

두개강내 동맥협착증의 중재적 재관류 치료에 대한 최신 지견

이 덕 희* | 울산대학교 의과대학 서울아산병원 영상의학과 방사선의학연구소

An update on interventional revascularization therapy of intracranial arterial steno-occlusive diseases

Deok Hee Lee, MD*

Research Institute of Radiology, Department of Radiology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

*Corresponding author: Deok Hee Lee, E-mail: dhlee@amc.seoul.kr

Received August 13, 2012 · Accepted August 27, 2012

Intracranial arterial stenosis (ICAS) has been recognized as one of the major causes of ischemic stroke especially in Asian countries including Korea. There have been some arguments on the optimal management strategy over this condition. The purpose of this review is to briefly summarize its clinical significance and the current status of neurointerventional revascularization treatment. The mechanisms of stroke in ICAS are hemodynamic insufficiency, artery-to-artery embolism, athero-thrombosis, or branch artery occlusion. The first-line treatment of symptomatic ICAS is medical treatment. Balloon angioplasty followed by stent placement can be performed to improve perfusion abnormality and elimination of future embolic sources. However, a recent randomized trial on stent vs. medical management failed to show any benefit of angioplasty/stenting. Endovascular therapy is now reserved only for high-risk symptomatic cases refractory to the best medical management. High-resolution magnetic resonance imaging may help provide a better understanding of the disease and patient selection for the optimal treatment modality. Improvement of the device is mandatory to facilitate procedure safety and efficacy. The role of strict medical management which, includes risk factor modification in ICAS, has become critical. Patient outcomes could be improved if we could provide safer and efficacious technology and procedural techniques for intracranial angioplasty and stenting, especially in selected high-risk patients.

Keywords: Intracranial atherosclerosis; Intracranial stenosis; Balloon angioplasty; Stent placement

서 론

2006년 발표된 국내 다기관 등록연구에 의하면 2000년 초 우리나라 허혈성 뇌졸중의 가장 흔한 원인은 내경동맥(internal carotid artery)을 포함한 뇌동맥협착증(37.3%,

cerebral artery stenosis)으로 분석되었다[1]. 최근에는 이보다도 더 높게 보고하는 경우도 적지 않아 뇌동맥협착이 허혈성 뇌졸중의 중요한 원인 중의 하나라는 데는 이견이 없다. 이러한 뇌동맥협착증의 주원인은 죽상경화증(atherosclerosis)인데, 서양의 경우 내경동맥협착증으로 인한 경우가 많지만,

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

우리나라를 포함한 동아시아 지역에서는 두개강내 동맥협착증(intracranial arterial stenosis)이 훨씬 더 빈도가 높은 것으로 알려져 있다[2,3]. 더구나 최근 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT)이나 자기공명(magnetic resonance, MR)을 이용한 혈관조영술이 보편화되면서 무증상 또는 유증상의 두개강내 협착증의 발견 빈도가 가파르게 증가하고 있어, 이에 대한 깊이 있는 이해가 요구되는 시점이다. 두개강내 동맥협착은 혈관내막(endothelium)이 죽상반(atheroma)으로 인하여 혈관의 내강이 좁아져 혈류역학적인 이상이 발생하거나, 죽상반 진행 또는 출혈로 혈전이 급속하게 발생하여 급성혈관폐색으로 증상을 일으킬 수 있으며, 드물지 않게 죽상반과 인접한 관통동맥의 기시부가 좁아지거나 막히면서 마치 열공성 뇌경색과 같은 양상으로 증상이 생기기도 한다. 치료적인 측면에서는 관상동맥협착에서와 마찬가지로 혈류역학적인 개선과 색전 원인의 제거라는 측면에서 적극적인 풍선혈관성형술(balloon angioplasty)이나 스텐트삽입술(stent insertion)이 관심을 받아오던 중[4-8], 최근에 Wingspan 스텐트시스템(Stryker, Fremont, CA, USA)이 개발되어 각광을 받게 되었다[9-11]. 그러나 유증상의 심한 두개강내 동맥협착증의 스텐트삽입술과 내과적 치료의 성적을 비교하는 무작위 연구인 Stenting and Aggressive Medical Management for the Prevention of Recurrent stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS) 연구가 스텐트군의 유의한 유해반응 발생으로 인하여 조기 중단되면서 그 열기가 한풀 꺾인 형국이 되었다[12-14].

이 종설의 목적은 이와 같이 국내의 허혈성 뇌경색의 흔한 원인 중의 하나인 두개강내 동맥협착증의 임상적인 의의에 대하여 살펴보고, 중재영상의학적인 관점에서 치료적인 측면을 기술하고자 하며, 스텐트삽입술의 효과와 안전성에 대한 지금까지의 논란을 우리의 상황에 맞게 정리하고자 하는데 있다.

두개강내 동맥협착증의 임상적인 의의

일반적으로 뇌혈관협착증이라고 하면 죽상반에 의하여 뇌혈관이 좁아진 상태를 의미한다. 두개강외 협착(extra-

cranial stenosis)의 호발 부위는 내경동맥의 경우 근위부 경동맥동(carotid bulb) 근처이고 척추동맥의 경우 그 기시부(vertebral artery os)이다. 두개강내 협착(intracranial stenosis)의 호발 부위는 내경동맥의 경우 해면동 분절(cavernous segment)과 그 상방(supraclinoid segment)이며, 중대뇌동맥의 경우 중대뇌동맥 줄기(middle cerebral artery trunk)이다(Figure 1). 척추동맥은 두개강 내로 이행하는 부위에 호발한다. 기저동맥 줄기(basilar trunk)에도 발생할 수 있다[2].

