

초급성기의 경미한 뇌경색 환자에서 혈전용해제 치료가 필요한가?



하 삼 열

인제대학교 의과대학 신경과학교실

Use of tissue plasminogen activator for the patients with minor ischemic stroke

Sam-Yeol Ha, M.D.

Department of Neurology, College of Medicine, Inje University

Patients presenting as minor ischemic stroke have previously been excluded from tissue plasminogen activator (t-PA) administration. However, newly informed recommendations and statements showed the clinical benefits of t-PA for these patients according to disability. We should judge the use of t-PA considering not only NIHSS score, but also disability in this group.

Key Words: Minor stroke; t-PA; Disability

서론

1995년 tissue plasminogen activator (t-PA) 를 사용한 급성기 뇌경색치료에 대한 연구가 성공을 거둔 이후로 이 연구를 토대로 혈전용해제 (t-PA) 의 치료 기준이 만들어지게 되었다.¹ 이 기준에 따라, 뇌경색 환자가 이른 시간내에 병원에 내원한다 하더라도 혈전용해제를 사용할 수 없는 환자들 있게 되었고, 그 중 많은 경우가 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) 점수를 기준으로 뇌경색 증상이 경미한 경우들이다. 그러나, 경미한 뇌경색 (minor stroke) 이어서 t-PA 를 사용할 수 없었던 환자들이 후유장애로 일상 생활에 지장이 있게 되는 경우들을 임상에서 종종 보게 되면, 일찍 병원에 도착한 NIHSS 4점 미만의 뇌경색 환자들에게 t-PA 를 투여할지 한 번쯤은 고민하게 되었을 것이다. 이에 본 저자는 경미한 뇌경색 환자들에게서의 혈전용해제 사용이란 주제로 몇 가지 사항에 대해 알아보하고자 한다.

Sam Yeol Ha

Department of Neurology, College of Medicine, Inje University
Neurology, Haeundae Paik Hospital, 875, Haeundae-ro,
Haeundae-gu, Busan, 48108, Korea
Tel : +82-51-797-2080
Fax : +82-51-797-2271
E-mail : samyeolha@gmail.com

본론

1. Original definition of minor stroke in exclusion criteria of t-PA trial

우리가 실제 임상에서 t-PA의 사용 기준으로 삼는 NIHSS 4점은 실제 1995년 t-PA를 사용한 뇌경색 치료연구시 배제 기준 (exclusion criteria)으로 사용한 경미한 뇌경색 (minor stroke)의 기준이 아니다. 1990년대 초반 phase IIb 연구로 t-PA의 효용성을 연구할 때 minor stroke의 정의를 NIHSS 점수를 기준으로 정하지는 않았고, 이러한 정의는 phase III 연구에도 그대로 적용되었다. 이 연구가 성공하면서 1996년에 미국 식품의약국 (FDA)에서 t-PA를 승인하는 과정에서 연구의 exclusion criteria를 바탕으로 drug labeling을 만들게 되었고, 경미한 뇌경색의 기준을 NIHSS 4점 미만으로 기술하게 되면서 이 후의 수많은 연구들이 drug labeling을 기준으로 시행되어 왔다.² 그러나, t-PA phase IIb 연구에서 minor stroke을 sensory loss 또는 ataxia alone으로만 정의하였으며³ 이후 phase III 연구에서의 minor stroke에 대한 정의를 original manual에서 기술한 그대로 적어보면 다음과 같다: “...a stroke that is sensory only, or ataxia only. Also, if the patient has a motor score on the NIHSS of ‘1’ for one limb and ‘0’ for all other limbs, this

is also a minor stroke.”⁴ 이러한 정의에 따라, 이 연구에 NIHSS 5점 미만의 뇌경색 환자도 58명이 포함이 되었으나, 이후에는 처음 연구에서의 의도와는 다르게 NIHSS 4점 미만의 모든 환자들이 혈전용해제 치료대상에서 제외되는 상황이 되었고, 이 환자들에 대한 치료여부에 대한 판단근거가 모호해지게 되었다.

