소아과 : 제 45 권 제 12 호 2002년

□원 저□

항경련제 Vigabatrin이 시야에 미치는 영향

경희대학교 의과대학 소아과학교실, 청주의료원*

정사준 · 정용환 · 조의현*

Assessment of the Relationship between Vigabatrin and Visual Field Defect in Children

Sa Jun Chung, M.D., Yong Hwan Chung, M.D. and Eu Hyun Cho, M.D.*

Department of Pediatrics, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Chungju Medical Center, Chungju, Korea*

Purpose : The authors carried out this study to determine the relationship between vigabatrin (VGB) and visual field defect..

Methods : Seventy eight patients older than 8 years who had epilepsy which had developed and been diagnosed, and were receiving add-on therapy, were the subjects of this study. If suspicious results were obtained from the initial test with the Humphrey automatic perimeter, the patient was tested again with the Goldman perimeter. Follow-up examinations were performed on these patients after 6 months.

Results : In this study, five of the 78 patients had suspicious primary test results, but upon the second examination they were all found to be normal. Thus there were no patients with visual field defects.

Conclusion : VGB is a drug which may cause visual field defects, but in this study no patients presented with this symptom. Instead of limiting the use of VGB due to the adverse effect of visual field defect in the initial treatment of partial seizure and infantile spasm untreatable with other medication, if used with care it may not cause serious problems. Screening for visual defect is recommended, and in patients taking VGB regular examination is necessary. **(J Korean Pediatr Soc 2002;45:1546-1550)**

Key Words : Vigabatrin, Visual field defect

서 론

Vigabatrin(VGB)은 1980년대 중반에 등장하여 표준 치료에 불응하는 부분발작이나 영아연축(infantile spasm), 특히 결절성 경화증에 의한 영아연축과 전신발작의 일부에 탁월한 효과를 보이는 항전간제(anti-epileptic drug, AED)이다[1-4]. VGB는 뇌(brain)나 망막(retina)의 주 억제성 신경전달 물질인 γ-aminobutyric acid(GABA)와 화학적으로 유사하며, 작용기전은 GABA를 불활성화 시키는 GABA 아미노기 전위효소(transaminase)의 생성을 억제함으로서 GABA 농도를 증가시켜 항경련 작용을 하는 것으로 알려져 있다[5]. VGB는 비교적 다른 항경련제들과 상호작용이 적으며, 부작용도 적은 약물로 알려져 있었으나, 1997년 Eke 등[6]이 처음으로 VGB가 지속적인 시야 협착(visual field constriction)을 야기 시킨다고 보고한 이

접수 : 2002년 9월 13일, 승인 : 2002년 11월 1일
책임저자 : 정사준, 경희대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 02)958-8301 Fax : 02)967-1382
E-mail : sajchung@khmc.or.kr

후 소아 및 성인에서 발생된 예들이 보고되고 있으며[7-10] 국내에서는 VGB와 관련된 것으로 추측되는 1례를 보고하였다[11]. 그러나 다른 항경련제에 의하여서도 같은 양상의 시야결손(visual field defect)을 야기한다는 보고도 있다[10, 12, 13].

본 저자들은 소아에서 VGB와 시야결손의 발생과 연관성을 규명하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

경희대학교 부속병원 소아과에서 간질로 진단 받고 VGB를 추가 복용 혹은 단독치료를 시행한 환아 중 발달 연령이나 인지 연령이 8세 이상을 대상으로, 검사에 비협조적인 소아나, 운동 및 정신장애로 검사가 불가능한 환아 및 뇌자기 공명상(magnetic resonance imaging, MRI) 검사상 이상소견을 갖는 환아 제외한 78명을 대상으로 하였다.

시야검사는 경희대학교 부속병원 안과에 의뢰하여 24-2 strategy Humphrey 자동 시야측정계를 사용하여 동적 시야측정을 시행하였으며, 이 검사에서 의심되는 경우에는 Goldmann 수동 시야측정계를 이용하여 정적 시야측정을 다시 시행하였다. 망막전위도(electroretinogram, ERG)는 이상이 의심되는 2례에서만 시행하였다.

이상소견을 보인 환자들은 약물복용을 계속하면서 6개월 후에 재검사를 실시하였다.

결 과

시야검사를 시행한 78명에 대한 연령 및 성별 분포, VGB 복용기간과 용량은 Table 1과 같으며, 이들 중 5명에서 시야결손이 의심되는 소견을 보였다.

