



권 오 영

경상대학교 의학전문대학원 신경과학교실

Matching Antiepileptic Drugs to Patients with Newly Diagnosed Epilepsy

Oh-Young Kwon, MD, PhD

Department of Neurology, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

Perfect efficacy and no side effects are requirements for antiepileptic drugs (AEDs) to be ideal. In spite of that the ideal AEDs are unrealistic, continuous efforts to develop the ideal AEDs have been made. As a consequence of that, we are exposed to plethora of AEDs and have plenty options when we match proper AEDs to patients with newly diagnosed epilepsy (PNDEs). Many of PNDEs keep the firstly selected AED for long term. However, the lacks of efficacy and/or drug side effects disrupt the keeping of the firstly selected AEDs in some of them. Therefore, we need to provide individual tailoring when we select proper AEDs for them.

To match proper AEDs to PNDEs is not straightforward. We need to figure out the clinical profile of each patient for the matching. The profile should include various factors of three aspects: disease aspect, drug aspect and patient aspect. In disease aspect, seizure pattern and epilepsy syndrome have to be comprehended. In drug aspect, mechanism, side effects, interaction, dosing schedules and preparation have to be considered. Age, sex and comorbidity should be assessed in patient aspect.

For the proper matching AEDs to PNDEs, firstly we have to make adequate diagnosis of epilepsy syndrome. However, epilepsy syndrome can be adequately diagnosed not in all patients. In the cases that the diagnosis of epilepsy syndrome is vague, the efforts to exclude juvenile myoclonic epilepsy should be made, and the presence of myoclonic or absence seizures also should be inquired. The reason for them is that myoclonic and absence seizures can be aggravated by phenytoin, carbamazepine, oxcarbazepine, gabapentin, pregabalin and vigabatrin. If the classifying epileptic syndrome is impossible, the broad spectrum AEDs such as valproic acid, levetiracetam, lamotrigine and topiramate are recommended.

Valproic acid is an effective first-line AED for the treatment of idiopathic generalized epilepsy. However there are some clinical limitations. Avoidance of valproic acid is recommended in young women, because the drug is associated with major congenital malformation, menstrual irregularity, and weight gain. Carbamazepine is a first-line AED for the treatment of focal epilepsy. There are several drugs to be approved as drugs for monotherapy among new generation AEDs. Those drugs are lamotrigine, topiramate, oxcarbazepine and levetiracetam. Lamotrigine and topiramate are approved for partial seizures and generalized tonic-clonic seizures. The generalized tonic-clonic seizures include both of primary and secondary generalized seizures. Oxcarbazepine is approved for partial seizures and secondary generalized tonic-clonic seizures. In the European Union, levetiracetam is also approved for partial seizures in adults with epilepsy.

Key Words: Antiepileptic drugs; Monotherapy; Newly diagnosed epilepsy; Epileptic syndrome; Evidence-based medicine; Individuality

Oh-Young Kwon, MD, PhD

Department of Neurology, Gyeongsang National University School of Medicine, 816-15 Jinju-daero, Jinju 660-751, Korea
TEL: +82-55-750-8077 FAX: +82-55-755-1709
E-mail: mnkwon21@hanmail.net

서론

뇌전증 환자의 60-70%가 항뇌전증약으로 발작이 잘 조절된다.¹ 이상적인 항뇌전증약은 효과가 완벽하고 부작용이

없는 약이지만 그런 약물은 현실적으로는 존재하지 않는다. 더욱 효과가 있고 부작용이 적은 항뇌전증약을 찾기 위한 노력은 지속적으로 이어져 왔다. 이런 노력의 결실로 현재는 다양한 특성을 가지고 있는 많은 수의 항뇌전증약이 개발되어 선택의 폭이 넓어졌다. 대개의 뇌전증 환자는 처음 선택한 항뇌전증약을 오랫동안 복용한다.² 그러나 효능이 없거나 부작용이 발생하여 처음 선택한 항뇌전증약을 중단하게 되는 경우도 적지 않다.^{3,4} 따라서 새로 진단된 뇌전증 환자를 위해 처음으로 복용할 항뇌전증약을 선택할 때 환자의 개인적 특성을 파악해야 한다. 항뇌전증약의 효능과 부작용을 고려하고 환자가 약에 잘 적응할 수 있을 지도 고민해야 한다. 옷을 맞출 때 몸에 잘 맞고 맵시도 좋게 재단을 하는 것처럼, 항뇌전증약도 개인의 특성을 고려하여 재단하듯이 선택해야 한다.

선택의 폭이 넓어진 만큼 항뇌전증약을 선택할 때 고민도 많아 졌다. 이런 고민을 덜어주기 위한 가이드라인들도 제시되었다. 하나의 예를 들면, 스코틀랜드대학간가이드라인네트워킹(Scottish Intercollegiate Guideline Network)이 2003년도에 제시되었다. 이 가이드라인은 carbamazepine (CBZ), valproic acid (VPA), lamotrigine (LTG), oxcarbazepine (OXC)을 부분발작과 이차전신발작에 일차선택약으로 제시하였다. 일차전신발작의 치료에 선택약으로는 VPA 와 LTG를 제시하였다. 발작 형태와 뇌전증증후군이 잘 파악되지 않는 경우에도 VPA이나 LTG를 선택하도록 권장하였다. 이 가이드라인은 덧붙여서 환자 각 개인에게 항뇌전증약을 선택할 때에는 약의 부작용을 반드시 고려해야 한다고 하였다.⁵

본 론

1. 임상정보의 한계

현대의학은 과학적 근거를 가지고 환자에게 치료를 제공하도록 권장한다. 새로 진단한 뇌전증 환자에게 적절한 항뇌전증약을 선택해야 할 때에도 마찬가지이다. 그러나 항뇌전증약의 효능과 안정성을 평가하는 임상연구를 구성할 때 여러 가지 문제점이 발생할 수 있다. 환자의 선택이 잘 못될 수도 있고, 약물을 사용하는 기간이 효능과 안정성을 평가하기에 너무 짧은 수도 있다. 삼상연구의 구조가 잘 못될 수도 있다. 결과를 평가하는 기준이 적절하지 않은 수도 있다.

