

소아 간질

충남대학교 의과대학 소아과학교실

이 건 수

Pediatric Epilepsy

Keon Su Lee, M. D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Chungnam National University.

I. 서 론

간질성 발작은 생리적으로 “신경세포의 갑작스럽고 무질서한 이상 흥분 상태에 의해 야기되는 증상”이라고 정의되며, 반면에 간질은 unprovoked seizure가 지속적으로 재발되는 상태를 가르키는 것으로서 unprovoked seizure가 2회 이상 재발되는 경우에 간질이라는 진단을 내릴 수 있다.

간질이란 단어는 현대적 사용에 있어서 반복적인 경련의 조건을 의미하며, 원인 없이 6개월 정도의 간격으로 두 번의 경련이 있다면 간질로 진단을 할 수 있고, 간질은 유전에 영향을 받으며 또한 간질성 경향이 있는 경우도 있다.

<유병율과 발생율>

두 종류의 부류가 있는데 하나는 한번의 경련을 경험한 사람과 다른 하나는 반복적인 경련을 하는 사람으로 나뉘며 후자는 간질로 진단 할 수 있다. 9%정도에서 그들의 일생에 간질을 경험한다는 연구가 있고 2 - 3%정도에서 단순성 열성 경련을 경험하고, 3%에서 반복성 간질을 경험 하여 간질로 분류되며, 첨가적으로 3%에서 오직 한번의 비열성 경련을 경험 한다. 경련의 발생율은 생후 첫 일년과 55세 이후에 증가 하며, 연간 1000명당 0.5명이 발

생되고, 활동성 경련을 갖는 유병율은 0.5 - 2% 로 추정 된다.

<경련 서술>

경련을 분류하는데 도움이 되는 중요한 질문은 다음과 같다.

- * 몸의 한 부분에서 시작되는가?(부분 발작인가?)
- * 운동력의 완전한 손상 없이 의식의 장애가 있는가?(복합 부분 발작인가?)
- * 환자가 몇 초 이내 의식을 소실하거나, 정상 활동의 장애없이 그리고 의식의 혼동없이 목적없는 행동을 하는가?(어린이에서 나타나는 결신발작인가?)
- * 경련이 전신적으로 강직 간대 운동인가?(전신성 강직-간대 발작인가?)
- * 일차적 사건이 있는가 또는 명백한 부분 발작이 있는가?
- * 간질 발작 후에 의식의 혼돈, 기면 상태, 두통이 있는가?

간질성 발작의 유형은 부분성 발작이 약 2/3를 차지하므로서 전신성 발작보다 훨씬 많은 것으로 알려져 있고 특히 약물에 대한 반응도 좋지 않으므로 난치성 간질의 대부분이 부분성 간질이라고 할 수 있다.

<뇌파 검사>

* 뇌파 검사상 간질 사이의 경련 활동은 경련의 추정적 증거를 제시한다.

* 뇌파상에 비정상적 소견이 없다고 간질이 아니라고는 못한다.

* 반복적인 뇌파 검사가 종종 도움이 된다.
* 수면중과 각성시 뇌파가 또한 도움이 된다.
* 각성시와 수면중에 변화는 간질과적 활동을 위한 근본적인 시간으로 제공된다.

* 대다수의 환자들에서 반복적인 뇌파 검사상에 이상이 없으며, 이것은 주로 합병되지 않은 전신성 강직-간대 발작에서 나타난다.

* 임상적으로 명백한 경련 없이 뇌파상에 간질과가 건강한 사람의 1 - 2%에서 나타난다.

표 1. CHANGES IN TERMINOLOGY

Old Terms	New Terms
Petit mal seizures	Absence seizures
Grand mal seizures	Tonic-clonic seizures
Psychomotor seizures	
Limbic system seizures	Complex partial seizures
Temporal lobe seizures	
Minor motor seizures	Atonic seizures Akinetic seizures
Adversive seizures	
Focal motor seizures	Simple partial seizures
Jacksonian seizures	

1. 국제 분류법

가. 특발성 간질

특발성 간질 환자의 90%에서 특히 수면 뇌파에서 이상 소견이 나타난다. 뇌파 이상 소견이 일반인보다 환자의 부모나 형제에게서 더 많이 발견되었다.

표 2. CLASSIFICATION OF EPILEPTIC SEIZURES AND SYNDROMES

Epileptic Seizures
I. Generalized seizures of nonlocal origin
1. Tonic-clonic
2. Tonic
3. Clonic
4. Absence
5. Atonic
6. Akinetic
7. Bilateral epileptic myoclonus
II. Partial(local) seizures
Simple partial seizures with elementary symptomatology (consciousness is not impaired)
1. With motor symptoms(including Jacksonian, versive, and postural)
2. With sensory symptoms(including visual, somatosensory, auditory, olfactory, gustatory and vertiginous)
3. With autonomic symptoms
4. With psychic symptoms(including dysphasia and affective changes)
5. Compound (i.e., mixed) forms
Complex partial seizures with complex symptomatology (consciousness is impaired)
1. Simple partial seizures followed by loss of consciousness
2. With automatisms
III. Unclassified seizures

표 3. 뇌 파

	주파수/초	진 폭	출 현		잘 때
			깨어있을때		
			성 인	소 아	
1) delta파	0.5 - 3	5 - 250	나타나지 않는다	2세까지 주된 파형	깊은 잠
2) theta파	4 - 7	20 - 100	나타나지 않는다	7세까지 주된 파형	잘 때
3) alpha파	8 - 12	20 - 60	주된 파형	학동아에서는 주된 파형	나타나지 않는다
4) beta 파	13 - 32	5 - 50	나타나지 않는다	나타나지 않는다	얕은 잠

나. 기질성 간질

1) 원인 : ① 뇌 손상후 ② 두개강내 출혈후 ③ 무산소증후 ④ 두개강내 감염후, ⑤ 독성중독후(예: 핵황달, 연중독), ⑥ 변성질환(특발성 위축, 다발성 신경 섬유종), ⑦ 선천성(예:뇌무형성증, 공뇌증, 뇌수종, 뇌혈관 기형), ⑧기생충 질환(예:톡소프라즈마증)

2) 임상 증상

A. 강직성 간대 발작: 약1/3미만에서 확실한 전조(국소 경축, 연축,보챌, 위장 장애, 두통 및 정신 혼돈)가 나타난다. 대개 근경축이 강직성 및 간대성으로 발생하는 전신 경련이며 발작은 갑자기 시작하고, 강직성 경축은 의식을 소실함과 동시에 나타날 수 있다.

