소아기 발병 난치성 뇌전증 환자에서 Rufinamide의 효용성과 안전성

울산대학교 서울아산병원 소아청소년과
안현지·염미선·김민지·예혜련·고태성

Rufinamide in Patients with Childhood Onset Intractable Epilepsy

Purpose: This study is aimed to evaluate the effectiveness and tolerability of rufinamide as add-on therapy in patients with intractable epilepsies.

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of 70 patients treated with rufinamide in Asan Medical Center, children's hospital. Two cases with incomplete medical records were excluded and total sixty-eight cases were enrolled. Rufinamide was added on the existing antiepileptic drugs and the total seizure frequency at pre-medication, 3 months and 12 months were examined.

Results: The mean age of 68 patients (43 male) was 10.5 yrs (range, 1-24 yrs). At 3 months after rufinamide initiation, 5 patients achieved freedom from seizures and 28 (41.2%) achieved a $\geq 50\%$ seizure reduction. At 12 months, 7 patients achieved seizure freedom and 29 (42.6%) achieved $\geq 50\%$ seizure reduction. The retention rate was hold up to 75.0% at 3 months and 66.2% at 12 months of study. Total 29 patients reported adverse events in order of seizure aggravation, somnolence, insomnia, common cold, nausea and vomiting.

Conclusion: In this study, rufinamide is effective and tolerable in patients with other intractable epilepsy of childhood onset as well as the patients with LGS. Further research is required to define the efficacy of rufinamide in intractable epilepsy other than LGS.

Key Words: Rufinamide, Intractable epilepsy, Pediatric, Effectiveness, Tolerability

Hyunji Ahn, MD, Mi-Sun Yum, MD, PhD, Hye-Ryun Yeh, MD, Min-Jee Kim, MD, Tae-sung Ko, MD, PhD

Department of Pediatrics, Asan Medical Center
Children's Hospital, Seoul, Korea

This study was orally presented at the Autumn 2016 Meeting of Korean Pediatric Society.

Submitted: 28 February, 2017

Revised: 1 March, 2017

Accepted: 11 April, 2017

Correspondence to Tae-Sung Ko, MD, PhD
Department of Pediatrics, Asan Medical Center
Children's Hospital, University of Ulsan College of
Medicine, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul,
05505, Korea
Tel: +82-2-3010-3390, Fax: +82-2-473-3725
E-mail: tsko@amc.seoul.kr

서론

소아기 발병 뇌전증은 매년 약 1,000명 당 45명에서 발생하는 흔한 신경 질환으로 적절한 항경련제를 사용했을 때 대부분 약물로 발작이 조절 되지만 약 20-30%에서는 약물에 대한 저항성을 보인다¹⁾. 발작의 완전 관해를 위해 적절한 항경련제를 2 종류 이상 사용했음에도 불구하고 관해가 되지 않는 경우 약물 내성 뇌전증(pharmacoresistant epilepsy)²⁾ 혹은 난치성 뇌전증(medical intractable epilepsy)이라 한다¹⁾. 이러한 난치성 뇌전증에서는 지적 장애나 갑작스러운 사망(sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP)의 위험이 증가한다³⁾.

Rufinamide([1-(2,6-difluoro-phenyl)metnyl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide])는 트리아졸 계열의 약물로써 현재 상용되고 있는 항경련제와 구조적인 차이가 있는 약물이다. 불활성화 상태의 나트륨 채널의 회복을 지연시키고 반복적인 나트륨-

의존성 활동 전위의 발생을 제한하는 것으로 확인되었다^{4,5)}. Rufinamide는 경구로 복용가능하고, 복용량의 최대 85%까지 흡수가 되며 단백질 결합률이 낮기 때문에 음식물 섭취가 약물의 최고 혈장농도에 영향을 미치지 않는다는 장점이 있다⁶⁾. 또한 실험용 쥐를 대상으로 한 연구에서 phenytoin, phenobarbital, ethosuximide보다 운동 협응에 대한 안정성이 더 높으며⁷⁾ 인간을 대상으로 한 연구에서도 인지능력에 대한 부작용이 적은 것으로 확인되었다⁸⁾.

Rufinamide는 초기 연구에서 레녹스-가스토 증후군과 관련된 진전발작, 특히 강직-무긴장 발작(tonic-atonic seizure)에 효과적이고 안정성이 있다고 확인되었다⁹⁾. 레녹스-가스토 증후군(Lennox-Gastaut syndrome)은 희귀 난치성 뇌전증으로¹⁰⁾ 1989년 International League Against Epilepsy (ILAE)의 정의에 의하면¹¹⁾ 여러 종류의 발작 병력과 함께 특징적인 뇌파소견과 정신지체가 동반될 때 진단 가능하다¹²⁾. 레녹스-가스토 증후군에 대한 치료로 많은 연구가 진행되었으나, 아직까지 최적의 치료는 확립되지 않았다¹³⁾. 이에 대해 rufinamide는 2004년 미국에서 레녹스-가스토 증후군에 대한 보조요법으로 희귀의약품으로 인정받았고, 2009년 1월에 미국 FDA로부터 4세 이상의 소아와 성인의 레녹스-가스토 증후군에 대한 보조요법으로 승인을 받았으며^{14,15)}, 국내에서도 2009년도에 승인을 받아 2010년부터 사용되고 있다. 그러나 다수의 연구들에서 rufinamide가 레녹스-가스토 증후군 이외의 부분발작(partial seizure) 혹은 다른 형태의 난치성 뇌전증(refractory epilepsy)에서도 효과적이라고 증명하고 있다¹⁶⁻¹⁹⁾.