서양의 데이터에 의존하던 이전의 상식과는 달리 우리나라의 경우 두개강내 협착증에 의한 뇌졸중의 빈도가 28-60%로 매우 높게 보고되고 있다[2,15,16]. 위험인자는 일반적인 동맥경화증의 위험인자와 크게 다르지 않으나, 두개강내 병변이 두개강외 병변보다 약 10세 정도 더 늦게 나타나는 경향이 있고, 고혈압과 당뇨가 차지하는 역할이 좀 더 크다고 보고 있다. 고지혈증과 흡연과의 연관성은 아직 확실히 정립되지는 않은 상태이며, 최근 대사증후군과의 관련성이 높은 것으로 보고되고 있다[15,16].

경두개초음파검사(transcranial Doppler)를 포함하여 CT나 MR을 이용한 비침습적인 혈관조영검사도 있지만, 고식적인 혈관조영술이 진단의 기준이 된다. 그러나 혈관조영술은 혈관 내강의 표면적인 변화와 협착의 정도에 국한된 정보만을 보여준다는 한계가 있다. 최근 고해상도 자기공명영상을 이용하면, 3 mm 이하의 작은 직경의 혈관에서의 혈관벽의 변화 양상을 관찰할 수 있어서, 양성 재형성(positive remodeling) 여부, 혈관벽 비후(wall thickening)의 양상, 경화반의 존재 여부와 위치, 경화반의 신호 강도와 비후조직의 조영증강 여부 등의 다양한 정보를 얻을 수 있게 되었다[17].

두개강내 협착증으로 인한 허혈성 뇌졸중 발생 기전은 죽상반으로부터의 동맥-동맥 색전증(artery-to-artery embolism), 혈류역학적인 부전(hemodynamic insufficiency), 또는 분지혈관폐색(branch vessel occlusion)에 의한 것으로 나눌 수 있고, 이들이 복합적으로도 나타날 수 있다. 동반된 혈전증(thrombosis)으로 급성 혈관폐색이 발생할 수 있는데, 급성 허혈성 뇌졸중 환자의 상당수가 이 원인에 의한다

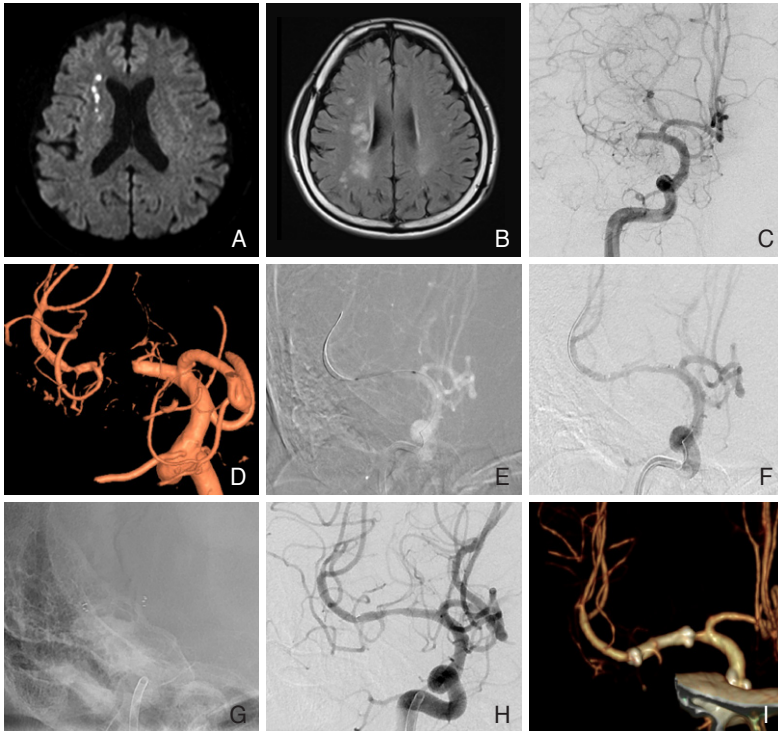


Figure 1. A case of symptomatic right middle cerebral artery stenosis treated with balloon angioplasty followed by stent insertion. A 65-year-old gentleman presented with fluctuation of left side weakness which occurred about 10 days before the procedure. (A) Initial diffusion-weighted imaging (b=1,000) shows a linear distribution of high signal spots along the anterior portion of the right internal carotid artery (ICA) internal borderzone. (B) Fluid-attenuated inversion recovery image shows not acute but recent infarction along the entire right ICA internal borderzone suggesting recurrent episodes of hemodynamic mechanism of infarction. (C) Initial right ICA angiogram shows a segmental severe stenosis of the right middle cerebral artery trunk. Significant of antegrade flow reduction is partially compensated by leptomeningeal collaterals from the ipsilateral anterior cerebral artery. (D) Volume rendering reconstruction image of right ICA rotational angiogram shows the stenosis vividly. The image is very helpful for the selection of optimal size of the balloon and stent. (E) Dilated balloon catheter is noted as gray tubular structure along the guidewire during angioplasty. The size of the balloon is 2 mm x 20 mm. (F) The control angiogram taken right after balloon dilatation shows mild residual stenosis. The procedure can be stopped at this point. However, we decided to insert a stent since the inner surface of the angioplasty site was a little shaggy. (G) A Wingspan stent sized 3 mm x 15 mm is deployed and both ends of the stent show dot-like radiopaque markers. (H) Control angiogram obtained right after stent placement shows mild residual stenosis, however, ante-grade flow is restored significantly. (I) Volume rendering image of computed tomography angiogram obtained the following day shows good patency of the stent. Inner lumen of the stent can easily be observed with thin-section maximum-intensity projection display (not shown).

