

무증상경동맥협착의 치료: 2012년 한국뇌졸중일차예방 진료지침 부분개정

건국대학교 의학전문대학원 신경과학교실, 가톨릭대학교 의과대학 신경외과학교실^a, 성균관대학교 의과대학 영상의학교실^b, 서울대학교 의과대학 신경외과학교실^c, 을지대학교 의과대학 신경과학교실^d, 가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실^e, 인제대학교 의과대학 일산백병원 신경과학교실^f, 인제대학교 의과대학 상계백병원 신경과학교실^g, 한림대학교 의과대학 신경과학교실^h, 인하대학교 의과대학 신경과학교실ⁱ, 연세대학교 의과대학 신경과학교실^j, 울산대학교 의과대학 신경과학교실^k, 서울대학교 의과대학 신경과학교실^l

김한영 김성림^a 전 평^b 강현승^c 강규식^d 구자성^e 박종무^d 조용진^f 한상원^g 유경호^h
나정호ⁱ 허지희^j 권순억^k 오창완^c 배희준^l 이병철^h 윤병우^l 홍근식^f

Management of Asymptomatic Carotid Stenosis for Primary Stroke Prevention: 2012 Focused Update of Korean Clinical Practice Guidelines for Stroke

Hahn Young Kim, MD, PhD, Seong-Rim Kim, MD, PhD^a, Pyoung Jeon, MD, PhD^b,
Hyun-Seung Kang, MD, PhD^c, Kyusik Kang, MD, PhD^d, Jaseong Koo, MD, PhD^e, Jong-Moo Park, MD, PhD^d,
Yong-Jin Cho, MD, PhD^f, Sang Won Han, MD, PhD^g, Kyung-Ho Yu, MD, PhD^h, Joung-Ho Rha, MD, PhDⁱ,
Ji Hoe Heo, MD, PhD^j, Sun-Uck Kwon, MD, PhD^k, Chang Wan Oh, MD, PhD^c, Hee-Joon Bae, MD, PhD^l,
Byung-Chul Lee, MD, PhD^h, Byung-Woo Yoon, MD, PhD^l, Keun-Sik Hong, MD, PhD^f

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

Department of Neurosurgery^a, Catholic University College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Radiology^b, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Department of Neurosurgery^c, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Neurology^d, Eulji University College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Neurology^e, Catholic University College of Medicine, Seoul, Korea

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

Department of Neurology^g, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Neurology^h, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Neurologyⁱ, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea

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

Department of Neurology^k, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

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

Received July 6, 2011 Revised October 19, 2011

Accepted October 19, 2011

* Keun-Sik Hong, MD, PhD

Department of Neurology, Ilsan Paik Hospital, Inje University College
of Medicine, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 411-706, Korea

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

E-mail: nrhks@paik.ac.kr

* This work is supported by the grant of the Korea Healthcare Technology
R&D Project, Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea (A102065).

Extracranial carotid stenosis is a well-established, modifiable risk factor for stroke. Asymptomatic extracranial carotid stenosis is increasingly being detected due to the introduction of less-invasive and more-sensitive advanced diagnostic technologies. For severe asymptomatic stenosis, earlier pivotal clinical trials demonstrated the benefit of carotid endarterectomy over the best medical therapy. Since then, great advances have been made in interventional and medical therapies as well as surgical techniques. The first edition of the Korean Stroke Clinical Practice Guidelines for primary stroke prevention for the management of asymptomatic carotid stenosis reflected evidences published before June 2007. After the publication of the first edition, several major clinical trials and observational studies have been published, and major guidelines updated their recommendation. Accordingly, the writing group of Korean Stroke Clinical Practice Guidelines (CPG) decided to provide timely updated evidence-based recommendations. The Korean Stroke CPG writing committee has searched and reviewed literatures related to the management of asymptomatic carotid stenosis including published guidelines, meta-analyses, randomized clinical trials, and nonrandomized studies published between June 2007 and Feb 2011. We summarized the new evidences and revised our recommendations. Key changes in the updated guidelines are the benefit of intensive medical therapy and further evidence of carotid artery stenting as an alternative to carotid endarterectomy. The current updated guidelines underwent extensive peer review by experts from the Korean Stroke Society, Korean Society of Intravascular Neurosurgery, Korean Society of Interventional Neuroradiology, Korean Society of Cerebrovascular Surgery, and Korean Neurological Association. New evidences will be continuously reflected in future updated guidelines.

J Korean Neurol Assoc 30(2):77-87, 2012

Key Words: Asymptomatic carotid stenosis, Clinical practice guidelines, Primary prevention, Stroke

뇌졸중 일차예방에 있어서 무증상경동맥협착에 대한 한국뇌졸중진료지침 개정의 필요성

허혈뇌졸중의 15~20%는 두개강외 경동맥협착에 의해 발생한다. 진단기술의 발전으로 무증상경동맥협착의 발견이 증가하고 있는데, 65세 이상에서 50% 이상의 협착은 5~10%, 80% 이상의 협착은 약 1% 정도로 보고하고 있다.^{1,2} 50~99%의 무증상 경동맥협착을 가지고 있는 경우 매년 뇌졸중 발생률은 약 1~3.4%로 알려졌다.³ 무증상경동맥협착의 치료는 내과적 치료와 경동맥내막절제술(carotid endarterectomy)을 비교한 임상시험결과가 1990년대와 2000년대 초반에 발표된 이후, 내과적 치료와 경동맥혈관성형/스텐트설치술(carotid angioplasty and stenting)의 발전이 있었으며, 수술방법도 발전하였다. 따라서 환자와 임상사는 선택의 폭이 넓어졌지만, 한편으로는 어떤 치료법이 최선의 선택인지를 고민해야 한다.

한국뇌졸중진료지침은 2007년 6월 30일까지 발표된 근거자료를 검토하여 2009년 10월 단행본 1판이 발간되었다.⁴ 이후 임상진료에 영향을 줄 수 있는 주요 연구결과들이 다수 발표됨에 따라 뇌졸중진료지침집필위원회에서는 이를 반영할 필요가 있다고 판단하였다. 이에 따라 뇌졸중일차예방집필위원회는 문헌검색과 전문가의 의견을 수렴하여 개정이 필요하다고 판단한 주제를 선정하였는데, 뇌졸중 일차예방 중 무증상경동맥협착에 대한 내용도 개정하기로 결정하였다.

