creative commons

COMMONS DEED

저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.

변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer

dCollection

의학박사 학위논문

항인지질항체연관 뇌졸중: 임상 현장에서의 인식현황, 임상적 중요성 및 특성, 그리고 최적의 치료 전략

2023년 8월

서울대학교 대학원

의학과 중개의학 전공

양욱진

항인지질항체연관 뇌졸중: 임상 현장에서의 인식현황, 임상적 중요성 및 특성, 그리고 최적의 치료 전략

지도 교수 김만호, 이승훈

이 논문을 의학박사 학위논문으로 제출함
2023년 4월

서울대학교 대학원
의학과 중개의학 전공
양욱진

양욱진의 의학박사 학위논문을 인준함
2023년 7월

위 원 장 _____ 이 상 건 _____ (인)

부위원장 _____ 이 승 훈 _____ (인)

위 원 _____ 김 만 호 _____ (인)

위 원 _____ 손 철 호 _____ (인)

위 원 _____ 강 민 경 _____ (인)

초 록

항인지질항체연관 뇌졸중: 임상 현장에서의 인식현황, 임상적 중요성 및 특성, 그리고 최적의 치료 전략

배경 및 목적

항인지질항체증후군(antiphospholipid syndrome, APS)은 항인지질항체(antiphospholipid antibody, aPL)가 검출되면서 혈전증 또는 반복 유산이 나타나는 것이 특징적인 질환으로, 허혈성 뇌졸중이 APS의 가장 흔한 임상 소견 중 하나이다. 그러나 그 중요성에 비해 뇌졸중 분야에서 APS와 aPL 검사는 저평가되어 있다. 또한 여러 진료 지침에서 aPL 연관 뇌졸중의 표준 치료를 warfarin으로 규정하고 있으나 그 근거는 미약하다. 본 연구에서는 진료 현장에서 뇌졸중 진료의들의 APS 및 aPL 검사에 대한 인식현황과 임상적 중요성을 평가하고 다른 색전성 뇌졸중과 구별되는 특성을 정리하며 항혈전제 종류에 따른 aPL 연관 뇌졸중 환자의 이차예방 효과를 비교하여 최적의 치료 전략을 모색하고자 한다.

방법

본 연구는 크게 세 부분으로 나누어 진행한다. 첫 번째로 서울대학교병원에 급성 뇌졸중으로 입원한 환자를 대상으로 실제 뇌졸중 진료 현장에서 의료진이 aPL 검사를 주로 어떤 환자를 대상으로 어느 정도의 비율로 시행하고 있는지를 조사하고, 검사에서 aPL 양성인 환자는 어떤 특성을 가지는지 정리한다. 두 번째로 서울대학교병원에 입원한 급성 뇌졸중 환자 중 aPL 연관 뇌졸중 환자의 병변 특성을 심장색전성 뇌졸중과 비교하여 aPL 연관 뇌졸중의 특징을 정리한다. 세 번째로 서울대학교병원 신경과에 내원한 aPL 연관 뇌졸중 환자를

대상으로 항혈전제의 종류에 따른 혈전증 재발 및 주요 출혈의 연관성을 분석한다.

결과

전체 2,947명의 급성 허혈성 뇌졸중 환자 중 606명(20.2%)에 대해 aPL 검사를 시행하였고, 그 중 129명(21.3%)에서 aPL 양성 소견이 확인되었다. 뇌졸중 진료의들은 나이가 50세 미만으로 젊거나 원인 미상 뇌졸중(cryptogenic stroke)인 경우 aPL 검사를 시행하는 경향이 있었으나 aPL 양성 여부와 연관된 인자는 원인 미상 뇌졸중(cryptogenic stroke)이 유일했고(보정 오즈비[95% 신뢰구간], 3.70 [2.38−5.76]), 나이와 검사 결과는 무관했다. 나이가 젊은 환자 위주로 aPL 검사를 시행하는 경향은 원인 미상 뇌졸중 환자를 진료할 때도 유지되었으나, 원인 미상 뇌졸중 환자에서도 나이에 따른 aPL 검사 결과 차이는 없었다. aPL 연관 뇌졸중 환자 56명과 심방세동 연관 뇌졸중 환자 333명을 비교했을 때, 최대 직경 ≤15 mm로 작은 병변의 크기(보정 오즈비[95% 신뢰구간], 5.07 [2.37−10.85]), 작은 뇌경색 용적(용적 2배 감소당 보정 오즈비[95% 신뢰구간], 1.28 [1.12−1.45]), 연관동맥폐색의 부재(보정 오즈비[95% 신뢰구간], 6.93 [2.78-17.27])가 aPL 연관 뇌졸중을 시사했다. aPL 연관 뇌졸중 환자 341명을 대상으로 이차예방 약제의 종류에 따른 혈전증 재발과 주요 출혈의 복합지표 발생을 분석했을 때 단일항혈소판제(single antiplatelet therapy, SAPT)와 이중항혈소판제(dual antiplatelet therapy, DAPT) 치료는 warfarin과 비교하여 임상적 유익성이 낮지 않았다(SAPT vs. warfarin, 보정 위험비[95% 신뢰구간], 0.42 [0.16−1.07]; DAPT vs. warfarin, 0.46 [0.19−1.14]). 주요 출혈 측면에서는 SAPT와 DAPT 모두 warfarin보다 유리했다(SAPT vs. warfarin, 보정 위험비[95% 신뢰구간], 0.15 [0.03−0.75]; DAPT vs. warfarin, 0.25 [0.07−0.87]).

결론

진료지침의 부재로 APS와 aPL 검사가 뇌졸중 진료 현장에서 저평가되고 있으나 원인 미상 뇌졸중(cryptogenic stroke)의 중요한 원인일 수 있어 원인 미상 뇌졸중(cryptogenic stroke) 환자 진료시 나이에 관계없이 적극적인 aPL 검사 고려가 필요하다. aPL 연관 뇌졸중은 대개 다른 색전성 뇌졸중에 비해 경미하게 발생하며, 이러한 경미한 뇌졸중 환자들에게 임상적 부담이 큰 warfarin 사용을 자신있게 권고하기에는 근거가 부족하다. 항혈소판제 치료로도 warfarin에 뒤지지 않는 이차예방 효과를 안전하게 얻을 가능성이 있어 이 주제에 대한 수준 높은 전향적 임상시험이 필요하다.

주요어 : 뇌졸중, 이차예방, 자기공명영상, 항인지질항체증후군, 허혈성 뇌졸중
학　번 : 2021-39908

목 차

1. 연구 배경 및 목적 1
2. 연구 방법 5
(1) aPL 연관 뇌졸중의 인식 현황 및 임상적 중요성 5
1) 연구 대상 환자 5
2) 자료 수집 5
3) 통계분석방법 6
(2) aPL 연관 뇌졸중의 영상의학적 특징 8
1) 연구 대상 환자 8
2) 자료 수집 8
3) 통계분석방법 10
(3) aPL 연관 뇌졸중의 최적의 치료 전략 11
1) 연구 대상 환자 11
2) 자료 수집 11
3) 통계분석방법 12
3. 연구 결과 13
(1) aPL 연관 뇌졸중의 인식 현황 및 임상적 중요성 13
(2) aPL 연관 뇌졸중의 영상의학적 특징 15
(3) aPL 연관 뇌졸중의 최적의 치료 전략 17
4. 고찰 19
5. 참고문헌 24

Abstract 68

표 목차

[Table 1] Baseline characteristics according to whether patients received antiphospholipid antibody testing or not 28
[Table 2] Binary logistic regression analysis of factors associated with performing aPL testing in patients with acute ischemic stroke 29
[Table 3] Binary logistic regression analysis of factors associated with aPL positivity in patients with acute ischemic stroke 30
[Table 4] Baseline parameters according to aPL positivity among patients tested for aPL 31
[Table 5] Baseline parameters according to aPL positivity among cryptogenic stroke patients tested for aPL 32
[Table 6] Comparison of baseline characteristics, profiles associated with aPL tests, and recurrence of ischemic stroke between aPL−positive cryptogenic stroke patients aged <50 years and ≥50 years 33
[Table 7] Multivariate odds ratios for performing aPL testing and aPL positivity among patients with acute ischemic stroke, with exclusion of potential sources of false positive aPL results 35
[Table 8] Multivariate odds ratios for performing aPL testing and aPL positivity among patients with cryptogenic stroke, with exclusion of potential sources of false positive aPL results 36
[Table 9] Clinical and laboratory characteristics of aPL− and AF−stroke patients 37
[Table 10] Univariate and multivariate binary logistic regression of the neuroimaging parameters in aPL−stroke 39
[Table 11] Baseline clinical characteristics of the APS−stroke, aPL−stroke, and AF−stroke groups 40
[Table 12] Imaging characteristics of the APS−stroke, aPL−stroke, and AF−stroke groups 43
[Table 13] Baseline characteristics according to secondary preventive antithrombotic drug category for aPL−related stroke 44
[Table 14] Baseline characteristics according to dichotomized secondary preventive antithrombotic drug category for aPL−related stroke 46
[Table 15] Bivariate analysis for composite outcome event occurrence 48
[Table 16] Hazard of clinical outcomes according to secondary preventive antithrombotic drug category for aPL−related stroke 50
[Table 17] Hazard of clinical outcomes according to dichotomized secondary preventive antithrombotic drug category for aPL−related stroke 52

그림 목차

[Figure 1] Representative examples of the diffusion-weighted imaging lesion pattern 53
[Figure 2] Representative example of semiautomated segmentation of infarcted areas on diffusion-weighted imaging 54
[Figure 3] Representative examples of patterns of relevant artery occlusion 55
[Figure 4] aPL testing rate/positivity according to age and the presence of identified etiology in patients with acute ischemic stroke 56
[Figure 5] aPL testing rate/positivity according to age in patients with acute ischemic stroke 57
[Figure 6] aPL testing rate/positivity according to age in patients with cryptogenic stroke 58
[Figure 7] Neuroimaging features of aPL- and AF-stroke patients 59
[Figure 8] Proportion of patients who experienced relevant artery occlusion among aPL- and AF-stroke patients 61
[Figure 9] DWI lesion pattern and total lesion volume of aPL- and AF-stroke patients with a multi-territory lesion 62
[Figure 10] DWI lesion pattern and total lesion volume of APS-stroke and AF-stroke patients with a multi-territory lesion 63
[Figure 11] Cumulative incidence curve for clinical outcomes according to secondary preventive antithrombotic drug category for aPL-stroke 64
[Figure 12] Cumulative incidence curve for clinical outcomes according to dichotomized secondary preventive antithrombotic drug category for aPL-stroke 65
[Figure 13] Hazard of composite outcome stratified by clinical factors 66

1. 연구 배경 및 목적

항인지질항체증후군(antiphospholipid syndrome, APS)은 항인지질항체(antiphospholipid antibody, aPL)가 검출되면서 혈전증 또는 반복 유산이 나타나는 것이 특징적인 질환으로,[1] 뇌경색 또는 일과허혈발작이 APS의 가장 흔한 임상 소견 중 하나이다.[2] 이처럼 뇌졸중과의 긴밀한 연결 고리가 존재하는 질환임에도 뇌졸중 진료 현장에서 APS 진단을 위한 aPL 검사의 중요성은 저평가되어왔다. 이는 뇌졸중 진료 지침에서 여실히 드러나는데, 미국심장협회와 미국뇌졸중협회가 2021년에 발표한 최신 진료 지침에서는 뇌졸중 환자 진료시 어떤 경우에 aPL 검사를 시행해야 할지에 대해 아무 권고도 하고 있지 않다.[3] 허혈성 뇌졸중 환자의 30% 이상이 정밀 검사 후에도 결국 원인미상으로 남으며[4] aPL 검사는 뇌졸중 기본 검사에 속하지 않는 점을 고려할 때, aPL 연관 뇌졸중에 대한 인식 부족은 검사가 필요한 환자에게 검사를 하지 않아 정밀 진단의 기회를 박탈할 우려가 있다. 뇌졸중 분야에서는 APS의 저평가된 현황과 그로 인해 발생할 수 있는 잠재적인 문제점에 대한 인식 자체가 부족하였고, 이 점을 다룬 선행연구는 없었다.

뇌졸중 환자에게 aPL 검사를 권고하고자 한다면 aPL 연관 뇌졸중 환자들이 어떤 임상적 특성을 가지는지에 대해 논할 필요가 있다. aPL 연관 뇌졸중의 특성을 잘 정리한 과거 연구도 부족한데, aPL 연관 뇌졸중은 특징적인 임상 양상이 존재하지 않으며, 피질성(cortical) 또는 피질하성(subcortical) 또는 심부성(deep) 병변으로 모든 혈관 영역의 소혈관 또는 대혈관을 침범할 수 있고 혈전성(thrombotic) 또는 색전성(embolic) 뇌졸중으로 발생할 수 있다고 기술하고 있다.[5-7] 이처럼 모호한 기술은 주로 90년대에 이루어진 연구들을 근거로 하고 있다. Levine과 동료들은 신경과에서 입원 또는 외래 진료를 받거나 내과 입원 중 신경과로 의뢰된 환자 중 aPL 양성인 환자 48명의 CT, MRI, 혈관조영술(transfemoral cerebral angiography, TFCA) 영상 소견을 조사하여 aPL 연관 뇌졸중에는 특별한 패턴이 없다고 보고하였다.[8] 하지만 해당 연구의 환자 선정 과정이 체계적이지 못했고 그에 따라 두통 환자 등 뇌졸중이 아닌 환자가 연구에 포함되는 등 환자군의 이질성이 매우 심했다. CT, MRI, TFCA를 각각 일부 환자에서만 시행하여 선택 편향의 위험도도 높았다. The

Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group은 급성 뇌경색 환자 중 30일 이내에 aPL 양성이었던 환자 128명을 대상으로 CT와 TFCA 결과를 조사하여 aPL 연관 뇌졸중 환자의 50%에서 뇌내혈관 협착이 존재한다고 보고하였다.[9] 하지만 해당 연구에서 TFCA는 전체 환자의 38%에서만 시행되어 선택 편향의 위험도가 높고 뇌졸중의 원인에 대한 고려가 없어 이러한 뇌영상 소견이 aPL 자체의 효과인지 동맥경화나 심장색전성 원인(cardioembolic source) 등 다른 뇌졸중의 원인에 의한 효과인지 알 수 없는 교란요인이 존재한다. Provenzale과 동료들은 aPL 양성인 환자 중 65세 미만이면서 CT 또는 MRI 검사를 받았고, 영상 검사에서 이상 소견이 발견된 환자 59명을 조사하여 aPL 연관 뇌졸중 중 소혈관성 뇌졸중도 존재한다고 보고하였다.[10] 그러나 이 연구에서도 뇌졸중의 원인에 대한 고려가 없었고 영상 검사에서 이상 소견이 있는 환자만을 선별하는 과정이 체계적이지 못하고 뇌경색 소견을 큰 뇌경색(large infarct), 열공뇌경색(lacunar infarct), 피질성 뇌경색(cortical infarct), 백질고신호(hyperintense white matter foci) 등 일반적이지 않은 체계로 분류하였으며 이상 소견으로 뇌정맥혈전증까지 포함하는 등 결과를 그대로 받아들이기 곤란한 측면이 많았다. 같은 저자들은 aPL 양성인 뇌졸중 환자 중 TFCA를 시행한 환자 23명을 조사하여 aPL 연관 뇌졸중에서 심장색전성 원인이 존재하지 않을경우 동소발생성혈전증(in situ thrombosis)이 혈관 폐색의 가장 유력한 원인이며 혈관염양패턴(vasculitis-like pattern) 혈관 변화도 관찰될 수 있다고 주장하였는데,[11] 이 연구도 상술한 제한점을 그대로 가지고 있었다. 과거 연구들을 종합하면, 대체로 90년대에 시행된 오래된 연구들로 30년 동안의 뇌졸중 진료 발전을 전혀 반영하지 못하였고, aPL 양성 소견 이외의 동맥경화나 심방세동 등 다른 뇌졸중의 원인에 대한 고려가 없어 비뚤림과 편향이 발생하였다.

마지막으로, 환자를 aPL 연관 뇌졸중으로 진단했을 때의 치료 방침도 높은 수준의 근거를 가지고 있지 않아 논란의 여지가 있다. 2021년 발표된 뇌졸중 진료 지침에서는 뇌졸중 환자가 aPL 양성이면서 APS의 진단 기준을 충족하지 못하면 항혈소판제를 권고하며, aPL 양성이면서 APS의 진단 기준을 충족하면 warfarin으로 항응고치료를 하는 것이 합리적이라고 제안하고 있다.[3] 특히 APS 진단 기준을 충족하는 aPL 연관 뇌졸중 환자의 이차예방으로 warfarin을 제안하는 항목은 대규모 임상시험의 결과를 근거로 하지 않고 전문가 의견 및 소규모 연구를 근거로 하고 있어 논란이 될 수 있다. Rosove와

동료들은 aPL 양성이면서 정맥혈전증 또는 동맥혈전증의 병력이 있는 환자 70명을 후향적으로 조사하여 항혈전제 사용 여부 및 종류에 따른 혈전 사건 재발 여부를 분석하였다. 치료받지 않은 대조군에서 연간 19%, aspirin 처방군에서 연간 32%, warfarin 처방군에서 연간 5%의 혈전 사건이 발생하였다.[12] Khamashta와 동료들을 aPL 양성이면서 정맥혈전증 또는 동맥혈전증의 병력이 있는 환자 124명을 후향적으로 조사하여 항혈전제 사용 여부 및 종류에 따른 혈전 사건 재발 여부를 분석하였다. 치료받지 않은 대조군과 비교하여 aspirin 처방군의 혈전 사건 재발 상대 위험도(95% 신뢰구간)는 0.63 (0.43-0.92)이었고, warfarin 처방군의 상대 위험도는 0.36 (0.24-0.53)이었다.[13] Krnic-Barrie와 동료들은 aPL 양성이면서 정맥혈전증, 동맥혈전증, 유산, 혈소판감소증 중 하나 이상의 병력이 있는 환자 61명을 후향적으로 조사하여 항혈전제 사용 여부 및 종류에 따른 혈전 사건 재발 여부를 분석하였다. 치료받지 않은 대조군과 비교하여 aspirin 처방군의 동맥혈전사건 및 정맥혈전사건 재발 상대 위험도는 각각 0.43 (0.13-1.37), 0.25 (0.04-1.62)이었고, warfarin 처방군의 상대 위험도는 각각 0.26 (0.11-0.64), 0.18 (0.05-0.68)이었다.[14] Verro와 동료들이 aPL 양성이면서 뇌경색 또는 일과허혈발작의 병력이 있는 환자 27명을 전향적으로 관찰하였을 때 aspirin을 처방한 환자 18명 중 7명에서, warfarin을 처방한 환자 7명 중 1명에서 혈전사건이 재발하였다.[15] Okuma와 동료들이 APS로 진단된 뇌졸중 환자 20명을 대상으로 이중눈가림, 무작위배정 임상시험을 진행하였는데 뇌졸중 사건 발생에 관한 구체적인 수치가 제시되어 있지는 않으나 평균 3.9년의 관찰기간동안 warfarin과 aspirin을 병용한 군에서 aspirin만 사용한 군에 비해 뇌졸중 재발이 유의하게 낮았다.[16] 이와 같이 진료지침에서 warfarin 사용을 권고하는 것은 warfarin이 대규모 임상연구를 통해 효능을 입증해서가 아니라 과거로부터 내려오던 전문가 의견과 상술한 소규모 연구를 근거로 하고 있는 한계점이 존재한다.

