

발작환축의 관리

윤 영 민

발작의 분류

임상증상에 따르는 발작의 분류는 발작을 기재하는데 유용하지만 또한 병변의 위치를 결정할 때에 도움이 된다. 전신성 발작은 병인이 확인되지 않을 경우를 원발성 전신성 간질이라고 칭하고 기질적 병인이 발현되었을 때를 속발성 간질이라고 한다. 본질성 간질, 특발성 간질, 유전성 간질, 대뇌 중심성 간질이라고 불리는 것이 원발성 전신성 간질에 해당한다. 부분(部分)간질이나 소성(巢性)간질이라고 부르는 것은 보통 후천성이고 따라서 원발성 전신성 간질과는 구별된다.

1. 전신성 발작(generalized seizure)

1) 강직성 간대성 발작(tonic clonic seizure): 동물에서 가장 흔히 볼 수 있는 경련으로 전도(前兆: aura)가 자주 인정되고 발작시에는 전도, 의식소실과 사지의 강직신장이나 후궁반장을 볼 수 있으며 호흡은 정지된다. 강직기는 보통 20~30초로 짧고 그 직후에 주행운동 내지는 유평운동과 같은 사지의 간대성 움직임을 볼 수 있다.

2) 가벼운 발작: 전신성 무긴장성을 동반한 갑작스런 의식소실을 보인다. 심전도상에 초당 3회 정도의 빠른 주정율동파를 나타낸다.

3) 간대성 발작: 단순히 전신근육의 강력한 뒤틀림이 관찰된다.

(** 모든 경우에 있어서 유전성 간질은 전신성 발작의 형태를 나타낸다.)

2. 부분발작(partial seizure)

1) 부위운동발작(소성 운동발작 또는 Jackson 발작): 두부나 혹은 한쪽다리 등 신체의 일부분에 한정해서 움직임을 볼 수 있는 발작이고 그 운동을 일으키는 한 영역에 있는 국소성 발작소의 활동의 표현이다.

2) 감각성, 자율신경성 발작: 각각 대뇌피질과 대뇌변연계에 병소가 있다.

3) 정신운동발작: 복합증후군, 행동발작 및 정서 발작을 동반하는 부분발작으로서 이상행동이 발작적으로 일어나는 것이다. 대뇌변연계(limbic system)에 이상이 있는 것을 말하며 그 중에서도 호발부위가 해마(hippocampus), 편도체(amygdala), 측두피질(temporal cortex)이다. 껌을 씹는 행위, 핥거나 달리고 소리치는 행위, 파리를 쫓는 것과 같은 동작, 공격성 등의 통제되지 않는 행동을 볼 수 있다. (** 망상체부활계¹⁾에서 간뇌를 경유하거나 대측성 대뇌피질에서 뇌량²⁾을 경유하여 이차적으로 전신성으로 진행할 수 있다. ** 위치에 상관없이 부분발작은 후천성 원인에 기인한다.)

발작의 분류

두개외와 두개내 그리고 진행성(종양, 감염) 혹은 비진행성(후천성 혹은 선천성)으로 나누어 볼 수 있다.

유전성 간질

1. 유전성이고 뚜렷한 원인을 찾아볼 수 없으며 보통 전신성 대칭성 강직성 간대성 발작의 유형으로 발생한다.

2. 6개월령 이하 혹은 5년령 이상에서 발생하지만

※ 서울대학교 수의과대학 수의내과학

표 1. 발작을 나타내는 개에서 감별진단

질문의 범주	6개월령 이하	6개월령에서 5년령	5년령이상
변성/맥관성	저장병	두개내 출혈, 허혈	두개내 출혈, 허혈
발육이상	수두증 뇌회결손	수두증 뇌회결손	수두증
대사이상	간성뇌증 저혈당증 전해질 이상 저칼슘혈증 저산소증/무산소증	간성뇌증 저혈당증 전해질 이상 저칼슘혈증 뇨독증 감상신기능저하증 급성쇄장 질환 고지단백혈증 저산소증/무산소증	간성뇌증 저혈당증 전해질 이상 저칼슘혈증 뇨독증 감상신기능저하증 급성쇄장 질환 고지단백혈증 저산소증/무산소증
종양	원발성 뇌종양(드물다)	원발성 뇌종양, 전이성	원발성 뇌종양, 전이성
유전		유전성 간질	
감염	바이러스: 디스토퍼 광견병 세균: 농양 (호기성/혐기성) 곰팡이: Cryptococcus Blastomyces Aspergillus 원충성: Toxoplasma Neospora 리켓치아: RMSF Ehrlichiosis	바이러스: 디스토퍼 광견병 세균: 농양 (호기성/혐기성) 곰팡이: Cryptococcus Blastomyces Aspergillus 원충성: Toxoplasma Neospora 리켓치아: RMSF Ehrlichiosis	바이러스: 디스토퍼 광견병 세균: 농양 (호기성/혐기성) 곰팡이: Cryptococcus Blastomyces Aspergillus 원충성: Toxoplasma Neospora 리켓치아: RMSF Ehrlichiosis
염증	GME(드물다)	GME Pug 뇌염	GME
외상	있음	있음	있음
중독	납, 유기인제, 카르바민산염 부동액 스트리크닌 염소산염 탄화수소	납, 유기인제, 카르바민산염 부동액 스트리크닌 염소산염 탄화수소	납, 유기인제, 카르바민산염 부동액 스트리크닌 염소산염 탄화수소

