

## Potassium bromide를 적용한 개의 epilepsy 치료에 관한 증례

김민규 · 방동하 · 황철용 · 윤화영<sup>1</sup> · 한홍을

서울대학교 수의과대학 동물병원

### Case Report of Potassium Bromide Therapy for Canine Epilepsy Patient

Min-kyu Kim, Dong-ha Bhang, Cheol-yong Hwang, Hwa-young Youn<sup>1</sup> and Hong-ryul Han

Veterinary Medicine Teaching Hospital, College of Veterinary Medicine, Seoul National University

**Abstract :** Six year-old female shihtzu was presented as primary epileptic seizure. We had been treated with high dose phenobarbital sodium (6.5 mg/kg), but could not achieved adequate control seizures. In an add-on therapy, the dog was given potassium bromide at a dose of 20 to 40 mg/kg daily for a period of 24 months. This dog has showed a greater than 50% reduction in seizure frequency. The therapeutic range of serum concentration of potassium bromide was from 0.7 to 1.3 mg/ml at 6weeks after treatment. To begin an add-on therapy with potassium bromide it can be recommended at a daily dose of 20 to 40 mg/kg.

**Key words :** primary epileptic seizure, phenobarbital, potassium bromide

## 서 론

간질성 경련(epileptic seizure)이란 뇌신경 세포의 과도한 흥분상태로 의식의 소실, 발작, 행동의 변화 등의 뇌 기능의 일시적인 마비 등을 나타내는 것으로서 원인 별 분류로는 원발성 간질(primary epileptic seizure, PES)와 속발성 간질(secondary epileptic seizure, SES)로 구분할 수 있는데 PES는 원인 불명의 대뇌손상으로 발생하는 것이고 SES는 뇌의 구조적 이상이나 감염, 종양, 외상 및 퇴행성 질환 등에 의하여 속발적으로 발생하는 것으로 알려져 있다<sup>1-7,9</sup>. 또한 대사성 간질(reactive epileptic seizure, RER)은 대사 이상에 의한 정상적인 뇌의 반응으로 인해 나타나는 경련으로 간성 혼수(hepatic encephalopathy), 질소혈증(uremia), 저혈당증(hypoglycemia) 등이 있다. 임상 증상에 따른 형태를 구분해 보면 크게 부분발작(partial seizure, PS)과 전신발작(generalized seizure, GE)로 나눌 수 있다. 부분발작(PS)은 의식의 변화 없이 일어나며 운동성과 감각이상의 증상을 보이는 단순 부분발작(simple partial seizure)과 의식의 변화와 동시에 행동의 변화를 같이 보이는 복합 부분발작(complex partial seizure)으로 구분할 수 있다. 전신적 발작(GE)는 대부분 경련성 발작(convulsive seizure)을 보이며 이는 다시 근긴장 및 간대성 발작(tonic-clonic seizure), 실조성 발작(atonic seizure), 근간대성 발작(myoclonic seizure)으로 나눌 수 있다<sup>7</sup>. 이와 같은 간질의 진단은 세밀한 병력을 청취와 경련의 발생 연령, 재발 간격, 외인성 자극의 유무(외상 등), 경련 시 의식의 유무, 시력 보행평가 등을 확인함으로써 발작의 원인을 파악할 수 있다. 이러한 기초 병력 청취가 이루

어진 후에 혈액 및 혈청 검사, 요 검사, 신경계검사 등의 기초검사를 병행하여 경련의 원인규명이 가능하도록 한다<sup>7,9</sup>. 이외 대사성 질환의 유무를 확인하기 위한 간 기능 검사, 감염성 질환을 확인하기 위한 항체가 측정 등의 방법이 있고, brain stem의 염증 유무를 확인하기 위해 뇌척수액의 채취, EEG(Electroencephalogram)를 이용한 뇌파의 이상 유무를 확인할 수 있다. 최근에는 computer tomography(CT)나 magnetic resonance imaging(MRI) 등을 이용한 정밀 진단이 시도되고 있다. 이상의 방법으로 원인이 규명된 원발성 질환에 대한 치료는 원인에 따라 다양하게 적용되나 여기서는 최근 서울대학교 동물병원에 내원한 특발성 간질의 치료에 대해서만 보고하겠다. 치료의 목적은 발작의 완전 소실 상태를 유지하는 것이나 현실적으로는 발생 빈도 및 증상의 완화를 목표로 한다. 이때 첫 번째로 지시되는 약물은 phenobarbital(Pb)이다<sup>1,8,9</sup>. 그러나 Pb에 저항성이 있거나 간 기능이 저하되어 있는 경우에 potassium bromide(KBr)의 단독 사용이나 두 약물의 합제가 지시되기도 한다<sup>6,9</sup>. KBr의 정확한 약리학적 기전은 밝혀지지 않았지만 신경 세포막으로 chloride의 유입을 억제하여 seizure의 역치를 높임으로서 발작을 억제한다는 설이 유력하다<sup>3,4</sup>. 본 증례에서는 Pb의 단독 투여로는 주기적 발작이 조절되지 않는 특발성 간질 이환 환견에서 KBr의 혼합 투여시 임상증상의 개선효과를 보인 바 그 임상적 조절과정을 보고하고자 한다.

