

간질에서의 Homocysteine의 중요성

The Significance of Homocysteine in Epileptic Patients

김옥준¹ · 김남근² · 김현조¹ · 서정호¹ · 이규용¹ · 최병옥¹ · 안정용² · 오도연² · 김세현³
 Ok-Joon Kim, M.D.¹, Nam-Keun Kim, Ph.D.², Hyun-Jo Kim, M.D.¹, Jung-Ho Seo, M.D.¹,
 Gue-Yong Lee, M.D.¹, Byung-Ok Choi, M.D.¹, Jung Yong Ahn, M.D.²,
 Do-Yeun Oh, M.D.² and Se-Hyun Kim, Ph.D.³

ABSTRACT

Purpose : Hyperhomocysteinemia was observed in epileptic patients receiving anticonvulsants, especially homozygotes for methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene 677C→T mutation. Hyperhomocysteinemia induce atherosclerosis, fetal anticonvulsant syndrome, etc. Therefore, we examined any other factors that might affect the level of homocysteine in epileptic patients. **Methods** : We investigated the plasma total homocysteine level in 145 patients with epilepsy. And then we analyzed various factors (clinical findings, neuro-image finding, drugs, MTHFR gene, serum folate and vitamin B12 level) affecting the level of homocysteine. **Results** : Among the various factors, male, present neurological deficits, frequent seizure attacks, MTHFR gene 677 TT genotype, polypharmacy, and conventional drug (phenytoin, carbamazepine, valproic acid, phenobarbital, primidone, benzodiazepines) than new drug (lamotrigine, vigabatrin, topiramate, oxcarbazepine, zonisamide) were related with elevated homocysteine levels. **Conclusion** : We recommend monotherapy with new drugs and higher vitamin requirement in the male epileptic patients of MTHFR TT genotype with neurological deficits and frequent seizure attacks. (**J Korean Epilep Soc 6 : 20-26, 2002**)

KEY WORDS : Homocysteine · Drug · MTHFR gene · Neurological deficits.

서 론

고 호모시스테인혈증은 흔히 각종 혈관성 질환, 암, 습관성 유산 등을 유발한다고 알려져 있으며, 최근에 간질 분야에서도 그 연관성이 보고되고 있다.¹⁾ 간질 환자에서는 항경련제에 의해 엽산이 결핍되고,²⁻⁵⁾ 이로 인해 고 호모시스테인혈증이 유발된다고 한다.¹⁾²⁾⁶⁾ 특히 methylenetetrahydrofolate reductase(MTHFR) 유전자 중 TT형에서 고 호모시스테인혈증이 잘 유발되어서 drug-gene interaction의 중요성이 대두되고 있다.⁷⁾⁸⁾ 이러한 고 호모시스테인혈증은 간질 환자에 있어서 심각한 질환을 유발할 수 있는데, 임신부에서는 기형아가 출산될 수 있고,⁷⁾⁹⁻¹¹⁾ 일부 간질 환자에서는 폐색성 혈관성 질환을 유발시키기도 한다.⁸⁾¹²⁻¹⁴⁾ 그

러나 고 호모시스테인혈증은 엽산의 보충으로 호모시스테인치가 교정되어 기형아 출산과 폐색성 혈관성 질환을 감소시킬 수 있으므로 임상적으로 예방적 차원에서 매우 중요하다고 할 수 있다.

이에 본 저자들은 간질 환자에서 고 호모시스테인혈증이 단순히 항경련제와 유전자 변이에 의해서만 유발되는지 혹은 성별이나 발작의 빈도 등의 다른 여러 인자와도 연관되어 있는지를 알아보려고 하였다. 또한 이러한 고 호모시스테인혈증은 여러 다양한 질환과도 연관되어 있어 질환의 중증도를 반영하는 척도이거나 혹은 질환을 유발시키는 인자로 작용하는가에 대해 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

2001년부터 6월부터 2002년 6월까지 1년간 간질 클리닉에 내원한 환자들을 대상으로 환자들의 호모시스테인, 엽산, 비타민 B12의 수치를 조사하였다. 항경련제의 약물 종류에 따라 phenytoin(PHT), phenobarbital(PB), primidone(PRM), carbamazepine(CBZ), valproate(VPA), benzo-

¹포천중문 의과대학교 신경과학교실, ²임상의학연구소, ³예방의학교실
 Department of Neurology,¹ Institute for Clinical Research,² and
 Diagnostic radiology,³ College of Medicine, Pochon CHA University,
 Kyonggi-do, Korea

교신저자 : 김옥준, 463-712 경기도 성남시 분당구 야탑동
 TEL : (031) 780-5481 · FAX : (031) 780-5269
 E-mail : okjun77@cha.ac.kr

dinzipines 등을 구약으로, topiramate(TPM), lamotrigine (LTG), vigabatrin (VGB), zonisamide (ZNS), oxcarbazepine(OXC) 등을 신약으로 구분한 후에 두 군 간의 차이점을 고찰하였다.

