

**소아 난치성 무긴장성간질에서의  
deflazacort의 병용투여 효과**

**연세대학교 대학원**

**의 학 과**

**강 훈 철**

소아 난치성 무긴장성간질에서의  
deflazacort의 병용투여 효과

지도 고 창 준 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2001년 12월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

강 훈 철

# 강훈철의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

연세대학교 대학원

2001년 12월 일

## 감사의 글

1년여 동안의 자료 수집과 분석 끝에 부족하나마 석사 학위 논문이 만들어졌습니다. 더운 여름날 자료 분석을 위해 도움을 아끼지 않았던 변지윤 선생께 감사 드리며, 연구 계획에서부터 자료 수집 및 분석에까지 물심 양면으로 도와주셨던 스승이신 고창준 교수님 이하 박수철 교수님, 김동수 교수님께 감사드립니다.

이 논문이 간질로 고통받고 있는 아이들에게 밀알 같은 도움이나마 되길 바라며, 늘 옆에서 지켜봐주시던 부모님과 사랑하는 아내에게 이 논문을 바칩니다.

저자 씀

## 차 례

국문요약.....	1
I. 서 론.....	3
II. 대상 및 방법.....	4
III. 결 과.....	5
1. 대상 환아의 임상적 특징.....	3
2. 유효성과 안정성.....	4
IV. 고 찰.....	9
V. 결 론.....	11
참고문헌.....	13
영문요약.....	16

## 표 차례

표 1. Patients demographics.....	6
표 2. Median seizure frequency reduction rate.....	7
표 3. Seizure frequency reduction.....	7
표 4. Clinical features of responder and non responder group.....	8
표 5. Adverse reaction of deflazacort.....	8

## 국문요약

### 소아 난치성 무긴장성간질에서의 deflazacort의 병용투여 효과

난치성 무긴장성간질을 보이는 소아 환자에서 corticosteroid 성분의 deflazacort 병용 투여의 발작 조절 효과와 부작용을 알아 보고자 본 연구를 시행하였다.

2000년 6월부터 2000년 12월까지 연세의대 세브란스 병원 소아신경과에 6개월 이상의 무긴장성간질 또는 무긴장성간질을 동반한 Lennox-Gastaut 증후군으로 내원한 환아 중, 항간질제를 두가지 이상 최대 용량으로 투여하였음에도 난치성을 보이는 48명의 환아를 대상으로 전향적 개방형 연구를 시행하였다. 약물 투여 전 4주간의 관찰기 이후 최초 4주간은 deflazacort 2 mg/kg/d를 3회 분복하여 투여하였으며 이후 발작 조절을 관찰하면서 20주간은 deflazacort 2 mg/kg/q.o.d로 총 24주간 투여하였다. 4주 간격으로 간질 발작 빈도와 함께 부작용 여부를 측정하였고 deflazacort의 유효성을 평가하기 위한 주결과 변수로 관찰기 동안과 약물 투여 6개월간의 발작회수감소율의 중앙값을 통계적으로 검정하였으며 보조 결과 변수로 간질 발작 빈도가 50% 이상 감소한 환아들과 발작이 완전히 소실된 환아들의 비율을 조사하였다. 더불어 Lennox-Gastaut 증후군에 동반된 무긴장성간질과 무긴장성간질만을 발현하는 예 간에 발작회수감소율의 차 이를 분석하였으며 50% 이상 발작감소를 보인 반응군과 비반응군 간의 임상 양상을 비교 관찰하였다.

48명의 환아를 대상으로, 관찰기와 약물 투여 6개월 기간 중 발작회수감소율의 중앙값은 42.7%로 통계적으로 유의하게 감소됨을 확인할 수 있었다. Lennox-Gastaut 증후군의 발작회수감소율의 중앙값은 48.9%였으며 무긴장성간질 형태로만 발현하는 경우는 39.3%로 Lennox-Gastaut 증후군에서 다소 효과가 높은 경향이 있었으나 통계적으로 의미있는 차이는 없었다. 간질 발작 빈도가 50% 이상 감소한 예는 22명(45.8%)이었으며, 간질 발작이 완전히 소실된 경우는 4명(8.3%)이였다. 발작 빈도가 50% 이상 감소한 반응군과 비반응군 간의 임상 양상에 있어 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다. 부작용은 20명(41.6%)에서 나타났으며 행동장애가 4명(8.3%), 체중 증가와 쿠싱 형상이 16명(33.3%)에서 보

였다. 하지만 약물을 중단하지는 않았으며 추적 관찰 중이다.