새로 개발된 항뇌전증약을 평가하는 대부분의 임상시험은 약물로 조절되지 않는 부분발작이 있는 환자를 대상으로 한다. 따라서 새로 뇌전증이 진단이 되는 환자에 해당하는

적절한 자료를 제시하지 못한다. 임상시험은 어려운 과정이므로 편의상 뇌전증 환자의 중요한 소집단이 연구에서 제외되는 경우도 많다. 젊은 여성은 예상치 못한 임신이 발생할 위험성이 있기 때문에 연구에서 제외되는 경우가 많다. 만성질환이 동반되어 있는 노인도 임상연구에서 제외되는 경우가 많다. 임상시험에서는 대개 항뇌전증약을 투여하여 4-6개월의 경과를 관찰한다. 그러나 실제의 임상에서 항뇌전증약을 사용할 때에는 임상시험의 기간보다는 현저하게 긴 시간 동안 치료를 유지한다. 임상시험에서 짧은 기간 동안에 관찰한 부작용에 대한 정보는 많은 해 동안 항뇌전증약을 사용하면서 발생할 수 있는 부작용에 대한 정보로는 부족하다. 사정이 이렇기 때문에 약을 개발하고 실용화한 후에 상당한 시간이 경과하고 나서야 부작용이 관찰되는 경우도 있다. Felbamate에 의해 유발되는 골수이형성과 vigabatrin (VGB) 에 의해 발생하는 시각감소도 임상시험에서는 파악되지 않았고 약이 시판되고 나서 상당한 시간이 지나서 알게 되었다.

삼상임상시험 자체도 문제점을 안고 있다. 삼상임상시험을 통해서 단독요법으로 인정을 받기 위해서는 표준이 된다고 여겨지는 항뇌전증약과 비교하여 약의 효능이 비슷하거나 우수해야 한다. 그러나 결과를 왜곡하는 여러 가지 요인이 있다. 삼상임상연구에서는 환자들이 이미 다른 항뇌전증약을 사용하는 상태에서 연구 대상이 되는 항뇌전증약을 부가요법으로 시험하거나, 이미 효능이 있다고 알려진 약물과 효능을 비교하는 비교효과평가(head-to-head comparison)를 한다. 전자의 경우에는 약동학적·약역학적인 측면에서 이미 사용하는 항뇌전증약과 약물상호작용이 발생하는 단점이 있다. 후자의 경우에는 방법에 따른 차이를 고려하지 않으면 결과가 왜곡되는 경우가 발생한다. 예를 들어 CBZ과 LTG를 비교한 연구에서는 CBZ를 사용한 환자에서 용량을 빠르게 증량하였기 때문에 연구의 초기에 부작용이 많이 발생하였고 환자는 치료를 포기하였다.⁶ 그러나 이 임상연구의 후반부에서는 약물치료를 유지하는 비율이 약물간에 차이가 없었다. 현재는 CBZ의 서방정이 널리 사용되고 있다. 이 서방정을 사용하면 약용량과 관련 있는 부작용이 적게 발생한다.⁷ CBZ과 LTG을 비교한 이전의 임상연구에서도 CBZ 대신에 CBZ서방정을 사용하였다면 약을 중단하는 확률이 현저하게 감소하여 결과도 달라졌을 것이다.

임상시험에서 결과를 평가하는 기준은 연구마다 다양하다. 이 다양성에 의해서도 문제가 발생한다. 임상시험 결과의 판단기준은 발작이 완전하게 조절되는 환자의 숫자를 파

악하는 것으로 하는 것이 가장 적절할 것이다. 이 숫자가 환자의 삶의 질의 증진과 가장 상관성이 높기 때문이다. 그러나 완전한 발작의 조절을 결과의 평가로 사용하지 않는다. 그 이유는 주로 약물저항뇌전증 환자가 대상이 되는 임상시험에서는 발작이 완전하게 조절되는 환자가 차지하는 비율은 낮기 때문이다. 따라서 50% 발작감소, 다음 발작까지 걸리는 시간, 12개월-무발작기간이 나타나기 까지 걸리는 시간 같은 기준이 임상시험에 사용된다. 최근에는 임상연구의 자료가 생존곡선이라는 형태로 제공된다. 이 곡선에는 임상시험에서 약을 사용하고 나서 약을 중단하지 않고 임상시험기간을 무사히 마친 환자들을 표시한다. 따라서 이 숫자에는 약이 효과가 없거나 부작용이 발생하여 약을 중단하는 환자를 제외하는 것이다. 이 결과의 기준이 완벽하다고 볼 수는 없지만 실제적이고 유용성이 높다. 치료 효능과 약을 유지하는 정도는 오드비를 신뢰구간과 같이 제공하여 이해도를 더욱 높이기도 한다.

2. 표준 항뇌전증약

뇌전증을 진료하는 의사의 대부분이 특발전신뇌전증 치료에는 VPA를 국소뇌전증 치료에는 CBZ를 선호한다. 그러나 Cochrane보고서(Cochrane review)의 분석결과는 이러한 견해에 이견을 제시한다.⁸ 이 결과에 의하면 전신발작에서 VPA를 CBZ과 비교했을 때 치료를 중단하기 까지 걸리는 시간에서 VPA가 약간 이점이 있었을 뿐, 의미 있는 다른 차이는 없었다. 이러한 메타분석 결과가 전신발작에서 VPA를 사용하는 것과 마찬가지로 CBZ도 일차약으로 선택할 수 있다는 것을 의미하는 것은 아니다. 메타분석에 포함된 원래의 연구들에서 환자의 분류가 잘못되어 메타분석의 결과가 잘 못된 정보를 줄 수도 있기 때문이다. 예를 들어 이차전신발작을 일차전신발작에 포함시켜서 결과에 혼선을 초래했을 가능성이 있다. 더구나 이 연구 중 일부는 전신강직간대발작만을 대상으로 조사하였고 근간대발작이나 결신발작에 미치는 영향은 무시하였다. 실제 임상에서도 특발전신뇌전증에서 발생하는 전신강직간대발작을 조절하는데 CBZ도 도움이 될 수 있지만 VPA가 첫 번째 선택약으로 선호되고 있다.

