

Ketamine으로 치료한 난치성 간질 중첩 환자 2예

Two Cases of Refractory Status Epilepticus Treated with Ketamine

이지연 · 박성민 · 김영인

Jee-Youn Lee, M.D., Seong-Min Park, M.D., and Yeong-In Kim, M.D.

ABSTRACT

Clinical observations and recent experimental studies have suggested that the longer status epilepticus (SE) persists, the more difficult it is to control SE pharmacologically. These findings imply that there are fundamental pathophysiologic processes, which make more resistant to intervene in the refractory SE. Recently, it has been recognized that ketamine, N-methyl-D-aspartate receptor antagonists, are effective agents in the treatment of the late stages of SE in the animal model. However, only one clinical experience has been reported. Here, we report two cases with refractory SE, responsive to ketamine. (**J Korean Epilep Soc 5 : 82-85, 2001**)

KEY WORDS : Refractory status epilepticus · N-methyl-D-aspartate receptor antagonist · Ketamine.

서 론

대부분의 간질 중첩증은 고용량의 phenytoin나 phenobarbital의 반복적인 투여로 조절이 되지만, 이러한 항경련제에 반응하지 않는 간질 중첩증은 lidocaine이나 valproic acid, benzodiazepine, propofol을 정주한다.¹⁾ 하지만, 이러한 방법으로도 조절이 되지 않을 경우 pentobarbital로 혼수상태를 유도하기도 하는데²⁾ 이러한 치료에 반응하지 않으면 간질 중첩증의 합병증으로 인하여 환자가 사망하는 경우가 많고, 일반적인 항경련제와 다르게 이런 난치성 간질 중첩증에서 사용되는 전신 마취제는 저혈압과 감염의 위험이 있기 때문에 난치성 간질 중첩증에 사용 가능한 새로운 항경련제의 필요성이 제기되고 있다.³⁾

저자들은 기존의 항경련제 및 전신 마취제로 조절이 되지 않았던 난치성 간질 중첩증 환자를 N-methyl-D-Aspartate(NMDA) 수용체 길항제인 ketamine으로 치료한 증례를 경험하여 보고하고자 한다.

증 례

증 례 1 :

45세 남자가 내원 하루 전에 발생한 약 2시간 정도 지속되는 실어증 후 구음 장애로 내원하였다. 과거력에서 15년 전 성기에 염증이 있었고, 수 년 전부터 구강 궤양이 자주 있었지만 적절한 진단을 받지 않았고, 약 1개월 전부터 두통 및 미열이 있어 증상적 치료를 받아 왔었다. 내원 후 환자는 우측 안면에 40분간 지속되는 부분 경련이 있었다. 내원 당시 이학적 소견은 특이 사항 없었고 신경학적 검사에서 우측 중추성 안면마비와 구음장애가 있었으며, 간헐적으로 우측 안면에 부분 경련이 보였다. 내원 당일 시행한 뇌자기공명영상 및 뇌자기공명혈관촬영에서 이상소견은 없었다. 뇌척수액 검사에서 뇌압은 13 mmH₂O, 백혈구 50/mm³ (임과구 87%), 적혈구 2/mm³, 단백질 65 mg/dL, 당 73 mg/dL(혈중 당 117 mg/dL), 단순 포진 바이러스 IgG 및 IgM 음성, 결핵균 PCR검사 음성, Cryptococcus 항원 음성으로 바이러스성 뇌염이 의심되었다.

Diazepam 정맥주사 및 Phenytoin 20 mg/kg을 정주하였지만(1 병일), 안면부위의 부분 지속 발작(epilepsia partialis continua)이 계속되어 phenobarbital 20 mg/kg을 투여하였다. 환자의 경련은 이러한 치료에도 불구하고 지속되어 phenytoin 20 mg/kg과 phenobarbital 10 mg/kg

가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실
 Department of Neurology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea
 교신저자 : 김영인, 137-701 서울 서초구 반포동 505
 TEL : (02) 590-2091, 2092 · FAX : (02) 599-9686
 E-mail : nuyikim@cmc.cuk.ac.kr

