

## 급성 허혈성 뇌졸중의 치료: 정맥내 혈전용해치료를 중심으로

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 혈관대사질환연구소 신경과학교실

이 경 열

### Treatment of Acute Ischemic Stroke: IV Thrombolysis and Beyond

Kyung-Yul Lee, MD, PhD

Department of Neurology, Severance Institute for Vascular and Metabolic Research, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Intravenous thrombolysis using tissue plasminogen activator is an approved treatment of acute ischemic stroke. However, it has limitation of short therapeutic time window and hemorrhagic complications. This review provides an update of current treatment approaches in acute ischemic stroke within and beyond the current therapeutic 3 hour time window, including novel thrombolytic agents, mismatch based thrombolysis, combined intravenous and intra-arterial therapies, and mechanical thrombectomy.

**J Neurocrit Care 2011;4 Suppl 1:S18-S21**

**KEY WORDS:** Acute ischemic stroke · Thrombolysis · Tissue plasminogen activator.

## 서 론

1995년(National Institute of Neurological Disorders and Stroke: NINDS) trial을 기초로 하여 tissue plasminogen activator(tPA)가 급성기 허혈성 뇌졸중 환자에서 정맥내 혈전용해치료로 1996년 미국 Food and Drug Administration (FDA)에서 공인된 이후 많은 환자에게 사용되고 있다.<sup>1-3</sup> 이후 새로운 정맥내 혈전용해제 및 동맥내 혈전용해술(약물 및 기계적 혈전제거) 등이 다양하게 시도되었지만 일부 기계적 혈전제거 장비 외에는 아직까지 새롭게 공인된 치료법은 없는 실정이다.<sup>4-15</sup> 또한 tPA사용도 환자에 따른 맞춤 치료 및 치료가능 시간대(time window)를 늘이기 위한 다양한 연구가 진행되어 왔으며 일부에서는 좋은 결과를 보이고 있다.<sup>16-20</sup> 현재까지의 정맥내 혈전용해치료의 가이드라인 및 향후 전망, 그리고 새롭게 시도되는 약물 및 치료법에 대해서 알아보고자 한다.

**Address for correspondence:** Kyung-Yul Lee, MD, PhD  
Department of Neurology, Severance Institute for Vascular and Metabolic Research, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 712 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea  
Tel: +82-2-2019-3325, Fax: +82-2-3462-5904  
E-mail: kylee@yuhs.ac

## 정맥내 혈전용해치료 가이드라인

2007년(American Heart Association: AHA) 가이드라인, 2008년 European Stroke(ES) 가이드라인, 2009년 대한뇌졸중학회 가이드라인은 내용에서 큰 차이는 없으며 정맥내 tPA (0.9 mg/kg, 최대용량 90 mg)를 허혈성 뇌졸중이 발생한 후 3시간 이내에 치료가 가능한 환자에게 투약하여야 하며 대상 환자는 선정 및 제외기준에 따른 조건을 만족한 경우에만 투약하는 것을 원칙으로 한다.<sup>21,22</sup> 2009년 European Cooperative Acute Stroke Study(ECASS)-3 연구 결과가 발표된 이후에 AHA 및 ES 모두 허혈성 뇌졸중이 발생한 후 4.5시간 이내에 혈전용해제를 사용할 수 있도록 치료가능 시간대를 확장시켜서 발표하였다. 여기에서 한 가지 주의할 점은 3시간에서 4.5시간대에 속하는 환자의 경우 나이가 80세 이상의 고령, 항응고제를 투약 중인 경우(INR 과 무관하게), NIHSS 점수가 25점 이상인 경우, 과거 뇌졸중과 당뇨병 병력이 같이 있는 경우는 혈전용해제 치료에서 제외되어야 한다. 또한 가이드라인과 실제 식약청에서 승인 받은 내용과는 아직까지는 차이가 있으므로 실제 임상에서는 혈전용해제 사용시 이러한 점도 고려되어야 한다.

