

급성뇌경색에서 동맥내 혈전용해치료

연세대학교 의과대학 신경과학교실

남 효 석

Intra-Arterial Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke

Hyo Suk Nam, MD

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Early and complete recanalization of an occluded artery is the main therapeutic goal of acute ischemic stroke. Since the National Institute of Neurologic Disorders and Stroke (NINDS) study was done, intravenous (IV) recombinant tissue plasminogen activator (tPA) therapy within 3 hours after the onset of symptoms has been widely used. Despite the advantage of the rapid and easy initiation of thrombolytic therapy, IV tPA treatment is limited by low recanalization rates, particularly in cases of larger proximal arterial occlusions. Compared with the IV approach, intra-arterial (IA) thrombolysis is reported to have higher recanalization rates and an extended therapeutic window. However, IA thrombolysis is limited by the delay to the initiation of treatment and the need for specialized angiographic techniques. In this article, the previous IA thrombolytic therapy trial will be reviewed and the limitations and hope of IA thrombolytic therapy will be discussed.

J Neurocrit Care 2008;2: S55-S58

KEY WORDS: Thrombolytic therapy · Intra-arterial thrombolytic therapy · Acute ischemic stroke.

서 론

1996년 미국 FDA(Food and Drug Administration)는 National Institute of Neurological Disorders and Stroke(NINDS)연구 결과를 통해서 recombinant tissue plasminogen activator(tPA, alteplase)의 정맥내 혈전용해치료를 공인하였고¹ 최근 ECASS-3 연구에 의해서 정맥내 혈전용해제는 투여 시간을 4.5시간으로 연장할 수 있는 근거를 마련하였다.² 하지만, 정맥내 혈전용해치료는 근위부 중뇌동맥의 경우 재개통율이 20~30%, 경동맥의 경우 불과 10%로 재개통율이 높지 않다. 또, 신경학적 호전도 NINDS연구에서 좋은 예후의 환자가 12% 증가하는데 그쳐서 8명의 환자 투여 당 1명의 좋은 예후를 산술적으로 기대할 수 있다. 따라서, 급성 뇌경색에서 정맥내 혈전용해 치료 성과를 능가하는 보다 효과적인 치료가 요구된다.

동맥내 혈전용해치료는 동맥내 직접 혈전용해제를 투여하

로 혈전에 대한 직접적인 치료가 가능하고, 전신적인 혈전용해제 투여에 비해서 혈전용해제 투여량을 줄일 수 있다. 동맥내 혈전용해 치료는 높은 재개통율을 기대할 수 있다. 본 고에서는 지금까지 시행된 급성뇌경색에서 동맥내 혈전용해치료 연구의 결과를 알아보고, 그 한계점과 비전을 살펴보고자 한다.

지금까지의 임상연구

1983년 독일의 Zeumer 등이 5명의 기저동맥 폐색 환자에서 streptokinase를 이용하여 동맥 내 혈전용해술을 처음 보고한 이후, 임상에서도 실제로 사용되고 있고 여러 가이드 라인에도 가능한 치료로 권장되고 있으나 무작위 대조군 연구는 현재까지 4개에 불과하다. 최근에는 약물에 의한 혈전용해 뿐만 아니라 혈전 제거 기구를 이용한 연구가 활발히 진행되고 있다(Table 1).

Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism(PROACT) I 및 II 연구³

동맥내 혈전용해 치료의 첫번째 무작위 대조군 연구는

Address for correspondence: Hyo Suk Nam, MD
Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, 250 Seongsan-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel: +82-2-2228-1617, Fax: +82-2-393-0705
E-mail: hsnam@yuhs.ac

TABLE 1. Summary of the major endovascular stroke therapy trials

	N	Design	Recanalization rate	90 day outcome (mRS=<2)	Mortality	SICH
PROACTII	180	RCT	66.0%	40.0%	25.0%	10.0%
MELT	114	RCT	73.7%	49.1%	5.3%	9.0%
IMSI	80	POL	56.0%	43.0%	16.0%	6.3%
IMSI	81	POL	58.0%	46.0%	16.0%	9.9%
MERCI	141	POL	60.3%	27.7%	43.5%	7.8%
Multi-MERCI	164	POL	68.0%	36.0%	34.0%	9.8%
Penumbra	125	POL	81.6%	25.0%	32.8%	11.2%