갑자기 얼굴이 창백해지고, 동공은 산대되며, 결막 축진에 대한 반응이 없고, 안구는 위쪽이나 아래쪽으로 회전하고, 얼굴이 일그러지며, 성문은 닫히고, 머리는 뒤 또는 앞으로 젖힌다. 턱의 근육이 수축해서 혀가 손상을 받을 수 있고, 복근의 수축으로 대소변의 실금이 있을 수 있다. 환자는 경련후 수면에 빠지게 되며, 깨어나면 심한 두통과 정신착란을 일으킨다. 대발작이 자신도 모르게 밤에 발생하는 경우를 야간 간질이라 한다.

B. 결신 발작 : 주로 4- 10세의 소아에서 일어나며, 남아보다 여아에서 호발하며, 보통 사춘기가 되면 없어진다. 자세의 변화는 없고, 의식이 잠깐 소실되는 것이 특징이다.

2-10초 동안 의식이 소실되며, 눈을 치뜨거나 깜

박하든지, 입술을 움직이거나 음식물을 삼키는 흉내를 낸다. 하루에 수백번씩 이런 발작을 하고, 과호흡이나 깜박거리는 불빛을 본 후 유발이 잘된다.

C. 복잡 부분 발작 : 진단과 치료가 가장 어려우며, 1-5분간의 의식 소실후 정상으로 돌아온다. 자기 자신은 어떤 목적을 위해서 행동을 하나, 주위 환경에 비하여, 객관적으로 볼 때 이해할 수 없는 행동을 하는 것이 특징이며, 다채로운 정신증상, 자동 운동, 거동의 이상 등을 동반한다.

D. 단순부분 발작 : 운동형과 지각형이 있으며, 운동형을 Jackson형 간질이라 한다. 다양한 증세를 나타내는 국한성 지각 발작은 소아에서는 드물며, 운동형 발작은 짧은 강직을 나타낼 수도 있지만, 전형적인 간대성 발작으로 병변이 운동피질에 있음을 뜻하며, 주로 손, 얼굴, 혀의 수의근이 포함되며, 발작 기간이 짧고 한쪽에만 국한되면, 의식 장애가 없을 수 있으나, 전파가 광범위하고 빠르면 의식이 소실되고, 대발작과 구별이 안된다.

E. 영아연축: 생후3-6개월에 발병하며, 1 - 2초 동안 목, 허리, 팔, 다리를 임시에 굴곡 시키는 발작으로 접는 칼 같다고 jackknife발작이라고도 한다. 발작 동안 의식의 소실이 없고, 발작 후에도 잠을 자지 않고, 5 - 10분에 15 - 30회의 발작이 일어나기도 한다.

발작은 하루에 100회 또는 200회까지도 일어나며, 대개 3세가 지나면 없어지고, 다른 형의 경련이 일어나며, 약 10%에서만 정상적인 지능을 갖는다.

F. 간대성 근발작 : 단일 근군이 주로 영향을 받

으며, 2 - 6세의 소아에서 일어나며, 갑자기 머리를 수그리고, 팔을 구부리며, 온몸을 굴곡하다가 쓰러진다. 하루에 수 십번씩 일어 나고, 잠이 들 때나 깰 때 잘 일어난다. 몇 초 동안 의식을 잃는 수도 있고, 눈을 깜박거리 소발작 같을 때도 있고 1 - 3 초 동안 발작을 하고, 발작 후 잠드는 일은 없다.

G. 자기 유도 발작 : 과잉 호흡을 하거나 반짝이는 빛을 봄으로서, 대발작이나 소발작을 일으킬 수 있다. 복잡한 가정 문제가 행동의 기저를 이룬다.

3) 진단

A. 뇌파(표 3)

(1) 간질의 뇌파

a) 전신성 강직 간대 발작 ; ㄱ) 측두동의 Spike discharge, ㄴ) atypical spike and wave discharge, ㄷ) Slow spike and wave(1-2/초), ㄹ) Polyspike and wave, ㅁ) 6/초 spike and wave

b) 결신발작 ; 3/초 spike and wave

c) 복잡 부분 발작 : 측두엽에 Spike focus

d) 단순 부분 발작; midtemporal or temporocentral sharp wave or spike,

e) 영아연축; hypsarrhythmia,

f) 간대성 근경련 ; ㄱ) 2/초 spike and wave, ㄴ) polyspike, ㄷ) polyspike and wave complex

(2) 뇌파상 간질을 유발시키는 요인

a) 수면

b) 2분간 과호흡

c) metrazol

d) 인위적인 고열 유발

e) vasopresin test,

f) 섬광시험(flickering test)

B. 방사선 검사

두개골 X-선 검사는 경련의 원인이 되는 두개내 석회화, 기저부의 침식이나, 농도의 증가 등을 보는데 필수적이다.

C. 기타

소변 검사, 혈액 검사, 결핵 반응 검사 등

2. 항경련제의 개발

1857년의 Bromide, 1912년에 phenobarbital, 1938년에 phenytoin이 개발되었으며 1970년에 개발된 중요한 항경련제로서 carbamazepine과 valproic acid를 들 수 있으며 carbamazepine, phenytoin, valproic acid와 phenobarbital이 현재 항경련제 처방의 90%이상을 차지하고 있다.

1990년대에 Vigabatrin, Lamotrigine, Zonisamide, Gabapentin과 Felbamate가 개발되었다.

