

허혈성 뇌졸중의 혈전용해술 최신지견

권지현¹ · 나정호^{2*} | ¹울산대학교 의과대학 울산대학교병원 신경과학교실, ²인하대학교 의과대학 신경과학교실

Recent advances in thrombolysis of acute ischemic stroke

Jee-Hyun Kwon, MD¹ · Jung-Ho Rha, MD^{2*}

Department of Neurology, ¹Ulsan University Hospital, Ulsan University College of Medicine, Ulsan, ²Inha University College of Medicine, Incheon, Korea

*Corresponding author: Jung-Ho Rha, E-mail: jhrha@inha.ac.kr

Received April 16, 2013 · Accepted April 30, 2013

A mong the many advances in acute ischemic stroke (AIS) management, thrombolysis with intravenous (IV) tissue plasminogen activator (tPA) within 3 hours after symptom onset has been the only approved pharmacological therapy in AIS. However, IV administration of tPA has many limitations in clinical practice, and the proportion of eligible patients remains quite low. Many clinical trials have attempted to overcome this by increasing the therapeutic time window and enhancing the efficacy of reperfusion by the intra-arterial (IA) approach with novel mechanical devices. In addition, the application of new thrombolytic agents and identification of suitable thrombolytic candidates by multimodal brain imaging is another field of active research in thrombolytic therapy. We reviewed AIS management, focusing on thrombolysis with IV therapy, IA therapy, and IV-IA bridging therapy.

Keywords: Acute ischemic stroke; Tissue plasminogen activator; Thrombolysis; Intravenous thrombolysis; Intra-arterial thrombolysis

서론

허혈성 뇌졸중은 생명을 위협하고 장애를 일으키는 가장 흔한 신경계질환으로 심할 경우 사망에 이를 수 있다. 대부분의 뇌경색은 색전이나 혈전이 뇌동맥을 막아서 발생하여 급성기 허혈성 뇌졸중 치료의 목표는 막힌 혈관을 재개통시켜 허혈성 손상을 입은 영역을 재관류시키는 것이다. 급성기 허혈성 뇌졸중이 발생하면 이차예방 등을 위해 항혈소판제나 항응고제 등이 투여되지만 뇌졸중으로 인한 장애 및 사망을 감소시키기 위해서는 증상 발생 후 가능한 빠른 시간

내에 혈전용해제를 이용한 치료가 시작되어야 한다. 1995년 National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)에 의해 주도된 연구는 허혈성 뇌졸중 증상 발생 3시간 이내의 환자들에게 tissue plasminogen activator (tPA)를 정맥 내(intravenous, IV)로 투여 시 예후를 개선시킬 수 있음을 보고하였고, 이후 IV 혈전용해술은 급성기 허혈성 뇌졸중 환자의 공인된 유일한 치료제로 사용되어왔다[1]. 그러나 실제 임상에서 IV 혈전용해술 치료의 혜택을 받을 수 있는 환자는 전체 뇌졸중 환자 고려 시 너무 적다는 한계가 있다[2]. 이는 IV 혈전용해술의 적용 기준이 허혈성 뇌졸중 발생 3시

© 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.

간 이내로 너무 짧고, IV tPA를 사용할 수 있는 환자의 적응증이 너무 엄격함에 일정부분 기인한다. 또한 IV 혈전용해술 치료 후에도 24시간 내 재개통률은 상당히 낮아서 경동맥 14%, 중대뇌동맥 55%에 불과하다[3]. 따라서 IV 혈전용해술 치료의 한계를 극복하기 위해 많은 노력들이 있어왔으며, 본 저자들은 이러한 최근 연구성과들을 정리하였다.

