

급성 뇌경색 환자의 증상 발현 후 응급실 도착까지의 시간이 치료 결과에 미치는 영향

권영대, 윤성상¹⁾, 장혜정²⁾

성균관대학교 의과대학 사회의학교실, 경희대학교 의과대학 부속병원 신경과학교실¹⁾, 경희대학교 경영대학 의료경영학전공²⁾

Impact of an Early Hospital Arrival on Treatment Outcomes in Acute Ischemic Stroke Patients

Young-Dae Kwon, Sung Sang Yoon¹⁾, Hyejung Chang²⁾

Department of Social and Preventive Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine;

Department of Neurology, Kyung Hee University College of Medicine¹⁾;

Department of Health Services Management, Kyung Hee University College of Business Administration²⁾

Objectives : Recent educational efforts have concentrated on patient's early hospital arrival after symptom onset. The purpose of this study was to evaluate the time interval between symptom onset and hospital arrival and to investigate its relation with clinical outcomes for patients with acute ischemic stroke.

Methods : A prospective registry of patients with signs or symptoms of acute ischemic stroke, admitted to the OO Medical Center through emergency room, was established from September 2003 to December 2004. The interval between symptom onset and hospital arrival was recorded for each eligible patient and analyzed together with clinical characteristics, medication type, severity of neurologic deficits, and functional outcomes.

Results : Based on the data of 256 patients, the median interval between symptom onset and hospital arrival was 13 hours, and 22% of patients were admitted to the hospital within 3 hours after symptom onset. Patients of not-mild initial severity and functional status showed significant

differences between arrival hours of 0-3 and later than 3 in terms of their functional outcomes on discharge. Logistic regression models also showed that arrival within 3 hours was a significant factor influencing functional outcome (OR=5.6; 95% CI=2.1, 15.0), in addition to patient's initial severity, old age, cardioembolism subtype, and referral to another hospital.

Conclusions : The time interval between symptom onset and hospital arrival significantly influenced treatment outcome for patients with acute ischemic stroke, even after controlling for other significant clinical characteristics. The findings provided initiatives for early hospital arrival of patients and improvement of emergency medical system.

J Prev Med Public Health 2007;40(2):130-136

Key words : Cerebrovascular disorders, Brain ischemia, Time factors, Early intervention, Treatment outcome

서론

뇌졸중은 성인에서 신경학적 손상을 일으키는 가장 흔한 질환이며, 3대 사인 중의 하나로서 선진국에서 주요사망 및 장애요인으로 나타나고 있다 [1]. 국내의 경우에도, 뇌졸중에 의한 사망률은 1996년에 인구 10만 명당 74.7명으로 사망원인질환의 1순위였으며, 2000년에는 인구 10만 명당 73.2명으로 악성 신생물에 이어 사망원인질환 2순위를 차지하고 있다 [2]. 한편, 뇌졸중은 일단 발생하면 심각한 신경학적

장애를 남기는 경우가 많기 때문에 환자 뿐만 아니라 환자 가족, 더 나아가서 국가 전체적으로 사회적 및 경제적 측면에서 상당한 부담이 되고 있다 [3].

특히, 급성 뇌경색은 응급 상황으로 간주되어야 하며, 치료의 결과나 예후는 신속한 병원 도착에 의해 영향을 받는다 [4,5]. 이러한 뇌경색 치료의 근간은 급성기에 폐색된 혈관을 빠른 시간 안에 다시 개통 시킴으로써 뇌혈류를 회복시키고, 신경보호 치료를 함으로써 허혈로 인한 신경세포의 손상을 최소화하거나 방지하는 것이

다. 예컨대, 뇌경색 발생 후 3시간 이내에 tissue type plasminogen activator (t-PA)의 정맥주사 투여가 이루어지면, 모든 종류의 급성 뇌경색에서 효과가 있다는 임상시험 결과가 발표되면서 뇌경색 환자의 조기 치료가 중요하게 되었다 [6]. 한편, 최근 t-PA 정맥주사의 적용 대상 시간을 6시간까지 연장해도 안전하고 효과적이라는 결과로 조기치료 시간의 범위가 확장되는 경향을 보였지만 [7], 여전히 뇌경색 발병 이후 치료 가능 시간대에 병원에 도착하여 조기 치료를 받는 것은 중요한 논제로 남아있다.

이와 관련하여 뇌경색 환자가 발병 이후

병원에 도착하는 데 걸리는 시간 및 진료 과정에 대한 연구가 국내·외에서 여러 차례 이루어졌다. 이들 대부분은 발병 이후 병원 도착에 걸리는 시간을 중심으로 한 내원 특성이나 도착 시간 지연에 영향을 미치는 요인을 파악한 연구들이거나 [8-14], t-PA 같은 특정 치료의 적용과 관련하여 응급실 도착시간을 탐색한 연구들이다 [15-29]. 그러나 조기치료는 t-PA의 치료 대상에 국한하지 않더라도 일반적으로 모든 뇌경색 환자들에 있어서 양호한 치료 결과를 기대할 수 있다.

따라서 본 연구에서는 뇌경색 환자의 증상 발현 후 병원 도착까지의 시간이 전반적인 치료 결과에 미치는 영향을 파악하고자 시도되었다. 구체적으로 급성 뇌경색 환자들이 발병 후 병원 응급실에 도착하는 시간의 분포를 파악하고, 환자의 임상적 상태별로 도착 시간과의 관계를 탐색하였으며, 더 나아가서 퇴원시의 기능적 결과에 영향을 미치는 요인을 뇌경색 아형(subtype), 입원시의 중증도, 환자 특성, 치료 양상 등을 고려한 상태에서 응급실 도착시간을 중심으로 도출하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구의 대상은 2003년 9월부터 2004년 12월까지 OO의료원에 내원하여 입원 치료를 받은 급성 뇌경색 환자이다. 뇌졸중은 WHO 진단 기준에 따라 갑자기 발생한 신경학적 결손이 24시간 이상 지속되며 이 결손의 원인이 될만한 다른 질병이 없는 경우로 정의하였으며, 이 중 뇌경색증 환자로서 뇌실질내출혈과 지주막하출혈 등을 제외한 허혈성 뇌졸중만을 포함하였다. 구체적으로 이들 진단은 병력 청취, 신경학적 검사, CT, MRI 및 MRA 등 신경방사선학적 소견, 뇌혈류 초음파검사 등에 기초하여 이루어졌는데, 그 결과 345명이 뇌경색 환자로 판명되었다.

