

2019 급성 허혈뇌졸중 환자에서 혈관내재개통치료 진료지침 개정

고상배^a 박홍균^a 김병문^b 허지희^c 나정호^d 권순억^e 김종성^e 이병철^f 서상현^g 정철규^h 정해웅ⁱ
강동훈^{jk} 배희준^l 윤병우^m 홍근식^a

서울대학교 의과대학 서울대학교병원 신경과, 인제대학교 의과대학 인제대학교 일산백병원 신경과^a, 연세대학교 의과대학 신촌 세브란스병원 영상의학과^b, 연세대학교 의과대학 신촌세브란스병원 신경과^c, 인하대학교 의과대학 인하대학교병원 신경과^d, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 신경과^e, 한림대학교 의과대학 한림대학교 성심병원 신경과^f, 연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 영상의학과^g, 서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 영상의학과^h, 인제대학교 의과대학 인제대학교 부산백병원 영상의학과ⁱ, 경북대학교 의과대학 신경외과학교실 및 영상의학교실^j, 경북대학교병원 신경외과 및 영상의학과^k, 서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 신경과^l

2019 Update of the Korean Clinical Practice Guidelines of Stroke for Endovascular Recanalization Therapy in Patients with Acute Ischemic Stroke

Sang-Bae Ko, MD, Hong-Kyun Park, MD^a, Byung Moon Kim, MD^b, Ji Hoe Heo, MD^c, Joung-Ho Rha, MD^d, Sun U. Kwon, MD^e, Jong S. Kim, MD^e, Byung-Chul Lee, MD^f, Sang Hyun Suh, MD^g, Cheolkyu Jung, MD^h, Hae Woong Jeong, MDⁱ, Dong-Hun Kang, MD^{jk}, Hee-Joon Bae, MD^l, Byung-Woo Yoon, MD, Keun-Sik Hong, MD^a

Department of Neurology, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Neurology, Inje University Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea^a

Department of Radiology, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea^b

Department of Neurology, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea^c

Department of Neurology, Inha University Hospital, Inha University School of Medicine, Incheon, Korea^d

Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea^e

Department of Neurology, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea^f

Department of Radiology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea^g

Department of Radiology, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Korea^h

Department of Radiology, Inje University Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Koreaⁱ

Department of Neurosurgery and Radiology, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea^j

Department of Neurosurgery and Radiology, Kyungpook National University Hospital, Daegu, Korea^k

Department of Neurology, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Korea^l

Received January 8, 2020 Revised February 24, 2020

Accepted February 24, 2020

Address for correspondence: Keun-Sik Hong, MD

Department of Neurology, Inje University Ilsan Paik Hospital, 170

Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 10380, Korea

Tel: +82-31-910-7680 Fax: +82-31-910-7368

E-mail: nrhks@paik.ac.kr

Endovascular recanalization therapy (ERT) has been a standard of care for patients with acute ischemic stroke due to large artery occlusion (LAO) within 6 hours after onset since the five landmark ERT trials up to 2015 demonstrated its clinical benefit. Recently, two randomized clinical trials demonstrated that ERT, even in the late time window up to 16 hours or 24 hours after last known normal time, improved the outcome of patients who had a target mismatch defined as either clinical-core mismatch or perfusion-core mismatch, which prompted the update of national guidelines in several countries. Accordingly, to provide evidence-based and up-to-date recommendations for ERT in patients with acute LAO in Korea, the Clinical Practice Guidelines Committee of the Korean Stroke Society decided to revise the previous Korean Clinical Practice Guidelines of Stroke for ERT. For this update, the members of the writing group were appointed by the Korean Stroke Society and the Korean Society of Interventional Neuroradiology. After thorough reviewing the updated evidence from two recent trials and relevant literature, the writing members revised recommendations, for which formal consensus was achieved by convening an expert panel composed of 45 experts from the participating academic societies. The current guidelines are intended to help healthcare providers, patients, and their caregivers make their well-informed decisions and to improve the quality of care regarding ERT. The ultimate decision for ERT in a particular patient must be made in light of circumstances specific to that patient.

J Korean Neurol Assoc 38(2):77-87, 2020

Key Words: Practice guideline, Cerebral infarction, Cerebral artery diseases, Carotid artery thrombosis, Reperfusion

서론

다섯 개 무작위 배정 임상시험과 메타분석을 통하여 큰동맥폐색에 의한 급성 허혈뇌졸중 환자에서 스텐트리트리버(stent retriever)를 이용한 혈관내재개통치료(endovascular recanalization therapy, ERT)의 효과가 입증되었다.¹⁻⁶ 임상시험 중 Multicenter Randomized Clinical trial of Endovascular treatment for Acute ischemic stroke in the Netherlands, Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits-Intra-Arterial 그리고 Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment 임상시험은 증상 발생 후 6시간 이내 환자가 대상이었다.¹⁻³ Revascularization with 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)과 Endovascular Treatment for Small Core and Proximal Occlusion Ischemic Stroke (ESCAPE) 임상시험에서는 증상 발생 후 8시간 또는 12시간 이내 환자도 포함하였지만 REVASCAT 임상시험에 참여한 환자의 90.3%와 ESCAPE 임상시험에 참여한 환자의 84.5%는 6시간 이내의 환자였다.^{4,5} 따라서, 기존의 진료지침은 큰동맥폐색으로 인한 급성 허혈뇌졸중 환자에서 6시간 이내 ERT를 시행하는 것은 가장 높은 근거수준과 가장 강한 권고수준으로 권고하고 있지만⁷⁻¹⁰ 6시간 이후 ERT 효과에 대한 근거는 명확하지 않다고 기술하고 있다.^{7,10} 2016년 대한뇌졸중학회 진료지침에서도 “6시간이 지난 환자에서는 다중기법영상을 이용하여 예상되는 이득과 안정성을 평가한 후 좋은 예후를 기대할 수 있는 환자에서는 ERT를 고려할 수 있다(level of evidence [LOE]

IV, grade of recommendation [GOR] C)”는 정도로 낮은 수준의 권고안을 제시하였다.¹⁰

증상 발생 후 최대한 빨리 치료를 시작해야 한다는 전제는 정맥내 혈전용해술뿐 아니라 ERT에도 적용된다. ERT 임상시험 대상자 개 개인의 자료를 합쳐서 분석한 Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials (HERMES) 연구 결과, ERT 효과는 시간이 지나면서 감소되어 7.3시간 이후에는 뚜렷하지 않았다.¹¹ 그러나 여러 관찰 연구들은 뇌졸중 발생 후 시간이 많이 경과하더라도 발견된 영상 기법을 이용하면 “회생 가능한 뇌조직 (salvageable tissue)”이 남아 있는 환자들이 많고, 이러한 환자들을 대상으로 재관류 치료를 시행하면 예후를 호전시킬 수 있다는 것을 보여주었다.¹²⁻¹⁵ 이러한 개념에 근거하여 diffusion-weighted imaging (DWI) or computed tomography perfusion (CTP) Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo (DAWN)와 Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke 3 (DEFUSE 3) 임상시험이 설계되었다.^{16,17} 두 임상시험은 임상증상-뇌경색범위불일치(clinical-ischemic core mismatch) 또는 관류-뇌경색범위불일치(perfusion-core mismatch)를 평가하여 목표불일치(target mismatch)가 있는 환자에서 증상 발생 후 16시간이나 24시간까지도 ERT의 치료 효과가 있음을 입증하였다.^{18,19} DAWN과 DEFUSE 3 임상시험 결과를 근거로 미국, 캐나다 및 호주는 진료지침을 개정하였다.²⁰⁻²² 대한뇌졸중학회 진료지침위원회(Clinical Practice Guideline Committee)도 최신의 근거를 반영한 권고안을 제시하기 위하여 급성 허혈뇌졸중 환자의 ERT에 관한 진료지침을 개정하기로 결정하였다. 본 진료지침의 목

적은 ERT에 관한 치료를 결정하는데 도움이 되는 정보를 전달하여 진료의 질을 향상시키는 것이며, 개별 환자의 치료에 대한 결정은 각 환자의 여러 상황을 고려하여 환자, 보호자 그리고 담당 의료진의 충분한 상의를 통하여 이루어져야 한다.