정맥 내 혈전용해술

NINDS tPA 연구와 같이, European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)-2, Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS) 연구는 대조군과 비교 시 증상 발생 3시간 이내의 환자군에서만 tPA가 유효하였다[4,5]. 그러나 세 연구를 이용한 메타분석은 IV tPA효과가 투여시간이 빠를수록 예후가 좋음을 입증하였을 뿐만 아니라, 허혈성 뇌졸중 증상 발생 3시간에서 4.5시간 사이의 환자군에서도 불량한 예후의 환자를 감소시킬 수 있음을 예상하였다[6]. 이후 증상 발생 4.5시간까지의 환자를 대상으로 한 ECASS-3연구는 tPA 투여군 (52.4%)에서 대조군 (45.2%)에 비해 3개월째 modified Rankin Scale (mRS) 점수 0-1인 환자가 유의하게 증가함을 보고하였다[7]. ECASS-3는 다기관, 전향적, 무작위 배정, 위약 대조군 연구로, 80세 초과 환자, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) 점수 25점 초과, 항응고제를 복용중인 환자, 뇌졸중 병력과 당뇨병을 같이 갖고 있는 환자 등이 IV tPA제의 기준에 포함되어 있어 상기와 같은 상황에서는 증거 부족으로 인해 실제 임상에서의 적용 시 유의를 요한다. 유럽 뇌졸중 등록연구를 바탕으로 분석한 Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke (SITS)-International Stroke Treatment Registry (ISTR) 3- to 4.5-hour study 역시 IV tPA를 증상 발생 3시간 이내 투여 받은 환자군과 3시간에서 4.5시간 사이에 투여 받은 환자군간에 유의한 차이가 없음을 보고하였다[8]. 최근 발표된 International Stroke Trial (IST)-3 연구는 81세 이상의 환자(1,671/3,035; 53%), 이전 뇌졸중 병력이 있는 환자들을 포함하고 tPA 투여 시간을 6시간까지 확대한 무작위

배정대조군연구이다[9]. 6개월째 독립적 일상생활이 가능한 환자는(Oxford Handicap Score, OHS 0-2) 치료군 554명(37%), 대조군 534명(35%)으로 차이가 없었으나 OHS 장애가 한 단계 개선될 확률이 유의하게 증가하였다(odds ratio [OR], 1.27; confidence interval [CI], 1.10-1.47; $P=0.001$). 1주 이내 증상성 뇌출혈 및 사망은 치료군이 대조군보다 높았다(7% vs. 1%, 11% vs. 7%). 1992년 이후 최근 IST-3까지 7,012명을 대상으로 한 메타 분석 결과 6시간 이내 tPA를 투여한 경우 대조군에 비해 마지막 추적 검사 시 생존율과 독립적 생활이 가능한 OR이 증가하였다(46.3% vs. 42.1%; OR, 1.17; CI, 1.06-1.29; $P=0.001$). 또한 tPA투여의 이익은 3시간 이내 환자군에서 가장 컸고 (ImRS, 0-2; 40.7% vs. 31.7%; OR, 1.53; CI, 1.26-1.86; $P<0.001$), ImRS, 0-1; 31.6% vs. 22.9%; OR, 1.61; CI, 1.30-1.90; $P<0.001$), 7일 안에 사망한 환자가 증가하였으나(8.9% vs. 6.4%; OR, 1.44; CI, 1.18-1.76; $P=0.0003$) 마지막 추적 관찰 시 유의하지는 않았다(19.1% vs. 18.5%; OR, 1.06; CI, 0.94-1.20; $P=0.33$) [10]. 80세 초과 환자의 경우 일찍 치료를 시작하면 80세 이하 환자군과 효과가 비슷하였다[10]. 메타분석 결과를 보면 일부 환자가 증상 발현 6시간 까지도 IV tPA효과가 있을 수 있으나 가능한 빨리 치료를 하는 것이 중요함을 알 수 있다. 진행중인 Thrombolysis in Elderly Stroke Patients in Italy (TESPI) [11], Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study (ENCHANTED) 그리고 Extending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND) [12]가 증상성 뇌출혈에서의 저용량 tPA 및 혈압강하의 중요성, 고연령군에서의 치료 등에 대해 어느 정도 답을 줄 수 있을 것이라 기대된다[10]. 혈전용해술 치료의 경제적 효과를 고려 시 장기생존율에 대한 분석 역시 중요한데, 18개월까지 예후를 분석하는 IST-3연구의 추이를 지켜볼 필요가 있다.

tPA의 임상적 효과는 시간이 지나면서 감소하지만 4.5시간 이후의 환자 중 IV tPA 치료에 반응이 있을 가능성이 있는 환자를 구분해내는 것이 중요하다. 반음영 조직(penumbra)은 혈전용해 치료 후 재관류와 동맥의 재개통에

