

소아 간질 환자에서 항경련제 치료 후 간질파의 변화

부산대학교 의학전문대학원 소아과학교실

김문주·남상욱

= Abstract =

Change of interictal epileptiform discharges after antiepileptic drug treatment in childhood epilepsy

Mun Ju Kim, M.D. and Sang Ook Nam, M.D.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Pusan National University, Yangsan, Gyeongnam, Korea

Purpose: Electroencephalography (EEG) findings can play a critical role in a variety of decisions, including initiation and withdrawal of antiepileptic drugs (AEDs) therapy. Interictal epileptiform discharges (IEDs) are predictor of recurrent seizures. We investigated IEDs in EEG after AED therapy and related factors in epileptic children.

Methods: The subjects were 257 children [151 males and 106 females; age, 6.79 (3.40) years; duration of therapy, 2.48 (1.85) years] diagnosed with epilepsy at the Department of Pediatrics, Pusan National University Hospital between January 2001 and December 2007, who received AEDs for more than 6 months. EEG was performed at the intervals of 6-12 months. We divided patients into 4 groups according to IED detection before and after AEDs treatment. Related clinical factors, including gender, age at the start of treatment, seizure type, cause of seizure, AED frequency, seizure control, duration of AED therapy, and background activity were investigated in the 4 groups.

Results: Generalized epilepsy was relatively frequent in patients who did not show IEDs in last follow-up EEG. There were no clinically significant differences according to gender, age at the start of treatment, cause of seizure, AED frequency, seizure control, duration of AED medication, and background activity in the 4 groups ($P>0.05$).

Conclusion: IEDs changed after AED treatment in one-third of the patients. Generalized epilepsy is positive factor for negative IEDs in last follow-up EEG. (Korean J Pediatr 2010;53:560-564)

Key Words: Interictal epileptiform discharge, Antiepileptic drug, Epilepsy

서론

발작(seizure)은 비교적 흔한 신경학적 증상으로 전 인구의 10% 정도에서 발생하고, 간질(epilepsy)은 자발적으로 반복되는 발작을 주 증상으로 하는 신경학적 질환으로 전 인구의 3% 이상에서 발생하는 것으로 알려졌다^{1, 2)}. 전 세계적으로 약 5천만 명 정도의 간질 환자가 있고 새롭게 간질로 진단받는 환자의 1/4 이상이 소아이며 약 70%의 환자는 항경련제 복용으로 경련이 조절된다^{3, 4)}.

항경련제는 대뇌 신경세포의 여러 신경전달물질 수용체 또는 이온 채널과 상호작용하여 세포막 흥분성을 감소시켜 간질간기

경련파(간질파, interictal epileptiform discharge)의 발생을 억제시켜 임상적인 경련 조절 효과를 나타낸다⁵⁾. Gotman 등⁶⁾은 발작 후 수 시간에서 수일 동안엔 간질간기 경련파가 증가하나 항경련제 용량의 감소 후에는 간질간기 경련파의 증가가 없다고 보고하였다. 또한 Buchtal 등⁷⁾과 Kellaway 등⁸⁾은 phenobarbital과 primidone을 사용할 경우 경련이 잘 조절되는 환자에서 간질파가 감소하였다고 보고하였고, Pressler 등⁹⁾은 부분 발작 환자에서 lamotrigine 사용이 뇌파의 간질파 발생 빈도를 감소시킴으로써 간질파 발생을 억제하여 소아 간질 환자와 행동 장애 환자에서 행동 이상을 호전시킨다고 보고하였다.

이렇듯 개별적인 항경련제에 의한 간질파 변화 여부나 이에 영향을 미치는 인자에 대한 보고는 많으나, 소아에서 항경련제 치료 후 뇌파에서 간질파의 변화와 이에 영향을 미치는 인자에 대한 연구는 드문 실정이다.

따라서 저자들은 소아 간질 환자에서 항경련제 치료 후 뇌파의 간질파 변화의 양상을 분석하고, 항경련제 치료 전과 후의 간질파 변화에 영향을 미치는 인자를 규명하고자 이 연구를 시행하였다.

Received : 15 September 2009, Revised : 1 October 2009

Accepted : November 2009

Address for correspondence : Sang Ook Nam, M.D.

