

SPECIAL REVIEW

Korean J Stroke 2011;13(3):99-106

<http://dx.doi.org/10.5853/kjs.2011.13.3.99>

2009년 한국 뇌졸중 진료지침에서 뇌졸중 이차예방 중 두개강외 경동맥협착의 수술 또는 중재적 치료에 관한 내용의 부분 개정

서울대학교 의과대학 신경과학교실¹, 한림대학교 의과대학 신경과학교실², 서울대학교 의과대학 신경외과학교실³,
 인하대학교 의과대학 신경외과학교실⁴, 인제대학교 의과대학 일산백병원 신경과학교실⁵, 연세대학교 의과대학 신경과학교실⁶,
 울산대학교 의과대학 신경과학교실⁷, 가톨릭대학교 의과대학 신경외과학교실⁸, 경상대학교 의과대학 신경외과학교실⁹

정근화¹ · 유경호² · 권오기³ · 박현선⁴ · 홍근식⁵ · 허지회⁶ · 권순억⁷ · 오창완³ · 배희준¹ · 이병철²
 김성림⁸ · 박인성⁹ · 윤병우¹

Focused Update of 2009 Korean Clinical Practice Guidelines for the Surgical or Interventional treatment of Extracranial Carotid Artery Stenosis in Secondary Prevention of Stroke

Keun-Hwa Jung¹, Kyung-ho Yu², O-Ki Kwon³, Hyeon Seon Park⁴, Keun-Sik Hong⁵, Ji Hoe Heo⁶, Sun-Uck Kwon⁷,
 Chang Wan Oh³, Hee-Joon Bae¹, Byung-Chul Lee², Seong-Rim Kim⁸, In Sung Park⁹ and Byung-Woo Yoon¹

¹Department of Neurology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, ²Department of Neurology, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, ³Department of Neurosurgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul, ⁴Department of Neurology, Inha University College of Medicine, Incheon, ⁵Department of Neurology, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, ⁶Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, ⁷Department of Neurology, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, ⁸Department of Neurosurgery, Catholic University College of Medicine, Seoul, ⁹Department of Neurosurgery, Gyeongsang National University College of Medicine, Jinju, Korea

Since the publication of the first edition of Korean clinical practice guidelines of secondary stroke prevention, encouraging data from recent large clinical trials and meta-analysis have led us to consider many therapeutic options in the treatment of symptomatic extracranial carotid stenosis. Accordingly, the writing group of Clinical Research Center for Stroke decided to provide recent views on the therapeutic revascularization of extracranial carotid stenosis, and timely evidence-based recommendations. In this updated version, new evidences about carotid angioplasty/stenting, treatment timing, and perioperative preparation are given, and qualifying conditions for operator are elucidated. This refinement was based on current consensus between Korean Society of Intravascular Neurosurgery, Korean Society of Interventional Neuroradiology, and Korean Society of Cerebrovascular Surgery and approved by Korean Stroke Society, Korean Neurological Association, and Korean Society of Geriatric Neurology. These recommendations are subject to future correction based on new evidences from ongoing and future studies. (Korean J Stroke 2011;13:99-106)

KEY WORDS: Practice guideline, Symptomatic extracranial carotid artery stenosis, Carotid endarterectomy, Carotid artery angioplasty/stent

Received: October 5, 2010 / **Revised:** August 13, 2011 / **Accepted:** August 14, 2011

Address for correspondence: Kyung-ho Yu, MD, PhD

Department of Neurology, Hallym University College of Medicine, 896 Pyeongchon-dong, Dongan-gu, Anyang 430-070, Korea
 Tel: +82-31-380-3743, Fax: +82-31-381-4659, E-mail: ykh1030@hallym.ac.kr

This study was supported by a grant of the Korean Healthcare technology R&D Project, Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea (A102065).

두개강외 경동맥협착의 치료에 대한 한국의 뇌졸중 진료지침

뇌졸중 임상연구센터(Clinical Research Center for Stroke) 진료지침 집필위원회에서는 2007년 6월 30일까지 발표된 근거사항을 반영하여 제1판 한국 뇌졸중 임상진료지침을 2009년 5월에 발간하였다. 이후 이차예방 중 유증상 두개강외 경동맥협착 치료 부분은 최근 임상진료에 영향을 미칠 수 있는 대규모 무작위배정연구 결과들이 다수 발표 되었다. 유증상의 심한 경동맥협착 환자에서 경동맥 내막절제술의 효과는 확실히 입증되어 있었으나, 최근 경동맥 내막절제술과 경동맥 스텐트 설치술의 단기 및 중장기 효과 및 안전성 비교 연구들과 이를 기반으로 한 메타분석 및 소집단 분석 연구들이 발표 되었다. 이에 따라 외국의 임상진료지침이 개정되었고 국내에서도 많은 논란이 되고 있어서, 집필위원회에서는 한국 뇌졸중 임상진료지침의 개정이 필요하다고 결정하였다.