고 알려져 있다. 확산강조영상, 관류영상, 혈관조영 소견, 경 두개초음파검사에서 관찰되는 미세색전신호(micro-embolic signal) 등을 종합하면 어느 정도 기전을 추정할 수 있다.

일과성 허혈발작(transient ischemic attack)을 포함하는 유증상의 두 개강내 동맥협착증은 증상의 재발이라는 관점에서 중대뇌동맥협착의 경우 매년 7.8%의 위험이 있고[18], 기저동맥협착의 경우 10.7%를 보고하고 있는데[19], 569명의 환자를 대상으로 한 Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) 연구의 결과를 보면, aspirin 투여군은 매년 12%, warfarin 투여군은 11%의 같은 영역의 뇌졸중 재발률을 보고 하고 있다[20]. 다른 영역에 뇌졸중이 발생할 위험과 심근경색 등을 포함하면 상당히 높은 위험을 안고 있다고 봐야 한다.

재미 있는 사실은 이러한 두개강내 협착증은 악화와 호전을 보일 수 있는 역동적인 질환이라는 점이다. 병변이 진행하면서 협착이 심해질 수도 있는 반면, 동맥경화 치료에 반응하여 협착이 정도가 완화될 수도 있다는 것이다[21].

치료방침의 결정

폐색 상태를 포함해서 아무리 심한 협착이라고 해도 무증상인 경우는 일차적으로 내과적 치료를 우선으로 한다. 유증상인 경우도 협착이 심하지 않고(70% 이하의 협착), 혈액학적으로 비교적 안정적인 경우도 마찬가지다.

그동안 적절한 내과적인 치료의 정의에 대하여 논란이 있지만, SAMMPRIS

연구의 내과적 치료군에서 적용한 최선의 내과적 치료(best medical treatment)의 프로토콜이 좋은 예가 될 것으로 생각된다[12]. 가장 기본적인 약물은 항혈소판제로써 aspirin

80-325 mg/day와 clopidogrel 75 mg/day의 2제요법이 주로 사용되며, 이와 함께 뇌졸중 위험 인자의 적극적인 조절이 필수적이다. 고혈압이 있는 경우에는 수축기 혈압을 140 mmHg 이하로 내리고 스타틴을 사용하여 저밀도지방 단백질 콜레스테롤치(<70 mg/dL)와 비 고밀도지방단백질 콜레스테롤치의 조절이 요구되며, 당뇨가 있는 경우 철저한 혈당의 조절이 필요하다. 또한 금연, 체중조절, 생활습관 개선을 통한 운동요법 등도 간과하기 쉬운 매우 중요한 치료의 한 부분이다.

이와 같은 강도 높은 최선의 내과적인 치료에도 불구하고 증상이 재발하거나, 위험인자의 조절이 잘되지 않는 상태에서 증상이 재발하는 경우에는 재관류치료(revascularization therapy)를 고려할 수 있다. 여기서 단순한 내과적 치료가 아니라 ‘최선의 내과적 치료’라는 점을 강조하고 있는데, 그 이유는 WASID 연구에서 관찰하였듯이 항혈전제를 사용하다가 증상이 생겨 연구에 포함된 환자들(previously treated group)과 처음 증상이 생겨 연구에 포함된 환자들(first-ever-symptom group)을 비교하였을 때, 연구기간 동안 이차적인 증상 발생률은 통계적으로 전혀 차이가 없는데[20], 이는 환자들이 연구에 포함되기 전에 받았다는 항혈전요법은 지금의 관점에서 볼 때는 ‘최선의’ 내과적 치료가 아니었기 때문으로 해석할 수 있기 때문이다.

이러한 제한된 환자들 대상으로 혈관내 중재시술의 방법으로 혈관성형술이나 스텐트삽입술을 시행할 수 있고, 외과적으로는 우회로술을 시행하여 뇌혈류를 보강시켜주고, 색전증의 원인을 근본적으로 제거하는 방법을 선택할 수 있지만, 재개통 치료의 적응증을 일반화하기는 여전히 어려운 것이 현실이다. 결국은 병변에 의한 뇌졸중 발생의 위험과 중재적 치료와 연관된 부작용 또는 합병증의 정도를 잘 저울질하여 결정하여야 한다.

중재적 재개통 치료

1. 사전 고려사항과 예비투약

시술의 성공률의 향상과 안전을 위하여 협착의 위치와 정도, 측부혈행의 발달 여부와 관류검사 소견, 접근 가능한 혈

관경로 존재 여부, 사행성 정도, 뇌영상검사 소견상에서 뇌경색의 위치와 크기, 분지혈관 특히 관동동맥과 협착 부위와의 관계 파악 등이 필요하다.

중재적 재개통요법을 시행하기로 결정된 경우도 aspirin과 clopidogrel을 포함하여 앞에서 언급한 최선의 내과적 치료는 지속되어야 한다. 최근 clopidogrel 저항성이 이슈가 되어 최근에는 그 효과를 미리 측정해서 필요하면 cilostazol을 추가하는 3제요법까지 고려하는 센터도 있다. 혈전 형성을 방지하기 위해서 헤파린을 투여하며, 대개 대동맥 삽관이 이루어진 직후에 시행한다. Activated clotting time을 200-250초 정도가 되도록 조절한다.

