

성인간질 환자에서 예측인자에 따른 항경련제의 조기 종료의 가능성에 대하여

연세대학교 의과대학 신경과학교실

방오영 · 곽용태 · 박수칠 · 이병인

The Possibility of Early Anticonvulsant Withdrawal in Adult Patients with Good Predictors of Seizure Relapse

Oh Young Bang, M.D., Yong Tae Kwak, M.D.,
Soo Chul Park, M.D., Byung In Lee, M.D.

Department of Neurology, Yonsei University, College of Medicine

—Abstract—

Despite many studies of withdrawal of antiepileptic drugs our knowledge of the factors which influence the risk of seizure relapse is poor. So many people with a history of epilepsy continue to take antiepileptic drugs despite of long periods of remission. To define prognostic factors and evaluate the possibility of early withdrawal in patients with good prognostic factors, we retrospectively studied the factors influencing the risk of seizure relapse with 66 adult epilepsy patients.

Thirty-two of 66 patients remained free from seizure at least for 6 months. Among the rest(34 patients, relapse rate 52 %), 19 patients had recurrence of

seizures during the period of tapering drugs, and 15 patients after withdrawal. The recurrence of seizure decreased with younger age of onset(esp, before 15 years old), shorter duration of seizures(esp, less than 5 years) and adequate periods of tapering before anticonvulsant withdrawal. It increased with the abnormal neurologic findings. However, it showed no relation with the period free from seizure on anticonvulsant administration. So in patients with such good prognostic factors, the trial of early withdrawal(with short seizure free period) might be worth according to circumstances.

* 고신저자 : 방 오 영
연세대학교 의과대학 신경과학교실

환경련제 종료후 간질의 재발에 대해서는 이 자체가 간질의 자연경과인지, 또는 환경련제의 종료에 의한 것인지 아직도 논란이 있다. 또한 환경련제의 종료후 간질의 재발을 예측하기 위해서는 예측인자를 아는 것이 중요한데 이에 대해서는 meta-analysis을 포함하여 많은 연구가 있어 왔으나 아직 논란이 있고 대부분 소아에 국한된 연구가 대부분을 차지한다(Callaghan 등, 1988; MRC ADW group, 1991, 1993; Shinnar 등, 1994; Berg와 Shinnar, 1994; QSS AAN group, 1994; Shinnar와 Berg, 1995). 환경련제의 종료시기 및 감광속도에 대해서도 논란이 있으나 일반적으로 소아의 경우 재발의 가능성이 상대적으로 적은 반면에 환경련제의 부작용은 커 일정한 완해 기간 후 조기 종료가 권장되며, 사춘기 시기의 간질환자에서는 재발율은 높으나 가임기 또는 운전등 본격적인 사회생활을 시작하기 전에 조기에 환경련제의 종료를 시도하는 것이 권장된다(Shinnar와 Berg, 1995).

성인 간질환자의 경우 재발에 의한 사회생활에서의 피해정도가 커 대부분의 경우 긴 완해기간 및 감광기간을 가지고 종료하는 것이 권장되고 있으며 실제로 많은 환자에서 감광후에도 재속 복용하기를 원하는 경우를 볼 수 있다. 그러나 성인 간질환자중 임신등 필요에 따라, 또는 환자의 환경련제에 대한 유순도(compliance)가 나쁜 경우 불규칙하게 복용하는 등 조기에 환경련제의 종료를 결정해야 하는 경우를 허용할 수 있다. 이와 같이 조기에 환경련제의 종료가 필요한 경우를 임상에서 접하는 경우가 있어 감광을 시작하는 시기에 대한 연구가 필요한 시점이다. 따라서 환경련제의 종료 방법이 다른 예측인자들에 비해 재발율에 미치는 영향이 적을 때 예측인자에 따라 조기종료를 시도할 수 있을 것으로 사료되어 향후 전향적 연구의 예비검사로서 본 연구를 시행하였다.

본 연구는 대상 환자에서 환경련제 종료후 재발에 관련된 예측인자를 구하고, 이러한 예측인자에 따라 재발율의 증가없이 환경련제의 조기 종료를 시도하는데 대한 가능성을 알아보는데 그 목적을 두었다.