임상진료지침 개정 과정은 2007년 7월 1일부터 2011년 2월 28일까지의 유증상 경동맥협착 치료와 관련된 연구를 문헌 검색 도구 (MEDLINE/PubMed, EMBASE, Best Evidence, Cochrane Library 검색 도구)를 통하여 추출하였고, 새로운 임상 시험과 메타분석, 진료지침 개정 등의 자료분석 및 비판을 통하여 대한민국 의료 현실에 적합한 개정안 초안을 마련하였다. 이후 대한뇌졸중학회, 대한뇌혈관내수술학회, 대한신경중재치료학회, 대한뇌혈관외과학회로부터의 자문 및 전문가 회의를 통한 합의 과정을 통해서 최종 개정안을 제안하게 되었다.

본문에서는 개정의 근거가 되는 최근 임상연구 결과의 제시와 함께 제1판 한국 뇌졸중 임상진료지침에서 이차 예방 중 <대혈관 협착-폐쇄질환에서 수술 또는 중재적 치료> 부분에서 두개강외 경동맥협착에 관한 항목(Table

1) 개정 내용을 기술하고자 한다. 특히, 이번 개정에서는 경동맥협착 환자의 치료법을 결정할 때 경동맥 내막절제술, 경동맥 스텐트 설치술, 및 약물치료를 동시에 고려할 수 있도록 통합적인 지침을 제안하고자 하였다.

유증상 경동맥협착질환의 임상연구

내막절제술의 치료효과 입증 대규모 연구

일과성허혈발작이나 뇌경색이 최근 6개월 이내에 발생 하였던 심한 내경동맥협착(70-99%) 환자에서 경동맥 내막절제술은 30일째 및 5년 후 뇌졸중 발생 및 사망률을 각각 6.2%, 15% 감소시키는 효과가 입증되어 있다.¹ 중등도 협착 (50-69%)에서는 5년 후 6.5% 절대 위험도 감소 효과를 보였으나, 50% 미만의 협착에서는 약물 치료 군과 비교할 때 유의한 차이는 없었다.¹ 최근 환자에게 쉽게 적용할 수 있는 편의성 때문에 경동맥 성형술 및 스텐트 설치술이 경동맥 내막절제술의 효과를 대체할 수 있는지에 대한 관심이 급증하고 있다. 그러나, 유럽에서 시행된 Stent-Supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery versus Endarterectomy (SPACE)^{2,3} 와 Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis trial (EVA-3S)^{4,5} 연구에서 스텐트 설치술 군이 내막절제술 군에 비하여 수술 후 뇌졸중 및 사망 위험도가 높아 연구가 조기에 종료된 바 있다. 비열등성 임상연구(non-inferiority)였던 SPACE 연구의 2년 추적 결과, 뇌졸중 발생 및 사망률에서 스텐트 설치술과 내막절제술 간 유의한 차이가 없었고(9.5% vs. 8.8%, $P=0.62$)³, EVA-3S 연구의 4년 추적 결과에서도 스텐트 설치술 군이 내막절제술 군에 비해서 더 높은 뇌졸중 발생 및 사망률(11.7% vs. 6.2%, $P=0.03$)을 보였다.⁵ International Carotid Stenting Study (ICSS)에서는 색전 보호기구를 이용하여

TABLE 1. Korean guideline of surgical or interventional treatment of extracranial artery stenosis (May 2009)

3.4.1.1. 경동맥내막절제술
1. 최근 6개월 이내에 일과성허혈발작이나 뇌경색이 있었던 심한 내경동맥협착(협착 정도 70-99%) 환자는 경동맥 내막절제술을 하는 것이 권장된다. 경동맥 내막절제술 수술은 수술 전후의 이환율과 사망률이 낮은 경험 많은 외과의사가 시행하는 것이 권장된다. (근거수준b, 권고수준A)
2. 최근에 일과성허혈발작이나 뇌경색이 있었던 중등도 내경동맥협착(50-69%) 환자의 경우 환자의 연령, 성별, 동반된 질환, 처음 증상의 정도를 고려하여 경동맥 내막절제술을 시행할 수 있다. (근거수준b, 권고수준A)
3. 경도의 내경동맥협착(50% 미만) 환자에게는 내과적인 치료가 우선 권장된다. (근거수준b, 권고수준A)
4. 증상이 없는 중등도 내경동맥협착(60-99%)을 가진 40세-75세 환자의 경우, 기대수명이 5년 이상이면 경동맥 내막절제술을 고려하는 것이 바람직하다. (근거수준b, 권고수준A) 이 경우 수술 전후의 이환율과 사망률이 낮은 경험 많은 외과의사가 시행하는 것이 추천된다.
5. 경동맥 내막절제술은 허혈 증상이 발생한 뒤 2주 이내에 시술하는 경우 더 좋은 예후를 기대할 수 있다. (근거수준b, 권고수준A)
3.4.1.2. 경동맥성형술/스텐트
1. 의학적 사유로 경동맥 내막절제술 시행이 어려운 경우, 스텐트 설치술이 추천될 수 있다. (근거수준IIb, 권고수준B)
2. 시술 전후의 이환율과 사망률이 낮은 숙련된 중재시술자에게 스텐트 설치술을 받는 것이 바람직하다. (근거수준IIb, 권고수준B)
3. 유증상의 심한 내경동맥협착(70% 이상) 환자와 무증상 협착(80% 이상) 환자에서 스텐트 설치술을 고려할 수 있다. (근거수준IV, 권고수준C)
4. 스텐트 설치술 직전과 시술 후 최소 1개월 동안 클로피도그렐과 아스피린 병용요법을 유지하는 것이 고려된다. (근거수준IV, 권고수준C)

