

여성 간질 환자에서 항경련제 복용에 따른 대사 및 생리주기의 변화

이화여자대학교 의과대학 신경과학교실
김지영 · 이진화 · 김숙희 · 이향운

= Abstract =

Metabolic and Menstrual Disturbances by Antiepileptic Drugs in Women with Epilepsy

Jee Young Kim · Jin Hwa Lee · Sook Hui Kim · Hyang Woon Lee
*Department of Neurology, College of Medicine, Ewha Womans University and
Ewha Medical Research Institute*

Background & Objectives : Women with epilepsy(WWE) are at risk for reproductive and metabolic disorders. This study was performed to investigate whether WWE are more likely to have menstrual or metabolic abnormalities, and whether some antiepileptic drugs(AEDs) more likely provoke those problems.

Methods : WWE aged 15-50 years old, taking one or more AEDs for at least 6 months, were recruited. Subjects checked their oral temperature each morning. Body mass index(BMI : kg/m²) and waist to hip(W/H) ratio were calculated as obesity markers. Hirsutism index, as a marker of polycystic ovary syndrome, was calculated by Ferriman-Gallwey score(hirsutism if score>8). Serum tests for gonadotrophins, steroid hormones, sex hormone binding globulins(SHBG), lipid profiles, insulin were performed on menstrual cycle days 3 to 5.

Results : Among 54 patients, 18 women were diagnosed as primary generalized epilepsy(PG-E) and the other 36 were localization-related epilepsy(LRE). Also, 21 women(38.9%) were treated with carbamazepine(CBZ), 14 women(25.9%) with valproate(VPA), and 19(35.2%) with lamotrigine(LTG) or topiramate(TPM). Menstrual disturbance was found in 60.0% of PGE versus 30.6% of LRE patients($p=0.050$), while 64.3% of VPA and 28.6% of CBZ-treated patients($p=0.036$). The W/H ratio and BMI were higher in VPA, than in CBZ-treated patients($p=0.048$ and 0.018). The total and HDL-cholesterols decreased in the VPA group compared to the CBZ group($p=0.025$ and 0.009).

Conclusion : WWE are more likely to experience menstrual and metabolic alterations. WWE with VPA tend to have abdominal obesity and alterations in lipid metabolism.

KEY WORDS : Women with epilepsy · Reproductive · Metabolic · Antiepileptic drugs.

간질을 경험하는 여성 환자들에서 같은 연령대의 정상 여성 환자들에 비하여 생식질환(reproductive disorder)이나 생리주기의 변화가 흔하며, 호르몬이나 대사 변화가 동반되는 경우가 많은 것으로 알려져 있다¹⁾. 이런 현상은 간질이나 경련발작에 의한 신경내분비적 영향일 수도 있으며, 장기간 복용하는 항경련제의 부작용에 의한 것일 수도 있다.

여러 항간질약제 중에서, valproate (VPA)는 부분 및 전신 발작 모두에 널리 사용되는 항간질약제로서, 최근 들어 VPA를 복용하는 간질 여성 환자들에서 무월경(amenorrhea), 희발월경(oligomenorrhea), 다낭성난소증(polycystic ovaries, PCO), 고안드로젠혈증(hyperandrogenism), 이상지질혈증(dyslipidemia)의 빈도가 증가한다는 보고들이 있었다²⁻⁹⁾. Isojärvi 등의 보고에 의하면, 20세 이전에 VPA를 복용하기 시작한 여성 환자들의 약 60%에서 PCO가, 약 20%에서 남성호르몬인 테스토스테론(testosterone)의 혈중 농도가 증가한다고 하였다²⁾. PCO는 일반 여성 인구에서 20~33% 발견되는 것으로 보고 되고 있는데, PCO가 있는 여성은 평균 체중과 신체질량지수(body mass index, BMI)가 그렇지 않은 여성에 비해 증가하며, 특히 복부 비만이 증가하는 경향을 보인다³⁾. 체중이 비만인 다낭성난소증이 있는 여성은 그렇지 않은 여성에 비해 인슐린에 대한 저항성과 다모증(hirsutism), 불규칙한 생리주기가 증가한다³⁾.

