Print ISSN 1225-7044 / Online ISSN 2288-985X

JKNA

ORIGINAL ARTICLE

https://doi.org/10.17340/jkna.2023.2.2
Journal of The Korean Neurological Association **41(2):112-120, 2023**

당뇨병과 뇌졸중 병력을 모두 가진 급성 뇌경색 환자에서 증상 발생 3-4.5시간대 정맥내혈전용해술의 안전성 및 효과

김보영 이지성[a] 박홍균 용영복 오기창 박정주 조용진 강규식[b] 이수주[c] 김재국[c] 차재관[d] 김대현[d] 배희준[e] 박태환[f] 박상순[f] 이경복[g] 이 준[h] 이병철[i] 이민우[i] 김준태[j] 최강호[j] 김동억[k] 최재철[l] 신동익[m] 권지현[n] 김욱주[n] 손성일[o] 홍정호[o] 박형종[o] 장성화[o] 박광열[p] 이상화[q] 박종무[r] 홍근식

인제대학교 일산백병원 신경과, 서울아산병원 임상의학연구소[a], 노원을지대학교병원 신경과[b], 대전을지대학교병원 신경과[c], 동아대학교병원 신경과[d], 분당서울대학교병원 신경과[e], 서울의료원 신경과[f], 순천향대학교 서울병원 신경과[g], 영남대학교병원 신경과[h], 한림대학교성심병원 신경과[i], 전남대학교병원 신경과[j], 동국대학교일산병원 신경과[k], 제주대학교병원 신경과[l], 충북대학교병원 신경과[m], 울산대학교병원 신경과[n], 계명대학교 동산병원 신경과[o], 중앙대학교병원 신경과[p], 한림대학교춘천성심병원 신경과[q], 의정부을지대학교병원 신경과[r]

Safety and Efficacy of Intravenous Thrombolysis in the 3- to 4.5-hour Window in Acute Ischemic Stroke Patients Who Have Both Diabetes Mellitus and History of Prior Stroke

Boyoung Kim, MD, Ji Sung Lee, MD[a], Hong-Kyun Park, MD, Young Bok Yung, MD, Ki Chang Oh, MD, Jeong Joo Park, MD, Yong-Jin Cho, MD, Kyusik Kang, MD[b], Soo Joo Lee, MD[c], Jae Guk Kim, MD[c], Jae-Kwan Cha, MD[d], Dae-Hyun Kim, MD[d], Hee-Joon Bae, MD[e], Tai Hwan Park, MD[f], Sang-Soon Park, MD[f], Kyung Bok Lee, MD[g], Jun Lee, MD[h], Byung-Chul Lee, MD[i], Minwoo Lee, MD[i], Joon-Tae Kim, MD[j], Kang-Ho Choi, MD[j], Dong-Eog Kim, MD[k], Jay Chol Choi, MD[l], Dong-Ick Shin, MD[m], Jee-Hyun Kwon, MD[n], Wook-Joo Kim, MD[n], Sung Il Sohn, MD[o], Jeong-Ho Hong, MD[o], Hyung Jong Park, MD[o], Seong-Hwa Jang, MD[o], Kwang-Yeol Park, MD[p], Sang-Hwa Lee, MD[q], Jong-Moo Park, MD[r], Keun-Sik Hong, MD

Department of Neurology, Inje University Ilsan Paik Hospital, Goyang, Korea
Clinical Research Center, Asan Medical Center, Seoul, Korea[a]
Department of Neurology, Nowon Eulji Medical Center, Seoul, Korea[b]
Department of Neurology, Daejeon Eulji Medical Center, Daejeon, Korea[c]
Department of Neurology, Dong-A University Hospital, Busan, Korea[d]
Department of Neurology, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea[e]
Department of Neurology, Seoul Medical Center, Seoul, Korea[f]
Department of Neurology, Soonchunhyang University Hospital Seoul, Seoul, Korea[g]
Department of Neurology, Yeungnam University Hospital, Daegu, Korea[h]
Department of Neurology, Hallym University Sacred Heart Hospital, Anyang, Korea[i]
Department of Neurology, Chonnam National University Hospital, Gwangju, Korea[j]
Department of Neurology, Dongguk University Ilsan Hospital, Goyang, Korea[k]
Department of Neurology, Jeju National University Hospital, Jeju, Korea[l]
Department of Neurology, Chungbuk National University Hospital, Cheongju, Korea[m]
Department of Neurology, Ulsan University Hospital, Ulsan, Korea[n]
Department of Neurology, Keimyung University Dongsan Hospital, Daegu, Korea[o]
Department of Neurology, Chung-Ang University Hospital, Seoul, Korea[p]
Department of Neurology, Hallym University Chuncheon Sacred Heart Hospital, Chuncheon, Korea[q]
Department of Neurology, Uijeongbu Eulji Medical Center, Uijeongbu, Korea[r]

