

# 급성허혈뇌졸중의 혈관내재개통치료에 대한 최신 지견

정혜선

충남대학교 의과대학 신경과학교실, 대전충남 권역심뇌혈관질환센터

## An Update of Recent Guideline for the Endovascular Recanalization Therapy in Acute Ischemic Stroke

Hye Seon Jeong, MD, PhD

Department of Neurology, School of Medicine, Chungnam National University, Daejeon-Chungnam Regional Cerebrovascular Center, Daejeon, Korea

Endovascular recanalization therapy (ERT) has been proven its efficacy in improving prognosis of acute ischemic stroke with intracranial large artery occlusion. Before the DAWN and DEFUSE 3 trials, ERT was recommended for stroke patients who could be treated within 6 hours after the onset of symptoms and the prognosis after ERT has been known time-dependent. However, the most recently published 2 ERT trials performed more than time window of 6 hours showed significant efficacy of ERT to compare with conservative therapy in selected patients. Now we should apply the result of new trials of ERT in the extended time window clinically. Herein, the result of recent ERT trials and the predictive factors affecting prognosis beyond the concept of time in ERT will be discussed.

J Korean Neurol Assoc 36(3):145-151, 2018

**Key Words:** Endovascular procedures, Thrombectomy, Stroke

### 서 론

두개내큰동맥의 급성폐색에 의한 허혈뇌졸중 환자에서 폐색된 혈관의 빠른 재개통은 환자의 예후에 있어 매우 중요하다.<sup>1</sup> 큰혈관의 폐색에는 정맥내재조합조직플라스미노겐활성제(IV-rTPA) 치료의 효과가 떨어지기 때문에<sup>2</sup> 혈관내재개통치료(endovascular recanalization therapy, ERT)가 더 좋은 효과를 보일 것을 기대하였으나 초기의 대규모무작위연구에서는 IV-rTPA 치료에 비하여 그 효과를 입증하지 못하였다.<sup>3-5</sup> 그러나 2015년에 발표되었던 5개의 대규모무작위연구를 통하여 ERT가 IV-rTPA 단독치료에 비하여 월등히 예후를 개선시키는 결과를 보였고,<sup>6-10</sup> 이제 ERT는 두개내 큰동맥의 급성폐색으로 인한 허혈뇌졸중에 있어 필수적인 치료로

제시되고 있다.

한편 ERT의 우월성을 입증하였던 최근 연구들은 증상 발생으로부터 6시간 이내이면서 앞순환의 큰동맥폐색으로 인한 허혈뇌졸중 환자만을 대상으로 하였고, 초기의 ERT 연구들에 비하여 신속한 뇌 영상검사와 스텐트리트리버(stent-retriever)를 사용한 시술방법을 통하여 재개통시간을 단축시킴으로써 IV-rTPA 치료만 받은 군에 비하여 3개월째 좋은 예후를 보였다.<sup>6-10</sup> 또한 증상 발생으로부터 재개통까지 시간은 짧으면 짧을수록 예후가 더 좋은 경향을 보였다.<sup>11</sup> 그래서 대부분의 임상지침에서는 증상 발생으로부터 6시간 이내의 환자들에서 ERT를 고려할 것을 권장하고 있지만, 올해 초 발표된 DAWN과 DEFUSE 3 연구에서는 6시간 이후라도 일부 환자에서는 ERT가 고식적 치료에 비하여 효과적임을 증명하였다.<sup>12-13</sup>

본 종설에서는 마지막정상확인시간(last known normal time, LNT)에서 6시간 이후에 내원한 급성허혈뇌졸중 환자를 대상으로 시행되었던 DAWN과 DEFUSE 3 연구결과를 고찰하고, ERT를 받은 환자에 있어 예후를 결정하는 요인들과 연구가 제시하는 의의에 대하여 알아보고자 한다.

Received June 16, 2018 Revised July 7, 2018  
Accepted July 7, 2018

Address for correspondence: Hye Seon Jeong, MD, PhD  
Department of Neurology, Chungnam National University Hospital,  
282 Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 35015, Korea  
Tel: +82-42-280-7801 Fax: +82-42-280-8654  
E-mail: jeonghs1028@gmail.com

**본 론**

**1. 급성허혈뇌졸중의 혈전용해술에 대한 기존의 진료지침**

2015년 발표되었던 미국심장학회/미국뇌졸중학회(AHA/ASA)의 진료지침에서 물리적 혈전제거술의 일반적인 권고사항을 보면, 물리적혈전제거술을 고려하는 상황이라든가 정맥내 alteplase의 금기가 없는 환자에 대하여 투여할 것을 높은 수준으로 권고하고 있으며, 이때 중요한 것은 정맥내 alteplase를 투여한 후 임상적 호전 여부를 관찰하기 위하여 기다리지 말아야 한다는 점이다.<sup>14</sup> 즉 IV-rTPA가 가능한 환자는 가급적 빨리 투여하고, 추가 영상검사를 통하여 ERT를 하여야 하는 경우에는 기다리지 말고, 빨리 다음 치료단계로 넘어가야 한다.

