



김 동 욱

건국대학교 의학전문대학원 신경과학교실

Treatment of Epilepsy in the Elderly

Dong Wook Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Konkuk University School of Medicine

Epilepsy is the one of the most common neurological disorders affecting older adults after stroke and dementia and the incidence of epilepsy is increasing rapidly in this population. A further increase in the incidence and prevalence of epilepsy is expected in aging societies. There are three important issues in the treatment of epilepsy in the elderly: changes in pharmacokinetic parameters, polytherapy including non-antiepileptic and antiepileptic drugs (AEDs), and susceptibility to adverse drug effects. AEDs with fewer adverse effects, including cognitive effects, and AEDs without significant pharmacokinetic drug interactions are needed. Several studies found that stroke was strongly associated with a high incidence of early seizures and epilepsy. Stroke is also one of the major causes of status epilepticus. Cortical involvement and large lesions are strongly associated with the development of seizures and epilepsy. The severity of the initial neurological deficit is a strong clinical predictor of seizures after ischemic stroke. The optimal quality of life of dementia patients cannot be achieved without a proper diagnosis of coexisting epilepsy.

Keywords: Epilepsy, Aged, antiepileptic drug, treatment

서론

뇌전증은 노인에서 뇌졸중과 치매 다음으로 흔한 신경과 질환이다. 성인에서 뇌전증의 발병률은 나이가 들어감에 따라 증가하는 경향을 보이는데, 특히 뇌졸중, 치매, 외상성 뇌손상 등 뇌전증의 원인이 될 수 있는 질환의 빈도가 나이에 따라 증가하는 것이 원인으로 생각된다. 인구의 고령화가 급격히 진행되고 있는 국내 및 서구 선진국의 현실을 고려할 때 뇌전증의 발병률 및 유병률 또한 급격하게 증가될 것으로 생각되며, 실제 새로 진단되는 뇌전증 환자의 상당수가 노인 환자인 것으로 파악되고 있다¹.

노인에서의 뇌전증은 유병률이 증가하는 것에 주의해야

할 뿐만 아니라 이러한 환자의 적절한 치료를 위해서는 특별한 주의가 필요한 점에서 중요하다. 노인 환자는 연령이 증가함에 따라 신장기능저하, 혈중단백저하 등 뇌전증 치료와 직접 관련되는 생리학적 변화가 발생하게 되고, 많은 환자가 다양한 기저질환으로 다른 약물을 복용하고 있는 경우가 많아 이에 의한 약물 상호작용의 가능성에 대한 고려가 반드시 필요하다. 또한 노인에서 새로 발생한 뇌전증 발작의 증상은 젊은 환자와 다른 비전형적인 경우가 많아 이러한 점도 노인 뇌전증 환자의 진단 및 치료에 고려되어야 한다.

노인에서 뇌전증의 발병률과 유병률

미국에서 시행된 연구에서는 뇌전증의 발병률이 2010년에서 2015년 사이 약 24% 증가된 것으로 보고되었다². 특히 60세 이상의 고령환자에서 뇌전증의 발병률이 급격하게 증가되었다³. 미국 Medicare 자료를 보면 미국에서 노인에서의

Dong Wook Kim, MD PhD

Department of Neurology, Konkuk University Hospital 120-1

Neungdong-ro Gwangjin-gu, Seoul, 05030, Korea

E-mail: drdongwkim@kuh.ac.kr

추정 유병률은 2.41/1,000 였고 추정 발병률은 10.8/1,000,000 이었다⁴. 이러한 뇌전증의 유병률의 증가는 지역사회 연구에서도 확인되었는데, 한 연구에서는 45-59세 인구집단에서의 뇌전증의 발병률은 10.6 per 100,000 person-years 였으나 60-74세 인구집단에서는 25.8 per 100,000 person-years 였고 이 수치는 75-89세 인구집단에서는 101.1 per 100,000 person-years 로 증가하였다⁵. 급성 증후성 경련의 발생도 나이가 증가함에 따라 증가하여 뇌졸중 환자의 약 10% 에서 경련이 발생한다고 알려져 있다⁶. 다른 연구에서는 뇌졸중이 있었던 환자에서 14년 동안 추적 관찰한 결과 뇌전증의 유병률이 3.7% 에서 5.4 % 로 증가하는 것을 보고하여 뇌졸중이 노인에서 중요한 뇌전증의 원인이 되는 것을 증명하였다⁷. 노인은 또한 유발요인이 없는 첫번째 경련의 빈도도 높게 보고 되는데, 유발요인 없는 첫번째 경련의 발병률이 40-59세에서는 100,000명당 52-59명이었으나 60세 이상에서는 127 명으로 증가하였다⁸. 첫번째 경련 후 경련이 재발할 확률도 고령층에서 증가하는데, 60세 이상의 환자에서는 첫 해에 경련이 재발할 확률이 79% 였고 셋째 해에는 83%까지 증가하였다^{9,10}. 뇌전증 증첩증 또한 고령에서 증가하는데 젊은 층에 비해 2-5배 정도 높은 빈도로 발생한다고 알려져 있으며 60세 이상에서는 100,000 당 1년에 86명 정도의 빈도로 발생한다고 보고되었다¹¹. 고령 환자에서는 과거 증후성 뇌전증의 원인이 첫번째 경련 후 경련이 재발하는 것의 독립성 위험 인자가 되었으며¹², 대부분의 재발한 환자가 증후성 인자를 가지고 있었다. 또한 수면중에 발생하는 경련, 뇌파상 이상