상술한 배경으로부터 기획된 본 연구는 크게 세 부분으로 구성되어 있다. 첫 번째로 실제 뇌졸중 진료 현장에서 의료진이 aPL 검사를 주로 어떤 환자를 대상으로 어느 정도의 비율로 시행하고 있는지를 조사하여 aPL 검사에 대한 인식을 확인하고, 원인 미상 뇌졸중(cryptogenic stroke) 환자 중 aPL 연관 뇌졸중으로 진단되는 환자의 비율을 분석하여 적극적인 aPL 검사가 원인 미상 뇌졸중을 얼마나 줄일 수 있을지를 확인하고 그 진단적 중요성을 평가하고자

한다. 이를 통해 현재 저평가되어 있는 aPL 연관 뇌졸중에 대한 관심을 환기하고, 뇌졸중 진료 현장에서 원인 미상 뇌졸중(cryptogenic stroke) 환자를 대상으로 보다 적극적인 aPL 평가를 유도하여 원인 미상 뇌졸중(cryptogenic stroke) 환자의 비율을 감소시키는 데에 기여할 수 있다.

두 번째로 aPL 이외에 다른 원인이 존재하지 않는 뇌졸중 환자의 병변 특성을 분석하여 원인 미상의 뇌졸중 중에서도 특히 어떤 특성을 보이는 환자에서 aPL 연관 뇌졸중을 의심하고 더 적극적인 검사를 권고해야 할지를 평가하고자 한다. 이를 통해 aPL 연관 뇌졸중의 특성을 정립하고 aPL 연관 뇌졸중의 특성을 가진 뇌졸중 환자에서 aPL 검사를 보다 적극적으로 시행하도록 유도하여 제한된 의료 자원을 보다 효율적으로 활용할 수 있는 기초 자료로 활용할 수 있다.

마지막으로 aPL 연관 뇌졸중 환자를 대상으로 항혈전제의 종류와 혈전사건 및 출혈사건 발생의 연관성을 분석하여 최적의 치료 전략을 모색하고자 한다. 앞서 기술한대로 진료지침에서는 미약한 근거 수준으로 warfarin을 권고하고 있는데, warfarin은 용량 조절을 위한 잦은 채혈, 높은 출혈 부작용 발생률, 음식 또는 다른 약물과의 상호작용 등 불편한 사항이 많아 임상 현장에서 점점 사용이 줄어들고 있는 약물이다. 특히 aPL 연관 뇌졸중 환자는 상대적으로 젊은 50대 미만인 경우가 많은데, 평생 warfarin으로 항응고치료를 권고하는 것은 환자와 의사 모두에게 큰 부담으로 작용한다. 따라서 이러한 지식 격차와 임상적 필요성을 고려할 때 aPL 연관 뇌졸중 환자에서 warfarin 사용이 꼭 필요한지에 대한 검증이 필요하다. 세 번째 연구 질문을 통해 항혈전제 종류에 따른 효과와 안전성을 비교하여 향후 진행할 예정인 다기관 대규모 임상시험의 기초 자료로 활용하고자 한다.

본문 내용의 일부는 2022년 3월에 출판된 논문 “Current status and role of antiphospholipid antibody testing in cryptogenic stroke” 및 2022년 7월에 출판된 논문 “Neuroimaging features of antiphospholipid antibody-related stroke compared with atrial fibrillation-related stroke” 에 기반하여 작성되었다.[17,18]

2. 연구 방법

(1) aPL 연관 뇌졸중의 인식 현황 및 임상적 중요성

1) 연구 대상 환자

2013년 2월부터 2020년 8월까지의 기간 동안 7일 이내에 발생한 급성 뇌졸중으로 서울대학교병원 신경과에 입원한 환자들의 연구 적합성을 검토하였다. 전체 3,365명의 뇌졸중 환자 중 199명의 출혈성 뇌졸중 환자와 219명의 일과허혈발작 환자를 제외한 2,947명의 허혈성 뇌졸중 환자를 분석하였다. 서울대학교병원 생명윤리위원회(institutional review board, IRB)에서 본 연구를 승인하였다(IRB 번호: H-2002-019-1099). 후향적 연구 특성상 대상자 동의 취득은 면제되었다.

2) 자료 수집

모든 환자의 성별, 나이, 키, 체중, 체질량지수, 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 흡연 상태, 뇌졸중 과거력, 심방세동, 입원시 NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) 점수 정보를 입원 시점에 수집했다. 입원 중 뇌졸중 원인 평가를 위해 시행한 검사를 기반으로 뇌졸중의 원인을 TOAST(Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) 분류에 따라 분류하였다. TOAST 분류 중 undetermined negative와 undetermined incomplete에 속하는 환자들을 원인미상뇌졸중(cryptogenic stroke)으로 정의하였고, 연구 목적을 고려할 때 aPL 양성 소견 이외의 다른 뇌졸중의 원인이 발견되지 않은 환자도 본 연구에서는 원인미상뇌졸중에 포함하였다.

aPL 검사 중 루푸스응고인자(lupus anticoagulant, LA) 검사는 ACL TOP 750 analyzer (Instrumentation Laboratory, Bedford, MA, United States)를 활용하였고, 국제혈전지혈학회(International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH)의 권고에 따라 희석러셀뱀독시간(diluted Russel Viper venom time, dRVVT)과 실리카응고시간(silica clotting time, SCT)에 대해 선별, 혼합, 확정 검사의 3단계로 진행하였다. 각 단계의 양성 판정 기준치는 정상인 혈액 검사

결과의 99백분위로 설정하였다.[19] 항카디오리핀항체(anti-cardiolipin antibody, aCL) IgG/IgM 및 항베타2당단백I항체(anti-β2 glycoprotein I antibody, aβ2GPI) IgG/IgM 검사는 HemosIL AcuStar testing system (Instrumentation Laboratory, Bedford, MA, United States)를 활용하였고, 양성 판정 기준치는 제조업체 지침에 따라 20 U/mL로 설정하였다.[20,21] aPL 항체의 이중양성(double positivity) 또는 삼중양성(triple positivity) 정보는 혈전 사건 증가와 연관이 있다고 알려져 있어,[22] 3종류의 항체 중 2개 이상의 항체 또는 모든 항체가 양성인 경우로 정의하여 수집하였다. aPL 검사 결과를 바탕으로 혈전증에 대한 aPL 위험 등급을 고위험군, 중등도 위험군, 저위험군으로 분류하였다. 고위험군은 LA가 양성이거나 aCL 또는 aβ2GPI 항체의 역가가 40 U/mL 이상인 경우, 중등도 위험군은 LA가 음성이고 aCL 또는 aβ2GPI 항체의 역가가 40 U/mL 이상인 경우, 그리고 저위험군은 LA가 음성이고 aCL 또는 aβ2GPI 항체의 역가가 20 U/mL 이상, 40 U/mL 미만인 경우로 정의하였다.[23] Sydney 진단 기준에 따른 APS 진단 여부를 수집하였다.[1]

의무기록을 기반으로 허혈성 뇌졸중 재발 정보를 수집하였고, aPL 검사의 위양성을 유발할 수 있는 검사 시점의 활동성 감염 또는 종양, 항응고제 복용 여부를 수집하였다.

3) 통계분석방법

3차병원 뇌졸중 진료 현장에서 뇌졸중 진료의들이 aPL 검사를 하도록 유도하는 요인을 평가하기 위해 전체 뇌졸중 환자를 aPL 검사 여부에 따라 두 군으로 분류하여 비교 분석하였다. 연속형 변수는 만-휘트니 U 검정, 범주형 변수는 카이제곱검정 또는 피셔정확검정으로 비교했다. aPL 검사 여부에 영향을 주는 요인의 확인을 위해 aPL 검사 여부를 결과변수로 하는 이항로지스틱회귀분석을 시행하였다. 성별, 나이(50세 미만 또는 50세 이상), 체질량지수, 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 흡연 상태, 뇌졸중 과거력, 심방세동, 입원시 NIHSS 점수, 원인미상뇌졸중 여부에 대해 단변량 및 다변량 분석을 시행했다. 이어서 실제로 aPL 양성 소견과 연관된 요인을 평가하기 위해 aPL 검사를

시행한 환자들만을 대상으로 aPL 양성 여부에 따라 두 군으로 분류하여 비교 분석하였다. 기술통계량의 비교 분석 및 aPL 양성 여부를 결과변수로 하는 이항로지스틱회귀분석은 앞서 기술한 방법과 동일하게 진행하였다. aPL 이외의 다른 뇌졸중 후보 원인의 개입을 배제하기 위해 원인미상뇌졸중 환자만을 대상으로 하여 aPL 검사 여부 및 aPL 양성 여부를 결과변수로 하는 분석을 앞서 기술한 방법과 동일하게 진행하였다. 나이에 따른 aPL 양성 소견의 임상적 의미 차이가 존재할지 평가하기 위해 aPL 양성인 원인미상뇌졸중 환자를 50세 미만과 50세 이상 두 군으로 분류하여 aPL 관련 특성과 허혈성 뇌졸중 재발 빈도를 비교하였다. 민감도 분석으로 aPL 검사의 위양성을 초래할 수 있는 활동성 감염 또는 종양, 항응고제 복용 환자를 제외하고 분석을 시행하였다. 양측검정 p값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 정의하였고, 모든 통계 분석은 R 프로그램(v4.0.3)으로 수행하였다.

(2) aPL 연관 뇌졸중의 영상의학적 특징

1) 연구 대상 환자

2013년 2월부터 2020년 8월까지의 기간 동안 7일 이내에 발생한 급성 뇌졸중으로 서울대학교병원 신경과에 입원한 환자들의 연구 적합성을 검토하였다. 전체 3,365명의 뇌졸중 환자 중 199명의 출혈성 뇌졸중 환자와 219명의 일과허혈발작 환자를 제외한 2,947명의 허혈성 뇌졸중 환자 중 aPL 검사를 시행하여 aPL 양성 소견 이외에 다른 뇌졸중의 후보 원인이 없는 환자와 심방세동 이외에 다른 뇌졸중의 후보 원인이 없는 환자를 각각 aPL 연관 뇌졸중군과 심방세동 연관 뇌졸중군으로 선정하여 분석하였다. 분석 가능한 MRI 영상이 없거나 영상이 분석에 적합하지 않을 경우 제외하였다. 최종적으로 aPL 연관 뇌졸중군 56명과 심방세동 연관 뇌졸중군 333명이 분석에 포함되었다. 서울대학교병원 IRB에서 본 연구를 승인하였다 (IRB 번호: H-2002-019-1099). 후향적 연구 특성상 대상자 동의 취득은 면제되었다.

2) 자료 수집

모든 환자의 성별, 나이, 키, 체중, 체질량지수, 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 흡연 상태, 뇌졸중 과거력, 항혈전제 사용력, 혈전용해치료, 전혈구계산치(complete blood count, CBC), 혈청 크레아티닌, 공복혈당, LDL콜레스테롤, 프로트롬빈시간, 피브리노겐, 고감도 C반응단백(high sensitivity C-reactive protein, hsCRP) 정보를 입원 시점에 수집했다. 경흉부심장초음파 검사를 통해 측정한 수축기말/이완기말 좌심실직경(left ventricular internal diameter at end-systole/end-diastole, LVIDs/LVIDd), 이완기말 심실중격두께(interventricular septal thickness at end-diastole, IVSd), 이완기말 심실후벽두께(LV posterior wall thickness at end-diastole, LVPWd), 좌심실 질량지수(LV mass index), 좌심실구획률(LV ejection fraction), 좌심방크기(left atrial size) 정보를 수집했다. 무증상판막병변 여부를 경흉부 또는 경식도심장초음파 검사에서 관찰된 혈류속도에 영향이 없는 대동맥판 또는 승모판의 비후, 경화, 석회화로 정의하여 수

집했다. 입원시 NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) 점수 및 퇴원시 mRS (modified Rankin Scale) 정보를 수집했다. aPL 검사는 2-(1)-2)에 기술된 방법과 동일하게 시행했다.

모든 환자는 확산강조영상(diffusion-weighted imaging, DWI), T1강조영상, T2강조영상, 액체감약반전회복(fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR)영상, 자화율강조영상(susceptibility-weighted imaging, SWI), 3차원비행시간자기공명혈관조영술(Three-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography, 3D TOF MRA)이 포함된 뇌 MRI 검사를 받았다. 촬영된 MRI 시퀀스 중 DWI와 3D TOF MRA 영상이 본 연구에 활용되었다. DWI 영상은 다음의 영상변수로 촬영되었다: 절편수(slice number), 35-40; 절편두께(slice thickness), 3-3.6 mm; 절편간격(interslice gap), 0.4-1 mm; 영상영역(field of view), 240×240; 매트릭스, 128-190×160-190; 반복시간(repetition time, TR), 5,400-12,350 ms; 에코시간(echo time, TE), 56.0-106.2 ms; 숙임각(flip angle), 90° 또는 180° . 3D TOF MRA 영상은 다음의 영상변수로 촬영되었다: 절편수, 96-172; 절편두께, 0.6-1.2 mm; 절편간격, 0 mm; 영상영역, 168-240×200-240; 매트릭스, 320-640×192-323; 반복시간, 18-24 ms; 에코시간, 2.8-6.9 ms; 숙임각, 18° 또는 20° . DWI 영상의 병변 크기 및 분포에 따라 뇌경색 병변 패턴을 4가지로 분류했다. 작은 단일 병변(single small lesion)은 최대 직경이 15 mm 이하인 병변 하나가 존재하는 경우, 단일 혈관 영역에 흩어진 작은 병변(small scattered lesion in a single territory)은 최대 직경이 15 mm 이하인 복수의 병변이 하나의 혈관 영역에 국한되어 존재하는 경우, 큰 영역성 병변(large territorial lesion)은 최대 직경이 15 mm보다 큰 병변이 하나의 혈관 영역을 침범하는 경우, 다영역 병변(multi-territory lesion)은 두 개 이상의 혈관 영역을 침범하는 경우로 정의했다(Figure 1). 병변 용적을 DWI 영상의 뇌경색 병변을 3D Slicer 소프트웨어(v4.11.2, http://slicer.org)를 활용한 반자동 측정 방법으로 측정하여 수집했다(Figure 2). 혈전제거술을 받지 않은 환자는 MR혈관조영술 소견을 기준으로, 혈전제거술을 받은 환자는 발병 후 시술 이전 시점에 촬영

된 CT혈관조영술이나 MR혈관조영술, 또는 고식적혈관조영술 (conventional angiography) 소견을 기준으로 혈관영상의 연관 동맥폐색 여부를 수집했다. 폐색 위치에 따라 두개내 가지동맥폐색(전대뇌동맥, 후대뇌동맥, 중대뇌동맥의 M2 분절 및 원위부, 상소뇌동맥), 두개내 주요동맥폐색(원위부 내경동맥, 중대뇌동맥의 M1 분절, 원위부 척추동맥, 기저동맥), 두개외 대혈관폐색(총경동맥, 근위부 내경동맥, 근위부 척추동맥)으로 분류했다 (Figure 3).[24]

3) 통계분석방법

연속형 변수는 t검정 또는 만-휘트니 U 검정, 범주형 변수는 카이제곱검정 또는 피셔정확검정으로 비교했다. 본 연구의 4가지 뇌경색 병변 패턴 중 다영역 병변은 총경동맥이나 척추동맥보다 근위부에서 기시한 색전 원인의 가능성을 시사한다.[25] 본 연구에서 정의한 다영역 병변에는 병변 크기가 반영되어 있지 않음을 감안하여, 다영역 병변 패턴을 보이는 환자들만을 대상으로 aPL 연관 뇌졸중과 심방세동 연관 뇌졸중의 가장 큰 병변의 최대 직경과 병변 용적을 비교했다. aPL 연관 뇌졸중과 주요 신경영상지표(병변의 최대 직경 ≤15 mm, 작은 뇌경색 용적, 연관동맥폐색의 부재)의 독립적 연관성을 평가하기 위해 다변량 이항로지스틱회귀분석을 시행했다. 각각의 지표를 결과변수로 하는 분석에서 성별, 나이, 체질량지수, 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 뇌졸중 과거력, 흡연 상태를 보정했다. 병변 용적은 정규성을 만족하지 않아 로그변환하여 분석했다. aPL 연관 뇌졸중 환자군 중 Sydney 기준에 따른 APS 연관 뇌졸중 환자만을 포함한 민감도분석을 시행했다.[1] 양측검정 p값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 정의하였고, 모든 통계 분석은 R 프로그램(v4.1.0)으로 수행하였다.

