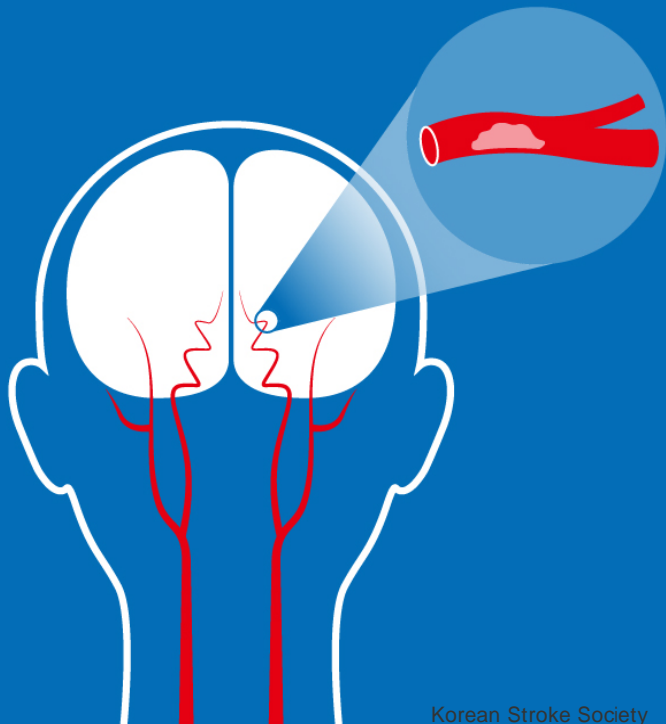


# 2 급성기 뇌졸중 진료 Acute Stroke Management

## 2.3. 급성기 치료 Acute treatment

### 2.3.7. 신경계 합병증의 치료 Treatment of neurologic complications

#### 2.3.7.2. 악성 중뇌동맥 뇌경색의 감압수술 Decompressive surgery for malignant MCA infarction



## 2.3. 급성기 치료 Acute treatment

### 2.3.7. 신경계 합병증의 치료 Treatment of neurologic complications

#### 2.3.7.2. 악성 중뇌동맥 뇌경색의 감압수술 Decompressive surgery for malignant MCA infarction

서론

개정: 2015.2

악성 중뇌동맥 뇌경색은 심한 뇌부종을 동반하여 적극적인 내과적 치료에도 불구하고 약 80% 환자에서 뇌이탈(herniation)로 인해 사망을 초래한다.<sup>1</sup> 따라서 악성 뇌부종으로 인한 사망의 위험성을 줄이기 위해서 감압수술이 필요하고 이에 대한 임상연구가 필요하게 되었다. 2007년 7월 이전에 발표된 악성 중뇌동맥 뇌경색에서 감압수술의 효과에 관한 연구자료를 토대로 제안한 기존의 수술 권고안은 수술대상 환자의 나이, 수술시기, 선정기준에 대한 내용을 반영하지 못하고 있다. 이후로 감압수술에 대한 추가적 임상연구와 메타분석 결과가 발표되었고 60세 이상 악성 중뇌동맥 뇌경색 환자의 감압수술에 대한 연구도 발표되어 이를 근거로 개정사항을 제안하고자 한다.

#### 기존의 국내의 권고사항

1. 대뇌반구 경색에 의한 악성부종에 대해 감압수술을 시행할 경우 환자의 생명을 구할 수 있고 신경학적인 호전도 기대할 수 있다. 연령과 경색 위치(비우성 혹은 우성 반구) 등이 수술결정 요소가 될 수 있다. 심각한 환자에게 수술을 추천하지만 의사는 심한 장애를 안고 살아가야하는 예후에 대해서 충분히 상의하는 것이 필요하다. (근거수준 IIa, 권고수준 B)

