

# BI-BLE

vol.12

Tech bulletin

2024 January

소동물 뇌전증(Epilepsy)에  
대한 이해

특발성 뇌전증 강아지에서  
이메피토인(Imepitoin)을  
사용한 발작 치료 증례

개 경련과 이메피토인(Imepitoin)  
적용 증례



Clinical efficacy and safety  
of imepitoin in comparison  
with phenobarbital for the  
control of idiopathic epilepsy  
in dogs

2015 ACVIM Small Animal  
Consensus Statement on  
Seizure Management in Dogs

원장님 인터뷰



## Editorial

바이블 12호, 이번 호는 이메피토인(Imepitoin)과 뇌전증(epilepsy)에 대한 내용으로 돌아왔습니다. 소동물 뇌전증에 대한 이해, 특발성 뇌전증 발작 강아지에서 이메피토인을 사용한 여러 증례들과 여러 원장님들의 경험담을 공유합니다.

기존 뇌전증 약의 부작용을 감수해야만 했던 상황 밖에 없었던 과거와는 다르게 이메피토인(Imepitoin)이 드디어 한국 시장에 출시됨에 따라 부작용이 적고 치료 효능은 좋아, 삶의 질을 높일 수 있는 약을 뇌전증 환자와 보호자 그리고 주치의 선생님들께 소개하게 되어 너무나도 기쁩니다.

이메피토인(Imepitoin)은 해외에서는 이미 10년 이상 판매되어왔던 제품으로 수많은 논문과 가이드라인들이 그 효능과 안전성을 증명하고 있습니다.

이번 호를 통해 뇌전증 치료에 삶의 질을 높일수 있는 또 하나의 선택지를 원장님들께서 확인해보시고 사용해보시기를 권장드립니다.

감사합니다.

## BI-BLE

2024 Vol. 01

### Editor in chief

Nahyun Kim 김나현 수의사

### Editorial Committee

Soonjoo Kim 김순주 수의사

Pilgyu Yoon 윤필규 수의사

Sangwook Lee 이상욱 수의사

### Special Thanks to

All BIAH members

## Contents

**ARTICLE 1** 소동물 뇌전증(Epilepsy)에 대한 이해 ..... 01

**ARTICLE 2** 특발성 뇌전증 강아지에서 이메피토인(Imepitoin)을 사용한 발작 치료 증례 ..... 03

**ARTICLE 3** 개 경련과 이메피토인(Imepitoin) 적용 증례 ..... 06

**논문 1** Clinical efficacy and safety of imepitoin in comparison with phenobarbital for the control of idiopathic epilepsy in dogs ..... 08

**논문 2** 2015 ACVIM Small Animal Consensus Statement on Seizure Management in Dogs ..... 10

**원장님 인터뷰** ..... 14

- 안양 다운동물병원 서주원 원장님

- 일산동물의료원 조준호 과장님

ARTICLE 1

# 소동물 뇌전증(Epilepsy)에 대한 이해

**정동인** | 경상국립대학교 수의과대학 수의학과 수의내과학교실



발작 (seizure)은 개와 고양이에서 발생하는 가장 흔한 신경학적 문제이다. 발작은 갑작스럽고 단기간 지속되는 행동, 의식, 근긴장도, 자세 및 움직임의 일시적인 이상 신경증상으로 뇌의 전기적 활동이 통제할 수 없이 갑작스럽게 폭발하는 것을 의미한다.

뇌전증(epilepsy)은 다양한 원인과 복합적인 발병 과정으로 인해 반복적으로 이런 발작 (seizure)증상이 발생하는 질환이다. 발작증상은 크게 반응성 발작 (reactive seizure)과 뇌전증 발작 (epileptic seizure)으로 나뉘게 되는데, 이 중 반응성 발작은 뇌전증에 포함하지 않는다.

- **반응성 발작(reactive seizure):** 대사, 영양 또는 외인성 독성 장애로 인한 일시적인 기능의 일시적인 변화에 대한 건강한 뇌의 반응으로 발생하는 발작.
- **뇌전증 발작(epileptic seizure):** 다양한 원인에 의해 발생할 수 있는 뇌의 비정상적 과잉 및 동기성 뇌전증 신경활동으로 인해 운동, 자율신경 또는 행동 등의 이상이 일시적으로 발생하는 발작.

뇌전증 발작의 경우 원인에 따라 특발성 뇌전증 (또는 일차성 뇌전증; Idiopathic epilepsy or primary epilepsy)과 구조적 뇌전증 (또는 이차성 뇌전증; Structural epilepsy or secondary epilepsy)로 나뉜다.

- **특발성 뇌전증 (일차성 뇌전증):** 해부학적으로 정상적인 뇌를 가진 동물에서 유전적 또는 유전적 기원이 추정되는 뇌전증.
- **구조적 뇌전증 (이차성 뇌전증):** 혈관성, 염증성, 감염성, 외상성, 기형, 발달이상, 종양성 및 퇴행성 질환을 포함한 두개 내 또는 대뇌의 구조적 병리 변화로 인해 발생하는 뇌전증.

고양이의 경우 아직까지 뇌전증의 유전적인 소인이 명확하게 확인되지는 않았지만, 구조적 뇌전증 원인들이 모두 배제가 된 경우 특발성 뇌전증이라는 용어를 사용할 수 있다. 비교적 최근까지 고양이 뇌전증에서 원인불명의 뇌전증 (epilepsy of unknown cause / epilepsy of unknown origin)이라는 용어가 사용되고 있었으나 특발성 뇌전증으로 대체하여 사용될 수 있다. 즉 뇌전증 발작을 구분할 때 International Veterinary Epilepsy Task Force (IVETF)의 내용에 따라 개와 고양이

에서 모두 특발성 뇌전증과 구조적 뇌전증으로 나눌 수 있다. 발작증상을 보이는 소동물 환자에서 발작의 원인을 찾기 위해서는 반응성 발작과 뇌전증 발작을 우선 구분하여 진단적 접근을 하게 되고 (병력, 신체검사, 혈액검사, 뇨검사 등 필요), 뇌전증으로 판단되는 경우 특발성 뇌전증과 구조적 뇌전증에 대한 진단적 접근 (MRI, CSF 검사 등 필요)을 해야 되는 것이다. 여기서 주의해야 할 점은 발작증상으로 오인될 수 있는 발작 유사증상들이 있다는 것을 생각하고 진단적인 접근을 해야 한다는 것이다. 발작증상으로 오인될 수 있는 발작 유사증상들은 아래와 같다.

- **발작성 운동장애 (paroxysmal dyskinesia)**
- **실신 (syncope)**
- **강박적인 행동이상 (compulsive behavior disorders)**
- **수면 장애 (sleep disorders)**
- **일시적인 통증관련 행동 (episodic pain associated behavior)**
- **일시적인 전정 장애로 인한 증상 (episodic vestibular dysfunction)**
- **신경근 질병으로 인한 증상 (neuromuscular disorders)**

발작 전 증상 (pre-ictal sign)이나 발작 후 증상 (post-ictal sign), 발작 중 자율신경 이상 (과도한 침흘림, 불수의적인 대소변 배출, 동공확장 등)을 동반하거나 의식의 소실, 리드미컬한 근긴장도 변화 등이 동반될 경우 일반적으로 뇌전증 발작일 가능성이 높다.

특발성 뇌전증은 개에서 가장 흔한 만성 신경학적 질환 중 하나이며, 개의 뇌전증에 대한 여러 보고에 따르면 1차 진료 수의 임상에서 뇌전증의 유병률은 약 0.6-0.75% 정도이며, 2차 및 외래진료 수의 임상에서는 약 1-5.6% 정도로 추정된다. 신경과 전문진료로 의뢰를 받는 임상에서는 특발성 뇌전증은 모든 뇌전증 사례 중 약 53% 정도를 차지한다.

고양이에서 특발성 뇌전증의 경우 전체 뇌전증 환자 중 약 22-54%를 차지하는 것으로 보고되고 있으나 한 최근 연구에서 188마리의 뇌전증 의심 고양이 중 165마리 (88%)에서 MRI 상 뇌에 문제가 없는 것으로 판단되는 것으로 보고된 바 있다. 고양이 특발성 뇌전증 유병률에 대해서는 연구가 좀 더 필요할 것으로 보인다.

소동물 뇌전증 치료의 핵심은 항발작 약물 요법이다. 구조적 뇌전증 발작의 근본적인 원인에 대한 처치는 중요하지만, 대부분 구조적 뇌전증에서 근본 원인을 치료하더라도 발작 경향이 없어지지 않는 경우도 많다. 따라서, 특발성 뇌전증과 구조적 뇌전증 모두에서 항발작 약물요법은 치료에 중요한 부분이다.

항발작 약물치료의 궁극적인 목표는 완전히 발작이 없는 상태를 만드는 것이지만, 실제 임상에서 완전히 발작을 제거하는 것은 매우 어렵다. 따라서 소동물 뇌전증에서 항발작 약물치료는 일반적으로 동물 뇌전증 환자와 보호자의 삶의 질을 최적화하기 위해 약물관련 부작용은 최소화하면서 발작의 빈도수, 발작시간 및 심각도를 허용가능한 수준으로 줄이는 것을 목표로 한다.

