



문 혜 진

순천향대학교 부천병원 신경과

Therapeutic strategy of catamenial epilepsy

Moon Hye-Jin, MD

Department of Neurology, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Bucheon 14584, Korea

Seizure clustering is a common occurrence in many types of epilepsy. Women with epilepsy have consistently associated seizure clustering with the menstrual cycle, so much so that there is a name for the phenomenon of women who experience exacerbation during this time: catamenial epilepsy. To date, there are no specific drug treatments for catamenial epilepsy however, non-hormonal and hormonal therapies have been proposed. The aim of this review is to describe various treatment approaches for catamenial epilepsy.

Key Words: Catamenial epilepsy, Estrogens, Progesterone, Antiepileptic drugs

서론

월경성 뇌전증(catamenial epilepsy)이란 월경 주기에 따라 뇌전증 발작(seizure)의 빈도가 증가하는 것으로, Herzog¹는 월경 주기 중 어느 시기에 발작 빈도가 증가하느냐에 따라 월경 전후기(perimenstrual, C1), 배란 전후기(periovulatory, C2), 불충분 황체기(inadequate luteal phase, C3)의 세 가지 패턴으로 구분하고(그림 1), 이 세 주기 동안 baseline에 비해 두 배 이상 발작 빈도가 증가할 경우를 월경성 뇌전증으로 정의하였다. 월경성 뇌전증의 병인에 여성호르몬이 중요한 작용을 하는 것으로 알려져 있다. 본 강의에서는 월경성 뇌전증의 병인을 고찰하고, 이에 기반을 둔 치료전략에 대해 리뷰해보고자 한다.

본론

1. Pathophysiology of catamenial epilepsy

월경성 뇌전증의 병인으로 성호르몬의 neuroactive prop-

erty가 중요함이 여러 연구를 통해 알려져 있다. Estradiol은 다양한 경로를 통해 neuronal excitability를 증가시킨다. N-methyl-D-aspartate (NMDA) mediated glutamate receptor를 매개로 하여 해마를 포함한 다양한 뇌 영역의 resting discharge rates를 증가시킨다거나, 해마의 CA1 pyramidal neuron의 apical dendrite에 있는 NMDA receptor containing synapse의 neuronal plasticity를 조절함으로써 excitability를 증가시킨다고도 알려져 있다.¹ 또한 cytosolic neuronal estrogen receptor를 통하여 genomically dependent mechanism으로 neuron의 excitability를 증가시킨다는 연구도 있다.² 이와 반대로 Progesterone과 그 대사체(특히 allopregnanolone)는 다양한 기전으로 inhibitory effect를 보인다. Gamma-aminobutyric acid(GABA)_A-mediated chloride conductance에 직접적인 영향을 끼치기도 하고,³ 강력한 inhibitory substance인 adenosine의 작용을 증강시킨다.⁴ 또한 nicotinic acetylcholine receptor-mediated conductance를 감소시키기도 한다.⁵ Progesterone과 그 대사체 또한 직접적인 membrane-mediated 기전 이외에 genomically mediated 효과에 의해서도 inhibitory effect를 보임이 증명되고 있다.² 월경성 뇌전증은 neuroactive한 estradiol과 neuroinhibitory한 progesterone(및 그 대사체)의 비율(ratio)이 바뀌면서 발생한다고 생각되며, 그림 1에서와 같

Moon Hye-Jin, MD

Department of Neurology, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, 170 Jomaru-ro, Wonmi-gu, Bucheon 14584, Korea

Tel: +82-32-621-6569 Fax: +82-32-621-5018

E-mail: moonhyejin21@gmail.com

이 대략 세 가지 패턴으로 상대적으로 estradiol/progesterone ratio가 높은 시기에 발작의 빈도가 증가하는 것을 관찰 할 수 있다.¹

2. Prevalence of catamenial epilepsy

월경성 뇌전증의 진단은 월경 주기와 발작 빈도를 자세히 기록한 발작 일지 작성에서부터 시작된다. 다양한 연구에서 월경성 뇌전증의 prevalence를 보고하고 있는데 (10-70%), 이는 진단기준의 상이함에서 기인한다. NIH Progesterone Treatment Trial에서 총 294명의 여성 뇌전증 환자의 baseline 3 menstrual cycle을 보면, Herzog가 제안한 기준에 의한 prevalence는 C1이 35.7%, C2가 28.5%, C3가 41.4%였다.⁶

3. Treatment of catamenial epilepsy

아직까지 월경성 뇌전증에 대한 specific drug treatment는 없다. 호르몬 요법과 비호르몬 요법을 포함한 다양한 치료법이 제안되고 있으나 효과에 대해서는 확실히 증명된 바가 없어 대규모의 다기관 임상시험이 필요한 실정이다.

1) 호르몬 요법

Progesterone이 항뇌전증 효과를 보이고, 상당수의 여성 뇌전증 환자가 C3 패턴에 속하기 때문에, luteal phase에 progesterone이나 그 metabolite들, 그리고 estrogen antagonist를 투여하는 것이 월경성 뇌전증의 치료방법으로 제안되고 있다.

