

80세 이상 급성기 허혈뇌졸중 환자에서 정맥내 혈전 용해 치료를 결정하는데 연관된 요인

한림대학교 의과대학 신경과학교실¹, 한림대학교 의과대학 강동성심병원 신경과², 울산대학교 의과대학 신경과학교실³, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 신경과학교실⁴, 경희대학교 의과대학 신경과학교실⁵, 제주대학교 의과대학 신경과학교실⁶, 서울대학교 의과대학 보라매병원 신경과⁷, 을지대학교 을지병원 신경과⁸, 인제대학교 부산백병원 신경과⁹, 인하대학교 의과대학 신경과학교실¹⁰, 서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 신경과¹¹, 인제대학교 일산백병원 신경과¹², 전남대학교 의과대학 신경과학교실¹³, 건국대학교 의과대학 신경과학교실¹⁴, 영남대학교 의과대학 신경과학교실¹⁵, 동국대학교 의과대학 신경과학교실¹⁶, 을지대학교 을지대학병원 신경과¹⁷, 순천향대학교 의과대학 신경과학교실¹⁸, 서울의료원 신경과¹⁹, 연세대학교 의과대학 신경과학교실²⁰, 동아대학교 의과대학 신경과학교실²¹, 서울대학교 의과대학 신경과학교실²²

정민경¹ · 김예림¹ · 김여진¹ · 오미선¹ · 유경호¹ · 이병철¹ · 이주현² · 권지현³ · 권순억⁴ · 허성혁⁵ · 최재철⁶ · 권형민⁷ · 박종무⁸ · 김응규⁹ · 나정호¹⁰ · 박희권¹⁰ · 배희준¹¹ · 한문구¹¹ · 홍근식¹² · 조용진¹² · 박만석¹³ · 조기현¹³ · 김한영¹⁴ · 이 준¹⁵ · 김동익¹⁶ · 이수주¹⁷ · 이경복¹⁸ · 박태환¹⁹ · 차명진²⁰ · 허지회²⁰ · 남효석²⁰ · 차재관²¹ · 김철호²² · 윤병우²²

The Factors Associated with the Decision of r-tPA Use in Acute Ischemic Stroke Patients Aged 80 Years or Older

Min-Gyeong Jeong¹, Yerim Kim¹, Yeo Jin Kim¹, Mi-Sun Oh¹, Kyung-Ho Yu¹, Byung-Chul Lee¹, Ju-Hun Lee², Jee-Hyun Kwon³, Sun Uck Kwon⁴, Sung Hyuk Heo⁵, Jay Chol Choi⁶, Hyung-Min Kwon⁷, Jong-Moo Park⁸, Eung-Gyu Kim⁹, Joung-Ho Rha¹⁰, Hee-Kwon Park¹⁰, Hee-Joon Bae¹¹, Moon-Ku Han¹¹, Keun-Sik Hong¹², Yong-Jin Cho¹², Man-Seok Park¹³, Ki Hyun Cho¹³, Hahn-Young Kim¹⁴, Jun Lee¹⁵, Dong-Eog Kim¹⁶, Soo Joo Lee¹⁷, Kyung Bok Lee¹⁸, Tai Hwan Park¹⁹, Myoung-Jin Cha²⁰, Ji Hoe Heo²⁰, Hyo Suk Nam²⁰, Jae-Kwan Cha²¹, Chul-Ho Kim²² and Byung-Woo Yoon²²

¹Department of Neurology, Hallym University College of Medicine, Anyang, ²Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, ³University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, ⁴Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, ⁵Kyung Hee University College of Medicine, Seoul, ⁶Jeju National University College of Medicine, Jeju, ⁷Seoul National University Boramae Hospital, Seoul, ⁸Eulji General Hospital, Eulji University College of Medicine, Seoul, ⁹Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, ¹⁰Inha University College of Medicine, Incheon, ¹¹Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, ¹²Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, ¹³Chonnam National University Medical School, Gwangju, ¹⁴Konkuk University School of Medicine, Seoul, ¹⁵Yeungnam University College of Medicine, Daegu, ¹⁶Dongguk University School of Medicine, Goyang, ¹⁷Eulji University Hospital, Eulji University College of Medicine, Daejeon, ¹⁸Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, ¹⁹Seoul Medical Center, Seoul, ²⁰Yonsei University College of Medicine, Seoul, ²¹Dong-A University College of Medicine, Busan, ²²Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Small proportions of all the elderly stroke patients receive recombinant tissue plasminogen activator (r-tPA) therapy, although old age is not a proven contraindication to intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. The purpose of this study was to identify reasons for exclusion from r-tPA therapy and factors associated with the decision of r-tPA use in elderly patients with acute ischemic stroke. **Methods:** From the acute stroke registries of 22 domestic university hospitals taking the r-tPA therapy from January 2007 to May 2010, we extracted data of all acute ischemic stroke patients who were aged 80

