레녹스-가스토 증후군을 가진 소아에서 Rufinamide의 효과 및 안전성

경북대학교 어린이병원 소아청소년과

민소윤 · 조태경 · 서효림 · 노다운 · 황수경 · 이윤정 · 권순학

Effectiveness and Tolerability of Rufinamide in Korean Children with Lennox-Gastaut Syndrome

Purpose: Rufinamide (RFM) is known to be effective for children with Lennox-Gastaut syndrome (LGS). The aim of this study is to evaluate its efficacy and tolerability of Korean children with LGS.

Methods: This is a single center, open label, retrospective study. Patients with LGS who received rufinamide as adjunctive therapy were enrolled in this study. Their baseline clinical characteristics, the percent change in the seizure frequency per 4 weeks, and adverse events were evaluated.

Results: Among 32 children, 20 were males and the mean age was 11.3 ± 6.6 years. After 1 month of rufinamide medication, the frequency of seizures was reduced by more than 50% in 31.3% of patients and 6.3% of patients had no seizures. After 6 months of rufinamide administration, patients with a 50% or less decrease in seizure frequency remained in a state of reduced seizure frequency and 3.1% of patients had no seizures. Side effects such as nausea, vomiting, anorexia, less active, somnolence, aggression, drooling were noted in 28.1% of patients.

Conclusion: This study suggests that rufinamide can be considered as an effective and safe treatment option for intractable epileptic children such as LGS.

Key Words: Rufinamide, Lennox-Gastaut syndrome, Children, Epilepsy

Soyoon Min, MD, Taekyoung Jo, MD, Hyorim Suh, MD, Daeun Roh, MD, Su-Kyeong Hwang, MD, PhD, Yunjeong Lee, MD, Soonhak Kwon, MD

Department of Pediatrics, Kyungpook National University Children's hospital & School of Medicine, Daegu, Korea

This paper won the Best Poster Awards at the 31st International Epilepsy Congress, Turkey in 2015.

Submitted: 26 April, 2017

Revised: 3 May, 2017

Accepted: 24 May, 2017

Correspondence to Soonhak Kwon, MD
Department of Pediatrics, Kyungpook National University Children's Hospital and School of Medicine, 807 Hogook-Ro, Buk-Gu, Daegu, 41404, Korea
Tel: +82-53-200-2168, Fax: +82-53-200-2029
E-mail: shkwon@knu.ac.kr

서론

레녹스-가스토 증후군은 소아기에 발생하는 뇌전증 중 가장 심한 형태의 뇌전증성 뇌병증 질환으로 특징적인 극서파복합(generalized slow spike and wave) 뇌파를 보이며 다양한 종류의 발작 형태를 나타내고 발달 지연 및 인지저하를 동반한다¹⁻⁵⁾. 레녹스-가스토 증후군에서 확인할 수 있는 다양한 종류의 발작 형태 중 탈력발작(drop attack)이 가장 빈도가 높은 것으로 알려져 있으며 이로 인해 환자들의 삶의 질이 심각하게 저하된다⁶⁻⁸⁾. 레녹스-가스토 증후군에서 대부분의 경우 기존의 항경련제 약물치료에 반응이 좋지 않고 장기적인 예후가 매우 좋지 않아 현재에도 효과적이고 안전하게 사용할 수 있는 약물 및 식이요법, 뇌전증 수술 및 복합치료에 대해 많은 연구가 진행되고 있다⁹⁾. 루피나마이드(rufinamide)는 2004년에 처음 개발되어 2008년 11월에 레녹스-가스토 증후군과 관련된 발작에 대한 부가적인 치료제로 미국 FDA 승인을 받은 항경련제이다¹⁰⁾. 본 연구는 단일 기관에서 시행된 후향적 의무기록 연구로, 소아에서 레녹스-가스토 증후군과 관련된 발작에 있어 rufinamide의 치료 효과 및 내약성을 후향

적으로 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대상

경북대학교병원 소아청소년과에서 레녹스-가스토 증후군으로 진단받고 2011년 1월 1일부터 2014년 12월 31일까지 기존의 항경련제에 rufinamide를 추가로 투여 받은 환자를 대상으로 하였다. 이 기간 동안 총 32명의 레녹스-가스토 증후군 환자가 등록되었고 rufinamide 추가 전후의 임상양상을 평가하였다.