의해 잠재적으로 소생이 가능한 경우를 의미한다[13]. Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET)-Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution (DEFUSE) 통합 자료를 이용하여 뇌경색 증상 발생 3-6시간 사이의 환자를 대상으로 한 tPA 효과의 사후분석 연구는 자기공명영상을 이용해 IV 혈전용해술 후 예후를 분석하였다[14]. 의미 있는 저관류를 $T_{max} > 6$ 초로 정의했을 때 총 165명 중 121명 (73.3%)이 diffusion/perfusion mismatch를 가졌고 mismatch가 있는 환자군이 위약군과 비교 시 의미 있게 뇌경색 크기의 증가가 감쇄하였다($P=0.025$). 재관류를 역시 증가하였으나(62.7% vs. 31.7%, $P=0.003$) 사망률과 임상적 예후는 차이가 없었다.

tPA외의 약제를 이용한 IV혈전용해술 연구는 tPA를 유전자 변형시킨 tenecteplase가 증상 발현 6시간 이내 환자를 대상으로 했을 때 IV tPA보다 24시간의 재관류 및 임상 효과가 우월하다는 보고가 있었고[15], desmoteplase를 사용한 Desmoteplase In Acute ischemic Stroke (DIAS)-3,4 연구가 진행 중이다[16].

IV tPA의 효과 및 안정성에 대해 인종간 차이가 있을 수 있다는 주장이 특히 일본을 중심으로 제기되어 일본에서는 기준 용량(0.9 mg/kg) 보다 적은 용량(0.6 mg/kg)를 사용하고 있는데, 최근 한국, 중국, 인도, 싱가포르 등의 아시아 국가에서 진행한 SITS-Non-European union World (NEW) registry 연구는 기준 용량을 사용하였을 때 유럽의 SITS-Monitoring Study (MOST)와 비교 시 출혈이 증가하는 경향이 있으나 유의한 차이는 없고 3개월째 독립생활을 보일 확률은 더 높아서 안정성은 별 차이가 없고 효과는 더 좋을 수도 있다는 가능성을 보고하였다[17]. 위에 기술한 ENCHANTED 연구는 혈전용해 치료 시에 혈압조절 여부와 더불어 tPA의 두 가지 용량을 비교하는 연구도 동시에 진행하고 있어 이에 대한 확실한 답을 줄 수 있을 것으로 기대된다.

동맥 내 혈전용해술

동맥 내(intra-arterial, IA) 혈전용해술은 막힌 동맥에 직

접 카테터를 통해 혈전용해제 같은 약물을 투입하거나 가이드와이어 또는 microcatheter를 이용하여 기계적으로 혈전을 제거 후 혈류를 재개통 시키는 방법이다. 기계적 혈전용해술은 Merci device, Penumbra system, EKOS microcatheter를 이용하거나 스텐트를 응용한 Solitaire, Trevo 등을 이용하는 방법이 있다.

IV혈전용해술이 급성기 허혈성 뇌졸중의 공인된 표준치료이지만 혈관 내 치료(endovascular therapy) 비해 재개통율이 낮다(46% vs. >80%) [3,18-21]. 반면 IA 혈전용해술은 준비된 시설과 인력이 필요해 오랜 시간이 걸리고, 카테터가 막힌 혈관까지 도달하는 것이 힘들며, 장치로 인해 혈관벽이 손상될 수 있고, 혈전이 분쇄되면서 원위부로 날라갈 수 있다는 등의 단점이 있다. IA 혈전용해술이 임상적 예후에 도움이 된다는 근거가 충분하기에 대해선 논란이 있어 왔는데, 6시간 이내 환자를 대상으로 시행된 PROACT II 연구는 헤파린에 비해 막힌 혈관의 재개통율이 높았음을 보고했으나(66% vs. 18%) 미국 식품의약국의 공인을 받지 못했다[22]. 그럼에도 불구하고 Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT) II는 혈관 내 치료가 환자의 예후를 향상시킨다는 개념을 제공했고 혈전제거용 장치의 개발을 이끌었다. 2010년 IA 혈전용해술에 대한 메타연구에 의하면 IA 혈전용해술은 좋은 임상적 예후 및 높은 재개통율과 관련이 있었고, 대조군에 비해 증상성 뇌출혈이 증가하나 사망률은 양군간 차이가 없었다[23].