Children's Hospital, Beomeo-Ri, Mulgeum-Eup, Yangsan, Gyeongnam 626-770, Korea

Tel : +82.55-360-2180, Fax : +82.55-360-2181

E-mail : wearehan@yahoo.co.kr

대상 및 방법

1. 대상

2001년 1월부터 2007년 12월까지 부산대학교병원 소아청소년과에서 2회 이상의 간질성 발작을 보이고 뇌파 검사를 시행하여 처음으로 소아 간질로 진단받은 환자로, 최소 6개월 이상 항경련제 치료를 지속한 환자 중 6-12개월 간격으로 정기적인 뇌파 검사를 시행한 만 1세에서 18세까지의 257명을 대상으로 하였다. 대상 환자의 임상적 특징은 Table 1과 같다.

경련의 원인이 급성기 뇌 감염 질환, 열성 경련, 저혈당증, 전

Table 1. Characteristics of Patients (n=257)

Clinical characteristics	No. (%)
Gender	
Male	151 (58.0)
Female	106 (42.0)
Age at start of treatment (yr)	6.79±3.40*
Type of seizure	
Generalized	72 (28.0)
Partial	185 (72.0)
Etiology	
Idiopathic	184 (71.6)
Symptomatic	73 (28.4)
Number of AEDs	
Monotherapy	158 (61.5)
Polytherapy	99 (38.5)
Seizure control	
Control (+)	221 (86.0)
Control (-)	36 (14.0)
Background activity	
Normal	202 (78.6)
Abnormal	55 (21.4)
Duration of AED medication (yr)	2.48±1.85*

*Mean±SD

Abbreviations : No, number; AED, antiepileptic drug

해질 이상 등의 전신적 질환인 환자와 타병원에서 항경련제 치료 중에 내원한 환자, 뇌파 검사 당시 신생아, 만 1세 이하의 영아는 본 연구에서 제외하였다.

2. 방법

대상 환자 모두에서 항경련제 치료 전 경련의 빈도를 조사하고 뇌파 검사를 시행하여 배경파의 이상 유무 등을 살펴보고 이후 1-3개월 간격으로 외래 추적을 시행하여 방문시마다 경련의 빈도를 조사하였다. 약물 치료 전 뇌파 검사를 시행하고 약물 투여 후 6-12개월 간격으로 뇌파 검사를 시행하여 치료 전 뇌파와 최종 추적 시 뇌파의 간질파 발생 여부를 비교하였다. 간질파 변화의 양상에 따라서 4군으로 분류하였는데, 1군은 항경련제 치료 전과 후에 모두 간질파를 보인 군(110명), 2군은 치료 전 간질파가 있었으나 치료 후 간질파가 사라진 군(61명), 3군은 치료 전에 간질파가 없었으나 치료 후 간질파를 보인 군(20명), 4군은 치료 전과 후에 간질파가 모두 없던 군(66명)이었다(Fig. 1). 항경련제 치료 전후 간질파 유무에 따라 분류한 4군 간에 있어서 영향을 미치는 요인을 비교하였는데, 성별, 치료 시작 시 연령, 경련의 유형, 경련의 원인, 임상적인 경련 조절 여부, 약물 치료 기간 등의 임상적인 변수와 진단 시 검사한 뇌파의 배경파 이상 유무, 투여 약물 수 등을 비교분석 하였다. 경련의 형태는 임상양상과 뇌파 검사 소견을 기준으로 전신 발작과 부분 발작으로 나누었고 간질의 원인은 뇌자기공명영상 결과와 의무기록 조사를 토대로 하여 특발성 간질 환자군과 증후성 간질 환자군으로 분류하였다. 복용하는 항경련제의 종류와 상관없이 수에 따라 단일 요법을 시행한 경우와 복합 요법을 시행한 경우로 나누었고, 항경련제 치료 후에 경련이 완전히 조절되거나 경련의 횟수가 복용 전 횟수의 50% 이상 감소한 군을 경련 조절군으로, 나머지를 경련 비조절군으로 나누었다.