Received: July 4, 2011 / Revised: August 2, 2011 / Accepted: August 3, 2011

Address for correspondence: Byung-Chul Lee, MD, PhD, FAHA

Department of Neurology, Hallym Neurological Institute, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 896 Pyeongchon-dong, Dongan-gu, Anyang 431-070, Korea

Tel: +82-31-380-3741, Fax: +82-31-381-4659, E-mail: ssbrain@hallym.ac.kr

This study was supported by a grant of the KoreaHealthcare technology R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (A06-017).

or over and arrived within onset 3 hours. For all patients, we assessed the eligibility of r-tPA therapy using National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) r-tPA trial criteria. For eligible patients, we compared all clinical variables between patients who were treated with r-tPA and those who were not, and analyzed potential factors related to the decision of r-tPA use. **Results:** A total of 494 patients were included in this study. 255 patients (51.6%) were excluded by NINDS r-tPA trial criteria and the major reasons for exclusion were minor neurological deficit (53.7%) and clinical improvement (17.3%). Among 239 patients who were eligible for r-tPA, 162 (32.8%) patients received r-tPA and 77 (15.6%) did not. Multivariable analysis showed that younger age, shorter time-delay from onset to admission, non-smoker, no history of prior stroke, good pre-stroke functional status and severe initial neurological deficit were independently associated with the decision of r-tPA use in the elderly stroke patients predictors for r-tPA treatment. **Conclusion:** In very elderly patients, mild neurological deficit on arrival and rapid clinical improvement in neurological symptoms were the main reasons for exclusion from thrombolytic therapy. (Korean J Stroke 2011;13:79-84)

KEY WORDS: Stroke, Thrombolysis, Tissue plasminogen activation, Elderly, Exclusion

서 론

인구의 노령화가 급속히 진행되면서 허혈뇌졸중 환자의 평균 연령이 증가하고 있다.¹ 1996년 NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) 임상연구² 이후, 현재까지 급성 허혈뇌졸중의 치료로는 발병 3시간 이내 환자에게 정맥내 r-tPA (recombinant tissue plasminogen activator) 투여가 전 세계적으로 공인된 유일한 치료방법이다. 그러나 한국에서는 전체 허혈뇌졸중 환자의 2.1%만이 r-tPA를 투여 받는다는 보고가 있었으며,³ 고령환자의 경우 더욱 기피되는 경향이 있다.⁴

그러나 현재까지 고령 자체가 혈전 용해제 투여의 금기 사항이 된다면, 고령의 환자에서 출혈 경향이 더 높다는 명확한 근거는 없다.⁴⁻⁸ 또한, 여러 연구에서 고령 환자와 젊은 환자와의 임상 예후 비교에서 유사한 결과를 보여 고령 환자에서 혈전 용해제 투여는 안전하고 효용성이 있다는 결과도 발표되었다.^{4,6,7} 국내에서 시행한 단일 기관의 연구에서도 고령의 환자에게 뇌출혈이 더 많이 발생하지 않았고, 임상 예후에서도 80세 미만의 환자군과 유의한 차이가 없었다.⁸

그럼에도 불구하고 실제 임상에서는 고령 환자의 경우 정맥 내 r-tPA 혈전 용해제 치료에서 배제되는 경향이 있다. 현재까지 3시간 이내 내원한 허혈뇌졸중 환자들에서 r-tPA 투여를 하지 않은 원인에 대한 연구는 보고된 바 있으나,⁹⁻¹³ 80대 고령 환자에서 고령 자체 이외에 정맥내 r-tPA 투여를 하지 않는 다른 원인에 대한 연구는 매우 드물며, 더욱이 국내에서는 이에 대한 자료나 연구가 없었다.