기존 국내 진료지침(previous guidelines)

기존의 2016 진료지침은 2015년 5월까지의 근거를 바탕으로 작성된 것이며, 다음의 권고안을 제시하였다.¹⁰

1. 혈관내재개통치료(ERT)

- 1) 급성앞순환큰동맥(내경동맥, 중대뇌동맥 M1 및 큰 M2)폐색으로 인한 중증 허혈뇌졸중 환자에서 예후를 개선시키기 위하여 6시간 이내 혈관내재개통치료(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, ERT is recommended to improve clinical outcomes (LOE Ia, GOR A).

- 2) 정맥내조직플라스미노겐활성제(intravenous tissue plasminogen activator, IV-TPA) 치료 대상 환자는 ERT 시행 전 IV-TPA 투여를 권고한다(근거수준 Ia, 권고수준 A). IV-TPA가 ERT를 지연시키지 말아야 하므로, IV-TPA에 대한 반응을 기다리지 말고 투여하면서 동시에 ERT를 진행할 것을 권고한다.

In patients eligible for 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.

- 3) 급성앞순환큰동맥폐색으로 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).

- 4) 뒤순환큰동맥(바다동맥, 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).

- 5) 앞순환이나 뒤순환큰동맥폐색 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).

- 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).

- 7) ERT 방법으로 스텐트혈전제거술을 우선적으로 권고한다(근거수준 Ia, 권고수준 A).

Stent-retriever thrombectomy is recommended as a first-line ERT (LOE Ia, GOR A).

- 8) 스텐트혈전제거술로 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) 책임 중재시술자의 판단에 따라 기술적 측면을 고려하여 다른 방법의 기계적혈전제거술이나 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 interventionists after taking into account technical aspects (LOE IV, GOR C).

- 10) ERT 중 전신마취보다는 의식하진정(conscious sedation)이 일반적으로 선호된다. 그러나 환자 상태와 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).

2. 신경영상검사(neuroimaging evaluation)

- 1) 출혈뇌졸중이나 다른 뇌졸중 이외의 원인을 배제하기 위하여 비조영증강 computed tomography (CT)나 magnetic resonance imaging (MRI)를 시행하여야 한다(good practice points, GPP).

Noncontrast CT or MRI should be conducted to exclude hemorrhagic stroke or other non-stroke etiologies (GPP).

- 2) 중증 허혈뇌졸중 환자에서 급성큰동맥폐색을 확인하기 위하여 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).

- 3) 비침습적 혈관영상상이 불가능한 환자에서는 뇌졸중 중증도 또는 비조영증강 CT의 혈전 신호 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).

- 4) 광범위한 조기 허혈손상 변화를 평가하는 신경영상법을 이용하여 ERT 대상 환자를 선별할 수 있다(GPP).

For selecting patients, neuroimaging evaluation for extensive early ischemic injury can guide decision for ERT (GPP).

- 5) ERT 효과가 있을 환자를 선별하기 위하여 최신 다중기법영상으로 결순환, 허혈중심(ischemic core) 크기 또는 관류 확산불일치 정도에 대한 평가를 고려할 수 있다(GPP). 그러나 다중기법영상으로 인하여 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.

3. 조직 체계(system organization)

- 1) ERT 시행이 가능한 병원은 ERT가 빨리 이루어지도록 표준 임상경로 및 문서화된 프로토콜을 조직하고 정착할 것을 권고한다(GPP).

For centers capable of providing ERT, the organization and implementation of critical pathway and formal protocol are recommended to accelerate the delivery of ERT (GPP).

- 2) ERT 시행에 필요한 충분한 전문 인력이 부족한 병원은 대상 환자를 ERT가 가능한 병원으로 이송할 수 있는 계획안을 마련할 것을 권고한다. IV-TPA 대상 환자의 경우, 이송 전에 IV-TPA 투여를 시작하는 것이 권장된다(GPP).

For centers that 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).

- 3) 각 병원은 초기 평가, ERT 시행 유무 결정과 기술을 담당할 다학제(multidisciplinary) ERT팀의 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).

- 4) ERT 질 평가 및 개선을 위하여 각 병원은 방문-신경영상(door-to neuroimaging) 또는 방문-혈관조영술개시(door-to-groin puncture) 같은 핵심 시간 지표를 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).

5) ERT 후에 기능적 예후, 재개통률, 합병증률 등을 평가하는 것을 권장한다(GPP).

It is encouraged to assess functional outcome, recanalization rate, and complication rate after ERT (GPP).

연구 방법

1. ERT 진료지침 개정 과정

2018년 5월 대한뇌졸중학회 진료지침관리위원회(Guideline Oversight Committee of the Korean Stroke Society)는 연장된 시간대에서 ERT 효과의 새로운 근거를 국내 진료 현장에 반영할 필요성과 적용 가능성을 충분히 고려한 후, 대한뇌졸중학회 진료지침위원회가 제안한 진료지침 개정 목적, 범위와 방법을 승인하였고, 권고안 합의에 필요한 대한뇌졸중학회와 대한신경중재치료의학회 전문가 패널위원을 임명하였다. 개정 권고안은 대한뇌졸중학회와 대한신경중재치료의학회에서 추천한 전문가들로 구성된 진료지침 집필위원회가 작성하였고, 총 45인의 뇌졸중 전문가(대한뇌졸중학회 30명, 대한신경중재치료의학회 15명)로 구성된 전문가 패널이 권고안을 검토하였다. 권고안에 대한 합의는 수정 델파이법을 통하여 이루어졌으며, 2018년 9월 전문가 패널 합의에 의하여 최종 권고안이 도출되었다. 진료지침 집필위원회는 합의된 권고안을 바탕으로 개정 진료지침을 작성하였으며, 진료지침관리위원회의 검토와 승인 과정을 거친 후, 최종적으로 대한뇌졸중학회와 대한신경중재치료의학회의 승인을 받았다.

2. 근거 조사와 분석(evidence search and data analysis)

연장된 시간대에서 ERT 효과에 대한 새로운 과학적 근거를 검토하기 위하여 2016년 진료지침 개정 이후 발표된 무작위 배정 임상시험, 관련 문헌 그리고 다른 나라의 개정된 진료지침을 조사 및 검토하였다.

