법이라고 기술하였다.⁸ 그리고 2013년의 개정판에서는 PROACT II trial 및 MELT trial의 결과를 받아 들여, 아직 미국 FDA의 승인이 나지 않은 상태에서도 미국 뇌졸중학회는 동맥 내 혈전 용해제 주입술이 6시간 이내 내원한 중대뇌동맥 폐색 환자이며 정맥 내 혈전 용해제 치료의 대상이 되지 않는 환자에서 이득이 있을 것이라고 1등급 (class I) 권고를 하기 시작하였다.⁹ 2013년도 진료 지침에서도 MERCI, Solitaire, Trevo 등 새롭게 개발된 기구의 효능을 진료 지침은 인정하고 있었으나, 무작위 배정 임상 시험이 필요하다는 단서가 있었다.

IMS-III (Interventional Management of Stroke -III), SYNTHESIS (Intra-Arterial versus Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke Expansion) 및 MR-RESCUE (Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy) 등 3종의 임상 시험의 결과가 2013년 국제 뇌졸중 학회(International Stroke Conference)에서 발표되었다. 이들 임상 시험은 동맥 내 혈관 재개통 치료에 이득을 가져오지 못한다는 결과를 전하였고,¹⁰⁻¹² 이는 당시 상당히 충격적인 결과로 받아들여졌다. 그러나 동맥 내 재개통 치료의 효능을 신뢰하는 연구자들은 이 임상 시험의 결과를 놓고 철저한 비판 및 반성을 하였다. 이를 통해 임상 시험의 원대 치료 과정이 빠르게 진행되어야 한다는 점, CT 혈관 영상 등을 통하여 혈관 폐색을 확인한 이후 무작위 배정에 들어가야 한다는 점, 허혈 핵심(ischemic core) 및 허혈 반음영(ischemic penumbra) 영상, Solitaire 혹은 Trevo 등 혈관 재개통 비율이 높은 혈관 내 기구를 이용해야 한다는 점 등의 개선 지점이 도출되었다.^{13,14}

그 결과 2014년부터 2015년까지 여섯 가지의 무작위 배정 임상 시험 결과가 연이어 발표되었고, 동맥 내 혈관 재개통 치료의 효능이 증상 발생 6시간에서 8시간 이내에서 확인되었다.¹⁵⁻²⁰ 이를 반영하여 미국 뇌졸중학회는 발빠르게 지침을 개정하였다. 이 부분 개정안은 드디어 6시간 이내 내경동맥 혹은 중대뇌동맥 근위부 폐색이며, NIHSS 척도 6점 이상이고 ASPECTS 6점 이상인 환자에서 회수성 스텐트(stent retriever)를 이용한 동맥 내 혈관 재개통 치료를 해야 한다(should receive)고 표시하기에 이르렀다.²¹ 그리고 2018년의 DAWN 임상 시험 및 DEFUSE 3 임상 시험 결과 발표에 맞추어,^{22,23} 급성기 뇌경색 치료의 진료 지침이 새롭게 발표되어 6-16시간의 대혈관 폐색 (large vessel occlusion, LVO) 환자에서 기계적 혈전 제거술(mechanical thrombectomy)는 권고되고 (recommended) 있고 16-24시

간의 기계적 혈전 제거술은 할 수 있다 (be reasonable)로 기술되었다.²⁴

즉 약 10년 정도가 경과하는 동안, 급성 뇌경색 환자에서 동맥을 경유한 기계적 혈전 제거술은 경험적으로 시행되던 실험적 치료 방법에서 표준적인 치료로 자리 잡게 되었다. 이는 단지 병원 안에서의 뇌졸중 치료 뿐만 아니라, 뇌졸중 환자의 병원 전 단계 분류 및 이송을 위한 제도적 개선까지 포괄하는, 거대하고 혁명적인 변화가 우리 눈 앞에서 벌어지고 있다고 할 수 있다.

