

항간질약이 노인의 평형에 미치는 영향

단국대학교 의과대학 신경과학교실

이근호

The Effects of Antiepileptic Drugs on Balance in Older People

Geun-Ho Lee, MD, PhD

Department of Neurology, College of Medicine, Dankook University, Cheonan, Korea

Background: The purpose of this study was to quantitatively assess the subclinical balance dysfunction in elderly people taking antiepileptic drugs.

Methods: We recruited sixty-three patients who were at least 50 years old, without complaint of dizziness or imbalance, and on a stable dose of carbamazepine, lamotrigine or levetiracetam. Their balance scores were compared with those of newly diagnosed untreated age- and sex-matched epilepsy patients ($n=21$). All the subjects underwent balance measurements that included an activities-specific balance confidence scale, quantitative caloric and rotational chair testing and posturography. The spectral frequency analysis of body sway while standing upright was also investigated. Sensory organization (SOT) and motor control tests were done by computerized dynamic posturography (CDP).

Results: The sway distance and area of center of pressure significantly increased in the patients treated with carbamazepine. Spectral frequency analysis of this group showed a significantly increased spectral power at low and middle frequencies on the antero-posterior (Y) plane and at low frequencies on the lateral (X) plane. CDP showed no significant differences in SOT results among the groups. However, motor control test revealed increased latencies and slowed adaptations in the carbamazepine group.

Conclusions: These findings suggest that newer drugs such as lamotrigine or levetiracetam may induce less disequilibrium than carbamazepine in older people on monotherapy for epilepsy. The disturbance is likely related to slowed central postural reflexes.

J Korean Neurol Assoc 26(3):186-193, 2008

Key Words: Epilepsy, Lamotrigine, Levetiracetam, Carbamazepine, Equilibrium

서 론

항간질약(antiepileptic drug; AED)들은 노인에게도 많이 투여하고 있으며¹ 발작뿐만 아니라 신경병성 통증, 편두통, 당뇨병성 신경병증, 삼차신경통 등을 비롯한 여러 질병들의 치료 목적으로 자주 투여하고 있다. AED를 사용하는 노인 인구가 늘어

남에 따라 자세조절장애 등의 부작용이 노인 환자의 생활의 질에 더욱 큰 영향을 주게 되었다. 낙상 및 골절은 일반인들보다 간질 환자들에게서 잦게 나타나며 그 중 절반에 가까운 비율이 간질과 직접 연관되어 있다고 한다.² Phenytoin, phenobarbital, 또는 carbamazepine 등의 AED를 투여받는 여자 노인 환자에서 낙상의 위험이 두 배 이상 증가한다는 보고가 있으며³ 어지럼증, 조화운동불능 등은 AED의 흔한 부작용들이므로⁴ AED로 인한 자세조절 이상이 노인 간질 환자들의 낙상의 원인으로 큰 역할을 할 것이다. 낙상은 노인 간질 환자의 수명을 단축시키고 삶의 질에 큰 영향을 미치므로 이를 예방하기 위해서는 AED가 자세조절에 끼치는 영향에 대하여 파악이 되어야 할 것으로 사료된다.

그러나 AED가 평형기능에 끼치는 영향에 대하여 상세히 알

Received February 18, 2008 Revised June 3, 2008
Accepted March 24, 2008

* Geun-Ho Lee, MD, PhD

Department of Neurology, Dankook University Hospital,
Anseo-dong, Cheonan-si, Chungnam, 330-715, Korea
Tel: +82-41-550-3989 Fax: +82-41-550-3905
E-mail: dneuro@dku.edu

* 이 연구는 2006학년도 단국대학교 대학연구비의 지원으로 연구되었음.

려진 바는 없으며 약물 시험에 관한 보고들도 어지럼증이나 불안정한 보행 등의 부작용에 대한 일차적 정의나 기준 및 증상의 경중 등에 관한 정량화가 전제되지 않은 상태로 보고되었던 것이 대부분이었다. 일반적으로 제2세대 AED는 그 전 세대의 약물보다 어지럼증이나 조화운동불능 같은 부작용의 출현 빈도가 낮다고 한다. 또한 제2세대 AED 가운데에도 조화운동불능이나 불안정한 보행 등 부작용의 유병률에 다소 차이가 보인다는 연구도 보고되었다.⁵ 그러므로 AED가 평형기능에 미치는 영향을 연구하기 위해서 어지럼증 등에 대한 종래의 애매한 정의나 불명확한 기준에서 나아가 좀 더 객관적이고 정량화된 평형 기능 평가 방법의 시도가 필요한 실정이다.

컴퓨터를 이용한 자세측정기(posturography)는 피검자가 직립하여 올라설 수 있는 평판과 그 위에서 신체가 평판에 가하는 압력의 위치 및 그 동요의 진폭을 감지할 수 있는 장치로 구성되어 있고, 감지된 압력 신호가 변환기를 거쳐 컴퓨터로 입력되어 분석할 수 있게 하는 기기이다. 자세측정기의 발판 위에서 신체의 무게중심의 궤적을 추적하고 기록할 수 있으며 신체 동요의 주파수의 power를 푸리에변환(Fourier transformation)을 거쳐 분석할 수 있다. 본 연구는, 어지럼증을 호소하지 않으며 평형장애를 시사하는 임상적 징후도 없는 노인 간질 환자의 평형기능이 AED에 의해 얼마나 영향을 받고 있는지를 알아보기 위하여 자세측정기를 통한 정량화된 검사를 수행하였다.