3. 항경련제의 혈중농도 측정의 보편화

항경련제의 혈중농도 측정은 항경련제의 적절한 용량, 사용 약물의 복용 여부, 항경련제들간의 상호 작용등을 판정하는데 크게 기여하였으며, 현재 효과적인 약물치료를 시행하는 데에 필수적인 역할을 하고 있다.

4. 항경련제 치료 요법

치료의 일반적 원칙

* 간질의 완치는 드물다

* 뇌종양, 혈종 혹은 정, 동맥기형에 의한 경련인 경우의 2가지 기본 치료원칙

1) 항경련제 투여

2) 병변의 수술적 제거

*항경련제 사용중 간질의 조절이 완전하지 않거나 약제의 독성이 발생한 경우 수술적 요법을 고려해야 한다.

(1) 항경련제 복용 시작

; 일반적 원칙 - 한가지 약제로 시작

- 약 용량을 서서히 증량

- 간질조절이 안되거나 심각한 부작용이 발생한 경우 약제 변경

; 약물복용과 혈장내 약물농도가 간질의 횟수와 일치한다.

; 특수한 간질형태에 적절한 약물중 한가지 약제를 선택하는데 영향을 주는 요인들

표 4. 발작형과 항경련제의 선택

발작형	항경련제	
	1차 약물	2차 약물
부분발작 단순,복잡 부분 발작 및 2차성 전범화발작	CBZ, PHT,PB/PRM	VPA, CZP
전신 발작 결신 발작	ESM,VPA	ATZ, CZP, MSM
강직-간대 발작	CBZ, PHT,VPA, PB/PRM	ATZ, CZP, MSM
근 간대성 발작	VPA, CZP,ESM	ATZ, MSM, NZP, PHT
탈력 발작	VPA, CZP	ATZ, CBZ, MSM, NZP, PHT PB/PRM
영아 연축	ACTH or steroids	VPA, NZP,CZP

* CBZ: carbamazepine, PHT: phenytoin, PB: phenobarbital, PRM: primidone, VPA: valproate, CZP: clonazepam, ESM : ethosuximide, ATZ : acetazolamide, MSM: methosuximide, NZP: nitrazepam

- 1) 약물에 대한 알레르기 기왕력
- 2) 부작용에 대한 내성
- 3) 가임 가능성
- 4) 환자의 나이
- 5) 경제적 여건

; 혈장 약물 농도 측정 - 약 투여 시작일과 매 3 - 4 주 간격으로 시행

; 만약 간질이 재발한 경우는 간질이 조절 될 때까지 혹은 경한 약 독성이 나타날 때까지 약물의 용량을 올린다. 이때 동시에 2차 항경련제 사용을 고려해 본다.

(2) 치료 혈중농도의 유지

; 항경련제의 혈중농도가 어떤 특별한 “치료 수준” 혹은 “정상” 범위로 유지해야 한다는 개념은 잘못된 개념이며 대개 대부분의 환자들에서 가장 적은 부작용을 나타내면서 경련이 조절되는 혈중농도를 의미 하는 것이다.

일부는 항경련제의 혈중 고농도를 유지해도 부작용이 거의 없을 수도 있고 일부에서는 치료 범위 수준에서도 심각한 부작용을 보이는 경우도 있다.

(3) 약물 투여 간격

; 투여 간격은 그 약물의 반감기를 초과해서는

안된다.

(4) 약물 복용을 빠뜨렸을 때

; 때때로 약 복용을 끊어 버리는 수가 있고 환자 들은 이에 대해 걱정을 하는데, 약을 달걀 상자나 플라스틱 상자에 개별적으로 넣어 놓으면 편리하다.

(5) 항경련제 복용 중지

; 약물 복용 중단에 대해 환자와 의사 사이에서 고려되어야 할 사항

1) 약물 복용에 관한 사항 : 만약 간질이 적어도 2년 동안 없었고 약물 복용에 관해 두려움이 있을 때는 약 중지를 고려해야 한다. 그러나 반수 이상의 환자에서는 약물 중지 후 1년 이내에 재발한다는 사실을 상기시켜야 한다.

2) 비효과적인 혈중약물 수준 : 만약 환자가 간질 발작이 없거나 환자가 약을 잘 복용하지 않은것을 나타낼 정도로 낮은 약물 혈중농도를 나타내면 항 경련제를 끊는 것이 합리적이다.

3) 임신, 특히 임신 첫 3개월이 위험하다.

4) 장기간 무 간질 발작 기간 ; 10년 이상 간질 발작이 없을 때는 항경련제 복용을 중지 하는 것이 타당하고 간질 발작이 재발했을 때는 운전 면허를

상실할 수 있다.

(6) 난치성 간질

; 대부분의 난치성 간질 환자들은 진단, 치료, 재
활 단위에서 병합요법이 유용하나 오랜기간 동안
간질 발작이 조절이 안되는 경우 성공적으로 치료
하기는 어렵다.

항경련제 복용

1. 항경련제 복용 방법

1) 한가지 약제로 치료를 시작한다. 간질형태에
따라 가장 효과적이고 가장 적절한 한가지 약제를
선택해야 한다.

2) 선택된 약제의 적절한 복용량을 사용해야 하
며 적정 혈중농도를 유지하기 위해 서서히 약용량
을 올려야 한다. 대개 각 약제들은 그들의 안정 수
준에 도달하기 위해서 혈중 반감기의 4 - 5배 농도
가 필요하다.

3) 약제의 효과를 위해 환자로 하여금 간질일지
를 쓰도록 한다.

4) compliance(응낙)를 평가하고 약물의 혈중농
도를 검사하며 환자가 약 복용을 잊지 않도록 상기
시켜야 한다.

5) 만약 1차 약제가 비효과적일 때는 2차 약제를
첨가하고 2차 약제가 적정수준에 도달한 후에 1차
약제를 서서히 줄여야 한다.