2. 목표 불일치 현황(target mismatch profile)과 그 영상화

급성 뇌졸중 환자의 진단 및 치료 결정에 있어 영상 검사의 중요성은 두말 할 나위가 없다. 급성 뇌졸중 영상은 대혈관 폐색으로 인한 혈류 저하 영역 및 그 정도를 영상화하여, 이미 돌이킬 수 없는 조직 손상이 진행된 허혈 핵심(ischemic core)와 혈류 재개통을 통하여 기능적 회복을 꾀할 수 있는 허혈 반음영(ischemic penumbra)을 구분하고 가능하다면 정량화하는 것을 목적으로 한다. 사람에서 허혈 반음영의 존재는 초기 PET를 이용하여 증명되었으나,²⁵ 즉각적으로 이용하기가 어려운 현실적 문제로 인하여 현재 PET는 연구 용도로만 일부 이용될 뿐이다.

이에 급성 뇌졸중 영상은 주로 CT 혹은 MR을 이용하고 있다. 두 가지 영상 검사는 명확한 장단점을 갖고 있다. CT는 비교적 광범위하게 보급되어 있으며, 대부분의 병원에서 야간 혹은 휴일에 관계 없이 검사가 이루어질 수 있다. 또한 스캐너의 크기가 작아 응급실 내부 혹은 응급실 인근에 설치하기 용이하며, 스캔 시간이 짧아 내과적으로 불안정할 수 있는 급성 뇌졸중 환자가 검사를 진행하기에 용이하다. 그러나 CT는 그 원리 상 전리 방사선을 이용한다는 결정적인 문제를 갖고 있으며, 혈관 영상 혹은 관류 영상을 진행할 때 필수적인 조영제가 신독성을 갖고 있다는 단점이 있다. 그리고 CT는 급성 허혈성 뇌 조직 손상을 명확하게 구분하지 못한다. 이러한 CT의 장단점은 MR에서 거꾸로 적용된다. MR은 비교적 스캐너 크기가 크고 별도의 시설을 요구하며 비용이 높은 편이다. 각 영상 시퀀스의 스캔 시간이 비교적 긴 편이라 환자의 움직임에 영향을 상대적으로 많이 받으며, 강한 자장을 이용하기 때문에 환자의 활력 징후 등을 유지하기 위하여 별도의 장비를 이용해야 한다. 그리고 MR은 확산 강조 영상(diffusion-weighted im-

age)을 통하여 초급성 허혈성 뇌 조직 손상을 매우 정확하게 영상화할 수 있으며 조영제의 독성 및 부작용이 CT에 비하여 적은 장점을 갖는다.^{26,27}

CT와 MR의 장단점이 명확하기에 하나의 영상 검사가 다른 것에 비하여 우월하다고 단정 지을 수는 없으며, 각 뇌졸중 센터에서는 각자의 상황과 조건에 맞추어 개별적인 프로토콜을 수립하여 운영하고 있다.

CT는 전리 방사선의 감쇠 효과(attenuation)를 이용하여 뇌 및 뇌 주변 조직을 구분한다. 그런데, 경색이 발생한 뇌 조직, 정상 회색질 그리고 백질 사이의 감쇠 효과 차이가 그다지 크지 않아 CT를 이용하여 ischemic core를 구분하기는 쉽지 않다. 전통적으로는 ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score)를 이용하여 반정량적으로 평가하였으나, 아직 뇌경색 병변이 완전히 성숙하기 이전의 급성기에는 ASPECTS가 정확하게 조직 손상을 반영하지 못함이 잘 알려져 있다. 이에 관류 영상의 지표(parameter)를 이용하는 방법이 여럿 제안되었고, 각 영상 처리 소프트웨어마다 약간 다른 기준을 적용하고 있다. RAPID system 및 Olea Sphere는 상대적 뇌혈류(relative cerebral blood flow, rCBF) <30%를 채택하고 있다. 그러나 MiStar는 지연 시간(delay time) ≥3초인 영역 내에서 rCBF ≤30%를 허혈 핵심(ischemic core)으로 간주한다.²⁸

MR은 확산 강조 영상을 이용하여 허혈 핵심(ischemic core)을 대부분 직관적으로 영상화할 수 있으며, 적절한 영상 처리 소프트웨어를 이용하면 이를 빠르게 정량화 하는 것도 가능하다. CT의 ASPECTS와 마찬가지로 DWI-ASPECTS로 이를 반정량화하여 치료 결정 단계에서 이용할 수 있다.^{29,30}

