



김 현 영

한양대학교 의과대학 신경과학교실

## Stroke Update, 2014

Hyun Young Kim, MD, PhD

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

New data and information in the field of stroke have been reported last year. Immediate and acute blood pressure lowering was attempted for acute management of ischemic and hemorrhagic stroke. In terms of the medications, new oral anticoagulant, edoxaban, for the primary and secondary prevention in non-valvular atrial fibrillation was reported and dual antiplatelet therapy in acute stage of ischemic stroke has accumulated the evidence for clinical use. In this review, all the results and information about primary prevention, acute management and secondary management will be discussed in the order named.

**Key Words:** Stroke, Prevention, Acute management

### 서 론

2013년부터 2014년 초반까지 뇌졸중 분야에서 많은 연구 결과들과 정보들이 발표되었다. 기존 뇌졸중의 개념과 치료 원칙을 크게 바꾼 예는 보이지 않았으나 이미 알고 있는 내용을 다시 확인해 주거나 실제 환자를 접하면서 알아두어야 할 내용들이 있어 소개하고자 한다.

본 원고에서는 실제 환자를 대하면서 필요한 내용들과 근거가 뚜렷한 결과들을 추스려 보았다. 한국 내 뇌졸중에 대한 역학조사 결과와 뇌졸중의 일차예방, 급성기 치료, 이차예방에 대한 새로운 결과들 중에 두드러진 내용들을 순서에 맞추어 기술하고자 한다.

#### 1. 한국 내 뇌졸중 역학 조사

뇌졸중은 전 세계적뿐만 아니라 한국에서도 건강 관련 부담을 주는 주된 질환이다. 그러므로 한국 내 뇌졸중에 대한 역학 자료에 대한 요구가 있었으며 작년에는 CRCS (Clinical

Research Center for Stroke) 데이터를 기준으로 한 결과가 발표되었다.<sup>1</sup> 매년 10만5천명 정도 새로운 뇌졸중이 발생하며 2만6천명 이상이 사망하는 것으로 조사되었다. 2000년도 이후 뇌졸중 분류에서는 허혈성 뇌졸중의 빈도가 점점 증가하고 있으며 2009년 기준으로 76%를 차지하고 있다. 또한 여러 결과들 중 주목할 점은 우리나라에서 뇌졸중으로 인한 30일째 치명률이 다른 OECD 국가들과 비교할 때 허혈성 뇌졸중에서는 가장 낮았으며 출혈성 뇌졸중은 세번째로 낮았다. 또한 병원 기반 자료를 보았을 때 90일째 사망률은 허혈성 뇌졸중은 3-7% 정도이고 출혈성 뇌졸중은 17% 정도로 확인되어 급성기 뇌졸중 치료가 상당한 수준임을 알 수 있었다.

#### 2. 뇌졸중 일차예방

뇌졸중의 원인이 되는 고혈압, 흡연, 운동부족 등에 대한 연구들과 이상지질혈증 조절에 대해 소개하고자 한다. 지금까지 고혈압 치료의 기본 지침으로 사용되는 JNC (joint national committee) 진료지침이 개정되었다.<sup>2</sup> JNC 7과 JNC 8의 큰 차이점은 문헌고찰과 전문가 의견으로 이루어지던 것에서 RCTs (randomized controlled trials)에 국한된 문헌들을 대상으로 하여 체계적인 고찰 결과들을 종합하여 guideline을 작성한 점이다. 모두 9가지의 추천사항들을 도출하였는데 임상의로써 고혈압 환자를 볼 때 참고할 만 하다

Hyun Young Kim, MD, PhD

Department of Neurology, College of Medicine, Hanyang University, 222 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 133-791, Korea