일반적으로 10개월령에서 3년령 사이에서 다발한다.

3. 개가 잠을 자거나 휴식할 때에 가장 일반적으로 발생한다.

4. 소형견종에서 대부분이 개별적으로 발생한다.

5. 대형견종에서 발작은 심하며 집단적으로 발생한다.

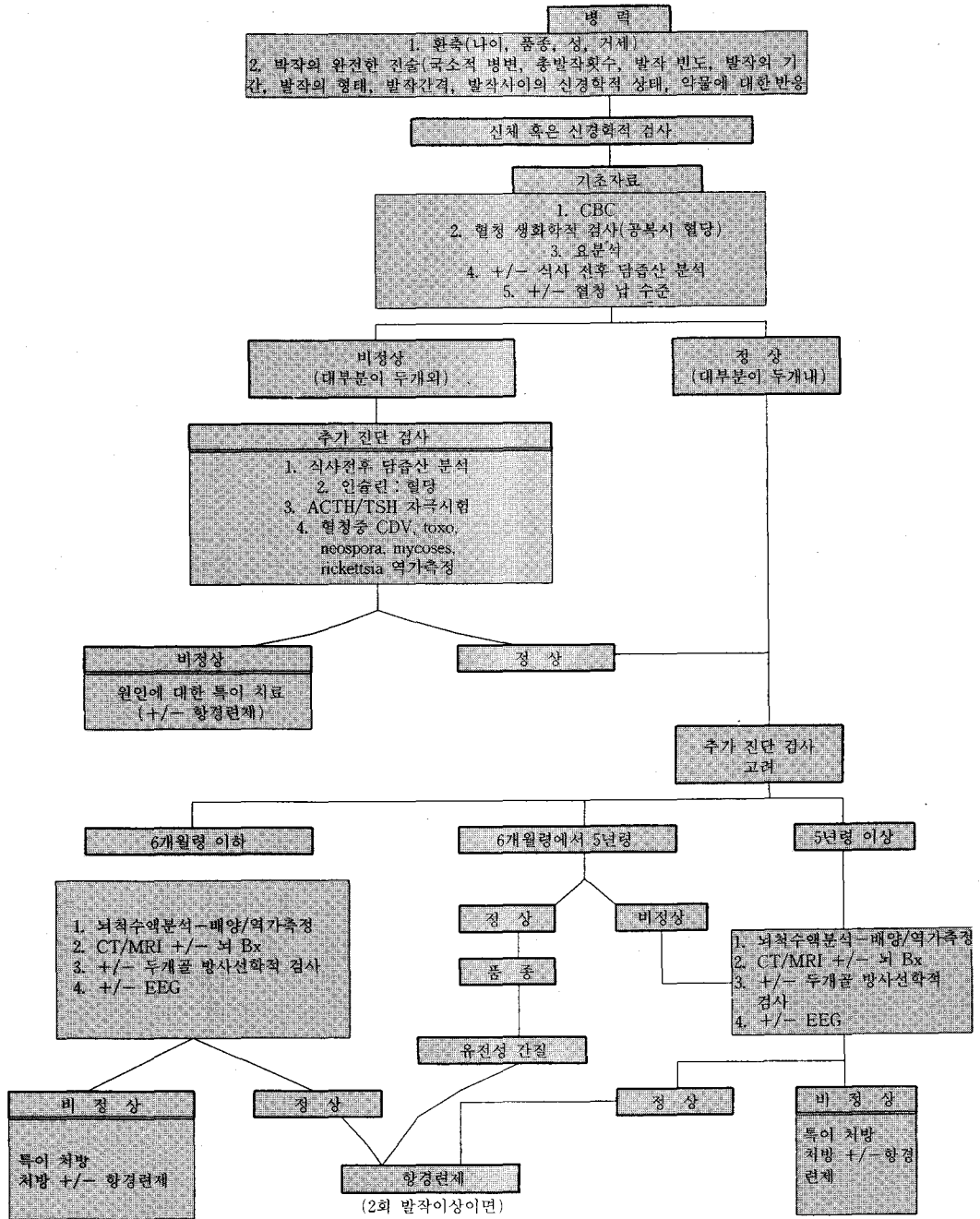


표 2. 개의 발작에 대한 진단적 접근

- 6. 발작사이에 개는 임상적으로 정상이다.
- 7. 서로 다른 개에서 하루 혹은 수개월의 차이가 있고 동일개에서 발작기간의 변화를 보일 수 있지만

