

혈전용해술 후 재폐색과 뇌출혈

연세대학교 의과대학 신경과학교실, 뇌연구소

이종윤 남효석 허지회

Reocclusion and Hemorrhagic Transformation following Thrombolytic Therapy

Jong Yun Lee, M.D., Hyo Suk Nam, M.D., Ji Hoe Heo, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Brain Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

In patients with acute ischemic stroke, early treatment with thrombolytic agents is thought to permit reperfusion to ischemic but still viable brain areas and to promote recovery of function. However, reocclusion and hemorrhagic transformation may occur after thrombolysis and these are major factors of no-improvement or deterioration despite the initial successful recanalization. Reocclusion occurs frequently during or immediately after successful recanalization, often silently. In the case of reocclusion, initial platelet-fibrin thrombi are converted into platelet-rich thrombi by platelet-mediated thrombotic mechanisms. Therefore, if can be effectively resolved by use of the platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors such as abciximab. Hemorrhagic transformation (HT) is a well-known factor limiting the use of thrombolytics and negating the effect of the treatment. Recent studies demonstrate that loss of integrity of the blood-brain barrier in association with active proteolytic degradation of vascular extracellular matrix is a key molecular pathway leading to HT. Therapeutic strategies to prevent reocclusion and HT by use of agents that act against these mechanisms before or during thrombolysis are warranted to enhance the efficacy of reperfusion therapy in stroke.

J Korean Neurol Assoc 23(3):295-302, 2005

Key Words: Thrombolytic therapy, Reocclusion, Hemorrhagic transformation, Cerebral infarction

서 론

급성 허혈성 뇌졸중에서 혈전용해제를 이용한 재관류는 거의 유일하게 효과가 입증된 치료 방법이다. 그렇지만 동시에 많은 한계를 가지고 있기도 하다. 치료 가능 시간대에 병원에 도착하지 못하는 환자가 많다는 점과, 기존 혈전용해제들의 혈전용해능에 한계가 있어 모든 혈전이 용해되는 것은 아니라는 점 외에도, 혈전용해치료 도중이나 이후에 재폐색이 일어나거나 뇌출

혈이 발생하여 치료 효과를 감소시키기도 한다.

재폐색은 또 다른 치료의 목표로서 중요하다. 그 이유는 첫째 재폐색은 주로 혈소판에 의해서 매개되고, 둘째 당단백질GP (glycoprotein) IIb/IIIa 수용체 억제제를 사용함으로써 이때 일어나는 혈소판의 응집을 강력하게 억제할 수 있고, 셋째 이렇게 새로 형성된 혈전은 이러한 약에 잘 반응하는 경우가 많으며, 마지막으로 뇌경색 환자에서 조기에 재관류를 달성하고 유지하는 것이 무엇보다도 중요하기 때문이다.

급성 허혈성 뇌졸중 후 뇌출혈은 종종 관찰되는 현상이지만 혈전용해제를 사용할 때는 뇌출혈의 빈도가 더욱 증가하고 증상을 악화시키기도 하기 때문에 사용에 많은 제약이 있다.

본 종설에서는 급성기 허혈성 뇌졸중에서 혈전용해제 사용 후 발생할 수 있는 재폐색과 출혈성 전환의 정의, 빈도, 기전 및 치료 전망에 대해서 알아보고자 한다.

* Ji Hoe Heo, M.D.

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine
134 Sinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul, 120-752, Korea
Tel: +82-2-2228-1605 Fax: +82-2-393-0705

E-mail: jhheo@yumc.yonsei.ac.kr

* 이종윤과 남효석은 본 논문 작성에 제1저자로서 동일하게 기여하였음.

* 본 연구는 2002년도 보건 의료 기술 연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(02-PJ1-PG3-21301-0012).

재폐색

1. 재폐색의 정의

재폐색은 완전 개통 혹은 부분 재개통이 이루어졌다가, 다시 발생하는 혈관의 폐색을 말한다. 엄격한 의미에서는 혈관 촬영을 통해 혈관 폐색이 먼저 확인되고, 성공적인 재관류가 달성이 되었으나 이후 해당 혈관의 폐색이 혈관 촬영에서 다시 발견되면 재폐색이라고 할 수 있다. 관상동맥의 경우는 Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 혈류 분류에서 일단 TIMI 3로 재관류가 이루어진 다음 TIMI 0-1으로 혈류가 저하될 때 재폐색이라고 한다. 이는 TIMI 2 혈류는 임상적으로 TIMI 0-1과 유사하기 때문이다.¹ 뇌혈관은 가지혈관과 측부순환(collateral circulation)이 잘 발달되어 있다. 따라서 심장에서와 같은 TIMI 혈류 척도를 그대로 이용할 수는 없지만 일단 부분 재개통 이상의 재관류가 이루어졌다가 다시 폐색되는 경우 재폐색이라고 할 수 있을 것이다.

혈관 촬영이 재폐색의 진단에 가장 확실한 방법이지만, 침습적이어서 모든 환자에서 적용하기는 어렵다. 또한 혈관 촬영은 스냅샷이기 때문에 실시간으로 계속 재폐색 여부를 모니터링하기 힘든 점이 있다. 반면 경두개초음파혈류검사(transcranial Doppler; TCD)는 혈류 상태를 계속 모니터링할 수 있기 때문에, 혈전용해치료 도중과 이후에 재폐색 여부를 실시간으로 검사할 수 있는 장점이 있다. 경두개초음파혈류검사서 재폐색은 Thrombolysis in Brain Ischemia (TIBI) 혈류가 1단계 이상 악화되고 CT에서 뇌출혈이 보이지 않는 경우로 정의된다.² 하지만 경두개초음파혈류검사는 혈관 촬영에 비해서 정확도가 떨어지고 측두창이 나쁜 경우 검사가 불가능하며 모든 혈관에서 모니터링이 가능하지 않다는 단점이 있다.