시술 중에 유도철사(guidewire)나 풍선도관, 스텐트 등이 두개강 동맥 내로 진입할 때 두통을 호소하는 경우가 있어 전신마취를 선호하는 경우도 있으나, 통증을 시술의 안전성을 모니터링하는 좋은 지표로 삼을 수도 있고, 전신마취와 관련된 급격한 혈류역학적인 변화가 문제가 될 수 있어 일반적으로는 국소마취 하에 시술을 하고 있다. 정확한 혈압의 변화를 관찰할 수 있도록 요골동맥을 통한 동맥압 모니터링을 실시하는 것이 좋다.

2. 시술방법

Figure 1에서와 같이 중뇌동맥간의 협착인 경우를 예로 들어 설명한다. 먼저 유도도관(guiding catheter)을 편측의 내경동맥으로 삽입한다. 유도도관은 시술을 위한 각종 기구를 삽입 제거하는 경로이므로 매우 중요하다. 병변의 위치가 깊거나, 혈관의 사행성이 심하여 기구의 삽입에 어려움이 예상되는 경우에는 동축도관삽입법(coaxial guiding technique)을 이용하여 확고한 지지를 확보하는 것이 필요하며, 유도도관을 가능하면 병변 근처까지 최대한 가깝게 접근시키는 것이 성공적인 시술을 위해서 매우 중요하다[22].

유도도관이 위치하게 되면 미세도관과 유도철사를 이용하여 병변을 지나 유도철사의 끝이 가능한 멀리 위치할 수 있도록 피질동맥 분지까지 삽입하고, 그것을 따라 적절한 크기의 풍선도관을 삽입하여 협착 부위의 혈관성형술을 시행한다. 혈관의 파열이나 박리가 일어나지 않도록 목표 직경의 80% 정도의 굵기의 풍선을 선택하는 것이 필요하며, 천

천히 확장하는 것이 혈관의 손상을 최소화할 수 있다[23].

이후 혈관조영을 시행하여 잔여협착(residual stenosis)이나 내막박리(intimal dissection)가 있는 경우에는 스텐트 삽입술을 시행한다. 주로 Wingspan 스텐트와 같은 자가팽창형(self-expanding) 스텐트를 주로 사용하지만, 경우에 따라서는 관상동맥 스텐트와 같은 풍선확장형(balloon-expandable) 스텐트를 사용할 수도 있다.

성공적인 스텐트 삽입이 끝나면 10-15분 정도 기다려 스텐트 내에 혈소판 응집에 의한 급성 스텐트내 혈전형성(acute in-stent thrombosis)이 없는 것이 확인되면 시술을 종료한다. 만약 혈소판 응집에 의한 스텐트 내부의 조영제 충만결손이 보이면 국소적 또는 전신적으로 주사용 항혈소판제인 tirofiban (Aggrastat; Merck & Co., West Point, PA, USA) 등을 투여할 수 있다[24,25].

3. 시술 후 관리

성공적인 시술만큼이나 중요한 것이 시술 후 신경계 중환자실에서의 관리(neuro-critical care)이다. 스텐트 내부의 아급성 혈전형성(subacute thrombosis)이 보고되고 있기는 하나 항혈소판제 효과가 적절한 상태에서는 크게 우려할 부분은 아니다. 더 중요한 것은 재관류 손상(reperfusion injury) 또는 과관류증후군(hyperperfusion syndrome)의 예방을 위한 적절한 혈압 수준을 유지하는 것이 필요하다. 최소한 24시간 이상의 절대적인 혈압 관리가 필요한데, 아직 적절한 목표 혈압에 대한 합의는 존재하지 않는다. 시술 전 저관류 상태가 심했거나, 재관류 당시 혈관조영술 상에서 피질 혈관의 확장이 관찰되는 경우에는 더 세심한 주의가 필요하다[26].

시술 후 특별한 문제가 없다면 영상검사는 요구되지 않지만, 잔여 병변이 있다든지, 시술전 뇌경색 병변이 큰 경우 등에는 실시할 수 있다. 시술 부위의 재협착은 대개 무증상으로 오히려 6-12개월 정도의 기간을 두고 혈관조영술을 실시한다. 스텐트가 있는 경우는 금속으로 인한 인공물 때문에 MR 혈관조영술은 도움이 되지 않으며, CT 혈관조영술을 통해서 비교적 무난하게 재협착을 평가할 수 있으나 고식적 혈관조영술이 가장 정확하다.

4. 시술 합병증

술기와 관련된 직접적인 합병증으로는 일반적인 혈관조영술의 합병증 외에 스텐트내 급성 혈전증을 포함한 다양한 혈전색전증(thromboembolism), 혈관박리 또는 파열(arterial dissection or rupture), 미세유도철사에 의한 피질혈관천공(arterial perforation) 등이 발생할 수 있다. 특히 국소적으로 혈관박리나 파열의 위험성이 다른 혈관보다 높을 수 있는 것은 뇌혈관 자체의 특성도 어느 정도 기여하는데 이는 혈관의 직경이 상대적으로 가늘고, 혈관벽도 얇기 때문으로 생각된다. 특히 파열이 발생하면 다량의 지주막하출혈이 발생할 수 있는 해부학적인 특성이 있기 때문에 출혈 합병증이 발생하지 않도록 세심한 주의가 필요하다. 시술 직후 과관류증후군, 재관류 손상, 아급성 스텐트내 혈전증에 관해서는 앞에서 이미 언급하였고 그 외에도 천자 부위 혈종 또는 후복강 출혈 등이 있을 수 있다.

