

Endovascular Trials in Acute Ischemic Stroke Since 1998: What We Have Achieved



홍 근 식

인제대학교 일산백병원

Keun-Sik Hong MD, PhD

Department of Neurology, Inje University Ilsan Paik Hospital, Goyang, Korea

First case report of endovascular recanalization therapy

1959년에 Sussman과 Fitch가 보고한 혈전용해제 치료 9례 중 한 환자에서 경동맥으로 fibrinolysin을 투여하였는데, 이 환자가 처음으로 보고된 intra-arterial thrombolysis 증례일 것이다. 허혈뇌졸중으로 입원한 다음 날 carotid angiogram으로 우측 middle cerebral artery (MCA) frontal branch occlusion을 확인한 후 경동맥으로 fibrinolysin 150,000 unit를 투여하여 혈관을 재개통시켰다. 이후 2일에 걸쳐 12시간마다 fibrinolysin 100,000 unit 정맥투여 하면서 환자의 신경학적 상태가 호전되었으나, 항응고요법을 실시하던 중 7일째 반대측 대뇌혈관에 embolization으로 의심되는 신경학적 악화가 발생하였고, 이후 사망하였다.¹

Endovascular recanalization therapy trials

Trials comparing endovascular recanalization therapy and non-thrombolysis

Endovascular recanalization therapy (ERT)의 효과와 안전성을 평가한 첫 임상시험은 1998년에 발표된 Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT) phase II 임상시험이다. 6시간 이내 치료가 가능한 혈관조영술로 확인된 MCA의 M1 또는 M2 occlusion 환자 40명을 대상으로 26명의 환자는 pro-UK (6 mg)를, 14명은 placebo를 2시간에

걸쳐 폐색동맥 부위에 투여하였는데, 카테터를 이용한 기계적 혈전파괴를 허용하지 않았다. Partial or complete recanalization은 pro-UK군에서 유의하게 높았으며 (57.7% vs. 14.3%; $2p=0.017$), 신경학적 악화를 동반한 뇌출혈은 pro-UK군에서 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다 (15.4% vs. 7.1%, $2p=0.64$). 90일째 임상적 예후와 사망률에서 유의한 차이는 없었으나 이 연구는 임상적 결과변수의 차이를 보기 위해 설계된 연구는 아니었다. 이 phase II 연구는 MCA occlusion 부위에 직접 pro-UK를 투여하면 뇌출혈 증가의 우려는 있으나 혈관재개통을 증가시킬 수 있다는 것을 보여 주었다.²

PROACT II는 phase II 연구결과를 바탕으로 설계된 phase III 임상시험이었다. 6시간 이내 치료가 가능한 MCA occlusion이 확인된 180명 (pro-UK 9 mg 치료군 121명; placebo군 59명)을 대상으로 일차결과변수는 90일째 modified Rankin Scale (mRS) 점수 0-2점이었다. 이 연구도 카테터를 이용한 기계적 혈전파괴를 허용하지 않았다. Pro-UK군에서 대조군에 비해 치료 2시간 후 혈관재개통률이 유의하게 높았고 (66% vs. 18%; $p<0.001$), 일차결과변수인 90일 mRS 0-2 outcome도 유의하게 높았다 (40% vs. 25%, $p=0.04$). 이 차결과변수인 mRS 0-1 outcome에서는 유의한 차이가 없었다 (26% vs. 17%, $p=0.16$). 치료 24시간 이내 증상성 뇌출혈은 pro-UK군에서 증가하는 경향을 보였지만 (10% vs. 2%, $p=0.06$), 90일 사망률은 비슷하였다 (25% vs. 27%, $p=0.80$). PROACT II 임상시험은 pro-UK를 이용한 ERT가 mRS 0-2 outcome을 증가시키는 효과를 입증하였다.³ 그러나 미국 식약청은 추가적인 임상시험으로 효과를 다시 한 번 입증할 것을 요구하였고, 제조사는 임상시험을 포기하고 pro-UK 개발을 철수하였다.