## 기타 혈전용해제

Streptokinase는 여러 임상연구에서 높은 출혈 위험으로 사용이 중단되었으며 urokinase의 경우는 국내에서 일부 정맥내 치료 및 동맥내 치료로 사용되고 있으나 효과에 대한 대규모 연구는 없는 실정이다. tPA이후에 개발된 혈전용해제로 reteplase, tenecteplase, desmoteplase 등이 있으며 이 중에서 tenecteplase는 급성 허혈성 뇌졸중 환자를 대상으로 한 파일럿 연구에서 효과 및 안정성이 예상되어서 3시간 이내의 급성 허혈성 뇌졸중 환자를 대상으로 기존의 tPA와 비교하는 임상연구(Phase IIb/III)를 진행하였으나 환자 모집이 늦어져서 중단되었으며 이후 새로운 연구는 진행되지 않고 있다.<sup>8,9</sup>

박쥐의 침에서 발견된 물질인 desmoteplase는 tenecteplase와는 달리 tPA와의 비교 임상이 아니라 tPA의 치료가능 시간대인 3시간 이후의 환자에서 확산강조 자기공명영상검사와 관류강조 자기공명영상검사의 차이를 이용하여 확산-관류 불일치가 있는 환자에서는 치료가능 시간대를 9시간까지 연장하려는 연구가 진행되었다.<sup>5,6,23</sup> Phase II 임상연구(DIAS, DEDAS)에서는 효과가 있었으나 이후 좀 더 많은 환자를 대상으로 진행된 DIAS-2에서는 위약군에 비하여 desmoteplase군의 효과를 증명하지 못하였다. 현재 DIAS-2 연구의 문제점을 분석하여 새로운 디자인으로 DIAS-3, 4연구가 진행 중이다.

새로운 연구의 가장 큰 차이점은 기존 연구에서 선정기준으로 사용되었던 확산-관류 불일치를 제외하고 대신 근위부 대뇌동맥의 폐색 및 심한 협착이 있는 환자를 선정기준으로 사용했다는 점이다.

tPA의 작용기전이 plasminogen을 plasmin으로 활성화시켜서 plasmin이 fibrin을 분해하는 간접적인 혈전용해작용이라는 점을 고려할 때 직접적으로 plasmin을 혈전용해제로 사용하는 것이 간접적인 작용보다는 더 좋은 효과를 나타낼 가능성이 있다.<sup>24</sup> Plasmin은 tPA에 비하여 출혈위험이 적으며 fibrin에 특이성이 높은 장점 등으로 현재 동맥내로 plasmin을 주입하는 Phase I/IIa 연구가 진행되고 있다. 그러나 Plasmin의 단점은 정맥내로 투여하였을 경우에  $\alpha_2$ -antiplasmin에 의하여 쉽게 중화되어 효과를 나타내지 못한다는 점이다.

이에 반해서 Microplasmin은 plasmin의 재조합 물질로서 정맥내로 사용이 가능하다는 장점이 있으며 Phase II 연구가 진행되어 안정성은 입증되었으나 효과는 아직까지 증명되는 못하였다.<sup>25</sup>

## 확산-관류 불일치 개념을 이용하여 치료가능 시간대를 늘이는 연구

정맥내 혈전용해치료는 증상 발생 후 3시간 이내에 투약하여야 한다는 시간적인 제약으로 인하여 많은 환자에게 사용할 수 없다는 단점을 가지고 있다. 최근의 연구로 인하여 4.5시간 까지 치료가능 시간대가 늘어났지만 그 이후에 발생하는 환자의 경우에도 허혈성 변연부(ischemic penumbra)가 존재할 가능성이 있고 이러한 환자만을 선별하여서 치료를 하려는 연구가 진행되었다. 이러한 연구는 기존의 정맥내 혈전용해치료를 메타분석한 결과에서 증상 발생 후 4.5~6시간 사이에 혈전용해제를 투약 받은 환자군에서도 대조군에 비하여 좋은 예후를 보이는 경우가 통계적으로 유의하지 않지만 조금 더 많은 경향을 보이고 있고(Odds ratio 1.2) confidence interval이 0.9~1.6으로 이 중에는 치료를 하였을 경우에 좋은 효과를 보일 수 있는 환자군이 존재할 것이라는 가설에 바탕을 두고 있다.<sup>26</sup>

