폐쇄성 뇌혈관 질환의 내과적 치료

Medical Treatment of Ischemic Stroke

윤 병 우
서울의대 서울대병원 신경과
서울 종로구 연건동 28
Byung-Woo Yoon, M.D.
Department of Neurology
Seoul National University College of Medicine & Hospital
E-mail : bwyoon@snu.ac.kr

Abstract

Stroke ranks as one of the leading causes of death and the most common cause of permanent disability in adults in Korea. Timely recognition and treatment is imperative to reduce stroke-related morbidity and mortality. Patients with acute ischemic stroke should be evaluated for intravenous thrombolysis with recombinant tissue-plasminogen activator (rt-PA); antiplatelet drugs can be administered to those who do not qualify for rt-PA therapy. Adequate hydration and correction of possible hypoxia are necessary, and hyperglycemia and fever should be treated aggressively. Blood pressure management should be individualized on the basis of stroke pathophysiology. It is important to prevent and manage complications of acute stroke, such as pneumonia, urinary tract infection, bed sore, deep vein thrombosis, and joint contracture. Meticulous evaluation of etiology of ischemic stroke can determine the most appropriate acute management and would guide the secondary prevention of stroke.

Keywords : **Ischemic stroke; Thrombolysis; Antiplatelet; Anticoagulation; Secondary prevention**
핵 심 용 어 : 허혈성 뇌졸중; 혈전용해요법; 항혈소판제; 항응고제; 이차 예방

폐쇄성 뇌혈관 질환의 치료 목표는 ① 원인이 된 동맥 폐쇄의 영향을 최소화하거나 원상복귀시킴으로써 허혈 손상을 받은 뇌조직의 양을 줄이고, ② 급성기 환자의 내과적, 신경과적 상태를 안정시켜, ③ 결과적으로 환자의 장기 예후 호전 및 이차 뇌졸중 발생을 예방하는 것이다. 얼마나 빨리 병원에 오느냐가 치료 효과를 극대화시키기 위하여 중요한데, 안타깝게도 환자는 물론 주위의 보호자들이 뇌졸중 증상에 대한 이해 부족으로 환자 증상 발생 후 내원시간을 지연시키는 요인으로 작용하고 있다(1).

병원 도착 당시 급성기 뇌졸중의 초기 중증도 판단은 병력청취, 환자의 의식상태, 신경학적 이상소견, 혈압, 호흡부전 여부, 심기능 이상, 체온, 탈수 증상 등을 종합하여 판단한다. 심전도 검사와 기본적인 혈액 및 화학검사를 시행하고 즉시 CT 혹은 MRI의 뇌 영상소견을 얻는 것이 중요한데, 이는 영상소견이 뇌졸중의 유형을 감별하는 데 효과적이기 때문이다. MRI가 CT에 비해서는 뇌졸중의 병변을 더 정확하게 보여주는 데 반해 경제적으로 훨씬 비싸다는 단점이 있다.

뇌졸중 환자의 예후는 초기 치료의 성패에 의하여 크게 좌우된다. 현재 선진국에서는 어떤 종류의 뇌졸중 환자라도 초기에 뇌졸중 치료실(stroke unit)이나 집중치료실과 같은 집중치료센터에서 치료받는 경우가 많으며,

표 1. 급성 허혈성 뇌졸중 환자에서 rt-PA 정맥치료 대상기준

Age ≥ 18 years
Diagnosis of ischemic stroke causing a potentially disabling neurological deficit
Reliable onset of symptoms less than 3 h prior to i.v. administration of rt-PA
Initial CT brain imaging showing no signs of recent ischemia or early infarct signs no larger than 1= 3 of the middle cerebral artery territory
No rapidly improving neurological deficits
No seizures at onset of stroke
No stroke or serious head injury in the previous 3 months
No major surgical procedure within the preceding 14 days
No gastrointestinal or urinary bleeding within the preceding 21 days
No recent myocardial infarction
No history or current signs of intracranial hemorrhage
Pretreatment blood pressure : systolic ≤ 185 mmHg, diastolic ≤ 110 mmHga
Normal coagulation profile : INR ≤ 1.7, PTT in normal range, platelet count ≥ 100,000/mm^3
Blood glucose ≥ 50 mg/dL and ≤ 400 mg/dL
Emergent ancillary care and facilities available during patient monitoring to handle possible bleeding complications
Potential treatment risk and benefit discussed with patient and/or family

이러한 집중치료센터는 뇌졸중과 관련된 병의 이환율과 사망률을 모두 감소시키는 효과가 있다고 한다(2). 따라서 이와 같은 뇌졸중 집중치료시설이 보편화되는 것이 필요하다.