(3) aPL 연관 뇌졸중의 최적의 치료 전략

1) 연구 대상 환자

2013년 2월부터 2022년 6월까지의 기간 동안 서울대학교병원 신경과에 내원한 외래 또는 입원 환자 중 허혈성 뇌졸중 병력이 있으면서 aPL 검사를 시행하여 1회 이상 양성인 환자들의 연구 적합성을 검토하였다. 전체 403명의 환자 중 반드시 항응고치료가 필요한 심방세동 환자 37명, 이차예방 목적의 항혈전제를 처방받지 않았거나 저분자량헤파린을 처방받은 환자 18명, 첫 방문 이후 추적 관찰 방문을 하지 않은 환자 7명을 제외한 341명의 aPL 양성 허혈성 뇌졸중 환자를 분석하였다. 서울대학교병원 IRB에서 본 연구를 승인하였다(IRB 번호: H-2304-059-1421). 후향적 연구 특성상 대상자 동의 취득은 면제되었다.

2) 자료 수집

모든 환자의 성별, 나이, 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 흡연 상태, 활동성 악성 종양, 동맥혈전증 및 정맥혈전증 과거력 정보를 의무기록을 기반으로 수집했다. aPL 검사는 2-(1)-2)에 기술된 방법과 동일하게 시행했다. 이차예방으로 처방한 항혈전제의 종류와 추적 기간 중 약제 변경 여부 및 변경 날짜를 수집했다. 대상 환자들의 추적 기간을 이차예방 약제의 종류에 따라 warfarin군, 단일항혈소판제군(single antiplatelet therapy group, SAPT group), 이중항혈소판제군(dual antiplatelet therapy group, DAPT group), 직접작용경구항응고제군(direct oral anticoagulant, DOAC group)으로 분류했다. 항혈소판제에는 aspirin, clopidogrel, cilostazol, triflusal, ticlopidine, prasugrel이 포함되었고, DOAC에는 apixaban, edoxaban, dabigatran, rivaroxaban이 포함되었다. 항혈소판제와 항응고제를 병용한 경우 처방된 항응고제를 기준으로 분류했다. 환자들의 추적 기간을 항혈소판제군(antiplatelet group, AP group)과 항응고제군(anticoagulant group, AC group)의 2개로도 분류했다. 결과지표로는 임상적 유익함(net clinical benefit)을

평가하는 지표로 항혈전제 처방 시작일 이후 추적 관찰 종료일까지 발생한 혈전증 재발(recurrent thrombotic event)과 주요 출혈(major bleeding)의 복합지표의 발생 여부 및 발생일자를 수집하여 활용했다. 혈전증 재발 및 주요 출혈 발생 각각에 대해서도 동일한 방식으로 정보를 수집했다.

3) 통계분석방법

연속형 변수는 t검정 또는 만-휘트니 U 검정, 범주형 변수는 카이제곱검정 또는 피셔정확검정으로 비교했다. 관찰 기간 중 이차예방 약제를 변경한 경우 1명의 환자에 대해 이차예방 약제별 처방 시기에 따라 관찰 기간을 둘로 나누어 각 기간별로 사건 발생 여부를 각각 수집하였고, 단변량 분석으로 카플란-마이어 방법, 단변량 및 다변량 분석으로 시간의존 콕스비례위험모델을 활용했다. 다변량 분석의 model 1에서는 나이와 성별을, model 2에서는 나이와 성별, 복합지표에 대한 이변량 분석에서 $p<0.10$인 인자들을 보정하였다. 본 연구에서는 전체 환자의 추적 기간을 SAPT, DAPT, warfarin, DOAC로 나누었을 경우를 주요 분석군으로 하며 주요 결과지표는 혈전증 재발과 주요 출혈의 복합지표로 정의했다. 그 밖에 혈전증 재발, 주요 출혈만을 결과지표로 정의했을 때의 분석 결과 및 항혈소판제군과 항응고제군의 두 군으로 나누었을 때의 분석 결과를 제시했다. 임상적 특성에 따른 위험비 차이를 확인하기 위해 이차예방 항혈전제와 임상적 요인 사이의 승법 교호작용항(multiplicative interaction term)을 분석에 추가하여 하위군 분석을 시행했다. 양측검정 p값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 정의하였고, 모든 통계 분석은 R 프로그램(v4.2.2)으로 수행하였다.

3. 연구 결과

(1) aPL 연관 뇌졸중의 인식 현황 및 임상적 중요성

전체 2,947명의 대상 환자 중 1,795명(60.9%)이 남성이었고, 나이의 중앙값[사분위수 범위]은 70 [60; 77]세였다. 전체 허혈성 뇌졸중 환자의 20.6%인 606명이 급성 뇌졸중 발생 후 aPL 검사를 받았다. 뇌졸중 진료의들은 50세 미만의 젊은 환자, 혈관 위험 인자가 적은 환자, 심방세동이 없는 환자, 이전 aPL 검사가 양성으로 확인된 적이 있는 환자, 그리고 원인 미상의 뇌졸중(cryptogenic stroke) 환자에 대해 aPL 검사 시행을 선호했다(Table 1). 언급한 요인 중 젊은 나이(50세 미만)와 원인 미상의 뇌졸중(cryptogenic stroke)이 급성 뇌졸중 환자에서 aPL 검사 시행과 뚜렷한 연관 관계를 보인 반면 혈관 위험 인자들과 aPL 검사 시행의 연관성은 다변량 분석에서 대부분 소실되었다(Table 2). aPL 검사를 받은 606명의 환자 중 21.3%인 129명이 aPL 양성으로 확인되었다. aPL 양성인 환자와 음성인 환자 사이에 나이의 차이는 관찰되지 않았다. aPL 양성인 환자에서 원인 미상 뇌졸중(cryptogenic stroke)의 비율이 훨씬 높았고, 뚜렷한 차이가 다변량 분석에서도 유지되어 원인 미상 뇌졸중(cryptogenic stroke)은 본 연구에서 aPL 양성 소견과 통계적으로 유의하게 연관된 유일한 요인이었다(Tables 3-4). 요약하면, 뇌졸중 진료 현장에서 aPL 검사는 50세 미만의 젊은 환자에서 주로 처방되고 있으나 실제 검사 결과는 나이에 따라 차이가 없었고, 나이가 아닌 원인 미상 뇌졸중(cryptogenic stroke) 여부가 aPL 검사 양성 여부와 밀접한 연관이 있었다(Figures 4-5).

원인 미상 뇌졸중(cryptogenic stroke) 환자는 전체 환자의 9.6%인 283명이었고, 그 중 절반 가량인 136명(48.1%)이 aPL 검사를 받았다. 56명(41.2%)이 aPL 양성으로 확인되었다. 뇌졸중 진료의들은 원인 미상 뇌졸중(cryptogenic stroke) 환자를 진료할 때에도 50세 미만의 젊은 환자에서 aPL 검사를 훨씬 많이 시행했다(aPL 검사 시행에 대한 젊은 나이의 보정 오즈비[95% 신뢰구간],

7.08 [2.92-17.17]). 이와 같이 원인 미상 뇌졸중(cryptogenic stroke) 환자에서도 젊은 환자 위주의 aPL 검사가 이루어졌으나 원인 미상 뇌졸중(cryptogenic stroke) 환자의 나이를 포함한 임상 요인과 실제 aPL 양성 여부는 연관성이 없었다(Figure 6, Table 5). aPL 양성이면서 다른 뇌졸중의 원인이 없는 원인 미상 뇌졸중(cryptogenic stroke) 환자를 나이에 따라 비교해보았을 때, 50세 미만의 젊은 환자와 50세 이상의 나이든 환자 사이의 aPL 항체 검사 결과, aPL 위험 등급, 추적 검사의 결과, 허혈성 뇌졸중 재발 여부에는 차이가 없었다(Table 6).

aPL 검사 위양성을 유발할 수 있는 활동성 감염, 종양, LA 검사의 경우 항응고제 사용을 배제한 민감도 분석 결과, 뇌졸중 진료 현장에서 aPL 시행 여부의 가장 유의한 결정 요인이 50세 미만의 젊은 나이와 원인 미상 뇌졸중(cryptogenic stroke)이라는 점, aPL 양성 여부는 원인 미상 뇌졸중(cryptogenic stroke)과 밀접한 연관이 있었으나 나이와는 무관하다는 점, 원인 미상 뇌졸중(cryptogenic stroke) 환자의 진료에서도 주로 50세 미만의 젊은 환자 위주로 aPL 검사를 시행했다는 점, 그리고 원인 미상 뇌졸중(cryptogenic stroke) 환자에서 나이를 포함한 각종 임상 인자들과 관계없이 aPL 검사 결과가 양성일 수 있다는 본 연구의 주요 결과들은 변함없이 유지되었다(Tables 7-8).

(2) aPL 연관 뇌졸중의 영상의학적 특징

전체 389명(aPL 연관 뇌졸중 56명, 심방세동 연관 뇌졸중 333명)의 대상 환자 중 216명(55.5%)이 남성이었고 나이의 중앙값[사분위수 범위]은 75 [65; 80]세였다. aPL 연관 뇌졸중 환자는 심방세동 연관 뇌졸중 환자에 비해 나이가 젊고 흡연자 비율이 높았으며 뇌졸중 과거력이 적고 항혈전제 사용 빈도도 낮았다. 또한, aPL 연관 뇌졸중의 신경학적 중증도가 가벼웠고 혈전용해술의 시행 빈도가 낮았다. 검사실/심초음파 소견에서는 aPL 연관 뇌졸중 환자군의 혈소판 수치와 LDL 콜레스테롤 수치가 높았고 좌심방 크기가 작았다(Table 9).

심방세동 연관 뇌졸중의 절반 이상이 큰 영역성 병변(large territorial lesion)으로 발현한 반면 aPL 연관 뇌졸중은 작은 단일 병변(single small lesion)으로 발현하는 경우가 비교적 많았다. aPL 연관 뇌졸중의 뇌경색 용적이 심방세동 연관 뇌졸중에 비해 유의하게 작았다(Figure 7). 심방세동 연관 뇌졸중의 50% 이상에서 연관동맥폐색이 관찰된 것과 대조적으로 aPL 연관 뇌졸중의 80% 이상에서 연관동맥폐색이 동반되지 않았다(Figure 8).

다영역 병변(multi-territory lesion) 패턴을 보이는 환자의 비율은 양 군에서 비슷했다(aPL 연관 뇌졸중, 16명 [28.6%]; 심방세동 연관 뇌졸중, 76명 [22.8%]; p=0.44). 다영역 병변(multi-territory lesion) 환자만을 포함하여 가장 큰 병변의 최대 직경을 비교한 결과 aPL 연관 뇌졸중의 대다수가 15 mm 이하의 작은 병변들이 흩어진 패턴을 보인 반면 심방세동 연관 뇌졸중은 15 mm보다 큰 대형 병변이 존재하는 경우가 많았다. 뇌경색 용적도 aPL 연관 뇌졸중에서 작았다(Figure 9). 다변량 분석에서 작은 병변의 크기(최대 직경 ≤15 mm), 작은 뇌경색 용적, 연관동맥폐색의 부재가 aPL 연관 뇌졸중과 독립적인 연관성을 보였다(Table 10).

aPL 연관 뇌졸중 환자 중 21명(37.5%)은 Sydney 진단 기준에 따라 APS로 진단하는 것이 가능했다. 21명의 APS 연관 뇌졸중 환자는 aPL 연관 뇌졸중과 임상적, 검사실적, 영상의학적 소견이 비슷했고, APS 연관 뇌졸중과 심방세동 연관

뇌졸중 환자의 비교에서도 본 연구의 주요 분석군인 aPL 연관 뇌졸중과 심방세동 연관 뇌졸중의 비교 결과와 비슷한 맥락의 결과를 확인할 수 있었다(Tables 11-12, Figure 10).

(3) aPL 연관 뇌졸중의 최적의 치료 전략

전체 341명의 대상 환자 중 196명(57.5%)이 남성이었고, 나이의 중앙값[사분위수 범위]은 58 [46; 68]세였다. 115명(33.7%)이 관찰 기간 중 중앙값[사분위수 범위] 8.6 [3.5; 20.3]개월 경과 후 이차예방 약제를 변경했다. 전체 환자의 관찰 기간을 이차예방 약제의 종류에 따라 분류했을 때, warfarin의 처방 기간은 122.6인-년, SAPT의 처방 기간은 619.2인-년, DAPT의 처방 기간은 666.7인-년, DOAC의 처방 기간은 73.8인-년이었다. 초기 처방 약제 기준 warfarin 군에 비해 SAPT, DAPT, DOAC 군 환자의 나이가 많고 당뇨, 고지혈증 빈도가 높았다. Warfarin, DOAC 군은 SAPT, DAPT 군에 비해 정맥혈전증의 과거력이 있거나 aPL 삼중양성인 경우, LA가 양성인 경우, aPL의 혈전증 위험 등급이 고위험군인 경우, Sydney 기준에 맞게 추적 검사를 시행하여 APS로 진단된 경우가 많았다(Table 13). 항응고제와 항혈소판제의 두 군으로 나누어 비교해보았을 때에도 전반적으로 비슷한 경향의 차이가 관찰되었다(Table 14).

1,482.3인-년의 관찰 기간 동안 59명의 환자가 혈전증 재발(recurrent thrombotic event) 또는 주요 출혈(major bleeding) 사건을 경험했다. 복합지표 발생에 대한 이변량 분석에서 사건이 발생한 군은 나이가 많고 여성과 당뇨 환자, 활동성 악성 종양 환자, 과거 동맥혈전증 병력을 가진 환자가 많았고 aPL 삼중양성인 환자 비율이 높았다(Table 15). 단변량 분석에서 warfarin에 비해 SAPT, DAPT의 복합지표 위험비가 낮았고, 다변량 분석에서 SAPT, DAPT 위험비의 통계적 유의성 상실되었으나 위험비 감소의 경향성은 관찰되었다. 복합지표를 각각의 단일 항목으로 분리하여 분석했을 때 혈전증 재발(recurrent thrombotic event) 측면에서는 warfarin과 SAPT, DAPT, DOAC의 차이가 없었고, 주요 출혈(major bleeding) 측면에서는 warfarin에 비해 SAPT와 DAPT의 위험비가 유의하게 낮았다 (Figure 11, Table 16). 이차예방 약제를 두 군으로 나누어 분석했을 때에는 항혈소판제군의 복합지표 발생 위험이 항응고제군보다 낮은 경향은 있었으나

통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았고, 주요 출혈의 위험은 항혈소판제군에서 유의하게 낮았다(Figure 12, Table 17).

교호작용항을 사용한 하위군 분석 결과, DAPT의 사용은 과거 혈전증 병력이 없는 환자, aPL 삼중양성이 아닌 단일 또는 이중양성인 환자, aPL 위험 등급이 고위험이 아닌 저위험 또는 중등도 위험인 환자에게 특히 유익하였다. SAPT와 warfarin의 비교에서는 임상 요인에 따른 복합지표 위험도 차이가 관찰되지 않았다(Figure 13).

4. 고찰

뇌졸중 진료 현장에서 aPL 검사는 나이가 젊은 환자와 원인 미상 뇌졸중(cryptogenic stroke) 환자에서 주로 시행되고 있었다. 원인 미상 뇌졸중(cryptogenic stroke)은 aPL 양성 소견과 유의하게 연관되었으나 나이에 따른 aPL 양성률 차이는 없었다. 뇌졸중 진료의들은 원인 미상 뇌졸중(cryptogenic stroke) 환자를 진료할 때에도 50세 미만의 젊은 환자 위주로 aPL 검사를 시행했지만, 원인 미상 뇌졸중(cryptogenic stroke) 환자 사이에서도 나이에 따른 aPL 양성률 차이는 없었다. aPL 연관 뇌졸중은 심방세동 연관 뇌졸중 등 다른 색전성 뇌졸중에 비해 작은 병변 위주로 발생하고 뇌경색 용적이 작으며 연관동맥 폐색이 드물어서, 뇌졸중 병변 부담이 적은 특성이 있었다. 이러한 특성은 APS로 진단받은 APS 연관 뇌졸중 환자만을 대상으로 비교했을 때도 동일하게 관찰되었다. aPL 연관 뇌졸중 환자에 대해 warfarin보다는 SAPT와 DAPT의 처방 빈도가 높았고, 임상적 유익성 평가를 위한 복합지표 발생 측면에서 warfarin에 비해 SAPT, DAPT의 위험도가 높지 않았다. Warfarin에 비해 SAPT, DAPT는 주요 출혈(major bleeding) 측면에서 유익했다. 과거 혈전증 병력이 없고 aPL 삼중양성이나 고위험군이 아닌 환자에서는 warfarin에 비해 DAPT가 복합지표 발생 측면에서 특히 유익했다.

aPL과 뇌졸중의 연관성을 분석한 과거 연구들은 상반된 결과를 보고했다. 나이가 젊은 환자에서 aPL 양성 소견과 뇌졸중 위험도 상승의 연관성을 보고한 연구들과 대조적으로,[26,27] 나이가 많은 환자를 대상으로 한 연구 결과는 aPL 양성 소견 여부와 뇌졸중 재발의 연관성을 규명하지 못했다.[28,29] 더불어 aPL 연관 뇌졸중 환자를 대규모로 분석하여 각종 진료지침의 기준이 되고 있는 APASS 연구에서는 허혈성 뇌졸중 환자에서 aPL 양성 소견이 향후 혈관 사건 발생 위험을 높이지 않으므로 모든 뇌졸중 환자에서 aPL 검사를 할 필요는 없다고 기술하고 있다.[30] 뇌졸중 진료지침의 aPL 검사 적응증 지침 부재와, 진료 현장에서 진료지침 부재로 그나마 뇌졸중 진료의의 관심도에 따라 젊은 환자 위주로 aPL 검사를 시행하고 있는 현상은 본 연구에서도 뚜렷하게 관찰되었다. 본 연구에서 확인할 수 있듯이, aPL 검사의 가치는 현재 뇌졸중 진료 현장에서 지나치게 과소평가되어 있다. 일반적인 뇌졸중 관련 검사로 원인이 발견하지 못한 원인 미상

