

Vigabatrin을 투여 받은 소아에서의 시야 결손

계명대학교 의과대학 소아과학교실

김 준 식 · 이 상 락

= Abstract =

Visual Field Defect in the Vigabatrin-treated Pediatric Patients

Joon Sik Kim, M.D. and Sang Lak Lee, M.D.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Keimyung University, Taegu, Korea

Purpose : Vigabatrin has proved to be a successful and well tolerated drug used for the treatment of epilepsy of partial onset and for infantile spasms(West's syndrome). It is a selective and irreversible inhibitor of gamma-aminobutyric acid transaminase that is associated with visual field defect. We performed this study to investigate visual field defects in children treated with Vigabatrin.

Methods : We performed a complete neuroophthalmologic examination and electrophysiologic studies on 28 patients receiving Vigabatrin. They underwent static perimetry using either full field 81 points or central 30-2 threshold screening program on the Humphrey visual field analyser, followed by the ophthalmic examination to rule out ocular causes for visual field defects.

Results : The patients had a mean age of 11.9 ± 3.1 years and the mean treatment duration with Vigabatrin was 14.9 months. 11 of 28 patients were abnormal on static perimetry. Among them, four were false negative, one was false positive and two had fixation loss, which were suggestive of poor cooperation. Four of them had visual field defects including right homonymous inferior quadrantanopia, left incongruous incomplete hemianopsia, bilateral right homonymous hemianopsia, bilateral left homonymous hemianopsia.

Conclusion : Visual field examination in children is more difficult than in adults because of a lack of cooperation. Although we could not find any patients with visual field defect from Vigabatrin, vigilance and close follow up are necessary when the drug is prescribed.

Key Words : Vigabatrin, Visual field defect

서 론

Vigabatrin(VGB)은 강력한 GABA(gamma-aminobutyric acid) 억제 항경련제로 영아연축의 1차약으로 사용되고 있으며 또한 항경련제에 잘 반응하지 않는 부분 발작 환아에서 보조요법으로 사

용되고 있다. Vigabatrin의 부작용으로는 체중증가와 소아에서 행동과다 등을 보인다고 알려져 있으며 최근에는 무증상성 시야 결손이나 망막질환의 원인이 될 수 있다는 보고가 증가하고 있다. 이에 저자들은 Vigabatrin을 투여한 만성 부분 발작 환아에서 시야 결손의 부작용을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

Vigabatrin(VGB)을 투여 받고 있는 환아 중 자동시야계 검사가 가능하였던 7세 이상이면서 정신지체가 없는 환아 28명을 대상으로 하여 안과적 검사와 함께 Humphrey Visual Field Analyser를 이용하여 full field 81 point screening검사 및 central 30-2 threshold 검사를 시행하여 분석하였다.

결 과

대상환아는 남아 18명, 여아 10명이었으며 대상

Table 1. Patients Profiles

Male : Female	8 : 10
Mean age	12 $\pm$ 3.1 years(7-19)
Mean seizure duration	56.3 $\pm$ 41.9 months
Mean duration of medication	15.1 $\pm$ 14.5 months
Mean dosage of vigabatrin	38.5 $\pm$ 12.5mg/kg

Table 2. Results of Visual Field Test

Normal	17(61%)
Abnormal	11(39%)
Visual field constriction	4(14%)
Poor cooperation	7(25%)

환아의 연령은 11.9 $\pm$ 3.1세(7-19세)이었다. 모든 대상 환아에서 Vigabatrin은 추가요법으로 사용하였으며, 검사 당시까지의 항경련제의 복용기간은 55.7 $\pm$ 40.4개월이었고 Vigabatrin(VGB)을 투여하였던 기간은 14.9 $\pm$ 14개월이었으며 Vigabatrin(VGB)의 용량은 40 $\pm$ 16.2mg/Kg이었다. 검사 당시 시각과 관련된 증상을 호소하는 환아는 없었다(Table 1).