중재시술의 치료성적

과거 풍선혈관성형술만을 시행한 국내 성적을 살펴보면, 기술적 성공률 90%에 시술과 연관된 합병증 없었으며 평균 11개월 추적상에 특이한 문제가 없었다고 보고하고 있으며[27], 국외 연구에서도 작은 직경의 풍선도관을 사용하여 서서히 확장하는 방법을 사용한 결과 내막박리(14%)와 일시적 혈관폐색(4%), 유의한 잔여 협착(16%), 유도철사에 의한 혈관천공으로 인한 사망(2%)의 문제점에도 불구하고 98%에서 좋은 임상경과를 보였다고 보고하였다[23].

최근까지도 풍선혈관성형술만을 시행한 결과를 발표하는 센터도 있지만[28,29], 실제 풍선혈관성형술만으로는 잔여 협착이나 내막박리의 문제가 남은 경우가 적지 않으며, 24-50% 정도의 장기적인 재협착의 문제가 있어[23,29,30], 예외적인 경우를 제외하고 대부분의 센터에서는 스텐트삽입술을 같이 시행하고 있다.

스텐트삽입술의 성적을 살펴보면 2004년에 보고된 NeuroLink 시스템(Guidant Corp., Santa Clara, CA, USA)이라고 하는 뇌혈관 전용 풍선확장형 스텐트를 이용한 연구(Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in

the Vertebral or Intracranial Arteries)에서는 95%의 시술 성공률과 6.6%의 30일 이내 증상재발률, 32.4%의 6개월 재협착률 및 7.3%의 1개월 이후 증상재발률을 보고하였다[5]. 총 100명의 환자를 대상으로 한 국내 연구에서는 99%의 시술성공률, 10%의 6개월 이내 증상재발률을 보고하였고, 6개월째 재협착은 없었다고 보고하고 있다[6,8].

스텐트삽입술 후 재협착에 관해서는 보고자마다 차이가 많아, 전혀 재협착을 관찰하지 못했다는 보고에서부터 10.7-32% 정도로 보고되고 있어[4-7], 이에 대한 우려 때문에 관상동맥협착증 치료를 위해 개발되었던 약물방출 스텐트(drug-eluting stent)를 사용한 적도 있었지만[31], 지연되어 나타난 스텐트 내부 혈전증의 위험성이 보고된 이후로는 거의 사용되고 있지 않다[32]. 또 다른 이유로는 재협착이 발생하더라도 증상을 유발하지 않는 경우가 많고, 추가적인 풍선혈관성형술이나 스텐트삽입술의 성적이 나쁘지 않기 때문으로 생각된다.

Wingspan 스텐트시스템과 SAMMPRIS 연구

앞에서 언급한 보고들은 대부분 관상동맥협착증의 치료에 적응증을 가진 스텐트를 이용한 연구들로 뇌혈관협착증에 허가초과사용(off-label use)한 것들이다. 언급된 NeuroLink 시스템을 비롯하여 뇌혈관 전용 스텐트로 개발된 제품들이 없지는 않지만 아직 상용화되지 못하여, 풍선 확장형 뇌혈관용 스텐트가 없는 것이 현실이다[7,33]. 이러한 이유로 지금까지 관상동맥용 스텐트 중에서 유연성이 뛰어나고 프로파일 이 작은 제품을 사용해 온 것이 국내의 공히 겪고 있던 제한점이었다.

이와 같은 상황에서 나온 것이 자가팽창형 스텐트 형태의 Wingspan 스텐트시스템으로 동맥경화성 두개강내 협착증의 중재적 치료에 새로운 전기가 마련되었다. Wingspan 시스템은 Gateway라고 하는 풍선도관과 Wingspan 스텐트로 구성되어 있으며 병변을 약 80%정도 풍선 확장을 한 후 스텐트를 설치하는 방법을 채택하였다.

2007년 Bose 등[34]에 의해서 첫 임상연구 결과가 보고

된 이후 발표된 등록연구 결과를 살펴보면, 대부분 96-98%의 높은 시술 성공률을 보고하고 있고, 시술 24시간 이내의 심각한 합병증 발생률이 4.5-7.5%로 6-12개월 편측뇌졸중 발생률까지 모두 합칠 때 이상반응 발생률을 총 9.3-15%로 발표하고 있다[9,10,35]. 6-12개월 추적 혈관조영술에서 50% 이상의 재협착을 보이는 경우가 7.5-34%이며, 다행히도 그 중 상당수는 무증상이었다.

이러한 결과는 연구마다 조금씩 차이가 있기는 하지만, 그 성적이 WASID 연구에서 알려진 내과적 치료군의 예후와 비교할 때 그렇게 좋다고만 할 수 없는 결과로 보여졌고, 스텐트를 이용한 재관류 치료의 효과와 안전성에 대한 무작위 연구의 필요성이 대두되었다. 이러한 와중에 시작된 연구가 SAMMPRIS 연구이며, 30일 이내에 발생한 증상을 경험한 70% 이상의 두개강내 동맥협착증 환자를 대상으로 최선의 내과적인 치료와 Wingspan 시스템을 이용한 풍선혈관성형술과 스텐트삽입술의 효과와 안전성에 대한 최초의 무작위 시험이다.

