

뇌전증(발작)지속상태: 신경계 응급 질환



송 홍 기

한림대학교의료원 강동성심병원 신경과

Status Epilepticus: A Neurological Emergency

Hong Ki Song, MD, PhD

Department of Neurology, Institute of Epilepsy Research, Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University, Seoul, Korea

Status epilepticus (SE) is a medical emergency that should be ceased promptly because of the considerable risks of morbidity and mortality. Therefore, early recognition and intervention is crucial for favorable prognosis. Based on the urgency, recently SE is redefined by a continuous seizure that lasts 5 minutes or more, compared to 'classic' duration of over 30 minutes. This article deals updated and current management of SE, including choice of anticonvulsants or anesthetic agents on the stage of SE.

Key Words: Status epilepticus; Refractory; Anesthetics

뇌전증지속상태(SE)

발작은 일정시간 이상 지속하면 유병률과 사망률이 매우 높아지는 내과적 응급상황이다.

특히 전신발작이 30분 이상 지속하면 뇌의 자동조절 기능에 장애가 오면서 신경세포가 손상될 뿐 아니라 계속되는 근육과 심장 등의 과도한 활동으로 인해 전신대사의 항상성마저 깨어져 바로 사망에 이를 수 있고, 살아남더라도 지속적인 뇌저산소허혈증의 후유증으로 인한 심한 인지기능저하, 운동실조 등 심각한 장애를 남기게 된다. 뇌전증지속상태의 예후는 연령, 원인 질환, 치료 전 발작지속기간에 의해 좌우된다. 이 가운데 연령과 원인질환은 인위적인 조절이 불가능하고 후자인 지속기간만이 가능하므로 이를 단축시키는 데에 모든 역량이 집중되어야 한다.^{1,2}

뇌전증지속상태의 정의

30분 이상 지속적인 발작이 있거나 간헐적인 발작 사이

에 의식의 회복이 없는 경우로 정의된다. 그렇지만, 실제로 90% 이상 대부분의 발작은 4분 이내에 멈추고 반대로 발작이 5분 이상 지속되면 자연히 멈출 가능성이 적고 30분 이상 계속될 위험이 매우 높기 때문에 5분 이상 계속되는 경우도 뇌전증지속상태로 간주하고 적절한 처치를 바로 시작하는 것이 최근 추세이다.³

뇌전증지속상태의 종류

발작성(convulsive)과 비발작성(non-convulsive)으로 크게 나눈다. 발작성이 50% 정도를 차지한다. 비발작성에는 absence 지속상태와 복합부분발작지속상태(complex partial status)의 두 종류가 있다.¹

뇌전증지속상태의 진단

임상적으로는 발작성인 경우 전형적인 전신 혹은 신체 일부분의 강직간대성, 간대성, 강직성 발작을 목격하면 진단이 가능하다. 한편, 비발작성의 경우 동공의 크기가 시시각각 변하거나(hippus), 눈떨림(nystagmus)이나 주기적으로 정형적인 움직임이 관찰되면 비발작성 지속상태를 의심할 수 있으나 이들은 아주 드물게 관찰되고 실제 임상에서 진단이 쉽지 않기 때문에 의심이 가는 경우는 뇌파로 확인해

Hong Ki Song, MD

Department of Neurology, Institute of Epilepsy Research, Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University, Seoul, Korea

TEL: +82-2-2224-2206 FAX: +82-2-487-6530

E-mail: hksong@hallym.or.kr

야 한다.¹

거짓뇌전증지속상태도 있을 수 있기 때문에 고개를 빙빙 돌리거나 엉덩이, 허리를 들쭉거리는 등 비전형적인 발작을 보일 경우 병력과 뇌파 등을 통해 감별해야 한다. 이는 물론 진단을 위해 치료를 지체하는 우는 범하지 않도록 신중하게 행해져야 한다.¹

뇌전증지속상태의 원인질환

반 이상에서 뇌전증으로 진단받은 병력이 없었다. 성인에서는 뇌졸중, 저산소뇌증, 대사이상, 약물중독 혹은 금단현상(술)이 소아에서는 중추신경계 감염이 주요 원인이다. 뇌전증의 병력이 있는 경우에는 항경련제의 복용을 갑자기 중단한 경우도 적지 않다.¹