뇌전증에서 항발작 약물치료를 언제 시작할지 결정하는 기준은 과거 다양한 의견이 제시되었으나 최근 IVETF에서 제시된 기준과 ACVIM consensus statement에서 제시된 기준을 종합했을 때 아래와 같이 정리될 수 있다.

**- 뇌전증 지속상태 (status epilepticus) 또는 군집성 발작 (cluster seizures) 병력이 있는 경우**

**- 6개월 이내에 2번 이상 발작 증상을 보인 경우**

**- 발작 후 증상이 너무 심하거나 오랜 시간동안 지속되는 경우**

**- 위의 기준에 해당되지 않더라도 발작의 빈도나 지속시간 및 심각도가 나빠지고 있다고 판단되는 경우**

필자의 경우 여기에 하나를 더 추가해서 위의 기준에 부합하지 않더라도 뇌전증 발작이 동물환자나 보호자의 삶의 질에 나쁜 영향을 주고 있는 경우 보호자와의 상담을 통해 치료시작을 결정하기도 한다.

항발작 약물이 뇌전증 발생을 예방한다는 명확한 근거가 없기 때문에 발작 증상이 전혀 없는 두부 외상, 뇌염증, 뇌종양 및 뇌수술 환자 등에서 뇌전증 발작 예방 목적으로 항발작 약물을 투여하는 것은 추천되지 않는다.

항발작 약물을 선택할 때는 약물작용기전, 효과, 안전성 및 부작용, 투약의 용이성, 비용 등 여러가지 요인을 고려한다.

항발작 약물 치료의 성공 판단 여부는 치료 후 최소 3개월 동안 치료 시작 전 가장 길었던 발작 간격 보다 3배 이상 간격이 늘어나는 경우 (예를 들어, 약물 치료 전 가장 길었던 발작 간격이 일주일이라면 약물 치료 이후 최소 3개월동안 발작 간격이 3주 이상으로 늘어난 경우)라고 정의할 수 있다. 하지만 위의 경우에 해당하지 않더라도 군집성 발작이나 뇌전증 지속상태의 예방, 치료 전보다 상대적으로 발작의 빈도가 감소하고 발작의 심한 정도가 완화되는 경우에도 일부 치료가 성공했다고 판단할 수 있다.

뇌전증의 완화는 약물 치료 후 최소 1년이상 발작이 없는 경우로 정의하며, 약물 치료를 받는개 특발성 뇌전증 환자의 약 15% 정도에서 완화가 확인되는 것으로 보고되었다.

과거에는 특발성 뇌전증 환자에서 최소 6개월-1년 가량 완전히 발작이 없는 상태가 유지되는 경우 항발작 약물의 투여 중단을 고려할 수 있었

으나, 뇌전증 발작 증상의 완화에 대한 기준과 최근의 여러 보고들을 종합했을 때 최소 1-2년 이상 발작이 없는 상태가 잘 유지되어야 항발작 약물의 중단을 고려해 볼 수 있을 것 같다. 이 최소기간 내에 항발작 약물을 중단하는 경우 뇌전증 발작의 재발율이 높게 나타난다. 항발작 약물의 중단은 바로 모든 약물을 완전히 중단하는 것이 아니라 서서히 용량을 줄이면서 중단이 진행되어야 한다. 약물의 감량 도중 발작 증상이 재발하는 경우 다시 용량을 높이고 약물을 유지해야 된다.

소동물 뇌전증에서 흔히 사용되는 경구용 항발작 약물은 phenobarbital, potassium bromide (KBr), Zonisamide, Levetiracetam, gabapentin, topiramate 등이 있으며 약물의 기전과 작용 부위, 효과, 임상적 활용 방법, 부작용 및 약물 상호반응 등은 약물마다 차이가 있다.

전통적으로 phenobarbital과 KBr이 수의 임상에서 1차적인 항발작 약물로 가장 많이 사용되어왔으나 zonisamide와 levetiracetam의 경우도 1차 선택으로 사용될 수 있다. 단 Levetiracetam의 경우 다른 항발작 약물에 추가하여 처방 하는 경우 항발작 효과를 나타낸다는 명확한 근거가 있으나, 단독 처방 시에는 항발작 효과가 좋은지에 대해서는 명확하게 입증되지 않았기 때문에 1차 선택 약물로 단독사용 시 항발작효과에 대한 주의 깊은 관찰이 요구된다. Phenobarbital, KBr, Zonisamide 모두 혈중농도를 측정할 수 있으며 이 혈중농도에 기반하여 약물의 용량이나 변경 등을 고려해야 효과적이다.

마지막으로 한국에 최근 소개된 동물 전용 항발작 약물인 이메피토인 (Imepitoin)에 대해서 간략하게 알아보자.

Imepitoin은 개의 뇌전증에 주로 적용하기 위해 개발된 최초의 동물전용 항발작 약물이다. 고양이 뇌전증의 경우 파일럿 연구는 있으나 아직 효능에 관하여 자세한 정보가 없다.

Imepitoin의 경우 약리학적 활성이 혈중농도와 연관되지 않는 것으로 보고되어 있기 때문에 다른 항발작약물처럼 혈중농도에 기반한 약물 치료 프로토콜은 의미가 없고 약물 투여 후 발작 증상의 완화 추이를 보면서 조절해야 한다. 다른 항발작 약물들은 혈중농도에 기반하여 효과가 나타나기 때문에 약물 안정화 단계에 들어가기 위해 어느 정도의 시간이 필요 (phenobarbital의 경우 약 2-3주)하며 이 시간을 줄이기 위해 Loading으로 고용량을 우선투여 하기도 한다.

Imepitoin은 발작조절을 위해 10mg/kg 용량으로 12시간 간격 하루 2회를 경구투여 후 조절이 잘 안된다고 느끼는 경우 빠르게 20mg/kg 용량으로 증량 (최대 30mg/kg)해 볼 수 있다. 증량에도 불구하고 발작 조절이 잘 안되는 경우 phenobarbital이나 다른 항발작 약물의 추가처방이 필요할 수 있다.

뇌전증 동물환자마다 각각의 약물에 대한 반응이 모두 다르기 때문에 한국에서 뇌전증 치료옵션이 하나 더 늘어났다는 사실에 필자는 매우 기쁜 마음이다. 한국에서 뇌전증을 앓고 있는 동물들과 보호자들이 행복해질 수 있기를 바라면서 이 글을 마치고자 한다.

ARTICLE 2

# 특발성 뇌전증 강아지에서 이메피토인(Imepitoin)을 사용한 발작 치료 증례

문종현 | 센텀동물메디컬센터 대표원장 / 경상대학교 수의내과학 박사



### 서론

발작은 뇌신경계를 구성하는 세포들의 단위인 뉴런의 activity가 지나치게 동기화된 임상증상이며, 특발성 뇌전증은 만성적 자연발생적인 seizure activity로 정의되어 있습니다. 발작이 관찰되는 환자는 병력청취와 혈액검사를 진행하여 저혈당, 간성뇌증, 요독증, 중독 등의 다양한 reactive epilepsy의 원인들의 유무를 확인하고, 자기공명영상(MRI) 촬영을 통해 염증, 종양, 경색, 선천적질환 등의 구조적 문제를 배제하여, 발작을 유발할 수 있는 원인이 관찰되지 않는 경우 특발성 뇌전증로 진단할 수 있습니다. 뇌전증을 치료하는데 국내 수의학 분야에서 흔히 사용되는 항 뇌전증 약물은 phenobarbital, potassium bromide, zonisamide, gabapentin, levetiracetam 등이 있으며, 그동안 국내 사용이 승인되지 않았던 imepitoin 약물에 대한 치료경험이나 케이스보고는 없었습니다.

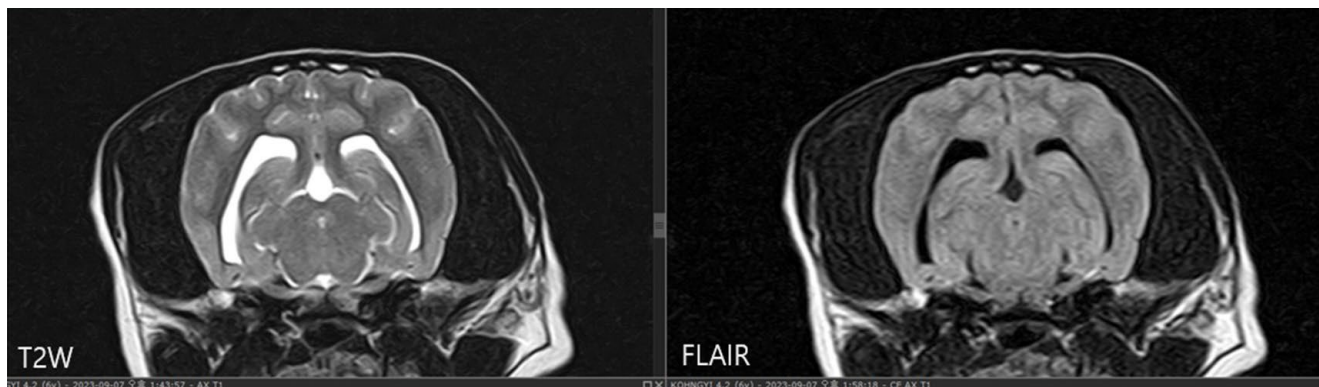
이메피토인(Imepitoin)은 2013년 유럽에서 강아지의 특발성 뇌전증 치료에 최초로 승인되었으며, 최근 2021년 미국에서도 승인되어 사용되고 있는 항 뇌전증 약물입니다. 이러한 약물은 억제성 신경전달물질의 수용체인  $\gamma$ -amino butyric acid (GABA) receptor의 벤조디아제핀 인식부위에 부분 작용제로 항 뇌전증효과의 기전이 알려져 있습니다. 또한 원래 인간의 뇌전증을 치료하기 위해 개발되었으나, 흡연자와 비 흡연자 사이의 대사 차이가 확인되어 임상시험이 종료되었다가, 동물에서 추가 연구를 통해 기존의 약물들보다 부작용이 적은 효과적인 약물로서 각광받게 되었습니다<sup>1</sup>.

