

중증 뇌졸중 환자의 치료



홍 지 만

아주대학교 의과대학 신경과학교실

How to treat patients with severe stroke

Ji Man Hong, MD, PhD

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

Stroke is still a major cause of death and morbidity in worldwide. Severe stroke that is representing as malignant middle cerebral artery infarction still have poor outcome. Devastating cerebral edema can lead to increased intracranial pressure, neurological deterioration, and herniation of the brain. The purpose of this review is to understand the importance of neurocritical care for early detection and treatment of malignant middle cerebral artery infarction and cerebral edema in patients with severe stroke.

Key Words: Cerebral edema, Malignant middle cerebral artery infarction, Neurocritical care

서론

뇌졸중은 여전히 국내 뿐 아니라 전 세계적으로 사망 원인 중 큰 부분을 차지하고 있는 질환이다.¹ 급성뇌졸중 치료의 발전으로 뇌졸중의 사망률 및 치명률은 지속적으로 감소하고 있으나, 악성중대뇌동맥경색(malignant middle cerebral artery infarction, m-MCAI)으로 대표되는 중증 뇌졸중(severe stroke)의 경우 여전히 불량한 예후를 나타내고 있다. 중증 뇌졸중은 중증의 신경학적 결손 증상을 보이면서(우측 뇌경색 NIHSS >15, 좌측 뇌경색 NIHSS >20), 증상 발생 당시부터 mRS 4-5의 의존상태를 보이고 생체 기능의 악화 또는 생명 유지에 위협이 되어 집중 치료 및 침습적인 처치를 필요로 하는 경우로 정의할 수 있다.² 본 고찰에서는 중증 뇌졸중을 대표하는 악성중대뇌동맥경색 및 뇌부종의 이해와 조기 발견 및 치료에 대해 살펴보고자 한다.

본론

1. 악성중대뇌동맥경색 및 뇌부종의 이해와 조기 발견

악성중대뇌동맥경색(m-MCAI)은 중대뇌동맥 영역 2/3 이상 뇌경색이 발생한 경우로, 대개의 경우 내경동맥(internal carotid artery) 또는 중대뇌동맥의 폐색이 있으며 광범위한 뇌부종으로 두개내압이 상승하여 뇌탈출의 위험이 높다.³ 뇌부종의 신호는 대부분 증상 발생 첫 24시간 이내에 시작되며(early phase), 이 시기에는 조직학적으로 세포독성 부종(cytotoxic edema)가 발생하게 된다. 증상 발생 24-48시간 이내(intermediate phase)가 가장 뇌부종의 위험이 높은 시기이며, 일부 환자들의 경우 48시간 이후(late phase) 지연성 뇌탈출이 발생하기도 한다. 뇌부종의 병리 기전을 살펴보면, 세포독성 부종(cytotoxic edema)은 주로 별아교세포(astrocyte)에 의해 발생하게 되고 혈관성 부종(vasogenic edema)은 혈관 손상으로 인해 생기게 된다. 악성중대뇌동맥경색(m-MCAI)을 예측하는 인자로는 증상 발생시 좌측 뇌경색의 경우 NIHSS 20점 이상, 우측의 경우 15점 이상이고 초기에 구역 또는 구토 증상이 있거나 초기 CT 상 중대뇌동맥 영역의 50% 이상에서 저밀도 병변이 보이는 경우를 들 수 있다. 영상학적으로는 CT에서 조기혈관사인(dense MCA sign)이 보이거나 midline shift가

Ji Man Hong, MD, PhD

Department of Neurology, Ajou University Medical Center, Ajou University School of Medicine, 5 San, Woncheon-dong, Yongsong-gu, Suwon 16499, Korea

Tel: +82-31-219-5175 Fax: +82-31-219-5178

E-mail: dacda@hanmail.net

Table 1. EDEMA (Enhanced Detection of Edema in Malignant Anterior Circulation Stroke) score

Component	EDEMA Score Point
Effacement	
Yes	3
No	0
Midline shift	
0	0
0-3 mm	1
3-6 mm	2
6-9 mm	4
>9 mm	7
Glucose	
<150	0
≥150	2
Previous stroke	
No	1
Yes	0
Intervention (tPA or thrombectomy)	
No	1
Yes	0

