

뇌졸중 재발에 대한 스타틴 치료의 뇌졸중 아형에 따른 효과성

계민석^{1,2}, 김도연^{3,4,5}, 강동원^{3,4,5}, 김백균^{3,4,5}, 박정현^{3,4,5}, 국형석³, 김낙훈³, 최상원³, 이동제³, 고윤아³, 김준엽³, 강지훈³, 김범준³, 한문구³, 배희준³; CRCS-K-NIH 연구진

¹성남시의료원 신경과, ²서울신길재활의학과의원, ³분당서울대학교병원 신경과 및 뇌혈관센터, ⁴경기도의료원 이천병원 신경과, ⁵분당서울대학교병원 공공부문

Effectiveness of statin treatment for recurrent stroke according to stroke subtypes by Min-Surk Kye^{1,2}, Do Yeon Kim^{3,4,5}, Dong-Wan Kang^{3,4,5}, Baik Kyun Kim^{3,4,5}, Jung Hyun Park^{3,4,5}, Hyung Seok Guk³, Nakhoon Kim³, Sang-Won Choi³, Dongje Lee³, Yoona Ko³, Jun Yup Kim³, Jihoon Kang³, Beom Joon Kim³, Moon-Ku Han³, Hee-Joon Bae³; CRCS-K-NIH investigators (¹Department of Neurology, Seongnam Citizens Medical Center, Seongnam; ²Seoul Singil Rehabilitation Clinic, Seoul; ³Department of Neurology and Cerebrovascular Center, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam; ⁴Department of Neurology, Gyeonggi Provincial Medical Center Icheon Hospital, Icheon; ⁵Headquarters for Public Health Care, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Republic of Korea)

Abstract Understanding the effectiveness of statin treatment is essential for developing tailored stroke prevention strategies. We aimed to evaluate the efficacy of statin treatment in preventing recurrent stroke among patients with various ischemic stroke subtypes. Using data from the Clinical Research Collaboration for Stroke-Korea-National Institute for Health (CRCS-K-NIH) registry, we included patients with acute ischemic stroke admitted between January 2011 and July 2020. To evaluate the differential effects of statin treatment based on the ischemic stroke subtype, we analyzed patients with large artery atherosclerosis (LAA), cardio-embolism (CE), and small vessel occlusion (SVO). The primary outcomes were recurrent ischemic stroke and recurrent stroke events. The hazard ratio for outcomes between statin users and nonusers was compared using a Cox proportional hazards model adjusted for covariates. A total of 46,630 patients who met the inclusion criteria were analyzed. Statins were prescribed to 92%, 93%, and 78% of patients with LAA, SVO, and CE subtypes, respectively. The hazards of recurrent ischemic stroke and recurrent stroke in statin users were reduced to 0.79 (95% confidence interval [CI], 0.63-0.99) and 0.77 (95% CI, 0.62-0.95) in the LAA subtype and 0.63 (95% CI, 0.52-0.76) and 0.63 (95% CI, 0.53-0.75) in CE subtype compared to nonusers. However, the hazards of these outcomes did not significantly decrease in the SVO subtype. The effectiveness of statin treatment in reducing the risk of recurrent stroke in patients with LAA and CE subtypes has been suggested. Nonetheless, no significant effect was observed in the SVO subtype, suggesting a differential effect of statins on different stroke subtypes.

Key words: Stroke, Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors, Treatment outcome

Received: February 26, 2024

Revised: March 13, 2024

Accepted: March 13, 2024

Correspondence to

Do Yeon Kim
Department of Neurology and Cerebrovascular Center, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173beongil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Republic of Korea
Tel: 82-31-787-7824
Fax: 82-31-787-4059
E-mail: nrdoondori@gmail.com

서론

스타틴 약제는 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase를 저해하는 기전으로 체내 저밀도 콜레스테롤(low density lipoprotein cholesterol, LDL)을 감소시켜 심혈관질환 위험이 높은 환자에서 그 위험성을 낮춰주는 것으로 알려져 있다.¹ 이에 따라 심뇌혈관질환의 예방을 위해 한국을 비롯한 해외에서 발간하는 가이드라인에서는 급성 심근경색, 협심증, 말초혈관질환을 비롯한 혈관질환에서의 스타틴 사용을 권고하고 있다.^{2,3} 스타틴은 또한 LDL을 감소시키는 작용 이외에 항염증과 항혈전 작용을 보일 수 있음이 제시된 바 있다.^{4,5}

허혈성 뇌졸중 환자는 뇌졸중 재발과 사망을 예방하기 위한 이차 예방이 중요하다. 뇌경색에 대한 스타틴 사용에 대해서는 2006년 미국 뇌졸중학회 가이드라인에서 발표된 the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) trial 결과⁶와 the treat stroke to target trial 결과⁷를 통해 뇌경색 중 관상동맥질환이나 심장색전의 증거가 없으며 LDL 수치가 100 mg/dL를 초과하는 경우에 아토르바스타틴 80 mg 처방을 권고하고 있고 뇌경색 중 대뇌혈관, 경동맥, 관상동맥, 대동맥에 동맥경화를 동반하는 경우 스타틴과 에제티미브 요법을 통해 LDL 수치를 70 mg/dL 이하로 유지하는 것을 권고하고 있다.⁸

