임상 추론: 언어장애 발생 3시간 만에 응급실을 방문한 82세 남자

정종원 김범준^a

삼성서울병원 신경과, 경희대학교병원 신경과^a

Clinical Reasoning: An 82-Year-Old Man with Aphasia within 3 Hours from Onset

Jong-Won Chung, MD, Bum Joon Kim, MD^a

Department of Neurology, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

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

J Korean Neurol Assoc 38(1):70-76, 2020

중 려

82세 남자가 증상 발현 전날 저녁 11시 30분에 잠들었는데, 보 호자가 새벽 2시에 일어나서 보니 말을 하지 못하고 우측 팔에 위 약감이 생겨 새벽 2시 30분에 응급실로 방문하였다. 환자는 평소 심방세동이 있어 꾸준히 약을 복용하던 중 발치를 위하여 5일 전에 먹고 있던 약을 중지하였다. 응급실 방문 시 혈압은 185/95 mmHg, 맥박은 89회, 체온은 36.4도였다. 환자는 신경학적 진찰에서 언어 는 1단계 지시에 수행이 가능하고, 단어를 말하지만 의미 있는 구

나 문장을 만들지 못하였다. 따라 말하기도 단어 정도 가능하였 고, 이를 대기는 불가능하였다. 우측 상지에서 Medical Research Council grade 4점 정도의 위약감이 보였고, 경미한 안면마비가 관찰되었으나 하지의 위약감은 뚜렷하지 않았다. National Institute of Health (NIH) 뇌졸중척도는 4점이었다. 응급실에 도착할 때 시 행한 혈당검사는 110 mg/dL였고 이외에 혈액검사 결과는 아직 나오지 않은 상태이다. 응급실 도착 후 비조영증강 뇌 computed tomography (CT)를 시행하였으며, 출혈은 관찰되지 않았다 (Fig. 1).

Received October 21, 2019 Revised December 24, 2019

Accepted December 24, 2019

Address for correspondence: Bum Joon Kim, MD

Department of Neurology, Kyung Hee University Hospital, 23

Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul 02447, Korea

Tel: +82-2-958-8499 Fax: +82-2-958-8490

E-mail: medicj80@hanmail.net

Figure 1. Non contrast computed tomography of the hyperacute ischemic stroke patient.

질문 1. 정맥혈전용해제의 사용 여부는?

정맥내재조합조직플라스미노겐활성제(intravenous-recombinant tissue plasminogen activator, IV-tPA)를 이용한 정맥내혈전용해술(intravenous thrombolysis)은 증상 발생 시점이 명확한 경우 증상 발생으로부터 4.5시간 이내에 시행하도록 권고하고 있다.¹ 그러나 잠에서 깨면서 발견되는 뇌경색을 포함하여 전체 뇌경색의 20-25% 정도는 증상 발생 시점이 명확하지 않다. 최근 증상 발생 시점이 명확하지 않는 경우 영상검사를 바탕으로 확산강조영상(diffusion weighted image, DWI)에서 병변이 보이는데, 액체감쇠 역전회복영상(fluid-attenuated inversion recovery image, FLAIR)에서 병변이 보이지 않는 경우(DWI-FLAIR mismatch) 실제 뇌경색이 발생한 시간으로부터 4.5시간 이내일 가능성이 높다는 근거를 이용하여 IV-tPA의 사용을 고려하는 연구 결과들이 발표되었다.² Magnetic Resonance Imaging-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset 연구에서도 이러한 환자들에게 IV-tPA를 사용하는 경우 사용하지 않은 환자에 비하여 3개월째 신경계장애가 적은 결과를 보여주었다.³

그러나 현재까지의 IV-tPA 사용과 관련된 권고사항은 환자의 증상 발생이 명확하지 않은 경우 마지막으로 정상적으로 관찰되었던 시간을 기준으로 IV-tPA 사용을 결정한다. 본 환자의 경우 마지막으로 정상적으로 관찰되었던 시점을 잠들기 전으로 하더라도 3시간 만에 응급실에 방문하였기에 IV-tPA의 적응증에 해당한다.¹ 증상 발생이 명확하지 않은 환자들을 대상으로 영상검사에 근거하여 혈관재개통치료를 하는 연구들이 진행되고 있어 이에 대한 결과들을 지켜봐야 할 것이다.