뇌졸중(cryptogenic stroke) 환자들에 대해서는 진단의 불확실성이 향후 치료 계획에 큰 지장을 초래할 수 있으므로 최상의 진단 노력이 필요하다. 본 연구에 포함된 원인 미상 뇌졸중(cryptogenic stroke) 환자 중 절반 이상은 aPL 검사를 받지 않았고, 특히 50세 이상의 나이든 환자에서 검사를 하지 않는 경향이 있었다. 그에 반해 aPL 검사 양성률은 40% 이상에 달했고, 통념과 상반되게 젊은 환자뿐 아니라 나이든 환자에서도 aPL 검사 양성률이 낮지 않았다. 단일 기관 연구 결과이지만 본 연구를 토대로 aPL 검사를 시행하지 않아 원인 미상 뇌졸중(cryptogenic stroke)으로 분류된 후 정확한 진단과 최적의 이차예방 치료 기회를 상실하는 환자들이 예상보다 많다는 결론을 내릴 수 있었다. 보다 정확한 진단의 기회를 박탈하는 것은 질병에 대한 명확한 이해와 만족스러운 설명을 제공받지 못하여 환자를 불안하게 만들 수 있다는 점에서 윤리적으로도 적절하지 않다. 따라서, 나이가 많다는 이유만으로 원인 미상 뇌졸중(cryptogenic stroke) 환자에게 aPL 검사를 하지 않는 진료 관행의 개선이 필요하며, 현재 뇌졸중 환자의 aPL 검사 지침이 전혀 없는 뇌졸중 진료지침에도 반영할 필요가 있다.[3]

aPL 연관 뇌졸중은 주로 1990년대에 이루어진 후향적 연구들을 기반으로 모든 패턴으로 발현할 수 있다고 알려져 있었고,[8-11] 특성이 잘 정리되어 있지 않았다. 본 연구에서는 aPL 연관 뇌졸중이 다른 색전성 뇌졸중에 비해 경미한 뇌졸중으로 발현하는 것을 확인했다. 따라서 원인 미상 뇌졸중(cryptogenic stroke) 환자 중에서도 경미한 병변 부담을 가진 환자에 대해서는 aPL 검사를 더욱 적극적으로 고려해야 한다. 현재까지 aPL이 어떤 기전으로 허혈성 뇌졸중을 촉발하는지는 명확히 알려져 있지 않다. aPL의 존재가 죽상동맥경화를 가속화하거나 심장판막 이상을 유발하여 결국 뇌졸중으로 이어진다는 보고도 있었다.[7,31,32] 본 연구에서 다영역 병변(multi-territory lesion) 패턴으로 발현하는 aPL 연관 뇌졸중 환자의 비율이 심방세동 연관 뇌졸중과 비슷한 30% 정도로 높았고, 경미한 병변 부담을 함께 고려하면 aPL 연관 뇌졸중은 뇌내혈관(intracranial vessel)을 직접 침범하기보다는 경부 대혈관(large cervical vessel)보다 근위부에서 발생한 작은 색전(small-sized emboli)에 더 흔하게 기인할 가능성이 있다. 근위부 색전에 심장색전 또는 근위부 동맥의 벽에서 발현한 혈전이 포함되는데, 그 중 심장색전에 의한 뇌졸중은 좌심실혈전, 판막 연관 색전, 모순색전증(paradoxical embolism)으로 발생할 수 있다.

좌심실색전은 좌심방 크기 증가 및 큰 색전 크기에 의한 중증 뇌졸중과 연관되는 것으로 보고되어[33] 본 연구의 aPL 연관 뇌졸중 환자 특성과 상반된다. APS에서의 심장판막 변성이 보고되어 있으나[7] 무증상판막병변 환자의 비율이 aPL 연관 뇌졸중 환자에서 높지 않았고, 심장내/심장외 션트가 존재하는 환자는 뇌졸중에서의 aPL의 역할이 모호하며 본 연구에서 제외되었다. 즉, 본 연구의 aPL 연관 뇌졸중, 특히 다영역 병변(multi-territory lesion) 패턴을 보이는 뇌졸중의 유발은 심장색전보다는 경부 대혈관(large cervical vessel)보다 근위부에 위치한 동맥에서 원인 혈전이 발생하여 시작될 가능성이 있다. aPL 연관 뇌졸중 환자의 흡연자 비율, LDL 콜레스테롤이 높았고 젊은 나이에도 고혈압, 고지혈증 유병률이 심방세동 연관 뇌졸중과 비슷했는데, 이러한 요인들이 aPL이 존재하는 상태(첫 번째 타격, first hit)에서 "두 번째 타격(second hit)"으로 작용하여 경미한 혈관내피세포 손상 부위에 혈전 생성을 촉진할 수 있다.[9] 작은 단일 병변(single small lesion)으로 발현한 aPL 연관 뇌졸중 환자의 비율도 30% 정도로 높았는데, 이 패턴의 뇌졸중은 근위부에서 발생한 작은 크기의 색전 또는 뇌내동맥(intracranial artery)을 직접 침범하는 혈전증 모두에 의해 발생할 수 있다.[34,35] 그러므로 aPL 연관 뇌졸중의 병변 패턴에 따라 다른 병태생리를 고려해야 할 수 있다. 향후 병변 패턴에 따른 aPL 연관 뇌졸중의 병태생리에 대한 후속 연구가 필요하며, 이는 최적의 이차예방 치료 전략 수립에 도움이 될 것이다.

여러 진료지침에서 현재 aPL 연관 뇌졸중, 특히 Sydney 기준에 의해 APS가 진단된 경우 warfarin을 표준 치료로 규정하고 있다.[3,22,36,37] 하지만 이러한 권고의 근거는 소규모 연구와 전문가 의견을 기반으로 하여 그 수준이 높지 않고,[12-16] warfarin은 최근 출판된 DOAC과의 비교임상시험 이전까지 수준 높은 임상시험을 통해 다른 항혈전제와 비교된 적이 한 번도 없다. Warfarin은 환자별로 다른 치료 용량과 치료 범위 유지의 어려움, 잦은 채혈의 필요성, 여러 약물 및 식품과의 상호작용, 출혈 부작용 등 사용에 단점이 많은 약물로 최근 여러 항응고치료 적응증에서 DOAC으로 대체되고 있다. 그러나 APS에서는 aPL 삼중양성 APS 환자에서 warfarin 대비 rivaroxaban의 비열등성 입증을 시도한 TRAPS 시험이 안전성 문제로 조기에 종료되면서,[38] 상술한 것처럼 warfarin이 수준 높은 임상시험으로 aPL 연관 뇌졸중 표준 치료의 지위를 획득한 것이 아님에도 오히려 warfarin의 입지가 더 단단해지는 결과를 초래했다. 본 연구에서 aPL

연관 뇌졸중은 경미하게 발생하는 경우가 대부분이었는데, 이와 같이 경미한 뇌졸중 환자에 대해 높지 않은 근거 수준으로 warfarin의 불편함과 위험을 평생 감수하도록 권고하는 것은 재고할 필요가 있다. 과거 APS에서 warfarin과 저용량 aspirin을 비교하여 warfarin이 우월하다고 보고한 후향적 연구들 중 다수는 DWI MRI 등의 뇌졸중 진단을 위한 신경영상기법이 발전하여 진료 현장에서 쉽게 사용되기 전에 이루어졌다.[12-15] aPL 연관 뇌졸중의 작은 병변 크기와 뇌경색 용적을 고려할 때, 당시에는 진단도구의 부재로 많은 aPL 연관 뇌졸중 환자가 진단되지 않은 상태로 방치되었을 가능성이 높고, 병변 부담이 크거나 반복적인 뇌졸중이나 혈관 사건이 발생하는 고위험 환자 위주만 선택적으로 aPL 연관 뇌졸중으로 분류되었을 가능성이 있다. 본 연구에서도 aPL 검사 결과가 삼중양성이거나 고위험 등급인 환자에서는 그렇지 않은 환자군에 비해 warfarin 대비 DAPT의 유익함이 뚜렷하지 않았는데, 과거 관찰 연구에서 warfarin이 저용량 aspirin보다 우월하다고 보고한 것도 비슷한 맥락일 가능성이 있다. 그 밖에 과거 연구에 포함된 환자들은 수십 년에 걸쳐 발전한 뇌졸중 이차예방 치료 기술의 수혜를 받지 못했고 APS 진단 기준이 미비하였던 점, 뇌졸중 환자뿐 아니라 항응고치료가 필요한 뇌정맥혈전증(cerebral venous thrombosis) 등 다른 질환 환자도 함께 포함하여 분석한 연구가 많은 점도 warfarin에 더 유리하게 영향을 미쳤을 가능성이 있다.
항혈소판제로도 aPL 연관 뇌졸중의 충분한 이차예방 효과를 기대할 수 있다는 보고도 분명히 존재하였다. APASS 연구는 aPL 연관 뇌졸중에서 warfarin과 aspirin이 혈관 사건 재발 측면에서 차이가 없다는 점을 보고하였고,[30] 최근에는 DAPT가 혈전증 재발 예방 측면에서 warfarin보다 효과적이라는 후향적 분석 연구도 보고되었다.[39] 본 연구에서도 항혈소판제는 대체로 warfarin에 비해 임상적 유익함(net clinical benefit) 측면에서 열등하지 않았고, 특히 주요 출혈(major bleeding) 측면에서는 더 뛰어났다. Warfarin의 여러가지 단점으로 효과가 비슷한 대체 약제가 존재한다면 대체 약제가 더 선호되는 점을 고려할 때, 본 연구의 결과를 토대로 많은 aPL 연관 뇌졸중 환자들에게는 warfarin을 통한 항응고치료보다는 항혈소판제를 처방하여 비슷한 혈전증 예방 효과를 보다 안전하게 얻을 수 있을 것으로 기대한다. 물론 본 연구도 단일 기관의 후향적 연구이므로, 보다 공고한 결론을 내리기 위해 이 주제에 대한 전향적 임상시험이 절실히 필요한 실정이다.

본 연구의 한계점으로는 단일 기관 후향적 연구로 일반화가 제한적이라는 점을 꼽을 수 있다. 두 번째로, 진료지침 부재와 그에 따른 뇌졸중 진료의들의 인식 부족으로 APS 진단을 위한 aPL 추적 검사를 시행하는 비율이 현저히 낮았다는 점도 한계점이다. 그러나 하위군 분석에서 definite APS로 진단된 환자들에 대해서도 주요 분석과 비슷한 결과를 얻을 수 있었고, 향후 뇌졸중 진료에서의 APS와 aPL 검사에 대한 현장의 인식 수준이 향상되면 이 부분은 개선될 것으로 생각한다. 세 번째로, 관찰 기간의 부족으로 본 연구를 통해 aPL 연관 뇌졸중 환자에서 DOAC의 효능 및 안전성에 대한 결론을 내리기는 어려웠다. 마지막으로 역시 후향적 연구 설계에 따른 한계점으로, 연구 결과에 영향을 줄 수 있는 요인 중 통제되지 않은 잠재적 교란인자가 남아 있을 수 있다.

뇌졸중 진료 현장에서 APS와 aPL 검사는 그 중요성에 비해 저평가되어 있고 뇌졸중 진료의들의 인식 수준도 낮았다. 원인 미상 뇌졸중(cryptogenic stroke) 환자에서는 나이에 관계없이 aPL 검사를 적극적으로 고려해야 하며, 특히 경미한 뇌졸중을 보이는 환자에 대해서는 반드시 aPL 검사 확인이 필요하다. aPL 연관 뇌졸중에 대해 warfarin이 권고되고 있으나 근거 수준이 부족하며, 항혈소판제로도 충분히 예방할 수 있을 가능성이 높아, 수준 높은 근거 생성을 위한 전향적 임상시험이 필요하다.

5. 참고 문헌

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006;4:295-306.
2. Hwang JJ, Shin SH, Kim YJ, et al. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in Korea: a Nationwide Population-based Study. J Korean Med Sci 2020;35:e35.
3. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2021;52:e364-e467.
4. Yaghi S, Bernstein RA, Passman R, et al. Cryptogenic Stroke: Research and Practice. Circ Res 2017;120:527-540.
5. Tanne D, Hassin-Baer S. Neurologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. Curr Rheumatol Rep 2001;3:286-292.
6. Graf J. Central Nervous System Manifestations of Antiphospholipid Syndrome. Rheum Dis Clin North Am 2017;43:547-560.
7. Ricarte IF, Dutra LA, Abrantes FF, et al. Neurologic manifestations of antiphospholipid syndrome. Lupus 2018;27:1404-1414.
8. Levine SR, Deegan MJ, Futrell N, Welch KM. Cerebrovascular and neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies: 48 cases. Neurology 1990;40:1181-1189.
9. Clinical and laboratory findings in patients with antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group. Stroke 1990;21:1268-1273.
10. Provenzale JM, Barboriak DP, Allen NB, Ortel TL. Patients with antiphospholipid antibodies: CT and MR findings of the brain. AJR Am J Roentgenol 1996;167:1573-1578.
11. Provenzale JM, Barboriak DP, Allen NB, Ortel TL. Antiphospholipid antibodies: findings at arteriography. AJNR Am J

Neuroradiol 1998;19:611-616.
12. Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. Ann Intern Med 1992;117:303-308.
13. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. N Engl J Med 1995;332:993-997.
14. Krnic-Barrie S, O'Connor CR, Looney SW, et al. A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome. Analysis of factors influencing recurrent thrombosis. Arch Intern Med 1997;157:2101-2108.
15. Verro P, Levine SR, Tietjen GE. Cerebrovascular ischemic events with high positive anticardiolipin antibodies. Stroke 1998;29:2245-2253.
16. Okuma H, Kitagawa Y, Yasuda T, et al. Comparison between single antiplatelet therapy and combination of antiplatelet and anticoagulation therapy for secondary prevention in ischemic stroke patients with antiphospholipid syndrome. Int J Med Sci 2009;7:15-18.
17. Yang W, Kang MK, Ha SY, et al. Current status and role of antiphospholipid antibody testing in cryptogenic stroke. Eur J Neurol 2022;29:753-760.
18. Yang W, Kang DW, Kim JM, et al. Neuroimaging features of antiphospholipid antibody-related stroke compared with atrial fibrillation-related stroke. Sci Rep 2022;12:11686.
19. Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B, et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. J Thromb Haemost 2020;18:2828-2839.
20. P DEM, Reber G, Musial J, Arnout J. Analytical and clinical performance of a new, automated assay panel for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. J Thromb Haemost 2010;8:1540-1546.
21. Fontana P, Poncet A, Lindhoff-Last E, et al. Refinement of the cutoff values of the HemosIL AcuStar assay for the detection of anticardiolipin and anti-beta2 glycoprotein-1 antibodies. J Thromb Haemost 2014;12:2034-2037.

22. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. Ann Rheum Dis 2019;78:1296-1304.
23. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. N Engl J Med 2018;379:1290.
24. Kim BJ, Sohn H, Sun BJ, et al. Imaging characteristics of ischemic strokes related to patent foramen ovale. Stroke 2013;44:3350-3356.
25. Rovira A, Grive E, Rovira A, Alvarez-Sabin J. Distribution territories and causative mechanisms of ischemic stroke. Eur Radiol 2005;15:416-426.
26. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, et al. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. Lancet Neurol 2009;8:998-1005.
27. Brey RL, Stallworth CL, McGlasson DL, et al. Antiphospholipid antibodies and stroke in young women. Stroke 2002;33:2396-2400.
28. Heinzlef O, Abuaf N, Cohen A, et al. Recurrent stroke and vascular events in elderly patients with anticardiolipin antibodies: a prospective study. J Neurol 2001;248:373-379.
29. Tanne D, D'Olhaberriague L, Trivedi AM, et al. Anticardiolipin antibodies and mortality in patients with ischemic stroke: a prospective follow-up study. Neuroepidemiology 2002;21:93-99.
30. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. JAMA 2004;291:576-584.
31. Cheng C, Cheng GY, Denas G, Pengo V. Arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome (APS): Clinical approach and treatment. A systematic review. Blood Rev 2021;48:100788.
32. Corban MT, Duarte-Garcia A, McBane RD, et al. Antiphospholipid Syndrome: Role of Vascular Endothelial Cells and Implications for Risk Stratification and Targeted Therapeutics. J Am Coll Cardiol 2017;69:2317-2330.
33. Arboix A, Alio J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. Curr Cardiol Rev 2010;6:150-161.

34. Jung DK, Devuyst G, Maeder P, Bogousslavsky J. Atrial fibrillation with small subcortical infarcts. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;70:344-349.
35. Seifert T, Enzinger C, Storch MK, et al. Acute small subcortical infarctions on diffusion weighted MRI: clinical presentation and aetiology. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:1520-1524.
36. Cohen H, Cuadrado MJ, Erkan D, et al. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends. Lupus 2020;29:1571-1593.
37. Keeling D, Mackie I, Moore GW, et al. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. Br J Haematol 2012;157:47-58.
38. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. Blood 2018;132:1365-1371.
39. Ohnishi N, Fujieda Y, Hisada R, et al. Efficacy of dual antiplatelet therapy for preventing recurrence of arterial thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. Rheumatology (Oxford) 2019;58:969-974.

표

Table 1. Baseline characteristics according to whether patients received antiphospholipid antibody testing or not

	Not aPL tested (N=2,341)	aPL tested (N=606)	*p* value
Sex, male	1,421 (60.7%)	374 (61.7%)	0.68
Age, years	71 [63; 78]	60 [49; 72]	<0.001
BMI, kg/m^2	23.4 [21.4; 25.5]	23.6 [21.4; 25.7]	0.26
Hypertension	1,664 (71.1%)	359 (59.2%)	<0.001
Diabetes	871 (37.2%)	160 (26.4%)	<0.001
Hyperlipidemia	1,066 (45.5%)	233 (38.4%)	0.002
Smoking	893 (38.1%)	289 (47.7%)	<0.001
Stroke history	435 (18.6%)	80 (13.2%)	0.002
Atrial fibrillation	578 (24.7%)	61 (10.1%)	<0.001
Initial NIHSS score	3 [1; 7]	3 [1; 6]	0.012
Previous aPL testing	85 (3.6%)	29 (4.8%)	0.23
Previous aPL positivity	17 (0.7%)	11 (1.8%)	0.026
Cryptogenic stroke	147 (6.3%)	136 (22.4%)	<0.001

Data are expressed as No. (%) or median value [interquartile range].

aPL, antiphospholipid antibody; BMI, body mass index; NIHSS, the National Institutes of Health Stroke Scale.

