



권정임 · 이 준

영남대학교 의과대학 신경과학교실

Current Status of Reperfusion Therapy for Acute Ischemic Stroke

Jungim Kwon, MD, Jun Lee, MD

Department of Neurology, Yeungnam University College of Medicine

Reperfusion therapy has become the mainstay of treatment of hyperacute ischemic stroke. It comprises use of intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) and endovascular treatment. Recently, extended time window of rtPA from within 3 hours to 4.5 hours from onset has broadened perspective for intravenous reperfusion therapy. Use of stent retrievers and updated guidelines regarding endovascular therapy are expected to improve reperfusion success rate. Further studies and systemized stroke treatment algorithms are needed for future stroke management.

Key Words: Reperfusion therapy, Endovascular treatment

허혈성 뇌경색의 초급성기 치료는 혈전 용해술을 중심으로 이루어진다. 혈전 용해술은 재조합 조직 플라스미노겐 활성제(recombinant tissue plasminogen activator, tPA)를 이용한 정맥내 혈전 용해술 및 혈관내 치료(endovascular treatment, EVT)로 분류하는데, 최근 빠른 속도로 장비가 발전함에 따라 혈관내 치료를 통한 혈관 재개통이 각광받고 있다. 여기서는 혈전 용해술에 관련된 주요 연구와 개정된 권고안, 최신 동향을 살펴보고자 한다.

1. 정맥내 혈전 용해술

IV tPA (alteplase)는 1996년 미국 FDA의 승인을 받은 이후 초급성기 허혈성 뇌졸중의 결과를 호전시키는 유일한 약제로 남아 있다. NINDS tPA Stroke Study와 ECASS-3 연구에서 각각 증상발생 3시간 이내와 3시간에서 4.5시간 내의 환

자들을 대상으로 정맥내 tPA 치료의 효과가 입증되었다.^{1,2}

NINDS tPA Stroke Study는 1995에 발표된 362명의 급성 뇌경색 환자를 대상으로 한 연구이다. 291명의 환자가 포함된 part 1에서는 24시간 이내 NIHSS 점수 4점 이상 호전 혹은 완전한 신경학적 회복을 비교하였고, 24시간 이내의 신경학적 호전에 있어서 tPA군과 위약 군의 유의한 차이는 없었다. 333명의 환자가 포함된 part 2에서는 3개월째 Barthel Index, modified Rankin Scale (mRS), Glasgow outcome scale, NIHSS를 비교하였으며 tPA의 장기적 임상적 효능이 입증되었다 (global OR for a favorable outcome, 1.7; 95% CI, 1.2 to 2.6). 위약군과 비교 시 3개월째 장애가 남지 않거나 미미할 확률 ($mRS \leq 1$)이 tPA군에서 30% 높게 관찰되었다. 36시간 이내의 증후성 뇌출혈(symptomatic hemorrhage)은 tPA군에서 10배가량 많았다(6.4% vs. 0.6%, $P < 0.001$). 이 연구는 증후성 뇌출혈의 빈도가 증가함에도 불구하고, 증상발생 3시간 이내에 tPA를 사용한 환자에서 3개월째의 임상경과의 호전을 보였다는 것에 의미가 있다. 또한 이러한 rt-PA의 효과는 12개월 이후까지 지속되었다.¹

ECASS-3 연구는 증상 발생 3시간에서 4.5시간 사이의 환자들을 대상으로 한 연구이다. 기존 tPA 제외기준 이외에 80

Jun Lee, MD

Department of Neurology, Yeungnam University College of Medicine, 170, Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 42415, Korea
Tel: +82-53-620-3680
E-mail: junlee@ynu.ac.kr

세 초과, NIHSS 25점 초과, 항응고제 복용중, 뇌졸중 병력과 당뇨병이 동반된 환자를 제외기준으로 추가하였다. 일차 유효성 결과변수로 본 90일째 mRS 0-1점의 비율은 alteplase 군에서 위약군에 비해 더 높았다 (52.4% vs. 45.2%; OR, 1.34; 95% CI, 1.02 to 1.76; P=0.04). 증후성 뇌출혈은 tPA군에서 12배가량 더 많았으나 (2.4% vs. 0.2%; P = 0.008), 사망률은 양군에서 유의한 차이가 없었다 (7.7% and 8.4%; P = 0.68).²

ECASS-3 연구와 2008년에 발표된 SITS-ISTR 연구³를 근거로 증상 발생 4.5시간까지의 tPA 투여가 안전하고 효과가 있다고 판단되어 국내 진료지침이 개정되었다.