필자는 특발성 뇌전증로 진단된 여러 강아지들의 치료에서, 2023년 국내 사용이 승인된 항뇌전증약물인 imepitoin을 사용하였으며, 본 보고에서 이들 중 한 환자에 대한 약물 치료반응과 과정에 대하여 기술하겠습니다.

### Cases presentation

6년령 중성화 암컷 푸들 강아지가, 5분 정도의 tonic-clonic seizure를 주 증상으로 센텀동물메디컬센터에 내원하였습니다. 발작증상은 2년전 처음 확인되었으며 몇 달에 한 번 관찰되었으나, 최근 한달에 3회 이상으로 주기가 점점 짧아지고 있어 진단 및 치료가 요구되는 상황이었습니다. 환자의 신체검사상 의식과 고유 자세반사, 뇌신경 검사 모두 정상으로 확인되었으며, 발작을 유발할 수 있는 대사적인 원인을 감별진단하기 위해 혈액검사를 진행한 결과, 증상을 유발할 수 있는 저혈당, 저칼슘혈증, 적혈구증가증, 요독증, 고암모니아혈증, 고나트륨혈증, 중독 등의 대사적인 원인은 확인되지 않았습니다.

뇌 내 구조적인 문제를 확인하기 위한 자기공명영상(MRI) 촬영결과, 전뇌의 뇌실질 및 뇌수액에 임상증상과 연관된 특이적인 병적소견이 확인되지 않았습니다.[Figure 1]



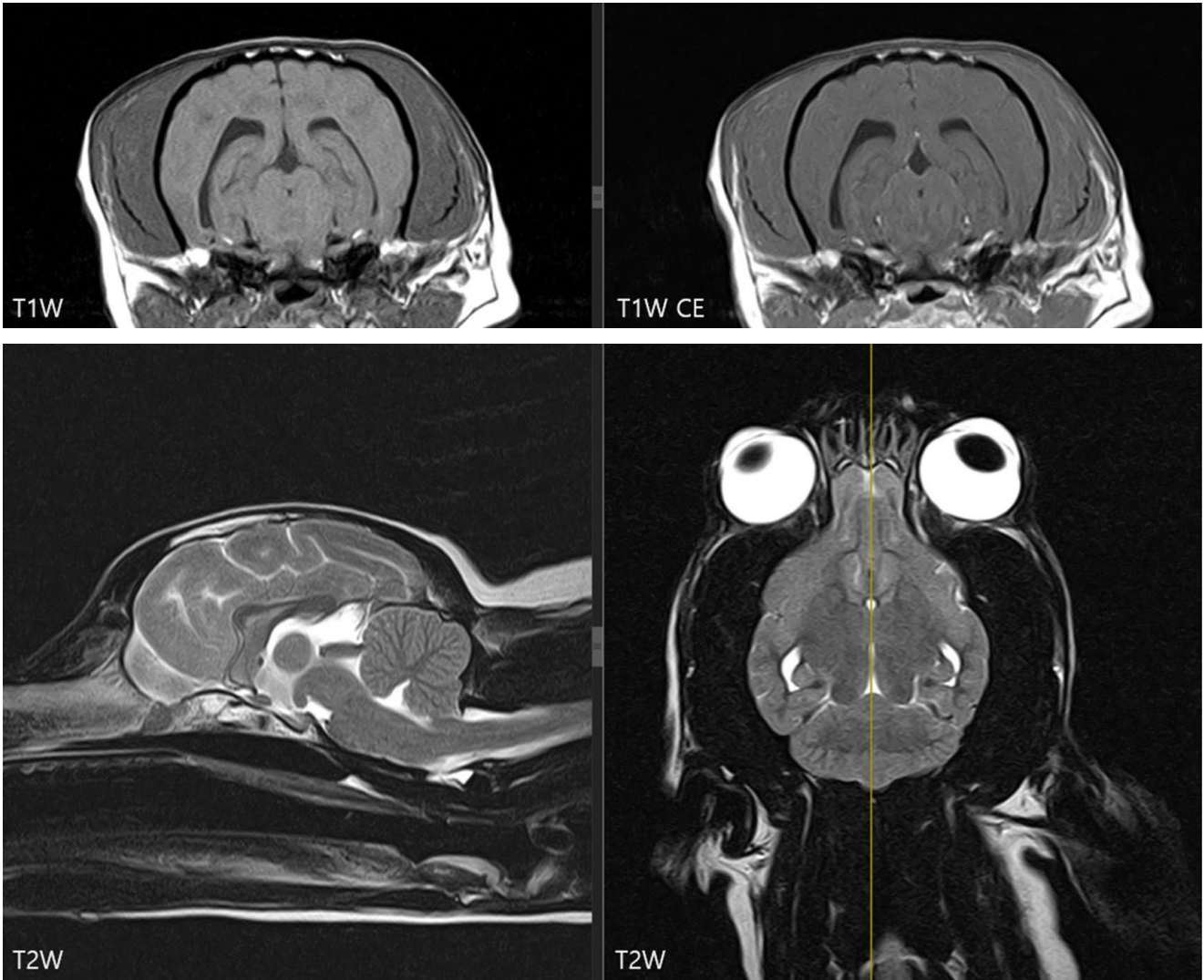


Figure 1. 발작으로 내원한 환자의 MRI 촬영사진.

뇌척수액 분석결과 유핵세포와 단백질이 검출되지 않았으며, polymerase chain reaction (PCR) 분석결과 뇌신경계 질환을 유발할 수 있는 감염체에 대하여 모두 음성으로 확인되었습니다.[Figure 2]

No.	Pathogens		결과(양성, 음성)	Class						Ct	
	분류	항목		1	2	3	4	5	6		
1	Virus	Canine distemper virus	음성				-			-	
2		Bartonella spp.	음성				-			-	
3		Bacteria	Anaplasma spp.	음성				-			-
4			Ehrlichia spp.	음성				-			-
5			Borrelia burgdorferi	음성				-			-
6		Neospora spp.	음성				-			-	
7	Protozoa	Toxoplasma gondii	음성				-			-	
8		Blastomyces spp.	음성				-			-	
9		Cryptococcus spp.	음성				-			-	
10	Fungi	Histoplasma spp.	음성				-			-	

Ct		코멘트
0 ~ 1 (Ct: >40)	검 한계 미만	신경계 질환을 유발할 수 있는 병원체에 대한 real-time PCR 결과, 모든 항목에 대해 음성으로 검출되었습니다. 병원체가 음성으로 검출된 경우 의뢰 한 검체에서 해당 병원체의 DNA 또는 RNA 핵산이 검출되지 않았다는 것을 의미합니다. 해당 병원체의 감염이 동물에서 임상증상을 일으킨 경우에도 음성 결과를 얻을 수 있는데 이는 하기와 같은 경우를 포함합니다. 첫 번째, 해당 병원체의 양이 검출 한계 이하일 수 있습니다. 두 번째, 치료를 받거나 만성 감염된 경우 병원체의 양이 감소했을 수 있습니다. 세 번째, 기존 진단법으로 검출할 수 없는 새로운 변종에 의한 감염일 수 있습니다.
1 ~ 2 (Ct: 40 ~ 35)	낮음	
2 ~ 3 (Ct: 35 ~ 30)	약간 증가함	
3 ~ 4 (Ct: 30 ~ 25)	유의하게 증가함	
4 ~ 5 (Ct: 25 ~ 20)	높음	
5 ~ 6 (Ct: 20 ~ 15)	유의하게 높음	
6 ~ (Ct: <15)	매우 높음	

Figure 2. 발작으로 내원한 환자의 뇌척수액 검사 중 다양한 감염성 질환에 대한 real-time polymerase chain reaction (PCR) 검사.

내원당일 환자는 신체검사, 혈액검사 및 자기공명영상(MRI), 뇌척수액 분석을 진행하였으며, 발작을 유발할 수 있는 특이적 소견이 발견되지 않아, 배재적 진단결과 특발성 뇌전증(idiopathic epilepsy) 로 잠정진단 되었습니다.