Table 2. Binary logistic regression analysis of factors associated with performing aPL testing in patients with acute ischemic stroke

	Univariate analysis		Multivariate analysis†	
Factor	OR (95% CI)	*p* value	OR (95% CI)	*p* value
Male sex	1.04 (0.87–1.25)	0.65	0.82 (0.64–1.06)	0.12
Age <50 years	8.82 (6.73–11.57)	<0.001	7.04 (5.26–9.42)	<0.001
BMI, per 1 kg/m^2	1.02 (1.00–1.05)	0.10	1.01 (0.98–1.04)	0.40
Hypertension	0.59 (0.49–0.71)	<0.001	0.83 (0.67–1.03)	0.087
Diabetes	0.61 (0.50–0.74)	<0.001	0.73 (0.59–0.91)	0.006
Hyperlipidemia	0.75 (0.62–0.90)	0.002	0.86 (0.70–1.06)	0.15
Smoking	1.48 (1.23–1.77)	<0.001	1.48 (1.16–1.89)	0.002
Stroke history	0.67 (0.52–0.86)	0.002	0.97 (0.73–1.28)	0.82
Atrial fibrillation	0.34 (0.26–0.45)	<0.001	0.51 (0.38–0.70)	<0.001
Initial NIHSS score, per 1 point	0.98 (0.96–0.99)	0.004	0.99 (0.98–1.01)	0.51
Cryptogenic stroke	4.32 (3.35–5.57)	<0.001	3.66 (2.78–4.82)	<0.001

† ORs were adjusted for sex, age group (<50 or ≥50 years), BMI, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, smoking status, stroke history, atrial fibrillation, initial NIHSS score, and the presence of identified etiology of stroke (cryptogenic stroke or not).

aPL, antiphospholipid antibody; BMI, body mass index; CI, confidence interval; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; OR, odds ratio.

Table 3. Binary logistic regression analysis of factors associated with aPL positivity in patients with acute ischemic stroke

	Univariate analysis		Multivariate analysis†	
Factor	OR (95% CI)	*p* value	OR (95% CI)	*p* value
Male sex	0.70 (0.47–1.04)	0.079	0.69 (0.41–1.17)	0.17
Age <50 years	0.84 (0.54–1.32)	0.46	0.86 (0.52–1.43)	0.57
BMI, per 1 kg/m^2	1.02 (0.97–1.08)	0.46	1.02 (0.96–1.09)	0.45
Hypertension	1.43 (0.95–2.15)	0.084	1.20 (0.76–1.91)	0.43
Diabetes	1.05 (0.68–1.63)	0.83	0.95 (0.59–1.54)	0.84
Hyperlipidemia	1.59 (1.07–2.36)	0.021	1.54 (0.99–2.38)	0.053
Smoking	1.02 (0.69–1.50)	0.92	1.31 (0.78–2.18)	0.30
Stroke history	0.76 (0.41–1.40)	0.38	0.77 (0.40–1.48)	0.43
Atrial fibrillation	0.80 (0.40–1.58)	0.51	1.02 (0.48–2.14)	0.96
Initial NIHSS score, per 1 point	1.01 (0.98–1.05)	0.49	1.02 (0.98–1.06)	0.32
Cryptogenic stroke	3.81 (2.49–5.81)	<0.001	3.70 (2.38–5.76)	<0.001

† ORs were adjusted for sex, age group (<50 or ≥50 years), BMI, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, smoking status, stroke history, atrial fibrillation, initial NIHSS score, and the presence of identified etiology of stroke (cryptogenic stroke or not).

aPL, antiphospholipid antibody; BMI, body mass index; CI, confidence interval; NIHSS, the National Institutes of Health Stroke Scale; OR, odds ratio.

Table 4. Baseline parameters according to aPL positivity among patients tested for aPL

	aPL−negative (N=477)	aPL−positive (N=129)	*p* value
Sex, male	303 (63.5%)	71 (55.0%)	0.098
Age, years	60 [49; 72]	61 [50; 73]	0.74
BMI, kg/m^2	23.6 [21.4; 25.6]	23.9 [21.5; 25.8]	0.44
Hypertension	274 (57.4%)	85 (65.9%)	0.10
Diabetes	125 (26.2%)	35 (27.1%)	0.92
Hyperlipidemia	172 (36.1%)	61 (47.3%)	0.026
Smoking	227 (47.6%)	62 (48.1%)	>0.99
Stroke history	66 (13.8%)	14 (10.9%)	0.46
Atrial fibrillation	50 (10.5%)	11 (8.5%)	0.62
Initial NIHSS score	3 [1; 5]	3 [1; 7]	0.17
Cryptogenic stroke	80 (16.8%)	56 (43.4%)	<0.001

Data are expressed as No. (%) or median value [interquartile range].

aPL, antiphospholipid antibody; BMI, body mass index; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale.

Table 5. Baseline parameters according to aPL positivity among cryptogenic stroke patients tested for aPL

	aPL−negative (N=80)	aPL−positive (N=56)	*p* value
Sex, male	47 (58.8%)	27 (48.2%)	0.30
Age, years	61 [49; 71.5]	61 [48; 68]	0.72
BMI, kg/m^2	23.8 [21.3; 25.7]	23.3 [21.2; 25.6]	0.84
Hypertension	47 (58.8%)	39 (69.6%)	0.26
Diabetes	19 (23.8%)	12 (21.4%)	0.91
Hyperlipidemia	28 (35.0%)	25 (44.6%)	0.34
Smoking	40 (50.0%)	25 (44.6%)	0.66
Stroke history	8 (10.0%)	4 (7.1%)	0.76
Initial NIHSS score	2 [0.5; 6]	3 [1; 5.5]	0.30

Data are expressed as No. (%) or median value [interquartile range].

aPL, antiphospholipid antibody; BMI, body mass index; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale.

Table 6. Comparison of baseline characteristics, profiles associated with aPL tests, and recurrence of ischemic stroke between aPL−positive cryptogenic stroke patients aged <50 years and ≥50 years

	<50 years (N=16)	≥50 years (N=40)	*p* value
Sex, male	7 (43.8%)	20 (50.0%)	0.90
Age, years	42.5 [35; 46.5]	65 [58.5; 73.5]	<0.001
BMI, kg/m^2	25.6 [21.0; 27.5]	22.9 [21.2; 24.6]	0.087
Hypertension	9 (56.2%)	30 (75.0%)	0.21
Diabetes	2 (12.5%)	10 (25.0%)	0.48
Hyperlipidemia	5 (31.2%)	20 (50.0%)	0.33
Smoking	8 (50.0%)	17 (42.5%)	0.83
Stroke history	1 (6.2%)	3 (7.5%)	>0.99
Initial NIHSS score	3 [1; 7]	3 [1; 4.5]	0.86
Known APS	2 (12.5%)	2 (4.3%)	0.57
aPL antibody profile			
Positive for LA	10 (62.5%)	24 (60.0%)	>0.99
Positive for aCL	11 (68.8%)	21 (52.5%)	0.42
Positive for aβ2GPI	5 (31.2%)	9 (22.5%)	0.51
Positive for ≥2 aPL	6 (37.5%)	10 (25.0%)	0.51
Double positivity	2 (12.5%)	6 (15.0%)	>0.99
Triple positivity	4 (25.0%)	4 (10.0%)	0.21
aPL risk profile†			>0.99
Low risk	4 (25.0%)	9 (22.5%)	
Moderate−to−high risk	12 (75.0%)	31 (77.5%)	
Appropriate follow−up test‡	10 (62.5%)	17 (42.5%)	0.24
Definite APS	9 (90.0%)	12 (70.6%)	0.36
Ischemic stroke recurrence	2 (12.5%)	8 (20.0%)	0.71

Data are expressed as No. (%) or median value [interquartile range].

† Low risk profile, negative for LA, and low titer (20–40 U/mL) of aCL/aβ2GPI; moderate risk profile, negative for LA

and moderate-to-high titer (≥40 U/mL) of aCL/aβ2GPI; high risk profile, positive for LA and/or moderate-to-high titer of aCL/aβ2GPI.

‡ Follow-up aPL testing performed at least 12 weeks from the initial testing.

aβ2GPI, anti-β2-glycoprotein I antibody; aCL, anti-cardiolipin antibody; aPL, antiphospholipid antibody; APS, antiphospholipid syndrome; BMI, body mass index; LA, lupus anticoagulant; NIHSS, the National Institutes of Health Stroke Scale.

Table 7. Multivariate odds ratios for performing aPL testing and aPL positivity among patients with acute ischemic stroke, with exclusion of potential sources of false positive aPL results

	Performing aPL testing		aPL positivity	
	OR (95% CI)†	*p* value	OR (95% CI)†	*p* value
Male sex	0.84 (0.65−1.08)	0.17	0.69 (0.38−1.25)	0.22
Age <50 years	7.12 (5.30−9.57)	<0.001	0.96 (0.55−1.71)	0.90
BMI, per 1 kg/m^2	1.01 (0.98−1.04)	0.39	1.03 (0.96−1.11)	0.36
Hypertension	0.87 (0.70−1.09)	0.22	1.84 (1.06−3.19)	0.030
Diabetes	0.72 (0.57−0.90)	0.004	0.86 (0.50−1.50)	0.60
Hyperlipidemia	0.87 (0.70−1.07)	0.18	1.73 (1.06−2.84)	0.030
Smoking	1.50 (1.17−1.92)	0.002	1.47 (0.82−2.64)	0.20
Stroke history	0.96 (0.72−1.27)	0.76	0.62 (0.28−1.39)	0.25
Atrial fibrillation	0.51 (0.37−0.69)	<0.001	0.98 (0.40−2.40)	0.96
Initial NIHSS score, per 1 point	0.99 (0.97−1.01)	0.36	1.00 (0.95−1.05)	0.92
Cryptogenic stroke	3.74 (2.83−4.94)	<0.001	5.06 (3.11−8.23)	<0.001

† ORs were adjusted for sex, age group (<50 or ≥50 years), BMI, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, smoking status, stroke history, atrial fibrillation, initial NIHSS score, and the presence of identified etiology of stroke (cryptogenic stroke or not).

aPL, antiphospholipid antibody; BMI, body mass index; CI, confidence interval; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; OR, odds ratio.

Table 8. Multivariate odds ratios for performing aPL testing and aPL positivity among patients with cryptogenic stroke, with exclusion of potential sources of false positive aPL results

	Performing aPL testing		aPL positivity	
	OR (95% CI)†	*p* value	OR (95% CI)†	*p* value
Male sex	0.52 (0.28−0.98)	0.042	0.73 (0.31−1.74)	0.48
Age <50 years	6.87 (2.81−16.77)	<0.001	1.27 (0.53−3.05)	0.59
BMI, per 1 kg/m^2	1.03 (0.95−1.12)	0.46	1.01 (0.90−1.12)	0.92
Hypertension	1.45 (0.81−2.62)	0.21	1.72 (0.72−4.12)	0.23
Diabetes	0.62 (0.35−1.13)	0.12	0.71 (0.28−1.77)	0.46
Hyperlipidemia	0.68 (0.39−1.18)	0.17	1.36 (0.59−3.14)	0.47
Smoking	1.80 (0.97−3.35)	0.061	0.96 (0.40−2.29)	0.93
Stroke history	0.73 (0.31−1.73)	0.48	0.43 (0.10−1.82)	0.25
Initial NIHSS score, per 1 point	1.00 (0.95−1.04)	0.90	1.00 (0.93−1.07)	0.89

† ORs were adjusted for sex, age group (<50 or ≥50 years), BMI, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, smoking status, stroke history, and initial NIHSS score.

aPL, antiphospholipid antibody; BMI, body mass index; CI, confidence interval; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; OR, odds ratio.

Table 9. Clinical and laboratory characteristics of aPL− and AF−stroke patients

	aPL−stroke (n=56)	AF−stroke (n=333)	*p* value
Age, years	61 [48; 68]	76 [68; 81]	<0.001
Sex, male	27 (48.2)	189 (56.8)	0.30
Body mass index, kg/m^2	23.7 ± 3.5	23.3±3.4	0.52
Hypertension	39 (69.6)	239 (71.8)	0.87
Diabetes	12 (21.4)	111 (33.3)	0.11
Hyperlipidemia	25 (44.6)	131 (39.3)	0.55
Previous stroke	4 (7.1)	66 (19.8)	0.036
Ever smoker	25 (44.6)	93 (27.9)	0.018
Previous medication			
Antiplatelet	11 (19.6)	132 (39.8)	0.006
Anticoagulant	3 (5.4)	65 (19.5)	0.017
Neurologic status			
Initial NIHSS score	3 [1; 5.5]	5 [2; 14]	0.003
Discharge NIHSS score	1 [0; 4]	2 [1; 8]	0.015
Discharge mRS	1 [1; 2]	2 [1; 4]	0.003
Intravenous thrombolysis	3 (5.5)	52 (15.6)	0.067
Endovascular treatment	3 (5.5)	63 (18.9)	0.021
White blood cells, ×10^9/L	8.425 [6.040; 10.875]	7.480 [6.250; 9.410]	0.22
Hematocrit, %	40.6 [36.4; 45.0]	40.0 [35.9; 44.4]	0.50
Platelets, ×10^9/L	234 [195.5; 268.5]	201 [167; 233]	<0.001
Creatinine, mg/dL	0.86 [0.70; 0.99]	0.90 [0.74; 1.12]	0.061
Fasting glucose, mg/dL	97.5 [85; 106]	100 [87; 124]	0.034
LDL cholesterol, mg/dL	118 [87.5; 152]	96.5 [71; 125]	0.002
PT−INR	0.97 [0.94; 1.01]	1.03 [0.97; 1.11]	<0.001
Fibrinogen, mg/dL	334 [293; 384]	320 [280; 372]	0.20
hsCRP, mg/dL	0.15 [0.10; 0.56]	0.23 [0.08; 0.81]	0.38
LVIDd, cm	4.7 [4.5; 5.0]	4.7 [4.4; 5.0]	0.44
LVIDs, cm	2.9 [2.7; 3.1]	3.0 [2.7; 3.2]	0.72
IVSd, cm	0.9 [0.8; 1.0]	1.0 [0.9; 1.1]	0.040
LVPWd, cm	0.9 [0.9; 1.0]	1.0 [0.9; 1.0]	0.14
LV mass index, g/m^2	89.0 [77.6; 106.2]	93.4 [78.6; 109.0]	0.35
LV ejection fraction, %	61 [57.5; 65]	60 [56; 64]	0.18
Left atrial size, mm	39 [35; 43]	49 [43; 53]	<0.001

Subclinical valve lesion	8 (14.3)	67 (20.1)	0.40

Data are expressed as No. (%), mean ± standard deviation, or median value [interquartile range].

AF-stroke, atrial fibrillation-related stroke; aPL-stroke, antiphospholipid antibody-related stroke; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; IVSd, interventricular septal thickness at end-diastole; LDL, low-density lipoprotein; LV, left ventricular; LVIDd, LV internal diameter at end-diastole; LVIDs, LV internal diameter at end-systole; LVPWd, LV posterior wall thickness at end-diastole; mRS, modified Rankin Scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; PT-INR, prothrombin time-international normalized ratio.

Table 10. Univariate and multivariate binary logistic regression of the neuroimaging parameters in aPL−stroke

	Univariate	Multivariate	
		Model I†	Model II‡
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Largest lesion size ≤15 mm	5.17 (2.84–9.41)	4.83 (2.39–9.76)	5.07 (2.37–10.85)
Smaller infarct volume§	1.27 (1.15–1.40)	1.26 (1.12–1.42)	1.28 (1.12–1.45)
Absence of relevant artery occlusion	5.54 (2.71–11.36)	7.43 (3.09–17.85)	6.93 (2.78–17.27)

† Adjusted for sex and age.

‡ Adjusted for sex, age, body mass index, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, history of previous stroke, and smoking.

§ OR per 2−fold decrease in total DWI lesion volume

aPL−stroke, antiphospholipid antibody−related stroke; CI, confidence interval; DWI, diffusion−weighted imaging; OR, odds ratio.