구체적인 연구대상의 자격요건은 응급실을 통하여 내원한 환자로서 발병 후 7일이내이며 입원시와 퇴원시 모두 NIH Stroke Scale (NIHSS) 및 modified Rankin Scale (mRS)로 측정된 중증도 및 기능적 결

과가 기록되어 있어야 한다. 또한, 뇌경색의 아형을 Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) 분류에 기초하여 구분 가능하여야 하는데, TOAST 분류는 large artery atherosclerosis (LAA) 아형, small vessel occlusion (SVO) 아형, cardioembolism (CE) 아형, other determined etiology (OD) 아형, 그리고 undetermined etiology (UD) 아형으로 구분된다. 이때 OD 아형에 5명의 환자가 분류되었는데, 이들은 모야모야병 4명과 추골동맥박리 환자 1명으로 임상적 특수성으로 인하여 본 연구 대상에서는 제외하였다. 따라서 최종적으로 본 연구의 목적에 부합한 연구대상 자격을 갖춘 256명을 분석하였다.

2. 자료수집

뇌경색 환자의 인구학적 특성, 위험요인, 진단명과 중증도 등의 임상적 특성, 치료 방법 및 발병 시각과 응급실 도착 시각 등은 전향적 뇌졸중환자 등록 데이터베이스의 자료를 활용하였다. 측정변수의 구체적인 정의 및 분류체계는 다음과 같다.

위험요인으로는 TIA, 이전 뇌졸중 경험, 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 흡연, 그리고 심장 질환을 조사하였다. 이중 고혈압은 수축기 140 이상이거나 이완기 90 이상인 경우로 정의하였는데, 구체적으로 '고혈압의 진단이나 치료를 받은 병력이 있는 경우', '심전도나 심초음파 검사에서 좌심실비대가 확인되면서 혈압이 높은 경우', 혹은 '발병 2주일 후에도 지속적으로 혈압이 높은 경우'를 위험사례로 고려하였다.

뇌경색의 발생 시각은 환자나 관찰자가 명확한 신경학적 이상을 처음으로 인지한 때로 정의하였다. 수면 중 뇌졸중이 발생한 경우는 취침 시간과 기상 시간의 중간에 해당하는 시각으로 정의하였으며, 수면 중 이상 증상을 느껴 평소 기상 시각보다 일찍 일어나게 된 경우는 깨어난 시각을 발병 시각으로 정의하였다. 낮잠을 자다가 발생한 경우는 수면 중과 동일한 시간 적용 방법으로 발생 시각을 정하였다.

발생 시각과 응급실 도착 시각 사이의 시간을 측정된 후 3시간 이내, 3-6시간, 6-24시간, 24시간 이상의 4개 군으로 구분하였다. 뇌졸중 치료에 있어서 발병 3시간과 6

시간은 주요한 시점으로 알려져 있다. 그 이유는 혈관 재개통술 시행 여부를 결정할 수 있는 시간이기 때문이다. 미국 조기 뇌졸중 관리 기준에 의하면 3시간은 t-PA를 사용할 수 있는 최대 시간이며, 6시간은 동맥내 혈전용해술을 시행할 수 있는 최대 시간이다. 또한 24시간은 항혈소판제제의 시작 시간으로 권장하고 있는 시간이다 [30,31]. 따라서 오른쪽으로 늘어진 분포를 보이는 응급실 도착까지의 시간을 3, 6, 24시간을 기준으로 구분하여 서열변수로 분석하였으며, 이는 기존 Silvestrelli 등 [5]과 Yu 등 [32]의 연구에서 구분한 시간분포 구분과 유사하다.

환자의 치료 결과는 퇴원시 측정된 기능적 결과인 mRS 점수로 판정하였다. mRS 점수는 0-1점을 양호(favorable), 2-6점을 비양호(unfavorable)로 구분하였다. 또한, 입원시와 퇴원시에 측정된 중증도 즉, NIHSS 점수는 Schlegel 등 [33]을 참조하여 5점 이하를 경미한(mild) 뇌경색, NIHSS 점수 6점에서 13점까지를 중증도(moderate) 뇌경색, NIHSS 점수 14점 이상을 고도(severe) 뇌경색으로 구분하였다.

3. 분석방법

최종 분석 대상 256명의 환자로부터 수집된 자료는 우선 기술적(descriptive)으로 분석하였다. 환자의 인구학적, 임상적, 그리고 병원 내원 특성에 대하여 빈도분석을 수행하였고, 연속형 변수는 평균, 중앙값, 범위 등으로 자료의 분포를 확인하였다. 또한, 이들 환자의 특성과 응급실 도착 시간과의 관계를 카이제곱 교차분석과 Fisher's exact test에 의하여 검정하였고, 유의한 관계를 보인 변수에 대해서는 그룹별 평균 도착시간을 파악하였다.