간질여성 환자들에서 생리 주기의 약 1/3이 무배란성 주기(anovulatory cycle)로 이것은 간질을 겪지 않는 여성에서 무배란성 주기가 약 10% 인 것에 비해 상당히 높은 수치이다¹⁾. 일부 외국보고에서는 국재성간질(localization-related epilepsy)이 있는 여성에 비해 일차성전신간질(primary generalized epilepsy)이 있는 여성에서 무배란성 생리 주기의 발생율이 더 높다고 하였다¹⁴⁾.

이렇게 간질여성에서 여러 가지 독특한 문제점이 동반될 수 있어 관심이 높아지고 있음에도 불구하고 국내에서는 체계적인 연구가 많이 시행되지 않았다. 저자들은 이 연구를 통해 여성 간질 환자에서 장기간 항경련제를 복용할 경우 어떠한 내분비적, 대사적 부작용들이 발생하는지, 또한 간질증후군과 복용 중인 항경련제에 따라 차이가 있는지에 대해 고찰하고자 하였다.

1. 연구대상

연구대상은 2004년 현재 이화여대부속 목동병원 신경과를 정기적으로 방문하는 15세에서 50세까지의 가입기 여성들 중에서 항경련제를 최소 6개월 이상 복용한 환자들이었다. 간질증후군은 환자의 입원 및 외래 기록, 뇌파 검사 결과, 방사선 검사 결과 등을 토대로, 일차성전신간질(primary generalized epilepsy)과 국재성간질(localization-related epilepsy)로 나누었다. 그 밖에 복용 중인 항경련제를 중심으로 환자군을 분류하였고, 복합약물요법의 경우에는 6개월 이상 복용한 주된 약물을 기준으로 하였다. 환자들 중 다음과 같은 경우는 연구에서 제외하였는데, 1) 지난 3개월 내에 임신이나 모유수유를 하였거나 그 후 정상 생리주기를 회복하지 못한 경우, 2) 현재 또는 지난 3개월 내에 폐경이 되었거나 호르몬 대체를 복용한 경우, 3) 부인과적 수술을 받았던 경우, 4) 내분비계 질환이 있는 경우, 5) 중추신경계에 진행성 병변이 있는 경우였다.

2. 연구방법

대상 환자들에게 달력과 체온계를 주어 생리주기 3회 이상 또는 3개월 이상 생리 및 경련일기를 기록하도록 하였는데, 이때 매일 아침 구강으로 측정된 기초체온과 경련 발작의 횟수, 형태, 기간 및 기타(발열, 음주, 성관계, 그 밖의 신체 증상, 항경련제 외 약물 복용) 등을 함께 기록하도록 하였다.

기초체온은 매일 아침 눈을 뜨자마자 잠자리에 누워 있는 상태에서 재도록 하였다. 생리를 시작한 날을 제 1일로 하여, 대상자들은 생리기간 동안 2 또는 3일째에 공복한 상태로 본원에 내원하여 혈액 검사를 받도록 하였다. 혈중 중성지방(triglyceride, TG), 총콜레스테롤(total cholesterol), 고밀도콜레스테롤(HDL-cholesterol), 인슐린(insulin), 성호르몬결합글로불린(SHBG), 난포자극호르몬(FSH), 황체형성호르몬(LH), 에스트라디올(estradiol, E2), 프로게스테론(progesterone), 테스토스테론(testosterone), 갑상선 및 갑상선자극호르몬(T3, T4, TSH), 디하이드로에피안드로스테론(DHEA), 항경련제 약물농도 등에 대한 검사를 시행하였다. 또한 혈액 검사를 위해 내원한 날에 환자의 체중, 신장, 허리둘레, 엉덩이둘레를 측정하였고, 설문지를 작성하도록 하였다. 설

문지에는 PCO의 임상 증상이 있는지를 알고자 평소의 생리주기, 생리기간, 무월경 과거력, 배란이상으로 치료를 받은 과거력의 유무, 다모증의 정도, 그 외 병력 및 가족력 등에 대한 문항을 실었다. 다모증의 정도는 Ferriman-Gallwey score를 기준으로 하였다¹⁰⁾. 다모증은 Ferriman-Gallwey score가 8점을 초과할 때로 정의하였다¹¹⁾.