2. 동맥내 혈전 용해술

1) 과거 연구에서의 정맥내 혈전 용해술과의 비교

IMS III는 증상 발생 3시간 이내의 중등도에서 중증의 급성 허혈성 뇌졸중 환자 656명을 대상으로 IV tPA 단독 치료군과 IV tPA와 EVT 병합 치료군을 1:2 비율로 무작위 배정하여 비교한 연구이다. 1차 결과변수인 90일 modified Rankin scale score 0-2점은 단독 치료군 38.7%, 병합 치료군에서 40.8%로 유의한 차이가 없었고(absolute risk reduction, 1.5% [-6.1 to 9.1]) subgroup analysis에서 20점 이상의 NIHSS score, 90일째 사망률, IV tPA 30시간째 증상성 뇌출혈도 유의한 차이가 없었다.⁴

MR RESCUE는 증상 발생 8시간 이내의 전방순환 대혈관 경색 환자 119명을 PWI-DWI mismatch에 따라 favorable

Table 1. Inclusion and Exclusion Characteristics of Patients With Ischemic Stroke Who Could Be Treated With Intravenous rtPA Within 3 Hours From Symptom Onset

| Recommendations |
|---|
| Inclusion Criteria |
| 1. Diagnosis of ischemic stroke causing measurable neurological deficit |
| 2. Onset of symptoms <3 h before treatment begins |
| 3. Age \geq 18 y |
| Exclusion Criteria |
| Symptoms suggest SAH |
| 2. Symptoms suggest SAH |
| 3. Arterial puncture at noncompressible site in previous 7 d |
| 4. History of previous intracranial hemorrhage |
| 5. Intracranial neoplasm, AVM, or aneurysm |
| 6. Recent intracranial or intraspinal surgery |
| 7. Elevated blood pressure (systolic >185 mm Hg or diastolic >110 mm Hg) |
| 8. Active internal bleeding |
| 9. Acute bleeding diathesis, including but not limited to |
| Platelet count <100 000/mm ³ |
| Heparin received within 48 h resulting in abnormally elevated aPTT above the upper limit of normal |
| Current use of anticoagulant with INR >1.7 or PT >15 s |
| Current use of direct thrombin inhibitors or direct factor Xa inhibitors with elevated sensitive laboratory tests (eg, aPTT, INR, platelet count, ECT, TT, or appropriate factor Xa activity assays) |
| 10. Blood glucose concentration <50 mg/dL (2.7 mmol/L) |
| 11. CT demonstrates multilobar infarction (hypodensity >1/3 cerebral hemisphere) |
| Relative Exclusion Criteria |
| Recent experience suggests that under some circumstances, with careful consideration and weighting of risk to benefit, patients may receive fibrinolytic therapy despite \geq 1 relative contraindications. Consider risk to benefit of intravenous rtPA administration carefully if any of these relative contraindications is present |
| Only minor or rapidly improving stroke symptoms (clearing spontaneously) |
| Pregnancy |
| Seizure at onset with postictal residual neurological impairments |
| Major surgery or serious trauma within previous 14 d |
| Recent gastrointestinal or urinary tract hemorrhage (within previous 21 d) |
| Recent acute myocardial infarction (within previous 3 mo) |