이상에서 항간질제에 난치성을 보이는 소아 무긴장성간질에서 deflazacort의 병용 투여는 간질 발작 조절에 효과가 있었으며, 부작용으로 경한 행동 장애와 쿠싱 형상이 있었으나 약물 투여 중단을 요하지는 않았다. 하지만 기존의 연구들이 장기 치료에 따른 재발과 부작용을 보고 한 바 있듯 향후 본 연구의 장기적인 추적 관찰이 필요하다 하겠다.

---

**핵심되는말:** 무긴장성간질, Lennox-Gastaut 증후군, Deflazacort

# 소아 난치성 무긴장성간질에서의 deflazacort의 병용투여 효과

<지도교수 고 창 준 >

연세대학교 대학원 의학과

강 훈 철

## I. 서 론

무긴장성간질(tonic seizure)은 근육 긴장도의 갑작스러운 감소로 인하여 고개를 떨구거나, 쓰러지는 양상을 특징으로하며<sup>1</sup>, 과거에 akinetic<sup>2</sup>, astatic<sup>3</sup>의 용어들과 혼용되어 사용되어왔다. 다른 형태의 간질을 동반하는 경우가 빈번하고 특히 Lennox-Gastaut 증후군에 있어서는 50% 이상에서 발생하고, 전체 간질 환자에서는 2-3%에서 발생한다고 보고<sup>4</sup>되고 있다.

valproic acid<sup>5</sup>나 clobazam 또는 clonazepam<sup>6</sup>과의 다약물 치료가 선택 약물로 알려져 있으나 대부분 환자에 있어서 난치성을 보인다. 최근 felbamate<sup>7</sup>, lamotrigine<sup>8</sup>이 난치성 무긴장성간질에 효과가 있음이 보고되고 있고, 수술적 치료로 뇌량 절개술(callosotomy)<sup>9</sup>도 시행되고 있으나, 이 또한 고식적(palliative) 방법에 지나지 않는다.

corticosteroid는 1950년대 이후 여러 간질 형태와 간질 증후군에 치료 약물로 시도되어왔는데<sup>10</sup>, 영어 연축에서는 ACTH와 더불어 선택 약물로 인정 받고 있고, 이외 다양한 난치성 간질에 항간질제의 보조 약물로 시도되고 있다<sup>11</sup>.

Deflazacort는 3세대 corticosteroid로서 prednisolone의 17-oxazolino, 21-acetate ester 유도체이다. 반감기는 1.3시간이고 혈장 단백과의 결합률은 40%이며 prednisolone에 비해 항염증 작용은 다소 약하나 prednisolone의 부작용인 당과 칼슘 대사 작용이 적어, 소아에서 장기 투여로 발생할 수 있는 성장 장애와 체중 증가를 최소화할 수 있다<sup>12</sup>. Deflazacort와 항간질제 간의 약물 상호 작용은 아직 알려진 바 없으나 일반적으로 corticosteroid의 경우 phenobarbital이나 phenytoin등의 간에서 대사되는 항간질제와 병용 투여 시 배설율이 증가한다고

한다. 하지만 약물 상호 작용이 corticosteroid의 항간질 작용에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치는지는 알려져 있지 않다<sup>11</sup>.

이에 저자는 난치성 무긴장성간질과 무긴장성간질을 동반한 Lennox-Gastaut 증후군에서 항간질제의 보조 약물로서 deflazacort의 효과와 안전성을 밝혀보고자 본 연구를 시행하게 되었다.

## II. 대상 및 방법

본 연구는 소아 난치성 무긴장성간질 환아를 대상으로 deflazacort의 병용 투여 효과를 조사하기 위해 전향적으로 실시된 개방성 임상 연구이다. 2000년 6월부터 2000년 12월까지 연세대학교 세브란스 병원 소아신경과에 내원한 환아 중, 무긴장성간질 및 무긴장성간질을 동반한 Lennox-Gastaut 증후군 진단 하에, 6개월 이상의 무긴장성간질 기왕력과 valproic acid와 clonazepam 또는 clobazam을 포함한 두가지 이상의 항간질제를 최고 용량으로 투였했음에도 간질이 조절되지 않는 환아 48명을 대상으로 하였다.