본 연구에서는 허혈뇌졸중에 대한 정맥 내 혈전용해치료를 활발히 진행하고 있는 국내 대학병원에서 후향적 의무기록 자료 분석을 통하여, 80대 고령 환자들의 r-tPA 사용이 제외되는 이유와 및 치료 결정에 영향을 미치는 요인을 알아

보고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 2007년 1월부터 2010년 5월까지 국내 22개 대학병원에서 시행한 뇌졸중 자료은행에 등록된 환자의 임상자료를 바탕으로 하였다. 증상 발생 3시간 이내에 내원한 허혈뇌졸중 환자 중, 80세 이상의 고령 환자 531명을 대상으로 하였다. 이 중에서 증상 발생 시각 등 주요 변수 자료가 불충분한 37명은 연구 대상에서 제외하였다.

따라서, 총 494명(평균연령 86세, 범위 80-97세, 남자 33.7%)의 환자 중 NINDS 연구에 따른 r-tPA 사용 기준을 만족시키지 못하는 환자를 대상으로 제외기준 항목을 조사하였다. 또한, 내원 당시 NINDS r-tPA 사용 기준에 합당한 환자들을, 실제 r-tPA 사용했던 군과 사용하지 않았던 군으로 나누어 임상양상을 비교하였다. r-tPA 치료는 NINDS 연구에서 제안된 포함 기준에 합당한 환자들에 한해, 미국뇌졸중협회의 지침에 따라 동일한 프로토콜을 적용하였다.

대상환자의 연령, 성별, 뇌졸중 증상 발생시간, 내원시간, 내원 당시 NIHSS 점수를 조사하였으며, r-tPA 사용에 적합한 환자군은 동반질환(고혈압, 당뇨, 심장질환, 고지혈증), 뇌졸중 과거력, 내원 당시의 혈압 및 혈당, Trials of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)에 따른 뇌졸중의 원인적 아형 등을 조사하였다.¹⁴

허혈뇌졸중의 증상 발생시각은 환자나 목격자가 처음으로 신경학적인 이상을 인지한 시간으로 정의하였다. 만약 증상이 잠에서 깨면서 처음 인지되었거나, 목격자가 없는 경우에는 환자가 마지막으로 정상적인 모습을

보인 시각을 증상 발생시간으로 정의하였다.

동반질환의 정의는 다음과 같다.: 1) 고혈압은 안정 시 2회 이상 측정된 평균 혈압이 140/90 mmHg 이상이거나 고혈압 약물을 사용하고 있는 경우, 2) 당뇨병은 세계보건기구(WHO)의 정의인 75 g 경구당부하 검사 2시간 후 혈당이 200 mg/dL 이상 또는 미국당뇨병학회(ADA)의 진단 기준인 공복혈당 126 mg/dL 이상인 경우, 3) 고지혈증은 12시간 공복 정맥혈 콜레스테롤농도가 240 mg/dL 이상인 경우, 4) 허혈성 심장질환과 뇌졸중은 의사에게 진단받은 적이 있는 경우, 7) 심방세동은 12극 심전도 검사 후 의사에 의해 진단이 확인된 경우였다.

NINDS r-tPA 사용기준에 적합했던 환자 중 r-tPA 사용군과 비사용군 간의 인구통계학적인 특징 및 임상변수들을 비교하였다. 집단 간 비교는 변수의 성격에 따라 t 분석 또는 χ^2 분석을 사용하였다. r-tPA 사용 결정의 예측인자를 조사하기 위하여 로지스틱 회귀분석(multiple logistic regression analysis)을 시행하였고, 단변량 분석에서 $P < 0.10$ 로 통계학적 유의성을 보이는 임상 변수들을 다변량 회귀분석 모델에 포함하였다.

결 과

발병 3시간 이내 도착한 80세 이상의 고령 환자 494명 중 NINDS r-tPA 투여 적용기준을 만족시키지 못하는 환자가 총 255명(51.6%)이었고, NINDS r-tPA 투여 적용기준을 만족하는 환자 중 r-tPA를 사용한 예는 162명(32.8%)이었으며, r-tPA를 사용하지 않은 군은 77명(15.6%)이었다 (Figure 1).

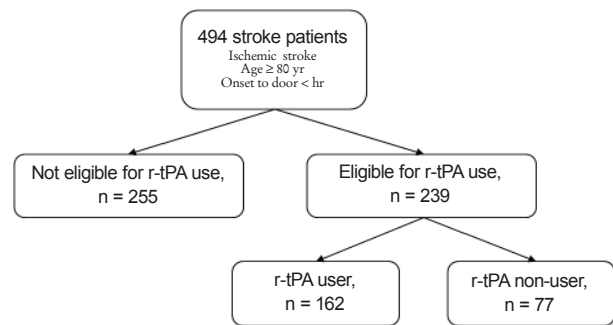


FIGURE 1. Flow chart of the patients aged 80 years or older admitted with an ischemic stroke.

