



황 양 하

경북대학교 의과대학 신경과학교실

Stroke update 2016

Yang-Ha Hwang, MD, PhD

Department of Neurology, Kyungpook National University School of Medicine and Hospital, Daegu, Korea

There has been great advancement in stroke researches during recent few years. The main findings include that (1) with the success of recent five positive endovascular trials and meta-analysis of these trials, stent-retriever based mechanical thrombectomy emerged as a standard treatment for acute proximal vessel occlusive anterior circulation stroke; (2) the issue of dose (standard-dose [0.9 mg/kg] vs. low-dose [0.6 mg/kg]) in the use of intravenous tissue plasminogen activator was examined inside the ENCHANTED (Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke) study, which did not show the noninferiority of low-dose alteplase to standard-dose alteplase with respect to death and disability at 90 days; and (3) ticagrelor, a potent antiplatelet agent that reversibly binds and inhibits the P2Y₁₂ receptor on platelets, was compared to aspirin to prevent early stroke recurrences, which did not find that ticagrelor is superior to aspirin in reducing the rate of stroke, myocardial infarction or death at 90 days.

Key Words: Mechanical thrombectomy, Intravenous thrombolysis, Antiplatelets

최근 뇌졸중 분야 연구의 화두는 20년 이상 급성기 허혈뇌졸중의 표준치료로 사용되는 정맥내 조직플라스미노겐활성제(tissue plasminogen activator; IV tPA)의 투여와 함께 혈관내 치료(endovascular therapy; EVT)가 전방순환 급성기 허혈뇌졸중 환자에서 표준치료로 이용되기 시작하였다는 점이다. 본 리뷰에서는 최근 빠르게 변화하고 있는 급성기 허혈뇌졸중 치료 및 뇌졸중의 이차 예방 연구에 관한 주요 결과들은 살펴보고자 한다.

급성기 허혈뇌졸중 치료

1995년 급성기 허혈뇌졸중 환자에서 IV tPA 투여(0.9

mg/kg)가 뇌졸중 이후 3개월째 예후를 고전적인 치료에 비해 향상시킨다는 결과가 나온 지 20년 이상 지났다.¹ 이후 많은 연구 결과들을 통해 IV tPA 치료의 치료 가능 시간을 포함한 가이드라인의 개정이 이루어졌으나, IV tPA 치료의 표준용량인 0.9 mg/kg와 저용량인 0.6 mg/kg의 효능 차이에 대한 비교 연구는 전무한 실정이었다. 물론, 우리나라와 비슷한 유전적 및 인구학적 특성을 가진 일본에서 이루어진 J-ACT(Japan Alteplase Clinical Trial) 연구에서 저용량 IV tPA 사용의 근거를 마련하였으나, 이는 단일군으로 시행된 연구 결과로 임상에 적용하기에는 근거가 미약하였다.² ENCHANTED(Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study) 연구는 저용량 IV tPA와 표준용량 IV tPA를 무작위 배정하여 저용량 IV tPA 효과를 연구한 최초의 연구로 최근 New England Journal of Medicine (NEJM)에 발표되었다.³ 이 연구는 증상 발생에서 4.5시간 이내 IV tPA 투여가 가능한 3310명의 급성 허혈뇌졸중 환자를 표준용량 및 저용량 tPA로 무작위 배정하였으며, 대상 환자

Yang-Ha Hwang, MD, PhD

Department of Neurology and Cerebrovascular Center, Kyungpook National University School of Medicine and Hospital, Daegu, Korea
130 Dongduk-ro, Jung-gu, Daegu, 41944, Korea
Tel: +82-53-420-5758 Fax: +82-53-422-4265
E-mail: yangha.hwang@gmail.com

군의 나이는 중앙값이 67세, 또한 우리나라를 포함한 아시아 인종이 전체 대상환자의 63%를 차지하였다. 이 연구의 일차 결과변수는 90일째 modified Rankin Scale(mRS) 점수 2-6점으로, 통계 분석은 '비열등성 가정'을 적용하였다. 결과적으로, 일차 결과변수인 mRS 2-6는 저용량군에서 53.2%, 표준용량군에서 51.1%로 OR 1.09 (95% 신뢰구간 0.95-1.25) 이었다. 하지만, 95% 신뢰구간의 상한은 사전에 설정된 비열등성 경계인 1.14를 초과하였고, 일측성 p-value는 비열등성에 대해 0.51 이었다. 또한 신경학적 악화를 초래하는 출혈은 저용량군에서 통계학적으로 유의하게 더 낮았다(p=0.01). 결론적으로 이 연구에서는 주로 아시아 인종으로 구성된 급성 허혈뇌졸중 환자에서 저용량 tPA 치료가 표준용량 tPA 치료에 비해 열등하지 않다고 말할 수 없으나, 출혈 합병증 면에서는 저용량 tPA가 통계학적으로 유의하게 낮음을 증명하였다.