2. 재폐색의 빈도와 시기

급성 심근경색에서 재폐색의 빈도는 전체적으로 5~30% 정도로 알려져 있다. 혈전용해제 단독 투여 후의 재폐색의 빈도는 25~30%이다. 이에 비해서 경피경혈관관상동맥확장술(Percutaneous transluminal coronary angioplasty; PTCA) 후의 재폐색은 5~17%, PTCA 및 스텐트 삽입 후는 0~6%로 혈전용해제 단독 투여보다 재폐색의 빈도가 낮다.³

급성 뇌경색에서 재폐색의 빈도는 심근경색에 비해 연구가 잘 되어 있지 않다. 중간대뇌동맥 폐색 환자를 대상으로 경두개초음파혈류를 모니터링한 연구에서 정맥내 tPA (tissue plasminogen activator) 투여 전후 2시간 이내에 34%에서 재폐색이

발생하였다고 한다.² 동맥 내 혈전용해치료 도중 혈관조영술을 이용해 재폐색의 빈도를 조사한 연구에서는 재개통된 혈관을 보였던 18명 중 4명에서 재폐색이 발생하여 재폐색 발생률이 22%라고 하였다.⁴ 이러한 결과들은 뇌경색에서도 재폐색이 심근경색의 경우와 유사하게 상당수의 빈도로 발생한다는 것을 시사한다.

재관류 후 다시 재폐색이 발생할 때까지 걸리는 시간은 다양하지만 대부분 빠른 시간 내에 일어난다. 2시간 동안 경두개초음파혈류검사 모니터를 통한 조사에서는 과반수 이상에서 재폐색이 1시간 이내에 발생하였다.² 동맥 내 혈전용해치료 도중 일차 성공적인 재관류 후 20분 경과 후 다시 혈관 촬영을 하여 조사한 연구에서는 20분 이내에 모두 발생하였다. 특히 연속되는 혈관 촬영에서 재폐색이 발견된 한 환자에서는 재개통 후 2분 16초 만에 재폐색이 일어나서 매우 빠른 시간 안에 재폐색이 일어날 수 있음을 보여주었다.⁴

3. 재폐색과 임상적 악화

혈전용해치료 시 재폐색이 일어나는 경우, 임상적으로는 일단 재관류되었을 때 환자의 신경학적 장애가 호전되었다가 재폐색된 이후 다시 악화할 것이라고 생각하기 쉽다. 그러나 항상 재폐색이 임상적인 호전 후 악화와 같은 동일한 임상 소견을 동반하는 것은 아니다.⁵ 급성 심근경색에서 절반 가량의 재폐색은 임상적으로 별다른 증상을 보이지 않는다. 급성 뇌경색에서도 National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) r-tPA 연구를 분석한 결과를 보면 임상적 호전 후 악화는 13%에서 관찰되었는데, 재폐색의 발생률을 고려할 때 재폐색이 일어났어도 임상적으로 악화된 소견을 발견할 수 없는 경우가 많다는 것을 미루어 짐작할 수 있다.⁶ 특히 동맥 내 혈전용해치료 도중에 재폐색이 있었던 환자를 대상으로 한 연구에서는 재관류가 되었음에도 불구하고 뚜렷한 임상적 호전이 없었다고 한다.⁴ 즉, 많은 경우는 재관류-재폐색의 과정이 신경학적 상태의 변화 없이 일어난다. 또한 이러한 과정이 너무 순식간에 일어나기 때문에 혈관 촬영과 같은 스냅샷으로는 재관류-재폐색의 순간을 놓칠 수 있다.

4. 재폐색의 기전

잔류 협착과 잔류 혈전이 재폐색의 주 요인이다. 혈전용해술 후 생긴 잔류 혈전은 수주에서 수개월간 지속될 수 있는데, 다음과 같은 기전에 의해서 새로운 혈전 형성의 핵(nidus)으로 작용한다. 첫째, 국소적인 층밀리기힘(shearing force)을 증가시

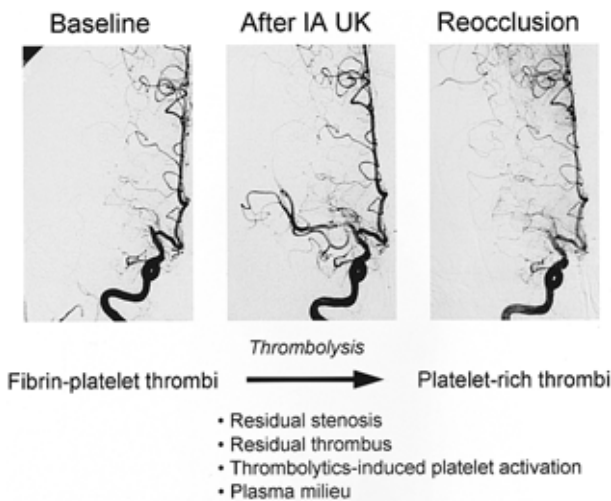


Figure 1. Mechanisms of reocclusion. The fibrin-platelet thrombi change into the platelet-rich thrombi by several mechanisms. IA; intra-arterial, UK; urokinase