PROACT II 이후 2001년에서 2007년 사이에 ERT를 혈전

Keun-Sik Hong, MD, PhD

Department of Neurology, Stroke Center, Ilsan Paik Hospital, Inje University, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 10380, Korea
TEL: +82-31-910-7680 FAX: +82-31-910-7368
E-mail: nrhks@paik.ac.kr

용해술로 치료하지 않은 경우와 비교한 3개 임상시험이 진행되었다. Keris 등은 6시간 이내 internal carotid artery (ICA) 또는 MCA occlusion 환자 45명으로 대상으로,⁴ Macleod 등은 24시간 이내 basilar artery 또는 vertebral artery occlusion 환자 16명을 대상으로 ERT의 효과를 평가하였다.⁵ 두 연구 모두 소규모 연구로 ERT가 mRS 0-2 outcome 또는 mRS 0-1 outcome을 증가시키는 것을 입증하지 못했다. Middle cerebral artery Embolism Local fibrinolytic intervention Trial (MELT)는 일본에서 실시한 비교적 대규모 연구로 원래는 200명을 모집할 예정이었으나 일본에서 2005년에 intravenous tissue plasminogen activator (IV-TPA) 사용이 승인되어 114명 (intra-arterial urokinase군 57명과 위약군 57명)을 모집한 상태에서 연구를 조기종료하고 결과를 발표하였다.⁶ MELT의 대상환자는 6시간 이내 치료가 가능한 MCA occlusion 환자였으며 카테터를 이용한 기계적 혈전괴괴를 허용하였다. MELT는 일차결과변수인 mRS 0-2 outcome에 대한 효과는 입증하지 못했다 (49.1% vs. 38.6%; $p=0.345$). 그러나 mRS 0-1 outcome (42.1% vs. 22.8%, $p=0.045$)과 National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) 0-1 outcome은 intra-arterial urokinase군에서 유의하게 높았다 (35.1% vs. 14.0%; $p=0.017$).

1998년에서 2009년 사이에 발표된 ERT와 비혈전용해술치료를 비교한 5개 임상시험 (395명 환자) 메타분석에서 ERT는 혈관재개통률을 증가시켰으므로써 (TIMI grade 2-3: odds ratio [95% CI], 6.42 [3.67-11.24]; $P<0.00001$), mRS 0-2 outcome (2.05 [1.33 to 3.14]; $P=0.001$)과 mRS 0-1 outcome (2.14 [1.31 to 3.51]; $P=0.003$)을 증가시키는 효과가 있었다. 또한 minimal neurologic deficit (National Institutes of Health Stroke Scale score 0 to 1)과 Barthel Index (90 to 100 or 95 to 100)를 증가시키는 효과가 있었다. ERT는 혈전용해술치료를 시행하지 않는 경우에 비해 증상성 두개내출혈의 위험을 증가시켰지만 (2.87 [1.21-6.83]; $P=0.02$) 사망률을 증가시키지는 않았다 (0.83 [0.48-1.39]; $P=0.46$).⁷

Trials comparing 1st generation embolectomy recanalization therapy and standard therapy including IV-TPA

Large artery occlusion의 경우 IV-TPA의 혈관재개통 효과는 낮다. ERT는 혈관재개통률을 증가시킬 수 있으나 치료를 시작하는데 시간이 걸린다. 따라서 IV-TPA를 실시하고 ERT를 하여, 빨리 치료를 시작하고 혈관재개통률을 향상시키려

는 노력이 진행되었다.

2004년에서 2012년 사이에 IV-TPA를 위주로 하는 표준치료와 ERT를 비교한 3개의 주요 3상 임상시험인 Interventional Management of Stroke (IMS) III, Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy (MR RESCUE), 그리고 SYNTHESIS Expansion이 진행되었다. 그 결과가 2013년 New England Journal of Medicine에 발표되었는데 실망스럽게도 모두 ERT의 효과를 입증하는데 실패하였다.⁸⁻¹⁰