시야검사의 결과 17례(61%)에서는 정상이었고, 11례(39%)에서 비정상으로 판정되었다. 비정상으로 판정된 11례 중 7례(25%)에서는 자동시야계에서 산재된 맹점(not seen spot)이 있으나 암점(scotoma)을 형성하지 않은 가음성(false negative) 4례와 가양성(false positive) 1례 및 주시 소실(fixation loss) 2례로 모두 검사에 대한 비협조에 의한 것으로 판독되었다(Table 2). 11례 중 4례(14%)에서만 시야결손이 발견되었으며 각각 우동측 하사분맹(right homonymous inferior quadrantanopia), 좌측 불완전 반맹(left incomplete hemianopsia), 양측성 우동측 반맹(bilateral right homonymous hemianopsia), 양측성 좌동측 반맹(bilateral left homonymous hemianopsia)이 있었으나 자기 공명 영상에서 병변과 일치하는 구조적 이상이 있었고 Vigabatrin(VGB)에 의한 것으로 추정되는 시야 결손은 한 예도 발견되지 않았다.

양측성 좌동측 반맹(bilateral left homonymous



Fig. 1. Perimetry showed bilateral left homonymous hemianopia and MRI revealed high signal at right occipital region in T2WI.

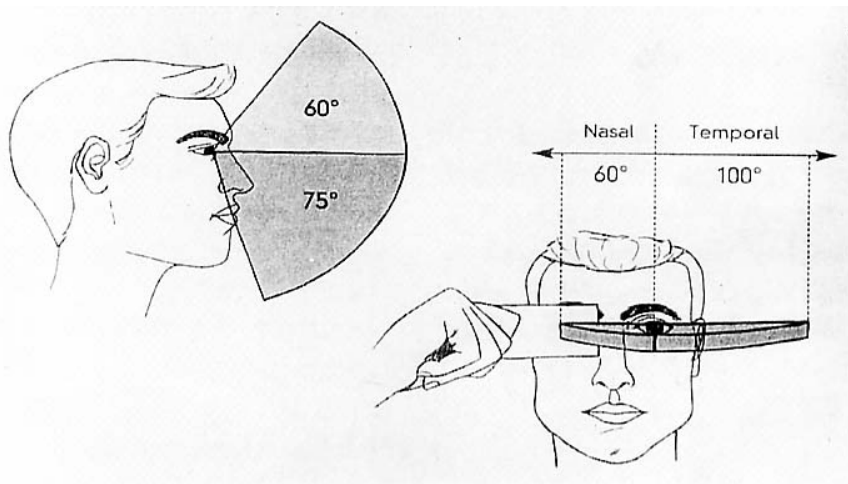


Fig. 2. Extent of the normal visual field.

hemianopsia)의 시야축소가 있었던 환자(Fig. 1)로 full field 81 points screen 검사상 양안의 좌측으로 다수의 보이지 않는 영역을 표시하는 네모난 맹점(not seen point)을 보여주고 있다. 좌안의 81 point 중 41 point가, 우안의 81 point 중 42 point가 보이지 않았으며 양안 모두 주시 소실(fixation loss)이나 가음성(false negative) 및 가양성(false positive)의 영향은 없으므로 보이지 않는 영역들은 의미있는 시야축소로 판단되었고 자기 공명 영상에서 우측 후두-두정엽부위의 경색으로 생각되는 병변이 보였다.

고 찰

Vigabatrin(VGB)은 강력한 GABA(gamma-aminobutyric acid) 억제 항경련제로 영아연축과 부분 발작 환자에서 효과적으로 사용되고 있다. Vigabatrin의 부작용으로는 졸음과 두통 등이 흔하게 관찰되고 체중증가와 소아에서의 행동과다 등이 알려져 있었으나 근래에 시야 결손에 관하여 보고되었다.

