결신 발작에서 이차 약제로서 Valproate와 Lamotrigine의 치료 효과

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

빈중현·박선영·한지윤·엄태훈·김성준·김영훈·이인구·정승연

Outcomes of the Monoconversion to Valproate or Lamotrigine for Absence Seizures

Purpose: Ethosuximide (ESX) is currently not available due to various reasons in Korea. The aim of this study is to compare the efficacy of valproate (VPA) and lamotrigine (LTG) when ESX monotherapy was replaced by VPA or LTG.

Methods: A retrospective study was done for a total of 34 patients treated with ESX in 5 different hospitals affiliated with Catholic University of Korea from January, 2010 to December, 2012. They all were initially treated with ESX, but later switched to VPA or LTG. The subjects were selected based on clinical symptoms and electroencephalography findings.

Results: Among 34 patients, VPA was prescribed to 17 patients (50.0%) and LTG to 17 patients (50.0%). Twenty patients (58.8%) achieved the seizure freedom after 3 months of the treatments, 13 patients (76.5%) by VPA and 7 (41.2%) by LTG respectively. Four patients (23.5%) with VPA and 10 (58.8%) with LTG were replaced by other anticonvulsants due to ineffectiveness and/or side effects of medication. When we compare the efficacy of seizure reduction between VPA and LTG after 3 month period of the treatment, the efficacy of VPA was better than that of LTG ($P=0.04$).

Conclusion: The results of this study suggest that the VPA is a better alternative anticonvulsant than LTG for the patients with absence epilepsy who are unable to continue ESX.

Key Words: Epilepsy, Absence, Ethosuximide, Child

Joong Hyun Bin, MD, Sun Young Park, MD, Ji Yoon Han, MD, Tae Hoon Eom, MD, Seong Joon Kim, MD, Young Hoon Kim, MD, In Goo Lee, MD, Seung Yun Chung, MD

Department of Pediatrics, College of Medicine, Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Submitted: 14 May, 2014

Revised: 27 June, 2014

Accepted: 28 June, 2014

Correspondence to Seung Yun Chung, MD
Department of Pediatrics, Catholic University Hospital,
Catholic University of College of Medicine, 222 Banpo-
Daero, Seocho-Gu, Seoul 137-701 Korea
Tel: +32-280-5879, Fax: +32-280-6390
E-mail: sycped@catholic.ac.kr

서론

소아청소년기 결신 발작은 소아에서 흔히 볼 수 있는 발작 증상으로, 특히 소아기 결신 발작(childhood absence epilepsy, CAE)은 가장 흔한 소아기 뇌전증 증후군(pediatric epilepsy syndrome)이다^{1,2)}. 결신 발작을 구분해 보면 일반적인 CAE와 청소년기 결신 발작(juvenile absence epilepsy, JAE)이 있고 그 외 청소년기 근간대 발작(juvenile myoclonic epilepsy), 근간대 결신 발작(myoclonic absence epilepsy)이 있다³⁾.

결신 발작의 일차 단독 치료제로 ethosuximide (ESX)와 valproate (VPA), 그리고 lamotrigine (LTG)이 사용되고 있으며 이에 대한 비교는 보고되고 있으나⁴⁻⁶⁾ 소아청소년

년기 결신 발작 환자에서 ESX 일차 단독 치료제 이후 이차 단독 치료제에 대한 비교는 알려져 있지 않고 있다. 2010년 국내에서 경제적인 이유로 ESX 생산 판매가 되지 않았고⁷⁾ 이로 인해 ESX로 치료하고 잘 조절되고 있던 소아청소년기 결신 발작 환자에게 부득이하게 이차 치료제를 사용하게 되었다.

이에 본 연구에서 일차 치료제로 ESX로 치료하고 잘 조절되고 있던 소아청소년기 결신 발작 환자의 이차 치료제에 대한 치료 효과를 비교하고자 하였다.

대상 및 방법

2010년 1월부터 2012년 12월까지 가톨릭대학교 서울성모병원, 인천성모병원, 부천성모병원, 의정부성모병원, 성빈센트병원 소아청소년과를 통해 소아청소년기 결신 발작으로 진단 받고 일차 치료제로 ESX를 사용하였다가 ESX 사용 중단으로 이차 치료제인 VPA와 LTG로 대체한 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 소아청소년기 결신 발작의 임상양상과 특징적인 뇌파 소견을 기준으로 선정하였고 진단 당시 정상적인 발달을 하고 있고 다른 뇌전증의 과거력 및 증상이 없으며, 뇌 영상검사서 이상 소견이 없는 환자를 연구 대상으로 하였다.

