



급성기 뇌졸중의 혈전용해치료

Thrombolytic Treatment of Acute Stroke

손 성 일 | 계명대학교 신경과 | Sung-Il Sohn, MD

Department of Neurology, Keimyung University School of Medicine

E-mail : docsohn@dsmc.or.kr

조 아 현 | 가톨릭대학교 신경과 | A-Hyun Cho, MD

Department of Neurology, The Catholic University of Korea, St. Mary's Hospital, Seoul, Korea

E-mail : ahyun@catholic.ac.kr

J Korean Med Assoc 2009; 52(4): 340 - 355

Abstract

For the patients suffering from acute ischemic infarct from abrupt occlusion of vessels, prompt reperfusion is necessary to save the ischemic penumbra, eventually leading to a good prognosis. Regarding this, intravenous (IV) recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) thrombolysis as a reperfusion therapy is the only approved method. The IV rt-PA therapy gives us a clinical benefit of 30% or more likelihood of favorable outcome compared to the placebo. However, there is about 6% symptomatic intracranial hemorrhagic risk. Therefore, prudent decision-making by selecting of indicated patients is the role of neurologists. Besides intravenous rt-PA thrombolysis, application of intra-arterial therapy or bridging concept of intra-arterial combined with IV rt-PA is promising. They showed better recanalization rate than that of IV therapy according to the controlled studies. Although the clinical evidence is lacking, they have been performed occasionally in well-facilitated institutions. The results of ongoing trials to support the clinical benefit of these active therapies are expected. In this article, we reviewed the major clinical trials for thrombolytic treatment of acute ischemic stroke and various trials which are under investigation for the extension of the time window for thrombolysis.

Keywords: Acute stroke; Thrombolysis; Tissue-plasminogen activator; Intra-arterial therapy

핵심 용어: 급성기 뇌졸중; 혈전용해술; 조직플라스미노겐활성제; 동맥내 치료

뇌졸중이란 뇌혈관 질환에 의해 발생한 신경학적 장애를 일컫는 말로, 허혈성 뇌경색과 뇌출혈로 크게 구분된다. 최근 노인 인구의 증가로 인하여 뇌졸중 치료와 예방의 중요성은 강조해도 지나치지 않는다. 이러한 환자를 볼 때 근거에 뒷받침한 입증된 치료를 하여 좋은 예후를 도모하는 것은 모든 뇌졸중 담당 전문의사의 주된 업무이다.

허혈성 뇌경색의 급성기에는 혈전(thrombosis) 및 색전(embolism)에 의해 혈관이 막힘으로써 허혈 조직의 중심

부위(ischemic core)에는 뇌경색이, 그 주변 부위에는 허혈성 반음영(ischemic penumbra)이 존재하게 된다. 허혈성 뇌경색의 치료 목표는 막힌 혈관을 개통함으로써 이러한 허혈성 반음영 조직을 되살리는 것이 목표이며, 혈전 용해술은 막힌 혈관의 개통을 돕는 적극적 치료이다. 반면 심각한 뇌출혈이 발생할 위험이 있는 치료이므로 치료 효과를 보기 위해서는 혈전 용해의 효과를 볼 만한 대상환자를 선별하여 치료하는 것이 중요하다. 혈전용해 치료의 하나로 정맥내

Table 1. Factors related to symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis or intra-arterial thrombolysis

Clinical (4~6, 53, 55, 56)	Old age Initial stroke severity Higher systolic blood pressure Higher body temperature Higher glucose level
Radiological (7, 8, 53, 57, 75)	
CT	Parenchymal hypoattenuation exceeding one third of middle cerebral artery territory on CT
MRI	Large ischemic lesion volume on baseline diffusion-weighted imaging Low apparent diffusion coefficient values Presence of leukoaraiosis Focal FLAIR hyperintensity within acute diffusion-weighted image lesions
Angiography	Tandem occlusion Poor collateral circulation
Procedural (53, 56, 58)	Higher urokinase dose Longer time to recanalization

recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) 치료는 1995년 NINDS rt-PA study 결과로 미국 FDA 공인을 받아 널리 사용되고 있다(1). 또한 정맥내와 동맥내 혈전용해치료의 병합치료(intravenous rt-PA combined with intra-arterial therapy)와 혈관내 혈전용해술(endovascular thrombolysis) 및 혈전제거술을 적용하여 치료를 받을 수 있는 대상환자가 많아 지고, 높은 재관류율을 보여주고 있다. 그러나 이러한 치료들이 아직 임상적 예후 면에서 정맥내 rt-PA 보다 우수하다고 할 수 없어 유용성에 대한 논란이 계속되고 있다.

정맥내 혈전용해술

1. 정맥내 혈전용해술의 임상적 근거

혈전용해술이란 막힌 혈관에 존재하는 혈전을 녹이는 치료로, rt-PA가 대표적 약물로 알려져 있다. Tissue plasminogen activator는 plasminogen을 plasmin으로 분해하며(catalyze), plasmin은 circulating fibrinogen과 fibrin을 쪼개어 섬유소 용해(fibrinolysis)를 한다. rt-PA란 DNA 재합성 기법으로 만들어진 recombinant plasminogen activator로 FDA 승인을 받아 상용화 되어 있고, 이러한 rt-PA를 사용하여 혈전용해치료를 하는 방법은 정맥내, 동맥

내 두 가지로 나뉜다.

1995년 발표된 NINDS rt-PA stroke study (randomized controlled study)를 통하여 624명의 급성 뇌경색 환자들을 대상으로 정맥내 rt-PA 혈전용해술 또는 위약 치료를 3시간 이내에 시행하여 그 효과 및 안전성에 관한 결과가 알려졌다. 그 결과, rt-PA를 쓴 그룹이 그렇지 않은 그룹에 비하여 좋은 임상적 예후(modified Rankin Scale [mRS] ≤ 1 , 일상생활이 독립적으로 가능하며 객관적 신경학적 장애가 없는 경우)를 가질 확률이 최소 30% 이상 높았다(Odds ratio 1.7, 95% 신뢰구간 1.2 to 2.6, $p=0.008$)(1). 동일 대상 환자군에서 치료 12개월 후 역시 그 효과는 동일하게 지속됨이 증명되었다(2). rt-PA 치료의 주된 합병증인 뇌출혈의 위험은 rt-PA를 사용한 그룹이 그렇지 않은 그룹에 비하여 약 10배 정도 높은 것으로 나타났으며(6.4% vs. 0.6%, $p<0.001$)(1), 치료 전 CT에서 심한 뇌부종이나 덩어리 효과(mass effect)가 있는 경우 중후성 뇌출혈(symptomatic hemorrhage)이 발생할 가능성이 높았다(3). 이외에 뇌출혈의 위험을 증가시키는 요인들로는 나이, 초기 뇌졸중의 중등도, 수축기 혈압, 초기 체온, 혈당 수치, CT 상 저음영 영역이 중뇌동맥 영역의 3분의 1 이상을 차지하는 경우, 확산강조영상에서 관찰되는 급성 뇌경색 병변의 부피가 큰 경우, 백색질 변성(leukoaraiosis)이 공존하는 경우가 보

Table 2. Summary of major clinical trials of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke

Year	NINDS (1) 1995	ECASS II (11) 1998	ATLANTIS (20) 1999	ECASS III (22) 2008
Study design	Placebo-controlled, double-blind randomized study	Placebo-controlled, double-blind randomized study	Placebo-controlled, double-blind randomized study	Placebo-controlled, double-blind randomized study
Subject number	624	800	613	821
Imaging method for decision	Exclusion ICH by CT	CT criteria	CT criteria	Exclusion ICH by CT
Initial NIHSS (median)	14	11	10	9
Time window	< 3 h	< 6 h	3~5 h	3~4.5 h
Thrombolysis method	IV rt-PA vs. placebo	IV rt-PA vs. placebo	IV rt-PA vs. placebo	IV rt-PA vs. placebo
Primary outcome	Global test statistic (Barthel index, mRS, NIHSS at 3 mo)	Disability at 3 mo (mRS 0~1)	NIHSS ≤ 1 at 3mo	Disability at 3 mo (mRS 0~1)
3mo mRS 0~1 (%)	39 vs. 26*	40.4 vs. 36.6	34 vs. 32	52.4 vs. 45.1*
Recanalization rate (%)	NA	NA	NA	NA
Symptomatic ICH (%)	6.4 vs. 0.6*	8.1 (PH2)	4.7 vs. 11.4*	7.9 (NINDS)
Mortality (%)	21 vs. 24	10.3 vs. 10.5	11.0 vs. 6.9	7.7 vs. 8.4

NIHSS, national institute of health stroke scale; rt-PA, recombinant tissue plasminogen activator; mRS, modified Rankin Scale; GCS, Glasgow coma scale; NA, non-applicable; PH, parenchymal hemorrhage.

