

## 급성허혈뇌졸중에서 혈관내재개통치료 진료지침 개정

홍근식<sup>a</sup> 고상배<sup>a</sup> 유경호<sup>b</sup> 정철규<sup>c</sup> 박석규<sup>d</sup> 김병문<sup>e</sup> 장철훈<sup>f</sup> 배희준<sup>g</sup> 허지회<sup>h</sup> 오창완<sup>i</sup> 이병철<sup>b</sup>  
김범태<sup>j</sup> 김범수<sup>k</sup> 정진상<sup>l</sup> 윤병우<sup>a</sup> 나정호<sup>m</sup>

인제대학교 의과대학 신경과학교실, 서울대학교 의과대학 신경과학교실<sup>a</sup>, 한림대학교 의과대학 신경과학교실<sup>b</sup>, 서울대학교 의과대학 분당병원 영상의학교실<sup>c</sup>, 순천향대학교 의과대학 신경외과학교실<sup>d</sup>, 연세대학교 의과대학 영상의학교실<sup>e</sup>, 영남대학교 의과대학 신경외과학교실<sup>f</sup>, 서울대학교 의과대학 분당병원 신경과학교실<sup>g</sup>, 연세대학교 의과대학 신경과학교실<sup>h</sup>, 서울대학교 의과대학 분당병원 신경외과학교실<sup>i</sup>, 순천향대학교 의과대학 부천병원 신경외과학교실<sup>j</sup>, 가톨릭대학교 의과대학 영상의학교실<sup>k</sup>, 성균관대학교 의과대학 신경과학교실<sup>l</sup>, 인하대학교 의과대학 신경과학교실<sup>m</sup>

### Update of the Korean Clinical Practice Guidelines for Endovascular Recanalization Therapy in Patients with Acute Ischemic Stroke

Keun-Sik Hong, MD, Sang-Bae Ko, MD<sup>a</sup>, Kyung-Ho Yu, MD<sup>b</sup>, Cheolkyu Jung, MD<sup>c</sup>, Sukh Que Park, MD<sup>d</sup>, Byung Moon Kim, MD<sup>e</sup>, Chul-Hoon Chang, MD<sup>f</sup>, Hee-Joon Bae, MD<sup>g</sup>, Ji Hoe Heo, MD<sup>h</sup>, Chang Wan Oh, MD<sup>i</sup>, Byung-Chul Lee, MD<sup>b</sup>, Bum-Tae Kim, MD<sup>j</sup>, Bum-soo Kim, MD<sup>k</sup>, Chin-Sang Chung, MD<sup>l</sup>, Byung-Woo Yoon, MD<sup>a</sup>, Joung-Ho Rha, MD<sup>m</sup>

*Department of Neurology, Inje University Ilsan Paik Hospital, Goyang, Korea*

*Department of Neurology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea<sup>a</sup>*

*Department of Neurology, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea<sup>b</sup>*

*Department of Radiology, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea<sup>c</sup>*

*Department of Neurosurgery, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Soonchunhyang University, Seoul, Korea<sup>d</sup>*

*Department of Radiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea<sup>e</sup>*

*Department of Neurosurgery, Yeungnam University School of Medicine, Daegu, Korea<sup>f</sup>*

*Department of Neurology, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea<sup>g</sup>*

*Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea<sup>h</sup>*

*Department of Neurosurgery, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea<sup>i</sup>*

*Department of Neurosurgery, Soonchunhyang University, Bucheon Hospital, Bucheon, Korea<sup>j</sup>*

*Department of Radiology, Seoul St.Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea<sup>k</sup>*

*Department of Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea<sup>l</sup>*

*Department of Neurology, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea<sup>m</sup>*

Received June 16, 2016 Revised July 21, 2016 Accepted July 21, 2016

Address for correspondence: Joung-Ho Rha, MD

Department of Neurology, Inha University Hospital, Inha University College of Medicine, 27 Inhang-ro, Jung-gu, Incheon 22332, Korea

Tel: +82-32-890-3668 Fax: +82-32-890-3864 E-mail: jhrha@inha.ac.kr

이 진료지침은 Journal of Stroke (2016년, 18권 1호, 102-113)에 영문으로 게재된 진료지침의 한글판으로 연관 분야에 종사하는 독자들에게 진료지침의 내용을 한글로 전달할 목적으로 Journal of Stroke와 대한신경과학회지 편집위원회 승인을 얻어 영문판 2차 출판한 것임. 독자의 이해를 돕기 위해 영문판 진료지침을 그대로 번역하기 보다는 영문판 진료지침과 진료지침 애플리케이션(뇌졸중진료지침 app: android와 IOS version으로 제공됨)의 내용을 종합하여 일부 내용을 추가하였고 부분적으로 내용의 배열을 변경하였으나, 권고사항이나 주요 내용의 변경은 없음을 밝혀둔다. 본 진료지침을 인용할 때는 1차 출판한 영문판 진료지침(Update of the Korean Clinical Practice Guidelines for Endovascular Recanalization Therapy in Patients with Acute Ischemic Stroke. J Stroke. 2016 Jan;18(1):102-13.)을 인용하여야 한다.

Patients with severe stroke due to acute large cerebral artery occlusion are likely to be severely disabled or die if reperfusion is not achieved in a timely manner. Intravenous tissue plasminogen activator (IV-TPA) administered within 4.5 hours after stroke onset was previously the only proven therapy, but IV-TPA alone does not sufficiently improve the outcome of patients with acute large artery occlusion. With the introduction of the advanced endovascular therapy that enables faster and more successful recanalization, recent randomized trials consecutively and consistently demonstrated the benefit of adding endovascular recanalization therapy (ERT) to IV-TPA. Accordingly, to update the recommendations, we assembled members of a writing committee appointed by the Korean Stroke Society, the Korean Society of Interventional Neuroradiology, and the Society of Korean Endovascular Neurosurgeons. The writing committee revised recommendations based on a review of the accumulated evidence, and a formal consensus was achieved by convening a panel of 34 experts from the participating academic societies. The current guideline provides evidence-based recommendations for ERT in patients with acute large cerebral artery occlusion regarding patient selection, treatment modalities, neuroimaging evaluation, and system organization.

J Korean Neurol Assoc 34(4):297-311, 2016

**Key Words:** Guidelines, Acute ischemic stroke, Large cerebral artery occlusion, Thrombolysis, Reperfusion, Endovascular recanalization therapy

이전까지는 급성허혈뇌졸중 환자에서 무작위배정 임상시험으로 효과가 입증된 유일한 혈전용해술 치료는 4.5시간 이내 정맥내조직플라스미노겐활성제(intravenous recombinant tissue plasminogen activator, IV-TPA) 투여였다.<sup>1,3</sup> 그러나 큰뇌동맥폐색으로 인한 중증허혈뇌졸중 환자는 IV-TPA 투여만으로는 혈관재개통률이 낮아 많은 환자들이 중증장애를 가지거나 사망하였다.

혈관내재개통치료(endovascular recanalization therapy, ERT)는 혈관조영술을 이용하여 막힌 혈관을 뚫고 혈류를 재개통시켜 환자의 예후를 호전시킬 수 있을 것으로 기대되었으며, PROlyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT) II 3상 임상시험과 메타분석에서 혈전용해술을 받지 않는 경우에 비해 ERT를 받은 환자의 예후가 개선되었고, 비록 증상성뇌출혈은 증가하였지만 사망률은 증가하지 않았다.<sup>4,5</sup>

그러나 초기 ERT 방법을 사용한 임상시험에서 ERT를 IV-TPA에 추가하거나 또는 단독으로 시행한 경우 IV-TPA 단독치료에 비해 환자의 예후를 개선시키지 못하였다.<sup>6-8</sup> 하지만, 실패한 임상시험들은 1) 무작위배정 전 모든 환자에서 큰뇌동맥폐색을 확인하지 않았거나, 2) 치료시작이 늦었거나, 또는 3) 재개통률이 낮고 시간이 오래 걸리는 ERT 방법을 사용한 문제점이 있었다. 스텐트를 이용한 혈전제거술(stent-retriever thrombectomy)과 치료효과가 좋을 대상환자를 선별하는 뇌영상 기법이 발전하면서, 2014년 후반 처음으로 Multicenter Randomized Clinical trial of Endovascular treatment for Acute ischemic stroke in the Netherlands (MR CLEAN) 임상시험이 ERT 효과를 입증하였고, 이후 4개 임상시험도 연속적으로 ERT 효과를 입증하여 급성 큰뇌동맥폐색으로 인한 중증허혈뇌졸중 환자의 치료에 획기적 변화를 가져오게 되었다.<sup>9-13</sup>

스텐트를 이용하여 혈전을 제거한 5개 임상시험은 1) 스텐트혈전제거술을 이용하여 혈관재개통성공률과 속도를 향상시켰고, 2) 발전된 뇌영상기법 및 비침습적 혈관조영술로 적절한 환자를 선별하였으며, 3) 빨리 ERT를 시행할 수 있는 응급진료체계를 정착하였기 때문에 ERT 효과를 성공적으로 증명할 수 있었다.

2012년 12월 혈전용해술에 대한 진료지침이 개정된 이후<sup>14</sup> 급성 큰뇌동맥폐색으로 인한 중증허혈뇌졸중 환자의 진료에 중대한 영향을 미칠 수 있는 주요 근거들이 발표되었기 때문에, 대한뇌졸중학회, 대한뇌혈관내수술학회, 대한신경중재치료의학회 3개 학회에서 추천 받은 34명의 전문가들이 근거를 정리하고 고찰한 후 권고안에 대한 합의를 이루어 진료지침을 개정하게 되었다.<sup>15</sup>

### 기존의 국내 진료지침 권고사항<sup>14</sup>

2012년에 발표되었던 동맥내혈전용해술 진료지침의 권고사항은 다음과 같다.

1. 동맥내혈전용해술은 6시간 이내에 발생한 중대뇌동맥이나 내경동맥폐색 환자 중 정맥내혈전용해술 치료의 적응증이 되지 않거나 최근 수술 등으로 급기인 환자를 대상으로 고려할 수 있다. (근거 수준 Ia, 권고수준 A)-근거수준 및 권고수준 개정
2. 동맥내혈전용해술을 시행하는 기관은 뇌혈관 조영장비가 즉각적으로 사용 가능해야 하며 훈련받은 중재시술 전문가가 있어야 한다. 각 기관은 동맥내혈전용해술을 시행하는 의사의 기준을 마련하도록 노력해야 한다. (GPP)-근거수준 및 권고수준 개정
3. 뇌기저동맥(basilar artery) 폐색과 같은 뒤순환계 뇌졸중 환자에서 동맥내혈전용해술을 기관내 기준에 따라 치료방법으로 사

용할 수 있다. (근거수준 III, 권고수준 B)-근거수준 및 권고수준 개정

4. 정맥내혈전용해술이 가능하면 우선 시행하고, 반응이 없는 경우 추가적으로 동맥내혈전용해술을 시도할 수 있다. (근거수준 III, 권고수준 B)-추가

5. 물리적 혈전용해술은 8시간 이내에 발생한 주요 동맥폐색 허혈뇌졸중 환자에서 시행할 수 있다. 기구 선택은 stent retriever 계열을 우선 고려할 수 있으며, 환자의 상태에 따라 시행자가 결정할 수 있다. (근거수준 Ib, 권고수준 A)-추가

**진료지침 집필진 조직**

대한뇌졸중학회의 임상진료지침 위원회는 대한뇌졸중학회, 대한신경중재치료의학회, 그리고 대한뇌혈관내수술학회에서 추천 받은 전문가들로 진료지침 집필진을 구성하였다.