6) 만약 1차 약제가 요구된 혈중농도에서 부분적
으로 효과를 보일때 그 용량을 늘이고 만약 약물 독
성이 발생할 경우는 부작용이 없던 가장 높았던 농
도로 약용량을 줄여야 한다. 2차 약제를 추가했을
때도 1차 약제를 계속 복용해야 하는데 이는 약물
간 상호작용이 있기 때문에 1차 약제의 혈중농도를
검사할 필요가 있기 때문이다.

표 5. 주요 항경련제의 용량 및 부작용

약 품 명	1일 유지 용량 (mg/kg)	유효혈중농도 (μ g/l)	부 작 용	
			용량과 관련된 부작용	과민성 반응
Phenobarbital (Luminal)	3 - 5	20- 40	졸림, 과운동증, 흥분	피부 발진, 발열, 박탈성 피부염
Primidone (Mysoline)	10 - 25	5 - 12	졸림, 현훈, 행동 장애	피부 발진, 발열
Phenytoin (Dilantin)	5 - 10	10 - 20	안구진탕, 운동실조, 기면, 구역, 잇몸 비후, 다모증, folic acid 결핍, 비타민D 결핍	피부 발진, 림프절 종대, SLE, Stevens-Johnson 증 후군
Ethosuximide (Zarontin)	20 - 40	40 - 100	구역, 구토, 운동실조, 기면, 식욕부진, 두통	피부 발진, 백혈구 감소증, 행동 장애
Carbamazepine (Tegretol)	10 - 25	8 - 12	복시, 졸림, 현훈, 두통, 설사, inappropriate ADH, 백혈구 감 소증	재생 불량성 빈혈, 피부 발진, 간독성, 부정맥
Valproic acid (Depakene)	10 - 30	50 - 100	졸림, 구역, 구토, 복통, 탈모, 체중증가, SGOT 상승	백혈구 감소증, 혈소판 감소증, 간염, 췌장염
Nitrazepam (Mogadon)	0.5 - 1.0	-	기면, 기관지 분비물 과다	간독성
Clonazepam (Clonopin)	0.1 - 0.2	0.01 - 0.06	기면, 운동실조, 과운동증, 흥분, 주의집중 결여	백혈구 감소증, 혈소판 감소증, 피부 발진

7) 항경련제의 최대 효과와 최소의 부작용을 위한 방법

(a) 약물 투여 간격은 그 약물의 반감기를 초과해서는 안된다.

(b) 진정 효과가 있는 약제는 수면 시간에 투여해야 한다.

(c) 환자가 항상 일정하게 발작을 할 때는 그 시간에 최대 약물 효과가 나도록 투여해야 한다.

2. 환자와 가족에 대해 강조해야 할 사항

- ; 약물 복용에 대한 일반적 안정성
- ; 약제의 이름과 용량
- ; 정기적으로 약물을 복용할 수 있는 방법
- ; 약물 복용을 빠뜨렸을 때의 문제점과 교정 방법

법

- ; 정기적 혈액검사의 필요성
- ; 약물 복용의 중단을 피하기 위한 처방 방법
- ; 약 복용을 갑자기 중단 했을 때의 간질 중첩증의 위험

3. 부작용

; 일반적으로 바비튜레이트는 졸음을 유발하고 carbamazepine과 phenytoin은 평형이상을 초래할 수 있다.

; 약물 과복용에 대한 부작용

- 졸음, 사고장애, 어지러움, 운동실조증, 시각혼미 혹은 이중 시각, 안구진탕증, 발음장애, 딸꾹질, 무도증, 진전, 발작횟수 증가

; 약물 복용 스케줄과 관련된 일반적 부작용

* 졸음, 위장 장애, 구토등이 있으나 총 하루 약 용량을 분복 하거나 음식 혹은 취침 시간에 투여 함으로서 줄일 수 있다,

; 약제의 과민성과 관련된 부작용

- 발진, 혈액질환, 약물연관성 전신성 홍반성낭창, 면역학적 장애, 임파선종창, 간염, Steven-Johnson 증후군, 신증후군

; 장기간 복용시 부작용

* 빈혈(엽산 결핍성), 잇몸비후, 소뇌퇴화, 골격계이상, 내분비 질환

; 임신중 부작용

- 기형아 발생, 신생아 혈액응고장애

4. 이학적검사에 대한 계획지침

1) 항경련제 사용직전의 기본검사 - CBC, 간기능 검사

2) 일년동안은 매 3개월마다 그후에는 일년에 한번씩 시행

3) 이학적 검사는 새로운 약제가 추가될때마다 반복 시행

4) 만약 부작용 때문에 약을 갑자기 끊어야 할 때는 새로운 약제를 추가해야 하며 이 약제에 대한 필요량과 부작용에 대한 주의사항을 고려해야 한다.

5. 항경련제 농도 측정

- 측정이유

; 약 복용 지침에 대한 환자의 태도 감시

; 약 반감기와 혈중농도에 미치는 환자의 대사변화를 검사

; 약용량을 바꾸기 전에 측정

; 항경련제 요법 시행후 혹은 변형시키고 난후에 측정

; 부작용의 증상과 증후가 나타났을때 측정

; 전에 잘 조절되던 환자에서 발작이 재발했을 때

; 간, 신장, 혹은 혈액학적으로 문제가 발생했을 때

; 항경련제 대사에 영향을 주는 다른 약물을 복용했을 때

; 조절이 잘되는 환자에서 1년마다 측정

II. 현재의 약물 치료

현재 사용되고 있는 항경련제들은 20여종에 달하고 있으며, 현재의 약물치료의 목표는 “약물의 부작용이 없이 발작의 완전조절 상태를 유지하는 것”이다.

1. General Efficacy of AEDs Therapy

Annegers들(1979)이 475명의 환자중 70%에서 5 year remission을 보고했고, Goodridge와 Shorvon은 15년간 추적할시 환자의 69%에서 4 year remission이 일어났다고 보고 했으며, Elwes 등(1984)은 106명에서 2 year remission이 일어날 확률이 4년간 추적관찰할 경우에는 73%, 8년간 추적관찰할 경우에는 82%라고 보고하였다. 전체 간질 환자를 대상으로 할 경우에는 약 80%에서 prolonged remission이 가능하다.