갑작스럽게 발생한 대혈관 폐색 이후 소동맥(small artery) 혹은 세동맥(arteriole) 쪽으로 유입되는 혈류의 압력이 각 혈관에 따라 달라지게 된다. 예를 들어, 갑작스럽게 중대뇌동맥 폐색이 발생한 환자에서, 중대뇌동맥을 통하여 혈류 공급을 받던 말초 동맥 등이 상류 동맥으로부터 받는 혈류 압력은 감소하게 될 것이다. 그러나 전대뇌동맥 혹은 후대뇌동맥 등을 통하여 이 영역으로 들어오는 혈류의 압력은 이전에 비하여 차이가 없거나 혹은 다소 증가할 가능성이 있다. 연수막 동맥(leptomeningeal artery)에는 혈류의 방향을 일정하게 유지하기 위한 판막 등이 존재하지 않으며, 따라서 압력의 차이에 따라 혈류의 방향이 양 쪽으로 변화할 수 있다. 그리고 뇌혈류의 자동 조절능(cerebral autoregulation)을 유지하기 위한 여러 내재적 혈관의 특성이

작동하면서, 뇌혈류에 의한 압력이 감소하는 소동맥 혹은 세동맥이 확장하거나, 산소 추출 분압(oxygen extraction fraction)이 증가하는 등의 현미경적, 생리학적 변화가 일어난다.³¹ 이러한 과정을 통하여 급작스런 대혈관 폐색 이후 여러 결순환로(collateral flow)가 형성된다. 대표적으로 잘 알려져 있는 결순환로로, 중대뇌동맥과 전대뇌동맥 혹은 후대뇌동맥 사이에서 형성되는 연수막 결순환로가 있으며, 그 외에 내경동맥 및 뇌경색동맥 사이에서 작동하는 경-뇌동맥(transophthalmic) 결순환로, 그리고 윌리스환(circle of Willis)를 이용한 결순환로 등이 임상적으로 잘 알려져 있다.³²

결국 이른바 허혈 반응영 영상(penumbra imaging)이라고 한다면, 뇌허혈에 빠진 혈관으로 공급되는 혈류를 영상화하여 이를 허혈 핵심 영상(ischemic core imaging)과 비교함으로써, 급성 대혈관 폐색으로 내원한 환자에게 치료 가능한 조직(salvageable tissue)이 남아 있는지 가능하는 것을 그 목적으로 할 것이다.

임상 현장에서 많이 사용하는 허혈 반응영 영상으로 관류 영상(perfusion imaging)과 결순환 영상(collateral imaging)을 들 수 있을 것이다. 두 영상 기법은 유사한 병태생리학적 기반을 공유하고 있으나, 혈류 감소라는 현상의 서로 다른 측면을 보여 주고 있다. 따라서 중요한 순간에 치료 결정을 내려야 하는 뇌졸중 전공 의사라면, 양 쪽 영상 기법의 장단점 및 차이점을 잘 인지하고 필요한 경우 두 가지 영상을 모두 고려하여 최종 결정을 내릴 수 있어야 하겠다.

관류 영상은 CT 혹은 MR의 조영제가 뇌 혈관 및 조직을 통과하는 과정을 연속적으로 빠르게 촬영하여(first-pass effect), 여러 관류 관련 지표를 계산하고 이를 영상화한다. MR 관류 영상도 기본적인 원리 및 영상화 기법은 CT와 유사하나, 뇌졸중 관류 영상에서 이용하는 역동 자화율 대조 기법(dynamic susceptibility contrast, DSC)은 조영제 투여로 인한 신호 강도의 변화와 혈류량이 직접적으로 조영하지 않는다는 한계를 갖고 있다. 흔히 이용하는 지표로 뇌혈액량(cerebral blood volume, CBV), 뇌혈류량(cerebral blood flow, CBF), 평균 천이 시간(mean transit time, MTT), 최고점 도달 시간(time to peak, TTP) 및 잔여 함수 최대점 도달 시간(time-to-maximum of the residue function, Tmax)가 있다. 일반적으로 CT 관류 영상에서는 CBV 및 CBF를 이용하여 허혈 핵심(ischemic core)을 가늠하고 TTP 혹은 Tmax를 이용하여 허혈 반응영을 예측한다.³³⁻³⁷

