



차 재 관

동아대학교병원 뇌졸중센터

## Management of Transient Ischemic Attack and Minor Stroke

Jae-Kwan Cha, MD, PhD

Department of Neurology, Stroke Center, Dong-A University Hospital, Busan, Korea

Most patients with transient ischemic attack (TIA) or ischemic stroke present with mild deficits for which aggressive management is not often pursued. In clinical practice, both minor stroke and TIA patients undergo similar diagnostic evaluations. Due to the relatively high early risk of stroke recurrence in both groups and disability in minor stroke patients, key decisions in the management of minor strokes and TIA can have significant impacts on clinical outcomes, quality of life, and cost of care.

Recently, updated guidelines for stroke management, it focused more early and more aggressive management in patients with TIA or minor stroke. Patients with large vessel occlusions have been found to suffer worse outcomes and could benefit from intervention. Whether intravenous thrombolytic therapy decreases disability in minor stroke patients and whether acute endovascular intervention improves functional outcomes in patients with minor stroke and known large vessel occlusion remain controversial. Also, using combined antiplatelet agents with aspirin and clopidogrel have shown to reduce recurrent stroke and to enhance the stability of atheroma in TIA and minor stroke. To prove this notion, a more sophisticated study is ongoing. This review summarizes the current evidence and discusses the standard of care for patients with minor stroke and TIA.

**Key Words:** Stroke, Transient ischemic Attack, Minor stroke

### 서 론

병원 기반 연구에서 경미뇌경색은 전체 환자에서 75%정도 차지한다.<sup>1</sup> 일반적으로 NIH뇌졸중척도 5 이하로 정의하며, 뇌졸중 발생 후 일상적인 생활에 큰 장애를 남기지 않는 상태가 예상되는 상태를 일컫는다. 그러나 실제임상에서는 이런 수치에 의한 척도와 환자예후와의 연관관계가 불명확하다. 그러므로 이에 대한 정의는 연구자마다 상당히 다양하다.<sup>2,3</sup>

일과성뇌허혈발작(transient ischemic attack, TIA)은 국소 뇌허혈에 의한 일시적인 신경계증상을 지칭하며 전통적으로 24시간 이내에 호전되는 일시적인 신경학적결손으로 뇌 또는

망막허혈에 기인한다.<sup>4</sup> 하지만 이런 전통적인 정의는 첫째로 시간의 범위가 너무 광범위하다는 점과, 둘째로 뇌영상학적으로 조직손상을 명확히 구분하기 어렵다는 것이다. TIA 60%의 환자는 증상이 1시간을 넘지 않고(흔히 10-15분), 실제로 6시간 이상 증상이 지속되는 경우는 14%에 불과하다. 또한 급성뇌경색 환자에서 확산강조영상 MRI가 널리 사용되며 전통적 기준의 TIA환자에서 30-50% 환자들에서 허혈병변을 확인할 수 있다. 이런 이유들로 2002년 TIA working group에서 “뇌실질이나 망막 허혈에 의해 발생하는 짧은 기간 동안의 신경계기능이상으로 1시간 이상 지속되지 않고, 급성뇌경색의 증거가 없는 경우”라는 새로운 정의를 발표했다.

위에서 언급한 경미뇌경색과 TIA의 경우 이전에는 급성기 치료에서 우선순위가 떨어지는 경우가 종종 있었다. 그러나 최근연구들에서 TIA와 경미뇌경색에서 뇌졸중의 재발과 단기증상악화의 빈도가 높은 것으로 알려져 있다.<sup>5,6</sup> 그러므로 급성기에서 집중적인 관찰과 치료가 필수적이다. 실제로

Jae-Kwan Cha, MD, PhD

Department of Neurology, Stroke Center, Dong-A University Hospital, 26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea  
Tel: +82 51 240 5266 Fax: +82 51 244 8338  
E-mail: nrcjk65@gmail.com

2007년 EXPRESS연구에서 경미뇌경색과 TIA환자들을 증상 발생 24시간 이내 치료를 시작한 군이 20일 이내에 치료를 한 군에 비해 90일째 뇌경색 발생률을 80% 이상 줄이는 것으로 나타났다.<sup>7</sup>

## 본 론

### 1. 예후 및 위험도 예측

#### 1) 뇌경색 조기재발

TIA에서 속발하는 뇌경색 빈도는 90일째 0.6%에서 20%로 다양하게 보고된다. 이는 연구방법과 환자의 정의에 따른 차이로 생각된다. 그러나 최근 들어 진료지침의 보급의 영향으로 그 빈도는 점점 감소하는 추세다. 최근 국내연구에서는 90일째 재발률이 5%로 2006년 이전 20%까지 보고되는 결과에 비해 많이 감소함을 보인다.<sup>6</sup>

