

잠인성 부분간질에서 항경련제 중단 이후 경련 재발에 대한 예측인자

김철호¹ · 송홍기¹ · 신준현¹ · 이주현¹ · 김우경¹ · 김영인² · 신동진³

한림대학교 의과대학 신경과학교실,¹ 가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실,² 가천의과대학 신경과학교실³

Predictive Factors for the Relapse of Seizure after Withdrawal from the Monotherapy of the Antiepileptic Drug in Cryptogenic Partial Epilepsy

Chul-Ho Kim, M.D.¹, Hong-Ki Song, M.D.¹, Joon-Hyun Shin, M.D.¹, Ju-Hun Lee, M.D.¹,
Woo-Kyung Kim, M.D.¹, Yeung-In Kim, M.D.² and Dong-Jin Shin, M.D.³

Department of Neurology,¹ Hallym University College of Medicine, Seoul, Department of Neurology,²
Catholic Medical Center, Seoul, Department of Neurology,³ Gachon Medical School, Incheon, Korea

Purpose : There is no apparent consensus about the successful policy of antiepileptic drug (AED) withdrawal, nor about definite factors to make patients remain seizure-free. We attempted to find out the predictive factors for seizure relapse after withdrawal of AED in patients with cryptogenic partial epilepsy.

Methods : This is a case-controlled and hospital-based observational study. A total of 91 cryptogenic partial epileptic patients in whom seizure had been successfully controlled by AED monotherapy for more than two years were subjected to drug withdrawal. Patients with history of febrile convulsion, status epilepticus, and abnormal intelligence were excluded. Subjects were divided into two groups : the first group consisted of patients with seizure free more than 2 years after withdrawal of AED and another group with seizure recurrence during tapering or after drug withdrawal. The group with successful withdrawal had 48 patients, and, in 43 patients, seizure was recurred. Clinical profiles were compared between

the two groups.

Results : There was no significant difference in gender, family history, age at onset, number of seizure attacks before AED initiation, duration of illness before treatment, and seizure or epilepsy classifications between the two groups. However, an abnormal EEG finding was associated with seizure relapse (Chi-square test $p < 0.05$). On the other hand, the number of seizure attacks and the interval between the AED initiation and the time when a seizure free period was achieved had a correlation with seizure relapse, but was not statistically significant.

Conclusions : Abnormal EEG findings was the predictive factor for seizure relapse after withdrawal from AED monotherapy in cryptogenic partial epilepsy. (J Korean Epilep Soc 2005;9(2):148-152)

KEY WORDS : Cryptogenic · Partial epilepsy · AEDs · Withdrawal.

서론

항전간제의 복용이 간질의 자연 경과를 변화시킬 수는 없으나 간질발작의 재발을 막을 수 있고 이로 인하여 간질 환자의 삶의 질을 향상시킬 수 있는 것은 이미 잘 알려진 사실이다.^{1,2} 그러나 장기간 항전간제 복용에 따른 약물의 급성, 만성 부작용, 경제적인 문제, 임신 시 태아에게 미치는 영향, 약을 오랫동안 복용해야 하는 불편함 등으로 인하여 의사는 적절한 시기에 항전간제의 중단을 고려해야 한다. 그러나 경련의 재발로 인해 환자에게 발생할 수 있는 고용의 박탈, 경련의 재발로 인한 면허의 취소, 간질의 발생으로 인한 환자들의 상대적인 박탈감 등과 같은 편견과 부당함으로 쉽게 항전간제 중단을 결정할 수 없다는 한계가 있다.

간질환자가 약물 중단 이후 경련의 재발에 대한 예측인자에 대한 기존의 보고는 특발성 전신 간질의 경우 부분간

Received 30 September 2005

Accepted 2 December 2005

Corresponding author: Dong-Jin Shin, M.D., Ph.D., Department of Neurology, Gachon Medical School, Gil Medical Center, 1198 Guweol-dong, Namdong-gu, Incheon 405-760, Korea
E-Mail: djshin@gilhospital.com

질에 비하여 재발할 확률이 적고, 또한 간질 증후군에 따라 재발할 확률이 다르다는 것이 지배적이다.³ MRC AED withdrawal study group은 2년 이상 발작이 없었던 1,013명의 환자를 대상으로 관해(remission)에 연관된 인자들을 연구하여, 무발작 기간이 길고 복용하고 있던 약제가 많고 근간대성 발작이 있었던 경우 재발할 확률이 높음을 보고하였으나 부분 간질환자만을 대상으로 한 연구결과는 매우 드물다.⁴ 그 중에서도 비교적 예후가 좋을 것이라 예상되는 잠인성 부분간질(cryptogenic partial epilepsy) 환자만을 대상으로 약물중단후 경과를 본 보고가 없어 임상에서는 일반적인 간질환자에서의 연구결과를 참고하여 약물중단을 하고 있는 것이 현실이다.