한편, 입원 시점에서의 중증도를 응급실 도착까지의 시간과 연계하여 그룹화한 후 각 그룹별로 변화된 퇴원시 결과를 카이제곱 검정하였고, 유의한 결과에 대하여 누적히스토그램으로 요약하여 제시하였다. 그리고 마지막으로 퇴원시의 mRS를 기준으로 양호와 비양호의 기능적 결과를 종속변수로 하고, 응급실 도착까지의 시간을 주요 독립변수로 하며, 기타 잠재적인 영향인들을 함께 고려한 로지스틱 회귀분

석을 통하여 치료 결과에 유의한 영향을 미치는 요인을 도출하였다. 우선 모든 잠재적인 영향요인을 포함한 full model을 제시하여 변수의 유의성 및 관계를 파악하였고, 단계적 회귀분석을 통하여 reduced model을 제시함으로써 뇌경색 환자들의 퇴원시 기능적 결과에 영향을 미치는 영향요인들을 설명하였다. 이 모든 분석과정은 SAS (Statistical Analysis System) 버전 8.2에 의하여 수행하였으며, 그래프는 EXCEL 소프트웨어를 이용하였다.

연구결과

1. 연구대상자 특성

전체 대상자 256명 중 남자가 146명 (57%)으로 여자보다 많았으며, 평균 연령은 64.3세 (중앙값 65세)이었다 (Table 1). 뇌경색의 위험요인 중 고혈압이 있는 경우가 66%로 가장 높은 비율을 보였으며, 흡연자는 43%, 당뇨병과 고지혈증의 경우는 각각 30%이었다. 한편, Transient ischemic attack (TIA) 경험은 5%에 불과하였다.

뇌경색 발생 시각은 일상 활동 중이었던 경우가 67%로 수면 중 혹은 기타의 경우에 비해 2배 많았다. 증상 발현 또는 감지 시각으로부터 응급실 도착까지 걸린 시간은 0부터 168시간까지 광범위하게 나타났는데, 평균 28시간과 중앙값 13시간으로 오른쪽으로 늘어진(right-skewed) 값의 분포를 보였다. 특히, t-PA 치료의 대상이 되는 3시간 이내 도착자의 비율은 22% (n=56)이고, 6시간 이내 도착자의 비율은 39% (n=99)이었다.

TOAST 분류에 의한 뇌경색 아형 구분으로는 SVO가 38%로 가장 많았고, LAA 32%, CE 8%이었으며, UD가 22%이었다. 입원 당시에 측정된 NIHSS 점수는 평균 6.6, 중앙값 5점이었으며, 경미군이 56%로 가장 많았고, 중등도군이 30%, 고도군이 14%이었다.

2. 환자 특성과 병원 도착까지의 시간

뇌경색 환자의 인구학적 및 임상적 특성에 따라서 응급실 도착까지의 시간의 차이를 분석한 결과, 성별, 연령, 심장질환을 제외한 위험요인(TIA, 이전 뇌졸중 경험,

Table 1. Baseline patient characteristics

(Unit: person, %)

Characteristic	Patient (n=256)	
	Frequency	Proportion
Gender		
Male	146	57
Female	110	43
Age		
Mean(range) / median	64.3 (20-92)	/ 65
Risk factors		
Transient ischemic attack	13	5
Previous stroke	66	26
Hypertension	169	66
Diabetes mellitus	77	30
Hyperlipidemia	77	30
Smoking	109	43
Cardiac disease	65	25
Onset situation		
Daily activity	171	67
Sleeping/others	85	33
Time interval between symptom onset and ER arrival(hr)		
Mean(range) / Median	28.0 (0-168)	/ 13
0 - 3	56	22
3 - 6	43	17
6 - 24	63	24
24 -	94	37
TOAST classification*		
LAA	83	32
SVO	96	38
CE	20	8
UD	57	22
NIHSS on admission†		
Mean(range) / Median	6.6 (0-34)	/ 5
0 - 5	143	56
6 - 13	76	30
14 - 42	37	14

* TOAST classification: LAA (Large Artery Atherosclerosis), SVO (small vessel occlusion), CE (cardioembolism), UD (undetermined etiology)

† NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale)

Table 2. Patient characteristics and time interval between symptom onset and ER arrival*

(Unit: person(%), hrs)

Characteristic	0-3 hr	3-6 hr	6-24 hr	24+ hr	Total	Arrival hours
						Mean / Median
TOAST classification†						
LAA	12 (14)	15 (18)	22 (27)	34 (41)	83 (100)	30.4 / 19.0
SVO	13 (14)	10 (10)	33 (34)	40 (42)	96 (100)	32.8 / 19.5
CE	12 (60)	5 (25)	0 (0)	3 (15)	20 (100)	13.3 / 2.0
UD	19 (33)	13 (23)	8 (14)	17 (30)	57 (100)	21.8 / 6.0
Chi-square(p-value)	41.99	(p<0.0001)				
Risk factors						
Cardiac disease	28 (43)	16 (25)	6 (9)	15 (23)	65 (100)	18.7 / 4.0
No cardiac disease	28 (15)	27 (14)	57 (30)	79 (41)	191 (100)	31.2 / 19.0
Chi-square(p-value)	33.86	(p<0.0001)				
NIHSS on admission†						
Mild	23 (16)	19 (13)	40 (28)	60 (43)	143 (100)	30.9 / 18.0
Moderate	16 (20)	15 (20)	18 (24)	27 (36)	76 (100)	27.9 / 11.5
Severe	17 (46)	9 (24)	5 (14)	6 (16)	37 (100)	17.2 / 4.0
Chi-square(p-value)	22.88	(p=0.0008)				
Total	56 (22)	43 (17)	63 (24)	94 (37)	256 (100)	28.0 / 13.0

* Gender, age, risk factors (TIA, previous stroke, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, smoking), and onset situation did not show significant difference on the time interval at $\alpha=0.05$.

† TOAST classification: LAA (Large Artery Atherosclerosis), SVO (small vessel occlusion), CE (cardioembolism), UD (undetermined etiology)

‡ NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale): mild(0-5), moderate(6-13), severe(14-42)

고혈압, 당뇨, 고지혈증, 흡연), 그리고 발병상황에 따라서는 응급실 도착시간에 대하여 유의수준 0.05 기준으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 뇌경색 아형별

로, 심장질환의 보유 여부에 따라, 그리고 입원시의 중증도에 따라서 응급실 도착까지의 시간에 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다.