4.5시간 이내의 362명을 대상으로 IV tPA(181명)와 혈관 내 치료(181명, IA tPA, 기계적 clot disruption 또는 retrieval, 또는 이의 병합)를 직접 비교한 Local Versus Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke (SYNTHESIS) expansion [24]에 의하면, 치료까지 걸린 시간은 각각 3.75시간과 2.75 시간이었다($P<0.001$). 혈관 내 혈전용해술은 3개월째 mRS 0-1이 30.4%, IV tPA는 34.8%로 두 군간 유의한 차이는 없었다. 7일내 증상성 뇌출혈은 양군 모두 6%로 유의한 차이가 없어 혈관 내 치료가 IV tPA에 비해 우월함을 보여주지 못했다.

Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy (MR RESCUE)는 제2b상, 무

Table 1. Recent acute ischemic stroke thrombolysis studies

| Study name | Method | Remarks | Type [reference no.] |
|----------------------------|---|--|----------------------|
| IV thrombolysis | | | |
| ECASS-3 | tPA 3-4.5 hr vs. placebo | Prove efficacy Different exclusion criteria | RCT [7] |
| SITS-ISTR 3-4.5 hr | tPA 3-4.5 hr | No difference to tPA <3 hr | Registry [8] |
| IST-3 | Age >80 tPA <6 hr | No difference in primary endpoint (difference in co-primary) | RCT [9] |
| TESPI | Age >80 | | Ongoing [11] |
| ENCHANTED | tPA dose 0.9 vs. 0.6 mg/kg BP control after thrombolysis | | Ongoing |
| EXTEND | tPA 3-9 hr or wake-up stroke Multimodal MR imaging | | Ongoing [12] |
| EPITHET/DEFUSE 3-6 hr | tPA 3-6 hr, multimodal MR imaging pooled analysis | tPA effective in selected patients | Post-hoc [14] |
| Tenecteplase vs. alteplase | tPA vs. tenecteplase <6 hr Multimodal CT imaging | Tenecteplase better than tPA | RCT IIb [15] |
| DIAS-3,4 | Desmoteplase 3-9 hr vs. placebo | DWI-MRA mismatch | Ongoing [16] |
| SITS-NEW | Asaian population Standard tPA dose | Better outcome than SITS-MOST | Registry [17] |
| IA thrombolysis | | | |
| SWIFT | Solitaire vs. Merci | Solitaire better | RCT [18] |
| TREVO-2 | Trevo vs. Merci | Trevo better | RCT [19] |
| IA Meta-Analysis | Meta-analysis of IA trials | Supportive evidence for safety & efficacy of IA thrombolysis | Meta-analysis [23] |
| SYNTHESIS expansion | IV tPA vs. IA thrombolysis <4.5 hr | No difference | RCT [24] |
| MR RESCUE | Standard vs. IA thrombolysis <8 hr | No difference | RCT IIb [25] |
| IMS-3 | IV tPA vs. combined IV-IA thrombolysis | Pre-termination (no difference) | RCT [26] |

IV, intravenous; ECASS, European Cooperative Acute Stroke Study; tPA, tissue plasminogen activator; RCT, randomized controlled trial; SITS-ISTR, Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Treatment Registry; TESPI, Thrombolysis in Elderly Stroke Patients in Italy; ENCHANTED, Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study; BP, blood pressure; EXTEND, Extending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits; MR, magnetic resonance; EPITHET/DEFUSE, Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial-Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution; CT, computed tomography; DIAS, Desmoteplase In Acute ischemic Stroke; DWI-MRA, diffusion weighted image-MR angiography; SITS-NEW, Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Non-European union World; SITS-MOST, Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study; IA, intra-arterial; SWIFT, Solitaire flow restoration device versus the Merci retriever in patients with acute ischaemic stroke; TREVO, Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke; SYNTHESIS, Local Versus Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke; MR RESCUE, Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy; IMS, Interventional Management of Stroke.

