단일 요법 항경련제가 소아 골밀도에 미치는 영향

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

신찬옥 · 이나영 · 한지윤 · 유일한 · 엄태훈 · 빈중현 · 김영훈 · 정승연 · 이인구

Effects of Anticonvulsant Monotherapy on Bone Mineral Density in Children

Purpose: The use of anticonvulsants can cause side effects such as reduction of bone mineral density, requiring attention in growing children. The aim of our study is to investigate the effects of different anticonvulsants on bone mineral density in epileptic patients treated with monotherapy.

Methods: We retrospectively reviewed medical records of 60 subjects who visited the Pediatric Epilepsy Clinic of Bucheon St. Mary's Hospital from January 2013 to December 2017. Bone mineral density was measured with dual photon absorptiometry every 6 months.

Results: The number of patients treated with oxcarbazepine, valproate and levetiracetam was 31, 16 and 13, respectively. Reduction of bone mineral density was seen in 8 out of 31 patients (25.8%, $P=0.10$) treated with oxcarbazepine, 9 out of 16 patients treated with valproate (56.3%, $P=0.04$) and 4 out of 13 patients treated with levetiracetam (30.8%, $P=0.50$).

Conclusion: There was a significant reduction of bone mineral density in patients treated with valproate compared to the other anticonvulsants in our study. We believe attention to bone mineral density is required in children treated with anticonvulsants.

Key Words: Anticonvulsant, Bone Mineral Density

Chanok Shin, MD, Na Yeong Lee, MD, Ji Yoon Han, MD, Il Han Yoo, MD, Tae Hoon Eom, MD, Joong Hyun Bin, MD, Young Hoon Kim, MD, Seung Yun Chung, MD, In Goo Lee, MD

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

서론

뇌전증은 심각한 신경계 질환 중 가장 흔한 질환으로 전세계 5천만명 정도가 뇌전증을 앓고 있다¹⁾. 골밀도의 최대치를 확보하는데 있어 소아청소년기는 핵심적인 시기이기 때문에 이 시기에 골밀도에 영향을 줄 수 있는 인자는 중요한 의미를 가진다²⁻⁵⁾. 소아 뇌전증 환자에서 골밀도 감소는 상대적으로 흔한 소견으로 보고 되고 있지만⁶⁻⁷⁾ 최근에 주로 사용되는 항경련제에 의한 골밀도 관련 연구와 국내 연구 발표는 많지 않은 실정이다. 국내 소아 뇌전증 환자에서는 어느 정도의 골밀도 감소가 보이며, 골밀도 감소가 있다면 치료하는 항경련제에 따른 차이와 골밀도 감소의 시작 시점 등을 알아보고자 하였다.

Submitted: 25 October, 2018
Revised: 30 November, 2018
Accepted: 21 December, 2018

Correspondence to Joong Hyun Bin, MD
Department of Pediatrics, Bucheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 327 Sosa-ro, Bucheon 14647, Korea
Tel: +82-32-340-7049, Fax: +82-32-340-2255
E-mail: 37class@daum.net

대상 및 방법

2013년 1월부터 2017년 12월까지 부천성모병원 소아청소년과에서 뇌전증으로 치료한 환자를 대상으로 연구하였다. 연구는 의무기록을 후향적으로 조사하였고, Institutional Review Board of the Catholic Medical Center의 승인을 받고 연구를 진행 하였다(승인번호: HC18RESI0093). 골밀도 검사가 가능한 5세 이상의 뇌전증 소아 환자 중 단일 요법으로 치료하고 골밀도 검사를 3회 이상 실시한 환자로 제한하였다. 만성 질환, 예를 들어 신부전, 간부전, 당뇨 등의 질환이 같이 있는 경우나 대사 장애로 치료 받고 있는 환자는 제외하였다.

골밀도 검사는 dual photo absorptiometry (Prodigy, Ge, USA)를 이용하였고 6개월 간격으로 실시하였다⁸⁻⁹⁾. 골밀도 검사 부위는 1번에서 4번까지 요추와 대퇴골경부에서 측정하였다. Z score 0.2 이상을 연속적으로 감소하였을 때 골밀도 감소로 평가하였다.

