

Valproic Acid 투여 받은 소아 간질 환아에서 Valproic Acid 투여 후의 체중 변화에 관련된 인자 Factors Related to Weight Changes after Valproic Acid Administration in Epileptic Children Treated with Valproic Acid

배상남 · 박성식 · 남상욱 · 박희주

Sang-Nam Bae, M.D., Seong-Shik Park, M.D., Sang-Ook Nam, M.D. and Hee-Ju Park, M.D.

ABSTRACT

Purpose : Weight gain is a common side effect of valproic acid (VPA) that leads to discontinuation in some patients, but its incidence and correlates have been rarely studied in children. This study was undertaken to investigate factors related to weight changes in children treated with VPA. **Methods** : We have analyzed mean weight standard deviation score (SDS) retrospectively and interviewed 39 childhood epileptic patients attending Pusan National University Hospital on VPA monotherapy followed over 36 months. Putative risk factors including sex, age, duration of VPA administration, mean weight SDS score at diagnosis, dose of VPA administration, seizure type (generalized or partial), and etiology (idiopathic or symptomatic) were statistically analyzed. **Results** : Thirty nine children (23 boys, 16 girls) were treated with VPA monotherapy. Mean age of patients at diagnosis was 6.18 ± 3.74 years, and mean weight SDS at diagnosis was 0.54 ± 1.17 . After the administration of VPA, mean weight SDS was significantly increased ($p < 0.05$). Increase in mean weight SDS was significant in children with negative mean weight SDS at diagnosis, idiopathic epilepsy, partial seizure, and also significant in children below 1 year old. Mean weight SDS was well correlated with the dose of VPA administration after 18 months of VPA monotherapy ($p < 0.05$). **Conclusions** : Our data indicate that VPA monotherapy significantly increased body weight of patients treated for epilepsy. It will be better, if possible, combination therapy of VPA with other antiepileptic drugs (such as vigabatrin, carbamazepine, gabapentin) which can lead to weight gain. (J Korean Epilep Soc 5 : 165-171, 2001)

KEY WORDS : Valproic acid monotherapy · Mean weight standard deviation score.

서론

간질의 약물 치료 목적은 약물의 부작용을 최소화하여 줄이면서 경련을 조절하는데 있으며 소아 간질 환아의 치료에 있어 항경련제의 투여는 현재 다른 치료보다 일반화된 중요한 치료의 한 부분이나, 많은 환아의 보호자는 항경련제가 성장을 저해하거나 혹은 비만을 초래한다고 한다. 실제로 몇몇 항경련제는 소아의 성장과 성적 발달을 저해하는 내분비학적 효과를 가지고 있다고 보고되고 있으며,^{1,2)} Valproic

acid(VPA), carbamazepine (CBZ), vigabatrin(VGB), gabapentin 등 일부 항경련제는 소아의 성장과 관련성이 있다고 보고되고 있다.^{3,4)}

특히, VPA를 장기간 투여 시 심한 체중 증가를 보여 성인에서 비만, 고혈압을 초래할 수 있을 뿐 아니라 여자에서 다낭성 난소 및 과남성화를 초래할 수 있다고 보고⁵⁾ 되고 있으나 이에 대한 국내 연구는 거의 없는 실정이다. 이에 저자들은 소아 간질 환아에서 VPA 사용 후 체중변화를 조사하고 체중변화와 관련된 여러 가지 인자들을 알아보고자 본 연구를 시작하였다.

대상 및 방법

1996년 1월부터 2000년 10월까지 경련을 주소로 부산대학교병원 소아과 외래를 방문하거나 입원한 소아 중 간질

부산대학교 의과대학 소아과학교실
Department of Pediatrics, College of Medicine, Pusan National University, Pusan, Korea
교신저자 : 남상욱, 602-739 부산광역시 서구 아미동 1가 10번지
TEL : (051) 240-7298 · FAX : (051) 248-6205
E-mail : weareone@hyowon.pusan.ac.kr

로 진단 받은 환자 522명 중에서 3년간 체중 측정을 포함하여 추적 관찰이 가능하였던 VPA 단독요법 환자 39명을 대상으로 하였다. 치료 시작 전과 치료 경과 중 체중 측정이 불가능하였던 환자 및 경련이 조절 안되어 다른 항경련제로 추가요법을 시행하거나 약물 부작용으로 인하여 약물을 중단한 환자는 대상에서 제외하였다. 간질의 분류는 간질 발작의 국제 분류를 근거로 하였고, VPA 평균 투여량은 16.6 mg/kg/day (9.3~56.4 mg/kg/day)이었다. 체중 측정은 진단 당시 및 치료 3개월 후, 6개월 후, 9개월 후, 1년 후, 18개월 후, 2년 후와 치료 3년 후에 각각 측정하여 1998년 개정된 '한국 소아 및 청소년 신체 발육 표준치'의 같은 나이, 같은 성의 표준 체중과 비교하여 standard deviation score [환아의 체중-평균체중/표준편차] (이하 SDS)로 표시하여 치료 기간에 따른 성별, 연령, 간질의 원인 및 형태 등과 비교 분석을 시행하였다. 통계처리는 SPSS 통계 프로그램을 이용한 paired t-test 및 반복 측정에 의한 분산분석(repeated measure analysis of variance)을 이용하였으며, p값은 0.05 이하를 의미 있는 것으로 하였다.

