

급성기 뇌졸중의 혈관내 치료에서 치료 가능한 시간 범위의 확장: 6시간을 넘어서



서 정 화

인제대학교 부산백병원 신경과

Extending treatment window for endovascular therapy of acute stroke: beyond 6 hours

Jung-Hwa Seo

Department of Neurology, Inje University College of Medicine, Busan Paik Hospital, Busan, Korea

Recanalization using endovascular thrombectomy in ischemic stroke patients with large artery occlusion is effective in improving clinical outcome and reducing morbidity. This effect of endovascular thrombectomy is definite in patients within 6 hours after the onset of ischemic stroke. Recently, two reports have published about the impact of endovascular thrombectomy that is performed over 6 hours after the onset. Two reports used clinical-diffusion mismatch or diffusion-perfusion mismatch for patient selection, respectively. And the endovascular thrombectomy for ischemic stroke 6 to 16 hours or 6 to 24 hours after onset showed in better functional outcomes than standard medical therapy.

Key Words: Guidelines, Stroke treatment, Endovascular thrombectomy, time window

서론

혈관내치료(Endovascular treatment)는 6시간 이내에 발생한, 뇌혈관의 폐색을 동반한 급성 뇌경색 환자의 표준치료로 자리 잡았다. 현재의 진료 지침을 따르면, 급성 뇌경색 환자에게 혈관내치료를 시행할지 결정하기 위한 중요한 두가지 기준은 폐색 여부와 시간이다. 즉, 전방순환계의 폐색이 동반된 뇌경색이며, 증상 발생 후 6시간 이내, 혹은 발생으로부터 혈관내치료의 시작까지 6시간 이내라면, 혈관내치료의 대상이 될 수 있다. 특히 시간의 경우, 발병에서부터 재개통까지의 시간이 30분이 지체될 때마다, 좋은 임상적 결과(90-day modified Rankin: 0-2)를 보일 가능성이 15%이 감소하는 것으로 보고되어, 뇌경색 발생 후 재개통까지의 시간

을 단축하는 것이 매우 중요한 요소로 생각되고 있다.¹

한편으로 뇌경색 발생 후 6시간이 지난 경우에도 확산관류 불일치(Diffusion-perfusion mismatch)나 임상확산불일치(clinical diffusion mismatch)를 근거로 혈관내치료를 시행하는 경우가 있었다. 폐색된 뇌혈관영역의 적절한 결순환(collateral circulation)은 재개통없이도 조직의 생존을 유지하는데 기여하는 것으로 알려져 있어, 폐색된 뇌혈관영역의 허혈 반음영 부위(ischemic penumbra)의 결순환 상태에 따라 혈관내치료가 가능한 시간이 연장할 수 있음을 시사하였다. 이와 관련하여, 최근 관류영상 등을 이용하여 대상 환자를 선정한 DAWN 연구와 DEFUSE-3 연구가 발표되었고, 혈관내 치료의 치료가능시간이 발생 후 24시간까지 확대될 수 있음을 보여주었다.

Jung Hwa Seo, MD

Department of Neurology, Inje University College of Medicine, Busan Paik Hospital, Bokji-ro 75, Busanjin-gu, Busan, 614-735, Korea

Tel: 82-51-890-8768

Fax: 82-51-895-6367

E-mail: jhseo34@gmail.com

본론

1. 발생 후 6시간 이내의 혈관 폐색을 동반한 급성 뇌경색의 치료

IV-TPA는 1995년 NINDS 연구를 통하여 입증된 이후로,

2008년의 ECASS-3 연구를 통하여 증상 발생 후 4.5 시간까지 사용가능 시간이 연장되었다. 그러나, IV-TPA 단독 사용으로는 주요한 뇌혈관이 폐색된 급성 뇌경색 환자를 대상으로는 치료 효과가 제한적인 경우가 많았다.

2015년에 발표된 MR CLEAN²과 ESCAPE³, EXTEND-IA⁴, SWIFT PRIME⁵, REVASCAT⁶등의 5개 연구들은 혈관 폐색을 동반한 급성 뇌경색 환자에서 IV-TPA만 단독 사용하는 것보다, 또는 급성기의 표준치료만 시행하는 것보다는, 시간을 지체하지 말고 추가로 혈관내치료를 시행하는 것이 혈관의 재개통 및 임상결과에서 우월함을 일관되게 보여주었다. 위의 결과를 토대로, 2015년 부분 개정된 미국심장학회/뇌졸중학회의 조기 치료 가이드라인⁷ 및 2016년에 발표된 한국 혈관내 재개통 치료에 관한 진료지침⁸에서 뇌경색 발생 6시간 이내의 경우에 폐색된 뇌혈관의 재개통을 위한 혈관내치료를 시행하도록 권고하고 있다.

2. 발생 후 6시간이 지난 혈관 폐색을 동반한 급성 뇌경색의 치료

뇌혈관의 폐색을 동반한 급성 뇌경색의 경우, 폐색된 혈관을 조기에 재개통하는 것이 환자의 기능적 회복을 향상시키고 사망률을 감소시키는 데 가장 중요한 인자이다.⁹ 2015년에 발표된 5개 연구의 메타분석연구에서 혈관 폐색을 동반한 급성 뇌경색 환자는 증상 발생 후 7시간 18분까지는 혈관내 치료를 받는 것이 통상적인 약물치료만 받는 것보다 유의하게 이득이 있음을 보여주었으나, 이런 효과는 시간이 경과할수록 감소하였다.¹⁰