켜 혈소판의 활성화와 축적을 불러온다. 둘째, 잔류 혈전 자체가 강력한 혈전 호발 표면(thrombogenic surface)으로 작용한다.⁷ 혈전용해술은 섬유소(fibrin)와 결합되어 있던 트롬빈(thrombin)을 노출시키고, 트롬빈은 혈소판 활성화와 섬유소 그물(fibrin mesh)의 형성을 촉진시킨다. 잔류 혈전과 더불어 혈소판 활성 요소들이 많은 환자의 혈장은 혈소판 활성화를 유도한다. 이러한 과정을 통틀어서 재관류 후 혈전이 재형성 되는 과정에서 혈소판이 매우 중요한 역할을 하게 된다. 이 점은 재폐색의 예방 및 치료 전략을 세우는 데 중요한 단초를 제공한다. 즉 섬유소를 녹이는 기존의 혈전용해제가 아닌 혈소판의 작용을 억제하는 치료가 중요할 것이라는 점이다(Fig. 1).

5. 재폐색의 치료와 예방을 위한 전략

최근까지 급성 뇌경색의 혈전용해치료 도중 또는 이후에 발생하는 재폐색은 신경과 의사들의 관심 밖의 문제였으나, 최근 두 연구 결과를 통해 실제 뇌경색에서도 심근경색처럼 재폐색이 흔하고 혈전용해치료 후의 환자의 상태가 악화되는 가장 흔한 원인이라는 것이 밝혀졌다.^{2,4}

앞에서 기술한 대로 재폐색 과정에는 혈소판의 역할이 중요하며 한번 녹았다가 다시 만들어진 혈전은 기존의 혈전과는 조성이 다르다. 즉, 혈소판과 섬유소가 섞여 있던지 혹은 섬유소가 풍부한 혈전에서 혈소판이 풍부한 혈전으로 바뀌게 된다. 따라서 치료나 예방 방침도 이에 맞추어 달라져야 할 것이다. 동맥 내 혈전용해제 투여 시, 일단 재관류되었다가 그 자리에서

재폐색이 되는 경우 다시 혈전용해제를 투여하거나 풍선확장술과 같은 시술을 하는 경우도 있지만, 혈전용해제의 경우 앞에서 언급한 이유로 일시적으로 녹더라도 다시 막히는 경우가 많다. 또한 풍선확장술을 시도할 수는 있으나 이 시술 자체가 동맥경화반의 파열을 일으키거나 혈관내막에 손상을 줄 수 있어 재혈전 형성을 초래할 수 있다.⁸ 이에 비해 GPIIb/IIIa 수용체 억제제는 이러한 손상을 피할 수 있는 이점이 있다. 정맥 내 혈전용해치료 도중 발생한 재폐색의 경우에서 보고는 없지만, 이 경우도 GP IIb/IIIa 수용체 억제제가 도움이 될 가능성이 크다. 그렇지만 이러한 치료가 보편화되기 위해서는 출혈과 같은 위험성에 대한 안전성 여부가 우선 확인되어야 할 것이다.

혈소판 GP IIb/IIIa 수용체 억제제는 혈소판 응집의 마지막 공통 경로를 차단하여 혈소판에 특이적이고 강력한 혈소판 응집 억제 효과를 가진다. 이 외에도 항응고 작용도 있어 트롬빈의 형성을 억제한다. 이것은 양적으로는 혈전의 기질이 되는 혈소판의 수를 줄이고, 질적으로는 혈소판 활성화 억제와 활성화된 Factor V의 유리를 감소시켜서 이루어진다. 가장 널리 쓰이는 약제인 abciximab과 같은 약제는 섬유소보다 훨씬 강력한 혈소판과의 결합 능력을 통해 혈전 내에 이미 결합되어 있는 혈소판과 섬유소 사이로 들어가 혈전을 부수는 효과도 있다.⁹ 이런 이유로 방금 만들어진 혈소판이 풍부한 혈전의 경우 혈전 용해 효과를 기대할 수 있다.

혈전용해제 치료 도중 재폐색이 되는 경우가 적어도 1/4~1/3에 이른다는 사실과, 재폐색되는 경우 예후가 나쁘다는 점은 처음부터 재폐색을 예방하는 것이 바람직할 수 있다는 생각을 가지게 한다. 아직 뇌경색에서는 뚜렷한 방침이나 연구 결과가 없지만, 심근경색의 경우를 보면 급성 뇌경색에서 앞으로의 치료 방침 결정에 부분적으로 도움을 얻을 수 있을 것이다. 급성 심근경색에서 재폐색의 치료로 헤파린과 아스피린의 효과에 대한 연구를 보면 재폐색의 빈도를 약물 투여로 낮추었지만 유의한 통계학적인 차이를 보여주지는 못했다.¹ 급성 심근경색에서 GP IIb/IIIa 수용체 억제제를 투여한 연구는 절반 용량의 tPA와 abciximab의 병용 투여로 TIMI 3 혈류로의 재관류를 높이고, 출혈의 빈도를 줄일 수 있었다고 한다.¹⁰ 하지만, 뇌경색에서 이러한 병용 치료는 뇌출혈이라는 커다란 위험이 내재되어 있기 때문에 조심스럽게 시도되어야 할 것이다. 그리고 Abciximab Emergent Stroke Treatment Trial (AbESTT)과 같은 대규모 연구를 통해 뇌경색에서 GPIIb/IIIa 수용체 억제제 자체의 안전성과 효과에 대한 검증과 분석이 우선되어야 할 것이다.¹¹