Tel: +82-2-2290-8373, FAX: +82-2-2299-2391

E-mail: hyoungkim1@hanyang.ac.kr

(Table 1). 2013년 후반에 발표된 전자담배의 유용성에 대한 내용을 보면 다음과 같다.<sup>3</sup> 니코틴이 함유된 전자담배와 함유되지 않은 전자담배, 그리고 니코틴 패치 사용군으로 나누어 금연 성공률을 비교하였는데 6개월 째 성공률이 각각 7.3%, 5.8%, 4.1%로 우월성 검증에는 실패하였다. 그러나 니코틴 패치와 비슷한 금연 성공률을 보여 국내 언론에 보고되었는데 연구자들이 예상했던 금연 성공률에 비해 매우 낮은 성공률을 보였으므로 결과의 해석에 유의해야 한다. 뇌졸

중 예방을 위해 도움이 될 만한 운동의 횟수와 강도에 대해 참고가 될 만한 결과가 있었다.<sup>4</sup> 45세 이상의 백인과 흑인, 27,348명을 대상으로 총 5.7년간 데이터를 분석한 결과 운동의 횟수가 낮을수록 뇌졸중의 발생률이 높았으며 땀이 배일 정도의 운동을 일주일에 4회 이상 유지한 군에 비해 운동을 하지 않는 군은 1.2배의 뇌졸중 발생 위험이 있었다(HR, 1.20; 95% CI, 1.02-1.42). 2013년 11월에 ACC/AHA (American College of Cardiology and American Heart Association)에서 성인

**Table 1.** Recommendations for Management of Hypertension (JNC 8). Adopted from ref. 2.

Recommendation 1

In the general population aged  $\geq 60$  years, initiate pharmacologic treatment to lower blood pressure (BP) at systolic blood pressure (SBP)  $\geq 150$  mmHg or diastolic blood pressure (DBP)  $\geq 90$  mmHg and treat to a goal SBP  $< 150$  mmHg and goal DBP  $< 90$  mmHg. (Strong Recommendation-Grade A)

Corollary Recommendation

In the general population aged  $\geq 60$  years, if pharmacologic treatment for high BP results in lower achieved SBP (eg,  $< 140$  mmHg) and treatment is well tolerated and without adverse effects on health or quality of life, treatment does not need to be adjusted. (Expert Opinion-Grade E)

Recommendation 2

In the general population  $< 60$  years, initiate pharmacologic treatment to lower BP at DBP  $\geq 90$  mmHg and treat to a goal DBP  $< 90$  mmHg. (For ages 30-59 years, Strong Recommendation-Grade A; For ages 18-29 years, Expert Opinion-Grade E)

Recommendation 3

In the general population  $< 60$  years, initiate pharmacologic treatment to lower BP at SBP  $\geq 140$  mmHg and treat to a goal SBP  $< 140$  mmHg. (Expert Opinion-Grade E)

Recommendation 4

In the population aged  $\geq 18$  years with chronic kidney disease (CKD), initiate pharmacologic treatment to lower BP at SBP  $\geq 140$  mmHg or DBP  $\geq 90$  mmHg and treat to goal SBP  $< 140$  mmHg and goal DBP  $< 90$  mmHg. (Expert Opinion-Grade E)

Recommendation 5

In the population aged  $\geq 18$  years with diabetes, initiate pharmacologic treatment to lower BP at SBP  $\geq 140$  mmHg or DBP  $\geq 90$  mmHg and treat to a goal SBP  $< 140$  mmHg and goal DBP  $< 90$  mmHg. (Expert Opinion -Grade E)

Recommendation 6

In the general nonblack population, including those with diabetes, initial antihypertensive treatment should include a thiazide-type diuretic, calcium channel blocker (CCB), angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI), or angiotensin receptor blocker (ARB). (Moderate Recommendation-Grade B)

Recommendation 7

In the general black population, including those with diabetes, initial antihypertensive treatment should include a thiazide-type diuretic or CCB. (For general black population: Moderate Recommendation -Grade B; for black patients with diabetes: Weak Recommendation-Grade C)

Recommendation 8

In the population aged  $\geq 18$  years with CKD, initial (or add-on) antihypertensive treatment should include an ACEI or ARB to improve kidney outcomes. This applies to all CKD patients with hypertension regardless of race or diabetes status. (Moderate Recommendation-Grade B)