(참여 환자의 72%에서 사용) 스텐트 설치술의 안전성을 높이는 방법으로 진행되었으나, 중간분석 결과 뇌졸중, 심근경색, 사망률이 스텐트 설치술 군에서 내막절제술 군보다 의미 있게 증가하는 소견(30일: 7.4% 대 4.0%, $P=0.003$; 3개월: 8.5% vs. 5.2%, $P=0.006$)을 보였다.⁶ 스텐트의 설치술 후 뇌졸중 발생 및 사망률의 증가는 SPACE, EVA-3S, ICSS를 대상으로 한 메타분석에서도 공통적으로 증명되었고(8.9% vs. 5.8%, $P=0.0006$),⁷ 자기공명영상을 이용한 ICSS의 소그룹 분석에서⁸ 내막절제술에 비하여 스텐트 설치술 후 1일째 확산강조 자기공명영상에서 새로운 병변들이 유의하게 증가하였다(50% vs. 17%; $P<0.0001$). 또한, 색전 보호기구의 사용이 스텐트 설치술과 연관된 색전증을 감소시키지 못했다.

경동맥 성형술 및 스텐트 설치술의 대체 가능성 연구

최근까지 대규모 연구들은 유증상 경동맥협착의 치료법으로 내막절제술이 혈관 성형술 및 스텐트 설치술보다 우월함을 입증하였고, 미국 및 유럽의 국가에서 임상진료지침에 이러한 결과를 반영하였다. 그러나, 경동맥 스텐트 설치술은 여전히 내막절제술을 대체할 수 있는 치료법으로 제안되고 있다. Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS)⁹과 Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk of Endarterectomy (SAPPHIRE)¹⁰ 연구는 고위험 환자에서 경동맥 스텐트 설치술이 내막절제술의 대체 치료법으로 사용될 수 있는 가능성을 제시하였다. SAPPHIRE 연구의 3년 추적 결과와¹¹ CAVATAS의 8년간 장기 추적 결과에서¹² 경동맥 성형술 및 스텐트 설치술이 내막절제술과 동등한 정도의 뇌졸중 발생의 감소 효과를 보였다. 무작위 배정 연구는 아니었지만 Carotid revascularization using endarterectomy or stenting systems (CaRESS) 연구에서도¹³ 유증상 및 무증상 경동맥협착 환자들을 4년간 추적 관찰하였을 때 재협착률은 스텐트 군에서 높았지만 뇌졸중, 사망, 심근 경색 발생은 두 군에서 차이가 없었다(내막절제술: 27.0%, 스텐트: 21.7%, $P=0.361$). 특히, 80세 미만의 나이에서는 스텐트 설치술에 의한 뇌졸중 위험도의 감소가 의미 있게 관찰되었다 ($P=0.030$).

Carotid Revascularisation Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST)은¹⁴ 유증상(50% 이상 협착)과 무증상(60% 이상 협착) 환자를 모두 포함하였고, 대상 환자의 96%에서 색전 보호기구를 사용한 가장 최근의 연구이다. 일차 임상 종료점은 4년 동안의 뇌졸중, 심근경색, 사망률로 평가하였는데, 스텐트 설치술과 내막절제

술간에 유의한 차이가 없었고(7.2% vs. 6.8%; $P=0.51$), 증상 유무나 성별에 따른 아형분석에서도 동일한 소견을 보였다. 시술 또는 수술 이후 30일째까지의 예후에서는 스텐트 설치술 군이 상대적으로 뇌졸중의 발생이 많은 반면(4.1% vs. 2.3%, $P=0.01$), 내막절제술 군에서는 심근경색증 발생이 유의하게 높았으며(2.3% vs. 1.1%; $P=0.03$) 뇌신경 장애의 발생이 많았다(4.8% vs. 0.3%; $P<0.0001$). 이 연구에서는 스텐트 설치술과 내막절제술 군 간에 일차 임상 종료점 질환의 발병 양상에 차이가 있으므로 치료효과 해석에 주의가 필요하다.

