



김 대 현

동아대학교 의과대학 신경과학교실

Embolic Stroke of Undetermined Source

Dae-Hyun Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Dong-A University College of Medicine

The majority of ischemic strokes are caused by cardiac embolism, large vessel atherothrombosis, small vessel occlusive disease, or other mechanisms. However, approximately 30-40% of ischemic strokes remain unexplained despite comprehensive evaluation and are classified as cryptogenic. Several established potential embolic sources have been associated with cryptogenic stroke, including unrecognized paroxysmal atrial fibrillation, aortic plaques, paradoxical embolism through patent foramen ovale, cancer-related thromboembolism etc. Accordingly, embolic stroke of undetermined source (ESUS) is defined as a non-lacunar brain infarct without proximal arterial stenosis or cardioembolic sources through electrocardiogram, Holter monitoring, echocardiogram and vascular images. This is likely to response especially well to anticoagulants. Randomized trials testing oral anticoagulants for secondary prevention of ESUS are on-going.

서 론

뇌영상 검사를 통해 뇌졸중을 진단한 후에 추가적인 검사 가 필요한 이유 중 하나는 발생원인을 찾아 뇌졸중을 분류하 기 위함이다. 뇌졸중은 종류에 따라 예후와 재발률이 다르고 향후 이차예방을 위한 치료도 달라질 수 있다. 뇌경색은 대 개 소혈관 뇌경색, 심장 색전증, 죽상경화증에 의한 대혈관질환, 기타 원인에 의한 뇌경색으로 구분되나, 면밀한 검사에도 불구하고 20~40%의 환자에서는 특별한 원인을 찾을 수 없어서 원인불명 뇌경색(cryptogenic stroke)으로 분류된다. 원인 불명 뇌경색은 환자의 연령대, 진단기준, 시행한 검사종류에 따라 빈도가 달라질 수 있다.

원인불명 뇌경색 중 상당수는 색전증에 의해 발생하는 것으로 추정되는데 확산강조 영상에서 하나 또는 다수의 피질/ 피질하 병변 또는 두 개 이상의 뇌혈관 영역에 다수의 병변이 발견되는 경우에는 색전증을 더욱 시사한다. 최근에 Crypto-

genic Stroke/Embolic Stroke of Undetermined Source International Working Group에서는 원인불명의 뇌경색 환자 중 충분한 검사를 통해 소혈관 뇌경색, 중요 심장 색전증 의 원인, 병변 근위부 두개내외 동맥 협착, 기타 원인으로 인한 뇌경색을 배제한 후에도 원인이 불명확한 뇌경색을 Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS)로 새롭게 분류 하였다.¹ 이 분류의 목적은 원인불명의 뇌경색 환자 중 상당 수가 색전증이 원인인 경우가 많아서 추가적인 검사를 줄이고 명확한 색전증 근원을 찾지 못하더라도 항응고제를 미리 투여하는 것이 도움이 될 수 있을 것이라는 가정하에 제안되었다.¹ 현재 ESUS 환자에서 새로운 항응고제와 항혈소판제의 효과를 비교하는 연구가 진행 중이다. 본 논문에서는 새롭게 제안된 ESUS의 개념과 이와 관련된 임상연구를 소개하고자 한다.

본 론

1. ESUS의 진단

현재까지 원인불명 뇌경색에 대한 통일된 진단기준은 알려져 있지 않다. 최근 원인불명 뇌경색 중 ESUS에 대한 진단 기준이 새롭게 제시되었는데 이 기준에 의하면 ESUS는 뇌영

Dae-Hyun Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Dong-A university Hospital, 3-ga, Dongdaeshing-dong, Seo-gu, Busan, Korea

Tel: +82-51-240-5570 FAX: +82-51-244-8338

E-mail: kdh6542@hanmail.net

상 검사를 통해 소혈관 뇌경색을 배제하고 병변 근위부 두개 내외 동맥의 50% 이상의 협착이나 고위험성 심장색전증의 원인이 없으며 기타 뇌경색 원인이 될만한 요인이 없는 경우로 정의하였다(Figure 1). 그리고 심방세동, 심장의 혈전, 두개내외 동맥 협착 등의 감별을 위해 뇌혈관검사, 심전도, 심장 초음파, 24시간 심전도 홀터모니터링을 권고하고 있다.¹

그러나 현재의 기준으로는 ESUS로 진단받은 환자 중 일부는 *in-situ* thrombosis와 같은 비색전성 뇌경색을 포함할 수 있는 가능성을 가지고 있다.²

2. ESUS에서 추정되는 색전증 원인

ESUS의 원인은 잠재적 발작성 심방세동, 혈관 내 죽상경화반(atherosclerotic plaque) 궤양, 난원공 개존증(patent foramen ovale, PFO), 암과 연관된 색전증 등 그 원인이 다양하다.¹

발작성 심방세동은 ESUS의 가장 흔한 원인이지만 발견이 쉽지 않아서 뇌경색 환자에서 진단율이 떨어진다. 따라서 ESUS 환자는 장시간 심전도 모니터링의 적절한 대상자로 여겨진다. 최근의 진료지침에서는 원인불명의 뇌경색 환자에서 발작성 심방세동 유무를 확인하기 위해서 적어도 24시간 이상 홀터 심전도 모니터링을 시행할 것을 권고하고 있다.

