

죽상경화성 뇌내혈관의 혈관성형술 및 스텐트 삽입술의 최신 지견



서 우 근

성균관대학교 의과대학 신경과

Update in angioplasty and stenting for intracranial atherosclerotic disease

Woo-Keun Seo, MD, PhD

Department of Neurology and Stroke Center, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

Intracranial atherosclerotic disease (ICAS) has been considered as a major cause of ischemic stroke and has a close association with the stroke recurrence and outcome after stroke. A number of efforts was made to reduce the risk of stroke in patients with ICAS. And, angioplasty with stenting for ICAS is one of the efforts which started from the late 1990s. However, after publication of Stenting versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis (SAMMPRIS) trial, a doubt has arisen about the usefulness of intracranial artery stenting and current clinical practice guidelines recommend not to use intracranial stenting as routine practice. So, the role of intracranial artery stenting for the prevention of stroke is very unstable. Based on this circumstances, the current status of intracranial artery stenting will be presented in this session with an emphasis and summary of clinical trials regarding intracranial stenting. In addition, niche target for intracranial stenting will be discussed.

Key Words: Intracranial atherosclerosis; Stent; Prevention; Clinical trials

서론

죽상경화성 뇌혈관질환(intracranial atherosclerosis; ICAS)은 허혈성 뇌졸중의 가장 중요한 원인 중 하나이며, 뇌졸중과 관련된 예후를 결정하는 중요한 요인 중 하나로 알려져 있다.¹ 특히, ICAS의 유병률은 지역별로 차이가 있으나 한국을 비롯한 아시아인에서 높아서 그 중요성이 더욱 강조되고 있다.² 우리나라의 15개 대학병원의 급성 뇌졸중 환자의 전향적 레지스트리 연구에 의하면, 급성 뇌졸중 환자에서 뇌졸중과 연관된 협착-폐색병변 중 뇌외혈관(extracranial artery)의 협착에 의한 뇌경색은 주로 속목동맥에서 발생하며 약 10.1%에 불과하며, 그 외의 혈관병변은 모두 뇌내

혈관이거나 뇌내-외 혈관의 병변을 동반한 경우로, 전체 동맥경화성 뇌경색 환자의 대부분은 뇌내혈관의 협착 병변에 의해 발생하는 것을 알 수 있다.¹

ICAS는 치료적인 면에서도 경동맥질환과 다른 양상을 보인다. ICAS의 치료에 대한 본격적인 연구는 Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) trial로부터 시작되었다고 할 수 있는데, 1995년에 발표된 WASID 연구에서는 50%-99%의 정후성 ICAS를 가진 569명의 환자를 대상으로 warfarin (international normalized ratio 2.0 - 3.0)군과 aspirin (1,300 mg/day)를 비교하였다.³ 비록 본 연구는 warfarin군의 안정성에 대한 우려로 중단되었으나, 이 연구를 통해 ICAS에 대한 많은 새로운 정보를 얻게 되었는데 양 군에서 1.8년의 연구기간동안 각각 17.0% (warfarin)와 20.4% (aspirin)의 뇌경색 재발이 발견되었고, 이는 이후 intracranial stenting 연구의 기반이 되었다.³

1990년대 후반 시작된 뇌내혈관의 스텐트 삽입술은 2010년대에 들어와서 본격적으로 시도되기 시작하였다.⁴⁻⁷ 하지만, 대부분의 연구는 단일기관의 관찰연구로 이

