

알코올 금단 증후군과 알코올 금단 발작의 관리

허 경 조양제 은소희^a 임성철^b 이지훈^c 송파멜라^d 대한뇌전증학회 약물위원회

연세대학교 의과대학 신경과학교실, 고려대학교 의과대학 소아과학교실^a, 가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실^b, 성균관대학교 의과대학 소아과학교실^c, 인제대학교 의과대학 신경과학교실^d

Management of Alcohol Withdrawal Syndrome and Alcohol Withdrawal Seizure

Kyoung Heo, MD, PhD, Yang-Je Cho, MD, PhD, So-Hee Eun, MD, PhD^a, Sung Chul Lim, MD, PhD^b, Jeehun Lee, MD, PhD^c, Pamela Song, MD^d, Drugs Committee of the Korean Epilepsy Society

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Pediatrics, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea^a

Department of Neurology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea^b

Department of Pediatrics, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea^c

Department of Neurology, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea^d

Alcohol withdrawal syndrome (AWS) is a common condition occurring after intentional or unintentional abrupt cessation of alcohol in an alcohol-dependent individual. AWS represents a major problem in our society and alcohol withdrawal seizure is the major cause of seizures encountered by neurology residents in the emergency department. Patients with AWS present with mild symptoms of tremulousness and agitation or more severe symptoms including withdrawal seizures and delirium tremens. Particularly, severe AWS can produce significant rates of the morbidity (complications) and mortality. When diagnosed and managed insufficiently, the morbidity and mortality rates increase. Nevertheless, patients with AWS may be neglected and are often marginalized and the teaching about AWS to neurology residents is usually minimal. Also, attending neurologists are often poorly informed on the topic. Although there is insufficient consensus about the optimal investigation and management, the purpose of this review is to serve as a summary of the appropriate identification and management of this important condition in a neurological setting.

J Korean Neurol Assoc 35(3):121-128, 2017

Key Words: Alcohol withdrawal syndrome, Alcohol withdrawal seizure, Disease management, Therapy

서 론

임상에서 알코올 금단 증후군(alcohol withdrawal syndrome)은 흔히 일어나는 문제이고, 알코올 관련 발작은 발작 관련되어 입원하는 경우의 1/3을 차지한다고 알려져 있다.¹⁻⁴ 특히 심한 알코올 금단 증후군은 이환 상태 및 합병증을 흔히 일으켜 사망에 이르게 할 수 있다. 적절한 치료가 없다면 사망률이 5-15%에 이르며 빨리

진단되어 적절하게 치료될 때 사망률은 1%를 넘지 않는다.⁵ 정신과 영역으로 간주되나 특히 알코올 금단 발작(alcohol withdrawal seizure)의 경우 응급실에서 신경과 전공의는 흔히 부딪혀야 하고 치료를 담당해야 하는 것이 현실이다. 이러한 중요한 문제임에도 불구하고 무시되어 내버려 두거나, 신경과 전공의에 대한 교육은 미약하고 전공의 교육 병원의 신경과 의사도 이에 대한 관심이 부족한 실정이다. 최선의 평가 및 치료에 대한 합의된 의견은 부족하지만 알코올 금단 증후군과 그와 연관된 발작의 적절한 진단과 치료에 대한 최근의 증거를 요약하고자 한다.

Received June 21, 2017 Revised July 19, 2017

Accepted July 19, 2017

Address for correspondence: Kyoung Heo, MD, PhD
Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea
Tel: +82-2-2228-1607 Fax: +82-2-393-0705
E-mail: kheo@yuhs.ac

본 론

1. 알코올 금단 증상의 병리생리학

Ethanol은 저 혈중농도에서 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체에 결합하여 행복감과 행동 자극을 일으키는 반면 고 혈중농도에서는 특히 delta subunits를 가진 수용체에 작용하여 gamma-aminobutyric acid (GABA)를 강화시켜 급성 중독을 일으킨다.^{6,7} 장기적인 알코올 사용으로 보상적인 기능 변화를 일으켜 GABA 수용체의 하향조정, NMDA 수용체의 상향조정이 일어나게 되어 중추신경계의 항상성을 유지하기 위해서는 더 많은 glutamate가 생성되게 된다. 장기 사용자에서 알코올의 갑작스런 중지는 알코올에 의해 증대된 중추신경계의 억제가 감소되고 glutamate에 의해 증대된 중추신경계의 흥분은 저항을 받게 되지 않아 자율신경계의 과도한 활동과 섬망과 발작 같은 신경정신과적 합병증이 일어난다. 발작은 전신 강직성-간대성 유형이고 GABA receptor의 delta subunits의 긴장성 억제 효과의 폐기에 의해 뇌줄기에서 주로 중재된다.⁷ 따라서 발작의 유발 영역이 뇌전증에서 일어나는 발작과 다르기 때문에 뇌전증모양방전은 거의 관찰되지 않는 이유를 설명할 수 있다. dopamine은 알코올 사용 중에 증가되는데 남용을 유지하는 보상 시스템에 긍정적으로 영향을 주고, 금단 상태에서 자율신경의 과각성과 환각 증상에 기여를 한다.^{8,9} 또한 glutamate와 norepinephrine과 더불어 QT 간격의 연장을 유발시킬 수 있다. 활발한 음주 중에 NMDA 수용체의 자극을 통해 homocysteine의 증가가 일어나는데 금단 중에 glutamate 신경전달의 반동 활성화로 인해 더욱 증가하여 흥분독성(excitotoxicity)이 유발된다.⁶

2. 임상적 특성

알코올 금단 증후군은 마지막 음주 후 보통 1-3일에 일어나는 증상 군을 뜻한다. 심하고 장기적인 음주의 중단 혹은 감량의 확실한 증거가 있고 의학적 혹은 정신과적 질환에 의해 설명되지 않는 증상이 있어야 알코올 금단 증상을 진단할 수 있다.¹⁰ 음주에 대한 정보에 있어서 환자들은 흔히 평소의 알코올 소비 정도를 낮게 보고하거나 중단이나 감량의 시점을 정확하게 보고하지 않을 수 있기 때문에 가족이나 지인에게 음주에 대한 정보가 따로 얻어져야 한다. 또한 알코올 금단 증상을 왜곡할 수 있거나 발작의 역치를 감소시킬 수 있는 다른 중추 신경계 약물이나 다른 약이나 물질 복용에 대한 정보도 필요하다.