명목 변수에 대해서 교차분석(카이제곱)을 이용하였고, P 값은 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판단하였고, 통계분석은 IBM SPSS statistics 20을 사용하였다.

결과

선정된 60명 중 Oxcarbazepine (OCZ)으로 치료한 환자는 31명(51.7%), Valproate(VPA)로 치료한 환자는 16명(26.7%), Levetiracetam (LEV)으로 치료한 환자는 13명(21.7%)이었다. 남자는 37명, 여자는 23명이었고 평균 나이는 10.9세로 치료군간 차이는 없었다(Table 1). 60명 환자 모두 일상 생활이 가능한 전신 상태였으며, 첫 뇌전증 시작과 치료 시작 간의 시간 간격은 평균 4.7개월이었고, 뇌전증 유병기간은 평균 38.2개월이었다. 뇌전증의 형태는 양성 Rolando 뇌전증 18명, 전신강직간대 뇌전증 6명, 소아기 소발작 6명, 청소년 소

발작 5명, 전두엽뇌전증 6명, 측두엽뇌전증 9명, 후두엽뇌전증 6명, 근간대뇌전증 4명이었다(Table 2).

OCZ 치료 환자 31명 중 8명(25.8%, $P=0.10$), VPA 치료 환자 16명 중 9명(56.3%, $P=0.04$), LEV 치료 환자 13명 중 4명(30.8%, $P=0.50$)에서 골밀도 감소가 관찰되었고, 골밀도가 감소되는 시점은 항경련제 사용 후 6개월이 8명, 12개월이 9명, 18개월이 2명, 24개월이 2명이었으며, 요추와 대퇴골 모두에서 감소가 보인 경우는 14명, 요추만 감소된 경우는 3명, 대퇴골만 감소된 경우는 4명이었다(Table 3).

고찰

Chung 등¹⁰⁾은 phenobarbital (PB)이나 phenytoin (PHT) 치료 환자군 78명과 정상 대조군 78명을 비교하여 치료 24개월 이후 유의한 골밀도 감소를 보고하였다. Erbayat 등¹¹⁾은 carbamazepine (CBZ)이나 VPA 치료 환자군 36명과 정상 대조군 22명을 비교하여 유의한 골밀도 감소는 없었다고 보고하였다. Tekgul 등¹²⁾은 CBZ이나 PB 치료 환자군 15명과 VPA 치료 환자군 15명을 비교하여 유의한 골밀도 감소는 없었다고 보고하였다. Ko 등¹³⁾은 topiramate(TPM) 치료군 14명, lamotrigine(LTG) 치료군 10명, OCZ 치료군 11명과 정상 대조군 35명을 비교하여 OCZ 치료군에서 유의한 골밀도 감소를 보고하였다. Hasaneen 등¹⁴⁾은 VPA 치료군 21명, TPM 치료군 10명, OCZ 치료군 10명, LEV 치료군 9명, 복합 치료군 20명과 정상 대조군 80명을 비교하여 TPM 치료 환자군에서 유의한 골밀도 감소를 보고하였다.

이전 보고들은 주로 정상 대조군이 있으면서 치료군과 비교하였고 특정 시점에서 실시한 검사를 바탕으로 비교하였다. 본 연구는 정상 대조군이 없는 단점이 있지만 치료 시작 전 골밀도를 기준으로 6개월마다 골밀도를 측정하여 치료가 진행되는 과정에서 골밀도 감소가 관찰되기 시작하는 시점을 알아보고자 하였다.

OCZ 치료군은 치료 후 6, 12, 18, 24개월 시점에서 1, 5, 1, 1명이, VPA 치료군은 5, 3, 0, 1명이, LEV 치료군은 2, 1, 1, 0명에서 골밀도 감소를 보였다. VPA와 LEV 치료군에서 골밀도 감소를 보이는 경우 치료 시작 6개월부터 보이는 경우가 많으나 OCZ 치료군인 경우 치료 시작

Table 1. Patient Characteristics

	OCZ	VPA	LEV	Total
Number of patients	31	16	13	60
Sex (male) (%)	22 (71.0)	7 (43.8)	8 (61.5)	37 (61.7)
Age (years)	11.0±3.1	10.3±3.7	11.6±2.7	10.9±3.1

OCZ, oxcarbazepine; VPA, valproate; LEV, levetiracetam.