결 과

1. 성별 및 나이 분포

대상 환자는 총 39명이었고, 남아가 23명, 여아가 16명으로 남녀 비는 1.4 : 1이었고, 1세 미만인 11명, 1~5세가 15명, 5~10세가 11명, 10세 이상이 2명으로 평균 6.18±3.17세이었다(Table 1).

2. 간질의 원인, 간질의 형태, 약물 효과 및 부작용

특발성 간질 환자는 34명, 중후성 간질 환자는 5명이었으며, 이 중 부분 발작 환자는 9명, 전신 발작 환자는 30명이었었다. VPA 치료 후 17명에서 완전히 경련이 조절되었고 6명에서 경련 횟수가 50%이상 줄어들어 23명(58.9%)의 환자에서 치료 효과를 보였으며(Table 2), 12명(30.8%)의 환자에서 부작용이 있었으나 약물을 중단한 예는 없었다(Table 3).

Table 1. Age and sex distribution of monotherapy with valproic acid

Age (year)	VPA monotherapy		Total (%)
	Male (%)	Female (%)	
<1	6 (15.4)	5 (17.1)	11 (28.2)
1-5	8 (20.5)	7 (15.3)	15 (38.4)
5-10	8 (20.5)	3 (5.7)	11 (28.2)
>10	1 (2.6)	1 (2.9)	2 (5.2)
Total (%)	23 (59.0)	16 (41.0)	39 (100.0)

p>0.05 by χ^2 -test, VPA : valproic acid

3. 진단 당시 및 치료 기간 중의 체중 SDS의 변화

치료 기간에 따른 체중 SDS의 변화는 진단시 0.54±1.17, 3개월 후 0.71±1.27, 6개월 후 0.87±1.35, 9개월 후 0.94±1.20, 1년 후 0.1.15±1.18, 18개월 후 1.22±1.51, 2년 후 1.39±1.59, 3년 후 1.42±1.65로 진단 당시에 비해 치료 시작 6개월 후부터 체중 SDS가 유의하게 증가하였다(p<0.05) (Fig. 1).

4. 성별에 따른 체중 SDS의 변화

남아에서 치료 기간에 따른 체중 SDS의 변화는 진단시 0.46±1.26, 3개월 후 0.67±1.13, 6개월 후 0.98±1.32, 9개월 후 1.02±1.26, 1년 후 1.09±1.17, 18개월 후 1.19±1.53, 2년 후 1.24±1.50, 3년 후 1.27±1.56으로 진단 당시에 비해 치료 시작 6개월 후부터 체중 SDS가 유의하게 증가하였다(p<0.05) (Fig. 2).

여아에서 치료 기간에 따른 체중 SDS의 변화는 진단시 0.65±1.25, 3개월 후 0.75±1.23, 6개월 후 0.70±1.43, 9

Table 2. The Outcome of the patients with valproic acid monotherapy during 36-month follow-up

Valproic acid (n=39)	
Treatment successful	23
Seizure free	17
Acceptable seizure control	6
Treatment failure	16

Table 3. Side effects to valproic acid monotherapy

Side effects	Number of patients (%)
Gastrointestinal	6 (15.4)
Nausea	3 (7.7)
Vomiting	2 (5.1)
Abdominal pain	1 (2.6)
Neurologic	3 (7.7)
Sedation	2 (5.1)
Drowsiness	1 (2.6)
Laboratory	3 (7.7)
Elevated AST or ALT	2 (5.1)
Leukopenia	1 (2.6)

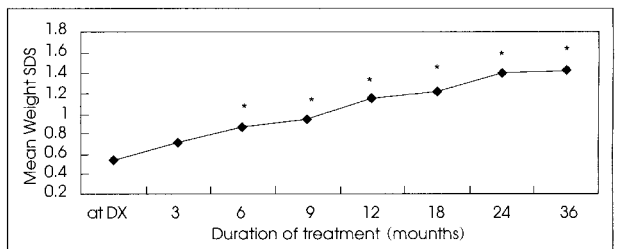


Fig. 1. Mean weight SDS was progressively increase during valproic acid monotherapy (n=39). *p<0.05 compared with the data at Dx, SDS : standard deviation score, Dx : diagnosis.

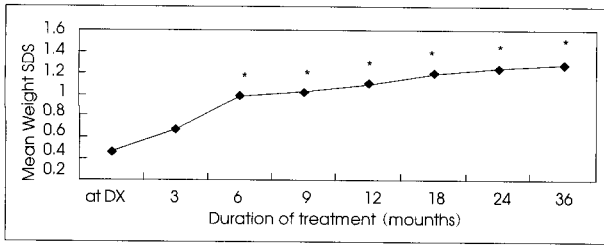


Fig. 2. Mean weight SDS on male during valproic acid monotherapy was progressively increased (n=23). * $p < 0.05$ compared with the data at Dx, SDS : standard deviation score, Dx : diagnosis.