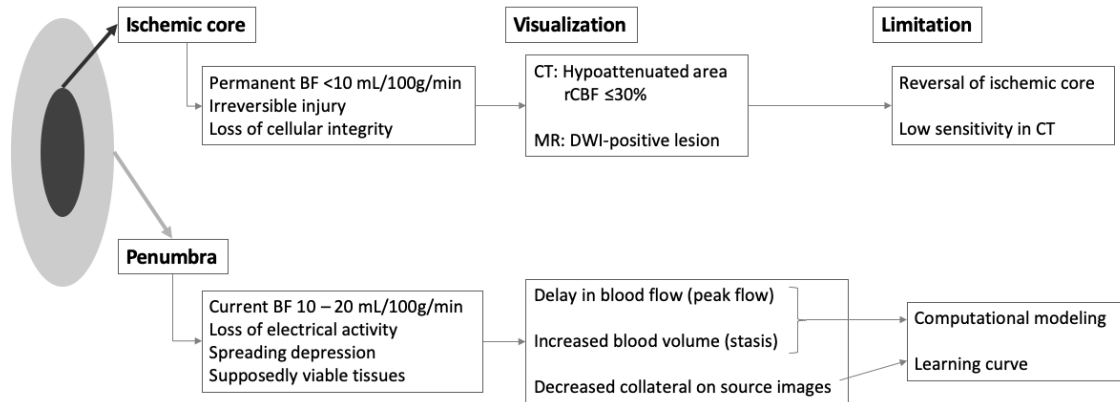


Figure 1. 현대의 허혈 핵심 및 허혈 반음영 영상

관류 영상은 허혈 반음영을 직관적으로 영상화하고 최신 소프트웨어를 이용하면 그 부피 및 허혈성 손상의 정도를 저관류 강도 비율 (hypoperfusion intensity ratio, HIR) 등의 지표로 정량화할 수 있다는 큰 장점을 갖고 있다. 그러나 관류 영상은 약 1.5분에서 3분 정도의 시간 동안 단속적으로 촬영을 하는 방식이기 때문에, 환자의 움직임에 의하여 영상의 질이 크게 영향을 받는다는 단점을 갖고 있다. 또한 최초 통과 효과(first-pass effect)라는 가정을 전제하기 때문에, 조영제의 주입 속도, 조영제를 주입하는 혈관의 상태, 심박출량, 대동맥 혹은 쇄골하 동맥 등 상위 혈관의 협착 정도에 의하여 구득한 영상을 해석하기 어려워지는 경우도 드물지 않다. 그리고 관류 영상의 정량 및 영상화 과정은 복잡한 수학적 가정 및 계산 과정을 통하고 있어, 영상 처리 소프트웨어의 특성 및 성능에 따라 서로 다른 값을 산출할 수밖에 없다는 점도 한계로 지적되고 있다.³⁸

연질막 결순환 영상(pial collateral imaging)은 실용적인 관점에서 내경동맥 혹은 중대뇌동맥 등의 급성 대혈관 폐색 이후 대부분의 전두엽 및 두정엽에 혈류를 직접 공급하는 연질막 결순환을 직접적으로 측정하고 평가하는 방식이다. 과거 관류 영상이 광범위하게 보급되기 이전부터 연구 목적으로 다양한 측정 방식이 개발되어 발표되었고, 그 유용성도 반복된 연구를 통해 확인되었다.^{39,40} 동맥 내 혈관 재개통 치료의 효능을 증명한 ESCAPE 임상 시험에서도 치료 가능 조직이 남아 있지 않은 환자를 식별하기 위하여, 중대뇌동맥 반구의 연질막 하 결순환 혈관이 50% 이하로 측정되는 경우 연구에 등록하지 않았다.¹⁷ 그러나 고전적인 의미의 연질막 결순환 영상은 CT 혈관 영상 혹은 MR 혈관 영상의 원자료 영상(source image)을 활용한 순간 영상