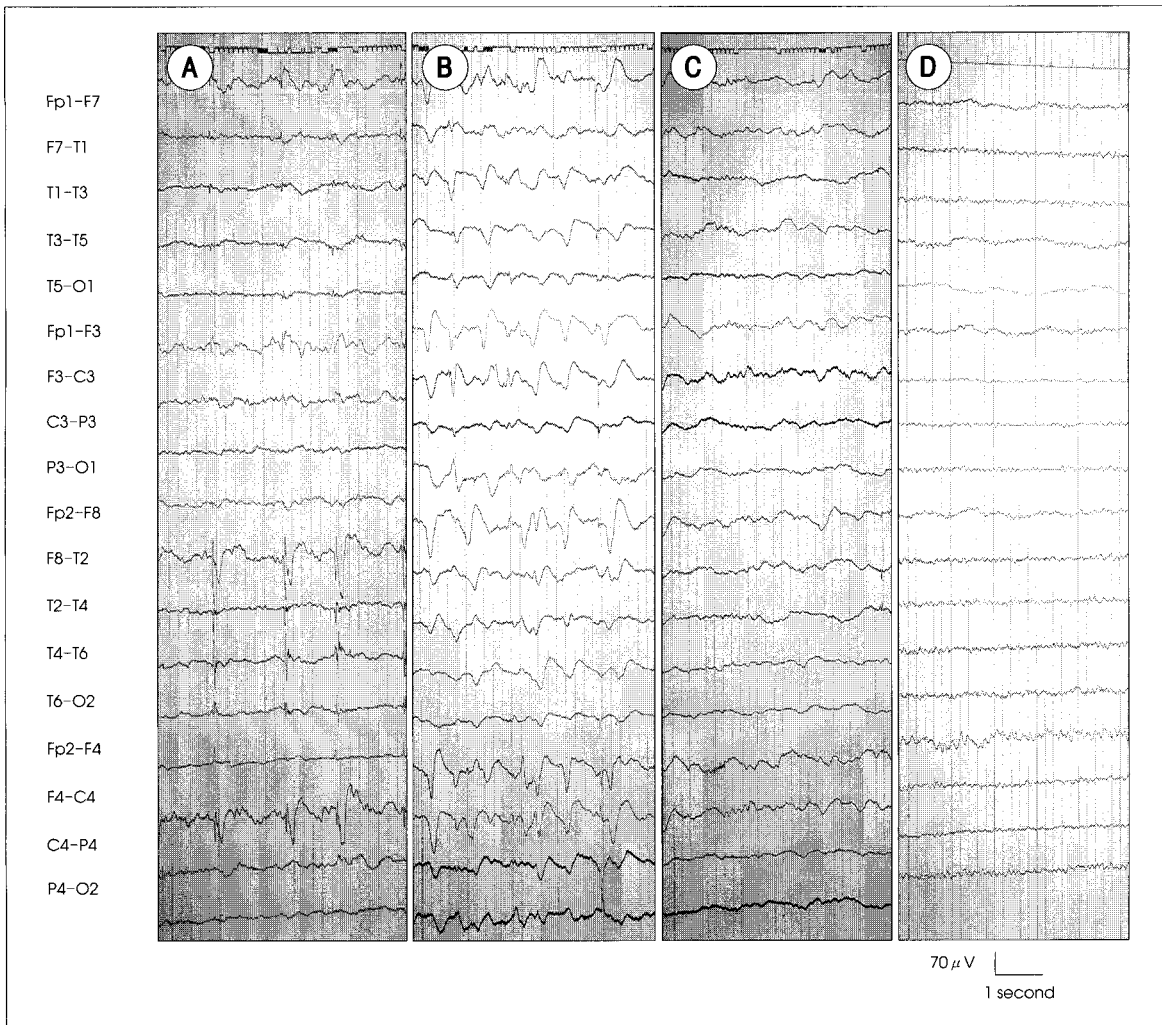


Fig. 1. Epilepsia partialis continua in 45 year-old man. EEG was recorded (A) after initial phenytoin 20 mg/kg IV loading for 30 minutes ; 1st hospital day, ictal state, (B) after pentobarbital bolus injection 10 mg/kg and maintenance of 1 mg/kg/hr ; 17th hospital day, and (C) after ketamine bolus injection of 0.5 mg/kg ; 18th hospital day. (D) 24th hospital day, in the state of IV maintenance of ketamine and pentobarbital .

을 반복 투여하였다. 하지만, 환자는 30~60분마다 20초 정도의 경련이 계속되었고, 뇌파 모니터링에서 발작간 간질 파가 계속되어 pentobarbital을 10 mg/kg를 투여한 뒤(3 병일) 1 mg/kg/hr을 14일간 유지하였다.