허혈성 뇌졸중은 발생 원인에 따라 대혈관 동맥경화성 뇌졸중 (large artery atherosclerosis, LAA)을 비롯하여 심장땀 뇌경색 (cardio-embolism, CE), 소혈관 폐색 (small vessel occlusion, SVO)이 대표적이고 이외 다른 규명된 원인 (other determined) 이나 규명되지 않은 원인 (undetermined)으로 그 아형을 나눌 수 있다.⁹ 뇌졸중 환자의 아형을 구분하는 이유는 아형에 따라 시행하는 치료가 달라지기 때문이다. LAA 아형은 동맥경화로 인한 혈전 (thrombosis) 등이 발생하여 뇌경색을 발생시켜 항혈소판제를 기반으로 치료를 진행하며 CE 아형은 항응고제 치료를 기반으로 맞춤형 치료 전략을 수립한다.¹⁰ 따라서 뇌졸중 아형에 따라 스타틴의 사용에 대한 효과성에도 구분이 필요하다. SPARCL trial의 결과를 통해 시행한 연구에서 뇌졸중 아형에 따른 스타틴의 효과를 확인하였지만 이 연구에서는 임상 연구의 eligibility criteria를 만족하는 환자만을 대상으로 하였고 non-CE 환자를 대상으로 연구를 진행하였기 때문에 임상 연구에 포함되지 않은 CE 아형을 포함한 결과가 확인되지는 않았다.¹¹

또한 뇌졸중 아형에 따라 뇌졸중 재발률에도 유의한 차이가 확인되고 뇌졸중 아형별로 발견되는 뇌졸중 위험인자도 다르며 차후 발생하는 뇌졸중 재발에 영향을 주는 인자에서도 차이가 난다.^{12,13}

뇌졸중 재발은 다른 아형에 비해 SVO 아형에서 낮고 고지혈증은 CE 아형에 비해 LAA나 SVO 아형에서 보다 자주 발견되는 것으로 알려져 있다. 따라서 뇌졸중 아형에 따라 스타틴 자체의 효과성 뿐만 아니라 스타틴의 효과 크기(effect size)에도 차이가 날 수 있다. 또한 초기 뇌졸중 아형에 따라 재발하는 뇌졸중의 아형도 유사하여 LAA 아형에서는 뇌졸중 재발 시에도 LAA가, CE 아형에서는 CE로 재발하는 비율이 높다고 보고되었다.^{14,15} 따라서 본 연구에서는 뇌졸중 재발에 중점을 두고 뇌졸중 아형별로 스타틴의 효과를 중점적으로 확인하고자 한다.

본 연구에서는 국내 다기관 뇌졸중 레지스트리 데이터를 바탕으로 뇌졸중 아형에 따라 실제적으로 스타틴이 어떻게 사용되고 있는지 살펴보고 스타틴의 뇌졸중 재발에 대한 효과성을 확인하고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구 대상자

본 연구에서는 국내 다기관 뇌졸중 레지스트리인 Clinical Research Collaboration for Stroke-Korea-National Institute for Health (CRCS-K-NIH) 레지스트리의 데이터를 후향적으로 수집하였다. CRCS-K-NIH 레지스트리는 전국 뇌졸중 센터를 대상으로 16년간 뇌 영상을 통해 진단이 확인된 뇌졸중 환자를 전향적으로 수집하여 뇌졸중과 관련된 임상적 특성, 검사 결과를 비롯하여 1년까지 예후를 수집한 레지스트리이다. 세부적인 CRCS-K-NIH 레지스트리의 수집 항목 및 예후 추적에 관한 내용은 이미 연구된 바 있다.¹⁶ 본 연구에서는 2011년 1월부터 2020년 7월까지 연구 참여 병원에 입원한 허혈성 뇌졸중 환자 중 증상 발생으로부터 7일 이내인 급성기 뇌졸중이며 18세 이상의 성인을 대상으로 연구를 진행하였다. 이 중 뇌졸중 아형이 LAA, CE, SVO 아형에 해당하는 환자를 포함하였으며 퇴원 시 스타틴 사용 여부와 LDL 수치가 확인되는 환자를 포함하였다. 또한 잠재적인 공변량 변수가 결측된 환자를 제외하였다.

2. 뇌졸중 아형 및 발생 사건 정의

뇌졸중 아형은 이미 출판된 magnetic resonance imaging-based algorithm for acute ischemic stroke classification (MAGIC)을 기준으로 판단하였다.¹⁷ 본 레지스트리에서 뇌졸중 아형의 분류는 MAGIC 알고리즘을 기준으로 각 레지스트리 참여 기관에서 담당 의료진이 개별적으로 환자의 증례를 리뷰하여 확정하고 있다. MAGIC 알고리즘에 따라 LAA, CE, SVO 아형에

해당되는 환자를 본 연구에 포함하였으며 이외 다른 규명된 원인 (other determined)이나 규명되지 않은 원인(undetermined)은 비균질적인(heterogenous) 그룹으로 뇌졸중 기전에 따른 일관적인 스타틴의 효능 확인이 어려워 제외하였다. 스타틴 사용 여부는 퇴원 시 스타틴 처방 여부로 정의하였다. 발생 사건은 기준이 되는 뇌졸중 발생(index stroke) 이후로부터 발생된 모든 허혈성 뇌졸중의 재발(recurrent ischemic stroke)과 허혈성 뇌졸중과 출혈성 뇌졸중을 포함한 뇌졸중의 재발(recurrent stroke)로 정의하였다. 뇌졸중 재발은 기준 뇌졸중(index stroke)과 무관하게 새롭게 발생한 뇌졸중만을 포함하였으며 기준 뇌졸중의 입원 중 악화는 포함되지 않았다. CRCS-K-NIH 레지스트리에서는 3개월 및 1년째에 전화 인터뷰 혹은 외래 내원 조사를 통해 뇌졸중 재발, 심혈관 사건, 사망을 포함하는 예후를 확인한 바 있다. 또한 인구학적 특성과 혈관성 위험인자, 뇌졸중 정보를 함께 수집하였다. 본 연구에서 고지혈증은 고지혈증 약제를 복용하고 있거나 LDL이 160 mg/dL를 초과한 경우 또는 총 콜레스테롤이 240 mg/dL를 초과한 경우로 정의하였다.