뇌졸중 일차예방에 있어서 무증상경동맥협착(asymptomatic

carotid stenosis for primary stroke prevention) 주제와 관련하여 MEDLINE/PubMed, EMBASE, Best Evidence, Cochrane Library 같은 문헌검색도구를 이용하여 2007년 7월 1일부터 2011년 2월 28일까지 발표된 메타분석, 체계적 고찰(systematic review), 무작위배정임상시험을 검색하였는데, 2개의 무작위배정 임상시험과^{5,6} 1개의 메타분석,⁷ 1개의 인구집단기반 연구(population-based study)⁸가 있었다. 또한 이 기간 동안 European Stroke Organization (ESO, 2008년)⁹과 American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA)의 뇌졸중일차예방진료지침 (2010년)³과 두개외 경동맥과 경추동맥 질환의 진료지침 (2011년)¹⁰을 발표하였다. 본 논문에서는 2007년 7월 1일부터 2011년 2월 28일 사이에 발표된 개정의 근거가 되는 연구결과와 ESO와 AHA/ASA에서 제시한 최신 진료지침을 정리하여 기술하고, 이를 바탕으로 뇌졸중 일차예방에 있어서 무증상 경동맥협착에 관한 진료지침을 근거수준(Level of Evidence), 권고수준(Grade of Recommendation)과 함께 개정하여 제시하고자 한다. 본 진료지침에서 사용되는 근거수준과 권고수준 결정방식은 2009년 제1판 진료지침과 동일하게 근거수준에 따라 권고수준이 정해지는 1993년에 발표된 US Agency for Health Care Policy and Research(현재는 Agency for Healthcare Research and Quality [AHRQ]) 방식¹¹을 따르고 있다(Table 1).

진료지침이란 일반적인 상황에 대하여 과학적 근거가 있는 진료행위를 제시함으로써 의사와 환자의 판단에 도움을 주기 위한 것이 목적이므로, 개개 환자에 대한 진료행위는 담당 의사

가 환자의 여러 상황을 고려하여 환자와 상의 후 최종적으로 결정하여야 한다. 따라서 본 진료지침은 현장에서 진료를 담당하는 의료인의 의료행위를 제한하거나, 건강보험심사사의 기준으로 이용되어서는 안되며, 특히 개개 환자에게 여러 상황을 고려하여 시행된 진료행위를 일반적인 상황에 대한 진료지침을 기준으로 삼아 법률적 판단을 하여서는 안됨을 다시 한번 강조한다.

무증상경동맥협착의 정의

무증상경동맥협착은 경동맥협착 영역에 허혈뇌졸중 증상을 유발한 병력이 없는 협착을 의미한다. 그러나 연구에 따라 정의가 다른데, 무증상경동맥협착의 대표적 임상시험인 Veterans Affairs Cooperative Study (VACS),¹² Asymptomatic Carotid

Atherosclerosis Study (ACAS),¹³ Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST)¹⁴ 연구에서 VACS와 ACAS는 경동맥협착 영역에 허혈뇌졸중이 없었던 경우로 정의하였지만, ACST 연구는 무증상뿐 아니라 최근 6개월 이내 증상이 없었던 경우도 포함하였다. 증상경동맥협착의 대표적 연구인 European Carotid Surgery Trial (ECST)는 6개월 이내 증상이 있었던 경우를¹⁵ North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) 연구는 4개월 이내 증상이 있었던 경우를 증상경동맥협착으로 정의하였다.¹⁶ 최근 연구에서도 차이가 있어 Endarterectomy versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) 연구에서는 120일 이내 증상이 있었던 경우를 증상성 경동맥협착으로 정의하였으나,¹⁷ Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial (CREST)⁶와 Stent-Supported Percu-

Table 1. Level of Evidence and Grade of Recommendation in Korean Stroke Guidelines

Level	Type of Evidence	Recommendation
Ia	Evidence obtained from meta-analysis of randomized controlled trials.	A
Ib	Evidence obtained from at least one randomized controlled trial.	A
IIa	Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomization.	B
IIb	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study.	B
III	Evidence obtained from well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case studies.	B
IV	Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities.	C, GPP (Good Practice Point)

Table 2. 2009 Korean Clinical Practice Guidelines for the asymptomatic carotid stenosis in primary prevention of stroke⁴

2009년 제1판 진료지침 작성 시 참고한 외국의 권고사항

1. It is recommended that patients with asymptomatic carotid artery stenosis be screened for other treatable causes of stroke and that intensive therapy of all identified stroke risk factors be pursued (GPP).
2. The use of aspirin is recommended unless contraindicated because aspirin was used in all of the cited trials as an antiplatelet drug except in the surgical arm of I study, in which there was a higher rate of MI in those who were not given aspirin (ASA: LOE IIa, GOR B).
3. Prophylactic carotid endarterectomy is recommended in highly selected patients with $\geq 60\%$ and $< 100\%$ carotid stenosis, performed by surgeon with surgical morbidity/mortality rate $< 3\%$. Careful patient selection should be guided by comorbid conditions, life expectancy, patient preference, and other individual factors. Patients with asymptomatic stenosis should be fully evaluated for other treatable causes of stroke (ASA: LOE Ia, GOR A).
4. Carotid angioplasty-stenting might be a reasonable alternative to endarterectomy in asymptomatic patients at high risk for the surgical procedure (ASA: LOE IIa, GOR B).
5. Carotid surgery may be indicated for some asymptomatic patients with a 60-99% stenosis of the ICA. The CEA-related risk for stroke or death must be less than 3%, and patients with a life expectancy of at least 5 years (or under the age of 80) may benefit from surgery (EUSI: LOE Ia, GOR A).
6. Carotid angioplasty, with or without stenting, is not routinely recommended for patients with asymptomatic carotid stenosis. It may be considered in the context of randomised clinical trials (EUSI: LOE IIa, GOR B).

국내의 권고사항

1. 무증상경동맥협착 환자에서 뇌졸중의 다른 치료 가능한 위험인자가 있는지를 선별하고 발견된 위험인자에 대하여 집중적인 치료를 해야 한다(GPP).
2. 50% 이상의 무증상경동맥협착 환자에서 금기사항이 없는 한 항혈소판제제 치료가 권장된다(근거수준 IIa, 권고수준 B). 50% 미만인 경우, 환자의 상황에 따라 항혈소판제제 치료 유무를 결정하는 것이 바람직하다(GPP).
3. 60-99% 무증상경동맥협착에서 수술관련이환율 및 사망률이 3% 미만인 경우 예방적 경동맥내막절제술이 추천된다. 수술대상 환자의 선택에 있어 동반된 질환, 기대여명, 환자의 선호도와 기타 개인별 요인들을 신중하게 고려하는 것이 필요하다(근거수준 Ia, 권고수준 A).
4. 중증의 무증상경동맥협착 환자에서 수술 위험성을 높이는 동반질환이 있는 경우 경동맥혈관성형술 및 스텐트설치술이 경동맥내막절제술의 대안으로 추천될 수 있다(근거수준 IIa, 권고수준 B).

taneous Angioplasty of the Carotid Artery versus Endarterectomy (SPACE)¹⁸ 연구에서는 180일 이내 증상이 있었던 경우를 증상성 협착으로 정의하였다. 따라서 무증상경동맥협착을 일률적으로 정의할 수는 없지만 6개월 이내 협착 영역에 허혈뇌졸중 증상이 없었던 경우를 무증상경동맥협착으로 고려하는 것이 가장 타당하다고 생각한다.