MTHFR의 유전자 변이는 다음과 같은 방법으로 검사하였다. 먼저 DNA 분리는 DNA 추출키트(extraction column, QIAmp blood kit, Qiagen)에 의해 제조자의 프로토콜에 따라 환자의 혈액에서 추출한 백혈구로부터 분리하였다. 분리한 DNA 표본은 시발체 세트(primer set)인 sense primer (5'-TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGGA-3')와 anti-sense primer (5'-AGGACGGTGCGGTGAGAGAGTC-3')를 사용하여 GeneAmp PCR machine(Perkin Elmer 9600)으로 증폭시켰다. 198 bp 생성물을 증폭시키기 위해 95°C에서 60초 동안 변성시킨 후 62°C에서 90초 동안 시발체를 아닐링(annealing)시킨 다음 72°C에서 60초 동안 시발체 연장 반응을 시행하는 과정을 35회 반복하였다. 증폭된 단편들에서 MTHFR 677C→T 변이를 인식할 수 있는 제한효소 *Hinf*I (10unit/reaction mixture)으로 37°C에서 3~4시간동안 분해하였다. A(Ala) 대립유전자(allele)에서 얻어진 198 bp 단편은 *Hinf*I에 분해되지 않은 반면에 V(Val) 대립유전자에서 얻어진 같은 길이의 단편들은 175 bp와 23 bp 단편으로 분해되었다. 이후 *Hinf*I으로 처리한 단편들은 3.0% agarose gel로 전기영동한 후 ethidium bromide로 염색하여 변이상태를 관찰하였다.

통계 분석은 첫번째로 호모시스테인과 각 인자간의 분석은 independent t-test, correlation test을 이용하였고, 각 인자가 독립적으로 호모시스테인치에 영향을 미치는지 여부는 multiple logistic regression model의 stepwise선택방법을 사용하였다.

결 과

대상 환자는 145명으로 남자는 87명(60%), 여자는 58명(40%)이었고, 호모시스테인치(혈중 평균 호모시스테인의 수치)는 각각 14.27 μ mol/L, 10.35 μ mol/L로 남자에서 통계학적으로 유의하게 높게 나타났다($p < 0.05$). 환자들의 연령은 40세 이하가 88.2%로 거의 대부분을 차지하였다. 호모시스테인치는 60대에서 가장 높았고, 그 다음으로 20대에서 높게 나타났으나, 연령에 따른 호모시스테인치의 차이는 없었다. 간질의 가족력이 있는 경우는 8명으로 전체 환자의 5.6%만 차지하였으나, 사촌미만의 가족력, 즉 부모, 자식, 형제 자매에 국한된 가족력이 있는 환자는 그 중 4명으로 호모시스테인치가 15.99 μ mol/L가 되어서 통계학적

Table 1. Homocysteine Levels according to Clinical Findings in Epilepsy

Clinical findings		No (%)	Mean (SD)	P value	
Sex	Male	87 (60.0)	14.27 (8.22)	0.011	
	Female	58 (40.0)	10.35 (4.02)		
Age (yr)	10-19	25 (17.2)	11.26 (6.97)	0.487	
	20-29	87 (60.0)	13.07 (7.93)		
	30-39	16 (11.0)	12.60 (5.74)		
	40-49	5 (3.4)	13.39 (5.14)		
	50-59	9 (6.2)	12.20 (1.65)		
	60-69	3 (2.1)	14.97 (5.9)		
Family history	Absent	137 (94.4)	12.61 (7.24)	0.727	
	1 st degree	4 (2.8)	15.99 (7.15)		
	Other family	4 (2.8)	12.45 (3.04)		
Neurological deficits	Absent	94 (64.8)	11.72 (5.42)	0.003	
	Present	51 (35.2)	14.52 (9.34)		
	MR*	38 (26.2)	14.79 (10.58)		0.002
	Post-CVA*	10 (6.9)	12.96 (3.44)		
	Congenital	3 (2.1)	16.19 (7.15)		
Previous seizure history (<5yr)	Absent	135 (93.1)	12.97 (7.31)	0.144	
	Present	10 (6.9)	9.20 (2.63)		
Past history	Absent	118 (81.4)	12.51 (7.28)	0.699	
	Present	27 (18.6)	13.56 (7.14)		
	Trauma	8 (5.5)	9.77 (1.63)		0.023
	Stroke	13 (9.0)	13.72 (4.02)		
	Encephalitis	5 (3.4)	19.12 (12.7)		
	Tumor	1 (0.7)	14.1		

*MR : mental retardation

Post-CVA : post cerebrovascular accident

으로 유의한 차이는 없었지만 매우 높게 나타났다(Table 1).