#### 최근 개정된 외국의 권고사항

1. Surgical decompressive therapy within 48 h after symptom onset is recommended in patients up to 60 years of age with evolving malignant MCA infarcts (EUSI: Class I, Level A)
2. For individuals aged up to 60 years who suffer an acute MCA territory ischaemic stroke complicated by massive cerebral edema, surgical decompression by hemicraniectomy should be offered within 48 hours of stroke onset (SIGN: Grade of recommendation A).
3. People with middle cerebral artery infarction who meet all of the criteria below should be considered for decompressive hemicraniectomy. They should be referred within 24 hours of onset of symptoms and treated within a maximum of 48 hours:

- aged 60 years or under
  - clinical deficits suggestive of infarction in the territory of the middle cerebral artery with a score on the National Institute of Health Stroke Scale of above 15
  - decrease in the level of consciousness to give a score of 1 or more on item 1a of the NIHSS
  - signs on CT of an infarct of at least 50% of the MCA territory, with or without additional infarction in the territory of the anterior or posterior cerebral artery on the same side, or infarct volume greater than 145 cm<sup>3</sup> as shown on diffusion-weighted MRI (RCP).
4. In patients <60 years of age with unilateral middle cerebral artery infarctions that deteriorate neurologically within 48 hours despite medical therapy, decompressive craniectomy with dural expansion should be strongly considered (AHA/ASA: Class I; Level of Evidence B).

## 새로운 근거

2007년 6월까지 발표된 악성 중뇌동맥 뇌경색 환자의 감압수술에 대한 2개의 임상시험과 통합분석에서 60세 이하에서 감압수술을 시행하면 사망률을 줄여준다고 하였다. 이후로 60세 이하 환자의 감압수술에 대한 추가적인 임상시험과 메타분석이 이루어졌고, 60세 이상 환자의 감압수술에 대한 연구결과가 발표되었다. 18-60세 악성 중뇌동맥 뇌경색 환자에서 내과적 치료와 감압수술의 효과를 비교하기 위한 다기관 무작위 배정 임상시험(HAMLET 연구)이 네덜란드에서 진행되었다.<sup>2</sup> 이 연구는 2007년 6월 이전에 발표된 2개의 임상연구와 달리 감압수술과 내과적 치료 시점을 뇌졸중 발생 96시간 이내로 설정하였다. 악성 중뇌동맥 뇌경색 환자 선정기준은 1) 우측 중뇌동맥 뇌경색에서 NIHSS 16점 이상, 좌측 중뇌동맥 뇌경색에서 21점 이상, 2) 우측 중뇌동맥 뇌경색에서는 글래스고 콤마 평가점수(Glasgow coma scale)에서 13점 이하, 좌측 병변인 경우 눈과 운동기능 항목에서 9점 이하, 3) 컴퓨터 뇌단층촬영에서 뇌경색 병변의 크기가 중뇌동맥 영역의 2/3 이상을 차지하는 경우로 정의하였다. 일차 평가변수로는 1년째 mRS 점수 0-3 환자의 비율이었다. 총 64명의 환자가 등록되었고 뇌졸중 발생 후 치료방법 배정까지 소요된 시간의 중앙값은 감압수술군에서 41시간, 내과적 치료군에서는 45시간이었다. 감압수술은 내과적 치료에 비해 mRS 점수 0-3 환자의 비율을 증가시키지는 못했지만(25% versus 25%;  $p > 0.999$ ) 사망률은 유의하게 감소시켰다(22% versus 59%; ARR [95% CI], 38% [15 to 60];  $p = 0.002$ ). 48시간 이내에 무작위배정을 받았던 환자를 대상으로 한 하위분석에서 감압수술군에서 mRS 점수 5-6 환자 비율은 내과적 치료군보다 더 낮았고(48% versus 78%; ARR [95% CI], 30%