Recommendation 9

The main objective of hypertension treatment is to attain and maintain goal BP. If goal BP is not reached within a month of treatment, increase the dose of the initial drug or add a second drug from one of the classes in recommendation 6(thiazide-type diuretic, CCB, ACEI, or ARB). The clinician should continue to assess BP and adjust the treatment regimen until goal BP is reached. If goal BP cannot be reached with 2 drugs, add and titrate a third drug from the list provided. Do not use an ACEI and an ARB together in the same patient. If goal BP cannot be reached using only the drugs in recommendation 6 because of a contraindication or the need to use more than 3 drugs to reach goal BP, antihypertensive drugs from other classes can be used. Referral to a hypertension specialist may be indicated for patients in whom goal BP cannot be attained using the above strategy or for the management of complicated patients for whom additional clinical consultation is needed. (Expert Opinion-Grade E)

혈중 콜레스테롤 치료를 위한 임상 진료지침을 발표하였다.<sup>5</sup> RCTs와 메타분석 결과들을 체계적으로 고찰하여 환자의 위험인자, 기왕력을 고려하고 LDL (low density lipoprotein) 수치를 기준으로 스타틴 치료의 방침을 결정하였다. 예를 들어 동맥경화에 의한 일과성 허혈발작이나 뇌졸중이 있으며 스타틴 사용의 적응증이 되며 75세를 기준으로 하여 이상에서는 중간 강도의 스타틴을 이하에서는 높은 강도의 스타틴이 추천된다. 그러나 아시아인을 대상으로 한 결과가 아니므로 우리나라 임상 현장에서 바로 적용할 만한 결과인지는 더 논의가 필요하다. 우리나라 성인들이 많이 복용하고 있는 오메가-3가 실제 심혈관계 질환 위험을 줄일 수 있을까? 이 질문에 대한 답으로 작년 NEJM에 발표된 결과가 도움이 될 듯하다.<sup>6</sup> 이중맹검, 위약대조군 연구로 심근경색은 제외하고 여러 위험인자 혹은 동맥경화성 혈관질환이 있는 860명을 대상으로 위약(올리브오일)과 오메가-3(1 g/day)가 투여되었다. 약 5년간의 연구기간 중에 오메가-3군은 11.7%, 위약군은 11.9%에서 심근경색, 뇌졸중 혹은 사망이 발생하여 심혈관계 질환 발생률을 줄이는데 실패하였다.

### 3. 뇌졸중 급성기 치료

뇌졸중의 급성기 치료에 있어 효과가 검증된 새로운 혈전 용해제나 혈전제거술이 소개되지는 않았으나 실제 급성기 입원 환자 진료에 참고할 만한 연구들을 소개하면 다음과 같다. 저체온법이 급성기 허혈성 뇌졸중 환자에게 효과가 있는지 여부가 발표되었는데 전반부 순환(anterior circulation) 환자 중에 NIHSS 10점 이상이면서 성공적인 혈관 재개통이 된 환자를 대상으로 34.5°C의 저체온법이 시도되었다. 일반 치료법 유지군에 비해 뇌부종, 출혈성 변환이 적게 발생하였으며 좋은 예후를 보여 RCTs를 통하여 유효성이 재입증이 되면 유용한 치료법으로 고려할 만 하다.<sup>7</sup> 뇌졸중 급성기 시기에는 급격하게 혈압을 떨어뜨리지 않는 것이 진료지침의 기본으로 여겨진다. 그러나 이러한 상식에 대한 반론이 발표되고 있다. 자발성 뇌출혈 발생 6시간 이내의 환자 2,839명을 대상으로 1시간 이내 적극적으로 수축기 혈압을 140 mmHg 이하로 낮춘 군과 일반적인 진료지침에 의거해 180 mmHg 이하로 유지한 군간의 예후비교에 대한 결과가 발표되었다.<sup>8</sup> 90일째 나쁜 예후를 보이는 비율로 일차 평가변수를 비교하였을 때 두 군간 예후의 차이는 없었으나 modified Rankin Scale을 이용한 ordinal analysis에서는 적극적 혈압 치료군의 예후가 좋은 경향이 있었으며 처음 24시간 내 신경학적 악화 비율도 차이가 없었다. 급성기 허혈성 뇌졸중을 대상으