*Comparison between treatment group and placebo group, statistical significance at $P < 0.05$.

고되었다(Table 1)(4~8). 뇌출혈 이외의 드문 부작용들로서, 전신 출혈, 심근 파열(myocardial rupture), 아나필락시스(anaphylaxis), 구설혈관부종(oro-lingual angioedema)가 보고 되었다(9, 10).

rt-PA의 또 다른 대규모 임상연구로는 ECASS, ECASS II study가 있는데 모두 rt-PA의 효과를 증명하지는 못했으나, 이는 rt-PA의 용량(1.1 mg/kg)과 주입 시간(6시간 이내)이 NINDS rt-PA study와 달랐기 때문으로 사료된다(Table 2)(11, 12). 그러나 사후 분석(post hoc analysis) 결과 3시간 이내 치료한 환자들에게서의 효과는 동일하게 입증되었다(13).

이후 지역사회를 기반으로 한 phase IV trials 즉, CASES, STARS, SITS-MOST에서도 역시 rt-PA의 효과와 안전성이 입증되었으며, 오히려 출혈의 위험이 기존의 연구결과

에 비하여 낮은 것으로 보고되었다(14~16).

rt-PA의 효과를 증대시키기 위한 방법으로 rt-PA 투여 후 기구나 약제를 추가로 투여하는 연구들이 있었다. 혈전의 노출 부위를 증가시켜 rt-PA와 혈전의 접촉을 증가시키기 위해, CLOTBUST 연구에서는 rt-PA 투여 후 도플러 초음파기계의 2MHz probe를 이용한 초음파를 2시간 동안 지속적으로 막힌 중대뇌동맥에 insonation하였다. 그 결과 대조군에 비하여 보다 나은 혈관재개통률을 보임을 증명하였다(17). 이후 발표된 메타 분석에서도 초음파를 겸한 rt-PA 치료가, 출혈의 위험은 높이지 않으면서 나은 혈관 재개통률을 보였다고 한다(18). 초음파를 이용한 혈전용해술은 동맥내 응급 혈관 시술이 불가능한 병원에서도 시도해 볼 수 있는 손쉬운 방법으로 정맥내 혈전 용해술의 혈관 개통 효

CLOBUST (17) 2004	DIAS II (30) 2009	EPITHET (35) 2008
Placebo-controlled, randomized study	Placebo-controlled, double-blind randomized study	Placebo-controlled double-blind randomized study
126	186	101
Exclusion ICH by CT	MRI or CT criteria	MRI criteria
16	9	13
< 3 h	3~9 h	3~6 h
IV rt-PA vs. IV rt- PA/Ultrasound	IV desmoteplase 90 ug/kg vs. 125 ug/kg vs. placebo	IV rt-PA vs. placebo
Complete recanalization, Dramatic clinical recovery	Global test statistic (Barthel index, mRS, GCS, NIHSS at 3 mo)	Infarct growth on imaging
42 vs. 29*	58 vs. 50 vs. 59	36 vs. 21
38 vs. 13 at 2h (TCD)*	NA	74 vs. 57
4.8 vs. 4.8 (NINDS)	3.5 vs. 4.5 vs. 0	7.7 vs. 0 *
29 vs. 5.5	11 vs. 21 vs. 6	25 vs. 14

과를 증대시키기 위한 보조적 방법으로 사용될 수 있겠다.

2. 정맥내 rt-PA 혈전용해술의 적응증과 약물주입법

2007년 American Heart Association guideline에서 제시된 rt-PA 치료의 적응증은 Table 3과 같다. 정확한 약물 치료방법은, rt-PA 0.9 mg/kg (maximum 90 mg)을 60 분 동안 정맥주입하며, 전체 용량의 10%는 초기에 점적주입한다. 정확한 판단하에 rt-PA를 신속히 투여하는 것도 중요하지만 약물주입이 시작된 후의 환자 관찰 및 적절한 처치는 치료 합병증 예방과 장기적 예후를 호전시키는데 중요한 역할을 한다. 따라서 이하의 사항들을 준수하여 치료에 임할 것을 추천한다(19).

- 중환자실 또는 뇌졸중 집중치료실로 입원시킨다.
- 첫 6시간 동안 30분 마다, 이후 18시간 동안 한 시간 마다 신경학적 상태를 확인한다.

- 심한 두통, 고혈압, 구토가 갑자기 나타날 때 약물 투여를 중단하고 CT 검사를 한다.
- 혈압측정을 약 주입 후 첫 2시간 동안은 매 15분 마다, 이후 6시간 동안은 30분 마다, 이후 16시간 동안은 1시간 마다 시행한다.
- 수축기 혈압 180 mmHg 이상이거나, 확장기 혈압 105 mmHg 이상일 경우 항고혈압 제제를 사용하여 그 이하 수준으로 낮춘다.
- 비위관, 도뇨관, 동맥압 측정을 위한 관 삽입은 약물 투여 후 24 시간 동안 가능한 하지 않는다.
- 치료 24시간 후 CT를 촬영하여 결과를 확인한 후 항응고제 및 항혈소판제를 사용한다.

3. 혈전용해술의 치료 가능한 시간을 연장하기 위한 시도

급성기 뇌졸중 환자를 대상으로 rt-

PA를 사용하여 임상적으로 유용한 효과를 보여주었지만, 3시간 이내 약물 주입이 필요하므로 증상발생 후 최소 2~2.5시간 이내에 내원한 소수의 환자만이 rt-PA 치료의 대상이 된다. 그러므로 치료 가능한 시간을 연장하기 위한 다양한 방법들이 시도되어오고 있다.

(1) Standard rt-PA therapy with expanding entry criteria

치료시간을 연장하여 3시간에서 5시간까지 rt-PA 치료를 시도한 ATLANTIS 연구에서는 90일째 임상호전이 양 그룹에서 차이를 보이지 않았으며 치료군에서 중후성 뇌출혈이 유의하게 많았다(Table 2)(20). 그러나 이 연구를 포함하는 여섯 개의 무작위 임상연구를 분석한 pooled analysis에서는 181분에서 270분 이내 치료한 군에서 좋은 임상적 예후(mRS≤1)에 대한 odds ratio가 1.4 (1.05~1.85 for those treated within 181~270 min)로 3시간 이후로 치료가 가능시

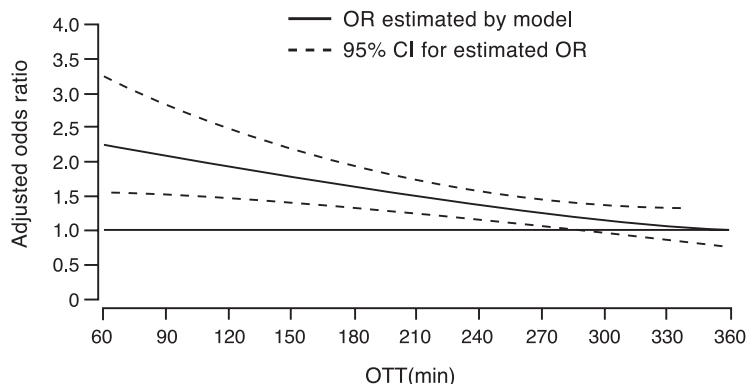


Figure 1. Model estimating odds ratio for favorable outcome at 3 months in rt-PA-treated patients compared with controls by onset to treatment (OTT, min). Lancet 2004; 363: 768-774.

간이 연장될 수 있는 가능성을 보여주었다(Figure 1)(21). 이를 바탕으로 치료 가능 시간연장을 위한 임상연구가 다시 진행되었고, 최근 발표된 ECASS III 연구에서는 정맥내 rt-PA 치료를 3시간에서 4.5시간까지 연장시행하여 위약 대조군과 비교한 결과 유의하게 치료군에서 좋은 예후를 보여주었다(Odds ratio 1.34, 95% 신뢰구간 1.02~1.76, $p=0.004$)(22). 위 연구 결과가 발표됨으로써, 향후 정맥 혈전용해치료의 적용 시간이 확장되어 보다 많은 환자들이 rt-PA 치료를 받을 수 있을 것으로 기대되는 바이다.

