

항경련제 중단 후 발작의 빈도 변화

계명대학교 의과대학 신경과학교실

김성수 · 이예이 · 임정근 · 이상도 · 박영춘

Changes in Frequency of Seizure after Acute Antiepileptic Drugs Withdrawal

Sung Soo Kim, M.D., Yeigh Lee, M.D., Jeong Geun Lim, M.D.,
Sang Doe Yi, M.D., Young Choon Park, M.D.,

Department of Neurology, School of Medicine, Keimyung University

—Abstract—

This study was performed to evaluate the effects of acute withdrawal of antiepileptic drugs in epileptic patients during continuous EEG monitoring. One hundred sixty-five withdrawals in 134 patients who were candidates for epileptic surgery were included for this study. Clinical features and frequency of seizure were observed after drug withdrawal with daily monitoring of serum drug level. The phases after withdrawal of antiepileptics were divided into phase of therapeutic drug level, phase of falling drug level, and phase of subtherapeutic or undetectable(zero) drug level. There were significant increase in frequency of seizure and seizure of secondary generalization after acute withdrawal of antiepileptic drugs. Number of seizure during the period of drugs withdrawals was not correlated with onset age of epilepsy, duration of epilepsy, duration of medication, and number of administrated antiepileptic drugs.

The number of frequency of seizure before drug withdrawal was correlated with the number of frequency of withdrawal seizure. The number of seizure frequency after carbamazepine withdrawal was significantly higher during the phase of subtherapeutic or zero drug level, and not during phase of rapid falling antiepileptic drug level.

서 론

항경련제를 규칙적으로 복용하던 간질환자에서 갑자기 항경련제의 투약을 중단하거나 용량을 줄이면 발작의 빈도가 증가되는 경우를 관찰할 수 있다 (Spencer 등, 1981; Engel과 Crandall, 1983; Gotman과 Marciani, 1985; Theodore 등, 1987; Duncan 등, 1990 & 1991; Malow 등, 1993). 그러나, 장기간 항경련제를 복용하여 오던 간질환자에서 항경련제의 투약을 갑자기 중단하는 경우는 거의 없으므로 항경련제 중단 후 나타나는 발작의 유형이나 빈도의 변화 등에 대한 보고는 드물다 (Marocaine 등, 1985; Brookfield 등, 1989; So와 Cotman, 1990; Marks 등, 1991; Hardy 등, 1992; Mallow 등, 1993). 간질의 기왕력이 없는 사람에서도 benzodiazepine이나 barbiturate 계통의 약물을 장기적으로 매일 복용하다가 갑자기 중단할 경우 발작이 유발될 수 있으며, 이러한 발작의 유발은 약물 투여의 중지로 인한 신경세포의 반동성 흥분에 의한다 (Marks, 1979; Theodore 등, 1987)고 생각되나 그 기전은 정확히 밝혀져 있지 않다.

충분한 약물치료에도 불구하고 치료되지 않는 난치성 간질은 경우에 따라서 수술적 치료가 고려될 수 있다. 간질의 수술적 치료를 위해서는 뇌파감시기로 연속뇌파검사를 시행하여 정확한 병소를 찾아야 하는 데 이를 위해서는 발작기의 뇌파가 필수적이다. 간질 병소를 찾기 위한 연속뇌파검사 시에는 가능한 한 많은 횟수의 발작기 뇌파를 얻기 위해 복용 중이던 항경련제를 중단하게 된다.

본 연구는 난치성 간질환자에서 장기간 복용해오던 항경련제의 투여를 연속뇌파검사를 위해 갑자기 중단한 후에 나타나는 발작의 임상양상을 관찰

하며 발작의 빈도 변화와 간질의 발생연령, 유병기간, 약물의 치료기간, 항경련제 중단 전 발작의 빈도 및 항경련제의 헐증 농도와의 상관성, 그리고 발작의 유형을 알아보기 위해 시행되었다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

간질로 진단 받은 후 1-31년 간 약물치료를 받았으나 약물치료의 효과가 충분하지 않아 난치성 간질로 판정된 134명의 환자를 대상으로 하였다. 이들의 연령은 8-35세 (평균 27.9세)였고 남자 88명 및 여자 46명이었다. 간질의 발생연령은 1-40세 (평균 13.3세)였고 유병기간은 1-45년 (평균 14.5년)이었다. 대상환자의 발작의 유형별 분포는 부분각각성 또는 부분운동성발작 11명 및 복합부분발작 123명이었고 이를 중 이차적 전신성 발작이 있는 경우는

