



김 영 대

연세대학교 의과대학 신경과학교실

Stroke update 2019

Young Dae Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

There have been great improvements in stroke research and care over a several decades. Recently, several new results regarding the efficacy of intravenous tissue plasminogen activator (t-PA) for patients with ischemic stroke in extended time windows, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for cryptogenic stroke, or dual antiplatelet therapy involving cilostazol for patients at high risk for recurrent ischemic stroke. The main findings include that (1) EXTEND trial showing the use of intravenous t-PA between 4.5 and 9.0 hours after stroke onset or at the time the patient awoke with stroke symptoms resulted in more favorable outcome among patients with salvageable brain tissue; (2) RE-SPECT ESUS trial demonstrating that the use of dabigatran was not superior to aspirin in terms of the prevention of recurrent stroke in patients with cryptogenic stroke; (3) CSPC.com trial showing combination of cilostazol with aspirin or clopidogrel had a reduced the risk of ischemic stroke recurrence without increase in the risk of severe or life-threatening bleeding.

서론

뇌졸중 분야에서 일차 예방부터 급성기 치료, 2차예방, 재활치료 등에 대한 새로운 연구 결과들이 꾸준히 보고되고 있다. 특히, 2019년에도 extended time window에서의 정맥내 tissue plasminogen activator (t-PA) 치료 효과, 원인불명의 뇌경색에서 비타민 비의존성경구용항응고제(non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, NOAC)의 효용성, 그리고 뇌졸중 재발위험성이 높은 환자에서 실로스타졸을 포함한 이중 항혈소판요법(dual antiplatelet therapy)의 효과 및 안전성에 관한 보고 등이 있었기에 본 리뷰에서는 해당 연구들의 결과들을 간략히 살펴보고자 한다.

Young Dae Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine,

50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Republic of Korea

Tel: +82-2-2228-1619 Fax: +82-2-393-0705

E-mail: neuro05@yuhs.ac

본론

1. 정맥내 혈전용해제치료

현재 전세계의 진료지침에서는 증상발생 4.5시간 이내의 급성뇌경색에서 특별한 금기사항이 없는한 정맥내 t-PA 치료를 권고하고 있다. 발생 4.5시간에서 9시간 이내 뇌경색에서 정맥내 t-PA 치료 효과를 조사하기 위해 진행되었던 EXTEND 연구결과가 2019년 5월 NEJM에 발표되었다.¹ 이 연구는 증상 발생 4.5시간에서 9시간이내의 급성 뇌경색 환자와 기상시 뇌졸중이 발견된 환자 중 18세 이상, 뇌경색 발병전 modified Rankin scale (mRS) 1점이하, NIHSS 4-26점 등의 임상적 소견을 가지고, perfusion image상 perfusion lesion-ischemic core mismatch 소견을 보인 경우를 대상으로 위약대비 정맥내 t-PA치료효과를 비교하였다. Perfusion lesion-ischemic core mismatch 여부는 자동화 분석 프로그램인 RAPID (Stanford University and iSchemaView)를 사용하여 ischemic core volume이 70ml만, mismatch volume 10ml 초과, mismatch ratio가 1.2초과인 경우로 정의하였다. 대상환자는 표준용량의 t-PA 및 위약을 무작위 배

정하였으며, 1차 일차종결점인 '90일째 mRS 0-1'와 함께 다양한 예후지표 및 출혈 부작용여부 등을 비교하였다. 2018년 the efficacy and safety of MRI-Based Thrombolysis in WAKE-UP Stroke (WAKE-UP) 연구결과가 발표되어 data and safety monitoring board가 더 이상연구진행을 종료할 것을 권고하여 2018년 6월에 환자등록을 마감하고 400명의 목표치를 채우지 못하고 총 225명(t-PA 113명, 위약 112명)만 등록 후 연구분석이 이루어졌다. 90일째 mRS 0-1인 경우가 t-PA인 군에서 35.4%, 위약인 경우 29.5%이며 adjusted risk ratio가 1.44 (95% 신뢰구간 1.01 - 2.06) ($p=0.04$) 였다. 그리고 24시간째 major neurologic improvement (23.9% vs. 9.8%), 90일째 mRS 0-2 (49.6% vs. 42.9%), 24시간째 recanalization 율 (67.3% vs. 39.4%)에서도 t-PA치료가 우수함을 보였다. 하지만 90일째 mRS 의 ordinal regression 분석에서는 두군간에 차이가 없었고, 36시간 이내 증상성 뇌출혈은 6.2% 대 0.9% 로, 통계적으로는 의미가 없으나 ($p=0.053$) t-PA 치료군에서 높은 경향을 보였다.

