



이 준

영남대학교 의과대학 신경과학교실

Endovascular Treatment in Hyperacute Ischemic Stroke

Jun Lee, MD, PhD

Department of Neurology, School of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

Although intravenous tissue plasminogen activator(tPA) in the treatment of acute ischemic stroke within 4.5 hours after stroke onset is current standard care, the efficacy of intravenous tPA in patients with large artery occlusion is still limited. Improved recanalization rates with endovascular treatment in acute ischemic stroke has been reported but recent randomized studies comparing with intravenous tPA did not demonstrate the superiority in the aspect of the favorable clinical outcomes. The clinical impact of the mechanical thrombectomy with the second generation stent-retrievers such as Solitaire and Trevo has been impressively reported. However, no randomized trial of the use of novel stent-retrieval has demonstrated improved clinical outcome compared with the standard therapy. Future randomized trials are desired to demonstrate to select patient that will be benefit from the endovascular treatment in acute ischemic stroke.

Key Words: Cerebral infarction, Mechanical thrombolysis

서 론

뇌경색 환자의 예후는 환자의 나이, 동반질환, 신경학적 장애의 심한 정도에 따라서 영향을 받게 된다. 또한, 폐쇄된 혈관의 위치, 혈전의 성상이나 양, 측부순환의 발달정도, 혈관재개통 여부와 출혈의 발생은 예후에 주요한 영향을 미치게 된다. 특히, 대혈관폐쇄로 인해서 발생하는 뇌경색은 높은 사망률과 심한 장애를 동반함으로써 나쁜 예후를 보이게 된다.¹ 전체 앞순환(total anterior circulation) 뇌경색 환자의 예후는 매우 불량하여 약 40%가 사망하고, 56%는 독립적인 생활을 수행할 수 없다고 보고되었다.² PROACT연구에서는 혈관조영술에서 확인된 중뇌내동맥(middle cerebral artery, MCA) M1과 M2 폐쇄의 경우는 대조군의 25%가 modified Rankin

scale (mRS) 0-2의 호의적인 결과(favorable outcome)를 보였으며 27%가 사망하였다.³ FIRST 연구는 급성뇌경색 발생 후 8시간 내의 환자를 등록한 다기관 공동연구이며, 혈관조영술에서 대혈관폐쇄가 확인되었지만 혈관내치료가 시행되지 않은 환자들의 자연경과를 보고하였다.⁴ NIHSS 점수가 10점을 초과하며 중간값은 18점을 보인 환자들 61명[terminal internal carotid artery (TICA) 28%, MCA 67%] 중에서 22%가 3개월째 mRS 0-2를 보였고, 41%가 사망하였으며, 오직 10%가 자연개통을 보였다. STOP Stroke 연구에서 CT 혈관조영술(CTA)에서 TICA, M1 이나 M2 폐쇄가 확인된 환자 중 17%가 mRS 0-2를 보였다.⁵ 기저혈관의 경우 치료적인 재개통술이 시행되지 않는다면 예후가 매우 불량하였다(98%, mRS 5-6).⁶

대혈관폐쇄를 동반한 급성뇌경색은 정맥을 통한 혈전용해술로 충분한 재개통을 보일수 없는 경우가 있으므로, 혈관내 치료(endovascular treatment, EVT)가 적용될 수 있다. 초기에 시행된 동맥내에 혈전용해제를 주입하는 방법인 동맥내 혈전용해술(intra-arterial chemical thrombolysis, IAT)에서 점차 진보되어 동맥내의 혈전을 직접 제거(mechanical thrombolysis)하는 중재시술로 발전하였다. 동맥내 혈전용해제 주

Jun Lee, MD, PhD

Department of Neurology, School of Medicine, Yeungnam University
Neurology, Yeungnam University Medical Center, 170

Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu, Korea

Tel: +82-53-620-3680, FAX: +82-53-627-1688

E-mail: junlee@ynu.ac.kr

입 치료는 혈전에 근접하여 약제를 주입함으로써, 비교적 높은 혈전용해제 전신농도(systemic concentration)의 증가없이 혈전에 대한 국소농도를 높일 수 있다는 이론적 근거하에 시행되었다. 혈관내 혈전제거술(mechanical thrombectomy)은 초기에는 특별한 장치없이 미세와이어(microwire)나 풍선성형술(balloon angioplasty)등의 방법이 적용되었다. 이어서 1세대 장치인 MERCI와 Penumbra가 혈전제거에 적용되었다. 하지만, 이런 장치들은 정맥내 tPA 투여를 통한 혈전용해술(intravenous tPA, IV tPA)과 비교할 수 있는 무작위배정 연구가 시행되지 않았다.^{7,8} 2세대 장치인 SolitaireTM와 같은 “stent retrievers”가 개발됨으로써 이전에 비해 빠른 시간 내에 혈류를 재개통 시킬 수 있게 되었다.⁹

