

신경외과에서의 수술전후 항경련제의 사용

피 지 훈 · 정 천 기

서울대학교 의과대학 서울대학교병원 신경외과학교실, 임상약학연구소

Perioperative Use of Anticonvulsants in Neurosurgery

Ji Hoon Phi, M.D. and Chun Kee Chung, M.D.

Department of Neurosurgery, Seoul National University College of Medicine, Clinical Research Institute, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

The perioperative use of anticonvulsants in patients receiving craniotomy for various CNS diseases has been a routine practice in neurosurgery. However, there have been no unified evidence-based guidelines for the perioperative use of anticonvulsants. We searched for published studies related to this subject in MEDLINE and reviewed them. Several randomized controlled studies were regarded as more important because they could provide strong evidence.

The conclusions are as follows. First, postoperative seizures are serious problems in neurosurgical practice and should be strictly con-

trolled. Second, anticonvulsants could decrease the occurrence of postoperative seizures. Third, the therapeutic serum levels of anticonvulsants are of utmost importance in the prevention of postoperative seizures. Fourth, valproic acid has no advantage over phenytoin in the prevention of postoperative seizures. (J Korean Epilep Soc 2003; 7(1):37-40)

KEY WORDS : Postoperative seizure · Anticonvulsants · Phenytoin · Valproic acid.

두부손상 후 외상성 간질의 발생에 대해서는 잘 알려져 있다. 이와 같은 관점에서 개두술(craniotomy)후 발작과 간질의 발생에 대해서도 많은 신경외과 의사들이 관심을 가져왔다. 수술 후 발생하는 발작은 수술 합병증과 관련된 적신호일 가능성뿐 아니라 그 자체가 환자에게 전신적 합병증과 신경손상을 야기할 수 있고 향후 지속적인 간질발생을 예고할 수 있기 때문이다. 현재 대부분의 신경외과 센터에서 개두술 후 항경련제를 일괄적으로 사용하고 있으나 이에 대한 공유된 지침은 부족한 현실이다. 이 글에서는 신경외과 수술전후 항경련제의 사용에 대해, 발표된 연구결과들을 살펴보고 지침을 제시하고자 한다.

수술 후 발작(Postoperative seizures)

개두술후 발작이 얼마나 많이 발생하는가는 연구마다 많은 차이가 있다. 이는 연구마다 특정 질환 혹은 특정 수술에 초점을 맞추었기 때문이다. 일반적으로 전체 개두술 후 발작 발생률은 17% 정도로 알려져 있다.¹⁾ 이 수치는 실제 임상에서 경험하는 것보다 다소 높다는 지적이 있는데 이에 대한 연구들이 일반적으로 오랜 기간동안 이루어져 신경외과 수술의 발전에 따른 발작빈도의 감소가 잘 반영되지 못한 점과 추적관찰 연구에서는 보통 진료보다 발작에 대한 세심한 병력청취가 이루어진다는 점을 고려해야 할 것이다.²⁾

발작의 유형은 국소성 발작이 전신성 발작보다 많은 것으로 알려져 있고 이는 발작발생이 병변의 위치 및 수술 부위와 밀접한 관련이 있음을 시사한다.²⁾ 수술 후 발작은 그 발생시간에 따라 수술 후 24시간 이내를 수술 직후 발작(immediate postoperative seizure)이라 하고, 3일 이내를 초기 수술 후 발작(early postoperative seizure)이라

Received 20 March 2003

Accepted 18 April 2003

Corresponding author: Chun Kee Chung, M.D., Ph.D. Department of Neurosurgery, Seoul National University College of Medicine; Clinical Research Institute, Seoul National University Hospital, 28, Yeongeong-dong, Jongno-gu, Seoul 110-749, Korea
E-Mail: chungc@snu.ac.kr

*This work was partially supported by a grant from Seoul National University Hospital.

한다. 이러한 구분은 수술 후 발작이 수술 직후부터 처음 수일 동안 집중적으로 발생한다는 사실과, 이 시기의 발작이 환자의 예후에 중요한 영향을 미친다는 인식을 반영하고 있다. North 등¹¹⁾의 연구에 따르면, 대조군에서 수술 후 일년간의 추적관찰 기간 중 발작을 경험한 26명의 환자 중 9명(34.6%)이 수술 후 3일 이내에 발작을 경험하였다.