Eke 등¹⁾에 의해 Vigabatrin에 의한 심한 시야 결손이 1997년 처음 보고된 후, 이에 대한 다양한 보고가 이루어지고 있다. 정상적인 시야의 영역은 상방 60도, 하방 75도, 내측(nasal side) 60도, 외

측(temporal side) 100도의 영역을 보인다(Fig. 2). Vigabatrin 투여로 인한 시야의 결손은 중심 30도 이상의 내측(nasal side) 주변부에서 일어나며²⁾, 80%에서 내측 시야 결손으로 외측 시야 결손보다 더 많이 나타나는 것으로 보고하였으며³⁾, Wild 등⁴⁾에 의하면 42명 중 36명에서 양측성으로 나타났으며, 남자가 여자보다 2.1배 많았다고 하였다.

Vigabatrin에 의한 시야 결손의 빈도는 보고자에 따라서 0.14%에서 50%까지 다양하게 보고되어 있으나^{2, 5-7)} 성인에서는 대체로 30% 정도에서 시야 결손이 있는 것으로 추정하며, 이러한 시야 결손은 투약을 중단하더라도 회복되지 않는 비가역적 반응으로 보고하고 있다^{4, 8)}.

Vigabatrin에 의한 시야 결손은 대부분 무증상성인 경우가 많으며, Wild 등⁴⁾은 42명 중 1명에서, Lawden 등⁶⁾은 13%에서 시각 증상이 나타났다고 하였으나 이러한 무증상성 시야 결손이 임상적으로 중요한 것은 치료를 계속함으로써 더 악화시킬 가능성이 많다는 점이다.

본 연구에서는 Vigabatrin을 투여 받은 환자 중 28명에서 Humphrey 시야 분석기에 의한 시야 검사를 시행하여 11명에서 이상소견을 보였으나 7명에서는 시야 검사에 대한 협조가 되지 않아 나타난 이상이었으며, 4명에서 시야결손이 있었으나 Vigabatrin에 의한 내측 시야 결손이 아닌 자기

공명 영상에서의 병변과 일치하는 시야 결손만 있었으며, 이는 정신 지체가 있거나 7세 이하의 어린이로 시야 검사에서 제외된 환아가 많았을 뿐 아니라, 10분 이상의 집중력이 요구되기 때문에 시야 검사의 정확성이 낮아져 성인과 같은 시야 결손이 발견되지 않았던 것으로 추정하고 있다.

Vigabatrin을 사용하는 경우 시야 결손뿐만 아니라 시야 결손에 의하여 색조 감각 결손이 12%에서 나타나는 것으로 되어 있으며 이는 carbamazepine을 사용한 환자에서도 6%에서 관찰되었고 투약 중지 후 회복되는 것으로 알려져 있다⁹⁾.

Vigabatrin에 의한 시야 결손을 검사하기 위하여 Humphrey 시야 분석기뿐만 아니라, 바깥쪽 망막의 기능이상(outer retinal dysfunction)을 이용한 검사도구로 EOG(electrooculogram)가 있으며, 이는 ERG(electroretinogram)에 비해 더 민감하고 특이적인 검사이며¹⁰⁾, EOG Arden Index는 Vigabatrin 투약 중지 후 시야 결손이 계속 있더라도 정상화되는 것을 관찰하였다⁶⁾.

대부분의 시신경 신경병증은 시력 감퇴나 색조 감각 결손의 증상을 나타나는 경우가 많으나, Vigabatrin에 의한 시야 결손은 시신경 질환일 가능성보다는 망막질환일 가능성이 많은 것으로 추정하였다⁶⁾. Vigabatrin은 GABA(aminobutyrate-aminotransferase) 길항제로써 GABA 신경전달물질이 증가되어서 수평세포의 결합(horizontal cell coupling)을 조절하고, 아마크린 세포(amacrine cell)에 GABA가 축적되어 두근 신경세포(bipolar cell)과 아마크린 세포(amacrine cell) 사이의 전달을 차단함으로써 시야 결손이 일어나는 것으로 알려져 있다¹¹⁾. 이는 ERG(electroretinogram)상 내측 망막의 원뿔세포(inner retinal cone)의 반응이 감소된 것이나 진동자 전위(oscillatory potential)가 감소된 것으로 보아 아마크린 세포(amacrine cell)의 이상에 의한 것을 예증해 주고, 또한 망막 동맥의 협착, 주름진 망막병증(surface wrinkling retinopathy), 비정상적 황반반사(macular reflexes)가 이를 반증하고 있다²⁾. Vigabatrin의 독성학 연구에 의하면, 쥐나 개의 수초(myelin sheath)에서