Woo-Keun Seo, MD, PhD

Department of Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

Tel: +82-02-2626-3172 Fax: +82-02-2626-1257

E-mail: mcastenosis@gmail.com

루어졌고, 뇌내혈관의 죽상경화성 협착에 대한 치료로서의 스텐트 삽입술의 효과를 증명하기 위한 본격적인 임상시험은 Wingspan 스텐트를 사용한 Stenting versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis (SAMMPRIS) 연구였다.⁸ 하지만, SAMMPRIS 연구는 뇌내혈관의 스텐트 삽입술의 스텐트 삽입술 군의 안정성 문제로 조기 중단되었고, 결과도 스텐트 삽입술의 효과를 입증하기 보다는 합병증의 위험도를 보여주었다. 이후, 발표된 Vitesse Stent Ischemic Therapy (VISSIT) 연구도 뇌내혈관의 스텐트 삽입술이 뇌졸중 발생 위험률을 증가시키는 것을 재확인 시켜주었다.⁹ SAMMPRIS 및 VISSIT 연구 이후 현재까지는 괄목할 만한 뇌내혈관 스텐트 삽입술의 변화는 보이지 않고 있는 상태이며, 이에 따라 국내의 뇌내혈관의 스텐트 삽입술의 시행건수는 감소하고 있는 상태이다.¹⁰ 그러므로, 본 종설에서는 기존 뇌내혈관 스텐트 삽입술과 관련된 주요 임상시험의 결과를 기술하고, 최근 발표되는 다기관 레지스트리 연구를 소개하며, 추가적으로 이차예방을 위한 것이 아닌 급성 뇌졸중의 치료로서의 뇌내혈관 스텐트 삽입술에 대한 최근의 연구를 소개하고자 한다.

본 론

1. 뇌내혈관 스텐트 삽입술관련 주요 임상연구

초기의 단일 기관의 증례기술로 보고되던 뇌내혈관 스텐트 삽입술에 대한 본격적인 임상시험인 SAMMPRIS 연구는 일과성 허혈 발작 혹은 급성 뇌경색 이후 30일 이내의 환자를 대상으로 적극적인 내과적 치료군(Aggressive medical management)과 스텐트 삽입술 군(percutaneous transfemoral angioplasty and stent insertion)으로 1:1로 무작위 배정하여 30일째 뇌졸중 혹은 사망을 비교한 연구였다. 이 연구는 양군에 각각 382명 (총 764명)을 목표로 시작되었으나 전체 451명의 환자가 참여한 뒤 조기 중단되었다. 이 연구에 포함된 적극적 내과 치료군은 aspirin (325 mg/일), clopidogrel (75 mg/일) 을 투약 받으며, 혈압은 140 mmHg 이하, LDL cholesterol은 70 mg/dL (필요시 rosuvastatin 투약)이하로 유지하도록 하였으며, 금연, 과다체중 조절 등의 적극적인 생활습관개선을 위한 방침에 제공되었다. 하지만, 연구의 일차 목표인 30일째 허혈성 뇌졸중은 스텐트 삽입군에서(14.7%) 적극적 내과 치료군(5.8%)에 비해 현격하게 높았으며, 1년째에도 스텐트

삽입술 군에서 20.0%의 허혈성 뇌졸중이 관찰되어 적극적 내과 치료군(12.2%)에 비해 의미 있는 차이를 보였다. 또한, 증후성 뇌내출혈은 각각 4.0%, 1.0%로 스텐트 삽입술 군이 뇌출혈의 위험성도 높아서 효과 및 안정성에서 적극적 내과 치료군에 비해 열등한 결과를 보여주었다.⁸ 스텐트 삽입 군에서 발생한 19명의 시술관련 뇌경색 중 12건은 perforator의 폐색에 의한 뇌경색이었으며, 'snow plowing' 효과가 주요한 원인으로 생각되었다.¹¹ 또한, 비흡연, 기저동맥 협착, 당뇨, 고령의 연령은 허혈성 뇌경색의 발생을 예측할 수 있는 인자로 알려졌으며, 심한 협착 정도, 낮은 modified Rankin score, 및 클로피도그렐 투여 후 높은 activated clotting time은 시술과 관련된 출혈성 뇌졸중과 관련 있었다.¹¹

VISSIT 연구에서도 스텐트 삽입술 군과 내과적 치료군 사이의 차이는 비슷하게 나타났다. VISSIT 연구는 30일 이내의 일과성 허혈발작 혹은 뇌경색을 가진 112명의 환자를 대상으로 내과적 치료군과 balloon-expandable stent 군간의 30일째 뇌졸중의 발생을 비교한 연구로, stent 군에서 (24.1%) 내과적 치료군(9.4%)보다 높은 뇌졸중의 발생이 관찰되었으며, 1년째에도 비슷한 경향이 관찰되었다.⁹