출혈성 전환

1. 출혈성 전환의 정의 및 분류

혈전용해술 후의 뇌출혈은 여러 대규모 연구에서 각각 조금씩은 다르게 정의되었다. NINDS r-tPA 연구에서는 뇌출혈로 인해 환자의 상태가 악화되었는지에 따라 증상성, 또는 무증상성으로 구분하였다. 증상성 뇌출혈(symptomatic hemorrhagic transformation)을 조사자의 판단에 의해 환자의 임상적 상태의 악화와 관련된 CT상으로 입증된 뇌출혈로 정의하였고, 특히 36시간 이내에 발생한 경우를 혈전용해제와 연관된 뇌출혈로 정의하였다.^{12,13} Multicenter Acute Stroke Trial of Italy and Europe (MAST-I, E)에서는 CT나 부검상에서 입증된 뇌출혈이 임상적인 악화와 연관된 경우로 정의하였고, CT를 주로 뇌경색 발생 후 5일 이내 혹은 임상적인 악화 시기에 촬영하였다.^{14,15}

뇌출혈의 분류는 대개는 이렇게 증상 악화의 유무에 따라 무증상성과 증상성으로 구분하였지만, European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)에서는 뇌출혈을 임상 악화와 상관없이 방사선적 소견에 따라 다음과 같은 4가지 형태로 구분하였다.^{16,17} 즉, 1) 뇌경색 가장자리를 따라 작은 점상 출혈이 있는 경우를 출혈성 뇌경색 1형(Hemorrhagic Infarction type 1; HI-1), 2) 뇌경색 부위 내에 용합된 점상 출혈을 보이지만 공간 점유 효과(space-occupying effect)가 없는 경우를 출혈성 뇌경색 2형(HI-2), 3) 약간의 공간 점유 효과와 함께 뇌경색 크기의 30% 이하인 혈종이 있는 경우를 실질성 출혈 1형(Parenchymal hemorrhage type 1; PH-1), 4) 큰 공간 점유 효과와 함께 뇌경색 부위의 30%를 초과한 혈종이 있는 경우를 실질성 출혈 2형(PH-2)이라고 하였다(Fig. 2). ECASS에서도 증상성 뇌출혈을 정의하였는데, 증상성 뇌출혈을 구체적으로 NIH Stroke Scale (NIHSS)이 4점 이상 악화되었고 CT상 뇌출혈 외에 임상 악화를 일으킬 소견이 없는 경우로 하였다.^{16,17} 뇌출혈의 형태 중에서는 PH-2가 임상 악화와 예후와 연관이 있는 것으로 보고되었다.¹⁸

현재까지의 대규모 연구에서는 출혈의 유무를 판단하는 데 CT를 이용하였다. 최근에는 MRI를 많이 이용하고 있는데, 특히 gradient recalled echo (GRE) MRI의 경우 급성기 뇌출혈의 진단에 매우 민감하며, 만성기 출혈은 CT보다 더 우월하다.¹⁹ 촬영 방법 등이 단순하여 거의 일정한 CT와는 달리, MRI의 경우는 기관마다 촬영 프로토콜에 차이가 있고 모든 기관에서 GRE를 촬영하지는 않고 있기 때문에 어떤 프로토콜에서 어떤 소견을 뇌출혈로 정의할지, 그리고 ECASS에서의 분류가 그대로 적용될 수 있을 지에 대해서는 아직 일치된 견해가 없는 상태이다.

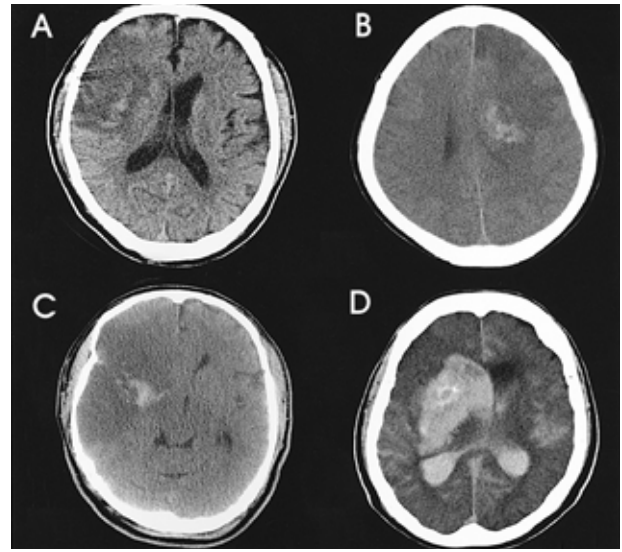


Figure 2. Examples of different subtypes of hemorrhagic transformation. Hemorrhagic infarction (HI)-1 with scattered, heterogeneous petechiae along the margins of the infarct (A). HI-2 with more confluent but still heterogeneous petechiae within the infarcted area (B). Parenchymal hemorrhage (PH)-1 with a homogeneous hematoma covering <30% of the infarcted area and only mild space-occupying effect (C). PH-2 with a dense hematoma >30% of the lesion volume with significant space-occupying effect (D).

2. 빈도

혈전용해제 사용 후 뇌출혈의 발생 빈도는 혈전용해제의 종류, 투여 방법, 투여량, 투여 시간 등에 따라 차이가 있지만, 대규모 연구의 결과를 보면 모든 형태의 뇌출혈이 10.6~67.6%, 증상성 뇌출혈의 경우는 6.4~21.2%^{12,14-17,20-23}로 보고되었으며, 국내연구에서는 각각 11.4~45%, 3.7~15%로 보고되었다 (Table 1).²⁴⁻³⁰

3. 예측인자

혈전용해술을 하기 전에 증상성 뇌출혈의 위험을 미리 예측할 수 있다면 출혈의 위험을 줄임으로써 좀 더 안전하게 치료를 할 수 있는 환자를 선택함에 있어 많은 도움을 줄 수 있다. 지금까지 임상적, 방사선학적, 그밖에 여러 생물학적 지표들이 연구 되어 왔다.

