

Oxcarbazepine 투약 후 오히려 더 악화된 부분간질 1예

이지현

고신대학교 의과대학 신경과학교실

Paradoxical Aggravation of a Partial Epilepsy by Oxcarbazepine

Jihyun Lee

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

Abstract

Oxcarbazepine (OXC), a keto-analogue of carbamazepine (CBZ), is a new anti-epileptic drug considered as a first-line therapy in partial epilepsy. Worsening of seizures by OXC has rarely been reported, but several studies have shown that CBZ has aggravating potential in idiopathic generalized epilepsy. I report a case of a 31 year-old man whose cryptogenic partial epilepsy get worse after OXC treatment. Habitual complex partial seizures were aggravated in a dose-dependent manner during dose increments and were ceased after OXC withdrawal. OXC may aggravate complex partial seizures in cryptogenic partial epilepsy.

Key words : Oxcarbazepine, Epilepsy, Adverse effects

서 론

항간질약 투여로 인해 오히려 간질발작이 악화되는 경우는 기존의 항간질약 뿐만 아니라 새로운 항간질약에서도 드물지 않게 보고되고 있다.^{1,2)} 항간질약에 기인한 간질 발작의 악화된 항간질약 투여 후터 간질발작의 빈도나 지속시간이 증가하는 등 임상적으로 더 심하거나 새로운 양상의 간질발작이 나타나거나 뇌파소견이 악화되는 경우를 이르는 것으로, 원인이 되는 항간질약 투약을 중단할 경우 간질 발작의 임상적인 소견 및 뇌파 소견 등은 투약 이전 수준으로 호전된다.¹⁾

기존의 항간질약 중에서는 carbamazepine(CBZ)이나 phenytoin(PHT)이 근간대발작과 소발작과 같은 특발성 간질을 악화시키는 것으로 잘 알려져 있고, 새로운 항간질약 중에서는 gabapentin, vigabatrin, tiagabine 등이 근간대발작이나 소발작을 악화시킬 수 있는 것으로 보고된 바 있다.^{1,2)}

Oxcarbazepine(OXC)은 CBZ의 케토유사체인 새로운

항간질약로, 간질발작의 조절 효과가 CBZ이나 PHT과 비슷하면서 부작용이 상대적으로 적어서 부분발작의 단일 또는 부가 치료에 널리 사용되고 있다.³⁾ OXC로 인해 간질 발작이 악화된 경우도 CBZ에 비해 매우 드물게 보고되고 있다.⁴⁻⁷⁾ 저자는 OXC 사용 후 복합부분 발작이 악화된 잠재성 부분간질 환자 1예를 경험하고, 국내에는 아직 이에 대한 보고가 없는 바 본 증례를 보고한다.

증 례

31세 남자 환자가 내원 2일 전의 전신강직대발작을 주소로 내원하였다. 전신발작은 내원 2년 전 처음 발생한 이후 두 번째로 발생한 것이었고, 4년 전부터 한 달에 1-2회의 빈도로 수 분간 기억회상이 되지 않는 복합부분발작이 반복되었다. 복합부분발작의 양상은 수 초간 친근한 느낌이 드는 정신감각 조짐이나 속에서 치밀어 올라오는 자율신경 조짐이 있고난 후 2-5분간 멍해지며 가만히 있거나, 입맛을 다시며 양손으로 무의미한 행동을 반복하는 양상이었다. 상기 조짐 증상은 복합부분발작이 발생할 때 약 1/3에서 선행하여 나타났다. 환자는 내원 2

교신저자 : 이 지 현
주소 : 602-702 부산광역시 서구 압남동 34번지
고신대학교복음병원 신경과
TEL : 051)990-6461 FAX : 051)990-3077
E-mail : jadeblue@hanmail.net