2. Definition and prognosis of minor stroke

이러한 문제를 해결하기 위해 경미한 뇌경색 (minor stroke) 환자들을 대상으로 연구들이 진행되었으며, 각 연구들에서 minor stroke 은 대부분 NIHSS 5점 이하인 경우로 한정하였다. Minor stroke 환자는 미국의 경우 전체 뇌경색의 약 반을 차지하고 있고,⁵ 중국의 경우 전체 뇌경색의 30%를 차지하는 것으로 보고되었으며⁶ 우리나라의 경우 일과성 뇌경색을 제외하였을 때, 증상 발생 후 일주일 이내에 병원에 내원한 전체 뇌경색 환자 중 63%가 minor stroke 이었다.⁷ 뇌경색이 경미하다 하더라도 적지 않은 경우에 증상이 진행되면서 결국 좋지 못한 예후를 보이게 되기도 한다. 우리나라 연구에서 증상 발현 후 6시간 이내에 minor stroke 환자 중에 23.6% 가 입원 일주일 이내에 NIHSS 1점 이상 증가를 보였다.⁸ t-PA 치료에서 제외된 minor stroke 환자 중 약 1/3은 결국 퇴원 후에도 장애가 남아 좋지 못한 예후를 보이게 되었다.^{9,10} 서구에서는 minor stroke 환자의 10% 에서 17% 까지의 환자가 발생 3개월 이내에 재발하였으나^{11, 12} CRCS-K 자료를 기반으로 한 우리나라 관찰연구에서는 3개월 이내에 4.3%가 재발하였고 1년으로 확대시 재발한 환자는 6.1%로 서구보다 상대적으로 적었다.⁷

3. Thrombolysis trial for minor stroke

1번 항목에서 기술한 대로, 초기 t-PA를 사용한 치료연구를 계획하였을 때 exclusion criteria 에 minor stroke 이 있지만, 뇌경색으로 인한 증상이 경미하다 하더라도 “언어, 근력, 인지기능, 안구마비, 시야장애, 무시증상 같은 확인 가능한 신경학적 손상이 있는 환자들”은 치료대상으로 모집하도록 교육하였다고 한다.⁴ 이렇게 t-PA 치료연구를 시작할 때 출혈 위험성 대비 치료효과가 상당히 적을 것으로 생각되는 뇌경색 환자만을 배제하고자 했던 의도에서 벗어나, NIHSS 점수를 기준으로 치료하게 될 경우 치료효과를 얻을 수도 있는 환자들이 일률적으로 배제될 가능성이 있게 되었다. 이렇게 NIHSS 점수를 기준으로 minor stroke

환자를 정의하였을 때 t-PA 를 사용한 혈전용해술이 도움이 되는 지에 대한 연구들이 많이 시행되었다.^{5, 13-15} 2016년 그동안의 연구결과를 토대로 기존 t-PA 배제기준으로 사용되던 항목들에 대한 scientific rationale 를 점검하여 새로운 의견들을 제시하게 되었다.⁴ 이 중, 뇌경색 증상이 경미하다 하더라도 장애를 갖게 되는 경우 (disabling stroke)에는 t-PA 치료를 하도록 권고하였으며, 증상이 경미하여 별다른 장애가 없는 경우 (nondisabling stroke)에 t-PA 치료를 고려해 볼 수 있으나 추가적인 연구가 필요한 상황으로 제시하였었다 (Table 1).⁴ 후자에 대한 궁금증을 해소하기 위해서 PRISMS 연구가 진행되었으며 이 결과가 금년 초 LA 에서 열린 International Stroke Conference 에서 발표되었다. NIHSS 5점 이하의 mild stroke 이면서 이전과 같은 일상생활을 할 수 있었던 “no clear disabling deficit” 환자들을 대상으로 t-PA (alteplase) 와 aspirin 325mg 을 무작위적으로 투여한 결과, 3개월 modified Rankin Scale (MRS) 0 또는 1 이었던 사람들은 control group 에서 81.5% 로 더 많았고 (78.2% of t-PA group), 증상성 뇌출혈은 t-PA group 에서 더 많아 이러한 환자들에게서 t-PA 를 투여하는 것은 현재로서는 효과를 기대하기는 힘들 것으로 생각된다. 다만 처음 증상이 nondisabling 이라 하더라도 초급성기이기 때문에 추후 disabling 이 되는 환자들도 있고, 증상의 악화를 겪는 환자들도 있기에 이러한 사람들에게는 도움이 될 여지는 있을 것으로 보인다.