초기에는 보통 자율신경계와 관련된 진전, 활동 항진(빈맥, 빈호흡, 확장된 동공, 증가된 혈압, 증가된 체온, 발한), 불면, 두통, 구역 및 구토 등의 증상이 일어난다. 경도의 금단 증상의 경우 지남력과 의식은 온전하게 유지된다. 중등도의 금단 증상인 경우 의식이 유지되면서 시각, 촉각 혹은 청각의 특성을 가진 환각이 일어난다. 발작은 금주 후 6-48시간 사이에 일어난다.¹¹ 금주 후 48-72시간 사이에 일어나는 진전섬망(delirium tremens)은 심한 금단 증상의 특징이다. 알코올 금단 진전섬망은 지남력장애, 착각 및 환각의 지각 이상, 혼동되거나 무질서한 사고, 정신운동초조(psychomotor agitation) 혹은 드물게 정신운동지연(psychomotor retardation), 수면-각성 주기 이상 등을 특징으로 하는데, 정신운동지연으로 나타날 경우 간뇌병증, 저나트륨혈증(hyponatremia), 다른 의학적 질환들과 동반을 의심해야 한다. 심한 알코올 금단 증상과 감별이 필요한 의학적 상태나 질환으로는 저나트륨혈증, 간뇌병증, 폐렴, 뇌염/뇌수막염, 뇌외상, 갑상선중독증(thyrototoxicosis), lithium 중독, atropine/tricyclic 중독, 항우울제 중독, 정신병 등이 있다(Table 1).

알코올 금단 발작은 금단 초기에 일어나는 증상이다. 발작의 90% 이상이 알코올 중지 후 48시간 내에 나타난다.^{12,13} 흔히 알코올 금단 증후군의 다른 증상이 확실하게 드러나지 않는 상태에서 일어나기 때문에 알코올 섭취에 대한 정보는 환자뿐만 아니라 친지로부터 확인하는 것이 필요하다. 환자의 반 이상에서 반복적인 발작이 있고 5%까지 뇌전증지속상태가 일어날 수 있다.¹⁴ 50% 이상에서 이전의 뇌전증, 구조적 뇌병변, 다른 약물의 사용 등의 다른 위험 인자가 있다.^{14,15} 발작이 있으면 발작 자체의 직접적인 결과라기 보다는 심한 알코올 금단 증상의 합병증으로 사망률이 4배로 증가된다.^{14,16} 발작은 30%까지 진전섬망의 심한 금단 상태로의 진행을 가리키는 강력한 위험 인자이다.¹³ 알코올 금단 발작을 가졌다고 의심되는 환자에서도 발작의 다른 원인을 발견하기 위해 철저한 신경학적 및 일반적인 의학적 평가가 반드시 이루어져야 한다. 기존의 뇌전증, 구조적 뇌병변, 약물이 알코올 금단 증후군에서 발작으로의 발전에 기여할 수 있다. 약물, 뇌외상, 다른 원인들의 급성 증후성 발작, 기존의 뇌전증 환자에서 알코올과 관련되어 일어난 발작과의 감별이 필요하다. 따라서 부분 발작 유형, 국소적인 신경학적 결손, 최근 뇌외상의 병력, 수막 자극 증상이나 징후, 뇌전증의 가족력, 치료에도 불구하고 이행되는 뇌전증지속상태 등은 알코올 금단이 아닌 다른 원인을 강력히 의심해야 한다. 따라서 특히 새로이 일어난 발작을 가진 환자는 신경영상검사 및 뇌파검사가 시행되어야 한다. 필요하다면 뇌척수액검사도 시행되어야 한다. 또한 뇌전증에 의한 발작과 알코올 금단 발작과의 감별에 발작 후 증상의 차이가 도움이 될 수 있다. 알코올 금단 발작

Table 1. Differential diagnosis for alcohol withdrawal delirium

Differential diagnosis	Clues in the presentation
Hyponatremia	Due to poor oral intake or binge drinking; dehydration, uremia; seizure; hypoactive delirium instead of hyperactive delirium
Hepatic encephalopathy	History of past episodes of jaundice/hematemesis/melena; sleep-wake reversal (daytime drowsiness, night time agitation); icterus, flapping tremors, ascites
Pneumonia	Fever and cough; delirium beginning before cessation of alcohol use; low arterial blood oxygen saturation.
Encephalitis	Fever, seizures (status epilepticus), meningeal signs, focal neurological deficits; MRI and/or CSF abnormalities
Head injury	Being found unconscious; bradycardia (instead of tachycardia) and hypertension (related to increased intracranial pressure); focal neurological deficits, ear or nose bleeding
Thyrotoxicosis	History of thyroid illness; thyromegaly, eye signs (exophthalmos, lagophthalmos)
Lithium toxicity	History of psychiatric illness, history of drug overdose, or a history of diarrhea/febrile illness/diuretic or non-steroidal anti-inflammatory drug use on lithium therapy; serum lithium levels >1.2 mEq/L
Atropine overdose	History of atropine treatment for organophosphate poisoning; fever, hot dry skin, dilated pupils
Psychosis	Presence of hallucinations, delusions of long-standing duration; absence of clouding of sensorium (disorientation)
Antidepressant overdose	History of treatment for depression with selective serotonin reuptake inhibitors, history of overdose; diarrhea/myoclonus/jitteriness/seizures in addition to altered sensorium; tricyclic antidepressant overdose is similar to atropine overdose
Subacute encephalopathy with seizures in alcohol use disorder	Several days after alcohol cessation; complex/simple partial seizures with reversible motor deficits; EEG with focal slowing, periodic lateralized discharges; MRI with reversible T2-weighted flair hyperintensities

MRI; magnetic resonance imaging, CSF; cerebrospinal fluid, EEG; electroencephalography.

