개 특발성 발작의 관리 : 항간질경련제 사용법에 관한 특이점들

건국대학교 수의과대학 내과학교실(서울특별시 광진구 화양동 1번지)
박희명, 김정현, 강민희, 조숙랑, 권기연, 성현정

머리말

개에서 특발성 간질(idiopathic epilepsy)의 발생률은 개의 천제 개체수의 5.7% 에 이르는 것으로 추정되며, 개에서 발생한 건강문제의 1%를 차지한다. 특발성 간질이란 그 원인이 명확히 밝혀지지 않은 발작이 반복적으로 발생하는 특징을 가지는 만성 질병이다.

특발성 간질과 관련한 발작 증상은 뇌의 구조적인 이상이나 전신적 기능부전에 의한 것이라기 보다는 선천적으로 비정상적인 뇌실질 부분에 의해 발작증상이 유발된다.

특발성 간질의 임상적인 경과는 개들마다 다양하다. 몇몇 개들에서는 항발작약물들(antiepileptic drugs, AED)로 쉽게 발작이 조절되지만, 일부 다른 개들에서는 처음부터 약물반응이 없거나, 시간이 지남에 따라 약물에 대한 반응성이 사라지기도 한다. 대부분의 개에서는 다음의 치료 요법에 대해 반응을 보일 것이다; 하지만 반응을 보이지 않는 경우라면 신경내과 전문가에게 진료를 의뢰하여 정확한 진단을 받도록 하는 것이 권장된다.

특발성 간질을 치료하는데 있어서의 궁극적인 목표는 항발작약물(AED)을 투약하여 발작의 빈도와 그 정도를 감소시키는 것이다. 항발작약물 투약이 지시되는 세가지의 주요한 근거가 있다.

그 첫번째 근거는 점화 효과(kindling effect)에 의한다. 발화 효과란 발작은 더 많은 발작을 낳는다는 이론이다. 즉, 한번의 발작이 일어난 후에는 연이어 발생하는 발작이 더 쉽게 유발되며, 이렇게 추가적으로 발생한 모든 발작은 다음 발작이 발생하기 위해 필요한 경로를 더욱 "고정화"시키므로 결국에는 발작이 AED 치료에 반응하지 않게 된다. 항발작약물 투약이 지시되는 두번째 근거는, 발작에 의해 발생하는 대사 이상과 치명적인 복합증의 가능성 때문이다. 세번째 근거는 보호자와 애완동물의 만족도이다. 삶의 질 뿐 아니라 발작이나 응급 내원으로 지출되는 비용은 특발성 발작을 가진 개의 보호자가 치료를 선택하는데 결정적인 영향을 주게 되며 이로 인하여 결국에는 안락사를 결정하기도 한다.

성별과 나이 소인성 : 대부분의 연구에 따르면 수컷이 암컷에 비하여 약간 더 많이 발생한다; 특발성 간질인 개는 일반적으로 1-5살 사이에 첫 발작이 나타난다.

품종 소인성 :

- 유전 소인을 가지는 품종들:
- 비글 (Beagle), 벨지앙 테르뷔랑 (Belgian Tervuren), 영국산 알사티앙 (British Alsatian), 콜리 (Collie), 닥스훈드 (Dachshund), 골든 리트리버 (Golden Retriever), 키스훈드 (Keeshound), 래브라도 리트리버 (Labrador Retriever), 비즐라 (Viszla), 독일산 셰퍼드 (German Shepherds), 버니즈 마운틴 견 (Bernese Mountain Dogs), 비즐라 스프링거 스파니엘 (Vizla Springer Spaniel), 잉글리쉬 스프링거 스파니엘 (English Springer Spaniel)
- 다음의 품종들은 특발성 간질이 아닌, 간질양 증후군 (epilepsy-like syndromes)에 유전 소인을 가지는 것으로 밝혀졌다.
- 잉글리쉬 스프링거 스파니엘 (English Springer Spaniel)에서의 북방계 간질양 증후군 (Northern epilepsy-like syndrome)
- 미니어쳐 와이어 헤어드 닥스훈드 (Miniature Wire-haired Dachshunds)에서의 라포라 병 (Lafora's disease)
- 유전 소인은 입증되지 않았으나 발병률이 높은 품종
- 코카 스파니엘 (Cocker Spaniel), 아이리쉬 세터 (Irish Setter), 미니어쳐 슈나우져 (Miniature Schnauzer), 푸들 (Poodle), 세인트 버나드 (Saint Bernard), 시베리안 허스키 (Siberian Husky), 와이어 폭스 테리어 (Wire Fox Terrier)

초기 치료

- 간질의 장기적 관리는 단독 약물로 조절되는 것이 이상적이다; 이때, 초기 치료제로는 페노바비탈 (phenobarbital) 혹은 브로마이드(bromide)가 선호된다. 하지만, 환자가 단독약물 치료로 적절하게 조절이 되지 않는다면, 두 가지 약물을 동시에 사용할 수 있다.