소견, 부분성 뇌전증 발작의 임상양상이 있는 경우 경련이 재발할 위험이 높았다¹².

노인에서의 뇌전증이 가장 흔한 원인은 특별한 이상이 발견되지 않거나 (cryptogenic) 혹은 뇌졸중이었으며 그 외 치매나 뇌종양이 흔한 원인이었다 (Table 1)¹³⁻¹⁶. 뇌졸중은 급성 증후성 경련의 흔한 원인이기도 하였으며, 다른 급성 증후성 경련의 흔한 원인으로는 독성-대상성 원인 및 두부 외상이 있었다. 혈관 질환에 기인한 미세한 국소 병변이 뇌영상에서 관찰되지 않을 수 있음을 고려할 때 뇌졸중은 매우 흔한 뇌전증의 원인이 될 수 있다.

노인 뇌전증 환자 치료의 고려해야 점

노인 뇌전증 환자 치료에는 약력학적 (pharmacokinetic) 변화, 항경련제의 복합요법시 약물 상호작용, 항경련제 사용에 의한 부작용의 발생 빈도 증가 등을 고려해야 한다. 노인 환자는 장에서의 약물 흡수 능력이 떨어져서 혈중 약물 농도의 증가 늦어지거나 줄어들 수 있다. 간기능 및 신장 기능도 연령이 증가함에 따라 줄어들며, 연령의 증가에 따른 간기능 저하가 저하 속도가 비교적 완만하나 건강하던 성인도 연령이 증가함에 따라 신장 기능 저하의 정도가 더 큰 것으로 알려져 있으며 일반적으로 20대에서 70대에 이르는 동안 glomerular filtration rate (GFR) 로 측정된 신장기능은 평균 50% 이상 감소하므로 특히 신장으로의 배설이 많은 항경련제 사용시 유의해야 한다¹⁷. 연령의 증가에 따라 항경련제의 치료용량범위 (therapeutic window) 가 줄어들며 따라 노인 환자는 항경련제 치료에 따른 부작용을 경험할 가능성이 높다. 또한 많은 항경련제가 혈액에서 알부민 단백질과 결합하는데, 연령이 증가함에 따라 혈액에서의 알부민 수치가 낮아지며 항경련제와 알부민의 결합도 또한 낮아지는 경향을 보여 결과적으로 알부민에 결합하지 않은 자유 항경련제의 농도가 높아지게 되어 항경련제에 용량에 따른 부작용의 발생 가능성이 더 높아지게 된다.

많은 노인 환자가 심혈관 질환, 인지기능저하, 당뇨와 같은 동반질환을 가지고 있고 이와 관련된 여러 약물을 복용하는 경우가 많으며, 건강한 노인 환자도 건강 유지 및 증진 목적으로 약물을 복용하는 경우가 많다. 이러한 점을 고려하여 노인 환자에서는 약물 상호작용의 가능성이 비교적 적은 약물을 우선적으로 선택하는 것이 바람직하다.

