고신대학교 의과대학 학술지 제24권 제1호
Kosin Medical Journal
Vol. 24. No. 1, pp. 119~122, 2009

항경련제 복용중인 간질 환자의 비타민 A, E, C 상태

허소영 · 김광수

고신대학교 의과 대학 신경과학 교실

vitamin A, E and C Status in Epileptic Patients Receiving Anticonvulsant

So-Young Huh · Kwang-Soo Kim

Department of Neurology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background and Objective: Free radicals can induce seizure activity by direct inactivation of glutamine synthase thereby permitting an abnormal build up of excitatory neurotransmitter glutamic acid. The biological effects of free radicals are controlled by a wide range of antioxidants such as vitamin A, E and C. The purpose of this study is to measure antioxidative vitamin A, E and C status in blood of epileptic patients, and to evaluate the relationship between plasma vitamin A, E, C levels and the severity of epileptic seizure and the use of anticonvulants.

Method: Twenty-three epileptic patients and ten normal controls were recruited for this study. Epileptic patients were treated with antiepileptic drugs more over 1 year. Plasma vitamin A, E and C levels in blood were measured by using the high performance liquid chromatography (HPLC) method.

Results: There was no significant decrease in the mean vitamin A, E and C levels in epileptic patients. When compared by seizure frequency and period of medication, there were no significant differences in the serum level of vitamin A, E and C. There was no significant relationship between the vitamin levels and the number of antiepileptic drugs.

Conclusion: These results suggest that vitamin A, E and C status may be not associated with the severity of epileptic seizure and the use of anticonvulsants.

Key words : Epilepsy, Vitamin, Antioxidative, Anticonvulsant

서 론

간질은 반복적인 경련을 특징으로 하는 만성 질환으로 뇌에서 산화반응의 증가나 과산화물로 인하여 경련 발작 빈도가 증가할 수 있다.[1] 산화가 경련을 유발하는 것은 산소 자유라디칼이 glutamate dycarboxyase를 **저**하시켜 신경전달물질인 gamma-aminobutyric acid (GABA)를 **저**하시키기 때문이다.[2] 자유라디칼의 생화학적 영향은 생체밖에서 비타민 A, C, E, glutathione 등과 같은 항산화물질에 의해 조절된다.[3]

항산화제가 항경련 효과를 가지고 있다고 알려져 있지만 실제 임상에서 항경련제를 복용하고 있는 간질환자에서 비타민의 항산화 효과의 관계는 명확하지 않다. 그러므로 이 연구의 목적은 항경련제를 복용하는 간질환자에서 비타민 혈장농도를 알아보고, 비타민 혈장농도가 경련의 횟수등과 관련성이 있는지, 사용하는 항경련제의 개수 등에 영향을 미치는지 알아보고자 한다.

교신**저**자 : 김 광 수
주소 : 602-702 부산광역시 서구 암남동 34번지
고신대학교 복음병원 신경과
TEL : 051-990-6461 FAX : 051-990-3077
E-mail : nekim@ns.kosinmed.or.kr

연구대상과 방법

1. 연구대상

연구대상은 2001년 International League Against Epilepsy (ILAE)에서 정한 기준에 따라 간질로 진단받고 치료중인 환자들 중에서 최근 1년 이상 항경련제를 처방받은 환자 23명을 대상으로 하였다. 23명 환자들 중 여자 16명, 남자 7명이었다. 이들의 평균 나이는 39.4 ± 14.3세였다. 1년 이상 항경련제를 복용해 온 환자들로 한 가지 약물만

복용하는 단일요법 환자는 7명, 두 가지 이상 약물을 복용한 복합요법 환자는 16명이었다. 간질 이외에 다른 내과적, 신경과적 질환을 가진 환자는 제외하였다. 대조군은 내과적 신경과적 이상이 없는 정상성인으로 환자군과 연령과 성별을 맞춘 10명이었으며, 이들의 평균 나이는 42.1 ± 11.3세였다. 이들 중 여자가 7명, 남자가 3명이었다(Table 1).

Table 1. Clinical characteristics

	Patients	Control	P-value
Age (year)	39.4 ± 14.3	42.1 ± 11.3	0.60
Gender (M/F)	7/16	3/7	1.00

M,male; F,female; Values are mean± SD

2. 연구방법

1) 검체의 채취

전날 밤 동안 공복 후 아침 8시에서 10시 사이에 혈액을 약 10cc 채취하였다. 앉은 상태에서 정맥혈을 채취하였으며 샘플은 즉시 원심분리 하였다. 모든 환자에서 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E를 같은 혈액 샘플에서 측정하였다.

2) 비타민 정량분석

원심분리한 검체를 고속액체크로마토그래피(high performance liquid chromatography, HPLC)를 이용하여 분석하였다. 정상 범위내 비타민 A의 농도는 1.05~2.45 μmol/L, 비타민 C의 농도는 11.9~15.0 ug/ml였으며, 비타민 E의 농도는 11.6~46.4 μmol/L이었다.