많은 수의 환자를 대상으로 한 임상연구에서 복합부분발작의 조절에는 CBZ이 VPA보다 좋다는 증거를 제시하였다.⁹ 그러나 부분뇌전증에서 CBZ과 VPA를 비교한 비교효과평가 연구 다섯 개를 분석한 Cochrane보고서에서는 1년 후에 무발작상태에 도달하는 비율이나 이차전신강직간대발작에

대한 효과를 비교했을 때에는 CBZ과 VPA 사이에 차이가 없었다. 단지 12개월 완화에 도달하는 시간이 CBZ이 VPA보다 빨랐다.⁸ 부분발작과 전신강직간대발작을 대상으로 phenytoin (PHT)과 VPA를 비교한 Cochrane보고서¹⁰와 PHT과 CBZ를 비교한 Cochrane보고서¹⁰에서도 비교하는 약물간에 의미 있는 차이를 찾아낼 수 가 없었다. 이런 Cochrane보고서들에 근거를 두면 전신뇌전증에서는 VPA가 첫 번째 선택약이고 국소뇌전증에서는 CBZ가 첫 번째 선택약이라는 증거는 미약하다. 그러나 이러한 관점은 분석된 정보의 제한점 때문에 생기는 것으로 받아들여 지고 있다. 뇌전증 전문가들은 여전히 국소뇌전증에는 CBZ를 선호하고 특발전신발작에는 VPA를 선호하며 이러한 경향은 현재에 제시되고 있는 가이드라인에 반영되어 있다.

3. 신세대 항뇌전증약

신세대 항뇌전증약 중에서도 단일요법으로 허가를 받은 약들이 있다. 여기에는 LTG, topiramate (TPM), OXC, 그리고 levetiracetam (LEV)이 포함되어 있다. LTG와 TPM은 부분발작과 전신강직간대발작에 인정을 받았다. 여기서 말하는 전신강직간대발작은 일차성과 이차성을 모두 포함한다. OXC는 부분발작과 이차전신강직간대발작에 인정을 받았다. 유럽에서는 성인의 부분발작의 치료에 LEV도 단일요법으로 허가를 받았다. 신세대 항뇌전증약은 표준 항뇌전증약에 비해 가격이 비싸다. 따라서 이러한 약들을 뇌전증환자에게 첫 번째 항뇌전증약으로 선택할 때 이들이 CBZ이나 VPA에 비해 가격이 비싸다는 단점을 감수하고도 사용해야 할 장점이 있는지를 판단해 볼 필요가 있다. 영국국민건강보험(UK National Health Service)에서 스폰서를 받아서 진행한 연구인 Standard and New Antiepileptic Drugs 연구(SANAD연구)는 이러한 판단을 위해 필요한 정보를 제공한다.

SANAD연구는 뇌전증에 대한 대단위 무작위 연구이다.^{11,12} 이 연구에서는 새로 진단된 뇌전증 환자를 주된 대상으로 하였고, 이미 진단된 뇌전증 환자 중에서도 적절한 경우에 포함시켰다. 이미 진단된 환자로서 연구에 포함된 경우는 다음의 두 경우이다. 첫 번째는 이전의 단일요법으로 치료에 실패한 환자들인데 치료에 실패한 약이 이 연구에서 무작위로 배정할 약물이 아닌 경우이다. 두 번째의 경우는 상당 기간 동안 관해가 와서 약을 중단하였다가 발작이 재발한 경우이다. 연구에 포함된 환자들에서 첫 번째 항뇌전증약으로 CBZ 혹은 VPA를 선택하였다. CBZ이 선택된 환자군을 CBZ 가지(CBZ arm)이라고 하였고 여기에 포함된 환

자들에게 CBZ, gabapentin (GBP), LTG, OXC, 혹은 TPM을 무작위로 배정하였다.¹¹ VPA가 선택된 환자군을 VPA 가지 (VPA arm)이라고 하였고 여기에 포함된 환자들에게는 VPA, LTG, 혹은 TPM을 무작위로 배정하였다.¹²

SANAD연구의 결과에서 LTG과 VPA의 이점이 나타났다. CBZ 가지에서 치료실패에 이르는 시간으로 결과를 평가하였을 때 LTG이 표준 항뇌전증약인 CBZ보다 우수하였다. 따라서 LTG은 가격이 CBZ보다는 비싸지만, 효능을 고려해 보면 부분발작의 선택약으로 CBZ의 대안이 될 수 있다. VPA 가지에서는 환자들이 TPM보다 VPA를 잘 견디었고, VPA가 LTG보다 효능이 좋았다. 따라서 VPA는 오래 전부터 사용해 온 항뇌전증약이지만 전신뇌전증이나 미분류뇌전증에서 첫 번째 선택약으로 그 가치를 다시 인정 받았다. 그러나 VPA를 임신 중에 사용하는 경우에는 최기형성의 위험성이 있고 여성의 성호르몬에도 영향을 미친다. 따라서 임신가능 연령의 여성에게는 VPA의 사용을 가능한 피하고, 발작이 조절되지 않거나 부작용이 발생하여 다른 항뇌전증약을 사용할 수 없는 경우에만 경우에만 사용하는 것이 좋다.