3. 통계

모든 자료의 값은 평균값±표준편차(SD)로 표시하였으며, 유의성 검정은 one-way analysis of variance와 chi-square test

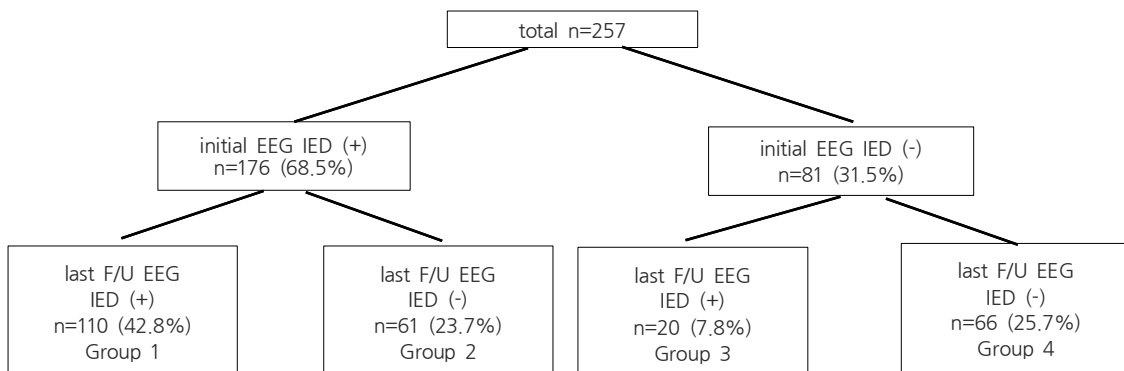


Fig. 1. Classification of subjects according to their IEDs in the initial EEG and last F/U EEG.

를 사용하였고 *P*값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 환자 분포

전체 대상 환아는 257명으로 남아는 151명, 여아는 106명이었다. 치료 시작 시 평균 연령은 6.79±3.40세였고, 평균 추적관찰기간은 복용 후 2.48±1.85년이였다.

2. 항경련제 치료 전후 간질파의 변화

항경련제 치료 전후 간질파에 변화가 없는 환아는 176명(68.5%), 간질파가 변한 환아는 81명(31.5%)이었다. 항경련제 치료 전후 모두 간질파를 보인 군(2군)은 110명(42.8%), 치료 전 간질파가 있었으나 치료 후 간질파가 사라진 군(2군)은 61명(23.7%), 치료 전에 간질파가 없었으나 치료 후에 간질파를 보인 군(3군)은 20명(7.8%), 치료 전후 간질파가 모두 없던 군(4군)은 66명(25.7%)이었다.

3. 각 군 간에 영향을 미치는 요인 분석

치료 시작 시 연령은 1군에서 6.96±3.10년, 2군에서 6.90±2.81년, 3군에서 5.08±2.85년, 4군에서 6.94±4.32년으로 각 군

간에 의미 있는 차이는 없었다. 약물 치료 기간은 1군에서 2.42±1.81년, 2군에서 3.06±1.80년, 3군에서 2.75±1.94년, 4군에서 1.95±1.81년으로, 치료 전에 간질파가 있었으나 치료 후 간질파가 소실된 2군에서 약물 치료 기간이 의미 있게 가장 길었다(*P*=0.007). 경련 형태에서 전신 발작을 보인 경우는 1군에서 18.2% (20/110례), 2군에서 31.1% (19/61례), 3군에서 20.0% (4/20례), 4군에서 43.9% (29/66례)로 최종 뇌파 검사에서 간질파가 없었던 2, 4군에서 전신 발작이 유의하게 많았다(*P*=0.002). 그 외 각 군에서 성별, 간질 원인, 사용한 항경련제의 개수, 발작 조절 여부, 진단 시 뇌파의 배경파 이상 유무에 의한 의미 있는 차이는 없었다(Table 2).

고 찰

간질간기 경련파는 간질 환자의 진단과 항경련제 효과의 평가에 중요한 척도가 된다. 세 연구¹⁰⁻¹²⁾에서 성인 간질 환자에서 진단 시 간질파 발생률은 29-55%이고, 다양한 간격을 두고 뇌파 검사를 반복해서 시행할 경우 간질파 발생률은 80-90%이며, 간질간기 경련파는 경련 재발을 예측하는 주요 인자라고 보고하였다.