1. 대상

3차례 이상의 반복되는 발작을 보인 15세 이상 성인 간질 환자중 93년 1월부터 95년 1월까지 신촌세브란스 간질클리닉에서 환경련제의 종료를 시도하여 6개월 이상 추적관찰이 가능하였던 경우로, 총 191명의 환자에서 이 기간동안에 간질의 증상 완해를 보였다. 이중 간질 완해 기간이 경과하여 감광을 시작하여 추적 관찰이 가능하였던 66명의 환자를 대상으로 하였다.

열성경련이나 소발작같은 연령에 따른 간질의 경과를 보이는 경우와 Benign rolandic epilepsy나 juvenile myoclonic epilepsy같이 환경련제에 대한 경과가 일반적인 경우와 다르게 알려진 경우는 제외하였다. 또한 간질수술을 통해 완해기간을 갖고 환경련제를 종료한 4예와 완해기간후 유순도가 떨어져 자의로 환경련제를 중지한 14예를 제외하였다.

2. 방법

1) 조사 방법

조사방법은 후향적 조사방법으로 의무기록 열람 및 면담을 통해 자료를 수집하였다.

2) 예측 인자

본 연구에서 예측인자로는 병력상 간질의 원인이 있었는지, 간질의 발병 연령, 간질의 양상(분류 및 전신성 발작 유무), 발작 빈도, 간질의 유병 기간, 뇌파소견, 신경방사선학 소견, 신경학적 검사 소견, 환경련제의 종류, 용량 및 혈중농도, 환경련제의 감광을 시작하기전 간질의 완해기간, 감광기간을 조사하였다. 뇌파검사 소견은 시행 시기별, 소견별로 나눠 살펴 보았는데, 시기는 진단당시(치료전), 환경련제를 복용중, 환경련제 감광직전의 3 시기로 나누었다. 소견은 Shaffer 등(1988)에 따라 정상, 비특이성 이상소견, 엘타-시파(delta wave), 국소간질파, 전반성 간질양 뇌파로 나누었다. 환경련제의 종료시기는 신경과 전문의에 의해 결정되었으며, 환자의 임신등 개인적인 사정이나 환자가 강력히 원하거나 유순도가 떨어진 경우에 의사의 주관적인 판단으로 조기에 감광을 시작하여 완해시기를 일반적으로 알

려진 기간보다 짧게 하거나 반대로 환자가 원하여 길게 한 경우도 있었다.

3) 재발의 판정

재발의 여부는 항경련제 종료후 6개월이상(25~96 주, 평균 40 주) 추적 관리후 결정하였으며 1차례 이상의 습관성 발작인 경우 또는 비습관성 발작이라도 완해기간 이전의 발작횟수와 유사하게 반복적인 경우 계반로 정의하였고, 비습관성 전신발작이나 수면박탈, 알코올 섭취증에 의한 경우는 제외하였다. 재발시기는 크게 감량도중과 종료후로 나뉘 살펴 보았다.

4) 연구 단계

환자군은 재발이 있었던 군(재발군)과 재발이 일어나지 않았던 군(완해군)으로 나눠 살펴보았다. 재발군과 완해군 사이의 비교분석(기준에 알려져 있는 예측인자를 포함)을 통해 본 연구의 예측인자를 구하고 이 예측인자들 각각의 재발에 대한 비교위험도를 알아보았다. 아울러 이 과정에서 완해기간의 예측인자로서의 중요성을 알아보았다.

또한 재발여부에 예측인자 이외에 완해기간이 관여하지 않았음을 확인하기 위하여 본 연구에서 겹중한 예측인자를 이용하여 환자군을 4개의 군으로 세분하여 각 군의 완해기간을 비교함으로서 각 군간에 완해기간의 차이에 의한 영향이 있었는지 검증하였다. 이때 본 연구에서 통계적 유의성이 확인된 재발의 예측인자들 중 50% 미만단을 갖는 환자의 경우 예측인자가 좋았던 군으로, 반대로 50% 이상의 예측인자를 갖는 경우 예측인자가 나빴던 군으로 정의하였다. 4군은 다음과 같다.

- 1 군 : 재발이 많았던 환자중 예측인자가 좋았던 군
- 2 군 : 재발이 많았던 환자중 예측인자가 나빴던 군
- 3 군 : 재발이 된 환자중 예측인자가 좋았던 군
- 4 군 : 재발이 된 환자중 예측인자가 나빴던 군

5) 자료처리 방법

자료의 통계방법은 t-검사 및 유클리드 순위합 검사법을 이용하여 예측인자에 대해 살펴보았으며, 각 예측인자의 비교위험도는 로지스틱 분산분석을 통해 살펴보았다.