최근까지 대규모 연구의 해석과 논란의 쟁점

현재까지의 근거를 바탕으로 경동맥 내막절제술이 유증상 경동맥협착의 최우선 치료법이라는 점에는 이견이 없다. 그러나, 각 연구의 장단점과 아형집단 간 분석 연구를 면밀히 검토하여 임상 진료에 반영해야 할 필요가 있다. 우선 연구마다 일차 임상 종료점이 다르다는 점에 유의해야 한다. 공통적으로 내막절제술의 효과 및 안전성을 제시했던 SPACE, EVA-3S, 및 ICSS 연구에서는^{2,4,6} 30일째 뇌졸중 발생 및 사망률을 일차 임상 종료점으로 정하였고 이차 임상 종료점은 중장기 뇌졸중 발생 및 사망률을 분석하였다. 반면 스텐트 설치술과 내막절제술 간에 동등한 효과를 보였던 CREST 연구는¹⁴ 일차 임상 종료점을 4년 이내의 뇌졸중, 심근경색증, 사망으로 정함으로써 중장기적 안전성을 고려하였다. 심근경색증의 경우 뇌혈관 질환이 있는 환자에서 흔히 동반될 수 있고, 각종 시술에 따른 합병증으로 나타나기도 한다. 따라서, ICSS나 CREST 연구와 같이 일차 임상 종료점에 심근경색증을 포함시켜 분석을 하는 것은 안전성 평가에서 중요한 이슈가 된다. 그러나, CREST 연구에서는 심근경색 발생과 관련하여 내막절제술의 안전성 문제를 제기한 반면, ICSS 연구에서는 두 그룹간 차이를 보이지 않았다. 이러한 상이한 소견은 심근경색 정의의 차이에 기인할 수 있다. ICSS 연구가 유증상 심근경색만을 포함한 반면, CREST 연구에서는 무증상 심근손상도 향후 사망률을 증가시킬 수 있다는 가정 하에 심근효소를 측정하여 무증상 심근 손상까지 심근경색 범주에 포함하였다. 무증상 뇌경색 병변을 뇌졸중 발생에 포함할지 여부, 심근경색과 뇌경색 사이의 질병 부담 정도의 차이 해석이 아직까지 논란이 되고 있어, 두 연구간 분석 방법 및 결과의 차이는 향후 연구에서 보완될 것으로 기대한다. 스텐트 설치술의 가장 큰 안정성 저해 요인은 시술 직후 뇌졸중의 발생률이 높다는 점이다. 색전 보호기구

사용도 뇌졸중의 발생을 감소시키지 못하였다. 반면, 내막절제술은 수술 직후 심근경색과 뇌신경 장애의 발생률이 높다는 점이 위험 요인으로 지적된다. 그러나, 양측의 약점 모두, 치료 직전 충분한 위험성 평가와 효과적인 약물 요법으로 극복될 수 있는 부분이다. 스텐트 설치술의 경우 시술자, 기구, 술기 경험을 고려할 때 수술 직후 뇌졸중 발생은 지속적으로 감소하는 경향을 보였고, 내막절제술의 경우도 국소마취를 이용하여 전신마취에 따른 부작용을 줄여 나가고 있다. 따라서 두 가지 시술은 상호 배타적이 아닌, 보완적인 치료법으로 고려되어야 한다.

치료 시기에 관한 연구

현재 한국 뇌졸중 임상진료지침에서는 ECST 연구와 NASCET 연구의 통합연구¹⁵ 결과를 기반으로, 경동맥 내막절제술을 허혈 증상이 발생 후 2주 이내에 시술하는 것을 권고하고 있다. 그러나, 2주 이내 조기 내막절제술에 따른 위험-이익 평가가 명확하게 연구된 바 없다. 특히, 뇌졸중은 초기에 다양한 임상경과를 보이므로 진행성 뇌졸중이나 일과성허혈발작, 뇌졸중의 중증도에 따라 수술에 따른 위험 부담이 다르다. 최근 2008년까지 발표된 경동맥 내막절제술 연구 자료를 기반으로 뇌졸중 양상에 따른 수술 시기별 뇌졸중 발생 및 사망 위험도를 분석한 연구 결과가 발표되었다.¹⁶ 진행성 뇌졸중의 경우 응급으로 시행한 내막절제술 후 뇌졸중 발생 및 사망의 절대 위험도는 20.2% (95% 신뢰구간: 12.0-28.4)였고, 반복적, 진행성 일과성허혈발작의 경우 절대 위험도는 11.4% (95% 신뢰구간: 6.1-16.7)였다. 그러나, 안정적인 뇌졸중이나 일과성허혈발작의 경우에는 응급 및 지연 수술에 따른 수술 위험도 차이는 없었다($P=0.13$). 뇌졸중 양상에 따른 수술 위험도의 체계적 연구는 미흡하지만, 신경학적으로 불안정한 환자는 수술 위험도가 높고, 뇌졸중 발생 및 사망률이 증가하는 경향을 보였다. 그러나, 수술 시기에 따른 위험 부담은 환자의 임상적 특성을 종합적으로 평가하여 판단해야 한다.

환자 나이에 따른 치료 효과 연구

CREST 연구에서는 나이와 치료 효과 사이의 유의한 연관성($P=0.02$)이 관찰되었는데 70세를 기준으로 70세 미만에서는 스텐트 설치술의 효과가 우수하였고 70세 이상 고령 환자는 내막절제술이 우수한 것으로 관찰되었다.¹⁴ SPACE, EVA-3S 및 ICSS 연구를 메타분석한 자료에서도 120일째 뇌졸중 발생 및 사망이 70세 이상에서

는 스텐트 설치술 군이 내막절제술 군에 비해서 유의하게 높았고(12.0% vs. 5.9%), 70세 이하에서는 두 군간의 차이가 없었다(5.8% vs. 5.7%, interaction $P=0.0053$).⁷ 반면, CaRESS 연구에서는 80세 미만의 환자에서는 4년간 뇌졸중 및 사망률이 내막절제술 군에서 더 높았고($P=0.049$), 80세 이상의 환자에서는 유의한 차이가 없었다.¹³ 지금까지의 연구 결과는 고령에서는 스텐트 설치술보다 내막절제술이 안전하고 효과적인 것으로 제시하고 있으나, 나이 기준을 진료지침에 반영하기에는 아직 근거가 부족한 실정이다.