2015년 상반기 동안 MR CLEAN(Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands), EXTEND-IA (Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits-Intra-Arterial), ESCAPE(Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times), SWIFT PRIME(Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment), REVASCAT(Randomized Trial of Revascularization with 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) 연구 결과가 발표되어, 전방순환 근위부 폐색 급성 허혈뇌졸중 환자에서 EVT를 이용한 재관류 치료의 효과 및 안정성을 입증하였다.⁴⁻⁸ 이러한 연구결과를 바탕으로 대한뇌졸중학회에서는 급성기 허혈뇌졸중 환자에서 EVT에 대한 가이드라인을 우리나라 실정에 맞게 제안하였다.⁹ 또한, 상기 연구결과들의 메타 분석을 통해 EVT의 효과와 안정성에 대해 재조명하였으며, 나이, IV tPA 사용여부 등에 관계없이 EVT를 이용한 재관류 치료법이 기존의 고식적 치료에 비해 뛰어난함을 증명하였다.¹⁰ 하지만, 상기 연구들이 대부분 서양인을 대상으로 진행되었고, 주로 초기 뇌영

상에서 뇌허혈 범위가 작고 대뇌 결순환이 발달된 환자들을 대상으로 진행되어 향후 초기 뇌영상에서 뇌허혈 범위가 크고 대뇌 결순환이 미약한 환자들에서의 치료 방침에 대한 연구 또한 필요할 것으로 예상된다. 또한, 우리나라와 같이 뇌내동맥 동맥경화에 의한 허혈뇌졸중이 흔한 인종에서 EVT를 이용한 재관류 치료의 결과에 대한 연구는 미미한 실정으로, 최근 우리나라의 단일기관 연구에서 재관류 치료 후 폐색부위의 협착이 있는 환자가 서양인에 비해 2배 이상 흔하며(약 46%), 이 중 약 반수(전체 환자의 25%)가 폐색부위의 동맥경화와 연관이 있음을 보고하여,¹¹ 향후 이러한 환자군의 새로운 치료법 또한 기대된다.

허혈뇌졸중 이차 예방

아스피린과 클로피도그렐을 포함하는 항혈소판제는 비심인성 허혈뇌졸중의 이차예방을 위해 사용된다. 허혈뇌졸중 또는 일과성 뇌허혈 발생 초기 재발을 줄이기 위해 항혈소판제 병합요법 및 좀 더 혈소판 응집억제 효과가 뛰어난 새로운 항혈소판제의 사용에 대한 연구결과들이 발표되었다. 2013년 발표된 CHANCE(Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events) 연구는 중국에서 진행된 연구로 총 5,170명의 환자를 대상으로 허혈뇌졸중 발생 24시간 이내, 초기 3주동안 아스피린 단독요법과 아스피린과 클로피도그렐 병합요법 치료를 사용하여, 90일째 뇌졸중 재발률을 비교하였으며, 병합요법이 단독요법에 비해 90일간 뇌졸중 재발률을 낮추었고(8.2% vs. 11.7%; p,0.001), 출혈 부작용은 큰 차이가 없었다.¹² 또한, CHANCE 연구자들은 CYP2C19 유전자 다형성(polymorphism) 분석을 통해, 분석이 가능한 2,933명의 환자 중 1,726명(58.8%)이 CYP2C19 기능 저하 유전자 조합(loss-of-function allele)을 가지고 있음을 보고하였다. 기능저하군과 비기능저하군간에 인구학적 특성은 비슷하였으며, 비기능저하군에서는 뇌졸중 재발률이 병합요법 치료군에서는 6.7%, 단독요법 치료군에서는 12.4%(HR 0.51; 95% 신뢰구간 0.35-0.75) 이었으나, 기능저하군에서는 뇌졸중 재발률이 병합요법 치료군에서는 9.4%, 단독요법 치료군에서는 10.8%(HR 0.93; 95% 신뢰구간 0.69-1.26)로 클로피도그렐 병합요법으로 인한 추가적인 재발 억제 효과를 보이지 않았다. 이 연구에서는 초기 클로피도그렐과 아스피린 병합요법의 효과는 CYP2C19 기능 저

하 유전자 조합을 가지지 않은 환자들에 국한됨을 보여주었으며,¹³ 비슷한 유전적 및 인구학적 특성을 가진 우리나라에서도 전향적인 연구를 통해 시도해 볼 필요가 있다.