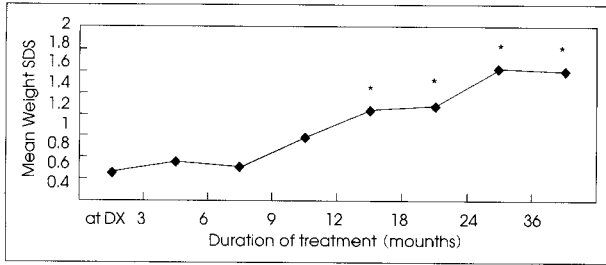


Fig. 3. Changes of mean weight SDS on female during valproic acid monotherapy (n=16). * $p < 0.05$ compared with the data at Dx, SDS : standard deviation score, Dx : diagnosis.

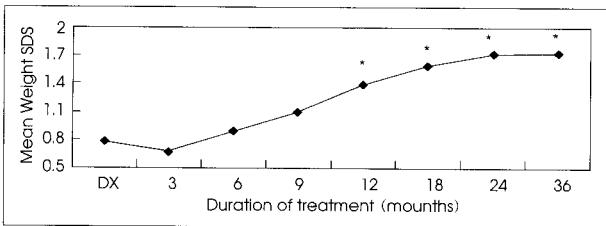


Fig. 4. Changes of mean weight SDS on children below 5 years old during valproic acid monotherapy (n=26). * $p < 0.05$ compared with data on Dx, SDS : standard deviation score, Dx : diagnosis.

개월 후 0.97 ± 1.42 , 1년 후 1.23 ± 1.22 , 18개월 후 1.27 ± 1.53 , 2년 후 1.61 ± 1.73 , 3년 후 1.59 ± 1.76 으로 남아와 달리 치료 시작 1년 후부터 체중 SDS가 유의하게 증가하였다 ($p < 0.05$) (Fig. 3).

5. 연령에 따른 체중 SDS의 변화

치료 시작시 5세 미만의 연령 군에서 체중 SDS는 진단시 0.77 ± 1.20 , 치료 3개월 후 0.67 ± 1.22 , 치료 6개월 후 0.89 ± 1.36 , 치료 9개월 후 0.10 ± 1.27 , 치료 1년 후 1.39 ± 1.50 , 치료 18개월 후 1.59 ± 1.52 , 치료 2년 후 1.71 ± 1.57 , 치료 3년 후 1.72 ± 1.56 으로 진단 당시에 비해 치료 시작 1년 후부터 유의한 증가를 보였다 ($p < 0.05$) (Fig. 4).

특히, 1세 미만 군에서는 진단시 0.29 ± 1.19 , 3개월 후 0.67 ± 1.08 , 6개월 후 0.95 ± 1.01 , 9개월 후 1.20 ± 1.19 , 1년 후 1.39 ± 0.98 , 18개월 후 1.65 ± 1.35 , 2년 후 1.91 ± 1.43 ,

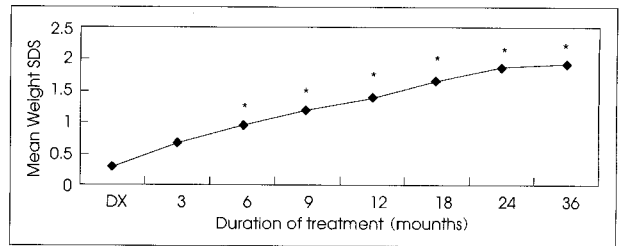


Fig. 5. Mean weight SDS was progressively increased on children below 1 year old during valproic acid monotherapy (n=11). * $p < 0.05$ compared with data on Dx, SDS : standard deviation score, Dx : diagnosis.

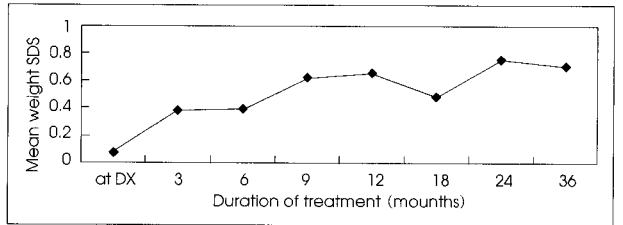


Fig. 6. Changes of mean weight SDS on children above 5 years old during valproic acid monotherapy (n=13). SDS : standard deviation score, Dx : diagnosis.

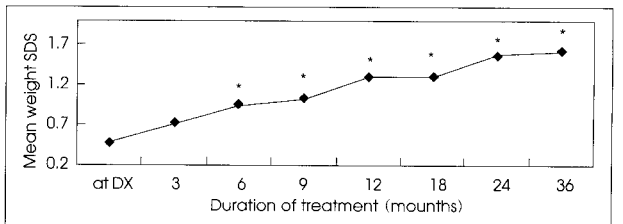


Fig. 7. Mean weight SDS was progressively increased on idiopathic epilepsy during valproic acid monotherapy (n=34). * $p < 0.05$ compared with data on Dx, SDS : standard deviation score, Dx : diagnosis.

3년 후 1.92 ± 1.46 으로 진단 당시에 비해 치료 시작 6개월 후부터 유의한 증가를 보였다 ($p < 0.05$) (Fig. 5).

치료 시작시 5세 이상의 연령 군에서는 진단시 0.07 ± 0.98 , 3개월 후 0.38 ± 1.08 , 6개월 후 0.39 ± 0.93 , 9개월 후 0.62 ± 1.02 , 1년 후 0.65 ± 1.11 , 18개월 후 0.48 ± 1.21 , 2년 후 0.75 ± 1.46 , 3년 후 0.70 ± 1.54 로 진단 당시에 비해 의미 있는 증가는 없었다 (Fig. 6).