내원당일 진단 후 저녁부터 **항뇌전증약물로 imepitoin 10 mg/kg, q12h의 용량으로 식후 투약을 시작하였습니다. 최초 처방시부터 20 일째 10 초 이내의 부분발작이 한번 관찰된 이후, 91 일째까지 동일 용량으로 지속 처방하였을 때, 전신발작은 한 번도 관찰되지 않았습니다. 92 일째부터 보호자분 임의로 7 일정도 약물투약을 중지하신 이후 전신발작이 1 회 5 분내외로 재발하였지만, 위의 동일용량으로 재 투약하였고, 120 일째까지 특이증상 재발 없이 잘 지내고 있습니다.**

2015 년 미국수의내과학회(ACVIM) consensus statement 에서 개의 발작 관리에 관한 전문가들의 논의가 진행되었으며, imepitoin 은 phenobarbital, potassium bromide 와 함께, 단독사용하기에 가장 추천하는 약물로 정리되었습니다. 또한 이러한 논의에서 imepitoin 은 특히 특발성 뇌전증 강아지에서 단독 사용하는 약물로써 추천된 반면, Add-on 치료를 위해 사용은 크게 추천되지 않았습니다.<sup>2</sup> 본 증례에서 환자는 특발성 뇌전증으로 진단된 후, 발작 치료를 위한 항뇌전증약물로 imepitoin 을 사용하였으며, 임상증상의 빠른 개선으로 발작의 강도와 횟수가 호전됨을 확인하였습니다.

이메피토인(Imepitoin)은 개에서 구강처방 하였을 때 배식여부와 상관 없이 매우 잘 흡수되며, 투약 2~3 시간 후 혈중농도가 최고로 올라가는 것으로 알려져 있습니다.<sup>3</sup> 현재 국내에서 가장 흔히 사용되는 항뇌전증 약물인 phenobarbital 은 단독 사용할 경우 혈중유효농도로 올라가는데 오래 걸리는 단점과 대비되는 본 약물의 장점으로 판단됩니다. 하지만 반대로 약물의 반감기가 짧기에 약물투약을 한번이라도 못하게 되

나, 위장염 등의 소화기장애가 있는 경우 발작이 유발될 수 있다는 점을 염두하고, 보호자분의 꾸준하고 철저한 투약을 교육하셔서 치료를 진행 하시길 추천드립니다. 본 증례에는 지속적인 투약에 따라 발작이 잘 관리되다가, 7 일정도 투약을 중지한 후 대발작이 재발하였습니다.

발작환자에게 항 뇌전증약물을 사용하였을 때, 혈중 약물농도를 확인하는 것은 진료에 매우 도움이 됩니다. 하지만 본 약물은 이러한 농도측정을 진행하지 못한다는 단점이 있으므로, 약물반응에 기초하여 농도를 증량해야 합니다. 특발성 뇌전증 환자에서 발작을 치료할 때, 10 mg/kg, q12h 의 농도로 치료를 시작하고, 1 주에 한 번씩 발작의 강도와 횟수가 줄어드는지 평가하고, 치료반응이 부족하다면 50-100% 약물을 증량하면 되며, 최대 30 mg/kg, q12h 까지 사용할 수 있습니다 (Australia, UK label dosage).

이메피토인(Imepitoin)은 국내에서 아직 많은 사용 경험이나 교육이 되지 않은 약물입니다. 하지만 기존에 흔히 사용되던 phenobarbital 이 항정신성 의약품이라 관리에 어려움이 있는 반면, 본 약물은 동물용 의약품이라 관리가 편하다는 장점도 있으며, 상대적으로 간독성이 적다는 장점도 있습니다. 앞으로 국내 임상에서 더 많은 치료경험과 연구가 필요하지만, 특발성 뇌전증 강아지들의 치료에서 하나의 좋은 선택이 될 것이라 기대합니다.

REFERENCE 1. Wolfgang Löscher, Katrin Hoffmann, Friederike Twele, Heidrun Potschka, Kathrin Tölner(2013) The novel antiepileptic drug imepitoin compares favourably to other GABA-mimetic drugs in a seizure threshold model in mice and dogs. Pharmacologic Res. 2013;77:39-46. 2. M. Podell, H.A. Volk, M. Berendt, W. Löscher, K. Mu-nana, E.E. Patterson, and S.R. Platt(2016) 2015 ACVIM Small Animal Consensus Statement on Seizure Management in Dogs. J Vet Intern Med 2016;30:477-490 3. Rundfeldt, C., Gasparic, A., Wla\_z, P. Imepitoin as novel treatment option for canine idiopathic epilepsy: pharmacokinetics, distribution, and metabolism in dogs. J. vet. Pharmacol. Therap. 37, 421-434.



# 개 경련과 이메피토인 (Imepitoin) 적용 증례

정형섭 / 문세진 | 대치동물메디컬센터 원장



경련발작(epileptic seizure)은 전뇌의 기능적 불균형이 발생해서 생기는 불수의적 근육의 움직임입니다. 뇌전증증후군 환자를 만난 임상가는 경련발작에 대한 응급처치, 여러가지 검사 도구를 이용한 원인질병의 확인을 통한 확진 및 치료를 실시하게 되고 예후에 대한 판정을 하게 되는 것이 일반적인 과정입니다.

응급처치로는 현 환자의 증상에 따라 단독 발작으로 현재 안정상태인지 연속발작상황인지 중첩발작상태인지 등의 구분을 하는 환자 분류를 실시한 후 그에 따른 응급 약물을 처치할수 있습니다.

진단도구로서는 기본적인 신체검사, 신경계검사, Minimum Data Base(MDB), MRI, 뇌척수액검사 PET scan 등이 사용될 수 있습니다.

진단을 통해 분류된 경련발작 환자들은 그 진단에 따른 치료들을 받게 되지만, 현실 임상은 이런 이상적인 상황으로만 적용되지는 않습니다. 최근에 발전된 수의 임상환경은 수의사에게 많은 도움을 주고 있지만, 경제적이거나, 건강상의 이유 등으로 인해 많은 뇌전증 환자들이 확진을 받고 신경성 질병을 관리 받고 있지 못하는 것도 현실입니다. 그로 인해 어느정도 타협선으로 전통적인 방식의 약물을 통한 경련 관리가 현재도 많이 사용되고 있습니다.

병력, 신체 검사, 신경계 검사, MDB 이후 감별진단으로 두개의 요인이 배제되고 두개내로 잠정 진단을 거치게 되면 임상이는 환자의 약물 관리를 할지 추가적인 검사를 할지 결정하게 됩니다. 일반적인 치료로는 페노바비탈이나 KBr 투약 관리가 주가 되게 됩니다. 다만 항정약물 관리, 용량 조절의 문제, 유효농도를 확인하기 위한 시간, 비용의 문제로 다른 약제를 먼저 고려하는 것도 임상에서의 현실이기도 합니다. 이런 경우에는 발작의 억제와 부작용의 최소화라는 치료의 목적을 이뤄낼 수 있는 약제들의 공급은 매우 중요한 부분이 될 수 있습니다.

Imepitoin은 항뇌전증제 및 항불안제입니다. imepitoin은 뇌의 전기적 활동을 감소시키는 물질인 신경전달물질 GABA에 대한 수용체를 부분적으로 활성화시킵니다. 수용체를 활성화함으로써 imepitoin은 GABA의 효과를 증가시키고 발작을 예방하는 데 도움이 됩니다. Imepitoin은 칼슘채널에 대한 약한 차단효과도 가지고 있습니다. 칼슘채널을 통해 칼

슘이 신경세포로 이동해서 전기자극이 전달되기 때문에 이에 대한 차단 효과를 통해 항경련효과를 발휘하게 됩니다. 또한 Imepitoin의 GABA 수용체에 대한 효과로 두려움과 불안 증상을 경감시키는데 효과가 있는 것으로 알려져 있습니다. Imepitoin은 isolated epileptic seizure에서 우선 사용될 수 있는 약제로서 임상가들에게 우선 사용가능한 비항정 약물에서 선택을 늘려주는 의미가 매우 크다고 할 수 있습니다. Cluster seizure나 status epilepticus에서의 우선 사용은 항정약물이 되겠지만 일선 임상에서 자주 만나게 되고 확진 검사가 이뤄지지 않은 isolated epileptic seizure에서는 우선적인 사용을 했을 때 매우 만족할 만한 결과를 볼 수 있었습니다.

**제한된 사용기간과 환자수의 제한이 있었지만, 임상 동료 선생님들께 도움이 될 만한 케이스들을 소개해 봅니다.**

## 1번 환축

### 14살 푸들 증성화된 수컷 3kg

**병력: 2-3일에 한 번씩 경련을 하면서 쓰러짐.  
이후 정상적으로 돌아오면서 주기적인 반복을 보임.**

- 2023년 8월 12일 imepitoin 10mg/kg 처방
- 2023년 8월 26일 투약 중 1회의 경련을 보임. 약량을 증량함. Imepitoin 15mg/kg 처방
- 2023년 12월 29일 현재까지 경련의 발병이 없이 동용량의 투약을 지속중임.

이 환자는 주인에 의해서 MRI촬영이나 뇌척수액 검사 등의 확진 검사가 거부된 환자입니다. 신경계 검사 및 배제검사를 통해 두개내로 지역화 되었고, 특발성 뇌전증로 잠정 진단된 환자입니다. 병력상 다니시던 병원에서 신장수치가 높아서 아조딜 처방을 받아서 투여중인 환자입니다. 저희 병원으로 오셔서 실시된 검사에서는 신장관련 수치들의 안정화가 확인되었으며, 간기능이나 심장기능의 심각한 이상은 확인되지 않았습니다. 단 수축기 decrescent murmur가 MV에서 청진(Levine 2



단계) 되었으며, 관련 임상증상은 동반되지 않는 stage B1단계의 MVI로 진단되었습니다. isolated epileptic seizure 환자로 진단하였으며, imepitoin의 단독 투여로 매우 효과적인 항경련관리가 이루어진 케이스입니다.