Copyright © 2023 by Korean Neurological Association
This is an Open Access journal distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) which permits unrestricted, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Background: For acute ischemic stroke (AIS) patients with history of prior stroke (PS) and diabetes mellitus (DM), intravenous recombinant tissue plasminogen activator (IV-tPA) therapy in the 3- to 4.5-hour window is off-label in Korea. This study aimed to assess the safety and efficacy of IV-tPA in these patients.
Methods: Using data from a prospective multicenter stroke registry between January 2009 and March 2021, we identified AIS patients who received IV-tPA in the 3- to 4.5-hour window, and compared the outcomes of symptomatic intracranial hemorrhage (SICH), 3-month mortality, 3-month modified Rankin Scale (mRS) score 0-1 and 3-month mRS distribution between patients with both PS and DM (PS/DM, n=56) versus those with neither PS nor DM, or with only one (non-PS/DM, n=927).
Results: The PS/DM group versus the non-PS/DM group was more likely to have a prior disability, hypertension, hyperlipidemia, coronary heart disease and less likely to have atrial fibrillation. The PS/DM and the non-PS/DM groups had comparable rates of SICH (0% vs. 1.7%; p>0.999) and 3-month mortality (10.7% vs. 10.2%; p=0.9112). The rate of 3-month mRS 0-1 was non-significantly lower in the PS/DM group than in the non-PS/DM group (30.4% vs. 40.7%; adjusted odds ratio [95% confidence interval], 0.81 [0.41-1.59]).
Conclusions: In the 3- to 4.5-hour window, AIS patients with PS/DM, as compared to those with non-PS/DM, might benefit less from IV-tPA. However, given the similar risks of SICH and mortality, IV-tPA in the late time window could be considered in patients with both PS and DM.
J Korean Neurol Assoc 41(2):112-120, 2023

Key Words: Diabetes mellitus, Stroke, Thrombolytic therapy, Tissue plasminogen activator, 3- to 4.5-hour time window

Address for correspondence
Keun-Sik Hong, MD
Department of Neurology, Inje University Ilsan Paik Hospital, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 10380, Korea
Tel: +82-31-910-7680
Fax: +82-31-910-7368
E-mail: nrhks@paik.ac.kr

Received September 22, 2022
Revised December 14, 2022
Accepted December 14, 2022

서 론

정맥내혈전용해술(intravenous recombinant tissue plasminogen activator, IV-tPA)은 급성 뇌경색 환자의 예후를 개선시키는 효과가 입증된 치료법이다. 이전에는 치료 가능한 시간대가 3시간 이내였으나, 2008년 발표된 European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) III 임상시험[1]은 증상 발생 3시간에서 4.5시간 사이에도 IV-tPA가 효과가 있음을 입증하였다. 이후 대한뇌졸중학회,[2] 미국심장학회/미국뇌졸중학회[3] 그리고 유럽뇌졸중학회[4]의 진료 지침은 IV-tPA 대상 시간대를 4.5시간까지 확대하였다. ECASS III 임상시험에서는 당뇨병과 뇌졸중 병력을 동시에 가진 환자가 제외되었는데,[1,5] 이 환자들에서는 3-4.5시간대 IV-tPA의 이득/위험 비율이 낮을 것으로 예상하였기 때문이다.[1,6] ECASS III 임상시험 기준에 따라 우리나라를 비롯한 대부분 국가들은 3-4.5시간대 IV-tPA 허가 사항에서 당뇨병과 뇌졸중 병력이 있는 환자를 제외하고 있다. 그러나 미국 다기관 대규모 관찰 연구에 의하면 당뇨병과 뇌졸중 병력이 있는 환자군에서 당뇨병과 뇌졸중 병력이 없는 환자군에 비해 3-4.5시간대 IV-tPA의 효과는 낮지만, 뇌출혈 발생률이나 사망률은 더 높지 않았다.[7] 아시아인의 경우 IV-tPA의 뇌출혈 위험이 다른 인종에 비해 상대적으로 높다고 알려져 있는데,[8] 당뇨병과 뇌졸중 병력이 있는 아시아인에서 3-4.5시간대 IV-tPA에 대한 연구는 없었다. 이에 저자들은 우리나라 환자에서 당뇨병과 뇌졸중 병력을 동시에 가지는 경우와 그렇지 않은 경우에서 3-4.5시간대에 IV-tPA의 안전성과 치료 효과에 차이가 있는지를 조사하기 위해 본 연구를 시행하였다.

대상과 방법

1. 설계

본 연구는 우리나라의 다기관 뇌졸중 등록 체계(registry)인 뇌졸중 임상연구센터(Clinical Research Center for

Stroke in Korea, CRCS-K) 코호트 자료를 이용한 후향 관찰 연구이다.

2. 대상

2009년 1월 1일부터 2021년 3월 31일까지 CRCS-K 뇌졸중 등록에 등록된 환자 중 3-4.5시간대에 IV-tPA 치료를 받은 허혈뇌졸중 환자를 대상으로 하였다. IV-tPA 후 동맥내혈전제거술을 받은 환자와 일차 결과변수에 대한 정보가 없는 환자는 제외하였다. 대상 기준에 맞는 환자를 당뇨병(diabetes mellitus, DM)과 뇌졸중(prior stroke, PS) 병력이 모두 있는 환자군(PS/DM)과 DM과 PS 병력이 모두 없거나, 둘 중 하나만 있는 환자군(non-PS/DM)으로 분류하여 자료를 분석하였다.