- 발작은 종종 일정한 간격을 두고 발생한다.
- 8. 모든 발작이 기간과 정도에 차이는 있지만 동일하게 여겨진다.

9. 만일 발작이 일정한 간격을 두고 발생하지 않았다면 다음 발작은 더 심하다.

10. 발작의 빈도가 높다고 보고된 품종에서 몇종에서 유전된다.

유전적 요인이 증명되거나 매우 강하게 의심되는 품종 : Beagle, G. Shepherd, Keeshound, Dachshund, Belgian Tervuren, Collie.

발작의 빈도가 높다고 보고된 품종 : Cocker Spaniel, St. Bernard, Poodle, Irish Setter, Golden Retriever, Miniature Schunauzer, Labrador, Siberian Husky, Shetland Sheepdog, Vizsla, Wire-haired Fox Terrier.

개에서 발작에 대한 진단적 접근 : 표 2를 참조하십시오.

발작처치

일반적인 원리

치료의 성패를 쥐고 있는 열쇠중에서 축주교육보다 더 중요한 것은 없다. 치료의 실패는 통상 진행성 질병, 치료 저항성 간질, 축주교육이 불충분한 경우중의 어느 것에 기인한다.

1. 투약효과의 판정은 최초 2주 이전에는 하지말 것 즉, 약이 효과를 발휘하는 데는 시간이 걸린다.

2. 투약법을 임의로 바꾸거나 중지해도 안된다. 간질지속상태에 빠지는 경우가 있다.

3. phenothiazine계의 진정제는 간질에 금기이다.

4. 환축의 환경의 변화를 고려해서 치료한다(예를 들어 심한 흥분이 예측될 때에는 투약량을 증가시킨다).

5. 투약은 일생 필요할지도 모르므로 조속히 끝내서는 안된다.

6. 단일치료로 시작하라. 그리고 적절한 발작의 조절이 없이(부작용/독성, 간기능 저하) 높은 혈중 약물의 농도나 투여약물의 범위가 초과할 때까지 한 가지 약제로 용량을 증가시켜가며 계속 처치하라.

7. 유전성 간질은 약 60% 정도가 약물로 조절되어질 수 있다. 그러므로 개의 생명에 위협을 줄 수

있는 부작용이 없고 견딜수 있다면 발작의 빈도와 정도를 완화시키는 방향으로 축주를 교육시킨다.

8. 항경련제 약을 적용하기 전에 간기능 검사를 수행하라(식사전후의 담즙산 측정). 강한 간독성을 가지는 항경련제를 사용하기 앞서 간기능이 정상임을 확인하라. 처치과정동안 약물에 의한 간기능 부전과 관련하여 간기능의 기저 한계치를 가지는 것은 중요하다(매 6~12개월 간격으로 간기능 검사를 반복수행하여 판단하라).

9. 약물의 용량을 증가시키기 앞서, 발작의 빈도에 있어 약물효과의 판정은 2회의 발작기간 때까지 기다려라.

10. 치료의 가장 중요한 점은 항경련제의 지속적이고 일정한 혈중농도를 유지하도록 하는데 있다.

11. 암개 간질환축은 가능한한 거세를 한다. 발정과 임신은 발작 역치를 낮추어주며 더 악화되는 것을 조절할 수 있도록 한다. 발작은 유전성이기 때문에 수캐 역시 거세하도록 한다.

발작치료

이상적인 항경련약이란 부작용이나 중독을 일으키지 않고 발작을 온전히 억제하는 약이지만 이와같은 약은 아직 알려져 있지 않다. 현재 발작의 치료에 사용되는 약은 주로 phenobarbital, primidone, phenytoin, diazepam 등이 있다.

A. Phenobarbital

1. 치료에 최초로 사용되는 약물이다.

2. 개에서 반감기는 40~89시간이다.

3. 용량 : 2mg/kg를 1일 2회 투여한다. 제한된 용량 이상으로 안전하게 사용하기 위해서는 혈중 phenobarbital 농도에 달려있다. 항상 단계적으로 용량을 증가시켜라.