허혈뇌졸중 발생 초기 짧은 기간 동안의 항혈소판제 병합요법이 뇌졸중 재발을 억제할 수 있다는 고무적인 결과들을 바탕으로, 최근 새로 개발된 항혈소판제 또한 초기 짧은 기간 동안 사용이 출혈의 증가없이 재발 억제에 도움이 될 수 있다는 주장들이 제기되었다. SOCRATES(Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated with Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcome) 연구는 이러한 배경에서 출발하였다. 총 13,199명의 발생 24시간 이내 고위험 일과성 뇌허혈 또는 허혈뇌졸중 환자를 대상으로 ticagrelor 또는 아스피린을 총 90일 동안 투여 후 뇌졸중의 재발, 심근경색의 발생 및 사망을 일차결과변수로 양군을 비교하였다. 총 90일 동안 ticagrelor 군은 442명(6.7%), 아스피린군은 497명(7.5%)에서 결과변수가 발생하였다(HR 0.89; 95% 신뢰구간 0.78-1.01; $p=0.07$). 또한, 허혈뇌졸중의 재발은 ticagrelor 군에서 385명(5.8%), 아스피린군에서 441명(6.7%) 발생하였다(HR 0.87; 95% 신뢰구간 0.76-1.00). 결론적으로, 허혈뇌졸중 발생 초기 ticagrelor의 사용이 뇌졸중의 발생을 줄이지 못함을 보고하였다.¹⁴

인슐린 저항성은 당뇨가 없는 뇌졸중 환자에서 흔히 관찰된다. IRIS(Insulin Resistance Intervention after Stroke) 연구는 최근 6개월 이내 허혈뇌졸중 또는 일과성 뇌허혈을 진단받은 인슐린 저항성을 가진 3,876명의 환자를 대상으로 인슐린 감수성을 증가시키는 pioglitazone 약제를 사용하여 심뇌혈관질환 재발율을 줄일 수 있는지를 관찰하였다. 이 연구에서 인슐린 저항성의 존재는 HOMA-IR 수치가 3.0 이상으로 정의하였으며, 기존의 당뇨 진단 및 진행된 심부전 환자는 연구에서 제외되었다. 약 4.8년간의 추적 기간 중 pioglitazone군은 뇌졸중과 심근경색이 통계학적으로 유의하게 감소하였다(9.0% vs. 11.8%; $p=0.007$). 하지만 체중증가, 부종, 골절 등의 부작용도 증가하였다.¹⁵ 이 연구는 뇌졸중 이차예방에 있어 매우 흥미로운 연구 결과이긴 하나, 단일 연구결과로 임상에 적용이 가능할지에 대해서는 아직 미지수이다.

References

1. 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.
2. Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Hashi K, Saito I, et al; Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) Group. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke* 2006;37:1810-1815.
3. Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, Arima H, Lavados PM, Lee T-H, et al; ENCHANTED Investigators and Coordinators. Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2016;374:2313-2323.
4. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11-20.
5. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009-1018.
6. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:1019-1030.
7. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2285-2295.
8. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2296-2306.
9. Hong K-S, Ko S-B, Yu K-H, Jung C, Park S-Q, Kim BM, et al. Update of the Korean Clinical Practice Guidelines for Endovascular Recanalization Therapy in Patients with Acute Ischemic Stroke. *J Stroke* 2016;18:102-113.
10. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016;387:1723-1731.
11. Hwang Y-H, Kim Y-W, Kang D-H, Kim Y-S, Liebeskind DS. Impact of Target Arterial Residual Stenosis on Outcome After Endovascular Revascularization. *Stroke* 2016;47:1850-1857.
12. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11-19.
13. Wang Y, Zhao X, Lin J, Li H, Johnston SC, Lin Y, et al;

- CHANCE Investigators. Association Between CYP2C19 Loss-of-Function Allele Status and Efficacy of Clopidogrel for Risk Reduction Among Patients With Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *JAMA* 2016;316:70-78.
14. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, et al; SOCRATES Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016;375:35-43.
15. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, et al; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016;374:1321-1331.