3. 근거수준 및 권고수준(LOE and GOR)

본 진료지침에서 사용한 근거수준과 권고수준 결정 방식은 이전 진료지침과 동일성을 유지하기 위하여 1993년에 발표된 US Agency for Health Care Policy and Research (현재는 Agency for Healthcare Research and Quality) 방식을 따랐다(Table 1).²³

근거 요약(evidence summary)

1. 뇌졸중 발생 후 6-24시간 시간대에서 ERT 효과(ERT benefit in the extended time window of 6-24 hours from stroke onset)

1) DAWN 임상시험

DAWN 임상시험은 앞순환(anterior circulation) 큰동맥폐색 (large artery occlusion) 환자 중 마지막 정상으로 확인된 시간부터 (last known normal time, LNT) 6-24시간이 지났고, 임상증상과 뇌경색 범위를 비교하여 목표불일치가 있는 환자를 선정하였다.¹⁸ 등록된 206명 환자(평균 연령 70.0세, 여성 54.9%) 중 107명은

Table 1. Level of evidence and grade of recommendation

Level of evidence (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
Grade of recommendation (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
Good practice points	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

ERT군(이 중 105명이 실제로 ERT를 받음)에, 99명 환자는 대조군에 무작위 배정되었다. 폐색동맥 부위는 대부분 환자(78%)에서 중대뇌동맥 첫 번째 분절(M1)이었고, 그 다음으로는 두개강내내경동맥(intracranial internal carotid artery, 19.9%)과 중대뇌동맥 두 번째 분절(M2, 2.4%)이었다. ERT군과 대조군에서 LNT로부터 무작위 배정까지 걸린 시간의 중앙값(median interval)은 각각 12.2시간과 13.3시간, National Institute of Health (NIH) 뇌졸중척도 중앙값은 각각 17점과 17점 그리고 치료 전 뇌경색 크기 중앙값은 각각 7.6 mL와 8.9 mL였다. 일차 유효성 평가변수인 90일째 효용가중수정 Rankin척도(utility-weighted modified Rankin Scale [mRS], 범위 0 [사망]에서 10 [무증상]) 평균값은 ERT군에서 대조군에 비하여 유의하게 높았다(5.5점 vs. 3.4점; adjusted difference 2.0 point [95% credible interval 1.1-3.0]; posterior probability of superiority >0.999). 고전적 mRS 이분법 분석인 90일째 mRS 0-2에 도달한 환자의 비율 역시 ERT군에서 49%로, 대조군의 13%보다 유의하게 높았다(adjusted difference 33% [95% credible interval 21-44]; posterior probability of superiority >0.999). 사전에 결정한 다양한 하위집단(prespecified subgroup) 분석에서 하위집단에 따른 치료 효과의 이질성은 없었다. DAWN 임상시험의 유효성 평가 결과는 2명 환자를 치료할 때마다 1명 환자가 90일째 임상적으로 의미 있는 정도의 장애 개선을 기대할 수 있으며, 2.8명 환자를 치료할 때마다 1명 환자가 90일째 기능적 독립 상태(mRS 0-2)로 회복될 수 있는 것으로 해석할 수 있다. ERT군과 대조군 사이에 증상뇌출혈(6% vs. 3%; $p=0.50$) 및 90일째 사망률(19% vs. 18%; $p=1.00$)은 유의한 차이가 없었다. DAWN 임상시험에서 관찰된 치료 이득은 ERT의 성공적 혈관재개통에 의한 것이다. ERT군의 84% 환자에서 성공적 재관류(modified Thrombolysis in Cerebral Infarction [mTICI] 척도 2b 또는 3)가 이루어졌으며, LNT부터 재관류까지 걸린 시간의 중앙값은 13.6시간이었다. 대조군에 비하여 ERT군에서 초기에 효과가 나타난(NIH 뇌졸중척도 10점 이상 감소 또는 입원 7일 혹은 퇴원 시 NIH 뇌졸중척도 0-1점) 비율과 24시간째 혈관재개통률이 유의하게 높았고, 24시간째 평가한 뇌경색 크기와 뇌경색 크기가 증가한 정도(infarct growth)도 유의하게 작았다.

2) DEFUSE 3 임상시험

DEFUSE 3 임상시험은 앞순환큰동맥폐색 환자 중 LNT로부터 6-16시간 내에 ERT를 시작할 수 있고, CT관류영상 또는 MRI확산-관류영상으로 뇌경색 범위와 반음영대(penumbra)를 평가하여 목표불일치가 존재하는 환자를 선정하였다.¹⁹ 등록된 182명(연령 중

양값 70세, 여자 50.5%) 중 92명이 ERT군(이 중 90명이 실제로 ERT를 받음)에, 90명이 대조군에 무작위 배정되었다. 폐색동맥 부위는 114명(63%)에서는 중대뇌동맥(M1 분절: 113명, M2 분절: 1명)이었고, 68명(37%)에서는 두개강내내경동맥이었다. ERT군과 대조군에서 LNT에서 무작위 배정까지 걸린 시간은 각각 10.9시간과 10.7시간이었고, NIH 뇌졸중척도 중앙값은 각각 16점과 16점, 치료 전 뇌경색 크기 중앙값은 각각 9.4 mL와 10.1 mL, 그리고 관류결손부피(perfusion deficit volume) 중앙값은 각각 114.7 mL와 116.1 mL였다. 일차 유효성 평가변수인 90일째 mRS 점수 분포는 대조군에 비하여 ERT군에서 유의하게 좋았다(unadjusted common odds ratio 2.77; 95% confidence interval [CI] 1.63-4.70; $p<0.001$). 90일째 mRS 0-2 환자 비율도 ERT군에서 대조군에 비하여 유의하게 높았다(45% vs. 17%; unadjusted risk ratio 2.67; 95% CI 1.60-4.48; $p<0.001$). 사전에 결정한 다양한 하위집단에서도 ERT는 일관되게 예후를 개선시키는 효과가 있었다. ERT군의 76%에서 성공적 재관류(mTICI 2b 또는 3)가 이루어졌고, LNT부터 재관류까지 걸린 시간 중앙값은 11.5시간이었다. 통계적으로 유의한 차이는 없었지만 ERT군은 대조군에 비하여 24시간째 뇌경색 크기(35 vs. 41 mL)와 뇌경색 크기가 증가한 정도(23 vs. 33 mL)가 작았다. 또한, 24시간째 영상에서 혈관이 완전히 재개통된 비율과 90% 이상 재관류를 보인 환자의 비율은 ERT군이 대조군에 비하여 4배 이상 높았다. ERT군과 대조군 사이에 증상뇌출혈의 발생은 유의한 차이가 없었지만(7% vs. 4%; $p=0.75$) 90일째 사망률은 ERT군에서 낮은 경향을 보였다(14% vs. 26%; $p=0.05$).

2. 연장된 시간대에서 환자 선정(patient selection for ERT in the extended time window)

1) 시간대

DAWN과 DEFUSE 3 임상시험은 선정기준 시간대에 차이가 있다. DAWN 임상시험은 LNT 기준으로 6-24시간대 환자가 대상이었고, DEFUSE 3 임상시험은 LNT 기준 6-16시간대 환자가 대상이었다. 그러나 LNT에서 무작위 배정까지 걸린 시간 중앙값은 DAWN 임상시험에서는 12.8시간, DEFUSE 3 임상시험에서는 10.8시간이었고, LNT부터 재관류까지 걸린 시간 중앙값은 DAWN 임상시험에서는 13.6시간, DEFUSE 3 임상시험에서는 12.1시간이었다. 따라서, 두 임상시험에서 LNT에서 무작위 배정은 약 12시간, LNT에서 재관류까지는 약 13시간으로 비슷한 시간이 걸렸다. 하위집단 분석에서 두 임상시험 모두 12시간 이후 무작위 배정된 환자에서도 ERT 효과는 유의하였다. DEFUSE 3 임상

시험에서 LNT부터 무작위 배정까지 걸린 시간이 12시간 이내였던 하위집단과 12시간 이후였던 하위집단 사이에 ERT 효과의 유의한 차이는 없었지만 12시간 이후였던 하위집단에서 ERT 치료 효과가 오히려 더 큰 경향을 보였다. 두 임상시험 결과를 종합하면, ERT 효과가 입증된 공통 시간대는 LNT 후 6-16시간이지만 환자를 잘 선정하면 24시간까지도 ERT 효과를 기대할 수 있다.