뇌졸중 일차예방에 있어서 무증상경동맥협착 - 개정 전 권고사항

2009년 제1판 진료지침을 기술할 당시, 주요 외국 진료지침의 무증상경동맥협착에 대한 권고사항과 개정 전 국내진료지침의 권고사항은 Table 2와 같다. 2009년 국내진료지침의 권고사항은 2007년 6월 30일까지 발표된 5개의 무작위배정임상시험과 이를 바탕으로 한 1개의 메타분석 결과와 2004년에 발표된 유럽의 European Union Stroke Initiative (EUSI) 진료지침과 2006년에 발표된 미국의 AHA/ASA 진료지침을 고려하여 작성한 것이다.^{12-14,19-21} 요약하면 무증상경동맥협착 환자에서 다른 치료 가능한 뇌졸중 위험인자에 대한 검사와 치료를 집중적으로 하는 것과 함께, 50% 이상 협착의 경우에는 급기사항이 없는 한 항혈소판제치료를 권장하였다.²¹ 60~99% 무증상 경동맥협착의 경우에는 수술관련이환율과 사망률이 3% 미만인 경우 신중하게 선택된 환자에서 예방적 경동맥내막절제술을 추천하였는데, 이 권고사항은 50~60% 이상의 무증상경동맥협착을 대상으로 시행한 VACS,¹² ACAS,¹³ ACST¹⁴ 연구결과와 이 연구의 메타분석결과에¹⁹ 근거를 둔 것이었다.

경동맥혈관성형/스텐트설치술(carotid angioplasty and stenting)은 Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy (SAPPHIRE) 임상시험결과에 근거하여 경동맥내막절제술의 위험도가 높은 심한 무증상경동맥협착 환자에서 대안으로 권고하였다.²⁰

2007년 7월 1일부터 2011년 2월 28일 사이에 발표된 주요 연구 결과

인구집단코호트연구결과 지난 50년간 뇌졸중 위험인자 조절이 향상되면서 뇌졸중발생률과 사망률이 감소하고 있고,²² 무증상경동맥협착에 의한 뇌졸중 발생률 또한 내과적 치료의 발전으로 감소하고 있다.^{8,23} 무증상경동맥협착에 대한 내막절제술의 유용성을 보여준 2가지 대규모 연구인 VACS¹²와 ACAS¹³연구가 진행된 1990년대 당시 최선의 내과적 치료는 혈압조절,

당뇨조절, 아스피린사용에 국한되어 있었다. 이후 발전된 약물 치료의 근간이 되는 스타틴과 차세대 항혈소판제제의 사용이 아직 정립되지 않은 시기의 연구결과로 당시 최선의 내과적 치료가 현재와는 많이 달랐다. 환자가 연구에 참여한 시기별로 무증상 경동맥협착에 의한 뇌졸중 발생률을 비교한 연구에 따르면, VACS와 ACAS¹²연구가 진행되었던¹³ 1980~1990년대의 경우 연간 뇌졸중발생률이 2~3%였던 것에 비하여, 2000년대 이후의 진행되었던 연구에서는 1% 내외의 연간 뇌졸중발생률을 보이고 있다.⁸ 이러한 추세는 적극적인 위험인자 관리, 새로운 항혈소판제제의 개발, 스타틴제제가 발달함에 따라 최근 25년간 내과적 치료군에서 뇌졸중발생률의 감소를 반영한다. 2000년대 이후 연구에서는 내과적 치료만 시행해도 수술성적이 우수하였던 1990년대에 발표된 주요 임상시험의 수술군의 뇌졸중발생률과 비슷하거나 오히려 낮아지고 있다. 따라서 뇌졸중발생률이 낮은 무증상경동맥협착의 경우에는 수술적 치료에 비해 상대적으로 안전하고 경제적인 내과적 치료의 중요성을 강조하면서, 내과적 치료가 무증상경동맥협착에 대한 가장 적절한 치료법이라는 결과를 발표하기도 하였다.⁷

이러한 무증상경동맥협착 환자에서 뇌졸중발생률의 감소와 내과적 치료의 중요성에 대한 내용을 소개하고, 무작위배정임상시험결과와 메타분석결과를 소개하고자 한다.

1. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: A prospective, population-based study⁸

인구집단기반연구인 Oxford Vascular study에서 2002년부터 2009년 사이에 일과성허혈발작 또는 뇌졸중이 발생한 환자 1153명 중에서 50% 이상의 무증상경동맥협착이 발견된 101명 환자를 대상으로 시행된 연구로 2010년에 발표되었다. 이 환자에게 집중적 내과적 치료(intensive medical therapy)를 시행하면서 무증상경동맥협착에 의한 일과성허혈발작 또는 뇌졸중 발생 여부를 301 환자-년(평균 3년) 동안 추적 관찰하였다. 무증상 경동맥협착이 있던 혈관영역에서 6건의 뇌허혈증상(1건의 경미한 허혈뇌졸중과 5건의 일과성허혈발작)이 발생하였다. 뇌허혈증상의 평균 연간 발생률은 동측 허혈뇌졸중 0.34% (95% CI, 0.01 to 1.87), 장애를 남기는 동측 뇌졸중 0% (95% CI, 0.00 to 0.99), 동측 일과성허혈발작 1.78% (95% CI, 0.58 to 4.16)였다. 결론적으로 최근 10년간 무증상경동맥협착이 동반된 뇌졸중 환자에게 집중적 내과적 치료를 시행한 결과, 무증상 경동맥협착에 의한 뇌졸중 발생률은 매우 낮았다.

하지만 아직 집중적 또는 최선의 내과적 치료에 대한 정의가

정립되어 있지 않으며, 국내에서 시행된 연구가 아니라는 점에서 한국뇌졸중진료지침으로 일반화하여 적용하는데 신중한 고려가 필요하다. 그러나 무증상경동맥협착에 의한 동측 허혈증상 발생률이 2000년대 이전에 비해서 최근 10년간 감소하고 있음을 보여주는 연구결과이다. 또한 이 연구의 대상이 일과성허혈발작 또는 뇌졸중이 있었던 뇌졸중 고위험군인 것을 고려하면 일과성허혈발작이나 뇌졸중의 병력이 없는 환자에서 발견된 무증상경동맥협착의 뇌졸중 발생위험은 더 낮을 수도 있다.

2. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis⁷

지난 25년간 심한 무증상경동맥협착 환자의 내과적 치료군에서 뇌졸중 발생위험을 체계적으로 검토(systematic review)한 연구로 2009년에 발표되었다. 최근의 내과적 치료 효과가 반영된 2000년대 이후에 수행된 연구에서는 동측과 전체 일과성허혈발작 또는 뇌졸중 발생률이 1980년대 중반에 비해서 현저히 감소하고 있으므로, 내과적 치료가 경동맥내막절제술에 비해서 비용대비효과(cost-effectiveness)가 3~8배 우수할 것으로 추정하였다. 저자는 내과적 치료가 무증상경동맥협착 환자에서 흔히 동반되는 다른 심혈관질환에 대해서도 예방효과가 있다는 점과 아직까지는 예방적 경동맥내막절제술 또는 경동맥혈관성형/스텐트설치술이 필요한 고위험 무증상경동맥협착 환자군을 선별하기 어렵다는 점을 감안하여 내과적 치료가 더 우월하다고 주장하였다. 그러나 약제비, 경동맥내막절제술, 경동맥혈관성형/스텐트설치술의 비용, 그리고 이러한 시술이 가능한 3차 의료기관의 접근성에 있어 이 연구와 우리나라의 상황이 다르므로 국내 실정을 고려한 비용대비효과 분석이 필요하다.

3. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis⁶

증상경동맥협착과 무증상경동맥협착 환자를 대상으로 한 무작위배정임상시험인 CREST 연구결과가 2010년에 발표되었다. 일차결과변수(primary endpoint)는 수술 또는 혈관성형/스텐트 설치술 30일 이내 뇌졸중, 심근경색, 사망과 4년 이내 동측 뇌졸중발생률이었다. 증상경동맥협착의 기준은 고식적 혈관조영술에서 50% 이상, 초음파 70% 이상, CT 혈관촬영술 또는 MR 혈관촬영술 70% 이상(초음파에서 50~69% 협착인 경우)이

있고, 무증상경동맥협착의 기준은 고식적 혈관조영술에서 60% 이상, 초음파 70% 이상, CT 혈관촬영술 또는 MR 혈관촬영술 80% 이상(초음파에서 50~69% 협착인 경우)이었다. 2502명(1181 무증상협착; 1321 증상협착) 환자를 추적기간 중앙값 2.5년 동안 관찰하였다. 무증상과 증상경동맥협착 환자를 모두 합쳐서 분석하였을 때 일차결과변수의 발생이 스텐트 설치군 7.2%, 수술군 6.8%로 두 치료가 차이가 없는 것으로 결론을 내렸다(hazard ratio with stenting, 1.11; 95% CI, 0.81 to 1.51; $p=0.51$). 무증상경동맥협착 환자만 따로 분석한 결과 경동맥혈관성형/스텐트설치군과 내막절제 수술군 사이에 일차결과변수 발생률은 차이가 없었다(5.6% vs. 4.9%; hazard ratio, 1.17; 95% CI, 0.69 to 1.98; $p=0.56$). 뇌졸중 발생만 분석하였을 때에도 30일 이내 모든 뇌졸중과 30일에서 4년 사이의 동측 뇌졸중 발생이 혈관성형/스텐트 설치군 4.5%, 수술군 2.7%로 유의한 차이가 없었다(hazard ratio, 1.86; 95% CI, 0.95 to 3.66; $p=0.07$). 30일에서 4년 사이의 동측 뇌졸중 발생도 혈관성형/스텐트 설치군 2.0%, 수술군 2.4%로 비슷하게 낮아, 두 치료 모두 효과가 장기적으로 잘 유지되었다(durability). 그러나 혈관성형/스텐트설치술과 수술을 내과적 치료와 비교하지 못한 제한점이 있으며, 연구진은 내과적 치료를 하여도 무증상경동맥협착에 의한 뇌졸중 위험이 높지 않을 가능성이 있다고 언급하였다. 증상협착과 무증상협착 전체 환자를 분석한 결과, 혈관성형/스텐트설치군에서는 뇌졸중 발생이 유의하게 많았고, 경동맥 내막절제술군에서는 심근경색이 더 많이 발생하였다. 그러나 뇌졸중이 심근경색에 비해 환자의 삶의 질을 더 악화시킨 것을 고려하면 두 치료가 동등한 효과를 보였다는 결론에 대한 비판이 있다.²⁴ 또한 심근경색에는 심전도의 변화만 있는 경우도 포함되었으나 뇌졸중의 경우에는 일과성뇌허혈이 포함되지 않아 형평성에 문제가 있다는 비판도 있다. 무증상경동맥협착군만 분석하였을 때에도 유의하지는 않았지만 혈관성형/스텐트 설치군에서 뇌졸중 발생이 높고(혈관성형/스텐트 설치군 4.5% vs. 수술군 2.7%; hazard ratio, 1.86; 95% CI, 0.95 to 3.66; $p=0.07$), 수술군에서 심근경색 발생이 높은 경향을 보였다(혈관성형/스텐트 설치군 1.2% vs. 수술군 2.2%; hazard ratio, 0.55; 95% CI, 0.22 to 1.38; $p=0.20$).

4. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial⁵

60% 이상 무증상경동맥협착을 대상으로 경동맥내막절제술 시행군과 비수술군을 비교한 Asymptomatic Carotid Surgery

Trial (ACST-1)¹⁴ 연구의 10년 장기예후에 대한 추적연구가 2010년에 발표되었다. 30개국, 126센터에서 3120명의 무증상 경동맥협착 환자를 사망시점 또는 생존자에 대해서는 중앙값 9년 동안(IQR 6~11년) 추적 관찰하였다. 무증상경동맥협착은 초음파에서 60% 이상의 협착과 무작위배정 6개월 이내에 경동맥 협착에 의한 허혈증상이 없었던 경우로 정의하였다. 즉각 경동맥 내막절제술을 시행한 수술군(median delay 1 month, IQR 0.3~2.5 month)과 내과적 치료를 지속한 수술보류군을 비교하였다. 무작위배정 이후 1년과 5년 이내에 양 군에서 무증상 경동맥협착에 대해 수술이 시행된 빈도는 수술군 89.7%와 92.1%, 그리고 수술보류군에서는 각각 4.8%와 16.5%였다. 수술을 받은 모든 환자에서 수술 30일 이내 뇌졸중 또는 사망 발생률은 3.0% (95% CI 2.4~3.9)였다. 수술 30일 이후에 발생한 뇌졸중은 첫 5년간 수술군 4.1% vs. 수술보류군 10.0%로 5.9% (95% CI 4.0~7.8)의 큰 차이를 보였고, 10년간은 수술군 10.8% vs. 수술보류군 16.9%로 6.1% (95% CI, 2.7~9.4)의 차이를 보여 수술군이 수술보류군에 비해서 뇌졸중 발생이 상대적으로 46% (ratio of stroke incidence rates with CEA, 0.54; 95% CI, 0.43~0.68; $p < 0.0001$) 유의하게 감소하였다. 수술로 인한 뇌졸중 또는 사망을 포함하여(30일 이내 뇌졸중 또는 사망+30일 이후 뇌졸중) 장기적인 이득을 분석하여도, 첫 5년 동안 수술군 6.9% vs. 수술보류군 10.9%로 4.1% (95% CI 2.0~6.2)의 차이가 있었고, 10년 동안은 수술군 13.4% vs. 수술보류군 17.9%로 4.6% (95% CI, 1.2~7.9)의 차이를 보여, 수술과 연관된 뇌졸중 또는 사망을 고려하여도 수술군의 성적이 우수하였다. 특히 추적기간 동안 발생한 287건의 뇌졸중 중 절반이 넘는 166건이 사망 또는 심각한 장애를 남기는 뇌졸중이었는데, 수술한 경우에서 전체 뇌졸중이 감소한 정도와 비슷한 정도로 사망 또는 심각한 장애를 남기는 뇌졸중이 감소하였다. 발생부위가 확인된 뇌졸중을 분석한 결과, 경동맥협착 동측의 뇌졸중 발생이 가장 크게 감소하였다(38 vs 92; Relative Risk, 0.43; 95% CI, 0.28~0.68). 그러나 협착과 관련이 없는 영역의 뇌졸중도 수술군에서 유의하게 감소하였다(contralateral stroke 39 vs 64; vertebrobasilar stroke 11 vs 23). 추적관찰 기간 동안 양 군에서 대부분의 환자가 항혈전제와 항고혈압제를 복용하였으며, 내과적 치료에는 차이가 없었다. 아집단분석에서 남녀 모두에서, 그리고 지