Table 2. Time From Symptom Onset Regarding Intravenous rtPA: Recommendations

| Recommendations |
|--|
| 1. The time from last seen normal to treatment with intravenous alteplase should be <3 hours for eligible patients with the use of standard eligibility criteria (Class I; LOE A) |
| 2. Intravenous alteplase treatment in the 3- to 4.5-hour time window is also recommended for those patients <80 years of age without a history of both diabetes mellitus and prior stroke, NIHSS score <25, not taking any OACs, and without imaging evidence of ischemic injury involving more than one third of the MCA territory (Class I; LOE B) |
| 3. Treatment should be initiated as quickly as possible within the above listed time frames because time to treatment is strongly associated with outcome (Class I; LOE A) |
| 4. In patients in the 0- to 4.5-hour time window who meet criteria for treatment with intravenous alteplase, substantially delaying intravenous alteplase treatment to obtain penumbral imaging before treatment is not recommended (Class III; LOE C) |

penumbral pattern과 non-favorable penumbral pattern으로 나누어 IV tPA를 포함한 표준치료와 EVT의 병합요법의 효과를 보는 연구였다. 전체 환자 중 58%가 favorable penumbral pattern에 속했으며 전체 67%의 환자에서 혈관 재개통 및 Merci Retriever와 Penumbra System을 이용한 색전제거술이 시행되었다. 표준 치료군과 병합 치료군에서 90일째 사망률과 증상성 뇌출혈 발생률은 유의한 차이가 없었으며, modified Rankin scale도 차이가 없었다. 색전제거술은 penumbra 존재 유무에 관계 없이 표준치료에 비해 우월성을 입증하지 못했다.⁵

SYNTHESIS-Expansion은 증상 발생 4.5시간 이내 환자 362명을 대상으로 EVT와 IV-tPA를 비교한 무작위 배정 연구이다. 각각 군에 181명이 배정되었으며, 3개월째 mRS 0-1점은 EVT군에서 55명(30.4%), IV tPA군에서 63명(34.8%)이었고(OR 0.71; 95% CI 0.44 to 1.14; P=0.16), 증상성 뇌출혈은 각 군에서 6% 발생하였다. 이 연구에서도 EVT는 IV tPA에 비해 우월성을 보이지 못하였다.⁶

EVT의 효과 입증에 실패한 위의 세 연구는 대부분 증상 발생부터 치료까지의 시간이 오래 걸렸고, stent retriever를 사용하지 않아 재개통률이 낮았다는 공통점을 가지고 있다. 또한, IMS III와 SYNTHESIS-Expansion에서는 무작위 배정 전에 large artery occlusion을 확인하지 않았고, MR RESCUE에서 diffusion 병변이 큰 환자도 포함되었다는 단점이 있다.

2) 최근 혈관내 혈전 용해술의 근거

2014-2015년에 발표된 EVT의 효과에 대한 연구들은 이전 연구들의 단점을 보완해 설계되었으며, 전방 순환 뇌경색 환자들을 대상으로 하였다.

MR CLEAN은 증상 발생 6시간 이내 전방 순환계 뇌경색 환자 중 혈관영상에서 근위부 동맥폐색이 확인된 환자를 대

상으로 하였다. 16개 센터에서 500명의 환자가 참여하였고 445명(89.0%)의 환자가 무작위배정 이전에 IV alteplase를 투여받았다. 233명의 환자가 EVT에 배정되었으며 그 중 190명(81.5%)에게서 retrievable stent가 사용되었다. 1차 결과 변수인 modified Rankin scale distribution이 표준치료군에 비해 EVT군에서 향상되었고(OR 1.67 [1.21-2.30]) 기능적 독립성(mRS 0-2)도 intervention군에서 높았다(32.6% vs. 19.1%). 사망률과 증상성 뇌출혈은 두 군에서 유의한 차이가 없었다. 이는 처음으로 EVT의 효과를 증명한 연구였다.⁷