혈전용해치료

1995년에 발표된 NINDS(National Institute of Neurological Disorders and Stroke) trial의 결과에 따라 recombinant tissue plasminogen activator(rt-PA; 0.9 mg/kg, 최대 90 mg, 처음에 전체 용량의 10%를 bolus로 주고 60분 동안 천천히 나머지 용량을 주입)를 정맥 내 주사하는 혈전용해 치료가 증상 발현 후 3시간 이내의 허혈성 뇌졸중 환자에게서 효과가 있는 것으로 알려졌다(3). 하지만 3시간이 지나면 rt-PA 정맥 투여가 오히려 치명적인 뇌출혈과 같은 합병증으로 인해 도움을 주지 못하는 것으로 보고되었다(4). 치료와 관련된 뇌출혈의 발생의 위험(NINDS trial에서는 치료군 6.4%, 대조군 0.6%)으로 인해 급성 허혈성 뇌졸중 환자를 보면 rt-PA를 이용한 혈전용해 치료의 대상이 되는지 철저히 확인하는 것이 필요하다(표 1)(3, 5).

항혈소판제

항혈소판제는 허혈성 뇌졸중의 이차 예방에 있어서 가장 필수적인 치료제로서 aspirin, ticlopidine, clopidogrel, triflusal, dipyridamole과 같은 제제가 이에 속한다. 과연 항혈소판제가 급성기 허혈성 뇌졸중에서도 효과가 있는지에 대한 대규모 연구가 시행되었는데 40,000명 이상의 환자를 대상으로 한 International Stroke Trial과 Chinese Acute Stroke Trial에서는 허혈성 뇌졸중 환자를 뇌졸중 발생 후 48시간 이내에 aspirin을 160~300 mg 투여하였을 때 1,000명의 환자당 10명의 사망을 억제한다고 규명한 바 있다(6, 7). 또한 25 mg의 aspirin과 200 mg의 extended-release dipyridamole을 하루에 두번 투여하는 치료법이 허혈성 뇌졸중의 이차

예방에 aspirin 단독투여보다 더 우월하다고 근래에 보고되었는데(8), 이러한 병용요법이 급성기 허혈성 뇌졸중에서도 aspirin 단독투여보다 우수한 지는 아직 더 연구되어야만 할 것이다. 최근 혈소판 활성화 인자인 ADP의 수용체 길항제로서 clopidogrel의 사용빈도가 증가하고 있는데, clopidogrel(1일 75 mg)은 aspirin(1일 325 mg)과 비슷한 정도로 허혈성 뇌졸중의 상대적 위험도를 감소시킬 뿐 아니라 허혈성 뇌졸중, 심근경색 및 혈관성 사망 환자를 모두 합한 경우에는 더 우월한 효과가 있음이 증명되었다(9). 최근 clopidogrel과 aspirin 병용요법의 효과를 보기 위한 임상시험인 MATCH trial이 종료되었는데 병용요법이 clopidogrel 단독투여에 비해 효과는 우월하지 않으면서 출혈성 부작용은 더 많이 발생하는 것으로 보고하였다.

항응고요법

거동이 불가능한 뇌졸중 환자에게서 심부정맥 혈전증을 예방하기 위해 저용량의 헤파린이나 저분자량 헤파린을 투여하는 것이 필요하다(12, 13).

급성기 허혈성 뇌졸중 환자의 치료를 위하여 고용량 헤파린을 피하 투여하는 것은 별 도움이 되지 않는다고 보고되었다(6). 한 연구에서는 저분자량 헤파린의 한 종류인 nadroparin으로 뇌졸중 발생 후 48시간 이내에 치료한 경우 용량—의존적으로 효과가 있었다는 보고가 있었으나(12), 이후의 유사 연구에서는 같은 결과가 나오지 않았다(13, 14). 급성기 허혈성 뇌졸중에서 헤파린 정맥투여는 임상에서 빈번히 사용되고 있지만 그 효과에 대해서는 아직까지 논란이 많다. 혈전용해제인 rt—PA를 투여한 경우에는 24시간 이내에 헤파린을 투여하지 않는 것을 원칙으로 한다(5).

