

열린타원구멍이 있는 허혈뇌졸중 환자 관리



허 성 혁

경희대학교병원 신경과학교실

Management of ischemic stroke patients with patent foramen ovale

Sung-Hyuk Heo, MD, PhD

Department of Neurology, Kyung Hee University Hospital, Seoul, Korea

The relationship between patent foramen ovale (PFO) and ischemic stroke has been proven especially in some thromboembolic (embolic stroke of undetermined source [ESUS]) conditions. Technical advances in PFO diagnosis, scoring systems such as the Risk of Paradoxical Embolism (RoPE), and the emergence of endovascular device closure were developed within previous decades. However, the efficacy and safety of endovascular device closure has been controversial. Recently, three randomized, open-label trials, Gore REDUCE, CLOSE, and RESPECT, showed the risk of stroke was lower with PFO closure than with medical treatment alone. This paper reviews the current understanding of the diagnosis and treatment options in patients with PFO and ischemic stroke.

Key Words: Patent foramen ovale; ischemic stroke; paradoxical embolism, closure

서론

열린타원구멍(patent foramen ovale, PFO)은 난원공개존 등의 이름으로도 불리우며 비교적 흔한 선천성 심장 질환이다. 주로 젊은 나이에서 발생하는 원인불명(cryptogenic)의 허혈 뇌졸중 또는 일과성 허혈발작의 주요 원인 질환으로 지금까지의 국내외 가이드라인에서는 특별한 이유가 없는 한 열린타원구멍 닫힘(PFO closure) 치료나 항응고제 치료보다는 항혈소판제 투여를 권고하고 있다.¹⁻⁴ 하지만, 최근 장기간의 추적관찰을 진행한 무작위배정 임상시험 결과 열린타원구멍 닫힘 치료 후 항혈소판제 투여를 한 환자들에서 항혈소판제 치료만 시행한 환자군과 비교하여 허혈 뇌졸중의 재발율이 낮아 열린타원구멍 치료의 패러다임에 변화가 있을 것으로 예상된다.⁵⁻⁷

본론

1. 역학

난원공(foramen ovale)은 모든 태아에서 좌우 심방 사이의 벽에 존재하는 구멍으로 정상적으로는 영아기에 닫혀야 하나 그 이후에도 닫히지 않고 남아있는 경우가 있다(Figure 1). 1984년에 발표된 부검 연구에 의하면 전체 인구에서 대략 27.3%에서 열린타원구멍이 있는 것으로 발표된 바 있으며, 나이가 들수록 유병률은 약간씩 줄어드나 열린타원구멍의 크기는 커지는 것으로 보고되었다.⁸ 또한, 55세 이하의 원인불명 허혈 뇌졸중 환자를 분석한 연구에서는 열린타원구멍의 유병률이 46%로 보고되었다.⁹ Lechat 등이 열린타원구멍과 뇌졸중의 관련성에 대하여 처음 보고된 것은 1988년으로, 이후에 발표된 환자-대조군 연구의 메타분석에서는 55세 이하의 뇌졸중 환자들 중 열린타원구멍, 심방중격동맥류(atrial septal aneurysm), 열린타원구멍과 심방중격동맥류가 같이 있는 경우 뇌졸중 발생의 위험이 더 높았다.^{10, 11}

열린타원구멍이 뇌졸중의 주요 위험인자인가에 대해서는 아직까지 논란이 있으나, 전체 허혈 뇌졸중의 약 25%를 차지하는 원인불명 허혈 뇌졸중의 대부분이 명확하게 밝혀지지

Sung Hyuk Heo, MD, PhD

Department of Neurology, Kyung Hee University Hospital 23,
Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul, 02447, Republic of Korea
Tel: +82-2-958-8446 HP: 82-10-2503-7311
Email: shheo73@khu.ac.kr

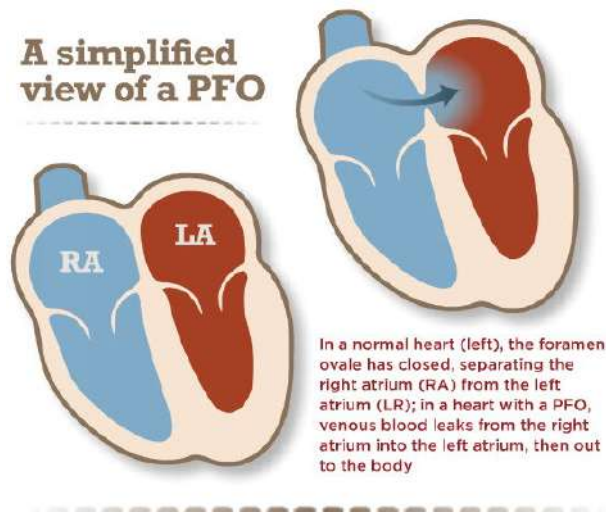


Figure 1. Schematic view of patent foramen ovale from the American Heart Association. http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/More/CardiovascularConditionsofChildhood/Patient-Foramen-Ovale-PFO_UCM_469590_Article.jsp.

