



선우준상¹, 김동욱²

¹순천향대학교 의과대학 신경과학교실

²건국대학교 의과대학 신경과학교실

Treatment of Status Epilepticus

Jun-Sang Sunwoo¹, Dong Wook Kim²

¹Department of Neurology, Soonchunhyang University School of Medicine, Seoul, Korea

²Department of Neurology, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

Status epilepticus is both a neurological and medical emergency, which often causes significant disability and may be fatal. This review article describes a practical approach to the evaluation and management of status epilepticus in adults. The diagnostic evaluation of status epilepticus is guided by the patient's history and should be broad, including a screen for toxins, electrolytes, structural abnormalities, and central nervous system infectious and inflammatory etiologies. For new-onset refractory status epilepticus, autoimmune or paraneoplastic encephalitis should be considered as possible etiologies during the diagnostic evaluation. Treatment of generalized convulsive status epilepticus is aimed at medically stabilizing the patient and aggressive antiepileptic drug therapy to achieve the timely termination of seizures. In adults with convulsive status epilepticus, intramuscular midazolam, intravenous lorazepam, intravenous diazepam and intravenous phenobarbital are established as efficacious as initial therapy. Compared to the first therapy, the second therapy is less effective and the third therapy is substantially less effective. For nonconvulsive status epilepticus, the main goal of treatment is to rapidly identify and terminate epileptic activity, but no consensus has been reached regarding the risk and benefit of anesthetics treatment for nonconvulsive status epilepticus. Considerable research is still needed to improve our understanding of the mechanisms, consequences, and therapy of status epilepticus.

Key Words: Status epilepticus, Nonconvulsive status epilepticus, Seizures, Antiepileptic drugs, Management

서론

뇌전증지속상태(status epilepticus)는 대표적인 신경학적 응급질환 중 하나로 빠르고 적절하게 치료되지 않으면 심각한 신경학적 손상을 유발할 뿐 아니라 환자의 사망을 초래할 수 있다.¹ 뇌전증지속상태를 30분 이상 지속되는 경련 발작 혹은 의식 회복 없이 반복되는 경련 발작으로 광범위하게 정의하면, 발생률은 매년 100,000명당 10 - 41명이며, 미국에

서 대략 125,000 - 195,000명의 환자가 매년 발생한다.²⁻⁶ 하지만 뇌전증지속상태의 발생률 데이터는 실제보다 적게 추산되었을 가능성이 있는데, 비경련성 뇌전증지속상태(non-convulsive status epilepticus)의 경우 뇌파를 확인하지 않으면 진단이 불가능하다. 그리고 최근 중환자실에서 의식이 저하된 환자를 대상으로 실시한 뇌파 연구는 비경련성 뇌전증지속상태가 비교적 흔하지만 과소평가되고 있다는 결과를 보였다.⁷⁻⁹ 즉, 비경련성 뇌전증지속상태에 대한 인지가 증가함에 따라서 전체적인 뇌전증지속상태의 발생률도 함께 상승하고 있다.^{10,11} 뇌전증지속상태의 전반적인 사망률은 약 20%에 달하는데,² 과거에 비해서 사망률 수치는 크게 변하지 않았다.^{10,11}

뇌전증지속상태의 원인은 크게 급성 및 만성 질환으로 분

Dong Wook Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Konkuk University School of Medicine,

120-1 Neungdong-ro, Gwangjin-gu, Seoul 05030, Korea

Tel: +82-2-2030-7562 Fax: +82-2-2030-7469

E-mail: drdongwkim@gmail.com

류할 수 있다. 급성 증상성 원인으로 뇌졸중, 대사 이상, 감염성 질환, 외상 등이 있으며 만성 질환에 비해서 더 흔한 원인이다. 만성 원인으로 항뇌전증약물 농도 저하, 알코올 남용, 뇌종양, 만성 뇌경색 병변 등이 있으며, 만성 원인과 관련된 뇌전증지속상태는 상대적으로 높은 사망률과 관련이 있다.^{3,6,12} 뇌전증지속상태에 따른 이차적인 신경학적 결손 및 사망률을 고려하면 이에 필요한 입원환자 의료비용만 미국에서 연간 \$4,000,000,000에 달한다.¹³

뇌전증지속상태의 정의

대부분의 경련 발작은 3분 이내에 저절로 중단되지만,¹⁴ 발작이 지속되면 점차 약물의 치료효과가 감소하고 저절로 중단될 확률이 감소한다.^{15,16} 과거에 뇌전증지속상태는 신경세포 손상에 대한 연구 결과를 바탕으로 30분 이상 지속되는 경련 발작으로 정의되었다.¹⁷ 하지만 최근에 International League Against Epilepsy (ILAE)에서 뇌전증지속상태에 대한 정의를 새롭게 제시하였고, 이는 두 가지 시간 포인트를 기준으로 뇌전증지속상태의 종류에 따라 다르게 적용된다.¹⁸ 첫

Table 1. Semiological classification of status epilepticus (SE)