과거 80세 이상에서 IV-tPA 사용에 대하여 보험 문제가 있었으나 현재는 80세 이상의 환자에게서도 보험 적용하여 사용이 가능하다. 과거 많은 연구들에서 고령 환자에서의 IV-tPA 사용 시 뇌출혈 발생을 증가시키는 경향이 있었다. 또한 고령인 뇌경색 환자의 예후가 젊은 환자들에 비하여 좋지 않은 것은 잘 알려져 있다.⁴ 그러나 나이와 혈전용해제의 사용 사이에 영향을 연구한 연구들에서 의미 있는 교호작용(interaction)을 보이지 않았다.⁵ 따라서, 본 환자도 같이 80세 이상의 환자들에게도 적응증이 된다면 혈전용해제

를 사용해야 하며, 이로 인한 합병증을 빨리 진단하고 예방하기 위하여 혈전용해제 투여 중에는 15분 간격으로, 다음 6시간 동안은 30분 간격으로 신경학적 진찰을 시행하며, 목표에 맞게 적절한 혈압 조절이 필요하겠다.

본 환자는 NIH 뇌졸중척도 4점을 보였다. 현재 혈전용해제의 사용은 National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study (NINDS) 연구의 환자 등록기준에 따라 적응증이 만들어졌다. NINDS연구에서 경미한 뇌졸중의 경우는 제외되었으며, 이를 기준으로 NIH 뇌졸중척도 4점 미만으로 정의하여 신경학적 결손이 경미한 환자들은 IV-tPA 사용에서 제외하고 있다.⁶ 그러나 오로지 NIH 뇌졸중척도만으로 중증도를 판단하기는 어렵다. 환자가 시야장애가 있거나 말을 하지 못한다거나 보행이 불가능하다면 뇌졸중 후 생활에 있어 장애를 초래할 수 있으므로 NIH 뇌졸중척도와는 별개로 장애를 남기지 않는 경미한 뇌경색(non-disabling minor stroke)으로 보기는 어렵기 때문에 IV-tPA 사용을 고려해야 한다.⁷ 따라서, 본 환자의 경우처럼 언어장애가 심하게 있다면 IV-tPA의 사용을 고려할 수 있다. 그러나 장애를 남기지 않는 모든 경미한 뇌졸중 환자들까지 혈전용해제를 사용할

근거는 없다. NIH 뇌졸중척도 점수가 0점에서 5점 사이인 환자들을 대상으로 IV-tPA와 위약을 비교한 Effect of Alteplase vs Aspirin on Functional Outcome for Patients With Acute Ischemic Stroke and Minor Nondisabling Neurologic Deficits 임상시험이 경제적인 문제로 조기 종료되면서 두 군 간의 의미 있는 차이를 보여주지 못하였다.⁸ Table 1은 현재 대한뇌졸중학회 진료지침의 IV-tPA 사용 적응증이다.

몇몇 아시아 국가에서는 저용량 혈전용해제를 사용하고 있으나 혈전용해제의 표준용량(0.9 mg/Kg)과 저용량(0.6 mg/Kg)을 비교한 Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study 연구에서 저용량의 비열등성을 증명하지 못하였으므로 IV-tPA 표준용량을 사용하는 것이 권고된다.⁹ IV-tPA는 몸무게 Kg당 총 0.9 mg을 계산하여 10%는 1분 동안 정맥내대량주입(intravenous bolus)을 하고 나머지를 60분간 주입하되 총량이 90 mg을 넘지 않도록 한다. 그러나 표준용량을 쓰는 경우, 저용량에 비하여 증상뇌내출혈의 빈도를 증가시켰기에 뇌내출혈의 위험이 큰 환자에 한하여 제한적으로 저용량을 고려할 수 있을 것으로 생각된다.⁹