두개강외 경동맥협착의 치료법에 대한 외국의 진료지침 수정 현황

2010년 10월 American Heart Association/American Stroke Association에서 뇌졸중 또는 일과성허혈발작 환자들을 위한 뇌졸중 예방치료 진료지침 개정판을 발표하였다.¹⁷ 최근 연구 결과를 바탕으로 이번 개정판에는 두 가지 항목이 포함되었다. 첫째는 50% 이상의 유증상 경동맥협착 환자에서 혈관내 시술과 관련된 위험도가 평균 이하의 환자에서는 경동맥 스텐트가 내막절제술의 대체 치료로서 사용될 수 있다는 내용이다(Class I, Level of Evidence B). 스텐트 설치술 관련 합병증 위험도는 시술 의사들의 체계적인 교육과 첨단 기구 및 기술의 개발로 향후에도 지속적으로 개선 가능한 항목으로써 CAVATAS, SAPPHIRE, CREST의 연구결과를 반영한 내용이다. 둘째로 경동맥협착 치료 시 항혈소판제, 지질저하제, 다른 위험인자의 조절 필요성에 대한 항목이 추가로 언급되었다(Class I, Level of Evidence B).

2011년 3월 American College of Cardiology Foundation (ACCF)와 American Heart Association (AHA)을 주축으로 내과학, 외과학, 신경학, 심장학, 영상의학, 혈관수술학, 신경외과학, 신경영상학, 중재영상학, 응급의학의 전문가들이 학술적 합의 과정을 통해서 두개강외 경동맥협착 환자들의 치료를 위한 진료지침 개정판을 발표하였다(Table 2).¹⁸ 이 개정판에서도 역시 50% 이상의 유증상 경동맥협착 환자에서 혈관내 시술과 관련된 위험도가 6% 이하의 환자에서는 경동맥 스텐트 설치술이 내막절제술의 대체 치료로서 사용될 수 있다는 내용이 포함되었다(Class I, Level of Evidence B). 또한, 경동맥협착 치료 시 항혈소판제, 스타틴 지질저하제, 위험인자의 조절에 대한 항목이 구체적으로 기술되었는데, 특히, 두개강외 경동맥협착증 환자에서 LDL-콜레스테롤을 100 mg/dL 이하로 유지하기 위해서 'statin'계 지질저하제를 투여해야 한다는 내용이 Class I, Level of Evidence B로 추가되었다. 치료

TABLE 2. American and European Recommendations for Selection and Management of Patients for Carotid Revascularization