(A) With prominent motor symptoms
A.1 Convulsive SE (CSE)
A.1.a. Generalized convulsive
A.1.b. Focal onset evolving into bilateral convulsive SE
A.1.c. Unknown whether focal or generalized
A.2 Myoclonic SE (prominent epileptic myoclonic jerks)
A.2.a. With coma
A.2.b. Without coma
A.3 Focal motor
A.3.a. Repeated focal motor seizures (Jacksonian)
A.3.b. Epilepsia partialis continua (EPC)
A.3.c. Adversive status
A.3.d. Oculoclonic status
A.3.e. Ictal paresis (i.e., focal inhibitory SE)
A.4 Tonic status
A.5 Hyperkinetic SE
(B) Without prominent motor symptoms (i.e., nonconvulsive SE, NCSE)
B.1 NCSE with coma (including so-called "subtle" SE)
B.2 NCSE without coma
B.2.a. Generalized
B.2.a.a Typical absence status
B.2.a.b Atypical absence status
B.2.a.c Myoclonic absence status
B.2.b. Focal
B.2.b.a Without impairment of consciousness (aura continua, with autonomic, sensory, visual, olfactory, gustatory, emotional/ psychic/experiential, or auditory symptoms)
B.2.b.b Aphasic status
B.2.b.c With impaired consciousness
B.2.c Unknown whether focal or generalized
B.2.c.a Autonomic SE

Table 2. Basic laboratory tests in status epilepticus

Blood	Cerebrospinal fluid
Antiepileptic drug levels	Cell count with differential
Arterial blood gas	Glucose
Acid-base disturbance	Protein
Glucose	Gram stain and bacterial culture
Lactic acid	Herpes simplex virus PCR*
Creatinine, Blood urea nitrogen	
Aspartate and alanine aminotransferase	
Ammonia	
Electrolyte panel	
Calcium, Magnesium, Phosphorus	
Alcohol level	
Drug screening panel	
Creatine kinase, Troponin	

PCR; polymerase chain reaction

*Other tests for infectious etiologies are indicated depending on the clinical situation.

Table 3. Etiologic evaluation of cryptogenic status epilepticus

Imaging study
Brain MRI
Chest and abdomen/pelvis CT
Ovarian or testicular ultrasound
Cerebrospinal fluid study
Cytology
Microbiologic serology, PCR, Gram stain and cultures
Herpes simplex virus types 1 and 2, varicella-zoster virus, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, human herpes virus 6, enterovirus, influenza, adenovirus, JC virus, measles, HIV, hepatitis C virus, West Nile virus, Japanese encephalitis virus, Mycoplasma pneumoniae, Mycobacterium tuberculosis, Chlamydia species, Bartonella henselae, cryptococcal antigen, syphilis (rapid plasma reagin), toxoplasmosis, malaria, Lyme
Oligoclonal bands, IgG index and synthesis
Anti-neuronal antibodies (autoimmune encephalitis panel)
NMDA receptor antibody, AMPA receptor antibody, GABA-B receptor antibody, VGKC antibody, ANNA-1, ANNA-2, ANNA-3, PCA-1, PCA-2, PCA-Tr, amphiphysin antibody, CRMP-5-IgG, AGNA-1, GAD65 antibody
Blood tests
Microbiologic serology, PCR, Gram stain and cultures
Nonparaneoplastic autoantibodies
ANA, double-stranded DNA, lupus anticoagulant, antiphospholipid, rheumatoid factor, SSA, SSB, ANCA, thyroid peroxidase, thyroglobulin, transglutaminase, antigliadin, endomysium
Anti-neuronal antibodies (autoimmune encephalitis panel)
Angiotensin-converting enzyme
Porphyrins
Heavy metals

PCR; polymerase chain reaction, MRI; magnetic resonance imaging, CT; computed tomography, HIV; human immunodeficiency virus, ANNA; antineuronal nuclear antibody, PCA; Purkinje cell antibody, GAD65; glutamic acid decarboxylase 65, SSA; Sjogren syndrome A, SSB; Sjogren syndrome B, ANCA; antineutrophil cytoplasmic antibody

Table 4. Anesthetic agents commonly used in refractory status epilepticus

Drug	Dose	Mechanism	Metabolism	Disadvantages
Midazolam	Loading: 0.2 mg/kg Infusion: 0.1 - 2 mg/kg/h	GABA potentiation	Hepatic; active metabolites excreted renally	Hypotension, tachyphylaxis, prolonged elimination half-life in obese patients
Propofol	Loading: 1 - 2 mg/kg Infusion: 2 - 12 mg/kg/h	GABA agonist, sodium channel blockade, NMDA inhibition, Ca-channel modulation	Hepatic	Hypotension, propofol infusion syndrome (more likely with prolonged use at high doses)
Pentobarbital	Loading: 5 - 15 mg/kg over 1hr Infusion: 0.5 - 5 mg/kg/h	GABA potentiation	Hepatic	Hypotension, ileus, immunosuppression (risk of infections), hepatotoxicity, metabolic acidosis due to propylene glycol toxicity
Ketamine	Loading: 1.5 - 4.5 mg/kg Infusion: 2.75 - 5 mg/kg/h	Glutamate and NMDA inhibition	Hepatic; active metabolites excreted renally	Hypotension may occur but is not common

번째 시간 포인트 T1은 항뇌전증 치료가 시작되어야 하는 시점을 시사하고, 두 번째 시간 포인트 T2는 지속되는 경련 발작이 장기적인 신경학적 합병증을 유발할 수 있는 시점을 의미한다. 이를 바탕으로 전신 경련성 뇌전증지속상태는 5분(T1) 이상 지속되면 약물치료가 시작되어야 하며, 30분(T2) 이상 지속되면 신경세포 손상, 신경계 연결성의 변화 및 기능적 결손과 같은 장기적인 합병증이 유발되는 것으로 정의할 수 있다. 반면 의식 소실이 동반되지 않는 부분성 뇌전증지속상태의 경우 T1이 10분으로 상대적으로 길며 신경 손상의 위험이 증가하는 T2는 60분 이상에 해당된다. 비경련성 뇌전증지속상태에서 시간 프레임에 대한 임상적 증거는 아직까지 불충분한 상태이며 추후 연구를 통해 새롭게 정의될 것이다.