대상과 방법

1. 대상

신경과 외래에서 간질로 진료받고 있는 환자들 중 어지럼증을 호소하지 않으며 평형장애를 시사하는 임상적 징후를 보이지 않는 50세 이상의 간질 환자로서 carbamazepine이나 lamotrigine 또는 levetiracetam의 단일 약물치료를 받고 있으며 투여 기간이 적어도 30일 이상으로서 임상적으로 효과를 보이는 수준의 용량에 도달한 이후 일정하게 지속한 경우를 대상으로 하였다.

환자의 수는 carbamazepine을 투여받는 환자 21명과 lamotrigine을 투여받고 있는 환자 21명, levetiracetam을 투여받는 환자 21명으로 합계 63명이었다. 남녀의 비는 남자 26명, 여자 37명이었으며 연령은 평균 60.5세(51-70세)였다. 지난 1년 이내에 첫 전신 긴장간대발작이 있어서 그 평가를 위해 신경과에 입원하였던 환자가 15명, 두 번째의 긴장간대발작이 있었던 환자가 9명, 이미 알려진 간질 환자로서 1년 이내에 재발성 발작이 있었던 환자가 21명이었다. 18명이 간질국제분류(ILAE

1989)에서 전신 발작이었고, 45명은 국소관련 간질이었다. 평형 검사 전의 간질 유병 기간은 9주에서 36년(평균 11.5년) 사이였으며 평균 발병 연령은 36.5 ± 38.3 세였다. 장기간의 유병 기간을 가진 환자들의 간질 빈도는 1주에 두 번에서 3년에 1회 발작 사이였다. 신경학적 검사는 이마엽 유리 징후(frontal lobe releasing sign)를 보인 1명을 제외하고는 모두 정상이었다.

모든 환자들은 약물 중독 증상이 없었으며 검사 전 수시간 이내에 시행한 carbamazepine 투여군의 혈장 약물 농도($8.9 \pm 3.2 \mu\text{g/ml}$)는 중독 수준에 이르지 않았다. 63명 환자 중 48명의 MRI 및 CT 조영 검사는 정상이었으며 우측 측두엽 해마 경화증이 5명, 후두개와의 거미막낭종이 1명, 약간의 이마엽 및 측두엽 위축이 9명에서 발견되었다. 뇌파 검사는 7명에서 서파, 14명에서 서파 및 발작 간 간질양 방전이 관찰되었다.

아울러 비치료군으로서 또 다른 21명의 첫 회 간질 환자들을 아직 AED의 투여가 시작되기 전에 placebo를 주고 검사하였으며 이들 또한 투약군과 같은 배제 조건을 거쳐서 등록되었고 나이와 성별로 짝지워졌다(연령 범위 51-63세, 평균 59.5 ± 7.5 세; 남자 9명, 여자 12명). 투약군과 비치료군 모두에게 연구 시작 전에 동의서를 받았으며 검사자와 피검사자들은 자신이 속한 집단이나 약물 종류에 관해 사전 지식이 없이 전정기능 평가 및 검사실 검사에 임하도록 하였다. 간질 발작 자체로 인한 검사 결과의 오류를 방지하기 위하여 마지막 간질이 있은 후 24시간이 지난 이후에 검사하였다.

실험에서 배제한 기준은, 어지럼증이나 조화운동불능 등을 호소하는 경우; 말초신경질환을 시사하는 증상을 호소하거나 그에 부합되는 신경전도 검사 결과를 보이는 경우; 다른 신경과적 질환, 알코올 남용이나 갑상선 질환 또는 요추근 질환 등의 전신성 질환, 또는 정신과적 질환이 있는 경우; 뇌 MRI상 뇌경색 등 중요한 병적 소견이 관찰되는 경우; AED 이외에 중요한 투약을 받고 있는 경우; 의존성 약물을 복용하고 있는 경우 기립성 저혈압이 있는 경우; 10/10 이하의 시력 저하; 미로질환이 있거나 칼로리 검사 등 전정미로 검사에서 병적 소견이 보이는 경우; AED의 혈중 농도가 중독 수준에 도달하였거나 임상적으로 중독 증상이 있는 경우; 간질지속증 등이었다.

2. 방법

1) 정지 상태에서의 자발적인 동요

대상 환자들은 에너지 변환 시스템을 갖춘 평판(Kistler platform type 9286, Winterthur, Switzerland)으로 이루어진 자세측정기(posturography) 위에 똑바로 서서 정면을 바라보고 양발의 간격은 7 cm로 가만히 있는 자세를 유지하도록 하였다.