Table 1. IV-tPA 사용 적응증

신경학적 장애가 동반되고 경미하지 않은 허혈뇌졸중
신경학적 장애가 자발적으로 신속히 호전되지 않아야 함
신경학적 장애가 심한 환자는 치료 시 주의해야 함
거미막하출혈로 인한 증상이 아니어야 함
최근 3개월 이내에 두부 외상 및 뇌졸중이 없어야 함
최근 3개월 이내에 심근경색이 없어야 함
최근 21일 이내에 소화기 및 비뇨기계 출혈이 없어야 함
최근 14일 이내에 주요 수술을 시행하지 않았어야 함
최근 7일 이내에 압박 불가능한 동맥천자를 시행하지 않았어야 함
두개내출혈의 과거력이 없어야 함
혈압은 수축기혈압 185 mmHg 혹은 확장기혈압 110 mmHg 이내로 조절되어야 함
신체검진 당시 출혈 및 외상이 발견되지 않아야 함
경구 항응고제를 복용 중이라면 INR 1.7 이하여야 함
과거 48시간 이내 헤파린을 투여받았다면 aPTT 정상범위 내로 조절되어야 함
혈소판 수치는 100,000/mm ³ 여야 함
혈당 수치는 50 mg/dL 이상이어야 함
경련 후 발생한 신경학적 장애가 아니어야 함
CT에서 저음영 병변이 뇌반구의 1/3 이상인 다엽경색이 아니어야 함
환자 또는 보호자가 치료에 따르는 위험과 이득에 대하여 이해하고 있어야 함

Adapted from reference 11.

IV-tPA; intravenous-recombinant tissue plasminogen activator, INR; international normalized ratio, aPTT; activated partial thromboplastin time, CT; computerized tomography.

질문 2. 정맥혈전용해제의 사용 전에 필요한 검사 및 조치는?

IV-tPA 사용 전 영상검사는 반드시 필요하다. 일반적으로 비조영증강 CT를 사용하여 뇌출혈 여부를 확인한다. 비조영증강 CT에서 얻을 수 있는 정보가 제한적이나 중대뇌동맥 뇌경색 환자에서 보일 수 있는 초기 CT 징후인 1) 뇌경색 부위에 저음영이 나타나거나 2) 렌즈핵의 경계가 뚜렷하지 않게 되거나 3) 중대뇌동맥에서 고음영동맥징후(hyperdense artery sign)가 보이거나 4) 대뇌피질 고랑 소멸 혹은 5) 뇌섬엽리본소실 등이 보일 수 있으며, 이러한 경우 IV-tPA 사용 후 출혈의 위험이 크고 예후가 좋지 않다고 알려져 있다(Fig. 2).¹⁰ 그러나 초기 CT 징후가 보인다고 하더라도 혈전용해제의 금기는 아니나 뇌경색 부위에 보이는 저음영이 전체 중뇌동맥 범위의 1/3을 넘는 경우는 출혈의 위험이 높아 사용하지 않는다.¹¹ IV-tPA 사용 여부를 결정하기 위하여 CT혈관조영술(CT angiography)이나 CT관류영상(CT perfusion image)을 촬영하는 것은 권고되지 않으며, 이러한 추가적인 영상검사로 인하여 IV-tPA의 투여가 늦어지는 것을 지양하고 있다.¹ 이와 마찬가지로,

Figure 2. Early CT signs. (A) Oscuration of lentiform nucleus, (B) hyperdense MCA sign, (C) loss of sulci effacement, (D) insular ribbon sign. CT; computed tomography, MCA; middle cerebral artery.

큰혈관폐색이 확인되어 혈관내재개통치료의 대상이 되는 환자는 IV-tPA 사용 이후 이에 대한 임상 반응을 보기 위하여 혈관내재개통치료를 지연하지 않도록 권고하고 있다. 비조영증강 CT의 촬영은 응급실 도착 후 20분 이내에 이루어지고, 이후 바로 IV-tPA 사용 여부를 결정하는 것을 권고한다.

2018년에 개정된 미국심장학회/미국뇌졸중학회 진료지침에 따르면 혈전용해제 사용 전 비조영증강 CT와 혈당검사가 요구된다. IV-tPA의 사용 적응증에 혈소판 수치가 $100,000/\text{mm}^3$ 이상이고, 경구항응고제를 복용하는 중이라면 국제표준화비율(international normalized ratio, INR) 1.7 이상, 48시간 이내에 헤파린을 투여받았다면 활성화부분트롬보플라스틴시간(activated partial thromboplastin time, aPTT)이 정상범위 이내로 조절되어야만 사용할 수 있다고 한다.¹¹ 하지만 평소 응고장애에 대한 과거력이 없다면 혈액검사 결과를 확인하기 위하여 IV-tPA의 사용을 지연하지 않도록 권고하고 있다.¹ 본 환자의 경우에도 혈당 및 CT검사가 이루어졌고 출혈이 없음이 확인되었으며 혈당이 정상이고 평소 건강하였다면 IV-tPA의 사용을 시작할 수 있겠다. 단, 혈액검사 결과가 보고 되면 혈소판 수치 및 INR, aPTT가 정상인지 여부는 반드시 확인할 필요가 있겠다.