Deflazacort 투여 전 4주간의 간질 발작 회수를 간질 일지와 보호자 면담을 통해 조사하였으며, Deflazacort 투여 후 최소 4주 간격으로 추적 관찰을 하여 총 24주간 간질 발작 회수를 조사하였다. Lennox-Gastaut 증후군에서는 여러 간질 형태 중 무긴장성간질의 발작 회수만을 대상으로 하였다. 약물의 부작용으로는 행동장애 여부를 관찰하였고, 혈청 화학 검사를 시행하였으며, 체중 증가를 평가하기 위해 체중 비만도(body mass index:BMI)에 의해 저체중(BMI:20미만), 정상체중(BMI:20이상 25미만)과 과체중(25 이상)으로 구분하고 추적 관찰 하였다. 약물 투여는 최초 4주간 2 mg/kg/day를 세번에 나누어 분복하여 투여하였으며 이후 20주간 약물에 대한 반응을 관찰하여 50% 이상 간질 발작 회수가 감소가 되면, 같은 용량을 하루 걸러 투약하였으며 간질 발작 회수 증가 시는 다시 매일 투약하여 총 24주간 투약하였다.

약물의 효과를 평가하기 위한 주결과 변수로 관찰기와 투약기의 발작회수감소율의 중앙값을 Wilcoxon signed rank test로 검정하였으며, 보조 결과 변수로 투약 이후 간질 발작 회수가 50% 이상 감소하거나 간질 발작이 완전히 소실된 반응군 환자들의 비율을 관찰하였다. 이외 Lennox-Gastaut 증후군이 동반된 예와 무긴

장성간질로만 발작하는 예 간의 발작회수감소율을 t-test로 비교 분석하였고, 발작 회수 50% 이상 감소를 기준으로 반응군과 비반응군으로 나누어 각각의 임상 양상으로 나이, 성별, 주산기 병력, 신경계 병력, Lennox-Gastaut 증후군 동반 여부, 간질 유병 기간, 무긴장성간질 유병 기간, 관찰기 동안의 발작회수를 logit model로 비교 분석하였다.

### III. 결 과

#### 1. 대상 환아의 임상적 특징

전체 대상 환아는 48명으로 이 중 Lennox-Gastaut 증후군으로 다른 형태의 간질과 동반된 환아는 17명(35.4%)였다. 대상 환아 중 남아는 35명이었고 여아는 13명이었으며, 평균 연령은 89.8개월로 1세에서 18세 사이였다. 주산기 이상 과거력은 6명에서 있었고 주산기 가사가 1명, 조산과 함께 주산기 가사가 4명, 태변 흡입 증후군이 1명이었다. 신경계 병력은 14명에서 있었는데 이중 저산소성 허혈성 뇌증이 10명, 뇌염이 3명, 큰뇌이랑증(pachygyria)과 이소증(heterotopia)이 동반된 선천성 중추 신경계 기형이 1명이었다. 관찰기간 동안의 한달 평균 간질 발작 회수는 48.2회였으며 중간값은 28.0회였고, 무긴장성간질의 평균 유병 기간은 28.4개월, 중간값은 12.0개월이었으며 전체 간질의 평균 유병 기간은 49.4개월, 중간값은 31.9개월이였다(표 1).

#### 2. 유효성과 안정성

전체 환아를 대상으로 한 발작회수감소율의 중앙값(median seizure frequency reduction rate)은 42.7%로 통계적으로 유의한 효과를 보였다. 50%이상 간질 발작이 감소한 경우는 22명으로 45.8%였으며 4명(8.3%)의 환아에서는 간질 발작이 완전히 소실되었다. 간질 발작의 빈도가 25% 이하 감소한 예는 23명이었고 3명에서는 25% 이상 50% 이하의 발작 빈도 감소를 보였다.

Lennox-Gastaut 증후군을 동반한 무긴장성간질의 경우 발작회수감소율의 중앙값은 48.9%였으며 무긴장성간질 형태만으로 발현하는 경우는 39.2%로

Lennox-Gastaut 증후군에서 다소 효과가 더 높은 경향을 보였으나 양군간에 통계적으로 의미있는 차이는 없었다. Lennox-Gastaut 증후군에서 발작 회수가 50% 이상 감소한 경우는 17명 중 8명으로 47.1%였으며 발작이 완전히 소실된 경우는 1명(5.9%)였다. 무긴장성간질 형태로만 발현한 경우는 50% 이상 발작 회수가 감소한 경우가 14명(45.2%)였으며 발작이 완전히 소실된 경우는 3명(9.7%)였다(표 2, 표3).