Fig. 1. Thirty-two of total 66 patients remained free from seizure at least for 6 months. Among the rest 34 patients, 19 patients had recurrence of seizure during the period of tapering drugs, and 15 patients after withdrawal.

결 과

1. 재발률

본 연구에서 총 재발률은 52%로서, 총 66명의 환자중 34명에서 간질의 재발이 일어났는데 이중 19명에서는 감량도중에, 15명에서는 종료후에 재발이 있었다(Fig. 1). 이 경우 대부분 감량시작 3개월내, 종료후 3개월내에 재발이 있었으며 완해전 발작빈도가 낮았던 환자에서는 종료후 6~18개월이후에도 재발을 보이는 경우가 있었다.

2. 재발 인자

1) 일반적 특성(Table 1)

본 연구에서 남녀의 비는 1:1.2로 차이가 없었으며 연령은 평균 25세(15세~48세)로 20대가 가장 많았다. 환자의 연령, 과거력상 간질의 원인 여부, 일상경련 여부, 가족력상 간질병력 여부를 조사하였으나 재발 여부에 따른 유의한 차이는 없었다.

2) 간질 양상(Table 2)

간질의 종류는 부분발작이 재발이 된 예에서 79%로 높았으나 재발군과 완해군사이에 유의한 차이없이 대부분을 차지하고 있었다. 대상환자의 발작빈도는 한달에 6회 정도였으며 그 분포의 차이가 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다.

Table 1. General characteristics as prognostic factors related to seizure relapse.

mean \pm 2 SD or number of patients(%)

	Remission (n=32)	Relapse (n=34)	P-value
Age	25 세 \pm 10	27 세 \pm 9	NS
Etiology on history	5 명 (16 %)	7 명 (58 %)	NS
Febrile convulsion	5 명 (16 %)	8 명 (24 %)	NS
Family history	1 명 (3 %)	2 명 (6 %)	NS

NS : statistically non-significant

Table 2. Seizure profiles as prognostic factors related to seizure relapse.

mean \pm 2 SD or number of patients(%)

	Remission (n=32)	Relapse (n=34)	P-value
Sz type			
Partial	20 명 (63 %)	27 명 (79 %)	NS
with 2' GTC	18 명 (90 %)	26 명 (96 %)	NS
1' GTC	12 명 (38 %)	7 명 (21 %)	NS
Sz frequency/ Mo	10.7 \pm 5.2, 8	1.8 \pm 2.4	NS
Duration of Sz *	5 \pm 5	8 \pm 7	< 0.05
< 3 년	10 명	4 명	< 0.05
> 3 년	22 명	30 명	NS
> 4 년	16 명	25 명	NS
> 5 년	12 명	23 명	< 0.05
Age of Sz onset	15 세 \pm 10	16 세 \pm 8	NS
< 15 yrs old	20 명 (63 %)	12 명 (35 %)	< 0.05
≥ 15 yrs old	12 명 (37 %)	22 명 (65 %)	< 0.05

NS : statistically non-significant. Sz : seizure. GTC : generalized tonic-clonic seizure.

* Duration of Sz before AED withdrawal(years) : Seizure onset~last Seizure

그러나 간질의 유병기간은 재발이 많된 군에서는 평균 5년, 재발된 군에서는 평균 8년으로 재발이 된 경우에 유병기간이 길었으며, 특히 5년 이상에서는 유병기간을 갖는 경우 재발의 가능성이 높았다.

또한 발병 연령은 재발군과 완해군 간에 차이는 없었으나 15세 이하에서 발병한 경우는 완해군에서 통계적으로 유의하게 높았다.

3) 검사 소견(Table 3)

신경방사선학적 소견상 비정상인 경우는 재발된 군에서 27%로 재발이 없는 군의 12%와는 유의한 차이를 보였으며, 신경학적 검사상 이상소견 여부는

통계적 유의성은 없었으나 정신지체가 있는 경우나 만신마비등 국소신경학적 이상소견의 경우 재발된 군에서 많았다.