따라서 저자들은 단일 약제로 2년 이상 경련없이 잘 조절된 잠인성 부분 간질환자에서 약제 중단 이후 경련의 재발을 미리 예측할 수 있는 인자가 어떤것이 있는지를 알아보고자 하였다.

대상과 방법

대 상

병원 기반 관찰 연구로 강동성심병원, 가천의대 길병원, 강남성모병원 등 3개 의료기관에서 동일한 프로토콜을 사용하여 병원기록 조사 혹은 전향적으로 모집한 잠인성 부분간질환자 가운데 치료 시작부터 계속 한가지 항경련제만을 복용하여도 잘 조절되어 온 환자만을 대상으로 하였다. 부분간질은 뇌파이상 여부에 관계없이 임상적 부분발작이 반복된 경우로 이차성 전만화 발작을 포함하였다. 잠인성 부분간질의 기준은 신경학적 이상 소견이 없고, 정상적인 기능과 학교 또는 사회 생활을 하고 있는 환자로 정하였다. 한편, 비정상 MRI, 국소 신경학적 결손을 가지고 있거나 뇌파에서 다발 초점(multiple foci)이 의심되거나 열성 경련, 간질중첩증의 기왕력이 있는 경우, 그리고 뇌파에서 전형적인(stereotypic) Rolandic 극파나 양성 후두부 극파가 관찰되는 소아기 양성부분간질의 경우는 연구대상에서 제외하였다.

방 법

환자를 두 군, 즉 약물 중단 이후 발작이 없었던 군과 감량 도중 또는 감량 이후 발작이 재발한 군으로 나누어 두 그룹에서 재발을 예측할 수 있는 임상적 지표, 검사 지표 등을 세 병원 모두 동일한 프로토콜을 이용하여 조사하였다.

약물 중단 시도는 간질발작이 단일 약제로 2년 이상 성

공적으로 완전히 조절된 환자 가운데, 감량 직전에 적어도 한차례 이상 각성 및 수면뇌파를 기록하여 정상인 환자만을 대상으로 하였다. 약물의 감량은 1~2개월 마다 복용하고 있던 항전간제 용량의 15~20% 정도씩 6개월 이상의 간격을 두고 천천히 하였다.

약물 중단이후 발작이 없었던 환자는 추적방문이나 운전면허용 진단서, 병사용 진단서 등을 받기 위해 내원하였던 경우에는 직접 문진으로, 내원하지 않은 경우는 전화설문을 통하여 무발작이 2년 이상 지속된다는 것이 확인된 경우만 포함하였다.

프로토콜은 두 군을 비교할 수 있는 지표인 성별, 경련의 가족력, 경과 중에 기록한 뇌파에서 적어도 1회 이상 간질양 파형, 국소 서파와 같은 뇌파의 이상 유무, 경련의 유형, 발병 연령, 치료 시작 연령, 치료전 간질의 유병 기간, 치료 전, 후의 발작 횟수, 치료 후 무발작까지의 기간 등을 포함하였고, 발작의 횟수를 총 횟수와 함께 단순 부분 발작, 복합 부분 발작, 이차성 전신발작의 횟수로 나누어 두 그룹간 비교를 할 수 있도록 하였다. 이 중에서 성별, 경련의 가족력, 간질양 파형, 국소 서파와 같은 뇌파의 이상 유무, 경련의 유형과 같은 비연속 변수는 Pearson's chi square test로 95% 유의성을 가지고 양측 검정을 하였고, 발병 연령, 치료 시작 연령, 치료 전 간질의 유병기간, 치료 전, 후의 발작 횟수, 치료 시작 후 무발작까지의 기간과 같은 연속변수의 경우 independent t test를 이용하여 95% 유의성을 가지고 양측 평균비교 검정을 시행하였다.