2) DAWN과 DEFUSE 3 임상시험에서 목표불일치가 있는 환자 선별

DAWN 임상시험은 임상증상과 뇌경색 범위 사이의 불일치 (clinical-core mismatch)를 이용하였는데, 나이와 뇌졸중 중증도에 따라 불일치 기준을 다르게 정하였다.^{16,18} 80세 이상 환자의 경우 NIH 뇌졸중척도 10점 이상이면서 뇌경색 범위 크기가 21 mL 미만인 선정기준이었다. 80세 미만 환자에서는 NIH 뇌졸중척도 10-19점인 경우는 뇌경색 범위 크기 31 mL 미만 그리고 NIH 뇌졸중척도 20점 이상인 경우는 뇌경색 범위 크기 31-50 mL가 선정기준이었다. 뇌경색 범위 크기는 DWI 또는 CTP 영상에서 자동화영상처리 프로그램인 RAPID 소프트웨어(iSchemaView, Menlo Park, CA, USA)를 이용하여 계산하였다.

DEFUSE 3 임상시험은 CTP 또는 DWI/perfusion-weighted imaging (PWI) 영상 자료를 이용하여 관류-뇌경색범위불일치로 목표불일치를 평가하였는데, 선정기준은 (1) 뇌경색 크기 <70 mL, (2) (관류부족 영역 부피, PWI에서 $[T_{max}]$ 6초 초과 영역)/(뇌경색 부피) ≥ 1.8 , 그리고 (3) 반응영대 크기 ≥ 15 mL였다.¹⁹ DEFUSE 3 임상시험에서도 뇌영상 자료는 RAPID 소프트웨어로 분석하였다. 추가적으로 기술적 문제로 CTP나 PWI를 평가할 수 없는 환자의 경우, 큰동맥폐색이 확인되고 뇌경색 크기가 작은(DWI volume <25 mL) 경우는 등록이 가능하였다.

DAWN과 DEFUSE 3 임상시험은 임상증상-뇌경색범위불일치와 관류부족영역-뇌경색범위불일치라는 다른 기준으로 목표불일치를 평가하였다. 그리고 두 임상시험 모두 RAPID 소프트웨어를 이용하여 뇌경색 범위 부피를 계산하였지만 선정기준에 만족하는 뇌경색 크기 기준은 달랐다. 그러나 선정기준의 차이에도 불구하고 두 임상시험에 등록된 환자들의 뇌영상 자료와 뇌졸중 중증도는 대체로 비슷하였는데, ERT군의 뇌경색 크기 중앙값이 DAWN에서 7.6 mL (사분위수 범위 2.0-18.0), DEFUSE 3에서는 9.4 mL (2.3-25.6)였고, NIH 뇌졸중척도 중앙값은 DAWN에서 17점 (13-21), DEFUSE 3에서 16점(10-20)이었다. 두 임상시험의 대조군 특성 역시 비슷하였다. 따라서 임상평가척도 또는 관류영상에서 심각한 결손이 있지만 뇌경색 크기는 작은 두개강내경동맥 또

는 중대뇌동맥 MI 분절 폐색이 환자 선별의 핵심 요소이다.

3) 실제 진료 현장에서 목표불일치가 있는 환자 선별

실제 진료 현장에서도 LNT 기준 6시간 이후 시간대 환자에서 뇌경색 범위 또는 목표불일치를 평가할 때 임상시험에서 검증된 자동화 소프트웨어를 이용하는 것이 바람직할 것이다. 2018년 미국 뇌졸중 진료지침도 DAWN 또는 DEFUSE 3 임상시험 선정기준을 따르도록 권고하고 있으며,²⁰ 2018년 캐나다 뇌졸중 진료지침도 DAWN과 DEFUSE 3 임상시험 선정기준을 따를 것을 권고한다. 캐나다의 경우 대부분 병원에서 MRI보다는 CT로 환자를 선별할 수 있기 때문에, 캐나다 진료지침은 객관적으로 뇌경색 부위와 반응영대를 측정할 수 있고 재현성이 높은 소프트웨어를 사용하여 CT관류영상을 평가하도록 권고하고 있다.²¹ 반면 호주 진료지침은 좀 더 융통성 있는 권고안을 제시하고 있는데, 임상증상과 CT관류영상 또는 MRI로 평가하여 회생 가능한 뇌조직이 있다고 판단하는 경우에는 LNT 기준 6-24시간 사이 환자에게 ERT를 권고하고 있다.²² 국내의 경우 대부분의 뇌졸중센터가 RAPID 소프트웨어를 사용할 수 없는 실정이므로 각 병원에서 사용할 수 있고 적절하게 환자를 선별할 수 있는 영상 또는 임상적 기준을 정할 필요가 있다.

뇌졸중 전문가일지라도 자동화 소프트웨어를 이용하지 않고서 다중모드영상과 임상적 정보만으로 ERT에 적합한 환자를 제대로 선별해낼 수 있는가에 대한 논란이 있을 수 있다. DEFUSE 3 임상시험의 토대를 마련한 사전 임상시험에서 연구자들은 RAPID 소프트웨어를 이용한 CTP 영상 분석의 정확도를 검증하기 위한 다기관 코호트 연구를 수행하였다. 각 기관의 연구자들은 RAPID 소프트웨어를 사용하지 않고 임상증상과 해당 병원의 CT, computed tomography angiography (CTA), CTP 자료를 바탕으로 ERT 시행 여부를 결정하였다.¹³ 총 190명의 환자가 임상증상과 영상 정보에 의하여 ERT를 받았는데, 그중 69%인 131명이 추후에 RAPID 소프트웨어를 이용한 분석에서 목표불일치가 존재하는 것으로 확인되었다. 중요한 점은 6시간 이내의 환자에서는 RAPID 소프트웨어로 확인된 목표불일치가 있었던 비율이 62%지만 6시간 이후 환자에서는 80%까지 증가하였다는 점이다(6-9시간대 83%, 9-12시간대 85%, 12시간 초과 시 69%). 전체 190명 환자 중 성공적 재관류 치료를 보였던 170명의 환자에서 90일째 mRS 0-2 비율은 59% (100명)였는데, 비록 RAPID로 목표불일치가 나중에 확인되었고 재관류 치료가 성공한 환자(114명)에서 보인 mRS 0-2 비율 66%보다는 낮지만 비교적 높은 비율이었다. 또한, 전체 190명에서 90일째 mRS 0-2의 비율은 55%로 확인되었는데, HERMES 연구에서 보였던 46%에 비해서는 높은 편이었다. 증상뇌출혈 비율은 5.2%였

는데, 목표불일치 여부에 따른 차이는 없었다. 이 연구는 뇌졸중 전문가가 자동화 소프트웨어의 도움 없이 임상증상과 다중모드영상 자료를 이용하여 연장된 시간대에서 목표불일치를 가진 환자를 잘 선별해낼 수 있음을 시사한다.

