



박수현·정상욱

동국대학교 의과대학 신경과학교실

Stroke

Soo Hyun Park, MD, Sang-Wuk Jeong, MD, PhD

Department of Neurology, Dongguk University International Hospital, Goyang, Korea

1995년 정맥혈전용해술 연구가 발표된 이래 정맥혈전용해술에 대한 포함 및 제외기준에 대한 가이드라인이 2016년에 발표되었고 이에 대해 간단히 알아 보고자 한다.^{1,2} 또한 최근 효과가 확인된 기계적 혈전절제술의 효과도 간략히 살펴본다.²

I. 정맥혈전용해술

연령문제

고령의 환자가 정맥혈전용해술 이후에 뇌출혈의 발생도 높고 예후도 좋지 않음이 알려져있다. 80세 이상의 환자가 포함된 무작위 대조 다기관 연구는 모두 3개가 발표되었고, IST-3 연구가 가장 많은 환자를 포함하고 있다.^{3,5} 우려와는 달리 이 연구에서는 80세 미만의 환자에 비해 80세 이상의 환자에서 더 효과가 좋다는 결과가 나왔다.⁵ 최근 3시간 이내 혈전용해술을 받은 환자에 대한 메타분석에 의하면 80세 이상 1000명을 치료할 경우 96명이 더 생존하거나 독립적이며 80세 미만인 경우도 이 값이 95로 큰 차이가 없음이 보고되었다.⁶

권고사항:

1. 18세 이상 급성뇌경색환자에서 80세 이상의 환자도 그 이하 연령의 환자와 마찬가지로 3시간 이내에 정맥혈전용해제를 투여하는 것이 권장된다. 고령이 나쁜 예후인

자이지만 혈전용해제의 효과에 영향을 미치지 않는다. 80세 이상의 환자가 그 이하 연령의 환자에 비해서 예후도 나쁘고 사망률이 높고 뇌출혈의 위험도 높지만 혈전용해제를 투여하는 경우 3개월 후 독립적일 가능성이 높다(*Class I; Level of Evidence A*).

2. 18세 미만의 소아 환자에서 혈전용해술의 효과는 입증되어 있지 않다(*Class IIb; Level of Evidence B*).

뇌졸중 심각도와 NIHSS

NIHSS 20점 미만의 경미한 뇌졸중이 좋은 예후 인자이지만 20점 이상의 심한 뇌졸중 환자에도 혈전용해술은 효과가 있다. 최근 IST-3 연구에서 NIHSS 층화분석에 따르면 뇌졸중⁷ 정도가 심할수록 치료효과가 큰 경향을 보였다. 이런 결과는 통계적으로 유의하지 않고 치료받은 시간에 따라 보정되지도 않았지만 뇌졸중 정도가 심하다고 해서 혈전용해술의 효과가 떨어지는 것이 아님은 확실하다.⁵

경미한 뇌졸중 증상으로 환자가 내원했다고 해서 나중에 환자의 예후가 모두 좋은 것은 아니다. 이는 다양한 원인이 있겠지만 NIHSS가 잘 측정하지 못하는 장애가 있거나 신경학적 악화, 뇌졸중의 재발 때문이다. NINDS 연구에서 경미한 뇌졸중을 5가지로 정의하고 분석하여도 혈전용해술이 모두 도움이 되었다.⁸

권고사항:

1. 심한 뇌졸중 환자에서도 3시간 이내에 혈전용해술을 시행해야 한다. 출혈변화의 위험성이 높지만 그래도 임상적으로 이득이 있다(*Class I; Level of Evidence A*).
2. 경미하지만 장애가 있는 경우 3시간 이내에 혈전용해술

Sang-Wuk Jeong, MD, PhD

Department of Neurology, Dongguk University International Hospital, Dongguk-ro 27, Ilsan dong-gu, Goyang 10326, Korea

Tel: +82-2-961-7213 Fax: +82-2-961-7977

E-mail: totopia@duih.org

을 시행해야 한다. 경미한 장애가 있는 경우 효과가 있으므로 혈전용해술을 제외해서는 안 된다(*Class I; Level of Evidence A*).