SAMMPRIS는 발표이후 다양한 후향적 분석연구들을 통해 이와 같은 결과를 해석하기 위한 노력이 있어왔다. SAMMPRIS 연구에서는 WASID 연구에서 예상되었던 것과는 달리 내과적 치료 군에서 뇌졸중의 발생의 빈도가 매우 낮게 나타났다. 내과적 치료 군의 경우 2년에 24.7%의 허혈성 뇌졸중이 예상되었지만, 실제로는 절반에 가깝게 낮은 발생율을 보였다. 이와 관련하여 SAMMPRIS에서 시행되었던 적극적인 위험인자 관리가 허혈성 뇌졸중의 발생을 낮춘 것으로 생각된다.¹² 스텐트 삽입 시술을 받은 환자 중 스텐트 시술과 관련된 뇌졸중이 없었던 183명 중 17명에서 허혈성 뇌졸중이 발생하였고 이는 대부분 in-stent restenosis와 연관된 것으로, 뇌내혈관의 스텐트 삽입술 시 in-stent restenosis는 중요한 합병증 중 하나인 것을 알 수 있다.¹³ 뇌내혈관의 스텐트 삽입술은 저하된 뇌관류를 증가시켜서 뇌 인지기능의 개선을 얻을 가능성이 있다고 생각되며, SAMMPRIS 연구를 통해 뇌내혈관의 관류가 호전되면 이를 통해 인지기능의 호전을 꾀하려는 연구도 시행하였다. 하지만, SAMMPRIS 연구의 하위연구에서 스텐트 삽입술 이후 인지기능의 호전은 내과적 치료군과 차이를 보이지 않았다.¹⁴

SAMMPRIS 및 VISSIT 연구 이후의 뇌졸중의 2차 예방에

대한 뇌내혈관 스텐트 삽입술의 효과를 증명하기 위한 임상시험은 아직 진행되고 있지 않다.

2. 뇌내혈관 스텐트 삽입술에 대한 최근 레지스트리 연구

전술한 바와 같이 뇌내혈관 스텐트 삽입술에 대한 초기 연구는 단일기관의 경험에 기반한 증례 보고 혹은 레지스트리 연구였다. 하지만, 단일기관의 연구는 뇌내혈관의 협착을 가진 환자군을 대표하기에는 대표성이 낮고, 특정한 중재시술의 결과만 확인 되므로 전반적인 이 시술의 일반적인 효과를 비교하기 어려운 단점이 있다. 이런 점을 고려할 때 기존의 관찰연구에서 보였던 높은 효과와 낮은 합병증 발생은 SAMMPRIS 및 VISSIT 연구 이후 신빙성을 잃어가고 있다. 다만, 최근에 중국에서는 중국내 약 20개 기관에서 병변의 길이가 15 mm 이내이고, 목표혈관의 직경이 2.0 mm 이상인 병변을 대상으로 스텐트 삽입술을 시행한 뒤 결과를 등록하는 다기관 연구가 진행 중이다.¹⁵ 특히, 이 연구에서는 기존의 혈관 협착 외에 대상군 선정에 있어서 저관류에 의한 뇌경색(hypoperfusion)으로 제한하여, 스텐트 삽입술 이후 발생할 수 있는 가장 중요한 합병증인 perforator 폐색에 의한 뇌경색을 예방하려 하였다. 이 전향적 연구에 따르면, 300명의 환자를 대상으로 30일째 뇌졸중의 발생률은 4.3%로 기존의 SAMMPRIS 및 VISSIT 연구에 비해 현격하게 낮은 결과를 보여주었다. 특히, 뇌경색은 2.3%에서만 관찰되었으며, hemorrhagic stroke을 비롯한 합병증의 빈도도 낮았다.¹⁶ 이와 같은 차이는 대상군이 저관류성 뇌경색으로 제한되어 perforator에 의한 뇌경색의 발생 가능성이 낮았다는 점과, 뇌졸중 발생 이후 충분한 시간이 경과한 뒤에 시술하여 죽상경화반이 안정화될 시간적 여유가 있었다는 점이 원인으로 생각된다. 흥미로운 점은 141명의 환자에서는 balloon-mounted 스텐트가 사용되었다는 점이다. Balloon-mounted 스텐트는 시술의 성공률에는 차이를 보이지 않았으나, 시술 후 잔존협착(residual stenosis)을 줄여주는 효과를 보여주었다. 또한, 상대적으로 뇌내혈관의 협착이 흔한 동양권에서 이루어진 연구이므로, 시술자의 숙련도가 영향을 줄 수 있을 가능성도 배제하기 어렵다.