3. 수집 자료

CRCS-K 자료를 이용하여, 나이, 성별, 뇌경색 전 기능 상태(pre-stroke modified Rankin scale), 처음 내원 시의 National Institutes of Health (NIH) 뇌졸중 척도 점수, 입원 시 발생한 뇌경색의 the Trial of Org 101072 in Acute Stroke Treatment (TOAST) 분류, 이전 일과성 허혈발작이나 뇌졸중 기왕력, 당뇨병, 관상동맥질환, 고혈압, 고지혈증, 현재 흡연 여부, 심방세동, 수축기/이완기 혈압, 3개월 수정 Rankin 척도(modified Rankin scale, mRS), 증상뇌내출혈 발생 여부의 자료를 수집하였다. CRCS-K 등록 체계에 등록된 병원에서 내원 당일 혹은 다음날에 검사한 환자의 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지단백콜레스테롤, 저밀도 지단백콜레스테롤, 내원 시 혈당, 당화혈색소에 대한 자료도 수집하였다.

4. 결과변수 정의

일차 안전성 결과변수는 증상뇌내출혈 발생률로 하였다. 증상뇌내출혈은 뇌졸중 후 3주 이내에 발생한 신경학적 악화 중 영상 검사로 확인한 출혈 변환에 의해 신경학적 악화가 발생한 것으로 정의하였다. 이차 안전성 결과변수는 3개월 사망률로 정하였다.

일차 효용성 결과변수는 뇌경색 발생 후 3개월 시점의 mRS가 0-1 (excellent outcome)인 환자 비율로 정의하였다. 이차 효용성 결과변수는 뇌경색 발생 후 3개월이 지난 시점의 mRS 분포와 각 mRS에 가중치(utility value)를 부여한 utility-weighted modified Rankin scale (UW-mRS)의 평균±표준편차 값으로 제시하였다.[9] 각 mRS에 따른 가중치는 다음과 같다: mRS 0점은 1.0, mRS 1점은 0.91, mRS 2점은 0.76, mRS 3점은 0.65, mRS 4점은 0.33, mRS 5점과 6점은 모두 0.

5. 통계 분석

환자군의 기본 특성은 연속형 변수의 경우 평균과 표준편차 또는 중앙값과 사분위수 범위(interquartile range), 범주형 변수의 경우 빈도와 백분율(%)을 이용하여 기술하였다. 두 군 간 환자 특성을 비교하기 위해 연속형 변수의 경우 Student's *t*-test또는 Wilcoxon rank sum test를, 범주형 변수의 경우 Pearson's chi-square test나 Fisher's exact test를 사용하였다(Table 1).

일차 결과변수인 증상뇌내출혈 발생과 3개월 시점 mRS 0-1 비율, 이차 결과변수 중 3개월 사망률과 3개월 시점 mRS 0-2점 비율에 대해 두 군 간 차이를 확인하기 위해 Pearson's chi-square test 또는 Fisher's exact test를 사용하였다. 이차 결과변수 중 3개월 mRS와 UW-mRS는 Cochran-Mantel-Haenszel shift test를 이용하여 두 군 간 비교를 진행하였다(Table 2).

두 군 간 환자 특성 간의 불균형 상태를 통제한 후 군 간 비교를 하기 위해 binary logistic regression, ordinal logistic regression model, analysis of covariance (ANCOVA)의 다변수 분석을 수행하였다. 이에 따른 결과로 non-PS/DM 환자군 대비 PS/DM 환자군의 각 결과변수의 교차비(odds ratio [OR], 95% confidence interval [CI]), 공통교차비(common OR, 95% CI), 평균차(mean difference, 95% CI)를 제시하였다. 이때 보정변수는 나이, 성별, 초기 뇌

Table 1. Comparisons of baseline characteristics between PS/DM group and non-PS/DM group

Characteristic	non-PS/DM	PS/DM	*p*-value[a]
Age	68.7±12.3	70.3±9.3	0.2434
Sex, male	581 (62.7)	34 (60.7)	0.7684
Pre-stroke mRS			<0.0001
0	779 (84.0)	31 (55.4)	
>0	148 (16.0)	25 (44.6)	
Initial NIHSS	6 (4-10)	6 (4-10)	0.5672
TOAST classification			0.0212
LAA	304 (32.8)	25 (44.6)	
CE	270 (29.1)	7 (12.5)	
SVO+others	353 (38.1)	24 (42.9)	
History of ischemic stroke	90 (9.7)	56 (100.0)	<0.0001
TIA	13 (1.4)	2 (3.6)	0.2086
Ischemic stroke	79 (8.5)	55 (98.2)	<0.0001
Diabetes mellitus	252 (27.2)	56 (100.0)	<0.0001
Coronary heart disease	76 (8.2)	11 (19.6)	0.0121
Hypertension	603 (65.0)	46 (82.1)	0.0087
Hyperlipidemia	244 (26.3)	23 (41.1)	0.016
Current smoking status	244 (26.3)	12 (21.4)	0.4178
Atrial fibrillation	268 (28.9)	5 (8.9)	0.0012
Total cholesterol (mg/dL)	177.7±42.3	162.6±42.4	0.0095
TC (mg/dL)	126.7±97.7	133.8±78.8	0.5217
HDL cholesterol (mg/dL)	46.8±12.3	43.5±11.4	0.0512
LDL cholesterol (mg/dL)	110.9±36.2	98.4±36.6	0.0124
Initial glucose (mg/dL)	146.3±57.0	182.3±75.7	0.0009
HbA1c (%)	6.2±1.3	7.5±1.6	<0.0001
SBP (mmHg)	149.1±26.5	145.4±25.9	0.3187
DBP (mmHg)	86.2±15.7	82.3±18.4	0.0721

Data are number (%), mean±SD or median (IQR).
PS; prior stroke, DM; diabetes mellitus, n; number, mRS; indicates modified Rankin scale, NIHSS; National Institute of Health Stroke scale, TOAST; the trial of Org 101072 in acute stroke treatment, LAA; large-artery atherosclerosis; CE; cardioembolism, SVO; small vessel occlusion, TIA; transient ischemic attack, TC; triglycerides, HDL; high-density lipoprotein, LDL; low-density lipoprotein, HbA1c; hemoglobin A1c, SBP; systolic blood pressure, DBP; diastolic blood pressure, SD; standard deviation, IQR; interquartile range.
[a]*p*-value by Student's t-test, Wilcoxon rank sum test, chi-square test and Fisher's exact test.