간질 중첩증이 기존의 항경련제 및 마취제에 반응이 없었기 때문에(18 병일), pentobarbital을 정주하고 있는 상태에서 ketamine 2 μg/kg을 투여하였다. 약 15분 후 임상적으로 경련이 없어졌으며, 뇌파 모니터링에서 간질파의 소실을 관찰하였다. Ketamine 50 mg/kg/min를 유지하였고 4일 후 환자의 경련이 하루에 30초 미만으로, 2회 미만으로 감소한 상태에서 ketamine을 감량시켰다(Fig. 1). 환자는 이후 phenytoin과 phenobarbital 및 valproate를 병용 투여 받았고, 2개월의 추적조사 기간 동안 3차례의 경련만

이 관찰되었다. 내원 2개월에 환자는 경한 기억력 장애와 truncal ataxia가 호전되고 있는 상태에서 퇴원하였다.

증 례 2 :

39세 남자가 내원 3일 전부터 두통과 발열이 있어 증상적 치료를 받아오다가, 내원 당일 이상 행동을 보여 내원하였다. 다른 질환으로 치료 받은 과거력은 없었다. 신경학적 검사에서 전반적인 지남력의 소실과 부적절한 언어가 보였지만, 다른 이상 소견은 보이지 않았다. 뇌자기공명영상 및 뇌자기공명혈관촬영에서 이상소견은 없었고, 뇌척수액 검사에서 뇌압은 18.5 mmH₂O, 백혈구 9/mm³(임파구 87%), 적혈구 4/mm³, 단백질 97 mg/dL, 당 77 mg/dL(혈당 117 mg/dL)이어서 바이러스성 뇌막염이나 뇌염이 의심되었으나 단순 포진 바이러스 항체 IgG 및 IgM, 결핵균 검사, cry-