3. 통계적 분석

다변량 분석을 통해 결측값을 확인하였다. 연구 대상자의 인구학적 특성, 혈관성 위험인자, 뇌졸중 정보에 대해 스타틴 사용 여부에 따라 이변량 분석을 시행하였다. 전체 뇌졸중 환자와 뇌졸중 아형인 LAA, CE, SVO 아형을 대상으로 각각 콕스 비례 위험 모형(Cox proportional hazard model)을 이용하여 생존 분석을 시행하여 스타틴 사용 여부에 따른 누적 사건 발생률(cumulative incidence, %)을 확인하였다. 또한 다변량 분석 시에는 뇌졸중 재발에 영향을 미칠 것으로 알려져 있는 잠재적 공변수(predetermined potential covariates)를 사전에 선정하였다. 잠재적 공변수 중 이변량 분석에서 유의 수준 $P < 0.05$ 를 기준으로 양 군 간 유의하게 차이가 확인되는 변수를 최종적인 다변량 분석에서의 공변수(covariates)로 선정하였다. 잠재적 공변수에는 LDL 수치를 비롯하여 재발과 관련이 있는 것으로 알려져 있는 변수인 나이, 성별, 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 관상동맥질환 과거력, 뇌졸중 혹은 일과성 허혈발작 과거력, 현재 흡연 여부, 증상성 대혈관 협착(>50%) 혹은 폐쇄 여부, 내원 당시의 수축기 혈압을 확인하였다. 증상성 대혈관 협착 및 폐쇄의 대상 혈관은 전대뇌동맥(anterior cerebral artery), 중대뇌동맥(middle cerebral artery), 후대뇌동맥(posterior cerebral artery), 내경동맥(internal carotid artery), 기저동맥(basilar artery), 척추동맥(vertebral artery)으로 하였으며 협착의 정도가 50% 이상이거나 폐쇄된 경우로 정의하였다. 심

방세동 여부의 경우 LAA와 SVO 아형의 분석에는 포함이 어려워 CE 아형의 분석에서만 공변량으로 사용되었다. 스타틴의 LDL 강화 효과가 얻어지기까지는 4주 이상이 필요하다고 알려져 있어 뇌졸중 초반에는 이전 스타틴 복용력이 outcome에 영향을 미칠 가능성이 있다고 생각되었다. 따라서 민감도 분석으로 이전 스타틴 복용력을 보정 변수에 추가하는 모델을 추가로 제시하였다.

통계 분석은 R 패키지 version 4.3.2 (The R Foundation, Vienna, Austria)를 이용하여 수행하였으며 다변량 분석의 유의 수준의 P -value는 0.05로 정의하였다. 본 연구는 각 기관의 생명윤리위원회로부터 승인을 받았다(IRB No. B-2209-780-103).

결 과

연구 기간 동안 연구 참여 기관에는 총 67,745명의 허혈성 뇌졸중 환자가 입원하였다. 이 중 증상 발생으로부터 7일 이내인 급성기 뇌졸중 환자는 65,216명이었고 18세 이상의 성인은 65,182명이었으며 이 중 뇌졸중 아형이 LAA, CE, SVO 아형에 해당하는 환자는 48,325명이었다. LAA, CE, SVO 아형에 해당하지 않는 other determined와 undetermined 아형은 25.9%였다. 이 중 퇴원 시 스타틴 사용 여부와 LDL 수치에 결측값이 확인된 환자 및 잠재적인 공변량 변수가 결측된 환자를 제외한 총 46,630명의 환자가 최종적으로 분석 대상에 포함되었다(Fig. 1).

연구 대상자의 평균 연령은 69.0세(표준편차, 12.4)였고 남자의 비율은 59%였다. LAA 아형이 46.5%로 가장 많았으며 CE 아형이

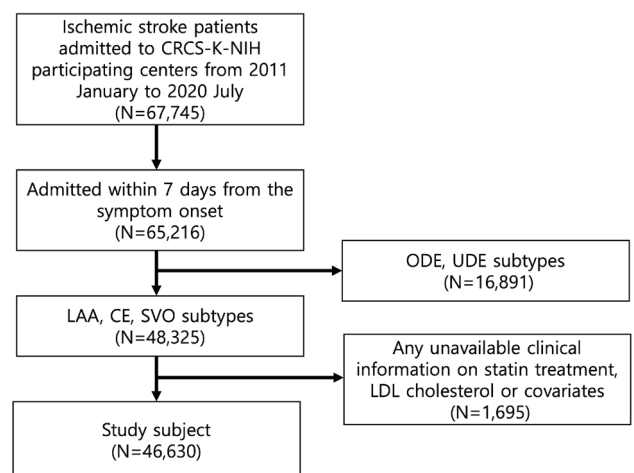


Figure 1. Study flowchart. CRCS-K-NIH: Clinical Research Collaboration for Stroke-Korea-National Institute of Health, ODE: other determined etiology, UDE: undetermined etiology, LAA: large artery atherosclerosis, CE: cardio-embolism, SVO: small vessel occlusion, LDL: low density lipoprotein cholesterol.

29.0%, SVO 아형이 24.4% 순으로 나타났다. 전체 대상자 중 88%의 환자에서 스타틴 약제가 사용되었으며 뇌졸중 아형별로 보면 LAA 환자에서 92%, SVO 환자에서 93%, CE 환자에서 78% 사용되었다. 뇌졸중 발병 전 스타틴은 총 19.8%의 환자에서 사용되었다. 추적 기간의 중간값은 365일(interquartile range, 350-378)이었으며 이 중 1,777명(3.8%)에서 recurrent ischemic stroke 이 발생했고 1,980명(4.2%)에서 recurrent stroke가 발생했다. 출혈성 뇌졸중은 161명(0.3%)에서 발생했으며 스타틴 사용 환자(142건, 0.3%)와 미사용 환자(19건, 0.3%)에서 유사한 비율로 확인되었다. Recurrent ischemic stroke의 누적 발생률은 30일째 1.9% (95% confidence interval [CI], 1.8-2.0), 90일째 2.7% (95% CI, 2.6-2.9), 1년째 4.0 (95% CI, 3.8-4.2)이었고 recurrent stroke의 누적 발생률은 30일째 2.0% (95% CI, 1.9-2.2), 90일째 3.0% (95% CI, 2.8-3.1), 1년째 4.4% (95% CI, 4.2-4.6)였다.