대상자들은 생리주기 21 또는 22일 째(배란 후 1주일 되는 날)에 다시 병원에 내원하여 혈중 프로제스테론 측정을 위해 혈액 검사를 받았다. 황체기 프로제스테론이 3ng/ml 이상이면 배란이 된 생리주기로 정의하였다¹²⁾.

3. 통계 분석

간질증후군과 항경련제의 종류에 따른 분석은 비모수적 통계 방법인 Mann-Whitney 분석을 시행하였으며, 각 군의 생리주기의 규칙성에 대한 분석은 Chi-square와 Kruskal-Wallis 방법으로 하였다.

결 과

대상이 된 여성 간질 환자는 총 54명이었고, 그 중 일차성전신간질 환자군은 18명, 국제성간질 환자군은 36명이었다. 일차성전신간질 환자군 중 carbamazepine

(CBZ)을 복용한 여성은 1명, valproate(VPA)를 복용한 여성은 7명, lamotrigine(LTG) 8명, topiramate(TPM) 2명이었고, 국제성간질 환자군에서는 각각 CBZ 20명, VPA 7명, LTG 5명, TPM 4명이었다. 각 군에서 생리주기가 불규칙한 환자의 수는 일차성전신간질 환자군에서 높았으나 그 외에는 간질 형태에 따른 인구 통계학적 특성은 큰 차이를 보이지 않았다(Table 1A).

대상 환자들 중 CBZ을 복용한 여성은 21명, VPA를 복용한 여성은 14명, LTG을 복용한 여성은 13명, TPM를 복용한 여성은 6명으로, 복용 중인 항경련제에 따라 CBZ, VPA, 및 기타 약물 LTG/TPM군으로 각각 나누었다. 생리주기가 불규칙한 환자는 CBZ환자군에서 28.6%, VPA환자군에서는 64.3%, LTG / TPM환자군에서는 31.3%로 VPA를 복용한 환자군에서 다른 약물군에 비해 높은 경향을 보였다(Table 1B). 생리주기는 각 군에서 28.4~33.5일, 31.5~37.6일, 28.5~34.9일로 나타났다.

각 약물군의 대사성 변수(metabolic variables)를 비교해 보면, VPA환자군에서 평균 체중 및 BMI가 각각 60.4±9.89kg과 24.7±3.23으로, CBZ복용군의 54.9±7.05kg과 22.0±3.17보다 비만도가 높았다($p=0.071$ 및 0.018). LTG/TPM군에서는 체중 58.3±7.95kg, BMI 22.9±2.71로 CBZ와 VPA 두 군의 중간 정도 수

Table 1. Demographic and clinical characteristics of women with epilepsy

(A) Patient groups between different epileptic syndromes				
	PGE	LRE	p-value	
Number of patients	18	36		
Age(year)	26.9 (15-48)	29.9(16-45)	0.189	
Irregular menstruation (%)	60.0%	30.6%	0.050	
Anovulation present (%)	20.0%	31.3%	0.422	
Menstrual cycle length(days)	30.5-38.6	28.7-33.5	0.544	
(B) Patient groups receiving different antiepileptic drugs				
	CBZ(n=21)	VPA(n=14)	LTG/TPM	P-value
Number of patients	21	14	19	
Age(years)	30.2(16-45)	32.6(17-48)	24.7(15-42)	0.917
Epilepsy type				
PGE	1	7	10	
LRE	20	7	9	
Irregular menstruation (%)	28.6%	64.3%	31.3%	*0.036
Anovulation present (%)	25.0%	36.4%	25.0%	0.505
Menstrual cycle length(days)	28.4-33.5	31.5-37.6	28.5-34.9	0.482

PGE : primary generalized epilepsy, LRE : localization-related epilepsy, CBZ : carbamazepine, VPA : valproate, LTG : lamotrigine, TPM : topiramate

* $p<0.05$ by Chi-square and Mann-Whitney U tests to compare the CBZ and VPA groups