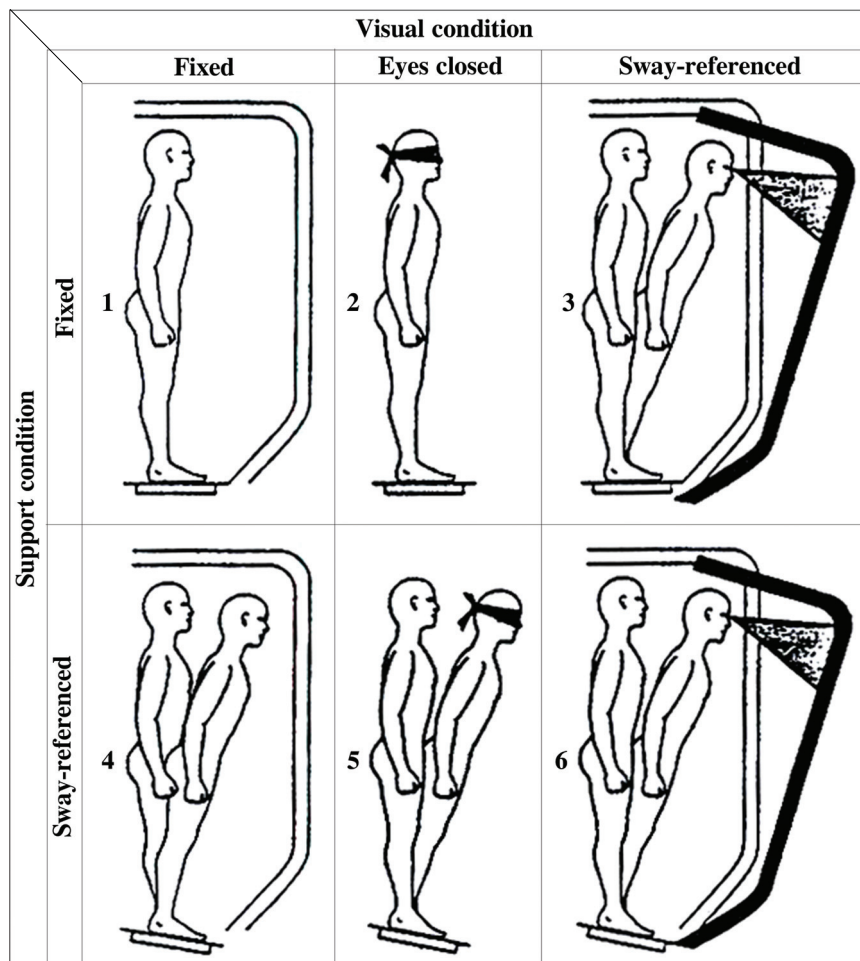


Figure. Sensory organization test. Condition 1. Fixed platform and visual surround; Condition 2. Fixed platform, eyes closed; Condition 3. Fixed platform, sway-referenced visual surround; Condition 4. Sway-referenced platform, fixed visual surround; Condition 5. Sway-referenced platform, eyes closed; Condition 6. Sway-referenced platform and visual surround.

피검자가 서 있는 동안에 평판에 가하는 압력의 중심(center of foot pressure, COP)이 동요하면서 생긴 진폭이 컴퓨터에 전달되었다. 각 시도의 측정 시간은 70초였다. 이 측정값에서 COP 동요의 평균 거리 및 면적과 power spectrum이 구해졌다.

X (lateral) 및 Y (antero-posterior)면에서의 COP 동요의 주파수 0.01 Hz에서 5.0 Hz 이하 범위에서의 power spectra를 계산하였다. 주파수 대역은 0.01-0.70, 0.70-1.00, 그리고 1.00-5.00 Hz의 세 대역군으로 나누었다.

2) 동적 자세측정기(Computerized dynamic posturography, CDP) 검사

본 연구에 사용된 CDP기기는 Nashner에 의하여 1986년부터 상업화된 EquiTest version 4.0이다. 이 검사 장비는 움직일 수 있는 시야장치(visual surround), 움직일 수 있는 발판(plat-

form) 및 컴퓨터 장치로 구성되어 있다. 발판은 전후 방향 및 toe-up, toe-down 방향으로 움직일 수 있도록 되어 있고, 시야 장치는 따로 움직여서 피검자에게 시야의 혼동을 주거나 발판의 움직임에 따라 움직임으로써 피검자의 시각 의존에 혼란을 줄 수 있게 되어 있다.⁶

CDP검사는 지각계를 평가하는 지각조절 검사(sensory organization test, SOT)와 운동계를 평가하는 운동조절 검사(motor control test, MCT)의 두 검사로 구성되어 있다. SOT는 몸감각을 선택적으로 자극하기 위해 발판을 움직이거나, 시각계의 선택적 자극을 위해 눈을 뜨거나 혹은 감거나 시야 배경을 움직이거나 하여 혼동된 시각(sway referenced vision)을 주는 등의 조건들을 조합하여 여섯 가지 검사로 구성된다. SOT는 평형점수(equilibrium score)를 알기 위해 각 조건에서 1회에 20초씩 3회 실시한다.⁷ 평형점수는 전후 방향에서 발목관절