뇌파 검사상 각 시기별 이상 여부나 구체적 이상소견은 재발군과 완해군사이에 유의한 차이를 보이지 않았다. 단지 항경련제 감량 직전에 시행한 뇌파소견에서 이상소견 여부는 간질의 원인, 신경방사선학적 이상소견과 연관성을 보여 기질적인 뇌손상을 간접적으로 반영하였고, 또한 진단당시의 뇌파의 이상 소견, 특히 전반성 간질양 뇌파의 경우, 어릴수록 유의하게 높은 빈도를 보여 뇌파 검사를 시행할 당시의 연령 및 간질의 발병 연령과 연관성을 보였다.

4) 항경련제 종류 및 용량(Table 4)

항경련제의 단독요법, 병용요법여부는 재발 여부에 따라 차이를 보이지 않았다.

최소 용량을 사용한 경우는, 적은 용량의 항경련제로 간질 완해가 일어난 경우로 병용요법을 사용하지 않았으며 용량은 Dilantin 200mg 이하, Carbamazepin 400mg 이하, Orfil 300mg 이하,

Phenobarbital 60mg 이하로서 혈중 농도가 한차례도 치료수준에 도달하지 않은 경우로 정의하였다. 최소 용량의 항경련제로 간질 완해가 일어난 경우는 17예로서, 이중 재발이 일어난 예는 35%로 최소 용량 이상에서 완해가 일어난 예의 재발률 57%에 비해 현저히 낮았으나 대상군이 적어 통계적 유의성은 없었다.

Table 3. Laboratory findings as prognostic factors related to seizure relapse

	Remission (n=32)	Relapse (n=34)	P-value
Radiologic abnormal	4 명 (12 %)	9 명 (27 %)	< 0.05
MTS, MTA	1 명 (3 %)	2 명 (6 %)	
Cortical abnormal *	1 명 (3 %)	2 명 (6 %)	
Others **	2 명 (6 %)	5 명 (15 %)	
Neurologic abnormal	2 명 (6 %)	6 명 (18 %)	NS
Memory impair	1 명 (3 %)	1 명 (3 %)	
Mental retardation	1 명 (3 %)	3 명 (9 %)	
Focal sign ***		2 명 (6 %)	
EEG abnormality	22 명 (69 %)	22 명 (65 %)	NS
initial	15 명 (58 %)	19 명 (61 %)	
interictal with AED	10 명 (50 %)	5 명 (28 %)	
impending tapering	4 명 (18 %)	4 명 (13 %)	
EEG 소견			NS
gen. epileptiform	10 명 (31 %)	8 명 (24 %)	
focal epileptiform	12 명 (38 %)	12 명 (35 %)	
slowing	3 명 (9 %)	5 명 (15 %)	
치료후 EEG 정상화	18 명 (82 %)	17 명 (81 %)	NS

NS : statistically non-significant. AED : antiepileptic drug

MTS : mesiotemporal sclerosis, MTA : mesiotemporal atrophy.

* Cortical atrophy, cerebromalacia

** Infarction, tumor, parasite, inflammatory granuloma, cyst, white matter abnormality

*** Hemiparesis

Table 4. Maintain anticonvulsants as prognostic factors related to seizure relapse

	Remission (n=32)	Relapse (n=34)	P-value
Polydrug use *	4 명	2 명	NS
Maintain dose			NS
Minimal dose	11 명 (65 %)	6 명 (35 %)	
Usual~maximal	21 명 (43 %)	28 명 (57 %)	

* Drug changes with alternative monotherapy were considered as monotherapy

5) 감량 방법(Table 5)

간질 완해 기간은 마지막 발작부터 감량을 시작하는 시기까지를, 감량기간은 감량을 시작한 시기부터 완전히 종료한 시기까지로, 병용요법인 경우 단독요법으로 바꾼 후 감량을 시작한 순간부터로 정하였다.

간질 완해 기간은 재발여부에 따라 유의한 차이를 보이지 않았으나, 감량기간은 재발이 된 군에서 통계적으로 유의하게 짧았다.

3. 예측인자들의 재발률에 미치는 비교 위험도 (Table 6)

이상의 결과에서 본 연구에서 가정하였던 예측인자중 발병 연령이 높을때(특히, 15세 이상), 간질 유병기간이 길때(특히, 5년이상), 신경방사선학적

이상소견을 보일 때, 감량기간이 [6]을 때 그 재발될 가능성이 높았다. 각각의 비교위험도를 산출하였을 때, 신경방사선학적 이상소견을 제외하고 유의한 비교위험도를 보였으며 신경방사선학적 이상소견이 1.6배 정도 재발률의 증가를 보였으나 대상군이 적어 유의한 차이는 보이지 않았다.