치를 보였다. 또한, 허리둘레, 엉덩이둘레, 허리둘레 대 엉덩이둘레의 비(W/H ratio)는 CBZ과 VPA환자군에서 각각 $71.2 \pm 7.39\text{cm}$ 와 $77.3 \pm 8.59\text{cm}$ ($p=0.054$), $93.9 \pm 5.63\text{cm}$ 및 $96.9 \pm 7.93\text{cm}$ 과 ($p=0.388$), 0.76 ± 0.05 및 0.80 ± 0.05 ($p=0.048$)로 VPA군에서 특히 복부비만도가 유의하게 높았고, LTG/TPM군에서는 허리둘레 $76.1 \pm 7.44\text{cm}$, 엉덩이둘레 $95.1 \pm 6.35\text{cm}$, 허리둘레 대 엉덩이둘레의 비는 0.80 ± 0.06 로 CBZ과 VPA군의 중간 정도 범위였다. 혈중지질성분에 대한 결과에서, 중성지방산(triglyceride, TG)은 CBZ과 VPA환자군의 $101.80 \pm 82.12\text{mg/dL}$, $106.36 \pm 91.47\text{mg/dL}$ 에 비해 LTG/TPM군에서 $86.68 \pm 42.33\text{mg/dL}$ 로 낮은 경향을 보였으나 통계적 의미는 없었다($p=0.753$). 총콜레스테롤, 저밀도콜레스테롤(LDL-cholesterol), 고밀도콜레스테롤(HDL-cholesterol)은 CBZ과 VPA환자군에서 각각 $192.25 \pm 35.18\text{mg/dL}$ 와 $162.86 \pm 34.20\text{mg/dL}$ ($p=0.025$), $112.56 \pm 20.86\text{mg/dL}$ 와 $93.24 \pm 37.25\text{mg/dL}$ ($p=0.089$), $69.29 \pm 19.47\text{mg/dL}$ 와 $54.00 \pm 7.73\text{mg/dL}$ ($p=0.009$)로 CBZ환자군에서 높게 나타났으며, LTG/TPM군에서는 총콜레스테롤 $181.74 \pm 36.52\text{mg/dL}$, LDL $90.22 \pm 16.90\text{mg/dL}$, HDL $62.27 \pm 16.34\text{mg/dL}$ 으로 CBZ와 VPA군의 중간 정도 수치를 보였다(Table 2).

호르몬 검사 결과, CBZ, VPA, LTG/TPM 환자군에서 각각 공복 시 인슐린은 $6.00 \pm 3.90\text{mg/dL}$, $12.07 \pm 12.87\text{mg/dL}$, $9.38 \pm 5.93\text{mg/dL}$ 로 VPA군에서 높은 경향을 보였으나 통계적 의미는 없었다($p=0.525$). 또한,