이러한 개념으로 3시간 이후의 환자들을 대상으로 진행된 연구들로는 DIAS,<sup>5</sup> DEDAS, DIAS-2,<sup>6</sup> EPITHET,<sup>19</sup> DEFUSE20이 있으나 아직까지는 확산-관류 불일치에 기초하여 정맥내 혈전용해제 투약 가능 시간을 늘이는 것에 대한 효과를 증명하지는 못하였다. 최근 위의 연구들을 모아서 메타분석한 연구에 의하면 확산-관류 불일치를 보인 환자들을 대상으로 정맥내 혈전용해치료를 시행하면 혈전용해치료를 시행하지 않은 환자보다는 재관류(reperfusion)나 재개통(recanalization)이 더 잘되고, 재관류나 재개통이 된 환자들은 그렇지 않은 환자보다 좋은 예후를 보인다고 보고하였다. 그러나 3시간 이후의 환자에서 확산-관류 불일치에 따른 정맥내 혈전용해치료 자체가 좋은 예후와 직접적으로 관련된다는 결과는 보여주지 못하였다.<sup>27</sup> 확산-관류 불일치 개념은 이론적으로는 이상적인 맞춤 치료의 개념이지만 확산-관류 불일치에 대한 정의, 즉 어떤 관류영상(Tmax, time to peak, mean transit time, cerebral blood volume, cerebral blood flow)을 기준으로 관류이상을 평가할 것인지, 어느 정도의 확산영상의 뇌허혈성 변화와 관류이상의 차이를 불일치로 정의할 것인지, 확산-관류 불일치 정도를 연구자가 직관적으로 결정할 것인지 아니면 기계적인 알고리즘을 이용할 것인지에 대해서는 아직도 연구마다 다른 방법을 사용하고 있고 또 이에 대한 합의가 이루어지지 못하였다. 또한 대부분의 연구가 자기공명영상 검사를 바탕으로 이루어지기 때문에 연구 목적이 아닌 실제적인 임상에 적용하기까지는 더 많은 연구가 필요한 상태라고 하겠다.

## 동맥내 혈전용해치료 및 기계적인 혈전제거술(Mechanical Thrombectomy)

동맥내 혈전용해치료는 혈관내로 직접 혈전용해제를 투여함으로써 적은 용량의 혈전용해제를 사용할 수 있고 높은 재개통률을 보인다는 장점이 있으나 아직까지는 대규모 연구로서 효과가 입증되지는 못하였다. Prourokinase를 사용한 PROACT-1, 2 연구에서 효과 및 안정성의 가능성이 제시되었지만 임상 3상 연구는 진행되지 않고 중단된 상태이다.<sup>4</sup> 기타 약물로는 urokinase, tPA 등이 동맥내 혈전용해치료로 이용되고 있다. 또한 빨리 치료할 수 있다는 정맥내 혈전용해치료의 장점과 재개통률이 높은 동맥내 혈전용해치료의 장점을 이용한 병합요법도 일부에서 시도되고 있다.<sup>28</sup> 급성 허혈성 뇌졸중 환자에서 기계적인 혈전제거술은 새로운 기구가 개발되어 임상연구가 시작되기 이전부터 동맥내 혈전용해치료를 가이드 와이어나 마이크로 카테터로 혈전을 여러 번 통과시키면서 혈전을 깨뜨려서 막힌 혈관을 재개통시키거나 혈전용해제의 투약 및 작용면적을 크게 하려는 방법으로서 많이 시도되었고 일부에서는 큰 직경의 카테터를 이용하여 흡인하는 방법도 시도되었다. 이러한 기계적인 혈전제거술의 기본 개념은 혈전의 크기가 클 경우에는 혈전용해제로만 혈전을 녹이는 것이 쉽지 않다는 점과 기계적인 혈전제거로 일부의 혈전을 제거할 경우 작아진 혈전은 투약한 혈전용해제나 내인적으로 작용하는 혈전용해작용에 의해서 보다 쉽게 제거될 수 있다는 점에 바탕을 둔다고 할 수 있다. 또한 급성 관상동맥 폐색의 치료 경향이 혈전용해제의 투약에서 일차적인 스텐트 삽입과 같은 기계적인 치료방법으로 바뀌는 점도 급성 뇌경색의 치료에 많은 영향을 준다고 생각된다. 그리고 새로운 약물을 개발하여 임상연구를 진행하여 승인 받는 것에 비해서 기계적인 장비를 개발하여 승인 받는 것이 비교적 쉽고 비용도 적게 든다는 점에서 많은 기계적인 혈전제거 장비 및 스텐트 등이 개발되어 임상연구가 시도되고 있다. 이러한 기계적인 혈전제거술은 정맥내 혈전용해치료의 사용가능 시간대를 벗어난 3시간 이후의 환자에서의 사용이 연구되고 있는데 치료시 발생할 수 있는 출혈성 부작용이 약물의 투여에 의한 경우보다 기계적인 혈전제거의 경우에 더 적을 것이라는 가정 하에서 치료가능 시간대를 넓히려는 시도라고 생각할 수 있다. 기계적인 혈전제거 장비로 개발되어 처음으로 시도된 연구인 MERCI, Multi MERCI 연구에서 증상 발현 후 8시간 이내의 뇌경색 환자 중 tPA 사용이 금기가 되었거나 혹은 혈관이 개통돼 않은 환자들을 대상으로 치료효과와 안정성에 대한 연구에서 높은 혈관 재개통률과 안정성을 입증하였다.<sup>10,11</sup>