Table 1. Characteristics of subjects

| | |
|--|--|
| No. of Patients | 134 |
| Sex | M : F = 88 : 46 |
| Age | 8-53 yr (mean 27.9±9.3) |
| History of Epilepsy | |
| Onset age of epilepsy | 1-40 yr (mean 13.3±7.7) |
| Duration of epilepsy | 1-41 yr (mean 14.5±8.1) |
| History of Medication | |
| Onset Age of Medication | 2-41 yr (mean 16.4±7.6) |
| Duration of Medication | 1-31 yr (mean 11.5±6.9) |
| Therapy | |
| Monotherapy | carbamazepine 27 valproate 4 phenytoin 1 |
| Polytherapy | carbamazepine + valproate 53 carbamazepine + phenobarbital 7 carbamazepine + phenytoin 3 phenytoin + phenobarbital 3 phenytoin + valproate 4 |
| two drugs used | 32 |
| three or more used | |
| Type of seizure | |
| Simple partial seizure with or without secondary generalization | 11 |
| Complex partial seizure with or without secondary generalization | 123 |

124명(90%)이었다. 대상환자들이 투약 중이던 항경련제는 carbamazepine, valproate 및 phenytoin 등이었으며 carbamazepine 단독 투여군 27명, valproate 단독 투여군 4명, phenytoin 단독 투여군 1명, 두 가지 약제 병용 투여군 70명 및 세 가지 이상 약제 병용 투여군 32명으로 평균 약물 투여 수는 2.8 가지로 나타났다 (Table 1).

2. 연구 방법

대상환자를 입원시킨 후 투약 중이던 항경련제를 수와 관계없이 모두 동시에 중단한 후에 연속 비디오-뇌파 감시검사를 실시하였다. 뇌파검사에는 두피 전극과 접촉형 팔전극을 이용하였고, 두피전극과 접촉형 팔전극을 이용해서 시행한 뇌파소견으로 간질 병소를 발견하지 못하였거나 불명확한 경우 두개강내 전극을 사용하였다. 항경련제 중단 동안 발작이 발생되면 경련의 시작 시간을 환자나 보호자로 하여금 기록하게 하였으며, 매일 녹화된 비디오 테이프를 1인의 선생과 의사가 검토하여 발작의 빈도 및 양상을 판정하였다.

발작의 빈도는 1일당 발작횟수로 하였고, 항경련제 중단 전 후의 발작의 빈도변화 즉, 발작증가율은 (항경련제 중단 후 발작의 빈도 - 항경련제 중단 전 발작의 빈도)/(항경련제 중단 전 발작의 빈도)로 계산하였다. 항경련제 중단 후 발작증가율과 혈중 약물의 농도, 간질의 발생연령, 유병기간, 약물의 치료기간 그리고 항경련제 중단 전 발작의 빈도와의 상관성을 조사하였다.

항경련제 중단 후 관찰기간은 약물의 농도에 따라 3 단계로 나누었다(Marks, 1991). 제 1 단계는 약물의 농도가 치료농도로 유지되는 시기로 carbamazepine은 $4\mu\text{g}/\text{ml}$ 이상, phenytoin은 $10\text{ g}/\text{ml}$ 이상 및 valproate는 $50\mu\text{g}/\text{ml}$ 이상, 제 2 단계는 약물의 농도가 계속 감소하는 시기로 carbamazepine은 $2\text{-}4\mu\text{g}/\text{ml}$, phenytoin은 $3\text{-}10\mu\text{g}/\text{ml}$ 및 valproate는 $12\text{-}50\mu\text{g}/\text{ml}$, 그리고, 제 3 단계는 약물의 농도가 매우 낮거나 측정이 되지 않는 시기로 carbamazepine은 $2\mu\text{g}/\text{ml}$ 미만, phenytoin은 $3\mu\text{g}/\text{ml}$ 미만 Valproate는 $12\mu\text{g}/\text{ml}$ 미만인 시기로 하였다. 항경련제의 혈중농도가 불명확한 경우에 약물농도는 각 항경련제의 반감기를 이용하여 간접적으로 계산하였다. 본 연구에서는 carbamazepine

18시간, phenytoin 22시간 및 valproate 8시간을 반감기로 하였다(Marks, 1991). 발작의 시기를 정하기 위해 매일 항경련제의 혈중 농도를 측정하였으며, 혈액의 채취는 아침 식전 7시에 시행되었다.