## 증 례

### 병력 및 임상증상

내원 1년 전부터 20일 간격으로 1일 6-10회(경련간격 약 10분), 지속시간 5분정도의 경련 증상을 나타내는 6세의 암

<sup>1</sup>Corresponding author.  
E-mail : hyyoung@snu.ac.kr

컷 shitzhu가 서울대학교 수의과대학 동물병원에 내원하였다. 경련시 청색증과 유연, 다뇨, 다뇨 증상을 나타내었으며 의식은 정상이었다.

### 신체검사

심박수, 호흡수, 체온은 정상이었다. 4.4 kg의 약간 비만상태였으며 호흡음은 다소 거칠었다. 침울한 상태로 안 분비물이 증가되어 있었으며 하복부의 복압이 증가되어 있었고 촉진시 통증을 느꼈다. 또한 하악 임파절의 종대가 관찰되었다.

### 혈액 및 혈청학적 검사

혈액검사는 정상범위로 나타났고 혈청화학 수치는 ALP의 증가 (305 U/L)를 제외하고는 모두 정상범위였다

### 방사선 검사

X-ray 상에서 두부와 복부에서는 특이한 소견은 관찰되지 않았으며, 흉부에서는 미약한 심비대와 폐의 간질 및 폐포성 침윤이 관찰되었다. 복부초음파상에서는 방광 벽의 고에코성의 변화를 보였으며 좌측 신장에서도 미약한 echo의 상승이 관찰되었다.

### 신경계 검사

의식, 자세, 보행 및 감각, 척수반응, 근육강도 등의 근신경계 검사의 결과는 모두 정상이었다.

그 이외에 심전도 검사, 요 검사 소견에서 특이한 사항은 관찰되지 않았다.

### 진 단

이와 같은 검사 결과를 바탕으로 특발성 원발성 간질(idiopathic primary epileptic seizure)로 진단하였다.

### 치 료

치료를 목적으로 Pb를 초기 용량 2 mg/kg 매 12시간 마다 14일간 투여 하였다. 14일 후 Pb의 혈중농도는 15.1 µg/ml로 유효 혈중농도인 20-40 µg/ml에 도달하지 못한 상태였으나, 투여 후 2달 동안 간질 증상을 나타내지 않았다. 그러나 2개월 후 간질 증상이 재발하여 Pb의 용량을 점진적으로 증량하여 6mg/kg 매 12시간마다 투여 하였다. 이 때의 Pb 혈중농도는 22.4 µg/ml로 유효 혈중농도에 도달한 상태였으나 월 2-6회의 발작 증세는 계속되었다.

Pb를 고농도로 투여하여 유효 혈중농도에 도달 하였음에도 지속적인 간질 증상을 나타내어 KBr을 병용 투여하였다. KBr의 초기용량을 하루 한번 20 mg/kg을 경구 투여하였고 이와 동시에 Pb도 매 12시간마다 6 mg/kg을 병용 투여 하였다. KBr 병용투여 2주 후부터 간질 증상은 소실되었고 이후 매달 Pb 용량을 0.5 mg/kg 씩 감량하여, Pb를 2.5 mg/kg 매 12시간 마다 2년간 투여하였다.

KBr과 Pb를 병용투여 후 3개월간은 발작 증상이 관찰되지 않았으며 투여 6주 후부터 6개월까지 혈중 KBr 농도는 0.9-1.5 mg/ml로 유효 혈중농도 (0.8-2.4 mg/ml)에 도달해 있었다. 1년간의 KBr 병용투여 기간 중 3-4회의 경련증상을 나타내어 KBr을 40 mg/kg/day로 증량하였으며 Pb는 2.5 mg/kg으로 유지한 결과 발작은 Pb 단독 투여시 보다 50% 이상 증상이 억제되었다. KBr에 대한 부작용은 관찰되지 않았으나, 초진 시 4.4 kg이었던 체중이 5.5 kg으로 증가하였고, seizure는 완전히 소실되지 않고 3-4개월에 1 회 정도의 불규칙한 양상으로 나타나고 있다.