가장 대표적인 임상시험인 IMS III는 2001년과 2006년 사이에 진행된 IMS I/II 연구결과를 바탕으로 계획되었다.⁸ IMS I/II는 single arm trial로 과거 NINDS-TPA trials¹¹ 환자 자료와 비교하여 IV-TPA와 ERT의 병합치료에 대한 효과와 안전성을 탐색하였는데, 병합치료가 IV-TPA로만 치료하는 것에 비해 증상성 뇌출혈이 우려할 정도로 증가하지 않으면서 예후를 향상시킬 가능성을 보여주었다.^{12,13} IMS III는 3시간 이내 내원한 moderate-to-severe neurological deficit를 보이는 (NIHSS 점수 10점 이상 또는 CTA로 M1, ICA, 또는 BA occlusion 확인) 656명 환자를 대상으로 표준치료인 IV-TPA와 IV-TPA와 ERT 병합치료를 비교하였다. 일차결과변수인 90일 mRS 0-2 outcome이 병합치료군 40.8%, IV-TPA군 38.7% (absolute risk reduction, 1.5% [-6.1 to 9.1])로 차이가 없었다. NIHSS 점수 중증도, 연령, 폐색부위 그리고 치료시작 시간 등 사전에 계획한 subgroup analysis에서도 두 치료 효과는 차이가 없었다. 증상성 뇌출혈 (6.2% vs. 5.9%, $P=0.83$)과 사망률(19.1% vs. 21.6%, $P=0.52$)도 차이가 없었다.⁸

MR RESCUE는 MRI에서 perfusion-diffusion mismatch (penumbra)가 있는 환자에서 표준치료에 Merci device를 이용한 ERT를 추가하는 것이 환자의 예후를 호전시키는 효과가 있는지 보기 위한 연구였다. 8시간 이내 내원한 large artery occlusion과 중등도 이상의 신경학적 장애가 있는 환자를 penumbra가 있는 환자와 없는 환자로 나누어 표준치료와 ERT를 비교하였다. 전체 118명의 환자 중 44명(37%) 환자는 IV-TPA 치료를 받았다. Merci를 이용한 embolectomy는 표준치료와 비교하여 penumbra가 있는 환자나 없는 환자 모두에서 예후를 개선시키지 못했고, 증상성 뇌출혈과 사망률도 차이가 없었다.⁹

SYNTHESIS-Expansion은 SYNTHESIS-pilot 연구에서 (54명) ERT가 IV-TPA에 비해 증상성 뇌출혈을 증가시키지 않으면서 예후를 개선시키는 경향을 관찰하여 계획된 3상 임상시험이다.^{10,14} 증상 발생 4.5시간 이내 환자 362명을 ERT와

IV-TPA로 무작위 배정하였는데 ERT군으로 배정된 경우에는 IV-TPA 치료를 하지 않았다. 따라서 ERT군에서 약 1시간 늦게 치료가 시작되었다. 일차결과변수인 90일 mRS 0-1 outcome을 증가시키는 효과가 없었고, SYNTHESIS-pilot 연구 결과와 달리 통계적으로 유의하지는 않았지만 mRS 0-1 outcome이 ERT군에서 IV-TPA군에 비해 오히려 낮았다 (30.4% vs. 34.8%; OR [95% CI], 0.71 [0.44-1.14]; $P=0.16$). 7일 이내 증상성 뇌출혈과 사망률도 차이가 없었다.¹⁰

실패한 IMS III, MR RESCUE, 그리고 SYNTHESIS-Expansion의 공통점은 대부분 환자를 old device를 사용해서 ERT를 시행했기 때문에 재개통률이 낮았을 뿐 아니라 시간도 오래 걸렸다는 것이다. 그리고 IMS III와 SYNTHESIS-Expansion에서는 모든 환자에서 large artery occlusion을 확인하지 않고 무작위배정을 한 단점도 있었고, MR RESCUE는 뇌졸중 발생 5.5시간이 지난 후 무작위배정이 되었으므로 치료시작 시간이 늦었으며 혈관재개통의 효과가 낮은 큰 diffusion lesion을 가지는 환자도 포함한 단점이 있다.