3. 통계적 분석

항경련제 중단 후 발작의 빈도변화와 약물의 혈중 농도, 간질의 발생연령, 유병기간, 약물의 치료기간 그리고 항경련제 중단 전 발작의 빈도와의 상관성을 검정은 t-tests로 하였으며, 항경련제 중단 후 시기별 발작의 빈도의 차이는 Wilcoxon signed-rank test로 비교하였다.

결 과

대상환자 134명에서 항경련제 중단 후 165회의 비디오-뇌파 감시 검사를 시행하였으며, 1회 검사의 기간은 평균 4일이었다.

항경련제 중단 후 발작의 빈도는 일 평균 1.70회로 중단 전의 0.20회에 비해 유의하게 증가하였다 ($p<0.00$). 이러한 증가는 남, 여 모두에게서 같은 양상이었다 (Table 2).

Table 2. Frequency of seizure before and after withdrawal of antiepileptics

| Sex\Frequency | Before | After | p-value* |
|---------------|------------------|------------------|----------|
| Female (n=56) | 0.18 ± 0.425 | 2.33 ± 4.925 | 0.000 |
| Male (n=109) | 0.21 ± 0.478 | 1.38 ± 1.472 | 0.000 |
| Total (n=165) | 0.20 ± 0.460 | 1.70 ± 3.124 | 0.000 |

Frequency : number of seizures per day
Before : seizure frequency before withdrawal of antiepileptics
After : seizure frequency after drug withdrawal of antiepileptics

* : obtained by t-tests

항경련제 중단 전 후 부분발작의 빈도는 각각 0.16 및 0.64회 이었으며, 발작증가율은 3.06 이었다. 항경련제 중단 전 후 이차적 전신성 발작의 빈도가 각각 0.04 및 1.06회 이었고 발작증가율은 24.09 이었다($p<0.01$) (Table 3).

간질의 발생연령에 따라 10세 미만 군과 10세 이상 군으로 나누었을 때, 10세 미만 군의 항경련제 중단 전 후 발작의 빈도는 0.31 및 2.17회로 항경련제 중단 후 발작증가율이 5.92 이었다. 10세 이상 군의 항경련제 중단 전 후 발작의 빈도는 0.13 및 1.39회로 항경련제 중단 후 발작증가율이 10.00 이었다. 10세 이상 군에서 10세 미만 군 보다 발작증가율이 높았으나 통계적 유의성은 없었다 (Table 3).

간질의 유병기간이 10년 미만 군과 10년 이상 군으로 나누었을 때, 10년 미만군의 항경련제 중단 전 후 발작의 빈도는 각각 0.27 및 1.86회로 항경련제 중단 후 발작증가율은 5.88 이었다. 10년 이상 군의 항경련제 중단 전 후 발작의 빈도는 각각 0.16 및 1.60회로 항경련제 중단 후 발작증가율은 9.12 였다. 유병기간이 10년 이상 군에서 발작증가율이 높은 경향이 있으나 통계적으로 유의성은 없었다 (Table 3).

Table 3. Frequency of seizure according to the type of seizure, onset age of epilepsy, duration of epilepsy, duration of medication, seizure frequency before withdrawal and mode of therapy during withdrawal of antiepileptics