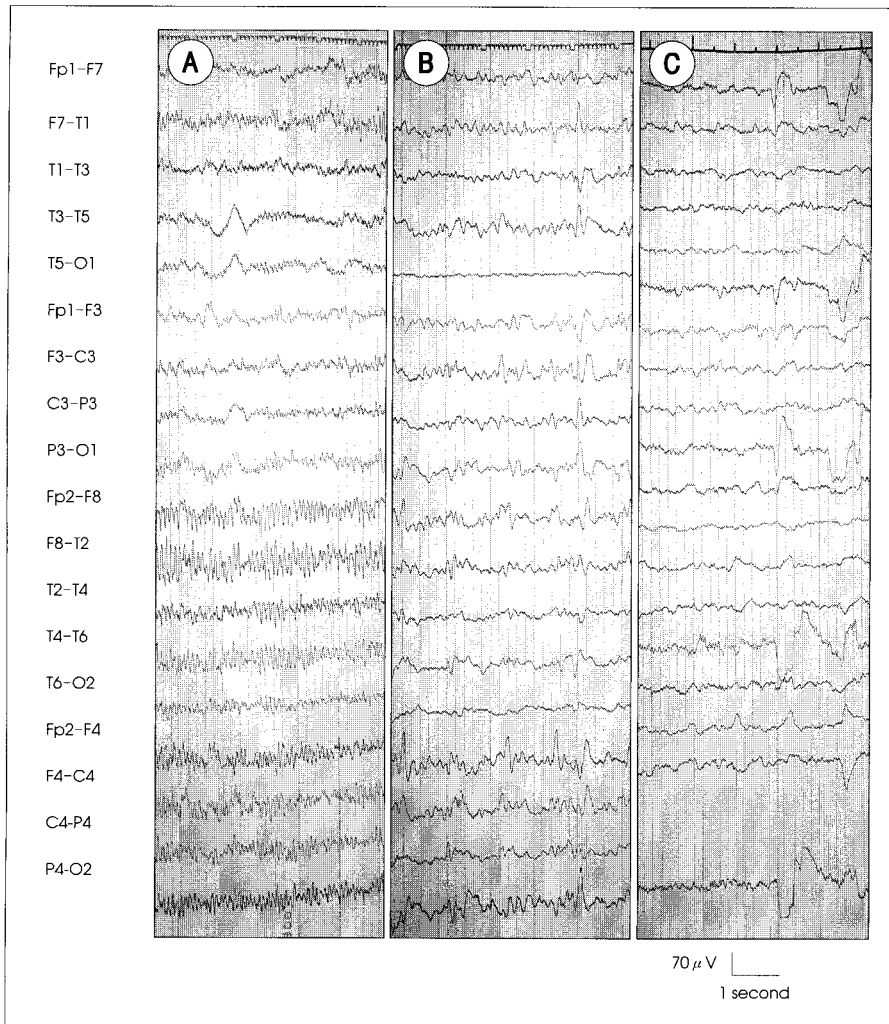


Fig. 2. Status epilepticus in 39 year-old man. EEG was recorded (A) 5th hospital day, after initial phenytoin 20 mg/kg IV loading and phenobarbital 20 mg/kg IV loading, (B) 15th hospital day, in the state of IV maintenance of pentobarbital, (C) 21st hospital day, in the state of IV maintenance of ketamine.

ptococcus 항원 검사에서 정상이었다.

내원 후 수액 치료만을 시행하며 관찰하던 중 3 병일(hospital day)에 전신성 간질 중첩증이 발생하였다. Diazepam 10 mg과 phenytoin 20 mg/kg을 정주하였으나 경련이 지속되어 phenobarbital 20 mg/kg을 투여하였다. 환자의 경련은 치료에도 불구하고 관찰되어 phenytoin 20 mg/kg과 phenobarbital 10 mg/kg을 다시 정주하였다. 이후 12시간 동안 대발작 양상의 경련이 지속되었고 뇌파상에서도 지속적으로 나타나는 다발성의 경련파(continuous multifocal epileptiform discharge)가 보였다. 5 병일에 환자에게 뇌파 모니터링을 시행하며 pentobarbital 10 mg/kg를 정주하여 뇌파에서 burst suppression pattern이 발현될 때까지 1 mg/kg/hr로 유지하였다. 12일 동안의 pentobarbital 혼수치료를 하는 동안 3~4일에 한번씩 pentobarbital 용량을 감량하면서 관찰하였지만, 경련은 재발하였고 뇌파에서도 다발성 경련파는 다시 발생하였다.

간질 중첩증이 기존의 항경련제 및 마취제에 전혀 반응이 없었기 때문에 pentobarbital을 정주하고 있는 상태에서 ketamine 2 μg/kg을 정주하였다(17 병일). Ketamine 투여 5분 뒤에 임상적인 경련의 감소가 보여 50 mg/kg/min로 지속적으로 정주하였고 14일간 투여한 후에 경련이 하루에 2회 미만으로 감소하였고 뇌파에서 뚜렷한 호전을 보여 ketamine을 감량하였다(Fig. 2).

고찰

시간경과에 따른 간질 중첩증의 생리학적, 병리학적 변화는 간질 중첩증 환자에서 기존의 항경련제에 대한 반응을 저하시킨다.⁴⁻⁶⁾ 간질 중첩증이 지속되면 GABAA 수용체의 구조와 기능이 변화하고 NMDA 수용체가 활성화되어 diazepam이나 phenobarbital에 반응성이 저하된다.^{7,8)} 또한, 간질 중첩증이 40~90분 이상 계속되면 흥분성 신경 전

달 물질인 glutamate가 과도하게 방출되어 glutamate 수용체가 있는 신경세포의 피사가 유발된다.⁹⁾ 결과적으로 NMDA 수용체 길항제는 항경련효과와 신경세포 보호작용을 같이 보일 수 있다.¹⁰⁾ 이런 결과에 따라 여러 경련제로 유발된 간질 중첩 동물 모델에서 NMDA 수용체 길항제인 ketamine의 사용은 효과적으로 경련을 조절할 수 있다.¹¹⁻¹³⁾

Ketamine은 2~3시간의 반감기를 가지며, 간에서 cytochrome P450 매개 산화 과정을 통해 대사되어 약리학적으로 활동성이 있는 nonketamine 대사물로 대사된다.¹⁴⁾ 이 약제와 유사하게 작용하는 felbamate와 마찬가지로 다른 항경련제와 병용하였을 경우 약동학적 상호작용이 다수 있을 것으로 생각되지만, 아직까지 임상적으로 정형화된 연구가 없기에 아직까지 보고되지는 않았다. Ketamine의 단독 사용으로 경쟁적, 비경쟁적인 NMDA 수용체 길항 작용에 의하여 후 대상회전(cingulate)과 팽대 후방 피질(retrosplenial cortex)에 일시적인 세포질내 공포화가 발생하며 이로 인하여 일시적인 정신증상이 유발될 수 있다.¹⁵⁾ 하지만, 이런 병리 소견은 24시간 이내에 가역적으로 정상화되며, 항콜린 약제나 diazepam, phenobarbital을 병용 투여하여 이러한 일시적인 장애를 억제할 수 있다.¹⁵⁾