표 1. Patients demographics

Number of patients	48
Age	
mean±SD	89.8±60.7 months
median	78.0 months
Sex (male:female)	35:13
Perinatal history	6
Prematurity & Perinatal asphyxia	4
Meconium aspiration syndrome	1
Perinatal asphyxia	1
Past history of neurologic disease	14
Encephalitis	3
Hypoxic ischemic encephalopathy	10
Pachygryria, Heterotopia	1
Lennox-Gastaut syndrome	17
Duration of epilepsy	
mean±SD	49.4±44.7 months
median	32.0 months
Duration of atonic seizure	
mean±SD	28.4±31.9 months
median	12.0 months
Baseline seizure frequency	
mean±SD	48.2±39.4/one month
median	28/one month

표 2. Median seizure frequency reduction rate during deflazacort therapy

Lennox-Gastaut syndrome*	48.9%
Atonic seizure only*	39.3%
Total*	42.7%

표 3. Seizure frequency reduction during deflazacort therapy

Rate	total	L-G syn.	Atonic seizure only
	n=48 (%)	n=17 (%)	n=31 (%)
<25%	23(47.9%)	8(47.1%)	15(48.4%)
25≤-<50%	3(6.3%)	1(5.9%)	2(6.5%)
50%≤-<100%	18(37.5%)	7(41.2%)	11(35.5%)
100%	4(8.3%)	1(5.9%)	3(9.7%)

L-G syn.:Lennox-Gastaut syndrome

간질 발작 회수가 50% 이상 감소한 반응군 23명의 평균나이는 85.5개월이였고 중간값은 79.0개월이였으며, 남자가 16명 여자가 7명이었다. 주산기 병력이 있었던 환아가 4명이었고, 신경계 병력은 6명에서 있었으며, Lennox-Gastaut 증후군이 동반된 경우는 8명이었다. 전체 평균 간질 유병 기간은 41.7개월이였고 중간값은 32.0개월이었으며, 무긴장성간질의 평균 유병 기간은 21.3개월이였고 중간값은 12.0개월이었다. 관찰기 동안의 발작회수는 평균이 42.0회 중간값은 28.0회였다. 이에 반해 비반응군의 평균나이는 94.6개월이였고 중간값은 75.0개월이였으며, 남자가 19명 여자가 6명이었다. 주산기 병력이 있었던 환아가 2명이었고, 신경계 병력은 8명에서 있었으며, Lennox-Gastaut 증후군이 동반된 경우는 9명이었다. 전체 평균 간질 유병 기간은 56.6개월이었으며 중간값은 32.0개월이었고, 무긴장성간질의 평균 유병 기간은 35.0개월이였고 중간값은 12.0개월이었다. 관찰기 동안의 발작회수는 평균이 53.9회 중간값이 28.0회였다. 반응군에 비해 비반응군에서 무긴장성간질 및 전체 간질 평균 유병 기간이 더 길고, 관찰기 동안의 평균 발작 회수도 더 빈번한 경향이 있었으나 양군 간의 임상 양상에 있어 통계적으로 의미있는 차이를 보이지는 않았다(표 4).

표 4. Clinical features of responder and non responder group

	responder (n=23)	non-responder (n=25)
Sex (male:female)	16:7	19:6
Perinatal history	4	2
Past history of neurologic disease	6	8
Age (mean $\pm$ SD, months)	85.5 $\pm$ 50.2	94.6 $\pm$ 75.0
Seizure frequency of baseline period (mean $\pm$ SD)	42.0 $\pm$ 33.5	53.9 $\pm$ 44.1
Total seizure duration (mean $\pm$ SD, months)	41.7.0 $\pm$ 31.9	56.6 $\pm$ 53.6
Atonic seizure duration (mean $\pm$ SD, months)	21.3 $\pm$ 18.4	35.0 $\pm$ 39.8
Lennox-Gastaut syndrome	8	9

전체 48명의 환아 중 혈청 화학 검사상 전해질 이상이나 칼슘 대사 이상을 의심할 만한 소견은 없었으며, 4명(8.3%)에서 심하게 보채는 양상을 보였고, 정상 체중을 보이는 42명 환아 중 14명에서 과체중으로 저체중이었던 6명 환아 중 2명에서 정상 체중으로 체중비만도의 상승과 쿠싱 형상을 보였다. 하지만 약물 투여를 중단하지는 않았으며 deflazacort를 하루 걸러 투여하며 추적 관찰하였다 (표 5).