스타틴 사용 여부에 따른 이변량 분석 결과 스타틴을 사용하지 않은 환자군이 연령이 높았고 여자의 비율이 높았다. 그리고 고

지혈증의 비율이 낮았고 심방세동의 비율이 높았으며 National Institutes of Health stroke scale 점수 기준 뇌졸중 중증도가 높았고 증상성 대혈관 협착 및 폐색 비율이 높았다(Table 1). Pre-determined potential covariates 중에서 나이, 성별, 당뇨, 고지혈증, 관상동맥질환 과거력, 뇌졸중 혹은 일과성 허혈발작 과거력, 현재 흡연 여부, 증상성 대혈관 협착(>50%) 혹은 폐쇄 여부, 내원 당시의 수축기 혈압, 내원 시 LDL 수치가 양 군에서 유의하게 차이가 확인되었으며 최종적으로 다변량 분석의 공변수에 포함되었다. 심방세동은 CE 아형에서만 공변량으로 포함되었다.

뇌졸중 아형 중 CE 아형에서 스타틴 사용 여부에 따라 recurrent ischemic stroke의 1년 누적 발생률이 4.0% vs. 6.0%로 유의하게 차이가 나타났으며 LAA 아형에서는 4.7% vs. 5.5%로 높은 경향성을 보였다(Table 2). 이러한 경향은 recurrent stroke에 대해서도 유사하게 확인되었다(Table 3).

뇌졸중 아형별로 콕스 비례 위험 모형을 적용하여 스타틴 사용에 따른 위험도를 확인하였다. LAA 아형에서는 recurrent ischemic stroke (hazard ratio [HR], 0.79; 95% CI, 0.63-

Table 1. Baseline characteristics of the study participants according to statin use

Characteristic	Statin user (n=40,974)	Statin non-user (n=5,656)	P-value
Age (years)	68.6±12.4	71.2±12.5	<0.001
Male	24,315 (59.3)	3,108 (55.0)	<0.001
Hypertension	27,996 (68.3)	3,838 (67.9)	0.490
Diabetes	13,979 (34.1)	1,846 (32.6)	0.029
Hyperlipidemia	13,632 (33.3)	1,007 (17.8)	<0.001
Atrial fibrillation	8,387 (20.5)	2,555 (45.2)	<0.001
History of coronary heart disease	3,602 (8.8)	625 (11.1)	<0.001
History of stroke or TIA	8,889 (21.7)	1,371 (24.2)	<0.001
Current smoker	10,256 (25.0)	965 (17.1)	<0.001
Symptomatic significant steno-occlusion	18,613 (45.4)	3,093 (54.7)	<0.001
Intravenous thrombolysis	5,025 (12.3)	1,032 (18.2)	<0.001
Endovascular treatment	2,943 (7.2)	892 (15.8)	<0.001
Stroke subtypes			<0.001
LAA	19,889 (48.5)	1,825 (32.3)	
SVO	10,597 (25.9)	817 (14.4)	
CE	10,488 (25.6)	3,014 (53.3)	
Initial NIHSS score	3 (1-7)	7 (2-16)	<0.001
Systolic BP (mmHg)	149.2±27.6	144.0±27.8	<0.001
LDL cholesterol (mg/dL)	109.7±38.2	94.1±33.7	<0.001
Prestroke statin treatment	8,426 (20.6)	808 (14.3)	<0.001

Values are presented as mean±standard deviation, number (%), or median (interquartile range).

TIA: transient ischemic attack, LAA: large artery atherosclerosis, SVO: small vessel occlusion, CE: cardio-embolism, NIHSS: National Institute for Health stroke scale, BP: blood pressure, LDL: low density lipoprotein cholesterol.

0.99), recurrent stroke (HR, 0.77; 95% CI, 0.62-0.95) 모두 스타틴 사용에서 낮은 위험도를 보였으며(adjusted model 1) 이전 스타틴 복용력을 보정한 모델(adjusted model 2)에서도 결과가 유지되었다(Tables 3, 4). CE 아형에서도 스타틴 사용 환자에

서 recurrent ischemic stroke (HR, 0.63; 95% CI, 0.52-0.76), recurrent stroke (HR, 0.63; 95% CI, 0.53-0.75) 모두 위험도가 낮았고 이전 스타틴 복용력을 보정해도 결과는 일치했다.

SVO 아형에서는 recurrent ischemic stroke (HR, 1.02; 95%

Table 2. Cumulative incidence of recurrent ischemic and recurrent stroke and composite outcomes according to statin use in acute ischemic stroke and its subtypes

Subtype	Outcomes	Statin use	Cumulative incidences (%)		
			30 days	90 days	1 year
Acute ischemic stroke	Recurrent ischemic stroke	Positive	1.7 (1.6-1.9)	2.6 (2.4-2.7)	3.8 (3.6-4.0)
		Negative	3.0 (2.6-3.5)	3.8 (3.2-4.3)	5.1 (4.5-5.8)
	Recurrent stroke	Positive	1.9 (1.7-2.0)	2.8 (2.6-2.9)	4.2 (4.0-4.4)
		Negative	3.5 (3.0-4.0)	4.3 (3.8-4.9)	5.9 (5.2-6.6)
LAA	Recurrent ischemic stroke	Positive	2.3 (2.1-2.5)	3.3 (3.0-3.5)	4.7 (4.4-5.0)
		Negative	3.5 (2.6-4.3)	4.1 (3.2-5.1)	5.5 (4.3-6.6)
	Recurrent stroke	Positive	2.4 (2.2-2.6)	3.5 (3.2-3.7)	5.1 (4.8-5.4)
		Negative	3.9 (2.9-4.8)	4.6 (3.6-5.6)	6.1 (4.9-7.3)
SVO	Recurrent ischemic stroke	Positive	0.6 (0.4-0.7)	1.2 (1.0-1.4)	1.9 (1.7-2.2)
		Negative	0.2 (0.0-0.6)	1.0 (0.3-1.7)	1.7 (0.8-2.7)
	Recurrent stroke	Positive	0.6 (0.5-0.8)	1.3 (1.1-1.5)	2.2 (1.9-2.5)
		Negative	0.5 (0.0-1.0)	1.4 (0.6-2.2)	2.2 (1.2-3.3)
CE	Recurrent ischemic stroke	Positive	1.9 (1.6-2.1)	2.6 (2.3-2.9)	4.0 (3.6-4.4)
		Negative	3.5 (2.8-4.2)	4.3 (3.6-5.1)	6.0 (5.0-6.9)
	Recurrent stroke	Positive	2.0 (1.8-2.3)	3.0 (2.6-3.3)	4.7 (4.3-5.1)
		Negative	4.1 (3.4-4.8)	5.0 (4.1-5.8)	6.9 (5.8-7.9)