최근 원인불명 뇌경색 환자에서 발작성 심방세동의 진단에 장기적인 심전도 모니터링이 얼마나 효과적인가를 알아보기 위한 두개의 임상연구 결과가 발표되었다.^{3,4} The Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation (CRYSTAL-AF) 연구와 30-Day Cardiac Event Monitor Belt for Recording Atrial Fibrillation after a Cerebral Ischemic

Event (EMBRACE)가 그것이다. 피하삽입형 심전도 모니터링(implantable cardiac monitoring)을 이용한 CRYSTAL-AF 연구는 원인불명 뇌경색 환자에서 피하삽입형 심전도 모니터링을 시행했을 때 6개월 내에 8.9%에서 심방세동을 확인할 수 있었고 일반적 추적검사군은 1.4%에서 심방세동이 발견되어 피하삽입형 심전도 모니터링이 심방세동 진단에 좀 더 효과적임을 알 수 있었다.³ 비침습성 지속적 심전도 모니터링을 시행한 EMBRACE 연구에서 원인불명 뇌경색 환자를 대상으로 장기적인 심전도 모니터링을 시행한 결과 30일 이내에 30초 이상 지속되는 심방세동이 16.1%에서 발견되었고, 대조군에서는 3.2%에서 관찰되었다.⁴

PFO는 일반인의 약 25%에 발견되지만 소수에서만 뇌경색의 원인이 되는 것으로 보인다. 원인불명 뇌경색 환자의 약 46%에서 PFO가 발견되고⁵ 실제로 뇌경색 환자의 PFO 틈에서 혈전이 발견되는 경우가 있어 우좌단락(right-to-left shunt)에 의한 뇌경색과 관련이 있을 것으로 추정하고 있다. PFO와 뇌경색 발생과의 관련성은 젊은 뇌경색 환자 뿐만 아니라 고령에서도 비슷한 것으로 알려져 있다.

대동맥궁(aortic arch)에서 발견되는 죽상경화반 또한 주요한 뇌색전증의 원인이 된다. 특히 대동맥궁에 4 mm 이상의 죽상경화반이 있는 경우에는 경화반이 없는 환자에 비해 뇌경색의 위험도는 3~4배 더 높다.⁶ 경화반에 궤양이 존재하거나 주위에 혈전이 붙어 있는 경우는 복잡성 경화반(complex plaque)라고 하고 뇌색전증의 위험성이 더 높다.⁶

혈액검사를 통한 생체지표(biomarker)의 이용은 원인불명의 뇌경색을 새롭게 분류하는데 도움이 될지도 모른다. 최근에 가장 광범위하게 연구된 생체지표 중 하나는 N-terminal-probrain natriuretic peptide (NT-proBNP)이다. 원인불명의 뇌경색 환자에서 뇌경색 발생 후 72시간 이내에 혈중 NT-proBNP이 높은 경우에 추적검사에서 심방세동이 발견될 확률이 더 높았다.⁷

최근 암과 관련된 과응고증으로 인해 발생한 뇌경색에 관한 많은 연구가 발표되었다. 대표적으로 원인불명의 뇌경색 환자에서 D-dimer 농도가 높은 경우, 경두개 초음파에서 색전신호가 발견되는 경우, 두 개 이상의 뇌혈관영역에서 다수의 뇌경색 병변이 발견되는 경우는 암과 관련된 뇌경색을 의심해 볼 수 있다. 특히, 원인불명의 뇌경색 환자에서 D-dimer 농도가 약 20배 정도 증가되어 있는 경우는 암과 연관된 과응고 상태일 가능성이 더 높다. 폐, 위장관, 간담도계 등에서 발견되는 선암(adenocarcinoma)이 암과 연관된 뇌경색의 흔한 암 종류들이다.⁸

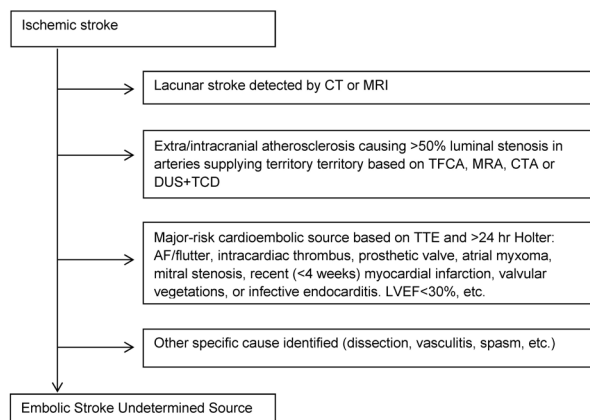


Figure 1. Criteria for diagnosis of embolic stroke of undetermined source.