3. 통계학적 분석

통계학적 분석은 Mann-Whitney U-test 방법을 이용하여 각 종속변수와 비타민 A, C, E 각각 평균치를 검정하였다. 통계적 검증은 SPSS 14.0 for Windows 프로그램을 이용하였으며, P<0.05인 경우 통계학적으로 의의가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 간질 환자군과 정상 대조군의 비타민 A, C, E 혈중 농도 비교

대조군과 환자군의 혈중 비타민 A 농도는 각각 0.29 ± 0.08 μmol/L, 0.58 ± 0.20 μmol/L로 두 군간 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 대조군과 환자군의 혈중 비타민 C 농도는 각각 13.46 ± 3.47 ug/㎖, 15.08 ± 5.33 ug/㎖로 두 군간 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 대조군과 환자군의 혈중 비타민 E 농도는 각각 7.26 ± 1.87 μmol/L, 3.74 ± 1.32 μmol/L로 두 군간 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2).

Table 2. Comparison of serum vitamin A, C and E between epileptic patients and controls

	Controls (n=23)	Patients (n=10)	P-value
Vitamin A (μmol/L)	0.29 ± 0.08	0.58 ± 0.20	0.675
Vitamin C (ug/ml)	13.46 ± 3.47	15.08 ± 5.33	0.737
Vitamin E (μmol/L)	7.26 ± 1.87	3.74 ± 1.32	0.475

2. 항경련제 복용 갯수와 비타민 A, C, E 혈중 농도 비교

항경련제의 종류는 고려하지 않았으며 1가지 항경련제만 복용하는 단독요법군과 2가지 이상의 항경련제를 복용하는 복합요법군의 혈중 비타민 비타민 A, C, E 혈중 농도 비교하였고 항경련제의 단독요법군과 복합요법군의 혈중 비타민 A 농도는 각각 1.59 ± 0.31 μmol/L, 1.69 ± 0.45 μmol/L로 두군 간의 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 항경련제의 단독요법군과 복합요법군의 혈중 비타민 C 농도는 각각 18.32 ± 5.00 ug/ml, 13.86 ± 3.59 ug/ml로 두군 간의 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 항경련제의 단독요법군과 복합요법군의 혈중 비타민 E 농도는 각각 23.89 ± 1.69 μmol/L, 22.50 ± 1.73 μmol/L로 두군 간의 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 3).

Table 3. Comparison of serum vitamin A, C and E between monotherapy and polytherapy

	Monotherapy (n=7)	Polytherapy (n=16)	P-value
Vitamin A (μmol/L)	1.59 ± 0.31	1.69 ± 0.45	0.588
Vitamin C (ug/ml)	18.32 ± 5.00	13.86 ± 3.59	0.414
Vitamin E (μmol/L)	23.89 ± 1.69	22.50 ± 1.73	0.551

3. 경련발작 조절 여부에 따른 비타민 A, C, E 혈중 농도 비교

경련발작이 1회 이상 있었던 환자와 경련발작이 없었던 환자에서 혈중 비타민 A 농도는 각각 1.74 ± 0.58 μmol/L, 1.65 ± 0.29 μmol/L로 두군 간의 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 경련발작이 1회 이상 있었던 환자와 경련발작이 없었던 환자에서 혈중 비타민 C 농도는 각각 12.08± 15.08 μmol/L, 16.89 ± 13.46 μmol/L로 두군 간의 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 경련발작이 1회 이상 있었던 환자와 경련발작이 없었던 환자에서 혈중 비타민 E 농도는 각각 23.80± 3.74 μmol/L, 22.41 ± 7.26 μmol/L로 두군 간의 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 4).

Table 4. Comparison of serum vitamin A, C and E between patients who have seizures more than one attack and patients with no seizure event during recent 6 months

	no seizure episode (n=8)	1 or more seizure episodes (n=15)	P-value
Vitamin A (μmol/L)	1.65 ± 0.29	1.74 ± 0.58	0.628
Vitamin C (ug/ml)	16.89 ± 13.46	12.08 ± 15.08	0.349
Vitamin E (μmol/L)	22.41 ± 7.26	23.80 ± 3.74	0.419

고 찰

자유라디칼은 동맥경화, 당뇨, 뇌졸중, 염증성 질환 및 암에 병인으로 작용한다. 자유라디칼의 가장 중요한 기능은 지질 과산화로 이것은 세포막을 손상시켜 세포손상을 야기한다. 이러한 자유라디칼은 생체 밖에서 비타민 A, E, C와 같은 항산화제에 의해 조절된다. 간질은 반복되는 경련을 특징으로 하는 만성 질환으로 이것은 산화반응의 증가 및 뇌에서 과산화를 야기한다. 자유라디칼의 산물은 glutamine 합성을 **저**하시킴으로서 흥분성 glutamic acid의 이상 증대를 만들어 간접적으로 경련을 유도한다. 동물의 경련 시작시 신경전달물질인 GABA의 **저**하가 관찰되는데 이것은 산화 자유 라디칼에 의해 glutamate decarboxylase의 **저**하로 인한 것이다.[4] 이러한 산화 스트레스는 비타민과 같은 항산화 물질에 의해 조절되기 때문에 간질 환자에서 항산화 비타민 농도가 **저**하되어 있을 것 추정되었다. 비타민 A로부터 만들어지는 베타 카로틴은 항산화효과와 자유라디칼을 제거하는 효과가 있으며 베타 카로틴을 풍부하게 섭취한 쥐 실험에서 고 산소 유발 경련이 지연되어 나타난다[5]고 하였으며, 비타민 E의 감소는 간질발작 활동을 유발한다는 보고가 있다.[6,7] 비타민 C 역시 다른 항산화제보다는 부분적이지만 항경련 및 신경 보호 작용이 있는 것으로 알려져 있다.[8]