Stent-retriever thrombectomy trials

이전 임상시험의 실패 요인을 보완하여 2010년에서 2013년 사이에 5개의 임상시험이 진행되었고, anterior circulation의 acute large artery occlusion에서 ERT의 효과를 증명하여 2014년과 2015년에 주요학회와 논문에서 발표하였다 (Table 1).¹⁵⁻¹⁹ 이 연구들의 특징은 1) 대부분의 환자에서 재개통률의 효과가 개선된 stent-retriever thrombectomy device를 사용하였고, 2) 모든 환자에서 무작위배정 전에 large artery occlusion을 확인하였으며, 3) 대부분의 임상시험이 infarct core, penumbra, 또는 collateral circulation을 평가하여 혈관재개통의 이득이 클 환자를 선별했다는 점이다.

Multicenter Randomized Clinical trial of Endovascular treatment for Acute ischemic stroke in the Netherlands (MR CLEAN)은 처음으로 ERT의 효과를 입증한 임상시험이었다.¹⁵ 다른 임상시험에 비해 MR CLEAN은 infarct core, penumbra, 또는 collateral circulation을 선정기준으로 삼지 않았으며, NIHSS score도 2점 이상으로 폭 넓은 환자들을 대상으로 가장 많은 환자인 500명을 등록하였다. 따라서 실제 임상진료상황에 가장 부합되는 연구였다. Shift analysis에서 ERT가 mRS outcome distribution을 유의하게 개선시켰으며 (OR 1.67 [1.21-2.30]), 90일 mRS 0-2 outcome도 ERT군에서 standard therapy에 비해 높았다 (32.6% vs. 19.1%; 2.16

[1.39, 3.38]). 증상성 뇌출혈과 90일 사망률은 두 군에 차이가 없었다.

Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion With Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times (ESCAPE)는 원래 500명 모집을 계획하였으나, MR CLEAN 결과가 나온 후 환자모집을 중단하고 분석한 결과, ERT효과가 뚜렷하여 315명을 모집한 후 조기종료하였다. 84.5% 환자는 6시간 이내에 15.5% 환자는 6-12시간 사이에 치료를 하였다. Shift analysis에서 ERT가 mRS outcome distribution을 유의하게 개선시켰으며 (adjusted OR 3.1 [2.0-4.7]; $P<0.001$), 90일 mRS 0-2 outcome 비율도 ERT군에서 standard therapy에 비해 높았다 (53.0% vs. 29.3%; 1.7 [1.3-2.2]; $P<0.001$) 증상성 뇌출혈은 두 군에서 차이가 없었으며, 90일 사망률이 ERT군에서 유의하게 낮았다 (10.4% vs. 19.0%; 0.5 [0.3-0.8]; $P=0.04$). ESCAPE은 ERT가 사망률도 감소시킬 수 있음을 보여준 유일한 연구이다. ESCAPE의 특징은 multiphase CT를 이용하여 ERT 효과가 좋을 small ischemic core와 good collateral circulation을 가진 환자를 선별하였으며, 병원 도착 후 치료시작까지 걸리는 시간을 단축하기 위한 노력을 통하여 CT 검사 후 first reperfusion까지 단 84분 (중앙값)만이 소요되었다.

Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits-Intra-Arterial (EXTEND-IA)는 6시간 이내 ERT를 시작할 수 있는 환자 중 RAPID software를 이용하여 small infarct core와 penumbra를 가진 환자를 선별하여 등록하였다. EXTEND-IA는 ERT가 일차결과변수가 24시간 reperfusion(100% vs. 37%; 4.7 [2.5-9.0]; $P<0.001$)과 NIHSS score 8점 이상 개선 또는 0-1점이 되는 분율 (80% vs. 37%; 6.0 [2.0-18.0]; $P=0.002$)을 유의하게 향상시켰다. ERT는 90일 mRS distribution (2.0 [1.2- 3.8]; $P=0.006$)과 mRS 0-2 분율 (71% vs. 40%; 4.2 [1.4-12]; $P=0.01$)도 유의하게 향상시켰다. 증상성 뇌출혈 (0% vs. 5.7%; $P=0.49$)과 사망률 (8.6% vs. 20.0%; 0.45 [0.1, 2.1]; $P=0.31$)이 ERT군에서 낮았으나 환자수가 적어서 통계적인 유의성은 없었다. EXTEND-IA는 다른 연구에 비해 환자들의 예후가 가장 좋았는데, 이는 ERT의 효과가 아주 좋은 환자를 까다롭게 선별하였기 때문이고, 70명이라는 적은 환자수를 모집하고도 ERT의 효과를 입증할 수 있었다. 그러나 반대로 너무 좁은 기준을 택하였기 때문에 실제 임상진료에서 EXTEND-IA 기준으로 치료대상을 선정하는 경우 치료효과를 얻을 가능성이 있는 환자들이 많이 배제될 수 있는 문제점이 있다.