질강하 치료(lipid lowering therapy)를 한 경우나 그렇지 않은 경우에도 수술의 이득은 유의하였다. 단 75세 이상 환자는 수술의 이득이 없었는데, 이는 이 환자의 기대수명이 낮은 것과 추적관찰 기간 중 뇌졸중 이외의 다른 원인으로 사망한 경우가 많아 수술효과가 희석된 것으로 생각한다. 결론적으로 75세 이하의 환자에서 무증상경동맥협착의 내막절제술은 10년 뇌졸중 위험을 감소시키는 장기적인 이득이 있으며, 감소된 뇌졸중의 절반은 장애를 남기거나 예후가 매우 불량한 뇌졸중이었다. 하지만 저자들은 내과적 치료가 향상되고 수술하지 않은 경동맥협착의 뇌졸중 위험도 감소, 수술 위험의 변화, 환자의 기대수명 정도에 따라 경동맥내막절제술의 이득을 평가하도록 추천하였다.

외국 뇌졸중진료지침 수정현황

먼저 독자의 혼돈을 피하기 위해 진료지침마다 권고안의 권고수준과 근거수준을 결정하는 체계가 다르다는 것을 밝혀둔다. 2009년 제1판 진료지침에서 외국 주요 진료지침의 권고안을 정리하여 소개할 때는 일관성을 위해 우리의 진료지침 권고안 작성방식에 맞추어 외국 권고안의 권고수준과 근거수준을 변경하였다(Table 2). 그러나 아래에 소개되는 외국 주요 진료지침의 개정된 권고안의 권고수준과 근거수준은 독자에게 원문의 내용을 충실히 전달하기 위해 각 진료지침에서 사용하는 방식을 그대로 사용하였다. 본문 중에 간단히 내용을 소개하고는 있으나, 독자가 참고문헌을 이용하여 각 진료지침의 자세한 근거수준과 권고수준 결정 방식을 이해하는 것이 필요하다.

1. 2008년 ESO 뇌졸중진료지침의 개정사항(Table 3)⁹

2003년 ESO 진료지침에서는 “60~99%의 무증상경동맥협착을 가진 환자 중 일부는 경동맥내막절제술이 필요하다(근거수준 Level II, intermediate level of evidences from small randomized trials or predefined secondary endpoints of large randomized controlled trials; 2003년 ESO 진료지침은 권고안에 권고수준을 부여하지 않고 근거수준만 부여하였음)”라고 권고하였었는데,²⁵ 2008년에는 “뇌졸중 발생이 고위험군

Table 3. Recent updates of 2008 ESO guideline for asymptomatic carotid stenosis⁹

1. Carotid surgery is not recommended for asymptomatic individuals with significant carotid stenosis (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial – NASCET 60~99%), except in those at high risk of stroke (Class I, Level C).
2. Carotid angioplasty, with or without stenting, is not recommended for patients with asymptomatic carotid stenosis (Class IV, GCP).
3. It is recommended that patients should take aspirin before and after surgery (Class I, Level A).

인 환자를 제외하고는 수술적 치료를 권장하지 않는다(권고수준 Level C, 근거수준 Class I; 2008년 ESO 진료지침은 적절하게 설계된 임상시험에서 나온 결과에 근거수준 Class I을 부여하며, 근거수준이 Class I인 경우에는 권고수준 Level A를 부여하는 것을 원칙으로 하고 있으므로, 이 권고안은 권고수준 Level A가 맞을 것으로 생각하나 진료지침에는 Level C로 기술되어 있어 오류일 것으로 판단함)”로 변경하였다. 이러한 개정의 근거는 무증상경동맥협착에 대한 수술이 내과적 치료에 비하여 동측 뇌졸중의 상대적 위험도는(relative risk reduction) 0.47~0.54로 낮지만 절대적 이득은 일년에 약 1%로 작은 것에 비해 수술로 인한 뇌졸중과 사망이 3%인 것을 고려한 것이다. 기대수명이 5년 이상이며 80% 이상 무증상 협착이 있는 남자는 고위험군에 해당하며 수술과 연관된 합병증이 3% 미만인 센터에서 수술을 받는 경우에 이득이 있다고 기술하고 있다. 경동맥 혈관성형술에 대해서는 스텐트설치술 동반 시행 유무와 상관없이 “일반적으로 권고하지 않는다(is not routinely recommended; 근거수준은 부여되어 있지 않음)”에서 “권고하지 않는다(is not recommended; 권고수준 GCP [good clinical practice], Class IV evidence but recommended best practice based on the experience of the guideline development group; 근거수준 Class IV, evidence from uncontrolled studies, case series, case reports, or expert opinion)”로 권고안을 개정하였다. 그러나 2008년 ESO 진료지침은 CREST 연구결과가 발표되기 전에 나온 것이다.

2. 2010년 AHA/ASA 뇌졸중일차예방진료지침의 개정사항(Table 4)³

수술 관련 이환율과 사망률이 3% 미만인 경우에 예방적 경동맥내막절제술이 신중하게 선택된 환자에서 추천될 수 있다는 내용의 권고안이 권고수준 Class I (benefit >>> risk, treatment should be performed), 근거수준 Level of Evidence A (LoE A, multiple populations evaluated from multiple randomized trials or meta-analysis)에서²⁶ 근거수준은 LoE A로 동일하나 권고수준은 Class IIa (benefit >> risk, it is reasonable to perform treatment)로 낮아졌다. 또한 최근 내과적 치료의 발전이 반영된 연구결과에 의하면 이러한 예방적 경동맥내막절제술에 의한 이득이 예상보다 적을 수 있으며, 3% 미만이라는 기존의 수술 관련 합병증 발생 기준이 높은 것일 수 있다는 기술이 추가되었다. 예방적 혈관성형/스텐트설치술에 대해서는 예방적 경동맥내막절제술과 마찬가지로 매우 선택적인 환자에게 고려할 수 있다는 내용이 추가되었다(Class IIb, benefit ≥ risk, treatment may be considered; LoE B, limited population evaluated from a single randomized trial or nonrandomized studies). 그러나 경동맥내막절제술이 임상시험을 통해 내과적 치료에 비해 우월한 것이 입증되었던 반면에, 혈관성형/스텐트설치술과 내과적 치료를 비교한 임상시험이 없었기 때문에, 내과적 치료에 비해 혈관성형/스텐트설치술의 우월성은 아직 확립되지 않았다는 내용이 추가로 기술되어 있다. 또한 “경동맥내막절제술의 고위험군 환자에 대해서 경동맥 혈관성형/스텐트설치술이 대안일 수 있다”는 권고안도 권고수준은 Class IIb로 동일하지만 근거수준을 LoE B에서