(snapshot)에 불과하여, 관류 영상에서 제공하는 time delay 등을 평가할 수 없다는 한계를 갖고 있었다. 이에 Menon 등은 3.5-4초 간격으로 총 3회에 걸쳐 혈관 영상을 촬영하고 이를 최대 강도 투사(maximal intensity projection, MIP)로 합성함으로써 혈류 도착 시간 지연에 관련된 정보를 추가로 영상화하는 다중 위상 CT 혈관 영상 (multiphase CT angiography)를 개발하였다.⁴¹ 그리고 그 임상적 유용성 역시 여러 연구를 통하여 확인되고 있다.⁴² 또한 다중 위상 CT 혈관 영상은 광범위하게 보급되어 있는 통상적인 CT 기계에서 촬영이 가능하며, 추가적인 소프트웨어 모듈 설치 등이 필요하지 않다는 장점을 갖고 있다. 그러나 아직 다중 위상 CT 혈관 영상이 관류 영상에 비하여 우월하다는 근거는 없다.

현대의 허혈 핵심 및 허혈 반음영 영상을 Figure 1에 정리하였다.

3. 급성 대혈관 폐색 환자에서 개별적인 치료 결정: 어떤 것을 고려해야 하는가?

가장 최근까지 발표된 모든 근거들을 종합하여 2019년에 새로 발표된 대한뇌졸중학회의 급성 허혈성 뇌졸중에서 동맥 내 재개통 치료 진료 지침(2019 Update of the Korean Clinical Practice Guideline of Stroke for Endovascular Recanalization Therapy in Patients with Acute Ischemic Stroke)에서는 다음과 같이 정리하고 있다.⁴³ 6시간 이내에 내원한 환자로 내경동맥, 중대뇌동맥 근위부 및 근 중대뇌동맥 원위부(M2) 분지의 폐색으로 인한 주요 뇌경색에서는 권고 수준(grade of recommendation) A로 치료를 권하고

있다. 6시간 이내에 내원한 환자 중 후방 순환계(posterior circulation) 폐색에는 치료를 고려할 수 있다(권고 수준 B). 6시간에서 24시간 시점에 내원한 환자에서는 target mismatch가 있는 것으로 확인되며 동맥 내 치료가 환자의 예후를 호전시킬 수 있을 것으로 예상되는 경우에 치료를 할 수 있다(권고 수준 C). 이러한 변화를 반영하여 2019년 6월 28일 건강보험심사평가원은 동맥 내 치료 및 관련 기구의 사용을 24시간까지 인정하는 고시를 발표하였다. 단, 건강보험심사평가원의 동맥 내 재개통 치료는 8-16시간에는 영상학적 뇌경색의 크기가 한 쪽 뇌반구의 1/5 이하이며 초기 NIHSS 점수 6점 이상 그리고 관류 영상에서 허혈 핵심 - 관류 불일치의 비율이 1.8 이상인 경우로 제한하고 있으며, 증상 발생 8 - 24시간에는 영상학적 뇌경색의 크기가 한 쪽 뇌반구의 1/5 이하이며 NIHSS 점수 10점 이상이라는 기준을 제시하고 있다. 이는 DEFUSE 3 와 DAWN 임상 시험의 차이를 반영하며, 관류 영상 활용이 용이하지 않은 병원이 있을 수 있다는 현실을 고려한 것으로 보인다.