노인 환자는 항경련제 복용 후 부작용 발생 가능성이 높다. 연령에 따른 간기능 및 신장기능 저하 뿐 아니라 특히 고령의

Table 1. Etiology of epilepsy and seizure in the elderly

	Percent (%)
Epilepsy	
Cryptogenic	~ 50%
Stroke	30-50%
Dementia	10-20%
Tumor	4-6%
Trauma	1-3%
Acute symptomatic seizure	
Acute stroke	30-54%
Metabolic or electrolyte imbalance	10-15%
Tumor	~10%
Trauma	~10%
Drug-related	~10%
Central nervous system infection	2-3%

여성 환자에서는 약력학 및 약동학 (pharmacodynamics) 변화로 인해 젊었을 때 사용하던 약물의 용량을 그대로 유지하는 경우 약물 사용에 의한 부작용의 발생 빈도가 더 증가하여 환자의 삶의 질 저하의 원인이 되기도 한다¹⁸. 항경련제 사용에 따른 골대사의 변화 및 동맥경화의 증가 인지기능의 감소 또한 노인 환자에서 주요한 문제이다. 따라서 노인 환자에서 경련제의 사용은 저용량으로 시작하여 천천히 증량하는 (“start low and go slow”) 원칙에 따라 치료하는 것이 일반적인 원칙이다.

노인 뇌전증 환자에서 적절한 항경련제

노인 환자는 일반적으로 항경련제 치료에 잘 반응한다^{19,20}. 노인에서의 항경련제 선택에 가장 중요한 요인은 약물 상호작용 및 부작용의 발생 유무이다. 노인 뇌전증 환자에서 항경련제 사용과 관련된 부작용은 환자의 삶의 질에 매우 나쁜 영향을 미치므로²¹, 노인에서는 치료용량범위가 넓은 약을 우선적으로 선택하는 것이 추천된다. 또한 노인에서의 흔한 인지기능저하와 관련하여 인지기능저하의 부작용이 적은 약물을 우선적으로 선택하는 것이 좋다. 특히 간효소 유도하는 (hepatic enzyme induction) 효과가 있는 항경련제는 골

대사 및 동맥경화에 나쁜 영향을 줄 수 있어 일차약으로는 선택하지 않는 것이 좋다²². 각각의 항경련제의 특성에 대해서는 표2에 정리하였다. 고령에서는 간기능이 떨어지므로 Carbamazepine 과 같은 간으로 대사되는 약물은 영향을 받을 수 있으며 용량을 천천히 증량함으로써 간기능 저하에 의한 영향을 줄일 수 있고 부작용 발현의 위험을 줄이기 위해 목표 용량을 낮게 설정하는 것이 도움이 되며 가능한 약물에서는 혈중농도측정이 도움이 된다. Levetiracetam 이나 Pregabalin 과 같이 신장으로 배설되는 약물도 연령에 따른 신장기능 저하를 고려하여 목표 용량을 낮게 설정하여야 한다. Phenytoin 이나 valproic acid 와 같은 알부민 단백질과의 결합이 높은 약물도 알부민 수치 저하 및 알부민과의 결합 정도가 약해짐을 고려하여 목표 용량을 낮게 설정하는 것이 좋다. Oxcarbazepine 의 경우 노인환자에서 저나트륨혈증이 비교적 빈번히 일어나기 때문에 혈중 나트륨 농도를 주기적으로 측정하여야 한다²³. 노인환자를 대상으로 한 임상연구에서는 Lamotrigine 과 Carbamazepine CR 의 효능은 비슷하였으나 Lamotrigine 을 사용한 환자가 약물에의 더 잘 견뎠으며, 다른 연구에서는 Lamotrigine 과 Gabapentin 이 노인에서 더 효과적이라고 보고하였다. 그러나 미국에서의 전문가의 견해 및 한국에서의 전문가의 견해에서는 노인

Table 2. Advantages and disadvantages of using antiepileptic drugs in the elderly

Antiepileptic drugs	Advantages	Disadvantages
Carbamazepine	High efficacy	Relatively low therapeutic index, enzyme induction, rash
Valproic acid	Broad spectrum, IV, rapid titration	Weight gain, encephalopathy, tremor, enzyme inhibition
Gabapentin	Rapid titration, few AEs, no drug interaction	Limited efficacy, multiple daily dosing, renal clearance
Pregabalin	No drug interaction	Somnolence, weight gain
Lamotrigine	Broad spectrum, no cognitive AEs, psychotropic effect	Rash, slow and complex titration
Levetiracetam	High efficacy, broad spectrum, rapid titration, IV, no interaction, no cognitive AEs	Psychiatric dysfunction, dose adjustment according to the GFR
Oxcarbazepine	High efficacy, better PK/AE profile than carbamazepine	Rash, hyponatremia
Topiramate	High efficacy, broad spectrum, low PK interaction	Cognitive AEs, weight loss, glaucoma, renal stone
Zonisamide	High efficacy, broad spectrum, low PK interaction, once-daily dosing	Cognitive AEs, weight loss, renal stone, rash
Lacosamide	High efficacy, rapid titration, IV, no PK interaction, low cognitive SE	Dizziness, arrhythmia
Perampanel	Broad spectrum, once-daily dosing	Somnolence, dizziness

IV: intravenous administration, AEs: adverse effects, GFR: glomerular filtration rate, PK: pharmacokinetic

환자에서 Lamotrigine 과 Levetiracetam 이 가장 흔히 사용되는 항경련제로 추천되었다^{24,25}.

