



박 성 파

경북대학교 의학전문대학원 신경과학교실

New Onset Epilepsy in the Elderly: Management Considering Cognition and Psychiatric Problems

Sung-Pa Park, MD, PhD

Department of Neurology, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

The incidence of new onset epilepsy in the elderly is rapidly growing. New onset seizures in the elderly patients are typically cryptogenic or symptomatic partial seizures that require long-term treatment. Elderly patients who elicit new onset seizures have higher cognitive and psychiatric problems than we expect. However, these problems have been often underrecognized and undertreated by clinicians. Further decreased cognitive reserve and increased psychiatric problems after starting antiepileptic drugs (AEDs) are more likely to impair psychosocial functioning. Therefore, clinicians should screen and treat these problems before AED medication, and should decide how to initiate an AED therapy. Antidepressants such as SSRIs or SNRIs should be administered and AEDs with no or positive effects on cognition and psychiatric symptoms should be chosen for those patients.

Key Words: Elderly, New onset epilepsy, Treatment, Antiepileptic drug

서 론

선진국에서 노인인구가 빠르게 증가하는 것과 맞물려 노인에게 있어서 새로이 발생하는 뇌전증(new onset epilepsy, NOE)의 빈도가 또한 증가하고 있다. 여러 역학조사에 의하면 65세 이상에서 발생하는 뇌전증의 발생률은 다른 연령대에 비해 의미 있게 높았다.^{1,2} 비유발발작(unprovoked seizures)의 연발생률은 65세에서 69세 사이의 인구 10만명당 86명이며, 80세 이상의 인구 10만명 당 135명 이상이고, 전 연령대의 10만명 당 81명에 비해 높다.³ 따라서 이 연령군에서 발생하는 NOE는 젊은 연령군의 NOE 못지 않는 관심과 적극적인 치료가 요구되어 진다. 노인의 NOE 병인은 젊은 성인과 판이하게 다르다. 젊은이의 경우 86%가 특발성인데 반해 노인은 특발성이 24.6%에 불과하였고, 혈관성 질환 35.8%,

동맥경화 14.9%, 퇴행성 질환 12%로 젊은이에 비해 뇌졸중이나 퇴행성 질환의 빈도가 높다.¹ 또한 노인 NOE의 38%는 복합부분발작, 27%는 전신강직간대발작, 14%는 단순부분발작으로 부분발작의 빈도가 더 높다. 결국 노인 NOE는 잠재성 또는 증상성 부분발작으로 국소병변을 반영하므로 재발 가능성이 높고 장기간의 항경련제 투여가 필요하다.

노인 NOE가 같은 연령대의 정상인과 비교하여 인지기능이 낮은지 그리고 다양한 정신증상들이 더 많은지에 관한 연구들은 없다. 하지만 이들은 뇌병변을 동반한 증상성 환자들이 많고, 젊은이에 비해 인지기능의 비축(reserve)이 적어 항경련제를 포함한 인지기능에 영향을 주는 약물에 취약할 수 있다. 또한 뇌졸중이나 치매도 뇌병변으로 인해 또는 동반되는 신체장애, 사회적 편견등에 의해 불안, 우울증, 및 정신병이 발생할 수 있는데 이 또한 항경련제의 항정신성 효과(psychotropic effect)에 의해 영향을 받을 수 있다. 따라서 저자는 노인에게서 증후성 뇌전증에 의한 첫 발작이 발생하였을 때 환자의 인지기능과 정신증상을 고려하여 임상외과 취해야 할 조치에 관해 설명하고자 한다.

Sung-Pa Park, MD, PhD

Department of Neurology, School of Medicine, Kyungpook National University, 680 Gukchaebosang-ro, Jung-gu, Daegu 700-842, Korea
Tel: +82-53-420-5769, FAX: +82-53-422-4265

E-mail: sppark@mail.knu.ac.kr

노인 NOE의 인지기능과 조치

뇌전증 환자들에서 인지기능 저하는 잘 알려져 있다.⁴ 하지만 노인 NOE에서 같은 연령의 일반인에 비해 인지기능이 다른지에 대한 연구는 드물다. 하지만 대부분의 환자들이 뇌졸중이나 치매처럼 병인을 알 수 있으므로 그에 따른 인지기능저하가 동반됨을 가정해 볼 수 있다. 일단 인지기능이 의심되면 객관적인 screening 검사로 확인 후 적절한 조치를 취해야 한다. 즉 기억력, 정신집중력 및 언어력 등은 항경련제에 의해 쉽게 저하될 수 있는 인지기능분야로서 사전 검사가 필요하다.⁵