각 군에서 황체호르몬(LH)은 $3.73 \pm 1.51\text{mIU/mL}$, $4.56 \pm 2.71\text{mIU/mL}$, $4.62 \pm 1.10\text{mIU/mL}$ ($p=0.791$), 난포자극호르몬(FSH)는 각각 $6.34 \pm 1.30\text{mIU/mL}$, $6.24 \pm 1.31\text{mIU/mL}$, $6.39 \pm 1.91\text{mIU/mL}$ ($p=0.559$), 황체호르몬 대 난포자극호르몬의 비(LH/FSH)는 각각 0.60 ± 0.27 , 0.72 ± 0.36 , 0.72 ± 0.23 ($p=0.491$), T3는 $99.71 \pm 22.41\text{ }\mu\text{g/dL}$, $97.08 \pm 16.41\text{ }\mu\text{g/dL}$, $106.48 \pm 21.14\text{ }\mu\text{g/dL}$ ($p=0.999$), T4는 $6.44 \pm 1.37\text{ }\mu\text{g/dL}$, $7.62 \pm 1.16\text{ }\mu\text{g/dL}$, $7.87 \pm 1.33\text{ }\mu\text{g/dL}$ ($p=0.101$), TSH는 각각 $1.72 \pm 0.94\text{ }\mu\text{g/dL}$, $1.25 \pm 0.72\text{ }\mu\text{g/dL}$, $1.83 \pm 0.98\text{ }\mu\text{g/dL}$ ($p=0.199$)로 유의한 차이는 없었다. 각 군에서 DHEA는 $96.09 \pm 73.56\text{ }\mu\text{g/dL}$, $124.18 \pm 82.19\text{ }\mu\text{g/dL}$, $135.75 \pm 104.48\text{ }\mu\text{g/dL}$ ($p=0.354$), SHBG은 $107.90 \pm 36.41\text{nmol/L}$, $83.84 \pm 54.96\text{nmol/L}$, $65.89 \pm 32.24\text{nmol/L}$ ($p=0.201$), E2는 $94.71 \pm 60.49\text{pg/mL}$, $68.88 \pm 33.40\text{pg/mL}$, $58.83 \pm 33.77\text{pg/mL}$ ($p=0.685$)로 CBZ군에서 DHEA가 낮고 SHBG과 E2가 높은 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다. 세 군에서 테스토스테론은 $0.22 \pm 0.10\text{ng/mL}$, $0.15 \pm 0.07\text{ng/mL}$, $0.22 \pm 0.09\text{ng/mL}$ ($p=0.119$), 유리테스토스테론(free-testosterone)은 $0.002 \pm 0.002\text{ng/mL}$, $0.002 \pm 0.001\text{ng/mL}$, $0.003 \pm 0.001\text{ng/mL}$ ($p=0.999$)로 뚜렷한 차이는 없었다(Table 3).

연구대상 환자들 중에서 2003년 Rotterdam ESHRE/ASRM PCOS Consensus Workshop Group에서 개정된 PCOS의 2가지 기준-과소월경(oligomenorrhea)이나 무월경(amenorrhea)을 보이고 다모증지수(hirsutism

Table 2. Metabolic indices in women with epilepsy receiving different antiepileptic drugs

	CBZ	VPA	LTG/TPM	p-value
Weight(kg)	54.9 ± 7.05	60.4 ± 9.89	58.3 ± 7.95	0.071
Waist(cm)	71.2 ± 7.39	77.3 ± 8.59	76.1 ± 7.44	0.053
Hip(cm)	93.9 ± 5.63	96.9 ± 7.93	95.1 ± 6.35	0.388
W/H ratio	0.76 ± 0.05	0.80 ± 0.05	0.80 ± 0.06	*0.048
BMI(kg/m ²)	22.0 ± 3.17	24.7 ± 3.23	22.9 ± 2.71	*0.018
Hirsutism index	12.9 ± 5.30	10.5 ± 1.50	12.5 ± 7.65	0.168
TG(mg/dL)	101.80 ± 82.12	106.36 ± 91.47	86.68 ± 42.33	0.753
Chol(mg/dL)	192.25 ± 35.18	162.86 ± 34.20	181.74 ± 36.52	*0.025
LDL(mg/dL)	112.56 ± 20.86	93.24 ± 37.25	90.22 ± 16.90	0.089
HDL(mg/dL)	69.29 ± 19.47	54.00 ± 7.73	62.27 ± 16.34	*0.009

W/H ratio : waist-to-hip, BMI : body mass index, Hirsutism index : Ferriman-Gallwey score, if >8=Hirsutism, TG : triglyceride, Chol : total cholesterol, LDL : low density lipoprotein (LDL-cholesterol), HDL : high density lipoprotein (HDL-cholesterol), CBZ : carbamazepine, VPA : valproate, LTG : lamotrigine, TPM : topiramate
* $p < 0.05$ by Mann-Whitney U test to compare the CBZ and VPA groups

Table 3. Hormonal indices in women with epilepsy receiving different antiepileptic drugs