Table 4. 2010 AHA/ASA guideline update for asymptomatic carotid stenosis³

1. Patients with asymptomatic carotid artery stenosis should be screened for other treatable risk factors for stroke with institution of appropriate lifestyle changes and medical therapy (Class I, Level of Evidence C).
2. Selection of asymptomatic patients for carotid revascularization should be guided by an assessment of comorbid conditions and life expectancy, as well as other individual factors, and should include a thorough discussion of the risks and benefits of the procedure with an understanding of patient preferences (Class I, Level of Evidence C).
3. The use of aspirin in conjunction with CEA is recommended unless contraindicated because aspirin was used in all of the cited trials of CEA as an antiplatelet drug (Class I, Level of Evidence C).
4. Prophylactic CEA performed with <3% morbidity and mortality can be useful in highly selected patients with an asymptomatic carotid stenosis (minimum 60% by angiography, 70% by validated Doppler ultrasound) (Class IIa, Level of Evidence A). It should be noted that the benefit of surgery may now be lower than anticipated based on randomized trial results, and the cited 3% threshold for complication rates may be high because of interim advances in medical therapy.
5. Prophylactic carotid artery stenting might be considered in highly selected patients with an asymptomatic carotid stenosis (>60% on angiography, >70% on validated Doppler ultrasonography, or >80% on computed tomographic angiography or MRA if the stenosis on ultrasonography was 50% to 69%). The advantage of revascularization over current medical therapy alone is not well established (Class IIb, Level of Evidence B).
6. The usefulness of CAS as an alternative to CEA in asymptomatic patients at high risk for the surgical procedure is uncertain (Class IIb, Level of Evidence C).
7. Population screening for asymptomatic carotid artery stenosis is not recommended (Class III, Level of Evidence B).

Table 5. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease¹⁰

-
- 1) In asymptomatic patients with known or suspected carotid stenosis, duplex ultrasonography, performed by a qualified technologist in a certified laboratory, is recommended as the initial diagnostic test to detect hemodynamically significant carotid stenosis (Class I, Level of Evidence C).
 - 2) It is reasonable to perform duplex ultrasonography to detect hemodynamically significant carotid stenosis in asymptomatic patients with carotid bruit (Class IIa, Level of Evidence C).
 - 3) It is reasonable to repeat duplex ultrasonography annually by a qualified technologist in a certified laboratory to assess the progression or regression of disease and response to therapeutic interventions in patients with atherosclerosis who have had stenosis greater than 50% detected previously. Once stability has been established over an extended period or the patient's candidacy for further intervention has changed, longer intervals or termination of surveillance may be appropriate (Class IIa, Level of Evidence C).
 - 4) Duplex ultrasonography to detect hemodynamically significant carotid stenosis may be considered in asymptomatic patients with symptomatic PAD, coronary artery disease (CAD), or atherosclerotic aortic aneurysm, but because such patients already have an indication for medical therapy to prevent ischemic symptoms, it is unclear whether establishing the additional diagnosis of ECVD in those without carotid bruit would justify actions that affect clinical outcomes (Class IIb, Level of Evidence C).
 - 5) Duplex ultrasonography might be considered to detect carotid stenosis in asymptomatic patients without clinical evidence of atherosclerosis who have 2 or more of the following risk factors: hypertension, hyperlipidemia, tobacco smoking, a family history in a first degree relative of atherosclerosis manifested before age 60 years, or a family history of ischemic stroke. However, it is unclear whether establishing a diagnosis of ECVD would justify actions that affect clinical outcomes (Class IIb, Level of Evidence C).
 - 6) Carotid duplex ultrasonography is not recommended for routine screening of asymptomatic patients who have no clinical manifestations of or risk factors for atherosclerosis (Class III, Level of Evidence C).
-
- 1) Antihypertensive treatment is recommended for patients with hypertension and asymptomatic extracranial carotid or vertebral atherosclerosis to maintain blood pressure below 140/90 mm Hg (Class I, Level of Evidence A).
 - 2) Patients with extracranial carotid or vertebral atherosclerosis who smoke cigarettes should be advised to quit smoking and offered smoking cessation interventions to reduce the risks of atherosclerosis progression and stroke (Class I, Level of Evidence B).
 - 3) Treatment with a statin medication is recommended for all patients with extracranial carotid or vertebral atherosclerosis to reduce low-density lipoprotein (LDL) cholesterol below 100 mg/dL (Class I, Level of Evidence B).
 - 4) If treatment with a statin (including trials of higher dose statins and higher-potency statins) does not achieve the goal selected for a patient, intensifying LDL-lowering drug therapy with an additional drug from among those with evidence of improving outcomes (ie, bile acid sequestrants or niacin) can be effective (Class IIa, Level of Evidence B).
 - 5) For patients who do not tolerate statins, LDL-lowering therapy with bile acid sequestrants and/or niacin is reasonable (Class IIa, Level of Evidence B).
 - 6) Diet, exercise, and glucose-lowering drugs can be useful for patients with diabetes mellitus and extracranial carotid or vertebral artery atherosclerosis. The stroke prevention benefit, however, of intensive glucose lowering therapy to a glycosylated hemoglobin A1c level less than 7.0% has not been established (Class IIa, Level of Evidence A).
 - 7) Administration of statin-type lipid-lowering medication at a dosage sufficient to reduce LDL cholesterol to a level near or below 70 mg/dL is reasonable in patients with diabetes mellitus and extracranial carotid or vertebral artery atherosclerosis for prevention of ischemic stroke and other ischemic cardiovascular events (Class IIa, Level of Evidence B).
 - 8) Antiplatelet therapy with aspirin, 75 to 325 mg daily, is recommended for patients with obstructive or nonobstructive atherosclerosis that involves the extracranial carotid and/or vertebral arteries for prevention of MI and other ischemic cardiovascular events, although the benefit has not been established for prevention of stroke in asymptomatic patients (Class I, Level of Evidence A).
 - 9) Antiplatelet agents are recommended rather than oral anticoagulation for patients with atherosclerosis of the extracranial carotid or vertebral arteries with (Class I, Level of Evidence B) or without (Class I, Level of Evidence C) ischemic symptoms.
-
- 1) Selection of asymptomatic patients for carotid revascularization should be guided by an assessment of comorbid conditions, life expectancy, and other individual factors and should include a thorough discussion of the risks and benefits of the procedure with an understanding of patient preferences (Class I, Level of Evidence C).
 - 2) It is reasonable to perform CEA in asymptomatic patients who have more than 70% stenosis of the internal carotid artery if the risk of perioperative stroke, MI, and death is low (Class IIa, Level of Evidence A).
 - 3) Prophylactic CAS might be considered in highly selected patients with asymptomatic carotid stenosis (minimum 60% by angiography, 70% by validated Doppler ultrasound), but its effectiveness compared with medical therapy alone in this situation is not well established (Class IIb, Level of Evidence B).
 - 4) In symptomatic or asymptomatic patients at high risk of complications for carotid revascularization by either CEA or CAS because of comorbidities, the effectiveness of revascularization versus medical therapy alone is not well established (Class IIb, Level of Evidence B).
-

LoE C (very limited population evaluated)로 낮추어 “경동맥내막절제술의 고위험군 환자에 대해서 수술 대신 혈관성형/스텐트설치술을 시행하는 것에 대한 유용성은 불명확하다”로 변경되었다. 또한 무증상경동맥협착에 대한 스크리닝 검

사는 추천되지 않는다는 내용이 추가되었다(Class III, no benefit or harm, treatment is not useful and may be harmful; LoE B).