과거력상 5세 이전에 간질 발작이 있었던 환자는 10명으로 호모시스테인치는 9.2 μ mol/L로 병력이 없었던 환자보다 오히려 낮게 나타났다. 간질과 연관된 질병의 과거력이 있는 환자는 27명으로 이들의 호모시스테인치는 13.56 μ mol/L로 질병력이 없는 환자 12.51 μ mol/L 보다 높았으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 그러나 과거병력과 호모시스테인치는 뇌염이 19.12 μ mol/L로 가장 높았고, 뇌종양(14.1 μ mol/L), 뇌졸중(13.72 μ mol/L)의 순으로 나타나 통계학적으로 유의있게 나타났다($p < 0.05$). 신경학적 장애가 있는 환자는 51명(35.2%)로, 이들의 호모시스테인치는 14.52 μ mol/L로 신경학적 장애가 없는 환자의 11.72 μ mol/L보다 높아 통계학적으로 유의하였다($p < 0.05$). 결절성 경화증, 다발성 신경초종증 등의 확실한 유전적 질환 환자에서의 호모시스테인치는 16.19 μ mol/L로 높았고, 단순한 정신지체만이 있는 경우가 14.52 μ mol/L로 통계학적으로 유의하게 높게 나타났다($p < 0.05$) (Table 1).

Table 2. Homocysteine Levels according to the Seizure Profile

		Number (%)	Mean (SD)	P value
Duration of seizure (yr)	0- 5	76 (52.4)	12.51 (6.94)	0.798
	6-10	22 (15.2)	12.66 (8.75)	
	11-15	17 (11.7)	11.79 (4.23)	
	16-20	18 (12.4)	14.70 (9.17)	
	> 20	12 (8.3)	12.34 (5.49)	
Seizure type	Generalized	61 (42.1)	13.65 (8.76)	0.128
	Partial	7 (4.8)	10.71 (4.29)	
	Partial+ Generalized	77 (53.1)	12.14 (5.77)	
Frequency of Seizure (No/yr)	0	48 (33.1)	12.83 (5.08)	0.000
	1- 6	68 (46.9)	11.77 (6.15)	
	7-12	18 (12.4)	12.65 (7.71)	
	> 12	11 (7.6)	18.04 (14.92)	

Table 3. Homocysteine Levels according to the Antiepileptic Drug

		Drug	Number (%)	Mean (SD)	P value
Kind of drug	Old drug		51 (45.5)	12.50 (6.99)	0.023
	New drug		17 (15.2)	10.28 (2.47)	
	Old+new drug		44 (39.3)	15.57 (9.08)	
Number of drug	One drug		55 (49.1)	12.23 (6.79)	0.000
	Two drug		36 (32.1)	12.12 (4.09)	
	Three more drug		21 (18.8)	18.54 (11.70)	

간질의 유병 기간이 16~20년 사이인 환자에서의 호모시스테인치가 14.7 $\mu\text{mol/L}$ 로 높았으나, 유병기간과 호모시스테인치와는 연관이 없었다. 간질의 유형별로는 부분 발작 환자에서는 호모시스테인치가 10.71 $\mu\text{mol/L}$ 로 일차적 혹은 이차적 전신 발작이 있는 환자에 비해서 낮았으나 통계학적인 유의성은 없었다. 연간 간질 횟수가 12회 이상인 환자에 있어서 호모시스테인치가 18.04 $\mu\text{mol/L}$ 로 높아 통계학적으로 유의하였다($p < 0.05$) (Table 2).

항경련제 중 신약만 사용한 경우는 10.28 $\mu\text{mol/L}$ 로 구약과 구약, 신약을 함께 사용한 경우보다 낮게 나타났으며, 3가지 이상의 복합 약물요법을 시행한 경우가 18.54 $\mu\text{mol/L}$ 로 단독요법, 2가지 약물을 시행한 경우보다 높게 나타났고 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$) (Table 3).

MTHFR의 유형은 CC, CT, TT형이 43명, 78명, 24명으로 각각 29.7%, 54.8%, 16.5%를 차지하였다. 이들의 호모시스테인치는 TT형이 17.98 $\mu\text{mol/L}$ 로 CC형, CT형 11.3 $\mu\text{mol/L}$, 11.86 $\mu\text{mol/L}$ 보다 통계학적으로 유의하게 높았다($p < 0.05$) (Table 4).

호모시스테인과 엽산, 비타민 B12의 연관성을 볼 때, 엽산

Table 4. Homocysteine and MTHFR gene subtype

MTHFR type	Number (%)	Mean (SD)	P value
CC	43 (29.7)	11.30 (3.83)	0.000
CT	78 (54.8)	11.86 (6.26)	
TT	24 (16.5)	17.98 (11.26)	

Table 5. Homocysteine Levels according to the Radiologic and EEG Findings

		No (%)	Mean (SD)	P value
MRI findings		113		0.674
Normal		71 (62.8)	12.24 (7.36)	
Abnormal		42 (37.2)	13.33 (5.19)	
Encephalomalacia		19 (16.8)	12.65 (3.78)	
Atrophy		9 (8.0)	11.99 (5.90)	
Congenital		6 (5.3)	13.39 (5.40)	
Other cyst, tumor		8 (7.1)	16.40 (6.78)	0.230
CT findings		33		
Normal		18 (54.5)	13.50 (8.25)	
Abnormal		15 (45.5)	12.35 (6.19)	
Encephalomalacia		9 (6.1)	11.87 (1.61)	
Congenital		2 (12.1)	10.48 (1.81)	
Other cyst, tumor		4 (18.2)	14.37 (1.60)	
EEG findings		137		0.132
Normal		56(40.9)	13.09 (9.09)	
Abnormal		81(59.1)	12.58 (5.79)	
Focal slow		13(9.5)	15.93 (5.39)	
Focal IEDs*		46(33.6)	11.52 (4.78)	
Generalized IEDs		11(8.0)	9.99 (2.25)	
Diffuse slow		11(8.0)	15.69 (9.36)	

*IEDs : interictal epileptiform discharges

과는 pearson's correlation coefficient가 -0.210으로 엽산의 수치가 감소할수록 호모시스테인치가 증가되었으나, 비타민 B12의 수치와 호모시스테인치는 연관성이 없었다.