영국국립임상증진기구(the UK National Institute for Clinical Excellence)에서도 신세대 항뇌전증약을 검토하고 다음과 같이 권고하였다.¹³ CBZ과 VPA는 첫번째 선택되는 항뇌전 약으로 계속 사용되어야 한다. 그러나 다음과 같은 경우에는 신세대 항뇌전증약이 첫번째 선택약으로 고려되어야 한다: CBZ과 VPA에 대해 금기가 있는 경우, 경구피임약을 포함하여 이미 사용하고 있는 다른 약물과 CBZ이나 VPA가 약물상호작용을 일으킬 가능성이 있는 경우, 환자가 CBZ이나 VPA를 잘 견디어 내지 못한다는 것이 이미 알려져 있는 경우, 가임기에 있는 여성의 경우.

4. 국제뇌전증퇴치연맹의 메타분석

국제뇌전증퇴치연맹(ILAE, International League Against Epilepsy)에서도 뇌전증의 첫 번째 단일요법의 효과를 메타 분석을 통해서 조사하였다. 그 결과를 2006년도에 보고하였고¹⁴ 2013년도에 내용을 갱신하여 다시 보고하였다.¹⁵ 2006년도 조사에는 50개의 무작위대조군임상연구(randomized controlled clinical trial)와 7개의 메타분석이 포함되었고, 2013년도 조사에는 64개의 무작위대조군연구와 11개의 메타분석이 포함되었다. 성인에서 부분발작이 있는 경우에는 CBZ과 PHT이 첫번째 단일요법으로 A수준(level A)의 증거가 있었고, LEV과 ZNS도 2013년의 보고에서 A수준의 증거가 있는 약으로 추가되었다. VPA는 B수준(level B)의 증거

가 있었다.

A수준 증거의 기준은 1개 이상의 1급 연구(class I study)가 있거나 연구의 질이 1급에 해당하는 메타분석이 있어야 한다. 2개 이상의 2급연구가 있어도 A수준에 해당한다. A수준의 증거가 있으면 항뇌전증약의 효능이 첫 번째 단일요법으로 확립된 것으로 해석한다. 연구가 1급에 해당하려면 전향무작위대조군임상연구(prospective, randomized, controlled clinical trial)거나 무작위대조군연구를 포함한 메타분석이면서, 다음 6가지 기준을 만족해야 한다: 1) 효능과 같은 1차결과변수(primary outcome variable)가 있어야 한다. 2) 치료기간은 48주 이상이어야 한다. 3) 이중맹검(double blind)이어야 한다. 4) 우월성시험(superiority trial), 동등성시험(noninferiority trial)과 같은 연구디자인에 따른 통계적 적절성이 있어야 한다. 5) 치료하는 도중 발생하는 경우 이미 정해진 발작의 횟수에 의해 피험자연구종결(study exit)이 강제적으로 이루어져서는 안된다. 2급연구는 1급연구에 기준에 다른 기준은 합당하지만 부족한 부분이 있는 경우로 다음과 같은 경우이다: 1) 치료기간이 24주 이상이면서 48주 미만인 경우, 2) 동등성시험(noninferiority trial)이나 실패한 우월성시험(failed superiority trial)의 경우에 연구디자인에 따른 통계적 적절성이 약간 못 미치는 경우. B수준 증거의 기준은 1개의 2급연구(class II study)가 있거나 2급연구의 기준을 만족시키는 메타분석이 있는 경우이다. B수준의 증거가 있으면 항뇌전증약이 첫 번째 단일요법으로 효과가 있을 개연성이 높은 것(probably)으로 해석한다.

ILAE의 메타분석^{14,15}의 결과에서 소아의 부분발작의 첫 번째 단일요법에 대해서는 OXC이 A수준의 증거가 있었다. 노인의 부분발작에는 GBP과 LTG이 첫 번째 단일요법으로 A수준의 증거가 있었다. 중심측두부극파양성소아뇌전증(benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes)에는 첫 번째 단일요법의 효과에 대해서 A수준이나 B수준의 증거가 있는 약은 없었고, CBZ과 VPA가 C수준(level C)의 증거가 있었다. C수준의 증거가 있으려면 3급연구(class III study)에 해당하는 이중맹검연구나 오픈라벨연구(open-label study)가 2개 이상 있어야 한다. 3급연구는 무작위대조군임상연구나 메타분석은 되어야 한다. 그러나 이러한 연구가 1급연구나 2급연구의 기준을 만족시키지 못하는 경우이다. 다음과 같은 예를 들 수 있다: 1) 오픈라벨연구(open-label study), 2) 강제퇴출기준(forced exit criterion)이 있는 연구, 3) 동등성시험(inferiority trial)이나 실패한 우월성시험(failed superiority trial)의 경우에 연구디자인에 따른 통계적 적절성

이 못 미치는 경우, 4) 동등성시험(noninferiority trial)이기는 하지만 피험자를 퇴출시킬 때 적절한 비교기준이 없는 경우, C수준의 증거가 있으면 항뇌전증약이 첫 번째 단일요법으로 효과가 있을 가능성이 있는 것(possibly)으로 해석한다.