American Recommendations (ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS, 2011)
<ul style="list-style-type: none"> • Patients at average or low surgical risk who experience nondisabling ischemic stroke or transient cerebral ischemic symptoms, including hemispheric events or amaurosis fugax, within 6 months (symptomatic patients) should undergo CEA if the diameter of the lumen of the ipsilateral internal carotid artery is reduced more than 70% as documented by noninvasive imaging (Class I; Level of Evidence: A) or more than 50% as documented by catheter angiography (Class I; Level of Evidence: B) and the anticipated rate of perioperative stroke or mortality is less than 6%. • CAS is indicated as an alternative to CEA for symptomatic patients at average or low risk of complications associated with endovascular intervention when the diameter of the lumen of the internal carotid artery is reduced by more than 70% as documented by noninvasive imaging or more than 50% as documented by catheter angiography and the anticipated rate of periprocedural stroke or mortality is less than 6%. (Class I; Level of Evidence: B) • Selection of asymptomatic patients for carotid revascularization should be guided by an assessment of comorbid conditions, life expectancy, and other individual factors and should include a thorough discussion of the risks and benefits of the procedure with an understanding of patient preferences. (Class I; Level of Evidence: C) • It is reasonable to perform CEA in asymptomatic patients who have more than 70% stenosis of the internal carotid artery if the risk of perioperative stroke, MI, and death is low. (Class IIa; Level of Evidence: A) • It is reasonable to choose CEA over CAS when revascularization is indicated in older patients, particularly when arterial pathoanatomy is unfavorable for endovascular intervention. (Class IIa; Level of Evidence: B) • It is reasonable to choose CAS over CEA when revascularization is indicated in patients with neck anatomy unfavorable for arterial surgery. (Class IIa; Level of Evidence: B) • When revascularization is indicated for patients with TIA or stroke and there are no contraindications to early revascularization, intervention within 2 weeks of the index event is reasonable rather than delaying surgery. (Class IIa; Level of Evidence: B) • Prophylactic CAS might be considered in highly selected patients with asymptomatic carotid stenosis (minimum 60% by angiography, 70% by validated Doppler ultrasound), but its effectiveness compared with medical therapy alone in this situation is not well established. (Class IIb; Level of Evidence: B) • In symptomatic or asymptomatic patients at high risk of complications for carotid revascularization by either CEA or CAS because of comorbidities, the effectiveness of revascularization versus medical therapy alone is not well established. (Class IIb; Level of Evidence: B) • Aspirin (81 to 325 mg daily) is recommended before CEA and may be continued indefinitely postoperatively. (Class I; Level of Evidence: A) • Beyond the first month after CEA, aspirin (75 to 325 mg daily), clopidogrel (75 mg daily), or the combination of low-dose aspirin plus extended-release dipyridamole (25 and 200 mg twice daily, respectively) should be administered for long-term prophylaxis against ischemic cardiovascular events. (Class I; Level of Evidence: B) • Administration of antihypertensive medication is recommended as needed to control blood pressure before and after CEA. (Class I; Level of Evidence: C) • The findings on clinical neurological examination should be documented within 24 hours before and after CEA. (Class I; Level of Evidence: C) • Patch angioplasty can be beneficial for closure of the arteriotomy after CEA. (Class IIa; Level of Evidence: B) • Administration of statin lipid-lowering medication for prevention of ischemic events is reasonable for patients who have undergone CEA irrespective of serum lipid levels, although the optimum agent and dose and the efficacy for prevention of restenosis have not been established. (Class IIa; Level of Evidence: B) • Noninvasive imaging of the extracranial carotid arteries is reasonable 1 month, 6 months, and annually after CEA to assess patency and exclude the development of new or contralateral lesions. Once stability has been established over an extended period, surveillance at longer intervals may be appropriate. Termination of surveillance is reasonable when the patient is no longer a candidate for intervention. (Class IIa; Level of Evidence: C) • Before and for a minimum of 30 days after CAS, dual-antiplatelet therapy with aspirin (81 to 325 mg daily) plus clopidogrel (75 mg daily) is recommended. For patients intolerant of clopidogrel, ticlopidine (250 mg twice daily) may be substituted. (Class I; Level of Evidence: C) • Administration of antihypertensive medication is recommended to control blood pressure before and after CAS. (Class I; Level of Evidence: C) • The findings on clinical neurological examination should be documented within 24 hours before and after CAS. (Class I; Level of Evidence: C) • Embolic protection device (EPD) deployment during CAS can be beneficial to reduce the risk of stroke when the risk of vascular injury is low. (Class IIa; Level of Evidence: C) • Noninvasive imaging of the extracranial carotid arteries is reasonable 1 month, 6 months, and annually after revascularization to assess patency and exclude the development of new or contralateral lesions. Once stability has been established over an extended period, surveillance at extended intervals may be appropriate. Termination of surveillance is reasonable when the patient is no longer a candidate for intervention. (Class IIa; Level of Evidence: C)

TABLE 2. Continued

European Stroke Organization (ESO) guideline (European Stroke Organization, 2008)
<ul style="list-style-type: none"> • CEA is recommended for patients with 70-99% stenosis (Class I, Level A). CEA should only be performed in centres with a perioperative complication rate (all strokes and death) of less than 6% (Class I, Level A) • It is recommended that CEA be performed as soon as possible after the last ischaemic event, ideally within 2 weeks (Class II, Level B) • It is recommended that CEA may be indicated for certain patients with stenosis of 50-69%; males with very recent hemispheric symptoms are most likely to benefit (Class III, Level C). CEA for stenosis of 50-69% should only be performed in centres with a perioperative complication rate (all stroke and death) of less than 3% (Class I, Level A) • CEA is not recommended for patients with stenosis of less than 50% (Class I, Level A) • It is recommended that patients remain on antiplatelet therapy both before and after surgery (Class I, Level A) • Carotid percutaneous transluminal angioplasty and/or stenting (CAS) is only recommended in selected patients (Class I, Level A). It should be restricted to the following subgroups of patients with severe symptomatic carotid artery stenosis: those with contra-indications to CEA, stenosis at a surgically inaccessible site, re-stenosis after earlier CEA, and post-radiation stenosis (Class IV, GCP). Patients should receive a combination of clopidogrel and aspirin immediately before and for at least 1 month after stenting (Class IV, GCP)

ASA: American Stroke Association, ACCF: American Association College of Cardiology Foundation, AHA: American Heart Association, AANN: American Association of Neuroscience Nurses, AANS: American Association of Neurological Surgeons, ACR: American College of Radiology, ASNR: American Society of Neuroradiology, CNS: Congress of Neurological Surgeons, SAIP: Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, SCAI: Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, SIR: Society of Interventional Radiology, SNSI: Society of NeuroInterventional Surgery, SVM: Society for Vascular Medicine, SVS: Society for Vascular Surgery.

전후 항혈전제 사용, 특히 스텐트 설치술 이후 최소 30일 동안은 아스피린과 클로피도그렐을 병합 투여해야 한다는 것이 Class I, Level of Evidence B로 추가 되었다.