4. 부작용 : 진정, 다식, 다음다뇨, 운동실조. 진정에 대한 내성과 운동실조는 거의 항상 2주내에 발생한다.

5. 몇몇 개에서는 심한 불안감을 가질 수 있다(특히 G. shepherd에서). 비록 어떤 경우에 투약에 변화가 요구되지만 용량을 증가시킴으로써 소실될 수 있

다.

6. 지속되는 phenobarbital 치료는 개들중 50%에서 혈청 ALT, ALP와 glutamate dehydrogenase의 활성을 증가시킨다. 그러나 개들중 6~15%만이 독성을 나타낸다. 이들 효소치가 증가되었다고해서 간기능이 저하되었다는 것은 아니다.

7. 이들은 배설에 의한 반감기가 길기 때문에 용량을 변화시키거나 처음 처치후 2~3주 지나야 혈중 농도가 일정한 상태에 도달할 것이다.

8. 혈청내 phenobarbital 농도가 투여된 용량보다는 치료적 효과에 훨씬 더 관련성이 있다. 투약후 8~12시간에 혈중 phenobarbital 농도를 측정하라. 투약후 4시간에 시료를 채취하면 혈중최고치를 얻을 수 있다(최대혈중농도는 4~8시간에 도달한다).

9. 투약사이에 치료범위 수준은 20~40 $\mu\text{g/ml}$ 이다. 45 $\mu\text{g/ml}$ 이상 농도는 분해되기 어려우며 원하지 않은 부작용을 나타낸다(운동실조, 진정, 간독성).

10. 미소체의 효소유도 때문에 phenobarbital 배설 반감기는 감소한다. 그래서 시간이 경과한 후 동일한 용량은 낮은 혈중농도를 나타낼 것이다. 혈중 phenobarbital치를 측정하는 것에 근거를 두고 용량 수정은 치료과정을 통해서 이루어질 필요가 있다.

11. 이전 용량이 임상적으로 효과를 나타내지 못했다거나 독성증상이 의심될 때, phenobarbital 대사에 변화를 가져다줄 수 있는 어떤 전신성 질환이 있을 때, phenobarbital 대사에 영향을 미칠수 있는 다른 약물을 투여할 때, 새로운 항경련약이 추가적으로 투여될 때 그리고 적어도 1년간 치료를 지속해온 경우에 약물용량을 수정하기 위해서 혈중 phenobarbital치를 측정해보라. 초기치료후에 2~3주내 측정을 하지 않는다. 이시기에는 독성범위를 가지지 않기 때문이다.

12. 혈중 phenobarbital 농도는 최대효과를 평가받기 전에 1~2개월동안 최고치료범위에서 유지되도록 해야한다. 이시기에 발작에 대해 만족할만한 효과를 가지지 못했다면 그 개는 치료되기 힘든 것으로 간주되어야 하고 이차약물로 치료가 시작되어야 한다.

13. 만약 혈중 phenobarbital 농도가 낮은 치료범위에 있다면 매년 간기능(담즙산)을 점검하라. 만약 혈중농도가 높거나 과거 간기능 검사가 경계선상에 있었다면 6개월 간격으로 담즙산을 측정하라.

B. Potassium bromide(KBr)

1. 보조적 치료에 최초로 사용되는 약물이다.

2. 만약 phenobarbital 단독으로 성공적인 결과를 이루지 못했다거나 phenobarbital 용량에서 간기능이 더 저하되는 것을 막는다면 phenobarbital과 병용하라. KBr은 phenobarbital에 저항을 가지는 개의 50%에서 훌륭한 효과를 나타내었다.

3. KBr는 상용화된 약물로 이용할 수 없다. 이는 시약으로써 얻을 수 있으며 체리시럽과 혼합하여 250mg/ml 농도로 이용할 수 있다.

4. 신장에서 변화되지 않은 형태로 배설되기 때문에 간장에 부작용은 없다.

5. 초기용량은 10mg/kg으로 1일 2회 투여한다. 최대용량은 일반적으로 20~25mg/kg을 1일 2회 투여이다.

6. bromide는 신세뇨관에서 현저하게 재흡수되기 때문에 매우 느리게 배설된다.

7. 개에서 반감기는 24일이다. 그래서 혈중 bromide가 치료범위에 도달하는데는 적어도 2~3주 걸린다. 혈중에서 안정된 상태를 이루는데는 4개월이 걸린다.