그 결과를 보면 일차적 결과변수(primary end point)를 30일 이내의 뇌졸중과 사망 및 30일 이후에 협착이 있었던 영역에 뇌졸중 발생으로 하였을 때, 스텐트삽입군의 30일 이내 뇌졸중/사망률이 14.7%이었던 반면 내과적 치료군은 5.8%로써 통계적으로 유의한 차이가 있었으며, 연구의 중간 평가 결과 유의하게 스텐트삽입군의 안전성이 좋지 못하여 연구가 조기 중단되었다. 그 결과 충분한 추적 결과를 얻지 못하였으나, 30일 이후에 뇌졸중 발생 건수는 두 군이 큰 차이를 보이지는 않았다. 1년간의 일차 결과변수 발생률은 스텐트군이 20.0%, 내과적 치료군이 12.2%로써 스텐트삽입술에 대한 기대에 미치지 못하는 결과를 보여주었다[12].

이 연구결과가 발표된 이후 동맥경화성 두개강내 동맥협착증의 치료가 내과적 치료를 더 선호하는 방향으로 바뀐 것은 분명하다. 특기할 만한 사실은 이 연구에서의 내과적 치료의 프로토콜은 항혈소판제나 스타틴의 적극적인 사용뿐만 아니라 뇌졸중 위험 인자에 대한 매우 적극적인 중재를 하였다는 점인데, 그 결과 WASID 연구에서보다 내과적 치료의 결과가 향상되었다는 점은 고무적인 결과라고 할 수 있다.

중재시술의 향후 발전 방향

SAMMPRIS 연구에 관한 비판적인 분석이 그 이후 쏟아져 나왔지만[13,14], 그동안 두개강내 동맥 스텐트삽입술에 대한 기대에는 어느 정도 거품이 있었다는 사실을 일깨워주고 있다고 생각되며, 중재시술을 시행하는 입장에서 그 결과를 겸허하게 받아들이는 자세가 필요하다고 생각된다. 단, 이 연구에서 보여준 12.2%라는 내과적 치료군에서의 1년 뇌졸중 발생률은 결코 낮은 숫자가 아니라는 점을 간파할 수는 없으며, 여전히 적극적인 재개통요법의 임상적인 필요성이 존재함을 시사하고 있다. 그러나 현재의 중재시술의 성적으로는 한계가 있는 것이 사실이며, 이를 향상시키기 위해서는 무엇이 필요할까?

첫째, 적절한 환자의 선택이 요구된다. 환자의 임상 증상과 영상검사상 이상 소견이 혈관조영술상의 동맥협착에 의한 것인지 한 번 더 확인할 필요가 있다. 협착과 우연히 동반된 열공성 뇌경색 병변이 있는 것을 유증상의 동맥협착으로 잘못 진단하는 경우도 있기 때문이다. 또한 동맥협착과 동반된 허혈증상 발생의 구체적인 기전에 따라 환자별로 다르게 접근하는 것이 필요하다. 증상 발생의 원인이 죽상반의 파열이나 출혈 등과 동반된 혈전색전증으로 인한 경우 적절한 투약 만으로도 상당한 증상개선과 뇌졸중 재발방지에 도움이 될 수 있다. 반대로 죽상반이 관통동맥을 좁혀서 발생하는 소견이라면 혈관성형술이나 스텐트 삽입 시 죽상반의 이동으로 오히려 관통동맥의 기시부의 협착을 더 야기시킬 수 있다[36].

둘째, 스텐트시스템의 성능향상이 요구된다. SAMMPRIS 연구의 30일 이내 뇌졸중과 사망률은 거의 대부분 시술 또는 시술 직후에 발생한 문제들로 현재 유일한 두개강내 협착 중 치료기구로 허가된 Wingspan 스텐트시스템의 안전성이 아직 충분히 확보되지 않았기 때문은 아닐까? 현재 개발되었지만 시장으로 나오지 않고 있는 뇌혈관용 풍선확장형 스텐트도 하나의 대안이 될 수 있고, 유도도관의 기능을 획기적으로 개선시켜 풍선도관이나 스텐트를 두개강내 병변까지 안전하게 삽입할 수 있도록 기존 제품의 시술의 효과와 안전성을 높이는데 큰 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다.

셋째, 시술 후 환자의 관리에 더 철저히 해야 한다. 앞에서

언급한 합병증 중에 상당수가 시술 후 발생한다. 증상 재발 여부에 대한 신중한 관찰, 국소적인 출혈 합병증의 예방을 위한 노력, 혈압의 철저한 관리와 개선된 항혈소판요법의 적용 등이 요구되며, 신경중환자실 전문의의 역할이 매우 중요한 부분이다[37].

결론

일과성 허혈 발작을 포함하여 증상이 있는 동맥경화성 두개강내 동맥협착증은 치료의 대상이 되며, 항혈소판제와 스타틴을 포함한 항죽상반 치료와 더불어 각종 위험인자의 적극적인 조절이 병행되어야 한다. 협착이 70% 이상으로 매우 심하고 내과적 치료에도 불구하고 일과성 허혈 발작을 포함한 증상의 재발을 보이는 경우는 적극적인 치료의 한 방법으로 중재시술을 시행할 수 있다. 그 방법은 풍선혈관성형술을 시행하고 그 결과가 만족스럽지 못하면 스텐트삽입술을 시행하는 것이 필요하다. 사용할 수 있는 스텐트는 뇌혈관용으로 개발된 자가 팽창형 스텐트를 주로 사용하게 되나, 병변의 특성상 풍선 확장형 스텐트의 사용이 불가피한 경우도 있다. 향후 뇌혈관에 사용하기 적절하고, 시술의 안전성도 높은 스텐트의 개발의 절실한 실정이며, 항혈소판제의 사용기간을 최소화하면서도 재협착을 줄일 수 있는 스텐트도 사용할 수 있게 될 것으로 기대하고 있다. 시술 직후 중환자실에서의 환자관리도 시술의 효과를 높이는데 매우 중요한 부분이다.