[1 to 59]] 사망률도 더 낮았다[19% versus 78%; ARR [95% CI], 59% [33 to 84]]. 반면에 48시간 이후에 무작위배정을 받았던 환자에서는 mRS 점수 5-6 환자의 비율과 사망률 모두 두 군간에 차이가 없었다. 위에서 2007<sup>2</sup> 6월 이전에 발표된 두 개의 임상시험과 이 연구에서 48시간 이내에 치료방법이 결정된 환자 109명의 메타분석에서<sup>2</sup> 감압수술은 1년째 사망률을 감소시켰고[ARR [95% CI], 49.9% [33.9 to 65.9]; p for heterogeneity=0.53], mRS 점수 5-6 환자의 비율도 더 낮았다[ARR [95% CI], 16.3% [-0.1 to 33.1]; p for heterogeneity=0.40]. [ARR [95% CI], 41.9% [25.2 to 58.6]; p for heterogeneity=0.52]. 단 mRS 점수 4-6 환자 비율은 통계적으로 차이가 없었다[ARR [95% CI], 16.3% [-0.1 to 33.1]; p for heterogeneity=0.40]. 결론적으로 악성 중뇌동맥 환자에서 48시간 이내에 감압수술을 시행하면 사망률과 mRS 점수 5-6 환자의 비율을 줄여주지만 96시간까지 수술시작 시점을 연장했을 때는 효과적이지 못하였다. 그러나 이상의 임상시험들과 메타분석은 60세 이상의 악성 중뇌동맥 환자의 감압수술에 대한 효과를 제시하지 못하였다.

60세 이상의 악성 중뇌동맥 뇌경색 환자를 대상으로 증상 발생 48시간 이내 감압수술의 효과를 평가하기 위한 무작위배정 대조군 임상시험(DESTINY II)의 결과가 발표되었다.<sup>3</sup> 악성 중뇌동맥 뇌경색 환자의 선정 기준은 1) 우성반구 뇌경색에서 NIHSS 점수가 19점, 비우성반구에서 14점 이상이고, 2) 이중 의식평가 항목에서 1점 이상이면서, 3) 뇌컴퓨터 단층촬영에서 뇌경색 병변이 기저핵을 포함하면서 전체 중뇌동맥 영역의 2/3 이상을 차지하는 것으로 정의하였다. 일차 평가변수는 6개월째 mRS 점수 0-4점과 5-6점 환자비율로 정하였다. 이 임상시험은 총 112명의 환자가 등록된 후에 안정성 평가위원회에서 초기 등록된 82명에 대하여 일차 평가변수를 중간분석하고 연구를 조기종료하기로 결정하였다. 일차 평가변수인 6개월째 mRS 점수 0-4에 해당되는 환자의 비율은 감압수술군 38%와 내과적 치료군 18%로 감압수술군에서 더 높았다(OR, 2.91; 95% CI, 1.06 to 7.49; P=0.04). 이 결과는 감압수술군의 사망률이 내과적 치료군보다 훨씬 낮아서 이루어진 결과였다(33% vs. 70%). 양군에서 mRS 점수 0-2 환자는 없었고, mRS 3점 환자 비율은 감압수술군에서 7%, 내과적 치료군에서 3%, mRS 4점인 환자는 32%와 15%, mRS 5점인 환자는 28%와 13%였다. 또 일상생활의 활동도, 삶의 질, 우울증에 대한 평가에서는 모두 수술군에서 예후가 더 좋았다. 그러나 생존 환자만을 대상으로 분석했을 때는 두 군간에 차이가 없었다. 결론적으로 이 연구는 60세 이상의 악성 중뇌동맥 뇌경색 환자에서 48시간 이내에 시행한 조기 감압수술은 생명을 구할 수 있고 수술 후 심각한 장애 없이 생존할 가능성을 높여 준다는 것을 보여주었다. 그러나 80세 이상의 초고령 환자에게까지 감압수술을 고려해야 할 것인지에 대해서는 좀더 신중한 판단이 필요하고 추가적인 연구가 필요하다.