4. Patient selection for thrombolysis in the patients with minor stroke

연구들에서 제시한 것처럼 minor stroke 환자들에게 t-PA 를 투여할 지 여부를 결정하는 것은 NIHSS 점수보다도 disability 여부가 될 것이다. 환자들의 신경학적 증상이 경미할수록 disability 여부를 판단하는 것이 쉽지 않을 것이다. 이러한 부분은 또다른 t-PA 배제기준으로 포함되어 있는 “증상이 빠르게 호전된 환자 (rapidly improving stroke symptoms, RISS)”에게도 적용된다. 처음 연구를 진행할 때, 증상이 호전된 TIA 환자를 배제하기 위하여 서술하였던 배제기준이지, 호전되었다 하더라도 disabling deficit 이 남아있는 환자들을 배제하고자 함은 아니었기 때문이다. Disabling deficit 의 판단을 위한 실제적 도움을 위해서 RISS task force 팀에서 제시한 예시를 Table-2 에 서술하였다. 또한, minor stroke 환자 중에서 큰 혈관의 폐색이 있는 환자들이 소혈관 폐색으로 인한 환자들보다 t-PA 에

대한 치료효과가 더 높은 모습을 보였으며,⁶ 특히, 큰 혈관의 폐색을 동반한 minor stroke 환자들에서 증상 악화가 발생한 경우에 rescue intra-arterial therapy (IAT) 를 시행하였을 때, IAT 시행을 하지 않은 사람들에 비해 예후가 좋은 모습을 보인 것은 (No IAT vs IAT, MRS ≤ 2 at 3 months; 22.5% vs 52.4%, $p=0.013$), IV t-PA 뿐만 아니라 동맥내 혈전제거술도 염두에 두고있어야 함을 시사해 주는 결과라 하겠다. 혈관의 상태뿐만 아니라 penumbra 의 유무도 고려할 부분인데, 최근 NIHSS 3점 이하이면서 penumbra 가 있었던 환자들에서 standard stroke-unit care 보다 IV t-PA 투여가 더 좋은 예후를 보인 연구도 참고할만 하다 (excellent functional outcome at discharge; 88.2% vs 53.9%, $p=0.002$).¹⁶ 이 연구에서, NIHSS 3점 이하의 환자들에서 CT angio 로 확인할 수 있는 혈관폐색이 관찰되었던 경우는 20%였던 반면, CT perfusion 에서 관찰되는 penumbra 가 있었던 환자는 53.5%인 것을 생각할 때 t-PA 의 투여여부를 혈관폐색의 여부로만 판단하는 것은 부족함이 있을 수 있겠다.