**2번 환축**

**13살 말티즈 증성화된 수컷 4.1kg**

**병력: 6월 17일 아침에 경련을 보임.**

**이후 경련을 여러 번 보임.**

**이후 새벽에 집중적인 반복 경련을 보여서 내원함.**

- 2023년 6월 19일 zonisamide 5mg/kg 처방함
- 2023년 6월 21일 약 복용 후에 2-3초 정도 큰 경련 수준은 아니고 작은 경련을 보임.
- 2023년 7월 7일 새벽에 대발작을 한 번 보임.  
Zonisamide 7mg/kg로 증량함.
- 2023년 7월 9일 2회 경련 발작을 보임.
- 2023년 8월 27일 간헐적인 경련 증상을 보임.  
Zonisamide 7mg/kg Imepitoin 10mg/kg 병용투여 시작함.
- 2023년 10월 14일 경련증상은 없어졌지만 중간에 쓰러지는 증상을 보임. 자고 일어나면 뒷다리를 잘 쓰지 못함.
- 2023년 12월 29일 현재까지 경련의 발병이 없이 동용량의 투약을 지속중임.

이 환자는 cluster seizure를 보였으며, 부신피질기능항진증을 기왕병력으로 가지고 있는 상태입니다. PDH로 진단된 상태이며 trilostane으로 관리 중인 환자입니다. 간수치와 ALKP수치의 상승을 보였으나 부신피질기능항진증의 영향으로 판단되며 심장, 간, 그리고 신장의 기능적 이상은 확인되지 않았습니다. 이 환자는 주인에 의해서 MRI촬영이나 뇌척수액 검사 등의 확진 검사가 거부되었습니다. 신경계 검사 및 배제검사를 통해 두개내로 지역화 되었고, 특발성 뇌전증로 잠정 진단된 환축입니다.

zonisamide와의 병용 투여 시 좋은 항경련효과를 보인 케이스입니다. 다만 투여 중 ataxia증상을 보였는데, 이는 항경련약물 투여 시 보일 수

**3번 환축**

**18살 푸들 증성화된 수컷 6.5kg**

**병력: 2023년 7월 7일 밤 10시부터 3번 발작을 보임.**

**이후 내원 시 이동중에 발작을 보임.**

**Zonisamide 5mg/kg 처방함.**

- 2023년 7월 17일 투약 이후 경련증상은 없어짐. 이후 zonisamide 5mg/kg 투약을 지속함.
- 2023년 10월 29일 동용량의 투약을 지속 중 중첩발작의 증상을 보임. Propofol CRI투여 시작함.

- 2023년 10월 31일 zonisamide 7.5mg/kg Imepitoin 10mg/kg 투여를 시작하고 퇴원함.

- 2023년 11월 7일 경련의 발병이 없이 동용량의 투약을 지속중임.

- 2023년 12월 8일 집에서 갑자기 사망.

있는 부작용이며, 경미하고 일시적으로만 나타났습니다.

이 환자는 status epilepticus 환자로 잠정진단 되었습니다. 이 환자는 주인에 의해서 MRI촬영이나 뇌척수액 검사 등의 확진 검사가 거부되었습니다. 항정약물 투여 또한 주인분이 거부하였습니다. 심장 바이오마커의 유의미한 상승이 있었으며 추후 모니터링시에 추가적인 상승이 확인되었습니다. 심장과 관련된 추가 검사는 주인분이 거부하였습니다. 사망이전까지 항경련제 이외의 투약은 없었습니다. 주인분의 전언에 따르면 경련증상은 없었으며, 사망시까지 투약은 유지되었습니다. 이상증상이 새벽에 사망을 확인했다고 전하셨습니다. 그러나 사망이전의 비 경련증상만으로는, imepitoin 투여로 인한 항경련 효과를 추정할 수는 없었습니다.

**결론**

현재는 발견된 인프라의 덕택으로, 많은 수의 신경계 질환 환자가 영상적, 임상병리적 검사 등의 혜택을 받고 있지만 모든 환자가 이런 의료혜택을 누리지 못하는 것도 주지의 사실입니다. 주인과의 긴밀한 상담을 통해 환자의 상황에 따른 조치들이 타협적으로 이뤄지는 상황이 있었음을 임상 선생님들의 이해 부탁드립니다. 특히 특발성뇌전증이라는 진단이 모든 구조적 이상의 유무까지 확인이 이뤄지고, 다른 진단들이 배제되고 나서 이뤄져야 함에도 불구하고 잠정적으로 되고 있다는 점 이해 부탁드립니다.

이메피토인(Imepitoin)은 혈중 유효농도에 매우 빠르게 도달하는 것으로 알려져 있으며 하루 두번의 투약을 하면됩니다. 다른 AED에서처럼 몇 주에서 몇 달간 유효농도가 확보되는 것을 기다려야 하는 불편함도 없는 것으로 알려져 있습니다. 다른 약제와의 상호 작용도 크지 않아 임상 선생님들의 선택에서도 편리한 점이 있습니다. 따라서 다른 약제의 선택 전에 우선 선택할 수 있는 제일선의 선택 약제가 될 수 있습니다. 주의점이라면 간, 신장, 그리고 심장 계통의 심각한 이상이 발견되면 투약을 주의하셔야 합니다.

항경련약제(AED)로서의 이메피토인(Imepitoin)의 존재는 근간의 논문과 문헌을 통해 존재를 확인하고 있었으나 정상적인 경로로의 약물공급이 이뤄지지 않아 아쉬운 점이 있었습니다. 이제서라도 정상적인 경로를 통한 약물의 공급이 이뤄지고 있는 점은 수의계에 매우 도움이 되는 점입니다. 비항정 비마약류 선택 약제로서 Imepitoin의 새로운 도입은 매우 고무적이며, 투약을 통한 뇌전증증후군환자를 관리함에 있어서 실제 임상에서의 적용에 많은 도움이 되리라 생각합니다. 약제의 도입에 애써 주신 베링거인겔하임 관계자분께도 감사의 말씀을 드립니다.

# Clinical efficacy and safety of imepitoin in comparison with phenobarbital for the control of idiopathic epilepsy in dogs

J. vet. Pharmacol. Therap.38, 160--168. doi: 10.1111/jvp.12151.

현재 특발성 뇌전증 치료제로 사용되고 있는 이메피토인과 페노바르비탈의 안전성 및 효능을 확인하기 위하여 본 연구가 실시되었습니다.

이메피토인은 항경련효과와 항불안효과를 가진 신약으로 GABA리셉터의 벤조디아제핀 사이트에 낮은 친화성으로 부분적으로 작용합니다. 이메피토인 제제의 효능과 안전성, 그리고 일정 기간 동안 권장 치료 용량의 최대 5배까지의 안전성 평가 실험을 실시했습니다.

페노바르비탈은 현재 특발성 뇌전증에서 일차적으로 선택되고 있는 약물이고 관습적으로 가장 많이 사용되어 온 약물이기 때문에 비교군으로 선택되었습니다. 통상적으로 개의 발작 조절 치료의 목적은 월간 발작 빈도를 최소 50% 감소시키는 것이기 때문에 해당 내용을 기준으로 테스트를 실시하였습니다.

한 번 발작이 나타난 개에서 자연적으로 치료가 되는 경우는 드물고 평생 치료가 필요한 경우가 많기 때문에 뇌전증 발작 정도를 조정하는 것도 중요하지만 안전성도 중요합니다.

이메피토인은 임상적으로 사용되었을 시 페노바르비탈과 비슷한 효능을 나타냈고, 안전성에 있어서는 (임상 증상에서) 페노바르비탈보다 부

작용 빈도가 낮게 나타났습니다. 그리고 혈액화학 검사에서 이메피토인은 간 효소에 아무런 영향을 미치지 않았지만 페노바르비탈의 경우 ALT, AP, GGT, GLDH 수치가 증가했습니다. 이러한 간 효소 수치 증가는 임상적으로 간 손상, 간 질환을 일으킬 수 있습니다.

결론적으로 임상 필드 연구 결과와 비글견을 대상으로 한 안전성 테스트 결과에 따르면 이메피토인을 하루에 두 번 각각 10, 20, 30mg/kg 투약하는 것이 발작을 조절하는데 있어 페노바르비탈과 비슷한 효능을 나타내고, 안전성은 더 우수함을 확인할 수 있습니다.

또한 이메피토인에 대한 NOEL은 90mg/kg인 것으로 나타났으며, 150mg/kg(치료용량의 5배)를 건강한 개에게 하루 두 번 6개월동안 투약한 결과 독성 징후가 거의 나타나지 않았습니다. 이는 치료가 필요한 개에게 long-term으로 사용해도 안전하다는 것을 시사합니다.