MRI를 시행한 환자 113명 중 이상 소견을 보인 환자들은 42명이었고, 이중 종양과 낭종에서 호모시스테인치가 높게 나타났으나 통계학적인 유의성은 없었다. CT는 33명에서 시행되어 15명에서 이상 소견이 나왔고, MRI와는 달리 이상 소견이 발견된 경우에서 호모시스테인치가 감소되어 있었으나 역시 통계학적인 유의성은 없었다. 뇌파는 국소성, 전반성 서파가 관찰된 경우가 간질양 뇌파가 발견된 경우보다 높게 나타났으나 통계학적인 유의성은 없었다(Table 5).

Multiple logistic regression model의 stepwise선택방법 결과 혈중 호모시스테인치와 관련된 인자는 남자, 간질 횟수가 많을수록, 사용하는 항경련제가 많을수록, 엽산이 감소될수록, 전신성 간질을 지니고, MTHFR이 TT형인 것으로 조사되어서, 전신성 간질만은 제외하고는 단변량 변수 검사와 일치하는 소견을 보였다(Table 6).

Table 6. Risk factor for hyperhomocysteinemia by stepwise selection from multiple logistic regression models

Variable	Parameter estimate	Standard Error	P value
Sex	-2.7804	1.3031	0.0354
Semiology	-2.753	1.2638	0.0318
MTHFR type	6.0164	1.626	0.0004
Folate	-0.2836	0.1079	0.01
Drug	1.8262	0.6362	0.005
Frequency of seizure	0.0566	0.0177	0.0048

고 찰

간질 환자에서 항경련제 사용에 따른 가장 큰 문제 중에는 하나는 임신부에서 선천성 기형을 유발하는 것이다. 과거에는 이러한 기형 유발이 엽산 결핍에 의해서 유발된다고 보고되었지만, 최근에는 엽산의 결핍으로 인한 고 호모시스테인혈증과 더 연관되어 있다고 한다.¹²⁾²⁶⁾ 또한 고 호모시스테인혈증은 혈관성 질환, 암 등을 유발하므로,¹⁵⁾¹⁶⁾ 임신부 이외의 간질 환자에서도 중요하지 않을 수 없다. 엽산에 의해 호모시스테인이 증가되는 기전은¹⁷⁾ 호모시스테인의 생성 과정에 의해서 쉽게 이해될 수 있다.

호모시스테인은 황화수소를 포함한 아미노산으로 동물성 단백질에 풍부한 메치오닌의 탈메틸화에 의해서 생성된다. 대부분의 조직에서 호모시스테인은 methionine synthase의 작용으로 재메틸화되어 메치오닌으로 전환되고, 이때 필수적인 보조인자가 N5-methyltetrahydrofolate와 비타민 B12이다. 그런데 methyltetrahydrofolate는 MTHFR에 의해서 음식에 포함된 N5, N10-methylenetetrahydrofolate가 분해되어 공급되므로 호모시스테인의 농도는 MTHFR의 활성도에 의해 영향을 받게 된다. 또한 재메틸화의 경로가 포화되거나, cysteine이 요구될 때, 호모시스테인이 cystathionine β -synthase와 보조인자인 비타민 B6(pyridoxine)에 의해서 cystathionine으로 전환된다.¹⁸⁾¹⁹⁾ 그러므로, 고 호모시스테인혈증은 엽산이 결핍되거나,¹²⁾²⁶⁾ MTHFR의 활성도가 감소되어 호모시스테인이 메치오닌으로 되는 재메틸화가 되지 않거나, cystathionine으로 전환되기 위해서 필요한 cystathionine β -synthetase, 비타민B6의 결핍에 의해서 유발된다고 한다.¹⁸⁾¹⁹⁾ 또한 비타민 B12는 호모시스테인이 메치오닌으로 되는 재메틸화 과정에서 필요한 또다른 인자로서 이것의 결핍에 의해서도 고 호모시스테인혈증이 유발된다.²⁰⁾ 그러나 호모시스테인과 엽산은 서로 역상관계에 있지만, 비타민 B12, B6는 그렇지 않아서 유발 인자에서 제외되기도 한다.²¹⁾²¹⁾ 본 연구에서도 호모시스테인치가 증가될수록 엽산의 농도가 감소되었으나, 비타민 B12와는 연관

성이 없어서 기존의 연구 결과와 일치하는 소견을 보였다.