뇌전증지속상태의 분류

2015년 ILAE에서 제시한 뇌전증지속상태의 분류는 다음 네 가지 축을 중심으로 이뤄진다: 증후학(semiology), 원인, 뇌파 소견, 환자의 나이. 이상적으로는 모든 환자는 위 네 가지 축을 기준으로 분류될 수 있겠으나, 현실적으로 처음 뇌전증지속상태가 발현한 시점에서 환자의 나이와 증후학에 대한 정보만이 평가 가능하며, 원인이나 뇌파 소견에 대한 정보는 확인하는데 시간이 소요된다. 하지만 뇌파 소견은 약제의 선택과 치료의 강도를 선택하는데 중요하기 때문에 가능한 빠른 시점에 뇌파를 확인하는 것이 필요하다. 그리고 비경련성 뇌전증지속상태는 진단에 뇌파가 필수적인 부분이다.¹⁹

또한, 뇌전증 발작의 임상양상 및 뇌파 소견은 시간에 따라서 변할 수 있기 때문에 반복적인 신경학적 검진과 뇌파 검사를 통해 그 변화를 확인해야 한다. 예를 들면, 뇌전증지속상태가 처음에는 전신 경련성으로 시작하여 수시간 이후에는 혼수를 동반한 비경련성 뇌전증지속상태로 변할 수 있는데, 이런 상태는 subtle status epilepticus라고 부른다. 뇌파 소견 역시 초기에 lateralized periodic discharges 형태로 나타나다가 이후에 bilateral synchronous pattern으로 변할 수 있다.

네 가지 축 중에서도 증후학(발작의 임상양상)은 뇌전증지속상태 분류의 핵심적인 부분이다. 증후학적 분류에 주된 두 가지 기준은 다음과 같다: 1) 뚜렷한 운동 증상 발생 여부, 2) 의식 저하의 정도. 뚜렷한 운동 현상이 나타나면서 동시에 의식이 저하된 경우를 경련성 뇌전증지속상태(convulsive status epilepticus, 동의어: tonic-clonic status epilepticus)라고 일컫는다. 이와 반대로 뚜렷한 운동 증상이 동반되지 않는 뇌전증지속상태를 비경련성 뇌전증지속상태(nonconvulsive status epilepticus)라고 한다. 나머지 증후학에 따른 뇌전증지속상태의 분류는 Table 1에 정리되어 있다.

뇌전증지속상태의 관리

초기 검사

뇌전증지속상태의 검사는 치료와 함께 행해져야 하며 일차적인 목표는 뇌전증지속상태를 유발하는 급성 뇌손상 혹은 대사 이상을 발견하고, 이차적인 신경 손상을 예방하며,

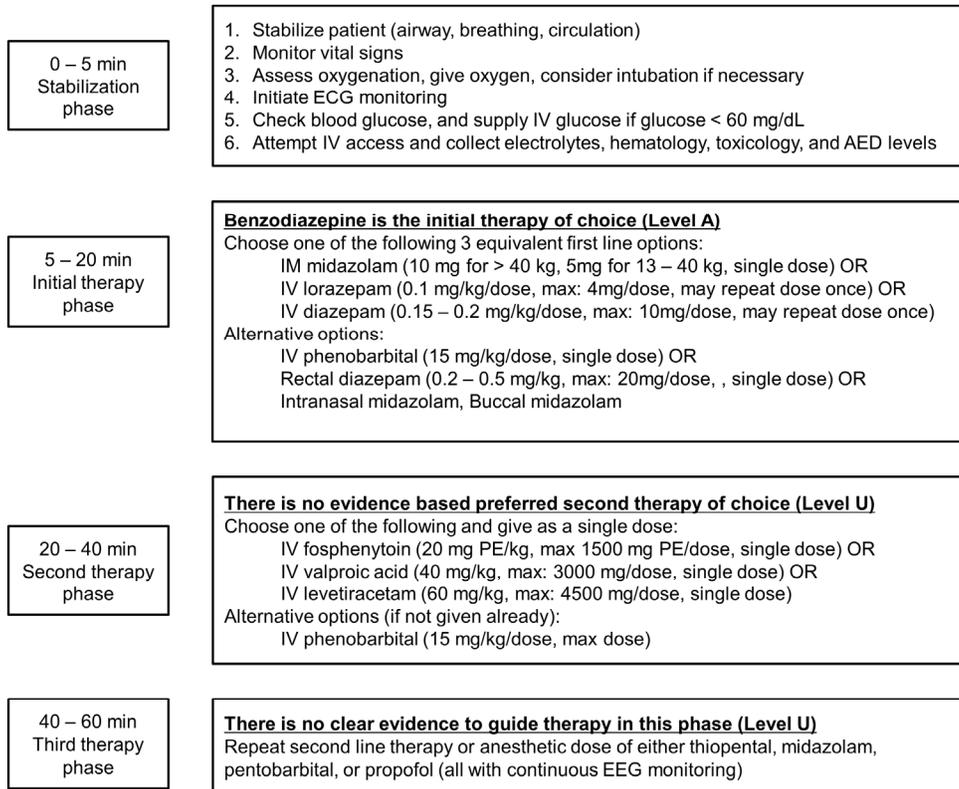


Figure 1. Treatment algorithm for convulsive status epilepticus.