Table 1. Five randomized trials comparing endovascular recanalization therapy versus standard therapy

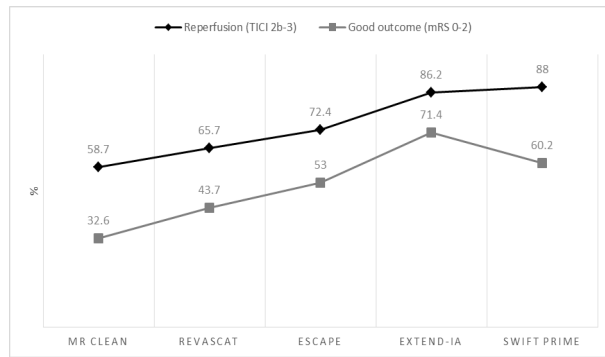
| Trial | MR CLEAN | ESCAPE | EXTEND-IA | SWIFT PRIME | REVASCAT |
|---|-------------------------------------|---|---|--------------------------------|---|
| Publication year | 2015 | 2015 | 2015 | 2015 | 2015 |
| Participants (n) | 500 | 315 | 70 | 196 | 206 |
| Age, year | 65.7 | 71.5 | 69.4 | 65.6 | 66.5 |
| Baseline NIHSS (active/control) | 17/18 | 16/17 | 17/13 | 17/17 | 17/17 |
| Time window, h | 6.0 | 12.0 | 6.0 | 6.0 | 8.0 |
| ICA/M1 occlusion, % | 27.6/63.8 | 26.7/68.6 | 31.4/54.3 | 16.3/68.4 | 26.2/63.6 |
| Infarct core/penumbra selection | None | ASPECTS ≥ 6 and moderate-to-good collaterals | Infarct core ≤ 70 ml and Mismatch on CT | CT/MRI ASPECTS $\geq 6^*$ | CT ASPECTS ≥ 7 or DWI ASPECTS ≥ 6 |
| Onset to groin puncture, min | 260 | 185 | 210 | 224 | 269 |
| Onset to first reperfusion, min | 341 | 241 | 248 | 252 | 355 |
| Active arm | ERT with standard care | ERT with standard care | ERT with IV-TPA | ERT with IV-TPA | ERT with standard care |
| Control arm | standard care | standard care | IV-TPA | IV-TPA | standard care |
| IV-TPA (active/control), % | 87.1/90.6 | 72.7/78.7 | 100/100 | 100/100 | 68.0/77.0 |
| mTICI 2b-3 in active arm, % | 58.7 | 72.4 | 86.2 | 88.0 | 65.7 |
| 90-day mRS 0-2: active vs control (%) | 32.6 vs 19.1 | 53.0 vs 29.3 | 71.4 vs 40.0 | 60.2 vs 35.5 | 43.7 vs 28.2 |
| (%), OR (95% CI) or p-value | 2.16 (1.39, 3.38) | 1.7 (1.3, 2.2), $p < 0.001$ | 4.2 (1.4, 12), $p = 0.01$ | 1.70 (1.23, 2.33), $p < 0.001$ | 2.1 (1.1, 4.0) |
| Shift analysis, OR (95% CI) or p-value | 1.67 (1.21, 2.30) | 3.1 (2.0, 4.7), $p < 0.001$ | 2.0 (1.2, 3.8), $p = 0.006$ | 2.63 (1.57, 4.40), $p < 0.001$ | 1.7 (1.05, 2.8) |
| 90-day Mortality: active vs control (%) | 21.0 vs 22.1 | 10.4 vs 19.0 | 8.6 vs 20.0 | 9.2 vs 12.4 | 18.4 vs 15.5 |
| (%), OR (95% CI) or p-value | No difference, p-value not provided | 0.5 (0.3, 0.8), $p = 0.04$ | 0.45 (0.1, 2.1), $p = 0.31$ | 0.74 (0.33, 1.68), $p = 0.50$ | 1.2 (0.6, 2.2), $p = 0.6$ |
| 90-day mRS 5-6: active vs control (%) | 27.0 vs 34.1 | 17.1 vs 31.3 | 8.6 vs 31.4 | 12.2 vs 24.7 | 30.1 vs 35.9 |
| (%), OR (95% CI) or p-value | NR | NR | NR | NR | NR |
| SICH: active vs control (%) | 7.7 vs 6.4 | 3.6 vs 2.7 | 0.0 vs 5.7 | 0.0 vs 3.1 | 1.9 vs 1.9 |
| OR (95% CI) or p-value | No difference, p-value not provided | 1.2 (0.3 to 4.6), $p = \text{non-significant}$ | Absolute difference: -6% (-13, 2), $p = 0.49$ | $p = 0.12$ | 1.0 (0.1, 7.0), $p = 1.00$ |