6-8 시간 이내에 내원한 급성 대혈관 폐색 환자를 대상으로 한 무작위 배정 임상 시험을 메타 분석한 HERMES 협력 연구는, 통상적으로 허혈 핵심 (ischemic core)이라고 간주하는 초기 ASPECTS가 환자의 예후에 결정적인 영향을 미치지 않음을 일관적으로 보고하고 있다. 그리고 CT 관류 영상에서 rCBF <30% 등의 지표를 이용하여 가늠하는 허혈 핵심 부피 역시 예후를 예측하는 인자가 되지 못한다는 결과가 발표되었다.^{44,45} CTP에서 측정된 허혈 핵심의 부피에 비하여 최종 경색 부피가 10% 이상 감소되는 경우도 16%에서 발견되었다고 한다.⁴⁶ 이러한 허혈 핵심에 대한 회의적인 시각은 한 편으로는 CT 관류 영상이 갖고 있는 내재적인 한계라고 할 수도 있다. 그러나 허혈성 병변이 소실되는 현상은 DWI로 측정된 초기 허혈 핵심에서도 확인되어서, 국내에서 수행된 다기관 연구는 EVT를 받은 환자 중 초기 DWI 병변에 비하여 추적 관찰 DWI 병변 부피가 감소되는 경우가 25%에서 발견된다는 사실을 보고하였다.⁴⁷

2018년 2월 Albers 는 급성 대혈관 폐색 발생 이후 허혈성 뇌졸중의 악화 과정에서 개인별 차이가 있다는 점을 제안하였다.⁴⁸ 이는 이용 가능한 결순환로의 형성에 개인차가 있다는 점,^{49,50} 및 DEFUSE 3 연구의 대조군에서 무작위 배정 36시간 정도 시점에 추적 관찰한 환자 중 약 20%에서 여전히 목표 불일치 현황(target mismatch profile)이 있다는 연구 결과등에 의하여 지지되고 있다.⁵¹

이러한 점을 고려한다면, 급성 대혈관 폐색으로 인한 뇌

경색 발생 초기에는 영상 소견이 중요한 예후 예측 인자가 되지 못한다는 점을 예상할 수 있다. 그렇다면 어느 시점부터 우리는 목표 불일치 현황 (target mismatch profile)을 확인하여 동맥 내 혈관 재개통 치료에 대한 결정을 내려야 할까? 증상 발생 6-8시간 이내 환자에서 동맥 내 재개통 치료의 “효과를 위한 치료 환자 수 (number needed to treat, NNT)”가 2.6 정도로 매우 낮게 계산되나,⁵² 분명히 빠른 치료에도 불구하고 불량한 기능적 회복을 보이는 환자를 매일 매일의 임상 현장에서 마주하고 있다. 그리고 지연성 악화 사례(slow progressor)의 존재를 고려한다면 우리는 24시간 뿐만 아니라 48시간, 72시간 혹은 그 이후 시점에서도 미약한 관류 및 뇌 조직의 허혈 감내 특성(ischemic tolerance of brain tissue) 사이의 균형이 허혈성 손상 쪽으로 넘어갈 때 동맥 내 혈관 재개통 치료를 해야 하는 것이 아닐까?

아직까지 이러한 의문에 대하여 속 시원한 해답은 제시된 바 없다. 현재 유일하게 확고한 근거를 갖고 있는 치료 후 예후 예측 인자는 증상 발생 이후 경과 시간 및 환자의 연령이다. 그러나 우리는 다음과 같은 점을 늘 염두에 두어야 한다. 근거가 없다는 점이 치료의 효과가 없다는 것을 의미하는 것은 아니다. 그리고 현재까지 개발된 모든 뇌경색의 치료 방법 가운데 동맥 내 혈관 재개통 치료가 가장 그 효과가 뛰어나다는 점. 마지막으로 뇌 세포 및 시냅스 연결에 대한 허혈성 손상은 비가역적인 특성을 갖고 있으므로, 가장 효과적인 치료는 손상 이전에 뇌 허혈을 제거하는 점이라는 사실. 그리고 허혈성 손상, 치료 시간 지연, 재개통 치료의 효능 등은 서로 복잡한 상호 작용 속에서 움직이고 있다는 점을 늘 고려하여야 한다.⁵³ 이러한 임상적 의문을 해결하기 위하여, 지속적인 연구와 끊임 없는 노력이 필요하다.