IV-tPA 사용 전후에 혈압 조절은 환자의 예후에 영향을 미친다. NINDS연구에서 초기 혈압이 185/110 mmHg인 환자들은 제외되었기 때문에 IV-tPA 사용 전 혈압을 185/110 mmHg으로 낮춘 이후 사용한다.¹¹ 혈전용해제 사용 후에는 혈압이 180/105 mmHg 이상인 경우 labetalol 10 mg을 정주하도록 권고하고 있다. 혈압이 230/140 mmHg 이상인 경우는 labetalol 10 mg 정주 혹은 nicardipine 5 mg을 정주하고, 조절되지 않으면 추가적으로 투여하도록 권고하고 있다. 혈압의 측정은 혈전용해제 투여 중 그리고 투여 후 2시간 동안은 15분 간격으로 측정한다.

질문 3. 발치 시 항응고제의 중단은?

복용 중인 약물의 중단과 시작은 발생할 수 있는 위험과 이득을 따져서 결정해야 한다. 치과 질환은 뇌경색 발생의 위험인자이기도 하다. 부정맥과 치과 질환 모두 고령에서 유병률이 높은 것을 감안한다면, 뇌졸중 후 항응고제를 복용하다가 치과 시술을 받게 되는 경우가 많아질 것으로 예상된다. 항응고제 복용 환자의 경우 약제를 유지하면서 치료를 한다면 시술 부위 출혈 위험이 늘어날 수 있겠으나 약을 중단한다면 뇌졸중의 위험이 높아질 수 있다. 따라서 항응고제를 복용하는 환자들에게서 치과 치료를 하는 경우 치과 시술의 종류에 따른 출혈의 위험성을 판단하여 항응고제 중단의 전략을 세워야 한다(Table 2).

치과 치료 중 단순 발치(1-3개), 구강 내 소파술, 스케일링 등은 출혈의 위험이 적은 시술이므로(Table 2), 항응고제를 복용하면서 시행하도록 권고된다.¹² 환자가 와파린을 복용 중이라면 INR 4 이하로 낮아질 때까지 치료를 연기하는 것을 권고하고 있으나, INR이 4 이하라면 약물 중단 없이 시행하도록 하고 있다. 출혈의 위험이 상대적으로 큰 시술이라면 치과 치료의 범위를 나누어 단계적으로 시행하도록 하고 있다.¹³ 항혈소판제제의 경우도 이와 마찬가지로 약제를 끊지 않고 치과 치료를 하도록 권고하고 있으며, 출혈의 위험이 높은 경우 치과 치료의 범위를 나누어 단계적으로 시행

하도록 하고 있다.

비타민K비의존경구항응고제(non-vitamin K dependent oral anticoagulant, NOAC)는 와파린에 비하여 반감기가 짧아 잠시만 끊더라도 출혈의 위험은 줄어드는 반면 뇌경색의 위험을 증가시킬 수 있다. NOAC를 복용 중인 경우에는 출혈의 위험이 적은 시술인 경우 NOAC의 중단 없이 치과 치료를 하도록 권고하고 있다.¹⁴ 다만, 출혈의 위험이 높은 치과 시술의 경우, 하루에 두 번 복용하는 약제의 경우 시술 전에 한 번 약을 복용하지 않도록 하고 있고, 하루에 한 번 복용하는 경우 약제를 시술 후에 먹도록 권고하고 있다.¹³

치과적 시술이 아닌 일반적인 수술의 경우도 마찬가지로, 출혈의 위험에 따라 고위험 수술과 저위험 수술로 나뉘며, 저위험 수술의 경우 24시간, 고위험 수술의 경우 48시간 NOAC를 끊고 수술을 받도록 하고 있다. 신장기능이 매우 좋지 않은(CrCl 15-30 mL/min) 환자들은 출혈 저위험 수술의 경우 36시간, 출혈 고위험 수술의 경우 48시간 끊도록 권고하고 있다. 신장 배설 비율이 높은 davigatran의 경우 이보다 조금 더 오래 끊도록 권고하고 있다. 또한, 색전증의 위험이 매우 높은 고위험 환자는 헤파린 연결(heparin bridging) 치료를 고려할 수 있다.