전신발작에 대한 첫 번째 단일요법에 대한 증거는 부분발작에 대한 증거에 비해 부족하다. ILAE의 메타분석^{14,15}에서 성인의 일차전신강직간대발작에는 CBZ, LTG, TPM, OXC, PB, PHT, VPA와 같은 약들의 효과에 대한 증거가 있기는 하지만 C수준이었다. 소아의 일차전신강직간대발작에는 CBZ, PB, PHT, TPM, VPA 같은 약들이 C수준의 증거를 보였다. 소아의 결신발작에 대해서는 ESM와 VPA에 A수준의 증거가 있었고, LTG에는 C수준의 증거가 있었다. 청소년근간대뇌전증(juvenile myoclonic epilepsy)에 대해서는 TPM와 VPA에 D수준(level D)의 증거가 있었다. PHT, CBZ, OXC, GBP, VGB, TGB와 같은 약들이 결신발작과 근간대발작을 악화시키거나 몇몇의 경우에 전신강직간대발작을 악화시키는 것에 대해서는 4급연구(class IV study)가 있다. D수준의 증거가 있는 경우는 다음 중 한가지가 있으면 된다: 1) 이중맹검 3급연구(class III study)나 오픈라벨연구, 2) 4급연구, 3) 전문위원회의 보고나 전문가들의 의견에 관한 자료. 4급연구(class IV study)는 비무작위연구, 전향연구, 대조군연구, 비대조군연구, 증례모음, 전문가보고 같은 자료들이다.

5. 새로 진단된 뇌전증환자에서 항뇌전증약을 선택할 때 고려할 요인들

새로 진단된 뇌전증 환자를 위해 적절한 항뇌전증약을 선택할 때에는 다양한 측면의 요인을 고려해야 환자 개인에게 가장 효과가 있고 부작용이 없는 약을 선택할 수 있다. 이때 고려할 요인은 크게 뇌전증에 관련된 요인, 약물에 관련된 요인 그리고 환자에 관련된 요인으로 분류할 수 있다.

1) 뇌전증에 관련된 요인

뇌전증에 관련된 요인으로는 발작형태와 뇌전증증후군이 있다. 발작의 형태를 파악하는 과정에서는 몇 가지 함정을 극복해야 한다. 무경련발작인 복합부분발작은 결신발작과 구별이 어렵고 잘 못된 처방으로 환자의 증상을 악화시킬 수 있다. 전신강직간대발작을 호소하는 환자는 다른 형태의 발작을 밝히지 않는 경우가 있으므로 반드시 근간대발작, 결신발작, 복합부분발작에 대해 물어 보아야 한다.¹⁶ 뇌파에서 극파가 다발성으로 관찰되거나 전두부에 극파가 관찰되

어도 환자의 발작이 반드시 부분발작이라는 의미는 아니다. 이러한 뇌파소견은 특발전신뇌전증에서도 관찰될 수도 있으므로 뇌파소견에만 의존하여 환자를 평가해서는 안 된다.

뇌전증증후군이 적절하게 진단되지 않아서 적합하지 않은 약을 사용하기 때문에 발작이 잘 조절되지 않는 경우가 많다. 실제 임상에서 뇌전증증후군을 항상 적절하게 결정하기 어려운 경우도 많다. 환자를 처음 진료하는 시기에는 정보가 많지 않아 뇌전증증후군을 분류하기 어려울 수 있다. 뇌전증증후군의 진단이 어려운 경우에는 환자의 증후군이 청소년근간대뇌전증이 아니라는 것을 확인하는 것이 중요하다. 또한 환자에게 결신발작 이나 근간대발작이 있는 지도 확인해야 한다. 결신발작과 근간대발작은 PHT, CBZ, OXC, GBP, PGB, VGB로 악화될 수 있다. 뇌전증증후군과 발작 형태를 파악하기 어려운 경우에는 다양한 발작에 효과가 있는 LEV, VPA, LTG, TPM 같은 항뇌전증약을 사용하는 것이 좋다. 특발전신뇌전증에는 VPA가 우선적으로 선택할 수 있는 효과적인 약이기는 하지만 주의를 기울여야 할 경우가 있고, 가임기 여성이 그 예이다.

국소뇌전증에서 우선적으로 선택할 수 있는 항뇌전증약은 CBZ이다. CBZ서방정을 사용하면 부작용도 줄일 수도 있다. 신세대 항뇌전증약 중에서도 단일요법으로 허가를 받은 약들이 있다. 여기에는 LTG, TPM, OXC, LEV가 포함되어 있다. LTG과 TPM는 부분발작과 전신강직간대발작에 인정을 받았다. 여기서 말하는 전신강직간대발작은 일차성과 이차성을 모두 포함한다. OXC는 부분발작과 이차전신강직간대발작에 인정을 받았다. 유럽에서는 성인의 부분발작의 치료에 LEV도 단일요법으로 허가를 받았다.

뇌전증증후군을 정확하게 파악하면 약물선택에 도움이 된다. 임상연구에 의한 근거는 미약하지만 특정한 항뇌전증약이 특정한 뇌전증증후군에서 발작을 잘 조절하기 때문이다. 예를 들면 VPA는 청소년근간대뇌전증에 효능이 있고, CBZ는 전두엽뇌전증, ethosuximide (ETX)는 전형결신뇌전증에 효능이 있다. 환자의 상태가 특정한 형태의 뇌전증증후군으로 진단하기는 어렵다 하더라도 특발전신뇌전증, 국소뇌전증, 미분류뇌전증의 세 가지 큰 범주 안으로 분류할 수는 있다. 이런 정도의 분류라도 항뇌전증약의 선택에 도움이 된다.