Table 3. Distribution of functional outcome by ED arrival hours and initial severity status

mRS	(Unit: person, %)												Total	
	Mild				Moderate				Severe					
	0-3hr		>3hr		0-3hr		>3hr		0-3hr		>3hr			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
0	7	30.4	10	8.3	2	11.8	0	0.0	1	6.3	0	0.0	20	7.8
1	13	56.5	61	50.8	4	23.5	4	6.4	2	12.5	0	0.0	84	32.8
2	3	13.0	33	27.5	4	23.5	14	22.2	1	6.3	1	5.9	56	21.9
3	0	0.0	12	10.0	3	17.7	18	28.6	3	18.8	2	11.8	38	14.8
4	0	0.0	4	3.3	2	11.8	21	33.3	3	18.8	9	52.9	39	15.2
5	0	0.0	0	0.0	2	11.8	6	9.5	5	31.3	5	29.4	18	7.0
6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	6.3	0	0.0	1	0.4
Total	23	100	120	100	17	100	63	100	16	100	17	100	256	100

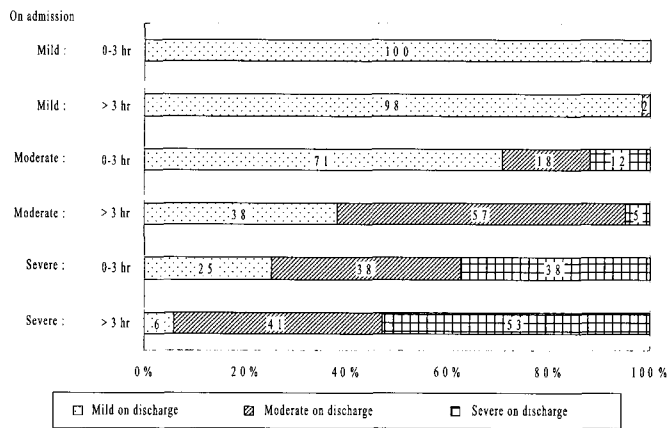


Figure 1. Comparison of severity change between arrival interval groups by initial severity status.

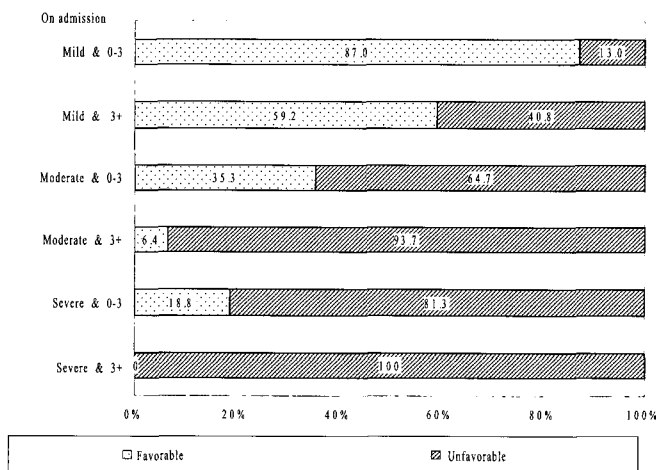


Figure 2. Comparison of functional outcome on discharge between arrival interval groups by initial severity status.

TOAST 분류별로 도착시간 분포를 살펴 본 결과, CE의 3시간 이내 도착자 비율이 60%로 가장 높았고, LAA와 SVO는 각각 14%로 낮게 나타났다. 반면, 24시간 이후 도착자의 비율은 CE의 경우 15%에 불과했고 LAA와 SVO는 40%가 넘었다 ($\chi^2=41.99$; $p<0.0001$). 아형별 도착시간의 중앙값도 CE가 2시간인데 비해, LAA는 19시간, SVO는 19.5시간으로 10배 가량 길었다

(Table 2).

응급실 도착까지의 시간과 통계적으로 유의미한 관계를 보인 유일한 위험요인인 심장질환이 있는 환자의 경우에는 3시간 이내 도착 비율이 43%로 심장질환이 없는 환자의 15%에 비해 약 3배 높은 구성비를 보였다 ($\chi^2=33.86$; $p<0.0001$). 각 군의 도착 시간 중앙값은 심장질환이 있는 경우가 4시간이고, 없는 경우가 19시간으로 약 5배

길었다.

마지막으로, 중증도 군별 도착 시간 또한 입원 당시의 NIHSS 점수가 높은 심각한 환자군일수록 3시간 이내와 3-6시간 도착 환자의 구성비가 높았다 ($\chi^2=22.88$; $p=0.0008$). 각 환자군별 평균 도착시간은 고도군이 17.2시간(중앙값 4시간)으로 가장 짧았고, 그 다음이 중증도군으로 27.9시간(중앙값 11.5시간)이었으며, 경미군의 평균 도착시간이 30.9시간(중앙값 18시간)으로 가장 길었다.

3. 도착시간과 치료 결과와의 관계

Figure 1은 입원시의 중증도를 기준으로 구분한 환자군 별로 응급실 도착까지의 시간에 따라 퇴원시의 중증도가 변화한 양상을 제시한 도표이다. 이 도표는 중증도 군별로 응급실 도착까지의 시간에 따라 구분한 3시간 이내 조기 도착군과 이후 도착군 사이에 퇴원시의 중증도 구성비에 있어서 차이를 보여준다.