References

1. SUSAN B, FITCH T. Thrombolysis with fibrinolytic in cerebral arterial occlusion. *J Am Medical Assoc.* 1958;167:1705-1709.
2. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New Engl J Medicine.* 1995;333:1581-1587.
3. Alexandrov AV, Burgin SW, Demchuk AM, El-Mitwalli A, Grotta JC. Speed of Intracranial Clot Lysis With Intravenous Tissue Plasminogen Activator Therapy. *Circulation.* 2001;

- 103:2897-2902.
4. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: A Phase II Randomized Trial of Recombinant Pro-Urokinase by Direct Arterial Delivery in Acute Middle Cerebral Artery Stroke. *Stroke*. 1998;29:4-11.
5. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial Prourokinase for Acute Ischemic Stroke: The PROACT II Study: A Randomized Controlled Trial. *J Am Medical Assoc*. 1999;282:2003-2011.
6. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, et al. Mechanical Embolus Removal. *Stroke*. 2005;36:1439-1440.
7. Felten RP, Ogden N, Peña C, Provost MC, Schlosser MJ, Witten CM. The Food and Drug Administration Medical Device Review Process. *Stroke*. 2005;36:404-406.
8. Adams H, del Zoppo G, Alberts M, Bhatt D, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007;38: 1655-1711.
9. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors BJ, Maerschalk B, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2013;44:870-947.
10. Broderick JP, Palesch YY, Mchuk A, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke. *New Engl J Medicine*. 2013;368:893-903.
11. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *New Engl J Medicine*. 2013;368:904-913.
12. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke. *New Engl J Medicine*. 2013;368:914-923.
13. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*. 2012;380:1231-1240.
14. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380:1241-1249.
15. Berkhemer OA, Fransen P, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *New Engl J Medicine*. 2015;372:11-20.
16. Campbell B, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *New Engl J Medicine*. 2015;372:1009-1018.
17. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *New Engl J Medicine*. 2015;372:1019-1030.
18. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *New Engl J Medicine*. 2015;372:2285-2295.
19. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *New Engl J Medicine*. 2015;372: 2296-2306.
20. Bracard S, Ducrocq X, Mas J, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurology*. 2016;15:1138-1147.
21. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46:3020-3035.
22. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *New Engl J Medicine*. 2018;378:11-21.
23. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *New Engl J Medicine*. 2018;378:708-718.
24. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018; 49:e46-e110.
25. Furlan M, Marchal G, Derlon J, Baron J, Viader F. Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra. *Ann Neurol*. 1996;40:216-226.
26. Allmendinger A, Tang ER, Lui YW, Spektor V. Imaging of stroke: Part 1, Perfusion CT--overview of imaging technique, interpretation pearls, and common pitfalls. *Am J Roentgenol*. 2012;198:52-62.
27. Kanekar SG, Zacharia T, Roller R. Imaging of Stroke: Part