EXTEND연구 결과에 이어서, 3시간 이후 뇌경색환자에서의 t-PA 효과를 보고자, perfusion imaging을 이용하여 진행되었던 임상연구들의 환자개별데이터를 이용한 메타 분석 결과가 발표되었다.² 해당 분석에는 EXTEND, ECASS4-EXTEND, EPITHET의 3개의 임상연구 데이터가 포함되었으며 90일째 mRS 0-1인 경우가 t-PA군에서 36%, 위약에서 29% 로 의미있는 차이를 보였으며, adjusted odds ratio 1.86 (95% 신뢰구간 1.15 - 2.99) ($p=0.011$)였다. 다만 증상성 뇌출혈은 t-PA사용군에서 위약대비 9.7배 높았으나 ($P=0.031$) 사망률의 차이는 없었다(14% vs. 9%, $p=0.66$). 결국 증상발생 4.5 - 9시간 이내의 뇌경색에서 perfusion image를 이용한 환자 선별 및 이를 통한 t-PA 사용은 비록 뇌출혈의 위험을 높이긴하나 전체적으로 환자예후를 향상시킬 수 있다는 결과로 사료된다.

정맥내 t-PA 치료시 증상성 뇌출혈의 발생은 환자 예후에 직접적인 악영향을 주기 때문에 이에 대한 예방이 중요하다. 과거 대규모 레지트리스 연구에서 혈압과 증상성 뇌출혈의 연관성이 보고된 바 있으나, 오히려 적극적인 혈압강하치료는 뇌관류를 악화시켜 허혈을 악화시킬 수 있는 가능성이 있다. 정맥내 t-PA 치료후 적극적인 혈압조절이 뇌출혈의 위험을 낮춰 환자예후를 개선시킬 수 있을지 조사하기 위해 진행되었던 ENCHANTED 연구 결과가 발표되었다.³ 15개국 110개 병원에서 진행된 연구로 intention-to-treatment 분석에 2196명의 환자가 포함되었다. 무작위배정 후,

60분 이내에 적극적인 혈압강하군은 수축기 혈압을 130-140 mmHg안에 맞추고, 대조군은 수축기 혈압 180 mmHg미만을 목표로 하였다. 일차종결점은 '90일째 mRS의 향상(shift)'이었으며 주된 안전성 지표는 '7일 이내의 모든 뇌출혈 소견'이었다. 적극적인 혈압강하군은 대조군에 비해서 혈압강하제 사용빈도가 높았으며 두 군간 첫 1시간과 24시간째 평균혈압의 차이는 6.4 mmHg와 5.3 mmHg 였다. 그러나 일차종결점인 90일째 mRS의 향상은 두 군간에 차이가 없었고, 그외 사망 또는 mRS 2-6의 차이도 없었다. 뇌출혈의 발생은 적극적 혈압강하군과 대조군 사이에 의미있는 차이를 보였지만(14.8% VS. 18.7%, $p=0.0137$), 증상성 뇌출혈의 차이는 없었다. 결국 급성 뇌경색환자에서 정맥내 t-PA 치료후에 적극적인 혈압강하 치료는 뇌출혈 발생자세를 줄이는 효과는 있지만 임상적 예후를 향상시키지 못하였다.

비록 정맥내 t-PA 치료효과는 입증되어 있지만, 실제로 큰 뇌동맥폐색(large vessel occlusion)시 성공적인 재개통률이 낮고, 뇌출혈의 위험성, 그리고 동맥내 혈전제거치료의 지연 또는 시술 부작용 위험성을 높일 개연성 등으로 인해서 동맥내혈전제거치료전에 정맥내 t-PA 치료를 해야하는지에 대한 논란이 있다. 관찰연구결과를 이용한 메타분석이 과거에 이루어지긴했으나 결과가 일관되지 않았다. 최근에 관찰연구뿐만 아니라 임상연구 데이터까지 포함한 메타분석결과가 보고되었다. Katsanos 등은 38개의 연구(8 전향적 코호트, 26 후향적 연구, 4 RCT) 자료를 이용하여 분석한 결과, 동맥내 재관류치료전 t-PA 치료는 3개월 mRS 0-2를 52% 향상시켰고, 퇴원시 또는 3개월내 사망률을 36% 낮췄다.⁴ 또한, 동맥내 혈전제거치료시에 성공적인 혈관재개통이나 2번 이내 시도(pass)로 재개통시킬 가능성을 높이면서 뇌출혈이나 시술 관련 합병증의 위험성은 높이지 않았다. 현재 진행되고 있는 SWIFT DIRECT, DIRECT-MT, MR CLEAN-NO IV, DIRECT-SAFE 연구들은 향후 큰 뇌동맥폐색을 가진 환자에서 동맥내혈전제거치료 전 정맥내 t-PA치료 효과에 대한 명확한 증거를 제공해 줄 것으로 기대된다.

