



유 성 옥

고려의대

Stroke

Sungwook Yu, MD, PhD

Department of Neurology, Korea University College of Medicine, Korea University Anam Hospital, Seoul, Republic of Korea

Advances in stroke research continue to change clinical practice. Extended time window for reperfusion therapy beyond 6 hours after ischemic stroke onset and MRI guided intravenous thrombolysis for stroke with unknown time of symptom onset will provide more benefit to stroke patients. Tenecteplase may be more effective than alteplase in reperfusion rate in patients with ischemic stroke and occlusion of major intracranial arteries within 4.5 hours after symptom onset. Combined clopidogrel and aspirin therapy for 90 days after acute minor ischemic stroke or transient ischemic attack reduced a risk of major ischemic events but increased a risk of major hemorrhage compared to aspirin alone.

Key Words: thrombolysis, thrombectomy, antiplatelets, anticoagulation

급성 뇌경색의 치료

정맥내 혈전용해치료

수면 후 기상시 발견된 뇌경색과 같이 증상발생시간을 알 수 없는 경우에는 현재의 치료지침에 의하면 정맥내 혈전용해제 치료의 제외 대상이므로 실제 치료시간내 발생한 경우라도 치료 기회 조차 고려해 볼 수 없었다. 뇌경색 발생 시간을 예측하는 방법으로 확산강조영상과 fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 영상의 불일치를 이용하는 것이 유용할 수 있음이 보고된 바 있다.¹ 이를 이용하여 증상발생 시간을 알 수 없는 뇌경색 환자에서 정맥내 alteplase의 효과를 연구한 Efficacy and Safety of MRI-Based Thrombolysis in Wake-Up Stroke (WAKE-UP) 연구가 발표되었다.² 확산강조영상에서 허혈성 병변이 보이고 FLAIR 영상에서 실질내

고신호강도가 관찰되지 않는 경우, 즉 뇌경색 발생이 4.5시간 이내일 가능성이 높은 환자를 대상으로 정맥내 alteplase 또는 위약을 투여하였다. 환자 중 밤잠에서 깨어났을 때 뇌경색이 발생한 경우가 89%였다. 연구는 지원 중단으로 800명 예정 중 503명 등록 후 조기 종료되었다. 90일째 임상예후는 alteplase군 (53.3%)에서 위약군 (41.8%) 보다 더 좋았다. 중후성 두개내 출혈은 alteplase군에서 2%로 위약군의 0.4% 보다는 높게 나타났으나 통계적 유의성은 없었다.

현재 정맥내 혈전용해제로는 alteplase가 유일하게 사용되고 있는데 recombinant DNA 기술로 생산한 tissue plasminogen activator인 tenecteplase에 대한 연구가 발표되었다. Tenecteplase는 fibrin에 더 특이적으로 결합하며 더 긴 반감기를 갖고 정맥주입에 1시간이 걸리는 alteplase에 비해 bolus로 빨리 주입할 수 있다는 장점이 있다. Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits - Intra-Arterial Using Intravenous Tenecteplase (EXTEND-IA TNK)에서 내경동맥, 바닥동맥 또는 중대뇌동맥의 폐색이 있으며 thrombectomy가 가능한 발생 후 4.5시간내인 허혈성 뇌경색 환자에서 alteplase와 비교하여 tenecteplase (체중 kg당 0.25 mg; 최대용량, 25 mg) 효과를 비교하였다.³

Sungwook Yu

Department of Neurology, Korea University College of Medicine,
Korea University Anam Hospital, 73, Incheon-ro, Seongbuk-gu, Seoul
02841, Republic of Korea;

Tel: +82-2-920-5093

Fax: +82-2-926-5347

E-mail: song4yu@korea.ac.kr

202명의 환자 중 첫 혈관조영술시 침범된 허혈 영역의 50% 이상의 재관류 또는 제거할 만한 혈전이 없는 경우가 101명의 tenecteplase군 중 22명(22%)에서 나타나 alteplase군(10명, 10%)에 비해 더 많았고, alteplase군에 비해 비열등함을 보였다. 90일째 임상적 예후도 tenecteplase군이 더 좋았다. 증후성 뇌내출혈은 각군에서 1%에서 관찰되어 차이를 보이지 않았다. 따라서 혈전용해술 전 alteplase에 비해 tenecteplase 투여가 재관류를 높이고 임상적 예후를 더 좋게 할 가능성을 보여주었다. 허혈성 뇌경색 치료에서 tenecteplase의 효과에 대한 추가 연구 결과가 기대된다.