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale, ICA: internal carotid artery, M1: M1 portion of middle cerebral artery, ASPECT: Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score, ERT: endovascular recanalization therapy, NR: not reported, IV-TPA: intravenous tissue plasminogen activator, mTICI: modified Thrombolysis in Cerebral Infarction, mRS: modified Rankin Scale, OR: odds ratio, CI: confidence interval, SICH: symptomatic intracranial hemorrhage. *Imaging entry criteria were changed from original criteria (Infarct core ≤ 50 ml, severe hypoperfusion ≤ 100 ml, ischemic penumbra < 15 cc and mismatch ratio ≤ 1.8).

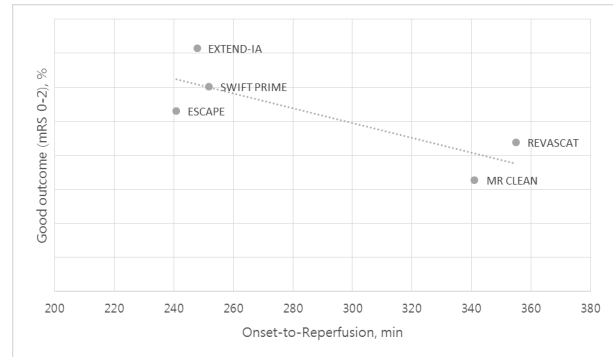
Solitaire With the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment Trial (SWIFT PRIME)는 6 시간 이내 ERT 치료가 가능한 환자 중 ASPECT 점수나 CT perfusion을 이용하여 ischemic score가 적은 환자들을 선별 하였다. MR CLEAN과 ESCAPE 결과가 발표되어 196명 환자를 모집하고 중단한 후 결과를 분석하여 조기종료하였다. Shift analysis에서 ERT가 mRS outcome distribution을 유의하게 개선시켰으며 (2.63 [1.57-4.40]; $P < 0.001$), 90일 mRS 0-2 outcome 분율도 ERT군에서 유의하게 높았다 (60.2% vs. 35.5%; 1.70 [1.23-2.33]; $P < 0.001$). 증상성 뇌출혈 (0% vs. 3.1%; $P = 0.12$)과 90일 사망률 (9.2% vs. 12.4%; 0.74

[0.33-1.68]; $P = 0.50$)은 두 군에서 차이가 없었다. SWIFT-PRIME도 치료과정을 효과적으로 향상시켰는데, 병원 도착 후 groin puncture까지 걸린 시간이 90분이었다.

Revascularization With the Solitaire FR Device Versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting Within Eight Hours of Symptom Onset (REVASCAT)은 690 명을 모집할 예정이었는데 다른 연구에서 ERT 효과가 뚜렷하여 206명만 모집하고 조기종료하였다. 8시간 이내 환자를 모집하였고, small infarct core 기준은 CT/MRI에서 ASPECT score가 7/6 이하 그리고 IV-TPA 치료를 시작 후 30분 이내



A. Reperfusion rate and Good outcome (mRS 0-2)



B. Onset-to-reperfusion and Good outcome (mRS 0-2)

Figure 1. Outcome according to reperfusion rate and time-to-reperfusion.