Table 11. Baseline clinical characteristics of the APS−stroke, aPL−stroke, and AF−stroke groups

	APS−stroke (n=21)	aPL−stroke (n=56)	AF−stroke (n=333)	*p*1	*p*2
Age, years	56 [45; 64]	61 [48; 68]	76 [68; 81]	0.14	<0.001
Sex, male	9 (42.9)	27 (48.2)	189 (56.8)	0.87	0.31
Body mass index, kg/m^2	23.4±3.4	23.7±3.5	23.3±3.4	0.74	0.98
Hypertension	13 (61.9)	39 (69.6)	239 (71.8)	0.71	0.47
Diabetes	4 (19.0)	12 (21.4)	111 (33.3)	>0.99	0.27
Hyperlipidemia	8 (38.1)	25 (44.6)	131 (39.3)	0.80	>0.99
Previous stroke	1 (4.8)	4 (7.1)	66 (19.8)	>0.99	0.15
Ever smoker	11 (52.4)	25 (44.6)	93 (27.9)	0.73	0.032
Previous medication					
Antiplatelet	4 (19.0)	11 (19.6)	132 (39.8)	>0.99	0.097
Anticoagulant	1 (4.8)	3 (5.4)	65 (19.5)	>0.99	0.14
Neurologic status					
Initial NIHSS score	2 [1; 4]	3 [1; 5.5]	5 [2; 14]	0.40	0.005
Discharge NIHSS score	2 [0; 3]	1 [0; 4]	2 [1; 8]	0.73	0.047
Discharge mRS	1 [0; 2]	1 [1; 2]	2 [1; 4]	0.38	0.005
Intravenous thrombolysis	0 (0.0)	3 (5.4)	52 (15.6)	0.56	0.054
Endovascular treatment	0 (0.0)	3 (5.4)	63 (18.9)	0.56	0.033
White blood cells, ×10^9/L	7.690 [6.090; 9.270]	8.425 [6.040; 10.875]	7.480 [6.250; 9.410]	0.48	0.93
Hematocrit, %	40.5 [34.9; 45.1]	40.6 [36.4; 45.0]	40.0 [35.9; 44.4]	0.94	0.74

Platelets, $\times 10^9$/L	234 [207; 276]	234 [195.5; 268.5]	201 [167; 233]	0.75	0.007
Creatinine, mg/dL	0.82 [0.70; 0.99]	0.86 [0.70; 0.99]	0.90 [0.74; 1.12]	0.95	0.22
Fasting glucose, mg/dL	99 [90; 111]	97.5 [85; 106]	100 [87; 124]	0.44	0.60
LDL cholesterol, mg/dL	118 [100; 139]	118 [87.5; 152]	96.5 [71; 125]	>0.99	0.030
PT−INR	0.98 [0.92; 1.01]	0.97 [0.94; 1.01]	1.03 [0.97; 1.11]	0.84	0.007
Fibrinogen, mg/dL	331 [262; 378]	334 [293; 384]	320 [280; 372]	0.35	0.75
hsCRP, mg/dL	0.14 [0.08; 0.47]	0.15 [0.10; 0.56]	0.23 [0.08; 0.81]	0.52	0.23
LVIDd, cm	4.8 [4.6; 5.1]	4.7 [4.5; 5.0]	4.7 [4.4; 5.0]	0.20	0.069
LVIDs, cm	3.0 [2.9; 3.2]	2.9 [2.7; 3.1]	3.0 [2.7; 3.2]	0.26	0.37
IVSd, cm	0.9 [0.9; 1.0]	0.9 [0.8; 1.0]	1.0 [0.9; 1.1]	0.68	0.33
LVPWd, cm	0.9 [0.9; 1.0]	0.9 [0.9; 1.0]	1.0 [0.9; 1.0]	0.32	0.89
LV mass index, g/m^2	92.5 [86.2; 106.8]	89.0 [77.6; 106.2]	93.4 [78.6; 109.0]	0.37	0.73
LV ejection fraction, %	60.5 [57; 63]	61 [57.5; 65]	60 [56; 64]	0.45	0.92
Left atrial size, mm	37.5 [35; 43]	39 [35; 43]	49 [43; 53]	0.76	<0.001
Subclinical valve lesion	1 (4.8)	8 (14.3)	67 (20.1)	0.43	0.093

Data are expressed as No. (%), mean ± standard deviation, or median value [interquartile range].
*p*1, *p*−value between APS−stroke and aPL−stroke; *p*2, *p*−value between APS−stroke and AF−stroke.
AF−stroke, atrial fibrillation−related stroke; aPL−stroke, antiphospholipid antibody−related stroke; APS−stroke, antiphospholipid syndrome−related stroke; hsCRP, high−sensitivity C−reactive protein; IVSd, interventricular septal thickness at end−diastole; LDL, low−density lipoprotein; LV, left ventricular; LVIDd,

left ventricular internal diameter at end−diastole; LVIDs, left ventricular internal diameter at end−systole; LVPWd, left ventricular posterior wall thickness at end−diastole; mRS, modified Rankin Scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; PT−INR, prothrombin time−international normalized ratio.

Table 12. Imaging characteristics of the APS−stroke, aPL−stroke, and AF−stroke groups

	APS−stroke (n=21)	aPL−stroke (n=56)	AF−stroke (n=333)	*p*1	*p*2
DWI lesion pattern					
Single small lesion	6 (28.6)	17 (30.4)	25 (7.5)	>0.99	0.006
Small scattered lesions in single territory	4 (19.0)	8 (14.3)	44 (13.2)	0.73	0.51
Large territorial lesion	7 (33.3)	15 (26.8)	188 (56.5)	0.78	0.066
Multi−territory lesions	4 (19.0)	16 (28.6)	76 (22.8)	0.58	0.80
Relevant artery occlusion	3 (14.3)	10 (17.9)	182 (54.7)	>0.99	0.001
Intracranial branching vessels	2 (9.5)	3 (5.4)	73 (21.9)	0.61	0.27
Intracranial main vessels	1 (4.8)	6 (10.7)	96 (28.8)	0.67	0.032
Extracranial large vessels	0 (0.0)	1 (1.8)	13 (3.9)	>0.99	>0.99
Total DWI lesion volume, mL	1.6 [0.5; 9.5]	1.6 [0.5; 9.4]	11.3 [2.8; 33.1]	0.89	0.003

Data are expressed as No. (%) or median value [interquartile range].

*p*1, *p*−value between APS−stroke and aPL−stroke; *p*2, *p*−value between APS−stroke and AF−stroke.

AF−stroke, atrial fibrillation−related stroke; aPL−stroke, antiphospholipid antibody−related stroke; APS−stroke, antiphospholipid syndrome−related stroke; DWI, diffusion−weighted imaging.

Table 13. Baseline characteristics according to secondary preventive antithrombotic drug category for aPL-related stroke

	Warfarin (n=35)	SAPT (n=92)	DAPT (n=179)	DOAC (n=35)	*p* value
Age	52 [42; 58.5]	55.5 [41; 63]	59 [47.5; 67.5]	68 [50.5; 74]	0.002
Male sex	17 (48.6%)	45 (48.9%)	113 (63.1%)	21 (60.0%)	0.097
Hypertension	17 (48.6%)	52 (56.5%)	109 (60.9%)	16 (45.7%)	0.27
Diabetes	3 (8.6%)	18 (19.6%)	42 (23.5%)	12 (34.3%)	0.063
Hyperlipidemia	16 (45.7%)	59 (64.1%)	133 (74.3%)	20 (57.1%)	0.004
Smoking status					
Nonsmoker	22 (62.9%)	64 (69.6%)	99 (55.3%)	20 (57.1%)	
Ex-smoker	2 (5.7%)	10 (10.9%)	21 (11.7%)	8 (22.9%)	
Current smoker	11 (31.4%)	18 (19.6%)	59 (33.3%)	7 (20.0%)	
Active cancer	2 (5.7%)	5 (5.4%)	6 (3.4%)	3 (8.6%)	0.43
Past arterial thrombosis	8 (22.9%)	11 (12.0%)	31 (17.3%)	6 (17.1%)	0.47
Past venous thrombosis	7 (20.0%)	3 (3.3%)	1 (0.6%)	8 (22.9%)	<0.001
aPL positivity					0.007
Single positivity	21 (60.0%)	77 (83.7%)	141 (78.8%)	22 (62.9%)	
Double positivity	9 (25.7%)	13 (14.1%)	33 (18.4%)	9 (25.7%)	
Triple positivity	5 (14.3%)	2 (2.2%)	5 (2.8%)	4 (11.4%)	
Lupus anticoagulant	22 (62.9%)	47 (51.1%)	81 (45.3%)	28 (80.0%)	0.001

aCL IgG	17 (48.6%)	40 (43.5%)	88 (49.2%)	13 (37.1%)	0.54
aCL IgG titer	40.1 [27.2; 71.9]	37.8 [25.8; 49.5]	35.5 [25.2; 49.9]	43.1 [32.0; 79.8]	0.52
aCL IgM	9 (25.7%)	8 (8.7%)	30 (16.8%)	4 (11.4%)	0.078
aCL IgM titer	30.4 [29.5; 33.9]	30.4 [28.5; 41.9]	25.0 [22.7; 38.4]	71.0 [26.6; 114.9]	0.25
aβ2GPI IgG	8 (22.9%)	13 (14.1%)	22 (12.3%)	7 (20.0%)	0.32
aβ2GPI IgG titer	111.1 [40.1; 381.9]	38.1 [24.6; 103.0]	34.7 [26.4; 133.1]	206.9 [27.3; 341.9]	0.45
aβ2GPI IgM	2 (5.7%)	5 (5.4%)	8 (4.5%)	3 (8.6%)	0.70
aβ2GPI IgM titer	113.8 ± 114.5	62.4 ± 38.3	56.4 ± 40.4	75.9 ± 44.4	0.53
aPL risk profile †					0.001
Low/moderate risk	13 (37.1%)	45 (48.9%)	98 (54.7%)	7 (20.0%)	
High risk	22 (62.9%)	47 (51.1%)	81 (45.3%)	28 (80.0%)	
Definite APS	12 (34.3%)	19 (20.7%)	43 (24.0%)	16 (45.7%)	0.019

Data are expressed as No. (%), mean ± standard deviation, or median value [interquartile range].

† Low risk profile, negative for lupus anticoagulant, and low titer (20–40 U/mL) of aCL/aβ2GPI; moderate risk profile, negative for lupus anticoagulant and moderate−to−high titer (≥40 U/mL) of aCL/aβ2GPI; high risk profile, positive for lupus anticoagulant and/or moderate−to−high titer of aCL/aβ2GPI.

aβ2GPI, anti−β2−glycoprotein I antibody; aCL, anti−cardiolipin antibody; aPL, antiphospholipid antibody; APS, antiphospholipid syndrome; DAPT, dual antiplatelet therapy; DOAC, direct oral anticoagulant; SAPT, single antiplatelet therapy.

Table 14. Baseline characteristics according to dichotomized secondary preventive antithrombotic drug category for aPL-related stroke

	Anticoagulant (n=70)	Antiplatelet (n=271)	*p* value
Age	56.5 [47; 73]	58 [45.5; 67]	0.69
Male sex	38 (54.3%)	158 (58.3%)	0.64
Hypertension	33 (47.1%)	161 (59.4%)	0.087
Diabetes	15 (21.4%)	60 (22.1%)	>0.99
Hyperlipidemia	36 (51.4%)	192 (70.8%)	0.003
Smoking status			0.77
Nonsmoker	42 (60.0%)	163 (60.1%)	
Ex-smoker	10 (14.3%)	31 (11.4%)	
Current smoker	18 (25.7%)	77 (28.4%)	
Active cancer	5 (7.1%)	11 (4.1%)	0.34
Past arterial thrombosis	14 (20.0%)	42 (15.5%)	0.47
Past venous thrombosis	15 (21.4%)	4 (1.5%)	<0.001
aPL positivity			<0.001
Single positivity	43 (61.4%)	218 (80.4%)	
Double positivity	18 (25.7%)	46 (17.0%)	
Triple positivity	9 (12.9%)	7 (2.6%)	
Lupus anticoagulant	50 (71.4%)	128 (47.2%)	0.001
aCL IgG	30 (42.9%)	128 (47.2%)	0.60
aCL IgG titer	41.2 [27.2; 78.3]	36.0 [25.2; 49.6]	0.19
aCL IgM	13 (18.6%)	38 (14.0%)	0.45
aCL IgM titer	30.4 [28.1; 55.9]	27.9 [22.7; 38.4]	0.14
aβ2GPI IgG	15 (21.4%)	35 (12.9%)	0.11
aβ2GPI IgG titer	158.8 [34.1; 341.9]	36.2 [25.6; 112.5]	0.15
aβ2GPI IgM	5 (7.1%)	13 (4.8%)	0.39
aβ2GPI IgM titer	91.1 ± 68.5	58.7 ± 38.1	0.21
aPL risk profile †			0.001
Low/moderate risk	20 (28.6%)	143 (52.8%)	

High risk	50 (71.4%)	128 (47.2%)	
Definite APS	28 (40.0%)	62 (22.9%)	0.006

Data are expressed as No. (%), mean ± standard deviation, or median value [interquartile range].

† Low risk profile, negative for lupus anticoagulant, and low titer (20–40 U/mL) of aCL/aβ2GPI; moderate risk profile, negative for lupus anticoagulant and moderate-to-high titer (≥40 U/mL) of aCL/aβ2GPI; high risk profile, positive for lupus anticoagulant and/or moderate-to-high titer of aCL/aβ2GPI.

aβ2GPI, anti-β2-glycoprotein I antibody; aCL, anti-cardiolipin antibody; aPL, antiphospholipid antibody; APS, antiphospholipid syndrome.

Table 15. Bivariate analysis for composite outcome event occurrence

	No event (n=282)	Composite outcome event (n=59)	*p* value
Age	57 [44; 67]	61 [52; 73.5]	0.035
Male sex	169 (59.9%)	27 (45.8%)	0.063
Hypertension	159 (56.4%)	35 (59.3%)	0.79
Diabetes	55 (19.5%)	20 (33.9%)	0.024
Hyperlipidemia	189 (67.0%)	39 (66.1%)	>0.99
Smoking status			0.99
Nonsmoker	169 (59.9%)	36 (61.0%)	
Ex−smoker	34 (12.1%)	7 (11.9%)	
Current smoker	79 (28.0%)	16 (27.1%)	
Active cancer	10 (3.5%)	6 (10.2%)	0.041
Past arterial thrombosis	41 (14.5%)	15 (25.4%)	0.063
Past venous thrombosis	14 (5.0%)	5 (8.5%)	0.34
aPL positivity			0.026
Single positivity	218 (77.3%)	43 (72.9%)	
Double positivity	55 (19.5%)	9 (15.3%)	
Triple positivity	9 (3.2%)	7 (11.9%)	
Lupus anticoagulant	141 (50.0%)	37 (62.7%)	0.10
aCL IgG	136 (48.2%)	22 (37.3%)	0.17
aCL IgM	39 (13.8%)	12 (20.3%)	0.28
aβ2GPI IgG	40 (14.2%)	10 (16.9%)	0.73
aβ2GPI IgM	14 (5.0%)	4 (6.8%)	0.53
aPL risk profile†			0.10
Low/moderate risk	141 (50.0%)	22 (37.3%)	
High risk	141 (50.0%)	37 (62.7%)	
Definite APS	73 (25.9%)	17 (28.8%)	0.76

Data are expressed as No. (%) or median value [interquartile range].

† Low risk profile, negative for lupus anticoagulant, and low titer (20–40 U/mL) of aCL/aβ2GPI; moderate risk profile, negative for lupus anticoagulant and moderate−to−high titer (≥40 U/mL) of aCL/aβ2GPI; high risk profile, positive for

lupus anticoagulant and/or moderate-to-high titer of aCL/aβ2GPI.

aβ2GPI, anti-β2-glycoprotein I antibody; aCL, anti-cardiolipin antibody; aPL, antiphospholipid antibody; APS, antiphospholipid syndrome.

Table 16. Hazard of clinical outcomes according to secondary preventive antithrombotic drug category for aPL-related stroke

	Warfarin	SAPT	DAPT	DOAC
Composite outcome	12/37 (32.4%)	21/168 (12.5%)	23/202 (11.4%)	3/35 (8.6%)
Follow-up duration, y	2.5 [1.0; 5.5]	3.2 [1.1; 6.0]	2.9 [1.3; 4.9]	2.2 [0.5; 3.3]
Unadjusted HR	1	0.37 (0.18-0.77)	0.40 (0.20-0.81)	0.57 (0.16-2.06)
Model 1†	1	0.36 (0.16-0.77)	0.37 (0.17-0.79)	0.47 (0.12-1.85)
Model 2‡	1	0.42 (0.16-1.07)	0.46 (0.19-1.14)	0.47 (0.12-1.80)
Recurrent vascular event	8/37 (21.6%)	18/173 (10.4%)	17/203 (8.4%)	1/35 (2.9%)
Follow-up duration, y	2.5 [1.0; 6.1]	3.3 [1.3; 6.1]	2.9 [1.3; 4.9]	2.3 [0.5; 3.3]
Unadjusted HR	1	0.47 (0.20-1.10)	0.45 (0.20-1.05)	0.28 (0.03-2.28)
Model 1†	1	0.44 (0.18-1.06)	0.40 (0.16-0.98)	0.22 (0.02-2.02)
Model 2‡	1	0.70 (0.22-2.16)	0.68 (0.22-2.08)	0.23 (0.03-1.88)
Major Bleeding	5/38 (13.2%)	4/168 (2.4%)	7/203 (3.4%)	2/36 (5.6%)
Follow-up duration, y	3.3 [1.9; 6.2]	3.5 [1.4; 6.3]	3.1 [1.4; 5.4]	2.3 [0.5; 3.6]
Unadjusted HR	1	0.20 (0.05-0.76)	0.34 (0.11-1.11)	1.10 (0.20-6.01)
Model 1†	1	0.20 (0.05-0.82)	0.35 (0.11-1.14)	1.01 (0.18-5.80)
Model 2‡	1	0.15 (0.03-0.75)	0.25 (0.07-0.87)	1.21 (0.15-10.15)

Data are expressed as No. (%), median value [interquartile range], or HR (95% CI).

† Adjusted for sex and age.

‡ Adjusted for sex, age, diabetes, active cancer, aPL positivity, and aPL risk profile.

aPL, antiphospholipid antibody; CI, confidence interval; DAPT, dual antiplatelet therapy; DOAC, direct oral anticoagulant; HR, hazard ratio; SAPT, single antiplatelet therapy.

Table 17. Hazard of clinical outcomes according to dichotomized secondary preventive antithrombotic drug category for aPL-related stroke

	Anticoagulant	Antiplatelet
Composite outcome	15/71 (21.1%)	44/291 (15.1%)
Follow-up duration, y	2.4 [0.5; 4.0]	2.9 [1.0; 4.9]
Unadjusted HR	1	0.44 (0.25-0.80)
Model 1†	1	0.44 (0.24-0.81)
Model 2‡	1	0.54 (0.25-1.17)
Recurrent vascular event	9/71 (12.7%)	35/294 (11.9%)
Follow-up duration, y	2.4 [0.7; 4.1]	2.9 [1.1; 4.9]
Unadjusted HR	1	0.59 (0.28-1.23)
Model 1†	1	0.58 (0.27-1.24)
Model 2‡	1	0.95 (0.36-2.51)
Major bleeding	7/73 (9.6%)	11/291 (3.8%)
Follow-up duration, y	2.6 [0.8; 4.7]	3.2 [1.1; 5.5]
Unadjusted HR	1	0.26 (0.10-0.67)
Model 1†	1	0.27 (0.11-0.71)
Model 2‡	1	0.19 (0.07-0.53)

Data are expressed as No. (%), median value [interquartile range], or HR (95% CI).