## MATERIALS AND METHODS

### Efficacy 효능 효과

두 번 이상의 발작을 경험하였고 최근에 뇌전증을 진단받은 5kg 이상의 개 226마리에서 필드 테스트 실시

실험군 : 이메피토인을 초기용량 10mg/kg 용량으로 하루에 2번 투약하고 발작이 멈추지 않을 경우 10-20mg/kg, 20-30mg/kg 용량으로 늘려서 처방을 실시

비교군 : 페노바르비탈을 초기용량 2mg/kg 용량으로 하루에 2번 투약하고 발작이 멈추지 않을 경우 2-4mg/kg, 4-6mg/kg으로 늘려서 처방을 실시

### Safety 안전성

32마리의 건강한 개 (수컷 16마리, 암컷 16마리)를 4그룹으로 나눠 5.5개월 동안 안전성 테스트를 실시

Control 그룹 (0mg/kg), 치료용량 (30mg/kg), 치료용량 3배 (90mg/kg), 치료용량 5배 (150mg/kg)

임상증상, 사료 섭취량, 무게, 안과, ECG, 임상병리학적 지수 (혈액, 혈액화학, 소변 검사), 조직병리학적 검사를 실시

**Results**

**Efficacy : 이메피토인과 페노바르비탈의 효능은 비슷합니다.**

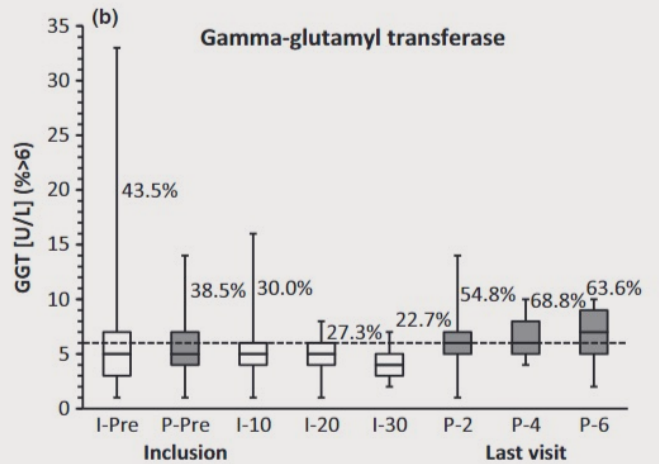
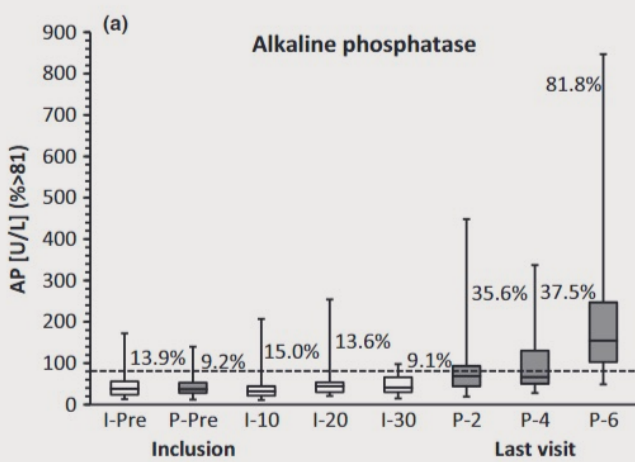
이메피토인 75% (48/64), 페노바르비탈 83% (73/88)에서 부분적으로 발작이 억제되었고, 이메피토인 46.9% (30/64), 페노바르비탈 58.0% (51/88)에서 완전하게 전신 발작이 억제되어 유의미한 차이가 나타나지 않았습니다.

**Safety (field test)**

테스트 중 이메피토인 그룹(46.6%)과 페노바르비탈 그룹(57.3%)에서 식이 증진, 침울, 다뇨, 다뇨 중 1개 이상의 부작용이 나타났고 대부분은 경증이었습니다.

식이 증진, 침울, 신경이상, 다뇨, 다뇨, 신장/비뇨기 질환, 설사 등 부작용은 이메피토인보다 페노바르비탈에서 평균적으로 50% 이상 높은 빈도로 나타났습니다.

혈액화학 검사에서 이메피토인 그룹은 문제가 없었지만 페노바르비탈 그룹에서는 간 효소인 AP, GGT, ALT, GLDH 등이 확연히 높아진 것을 확인할 수 있었습니다.



이메피토인 NOEL(부작용이 나타나지 않는 최대 유효농도)은 하루 2회 90mg/kg으로 최대 권장 치료 용량의 3-9배로 확인되었습니다. 1일 2회 150mg/kg(치료용량 5-15배)으로 투약했을 경우 약한 신경 부작용과 소화계 부작용이 나타났습니다.

음식 섭취 변화, 안과, ECG는 변화가 없었고 혈액화학적으로는 크레아티닌 수치가 조금 올라갔으나 다른 신장 변화나 신장 병리학적 변화와는 상관이 없었습니다.



효능

이메피토인(Imepitoin)은 페노바르비탈과 유사한 효능을 보입니다.



특발성 뇌전증이 있는 226마리 개



치료기간 : 20주

대부분의 개는 이메피토인(Imepitoin)으로 뇌전증 발작이 관리됨



이메피토인(Imepitoin)과 페노바르비탈이 같은 수준의 효능



부작용은 페노바르비탈이 확연하게 나타남

안전성

이메피토인(Imepitoin)은 6개월 동안 높은 농도로 사용을 해도 심각한 부작용이 없었습니다.

TASS(Target Animal Safety Study) 표적 동물 안전성 연구 : 6개월동안 치료용량의 1, 3, 5배 투여해 안전성 테스트 실시



1x 최고 표시 용량



3x 최고 표시 용량



5x 최고 표시 용량

치료용량의 5배(150 mg/kg) 높은 농도에서도 폐사 혹은 다른 심각한 부작용이 나타나지 않음

페노바르비탈 : TASS 결과가 없습니다.

보통 용량의 3배 혹은 5배를 투여 시 부작용이 많이 발생



**논문 2**

# 2015 ACVIM Small Animal Consensus Statement on Seizure Management in Dogs

2015 ACVIM 개의 뇌전증 가이드라인 : 해당 논문에서 Imepitoin 부분을 발췌하였습니다.

## 어떤 약을 사용해야 하나요?

표 1. ACVIM이 추천하는 항뇌전증약 사용법, 모니터링, 리스크 타입

약 성분명	monotherapy (단독요법) 추천		모니터링 레벨	리스크 타입				Add-on (병용투여) 추천	
	레벨	등급		1	2	3	4	레벨	등급
페노바르비탈	1	A	Y	Y	Y	Y	N	4	B
브로마이드	1	B	Y	Y	Y	Y	N	2	B
프리미돈	2	D	Y	Y	Y	Y	N	2	D
이메피토인	1	A	N	Y	N	N	N	3	C
레벤티라세탐	4	C	N	Y	N	N	N	1b	B
조니사마이드	3	C	Y	Y	Y	N	N	3	B

### Level of study design 실험 디자인 레벨

레벨 1 : 1b : 적절하게 설계되고 통제된 실험

1 Criteria

- a I: Blinded, randomized clinical trials 약효가 적어도 6개월 동안 50% 이상 나타남
- b Ib: Blinded, randomized clinical trials 6개월 이하 50% 이상 나타남

레벨 2 : 케이스컨트롤, 코호트 스터디

1 Criteria:

- a Nonblinded, randomized, or nonblinded and nonrandomized clinical trials 15명 이상의 코호트 규모, 12주 이상 동안 50% 이상의 약물 효능, 또는 둘 다를 대상

레벨 3 : 케이스리포트 혹은 시리즈

1 잠재적으로 효과적이거나 예측가능한 결과를 보이는 효과적인 개별 사례보고서, 컨퍼런스, 미디어 배포를 기반

2 Criteria:

- a Nonblinded and nonrandomized clinical trials 코호트 규모가 15명 미만이고/또는 12주 이상 동안 약효가 50% 이상

레벨 4 : 전문가 의견

1 확립되지 않았거나 효과가 없거나 유해한 모든 수준의 과학적 정보를 기반으로함

2 Criteria: 코호트 연구의 문서화 없이 전문가 의견만 제공

### ACVIM 패널 추천 등급

- 1 A: 강력하게 추천하고 효과적인 치료가 될 가능성이 높음
- 2 B: 보통수준으로 권장하고 효과적인 치료가 될 가능성이 높음
- 3 C: 낮은 수준으로 권장하고 효과적인 치료가 아닐수 있음
- 4 D: 치료가 권장되지 않으며 환자에게 효과가 없거나 위험할수 있음

이메피토인은 2013년 유럽에서 개의 뇌전증 치료에 허가를 받은 제품입니다. 호주와 미국에서도 2015년에 허가를 받아 사용되고 있습니다.

이메피토인은 GABBA 수용체의 벤조디아제핀 자리에 약하게 결합해 부분적인 GABA 항진제로 작용하며 신경흥분을 억제하는 성분입니다.