본 연구에서는 간질환자의 비타민 A, E, C 혈청농도는 간질 발작횟수, 항경련제 복용 개수, 복용기간 등과 관련성을 찾을 수 없었다. 이것은 다음과 같은 점을 고려해 볼 수 있는데, 첫 번째는 Sayyah 등[5]에 의하면 비타민 A가 정상적인 생리학적 농도에서는 항경련효과가 없으며 생체에서 독성을 나타낼 만큼의 고농도에서 항경련 효과가 있다고 하였다. 실제 임상에서 환자들에게 고농도의 비타민 농도가 측정되지 않을뿐더러 대조군과 비하여 크게 차이가 없었던 만큼 비타민 혈청농도와 간질발작횟수 관계에서 임상연구에서 유의성을 가지기 어려울 수 있다. 두 번째는 항경련제의 자체가 가지는 항산화력이다. Kubera 등[9]은 topiramate는 쥐의 이상엽 피질에서 지질과산화를 약화시켜 항산화 효과를 가진다고 보고하였으며, Oliver 등[1]은 간질환자가 항경련제를 복용하기 전에는 항산화물질 및 비타민의 혈중농도가 **저**하되어 있었으나 항경련제를 복용하고 나서 측정한 혈중 비타민 A, C, E가 모두 정상화 되었다고 한다. 이는 항경련제 자체의 항산화작용 또는 경련횟수 **저**하에 따라 뇌에서 산화반응 **저**하로 설명 할 수 있으며 본 연구의 환자군은 이미 항경련제를 복용하고 있는 상태였기 때문에 유의하지 못한 결과가 나왔을 수 있다.

결 론

간질환자에서 항산화 기능이 있는 비타민 A, C, E의 혈장농도와 간질발작의 정도 및 항경련제의 사용과 관계가 있는지 알아보기 위하여 1년 이상 항경련제를 복용하고 있는 환자를 대상으로 혈중 항산화기능이 있는 비타민 A, C, E 혈장농도를 측정하였다. 본 연구에서는 간질환자의 비타민 A, C, E 혈청농도는 간질 발작횟수, 항경련제 복용 갯수, 복용기간 등과 관련성을 찾을 수 없었다.

참고문헌

1) Oliver CN, Starke-Reed PE, Stadtman ER, Liu GJ, Carney JM, Floyd RA: Oxidative damage to brain proteins, loss of glutamine synthetase activity, and production of free radicals during ischemia/reperfusion-induced injury to gerbil brain. Proc Natl Acad Sci USA 87:5144-5147, 1990
2) Halliwell B, Gutteridge MC: Oxygen is poisonous: Free radicals in biology and medicine. 2nd ed, Oxford, Clarendon Press pp 1-20, 1991
3) Halliwell B, Gutteridge JM: The antioxidants of human extracellular fluids. Arch Biochem Biophys 280:1-8, 1990
4) Sudha K, Rao AV, Rao A: Oxidative stress and antioxidants in epilepsy. Clin Chim Acta 303:19-24, 2001
5) Sayyah M, Yousefi-Pour M, Narenjkar J: Anti-epileptogenic effect of beta-carotene and vitamin A in pentylenetetrazole-kindling model of epilepsy in mice. Epilepsy Res 63:11-16, 2005
6) Ogunmekan AO, Hwang PA: A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of D-alpha-tocopheryl acetate (vitamin E), as add-on therapy, for epilepsy in children. Epilepsia 30:84-89, 1989
7) Kataoka K, Kanamori N, Oishi M, Yamaji A, Tagawa T, Mimaki T: Vitamin E status in pediatric patients receiving antiepileptic drugs. Dev Pharmacol Ther 14:96-101, 1989
8) Santos LF, Freitas RL, Xavier SM, Saldanha GB, Freitas RM: Neuroprotective actions of vitamin C related to decreased lipid peroxidation and increased catalase activity in adult rats after pilocarpine-induced seizures. Pharmacol Biochem Behav 89:1-5, 1985
9) Kubera M, Budziszewska B, Jaworska-Feil L, Basta-Kaim A, Leśkiewicz M, Tetich M, Maes M, Kenis G, Marciniak A, Czuczwar SJ, Nowak W, Lasoń W: Effect of topiramate on the kainate-induced status epilepticus, lipid peroxidation and immunoreactivity of rats. Pol J Pharmacol 56:553-561, 2004