



이 진 수

아주대학교 의과대학 신경과학교실

Angioplasty and stents for carotid atherosclerotic disease: an update

Jin Soo Lee, MD, PhD

Department of Neurology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

The efficacy and safety of carotid stenting has been evolved. Compared to carotid endarterectomy, stenting is as safe in terms of major primary endpoint composite including stroke, death, myocardial infarction or cranial nerve injury within one month, and long-term ipsilateral stroke. Although several clinical trials have done to prove the safety and efficacy of carotid stenting, interesting post-hoc studies have been more published. In addition, novel clinical trials, in which medical arm is incorporated in the comparison with carotid endarterectomy and stenting, are ongoing. In this article, this updated news will be addressed.

Key Words: Carotid, Endarterectomy, Stenting, Stroke, Clinical trial.

서론

두개의 경동맥 협착은 뇌경색 발생의 중요한 원인이 된다. 발생 기전으로는 크게 협착 부위에 제자리 혈전이 생기고 이것이 두개내 혈관을 폐색시켜 뇌경색이 발생하는 경우(artery-to-artery embolism)와 협착 정도가 심하여 혈액 공급이 부족하여 경계구역경색증(borderzone infarction)이 발생하는 경우로 나눌 수 있다. 이러한 경동맥 협착은 1991년 NASCET 연구 결과에서 볼 때 약물 치료만으로 예방할 경우 2년 내 협착 동측에 뇌경색이 발생할 확률이 26%에 달했다.¹ 반면 이러한 경동맥 협착에 대해 내막절제술을 시행하였을 때 동측 뇌경색 등 일차목적변수의 발생을 통계적으로 의미있게 떨어뜨려 현재까지 이러한 수술은 치료의 기준이 되고 있다.^{1,2} 하지만 수술이 아닌 최소 침습 시술로서 스텐트삽입술이 내막절제술의 적응증이 되지 않는 환자에서 조심스럽게 시행이 되었는데, 비교적 치료 결과가 양호하였다.³ 이러한 배경을 바탕으로 스텐트삽입

술은 치료의 기준이었던 내막절제술과의 비교연구가 여러 차례 진행되었다. 아쉽게도 초반 연구의 결과는 내막절제술에 비해 스텐트삽입술에서 1달내 뇌경색의 재발이 보다 많은 것으로 나타났다.⁴ 하지만 심근경색의 발생이나 뇌신경마비의 발생에 있어서는 내막절제술에서 그 발생이 더 많은 것으로 메타연구 결과 나타났다.⁴ 또한 색전예방기구(embolic protection device)를 사용하여 스텐트삽입술을 시행한 경우에 시술과 연관된 뇌졸중의 발생을 낮출 수 있는 것으로 밝혀졌다.⁵ 이후 2010년에 치료 1개월 이내 뇌졸중, 심근경색 혹은 사망 및 4년 이내 동측의 뇌졸중 발생을 일차목적변수로 설정한 두 치료의 무작위배정 비교연구(Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial, 이하 CREST) 결과가 발표되었는데, 증상성 혹은 무증상성 환자가 모두 포함된 이 연구에서 사건 발생이 스텐트삽입술 군과 내막절제술 군 사이에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(7.2% vs. 6.8%, $p=0.51$).⁶ 이 연구가 발표됨으로 인해 스텐트삽입술이 보다 널리 시행되는 계기가 되었다. 이 글에서는 2010년 CREST 연구 발표 이후 현재까지 추가적으로 분석된 내용과 새로운 연구에 대해 정리해보고자 한다.

Jin Soo Lee, MD, PhD

Department of Neurology, School of Medicine, Ajou University,
5 San, Woncheon-dong, Yongtong-gu, Suwon 442-749, Korea
Tel: +82-31- Fax: +82-31-
E-mail: Lts0204@hanmail.net

본 론

1. CREST 연구의 추가 분석 결과

1) 연령층에 따른 초기 뇌졸중 위험성의 차이

CREST 연구의 설계가 이루어졌을 때에는 고령에서 스텐트삽입술이 보다 안전할 것이라는 가정이 있었다. 그렇지만 임상 시험이 시작되고 초기 중간 분석에서 80세 이상의 고령의 환자에게 뇌졸중 발생 위험이 증가하여 이후에는 이들을 연구에서 제외하였다. 30일 이내의 뇌졸중 발생이 80세 미만의 환자에서는 2.77%였으나 80세 이상의 환자에서는 12.12%로 큰 차이를 보였다.⁷ CREST 연구가 종료된 뒤에는 미리 계획된 바에 의하여 3군의 연령층(65세 미만, 65~74세, 75세 이상)에 대한 뇌졸중 발생의 차이를 분석하였다.⁸ Kaplan-Meier 분석을 보면 내막절제술의 경우 연령층간 사건의 발생에 차이가 없는 반면, 스텐트삽입술의 경우 유의한 차이가 발생하였다. 젊은 연령층에서는 스텐트삽입술이 내막절제술보다 안전한 것으로 나타난 반면 고령층에서는 반대로 나타난 것이다. 이전에 시행된 연구들에 대한 메타분석 자료에서도 70세 이상의 연령군에서 4개월 내 뇌졸중 혹은 사망의 위험이 스텐트삽입술을 할 경우 2배 증가함이 밝혀져 있다.⁹ 스텐트삽입술을 고려할 때 연령은 가장 중요한 요소 중에 하나가 되겠다.