혈관내치료

전방순환계 폐색에 의한 뇌경색의 경우 6시간 이후에도 치료할 수 있게 되었다. DEFUSE-3 연구⁴와 DAWN 연구⁵에서 뇌경색 발생 6시간에서 16 또는 24시간 이내이고 내경동맥 혹은 중대뇌동맥 근위부 폐색이 있으며 신경학적 결손 정도, 뇌경색 부피, 저관류 영역을 이용해 불일치가 있는 환자를 대상으로 기존의 표준치료보다 혈관내치료가 90일 임상 예후를 더 호전 시킴을 보여주었다. 이를 근거로 개정된 2018년 AHA/ASA 급성 허혈성 뇌졸중 치료 지침에서 전방순환계 혈관 폐색으로 인한 급성 뇌경색 발생 후 6-16시간의 경우는 DAWN 또는 DEFUSE-3 연구의 환자선정기준을(COR I, LOE A), 16-24시간의 경우에는 DAWN 연구의 환자선정기준을 적용하여(COR IIa, LOE B-R) 혈전 제거술을 시행하도록 권고하였다.⁶

Highly Effective Reperfusion using Multiple Endovascular Devices (HERMES) collaboration은 발생 6시간내 전방순환계 뇌경색 환자에서 허혈성 반음영 영상 소견(penumbra imaging)과 혈관내 혈전제거술의 치료효과와의 연관성을 알아보고자 7개의 무작위임상연구들의 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 시행하였다.⁷ 허혈성 중심부는 CT관류영상 (CT perfusion, CTP)에서 정상뇌혈류의 30% 미만인 경우 또는 MRI 에서 apparent diffusion coefficient가 $620 \mu\text{m}^2/\text{s}$ 미만인 경우로 정의하였다. 저관류는 CTP에서 time to maximum (Tmax)이 6초 이상인 경우로 정의하였다. 허혈성 중심부 부피(ischemic core volume)가 커질수록 modified Rankin Scale (mRS)로 평가한 90일째 임상적 예후가 좋지 않았으나 치료 효과에 영향을 미치지지는 않았다. 치료전 허혈성 중심부 부피가 10 ml 증가할 때 좋은 임상예후를 가질 가능성은 20-

30%정도 감소하였다. 약 80%의 환자에서 CTP 불일치 부피 (mismatch volume)는 60 ml 이상이었으며 허혈성 중심부 부피를 보정시 임상적 예후와는 연관성을 보이지 않았다. 혈관내 치료후 50% 이상 재관류가 된 환자에서 나이, 허혈성 중심부 부피, 영상에서 재관류까지의 시간이 임상적 예후와 연관성을 보였다. 이 연구는 혈관내 혈전제거술이 허혈성 중심부가 크더라도 의미있는 효과가 있음을 보여주므로 큰 허혈성 중심부가 치료 제외한 절대적인 요소가 아닐 수 있음을 보여준다. 하지만 HERMES collaboration의 다른 메타분석에 ASPECTS 0-4 또는 중대뇌동맥 영역의 33%이상 침범한 경우 증후성 두개내 출혈의 위험이 혈관내 치료군에서 대조군에 비해 높게 나타나 향후 큰뇌경색에서의 치료에 대한 연구가 더 필요하다.⁸