Natural progesterone 100-200 mg을 하루 두번 혹은 세번 황체기에 복용하도록 하는 것이 일반적인 방법인데, 경구 생체이용률이 낮고, half life가 짧은 단점이 있다. 일부 연구에서 발작 빈도를 감소시켰다는 보고가 있었으나,⁷ NIH progesterone trial에서는 catamenial epilepsy와 epilepsy 모두에서 control에 비해 발작 빈도 감소 효과를 나타내지 못했다.⁸

Oral contraceptive pills는 발작 빈도 감소 효과가 증명되지 않았다. Estrogen이 포함되어 있는 경우에도 발작 빈도가 증가된다는 보고 또한 없어 enzyme inducing anti-epileptic drug을 사용하지 않는 여성이라면 피임을 위해 선택할 수 있으나, 월경성 뇌전증의 치료를 위해서는 선택되어서는 안된다.

Gonadotropin releasing hormone analog는 약물 불응

성 perimenstrual seizure에 대해 연구된 바 있다. Luteinizing hormone과 estrogen 생성을 감소시켜서 무월경을 만드는 방식으로써, 한 연구에 의하면 초기 3주간 오히려 발작 빈도가 증가하는 듯 하였으나 이후 발작 빈도 감소 효과가 있었다.⁹

Clomiphene은 ovulatory stimulant로 불임 여성의 ovulation을 자극하기 위해 사용하는 약제이다. 한 소규모 연구에서 부분성 뇌전증이 있으면서 oligoanovulation이나 anovulation이 있는 여성에게 사용하였을 때, 발작 빈도가 약 50%까지 감소함이 보고되었다.¹⁰

Ganaxolone은 allopregnanolone의 합성 analog로 한 multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, monotherapy clinical trial에서 효과가 입증되었으며,¹¹ 최근 월경성 뇌전증이 아닌 성인 부분 뇌전증 환자의 add-on therapy에 대한 phase 2 study가 발표된 바 있는데, 1,500mg/day에서 발작 빈도가 감소함이 확인되었으며, 안정성과 tolerability가 양호하였다.¹²

2) 비호르몬 요법

Acetazolamide가 월경성 뇌전증에서 효과적일 수 있다는 보고들이 있다. 한 연구에 따르면 성인 여성 뇌전증 환자에서 perimenstrual 시기에 acetazolamide를 복용하여, 약 30-40%의 발작 빈도 감소가 나타났다고 한다.^{13,14} Mechanism of action은 잘 알려져 있지 않지만, 약물을 복용할수록 효과가 감소하는 tolerance가 나타나는 것으로 알려져 있어 가급적이면 지속 복용을 삼가하고 월경성 뇌전증 환자에게 선택적으로 사용하는 것이 추천된다.

Benzodiazepine을 통한 synaptic GABA_A receptor-mediated inhibition이 월경성 뇌전증의 발작 예방에 도움을 줄 수 있다. 특히 주기적인 clobazam 요법이 월경성 뇌전증에서 효과적일 수 있다.

References

1. Herzog AG. Catamenial epilepsy: definition, prevalence pathophysiology and treatment. *Seizure* 2008;17:151-159.
2. McEwen BS. Non-genomic and genomic effects of steroids on neural activity. *Trends Pharmacol Sci* 1991;12:141-147.
3. Gee KW, McCauley LD, Lan NC. A putative receptor for neurosteroids on the GABA_A receptor complex: the pharmacological properties and therapeutic potential of epalons. *Crit Rev Neurobiol* 1995;9:207-227.
4. Phillis JW. Potentiation of the depression by adenosine of rat cerebral cortical neurones by progestational agents. *Br J*

- Pharmacol* 1986;89:693-702.
5. Valera S, Ballivet M, Bertrand D. Progesterone modulates a neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:9949-9953.
 6. Herzog AG. Catamenial epilepsy: Update on prevalence, pathophysiology and treatment from the findings of the NIH Progesterone Treatment Trial. *Seizure* 2015;28:18-25.
 7. Foldvary-Schaefer N, Falcone T. Catamenial epilepsy: pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurology* 2003;61:S2-15.
 8. Herzog AG, Fowler KM, Smithson SD, Kalayjian LA, Heck CN, Sperling MR, et al. Progesterone vs placebo therapy for women with epilepsy: A randomized clinical trial. *Neurology* 2012;78:1959-1966.
 9. Dana-Haeri J, Richens A. Effect of norethisterone on seizures associated with menstruation. *Epilepsia* 1983;24:377-381.
 10. Herzog AG, Frye CA. Seizure exacerbation associated with inhibition of progesterone metabolism. *Ann Neurol* 2003;53:390-391.
 11. Laxer K, Blum D, Abou-Khalil BW, Morrell MJ, Lee DA, Data JL, et al. Assessment of ganaxolone's anticonvulsant activity using a randomized, double-blind, presurgical trial design. Ganaxolone Presurgical Study Group. *Epilepsia* 2000;41:1187-1194.
 12. Sperling MR, Klein P, Tsai J. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study of ganaxolone as add-on therapy in adults with uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsia* 2017;58:558-564.
 13. Reddy DS, Rogawski MA. Neurosteroid replacement therapy for catamenial epilepsy. *Neurotherapeutics* 2009;6:392-401.
 14. Lim LL, Foldvary N, Mascha E, Lee J. Acetazolamide in women with catamenial epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:746-749.