Frank 등은 악성 중뇌동맥 뇌경색에서 감압수술의 효과를 알아보는 무작위배정 예비연구(HeADDFIRST) 결과를 발표하였다. 환자 선정기준은 1) 18-75세, 2) NIHSS 18점 이상이고 이중 의식평가 항목에서 경미한

자극에도 반응을 보이는 1점 이하에 해당하는 경우, 3) 뇌졸중 발생 후 5시간 이내에 시행한 뇌컴퓨터 단층 촬영에서 저음영 병변이 중뇌동맥 영역의 50% 이상을 차지하거나 48시간 이내에 뇌경색 병변이 전체 중뇌 동맥 영역을 차지하는 경우, 4) 상기 1-3번 기준을 만족하는 환자 중 96시간 이내에 아래 두 가지 악화 조건 중 한 가지라도 해당되는 경우, ㄱ) 신경학적 악화와 관련없이 전방 투명 사이막(septum pellucidum)이 중앙선으로부터 수평방향으로 7.5mm 이상 이동한 경우, ㄴ) NIHSS 중 의식평가 항목이 2점 이상이거나 의식 저하가 졸음상태로 진행하면서 송과체(pineal)가 수평방향으로 4mm 이상 이동한 경우로 정의하였다. 이 연구는 총 25명이 등록되었고, 일차 평가변수인 21일째 사망률은 감압수술군에서 21%, 내과적 치료군에서 40%로 감압수술군에서 더 낮았지만 등록 환자 수가 적어 통계적 차이는 없었다(ARR [90% CI], 19% [-13%, 50%]). 기능적 예후 평가나 수술 시기에 대한 언급은 없었다. 등록된 환자중 두 가지 악화조건을 만족하지 않아서 무작위 배정을 받지 않은 14명은 21일째 모두 생존하였다. 따라서 이 연구에서 사용한 엄격한 환자 선정기준은 악성 중뇌동맥 뇌경색 환자에서 사망의 고위험과 저위험 환자를 구별하는데 도움이 될 수 있을 것이다. 그리고 기존에 발표된 악성 중뇌동맥 뇌경색 환자에 대한 임상연구에 비해 내과적 치료군에서 낮은 사망률을 보여서 좀더 표준화된 내과적 치료가 필요할 것으로 생각한다.

상기 연구들은 뇌컴퓨터 단층촬영에서 보이는 뇌경색 크기를 기준으로 하였고 기존 연구의 환자 선정기준에는 뇌자기 공명 확산강조영상에서 반자동적인 방법으로 병변 크기를 측정하여 145cm<sup>3</sup> 이상인 경우를 포함하는 경우도 있었다. 확산강조영상에서 뇌경색 병변의 부피측정은 각 영상의 절편에서 보이는 병변 면적의 총합에다 각 절편의 두께와 절편간 거리를 더한 값을 곱하여 얻을 수 있다.<sup>5</sup>

현재까지 알려진 악성 중뇌동맥 뇌경색 환자의 감압수술에 대한 무작위배정 대조군 임상시험과 메타분석에 대한 결과와 연구방법을 표 1에 요약하였다.

상기 감압수술에 대한 임상시험들 외에 수술방법과 관련된 연구가 국내외에서 진행되었다. 일반적으로 악성 중뇌동맥 뇌경색 환자의 감압수술은 동측의 측두엽, 전두엽 및 두정엽 부위를 포함하는 광범위 반개두술(hemicraniectomy)과 경막성형술로 이루어진다. 이를 위해 골판(bone flap)의 전후 직경이 최소한 12cm 이상 되도록 하는 것이 좋고<sup>6,7</sup> 수술시에 뇌와 뇌혈관 등에 손상을 주지 않도록 주의해야 한다. 먼저 경막을 절개하고 자가 골외막이나 인공 경막을 이용하여 경막성형술을 시행하여 뇌가 이완될 수 있는 공간을 확보한다. 뇌부종이 심하여 반개두술과 경막성형술만으로 감압이 어렵다고 판단될 경우 측두근 절제를 고려할 수 있다.<sup>8</sup> 일부 후향적분석에서 감압수술 시에 추가적인 측두엽 절제술이 효과적이라는 결과가 발표되었지만<sup>9,10</sup> 기존의 임상시험에서는 2-4 추가적인 뇌절제술을 시행하지 않았고 이에 대한 전향적 무작위배정 연구가 필요하다. 골조각은 냉동고나 환자의 복부에 보관할 수 있다. 적절한 보관온도에 대한 연구는 없