뇌전증지속상태의 단계

- Premonitory SE: 발작이 잦은 난치성 환자를 돌보는 보호자나 시설에서 이송을 기다리면서 또는 구급차 등을 이용한 이동 중에 일어나는 발작지속상태를 말한다.
- Early SE: 발작이 5분 이상 지속되어 응급 치료시작을 요하는 시기이다.
- Established SE: 발작이 30분 이상 지속되어 뇌손상과 사망의 위험이 높아지는 시기이다.
- Refractory SE (RSE): first-line 약물인 benzodiazepines 나 2nd line 약물인 phenytoin, fosphenytoin, Phenobarbital 등에 반응하지 않고 1-2시간 이상 발작이 계속되는 상태이다. 전체 지속상태의 30-45%를 차지하고 사망률이 ~50%에 달한다. 난치인 경우를 아래의 둘로 분류하기도 한다.⁴
- Refractory SE (RSE): 벤조디아제핀계 약물을 포함한 두 가지 적절한 항뇌전증약 적정량 투여에도 불구하고 발작이 재발 혹은 지속하는 경우
- Super-refractory SE (SRSE): 2011년 London-Insbruck Colloquium에서 소개된 용어로, 마취제를 투여한 후에도 24시간 이상 발작이 지속 혹은 재발하는 경우로 마취제 중단 후에 발작이 재발하는 경우도 포함한다.

뇌전증지속상태의 급성기 치료

치료의 목표는 가능한 빨리 임상 및 전기적 발작활동을

중단시키는 것이다. 따라서, 치료에 쓰이는 약물의 조건은 사용이 간편해야 하고, 작용시간이 빨라야 하며, 효과가 오래 지속되고, 심폐기능 등에 미치는 부작용이 적어야 한다.^{1,5-7} 이와 같은 특성상 현재 주로 사용되는 것은 전부 주사제이다. 약물과 그 주요 기전은 다음과 같다.

- Benzodiazepines: GABA_A수용체 작용제(agonist)
- Phenytoin: Na⁺통로차단제
- Valproate: Na⁺, Ca²⁺통로차단제
- Midazolam: imidazobenzodiazepines
- Barbiturates (PB, pentobarbital, thiopental): GABA_A수용체 작용제
- Propofol: GABA_A수용체 작용제, 다른 결합 부위
- Ketamine: NMDA 대항제(antagonist)

지속상태의 단계에 따른 치료

1. First line of treatment (benzodiazepines)

미다졸람 근육주사(10 mg), 로라제팜 정맥주사(4 mg)을 비교한 연구에서 기관삽관 비율, 안정성에는 차이가 없었으나 미다졸람 근육주사가 발작 조절에 더 효과적이었다는 보고가 있다. 정맥 라인을 잡고 약물을 투여하는데 까지 걸리는 시간이 원인으로 생각된다.⁸ 미다졸람이 투여 편의성 때문에 일차약으로 사용이 확대될 수 있다. Clonazepam을 주사하는 곳도 있으나 현재 우리나라에는 주사제가 유용하지 않다.

2. Second line of treatment (anticonvulsants)

페노바비탈은 이차에서 덜 쓰이는 추세이고 페니토인(혹은 포스페니토인), 벨프로에이트, 레벤티라세탐 혹은 라코사미드 주사를 사용한다.^{3,4} 벨프로에이트는 근간대성 전신 뇌전증지속상태에 더 효과적이라는 보고가 있으며, 의식수준을 떨어뜨리지 않고 호흡억제도 적다는 장점이 있다. 벨프로에이트가 유럽에서는 가장 흔히 처방되고 있다고 한다.⁹ Fosphenytoin은 페니토인에 비해 주입속도가 더 빨라도 안전하며 내성이 좋다는 장점이 있으나 가격이 비싸다.

3. Third and additional lines of treatment (general anesthetics)

처치는 뇌파 지속감시와 함께 인공호흡장치와 더불어 vasopressor agents와 같은 hemodynamic support가 가능한 집중치료실(중환자실)에서 이루어 져야 한다.