2) 약물에 관련된 요인

약물에 관한 요인으로는 작용기전, 부작용, 약물상호작용, 투여횟수, 제형, 그리고 가격을 들 수 있다. 항뇌전증약

의 작용기전은 다양하고 세포막의 소듐채널이나 칼슘채널에 작용하는 기전과 억제신경전달물질인 GABA에 작용하는 기전이 대표적이다. 뇌전증의 병태생리는 아직까지 명확하지 않은 면이 있기는 하지만 항뇌전증약의 작용기전은 항뇌전증약을 선택하는 데는 다소 도움이 된다. Dravet증후군에서는 주된 유전적 결함이 전압의존나트륨통로(voltage-gated sodium channel)의 기능을 잃는 것이다. 따라서 Dravet증후군이 있는 환자들에게는 나트륨통로를 차단하는 기전이 있는 전통적인 항뇌전증약은 피하는 것이 좋다.¹⁷ Tiagabin이나 VGB와 같은 약물은 GABA에 작용하는데 이 약물들은 결신뇌전증중첩증을 발생하게 한다.¹⁸ GBP과 pregabalin(PGB)도 근간대발작과 결신발작을 악화시킬 수 있다.^{19,20} CBZ나 PHT와 같은 약물은 소듐채널에 작용하는데 이 약물들은 근간대발작을 악화시킨다.¹⁹ 따라서 나트륨통로의 빠른비활성화상태(fast-inactivated state)에 작용하는 전통적인 약물은 결신발작과 근간대발작이 발생하는 특발전신뇌전증 환자에게는 사용을 피해야 한다. 이러한 약물에는 PHT, CBZ, OXC, eslicarbazepine (ESL)이 있다.¹⁹

약물부작용도 환자에게 알맞은 항뇌전증약을 선택할 때 반드시 고려해야 할 점이다. 부작용은 항뇌전증약을 복용하는 환자 중 적은 수에서 발생한다. 따라서 부작용을 미리 걱정하여 약을 피하는 것은 현명하지 않다. 약을 사용하면서 얻어지는 이점과 부작용에 의한 제한점을 저울질하여 항뇌전증약을 선택해야 한다. 약물부작용은 항뇌전증약 치료가 실패에 이르는 주된 요인이고, 뇌전증 환자에서 삶의 질을 떨어뜨린다. 따라서 항뇌전증약을 선택할 때는 각 환자의 상태에 따른 부작용의 가능성을 잘 고려해야 한다. 항뇌전증약을 반사적으로 처방하는 것은 지양하고 각 개인에게 몸에 맞는 옷을 재단하듯이, 각 개인에 맞게 재단하여 항뇌전증약을 맞추어 주어야 하는 것이다.

약물상호작용도 항뇌전증약을 선택할 때 고려해야 한다. 1세대 항뇌전증약은 신세대 항뇌전증약에 비해 약물상호작용이 많은 편이다. 항뇌전증약의 약물상호작용은 간의 약대사효소의 작용과 관련이 있다. CBZ, PHT, phenobarbital, primidone은 간의 약대사효소의 작용을 증진시킨다. 이에 반해서 VPA는 간의 약대사효소를 억제한다. 이러한 항뇌전증약을 경구피임약이나 warfarin을 사용하는 환자에게 투여할 때는 약물상호작용에 의한 효과의 감소나 독성작용을 고려해야 한다.

1세대 항뇌전증약에 비해서 2세대와 3세대 항뇌전증약에서는 약물상호작용이 현저하게 감소하였다. 그러나 이들도

약물상호작용으로부터 완전하게 자유롭지는 못하다. OXC, LTG, ESL, rufinamide, felbamate는 경구피임약의 효능을 떨어뜨린다. OXC는 칼슘채널차단제인 felodipine의 혈중 농도를 떨어뜨린다. Erythromycin, diltiazem, verapamil, fluoxetine 같은 약물들은 CBZ의 대사를 억제하여 약물을 같이 사용할 때 CBZ 독성을 유발할 수 있다. 노인들에게는 다른 질환이 동반되어 있는 경우가 많아서 항뇌전증약 외에 다른 약물을 사용하는 경우가 많다. 따라서 노인에서 첫 번째 항뇌전증약을 선택할 때에는 약물상호작용을 반드시 염두에 두어야 한다.

투여횟수와 제형도 첫 번째 항뇌전증약을 선택하는데 고려해야 할 점이다. 하루 중 투여 횟수가 많은 약을 투여하는 것 보다 가능한 투여횟수가 하루에 1-2회인 약을 선택하는 것이 환자의 약물순응성을 높이는데 도움이 된다. 항뇌전증약의 서방정을 투여하면 투여 횟수를 줄일 수 있다. CBZ 서방정의 경우에는 서방정을 사용하면 부작용을 줄일 수 있는 이점도 보고되었다.⁷ VPA는 서방정이 있어서 혈중 농도를 안정되게 하는 데는 도움이 된다. 그러나 VPA를 서방정을 사용해도 투여횟수를 줄이기는 어렵다. 큰 알약을 삼키기 어려운 환자나 위관으로 약물을 복용해야 하는 환자들에게는 액체용제가 있는 약을 선택하는 것이 도움이 된다.

비용도 약을 선택할 때 고려해야 할 사항이다. 약물의 가격은 아주 다양하다. 예를 들어 LEV의 유지용량인 하루 1.5g의 가격은 PHT의 유지 용량인 하루 300 mg에 비해 현저하게 비싸다. 한국에서도 LEV의 유지용량의 가격은 PHT 유지용량 가격의 수 십 배에 이른다. 경제적인 문제로 인해서 가격이 싼 PB와 PHT만 처방이 가능한 지역도 전세계적으로 많이 있다. 항뇌전증약은 장기적으로 복용할 약물이므로, 처음 선택할 때 약의 효능과 안정성 외에 환자의 경제적 사정도 고려하는 것이 좋다.