합병증의 예방 및 치료

대개의 경우 뇌졸중 발생 후 24시간 이내에는 심전도, 혈압, 산소포화도, 체온을 지속적으로 감시하는 것이 좋고 환자의 신경학적 상태 및 의식, 혈당, 수분균형 상태를 자주 확인하는 것이 필요하다(15). 경과 관찰중 환자의 상태가 나빠지는 경우에는 ① 경색 주위 부종의 증가, ② 두개내압의 항진, ③ 이차적 출혈 변성, ④ 허혈성 뇌졸중의 재발 등을 의심할 수 있는데 CT 혹은 MRI의 추적 검사가 필요할 수 있다.

뇌졸중의 급성기에 나타나는 발열은 해열제 투여 등을 통하여 엄격하게 조절해야 한다. 왜냐하면 급성기 뇌졸중 환자의 체온이 1 ℃ 상승할 때마다 신경학적 상태가 악화될 위험도가 2배 증가하기 때문이다(16). 발열이 발생하는 경우에는 원인을 찾아서 즉각적으로 치료를 해주어야 하며, 흡인성 폐렴이 발생하지 않도록 특별히 주의를 기울여야 한다. 동물실험적 연구에서는 저체온이 뇌경색의 크기를 줄여줄 수 있다고 알려져 있지만 아직까지 뇌졸중 환자에게 저체온 치료를 해야 하는지에 대해서는 좀 더 연구가 필요한 상태이다.

뇌졸중의 급성기에는 동맥 혈압을 정상보다 높은 수준에서 조절하도록 권하고 있다. 저혈압 상태가 발생하면 대개는 수분 부족이 원인인데, 그 밖에 심근경색과 같은 위중한 심장 질환 혹은 패혈성 쇽이 발생한 것인지의 여부를 확인해야 한다. 지나치게 혈압이 증가하는 경우(평균 동맥압이 130 mmHg 이상; 수축기 동맥압이 220 mmHg 이상; 확장기 동맥압이 110 mmHg 이상)에는 바로 속효성 경구제제나 비경구 혈압강하제로 조절해야 하는데, 이러한 약제로는 nitroglycerin(경구 10 mg 또는 정맥 내 5 mg), clonidine(피하 0.075 mg), labetalol(정맥 내로 1~2분간 10 mg 투여 후 매 10분마다 증량하여 150 mg

까지 투여), sodium nitroprusside(정맥 내 지속 투여 0.5~10 ㎍/kg/min) 등이 있다. 하지만 혈압을 지나치게 떨어뜨리면 동맥 폐쇄나 심한 협착이 있는 부위의 뇌혈류를 감소시켜 환자의 신경학적 증상을 악화시킬 수 있으므로 혈압 조절시 주의가 필요하다.

혈당은 저혈당인 경우 경구 및 정맥 내 포도당 주사로 일정 수준을 유지해야 하며, 고혈당인 경우 인슐린의 피하 내지는 정맥 주사로 혈당 수준을 감소시켜야 한다. 두개내압이 높은 경우에는 mannitol이나 glycerol을 정맥 투여하거나 과호흡을 시켜 동맥 내 이산화탄소 분압을 30~35 mmHg으로 떨어뜨려 치료한다. 뇌졸중으로 인한 간질성 발작은 carbamazepine이나 phenytoin에 의해 잘 조절된다.

허혈성 뇌졸중의 이차 예방

허혈성 뇌졸중의 급성기 치료가 끝난 이후 치료의 핵심은 뇌졸중 재발을 막기 위한 이차 예방이다. 이차 예방을 위하여는 앞에서 언급한 항혈소판제 혹은 항응고제의 유지요법이 중요하며, 환자가 가지고 있는 뇌졸중 위험인자(고혈압, 당뇨, 흡연, 음주, 고지혈증, 운동부족 등)의 조절도 매우 중요하다.