2) 치료 후의 삶의 질 지표의 차이

세부연구 주제로 CREST 연구진은 치료 2주 후, 1개월 후, 그리고 1년 후의 삶에 질에 대한 지표 분석을 시행하였다.¹⁰ 2주 후와 1개월 후의 지표에서는 스텐트삽입술을 한 경우 내막절제술을 한 경우보다 좋은 평가 결과가 나왔다. SF-36 설문지의 지표 중에서 physical function, pain, physical component summary scale에서 모두 통계적으로 유의하게 스텐트삽입술에서 더 나은 점수를 받았다. 또한 질병과 관련된 사항에 있어서도 운전, 음식 섭취, 목 통증과 두통에 있어서도 스텐트삽입술에서 보다 좋은 점수를 받았다. 하지만 보행과 다리 통증에 있어서는 스텐트삽입술에서 보다 어려움이 있는 것으로 나타났다. 한편 1년 후의 지표에서는 이렇게 차이가 있었던 항목들의 차이가 사라진 것으로 나타났다. 오히려 종합적인 평가를 했을 때 수술 후의 뇌졸중 발생 자체가 모든 항목에서 더 안좋은 영향을 주는 것으로 나타났고, 수술 후의 심근경색이나 뇌신경마비는 크게 영향을 주지 않는 것으로 나타났다. 결론적으

로 뇌졸중의 발생이 삶의 질에 장기적인 영향을 주기 때문에, 치료로 인한 뇌졸중의 발생은 절대적으로 줄이는 것이 중요하겠다.

3) CREST의 장기 예후에 대한 결과

CREST는 원래 4년을 추적하기로 계획이 되었던 연구이다. 그렇지만 연구자들은 10년까지 관찰을 연장하여 스텐트삽입술과 내막절제술 후 사건의 발생에 차이가 있는지를 분석하였다.¹¹ 처음 발표했었던 4년 추적으로 설계했을 때와 마찬가지로 일차목적변수에 있어서의 두 군간의 차이는 없는 것으로 나타났다. 하지만 치료 직후 차이가 났던 뇌졸중 혹은 사망의 발생을 지표로 한 이차목적변수에서는 스텐트삽입술의 경우 그 발생빈도가 통계적으로 유의하였고 이 결과 또한 4년 추적 결과와 동일하였다. 임상적으로 볼 때 시술과 연관된 뇌졸중의 발생을 최소화할 수 있도록 적절한 환자선택과 치료의 선택은 매우 중요하다고 할 수 있겠다.

2. 증상성 경동맥 협착에 대한 International Carotid Stenting Study (ICSS) 장기 추적 결과

ICSS는 증상성 경동맥 협착 환자만을 대상으로 내막절제술과 스텐트삽입술을 비교한 연구로 2010년 중간 결과가 발표되었고, 장기 예후에 대해 2014년 경 발표되었다.^{12, 13} 일차목적변수는 무작위배정 시점부터 추적기간 종료 시점까지 발생한 심각한 뇌졸중의 발생으로 하였다. 3년까지 추적기간을 설정한 중간결과에서 사건의 발생은 스텐트삽입술 군과 내막절제술 군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(4.0% vs. 3.2%; hazard ratio 1.28, 95% CI 0.77-2.11).¹² 장기 분석 연구에서는 추적 기간을 10년까지 연장하였고, 각 군에서 중간값 4.2년의 추적관찰기간을 가졌는데 일차목적변수의 발생은 6.4% vs 6.5%로 양군에 큰 차이가 없는 것으로 나타났다($p=0.77$).¹³ 다만 발생한 모든 뇌졸중의 경우 5년 누적 발생률이 15.2% vs 9.4%로 스텐트삽입술에서 보다 많은 것으로 나타났다($p<0.001$). 그렇지만 대부분 크게 지장을 주지 않는 정도의 뇌졸중으로 1년, 5년 및 추적 종료 시점의 modified Rankin Scale의 분포에는 두 군간에 차이가 없었다.