**근거논문 검색 및 분석**

진료지침 개정을 위한 근거들을 고찰하고 정리하기 위해 1998년 1월부터 2015년 5월까지 Pubmed와 EMBASE에 발표된 문헌들을 검색하여(검색어: [ischemic stroke] and [intra-arterial and thrombolysis or thrombectomy]with restriction to humans and clinical trials) 체계적 문헌고찰을 시행하였다. 그 외에 선정된 논문들의 참고문헌과 집필진들의 검토를 통해 제외된 문헌들이 있는지 확인하였다. 두 명의 집필진(고상배, 홍근식)이 초록과 전문을 검토하여 기준에 부합되는 논문을 선정하였다. 선정기준은 1) 무작

위배정 임상시험, 2) 치료군에서 ERT 시행, 3) 대조군은 IV-TPA를 포함한 당시대 표준치료 시행, 그리고 4) 90일 또는 연구기간 종료 시 수정 Rankin 척도(modified Rankin Scale, mRS)가 보고된 경우였다. 문헌검색과 검토를 통해 15개 논문을 선정하였고, 총 2,899명 환자(ERT군 1,575명; 대조군 1,324명) 자료를 분석하였다. 각 논문의 질은 Cochrane 그룹에서 권고하는 비뮴림위험(risk of bias) 5개 항목을 평가하였다.<sup>16</sup> 두 명의 집필진(고상배, 홍근식)이 자료를 추출하고 결과를 서로 비교하였고, 이견이 있는 경우 다른 두 명의 집필진(유경호, 나정호)과 상의 후 합의를 이루었다. 추출된 자료를 바탕으로 다양한 임상결과에 대한 ERT 효과의 통합 추정값(pooled estimate)을 산출하여, 자세한 방법론과 결과를 별도의 메타분석 논문으로 발표하였다.<sup>17</sup>

추가적으로 해외 주요 학회에서 발표한 진료지침을 검토하였고,<sup>18-20</sup> 2015년 5월 이후 추가적으로 발표된 미국 뇌졸중학회의 진료지침도 검토하여 필요한 내용을 본 진료지침에 반영하였다.<sup>21</sup>

**근거수준과 권고수준**

본 진료지침에서 사용한 근거수준과 권고수준 결정방식은 이전 진료지침과 통일성을 유지하기 위해 1993년에 발표된 US Agency for Health Care Policy and Research (현재는 Agency for Healthcare Research and Quality [AHRQ]) 방식을 따랐다(Table 1).<sup>22</sup>

**권고한 도출, 합의, 승인**

이전 문헌의 근거를 종합하여 집필진이 1차 권고안과 진료지침

**Table 1.** Level of evidence and grade of recommendation

LOE	
Ia	Evidence obtained from meta-analysis of randomized controlled trials
Ib	Evidence obtained from at least one randomized controlled trial
IIa	Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomization
IIb	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study
III	Evidence obtained from well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case studies
IV	Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities
GOR	
A (LOE Ia, Ib)	Required-at least one randomized controlled trial as part of the body of literature of overall good quality and consistency addressing specific recommendation
B (LOE IIa, IIb, III)	Required-availability of well conducted clinical studies but no randomized clinical trials on the topic of recommendation
C (LOE IV)	Required-evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities. This grade indicates absence clinical of directly applicable studies of good quality
GPP	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

LOE; level of evidence, GOR; grade of recommendation, GPP; good practice points.

을 작성하였다. 집필진이 제안한 권고안에 대한 공식적 합의를 위해 3개 학회 42명 전문가(대한뇌졸중학회 20명, 대한신경중재치료학회 11명, 대한혈관내수술학회 11명)를 초청하여 패널을 구성하였고, Delphi 방법을 이용하여 권고안에 대한 합의과정을 진행하였다. 참여한 전문가들은 개별적으로 집필진이 제안한 20개 권고안에 대해 RAND Corporation 에서 제안한 9점 척도를 이용하여 평가를 하였고 동의하지 않는 경우에는 그 이유를 제시하였다: 동의(7-9점), 불분명함(4-6점), 동의하지 않음(1-3점).<sup>23</sup> 참여한 전문가들 중 75% 이상이 동의한 권고안은 합의가 이루어진 것으로 정의하였다. 동의율이 75% 미만인 권고안은 전문가들 의견을 반영한 수정 권고안을 작성하여 2차 Delphi round를 실시하였다. 2차 Delphi round에서는 다른 전문가들의 동의 유무와 의견을 익명으로 모든 참여자에게 제공하였다.

초청된 42명 전문가 중, 43명(81%)이 Delphi round에 참여하였

다(Supplementary Table 1). 1차 Delphi round에서 18개 권고안에 대한 합의가 이루어졌다. 합의에 도달하지 못한 2개 권고안의 동의율은 각각 68%와 71%였고, 수정된 권고안에 대한 2차 Delphi round에서 동의율은 각각 100%와 96%였다(Supplementary Table 2). 집필진은 합의된 권고안으로 진료지침 최종 원고를 작성하여, 참여한 학회의 승인을 얻어 Journal of Stroke에 출판하였다.<sup>15</sup>

## 근거

1998년 이후 시행된 15개 임상시험과 메타분석을 Table 2에 정리하였다.

### 1. 2012년 12월 이전의 근거(Table 2)

PROACT는 첫 2상 ERT 임상시험으로, 중대뇌동맥 M1 또는

**Table 2.** Characteristics and results of 15 RCTs and 2 meta-analyses testing ERT in acute ischemic stroke

Trial	PROACT	PROACT II	Keris et al <sup>25</sup>	Ducrocq et al <sup>39</sup>	Macleod et al <sup>26</sup>	MELT
Publication year	1998	1999	2001	2005	2005	2007
Participants (n)	40	180	45	27	16	114
Age (year)	67.6	64.0	61.8	58.7	63.9	67.1
Female (%)	52.5	41.1	40.0	25.9	37.5	35.1
Baseline NIHSS (active/control)	17/19	17/17	25/26	NA	23/18	14/14
Time window (hr)	6.0	6.0	6.0	6.0	24.0	6.0
LAO confirmation (%)	100	100	100	NA	100	100
ICA/M1 occlusion (%)	2.5/52.5	NA/61.7	6.7/20.0	7.4/40.7	BA or VA occlusion	0/71.0
Onset to randomization/groin puncture/first reperfusion (min)	NA/276/330	290/NA/318	NA/NA/229	NA/NA/324	NA/NA/710	197/NA/227
Active arm	IA pro-UK	IA pro-UK	TPA (IA+IV)	IA UK	IA UK	IA UK
Control arm	placebo	placebo	none	IV UK	none	none
IV-TPA (active/control), (%)	0/0	0/0	100/0	0/0	0/0	0/0
ERT performed in active arm (%)	100.0	89.3	100.0	100.0	100.0	98.2
Stent-Retriever in active arm (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
mTICI 2b-3 in active arm (%)	NA	NA	NA	31	NA	53.0
Outcome assessment (days)	90	90	30	90	180	90
mRS 0-2: active vs. control (%)	NA	39.7 vs. 25.4	NA	46.2 vs. 28.6	50.0 vs. 12.5	49.1 vs. 38.6
OR (95% CI) or <i>p</i> value	NA	<i>p</i> =0.04	NA	<i>p</i> =0.6	7.14 (0.70, 50.0), <i>p</i> =0.28	1.54 (0.73, 3.23), <i>p</i> =0.345
mRS 0-1: active vs. control (%)	30.8 vs. 21.4	26.4 vs. 16.9	NA	NA	37.5 vs. 0.0	42.1 vs. 22.8,
OR (95% CI) or <i>p</i> value	2 <i>p</i> =0.72	<i>p</i> =0.16	NA	NA	NA	2.46 (1.09, 5.54), <i>p</i> =0.045
Shift analysis, OR (95% CI) or <i>p</i> value	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Mortality: active vs. control (%)	26.9 vs. 42.9	24.8 vs. 27.1	16.7 vs. 48.5	23.1 vs. 28.6	50.0 vs. 50.0	5.3 vs. 3.5
OR (95% CI) or <i>p</i> value	2 <i>p</i> =0.48	<i>p</i> =0.80	NA	<i>p</i> =0.9	NA	<i>p</i> =1.00
mRS 5-6: active vs. control (%)	NA	33.9 vs. 33.9	NA	NA	50.0 vs. 62.5	21.1 vs. 22.8
OR (95% CI) or <i>p</i> value	NA	NA	NA	NA	NA	NA
SICH: active vs. control (%)	15.4 vs. 7.1	10.2 vs. 1.9	0.0 vs. 3.0	15.4 vs. 0.0	0.0 vs. 0.0	8.8 vs. 1.8
OR (95% CI) or <i>p</i> value	2 <i>p</i> =0.64	<i>p</i> =0.06	NA	<i>p</i> =0.4	NA	<i>p</i> =0.206

M2 폐색 40명 환자를 대상으로 6시간 이내에 동맥으로 6 mg recombinant proUK (pro-UK) 투여군(26명)과 위약투여군(14명)을 비교하였다. Pro-UK군에서 부분적 또는 완전한 혈관재개통률이 높았으며(57.7% vs. 14.3%;  $2p=0.017$ ), 증상성뇌출혈은 유의하게 증가하지 않다(15.4% vs. 7.1%,  $2p=0.64$ ).<sup>24</sup> PROACT에 이어 첫 3상 임상시험인 PROACT II는 6시간 이내 치료를 시작할 수 있는 중대뇌동맥폐색 180명 환자를 대상으로 pro-UK 9 mg 치료군(121명)과 위약군(59명)을 비교하였다. PROACT와 PROACT II 연구에서는 카테터를 이용한 기계적혈전파괴를 허용하지 않았다. Pro-UK군에서 치료 2시간 후 혈관재개통률이 높았고(66% vs.

