



김 응 규

인제대학교 의과대학

Stroke

Eung Gyu Kim MD, PhD

Department of Neurology, Pusan Paik Hospital, Inje University,

Minor stroke account for approximately 30% of all stroke, but minor stroke itself does not mean favorable outcomes. A small but significantly number of such patients become disabled. Recently published AHA guideline recommended considering use of tPA in mild acute ischemic stroke patients. Vessel wall image is currently used for the detection of high risk for stroke recurrence as well as to see effectiveness of statin treatment. Hypertension is one of the most important risk factors for ischemic stroke but blood pressure management in acute stroke patients is not easy because of no strong evidences is not present. Diabetes Mellitus is also important not only disease itself but also combined comorbid condition. But there is no clear evidence for the intensive lowering of glucose level for reduce cardiovascular outcome. But recent data showed class effect is present on cardiovascular outcomes. According to TOAST classification, proportion of undetermined cases may be dependent on how much studies were done, so when suspected embolic causes TCD bubble test may be helpful to detect embolic sources.

Key Words: Minor stroke, tPA, Diabetes mellitus

서론

경미한 뇌경색은 이전 가이드라인에는 혈전 용해제사용의 적용이 되지 않았지만 예후가 불량한 경우가 있고 혈전 용해제의 효과가 입증되었기에 최근의 가이드라인은 약물 사용을 권고하고 있다(Class I, Level of evidence A). 그리고 경미한 뇌졸중의 임상양상에 따라서 예후에 영향을 미치는 경우도 있다. MRI를 이용한 최근의 혈관벽 영상은 이전의 관상동맥 질환에서 스타틴사용으로 동맥경화반이 줄어들었듯이 두개강내 혈관에서도 줄어드는 것이 보고되어 고위험 환자의 약물에 대한 반응을 보는데 유용하다.

적극적인 당뇨치료는 미세혈관 합병증을 예방할 수는 있지만 대혈관 합병증은 예방할 수가 없고 적극적인 당뇨 치

료가 도움이 되지 않는다고 알려져 있었지만 최근의 연구들은 당뇨약물 중에서도 대혈관 합병증을 막을수 있다는 연구 결과가 있기에 약물 선택에 신중을 기할 필요가 있다.

본론

1. 경한 뇌경색(Minor stroke)

경한 뇌경색은 모든 뇌경색의 약 30% 차지할 정도로 흔하며 대부분 NIHSS 점수가 낮지만 모든 환자들이 모두 예후가 양호하지 않아서 심한 후유증이 남는 환자들도 있다. 이전NINDS연구대상에서 혈전 용해제 투여의 제외 대상이었던 경미한 뇌경색과 신경학적 증상이 급속히 회복되는 급성기 뇌경색 환자들은 최근 AHA/ASA 의견서에서 급속히 회복되어 경미한 증상이 남을지라도 심각한 신경학적 손상이라는 용어를 새롭게 정의하였다(Table 1).

2013년 AHA/ ASA 가이드 라인에서는 측정될만한 신경학적 증상이 있는 경우에 혈전 용해제 사용을 고려하라고 하였고 치료 없이도 급속히 회복되는 신경학적 증상도 제

Eung Gyu Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Pusan Paik Hospital, Gaegum-dong, 75

Bokji-ro, Busanjin-gu, Busan 47392, Korea

Tel: +82-51-890-6130 Fax: +82-51-895-6367

E-mail: kgstroke@gmail.com

Table 1. Task force consensus. Definition and clinical context of rapidly improving stroke symptoms as an exclusion criterion for intravenous Alteplase¹

Improvement to a mild stroke such that any remaining deficits seem nondisabling
The following typically should be considered disabling deficits:
Complete hemianopsia (≥ 2 on NIHSS question 3) or severe aphasia (≥ 2 on NIHSS question 9), or
Visual or sensory extinction (≥ 1 on NIHSS question 11) or
Any weakness limiting sustained effort against gravity (≥ 2 on NIHSS question 6 or 7) or
Any deficits that lead to a total NIHSS score >5 or
Any remaining deficit considered potentially disabling in the view of the patient and the treating practitioner. Clinical judgment is required.

외 대상이 아닌 상대적인 제외기준(relative exclusion criteria)으로 간주하였고 혈전 용해제를 사용을 고려할 수 있으나 이득과 약물 사용시 생길 수 있는 위험을 반드시 고려해야 된다고 하였다(Class IIb,; Level of Evidence C). 우리가 여기서 생각해야 될 점은 이전의 연구자들이 증상이 급속히 회복되는 환자들을 혈전 용해제 대상에서 제외한 이유는 이런 환자들 심각한 후유증을 남기지 않을것이란 판단에 의해서였다.