졸중 중증도(NIH 뇌졸중 척도) 및 이변수 분석에서 $p<0.1$이었던 공변량으로 선정하였다.

결측값의 발생 빈도가 5%를 초과하는 변수는 효과 및 안전성 분석에서 제외하였다. 결측값의 발생 빈도가 5% 이하인 연속형 변수는 각 군의 중앙값을 이용하여 결측값을 대체(imputation)하였다. 모든 통계 분석에서 유의성 검정은 양측 검정 5% 이하로 하였다. 모든 통계 분석은 SAS 9.4 software (SAS Institute, Cary, NC, USA)를 사용하였다.

결 과

1. 환자 특성(baseline characteristics)

2009년 1월 1일부터 2021년 3월 31일까지 CRCS-K 뇌졸중 등록에 등록된 환자 80,688명 중, 3-4.5시간대에 IV-tPA 치료를 받은 환자는 1,047명이었다. 이 중 IV-tPA 후 동맥내혈전제거술을 받은 환자와 일차 결과변수에 대한 정보가 없는 환자 64명을 제외한 983명을 연구 대상으로 선정하였다(Fig. 1).

Table 2. Outcomes: safety and efficacy

Variable	Unmatched cohort		
	non-PS/DM	PS/DM	*p*-value[a]
Primary outcome			
sICH	16 (1.7)	0 (0.0)	>0.9999
3-month mRS, 0-1	377 (40.7)	17 (30.4)	0.1262
Secondary outcome			
3-month mRS			0.0855
0	169 (18.2)	8 (14.3)	
1	208 (22.4)	9 (16.1)	
2	140 (15.1)	8 (14.3)	
3	147 (15.9)	9 (16.1)	
4	97 (10.5)	7 (12.5)	
5	71 (7.7)	9 (16.1)	
6	95 (10.2)	6 (10.7)	0.9112
Utility-weighted mRS[b]			
	6.4±3.5	5.4±3.8	0.0517
	7.6 (3.3-9.1)	6.5 (0.0-9.1)	0.0677

Data are number (%), mean±SD or median (IQR).
PS; prior stroke, DM; diabetes mellitus, ICH; intracranial hemorrhage, mRS; modified Rankin scale, SD; standard deviation, IQR; interquartile range.
[a]p-value by chi-square test, Fisher's exact test, and CMH shift test.
[b]mRS 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 was assigned a corresponding numerical value 10, 9.1, 7.6, 6.5, 3.3, 0, 0. The utility-weighted mRS ranges from 0 (death) to 10 (no symptoms or disability).

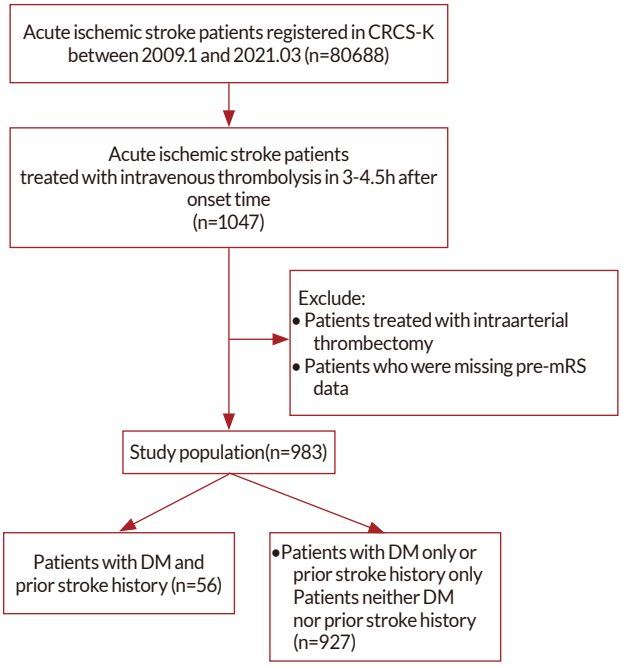

Figure 1. Selection of study population. CRCS-K; Clinical Research Collaboration for Stroke in Korea, n; number, h; hour, mRS, modified Rankin scale, DM; diabetes mellitus.

당뇨병과 뇌졸중 병력을 동시에 가진 환자(PS/DM)의 수는 56명, 당뇨병과 뇌졸중 병력을 동시에 가지지 않는 환자(non-PS/DM)의 수는 927명이었다. PS/DM 환자군의 나이는 70.3±9.3세였고, 남자는 34명(60.7%), 초기 NIH 뇌졸중 척도 중앙값은 6점(4-10)이었다. Non-PS/DM 환자군의 나이는 68.7±12.3세였고, 남자는 581명(62.7%), 초기 NIH 뇌졸중 척도 중앙값은 6점(4-10)이었다. PS/DM 환자군은 non-PS/DM 환자군에 비해 심혈관 질환, 고혈압, 고지혈증, 심방세동을 가지고 있는 경향이 있었고 뇌졸중 전 mRS가 1점 이상인 비율이 높았다. 또한 내원 시 시행한 혈액 검사에서 총 콜레스테롤과 저밀도 지단백콜레스테롤이 낮은 경향이 있었고, 내원 시 혈당이 높은 경향이 있었다(Table 1).