반면, 2008년 개정된 European Union Stroke Initiative (EUSI)에서는¹⁹ 경동맥 성형술 및 스텐트 설치술의 사용을 고위험 환자(내막절제술의 금기증, 수술이 불가능한 병변, 수술 후 재협착, 방사선 치료 후 협착)로 제한하고 있다 (Table 2). 그러나 스텐트 설치술 후 항혈소판제 병합투여를 최소 1달 간 유지하도록 하는 권고안은 미국의 진료지침과 일치하였다. 치료 시점에 대한 내용은 미국, 유럽 모두 2주 이내에 시행을 추천하고 있지만, 미국 진료지침에는 조기 수술의 금기 사항이 없어야 한다는 단서가 포함되었다(Class IIa, Level of Evidence B). 이는 불안정한 뇌졸중 환자에서 응급 수술과 관련된 위험도가 증가한다는 통합분석 결과가 반영된 것으로 보인다.

한국 뇌졸중 임상진료지침 개정 사항

제1판에서는 유증상 두개강외 경동맥협착 치료 부분에서 무증상 경동맥협착 치료까지 언급하여 기술한 바 있다. 이번 개정에서는 혼동을 초래할 수 있는 무증상 경동맥협착 부분은 일차 예방에서 기술하기로 하고 삭제하였다. 이를 위해서 유증상 경동맥협착이 무증상 경동맥협착과 확실하게 구별될 수 있도록 정의 부분을 지침에 추가하였는데, 유증상 경동맥협착은 최근 6개월 이내에 협착 영역에 일과성 허혈발작이나 뇌경색이 있었던 경우로 정의하였다.

최근에 발표된 SPACE, EVA-3S, ICSS 등 대부분의 연

구는 경동맥협착증 치료법으로 경동맥 내막절제술을 지지하였다. 그러나, CAVATAS, SAPPHERE 등 장기간 추적관찰 연구에서는 선별된 환자의 경우 혈관성형술 및 스텐트 설치술이 내막절제술의 대체 치료법으로 사용될 수 있는 근거를 보여 주었다. CREST 연구에서도 스텐트 설치술이 경동맥 내막절제술과 비교해서 심근경색 발생 관련 안전성과 70세 미만 환자에서 치료효과가 우월함이 제시되었다. 2009년 제1판 뇌졸중 임상진료지침에서는 경동맥 내막절제술과 경동맥 성형술 및 스텐트 설치술에 대한 근거자료와 권고사항을 나누어 기술하였다 (Table 1). 그러나, 스텐트 설치술과 내막절제술이 서로 다른 적응증을 가지기 보다는 상호 보완적으로 사용될 수 있기 때문에 이번 개정판에서는 기존의 분리된 진료 지침을 하나로 통합하여 기술하였다(Table 3).

이번 개정에서 가장 특징적인 것 중 하나는 유증상 내 경동맥협착(50% 이상)을 가진 환자에서 스텐트 설치술이 내막절제술의 대체 치료로 사용될 수 있다는 문구를 근거수준 Ib, 권고수준 A로 제시하였다는 것이다. 그러나, 스텐트 설치술의 효과는 환자의 나이, 약물, 기구, 시술자의 경험에 따라 차이가 날 수 있다. 따라서, 이번 개정판에는 최근 CREST 결과가 반영된 미국뇌졸중학회 진료지침을 참고하여 ‘유증상 내경동맥협착(50% 이상)을 가진 환자에서 스텐트 설치술이 내막절제술의 대체 치료로 사용될 수 있다.’라는 문구에 “단, 내막절제술 또는 스텐트 설치술을 선택할 때, 환자의 나이, 센터의 특성, 수술 전후의 뇌졸중 발생률 및 사망률을 고려할 필요가 있다”는 문구를 삽입하였다(Good practice point, GPP).

TABLE 3. Updated recommendation for treatment of symptomatic extracranial carotid artery stenosis (Korean Clinical Practice guidelines for stroke from Clinical Research Center for Stroke, December 2011)

1. 유증상의(최근 6개월 이내에 협착 영역에 일과성허혈발작이나 뇌경색이 있었던 경동맥 협착) 심한 내경동맥협착(협착정도 70-99%) 환자는 경동맥 내막절제술을 시행하는 것이 권장되며, 경동맥 내막절제술은 수술 전후의 뇌졸중 발생률 또는 사망률이 6% 미만인 의사가 시행하는 것이 권장된다(근거수준Ib, 권고수준A).
2. 유증상의 중등도 내경동맥협착(협착정도 50-69%) 환자의 경우 환자의 연령, 성별, 동반된 질환, 처음 증상의 정도를 고려하여 경동맥 내막절제술을 시행할 수 있다(근거수준Ib, 권고수준A).
3. 유증상의 경도의 내경동맥협착(50% 미만) 환자에게는 내과적인 치료가 우선 권장된다(근거수준Ib, 권고수준A).
4. 경동맥 내막절제술은 조기 수술의 금기사항이 없다면 허혈 증상이 발생한 뒤 2주 이내에 시술하는 경우 더 좋은 예후를 기대할 수 있다(근거수준Ib, 권고수준B) 스텐트 설치술의 수술 시기에 대한 근거 자료는 아직 없다.
5. 유증상 내경동맥협착(50% 이상)을 가진 환자에서 6% 미만의 뇌졸중 발생률 또는 사망률이 이 예측되는 경우 스텐트 설치술이 내막절제술의 대체 치료로 사용될 수 있다. (근거수준Ib, 권고수준A) 단, 내막절제술 또는 스텐트 설치술을 선택할 때, 환자의 나이, 성별, 병원의 특성을 고려할 필요가 있다(GPP).
6. 스텐트 설치술 직전과 시술 후 최소 1개월 동안 클로피도그렐과 아스피린 병용투여를 유지하는 것이 추천된다(근거수준Ib, 권고수준B).
7. 유증상 경동맥협착 치료 과정에서 항혈소판제 및 스타틴계 지질저하제 사용, 위험인자의 적극적인 조절이 병행되어야 한다(근거수준Ib, 권고수준B).