학술적 또는 영리적 목적의 자동화 분석 프로그램들이 이미 개발되었거나 개발 단계에 있다. 일반적으로 뇌경색 크기나 목표불일치의 평가에 있어 자동화 분석 소프트웨어를 이용한 정량적 평가가 정성적 평가보다 더 정확하다고 알려져 있고, 한국의 일부 기관에서는 이러한 자동화 소프트웨어를 실제 임상 진료 현장에서 사용하고 있다. 하지만 영리적 목적으로 개발된 프로그램 간에도 관류영상 분석 결과의 차이가 있으며, 학술적 목적으로 개발된 프로그램이 영리적 목적으로 개발된 프로그램보다 더 정확하다는 연구 결과들이 있다.^{24,26} 따라서, 임상가들은 각자의 기관에서 사용하는 영상 소프트웨어의 장단점을 잘 파악할 필요가 있다.

여러 연구를 통하여 측부순환이 좋은 환자에서 ERT 효과가 더 크다는 것이 알려져 있다. 하지만 DAWN과 DEFUSE 3 임상시험에서는 측부순환 상태를 선정기준에 포함하지 않았으므로, 연장된 시간대 환자에서 측부순환 상태가 ERT 효과에 미치는 영향에 대한 자료는 부족하다. 일반적으로 뇌졸중 발생 시간을 정확히 알 수 있는 환자에서 뇌경색 크기가 작은 경우는 측부순환이 좋은 환자일 가능성이 높으며, 시간이 많이 지난 환자에서 뇌경색 크기가 작다면 측부순환이 좋을 가능성이 더욱 높을 것이다. 하지만 발생 시점을 정확하게 모르는 경우에는 뇌경색 크기가 작다고 측부순환이 반드시 좋다는 것을 의미하지는 않을 것이며, 측부순환 상태가 뇌경색 진행 속도와 ERT 효과에 중요한 영향을 미칠 것이다. 국제 뇌졸중 전문가 그룹은 ERT 대상 환자 선정에 있어 대뇌혈관 폐색, 뇌경색 크기 그리고 목표불일치뿐 아니라 측부순환 상태를 평가할 것을 강력하게 권고하고 있다.²⁷ 캐나다 진료지침도 CTA에서 중등도 이상의 측부순환이 있는 경우에 ERT 효과가 더 좋을 것으로 예측할 수 있다고 권고하고 있다.²¹ 하지만 연장된 시간대에서 측부순환의 치료 효과 영향에 대한 명확한 근거가 없으므로, 본 진료지침 개정에서는 측부순환 평가에 대한 별도의 권고안을 제시하지는 않았다. 하지만 발생 시간을 정확하게 알 수 없는 환자에서는 치료 유무를 결정할 때 측부순환을 평가하는 것이 바람직하다.

합의 도출(consensus achievement)

진료지침 집필진은 과학적 근거와 국내 진료 환경에서 적용 가능성을 모두 고려하여 개정 권고안 초안을 작성하였다. 권고안에 대한 합의를 도출하기 위하여 신경과 의사, 중재전문 영상의학과의

사 그리고 신경외과의사로 구성된 45명(대한뇌졸중학회 30명, 대한신경중재치료의학회 15명 추천)의 전문가들로 패널을 구성하였고, 권고안 합의는 수정 델파이법을 사용하였다. 패널로 참여한 전문가들은 개별적으로 집필진이 제안한 20개 권고안 각각에 대하여 RAND corporation 방식에 따라 9점 척도로 동의 유무를 답변하였다. 7-9점은 ‘동의함’, 4-6점은 ‘불명확’ 그리고 1-3점은 ‘동의하지 않음’으로 정의하였고, 동의하지 않는 경우에는 그 이유를 제시하도록 요청하였다.²⁸ 응답한 전문가들 중 75% 이상이 동의한 권고안은 합의가 이루어진 것으로 정의하였고, ‘동의함’ 비율이 75% 미만인 권고안은 전문가들의 의견을 반영한 수정 권고안을 작성하여 2차 설문을 진행하기로 계획하였다.

이번 진료지침 개정판은 연장된 시간대의 ERT 권고안 개정이 주된 사안이었기 때문에 우선 패널에 참여한 전문가들에게 LNT 기준 6-24시간대의 ERT에 대한 진료지침 개정 필요성을 질의하였다. 또한, 연장된 시간대에서 ERT 대상 환자를 선별하기 위하여 RAPID 소프트웨어 대신에 각 기관에서 사용할 수 있는 다중모드 영상을 대체하여 사용할 수 있을지에 대해서도 질의하였다. 그리고 과학적 근거와 국내 현실을 고려하여 다음 두 권고안 중 하나를 선택하도록 하였다. (1) “LNT로부터 6-24시간 시간대에 내원한 급성앞순환큰동맥폐색 환자 중 DAWN이나 DEFUSE 3 선정기준에 합당한 경우 혈관내재개통치료를 권고한다(LOE Ib, GOR A)” 또는 (2) “LNT로부터 6-24시간 시간대에 내원한 급성앞순환큰동맥폐색 환자 중 다중모드 뇌영상 또는 신경학적 결손으로 평가한 결과 목표불일치가 있고, ERT를 통한 재관류가 예후를 호전시킬 수 있다고 판단하는 경우 ERT를 권고한다. 각 병원은 연장된 시간대에 목표불일치가 있는 환자를 신속하고 적절하게 선별할 수 있는 기준을 마련할 것을 권고한다(LOE III, GOR C)”. 두 번째 제시안의 경우, 각 기관별 다중모드영상을 이용하여 환자를 선별하는 방법이 임상시험으로 효과가 입증되지 않았기 때문에 근거수준을 III 그리고 권고수준은 C로 하향 조정하였다.

출혈뇌졸중이나 뇌졸중유사질환(stroke mimics)을 감별하기 위하여 신속한 신경영상검사는 필수적이다. 비용-효과 분석 연구 결과, 응급으로 CT검사를 하면 신속하게 치료 방침을 결정하고 적절한 치료를 제공하므로 환자의 예후가 개선되고 삶의 질도 향상되었다.²⁹ MRI검사 역시 뇌출혈 진단과 급성 혈관 병변을 진단하는데 CT와 비슷하거나 약간 우월하다.^{30,31} 또한, ERT 치료 대상을 선별하기 위해서는 비침습적 혈관영상검사(CTA 또는 MR angiography)로 큰뇌동맥의 폐색 여부를 반드시 확인하여야 한다. 이전의 진료지침에 반영되지 않았던 이러한 근거들을 개정된 진료지침의 권고안에 반영하기 위하여 전문가 패널에게 “출혈뇌졸중이나