Table 2. 치과 시술의 출혈 위험성에 따른 분류

출혈을 야기하지 않을 가능성이 높은 시술	출혈을 야기할 가능성이 높은 시술	
	저위험	고위험
국소마취	단순 발치(제한된 상처 크기의 치아 1-3개)	복합 발치(상처 크기가 크거나 치아 3개 이상)
신경차단술	구강 내 절개 및 배농	치주관 시술
기본 치주 검사	자세한 여섯 부위 치주 검사	선택적 수술적 발치
치은연상 치태 및 치석 제거	치근 표면 및 치은 연하 치석 제거	치주 수술
치은연상 마진 직접 또는 간접 레스토레이션	직접 또는 간접 치은 연하 마진 레스토레이션	인조 치아 매식
		치근 주위 수술
		치관 확장술
		치과 임플란트 수술
신경치료		생검
인상 및 보철 시술		
교정기기 맞춤		

Modified from reference 13.

질문 4. 뇌경색 후 항응고제의 시작은?

헤파린, 헤파리노이드, 와파린이 주로 사용되었던 시기에 발표된 메타분석의 결과들을 보면 급성 뇌졸중 시기에 항응고제의 사용은 허혈사건을 줄이기는 하였으나 그만큼 출혈사건을 늘려 급성 뇌졸중에서 항응고 치료는 권장되지 않았다.¹⁵ 따라서 뇌경색이 발생한 이후 출혈의 위험이 줄어든 이후 1-2주 이내에 항응고제의 사용을 시작하였다. 항응고제의 시작은 경험적으로 뇌졸중의 중증도에 따라 경미한 뇌졸중은 뇌경색 발생 1-3일에, 뇌졸중의 크기가 큰 환자들은 2주까지도 항응고제의 사용을 연기하였다.¹⁶ 그러나 뇌졸중 발생 초기에 재발율이 높은 것을 고려 시 이 시점에 항응고 치료를 하지 못하는 것에 대한 고려는 항상 존재하였다.

NOAC의 경우 종류에 상관 없이 와파린에 비하여 뇌출혈의 위험을 줄이는 것으로 알려져 있다. 그러나 주요 NOAC 임상 연구들

에서 2주 이내 뇌경색 환자들은 제외하였기에 급성기 환자들에게 NOAC를 사용하는 것에 대한 자료는 매우 제한적이다. 최근 급성 뇌경색 환자들을 대상으로 NOAC를 사용한 환자들에게서 와파린을 사용한 환자들에 비하여 입원 기간을 줄였다는 보고가 있어 뇌졸중 발생 급성기에 NOAC를 사용하는 것이 도움이 될 것이라고 판단된다.¹⁷ 그러나 아직 뇌졸중 발생 후 언제 NOAC를 시작해야 할지에 대해서는 근거가 없는 상태이다. 와파린에 비하여 뇌출혈의 위험이 적기 때문에 항응고제 시작 시점을 결정하는데 사용되었던 경험적 법칙에 비해서는 조금 더 빨리 시작해도 될 것으로 보이나 NOAC 시작 시점과 관련하여 현재 진행되고 있는 임상시험 결과가 나오면 NOAC 사용 시작 시기를 결정하는데 도움이 될 것으로 생각된다.

토 의

최근 동맥내혈전제거술에 의한 재개통치료가 발전하고 있으나 뇌경색의 급성기 치료에 있어 IV-tPA의 사용은 여전히 중요한 부분을 차지하고 있다. 특히 동맥내혈전제거술에 비하여 요구되는 시설이나 인력이 적어 접근이 용이한 측면이 있다. 그러나 IV-tPA의 사용도 정확한 적응증과 방법을 알고 사용하는 것이 매우 중요하다. 특히 최근에는 영상검사를 이용하여 뇌졸중 발생 시점으로 부터의 시간이 아닌 조직의 상태(tissue clock)를 고려하여 그 적응증을 넓히기 위한 노력이 계속되고 있다. 80세 이상에서도 적응증이 된다면 사용할 수 있으나 환자에 맞는 적용이 필요하다.