Table 1. Demographics, daily dose and the results of the standardized vestibular tests, activities-specific balance confidence scale (ABC scale)

	Carbamazepine (n=21)	Lamotrigine (n=21)	Levetiracetam (n=21)	Untreated (n=21)
Age (years)	61.5±8.3	60.7±9.3	60.5±7.5	59.5±7.5
Male:female	9:12	9:12	8:13	9:12
Average daily dosage (mg)	650	325	1750	0
ABC scale (0-100)	83.0	84.0	86.2	88.0
Vestibular test results	All normal	All normal	All normal	All normal

을 중심으로 평형을 유지할 수 있는 최대 한계인 약 12.5° 이상의 동요를 0점으로 설정하고 완전한 평형이 유지되어 동요가 없을 때를 100점으로 하여 환산한 점수이다. 검사의 기록은 각 조건별로 신체의 동요를 기록하고, 점수로 환산하여 미리 입력된 연령별 정상치와 함께 그래프로 출력된다. CDP의 자세한 검사 방법은 이전의 논문에서 자세히 서술하였다.⁸ 조건 1,2,3은 고정된 지지면에서 각각 정상시각, 눈을 감았을 때, 혼동된 시각 등의 조건으로 검사하여 평형 유지에 정상시각이 필요한지와 부적절한 시각의 영향을 억제할 수 있는지를 검사한다. 조건 4,5,6은 앞선 세 조건에다가 움직이는 지지면, 즉 몸감각의 혼동(sway referenced somatosensation) 상황을 더한 조건들에서 검사한다(Fig.).

MCT는 발판을 움직일 때에 자동자세 반응에 의하여 신체가 얼마나 빠르게 그리고 적절히 균형을 유지하고, 적응할 수 있는지 알아보는 검사이다. 서 있는 상태에서 무게중심이 변하려 할 때에 인체는 무의식적인 다리와 몸통의 움직임에 의하여 무게중심을 수정함으로써 자세를 계속 유지하게 된다. 이 무의식적인 움직임을 자동자세반응 혹은 긴고리반사(long loop reflex)라고 한다. 이 반사는 근육의 고유감각기의 지각에 의해 시작되고, 말초 지각 및 운동신경, 상행지각 및 하행운동척수로, 뇌간 및 대뇌의 운동중추를 포함하는 긴고리경로(long loop pathway)가 관여하므로 긴고리반사(long loop reflex)라고도 한다.⁹

MCT 검사는 발판을 앞뒤로 갑자기 예측불가능으로 움직였을 때에 이에 따라서 신체가 자세를 유지하기 위한 동작까지의 시간인 잠복기를 측정한다. 또한 반복적인 발판의 변화에 대하여 잘못된 몸감각 정보를 억제하는 능력인 적응도(adaptation)를 평가하기 위하여 toe-up, toe-down의 자극을 주어 이때에

발판에 가해지는 자세조절운동의 잠복기를 측정한다.

3) 전정기능 검사

각 환자들은 자세한 신경학적 검사와 정적 평형 기능 검사를 받았다. 이에 activities-specific balance confidence (ABC) scale¹⁰과 전정기능 검사(vestibular function test)가 포함되었다. 전정기능 검사에는 안구의 신속운동, 원할추종, OKN 등을 관찰하는 전기안진 검사, 전정성 안진을 평가하기 위한 칼로리 검사 및 회전전자 검사(Micromedical Technologists Inc, Chatham, IL) 등이 포함되었다.¹¹

각 집단들 간의 검사 결과의 비교는 ANOVA, 비치료군과 투약군과의 비교는 Student's *t*-test를 시행하였으며 *p*값이 0.05보다 작을 때에 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

각 환자 집단에서 나이나 성별에 의한 유의한 차이는 없었다. 각 약물 투여 용량의 평균은 carbamazepine이 650 mg/day, lamotrigine이 325 mg/day, 그리고 levetiracetam이 1750 mg/day이었다. ABC scale은 집단 간에 유의한 차이가 없었다. 모든 환자들은 온도자극 검사와 회전전자 검사 등 전정안구반사의 정량적 전정기능 검사에서 정상 범위를 보였다(Table 1).

1. 정적 자세 측정기 검사 및 동요주파수의 스펙트럼 분석

고정된 평판 위에 눈을 감고 서 있을 때 carbamazepine 투여군에서의 COP 궤적의 동요거리(trace length) 및 동요면적(trace surface)은 lamotrigine과 levetiracetam 투여군 및 비치료군보다 유의하게 컸다(*p*<0.05)(Table 2). Carbamazepine 투여군에서 눈을 감았을 때와 떴을 때 모두 전후 동요면(antero-posterior plane; Y) 및 측방동요면(lateral plane; X) 상에서 낮은 동요 주파수영역의 power가 유의하게 컸다(*p*<0.05)(Table 3).