후에는 수면으로 이행하지 않고, 불안, 동요, 악몽이 있고, 진전 및 발한이 있고, 혈압, 맥박, 체온이 상대적으로 더 상승하고, 호흡성 알칼리증(respiratory alkalosis)이 동맥혈검사서 발견되고, 뇌파에서 정상이나 낮은 진폭의 배경파가 관찰되고, 알코올 관련 설문지에서 높은 점수가 측정된다.¹⁷ 임상적으로 특징적인 알코올 금단 발작의 과거력이 있는 경우 다시 일어난 환자에서 신경영상검사 및 뇌파검사는 또 필요하지 않으나, 발작 유형 및 빈도, 금주 후 48시간이 넘어서 일어난 발작, 위에서 기술한 다른 비전형적인 특징들이 있을 때 신경영상검사 및 뇌파검사는 재 시행되어야 한다. 신경영상검사 및 뇌파검사서 의미 있는 국소적인 병변, 뇌전증 모양방전이나 국소적인 서파가 관찰된다면 발작이 반드시 알코올 금단에 기인되지 않았을 가능성을 고려해야 한다. 뇌파검사서 정상적인 낮은 진폭의 배경파가 흔히 관찰되는데 정상적인 뇌파분석으로는 세타와 델타파의 감소나 베타 밴드의 증가(benzodiazepine계 약물 치료 관련)가 관찰된다.¹⁸

드물게 의식 혼탁이 있는 환자에서 잠재성 뇌전증지속상태로 간주될 수 있는 주기성측향화뇌전증모양방전(periodic lateralized epileptiform discharges)이 발견될 수 있다.⁶ 알코올 금단 증후군 환자나 만성 알코올 중독자의 다수에서 심전도검사서 QT 간격의 연장이 관찰된다.^{19,20}

진전섬망이나 발작으로 발전의 예측 인자로는 비슷한 사건의 병력이 가장 강력한 예측 인자이고, sodium-potassium ATPase

pump의 활성화와 vasopressin의 증가와 함께 catecholamine 활동의 증가에 기한 전해질의 변화 특히 potassium의 감소(hypokalemia)와 혈소판 감소 등이 도움이 된다.^{8,21-25} Homocysteine의 혈중 농도는 만성 알코올 사용과 관련되어 증가하는데 dopamine 운송자(transporter) 유전자가 심한 알코올 금단 증후군의 위험요인으로서의 역할에 대한 연구 결과가 있었다.^{26,27} Homocysteine의 대사는 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 효소에 의존하는데 homocysteine의 혈중 농도를 증가시키는 single-nucleotide polymorphism MTHFR C677T는 금단 발작의 발생과 관련이 있다는 보고가 있다.²⁸

알코올 금단의 정도를 평가하는데 오래 전부터 수정 임상 기관 금단 평가 척도(Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale, Revised CIWA-Ar)가 널리 사용되어 왔다(Table 2).²⁹ 이 척도는 맥박수 및 혈압을 제외하고 10개의 항목(구역 및 구토, 진전, 발작적인 발한, 불안, 흥분, 촉각 이상, 청각 이상, 시각 이상, 두통, 지남력 및 의식의 혼탁)으로 구성되어 있고, 지남력(0-4점)을 제외하고 모든 항목은 0-7점으로 구성되어 있어 0-67점으로 금단 정도를 평가하고, 5분 정도 걸린다. 이 척도는 진전섬망과 다른 원인들에 의한 섬망을 감별하는데 적절하지는 않다.⁸ 금단 증상의 정도를 결정하는데 사용되나 어느 환자가 금단의 위험을 가지는지 예측하지 못한다. 반복적으로 자주 시행하여 약물치료의 조정에 도움이 되도록 하는 것이 중요하다. 10점 미만은 예방 치료가 필요하지

Table 2. Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale, Revised (CIW A-Ar)

Patient: _____ Date: _____ Time: _____ (24 hour clock, midnight=00:00)

Pulse or heart rate, taken for one minute: _____ Blood pressure: _____

NAUSEA AND VOMITING -- Ask "Do you feel sick to your stomach? Have you vomited?" Observation.

- 0 no nausea and no vomiting
- 1 mild nausea with no vomiting
- 2
- 3
- 4 intermittent nausea with dry heaves
- 5
- 6
- 7 constant nausea, frequent dry heaves and vomiting

TACTILE DISTURBANCES -- Ask "Have you any itching, pins and needles sensations, any burning, any numbness, or do you feel bugs crawling on or under your skin?" Observation.

- 0 none
- 1 very mild itching, pins and needles, burning or numbness
- 2 mild itching, pins and needles, burning or numbness
- 3 moderate itching, pins and needles, burning or numbness
- 4 moderately severe hallucinations
- 5 severe hallucinations
- 6 extremely severe hallucinations
- 7 continuous hallucinations

TREMOR -- Arms extended and fingers spread apart. Observation.