환자의 약 50 - 60%에서는 일반적인 항경련제 치료에 의해 쉽게 조절될 수 있고 약 20 - 30%는 좀더 전문적인 치료를 요하며, 약 20%는 약물 치료에 반응하지 않는다.

2. 기존의 항경련제

a) 종류

현재 널리 사용되고 있는 항경련제로는 phenytoin (PHT), carbamazepine(CBZ), valproic acid(VA), Phenobarbital(PB), primidone(PRM), ethosuximide (ESM)와 benzodiazepine(BDZ) 계통인 Clonazepam (CLZ)과 clobazam(CLB)들이다.

b) 작용기전

- i) voltage dependent ionic channel의 modulation
- ii) enhancement of GABA-mediated inhibition

iii) suppression of acidic amino acid mediated excitation으로 대별될 수 있다. Voltage dependent ionic channel에 작용하는 대표적 약물들로는 PHT, CBZ, VA이 있으며 ESM은 thalamic neuron의 voltage dependent T-type calcium channel에 선택적으로 작용하고, 반면에 PB와 BDZ의 중요 작용기전은 postsynaptic GABA receptor인 GABA-chloride channel complex에 작용하여 chloride channel을 활성화 시키고, VA는 synaptic terminal pool에서의 GABA concentration을 증가시킨다.

3. 치료 방법

polypharmacy에 비하여 monotherapy의 장점은 ;

- 첫째, 약물 복용이 간편하고,
- 둘째, 약물간의 상호 작용을 피할 수 있고,
- 셋째, 부작용이 적고,

넷째, 약물에 의한 치료 효과나 부작용의 발생을 정확히 알 수 있으므로 향후의 치료 계획을 세우는 데에 도움을 준다.

polypharmacy의 경우에는 약물의 용량과 혈중 농도와의 관계를 예측하기 어려운 경우가 많고 아울러서 total 혈중농도와 약물의 free fraction과의 관계에서도 변화가 오기 때문에 약물 농도와 임상 효과와의 관계를 임상적으로 추론하기가 힘들게 된다.

III. Pharmacotherapy in newly diagnosed or inadequately treated patients

환자의 발작유형에 따라 가장 적절한 항경련제를 일종 선택하여 적절한 용량을 투여하는 monotherapy가 원칙 이다.

* 경련을 처음 경험한 환자

<처음 경련후에 치료 시작>

처음 경련을 경험한 환자를 만나면 의사는 즉시 적당한 진단과 치료를 시작해야 한다. 경련은 종종 뇌의 한 부분을 포함하여 환자가 손을 흔들거나 입을 쉴룩 거리거나 기분 나쁜 감각을 느낄 수 있다. 경련의 가장 많은 형은 복잡 부분 경련이다.

<경련의 역치>

사람 개개인은 선천적인 경련 역치를 갖는다. 그러나 그런 역치는 비특이적인 인자인 연장된 기간 동안 잠을 못 잤다거나 또는 피로에 영향을 받아 변동한다. 어떤 사람은 잠 들때 또는 아침에 숙면에서 깨 때만 경련을 한다. 낮은 혈청 칼슘 농도, 호르몬 변화, 월경중, 항이뇨 호르몬의 부적절한 분비, 부적당한 음식물 섭취, 수분 체류, 정서적 변화가 대부분의 사람에서 경련의 역치를 변화 시킨다. 침

가적으로 뇌의 흥터, 종양의 간질적 영향, 또는 10 - 15 Hz의 빛에 의해 흥분성이 증가된다.

<원 인>

- * 손상 ; 손상후에 경련은 좀더 중하다.
- * 약의 금단 ; barbiturate, benzodiazepine, alcohol, anticonvulsants
- * 약물 ; Phenothiazines, antihistamine, amphetamines, low blood sugar (insulin and/or tolbutamide)
- * 독소 ; 납, 비소, 살충제, carbon tetrachloride
- * 해부학적 병변 ; 뇌종양, 동정맥 기형, 과거의 손상된 흥터, 경막하 혈종
- * 감염 ; 매독, 결핵, 곰팡이, 바이러스성 뇌염, 박테리아성 뇌막염

<초 진>

- * 병력과 이학적 검사

발작의 패턴은 어떤가?, 부분적으로 시작하고 그 다음에 전파되는가?, 유발 인자가 있는가?, 경련의 가족력은 있는가?

- * 신경학적 검사와 검사적 테스트

부분적 증후는 기존 질환을 암시한다. 신경정신 검사 또는 전산화 단층 촬영이 필요하다.

병변이 측두엽 또는 후두엽이 의심 되면 시야 검사가 필요하다. 가장 중요한 검사는 뇌파 검사이다. 모든 환자에게 필요한 검사는 다음과 같다.

; complete blood cell count, urinalysis and baseline measurements of fasting blood glucose, serum calcium, blood urea, nitrogen, and serum electrolyte levels

<환자 관리>

환자에게 경련의 형태, 발생 시각, 약의 복용 유무를 기록 하도록 한다. 종종 환자는 자신감이 없고, 사회에 적응하지 못하고 직업을 얻거나 레크리에이션이 어렵다. 경련을 경험한 사람은 모두 불안감을 갖는다. 환자가 의존성을 갖지 않도록 조절하고 정서적 지지를 해 준다. 환자의 고민, 방어와 보

상 작용을 알아보는 것이 중요하다.

1. Choice of Drug

발작의 유형, 약물의 효과 및 복용 방법, 약물의 부작용, 환자의 연령, 직업, 성별 및 약물의 가격을 고려하여야 한다.