| \Frequency | Before | After | SZ |
|-------------------------------------|------------|------------|-------|
| type of seizure | | | |
| SPS/CPS | 0.16±0.396 | 0.64±1.295 | 3.06 |
| GSZ | 0.04±0.249 | 1.06±3.008 | 24.09 |
| p-value* | | | 0.003 |
| onset age of epilepsy | | | |
| <10yr | 0.31±0.595 | 2.17±3.148 | 5.92 |
| 10yr | 0.13±0.320 | 1.39±3.084 | 10.00 |
| p-value* | | | 0.183 |
| duration of epilepsy | | | |
| <10yr | 0.27±0.588 | 1.86±3.946 | 5.88 |
| 10yr | 0.16±0.352 | 1.60±2.484 | 9.12 |
| p-value* | | | 0.330 |
| duration of medication | | | |
| <10yr | 0.25±0.532 | 1.82±3.509 | 6.32 |
| 10yr | 0.15±0.368 | 1.58±2.685 | 9.35 |
| p-value* | | | 0.322 |
| seizure frequency before withdrawal | | | |
| <3/Month | 0.05±0.160 | 1.33±2.440 | 24.00 |
| 3/Month | 0.38±0.639 | 2.51±3.754 | 5.62 |
| p-value* | | | 0.016 |
| mode of therapy | | | |
| Monotherapy | 0.12±0.156 | 1.10±1.056 | 8.52 |
| Polytherapy | 0.23±0.520 | 1.90±3.534 | 7.23 |
| p-value* | | | 0.513 |

Frequency : number of seizures per day

Before : seizure frequency before withdrawal of antiepileptics

After : seizure frequency after drug withdrawal of antiepileptics

SZ : ratio of seizure frequency between before and after withdrawal of antiepileptics

* : obtained by t-tests

Table 4. Seizure frequency in each phase after carbamazepine withdrawal

| | phase 1 | phase 2 | phase 3 | p-value* | p-value** |
|--------------|------------|------------|------------|----------|-----------|
| SPS/CPS | 0.79±1.730 | 0.41±0.966 | 0.54±0.675 | 0.277 | 0.207 |
| GSZ | 0.16±0.507 | 0.25±0.712 | 0.79±1.363 | 0.034 | 0.015 |
| All seizures | 0.95±1.729 | 0.67±1.139 | 1.32±1.345 | 0.025 | 0.005 |

phase 1 : the phase of constant therapeutic drug level, 4 g/ml

phase 2 : the phase of decrease drug level, 2-4 g/ml

phase 3 : the phase of subtherapeutic or undetectable drug level, <2 g/ml

SPS/CPS : simple and complex partial seizure

GSZ : secondary generalized seizure

*: between phase 1 and phase 3 (obtained by Wilcoxon signed-rank test)

**: between phase 2 and phase 3 (obtained by Wilcoxon signed-rank test)

항경련제의 사용기간이 10년 미만 군과 10년 이상 군으로 나누었을 때, 10년 미만 군의 항경련제 중단 전 후 발작의 빈도는 각각 0.25 및 1.82회 이었고 항경련제 중단 후 발작증가율은 6.32 이었다. 10년 이상 군의 항경련제 중단 전 후 발작의 빈도는 각각 0.15 및 1.58회 이었고 항경련제 중단 후 발작증가율은 9.35 이었다. 10년 이상 군에서 항경련제 중단 후 발작증가율이 높은 경향이었으나 통계적 유의성은 없었다 (Table 3).

항경련제 중단 전 발작의 빈도가 1개월에 3회 미만 군과 3회 이상인 군으로 나누었다. 1개월에 3회 미만 군에서 항경련제 중단 전 후 발작의 빈도는 각각 0.05 및 1.33회로 항경련제 중단 후 발작증가율이 24.00 이었다. 3회 이상 군의 항경련제 중단 전 후 발작의 빈도는 0.38 및 2.51회로 항경련제 중단 후 발작증가율이 5.62 이었다. 항경련제 중단 전 발작의 빈도가 1개월에 3회 이하 군에서 항경련제 중단 후 발작증가율이 높았다($p<0.05$) (Table 3).

단일 항경련제 투여 군과 두 가지 이상의 병용 투여 군에서 항경련제 중단 후 발작증가율은 각각 8.52 와 7.23 으로 비슷하였다 (Table 3).

Carbamazepine 단독 투여 군에서 항경련제 중단 후 발작의 빈도는 부분 발작의 경우 제 1 단계 0.79 회, 제 2 단계 0.41회 및 제 3 단계 0.54회로써 시기별 유의한 차이는 없었으나, 이차적 전신성 발작의 경우 제 1 단계 0.16회, 제 2 단계 0.25회 및 제 3 단계 0.79회로 제 3 단계에서 발작의 빈도가 제 1 및 제 2 단계에 비해 높았다($p<0.05$) (Table 4). Phenytoin 및 valproate 경우는 항경련제 중단 예

가 적어 통계학적 분석을 하지 않았다.