4. 항경련제 감량전 간질 완해기간: 재발여부 및 예측인자별 비교분석(Table 7)

본 연구가 후향적 연구로서 환자에 따라 항경련제의 감량을 시작하는 시기까지의 간질완해기간에 있어 환자의 요청 등에 의한 의사의 주관적 결정이 관여되었으리라 사료되어 이러한 면에 오차(selection bias)를 알아보기 위해 예후인자별, 재발여부별 항

Table 5. Duration of seizure free periods as prognostic factors related to seizure relapse

mean \pm 2 SD or number of patients(%)

	Remission (n=32)	Relapse (n=34)	P-value
Duration of Sz free period before starting withdrawal	39 개월 \pm 26	29 개월 \pm 13	NS
< 1 yr	2 명	8 명	0.0923
< 2 yr	5 명	9 명	0.1570
< 3 yr	18 명	21 명	0.1378
< 4 yr	28 명	32 명	0.2023
< 5 yr	32 명	34 명	0.1418
Duration of AED tapering	9 개월 \pm 9	6 개월 \pm 3	< 0.05

Table 6. Relative risk of seizure relapse.

Variables	Significance	Exp(B)	비교위험도
Longer duration of seizures(> 5 years)	0.0225	6.7543	발작기간이 5년이상시 재발을 6.8 배 증가
Older age of onset(> 15 years old)	0.0389	5.0246	발병연령이 15세이상시 5 배 증가
Radiologic abnormality	0.6136	1.6430	방사선학적 이상소견이 1.6 배 증가
Shorter period of tapering	0.0483	0.7995	감량기간 1달 증가시킬시 0.8 배로 감소

Table 7. The period free from seizure of each groups.

mean \pm 2 SD

Group	Number of patients	remission period(months)
1. Remission with good predictors	26	36 \pm 14
2. Remission with poor predictors	6	32 \pm 15
3. Relapse with good predictors	13	29 \pm 12
4. Relapse with poor predictors	21	29 \pm 14

경련에 감량전 간질 완해 기간을 살펴 보았는데 재발 여부 및 예후인자에 따른 간질완해기간에는 차이가 없음을 볼 수 있었다.

고 찰

1. 재발율 (Relapse incidence)

본 연구에서 재발율은 52%로 다른 연구에 비해 약간 높은 편인데 이는 3차 진료기관이라는 특수성에 기인한 것으로 사료된다.

Annerger 등(1979)이 20년간 추적 관찰한 바에 의하면 상당수의 간질 환자가 유병 기간 중 증상완해를 경험함을 알 수 있는데, 항경련제 종료후 재발율은 문헌고찰을 통해 볼 때 다양하여 이는 대상 환자가 지역 사회를 중심으로 한 표본조사가 아닌 대부분 병원 중심의 조사이고 추적 관찰 기간이 서로 다르기 때문에 사료된다(Berg와 Shinnar, 1994). 증상 완해율은 10-70%로 대개 20-30%를 보이고 있는데 이 비율은 항경련제의 발전 전후에 큰 차이를 보이지 않아 항경련제의 영향보다는 간질의 자연 경과로 생각되며 이를 위해서는 항경련제를 계속 복용하는 환자군과 중지한 환자군과의 재발율을 비교하는 것이 필요할 것이다(MRC ADW group, 1991).

간질 발작의 재발 시기를 대부분의 보고에서 항경련제의 감량증이나 중지한지 수 개월내에 일어나는 것으로 보고하고 있다. 본 연구에서는 대부분의 경우 감량증 3개월내, 완전 종료후 3개월내 재발이 일어났으며 완해기간전에 발작빈도가 적었던 환자들에서는 6-18개월에서도 재발이 시작될 수도 있음을 볼 수 있었다.

재발 여부를 판정하는 관찰기간은 길수록 좋으나 50% 이상의 발작이 종료후 6개월 이내에 일어난다고 보고(MRC ADW group, 1991)되어 본 연구에서는 최소 6개월 이상(평균 10개월)으로 정하였는데, 종료후 2년 이후에서는 항경련제 종료에 의해서 보다는 간질의 자연경과에 따른다는 보고(MRC ADW group, 1991)도 있어 보다 객관적인 연구를 위해 일부 환자들에서 향후 1년 이상의 추후관찰도 필요할 것으로 사료되었다.