2. 항경련제의 용량

너무 소량을 투여하게 되면 효과가 없을 것이고, 너무 과량 투여하면 neurotoxicity의 증상이 나타나게 된다. 투여 원칙은 의사가 환자의 연령, 발작의 빈도 및 체중을 고려하여 minimal target dose를 정하여 놓고, 소량으로 시작하여 target dose까지 단계적으로 증량한 후 환자의 반응을 일정 기간 관찰한 후 발작이 완전히 조절되지 않는 경우에는 다시 단계적으로 발작이 완전히 조절될 때까지 또는 neurotoxicity의 증상이 나타날 때까지 서서히 증량하는 것이다. 약물의 치료 효과를 관찰하여야 하는데 얼마간 관찰하여야 하는가는 상당히 인위적인 것이라 할 수 있으나, 일반적으로는 치료전의 발작이 3- 5회 동안 일어났던 기간이나 또는 2개월중에서 긴쪽을 택하여 관찰하게 되는데 예를 들면 1개월에 1회 발작을 일으키는 사람은 최소한도 5개월간 치료 효과를 관찰하는 것이 바람직하다. 약물의 dosing schedule은 일반적으로 약물의 half-life와 관련이 있으며, half-life의 1/2을 택하여 약물 복용을 시키는 것이 실용적이다.

3. 추적 관찰

추적 관찰은 일반적으로 규칙적인 외래 방문을 통하여 병력조사, 신경학적 검사 및 routine blood workup과 blood level of AEDs를 시행하여 발작의 조절 여부, 부작용의 유무, 약물의 복용 여부 등을 조절한다.

- * 혈중농도 측정의 목적

- 1) 환자의 약물 복용 여부를 측정
- 2) 약물에 의해 발작이 잘 조절되지 않는 경우에;
 - i) 약물의 용량을 조절하기 위해
 - ii) 다른 약물로 바꾸기 위해

3) 약물에 의한 neurotoxic부작용이 생긴 경우에 약물 용량의 조절이 필요한지 알기 위하여

4) 약물에 의한 치료 효과가 만족스러울 경우에 효과적인 혈중 농도를 측정하기 위하여

5) 일정한 용량을 복용하고 있었던 환자에서 발작이 다시 재발하거나 부작용이 생길 경우에 혈중 농도의 변화를 알기 위하여

6) 다중 약물 치료시 부작용이 나타날 경우 어떤 약물에 의한 것인지를 확인하기 위하여 therapeutic level은 임상적 판단에 도움을 줄 수 있는 보조 지표일 뿐이지 이를 환자 치료의 standard로 생각해서는 안된다.

약물 투여 후 steady blood level에 도달 할 때까지는 그 약물의 5-half life의 시간이 소요되기 때문에 약물의 용량을 바꾸고 있을 때에 혈중 농도를 측정하는 것은 의미가 없으며, 항경련제의 투여를 시작하고 initial target dose에 도달한 후에 일차 혈중 농도 측정을 시행한다. 일반적으로 소아에서는 2년간, 성인에서는 3-5년간 조절이 된 경우에 항경련제를 3-6개월간에 걸쳐 서서히 줄이게 된다. 항경련제를 끊은 후에 발작이 재발할 가능성은 소아에서는 약 30%, 성인에서는 약 50%로 보고되고 있다, 발작의 재발은 보통 항경련제를 줄이기 시작해서 1년 이내에 일어나는 것으로 알려져 있다.

IV. Pharmacotherapy in patients failed to initial monotherapy

* initial monotherapy에 의해 발작이 잘 조절되지 않는 경우:

- 1) 어떠한 항경련제 치료에도 잘 조절되지 않는 간질
- 2) 단독 약물요법으로는 잘 조절되지 않는 경우
- 3) 1차 약물의 선택이 부적절한 경우
- 4) 1차 약물의 용량이 부적절했던 경우
- 5) 환자가 약물을 잘 복용하지 않는 경우
- 6) 간질성 발작이 아닌 경우

* 간질 전문의의 일차적인 역할은

첫째 : 환자의 발작증상이 정말로 간질성 발작인가?

둘째 : 간질성 발작의 유형이 확실한가?

셋째 : 특별한 간질 증후군으로 분류될 수 있는가?

넷째 : 간질을 일으키는 focal lesion이 존재하는가?

발작이 잘 조절되지 않는 환자들에서도 과연 약물의 용량은 충분히 사용하였는지, 즉 단순한 therapeutic blood level이 아니고 임상적으로 mild toxic symptom이 발생했을 때까지 용량을 증가해 보았는지를 확인해야 한다.

1. Alternative drug monotherapy

Maximally tolerable monotherapy에도 불구하고 발작이 재발될 경우에는 다른 primary drug중에서 한가지 약물을 선택하여 monotherapy를 시행한다.

2. Polypharmacy

1) two drug combination therapy of major drugs
two-drug combination therapy의 임상적 유용성은 대상환자의 약 30-50%에서 관찰할 수 있지만, complete seizure control이 달성 될 가능성은 매우 적을 것으로 사료된다.

2) Polypharmacy using second-line AEDS

benzodiazepine을 제외하고는 현재 거의 사용되지 않는다. secondary AED를 투여하여 long term remission을 이룰 수 있을 가능성은 매우 적을 것으로 생각된다.

V. 난치성 간질 환자

* 난치성 간질 환자의 재평가

- 경련의 종류가 적절히 동정되고, 적절한 약제가 선택되고 있는지를 본다.

- 난치성 간질 : 적절한 치료에도 불구하고, 경련이 지속되는 경우;

1) 진단이 틀린 경우

2) 치료가 부적절한 경우

3) 환자가 약제를 복용하지 않는 경우

* 진단과 분류의 재고

- 다른 2가지의 간질이 같이 있는지 여부
- 약제가 1종류에만 작용하는 것이 아닌지 여부
- 약물 복용력과 신경병력, 이학적, 신경학적 검사를 다시 검토하고 시행해야 한다.