6. 간질의 원인에 따른 체중 SDS의 변화

특발성 간질 환자에서는 진단시, 3개월 후, 6개월 후, 9개월 후, 1년 후, 18개월 후, 2년 후, 3년 후 각각 0.48 ± 1.09 , 0.72 ± 1.14 , 0.95 ± 1.24 , 1.02 ± 1.24 , 1.30 ± 1.12 , 1.31 ± 1.39 , 1.57 ± 1.48 , 1.62 ± 1.56 으로 진단 당시에 비해 치료 시작 6개월 후부터 유의하게 증가하였다 ($p < 0.05$) (Fig. 7).

중후성 간질 환자에서는 체중 SDS의 통계학적으로 유의한 증가는 없었다 ($p > 0.05$) (Fig. 8).

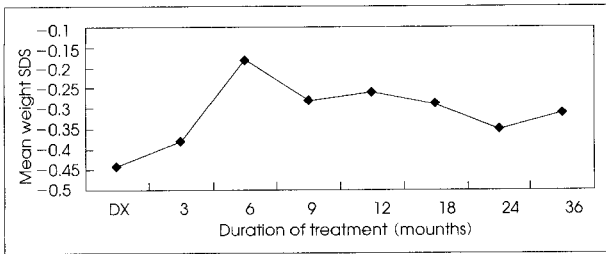


Fig. 8. Changes of mean weight SDS on symptomatic epilepsy during valproic acid monotherapy (n=5). SDS : standard deviation score, Dx : diagnosis.

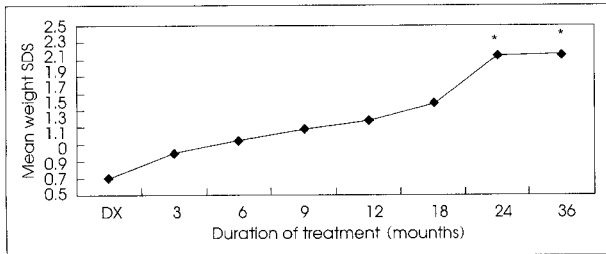


Fig. 9. Mean weight SDS was progressively increased on partial seizure during valproic acid monotherapy (n=9). * $p < 0.05$ compared with data on Dx, SDS : standard deviation score, Dx : diagnosis.

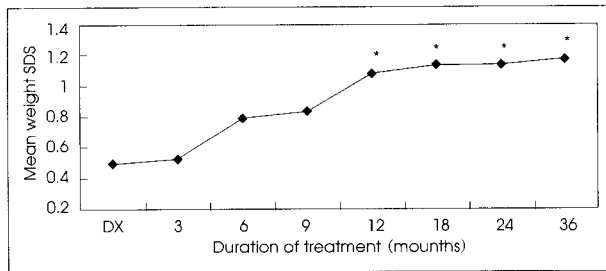


Fig. 10. Mean weight SDS was progressively increased on generalized seizure during valproic acid monotherapy (n=30). * $p < 0.05$ compared with data on Dx, SDS : standard deviation score, Dx : diagnosis.

7. 간질의 형태에 따른 체중 SDS의 변화

부분 발작 환자에서 체중 SDS는 진단시, 3개월 후, 6개월 후, 9개월 후, 1년 후, 18개월 후, 2년 후, 3년 후 각각 0.69 ± 0.91 , 1.00 ± 0.97 , 1.14 ± 1.25 , 1.28 ± 1.23 , 1.37 ± 1.30 , 1.58 ± 1.27 , 2.14 ± 1.27 , 2.16 ± 1.30 으로 진단 당시에 비해 치료 시작 2년 후부터 유의하게 증가하였다($p < 0.05$) (Fig. 9).

전신 발작 환자에서 체중 SDS는 진단시, 3개월 후, 6개월 후, 9개월 후, 1년 후, 18개월 후, 2년 후, 3년 후 각각 0.49 ± 1.25 , 0.52 ± 1.21 , 0.79 ± 1.39 , 0.84 ± 1.22 , 1.08 ± 1.15 , 1.14 ± 1.46 , 1.14 ± 1.62 , 1.17 ± 1.62 로 진단 당시에 비해 치료 시작 1년 후부터 유의하게 증가하였다($p < 0.05$) (Fig. 10).

8. 진단 당시 체중 SDS에 따른 변화

진단 당시 음성 체중 SDS를 보인 25명의 환자에서 체중

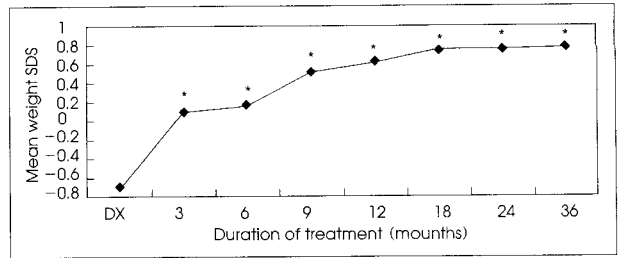


Fig. 11. Mean weight SDS was progressively increased on patients with negative mean weight SDS at diagnosis during valproic acid monotherapy (n=14). * $p < 0.05$ compared with data on Dx, SDS : standard deviation score, Dx : diagnosis.