	CBZ	VPA	Others	p-value
Fasting-insulin (mg/dL)	6.00 ± 3.90	12.07 ± 12.87	9.38 ± 5.93	0.525
LH(mIU/mL)	3.73 ± 1.51	4.56 ± 2.71	4.62 ± 1.10	0.791
FSH(mIU/mL)	6.34 ± 1.30	6.24 ± 1.31	6.39 ± 1.91	0.559
LH/FSH	0.60 ± 0.27	0.72 ± 0.36	0.72 ± 0.23	0.491
T3(μg/dL)	99.71 ± 22.41	97.08 ± 16.41	106.48 ± 21.14	0.999
T4(μg/dL)	6.44 ± 1.37	7.62 ± 1.16	7.87 ± 1.33	0.101
TSH(μg/dL)	1.72 ± 0.94	1.25 ± 0.72	1.83 ± 0.98	0.199
DHEA(μg/dL)	96.09 ± 73.56	124.18 ± 82.19	135.75 ± 104.48	0.354
SHBG(nmol/L)	107.90 ± 36.41	83.84 ± 54.96	65.89 ± 32.24	0.201
E2(pg/mL)	94.71 ± 60.49	68.88 ± 33.40	58.83 ± 33.77	0.685
Testosterone (ng/mL)	0.22 ± 0.10	0.15 ± 0.07	0.22 ± 0.09	0.119
Free-testosterone (ng/mL)	0.002 ± 0.002	0.002 ± 0.001	0.003 ± 0.002	0.999

LH : luteinizing hormone, FSH : follicular stimulating hormone, TSH : thyroid stimulating hormone, DHEA : dihydroandrosteronedione, SHBG : sex hormone binding globulin, E2 : estradiol, CBZ : carbamazepine, VPA : valproic acid, Others : lamotrigine or topiramate

index)가 8을 초과 -을 만족하는 환자의 비율을 조사해 볼 때, CBZ환자군 14.3%(3/21명), VPA환자군 35.7%(5/14명), LTG/TPM군 21.1%(4/19)로 VPA군에서 CBZ군보다 높았다(p=0.077).

고 찰

이 연구의 목적은 간질 자체나 항경련제의 복용이 여성 간질 환자에서 내분비적으로, 대사적으로 어떤 영향을 미치는지를 알고자 함이다. 그 결과 일차성간질증후군에서는 생리주기의 불규칙성을 보이는 비율이 더 높았고, VPA를 복용한 여성 간질 환자들에서 비만도가 증가되고 지질대사의 변화를 보였다. 특히 VPA를 복용한 환자군의 신체질량지수와 허리와 엉덩이둘레의 비(WH ratio)가 CBZ환자군에 비하여 통계학적으로 유의하게 증가되어 VPA투약 시 복부비만도가 증가됨을 보여주었다.

이전 연구에서 Isojärvi 등은 VPA를 복용한 여성 간질 환자들에서 평균 체중과 신체질량지수가 증가된다고 하였고¹³⁾, Luef 등은 VPA가 지방산 유도체이며 지방산이 췌장의 인슐린 분비를 자극하기 때문에, 직접적으로 또는 알부민과의 결합에 있어 혈중 지방산과 경쟁하여 간접적으로 췌장의 인슐린 분비에 영향을 미치므로 혈중 인슐린 농도를 증가시킬 수 있다고 하였다⁶⁾. Isojärvi와 Morrell 등에 의하면 VPA에 의해 유발된 체중 증가는 인슐린저항성을 일으키고, 이로 인해 고인슐린혈증(hy-