무작위 맹검 병렬 그룹 설계(randomized blinded parallel group design)에서 뇌전증을 앓고 있는 226마리의 개에 이메피토인과 페노바르비탈 성분을 비교하는 실험을 실시하였습니다. 이 실험에서 이메피토인을 10, 20 또는 30mg/kg으로 하루 두 번 투약하였을 때 페노바르비탈과 비슷한 효능을 나타내는 것을 확인하였습니다. 다만 졸음, 운동실조, 다음증 및 식욕증가를 포함한 부작용의 빈도는 페노바르비탈을 투약한 그룹에서 상당히 높았습니다. 이러한 실험 결과는 이메피토인이

뇌전증을 앓고 있는 개에게 강력하고 안전한 1차 선택 치료약임을 보여줍니다.

이외에 다른 여러가지 실험들이 다음과 같이 수행되었습니다 (i)이메피토인을 유사 위약 (즉, 저용량의 이메피토인)과 비교한 무작위 대조 맹검 시험 (ii) 이메피토인을 프리미돈과 비교한 무작위 맹검 시험 (iii) 새로 뇌전증 진단을 받은 개를 대상으로 페노바르비탈, 프리미돈, 이메피토인을 비교하는 탐색적 시험 (iv) 페노바르비탈 혹은 프리미돈 치료에 내성이 있는 개에서 이메피토인과 브롬화칼륨을 추가 약으로 사용하는 실험 400마리가 넘는 개가 시험에서 치료 효과를 보였고 이메피토인이 일관적으로 항뇌전증효과가 있는 것을 확인하였습니다.

## 약을 사용하고 어떻게 모니터링을 실시하나요?

표 2. AED 약물 사용에 대한 적격 기준 권장 사항

약 성분명	적응증			투약후 모니터링	주의해야할 점과 위험요소	초기 투여 농도
	발작 타입	발작 원인	기타			
<b>페노바르비탈</b> 단독요법 병용투여	All All	All All		2주, 6주, 매 6달마다 모니터링 약용량변경 후 2주후에 모니터링 Range: 15-35 lg/mL 레벤티라세탐과 조니사마이드 제거율 높임	간독성, 조혈장애, 괴사 용해성 피부염	2.5 mg/kg q12h
<b>브롬화칼륨</b> 단독요법 병용투여	All All	특발성 All	낮은 초기빈도 간질환	1달, 3달, 매 12달마다 모니터링 약용량변경 후 1달 후에 모니터링 Range: 1000-3000 mcg/mL (단독) or 800-2500 mcg/mL with phenobarbital (병용)	취장염, 진정, 운동실조	40 mg/kg/day
<b>이메피토인</b> 단독요법 병용투여	All NR	특발성 NR		NR		15 mg/kg q12h
<b>레벤티라세탐</b> 단독요법 병용투여	All All	All All	간질환	NR		20 mg/kg q8h
<b>조니사마이드</b> 단독요법 병용투여	All All	All All		2달, 3달, 매 6달마다 모니터링 약용량변경 후 2주후에 모니터링		5 mg/kg q12h 7-10 mg/kg q12h (페노바르비탈 병용투여)

NR : 필요하지 않음 / 추천하지 않음

이메피토인은 약 2시간이라는 상대적으로 짧은 반감기를 가진 약으로 임상적으로 사용하는 용량인 10-30mg/kg을 하루 두 번 사용할 경우 장기간으로 사용하더라도 축적되는 임상적 문제가 발견되지는 않습니다. 게다가 개체 별 반감기 차이가 적고 효능지수는 높기 때문에 독성이 최소화되고 치료 용량을 빠르게 결정할 수 있어 부작용이 거의 발생

하지 않습니다.

이메피토인은 AED(항뇌전증약물)을 포함한 다른 약물의 대사를 변화시키지 않습니다. 따라서 약물 모니터링이 필요 없으며 현재 상업적으로도 이용되지 않고 있습니다

## 치료를 할 때 고려해야할 부작용이나 위험요소는 무엇인가요?

### 이메피토인

**Type I:** 실험실 환경에서 실시된 안전성 실험에서 건강한 개(비글)에 이메피토인을 각각 0, 30, 90, or 150 mg/kg 용량으로 26주동안 하루 두 번 투여하였습니다. 조직병리학 실험을 포함한 완전한 안전성 실험이 실시되었습니다. 그 결과 90mg/kg으로 하루 두 번 투약한 개에서 어떠한 부작용도 발견되지 않았으며, 이는 이메피토인이 치료 효능을 나타내는 용량(하루 두 번 10-30mg/kg)에 비해 매우 높은 용량입니다.

뇌전증이 있는 개를 대상으로 한 임상 연구에서, 이메피토인 치료는 일부 개체에서 졸음, 진정, 일시적 다식증, 다뇨증, 다음증 및 활동 향진을 포함한 상대적으로 경미한 부작용과 관련이 있었습니다. 과잉 행동을 제외하고 이러한 모든 부작용은 페노바르비탈보다 적게 나타났습니다.

**Type II:** 개에서 발견되지 않았습니다.

**Type III:** 이메피토인을 사용한 개에서 간 효소 변화가 발견되지 않았습니다. 건강한 개에서 이메피토인을 장기간 사용하여 실험했을 때 의존성이나 내성이 발견되지 않았습니다. 따라서 실험 종료 후 발작, 뇌전증발작 상태를 포함한 심각한 금단증상이 발생하지 않았습니다..

**Type IV:** 실험실적 환경에서 이메피토인 유전독성실험을 실시하였고 (In vitro), 다중 투여를 받은 생쥐, 쥐, 개에서도 실험을 실시하였습니다. 이메피토인은 유전독성, 기형발생 혹은 면역독성이 발생하지 않는 것으로 확인되었습니다.



# 원장님 인터뷰



안양 다운동물병원 서주원 원장님

Q

원장님 병원에서는 한 달 기준 뇌전증으로 내원하는 환축이 얼마나 되실까요?  
그 중 특발성 뇌전증 환축의 빈도도 대략 얼마나 되는지 궁금합니다.

A

경련을 주증으로 입원을 하거나 관리를 위해 내원하는 환자는 한달에 대략 15마리 내외입니다.  
그 중 특발성 뇌전증로 진단되어 치료하는 환자는 5마리 전후인 것 같습니다.

Q

뇌전증 환축 내원 시 대략적인 치료 방향은 어떻게 되시며, 보호자분들과 뇌전증  
관련하여 커뮤니케이션 하시는 내용은 어떻게 되시나요?

A

먼저 경련을 하면서 내원하는 경우와 경련은 하지 않고 내원하는 환자로 구분할 수 있습니다.  
경련을 하고있는 환자는 일단 경련을 멈추게 하는게 최우선 순위입니다. 항경련제를 투약하고, 바이탈  
확인 및 흉부방사선 촬영을 진행합니다. 보호자분과의 문진을 통해 경련의 빈도, 양상, 첫 발생시기를 확인  
하고 신경계 검사를 진행합니다. 이후 혈액검사와 영상검사를 통해 뇌외성 질환이 있는지 확인한 후 MRI  
검사로 넘어가게 됩니다. MRI 검사전까지 지속 경련증을 조절하기 위해 여러가지 약물을 사용하고 있습니다.  
경련을 하고 있지 않는 환자는 당장의 응급처치보다는 신체검사와 문진을 우선시하며, 보호자분께 경련에  
관한 여러가지 감별진단과 진단 알고리즘을 상세히 설명드리는 편입니다.

Q

이메피토인 사용하시기 전 병원에서 주로 사용한 뇌전증 치료제로는 어떤 약을 주로 처방  
하셨나요? 당시 보호자 반응은 어떠셨나요?

A

가장 먼저 선택되는 약물은 Phenobarbital(페노바비탈)인거 같습니다. 간 질환이 있거나 페노바비탈에 부  
작용이 심한 환자는 Levetiracetam(레베티라세탐)이나 Zonisamide(조니사마이드), Gabapentin(가바펜  
틴), Kbr등을 조합하거나 우선 사용하는 경우도 많습니다.  
제일 많이 선택되는 약물인 페노바비탈의 경우는 초기 과도한 진정이나, 보행장애, 식욕증가 등을 호소하는  
보호자분들이 계시고, 중장기적으로는 간손상을 우려하는 보호자분들도 많습니다. 대부분 약물에 적응하여  
정상적인 삶의 질을 유지하기는 하지만 초기 1~2주정도는 대부분의 환자나 보호자분들께서 약물 부작용을  
호소합니다.





**Q** 이메피토인을 어떻게 사용하셨는지 간단하게 케이스 설명 가능하실까요?

**A** 이미 다른 항경련제를 통해 뇌전증이 조절되는 강아지들에게는 사용하지 않았고, 뇌전증을 처음 진단한 강아지들에게 약물 적용을 시도했습니다. 약을 사용한 기간이 1달 안쪽이라 2마리정도에게 적용했고, 특히 페노바비탈에서 나타나는 침울이라던가 보행장애 같은 부작용은 한마리도 발생하지 않았습니다. 경련 조절도 2마리 케이스 모두 이메피토인 단독으로 관리가 되고 있습니다.

**Q** 이메피토인 실제 사용해보시니 어떠신가요?

**A** 물론 사용기간이 짧아 아직은 경험이 좀 더 필요하지만, 일단 그동안 사용했던 항경련제에서 보이던 부작용이 거의 보이지 않고 약 비용도 페노바비탈을 제외한 다른 항경련제에 비하면 과도하게 비싸지 않기 때문에 선택지가 늘어난 것에 만족합니다.  
또한 페노바비탈과 비교해서 혈중농도 검사나 간, 신장수치를 정기적으로 검사하지 않아도 된다는 것에 보호자분들 만족도가 높습니다.