GPP: good practice point.

내막절제술 후 이환율과 사망률은 대규모 연구에서 3-6% 였으나 스텐트 설치술 후 뇌졸중 발생 및 사망률은 6-10% 로 이를 상회하였다. 최근 미국, 유럽의 개정 진료지침에서는¹⁷⁻¹⁹ 수술 관련 최대 허용 위험도를 6%로 제안하고 있기 때문에 이번 개정 내용에는 수술 의사의 자격을 구체화하는 것이 필요할 것으로 판단되었다. 따라서, '경동맥 내막절제술 수술은 수술 전후의 이환율과 사망률이 낮은 경험 많은 외과의사가 시행하는 것이 권장된다'는 문구는 '뇌졸중 발생률 또는 사망률이 6% 미만인 의사가 시행하는 것이 권장된다'는 문구로 수정하였다.

수술 시기는 미국뇌졸중학회의 개정 지침에도 기술된 바와 같이 불안정한 뇌졸중의 경우 조기 수술에 따른 합병증 발생의 위험성이 증가할 수 있으므로 '조기 수술의 금기사항이 없다면'이라는 문구를 추가하였고, 근거수준과 권고수준을 하향 수정하였다.

스텐트 설치술의 효과는 약물, 기구, 시술자의 경험에 따라 차이가 날 수 있다. 뇌졸중 발생률 또는 사망률이 6% 미만으로 감소될 수 있다면 혈관 성형술 및 스텐트 설치술의 중장기적인 안전성, 유효성도 증가할 수 있다. 따라서, 이번 개정판에는 최근 CREST 결과가 반영된 미국뇌졸중학회 진료지침을 참고하여 '유증상 내경동맥협착(50% 이상)을 가진 환자에서 6% 미만의 뇌졸중 발생률 또는 사망률이 예측되는 경우 스텐트 설치술이 내막절제술의 대체 치료로 사용될 수 있다.' 라는 문구를 근거수준 Ib, 권고수준 A로 제시하였다. 경동맥협착 환자의 치료 효과를 높이기 위해서는 적절한 약물 치료 병행을 통해서 수술 및 시술 직후 뇌졸중 및 심근경색 발생을 줄이는 것이 중요하다. 유증상 경동맥협착증의 치료 과정에서 항혈소판제 및 스타틴계 지질저하제 사용, 위험인자의 적극적인 조절이 병행되어야 한다는 문구를 근거수준 Iib, 권고수준 B로 포함하였다. 기존에 언급된 스텐트

설치술 직전과 시술 후 최소 1개월 동안 클로피도그렐과 아스피린 병용투여를 유지하는 것이 고려된다는 문구는 근거수준 Iib, 권고수준 B로 상향 조정 하였다.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

1. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107-115.
2. The SPACE Collaborative Group. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368:1239-1247.
3. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomized trial. *Lancet Neurol* 2008;7:893-902.
4. Mas JL, Chatellier G, Beyssens B, EVA-3S Investigators. Carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection: clinical alert from the Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients With Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial. *Stroke* 2004;35:e18-20.
5. Mas JL, Trinquart L, Leys D, Albuher JF, Rousseau H, Viguier A, et al. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 885-892.
6. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, de Borst GJ, et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:985-997.
7. Carotid Stenting Trialists' Collaboration. Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2010;376:1062-1073.
8. Bonati LH, Jongen LM, Haller S, Flach HZ, Dobson J, Nederkoom PJ, et al, for the ICSS-MRI study group. New ischaemic brain lesions

- on MRI after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS). *Lancet Neurol* 2010;9:353-362.
9. CAVATAS Investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS). *Lancet* 2001;357:1229-1237.
 10. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493-1501.
 11. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, et al. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;358:1572-1579.
 12. Ederle J, Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Gaines PA, Beard JD, et al, on behalf of the CAVATAS investigators. Endovascular treatment with angioplasty or stenting versus endarterectomy in patients with carotid artery stenosis in the Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* 2009;8:898-907.
 13. Zarins CK, White RA, Diethrich EB, Shackelton RJ, Siami FS; CaRESS Steering Committee and CaRESS Investigators. Carotid revascularization using endarterectomy or stenting systems (CaRESS): 4-year outcomes. *J Endovasc Ther* 2009;16:397-409.
 14. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W et al, for the CREST investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11-23.
 15. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJM. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-924.
 16. Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the operative risks of carotid endarterectomy for recently symptomatic stenosis in relation to the timing of surgery. *Stroke* 2009;40:e564-572.
 17. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke or Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:227-276.
 18. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *Stroke* 2011;42:e464-540.
 19. European Stroke Organisation (ESO) executive committee; ESO writing committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457-507.