18%,  $p<0.001$ ), 일차결과변수인 90일 mRS 0-2점 분율도 높았으나(40% vs. 25%,  $p=0.04$ ), 이차결과변수인 mRS 0-1점 분율은 차이가 없었다(26% vs. 17%,  $p=0.16$ ). 치료 24시간 이내 증상뇌출혈은 pro-UK군에서 증가하는 경향을 보였지만(10% vs. 2%,  $p=0.06$ ), 90일 사망률은 비슷하였다(25% vs. 27%,  $p=0.80$ ). 그러나 미국 식약청이 허가를 위한 추가적인 임상시험을 요구하여 개발이 중단되었다.<sup>4</sup>

PROACT II 이후 2001년에서 2007년 사이에 ERT군과 혈전용해술 비치료군을 비교한 소규모 또는 조기 중단된 임상시험이 있었다.<sup>25-27</sup> 그 중 Middle cerebral artery Embolism Local fibrinolytic

**Table 2.** Characteristics and results of 15 RCTs and 2 meta-analyses testing ERT in acute ischemic stroke-continued

Trial	SYNTHESIS pilot	SYNTHESIS-Expansion	MR RESCUE	IMS III	MR CLEAN	ESCAPE
Publication year	2010	2013	2013	2013	2015	2015
Participants (n)	54	362	118	656	500	315
Age (year)	62.4	66.5	65.5	68.7	65.7	71.5
Female (%)	22.2	42.3	51.7	48.2	41.6	52.4
Baseline NIHSS (active/control)	17/16	13/13	17.4/17.7	17/16	17/18	16/17
Time window (hr)	3.0	4.5	8.0	5.0	6.0	12.0
LAO confirmation (%)	NA	NA	100.0	43.0	100.0	100.0
ICA/M1 occlusion (%)	NA/NA	NA/NA	16.9/66.1	22.1/41.1	27.6/63.8	26.7/68.6
Onset to randomization/groin puncture/first reperfusion (min)	125/NA/195	146/NA/225	330/381/NA	146/208/244	200/260/NA	170/185/241
Active arm	ERT only	ERT only	ERT with standard care	ERT with IV-TPA	ERT with standard care	ERT with standard care
Control arm	IV-TPA	IV-TPA	standard care	IV-TPA	standard care	standard care
IV-TPA (active/control), (%)	0/96.6	0/98.3	43.8/29.6	100/100	87.1/90.6	72.7/78.7
ERT performed in active arm, (%)	76.0	91.2	95.3	77.0	83.7	91.5
Stent-Retriever in active arm, (%)	4.0	12.7	0.0	0.9	81.5	78.8
mTICI 2b-3 in active arm, (%)	NA	NA	25.0	41.0	58.7	72.4
Outcome assessment (days)	90	90	90	90	90	90
mRS 0-2: active vs. control (%) OR (95% CI) or <i>p</i> value	56.0 vs. 31.0 NA	42.0 vs. 46.4 NA	18.8 vs. 20.4 NA	42.7 vs. 40.2 Absolute difference, 1.5% (-6.1 to 9.1)	32.6 vs. 19.1 2.16 (1.39, 3.38)	53.0 vs. 29.3 1.7 (1.3, 2.2), $p<0.001$
mRS 0-1: active vs. control (%) OR (95% CI) or <i>p</i> value	48.0 vs. 27.6 3.2 (0.9, 11.4), $p=0.067$	30.4 vs. 34.8 0.71 (0.44, 1.14), $p=0.16$	14.1 vs. 13.0 NA	29.4 vs. 27.1 NA	11.6 vs. 6.0 2.07 (1.07, 4.02)	35.4 vs. 17.7 NA
Shift analysis, OR (95% CI) or <i>p</i> value	NA	NA	$p=0.99$	$p=0.25$	1.67 (1.21, 2.30)	3.1 (2.0, 4.7), $p<0.001$
Mortality: active vs. control (%) OR (95% CI) or <i>p</i> value	24.0 vs. 17.2 No difference, $p$ value not provided	14.4 vs. 9.9 $p=0.22$	18.8 vs. 24.1 No difference, $p$ value not provided	20.0 vs. 22.4 $p=0.52$	21.0 vs. 22.1 No difference, $p$ value not provided	10.4 vs. 19.0 0.5 (0.3, 0.8), $p=0.04$
mRS 5-6: active vs. control (%) OR (95% CI) or <i>p</i> value	24.0 vs. 17.2 NA	19.9 vs. 17.1 NA	42.2 vs. 35.2 NA	24.8 vs. 29.4 NA	27.0 vs. 34.1 NA	17.1 vs. 31.3 NA
SICH: active vs. control (%) OR (95% CI) or <i>p</i> value	8.0 vs. 13.8 0.5 (0.1, 3.3), $p=0.675$	5.5 vs. 5.5 $p=0.99$	4.7 vs. 3.7 No difference, $p$ value not provided	6.2 vs. 5.9 $p=0.83$	7.7 vs. 6.4 No difference, $p$ value not provided	3.6 vs. 2.7 1.2 (0.3 to 4.6) $p=$ non-significant

intervention Trial (MELT)는 6시간 이내 중대뇌동맥폐색 114명 환자를 대상으로 ERT군(동맥내 urokinase 투여 및 카테터를 이용한 기계적혈전파괴)과 위약군을 비교하였다.

일차결과변수인 mRS 0-2점 분율은 차이가 없었으나(49.1% vs. 38.6%,  $p=0.345$ ), ERT군에서 mRS 0-1점 분율 (42.1% vs. 22.8%,  $p=0.045$ )과 NIH 뇌졸중척도(National Institute of Health Stroke

Scale, NIHSS) 0-1점 분율이 유의하게 높았다(35.1% vs. 14.0%,  $p=0.017$ ).<sup>27</sup>

1998년에서 2009년 사이에 발표된 ERT와 비혈전용해술치료를 비교한 5개 임상시험(395명환자) 메타분석에서, ERT는 혈관재개통을 증가시키고(Thrombolysis in Myocardial Ischemia [TIMI] grade 2-3: odds ratio [OR] [95% CI], 6.42 [3.67-11.24];  $p<0.00001$ ),

**Table 2.** Characteristics and results of 15 RCTs and 2 meta-analyses testing ERT in acute ischemic stroke-continued

Trial	EXTEND-IA	SWIFT PRIME	REVASCAT	Meta-analysis Lee et al <sup>2</sup>	Meta-analysis Hong et al <sup>15</sup>
Publication year	2015	2015	2015	2010	2015
Participants (n)	70	196	206	395 (5 RCTs)	2899 (15 RCTs)
Age (year)	69.4	65.6	66.5	NA	NA
Female (%)	51.0	49.0	47.1	NA	NA
Baseline NIHSS (active/control)	17/13	17/17	17/17	NA	NA
Time window (hr)	6.0	6.0	8.0	NA	NA
LAO confirmation (%)	100.0	100.0	100.0	NA	NA
ICA/M1 occlusion (%)	31.4/54.3	16.3/68.4	26.2/63.6	NA	NA
Onset to randomization/groin puncture/first reperfusion (min)	169/210/NA	185/224/252	225/269/355	NA	NA
Active arm	ERT with IV-TPA	ERT with IV-TPA	ERT with standard care	ERT	ERT
Control arm	IV-TPA	IV-TPA	standard care	No thrombolysis	IV-TPA or no IV-TPA
IV-TPA (active/control) (%)	100/100	100/100	68.0/77.0	NA	NA
ERT performed in active arm (%)	85.7	88.8	95.1	NA	NA
Stent-retriever in active arm (%)	77.1	88.8	95.1	NA	NA
mTICI 2b-3 in active arm (%)	86.2	88.0	65.7	NA	NA
Outcome assessment (days)	90	90	90	90, 180, or 365	30, 60, or 90
mRS 0-2: active vs. control (%)	71.4 vs. 40.0	60.2 vs. 35.5	43.7 vs. 28.2	42.9 vs. 28.1	43.3 vs. 31.9
OR (95% CI) or <i>p</i> value	4.2 (1.4, 12), $p=0.01$	1.70 (1.23, 2.33), $p<0.001$	2.1 (1.1, 4.0)	2.05 (1.33, 3.14), $p=0.001$	1.79 (1.34, 2.40), $p<0.0001$
mRS 0-1: active vs. control (%)	51.4 vs. 28.6	42.9 vs. 19.4	24.3 vs. 12.6	31.1 vs. 18.1	28.4 vs. 19.4
OR (95% CI) or <i>p</i> value	2.4 (0.87, 6.6), $p=0.09$	NA	NA	2.14 (1.31, 3.51), $p=0.003$	1.81 (1.34, 2.44), $p=0.0001$
Shift analysis, OR (95% CI) or <i>p</i> value	2.0 (1.2, 3.8), $p=0.006$	2.63 (1.57, 4.40), $p<0.001$	1.7 (1.05, 2.8)	NA	NA
Mortality: active vs. control (%)	8.6 vs. 20.0	9.2 vs. 12.4	18.4 vs. 15.5	20.5 vs. 24.0	17.6 vs. 19.4
OR (95% CI) or <i>p</i> value	0.45 (0.1, 2.1), $p=0.31$	0.74 (0.33, 1.68), $p=0.50$	1.2 (0.6, 2.2), $p=0.6$	0.83 (0.48, 1.39), $p=0.46$	0.87 (0.71, 1.05), $p=0.1508$
mRS 5-6: active vs. control (%)	8.6 vs. 31.4	12.2 vs. 24.7	30.1 vs. 35.9	NA	24.3 vs. 29.2
OR (95% CI) or <i>p</i> value	NA	NA	NA	NA	0.77 (0.61, 0.97), $p=0.0246$
SICH: active vs. control (%)	0.0 vs. 5.7	0.0 vs. 3.1	1.9 vs. 1.9	8.9 vs. 2.3	5.8 vs. 4.6
OR (95% CI) or <i>p</i> value	Absolute difference: -6% (-13, 2), $p=0.49$	$p=0.12$	1.0 (0.1, 7.0), $p=1.00$	2.87 (1.21, 6.83), $p=0.02$	1.19 (0.83, 1.69), $p=0.3453$

RCTs; randomized clinical trials, IMS; interventional management of stroke, MR RESCUE; mechanical retrieval and recanalization of stroke clots using embolectomy, SYNTHESIS-Expansion; in the synthesis, a randomized controlled trial on intra-arterial versus intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke, MR CLEAN; multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands, ESCAPE; endovascular treatment for small core and anterior circulation proximal occlusion with emphasis on minimizing CT to recanalization times, EXTEND-IA; extending the time for thrombolysis in emergency neurological deficits-intra-arterial, SWIFT PRIME; solitaire with the intention for thrombectomy as primary endovascular treatment trial, REVASCAT; revascularization with the solitaire FR device versus best medical therapy in the treatment of acute stroke due to anterior circulation large vessel occlusion presenting within eight hours of symptom onset.

mRS 0-2점분율(2.05 [1.33 to 3.14];  $p=0.001$ )과 mRS 0-1점분율(2.14 [1.31 to 3.51];  $p=0.003$ )을 증가시키는 효과가 있었고, 미미한 신경계장애(NIHSS 0-1점)만 남는 분율과 바텔지수 양호군(90-100점 또는 95-100점) 분율을 증가시키는 효과도 있었다.