perinsulinemia)이 발생하게 된다고 하였다²⁾¹³⁾. 체내의 인슐린은 세포 내로 포도당이 들어가도록 자극하고 항지질분해호르몬(antilipolytic hormone)이기 때문에 지방조직에 직접적으로 영향을 미치며, 저혈당을 유발하여 식욕을 촉진, 체중 증가를 일으키게 된다⁶⁾. 고인슐린혈증은 난소에서 남성호르몬의 생성을 과도하게 하며 이상지질혈증을 일으킨다²⁾. 또한 직접적으로 지방조직에 의한 스테로이드 생성을 자극하여 고안드로젠혈증을 일으키게 되는 것이다²⁾. 또한 Rättyä와 Morrel 등은 VPA가 남성호르몬(androgen) 생성에 관여하는 CYP450의 활동을 억제하고 생식선과 부신의 남성호르몬의 생성을 촉진하여 고안드로젠혈증을 유발한다고 하였다. 한편, CBZ은 CYP450을 유도하여 에스트라디올, 테스토스테론, DHEA의 혈중 농도는 저하시키는 반면에 SHBG의 혈중 농도를 증가시킨다고 하였는데¹⁾²⁾⁸⁾, 본 연구에서는 CBZ환자군에서 이런 결과는 보이지 않았다. 본 연구에서 지질대사와 관련하여 VPA환자군에서 HDL의 혈중 농도가 유의하게 낮고, Luef 등의 연구에서 VPA복용 시 CBZ환자군에 비해 TG는 높은 반면 HDL, LDL, 총콜레스테롤의 혈중 농도가 유의하게 낮음을 보고하였다³⁾. 또한 Morrell 등은 VPA환자군에서 HDL은 낮고 TG의 혈중 농도는 높다고 하였으며, LTG복용군과 비교한 연구에서는 VPA복용군에서 LTG군에 비해 HDL의 혈중 농도가 유의하게 낮음을 보고하였다¹⁾²⁾. Pylvänen 등은 VPA를 복용한 비만 남성 환자에서 혈중 TG의 농도가 높고 CBZ을

복용한 환자군에서 CBZ이 콜레스테롤의 생성을 촉진하여 총콜레스테롤이 증가함을 보고하였다⁹⁾. 본 연구에서도 CBZ환자군에서 VPA에 비해 총콜레스테롤, LDL, HDL의 혈중 농도가 높고 TG의 혈중 농도는 낮은 경향을 보였다.

본 연구에서 간질증후군별로 생리주기가 불규칙한 환자의 비율은 일차성전신간질과 국제성간질군에서 각각 60.0%와 30.6%로 전자에서 높은 경향을 보였으나, 무배란성 생리주기를 경험한 환자의 비율은 20.0%와 31.3%로 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다. 이전의 외국연구에서 Morrell 등은 일차성전신간질에서 무배란성 주기가 높다고 하였으며⁴⁾, 이들 연구는 환자들이 항경련제를 복용 중이었으므로 약물에 의한 영향도 배제할 수 없을 것이다. 복용하는 항경련제에 따라 비교해 보면 생리주기가 불규칙한 환자가 VPA복용군에서 64.3%로 CBZ복용군의 28.6%나 LTG/TPM복용군의 31.3%보다 높은 것으로 나타났다. Isojärvi 등은 238명의 간질 여성 환자들에 대한 횡단연구(cross-sectional study)에서 VPA단독요법을 받은 환자의 45%, VPA와 CBZ을 함께 복용한 환자의 25%, CBZ단독요법을 받은 환자의 19%, 다른 항경련제를 복용하는 환자의 13%, 정상군의 16%에서 생리주기의 장애가 있음을 보고하면서, VPA 투여 시 호르몬 대사 이상의 발생율이 증가할 수 있다고 주장하였다¹⁴⁾. Morrell 등도 94명의 간질 여성 환자들을 대상으로 한 연구에서 국제성간질보다는 일차성전신간질에서, VPA복용군(39%)에서 VPA를 복용하지 않은 군(29%)보다 무배란성 생리주기를 겪는 환자의 비율이 다소 증가한 경향이 있다고 보고하여⁴⁾ 이번 연구 결과와 유사하였다. 또한 Morrell 등은 LTG이나 VPA를 복용하는 간질 여성 환자 222명을 대상으로 한 연구에서 정상 생리주기를 보이는 환자의 비율이 LTG복용군에서 88%, VPA복용군에서 78%로 LTG복용군에서 다소 높은 경향을 보여서 VPA복용이 고안드로젠혈증 및 생리주기장애와 연관성이 있음을 주장하였다²⁾. 그러나 Luef 등은 105명의 간질 여성 환자들을 대상으로 한 연구에서 CBZ복용군의 17%, VPA복용군의 12%에서 생리주기의 장애가 발생함을 보고하면서 VPA를 복용하는 환자에서 생리주기의 불규칙성이나 다낭성난소증이 의미 있게 증가하지는 않는다고 주장하여 상반된 결과를 보였다³⁾.