3) 환자에 관련된 요인

연령, 성별, 동반질환과 같은 환자의 요인도 각 개인에게 적절한 항뇌전증약을 선택할 때 반드시 고려해야 하는 요인이다. 뇌전증이 주로 많이 발생하는 연령은 소아·청소년기와 노인기이다. 특발전신뇌전증은 소아·청소년기에 주로 발생한다. 국소뇌전증은 어느 연령에서나 발생할 수 있고, 성인에서 많다. 이러한 경향이 진단이나 항뇌전증약의 선택에 도움이 되기는 하지만 모든 경우에 적용이 되는 것은 아니다. 노령기는 항뇌전증약을 선택할 때 특히 주의를 기울여야 하는 연령이다. 노인에서는 동반질환이 많아서 항뇌전증

약 외에 다른 약을 다수 복용하는 경우가 많다. 또한 노인들은 약이 몸에서 배출되는 속도도 감소되어 있다. 따라서 노인에서는 약물상호작용과 약물부작용에 대한 위험성이 아주 높다. 그럼에도 불구하고 노인에서 항뇌전증의 효능과 안정성에 대한 정보는 부족하다. 한 연구에 의하면 새로 뇌전증이 진단된 노인에서 LTG과 CBZ를 비교했을 때 효능의 차이는 없었으나 LTG을 사용한 노인들이 약물물에 잘 적응하였다.⁶ PHT는 노인에서 자주 처방되어온 약이기는 하지만 약역학이 복잡하며 약물상호작용의 가능성이 높아 노인에서는 사용하기 까다로운 약이다.

특히 여성에서 항뇌전증약을 선택할 때에는 고려해야 할 점들이 많다. 간대사효소의 작용을 증진시키는 PHT, PB, CBZ, OXC와 같은 항뇌전증약은 여성이 사용하는 경구피임약의 작용을 떨어뜨린다.^{21,22} 이런 경우에 경구피임약의 용량을 늘리면 어느 정도 경구피임약의 효능을 증진시킬 수는 있지만 완전하게 동등하게 하기는 힘들다. 항뇌전증약 선택에 대한 가이드라인들도 젊은 여성에서는 간대사효소의 작용을 증진시키는 항뇌전증약은 피하도록 권유한다.^{5,23} 여성에서 VPA는 고안드로겐혈증과 다낭난소증후군^{24,25}을 초래할 가능성을 높인다. 여성에서는 최기형성에 미치는 영향이 큰 항뇌전증약은 피해야 한다. 출생 전에 특히 임신 중 첫 3개월 동안 어머니가 복용하여 태아가 항뇌전증약에 노출되면 주선천기형(major congenital malformation)의 위험이 2-3배 증가한다. 단일요법보다는 복합요법인 경우에 이러한 최기형성의 가능성이 더 증가한다. VPA가 CBZ, LTG, PHT에 비해 최기형성의 위험성이 높다.²⁶ VPA의 경우에는 최기형성의 위험성이 약의 용량이 증가하면서 증가한다. EURAP레지스트리²⁷(European and international registry of antiepileptic drugs in pregnancy)에서는 CBZ, PB, LTG를 사용하는 경우에도 약의 용량과 최기형성의 위험성 증가와의 관계가 관찰되었다.²⁸ 그러나 이러한 연관관계가 그 후에 시행한 임상연구에서 재확인되지는 않아서 아직은 그 효과가 확실하다고 이야기 할 수는 없다. 신세대 항뇌전증약의 경우에는 최기형성에 대한 정보가 아직 부족하다.

대부분의 뇌전증 환자는 뇌전증 문제를 제외하고는 건강하다. 그러나 많은 수의 환가 뇌전증 외에 신체적 정신적 질환을 가지고 있다. 학습장애가 있는 환자들에서는 일반대중에 비해 뇌전증을 가질 확률이 높다. 그러나 이 환자들에서 뇌전증약을 사용할 때 도움이 되는 임상정보는 적다. 더구나 항뇌전증약에 의해 부작용으로 나타나는 행동장애는 이 환자들에서 더욱 문제가 될 수 있다. 따라서 학습장애가

있는 환자들에서는 행동장애를 초래하는 부작용이 적은 약을 우선적으로 선택하는 것이 좋다. 우울증은 일반대중에서 보다 뇌전증 환자에서 더욱 많이 발생한다.^{29,30} TPM은 감정의 변화를 유발하는 경향이 있는 것으로 알려져 있으므로 감정의 변화가 일어나기 쉬운 환자에서는 주의를 기울이면서 사용해야 한다.³¹ CBZ는 감정을 안정화시키는 작용이 있어 감정장애를 예방하는데 도움이 될 수 있고, LTG는 대조군을 통한 연구에서 항우울작용이 밝혀졌다.^{31,32} 우울증이 있거나 우울증에 대한 위험 요인이 있는 뇌전증 환자에서는 이런 항뇌전증약을 우선적으로 선택하는 것이 좋다. VPA와 TPM은 편두통의 예방에 효과가 있으므로 뇌전증과 편두통이 모두 있는 환자에서 선택하면 이점이 있다. 대부분의 항뇌전증약은 간에서 대사되지만 GBP, PGB, LEV, VGB와 같은 약물은 거의 대부분 신장을 통해 배설된다. 따라서 신장 기능에 이상이 있는 환자에서는 이러한 항뇌전증약들을 피하는 것이 좋다. 간기능은 심하게 손상된 상태가 되어 비로소 항뇌전약 대사에 대한 영향이 나타난다. 그러나 VPA는 전격간부전을 초래할 위험성이 있으므로 황성간질환이 있는 환자에서는 사용을 억제하는 것이 좋다.