앞서 이야기 했듯이 수술 후 발작은 질환의 종류, 병변의 위치와 수술방법 등에 따라서 그 발생률이 큰 차가 난다.²⁾

여러 질환 중 뇌농양(brain abscess)은 가장 위험률이 높다고 알려져 있다. 수술 후 15년 동안 추적관찰 하였을 때 72%의 환자가 발작을 하였다는 보고가 있다.⁵⁾ 뇌종양도 수술전 발작으로 발현하는 경우가 많은 만큼 수술 후 발작의 위험이 높은 편이다. 종양의 조직학적 진단과 위치가 중요한 위험요인인데, 일반적으로 종양의 악성도와 발작의 발생률은 반비례한다고 알려져 있다. 예를 들어 교모세포종보다는 저등급교종에서 수술 후 발작의 발생률이 높다. 그 밖에 두개강내 혈종이 있는 두부손상 환자와 뇌동맥류 파열에 의한 뇌지주막하 출혈에서 수술 후 발작의 빈도가 높은 편이다.

천막상부의 병변이 천막하부의 것보다 압도적으로 발작의 위험이 높다. 부위별로는 중심고랑(Central sulcus) 주위의 병변이 가장 위험하고, 전두엽과 측두엽, 두정엽의 병변이 후두엽의 병변보다 발작의 빈도가 높다.

수술 후 발작의 위험성

수술직후 발작과 초기 수술 후 발작은 뇌출혈과 같은 심각한 수술 합병증의 징후일 수 있으므로 주의를 요한다. Lee 등³⁾은 한 전향적 연구에서 수술 후 3일 이내에 발작을 일으킨 11명의 환자들 중 한 명에서 CT에서 혈종이 발견되었다고 하였다. 또한 수술직후 발작과 초기 수술 후 발작은 그 자체가 심각한 합병증을 유발할 수 있다. 발작은 저산소증과 산혈증을 유발하여 뇌부종을 초래할 수 있고, 의식평가를 어렵게 하여 중요한 판단을 흐리게 할 수 있다.³⁾ 따라서 수술직후 발작과 초기 수술 후 발작은 매우 위험한 상황이라고 할 수 있으며 반드시 예방하거나 발생 시 적절한 조치를 취해야 한다.

3일 이후, 예를 들어 환자가 퇴원한 후에 생기는 발작은 얼마나 위험할까? 대부분의 발작이 잠시동안 짧게 지나가며 눈에 띄는 상처를 남기지 않으므로 그 위험의 정도를 평가하기가 쉽지 않다. 장기적인 코호트연구들이 이에 대

한 답을 주고 있는데, Rochester에서 시행된 Mayo Clinic Study는 일생동안 단 한번 발작을 경험했던 사람들의 사망률이 일반인구보다 높음을 보여주고 있다.⁶⁾ 이 연구는 또한 간질환자들의 사망률 또한 일반인구보다 높다는 점을 밝혀 반복적인 간질성 발작의 장기적인 위험성을 잘 보여주고 있다. 비단 사망률뿐만 아니라 반복적인 발작은 환자의 인지기능 장애를 초래하여 환자의 삶의 질에 영향을 미친다. 더불어 발작은 환자의 직업선택에 제한을 가하거나 운전, 수영 등의 일상생활에 제약을 가할 수 있으므로 이러한 사회경제적 손실도 고려해야 한다.²⁾ 결론적으로 수술 후 간질의 발생은 환자에게 장기적으로 여러가지 위험을 안겨주는 것으로서 적절히 조절할 수 있어야 한다.

항경련제는 투약을 시작하면 보통 장기간 복용해야하고 여러가지 부작용이 나타날 수 있다. Valproic acid(이후 VPA)와 phenytoin(이후 DPH)과 같은 일반적인 항경련제를 쓸 때 사용을 중단할 만한 중한 부작용이 나타날 확률은 10~15%로 보고 있다.²⁾ 따라서 항경련제는 발작의 위험이 적어도 10~15% 이상일 경우 그 사용이 정당화될 수 있다. 혹은 상황에 따라 한 번의 발작이라도 환자의 상태를 극히 악화시킬 수 있는 경우나, 발작이 일상생활에 심한 장애가 되는 경우에도 역시 항경련제의 사용이 정당하다고 할 수 있다.

항경련제의 투여로 수술 후 발작을 예방할 수 있는가?

앞서 이야기한 수술 후 발작의 위험성과 항경련제 투여의 조건을 고려할 때, 수술 후 항경련제의 사용은 정당하다고 할 수 있다. 수술 후 사용하기에 적절한 항경련제의 조건은 사용하기 쉬워야하고, 발작을 충분히 예방할 수 있어야 하며, 부작용이 적어야하며, 기면작용이 적어야 하고, 정맥을 통한 투여가 가능해야 한다.⁷⁾

1983년 North 등⁴⁾은 DPH와 placebo의 개두술 후 발작 예방효과를 비교하기 위한 전향적 이중맹검 무작위배정 연구 결과를 발표하였다. 이 연구에서 placebo군에서 18.9%가 발작을 일으킨 데 비해 DPH군에서는 12.9%가 발작을 보였고 수술 후 7일에서 72일까지 통계적으로 의미가 있는 것(p<0.05)으로 나타나 DPH의 수술 후 발작에 대한 예방적 효과가 있음이 증명되었다.