- 1) 임상적 인자
임상적으로는 뇌졸중의 중증도, 뇌경색의 크기, 고령, 심인

Table 1. Incidence of cerebral hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy

Trial/Author	Patients No.	Treatment	Group	Total HT	SHT	HI	PH
NINDS	624	IV tPA	Treatment	33/311 (10.6)	20/311 (6.4)		
			Placebo	11/312 (3.2)	2/312 (0.6)		
ECASS I	620	IV tPA	Treatment	134/307 (43.6)		72/307 (23.5)	62/307 (20.2)
			Placebo	113/302 (37.4)		93/302 (30.8)	20/302 (6.6)
ECASS II	800	IV tPA	Treatment	197/407 (48.4)	36/407 (8.9)	142/407 (34.9)	48/407 (11.8)
			Placebo	155/386 (40.2)	13/386 (3.4)	141/386 (36.5)	12/386 (3.1)
PROACT I	46	IA rpro-UK	Treatment	11/26 (42.3)	4/26 (15.4)	9/26 (34.6)	2/26 (7.7)
			Placebo	1/14 (7.1)	1/14 (7.1)		
PROACT II	180	IA rpro-UK	Treatment	38/108 (35.2)	11/108 (10.2)		
			Placebo	7/54 (13)	1/54 (1.9)		
ATLANTIS*	613	IA-tPA	Treatment	(19)	(6.7)		
			Placebo	(5.5)	(1.3)		
MAST-E	310	IV streptokinase	Treatment	96/142 (67.6)	33/156 (21.2)		
			Placebo	61/141 (43.3)	4/154 (2.6)		
MAST-I	622	IV streptokinase	Treatment	81/311 (26.0)	25/311 (8.0)	60/311 (19.3)	21/311 (6.8)
			Placebo	28/309 (9)	4/309 (1.3)	26/309 (8.4)	2/309 (0.3)
IMS	80	IV tPA/IA tPA	Treatment	39/80 (48.8)	5/80 (6.3)	20/80 (25)	19/80 (23.8)
			Lee etc.	30	IV tPA/IA tPA/Reopro	Treatment	7/30 (23.3)
Lee etc.	20	IA UK	Treatment	9/20 (45)	3/20 (15)	5/20 (25)	4/20 (20)
			Choi etc.	54	IV tPA	Treatment	17/54 (31.5)
Bae etc.	26	IV tPA	Treatment	3/26 (11.4)	1/26 (3.8)		
			Chang etc.	18	IV tPA	Treatment	5/18 (27.8)
Lee etc.	42	IV tPA	Treatment	12/42 (28.6)	4/42 (9.5)		
Jeon etc.	38	IV tPA/IA UK	Treatment	6/38 (15.8)	4/38 (10.5)		

Numbers in parentheses are percentages. *Hemorrhagic transformation patients numbers were not presented. HT; hemorrhagic transformation, SHT; symptomatic hemorrhagic transformation, HI; hemorrhagic infarction, PH; parenchymal hemorrhage, NINDS; National Institute of Neurological Disorder and Stroke, ECASS; European Cooperative Acute Stroke Study, PROACT; Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism, ATLANTIS; Alteplase ThromboLysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke, MAST-I, E; Multicenter Acute Stroke Trial of Italy and Europe, IMS; Interventional Management of Stroke, tPA; tissue-type plasminogen activator, UK; urokinase

성 뇌경색, 내원 당시 수축기 혈압이 높은 경우, 이전에 심근경색이 있는 경우, 이전에 아스피린 등 항혈소판제제를 사용한 경우, 혈당이 높거나 당뇨가 있는 경우, 혈중 혈소판수가 낮은 경우, 재관류까지의 시간이 긴 경우 등이 혈전용해제 사용 후의 뇌출혈 위험과 관계가 있다고 알려져 있다.^{13,14,31-37}

특히 NINDS r-tPA 연구와 ECASS에서는 초기 신경학적 결손이 심하거나 고령인 경우 뇌출혈의 위험이 크다고 하였고, Alteplase ThromboLysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS) 연구에서는 여성, 고령, 내원 당시 수축기 혈압이 높은 경우 또는 체중이 적은 경우 뇌출혈 발생이 증가하는 것으로 조사되었다.

2) 방사선학적 인자

방사선학적으로는 CT상 조기 허혈성 변화가 보이는 경우,^{13,31,33} 확산강조 자기공명영상(diffusion-weighted MRI; DWI)에서 겔보기 확산계수(apparent diffusion coefficient; ADC)의 값이 낮은 경우,³⁸ T2-weighted gradient-echo MRI에서 hypointense transcerebral vein이 보이는 경우(저자들은 Abnormal Visibility of transcerebral Veins [AVV]라고 정의함),³⁹ 또는 fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) image에서 뇌척수액 공간에 지연된 gadolinium 조영증강이 관찰되는 경우(저자들은 Hyperintense Acute Reperfusion Marker [HARM]로 정의함)⁴⁰ 뇌출혈의 위험이 높다. CT상 조기 허혈성 변화는 조기 세포독성 부종 및 심한 저관류를 나타내어 비가역적 손상을 의미한다. 실험적으로 낮은 ADC값은 조직학적으로 심한 허혈성 변화와 조기 혈뇌장벽의 파괴를 의미한다. AVV는 심한 혈류

역학 장애를 시사하고 HARM은 혈뇌장벽의 파괴를 시사하는 소견으로, 이들은 모두 뇌출혈의 위험 요소로 생각된다. 이를 종합하여 볼 때 결국, 심한 조기 세포 손상 및 혈뇌장벽의 파괴를 나타내는 방사선학적 소견이 뇌출혈 발생의 위험 요소라고 할 수 있다.