그리고 다음과 같은 환자에서 stent retriever를 이용한 물리적혈전용해술을 받도록 높은 수준으로 권고하고 있는데, (1) 발병 전 수정 Rankin 척도(modified Rankin Scale, mRS) 0-1점, (2) 원인이 되는 내경동맥 또는 중대뇌동맥의 M1분절의 폐색, (3) 18세 이상의 나이, (4) National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) 6점 이상, (5) Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) 6점 이상, 그리고 (6) 증상 발생으로부터 6시간 이내에 혈관조영술을 시작할 수 있는 경우이며,<sup>14</sup> 이는 2015년 발표되었던 6개의 무작위대조군연구들(MR CLEAN, SWIFT PRIME, EXTEND-IA, ESCAPE, REVASCAT, THRACE)의 결과를 반영한 것으로 2018년 진료지침에서도 2015년 지침을 그대로 따르고 있다.<sup>15</sup>

2016년 국내에서 개정 발표된 진료지침에서도 마찬가지로 급성 앞순환큰동맥폐색으로 인한 중증 허혈뇌졸중 환자에서 예후를 개선시키기 위하여 6시간 이내에 ERT를 높은 수준으로 권고하고 있고, 일단 ERT의 적응증이 되면 가능한 빨리 시행하며, ERT 방법으로는 stent retriever를 이용한 물리적 혈전제거술을 우선적으로 권고하고 있다.<sup>16</sup> 한편, 큰동맥폐색 후 6시간이 지난 환자에 대하여서는 AHA/ASA의 2015년 진료지침에는 언급이 없었지만, 국내의 지침에서는 근거수준은 낮지만 다중기법영상을 이용하여 예상되는 이득과 안정성을 평가한 후 좋은 예후를 기대할 수 있는 환자에서 ERT를 고려하되 각 병원마다 선정기준을 규정하도록 권장하고 있다.<sup>16</sup>

**2. 새로운 연구의 배경**

6시간 이내에 시행된 ERT에 대하여 최근 발표된 무작위연구들의 메타분석을 보면, ERT를 받은 환자에서 응급실 도착부터 재개

통까지의 시간이 빠를수록 3개월째 기능적 독립을 보일 가능성이 더 높았다.<sup>11</sup> 또한, 재개통에 성공하였다 하더라도 재개통까지 1시간씩 지연될 때마다 신경학적 결손의 정도가 6.7%씩 나빠지며, 기능적 독립의 가능성이 5.2%씩 감소하는 결과를 보여 증상 발생부터 재개통까지 약 7.3시간이 경과한 후에는 IV-rTPA만 한 경우보다 이득이 별로 없어지므로 빠른 재개통이 환자의 예후를 결정하는데 있어 중요함을 강조하고 있다.<sup>11</sup>

그러나 임상에서 환자를 볼 때 LNT으로부터 6시간이 지난 환자라 할지라도 증상에 비하여 뇌경색이 많이 진행하지 않아 ERT를 진행하는 경우도 있고, 증상 발생으로부터 이미 6시간이 지나 ERT를 하지 않았지만 이후로도 병변이 계속 진행되는 환자들도 볼 수 있기 때문에 6시간이라는 기준을 임상에서 엄격하게 적용하기는 어렵다. 재개통시간이 예후와 관련이 없다는 연구결과들이 많이 보고되었는데, 한 연구에서는 LNT로부터 8시간 이후인 환자에서 다중영상분석을 통하여 허혈반응영이 큰 환자들에서 ERT를 시행한 결과, 좋은 예후를 보일 가능성이 재개통이 되지 않은 경우 23%, 재개통이 된 경우 52%로 유의하게 환자의 예후가 개선되었다.<sup>17</sup> 뇌관류영상 소견에 따른 혈관재개통의 효과를 알아보았던 DEFUSE 2 연구에서 관류확산불일치(perfusion-diffusion mismatch)가 뚜렷하여 표적불일치(target mismatch)<sup>18</sup>를 만족하는 환자만으로 하위 분석을 하였을 때, 증상 발생으로부터 재개통시간은 환자의 예후와 관련이 없었다.<sup>19</sup> 이는 주로 증상 발생부터 ERT 시작까지의 시간이 길더라도, 관류확산불일치가 뚜렷하고 혈관이 성공적으로 재개통이 된다면 시간과 상관없이 좋은 예후를 보일 수 있음을 의미한다. 그래서 이렇게 관류확산불일치로 환자를 선별하고, ERT를 통하여 재개통에 성공한 환자들의 예후를 보면 6시간 이내에 치료를 받은 환자와 6시간 이후에 치료를 받은 환자에서 기능적 독립(mRS 0-2)을 보이는 비율이 각각 59%, 54%로 별로 차이가 나지 않았다.<sup>19</sup> 결국 증상 발생으로부터 시간이 경과하였다 하더라도 관류확산불일치가 뚜렷한 경우에는 ERT를 통하여 좋은 예후를 기대할 수 있음을 알 수 있었다. 이러한 분석들을 바탕으로 6시간 이후에 내원한 환자들을 대상으로 한 대규모무작위연구들이 진행되게 되었다.