또한 호모시스테인은 다양한 인자에 의해서 영향을 받게 되는데, 먼저 나이와 성별에 따라 차이가 난다.¹⁹⁾²⁰⁾ 남자는 호모시스테인치가 높게 나타나는데, 이는 여자보다 재메틸화와 황전환작용의 효율이 떨어지고, 폐경기 여성에서 흔히 사용되는 호르몬 치료가 호모시스테인치를 감소시키기 때문이다. 본 연구에서도 호모시스테인치가 여자 환자보다 남자 환자에서 유의하게 높게 나타나서 이전의 논문과 일치되는 소견을 보였다. 또한 호모시스테인은 나이가 들어가면서 증가되는데 30대까지는 안정적으로 유지되다가 70대 이후에는 급격히 증가된다고 한다.¹⁹⁾ 그러나 본 연구에서는 호모시스테인치가 60대에서 높게 나타나는 경향은 있었으나 연령 분포에 따른 차이는 없었다.

가족력과 호모시스테인의 연관성에 관련된 연구는 간질 환자에서 보고되지 않았지만, 뇌혈관과 관상 동맥 질환 환자에서 가족력이 있는 경우 호모시스테인치가 증가된다고 한다.²²⁾²³⁾ 본 연구에서도 가족력이 있는 환자, 특히 부모, 자식, 형제 자매 등에서 간질이 있는 경우 호모시스테인치가 크게 증가되어서 다른 질환과 일치되는 소견을 보였다.

간질을 유발시키는 과거력이 있는 경우 없는 경우보다 호모시스테인치가 증가되었는데, 특히 뇌염의 과거력이 있는 경우 크게 증가되는 것이 관찰되었다. 본 연구처럼 뇌염에서 호모시스테인치의 변화를 관찰한 논문은 없지만, 무균성 뇌막염과는 달리 결핵성 뇌막염에서만 호모시스테인이 증가되었다는 보고²⁴⁾에서 알 수 있듯이, 뇌염도 신경학적 장애를 남기는 경우가 많으므로 뇌염 자체보다는 뇌염에 의한 이차적 뇌손상이 호모시스테인을 증가시킨 것으로 여겨진다. 그 외에 뇌종양, 뇌졸중에서의 호모시스테인치의 증가는 이전의 보고들과 일치한다.¹⁸⁾²⁵⁾

신경학적 장애가 있는 환자에 있어서 호모시스테인치가 증가되었는데, 특히 결정질 경화증, 다발성 신경초종증 등의 유전적 질환에서 가장 높았고, 다음이 정신지체 환자들이었다. 정신 지체의 경우 항경련제를 장기간 사용한 경우 엽산의 결핍에 의해 호모시스테인이 축적되어 지능저하를 유발시킬 수 있으며,¹⁾⁶⁾²⁶⁾²⁷⁾ 다운 증후군에서의 호모시스테인의 증가되었다는 보고²⁸⁾로 쉽게 이해될 수 있다. 그러나 유전적 질환에서 호모시스테인이 증가된다는 보고²⁹⁾는 있지만 앞으로 더 많은 연구가 있어야 될 것이다.

임상적으로 간질 발작이 심할수록, 소발작보다는 대발작이 많을수록 뇌손상이 커지므로, 위와 같은 맥락에서 볼 때 대발작과 빈번한 간질 발작은 호모시스테인치를 증가시킬 것으로 여겨졌고 본 연구에서도 같은 소견이 나왔다. 그리고 최근 병의 중증도와 호모시스테인치가 연관이 있다는 보고

도 있다.³⁰⁻³²⁾

호모시스테인의 혈중 농도를 일정하게 유지시키기 위해서는 MTHFR의 활성도가 중요한 역할을 수행한다. 그런데 MTHFR의 활성도는 이 효소의 유전자 유형에 따라서 차이가 난다고 알려져 있다. MTHFR의 유전자는 염색체상 1p36.3에 위치하며, 이 유전자의 돌연변이는 아미노산 alanine(A)이 valine(V)로, glutamine(G)가 alanine(A)으로 각각 변하여, 효소의 thermostability를 증가시켜서 효소의 활성을 40~80%까지 떨어뜨린다.¹⁸⁾¹⁹⁾ 이러한 MTHFR 677 C>T 유전자 변이가 있는 경우 항경련제에 의해서 변이가 없는 경우보다 쉽게 고 호모시스테인혈증이 유발되어 neural tube defect 등의 fetal anticonvulsant syndrome이 잘 일어날 수 있다.³³⁾

본 연구에서의 MTHFR의 유전자 유형은, TT형이 16.5%로 이전 보고에서의 한국인 표준 수치 13.4%보다 높게 나타났다.¹⁸⁾ 이것은 뇌경색, 암, 습관성 유산 등의 보고에서처럼 MTHFR의 동형접합성 돌연변이형인 TT형이 간질에 걸릴 가능성 높다는 것을 의미할 수 있겠지만, 대상군이 비교적 적고 많은 환자들이 장애가 있어서 더 높게 나왔을 가능성도 배제할 수 없다. 그러나 앞서 언급한 것처럼 TT형에서 호모시스테인치가 매우 높게 나타나서 이들 유형을 지닌 환자군에서 호모시스테인의 감소를 위한 더 적극적인 접근과 치료가 필요할 것으로 여겨진다.