호전이 없는 경우 무작위배정을 하였다. Shift analysis에서 ERT가 mRS outcome distribution을 유의하게 개선시켰으며 (1.7 [1.05-2.8]), 90일 mRS 0-2 outcome도 ERT군에서 유의하게 높았다 (43.7% vs. 28.2%; 2.1 [1.1-4.0]). 증상성 뇌출혈 (1.9% vs. 1.9%; $P=1.00$)과 90일 사망률 (18.4% vs. 15.5%; $P=0.60$)은 두 군에서 차이가 없었다.

Stent-retriever를 주로 이용한 5개 임상시험은 선정기준, 치료시작 시간, 그리고 reperfusion rate 등에 따라 환자들의 예후가 차이가 있었으나, 공통적으로 ERT의 효과를 입증하였다(Figure 1). 5개 임상시험 (ERT군 633명; standard therapy군 645명)을 메타분석한 결과, ERT 치료로 예후가 개선될 odds ratio는 shift analysis에서 2.14 (1.65-2.77) ($P<0.00001$), mRS 0-2 outcome의 경우는 2.39 (1.88-3.04) ($P<0.00001$), 그리고 mRS 0-1 outcome의 경우는 2.49 (1.85-3.36) ($P<0.00001$)이었다. IV-TPA에 ERT를 추가하였을 때 mortality는 유의하게 감소하지는 않았으나 (0.78 [0.54-1.12]; $P=0.18$), mRS 5-6 outcome은 유의하게 감소하였다 (0.57 [0.41-0.78]; $P=0.0006$). Number-needed-to-treat (NNT)로 평가한 ERT 효과는 매우 커서, mRS 0-2 outcome의 NNT=5, mRS 0-1의 NNT=7, mRS 5-6를 줄이기 위한 NNT=9, 그리고 mortality를 줄이기 위한 NNT=29였다.²⁰ 현재 미국은 진료지침을 개정하였고,²¹ 우리나라도 ERT 치료에 대한 진료지침을 개정하고 있다.

향후 과제

ERT 효과는 매우 크지만, 아직도 많은 환자들이 심한 장애를 가지게 된다. 5개 ERT 임상시험에서 ERT군 환자의 30-67%는 mRS 3-6 outcome을, 12-30%는 mRS 5-6 outcome

을 보였다.¹⁵⁻¹⁹ ERT 효과를 증가시키기 위해 가장 중요한 것은 time-to-reperfusion이다.^{22,23} 따라서 각 센터들은 환자가 병원에 도착 후 최대한 빨리 치료를 시작할 수 있도록 시스템을 개선해야 하며, 더 많은 환자들이 더 빨리 병원에 도착하도록 public awareness를 향상시키고 pre-hospital management를 개선할 필요가 있다. 또한 ERT를 시행할 수 없는 병원과 ERT를 시행할 수 있는 병원의 연계시스템 구축도 필요하다. 최근 우리나라 현황을 보면 acute ischemic stroke 환자에서 ERT 시행빈도를 보면 Clinical Research Center For Stroke-5 Registry에 참여하는 14개 센터의 경우에는 평균 4.6%,²⁴ 권역심뇌혈관센터에 참여하는 병원에서는 평균 6.0%였다.²⁵ 그러나 large artery occlusion의 가능성이 매우 높은 NIHSS 점수 10점 이상의 환자는 Clinical Research Center For Stroke-5 Registry 연구에 의하면 전체 환자의 약 20%였다.²⁴ 따라서 많은 환자들에서 늦게 병원에 오거나 다양한 이유로 ERT를 시행하지 못하고 있다. 우리나라에서 매년 적어도 약 75,000명의 ischemic stroke이 발생하고 있으므로,²⁶ 2-3%가 ERT를 받을 것으로 가정하면 현재 매년 1,500-2,250명이 ERT를 받고 있는 것으로 추정되는데 향후 더 증가할 것으로 예상된다.