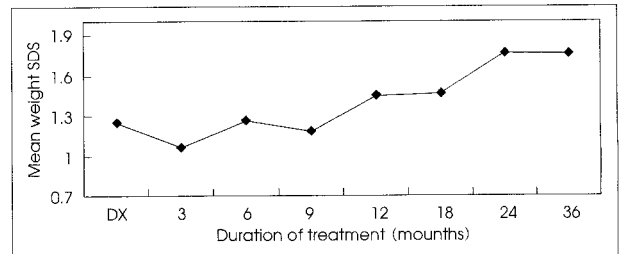


Fig. 12. Changes of mean weight SDS on patients with positive mean weight SDS at diagnosis (n=25). SDS : standard deviation score, Dx : diagnosis.

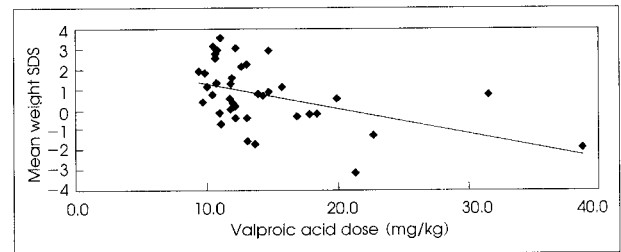


Fig. 13. Relationship between mean weight SDS and valproic acid dose after 3 years of valproic acid monotherapy. Close relationship was found ($r = -0.4651$, $p = 0.0023$). SDS : standard deviation score, Dx : diagnosis.

SDS는 진단시, 3개월 후, 6개월 후, 9개월 후, 1년 후, 18개월 후, 2년 후, 3년 후 각각 -0.71 ± 0.38 , 0.09 ± 1.26 , 0.17 ± 1.38 , 0.52 ± 1.35 , 0.62 ± 1.33 , 0.76 ± 1.65 , 0.76 ± 1.36 , 0.78 ± 1.42 로 진단 당시에 비해 치료 시작 3개월 후부터 유의하게 증가하였다($p < 0.05$) (Fig. 11).

진단 당시 양성 체중 SDS를 보인 14명의 환자에서 체중 SDS는 진단 당시에 비해서 유의한 증가는 없었다(Fig. 12).

9. 투여 용량에 따른 체중 SDS의 변화

VPA 투여량에 따른 진단 당시의 SDS와 치료 3개월 후, 6개월 후, 9개월 후, 1년 후 측정된 체중 SDS와의 차이는 각각 $r = -0.2190$, $r = -0.3055$, $r = -0.2877$, $r = -0.216$ 이었으며 모두에서 $p > 0.05$ 로 상관관계가 없었다. 그러나 치료 18개월 후, 치료 2년 후 측정된 체중 SDS와 진단 당시의 SDS

의 차이와 VPA 투여량과의 관계는 각각 $r = -0.2161$, $r = -0.3897$ 이었으며 모두에서 $p < 0.05$ 로 상관관계가 있었으며, 치료 3년 후 측정된 체중 SDS와 진단 당시의 SDS의 차이와 VPA 투여량과의 관계는 $r = -0.4658$, $p = 0.0028$ 로 상관관계가 있었다(Fig. 13).

고 찰

VPA는 전압 의존성 나트륨 통로(voltage-dependent sodium channel)를 차단하여 흥분성 신경전달을 억제하여 경련 조절 효과를 나타내는 항경련제로 Simon과 Penry⁶⁾에 의해 처음으로 사용된 이래, 다른 항경련제에 저항성을 보인 경우를 포함한 여러 종류의 간질을 조절하고,^{7,8)} 비교적 중추신경 독성이 적고, 더 넓은 활동범위를 갖기 때문에 부분 발작 및 전신 강직 간대 발작, 결신 발작 등의 소아 간질에 흔히 사용되고 있다.^{9,10)}

VPA의 흔한 부작용은 용량과 관련된 부작용으로 오심, 구토, 복통, 소화 장애, 진전, 체중 증가, 일시적인 탈모, 기면, 운동 실조, 인지 기능 장애 등이 있으며,¹¹⁾ 드물지만 과민성 반응으로 백혈구 감소증,¹²⁾ 혈소판 감소증,¹³⁾ 간염,¹⁴⁾ 췌장염,¹⁵⁾ 간부전,¹⁶⁾ 등이 초래될 수 있다. 본 연구에서는 VPA 치료 환자 39명 중 12명(30.8%)의 환자에서 구역, 구토, 복통, 졸림, 기면과 백혈구 감소증, aspartate aminotransferase (AST)와 alanine aminotransferase (ALT) 상승 등의 부작용을 보였으나 상기 부작용으로 약물을 중단하지는 않았다.