2017년 말에 발표된 DAWN 연구에서는 마지막 정상(last been known to be well) 시간을 기준으로 뇌졸중 발생 후 6시간에서 24시간이내의 환자를 대상으로 혈관내치료의 효과를 연구하였다. 80세를 기준으로 환자를 나누었고, 뇌경색의 크기(infarction volume) 기준과 증상의 중증도 기준을 적용하여 3가지 그룹의 기준에 부합하는 환자를 임상확산불일치가 있는 환자로서 연구에 포함하였고, 이들을 대상으로 혈관내치료를 시행하는 것이 통상적인 약물치료만 하는 것보다 90일째 임상적 예후가 더 좋음을 입증하였다.¹¹

곧 이어 발표한 DEFUSE-3 연구는 마지막정상시간을 기준으로 발생 후 6시간에 16시간까지의 뇌경색 환자 중에서 뇌경색의 크기보다 관류 영상의 허혈 크기(volume of ischemic tissue)가 1.8배 이상으로 큰 환자를 대상으로 혈관내치료의 이득을 연구하였고, 수정랜킨 척도를 이용한 점수의 분포가

통상적인 약물치료 그룹보다 혈관내치료 그룹에서 유의하게 좋은 결과를 보였다.¹²

2018년에 발표된 AHA/ASA의 급성기 뇌졸중 치료에 대한 진료지침에서 증상 발생 후 6시간에서 16시간이내의 전방순환계의 혈관폐색을 동반한 환자에서 DAWN 연구나 DEFUSE-3 연구의 환자 선정기준을 만족하면, 동맥내 혈전제거술을 시행하도록 하였고, 16시간에서 24시간이내의 환자인 경우 DAWN 연구의 환자선정기준을 만족하면 동맥내 혈전제거술을 시행하도록 권하였다.¹³

3. DAWN 연구와 DEFUSE-3 연구에서의 환자 선정 기준

DEFUSE-3 연구의 환자 선정 기준은 아래와 같다.

- 1) 발생으로부터 6시간에서 16시간이내
- 2) 혈관영상에서 내경동맥 혹은 중대뇌동맥 근위부 폐색
- 3) 초기 뇌경색 부피가 70mL 미만
- 4) 뇌경색부피 대 관류저하 영역의 부피의 비율(mismatch ratio)이 1.8이상
- 5) 허혈 반음영의 부피가 15mL 이상

DAWN 연구의 환자 선정 기준은 아래와 같다.

- 1) 발생으로부터 6시간에서 24시간 이내
- 2) 혈관영상에서 내경동맥 혹은 중대뇌동맥 근위부 폐색
- 3) 뇌경색부피와 임상적 신경학적 결손 간의 불일치가 있는 아래의 3가지 그룹에 해당
 - A. 80세이상, NIHSS 10 점 이상, 뇌경색 부피가 21ml 이하
 - B. 80세미만, NIHSS 10 점 이상, 뇌경색 부피가 31ml 이하
 - C. 80세미만, NIHSS 20 점 이상, 뇌경색의 부피가 31-51ml

두 연구에서 모두 혈관내치료를 받은 그룹이 통상적인 약물치료만 받은 그룹에 비하여 90일의 수정 랜킨 척도가 더 호전되는 결과를 보였다.

4. 발생 후 6시간이 지난 경우, 동맥내 혈전제거술의 대상 환자 선정을 위한 영상검사

2015년에 관련 진료지침이 개정되었고, 발생 후 6시간이내인 경우, 혈관내치료의 결정을 위해 관류영상 검사 등은 권고되지 않았다. 그러나, 2018년의 개정된 진료지침에 따르면, 발생 후 6시간에서 24시간의 전방순환계의 혈관폐색을

동반한 뇌경색환자에서, 혈관내치료의 시행여부를 결정하기 위해 확산강조영상과 MR이나 CT의 관류영상을 시행하도록 권고하였다.¹³

결론

2017년과 2018년에 발표된 두 연구의 결과는 허혈 반음영의 크기를 적절하게 측정할 수 있다면, 더 많은 뇌경색 환자가 혈관내치료를 받을 수 있으며, 통상적 약물치료 대비 더 좋은 임상적 결과가 나타날 수 있음을 보여주었다. 이런 결과는 통상적으로 치료 가능 시간범위인 발생 후 6시간이 경과하더라도, 개별 환자의 결순환의 정도, 허혈 반음영의 크기 등을 반영하여, 혈관내치료가 도움이 되는 환자를 결정할 수 있음을 보여주는 것이다. 또한 결순환 및 허혈 반음영의 크기는 개별 환자마다 차이가 클 수 있으므로, 경우에 따라서는 16시간 및 24시간이 경과 한 후에도 혈관 재개통을 위한 혈관내치료가 시도될 수 있는 이론적 근거가 될 수 있을 것이다.

References

1. Khatri P, Yeatts SD, Mazighi M, et al. Time to angiographic reperfusion and clinical outcome after acute ischaemic stroke: an analysis of data from the Interventional Management of Stroke (IMS III) phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:567-574.
2. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11-20.
3. Demchuk AM, Goyal M, Menon BK, et al. Endovascular treatment for Small Core and Anterior circulation Proximal occlusion with Emphasis on minimizing CT to recanalization times (ESCAPE) trial: methodology. *Int J Stroke* 2015;10:429-438.
4. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009-1018.
5. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke (SWIFT PRIME) trial: protocol for a randomized, controlled, multicenter study comparing the Solitaire revascularization device with IV tPA with IV tPA alone in acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 2015;10:439-448.
6. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2296-2306.
7. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, 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;46:3020-3035.
8. Hong KS, Ko SB, Yu KH, et al. Update of the Korean Clinical Practice Guidelines for Endovascular Recanalization Therapy in Patients with Acute Ischemic Stroke. *J Stroke* 2016;18:102-113.
9. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 2007;38:967-973.
10. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, et al. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1279-1288.
11. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 2018;378:11-21.
12. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* 2018;378:708-718.
13. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 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* 2018;49:e46-e110.