RCT: indicates randomized controlled trial, POL: prospective open-label study, mRS: modified Rankin Scale, SICH: symptomatic intracranial hemorrhage

Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism(PROACT) I 및 II 연구이다. PROACT I 연구는 6시간 이내 중뇌동맥 폐색(middle cerebral artery: MCA M1 혹은 M2) 환자를 대상으로 하였다. 40명이 무작위 배정되었으며 증상부터 5.5시간 만에 배정되었다. 26명이 pro-urokinase를 투여 받았고, 14명이 위약을 투여받았다. 부분 혹은 완전 재개통은 투여군의 57.7%에서 있었고, 위약군은 14.3%에 불과하였다. 증후성 뇌출혈은 투여군 중 4명(15.4%) 위약군 중 1명(7.1%)에서 관찰되었으나 통계적으로 차이는 없었다. 3달 사망률은 투약군 26.9% 대 위약군 42.9% 였으나 통계적인 차이는 없었다. PROACT I의 결과를 토대로 PROACT II 연구가 진행되었다. PROACT II 연구는 PROACT I과 동일한 환자군인 6시간 이내 중뇌동맥 폐색(middle cerebral artery: MCA M1 혹은 M2) 환자를 대상으로 하였다. 180명의 환자가 2 : 1로 배정되었다. NIHSS 중위 값은 17점, 치료시작까지의 시간은 5.7 시간이었다. 투여군은 대조군에 비하여 높은 혈관 재개통률을 보였다(66% vs. 18%, $P < 0.01$). 좋은 예후를 보인 경우(modified Rankin Scale: mRS 0~2)가 투여군에서 위약군에 비해 훨씬 많았다(40% 대 25% $P = 0.04$). 뇌출혈의 빈도는 통계적인 차이가 없었으며(10% vs. 2%, $P=0.06$), 사망률은 비슷하였다(25% vs. 27%, $P = 0.08$). 연구 방법상 기계적 분쇄술을 전혀 허용하지 않았으며, 9 mg pro-urokinase를 30 mL/hr로 2시간 동안 미세도관을 사용하여 혈전이 있는 부위에 지속적으로 주입하였다. PROACT II 연구는 이후 시행되는 동맥내 혈전용해치료의 근거가 되는 임상연구이다. Pro-urokinase는 PROACT II trial의 성공에도 불구하고 결국 상용화되지 못하였다.

AUST(Australasian Urokinase Stroke study)연구⁴

증상발생 24시간이내의 기저-척주동맥폐색환자를 대상으로 동맥내 urokinase 투여의 효과를 본 무작위 대조군 연

구이다. 대조군 8명 중 단지 1명에서 좋은 예후를 보인데 비해서 투여군 8명 중 4명에서 좋은 예후가 관찰되었다. 하지만 이 연구는 투여군에서 신경학적 장애가 큰 환자가 배정되었고 소규모 연구라는 한계점이 있다.

MELT 연구⁵

MELT 연구는 증상 발현 이후 6시간 이내의 뇌경색 환자에서 동맥 내 urokinase 혈전용해술의 안전성과 임상적 효과를 알고자 하였다. PROACT 연구와 동일하게 증상 발생 후 6시간 이내이고 혈관 조영술에서 중대뇌동맥이 막힌 환자를 대상으로 하였다. 일차 분석에서 90일 이내에 mRS가 0~2점인 경우는 유로키나제 투여군이 대조군보다 많았으나(49.1% and 38.6%, OR: 1.54, 95% CI: 0.73 to 3.23) 통계적 유의성은 없었다($P=0.345$). 하지만 이차분석에서 90일 이내 mRS가 0~1점인 경우가 유로키나제 투여군에서 대조군보다 통계적으로 유의하게 많았고(42.1% and 22.8%, $P=0.045$, OR: 2.46, 95% CI: 1.09 to 5.54), NIHSS 이 0~1점으로 좋았던 경우가 유로키나제군이 대조군보다 많았다($P=0.017$). 이 연구는 일본에서 시행된 연구로 tPA의 사용이 일본 내에서 승인되면서 조기 종료 되었지만 동맥 내 혈전 용해술이 급성기 뇌졸중 환자에서 효과적이라는 것을 다시 한번 확인하였다.