작위, 대조군, 개방, 다기관 임상연구로[25], 증상 발생 8시간 이내의 전방순환 대혈관이 막힌 뇌졸중 환자를 대상으로 표준치료와 Merci retriever/Penumbra system을 이용한 기계적 색전제거술을 비교하였다. 18-85세 사이의 총 118명의 환자가 포함되었는데 58%가 좋은 반응형 형태를 보였고

(예상되는 뇌경색의 중심부가 90 mL 이하이고 예상되는 뇌경색 크기가 위험 영역의 70% 이하) 색전제거술을 받은 군에서의 재혈관화는 67%였다. 90일째 사망률은 21%, 증상성 뇌출혈은 4%로 비반응형 형태(큰 뇌경색 중심부 혹은 작거나 없는 반응형)와 차이가 없었다. 또한 mRS 평균값 역시

색전제거술을 받은 군과 표준치료를 받은 군간에 차이가 없었고(3.9 vs. 3.9, $P=0.99$) 좋은 반응형 형태를 보이는 군과 그렇지 않은 군 간에도 색전제거술은 표준치료에 비해 우월하지 않았다(4.0 vs. 4.4, $P=0.32$). 이렇듯 표준치료에 비해 기계적 색전제거술이 이익이 되지 않은 결과는 1세대 색전제거술 장치를 사용하여 재혈관화율이 낮았던 것으로 분석되며, 추후 새로운 세대의 장치를 이용한 연구가 필요할 듯하다.

IV 혈전용해술 실패 후 IA 혈전용해술을 시도하는 병합 IV/IA 치료는 tPA를 빨리 투여할 수 있고 재개통률을 높일 수 있다는 장점이 있어 외국뿐만 아니라 우리나라에서도 이미 많은 병원에서 주입상경로로 시행되고 있는데 비해 근거가 충분하지는 못하였다. Emergency Management of Stroke (EMS), Interventional Management of Stroke (IMS) I, II 가 발표된 이후 증상 3시간 이내의 환자에서 병합 요법의 효과를 입증하기 위해 시행된 IMS III 연구는 900명 모집 예정이었으나 중간보고상 효과를 보여주지 못해 656명의 환자를 모집 후 조기 중단되어(병합요법, 434명; IV tPA, 222명) 결과적으로 병합 혈전용해술의 효과를 입증하지 못하였다[26]. 이 연구에서 IA 혈전용해술 방법은 연구기관에 따라 Merci retriever, Penumbra, Solitaire FR, EKOS 또는 microcatheter를 선택하였다. 임상 결과 분석에서 90일째 mRS 2이하의 환자비율이 차이가 없었고(병합요법, 40.8%; IV tPA, 38.7%; $P=0.25$), 뇌졸중의 중증도에 따른 NIHSS 8-19인 환자와 20점 이상의 중증 환자를 비교했을 때도 유의한 차이는 없었다. 90일째 사망률(19.1% vs. 21.6%, $P=0.52$), 30일 이내 증상성 뇌출혈의 비율 또한 비슷했다(6.2% vs. 5.9, $P=0.83$). 두 군간 안정성은 비슷했고 기능적 독립성 척도인 mRS 0-2도 의미 있는 차이가 없었다. IMS I, II에 의하면 30분 지연 시 10%의 기능적 독립성 감소와 관련이 있었는데[27,28], IMS III는 IMS I에 비해 32분의 지연이 있었고 이로 인해 임상적 이익이 적었을 가능성이 있다. 최근의 Merci retriever와 stent retriever (Solitaire, Trevo)를 비교한 연구에 따르면 새로운 stent retriever가 우월한 결과를 보였는데[18,19], IMS III는 일부만이 stent retriever가 사용되었다는 한계가 있어 해석에 유의를 요한다.

혈관의 재개통이 좋은 예후를 위한 중요한 인자이고 혈관 내 치료가 재개통에 효과적인 것으로 알려져 있는데[3] IMS III와 SYNTHESIS Expansion에서 혈관 내 치료가 효과가 없었던 것은 지연된 재개통으로 인해 허혈성 병변이 뇌경색으로 진행된 것과 관련이 있을 수 있다[29]. 실제 SYNTHESIS Expansion에서는 1시간 지연이 치료 효과를 감소시켰고[24], IMS III 하부 분석에서도 통계적 의미는 없었으나 IV tPA가 2시간 이내이고 이어서 IA가 tPA 투여 90분 안에 시행된 경우 혈관 내 치료의 효과가 향상되었다.