3) 생물학적 인자

그 밖에 혈장 matrix metalloproteinases-9 (MMP-9)의 증가,⁴¹ 혈장 세포성 섬유결합소 (cellular fibronectin)의 증가,⁴² 섬유소 용해 억제제인 Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)이 낮거나, thrombin-activated fibrinolysis inhibitor (TAFI)가 높은 경우⁴³ tPA사용 후 증상성 뇌출혈이 잘 발생하는 것으로 보고되었다.

4. 기전 및 연관 단백질들

앞서 여러 예측 인자들이 뇌출혈 발생에 관여하는 것을 생각하면, 여러 요소가 뇌출혈 발생에 기여할 것으로 예상된다. 이전 연구에서는 뇌출혈의 기전으로 재관류 손상이 제시되어 왔다.⁴⁴ 따라서 뇌출혈은 성공적인 재관류가 있는 경우 더 잘 생길 것이라고 생각하기도 하였다. 그러나 실제 환자들에서의 결과는 오히려 혈전용해제를 사용했음에도 재관류에 실패하거나 늦어지는 경우 심각한 뇌출혈의 위험이 증가하는 것으로 보고되었다.^{29,37,45} 재관류에 의해 일어나는 뇌출혈은 무증상성인 경우가 많아 오히려 예후가 좋은 예측인자로 생각되기도 하였다.⁴⁶ 최근 뇌경색 후 발생하는 뇌출혈에는 재관류 여부보다는 조기 혈뇌장벽의 파괴가 뇌출혈과 관련있는 것으로 밝혀졌다.⁴⁷

혈뇌장벽은 혈관내피세포 사이 치밀이음부, 기저막 및 혈관 주위 별아교세포의 종단으로 구성된다.⁴⁸ 뇌경색에서 혈관내피세포의 파괴 후 기저막이 혈액 성분의 혈관 밖 유출을 막아주는 역할을 하는데, 이 기저막의 파괴로 인해 뇌출혈이 발생한다.⁴⁹ 뇌혈관의 기저막은 4형 아교질(type IV collagen), 라미닌(laminins), 섬유결합소 및 헤파란설페이트(heparan sulfate) 등으로 구성되어 있다. 기저막은 플라스민(plasmin), MMP와 백혈구 과립 효소의 분비에 의해 분해된다. 이중 MMP-2와 MMP-9가 4형 아교질과 라미닌을 분해하여 기저막 파괴에 핵심 역할을 한다.⁵⁰ 이 중 MMP-9가 뇌출혈에 중요한 역할을 하는데 원숭이를 이용한 뇌경색 모델에서 뇌경색 후의 출혈성 전 환과 MMP-9의 연관성이 처음 보고 되었다.⁵¹ 토끼 또는 쥐와 같은 동물을 이용한 뇌경색 모델에서 MMP-9 억제제를 tPA와 함께 사용 시 뇌경색 후의 뇌출혈이 방지됨이 관찰되어 그 연관성이 입증되었다.^{52,53} 그리고 실제 심인성 뇌경색 환자 및 혈전

용해치료 전 혈중 MMP-9의 증가가 뇌출혈의 발생과 연관되어 있음이 보고되기도 하였다. 혈전용해술 전의 혈중 MMP의 증가는 뇌출혈 발생뿐 아니라 혈전용해술의 실패와도 연관이 있다.^{41,45} tPA는 그 자체가 기저막을 파괴하는 효과가 있지만, MMP의 작용을 증강시켜 혈뇌장벽의 파괴에 영향을 주어 뇌출혈 발생에 더욱 기여한다.⁵³

5. 치료 전망

혈전용해술 후 뇌출혈을 막기 위해서는 첫째, 뇌출혈의 고위험군 환자를 가려내어 이들에서는 혈전용해치료를 피하는 것이 일차적으로 생각할 수 있는 방법이다. 더욱 적극적으로는 혈전용해치료를 할 때 뇌출혈을 예방할 수 있는 약물을 병용 투여하는 방법을 고려할 수 있고 뇌출혈 발생이 적은 새로운 혈전용해제의 개발을 생각할 수 있을 것이다.

뇌출혈을 억제하는 병용 치료는 아직 실험실 단계에 머물러 있기는 하지만, MMP 억제제,^{52,53} interferon-β 및 저체온요법 등이 가능성 있다.^{54,55} 최근에는 자유유리기 제거제인 edaravone을 tPA와 같이 투여했을 때 뇌출혈 발생률과 크기가 감소했다는 보고가 있어,⁵⁶ 이러한 약제들이 임상적으로 적용될 수 있을 것이라 기대된다.