치료 시작 시간과 임상적 예후와의 연관성을 보기 위한 subgroup analysis에서, 90분 이내 치료한 군은 3개월째 좋은 임상적 예후를 보일 odds ratio가 2.11 (95% 신뢰구간 1.33 to 3.55)이었고, 90분에서 180분 사이에 치료한 군은 1.69 (95% 신뢰구간, 1.09 to 2.62)로 빠른 치료일 수록 좋은 예후와 관련을 보였다(Figure 1)(21, 23). 그러므로 환자가 병원에 도착하였을 때, 보다 빠른 치료가 중요하다는 것을 다시 확인하였고, ECASS III 연구 결과가 의료진의 머뭇거릴 시간의 연장이 아니라는 것을 명심하여야 한다.

(2) Use of alternating thrombolytic agents

rt-PA 이외의 혈전용해제로서, 재관류의 개선 및 치료시간의 연장을 위한 연구들이 시도되었다. 증상 발생 4시간 이내 및 6시간 이내 환자를 대상으로 Streptokinase을 이용한 임상연구에서 유의한 출혈의 증가로 연구가 중단되었다(24~27). Urokinase (UK) 정맥 주사치료는 체계적 연구가

된 바가 없다. Tenecteplase는 dose escalation study가 끝난 후 열공성 뇌경색 환자를 대상으로 24시간까지 내원한 환자를 대상으로 pilot study를 진행 중이다(28). 높은 fibrin specificity, 긴 반감기와 신경독성이 없는 것으로 알려진 desmoteplase는 MRI 소견을 바탕으로 한 선택기준 (MRI based inclusion criteria)을 사용하여 치료 가능 시간을 9시간까지 연장하여 효과를 증명한 preliminary study가 발표된 후 제 3상 임상시험이 진행되었으나 그 효과를 증

명하는 데 실패하였다(Table 2)(29~31).

혈전용해제는 아니지만 급성기 뇌졸중 치료에 시도된 약물로 Glycogen IIb-IIIa inhibitor인 abciximab을 뇌졸중 발생 5시간 이내 치료에 사용하여 그 효과를 입증코자 하였으나, 높은 중후성 출혈률(5.5% vs. 0.5%, $p=0.002$)로 인하여 연구가 조기 중단되었다(32).

(3) Use of imaging techniques to assess the presence of penumbra

혈전용해술의 효과는 허혈성 반응영의 존재 여부와 관계가 있고, 시간이 지날수록 이러한 소생가능한 (salvageable) 허혈성 반응영의 영역은 줄어든다(33). 그러나 3시간 이후에도 이러한 허혈성 반응영이 여전히 존재하는 환자들에서는 혈전용해술의 효과를 기대해 볼 수 있다. 이러한 이론적 바탕 하에 echo planar MRI (diffusion-weighted MRI, perfusion-weighted MRI)를 이용하여 허혈성 반응영이 존재하는 적절한 환자를 선택하고 혈전용해술을 시행하기 위한 시도가 있어 왔다. 관류강조영상에서 이상은 있으나 확산강조영상에서 정상적인 부분을 불일치(mismatch) 영역이라고 하며 이 영역을 허혈성 반응영으로 추정한다. 이러한 불일치 영역이 있는 경우 재관류 치료의 효과를 볼 것이라는 주장이 몇몇 연구결과 제시되고 있다(DIAS, DEDAS, DEFUSE, EPITHET)(29, 30, 34~36). 최근 발표된 EPITHET 연구(35)에서는 3시간에서 6시간 사이의 환자들을 대상으로 정맥내 rt-PA 치료와 위약 대조군 연구를 하

Table 3. Characteristics of patients with ischemic stroke who could be treated with rt-PA

Diagnosis of ischemic stroke causing measurable neurological deficit
The neurological signs should not be clearing spontaneously
The neurological signs should not be minor and isolated
Caution should be exercised in treating a patient with major deficits
The symptoms of stroke should not be suggestive of subarachnoid hemorrhage
Onset of symptoms < 3 hours before beginning treatment
No head trauma or prior stroke in previous 3 months
No myocardial infarction in the previous 3 months
No gastrointestinal or urinary tract hemorrhage in previous 21 days
No major surgery in the previous 14 days
No arterial puncture at a noncompressible site in the previous 7 days
No history of previous intracranial hemorrhage
Blood pressure not elevated (systolic < 185 mmHg and diastolic < 110 mmHg)
No evidence of active bleeding or acute trauma (fracture) on examination
Not taking an oral anticoagulant or, if anticoagulant being taken, INR \leq 1.7
If receiving heparin in previous 48 hours, aPTT must be in normal range
Platelet count \geq 100,000 ³ /mm
Blood glucose concentration \geq 50 mg/dL (2.7 mmol/L)
No seizure with postictal residual neurological impairments
CT does not show a multilobar infarction (hypodensity > 1/3 cerebral hemisphere)
The patient or family members understand the potential risks and benefits from treatment

INR indicates international normalized ratio; aPTT, activated partial thromboplastin time.

였으며 불일치 영역이 있는 환자군에서 보다 나은 혈관재관류를 보였다(Table 2).

발생시각이 불분명한 환자들, 대표적으로 기상 시 발견된 뇌졸중 환자들에 대한 연구로서 AbeSTT-II에서는 발견 3시간 이내 abciximab 치료를 한 결과 치명적 출혈율이 높았고(13.6% vs. 4.5%), 임상적 예후도 좋지 않았다(37). 그러나 발생시각이 불분명한 환자들을 대상으로 MRI 기준을 적용하여 혈전용해술을 시행한 연구 결과에서는 발생시각이 분명한 기존환자의 결과와 비교하더라도 출혈의 위험(6.3% vs. 5.8%) 및 임상적 예후가 차이가 없었다(38). 따라서 향후 3시간이 지난 환자를 대상으로, MRI 소견을 바탕으로 하여 신중한 선별요건을 적용한, 혈전용해술에 대한 보다 체계적 연구 결과가 필요한 상태이다.

정맥과 동맥내 혈전용해술의 병합치료

현재까지 체계적 연구결과를 바탕으로 한 혈전용해술의 방법은 정맥내 rt-PA 혈전용해술 뿐이다. 하지만 혈전이 존

재하는 병변 부위의 혈관으로 직접 혈전용해제를 투여할 수 있다면, 보다 효과적이면서 선택적으로 약물이 투여될 수 있으므로, 높은 혈관 재개통율과 보다 나은 임상적 예후를 기대할 수 있겠다(39). 따라서 정맥내 혈전용해술만으로 혈관 재개통이 되지 않고 임상적 호전이 없는 환자에 있어서 이러한 적극적 방법을 함께 고려할 수 있다.

이미 기존의 emergency management of stroke (EMS) 연구에서(2) 중상 발생 3시간 이내에 정맥내/동맥내 병합 혈전용해술(combined IV/IA Thrombolysis)

과 단순 동맥내 혈전용해술을 비교한 결과, 3개월째 임상적 예후는 동일하였으나 정맥내/동맥내 병합 혈전용해술에서 보다 나은 혈관 재개통률($p=0.03$)을 보였다. 이로써, 정맥내/동맥내 혈전용해술의 병합치료의 안전성과 실행가능성(feasibility)을 증명하였다. 그 효과와 관련하여서는 open labeled singlearm pilot study인 Interventional management of stroke (IMS) 연구에서 정맥내/동맥내 병합 혈전용해술이 NINDS rt-PA 연구의 위약대조군에 비하여 나은 임상적 예후를 보여주었다(40). IMS 연구에서의 중후성 뇌출혈의 발생은 6.3%로 NINDS rt-PA group에서의 발생률과 비슷하였다. 현재 무작위 대조군 연구인 IMS III 연구에서 정맥내/동맥내 병합 혈전용해술과 정맥내 혈전용해술을 비교하는 연구를 진행하고 있는 상태이다.

정맥내 혈전용해술의 장점인 빠른 치료, 접근 용이성을 유지하면서, 또한 동맥내 혈전용해술의 단점인 시간적 지연을 극복하기 위하여 병합치료는 새로이 대두되고 있으며, 그 임상적 효과의 입증을 기다리고 있다. 아직 무작위 배정 대조군 연구결과는 없지만 이러한 이론적 근거를 바탕으로

Table 4. Summary of major prospective trials for combined intravenous/intra-arterial thrombolysis and endovascular treatment of acute ischemic stroke

Year	PROACT II (47) 1999	MELT (48) 2007	EMS (76) 1999	IMS II (41) 2007
Study design	Placebo-controlled, open label randomized study	Placebo-controlled randomized study	Placebo-controlled, double blind randomized study	Open labeled single arm study
Subject number	180	115	35	81
Initial NIHSS (median)	17	14	16	19
Time window	< 6 h	< 6 h	< 3 h	< 3 h
Treatment methods	IA pro-UK	IA urokinase	IV rt-PA/ IA rt-PA vs. IV placebo/IA rt-PA	IV rt-PA/IA rt-PA
Primary outcome	Disability at 3 mo (mRS 0~2)	Disability at 3 mo (mRS 0~2)	NIHSS ≥ 7 at 7~10 days	Disability at 3 mo (mRS 0~1) 33%
3mo mRS 0~2 (%)	40 vs. 25*	49.1 vs. 38.6	47.1 vs. 66.6	43
Recanalization rate (TIMI 2, 3) (%)	66 vs. 18*	73.7	54 vs. 10	56
Symptomatic ICH (%)	10 vs. 2	9 vs. 2	11.8 vs. 5.5	9.9
Mortality (%)	25 vs. 27	5.3 vs. 3.5	29 vs. 5.5	16

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale, mRS: modified Rankin Scale, TIMI: Thrombolysis in myocardial infarction, ICH: Intracerebral hemorrhage.