- **페노바비탈 (Phenobarbital)**
    - 초기 용량: 2.2-4.4 mg/kg을 1일 2회 경구 투여
    - 안정화에 이르는 시간 : 10-14일
    - 초기의 용량으로 발작이 충분히 조절되지 않는다면, 용량을 점진적으로 늘릴 수 있으며 5mcg/ml의 농도까지 증량할 수 있다. 그러므로 만약 10mcg/ml에서는 15mcg/ml를 목표로 용량을 50%까지 증량을 하며; 만약 20mcg/ml인 환자에서는 25mcg/ml까지 대략 25% 증량할 수 있다.
    - 부작용: 진정, 운동실조, 다음/다뇨, 다식증, 간독성과 혈액질환(드묾). 진정과 운동실조는 보통 치료 후 첫 몇 주가 지나면 개선된다.

- **브로마이드 (Bromide)**
    - 나트륨염 혹은 칼륨염 (sodium or potassium salt)이 둘 다 사용될 수 있는데, 칼륨은 이 더 흔하

게 사용된다. 브로마이드염 (Bromide salt)은 승인된 약제가 아니며, 약사나 수의사에 의해 조제되어야 한다.

- 초기 용량 : 20-40mg/kg을 1일 2회 경구 투여
- 안정화에 이르는 시간: 대략 3개월 (반감기 =21-24일)
- 치료학적 범위: 단독치료시, 1-3mg/ml 혹은 2-3mg/ml, 페노바비탈 (Phenobarbital)과 병용투약시, 1-2mg/ml
- 안정화 농도에 도달하기 위한 시간이 걸리므로, 초기 치료시 브로마이드 (bromide)는 종종 부하용량으로 처방된다. 부하용량은 400-600mg/kg이 추천되며, 이를 나누어 음식과 함께 투약하도록 한다. 보통 계산된 총 용량을 5일에 걸쳐 나누어 투약하지만, 빠른 부하를 위해서는 24시간에 걸쳐 투약할 수 있다.
- 부작용: 진정, 운동실조, 다음/다뇨, 다식증, 운동항진과 두드러기성 피부발진. 페노바르비탈 (Phenobarbital) 단독치료보다 브로마이드 (bromide)와 페노바르비탈 (phenobarbital) 치료의 조합은 췌장염의 발생을 증가시킨다. 만성신부전이 있는 개에서 주의해야 한다. 고양이에서는 심한 천식과 관련이 있다.

- 심한 발작, 간질 지속상태 (status epilepticus) 혹은 특정 항발작약의 용량을 빠르게 줄일 필요가 있어 (즉, 간독성 혹은 범혈구 감소증 때문에 페노바르비탈을 감량) 다른 약물을 추가할 때, 부하용량이 지시된다.

• 페노바비탈 (Phenobarbital)의 부하 용량 :

- 정맥주사용 부하용량 (mg) = 원하는 혈청수준(mcg/ml) x 몸무게(kg) x 0.8L/kg

• 칼륨 브로마이드 (Potassium bromide) 부하 용량 :

- 500mg/kg을 5번으로 나누어 24-48시간에 걸쳐서 경구 투여

• 나트륨 브로마이드 (Sodium bromide) 부하 용량 :

- 칼륨 브로마이드 계산 용량의 85%를 정맥 부하 용량으로 투약한다. 왜냐하면 나트륨 브로마이드 (102달톤)가 칼륨 브로마이드 (119달톤)에 비해 분자량이 낮기 때문이다.

대체/ 선택적 치료/요법

수의학에서 다음의 약물들에 대한 대규모의 대조군 설정 연구 (large scale controlled studies)는 여태까지 없으나, 일반적인 다른 항발작 약물 (AEDs)에 반응하지 않는 환자들에서 이 약물들을 사용하여, 성공적으로 치료했다는 증례보고들이 있다. 이들 약물은 페노바비탈과 브로마이드에 비해 가격이 비싸므로 대개는 일반적인 항발작 약물 치료에 더하여 보조적으로 투약된다.

• **펠바메이트[Felbamate] (펠바톨, Felbatol)**

- 초기 용량 : 15 mg/kg을 1일 3회 경구 투여
- 부작용 : 간 부전, 혈액 질병 (blood dyscrasias)

• **가바펜틴[Gabapentin] (뉴론틴, Neurontin)**

- 초기 용량 : 10 mg/kg을 1일 3-4회 경구 투여
- 부작용 : 진정 효과에 대하여는 보고된 바 없음.

• **조니사마이드[Zonisamide] (조네그란, Zonegran)**

- 초기 용량 : 5-10 mg/kg을 1일 2회 경구 투여 (이미 페노바르비탈을 투약한 개에서는 10 mg/kg)
- 부작용 : 일시적 진정, 경미한 운동실조, 식욕부진, 구토

• **토피라메이트[Topiramate] (토피맥스, Topimax)**

- 초기 용량 : 2.5-10 mg/kg을 1일 2회 경구 투여
- 부작용 : 위장관 증상, 과민반응

• **레비티라세탐[Levetiracetam] (케프라, Keppra)**

- 초기 용량 : 20 mg/kg을 1일 3회 경구 투여
- 부작용 : 보고된 바 없음.