- 0 no tremor
- 1 not visible, but can be felt fingertip to fingertip
- 2
- 3
- 4 moderate, with patient's arms extended
- 5
- 6
- 7 severe, even with arms not extended

AUDITORY DISTURBANCES -- Ask "Are you more aware of sounds around you? Are they harsh? Do they frighten you? Are you hearing anything that is disturbing to you? Are you hearing things you know are not there?" Observation.

- 0 not present
- 1 very mild harshness or ability to frighten
- 2 mild harshness or ability to frighten
- 3 moderate harshness or ability to frighten
- 4 moderately severe hallucinations
- 5 severe hallucinations
- 6 extremely severe hallucinations
- 7 continuous hallucinations

PAROXYSMAL SWEATS -- Observation.

- 0 no sweat visible
- 1 barely perceptible sweating, palms moist
- 2
- 3
- 4 beads of sweat obvious on forehead
- 5
- 6
- 7 drenching sweats

VISUAL DISTURBANCES -- Ask "Does the light appear to be too bright? Is its color different? Does it hurt your eyes? Are you seeing anything that is disturbing to you? Are you seeing things you know are not there?" Observation.

- 0 not present
- 1 very mild sensitivity
- 2 mild sensitivity
- 3 moderate sensitivity
- 4 moderately severe hallucinations
- 5 severe hallucinations
- 6 extremely severe hallucinations
- 7 continuous hallucinations

ANXIETY -- Ask "Do you feel nervous?" Observation.

- 0 no anxiety, at ease
- 1 mild anxious
- 2
- 3
- 4 moderately anxious, or guarded, so anxiety is inferred
- 5
- 6
- 7 equivalent to acute panic states as seen in severe delirium or acute schizophrenic reactions

HEADACHE, FULLNESS IN HEAD -- Ask "Does your head feel different? Does it feel like there is a band around your head?" Do not rate for dizziness or lightheadedness. Otherwise, rate severity.

- 0 not present
- 1 very mild
- 2 mild
- 3 moderate
- 4 moderately severe
- 5 severe
- 6 very severe
- 7 extremely severe

AGITATION -- Observation.

- 0 normal activity
- 1 somewhat more than normal activity
- 2
- 3
- 4 moderately fidgety and restless
- 5
- 6
- 7 paces back and forth during most of the interview, or constantly thrashes about

ORIENTATION AND CLOUDING OF SENSORIUM -- Ask "What day is this? Where are you? Who am I?"

- 0 oriented and can do serial additions
- 1 cannot do serial additions or is uncertain about date
- 2 disoriented for date by no more than 2 calendar days
- 3 disoriented for date by more than 2 calendar days
- 4 disoriented for place/or person

Total CIWA-Ar score _____
 Rater's initials _____
 Maximum possible score 67

않는 정도의 금단을 의미하고, 10-18점의 중등도-심한 정도의 금단과 19점 이상의 심한 정도는 반드시 약물치료가 요구되는 상태를 말한다.^{8,20,30} CIWA-Ar 점수와 관계 없이 알코올 금단 중에 일어나는 발작은 심한 알코올 금단을 가리킨다.

3. 환자 관리

알코올 금단 증후군과 발작에 대한 치료로 나눌 수 있다. Benzodiazepine계 약물은 GABA-A 수용체에 GABA의 결합을 조절하여 chloride 이온의 유입을 증가시켜 ethanol과 비슷한 억제효과를 보이기 때문에 알코올 금단 증후군과 발작에 대한 치료에 가장 일차적인 치료 약물이다. 작용 시간에 따라 10시간 이하 단시간 작용하는 lorazepam(구강, 정맥내, 혹은 근육내 투여), midazolam(정맥내 혹은 근육내 투여), 10-24시간의 중간 시간으로 작용하는 clonazepam, 24시간 이상 장기간 작용하는 clobazam, clorazepate, diazepam(구강 혹은 정맥내 투여)으로 분류할 수 있다. 그 효과는 알코올 금단과 관련된 발작의 재발에 확실히 효과가 증명되었다.³¹ 그러나 발작 조절과 예방에 대한 이점을 제외하고 다른 약물들에 비해 benzodiazepine계 약물이 다른 약물보다 우수하다는 것에 대한 증거는 충분치 않다.^{32,33} Benzodiazepine계 약물은 알코올 금단 증후군에서 일차적 및 이차적 발작 예방에 권장된다. Benzodiazepine계 약물은 84%까지 발작을 감소시키고 진전섬망의 발전을 방지한다.³³ 특정 benzodiazepine계 약물이 다른 benzodiazepine계 약물보다 우수하다는 증거는 없으나, 약물동력학의 특징이 어느 정도 선택을 유도할 수 있다.³⁴ 흥분 증상을 조절하기 위한 약물, 조절되는 중 발생하는 증상을 조절하기 위한 약물, 과도한 진정을 감소시키기 위해 간대사(cytochrome P450 시스템)에 덜 의존적인 약물을 선택할 수 있는데 앞의 두 가지 선택 권고에 적합한 약물은 diazepam이다. 그러나 노년이나 심각한 간질환이 있을 경우 상대적으로 긴 반감기에 더불어 대사가 몹시 억제되어 체내에 축적되어 부작용이 일어날 가능성이 높기 때문에 lorazepam이 선호된다.³⁴⁻³⁶