지만 보통 영하 18-83도에서 보관하는 것으로 알려져 있다.<sup>11</sup> 현재까지 두개골성형술의 적절한 시기에 대한 연구는 보고되지 않았지만 보통 뇌부종이 가라앉은 다음 6주에서 6개월 사이에 시행할 것을 권고한다. 뇌부종이 가라앉은 후 간혹 ‘두피 함몰 증후군’ (sinking skin flap syndrome) 으로 인해 두통, 뇌전증, 국소 신경학적 장애와 같은 문제가 발생할 수 있어 두개골성형술의 시기를 너무 늦추지 않는 것이 좋다.<sup>12,13</sup> 생체 거부반응이 없는 다공성 폴리에틸렌 임플란트나 폴리메틸-메타크릴레이트 임플란트를 이용한 맞춤형 성형술이 다양한 두개골 결손을 재건하기 위해 유용할 수 있다.<sup>14</sup>

표1. 현재까지 발표된 악성 중뇌동맥 뇌경색 환자에서 감압수술의 효과에 대한 무작위배정 임상시험과 메타분석의 요약

Eligibility criteria		Time window	Number of patients	Age, years	Primary outcome	Functional outcome (%)		Mortality at 12 month (%)	
						Surgical	Medical	Surgical	Medical
DECIMAL <sup>9</sup>	NIHSS:≥15 and NIHSS Item 1a:0, > 1/2 MCA territory or DWI:≥145ml	36	38	18-55	mRS 0-3 vs 4-6 at 6 months	25	6	25	78
DESTINY <sup>10</sup>	NIHSS:≥18 'or' 20 ' and NIHSS Item 1a:0, >2/3 MCA territory	36	32	18-60	mRS 0-3 vs 4-6 at 6 months	47	27	18	53
Pooled analysis <sup>11</sup>		48	93	18-60	mRS 0-4 vs 5-6 at 12 months	75	24	22	71
HAMLET <sup>12</sup>	NIHSS:≥15 ' or' 20; GCS <14- or 10; >2/3 MCA territory	96	64	18-60	mRS 0-3 vs 4-6 at 12 months	25	25	22	60
Meta-analysis <sup>12</sup>		48	109	18-60	mRS 0-4 vs 5-6 at 12 months	75	33	21	71
DESTINY- II <sup>13</sup>	NIHSS:≥15 ' or' 20; >2/3 MCA territory NIHSS:≥17, NIHSS Item 1a<2,	48	112	≥60	mRS 0-4 vs 5-6 at 6 months	38	18	43	76
HeADDFIRST <sup>14</sup>	> 1/2 MCA within 5 hours or complete MCA within 48 hours	96	24	18-75	mRS 0-5 vs 6 at 21 days	79	60		

DECIMAL; the French DEcompressive Craniectomy In MALignant middle cerebral artery infarcts, DESTINY; the German DEcompressive Surgery for the Treatment of malignant INfarction of the middle cerebral artery trial, HAMLET; the Dutch Hemicraniectomy After Middle cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial, HeADDFIRST; Hemicraniectomy And Durotomy upon Deterioration From Infarction Related Swelling Trial, NIHSS; National Institute for Health Stroke Scale, MCA; middle cerebral artery, DWI; diffusion-weighted image, mRS; modified Rankin scale, GCS; Glasgow coma scale, -/+; non-dominant /dominant hemisphere

**The 2015 update of the Korean Clinical Practice Guideline for stroke recommendations for decompressive craniectomy in patients with malignant MCA infarction**