2. 방법

Rufinamide 투여 전과 안정용량 도달 후 4주 간격으로 6개월 동안의 임상적 특징과 약효 및 부작용에 대해 후향적으로 분석하였다. 임상적 특징은 발작의 빈도 및 횟수, 발작의 양상을 의무기록을 통하여 조사하였으며 약효는 투여 전 발작 빈도를 기준으로 감소한 정도를 평가하였다. 부작용은 진료 당시 환자가 호소한 내용을 의무기록을 통해 조사하였다.

결과

레녹스-가스토 증후군으로 진단받은 환자 중 rufinamide를 추가로 투여 받은 환자는 총 32명으로 남자는 20명 여자는 12명 이었으며 rufinamide 투여 시점에서 평균연령은 11.3 ± 6.6 세 였다. Rufinamide 투여 전 절반에 해당하는 환자에서 저산소성허혈성뇌증, 선천성 뇌기형, 유전대사질환 등 근본 원인이 있었고 약 25% (32명 중 8명)는 영아연축을 선행하였다. 이 중 72%에서 여러 종류의 항경련제를 복용하고 있음에도 불구하고 거의 매일 탈력발작(drop attack) 및 긴장발작(tonic seizure)을 보였으며 rufinamide의 최종용량의 평균은 28.6 mg/kg 이었다(Table 1).

Rufinamide 투여 1달 후 31.3%의 환자에서(10명) 발작 빈도가 50% 이상 감소하였으며 6.3%의 환자에서(2명) 완전히 발작이 없어진 것을 확인하였다. 발작 빈도가 50% 이상 감소한 환자군은 6달 후

Table 1. Demographic/Clinical Characteristics of the Subjects (n=32)

Male : Female	20:12	
Age (year)	11.3 ± 6.6	
Etiology	50% symptomatic	
Seizure type*	Drop attack	15
	Tonic	8
	Myoclonic	8
	Focal Motor	11
	Versive	6
	Dialeptic	6
Final dosing (mg/kg)	28.6 ± 14.1	

*Seventy two percent of the subjects had daily drop attacks and seizure types are overlapped in half.

에도 50% 이상 감소한 상태로 유지되었고, 6개월 후 3.1%의 환자에서(1명) 완전히 발작이 없어진 것을 확인하였다. 25%의 환자에서는(8명) rufinamide 투약 전후로 변화가 없었다(Fig. 1).

발작의 종류에 따라 rufinamide 투여 전후 발작의 빈도 감소에 차이가 있었으며 탈력발작(drop attack)의 경우 12.5%에서 발작 빈도 감소를 보였고 대발작(generalized seizure)의 경우 9.4%, 국소 발작(focal seizure)의 경우 12.5%에서 발작 빈도 감소를 보였다(Fig. 2). 28.1%의 환자에서 부작용이 나타났으며 부작용은 구역, 구토, 식욕 부진, 활동도 저하, 기면(somnolence), 공격성향(aggression), 타액 분비(drooling) 등이었다(Fig. 3).

Fig. 1. Seizure outcome at 1 month, 6 month of rufinamide medication.

Fig. 2. Responder rate by seizure types at 1 month.

Fig. 3. Adverse events of rufinamide medication.

고찰

레녹스-가스토 증후군은 한 가지 종류의 항경련제로는 효율적인 발작 조절이 어렵다고 발표된 바 있으며^{2,9,11,12} 특히 소아에서는 일부 항경련제의 치명적인 부작용으로 인해 사용 가능한 항경련제의 종류에 한계가 있다. 그러므로 여러 종류의 항경련제를 복합적으로 사용하여야 하는 난치성 레녹스-가스토 증후군 소아에서 다른 항경련제와 상호작용이 적은 새로운 약제의 선택이 필요하다¹³⁻¹⁵.

Rufinamide는 트리아졸(triazole) 유도체로 경구로 쉽게 흡수되고 혈장 내 단백 결합이 낮으며 간을 통한 사이토크롬(cytochrome) P450 효소 및 다른 주요 효소 기능의 억제 없이 대부분 소변으로 배설되어^{16,17} 다른 항경련제와 상호작용이 적으므로 이미 사용 중인 기존의 항경련제에 추가하여 사용하기에 유리하다¹⁸.