이상의 내용을 Table 1에 정리하였다.

결론

결론적으로 허혈성 뇌졸중 환자에서 증상 발생 4.5시간 이내에 IV tPA 투여가 가능한 경우, 가능한 빠른 시간 내에 IV tPA를 투여하되, 3시간 초과한 경우에는 81세 초과, 심한 신경학적 장애(NIHSS 점수 25점 초과), 항응고제를 복용한 경우, 뇌졸중 병력과 당뇨병 병력이 있는 환자의 경우는 주의를 요한다. IV 혈전용해술의 치료 적응증에 해당되지 않거나 최근 수술력과 같은 금기증이 있는 경우에는 IA 혈전용해술을 6시간 이내에 고려할 수 있으며 시행 시 기구는 stent retriever 계열이 선호된다. IV 혈전용해술 이후 IA 혈전용해술을 시행하는 병합요법의 경우 아직 근거가 충분하지는 못한 상황이어서 추가적인 연구 결과들이 필요하다.

Acknowledgement

This work was supported by Inha University Hospital research grant.

핵심용어: 급성기 허혈성 뇌졸중; Tissue plasminogen activator; 정맥 내 혈전용해술; 동맥 내 혈전용해술

REFERENCES

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. Schumacher HC, Bateman BT, Boden-Albala B, Berman MF, Mohr JP, Sacco RL, Pile-Spellman J. Use of thrombolysis in acute ischemic stroke: analysis of the Nationwide Inpatient Sample 1999 to 2004. *Ann Emerg Med* 2007;50:99-107.
3. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 2007;38:967-973.
4. 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.
5. Albers GW, Clark WM, Madden KP, Hamilton SA. ATLANTIS trial: results for patients treated within 3 hours of stroke onset. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *Stroke* 2002;33:493-495.
6. 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; ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-774.
7. 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; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-1329.
8. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Hacke W, Millan M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR; SITS investigators. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008;372:1303-1309.
9. IST-3 collaborative group, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RL, Dennis M, Cohen G, Murray G, Innes K, Venables G, Czlonkowska A, Kobayashi A, Ricci S, Murray V, Berge E, Slot KB, Hankey GJ, Correia M, Peeters A, Matz K, Lyrer P, Gubitz G, Phillips SJ, Arauz A. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomized controlled trial. *Lancet* 2012; 379:2352-2363.
10. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, Cohen G. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:2364-2372.
11. Lorenzano S, Toni D; TESPI trial Investigators. TESPI (Thrombolysis in Elderly Stroke Patients in Italy): a randomized controlled trial of alteplase (rt-PA) versus standard treatment in acute ischaemic stroke in patients aged more than 80 years where thrombolysis is initiated within three hours after stroke onset. *Int J Stroke* 2012;7:250-257.
12. Ma H, Parsons MW, Christensen S, Campbell BC, Churilov L, Connelly A, Yan B, Bladin C, Phan T, Barber AP, Read S, Hankey GJ, Markus R, Wijeratne T, Grimley R, Mahant N, Kleinig T, Sturm J, Lee A, Blacker D, Gerraty R, Krause M, Desmond PM, McBride SJ, Carey L, Howells DW, Hsu CY, Davis SM, Donnan GA; EXTEND investigators. A multicentre, randomized, double-blinded, placebo-controlled Phase III study to investigate EXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND). *Int J Stroke* 2012;7:74-80.
13. Donnan GA, Baron JC, Ma H, Davis SM. Penumbra selection of patients for trials of acute stroke therapy. *Lancet Neurol* 2009;8:261-269.
14. Ogata T, Christensen S, Nagakane Y, Ma H, Campbell BC, Churilov L, Lansberg MG, Straka M, De Silva DA, Mlynash M, Bammer R, Olivot JM, Desmond PM, Albers GW, Davis SM, Donnan GA; EPITHET and DEFUSE Investigators. The effects of alteplase 3 to 6 hours after stroke in the EPITHET-DEFUSE combined dataset: post hoc case-control study. *Stroke* 2013; 44:87-93.
15. Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, Chung K, Miteff F, O'Brien B, Bladin C, McElduff P, Allen C, Bateman G, Donnan G, Davis S, Levi C. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2012;366: 1099-1107.
16. Von Kummer R, Albers GW, Mori E; DIAS Steering Committees. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke (DIAS) clinical trial program. *Int J Stroke* 2012;7:589-596.
17. Rha JH, Shrivastava VP, Wang Y, Lee KE, Ahmed N, Bluhmki E, Hermansson K, Wahlgren N; for the SITS Investigators. Thrombolysis for acute ischaemic stroke with alteplase in an Asian population: results of the multicenter, multinational Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Non-European Union World (SITS-NEW). *Int J Stroke* 2012 Sep 18 [Epub]. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00895.x.
18. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, Clark W, Budzik R, Zaidat OO; SWIFT Trialists. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group,