ESCAPE trial은 MR CLEAN 결과 발표 후 efficacy 문제로 조기종료된 연구이다. 증상 발생 12시간 이내의 전방 순환계 근위부 동맥 폐색 뇌경색 환자를 대상으로 하였고 CT에서 large infarct core 및 CT angiography에서 poor collateral circulation이 확인된 환자는 제외하였다. 총 316명의 환자가 모집되었고 표준치료와 EVT 병합치료(intervention) 군으로 나누어 비교하였다. Stent retriever의 사용이 권고되었던 intervention 군에서 median CT to the first reperfusion time은 84분이었고 1차 결과변수가 표준치료군에 비해 향상되었다(common odds ratio, 2.6; 95% CI, 1.7-3.8; P<0.001). 90일째 기능적 독립성(mRS 0-2) 또한 표준치료군에 비해 높았으며(53.0% vs. 29.3%; P<0.001), 증상성 뇌출혈은 유의한 차이가 없었다(3.6% in intervention group vs. 2.7% in control group, P=0.75). 따라서 ESCAPE는 small infarct core, moderate-to-good collateral circulation을 가진 근위부 동맥 폐색 환자에서 조속한 혈관내 치료가 functional outcome 뿐만 아니라 사망률 또한 개선시킴을 입증하였다.⁸

EXTEND-IA는 alteplase 0.9mg/kg를 투여받는 증상발생 4.5시간 이내 환자를 alteplase 단독군과 Solitaire FR retrievable stent를 이용한 EVT 병합군으로 1:1로 무작위 배정하여 시행되었다. EVT는 증상발생 6시간 이내 시작하여 8시간 이

Table 3. Recommendations on Endovascular Treatment**Recommendations****Endovascular Recanalization Therapy (ERT)**

1. In patients with major ischemic stroke due to an acute large artery occlusion in the anterior circulation (internal carotid artery, M1, and possibly large M2 branch) within 6 hours, ERT is recommended to improve clinical outcomes (level of evidence [LOE] Ia, grade of recommendation [GOR] A).
2. In patients eligible for intravenous tissue plasminogen activator (IV-TPA), administration of IV-TPA is recommended before the initiation of ERT (LOE Ia, GOR A). Since IV-TPA should not significantly delay ERT, it is recommended to simultaneously proceed ERT during IV-TPA treatment without waiting for clinical response to IV-TPA.
3. In patients who are contraindicated for IV-TPA, ERT is recommended as a first-line therapy in patients with major ischemic stroke due to an acute large artery occlusion in the anterior circulation within 6 hours (LOE IIa, GOR B).
4. In patients with major ischemic stroke due to acute large artery occlusion in the poster circulation (basilar artery, P1, and vertebral artery) within 6 hours, ERT can be considered (LOE III, GOR B).
5. For patients with acute large artery occlusion in the anterior or posterior circulation presenting after 6 hours, ERT can be considered for patients having favorable multimodal imaging profiles regarding expected benefit and safety. Each center is encouraged to define own selection criteria (LOE IV, GOR C).
6. If indicated, ERT should be initiated as fast as possible (LOE IIa, GOR B).
7. Stent-retriever thrombectomy is recommended as a first-line ERT (LOE Ia, GOR A).
8. If recanalization is not achieved with stent-retriever thrombectomy, the addition of other ERT modalities can be considered after taking into account the expected efficacy and safety (LOE IV, GOR C).
9. Other mechanical thrombectomy or thrombus aspiration devices may be considered as a first-line modality at the discretion of responsible interventionists after taking into account technical aspects (LOE IV, GOR C).
10. During ERT, conscious sedation is generally preferred to general anesthesia. However, the decision should be made after consideration of patient's condition and center's experience (LOE III, GOR B).

Neuroimaging evaluation

1. Noncontrast CT or MRI should be conducted to exclude hemorrhagic stroke or other non-stroke etiologies (good practice points [GPP]).
2. Non-invasive vascular imaging (CT angiography or MR angiography) is recommended to confirm acute large artery occlusion for patients with major ischemic stroke (GPP).
3. For patients who are not able to perform non-invasive vascular imaging, stroke severity or clot sign on noncontrast CT can guide decision for ERT (GPP).
4. For selecting patients, neuroimaging evaluation for extensive early ischemic injury can guide decision for ERT (GPP).
5. Advanced multimodal imaging to assess collaterals, extent of ischemic core, or perfusion-diffusion mismatch can be considered to identify patients who are likely to benefit from ERT (GPP). However, the multimodal imaging should not significantly delay ERT.