**3. 뇌졸중 발생 6시간 이후의 환자들을 대상으로 한 연구결과(DAWN, DEFUSE 3)**

**1) 대상과 방법**

2018년 2월 두 개의 대규모연구가 발표되었는데, 신경학적 결손과 뇌경색 사이의 불일치를 보이는 발병 6시간에서 24시간 이내의

뇌졸중에서 혈전제거술(Diffusion Weighted Image or CT assessment with clinical mismatch in the triage of wake-up and late presenting strokes undergoing neurointervention with Trevo, DAWN)<sup>12</sup>과 관류영상을 통하여 선정된 발병 6시간에서 16시간 이내의 뇌졸중에서 혈전제거술(Endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke 3, DEFUSE 3)<sup>13</sup>이다. 두 연구 모두 전향성, 무작위배정, 대조군 비교, 다기관 제3상 임상연구로, 정해진 시간 이내 내원한 뇌졸중 환자를 각각 ERT와 고식적 치료 군으로 배정하여 ERT의 효과와 안전성을 비교한 연구이다. 방법은 두 연구 모두 adaptive-enrichment design을 따랐는데, 이는 ERT가 기존치료에 비하여 1차 평가변수 측면에서 우월할 가능성에 대하여 연구가 진행되는 동안 중간 분석을 하여 연구지속여부를 결정하는 것으로, 연구의 효율성을 높이고, 빠른 결론을 도출

할 수 있는 설계방법이다. 특히 DAWN 연구의 경우, 적은 환자수로 인하여 연구결과의 유의성이 떨어질 수 있는 점을 감안, 이를 보정하기 위한 bayesian probability라는 통계적인 방법을 채택하여 표준치료에 비하여 ERT의 우월성을 입증하고자 하였다. 각 연구의 선정 및 선정제외 기준은 Table과 같다.

효과 측면의 1차 평가변수는 두 연구에서 약간의 차이가 있다. DAWN 연구는 많은 기존연구에서 90일째 mRS를 기능적 독립의 기준인 mRS 0-2와 3-6으로 이분하여 예후를 분석하였던 것과는 달리 utility weighted mRS를 1차 평가변수로 채택하였는데, 이는 기존의 mRS 점수에 환자의 삶의 질 측면의 가중치를 부여한 새로운 mRS 점수 체계로서 기존 연구들보다 좀 더 환자 중심에서 치료의 이득을 평가할 수 있다는 장점이 있다.<sup>20</sup> DEFUSE 3 연구의 1차 평가변수는 90일째 mRS의 점수 분포이며, 두 연구에서 모두 기존

**Table.** Clinical and neuroimaging inclusion criteria of the DAWN and DEFUSE 3 trials

<p><b>DAWN</b></p> <p>Clinical inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinical signs and symptoms consistent with the diagnosis of an acute ischemic stroke, and subject belongs to one of the following subgroups:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- Subject has failed IV-rTPA therapy (defined as a confirmed persistent occlusion 60 min after administration)</li> <li>- Subject is contraindicated for IV-rTPA administration</li> </ul> </li> <li>• Age <math>\geq 18</math></li> <li>• Baseline NIHSS <math>\geq 10</math> (assessed within one hour of measuring core infarct volume)</li> <li>• Subject can be randomized between with 6 to 24 hours after time last known well</li> <li>• No significant pre-stroke disability (pre-stroke mRS must be 0 or 1)</li> <li>• Anticipated life expectancy of at least 6 months</li> <li>• Subject willing/able to return for protocol required follow up visits</li> <li>• Subject or subject's legally authorized representative has signed the study informed consent form</li> </ul> <p>Neuroimaging Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&lt; 1/3</math> MCA territory involved, as evidenced by CT or MRI</li> <li>• Occlusion of the intracranial ICA and/or MCA-M1 as evidenced by MRA or CTA</li> <li>• Clinical Imaging Mismatch defined as one of the following on MR-DWI or CTP-rCBF maps:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- Group A: age <math>\geq 80</math> years, NIHSS <math>\geq 10</math>, infarct volume <math>&lt; 21</math> mL</li> <li>- Group B: age <math>&lt; 80</math> years, NIHSS <math>\geq 10</math>, infarct volume <math>&lt; 31</math> mL</li> <li>- Group C: age <math>&lt; 80</math> years, NIHSS <math>\geq 20</math>, infarct volume <math>&lt; 51</math> mL</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>DEFUSE 3</b></p> <p>Clinical inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Signs &amp; symptoms consistent w/ the diagnosis of acute anterior circulation ischemic stroke</li> <li>• Age 18-90 years</li> <li>• Baseline NIHSS <math>\geq 6</math> and remains <math>\geq 6</math> immediately prior to randomization</li> <li>• Endovascular treatment can be initiated (femoral puncture) between 6 and 16 hours of stroke onset. Stroke onset is defined as the time the patient was last known to be at their neurologic baseline (wake-up strokes are eligible if they meet the above time limits)</li> <li>• Modified Rankin Scale less than or equal to 2 prior to qualifying stroke (functionally independent for all ADLs)</li> <li>• Patient/Legally Authorized Representative has signed the Informed Consent form.</li> </ul> <p>Neuroimaging Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Initial infarct volume (ischemic core) <math>&lt; 70</math> mL)</li> <li>• Ratio of volume of ischemic tissue/initial infarct volume <math>\geq 1.8</math></li> <li>• Absolute volume of potentially reversible ischemia (penumbra) <math>\geq 15</math> mL</li> </ul>