References

- Lee SK. Epilepsy in the elderly: treatment and consideration of comorbid diseases. *J Epi Res* 2019;9:27-35.
- Zack MM, Kobau R. National and state estimate of the numbers of adults and children with active epilepsy - United States, 2015. *Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66:821-25.
- Cloyd J, Hauser W, Towne A, et al. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. *Epilepsy Res* 2006;66 Suppl 1:S39-48.
- Faught E, Richman J, Martin R, et al. Incidence and prevalence of epilepsy among older U.S. Medicare beneficiaries. *Neurology* 2012;78:448-53.
- Hussain SA, Haut SR, Lipton RB, Derby C, Markowitz SY, Shinnar S. Incidence of epilepsy in a racially diverse, community-dwelling, elderly cohort: results from the Einstein aging study. *Epilepsy Res* 2006;71:195-205.
- Guekht A, Bornstein NM. Seizure after stroke. *Handb Clin Neurol* 2012;108:569-83.
- Choi H, Pack A, Elkind MS, Longstreth WT Jr, Ton TG, Onchiri F. Predictors of incident epilepsy in older adults: the cardiovascular health study. *Neurology* 2017;88:870-7.
- Hauser WA. Epidemiology of seizures in the elderly. In: Rowan AJ, Ramsay RE, eds. *Seizures and Epilepsy in the Elderly*. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1997;7-20.
- Hart YM, Sander JW, Johnson AL, Shorvon SD. National General practice study of epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet* 1990;336:1271-4.
- DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, et al. A prospective population based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia *Neurology* 1996;46:1029-35.
- Beghi E, Ciccone A; First Seizure Trial Group. Recurrence after a first unprovoked seizure. Is it still a controversial issue? *Seizure* 1993;2:5-10.
- Lawn N, Kelly A, Dunne J, Lee J, Wesseldine A. First seizure in the older patient: clinical features and prognosis. *Epilepsy Res* 2013;107:109-14.
- Brodie MJ, Elder AT, Kwan P. Epilepsy in later life. *Lancet Neurol* 2009;8:1019-30.
- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993;34:453-68.
- Pugh MJ, Knoefel JE, Mortensen EM, Amuan ME, Berlowitz DR, Van Cott AC. New-onset epilepsy risk factors in older veterans. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:237-42.
- Johnston A, Smith PE. Epilepsy in the elderly. *Expert Rev Neurother* 2010;10:1899-910.
- Perucca E, Berlowitz D, Birnbaum A, et al. Pharmacological and clinical aspects of antiepileptic drug use in the elderly. *Epilepsy Res* 2006;68 Suppl 1:S49-63.
- Lucas C, Byles J, Martin JH. Medicines optimisation in older people: taking age and sex into account. *Maturitas* 2016; 93:114-20
- Cheng JY, French JA. Intelligent use of antiepileptic drugs is beneficial to patients. *Curr Opin Neurol* 2018;31:169-75.
- Gupta S, Nahedy M, Elias D, Rubino FA. Postinfarction seizures. A clinical study. *Stroke* 1988;19:1477-81.
- Poza JJ. Management of epilepsy in the elderly. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007;3:723-8.
- Chuang YC, Chuang HY, Lin TK, et al. Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis. *Epilepsia* 2012;53:120-8
- Kim YS, Kim DW, Jung KH et al. Frequency of and risk factors for oxcarbazepine-induced severe and symptomatic hyponatremia *Seizure* 2014;23:208-12.
- Shih JJ, Whitlock JB, Chimato N, et al. Epilepsy treatment in adults and adolescents: Expert opinion, 2015; *Epilepsy Behav* 2017;69:186-222.
- Byun JI, Kim DW, Kim KT et al., Treatment of epilepsy in adults: Expert opinion in South Korea *Epilepsy Behav* 2020; 105:106942.