추후 환자의 예후와 관련된 예측인자를 평가하는 것이다. 뇌전증지속상태 관리의 첫 번째는 다른 모든 응급질환과 마찬가지로 기도를 확보 및 적절한 환기를 유지하고 혈액역동학적 상태를 안정화시키는 것이다. 혈당 수치를 확인하고 저혈당의 경우 thiamine 투여 후에 포도당을 공급하여 혈당을 교정한다. 발열이 있는 경우 아세트아미노펜 투여 혹은 치료용 얼음주머니를 이용하여 조절한다. 저산소혈증, 저혈압, 저혈당, 발열 등은 각각 세포 기질 전달을 억제하고 대사 요구량을 증가시킴으로써 이차적인 신경세포의 손상을 유발한다.

뇌전증지속상태의 원인을 평가하기 위해서는 자세한 병력 청취, 신체 검진, 뇌 전산화 단층촬영 영상, 그리고 기본적인 혈액 검사가 필요하다. 초기 혈액 검사는 산-염기 장애, 전해질 이상, 급성 장기 부전, 및 약물 중독 등 대사성 원인을 감별하는데 중요하다(Table 2). 뇌전증 환자의 경우 항뇌전증 약물 농도를 반드시 확인해야 한다. 기존에 뇌전증이 잘 조절되던 환자에서 기본적인 실험실 검사 및 신경영상에서 뇌전증지속상태의 원인이 불분명한 경우에는 뇌척수액 검사가

필요하다. 특히, 감염 증상이 선행하여 나타난 경우나 면역 결핍상태의 환자에서는 중추신경계 감염을 감별하기 위해서 반드시 뇌척수액 검사를 시행해야 한다.

뇌전증지속상태의 원인이 밝혀지면 이에 대한 교정이 반드시 필요하지만, 이 과정에서 뇌전증 발작의 역치를 낮출 수 있는 약물은 피해야 한다. 대표적인 예로 fluoroquinolone 계열 항생제와 3세대 세팔로스포린 항생제인 cefepime 등이 있는데, 이들은 지역사회 획득 감염증의 치료에 흔히 사용되는 항생제이다. 또한 meropenem과 imipenem과 같은 carbapenem 계열 항생제 역시 뇌전증 발작의 역치를 낮출 수 있는 약물이다.

다음으로 뇌전증지속상태의 이차적인 전신 합병증에 대한 평가가 필요하다. 이는 주로 근골격계 손상, 신기능 부전 및 심폐기능장애를 유발하는데, 자세한 신체 검진 및 실험실 검사를 해서 이를 조기에 발견하고 합병증 악화를 예방할 수 있다. 예를 들어, 뇌전증지속상태에서 급성 요세관 괴사 혹은 횡문근융해증에 의해서 신기능 손상이 유발될 수 있으며

적절히 치료되지 않으면 신부전으로 진행하게 된다. 이를 예방하기 위해 신기능에 대한 주의 깊은 모니터링이 필요하며 이는 소변량의 변화와 creatinine 수치 및 근육효소수치에 대한 평가로 가능하다. 심장 관련 합병증으로는 비ST분절상승 심근경색, 스트레스성 심근병증, 심인성 폐부종 등이 발생할 수 있으며 이는 결과적으로 심인성 쇼크, 부정맥, 저산소혈증을 초래할 수 있다. Troponin 수치 및 심전도 모니터링을 통해서 심기능 변화를 스크리닝 하여 합병증을 조기에 발견할 수 있다.

추가 검사

대부분의 뇌전증지속상태는 혈액 및 뇌척수액 검사와 뇌 전산화 단층촬영 영상을 포함한 초기 검사를 통해 그 원인 질환이 확인된다. 하지만 뚜렷한 원인이 밝혀지지 않는 경우는 잠재성(cryptogenic) 뇌전증지속상태로 간주되며, 원인을 밝히기 위해 추가적인 검사가 필요하다. 뇌전증의 과거력이 없이 처음 뇌전증지속상태로 발현한 경우에 뚜렷한 원인이 밝혀지지 않으면 난치성(refractory) 으로 진행할 가능성이 높다. New-onset refractory status epilepticus (NORSE)는 이런 환자군을 기술하는 용어로,²⁰ 원인 규명에 사용되는 추가 검사는 Table 3에 정리되어 있다. 뇌 자기공명영상이 필수적이며 뇌척수액 및 혈액 검사를 통해서 감염성 질환 및 자가면역성 질환을 포함하는 다양한 원인에 대한 검사를 실시한다. 원인질환이 불분명하지만 MRI에서 경계가 뚜렷하지 않은 병변이 존재할 경우, 특히 피질 표재성 혹은 수막에 위치하는 병변의 경우에는 생검을 통한 병리학적 진단을 고려할 수 있다.