본 연구에서는 레녹스-가스토 증후군으로 진단 받아 기존의 항경련제를 복용 중인 환자에게 rufinamide를 부가적으로 투여하여 1개월 후 75%(24명)의 환자에서 발작 빈도 감소를 보였으며 37.6%의 환자에서 50% 이상 발작 빈도 감소를 보였다. 투여 6개월 후 62.5%(20명)의 환자에서 발작 빈도 감소를 보였으며 1명의 환자에서 지속적으로 완전히 발작이 사라진 것을 확인하였고 34.4%의 환자에서 50% 이상 발작 빈도 감소를 보였다. 이전에 보고된 연구에 따르면 50% 이상 발작 빈도 감소를 보이는 군은 35.9%-43.5%로 본 연구와 유사한 반응률을 보이며¹³⁻¹⁴ rufinamide가 레녹스-가스토 증후군의 부가적인 치료에 효과적이라는 것을 다시 한 번 더 강조하고 있다^{14,19-21}.

본 연구에서 탈력발작(drop attack)의 경우 12.5%에서 발작 빈도 감소를 보였고 대발작(generalized seizure)의 경우 9.4%, 국소 발작(focal seizure)의 경우 12.5%에서 발작 빈도 감소를 보였다(Fig. 2). 본 연구와 환자군이 유사하였던 과거의 연구에서도 탈력발작의 발작 빈도 감소는 36.4%로 경련발작(convulsive seizure)의 빈도 감소에 이어 2번째로 높은 반응률을 보였다.

레녹스-가스토 증후군을 포함한 소아의 난치성 뇌전증에서 rufinamide를 부가적으로 투여하였던 이전의 연구에서 반응률은

21.6%-38%로^{15,22} 레녹스-가스토 증후군만을 대상으로 한 연구에서의 반응률에^{13,14} 비해 낮은 경향을 보인다. 이는 소수의 환자를 대상으로 단기간 동안 추적한 결과이므로 향후 대규모 환자를 대상으로 장기간 추적하여 결과를 비교해 보아야 할 것으로 보인다.

또한 다른 연구에서 rufinamide 투여 후 발작 빈도가 악화된 경우가 보고된 적이 있으나^{1,7,8,13,14} 본 연구에서는 rufinamide를 부가적으로 투여한 후 발작 빈도가 악화된 환자는 없었다.

총 28.1%의 환자에서 부작용이 확인되었으며 이는 이전의 연구에서 26%-33%에서 부작용을 보인 것과 유사한 반응률을 보인다¹³⁻¹⁵ 부작용으로 인해 투여를 중지할 정도로 심각한 부작용을 보이는 경우는 없었다. 본 연구에서 가장 빈도가 높은 부작용은 기면이었으며 이전의 대규모 이중맹검 연구에서도 rufinamide를 투여 후 24.3%의 환자에서 기면 증상을 나타내어 가장 빈도가 높은 부작용으로 보고된 바 있다¹⁹. 일부 연구에서 복용을 중지할 정도로 심각하게 나타난 부작용으로는 피로, 구토, 눈 깜박임, 실조, 기면, 생리과다 등이 있다¹³⁻¹⁵.

본 연구는 후향적으로 소수의 환자를 대상으로 하였다는 한계점이 있으나 본 연구를 통해 레녹스-가스토 증후군과 같은 난치성 뇌전증을 가진 소아에서 rufinamide를 효과적이고 안전하게 사용할 수 있다는 것을 확인하였다. 특히 레녹스-가스토 증후군에서 가장 빈도가 높은 발작의 형태인 탈력발작(drop attack)이 있는 환자에게 rufinamide 투여 후 발작 빈도 감소를 통해 삶의 질이 향상되는 것을 기대할 수 있겠다.

요약

목적: 레녹스-가스토 증후군은 소아기에 발생하는 뇌전증 중 가장 심한 형태의 뇌전증성 뇌병증으로 알려져 있으며 여러 항경련제 치료에도 불구하고 잘 조절되지 않아 난치성 뇌전증으로 분류된다. 본 연구의 목적은 레녹스-가스토 증후군 소아에서 rufinamide의 효율성 및 내약성을 분석하고자 하였다.

방법: 본 연구는 레녹스-가스토 증후군으로 진단되어 경북대학교 소아청소년과에서 진료받은 환자 중 2011년 1월 1일부터 2014년 12월 31일까지 rufinamide를 새로 처방 받은 32명을 대상으로 rufinamide 투여 전과 투여 후 4주 간격으로 임상적 특징과 약효와 부작용에 대해 후향적으로 분석하였다.