노인에서 뇌졸중에 의해 인지기능의 비축이 감소하거나 알츠하이머 병처럼 퇴행성 질환이 있는 경우에는 약간의 인지장애가 일상생활에 큰 영향을 줄 수 있다. 따라서 인지장애가 의심되는 노인 뇌전증 환자에게는 인지기능에 악영향을 끼치는 항경련제는 피해야 한다. 구세대 항경련제로는 benzodiazepine, phenobarbital, primidone이, 그리고 신세대 항경련제로는 topiramate, zonisamide가 기억력과 집중력에 악영향을 주는 것으로 알려져 있고, 인지기능에 영향을 주지 않는 항경련제로는 gabapentin, levetiracetam, lamotrigine, pregabalin이 있다.⁶ 노인환자의 인지기능은 항경련제의 선택뿐만 아니라 약물의 적정속도, 약물용량, 다자요법에 의해 영향을 받으므로 이 또한 투여 시 고려하여야 할 요소이다. 한편 부검으로 입증된 알츠하이머병 환자의 10-17%는 발작을 경험한다고 한다.⁷ 따라서 이런 환자들에게 항경련제를 투여할 수 있는데 주의할 점은 그들이 복용하는 약물과의 상호작용이다. 특히 cholinesterase inhibitors의 혈 중 농도는 간대사 효소 유발제인 phenytoin, carbamazepine, phenobarbital에 의해 감소하는 것으로 알려져 있으므로 주의하여야 하고, 신세대 항경련제 중에 oxcarbazepine도 같은 영향을 주는 것으로 알려져 있다.⁸

노인 NOE의 정신증상과 조치

최근에 뇌전증 환자의 우울병 유병률에 대한 역학 연구를 종합한 메타분석에서 활동성 우울이 환자의 23.1%에서 관찰된다고 하였다.⁹ 또한 영국의 대규모 코호트 추적연구에서 뇌전증이 발병한 사람은 그렇지 않은 사람에 비해 발병 3년 전부터 우울, 불안, 정신병의 발생률비(incidence rate ratio, IRR)가 1.5-15.7배 높았고, 발병 3년 후까지 IRR이 2.2-10.9배 높아 뇌전증과 정신질환 사이에는 양측연관성(bidirectional

relationship)이 있음을 증명하였다.¹⁰ 아직 노인 NOE에서 같은 연령대의 정상인에 비해 정신질환이 몇 배 더 많은 지에 대한 연구는 없지만 전 연령층을 대상으로 한 연구를 바탕으로 보면 분명히 뇌전증 진단 시기에 많은 환자가 있을 것으로 추정된다. 특히 뇌졸중이나 치매는 뇌병변 자체뿐만 아니라 동반되는 신체장애, 사회적 편견 등에 의해 불안, 우울증, 및 정신병이 발생할 수 있다.

뇌전증 환자의 우울, 불안은 자살사고와 시도를 유발하며,¹¹ 낙인감정(felt stigma)의 빈도를 증가시키고,¹² 항경련제의 부작용을 더 강하게 느끼며,¹³ 항경련제에 대한 치료효과를 낮추며,¹⁴ 궁극적으로 환자의 삶의 질을 떨어뜨린다고 한다.¹² 이런 문제점에도 불구하고 바쁜 외래에서 뇌전증 환자의 정신증상에 대한 검사는 아직 잘 시행되지 않고 있다. 최근에 3분 이내로 간단하게 환자의 주요우울장애를 진단할 수 있는 6문항의 선별검사인 Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E)가 미국에서 개발되었고,¹⁵ 한국에서 번역되어 타당성 조사가 완료되었다.¹⁶ 불안장애도 Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7)을 이용하면 3분 이내로 범불안장애를 진단할 수 있으나¹⁷ 아직 뇌전증 환자에서 타당성 조사가 이루어지지 않는 것이다.

일단 환자에서 우울, 불안이 발견되면 즉각적인 치료가 이루어져야 한다. 2011년 세계뇌전증연맹(ILAE) 주관의 뇌전증 환자의 정신질환에 대한 국제적 합의사항을 보면 간단한 선별검사로 우울, 불안을 검사하여 양성을 보이면 즉각적으로 항우울제인 selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)를 첫 번째 선택으로 사용할 수 있다고 되어 있다.¹⁸ SSRIs는 발작을 유도하지 않고 약제 간의 상호작용이 적은 장점이 있다. 또한 불안증이 동반된 환자에게도 효과가 있다. 하지만 노인에게서는 중추신경계의 부작용을 줄이기 위해 저용량으로 서서히 증량시켜야 한다. 우선적으로 추천되는 SSRIs로는 sertraline과 citalopram이 있다. SSRIs가 효과적이지 못하면 이차적으로 SNRIs를 사용할 수 있다. Venlafaxine이 대표적인 약물이다. 일단 치료를 시작하면 6개월간 유지되어야 하고, 약을 끊고 재발 시에는 적어도 2년간은 지속하여야 한다. 치료 초기 3-6주간은 작용이 충분하지 못할 수 있으므로 clonazepam 같은 벤조디아제핀약물을 잠시 투여하는 것이 좋다.¹⁹ Bupropion, maprotiline, and amoxapine은 발작을 유발시킬 수 있는 항우울제이므로 피하는 것이 좋다.¹⁹