- 2, Pathophysiology at the Molecular and Cellular Levels and Corresponding Imaging Changes. *Am J Roentgenol*. 2012;198:63-74.
28. Yu Y, Han Q, Ding X, Chen Q, Ye K, Zhang S, et al. Defining Core and Penumbra in Ischemic Stroke: A Voxel- and Volume-Based Analysis of Whole Brain CT Perfusion. *Sci Rep-uk*. 2016;6:20932.
29. Barber P, Hill, Eliasziw M, mchuk A, Pexman J, Hudon M, et al. Imaging of the brain in acute ischaemic stroke: comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Neurology Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1528-1533.
30. Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, Terasawa Y, Inoue T, Uemura J, et al. Large Ischemic Lesions on Diffusion-Weighted Imaging Done Before Intravenous Tissue Plasminogen Activator Thrombolysis Predicts a Poor Outcome in Patients With Acute Stroke. *Stroke*. 2008;39:2388-2391.
31. Rocha M, Jovin TG. Fast Versus Slow Progressors of Infarct Growth in Large Vessel Occlusion Stroke. *Stroke*. 2018; 48:2621-2627.
32. Liebeskind DS. Collateral Circulation. *Stroke*. 2003;34:2279-2284.
33. Konstas AA, Goldmakher GV, Lee T-Y, Lev MH. Theoretic Basis and Technical Implementations of CT Perfusion in Acute Ischemic Stroke, Part 1: Theoretic Basis. *Am J Neuroradiol*. 2009;30:662-668.
34. Konstas AA, Goldmakher GV, Lee T-Y, Lev MH. Theoretic Basis and Technical Implementations of CT Perfusion in Acute Ischemic Stroke, Part 2: Technical Implementations. *Am J Neuroradiol*. 2009;30:885-892.
35. Calamante F. Perfusion MRI Using Dynamic-Susceptibility Contrast MRI. *Top Magn Reson Imag*. 2010;21:75-85.
36. Bivard A, Levi C, Spratt N, Parsons M. Perfusion CT in Acute Stroke: A Comprehensive Analysis of Infarct and Penumbra. *Radiology*. 2013;267:543-550.
37. Vilela P, Rowley HA. Brain ischemia: CT and MRI techniques in acute ischemic stroke. *Eur J Radiol*. 2017;96.
38. Barbier EL. T2*-weighted perfusion MRI. *Diagn Interv Imag*. 2013;94:1205-1209.
39. Raymond SB, Schaefer PW. Imaging Brain Collaterals. *Top Magn Reson Imag*. 2017;26:67-75.
40. Kim BJ, Chung J-W, Park H-K, Kim J, Yang M-H, Han M-K, et al. CT Angiography of Collateral Vessels and Outcomes in Endovascular-Treated Acute Ischemic Stroke Patients. *J Clin Neurol*. 2016;13:121-128.
41. Menon BK, d'Esterre CD, Qazi EM, Almekhlafi M, Hahn L, Demchuk AM, et al. Multiphase CT Angiography: A New Tool for the Imaging Triage of Patients with Acute Ischemic Stroke. *Radiology*. 2015;275:142256-520.
42. Woo H, Jung C, Sunwoo L, Bae Y, Choi B, Kim J, et al. Dichotomizing Level of Pial Collaterals on Multiphase CT Angiography for Endovascular Treatment in Acute Ischemic Stroke: Should It Be Refined for 6-Hour Time Window? *Neurointervention*. 2019; in press.
43. Ko S-B, Park H-K, Kim B, Heo J, Rha J-H, Kwon SU, et al. 2019 Update of the Korean Clinical Practice Guidelines of Stroke for Endovascular Recanalization Therapy in Patients with Acute Ischemic Stroke. *J Stroke*. 2019;21:231-240.
44. Roman SL, Menon BK, Blasco J, Hernández-Pérez M, Dávalos A, Majoie CB, et al. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurology*. 2018; 17:895-904.
45. Campbell BC, Majoie CB, Albers GW, Menon BK, Yassi N, Sharma G, et al. Penumbra imaging and functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke treated with endovascular thrombectomy versus medical therapy: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurology*. 2018;18:46-55.
46. Martins N, Aires A, Mendez B, Boned S, Rubiera M, Tomasello A, et al. Ghost Infarct Core and Admission Computed Tomography Perfusion: Redefining the Role of Neuroimaging in Acute Ischemic Stroke. *Interventional Neurology*. 2018;7:513-521.
47. Yoo J, Choi J, Lee S-J, Hong J, Hong J-H, Kim C-H, et al. Ischemic Diffusion Lesion Reversal After Endovascular Treatment. *Stroke*. 2019;50:1504-1509.
48. Albers GW. Late Window Paradox. *Stroke*. 2018;49:768-771.
49. Menon BK, Smith EE, Coutts SB, Welsh DG, Faber JE, Goyal M, et al. Leptomeningeal collaterals are associated with modifiable metabolic risk factors. *Ann Neurol*. 2013; 74:241-248.
50. Desai SM, Rocha M, Jovin TG, Jadhav AP. High Variability in Neuronal Loss. *Stroke*. 2019;50:34-37.
51. Christensen S, Mlynash M, Kemp S, Yennu A, Heit JJ, Marks MP, et al. Persistent Target Mismatch Profile >24 Hours After Stroke Onset in DEFUSE 3. *Stroke*. 2019;50: 754-757.
52. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, mchuk A, 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.
53. Kim BJ, Kim H, Jeong H-G, Yang M, Jung C, Han M-K, et al. Tenacity of Collateral Perfusion in Proximal Cerebral Arterial Occlusions 6-12 h after Onset. *Cerebrovasc Dis*. 2018;45:263-269.