Table 2. Variables of static posturography

	Trace length (cm)	Trace surface (cm ²)
Carbamazepine	429.4±171.3 ^a	561.6±101.3 ^a
Lamotrigine	340.5±73.5	310.6±75.7
Levetiracetam	321.6±62.1	301.8±68.6
Untreated	310.5±42.7	271.1±64.1

^a*p* value<0.05

2. CDP에서의 SOT와 MCT 검사 결과(Table 4)

SOT의 모든 조건하에서 각 대상군들은 유의한 차이를 보이지 않았다. 종합점수(composite score)는 carbamazepine 투여군이 다른 대상군들보다 점수가 낮아서 이들 무증상의 환자들의 신체 동요가 증가되었음을 시사하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. carbamazepine 투여군은 MCT에서 긴고리 반사의 잠복기가 다른 대상군들보다 유의하게 연장되어 있었다($p<0.05$). 적응도에서도 평판의 반복되는 움직임에 대한 자세 바로잡기 반응이 느려져 있었다($p<0.05$).

고 찰

본 연구 결과에서 무증상의 노인들은 새로운 AED에 속하는 lamotrigine 및 levetiracetam을 투여받은 경우에 carbamazepine 투여군보다 자세측정기의 요소들에서 더 높은 점수를 보여서 이들 약제에 의해 평형기능이 영향 받는 정도가 비교적 적음을 알 수 있다. Carbamazepine 투여군은 lamotrigine 및

levetiracetam 투여군보다 눈을 감았을 때의 동요거리와 동요면적이 증가하였으므로 이들은 평형 유지를 위해서는 시각에 더 의존하는 것으로 사료된다. 혼란된 시각 정보 등으로 인해 신체 지지 조건들에 혼동이 왔을 때 이러한 혼란된 정보를 억제하고 올바른 감각 정보에 의존하여 근수축 양상에 적절히 대응, 조절하는 능력에 장애가 있기 때문에 자세 조절에서 시각에 더 의존하게 되는 것으로 추측된다.

여러 감각 입력에 의해 다양하게 영향을 받는 신체 동요의 저주파에서 고주파까지의 주파수 영역대를 power spectra를 통하여 관찰할 수 있다. 신체 동요의 저주파 영역은 전정계 입력에 의해 조절되며 미로 기능이 손상된 환자들에서는 0.7 Hz 이상의 주파수에서의 power가 유의하게 증가되는 경향을 보인다고 한다.¹² Carbamazepine을 투여받은 환자들은 0.01-0.7 Hz의 저주파에서 power가 증가하였으므로 이 환자들의 신체 동요에는 미로 기능 등 전정계 감각 입력의 이상 때문은 아닌 것으로 생각된다.

CDP의 SOT에서 감각 조건들에 따른 점수에 있어 각 약물군과의 대조군간에 유의한 차이가 없었던 것도 이들 환자들에

Table 3. Results of spectral frequency analysis, in both open and closed eyes condition

		X I	X II	X III	Y I	Y II	Y III
Carbamazepine	OE	23.1±3.3 ^a	4.89±2.1	1.16±0.9	22.3±3.8 ^a	8.3±3.2 ^a	0.9±0.8
	CE	23.8±1.5 ^a	6.7±1.8	2.8±0.8	22.4±3.7 ^a	13.2±8.1 ^a	2.6±1.1
Lamotrigine	OE	15.5±1.0	4.3±0.5	1.2±0.8	15.2±1.2	4.9±1.3	1.0±0.6
	CE	18.5±1.8	5.9±1.1	2.9±0.9	17.1±2.1	4.7±1.1	2.4±0.9
Levetiracetam	OE	14.9±1.1	4.5±0.6	1.2±0.9	14.1±0.9	3.9±1.3	1.0±0.7
	CE	19.1±1.0	5.9±0.9	2.9±0.9	15.5±1.3	4.0±1.1	2.4±1.1
Untreated	OE	14.4±1.1	4.18±0.5	1.3±0.9	13.9±1.1	3.4±0.8	1.0±0.7
	CE	19.1±1.2	5.8±0.9	3.0±0.9	14.1±1.9	3.5±1.1	2.3±1.0

OE; open eyes condition, CE; closed eyes condition, X; mean±SD of the power spectra on x plane, Y; mean±SD of the power spectra on y plane, I; frequency range 0.01-0.7 Hz, II; frequency range 0.7-1.0 Hz, III; frequency range 1.0-5.0 Hz.

^ap value<0.05

Table 4. Posturography component scores among treatment and untreated groups

	Carbamazepine	Lamotrigine	Levetiracetam	Untreated
Posturography				
Condition 1	90.1	93.3	92.3	93.4
Condition 2	86.5	89.6	87.7	89.2
Condition 3	84.4	87.1	88.5	90.8
Condition 4	65.7	76.2	76.3	77.1
Condition 5	48.2	49.2	51.2	55.2
Condition 6	47.3	48.6	50.1	57.6
Composite score	70.3	74.0	74.3	77.2
Latency (ms)				
Backward translation	161.5 ^a	121.4	120.3	115.4
Forward translation	165.2 ^a	124.7	123.4	121.2
Adaptation				
Toes up	123.7 ^a	76.5	75.2	71.2
Toes down	120.4 ^a	74.6	73.3	68.3

^aSignificant differences ($p<0.05$) compared to the lamotrigine, levetiracetam and untreated groups.