명목 변수에 대해서는 교차분석(카이제곱)을 이용하여 분석하였다. 통계분석은 IBM SPSS statistics 20을 사용하였으며 P 값은 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결과

총 34명의 환자에서 여자가 24명(70.6%), 남자가 10명(29.4%)으로 여자가 더 많았다. 진단 당시 평균 연령은 8.5세이고, CAE가 27명(79.4%), JAE가 7명(20.6%)이었다(Table 1). 이차 선택제로 치료제를 변경하기 전까지 ESX 치료 기간은 2-18개월이었고 평균 치료 기간은 10.0개월이었다(Table 2). 총 34명의 환자 중 이차 치료제로 VPA 치료를 한 환자는 17명(50.0%), LTG로 치료한 환자는 17명(50.0%)였다. VPA를 이차 치료제로 선택한 환자 17명 중 치료 시작 3개월 동안 발작이 완전히 조절된 환자는 13명(76.5%)이었고, 4명(23.5%)은 다시 삼차 치료제로 LTG 치료를 하여 1명(5.9%)이 발작이 완전히 조절되었고 3명(17.4%)은 VPA와 LTG 병용 치료로 발작이 조절되었다. 이차 치료제로 LTG 치료를 한 17명 중 치료 시작 3개월 동안 발작이 완전히 조절된 환자는 7명(41.2%)이었고, 나머지 10명(58.8%)은 다시 삼차 치료제로 VPA 치료를 하여 6명(35.3%)이 발작이 완전히 조절되고 4명(23.5%)은 VPA와 LTG 병용 치료로 발작이 완전히 조절되었다. 이차 치료제로 VPA와 LTG를 사용하여 3개월 동안 발작이 완전히 조절되는 치료 효과를 비교하였을 때 VPA가 LTG에 비해 더 좋은 결과를 보였다($P=0.04$).

고찰

결신 발작의 치료제로 ESX와 VPA가 이전부터 오랜 기간 사용되어 왔고 치료 효과 또한 우수하였으나 부작용으로 치료를 지속할 수 없을 경우 이차 치료제로 LTG 등이 사용되었다⁷⁻⁹⁾. Lee 등⁷⁾의 연구를 보면 일차 치료제로 LTG를 사용하였을 때 소아청소년기 결신 발작에 대한 치료에도 효과적일 뿐 아니라 부작용이 적어 안전하게 치료할 수 있다고 하였다.

이차 선택제로 치료제를 변경하기 전에 ESX로 치료 했던 기간은 VPA 치료군과 LTG 치료군 사이에 유의한 차이가 없었다. CAE와 JAE로 구분하였을 때 JAE에서는 VPA 치료군과 LTG 치료군 사이에 유의한 차이가 없었으나 CAE에서는 VPA 치료군과 LTG 치료군 사이 치료 효과에서 유의한 차이가 있었다($P=0.04$).

이차 치료제로 VPA를 사용한 환자에서 1명은 발작이 비교적 잘 조절되었으나 체중 증가가 심각하여 VPA 치료를 유지할 수 없었다. 이에 비해 이차 치료제로 LTG를 사용한 환자에서 발진 등의 부작용이 나타났지만 치료를 중단할 만큼의 부작용은 나타나지 않았다.

이차 치료제로 조절이 안 되고 삼차 치료제로도 조절이 안 되는 경우 VPA와 LTG 병용 치료로¹⁰⁾ 발작을 완전히 조절할 수 있었는데 VPA와 LTG 병용 치료에 대한 연구도 추후에 필요할 것으로 생각된다.

전향적인 연구가 아니어서 진단을 제외한 치료제 변경 시기, 치료제 선택 등이 각 병원마다 차이가 있었고 환자수가 많지 않은 제한점이 있었다.

발작이 잘 조절되지 않거나 부작용이 심해서 뇌전증 치료제를 변경하게 되는데 2010년 국내에서 ESX 생산과 판매가 되지 않는 외부적인 요인으로 치료제를 부득이 변경하게 되는 특이한 상황이 생겼다. 그로부터 2-3년이 지나 다시 ESX 생산과 판매가 되었지만 이전에 비해 사용이 제한된 상태이다.

국내에 국한된 특수한 상황에서 소아청소년기 결신 발작의 이차 치료제에 대한 비교를 하게 되었고, ESX로 치료하고 잘 조절되었던 소아청소년기 결신 발작 환자에서 ESX를 사용할 수 없을 때 이차 치료제로 VPA가 LTG에 비해 효과적임을 알 수 있었다.