하지만 소아기에 발병한 난치성 뇌전증 환자에서의 rufinamide 사용에 대한 연구는 많지 않다²⁰⁻²³⁾. 따라서 본 연구에서는 단일 기관에서 레녹스-가스토 증후군을 포함하여 난치성 뇌전증 환자들에게 항경련제의 보조요법으로 rufinamide를 사용했을 때의 효용성과 안전성을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 및 방법

본 연구는 서울아산병원의 원내 임상연구 심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받았다. 2010년 1월부터 2015년 8월까지 서울아산병원 어린이병원에서 난치성 뇌전증으로 rufinamide를 처방받은 70명의 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 15세 이하의 소아기에 뇌전증으로 진단되어 임상적 발작 증상이 있으면서 진단 후 2개월 이상 2가지 이상의 항경련제를 투약하였음에도 발작이 조절되지 않았던 경우를 대상으로 하였다.

의무기록을 후향적으로 분석하여 성별, 발작 시작 나이, 영아 연속의 과거력, 발작의 형태 및 종류, 쓰러짐 발작(drop attack)의 유무, 기저 질환, 수술력, 이전에 사용하였던 항경련제의 개수와 종류, 투여 시작 나이, 투여 시작 전 발작 기간, 투여 전 뇌파 소견, rufinamide 투여 전과 투여 3개월, 12개월 후의 발작 빈도, 초기 투여 용량, 최종 투여 용량, 부작용을 확인하였다.

Rufinamide 용량은 4세 미만, 30 kg 미만의 환자에서는 초기에 10 mg/kg/day로 투약을 시작하여, 1주 간격으로 10 mg/kg씩 증량하

여 45 mg/kg/day까지 도달하도록 하였고, 4세 이상이거나 30 kg 이상의 환자에서는 400-800mg/kg로 투약을 시작하여 2일에 한번씩 400-800 mg/day으로 증량하여 최대용량인 3,200 mg/day까지 도달하도록 하였다. 다만 약물을 투여하면서 부작용의 발생 등 약물 사용에 대한 안전이 우려되는 경우에는 용량을 감량하도록 하였고, rufinamide를 투여하는 동안 다른 약물의 추가, 증량, 중단 여부는 고려하지 않았다.

레녹스-가스토 증후군의 진단은 International League Against Epilepsy (ILAE) 증후군 분류에 따랐다¹²⁾. 강직 발작(tonic seizure), 무긴장 발작(atonic seizure), 비정형 결신발작(atypical absences) 등의 다중 발작 형태의 병력과 함께 rufinamide 투여 시점에 시행한 뇌파 검사에서 전반 느린 극서파(Generalized slow spike and slow wave, GSSW)나 전반 돌발 속파(Generalized paroxysmal fast activities, GPFA)가 있고, 정신지체가 동반된 것으로 정의하였다¹²⁾.

발작의 빈도는 rufinamide 투여 전 4주 간의 발작 횟수와 투약 시작 시점으로부터 3개월, 12개월 후의 발작 횟수를 비교하여 평가하였고, 투약 3개월째에 50% 이상의 발작 빈도 감소를 보인 환자들을 반응군으로, 50% 미만의 발작 빈도 감소를 보인 군을 비반응군으로 분류하였다. 투약 3개월에 비반응군이었던 환자들의 대부분이 다른 약물을 변경하거나 추가하여 12개월째 투약 효과를 평가하는 것은 의미가 없다고 판단하여 투약 12개월째는 반응군과 비반응군으로 분류하지 않았다. 성별, 약물 투여시의 나이, 영아 연속의 병력, 레녹스-가스토 증후군 진단 유무, 쓰러짐 발작의 유무, 병용 항경련제의 개수와 종류, rufinamide의 용량, 부작용 유무에 대해 두 군 간의 차이를 비교하였다.

2. 통계

통계분석으로는 교차분석(Pearson 카이제곱 혹은 Fisher 정확 검정)을 이용하였고, SPSS for Windows version 20.0을 사용하였다. *P* 값은 0.05 미만인 경우 통계적 유의성이 있는 것으로 판단하였다. 그리고 약물 유지율을 측정하기 위해 Kaplan-Meier 분석을 이용하였다.

Fig. 1. Rufinamide was prescribed in 70 patients. Two patients were excluded due to incomplete clinical data. Responder was defined as the patient who had $\geq 50\%$ reduction of seizure frequency.