결 과

총 91명의 환자가 대상군으로 선정되었다. 발병연령은 8~31세, 약물 중단을 시작한 연령은 17~40세였다. 이 중에서 약물 중단을 성공한 군의 환자는 48명, 실패한 군은 43명이었다. 91명의 환자에서, 그리고 각 군간의 남녀 수의 차이는 없었다. 평균 발병 연령은 성공군은 평균 20.3세, 실패군은 20.8세였고, 치료를 처음 받게 되는 평균 연령은 각각 28.5세와 28.4세였다(Table 1). 약물 중단을 성공한 군은 약물 완전 중단 후 평균 3.35(±1.34)년을 관찰하였다. 중단에 성공한 군의 부분간질 유형은 측두엽간질이 20명 전두엽간질 16명, 후두엽간질 1명, 두정엽간질이 2명, 전조증상이 있었으나 특정엽 증후군으로 분류가 힘든 경우가 9명이었고, 재발한 군에서는 측두엽간질이 23명, 전두엽간질 15명, 두정엽간질이 3명, 분류가 힘든 경우가 2명이었다. 발작의 재발은 감량 도중에 4명, 완전 중단 1개월 이내 6명, 1~3개월 사이에 4명, 3~6개

Table 1. Clinical characteristics of patients in AED withdrawal success group and failure group

	AED withdrawal success	AED withdrawal failure	p value*
Age of onset (years)	20.33 (±10.41)	20.8 (±10.7)	0.828
Age on AED treatment start (years)	28.47 (±11.3)	28.37 (±11.5)	0.964
Epilepsy duration before treatment (months)	17.72 (±32.22)	20.47 (±30.64)	0.678
Seizure frequency before treatment	3.22 (± 5.03)	5.18 (± 5.36)	0.076
Generalized seizure	1.642 (± 1.90)	2.74 (± 2.19)	0.009
Complex partial seizure	1.63 (± 3.61)	2.42 (± 4.65)	0.363
Time to seizure free after AED treatment (months)	13.84 (±22.10)	22.71 (±31.47)	0.147
Seizure frequency to seizure free state after AED treatment	8.11 (±10.47)	12.88 (±13.67)	0.023
Simple partial seizure	0.36 (± 1.26)	4.78 (± 0.21)	0.129
Complex partial seizure	0.49 (± 0.94)	1.20 (± 2.74)	0.109
Secondarily generalized seizure	0.13 (± 0.34)	0.98 (± 1.27)	0.000

*Independent t test & Eta statistics

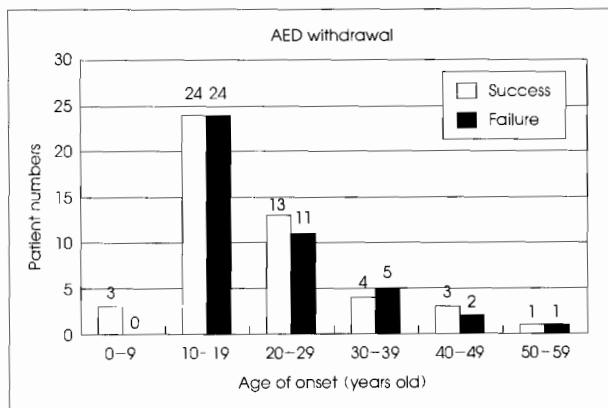


Figure 1. Comparisons of AED withdrawal success in 2 groups by age stratification.

월사이 10명, 6개월~1년 사이가 9명, 1년 이후 재발한 경우는 7명이었고 가장 길게는 4년후에 재발하였다. 발작 재발시 수면부족, 과음 후, 과격한 게임 도중과 같은 유발요인이 있었던 경우가 각각 6명, 3명, 1명으로 총10명이 있었고, 나머지는 특별한 유발요인이 없었다. 발병 연령별로 약물 중단 성공과 실패에 차이가 있는지 비교하였는데 두 군을 연령별로 층화한 분석에서도 두 그룹간의 유의한 차이는 발견할 수 없었다(Figure 1).