경련성 뇌전증지속상태의 치료

경련성 뇌전증지속상태의 치료는 신속하게 행해져야 하며, 이는 이차적인 뇌손상을 예방하고 난치성 뇌전증지속상태로 진행되는 것을 막기 위함이다. 뇌전증지속상태에서 초기 치료가 이후의 치료에 비해서 더욱 효과적임은 기존 연구를 통해 알려져 있다.²¹ 프로토콜에 따른 치료는 경련 조절의 효과가 우수하고 중환자실 재원기간을 단축하는 효과가 있다.²² American Epilepsy Society (AES) 가이드라인에서 제시하는 경련성 뇌전증지속상태의 치료 알고리즘은 Figure 1과 같다.²³ 안정기는 경련 발생 첫 5분에 해당되며, 기도 확보 및

호흡, 혈액 순환의 안정화, 정맥 확보, 그리고 초기 혈액 검사 등이 이 시기에 행해진다. 경련이 5분 이상 지속되면 일차치료가 시작되며, 벤조다이아제핀(특히, IM midazolam, IV lorazepam, IV diazepam)이 일차선택약물로 사용된다. 이는 여러 가이드라인에서도 동일하게 적용되며,^{24,25} Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group trial에서도 lorazepam이 phenytoin에 비해서 뇌전증지속상태의 경련 중단 효과가 더 우수한 결과를 보였다.²¹ Lorazepam의 효과는 phenobarbital, diazepam plus phenytoin과 비교하면 차이가 없지만, 주입 속도가 더 빠르고 편리하다는 장점이 때문에 일차 치료 약제로 추천되고 있다. IV phenobarbital 역시 효과나 내약성 측면에서 일차치료로 사용될 수 있으나, 벤조다이아제핀 계열에 비해서 주입 속도가 상대적으로 느린 점 때문에 일차선택약물 보다는 초기치료의 대체 옵션으로 간주된다. 병원에 도착하기 전, 즉 벤조다이아제핀 약물이 없는 상황에서는 직장내 디아제팜, 비강내 미다졸람 등이 대체 옵션으로 사용될 수 있다. 초기 치료 약물은 반드시 전체 용량(full dose)이 한번에 주입되어야 하며, 적은 용량으로 여러 차례 분할로 주입되어서는 안 된다. IV lorazepam과 IV diazepam에 한해서 전체용량을 한번 더 주입할 수 있다.

이차 치료 시기는 경련 발작이 20분 이상 지속되는 경우에 해당되며 적절한 치료 옵션으로 fosphenytoin, valproic acid, levetiracetam 등이 있다. 하지만 이 중에 어떤 약물이 더 우수함에 대한 명확한 증거는 없다. 현재 진행되고 있는 Established Status Epilepticus Treatment Trial (ESETT)의 결과가 이에 대한 답을 제공할 것이다.²⁶ IV phenobarbital은 부작용 위험 때문에 이차 치료에서 대체 옵션으로 간주된다. 경련성 뇌전증지속상태에서 모든 환자는 일차 치료 직후에 이차 치료가 시작되어야 하는데, 벤조다이아제핀으로 경련이 멈춘 환자에서는 경련 재발을 예방하는 효과가 있다. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group trial에서 phenytoin은 43.5% 에서 효과를 보였다.²¹ 두 개의 소규모 무작위 대조군 연구에서는 valproic acid가 일차 혹은 이차 치료약제로서 phenytoin과 동일하거나 혹은 더욱 우수한 효과를 보였다.^{27,28} Phenytoin 혹은 fosphenytoin 주입은 종종 저혈압을 유발하는데, 특히 주입속도가 빠른 경우나 혈관내 용적이 감소된 환자에서 잘 발생한다. 저혈압이 발생하는 경우 정맥내 수액을 볼루스 주입하고 약물

의 주입 속도를 늦추면 대부분에서 약물 주입을 완료할 수 있다. 또한 phenytoin 로딩 중에 부정맥이 발생할 수 있기 때문에 심전도 모니터링이 추천된다. Valproic acid는 상대적으로 빠르게 주입이 가능하고 내약성이 더욱 좋은 장점이 있어 중환자에서도 사용이 가능하다.

이차 치료 약물을 주입하는 동안 기관 삽관 및 기계 호흡에 대한 준비를 하고, 약물 주입이 완료된 이후에도 경련이 지속되는 경우 삼차 치료로 진행할 준비를 해두는 것이 좋다. 삼차 치료 시기는 경련이 40분 이상 지속되는 상황을 일컬으며, 이 시기의 치료제 선택에 대한 명확한 근거는 아직까지 없다. 일차 치료에 비해서 이차 치료의 효과가 상대적으로 낮고, 삼차 치료의 효과는 그보다 더욱 낮다. 따라서 이차 치료가 실패한 경우에 사용 가능한 치료 옵션에는 이차 치료 약제를 반복해서 주입하는 방법 또는 thiopental, midazolam, pentobarbital, propofol 주입을 통한 마취제 치료가 있다. 난치성 뇌전증지속상태는 두 가지 항뇌전증 약물치료를 실패한 뇌전증지속상태로 정의되며, 난치성 뇌전증지속상태의 치료는 마취제 적정(titration)을 통한 지속적 주입 방식이 경련 조절 효과가 좋다는데 전문가 의견이 어느 정도 일치한다. 마취제 주입의 적정은 뇌파 모니터링을 통해서 뇌파상 경련이 발생하지 않거나 돌발파 억제(burst suppression) 상태를 목표로 한다. 경련이 효과적으로 조절되면 마취제 주입을 보통 24시간 동안 유지한 뒤에 감량을 시작한다. 경련 재발을 최소화 하기 위해서 마취제 감량을 시작하기에 전에 적어도 두 가지 이상의 항뇌전증약물을 치료 용량에 맞춰서 유지할 것을 추천한다.