정맥내 치료와 동맥내 치료의 복합치료 (Combined IV and IA therapy)

Emergency Management of Stroke(EMS) 연구는 tPA 혹은 위약을 정맥내 주사한 다음, 뇌혈관촬영을 진행하여 혈전이 있으며 동맥내로 tPA를 투여하여 녹이고 없으면 중단하였다.

17명의 tPA 투여군은 0.6 mg/kg 를 투여 받았고, 18명의 대조군은 위약을 투여 받았다. IV+IA thrombolysis를 한 경

우 placebo+IA tPA를 시행한 경우와의 비교에서 최종 임상적 회복 정도에는 유의한 차이가 없었고 유증상 뇌출혈도 차이가 없었다. 완전 개통률이 IV+IA tPA 치료를 한 경우 IA tPA 만을 시행한 경우보다 높게 나왔으며(54% versus 10%), 특히, M1 occlusion 만 있는 경우에는 병행요법을 하였을 경우 100%에서 부분적 또는 완전개통이 된 것으로 보고되었다.

Interventional Management of Stroke(IMS)-I 연구는 정맥내 tPA(IV tPA 0.6 mg/kg, 15% bolus, remainder 30분 infusion)를 3시간 이내 투여 하고, 뇌혈관촬영을 하여서 혈전이 확인이 되면 동맥내 혈전용해치료(IA tPA, 최대 2시간 이내, 22 mg까지)를 시행하였다. 재개통율(TIMI 2~3) 56%, 완전 개통율(TIMI 3) 11%였으며, 증후성 뇌출혈은 6.3%로 NINDS 투여군 6.6%와 유사하였다. 3개월 예후에서 mRS 2점 이하가 43% 환자에서 달성 되었으며, NINDS 연구 에 비해서 낮은 사망률을 보였다 [16% vs. 21%(NINDS tPA) or 24%(NINDS placebo)].⁶

IMS-II 연구는 IMS-I 과 동일한 환자를 대상으로 EKOS (Bothell, Wash)라는 초음파가 방출되는 특수한 도관을 선택해서 이용할 수 있게 한 동맥내 혈전용해치료 연구이다. 증후성 출혈은 9.9%로 IMS-I 보다 뇌출혈의 빈도가 약간 증가하였다. 재개통율(TIMI/TICI 2~3) 60%, 완전 개통율(TIMI/TICI 3) 4%였다. 3개월 mRS 2점 이하는 46%로 NINDS 투여군 39% 보다 우월하였으나 통계적인 차이를 보이지 않았다.⁷

IMS-III 연구는 역시 open label study로 진행되고 있는데, 표준 용량의 정맥내 tPA 치료와 0.6 mg/Kg IV tPA 후 혈관촬영을 하여서 EKOS 또는 Merci retriever를 이용한 혈전 제거를 시도하게 된다. 동맥내 tPA는 최대 22 mg, 증상 발생 후 7시간 이내까지 투여한다.⁸

표준 용량으로 정맥내 tPA 치료(0.9 mg/kg)를 시행한 후 만족할 만한 신경학적 호전을 보이지 않는 6시간 이내의 환자들을 대상으로 동맥 내 혈전용해치료를 병행한 경우도 좋은 결과가 보고되어 있다.^{9,10}

MERCI and Multi-MERCI 연구

2004년 FDA는 뇌졸중에서 MERCI 사용을 공인하였다. MERCI 연구는 정맥내 tPA 치료의 적응이 되지 못하거나, 증상발생 3시간에서 8시간까지의 환자를 대상으로 연구되었다. 151명의 시술 환자 중 ICA 19%, 원위부 ICA 14% M1 혹은 M2가 57%, 두개내 척추동맥 1%, 그리고 기저동맥이 9%였다. 재개통율은 60.3%(동맥내 혈전용해제 및 시술 포함, MERCI 단독은 48%)였으며, 시술에 따른 합병증