표 5. Adverse reaction of deflazacort

Adverse reactions	No. of patients (n=48, %)
Irritability	4 (8.3%)
Weight gain &	16 (33.3%)
Cushingoid appearance	
Total	20 (41.6%)

#### IV. 고 찰

Steroid는 체내에서 주로 부신(adrenal gland)과 생식샘(gonad)에서 만들진다. 부신에서는 corticosteroid와 mineralocorticoid가 생식샘에서는 androgen, estrogen, progesterone이 합성 되고, 지방 용해도가 높아 뇌혈관을 잘 통과하며 신경계에 직접 영향을 미칠 수 있다.

일반적으로 estrogen은 신경계의 흥분성을 항진시키는 반면 progesterone과 대사 물질은 항간질 작용이 있다고 알려져 있고 testosterone과 corticosterone의 작용은 다양하게 보고되고 있다<sup>13</sup>.

간질에 대한 steroid 항간질 작용의 기전은 영아 연축을 대상으로 한 연구에서 steroid가 신경계의 성숙과 성장에 직접 관여함으로서 간질 억제 작용을 나타낸다는 보고<sup>14</sup>가 있으며, Vidal C 등<sup>15</sup>은 steroid가 해마체에 흥분성을 직접 억제한다고 보고하였다. Steroid와 함께 정맥용 면역 글로불린이 신경 조직에 대한 자가 면역 반응을 억제하여 간질 발작 조절에 기여한다는 보고<sup>16</sup>도 있으며, 이외  $\gamma$ -aminobutyrate(GABA) type A benzodiazepine receptor complex, NMDA receptor, acetylcholine receptor, voltage operated Ca<sup>++</sup> channel 등에 작용하여 항간질 효능을 나타낸다는 보고<sup>17</sup>가 있다.

Corticosteroid의 신경계에 대한 작용은 신속 반응과 지연 반응으로 나누어 볼 수 있으며, 수분 내에 반응을 보이는 신속 반응 시는 GABA type A 수용체나, NMDA 수용체에 작용하는 반면, 수시간에서 수일에 걸친 지연 반응은 corticosteooid가 세포내 두 종류의 수용체에 반응하고 이어 유전 정보를 변경하여 신경계의 흥분성에 관여한다고 한다. Corticosteroid가 mineralocorticoid 수용체에 작용하는 경우 흥분성을 증가시키는 반면, glucocorticoid 수용체에 작용하는 경우는 신경계 활성을 억제한다고 한다<sup>18</sup>. 고용량의 corticosteroid가 간질을 오히려 촉진시킨다는 보고<sup>19</sup>도 있으며 이러한 현상은 corticosteroid가 신경계 회로에 손상을 줌으로서 발생한다고 한다<sup>18</sup>.

최근 새로운 항간질제의 개발에도 불구하고 간질 환자 치료에 있어서 기존의 항간질제로 치료할 경우 약 20~30%에서 난치성을 보이는 것으로 보고되어 있다<sup>20</sup>. 이러한 난치성 간질의 조절을 위한 항간질제의 보조 약물로 steroid의 효과에 대한 연구가 시도되어 왔다. 영아 연축 이외 Landau-Kleffner 증후군에서

corticosteroid의 초기 치료 효과를 보고<sup>21</sup> 한 바 있으며, Dulac 등<sup>22</sup>이 Rasmussen 뇌염에서 발생한 지속성 부분 간질(epilepsia partialis continua)에 고용량의 hydrocortisone 투여 후 prednisolone 유지 요법이 간질 조절 효과가 있음을 보고 하였다.