핵심용어: 두개강내 죽상경화증; 두개강내 동맥협착; 풍선 혈관성형술; 스텐트삽입술

REFERENCES

1. Yu KH, Bae HJ, Kwon SU, Kang DW, Hong KS, Lee YS, Rha JH, Koo JS, Kim JS, Kim JH, Lee JH, Cho SJ, Hwang SH, Jung S, Han MK, Cho KH, Kim BC, Shin DJ, Chang DI, Park JH, Kim EG, Jung DS, Ahn MY, Lee DH, Park KW, Kim YJ, Lee KY, Heo JH, Kim SH, Lee KH, Chung CS, Cha JK, Lee JH, Uhm KY, Lee BC, Roh JK. 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.
2. Suh DC, Lee SH, Kim KR, Park ST, Lim SM, Kim SJ, Choi CG,

- Lee HK. Pattern of atherosclerotic carotid stenosis in Korean patients with stroke: different involvement of intracranial versus extracranial vessels. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:239-244.
3. Wong LK. Global burden of intracranial atherosclerosis. *Int J Stroke* 2006;1:158-159.
4. Ji KY, Ahn JY, Chung YS, Kim OJ, Choi SW, Lee BH. Stent-assisted angioplasty for symptomatic middle cerebral artery stenosis: short-term arteriographic and clinical outcome. *J Korean Neurosurg Soc* 2003;34:96-103.
5. SSVLIA Study Investigators. Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSVLIA): study results. *Stroke* 2004;35:1388-1392.
6. Suh DC, Kim SJ, Lee DH, Kim W, Choi CG, Lee JH, Kim HJ, Kwon SU, Kim JS. Outcome of endovascular treatment in symptomatic intracranial vascular stenosis. *Korean J Radiol* 2005;6:1-7.
7. Jiang WJ, Xu XT, Jin M, Du B, Dong KH, Dai JP. Apollo stent for symptomatic atherosclerotic intracranial stenosis: study results. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:830-834.
8. Suh DC, Kim JK, Choi JW, Choi BS, Pyun HW, Choi YJ, Kim MH, Yang HR, Ha HI, Kim SJ, Lee DH, Choi CG, Hahn KD, Kim JS. Intracranial stenting of severe symptomatic intracranial stenosis: results of 100 consecutive patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:781-785.
9. Zaidat OO, Klucznik R, Alexander MJ, Chaloupka J, Lutsep H, Barnwell S, Mawad M, Lane B, Lynn MJ, Chimowitz M; NIH Multi-center Wingspan Intracranial Stent Registry Study Group. The NIH registry on use of the Wingspan stent for symptomatic 70-99% intracranial arterial stenosis. *Neurology* 2008;70:1518-1524.
10. Fiorella DJ, Turk AS, Levy EI, Pride GL Jr, Woo HH, Albuquerque FC, Welch BG, Niemann DB, Aagaard-Kienitz B, Rasmussen PA, Hopkins LN, Masaryk TJ, McDougall CG. U.S. Wingspan Registry: 12-month follow-up results. *Stroke* 2011;42:1976-1981.
11. Jiang WJ, Yu W, Du B, Gao F, Cui LY. Outcome of patients with $\geq 70\%$ symptomatic intracranial stenosis after Wingspan stenting. *Stroke* 2011;42:1971-1975.
12. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, Janis LS, Lutsep HL, Barnwell SL, Waters MF, Hoh BL, Hourihane JM, Levy EI, Alexandrov AV, Harrigan MR, Chiu D, Klucznik RP, Clark JM, McDougall CG, Johnson MD, Pride GL Jr, Torbey MT, Zaidat OO, Rumboldt Z, Cloft HJ; SAMMPRIS Trial Investigators. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2011;365:993-1003.
13. Abou-Chebl A, Steinmetz H. Critique of "Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis" by Chimowitz et al in the new England Journal of Medicine. *Stroke* 2012;43:616-620.
14. Park KY. Critical appraisal of SAMMPRIS Study. *Korean J Stroke* 2012;14:55-56.
15. Bae HJ, Yoon BW, Kang DW, Koo JS, Lee SH, Kim KB, Lee J, Roh JK. Correlation of coronary and cerebral atherosclerosis: difference between extracranial and intracranial arteries. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:112-119.
16. Bang OY, Kim JW, Lee JH, Lee MA, Lee PH, Joo IS, Huh K. Association of the metabolic syndrome with intracranial atherosclerotic stroke. *Neurology* 2005;65:296-298.
17. Ryu CW, Jahng GH, Kim EJ, Choi WS, Yang DM. High resolution wall and lumen MRI of the middle cerebral arteries at 3 tesla. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:433-442.
18. Bogousslavsky J, Barnett HJ, Fox AJ, Hachinski VC, Taylor W. Atherosclerotic disease of the middle cerebral artery. *Stroke* 1986;17:1112-1120.
19. Prognosis of patients with symptomatic vertebral or basilar artery stenosis. The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Study Group. *Stroke* 1998;29:1389-1392.
20. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Kasner SE, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG; Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:1305-1316.
21. Kwon SU, Hong KS, Kang DW, Park JM, Lee JH, Cho YJ, Yu KH, Koo JS, Wong KS, Lee SH, Lee KB, Kim DE, Jeong SW, Bae HJ, Lee BC, Han MK, Rha JH, Kim HY, Mok VC, Lee YS, Kim GM, Suwanwela NC, Yun SC, Nah HW, Kim JS. Efficacy and safety of combination antiplatelet therapies in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis. *Stroke* 2011;42:2883-2890.
22. Lee TH, Choi CH, Park KP, Sung SM, Lee SW, Lee BH, Kim DH, Kim HJ, Kim CV, Kim S. Techniques for intracranial stent navigation in patients with tortuous vessels. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:1375-1380.
23. Connors JJ 3rd, Wojak JC. Percutaneous transluminal angioplasty for intracranial atherosclerotic lesions: evolution of technique and short-term results. *J Neurosurg* 1999;91:415-423.
24. Rho GJ, Shin WR, Kong TS, Kim MS, Lee CJ, Lee BH. Significance of clopidogrel resistance related to the stent-assisted angioplasty in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease. *J Korean Neurosurg Soc* 2011;50:40-44.
25. Seo KD, Lee KO, Kim DJ, Lee KY. Rescue use of tirofiban for acute carotid in-stent thrombosis. *Yonsei Med J* 2008;49:163-166.