* 치료 조합과 복용에 대한 재검토

- 항경련제의 혈청 농도가 적절한지 여부
- 약물 복용 간격이 적절한지 여부

* Dilantin과 Carbamazepine은 혈청 농도가 너무 높은 경우에도 경련을 유발한다는 것을 유의해야 한다.

dilantin >40 ug/ml

carbamazepine > 10 ug/ml

* 항경련제 조합의 변경

- 환자가 경련이 계속 있지만, 약제 독성은 없는 경우 : 단일 약제의 증량
- 환자가 경련이 계속 있고, 약제 독성이 있는 경우 다른 항경련제 투여

* 첫번째 약제를 갑자기 중단시 강직 간대 발작이나 간질 중첩증을 유발할 수 있으므로 유의

- 2번째 약제를 적절한 혈청 농도까지 서서히 증량후 첫번째 약제를 서서히 감량
- 만약 경련은 발생하지 않지만, Stevens-Johnson 증후군이나, 혈액학적인 문제와 같은 심한 부작용이 발생시 반드시 약제를 변경해야 한다.

* 약제를 복용하지 않는 경우

- 3번의 혈청 약제 농도를 비교 했을때 20%이상의 차이가 있는 경우 반드시 약제를 제대로 복용하지 않은 것을 의심해야 한다.
- 환자가 약제를 복용한 시간과 경련이 발생한 시간을 도표로 기록하게 하는 것이 규칙적인 항경련제 복용의 중요성을 인지시켜 주는 데 효과적인 방법이다.

* 약제 복용을 하지 않는 경우의 처지

1. 환자가 정보를 제대로 알고 있지 못한 경우
 - 환자 교육 자료를 사용
 - 직원을 환자 교육에 활용
 - 환자가 전에 방문하여 설명받은 것을 제대로 이해하고 있는지를 점검
2. 환자가 정신적인 문제로 복용하지 않는 경우
 - 2차적인 이익을 얻으려는 부적절한 행동에 대한 보상을 제거
 - 적절한 행동에 대해 보상
3. 환자가 복용하지 않은 것을 부정할 때
 - 위협하지 않는 태도로 환자에게 증거를 제시
 - 단계적이고 부드러운 접근이 필요
 - 감정적인 지지를 해주면서 현실을 직시하도록 한다,
4. 환자가 약제 복용을 할 수 없는 경우
 - 문제를 확실히 하고, 환자를 완전히 돌볼 수 있는 사람을 통해 문제를 해결
5. 환자가 알코올 중독자이거나, 약제 의존이 있는 경우
 - 환자가 의존적이거나, 대사가 계속 빠르게 변화할 때에는 경련 조절을 위한 접근이 불가능
 - 사회적인 중재나, 보호 조치 하는 것을 고려
 - 환자가 약제를 규칙적으로 복용하도록 하게 하는 가장 효과적인 방법 : 주의 깊은 관찰

* 약제를 복용하지 않는 것을 조절하는 세부적인 방법

- 가장 적절한 행동 변경 방법 ; 적절한 행동을 기억하는 것
- 좀더 효과적인 방법 ; 개개의 투약 계획의 달력과 약상자를 사용하는 것이다.

* 건강 교육

- 약제 용량을 조절하는 기간동안 자신의 생활 방식에 적절한 활동을 시작할 수 있으며, 경련 조절을 최소화 할 수 있도록 활동 영역을 변화 시킬 수 있다.

* 항경련제의 혈중 농도 감시

- 난치성 환자의 혈중 농도 감시가 주는 효과

1) 흡수가 잘 안되는 경우, 또는 대사가 빨리 되는 경우를 밝혀낼 수 있다.

2) 각각의 약물 역학을 밝힐 수 있다.

3) 복용하지 않는 경우를 동정할 수 있다.

(3번의 연속적인 약물 농도 측정시 환자가 제대로 복용하고 있다면 20%이상의 변화가 있어서는 안된다).

* 치료의 재평가

환자가 제대로 복용하고 있는데, 치료가 잘 되지 않는 경우 다음 사항을 고려한다.

1) 진단이 적절한지 여부

2) 치료가 적절한지 여부

경련의 역치를 감소시키는 스트레스는 다음과 같은 것이 있다.

1) 불안, 2) 수분과다, 3) 수면부족 또는 과로, 4) 부족한 식사, 5) 혈당의 변동, 6) 항히스타민제나, 아미노필린 같은 다른 비처방된 약제와의 상호작용

* 소아 신경과 전문의에게 전원

- 경련이 12개월 이상 지속시, 전문 간질 센터로 환자를 보내는 것을 고려한다.

소아 신경과 전문의에게 전원시키는 경우

1) 진단이 불분명할 때, 심장 문제이거나, 다른 문제가 아닌지 불분명할 때

2) 경련의 원인이 불확실할 때와 경련이 확실할 때에는 즉각적인 치료를 요하는 뇌종양, 감염 등의 원인이 있는지 밝힐 필요가 있을 때

3) 국소 신경 증후가 있는 경우는 국소적인 뇌의 손상이나 기존의 다른 원인이 있을 가능성을 시사한다.

4) 3개월내에 완전한 경련 조절에 실패한 경우 진단이나, 치료에 오류의 가능성이나, 전문적인 치료가 필요한 증종의 간질일 가능성이 높다.

5) 경련 종류의 변화가 있는 경우

6) 항경련제의 혈중 농도의 변화가 없는데, 경련의 횟수가 증가하는 경우

7) 환자의 신체적이거나, 또는 감정적인 무능력 상태가 심화하는 경우

전문센터에 전원

* 전문 센터의 특징

1) 외래에서 다양한 전문적인 평가

2) 전문화된 입원 진단과 치료 프로그램

3) 외래 추적 진찰

* 전문 간질 센터의 기능

1) 완전한 의학적인 재평가

2) 한가지 이상의 경련 종류를 평가하는 것을 포함한 경련에 대한 기술과 분류

3) 비디오-뇌파 감시, 자동 원격 측정 또는 다른 전문 진단기기 사용

4) 개개의 약물 역학의 측정

5) 신경 정신과학적인 연구

6) 집단 치료 또는 개인별 치료를 포함하는 정신 사회적 평가 및 처치

7) 가정의와 환자를 지도할 수 있는 치료 계획

8) 적응증이 될 경우, 경험있는 팀에서 수술 시행

9) 히스테리 또는, 가성 경련의 치료

히스테리성 경련 또는 가성 경련

- 여성에서 더 흔하며, 다양한 정신 장애의 한 증상으로 나타날 수 있다.