Table 1. Age at Vigabatrin Administration

Age(yrs)	Male	Female	Total
<5	13	3	16(20.5%)
5-7	17	9	26(33.3%)
8-9	6	5	11(14.1%)
10-14	13	7	20(25.7%)
≥15	5	0	5(6.4%)
Total	54(69.2%)	24(.30.8%)	78

1. 연령 및 성별분포

대상 환아의 VGB 약물 치료 시작시 연령이 5세 미만에서 16명(20.5%), 5-7세는 26명(33.3%), 8-9세는 11명(14.1%), 10-14세는 20명(25.7%), 15세 이상은 5명(6.4%)이었으며, 평균연령은 8.04±4.02세이었다. 남여 성별 분포는 남자 54명(69.2%)과 여아 24명(30.8%)이었다(Table 1).

2. 약물복용기간

복용기간은 12개월 미만이 2명(2.6%), 12-23개월은 12명(15.4%), 24-35개월은 26명(33.3%), 36-47개월은 19명(24.4%), 48개월 이상은 19명(24.4%)이었다. 평균 약물 투여기간은 36±14개월이었다(Table 2).

3. 투여용량

용량은 49 mg/kg 이하가 35명, 50-99 mg/kg이 2명, 100 mg/kg 이상이 1명이었으며, 평균 투여용량은 50.2±14.9 mg/kg이었다(Table 3).

4. 병용치료 약물

VGB을 추가 복용하기 전 병용약물은 carbamazepine(CBZ) 단독 혹은 다른 항경련제를 복용한 경우가 64례, phenytoin(PHT) 단독 혹은 다른 항경련제를 복용한 경우가 46례, lamotrigine(LTG) 단독 혹은 다른 항경련제를 복용한 경우가 21례, phenobarbital

Table 2. Duration of Vigabatrin Usage and Visual Field Defect

Duration(Mos)	No. of normal patients	No. of suspicious patients
<12	2	0
12-23	12	0
24-35	23	3
36-47	18	1
≥48	18	1

Table 3. Dosage of Vigabatrin and Visual Field Defect

Dosage(mg/kg)	No. of normal patients	No. of suspicious patients
≤49	31	4
50-99	41	1
≥100	1	0

Table 4. Profiles of Cases with Suspected Visual Field Defect

Case	Sex	Age(yrs) of start	Duration(Mos)	Dose/kg	Combined AEDs[¶]	Suspected visual constriction
1	F	9	33	50 mg	TGT[*], LTG[†]	Bilateral concentric
2	M	16	66	50 mg	TGT[*], LTG[†], PBT[‡]	Right concentric
3	M	21	31	50 mg	TGT[*], DSV[§], RIVO[‖]	Right concentric
4	F	11	42	50 mg	TGT[*], DSV[§], LTG[†]	Bilateral concentric
5	F	5	34	80 mg	PBT[‡]	Bilateral concentric

[*]TGT : carbamazepine, [†]LTG : lamotrigine, [‡]PBT : phenobarbital, [§]DSV : valproate, [‖]RIVO : clonazepam, [¶]AEDs : antiepileptic drug, Electroretinogram normal in Case 2 and 3

(PBT) 단독 혹은 다른 항경련제를 복용한 경우가 9례, sodium valproate(SVP) 단독 혹은 다른 항경련제를 복용한 경우가 21례, clonazepam(CZP) 단독 혹은 다른 항경련제를 복용한 경우가 7례였다(Table 4).

5. 의심되는 환아의 임상상

시야검사에서 의심되는 5명에 대한 특징적인 임상상은 다음과 같다.

① 발병시 연령이 5세-9세에서 2명, 10세-14세에서 1명, 15세 이상에서 2명에서 의심되었다.

② 복용기간이 24-35개월에서 3명, 36-47개월에서 1명, 48개월 이상에서 1명이 시야결손이 의심되었다(Table 2).

③ 투여용량이 49 mg/kg 이하에서 4명, 50-99 mg/kg에서 1명에서 의심되는 소견을 보였다(Table 3).

④ PBT 단독 병용 투여한 1례, CBZ과 LTG를 병용 투여한 1례, CBZ, SVP와 CZP을 병용 투여한 1례, CBZ, SVP와 LTG을 병용 투여한 1례, CBZ, PBT와 LTG를 병용 투여한 1례에서 이상을 보였으며, CBZ의 병용과 관련된 경우가 4례, LTG의 병용과 관련된 경우가 3례, PBT의 병용과 관련된 경우가 2례, SVP의 병용과 관련된 경우가 2례, CZP의 병용과 관련된 경우가 1례이었다.

⑤ 의심되는 시야결손의 소견은 우측 동심협착증인 경우가 2례, 양측 동심협착증의 경우가 3례이었다. 5례 중 2례에서만 ERG 시행하였으나 정상이었다.

6. 이상소견 환아의 추적관찰

6개월 후 의심되는 5명에 대하여 Humphrey 자동시야 측정계와 Goldmann 수동 시야측정계로 검사를 실시한 결과 모두 정상소견이었다. 이런 결과가 처음 검사의 오류인지 일과성의 가역적인 변화인지를 감별하기는 힘들지만 처음에 실시한 검사가 잘못된 것으로 생각된다.