## 고 찰

본 case는 다른 발작에 대한 원인이 배제되어 특발성 원발성 간질(idiopathic primary epileptic seizure)로 진단된 경우이다. 물론 다른 원인이 발견된 경우라도 나타난 발작 증상으로 추가적인 신경의 손상이 우려되는 경우에도 항 경련제(예를 들어 diazepam이나 phenobarbital 등)를 사용할 수 있다. 현재 이러한 감염이나 선천적 구조 이상에 따른 경우, 간질환, 저혈당증 등의 대사 이상으로 인해 발생하는 경우와 같은 속발성 경련이나, 지속적 발작(status epilepticus) 같은 응급상황에서의 항 경련제 사용에 대해서는 여러 보고가 있다<sup>11-13</sup>. 그러나 이와 같은 경우 KBr에 대한 적용에 대해서는 보고 되어있지 않다. 사람의 경우, 유아에서 나타나는 malignant migrating partial seizure중 일반적인 항 경련 치료에 저항을 보이는 간질에 KBr을 사용하는 것이 효과가 있다는 보고가 지속적으로 나오고 있다<sup>2,3</sup>. 이 환견 역시 특발성 원발성 간질로 진단되어 다른 약물의 병용 투여보다는 KBr의 사용이 우선 고려되었다. 인의에서 보고된 KBr의 단독 사용은 보통 다른 항 경련제를 사용한 후에 이루어졌다. 수의임상에서는 아직 KBr의 단독 사용보다는 먼저 Pb와 병용 투여하여 임상증상의 완화를 유도한다. 이때에도 임상 증상이 개선되지 않거나 Pb로 인한 부작용이 나타날 경우 KBr의 단독 사용을 실시할 수 있다. 물론 KBr을 단독으로 사용하여 경련증상의 완화를 보이고 Pb와 병용 투여한 경우에도 Pb의 사용을 중단하거나 용량을 현저히 낮출 수 있다는 보고가 있기는 하지만 아직까지 단독 사용이 먼저 지시되지는 않는다<sup>7,8</sup>. 이 증례에서도 Pb를 지속적으로 증량하여 6 mg/kg으로 투여하였고 혈중 Pb농도가 유효 농도에 도달 하였음에도 불구하고 발작 증상이 개선되지 않아 KBr을 병용 투여 하게 되었다. 그 결과 발작의 증상 및 횡수를 현저히 감소시켰을 뿐만 아니라 Pb의 투여 농도를 2.5 mg/kg으로 감량하게 되어 고용량의 Pb 투여에 의해 유기될 수 있는 부작용을 예방할 수 있었다.

서론에서 언급한 바와 같이 Kbr의 작용 기전은 정확히 밝혀지진 않았으나 chloride와 세포내 유입을 경합하여 세포막의 과분극을 유발하여 발작의 역치를 높임으로서 항경련 작용을 한다고 생각된다. 약물의 상호작용으로 이노제를 사용할 경우 bromide의 배설이 증가하여 혈중 bromide의 농도

가 낮아지며, 임신기간 중 사용과 포유기간 중 사용에 대해서는 논의된 바가 없으며, 염분이나 chloride 함량이 높은 음식의 급여는 bromide의 제거를 증가시키므로 간질의 치료에 방해가 된다. KBr의 투여 중에 보호자에게 음식지급 할 때 주의할 사항을 인지시키고 다른 증상으로 이노제를 사용할 경우 발작의 위험성을 주지시켜야 한다. 또한 배설의 주된 경로가 신장이므로 신장질환을 가지고 있는 경우에는 bromide의 사용에 신중을 기해야 한다. 이런 신장 기능부전으로 인한 bromide의 중독 시는 멸균 생리식염수를 사용하여 이노를 시켜주는 것이 효과적이다<sup>5</sup>. 한편 Yohn (1992) 등<sup>15</sup>은 Pb와 bromide로 치료 받던 환자가 갑자기 동공부등증, 근육통, 저반사증, 의식혼미 등의 증상을 보여 bromide의 혈중 농도를 측정해본 결과 2.7 mg/ml로 중독현상을 나타내었으나 bromide 투여를 중지하면 후 이러한 증상은 사라졌으나 발작증상이 재발하여 bromide의 용량을 반으로 줄여 투여한 결과 간질이 사라졌다고 보고하였다. 본 case에서는 약간의 침울 증상과 함께 운동량의 부족으로 체중의 증가를 보인 것을 제외하면 다른 부작용은 관찰되지 않았다. 만약 과도한 진정이나 운동실조 등을 보일시에는 약물의 용량을 10-25% 정도 감소시켜 부작용이 사라질 때까지 감량 투여한다. 또한 음식과 함께 투여하면 소화기계의 부작용을 줄일 수 있다<sup>3</sup>. 이와 같이 potassium bromide의 용량은 지속적인 임상증상의 확인과 혈청 농도를 측정함으로써 정할 수 있으나 개체에 따른 차이가 있으므로 유의하여 사용 용량을 결정하여야 한다<sup>15</sup>.