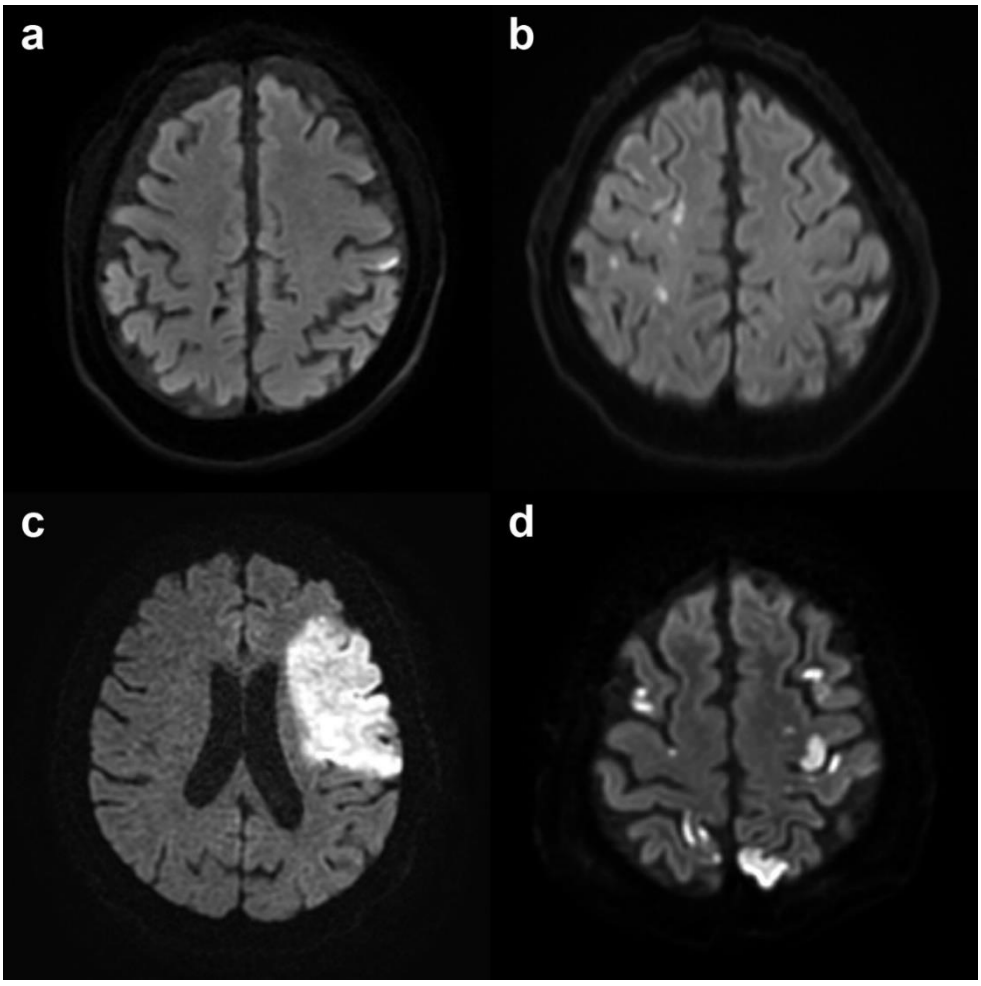
† Adjusted for sex and age.

‡ Adjusted for sex, age, diabetes, active cancer, aPL positivity, and aPL risk profile.

aPL, antiphospholipid antibody; CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

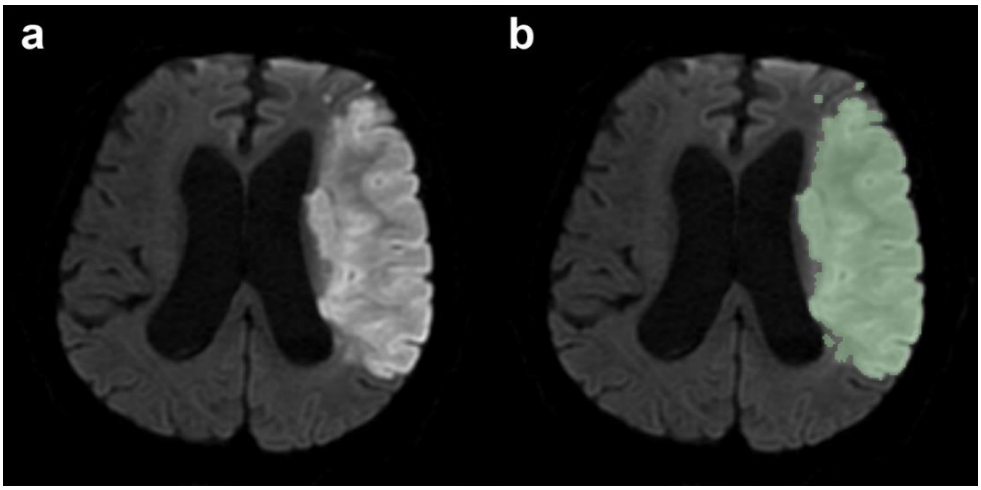
그림

Figure 1. Representative examples of the diffusion-weighted imaging lesion pattern



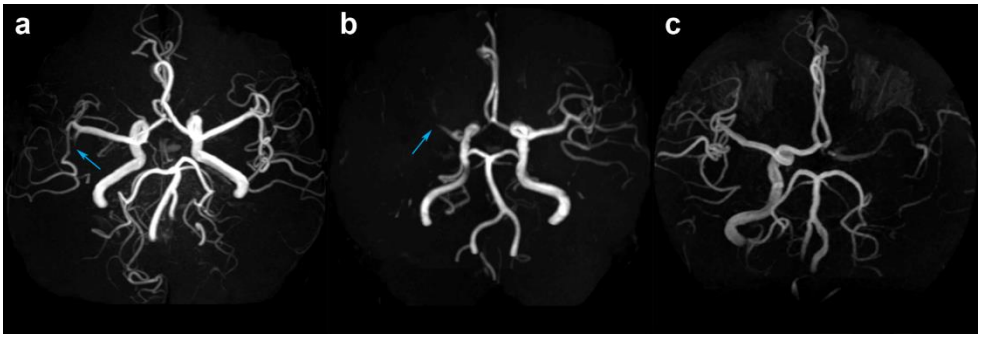
(a) Single small lesion, a solitary lesion ≤15 mm; (b) small scattered lesion in a single territory, multiple scattered lesions with the largest lesion size ≤15 mm; (c) large territorial lesion, lesion >15 mm involving a single vascular territory; and (d) multi-territory lesion, multiple lesions involving multiple vascular territories.

Figure 2. Representative example of semiautomated segmentation of infarcted areas on diffusion-weighted imaging



(a) The infarcted region shows a high signal intensity in the diffusion-weighted image of patients with left middle cerebral artery territory infarction. (b) The corresponding segmentation of the infarcted area for calculation of the infarct volume, based on a semiautomated method using 3D slicer software.

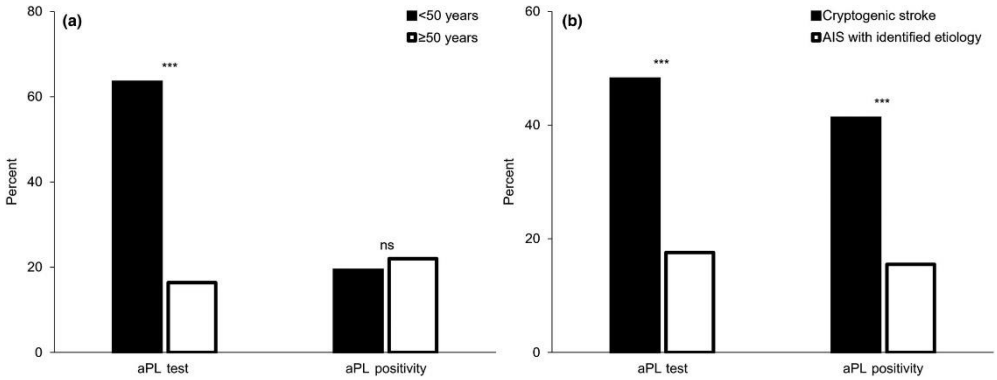
Figure 3. Representative examples of patterns of relevant artery occlusion



(a) Intracranial branch vessel occlusion, occlusion of the ACA, PCA, M2 or distal segments of the MCA, or SCA; (b) intracranial main vessel occlusion, occlusion of the distal ICA, M1 segment of the MCA, distal VA, or BA; and (c) extracranial large vessel occlusion, occlusion of the CCA, proximal ICA, or proximal VA.

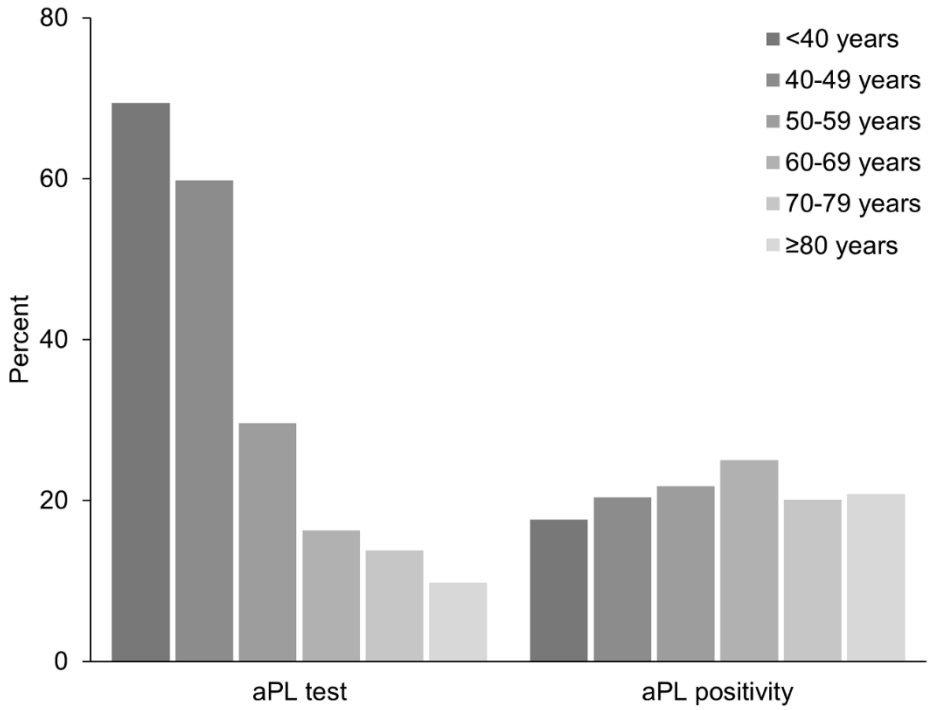
ACA, anterior cerebral artery; BA, basilar artery; CCA, common carotid artery; ICA, internal carotid artery; MCA, middle cerebral artery; PCA, posterior cerebral artery; SCA, superior cerebellar artery; VA, vertebral artery.

Figure 4. aPL testing rate/positivity according to age and the presence of identified etiology in patients with acute ischemic stroke



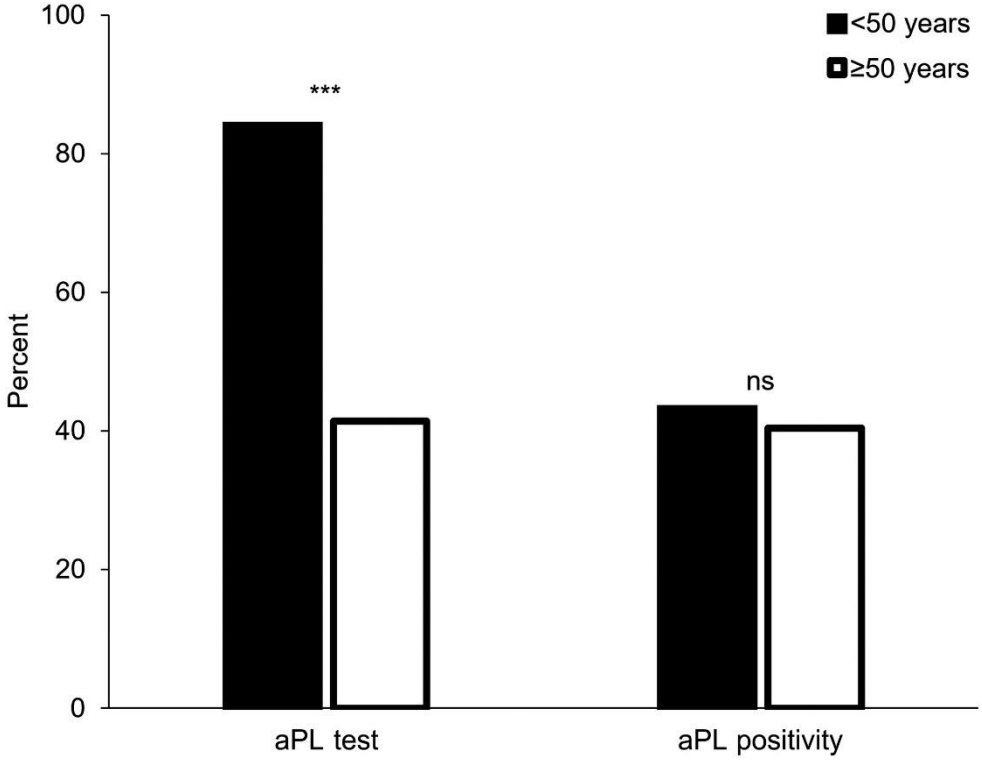
aPL testing rate and positivity according to (a) age group (<50 years and ≥50 years) and (b) presence of identified causes of stroke in patients with acute ischemic stroke.
*** p<0.001; ns, no significant difference; AIS, acute ischemic stroke; aPL, antiphospholipid antibody.

Figure 5. aPL testing rate/positivity according to age in patients with acute ischemic stroke



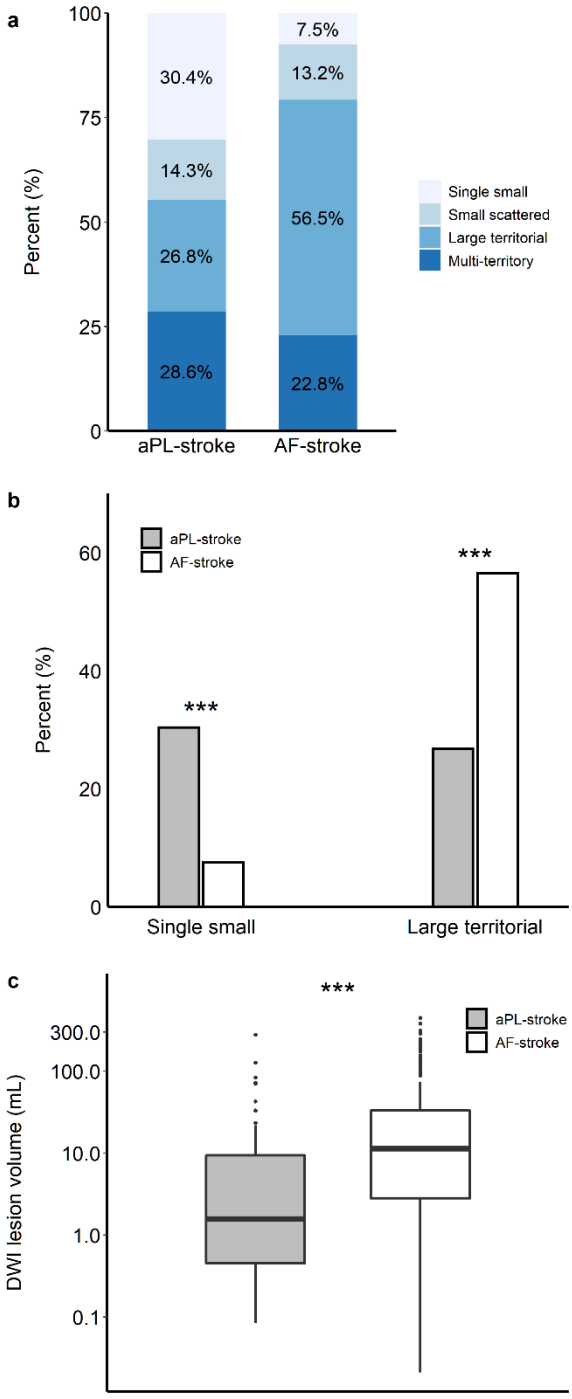
aPL testing rate and positivity by age group according to 10-year intervals in patients with acute ischemic stroke.
aPL, antiphospholipid antibody.

Figure 6. aPL testing rate/positivity according to age in patients with cryptogenic stroke



aPL testing rate and positivity according to age group (<50 years and ≥50 years) in cryptogenic stroke patients.
*** p<0.001; ns, no significant difference. aPL, antiphospholipid antibody.