3. 무증상성 경동맥 협착에 대한 Asymptomatic Carotid Trial (ACT) 1 결과

ACT 1 연구에서는 79세 이하의 심한 무증상성 경동맥

협착 환자를 대상으로 스텐트삽입술이 내막절제술에 비해 열등하지 않음을 증명하기 위한 무작위배정 임상시험이 진행되었다. 2016년 경에 발표되었는데,¹⁴ 일차목적변수(치료 30일 이내의 사망, 뇌졸중 혹은 심근경색, 혹은 1년 이내의 협착 혈관 동측의 뇌졸중 발생)는 두 군간에 크게 차이가 없어서 비열등성이 입증되었다(3.8% and 3.4%, $p=0.01$ for noninferiority). 치료 후 5년까지 뇌졸중 발생률에 있어서도 스텐트삽입술군과 내막절제술군에서 차이가 없었다(rate of freedom, 93.1% vs. 94.7%, $p=0.44$).

4. 약물치료에 주안점을 둔 현재 진행 중인 연구

1) Carotid revascularization for primary prevention of stroke (CREST-2)

미국을 중심으로 북미에서 진행되는 이 연구는 최초로 스텐트삽입술과 약물치료를 비교하도록 설계되었다(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02089217). 이 무작위배정 임상시험에서는 무증상성 경동맥 협착 환자를 대상으로 두개의 연구로 나누어 진행하는데, 내막절제술과 약물치료, 그리고 스텐트삽입술과 약물치료를 각각 병렬적으로 비교한다. 일차목적변수는 무작위 배정 후 44일 이내에 발생하는 뇌졸중 혹은 사망 및 4년 이내에 발생하는 동측의 뇌졸중이다.

2) European Carotid Surgery Trial 2 (ECST-2)

영국을 중심으로 유럽에서 진행되는 이 연구에서는 증상성 혹은 무증상성 경동맥 협착 환자를 대상으로 약물치료와 가능한 빨리 시행하는 내막절제술 혹은 스텐트삽입술을 비교한다(ISRCTN 97744893). 일차목적변수는 추적기간 동안의 뇌졸중 발생 혹은 30일 이내의 비뇌졸중성 사망 발생으로 한다.

결론

경동맥 협착 환자의 치료에서 20년 이상 기준이 되어 온 내막절제술에 비해 스텐트삽입술이 열등하지 않고 큰 차이가 없는 결과를 낼 수 있었던 배경에는 색전예방기구의 사용과 더불어 시술 전후로 사용되는 약물 치료의 발달이 있었다. 재미있는 점은 이러한 약물 치료가 기존의 내막절제술이나 스텐트삽입술 없이도 충분한 뇌졸중 등의 예방효과가 있는지에 대한 연구가 진행 중이라는 점이다. 수년 이내에 이러한 연구 결과를 바탕으로 치료의 방향이 바뀔 수도

있겠다.

References

1. Barnett HJM, Taylor DW, Haynes RB, Sackett DL, Peerless SJ, Ferguson GG, et al. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-453.
2. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-1387.
3. Malek AM, Higashida RT, Phatouros CC, Lempert TE, Meyers PM, Smith WS, et al. Stent angioplasty for cervical carotid artery stenosis in high-risk symptomatic NASCET-ineligible patients. *Stroke* 2000;31:3029-3033.
4. Meier P, Knapp G, Tamhane U, Chaturvedi S, Gurm HS. Short term and intermediate term comparison of endarterectomy versus stenting for carotid artery stenosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled clinical trials. *BMJ* 2010;340:c467.
5. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, et al. Protected Carotid-Artery Stenting versus Endarterectomy in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2004; 351:1493-1501.
6. Brott TG, Hobson RW, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11-23.
7. Hobson RW, 2nd, Howard VJ, Roubin GS, Brott TG, Ferguson RD, Popma JJ, et al. Carotid artery stenting is associated with increased complications in octogenarians: 30-day stroke and death rates in the CREST lead-in phase. *J Vasc Surg* 2004;40:1106-1111.
8. Voeks JH, Howard G, Roubin GS, Malas MB, Cohen DJ, Sternbergh WC, 3rd, et al. Age and outcomes after carotid stenting and endarterectomy: the carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial. *Stroke* 2011;42:3484-3490.
9. Carotid Stenting Trialists' Collaboration. Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2010;376:1062-1073.
10. Cohen DJ, Stolker JM, Wang K, Magnuson EA, Clark WM, Demaerschalk BM, et al. Health-related quality of life after carotid stenting versus carotid endarterectomy: results from CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial). *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1557-1565.
11. Brott TG, Howard G, Roubin GS, Meschia JF, Mackey A, Brooks W, et al. Long-Term Results of Stenting versus Endarterectomy for Carotid-Artery Stenosis. *N Engl J Med* 2016;374:1021-1031.
12. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, de Borst GJ, et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:985-997.

13. Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Ederle J, van der Worp HB, de Borst GJ, et al. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. *Lancet* 2015;385:529-538.
14. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, Riles T, Ansel GM, Metzger DC, et al. Randomized Trial of Stent versus Surgery for Asymptomatic Carotid Stenosis. *N Engl J Med* 2016;374:1011-1020.