항 경련제중 흔히 체중 증가를 보이는 약물로 VPA, CBZ, VGB 등이 있다. VPA 투약 후 체중 증가가 발생하는 기전에 대해서는 몇 가지 가설이 제시되고 있는데 식욕이 증가되어 에너지가 풍부한 음식 및 음료를 섭취하여 체중이 증가되고 시상하부의 온도 증가에 의한 식욕 증가 및 지방산 대사의 장애 또는 VPA의 직접 효과 등이 제시되고 있다.^{17,18)} VPA로 치료받은 환자는 VPA가 혈청에서 긴 사슬 지방산인 palmitate와 알부민과의 결합을 억제하여 긴 사슬 지방산의 사용을 증가시키며, 이는 인슐린 분비의 촉진, 지방생성의 증가, 지방분해의 감소 및 혈청 혈당의 감소를 야기하는데, 이로 인한 저혈당은 시상하부의 식욕중추를 자극하여 식욕이 증가함으로써 체중 증가 및 비만을 일으킨다.^{19,20)} Leptin은 비만 유전자에 의해 지방세포에서 합성되어 시상하부의 수용체와 결합하여 식욕을 억제하여 체중을 조절한다고 알려져 있는데 이러한 수용체의 이상이나 수용체와 결합 후 신호 전달 미비 등에 의해 leptin에 저항성이 생기는 경우 leptin의 음성 피드백(negative feedback) 기전이 소실되어 혈청 leptin이 상승하고 비만해 진다고 보고되는데,²¹⁾ 타 항경

련제에 비해 VPA가 혈청 leptin치를 높이는 것으로 보고되고 있다.²²⁾ Verrotti 등²³⁾은 40명의 여자 간질 환자에서 VPA 치료 전과 VPA 치료 1년 후 체중과 혈청 leptin치를 측정하여 VPA 치료시 체중 증가와 leptin의 관계를 밝혔는데, 체중 증가가 있었던 15명의 환자에서 혈청 leptin이 상승하였다고 보고하였다. 또한 VPA는 catecholamine을 자극하여 체온을 상승시키며, 시상하부에서의 적은 온도 변화는 식욕을 증가시켜 체중 증가를 초래한다는 가설도 제시되고 있다.^{17,18)} CBZ 투여 후 체중 증가는 수분 증독에 의한 저나트륨혈증과 저삼투압과 관련된 증가 및 부종²⁴⁾과 갑상선 호르몬 매개로 인한 지방 축적²⁵⁾이 원인으로 밝혀졌으며, VGB 투여 후 체중 증가가 발생하는 기전에 대해서는 아직도 확실히 알려져 있지는 않다. 본 연구에서는 VPA 치료 환자에서 치료 시작 6개월 후부터 진단 당시보다 의미 있는 체중 증가가 있었다. 성별로는 남아에서 체중 SDS는 치료 시작 6개월 후부터 의미 있게 증가하였으며, 여아에서는 치료 시작 1년 후부터 의미 있게 증가하였으나 두 군의 비교 시 의미 있는 차이는 보이지 않았다. VPA 투여량과 체중 SDS의 변화는 치료 시작 18개월 후부터 의미 있는 상관 관계를 보였다. 진단 당시에 음성 체중 SDS를 보였던 환자 군에서 진단 당시에 비해 의미 있는 체중 증가를 관찰할 수 있었다. 연령별로는 5세 미만 군에서 체중 SDS는 치료 시작 1년 후부터 진단 당시보다 의미 있게 증가하였으며, 1세 미만 군에서는 치료 시작 6개월 후부터 통계학적으로 의미 있는 증가를 관찰할 수 있었다. 1세 미만에서 현저한 체중 증가를 보이는 것은 영아에서 다른 어떤 연령 군보다 항경련제에 대한 배설이 상대적으로 높아 혈중 안정 상태에 이르기 위하여 영아에서 고용량의 VPA를 투여해야 하므로,²⁶⁾ VPA 사용 후 체중 증가가 현저한 것으로 생각되어진다. 간질의 형태별로는 전신 발작 환자 군에서 체중 SDS는 치료 시작 1년 후부터 진단 당시보다 의미 있게 증가하였으며, 부분 발작 환자 군에서는 치료 시작 2년 후부터 의미 있는 증가를 보였으나 두 군의 비교 시 부분 발작 환자 군에서 치료 시작 2년 후부터 의미 있게 증가하였다. 간질의 원인별로는 특발성 간질 환자 군에서 체중 SDS는 치료 시작 6개월 후부터 의미 있는 체중 증가를 보였으나, 증후성 간질 환자 군에서는 의미 있는 체중 증가를 관찰할 수 없었다.

Herranz 등²⁷⁾에 의하면 88명의 소아 간질 환자에게 VPA 투약 후 42%에서 임상적인 부작용을 보였으며, 그 중 오심, 구토, 수면장애가 가장 흔한 부작용이었고, 부작용이 없었던 환자보다 오심, 과잉행동, 수면장애, 권태, 슬픔을 보였던 환자에서 VPA 투여량이 훨씬 많았으나 권태, 졸음 외에는 VPA 혈중농도와 부작용의 빈도사이에는 상관관계가 없었다고 보

고하였다. Covanis 등²⁸⁾은 VPA의 부작용으로 체중증가가 가장 흔하였고, 임상적인 문제가 없는 혈소판 감소가 있었으나 심한 간장질환은 나타나지 않았다고 보고하였다. Dinesen 등²⁹⁾은 VPA 투약 환자의 57%에서 4 kg 이상의 체중 증가를 볼 수 있었다고 보고하였고, Isojarvi 등³⁰⁾은 VPA로 치료받은 22명의 여자 가운데 11명에서 심한 체중 증가가 있었으며 특히 9년 동안의 VPA 투약기간 동안 57.5 kg에서 106.5 kg 까지 체중이 증가된 여아 1예를 보고하였는데, 과 인슐린혈증 및 인슐린양 성장 호르몬 결합 단백질 1 (serum insulin like growth factor-binding protein 1, IGFBP-1)의 감소와 관계가 있으며, 이는 과 남성화 및 다낭성 난소를 초래할 수 있다고 보고하였다. Biton 등³¹⁾은 간질로 진단 받은 환아에서 32주 동안 VPA 단독요법과 lamotrigine 단독요법의 효과와 체중 변화에 대한 이중 맹검 조사를 시행하였는데, VPA 단독요법 군 68명과 lamotrigine 단독요법 군 65명에서 경련 조절 효과는 비슷하였지만 VPA 단독요법 군에서 lamotrigine 단독요법 군보다 의미 있는 체중 증가를 관찰할 수 있었다고 보고하였다.