그러나 급속히 회복되는 환자들은 때로는 어느정도 수준까지는 회복이 되지만 그 이후에는 더 이상 회복이 되지 않은 채로 지속이 되는 경우가 흔하며 발병시 NIHSS이 10-15점인 환자들은 증상이 자연스럽게 회복이 되더라도 완전 회복이 될 가능성은 낮으며 지속적으로 혈관이 막힌 경우나 일시적으로 막힌 혈관이 재개통된 뒤 다시 막히는 경우에는 신경학적 증상이 회복이 된 뒤에도 증상 악화가 생길수도 있어서² 원래의 신경학적 이상상태로 돌아갈수도 있다. 또한 뇌교의 열공성 뇌경색은 증상의 악화와 회복을 보이다 이후에 악화되는 경과를 취한다.

증상이 경미하고 회복을 보이는 환자들 혈전 용해제를 사용하지 않는 경우에 증상의 회복은 이후에 증상이 악화될수 있는 위험인자이다.³

대부분 경미한 뇌경색환자들의 향후 장애는 대개 근력 저하와 연관이 되지만 인지기능저하, 피로, 우울 등 NIHSS로는 측정이 되지 않는 경우가 흔하다. 또한 언어장애나 심한 단마비등과 같은 장애가 심하게 남는 경우 이외에도 경미한 뇌졸중 환자들의 예후는 양호하지 않은데 그 이유는 경미한 뇌경색 환자들의 임상 양상이 다양하며, 외래 추적 기간중에 재발하거나 처음 증상의 악화, NIHSS로 측정이

되지 않은 후유증상 등이 있기 때문이다.

국내에서도 NIHSS 5점 이하인 환자를 대상으로한 레지스트리 기반의 관찰 연구에서도⁴ 경한 뇌졸중 환자들 혈전 용해제를 투여 받은 경우에 양호한 경과를 보였으며 증상성 뇌출혈은 두 군에서 차이를 보이지 않았다. IST 3 (International Stroke Trial-3)연구의 post Hoc 분석에서, 6시간 이내 증상 발생한 NIHSS 5점 이하인 대상으로 혈전 용해제를 사용했을 때 약물 투여군에서 옥스포드헨디캡 점수(Oxford handicap Score)가 0-2인 경우가 약물 투여하지 않은 군보다 약 3.31배 높았고(84% tPA vs 65% control, odds ratio 3.31; 95% 신뢰구간, 1.24-8.79), 옥스포드 헨디캡 분포도 양호한 경향을 보였다(교정 odds ratio, 2.38; 95% 신뢰구간, 1.17-4.85).

경미한 뇌경색은 단순히 NIHSS 점수뿐만 아니라 어떤 임상적인 양상을 가지느냐에 따라서 예후가 달라지기도 한다.⁶ NIHSS 가 3점 이하인 뇌경색 발병 72시간 이내인 환자를 대상으로한 SUMO (Stroke Unit Multicenter Observational) 연구는 3개월째 수정란킨점수가 3-5인 나쁜 예후를 보일 가능성은 두개강내혈관과 두개강외혈관이 막힌 경우(OR 2.80, 95% 신뢰구간 1.82-4.28), 여자(OR 1.95, 95% 신뢰구간 1.30-2.94), 나이 72세 이상(OR 2.80, 95% 신뢰구간 1.83-4.36) 다리 근력저하(OR 1.72, 95% 신뢰구간 1.06-2.82), extinction/inattention (OR 5.55, 95% 신뢰구간 1.30-21.71)을 보였고 혈관이상과 extinction/ inattention을 동시에 가지는 경우에 나쁜 예후는 4.63배(95% 신뢰구간 2.23-9.33) 높았다.

최근 AHA/ASA 가이드 라인은 경미하지만 장애가 있는 뇌경색 환자에서 뇌경색 발생 3시간 이내에는 tPA를 사용이 적용된다고 하였다(Class I; Level of Evidence A).

경미한 뇌경색환자의 혈전 용해제에 대한 효과를 보기위한 연구인 PRISM(phase III, double blind multicenter study to evaluate efficacy and safety of alteplase in patients with mild stroke stroke. Rapidly improving symptoms and neurological deficits) 연구가 2014년에 시작되어 2018년경 연구가 종료될 예정이다. 이 연구결과가 나온다면 경미한 뇌경색 환자의 혈전 용해제 치료에 도움이 될것으로 사료된다.