일반적으로 항경련제는 간질파의 발생을 억제시키며¹³⁾, 이러한 간질파 억제 효과는 항경련 효과를 반영한다. 모든 항경련제는 뇌파의 배경파와 간질간기 경련파 발생에 영향을 주는데, 고

Table 2 Comparison of Clinical Features of Patients in 4 Groups

Clinical features	Group				P value
	1	2	3	4	
Age at initial treatment (yr)	6.96±3.10*	6.90±2.81*	5.08±2.85*	6.94±4.32*	0.135
Duration of AED medication (yr)	2.42±1.81*	3.06±1.80*	2.75±1.94*	1.95±1.81*	0.007
Type of seizure					
Generalized (n=72)	20 (18.2%)	19 (31.1%)	4 (20.0%)	29 (43.9%)	0.002
Partial (n=185)	90 (81.8%)	42 (68.9%)	16 (80.0%)	37 (56.1%)	
Etiology					
Idiopathic (n=184)	82 (74.5%)	49 (80.3%)	11 (55.0%)	42 (63.6%)	0.057
Symptomatic (n=73)	28 (25.5%)	12 (19.7%)	9 (45.0%)	24 (36.4%)	
Gender					
Male (n=151)	66 (60.0%)	37 (60.7%)	12 (60.0%)	36 (54.5%)	0.083
Female (n=106)	44 (40.0%)	24 (39.3%)	8 (40.0%)	30 (45.5%)	
Number of AEDs					
Monotherapy (n=158)	63 (57.3%)	45 (73.8%)	11 (55.0%)	39 (59.1%)	0.156
Polytherapy (n=99)	47 (42.7%)	16 (26.2%)	9 (45.0%)	27 (40.9%)	
Seizure control					
Control(+) (n=221)	90 (81.8%)	58 (95.1%)	17 (85.0%)	56 (84.8%)	0.119
Control(-) (n=36)	20 (18.2%)	3 (4.9%)	3 (15.0%)	10 (15.2%)	
Background activity					
Normal (n=202)	80 (72.7%)	49 (80.3%)	15 (75.0%)	58 (87.9%)	0.117
Abnormal (n=55)	30 (27.3%)	12 (19.7%)	5 (25.0%)	8 (12.1%)	

*Mean ±SD

Abbreviations : No, number; AED, antiepileptic drug

전적인 항경련제는 뇌파에서 서파 발생과 후두부 주요 리듬(dominant posterior rhythm)의 서행을 증가 시킨다¹⁴⁾. 간질 환자에서 이들 항경련제에 의한 간질과 발생과 배경파 변화에 대한 다양한 연구가 진행되어 왔다. Vigabatrin에 대한 여러 연구¹⁵⁻¹⁷⁾에서 vigabatrin 치료에 의한 배경파와 간질과 발생의 변화에 대해선 일치하는 결론이 없고, carbamazepine과 간질과 발생의 관계에 대해서도 여러 보고가 있으나, carbamazepine 사용 시 간질과가 오히려 증가하나 이는 경련 조절과는 상관관계가 없다는 보고¹⁸⁻²⁰⁾도 있었다. Brazil 등²¹⁾은 전신 발작 환자에서 valproic acid를 사용할 경우 간질과 발생을 감소시키나 부분 발작 환자에선 간질과 발생에 별 영향을 미치지 않는다고 하였고, phenytoin 또한 간질과 발생에 영향을 주지 않는다고 발표하였다. 또한 여러 연구들^{22, 23)}에 따르면 levetiracetam 단독 요법에 선 간질과 감소 효과가 없었으나, 다른 약제와 병행 요법으로 사용한 경우에는 간질과 감소 효과를 보였다. 항경련제 복용을 갑자기 중단한 경우 간질과 발생을 증가시킨다는 보고^{24, 25)}가 있었으나, 이후에 발표된 연구에서는 갑작스러운 항경련제 복용 중단이 간질과를 증가시키지는 않는다고 보고하였다²⁶⁾. 이렇듯 간질과 간기 경련과 발생에 대한 개별적인 항경련제들의 효과와 경련 조절 여부와의 상관관계에 대해 아직은 명확하게 일치된 결론이 없는 실정이다²¹⁾.

소발작(absence seizure) 이외의 발작에서 간질과간기 경련파의 발생 빈도와 경련 빈도와는 큰 상관관계가 없다는 보고^{14, 27)}가 있는데, 본 연구에서도 항경련제 치료 전후 간질과 발생과 경련 조절 여부와는 상관관계가 없었다.