8. 좀 더 빠르고 나은 치료를 위해서 sodium bromide 400mg/ml의 1회 용량을 다량의 사료에 섞어서 30~60분이상 먹도록 투여한다. 이 즉시 bromide는 1~1.5mg/ml 농도에 도달한다. 구토와 현저한 진정이 이루어진다.

9. 혈중 치료범위는 1~2mg/ml이다. 처치후 1~2개월후 측정하라. Phenobarbital과 동일한 단계 형태로 KBr의 용량을 증가시켜라. 그러나 KBr 용량 증가 후에 혈중농도를 재평가하기 위해서는 2개월을 기다려야 한다는 것을 명심하라.

10. 독성: 진정, 현저한 운동실조, 구토, 설사. 혈중 1.5mg/ml이상인 개에서 일어날 수 있다. 만약 독성이 일어나면 48시간동안 KBr투여를 중지하고

저용량으로 치료를 재개한다. 심한 독성인 경우에는 0.9% 생리식염수를 정맥투여하여 이뇨시키는 것은 bromide의 신장으로 배설을 증가시킨다.

11. 신기능 부전이 있으면 KBr 대신에 NaBr을 사용하라. K염에서 보다 Na염에서 bromide 농도가 높기 때문에 낮은 농도에서 천천히 시작하라.

12. KBr을 같이 사용함으로써 필요하다면 매 2~4주 간격으로 동일한 단계 형태로 phenobarbital 용량은 천천히 낮출 수 있다(특히 간기능부전이 있다면). bromide 치료 4주 후에 즉시 시작하라.

13. 비록 어떤 환축이 bromide 단독치치에 효과를 보였다 할지라도 phenobarbital과 bromide 병용치치는 최적의 치료를 위해서 추천되는 방법이다.

C. Clonazepam/Chlorazepate

1. Benzodiazepines은 비록 내성은 덜하지만 Diazepam과 동일한 작용기전을 가진다. 그러므로 phenobarbital과 KBr과 병용에 부가적인 치료법으로 효과적이다. 그러나 비싼 것이 흠이다.

2. Clonazepam(klonopin)

-매우 효과적이다. 분말 정으로 만들어 사용하는 것이 좋다.

-0.5mg/kg 1일 3회 경구투여. 비록 용량이 phenobarbital과 병용사용시에 증가하더라도(phenobarbital은 미소체성 효소 유도를 통해 clonazepam배설을 증가시킨다).

-부작용 : 진정, 내성이 수일 이내에 나타날 수 있다.

-Clonazepam의 항경련성 효과에 대한 내성은 2~5주내에 일어난다.

-약물을 갑작스럽게 투여 중지하지마라 : 심한 신체 의존성 증상이 일어난다-진전. "wet dog shakes", 체온증가, 무력과 발작. 그러나 증상은 한정적이며 1주일내에 소실된다.

3. Chlorazepate(Trenxene)

-비록 clonazepam보다 효능면에서는 15배정도 낮지만 다른 benzodiazepines보다 반감기가 길다.

-용량 : 2~3mg/kg을 1일 2회 경구투여(혹은 1~2mg/kg을 1일 3회 경구투여한다).

-Clonazepam에서처럼 투약중지에 의한 증상과 phenobarbital 상호반응 및 독성은 동일한다.

-Clonazepam보다 나은 한가지 잇점은 항경련성 작용에 대한 내성이 아급성 연구에서 보고된 바 없다는 것이다.

D. Primidone

1. Phenobarbital과 PEMA는 간에서 산화되며 이들 3약물 모두가 항경련성 작용이 있지만 이들 효과의 80~85%는 phenobarbital에 의한 것이다.

2. 이 약물은 여전히 가능한 치료선택이지만 phenobarbital 이상의 효능은 없다. 이 약제는 훨씬 더 비싸며 간성 혹은 행습의 이상이 더욱 많다.

3. 초기용량 : 10mg/kg을 1일 3회 경구투여한다. 최대용량은 보통 20mg/kg을 1일 3회 투여이다.

4. Phenobarbital 효과를 감시하기 위해서 사용되는 동일한 장점이 primidone에 대해서 유효하다. 혈청 phenobarbital 농도는 투약후 8시간에 측정해야 한다.

5. 정신운동성의 발작을 조절하기에 phenobarbital보다 더 효과적이다.

1. reticular activating system : 연수의 망상체 세포계로서 측부로를 상행지각도에서 받아서 중추계에 투사한다.
2. 腦梁(corpus callosum) : 대뇌중령의 심부에서 양 대뇌반구를 연결시키는 굵은 교련섬유의 집단으로 앞뒤 순서로 문(rostrum), 슬(genu), 간(trunk) 및 팽대(splenium)로 이루어진다.