2. 원인을 알 수 없는 뇌경색(Undetermined etiology)

난원공 개존증(Patent foramen ovale)은 정상 성인의 약 15-25%에서 발견이 되며 허혈성 뇌졸중의 위험 인자이며

PFO의 발생 빈도는 원인미상의 젊은 성인이 뇌경색이 생긴 경우가 원인이 밝혀진 뇌경색 환자나 뇌경색이 없는 젊은 성인보다도 높다.⁷

최근의 연구결과⁸는 55세 이하의 젊은 환자에서 난원공 개존증과 원인 불명의 뇌경색의 OR는 5.1 (95% 신뢰구간, 3.3-7.8), 55세 이상에서는 2.0(95% 신뢰구간 1.0-3.7). 최근의 난원공 개존증 시술을 약물 치료와 비교한 연구들에서 재발성 뇌경색의 비율은 약 0.6%-1.5%/년이며 난원공 개존증이 있는 환자에서 atrial septal aneurysm이나 난원공 개존증의 크기가 재발에 얼마만큼 관여하는지는 아직도 정립이 되지 않았다.

현재까지 난원공 개존증의 transcatheter 기구를 이용한 시술의 3개의 무작위 대조군 연구가 발표되었고⁹⁻¹¹ 모든 연구들은 다른 원인이 밝혀지지 않은 60세 이하의 환자들이 포함되었다. 그러나 아쉽게도 약물 치료에 비하여 난원공 개존증의 중재 시술이 통계학적으로 의미있는 결과를 보여주지 못하였고 시술과 연관된 중대한 합병증이 3개 연구에서 0-4.2% 발생하였다. 약물 치료군에서의 뇌졸중 발생률은 0.6-1.5%/년으로 비교적 낮았다. 하위 분석에서 난원공 개존증 시술의 효과를 보여줬던 RESPECT 연구는 동반된 atrial septal aneurysm이나 많은 양의 shunt가 있을 경우 효과가 있다고 하였으나 CLOSURE 연구에서는 이것이 입증되지 않았다. 향후 RESPECT의 지속적인 관찰결과와 다른 연구들이 난원공 개존증의 효과를 재조명할 것으로 생각된다.

젊은 원인 불명의 일과성 허혈증이나 뇌경색이 난원공 개존증과 있을 때는 반드시 하지나 골반의 정맥 혈전증이 있는지 검사가 필요하며 혈전증이 발견되는 경우에는 항응고제가 사용이 되어야 한다. 만약 항응고제를 사용하기 힘든 경우에는 inferior vena cava 필터를 시술이 안전한 치료 방법이 될 수 있다. 항응고제를 사용해야 하는 경우에는 약 3개월 정도가 추천된다.

원인 불명 뇌졸중은 많게는 일과성 뇌허혈 및 뇌경색 환자의 약 1/3을 차지하지만 검사를 어느정도 철저히 하느냐에 따라 원인이 밝혀지기도 한다. 최근 연구¹²에 의하면 원인 불명 뇌경색의 6개월째 사망 혹은 의존정도의 장애 발생률은(23%)은 비 심장당 뇌경색환자의 27%와 유사하였고 10년 재발률도 비슷하다고 하였지만 심장당 지표는 높지 않았다고 하였다.

3. 당뇨

Impaired glucose tolerance 환자의 약 80%는 궁극적으

로 당뇨병으로 진행이 된다. 그러므로 IGT가 있는 환자들은 적극적인 당뇨 조절 및 life style modification이 필요하다.

고전적인 뇌졸중의 위험인자 즉 고혈압, 이상지질증, 심방세동, 허혈성 심질환등도 당뇨가 있는 환자에서는 흔하다. 그러나 이러한 위험인자들만으로는 당뇨병환자에서 뇌졸중의 발병빈도가 높은것을 설명할수는 없다. 즉 당뇨병환자에서 이러한 위험인자를 교정한 후에도 뇌졸중의 발병 빈도는 약 2배정도로 여전히 높으므로 당뇨 그 자체가 뇌졸중의 독립적인 위험 인자로 작용을 하는것이다. 대개 모든 뇌졸중 환자의 대상연령이 중년 혹은 노인인구에서 시행되었으며 주로 2형 당뇨병환자가 대부분이었다. 그러나 35세에서 44세 사이의 젊은 환자를 대상으로 한 연구에서¹³는 76%의 환자가 1형 당뇨병에서 대상군에 따라 다르다. WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes (WHO MSVDD) 연구에서는 1형당뇨환자나 2형당뇨환자에서 뇌졸중의 발병빈도는 유사하다고 하였다.¹⁴ 또한 인슐린으로 치료를 받는 당뇨병환자중 30세 이전에 진단을 받은 경우는 일반 대상군보다도 뇌졸중으로 인한 사망률이 남자에서는 약 3.1, 여자에서는 약 4.4배 높다고 하였고 특히 20-39세 연령군이 뇌졸중으로 인한 사망률이 남자에서는 5배 여자에서는 7배 높은것로 보고하여¹⁵ 젊은 연령군의 당뇨병 환자들이 나이드는 환자들 보다고 주의를 요한다.