ERT는 혈전용해술치료를 하지 않는 경우에 비해 증상성두개내 출혈 위험을 증가시켰지만(2.87 [1.21-6.83];  $p=0.02$ ) 사망률을 증가시키지는 않았다(0.83 [0.48-1.39];  $p=0.46$ ).<sup>5</sup>

2001년 기계적혈전제거술(mechanical thrombectomy) 효과를 향상시킬 수 있는 MERCI 기구가 개발되어, 2004년 처음으로 급성허혈뇌졸중 환자에서 혈관재개통 목적으로 사용할 수 있는 기구로 미국 식약청의 승인을 받았다. 첫 전향적 단일군다기관임상시험에서 IV-TPA 투여 금지이며, 급성 큰대뇌동맥폐색으로 인한 중증허혈뇌졸중 141명 환자를 대상으로 8시간 이내 MERCI 기구로 치료한 결과, 혈관재개통률은 48%였다. 그러나 대상환자의 중증도가 높았다는 점을 감안하더라도 90일 mRS 0-2점 분율이 22.6%로 낮았고, 사망률은 43.5%로 매우 높았다.<sup>28</sup> Multi-MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia)는 80% 환자를 개선된 MERCI 기구로 치료한 추가적 연구였으며, IV-TPA 금지이거나 IV-TPA 투여 후에도 큰대뇌동맥폐색이 있는 164명 환자를 8시간 이내에 치료하였다. 개선된 MERCI 기구 결과만 보면 혈관재개통률이 57.3%, 추가적으로 동맥 TPA를 투여한 경우 69.5%였다. 그러나 전체적으로 90일 mRS 0-2점 분율은 36%, 그리고 사망률은 34%로 만족스러운 결과가 아니었다.<sup>29</sup>

동맥류 코일시술에 사용하던 스텐트를 이용하여 혈전을 제거한 증례가 보고된 이후<sup>30</sup> stent retriever 혈전제거술이 본격적으로 연구되기 시작하였다.

Solitaire with the Intention for Thrombectomy (SWIFT) 임상시험은 113명 환자를 대상으로 Solitaire 기구와 MERCI 기구를 비교하였는데 Solitaire를 사용한 경우가 증상성뇌출혈을 동반하지 않는 TIMI 2-3 혈관재개통률이 높았고(61% vs. 24%; OR 4.87 [2.4-11.10], 비열등성  $p<0.0001$ , 우월성  $p=0.0001$ ), 90일 신경학적 양호상태(mRS 0-2점, 뇌졸중 전 mRS로 회복, 또는 NIHSS 10점 이상 개선) 분율도 높았으며(58% vs. 33%; OR 2.78 [1.25-6.22], 비열등성  $p=0.0001$ , 우월성  $p=0.02$ ), 사망률도 낮았다(17% vs. 38%; OR 0.34 [0.14-0.81], 비열등성  $p=0.0001$ , 우월성  $p=0.02$ ).<sup>31</sup>

TREVO2 임상시험은 SWIFT 연구대상과 비슷한 178명 환자를 대상으로 다른 종류의 stent retriever인 Trevo 기구를 이용하여 MERCI 기구와 비교하였는데, 마찬가지로 Trevo를 사용한 경우가 TIMI 2-3 혈관재개통률이 높았고(86% vs. 24%; OR 4.22 [2.01-8.86], 비열등성 및 우월성  $p<0.0001$ ), 90일 mRS 0-2점 분율도 높

았으며(40% vs. 22%; OR 2.39 [1.16-4.95],  $p=0.013$ ), 사망률은 차이가 없었다(33% vs. 24%; OR 1.61 [0.83-3.13],  $p=0.1845$ ).<sup>32</sup>

그 외에 연구들로 8시간 이내 환자를 Penumbra aspiration 기구를 이용하여 81.5-87%의 높은 혈관재개통률을 보고하였으나 대조군과 비교한 연구는 없었다.<sup>33,34</sup> BASICS(Basilar Artery International Cooperation Study)은 급성 기저동맥폐색 환자 중 항혈전제치료를 183명, IV-TPA 치료군 121명, 그리고 ERT 치료군 288명에 대한 예후를 비교한 관찰연구였는데, 347명 중증허혈뇌졸중 환자에서는 항혈전제에 비하여 IV-TPA(adjusted RR 0.88, 0.76-1.01)와 ERT(adjusted RR 0.94, 0.86-1.02)가 매우 불량한 예후인 mRS 4-6점 분율을 감소시키는 경향을 보였으나, IV-TPA와 ERT를 비교 하였을 때에는 차이가 없었다(adjusted RR 1.06, 0.91-1.22).<sup>35</sup>

## 2. 2012년 12월 이후의 근거(Table 2)

ERT는 혈관재개통률을 증가시킬 수 있으나 치료를 시작하는데 시간이 걸린다. 따라서 IV-TPA 투여를 시작한 후 ERT를 실시하는, 즉 빨리 치료를 시작하면서 혈관재개통률을 높이기 위한 연구들이 진행되었다. 2004년에서 2012년 사이에 IV-TPA 치료를 위주로 하는 표준치료와 ERT를 비교한 3개의 주요 3상 임상시험인 Interventional Management of Stroke (IMS) III, Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy (MR RESCUE), 그리고 In the Synthesis: A Randomized Controlled Trial on Intra-Arterial Versus Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke (SYNTHESIS-Expansion)이 진행되었으나 모두 ERT 효과를 증명하는데 실패하였다.<sup>6-8</sup>

대표적 임상시험인 IMS III는 2001년과 2006년 사이에 수행되었던 IMS I/II 연구결과를 바탕으로 계획되었다.<sup>36,37</sup> IMS III는 3시간 이내 내원한 중등도 이상 신경계장애(NIHSS 10점 이상 또는 CT 혈관조영술에서 중대뇌동맥 M1, 내경동맥, 또는 기저동맥폐색)를 가진 656명 환자를 대상으로 ERT군(IV-TPA와 ERT 병합치료)과 IV-TPA 단독치료군을 비교하였다. 일차결과변수인 90일 mRS 0-2점 분율이 ERT군 40.8%, IV-TPA군 38.7% (absolute risk reduction, 1.5% [-6.1 to 9.1])로 차이가 없었다.

NIHSS 중증도, 연령, 폐색부위, 그리고 치료시작 시간 등 사전에 계획한 아집단 분석(subgroup analysis)에서도 두 치료는 차이가 없었다. 증상성뇌출혈(6.2% vs. 5.9%,  $p=0.83$ )과 사망률(19.1% vs. 21.6%,  $p=0.52$ )도 차이가 없었다.<sup>6</sup>

MR RESCUE는 MRI로 확산관류불일치(perfusion-diffusion mismatch)를 평가하여 뇌허혈반음영(penumbra)이 있는 환자를 선

별하여 MERCI 기구를 이용한 ERT를 표준치료에 추가하여 예후를 향상시킬 수 있는 지 평가하기 위한 연구였다. 증상발생 8시간 이내 급성 큰뇌동맥폐색이 있고 중등도 이상 신경계장애를 보이는 환자를 뇌허혈반응이 있는 환자와 없는 환자로 나누어 표준치료와 ERT를 추가한 치료를 비교하였다. 전체 118명의 환자 중 44명(37%) 환자는 IV-TPA 치료를 받았다. 기대와 달리 뇌허혈반응 존재 유무에 상관 없이 MERCI 기구를 이용한 ERT는 표준치료에 비해 환자의 예후를 개선시키지 못했고, 증상성뇌출혈과 사망률도 차이가 없었다.<sup>8</sup>

SYNTHESIS-Expansion은 SYNTHESIS-pilot 연구에서 치료 시작이 늦어지더라도 ERT 단독치료가 IV-TPA에 비해 증상성뇌출혈을 증가 시키지 않으면서 예후를 개선시키는 경향을 보여 시행하였던 3상 임상시험이다.<sup>7,38</sup> 증상발생 4.5시간 이내 362명 환자를 대상으로 ERT 단독치료와 IV-TPA 치료를 비교하였으며 ERT군으로 배정된 경우에는 IV-TPA 치료를 하지 않았기 때문에 치료시작 시간이 약 1시간 늦어졌다. 일차결과변수인 90일 mRS 0-1점 분율, 7일 이내 증상성뇌출혈, 그리고 사망률도 두 치료군에서 차이가 없었다. SYNTHESIS-pilot 연구결과와 달리 통계적으로 유의하지는 않았지만 mRS 0-1점 분율은 ERT군에서 IV-TPA군에 비해 오히려 낮았다(30.4% vs. 34.8%; OR [95% CI], 0.71 [0.44- 1.14];  $p=0.16$ ).<sup>7</sup>

실패한 IMS III, MR RESCUE, 그리고 SYNTHESIS-Expansion 임상시험은 대부분 환자에서 혈관재개통률이 낮고, 시간도 오래 걸리는 기구를 사용하여 ERT를 시행한 공통점이 있다. 또한 IMS III와 SYNTHESIS-Expansion에서는 큰뇌동맥폐색을 확인하지 않고 무작위배정을 하였기 때문에 큰뇌동맥폐색이 없는 환자들이 포함되어 IV-TPA에 대한 ERT의 상대적 효과를 희석시킨 문제점이 있었다. MR RESCUE는 뇌졸중 발생 5.5시간이 지난 후 무작위배정이 이루어져 치료시작이 늦었으며, 확산자기공명영상에서 큰 병변이 있어 혈관재개통의 효과가 낮은 환자도 포함한 단점이 있다.

이전 임상시험의 실패요인을 보완하여 2010년에서 2013년 사이에 급성 앞순환 큰뇌동맥폐색 환자를 대상으로 5개 임상시험이 진행되었고, ERT의 효과를 증명하여 2014년과 2015년에 그 결과를 발표하였다.<sup>9-13</sup> 5개 임상시험의 특징은 1) 대부분 환자에서 혈관재개통률 효과가 개선된 stent-retriever 기구를 사용하였고, 2) 무작위배정 전 큰뇌동맥폐색을 모든 환자에서 확인하였으며, 3) 대부분 임상시험이 경색중심부(infarct core), 뇌허혈반응, 또는 결순환(collateral circulation)을 평가하여 혈관재개통으로 인한 효과가 기대되는 환자를 선별했다는 점, 그리고 4) 빨리 ERT를 시행할 수 있는 시스템을 도입하였다는 것이다.