**Revised Recommendation of the Korean Clinical Practice Guidelines for Stroke**

1. Decompressive hemicraniectomy within 48 hours of stroke onset is recommended in patients with malignant MCA infarction who are 60 years or younger (level of evidence Ia, grade of recommendation A) or older than 60 years (level of evidence Ib, grade of recommendation A) and meet all of the following criteria:
    - (1) clinical symptoms and signs of infarction in the MCA territory,
    - (2) NIHSS score of 16 points or more,
    - (3) decrease in level of consciousness as defined by an NIHSS item 1a score of 1 point or more, and
    - (4) infarction affecting more than 50% of the total MCA territory on CT or an infarct volume greater than 145 cm<sup>3</sup> on diffusion-weighted MRI.Kim, et al. Decompressive Surgery for Malignant MCA Infarction
  2. The physician should inform the patient's family or guardian(s) of the potential outcome of survival with severe disability and lack of evidence of the benefit of surgery on the quality of life (grade of recommendation GPP).
-

## 참고문헌

1. Neugebauer H, Juttler E. Hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery infarction: Current status and future directions. 2014;9:460-467.
2. Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, Amelink GJ, van Gijn J, van der Worp HB. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the hemicraniectomy after middle cerebral artery infarction with life-threatening edema trial [HAMLET]): A multicentre, open, randomised trial. *Lancet Neurol*. 2009;8:326-333.
3. Juttler E, Unterberg A, Woitzik J, Bosel J, Amiri H, Sakowitz OW, et al. Hemicraniectomy in older patients with extensive middle cerebral artery stroke. *N Engl J Med*. 2014;370:1091-100.
4. Frank JI, Schumm LP, Wroblewski K, Chyatte D, Rosengart AJ, Kordeck C, et al. Hemicraniectomy and durotomy upon deterioration from infarction-related swelling trial: Randomized pilot clinical trial. *Stroke*. 2014;45:781-787.
5. Oppenheim C, Samson Y, Manai R, Lalam T, Vandamme X, Crozier S. et al. Prediction of Malignant middle cerebral artery infarction by diffusion-weighted imaging. *Stroke*. 2000;31:2175-2181.
6. Wagner S, Schnippering H, Aschoff A, Koziol JA, Schwab S, Steiner T. Suboptimum hemicraniectomy as a cause of additional cerebral lesions in patients with malignant infarction of the middle cerebral artery. *J Neurosurg*. 2001;94:693-696.
7. Chung JH, Bang OY, Lim YC, Park SK, Shin YS. Newly suggested surgical method of decompressive craniectomy for patients with middle cerebral artery infarction. *Neurologist*. 2011;17:11-15.
8. Park J, Kim E, Kim GJ, Hur YK, Guthikonda M. External decompressive craniectomy including resection of temporal muscle and fascia in malignant hemispheric infarction. *J Neurosurg*. 2009;110:101-105.
9. Robertson SC, Lennarson P, Hasan DM, Traynelis VC. Clinical course and surgical management of massive cerebral infarction. *Neurosurgery* 2004;55:55-62.
10. Lee SC, Wang YC, Huang YC, Tu PH, Lee ST. Decompressive surgery for malignant middle cerebral artery syndrome. *J Clin Neurosci* 2013;20:49-52.
11. Iwama T, Yamada J, Imai S, Shinoda J, Funakoshi T, Sakai N. The use of frozen autogenous bone flaps in delayed cranioplasty revisited. *Neurosurgery* 2003;52:591-596.



12. Akins PT, Guppy KH. Sinking skin flaps, paradoxical herniation, and external brain tamponade: a review of decompressive craniectomy management. *Neurocrit Care* 2008;9:269-276.
13. Sarov M, Guichard JP, Chibarro S, Guettard E, Godin O, Yelnik A, et al.; DECIMAL investigators. Sinking skin flap syndrome and paradoxical herniation after hemicraniectomy for malignant hemispheric infarction. *Stroke*. 2010;41:560-562.
14. Kim BJ, Hong KS, Park KJ, Park DH, Chung YG, Kang SH, et al. Customized cranioplasty implants using three-dimensional printers and polymethyl-methacrylate casting. *J Korean neurosurg Soc*. 2012;52:541-546.