2. 재발의 예측요인 (Risk factors for relapse with withdrawal: predictor)

간질 환자에서 항경련제의 복용에 따른 정신적, 신체적 부작용 때문에 항경련제를 계속 투여해야 하는지를 판단하는 것이 중요하며, 이때 항경련제를 중지한 후 간질 발작이 재발될지 여부를 아는 것이 중요할 것이다. 증상 완해후 간질 발작의 재발 요인으로 여러 요인들이 알려져 있는데 연구자마다 차이가 나고, 이 또한 증상 완해율이 다양한 것과 같은 이유에서 기인한 것으로 보여 진다. 이제까지 알려진 간질 발작의 재발 요인으로는 (a) 그 원인이 있는 경우나 정신 치제등 신경학적 손상이 있는 경우, (b) 심한 정도의 간질 발작을 보이는 경우, 즉 유병 기간이 길거나 잦은 발작 빈도를 갖거나 대발작이 잦은 경우 또는 여러가지 항경련제를 복용해야 완해를 보이는 경우, (c) 뇌파 검사상 이상소견을 보이는 경우, (d) 소아 또는 중년 이상에서 발생한 경우 등으로 보고되고 있고 그 외 가족력, 간질의 유형 등이 보고되고 있다.

본 연구에서는 기존에 보고되었던 예측인자중 발병 연령이 높은 경우(특히 15세 이상), 간질 유병기간이 긴 경우(특히 5년 이상), 신경방사선학적 이상소견을 보인 경우, 감량기간이 길었던 경우가 재발군에서 높아 재발율과 관련된 예측인자로 사료되었는데 Table 4와 같이 meta-analysis를 포함한 최근 보고에서도 이와 예측인자에 있어 논란이 있음을 알 수 있다. 본 연구 결과증 발병 연령은 다른 연구와 일치되었으며(Anneger 등, 1979; MRC ADW group, 1993; Shinnar 등, 1993; Shinnar와 Berg, 1994), 지능저하나 국소 신경이상증은 신경학적 이상소견과 함께 본 연구에서는 신경방사선학적 이상소견 역시 객관적인 지표로 사료되었으나 아직 보고들이 미비해 비교할 수는 없었으나. 간질 유병기간이나 감량기간은 과거의 보고(Collaghan 등, 1988)와는 일치하나 meta-analysis 결과(Berg와 Shinnar, 1994)와는 차이를 보였다. 특히 뇌파이상 소견은 기존의 대부분의 보고에서 예측인자로 언급되고 있으나 (a) 대부분 소아에 국한된 보고로 소아(특히 특발성 간질)에서와 달리 성인에서는 아직 보고마다 논란이 있고(Wallis WE, 1987; Collaghan 등, 1988), (b) 예측인자로서 중요한 소

전에 대해서는 이상여부(Shinnar 등, 1985; Todt, 1984), 지속적 이상소견(Collaghan 등, 1988), 전반성 간질양파(Shafer 등, 1988), 서파 또는 간질양파(Berg와 Shinnar, 1994), 치료후 정상화 여부(QSS ANN group, 1995) 등 차이가 있으며, (c) 또한 판독자에 따른 뇌파결과의 차이도 객관성을 저하시키는 원인이 되기 때문에(Williams 등, 1985) 그 임상이용에 아직 한계를 보이고 있다. 본 연구에서는 뇌파소견의 이상여부는 뇌파를 시행한 연령이나 간질의 발병 연령과 관련된 소견으로 재발여부와는 관련이 없었다. 도리어 초기 뇌파상의 전반성 간질파는 소아 연령에서 많이 관찰되어 뇌파소견을 예측인자로 고려해 뇌파검사의 시행 당시 연령이나 발병 연령을 염두에 두어야 할 것으로 사료되며 이에 대해서는 향후 보다 많은 예를 통해 검증과정이 필요할 것으로 사료된다.

그외 간질의 양상(분류 및 전신성 발작 유무), 발작 빈도등 간질발작의 정도에 대한 인자는 본 연구에서는 유의한 소견은 보이지 않았으며, 신경학적 검사상에서 기존의 보고와 같이 지능저하나 반신불수등 국소 신경장애가 있던 예에서는 80% 이상의 재발율을 보였으나 기존의 보고와 달리 통계적 의미는 없었다(Anneger 등, 1979; Berg와 Shinnar, 1994; QSS ANN group, 1995). 이는 신경방사선학적 소견과 일치하는 점이 많지만 자기공명촬영 등 방사선학적 소견에 비해 뇌손상 여부에 대한 민감도에서 떨어지기 때문으로 사료된다.