MR CLEAN은 처음으로 IV-TPA와 비교하여 ERT 효과를 증명한 임상시험이다.<sup>9</sup> 6시간 이내 치료가 가능한 앞순환 큰뇌동맥폐색 환자 중 NIHSS가 2점 이상이면 연구자가 판단하여 등록하였고, 다른 stent-retriever 임상시험과 달리 경색중심부, 뇌허혈반응, 또는 결순환에 대한 제한기준을 두지 않은 실용주의적 임상시험(pragmatic trial)이었다. 최근 시행된 5개 임상시험 중 가장 많은 환자인 500명을 등록하였는데, 환자들의 NIHSS 중앙값은 17.5점이었고, 약 90% 환자가 IV-TPA 치료를 받았다. 일차결과변수인 90일 mRS 분포가 ERT군에서 표준치료군에 비해 향상 되었으며 (OR 1.67 [1.21-2.30]), mRS 0-2점 분율도 ERT군에서 높았다 (32.6% vs. 19.1%; 2.16 [1.39, 3.38]). 증상성뇌출혈과 90일 사망률은 두 군에 차이가 없었다.

Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion With Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times (ESCAPE)는 12시간 이내 치료가 가능한 500명 환자를 모집할 계획하였으나, MR CLEAN 결과가 발표된 후 315명 환자에 대한 중간분석을 실시하여 ERT 효과를 확인하고 조기종료 하였다.<sup>10</sup> 대상환자의 NIHSS 중앙값은 16.5점이었고, 6시간 이내 치료한 환자는 84.5%, 12시간 이내에 치료한 환자는 15.5%였다. 전체 환자의 약 75%가 IV-TPA 치료를 받았다. 일차 결과 변수인 90일 mRS 분포가 ERT군에서 표준치료군에 비해 유의하게 개선되었고(adjusted OR 3.1 [2.0-4.7];  $p<0.001$ ), mRS 0-2점 분율도 ERT군에서 높았다(53.0% vs. 29.3%; 1.7 [1.3-2.2];  $p<0.001$ ) 증상성뇌출혈은 두 군에서 차이가 없었으며, 90일 사망률이 ERT군에서 유의하게 낮았다(10.4% vs. 19.0%; 0.5 [0.3-0.8];  $p=0.04$ ). ESCAPE은 ERT로 사망률이 감소한 유일한 연구이다. ESCAPE 특징은 Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) 평가에서 경색중심부 크기가 작고, 다중시기(multiphase) CT에서 결순환이 좋은 환자를 선별하였으며, 병원 도착 후 치료시작까지 걸리는 시간을 단축하기 위한 노력을 통하여 CT 검사부터 첫 혈관재개통 시도까지 단 84분(중앙값)만이 소요되었다.

Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits-Intra-Arterial (EXTEND-IA)는 6시간 이내 ERT를 시작할 수 있는 환자 중 영상자료 처리 소프트웨어를 이용하여 경색중심부가 작고 뇌허혈반응을 가진 환자를 선별하였다.<sup>11</sup> 70명 환자를 모집하였는데, NIHSS가 ERT군은 17점 표준치료군은 13점이었고 100% 환자가 IV-TPA치료를 받았다. 표준치료군에 비해 ERT군에서 일차결과변수인 24시간 재관류율(100% vs. 37%; 4.7 [2.5-9.0];  $p<0.001$ )과 3일 후 NIHSS 8점 이상 개선 또는 0-1점 분율(80% vs. 37%; 6.0 [2.0-18.0];  $p=0.002$ )이 유의하게 증가하였



다. ERT군에서 90일 mRS 분포와(2.0 [1.2-3.8];  $p=0.006$ ) mRS 0-2점 분율(71% vs. 40%; 4.2 [1.4-12];  $p=0.01$ )도 유의하게 향상되었다. 증상성뇌출혈(0% vs. 5.7%;  $p=0.49$ )과 사망률(8.6% vs. 20.0%; 0.45 [0.1-2.1];  $p=0.31$ )이 ERT군에서 낮았으나 환자수가 적어서 통계적인 유의성은 없었다. EXTEND-IA는 다른 연구에 비해 예후가 가장 좋았는데, 이는 ERT의 효과가 아주 좋을 환자를 제한적으로 선별하였기 때문이고, 70명이라는 적은 수를 모집하고도 ERT 효과를 증명할 수 있었다. 그러나 너무 제한된 기준으로 환자를 선정하였기 때문에 실제 임상진료에서 EXTEND-IA 기준으로 대상환자를 선별하는 경우 치료효과가 있을 환자들이 많이 배제될 수 있는 문제점도 있다.

Solitaire With the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment Trial (SWIFT PRIME)는 6시간 이내 ERT 치료가 가능한 환자 중 ASPECTS 또는 CT 관류영상을 이용하여 경색중심부 크기가 작은 환자들을 선별하였다. MR CLEAN과 ESCAPE결과가 발표되어 196명에 대한 중간분석을 실시하여 ERT 효과를 확인하고 조기종료하였다.<sup>13</sup> 대상환자의 NIHSS는 17점이었고 ERT군과 표준치료군에 배정된 모든 환자가 IV-TPA 치료를 받았다. ERT군에서 일차결과변수인 90일 mRS 분포가 유의하게 개선되었고(2.63 [1.57-4.40];  $p<0.001$ ), mRS 0-2점 분율도 증가하였다(60.2% vs. 35.5%; 1.70 [1.23-2.33];  $p<0.001$ ). 증상성 뇌출혈(0% vs. 3.1%;  $p=0.12$ )과 90일 사망률(9.2% vs. 12.4%; 0.74 [0.33-1.68];  $p=0.50$ )은 두 군에서 차이가 없었다. SWIFT PRIME도 치료과정을 단축시켜 병원 도착 후 혈관조영술 시작까지 걸린 시간이 평균 90분이었다.

Revascularization With the Solitaire FR Device Versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting Within Eight Hours of Symptom Onset (REVASCAT)은 690명을 모집할 예정이었는데 다른 연구에서 ERT 효과가 뚜렷하여 206명만 모집하고 조기종료하였다. 8시간 이내 치료시작이 가능하며, CT/MRI에서 ASPECTS가 7/6 이하로 경색중심부 크기가 작고, IV-TPA 치료 시작 후 30분 이내 호전이 없는 환자를 무작위 배정하였다. 대상환자의 NIHSS는 17점이었고 ERT군 68%, 표준치료군 77%가 IV-TPA 치료를 받았다. ERT군에서 일차결과변수인 90일 mRS 분포가 유의하게 개선되었으며 (1.7 [1.05-2.8]), mRS 0-2점 분율도 유의하게 증가하였다(43.7% vs. 28.2%; 2.1 [1.1-4.0]). 증상성 뇌출혈(1.9% vs. 1.9%;  $p=1.00$ )과 90일 사망률(18.4% vs. 15.5%;  $p=0.60$ )은 두 군에서 차이가 없었다.

### 3. ERT 임상시험요약 및 메타분석<sup>17</sup>

#### 1) 1998년 이후 ERT와 표준치료를 비교한 임상시험(Table 2)

1998년부터 15개 임상시험(ERT군 1,575명, 표준치료군 1,324명)이 시행되었는데, 6개 임상시험에서는 비혈전용해술을,<sup>4,24-27,39</sup> 그리고 9개 임상시험은 IV-TPA(29.6-100%)를<sup>6-13,38</sup> 표준치료로 사용하였다. 메타분석결과, 표준치료에 비해 ERT군에서 mRS 0-2점 분율(pooled OR [95% CI], 1.79 [1.34, 2.40];  $p<0.0001$ ; number needed-to-treat [NNT]=9), mRS 0-1점 분율(1.81 [1.34, 2.44];  $p=0.0001$ ; NNT=11), 양호한 신경학적 회복 분율(3.11 [2.14, 4.53];  $p<0.0001$ ; NNT=6), 양호한 일상생활 수행능력 (activity of daily living, ADL) 분율(2.24 [1.78, 2.82];  $p<0.0001$ ; NNT=5), 그리고 혈관의 부분 또는 완전개통률(4.50 [1.97, 10.27];  $p=0.0003$ ; NNT=3)이 증가하였다. 증상성 뇌출혈 발생률(1.19 [0.83, 1.69];  $p=0.8695$ )과 90일째 사망률(0.87 [0.71, 1.05];  $p=0.1508$ ; NNT=55)은 차이가 없었다. 그러나 중증 장애가 남거나 사망하는 mRS 5-6점 분율은 ERT군에서 유의하게 감소하였다 (0.77 [0.61, 0.97];  $p=0.0246$ ; NNT=21).<sup>17</sup>

#### 2) Stent-retriever ERT와 IV-TPA를 비교한 임상시험(Table 2)

5개 stent-retriever 임상시험(ERT군 633명, IV-TPA군 645명)에서 90일 mRS 0-2점 분율은 ERT군에서는 32.6%에서 71.4%였으며, IV-TPA군에서는 19.1%에서 40%였다.<sup>9-13</sup> 임상시험에 따라 90일 mRS 0-2점에 대한 NNT는 3-7명이었으며, mRS 분포를 1점 이상 개선시키기 위한 NNT는 1.67-3.1명이었다. 증상성 뇌출혈 발생률은 ERT군에서는 0-7.7%, IV-TPA군에서는 1.9-6.4%였으며, 모든 임상시험에서 ERT군에서 증상성 뇌출혈 발생이 유의하게 증가하지 않았다. ESCAPE에서는 ERT군의 90일 사망률이 유의하게 낮았지만,<sup>10</sup> 다른 4개 임상시험에서는 ERT군의 사망률이 낮았지만 통계적 유의성은 없었다.<sup>9,11-13</sup>

5개 stent-retriever 임상시험을 메타분석하면<sup>17</sup>, IV-TPA군에 비해 ERT군에서 mRS 0-2점 분율(pooled OR [95% CI]; 2.39 [1.88, 3.04];  $p<0.0001$ ; NNT=5), mRS 0-1점 분율(2.49 [1.85, 3.36];  $p<0.0001$ ; NNT=7), 양호한 신경학적 회복분율(3.62 [2.26, 5.78];  $p<0.0001$ ; NNT=4), 양호한 일상생활 수행능력 분율(2.53 [1.83, 3.52];  $p<0.0001$ ; NNT=5), 그리고 혈관의 부분 또는 완전개통률 (5.68 [3.09, 10.45];  $p<0.0001$ ; NNT=3)이 증가하였다. 증상성 뇌출혈은 양 군에서 차이가 없었다(1.08 [0.61, 1.88];  $p=0.7983$ ). ERT군에서 90일 사망률이 유의하게 감소하지는 않았으나(0.78 [0.54, 1.12];  $p=0.1770$ ; NNT=29), mRS 5-6점 분율은 유의하게

감소하였다(0.57 [0.41, 0.78];  $p=0.0006$ ; NNT=9).