무긴장성간질은 Lennox-Gastaut등 다른 간질 형태와 동반하는 경우가 많으며 대부분 기존의 항간질제에 난치성을 보인다<sup>9</sup>. 1940대부터 뇌량 절개술이 처음 소개<sup>23</sup>된 이후 최근 난치성 무긴장성간질의 치료에 빈번히 시행되고 있으나 이 또한 고식적인 방법에 머물고 있다<sup>11</sup>. 무긴장성간질에서 corticosteroid의 치료는 1966년 Gastaut 등<sup>24</sup>에 의해 시도된 바 있으나 일시적인 효과 이후 재발함을 관찰할 수 있었다. 이후 무긴장성간질을 동반하는 Lennox-Gastaut증후군에서 ACTH나 prednisolone의 효과에 대해 보고<sup>25-27</sup> 되었는데 prednisolone의 용량은 최대 4 mg/kg/day까지 투여하였으며 치료 기간은 수일에서 수개월까지 다양하였다. 40-60%에서 50% 이상의 발작회수 감소를 보고하였으나 Aicardi J 등<sup>28</sup>은 이러한 효과가 일시적인 것임을 주장하였다. 본 연구의 경우도 6개월간의 치료 효과를 관찰한 바 발작회수 감소율의 중앙값이 42.7%이고 50% 이상 발작회수가 감소한 예가 22명(45.8%), 발작이 완전 소실된 경우가 4명(8.3%)였으며, Lennox-Gastaut 증후군만을 대상으로 한 분석에서도 전체 대상군과 차이없이 발작회수 감소율의 중앙값이 48.9%였으며 50% 이상 발작회수가 감소한 환아가 8명(47.1%), 발작이 완전 소실된 경우가 1명(5.9%)으로 3세대 corticosteroid인 deflazacort의 효과를 관찰 할 수 있었으나 전체 관찰 기간이 6개월로 향후 약물 투여 일정과 투약 감소나 중지 후 간질 회수 증가 여부에 대한 연구가 더 진행되어야 할 것으로 사료된다.

특히 corticosteroid는 장기 투여로 인한 부작용이 다양하게 보고<sup>29</sup>되고 있는데 잘 알려진 부작용으로 고혈압, 면역 억제로 인한 잦은 감염, 전해질 이상, 뇌신경계 위축, 백내장, 위장관의 궤양이나 출혈, 골다공증, 체중 증가, 쿠싱 증후군, 과행동 등이 있다. Hrachovy 등<sup>30</sup>과 Riikonen 등<sup>31</sup>은 corticosteroid를 투여한 영아 연축 환아의 4-33%에서 고혈압이 발생하였고 이외 면역 억제로 인한 요로 감염, 폐렴, 뇌염, 중이염이 빈번이 발생하였음을 보고한 바 있다. 하지만 전해질 이상이나 위장장애는 거의 발생하지 않았으며, 본 연구에서도 전해질 이상이나 위장 장애를 호소하는 환아는 없었다. 가장 빈번한 부작용은 과행동과 같은 행동

장애로 33-60%까지 보고<sup>30,32</sup> 되고 있다. 본 연구에서는 전체 환아 중 4명 (8.3%)에서 과행동이 발생하였을 뿐이다. 이에 반해 행동과 인지, 언어, 운동 능력의 호전을 보이는 환아도 관찰할 수 있었는데 이것이 약물 작용에 기인된 것인지 발작의 빈도가 감소함으로서 나타나는 현상인지는 구별 되지 않으나, 추후 정신 신체 발달의 호전에 대한 연구가 병행되어야 할 것으로 사료된다. 소아에서 가장 문제가 되는 부작용은 체중 증가와 쿠싱형상 및 골다공증라 할 수 있다. 특히 이러한 부작용은 과용량의 corticosteroid를 장기간 투여할 경우 발생한다고 한다<sup>30</sup>. 본 연구에서는 이러한 부작용을 최소화 하기 위해 당과 칼슘 대사에 영향이 적다고 알려진<sup>12</sup> deflazacort를 투여하였으며 골다공증 소견은 발견할 수 없었으나 체중 증가와 쿠싱 형상은 16명(33.3%)에서 관찰할 수 있었다. 이들의 체중 비만도는 14명에서는 정상 체중에서 과체중으로, 2명에서는 저체중에서 정상 체중으로의 체중 증가가 있었는데 deflazacort를 하루걸러 투여하면서 투약을 지속하였다. 본 연구의 기간이 6개월간의 관찰로 이후 발생할 수 있는 부작용 여부에 대해서는 향후 장기적인 추적 관찰이 요할 것이다.

이상으로 deflazacort는 기존의 항간질제에 난치성을 보이는 무긴장성간질의 간질 조절에 효과적이며 비교적 안전한 보조 약물인 것으로 생각되어 진다. 하지만 기존의 연구들이 장기 치료에 따른 재발과 부작용을 보고 한 바 있듯 추후 본 연구의 장기적인 추적 관찰이 필요하다 하겠다.

## V. 결 론

난치성 무긴장성간질을 보이는 소아 환자에서 corticosteroid 성분의 deflazacort 병용 투여의 발작 조절 효과와 부작용을 알아 보고자, 2000년 6월부터 2000년 12월까지 연세의대 세브란스 병원 소아신경과에 6개월 이상의 무긴장성간질 또는 무긴장성간질을 동반한 Lennox-Gastaut 증후군으로 내원한 환아 중 난치성을 보이는 48명의 환아를 대상으로 전향적 개방형 연구를 시행하였다.