최근 발표된 급성 뇌경색 환자를 대상으로 진행된 3개의 무작위배정 혈관내치료 연구들은 실망스런 결과를 보여주었다.¹⁰⁻¹² 이 연구들의 결과만을 단순히 받아들여지면, 혈관내치료는 급성 뇌경색 환자를 대상으로 더 이상의 효과적인 치료로 받아들이기 힘들 수 있다. 하지만, 그 결과들을 보다 세밀하게 분석함으로써 혈관내치료가 도움이 될 수 있는 환자군을 구분할 수 있을 것이다.

1. Recanalization and clinical outcomes

혈관 재개통은 뇌경색 환자 예후의 주요 인자이다. 53개의 연구를 메타분석한 결과에서 재개통을 보인 경우 약 4배에서 5배의 환자가 호의적인 예후를 보였다.¹³ 최근 보고된 IMS 3 연구에서 Thrombolysis in Cerebral Infarction(TICI) score 0을 보인 환자의 12.7%가 mRS 0-2를 보였지만, TICI score 3을 보인 환자의 71.4%가 mRS 0-2를 보였다 ($p<0.001$).¹⁰ STOP stroke 연구에서 IV tPA로 치료한 환자의 35%가 호의적인 임상결과를 보였지만, 대조군에서는 17%만이 호의적인 결과를 보였다. IV tPA는 빠른 시간내에 혈전용해술을 시행할 수 있는 효과적인 방법이지만, 대혈관폐쇄를 동반한 환자에서는 제한된 효과를 보였다. 일반적으로 보고된 재개통률은 ICA 폐쇄의 경우 4-18%이며, M1 폐쇄의 경우 22-32%를 보였다.¹⁴⁻¹⁶ 또한 재개통이 된다고 하더라도 재개통 시간이 지연될 수 있고 재폐쇄(re-occlusion)을 보일 수 있다. IV tPA에 의한 대혈관폐쇄의 재개통은 혈전의 특징에 따라서 영향을 받을 수 있으며, 비조영 CT에서 관찰 했을 때 8mm 보다 더 긴 혈전은 재개통을 보여주지 못했으며,¹⁷ “hyperdense MCA sign”을 보인 환자의 70-84%가 mRS 3-6의 나쁜 예후를 보였다.¹⁸ NIHSS 점수가 20점이 넘는 심한 신경학적 장애를 동반한 경우 IV tPA는 효과는 제한적일 수 있다. IMS 3 연구

에서 NIHSS이 20점이 넘는 경우 IV tPA로 치료한 환자의 16.8%에서 mRS 0-2를 보였다.

동맥을 통해 혈전용해제를 주입하는 치료는 IV tPA에 비해서 혈전에 국소적으로 고농도의 tPA를 주입할 수 있으므로, 이론적으로 더 적은 용량의 혈전용해제로 더 높은 재개통률을 기대할 수 있다. 보고에 따라 차이가 있지만, M1이나 M2 폐쇄환자 중 IAT 치료로 40-66%가 재개통을 보였다. PROACT II 연구에서 pro-Urokinase로 IAT 치료를 했을 때 치료군의 19%, 대조군의 2%에서 TIMI 3를 보였다. 독립된 기능을 보이는 환자의 비율은 치료군의 40%, 대조군의 25%에서 관찰되었다 ($p=0.043$). 혈전제거 장치의 발전과 함께 IV tPA 치료를 시행받은 후 필요에 따라서 EVT 치료를 받는 환자의 비율이 증가되고 있다. MERCI에 의한 Treatment in Cerebral Infarction(TICI) score 2b/3를 보인 환자의 비율은 56%로 보고되었다. 하지만 재개통 시간이 평균 6.3시간으로 비교적 늦고 임상적으로 의미있는 호전을 보인 환자의 비율은 개선되지 못했다.