경미군의 3시간 이내 도착자는 퇴원시에도 모두 경미군에 속하였고, 3시간 초과자의 경우에도 98.3%가 여전히 경미군이어서 도착 시간대별로 유의한 차이는 없었다 ($\chi^2=0.39$; $p=0.53$). 그러나 중증도 군의 경우에는 3시간 이내 도착자와 초과하여 도착한 군의 퇴원시 중증도가 크게 달랐다 ($\chi^2=8.48$; $p=0.01$). 3시간 이내 도착자는 70.6%가 경미군이 되어 퇴원하였으나, 3시간 초과 도착자의 경우는 38.1%만이 경미군으로 퇴원하였다. 한편, 고도군에서도 도착시간대에 따라 퇴원시의 중증도가 크게 차이가 났다. 3시간 이내 도착자는 퇴원시 경미한 상태로 호전된 경우가 25.0%이고, 고도군인 경우가 37.5%이었지만, 3시간 초과 도착자의 경우에는 경미한 상태로 호전된 경우는 5.9%뿐이었고 고도군으로 남아 있는 환자가 52.9%로 큰 구성비를 보였다. 그러나 이들 차이는 표본 크기의 부족으로 인하여 통계적인 유의성을 보이지는 못하였다 ($\chi^2=2.45$; $p=0.29$).

이러한 도착시간의 차이는 입원시의 중증도에 따른 군별로 퇴원시의 기능적 결과를 살펴 본 Table 3과 Figure 2에서도 일관성 있는 결과를 보였다. Table 3은 중증도 각 군별로 3시간을 초과하여 도착한 환

Table 4. Logistic regression analysis on functional outcome

Parameter	Full model OR=95% CI	Reduced model OR=95% CI
Arrival interval after onset		
> 3hrs	4.47 (1.16, 17.22)	5.55 (2.06, 14.95)
> 6hrs	1.19 (0.37, 3.83)	
>24hrs	1.53 (0.64, 3.68)	
Severity on admission*		
NIHSS: moderate	24.54 (7.85, 76.67)	22.94 (8.36, 62.97)
NIHSS: severe	97.05 (13.73, 686.20)	66.36 (12.40, 355.05)
Demographic characteristics		
Female	1.80 (0.66, 4.92)	
Age 55-64	0.57 (0.20, 1.62)	
Age 65-74	0.81 (0.29, 2.28)	
Age 75+	2.95 (0.84, 10.43)	4.53 (1.82, 11.27)
Risk factors		
Transient ischemic attack	0.31 (0.06, 1.68)	
Previous stroke	1.13 (0.48, 2.67)	
Hypertension	1.28 (0.59, 2.81)	
Diabetes mellitus	1.26 (0.57, 2.80)	
Hyperlipidemia	0.70 (0.34, 1.47)	
Smoking	1.47 (0.55, 3.91)	
Cardiac diseases	1.20 (0.34, 4.18)	
Stroke subtype†		
SVO	0.65 (0.28, 1.53)	
CE	0.18 (0.03, 1.24)	0.22 (0.06, 0.84)
UD	0.69 (0.20, 2.33)	
Medication		
Thrombolytics	0.35 (0.07, 1.65)	
Heparin/LMWH‡	0.56 (0.20, 1.59)	
Antiplatelet	0.37 (0.14, 0.98)	
Referred to other hospital	3.26 (0.78, 13.59)	4.11 (1.07, 15.77)

* NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale): moderate(6-13), severe(14-42)

† TOAST classification: SVO (small vessel occlusion), CE (cardioembolism), UD (undetermined etiology)

‡ LMWH (Low Molecular Weight Heparin)

자가 3시간 이내에 도착한 환자에 비하여 높은 mRS 점수에 분포하고 있음을 보여준다. 또한 퇴원시의 mRS 점수를 양호와 비양호로 구분한 분석에서, 경미군의 경우 3시간 이내 도착자의 87.0%가 퇴원시 양호군인 반면에 3시간 초과 도착자는 59.2%만이 양호군으로 퇴원하였다 ($\chi^2=6.44$; $p=0.01$). 중등도군의 경우에는 3시간 이내 도착자의 35.3%, 3시간 초과자는 불과 6.4%가 양호군으로 퇴원하였고 ($\chi^2=10.25$; $p=0.001$), 고도군의 경우 양호군의 비율은 3시간 이내 도착자의 18.8%이었고, 초과 도착자의 경우는 한 명도 없었다 ($\chi^2=3.51$; $p=0.06$). 특히 3시간 초과 도착한 중등도 환자군에 비하여 3시간 이내 도착한 심각한 중증도의 환자군이 양호한 기능적 결과로 퇴원하는 구성비가 높음이 주목할 만하다.

4. 기능적 결과에 영향을 미치는 요인

퇴원시의 기능적 결과에 영향을 미치는 요인들을 파악하기 위해 퇴원 시점에서의 mRS 점수를 양호군과 비양호군으로 구분하여 이를 종속변수로 로지스틱 회귀분석을 수행한 결과는 Table 4에 제시하였다.

이 표에는 주요 독립변수인 응급실 도착까지의 시간을 포함하여 환자의 인구학적 및 임상적 특성과 관련한 잠재적인 모든 변수들을 독립변수로 포함한 full model과 단계적 회귀분석을 통하여 산출된 6개의 유의미한 변수들만을 포함한 reduced model이 포함되어 있다. 최종모형에서는 1% 이하의 유의수준에서 3시간 기준의 도착 여부와 함께, NIHSS 점수에 기초한 중등도군과 고도군이 유의한 영향요인인 것으로 나타났다. 또한, 5% 유의수준에서는 75세 이상 환자, CE 아형, 그리고 퇴원시 타 병원으로 전원의 세 변수가 유의하였다.

3시간 이후 도착한 환자의 오즈비는 5.55 (95% CI=2.06, 14.95)로 3시간 이내 도착한 환자에 비하여 비양호한 상태로 퇴원할 확률이 약 6배 높았다. 중등도 환자의 오즈비는 22.94 (95% CI=8.36, 62.97)이고 고도군 환자의 오즈비는 66.36 (95% CI=12.40, 355.05)를 보여, 경미한 환자에 비하여 비양호한 상태로 퇴원할 확률이 23배, 66배로 점차 높아지는 것으로 나타났다.