1999년 Beenen 등⁷⁾은 VPA와 DPH의 수술 후 발작 예방효과를 비교하는 전향적 이중맹검 무작위배정 연구 결과를 발표하였다. 이 연구에서 VPA군에서 최종적으로 12

개월간 추적관찰 가능하였던 29명과 DPH군 31명 가운데 각각 7명씩(24.1% vs 22.6%) 수술 후 발작이 나타나, VPA 역시 DPH와 비슷한 정도로 수술 후 발작에 예방효과가 있음이 확인되었으나, DPH에 비해 기대했던 효과의 우수함을 보여주지는 못하였다. 이 연구에서 각각의 항경련제 복용이 환자의 인지기능과 삶의 질에 미치는 영향에 대한 평가도 동시에 이루어졌으나 역시 두 항경련제 간의 의미있는 차이는 없는 것으로 밝혀졌다.

언제 예방적 항경련제를 투여할 것인가?

수술 후 발작은 수술직후 20분이 가장 위험하다고 알려져 있으며 위험성은 이후 시간이 지날수록 감소한다.¹⁾ North 등¹⁾의 연구에서 DPH의 예방적 효과는 수술 후 7일에서 72일 사이에서 나타나는 것으로 밝혀져 초기 수술 후 발작을 막지는 못하였다. 이는 이 연구에서 환자가 회복실에 도착한 순간부터 phenytoin을 투여했기 때문에 DPH가 치료적혈중농도(therapeutic serum level)에 이르지 못하였기 때문으로 생각되었다. Beenen 등⁷⁾의 연구에서도 발작을 일으킨 직후 검사한 항경련제의 혈중농도가 유의하게 낮았던 바, 적절한 혈중농도의 중요성이 강조되었다.

항경련제를 투여하여 항정상태(steady state)에 이르려면 VPA의 경우 약 일주일의 기간이 걸리며, DPH는 더 긴 시간이 필요하다. 따라서 예방적 항경련제의 투여는 적어도 수술 일주일전에 시작하는 것이 바람직하다. 응급수술의 경우 시간적 여유가 없으므로 이를 보상하기 위해 다량의 초기용량/loading dose)을 주는 것이 바람직하다.⁴⁾⁷⁾

언제 예방적 항경련제를 끊을 것인가?

앞에서 항경련제의 투여가 정당화될 수 있는 조건을 이야기하였다. 수술 후 발작의 위험은 시간이 지날수록 감소하여 1년간 경과 관찰한 결과 North 등¹⁾의 연구에서는 3/4정도가, Beenen 등⁷⁾은 64%가 3개월 안에 수술 후 발작이 나타났다. 따라서 항경련제를 무한정 투여하는 것은 바람직하지 않을 뿐 아니라 North 등의 연구결과에서는 수술 후 72일 이후에는 예방효과 자체가 없는 것으로 나타났다. 이에 North 등은 수술 후 3개월을, Beenen 등은 수술 후 6개월을 적절한 투여기간으로서 제안하였다. 그러나 뇌농양 수술 같은 경우, 수술 후 첫 해에는 30%에서 발작이 발생하였으나, 15년간 추적관찰한 결과 72%에서 발작이 생겼다는 보고⁵⁾가 있어서 항경련제의 사용기간

에 대한 개별적인 고려가 필요함을 시사하고 있다.

외상후 발작(Posttraumatic seizures)

두부손상환자의 5~10%가 발작을 경험한다고 알려져 있다.²⁾ 발생시점에 따라 7일 이내의 초기 외상후 발작(early posttraumatic seizure)과 7일 이후의 후기 외상후 발작(late posttraumatic seizure)으로 나눈다. 일반적으로 두부손상의 정도가 심할수록 발작의 위험도 높아져서 처음 GCS(Glasgow Coma Scale)가 10미만인 환자의 20%가 초기 외상후 발작을 경험하고 32%에서 후기 외상후 발작이 나타난다고 보고되었다.⁸⁾