년 전 전신강직대발작이 처음 발생한 이후로 항간질약을 복용하였으나 두 달에 1-2회씩 상기 복합부분발작이 반복되어 약 1년 후 임의로 중단하였다. 이 후 복합부분발작이 한 달에 1-2회의 빈도로 반복되었는데, 특히 음주하거나 수면시간이 줄게 되면 다음 날 발작이 잘 발생하였다. 환자는 14세에 보행 중에 승용차에 부딪혀서 수 분간 의식을 잃고 좌측 귀와 발가락에 열상이 발생한 과거력 외에는 특이소견이 없었다. 가족력과에서도 특이 사항은 없었으며 현재 투약 중인 약은 없었다. 이학적 검사에서 우측 턱과 입술에 열상이 있었고, 신경학적 검사에서 특이소견은 없었다. 혈액검사에서는 myoglobin이 162.9 ng/mL로 증가된 것 외에는 정상이었다. 발작사이 뇌파검사에서는 우측 전두-측두부에 간헐적인 간질양뇌파가 관찰되었으며, MRI와 SPECT에서는 이상소견이 없었다. 환자는 내원 첫 날부터 OXC를 300 mg/day로 단독으로 투약하기 시작하였다. 이 후 2 주 동안 친근한 느낌이 드는 정신감각조짐이 1회 발생한 것 외에는 특이소견이 없어서 OXC를 증량하여 투약하기 시작하였다. OXC를 600 mg/day로 증량하여 투약한 당일부터 2주간 멍하게 5-10 초 동안 한 곳을 주시하며 반응이 없는 간질발작이 총 8 회 발생하였다. 발작 지속시간은 5-10초로 짧아졌지만, 10분 간격으로 4회 연달아 발생하기도 하였다. OXC 증량 2주후 일반혈액검사, 화학검사, 간기능 검사, 이학적 검사 및 발작사이 뇌파검사에서는 특이소견이 없었다. 이후 OXC를 한 달 간격으로 150 mg/day씩 서서히 증량하여 투여 하였는데, 5-10초간 멍해지는 간질발작이 한 달에 5-6회의 빈도로 계속 반복되었다. OXC를 1200 mg/day로 증량하여 투여한 후부터는 상기 간질발작이 한 주에 한 번씩 약 5-10분 간격으로 4회씩 연달아 발생하기 시작하였다. 2 주 후 내원하였을 때 뇌파검사, 이학적 검사, 신경학적 검사, 혈액 검사를 시행하였으나 특이소견은 없었다. 저자는 OXC와 간질발작 악화와의 상관관계를 확인하고자 이때부터 OXC를 서서히 감량하기 시작하였다. OXC를 감량함에 따라 간질발작 횟수도 점차 줄기 시작했고, OXC를 300 mg/day로 감량하자 간질발작이 2 주에 1회 정도로 감소하였다. 저자는 이후 Levetiracetam(LVT)을 점차 증량하며 OXC를 서서히 중단 하였다. LVT를 2000 mg/day로 증량한 이후에도 2-3달에 1회씩 약 5초 내외로 멍해지는 간질발작이 반복되어 Lamotrigine(LTG)을 추가하였고, 현재는 LTG 250 mg/day, LVT 2000 mg/day 복용하면서 6개월 이상 기존의 간질발작 없이 지내고 있다.

고 찰

항간질약으로 인해 간질발작이 악화되거나 유발되는 경우는 특발성 간질환자에서 적지 않게 보고 되었다. 대표적인 경우가 부분간질 치료에 효과적인 CBZ와 PHT으로, 소발작과 근간대발작 같은 특발성전신간질을 악화시키는 것으로 잘 알려져 있다.^{1,2)} Phenobarbital은 고농도에서 소발작을 악화시킬 수 있고, GABA(gamma - aminobutyric acid)와 구조가 유사한 gabapentin, tiagabine 및 vigabatrin 등도 소발작이나 근간대발작을 악화시키는 것으로 알려져 있다. 드물지만 LTG과 OXC에 대한 보고도 있는데 LTG은 근간대발작을, OXC은 소발작과 근간대발작을 악화시킬 수 있다는 보고가 있었다.^{1,2,4-7)} 하지만 OXC이 부분간질을 악화시킨다는 보고는 없었다.

본 증례는 1년 이상 투약력이 없는 부분간질 환자에서 OXC 단독 투여 시작 후부터 복합부분발작이 악화된 경우이다. 간질발작의 양상은 이전과 유사하였으며 지속시간은 짧아졌으나, 발생빈도가 한 달에 1-2회에서 5-6회 이상으로 증가하였다. OXC 용량을 증가함에 따라 발작 빈도도 증가하여 한 주에 4회까지 연달아 발생하기도 하였으나, OXC를 감량하자 발작빈도도 따라서 감소하는 경향을 보였다. OXC를 300 mg/day 이하로 투여한 이후부터는 발작빈도는 OXC 투약 이전 수준으로 줄었다. 이 과정에서 시행한 발작사이 뇌파를 비롯한 실험실검사에서는 특이소견이나 변화는 없었다. 졸림, 어지럼이나 발진, 저나트륨혈증 등 OXC의 흔한 부작용이나 특이반응으로 알려진 증상도 없었다. 본 증례에서 간질발작이 증가된 것이 OXC 투여와는 무관하게 간질의 임상경과 상 악화될 시기였기 때문일 수도 있다. 본 증례의 경우에는 도의적인 문제로 OXC를 중단할 때까지 단독요법을 유지하거나 OXC를 다시 투여해서 간질발작이 다시 악화되는지 확인해 볼 수 없었다. 하지만 첫 간질발작이 발생한 이후 4년간 간질발작이 임상적으로 별 변화 없었던 점과 OXC 용량의 증감에 따라 발작 빈도도 유사한 변화를 보였다는 점에서 본 증례가 OXC에 의해 발작이 악화되었을 가능성이 높다고 생각한다.