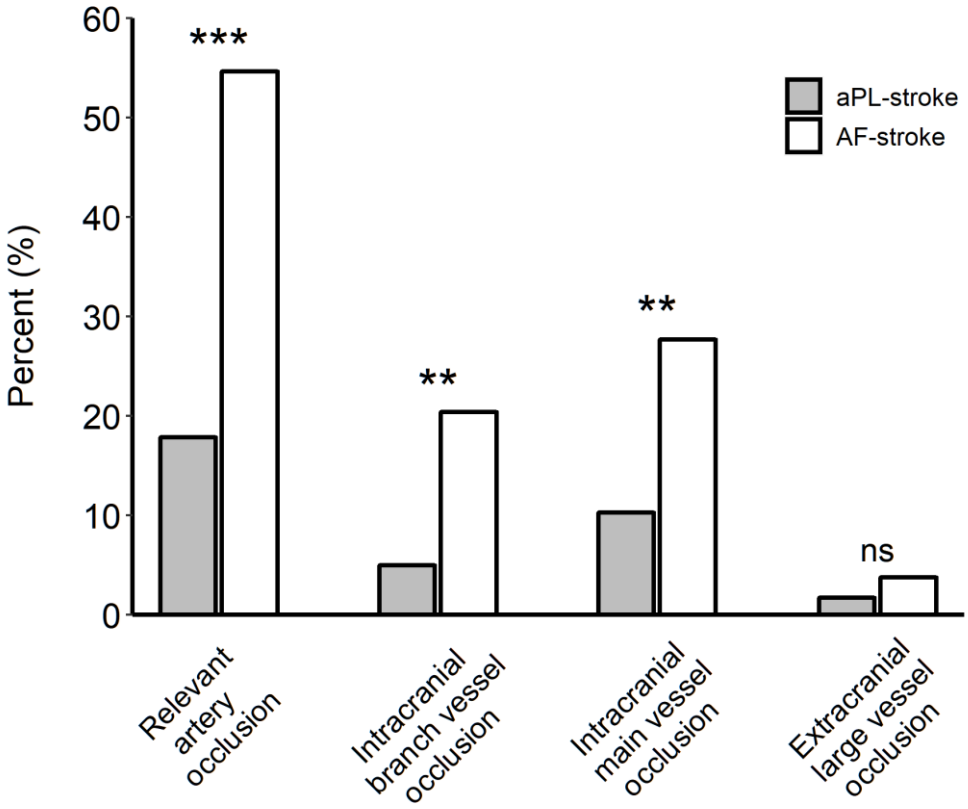
Figure 7. Neuroimaging features of aPL− and AF−stroke patients



(a) Lesion pattern based on the size and distribution of aPL− and AF−stroke patients. (b) Comparison of representative

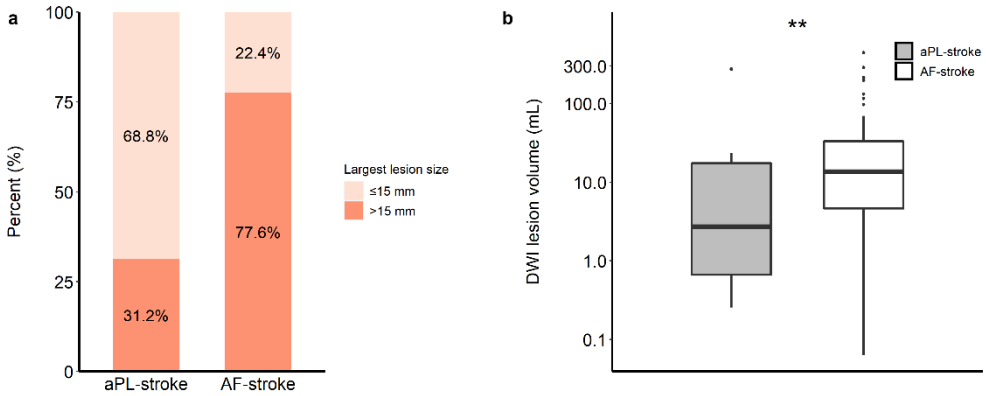
lesion patterns in aPL− and AF−stroke patients. (c) Total DWI lesion volumes of aPL− and AF−stroke patients. DWI lesion volume is presented on the y−axis as a log scale. *** $p<0.001$. AF−stroke, atrial fibrillation−related stroke; aPL−stroke, antiphospholipid antibody−related stroke; DWI, diffusion−weighted imaging.

Figure 8. Proportion of patients who experienced relevant artery occlusion among aPL− and AF−stroke patients



*** $p<0.001$; ** $p<0.01$; ns no significant difference. AF−stroke, atrial fibrillation−related stroke; aPL−stroke, antiphospholipid antibody−related stroke.

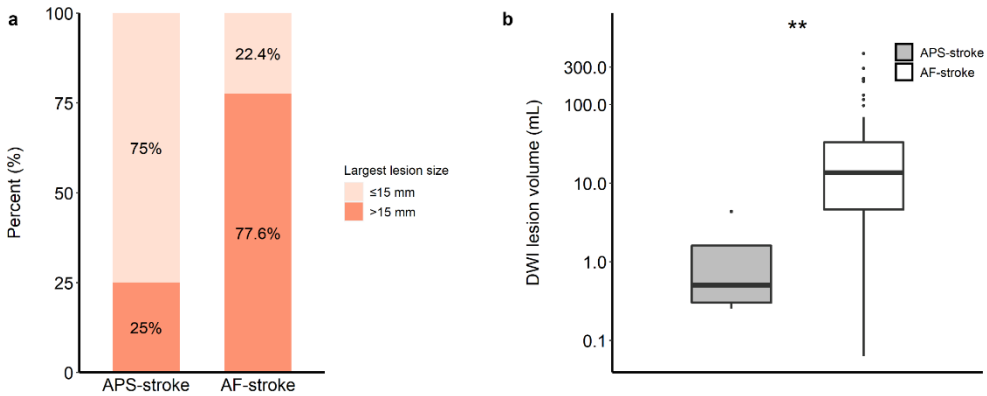
Figure 9. DWI lesion pattern and total lesion volume of aPL− and AF−stroke patients with a multi−territory lesion



(a) Lesion pattern based on the largest lesion size (≤15 mm or >15 mm) of aPL− and AF−stroke patients with multi−territory lesions. (b) Total DWI lesion volumes of aPL− and AF−stroke patients with multi−territory lesions. DWI lesion volume is presented on the y−axis as a log scale.

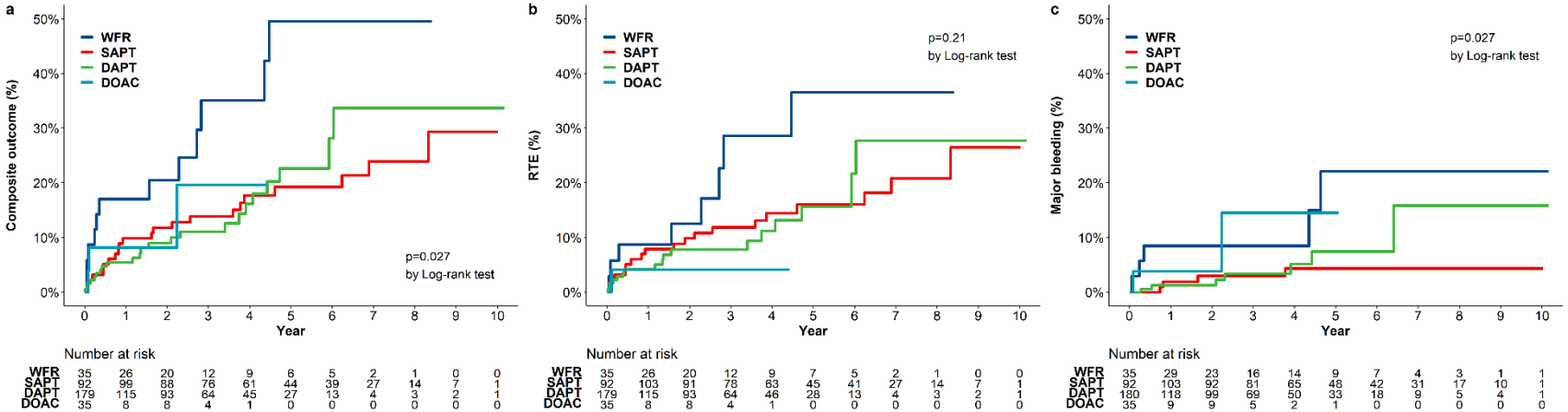
** $p<0.01$. AF−stroke, atrial fibrillation−related stroke; aPL−stroke, antiphospholipid antibody−related stroke; DWI, diffusion−weighted imaging.

Figure 10. DWI lesion pattern and total lesion volume of APS−stroke and AF−stroke patients with a multi−territory lesion



(a) Lesion pattern based on the largest lesion size (≤15 mm or >15 mm) of APS− and AF−stroke patients with multi−territory lesions. (b) Total DWI lesion volume of APS− and AF−stroke patients with multi−territory lesions. DWI lesion volume is presented on the y−axis as a log scale.
** $p<0.01$. AF−stroke, atrial fibrillation−related stroke; APS−stroke, antiphospholipid syndrome−related stroke; DWI, diffusion−weighted imaging.

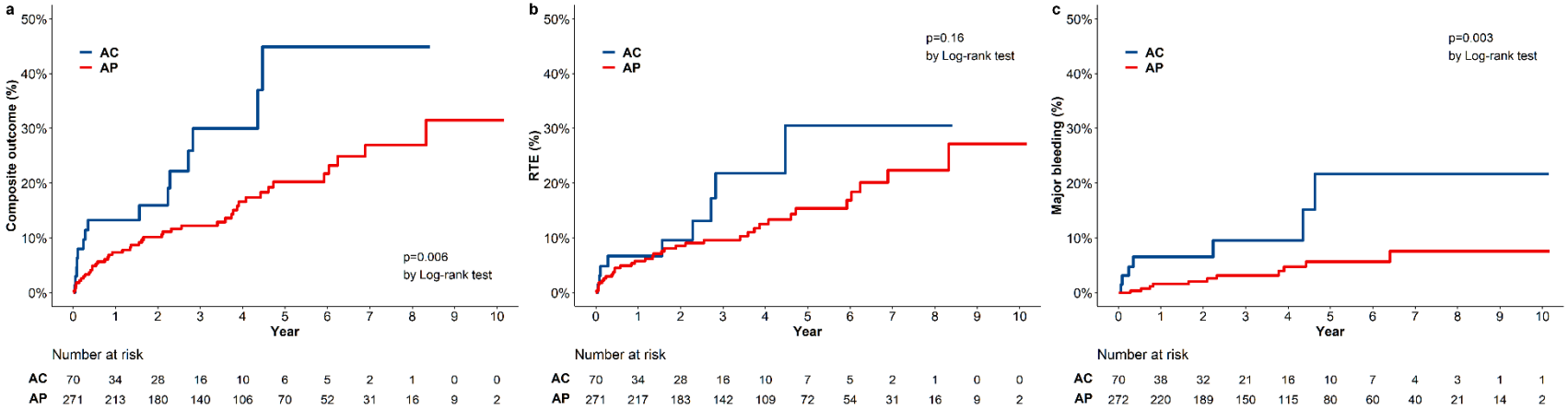
Figure 11. Cumulative incidence curve for clinical outcomes according to secondary preventive antithrombotic drug category for aPL−stroke



Cumulative incidences of (a) composite outcome, (b) recurrent vascular event, and (c) major bleeding. Log−rank tests were performed to determine whether the cumulative incidences were significantly different according to the secondary preventive treatment.

aPL−stroke, antiphospholipid antibody−related stroke; DAPT, dual antiplatelet therapy; DOAC, direct oral anticoagulant; RVE, recurrent vascular event; SAPT, single antiplatelet therapy; WFR, warfarin.

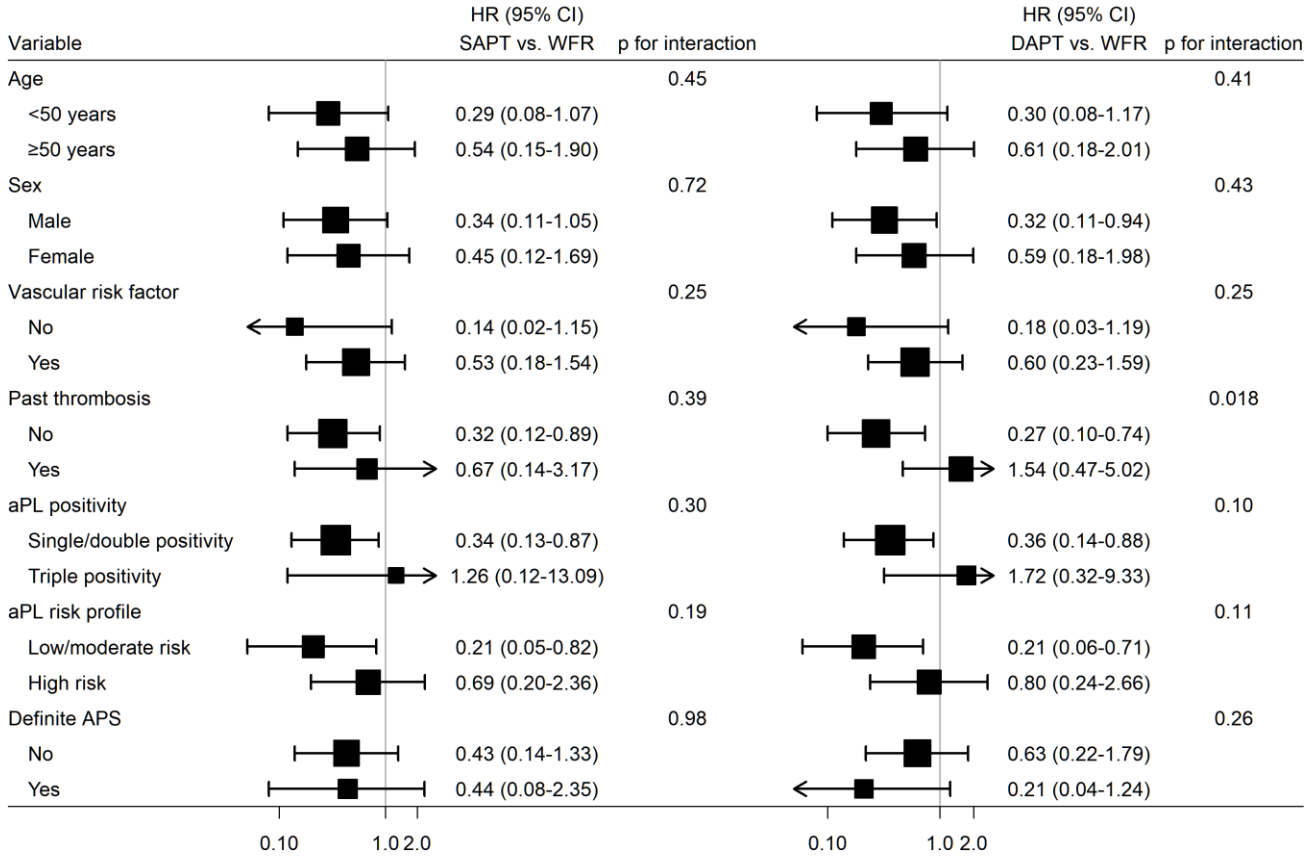
Figure 12. Cumulative incidence curve for clinical outcomes according to dichotomized secondary preventive antithrombotic drug category for aPL−stroke



Cumulative incidences of (a) composite outcome, (b) recurrent vascular event, and (c) major bleeding. Log−rank tests were performed to determine whether the cumulative incidences were significantly different according to the secondary preventive treatment.

aPL−stroke, antiphospholipid antibody−related stroke; AC, anticoagulant; AP, antiplatelet; RVE, recurrent vascular event.

Figure 13. Hazard of composite outcome stratified by clinical factors



HRs for composite outcome in each of the subgroups stratified by clinical factors. The HRs for SAPT and

DAPT compared with WFR were adjusted for variables of the model 2 in Table 16 and plotted on a log scale. The horizontal lines represent the 95% confidence intervals CIs. The probability values were computed for the multiplicative interaction terms in the adjusted Cox models.
aPL, antiphospholipid antibody; APS, antiphospholipid syndrome; CI, confidence interval; DAPT, dual antiplatelet therapy; HR, hazard ratio; SAPT, single antiplatelet therapy; WFR, warfarin.

Abstract

Antiphospholipid antibody-related stroke: current status, its recognition in real-world practice, clinical importance and characteristics, and optimal treatment strategy

Wookjin Yang
Graduate Program in Translational Research
College of Medicine
The Graduate School
Seoul National University

Background and objective

Antiphospholipid syndrome (APS) is a condition characterized by the presence of antiphospholipid antibodies (aPL), leading to thrombosis or recurrent miscarriages. Ischemic stroke is one of the most common clinical features of APS. However, despite its importance, APS and aPL testing in the field of stroke are undervalued. Clinical guidelines recommend warfarin as the standard treatment for aPL-related stroke, but the evidence is scarce. This study aims to evaluate the current status and clinical role of APS and aPL testing in real-world stroke practice, to describe the distinct neuroimaging characteristics of aPL-related stroke, and to explore the optimal secondary preventive strategy of

aPL-related stroke.

Methods

Using patients attended to Seoul National University Hospital, this study was conducted in three parts. First, we assessed the factors associated with performing aPL testing and with positive aPL test results in real-world practice. Second, we describe the neuroimaging features of aPL-related stroke compared with cardioembolic stroke. Finally, we evaluated the risk of clinical events, defined by the composite of recurrent thrombotic event and major bleeding, according to the type of secondary preventive treatment.

Results

Among 2,947 patients with acute ischemic stroke, aPL testing was performed in 606 patients (20.2%), and 129 (21.3%) of them was positive for aPL. Stroke physicians tended to perform aPL testing in younger patients aged <50 years or those with cryptogenic stroke, nevertheless, cryptogenic stroke was the only factor associated with aPL positivity (adjusted OR [95% CI], 3.70 [2.38-5.76]). Age and aPL positivity demonstrated no association. Stroke physicians preferred to perform aPL tests in younger patients even when treating patients with cryptogenic stroke, however, age was not associated with aPL positivity in patients with cryptogenic stroke as well. In comparison of 56 aPL-related strokes and 333 atrial fibrillation-related strokes, patterns of small lesion prevalence (adjusted OR [95% CI], 5.07 [2.37-10.85]), small infarct volume (adjusted OR for a 2-fold decrease [95% CI], 1.28 [1.12-1.45]), and absence of relevant artery occlusion (adjusted OR [95% CI],

6.93 [2.78–17.27]) were suggestive of aPL-related stroke. As a secondary preventive strategy for aPL-related stroke, single antiplatelet therapy (SAPT) and dual antiplatelet therapy (DAPT) had comparable net clinical benefit compared to warfarin (SAPT vs. warfarin, adjusted HR [95% CI], 0.42 [0.16-1.07]; DAPT vs. warfarin, 0.46 [0.19-1.14]). SAPT and DAPT were advantageous in terms of major bleeding (SAPT vs. warfarin, adjusted HR [95% CI], 0.15 [0.03-0.75]; DAPT vs. warfarin, 0.25 [0.07-0.87]).

Conclusions

APS and aPL testing are often overlooked in real-world stroke practice. However, it is vital to perform aPL tests regardless of age when treating patients with cryptogenic stroke, as aPL can be a potential hidden source of stroke. aPL-related stroke typically presents with mild neuroimaging features, and the evidence is insufficient to confidently recommend lifelong warfarin treatment for these patients with mild stroke. Instead, antiplatelet therapy may be a safe and effective alternative for secondary prevention of aPL-related stroke. Well-designed, prospective clinical trial is warranted to confirm this topic.

Keywords : Antiphospholipid syndrome, Ischemic stroke, Magnetic resonance imaging, Secondary prevention, Stroke
Student Number : 2021-39908