48명의 환아를 대상으로, 관찰기와 약물 투여 6개월 기간 중 발작회수감소율의 중앙값은 42.7%였으며, Lennox-Gastaut 증후군의 발작회수감소율의 중앙값은 48.9%였고, 무긴장성간질 형태로만 발현하는 경우는 39.3%였다. 부작용은 20명

(41.6%)에서 나타났으며 행동장애가 4명(8.3%), 체중 증가와 쿠싱 형상이 16명(33.3%)에서 보였다. 하지만 약물을 중단하지는 않았으며 추적 관찰 중이다.

이상으로 deflazacort는 기존의 항간질제에 난치성을 보이는 무긴장성간질의 간질 조절에 효과적이며 비교적 안전한 보조 약물인 것으로 생각되어 진다. 하지만 기존의 연구들이 장기 치료에 따른 재발과 부작용을 보고 한 바 있듯 추후 본 연구의 장기적인 추적 관찰이 필요하다 하겠다.

## 참 고 문 헌

- 1) The Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22(4):489-501.
- 2) Lennox WG. The petit mal epilepsies; their treatment with tridione. *JAMA* 1945;129:1069-73.
- 3) Lennox WG. Phenomenon and correlates of the psychomotor tria. *Neurology* 1951;1:357-71.
- 4) Neddermeyer E. The Epilepsies: Diagnosis and Management. Baltimore: Urban & Schwarzenberg Co, 1990
- 5) Henriksen O, Johannessen SI. Clinical and pharmacokinetic observations on sodium valproate - a 5-year follow-up study in 100 children with epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1982;65(5):504-23.
- 6) Mireles R, Leppik IE. Valproate and clonazepam comedication in patients with intractable epilepsy. *Epilepsia* 1985;26(2):122-6, 1985.
- 7) The Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut Syndrome. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome). *N. Engl. J. M.* 1993;328(1):29-33.
- 8) Timmings PL, Richens A. Lamotrigine as an add-on drug in the management of Lennox-Gastaut syndrome. *European Neurology*. 1992;32(6):305-7.
- 9) Andermann F, Tenembaum S. Negative motor phenomena in generalized epilepsies. A study of atonic seizures. *Advances in Neurology* 1995;67:9-28.
- 10) Aird R, Gordon G. Anticonvulsive properties to desoxycorticosterone. *JAMA* 1951;145:715-79.
- 11) Alberto C, Michelucci R, Shigematsu H, Seino M. Atonic and falling seizures. In: Engel J, Jr, Pedley TA, editors. *Epilepsy*. 1st ed. Philadelphia:Lippincott-Raven Press. 1997:605-616.
- 12) Markham A, Bryson HM. Deflazacort. A review of its pharmacological

- properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1995;50(2):317-33.
- 13) Beyenburg S, Stoffel-Wagner B, Bauer J, Watzka M, Blumcke I, Bidlingmaier F et al. Neuroactive steroids and seizure susceptibility. *Epilepsy Research* 2001;44:141-53.
- 14) Riikonen R. Infantile spasms: some new theoretical aspects. *Epilepsia* 1983; 24(2):159-68.
- 15) Vidal C, Jordan W, Zieglgansberger W. Corticosterone reduces the excitability of hippocampal pyramidal cells in vitro. *Brain Research* 1986;383:54-9.
- 16) Mota NG, Rezkallah-Iwasso MT, Peracoli MT, Montelli TC. Demonstration of antibody and cellular immune response to brain extract in West and Lennox-Gastaut syndromes. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 1984;42(2):126-31.
- 17) Maurice T, Phan VL, Urani A, Kamei H, Noda Y, Nabeshima T. Neuroactive neurosteroids as endogenous effectors for the sigma1 (sigma1) receptor: pharmacological evidence and therapeutic opportunities. *Japanese Journal of Pharmacology* 1999;81(2):125-55.
- 18) Joels M, de Kloet ER. Control of neuronal excitability by corticosteroid hormones. *Trends in Neurosciences* 1992;15(1):25-30.
- 19) Kling MA, Smith MA, Glowa JR, Pluznik D, Demas J, DeBellis MD et al. Facilitation of cocaine kindling by glucocorticoids in rats. *Brain Research* 1993;629(1):163-6.
- 20) Shorvon SD. Medical assessment and treatment of chronic epilepsy. *BMJ* 1991;302(6773):363-6.
- 21) Prasad AN, Stafstrom CF, Holmes GL. Alternative epilepsy therapies: the ketogenic diet, immunoglobulins, and steroids. *Epilepsia* 1996;37(1 Suppl):81S-95S.
- 22) Dulac O, Chinchilla D, Pinel JF, Robain O. Follow up of Rasmussen syndrome treated by high-dose steroids. *Epilepsia* 1992;33(3 Suppl):128S.
- 23) Van Wagenen WP, Jerren RY. Surgical division of commissural pathways in the corpus callosum. Relation to spread of an epileptic attack. *Arch Neurol Psychiatru* 1940;44:740-59.