Table 2. Summary of current recommendation

혈관내재개통치료(endovascular recanalization therapy, ERT)	변동 여부
1. 급성앞순환큰동맥(내경동맥, 중대뇌동맥 M1 및 큰 M2)폐색으로 인한 중증 허혈뇌졸중 환자에서 예후를 개선시키기 위하여 6시간 이내 혈관내재개통치료(ERT)를 권고한다(근거수준 Ia, 권고수준 A).	변동 없음
2. 정맥내조직플라스미노겐활성제(intravenous tissue plasminogen activator, IV-TPA) 치료 대상 환자는 ERT 시행 전 IV-TPA 투여를 권고한다(근거수준 Ia, 권고수준 A). IV-TPA가 ERT를 지연시키지 말아야 하므로, IV-TPA에 대한 반응을 기다리지 말고 투여하면서 동시에 ERT를 진행할 것을 권고한다.	변동 없음
3. 급성앞순환큰동맥폐색으로 인한 중증 허혈뇌졸중 환자 중 IV-TPA 치료가 금기인 경우, 6시간 이내 ERT를 우선적인 치료로 권고한다(근거수준 IIa, 권고수준 B).	변동 없음
4. 뒤순환큰동맥(바닥동맥, 후대뇌동맥 P1, 척추동맥)폐색으로 인한 중증 허혈뇌졸중 환자에서 6시간 이내 ERT를 고려할 수 있다(근거수준 III, 권고수준 B).	변동 없음
5. 마지막 정상이었던 시점으로부터 6-24시간대에 내원한 급성앞순환큰동맥폐색 환자 중 다중모드 뇌영상 또는 신경학적 결손으로 평가한 결과 재관류 치료를 통하여 예후를 호전시킬 수 있다고 판단하는 경우, 목표불일치가 있고 ERT를 통한 재관류가 예후를 호전시킬 수 있다고 판단하는 경우 ERT를 권고한다. 각 병원은 연장된 시간대에 목표불일치가 있는 환자를 신속하고 적절하게 선별할 수 있는 기준을 마련할 것을 권고한다(근거수준 III, 권고수준 C).	새로 추가됨
6. 뒤순환큰동맥폐색 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).	변동 없음
7. 일단 ERT 적용증이 되면 가능한 빨리 시행하여야 한다(근거수준 IIa, 권고수준 B).	변동 없음
8. ERT 방법으로 스텐트혈전제거술을 우선적으로 권고한다(근거수준 Ia, 권고수준 A).	변동 없음
9. 스텐트혈전제거술로 재개통이 이루어지지 않는 경우 예상 효과와 안전을 고려하여 다른 ERT 방법을 추가하는 것을 고려할 수 있다(근거수준 IV, 권고수준 C).	변동 없음
10. 책임 중재시술자의 판단에 따라 기술적 측면을 고려하여 다른 방법의 기계적 혈전제거술이나 혈전흡입술을 우선적으로 고려할 수 있다(근거수준 IV, 권고수준 C).	변동 없음
11. ERT 중 전신마취보다는 의식하진정(conscious sedation)이 일반적으로 선호된다. 그러나 환자 상태와 병원의 경험을 고려하여 결정하는 것을 권고한다(근거수준 III, 권고수준 B).	변동 없음
신경영상검사(neuroimaging evaluation)	변동 여부
1. 출혈뇌졸중이나 다른 뇌졸중 이외의 원인을 배제하기 위하여 비조영증강 computed tomography (CT)나 magnetic resonance imaging (MRI)를 시행하여야 한다(근거수준 III, 권고수준 C).	수정됨
2. 중증 허혈뇌졸중 환자에서 급성 큰동맥폐색을 확인하기 위하여 비침습적 혈관조영술(CT 및 MR 혈관조영술)을 권고한다(근거수준 III, 권고수준 C).	수정됨
3. 비침습적 혈관영상이 불가능한 환자에서는 뇌졸중 중증도 또는 비조영증강 CT의 혈전 신호 등이 ERT 결정에 도움이 될 수 있다(good practice points, GPP).	변동 없음
4. 광범위한 조기 허혈손상 변화를 평가하는 신경영상법을 이용하여 ERT 대상 환자를 선별할 수 있다(GPP).	변동 없음
5. 마지막 정상이었던 시점으로부터 6-24시간대에 내원한 환자에서 ERT 대상 환자를 선별하기 위하여 다중기법영상으로 결손환, 뇌경색 크기 또는 관류(또는 임상증상)-확산불일치를 평가하는 것을 권고한다. 각 병원은 목표불일치가 있는 환자를 신속하고 적절하게 선별할 수 있는 자체적인 프로토콜을 마련할 것을 권고한다(근거수준 III, 권고수준 C).	새로 추가됨
조직 체계(system organization)	
1. ERT 시행이 가능한 병원은 ERT가 빨리 이루어지도록 주 임상경로 및 문서화된 프로토콜을 조직하고 정착할 것을 권고한다(GPP).	변동 없음
2. ERT 시행에 필요한 충분한 전문 인력이 부족한 병원은 대상 환자를 ERT가 가능한 병원으로 이송할 수 있는 계획안을 마련할 것을 권고한다. IV-TPA 대상 환자의 경우 이송 전에 IV-TPA 투여를 시작하는 것이 권장된다(GPP).	변동 없음
3. 각 병원은 초기 평가, ERT 시행 유무 결정과 시술을 담당할 다학제(multidisciplinary) ERT팀의 기준을 자체적으로 규정할 것을 권장한다(GPP).	변동 없음
4. ERT 질 평가 및 개선을 위하여 각 병원은 방문-신경영상(door-to neuroimaging) 또는 방문-혈관조영술개시(door-to-groin puncture) 같은 핵심 시간 지표를 추적관찰하고 평가할 것을 권장한다(GPP).	변동 없음
5. ERT 후에 기능적 예후, 재개통률, 합병증률 등을 평가하는 것을 권장한다(GPP).	변동 없음

다른 뇌졸중 이외의 원인을 배제하기 위하여 비조영증강 CT나 MRI를 시행하여야 한다” 권고안의 근거수준과 권고수준을 GPP에서 ‘근거수준 III, 권고수준 C’로 상향하는 것에 찬성하는지도 질의하였다.

총 45명의 추천된 전문가 중 41명(91%)이 델파이 설문에 답변하였다(참여자 명단, Supplementary Table 1). 1차 델파이 라운드에서 모든 질문 항목과 권고안에 대하여 합의가 이루어졌고, 각 권고안의 ‘동의함’ 비율과 동의 척도의 점수도 전반적으로 높았다(Supplementary Table 2). 특히, 연장된 시간대에 ERT 대상 환자를 선별하는 방법으로 전문가 패널은 특정 RAPID 소프트웨어 사용을 권고하는 것보다는 각 기관에서 사용할 수 있는 다중영상기법을 이용하여 판단하는 것에 동의하였다. 진료지침 개정에 참여한 대한뇌졸중학회와 대한신경중재치료의학회는 개정 진료지침 최종본을 검토한 후 승인하였다.

권고사항(recommendations)

Table 2와 Supplementary Table 3에 ERT, 신경영상 평가 그리고 조직 체계에 관한 개정된 권고안과 이전 권고안과의 비교를 요약하였다.