결과: 남자는 20명 여자는 12명 이었으며 평균연령은 11.3세±6.6세였다. Rufinamide 처방 1달 후 31.3%의 환자에서 발작 빈도가 50% 이상 감소하였으며 6.3%의 환자에서 완전히 발작이 없어진 것을 확인하였다. 발작 빈도가 50% 이상 감소한 환자군은 처방 6달 후에도 50% 이상 감소한 상태로 유지되었고, 6개월 후 3.1%의 환자에서 완전히 발작이 없어진 것을 확인하였다. 28.1%의 환자에서 부작용이 나타났으며 부작용은 구역, 구토, 식욕부진, 활동도 저하, 기면, 공격성향, 타액분비 등이었다.

결론: 본 연구를 통해 레녹스-가스토 증후군과 같은 난치성 뇌전증을 가진 소아에서 rufinamide를 효과적이고 안전하게 사용할 수

있다는 것을 확인하였다.

References

- 1) 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.
- 2) Markand ON. Lennox-Gastaut syndrome (childhood epileptic encephalopathy). *J Clin Neurophysiol* 2003;20:426-41.
- 3) Arzimanoglou A, Resnick T. All children who experience epileptic falls do not necessarily have Lennox-Gastaut syndrome. but many do. *Epileptic disord* 2011;13 Suppl 1:S3-13.
- 4) Kerr M, Kluger G, Philip S. Evolution and management of Lennox-Gastaut syndrome through adolescence and into adulthood: are seizures always the primary issue? *Epileptic disord* 2011;13 Suppl 1:S15-26.
- 5) Fitzgerald LF, Stone JL, Hughes JR, Melyn MA, Lansky LL. The Lennox-Gastaut syndrome: electroencephalographic characteristics, clinical correlates, and follow-up studies. *Clin Electroencephalogr* 1992;23:180-9.
- 6) VanStraten AF, Ng YT. Update on the management of Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatr neurol* 2012;47:153-61.
- 7) Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Shirasaka Y, Takayama R, Takano H, Iyoda K. Rufinamide as an adjunctive therapy for Lennox-Gastaut syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled trial in Japan. *Epilepsy Res* 2014;108:1627-36.
- 8) Coppola G, Besag F, Cusmai R, Dulac O, Kluger G, Moavero R, et al. Current role of rufinamide in the treatment of childhood epilepsy: literature review and treatment guidelines. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18:685-90.
- 9) Yum MS, Hong SH, Lee JK, You SJ, Kim DS, Ko TS. Multimodal management of Lennox-Gastaut Syndrome. *J Korean Child Neurol Soc* 2007;15:154-61.
- 10) Jain KK. An assessment of rufinamide as an anti-epileptic in comparison with other drugs in clinical development. *Expert opin Investig Drugs* 2000;9:829-40.
- 11) Hancock E, Cross H. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane database Syst Rev* 2003;Cd003277.
- 12) Al-Banji MH, Zahr DK, Jan MM. Lennox-Gastaut syndrome. Management update. *Neurosciences (Riyadh)* 2015;20:207-12.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) Yoo IH, Hong WG, Kim JS, Ryu HW, Byun SH, Kim H, et al. Efficacy and tolerability of rufinamide for intractable generalized epilepsies. *J Korean Child Neurol Soc* 2012;20:164-9.
- 16) Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Loiseau P, Perucca E. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the fourth Eilat conference (EILAT IV). *Epilepsy Res* 1999;34:1-41.
- 17) Cheng-Hakimian A, Anderson GD, Miller JW. Rufinamide: Pharmacology, clinical trials, and role in clinical practice. *Int J Clin Pract* 2006;60:1497-501.
- 18) Wier HA, Cerna A, So TY. Rufinamide for pediatric patients with Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive overview. *Paediatr Drugs* 2011;13:97-106.
- 19) Glauser T, Kluger G, Sachdeo R, Krauss G, Perdomo C, Arroyo S. Efficacy and safety of rufinamide adjunctive therapy in patients with Lennox-Gastaut Syndrome (LGS): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel trial: LBS.001. *Neurology* 2005;64:1826.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) KIM JY, LEE CG, YU HJ, Nam SH, LEE J, LEE M. The efficacy and tolerability of rufinamide in intractable pediatric epilepsy. *J Epilepsy Res.* 2012;30:33-7.