- 24) Gastaut H, Roger J, Soulaurol. Childhood epileptic encephalopathy with diffuse slow spike waves(otherwise known as “petit mal variant”) or Lennox syndrome. *Epilepsia* 1966;7:139–79.
- 25) Kurokawa T, Goya N, Fukuyama Y, Suzuki M, Seki T, Ohtahara S. West syndrome and Lennox-Gastaut syndrome: a survey of natural history. *Pediatrics* 1980;65(1):81–8.
- 26) Roger J, Dravet C, Bureau M. The Lennox-Gastaut syndrome. *Cleve Clin J Med* 1989;56(Suppl):172S–180S.
- 27) Yamatogi Y, Ohtsuka Y, Ishida T, Ichiba N, Ishida S, Miyake S et al. Treatment of the Lennox syndrome with ACTH: a clinical and electroencephalographic study. *Brain & Development* 1979;1(4):267–76.
- 28) Aicardi J, Chevrie JJ. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. In: Schmidt D, Morselli PL, editors. *Intractable epilepsy: Experimental and Clinical Aspects*. New York:Raven Press, 1986:157–66.
- 29) Schimmer B, Parker K. Adrenocorticotropicc hormone;adrenocortical steroids and their synthetic analogs;inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Hardman J, Limbird L, editors. *The pharmacological basis of therapeutics*. New York:McGraw-Hill Press, 2001:1649–1677.
- 30) Hrachovy RA, Frost JD, Jr, Glaze DG. High-dose, long-duration versus low-dose, short-duration corticotropin therapy for infantile spasms. *Journal of Pediatrics* 1994; 124:803–6.
- 31) Riikonen R, Donner M. ACTH therapy in infantile spasm: side effects. *Arch Dis Child* 1980;55:664–72.
- 32) Lombroso CT. A prospective study of infantile spasm. *Epilepsia* 1983;24:135–58.

# **Efficacy of Deflazacort in Refractory Atonic seizure in Childhood**

**Hoon Chul Kang**

*Department of Medicine*

*The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Chang Jun Coe)

This is a clinical prospective, add-on, and open-label study of deflazacort upon the efficacy and adverse reactions in refractory atonic seizure in childhood, including Lennox-Gastaut syndrome.

During 6 months period from Jun. 2000 to Dec. 2000 at the pediatric neurology clinic of Severance hospital, 48 patients were enrolled into study for evaluating efficacy and adverse reactions. Patients were selected according to the following criterias in various childhood epileptic children, 1) refractory atonic seizure including Lennox-Gastaut syndrome suffering more than 6 months, 2) the patients who were on maximal doses of more 2 other anticonvulsants including sodium valproate and clonazepam or clobazam.

The frequency of atonic seizure was observed at the 4 weeks baseline period and the 24 weeks medication period as well as adverse reactions at every 4 weeks. Those data were analyzed with median seizure frequency reduction rate and other efficacies such as responder rate with reduction more than 50% as well as seizure free rate. Comparative analysis of clinical features were performed between responder and non responder group.

The median seizure frequency reduction rate was 42.7%. Responders were 22 patients(45.8%) and seizure free patients were 4(8.3%). The median seizure frequency reduction rate of Lennox-Gastaut syndrome and atonic seizure were 48.9% and 39.3% respectively without statistically

significance. The clinical features manifested no difference between responder and non responder. 20(41.6%) out of 48 patients showed adverse reactions, in order of frequency, weight gain in 16 patients(33.3%), irritability in 4 patients(8.3%).

Deflazacort is believed to be an effective and safe adjunctive anticonvulsant for atonic seizure including Lennox-Gastaut syndrome, but the intimate long term follow up study is required to evaluate efficacy, adverse reactions and relapse etc for further information.

---

**Key Words:** Atonic seizure, Lennox-Gastaut syndrome, Deflazacort