로 한 즉각적인 혈압 강하 효과를 시험한 연구도 있었는데 혈전용해제가 투여되지 않았고 발생한 지 48시간 이내, 혈압의 상승을 보인 환자 4,071명을 대상으로 하였다.<sup>9</sup> 초기 24시간 이내 수축기 혈압을 10-25% 낮추고 7일 동안 140/70 mmHg 이내로 혈압을 조절한 군을 모든 항고혈압약을 중단한 군과 비교하였을 때 14일째 혹은 퇴원 시 사망 혹은 주된 신경학적 결손의 정도를 향상시키지는 않았으나 신경학적 악화에 영향을 주지도 않았다. 위 두 연구의 결과를 임상에서 바로 받아들이기는 어려울 것으로 판단되나 적극적인 혈압 강하가 반드시 나쁜 결과로 이어지는 것만은 아닌 점을 시사한다. 급성기 허혈성 뇌졸중에서 항혈소판제의 복합처방이 뇌졸중 방지에 도움이 되는지 여부에 대한 연구결과들이 있었다. 중국의 114개 센터에서 진행된 무작위 배정, 이중맹검, 위약대조군 연구는 NIHSS 3점 이하의 허혈성 뇌졸중과 ABCD 4점 이상의 일과성 허혈발작 5170명을 대상으로 하였으며 두 군으로 나누어 지속적으로 아스피린을 단독 투여한 군과 초기 21일간 아스피린, 클로피도그렐 복합 처방을 하고 이후 클로피도그렐을 투여한 군으로 나누어 90일째 결과를 비교하였다.<sup>10</sup> 뇌졸중 재발 위험률이 복합 처방군은 8.2%, 아스피린 단독 투여군은 11.7%로 뇌졸중 재발 위험을 줄이는데 복합 처방이 우수하였으며(HR, 0.68; 95% CI, 0.57-0.81;  $p < 0.001$ ) 출혈의 위험도는 비슷하였다. 또한 RCTs를 고찰한 메타분석 결과에서도 급성기 비심인성 허혈성 뇌졸중에서 복합 항혈소판제의 사용이 뇌졸중 위험을 줄이는 결과를 보였다.<sup>11</sup> 이러한 결과들은 급성기에 항혈소판제 복합 사용의 유용성을 어느 정도 나타내는 결과로 볼 수 있다.

### 4. 뇌졸중 이차예방

심방세동에 의한 뇌졸중 예방을 위해 사용되는 새로운 경구용 항응고제(new oral anticoagulant; NOAC)로 Edoxaban에 대한 3상 연구결과가 발표되었다.<sup>12</sup> 기존의 NOAC 연구들과 마찬가지로 심방세동이 있는 환자를 대상으로 일차예방 혹은 이차예방을 위한 목적으로 대상자를 선정하였는데 CHADS<sub>2</sub> 2점 이상인 환자 21,105명을 선정하여 약 2.8년간 연구를 진행하였다. 고용량과 저용량 edoxaban 군과 와파린 군으로 나누어 진행된 결과, 고용량의 edoxaban은 와파린에 비해 뇌졸중 혹은 전신 색전증의 확률이 낮게 발생하는 경향은 있으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 또한 주된 출혈의 위험성은 고용량군과 저용량군 모두 와파린군에 비해 적게 발생하여 NOAC으로서 임상 적용 가능성이 확인되었다. 이미 시판되고 있는 direct thrombin inhibitor인 Dabigatran이