5. Limitation of NIHSS

NIHSS 점수는 t-PA 를 이용한 치료연구를 위해 고안된 신경학적 진찰 척도로 validation 을 거치면서 15개였던 항목이 11개의 항목으로 정제되어 연구에 이용하였다.¹⁷ 그러나, 쉽고 빠르게 사용할 수 있도록 좀 더 단순화되면서 NIHSS 점수가 0 점인 경우에도 뇌경색을 확인하게 되기도 한다. 이러한 “NIHSS 0 stroke” 의 가장 흔한 증상들은 nausea, vomiting, headache 이며 이러한 증상들은 모두 posterior circulation ischemia 와 관계가 있었다.¹⁸ 또한, 이러한 “NIHSS 0 stroke” 의 가장 흔한 신경학적 이상소견은 truncal ataxia 였으며 그 외, 시력저하, Horner's syndrome, memory impairment 및 subtle limb weakness 도 관찰될 수 있을 것이다.¹⁸ NIHSS 0 점이었던 환자들의 median discharge MRS 는 1 점이고 75% 의 환자들 이 집으로 퇴원한다는 보고가 있지만,¹⁸ isolated ataxia 환자의 23.8% 가 unfavorable outcome 을 보이며 14.3% 의 환자들은 일상생활에서 다른 사람의 도움을 받아야 한다는 보고가 있다는 점은 참고해야 할 것이다.

6. Others

Minor stroke 환자들에서 t-PA 를 사용한다면 t-PA 치료 용량을 처음 연구때와 같은 용량으로 치료할 것일지 궁금증이 들 것이다. 서구에서 minor stroke 환자에게 t-PA 를 사용하여 혈전용해술을 시행한 연구들에서는 0.9mg/kg 로 투여하여 치료효과를 확인하였다. 최근 중국에서 후향적으로 minor stroke 환자에게 0.9mg/kg t-PA 와 0.6mg/kg t-PA 치료효과를 비교한 연구를 보면, 두 집단간에 유사한 치료예후와 안전성을 보여 주었다.¹⁹ 두가지 용량이 효율과 안전성에 있어서 차이가 없다면 치료비용의 경제성도 실제 임상에서는 고려해야 할 것이다.

현재 뇌경색 혈전용해를 위해서 사용되는 t-PA 치료제는 alteplase 하나이다. 다른 t-PA 치료제로 tenecteplase 가 있으며 alteplase 보다 가격이 싸며 single bolus 로 주입하기만 하면 되는 편리함이 있는 약제이다. 그동안 심근경색의 치료에만 이용되어 왔으나 2018년 International Stroke Conference 에서 큰 혈관의 폐색이 있는 뇌경색 환자들을 4.5시간 이내에 치료하였을 경우 alteplase 에 비해 재개통된 비율이 두배로 (22% vs 10%) alteplase 보다 치료효과가 더 좋을 수 있음을 발표하였다. 이러한 tenecteplase 를 이용하여 뇌내혈관의 폐색이 관찰되는 minor stroke 환자를 대상으로 dose-escalation study 를 시행하여 유용성 및 안전성을 확인한 상태이며 (TEMPO-1 trial),²⁰ 현재 같은 대상의 뇌경색 환자들로 무작위 임상시험을 하고 있는 중으로 2021 년에 연구 결과가 발표될 것으로 보인다. 이 연구결과가 나오면 좀 더 치료제 선택의 폭이 넓어질 수 있을 것으로 생각된다.

결론

급성기 뇌경색 환자의 증상이 경미하다 하더라도 t-PA 를 이용한 혈전용해술을 시행할 지 판단하는 기준으로, NIHSS 점수보다는 이 환자의 증상으로 인하여 후유장애 (disability) 가 남을지를 생각하여 치료여부를 결정해야 할 것이다. 급년 초에 발표된 연구결과로 보았을 때, 후유장애가 없는 경미한 뇌경색의 환자들에게서까지 혈전용해술을 시행하는 것은 별다른 임상적 이득이 없을 것으로 보인다.