Benzodiazepine계 약물을 사용하는 전략에는 다음 세 가지 방법이 있다. 어느 방법을 취하든 호흡억제, 과도한 진정, 보행실조, 혼동, 기억력 장애, 섬망 등의 benzodiazepine계 약물의 독성 증상과 진전섬망과의 감별이 중요하다. 실제 임상에서는 세 가지 방법이 상황에 따라 혼용될 수 있다. 부하용량요법(loading dose regimen)은 장기간 작용하는 benzodiazepine계 약물의 고용량을 사용하는 것이다. 초기에 빨리 진정에 도달하고 느리게 그 효과가 적어지게 하는 것이다. 일반적으로 diazepam 10-20 mg 혹은 chlordia-

zepoxide 100 mg 용량을 1-2시간 마다 반복적으로 투여하는데 평균 3번이 필요하다.²¹ 이 요법은 benzodiazepine계 약물의 전체 용량 및 금단 증상의 기간을 감소시키고 집중 감시와 약물 투여가 금단의 초기에 국한된다. 그러나 부하용량의 사용은 과도한 진정과 호흡억제를 일으킬 수 있기 때문에 각각의 투여 전 금단 증상의 정도, 환자의 전체적인 임상 상태를 특히 노년이나 간질환을 가진 환자에서 세심히 관찰하여야 한다. 고정용량요법(fixed dose regimen)은 규칙적인 간격으로 일정 용량을 투여하는 것이다. 금단 증상의 정도와 상관 없이 발작이나 진전섬망의 과거력을 가진 환자에서 유용하다.²¹ 또한 혼동될 수 있는 증상들이 동반되어 있는 질환이나 뇌전증지속상태에 있어 금단 증상을 평가할 수 없는 환자에서 사용할 수밖에 없는 방법이다. 아래에서 기술될 증상촉발요법(symptom-triggered treatment)에 비해 금단 증상의 평가가 덜 빈번하고 프로토콜 오류가 덜 일어난다.³⁷ 하루 최고 용량 diazepam 60 mg이나 chlordiazepoxide 125 mg이 권장된다. 2-3일 동안의 금단 증상의 안정 상태에 이르게 되면 7-10일 동안 용량을 점진적으로 감소시킨다.⁵ 이 요법은 전체 용량의 저 평가나 과도 평가가 일어날 위험성을 가지고 있다. 증상촉발 요법에서 환자가 금단 증상을 가지고 있어야 하고 CIWA-Ar 같은 방법을 사용하여 규칙적으로 금단 증상을 평가해야 한다. 이런 이유로 이 요법은 언어 소통에 문제가 있거나 증상 없이 발작이나 진전섬망의 과거력이 있는 환자에서 적용되지 못한다.⁸ 또한 발작은 뚜렷한 금단 증상 없이 나타날 수 있기 때문에 특히 금단 발작의 과거력을 가진 환자에서는 사용되지 않는 것이 바람직하다. CIWA-Ar을 사용하는 경우 치료를 시작하는 경계 점수는 10점이고 diazepam 5-10 mg 혹은 chlordiazepoxide 25-100 mg을 사용하게 된다. 한 시간 후 평가를 시행하여야 하고 증상이 지속하면 10점 미만이면 때까지 투여를 반복한다. 안전 상태에 이르게 되면 추가적인 치료를 위해서 4-8시간 마다 재평가를 한다.^{8,21} 고정용량 요법만큼 효과적인데,^{37,38} 치료 기간이 짧고, 사용되는 전체 용량이 적고, 진정이 적고, 호흡억제의 위험성이 적다.^{8,21,37-39}

경도의 알코올 금단 증후군의 경우 일반적으로 약물 치료가 필요하지 않다. 낮은 조명과 최소한의 자극을 가진 조용한 방에서 이내도록 조치하고 36시간 동안 관찰한다. 급성 질환이나 심한 금단의 과거력 같은 위험인자가 있는 경우에 benzodiazepine계 약물이 부하 용량으로 주어져야 한다. 중등도에서 심한 정도의 금단의 경우 중등도에서는 규칙적으로 증상을 평가하여 증상촉발요법으로 치료되는 것이 권장된다. 심한 정도의 금단에서는 부하요법이 우선 권장된다. 진정시키고 약간 졸리게 만들어 유지하는 치료 목표이다. 목표가 이루어지면 규칙적으로 평가하면서 증상촉발요법이

시행된다. 발작이 발생하면 CIWA-Ar 점수와 상관 없이 심한 정도의 금단을 의미한다. 발작의 재발이 13-24%에서 일어난다.⁴⁰ 발작의 일차(발작의 과거력이 있는 환자에서) 및 이차 예방 치료로는 뇌전증의 발작 치료에 lorazepam이 diazepam보다 선호되는 것처럼 lorazepam이 diazepam보다는 작용 시작이 조금 느리고 작용 기간이 짧지만 lorazepam의 낮은 지질 용해성 때문에 뇌조직에서의 수준이 길게 유지되는 장점을 가지고 있어 권장되는데 위약에 비교해서 발작의 재발을 감소시킨다는 연구 결과가 있다.⁴¹ 항뇌전증 약물들이 과도한 신경활동을 감소시킨다는 기전에 근거하여 carbamazepine, valproic acid, gabapentin, topiramate, levetiracetam 등이 알코올 금단 증상과 발작 치료에 시도되었다.⁴²⁻⁴⁷ 항뇌전증약물들이 일정 부분 효과가 있다고 생각되나 benzodiazepine계 약물들과 비교해서 효과의 차이가 있거나 어느 항뇌전증 약물이 선호되어야 하는지에 대한 증거는 없다.⁴⁸ 상대적으로 낮은 진정 작용을 고려할 때 일부의 환자에서 사용될 수 있고 발작의 정도가 큰 환자들에서 benzodiazepine계 약물과 병용해서 사용될 수 있지 않을까 생각한다. 또한 뇌전증의 위험 인자, 구조적 뇌병변, 부분 발작 유형, 국소적인 신경학적 결손, 뇌파의 국소적 이상 소견 등이 있어 알코올 중단과 관련된 발작의 가능성이 확실하지 않거나 알코올 중단과 관련하여 빈번한 발작 재발 등이 있는 경우 장기적인 항뇌전증약물 치료를 고려할 수 있다.