3. 2011년 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS 두개의 경동맥 및 경추동맥질환 환자의 진료지침(Table 5)¹⁰

최근 미국심장학회, 뇌졸중학회, 신경간호학회, 신경외과학회, 영상의학학회, 혈관의학회 같은 여러 학회 공동으로 발표한 두개의 경동맥과 경추동맥질환 환자의 진료지침 중에서 무증상 경동맥협착에 관한 내용을 요약하면 다음과 같다.

1) 진단

먼저 진단과 관련된 내용에서는, 무증상두개의경동맥협착이 있거나 또는 의심되는 환자에서는 경동맥초음파검사를 우선적인 진단검사로 추천한다(권고수준 Class I, 근거수준 LoE C). 경동맥잡음이 들리는 무증상 환자에게서 경동맥협착 여부를 알기 위해서 경동맥초음파검사를 하는 것이 적절하다(Class IIa, LoE C). 50% 이상의 경동맥협착 환자에서 매년 경동맥 초음파검사를 하는 것은 적절하며, 일단 더 이상의 진행이 없으면 추적검사 간격을 늘리거나 추적검사를 종료할 수 있다(Class IIa, LoE C). 말초동맥협착증, 관상동맥질환, 동맥경화성 대동맥류가 있는 환자와 고혈압, 고지혈증, 흡연, 부모 또는 형제 중 60세 이전에 동맥경화증이 발병한 경우, 허혈뇌졸중의 가족력 같은 위험인자 중에서 2가지 이상의 위험 인자가 있는 환자에게 경동맥협착 발견을 위한 초음파검사를 고려할 수 있다(Class IIb, LoE C). 동맥경화의 위험요인이 없거나 뇌허혈증상과 관련이 없는 신경계 환자에게 스크리닝을 위해 경동맥 초음파검사는 추천하지 않는다(Class III, LoE C).

그러나 이러한 권고안은 미국의 의료환경을 고려한 것이며, 국내의 상황은 경동맥초음파검사가 임의비급여 항목이며 다른

영상의학검사와 비교해서 비용효과 측면에서 그다지 우월하지 않다는 것을 고려하여야 한다.

2) 내과적 치료

무증상경동맥협착에 대한 내과적 치료에 관한 권고안을 정리하면 다음과 같다. 고혈압이 있는 무증상경동맥협착 환자에서는 140/90 mmHg 미만을 유지하기 위한 항고혈압 치료가 추천된다(Class I, LoE A). 금연이 추천된다(Class I, LoE B). LDL 콜레스테롤을 100 mg/dL 미만으로 낮추기 위한 스타틴치료가 추천된다(Class I, LoE B). 스타틴단독치료로 LDL 콜레스테롤 강하 효과가 미미하거나, 스타틴을 사용할 수 없는 경우, bile acid sequestrants 또는 niacin을 추가 또는 대신 사용할 수 있다(Class IIa, LoE B). 당뇨가 있는 환자에서 식이요법, 운동요법, 혈당강하제 복용과 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 낮추기 위하여 스타틴치료를 하는 것은 적절하다(Class IIa, LoE B). 뇌졸중 예방효과는 확실하지 않으나, 심근경색 또는 다른 허혈성 심혈관질환을 예방하기 위해 매일 아스피린 75~325 mg 복용을 추천한다(Class I, LoE A). 항응고제보다는 항혈소판제제를 추천한다(Class I, LoE C).

3) 경동맥내막절제술 또는 혈관성형/스텐트설치술

무증상경동맥협착 환자에서 동반 질환, 기대수명, 기타 요인을 고려하여 혈관성형/스텐트설치술과 내막절제술 대상환자를 선별해야 한다. 내막절제술과 혈관성형/스텐트설치술의 이득과 위험도에 대해 환자와 충분히 상의하고 환자의 선호도를 고려해야 한다(Class I, LoE C). 수술에 의한 뇌졸중, 심근경색, 사망의 위험이 낮다면, 70% 이상의 무증상경동맥협착에서 내막절제술을 시행하는 것이 적절하다(Class IIa, LoE A). 경동맥혈

Table 6. Updated Korean Guidelines for Asymptomatic Carotid Stenosis Management

1. 무증상경동맥협착 환자에서 뇌졸중의 치료 가능한 위험인자를 조사하여 동반된 위험인자를 집중적으로 치료해야 한다.
 - 1) 고혈압이 동반된 경우, 140/90 mmHg 미만을 유지하기 위한 혈압강하치료가 필요하다(근거수준 Ia, 권고수준 A).
 - 2) 흡연자는 적극적으로 금연치료를 시행해야 한다(GPP).
 - 3) LDL 콜레스테롤을 100 mg/dL 미만으로 낮추기 위한 스타틴 치료가 필요하다(근거수준 Ia, 권고수준 A).
 - 4) 당뇨가 동반된 경우, 식이요법, 운동요법, 약물요법 등을 통한 엄격한 혈당조절이 전체 심뇌혈관질환의 예방을 위해 필요하다(근거수준 Ia, 권고수준 A).
2. 50% 이상의 무증상경동맥협착 환자에서 금기사항이 없는 한 항혈소판제제치료가 권장된다(근거수준 IIa, 권고수준 B). 50% 미만인 환자에서 항혈소판제제 치료는 동반된 위험인자와 출혈 부작용 위험을 고려하여 결정하는 것이 바람직하다(GPP).
3. 60-99% 무증상경동맥협착에서 수술 관련 합병증이 3% 미만인 경우 예방적 경동맥내막절제술 또는 혈관성형/스텐트설치술을 고려할 수 있다(경동맥내막절제술: 근거수준 Ia, 권고수준 A; 혈관성형/스텐트설치술: 근거수준 IIb, 권고수준 B). 수술대상 환자의 선택에 있어 동반된 질환, 기대여명, 환자의 선호도와 기타 개인별 요인들을 신중하게 고려하고 치료에 따른 이득과 위험에 대해 충분한 상의가 필요하다. 경동맥내막절제술의 이득은 내과적 치료의 발전으로 과거에 비해 감소했을 가능성이 있어, 수술 관련 합병증에 대한 3% 기준을 낮추는 것을 고려할 수 있다. 경동맥내막절제술과 달리 혈관성형/스텐트설치술의 경우 내과적 치료와 직접 비교한 연구결과는 없다.
4. 수술이 필요한 60-99% 무증상경동맥협착 환자에서 경동맥내막절제술의 수술 위험성을 높이는 동반질환이 있는 경우 경동맥혈관성형/스텐트설치술을 고려할 수 있다(근거수준 IIa, 권고수준 B). 그러나 수술 고위험군에서 혈관성형/스텐트설치술과 내과적 치료를 직접 비교한 연구결과는 없다.