Table 1. Clinical Characteristics and Demographics of the Subjects

Variables	Total (n=68)
Gender, n (%)	
Male	43 (63.2)
Female	25 (36.8)
Age at seizure onset, mean±SD (range), yr	3.0±3.3 (0.1-15)
History of infantile spasm, n (%)	7 (10.3)
Etiologies of epilepsy, n (%)	
Presumed genetic or unknown	39 (57.4)
Structural-metabolic	29 (42.6)
Malformations of cortical development	13
Tuberous sclerosis	4
Perinatal hypoxia	3
Post-infectious	2
Ischemic insult	4
Gaucher disease	1
Brain tumor	1
Brain hemorrhage	1
LGS, n (%)	32 (47.1)
Drop attack, n (%) (total LGS n=32, non-LGS n=36)	42 (61.8)
Drop attack in LGS	20 (29.4)
Drop attack in non-LGS	22 (32.4)
Type of predominant seizures, n (%)	
Focal only	1 (1.5)
Generalized only	25 (36.8)
with drop attack	15 (22.1)
without drop attack	10 (14.7)
Mixed	42 (61.8)
with drop attack	27 (39.7)
without drop attack	15 (22.1)
Prior VNS insertion, n (%)	8 (11.8)
Prior epilepsy surgery, n (%)	25 (36.8)
Callosotomy	23 (33.8)
Gamma-knife surgery	2 (2.9)
Age at the start of rufinamide, mean±SD (range), yr	10.5±5.9 (1-24)
Duration of Seizure before treatment, mean±SD (range), yr	7.6±5.3 (0.2-18)
AED at baseline, n (%)	
1 or 2 AEDs	15 (22.1)
3 AEDs	30 (44.1)
4 AEDs	17 (25)
5 AEDs	6 (8.8)
Concomitant AED, n (%)	
Clobazam	48 (70.1)
Topiramate	34 (50.0)
Valproic acid	34 (50.0)
Lamotrigine	30 (44.1)
Levetiracetam	28 (41.2)
Zonisamide	23 (33.8)
Vigabatrin	7 (10.3)
Oxcarbazepine Carbamazepine/Clonazepam/Phenobarbital	5/2/1/1 (7.4/2.9/1.5/1.5)
yr, year(s); LGS, Lennox-Gastaut syndrome; VNS, vagus nerve stimulation; AED, antiepileptic drug.	

결과

1. 성별과 나이

총 70명의 환자들 중에 의무기록이 불완전한 2명의 환자를 제외한 68명의 환자의 임상 데이터를 분석하였다(Fig. 1). 총 68명의 환자들 중 남아가 43명(63.2%)으로 많았고, 발작 시작의 평균 나이는 3.0±3.3(범위: 0.1-15)세였으며 rufinamide를 처음으로 처방 받은 나이는 평균 10.5±5.9세이고 1세와 24세 사이로 분포하였다. 투여 전 평균 발작 기간은 7.6±5.3년(범위: 0.2-18) 이었다(Table 1).

2. 환자군의 발작 원인, 양상 및 진단

영아 연속적 과거력이 7명(10.3%)에서 있었다. 발작의 원인으로는 유전적인 것으로 사료되거나 밝혀지지 않은 환자가 39명(57.4%)였고, 그 외 구조적 이상이나 대사장애가 원인인 환자가 29명(42.6%)이었다. 본 연구에서 정의한 레녹스-가스트 증후군의 진단기준에 해당하는 환자는 32명(47.1%)이었고, 주 발작 형태로 쓰러짐 발작을 포함한 환자는 42명(61.8%)였다. 발작의 형태와 종류로는 부분발작(focal seizure)만 있는 환자가 1명(1.5%), 전신발작(generalized seizure)만 있는 환자가 25명(36.8%), 혼합발작형태가 42명(61.8%)였다. 미주신경자극기 삽입 과거력은 8명(11.8%), 뇌전증 수술의 과거력은 25명(36.8%)에서 확인되었다. 병용한 항경련제는 3개의 약제를 사용한 환자가 30명(44.1%)으로 가장 많았고, 빈도순으로 clobazam, topiramate, valproic acid, lamotrigine 등이었다.

3. Rufinamide의 발작 감소 효과

Rufinamide 투여 3개월 후 발작 빈도가 50% 이상 감소한 반응군은 총 28명(41.2%)이었고, 이 중 5명(7.4%)은 발작 완전 관해에 도달하였다. 투여 12개월 후에는 29명(42.6%)이 발작 빈도가 50% 이상 감소한 반응군이었고, 이 중 7명(10.3%)이 발작 완전 관해에 도달하

Fig. 2. Sixty-eight patients with childhood-onset intractable epilepsy treated with rufinamide demonstrated responder rate in 41.2% and 42.6% after three, twelve months respectively. Five patients experienced seizure free at 3 months and 7 patients at 12 months.

었다(Fig. 2).