재개통률과 함께 빠른 시간내에 재개통 시키는 것이 예후에 중요하다. RECANALISE 연구에서 210분내 재개통된 환자의 93%가 90일째 mRS 0-2의 호의적인 예후를 보였으며, 260분 경과뒤에 재개통을 보인 환자중에서 37%만이 호의적인 예후를 보였다.¹⁹ 재개통이 30분 지연될수록 호의적인 예후를 보일 가능성은 20% 만큼 감소된다. IMS 3 연구에서는 30분 지연이 좋은 예후를 보일 가능성을 10% 감소시켰으며, 사후분석에서 빠른 재개통이 더 좋은 결과를 보여주었다. 재개통이 늦게 이루어지더라도 좋은 예후를 보일 수 있는 경우는 측부순환이 발달된 경우에 해당될 것이다. 측부순환은 예후에 매우 중요하며, 관류영상등을 통해서 측부순환을 분석하는 것이 유용한 방법이 될 수 있다.

2. Recent endovascular trials

SYNTHESIS Expansion 연구는 4.5시간내의 환자 362명을 대상으로 IV tPA(181명)와 EVT를 비교한 연구다.¹¹ 이 연구는 CTA가 사전에 시행되지 못함으로써 폐쇄된 혈관부위에 대한 확인이 이루어지지 않았다. 따라서, 비교적 낮은 NIHSS 점수를 가진 환자들이 포함되었으며, 약 반정도의 환자가 NIHSS 11점 미만을 보였다. 따라서 대혈관폐쇄를 동반한 환자의 비율이 실제 더 낮을 수 있다는 한계를 갖고 있다. EVT로 분류된 환자들 중 15명이 치료를 받지 않았으며, 23명의 환자에게 stent retriever 장치가 이용되었다. 연구결과에서

EVT 환자의 42%, IV tPA 환자군의 46%에서 3개월째 mRS 0-2를 보였다.

IMS 3 연구는 222명의 IV tPA만으로 치료받은 환자군과 IV tPA 치료에 이어서 EVT가 시행된 434명의 환자군을 비교하였다.¹⁰ 혈관조영술은 5시간 이내에 시행되었으며 증상발생 7시간 내에 시술이 완료되었다. EVT로 분류된 환자 대부분이 권장되는 IV tPA 용량의 3분의2인 더 낮은 용량의 IV tPA 치료를 받았으며, EVT로 분류된 환자 중 일부가 대혈관폐쇄가 관찰되지 않거나 접근이 어려운 부위에 혈전이 있음으로써 대상군의 77%만이 실제 EVT 치료를 받았다. 많은 환자들이 최근에 나온 차세대 장치로 EVT 치료를 받지 못하고 IA tPA나 MERCI (57명), Penumbra (38명)로 시술을 받았다. 예후에 중요한 재개통율을 고려했을 때, TICI 2b/3를 보인 환자는 복수의 M2 폐쇄를 가진 환자의 23%, M1이나 단일 M2 폐쇄 환자의 44%에서 관찰되어 기대보다 낮은 재개통율을 보였다. 이 연구는 mRS 0-2를 보인 환자의 비율이 EVT군의 42.7%, IV tPA군의 49.2%로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 하지만 입원 시 CTA가 시행되었고 대혈관폐쇄가 관찰된 환자를 대상으로 분석했을 때 각각 45%와 38% ($p=0.0114$)로 EVT군에서 더 효과적인 결과를 보여주었다. NIHSS 점수가 20점 초과된 환자를 대상으로 시행된 사후분석에서 호의적인 임상결과를 보인 환자의 비율이 EVT군의 23.8%, IV tPA 군의 16.8%에서 관찰되었다($p=0.06$).