더 활발한 임상시험도 필요하다. 임상시험마다 환자를 선별하는 신경영상법에 차이가 있었다. 어떤 선별기준이 실제 임상에서 환자를 치료하는데 가장 적합한지, 그리고 보다 더 좋은 방법을 개발하기 위한 연구가 필요하다. 또한 늦게 도착하는 환자 중 신경영상으로 적절한 대상을 선별하여 ERT 효과를 시험할 필요가 있다. ERT로 혈관이 재개통된 환자는 계속 실패하였던 neuroprotective agent 임상시험의 가장 좋은 대상이 될 수 있다. 더 좋은 ERT device 개발을 위해 device간의 효과와 안전성을 비교하는 임상시험도 필요하다.

그리고 현재의 임상시험에서는 대부분의 환자에서 IV-TPA 치료를 병행하였는데 IV-TPA 치료를 하지 않고 바로 ERT를 하는 것이 비슷한 효과를 보이면서 증상성 뇌출혈을 줄일 수 있는지에 대한 연구도 필요하다.²⁷

References

1. Sussman BJ, Fitch TS. Thrombolysis with fibrinolysis in cerebral arterial occlusion; the role of angiography. *Angiology* 1959;10:268-282.
2. 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. PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *Stroke* 1998; 29:4-11.
3. 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. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA* 1999; 282:2003-2011.
4. Keris V, Rudnicka S, Vorona V, Enina G, Tilgale B, Frichbergs J. Combined intraarterial/intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22: 352-358.
5. Macleod MR, Davis SM, Mitchell PJ, Gerraty RP, Fitt G, Hankey GJ, et al. Results of a multicentre, randomised controlled trial of intra-arterial urokinase in the treatment of acute posterior circulation ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:12-17.
6. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, et al. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke* 2007;38:2633-2639.
7. Lee M, Hong KS, Saver JL. Efficacy of intra-arterial fibrinolysis for acute ischemic stroke: meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2010;41:932-937.
8. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013;368: 893-903.
9. 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. *N Engl J Med* 2013;368:914-923.
10. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:904-913.
11. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
12. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 2004;35:904-911.
13. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 2007;38:2127-2135.
14. Ciccone A, Valvassori L, Ponzio M, Ballabio E, Gasparotti R, Sessa M, et al. Intra-arterial or intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke? The SYNTHESIS pilot trial. *J Neurointerv Surg* 2010;2:74-79.
15. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intra-arterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11-20.
16. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372: 1019-1030.
17. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372: 1009-1018.
18. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med* 2015.
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. *N Engl J Med* 2015.
20. Hong KS, Ko SB, Lee JS, Rha JH. Endovascular Recanalization Therapy in Acute Ischemic Stroke: Updated Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Stroke* 2015; In press.
21. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. 2015 AHA/ASA 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; Epub.
22. Khatri P, Yeatts SD, Mazighi M, Broderick JP, Liebeskind DS, Demchuk AM, et al. Time to angiographic reperfusion and clinical outcome after acute ischaemic stroke: an analysis of data from the Interventional Management of Stroke (IMS III) phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:567-574.
23. Sheth SA, Jahan R, Gralla J, Pereira VM, Nogueira RG, Levy EI, et al. Time to endovascular reperfusion and degree of disability in acute stroke. *Annals of Neurology* 2015; Epub.
24. 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.
25. Kim J, Hwang YH, Kim JT, Choi NC, Kang SY, Cha JK, et al. Establishment of government-initiated comprehensive stroke centers for acute ischemic stroke management in

- South Korea. *Stroke* 2014;45:2391-2396.
26. Hong KS, Bang OY, Kang DW, Yu KH, Bae HJ, Lee JS, et al. Stroke statistics in Korea: part I. Epidemiology and risk factors: A Report from the Korean Stroke Society and Clinical Research Center For Stroke. *J Stroke* 2013;15:2-20.
27. Fisher M, Saver JL. Future directions of acute ischaemic stroke therapy. *Lancet Neurol* 2015;14:758-767.