투약 3개월 쯤의 반응군과 비반응군을 비교했을 때, 성별, 약물 투약시의 나이, 영아 연속적 병력, 병용 항경련제, rufinamide의 용량, 부작용, 발작의 형태 및 종류, 레녹스-가스토 증후군의 유무에는 두 그룹간에 유의미한 차이가 없었다(Table 2). 다만 쓰러짐 발작의 비율이 반응군보다 비반응군에서 높은 것으로 확인되었다(42.9% vs 75.0%, $P=0.007$ at 3 months). 레녹스-가스토 증후군과 기타 난치성 뇌전증 환자를 비교했을 때 두 군 사이에 반응도의 차이는 없었다(43.8% vs 38.9%, $P=0.684$ at 3 months, 54.2% vs 64%, $P=0.48$ at

12 months).

Rufinamide 복용 12개월이 되었을 때 발작 완전 관해를 유지하였던 환자들은 총 7명이었다. 이들의 발작 원인으로는 2명이 대뇌피질 발달 기형이었고 나머지는 이유가 확인되지 않은 환자들이었다. 투여 시작 시의 나이는 1세부터 19세까지 다양했다. 약물 투여 시점에서의 뇌파 검사에서는 2명이 전반 느린 극서파와 전반 돌발 속파를 보여 레녹스-가스토 증후군으로 확인되었으나 나머지 5명은 그 이외의 뇌파 소견을 보여 기타 난치성 뇌전증으로 분류되었다. 발작의 종류로는 부분발작 1명, 전신 발작 3명, 혼합 발작 형태가 3명이었으며 뇌전증 수술을 받았던 환자는 1명이 있었다(Table 3).

Table 2. Comparison of Clinical Characteristics between Responders and Non-responders at 3 Months

	Responder (n=28, 41.2%)	Non-responder (n=40, 58.9%)	P-value
Male, n (%)	16 (57.1)	27 (67.5)	0.383
Age at the start of rufinamide			
Mean±SD, yr	11.0±6.0	10.2±5.8	0.588
History of infantile spasm, n (%)	2 (7.1)	5 (12.5)	0.474
Type of predominant seizure, n (%)			
Focal	0 (0.0)	1 (2.5)	0.399
Generalized	9 (32.1)	16 (40.0)	0.508
Mixed	19 (67.9)	23 (57.5)	0.387
Drop attacks, n (%)	12 (42.9)	30 (75)	0.007
LGS, n (%)	14 (50)	18 (45)	0.684
No. of concomitant AEDs, mean±SD	3.3±1.1	3.1±0.9	0.480
Maintenance dose of rufinamide			
Mean±SD, mg/kg/day	35.4±19.9	32.6±16.6	0.540
Adverse events, n (%)	9 (32.1)	20 (50.0)	0.143

yr, year(s); LGS, Lennox-Gastaut syndrome; AED, antiepileptic drug.

Fig. 3. Retention rate during the twelve-month observation period: the retention rate was 75.0% at 3months, 72.1% at 6months, and 66.2% at twelve months. Modulation by a novel triazole compound attenuates epileptic seizure in rodents.

4. Rufinamide의 약물 유지율 및 부작용

12개월의 관찰기간 동안 약물 유지율은 3개월에 75.0%, 6개월에 72.1%, 12개월에 66.2% 로 확인되었다(Fig. 3).

Rufinamide를 투여한 환자들에게서 부작용은 총 29명(42.6%)의 환자들에서 확인되었다(Table 4). 발작 악화 20.6%(14명), 기면 14.7%(10명), 불면 5.9%(4명), 감기 증상 5.9%(4명), 구역, 구토

Table 3. Seven Patients who Achieved Seizure Freedom for more than 12 Months on Rufinamide

Etiology	Age at the Initiation of rufinamide (yr)	Prior EEG	Seizure type	Prior epilepsy surgery	Maximum dose (mg/kg/day)
1 Unknown	11	LGS (GSSW+PFA)	SPS/CPS	N	36.4
2 Unknown	11	LGS (GSSW)	Mixed (SPS/CPS+GTCS)	N	35.7
3 MCD	19	Non-LGS	Mixed (SPS/CPS+GTCS)	Total callosotomy, VNS	26.7
4 Unknown	1	Non-LGS	GTCS+DA	N	30.8
5 Unknown	6	Non-LGS	Mixed (SPS/CPS+GTCS)	N	25
6 Unknown	3	Non-LGS	GTCS+DA	N	57.1
7 MCD	3	Non-LGS	GTCS+DA	N	46.2

yr, year(s); EEG, electroencephalography; MCD, malformations of cortical development; LGS, Lennox-Gastaut syndrome; GSSW, Generalized slow spike and slow wave; GPFA, Generalized paroxysmal fast activities; SPS, simple partial seizure; CPS, complex partial seizure; GTCS, generalized tonic-clonic seizure; DA, drop attack; VNS, vagus nerve stimulation.