흔히 사용되는 마취제로 thiopental, midazolam, pentobarbital, propofol가 있다. 각 약제의 선택은 환자의 상태 및 동반질환, 약제 부작용 프로파일을 고려해야 한다(Table 4). 하지만 아직까지 어느 마취제가 뇌전증지속상태 치료에 더 효과적인지에 대한 데이터는 없는 상태이다.

마취제 감량 도중에 경련이 재발하는 경우에는 기존 용량으로 다시 증량하거나 다른 항뇌전증 약물을 추가 혹은 교체하는 방법이 있다. 이와 같은 상태를 초난치성(super-refractory) 또는 악성(malignant) 뇌전증지속상태라고 일컫는다. 이 시기에서 사용 가능한 치료로는 IV ketamine 이나 흡입성 마취제(isoflurane 등)를 사용할 수 있고, 비약물적 치료 방법에는 케톤체유발식(ketogenic diet), 저체온치료, 그리고 전기경련요법(electroconvulsive therapy) 등이 있다.²⁹ 상기

치료방법들은 모두 효과가 증명되지 않았지만, 과거 후향적 연구들은 초난치성 뇌전증지속상태에서 IV ketamine이나 케톤체유발식이 비교적 안전하게 사용 가능하다는 결과를 보고하였다.^{30,31} 결과적으로 초난치성 뇌전증지속상태에서 기저 원인이 해결되지 않으면 경련 조절을 기대하기 어렵다. 새롭게 발생한 난치성 뇌전증지속상태(NORSE)는 잠재성 원인인 경우가 비교적 많고, 자가면역성 항체-매개 질환이 원인인 경우가 흔하다.²⁰ NORSE 환자 130건에 대한 후향적 분석 결과 52%가 잠재성 원인이었고, 원인이 규명된 경우 중 가장 흔한 원인은 자가면역성 뇌염(19%)과 부종양성 뇌염(18%)으로 밝혀졌다. 이와 같은 맥락으로 일부에서는 잠재성 난치성 뇌전증지속상태에서 감염성 질환이 배제되는 경우 스테로이드, 혈장교환술, IV immunoglobulin을 사용한 면역치료를 경험적으로 시도해 볼 수도 있다.

비경련성 뇌전증지속상태의 치료

경련성 뇌전증지속상태의 치료는 표준화된 알고리즘이 개발된 반면에, 비경련성 뇌전증지속상태의 치료는 아직까지 통일되지 않았으며 아형에 따라 예후가 다르기 때문에 표준화된 치료방침 개발에 어려움이 있다.³² 현재 사용되는 치료 비경련성 뇌전증지속상태의 치료는 제한된 연구 결과와 전문가 의견에서 기인한 것들이다. 비경련성 뇌전증지속상태의 주된 치료 목표는 뇌전증 활동을 신속하게 종료하는 것인데, 이는 비경련성 발작의 종류에 따라서 맞춤형 치료 전략이 필요하며 약물 치료의 효과를 평가하기 위해서 지속적인 뇌파 모니터링이 필요하다.³³ 중환자실 환경에서 비경련성 뇌전증지속상태의 치료에 고려되어야 하는 요인들은 기계 호흡, 전신성 경련으로 인한 뇌간 반사의 장애, 기저 질환 혹은 약물에 의한 저혈압 교정, 욕창을 예방하기 위해 반복적인 환자의 자세 변화 등이 있다. 여러 항뇌전증 약제의 약물간 상호작용 또한 비경련성 뇌전증지속상태의 치료에서 고려되어야 하는 부분이며, 반복적으로 약물 농도 스크리닝을 통한 평가가 필요하다.³⁴

일차 치료 약제는 일반적으로 벤조다이아제핀 계열 약물이 사용된다. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group trial 에서 subtle status epilepticus (경련성에서 비경련성으로 전환된 뇌전증지속상태)의 치료효과를 분석하면, 전체적으로 벤조다이아제핀은 약 20%에서 효과를

보였으나, 다른 약제에 비교했을 때 IV lorazepam의 치료효과가 가장 우수한 결과를 보였다.²¹ 여러 종류의 뇌전증지속상태가 포함된 18개 연구의 분석에서도 IV lorazepam이 IV diazepam 또는 phenytoin에 비해서 경련을 효과적으로 종결시키는 결과를 보였다.³⁵ 아직까지 단순부분, 복합부분, 결신 뇌전증지속상태의 초기 항뇌전증치료에 대한 무작위 연구 결과는 없다.²⁴ 하지만, 단순부분, 복합부분 및 전형적인 결신 뇌전증지속상태에서 벤조디아제핀의 치료효과는 우수한 것으로 보고되고 있다.³⁶⁻³⁸ 반면에, 비전형적인 결신 뇌전증지속상태는 상대적으로 치료에 반응하지 않는 경우가 많다.³⁹

일차 치료에도 뇌전증 활동이 지속되는 경우 이차 치료 약제가 필요하다. Phenytoin, valproic acid, levetiracetam이 이차 치료 약제로 가장 흔히 사용되지만, 비경련성 뇌전증지속상태에서 치료효과에 대한 무작위 대조 연구는 아직까지 없다. Subtle status epilepticus는 일차 치료의 효과가 낮은 편인데, 약제 별로 phenobarbital의 76%, lorazepam의 82%, diazepam plus phenytoin의 92%, phenytoin 단독의 93%에서 치료에 불응하는 결과를 보였다.²¹ 상기 결과는 이차 치료를 빠르게 시작할 것을 지지하는 근거가 되지만, 이에 대한 연구가 아직까지 없으며 신속한 이차 치료가 환자의 사망률을 감소시키는데 대한 근거는 없는 실정이다.