TABLE 1. Number of patients with contraindications to r-tPA use (n=255)

Contraindications	n	% [*]
Minor and isolated neurological deficit (NIHSS≤4)	137	53.7
Rapid improving deficit	44	17.3
Markedly severe deficit increasing risk of thrombolysis	20	7.8
History of prior ICH	15	5.9
Multifobar infarction on brain image (>1/3 of hemisphere)	12	4.7
SBP>185 mmHg or DBP>110 mmHg	9	3.5
Severe deficits (NIHSS score>25)	8	3.1
Seizures with post-ictal residual neurological impairments	8	3.1
Coma or stupor	6	2.4
History of MI (less than 3 months)	3	1.2
History of prior stroke (less than 3 months)	2	0.8
Active internal bleeding in previous 3 weeks	2	0.8
Major operation in previous 2 weeks	2	0.8
Anticoagulant use and INR>1.5	2	0.8
Non-compressible arterial puncture in 7 days	1	0.4
Thrombocytopenia (platelet<100000/mm ³)	1	0.4
Blood glucose <50 mg/dL or >400 mg/dL	1	0.4
Symptoms and signs suggestive of SAH	0	0
Evidence of active bleeding or acute trauma	0	0
Heparin in 48 hours and abnormal aPTT	0	0
Hemorrhagic diathesis	0	0

* Percent do not total 100 because some patients had multiple contraindications.

r-tPA: reactive tissue plasminogen activator, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, ICH: Intracerebral hemorrhage, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, MI: myocardial infarction, INR: international normalized ratio, SAH: subarachnoid hemorrhage, aPTT: activated partial thromboplastin time

TABLE 2. Univariate analysis of demographic and baseline clinical characteristics between r-tPA group and non r-tPA group

	Non r-tPA (n=77)	r-tPA (n=162)	P value
Age, y	86.3±4.6	85.2±3.6	0.057 [†]
Gender (women), % (n)	70.1 (54)	69.8 (113)	0.953
Onset to visit time, min	106.6±46.7	67.6±37.52	<0.001 [*]
Hypertension, % (n)	70.1 (54)	77.2 (125)	0.241
Diabetes, % (n)	19.5 (15)	19.1 (31)	0.950
Hyperlipidemia, % (n)	18.2 (14)	13.6 (22)	0.353
Current smoker, % (n)	15.6 (12)	6.8 (11)	0.031 [†]
Atrial fibrillation, % (n)	42.9 (33)	49.4 (80)	0.345
Congestive heart failure, % (n)	5.2 (4)	10.5 (17)	0.176
Coronary artery disease, % (n)	3.9 (3)	9.9 (16)	0.110
Previous stroke, % (n)	31.2 (24)	18.5 (30)	0.029 [†]
Previous TIA [*] , % (n)	0 (0)	1.9 (3)	0.229
Previous use of anticoagulation [*] , % (n)	2.6 (2)	6.8 (11)	0.182
Previous use of anti-platelet, % (n)	27.3 (21)	29.0 (47)	0.781
Initial systolic blood pressure, mmHg	148.4 (±27.6)	145.9 (±24.4)	0.472
Initial diastolic blood pressure, mmHg	86.2 (±14.9)	81.1 (±14.7)	0.012 [‡]
Initial serum glucose, mg/dL	128.2 (±52.0)	140.3 (±50.3)	0.089 [‡]
Initial prothrombin time, INR	1.05 (±0.1)	1.1 (±0.2)	0.971
Initial neurological deficit, NIHSS			
median	11	15.5	<0.001 [*]
mean	11.5 (±6.9)	14.6 (±6.1)	
Pre-stroke functional status, mRS			
median	0	0	0.002 [‡]
mean	1.23 (±1.6)	0.6 (±1.2)	
Stroke subtype, % (n)			0.083 [‡]
LAA	24.7 (19)	24.8 (40)	
SVO	9.1 (7)	3.7 (6)	
CE	39.0 (30)	52.8 (85)	
ODE	0 (0)	1.2 (2)	
UDE	27.3 (21)	17.4 (28)	
Computerized activation system, % (n)	44.2 (34)	50.6 (82)	0.350
Center stratification; door to needle delay time			
50 %ile (<52 min)	50.6 (39)	48.8 (79)	0.785