항간질약에 의해 간질발작이 악화되는 기전은 아직 명확히 밝혀지지 않았다. 간질유형을 오진하여 부적합한 항간질약을 투여하거나 과량으로 투여한 경우 또는 부적절한 조합으로 복합투여를 할 경우 간질이 악화될 수 있는 것으로 알려져 있다.⁸⁾ 그리고 아직 잘 알려지지 않았지만 항간질약 또는 간질증후군 자체의 특이성에 기인

한 약동학의 역효과로 인해 간질이 악화될 가능성도 있다.

OXC은 CBZ의 10-keto-analogue로, 활동성 대사물질인 monohydroxy derivative(MHD)가 전압 의존성 나트륨 통로(voltage-dependent sodium channel)를 차단하고, 칼슘과 칼슘 통로 등의 이온통로에 작용하며, GABA 또는 다른 신경전달물질 수용체(neurotransmitter receptors)의 결합 부위에 작용하여 항간질 기전을 가진다.^{9,10)} MHD와 CBZ의 차이점은 CBZ이 L형 칼슘이온통로를 억제하는 반면 MHD는 N형 칼슘이온통로를 억제한다는 데에 있다. 이 MHD는 간질 악화와는 무관한 것으로 알려져 있다. CBZ이 특발성간질을 악화시키는 것으로 잘 알려진 데에 비해 OXC으로 인한 간질악화 보고가 드문 이유는 OXC이 체내에 흡수된 후 빠르게 MHD로 전환되기 때문으로 밝혀져 있다.⁷⁾

OXC은 CBZ에 비해 드물긴 하지만 특발성간질 뿐만 아니라 본 증례에서와 같은 부분간질도 악화시킬 수 있다. 따라서 OXC 투여 후에 간질발작이 악화될 경우 OXC 자체로 인한 역효과의 가능성도 고려하여 환자를 주의 깊게 감시할 필요가 있다.

저자는 OXC 투여 후 복합부분발작이 악화된 잠재성 부분간질 환자 1예를 경험하고, 국내에는 아직 이에 대한 보고가 없어서 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O: Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 39:5-17, 1998
- 2) Genton P: When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev* 22:75-80, 2000
- 3) Dam M: Practical aspects of oxcarbazepine treatment. *Epilepsia* 35(Suppl 3):23-25, 1994
- 4) Gelisse P, Genton P, Kuate C, Pesenti A, Baldy-Moulinier M, Crespel A: Worsening of seizures by oxcarbazepine in juvenile idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 45:1282-1286, 2004
- 5) Vendrame M, Khurana DS, Cruz M, Melvin J, Valencia I, Legido A, Kothare SV: Aggravation of seizures and/or EEG features in children treated with oxcarbazepine monotherapy. *Epilepsia* 48:2116-2120, 2007
- 6) Ben-Menachem E: Seizure aggravation-evidence that oxcarbazepine requires monitoring. *Epilepsy Curr* 8:93-95, 2008
- 7) Zheng T, Clarke AL, Morris MJ, Reid CA, Petrou S, O'Brien TJ: Oxcarbazepine, not its active metabolite, potentiates GABAA activation and aggravates absence seizures. *Epilepsia* 50:83-87, 2009

- 8) Corda D, Gelisse P, Genton P, Dravet C, Baldy-Moulinier M: Incidence of drug-induced aggravation in benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 42:754-759, 2001
- 9) Evelyn ST: Oxcarbazepine. *Epilepsia* 40:37-46, 1999
- 10) Ortenzi A, Paggi A, Foschi N, Sabbatini D, Pistoli E: Oxcarbazepine and adverse events: impact of age, dosage, metabolite serum concentrations and concomitant antiepileptic therapy. *Funct Neurol* 23:97-100, 2008