미세 공포형성(microvacuolation)이 보고되었으나¹²⁻¹⁴⁾, 영장류에서는 이러한 변화가 관찰되지 않았다¹⁵⁾. 또한 동물의 Vigabatrin 장기 투여로 인한 수초내 부종(intramyelinic edema)을 일으킨다는 보고가 있었으나, Vigabatrin로 치료받은 환자의 부검이나 뇌척출물에서 수초내 부종(intramyelin edema)에 합당한 소견은 발견되지 못하였다¹⁶⁾.

Vigabatrin 이외의 항경련제에 의한 시야 결손의 보고도 있는데, phenytoin에 의한 경우에는 장기간의 과량의 혈중농도에 의한 것으로 약물 대사 이상에 의한 것이었으며¹⁷⁾, 다량의 diazepam에 의한 경우¹⁸⁾와 GABA 촉진제인 progabide에 의한 경우¹⁹⁾, GABA-A 수용체를 차단하는 phenobarbital에 의해서도 시야 결손이 생기는 것으로 보고되어 있다²⁰⁾. 또한 결신 발작에서 valproic acid와 lamotrigine으로 치료받는 아이에서 시야 결손이 발견되었으며, 이로 보아 소아의 시야 축소는 Vigabatrin만이 유일한 원인이라고 생각지 않는 주장들도 있다²¹⁾. Vigabatrin의 부작용인 시야 결손이 노출된 약의 용량과 관계가 있는지, 또는 노출된 기간과 관계가 있는지, 아니면 시야 결손이 더 잘 오는 연령이 있는지 여부와 다른 항경련제에 의해 이러한 부작용이 더 상승효과가 있는지 확실하지는 않다²²⁾. 그러나 Wild 등⁴⁾은 나이, 체중, 간질의 기간, Vigabatrin의 용량, 다른 병용 항경련제와는 상관관계가 없다고 하였으나, Lawden 등⁶⁾은 심한 시야 결손이 있었던 환자에서는 Vigabatrin을 중단하고 3년 후에 다시 검사하여서도 시야 결손이 있었으며 31명 중 8명에서 악화된 것이 관찰되어 Vigabatrin의 축적 용량이 시야 결손의 한 요인이 되리라고 생각하고 장기간 사용하여야 할 환자에서는 정기적인 시야검사를 권유하였다. 또한 Manuchehri 등³⁾은 시야 결손의 정도와 Vigabatrin의 총 용량과는 유의한 상관관계가 있었으며(상관계수=0.525; $P=0.002$), 총 용량이 15gm 이상인 경우에는 시야 결손이 생길 가능성이 높다고 주장하였다.

시야측정 검사가 불가능한 9세 이하의 어린이나 지능이 떨어진 성인에서의 처방에 신중을 기하여야

하며, 가양성 반응이나 시야 측정의 한계에 대한 심사숙고가 있어야 하며, 이러한 환자에 대한 안과적 평가와 임상적 기준의 개발이 필요하며^{23, 24)}, The Committee for Proprietary Medicinal Products(CPMP)는 Vigabatrin의 사용은 다른 모든 약물의 사용에도 조절되지 않는 발작에서만 추가요법으로 사용하도록 권장하고 있으며, 영아 연속에서는 Vigabatrin의 사용이 정당화되고 있으나 어린 소아에서 사용할 때는 반드시 정기적인 시야 측정 검사를 권하고 있다⁸⁾.