Table 1. Childhood Absence Epilepsy and Juvenile Absence Epilepsy

Second choice of medication and result	CAE (n)	JAE (n)
Valproate, Seizure free	11	2
Valproate, Treatment fail	3	1
Lamotrigine, Seizure free	5	2
Lamotrigine, Treatment fail	8	2

n, number of patients; CAE, childhood absence epilepsy; JAE, juvenile absence epilepsy

Table 2. Duration of Ethosuximide Treatment

Second choice of medication and result	Duration (month)
Valproate, Seizure free	10.1
Valproate, Treatment fail	9.0
Lamotrigine, Seizure free	9.9
Lamotrigine, Treatment fail	10.3

요약

목적: ESX로 치료하고 잘 조절되고 있던 소아청소년기 결신 발작 환자에서 ESX 치료가 중단되어 VPA와 LTG로 대체하였을 때 치료 효과를 비교하고자 하였다.

방법: 2010년 1월부터 2012년 12월까지 가톨릭대학교 서울성모병원, 인천성모병원, 부천성모병원, 의정부성모병원, 성빈센트병원 소아청소년과를 통해 소아청소년기 결신 발작으로 진단 받고 일차 치료제로 ESX를 사용하였다가 ESX 사용 중단으로 이차 치료제인 VPA와 LTG로 대체한 34명의 환자를 대상으로 하였다. 소아청소년기 결신 발작의 임상양상과 특징적인 뇌파 소견을 기준으로 선정하였고 치료 약제 변경에 따른 발작 감소율과 약제에 대한 부작용 등을 후향적으로 조사하였다.

결과: 전체 34명의 환자 중 17명(50.0%)이 이차 치료제로 VPA를, 17명(50.0%)이 LTG를 사용하였다. 이차 치료제로 치료 시작 후 3개월 동안 발작이 완전히 조절된 환자는 전체 20명(58.8%)이었고, 이 중 VPA로 치료 받은 환자는 13명(76.5%), LTG로 치료 받은 환자는 7명(41.2%)이었다. 이차 치료제를 사용하였으나 발작이 잘 조절되지 않거나 부작용에 의해 다른 약으로 대체한 경우는 이차 치료제로 VPA 치료한 환자는 4명(23.5%), LTG로 치료한 환자는 10명(58.8%)이었다. 이차 치료제로 VPA와 LTG를 사용하여 3개월 동안 발작이 완전히 조절되는 치료 효과를 비교하였을 때 VPA가 LTG에 비해 더 좋은 결과를 보였다($P=0.04$).

결론: ESX로 치료하고 잘 조절되고 있던 소아청소년기 결신 발작 환자에서 부득이한 이유로 ESX를 사용할 수 없을 때 이차 치료제로 VPA 사용이 추천된다.

Reference

- 1) Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Becker-man B. How well can epilepsy syndromes be identified at diagnosis? A reassessment 2 years after initial diagnosis. *Epilepsia* 2000;41:1269-75.
- 2) Jallon P, Loiseau P, Loiseau J. Newly diagnosed unprovoked epileptic seizures: presentation at diagnosis in CAROLE study. *Epilepsia* 2001;42:464-75.
- 3) Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
- 4) Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia* 2013;54:141-55.
- 5) Hwang H, Kim H, Kim SH, Kim SH, Lim BC, Chae JH, et al. Long-term effectiveness of ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *Brain Dev* 2012;34:344-8.
- 6) Posner EB, Mohamed K, Marson AG. A systematic review of treatment of typical absence seizures in children and adolescents with ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine. *Seizure* 2005;14:117-22.
- 7) Lee JY, Yum MS, Kim EH, Lee EH, Ko TS. Lamotrigine as a first-line monotherapy in children with absence seizures. *J Korean Child Neurol Soc* 2011;19:142-9.
- 8) Penovich PE, Willmore LJ. Use of a new antiepileptic drug or an old one as first drug for treatment of absence epilepsy. *Epilepsia* 2009;50 Suppl 8:37-41.
- 9) Coppola G, Auricchio G, Federico R, Carotenuto M, Pascotto A. Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizures: an open-label, randomized, parallel-group study. *Epilepsia* 2004;45:1049-53.
- 10) Thomé-Souza S, Freitas A, Fiore LA, Valente KD. Lamotrigine and valproate: efficacy of co-administration in a pediatric population. *Pediatr Neurol* 2003;28:360-4.
- 1) Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Becker-