투여된 약물이 미로 기능과 같은 전정계의 감각입력에 영향을 주지 않았다는 동요 주파수 분석의 결과와 부합되는 것으로 사료된다. 어지럼증 등의 증상을 호소하지 않고 임상적으로 신경학적 이상 소견이 발견되지 않은 환자들이었기 때문에, 주로 전정 및 몸감각 이상 등 정적 자세반응의 저하를 측정하는 SOT에서 각 집단 사이에 유의한 차이가 발견되지 않았을 것이다.

MCT에서의 잠복기의 이상은 긴고리반사 경로, 즉 말초신경계, 신경근접합부, 척수, 혹은 전정계 이외의 중추신경계의 병변을 의미한다.¹³ 일반적으로 MCT는 균일하지 않은 표면에 서거나 걷는 능력의 평가와 치료 결과의 측정에 도움이 된다. MCT에서 잠복기가 연장되고 적응도가 저하되어 있을수록 환자는 동적 환경에서 균형을 잡기가 힘들다는 것을 뜻하며, 평평하지 않은 지면에서 걸을 때나 물건을 나를 때, 지표면의 예상치 못한 굴곡을 밟을 때, 방향을 바꿀 때 등의 상황에서 낙상을 할 위험이 커지는 것이다

carbamazepine 투여군은 MCT에서 긴고리반사 및 적응도의 잠복기가 유의하게 연장되어 있었다. 이것은 이들에게서는, 감각 신호들이 중추로 전달은 되었으나 자세조절을 위해 중추에서 이들 정보를 효율적으로 사용하지 못하고 운동계로의 명령 속도가 느려져 있다는 것을 보여주는 결과로 생각된다. 이러한 결과들은 lamotrigine과 gabapentin 등 새로운 AED가 노인에게서 어지럼증 등 부작용을 일으키는 정도가 carbamazepine보다 적었다는 최근의 보고와 부합되는 것이다.¹⁴

어지럼증과 조화운동불능은 모든 AED의 부작용으로 동반될 수 있지만, 한 조사에서는 levetiracetam이 평형기능에 미치는 영향이 제일 적은 것으로 보고되었고, 그 다음이 lamotrigine, oxcarbazepine의 순이었다고 하였으며 phenytoin이 평형기능을 가장 많이 떨어뜨린다고 하였다.⁴ 노인 환자들에서는 소뇌의 조롱박세포(Purkinje cell)들이 감소되며,¹⁵ 소뇌 위축이 있는 환자들에서는 소량의 carbamazepine에도 평형장애가 올 수 있다는 것이 자세측정기 검사에서 보고되었다.¹⁶ 그러므로 노인들은 AED의 부작용인 어지럼증과 평형이상에 더 취약할 것으로 사료된다.

Lamotrigine은 어지럼증이 자주 오는 부작용으로 알려져 있지만 그 발병률은 1.3%에 불과하며 증상도 심하지 않아서 새로운 AED 가운데 중단율이 제일 적은 것으로 보고되었다.¹⁷ Levetiracetam의 임상 연구에서는 불안이나 인지장애가 있는 65세 이상의 노인에서 투약의 중단을 초래할 만한 부작용으로 어지럼증이 가장 흔하였는데 그럼에도 그 발생 빈도는 매우 낮았으므로 이러한 내약성으로 말미암아 노인에게 알맞은 약제라고 보고되었다.¹⁸ 노인 간질 환자에서는 phenytoin이나 phenobarbital 보다는 lamotrigine, gabapentin, oxcarba-

zepine 등의 새로운 AED를 투여하는 것이 어지럼증, 조화운동 불능 등의 부작용을 감소시켜 안전할 것이다.

AED로 인한 평형이상의 기전은 중추신경계의 자세조절 반응이나 소뇌 기능과 관계가 있는 것으로 생각되고 있다. 뇌간의 전정계 복합체의 신경세포들은 머리의 기울임이나 안구 운동에 반응하여 고주파의 신호를 방전하는데,¹⁹ AED는 이들 신경세포들의 방전을 늦추어서 전정 신경세포들이 갑작스런 자세 변화 등을 보상하는 능력을 떨어뜨리는 것으로 추측된다. AED 때문에 신경세포의 반응이 느려지는 것은 AED를 투여받은 간질 환자의 무니역전 시각유발전위 검사에서 P100 잠복기가, AED를 투여받지 않은 간질 신환들의 것보다 연장되어 있다는 보고와 부합되며,²⁰ 평형을 매개하는 다른 중추 전달 경로에서도 느려져 있을 것으로 추측된다.