2. 원인미상의 뇌경색에서 NOAC 효과

원인미상의 뇌경색은 전체 뇌경색의 20-30%를 차지한다. 효과적인 뇌경색 재발방지를 위해서 원인미상의 뇌경색에서 dabigatran이 뇌경색 재발 방지에 효과적인지 조사한 RE-SPECT ESUS 연구결과가 보고되었다.⁵ RE-SPECT ESUS 연구는 3개월 이내 원인미상의 색전성 뇌경색을 가진

60세 또는 18-59세 환자 중 최근 3개월 이내 원인 미상의 색전성 뇌경색과 하나 이상의 혈관성 위험인자를 가진 환자를 대상으로 다비가트란 150 mg (75세 이상이고 creatinine clearance rate가 30-50 ml/min인 경우는 110 mg) 혹은 아스피린 100mg을 무작위 배정하였다. 총 5390명 환자가 등록되었고 각군에 2695명이 배정되었으며 일차종결점은 '재발성 뇌경색'이었다. 분석 결과 일차종결점인 재발성 뇌경색 뿐만 아니라 사망, 전신색전증, 출혈 등의 이차, 삼차종결점도 모두 두군간 차이가 없었고 다양한 하위그룹 분석에서도 두 군간의 차이는 관찰되지 않았다.

원인미상의 뇌경색에서 rivaroxaban의 효과를 보고자했던 NAVIGATE ESUS 연구의 2차분석 결과가 보고되었다.⁶ 이번 분석에서는 전체 환자군을 심방세동 예측인자인 좌심방의 직경, premature atrial contraction의 빈도, 그리고 HAVOC 점수로 층화하여 약물의 효과를 비교 분석하였다. 그 결과, 좌심방 크기가 4.6cm이상인 경우(전체 환자의 약 9% 해당) 아스피린 대비 rivaroxaban군에서 뇌경색 재발률이 의미있게 적었으나(HR 0.26, 95% 신뢰도 0.07 - 0.94) 좌심방 크기가 정상인 경우는 약제복용에 따른 뇌경색 재발율에 차이가 없었다. Premature atrial contraction의 빈도나 HAVOC 점수에 따른 약물 효과도 차이가 없었다. 즉, 원인미상의 뇌경색에서 항응고제의 효과는 심방세동 가능성이 있는 경우, 특히 좌심방 크기 등을 고려하는 것이 필요할 수 있음을 시사하는 결과이다.

3. 2차 예방을 위한 이중 항혈소판요법

비심인성 뇌경색에서 항혈소판제제의 사용은 필수적이다. 특히 급성 뇌경색에서 아스피린과 클로피도그렐의 이중 항혈소판요법은 뇌경색의 재발을 효과적으로 예방해주는 효과가 과거 아시아에서 진행되었던 CHANCE 연구와 북미, 유럽 등에서 진행되었던 POINT연구에서 관찰된 바 있다. 다만, 아스피린과 클로피도그렐의 이중 항혈소판요법을 CHANCE연구에서는 3주, POINT연구에서는 3달을 유지하였는데 약제의 적절한 사용기간에 대한 논란이 있어 왔다. 두 임상연구의 개별환자 데이터를 이용하여 적절한 치료유지기간에 대한 분석결과가 보고되었다.⁷ 분석 결과 아스피린과 클로피도그렐의 이중 항혈소판요법이 첫 21일 동안(특히 첫 10일)은 아스피린 단독치료에 비해서 새로운 허혈성혈관사건을 줄여주나 22-90일 동안은 이중 항혈소판요법의 효과가 더 우월하지 않았다. 즉, 아스피린과 클로피도그렐의 이중 항혈소판요법은 경미한 뇌경색 혹은 고위험

일과성허혈발작 환자에서 첫 21일동안 주로 효과적임을 확인한 결과이다.

실로스타졸을 이용한 이중 항혈소판요법의 효과를 본 CSPS.com의 연구결과도 보고되었다.⁸ 일본의 292개의 병원에서, 비심인성 뇌경색(8일에서 180일내) 환자를 대상으로 아스피린 또는 클로피도그렐 단독 복용과 아스피린 또는 클로피도그렐에 실로스타졸을 추가한 이중 항혈소판요법간 뇌경색 재발여부를 비교하였다. 약은 최고 6개월부터 3.5년까지 복용하였다. 932명은 이중 항혈소판요법을 투여 받았고 947명은 단독 항혈소판요법을 받았는데 이중 항혈소판요법을 받은 경우 뇌경색 재발이 의미있게 적었다(HR 0.49, 95% 신뢰구간 0.31 - 0.76, $P=0.001$). 뇌출혈 및 심각한 출혈부작용의 위험은 두 군간에 차이가 없었다. 다만, 이중 항혈소판요법 환자에서 첫 6개월동안 추적중단인 경우가 23%로, 단일 항혈소판요법의 14%보다 더 높았고, 빈맥, 두통 등의 부작용이 이중 항혈소판요법 환자군에서 더 많았다.