3. 급성 뇌졸중에서 뇌내혈관 스텐트삽입술의 적용

ICAS의 스텐트 삽입술은 일반적으로 뇌경색의 재발을 예방하기 위한 2차 예방의 목적으로 적용된다. 또한 SAMMPRIS 나 VISSIT 연구에서 밝혀진 바와 같이 급성기에 시술할 경

우 합병증의 발생가능성이 높아 권장되지 않는다.¹⁷ 다만, 협착 정도가 심한 ICAS 환자에서 두 가지 항혈전제를 사용하는 데도 불구하고 진행되는 증상이 있을 경우나, 급성기 뇌졸중에서는 아직 명확한 근거는 없는 상태이다. 하지만, 몇몇 연구에서는 급성 뇌졸중 혹은 진행성의 뇌졸중에서 뇌내혈관 성형술 혹은 스텐트 삽입술이 좋은 결과를 보여주고 있어서 소개하고자 한다.

뇌내혈관의 폐색을 동반한 급성 뇌졸중에서 스텐트 삽입술의 효과에 대해서는 대조군과 비교한 임상시험은 없는 상태이다. 다만, 회수성 스텐트를 사용하기 전인 2009년에는 urokinase 나 혈전흡입술을 시도한 뒤에 실패한 급성 뇌경색 환자 12명을 대상으로 Winspan 스텐트를 사용하여 혈관재개통을 시도한 연구가 있다.¹⁸ 이 연구에서는 11명에서 thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 2 또는 3의 재관류를 얻는데 성공하였고, 50%에서 3개월 mRS는 0-3점의 성적을 보여주었다. 최근에는 우리나라에서 회수성 스텐트를 이용한 혈관 재개통이후 혹은 초급성 뇌경색에서 뇌내혈관의 폐색이 없이 협착이 관찰되는 환자 40명을 대상으로 뇌내혈관 성형술 및 스텐트 삽입술을 시행한 보고가 있다.¹⁹ 이를 통해 95%의 환자에서는 재관류가 이루어 졌고, 3개월째 mRS 0-2는 62.5%의 환자에서 보고되었다. 201명의 급성 뇌졸중에서 혈전제거술에 실패한 36명중 34명에서 혈관성형술 및 스텐트 삽입술을 시행한 경험을 보고한 다른 연구에서도, 스텐트 시술 후 대부분 (95.3%)에서 TICI 2b 이상의 재관류가 이루어 졌고, 42%의 환자에서 3개월 mRS 0-2를 얻어 비슷한 결과를 보여주었다.²⁰

또한, 뇌내혈관의 심한 협착 혹은 폐색을 동반한 진행성 뇌경색에서 적극적 내과적 치료에도 반응하지 않는 경우에 구조요법(Rescue therapy)로서 뇌내혈관 스텐트 삽입술을 보고한 연구의 경우, 비교적 높은 성공률(90%)과 좋은 예후(mRS 0-2, 70%)를 보여주고 있다.²¹

결론

뇌내혈관의 성형술 혹은 스텐트 삽입술은 SAMMPRIS 연구 이후 관련하여 활발하게 진행되는 연구는 거의 없다. 현재로서는 뇌내혈관 협착에 대한 시술적 치료는 매우 제한적인 환자에서 조심스럽게 적용해야 할 것으로 생각되며, 시술 전 환자의 상태, 뇌졸중의 발생 기전, 적절한 항혈소판제 및 고지혈증 치료 등의 내과적 치료의 충분한

적용 등을 고려한 이후에 결정하는 것이 필요하다. 하지만, 서구와 달리, 뇌내혈관의 협착이 뇌경색 발생의 중요한 원인인 우리나라를 비롯한 동양인에서 뇌내혈관 협착에 대한 비 내과적 치료의 적용가능성은 아직은 남아있다고 생각된다. 특히, 급성 혈전제거술이 실패한 초급성 뇌경색이나 혈전제거술의 대상이 되지 못하는 진행성 뇌경색에서의 유용성에 대해서는 향후 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