Table 4. Adverse Events during the Rufinamide Add-on Therapy

Side effects	Total n=29 (42.6%)
Seizure aggravation	14 (20.6)
Somnolence	10 (14.7)
Insomnia	4 (5.9)
URI symptom	4 (5.9)
Nausea/vomiting	4 (5.9)
Headache	2 (2.9)
Appetite loss	2 (2.9)
Hand tremor	2 (2.9)
Tachypnea	1 (1.5)
Visual hallucination	1 (1.5)

5.9%(4명)순으로 많았고, 기타 부작용으로 두통, 식욕 감퇴, 수전증, 빈호흡, 환시가 있었다. 대부분의 부작용은 가볍고 일시적인 것이었으나 이들 중 발작 악화로 9명, 기면으로 2명, 수전증, 환시로 각각 1명이 투약을 중단하였다.

약물 복용을 중단한 이유로는 효과가 미미한 경우가 14명, 발작 악화 9명, 부작용에 의해 중단한 경우가 4명이 있었다. 이들을 약물 투약 중단 시기별로 나누어 보면 3개월 내의 짧은 기간 동안 투약 후 중단한 환자는 총 17명(25%)이 있었는데 8명은 약물 효과가 미미하여 투약 중단, 7명은 발작 악화로 중단, 수전증, 기면으로 각각 1명씩 투약을 중단하였다. 3개월에서 1년 사이에 투약을 중단한 환자는 6명(8.8%)이었는데 4명은 효과 부족, 2명은 발작 악화로 중단하였다. 1년 이상 투약을 유지한 후 중단한 환자는 4명이 있었고 2명은 효과 부족, 나머지는 기면, 환시로 각각 1명이 투약을 중단하여 약물을 유지하지 못했다.

고찰

본 연구에서, 소아기에 발생한 난치성 뇌전증에 대해 보조요법으로 rufinamide의 투약은 안전하고 효과적이었다. Rufinamide를 투여한 난치성 뇌전증 환자들 중 전체 반응도는 투약 3개월째 41.2%, 투약 12개월째 42.6%로 높았다. 또한 투약 3개월째 레녹스-가스토 증후군의 반응도는 43.8%로 레녹스-가스토 증후군과 기타 난치성 뇌전증 환자들 사이에 반응도의 차이는 없는 것으로 확인되었다. 이는 이전의 연구에서 보인 반응도와 유사한 수치이다. 레녹스-가스토 증후군만을 대상으로 하였던 과거 연구들은 전체적으로 30-60%의 반응도를 보고하였으며^{9,14,15,24} 발작 종류별로는 강직-무긴장 발작, 쓰러짐 발작, 부분발작 등에 반응도가 높은 것으로 보고하였다^{22,24}. 레녹스-가스토 증후군과 기타 난치성 뇌전증이 혼합된 연구에서는 기타 난치성 뇌전증에 비해 레녹스-가스토 증후군에서 발작 감소의 효과가 좋다는 보고들이 있으나^{25,26} 비 레녹스-가스토 증후군을 대상으로 한 연구들에서도 반응도가 40-50%로 레녹스-가스토 증후군만을 대상으로 한 연구들과 크게 다르지 않았다^{17,20,27-29}. 따라서 이전의 연구들과 본 연구의 결과를 통해 rufinamide가 레녹스-가스토 증후군뿐만 아니라 기타 난치성 뇌전증에서도 유사한 효과를 보이므로 전반적인 난치성 뇌전증의 부가적 항경련제로 효과적으로 쓰일 수 있음을 추측해 볼 수 있겠다.

본 연구에서 3개월째 쓰러짐 발작이 있는 환자에서는 반응도가 28.6%로 비교적 낮게 확인되었고, 비반응군에서 쓰러짐 발작이 유의미하게 높았다(42.9% vs 75.0%, $P=0.007$). 이전의 연구들에서도 쓰러짐 발작이나 강직-무긴장 발작이 있는 환자들에서 강직-근대 발작이나 부분발작보다 반응도가 높았다는 보고가 있으나^{14,22,25} 다른 형태의 발작에 대한 반응도가 긴장-무긴장 발작에 대한 반응도보다 높다고 보고하는 연구³⁰도 있는 등, 특정 발작에 대한 rufinamide의 특이 효과는 분명치 않다. 따라서 다른 항경련제의 변경 유무가 rufinamide의 반응도를 평가하는데 영향을 주었을 가능성이 있겠다.