NIHSS; national institute of health stroke scale, mRS; modified Rankin Scale, MCA; middle cerebral artery, CT; computed tomography, MRI; magnetic resonance imaging, ICA; intracranial carotid artery, MRA; magnetic resonance angiography, CTA; computed tomography angiography, MR-DWI; magnetic resonance diffusion weighted image, CTP-rCBF; computed tomography perfusion-regional cerebral blood flow, ADLs; activities of daily living.

에 많이 사용되었던 기능적 독립(mRS 0-2)의 비율을 추가적인 1차 평가변수로 하였다. 안전성 평가변수는 DAWN 연구는 90일째 뇌졸중 관련 사망률, 5일 이내 신경학적 악화(NIHSS 4점 이상 증가), 24시간 이내 증상뇌출혈의 발생으로, DEFUSE 3 연구의 경우 90일째 사망률, 36시간 이내 증상뇌출혈, 5일 이내 신경학적 악화로 정하였다.

**2) DAWN 연구의 결과<sup>12</sup>**

DAWN 연구는 2014년 9월부터 시작되어 총 206명의 환자 중 107명이 ERT치료군, 99명이 대조군에 배정이 되었고, 연구설계에 따라 일차평가변수를 중간 분석한 결과 ERT가 표준 치료에 비하여 우월함이 입증(predictive probability of superiority of thrombectomy of at least 95%)되어 2017년 2월, 연구 31개월 만에 조기 종료되었다. 환자들의 평균 나이는 각각 69세, 70세였고, IV-rTPA를 투여받은 환자는 두 군에서 각각 5명, 13명이었다. LNT부터 무작위배정까지 시간의 중앙값은 각 군에서 12시간, 13시간이었다. ERT를 받은 107명의 환자 중 90명(84%)이 Thrombolysis in cerebral infarction (TICI) grade 2b-3로 재관통에 성공하였고, 일차평가변수인 90일째 utility weighted mRS 점수가 ERT군과 대조군에서 각각 5.5±3.8과 3.4±3.1 (posterior probability of superior >0.999)이었고, 90일째 기능적 독립의 비율도 49%와 13% (posterior probability of superior >0.999)로 ERT의 우월한 효과를 입증하였다. 안전성 비교변수인 90일 이내 뇌졸중 관련 사망이나 24시간 이내 증상뇌출혈의 발생은 두 그룹에서 유의한 차이를 보이지 않았다.

발생으로부터 무작위배정 전까지 시간을 12시간을 기준으로 나누어 90일째 기능적 독립(mRS 0-2)을 비교하였을 때, 6-12시간내 배정된 환자군은 ERT와 대조군에서 각각 54%와 20%, 12-24시간내 환자들은 44%와 8%로 나타나, 시간에 따라 ERT의 효과에는 변하지 않았다. Mismatch criteria에 따라 group A, B, C (Table)로 나누는 하위 분석에서도 뇌경색의 부피가 가장 큰 환자들이 포함된 C그룹을 제외한 A, B그룹에서 ERT의 효과는 변하지 않았다. 성별, 나이, 내원시 NIHSS, 폐색 부위, 치료시작까지의 시간 등에 대한 하위군 분석에서도 ERT의 이득은 일관되게 나타났다.