고 칠

본 연구에서는 장기적으로 항경련제를 복용하여 오던 간질환자에게서 항경련제 투여를 갑자기 중단하였을 때 발작의 빈도가 증가하였다. 부분발작 및 이차적 전신성 발작의 빈도가 모두 증가하였으며, 이차적 전신성 발작의 빈도증가율이 부분발작보다 더 높았다. Marciani 등(1985)은 부분발작 환자에서 약제를 갑자기 중단할 때 이차적 전신성 발작의 빈도가 증가하며, 장기적으로 서서히 감량할 때에는 부분발작의 빈도가 더 증가한다고 보고하였다. Malow 등(1993)은 carbamazepine 단독 치료 군에서 항경련제를 4일 이내에 비교적 빠르게 감량한 경우와 10일 간에 걸쳐 서서히 감량한 경우를 서로 비교하였을 때 복합부분발작의 빈도차이는 서로 비슷하였으나 이차적 전신성 발작의 빈도는 빠른 속도로 감량한 군에서 더 높았다고 하였다. 본 연구에서 항경련제 중단 후 이차적 전신성 발작의 빈도가 부분발작의 빈도에 비해 증가한 결과는 Marciani 등(1985)과 Malow 등(1993)의 보고와 일치한다. 두 가지 이상의 항경련제를 병용 투여 해오던 환자에서 발작의 조절이 충분하지 못한 환자군에서 한 가지의 항경련제만을 서서히 중단하였을 때 발작의 빈도는 변화가 없었다고 하였다(Schmidt, 1983; Callaghan 등, 1984; Albright 와 Bruni, 1985).

항경련제 중단 후 발작의 빈도는 간질의 발병연령, 유병기간, 치료시작연령 및 치료기간과 상관성

이 없었다. 이러한 결과는 항경련제를 병용 부여하던 군에서 한가지 이상의 약제를 서서히 감량하거나 중단하는 경우 발작의 빈도는 간질의 발병연령과 상관성이 없다는 Albright와 Bruni(1985)의 보고와 간질의 유병기간 및 치료기간도 약제의 감량 또는 중단 후 발작의 발생빈도에 영향을 주지 않는다는 보고들(Schmidt, 1983; Callaghan 등, 1984; Albright와 Bruni, 1985)과 비슷한 결과이다.

한편 본 연구에서 항경련제 중단 전 발작의 빈도가 월 3회 미만인 군에서 월 3회 이상 군에 비해 항경련제 중단 후 발작의 빈도는 낮았으나 발작증가율은 더 높았다. 이처럼 항경련제 중단 전 발작의 빈도가 낮았던 군에서 중단 후 발작증가율이 높은 것은 약제에 대한 의존성을 반영하는 것으로 생각된다. Shorvon과 Reynolds(1979)는 항경련제 중단 전 발작의 빈도가 높은 경우 항경련제 중단 후 발작증가율이 높다고 하였으며, Albright와 Bruni(1985)는 항경련제 중단 전 발작의 빈도와 항경련제 중단 후 발작의 증가와 관계없다고 하여 본 연구 결과와는 차이가 있다.

Shorvon과 Reynolds(1979)는 두 가지 이상의 항경련제를 병용 투여해 오던 환자군에서 항경련제를 감량하였을 때 환자가 복용해 오던 항경련제의 종류가 많을수록 발작의 빈도 증가가 높았다고 하였으며, Callaghan 등(1984) 및 Albright와 Bruni(1985)도 같은 결과를 보고한 바 있다. 본 연구에서는 단독 투여군 및 병용 투여군 사이에서 복용해 오던 모든 항경련제를 동시에 중단한 후 경련증가율은 차이가 없었다.