ESUS 환자에서 심장 또는 혈관내 혈전에 의해 발생할 수 있는 색전증의 원인은 표 1에 요약되어 있다.¹

3. ESUS의 치료

최근까지 원인불명 뇌경색의 치료에 대한 명확한 근거는 없고, 대부분의 진료지침에는 심장색전증 환자를 제외한 뇌경색에서 항혈소판제를 추천할 뿐이다. ESUS 환자에서도 항혈소판 또는 항응고제 중 어느 것이 더 나은지 알려져 있지 않다. 다만 심장 색전증 환자를 제외한 뇌경색 환자에서 와파린과 아스피린의 효과를 비교한 연구의 하위분석에서 원

인불명 뇌경색 환자 576명에서 아스피린 325 mg 투여군과 PT (INR)을 1.4-2.8로 조절한 와파린 투여군에서 2년내 뇌경색 재발과 사망률은 차이가 없었다(15.0% vs 16.5%).⁹ 그러나 NIHSS 점수가 6점 이상인 환자에서는 항응고제군에서 재발이 더 많았고 비고혈압 환자와 뇌간을 제외한 후방순환 뇌경색 환자에서는 항응고제 투여가 더 좋은 효과를 보였다.¹⁰ 그러나 이것은 하위분석 자료이고 향후 원인불명 뇌경색 환자만을 대상으로 추가 연구가 필요하다.

현재 PFO를 동반한 원인불명 뇌경색 환자의 치료에서 항혈소판제, 항응고제, PFO 폐쇄를 선택할 수 있다. 대부분의 진료지침에서는 원인불명 뇌경색 환자에서 PFO가 발견되는 경우 항응고제보다는 항혈소판제를 먼저 권고하고 있다. 최근 원인불명 뇌경색 환자에서 PFO 폐쇄와 약물치료의 효과를 비교하는 3개의 임상 연구가 발표되었다. 그러나 세 연구 모두 원인불명 뇌경색 환자에서 PFO 폐쇄가 약물치료보다 뇌졸중 재발방지에 더 우월하다는 것을 증명하지는 못하였다. 세 개의 연구를 종합한 메타분석에서도 약물 치료군과 PFO 폐쇄군에서 뇌졸중 재발빈도에는 차이가 없었고 오히려 PFO 폐쇄 후에 심장세동이 더 많이 발생하였다.¹¹ 그러나 intention-to-treat 분석에서는 뇌졸중/일과성 뇌허혈장애 발생은 약물치료군에 비해 PFO 폐쇄군에서 유의하게 더 낮다는 보고도 있었다(pooled HR= 0.59, 95%CI [0.36-0.97], $P=0.04$).¹²

대동맥궁에 죽상경화반이 발견된 뇌경색 환자에서 색전증 예방을 위한 적절한 약물치료에 대해서 명확히 알려진 바가 없다. 최근에 Aortic Arch Related Cerebral Hazard (ARCH) 연구에서 대동맥궁에 4 mm 이상의 죽상경화반이 있고 다른 색전증 원인이 없는 뇌경색, 일과성 뇌허혈장애, 또는 말초혈관 색전증 환자에서 클로피도그렐과 아스피린을 함께 투여한 군과 와파린 투여군에서 뇌경색, 뇌출혈, 심근경색, 말초혈관 색전증, 심뇌혈관 사망사건의 발생빈도를 비교하였다. 그러나 이 연구는 환자등록이 충분히 이루어지지 않아 조기 종료되었고 두 군 간의 심뇌혈관 사건 빈도에서 차이가 없었다.¹³

현재 ESUS 환자를 대상으로 항응고제와 항혈소판제의 효과를 비교하는 두 개의 무작위 이중맹검 임상연구가 진행 중이다.^{14,15} Randomized Evaluation in Secondary stroke Prevention Comparing the Thrombin inhibitor dabigatran etexilate versus aspirin in Embolic Stroke of Undetermined Source (RE-SPECT ESUS) 연구는 뇌졸중 발생 3개월 이내의 ESUS 환자에서 dabigatran 150 mg 또는 110 mg을 하루에