Table 2. Epilepsy Type

	OCZ	VPA	LEV	Total
Benign Rolandic Epilepsy	15		3	18
Generalized Tonic-Clonic Epilepsy		4	2	6
Childhood Absence Epilepsy		5	1	6
Juvenile Absence Epilepsy		4	1	5
Frontal Lobe Epilepsy	5		1	6
Temporal Lobe Epilepsy	7		2	9
Occipital Lobe Epilepsy	4		2	6
Myoclonic Epilepsy		3	1	4
Total	31	16	13	60

OCZ, oxcarbazepine; VPA, valproate; LEV, levetiracetam.

Table 3. Reduction of Bone Mineral Density

	OCZ	VPA	LEV	Total
Number of Patients	31	16	13	60
Reduction(%) of BMD	8 (25.8%)	9 (56.3%)	4 (21.7%)	21 (35.0%)
Time between initiation of AED and test				
6 months	1	5	2	8
12 months	5	3	1	9
18 months	1	0	1	2
24 months	1	1	0	2
Site on Reduction of BMD				
Only Spine	1	0	2	3
Only Femur	1	3	0	4
Both	6	6	2	14

OCZ, oxcarbazepine; VPA, valproate; LEV, levetiracetam; BMD, Bone Mineral density; AED, anti epileptic drug.

12개월 이후부터 감소가 보이는 경우가 많았다.

요추와 대퇴골 두 군데의 골밀도를 측정하였는데 OCZ 치료군은 골밀도 감소를 보인 위치가 요추만인 경우 1명, 대퇴골만인 경우 1명, 두 군데 모두인 경우가 6명이었고, VPA 치료군은 요추 0명, 대퇴골 3명, 모두에서 6명이었고, LEV 치료군은 요추 2명, 대퇴골 0명, 모두에서 2명이 골밀도 감소를 보였다. VPA 치료군에서 대퇴골만 감소된 경우가 많은 반면 LEV 치료군에서는 요추만 감소된 경우가 많았다.

본 연구에서 OCZ과 LEV 단독 치료 환자군에 비해 VPA 치료 환자군에서 유의한 골밀도 감소를 보였고, 치료 시작 6개월부터 보이는 경우가 많았으며, 대퇴골의 골밀도만 감소된 경우도 상대적으로 많았다. 간 대사 항경련제인 경우 중추 뇌막인 기전에 영향을 주어 골밀도에 영향을 줄 수 있다는 보고가 있고¹⁵⁻¹⁷⁾, VPA가 테스토스테론 합성 억제에 직접 관여한다는 동물 연구¹⁸⁾도 있으나 추가적인 임상 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

항경련제 사용으로 인한 골밀도 감소가 항경련제에 따른 차이가 있음을 알 수 있었고, 골밀도 감소가 시작되는 시점도 다양하면서 매우 빠른 시기일 수 있다는 결과를 통해 소아 뇌전증 환자 골밀도의 정기적인 검사와 관심이 필요할 것으로 생각된다.

요약

목적: 항경련제 사용은 골밀도 감소와 같은 부작용을 일으킬 수 있고 지속적으로 성장하는 소아에서 주의가 필요하다. 단일 요법으로 치료하는 뇌전증 환자에서 항경련제가 골밀도에 미치는 영향의 차이를 알아보고자 하였다.

방법: 2013년 1월부터 2017년 12월까지 부천성모병원에서 뇌전증 치료를 하는 소아 환자 60명에 대해 후향적으로 살펴 보았다. Dual photo absorptiometry로 골밀도를 6개월마다 측정하였다.