기계적 심장판막 환자에게 유용할 지 2상 연구가 진행되었는데 와파린에 비해 색전증의 위험과 출혈의 위험이 오히려 높아 조기 종료되고 말았다.<sup>13</sup> 이 결과는 아직까지 심방세동 이외의 환자에게 NOAC을 사용하기 위해서는 더 많은 연구와 근거가 필요함을 보여 준다. 뇌내 혈관 협착 환자에게 스텐트 삽입술의 유용성을 확인한 SAMMPRIS 연구에서<sup>14</sup> 스텐트 삽입술이 적극적 약물치료에 비해 열등하고 합병증의 위험도가 높은 결과를 보인 이후로 적극적인 뇌내 혈관성형술이 위축된 것이 사실이다. 이후 약 32.4개월간의 장기간 추적연구결과가 발표되었는데 위의 결과가 달라지지 않고 유지되어서 아직까지는 임상에서 뇌내 혈관성형술을 적극적으로 추천하기는 어려워 보인다.<sup>15</sup>

## 5. 뇌졸중과 우울증

뇌졸중 이후 우울증이 호발하고 예후와 경과에 영향을 미침이 널리 알려져 있으나 유병률이나 장기간의 추적관찰 결과들은 없었다. 최근 South London Stroke Register 코호트 연구에서 뇌졸중 이후 15년간의 우울증에 대한 조사결과를 보면 7-21% 정도의 우울증 발생율을 보이며 누적 발생율은 55%정도였다. 그리고 뇌졸중 발생 1년 이내 대부분의 우울증 에피소드가 발생하는데 이 중 50% 정도는 회복되는 경향으로 비교적 짧은 기간의 우울증 삽화를 경험하지만 많은 환자들이 우울증이 재발하는 경향이 있어 역동적인 경과를 보였다. 또한 우울증은 뇌졸중의 재발을 높이는 경향이 있으므로 뇌졸중 후 우울증의 적극적인 관리가 필요함을 알 수 있다.<sup>16</sup>

## 결 언

지난 2013년과 2014년 초까지의 뇌졸중 분야에서 발표된 결과들과 종합하여 볼 때 새로운 뇌졸중 위험인자를 밝혀내거나 획기적인 급성기 치료법 혹은 예방약제가 개발된 해는 아니다. 그러나 edoxaban이라는 새로운 NOAC 연구가 발표되고 복합 항혈소판제 사용의 근거가 발표되는 등 기존 치료법에 대한 세부적인 변화들이 감지되기도 하였다. 남아있는 한 해에도 획기적이고 환자에게 직접적인 도움이 되는 정보와 발표들이 있기를 기대해본다.

## REFERENCES

1. Hong KS, Bang OY, Kang DW, 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.
2. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507-20.
3. Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1629-37.
4. McDonnell MN, Hillier SL, Hooker SP, Le A, Judd SE, Howard VJ. Physical activity frequency and risk of incident stroke in a national US study of blacks and whites. *Stroke* 2013;44:2519-24.
5. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk in Adults: Synopsis of the 2013 ACC/AHA Cholesterol Guideline. *Ann Intern Med* 2014.
6. Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F, et al. n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2013;368:1800-8.
7. Hong JM, Lee JS, Song HJ, Jeong HS, Choi HA, Lee K. Therapeutic hypothermia after recanalization in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2014;45:134-40.
8. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2013;368:2355-65.
9. He J, Zhang Y, Xu T, et al. Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke: the CATIS randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:479-89.
10. Wang Y, Zhao X, Liu L, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11-9.
11. Wong KS, Wang Y, Leng X, et al. Early dual versus mono antiplatelet therapy for acute non-cardioembolic ischemic stroke or transient ischemic attack: an updated systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2013;128:1656-66.
12. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.
13. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369:1206-14.
14. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2011;365:993-1003.
15. Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet* 2014;383:333-41.
16. Ayerbe L, Ayis S, Crichton S, Wolfe CD, Rudd AG. The natural history of depression up to 15 years after stroke: the South London Stroke Register. *Stroke* 2013;44:1105-10.