- 히스테리성 경련은 이상하고, 종종 조절이 잘되지 않으며, 머리를 돌리는 것을 포함해서, 사지의 교대 운동으로 나타나기도 한다.

- 대부분 지켜보는 사람이 있는 장소에서 나타나며, 환경적 스트레스에 반응한다.

* 안구 편위, 자동적인 과행동, 바빈스키 증후, 혀 깨물기, 실금, 그리고 경련후의 혼동은 대개 나타나지 않는다.

- 신체 손상을 받는 경우는 드물며, 암시가 극적으로 경련 발작을 촉진시키거나, 멈출수 있다.

- 경련의 진단은 임상 병력과 뇌파 정보에 기초를 둔다.

* 간질 발작 사이의 뇌파가 정상이라고 해서 간질을 배재할 수 없으며 히스테리성 경련으로 진단할 수도 없다.

* 히스테리성 경련의 진단은 임상적인 증상이 있을 때 시행한 뇌파가 간질과를 보이지 않을 때 강력하게 밀바침 된다.

- 일상사의 스트레스나 대인관계의 어려움이 치료의 중심 과제가 된다, 심층 분석적인 해석은 피해야 한다.

- 환자의 가까운 가족은 치료 과정의 초기에 반드시 참여 시켜야 한다.

* 이상을 요약해 보면, 환자는 히스테리성 경련을 의학적인 문제라기보다 행동상의 문제로 다루도록 인지해야 하며, 집단 치료가 행동의 변화를 가져오는데 종종 필요하다.

VI. 간질 중첩증

1. 내과적 응급

치료 받지 않으면 많은 환자가 사망할 수 있으며, 부적절한 치료의 결과로 심각한 뇌손상과 장기간의 후유증이 있을 수 있다. 심한 저 산소성 뇌 부종에 의해 발생한 간질 중첩증은 치료에 심하게 저항하고 종종 사망에 이르게 되고, 간질 중첩증은 뇌감염 또는 손상과 관련된 심각한 증상이다.

2. 간질 중첩증의 원인

가장 흔한 원인은 약물 복용을 중단하거나 간헐적인 질환으로 인해 약물의 제거율이 증가되기 때문에 항경련제의 혈중농도가 갑자기 떨어지기 때문이다.

항경련제 중단은 이유는 다음과 같다.

- * 환아가 약물 치료를 빼먹고 다시 처방을 안받을 때
- * 환아가 약물복용을 변덕스럽게 할때
- * 환아가 약물을 잃어버리고 공급을 받지 못할

때

* 환아가 항경련제가 더이상 불필요 하다고 생각하고 약물을 줄일때

* 환아가 의사의 지시를 잘못 이해했을 경우

* 의사가 항경련제가 더 이상 필요하지 않을것 같아 약물을 줄이거나, 환자에게 약물을 중지시키거나 갑작스럽게 용량을 줄일 경우

* 열과 전신적인 감염은 약물의 혈중농도를 감소시켜 간질 중첩증을 일으킬수 있다. 간질중첩증은 저산소증, 뇌염, 수막염, 두부 손상, 지주막하 출혈, 대사성 뇌증과 같은 급성 중추 신경계 질환에 의해 서도 초래될 수 있다.

* 대부분의 수면제는 장기간 동안 다량 복용하거나 급격히 중단했을 경우 경련을 유발할 수 있다.

* 간질 중첩증은 처음으로 경련을 일으키는 환자의 20% 에서 나타난다.

* 먼저 경련을 멈추게하고, 적절한 호흡과 순환을 유지시킨다.

* 지주막하 출혈, 즉각적으로 나타나지 않는 손상, 비출혈성 혈관사고, 종양, 경막하 혈종, 퇴행성 질환이 가능한 원인이 될 수 있다.

3. 치료의 일반 원칙

* 치료의 목적은 의식 저하를 최소화하며, 호흡을 도와주면서 발작을 멈추게 하는데 있다.

* 기본이 되는 검사는 Na, 칼륨, 칼슘, 염소, 당, 이산화 탄소, 혈중 질소, 항경련제 농도이다.

* 항경련제 투여 전에 50%포도당을 정맥 주사할 수 있다.

4. 소아와 간질 중첩증

전신성 강직 간대성 간질중첩증은 생명을 위협하고, 반면에 결신발작과 부분발작은 그렇지 않다.

* 소아 간질중첩증의 치료 방침

- 1) 호흡 유지
- 2) 상태와 원인파악
- 3) 혈액검사로 blood cell count, 당, 칼슘, BUN, creatinine, transaminase의 기본치를 구함
- 4) 열이 있는 경우 요추천자를 고려

5) 간질이 있었던 환자는 항경련제의 농도를 측정

6) 정맥주사로 확보

7) 항경련제를 loading

8) short-acting barbiturate는 피한다.

9) 소아의 간질중첩증에서 최선의 단일 치료는 없다. phenytoin, diazepam, paraldehyde 등을 넓게 선택

* 소아의 간질중첩증의 약물 치료

; 정맥으로 phenytoin의 주사, 근육주사는 순환계로 잘 흡수 되지 않아 조직 자극을 일으킨다.

; 20 mg/kg(8- 9 mg/lb)를 50 mg/min의 속도가 넘지않게 주사

1) 정맥주사로 확보

2) 0.45%또는 0.9% NaCl 5ml를 섞는다

3) 필요량의 phenytoin주사

4) 0.45%또는 0.9% NaCl을 충분히 첨가

5) 작은 결정화가 발견되기 때문에 필터(0.22 또는 0.45 um)사용

6) 정맥주사용 infusion pump사용이 추천됨

; phenytoin의 장점은 의식수준의 변화를 최소화 하고 호흡 억제가 없고 유지 용량을 세울 수 있다.