2. 결과변수

일차 안전성 결과변수인 증상뇌내출혈이 발생한 환자 수는 PS/DM 환자군에서 0명이었고, non-PS/DM 환자군에서 16명(1.6%)이었다. 증상뇌내출혈 발생률은 발생 빈도가 낮아서

다변량 분석을 실시하지 않았다. 이차 안전성 결과변수인 3개월째 사망한 환자 수는 PS/DM 환자군에서 6명(10.7%), non-PS/DM 환자군에서는 95명(10.2%)이었고, 그 비율은 두 환자군 간 유의한 차이가 없었다(p=0.9112) (Table 2, 3)

일차 효용성 결과변수인 3개월 mRS 0-1 비율은 PS/DM 환자군에서는 56명 중 17명으로 30.4%였으며, non-PS/DM 환자군에서는 927명 중 377명으로 40.7%였다. 두 환자군 간 백분율의 차이는 약 10.3%로 PS/DM 환자군의 훌륭한 기능 예후(excellent outcome, mRS 0-1)의 비율이 더 낮았으나, 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다(unadjusted OR 0.64 [95% CI 0.35-1.14], p=0.1291). 두 환자군의 기본 특성 차이를 보정한 다변량 분석에서도 PS/DM 환자군과 non-PS/DM 환자군의 일차 효용성 결과변수는 유의한 차이가 없었다(adjusted OR 0.81 [95% CI 0.41-1.59], p=0.5395) (Table 2, 3).

이차 효용성 결과변수인 3개월째 mRS 분포는 PS/DM 환자군에서 차이가 없었다(unadjusted OR 0.66, [95% CI 0.41-1.06], p=0.0846; adjusted OR 0.72 [95% CI 0.43-1.20], p=0.2066) (Fig. 2). UW-mRS의 평균±표준편차 값을 분석하였을 때, PS/DM 환자군은 5.4±3.8, non-PS/DM 환자군은 6.4±3.5의 값을 가지며, 두 환자군 간 유의한 차이가 없었다(unadjusted mean difference [MD] 0.95, [95% CI -0.01 to 1.92], p=0.0517; adjusted MD 0.72, [95% CI -0.11 to 1.55], p=0.0911).

고 찰

PS/DM 환자군에서 3-4.5시간대 IV-tPA 후 30.4%는 훌륭한 기능 예후(mRS 0-1)를 보였고, 44.7%는 독립적 기능 예후(functional independence; mRS 0-2)를 보였다. 증상뇌내출혈이 발생한 환자는 없었으며, 3개월 사망률은 10.7%였다. Non-PS/DM 환자군에 비해 PS/DM 환자군에서 통계적으로 유의하지는 않았으나, 치료 후 훌륭한 기능 예후와 독립적 기능 예후를 달성한 비율은 낮았음에도 불구하고 증상뇌내출혈 위험이 더 높지 않았고, 사망률도 비슷하였다.

본 연구는 우리나라에서 3-4.5시간대 IV-tPA 제외 대상

Table 3. Multivariable analysis of 3-month mRS score and symptomatic ICH

Variable	Unadjusted			Adjusted[a]		
	OR (95% CI)	MD (95% CI)	*p*-value[b]	OR (95% CI)	MD (95% CI)	*p*-value[b]
Primary outcome						
sICH	0.49 (0.03-8.46)		0.6226	NA		
3-month mRS, 0-1	0.64 (0.35-1.14)		0.1291	0.81 (0.41-1.59)		0.5395
Secondary outcome						
3-month mortality	1.05 (0.44-2.52)		0.9112	1.58 (0.56-4.43)		0.3852
3-month mRS[c]	0.66 (0.41-1.06)		0.0846	0.72 (0.43-1.20)		0.2066
UW-mRS		0.95 (-0.01 to 1.92)	0.0517		0.72 (-0.11 to 1.55)	0.0911

ORs are for the PS/DM group, as compared with the the non-PS/DM group.
OR; odd ratio, MD; mean difference, CI; confidence interval, mRS; modified Rankin scale, ICH; intracranial hemorrhage, NA; not applicable, UW-mRS; utility-weighted modified Rankin scale, OR; odd ratio, CI; confidence interval.
[a]Adjusted for variables in Table 1 (pre-mRS, TOAST classification, coronary artery disease, hypertension, hyperlipidemia, atrial fibrillation, DBP, total cholesterol, HDL, LDL, initial glucose, HbA1c).
[b]*p*-value by binary logistic regression, ordinal logistic regression model, and analysis of covariance (ANCOVA).
[c]Common odds ratios derived from ordinal logistic regression models indicating a favorable shift in mRS.