호모시스테인은 약제에 따라 변화되는데 엽산의 결핍과 밀접한 연관이 있으므로 약제에 따른 엽산의 변화를 알아보는 것이 무엇보다 중요하다. PHT, PB, PRM, CBZ 등은 hepatic microsomal enzyme를 유도하여,³⁴⁾³⁵⁾ 엽산의 결핍을 초래하나,³⁻⁵⁾³⁶⁾ VPA, ZNS는 간효소를 유도하지 않기 때문에 정상이거나 엽산의 결핍 정도가 약하다고 한다.⁴⁾⁵⁾⁷⁾³⁷⁾ 그러나 일부에서는 VPA에서도 CBZ보다 더 많이 감소된다는 보고도 있다.⁶⁾ Clonazepam, LTG, TPM, VGB는 간효소를 유도 및 억제시키지 않으므로 엽산의 결핍을 유발하지 않는다.³⁴⁾³⁸⁾

호모시스테인도 간효소를 유도하여 엽산의 결핍을 유발시키는 CBZ, PHT, PB, PMA에 의해서 증가되나,²⁾⁷⁾³⁹⁾ VPA에 대한 보고는 다양하여 정상 혹은 증가되었다는 보고가 있는가 하면,⁶⁾⁴⁰⁾ methionine loading때만 일어나는 경우도 있었다.²³⁾ 신약에 대한 보고는 매우 드물어서 LTG에서만 보고되었다. LTG는 dihydrofolate reductase억제 효과가 있어⁸⁾ 엽산의 수치가 감소될 것이라 생각되었으나, 다른 항경련제를 복용하고 있는 환자보다 수치가 높게 나왔고, 호모시스테인치는 증가되지 않았다.⁴¹⁾ 본 연구에서는 VPA에

대한 결과가 다양하지만 호모시스테인치를 증가시킨다는 보고가 많으므로 구약에 포함시켜서 약물을 신약과 구약으로 단순 구분하여 알아 보았는데, 신약만 사용한 환자의 경우 호모시스테인치의 증가가 가장 낮았다. 또한 약물 수가 적을수록 호모시스테인치가 낮게 나타나서 항경련제의 단독요법만 사용할 때 약물에 의한 기형아 출산율이 가장 적다는 이전의 보고⁴²⁾와 동일하였다. 또한 호모시스테인치는 여러 가지 항경련제를 사용할 때, 간질 약제의 복용 기간이 길수록 혈중 농도가 증가된다고 하나,²⁾²⁴⁾ 일부에서는 연관이 없다는 보고도 있다.⁷⁾ 본 연구에서는 간질 약제의 복용 기간을 고려하지 못하였는데, 이는 연구 대상 중 상당수가 타병원에서 치료받고 온 환자가 많아서 정확히 복용기간을 알아내기 어려웠기 때문이다.

약물의 종류에 의해서 호모시스테인이 변화되기도 하나, 약물과 MTHFR의 유전자가 함께(drug-gene interaction) 호모시스테인에 크게 영향을 미친다. 특히 MTHFR TT형 환자의 경우 PHT, CBZ 등의 항경련제에 의해 MTHFR효소의 활성도가 크게 감소되어,⁷⁾⁸⁾ 고 호모시스테인혈증을 유발시키는데 있어서 상승효과를 나타낸다. 이것은 엽산도 마찬가지로여서 MTHFR TT형이 PHT, CBZ를 사용한 환자에서 엽산이 더 크게 감소된다.⁷⁾⁴³⁾ 항경련제를 복용하는 환자에서 호모시스테인의 농도를 시행하여서 높을 경우 엽산의 보충이 중요하고,¹⁸⁾¹⁹⁾⁴¹⁾ 특히 MTHFR TT형에서의 이러한 교정이 필요하다.²⁾⁷⁾ 특히 실험동물에서 호모시스테인을 투여할 때 간질이 유발되고²⁾⁷⁾⁴⁴⁾⁴⁵⁾ 엽산을 투여하여 고 호모시스테인의 교정과 함께 간질발작이 억제되었다는 보고도 있어 엽산의 치료는 더 설득력 있다.⁴⁶⁾⁴⁷⁾

CT나 MRI 등의 뇌영상 촬영에서의 이상 소견과 호모시스테인치와는 연관이 없는 것으로 나타났으나, 일부 뇌종양에서는 약간 증가되어 있어서 기존의 보고와 일치하는 소견을 보였다. 뇌파소견에서 서파가 간질양 뇌파보다 호모시스테인치가 높게 나타나서 국소성 기능 장애시 호모시스테인이 증가되는 것을 시사하지만 통계적인 유의성은 없었다.