항경련제의 종류에 대해서는 Callaghan 등(1988)과 같이 valproate의 경우에서 종료후 재발의 위험수가 많았는데 향후 연구가 필요하리라 사료된다. 복용요법 여부는 영향이 없었으나 적소 용량으로 간질이 조절되어 왜소량의 단독요법만을 사용하고 혈중농도에서도 치료 수준에 도달한 적이 없는 군에서 재발율이 낮았는데 이에 대한 기준의 연구가 미비하고(Shinnar 등, 1985), 본 연구에서는 대상군이 적은 문제로 통계적 의미는 없었다.

3. 항경련제 종료방법이 재발율에 미치는 요인분석

이제까지 항경련제 종료후 재발의 예측인자에 대한 연구에 대해 아직 논란이 있고 그중에서도 종료시기나 감량기간은 논란이 되고 있다. 투여중단의 방법에 대한 내용으로는 간질완해후 어느정도의 기

간을 갖고 감량을 시작할지의 문제와 감량 속도는 어느 정도의 완해기간을 갖고 종료해야 하는지의 문제로 나눌 수 있다.

소아에서는 감량속도나 완해기간이 재발율에 미치는 영향이 적어 짧은 감량기간을 갖고 항경련제의 종료가 가능하다는 보고(Tennison 등, 1994)도 있으나 성인에서는 이러한 투여중단의 방법에 대한 전향적 연구가 없고 또한 소아와 달리 성인에서의 재발은 그 사회 생활에서의 피해가 크므로 실제 감량기간을 줄인다는 것은 어려울지 따른다. 따라서 감량속도는 최근까지 6개월 이상에 걸쳐 천천히 감량하는 것이 권장되고 있지만, 항경련제의 감량 속도가 투여 중지 직후와 그 감량과정에서의 재발에 영향을 미친다는 보고(Todt, 1984)와 감량속도와 재발률 간의 뚜렷한 관계가 없다는 보고(Juul-Jensen, 1968; Tennison, 1994) 등 보고마다 차이가 있다. 본 연구에서는 감량기간이 짧았던 예에서는 재발이 많았다.

재발한 환자에서 항경련제를 제거해 하였을 때 약 80% 이상에서 경련이 잘 조절되는 것으로 보고되고 있고(Juul-Jensen, 1968; Todt, 1984; Callaghan 등, 1988) 항경련제 감량전 오랜 기간의 증상 완해 기간을 갖는 경우에 재발율을 줄일 수 있다고 생각되어 간질 완해 기간에 대해서는 2년이상이 권장된다(Todt, 1984). 성인에서는 연구가 미비하고 표 8에서와 같이 meta-analysis를 포함한 최근 연구에서 2년과 4년의 완해군간의 재발율에 큰 차이가 없음에도 불구하고, 일반적으로 소아에서보다도 월씬 긴 시간의 완해기간후 종료를 고려하게 된다. 본 연구에서는 항경련제 종료전 간질위해 기간은 이산분석 및 분산분석 결과 재발여부에 따라 유의한 차이를 보이지 않았으며 또한 의사의 주관적 결정에 따른 완해기간의 차이도 적은 것을 알 수 있어 간질 완해기간보다는 재발에 대한 예측인자가 재발율에 미치는 영향이 큰 것을 알 수 있었다. 또한 분산분석상에서도 같은 결과를 얻을 수 있었다. 아직 성인에서 무작위화된 전향적 연구가 없어 향후 연구가 필요하나 이러한 소견은 필요시 짧은 간질 완해기간에도 불구하고 항경련제의 종료를 시작할 수 있는, 즉 항경련제 종료전 간질완해 기간의 단축의 가능성을 시사하는 소견으로 사료된다.