3. 장애가 없는 수준의 더 경미한 3시간 이내 뇌경색의 경우 혈전용해술을 고려할 수 있으나 득실을 고려해야 하며 이 부분은 더 연구가 필요하다(*Class IIb; Level of Evidence C*).

빨리 회복되는 경우

2013 AHA/ASA guidelines은 급성 허혈성 뇌졸중 환자에서 뇌졸중 증상이 빨리 회복되는 경우 혈전용해술의 시행은 상대적인 배제 기준으로 권고하였다.⁹ 그러나 뇌졸중의 빠른 증상 회복의 경우에 수 많은 병태생리학적 설명과 역학이 있다. 지속적인 폐색 또는 부분적인 재개통 후 동반된 재폐색의 결과로 인해 증상 회복 후 증상 악화가 이어서 나타나게 되어 증상 발생 당시의 상태로 돌아갈 수 있다.¹⁰ 또한, 증상 회복이 있는 후에도 불완전하게 장애가 남아있을 수 있다. 예를 들면, NIHSS 15점에서 10점으로 증상이 회복된 환자의 경우에는 증상의 완전 회복이 아니라 장애가 남아있는 상태이다.

The Re-Examining Acute Eligibility for Thrombolysis (TREAT) Task Force에서는 최근 혈전용해술의 배제 기준과 권고 기준에 대해 설명하였다.¹¹ 중등도에서 중증의 뇌졸중 환자가 장애가 남지 않는 정도로 증상 회복이 없는 경우에 혈전용해술의 다른 금기 사항이 없는 한 혈전용해술을 시행해야 한다. 또한 혈전용해술 치료는 증상의 호전 여부를 확인하기 위해 늦춰져서는 안 된다.

권고사항:

1. 중등도에서 중증의 허혈성 뇌졸중 환자에서 검사자의 판단상 증상의 빠른 회복이 있지만 중등도의 장애나 잠재적인 장애가 남을 것으로 생각되는 경우에 혈전용해술을 시행하는 것이 합당하다(*Class IIa; Level of Evidence A*).
2. 허혈성 뇌졸중 환자에서 증상의 발생으로부터 치료까지 소비되는 시간이 허혈성 뇌졸중의 예후와 관련한 강력한 요인이기 때문에 증상의 추가적인 개선을 관찰하기 위해 혈전용해술을 늦춰서는 안 된다(*Class III; Level of Evidence C*).

증상발생으로부터의 시간

허혈성 뇌졸중의 증상 발생 시간은 혈전용해술의 금기 기

준에 가장 중요한 요인이다. NINDS 연구에서는 증상 발생으로부터 3시간 이내에 혈전용해술을 시행하는 것이 더 좋은 예후를 보인다는 것을 증명하였다. 모든 환자의 측부 순환이 다르⁶고 영구적 허혈에 대한 역치가 다양하기 때문에, 증상 발생으로부터 치료까지의 허용되는 시간은 각 환자의 세포의 생존 능력 또는 허혈성 반응성에 대한 평가가 있어야 한다.¹²

이후 ECASS III 연구를 통해 허혈성 뇌졸중의 증상 발생으로부터 3시간에서부터 4.5시간 이내에 혈전용해술을 시행하는 것이 전체적으로 유리한 예후를 보인다는 것을 확인하였다.¹³ 하지만 이 시간에 기능적 독립을 위해 필요한 치료환자수 (numbers needed to treatment, NNT)는 14로 증가되어 3시간 이전에 비하면 효과는 떨어진다. 이 결과로 AHA/ASA guideline에서는 혈전용해술이 증상 발생으로부터 4.5시간 이내인 경우에 시행하는 것으로 개정하였고 추가적인 금기 사항에 대해 제시하였다.