*Comparison between treatment group and placebo group, statistical significance at $P < 0.05$.

하여 몇몇 기관에서는 정맥내/동맥내 혈전용해술의 병합치료를 적극적으로 시행하고 있기도 하다.

IMS 연구에서의 정맥내/동맥내 병합치료의 치료지침은 다음과 같다(40, 41). NINDS rt-PA 혈전용해치료의 적응증(Table 3)에 해당되는 환자의 경우 NIHSS 10점 이상이면 정맥내 rt-PA는 0.6 mg/kg를 주되 전체의 15%를 점적 주사 후 나머지 용량을 30분에 걸쳐 정맥 주입한다. 이후 즉시 혈관조영술을 실시하여 혈관을 막고 있는 혈전이 관찰될 경우 rt-PA로 동맥내 혈전용해술을 시행한다. 이 연구에서는 전체 rt-PA 용량을 82 mg으로 제한하였다. 현재 임상적 근거가 부족하여 정맥내/동맥내 병합 혈전용해술의 정확한 치료방법에 대한 기준제시는 아직 없으나 IMS 연구의 치료지침을 참고로 하여 각 기관별 상황에 따른 적용 기준을 마련하여 시행해 볼 수 있겠다.

동맥내 혈전용해 및 제거술

급성기 뇌졸중 치료에서 정맥내 혈전용해제인 rt-PA가 최선의 방법으로 인정받고(1) 사용되고 있으나 재개통률은

20~40%이고(17, 40, 42, 43), 증상 발생 3시간이 지나면 적용할 수 없다는 한계점이 있다. 1980년대 초에 동맥내 도관을 삽입하고 UK를 혈전 주위에 국소적으로 주입하는 동맥내 혈전용해술이 소개된 후 적극적인 재개통 시키는 방법으로 사용되기 시작하였다(44). 동맥내 혈전용해술의 장점은 혈관조영술을 통해 막힌 혈관의 위치, 혈전의 길이 및 측부순환 정도를 직접 관찰하면서 재개통 시도를 할 수 있으므로 재개통률을 높일 수 있고, 약제의 사용을 최소한으로 줄일 수 있으므로 약제에 의한 전신적인 부작용을 최소화 할 수 있다. 그러나 동맥내 치료를 시행하기 위해서는 준비 시간이 많이 소요되고, 중재시술을 위한 뇌졸중팀의 전문적인 인력들과 고가의 의료장비가 필요하다. 또한 혈관조영술이 침습적인 방법이고 조영제를 사용하고, 때로는 전신마취가 필요하므로 이로 인한 부작용이 발생할 수 있고, 혈관내에서 도관의 조작으로 인한 부작용이 발생할 가능성이 있다는 단점이 있다.

현재는 급성기 허혈성 환자의 막힌 혈관에 대해 재개통을 위해 혈전용해제를 이용한 혈전용해술 뿐만 아니라 도관 및 기구를 이용하여 혈전의 분쇄, 포획 또는 흡입술들이 시행되고 있으므로 현재의 급성기 뇌경색의 동맥내 치료를 이러

MERCI (59) 2005	Multi-MERCI II (60) 2006	PENUMBRA (62) 2008
Single arm, multicenter study	Single arm, multicenter study	Single arm, multicenter study
151	111	20
20	19	21
< 8 h	< 8 h	< 8 h
MERCI concentric retriever device	MERCI concentric retriever device with or without IV rt-PA	Penumbra embolectomy device
Disability at 3 mo (mRS 0~2), recanalization	Disability at 3 mo (mRS 0~2), recanalization	Disability at 1 mo (mRS 0~2), 45%
27.7	34.3	NA
48	69.4	100 (82)
7.8	9.0	10
37.1	29.7	45

한 치료를 총칭하여 급성 허혈성 환자에 대한 동맥내 또는 혈관내 치료 (intra-arterial or endovascular treatment)로 표현하고 있다(45, 46).

1. 약물적 혈전용해술

동맥내 혈전용해제 사용은 시행하는 센터나 시술자에 따라 방법이 다르고, 결과도 다양하였다. 그래서 동맥내 혈전용해제 사용에 대한 안정성이나 효과에 대한 검증을 위해 잘 계획된 임상시험이 필요하였다. 이전 연구를 바탕으로 혈전용해제 용량 및 대상환자 선정 기준을 정리하여 무작위, 랜덤화, 이중맹검법을 이용한 PROACT (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism) II 연구가 1999년에 발표되었다(47). 이 연구는 UK 전구물질인 pro-UK (Prolyse)을 이용하였고 증상 발생 6시간 이내, 혈관조영술상 혈관폐쇄가 진단된 환자 180명을 대상으로 헤파린 사용군과 비교하였다. 먼저 헤파린 2,000 U를 한꺼번에 투여 후, 헤파린을 시간당 500 U를 지속적으로 주입하면서 Pro-UK를 혈전 앞에서 시간당 4.5 mg씩 2시간에 걸쳐 주입하는 것을 원칙으로 하고 기계적인 조작은 최소한으로 하였다. 그 결과 조기 개통률이 치료군 66%, 대조군 2%로 관찰되어, Pro-UK 치

료군에서 절대효과 15%, 상대효과 58%의 현저하게 우수한 개통률을 보였다. 그러나 출혈성 변화는 치료군에서 많았다. 1차 유용성 평가지표인 3개월 mRS 2점 이하는 대조군에 비해 치료군에서 유의하게 높았다(Table 4). 그러나 FDA에서 유용성을 확인하기 위해 보다 많은 대상자군을 요구하여 pro-UK를 이용한 혈관내 혈전용해술에 대해 사용 승인이 유보되어 그 후 대중화가 되지 못했다. 그러나 현재까지 허혈성 뇌졸중 환자에서 동맥내 혈전용해술을 시행하는데 있어서 이 연구는 중요한 지침이 되고 있다.

우리나라를 포함하여 일본에서는 pro-UK가 시판되지 않았기에 동맥내

혈전용해술에서 UK 또한 rt-PA를 약제로 사용한다. 일본에서 증상 발생 3~6시간 이내의 114명의 환자를 대상으로 UK를 이용한 동맥내 혈전용해술에 시행하였다(48). 먼저 헤파린 5,000 U를 한꺼번에 투여 후 혈관 조영술을 하여 UK를 5분에 걸쳐 120,000 IU를 주는 것을 반복하여 600,000 IU까지 주었고 기계적인 조작은 허가하지 않았다. 결과적으로 1차 유효성 평가변수가 3개월 mRS 0~2점이었는데 통계적 유의성을 입증하지 못하였지만 3개월째 mRS 0~1점과 NIHSS 0~1점의 환자의 분포는 치료군에서 유의하게 높았다. 뇌출혈 빈도가 9%로 대조군 2% 비해 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다. 그러므로 6시간 이내 동맥내 UK 사용이 환자의 임상적 예후를 향상시킬 수 있는 방법이 될 수 있을 것이다.