REFERENCES

1. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
2. 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.
3. Brott TG, Haley EC, Jr., Levy DE, Barsan W, Broderick J, Sheppard GL, et al. Urgent therapy for stroke. Part I. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes. *Stroke* 1992;23:632-640.
4. 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.
5. Khatri P, Tayama D, Cohen G, Lindley RI, Wardlaw JM, Yeatts SD, 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. Chen W, Pan Y, Zhao X, Liu L, Li H, Liao X, et al. Intravenous Thrombolysis in Chinese Patients with Different Subtype of Mild Stroke: Thrombolysis in Patients with Mild Stroke. *Sci Rep* 2017;7:2299.
7. Park HK, Kim BJ, Han MK, Park JM, Kang K, Lee SJ, et al. One-Year Outcomes After Minor Stroke or High-Risk Transient Ischemic Attack: Korean Multicenter Stroke Registry Analysis. *Stroke* 2017;48:2991-2998.
8. Kim JT, Heo SH, Yoon W, Choi KH, Park MS, Saver JL, et al. Clinical outcomes of patients with acute minor stroke receiving rescue IA therapy following early neurological deterioration. *J Neurointerv Surg* 2016;8:461-465.
9. Khatri P, Conaway MR, Johnston KC. Ninety-day outcome rates of a prospective cohort of consecutive patients with mild ischemic stroke. *Stroke* 2012;43:560-562.
10. Nedelchev K, Schwegler B, Haefeli T, Brekenfeld C, Gralla J, Fischer U, et al. Outcome of stroke with mild or rapidly improving symptoms. *Stroke* 2007;38:2531-2535.
11. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, et al. 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;370:1432-1442.
12. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *Bmj* 2004;328:326.
13. Recombinant tissue plasminogen activator for minor strokes: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study experience. *Ann Emerg Med* 2005;46:243-252.
14. Logallo N, Kvistad CE, Naess H, Waje-Andreassen U, Thomassen L. Mild stroke: safety and outcome in patients receiving thrombolysis. *Acta Neurol Scand Suppl* 2014;37-40.
15. Greisenegger S, Seyfang L, Kiechl S, Lang W, Ferrari J. Thrombolysis in patients with mild stroke: results from the Austrian Stroke Unit Registry. *Stroke* 2014;45:765-769.
16. Ng FC, Coote S, Frost T, Bladin C, Choi PM. Utility of Computed Tomographic Perfusion in Thrombolysis for Minor Stroke. *Stroke* 2016;47:1914-1916.
17. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20:864-870.
18. Martin-Schild S, Albright KC, Tanksley J, Pandav V, Jones EB, Grotta JC, et al. Zero on the NIHSS does not equal the absence of stroke. *Ann Emerg Med* 2011;57:42-45.
19. Yang J, Yu F, Liu H, An H, Xiong R, Huang D. A Retrospective Study of thrombolysis with 0.6 mg/kg Recombinant Tissue Plasminogen Activator (rt-PA) in Mild Stroke. *Sci Rep* 2016;6:31344.
20. Coutts SB, Dubuc V, Mandzia J, Kenney C, Demchuk AM, Smith EE, et al. Tenecteplase-tissue-type plasminogen activator evaluation for minor ischemic stroke with proven occlusion. *Stroke* 2015;46:769-774.

Table 1. Recommendations for mild stroke and alteplase treatment For patients with mild but disabling stroke symptoms, intravenous alteplase is indicated within 3 hours from symptom onset of ischemic stroke. There should be no exclusion for patients with mild but nonetheless disabling stroke symptoms in the opinion of the treating physician from treatment with intravenous alteplase because there is proven clinical benefit for those patients (Class I; Level of Evidence A).

Within 3 hours from symptom onset, treatment of patients with milder ischemic stroke symptoms that are judged as nondisabling may be considered. Treatment risks should be weighed against possible benefits; however, more study is needed to further define the risk-to-benefit ratio (Class IIb; Level of Evidence C).

Source: Bart MD, et al. *Stroke* 2016;47:581-641.

Table 2. The following typically should be considered disabling deficits Complete hemianopsia (≥ 2 on the 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 5 or 6), Any deficits that lead to a total NIHSS > 5 , or Any remaining deficit considered potentially disabling in the view of the patient and the treating practitioner. Clinical judgment is required.

NIHSS; National Institutes of Health Stroke Scale Source: TREAT Task Force. *Stroke* 2013;44:2500-2505.