권고사항:

1. 허혈성 뇌졸중 환자 중 최종적으로 정상이었던 시간을 기준으로 하여 증상 발생 3시간 이내인 경우 혈전용해술을 시행하여야 한다(*Class I; Level of Evidence A*).
2. 허혈성 뇌졸중 환자 중 최종적으로 정상이었던 시간을 기준으로 하여 증상 발생 3시간에서 4.5시간 사이에서 다음과 같은 경우에 혈전용해술을 고려하여야 한다. 즉, 80세 미만인면서 이전의 당뇨병과 뇌졸중의 병력이 없는 환자, NIHSS score 25점 미만의 환자, 경구 항응고제를 복용하고 있지 않은 환자, 영상 검사상 중대뇌동맥 영역의 삼분의 일 이상 허혈성 병변이 없는 환자(*Class I; Level of Evidence B*).
3. 허혈성 뇌졸중 환자 중 혈전용해술 치료까지의 시간이 환자의 예후와 강력히 연관되기 때문에 시간 내에 가능한 신속히 치료를 시작해야 한다(*Class I; Level of Evidence A*).
4. 허혈성 뇌졸중 환자 중 최종적으로 정상이었던 시간을 기준으로 하여 증상 발생 0시간에서 4.5시간 사이에서 혈전용해술 시행 전 영상 검사상 반응영을 확인하기 위해 혈전용해술을 늦춰서는 안 된다(*Class III; Level of Evidence C*).

항응고제를 사용한 경우

급성 뇌졸중 환자에서 항응고제를 복용한 병력이 있는 경

우가 종종 있어 이 환자들에게 혈전용해제의 사용은 논쟁의 여지가 있었다. 유럽에서 시행된 SITS registry에서는 이전에 항응고제를 복용하고 있었으며 INR 1.7 초과인 45명이 포함된 212명의 뇌경색 환자를 대상으로 혈전용해제 치료를 시행한 결과 이전에 경구 항생제를 복용하였으나 현재 복용하지 않은 환자에서 증상이 있는 뇌내출혈, 3개월 사망률, 예후에는 차이가 없는 것으로 확인되었다.¹⁴

권고사항:

1. 와파린을 복용한 환자에서 INR 1.7이하이거나 PT가 15초 미만인 경우 혈전용해술은 가능하다(**Class IIb; Level of Evidence B**).
2. Low molecular weight heparin을 과거 24시간 이내에 사용한 경우 혈전용해술은 추천되지 않는다(**Class III; Level of Evidence B**).
3. 직접 쓰롬빈 억제제 (Dabigatran, Argatroban) 나 factor X 억제제 (Apixaban, Rivaroxaban)의 경우 확고하지는 않지만 해가 클 것으로 생각된다(**Class III; Level of Evidence B**). aPTT, INR, 혈소판숫자, ecarin clotting time, thrombin time 혹은 적절한 factor X 활성도정량 검사 등이 정상이거나, 정상 신장기능인 사람이 48시간 이전에 약을 먹은 경우가 아니면 추천되지 않는다.

3개월 이내에 허혈성 뇌졸중의 병력이 있는 경우

2013 AHA/ASA guideline에서 3개월 이내 발생한 뇌졸중 환자에서 혈전용해술은 금기 사항으로 권고하였다.⁹ 3개월 이내에 발생한 허혈성 뇌졸중 환자에서 혈전용해술을 사용하는 경우 뇌내출혈의 위험요소가 증가할 것으로 추정하였다. SITS, ECASS, NINDS 통해 확인된 3개월 이내에 발생한 허혈성 뇌졸중 환자에서 혈전용해술을 사용하는 경우 안전성과 효율성 측면에서 증상이 있는 뇌내출혈의 정도는 비슷한 비율로 발생하는 것으로 확인되었다.¹⁵ 그러나 다변량 분석에서는 증상이 있는 뇌내출혈의 증가 및 3개월 사망률과 예후에도 큰 차이는 없었다.¹⁵

권고사항

1. 3개월 이내에 허혈성 뇌졸중의 병력이 있는 환자에서 허혈성 뇌졸중이 재발한 경우에 혈전용해술은 해로울 수 있다(**Class III; Level of Evidence B**).
2. 증상이 있는 뇌내출혈의 증가 위험과 이와 관련된 이환율과 사망률의 가능성은 있으나 명확히 확립되지 않았다

다(**Class IIb; Level of Evidence B**).