환자의 관찰

• 주요 항발작 약물

• **페노바비탈**

- 치료학적 농도 : 15-40 mcg/ml
- 혈청내 약물 농도는 다음의 계획에 따라 측정한다.
- 초기 투약 혹은 용량 변경 시작일로부터 2-3주 후
- 초기 투약으로부터 3개월 후
- 용량이 안정화된 이후로는 6-12개월 마다
- 이후 발작이 재발한 경우
- 간 기능 검사 (혈청 화학적 검사 +/- 담즙산 검사)는 약물 농도 검사시 마다 함께 측정해야 한다.

• **브로마이드**

- 치료학적 농도 : 1-3 mg/ml
- 혈청내 약물 농도는 다음의 계획에 따라 측정한다:

- 부하 용량으로부터 1주일 후와 유지용량으로 투약 시작한 날로부터 1, 3개월 후
- 초기 투약으로부터 3개월 후
- 용량이 안정화된 이후로는 6-12개월 마다
- 이후 발작이 재발한 경우

• 이외 부수적인 항발작 약물

• 펠바메이트[Felbamate] (펠바톨, Felbatol)

- 치료학적 범위 (사람에서의 결과) : 20-100 mcg/ml
- 개에서는 혈청내 약물 농도의 측정이 필요하지 않음.
- 간독성의 위험성이 있으므로 6-12개월 마다 혈청 화학적 검사가 지시됨.

• 가바펜틴[Gabapentin] (뉴론틴, Neurontin)

- 치료학적 범위 : 4-16 mg/ml
- 개에서는 혈청내 약물 농도의 측정은 필요하지 않음.

• 조니사마이드[Zonisamide] (조네그란, Zonegran)

- 치료학적 범위 (사람에서의 결과) : 10-40 mcg/ml
- 투약 시작으로부터 1주일 후에 농도를 측정해야 한다.

• 토페라메이트[Topiramate] (토피맥스, Topimax)

- 치료학적 범위 : 2-25 mg/L
- 개에서는 혈청내 약물 농도의 측정은 필요하지 않음.

• 레비티라세탐[Levetiracetam] (케프라, Keppra)

- 치료학적 범위 (사람에서의 결과) : 5-45 mcg/ml
- 개에서는 혈청내 약물 농도의 측정은 필요하지 않음.

퇴원 후 관리

• 보호자는 처방받은 항발작 약물을 규칙적으로 투약하는 것이 중요하다는 것을 인지하고, 만일 투약을 잊어버렸을 때 어떻게 해야하는지를 숙지하고 있어야 한다.

• 항발작제의 혈중 농도는 정기적으로 측정해야 한다.

• 보호자는 경련과 관련한 기록일지를 반드시 기록해야 하며, 다음과 같은 정보를 포함해야 한다: 시간, 일자, 발작 양상, 발작 지속시간, 발작이 일어나기 직전의 환경이나 일상의 변화, 발작후 기간(post-ictal period)동안의 상태.

• 가능하다면 발작동안과 발작 후 기간의 상태를 비디오로 촬영하여 기록한다.
• 보호자는 환경, 일상, 식이 (만일 브로마이드 치료중인 경우)의 변화에 의해 발작이 발생될 수 있음을 이해하고 있어야 한다.
• 군집성(cluster) 혹은 간질지속상태 (status epilepticus)인 몇몇 개에서는 응급 치료가 필요하다. 잦은 응급 내원으로 인한 감정적 재정적 어려움을 덜어주기 위하여 보호자로 하여금 직장내 투약을 할 수 있도록 다이아제팜을 처방받을 수 있다.

감사의글

본 원고작성은 교육부에서 주관하는 BK 21 제 2단계 사업의 지원으로 이루어짐.

읽을 거리들

Boothe DM. Anticonvulsant Therapy in Small Animals. The Veterinary Clinics of north America Small Animal Practice 28(2): 411-448, 1998

Buehlmann D, Podell M March P. Treatment of partial seiures and seizure-lkie acitivity with felbamate in six dogs. J Small Anim Pract. 42(8): 403-8, 2001

Dewey CW, Boothe DM, Berg JM, Kortz GD, Joseph RJ, Budsberg SC: Zonisamide Therapy for Refractory Idiopathic Epilepsy in Dogs. J Am Anim Hosp Assoc 40: 285-291, 2004

Dewey CW, Barone G, Smith K, Kortz G: Alternative Anticonvulsant Drugs for Dogs with Seizure Disorders. Vetierinary Medicine 99(9): 786-793, 2004

Munana KR, Vitek SM, Tarver WB et al. Use of vagal nerve stimulation as a treatment for refractory epilepsy in English springer spaniels. J Am Vet Med Assoc 226(1): 54-8, 2005

Patterson EE, Armstrong PJ, O'Brien DP, et al. Clinical description and mode of inheritance of idiopathic epilepsy in English springer spaniels. J Am Vet Med Assoc 226(1): 54-8, 2005

Thomas, WB. Idiopathic epilepsy in dogs. The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice 30(1): 183-206, 2000