MR RESCUE 연구는 118명의 환자를 대상으로 EVT(70명)와 표준치료(standard therapy, 58명)를 비교하였다.¹² 이 연구는 사전에 정해진 penumbral 분석 프로토콜을 적용하여, 치료전에 시행된 MR 영상을 근거로 favorable penumbra pattern과 unfavorable penumbra pattern을 비교하였다. 대상 환자수가 매우 적고, 너무 늦게 환자들이 등록됨으로써 차세대 혈관내치로 장치가 적용되지 못한 한계를 갖고 있다. EVT 치료시작의 평균값도 비교적 늦은 5.5시간을 보였으며, 기대보다 낮은 재개통율을 보였다. TICI 2/3를 보인 환자는 64%에서 관찰되었지만, TICI 2b/3의 효과적인 재개통을 보인 환자는 오직 25%에서만 관찰되었다. 결과적으로 90일째 mRS 0-2를 보인 환자수가 각군에서 의미있는 차이를 보이지 않았다(embolectomy/penumbral=21%; standard care/penumbral=26%; embolectomy/non-penumbral=17%; standard care/non-penumbral=10%; $p=0.48$). MR RESCUE 연구는 증상 발생 8시간내의 급성뇌경색 환자에게 penumbra 영상이 어떤 잇점을 제시하지 못했다.

3. Current thrombectomy with stent-retrievers

최근의 EVT는 stent-retriever를 주로 이용함으로써 재개통이 다른 방법보다 빠르며, 시술 시간도 짧아졌다. Solitaire를 이용한 EVT를 분석한 보고에서 재개통률은 89.7%를 보였으며,²⁰ 여러 보고들을 종합하면 mRS 0-2의 호의적인 임상결과를 보인 비율이 대혈관폐쇄를 동반한 환자의 약 55% (42.5-77%)에서 관찰되었다. 증상발생 8시간내의 앞순환 뇌경색을 가진 환자에게 Solitaire로 치료한 결과를 분석한 STAR trial에서 TICI 2b/3를 보인 비율은 79.2%였고, mRS 0-2를 보인 환자가 57.8%에서 관찰되었다.²¹ 사망률은 6.9%였으며, 뇌출혈 발생은 매우 낮아 1.5%에서 관찰되었다.

SWIFT 연구는 다기간 무작위배정으로 진행된 연구로 Solitaire와 이전 세대인 MERCI를 비교하였다.²² Solitaire가 더 높은 재개통률, 낮은 사망률, 더 호전된 임상결과를 보여주었다. TICI 2b/3의 재개통을 보인 환자의 비율이 Solitaire군의 61%, MERCI 군의 24%에서 관찰되었다. 3개월째 mRS 0-3을 보인 환자 비율은 Solitaire 군의 58%, MERCI 군의 33%에서 관찰되었다. Trevo stent-retriever를 분석한 TREVO II 연구에서 TICI 2b/3의 재개통률이 Trevo 군의 86%, MERCI 군의 60%에서 관찰되었으며 mRS 0-3을 보인 환자비율은 Trevo군의 55%, MERCI 군의 40%에서 관찰되었다.²³ 증상을 동반한 뇌출혈은 Trevo 군의 6.8%, MERCI 군의 8.9%에서 관찰되었고, 사망률은 각각 33%와 24%로 나타났다. IV tPA치료에 이어서 stent-retriever를 이용한 혈전제거술을 시행한 경우가 단순히 혈전제거술만을 시행한 경우보다 더 좋은 임상결과를 보여주었다.²⁴ IV tPA를 EVT 전에 투여함으로써 혈전을 더 부드럽게 만들 수 있고, 카테터가 혈전을 통과하기가 쉬울 것으로 기대했지만, STAR 연구에서는 재개통률에 있어서 의미있는 차이를 보이지 않았다.²¹

SWIFT 연구와 TREVO II 연구 결과에 대한 기대가 높지만, stent-retrievers를 이용한 혈전제거술이 급성 뇌경색 환자의 표준치료가 되어야 하는지에 관해서는 여전히 논란이 있다. 90일째 mRS 0-2를 근거로 분석했을 때, IMS 3 연구의 tPA만으로 치료한 군의 결과와 SWIFT나 TREVO II에서 Solitaire나 Trevo로 치료한 환자군은 비슷한 비율을 보여주었다. 이처럼 기대보다 못한 임상적 결과를 나타낸 이유 중의 하나로, 최근의 발달된 영상기술이 효과적으로 되지 못한 점을 고려할 수 있다. 최근의 영상을 통해서 혈전의 범위와 크기, 혈전 원위부의 혈관상태를 파악하는데 도움을 받을 수 있다. 또한, 혈전제거술 중에 원위부의 폐쇄되지 않았던 혈관으로 혈

전이 이동함으로써 새로운 혈관의 폐쇄를 유발할 수 있는 위험성을 갖고 있다. 또한, 앞서 언급한것 처럼 임상적 호전과 연관되는 우수한 결과는 사용된 장치가 무엇인가에 의존하기 보다 증상발생 후 재개통 될때까지의 시간에 더 영향을 받을 수 있다.