**3) DEFUSE 3 연구의 결과<sup>13</sup>**

DEFUSE 3는 2016년 5월에 시작하여 2017년 5월에 DAWN 연구결과가 발표되면서 환자 모집을 중단하였고, 중간 분석을 통하여 ERT의 우월성을 입증한 뒤 역시 조기에 종료되었다. 총 182명의 환자가 포함되었고 92명이 ERT, 90명이 대조군에 각각 배정되

었다. ERT군과 대조군에서 나이의 중간값은 각각 70, 71세였고, IV-rTPA를 받은 환자는 각각 10명과 8명이었다. 허혈중심부피(ischemic core volume)의 중간값은 각 군에서 9.4 mL와 10.1 mL였다. 일차평가변수인 90일째 mRS의 중간값은 ERT군이 3, 대조군이 4였고, 90일째 기능적 독립(mRS 0-2)을 보인 환자의 비율은 두 군에서 각각 45%, 17%으로 ERT군에서 환자의 예후가 유의하게 더 좋았다. 안전성 비교변수인 90일 이내 사망률은 대조군이 ERT군에 비하여 더 높은 경향을 보였다(26% vs. 14%; *p*=0.05).

증상 발생부터 무작위배정까지 걸린 시간별 하위군 분석에서 9시간 이내에 내원한 환자에 비하여 9시간 이후에 내원한 환자들 이 ERT에 의하여 90일째 기능적 독립을 보인 경우가 대조군에 비하여 유의하게 많아, 9-12시간의 경우 3배, 12시간 이후에 내원한 경우 6배나 되었다. 허혈중심의 부피에 따라 <10 mL, 10-25 mL, >25 mL로 분류하였을 때에는 세 그룹에서 모두 대조군에 비하여 ERT군에서 90일째 기능적 독립의 가능성이 2배에서 4.4배까지 높았으며, 치료 전 NIHSS, 나이, 성별, ASPECT점수, 폐색 부위, 심방세동 여부에 따른 하위군 분석에서도 대조군에 비하여 ERT군의 예후가 일관되게 좋은 결과를 보였다. DEFUSE 3에 비하여 선정 기준이 엄격하였던 DAWN 연구의 기준을 만족하는 환자와 그렇지 못한 환자(NIHSS 6-9 또는 허혈중심의 부피 52-70 mL)로 나누어 분석하였을 때에도 두 하위군에서 모두 ERT치료를 받은 경우 90일째 기능적 독립을 보일 가능성이 각각 대조군의 2.4배와 3배로 나타나 DAWN 연구의 선정기준보다 신경학적 결손이 가볍거나, 혹은 허혈손상이 더 진행된 환자라 하여도 ERT가 효과적일 수 있다는 것을 보여줬다.

**4) 고찰**

두 연구는 뇌졸중 발병 6시간 이후에 내원한 앞순환큰동맥폐색 환자에서 증상과 뇌경색의 진행 정도에 현저한 차이가 있거나, 혹은 관류영상을 통하여 target mismatch를 보이는 경우 최대 24시간까지 ERT가 고식적 치료에 비하여 환자의 예후가 좋아지는 것을 입증하였다. ERT의 효과는 환자의 나이, 성별, 치료 전 신경학적 결손 정도, 폐색 부위에 따라서도 크게 변하지 않았다.

두 연구에서 볼 수 있는 가장 중요한 발견은 6시간 이후라도 영상 소견을 통하여 환자를 잘 선택하여 ERT를 통하여 성공적인 재관류가 이루어 진다면 좋은 예후를 기대할 수 있다는 점이다. DAWN 연구에서 LNT부터 무작위배정까지의 시간을 12시간을 기준으로 6-12시간 vs. 12-24시간으로 나누어 비교하였을 때 시간이 경과하여도 ERT의 이득은 줄어들지 않았으며, 오히려 12-24시간대 환자가 ERT를 받은 경우 좋은 예후를 보일 확률이 대조군의

2.4배로 6-12시간대의 환자의 1.8배 보다 더 많은 차이를 보였다. DEFUSE 3 연구에서도 마찬가지로 LNT부터 무작위배정까지의 시간을 9시간 이내, 9-12시간, 12시간 이후로 나누어 ERT와 대조군을 비교하였을 때, 12시간 이후에 ERT를 받은 환자들이 3개월째 기능적 독립을 보일 확률이 대조군의 6배로 가장 높았다. 오히려 9시간 이내에 ERT를 받은 경우에서 ERT의 효과가 대조군에 비하여 유의하지 않은 것으로 나타났다. 결론적으로 기존의 6시간 이내의 환자를 대상으로 하였던 ERT연구에서 증상 발생으로부터 재관류까지의 시간이 환자의 예후 결정에 매우 중요하였던 반면, 6시간 이후의 환자의 경우에는 영상을 통하여 뇌경색이 얼마나 진행하였는지 판단하는 이른바 "tissue clock"이 ERT를 받은 환자를 선정하고 예후를 예측하는데 더 중요하다고 할 수 있다.