성별, 경련의 가족력, 경련의 유형은 두 그룹간에 차이가 없었다. 뇌파는 모든 환자에서 경과 중에 적어도 4회 이상 실시하였고, 약물중단을 결정하기 바로 전 뇌파는 얇은 수면뇌파가 적어도 한차례이상 정상임을 확인하였다. 두 그룹간에 뇌파의 이상이 유의한 차이(p value=0.005)를 나타내어 경과 중에 간질양 파형이나 국소 서파와 같은 뇌파의 이상이 적어도 1회 이상 확인된 환자는 한차례도 관찰이 안된 환자에 비하여 발작 재발이 4배의 상대위험도를 가지는 것으로 나타났다. 경련의 유형을 분류하였으나

Table 2. Epilepsy syndromes and laboratory results of withdrawal success and failure group

	AED withdrawal success	AED withdrawal failure	P-value*
Male/female	26/48	23/43	0.948
Family history	1/48	3/43	0.256
Abnormal EEG	27/48	36/43	0.005
Epileptiform discharges	26	35	
Focal slow waves	1	1	
Types of epilepsy			
Temporal lobe epilepsy	20/48	23/43	-
Frontal lobe epilepsy	16/48	15/43	-
Occipital lobe epilepsy	1/48	0/43	-
Parietal lobe epilepsy	2/48	3/43	-
Unclassified partial epilepsy	9/48	2/43	-

*Pearson's chi-square test

전두엽, 측두엽과 같은 간질유발성 구역에 있어 두 그룹간에 차이를 보이지 않았다(Table 2).

치료 시작 전 발작의 횟수 그 중에서도 이차성 전신 발작의 횟수가 많은 경우, 항전간제 복용 시작 후 경련이 없을 때까지의 전체 발작 횟수가 많은 경우, 또는 이차성 전신 발작의 횟수가 많을 경우에서 항전간제 중단 이후 재발할 확률이 더 높은 것으로 나타났다(Table 1). Kolmogorov-Smirnov 검사로 정규분포를 하는 연속 변수를 확인하였는데 그 중에서 간질발작이 처음 발생한 연령, 연구자에게 간질발작을 치료받기 시작한 연령이 정규 분포를 하는 것으로 확인되었고, 나머지 연속변수들은 비정규 분포를 보이는 것으로 나타났다. 따라서 위의 연속 변수들의 평균 검정에서 나타난 치료 전 간질 발작의 총 횟수와 이차성 전신발작의 횟수, 항전간제 복용 이후부터 발작이 완전히 조절될 때까지의 발작 횟수의 의미는 대상군이 많이

선정되어 각 변수들이 정규분포를 따르는 경우에 더욱 통계적으로 의미가 있는 값으로 이해할 수 있다.

고 찰

간질환자에게 항경련제를 처방하면서 일상적으로 접하게 되는 질문중의 하나는 약물 복용 기간에 관한 것이다. 간질 진단 이후 항전간제를 복용하여 환자가 발작의 재발을 보이지 않을 경우 경련의 유형, 간질 증후군의 분류, 뇌파의 이상, 국소 신경학적 이상 동반 유무, 열성 경련의 기왕력, 과거 치료 유무, 조절될 때까지의 항전간제 복용 기간, 복용하고 있던 약제의 종류와 개수 등을 고려하여 항전간제의 복용 중단을 하게 된다.⁵

아직 통일된 혹은 합의된 기준은 마련되어 있지 않으나 일반적으로 소아의 경우는 1~2년,⁶ 성인의 경우는 2~3년 발작이 완전히 조절되면 약물복용의 중단을 시도하고 있다.^{7,8}

그러나 본 연구에서는 잠인성 부분간질환자 중에서도 단일 약제로 2년 이상 발작이 완해되었고, 약물 중단 시작 직전에 시행한 각성 및 수면뇌파가 정상인 경우를 대상으로 하여 예후가 좋을 것으로 예상하였으나, 대상 환자의 47%(43/91)가 재발하였다는 점은 비록 본 연구가 지닌 한계점을 감안하더라도 약물 중단시 기준을 무엇으로 해야 할지 의문이 생긴다.

부분 간질 유형을 보이는 간질 환자만을 대상으로 위와 같은 인자가 발작의 재발을 예견할 수 있는지에 대한 보고는 없고 일반적으로 MRI에서 이상이 없고, 뇌파에서 이상 소견이 없으며, 발작이 단일 약제로 조절될 때 약제를 중단하는 것이 일반적으로 받아들여지고 있다. Semah 등은 특발성 전신 간질이 부분 간질에 비해 치료하기 쉽고 부분 간질 환자의 경우 해마경화증, 대뇌 발생장애(cerebral dysgenesis)을 가진 환자는 재발을 많이 한다고 보고하였다.⁷ 그러나 위의 연구에서도 잠인성 부분 간질을 보인 환자는 대상에서 제외되었다.