6. 전문가들의 의견

전문가들의 의견을 조사한 정보는 학술적 근거가 부족할 수 있으나 임상 의사들에게는 진료에 도움이 되는 좋은 지침이 될 수 있다. 미국에서 뇌전증 전문가들에게 우편으로 설문서를 보내서 항뇌전증약 사용에 대한 전문가의견을 조사한 적이 있다.³³ 총 48명의 전문가에게 설문지를 보냈고 90%에 해당하는 43명이 설문에 응하였다. 이 조사의 결과에서 새로 진단된 뇌전증 환자에서 항뇌전증약의 단일요법으로 치료를 시작하는데 처음에 선택한 항뇌전증약이 효과가 없을 때에는 한번 혹은 두 번의 단일요법을 더 해 본다는 것이 전문가들의 견해였다. 이 경향은 국소뇌전증과 전신뇌전증 모두의 경우에서 나타났다. 이 조사에서 전문가들이 국소뇌전증에서 선택약은 다음과 같다: 단순부분발작의 경우는 CBZ, OXC; 복합부분발작에는 CBZ, LTG, OXC; 이차전신발작에는 CBZ, OXC. 특발전신뇌전증에 대해서는 다음과 같이 약을 선택하였다: 전신강직간대발작에는 VPA; 결신발작에는 VPA, ETX; 근간대발작에는 VPA. 이 설문조사에는 특수집단이나 특정한 임상상황에서의 항뇌전증약 선택에 대해서도 조사하였고 전문가들은 다음과 같이 항뇌전증약을 선택하였다: 여성과 노인에게는 LTG; 우울증이 동반된 경우 환자에게는 LTG; 사람면역결핍바이러스(human im-

munodeficiency virus)에 감염된 환자에게는 LEV, LTG; 신장질환이 있는 환자에게는 LTG; 간질환이 있는 환자에게는 LEV; 응급실 상황에서는 LEV, VPA.

결론

뇌전증 환자의 60-70%가 항뇌전증약으로 발작이 잘 조절된다.¹ 그러나 약의 효능이 없거나 부작용이 발생하여 처음으로 선택하여 사용한 항뇌전증약을 중단하는 경우도 많다.^{3,4} 뇌전증 환자의 많은 수가 처음에 처방 받은 약을 오랫동안 안 사용하는 점을 고려하면 처음으로 복용하는 항뇌전증약을 잘 선택하는 일은 아주 중요하다.² 과거에는 선택의 여지가 없어서 몇 가지 항뇌전증약을 가지고 뇌전증 환자에게 비슷한 처방을 했지만, 현재는 많은 수의 항뇌전증약이 개발되어 적절한 약을 선택할 수 있게 되었다. 이제는 뇌전증이 진단되었을 때 환자의 개인적 특성에 따라 효능과 부작용을 고려하고 환자가 약에 잘 적응할 수 있을 지도 고민해서 항뇌전증약을 선택해야 한다. 옷을 맞출 때 사람들 개인마다 알맞게 재단하듯이 항뇌전증약도 개인의 특성을 고려하여 맞추어 주어야 하는 시대가 된 것이다.

References

1. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314-319.
2. Lhatoo SD, Sander JW, Shorvon SD. The dynamics of drug treatment in epilepsy: an observational study in an unselected population based cohort with newly diagnosed epilepsy followed up prospectively over 11-14 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:632-637.
3. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Smith DB, Delgado-Escueta AV, Browne TR, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985;313:145-151.
4. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW. The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *Epilepsia* 1997;38:859-880.
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and Management of Epilepsy in Adults: A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2003 [updated 2003; cited 2013 30 October]; Available from.
6. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res* 1999;37:81-87.
7. Persson LI, Ben-Menachem E, Bengtsson E, Heinonen E. Differences in side effects between a conventional carbamazepine preparation and a slow-release preparation of carbamazepine. *Epilepsy Res* 1990;6:134-140.
8. Marson AG, Williamson PR, Hutton JL, Clough HE, Chadwick DW. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001030.
9. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group. *N Engl J Med* 1992;327:765-771.
10. Tudur Smith C MA, Clough HE, Williamson PR. Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD001911. DOI: 10.1002/14651858.CD001911.
11. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1000-1015.
12. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1016-1026.
13. Perucca E. NICE guidance on newer drugs for epilepsy in adults. *BMJ* 2004;328:1273-1274.
14. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006;47:1094-1120.
15. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kalviainen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54:551-563.
16. King MA, Newton MR, Jackson GD, Fitt GJ, Mitchell LA, Silvapulle MJ, et al. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet* 1998;352:1007-1011.
17. Escayg A, Goldin AL. Sodium channel SCN1A and epilepsy: mutations and mechanisms. *Epilepsia* 2010;51:1650-1658.
18. Schapel G, Chadwick D. Tiagabine and non-convulsive status epilepticus. *Seizure* 1996;5:153-156.
19. Sazgar M, Bourgeois BF. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol* 2005;33:227-234.
20. Liao WP, Shi YW, Long YS, Zeng Y, Li T, Yu MJ, et al. Partial epilepsy with antecedent febrile seizures and seizure

- aggravation by antiepileptic drugs: associated with loss of function of Na(v) 1.1. *Epilepsia* 2010;51:1669-1678.
21. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2003;2:473-481.
 22. Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs* 2002;16:263-272.
 23. National Institute for Clinical Excellence. Newer drugs for epilepsy in adults. London: NICE; 2004 [updated 2004; cited 2013 12 July]; Available from: <http://www.nice.org.uk/TA076guidance>.
 24. Vainionpää LK, Rattya J, Knip M, Tapanainen JS, Pakarinen AJ, Lanning P, et al. Valproate-induced hyperandrogenism during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Ann Neurol* 1999;45:444-450.
 25. Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Knip M, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol* 1996;39:579-584.
 26. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:193-198.
 27. Hernandez-Diaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012;78:1692-1699.
 28. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011;10:609-617.
 29. O'Donoghue MF, Goodridge DM, Redhead K, Sander JW, Duncan JS. Assessing the psychosocial consequences of epilepsy: a community-based study. *Br J Gen Pract* 1999;49:211-214.
 30. Harden CL. The co-morbidity of depression and epilepsy: epidemiology, etiology, and treatment. *Neurology* 2002;59:S48-55.
 31. Schmitz B. Psychiatric syndromes related to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1999;40 Suppl 10:S65-70.
 32. Kusumakar V, Yatham LN. An open study of lamotrigine in refractory bipolar depression. *Psychiatry Res* 1997;72:145-148.
 33. Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. *Epilepsy Behav* 2005;7 Suppl 1:S1-64; quiz S65-67.