Carbamazepine은 주로 나트륨 통로의 비활성화로 고주파 반복성 방전 억제 및 신경세포 접합부의 전달을 억제하여 항간질 효과를 일으키는 기전을 가지고 있다. 중추에서의 여러 감각 운동성 경로들, 특히 전정척수로와 운동신경세포들의 반응성을 떨어뜨리는 것으로 추정된다. 반면에 lamotrigine은 나트륨 통로의 차단뿐 아니라 연결전 N형 칼슘 통로 억제와 글루탐산 유리 억제 등의 기전을 가지는데 전정 계통에서 세포의 이상방전과 기능의 이상을 일으켜 평형장애에 관여하는 글루탐산의 억제는 이 약제가 평형에 끼치는 영향이 적은 이유로 사료된다. Levetiracetam은 대뇌와 척수에 분포된 시냅스 소포단백(SV2A)과 결합하여 항간질효과를 나타내는데 전정 계통에 존재하는 세포들에는 큰 영향이 없을 것으로 추정된다. 이와 같은 작용 기전들의 차이 때문에 각 약제들이 중추에서의 평형을 매개하는 전달 경로에 끼치는 영향에 차이가 생기는 것으로 추측된다.

본 연구에서 간질을 가지지 않은 노인들과의 비교는 하지 않았는데, 자세측정기 검사에서 간질 환자들이 같은 연령대의 정상 노인들보다 불균형이 있음이 보고되었으므로²¹ 간질 자체로 인한 평형이상이라는 간섭요인을 배제하기 위해서였다.

AED가 무증상의 노인의 평형에 미치는 해로운 영향과 그로 인한 낙상의 위험성을 알아내는 데에는 기존의 평형 검사들보다 더 동적이고 더 도전적인 방법이 필요할 것으로 예상된다. 이전의 Berg balance scale 등 고식적이고 정적인 자세 검사들에 의한 연구들은 증상이 없는 환자들에게서 평형 능력의 차이를 구별해 내는 데에 민감하지 않았다.²² 본 연구에서도 환자 스스로 낙상 위험을 감지하도록 고안된 ABC scale은 AED를 투여받는 환자들에서 차이가 없었다. 어지럼증의 증상이 없는 환자들이었기 때문에 이 검사들의 점수가 높았고 따라서 각 군 사이에 차이가 없었던 것으로 생각된다.

본 연구에서는 평형에 영향을 줄 수 있는 전정기능 이상이나

말초신경병증 등을 배제하였으며 신경학적 검사 및 전기안진 검사상에서 말초 및 중추성 안구운동장애의 가능성도 배제하였다. AED로 인한 인식장애로 환자들이 스스로 어지럼증을 느끼지 않아서 선택 오류가 있었을 가능성이 있으나 신경학적 검사에서 인식장애가 발견된 환자는 없었다. 균형잡기 기능은 두 가지 목표를 가지는데 시야의 안정 및 직립자세 유지를 위한 것이다. 사람의 평형은 말초에서의 감각 입력, 시각 및 고유감각과 전정기관 들에서의 정보와 이들 신호 정보들이 중추신경계의 여러 단계(뇌간, 소뇌, 기저핵 및 시상)에서 합쳐지고 시각 효과에 의해 지속적으로 조절된 운동기능으로 출력됨으로써 유지된다.²³ 간질 환자들은 중추성 전정 기능 쪽이 다른 요소들보다 더 손상받을 수 있다. 한편으로 AED는 자세 안정에 중요한 요인인 주시 안정과 안구 운동의 협조를 방해할 수 있다.²⁴ 주의 집중은 인지 기능의 중요한 요소이며 사람의 평형을 유지하는데 필요한데 AED에 의해 영향 받을 수 있다.²⁵ 그러므로 AED를 투여 받고 있는 간질 환자의 평형기능 이상에는 여러 계통에서의 요인이 복합적으로 관여하고 있어서, 이를 객관적으로 평가하기 위해서는 인체의 평형을 이루는 각 요소에 대한 체계적인 접근에 의해 이루어지는 것이 바람직할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 고식적이고 정적인 검사법들보다 더 정량적이고 동적인 자세측정기 검사를 통하여, 무증상인 노인 간질환자들의 평형 기능에 carbamazepine이 미치는 영향이 새로운 세대의 AED와는 차이가 있음을 보여주었으며 긴고리반사와 적응도의 잠복기가 길어진 것에서 아마도 중추에서의 자세조절 과정이 느려졌을 것으로 추측할 수 있었다. 자세조절기 등의 검사법들은 환자의 평형 이상을 체계적이면서 민감하게 평가하는데에 유용하게 쓰일 수 있다는 것을 알 수 있었다.

그러나 검사 대상자의 수가 충분하지 않았으며, 간질 및 그 원인 질환들과 유병 기간 등에 의한 간섭 요인들이 충분히 배제되지 못하였던 점, 약물 농도에 따른 차이점이 반영되지 못하였다는 점 등은 이 연구의 문제점이다. 그러므로 AED가 노인의 평형에 미치는 영향을 더 정확히 알기 위해서 앞으로 더 많은 환자들을 대상으로 하여 그들의 병인 및 유병 기간 등과 같은 인자들까지 종합한 비교 연구가 시행되어야 할 것으로 생각된다.