Values are presented as number (95% confidence interval).

LAA: large artery atherosclerosis, SVO: small vessel occlusion, CE: cardio-embolism.

Table 3. Hazards of recurrent ischemic stroke according to statin use in acute ischemic stroke and its subtypes

Subtype	Unadjusted model		Adjusted model 1		Adjusted model 2	
	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
Acute ischemic stroke	0.73 (0.64-0.83)	<0.001	0.71 (0.62-0.82)	<0.001*	0.70 (0.61-0.81)	<0.001 [‡]
LAA	0.87 (0.70-1.08)	0.210	0.79 (0.63-0.99)	0.038 [†]	0.78 (0.62-0.98)	0.030 [§]
SVO	1.08 (0.63-1.86)	0.780	1.02 (0.59-1.76)	0.950 [†]	1.01 (0.58-1.76)	0.960 [§]
CE	0.66 (0.55-0.80)	<0.001	0.63 (0.52-0.76)	<0.001*	0.62 (0.51-0.75)	<0.001 [‡]

HR: hazard ratio, CI: confidence interval, LAA: large artery atherosclerosis, SVO: small vessel occlusion, CE: cardio-embolism, LDL: low density lipoprotein cholesterol.

*Adjusted for LDL level, age, sex, diabetes, hyperlipidemia, history of coronary heart disease, history of stroke or transient ischemic attack, current smoking, symptomatic significant steno-occlusion, systolic blood pressure, initial National Institute for Health stroke scale score and atrial fibrillation.

[†]Adjusted for LDL level, age, sex, diabetes, hyperlipidemia, history of coronary heart disease, history of stroke or transient ischemic attack, current smoking, symptomatic significant steno-occlusion, systolic blood pressure, and initial National Institute for Health stroke scale score.

[‡]Adjusted for covariates of model 1 and prestroke statin treatment.

[§]Adjusted for covariates of model 1 and prestroke statin treatment.

Table 4. Hazards of recurrent stroke according to statin use in acute ischemic stroke and its subtypes

Subtype	Unadjusted model		Adjusted model 1		Adjusted model 2	
	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
Acute ischemic stroke	0.70 (0.62-0.79)	<0.001	0.70 (0.62-0.80)	<0.001*	0.69 (0.61-0.79)	<0.001 [‡]
LAA	0.84 (0.68-1.03)	0.096	0.77 (0.62-0.95)	0.015 [†]	0.76 (0.62-0.94)	0.011 [§]
SVO	0.93 (0.58-1.49)	0.940	0.98 (0.94-1.03)	0.620 [†]	1.01 (0.58-1.76)	0.600 [§]
CE	0.66 (0.55-0.78)	<0.001	0.63 (0.53-0.75)	<0.001*	0.62 (0.51-0.75)	<0.001 [‡]

HR: hazard ratio, CI: confidence interval, LAA: large artery atherosclerosis, SVO: small vessel occlusion, CE: cardio-embolism, LDL: low density lipoprotein cholesterol.

*Adjusted for LDL level, age, sex, diabetes, hyperlipidemia, history of coronary heart disease, history of stroke or transient ischemic attack, current smoking, symptomatic significant steno-occlusion, systolic blood pressure, initial National Institute for Health stroke scale score and atrial fibrillation.

[†]Adjusted for LDL level, age, sex, diabetes, hyperlipidemia, history of coronary heart disease, history of stroke or transient ischemic attack, current smoking, symptomatic significant steno-occlusion, systolic blood pressure, and initial National Institute for Health stroke scale score.

[‡]Adjusted for covariates of model 1 and prestroke statin treatment.

[§]Adjusted for covariates of model 1 and prestroke statin treatment.

CI, 0.59-1.76)와 recurrent stroke (HR, 0.98; 95% CI, 0.94-1.03)에 대해서 스타틴의 효과성이 유의하게 확인되지 않았으며 이전 스타틴 복용력을 추가 보정해도 결과에 변화가 없었다. 전체 뇌졸중에서는 스타틴 사용이 recurrent ischemic stroke, recurrence stroke 모두에 대해 위험성 감소와 연관이 있었다.

고 찰

본 연구에서는 뇌졸중 아형에 따라 실제 임상 현장에서 스타틴의 뇌졸중 재발에 대한 효과성의 차이가 나타남을 확인하였다. 초기 LDL 수치를 보정하였음에도 이미 스타틴 사용의 적응증으로 확립되어 있는 LAA 아형에서는 스타틴이 허혈성 뇌졸중 재발과 출혈성 뇌졸중을 포함한 모든 종류의 뇌졸중에 대한 낮은 위험성과 연관되어 있는 효과성을 확인하였다. 또한 CE 아형에서도 스타틴 사용이 뇌졸중 재발 감소와 연관되어 있음을 확인하였다. 하지만 SVO 아형에서는 스타틴 사용이 뇌졸중 위험도의 감소와 연관되어 있지 않은 것을 확인하였다.