System organization

1. For centers capable of providing ERT, the organization and implementation of critical pathway and formal protocol are recommended to accelerate the delivery of ERT (GPP).
2. For centers that are not adequately staffed for ERT, it is encouraged to have a referral plan to a center capable of ERT for patients eligible for ERT. If indicated, initiating IV-TPA before referral is encouraged (GPP).
3. Each center is encouraged to define own criteria for the multidisciplinary ERT team that is responsible for initial evaluation, decision making, and ERT procedure (GPP).
4. To assess and improve the quality of ERT, each center is encouraged to monitor key time metrics of door-to-neuroimaging and door-to-groin puncture (GPP).
5. It is encouraged to assess functional outcome, recanalization rate, and complication rate after ERT (GPP).

내 종료될 수 있어야 했다. Salvageable brain tissue를 판단하기 위해 특수한 software를 이용하였으며 small infarct core와 penumbra를 가진 환자를 선별하였다. ESCAPE와 마찬가지로 efficacy 문제로 조기종료되었고 등록된 70명의 환자에서 3일째 조기 신경학적 호전(80% vs. 37%, $P=0.002$)과 90일째 functional outcome(mRS 0-2, 71% vs. 40%; $P=0.01$)이 EVT 병합군에서 대조군에 비해 개선되었다. 사망률과 중상성 뇌출혈은 의미있는 차이를 보이지 않았다. EXTEND-IA

는 타 연구에 비해 예후가 좋았으나, 까다로운 선정기준으로 인해 large ischemic core를 가졌거나 significant salvageable brain tissue를 가지지 않은 환자 중 EVT를 통해 이득을 볼 수 있는 환자가 배제되었을 가능성이 있다는 제한점을 가지고 있다.⁹

EVT의 우월성을 입증한 최근의 세 연구는 모두 전수 혹은 상당수에서 stent retriever를 이용하였고, device의 발전에 따라 EVT의 효과가 향상될 가능성을 보여준다.

3. 개정된 권고안

2016년 2월 미국심장학회/미국뇌졸중학회 (American Heart Association/American Stroke Association, AHA/ASA)에서는 새로운 IV tPA의 권고안을 발표하였으며, 이는 기존 3시간 이내의 환자에 추가로 3시간에서 4.5시간 이내의 환자에 대한 포함/제외기준이 포함되어 있다(Table 1 and Table 2). 그러나 세부 항목을 살펴보면, 제외기준에 해당해도 일부 임상적 상황에 따라 tPA 투여 여부를 결정해야 하는 경우가 있어 지침을 잘 숙지한 이후 적절한 판단이 필요하다.¹⁰

최근 발표된 임상시험들은 large artery occlusion으로 인한 anterior circulation ischemic stroke 환자에게서 EVT가 예후를 개선시킬 수 있음을 입증하였다. 이에 따라 2016년 1월 개정된 국내 권고안이 발표되었다(Table 3).¹¹ 현재로서 EVT는 중증 초급성 뇌졸중 환자에게 가장 큰 도움을 줄 수 있는 치료이며, 대상환자 선별과 신속하고 체계적인 치료가 중요하다. 이를 위해서는 시설 뿐 아니라 많은 인력자원의 유기적 협력을 위한 부단한 노력이 필요할 것이다.

References

1. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *The New England Journal of Medicine* 1995;333:1581-1587.
2. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *The New England Journal of Medicine* 2008;359:1317-1329.
3. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, et al. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008;372:1303-1309.
4. 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. *The New England Journal of Medicine* 2013;368:893-903.
5. 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. *The New England Journal of Medicine* 2013;368:914-923.
6. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *The New England Journal of Medicine* 2013;368:904-913.
7. 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. *The New England Journal of Medicine* 2015;372:11-20.
8. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *The New England Journal of Medicine* 2015;372:1019-1030.
9. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *The New England Journal of Medicine* 2015;372:1009-1018.
10. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, et al. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2016;47:581-641.
11. Hong KS, Ko SB, Yu KH, Jung C, Park SQ, 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.