국내 진료 현장에서 ERT 치료 시간대 연장으로 인한 영향(impact of expanding the time window of ERT on clinical practice in Korea)

ERT 시간대를 24시간까지 연장하는 것은 한국 뇌졸중 치료 시스템에 중대한 영향을 미칠 것이다. 미국 단일기관 연구에 따르면, 전체 허혈뇌졸중 환자 중 1.7%만 DAWN 선정기준에 부합하고, DAWN 또는 DEFUSE3 두 선정기준 중 적어도 한 가지에 부합하는 환자는 2.7%에 불과하였다.³² 2011년 5월에서 2012년 12월 사이의 다기관 레지스트리 자료를 분석한 국내 연구에 따르면, 총 6,742명의 환자 중 DAWN 선정기준을 만족하는 환자는 1.1%였다. 이 자료와 연령별, 성별에 따른 국내 뇌졸중 발생률을 종합하면³³ 2016년 한국 인구 통계 기준으로 DAWN 선정기준을 만족하는 국내 뇌졸중 환자는 매년 1,331명 정도로 추정된다.³⁴ 각 병원당 연장된 시간대에 ERT 대상 환자수는 비록 적지만 국내 전체 환자수를 보면 적지 않은 숫자이다. 2017년 국민건강보험 청구 자료에 의하면, 1년에 약 3,500명의 환자가 ERT를 받은 것으로 추정된다(김병문 교수의 의견). 따라서, ERT 시간대를 24시간까지 연장하면 ERT 대상 환자수는 약 38% 정도 증가할 것이다. 하지만 연장된 시간대까지 ERT 대상 환자를 선별하기 위하여 전체 급성 뇌졸중

환자 중 응급으로 스크리닝이 필요한 환자 비율이 43.9%에서 67.6%로 추가적으로 약 23.7%가 증가한다.³⁴ 더구나 뇌졸중뿐 아니라 뇌졸중 의심 환자까지 스크리닝을 해야 하므로, 뇌졸중 전문 의료진의 부담은 상당히 증가할 것이다. 따라서 이에 상응되는 추가적인 의료 자원의 지원이 필요하다.

Acknowledgments

이 진료지침은 Journal of Stroke (2019년, 21권 2호, 231-240)에 영문으로 게재된 진료지침의 한글판으로, 뇌졸중 진료 및 관련 분야에 종사하는 독자들에게 진료지침의 내용을 한글로 전달할 목적으로 Journal of Stroke와 대한신경과학회지 편집위원회 승인을 얻어 영문판을 국문판으로 번역하여 2차 출판한 것이다. 독자의 이해를 돕기 위하여 영문판 진료지침을 그대로 번역하기 보다는 영문판 진료지침과 진료지침 애플리케이션(뇌졸중 진료지침 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 2019;12:231-240])을 인용하여야 한다.

REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016;387:1723-1731.
7. 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. *Stroke* 2015;46:3020-3035.
8. Wahlgren N, Moreira T, Michel P, Steiner T, Jansen O, Cognard C, et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: consensus statement by ESO-Karolinska stroke update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR, and EAN. *Int J Stroke* 2016;11:134-147.
 9. Casaubon LK, Boulanger JM, Blacquiere D, Boucher S, Brown K, Goddard T, et al. Canadian stroke best practice recommendations: hyperacute stroke care guidelines, update 2015. *Int J Stroke* 2015;10:924-940.
 10. 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.
 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. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, Mlynash M, Wechsler LR, Jovin TG, et al. Mri profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2012;11:860-867.
 13. Lansberg MG, Christensen S, Kemp S, Mlynash M, Mishra N, Federau C, et al. Computed tomographic perfusion to predict response to recanalization in ischemic stroke. *Ann Neurol* 2017;81:849-856.
 14. Jovin TG, Liebeskind DS, Gupta R, Rymer M, Rai A, Zaidat OO, et al. Imaging-based endovascular therapy for acute ischemic stroke due to proximal intracranial anterior circulation occlusion treated beyond 8 hours from time last seen well: Retrospective multicenter analysis of 237 consecutive patients. *Stroke* 2011;42:2206-2211.
 15. Copen WA, Rezaei Gharai L, Barak ER, Schwamm LH, Wu O, Kamalian S, et al. Existence of the diffusion-perfusion mismatch within 24 hours after onset of acute stroke: dependence on proximal arterial occlusion. *Radiology* 2009;250:878-886.
 16. Jovin TG, Saver JL, Ribo M, Pereira V, Furlan A, Bonafe A, et al. Diffusion-weighted imaging or computerized tomography perfusion assessment with clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting strokes undergoing neurointervention with trevo (DAWN) trial methods. *Int J Stroke* 2017;12:641-652.
 17. Albers GW, Lansberg MG, Kemp S, Tsai JP, Lavori P, Christensen S, et al. A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke (DEFUSE 3). *Int J Stroke* 2017;12:896-905.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. Boulanger JM, Lindsay MP, Gubitz G, Smith EE, Stotts G, Foley N, et al. Canadian stroke best practice recommendations for acute stroke management: prehospital, emergency department, and acute inpatient stroke care, 6th edition, update 2018. *Int J Stroke* 2018;13:949-984.
 22. Stroke Foundation. Australian clinical guidelines for stroke management. Chapter 8.2 neurointervention. [online] 2018 Dec 12 [cited 2019 Mar 15]. Available from: URL:<https://app.Magicapp.Org/app#/guideline/2638/section/32356>.
 23. United States Department of Health and Human Services. *Acute pain management: operative or medical procedures and trauma*. Rockville (MD): AHCPR, 1993;107.
 24. Kudo K, Christensen S, Sasaki M, Ostergaard L, Shirato H, Ogasawara K, et al. Accuracy and reliability assessment of ct and mr perfusion analysis software using a digital phantom. *Radiology* 2013;267:201-211.
 25. Austein F, Riedel C, Kerby T, Meyne J, Binder A, Lindner T, et al. Comparison of perfusion ct software to predict the final infarct volume after thrombectomy. *Stroke* 2016;47:2311-2317.
 26. Kudo K, Sasaki M, Yamada K, Momoshima S, Utsunomiya H, Shirato H, et al. Differences in ct perfusion maps generated by different commercial software: quantitative analysis by using identical source data of acute stroke patients. *Radiology* 2010;254:200-209.
 27. Warach SJ, Luby M, Albers GW, Bammer R, Bivard A, Campbell BC, et al. Acute stroke imaging research roadmap iii imaging selection and outcomes in acute stroke reperfusion clinical trials: consensus recommendations and further research priorities. *Stroke* 2016;47:1389-1398.
 28. 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.
 29. Wardlaw JM, Seymour J, Cairns J, Keir S, Lewis S, Sandercock P. Immediate computed tomography scanning of acute stroke is cost-effective and improves quality of life. *Stroke* 2004;35:2477-2483.
 30. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, et al. Comparison of mri and ct for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004;292:1823-1830.
 31. Brazzelli M, Sandercock PA, Chappell FM, Celani MG, Righetti E, Arestis N, et al. Magnetic resonance imaging versus computed tomography for detection of acute vascular lesions in patients presenting with stroke symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD007424.
 32. Jadhav AP, Desai SM, Kenmuir CL, Rocha M, Starr MT, Molyneaux BJ, et al. Eligibility for endovascular trial enrollment in the 6- to 24-hour time window: analysis of a single comprehensive stroke center. *Stroke* 2018;49:1015-1017.
 33. 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.
 34. 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.