치과 시술 전 항응고제의 중단은 뇌졸중의 위험을 높이므로 시술의 출혈 위험도 및 환자의 뇌졸중 발생 위험도를 잘 평가하여 중단 기간을 결정해야 한다. 대부분의 치과 시술은 출혈의 위험이 크지 않으므로 항응고제의 중단 없이 시술이 가능하다. 뇌경색이 발생한 후 NOAC의 사용 시점 역시 환자의 뇌경색의 크기 및 출혈의 위험도를 바탕으로 임상 판단이 필요할 것으로 생각된다.

KEY POINTS

- 초급성 뇌졸중 환자에서 혈전용해제 사용의 적응증을 잘 익혀야 한다. 특히 언어장애, 시야장애, 보행이 불가능한 환자는 NIH 뇌졸중척도 점수와 상관 없이 경미한 뇌졸중으로 보기 어려워 혈전용해제 사용을 고려해야 한다. 80세가 넘는 고령 환자들도 적응증이 된다면 혈전용해제의 사용을 고려해야 한다.
- 대부분의 치과 시술은 출혈의 위험이 높지 않기 때문에 항응고제의 복용 중지 없이 시행한다. 다만 출혈의 위험이 높은 경우 NOAC는 하루 두 번 먹는 약제의 경우 시술 전 한 번 복용하지 않도록 하며, 하루 한 번 먹는 약제의 경우 시술 후에 복용하도록 한다.
- 뇌졸중 발생 이후 항응고제의 사용은 아직 경험적으로 경한 뇌경색의 경우 1-3일에 시작하고 뇌졸중의 크기가 크거나 출혈의 위험이 큰 경우 2주까지 미루도록 하고 있다.

REFERENCES

1. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50:e344-e418.
2. Kim BJ, Kang HG, Kim HJ, Ahn SH, Kim NY, Warach S, et al. Magnetic resonance imaging in acute ischemic stroke treatment. *J Stroke* 2014;16:131-145.
3. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med* 2018;379:611-622.
4. Lee HJ, Lee JS, Choi JC, Cho YJ, Kim BJ, Bae HJ, et al. Simple estimates of symptomatic intracranial hemorrhage risk and outcome after intravenous thrombolysis using age and stroke severity. *J Stroke* 2017;19:229-231.
5. Choi JC, Lee JS, Park TH, Park SS, Cho YJ, Park JM, et al. Intravenous tissue plasminogen activator improves the outcome in very elderly Korean patients with acute ischemic stroke. *J Stroke* 2015;17:327-335.
6. Breuer L, Blinzler C, Huttner HB, Kipthuth IC, Schwab S, Köhrmann M. Off-label thrombolysis for acute ischemic stroke: rate, clinical outcome and safety are influenced by the definition of 'minor stroke'. *Cerebrovasc Dis* 2011;32:177-185.
7. Fischer U, Baumgartner A, Arnold M, Nedeltchev K, Gralla J, De Marchis GM, et al. What is a minor stroke? *Stroke* 2010;41:661-666.
8. Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, Sawyer RN, Starr M, Mejilla J, et al. Effect of alteplase vs aspirin on functional outcome for patients with acute ischemic stroke and minor nondisabling neurologic deficits the prisms randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320:156-166.
9. Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, Arima H, Lavados PM, Lee TH, et al. Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke. *New Engl J Med* 2016;374:2313-2323.
10. Choi NC, Lee KH, Chung CS. Early CT scan signs in acute middle cerebral artery territory ischemic stroke. *J Korean Neurol Assoc* 1996;14:911-920.
11. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
12. Armstrong MJ, Gronseth G, Anderson DC, Biller J, Cucchiara B, Dafer R, et al. Summary of evidence-based guideline: periprocedural management of antithrombotic medications in patients with ischemic cerebrovascular disease: report of the guideline development subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology* 2013;80:2065-2069.
13. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. *Management of dental patients taking anticoagulants or antiplatelet drugs: dental clinical guidance*. Dundee: Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, 2015.
14. Scott A, Gibson J, Crighton A. The management of dental patients taking new generation oral anticoagulants. *Prim Dent J* 2014;3:54-58.
15. Sandercock PA, Counsell C, Kane EJ. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(3):CD000024.
16. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013;34:2094-2106.
17. Hong KS, Kwon SU, Lee SH, Lee JS, Kim YJ, Song TJ, et al. Rivaroxaban vs warfarin sodium in the ultra-early period after atrial fibrillation-related mild ischemic stroke: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2017;74:1206-1215.