현재 새로운 혈전용해제로는 MMP와 흥분성 신경손상을 유발하지 않는 microplasmin⁵⁷이나 vampire bat salivary plasminogen activator (Desmoteplase)⁵⁸ 등이 개발되어 시도되고 있다. desmoteplase의 경우 현재 2상 임상 시험이 끝난 상태로, 전체 뇌출혈은 33.3%, 증상성 뇌출혈은 2.2%로 보고되었다.⁵⁹

결론

결론적으로, 혈전용해제 치료 후 종종 발생하는 재폐색과 뇌출혈은 성공적인 재관류의 치료 효과를 감소시키는 중요한 원인들이다. 재폐색의 경우는 최근 그 빈도가 적지 않음이 밝혀졌고 GP IIb/IIIa 수용체 억제제를 통해 치료가 시도되고 있다. 그렇지만 재폐색에 대한 대처 방안으로는 처음부터 발생하지 않도록 예방하는 것이 훨씬 효과적일 것이며 출혈 부작용의 위험만 해소된다면 관상동맥처럼 초기부터 혈전용해제와 GP IIb/IIIa 수용체 억제제를 함께 투여하는 것도 고려할 수 있을 것이다. 뇌출혈의 경우는 재폐색만큼 임상 적용에 가까이 와 있는 않지만 뇌출혈을 야기하는 중요한 분자생물학적 기전이 밝혀진 만큼, 향후 혈전용해치료 단계부터 이러한 기전을 억제하는 치료법을 병용함으로써 뇌출혈을 방지하고 좀 더 많은 환

자에서 혈전용해치료를 할 수 있게 될 것으로 기대한다.

REFERENCES

- Verheugt FW, Meijer A, Lagrand WK, Van Eenige MJ. Reocclusion: the flip side of coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:766-773.
- Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology* 2002;59:862-867.
- Wilson SH, Bell MR, Rihal CS, Bailey KR, Holmes DR Jr, Berger PB. Infarct artery reocclusion after primary angioplasty, stent placement, and thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2001;141:704-710.
- Heo JH, Lee KY, Kim SH, Kim DI. Immediate reocclusion following a successful thrombolysis in acute stroke: a pilot study. *Neurology* 2003;60:1684-1687.
- Ohman EM, Califf RM, Topol EJ, Candela R, Abbottsmith C, Ellis S, et al. Consequences of reocclusion after successful reperfusion therapy in acute myocardial infarction. TAMI Study Group. *Circulation* 1990;82:781-791.
- Grotta JC, Welch KM, Fagan SC, Lu M, Frankel MR, Brott T, et al. Clinical deterioration following improvement in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Stroke* 2001;32:661-668.
- Becker RC. Reocclusion following successful thrombolysis. Emerging concepts. *Cardiology* 1993;82:265-273.
- Qureshi AI, Siddiqui AM, Kim SH, Hanel RA, Xavier AR, Kirmani JF, et al. Reocclusion of recanalized arteries during intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:322-328.
- Lee KY, Heo JH, Lee SI, Yoon PH. Rescue treatment with abciximab in acute ischemic stroke. *Neurology* 2001;56:1585-1587.
- Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, McCabe CH, Coussement P, Kleiman NS, et al. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 Investigators. *Circulation* 1999;99:2720-2732.
- Abciximab Emergent Stroke Treatment Trial (AbESTT) Investigators. Emergency Administration of Abciximab for Treatment of Patients With Acute Ischemic Stroke. Results of a Randomized Phase 2 Trial. *Stroke* 2005;In Press.
- 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.
- Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. The NINDS t-PA Stroke Study Group. *Stroke* 1997;28:2109-2118.
- 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.
- Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. The Multicenter Acute Stroke Trial--Europe Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:145-150.
- 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;274:1017-1025.
- Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. 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.
- Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, del Zoppo GJ, Larrue V, Lesaffre E, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke* 1999;30:2280-2284.
- Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004;292:1823-1830.
- del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. *Stroke* 1998;29:4-11.
- Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Stroke* 1999;28:2003-2011.
- 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.
- Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 2004;35:904-911.
- Lee BI, Lee BC, Park SC, Shon YH, Kim DI, Jung TS, et al. Intra-carotid thrombolytic therapy in acute ischemic stroke of carotid arterial territory. *Yonsei Med J* 1994;35:49-61.
- Bae JS, Yu KH, Kim DH, Whang SH, Kim HC, Kim SM, et al. Intravenous r-tPA therapy in acute ischemic stroke: the implication of immediate neurological improvement for the long-term outcome. *J Korean Neurol Assoc* 2001;19:364-369.
- Choi SH, Rha JH, Kim MR, Ha CK. Performance rate of thrombolytic therapy and acute prognosis of hyperacute ischemic stroke. *J Korean Neurol Assoc* 2001;19:447-451.
- Chang DI, Yoon SS, Shin WC, Chung KC. Intravenous rt-PA fibrinolytic therapy in acute carotid territory ischemic stroke with severe neurologic deficits: The implication of arterial recanalization for stroke outcome. *J Korean Neurol Assoc* 2003;21:1-6.
- Lee KR, Song MK, Lee SH, Park MS, Kim BC, Kim MK, et al. A study of predictive factors for hemorrhagic transformation after intravenous r-tPA therapy in acute ischemic stroke. *Korean J Stroke* 2004;6:57-62.
- Lee KY, Kim DI, Kim SH, Lee SI, Chung HW, Shim YW, et al. Sequential combination of intravenous recombinant tissue plasminogen activator and intra-arterial urokinase in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:1470-1475.
- Jeon SB, Kwon SU, Kwon JH, Suh DC, Choi CG, Kim JS.