고 찰

VGB은 GABA를 불활성하는 GABA-transaminase을 선택적이고 비가역적으로 억제하는 약물로 이 효소와 경쟁적으로 억제하여 중추신경계에서 연접전 종말(presynaptic terminals)에 GABA 농도를 증가시키는 작용을 한다[5].

이 약물은 부분발작에 보조적인 약으로 효과적이고 양호하게 나타났으며, 일부 전신발작와 Lennox-Gastaut 증후군에 반응이 있었다. 특히 West 증후군에 중요한 치료약물로 등장했으며, 결절성 경화증(tuberous sclerosis)으로 인한 영아연축에 효과적이었다[1-4].

VGB으로 인한 가장 흔한 부작용은 두통과 기면이지만 이런 증상은 대부분 자연 소실되며, 우울증과 정신병 증상의 부작용은 다른 약물에 비하여 다소 높으며, 학습장애가 있는 소아에서 특히 과행동증과 불안장애 등의 부작용도 있지만, 이런 증상은 용량을 천천히 증가하므로 최소화 할 수 있다[14, 15]. 기타 체중증가 등이 보고되고 있다.

시야결손에 대한 부작용은 VGB 제조회사인 Hoechst Marion Russel사가 시행한 자체조사에 의하면 전 세계적으로 VGB 복용자 140,000명 중 92례에서 시야결손이 야기되어 0.1% 미만으로 보고하였고[16], 다른 보고들에 의하면 VGB을 복용하고 있는 환자에게 있어 시야결손의 발병율이 0.14-50%까지 다양하게 보고되고 있으며[7-9], 이들은 대부분 무증상(asymptomatic)이므로 정확한 유병률을 알기는 어렵다[16].

시야결손의 병인은 VGB가 GABA의 농도를 증가시켜 망막의 GABA성 세포인 수평(horizontal)세포결합에 영향을 주고, GABA가 아마크린(amacrine)세포에 축적되어 쌍극(bipolar)와 아마크린세포 사이의 전

달을 차단됨으로서 발생한다고 추측하고 있다. 그러나 일부 보고들에 의하면 만성 불응성 간질자체나 환자 자체의 병변에 의한 것이라는 보고도 있다. 즉, 대부분의 시야결손의 환자들은 구조적인 병변을 갖고 있으며, 이로 인한 것이라는 보고도 있다[17]. 본 연구에서는 이런 환자들은 제외시켰다. 또한 대부분의 환자들이 기존의 다른 항경련제와 병용치료 중에 발병한 경우가 많아 시야결손이 다른 항경련제에 의하여 발병했을 가능성을 배재할 수 없기 때문에 정확한 병인에 대하여서는 미지수이다. 시야결손은 양측성 동심협착(concentric constriction)의 시야결손이며, 대부분 외측(temporal side)보다는 내측(nasal side)에 현저하게 나타나며[8], 대부분 비가역적인 것으로 알려져 있지만, Wong 등[18]은 용량을 줄인 후 증상의 악화가 없었다고 하였으며, Versino 및 Veggiotti[19]와 국내 1례[17]도 가역적인 것으로 보고하였다.

불응성 간질에서 VGB으로 발작이 잘 조절이 된다면, 시야결손의 부작용의 발병률이나 병인이 명확히 규명되지 않았고, 특히 소아환자의 경우에는 대부분 생명에 위협을 줄 수 있는 정도의 심한 발작을 해왔던 환아들이기 때문에 VGB 투여 여부를 결정 할 때는 재발에 의한 환자의 부담과 시야결손의 발생과의 경중을 신중히 검토하여야할 것으로 생각된다. Paul 등[20]은 VGB에 반응이 있었던 환자는 VGB을 장기간 사용하여도 시야결손은 단지 경한 시야변화만 주므로 잘 관찰하면서 VGB를 지속적으로 사용하는 것은 안전하다고 주장하고 있다. 본 연구의 결과도 잘 조절되고 있는 환자에서는 계속적인 VGB의 투여를 권하며, 단 다른 보고와 같이 의심되었던 환아들에서는 치료 전과 치료 후 6개월마다 Goldman 시야측정계나 Humphrey 시야측정계로 시야검사를 시행하면서 사용하는 것이 좋을 것으로 생각된다[21]. 결과적으로 시야변화로 인해 VGB의 중지와 재발하여 야기되는 문제점들을 의학적 및 사회적으로 장단점을 비교해야 하며, 발작이 잘 조절되고 잘 관찰한다면, 지속적으로 사용하여도 무방할 것으로 사료된다.

요 약

목 적 : 본 저자들은 VGB과 시야결손과의 관련성을 알기 위해 본 연구를 시행하였다.