발작의 감소는 rufinamide 투여 3개월 후 반응도가 41.2%, 투약

12개월 후 반응도가 42.6%로 유지되었고, 발작 완전 관해에 있는 환자는 3개월에 5명(7.4%), 12개월에 7명(10.3%)으로 시간이 경과함에 따라 증가하였다. 1년 이상 약물을 유지하였던 45명 중에 다른 약물을 추가, 증량 혹은 중단하였던 환자가 20명(44.4%)이나 되었고, 12개월에 발작 완전 관해에 있는 7명 중에는 1명이 1년 내에 다른 항경련제를 증량한 것으로 확인되었다. 따라서 다른 항경련제의 변경 유무가 rufinamide의 반응도를 평가하는데 영향을 주었을 가능성이 있겠다. 2013년에 Lee 등은 레녹스-가스토 증후군 23명을 대상으로 한 후향적 연구에서 투약 1개월 반응도 43.5%에서 투약 6개월의 반응도 34.8%로 투여한 기간에 따라 반응도가 감소하는 것으로 보고하기도 했으나³¹ rufinamide를 장기간 투여했을 때 약물에 대한 내성이 생긴다는 증거는 부족하다⁴. 시간이 경과함에 따라 반응도가 유지 혹은 증가했다는 것은 난치성 뇌전증의 발작 및 레녹스-가스토 증후군의 병의 경과가 점차적으로 악화된다는 점을 고려했을 때 rufinamide가 레녹스-가스토 증후군을 포함한 난치성 뇌전증에서 상당한 이점을 가진다고 생각할 수 있다.

부작용은 총 29명(42.6%)의 환자에서 보고되었다. 이는 최근의 연구들에서 25-40%의 부작용을 보이는 것과 유사한 결과이다^{17,20-22,24,29,31}. 본 연구에서는 발작 악화가 가장 높은 빈도로 확인되었고, 그 외에 기면, 불면, 감기 증상, 구역, 구토, 두통, 식욕부진, 떨림이 관찰되었다. 그 외에도 일시적인 빈호흡, 환시를 호소한 환자도 각각 1명씩 관찰되었다. 대부분의 부작용은 중하지 않고 일시적이었으나 그 중 발작 악화로 9명, 기면 2명, 수전증과 환시로 각각 1명이 투약을 중단하였다. 기면, 발작 악화, 구역, 구토, 식욕부진, 두통은 이전의 연구들에서도 수차례 보고되었던 것들이고^{14,25,26,29}, 불면, 감기, 수전증도 일부 연구들에서 보고된 바 있다^{4,30}. 환시는 이전의 연구들에서 보고된 적이 없었던 부작용이다. 환시를 보인 환자는 투약 10년 전(만 10세)에 골수이형성증후군으로 골수 이식을 받은 후 발생한 난치성 뇌전증으로 항경련제 투약을 시작하였으나 발작이 조절되지 않아 투여 6년 전 뇌량절제술을 받았고, 쓰러짐 발작을 포함한 전신 발작을 주된 발작 양상으로 보이고 있었다. 환시가 발생했을 당시 valproic acid, lamotrigine, clobazam, zonisamide를 병용하고 있었으며 rufinamide를 투여한지 약 5년이 경과한 시점으로 21 mg/kg/day의 유지 용량을 사용 중이었다. 이전의 연구들에서 levetriacetam, topiramate, zonisamide의 부작용으로 환시, 환청 등의 정신 증상을 보고한 사례는 있으나³²⁻³⁴ rufinamide를 투약했을 때 환시 등의 부작용을 보고된 적은 없었다. 본 환자의 경우 rufinamide를 투약한 후 오랜 시간이 경과한 시점에 환시가 발생하였다는 점에서 rufinamide의 투여와 별개로 병의 경과에 따른 증상이거나 다른 약물에 의해 발생했을 가능성이 있겠으나, 환시 증상이 발생하기 전 약 3년 전에 clobazam을 추가한 이후, 약물 투약 변경이 없었으며 rufinamide의 투여 중단 이후 증상이 호전되었다는 점에서 rufinamide와 환시 등의 정신 증상의 관련성에 대해 확인이 필요할 것으로 보인다.

Rufinamide의 약물 유지율은 첫 3개월에 75.0%로 감소한 이후로 6개월에 72.1%, 12개월에 66.2%로 비교적 안정적으로 유지되었다. 다만 3개월 미만으로 투약한 환자는 모두 17명 이었고, 이들 가운데 8명은 효과가 없어 투약 중단, 7명은 발작 악화, 2명은 각각 기면, 수전증

의 부작용으로 투약을 중단하였다. 3개월 이상 투약을 유지한 환자들 중 4명은 효과가 없어 투약 중단, 2명은 발작 악화로 투약을 중단하였고, 1년 이상 투약을 유지한 환자들 중 2명은 효과가 없어 투약 중단, 2명은 각각 기면, 환시로 투약을 중단하였다. Rufinamide를 투약한 전체 환자들 중 발작의 악화가 20.6%(14/68명)에서 확인되었다. Rufinamide에 의해 발작이 악화될 수 있는지에 대해서는 명확하게 밝혀진 바는 없으나 이전의 연구들에서도 발작 빈도의 증가가 여러 번 보고되었고^{9,14)}, 특히 초기 용량 투여 시에 발작의 증가가 많이 발생한다고 하였다²³⁾. 2016년 Ohtsuka 등은 54명의 레녹스-가스토 증후군을 대상으로 한 연구에서 13%(7명)에서 발작의 악화가 있었는데 대부분은 경하였으나 3명은 뇌전증 지속증으로 나타났다고 보고하였다³⁰⁾. 이번 연구에서는 뇌전증 지속증을 보이는 중증의 발작 악화는 없었으나 전체의 13.2%(9/68명)가 발작 악화로 인해 투약을 중단했다는 점에서 발작의 악화가 약물 투여 여부를 결정하는 중요한 부작용이라 하겠다. 또한 발작 악화를 포함한 부작용에 의한 약물 투약 중단이 3개월 이내의 기간에 9명, 3개월 이후에 4명인 것으로 확인되어 부작용에 의한 약물 중단 69.2%가 투여 초기에 발생하였으므로, 특히 투약 초기에 부작용 발생 여부에 대한 주의 깊은 관찰이 필요하겠다.