Table 4. Prognostic factors in recent antiepileptic drug withdrawal trials.

	age onset	duration of Sz	radiologic abnormality	neurologic deficit	rate of tapering	duration of Sz free	EEG abnormality
Our study	+ (6.8) ◊ 15 year)	+ (5)	+ (1.6)	-	+ (0.8)	-	-
Callaghan(1988)	?	+	?	?	controlled	controlled	+ (persistent abnormal)
MRC ADE group (1993)	+ (1.75) ◊ 16 year)	-	?	-	?	+	+ (1.32)
Shinnar idiopathic et al (1994) symptomatic	+ (5.4)	-	?	-	-	-	+ (2.4) (slowing)
Berg & Shinnar (1994)	+ (2.0-4.2)	?	?	+ (1.55)	-	-	+ (1.45)
Shinnar & Berg (1995) ◊ 15 year)	-	-	-	(esp. MR)	-	-	-
QSS AAN group (1994)	?	?	?	+ (esp. MR)	?	+ (not normalization)	+

+ : statistically significant - : not significance ? : not tested () : relative risk CP : complex partial seizure GTC : generalized tonic-clonic seizure Sz : seizure

MR : mental retardation

결 론

본 연구의 결과는 다음과 같다.

1. 본 연구의 대상 환자에서의 재발율은 52%였다.

2. 항경련제 종료후 재발의 예측인자로서는 발병 연령이 높은 경우(특히, 15 세 이상), 간질 유병 기간이 긴 경우(특히, 5년 이상), 신경방사선학적 이상소견, 짧은 항경련제 감량 기간으로 종료를 시도한 경우이었다.

3. 재발 여부에 따른 간질 완해기간의 차이는 있고 재발의 예측인자가 간질의 완해기간과 상관없이 재발률에 영향을 주므로 재발의 예측인자가 좋은 환자의 예에서는 필요에 따라 [6]은 완해기간을 갖고 항경련제의 감량을 시도할 수 있으라 사료되었다.

4. 향후 전향적 연구는 보다 많은 대상군에서 2년 이상의 관찰기간을 통해 보다 객관적인 재발 예측인자를 산정하는 것이 우선되어야 할 것이다. 이러한 예측인자를 통해 환자군을 분류한 후 투자로 항경련제의 종료방법을 결정하여 그 각군의 재발율은

비교함으로서 이루어 질 것으로 사료되며, 이를 통해 항경련제의 종료시기(완해기간)를 각 환자 개인화에 따라 단축시킬 수 있는 보다 융통성 있는 종료 방법이 간질 환자에서 적용될 수 있을 것이다.

REFERENCE

- Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR(1979) : Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia* 20:729-737.
- Berg AT, Shinnar S(1994) : Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: A meta-analysis. *Neurology* 44:601-608.
- Callaghan N, Garrett A, Goggin T(1988) : Withdrawal of anticonvulsant drugs in patients free of seizure for two years: a prospective study. *N Engl J Med* 318:942-946.
- Juul-Jensen P(1964) : Frequency of recurrence after discontinuance of anticonvulsant therapy in patients with epileptic seizures. *Epilepsia* 5:352-363.

- Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group(1991) : *Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients with remission*. *Lancet* 337:1175-1180.
- Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group(1993) : *Prognostic index for recurrence of seizures after remission of epilepsy*. *BMJ* 306:1374-1378.
- Quality Standards Subcommittee of American Academy of Neurology(1994) : *Practice parameter: A guideline for discontinuing antiepileptic drugs in seizure-free patients (Summary statement)*. *Neurology* (in printing).
- Shafer SQ, Hauser WA, Annergers JF(1988) : *EEG and other early predictors of epilepsy remission: A community study*. *Epilepsia* 29(5):590-600.
- Shinnar S, Vining EPC, Mellits ED, et al. (1985) : *Discontinuing antiepileptic medication in children with epilepsy after two years without seizures: A prospective study*. *N Engl J Med* 313:976-980.
- Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, et al(1994) : *Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: A prospective study*. *Ann Neural* 35:534-545.
- Shinnar S, Berg AT(1995) : *Withdrawal of antiepileptic drugs*. *Current opinion in Neurology* 8:103-106.
- Tennison M, Greenwood R, Lewis D(1994) : *Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy. A comparation of a six-week and a nine-month taper period*. *N Engl J Med* 330:1407-1410.
- Todt H(1984) : *The late prognosis of epilepsy in childhood: result of a prospective follow-up study*. *Epilepsia* 25:137-144.
- Wallis WE(1987) : *Withdrawal of anticonvulsant drugs in seizure free epileptic patients*. *Clin Neuropharmacol* 10:423-433.
- Williams GW, Luders HO, Brickner A, et al (1985) : *Interobserver variability in EEG interpretation*. *Neurology* 35:1714-1719.