5 mm 이상 발생한 경우, T occlusion, 또는 불완전한 윌리스 고리(circle of Willis)인 경우를 들 수 있으며, MR에서는 확산강조영상에서 관찰되는 뇌경색의 부피에 따라 예측할 수 있다. 그 외에도 경두개 초음파를 통해 맥박 지수(pulsatility index)를 지속적으로 관찰하여 두개내압의 증가를 예상해 볼 수 있다. 최근 발표된 연구에 따르면 뇌부종을 예측하는 모델로 EDEMA (Enhanced Detection of Edema in Malignant Anterior Circulation Stroke) score를 개발하여 악성 뇌부종의 발생 위험이 높은 환자들을 조기 발견할 수 있음을 보고하였다(Table 1).⁴

2. 뇌부종의 치료

감압수술은 뇌부종으로 인한 두개내압상승의 이차손상을 막기 위해 시행되고 있다. m-MCAI의 치료에 대해 시행된 3개의 전향적 무작위 대조연구(DECEAL, DESTINY, HAMLET)를 통합하여 분석한 연구에 따르면, 48시간 이내에 두개내압을 떨어뜨리는 수술적 치료인 반두개절제술(hemicraniectomy)을 시행한 경우 환자의 사망률을 낮추며, 생존 후 기능예후를 향상시키는 데 효과가 있는 것으로 밝혀졌다.⁴ 이에 따라 국내의 뇌졸중 진료지침은 1)중대뇌동맥경색 증상이 있고, 2) NIHSS 점수가 15점 이상이면 의식평가 항목에서 1점 이상, 3) 뇌경색 부피가 뇌CT에서 중대뇌동맥 영역의 50% 이상을 차지하거나 확산강조영상

Table 2. Candidates of various anti-edema drugs

The candidates of anti-edema drugs		
Anti-vasogenic edema drugs		Anti-cytotoxic edema drugs
MMP inhibitors		NKCC1 inhibitors (bumetanide)
VEGF inhibitors/antibodies		SUR1-regulated NCCa-ATP inhibitors (glibenclamide)
ETB-R antagonists		AQP4 inhibitors
Decreased expression of AQP4		Decreased permeability of AQP4
EPO	Ethanol	Acetazolamide
Estrogen	Progesterone	Furosemide
Melatonin	Piroxicam	Bumetanide
Probenecid	Propofol	
Simvastatin	Bumetanide	

MMP = matrix metalloproteinase; VEGF = Vascular endothelial growth factor; ET = endothelin; EPO = erythropoietin.

에서 145cm^3 이상인 경우에 뇌졸중발생 후 48시간 이내에 감압수술을 할 것을 권고하고 있다(근거수준 Ia or Ib, 권고 수준 A). 그러나 반두개절제술(hemicraniectomy)의 합병증으로 출혈, 감염 및 뇌척수액 장애 등이 발생할 수 있으며 이러한 합병증은 추후 두개골성형술(cranioplasty) 시에도 발생 위험이 존재한다.⁶

따라서 뇌부종을 악화시키기 위한 약물 치료에 대해 연구 및 개발이 지속되고 있다(Table 2). 뇌부종의 기전에 따라 혈관성 부종(vasogenic edema)을 줄이는 약물로는 전통적으로 사용되었던 스테로이드 호르몬인 dexamethasone 외에도 Matrix metalloproteinases (MMP) inhibitors, Vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors 혹은 antibodies 등이 연구되고 있으며 세포독성 부종(cytotoxic edema)을 줄이는 약물로 Aquaporin-4 (AQP4) inhibitors, $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Cl}^-$ cotransporter-1 (NKCC1) inhibitors 등이 알려져 있다.⁷ Sheth 등이 2016년 발표한 2상 임상시험 결과에 따르면, 뇌경색 10시간 이내에 내원하고 확산강조영상에서 뇌경색 부피가 $82\text{--}300\text{ cm}^3$ 인 환자를 대상으로 glyburide (RP-1127; glibenclamide)를 지속적 정주한 경우 비교적 부작용 없이 투여 되었으며 midline shift정도를 줄였고 부종의 생지표자인 MMP 감소를 보였다.⁷

3. 소뇌경색의 치료

부피가 큰 소뇌경색(cerebellar infarction)의 경우 상대적으로 좁은 후두개와(posterior fossa)와 뇌척수액 유출로 폐색으로 인한 수두증의 발생으로 인해 수술적 치료가 필요한 경우가 있다. 소뇌경색으로 인한 뇌부종이 악화되는 경우, 임상 증상 중 가장 중요한 증상은 의식수준의 저하이

며 영상학적으로는 제4뇌실의 소실이 중요한 지표로 알려져 있다. 따라서 국내 뇌졸중진료지침에서는 소뇌경색을 보인 환자가 신경학적악화(neurological deterioration) 소견을 보이거나, 추적영상검사에서 뇌졸중압박 및 수두증의 증가가 확인된 경우에는 후두하두개절제술 및 경막성형술을 시행하는 것을 권고하고 있다(근거수준 I, 권고수준 B).