많은 색전성 뇌졸중 (embolic stroke of undetermined source [ESUS])으로 생각되는데, 열린타원구멍이 그 원인이 되는 경우가 ESUS 환자의 약 40%를 차지할 것이라는 보고가 있다.¹¹

2. 열린타원구멍의 진단

다양한 검사를 통해 열린타원구멍과 우좌단락 (right-to-left shunt)를 확인할 수 있는데, 그중 경식도 심초음파 (transesophageal echocardiography)가 표준검사 (gold standard)이다. 경식도 초음파 검사를 통해 열린타원구멍의 고위험 여부를 판단하는데 필요한 열린타원구멍의 크기, 심방중격동맥류의 동반여부 등을 확인할 수 있으며, 폐내단락 (intrapulmonary shunt) 여부도 확인 가능하다.¹² 하지만, 급성기 뇌졸중 환자에서는 의식저하, 흡인성 폐렴의 위험, 출혈 위험, 신체장애로 인한 협조의 어려움 등으로 시행이 어려운 경우도 있다. 생리식염수를 이용한 두개경유초음파 감시 (agitated saline transcranial Doppler monitoring)를 통해서도 정맥내로 주입한 미세색전신호를 두개내에서 확인하여 우좌단락 여부를 진단할 수 있다. 두개경유초음파는 경식도 심초음파와 비교해 비교적 안전하고 간단하며, 민감도와 특이도는 유사하다.¹³ 최근의 연구에 의하면 심장전산화단층촬영영혈관조영술 (cardiac computed tomography angiography, CCTA)을 이용해도 열린타원구멍을 정확하게 진단할 수 있다.¹⁴

3. 뇌졸중 발병원인으로서의 열린타원구멍

열린타원구멍은 TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) 분류에서 심장색전의 중등도 위험인자이다.¹⁵ ESUS 환자에서 열린타원구멍이 발견되는 경우 1/3

Table 1. RoPE score calculator¹⁷

Characteristic	points	RoPE score
No history of hypertension	1	
No history of diabetes	1	
No history of stroke or TIA	1	
Nonsmoker	1	
Cortical infarct on imaging	1	
Age, y		
18-29	5	
30-39	4	
40-49	3	
50-59	2	
60-69	1	
≥70	0	
Total score (sum of individual points)		
Maximum score (a patient < 30y with no hypertension, no diabetes, no history of stroke or TIA, nonsmoker, and cortical infarct)		10
Minimum score (a patient ≥70 y with hypertension, diabetes, prior stroke, current smoker, and no cortical infarct)		0

은 우발적으로 동반되는 것으로 특정한 상황에서 뇌졸중의 원인으로 작용하게 된다.¹⁶ ESUS 환자에서 발견된 열린타원구멍이 뇌졸중의 원인인지 아니면 그냥 동반된 상황인지를 판별하여 치료방침을 정하는 것이 매우 중요한데, 환자의 나이, 전통적인 위험인자, 뇌졸중의 분류 등을 함께 고려하게 된다. 환자의 임상양상, 뇌영상의 특징 등을 고려하여 Kent 등은 Risk of Paradoxical Embolism (RoPE) 점수를 개발하였다 (Table. 1).¹⁷ 이 점수가 높을수록 ESUS 환자에서 열린타원구멍과의 관련성이 높아진다.

또한, ESUS 환자에서는 열린타원구멍 외에 대동맥궁 죽상경화 (aortic arch atheroma), 발작성 심방세동 (paroxysmal atrial fibrillation) 등 몇몇 주요 동반 질환에 대한 평가와 감별이 중요하다. 이 두 질환과 비교하여 열린타원구멍이 있는 환자에서는 혈관위험인자가 적거나 없는 경우가 많고, 후순환 뇌경색인 경우가 더 많은 차이가 있다.^{18, 19} 하지만, 열린타원구멍의 크기, 심부정맥혈전증, 심방중격동맥류와 뇌경색 병변과의 관련성에 대해서는 아직까지 논란이 있다.⁴