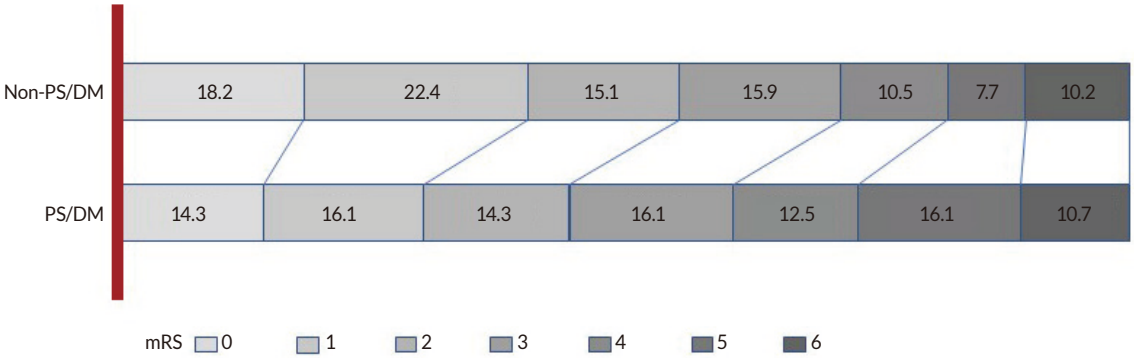

Figure 2. The proportion of patients according to the modified Rankin scale (mRS) score at 3 months. PS; prior stroke history, DM; diabetes mellitus.

인 당뇨병과 뇌졸중 병력을 동시에 지닌 환자에서 안전성과 치료 효과를 처음으로 조사한 연구이다. IV-tPA는 시간을 다투는 치료이기 때문에, 치료 시작 전에 충분한 시간을 갖고 환자의 병력을 조사할 수 없으며, 치료 후 당뇨병이 진단되는 경우도 자주 있다. 또한 임상의사는 여러 측면을 고려한 후 당뇨병과 뇌졸중 병력이 있더라도 IV-tPA를 시행하기도 한다. 따라서 이런 환자에서 3-4.5시간대 IV-tPA의 효과와 안전성을 조사한 본 연구는 큰 의미가 있다. 특히 한국인을 비롯한 아시아인의 경우 다른 인종에 비해 IV-tPA 후 증상뇌내출혈 위험이 높기 때문에 아시아인 환자에서 치료의 안전성에 대한 자료는 매우 중요하다.

본 연구에서 보인 뇌출혈에 대한 안정성 결과는 다른 인종에서 보고된 연구 결과와 비슷하다. Get with the guidelines-stroke (GWTG-stroke) 뇌졸중 등록 자료를 이용하여 3-4.5시간대 IV-tPA 효과와 안전성을 조사한 미국 연구에서, 뇌졸중 병력과 당뇨를 동시에 가지는 환자군과 뇌졸중 병력과 당뇨병 모두 없는 환자군의 증상뇌내출혈 발생률(4.3% vs. 3.8%; p=0.31)과 입원 중 사망률(6.2% vs 5.5%; p=0.19)은 차이가 없었다.[7] 3-4.5시간대는 아니지만 4.5시간 이내 IV-tPA 임상시험이었던 Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study (ENCHANTED) 자료를 분석한 연구에서도 PS/DM 환자군에서 증상뇌내출혈 발생은 non-PS/DM 환자군에 비해 유의하게 높지 않았다.[10] 따라서 증상뇌내출혈 위험 때문에 뇌졸중 병력과 당뇨병을 모두 가진 환자에서 일률적으로 IV-tPA를 배제하는 것은 바람직하지 않을 것 같다.

이전 연구들을 살펴보면, GWTG-stroke 연구에서는 퇴원 시 mRS 0-2점으로 정의된 독립적 기능 예후를 달성한 비율이 PS/DM 환자군에서 non-PS/DM 환자군에 비해 약 14% 낮았다(30.9% vs 44.8%, adjusted analysis, p=0.04).[7] 본 연구에서도 mRS 0-2 비율은 PS/DM 환자군에서 non-PS/DM 환자군에 비해 약 11% 낮은 비슷한 결과가 관찰되었다(44.6% vs 55.7%, unadjusted OR 0.64, [95% CI 0.32-1.10], p=0.1064; adjusted OR 0.82, [95% CI 0.43-1.56], p=0.5520) (Supplementary table 1). 다만 본 연구에서 두 환자군의 mRS 0-2 비율에 통계적으로 유의한 차이가 없었던 것은 작은 표본 수로 인해 통계적 검정력이 낮은 것이 주된 이유로 사료된다. GWTG-stroke 연구는 당뇨병과 뇌졸중 병력 모두 없는 환자를 비교군으로 선정하였고, mRS 0-2와 사망률을 퇴원 시점에서 평가하였다. 뇌졸중 병력과 당뇨병 중 하나만 있는 환자는 IV-tPA의 금기 대상이 아니기 때문에, 본 연구에서는 PS/DM 환자군에서의 안전성과 치료 효과를 분석하기 위해 대조군에 뇌졸중 병력과 당뇨병 중 하나만 갖고 있는 환자들도 함께 포함하여 비교하였다는 점이 GWTG-stroke 연구와의 차별점이다. 이 환자들은 ECASS III trial[1]에서도 제외하지 않았던 환자들이고, 실제 임상 현장에서도 IV-tPA를 결정할 때 제외를 고려하는 환자들은 아니다. 따라서 분석에서 제외할 만한 마땅한 이유가 없을 것으로 생각하여 본 연구에서는 제외하지 않았다. 4.5시간 이내 치료에 대한 ENCHANTED 자료 분석 연구에서는 본 연구와 비슷하게 3개월 mRS 0-2 비율이 뇌졸중 병력과 당뇨가 모두 있는 환자군에서 둘 다 없는 환자군에 비해 통계적인 유의성은 없었으나

약 10% 정도 낮았다(55% vs 65%).[10] 따라서 뇌졸중 병력과 당뇨가 모두 있는 경우 IV-tPA 치료 효과가 낮은 경향을 보이기는 하지만, 환자의 특성에 따라 치료를 고려할 필요가 있겠다.