전체적으로 볼 때 유전적 질환, 정신지체, 뇌염의 과거력을 지니고, MTHFR의 유전자 형이 TT형인 간질환자가 남자이면서 흔하게 간질 발작을 하여 구약의 항경련제를 다량 사용한다면 호모시스테인치가 매우 증가될 수 있다. 그러므로, 가급적 단독 요법을 시행하는 것이 좋고, 또한 규칙적으로 엽산과 호모시스테인치를 알아보아 항경련제에 의한 고 호모시스테인혈증을 억제시켜서 뇌경색 등과 같은 혈관성 질환을 예방하는 것이 도움이 될 것이다.²⁾

그러나 여기서 호모시스테인치의 증가의 의미는 뇌염, 흔

한 간질 발작에서 증가된 소견에서 알 수 있듯이, 간질이라는 질환의 중증도를 시사하는 척도인지, 아니면, 선천적 기형장애, MTHFR TT형, 가족력이 있는 경우 증가되는 것으로 알 수 있듯이 이것이 간질발현의 유발인자 인지는 앞으로 더 많은 연구가 필요할 것으로 여겨진다.

중심 단어 : Homocysteine · Drug · MTHFR gene · Neurological deficits.

- 논문접수일 : 2002년 9월 5일
- 심사통과일 : 2002년 11월 21일

REFERENCES

- 1) Schwanger M, Ringleb P, Kohl B, Fiehn W, Rieser PA, Walter-Sack I. Elevated plasma concentrations of homocysteine in antiepileptic drug treatment. *Epilepsia* 1999; 40:345-50.
- 2) Ono H, Sakamoto A, Eguchi T, et al. Plasma total homocysteine concentrations in epileptic patients taking anticonvulsants. *Metabolism* 1997;46:959-62.
- 3) Goggin T, Gough H, Bissessar A, Crowley M, Baker M, Callaghan N. A comparative study of the relative effects of anticonvulsant drugs and dietary folate on the red cell folate status of patients with epilepsy. *Q J Med* 1987;65:911-9.
- 4) Kishi T, Fujita N, Eguchi T, Ueda K. Mechanism for reduction of serum folate by antiepileptic drugs during prolonged therapy. *J Neurol Sci* 1997;145:109-12.
- 5) Froscher W, Maier V, Laage M, et al. Folate deficiency, anticonvulsant drugs, and psychiatric morbidity. *Clin Neuropharmacol* 1995;18:165-82.
- 6) Verrotti A, Pascarella R, Trotta D, Giuva T, Morgese G, Chiarelli F. Hyperhomocysteinemia in children treated with sodium valproate and carbamazepine. *Epilepsy Res* 2000;41:253-7.
- 7) Yoo JH, Hong SB. A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a determinant of hyperhomocysteinemia in epileptic patients receiving anticonvulsants. *Metabolism* 1999;48:1047-51.
- 8) Miller AA, Sawyer DA, Roth B. Lamotrigine. In: Meldrum BS, Porter RJ Jr ed. *New Anticonvulsant Drugs*. London: John Libby, 1986:165-77.
- 9) Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 2000;71:962-8.
- 10) Steegers-Theunissen RP, Boers GH, Blom HJ, Nijhuis JG, Thomas CM, Borm GF, Eskes TK. Neural tube defects and elevated homocysteine levels in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1436-41.
- 11) Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Vollset Se. Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Hordaland homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 1998;67:263-70.
- 12) Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB. Heart disease mortality and morbidity in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1984;25:699-704.
- 13) Dasheiff RM. Sudden unexpected death in epilepsy: a series from an epilepsy surgery program and speculation on the relationship to sudden cardiac death. *J Clin Neurophysiol* 1991;8:216-22.
- 14) Li X, Bretelet MMB, de Bruyne MC, Meinardi H, Hauser WA, Hofman A. Vascular determinants of epilepsy: the Rotterdam study. *Epilepsia* 1997;38:1216-20.
- 15) de Franchis R, Mancini FP, D'Angelo A, et al. Elevated total plasma homocysteine and 677C->T mutation of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene in thrombotic vascular disease. *Am J Hum Genet* 1996;59:262-4.
- 16) Shen H, Xu Y, Zheng Y, et al. Polymorphisms of 5,10- methylenetetrahydrofolate reductase and risk of gastric cancer in a Chinese population: a case-control study. *Int J Cancer* 2001;95:332-6.
- 17) Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Myllyla VV. Basic haematological parameters, serum gamma-glutamyl-transferase activity, and erythrocyte folate and serum vitamin B12 levels during carbamazepine and oxcarbamazepine therapy. *Seizure* 1997;6:207-11.
- 18) Kim NK, Kang GD, Kim HJ, et al. Genetic polymorphisms of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR C677T and A1298C) in healthy Korean. *Kor J Genet* 2002;24:227-34.
- 19) Lee GY, Choi BO, Kim SB, et al. The relative risk assessment between MTHFR C677T gene polymorphism and multiple cerebral infarcts. *Kor J stroke* 2002;1:18-24.
- 20) Ueland P, Refsum H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease, and drug therapy. *J Lab Clin Med* 1989;114:473-501.
- 21) Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Ruch D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270:2693-8.
- 22) Kark JD, Sinnreich R, Rosenberg IH, Jacques PF, Selhub J. Plasma homocysteine and parental myocardial infarction in young adults in Jerusalem. *Circulation* 2002;105:2725-9.
- 23) Pinto X, Vilaseca MA, Garcia-Giralt N, et al. Baix Llobregat Homocysteine Study Group. Homocysteine and the MTHFR 677C->T allele in premature coronary artery disease. Case control and family studies. *Eur J Clin Invest* 2001;31:24-30.
- 24) Qureshi GA, Baig SM, Bednar I, Halawa A, Parvez SH. The neurochemical markers in cerebrospinal fluid to differentiate between aseptic and tuberculous meningitis. *Neurochem Int* 1998;32:197-203.
- 25) Hanson NQ, Aras O, Yang F, Tsai MY. C677T and A1298C polymorphisms of the methylenetetrahydrofolate reductase gene: incidence and effect of combined genotypes on plasma fasting and post-methionine load homocysteine in vascular disease. *Clin Chem* 2001;47:661-6.
- 26) Reynolds E, Chanarin I, Milner G, Matthews D. Anticonvulsant therapy, folic acid and vitamin B12 metabolism and mental symptoms. *Epilepsia* 1966;7:261-70.
- 27) Edeh J, Toone B. Antiepileptic therapy, folate deficiency, and psychiatric morbidity: a general practice survey. *Epilepsia* 1985; 26:434-40.
- 28) James SJ, Pogribna M, Pogribny IP, et al. Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Nutr* 1999;70:495-501.
- 29) Wenstrom KD, Johanning GL, Johnston KE, DuBard M. Association of the C677T methylenetetrahydrofolate reductase mutation and elevated homocysteine levels with congenital cardiac malformations. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:806-12.
- 30) Pajunen P, Syvanne M, Nieminen MS, Kareinen A, Viitanen L, Lehto S, Laakso M. Serum homocysteine, creatinine, and glucose as predictors of the severity and extent of coronary artery disease in asymptomatic members of high-risk families. *Eur J Clin Invest* 2002;32:472-8.
- 31) Chao CL, Tsai HH, Lee CM, et al. The graded effect of hyperhomocysteinemia on the severity and extent of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999;147:379-86.
- 32) van den Berg M, Stehouwer CD, Bierdrager E, Rauwerda JA. Plasma homocysteine and severity of atherosclerosis in young patients with lower-limb atherosclerotic disease.

- Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:165-71.
- 33) van der Put NM, Steegers-Theunissen RP, Frosst P, et al. Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. *Lancet* 1995;346:1070-1.
- 34) Apeland T, Mansoor MA, Strandjord RE, Kristensen O. Homocysteine concentrations and methionine loading in patients on antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand* 2000;101:217-23.
- 35) Wietholtz H, Zysset T, Kreiten K, Kohl D, Buchsel R, Matern S. Effect of phenytoin, carbamazepine, and valproic acid on caffeine metabolism. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36:401-6.
- 36) Krause KH, Bonjour JP, Berlit P, Kunast G, Schmidt-Gayk H, Schellenberg B. Effect of long-term treatment with antiepileptic drugs on the vitamin status. *Drug Nutr Interact* 1988;5:317-43.
- 37) Smith DB, Carl GF. Interactions between folates and carbamazepine or valproate in the rat. *Neurology* 1982;32:965-9.
- 38) Anderson GD. A mechanistic approach to antiepileptic drug interactions. *Ann Pharmacother* 1998;32:554-63.
- 39) James GK, Jones MW, Pudek MR. Homocysteine levels in patients on phenytoin therapy. *Clin Biochem* 1997;30:647-9.
- 40) Vilaseca MA, Monros E, Artuch R, et al. Anti-epileptic drug treatment in children: hyperhomocysteinaemia, B-vitamins and the 677C->T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Europ J Paediatr Neurol* 2000;4:269-77.
- 41) Tamura T, Aiso K, Johnston KE, Black L, Faught E. Homocysteine, folate, vitamin B-12 and vitamin B-6 in patients receiving antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsy Res* 2000;40:7-15.
- 42) Yerby MS. Treatment of Epilepsy. In: Wyllie E, 2nd ed. *The treatment of Epilepsy: Principles and Practice*. Philadelphia: Lea & Febiger 1993;785-98.
- 43) Malinow MR, Nieto FJ, Kruger WD, et al. The effects of folic acid supplementation on plasma total homocysteine are modulated by multivitamin use and methylenetetrahydrofolate reductase genotypes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1157-62.
- 44) Lipton SA, Kim WK, Choi YB, et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:5923-8.
- 45) Folvergrov J. NMDA and not non-NMDA receptor antagonists are protective against seizures induced by homocysteine in neonatal rats. *Exp Neurol* 1994;130:344-50.
- 46) Mattson R, Gallagher B, Reynolds E, Glass D. Folate therapy in epilepsy. *Arch Neurol* 1973;29:78-81.
- 47) Gibberd F, Nicholls A, Wright M. The influence of folic acid on the frequency of epileptic attacks. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;19:57-60.