뇌파의 이상이 재발군과 완해군 사이에 유의한 차이를 나타내어 경과 중에 뇌파의 이상이 적어도 1회 이상 확인된 환자는 없는 환자에 비하여 4배의 상대위험도를 가지는 것으로 나타난 점은, 아직까지 뇌파의 이상이 발작의 재발을 예측할 수 있는지에 대해서는 여러 반론의 제기 있으나,⁹ 이전의 보고에서와 마찬가지로 뇌파의 이상이 있는 경우 발작의 재발이 많다는 이전의 보고와 일치한다.¹⁰⁻¹²

간질의 유형에서 각 유형별 수가 많지 않아 통계적 의의를 논하기는 한계가 있지만 전두엽, 측두엽, 두정엽 등과 같은 간질유발성 구역의 차이는 두 그룹간에 차이를 보

이지 않았다는 결과도 이전의 보고에서와 같이 발작의 재발에 있어 발작의 유형보다는 간질증후군의 종류, 증후성인지 특발성인지와 같은 병인이 더 관여한다는 보고와 다르지 않다.^{6,13}

치료 시작 전 전신 발작의 횟수, 치료 시작 후 무발작까지의 발작 총 횟수와 이차성 전신발작의 횟수 등도 어느 정도 재발을 예견하는 지표가 될 수 있으나 본 연구의 제한점을 감안해야 하겠다

본 연구의 한계로는 다음과 같은 점을 들 수 있다.

첫째, 재발군의 경우 일부가 경미한 부분 발작의 횟수가 제대로 파악이나 보고가 되지 않아 무발작으로 판정되어 포함되었을 가능성과, 정신 지체를 객관적인 지능 검사를 통하여 판단한 것이 아니고 환자의 학교생활과 당시의 사회경제적 수준으로 가늠하여 일부의 정도의 정신지체를 지닌 환자가 대상군에 포함되었을 가능성이 있다. 또한 약물 중단 실패군으로 구분하였던 일부의 환자는 실제로 그 환자의 간질의 자연경과로 발작이 재발한 것이 아닌 약물 금단 발작이었을 가능성이 있고, 또한 약물 중단 성공군으로 구분한 그룹은 평균 3~4년을 관찰하였는데 실제 임상에서 과거 약물복용을 계획적으로 중단하였던 환자 중에서 그 보다 더 긴 기간이 경과한 후에도 발작이 재발하여 내원하는 경우를 종종 볼 수 있다는 점을 고려할 때 연구 기간이 더 길어져 본 연구관찰 기간 이후에 발작이 재발한 경우 이들이 약물 중단 실패군으로 구분될 수도 있다는 점이 선택 바이어스로 작용할 가능성이 있다.

둘째, 위의 결과가 전체의 부분 잠인성 간질환자의 결과로 일반화할 수 있는지에 대한 의문이다. 위에서도 지적하였듯이 발병 연령, 치료 시작 연령, 발작 횟수 등에 대한 정보의 부정확성과 함께 증례수가 91례로 적어 위의 결과를 전체의 모집단으로 일반화하기에는 어려운 점이 있다.

이러한 한계에도 불구하고 본 연구는 비교적 예후가 좋을 것이라 기대되는 잠인성 부분 간질을 보인 환자만을 대상으로 선정한 점, 병력에 의존한 발작의 횟수 등은 좀 더 구체적이고 정확한 정보를 기대할 수 있는 이차성 전신발작의 횟수 등으로 세분하여 결과를 산출한 점은 이전의 다른 보고에 비하여 구별되는 것이라고 하겠다.

간질환자의 항전간제 중단 이후 경련의 재발에 대한 연구에서 무작위 연구로 시행된 MRC study of AED withdrawal에서 약물 투여 중지 후 재발에 대한 가장 중요한 예후 인자는 투여 중지 전 환자가 가진 발작 완치의 기간이라고 하였다.¹ 그러나 본 연구에서 환자들의 재발이 발작 완치의 기간의 차이를 보이지 않고 있다는 점이 이전의 보고와 차이가 있다. 이는 환자들의 관찰 기간이 이전의

보고보다 짧은 이유 때문일 수 있으나 부분 간질 발작은 그 횟수를 정확히 판정하기 어렵고 더욱이 완치를 정확히 정의한다는 것은 어려우므로 본 연구의 결과에서와 같이 발작 완치 기간이 재발을 예견할 수 있는 인자가 되는 것은 어렵다고 보는 것이 더 합리적이다.