4. 열린타원구멍의 치료

ESUS가 발생한 경우, 즉 심부정맥혈전증, 폐색전증, 기침이나 발살바조작이 뇌졸중 발생직전에 동반되면서 우좌 단락이 있는 경우 모순색전증 (paradoxical embolism)을 생각할 수 있다. 하지만, 이전 연구에서 심한 우좌단락이 뇌졸중 재발과의 관련성이 없다는 발표가 있었고, 또한, 심부정맥혈전증이 열린타원구멍이 있는 ESUS 환자에서 발견되는 확률이 매우 낮았다.^{4, 20}

Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study (PICSS)는 열린타원구멍 환자에서 아스피린과 와파린의 효과를 비교한 무작위 대조연구로, 전체 630명의 허혈 뇌졸중 환자 중 203명 (33.8%) 그리고 265명의 ESUS 환자 중 98명 (39.2%)에서 열린타원구멍이 발견되었다.²¹ 평균 24개월간 두 군을 추적관찰 하였을 때, 두 치료군에서 허혈 뇌졸중 재발률 및 사망률에 유의한 차이가 없었다 ($p=0.49$; HR 0.52 [95% CI, 0.16-1.67]; 2년 발생률 16.5% vs. 13.2%).

ESUS 환자에서 열린타원구멍 닫힘 시술의 효과를 연구한 세 개의 무작위배정 임상시험 결과가 몇 년 전에 발표되었는데 (the Evaluation of the STARFlex Septal Closure System in Patients With a Stroke and/or Transient Ischemic Attack Due to Presumed Paradoxical Embolism

Through a Patent Foramen Ovale [CLOSURE II], the Randomized Evaluation of Recurrent Stroke Comparing PFO Closure to Established Current Standard of Care Treatment [RESPECT], the Clinical Trial Comparing Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale Using the Amplatzer PFO Occluder with Medical Treatment in Patients with Cryptogenic Embolism [PC Trial]) 세 연구 모두 약물치료와 비교하여 닫힘 시술의 우월성을 입증하는데 실패하였고, 특히 CLOSURE I 연구에서는 새롭게 발생한 심방세동의 위험이 닫힘 시술을 시행한 군에서 유의하게 많았다.²²⁻²⁴ 이러한 실패는 부적절한 환자 선택 (색전성 뇌경색을 시사하는 피질 경색 환자가 적고 일과성허혈발작 환자가 다수 포함), 높은 시술 실패율 (10% 이상)과 기구 차이 (StarFlex vs. Amplatzer), 잘못된 연구 설계 (눈가림 해제 [unblinded] 및 선택 비뚤림 [selection bias]), 낮은 뇌졸중 재발률을 고려한 추적관찰 기간 설정 등이 결과에 부정적인 영향을 주었을 것으로 비판받았다.⁴

최근 Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulants versus Antiplatelet Therapy to Prevent Stroke Recurrence (CLOSE), Gore REDUCE 연구와 RESPECT 연구의 장기간 추적관찰 연구결과가 발표되었는데 세 연구 모두 뇌졸중의 발생률이 닫힘 시술을 시행한 군에서 약물치료군에 비해 의미있게 낮았다 (CLOSE 닫힘시술군 0% vs. 항혈소판제 치료군 6.0%, hazard ratio 0.03 [95% CI, 0.00-0.26]; Gore REDUCE 닫힘시술군 1.4% vs. 항혈소판제 치료군 5.4%, hazard ratio 0.23 [95% CI, 0.09-0.62]; RESPECT 닫힘시술군 3.6% vs. 항혈소판제/항응고제 치료군 5.8%, hazard ratio 0.55 [95% CI, 0.31-0.99]). 또한, CLOSE 연구에서 항혈소판제 치료군과 항응고제 치료군 사이에 통계적으로 유의한 결과의 차이는 없었다.⁵ CLOSE와 Gore REDUCE 연구는 이전 연구와 달리 MRI에서 명확한 ESUS가 있고, 우좌 단락이 확인된 환자만을 대상으로 하였고, 평균 3년 이상 장기간 추적관찰을 진행하였으며, 일차종결점 (primary outcome)에서 닫힘시술군의 대조군으로 항혈소판제 투여군만을 대상으로 하였다. 다만, Helex Septal Occluder와 Cardioform Septal Occluder 기구를 사용한 Gore REDUCE와 Interventional Cardiology Committee에서 승인받은 기구는 모두 사용가능했던 CLOSE 연구 (절반 정도의 환자에서 Amplatzer PFO occlude 사용) 모두 4.6-6.6%의 환자에서 시술후 새롭게 발생한 심방세동이 진단되었고 대조군과 비교하여 통계적으로 유의하게 많았다.^{5, 7} 이러한 임상시험

결과에 따라 ESUS 환자에서 환자의 나이, 열린타원구멍의 크기, 심방중격단락의 동반 여부 등을 통해 닫힘 시술 여부를 결정하는 것이 필요하며 조만간 진료지침 등이 변경될 것으로 예상된다. 다만, 근거가 조금 약한 개방 연구 (open label study)라는 점, 새롭게 발생하는 심방세동의 합병증 등을 고려할 필요가 있다.