본 연구에서는 간질 여성 환자들에서 주로 장기간 복

용하는 항경련제로 인해 생리주기의 이상과 대사 지표의 변화가 발생할 수 있다는 것을 보여주었으며, 여성 간질 환자에게 장기간 항경련제를 투여함에 있어 불임이나 내분비, 기타 대사성질환의 발생 여부에 대한 좀 더 신중한, 정기적인 관찰이 요할 것으로 사료된다.

결론

간질 여성환자들은 건강 여성들에 비하여 생리주기 및 체내 대사에 있어 결함을 겪을 수 있으며 이것은 그들이 복용하는 항간질제와 관련된 것이다. 이 연구에서 valproate를 복용한 환자군에서 다른 항간질제를 복용한 환자군에 비해 복부 비만도, 생리주기의 불규칙한 변화, 이상지질 혈중의 위험도가 증가됨을 알 수 있었다. 앞으로 이러한 변화를 일으키는 기전에 대한 활발한 연구가 필요하며, 또한 간질 여성 환자에게 항간질제를 투여함에 있어 정기적으로 이러한 사항들을 주의 깊게 관찰해야 할 것으로 보인다.

중심 단어 : 여성간질 · 대사 · 생리주기 · 항경련제.....

References

- 1) Morrell MJ : *Reproductive and metabolic disorders in women with epilepsy. Epilepsia* 2003 ; 44 (Suppl.4) : 11-20
- 2) Morrell MJ, Isojärvi JIT, Taylor AE, Dam M, Ayala R, Gomez G, et al : *Higher androgens and weight gain with valproate compared with lamotrigine for epilepsy. Epilepsy Research* 2003 ; 54 : 189-199
- 3) Luef G, Abraham I, Haslinger M, Trinkla E, Seppi K, Unterberger I, et al : *Polycystic ovaries obesity and insulin resistance in women with epilepsy. J Neurol* 2002 ; 249 : 835-841
- 4) Morrell MJ, Giudice L, Flynn KL, Seale CG, Paulson AJ, Doñe S, et al : *Predictors of ovulatory failure in women with epilepsy. Ann Neurol* 2002 ; 52 : 704-711
- 5) Isojärvi JIT, Taubøll E, Pakarinen AJ, Parys JV, Rattaya J, Harbo HF, et al : *Altered ovarian function and cardiovascular risk factors in valproate-treated women. Am J Med* 2001 ; 111 : 290-296
- 6) Luef G, Lechleitner M, Bauer G, Trinkla E, Hengster P : *Valproic acid modulates islet cell insulin secretion : a possible mechanisms of weight gain in epilepsy patients.*

- Epilepsy Reserch* 2003 ; 55 : 53-58
- 7) Verrotti A, Basciani G, Simone MD, Trotta D, Morgese G, Chiarelli F : *Insulin resistance in epileptic girls who gain weight after therapy with valproic acid. J Child Neurol* 2002 ; 17 : 265-268
- 8) Rättyä J, Parkarinen AJ, Knip M, Repo-Outakoski M, Myllylä VV, Isojärvi JIT : *Early hormonal changes during valproate or carbamazepine treatment. Neurology* 2001 ; 57 : 440-444
- 9) Pylvänen V, Knip M, Parkarinen AJ, Turkka J, Kotila M, Rättyä J, et al : *Fasting serum insulin and lipid levels in men with epilepsy. Neurology* 2003 ; 60 : 571-574
- 10) Ferriman D, Gallwey JD : *Clinical assessment of body hair growth in women. J Clin Endocrinol Metab* 1961 ; 21 : 1440-1447
- 11) Berek JS, Adashi EY, Hillard PA : *Novak's Gynecology. 12th ed. Baltimore : Williams & Wilkins, 1996 : 834*
- 12) Berek JS, Adashi EY, Hillard PA : *Novak's Gynecology. 12th ed. Baltimore : Williams & Wilkins, 1996 : 924*
- 13) Isojärvi JIT, Laatikainen TJ, Knip M, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV : *Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. Ann Neurol* 1996 ; 39 : 579-584
- 14) Isojärvi JIT, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen K Myllylä VV : *Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1383-1388