결론적으로 VPA 단독요법 군에서 의미 있는 체중 증가를 볼 수 있었으며, 특히 진단 당시 음성 체중 SDS 환아 군, 진단 당시 5세 미만 군, 특발성 간질 환아 군, 부분 발작 환아 군 및 전신 발작 환아 군에서 의미 있는 체중 증가를 볼 수 있었다. VPA 투여량에 따른 체중 SDS는 치료 시작 18개월 후부터 의미 있는 상관관계를 보였다. VPA로 치료하는 간질 환아에서 치료 시점에서 비만이 없다면 체중 증가의 가능성을 고려하여 적당한 식이 섭취 및 운동을 병행하여 체중 증가의 가능성을 조언해야 하며, 특히 체중 증가를 야기할 수 있는 항경련제인 VGB, CBZ, gabapentin 등과의 병합요법은 가능하면 피하는 것이 좋을 것으로 생각된다.

요 약

목 적 :

간질로 진단 받고 VPA 단독요법으로 치료중인 소아 간질 환자들에서 대상으로 치료 전과 치료 기간 중의 평균 체중에 대한 SDS를 구하여 성별, 연령, 치료 기간, 간질의 형태 및 간질의 원인 등을 비교 분석하여 VPA 단독요법 후에 체중 변화와 체중 변화에 관계되는 인자를 알아보려고 하였다.

방 법 :

대상 환아는 VPA 단독요법 군 39명이었으며 성별, 연령, 치료 기간, 간질의 형태 및 간질의 원인, 진단 당시의 체중

SDS, 투여 용량 등에 대한 인자를 고려하여 의무 기록지에 의한 후향적 조사를 실시하였다. 치료 시작전의 체중과 치료 기간 (3개월, 6개월, 9개월, 12개월, 18개월, 24개월, 36개월)중의 체중을 구하여 각각에 대한 SDS를 구하여 비교 분석하였다. Paired t-test를 이용하여 통계처리를 한 후 p 값이 0.05 미만일 때 유의한 것으로 판정하였다.

결 과 :

- 1) 대상 환아 39명에서 평균 체중 SDS는 치료 시작 6개월 후부터 진단 당시에 비해 의미 있게 증가하였다.
- 2) 남아에서 체중 SDS는 치료 시작 6개월 후부터 진단 당시에 비해 의미 있게 증가하였고, 여아에서는 치료 시작 1년 후부터 진단 당시에 비해 의미 있게 증가하였으나, 남, 녀 간의 비교 시 유의한 차이를 관찰할 수 없었다.
- 3) 5세 미만 군에서 체중 SDS는 치료 시작 1년 후부터 진단 당시보다 의미 있게 증가하였고, 5세 이상 군에서는 유의한 증가를 관찰할 수 없었다. 특히, 1세 미만 군에서는 치료 시작 6개월 후부터 진단 당시에 비해 의미 있게 증가하였다.
- 4) 특발성 간질 환아에서 체중 SDS는 치료 시작 6개월 후부터 진단 당시에 비해 의미 있게 증가하였고, 증후성 간질 환아에서는 유의한 증가를 관찰할 수 없었다.
- 5) 부분 발작 환아에서 체중 SDS는 치료 시작 2년 후부터 진단 당시에 비해 의미 있게 증가하였고, 전신 발작 환아에서는 치료 시작 1년 후부터 진단 당시에 비해 의미 있게 증가하였으며, 두 군의 비교 시 부분 발작 환아에서 치료 시작 24개월 후부터 의미 있는 증가를 보였다.
- 6) 진단 당시 음성 체중 SDS를 보인 환아에서 체중 SDS는 치료 시작 3개월 후부터 진단 당시에 비해 의미 있게 증가하였으며, 진단 당시 양성 체중 SDS를 보인 환아에서는 유의한 증가를 관찰할 수 없었다.
- 7) VPA 투여량에 따른 체중 SDS는 치료 시작 18개월 후부터 의미 있는 상관관계를 보였다.

결 론 :

체중 증가를 야기할 수 있는 항경련제로는 VGB, CBZ, gabapentin 등이 알려져 있으며 체중 증가와 VPA의 심각한 부작용이 의심되는 경우에는 상기 약제와의 병용을 피하는 것이 바람직하다.

중심 단어 : Valproic Acid 단독 요법 · 체중 변화.