그 밖에 Penumbra라는 혈전을 흡인해서 제거하는 장비,<sup>12</sup> Solitaire, Enterprise와 같은 스텐트를 일시적으로 사용하여 혈류를 재개통시킨 후 스텐트를 다시 제거하는 방법,<sup>9,13,15</sup> 영구적인 스텐트를 삽입하는 방법<sup>14</sup> 등의 임상연구가 발표되었다. 대부분의 연구들은 소규모의 환자를 대상으로 시도되었으며 높은 재개통률을 보여주고 있다. 그러나 폐색된 혈관의 재개통이 모든 경우에서 환자의 좋은 예후로 이어지지 않기 때문에 기계적 혈전제거술의 경우에도 모든 동맥 폐색 환자를 대상으로 할 것이 아니라 좀 더 세분화된 선정기준을 이용한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

정맥내 혈전용해치료가 급성 허혈성 뇌졸중의 치료로서 공인된 지 15년이 지났지만 아직까지는 획기적인 치료법을 찾지는 못하였다. 가장 최근의 추세는 여러 가지의 치료 방법(정맥내 혈전용해, 동맥내 혈전용해, 기계적 혈전제거)을 복합적으로 이용하고 또한 환자 개인의 차이를 다양한 영상 기법으로 찾아내서 맞춤 치료의 개념으로 치료가능 시간대를 넓히는 방법이 연구되고 있다. 향후 새로운 치료방법이 개발될 때 까지는 보다 많은 환자에서 혈전용해치료를 사용하기 위하여 일반인을 대상으로 한 교육, 환자 이송체계의 확립, 원격진료 등의 노력이 기울여져야 할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-7.
2. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274:1017-25.
3. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study investigators. *Lancet* 1998;352:1245-51.
4. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intraarterial prourokinase for acute ischemic stroke: the PROACT II study: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:2003-11.
5. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005;36:66-73.
6. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, Davalos A, Fiebach JB, Gruber F, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2009;8:141-50.
7. Haley EC Jr, Lyden PD, Johnston KC, Hemmen TM. A pilot dose-escalation safety study of tenecteplase in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:607-12.
8. Haley EC Jr, Thompson JL, Grotta JC, Lyden PD, Hemmen TG, Brown DL, et al. Phase IIB/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of a prematurely terminated randomized clinical trial. *Stroke* 2010;41:707-11.
9. Castaño C, Dorado L, Guerrero C, Millán M, Gomis M, Perez de la

- Ossa N, et al. Mechanical thrombectomy with the Solitaire AB device in large artery occlusions of the anterior circulation: a pilot study. *Stroke* 2010;41:1836-40.
10. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidell CS, Gobin YP, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005;36:1432-40.
  11. 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;39:1205-12.
  12. The Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The Penumbra Pivotal Stroke Trial. Safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 2009;40:2761-8.
  13. Kelly ME, Furlan AJ, Fiorella D. Recanalization of an acute middle cerebral artery occlusion using a self-expanding, reconstrainable, intracranial microstent as a temporary endovascular bypass. *Stroke* 2008;39:1770-3.
  14. Levy EI, Siddiqui AH, Crumlish A, Snyder KV, Hauck EF, Fiorella DJ, et al. First Food and Drug Administration-approved prospective trial of primary intracranial stenting for acute stroke: SARIS (stent-assisted recanalization in acute ischemic stroke). *Stroke* 2009;40:3552-6.
  15. Suh SH, Kim BM, Roh HG, Lee KY, Park SI, Kim DI, et al. Self-expanding stent for recanalization of acute embolic or dissecting intracranial artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:459-63.
  16. Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, Hennerici M, Lees KR, Mikulik R, et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol* 2010;9:866-74.
  17. 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;359:1317-29.
  18. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010;375:1695-703.
  19. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7:299-309.
  20. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006;60:508-17.
  21. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38:1655-711.
  22. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457-507.
  23. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, et al. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DE-DAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006;37:1227-31.
  24. Marder VJ, Jahan R, Gruber T, Goyal A, Arora V. Thrombolysis with plasmin: implications for stroke treatment. *Stroke* 2010;41:S45-9.
  25. Thijs VN, Peeters A, Vosko M, Aichner F, Schellinger PD, Schneider D, et al. Randomized, placebo-controlled, dose-ranging clinical trial of intravenous microplasmin in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2009;40:3789-95.
  26. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-74.
  27. Mishra NK, Albers GW, Davis SM, Donnan GA, Furlan AJ, Hacke W. Mismatch-based delayed thrombolysis: a meta-analysis. *Stroke* 2010;41:e25-33.
  28. IMS II Trial Investigators. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 2007;38:2127-35.