허혈성 뇌졸중의 이차예방

항혈전제 치료

뇌졸중의 재발 위험은 뇌졸중 발생 초기에 높으므로 출혈 위험이 높은 장기적인 항혈소판제 병용 요법보다는 초기에 단기간 사용하는 것이 뇌졸중 재발 예방에 더 효과적일 것으로 생각되었다. 미국을 포함하여 10개국에서 참여한 Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) 연구에서는 발생 12시간 내의 경한 허혈성 뇌졸중 (NIHSS 점수 3점 이하) 또는 고위험 일과성뇌허혈발작 (ABCD² 점수 4점 이상) 환자를 대상으로 clopidogrel과 aspirin 병용요법(clopidogrel 600 mg 투여후 하루 75 mg 투여 + aspirin 하루 50 - 325 mg 투여)과 aspirin 단독요법의 90일간 주요 허혈성 사건의 위험에 대한 효과를 비교하였다.⁹ 4881명이 등록되었으며 조기 종료되었다. 병용요법군에서 aspirin군에 비해 주요 허혈성 사건이 적게 나타났으며 (5.0% vs. 6.5%; hazard ratio, 0.75; 95% CI, 0.59 to 0.95; P = 0.02), 주요 출혈 위험은 유의하게 높았다 (0.9% vs. 0.4%; hazard ratio, 2.32; 95% confidence interval [CI], 1.10 to 4.87; P = 0.02). 이는 이전 중국에서 시행된 Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events (CHANCE) 연구¹⁰를 뒷받침해 주는 결과라 하겠다. 단 CHANCE 연구에서는 출혈 발생이 두 군에서 모두 0.3%로 차이를 보이지 않았다. CHANCE 연구에서 병용요법은 POINT 연구와 달리 clopidogrel 300 mg 투여 후 하루 75 mg

으로 90일을 유지하였으며 aspirin은 하루 75 mg 을 첫 21일 간 투여하였다. 적은 부하용량과 짧은 병용요법 기간이 두 연구간의 출혈 발생 차이의 한 원인으로 생각되고 있다. 또한 POINT 연구에서 병용요법의 효과는 주로 첫 30일간 나타났으며 출혈의 위험은 8 - 90일 동안 높았다. 그러므로 발생 초기 30일간 병용요법이 보다 안전하고 효과적인 가능성을 시사한다.

항응고제 치료

허혈성 뇌졸중의 약 25%를 차지하는 cryptogenic stroke 은 대부분 혈전색전성 원인으로 발생하는 것으로 생각된다. 이 중 근위부 혈관 협착이나 심방세동과 같은 알려진 심장 색전의 원인이 없고 열공성 뇌경색이 아닌 경우 embolic strokes of undetermined source (ESUS)로 정의하고 이와 같은 경우 항응고 치료가 뇌졸중 재발 예방에 도움이 될 것으로 예상되었다.¹¹ 항응고제인 rivaroxaban (15 mg)이 ESUS 환자에서 aspirin에 비해 뇌졸중 또는 전신색전증 예방에 더 효과적인지 알아보기 위해 New Approach Rivaroxaban Inhibition of Factor Xa in a Global Trial versus ASA to Prevent Embolism in Embolic Stroke of Undetermined Source (NAVIGATE ESUS) 연구가 시행되었다.¹² 뇌경색 발생 후 7일에서 6개월된 7213명의 환자가 등록되었으며 rivaroxaban군에서 출혈 위험이 더 높고 효과는 없어 연구는 조기 종료되었다. rivaroxaban군과 aspirin군에서 뇌졸중 또는 전신색전증 발생(annualized rate, 5.1% vs. 4.8%) 및 허혈성 뇌졸중 발생(annualized rate, 4.7% vs. 4.7%)은 차이가 없었으며, 출혈은 rivaroxaban군에서 aspirin군에 비해 유의하게 높게 나타났다 (annualized rate, 1.8% vs. 0.7%, hazard ratio, 2.72; 95% CI, 1.68 to 4.39; $P < 0.001$).

References

1. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tourdias T, Wu O, et al. Dwi-flair mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5 h of symptom onset (pre-flair): A multicentre observational study. *Lancet Neurol.* 2011;10:978-986
2. 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
3. Campbell BC, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, et al. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2018;378:1573-1582
4. 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. *N Engl J Med.* 2018;378:708-718
5. 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. *N Engl J Med.* 2018;378:11-21
6. 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
7. 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 Neurol.* 2019;18:46-55
8. San Román L, 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 Neurol.* 2018;17:895-904
9. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk tia. *N Engl J Med.* 2018;379:215-225
10. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2013;369:11-19
11. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: The case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014;13:429-438
12. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, et al. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med.* 2018;378:2191-2201