본 연구는 적은 수의 환자를 대상으로 한 후향적 연구로 rufinamide를 투약하는 기간동안 다른 약물의 추가, 중단 또는 용량 변화를 고려하지 않았다는 한계점이 있다. 또한 레녹스-가스토 증후군의 정의를 rufinamide 투약시의 뇌파소견으로 제한하여 기타 난치성 뇌전증과 레녹스-가스토 증후군의 정의가 다른 연구와 다를 가능성이 있겠다. 그러나 본 연구의 결과는 소아청소년기의 레녹스-가스토 증후군을 포함한 기타 난치성 뇌전증에서 rufinamide를 효과적이고 안전하게 사용할 수 있다는 것을 시사하는 중요성을 가진다 하겠다.

요약

목적: 본 연구에서는 소아기에 발병한 난치성 뇌전증 환자를 대상으로 보조적 요법으로 사용한 rufinamide의 효용성과 안전성을 확인해보고자 하였다.

방법: 서울아산병원 어린이병원에서 난치성 뇌전증으로 rufinamide를 처방받은 70명의 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 의무기록이 불완전한 2명의 환자를 제외한 68명의 환자가 연구에 참여하였다. Rufinamide는 기존의 항경련제에 보조요법으로 사용하였고 발작의 빈도는 rufinamide 투여 전 4주 간의 발작 횟수와 투약 3개월, 12개월 후의 발작 횟수를 비교하여 평가하였다.

결과: 평균연령은 10.5세(범위, 1-24세)이었으며 남자가 43명, 여자는 25명이었다. 투여 3개월에 7.4%가 발작 완전 관해되었고, 발작 빈도가 50% 이상 감소한 반응군은 41.2% 이었다. 투여 12개월에는 10.3%가 발작 완전 관해되었고, 반응군은 42.6% 였다. 약물 유지율은 3개월에 75%, 12개월에 66.2%로 확인되었다. 부작용은 29명의 환자에서 보고되었으며 발작 악화, 기면, 불면, 감기 증상, 구역, 구토 순으로 많았다.

결론: Rufinamide가 레녹스-가스토 증후군에 특화된 약물이라는 것 외에도 하나 기타 소아기에 발생한 난치성 뇌전증 환자들에서도 효과적이고 안전하게 투여할 수 있는 약물이라는 것을 확인할 수 있었다.

References

- 1) Ramos-Lizana J, Rodriguez-Lucenilla MI, Aguilera-López P, Aguirre-Rodriguez J, Cassinello-Garcia E. A study of drug-resistant childhood epilepsy testing the new ILAE criteria. *Seizure* 2012;21:266-72.
- 2) Wirrell EC. Predicting pharmacoresistance in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2013;54 Suppl 2:19-22.
- 3) Melbourne Chambers R, Morrison-Levy N, Chang S, Tapper J, Walker S, Tulloch-Reid M. Cognition, academic achievement, and epilepsy in school-age children: a case-control study in a developing country. *Epilepsy Behav* 2014;33:39-44.
- 4) Arroyo S. Rufinamide. *Neurotherapeutics* 2007;4:155-62.
- 5) White HS, Franklin MR, Kupferberg HJ, Schmutz M, Stables JP, Wolf HH. The anticonvulsant profile of rufinamide (CGP 33101) in rodent seizure models. *Epilepsia* 2008;49:1213-20.
- 6) Perucca E, Cloyd J, Critchley D, Fuseau E. Rufinamide: clinical pharmacokinetics and concentration-response relationships in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2008;49:1123-41.
- 7) White HS, Franklin MR, Kupferberg HJ, Schmutz M, Stables JP, Wolf HH. The anticonvulsant profile of rufinamide (CGP 33101) in rodent seizure models. *Epilepsia* 2008;49:1213-20.
- 8) Aldenkamp AP, Alpherts WC. The effect of the new antiepileptic drug rufinamide on cognitive functions. *Epilepsia* 2006;47:1153-9.
- 9) Coppola G, Grosso S, Franzoni E, Veggiotti P, Zamponi N, Parisi P, et al. Rufinamide in children and adults with Lennox-Gastaut syndrome: first Italian multicenter experience. *Seizure* 2010;19:587-91.
- 10) Gastraub H, Roger J, Soulayrol R, Tassinari CA, Régis H, Dravet C, et al. Childhood epileptic encephalopathy with diffuse slow spike-waves (otherwise known as "petit mal variant") or Lennox syndrome. *Epilepsia* 1966;7:139-79.
- 11) 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.
- 12) Arzimanoglou A, French J, Blume WT, Cross JH, Ernst JP, Feucht M, et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol* 2009;8:82-93.
- 13) Hancock EC, Cross JH. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD003277.
- 14) Glauser T, Kluger G, Sachdeo R, Krauss G, Perdomo C, Arroyo S. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2008;70:1950-8.