열린타원구멍을 가진 허혈 뇌졸중환자에서 약물치료로 아스피린과 항응고제의 이차예방효과의 우열을 결정하기에는 관련근거가 부족하다.^{1, 21} PICSS에서 양군의 주요 출혈 발생률은 비슷했으나 경미한 출혈의 발생은 아스피린군보다 와파린군에서 많아 합병증 측면에서 항혈소판제를 좀더 우선해서 고려하기도 하였으나, CLOSE 연구에서는 통계적 유의성은 없으나 항혈소판제 치료군에 비해 항응고제 치료군의 결과가 더 좋은 경향을 보이고 있어 ESUS 환자를 대상으로 진행중인 Dabigatran Etxilate for Secondary Stroke Prevention in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source [RE-SPECT ESUS] 연구와 Rivaroxaban Versus Aspirin in Secondary Prevention of Stroke and Prevention of Systemic Embolism in Patients With Recent Embolic Stroke of Undetermined Source [NAVIGATE ESUS] 연구 결과에 따라 ESUS 환자에서 비비타민 K 억제 항응고제 (Non-vitamin K Oral anticoagulants, NOACs)를 사용하는 약물치료와 닫힘 시술과의 우월성 비교가 앞으로 더 필요할 것으로 예상된다.⁴

결론

열린타원구멍은 ESUS 환자에서 중요한 위험인자이다. 이 경우 경식도 심초음파 등을 통한 우좌단락의 정도와 열린타원구멍의 크기, 환자의 나이, 심방중격단락 등 임상적인 상황을 고려하여 치료방침을 정해야 한다. 열린타원구멍 닫힘 시술이 장기적으로 뇌졸중 예방에 도움이 될 수 있으나, 심방세동 발생 등의 부작용을 고려하여 아직 신중하게 결정할 필요가 있다.

REFERENCES

1. The writing group of clinical practice guideline for stroke. Clinical practice guideline for stroke, 2nd ed. Seoul: Clinical Research Center for Stroke 2012.
2. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160-2236.
3. Messé SR, Gronseth G, Kent DM, et al. Practice advisory: Recurrent stroke with patent foramen ovale (update of practice parameter) Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016;87:815-821.
4. Bang OY, Lee MJ, Ryoo S, Kim SJ, Kim JW. Patent Foramen Ovale and Stroke-Current Status. *Journal of stroke* 2015;17:229-237.
5. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *The New England journal of medicine* 2017;377:1011-1021.
6. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *The New England journal of medicine* 2017;377:1022-1032.
7. Sondergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *The New England journal of medicine* 2017;377:1033-1042.
8. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clinic Proceedings*; 1984: Elsevier: 17-20.
9. Lamy C, Giannesini C, Zuber M, et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. *Atrial Septal Aneurysm, Stroke* 2002;33:706-711.
10. Lechat P, Mas J, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *New England Journal of Medicine* 1988;318:1148-1152.
11. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:1172-1179.
12. Abushora MY, Bhatia N, Alnabki Z, Shenoy M, Alshaher M, Stoddard MF. Intrapulmonary shunt is a potentially unrecognized cause of ischemic stroke and transient ischemic attack. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2013;26:683-690.
13. Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovascular diseases* 2000;10:490-496.
14. Kim YJ, Hur J, Shim C-Y, et al. Patent foramen ovale: diagnosis with multidetector CT—comparison with transesophageal echocardiography. *Radiology* 2009;250:61-67.
15. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute

- Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
16. Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke* 2009;40:2349-2355.
17. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 2013;81:619-625.
18. Kim BJ, Sohn H, Sun BJ, et al. Imaging characteristics of ischemic strokes related to patent foramen ovale. *Stroke* 2013;44:3350-3356.
19. Kim BJ, Kim N-Y, Kang D-W, Kim JS, Kwon SU. Provoked right-to-left shunt in patent foramen ovale associates with ischemic stroke in posterior circulation. *Stroke* 2014;45:3707-3710.
20. Serena J, Marti-Fàbregas J, Santamarina E, et al. Recurrent stroke and massive right-to-left shunt: results from the prospective Spanish multicenter (CODICIA) study. *Stroke* 2008;39:3131-3136.
21. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002;105:2625-2631.
22. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *New England Journal of Medicine* 2012;366:991-999.
23. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *New England Journal of Medicine* 2013;368:1092-1100.
24. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *The New England journal of medicine* 2013;368:1083-1091.