이렇게 6시간 이후의 환자에서 시간과 예후의 상관관계가 성립되지 않는 이유는 측부순환(collateral circulation)으로 설명할 수 있다. 측부순환은 허혈반응조직에는 뇌혈류를 유지하여 뇌경색의 확장과 출혈변환을 낮추어 결과적으로 치료 가능한 시간 범위를 확장시키는 효과가 있으며, 혈전으로 내인성 또는 외인성 조직 플라스미노겐활성제를 지속적으로 노출시켜 재개통의 가능성을 높이며 재폐색의 위험을 낮추는 효과가 있다.<sup>21</sup> 그래서 측부순환이 좋은 환자는 측부순환이 불량한 환자에 비하여 ERT 후 재개통률이 높으며 예후가 좋고,<sup>22,23</sup> 측부순환이 불량한 환자는 아무리 빨리 재개통이 되더라도 좋은 예후를 보일 가능성이 낮아진다.<sup>24</sup> 한 연구에서는 큰혈관폐색에 의한 뇌경색의 진행 정도를 2가지 시나리오로 나누어 측부순환이 좋은 환자는 뇌경색이 천천히 진행되는 "slow progressor", 측부순환이 불량한 환자는 빨리 진행되는 "fast progressor"로 지칭하여 측부순환의 생물학적 특성이 다르다고 보고하였다.<sup>25</sup> 최근에 DAWN과 DEFUSE 3 연구는 이상적인 관류확산불일치를 보이는 환자들을 선별하여 포함하였기 때문에 선정된 대부분의 환자들이 "slow progressor"였을 것으로 예상할 수 있고, 그렇기 때문에 재관류까지 걸린 시간은 예후에 크게 영향을 미치지 않았고, 결과적으로 ERT를 통한 재개통 여부가 예후를 결정하였을 것으로 보인다. 실제 6시간 이내의 환자를 대상으로 하였던 MR CLEAN과 THRACE 연구에서 증상 발생부터 시술 전까지 시간에 따른 허혈중심부피가 DEFUSE 3와 DAWN 연구의 경우를 비교하여 볼 때, DEFUSE 3와 DAWN 연구에서 뚜렷하게 시간이 오래 지난 뒤에도 허혈중심부피가 작은 것을 알 수 있다.<sup>26</sup>

한편, 6시간 이내 연구의 메타분석과 DAWN, DEFUSE 3 연구의 결과를 비교하여 봤을 때, ERT군에서 3개월째 좋은 예후를 보일 가능성은 각각 46, 48, 44%로 비슷하였던 반면, 대조군의 예후는 시간에 따라 뚜렷한 차이를 보인다.<sup>11-13</sup> 6시간 이내의 메타분석

에서 3개월째 좋은 예후를 보인 환자들은 대조군에서 26.5%였던 반면,<sup>11</sup> DAWN과 DEFUSE 3 연구의 대조군에서는 각각 13%와 16%에 불과하였다.<sup>12-13</sup> 이렇게 6시간 이내 연구와 6시간 이후 연구의 대조군의 예후가 다른 이유는 IV-rTPA의 투여 여부를 들 수 있다. 6시간 이내 연구의 메타분석에서 IV-rTPA를 받은 환자는 88%나 되었지만, DAWN과 DEFUSE 3는 각각 14%와 9%만이 IV-rTPA를 투여받았다.<sup>11-13</sup> 아직까지 IV-rTPA는 4.5시간으로 투여 가능 시간이 한정되어 있기 때문에 LNT로부터 6시간 이후의 환자들은 거의 치료를 못한 것이다. 큰동맥폐색은 IV-rTPA만으로는 재개통이 되기 어렵다고 알려져 있지만,<sup>2</sup> 실제 큰동맥폐색 환자의 일부에서는 IV-rTPA만으로도 재개통이 이루어지기도 하고, 또한 IV-rTPA가 폐색 원위부 혈류를 개선시켜 측부순환에 도움을 줄 수 있는 것으로 알려져 있다. 실제 ERT를 받은 경우에도 시술 전 IV-rTPA를 투여한 경우 혈전의 용해를 도와 시술시간이 단축되고 재개통률이 증가하였다는 결과도 있다.<sup>27</sup> 결과적으로 6시간 이후의 환자들에서 대조군은 IV-rTPA도 투여받지 못하고, ERT도 받지 못하였기 때문에 상대적으로 더 나쁜 예후를 보였을 것으로 해석할 수 있다.

#### 4. 새로운 진료지침 제시

2018년 개정 발표된 미국심장학회/미국뇌졸중학회의 허혈뇌졸중의 초기치료에 대한 진료지침에서는 6시간 이후에 시행된 ERT에 대한 두 연구 결과를 적극적으로 반영한 새로운 권고사항을 제시하고 있다.<sup>15</sup> LNT부터 6시간에서 16시간 이내에 내원한 환자 중에서 앞순환큰동맥폐색이 있으면서 DAWN과 DEFUSE 3 연구의 선정기준을 충족하는 선택적인 환자들에 있어서 물리적 혈전제거술을 높은 증거수준으로 권장하고 있다. LNT부터 16시간에서 24시간에 내원한 앞순환큰동맥폐색 환자에 있어서는 DAWN 연구의 선정기준을 충족하는 환자들에 있어서 물리적혈전제거술이 타당하고 명시하였다. 그러나 진료지침 내에 단지 임상연구의 "선정기준을 충족하는 환자들"이라고 하는 것보다는 임상에서 빠르게 적용할 수 있는 간략하고도 명확한 기준을 제시가 필요할 수 있다.