오래 전부터 많은 신경외과 의사들이 종종 두부외상환자에게 항경련제를 투여해왔으나 이에 대한 근거는 비교적 최근에 마련되었다. Wohns 등⁹⁾이 1979년 발표한 후향적 연구에서 외상 직후부터 DPH를 예방적으로 투여받은 50명 중 5명(10%)만이 외상성 발작을 일으킨데 반하여 DPH를 투여하지 않은 12명 중 6명(50%)에서 외상성 발작이 발생하여 DPH의 외상성 발작 예방효과를 뒷받침하였다. 그러나 이 연구는 다소 비체계적이며 후향적인 검사라는 한계를 지니며, 초기 외상성 발작과 후기 외상성 발작에 대한 구분이 모호하여 불완전한 결론에 이른 것으로 평가되고 있다.¹⁰⁾

Temkin 등¹¹⁾은 1990년 발표한 연구에서 두부외상 환자들을 DPH군과 placebo군으로 이중맹검 무작위 배정하여 초기 외상성 발작의 발생을 추적하였다. 연구결과 placebo군이 14.2%의 초기 외상성 발작의 발생률을 보인 반면 DPH군은 3.6%를 기록하여(p<0.001) DPH가 초기 외상성 발작을 예방할 수 있음을 밝혔다. 그러나 후기 외상성 발작의 예방가능성을 알아보기 위한, Young 등¹⁰⁾이 1983년 발표한 전향적 이중맹검 무작위배정 연구에서 DPH군은 105명 중 13명(12.4%), placebo군은 74명중 8명(10.8%)에서 후기 외상성 발작이 나타나(p=0.75) DPH는 후기 외상성 발작을 예방하지 못한다는 사실이 밝혀졌다.

마지막으로 Temkin 등⁹⁾은 1999년 발표한 연구에서 두부외상 환자들을 DPH를 일주일 투여한 군과 VPA를 1개월 및 6개월 투여한 세 군으로 이중맹검으로 무작위 배정하여 경과관찰을 한 결과, DPH군은 1.5%의 초기 외상성 발작 발생률을 보인 반면, VPA군은 4.5%로 다소 높았으나 유의한 차이는 없었다(p=0.14). 후기 외상성 발작은 DPH군에서 15%, VPA 1개월군에서 16%, VPA 6개월군에서 24%로 나타나 역시 유의한 차이가 없었다(p=0.19). 즉 VPA도 DPH와 마찬가지로 초기 외상성 발작을 예방

할 수 있으나, 후기 외상성 발작을 예방하지는 못함이 밝혀져서, 현재까지 주요한 항경련제들 중 후기 외상성 발작을 예방한다고 입증된 약은 없다.⁸⁾

결 론

첫째, 신경외과에서 수술 후 발작은 중요한 문제이며 반드시 예방해야 한다.

둘째, 항경련제로 수술 후 발작을 줄일 수 있다.

셋째, 수술 후 발작의 예방에 있어서 항경련제의 치료적 혈중농도가 중요하며 이에 근거하여 투약이 이루어져야 한다.

넷째, 수술 후 발작을 예방하는데 있어서 DPH와 VPA 간의 유의한 효과의 차이는 없다.

REFERENCES

1. Foy PM, Copeland GP, Shaw MD. The incidence of postoperative seizures. *Acta Neurochir* 1981;55:253-64.
2. Deutschman CS, Haines SJ. Anticonvulsant prophylaxis in neurologi-

- cal surgery. *Neurosurgery* 1985;17:510-7.
3. Lee ST, Lui TN, Chang CN, et al. Prophylactic anticonvulsants for prevention of immediate and early postcraniotomy seizures. *Surv Neurol* 1989;31:361-4.
4. North JB, Penhall RK, Hanich A, et al. Phenytoin and postoperative epilepsy. A double-blind study. *J Neurosurg* 1983;58:672-7.
5. Legg NJ, Gupta PC, Scott DF. Epilepsy following cerebral abscess. A clinical and EEG study of 70 patients. *Brain* 1973;96:259-68.
6. Hauser WA, Annegers JF, Elveback LR. Mortality in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1980;21:399-412.
7. Beenen LF, Lindeboom J, Kasteleijn-Nolst Trenite DG, et al. Comparative double blind clinical trial of phenytoin and sodium valproate as anticonvulsant prophylaxis after craniotomy: efficacy, tolerability, and cognitive effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:474-80.
8. Temkin NR, Dikmen SS, Anderson GD, et al. Valproate therapy for prevention of posttraumatic seizures: a randomized trial. *J Neurosurg* 1999;91:593-600.
9. Wohns RN, Wyler AR. Prophylactic phenytoin in severe head injuries. *J Neurosurg* 1979;51:507-9.
10. Young B, Rapp RP, Norton JA, et al. Failure of prophylactically administered phenytoin to prevent late posttraumatic seizures. *J Neurosurg* 1983;58:231-5.
11. Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, et al. A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N Engl J Med* 1990;323:497-502.