EMPA-REG OUTCOME(Empagliflozin, Cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes) 연구는¹⁶ empagliflozin- inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2-을 기존의 당뇨약물에 추가로 사용한 군과 위약을 사용한 7,020명의 환자를 대상으로 한 연구이다. Empagliflozin을 사용한 군에서 일차종결점인 심혈관계 원인에 의한 사망, 심부전으로 인한 입원, 어떤 원인에 의한 사망이 감소하였다.

인슈린 저항성은 있지만 당뇨가 없는환자를 대상으로한 IRIS (Insulin Resistance Intervention after Stroke)연구는¹⁷ 일과성 뇌허혈이나 뇌경색이 있는 3876명을 대상으로 pioglitazone 과 위약을 비교한 연구이다. 일차 종결점은 비치명적인 뇌졸중 및 심근경색이며 pioglitazone 군이 9.0% 위약군이 11.8%로 통계학적으로 의미있게 감소하였다(HR, 0.76; 95% 신뢰구간 0.62-0.93; $p=0.007$). 당뇨 발생은 3.8% vs 7.7% (HR, 0.48; 95% 신뢰구간, 0.33-0.69; $p<0.001$). 두군 간에 사망률의 차이는 없었다. 최근의 연구결과를 고려할 때 일과성 뇌허혈이나 뇌경색이 있는 환자에서 당뇨 약물을 선택시 고려해 볼수도 있을것이라 생각된다.

결론

경미한 뇌경색환자들의 예후는 결코 양호하지가 않기에 적극적인 치료가 필요하며 특히급성기때 혈전 용해제 치료를 반드시 고려해야 한다. 원인 불명 뇌경색은 모든 뇌졸중 환자의 많게는 약 1/3을 차지하기만 심방세동을 찾기위한 노력과 다양한 검사방법으로 빈도는 줄어들수가 있다. 원인 불명이지만 장애 발생률과 재발률은 비심장타 뇌경색과 비슷하기에 이차 예방을 위해서는 원인규명을 위한 노력이 필요하다. 당뇨는 우리몸의여러장기에 다양한 형태의 합병증을 유발하며 최근의 연구들이 심혈관계 합병증 및 사망을 줄인다는 보고가 있기에 당뇨약물의 선택시 한번쯤 고려가 필요할것으로 사료된다.

References

1. AHA/ASA Scientific Statement. 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. Alexandrov AV, Felberg RA, Demchuk AM, Chritou I. Deterioration following spontaneous improvement: sonographic findings in patients with acutely resolving symptoms of cerebral ischemia. *Stroke* 2000;31:915-919.
3. Smith EE, Abdullah AR, Petkovska I, Rosenthal E. Poor outcomes in patients who do not receive intravenous tissue plasminogen activator because of mild or improving ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:2497-2499.
4. Choi JC, Jang MU, Kang KS, Park JM, Ko YC, Lee SJ et al. Comparative Effectiveness of standard care with IV thrombolysis versus without IV thrombolysis for mild ischemic stroke. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001306 doi:10.1161/BJA.2011.342.
5. Khatri P, Tayama D, Cohen G, Lindley RI, Wardlaw JM et al. Effect of intravenous recombinant tissue type plasminogen activator in patients with mild stroke in the third international stroke trial-3 Post Hoc analysis. *Stroke* 2015;46:2325-2327.
6. Sato S, Uehara T, Ohara T, Susuki R, Toyoda K et al. Factors associated with unfavorable outcome in minor ischemic stroke. *Neurology* 2014;83:174-181.
7. Lechat P, Mas JL, Lascault G, Theard M, Klimczak M. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988;318:1148-1152.
8. Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Knet DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke* 2009;40:2349-2355.
9. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H et al; CLOSURE Investigators. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* 2012;366:991-999 JAMA 2013.
10. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S; for the RESPECT Investigators. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic embolism. *N Engl J Med*. 2013;368:1083-1091
11. Meier B, Kalesan B, Mattel HP, Khattab AA, Hildick-Smith D; PC trial Investigators. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med* 2013;368:1083-1091.
12. Lonxin Li, Gabriel SY, Olivia CG, Ursula GS, Wilhelm K, Ziyah M et al. Incidence, outcomes, risk factors, and long term prognosis of cryptogenic transient ischemic attack and ischemic stroke: A population-based study. *Lancet Neuro* 2015;14:903-913.
13. Stegmayr AR, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. *Diabetologia* 1995;38:1061-1068.
14. Folsom AF, Rasmussen ML, Chambless ME, et al. Prospective association of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study Investigators. *Diabetes Care* 1999;22:1077-1083.
15. Laing SP, Swerdlow AJ, Carpenter LM, et al. Mortality from cerebrovascular disease in cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Stroke* 2003;34:418-421.
16. EMPA-REG OUTCOME investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117.
17. Kerman WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, Guarino PD for the IRIS investigators. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016;374(14): 1321-1331.