관성형/스텐트설치술은 무증상경동맥협착 환자 중에서 아주 선택적으로 고려할 수 있으나, 내과적 치료에 비해 우월한지는 아직 확립되어 있지 않다(Class IIb, LoE B). 또한 동반된 질환으로 수술 또는 혈관성형/스텐트설치술 합병증 위험이 높은 환자에서 내과적 치료에 대한 수술 또는 시술의 우월성은 아직 확립되어 있지 않다(Class IIb, LoE B).

뇌졸중 일차예방을 위한 무증상경동맥협착의 국내 진료지침의 개정 내용(Table 6)

과거 경동맥협착임상시험이 시행될 당시의 내과적 치료에 비하여 최근의 내과적 치료는 위험인자 관리와 새로운 약물치료의 개발로 많은 발전이 있었다. 따라서 경동맥내막절제술이나 혈관성형/스텐트설치술의 이득이 과거 연구결과에 비해 감소하였을 가능성이 있다. 지난 25년간 발표된 연구를 분석한 결과 무증상경동맥협착에 의한 뇌졸중 발생이 감소하고 있어서, 경동맥내막절제술 또는 혈관성형/스텐트설치술에 비해 안전하고 경제적인 내과적 치료의 중요성이 강조되고 있다. 개정된 ESO와 AHA/ASA 진료지침과 같이 국내 뇌졸중진료지침에도 내과적 치료의 중요성을 반영할 필요가 있다. 하지만 내과적 치료가 발전함과 동시에 patch angioplasty와 같은 경동맥내막절제술의 발전과 embolic protection device 도입 같은 혈관성형/스텐트설치술의 발전에 의해 수술 또는 시술치료의 성적도 향상되고 있음을 동시에 고려하여야 한다. 또한 최근 발표된 ASCT-1 10년 추적 연구결과⁵ 스타틴 사용 유무와 상관없이 내과적 치료에 비해 경동맥내막절제술의 우월한 뇌졸중 예방효과가 장기적으로도 유효한 것이 입증되었지만, 2008년 ESO와 2010년 AHA/ASA 진료지침 개정에는 이 연구결과를 고려하지 않았다.

새로운 근거와 외국의 개정된 진료지침을 고려하여 무증상경동맥협착 환자에서 고혈압, 흡연, 이상지질혈증, 당뇨 같은 다른 뇌졸중 위험인자에 대한 내과적 치료의 중요성을 강조하기 위하여 2009년 제1판 진료지침에 비해 보다 구체적으로 기술하였다. 항혈소판제치료에 대해서는 새로운 근거가 없는 것으로 판단하여 기존의 권고안을 유지하였다.

무증상경동맥협착에서 비록 내과적 치료법의 발전으로 뇌졸중 발생률이 감소하였지만 내과적 치료와 비교한 장기적인 경동맥내막절제술 효과를 고려하여, 기대수명 5년 이상의 뇌졸중 위험이 높은 60~99% 무증상경동맥협착군에서 수술 관련 합병증이 3% 미만인 경우 경동맥내막절제술의 권고수준을 기존과 동일하게 유지하였다(근거수준 Ia, 권고수준 A). 그러나 최근 내과적 치료에 따른 뇌졸중 발생 감소를 고려하여 수술 관련 합

병증 3% 기준을 낮추는 것을 고려할 필요가 있다는 기술을 추가하였다.

경동맥혈관성형/스텐트설치술의 경우 한 임상시험에서 경동맥 내막절제술과 동등한 효과를 보여 경동맥내막절제술과 함께 기술하였지만, 증상성 협착 환자도 포함한 연구였으며 삶의 질에 영향이 더 큰 뇌졸중의 발생이 혈관성형/스텐트 설치군에서 더 높았던 점, 그리고 내과적 치료와 직접적인 비교를 시행한 연구결과가 아직 없으며, 내과적 치료군에서 뇌졸중 발생이 감소하고 있는 점을 고려하여 근거수준과 권고수준을 경동맥 내막절제술보다 낮게 기술하였다(근거수준 IIb, 권고수준 B). 또한 경동맥내막절제술 위험이 높은 환자에서 혈관성형/스텐트설치술에 대한 권고수준은 이전과 동일하게 유지하였다(근거수준 IIa, 권고수준 B). 그러나 스텐트설치술은 내과적 치료와 직접 비교한 연구가 없음을 권고안에 추가하였다. 국내의 경우 대부분의 센터가 미국이나 유럽에 비해 경동맥 내막절제술의 시행 빈도가 낮고, 스텐트설치술 경험은 상대적으로 높다. 따라서 경동맥 내막절제술과 스텐트설치술의 선택을 결정할 때 국내 상황을 고려할 필요가 있다.

REFERENCES

- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK Jr, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1992;23:1752-1760.
- Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH, Poehlman H, Belanger AJ, Kase CS, et al. Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. *Neurology* 1994;44:1046-1050.
- Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:517-584.
- Clinical Research Center for Stroke. *Clinical Practice Guideline for Stroke*. 1st ed. 2009. (www.cpg.or.kr/files/guideline/1256711648554.pdf). Accessed 03/21/2012.
- Halliday A, Harrison M, Hayter E, Kong X, Mansfield A, Marro J, et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010;376:1074-1084.
- Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11-23.
- Abbott AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. *Stroke* 2009;40:e573-e583.
- Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population-based study. *Stroke* 2010;41:e11-e17.

9. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457-507.
10. Brott TG, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, Cates CU, et al. Guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. *Stroke* 2011;42:e464-e540.
11. 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).
12. Hobson RW 2nd, Weiss DG, Fields WS, Goldstone J, Moore WS, Towne JB, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:221-227.
13. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995;273:1421-1428.
14. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-1502.
15. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-1387.
16. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1991; 325:445-453.
17. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006;355:1660-1671.
18. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368:1239-1247.
19. Chambers BR, Donnan GA. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD001923.
20. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493-1501.
21. Results of a randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group. *Mayo Clin Proc* 1992;67:513-518.
22. Carandang R, Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, Kase CS, Kannel WB, et al. Trends in incidence, lifetime risk, severity, and 30-day mortality of stroke over the past 50 years. *JAMA* 2006;296:2939-2946.
23. Goessens BM, Visseren FL, Kappelle LJ, Algra A, van der Graaf Y. Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of new vascular events in patients with manifest arterial disease: the SMART study. *Stroke* 2007;38:1470-1475.
24. Davis SM, Donnan GA. Carotid-artery stenting in stroke prevention. *N Engl J Med* 2010;363:80-82.
25. Olsen TS, Langhorne P, Diener HC, Hennerici M, Ferro J, Sivenius J, et al. European stroke initiative recommendations for stroke management-update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:311-337.
26. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:1583-1633.