은 7.1%에서 있었다. 증후성 뇌출혈은 7.8%에서 관찰되었다. 90일 mRS 2점 이하는 27.7%였고 사망률은 43.5%로 높았다. Multi-MERCI는 2세대 MERCI(L5)를 이용한 연구로 재개통율은 68%(MERCI 단독은 55%)였다. 증후성 뇌출혈은 9.8%에서 발생하였으며, 90일 mRS 2점 이하는 36%, 사망률은 34%로 MERCI 에 비해서 향상이 있었다.

PENUMBRA 연구¹¹

Penumbra system(Alabama, Calif)을 이용한 8시간이내의 급성 뇌경색 환자 치료가 시도되었다. NIHSS 점수 8점 이상인 총 125명의 환자를 대상으로 시술을 하였는데 재개통율은 81.6%였으며 증후성 뇌출혈은 11.2%에서 있었다. 90일 mRS 2점 이하는 25%, 사망률은 32.8%였다.

동맥내 혈전용해치료와 재폐색

혈전용해치료에 있어서 재폐색은 환자 상태 악화의 중요한 요인이다. 동맥 내 혈전용해치료 도중 혈관조영술을 이용해 재폐색의 빈도는 18명 중 4명에서 재폐색이 발생하여 재폐색 발생률이 22%였다. 재폐색의 발생시기는 20분 이내에 모두 발생하였다. 특히 연속되는 혈관 촬영에서 재폐색이 발견된 한 환자에서는 재개통 후 불과 2분16초 만에 재폐색이 일어나서 매우 빠른 시간 안에 재폐색이 일어날 수 있다. 재폐색의 주요기전은 잔류 협착과 잔류 혈전이다. 잔류혈전은 혈소판이 활성화될 수 있는 토양을 제공한다. 혈전용해 치료제에 의해서 피브린에 결합되어 있던 트롬빈이 노출이 되면 이 트롬빈은 혈소판활성화를 유도할 수 있다. 재폐색이 오면 피브린풍부혈전이 혈소판 풍부혈전으로 혈전의 조성이 바뀌게 된다. 따라서, 이때에는 피브린을 녹이는 혈전용해제가 아니라 혈소판 억제제가 도움이 된다. GP IIb/IIIa 수용체 억제제는 혈소판 응집의 마지막 공통 경로를 차단하여 혈소판에 특이적이고 강력한 혈소판 응집 억제 효과를 가진다.^{12,13}

동맥내 혈전용해에서 임상적 호전 실패의 원인

무의미한 재개통(futile recanalization)은 혈전용해치료를 통해서 재개통에는 성공하였으나, 임상적 호전이 없는 경우를 말한다. 성공적인 동맥내 혈전용해 치료로 혈관 재개통을 이루었으나 임상적 호전이 없는 경우들이 있다. 이것은 첫째, 뇌세포가 견딜 수 있는 시간한계를 초과하여서 이미 변연부가 코어화 되어서 일수도 있다. 둘째, 동맥내 혈전용해 치료

후에 발생한 뇌출혈 때문일 수 있다. 원위부 경동맥 폐색처럼 혈전의 양이 너무 많아서 혈전용해치료를 많이 쓰게 되고, 뇌출혈을 유발할 가능성이 높아지게 된다. 셋째, 동맥내 혈전용해치료과정에서 분쇄된 혈전이 원위부로 이동하면서 원위부 뇌경색을 만들 수 있다. 넷째, 재개통이 되었다라도 동맥내 혈전용해치료가 끝난 나중에 재폐색이 일어나서 임상적 호전을 가로 막을 수 있다.