TIA에 속발하는 뇌경색 발생을 예측하기 위해 여러가지 위험척도들이 개발되었다. 그중 ABCD<sup>2</sup> 척도는 임상적으로 많

이 사용된다. 이는 나이, 혈압, 증상 특성, 지속시간, 당뇨병 유무로 구성되어 있다. 이 척도는 민감도는 낮으나 치료하지 않은 TIA 환자의 자연경과를 파악하는데 도움이 된다. 최근에는 DWI병변 유무, 경동맥협착( $\geq 50\%$ ), 7일 이내 TIA 여부가 추가된 척도가 좀 더 재발 예측에 도움이 된다(Table 1).<sup>8</sup>

#### 2) 미세뇌경색의 증상악화

미세뇌경색 30%의 환자가 90일째 나쁜 예후를 보인다. 또한 미세뇌경색 30% 정도가 집으로 퇴원하지 못한다. 일반적으로 미세뇌경색에서 나쁜 예후를 보이는 경우 대개 근위부 뇌동맥폐색을 동반한. 이외에도 경미한 증상을 보이는 열공성뇌졸중의 경우 이음부죽종(junctional atheroma)과 연관된 경우 증상악화를 보일 확율이 높다. 또한 다리를 포함한 운동 증상으로 발현되거나 대뇌부챗살을 침범한 열공뇌경색에서 나쁜 예후를 보인다.<sup>9</sup>

**Table 1.** TIA에 속발하는 뇌경색의 위험 예측척도

		ABCD <sup>2</sup>	ABCD <sup>3</sup> -1
위험인자		점수	
A	나이(Age) $\geq 60$ 세	1	1
B	혈압(Blood pressure) 수축기 $\geq 140$ mmHg/ 확장기 $\geq 90$ mmHg	1	1
C	임상양상(Clinical features)		
	한쪽위약(Unilateral weakness)	2	2
	위약이 없는 구음장애(Dysarthria without weakness) 무증상	1	1
D	증상지속시간(Duration)		
	$\geq 60$ 분	2	2
	10~59분	1	1
	< 10분	0	
D	당뇨병(Diabetes)	1	1
D	7일 이내 다른 TIA (Dual TIA)		2
I	영상(Image)		
	동측 경동맥 협착 $\geq 50\%$		2
	DWI 이상소견		2
총점		7	13
위험도에 따른 분류			
저위험군		0~3	0~3
중위험군		4~5	4~7
고위험군		6~7	8~13

## 2. 급성기 치료

### 1) 혈전용해제 사용

초급성기 뇌경색에서 혈전용해제의 사용은 중요하다. 그러나 경미뇌경색환자들은 혈전용해제 사용에서 제외되는 경우가 상당하다. 실제 미국 연구에서도 증상의 경미함이나 빠른 전의 이유로 혈전용해제 사용에 제외된 경우가 30%정도 차지한다. 특히 일반적으로 NIH 뇌졸중척도 4점이하인 경우 경미뇌경색으로 정의하여 혈전용해제 사용을 하지 않는 경우가 많았지만 이는 전혀 근거가 없다. 최근 뇌졸중 지침에도 경미하지 않은 뇌졸중인 경우 사용할 수 있다는 다소 애매한 표현을 하고있다(Table 2).

혈전용해제 사용에 대한 메타분석에서 NIH 뇌졸중척도 0-4점사이 경미뇌경색 환자에서도 그 효과는 교차비가 1.48로 입증되어 있다. 그러므로 혈전용해제 사용에 있어 특별한 척도의 사용보다 환자의 향후 예후에 대한 판단을 통해 결정해야 한다.<sup>10</sup> 또한 최근 개정된 미국 뇌졸중지침에서도 증상의 경미자체가 혈전용해제를 사용하지 말아야 할 근거는 아니라고 명시한다.

### 2) 물리적혈전제거술

2015년 이후 근위뇌동맥의 폐색을 동반한 급성기 뇌경색 환자에서 물리적혈전제거술은 중요한 치료이다. 그러나 대부분의 임상연구에서 미세뇌경색 환자들은 제외된 채 연구되었

다. 그러나 경미뇌경색 환자들에서 장단기적으로 예후에 중요한 영향을 미치는 것은 근위뇌동맥의 폐색이다. 그러므로 이러한 환자들에서 급성기에 혈전제거술을 시행하지 않는 경우 3개월째 나쁜 예후를 보일 확률이 7배정도 증가한다.<sup>11</sup> 그래서 최근 미국 뇌졸중지침에도 NIH 뇌졸중 척도 6점미만의 뇌경색에도 근위뇌동맥폐색이 동반된 경우 혈전제거술의 시행을 고려해 볼 수 있다.<sup>12</sup> 그러나 이에 대한 근거를 위해 향후 경미뇌경색 환자들을 대상으로 한 임상연구가 필요하다.