- Outcome analysis of MRI-based thrombolytic therapy in acute stroke-Can MRI expand the time window for thrombolytic therapy? *J Korean Neurol Assoc* 2004;22:192-199.
31. Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, Bluhmki E. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke* 1997;28:957-960.
 32. Larrue V, von Kummer RR, Muller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke* 2001;32:438-441.
 33. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, Koren-Morag N, Hanson S, Grond M, et al. 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.
 34. Chiu D, Krieger D, Villar-Cordova C, Kasner SE, Morgenstern LB, Bratina PL, et al. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: feasibility, safety, and efficacy in the first year of clinical practice. *Stroke* 1998;29:18-22.
 35. Grond M, Stenzel C, Schmulling S, Rudolf J, Neveling M, Lechleuthner A, et al. Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community-based approach. *Stroke* 1998;29:1544-1549.
 36. Demchuk AM, Morgenstern LB, Krieger DW, Linda Chi T, Hu W, Wein TH, et al. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1999;30:34-39.
 37. Kidwell CS, Saver JL, Carneado J, Sayre J, Starkman S, Duckwiler G, et al. Predictors of hemorrhagic transformation in patients receiving intra-arterial thrombolysis. *Stroke* 2002;33:717-724.
 38. Selim M, Fink JN, Kumar S, Caplan LR, Horkan C, Chen Y, et al. 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.
 39. Hermier M, Nighoghossian N, Derex L, Adeleine P, Wiart M, Berthezene Y, et al. Hypointense transcerebral veins at T2*-weighted MRI: a marker of hemorrhagic transformation risk in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:1362-1370.
 40. Warach S, Latour LL. Evidence of reperfusion injury, exacerbated by thrombolytic therapy, in human focal brain ischemia using a novel imaging marker of early blood-brain barrier disruption. *Stroke* 2004;35:2659-2661.
 41. Montaner J, Molina CA, Monasterio J, Abilleira S, Arenillas JF, Ribo M, et al. Matrix metalloproteinase-9 pretreatment level predicts intracranial hemorrhagic complications after thrombolysis in human stroke. *Circulation* 2003;107:598-603.
 42. Castellanos M, Leira R, Serena J, Blanco M, Pedraza S, Castillo J, et al. Plasma cellular-fibronectin concentration predicts hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:1671-1676.
 43. Ribo M, Montaner J, Molina CA, Arenillas JF, Santamarina E, Quintana M, et al. Admission fibrinolytic profile is associated with symptomatic hemorrhagic transformation in stroke patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke* 2004;35:2123-2127.
 44. Hallenbeck JM, Dutka AJ. Background review and current concepts of reperfusion injury. *Arch Neurol* 1990;47:1245-1254.
 45. Heo JH, Kim SH, Lee KY, Kim EH, Chu CK, Nam JM. Increase in plasma matrix metalloproteinase-9 in acute stroke patients with thrombolysis failure. *Stroke* 2003;34:e48-50.
 46. Molina CA, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Abilleira S, Arenillas JF, Coscojuela P, et al. Thrombolysis-related hemorrhagic infarction: a marker of early reperfusion, reduced infarct size, and improved outcome in patients with proximal middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2002;33:1551-1556.
 47. Latour LL, Kang DW, Ezzeddine MA, Chalela JA, Warach S. Early blood-brain barrier disruption in human focal brain ischemia. *Ann Neurol* 2004;56:468-477.
 48. del Zoppo GJ, von Kummer R, Hamann GF. Ischaemic damage of brain microvessels: inherent risks for thrombolytic treatment in stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:1-9.
 49. Hamann GF, Okada Y, del Zoppo GJ. Hemorrhagic transformation and microvascular integrity during focal cerebral ischemia/reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:1373-1378.
 50. Rosenberg GA, Navratil M, Barone F, Feuerstein G. Proteolytic cascade enzymes increase in focal cerebral ischemia in rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:360-366.
 51. Heo JH, Lucero J, Abumiya T, Koziol JA, Copeland BR, del Zoppo GJ. Matrix metalloproteinases increase very early during experimental focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19:624-633.
 52. Lapchak PA, Chapman DF, Zivin JA. Metalloproteinase inhibition reduces thrombolytic (tissue plasminogen activator)-induced hemorrhage after thromboembolic stroke. *Stroke* 2000;31:3034-3040.
 53. Sumii T, Lo EH. Involvement of matrix metalloproteinase in thrombolysis-associated hemorrhagic transformation after embolic focal ischemia in rats. *Stroke* 2002;33:831-836.
 54. Veldhuis WB, Floris S, van der Meide PH, Vos IM, de Vries HE, Dijkstra CD, et al. Interferon-beta prevents cytokine-induced neutrophil infiltration and attenuates blood-brain barrier disruption. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:1060-1069.
 55. Lee KY, Kim EH, Kim KH, Heo JH, Lee BI, Sunwoo IL. Effect of brain hypothermia on ischemic injury and matrix metalloproteinase activity in focal cerebral ischemia. *J Korean Neurol Assoc* 2003;21:378-386.
 56. Zhang W, Sato K, Hayashi T, Omori N, Nagano I, Kato S, et al. Extension of ischemic therapeutic time window by a free radical scavenger, Edaravone, reperused with tPA in rat brain. *Neurol Res* 2004;26:342-348.
 57. Lapchak PA, Araujo DM, Pakola S, Song D, Wei J, Zivin JA. Microplasmin: a novel thrombolytic that improves behavioral outcome after embolic strokes in rabbits. *Stroke* 2002;33:2279-2284.
 58. Liberatore GT, Samson A, Bladin C, Schleming WD, Medcalf RL. Vampire bat salivary plasminogen activator (desmoteplase): a unique fibrinolytic enzyme that does not promote neurodegeneration. *Stroke* 2003;34:537-543.
 59. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, et al. 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.