동맥내 혈전용해치료의 장점 및 단점

지금까지 보고된 재개통율은 동맥내 혈전용해치료는 60~80%, 정맥내 혈전용해치료는 20~60%로 높은 재개통율을 보였다. 동맥내 혈전용해치료는 미세도관을 혈전에 두고 혈전용해제를 주입하기 때문에 정맥내 혈전용해 치료에 비해서 이론적인 장점이 있다. 첫째, 고농도의 혈전용해제를 혈전에 투여할 수 있다. 둘째, 기계적과괴술등을 같이 할 수 있다. 셋째, 혈관촬영을 통하여 환자별 해부학적구조, 병소 및 결순환에 대한 정보를 얻을 수 있다. 넷째, 재개통을 눈앞에서 확인할 수 있고, 그 정도도 완전 인지 부분 재개통인지 확인이 가능하다. 혈전용해치료는 재개통이 임상적 호전을 가져올 것이라는데 근거한 치료이다. 하지만, 동맥내 치료는 높은 재개통율을 보여주었으나, 실제 임상적 호전을 기대만큼 보여주지 못하고 있다. 그러한 이유로 혈전의 위치, 초기 신경학적 상태, 증상 발생부터 치료까지의 시간, 동맥내 시술에 따른 합병증 발생 등이 원인일 수 있다.^{14,15}

결론

급성 뇌경색 6시간 이내 환자에서 통상적인 증상발생부터 3시간이 경과하였거나 높은 출혈성 경향등으로 정맥내 S혈전용해 치료를 받을 수 없는 경우 동맥내 혈전용해치료가 유일한 대안일 수 있다. 또 정맥내 혈전용해제로 충분한 치료효과를 거두지 못한 경우에 추가적인 동맥내 혈전용해치료가 도움이 될 수 있다. 현재까지의 연구들은 그 효과나 안정성이 어느정도 입증되었지만, 혈관 재개통이 임상적 호전으로 이어지지 못하는 한계점이 있다. 향후, MRI, CT 등을 이용한 확산-관류 불일치 영상이나 혈전영상 등을 이용하여 환자별

맞춤치료가 기대된다.

REFERENCES

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-7.
2. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-29.
3. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA* 1999;282:2003-11.
4. Macleod M, Davis S, Mitchell P, Gerraty R, Fitt G, Hankey G, et al. Results of a multicentre, randomised controlled trial of intra-arterial urokinase in the treatment of acute posterior circulation ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:12-7.
5. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, et al. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke* 2007;38:2633-9.
6. IMS Study Investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 2004;35:904-11.
7. The IMS II Trial Investigators. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 2007;38:2127-35.
8. Khatri P, Hill MD, Palesch YY, Spilker J, Jauch EC, Carrozella JA, et al. Methodology of the Interventional Management of Stroke III Trial. *International Journal of Stroke* 2008;3:130-7.
9. Lee KY, Kim DI, Kim SH, Lee SI, Chung HW, Shim YW, et al. Sequential combination of intravenous recombinant tissue plasminogen activator and intra-arterial urokinase in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:1470-5.
10. Kim DJ, Kim DI, Kim SH, Lee KY, Heo JH, Han SW. Rescue localized intra-arterial thrombolysis for hyperacute MCA ischemic stroke patients after early non-responsive intravenous tissue plasminogen activator therapy. *Neuroradiology* 2005;47:616-21.
11. The Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The Penumbra Pivotal Stroke Trial: Safety and Effectiveness of a New Generation of Mechanical Devices for Clot Removal in Intracranial Large Vessel Occlusive Disease. *Stroke* 2009;40:2761-8.
12. Lee JY, Nam HS, Heo JH. Reocclusion and Hemorrhagic Transformation following Thrombolytic Therapy. *J Korean Neurol Assoc* 2005;23:295-302.
13. Nam HS, Lee JY, Heo JH. Now and Future of Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Antagonists. *Korean Journal of Stroke* 2005;7:32-8.
14. Nogueira R, Yoo A, Buonanno F, Hirsch J. Endovascular Approaches to Acute Stroke, Part 2: A Comprehensive Review of Studies and Trials. *American Journal of Neuroradiology* 2009;30:859.
15. Nogueira R, Schwamm L, Hirsch J. Endovascular approaches to acute stroke, part 1: drugs, devices, and data. *American Journal of Neuroradiology* 2009;30:649.