대개의 허혈성 뇌졸중의 경우 이차 예방을 위해 항혈소판제를 계속 투여하게 되는데, 이 경우 급성기 치료에서의 제제의 종류 및 용법과 다르지 않다. 많은 경우에 aspirin 단일요법(1일 50~325 mg)을 시행하며, 위장관 출혈의 부작용이 우려되는 경우에는 ADP 수용체 길항제인 clopidogrel(1일 75 mg)을 사용할 수 있으나 고가인 것이 문제가 될 수 있다. 다른 ADP 수용체 길항제인 ticlopidine은 환자의 1%에서 치명적인 백혈구 감소증이 나타날 수 있으므로 현재 사용빈도가 감소하는 추세에 있고, aspirin과 slow-releasing dipyridamole의 복합제(Aggrenox®)는 아직 국내에서 시판되고 있지 않다.

항응고요법이 심방세동이나 인공심장판막을 가진 환자에서 발생한 뇌졸중의 이차 예방에 있어서 항혈소판제보다 우월하다고 알려져 있다. 그 밖의 경우에는 항응고요법의 우월성이 증명된 바 없어 항혈소판제를 사용하고 있다.

결 론

혈전용해요법의 효과가 입증됨에 따라 허혈성 뇌졸중의 조기치료가 매우 중요하다. 이를 위하여는 응급실로 빨리 내원하는 것이 필요한데, 아직까지 약물투여 가능 시간대에 도착하는 환자는 소수에 불과하다. 급성기 치료가 완료되면 이차 예방을 위한 노력이 필요한데 가장 적절한 약물을 선택하여 지속적으로 투여해야 한다. 환자에 따라서는 이차 예방의 취지를 제대로 이해하지 못하여 더 이상의 증상 호전이 없다는 이유로 자의로 투약을 중단하는 수가 있다. 따라서 이를 막기 위해서는 담당의사가 사전에 충분히 설명해 주는 것이 필요하다. 약물 투여와 함께 환자가 가진 위험인자를 꼼꼼히 찾아내어 이를 제대로 조절하는 것이 뇌졸중의 이차 예방을 위하여 매우 중요하다.

참 고 문 헌

1. Alberts MJ, Bertels CD, Dawson DV. An analysis of the time of presentation after stroke. JAMA 1990 ; 263 : 65 - 8
2. Langhorne P, Williams BO, Gilchrist W, Howle K. Do stroke units save lives? Lancet 1993 ; 342 : 395 - 8
3. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995 ; 333 : 1581 - 7

4. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study(ECASS) JAMA 1995 ; 274 : 1017 - 25
5. Adams HP Jr, Brott TG, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J, Thies W, et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke : a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for health—care professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. Circulation 1996 ; 94 : 1167 - 74
6. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST) : a randomized trial of aspirine, subcutaneous heparin, both, or neither among 10,435 patients with acute ischemic stroke. Lancet 1997 ; 349 : 1569 - 81
7. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST : randomized placebo—controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute stroke. Lancet 1997 ; 349 : 1641 - 9
8. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J Neurol Sci 1996 ; 143 : 1 - 13
9. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk for ischemic events (CAPRIE). Lancet 1996 ; 348 : 1329 - 39
10. McCarthy ST, Turner JJ, Robertson D, Hawkey CJ. Low dose heparin as a prophylaxis against deep vein thrombosis after acute stroke. Lancet 1977 ; 2 : 800 - 1
11. Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Gent M, et al. Double—blind randomised trial of Org 10172 low—molecular—weight heparinoid in prevention of deep—vein thrombosis in thrombotic stroke. Lancet 1987 ; 1 : 523 - 6
12. Kay R, Wong KS, Yu YL, Chan YW, Tsoi TH, Wong A, et al. Low—molecular—weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995 ; 333 : 1588 - 93
13. The Publication Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke : a randomized controlled trial. JAMA 1998 ; 279 : 1265 - 72
14. Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM. Low molecular—weight heparin versus aspirin in patients with acute ischemc stroke and atrial fibrillation : a double blind randomised study. HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. Lancet 2000 ; 355 : 1205 - 10
15. The European Ad Hoc Consensus Group. Optimizing intensive care in stroke : a European perspective. Cerebrovasc Dis 1997 ; 7 : 113 - 28
16. Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS, et al. Body temperature in acute stroke : relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. Lancet 1996 ; 347 : 422 - 5