- 논문접수일 : 2001년 8월 30일
- 심사통과일 : 2001년 12월 28일

REFERENCES

- 1) DeToledo JC, Toledo C, DeCerce J, Ramsay RE. Changes in body weight with chronic, high-dose gabapentin therapy. *Ther Drug Monit* 1997;19:394-6.
- 2) Kurowski HL, Gospe SM Jr, Zeman FJ, Grivetti LE. Nutritional factors and anticonvulsant therapies: effect on growth in children with epilepsy. *Am J Clin Nutr* 1993;58:858-61.
- 3) Corman CL, Leung NM, Guberman AH. Weight gain in epileptic patients during treatment with valproic acid: A retrospective study. *Can J Neurol Sci* 1997;24:240-4.
- 4) Simon D, Penry JK. Sodium di-N-propylacetate (DPA) in the treatment of epilepsy. A review. *Epilepsia* 1975;16:549-73.
- 5) Isojarvi JI, Tapanainen JS. Valproate, hyperandrogenism, and polycystic ovaries: A report of 3 cases. *Arch Neurol* 2000;57:1064-8.
- 6) Simon D, Penry JK. Sodium di-N-propylacetate (DPA) in the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 1975;16:549-73.
- 7) Sato S, White BG, Penry JK, Dreifus FE, Sackellaers JC, Kuppferbery HJ. Valproic acid versus ethosuximide in the treatment of absence seizures. *Neurology* 1982;32:157-63.
- 8) Vining EP, Botsford E, Freeman JM. Valproate sodium in refractory seizures: A study of epilepsy. *Am J Dis Child* 1979;133:274-6.
- 9) Bruni J, Wilder BJ. Valproic acid. Review of a new antiepileptic drug. *Arch Neurol* 1979;36:393-8.
- 10) Coulter DL, Wu H, Allen RJ. Valproic acid therapy in childhood epilepsy. *JAMA* 1980;244:785-8.
- 11) Davis R, Peters DH, McTavish D. Valproic acid. A reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1994;47:332-72.
- 12) Acharya S, Bussel JB. Hematologic toxicity of sodium valproate. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:62-5.
- 13) Verrotti A, Greco R, Matera V, Altobelli E, Morgese G, Chiarelli F. Platelet count and function in children receiving sodium valproate. *Pediatr Neurol* 1999;21:611-4.
- 14) Fayad M, Choueiri R, Mikati M. Fatality from hepatitis A in a child taking valproate. *J Child Neurol* 2000;15:135-6.
- 15) Cooper MA, Groll A. A case of chronic pancreatic insufficiency due to valproic acid in a child. *Can J Gastroenterol* 2001;15:127-30.
- 16) Krahenbuhl S, Brandner S, Kleinle S, Straumann D. Mitochondrial diseases represent a risk factor for valproate-induced fulminant liver failure. *Liver* 2000;20:346-8.
- 17) Egger J, Brett EM. Effects of sodium valproate in 100 children with special reference to weight. *Br Med J* 1981;283:577-80.
- 18) Breum L, Astrup A, Gram L, et al. Metabolic changes during treatment with valproate in humans: implication for untoward weight gain. *Metabolism* 1992;41:666-70.
- 19) Broderson R, Jorgensen N, Vorum H, Krukow N. Valproate and palmitate binding to human serum albumin: An hypothesis on obesity. *Mol Pharmacol* 1990;37:704-9.
- 20) Vorum H, Gram L, Honore B. Valproate and palmitate binding to serum albumin in valproate-treated patients: Relation to obesity. *Epilepsy Res* 1993;16:55-64.
- 21) Shonfeld Warden N, Warden CH. Pediatric obesity. An overview of etiology and treatment. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:339-61.
- 22) 윤원상 · 류나은 · 우영중. 항경련제 투여 중인 소아 간질 환자의 혈청 Leptin치. *대한소아신경과학회지* 1999;6:285-92.
- 23) Verrotti A, Basciani F, Morresi S, de Martino M, Morgese G, Chiarelli F. Serum leptin changes in epileptic patients who gain weight after therapy with valproic acid. *Neurology* 1999;13:230-2.
- 24) Aston MG, Ball SG, Thmas TH, Lee MR. Water intoxication associated with carbamazepine treatment. *BMJ* 1977;1:1134-5.
- 25) Lampl Y, Eshel Y, Rapaport A, Sarova-Pinhas I. Weight gain, increased appetite and excessive food intake induced by carbamazepine. *Clinical Neuropharmacol* 1991;14:251-5.
- 26) Chiba K, Sukanuma T, Ishizaki T, Irike T, Shirai Y, Natitoh H, Hori. Pediatrics pharmacology and therapeutics: Comparison of steady state pharmacokinetics of valproic acid in children between monotherapy and multiple antiepileptic drug treatment. *J Pediatr* 1985;106:653-8.
- 27) Herranz JL, Arteaga R, Armijo JA. Side effects of sodium valproate in monotherapy controlled by plasma levels: study in 88 pediatric patients. *Epilepsia* 1982;23:203-14.
- 28) Covanis A, Gupta AK, Jeavons PM. Sodium valproate: monotherapy and polytherapy. *Epilepsia* 1980;23:693-720.
- 29) Dinesen H, Gram L, Andersen T, Dam M. Weight gain during treatment with valproate. *Acta Neurol Scand* 1984;70:65-9.
- 30) Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Knip M, Pakrinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol* 1996;39:579-84.
- 31) Biton V, Mirza W, Montouris G, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology* 2001;23:172-7.