현재 이 환견은 발작 횟수와 시간 모두 50% 이상 감소한 상태이며 임상증상과 혈액 및 혈청화학 수치 등의 지표에서 Pb와 KBr에 대한 부작용은 관찰되지 않고 있다.

## 결 론

본 case와 같이 Pb에 저항을 나타내며 고용량의 Pb 투여에도 재발하는 원발성 간질에는 KBr을 병용투여 함으로써 임상증상의 현저한 감소와 함께 Pb의 투여 용량을 감소시킬 수 있었으며, 고용량의 Pb 투여로 인한 간 손상 등의 부작용을 방지할 수 있었다. 따라서 간질의 장기적인 발작 조절에 KBr의 병용이 우수한 효과가 있음이 규명되었다. 따라서 개에서의 간질치료 2차 선택약물로 KBr의 사용이 간질의 발작억제에 효과가 크다고 사료된다.

## Acknowledgement

이 논문은 서울대학교수의과학연구소에서 지원하였음

## 참 고 문 헌

1. Abert B. Phenobarbital. Compendium 1999; 21(10); 905.
2. Ernst JP, Doose H, Baier WK. Bromides were effective in intractable epilepsy with generalized tonic-clonic seizures and onset in early childhood. Brain Dev 1988; 10(6): 385-388.
3. Julie M, Ducote. Potassium Bromide. Compendium 1999;21(7); 687-689.
4. Melody R, Robert JB. Use and monitoring of bromides in epilepsy treatment. Pediatric Neurology 1999; 21(2):523-528.
5. Nicols ES, Trepanier LA, Linn K. Bromide toxicosis secondary to renal insufficiency in an epileptic dog. J Am. Vet Med Assoc 1996; 208(15): 231-233.
6. Parent JM. Clinical management of canine seizure. Vet Clin North Am Small Anil Pract 1988; 18(3): 605-622.
7. Podell M. Seizure in dogs. The Veterinary Clinics of North America. Small Ani Pract 1996; 26(4): 779-801.
8. Podell M. Antiepileptic drug therapy. Clin Tech Small Anim Pract 1988; 13(3): 185-192.
9. Podell M. Seizure and Sleep disorders. Handbook of SMALL ANIMAL PRACTICE 3rd ed;W.B. SAUNDERS COMPANY 2002: 220-229.
10. Schwartz-Porsche D, Jurgens U. Effectiveness of bromide in therapy resistant epilepsy of dogs. Tierarz Prax 1991; 19(4): 395-401.
11. Simon R, Platt, John JM. Status epilepticus: Clinical features and pathophysiology. Compendium 2000; 22(7): 661-669.
12. Simon R, Platt, John JM. Status epilepticus: Patientd management and Pharmacologic therapy. Compendium 2000; 22(8): 722-728.
13. Simon R, Platt, John JM. Status epilepticus: Managing refractory cases and treating out-of-Hospital patients. Compendium 2000; 22(8): 732-740.
14. Treoanier LA, Van Schoick A, Schwark WS, Carrillo J. Therapeutic serum drug concentrations in epileptic dogs treated with potassium bromide alone or in combination with other anticonvulsants: 122cases(1992-1996). J Am Vet Med ASSoc 1998;15: 213.
15. Yohn SE, Morrison WB, Sharp PE. Bromide toxicosis (bromism) in a dog treated with potassium bromide for refractory seizures. J Am Vet Med Assoc 1992; 15: 201-208.