난치성 알코올 금단 증후군은 한 시간 내에 정맥 diazepam이 50 mg 혹은 세 시간 내에 200 mg이 넘어 사용해도 금단 증상이 조절이 부족할 경우라고 제시되고 있다.⁴⁹ 다른 의학적 및 신경과적 원인들을 제외시킨 후에야 난치성 금단 증상을 가지고 있다고 판단할 수 있다. Haloperidol 같은 항정신약물이 사용할 수 있다. QT 간격의 연장과 관련된 심부정맥과 발작 역치 감소와 관련된 발작 유발 가능성을 염두에 두어야 한다. 따라서 금단 증상의 초기(48시간 이내)에는 조심스럽게 사용되어야 한다. 또한 보다 안전성이 있는 비전형적 항정신약물들을 사용할 수 있다. 금단 증상의 후기에 흥분, 설망, 환각이 benzodiazepine계 약물로 조절되지 않을 때 부가적으로 항정신약물을 사용한다.^{21,50} GABA-A 수용체에 억제와 NMDA 전달 시스템의 흥분성을 감소시키는 작용을 가지고 있는 propofol은 작용 시작이 빠르고 짧은 반감기로 적정하기 쉬운 장점을 가지고 있다. Propofol은 서맥, 저혈압, 대사성 산증, 급성 췌장염 등을 일으킬 수 있다. 또한 propofol이 가지고 있는 전신 마취 효과로 인해 기관지 삽관과 기계 호흡이 요구될 수가 있어 중환자실에서 사용되어야 하기 때문에 심한 난치성 알코올 금단 증후군에서만 한정적으로 사용될 수 있다.^{51,50,51} 또한 중지했을 때 금단 증상이 바로 나타날 수 있다.⁸ Benzodiazepine계 약물과

마찬가지로 GABA 수용체에 작용하여 억제 작용을 일으키는 barbiturate계 약물들이 사용될 수 있다. 경구 혹은 정맥 주사로 phenobarbital 100-200 mg/h의 부하 용량이 benzodiazepine계 약물만큼 효과적이라 연구 결과도 있으나,⁵² 치료 치수가 좁고 반감기가 길어 적정하기 어렵고 호흡 저하와 의식 저하를 일으켜서 기관지 삽관과 기계 호흡이 필요할 수 있기 때문에 심한 난치성 알코올 금단 증후군에서만 한정적으로 사용될 수 있다. Dexmedetomidine은 clonidine보다 더 강력한 α -2 agonist인데 교감신경의 과활동과 norepinephrine의 분비를 감소시킨다. 빨리 작용하고 짧은 반감기 때문에 기관지 삽관의 필요성 없이 협조 가능한 진정을 만들 수 있다. GABA 활동에 대한 작용이 없기 때문에 benzodiazepine계 약물에 조절되지 않는 교감신경의 과활동을 감소시키기 위해 부가적으로 사용될 수 있고,^{21,50,53} benzodiazepine계 약물의 필요 용량을 감소시킬 수 있다.^{54,55} GABA-B 수용체에 작용하여 근육이완제로 사용되는 baclofen이 심한 알코올 금단 증상을 감소시켰다는 연구 결과가 있으나 권장하기에는 충분한 증거가 없다.⁵⁶

진전섬망을 가진 심한 정도의 알코올 금단 증후군에서는 Wernicke 뇌병증의 증상 및 징후와의 감별이 어렵기 때문에 보조적으로 부작용이 없고 사용하기에 용이한 thiamine이 투여된다. 탄수화물(carbohydrate)이 포함되어 있는 정맥 주사가 시행되기 전에 정맥 주사로 사용되어야 한다. 또한 magnesium이 도움이 될 수 있다. Magnesium은 많은 효소의 중요한 보조 인자이고 신경전달물질 전달을 억제하는 작용을 가지고 있다. 따라서 glutamate의 결합 장소에서 glutamate와 경쟁하면서 알코올 금단 증후군에서 정도의 과흥분을 감소시킬 수 있다. 만성 알코올 섭취는 magnesium 대사 이상과 연관되어 있어 혈중 magnesium 농도가 떨어질 수 있다.⁵⁷ Magnesium의 일반적인 사용 필요성에 대한 임상적인 증거는 충분치 않으나,⁵⁸ 낮은 magnesium 혈중 농도와 연관된 QT 간격의 증가를 고려할 때 magnesium의 혈중 수치에 따른 결핍이 평가되어야 한다. 또한 저나트륨혈증이 일어날 수 있는데 알코올 섭취의 중단과 정상적인 식사로 잘 교정되기 때문에⁵⁹ 급한 교정으로 관련된 중심교뇌수초용해증(central pontine myelinolysis)의 발전 가능성을 고려할 때 수액 치료가 필요하다고 판단할 때 24시간에 6 mEq/L 정도 올리도록 목표를 설정하고, 10 mEq/L를 넘지 않도록 하여야 한다.⁶⁰

결론

GABA-A 수용체에 작용하여 ethanol과 비슷한 억제효과를 보이기 때문에 benzodiazepine계 약물이 알코올 금단 증후군과 발작

에 대한 치료에 가장 일차적인 치료 약물이다. 증상축발 요법이 경 중도의 알코올 금단 증후군에서 고정용량요법보다 치료의 용량과 기간을 줄일 수 있다. 그러나 비교적 안정적인 상태에 있는 환자에 게만 적용 가능하고 훈련이 된 사람에 의한 금단 정도를 주기적 평가가 필요하다. 심한 알코올 금단 증후군에서는 입원 및 증상축 발요법이 권장되고, 진전섭망에서 일반적으로 부하용량요법이 먼저 사용된다. 난치성 알코올 금단 증후군에서는 phenobarbital, 항 정신약물 등이 부가적으로 사용될 수 있다. Wernicke 뇌병증의 예방을 위해 thiamine 투여가 일반적으로 시행된다. 환자의 지속적인 관찰, 금단 정도의 적절한 평가, 위험 인자의 존재에 따른 적절한 약물 치료와 합병증의 적절한 관리가 필요하다.