뇌졸중의 아형에 따라 스타틴이 예후에 미치는 영향을 본 선행 연구에서는 여러 아형 중 LAA 아형과 SVO 아형에서 보다 좋은 퇴원 시 기능적 예후와 연관됨을 확인한 바 있다.¹⁸ 본 연구에서는 다기관 레지스트리를 기반으로 하여 대규모의 뇌졸중 환자를 대상으로 분석을 진행하여 뇌졸중 재발을 결과 변수로 보았을 때 LAA 아형과 CE 아형에 대해서 스타틴 사용의 뇌졸중 발생 감소를 확인하였다. 또한 3가지 아형을 합한 뇌졸중 환자에서 뇌졸중 재발에 대한 스타틴의 효능을 확인하면서 허혈성 뇌졸중 환자에 대한 스타틴

사용을 규정하고 있는 외국의 가이드라인의 내용을 실제 임상에서 확인할 수 있었다.^{2,3} 이 결과는 뇌졸중 아형과 상관없이 스타틴 치료를 권고하는 미국뇌졸중학회 performance measure의 방향과 합치하는 결과이다.¹⁹

본 연구에서 LAA 아형 환자에서의 스타틴 사용이 허혈성 뇌졸중 재발을 비롯해서 출혈성 뇌졸중을 포함하는 재발성 뇌졸중의 낮은 위험성과 연관됨을 확인하였다. 선행하는 임상 연구에서 본 연구의 LAA 아형을 포함한 허혈성 뇌졸중 환자에서 스타틴을 기반으로 한 LDL 수치의 강하 및 낮은 수치의 유지(<70 mg/dL)가 허혈성 뇌졸중, 심근경색을 포함하는 혈관 사건을 낮출 수 있음이 입증된 바 있다.^{6,7} 하지만 너무 낮은 LDL 수치가 뇌졸중 후 출혈 변화(hemorrhagic transformation)와 연관되어 있다는 관찰 연구가 보고되며 스타틴 사용에 대한 우려가 제기되어²⁰ 저자들은 출혈성 뇌졸중을 포함한 전체 뇌졸중 재발과 연관이 있는지 보고자 하였다.

또한 타 연구에서는 기준 뇌졸중 사건(index stroke)의 뇌졸중 진행(stroke progression)을 outcome에 포함하였지만 본 연구에서는 이를 제외하고 새롭게 발생한 뇌졸중만을 반영하였고 새롭게 발생한 뇌졸중에 대해서 스타틴의 효능을 확인할 수 있었다. 본 연구에서는 입원 초기 LDL 수치를 보정하였는데 스타틴의 효능이 초기 LDL 수치를 보정하고도 확인되었다. 이전 임상 연구에서는 스타틴 기반의 치료가 LDL 강하를 통해 혈관 사건 발생의 개선을 도모한다고 제시되었는데⁷ 초기 LDL 수치와 관련 없이 스타틴의 효능이 있을 가능성에 대해서도 고려가 필요하다. 스타틴은 LDL 강하 효과뿐만 아니라 항염증 작용과 항혈전 작용을 가질 가능성

이 제시되고 있다. 한 연구에서 로수바스타틴이 단핵구와 혈소판 간의 영집(aggregation) 혹은 백혈구와 혈소판 간의 영집을 감소시킬 수 있는 것을 확인하였으며 이를 통해 혈청 내 C-반응 단백질의 수치가 감소함을 확인한 바 있다.²¹ 또한 sCD40L과 thrombin formation을 감소시키고 thromboxane A2의 방출을 억제하여 혈전 생성(thrombosis) 가능성이 제시되고 있다. 향후 추가적인 연구를 통해 스타틴의 다면적 효과(pleiotrophic effect)가 실제 임상 결과에도 영향을 미치는지 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서 CE 아형에서의 뇌졸중 재발에 대한 스타틴의 효능을 확인하였다. 선행 연구에서 별도의 스타틴 적응증을 가지지 않는 CE 아형 환자에서 뇌졸중 재발, 심근경색, 혈관성 사망을 포함한 주요 사건이 감소함을 확인한 바 있었고²² 본 연구에서는 CE 아형 자체의 스타틴의 효능을 확인하였다. 또한 CE 아형 중 많은 비율의 환자가 심방세동을 가지고 있는데 심방세동을 동반한 뇌졸중에서 스타틴 치료가 예후를 향상시킨다는 보고가 있으며²³ 심부전을 동반한 심방세동 환자에서도 스타틴 치료가 사망률을 감소시킨다는 보고가 있다.²⁴ 한 관찰 연구에서는 CE 아형 뇌졸중에서 simvastatin 40 mg이나 고강도의 스타틴을 사용했을 경우 뇌졸중 후 예후 회복에 도움이 된다고 제시하였다. CE 아형에서 스타틴의 효과의 이유에 대해서 명확하지는 않지만 몇 가지 가능성이 제시되고 있다. 첫 번째로 CE 아형에서 주로 확인되는 심방세동도 동맥경화와 고혈압, 비만 등의 위험인자를 공유하고 있다.²⁵ 따라서 CE 아형에서도 동맥경화가 같이 동반될 수 있으며 국내 보고에서 심방세동 연관 뇌졸중 환자의 43%에서 대뇌혈관의 동맥경화, 63%에서 심장혈관의 동맥경화, 3%에서 말초신경의 동맥경화가 확인된 바 있다.²⁶ 따라서 스타틴의 작용이 CE 아형에서 높은 확률로 동반된 동맥경화로 인한 뇌경색을 예방할 수 있다. 두 번째로 위에서 언급한 대로 스타틴이 항염증 작용과 항혈전 작용을 가질 가능성이 있다. 다만 선행된 관찰 연구에서 스타틴 사용이 환자에게 예측되는 나쁜 임상 결과와 연관이 되는 역인과성(reverse causality) 가능성이 제시된 바 있어서²² CE 아형의 환자에서도 스타틴 처방이 효능이 있는지 무작위 임상시험이 요구된다.