결론적으로 본 연구에서는 무증상의 노인 간질 환자들 중 carbamazepine, lamotrigine 및 levetiracetam을 단독 투여 받는 집단들에게서 자세측정기 검사를 시행하여 그들의 균형잡기의 정도를 정량적으로 알아보았다. 결과에서 lamotrigine과 levetiracetam 투여군이 carbamazepine 투여군보다 운동조절 검사에서 더 우월한 수행을 보였고 평형에 영향을 주는 정도가 덜하였다. 그 기전으로서 중추에서의 자세조절 반사가 느려지는 정도의 차이 때문이 아닌가 추측되었다.

REFERENCES

- Hauser WA. Seizure disorders: the changes with age. *Epilepsia* 1992; 33 Suppl 4:6-14.
- Persson HB, Alberts KA, Farahmand BY, Tomson T. Risk of extremity fractures in adult outpatients with epilepsy. *Epilepsia* 2002;43:768-772.
- Ensrud KE, Blackwell TL, Mangione CM, Bowman PJ, Whooley MA, Bauer DC, et al. Central nervous system-active medications and risk for falls in older women. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1629-1637.
- Fife TD, Sirven JI. Antiepileptic drugs and their impact on balance. *Aging Health* 2005;1:1-8.
- Sirven JI, Fife TC, Wingerchuk DM, Dratzkowski JF. Second-generation antiepileptic drugs' impact on balance: a meta analysis. *Mayo Clin Proc* 2007;82:40-47.
- Keim RJ, Dickins JR, Nashner LM. *Dynamic posturography: fundamentals and clinical applications*. California: AAO/HNS instruction course, 1990;1-22.
- Data interpretation manual*. Oregon: NeuroCom International Inc, 1994;1-25.
- Lee GH. Computerized dynamic posturography. *J Korean Soc Clin Neurophysiol* 2006;8:97-102.
- Diener HC, Dichgans J. Long loop reflexes and posture. In: Bles W, Brandt T. *Disorders of posture and gait*. 1st ed. New York: Elsevier, 1986;41-51.
- Powell LE, Myers AM. The Activities-specific Balance Confidence (ABC) Scale. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995;50A:28-34.
- Lee GH, Kim JI, Lee JG. The diagnostic value of rotating chair test for vertigo patients. *J Korean Neurol Assoc* 1995;13:631-645.
- Kohen-Raz R, Himmelfarb M, Tzur S, Kohen-Raz A, Shub Y. An initial evaluation of fatigue and circadian changes as assessed by multiple posturography. *Percept Mot Skills* 1996;82:547-557.
- Nashner LM, Cordo PJ. Relation of automatic postural responses and reaction-time voluntary movements of human leg muscles. *Exp Brain Res* 1981;43:395-405.
- Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, Pryor F, Boardman KD, Uthman BM, et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005;64:1868-1873.
- Torvik A, Torp S, Lindboe CF. Atrophy of the cerebellar vermis in aging: a morphometric and histologic study. *J Neurol Sci* 1986; 76: 283-294.
- Specht U, May TW, Rohde M, Wagner V, Schmidt RC, Schütz M, et al. Cerebellar atrophy decreases the threshold of carbamazepine toxicity in patients with chronic focal epilepsy. *Arch Neurol* 1997; 54:427-431.
- Faught E, Matsuo FU, Schachter S, Messenheimer J, Womble GP. Long-term tolerability of lamotrigine: data from a 6-year continuation study. *Epilepsy Behav* 2004;5:31-36.
- Cramer JA, Leppik IE, Rue KD, Edrich P, Krämer G. Tolerability of levetiracetam in elderly patients with CNS disorders. *Epilepsy Res* 2003;56:135-145.
- McCrea RA, Strassman A, May E, Highstein SM. Anatomical and physiological characteristics of vestibular neurons mediating the horizontal vestibulo-ocular reflex of the squirrel monkey. *J Comp Neurol* 1987;264:547-570.
- Genç BO, Genç E, Güney F, İlhand N. Pattern-reversal visual

- evoked potentials in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:1219-1223.
21. Gandelman-Marton R, Arlazoroff A, Dvir Z. Balance performance in adult epilepsy patients. *Seizure* 2006;15:582-589.
22. Perrell KL, Nelson A, Goldman RL, Luther SL, Prieto-Lewis N, Rubenstein LZ. Fall risk assessment measures: an analytic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:761-766.
23. Lajoie Y, Teasdale N, Bard C, Fleury M. Attention demands for static and dynamic equilibrium. *Exp Brain Res* 1993;97:139-144.
24. Cohen AF, Ashby L, Crowley D, Lang G, Peck AW, Miller AA. Lamotrigine(BW430C), a potential anticonvulsant. Effects on the central nervous system in comparison with phenytoin and diazepam. *Br J Clin Pharmacol* 1985;20:619-629.
25. Meador KJ, Loring DW, Huh K, Gallagher BB, King DW. Comparative cognitive effects of anticonvulsants. *Neurology* 1990;40:391-394.