- Barbiturates (pentobarbital, 10-15 mg/kg, 0.5-1 mg/kg/hr; thiopental, 3-5 mg/kg, 3-5 mg/kg/hr)
성인이나 소아 모두에게 가장 강력하고 매우 효과적인 약물이다. 그러나 심장기능억제, 혈압강하, 호흡기능 회복이 더디고, 위장운동이 심하게 떨어지고, 이차감염의 위험이 높아진다는 단점이 있다.⁵⁻⁷
- Midazolam (0.2-2 mg/kg, 0.05-2 mg/kg/hr): Barbiturates 보다 부작용이 적다는 장점이 있으나 효과가 덜 강력하고, 반감기가 길고 tachyphylaxis, 금단발작이 있다는 단점이 있다.
- Propofol (1-2-10 mg/kg, 2-4 mg/kg/hr): 작용시간이 매우 빠르고 회복도 빠르며 약물상호작용이 없다는 장점이 있지만, 주사부위에 근육용해와 같은 부작용과 저혈압, 대사산증, 부정맥을 동반하는 propofol infusion syndrome, 금단발작이 단점이다. 바비튜레이트와 프로포폴 투여 시 발작 조절에 큰 차이가 없었고, 바비튜레이트 경우가 기관삽관 기간이 더 길었다.⁷ 성인에서만 현재 사용하고 있다.
- Ketamine (0.06-7.5 mg/kg/h): NMDA 대항제인 케타민이 기존 마취제가 실패한 RSE 혹은 SRSE의 조절에 효과적이라는 보고가 있다.^{10,11} 먼저 사용한 전신마취제가 조절에 실패하여 케타민을 사용했을 때 12%는 완전 조절되었고, 심혈관계 억제가 덜하다는 장점이 있으나 아직 연구 결과가 적어 효과와 안정성에 대한 연구가 좀 더 필요하다.

Second line 치료에서 잘 조절된 경우 혹은 인공호흡 등 위중한 처치의 개입을 줄이기 위해 levetiracetam이나 topiramate, lacosamide 주사 혹은 경구로 모든 유형의 SE에, 부분발작지속상태였던 경우는 gabapentin이나 pregabalin을 사용해 볼 수 있다.^{3,4}

그 외 저체온치료, 마그네슘, 피리독신, 면역치료, 케톤생성식이 등이 시도되고 있다.^{3,4}

References

1. Wyllie E. The treatment of epilepsy: principles and practice. Williams&Wilkins. Walker M. Status epilepticus: an evidence based guide. BMJ 2005;331 (7518):673-7.
2. Eriksson K, Metsaranta P, Huhtala H, Auvinen A, Kuusela AL, Koivikko M. Treatment delay and the risk of prolonged status epilepticus. Neurology 2005Oct25;65(8):1316-8.
3. Rossetti AO, Bleck TP. What's new in status epilepticus? Intensive Care Med 2014;14:3463-5.
4. Hocker S, Tatum WO, LaRoche S, Freeman WD. Refractory and super-refractory status epilepticus-an update. Curr Neurol Neurosci Rep 2014;14:452-61.
5. Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. Refractory status epilepticus: effect of treatment aggressiveness on prognosis. Arch Neurol 2005Nov;62(11):1698-702.
6. Kalviainen R, Eriksson K, Parviainen I. Refractory generalised convulsive status epilepticus: a guide to treatment. CNS Drugs 2005;19(9):759-68.
7. Rossetti AO, Milligan TA, Vulliemoz S, Michaelides C, Bertschi M, Lee JW. A randomized trial for the treatment of refractory status epilepticus. Neurocrit Care 2011;14:4-10.
8. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. N Eng J Med 2012;366:591-600.
9. Bleck T, Cock H, Chamberlain J, Cloyd J, Connor J, Elm J, et al. The established status epilepticus trial. Epilepsia 2013;54(Suppl 6):89-92.
10. Gaspard N, Foreman B, Judd LM, Brenton JN, Nathan BR, McCoy BM, et al. Intravenous ketamine for the treatment of refractory status epilepticus: a retrospective multicenter study. Epilepsia 2013;54:1498-1503.
11. Synowiec AS, Singh DS, Yenugadhati V, Valeriano JP, Schramke CJ, Kelly KM. Ketamine use in the treatment of refractory status epilepticus. Epilepsy Res 2013;105:183-8.