^{*} Student's t-test, [†] χ^2 test, [‡] Linear-by-Linear association.

r-tPA: reactive tissue plasminogen activator, TIA: transient ischemic attack, NIHSS: National Institution of Health Stroke Scale, mRS: modified Rankin scale, LAA: Large artery atherosclerosis, SVO: small vessel occlusion, CE: cardioembolism, OD: other determined etiologies, UDE: undetermined etiologies

NINDS r-tPA 투여 적용기준을 만족하지 못한 255명의 환자들이 r-tPA 사용에서 제외된 이유는, 내원 당시 경미한 신경학적 장애(53.7%)가 가장 많았으며, 신경학적 증상의 급속히 호전(17.3%), 신경학적 장애가 매우 심하여 뇌출혈 위험이 높을 것으로 판단된 경우, 그리고 뇌출혈 과거력 등이었다(Table 1). NINDS 기준을 만족하지만 r-tPA를 사용하지 않은 77명은, 어떠한 이유로 사용하지 않았는지에 대해서는 조사하지 못하였다.

NINDS r-tPA 투여 적용기준을 만족하였던 239명을 r-tPA 사용군과 비사용을 나누어 비교하였을 때, r-tPA 사용군에서 발병 후 응급실 내원까지의 평균 소요시간이 짧고 ($P<0.001$), 흡연율이 낮고($P=0.031$), 과거 뇌졸중 병력이 적고($P=0.029$), 확장기 혈압이 낮았다($P=0.012$). 또한 r-tPA 사용군에서 뇌졸중 이전의 일상활동장애 정도(pre stroke modified Rankin Scale)가 양호하였고($P=0.002$) 급성 허혈 뇌졸중으로 인한 신경학적 결손 정도(NIHSS)가 더 심하였

TABLE 3. Multivariable logistic regression for exclusion from intravenous r-tPA thrombolysis

	Non r-tPA (n=77) vs. r-tPA (n=162)		P [†]
	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)	
Age, y		0.90 (0.83-0.98)	0.011
Gender (women), % (n)	1.02 (0.56-1.84)	0.49 (0.23-1.04)	0.064
Onset to visit time, min		0.98 (0.97-0.98)	<0.001
Current smoker, % (n)	0.40 (0.17-0.94)	0.17 (0.06-0.49)	0.001
Previous stroke, % (n)	0.50 (0.27-0.94)	0.43 (0.19-0.98)	0.044
Initial diastolic blood pressure, mmHg		0.99 (0.96-1.01)	0.200
Initial serum glucose, mg/dL		1.00 (1.00-1.01)	0.373
Initial neurological deficit, NIHSS		1.10 (1.04-1.16)	0.001
Pre-stroke functional status, mRS		0.69 (0.54-0.87)	0.002
Stroke subtype (TOAST)			0.800

* Adjusted for variables with unadjusted $P < 0.1$ from univariate analysis.

† Adjusted P values from multivariate logistic regression analysis.

r-tPA: recombinant tissue plasminogen activator, OR; odds ratio, CI: confidence interval, TOAST: trial of Org 10172 in acute stroke treatment

다($P < 0.001$) (Table 2).

r-tPA 사용과 관련된 요인들을 찾기 위한 다변량 분석에서는 젊은 연령(교차비 0.90, 95% 신뢰구간 0.83-0.98; $P = 0.011$), 짧은 내원 소요시간(교차비 0.98, 95% 신뢰구간 0.97-0.98; $P < 0.001$), 흡연력이 없는 경우(교차비 0.17, 95% 신뢰구간 0.06-0.49; $P = 0.001$), 뇌졸중의 병력이 없는 경우(교차비 0.43, 95% 신뢰구간 0.19-0.98; $P = 0.044$), 뇌졸중 발생 이전의 mRS가 좋은 경우(교차비 0.69, 95% 신뢰구간 0.54-0.87; $P = 0.002$), 그리고 내원 당시의 신경학적 결손정도(NIHSS)가 심한 경우(교차비 1.10, 95% 신뢰구간 1.04-1.16; $P = 0.001$)가 r-tPA 사용과 관련된 인자로 통계적으로 유의하였다(Table 3).