2019년도에 이외의 연구결과들 이외에도 경추부 경동맥 및 척추동맥 박리환자에서 항혈소판제제와 항응고요법간의 효과를 비교한 CADISS 연구 최종 결과,⁹ 혈관질환예방을 위해 항혈전제 복용중인 환자에서 뇌출혈 발생후 약제 유지여부의 효과 및 안정성을 비교분석한 RESTART 연구,¹⁰ 비심인성 뇌경색환자에서 클로피도그렐 대비 프라스그렐의 효과를 비교한 PRASTRO-I 연구,¹¹ sonothrombolysis의 안정성 및 효과를 비교한 CLOTBUST-ER 연구,¹² 그리고 증상을 유발한 경동맥 협착증에서 스텐트와 endarterectomy장기간 예후¹³ 및 추골동맥 스텐트에 대한 과거 RCT의 pooled 개별환자데이터 분석 결과¹⁴ 등이 보고되었다.

결론

급성 뇌경색환자에서 보다 효과적인 재관류치료법 및 재관류치료후의 치료방침들에 대해서 아직 해결해야할 이슈들이 있지만, 점차 재관류치료 적용군은 확대가 될 것으로 기대된다. 뇌경색 환자를 대상으로 새로운 항혈전제들의 효과나 원인미상의 뇌경색환자에서 적절한 약물치료 등에 대해서는 좀더 연구가 필요할 것으로 사료된다.

References

1. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, et al. Thrombolysis

- Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med* 2019;380:1795-1803.
2. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, 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;394:139-147.
 3. Anderson CS, Huang Y, Lindley RI, et al. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. *The Lancet* 2019;393:877-888.
 4. Katsanos AH, Malhotra K, Goyal N, et al. Intravenous thrombolysis prior to mechanical thrombectomy in large vessel occlusions. *Ann Neurol* 2019;86:395-406.
 5. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2019;380:1906-1917.
 6. Healey JS, Gladstone DJ, Swaminathan B, et al. Recurrent Stroke With Rivaroxaban Compared With Aspirin According to Predictors of Atrial Fibrillation: Secondary Analysis of the NAVIGATE ESUS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2019;76:764-773.
 7. Pan Y, Elm JJ, Li H, et al. Outcomes Associated With Clopidogrel-Aspirin Use in Minor Stroke or Transient Ischemic Attack: A Pooled Analysis of Clopidogrel in High-Risk Patients With Acute Non-Disabling Cerebrovascular Events (CHANCE) and Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) Trials. *JAMA Neurol* 2019.
 8. Toyoda K, Uchiyama S, Yamaguchi T, et al. Dual anti-platelet therapy using cilostazol for secondary prevention in patients with high-risk ischaemic stroke in Japan: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Neurology* 2019;18:539-548.
 9. Markus HS, Levi C, King A, Madigan J, Norris J. Cervical Artery Dissection in Stroke Study I. Antiplatelet Therapy vs Anticoagulation Therapy in Cervical Artery Dissection: The Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS) Randomized Clinical Trial Final Results. *JAMA Neurol* 2019;76:657-664.
 10. Al-Shahi Salman R, Dennis MS, Sandercock PAG, et al. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial. *The Lancet* 2019;393:2613-2623.
 11. Ogawa A, Toyoda K, Kitagawa K, et al. Comparison of prasugrel and clopidogrel in patients with non-cardioembolic ischaemic stroke: a phase 3, randomised, non-inferiority trial (PRASTRO-I). *The Lancet Neurology* 2019;18:238-247.
 12. Alexandrov AV, Köhrmann M, Soinne L, et al. Safety and efficacy of sonothrombolysis for acute ischaemic stroke: a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Neurology* 2019;18:338-347.
 13. Brott TG, Calvet D, Howard G, et al. Long-term outcomes of stenting and endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned pooled analysis of individual patient data. *The Lancet Neurology* 2019;18:348-356.
 14. Markus HS, Harshfield EL, Compter A, et al. Stenting for symptomatic vertebral artery stenosis: a preplanned pooled individual patient data analysis. *The Lancet Neurology* 2019;18:666-673.