또한 두 연구의 결과를 바탕으로 증상 발생 6시간 이후에 내원한 환자의 혈관내재개통술에 대하여 국내 진료지침에도 개정이 필요해 보인다. 그리고 두 연구에서는 환자의 영상선정기준에 있어 자동화된 MRI 분석소프트웨어인 RAPID를 이용하였는데, 아직까지 국내에서는 널리 도입되지 않았고 숙달된 인력이 없기 때문에 두 연구의 영상선정기준을 그대로 적용할 수 없다는 문제점도 있다. 그래서 Table처럼 RAPID를 이용하여 정확한 용적과 비율을

계산하여 영상선정기준으로 제시하기보다는 임상증상, 확산영상, 관류영상 간 불일치의 기준을 임상에서 보다 쉽게 적용할 수 있는 기준을 제시하는 것이 필요하다. 뇌졸중 및 혈관내시술 전문가들의 폭넓은 의견 수렴 및 토론이 필요할 것으로 보인다.

### 5. 국내의 ERT 동향

허혈뇌졸중의 급성기 치료는 ERT의 성공적인 결과와 함께 IV-rTPA 치료에서 한 단계 더 발전을 하였다고 할 수 있고, 이제 급성기 치료에 있어 ERT는 안 할 수 없는 치료로 많은 의료진들에게 인식되고 있다. 국내의 연구결과를 따르면 2008년부터 2013년까지 전체 허혈뇌졸중 환자의 4.6%가 ERT를 받았다고 한다.<sup>28</sup> 그러나 아직까지 ERT의 치료지침은 증상 발생에서 6시간 이내로 한정되고 있고, 국내 보고에서 큰동맥폐색에 의한 뇌졸중일 가능성이 높은 NIH뇌졸중척도 10점 이상의 중증뇌졸중 환자 비율이 약 20%임을 감안할 때, 실제로는 더 많은 환자들이 ERT의 대상이었을 것이라 예상할 수 있다. 연구에서 제시하고 있는 제한시간은 의료진에게 치료를 결정하는 타당한 근거를 제시할 수 있지만, 실제 임상에서 환자를 진료하다 보면 지침에서 벗어나는 시간대에 내원한 환자들에서도 적극적인 ERT를 고려하는 경우도 있다. 더욱이 이번 연구결과를 통하여 증상 발생으로부터 오랜 시간이 경과한 후에도 일부의 환자에서는 ERT가 효과적일 수 있음이 증명되면서 앞으로는 더 많은 환자들이 ERT를 받을 것으로 예상된다.

최근 발표된 국내의 다기관 전향적 뇌졸중 환자등록체계인 Clinical Research Collaboration for Stroke in Korea (CRCS-K)에 2011년 5월부터 2012년 12월까지 등록되었던 환자를 대상으로 하였던 분석을 보면, 확산강조영상에서 뇌경색을 확인할 수 있는 6,742명의 환자 중 발생 6시간에서 24시간에 내원하여 ERT의 대상이 될 수 있는 환자는 31.8%인 2,145명이었고, DAWN 연구의 선정기준을 만족하는 환자는 1.1%인 77명에 불과하였다.<sup>29</sup> 그러나 이것을 국내 전체 뇌졸중발병률에 대입하여 보면 연간 27,477명의 환자가 ERT의 잠재적 대상이며, DAWN 선정기준에 만족하여 ERT를 진행하게 되는 환자는 연간 1,331명이나 된다.<sup>29</sup> 또한 DAWN 연구의 선정기준이 엄격하여, DEFUSE 3 연구에 선정되었던 환자들의 약 40% 정도가 DAWN 기준을 만족하지 못하였음을 감안할 때, DEFUSE 3의 선정기준을 적용한다면 더 많은 환자가 ERT의 대상이 될 수 있을 것으로 예측된다.<sup>29</sup> 6시간 이후에 내원하더라도 ERT의 잠재적 대상임을 인지하고 이런 환자들에 대한 빠른 판단과 검사가 필요한데, 아직까지 국내의 초급성뇌경색 환자의 critical pathway (CP)는 6시간 이내의 환자들이 주요 대상이

기 때문에 6시간 이후의 환자에게 대하여서도 CP의 적용을 확대하고 응급치료체계를 마련하는 게 필요하다.