정맥내혈전용해제는 빠른 시간 내에 투여 여부를 결정해야 한다. 이때 대부분의 경우 뇌졸중 병력이나 당뇨병 병력은 환자의 문진에 의존하게 된다. 그러나 이 경우는 실제 입원 후 확인되는 부분들과 다른 경우도 존재한다. 하지만 IV-tPA를 결정하는 시점에 당화혈색소 수치, 작은 이전 병변들, 미세출혈 등은 확인할 수 없는 것들이기 때문에, 추후 확인되는 사항들에 대한 분석은 추가로 하지 않았다. 또한 PS/DM 환자군에서 입원 후 당뇨를 진단받은 환자는 5명뿐이여서 부분집단 분석을 하기 어려웠다.

본 연구에서 심장성색전증 환자들이 non-PS/DM 환자군에 유의하게 많았으며, 이런 환자들에게서 일반적으로 예후가 좋지 않을 수 있다. 하지만 이변수 분석에서 p<0.1인 변수들을 포함하여 다변수 분석을 시행하면서 이를 보정하였다. 또한 IV-tPA는 응급실에서 증상 발생 4.5시간 이내에 이루어져야 하며, 내원 시점에서 환자의 심방세동이 확인되더라도 정맥내혈전용해제 투여 결정에 영향을 미치지 않으므로 치료의 안전성과 효과를 분석할 때에 배제하지 않았다. 그리고 심장성색전증 뇌경색 환자들을 제외하여 분석을 할 때에 표본 수가 작아지는 점을 고려하여 분석에서 제외하지 않았다.

급성기 뇌경색 치료 효과를 논할 때에 성공적인 치료 효과의 절대적 기준은 정해져 있지 않다. 본 연구에서 mRS 0-1을 일차 효용성 결과변수로 지정한 것은 주요 IV-tPA 관련 임상시험인 National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) trial[11]과 ECASS trial[1]에서 mRS 0-1 비율을 일차 효용성 결과변수로 채택했기 때문이다. 기계적혈전제거술 임상시험과 같이 중증도가 심한 환자들에서 치료 효과를 판정하는 데는 mRS 0-2를 결과변수로 사용한다. mRS 0-2를 결과변수 중 하나로 삼은 DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo (DAWN) trial[12]에서 분석 대상인 환자들의 초기 NIH 뇌졸중 척도는 중앙값이 17점이었다. 본 연구의 대상자처럼 처음 내원 시 NIH 뇌졸중 척도의 중앙값이 6점인 경우, mRS 0-2를 일차 효용성 결과변수로 지정했을 때 IV-tPA 효과가 없이도 mRS 2를 달성할 가능성이 크므로, 본 연구에서 일차 효용성 결과변수를 더 엄격하게 설정하기 위해 mRS 0-1을 일차 결과변수로 선택하였다. 다만 결과변수로 지정하지는 않았지만 GWTG-stroke[7]와 safe implementation of thrombolysis in stroke-thrombolysis register (SITS-ISTR)[5] 자료와의 비교를 위해 mRS 0-2도 추가 분석하여 제시하였고 양 군 간 mRS 0-1의 교차비(odds ratio)와 mRS 0-2의 교차비 모두 유의한 차이를 보이지 않음을 확인하였다 (Supplementary Table 1).

UW-mRS 지표는 실제 뇌졸중 임상시험에서 치료 효과를 표현하는 데에 있어 mRS를 표준화하여 서수로 표현할 수 있고 정량적인 예후로서 환자 중심의 효과를 반영하는 지표이기 때문에 이차 효용성 결과변수로 삼아 제시하였다.[9] DAWN trial[12]에서도 UW-mRS를 일차 결과변수로 사용하였다. 본 연구의 경우 UW-mRS 또한 두 환자군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

통계적 유의성은 없었으나 PS/DM 환자군에서 non-PS/DM 환자군에 비해 3개월 mRS 예후가 더 좋지 않았던 이유를 다음과 같이 추론해 볼 수 있다. PS/DM 환자군에서 뇌경색 발생 전 mRS 1 또는 그 이상의 장애를 가지고 있었던 환자의 비율이 더 높았다(44.6% vs. 16%). 뇌경색 발생 전 장애가 있는 경우 혈전용해술 후 mRS 0-1 또는 mRS 0-2 와 같이 예후가 좋아질 가능성은 매우 낮으며, 이러한 요인을 배제하기 위해서는 뇌경색 발생 전 장애가 전혀 없었던 환자만 분석하는 것이 바람직하다. 그러나 우리의 자료에서 이러한 환자를 배제하면 표본 수가 너무 작아지는 문제가 있었고, 뇌졸중 병력과 당뇨가 있는 환자에서 3-4.5시간대 IV-tPA의 안전성을 분석하는 것이 본 연구의 주요 목적이었기 때문에 뇌경색 전 장애가 있었던 환자를 본 연구 대상에 포함하였다. 또한 예상했던 대로 PS/DM 환자군에서 non-PS/DM 환자군에 비해 내원 시 혈당이 유의하게 높았다(182.3±75.7 vs. 146.3±57.0, p=0.0009). IV-tPA 시 고혈당은 치료 반응을 떨어뜨리는 주요 요인 중 하나로 잘 알려져 있다.[13-15]