방 법 : 간질로 진단 받고 VGB을 추가 복용으로 치료를 시행한 환아 중 발달 연령이나 인지 연령이 8세 이상인 환아 78명을 대상으로 하였다. 시야검사는 Humphrey 자동 시야측정계로 시행한 후 결과가 의심이 되면 Goldman 시야측정계로 검사를 즉시 다시 시행하였으며, 이들은 다시 6개월 후에 재검을 실시하였다.

결 과 : 본 연구에서는 78명 중 5명에게 의증이 있었으나 재검시 다시 정상으로 나와 시야결손이 있는 환아는 없었다.

결 론 : 본 조사에서 VGB은 시야결손을 일으키는 약물로 나타나지는 않았다. VGB의 시야결손으로 사용에 제한을 두기보다 다른 약으로 조절이 되지 않는 부분발작과 영아연축의 치료에 초기 선택 약물로 조심스럽게 사용하면 무방할 것으로 생각되어진다. 이와 함께 시야결손의 선별검사가 추천되며, VGB을 복용하는 소아에게 있어 정기적인 검사가 필요하겠다.

참 고 문 헌

1) Uldall P, Alving J, Gram L, Hogenhaven H. Vigabatrin in childhood epilepsy : 5-year follow-up study. Neuropediatrics 1995;26:253-6.
2) Lortie A, Chiron C, Mumford J, Dulac O. The potential for increased seizure frequency, relapse and appearance of new seizure types with vigabatrin. Neurology 1993;43(11 Suppl 5):24S-27S.
3) Appleton RE, Peters AC, Mumford JP, Shaw DE. Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. Eilepsia 1999;40:1627-33.
4) Hancock E, Osborne JP. Vigabatrin in the treatment of infantile spasms in tuberous sclerosis:a literature review. J Child Neurol 1999;14:71-4.
5) Gale K. Role of substantia nigra in GABA-mediated anticonvulsant actions. Adv Neurol 1986;44:343-64.
6) Eke T, Talbort JF, Lawden MC. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. BMJ 1997;314:180-1.
7) Lawden MC, Eke T, Degg C, Harding GF, Wild JM. Visual field defects associated with vigabatrin therapy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;67:716-22.
8) Wild JM, Martinez C, Reinshagen G, Harding GF. Characteristics of a unique visual field defect attributed to vigabatrin. Epilepsia 1999;40:1784-94.
9) Milder NR, Johnson MA, Paul SR, Girkin CA,

Perry JD, Endres M, et al. Visual dysfunction in patients receiving vigabatrin : clinical and electrophysiologic findings. Neurology 1999;53:2082-7.
10) Gabriele W, E. Boltshauser, B. Schmitt, Steffi S, Klara L. Visual field constriction is not limited to children treated with vigabatrin. Neuropediatrics 1999;30:130-2.
11) 엄근용, 김성민, 이병주, 송홍기, 권기한, 이병철 등. Vigabatrin에 의한 증후성 시야결손 1례. 대한신경과학회지 2000;18:232-4.
12) Nordmann JP, Baulac M, Van Egroo C. Concentric changes in the visual field associated with GABA-mimetic antiepileptic agents. J Fr Ophtalmol 1999;22:418-22.
13) Jung P, Doussard-Lefaucheux S. Visual field defect in a patient given sodium valporate then carbamazepine : possible effect of aminotransferase inhibition. Rev Neu-rol(Paris) 2002;158:477-9.
14) Jambaque I, Chiron C, Dumas C, Mumford J, Dulac O. Mental and behavioural outcome of infantile epilepsy treated by vigabatrin in tuberous sclerosis patients. Epilepsy Res 2000;38:151-60.
15) Sander JW, Hart YM, Trimble MR, Shorvon SD. Vigabatrin and psychosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991;54:435-9.
16) Mackenzie R, Klistorner A. Asymptomatic as well as symptomatic defects occur with vigabatrin. BMJ 1998;316:233.
17) 김준식, 이상락. Vigabatrin을 투여 받은 소아에서의 시야 결손. 대한소아신경학회지 2001;9:80-5.
18) Wong IC, Mawer GE, Sander JW. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. Reaction may be dose dependent. BMJ 1997;314:1693-4.
19) Versino M, Veggiotti P. Reversibility of vigabatrin-induced visual-field defect. Lancet 1999;354:486.
20) Paul. SR, Krauss. GL, Miller NR, Medura MT, Miller TA, Johnson MA. Visaul function is stable in patients who continue long-term vigabatrin therapy : implication for clinical decision making. Epilepsia 2001;42:525-30.
21) Vigabatrin Paediatric Advisory Group. Guideline for prescibing vigabatrin in children has been revised. BMJ 2000;320:1404-5.