후순환계 뇌혈관의 폐쇄로 허혈성 뇌경색이 발생한 경우 높은 사망률을 가지고 심각한 후유증을 가진다. 기저동맥이 폐쇄된 경우의 혈전용해술의 메타 분석에 의하면 정맥내 혈전용해술과 동맥내 혈전용해술을 비교하면 사망이나 심각한 후유증(78% vs. 76%, $P=0.82$) 유무는 비슷하나, 재관류율(53% vs. 65%, $P=0.05$)은 동맥내 혈전용해술에서 의미있게 높았다. 후순환계는 다양한 측부순환이 발달되어 있

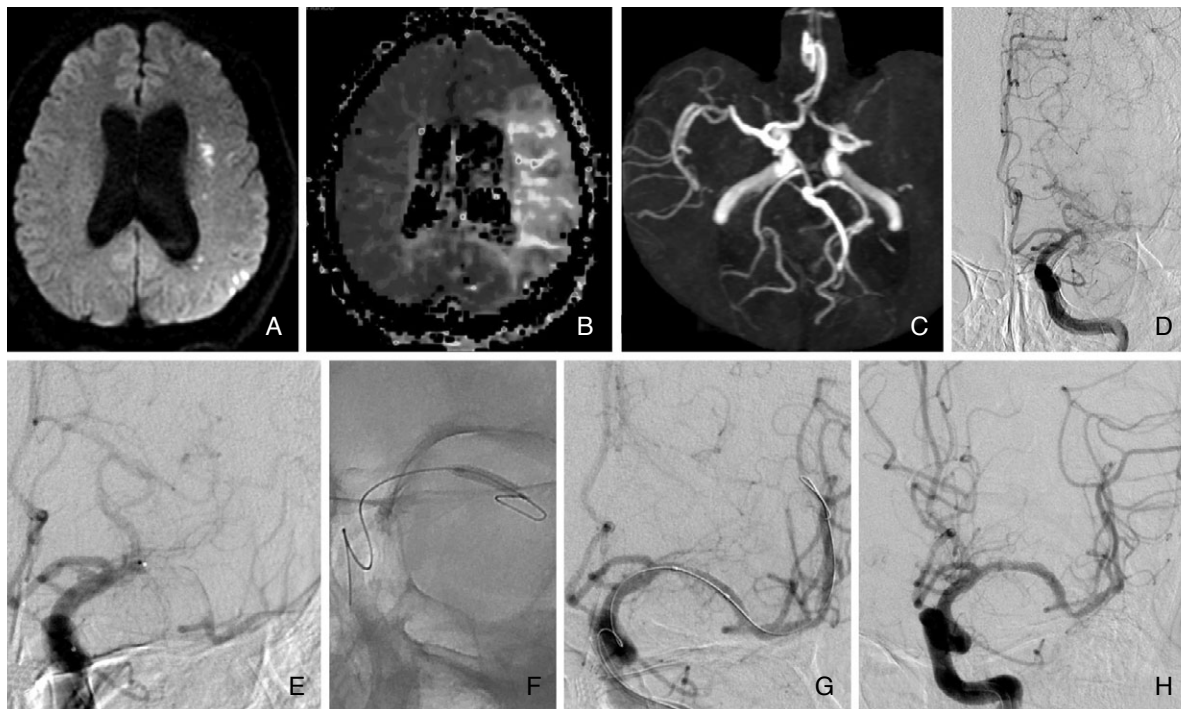


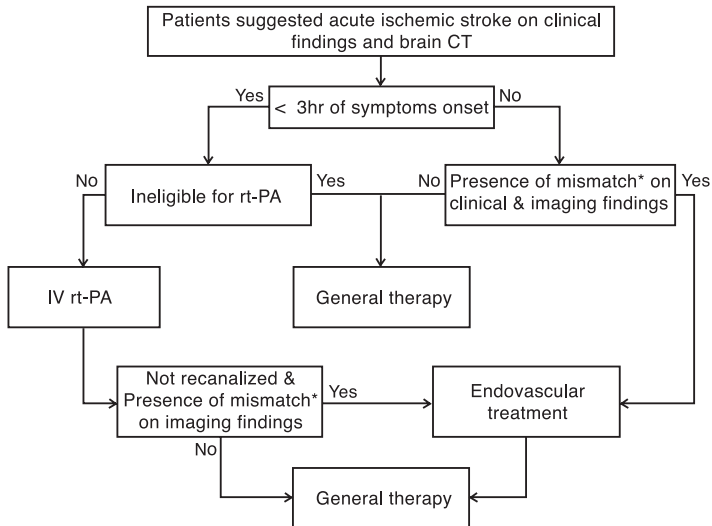
Figure 2. A 55-year-old man was admitted with a sudden onset of right hemiplegia and global aphasia within 5 hours after symptom onset. There was large diffusion-perfusion mismatch because diffusion-weighted image showed multiple small lesions on the left middle cerebral artery (MCA) territory (A) and perfusion-weighted image showed large perfusion defects on the left MCA territory (B). MR angiography demonstrated occlusion of the M1 portion of left MCA (C). Emergent conventional angiography was performed revealing the proximal portion of the left MCA (D). Through the microcatheter, 200,000 IU of urokinase was infused and followed by mechanical disruption of the clot using a micro-guide wire was done (E). Although slight recanalization was achieved after intra-arterial thrombolysis, the MCA was reoccluded within 10 minutes. Although we attempted to recanalize by use of balloon catheter (F), improvement of flow was not seen. After placement of coronary stent across clot followed by infusion of 14 mg of abciximab (G), the MCA was kept up the good flow (H). His symptoms were completely recovered after 3 days.

기에 장시간 뇌세포가 손상되지 않고 penumbra 영역을 유지하는 경우가 있다. 후순환계 뇌혈관 폐쇄에서 증상발생 12~24시간까지 치료를 하여 효과가 있었다는 연구들이 있었고(49~51), EKOS MicroLys 도관(EKOS Corp, Bothell, WA, USA)과 도관 끝에 초음파를 같이 사용하는 연구에서는 증상발생 24시간까지 환자도 치료를 시도하였다(52). 그러므로 기저동맥의 폐쇄로 급성기 뇌경색 증상이 발생할 경우 뇌영상을 통해 환자를 잘 선별한다면 증상발생 최소 12시간까지 치료가 가능 시간을 연장할 수 있을 것이다.

동맥내 혈전용해술의 가장 큰 부작용은 출혈성 변성이다. 그러나 중후성 뇌출혈의 빈도를 정맥내 혈전용해술과 비교하면 빈도는 다소 많으나 유의성 있게 차이는 나지 않는다.

현재까지 알려진 동맥내 혈전용해술과 연관된 출혈인자를 정리하였다(Table 1)(53~57).

최근 동맥내 혈전용해술을 시행한 27개 연구, 1,137명에 대해 메타 분석이 시행되었다(58). 이 분석에서는 나이와 NIHSS 점수를 통계학적으로 조절하고, 급성기 뇌경색의 자연적 운명(natural history)의 예측 모델들을(prognostic models) 만들어 이와 대항하여 동맥내 혈전용해술의 치료 결과를 비교하였다. 급성기 동맥내 혈전용해술은 급성기 뇌경색의 자연적 운명에 비해 사망은 - 51%에서 24.6%, 좋은 임상적 예후는 - 30.8에서 28.7%으로 매우 범위의 다양한 결과를 보여 주었다. 이 모델을 통한 분석에서 혈전용해제의 용량을 적게 사용하는 것이 좋은 임상적 예후와 연관되



*Perfusion area 20% greater than diffusion area or NIHSS score ≥ 8 and diffusion-imaging lesion $\leq 25 \text{ cm}^3$

Figure 3. Proposed algorithm for treatment of patients with acute ischemic stroke.

어 있었다. 또한 단일 연구와 반대로 나쁜 임상적 예후나 높은 사망률이 낮은 NIHSS 점수와 연관성을 보였다. 이런 분석 결과는 동맥내 혈전용해술을 시행할 환자를 선택할 때 NIHSS 점수가 높은 환자를 대상으로 하여야 하겠고, 낮은 NIHSS 점수를 가진 환자지만 향후 NIHSS 점수가 나빠질 것이라고 예상되어 시행하는 것은 유보하는 것이 바람직할 것으로 추정할 수 있다.

2. 기구적 방법들

(1) MERCI and multi-MERCI Clot Retriever

동맥내 혈전용해제 주입은 출혈성 가능성 있는 전신적 상태나 질환이 있으면 사용할 수 없고, 뇌경색 영역에 출혈성 변성의 가능성을 높인다. PROACT II 연구와 같이 2시간에 걸쳐 혈전용해제를 주입하는 것은 개통까지 시간이 많이 소모된다. 뇌손상을 최소화하기 위해서는 치료 시점 보다 개통의 시기가 빨리 이루어지는 것이 중요하다. 개통을 빨리하기 위해 직접 혈전을 제거하는 기구(device)들이 개발되었다. 2005년 처음으로 FDA 승인을 받은 혈전제거 기구가 MERCI Clot Retriever (Concentric Medical Inc, Mountain View,

CA, USA) 이다. MERCI retriever 시스템은 나선형 끝을 가진 미세도관으로 도관이 혈전을 통과하여 나선형으로 혈전을 잡아채어 꺼내는 기구이다.