- 15) Kluger G, Glauser T, Krauss G, Seeruthun R, Perdomo C, Arroyo S. Adjunctive rufinamide in Lennox-Gastaut syndrome: a long-term, open-label extension study. *Acta Neurol Scand* 2010;122:202-8.
- 16) Coppola G, Zamponi N, Kluger G, Mueller A, Anna Rita M, Parisi P, et al. Rufinamide for refractory focal seizures: an open-label, multicenter European study. *Seizure* 2013;22:33-6.
- 17) Vendrame M, Poduri A, Loddenkemper T, Kluger G, Coppola G, Kothare SV. Treatment of malignant migrating partial epilepsy of infancy with rufinamide: report of five cases. *Epileptic Disord* 2011;13:18-21.
- 18) Elger CE, Stefan H, Mann A, Narurkar M, Sun Y, Perdomo C. A 24-week multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, dose-ranging study of rufinamide in adults and adolescents with inadequately controlled partial seizures. *Epilepsy Res* 2010;88:255-63.
- 19) Brodie MJ, Rosenfeld WE, Vazquez B, Sachdeo R, Perdomo C, Mann A, et al. Rufinamide for the adjunctive treatment of partial seizures in adults and adolescents: a randomized placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2009;50:1899-909.
- 20) Coppola G, Grosso S, Franzoni E, Veggiotti P, Zamponi N, Parisi P, et al. Rufinamide in refractory childhood epileptic encephalopathies other than Lennox-Gastaut syndrome. *Eur J Neurol* 2011;18:246-51.
- 21) Olson HE, Loddenkemper T, Vandrame M, Poduri A, Takeoka M, Bergin AM, et al. Rufinamide for the treatment of epileptic spasms. *Epilepsy Behav* 2011;20:344-8.
- 22) Vendrame M, Loddenkemper T, Gooty VD, Takeoka M, Rotenberg A, Bergin AM, et al. Experience with rufinamide in a pediatric population: a single center's experience. *Pediatr Neurol* 2010;43:155-8.
- 23) Yoo IH, Hong WG, Kim JS, Ryu HW, Byun SH, Kim HM, et al. Efficacy and Tolerability of Rufinamide for Intractable Generalized Epilepsies. *Journal of Korea child neurology society* 2012;20:164-9.
- 24) Kim SH, Eun SH, Kang HC, Kwon EJ, Byeon JH, Lee YM, et al. Rufinamide as an adjuvant treatment in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Seizure* 2012;21:288-91.
- 25) Kluger G, Kurlmann G, Haberlandt E, Ernst JP, Runge U, Schneider F, et al. Effectiveness and tolerability of rufinamide in children and adults with refractory epilepsy: first European experience. *Epilepsy Behav* 2009;14:491-5.
- 26) Kluger G, Haberlandt E, Kurlmann G, Ernst J-P, Runge U, Schneider F, et al. First European long-term experience with the orphan drug rufinamide in childhood-onset refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* 2010;17:546-8.
- 27) Häusler M, Kluger G, Nikanorova M. Epilepsy with myoclonic absences - favourable response to add-on rufinamide treatment in 3 cases. *Neuropediatrics* 2011;42:28-9.
- 28) Joseph JR, Schultz RJ, Wilfong AA. Rufinamide for refractory epilepsy in a pediatric and young adult population. *Epilepsy Res* 2011;93:87-9.
- 29) Mueller A, Boor R, Coppola G, Striano P, Dahlin M, von Stuelpnagel C, et al. Low long-term efficacy and tolerability of add-on rufinamide in patients with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav* 2011;21:282-4.
- 30) Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Shirasaka Y, Takayama R, Takano H, Iyoda K. Long-term safety and seizure outcome in Japanese patients with Lennox-Gastaut syndrome receiving adjunctive rufinamide therapy: an open-label study following a randomized clinical trial. *Epilepsy Res* 2016;121:1-7.
- 31) Lee EH, Yum MS, Ko TS. Effectiveness and tolerability of rufinamide in children and young adults with Lennox-Gastaut syndrome: a single center study in Korea. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115:926-9.
- 32) Kossoff EH, Bergey GK, Freeman JM, Vining EP. Levetiracetam psychosis in children with epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:1611-3.
- 33) Mohamed K, Appleton R, Rosenbloom L. Efficacy and tolerability of topiramate in childhood and adolescent epilepsy: a clinical experience. *Seizure* 2000;9:137-41.
- 34) Akman CI, Goodkin HP, Rogers DP, Riviello JJ Jr. Visual hallucinations associated with zonisamide. *Pharmacotherapy* 2003;23:93-6.