본 연구에서는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 표본 수와 결과변수의 숫자가 작아서 점추정값(point estimates)의 신뢰도

가 낮았다. 둘째, 두 환자군의 기저 특성을 충분히 보정하기 위하여 성향 점수 매칭(propensity score matching) 분석을 시도하였지만, 매칭 후에도 주요 기저 특성들의 절대 표준편차(absolute standardized difference)가 커서 성향 점수 매칭 분석을 할 수 없었다. 따라서 본 연구에서 시행한 다변량 분석만으로 교란변수(confounding variables)를 충분히 보정하지 못하였을 가능성이 높다. 셋째, 3개월 이내 뇌경색 재발은 3개월 mRS에 중대한 영향을 줄 수 있는데, 본 연구에서는 퇴원 후 뇌경색 재발 유무를 보정하지 못했다. 또한 뇌경색 재발에 영향을 줄 수 있는 두 환자군의 뇌경색 후 항혈전제/항응고제 치료 등 이차 예방에 대한 자료도 분석에 포함하지 못하였다. 마지막으로, 본 연구는 IV-tPA를 시행한 환자만을 대상으로 하였다. PS/DM 환자군에서 3-4.5시간대 IV-tPA의 효과와 안전성은 같은 특성을 가지고 있지만 치료를 받지 않은 환자군과 비교를 하여야 한다. 그러나 관찰 연구에서는 치료 선택에 영향을 미치는, 측정되지 않는 주요 요인들로 인한 비틀림을 막을 수 없다. 이상적으로는 당뇨병과 뇌졸중 병력을 동시에 가지는 환자만을 대상으로 무작위 배정 임상시험을 진행하여 혈전용해술의 안전성과 치료 효과를 검증해야 하지만, 현실적 문제로 어려울 것으로 생각된다.

CRCS-K 뇌졸중 등록에 12년 3개월 동안 등록된 증상 발생 후 3-4.5시간대 IV-tPA 치료를 받은 급성기 뇌경색 환자 자료를 분석한 결과, 뇌경색 병력과 당뇨를 동시에 가지고 있는 환자에서 그렇지 않은 환자에 비해 3개월 후 훌륭한 기능 예후(mRS 0-1점) 비율이 유의하게 낮지 않았으며, 증상뇌내출혈 발생률과 3개월 사망률이 더 높지 않았다. 따라서 뇌졸중 병력과 당뇨병이 모두 있더라도, 3-4.5시간대 IV-tPA를 고려할 필요가 있다.

REFERENCES

1. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-1329.
2. Clinical Research Center for Stroke. 2013 Clinical Practice Guidelines for Stroke. [online] [cited 2022 Sep 14]. Available from: https://www.stroke.or.kr/guidelines/history.php?years=2013.
3. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50:e344-e418.
4. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2021;6:I-LXII.
5. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, et al. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008;372:1303-1309.
6. Mishra NK, Ahmed N, Davalos A, Iversen HK, Melo T, Soinne L, et al. Thrombolysis outcomes in acute ischemic stroke patients with prior stroke and diabetes mellitus. *Neurology* 2011;77:1866-1872.
7. Ehrlich ME, Liang L, Xu H, Kosinski AS, Hernandez AF, Schwamm LH, et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke patients with history of stroke plus diabetes mellitus. *Stroke* 2019;50:1497-1503.
8. Mehta RH, Cox M, Smith EE, Xian Y, Bhatt DL, Fonarow GC, et al. Race/Ethnic differences in the risk of hemorrhagic complications among patients with ischemic stroke receiving thrombolytic therapy. *Stroke* 2014;45:2263-2269.
9. Chaisinanunkul N, Adeoye O, Lewis RJ, Grotta JC, Broderick J, Jovin TG, et al. Adopting a patient-centered approach to primary outcome analysis of acute stroke trials using a utility-weighted modified Rankin scale. *Stroke* 2015;46:2238-2243.
10. Chen G, Wang X, Robinson TG, Pikkemaat M, Lindley RI, Zhou S, et al. Comparative effects of low-dose versus standard-dose alteplase in ischemic patients with prior stroke and/or diabetes mellitus: The ENCHANTED trial. *J Neurol Sci* 2018;387:1-5.
11. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
12. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018;378:11-21.
13. Miedema I, Luijckx GJ, Brouns R, De Keyser J, Uyttenboogaart M. Admission hyperglycemia and outcome after intravenous thrombolysis: is there a difference among the stroke-subtypes? *BMC Neurol* 2016;16:104.
14. Alvarez-Sabín J, Molina CA, Ribó M, Arenillas JF, Montaner J, Huertas R, et al. Impact of admission hyperglycemia on stroke outcome after thrombolysis: risk stratification in relation to time to reperfusion. *Stroke* 2004;35:2493-2498.
15. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, Lambadiari V, Roffe C, Macleod MJ, et al. Association of baseline hyperglycemia with outcomes of patients with and without diabetes with acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: a propensity score-matched analysis from the SITS-ISTR registry. *Diabetes* 2019;68:1861-1869.