SVO 아형에서 스타틴 처방은 뇌졸중 재발에 뚜렷한 효과성을 보이지 못하였지만 복합 사건을 낮추는 효과성을 확인하였다. 일본에서 시행된 다기관 임상 연구인 Japan statin treatment against recurrent stroke 연구에서 pravastatin이 LAA 아형에서 뇌졸중 재발 위험성을 낮췄음에 반해 SVO 아형에서는 위험성을 낮추지 못했다.²⁷ SPARCL trial⁶을 토대로 뇌졸중의 아형 별로 스타틴의 효과를 확인한 substudy에서는 SVO 아형 환자

의 뇌졸중 재발은 스타틴 사용군에서 그렇지 않은 군에 비해 HR이 0.85 (95% CI, 0.64-1.12; $P=0.25$)로 낮은 경향성을 보였지만 통계적으로 유의하지 않았다.¹¹ 본 연구에서도 SVO 아형 환자에서 스타틴의 효과성이 뇌졸중의 재발 위험도에 대해 확인되지 않았는데 그 원인을 뚜렷하게 규명하기 어렵지만 몇 가지 가설이 제시될 수 있다. 첫 번째로 SVO 환자의 뇌졸중 재발을 자체가 매우 적어서 뇌졸중에 대해서 스타틴의 효과성이 뚜렷하게 확인되지 않았을 수 있다. 두 번째로 SVO 아형의 발생 기전에는 동맥경화성 혈관 질환(atherosclerotic disease)뿐만 아니라 concentric hyaline thickening을 통한 lipohyalinosis 등의 다른 기전이 작용할 수 있다고 제시되어 있어 스타틴의 효과가 부분적으로 나타났을 가능성이 존재한다.²⁸ 본 연구에서 SVO 아형 환자 중 93%에서 스타틴이 사용되는 만큼 SVO 아형 환자를 대상으로 스타틴 효과가 미치는 영향에 대한 추가적인 연구를 통해 뇌졸중 재발에 대해 스타틴이 효과성이 없는 것이 재현되는지 확인이 필요하다.

본 연구에는 몇 가지 약점이 존재한다. 첫 번째로 본 연구는 전향적 코호트를 후향적으로 분석한 연구로 무작위 임상시험에 비해 교란 요인에 대한 통제가 어려워 약제의 독립적인 효능(efficacy)에 대한 분석에 한계가 존재한다. 이에 대해 본 연구에서는 수집 가능한 임상 인자를 보정 변수로 사용하여 최대한 요인을 통제하고자 하였지만 측정되지 않은 교란(unmeasured confounding)에 대한 통제가 되지 않기 때문에 결과를 해석하는 과정에서 유의가 필요하다. 또한 스타틴 처방과 관련된 역인과성(reverse causality)이 고려되어야 하는데 스타틴을 처방받지 못한 환자들이 뇌졸중 중증도가 높았고 이에 따라 전반적 의학적 상태(general medical condition)가 좋지 않거나 예후가 나쁠 것으로 예상되는 요인이 있어 반대로 이 요인이 스타틴을 처방하는 행위에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 하지만 스타틴의 처방을 결정할 때에는 뇌졸중의 재발 위험도가 높다고 판단하는 경우였을 가능성이 있어 재발률이 높은 환자에서 스타틴이 처방되었을 가능성 또한 존재한다. 따라서 임상 현장에 본 연구를 적용하기 위해서는 무작위 임상 연구가 필요할 것으로 생각된다. 하지만 본 연구는 현실 세계에서 스타틴 사용에 영향을 미치는 다양한 원인이 모두 반영된 실제 처방된 환자를 대상으로 연구가 진행되었기 때문에 스타틴의 효과성(effectiveness)에 대해서 확인할 수 있는 의미가 있는 연구라고 할 수 있다. 두 번째로 스타틴 약제의 복용 순응도가 반영되지 못했다. 본 연구에서는 대상 뇌졸중 사건(index stroke)으로 입원 시에 수집된 스타틴 정보를 수집하기 때문에 퇴원 후 장기간의 복용 여부에 대한 반영이 어려웠다. 세 번째로 1년 이후의 스타틴의 장기 효과가 확인되지 못했다. 장기적인 스타틴의 효과성을 확인하기 위해서는

추가적인 연구가 필요하다. 네 번째로 본 연구는 대규모 전향적 코호트를 이용한 연구지만 환자 집단이 동아시아인으로 제한되어 있어 연구 결과를 전반적으로 적용하기 위해서는 타 인종을 대상으로 한 연구가 필요할 수 있다. 동아시아인은 두개 내 동맥경화가 다른 인종에 비해 상대적으로 흔하기 때문에 이러한 인종의 특성이 스타틴의 효과 크기(effect size)에 영향을 미쳤을 가능성이 있다.

다기관 전향적 코호트를 이용한 연구에서 LAA 아형과 CE 아형에서 스타틴의 허혈성 뇌졸중 및 뇌졸중 재발 위험도 감소에 대한 효과성이 확인되었으며 SVO 아형에서는 스타틴의 뇌졸중 재발에 대한 효과성이 확인되지 않았다. SVO 아형에서 스타틴 사용률이 높은 만큼 추가적인 연구를 통해 뇌졸중 재발에 있어서 SVO 아형에 대한 스타틴의 효능이 뚜렷하지 않은지에 대한 확인이 필요하다. CE 아형에 대해서 스타틴의 효능에 대해 역인과성을 배제할 수 있는 무작위 임상 연구 등의 높은 근거가 확인된다면 스타틴 치료를 고려할 수 있을 것으로 전망된다.

ACKNOWLEDGEMENT

This research was supported by a fund (2023-ER1006-00) by Research of Korea Centers for Disease Control and Prevention. We are grateful to the institutions that afforded us the chance to utilize the Clinical Research Collaboration for Stroke in Korea (CRCS-K) databases for our research.