#### 4. 기타 근거

##### 1) ERT 치료시간범위

1998년부터 시행된 15개 임상시험에서 증상발생 후 ERT 치료 시작 시간은 최소 3시간에서<sup>38</sup> 최대 24시간이었는데,<sup>26</sup> 8개 임상시험은 6시간 이내,<sup>4,9,11,12,24,25,27,39</sup> 특히 stent-retriever 임상시험 중 MR CLEAN, EXTEND-IA, 그리고 SWIFT PRIME은 증상발생 6시간 이내 환자를 대상으로 하였다.<sup>9,11,12</sup> REVASCAT과 ESCAPE은 각각 8시간과 12시간이 기준이었으나 REVASCAT의 90.3%, ESCAPE의 84.5%는 6시간 이내 환자들이었다.<sup>10,13</sup> Stent-retriever 임상시험에서 증상발생부터 평균 4.5시간 만에 혈관조영술을 시작하였고, 첫 재개통 시도는 6시간 이내에 이루어졌다.

##### 2) 경색중심부, 뇌관류, 결순환평가

비조영증강 CT는 가장 널리 사용할 수 있는 검사로 출혈뇌졸중 가능성과 ERT를 하였을 때 반응이 없거나 증상성뇌출혈 발생 위험이 높은 조기 허혈병변이 광범위한 환자를 배제할 수 있다. ESCAPE, SWIFT PRIME, 그리고 REVASCAT에서는 CT검사에서 ASPECTS 6-10점을 경색중심부가 작은 경우로 정하였다.<sup>10,12,13</sup> MR CLEAN은 ASPECTS로 대상환자를 선별하지는 않았지만 ASPECTS 0-4점 환자는 5.6%에 불과하였다.<sup>9</sup> EXTEND-IA는 관류 CT를 이용하여 정상에 비해 30% 미만으로 혈류가 떨어진 영역이 70 mL 이하인 환자를,<sup>11</sup> 그리고 SWIFT PRIME은 81% 환자를 관류 CT를 이용하여 경색중심부 크기가 50 mL 이하인 환자를 선별하였다. 결순환이 좋은 환자는 회생 가능한 뇌허혈부위가 더 넓어서 재관류가 되는 경우 임상적으로도 호전될 가능성이 더 높고 증상성 뇌출혈 위험이 낮은 것으로 알려져 있다. ESCAPE은 다중시기 CT 혈관조영술을 이용하여 결순환을 평가하였고, 결순환으로 중대뇌동맥영역 50% 이상에 혈류가 공급되는 환자를 선별하였다.<sup>10</sup>

##### 3) 비침습적 혈관조영술로 큰동맥폐색 확인

중증 뇌졸중환자는 큰동맥폐색이 있을 가능성이 높지만, 3시간 이내 내원한 NIHSS 9점 이상 환자 19.3%에서는 큰뇌동맥폐색이 없었다.<sup>40</sup> 최근에는 대부분 병원에서 응급상황에서 CT 또는 MR 혈관조영술이 가능하므로, 중증급성뇌졸중 환자는 응급으로 비침습적 혈관조영술을 시행하여 큰뇌동맥폐색을 확인하는 것이 바람직하다. IMS III에서는 전체 환자 656명 중 무작위배정 전에 47%인 306명 환자에서만 CT 또는 MR 혈관조영술을 시행하였고,

42%인 282명 환자에서만 큰뇌동맥폐색을 확인하였다. 결과적으로 ERT군 환자 중 18.4%인 80명 환자에서는 ERT 시술을 들어갔을 때 큰뇌동맥폐색이 관찰되지 않았다.<sup>6</sup> IMS III 환자 중 무작위배정 전 CT 혈관조영술로 큰뇌동맥폐색을 확인하였던 220명 환자만 분석해 보면, IV-TPA군에 비하여 ERT군에서 24시간 후 CT 혈관조영술에서 높은 혈관재개통률을 보였고, 90일 mRS 분포가 개선되는 경향을 보였다.<sup>41</sup> 반면에 5개 stent-retriever 임상시험 모두에서는 무작위배정 전에 CT 또는 MR 혈관조영술로 큰뇌동맥폐색을 확인하였는데, 16.6-31.4% 환자가 경동맥폐색, 그리고 54.3-68.6% 환자는 중대뇌동맥 M1 폐색이 있었다. 따라서, 중증급성뇌졸중 환자에서는 치료방침을 결정하기 위하여 큰뇌동맥폐색을 확인하기 위한 비침습적 혈관조영술이 필요하다.

##### 4) ERT 방법

첫 3상 임상시험이었던 PROACT II는 pro-UK 동맥내투여 효과를 확인하기 위한 연구로서 카테터를 이용하여 기계적으로 혈전을 파괴하는 것을 허용하지 않았다.<sup>4</sup> 이후 혈관재개통을 향상시키기 위한 방법들이 발전하여, 초기에는 micro-guide wire를 이용한 혈전파괴를 하다가 MERCI 기구가 개발되었고, 이후 Penumbra aspiration 기구, 그리고 stent-retriever를 이용한 혈전제거술로 발전하였다. 두 2상 임상시험에서 MERCI 기구에 비해 stent-retriever를 사용하는 경우 혈관재개통률이 더 높았고, 환자의 예후도 더 좋았다.<sup>31,32</sup> IV-TPA에 비해 ERT 단독치료 효과를 입증하는데 실패하였던 SYNTHESIS Expansion의 경우, ERT군의 66% 환자를 동맥 TPA 투여와 micro-guide wire를 이용한 기계적혈전파괴로 치료하였고, 13.9% 환자에서만 stent-retriever를 사용하였다.<sup>7</sup> IMS III도 ERT군 환자의 1.5%에서만 stent-retriever를 사용하였고 47.9%는 동맥 TPA 투여 및 micro-guide wire를 이용한 기계적 혈전파괴, 28.4%는 MERCI 기구, 그리고 16.2%는 Penumbra aspiration 기구로 치료하였다. IMS III에서는 ERT군의 치료 직후 mTICI 2b-3 재개통률이 41% 정도로 높지 않았다.<sup>6</sup> 반면에, stent-retriever 임상시험에서는 ERT군의 치료 직후 mTICI 2b-3 재개통률이 58.7%<sup>9</sup>에서 88.0%로 향상되었다. 따라서, 현재로서는 ERT 방법으로 stent-retriever가 가장 추천된다.

##### 5) ERT 환자에서 IV-TPA 투여

4.5시간 내 IV-TPA 투여는 급성 큰뇌동맥폐색 환자에서 효과가 제한적이긴 하지만, 입증된 치료법이다. Stent-retriever 임상시험에서 ERT군(68.0<sup>13</sup> to 100%<sup>11,12</sup>)과 대조군(77.0<sup>13</sup> to 100%<sup>11,12</sup>) 대부분 환자에서 IV-TPA가 투여되었다. Stent-retriever 임상시험에

서 ERT군과 대조군에서 증상성뇌출혈 발생에 차이가 없어, IV-TPA가 증상성뇌출혈 발생의 주 원인일 가능성이 있다. 그러나 큰뇌동맥폐색 환자의 일부에서는 IV-TPA만으로도 혈관재개통이 이루어지기도 하며, IV-TPA가 ERT의 혈관재개통 효과를 상승시킬 수 있으며, 폐색 원위부 혈류를 개선시킬 수 있다. 더구나 ERT 효과를 증명하지 못했던 SYNTHESIS-Expansion은 ERT군에서 IV-TPA를 사용하지 않았다.<sup>7</sup> 따라서 ERT 대상환자에서 적응증이 되는 경우 IV-TPA를 사용하지 않을 근거가 없다.

Stent-retriever 임상시험 중 REVASCAT은 IV-TPA 투여 30분 후에도 지속적으로 혈관이 막혀 있는 환자를 선정하였지만, ESCAPE, EXTEND-IA, 그리고 SWIFT PRIME은 IV-TPA의 효과를 기다리지 않고 IV-TPA 투여하는 중에 ERT 시술을 진행하였다.<sup>10-12</sup> MR CLEAN의 경우는 IV-TPA 반응을 기다린 후 ERT를 실시하였는지 분명하게 보고하지 않았다.<sup>9</sup> ERT 치료를 빨리 시작하기 위해서는 대부분 환자에서 IV-TPA에 대한 반응여부를 기다리지 않고 ERT를 시행하는 것이 더 바람직할 것으로 판단된다.

ERT와 IV-TPA 모두 증상성뇌출혈 위험을 증가시킬 수 있으므로, 일부에서는 ERT를 시행하는 경우 저용량 IV-TPA를 사용하기도 한다. IMS III도 처음에는 ERT군에서 IV-TPA를 용량을 줄인 0.6 mg/kg을 사용하였지만, 중간에 프로토콜을 개정하여 표준용량인 0.9 mg/kg 투여로 변경하였다.<sup>6</sup> 모든 stent-retriever 임상시험에서는 ERT군과 대조군 모두 IV-TPA를 표준용량인 0.9 mg/kg를 투여하였다.<sup>9-13</sup> 따라서, 현재까지의 근거는 ERT를 시행하는 환자에서도 IV-TPA를 표준용량인 0.9 mg/kg을 사용하는 것이 바람직할 것이다.

#### 6) 의식하진정(conscious sedation)과 전신마취(general anesthesia)

ERT 대상이 되는 중증 허혈뇌졸중 환자는 협조가 안되고 심하게 동요하는 경우가 흔하며, 이로 인하여 ERT 시술 중 합병증이 발생할 위험이 증가할 수 있다. 이런 이유로 병원에 따라서는 의식하진정보다 전신마취를 선호하기도 한다. 그러나 전신마취는 ERT 치료시작을 지연시킬 수 있으며, 저혈압이 발생하여 허혈반응영부위의 뇌관류압이 떨어질 수 있고, 신경학적 상태를 평가할 수 없는 단점이 있다. 9개 연구 메타분석에서 전신마취를 하는 경우 사망률(pooled OR [95% CI], 2.59 [1.87, 3.58])과 호흡기 합병증(2.09 [1.36, 3.23])이 증가하였고, 좋은 예후로 회복되는 비율도 감소하였다(0.43 [0.35, 0.53]). 중증도가 심한 환자일수록 전신마취를 더 많이 사용하였을 가능성도 있으나,<sup>42</sup> 뇌졸중 중증도를 보정한 다른 후향적 연구에서도 전신마취를 한 환자에서 예후가 나빴다.<sup>43-45</sup> Stent-retriever 임상시험에서는 ERT군의 6.7%<sup>13</sup>에서 37.8%<sup>9</sup>의 환

자들이 전신마취를 받았다. ERT군의 37.8% 환자들이 전신마취를 받은 MR CLEAN 연구의 사후분석에서, 전신마취를 한 경우 치료 시작 시간이 지연되었고, ERT 효과가 사라지는 결과를 보였다.<sup>46</sup> 따라서 가능하면 의식하진정을 시행하는 것이 권장된다.