MERCI 기구로 증상 발생 8시간 이내의 다양한 급성 경동맥 및 뇌혈관을 폐색을 가진 환자들을 대상으로 혈전을 제거하는 연구가 발표되었다(59~61). 141명의 폐색 환자에 MERCI 기구를 사용하여 재개통률이 48%였다. 중후성 뇌출혈의 빈도는 8%였고, 90일째 사망률은 39%였는데 이러한 사망은 재개통되지 않은 환자군에서 주로 많이 발생하였다(Table 4). 90일째 mRS 2점 이하의 좋은 예후는 단지 28%에서 관찰되었는데 이는 PROACT II 연구의 대조군인 해파린 사용군과 비슷한 실망스러운 결과를 보여주었다. 그러므로 FDA에서 MERCI 기구를 뇌졸중 치료

용이 아니라 단지 혈전 제거용으로 승인하게 되었다. 그래서 개량된 MERCI Clot Retriever 기구를 적용하고 상황에 따라 부가적인 혈전용해술을 병행한 multi-MERCI 연구에서 재관류율이 68%, 좋은 임상적 예후 36%로 호전되었고, 사망률은 34%로 감소되었고, 중후성 뇌출혈은 9.8%, 의미있는 수술 전후 합병증이 5.5%에서 관찰되었다(60, 61). Multi-MERCI 연구들에서 Mechanical embolectomy(기구적 혈전제거술)이 급성기 허혈성 뇌졸중에서 유용성을 확인할 수 없었지만 재관류가 좋은 임상적 예후(OR 12.82, 95% CI 2.95~55.75)와 낮은 사망률(OR 0.33 95% CI 0.14~0.77)의 비독립적인 예측인자라는 것을 확인할 수 있었다.

(2) Penumbra system

다른 혈전제거를 위한 기구로 Penumbra system (Penumbra, Alameda Inc, CA, USA)이 개발되었는데, 증상 발생 8시간 이내 혈전 burden을 줄이는 기구로 2008년 초에 FDA 승인을 받았다. 이 기구는 다양한 크기의 혈전을 부수는 미세도관과 1기압으로 흡입하는 미세도관으로 구성되어 있어 미세도관으로 혈전을 부수고 그것을 흡입하는 방식

이다. 증상 발생 8시간 이내의 125명의 뇌혈관을 폐색을 가진 환자들을 대상으로 Penumbra system을 적용하여 혈전을 제거하는 연구가 발표되었다(62). 재개통률은 82%였고, 퇴원시 NIHSS 4점 이상의 감소를 보이거나, 30일째 mRS 2점 이하의 좋은 임상적 예후를 가지는 환자는 42%였다(Table 4). 결과적으로 Penumbral system이 MERCI 기구보다 효과가 좋은 것으로 보이나, 대상환자군이 달랐으므로 직접적인 비교는 어렵다.

(3) 기타 기구들을 이용한 치료

기구를 이용한 혈전을 쪼개는 동맥내 치료로는 미세유도철사(micro guide wire), 풍선 혈관성형술(balloon angioplasty), 스텐트 삽입 및 초음파 사용 등 다양하다. 기본적으로 많이 사용하는 방법이 혈전용해제 사용동안 및 전후에 미세유도철사를 조작하여 혈전을 쪼개어 주고 혈전용해제가 보다 쉽게 혈전에 작용할 수 있는 표면적을 넓혀주어 재개통이 잘 일어나게 하는 것이다(63).

풍선 혈관성형술은 혈전내에서 풍선을 부풀어 혈전을 압박하여 부수는 방법이다. 소수 환자를 대상으로 후향적 분석 연구에서 동맥내 혈전용해제 사용 전후에 풍선 혈관성형술을 사용하여 사용하지 않은 군 보다 높은 재관류율과 좋은 임상적 예후를 보였다(64, 65). 그러나 혈관성형술시 과도한 확장은 혈관 박리가 일어나기 쉽기 때문에 현관크기와 일치하는 기구를 사용하고 매우 천천히 풍선의 압력을 높여야 한다.

혈전용해제 사용 및 기구적 혈전제거술을 시행하여도 심한 협착이 남거나 재개통을 실패하는 경우 스텐트 삽입이 필요할 경우가 있다. 급성기 경동맥 또는 두개강내 뇌동맥 폐쇄나 협착을 가진 소수의 환자들을 대상으로 스텐트를 시행에 대한 후향적인 분석 결과를 보면 재관류율은 80%로 높았으나 사망률과 3개월 예후는 기존의 동맥내 혈전용해제에 의한 연구들 비교하여 보다 우수하지 않았다(66, 67). 그러나 경동맥 폐쇄와 같이 혈전용해제 사용으로 재개통이 어렵고 예후가 좋지 않은 경우에 급성 스텐트 삽입이나 혈전제거 기구를 이용한 혈전제거가 단순 혈전용해제로 치료하는 경우 보다 좋은 임상적 예후를 보였다(68, 69).

뇌경색 발생의 다양한 원인을 생각한다면 정맥내 혈전용

해제의 사용을 포함하여 동맥내 혈전용해술, 혈전제거 기구 사용, 스텐트삽입 및 혈관성형술을 상황에 따라 적절하게 섞어 사용하는 다방식(multimodal) 치료법이 한 가지 방법만 사용하는 것 보다는 재개통 및 좋은 임상적 예후를 보여줄 수 있을 것으로 예상된다(Figure 2)(70, 71). 현재로는 급성기 뇌경색 환자에서 이와 같은 풍선혈관술과 스텐트 삽입술은 정맥내 및 동맥내 혈전용해술로 재개통을 실패하였고, 임상적으로 심각한 예후가 예상되는 환자를 대상으로 시행하여야 할 것이다. 아울러 전향적인 연구를 통해 효과를 입증하고 체계적이고 구체적인 치료 지침이 만들어져야 할 것이다. 현재까지의 연구결과들을 종합하여 급성기 뇌졸중 환자에 적용할 치료 알고리즘을 제안한다(Figure 3).

3. 동맥내 치료의 국내 현황

혈관내 치료는 여러 과가 협력하는 뇌졸중 팀이 구성되어야 하므로 현재 대형병원에서 주로 시행하고 있다. 그러므로 혈관내 혈전용해 및 제거술이 전체 뇌졸중 환자 중 소수에서 적용받고 있다. 2000년 초기까지는 주로 UK를 이용한 혈전용해술이 대부분이었다(72, 73). 그 이후에는 혈전용해술에 다양한 기구를 추가하여 사용하는 경우가 많아지고 있다.

최근 국내 9개 센터에서 동맥내 치료를 받은 급성 뇌경색 환자 163명에 대한 분석에서(74), 163명 중 50%에서 동맥내 혈전용해제만을 이용하여 재개통을 시도하였고, 42%에서는 혈전용해제 사용 및 다양한 기구적 혈전제거술을 병행하였고, 8%에서는 약제 사용 없이 기구적 혈전제거술만 시행하였다. 동맥내 혈전용해제로는 85%에서 UK를 사용하였고 평균 사용량은 400,000 IU (40,000~1,000,000 IU)였고, 15%에서 rtPA를 사용하였는데 평균 사용량은 10 mg (5~20 mg) 였다. 기구적 혈전제거술로는 다양한 방법들이 사용되고 있는데 미세유도철사(60%)만을 이용하는 것이 가장 많았고, 기타 스텐트 삽입(21%), 풍선도관 혈관성형술(14%), 혈전흡입(4.5%)들이 사용되었다. 성공적인 재개통은 71%, 3개월 mRS가 2점 이하의 좋은 임상적 예후가 40%였고, 중후성 뇌출혈은 13%, 사망률은 11%였다. PROACT II 연구와 비교하면 재개통 및 2점 이하의 3개월 mRS는 비슷하였으나 사망률은 현저히 낮았다. MERCI 기기

는 국내에 도입이 되지 않았고, Penumbra 시스템은 2008년 말에 국내에서 사용승인이 되었다.

결 론

뇌졸중 환자가 발생하면 후송체계 확립 및 응급실에서 호흡도를 통한 환자의 신속한 치료가 필요하다. 증상 발생 3시간 이내에 내원한 급성기 뇌졸중 환자에게 정맥내 rt-PA 혈전용해술은 정확한 의학적 판단과 함께 신속하게 지체 없이 진행되어야 한다. 3시간 이후에 내원한 경우에도, multi-modal MRI를 이용하여 허혈성 반음영이 존재하는 환자를 잘 선별함으로써, 치료 가능 시간을 연장할 수 있는 방법에 대한 연구가 진행되고 있다. rt-PA의 사용 후 재개통되지 않은 환자를 대상으로 동맥내 혈전용해술 병합요법으로 재개통률을 높일 수 있다. 정맥내 혈전용해제와 다양한 병행요법들이 연구 중이고 좋은 결과가 예상되어 급성뇌졸중 치료가 보다 발전할 것으로 생각된다.