ORCID

Min-Surk Kye, <https://orcid.org/0009-0002-0564-0245>
 Do Yeon Kim, <https://orcid.org/0000-0003-1123-637X>
 Dong-Wan Kang, <https://orcid.org/0000-0003-3604-2248>
 Baik Kyun Kim, <https://orcid.org/0000-0003-1544-7713>
 Jung Hyun Park, <https://orcid.org/0000-0002-9784-0430>
 Hyung Seok Guk, <https://orcid.org/0000-0003-2839-012X>
 Nakhoon Kim, <https://orcid.org/0000-0001-9002-9904>
 Sang-Won Choi, <https://orcid.org/0000-0002-6830-2326>
 Dongje Lee, <https://orcid.org/0000-0001-9511-709X>
 Yoona Ko, <https://orcid.org/0009-0002-7688-495X>
 Jun Yup Kim, <https://orcid.org/0000-0003-4764-5714>
 Jihoon Kang, <https://orcid.org/0000-0001-5715-6610>
 Beom Joon Kim, <https://orcid.org/0000-0002-2719-3012>

Moon-Ku Han, <https://orcid.org/0000-0003-0166-387X>
 Hee-Joon Bae, <https://orcid.org/0000-0003-0051-1997>

REFERENCES

1. Chou R, Cantor A, Dana T, Wagner J, Ahmed AY, Fu R, et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA* 2022;328:754-71.
2. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2019;139:e1082-143.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badieron L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88.
4. Diamantis E, Kyriakos G, Quiles-Sanchez LV, Farmaki P, Troupis T. The anti-inflammatory effects of statins on coronary artery disease: an updated review of the literature. *Curr Cardiol Rev* 2017;13:209-16.
5. Violi F, Calvieri C, Ferro D, Pignatelli P. Statins as antithrombotic drugs. *Circulation* 2013;127:251-7.
6. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59.
7. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2020;382:9.
8. 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:e344-418.
9. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
10. Mac Grory B, Yaghi S, Cordonnier C, Sposato LA, Romano JG, Chaturvedi S. Advances in recurrent stroke prevention: focus on antithrombotic therapies. *Circ Res* 2022;130:1075-94.
11. Amarenco P, Benavente O, Goldstein LB, Callahan A 3rd, Silleesen H, Hennerici MG, et al. Results of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) trial by stroke subtypes. *Stroke* 2009;40:1405-9.

12. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001;32:2559-66.
13. Toni D, Di Angelantonio E, Di Mascio MT, Vinisko R, Bath PM; PROfESS Study Group. Types of stroke recurrence in patients with ischemic stroke: a substudy from the PROfESS trial. *Int J Stroke* 2014;9:873-8.
14. Shin DH, Lee PH, Bang OY. Mechanisms of recurrence in subtypes of ischemic stroke: a hospital-based follow-up study. *Arch Neurol* 2005;62:1232-7.
15. Yoon Y, Lee DH, Kang DW, Kwon SU, Suh DC, Bang OY, et al. Stroke recurrence patterns are predicted by the subtypes and mechanisms of the past, non-cardiogenic stroke. *Eur J Neurol* 2013;20:928-34.
16. Bae HJ; CRCS-K Investigators. David G. Sherman lecture award: 15-year experience of the nationwide multicenter stroke registry in Korea. *Stroke* 2022;53:2976-87.
17. Ko Y, Lee S, Chung JW, Han MK, Park JM, Kang K, et al. MRI-based algorithm for acute ischemic stroke subtype classification. *J Stroke* 2014;16:161-72.
18. Martínez-Sánchez P, Rivera-Ordóñez C, Fuentes B, Ortega-Casarrubios MA, Idrovo L, Díez-Tejedor E. The beneficial effect of statins treatment by stroke subtype. *Eur J Neurol* 2009;16:127-33.
19. Smith EE, Saver JL, Alexander DN, Furie KL, Hopkins LN, Katzan IL, et al. Clinical performance measures for adults hospitalized with acute ischemic stroke: performance measures for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:3472-98.
20. Kim BJ, Lee SH, Ryu WS, Kang BS, Kim CK, Yoon BW. Low level of low-density lipoprotein cholesterol increases hemorrhagic transformation in large artery atherothrombosis but not in cardioembolism. *Stroke* 2009;40:1627-32.
21. Sexton T, Wallace EL, Smyth SS. Anti-thrombotic effects of statins in acute coronary syndromes: at the intersection of thrombosis, inflammation, and platelet-leukocyte interactions. *Curr Cardiol Rev* 2016;12:324-9.
22. Park HK, Lee JS, Hong KS, Cho YJ, Park JM, Kang K, et al. Statin therapy in acute cardioembolic stroke with no guidance-based indication. *Neurology* 2020;94:e1984-95.
23. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Milionis H, Manios E, Michel P, et al. Statin treatment is associated with improved prognosis in patients with AF-related stroke. *Int J Cardiol* 2014;177:129-33.
24. Go AS, Lee WY, Yang J, Lo JC, Gurwitz JH. Statin therapy and risks for death and hospitalization in chronic heart failure. *JAMA* 2006;296:2105-11.
25. Batta A, Hatwal J, Batta A, Verma S, Sharma YP. Atrial fibrillation and coronary artery disease: an integrative review focusing on therapeutic implications of this relationship. *World J Cardiol* 2023;15:229-43.
26. Heo J, Lee H, Lee IH, Lim IH, Hong SH, Shin J, et al. Combined use of anticoagulant and antiplatelet on outcome after stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation and systemic atherosclerosis. *Sci Rep* 2024;14:304.
27. Hosomi N, Kitagawa K, Nagai Y, Nakagawa Y, Aoki S, Nezu T, et al. Different influences of statin treatment in preventing at-risk stroke subtypes: a post hoc analysis of J-STARS. *J Atheroscler Thromb* 2020;27:449-60.
28. Yaghi S, Raz E, Yang D, Cutting S, Mac Grory B, Elkind MS, et al. Lacunar stroke: mechanisms and therapeutic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92:823-30.