- non-inferiority trial. *Lancet* 2012;380:1241-1249.
19. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, Liebeskind DS, Smith WS; TREVO 2 Trialists. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet* 2012;380:1231-1240.
 20. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, Lutsep HL, Rymer MM, Higashida RT, Starkman S, Gobin YP; Multi MERCI Investigators, Frei D, Grobelny 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.
 21. 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;40:2761-2768.
 22. 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.
 23. Lee M, Hong KS, Saver JL. Efficacy of intra-arterial fibrinolysis for acute ischemic stroke: meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2010;41:932-937.
 24. Ciccone A, Valassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E; SYNTHESIS Expansion Investigators. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:904-913.
 25. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, Feng L, Meyer BC, Olson S, Schwamm LH, Yoo AJ, Marshall RS, Meyers PM, Yavagal DR, Wintermark M, Guzy J, Starkman S, Saver JL; MR RESCUE Investigators. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:914-923.
 26. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Yan B, Silver FL, von Kummer R, Molina CA, Demaerschalk BM, Budzik R, Clark WM, Zaidat OO, Malisch TW, Goyal M, Schonewille WJ, Mazighi M, Engelter ST, Anderson C, Spilker J, Carrozella J, Ryckborst KJ, Janis LS, Martin RH, Foster LD, Tomsick TA; Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013;368:893-903.
 27. Khatri P, Abruzzo T, Yeatts SD, Nichols C, Broderick JP, Tomsick TA; IMS I and II Investigators. Good clinical outcome after ischemic stroke with successful revascularization is time-dependent. *Neurology* 2009;73:1066-1072.
 28. Mazighi M, Serfaty JM, Labreuche J, Laissy JP, Meseguer E, Lavallee PC, Cabrejo L, Slaoui T, Guidoux C, Lapergue B, Klein IF, Olivot JM, Abboud H, Simon O, Niclot P, Nifle C, Touboul PJ, Raphaeli G, Gohin C, Claeys ES, Amarenco P; RECANALISE investigators. Comparison of intravenous alteplase with a combined intravenous-endovascular approach in patients with stroke and confirmed arterial occlusion (RECANALISE study): a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2009;8:802-809.
 29. Chimowitz MI. Endovascular treatment for acute ischemic stroke: still unproven. *N Engl J Med* 2013;368:952-955.



Peer Reviewers Commentary

본 논문은 최근 급격한 발전을 보이고 있는 허혈성 뇌졸중의 혈전용해술에 대한 최신지견을 정리하고 있다. 가장 널리 사용되고 있는 정맥 혈전용해술의 단점을 극복하기 위해 개발되어 온 동맥 혈전용해술의 발전내용과 새로운 정맥 혈전용해제의 효과에 대해 잘 소개 되었다. 또한 혈전용해술의 성패를 가르는 가장 중요한 요소인 치료시작시간 단축을 위한 노력의 일환으로의 정맥-동맥 bridging therapy도 소개하고 있다. 한편 혈관개통술이 도움이 될 수 있는 환자선별을 위한 다양한 뇌영상기법에 대해서도 기술하고 있다. 향후 급격한 고령화에 따라 뇌졸중환자의 기하급수적 증가가 예상되는 상황에서, 발생한 뇌졸중에 의한 후유증을 줄일 수 있는 가장 중요한 치료인 혈전용해술의 최신지견에 대한 자세한 소개가 담긴 중요한 논문이라 판단된다.

[정리: 편집위원회]