항경련제 중단 후 혈중 약물농도에 따른 시기별 발작 빈도의 변화는 보고에 따라 차이가 있다. So와 Gotman(1990) 및 Marks 등(1991)은 carbamazepine을 복용하고 있던 환자군에서 발작유형에 관계없이 혈중 약물농도가 매우 낮거나 측정되지 않는 시기에 발작의 빈도가 가장 높았다고 하였으며, Malow 등(1993)은 carbamazepine을 감량할 때 이차적 전신성 발작의 빈도는 혈중 약물농도가 매우 낮거나 측정되지 않는 시기에 가장 높았다고 하였다. 본 연구에서도 carbamazepine 단독 투여 군에서 약물의 농도가 매우 낮거나 측정되지 않는 시기, 즉 제 3 단계 약물 농도시기에 발작의 빈도가 가장 높았다. 이처럼 제 3 단계 약물 농도시기에 발작의

빈도가 높은 이유는 carbamazepine의 투여를 중단 하더라도 제 1 및 제 2 단계에서는 혈중에 남아 있던 carbamazepine이 대사 되면서 발생되는 epoxide가 항경련 효과를 나타내기 때문일 가능성이 있으며(Marks 등, 1991; Malow 등, 1993) 또한 뇌내의 약물 대사속도는 혈중에서보다 느리므로 혈중의 약물농도가 뇌내의 약물농도를 반영하지 못 할 가능성이 있기 때문일 것이다(Malow 등, 1993). 반면에 Marciani 등(1985)은 항경련제 중단 직후에 발작의 빈도가 가장 높았다고 하였고, Bardy 등(1992)은 carbamazepine을 복용하고 있던 환자 군에서 투여 중단 후 발작의 빈도는 약물의 농도가 점차 감소해 가는 시기에 가장 높다고 하였으며, 항경련제 중단 직후 발작은 항경련제의 혈중 농도 감소에 따른 영향보다는 항경련제 중단에 따른 반동효과에 의한다고 주장하였다. Bromfield 등(1989)은 phenytoin과 carbamazepine 병용 투여 군에서 phenytoin을 갑자기 중단 할 때 발작의 빈도는 약물의 농도가 매우 낮은 시기에 발생한다고 하였으며, Marks 등(1991)도 혈중 phenytoin의 농도가 매우 낮거나 측정되지 않는 시기에 발작의 발생빈도가 가장 높다고 하였다. 반면 barbiturate 계통의 약물을 중단한 후에는 치료 유효농도나 혈중 약물의 농도가 측정되지 않는 시기보다 약물의 농도가 감소하는 시기에 발작의 발생의 빈도가 더 높다고 하였다(Theodore 등, 1987). 본 연구에서는 phenytoin 및 valproate 단독 투여군의 환자수가 적어서 항경련제 중단 후 시기에 따른 발작의 빈도는 조사할 수 없었다. 본 연구 결과와 이전의 보고들(Marciani 등, 1985; Theodore 등, 1987; Bromfield 등, 1989; So와 Gotman, 1990; Marks 등, 1991; Bardy 등, 1992; Malow 등, 1993)로 항경련제 중단 후 발작의 발생 빈도는 항경련제의 종류와 시기에 따라 다르게 나타날 가능성이 높다고 생각된다.

간질환자에서 항경련제를 갑자기 중단하는 경우는 매우 드물며 급성 항경련제의 중단에 대한 연구는 거의 없다. 최근에는 간질에 대한 수술적 치료가 시행되어 술전 검사인 연속 비디오-뇌파 감시검사를 위해 항경련제의 투여를 중단할 수 있다. 그러므로 갑작스러운 항경련제 중단 후 발작의 임상변화의 관찰이 가능하다. 본 연구는 연속 비디오-뇌파 감시검사를 위해 일원화된 난치성 간질환자에서 항경련제를

갑자기 중단하였을 때 나타나는 발작의 빈도, 임상 양상 및 경련의 발생시기에 대해 혼종 농도와의 상관성을 조사하였다. 본 연구에서는 항경련제 중단 전 후의 발작 빈도의 변화만 조사 하였으며 항경련제 중단 후 시기별 발작 빈도의 변화는 carbamazepine 단독 투여군에서만 조사 하였다. 그러므로 발작의 다른 임상적 변화들에 대한 구체적인 연구가 더 필요 할 것으로 생각되며, 향후 valproate, phenytoin 및 다른 종류의 항경련제 투여 중단에 따른 경련의 빈도 및 임상양상에 대한 연구가 필요하다고 생각된다.