동맥내 혈전용해술과 더불어 재개통을 위한 기구들이 개발되어 재개통률이 높아지고 있으나 좋은 임상적 예후와의 연관성은 아직 불분명하다. 보다 다루기 쉽고 부작용을 줄이는 기구들이 개발되고 있고, 뇌졸중의 병인이나 환자의 상황에 따라 다방식(multimodal) 치료들의 적용을 연구하고 있으므로 동맥내 치료들은 향후 희망적이다. 현재 급성 뇌경색에 대한 동맥내 치료들은 중재시술에 필요한 뇌졸중 팀과 일정한 치료지침을 가지고 엄격하게 선별된 환자를 대상으로 정맥내 혈전용해제 치료의 부가적인 요법으로 사용되어야 한다.

참고문헌

1. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-1587.
2. Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, Tilley BC, Morgenstern LB, Lu M, Broderick JP, Lewandowski CA, Marler JR, Levine SR, Brott T. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. *National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group. N Engl J Med* 1999; 340: 1781-1787.
3. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. The NINDS t-PA Stroke Study Group. *Stroke* 1997; 28: 2109-2118.
4. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, Koren-Morag N, Hanson S, Grund M, Levine SR. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation* 2002; 105: 1679-1685.
5. Derex L, Hermier M, Adeleine P, Pialat JB, Wiart M, Berthezene Y, Philippeau F, Honnorat J, Froment JC, Trouillas P, Nighoghossian N. Clinical and imaging predictors of intracerebral haemorrhage in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 70-75.
6. Hemorrhage in the Interventional Management of Stroke study. *Stroke* 2006; 37: 847-851.
7. Selim M, Fink JN, Kumar S, Caplan LR, Horkan C, Chen Y, Linfante I, Schlaug G. Predictors of hemorrhagic transformation after intravenous recombinant tissue plasminogen activator: prognostic value of the initial apparent diffusion coefficient and diffusion-weighted lesion volume. *Stroke* 2002; 33: 2047-2052.
8. Neumann-Haefelin T, Hoelig S, Berkefeld J, Fiehler J, Gass A, Humpich M, Kastrup A, Kucinski T, Lecei O, Liebeskind DS, Rother J, Rosso C, Samson Y, Saver JL, Yan B. Leukoaraiosis is a risk factor for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis for acute stroke. *Stroke* 2006; 37: 2463-2466.
9. Engelter ST, Fluri F, Buitrago-Tellez C, Marsch S, Steck AJ, Ruegg S, Lyrer PA. Life-threatening orolingual angioedema during thrombolysis in acute ischemic stroke. *J Neurol* 2005; 252: 1167-1170.
10. Lyden P. *Thrombolytic Therapy for Acute Stroke*. 2nd ed, Totowa, NJ: Humana Press 2005.
11. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. 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: 1245-1251.
12. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Hoxter G, Mahagne MH, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *Jama* 1995; 274: 1017-1025.
13. Steiner T, Bluhmki E, Kaste M, Toni D, Trouillas P, von Kummer R, Hacke W. The ECASS 3-hour cohort. Secondary analysis of ECASS data by time stratification. *ECASS Study*

- Group. European Cooperative Acute Stroke Study. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8: 198-203.
14. Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *Jama* 2000; 283: 1145-1150.
15. Hill MD, Buchan AM. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *Cmaj* 2005; 172: 1307-1312.
16. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soinne L, Toni D, Vanhooren G. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275-282.
17. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Saqqur M, Demchuk AM, Moya LA, Hill MD, Wojner AW. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004; 351: 2170-2178.
18. Tsvigoulis G, Alexandrov A. Ultrasound-enhanced thrombolysis: from bedside to bench. *Stroke* 2008; 39: 1404-1405.
19. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EF. 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: 1655-1711.
20. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *Jama* 1999; 282: 2019-2026.
21. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC, Jr., Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768-774.
22. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317-1329.
23. Marler JR, Tilley BC, Lu M, Brott TG, Lyden PC, Grotta JC, Broderick JP, Levine SR, Frankel MP, Horowitz SH, Haley EC, Jr., Lewandowski CA, Kwiatkowski TP. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology* 2000; 55: 1649-1655.
24. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Multicentre Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group. *Lancet* 1995; 346: 1509-1514.
25. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. The Multicenter Acute Stroke Trial-Europe Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 145-150.
26. Donnan GA, Hommel M, Davis SM, McNeil JJ. Streptokinase in acute ischaemic stroke. Steering Committees of the ASK and MAST-E trials. Australian Streptokinase Trial. *Lancet* 1995; 346: 56.
27. Hommel M, Boissel JP, Cornu C, Boutitie F, Lees KR, Besson G, Leys D, Amarenco P, Bogaert M. Termination of trial of streptokinase in severe acute ischaemic stroke. MAST Study Group. *Lancet* 1995; 345: 57.
28. Haley EC Jr, Lyden PD, Johnston KC, Hemmen TM. A pilot dose-escalation safety study of tenecteplase in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36: 607-612.
29. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, Sachara C, Soehngen M, Warach S, Hacke W. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006; 37: 1227-1231.
30. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, Davalos A, Fiebach JB, Gruber F, Kaste M, Lipka LJ, Pedraza S, Ringleb PA, Rowley HA, Schneider D, Schwamm LH, Leal JS, Soehngen M, Teal PA, Wilhelm-Ogunbiyi K, Wintermark M, Warach S. 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: 141-150.
31. Hacke W. FA, for the DIAS-2 Investigators. Results from the phase III study of desmoteplase in acute ischemic stroke trial, 2 (DIAS 2). *Cerebrovasc Dis* 2007; 23 (suppl2): 54.
32. Adams HP, Jr., Effron MB, Torner J, Davalos A, Frayne J, Teal P, Leclerc J, Oemar B, Padgett L, Barnathan ES, Hacke W. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of an international phase III trial: Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). *Stroke* 2008; 39: 87-99.
33. Darby DG, Barber PA, Gerraty RP, Desmond PM, Yang Q, Parsons M, Li T, Tress BM, Davis SM. Pathophysiological

- topography of acute ischemia by combined diffusion-weighted and perfusion MRI. *Stroke* 1999; 30: 2043-2052.
34. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, Bammer R, Kakuda W, Lansberg MG, Shuaib A, Coplin W, Hamilton S, Moseley M, Marks MP. 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: 508-517.
 35. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Bladin C, De Silva DA, Byrnes G, Chalk JB, Fink JN, Kimber TE, Schultz D, Hand PJ, Frayne J, Hankey G, Muir K, Gerraty R, Tress BM, Desmond PM. 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.
 36. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, Fischer M, Furlan A, Kaste M, Lees KR, Soehngen M, Warach S. 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.
 37. Adams HP Jr, Leira EC, Torner JC, Barnathan E, Padgett L, Effron MB, Hacke W. Treating patients with 'wake-up' stroke: the experience of the AbESTT-II trial. *Stroke* 2008; 39: 3277-3282.
 38. Cho AH, Sohn SI, Han MK, Lee DH, Kim JS, Choi CG, Sohn CH, Kwon SU, Suh DC, Kim SJ, Bae HJ, Kang DW. Safety and efficacy of MRI-based thrombolysis in unclear-onset stroke. A preliminary report. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 572-579.
 39. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 2007; 38: 967-973.
 40. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 2004; 35: 904-911.
 41. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 2007; 38: 2127-2135.
 42. Kim YS, Garami Z, Mikulik R, Molina CA, Alexandrov AV. Early recanalization rates and clinical outcomes in patients with tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion and isolated middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2005; 36: 869-871.
 43. Lee KY, Han SW, Kim SH, Nam HS, Ahn SW, Kim DJ, Seo SH, Kim DI, Heo JH. Early recanalization after intravenous administration of recombinant tissue plasminogen activator as assessed by pre- and post-thrombolytic angiography in acute ischemic stroke patients. *Stroke* 2007; 38: 192-193.
 44. Zeumer H, Hacke W, Ringelstein EB. Local intraarterial thrombolysis in vertebrobasilar thromboembolic disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 1983; 4: 401-404.
 45. Choi JH, Bateman BT, Mangla S, Marshall RS, Prabhakaran S, Chong J, Mohr JP, Mast H, Pile-Spellman J. Endovascular recanalization therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 2006; 37: 419-424.
 46. Janjua N, Brisman JL. Endovascular treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2007; 6: 1086-1093.
 47. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA* 1999; 282: 2003-2011.
 48. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, Miyamoto S, Sasaki M, Inoue T. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke* 2007; 38: 2633-2639.
 49. Becker KJ, Monsein LH, Ulatowski J, Mirski M, Williams M, Hanley DF. Intraarterial thrombolysis in vertebrobasilar occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17: 255-262.
 50. Brandt T, von Kummer R, Muller-Kuppers M, Hacke W. Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke* 1996; 27: 875-881.
 51. Macleod MR, Davis SM, Mitchell PJ, Gerraty RP, Fitt G, Hankey GJ, Stewart-Wynne EG, Rosen D, McNeil JJ, Bladin CF, Chambers BR, Herkes GK, Young D, Donnan GA. Results of a multicentre, randomised controlled trial of intra-arterial urokinase in the treatment of acute posterior circulation ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 12-17.
 52. Mahon BR, Nesbit GM, Barnwell SL, Clark W, Marotta TR, Weill A, Teal PA, Qureshi AI. North American clinical experience with the EKOS MicroLysUS infusion catheter for the treatment of embolic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 534-538.
 53. Brekenfeld C, Remonda L, Nedeltchev K, Arnold M, Mattle HP, Fischer U, Kappeler L, Schroth G. Symptomatic intracranial haemorrhage after intra-arterial thrombolysis in acute ischaemic stroke: assessment of 294 patients treated with urokinase. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 280-285.
 54. Christoforidis GA, Karakasis C, Mohammad Y, Caragine LP, Yang M, Slivka AP. Predictors of hemorrhage following intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke: the role of pial collateral formation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30: 165-170.
 55. Kase CS, Furlan AJ, Wechsler LR, Higashida RT, Rowley HA, Hart RG, Molinari GF, Frederick LS, Roberts HC, Gebel JM, Sila CA, Schulz GA, Roberts RS, Gent M. Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke: the PROACT II trial. *Neurology* 2001; 57: 1603-1610.