#### 7) 뒤순환 큰뇌동맥폐색 환자에서 ERT

뒤순환 큰뇌동맥폐색으로 인한 중증 허혈뇌졸중 환자의 경우도 적절한 시간 내에 혈관재개통이 이루어지지 않으면 중증 장애가 남거나 사망할 위험이 매우 높다. 5개 stent-retriever 임상시험은 앞순환 큰뇌동맥폐색 환자만을 대상으로 하였고, 뒤순환 큰뇌동맥폐색 환자만을 대상으로 한 대규모 임상시험은 시행된 적이 없고, 앞으로도 시행하기 어려울 것으로 예상된다. 16명만 모집하였던 소규모 임상시험에서 예후 양호군 비율이 ERT군은 50%였으며 혈전용해술치료를 하지 않은 군에서는 12.5%였다( $p=0.28$ ).<sup>26</sup> 3개 임상시험에서 3.0-19.3% 환자가 뒤순환 허혈뇌졸중이었는데, 아집단 분석에서 ERT 효과는 유의하지 않았다.<sup>6,7,38</sup> 그러나 급성 거저동맥폐색 환자에 대한 45개 관찰연구의 메타분석에서 ERT를 받은 환자들의 사망 또는 불량 예후군(0.67 [0.61, 0.72]) 그리고 사망률(0.48 [0.42, 0.55])이 낮았다.<sup>47</sup>

#### 8) 조직체계 및 질향상

ERT는 급성허혈뇌졸중 치료 중 가장 복잡하고 많은 자원이 필요하며, 모든 병원에서 시행이 가능한 치료방법이 아니다. 따라서 지역별로 ERT를 항상 시행할 수 있는 포괄적뇌졸중센터(comprehensive stroke centers)를 설치하여, 주변의 병원과 연계시스템을 이루는 것이 바람직할 것이다. ERT를 시행하는 병원은 다학제팀을 구성하여 ERT 대상환자의 평가, 치료방침 결정, 그리고 ERT 시술 모든 과정이 체계적이고 유기적으로 이루어질 수 있도록 임상진료경로(critical pathway)를 확립하는 것이 필요하다.

IV-TPA와 마찬가지로 ERT에서도 시간이 중요하다. IMS III 자료의 분석에 의하면 혈관재개통이 빨리 이루어질수록 예후가 좋을 가능성이 증가하였는데, 90일 mRS 0-2점 비율이 5시간 이내 혈관재개통이 이루어진 경우 51.8%였지만, 5-6시간 이내 이루어진 경우는 45.4%, 그리고 6시간 이후 이루어진 경우에는 26.5%로 감소하였다. 따라서 혈관재개통이 30분 늦어질 때 마다 mRS 0-2점이 될 확률은 12% 감소하였다.<sup>48</sup> Solitaire를 이용하여 ERT 치료를 받은 환자자료 분석에서도 혈관재개통을 15분 당길 때 마다 100명 중 31명 환자에서 mRS가 1점 이상 개선될 것으로 분석되었다.<sup>49</sup> 미국에서 발표된 다학회질향상 합의지침에서는 ERT 환자에서 병원 내원 후 25분내 신경영상검사를 하고 45분 이내 결과를 확인하

**Table 3.** Summary of updated recommendations

Recommendations	참고문헌
<b>혈관내 재개통치료 (endovascular recanalization therapy, ERT)</b>	
1. 급성앞순환큰동맥(내경동맥, 중대뇌동맥 M1 및 큰 M2)폐색으로 인한 중증 허혈뇌졸중 환자에서 예후를 개선시키기 위해 6시간 이내 혈관내 재개통치료(endovascular recanalization therapy: ERT) 를 권고한다 (근거수준 Ia, 권고수준 A). In patients with major ischemic stroke due to an acute large artery occlusion in the anterior circulation (internal carotid artery, M1, and possibly large M2 branch) within 6 hours, endovascular recanalization therapy (ERT) is recommended to improve clinical outcomes (LOE Ia, GOR A).	9-13, 17
2. 정맥내 조직플라스미노겐활성제 (IV-TPA) 치료 대상환자는 ERT 시행 전 IV-TPA 투여를 권고한다 (근거수준 Ia, 권고수준 A). IV-TPA 가 ERT를 지연시키지 말아야 하므로, IV-TPA에 대한 반응을 기다리지 말고 투여하면서 동시에 ER를 진행할 것을 권고한다. In patients eligible for intravenous tissue plasminogen activator (IV-TPA), administration of IV-TPA is recommended before the initiation of ERT (LOE Ia, GOR A). Since IV-TPA should not significantly delay ERT, it is recommended to simultaneously proceed ERT during IV-TPA treatment without waiting for clinical response to IV-TPA.	9-13, 21
3. 급성앞순환큰 동맥폐색으로 인한 중증 허혈뇌졸중 환자 중 IV-TPA 치료가 금기인 경우, 6시간 이내 ERT를 우선적인 치료로 권고한다 (근거수준 IIa, 권고수준 B). In patients who are contraindicated for IV-TPA, ERT is recommended as a first-line therapy in patients with major ischemic stroke due to an acute large artery occlusion in the anterior circulation within 6 hours (LOE IIa, GOR B).	9-13
4. 뒤순환큰동맥(바닥동맥, 후대뇌동맥 P1, 척추동맥)폐색으로 인한 중증 허혈뇌졸중 환자에서 6시간 이내 ERT를 고려할 수 있다 (근거수준 III, 권고수준 B). In patients with major ischemic stroke due to acute large artery occlusion in the poster circulation (basilar artery, P1, and vertebral artery) within 6 hours, ERT can be considered (LOE III, GOR B).	47
5. 앞순환이나 뒤순환 큰 동맥폐색 후 6시간이 지난 환자에서는 다중기법영상을 이용하여 예상되는 이득과 안정성을 평가한 후 좋은 예후를 기대할 수 있는 환자에서는 ERT를 고려할 수 있다. 이용 가능한 장비와 검사법을 고려하여 각 병원마다 선정기준을 규정하는 것이 권장된다 (근거수준 IV, 권고수준 C). For patients with acute large artery occlusion in the anterior or posterior circulation presenting after 6 hours, ERT can be considered for patients having favorable multimodal imaging profiles regarding expected benefit and safety. Each center is encouraged to define own selection criteria (LOE IV, GOR C).	10, 13
6. 일단 ERT 적응증이 되면, 가능한 빨리 시행하여야 한다 (근거수준 IIa, 권고수준 B). If indicated, ERT should be initiated as fast as possible (LOE IIa, GOR B).	48, 49
7. ERT 방법으로 스텐트 혈전제거술을 우선적으로 권고한다 (근거수준 Ia, 권고수준 A). Stent-retriever thrombectomy is recommended as a first-line ERT (LOE Ia, GOR A).	9-13, 17, 31, 32
8. 스텐트 혈전제거술로 재개통이 이루어지지 않는 경우, 예상 효과와 안전을 고려하여 다른 ERT 방법을 추가하는 것을 고려할 수 있다 (근거수준 IV, 권고수준 C). If recanalization is not achieved with stent-retriever thrombectomy, the addition of other ERT modalities can be considered after taking into account the expected efficacy and safety (LOE IV, GOR C).	9, 10, 17
9. 책임 중재시술자의 판단에 따라 기술적 측면을 고려하여 다른 방법의 기계적 혈전제거술이나 혈전흡입술을 우선적으로 고려할 수 있다 (근거수준 IV, 권고수준 C). Other mechanical thrombectomy or thrombus aspiration devices may be considered as a first-line modality at the discretion of responsible interventionalists after taking into account technical aspects (LOE IV, GOR C).	9, 10, 17
10. ERT 중 전신마취보다는 의식하진정 (conscious sedation)이 일반적으로 선호된다. 그러나 환자상태와 병원의 경험을 고려하여 결정하는 것을 권고한다 (근거수준 III, 권고수준 B). During ERT, conscious sedation is generally preferred to general anesthesia. However, the decision should be made after consideration of patient's condition and center's experience (LOE III, GOR B).	43-46
<b>신경영상감사 (neuroimaging evaluation)</b>	
1. 출혈뇌졸중이나 다른 뇌졸중 이외의 원인을 배제하기 위해 비조영증강 CT나 MRI를 시행하여야 한다 (GPP). Noncontrast CT or MRI should be conducted to exclude hemorrhagic stroke or other non-stroke etiologies (GPP).	4, 14-18, 6-13, 19
2. 중증 허혈뇌졸중 환자에서 급성 큰 동맥 폐색을 확인하기 위해 비침습적 혈관조영술(CT 및 MR 혈관조영술)을 권고한다 (GPP). Non-invasive vascular imaging (CT angiography or MR angiography) is recommended to confirm acute large artery occlusion for patients with major ischemic stroke (GPP).	9-13
3. 비침습적 혈관영상이 불가능한 환자에서는, 뇌졸중 중증도 또는 비조영증강 CT의 혈전신호 등이 ERT 결정에 도움이 될 수 있다 (GPP). For patients who are not able to perform non-invasive vascular imaging, stroke severity or clot sign on noncontrast CT can guide decision for ERT (GPP).	20
4. 광범위한 조기 허혈손상 변화를 평가하는 신경영상법을 이용하여 ERT 대상환자를 선별할 수 있다 (GPP). For selecting patients, neuroimaging evaluation for extensive early ischemic injury can guide decision for ERT (GPP).	9-13, 28, 29
5. ERT 효과가 있을 환자를 선별하기 위해, 최신 다중기법영상으로 결순환, 허혈중심 (ischemic core) 크기, 또는 관류-확산불일치 정도에 대한 평가를 고려할 수 있다 (GPP). 그러나 다중기법영상으로 인해 ERT가 지연되어서는 안 된다. Advanced multimodal imaging to assess collaterals, extent of ischemic core, or perfusion-diffusion mismatch can be considered to identify patients who are likely to benefit from ERT (GPP). However, the multimodal imaging should not significantly delay ERT.	9-13

**Table 3.** Summary of updated recommendations-continued

조직 체계 (system organization)	
1. ERT 시행이 가능한 병원은 ERT가 빨리 이루어지도록 주임상경로 및 문서화된 프로토콜을 조직하고 정착할 것을 권고한다 (GPP). For centers capable of providing ERT, the organization and implementation of critical pathway and formal protocol is recommended to accelerate the delivery of ERT (GPP).	10, 12, 18-20
2. ERT 시행에 필요한 충분한 전문인력이 부족한 병원은 대상환자를 ERT가 가능한 병원으로 이송할 수 있는 계획안을 마련할 것을 권고한다. IV-TPA 대상환자의 경우, 이송 전에 IV-TPA 투여를 시작하는 것이 권장된다 (CPP). For centers which are not adequately staffed for ERT, it is encouraged to have a referral plan to a center capable of ERT for patients eligible for ERT. If indicated, initiating IV-TPA before referral is encouraged (GPP).	13, 18-20, 42
3. 각 병원은 초기 평가, ERT 시행유무 결정과 시술을 담당할 다학제 (multidisciplinary) ERT 팀의 기준을 자체적으로 규정할 것을 권장한다 (GPP). Each center is encouraged to define own criteria for the multidisciplinary ERT team that is responsible for initial evaluation, decision making, and ERT procedure (GPP).	18-20
4. ERT 질 평가 및 개선을 위해, 각 병원은 방문-신경영상 (door-to neuroimaging) 또는 방문-혈관조영술개시 (door-to-groin puncture) 같은 핵심시간지표를 추적관찰하고 평가할 것을 권장한다 (GPP). To assess and improve the quality of ERT, each center is encouraged to monitor key time metrics of door-to-neuroimaging and door-to-groin puncture (GPP).	18-20
5. ERT 후에 기능적 예후, 재개통율, 합병증을 등을 평가하는 것을 권장한다 (GPP). It is encouraged to assess functional outcome, recanalization rate, and complication rate after ERT (GPP).	18-20

는 분율은 80% 이상, 120분 이내 혈관조영술 시작하는 분율은 75% 이상, 그리고 혈관조영술 시작에서 첫 혈관재개통 시도까지 45분 이내 시행하는 분율을 50% 이상 유지할 것을 권고하고 있다.<sup>19</sup> 따라서 각 병원들은 핵심시간지표를 평가하고 개선하기 위한 노력을 하는 것이 권장된다.