75세 이상 연령군의 오즈비는 4.53 (95% CI=1.4, 12.9)으로 상대적 저연령층인 75세

미만에 비하여 4배 이상 높은 퇴원시 비양호 가능성을 보였다. 또한 퇴원시 타 병원으로 전원되는 환자는 집으로 가는 환자에 비해 비양호한 상태로 퇴원할 확률이 약 4배 높았다. 6개의 유의한 요인 중 CE 아형은 오즈비가 0.22 (95% CI=0.06, 0.84)로 퇴원시 mRS 비양호군의 가능성을 낮추고 있었다. 비양호군의 가능성은 CE 아형의 경우에는 다른 3개 아형에 비하여 약 1/5로 감소하였다.

고찰

본 연구의 결과에 따르면 t-PA 치료의 대상이 될 수 있는 환자 즉, 증상 발현 후 3시간 이내 응급실 도착 환자의 구성비는 22%이었다. 기존 연구결과에 의하면, 이 구성비는 북미지역에서는 14-47%의 범위였고 [15-23], 유럽 지역을 대상으로 한 연구에서는 핀란드의 경우 (2%)를 제외하고는 25-61%로 북미보다 대체로 높게 나타났다 [24-29]. 이들 국외 연구와 비교하여 국내 연구 결과는 많지 않으나, 본 연구 결과를 포함하여 3시간 이내 도착자의 비율은 18-22%로 북미지역의 결과들과 유사한 수준이다 [11].

퇴원시의 기능적 결과를 mRS 점수에 따라 이분하여 로지스틱 회귀분석을 한 결과에서, 응급실 도착까지의 시간, 입원시의 중증도, 연령, 뇌경색 아형, 그리고 퇴원시 타 병원 전원이 퇴원시의 기능적 결과에 유의미한 영향을 미치는 것으로 나타났는데, 그 중 입원시 중증도가 중등도인 경우 22.9, 심각한 경우 66.4로 오즈비가 높았다. 이는 입원 당시 환자의 중증도가 퇴원시의 치료 결과에 큰 영향을 미친다는 것을 확인한 것으로, Weimer 등 [34]의 연구에서 Barthel Index를 기능적 평가도구로 분석한 결과 NIHSS 각 1점에 따라 오즈비 1.313의 유의한 결과를 산출한 것과 일관성을 갖는다. 예컨대, 오즈비 1.313이면 NIHSS 10점 차이라면 약 20배, 15점 차이 라면 약 60배의 비양호한 기능적 결과를 갖는 것이다.

또한 고연령 환자군에서의 비양호한 기능적 결과 또한 기존 임상시험 및 관찰연구의 결과들과 일관성을 보이고 있다.

Weimer 등 [34]에서 연령은 1년 단위로 1.051의 오즈비를 제시하였고, Appelros 등 [35]은 1.08의 오즈비를 산출하였다. 본 연구에서의 75세 이상 연령군의 오즈비 4.5는 각 연구의 약 30년과 약 20년의 연령차이에 해당하는 규모이다.

퇴원시 타 병원으로 전원한 경우가 그렇지 않은 환자군보다 비양호군의 확률이 4배 높았는데, 이는 집으로 향할 만큼 상태가 양호하지 않아서 타 병원으로 다시 전원되었기 때문인 것으로 판단된다. 한편, CE 아형은 퇴원시의 기능적 결과가 나빠지는 가능성을 낮추는 것으로 나타났다. CE 아형은 뇌경색 발병 당시 다른 아형의 뇌경색보다 빠르게 증상의 발현이 시작되어 발병 당시의 의식 소실, 마비, 경련 등의 신경학적 결손이 가장 심하기 때문에 병원 방문이 빠른 반면, 발병부터 점차 호전의 양상으로 진행되는 특징이 있다 [36]. 따라서 CE 아형의 환자가 다른 아형의 뇌경색에 비하여 양호한 결과가 도출된 것은 CE 아형의 이러한 임상적 특징에 기인한 것으로 보인다.

본 연구에서 가장 중요한 결과는 이러한 환자들의 중증도 및 기타 유의한 영향요인들을 통제한 후에도, 응급실 도착시간의 오즈비는 유의미하였으며, 크기 또한 5.6으로 컸다는 것이다. 이는 증상 발현 후 응급실 도착까지의 소요 시간이 짧으면 치료 결과가 좋아질 것이라는 본 연구의 기본 가정이 입증된 것이다. 이 결과는 3시간을 초과하여 병원 응급실에 도착한 환자군이 이내 도착한 환자군에 비해 퇴원시 mRS 비양호군의 가능성을 약 6배 높이는 것을 의미하며, 95% 신뢰구간을 감안해도 최소 2배는 가능성을 높이는 유의한 변수로 나타난 것이다. 이와 같은 결과는 구체적인 연구 방법은 다르나 뇌졸중 발병 후 조기관리가 혈전용해 치료 여부에 상관 없이 전반적인 치료 결과와 사망률에 긍정적인 영향을 미친다는 기존의 연구 결과와 일치하는 것이다 [5].

현재까지의 연구들에서 뇌경색 환자의 조기 도착과 예후에 관한 연구는 주로 t-PA 등의 특정 치료방법에 초점을 맞추고 이루어졌으나, 본 연구에서는 치료방법에 상관없이 뇌경색 환자의 조기 도착이 퇴원시의 치료 결과에 전반적으로 긍정적인 영향을 미치는 것으로 확인하였음에 의의를 갖는다. 응급실 도착까지의 시간이 환자의 중증도 및 기능 상태, 뇌경색 종류, 연령, 치료 방법 등을 보정한 후에도 환자의 치료 결과에 유의하게 영향을 미치므로, 환자로 하여금 증상 발현 후 가능한 신속히 병원에 도착하게끔 교육함과 아울러 응급의료체계의 개선을 강조할 근거를 갖는다. 본 연구의 결과가 급성 뇌경색 환자에서 있어서 조기 치료가 환자의 예후와 치료 결과에 중요함을 분명하게 보여주는 것이기 때문이다.