고 찰

급성기 허혈뇌졸중 환자들에게 혈전용해제 치료를 적극적으로 시행하여 좋은 임상적 예후를 도모하는 것은 매우 중요하다. 고령이 혈전용해제 투여의 절대적 금기사항이 아닌 이상, 고령 환자들에서 혈전용해제 치료를 보다 적극적으로 하기 위해서는 혈전용해제 사용에서 제외되는 현실적 이유들에 대해 분석하고 치료 방향을 결정하는 것이 중요하다.

3시간 이내에 내원한 환자 중 r-tPA 사용에서 배제된 사유에 대한 외국의 여러 연구들이 있었다.⁹⁻¹³ Barber의 연구에서 경미한 신경학적 장애(13.1%), 신경학적 장애의 호전(18.2%)이 가장 많았으며, 이외에도 병원 내 지연 등(16.9%)이 많은 수를 차지하였다.¹⁰ 그밖의 다른 연구에서도 경미한

신경학적 장애와 신경학적 장애의 호전이 대부분의 r-tPA 사용의 배제 이유로 조사되었다.^{11,13} 그러나, 이들 연구는 모든 연령을 대상으로 하였거나, 80세 이상의 고령환자는 제외하였다는 점에서 80세 이상의 고령환자들에서 r-tPA 사용을 하지 않는 사유를 알아보기에는 미흡한 연구들이다. 본 연구는 80세 이상의 고령 환자만을 대상으로 실시한 연구라는 점에서 이전 연구들과 차별화된다. 고령 인구의 뇌졸중의 예후가 좋지 않다는 연구들도 있지만, r-tPA 사용이 고령 환자군에서 득보다 실이 더 크다는 증거는 뚜렷하지 않다.⁴⁻⁸ 이전의 연구에서 r-tPA의 사용이 배제되는 이유 중 하나로 NINDS 연구의 r-tPA 사용 제외기준 외에 고령을 든 경우도 있었으나, 80세 이상의 고령인 환자들을 대상으로 r-tPA 사용군과 비사용군 간의 직접적 비교를 통해 r-tPA 사용의 예측인자를 분석한 연구는 없었다.

본 연구에서도 80세 이상의 고령 환자에서 r-tPA 사용이 배제되는 이유 중 신경학적 장애가 경미하거나(53.7%), 급속한 호전 양상을 보이는 경우(17.3%)로 신경학적 결손과 관련된 이유가 가장 많았다. 이는 모든 연령대 환자를 포함한, 기존 연구 보고들과 유사한 결과이다.^{9-11,13} 따라서 연령에 상관 없이 비슷한 금기 사항으로 r-tPA 사용에서 배제된다는 것을 알 수 있다.

본 연구 결과는, 80세 미만 환자를 대상으로 한 기존 연구와 유사하게 고령일수록, 내원 소요시간이 길수록 r-tPA를 사용하지 않으려는 경향성을 보였다.¹⁰ 고령이 r-tPA 혈전용해제 치료의 금기 사항이라는 명확한 근거는 없지만, 연령의 증가에 따른 불량한 예후에 대한 기존 연구 결과에 대

한 의료진의 인식으로 인해 고령 중에서도 연령이 높을수록 r-tPA 사용을 하지 않은 경향성을 보인 것으로 해석된다.¹⁵ 또한, NINDS 임상연구에서 발병 후 3시간 이내 치료가 공인되어 기한인 3시간에 가깝게 도착하는 환자일수록 r-tPA 사용에 대한 적극성이 줄어들 수 있으며, 흡연력이나 뇌졸중의 병력이 없고, 뇌졸중 발생 이전의 mRS가 좋은 경우에 그렇지 않은 환자와 비교하여 비교적 우월한 병전 건강 상태로 해석되어 의료진이나 보호자들의 r-tPA 사용 결정에 영향을 미칠 것으로 생각된다. 내원 당시의 심한 신경학적 결손 정도(높은 NIHSS 점수)를 보이는 경우는 가벼운 신경학적 결손 정도(낮은 NIHSS 점수)를 보이는 경우에 비해, 의료진이 보다 더욱 적극적인 치료 방법을 택하려는 경향을 보일 수 있고, 이것이 r-tPA 치료를 선택하는 데 영향을 줄 것으로 예상된다.