### 3) 급성기 항혈소판제 사용

TIA나 경미뇌경색 환자들에서 급성기 증상의 악화를 초래하므로 이를 방지하기위해 항혈소판제 조기투여에 관한 많은 연구들이 있었다. 이미 아스피린을 뇌졸중 발생 48시간 이내에 투여 하는 것이 2주 이내 뇌졸중의 재발을 억제하는 것으로 알려져 있다. 최근 들어 아스피린과 클로피도그렐을 병합 사용하여 뇌졸중 재발과 혈전 발생을 빈도를 줄이는 많은 연구들이 있었다. 특히 CHANCE연구에서 5170명의 경미뇌경색 혹은 고위험 TIA에 대해 병합요법을 사용한 결과 아스피린 단독사용에 비해 90일째 재발성 뇌졸중을 의미 있게 감소시켰다.<sup>13</sup> 또한 CARESS<sup>14</sup>연구와 CLAIR연구<sup>15</sup>에서 경동맥 혹은 뇌동맥의 불안정미세혈전을 보이는 환자들에서 아스피린과 클로피도그렐 병합요법이 미세혈전 발생을 의미 있게 감소시켰다. 이는 항혈소판제의 병합요법이 아스피린 단독에 비해 TIA나 경미뇌경색에서 뇌졸중 재발에 효과적일 것이다. 하지

**Table 2.** 정맥내혈전용해술 적응증

1. 신경계장애가 동반되고 경미하지 않은 허혈뇌졸중
2. 신경계장애가 자발적으로 신속히 호전되지 않아야 함
3. 신경계장애가 심한 환자는 치료 시 주의해야 함
4. 거미막하출혈(subarachnoid hemorrhage)로 인한 증상이 아니어야 함
5. 최근 3개월 이내에 두부외상(head trauma) 및 뇌졸중이 없어야 함
6. 최근 3개월 이내에 심근경색이 없어야 함
7. 최근 21일 이내에 소화기 및 비뇨기계 출혈이 없어야 함
8. 최근 14일 이내에 주요수술(major surgery)을 시행하지 않았어야 함
9. 최근 7일 이내 압박 불가한 동맥천자(arterial puncture)를 시행하지 않았어야 함
10. 두개내출혈(intracranial hemorrhage)의 과거력이 없어야 함
11. 혈압은 수축기 혈압 185mmHg 및 확장기혈압 110 mmHg 이내로 조절되어야 함
12. 신체검사 당시, 출혈 및 외상(골절포함)이 발견되지 않아야 함
13. 경구항응고제를 복용하고 있다면 INR 1.7 이하여야 함
14. 과거 48시간 이내 헤파린을 투여받았다면, Aptt가 정상범위 이내로 조절되어야 함
15. 혈소판 수치는 100,000/mm<sup>3</sup> 이상이어야 함
16. 혈당 수치는 50mg/dL (2.7mmol/L) 이상이어야 함
17. 경련(seizure) 후 발생한 신경계장애가 아니어야 함
18. CT에서 저음영병변이 대뇌반구의 1/3 이상인 다엽경색(multilobar infarction)이 아니어야 함
19. 환자 또는 보호자가 치료에 따르는 위험과 이득에 대해 이해하고 있어야 함

**Table 3.** 클로피도그렐과 아스피린 병합요법에 대한 무작위연구

연구명(연도)	투여약물(A+C) 일용량 mg	대조약물(A/C) 일용량 mg	환자 수	연령	연구대상	치료시작시점	병합요법 사용기간
CARESS (2005)	A75+C75	A75	107	65	뇌경색/일과성허혈발작	<5개월	7일
CHANCE(2013)	A75+C75	A75	5,170	62	경미뇌경색/일과성허혈발작	<24시간	21일
CHARISMA(2011)	A75~162+C75	A75~100	1,331	65	뇌경색/일과성허혈발작	<5년	2.1년
CLAIR(2010)	A75~160+C75	A75~160	98	58	뇌경색/일과성허혈발작	<7일	7일
FASTER(2007)	A81+C75	A75	392	68	경미뇌경색/일과성허혈발작	<24시간	90일
MATCH(2004)	A75+C75	C75	7,599	66	뇌경색/일과성허혈발작	<3개월	1.5년
SPS3(2012)	A325+C75	A325	3,020	63	열공경색	<180일	3.4년