결과: 전체 60명 중 Oxcarbazepine, Valproate, Levetiracetam으로 치료한 환자는 각각 31, 16, 13명이었다. Oxcarbazepine 치료 환자 31명 중 8명(25.8%, $P=0.10$), Valproate 치료 환자 16명 중 9명(56.3%, $P=0.04$), Levetiracetam 치료 환자 13명 중 4명(30.8%, $P=0.50$)에서 골밀도 감소가 관찰되었다.

결론: Valproate 투여 환자들에서 다른 항경련제 치료 환자보다 골밀도가 유의하게 감소되었다. 항경련제 치료를 하는 소아 뇌전증 환자의 골밀도에 대한 관심이 필요할 것으로 생각된다.

References

- Jacoby A, Snape D, Baker GA. Epilepsy and social identity: the stigma of a chronic neurological disorder. *Lancet Neurol* 2005;4:171-8.
- Sheth RD. Bone health in pediatric epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5 Suppl 2:S30-5.
- Coppola G, Fortunato D, Auricchio G, Mainolfi C, Operto FF, Signoriello G, et al. Bone mineral density in children, adolescents, and young adults with epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:2140-6.
- Aronson E, Stevenson SB. Bone health in children with cerebral palsy and epilepsy. *J Pediatr Health Care* 2012;26:193-9.
- McNamara NA, Romanowski EMF, Olson DP, Shellhaas RA. Bone health and endocrine comorbidities in pediatric epilepsy. *Semin Pediatr Neurol* 2017;24:301-9.
- Gissel T, Poulsen CS, Vestergaard P. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density in children. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6:267-78.
- Trevathan E. Epilepsy-associated bone mineral density loss should be prevented. *Neurology* 2008;70:166-7.
- Binkovitz LA, Henwood MJ, Sparke P. Pediatric dual-energy X-ray absorptiometry: technique, interpretation, and clinical applications. *Semin Nucl Med* 2007;37:303-13.
- Gordon CM, Bachrach LK, Carpenter TO, Crabtree N, El-Hajj Fuleihan G, Kutilek S, et al. Dual energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom* 2008;11:43-58.
- Chung S, Ahn C. Effects of anti-epileptic drug therapy on bone mineral density in ambulatory epileptic children. *Brain Dev* 1994;16:382-5.
- Erbayat Altay E, Serdaroğlu A, Tümer L, Gücüyener K, Hasanoglu A. Evaluation of bone mineral metabolism in children receiving carbamazepine and valproic acid. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:933-9.
- Tekgul H, Serdaroglu G, Huseyinov A, Gökben S. Bone mineral status in pediatric outpatients on antiepileptic drug monotherapy. *J Child Neurol* 2006;21:411-4.
- Ko JH, Lee GM, Lee EH, Chung SJ. Bone mineral density in ambulatory epileptic children with new antiepileptic drug monotherapy. *J Korean Child Neurol Soc* 2011;19:184-90.
- Hasaneen B, Elsayed RM, Salem N, Elsharkawy A, Tharwat N, Fathy K, et al. Bone mineral status in children with epilepsy: biochemical and radiologic markers. *J Pediatr Neurosci* 2017;12:138-43.
- Stoffel-Wagner B, Bauer J, Flügel D, Brennemann W, Klingmüller D, Elger CE. Serum sex hormones are altered in patients with chronic temporal lobe epilepsy receiving anticonvulsant medication. *Epilepsia* 1998;39:1164-73.
- Rättyä J, Turkka J, Pakarinen AJ, Knip M, Kotila MA, Lukkarinen O, et al. Reproductive effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine in men with epilepsy. *Neurology* 2001 56:31-6.
- Morrell MJ, Flynn KL, Seale CG, Done S, Paulson AJ, Flaster ER, et al. Reproductive dysfunction in women with epilepsy: antiepileptic drug effects on sex-steroid hormones. *CNS Spectr* 2001 6:771-2, 783-6.
- Kühn-Velten WN, Herzog AG, Müller MR. Acute effects of anticonvulsant drugs on gonadotropin-stimulated and precursor-supported androgen production in the rat testis. *Eur J Pharmacol* 1990 181:151-5.