3. 잠재적인 위험은 혈전용해술을 심사 숙고하는 동안에 논의되어야 하며, 의사 결정에 있어 예상되는 이득에 무게를 두어야 한다.

II. 기계적 혈전절제술 (mechanical thrombectomy)

5개의 다기관임상연구가 발표되어 기계적 혈전절제술의 효과를 입증하였다.¹⁶⁻²⁰ 앞순환 근위부위부 뇌경색에서 기존의 정맥혈전용해술을 포함한 표준치료보다 더 효과적이었다. 메타분석에서도 독립적일 가능성이 2.35배(46 versus 27 percent, odds ratio [OR] 2.35, 95% CI 1.85-2.98) 증가하였다.²¹ 기계적 혈전절제술을 받을 경우 뇌출혈이나 90일째 사망률이 증가되지도 않았다. 기능적 독립을 위해 필요한 NNT는 3에서 7.5로 MR CLEAN 연구에서 가장 높은 7.5였지만 이는 포함기준의 제한이 적었기 때문이고 현재 상황에서 매우 효과적인 급성뇌경색치료 라고 할 수 있다.

현재 두개내경동맥, 중대뇌동맥(M1/M2) 환자로 6시간 이내에 기계적 혈전절제술을 시행할 수 있는 환자가 대상이지만 이는 향후 더욱 확대될 것으로 기대된다.

References

1. 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.
2. Jamar Oliveira Filho M, MS, PhD Owen B Samuels, MD. Reperfusion therapy for acute ischemic stroke. 2017.
3. 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.
4. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the echoplanar imaging thrombolytic evaluation trial (epithet): A placebo-controlled randomised trial. *The Lancet. Neurology* 2008;7:299-309.
5. group ISTc, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [ist-3]): A randomised controlled trial. *Lancet*

- 2012;379:2352-2363.
6. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: An updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:2364-2372.
 7. Generalized efficacy of t-pa for acute stroke. Subgroup analysis of the ninds t-pa stroke trial. *Stroke*. 1997;28:2119-2125.
 8. National Institute of Neurological Disorders Stroke rt PASSG. Recombinant tissue plasminogen activator for minor strokes: The national institute of neurological disorders and stroke rt-pa stroke study experience. *Annals of emergency medicine* 2005;46:243-252.
 9. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 2013;44:870-947.
 10. Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology* 2002;59:862-867.
 11. Levine SR, Khatri P, Broderick JP, Grotta JC, Kasner SE, Kim D, et al. Review, historical context, and clarifications of the ninds rt-pa stroke trials exclusion criteria: Part 1: Rapidly improving stroke symptoms. *Stroke* 2013;44:2500-2505.
 12. Hirano T. Searching for salvageable brain: The detection of ischemic penumbra using various imaging modalities? *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association* 2014;23:795-798.
 13. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos 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.
 14. Karlinski M, Kobayashi A, Mikulik R, Sanak D, Wahlgren N, Czlonkowska A. Intravenous alteplase in ischemic stroke patients not fully adhering to the current drug license in central and eastern europe. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society* 2012;7: 615-622.
 15. Karlinski M, Kobayashi A, Litwin T, Sobolewski P, Fryze W, Romanowicz S, et al. Intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke in patients not fully adhering to the european licence in poland. *Neurologia i neurochirurgia polska* 2012;46:3-14.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2015;372:2296-2306.
 20. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-pa vs. T-pa alone in stroke. *The New England journal of medicine* 2015;372:2285-2295.
 21. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016;387: 1723-1731.