A: aspirin, C: clopidogrel

만 위에 언급한 연구들이 연구대상에 문제점이 있거나 임상 지표가 아닌 대리지표를 사용 한 연구들이다. 보다 객관적인 연구가 필요하다. 또한 아스피린과 클로피도그렐 병합요법은 장기적으로 사용하는 것은 피하는 것이 좋으며 대부분의 연구들의 3주정도이므로 추천되는 병합요법의 사용기간은 이에 근거해 환자 상태에 따라 탄력적으로 적용할 필요가 있다 (Table 3).

### 3) 뇌졸중전문 치료실의 중요성

TIA나 경미 뇌경색은 환자는 급성기 속발성뇌졸중의 발생 및 초기신경학적악화의 빈도가 높다. 특히 환자가 거의 증상이 없거나 혹은 경미한 상태로 병원에 입원하다는 특성을 고려하면 더욱 집중적인 관찰 및 치료가 필요하다. 또한 TIA환자들의 경우 심방세동이 발견되는 빈도가 19%에 이른다고 보고된다. 그러므로 급성기 지속적인 심전도의 관찰이 심방세동 발견에 도움이 된다.<sup>16</sup>

## 결 론

일과성뇌허혈발작과 경미뇌경색은 장기적으로 재발뇌졸중과 장기적으로 불량한 예후를 초래할 가능성이 높다. 그러므로 집중적인 감시와 적극적인 약물 및 시술을 통해 이를 줄일 수 있다.

## References

1. Dhamoon MS, Moon YP, Paik MC, Boden-Albala B, Rundek T, Sacco RL, et al. Long-term functional recovery after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke* 2009;40:2805-11.
2. Fischer U, Baumgartner A, Arnold M, Nedeltchev K, Gralla J, De Marchis GM, et al. What is a minor stroke? *Stroke* 2010;41:661-6.
3. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19:604-7.
4. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Albers MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. e American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2009;40:2276-93.
5. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013; 369:11-9.
6. Daubail B, Durier J, Jacquin A, Hervieu-Bègue M, Khomri C, Osseby GV, et al. Factors associated with early recurrence at the first evaluation of patients with transient ischemic attack. *J Clin Neurosci* 2014;21:1940-4.
7. Lim JS, Hong KS, Kim GM, Bae HJ, Kwon HM, Park JM, et al. Cerebral microbleeds and early recurrent stroke after transient ischemic attack: results from the Korean Transient Ischemic Attack Expression Registry. *JAMA Neurol* 2015;72: 301-8.
8. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, Lovelock CE, Binney LE, Bull LM, Cuthbertson FC, Welch SJ, Bosch S, Alexander FC, Silver LE, Gutnikov SA, Mehta Z; Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke(EXPRESS) study. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007;370:1432-42.
9. Purroy F, Jiménez-Caballero PE, Mauri-Capdevila G, Torres

- MJ, Gorospe A, Ramírez Moreno JM, et al. Predictive value of brain and vascular imaging including intracranial vessels in transient ischaemic attack patients: external validation of the ABCD3-I score. *Eur J Neurol* 2013;20:1088-93.
10. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010;9:689-701.
11. IST-3 Collaborative Group, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, et al. e 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;379:2352-63.
12. Rajasee V, Kidwell C, Starkman S, Ovbiagele B, Alger JR, Villablanca P, et al. Early MRI and outcomes of untreated patients with mild or improving isch-emic stroke. *Neurology* 2006;67:980-4.
13. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46:3020-35.
14. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013; 369:11-9.
15. Dittrich R, Ritter MA, Kaps M, Siebler M, Lees K, Larrue V, et al. The use of embolic signal detection in multicenter trials to evaluate antiplatelet efficacy: signal analysis and quality control mechanisms in the CARESS (Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic carotid Stenosis) trial. *Stroke* 2006;37:1065-9.
16. Lau AY, Zhao Y, Chen C, Leung TW, Fu J, Huang Y, Suwanwela NC, et al. Dual antiplatelets reduce micro-embolic signals in patients with transient ischemic attack and minor stroke: subgroup analysis of CLAIR study. *Int J Stroke* 2014;suppl A100:127-32.
17. Buchwald F, Norrving B, Petersson J. Atrial Fibrillation in Transient Ischemic Attack Versus Ischemic Stroke: A Swedish Stroke Register (Riksstroke) Study. 2016;47:2456-61.