본 연구는 내원 당시의 의무 기록에 의존하여 진행된 후향적 연구였으므로 NINDS 적용기준 외 r-tPA 사용 결정의 주요인자로 고려될 수 있는, 보호자들의 동의 여부와 병원 내 검사 지연, 중증의 동반질환 병력은 조사할 수 없었다.^{9,12} 80세 이상의 고령 환자에서 r-tPA 사용이 보험으로 인정되지 않는 국내 의료보험 실정 또한 r-tPA 사용 결정에 영향을 미칠 수 있다. 병원별 r-tPA 보험심사 삭감 문제와 비보험의 경우 고가의 약제비를 전액 환자측이 부담해야 한다는 사실 등이 의료진이 r-tPA 투여 결정에 소극적인 입장이 되는 요인일 것으로 생각한다.

r-tPA 사용의 적합성 여부도 의무기록 자료를 근거로 조사되었으나, 해당 의무기록의 충실도를 평가할 수 없었으므로 r-tPA 사용 적합성 여부에 따른 환자군의 분류도 부정확할 수 있다는 한계점이 있다. 후향적 연구의 한계를 가지고 있지만, 본 연구는 우리나라 80세 이상의 고령 허혈뇌졸중 환자들을 대상으로 한 최초의 연구이고, 많은 환자 수의 다기관 연구 자료이다. 국내 고령 환자들의 r-tPA 사용 현실을 조사한 자료로서 향후 관련 연구의 기초 임상자료가 될 수 있을 것으로 기대한다.

결론적으로, 고령의 허혈뇌졸중 환자가 r-tPA 혈전 용해제 치료에서 배제되는 주된 이유는 내원 당시의 경미한 신경학적 장애나 신경학적 장애의 급속한 호전임을 알 수 있었다. 그리고 나이, 내원 지연시간, 흡연력, 뇌졸중의 과거력, 뇌졸중 발생 이전의 일상생활장애정도, 신경학적 결손 정도가 고령 환자의 r-tPA 사용과 연관된 인자였다.

중심 단어: 허혈뇌졸중, 혈전 용해 치료, 고령, 배제.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

1. Kim YE, Jeong MG, Oh MS, Chu MK, Yu KH, Ma HI, et al. The secular trends of clinical characteristics of ischemic stroke patient admitted to a university hospitals for 10 years periods (1999-2008). *Korean J Stroke* 2010;12:96-101.
2. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Generalized efficacy of t-pa for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-pa stroke trial. *Stroke* 1997;28:2119-2125.
3. Yu KH, Bae HJ, Kwon SU, Kang DW, Hong KS, Lee YS, et al. Analysis of 10,811 cases with acute ischemic stroke from Korean Stroke Registry: hospital-based multicenter prospective registration study. *J Korean Neurol Assoc* 2006;24:535-543.
4. Tanne D, Gorman MJ, Bates VE, Kasner SE, Scott P, Verro P, et al. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in patients aged 80 years and older: the tPA stroke survey experience. *Stroke* 2000;31:370-375.
5. Engelter ST, Reichhar M, Sekoranza L, Georgiadis D, Baumann A, Weder B, et al. Thrombolysis in stroke patients aged 80 years and older: Swiss survey of IV thrombolysis. *Neurology* 2005;65:1795-1798.
6. Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R, Kemp S, Wijman CA, Marks MP, et al; DEFUSE Investigators. Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke* 2007;38:2275-2278.
7. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 1997;28:2109-2119.
8. Cho AH, Lee IS, Han SJ, Shon YM, Kim BS. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke patients aged 80-years or older: a single center pilot study. *Korean J Stroke* 2010;12:102-105.
9. Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM. Why are stroke patients excluded from tPA therapy? *An analysis of patient eligibility. Neurology* 2001;56:1015-1020.
10. Hills NK, Johnston SC. Why are eligible thrombolysis candidates left untreated? *Am J Prev Med* 2006;31(Suppl 2):S210-S216.
11. Huang P, Chen CH, Yang YH, Lin RT, Lin FC, Liu CK. Eligibility for recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *Cerebrovascular Dis* 2006;22:423-428.
12. Cocho D, Belvis R, Marti-Fabregas J, Molina-Porcel L, Diaz-Manera J, Aleu A, et al. Reasons for exclusion from thrombolytic therapy following acute ischemic stroke. *Neurology* 2005;64:719-720.
13. Garcia-Moncó JC, Pinedo A, Escalza I, Ferreira E, Foncela N, Gómez-Beldarrain M, et al. Analysis of the reasons for exclusion from tPA therapy after early arrival in acute stroke patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:50-63.
14. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle IJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
15. Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* 2000;283:1145-1150.