Supplementary Table 1. List of responding participants

Participants	Affiliation
Jang-Hyun Baek	Department of Neurology, National Medical Center, Seoul, Korea
Dong-Hyun Shim	Department of Neurology, Samsung Changwon Hospital, Changwon, Korea
Dong Geun Lee	Department of Neurology, Sejong General Hospital, Bucheon, Korea
Hee-Kwon Park	Department of Neurology, Inha University Hospital, Incheon, Korea
Woo-Keun Seo	Department of Neurology and Stroke Center, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea
Joonsang Yoo	Department of Neurology, Keimyung University Dongsan Medical Center, Daegu, Korea
Jun Lee	Department of Neurology, Yeungnam University Hospital, Daegu, Korea
Jin Soo Lee	Department of Neurology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea
Sam Yeol Ha	Department of Neurology, Inje University Haeundae Paik Hospital, Busan, Korea
Jeong-Jin Park	Department of Neurology, Konkuk University Hospital, Seoul, Korea
Si Baek Lee	Department of Neurology, Uijeongbu St. Mary's Hospital, Uijeongbu, Korea
Jun Young Chang	Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea
Ho Geol Woo	Department of Neurology, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Cheonan, Korea
Sang Joon An	Department of Neurology, Catholic Kwandong University International St. Mary's Hospital, Incheon, Korea
Ji Hoe Heo	Department of Neurology, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea
Joung-Ho Rha	Department of Neurology, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea
Sun U. Kwon	Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea
Keun-Sik Hong	Department of Neurology, Ilsan Paik Hospital, Inje University, Goyang, Korea
Sang-Bae Ko	Department of Neurology, Seoul National University Hospital
Hong-Kyun Park	Department of Neurology, Ilsan Paik Hospital, Inje University, Goyang, Korea
Jong S. Kim	Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea
Byung-Chul Lee	Department of Neurology, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea
Joong Hyun Park	Department of Neurology, Inje University Sanggye Paik Hospital, Seoul, Korea
Sang-Min Sung	Department of Neurology, Pusan National University Hospital, Busan, Korea
Byoung-Soo Shin	Department of Neurology, Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea
Sungwook Yu	Department of Neurology, Anam Hospital, Korea University, Seoul, Korea
Tae-Jin Song	Department of Neurology, Ewha Womans University Hospital, Seoul, Korea
Byung Moon Kim	Department of Radiology, Severance stroke center, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea
Sang Hyun Suh	Department of Radiology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea
Cheolkyu Jung	Department of Radiology, Seoul National Universtiy Bundang Hospital, Seongnam, Korea
Tae Gon Kim	Department of Neurosurgery, CHA Bundang Medical Center, CHA University School of Medicine, Seongnam, Korea
Sang-Hoon Cha	Department of Radiology, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, Korea
Hyon Jo Kwon	Department of Neurosurgery, Chungnam National University School of Medicine and Hospital, Daejeon, Korea
Woong Yoon	Department of Radiology, Chonnam National University Medical School, Chonnam National University Hospital, Gwangju, Korea
Hae Woong Jeong	Department of Radiology, Inje University Busan Paik Hospital, Busan, Korea
Dong-Hun Kang	Department of Neurosurgery and Radiology, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea
Chang-Hyun Kim	Department of Neurosurgery, Dongsan Medical Center, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea
Yoo Dong Won	Department of Radiology, Uijeongbu St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Uijeongbu, Korea
Jin Woo Kim	Department of Radiology, Inje University Ilsan Paik Hospital, Goyang, Korea
Hong Jun Jeon	Department of Neurosurgery, Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

Supplementary Table 2. Results of Delphi consensus

Recommendations	Delphi round achieving consensus	Agreement (score 7-9), %	Uncertainty (score 4-6), %	Disagreement (score 1-3), %
Questions				
Is it necessary to update the recommendations of endovascular recanalization therapy (ERT) between 6-24 hours from last known normal time considering current clinical practice in Korea?	First round	97.6	0.0	2.4
Could multimodal imaging available on-site other than the RAPID software program be used to select patients eligible for ERT between 6-24 hours?	First round	82.9	9.8	7.3
ERT				
Recommendation 5 – Option #1				
5. In selected patients with acute ischemic stroke due to large vessel occlusion in the anterior circulation presenting within 6 to 24 hours from last seen normal, ERT is recommended when the patients meet the DAWN or DEFUSE 3 eligibility criteria (LOE Ib, GOR A).	First round	29.3	31.7	36.6
Recommendation 5 – Option #2				
5. In selected patients with acute ischemic stroke due to large vessel occlusion in the anterior circulation presenting within 6-24 hours from last seen normal, ERT can be recommended when the patients have target mismatch assessed by multimodal imaging and/or clinical deficit AND when reperfusion by ERT is expected to improve the outcome of the patients. For patient selection, each institution is recommended to have its own criteria, which can timely and reasonably identify patients with target mismatch in the late time window (LOE III, GOR C).	First round	80.5	17.1	2.4
6. In selected patients with acute ischemic stroke due to large vessel occlusion in the posterior circulation presenting after 6 hours, ERT can be considered for patients having favorable multimodal imaging profiles in consideration of risks and benefits. Each center is encouraged to define its own patient selection criteria (LOE IV, GOR C).	First round	92.7	7.3	0.0
Neuroimaging Evaluation				
1. Noncontrast CT or MRI should be conducted to exclude hemorrhagic stroke or other non-stroke etiologies (LOE III, GOR C).	First round	95.1	4.9	0.0
2. Non-invasive vascular imaging (CT angiography or MR angiography) is recommended to confirm acute large artery occlusion for patients with major ischemic stroke (LOE III, GOR C).	First round	95.1	4.9	0.0
5. In selected patients who present within 6-24 hours from last seen normal, multimodal imaging for assessing collaterals, infarct core, or perfusion (or clinical)-diffusion mismatch is recommended to select eligible patients for ERT. Each center is encouraged to define its own imaging modality to timely identify target mismatch (LOE III, GOR C).	First round	85.4	4.9	7.3

DAWN; Diffusion-weighted imaging or computed tomography perfusion Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo, DEFUSE 3; Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke 3, LOE; level of evidence, GOR; grade of recommendation, CT; computed tomography, MRI; magnetic resonance imaging.

Supplementary Table 3. Comparisons of changes in recommendation between previous and revised guidelines

Previous guideline in 2016	Updated guideline in 2019
Endovascular recanalization therapy (ERT)	
5. 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).	5. In selected patients with acute ischemic stroke due to large vessel occlusion in the anterior circulation presenting within 6-24 hours from last seen normal, ERT can be recommended when the patients have target mismatch assessed by multimodal imaging and/or clinical deficit AND when reperfusion by ERT is expected to improve the outcome of the patients. For patient selection, each institution is recommended to have its own criteria, which can timely and reasonably identify patients with target mismatch in the late time window (LOE III, GOR C).
Neuroimaging evaluation	
1. Noncontrast CT or MRI should be conducted to exclude hemorrhagic stroke or other non-stroke etiologies (GPP).	1. Noncontrast CT or MRI should be conducted to exclude hemorrhagic stroke or other non-stroke etiologies (LOE III, GOR C).
2. Non-invasive vascular imaging (CT angiography or MR angiography) is recommended to 151 confirm acute large artery occlusion for patients with major ischemic stroke (GPP).	2. Non-invasive vascular imaging (CT angiography or MR angiography) is recommended to confirm acute large artery occlusion for patients with major ischemic stroke (LOE III, GOR C).
	5. In selected patients who present within 6-24 hours from last seen normal, multimodal imaging for assessing collaterals, infarct core, or perfusion (or clinical)-diffusion mismatch is recommended to select eligible patients for ERT. Each center is encouraged to define its own imaging modality to timely identify target mismatch (LOE III, GOR C).

LOE; level of evidence, GOR; grade of recommendation, CT; computed tomography, MRI; magnetic resonance imaging, GPP; good practice points.