뇌파의 배경파는 대뇌의 기능을 반영하는데, 고전적인 항경련제는 배경파의 서행을 유도하고 배경파의 변화는 인지 기능의 변화와 상관관계가 있다^{22, 28)}. 본 연구에서도 항경련제 치료 전 검사한 뇌파에서 배경파가 정상인 환자군과 비정상인 환자군으로 나누어 간질과 변화 여부에 대해 분석한 결과 두 군 사이에 의미 있는 차이는 없었다. 본 연구에서는 항경련제로 치료하는 소아 간질 환자의 1/3에서 간질과의 변화를 보였고, 최종 뇌파에서 간질과가 없는 군에서 전신 발작의 환자가 상대적으로 많았고 치료 기간이 길어질수록 뇌파에서 변화가 많은 것으로 나타났다. 또한 복용하는 항경련제의 종류를 고려하지 않고 복용하는 약물의 수와 치료 기간 등만 고려하여 연구를 시행하였는데, 각 항경련제의 간질과에 대한 영향이 다양하게 보고되고 있는 만큼, 약물의 종류를 고려한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

목적: 항경련제는 대뇌의 여러 신경전달물질의 합성과 분비, 대사과정에 영향을 미쳐 간질과의 발생을 변화시키고 임상적인 경련 조절 효과를 나타낸다. 저자들은 소아 간질 환자에서 항경련제 치료 후 뇌파의 간질과 변화와 이에 영향을 미치는 인자를 알아보고자 이 연구를 시행하였다.

방법: 2001년 1월부터 2007년 12월까지 부산대학교병원 소아청소년과에서 뇌파 검사를 시행한 후 소아 간질로 처음 진단받고 최소 6개월 이상 항경련제 치료를 지속한 환자 중 6-12개월 간격으로 정기적인 뇌파검사를 시행한 만 1세에서 15세까지의 257명(남아 151명, 여아 106명)의 환아를 대상으로 하였다. 항경련제의 투여 전과 최근의 뇌파를 기준으로 간질과 유무에 따라 네 군으로 나누어 성별, 진단 시 연령, 경련 형태, 간질 원인, 치료 기간, 사용한 항경련의 개수, 경련 조절 여부 등을 비교분석하였다.

결과: 대상 환자의 치료 시작 시 평균 연령은 6.79±3.40세였고, 평균 추적관찰기간은 2.48±1.85년이었다. 항경련제 치료 전후 간질과에 변화가 없는 환아는 176명(68.5%), 간질과가 변한 환아는 81명(31.5%)이었다. 항경련제 치료 전후 모두 간질과를 보인 군(1군)은 110명(42.8%), 치료 전 간질과가 있었으나 치료 후 간질과가 사라진 군(2군)은 61명(23.7%), 치료 전에 간질과가 없었으나 치료 후 간질과를 보인 군(3군)은 20명(7.8%), 치료 전후 간질과가 모두 없던 군(4군)은 66명(25.7%)이었다. 약물 치료 기간은 1군에서 2.42±1.81년, 2군에서 3.06±1.80년, 3군에서 2.75±1.94년, 4군에서 1.95±1.81년으로, 치료 전에 간질과가 있었으나 치료 후 간질과가 소실된 2군에서 약물 치료 기간이 의미 있게 가장 길었다($P=0.007$). 경련 형태에서 전신 발작을 보인 경우는 1군에서 18.2% (20/110례), 2군에서 31.1% (19/61례), 3군에서 20.0% (4/20례), 4군에서 43.9% (29/66례)로 최종 뇌파 검사에서 간질과가 없었던 2, 4군에서 전신 발작이 유의하게 많았다($P=0.002$). 그 외 각 군에서 성별, 간질 원인, 사용한 항경련제의 개수, 발작 조절 여부, 진단 시 뇌파에 배경파 이상 유무에 의미 있는 차이는 없었다.

결론: 간질과의 출현은 항경련제 치료 중 1/3의 환자에서 변화가 있었으며 최종 뇌파에서 간질과가 없는 군에서 전신 발작의 환자가 많았다.