**Q** 앞으로 꾸준히 이메피토인을 사용하실 예정이신가요?

**A** 뇌전증 환자들의 특성상 기존에 관리가 잘 되던 환자들은 약을 급격히 바꾸기가 어렵습니다. 다만 처음 뇌전증 약을 복용해봐야 하는 강아지들에게는 페노바비탈을 대체해 볼 수 있는 좋은 1차 선택약이라고 생각합니다.



# 원장님 인터뷰



일산동물의료원 조준호 과장님



**Q** 병원에 한 달 기준 뇌전증으로 내원하는 환축이 얼마나 되실까요?  
그 중 특발성 뇌전증 환축의 빈도도 대략 얼마나 되는지 궁금합니다.

**A** 뇌전증 증상으로 내원 및 약물관리를 받는 환축은 한달 60-70여 마리 정도로 보입니다. 그중에 특발성 뇌전증 환축은 15-20마리 정도인것 같습니다.

**Q** 뇌전증 환축 내원 시 대략적인 치료 방향은 어떻게 되시며, 보호자분들과 뇌전증 관련하여 커뮤니케이션 하시는 내용은 어떻게 되시나요?

**A** 치료가 지시되는 증상 및 시점에 대해서는 명확하게 정해져 있는 것은 아니며, 발작의 빈도 및 양상을 포함하여 종합적인 환축의 상태 평가를 토대로 결정합니다. 다만, 치료 시작 전에 이미 여러 번의 반복적인 전신발작과 후유증을 경험했던 경우보다, 치료를 일찍 시작한 경우가 좀 더 안전하고 효과적으로 증상을 제어할 수 있다는 부분은 말씀드립니다.

군집성발작, 뇌전증지속증, 발작 후 12주내에 다시 발작이 나타난 경우, 발작의 빈도와 심각도가 점차 증가하는 경우, 발작 후 증상이 중증에서 심각한 정도로 나타나는 경우에서는 적극적인 약물의 복용을 권유드립니다. 뇌전증환축에서 발작을 완전히 조절하는 것은 대부분 불가능하고, 발작의 빈도와 심각도를 줄이는 것이 현실적인 치료의 목적이 되며, 보통 70~80%환축에서 증상은 충분히 조절 가능한것 같습니다. 약물의 효과를 빠르게 판단하기 위해, 보호자는 관련증상을 꾸준히 기록관리 하고, 가능한경우 약물의 혈중농도를 체크하여, 이를 토대로 효과적이면서 안전한 범위의 약물의 처방을 유지합니다. 약물의 조절은 수의사와의 긴밀한 논의를 통해 진행되어야 하며, 임의로 약을 줄이거나 중단할 시에는 단기내 발작이 악화될 수 있고, 뇌전증지속증의 응급상황이 발생할 수 있음을 말씀드립니다.

**Q** 이메피토인 사용하시기 전 병원에서 주로 사용한 뇌전증 치료제로는 어떤 약을 주로 처방 하셨나요? 당시 보호자 반응은 어떠셨나요?

**A** 발작의 빈도 및 양상(전신발작 or 국소발작, 간헐적 or 군집성, 뇌전증지속증)에 따라 다양한 약물과 조합을 사용합니다. 본원에서는 국소발작 환축에서는 Levetiracetam을 우선적으로 처방하고, 증상의 변화에 따라, pregabalin, gabapentin, phenobarbital, zonisamide 등을 고려합니다. 전신발작을 보이는 환축에서는 아직까지 주로 phenobarbital을 1st choice로 활용하고, 필요에 따라, KBr를 포함하여 앞에 언급한 약물들을 추가로 적용하고 있습니다. 보통 phenobarbital의 경우에는, 분명한 증상의 개선 효과를 보이는 경우가 많았으나, 적절한 유효 농도를 유지했음에도, 혹은 그 이하의 용량에서도 운동실조, 활력저하등의 부작용 증상을 호소하는 경우가 종종 있었습니다. 물론 정도의 차이는 있고, 많은 경우에서 2-3주 내로는 증상이 해소되긴 하지만, 간수치 상승등의 문제는 지속적인 모니터링을 필요로 했고, 보호자분의 약물에 대한 걱정은 피할수 없었습니다.



**Q** 이메피토인을 어떻게 사용하셨는지 간단하게 케이스 설명 가능하실까요?

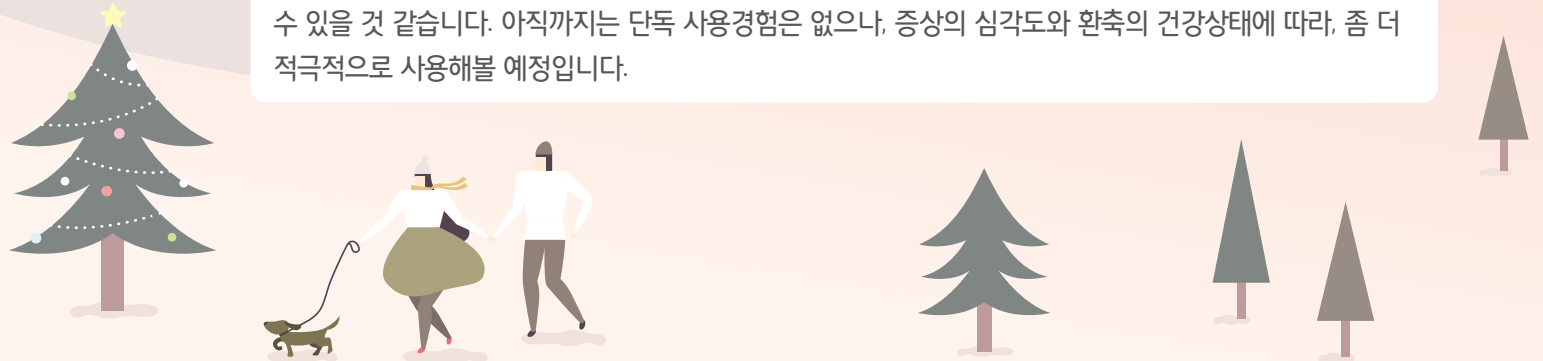
**A** 특발성 뇌전증으로 진단한 환축에서, Phenobarbital 적정 유효농도를 유지하였음에도, 시간이 지나면서 뇌전증발작의 제어가 충분하지 못한 상태로 진행되어, 치료시작 10개월 시점에서 Imepitoin을 추가하여 적용하였습니다. 발작의 심각도가 높지는 않아, 10mg/kg BID로 치료시작하였습니다. 또한 뇌전증발작으로 내원하여 뇌수막염으로 진단된 몇몇 케이스에서, 장기간의 면역억제 치료와 함께, Phenoarbital에 추가로 Zonisamide 혹은 Levetiracetam으로 복합적인 항경련제 처방을 유지하였음에도, 장기적으로 뇌전증발작이 반복되어 Imepitoin 20mg/kg BID로의 교체 혹은 추가 처방을 진행하였고, 부분적인 개선과 함께 별다른 부작용이 확인되지 않았습니다.

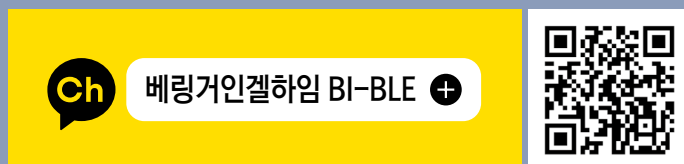
**Q** 이메피토인 실제 사용해보시니 어떠신가요?

**A** 항경련제를 복합적으로 적용할 경우, 약물의 용량과 조합에 따라서도 그 정도의 차이가 있지만, 아무래도 부작용(운동실조, 침울, 소화기병증, 간손상 등)을 호소하는 경우가 있어 걱정이 됩니다. 아직은 이메피토인에 사용 경험이 많지는 않으나, 우선적으로 약물에 의한 큰 부작용을 호소했던 케이스는 없었습니다. 경험상 아직은 이메피토인 단독사용보다는, 기존 약물에 추가로 적용한 경우로 한정되긴 하나, 이전과 비교시 부분적이지만 유의적인 개선을 경험하였습니다.

**Q** 앞으로 꾸준히 이메피토인을 사용하실 예정이신가요?

**A** 네. 점차 치료를 요하는 환자가 늘어나고, 다양한 치료 경과를 경험해보니, 여러가지 약물 선택지가 늘어가는 부분은 매우 고무적입니다. 기존 약과 함께, 혹은 대체할 수 있는, 안전하고 충분히 효과적인 약물로 제안할 수 있을 것 같습니다. 아직까지는 단독 사용경험은 없으나, 증상의 심각도와 환축의 건강상태에 따라, 좀 더 적극적으로 사용해볼 예정입니다.





BI-BLE 뉴스피드를 가장 먼저 받아보세요!

**BI-BLE**



Boehringer  
Ingelheim

서울특별시 중구 통일로 10 (남대문로 5가, 연세재단세브란스빌딩 16층)  
한국베링거인겔하임동물약품㈜ 대표전화: 1811-7227

"BI-BLE"은 수의사를 위한 학술 정보지입니다.