일차 및 이차 치료에 반응하지 않는 비경련성 뇌전증지속상태에서 phenytoin, valproic acid, levetiracetam과 같은 이차치료 약제 중 이전에 사용되지 않은 약물을 추가적으로 주입하는 것이 권장된다.³³ 추가적인 이차 치료 약제에도 경련이 지속되는 경우에는 삼차 치료로서 마취제의 지속적인 주입이 필요할 수 있다.⁴⁰ Thiopental, midazolam, pentobarbital, propofol과 같은 마취제는 경련을 억제시키고 혼수 치료를 통해서 돌발과 억제를 유도한다. 만일 삼차 치료 약제가 실패할 경우 다른 종류의 마취제로 변경이 합당한 방식으로 간주되지만, 어떤 마취제가 가장 효과적인지 또는 어느 수준까지 혼수상태를 유지할 것인지에 대한 합의는 아직까지 이뤄지지 않았다.⁴¹ 최근 후향적 연구에서 뇌전증지속상태에서 정맥내 마취제의 사용이 사망률의 증가와 관련이 있다는 결과가 보고되었다.^{42,43} 이에 비경련성 뇌전증지속상태에서는 마취제 사용은 이득보다 위험이 더 크기 때문에 가능하면 마취제 사용을 피할 것을 주장하는 의견도 있다.⁴⁴ 하지만 후향적 연구 결과는 인과 관계를 뒷받침하지 못하며 비경련성 뇌

전증지속상태 그룹에 대한 소집단 분석 결과가 없기 때문에 아직까지 마취제 치료의 효용성에 대한 부분은 명확하게 결론을 내리기 어렵다.

여러 종류의 난치성 뇌전증지속상태의 환자에서 lacosamide나 topiramate와 같은 광범위 항뇌전증 약물이 비교적 좋은 효과를 보일 수 있다. 한 증례 연구에서 난치성 뇌전증지속상태 치료에 lacosamide를 사용하였고 7명의 환자 모두에서 24시간 이내에 발작인 조절된 결과가 보고되었다.⁴⁵ 동일하게, 111명 난치성 뇌전증지속상태 환자를 분석한 연구에서 lacosamide가 다른 항뇌전증 약물에 비해서 발작 조절 효과가 우수하다는 결과가 보고되었다.⁴⁶ 다변량 분석결과 lacosamide 치료는 난치성 뇌전증지속상태 환자의 사망률을 유의하게 감소시키는 결과를 보였다(Odds ratio 0.34, 95% confidence interval 0.1 – 0.9). Topiramate 역시 난치성 뇌전증지속상태 치료에 긍정적인 결과를 보였는데, 72시간 이내에 71%의 환자에서 경련이 중단된 결과를 보였다.⁴⁷ 경미한 대사성 산증이나 고암모니아혈증과 같은 부작용은 드물게 발생하였고 이들은 대개 valproic acid가 동시에 투약된 경우에 나타났다. 상기 연구 결과를 종합하면 최근 개발된 광범위 항뇌전증약물은 난치성 비경련성 뇌전증지속상태의 치료에서 마취제 투약 이전 혹은 동시에 효과적으로 사용될 수 있다. 그리고 지속적인 마취약제를 주입하는 경우에는 반드시 뇌파 모니터링을 실시하여 마취제가 주입되는 시기를 가능한 최소화 해야 한다.

결론

뇌전증지속상태는 내과적, 신경과적 응급 질환으로 이차적인 합병증 및 사망의 위험성이 있는 중증 질환이다. 초기 검사 및 치료는 이차적인 신경 손상을 방지하고, 뇌전증 발작을 가능한 빠르게 조절하며, 기저 원인 질환을 신속하게 규명하고 치료하는 것이다. 뇌전증지속상태를 조기에 진단하고, 알고리즘에 따라서 순서대로 치료를 진행하고, 발생 가능한 합병증에 주의를 기울임으로써 뇌전증지속상태에 따른 신경학적 결손을 최소화 할 수 있다.

References

1. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med* 1998;338:970-976.

2. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996;46:1029-1035.
3. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology* 1998;50:735-741.
4. Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Time trends in incidence, mortality, and case-fatality after first episode of status epilepticus. *Epilepsia* 2001;42:1031-1035.
5. Knake S, Rosenow F, Vescovi M, Oertel WH, Mueller HH, Wirbatz A, et al. Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia* 2001;42:714-718.
6. Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPSTAR). *Neurology* 2000;55:693-697.
7. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Garnett LK, Brown AJ, Smith JR, Jr., et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 2000;54:340-345.
8. Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology* 2004;62:1743-1748.
9. Oddo M, Carrera E, Claassen J, Mayer SA, Hirsch LJ. Continuous electroencephalography in the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2009;37:2051-2056.
10. Dham BS, Hunter K, Rincon F. The epidemiology of status epilepticus in the United States. *Neurocrit Care* 2014;20:476-483.
11. Betjemann JP, Josephson SA, Lowenstein DH, Burke JF. Trends in Status Epilepticus-Related Hospitalizations and Mortality: Redefined in US Practice Over Time. *JAMA Neurol* 2015;72:650-655.
12. DeLorenzo RJ, Pellock JM, Towne AR, Boggs JG. Epidemiology of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 1995;12:316-325.
13. Penberthy LT, Towne A, Garnett LK, Perlin JB, DeLorenzo RJ. Estimating the economic burden of status epilepticus to the health care system. *Seizure* 2005;14:46-51.
14. Jenssen S, Gracely EJ, Sperling MR. How long do most seizures last? A systematic comparison of seizures recorded in the epilepsy monitoring unit. *Epilepsia* 2006;47:1499-1503.
15. Kapur J, Macdonald RL. Rapid seizure-induced reduction of benzodiazepine and Zn²⁺ sensitivity of hippocampal dentate granule cell GABAA receptors. *J Neurosci* 1997;17:7532-7540.
16. Jones DM, Esmaeil N, Maren S, Macdonald RL. Characterization of pharmacoresistance to benzodiazepines in the rat Li-pilocarpine model of status epilepticus. *Epilepsy Res* 2002;50:301-312.
17. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA* 1993;270:854-859.
18. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015;56:1515-1523.
19. Bauer G, Trinka E. Nonconvulsive status epilepticus and coma. *Epilepsia* 2010;51:177-190.
20. Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, Cabrera Kang C, Probasco JC, Jongeling AC, et al. New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome. *Neurology* 2015;85:1604-1613.
21. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:792-798.
22. Aranda A, Foucart G, Ducasse JL, Grolleau S, McGonigal A, Valton L. Generalized convulsive status epilepticus management in adults: a cohort study with evaluation of professional practice. *Epilepsia* 2010;51:2159-2167.
23. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr* 2016;16:48-61.
24. Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Gocke K, Shorvon S, Tinuper P, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol* 2010;17:348-355.
25. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care* 2012;17:3-23.
26. Bleck T, Cock H, Chamberlain J, Cloyd J, Connor J, Elm J, et al. The established status epilepticus trial 2013. *Epilepsia* 2013;54 Suppl 6:89-92.
27. Agarwal P, Kumar N, Chandra R, Gupta G, Antony AR, Garg N. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure* 2007;16:527-532.
28. Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: a pilot study. *Neurology* 2006;67:340-342.
29. Hocker S, Tatum WO, LaRoche S, Freeman WD. Refractory and super-refractory status epilepticus--an update. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014;14:452.
30. 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.
31. Thakur KT, Probasco JC, Hocker SE, Roehl K, Henry B, Kossoff EH, et al. Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus. *Neurology* 2014;82:665-670.
32. Kaplan PW. Nonconvulsive status epilepticus. *Semin Neurol*

- 1996;16:33-40.
33. Sutter R, Semmlack S, Kaplan PW. Nonconvulsive status epilepticus in adults - insights into the invisible. *Nat Rev Neurol* 2016;12:281-293.
 34. Patsalos PN, Froscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002;43:365-385.
 35. Prasad M, Krishnan PR, Sequeira R, Al-Roomi K. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD003723.
 36. Scholtes FB, Renier WO, Meinardi H. Simple partial status epilepticus: causes, treatment, and outcome in 47 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:90-92.
 37. Schwartz MS, Scott DF. Isolated petit-mal status presenting de novo in middle age. *Lancet* 1971;2:1399-1401.
 38. Tomson T, Svanborg E, Wedlund JE. Nonconvulsive status epilepticus: high incidence of complex partial status. *Epilepsia* 1986;27:276-285.
 39. Espay AJ, Andrade DM, Wennberg RA, Lang AE. Atypical absences and recurrent absence status in an adult with Angelman syndrome due to the UBE3A mutation. *Epileptic Disord* 2005;7:227-230.
 40. Bleck TP. Refractory status epilepticus. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:117-120.
 41. Parviainen I, Kalviainen R, Ruokonen E. Propofol and barbiturates for the anesthesia of refractory convulsive status epilepticus: pros and cons. *Neurol Res* 2007;29:667-671.
 42. Sutter R, Marsch S, Fuhr P, Kaplan PW, Ruegg S. Anesthetic drugs in status epilepticus: risk or rescue? A 6-year cohort study. *Neurology* 2014;82:656-664.
 43. Kowalski RG, Ziai WC, Rees RN, Werner JK, Jr., Kim G, Goodwin H, et al. Third-line antiepileptic therapy and outcome in status epilepticus: the impact of vasopressor use and prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2012;40:2677-2684.
 44. Hocker SE. Status Epilepticus. *Continuum (Minneapolis)* 2015;21:1362-1383.
 45. Albers JM, Moddel G, Dittrich R, Steidl C, Suntrup S, Ringelstein EB, et al. Intravenous lacosamide--an effective add-on treatment of refractory status epilepticus. *Seizure* 2011;20:428-430.
 46. Sutter R, Marsch S, Ruegg S. Safety and efficacy of intravenous lacosamide for adjunctive treatment of refractory status epilepticus: a comparative cohort study. *CNS Drugs* 2013;27:321-329.
 47. Hottinger A, Sutter R, Marsch S, Ruegg S. Topiramate as an adjunctive treatment in patients with refractory status epilepticus: an observational cohort study. *CNS Drugs* 2012;26:761-772.