26. Brus-Ramer M, Starke RM, Komotar RJ, Meyers PM. Radiographic evidence of cerebral hyperperfusion and reversal following angioplasty and stenting of intracranial carotid and middle cerebral artery stenosis: case report and review of the literature. *J Neuroimaging* 2010;20:280-283.
27. Suh DC, Sung KB, Cho YS, Choi CG, Lee HK, Lee JH, Kim JS, Lee MC. Transluminal angioplasty for middle cerebral artery stenosis in patients with acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:553-558.
28. Yoon W, Seo JJ, Cho KH, Kim MK, Kim BC, Park MS, Kim TS, Kim JK, Kang HK. Symptomatic middle cerebral artery stenosis treated with intracranial angioplasty: experience in 32 patients. *Radiology* 2005;237:620-626.
29. Marks MP, Wojak JC, Al-Ali F, Jayaraman M, Marcellus ML, Connors JJ, Do HM. Angioplasty for symptomatic intracranial stenosis: clinical outcome. *Stroke* 2006;37:1016-1020.
30. Mazighi M, Yadav JS, Abou-Chebl A. Durability of endovascular therapy for symptomatic intracranial atherosclerosis. *Stroke* 2008;39:1766-1769.
31. Moon CM, Chun SH, Kim JB, Jung JH, Ko YG, Kim SM, Kim DI, Lee SH, Shim WH. Endovascular drug-coated stenting of basilar artery stenosis: a case report and literature review. *Korean Circ J* 2004;34:913-918.
32. Huang Q, Hong B, Xu Y, Liu J. Very late thrombosis in a patient with a drug-eluting stent for intracranial atherosclerotic stenosis. *J Clin Neurosci* 2009;16:1631-1633.
33. Mocco J, Darkhabani Z, Levy EI. Pharos neurovascular intracranial stent: elective use for a symptomatic stenosis refractory to medical therapy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;74:642-646.
34. Bose A, Hartmann M, Henkes H, Liu HM, Teng MM, Szikora I, Berlis A, Reul J, Yu SC, Forsting M, Lui M, Lim W, Sit SP. A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study. *Stroke* 2007;38:1531-1537.
35. Lee DH, Morsi H, Diaz O, Arat A, Mawad ME. The Wingspan stent system for the treatment of intracranial atherosclerotic stenoses: a single center experience. *Neurointervention* 2009;4:87-93.
36. Jiang WJ, Srivastava T, Gao F, Du B, Dong KH, Xu XT. Perforator stroke after elective stenting of symptomatic intracranial stenosis. *Neurology* 2006;66:1868-1872.
37. Zaidat OO. Periprocedural management of patients with endovascular treatment of intracranial atherosclerotic disease. *J Neuroimaging* 2009;19 Suppl 1:35S-38S.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 뇌졸중의 가장 중요한 원인 중 하나이면서, 우리나라를 포함한 동양에서 특히 흔한 원인인 두개강내 뇌동맥협착의 임상적 의의와 경과, 그리고 치료법에 대해 지금까지 발표된 문헌들을 잘 고찰하고 있다. 특히, 최근에 보고된 약물치료와 중재적 시술의 전향적 무작위 비교연구인 SAMMPRIS 결과를 바탕으로 두개강내 중재적 치료의 가능성과 한계점도 적시하고 있다. 본 논문에서도 지적한 것처럼, 현재로서는 두개강내 동맥 스텐트삽입술에 대한 기대에는 거품이 있었다고 볼 수 있는 반면, 최선의 약물치료와 위험인자 조절에도 불구하고 12.2%/년 뇌졸중 재발률은 결코 낮은 숫자가 아니라는 점도 또한 강조되어야 한다. SAMMPRIS의 결과를 바탕으로 볼 때, 현재의 치료기구는 결코 첫 번째 치료 선택에 쓰일 수 없으며, 잘 선택된 제한된 환자군에서(즉, 약물치료에 반응이 없고, 해부학적으로 시술이 쉬운 환자) 치료에 도움을 줄 수 있을 것으로 보인다. 더불어, 논문에서 언급한 바와 같이 고해상도 MR를 이용한 병변의 보다 정밀한 분석이 치료방침의 결정에 중요한 도움을 줄 것으로 보인다. 한편, 보다 시술이 쉽고 안전한 치료기구가 개발되고, 또한 보다 적절한 치료약물이 개발이 두개강내 동맥협착증의 아직도 높은 재발률을 낮추는 데 필수적이라 할 수 있겠다.

[정리: 편집위원회]