한편, 본 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 우선 상대적으로 뇌졸중 환자들의 내원빈도가 높은 병원을 대상으로 선정하였지만, 병원 1개소의 환자들만을 대상으로 하였기 때문에 일반화의 문제가 여전히 남는다. 이는 향후 다기관 연구로 확대하여 후속연구를 수행할 필요성이 제기된다. 또한, 퇴원시의 기능적 결과에 영향을 미치는 요인들의 영향력을 오즈비로 산출하면서 95% 신뢰구간을 함께 제시하였는데, 전반적으로 신뢰구간의 폭이 넓게 나타났다. 이는 향후 지속적인 자료수집을 통하여 연구대상의 규모를 확대한다면 보다 좁은 범위의 안정적인 신뢰구간 추정값을 얻을 수 있을 것으로 기대된다. 마지막 제한점은 환자의 기능적 결과를 모니터링한 기간이다. 본 연구에서는 입원기간 동안만 환자를 모니터링 하였으므로 퇴원시의 mRS 값을 치료 결과로 볼 수밖에 없었고, 중장기의 예후와 치료 결과를 고려하지 못하였다. 퇴원 후 3개월, 6개월, 1년 등의 시점에 mRS 점수를 측정하여 분석한다면, 급성 뇌경색 발병 후의 병원 도착 시간이 중장기적인 치료 결과와 예후에 미치는 영향 또한 파악할 수 있을 것으로 기대되므로, 확장된 규모의 후속연구가 필요하다고 판단된다.

요약 및 결론

뇌졸중의 사회경제적 부담의 증가에 따라 발병 이후 조기치료의 효율성에 대한 관심이 높아지고 있다. 그러나 병원에 조기 도착한 환자들의 치료 양상뿐만 아니라,

병원 도착까지의 시간과 치료 결과의 관계에 대한 이해는 아직 부족하다. 따라서 본 연구는 급성 뇌경색 환자들을 대상으로 발병 후 병원 응급실에 도착하는 시간에 초점을 맞추어 치료 결과에 영향을 주는 요인을 도출하고자 시도되었다.

증상 발현 후 3시간을 초과한 응급실 도착자의 퇴원시 기능적 결과가 비양호군이 되는 가능성은 3시간 이내 도착한 환자군에 비해 약 6배 높은 것으로 나타났다. 이를 통해 환자의 특성이나 치료 방법과 무관하게 급성 뇌경색 환자에서 발병 후 조기 도착과 조기 치료가 환자의 예후에 긍정적인 영향을 미치는 것임을 알 수 있었다. 본 연구결과를 토대로 향후 퇴원 이후 중장기적인 관점에서의 임상적 결과 측정 및 일반화의 타당성 확보를 위한 다기관 참여와 대상자를 늘리는 확장 연구를 제안하였다.

참고문헌

1. Bonita R, Stewart AW, Beaglehole R. International trends in stroke mortality: 1970-1985. *Stroke* 1990; 21(7): 989-992
2. Korea National Statistical Office. Death Cause Statistics[cited 2006 Aug 1]. Available from URL <http://kosis.nso.go.kr/>
3. Dewey HM, Thrift AG, Mihalopoulos C, Carter R, Macdonell RA, McNeil JJ, Donnan, GA. Cost of stroke in Australia from a societal perspective: Results from the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Stroke* 2001; 32(10): 2409-2416
4. Lees KR, Management of acute stroke. *Lancet Neuro* 2002; 1(1): 41-50
5. Silvestrelli G, Parnetti L, Paciaroni M, Caso V, Corea F, Vitali R, Capocchi G, Agnelli G. Early admission to stroke unit influences clinical outcome. *European J Neurol* 2006; 13(3): 250-255
6. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333(24): 1581-1587
7. Thomalla G, Schwark C, Sobesky J, Bluhmki E, Fiebich JB, Fiehler J, Weber OZ, Kucinski T, Juettler E, Ringleb PA, Zeumer H, Weiller C, Hacke W, Schellinger PD, Rother J, for the MRI in Acute Stroke Study Group of the German Competence Network Stroke. Outcome and symptomatic bleeding complications of intravenous thrombolysis within 6 hours in MRI-selected stroke patients: comparisons of a