## 결론

큰혈관이 막힌 심각한 뇌졸중 환자들이 ERT를 통하여 극적으로 호전되는 것을 임상에서 자주 접하다 보면, ERT의 발전과 함께 뇌졸중 치료의 패러다임이 바뀌었다고 하여도 과언이 아님을 알게 된다. 그렇다 보니 한 명이라도 더 적극적으로 ERT를 하고자 노력하게 되고, 응급실에 대상 환자가 내원하게 되면, 도착하였을 때부터 모든 뇌졸중 관련 의료인력이 그 환자에게 집중이 된다. 앞으로 ERT가 확대 시행된다면 포괄뇌졸중센터에 더 많은 인력과 시설적 뒷받침이 필요할 것이다. 뿐만 아니라, 6시간 이후에 포괄뇌졸중센터에 도착하는 많은 환자들이 도심과 멀리 떨어진 지역에 거주하여 지역병원을 거쳐서 오는 경우가 많은데, 병원 전 이송단계를 조직적으로 개선시키고, 지역병원과 포괄뇌졸중센터의 유기적인 협력이 필요하다. 또한 정부차원의 시설적 지원과 인력자원에 대한 수급과 보상이 동반되어야 할 것이다.

## REFERENCES

1. Khatri P, Abruzzo T, Yeatts SD, Nichols C, Broderick JP, Tomsick TA, et al. Good clinical outcome after ischemic stroke with successful revascularization is time-dependent. *Neurology* 2009;73:1066-1072.
2. Lee KY, Han SW, Kim SH, Nam HS, Ahn SW, Kim DJ, et al. Early recanalization after intravenous administration of recombinant tissue plasminogen activator as assessed by pre- and post-thrombolytic angiography in acute ischemic stroke patients. *Stroke* 2007;38:192-193.
3. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013;368:893-903.
4. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:904-913.
5. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:914-923.
6. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009-1018.
7. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:1019-1030.
8. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2285-2295.
9. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic

- stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2296-2306.
10. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11-20.
  11. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CB, Dippel DW, et al. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1279-1288.
  12. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018;378:11-21.
  13. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med* 2018;378:708-718.
  14. 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;46:3020-3035.
  15. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, 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.
  16. Hong KS, Ko SB, Yu KH, Jung C, Park SQ, Kim BM, 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.
  17. Ribo M, Flores A, Rubiera M, Pagola J, Sargento-Freitas J, Rodriguez-Luna D, et al. Extending the time window for endovascular procedures according to collateral pial circulation. *Stroke* 2011;42:3465-3469.
  18. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, Mlynash M, Wechsler LR, Jovin TG, et al. Magnetic resonance imaging profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2012;11:860-867.
  19. Lansberg MG, Cereda CW, Mlynash M, Mishra NK, Inoue M, Kemp S, et al. Response to endovascular reperfusion is not time-dependent in patients with salvageable tissue. *Neurology* 2015;85:708-714.
  20. Chaisinanunkul N, Adeoye O, Lewis RJ, Grotta JC, Broderick J, Jovin TG, et al. Adopting a patient-centered approach to primary outcome analysis of acute stroke trials by use of a utility-weighted modified rankin scale. *Stroke* 2015;46:2238-2243.
  21. Bang OY, Goyal M, Liebeskind DS. Collateral circulation in ischemic stroke: assessment tools and therapeutic strategies. *Stroke* 2015;46:3302-3309.
  22. Liebeskind DS, Jahan R, Nogueira RG, Zaidat OO, Saver JL; SWIFT Investigators. Impact of collaterals on successful revascularization in Solitaire FR with the intention for thrombectomy. *Stroke* 2014;45:2036-2040.
  23. Leng X, Fang H, Leung TW, Mao C, Xu Y, Miao Z, et al. Impact of collateral status on successful revascularization in endovascular treatment: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis* 2016;41:27-34.
  24. Jeong HS, Kwon HJ, Song HJ, Koh HS, Kim YS, Lee JH, et al. Impacts of rapid recanalization and collateral circulation on clinical outcome after intraarterial thrombolysis. *J Stroke* 2015;17:76-83.
  25. Rocha M, Jovin TG. Fast versus slow progressors of infarct growth in large vessel occlusion stroke: clinical and research implications. *Stroke* 2017;48:2621-2627.
  26. Albers GW. Late window paradox. *Stroke* 2018;49:768-771.
  27. Pfefferkorn T, Holtmannspötter M, Patzig M, Brückmann H, Ottomeyer C, Opherck C, et al. Preceding intravenous thrombolysis facilitates endovascular mechanical recanalization in large intracranial artery occlusion. *Int J Stroke* 2012;7:14-18.
  28. Kim BJ, Park JM, Kang K, Lee SJ, Ko Y, Kim JG, et al. Case characteristics, hyperacute treatment, and outcome information from the clinical research center for stroke-fifth division registry in South Korea. *J Stroke* 2015;17:38-53.
  29. Lee KJ, Kim BJ, Kim DE, Ryu WS, Han MK, Kim JT, et al. Nationwide estimation of eligibility for endovascular thrombectomy based on the DAWN trial. *J Stroke* 2018;20:277-279.