4. 중증 뇌졸중 환자에서 신경집중치료

중증 뇌졸중 환자의 치료에 있어서 신경집중치료의 중요성은 논란의 여지가 없는 분야로, 신경과적인 치료뿐 아니라 기도유지, 호흡 관리, 혈류역학적 조절 등의 내과적 집중 치료를 통해 환자를 포괄적으로 치료해야 좋은 예후를 보일 수 있다. 두개내압상승의 치료 전략은 단계적으로 적용해 볼 수 있으며, 머리올리기, 수술감압술, 진정 치료, 뇌관류압 유지, 삼투압제, 과호흡요법, 치료체온조절요법 등을 통합적으로 활용해야 한다. 기도 유지 및 호흡관리에서는 적절한 적응증(의식저하, 분비물 증가, 흡인 위험, 경련 등)의 경우 기관내삽관(endotracheal intubation)을 시행하고 가능한 한 적절한 산소농도와 이산화탄소농도를 유지해야 한다. 혈류역학적 조절을 위해서는 가능한 등장성 식염수를 사용하여 수분을 공급하고 중심정맥압, 심박출량, 심장 리듬 등을 지속적으로 감시하여 이상소견이 발생시 적절한 조치를 취한다. 혈당과 체온은 올라가지 않도록 조절하는 것이 중요하며, 중증 뇌졸중 환자에서 이러한 집중적이고 표준적인 내과적 치료를 잘 수행할 경우 수술적 치료에 비해 열등하지 않은 치료 결과를 기대해 볼 수 있다.^{9, 10}

결론

다른 급성 뇌졸중과 마찬가지로 중증 뇌졸중 환자에서도 초기에 잘 선별하여 적극적으로 대처하는 조기치료전략을 잘 세우는 초기에 매우 중요할 수 있다. 또한 위급한 신경계합병증인 뇌부종을 초기에 발견하여 적절한 처치를 하는 것이 중요하며, 뇌부종의 기전에 따라 최근 새로운 약물치

료 및 적용이 개발되고 있다. 기본적인 중환자치료 및 집중적이고 표준적인 내과적 치료와 적절한 수술 치료가 조화되어야 좋은 예후를 달성할 수 있다.

References

1. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009;8(4):355-69.
2. Wartenberg KE. Malignant middle cerebral artery infarction. *Curr Opin Crit Care* 2012;18:152-63.
3. Hacke W, Schwab S, Horn M, et al. 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* 1996;53:309-315.
4. Ong CJ, Gluckstein J, Laurido-Soto O, et al. Enhanced Detection of Edema in Malignant Anterior Circulation Stroke (EDEMA) Score: A Risk Prediction Tool. *Stroke* 2017;48:1969-1972.
5. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6:215-222.
6. Kurland DB, Khaladj-Ghom A, Stokum JA, et al. Complications Associated with Decompressive Craniectomy: A Systematic Review. *Neurocrit Care* 2015;23:292-304.
7. Michinaga S, Koyama Y. Pathogenesis of brain edema and investigation into anti-edema drugs *Int J Mol Sci* 2015;16:9949-9975.
8. Sheth KN, Elm JJ, Molyneaux BJ, et al. Safety and efficacy of intravenous glyburide on brain swelling after large hemispheric infarction (GAMES-RP): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016;15:1160-1169.
9. Wijdicks EF, Sheth KN, Carter BS, et al. Recommendations for the management of cerebral and cerebellar infarction with swelling: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:1222-1238.
10. Frank JI, Schumm LP, Wroblewski K, Chyatte D, Rosengart AJ, Kordeck C et al. Hemispherectomy and durotomy upon deterioration from infarction-related swelling trial: randomized pilot clinical trial. *Stroke*. 2014 Mar;45(3):781-7.