References

1. Kang J, Park TH, Lee KB, Park JM, Ko Y, Lee SJ, et al. Symptomatic steno-occlusion in patients with acute cerebral infarction: prevalence, distribution, and functional outcome. *J Stroke* 2014;16:36-43.
2. Bang OY. Intracranial atherosclerosis: current understanding and perspectives. *J Stroke* 2014;16:27-35.
3. Chimowitz MI, Kokkinos J, Strong J, Brown MB, Levine SR, Silliman S, et al. The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Study. *Neurology* 1995;45:1488-1493.
4. Rasmussen PA, Perl J, 2nd, Barr JD, Markarian GZ, Katzan I, Sila C, et al. Stent-assisted angioplasty of intracranial vertebrobasilar atherosclerosis: an initial experience. *J Neurosurg* 2000;92:771-778.
5. Fiorella D, Chow MM, Anderson M, Woo H, Rasmussen PA, Masaryk TJ. A 7-year experience with balloon-mounted coronary stents for the treatment of symptomatic vertebrobasilar intracranial atheromatous disease. *Neurosurgery* 2007;61:236-242; discussion 242-233.
6. Investigators SS. Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLIVIA): study results. *Stroke* 2004;35:1388-1392.
7. Suh DC, Kim JK, Choi JW, Choi BS, Pyun HW, Choi YJ, et al. Intracranial stenting of severe symptomatic intracranial stenosis: results of 100 consecutive patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:781-785.
8. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2011;365:993-1003.
9. Zaidat OO, Fitzsimmons BF, Woodward BK, Wang Z, Killer-Oberpfalzer M, Wakhloo A, et al. Effect of a balloon-expandable intracranial stent vs medical therapy on risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis: the VISSIT randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:1240-1248.
10. Suh SH. The Annual Trends between Neurointerventional and Neurosurgical Procedures in Korea: Analysis using HIRA Data from 2010 to 2016. *Neurointervention* 2017;12:77-82.
11. Fiorella D, Derdeyn CP, Lynn MJ, Barnwell SL, Hoh BL, Levy EI, et al. Detailed analysis of periprocedural strokes in patients undergoing intracranial stenting in Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS). *Stroke* 2012;43:2682-2688.
12. Turan TN, Nizam A, Lynn MJ, Egan BM, Le NA, Lopes-Virella MF, et al. Relationship between risk factor control and vascular events in the SAMMPRIS trial. *Neurology* 2017;88:379-385.
13. Derdeyn CP, Fiorella D, Lynn MJ, Turan TN, Cotsonis GA, Lane BF, et al. Nonprocedural Symptomatic Infarction and In-Stent Restenosis After Intracranial Angioplasty and Stenting in the SAMMPRIS Trial (Stenting and Aggressive Medical Management for the Prevention of Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis). *Stroke* 2017;48:1501-1506.
14. Turan TN, Smock A, Cotsonis G, Bachman D, Al Kasab S, Lynn MJ, et al. Is There Benefit from Stenting on Cognitive Function in Intracranial Atherosclerosis? *Cerebrovasc Dis* 2017;43:31-35.
15. Wang Y, Miao Z, Wang Y, Zhao X, Gao P, Liu L, et al. Protocol for a prospective, multicentre registry study of stenting for symptomatic intracranial artery stenosis in China. *BMJ Open* 2014;4:e005175.
16. Miao Z, Zhang Y, Shuai J, Jiang C, Zhu Q, Chen K, et al. Thirty-Day Outcome of a Multicenter Registry Study of Stenting for Symptomatic Intracranial Artery Stenosis in China. *Stroke* 2015;46:2822-2829.
17. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160-2236.
18. Brekenfeld C, Schroth G, Mattle HP, Do DD, Remonda L, Mordasini P, et al. Stent placement in acute cerebral artery occlusion: use of a self-expandable intracranial stent for acute stroke treatment. *Stroke* 2009;40:847-852.
19. Yoon W, Kim SK, Park MS, Kim BC, Kang HK. Endovascular treatment and the outcomes of atherosclerotic intracranial stenosis in patients with hyperacute stroke. *Neurosurgery* 2015;76:680-686; discussion 686.
20. Al Kasab S, Almadidy Z, Spiotta AM, Turk AS, Chaudry MI, Hungerford JP, et al. Endovascular treatment for AIS with underlying ICAD. *J Neurointerv Surg* 2017;9:948-951.
21. Seo WK, Oh K, Suh SI, Seol HY. Intracranial Stenting as a Rescue Therapy in Patients with Stroke-in-Evolution. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016;25:1411-1416.