Table 1. Causes of embolic strokes of undetermined source

Minor-risk potential cardioembolic sources
Mitral valve
Myxomatous valvulopathy with prolapse
Mitral annular calcification
Aortic valve
Aortic valve stenosis
Calcific aortic valve
Non-atrial fibrillation atrial dysrhythmias and stasis
Atrial asystole and sick-sinus syndrome
Atrial high-rate episodes
Atrial appendage stasis with reduced flow velocities or spontaneous echodensities
Atrial structural abnormalities
Atrial septal aneurysm
Chiari network
Left ventricle
Moderate systolic or diastolic dysfunction (global or regional)
Ventricular non-compaction
Endomyocardial fibrosis
Covert paroxysmal atrial fibrillation
Cancer-associated
Covert non-bacterial thrombotic endocarditis
Tumour emboli from occult cancer
Arteriogenic emboli
Aortic arch atherosclerotic plaques
Cerebral artery non-stenotic plaques with ulceration
Paradoxical embolism
Patent foramen ovale
Atrial septal defect
Pulmonary arteriovenous fistula

두 번 투여한 군과 아스피린 100 mg 투여군에서 뇌졸중 재발을 비교하는 것이다.¹⁴ 또 Multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-comparator, event-driven, superiority phase III study of secondary prevention of stroke and prevention of systemic embolism in patients with a recent ESUS, comparing Rivaroxaban 15 mg once Daily With Aspirin 100 mg (NAVIGATE ESUS) 연구는 ESUS 환자를 대상으로 Rivaroxaban 15 mg과 aspirin 100 mg을 투여하여 뇌졸중 재발과 전신 색전증의 예방 효과를 비교하는 연구이다.¹⁵

결론

ESUS는 중요 심장색전증 원인이나 죽상경화증에 의한 대혈관질환이 배제된 비 소혈관 경색을 의미하며 이는 색전증과 연관이 높을 것으로 생각한다. 현재 ESUS 환자를 대상으로 항응고제와 항혈소판제의 이차예방 효과를 비교하는 임상연구가 진행되고 있어 향후 그 결과가 주목된다.

REFERENCES

- Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ, Cryptogenic Stroke EWG. Embolic strokes of undetermined source: The case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014;13:429-438
- Bang OY, Lee PH, Joo SY, Lee JS, Joo IS, Huh K. Frequency and mechanisms of stroke recurrence after cryptogenic stroke. *Ann Neurol*. 2003;54:227-234
- Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, Rymer MM, Thijs V, Rogers T, Beckers F, Lindborg K, Brachmann J, Investigators CA. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014;370:2478-2486
- Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, Vaid H, O'Donnell M, Laupacis A, Cote R, Sharma M, Blakely JA, Shuaib A, Hachinski V, Coutts SB, Sahlas DJ, Teal P, Yip S, Spence JD, Buck B, Verreault S, Casaubon LK, Penn A, Selchen D, Jin A, Howse D, Mehdiratta M, Boyle K, Aviv R, Kapral MK, Mamdani M, Investigators E, Coordinators. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2014;370:2467-2477
- Meier B, Lock JE. Contemporary management of patent foramen ovale. *Circulation*. 2003;107:5-9
- Macleod MR, Amarenco P, Davis SM, Donnan GA. Atheroma of the aortic arch: An important and poorly recognised factor in the aetiology of stroke. *Lancet Neurol*. 2004;3:408-414
- Fonseca AC, Brito D, Pinho e Melo T, Gerales R, Canhao P, Caplan LR, Ferro JM. N-terminal pro-brain natriuretic peptide shows diagnostic accuracy for detecting atrial fibrillation in cryptogenic stroke patients. *Int J Stroke*. 2014;9:419-425
- Bang OY, Ovbiagele B, Kim JS. Evaluation of cryptogenic stroke with advanced diagnostic techniques. *Stroke*. 2014;45:1186-1194
- Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP, Jr., Jackson CM, Pullicino P, Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study G. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001;345:1444-1451
- Sacco RL, Prabhakaran S, Thompson JL, Murphy A, Sciacca RR, Levin B, Mohr JP, Investigators W. Comparison of warfarin versus aspirin for the prevention of recurrent stroke or death: Subgroup analyses from the warfarin-aspirin recurrent stroke study. *Cerebrovasc Dis*. 2006;22:4-12
- Kwong JS, Lam YY, Yu CM. Percutaneous closure of patent foramen ovale for cryptogenic stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2013;168:4132-4138
- Rengifo-Moreno P, Palacios IF, Junpaparp P, Witzke CF, Morris DL, Romero-Corral A. Patent foramen ovale transcatheter closure vs. Medical therapy on recurrent vascular events: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2013;34:3342-3352
- Amarenco P, Davis S, Jones EF, Cohen AA, Heiss WD, Kaste M, Laouenan C, Young D, Macleod M, Donnan GA. Aortic Arch Related Cerebral Hazard Trial I. Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. *Stroke*. 2014;45:1248-1257
- RE-SPECT ESUS trial. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02239120>
- The NAVIGATE ESUS trial. Population Health Research Institute. <http://www.phri.ca/research/stroke-cognition/navigate-esus-111/>.