- German multicenter study with the pooled data of ATLANTIS, ECASS and NINDS tPA trials. *Stroke* 2006; 37(3): 852-858
8. Jung KY, Chung CS, Shin KS, Lee HB, Kim JH, Lee AY, Kim JM. Variables associated with delayed hospital arrival of stroke patients living in Taejeon and its suburban areas. *J Korean Neurol Assoc* 1995; 13(2): 207-213 (Korean)
 9. Cho YJ, Park BJ, Yoon BW, Chung JM, Cho JH, Rho JK. Factors related to hospital arrival time of acute stroke patients who visited Seoul national university hospital. *J Korean Neurol Assoc* 1996; 14(3): 696-703 (Korean)
 10. Hong HR, Jin KN, Lee DW, Kim JS. Treatment process and outcomes of brain injured ER patients. *Korean J Prev Med* 1998; 1(3): 481-489 (Korean)
 11. Heo JH, Cheon HY, Nam CM, Kim DC, Kim GW, Lee BI. Presentation time to hospital and recognition of stroke in patients with ischemic stroke. *J Korean Neurol Assoc* 2000; 18(2): 125-131 (Korean)
 12. Goldstein LB, Edwards MG, Wood DP. Delay between stroke onset and emergency department evaluation. *Neuroepidemiology* 2001; 20(3): 196-200
 13. Chang KC, Tseng MC, Tan TY. Prehospital delay after acute stroke in Kaoshiung, Taiwan. *Stroke* 2004; 35(3): 700-704
 14. Lee SC, Kim W, Lim KS. Factors associated with early presentation at the emergency department (ED) after stroke onset and rapid imaging evaluation of acute stroke in the ED. *J Korean Soc Emerg Med* 2005; 16(3): 363-370 (Korean)
 15. Wang CD, Rose JA, Honings DS, Garwacki DJ, Milbrandt JC. Treating acute stroke patients with intravenous tPA. The OSF Stroke network experience. *Stroke* 2000; 31(1): 77-81
 16. Champman KM, Woolfenden AR, Graeb D, Andrew R, Graeb D, Johnston DCC, Beckman J, Schulzer M, Teal PA. Intravenous tissue plasminogen activator for ischemic stroke: A Canadian hospital's experience. *Stroke* 2000; 31(12): 2920-2924
 17. Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE, Frank JI, Harper DL, Hinchey JA, Hammel JP, Ou A, Sila CA. Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: The Cleveland area experience. *JAMA* 2000; 283(9): 1151-1158
 18. Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM. Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* 2001; 56(8): 1015-1020
 19. Grotta JC, Burgin WS, El-Mitwalli A, Long M, Campbell M, Morgenstern LB. Intravenous tissue-type plasminogen activator therapy for ischemic stroke: Houston experience 1996 to 2000. *Arch Neurol* 2001; 58(12): 2009-2013
 20. Katzan IL, Hammer MD, Furlan AJ, Hixson ED, Nadzam DM. Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: A Cleveland update. *Stroke* 2003; 34(3): 799-800
 21. Katzan IL, Graber TM, Furlan AJ, Sundararajan S, Sila CA, Houser G, Landis DM, Cuyahoga county operation stroke. Cuyahoga county operation stroke speed of emergency department evaluation and compliance with national institute of neurological disorders and stroke time targets. *Stroke* 2003; 34(4): 994-998
 22. Brown DL, Lisabeth LD, Garcia NM, Smith MA, Morgenstern LB. Emergency department evaluation of ischemic stroke and TIA: The BASIC project. *Neurology* 2004; 63(12): 2250-2254
 23. Qureshi AI, Kirmani JF, Sayed MA, Safdar A, Ahmed S, Ferguson R, Hershey LA, Qazi KJ, Buffalo metropolitan area and Erie County Stroke Study Group. Time to hospital arrival, use of thrombolytics, and in-hospital outcomes in ischemic stroke. *Neurology* 2005; 64(12): 2115-2120
 24. Azzimondi G, Bassein L, Fiorani L, Nonino F, Montaguti U, Celin D, Re, G, D'Alessandro R. Variables associated with hospital arrival time after stroke: Effect of delay on the clinical efficiency of early treatment. *Stroke* 1997; 28(3): 537-542
 25. Grond M, Stenzel C, Schmulling S, Rudolf J, Neveling M, Lechleuthner A, Schneewis S, Heiss WD. Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community-based approach. *Stroke* 1998; 29(8): 1544-1549
 26. Koennecke HC, North R, Leistner S, Marx P. Intravenous tPA for ischemic stroke team performance over time, safety, and efficacy in a single center, 2-year experience. *Stroke* 2001; 32(5): 1074-1078
 27. Harraf F, Sharma AK, Brown MM, Lees KR, Vass RI, Karla L. A multicentre observational study of presentation and early assessment of acute stroke. *BMJ* 2002; 325(7354): 17
 28. Heuschmann PU, Berger K, Misselwitz B, Hermanek P, Leffmann C, Adelman M, Buecker-Nott HJ, Rother J, Neundoerfer B, Kolominsky-Rabas PL, for the German stroke Registers study group and for the competence net stroke. Frequency of thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke and the risk of in-hospital mortality: The German stroke registers study group. *Stroke* 2003; 34(5): 1106-1113
 29. Linsberg PJ, Soine L, Roine RO, Salonen O, Tatlisumak T, Kallela M, Hoppola O, Tiainen M, Haapaniemi E, Kuusma M, Kaste M. Community-based thrombolytic therapy of acute ischemic stroke in Helsinki. *Stroke* 2003; 34(6): 1443-1449
 30. Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, Grubb RL, Higashida R, Kidwell C, Kwiatkowski TG, Marler JR, Hademenos GJ; Stroke Council of the American Stroke Association. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34(4): 1056-1083
 31. Adams H, Adams R, Del Zoppo G, Goldstein LB; Stroke Council of the American Heart Association; American Stroke Association. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: 2005 guidelines update a scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association /American Stroke Association. *Stroke* 2005; 36(4): 916-923
 32. Yu RF, San Jose MC, Manzanilla BM, Oris MY, Gan R. Sources and reasons for delays in the care of acute stroke patients. *J Neurol Sci* 2002; 199(1-2): 49-54
 33. Schlegel D, Kolb SJ, Luciano JM, Tovar JM, Cucchiara BL, Liebeskind DS, Kasner SE. Utility of the NIH Stroke Scale as a predictor of hospital disposition. *Stroke* 2003; 34(1): 134-137
 34. Weimar C, Konig IR, Kraywinkel K, Ziegler A, Diener HC. Age and national institute of health stroke scale score within 6 hours after onset are accurate predictors of outcome after cerebral ischemia. *Stroke* 2004; 35(1): 158-162
 35. Appelros P, Nydevik I, Viitanen M. Poor outcome after first-ever stroke: Predictors for death, dependency, and recurrent stroke within the first year. *Stroke* 2003; 34(1): 122-126
 36. Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B, Wolf PA. Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004. p. 747-759