56. Kidwell CS, Saver JL, Carneado J, Sayre J, Starkman S, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Vespa P, Villablanca JP, Liebeskind DS, Vinuela F. Predictors of hemorrhagic transformation in patients receiving intra-arterial thrombolysis. *Stroke* 2002; 33: 717-724.
57. Vora NA, Gupta R, Thomas AJ, Horowitz MB, Tayal AH, Hammer MD, Uchino K, Wechsler LR, Jovin TG. Factors predicting hemorrhagic complications after multimodal reperfusion therapy for acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 1391-1394.
58. Mandava P, Kent TA. Intra-arterial therapies for acute ischemic stroke. *Neurology* 2007; 68: 2132-2139.
59. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, Lutsep HL, Nesbit GM, Grobelyny T, Rymer MM, Silverman IE, Higashida RT, Budzik RF, Marks MP. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005; 36: 1432-1438.
60. Smith WS. Safety of mechanical thrombectomy and intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. Results of the multi Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) trial, part I. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1177-1182.
61. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, Lutsep HL, Rymer MM, Higashida RT, Starkman S, Gobin YP, Frei D, Grobelyny T, Hellinger F, Huddle D, Kidwell C, Koroshetz W, Marks M, Nesbit G, Silverman IE. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 2008; 39: 1205-1212.
62. Bose A, Henkes H, Alfke K, Reith W, Mayer TE, Berlis A, Branca V, Sit SP. The Penumra System: a mechanical device for the treatment of acute stroke due to thromboembolism. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 1409-1413.
63. Sorimachi T, Fujii Y, Tsuchiya N, Nashimoto T, Harada A, Ito Y, Tanaka R. Recanalization by mechanical embolus disruption during intra-arterial thrombolysis in the carotid territory. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 1391-1402.
64. Ringer AJ, Qureshi AI, Fessler RD, Guterman LR, Hopkins LN. Angioplasty of intracranial occlusion resistant to thrombolysis in acute ischemic stroke. *Neurosurgery* 2001; 48: 1282-1288; discussion 8-90.
65. Nakano S, Iseda T, Yoneyama T, Kawano H, Wakisaka S. Direct percutaneous transluminal angioplasty for acute middle cerebral artery trunk occlusion: an alternative option to intra-arterial thrombolysis. *Stroke* 2002; 33: 2872-2876.
66. Levy EI, Ecker RD, Horowitz MB, Gupta R, Hanel RA, Sauvageau E, Jovin TG, Guterman LR, Hopkins LN. Stent-assisted intracranial recanalization for acute stroke: early results. *Neurosurgery* 2006; 58: 458-463; discussion -63.
67. Levy EI, Mehta R, Gupta R, Hanel RA, Chamczuk AJ, Fiorella D, Woo HH, Albuquerque FC, Jovin TG, Horowitz MB, Hopkins LN. Self-expanding stents for recanalization of acute cerebrovascular occlusions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 816-822.
68. Bae GY, Hong JH, Sohn SI, Sohn CH, Chang HW. Emergent Carotid Stenting in Acute Stroke Patients with Steno-Occlusion of Proximal Internal Carotid Artery. *J Korean Neurol Assoc* 2008; 26: 177-185.
69. Suh DC, Kim JK, Choi CG, Kim SJ, Pyun HW, Ahn C, Yang DH, Lim KS, Leem JG, Hahm KD, Lee JH, Kwon SU, Kim JS. Prognostic factors for neurologic outcome after endovascular revascularization of acute symptomatic occlusion of the internal carotid artery. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 1167-1171.
70. Abou-Chebl A, Bajzer CT, Krieger DW, Furlan AJ, Yadav JS. Multimodal therapy for the treatment of severe ischemic stroke combining GPIIb/IIIa antagonists and angioplasty after failure of thrombolysis. *Stroke* 2005; 36: 2286-2288.
71. Gupta R, Vora NA, Horowitz MB, Tayal AH, Hammer MD, Uchino K, Levy EI, Wechsler LR, Jovin TG. Multimodal reperfusion therapy for acute ischemic stroke: factors predicting vessel recanalization. *Stroke* 2006; 37: 986-990.
72. Shi HB, Suh DC, Lim SM, Lee JH, Kim J, K., Jeong AK, Choi CG, Lee HK, Lim TW, Auh YH. Outcome evaluation of intra-arterial infusion of urokinase for acute ischemic stroke. *J Korean Radiol Soc* 2000; 42: 897-904.
73. Song JM, Yoon W, Kim JK, Seo JJ, Heo SH, Park JG, Jeong YY, Kang HK. Influential factors of clinical outcome of local intra-arterial thrombolysis using urokinase in patients with hyperacute ischemic stroke. *J Korean Radiol Soc* 2002; 47: 340-350.
74. Lee DH, Na DG, Ihn YK, Kim DJ, Kim EY, Kim YS, Lim SM, Roh HG, Sohn CH. Review of the current status of intra-arterial thrombolysis for treating acute cerebral infarction: a retrospective analysis of the data from multiple centers in Korea. *Korean J Radiol* 2007; 8: 87-93.
75. Cho AH, Kim JS, Kim SJ, Yun SC, Choi CG, Kim HR, Kwon SU, Lee DH, Kim EK, Suh DC, Kang DW. Focal fluid-attenuated inversion recovery hyperintensity within acute diffusion-weighted imaging lesions is associated with symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis. *Stroke* 2008; 39: 3424-3426.
76. Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA, Broderick J, Frey J, Clark W, Starkman S, Grotta J, Spilker J, Khoury J, Brott T. Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. *Stroke* 1999; 30: 2598-2605.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 급성 허혈성 뇌졸중 치료에 대해 현재까지 확립되었거나 진행되고 있는 치료 방법을 기술하고 있다. 정맥내 혈전 용해술은 필자들이 접근성과 신속성의 최대 장점을 가지고 있어 이러한 장점을 최대로 활용하기 위해 의료전달체계의 확립이 매우 중요하다. 동맥내 혈전 용해술은 폐색된 동맥에 선택적으로 혈전용해제를 주입하는 방법, 여러 가지 중재적시술을 함께 시행하는 방법, 그리고 새로 개발되고 있는 혈전 흡입 방법 등을 쓰고 있다. 그러나 적절한 환자의 선택이 가장 중요하기 때문에 적절한 영상기법의 선택과 정확한 병변의 분석이 필수적이다. 현재는 정맥내 혈전용해술과 동맥혈전용해술을 함께 적절히 조합하는 것이 가장 이상적인 치료 방법이며 이를 위해서는 뇌졸중센터를 통한 조직적 접근방법이 반드시 필요하다.

[정리: 편집위원회]