결 론

본 연구는 장기간 항경련제를 복용해 오던 난치성 간질환자 134명에서 항경련제를 갑자기 중단하였을 때 나타나는 발작의 빈도, 임상양상 및 경련의 발생 시기 등을 조사하였다. 항경련제 중단 후 발작의 빈도는 단독 투여군과 병용 투여군 모두에서 증가하였고, 부분발작의 빈도보다 이차적 전신성 발작의 빈도 증가율이 더 높았다.

항경련제 중단 후 발작빈도와 간질의 발생연령, 유병기간, 치료기간 등을 서로 상관성이 없었다.

항경련제 투여 중단 전의 발작의 빈도가 3회 미만이었던 군에서 3회 이상인 군보다 항경련제 중단 후 발작증가율이 더 높았다.

Carbamazepine 단독 투여군에서 carbamazepine 농도에 따라 나눈 시기별 발작의 빈도는 carbamazepine의 농도가 매우 낮거나 측정되지 않는 시기에 가장 높게 나타났다.

이상의 결과로써 장기간 항경련제를 복용해 오던 환자가 갑자기 항경련제 복용을 중단할 경우에 발작의 빈도가 증가됨을 알 수 있으며 특히 이차적 전신성 발작의 유발 가능성이 높음을 알 수 있다. 항경련제 중단 후 시기별 발작빈도의 변화는 carbamazepine 단독 투여군에서만 조사되었으므로 다른 종류의 항경련제 투여군에서도 이러한 연구가 시행되어야 할 것이다.

REFERENCES

- Albright and Bruni(1985) : *Reduction of polypharmacy in epileptic patients. Arch Neurol 42:797-799.*
- Bardy AH(1992) : *Reduction of antiepileptic drug dosage for monitoring epileptic seizures. Acta Neurol Scand 86:466-469.*
- Bromfield EB, Dambrosia J, Devinsky O, Nice FJ, Theodore WH(1989) : *Phenytoin withdrawal and seizure frequency. Neurology 39:905-909.*
- Callaghan N, O'Dwyer R, Keating J(1984) : *Unnecessary polypharmacy in patients with frequent seizures. Acta Neurol Scand 69:15-19.*
- Duncan JS, Shorvon SD, Trimble MR(1990) : *Discontinuation of phenytoin, carbamazepine, and valproate in patients with active epilepsy. Epilepsia 31:324-333.*
- Duncan JS, Patsalos PN, Shorvon SD(1991) : *Effects of Discontinuation of phenytoin, carbamazepine, and valproate on concomitant antiepileptic medication. Epilepsia 32(1):101-115.*
- Engel J, Crandall PH(1983) : *Falsely localizing ictal onsets with depth EEG telemetry during anticonvulsant withdrawal. Epilepsia 24:344-355.*
- Gotman J, Marciani MG(1985) : *Electroencephalographic spiking activity, drug level, and seizure occurrence in epileptic patients. Ann Neurol 17:597-603.*
- Malow BA, Blaxton TA, Stertz B, Theodore WH(1993) : *Carbamazepine withdrawal: effects of taper rate on seizure frequency. Neurology 43:280-284.*
- Marciani MG, Gotman J, Andermann F, Oliver A(1985) : *Patterns of seizure activation after withdrawal of antiepileptic medication. Neurology 35:1537-1543.*
- Marks J(1977) : *The benzodiazepine-for good or evil. Neurophysiol 43:527.*
- Marks DA, Katz A, Scheyer R, Spencer SS(1991) : *Clinical and electrographic effects*

- of acute anticonvulsant withdrawal in epileptic patients. *Neurology* 41:508-521.
- Schmidt D(1983) : Reduction of two drug therapy in intractable epilepsy. *Epilepsia* 24:368-376.
- Shorvon SD, Reynolds EH(1979) : Reduction of polypharmacy for epilepsy. *Br Med J* 2:1023-1025.
- So N, Gotman J(1990) : Changes in seizure activity following anticonvulsant drug withdrawal. *Neurology* 40:407-413.
- Spencer SS, Spencer DD, Williamson PD, Mattson RH(1981) : Ictal effects of anticonvulsant medication withdrawal in epileptic patients. *Epilepsia* 22:297-307.
- Theodore WH, Porter RJ, Raubertas RF(1987) : Seizures during barbiturate withdrawal: relation to blood level. *Ann Neurol* 22:644-647.