REFERENCES

- Earnest MP, Yarnell PR. Seizure admissions to a city hospital: the role of alcohol. *Epilepsia* 1976;17:387-393.
- Hillbom ME. Occurrence of cerebral seizures provoked by alcohol abuse. *Epilepsia* 1980;21:459-466.
- Bråthen G, Brodtkorb E, Helde G, Sand T, Bovim G. The diversity of seizures related to alcohol use. A study of consecutive patients. *Eur J Neurol* 1999;6:697-703.
- Jallon P, Smadja D, Cabre P, Le Mab G, Bazin M. EPIMART: prospective incidence study of epileptic seizures in newly referred patients in a French Caribbean island (Martinique). *Epilepsia* 1999;40:1103-1109.
- Mainerova B, Prasko J, Latalova K, Axmann K, Cerna M, Horacek R, et al. Alcohol withdrawal delirium - diagnosis, course and treatment. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015;159:44-52.
- Hughes JR. Alcohol withdrawal seizures. *Epilepsy Behav* 2009;15:92-97.
- Rogawski MA. Update on the neurobiology of alcohol withdrawal seizures. *Epilepsy Curr* 2005;5:225-230.
- Kattimani S, Bharadwaj B. Clinical management of alcohol withdrawal: a systematic review. *Ind Psychiatry J* 2013;22:100-108.
- Cosgrove KP, Krantzler E, Frohlich EB, Stiklus S, Pittman B, Tamagnan GD, et al. Dopamine and serotonin transporter availability during acute alcohol withdrawal: effects of comorbid tobacco smoking. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:2218-2226.
- APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
- Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010;51:671-675.
- Brathen G, Brodtkorb E, Helde G, Sand T, Bovim G. The diversity of seizures related to alcohol use. A study of consecutive patients. *Eur J Neurol* 1999;6:697-703.
- Victor M, Brausch C. The role of abstinence in the genesis of alcoholic epilepsy. *Epilepsia* 1967;8:1-20.
- Rathlev NK, Ulrich AS, Delanty N, D'Onofrio G. Alcohol-related seizures. *J Emerg Med* 2006;31:157-163.
- Brathen G, Brodtkorb E, Helde G, Sand T, Bovim G. The diversity of seizures related to alcohol use. A study of consecutive patients. *Eur J Neurol* 1999;6:697-703.
- Pieninkeroinen IP, Telakivi TM, Hillbom ME. Outcome in subjects with alcohol-provoked seizures. *Alcohol Clin Exp Res* 1992;16:955-959.
- Bråthen G, Ben-Menachem E, Brodtkorb E, Galvin R, Garcia-Monco JC, Halasz P, et al. EFNS guideline on the diagnosis and management of alcohol-related seizures: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2005;12:575-581.
- Coutin-Churchman P, Moreno R, Añez Y, Vergara F. Clinical correlates of quantitative EEG alterations in alcoholic patients. *Clin Neurophysiol* 2006;117:740-751.
- Cuculi F, Kobza R, Ehmman T, Erne P. ECG changes amongst patients with alcohol withdrawal seizures and delirium tremens. *Swiss Med Wkly* 2006;136:223-227.
- Moulin SR, Mill JG, Rosa WC, Hermisdorf SR, Caldeira Lda C, Zago-Gomes EM. QT interval prolongation associated with low magnesium in chronic alcoholics. *Drug Alcohol Depend* 2015;155:195-201.
- Perry EC. Inpatient management of acute Alcohol Withdrawal Syndrome. *CNS Drugs* 2014;28:401-410.
- Berggren U, Fahlke C, Berglund KJ, Blennow K, Zetterberg H, Balldin J. Thrombocytopenia in early alcohol withdrawal is associated with development of delirium tremens or seizures. *Alcohol Alcohol* 2009;44:382-386.
- Goodson CM, Clark BJ, Douglas IS. Predictors of severe alcohol withdrawal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2014;38:2664-2677.
- Eyer F, Schuster T, Felgenhauer N, Pfab R, Strubel T, Saugel B, et al. Risk assessment of moderate to severe alcohol withdrawal-predictors for seizures and delirium tremens in the course of withdrawal. *Alcohol Alcohol* 2011;46:427-433.
- Kim DW, Kim HK, Bae EK, Park SH, Kim KK. Clinical predictors for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal seizures. *Am J Emerg Med* 2015;33:701-704.
- Gorwood P, Limosin F, Batel P, Hamon M, Ades J, Boni C. The A9 allele of the dopamine transporter gene is associated with delirium tremens and alcohol withdrawal seizure. *Biol Psychiatry* 2003;53:85-92.
- Limosin F, Loze JY, Boni C, Fedeli LP, Hamon M, Rouillon F, et al. The A9 allele of the dopamine transporter gene increases the risk of visual hallucinations during alcohol withdrawal in alcohol-dependent women. *Neurosci Lett* 2004;362:91-94.
- Lutz UC, Batra A, Kolb W, Machicao F, Maurer S, Kohnke MD. Methylene tetrahydrofolate reductase C677T-polymorphism and its association with alcohol withdrawal seizure. *Alcohol Clin Exp Res* 2006;30:1966-1971.
- Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, Naranjo CA, Sellers EM. Assessment of alcohol withdrawal: the revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict* 1989;84:1353-1357.
- Waye C, Wong M, Lee S. Implementation of a CIWA-Ar alcohol withdrawal protocol in a veterans hospital. *South Med J* 2015;108:23-28.
- D'Onofrio G, Rathlev NK, Ulrich AS, Fish SS, Freedland ES. Lorazepam for the prevention of recurrent seizures related to alcohol. *N Engl J Med* 1999;340:915-919.
- Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(3):CD005063.
- Schaefer TJ, Hafner JW. Are benzodiazepines effective for alcohol withdrawal? *Ann Emerg Med* 2013;62:34-35.
- Muzyk AJ, Leung JG, Nelson S, Embury ER, Jones SR. The role of diazepam loading for the treatment of alcohol withdrawal syndrome in