AAN guideline에서는 반복적인 뇌파를 시행하여 재발을 예측하는 것이 뇌파의 중요성으로 강조하고 있다.¹⁴ 정상 뇌파라고 해서 반드시 발작 완해를 보장해 줄 수는 없으나 비정상 뇌파를 보이는 경우 항전간제 중단을 심하게 고려해 봐야 한다는 연구의 결론은 이와 같은 이전의 결과에 부합하는 것이며, 또한 잠인성 부분 간질을 보이는 환자에서도 뇌파의 반복적인 검사가 항전간제 중단에 있어서 중요한 고려사항임을 증명하는 것이라 할 수 있다. Anne 등은 일반적인 간질환자에서 EEG에서 이상을 보이는 경우 1.45의 상대위험도를 보고하였는데 본 연구에서와 같이 잠인성 부분간질을 보이는 환자의 경우에는 더 상대위험도가 높아 재발을 예견하는 지표로 더 의미를 갖 것으로 판단된다.¹⁵

요약하면 잠인성 부분 간질을 보인 환자에서 일정기간 단일 항전간제 요법으로 완전히 발작이 조절된 이후 약물 중단시 재발을 미리 예측할 수 있는 지표로는 경과 중에 나타난 뇌파의 이상이 의미가 있었으며, 뇌파의 이상이 있는 환자는 이상이 없는 환자에 비하여 4배의 재발 위험도를 가지는 것으로 나타났다. 향후 좀 더 전향적이고, 더 많은 잠인성 부분간질환자를 대상으로 한 연구를 통해 치료 시작 전 전신 발작의 횟수, 치료 시작 후 무발작까지의 발작 총 횟수와 이차성 전신발작의 횟수 등 다른 재발 예측인자도 밝혀져 임상에서 약물중단을 결정하는데 도움을 줄 것으로 기대한다. 현재로서는 역시 간질 환자의 항전간제 중단에 있어 환자의 개별적인 사항들을 환자와 가족 그리고 의사가 충분히 상의하여 결정하는 것이 중요하다고 본다.

REFERENCES

1. Annegers JF, Hayser WA, Elverbalk LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1979;20:729-37.
2. Sanders JWAS. Some Aspects of Prognosis in the Epilepsies: Review. *Epilepsia* 1993;34:1007-16.
3. Elwes RDC, Johnson AL, Shorvon SD, Reynolds EH. The prognosis for seizure control in newly diagnosed epilepsy. *N Engl J Med* 1984; 311:944-7.
4. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Randomized study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet* 1991;337:1175-80.
5. Jeffrey WB. Antiepileptic Drug Withdrawal: Literature Review. *Mayo Clin Proc* 2002;77:1378-88.
6. Dooley J, Gordon K, Camfield P, Camfield C, Smith E. Discontinuation of anticonvulsant therapy in children free of seizures for 1 year: a prospective study. *Neurology* 1996;46:969-74.
7. Semah F, Picot MC, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence. *Neurology* 1998; 51:1256-62.
8. Specchio LM, Beghi E. Should antiepileptic drugs be withdrawn in seizure-free patients? *CNS Drugs* 2004;18:201-12.
9. Tinuper P, Avoni P, Riva R, Provini F, Lugaresi E, Baruzzi A. The prognostic value of the encephalogram in antiepileptic drug withdrawal in partial epilepsies. *Neurology* 1996;47:76-8.
10. Braathen G, Melander H. Early discontinuation of treatment in children with uncomplicated epilepsy: a prospective study with a model for predilection of outcome. *Epilepsia* 1997;38:561-9.
11. Matricardi M, Brinciotti M, Benedetti P. Outcome after discontinuation of antiepileptic drug therapy in children with epilepsy. *Epilepsia* 1989;30:582-9.
12. Bouma PAD, Peters ACB, Brouwer OF. Long-term course of childhood epilepsy following relapse after antiepileptic drug withdrawal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:507-10.
13. Peters AC, Brouwer OF, Greerts AT, Arts WF, Stroink H, van Donseelaar CA. Randomized prospective study of early discontinuation of antiepileptic drugs in children with epilepsy. *Neurology* 1998; 50:724-30.
14. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: A guideline for discontinuing AEDs in seizure-free patients-Summary statement. *Neurology* 1996;47:600-2.
15. Anne TB, Shinnar S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: A meta-analysis. *Neurology* 1994;44:601-8.