결 론

최근에 발표된 EVT 연구들이 기대에 미치지 못한 결과를 보여주었지만, 기술적인 발달과 함께 2세대 혈전제거장치를 이용한 연구들은 이전 혈전제거술보다 우수한 재개통률을 보여주었다. 하지만, 최근의 발단된 stent-retriever를 이용한 EVT가 임상적으로 의미 있는 결과와 연관될 수 있는지에 대한 평가는 앞으로 진행될 무작위배정 연구 결과를 기다려야 한다. 재개통률의 향상과 함께 증상 발생후 EVT 시행까지의 시간을 줄이는것이 환자의 예후 호전에 주요한 인자가 될 수 있다.

REFERENCES

- Smith WS, Lev MH, English JD, Camargo EC, Chou M, Johnston SC, et al. Significance of large vessel intracranial occlusion causing acute ischemic stroke and TIA. *Stroke* 2009;40:3834-3840.
- Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521-1526.
- 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.
- Janardhan V, Carlson L, Gianatasio R, Chen S, Bhuva P, Murray M, et al. Natural history of acute ischaemic stroke from large vessel occlusion demonstrates efficacy of mechanical thrombectomy: preliminary results of the penumbra FIRST study. *J Neurointerv Surg* 2013;5:A4-A5.
- Gonzalez RG, Furie KL, Goldmacher GV, Smith WS, Kamalian S, Payabvash S, et al. Good outcome rate of 35% in IV-tPA-treated patients with computed tomography angiography confirmed severe anterior circulation occlusive stroke. *Stroke* 2013;44:3109-3113.
- Schulte-Altdorneburg G, Hamann GF, Mull M, Kuhne D, Liebetrau M, Weber W, et al. Outcome of acute vertebro-basilar occlusions treated with intra-arterial fibrinolysis in 180 patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:2042-2047.
- Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 2008;39:1205-1212.
- Penumbra Pivotal Stroke Trial I. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 2009;40:2761-2768.
- Castano C, Dorado L, Guerrero C, Millan M, Gomis M, Perez de la Ossa N, et al. Mechanical thrombectomy with the Solitaire AB device in large artery occlusions of the anterior circulation: a pilot study. *Stroke* 2010;41:1836-1840.
- 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.
- 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.
- 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.
- Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 2007;38:967-973.
- Thomalla G, Kruetzmann A, Siemonsen S, Gerloff C, Rosenkranz M, Rother J, et al. Clinical and tissue response to intravenous thrombolysis in tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: an MRI study. *Stroke* 2008;39:1616-1618.
- Mortimer AM, Bradley MD, Renowden SA. Endovascular therapy in hyperacute ischaemic stroke: history and current status. *Interv Neuroradiol* 2013;19:506-518.
- Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke* 2010;41:2254-2258.
- Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingle R, Deuschl G, Jansen O. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke* 2011;42:1775-1777.
- Manelfe C, Larrue V, von Kummer R, Bozzao L, Ringleb P, Bastianello S, et al. Association of hyperdense middle cerebral artery sign with clinical outcome in patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke* 1999;30:769-772.
- Mazighi M, Serfaty JM, Labreuche J, Laissy JP, Meseguer E, Lavallee PC, et al. Comparison of intravenous alteplase with a combined intravenous-endovascular approach in patients with stroke and confirmed arterial occlusion (RECANALISE study): a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2009;8:802-809.
- Koh JS, Lee SJ, Ryu CW, Kim HS. Safety and efficacy of mechanical thrombectomy with solitaire stent retrieval for acute ischemic stroke: a systematic review. *Neurointervention* 2012;

- 7:1-9.
21. Pereira VM, Gralla J, Davalos A, Bonafe A, Castano C, Chapot R, et al. Prospective, multicenter, single-arm study of mechanical thrombectomy using Solitaire Flow Restoration in acute ischemic stroke. *Stroke* 2013;44:2802-2807.
22. 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.
23. 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.
24. Davalos A, Pereira VM, Chapot R, Bonafe A, Andersson T, Gralla J, et al. Retrospective multicenter study of Solitaire FR for revascularization in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke* 2012;43:2699-2705.