- hospitalized patients. *Am J Addict* 2013;22:113-118.
35. Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand* 2008;118:69-86.
 36. Gershkovich P, Wasan KM, Ribeyre C, Ibrahim F, McNeill JH. Effect of variations in treatment regimen and liver cirrhosis on exposure to benzodiazepines during treatment of alcohol withdrawal syndrome. *Drugs Context* 2015;4:212287.
 37. Manasco A, Chang S, Larriviere J, Hamm LL, Glass M. Alcohol withdrawal. *South Med J* 2012;105:607-612.
 38. Sachdeva A, Chandra M, Deshpande SN. A comparative study of fixed tapering dose regimen versus symptom-triggered regimen of lorazepam for alcohol detoxification. *Alcohol Alcohol* 2014;49:287-291.
 39. Skinner RT. Symptom-triggered vs. fixed-dosing management of Alcohol Withdrawal Syndrome. *Medsurg Nurs* 2014;23:307-315.
 40. Hillbom M, Pieninkeroinen I, Leone M. Seizures in alcohol-dependent patients. epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2003;17:1013-1030.
 41. D'Onofrio G, Rathlev NK, Ulrich AS, Fish SS, Freedland ES. Lorazepam for the prevention of recurrent seizures related to alcohol. *N Engl J Med* 1999;340:915-919.
 42. Barrons R, Roberts N. The role of carbamazepine and oxcarbazepine in alcohol withdrawal syndrome. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:153-167.
 43. Soyka M, Schmidt P, Franz M, Barth T, de Groot M, Kienast T, et al. Treatment of alcohol withdrawal syndrome with a combination of tiapride/carbamazepine: results of a pooled analysis in 540 patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006;256:395-401.
 44. Bonnet U, Hamzavi-Abedi R, Specka M, Wiltfang J, Lieb B, Scherbaum N. An open trial of gabapentin in acute alcohol withdrawal using an oral loading protocol. *Alcohol Alcohol* 2010;45:143-145.
 45. Rustembegovic A, Sofic E, Kroyer G. A pilot study of topiramate (Topamax) in the treatment of tonic-clonic seizures of alcohol withdrawal syndromes. *Med Arh* 2002;56:211-212.
 46. Book SW, Myrick H. Novel anticonvulsants in the treatment of alcoholism. *Expert Opin Invest Drugs* 2005;14:371-376.
 47. Müller CA, Schäfer M, Schneider S, Heimann HM, Hinzpeter A, Volkmar K, et al. Efficacy and safety of levetiracetam for outpatient alcohol detoxification. *Pharmacopsychiatry* 2010;43:184-189.
 48. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M. Anticonvulsants for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(3):CD005064.
 49. Hack JB, Hoffmann RS, Nelson LS. Resistant alcohol withdrawal: does an unexpectedly large sedative requirement identify these patients early? *J Med Toxicol* 2006;2:55-60.
 50. Wong A, Benedict NJ, Kane-Gill SL. Multicenter evaluation of pharmacologic management and outcomes associated with severe resistant alcohol withdrawal. *J Crit Care* 2015;30:405-409.
 51. Wong A, Benedict NJ, Lohr BR, Pizon AF, Kane-Gill SL. Management of benzodiazepine-resistant alcohol withdrawal across a healthcare system: Benzodiazepine dose-escalation with or without propofol. *Drug Alcohol Depend* 2015;154:296-299.
 52. Rosenson J, Clements C, Simon B, Vieaux J, Graffman S, Vahidnia F, et al. Phenobarbital for acute alcohol withdrawal: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *J Emerg Med* 2013;44:592-598.
 53. Linn DD, Loeser KC. Dexmedetomidine for Alcohol Withdrawal Syndrome. *Ann Pharmacother* 2015;49:1336-1342.
 54. Bielka K, Kuchyn I, Glumcher F. Addition of dexmedetomidine to benzodiazepines for patients with alcohol withdrawal syndrome in the intensive care unit: a randomized controlled study. *Ann Intensive Care* 2015;5:33.
 55. Mueller SW, Preslaski CR, Kiser TH, Fish DN, Lavelle JC, Malkoski SP, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled dose range study of dexmedetomidine as adjunctive therapy for alcohol withdrawal. *Crit Care Med* 2014;42:1131-1139.
 56. Amato L, Minozzi S, Davoli M. Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the Alcohol Withdrawal Syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(6):CD008537.
 57. Sullivan JF, Lankford HG, Swartz MJ, Farrell C. Magnesium metabolism in alcoholism. *Am J Clin Nutr* 1963;13:297-303.
 58. Sarai M, Tejani AM, Chan AH, Kuo IF, Li J. Magnesium for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6):CD008358.
 59. Mochizuki H, Masaki T, Miyakawa T, Nakane J, Yokoyama A, Nakamura Y, et al. Benign type of central pontine myelinolysis in alcoholism: clinical, neuroradiological and electrophysiological findings. *J Neurol* 2003;250:1077-1083.
 60. Sterns RH, Hix JK, Silver S. Treatment of hyponatremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:493-498.