References

- 1) Shneker BF, Fountain NB. *Epilepsy. Dis Mon* 2003;49:426-78.
- 2) Neubauer BA, GroB S, Hahn A. *Epilepsy in childhood and adolescence. Dtsch Arztebl Int* 2008;105:319-28.
- 3) Hauser WA, Hesdorffer DC. *Epilepsy: frequency, causes and consequences. New York: Demos publications, 1990:197-243.*
- 4) Camfield PR, Camfield CS. *Antiepileptic drug therapy: When is epilepsy truly intractable? Epilepsia* 1996;37 Suppl 1:S60-5.
- 5) Macdonald RL, Kelly KM. *Antiepileptic drug mechanisms of action. Epilepsia* 1995;36 Suppl 2:S2-12.
- 6) Gotman J, Koffler DJ. *Interictal spiking increases after seizures but does not after decrease in medication. Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989;72:7-15.
- 7) Buchtal F, Svensmark O, Simonsen H. *Relation of EEG and seizures to phenobarbital in serum. Arch Neurol* 1968;19:567-72.

- 8) Kellaway P, Frost JD, Hrachovy RA. Relationship between clinical state, ictal and interictal EEG discharges and serum drug levels. *Ann Neurol* 1978;4:197-202.
- 9) Pressler RM, Robinson RO, Wilson GA, Binnie CD. Treatment of interictal epileptiform discharges can improve behavior in children with behavioral problems and epilepsy. *J Pediatr* 2005;146:112-7.
- 10) Goodin DS, Aminoff MJ, Laxer KD. Detection of epileptiform activity by different noninvasive EEG methods in complex partial epilepsy. *Ann Neurol* 1990;27:330-4.
- 11) Marsan CA, Zivin LS. Factors related to the occurrence of typical paroxysmal abnormalities in the EEG records of epileptic patients. *Epilepsia* 1970;11:361-81.
- 12) Salinsky M, Kanter R, Dasheiff RM. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. *Epilepsia* 1987;28:331-4.
- 13) Van Wieringen A, Binnie CD, De Boer PT, Van Emde Boas W, Overweg J, De Vries J. Electroencephalographic findings in antiepileptic drug trials: a review and report of 6 studies. *Epilepsy Res* 1987;1:3-15.
- 14) Duncan JS. Antiepileptic drugs and the electroencephalogram. *Epilepsia* 1987;28:259-66.
- 15) Ben-Menachem E, Treiman DM. Effects of gamma-vinyl GABA on interictal spikes and sharp waves in patients with intractable complex partial seizures. *Epilepsia* 1989;30:79-83.
- 16) Marciani MG, Stanzione P, Maschio M, Spanedda F, Bassetti MA, Mattia D, et al. EEG changes induced by vigabatrin monotherapy in focal epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1997;95:115-20.
- 17) Hammond EJ, Wilder BJ. Effects of gamma-vinyl-GABA on the human electroencephalogram. *Neuropharmacology* 1985;24:975-84.
- 18) Jongmans JWM. Report of the antiepileptic action of tegrretol. *Epilepsia* 1964;5:74-82.
- 19) Sachdeo R, Chokroverty S. Increasing epileptiform activities in EEG in presence of decreasing clinical seizures after carbamazepine. *Epilepsia* 1985;26:522-27.
- 20) Wilkus RJ, Dodrill CB, Troupin AS. Carbamazepine and the electroencephalogram of epileptics: a double-blind study in comparison to phenytoin. *Epilepsia* 1978;19:283-91.
- 21) Brazil CW, Pedley TA. General principles. Neurophysiological effects of antiepileptic drugs. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, editors. *Antiepileptic drugs*. 5th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:23-35.
- 22) Veauthier J, Haettig H, Meencke HJ. Impact of levetiracetam add-on therapy on different EEG occipital frequencies in epileptic patients. *Seizure* 2009;18:392-5.
- 23) Pro S, Vicenzini E, Pulitano P, Li Voti P, Zarabla A, Randi F, et al. Effects of levetiracetam on generalized discharges monitored with ambulatory EEG in epileptic patients. *Seizure* 2009;18:133-8.
- 24) Ludwig BI, Ajmone-Marsan C. EEG changes after withdrawal of medication in epileptic patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975;39:173-81.
- 25) Marossero F, Cabrini GP, Sironi VA. Correlations of anti-convulsant plasma levels with depth EEG recordings in epileptic patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1977;43:527-33.
- 26) Gotman J, Marciani MG. Electroencephalographic spiking activity, drug levels and seizure occurrence in epileptic patients. *Ann Neurol* 1985;17:597-603.
- 27) Binnie CD. EEG and blood levels of antiepileptic drugs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1982;36:504-12.
- 28) Binnie CD, Marston D. Cognitive correlates of interictal discharges. *Epilepsia* 1992;33 Suppl 6:S11-7.