임상시험에서 증명된 ERT 효과는 선정 및 제외기준에 합당한 환자들을 선별하여 경험이 많은 병원에서 치료한 결과이다. 따라서 일반적 진료환경에서도 임상시험에서 보고한 ERT 효과가 그대로 나타날지는 확실하지 않다. 따라서 실제 임상진료에서도 ERT의 안전성과 효과가 있는지 확인하기 위해서는 각 병원별로, 더 바람직하게는 다기관 등록연구를 통하여 ERT 치료를 받은 환자들의 예후와 합병증을 평가하는 것이 필요하다.

### 5. ERT 대상환자 예측

우리나라에서는 매년 75,000명의 허혈뇌졸중 환자가 새로 발생할 것으로 예측된다.<sup>50</sup> 국내 다기관 대규모 연구에 의하면 2008-2013년 사이에 전체 허혈뇌졸중 환자의 4.6%가 ERT 치료를 받았다.<sup>51</sup> 미국의 경우 2012년에 허혈뇌졸중 환자의 2%가 ERT 치료를 받았다.<sup>52</sup> 보수적으로 예측하여 우리나라에서도 2-3% 환자가 ERT 치료를 받는다고 가정하면 1년에 1,500-2,250명의 환자가 ERT 치료를 받고 있는 것으로 예측된다. 그러나 국내 대규모 연구결과를 보면 급성 큰뇌동맥폐색에 의한 가능성이 높은 NIHSS 10점 이상인 중증허혈뇌졸중 환자 비율이 약 20% 정도이므로,<sup>51</sup> 병원 도착 시간이 빨라지면 ERT 대상환자는 훨씬 많을 것으로 예상된다. ERT는 중증허혈뇌졸중 환자에게 큰 도움을 줄 수 있는 강력한 효

과를 가진 치료이며, 효과적으로 ERT를 시행하기 위해서는 대상 환자 선별과 치료과정이 신속하고 체계적으로 이루어져야 한다. 시설뿐 아니라 많은 인력자원과 인력자원의 유기적 협력이 필요한 신경계질환뿐 아니라 혈관계질환 중 가장 복잡한 과정을 요하는 치료로서 적절한 지원과 보상이 동반되어야 치료시스템을 정착시키고 유지할 수 있을 것이다.

### 개정된 권고사항

개정된 권고사항과 근거가 되는 참고문헌을 Table 3에 정리하였다.

## REFERENCES

1. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
2. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-1329.
3. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014;384:1929-1935.
4. 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. Prollyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA* 1999;282:2003-2011.
5. Lee M, Hong KS, Saver JL. Efficacy of intra-arterial fibrinolysis for acute ischemic stroke: meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2010;41:932-937.

6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Cho KH, Ko SB, Kim DH, Park HK, Cho AH, Hong KS, et al. Focused Update of Korean clinical practice guidelines for the thrombolysis in acute stroke Management. *Korean J Stroke* 2012;14:95-105.
15. 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.
16. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. West Sussex, UK: Cochrane Collaboration and John Wiley & Sons Ltd, 2008.
17. Hong KS, Ko SB, Lee JS, Yu KH, Rha JH. Endovascular recanalization therapy in acute ischemic stroke: updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Stroke* 2015;17:268-281.
18. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. 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* 2013;44:870-947.
19. Sacks D, Black CM, Cognard C, Connors JJ, 3rd, Frei D, Gupta R, et al. Multisociety consensus quality improvement guidelines for intra-arterial catheter-directed treatment of acute ischemic stroke, from the American Society of Neuroradiology, Canadian Interventional Radiology Association, Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy, and Society of Vascular and Interventional Neurology. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34:E0.
20. Consensus statement on mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke-ESO-Karolinska Stroke Update 2014 in collaboration with ESMINT and ESNR ESO-Karolinska Stroke Update Conference 2014. <http://2014.strokeupdate.org/consensus-statement-mechanical-thrombectomy-acute-ischemic-stroke>. Accessed June 19, 2015.
21. 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.
22. United States Department of Health and Human Services. Agency for Health Care Policy and Research. *Acute pain management: operative or medical procedures and trauma*. Rockville, MD: AHCPR, 1993:107. (Clinical practice guideline No 1, AHCPR publication No 92-0023.).
23. Brook RH, Chassin MR, Fink A, Solomon DH, Koseoff J, Park RE. A method for the detailed assessment of the appropriateness of medical technologies. *Int J Technol Assess Health Care* 1986;2:53-63.
24. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in acute cerebral thromboembolism. *Stroke* 1998;29:4-11.
25. Keris V, Rudnicka S, Vorona V, Enina G, Tilgale B, Fricbergs J. Combined intraarterial/intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:352-358.
26. Macleod MR, Davis SM, Mitchell PJ, Gerraty RP, Fitt G, Hankey GJ, 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;20:12-17.
27. 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;38:2633-2639.
28. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005;36:1432-1438.
29. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 2008;39:1205-1212.
30. Castano C, Serena J, Davalos A. Use of the New Solitaire (TM) AB Device for Mechanical Thrombectomy when Mercr Clot Retriever Has Failed to Remove the Clot. A Case Report. *Interv Neuroradiol* 2009;15:209-214.
31. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;380:1241-1249.
32. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet* 2012;380:1231-1240.
33. 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;40:2761-2768.
34. Tarr R, Hsu D, Kulcsar Z, Bonvin C, Rufenacht D, Alfke K, et al. The POST trial: initial post-market experience of the Penumbra system: revascularization of large vessel occlusion in acute ischemic stroke in the United States and Europe. *J Neurointerv Surg* 2010;2:341-344.
35. Schonewille WJ, Wijman CA, Michel P, Rueckert CM, Weimar C, Mattle HP, et al. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlu-

- sion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. *Lancet Neurol* 2009;8:724-730.
36. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 2004;35:904-911.
  37. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 2007;38:2127-2135.
  38. Ciccone A, Valvassori L, Ponzio M, Ballabio E, Gasparotti R, Sessa M, et al. Intra-arterial or intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke? The SYNTHESIS pilot trial. *J Neurointerv Surg* 2010;2:74-79.
  39. Ducrocq X, Bracard S, Taillandier L, Anxionnat R, Lacour JC, Guillemin F, et al. Comparison of intravenous and intra-arterial urokinase thrombolysis for acute ischaemic stroke. *J Neuroradiol* 2005;32:26-32.
  40. Heldner MR, Zubler C, Mattle HP, Schroth G, Weck A, Mono ML, et al. National Institutes of Health Stroke Scale Score and Vessel Occlusion in 2152 Patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2013;44:1153-1157.
  41. Demchuk AM, Goyal M, Yeatts SD, Carrozzella J, Foster LD, Qazi E, et al. Recanalization and clinical outcome of occlusion sites at baseline CT angiography in the interventional management of stroke III trial. *Radiology* 2014;273:202-210.
  42. Brinjikji W, Murad MH, Rabinstein AA, Cloft HJ, Lanzino G, Kallmes DF. Conscious sedation versus general anesthesia during endovascular acute ischemic stroke treatment: a systematic review and meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36:525-529.
  43. Abou-Chebl A, Lin R, Hussain MS, Jovin TG, Levy EI, Liebeskind DS, et al. Conscious sedation versus general anesthesia during endovascular therapy for acute anterior circulation stroke: preliminary results from a retrospective, multicenter study. *Stroke* 2010;41:1175-1179.
  44. Jumaa MA, Zhang F, Ruiz-Ares G, Gelzinis T, Malik AM, Aleu A, et al. Comparison of safety and clinical and radiographic outcomes in endovascular acute stroke therapy for proximal middle cerebral artery occlusion with intubation and general anesthesia versus the non-intubated state. *Stroke* 2010;41:1180-1184.
  45. van den Berg LA, Koelman DL, Berkhemer OA, Rozeman AD, Fransen PS, Beumer D, et al. Type of anesthesia and differences in clinical outcome after intra-arterial treatment for ischemic stroke. *Stroke* 2015;46:1257-1262.
  46. Berkhemer OA, van den Berg LA, Fransen PSS, Beumer D, Lingsma HF, van Zwam WH, et al. Impact of general anesthesia on treatment effect in the MR CLEAN trial; a post hoc analysis. International stroke conference 2015. Nashville, USA.
  47. Kumar G, Shahripour RB, Alexandrov AV. Recanalization of acute basilar artery occlusion improves outcomes: a meta-analysis. *J NeuroIntervent Surg* 2014
  48. Khatri P, Yeatts SD, Mazighi M, Broderick JP, Liebeskind DS, Demchuk AM, et al. Time to angiographic reperfusion and clinical outcome after acute ischaemic stroke: an analysis of data from the Interventional Management of Stroke (IMS III) phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:567-574.
  49. Sheth SA, Jahan R, Gralla J, Pereira VM, Nogueira RG, Levy EI, et al. Time to endovascular reperfusion and degree of disability in acute stroke. *Ann Neurol* 2015;78:584-593.
  50. Hong KS, Bang OY, Kang DW, Yu KH, Bae HJ, Lee JS, et al. Stroke Statistics in Korea: Part I. Epidemiology and risk factors: A report from the Korean Stroke Society and Clinical Research Center for Stroke. *J Stroke* 2013;15:2-20.
  51. 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.
  52. Menon BK, Saver JL, Goyal M, Nogueira R, Prabhakaran S, Liang L, et al. Trends in endovascular therapy and clinical outcomes within the nationwide get with the guidelines-stroke registry. *Stroke* 2015;46: 989-995.