항경련제는 신경뉴런의 접합부 수용체에 작용하여 항경련 효과를 가지지만 또한 항정신성 효과도 보인다. 항경련제의 긍정적인 또는 부정적인 항정신성 효과를 정리한 고찰을 보

면²⁰ phenytoin, carbamazepine, valproate, lamotrigine, ox-carbazepine은 기분 안정화 효과 (mood-stabilizing effect)를 가져 양극성장애에 효과적이다. Lamotrigine은 또한 우울에도 효과가 있다. Benzodiazepine, gabapentin, pregabalin은 불안치료에 효과적이다. 반면에 barbiturate, vigabatrin, zonisamide, topiramate, tiagabine, pregabalin은 우울증을 악화시켜 우울환자에게는 권장되지 않는다. Lamotrigine, felbamate, tiagabine은 불안, 흥분, 공격성을 유발하여 불안환자에게는 권장되지 않는다. Levetiracetam 역시 흥분, 공격성, 불안, 우울을 유발하고 가끔씩 자살사고나 시도를 발생시켜 특히 과거에 정신과적 질환을 가졌던 환자의 경우 조심해서 사용할 필요가 있다.²¹

결론

노인에게서 새로이 발생하는 뇌전증(NOE)은 대부분 잠재성 및 증상성 발작으로 평생 항경련제를 복용해야 할 가능성이 높다. 노인 NOE는 전 연령대의 성인 뇌전증 환자와 마찬가지로 진단 시 인지기능장애와 정신문제를 가질 가능성이 일반인에 비해 높으므로 이들을 조기에 찾아 치료할 필요가 있다. 인지기능저하를 일으키는 항경련제를 피하고, 저용량으로 서서히 투약하며, 항우울제를 투여하여 우울증 및 불안증을 완화시키고, 긍정적인 항정신성 효과를 가지는 항경련제를 찾아 환자의 증상에 맞게 투여한다면 이 모든 것이 궁극적으로 환자의 삶의 질을 향상시킬 수 있을 것이다.

REFERENCES

1. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993;34:453-468.
2. Annegers JF, Hauser WA, Lee JR, Rocca WA. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia* 1995;36:327-333.
3. Wallace H, Shorvon S, Tallis R. Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2,052,922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy. *Lancet* 1998; 352: 1970-1973.
4. Motamedi G, Meador K. Epilepsy and cognition. *Epilepsy Behav* 2003;4 Suppl 2:S25-38.
5. Witt JA, Helmstaedter C. Should cognition be screened in new-onset epilepsies? A study in 247 untreated patients. *J Neurol* 2012;259:1727-1731.
6. Park SP, Kwon SH. Cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Clin Neurol* 2008;4:99-106.
7. Mendez M, Lim G. Seizures in elderly patients with dementia: epidemiology and management [review]. *Drugs Aging* 2003; 20:791-803.
8. Jenssen S, Schere D. Treatment and management of epilepsy in the elderly demented patient. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2010;25:18-26.
9. Fiest KM, Dykeman J, Patten SB, Wiebe S, Kaplan GG, Maxwell CJ, et al. Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2013;80:590-599.
10. Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, Webb DJ, Weil J, Hauser WA. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: a bidirectional association. *Ann Neurol* 2012;72:184-191.
11. Lim HW, Song HS, Hwang YH, Lee HW, Suh CK, Park SP, et al. Predictors of suicidal ideation in people with epilepsy living in Korea. *J Clin Neurol* 2010;6:81-88.
12. Kwon OY, Park SP. Frequency of affective symptoms and their psychosocial impact in Korean people with epilepsy: a survey at two tertiary care hospitals. *Epilepsy Behav* 2013; 26:51-56.
13. Kanner AM, Barry JJ, Gilliam F, Hermann B, Meador KJ. Depressive and anxiety disorders in epilepsy: do they differ in their potential to worsen common antiepileptic drug-related adverse events? *Epilepsia* 2012;53:1104-1108.
14. Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, Brodie MJ. Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Res* 2007;75: 192-196.
15. Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, Meador KJ, Vahle V, Kanner AM. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurol* 2006;5:399-405.
16. Ko PW, Hwang J, Lim HW, Park SP. Reliability and validity of the Korean version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (K-NDDI-E). *Epilepsy Behav* 2012;25:539-542.
17. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Lowe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med* 2006;166:1092-1097.
18. Kerr MP, Mensah S, Besag F, de Toffol B, Ettinger A, Kanamoto K, et al. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:2133-2138.
19. Kanner AM. The treatment of depressive disorders in epilepsy: what all neurologists should know. *Epilepsia* 2013;54 Suppl 1:3-12.
20. Perucca P, Mula M. Antiepileptic drug effects on mood and behavior: molecular targets. *Epilepsy Behav* 2013;26:440-449.
21. Lee JJ, Song HS, Hwang YH, Lee HW, Suh CK, Park SP. Psychiatric symptoms and quality of life in patients with drug-refractory epilepsy receiving adjunctive levetiracetam therapy. *J Clin Neurol* 2011;7:128-136.