최근 이런 실험 결과에 따라 4주간의 pentobarbital에 경련에 조절되지 않던 환자에서 마취 용량의 ketamine을 사용하여 난치성 간질 중첩증을 조절할 수 있다는 보고가 있었지만,¹⁴⁾ 이후 이를 임상적으로 적용한 증례를 없었다.

저자들은 바이러스성 뇌염이 의심되는 환자에서 ketamine을 단독 혹은 다른 항경련제와 병용 투여하여 효과적으로 난치성 중첩 경련을 치료하였는데, 임상적으로 ketamine의 항경련 효과가 완전히 입증된 것은 아니지만 ketamine의 강력한 신경세포 보호작용 및 약리학적 특성을 고려할 때 난치성 간질 중첩증 환자에서 유효한 치료제로 선택이 가능할 것으로 생각한다. 또한, 아직까지 정형화된 연구가 없는 상태에서 지금까지 인정되고 있는 난치성 간질 중첩에서 이루어지고 있는 여러 약제와의 교차 시험이 필요하다고 생각되어 이를 보고하는 바이다.

중심 단어 : 난치성 간질 중첩증 · NMDA 수용체 길항제 (Ketamine).

- 논문접수일 : 2001년 5월 10일
- 심사통과일 : 2001년 7월 10일

REFERENCES

- 1) Stecker MM, Krammer TH, Raps EC, et al. Treatment of refractory status epilepticus with propofol: Clinical and pharmacokinetic findings. *Epilepsia* 1998;39:18-29.
- 2) Lothman E. The biochemical basis and pathophysiology of status epilepticus. *Neurology* 1990;40(suppl 2):13-23.
- 3) Borris DJ, Bertram EH, Kapur J. Ketamine controls prolonged status epilepticus. *Epilepsy Res* 2000;42:117-22.
- 4) Lowenstein DH, Aminoff MJ, Simon RP. Barbiturate anesthesia in the treatment of status epilepticus: Clinical experience with 14 patients. *Neurology* 1988;38:395-400.
- 5) Morrisett RA, Jope RS, Snead OC. Effects of drugs on the initiation and maintenance of status epilepticus induced by administration of pilocarpine to lithium-pretreated rats. *Exp Neurol* 1987;97:193-200.
- 6) Shaner DM, McCurdy SA, Herring MO, et al. Treatment of status epilepticus: a prospective comparison of diazepam and phenytoin versus phenobarbital and optimal phenytoin. *Neurology* 1988;38:202-7.
- 7) Kapur J, Coulter DA. Experimental status epilepticus alters GABA_A receptor function in CA1 pyramidal Neurons. *Ann Neurol* 1995;38:893-900.
- 8) Kapur J, MacKonald RL. Rapid seizure-induced reduction of benzodiazepine and Zn²⁺ sensitivity of hippocampal dentate granule cell GABA_A receptors. *J Neurosci* 1997;17:7532-40.
- 9) Meldrum B. Excitotoxicity and epileptic brain damage. *Epilepsy Res* 1991;10:55-61.
- 10) Schmitt B, Netser R, Fanconi S, Baumann P, Boltshauser E. Drug refractory epilepsy in brain damage: effect of dextromethorphan on EEG in four patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:333-9.
- 11) Mazarati Andrey M, Wasterlain Claude G. N-methyl-D-aspartate receptor antagonists abolish the maintenance phase of self-sustaining status epilepticus in rat. *Neuroscience Letters* 1999;265:187-90.
- 12) Fujikawa Denson G. Neuroprotective effect of ketamine administered after status epilepticus onset. *Epilepsia* 1995;36(2):186-95.
- 13) Giuseppa Mudo, Jing Xing H, Tonis Tim-musk, Mauro Bindoni, Natale Belluard. *Epilepsia* 1996;37(2):198-207.
- 14) Sheth Raj D, Giadal Barry E. Refractory status epilepticus: response to ketamine. *Neurology* 1998;51:1765-6.
- 15) Olney J, Labruyere J, Price M. Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs. *Science* 1989;244:1360-3.