요 약

Vigabatrin(VGB)에 의한 무증상성 양측성 시야 결손에 관한 많은 보고와는 달리 본 연구에서는 시야 축소와 관련성을 관찰할 수 없었다. 이는 Vigabatrin(VGB)의 투여기간이 다른 연구에 비해 평균 14개월로 짧았던 점과 자동 시야계 검사를 시행한 소아의 부적절한 협조로 인한 검사의 부정확성도 생각할 수 있다. 이를 보완하기 위하여 VEP(visual evoked potential) 방법 등 다각적인 연구가 필요할 것으로 생각하며, Vigabatrin을 처방함에 있어서 주의와 정기적인 시야 측정이 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Eke T, Talbot JF, Laeden MC. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. *BMJ* 1998;314:180-1.
- 2) Krauss GL, Johnson MA, Miller NR. Vigabatrin-associated retinal cone system dysfunction. Electroretinogram and ophthalmic findings. *Neurology* 1998;50:614-8.
- 3) Manuchehri K, Goodman S, Siviter L, Nightingale S. A controlled study of vigabatrin and visual abnormalities. *Br J Ophthalmol* 2000;84:499-505.
- 4) Wild JM, Martinez C, Reinshagen G, Harding GF. Characteristics of a unique visual field defect attributed to vigabatrin. *Epilepsia* 1999;40:1784-94.
- 5) Harding HFA, MacKenzie R, Klistorner A. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin(multiple letters). *BMJ* 1998;316:232-3.
- 6) Lawden MC, Ede T, Degg C, Harding GFA, Wild JM. Visual field defects associated with vigabatrin therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:717-22.
- 7) Miller NR, Johnson MA, Paul SR, Girkin CA, Perry JD, Endres M, et al. Visual dysfunction in patients receiving vigabatrin: clinical and electrophysiologic findings. *Neurology* 1999;53:2082-7.
- 8) Elferink AJA, Toivonen M, van Bronswijk H. Safety and efficacy of vigabatrin and carbamazepine. *Lancet* 1999;354:1387-8.
- 9) Nousiainen I, Kalvainen R, Mantjarvi M. Color vision in epilepsy patients treated with vigabatrin or carbamazepine monotherapy. *Ophthalmology* 2000;107:884-8.
- 10) Arndt CF, Derambure P, Defoort-Dhellemmes S, Hache JC. Outer retinal dysfunction in patients treated with vigabatrin. *Neurology* 1999;52:1201-5.
- 11) Perucca E. The clinical pharmacology of the new antiepileptic drugs. *Pharmacol Res* 1993;28:89-106.
- 12) John RA, Rimmer EM, Williams J, Cole G, Fowler LJ, Richens A. Micro-vacuolation in rat brains after long term administration of GABA-transaminase inhibitors. Comparison of effects of ethanolamine-O-sulphate and vigabatrin. *Biochem Pharmacol* 1987;36:1467-73.
- 13) Gibson JP, Yarrington JT, Loudy DE, Gerbig CG, Hurst GH, Newberne JW. Chronic toxicity studies with vagabatrinn, a GABA-transaminase inhibitor. *Toxicol Pathol* 1990;18:225-38.
- 14) Graham D. Neuropathology of vigabatrin. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27 Suppl:43-5.
- 15) Pedersen B, Hojgaard K, Dam M. Vigabatrin: no microvacuoles in a human brain. *Epilepsy Res* 1987;1:74-6.
- 16) Cohen JA, Fisher RS, Brigell MG, Peyster RG, Sze G. The potential for vigabatrin-induced intramyelinic edema in humans. *Epilepsia* 2000;41:148-57.
- 17) Lorenz R, Kuck H. Visuelle Storungen durch Diphenylhydantoin: Klinische und elektroopph-

- thalmologische Befunde. Klin Monatsbl Augenheilkd 1988;192:244-7.
- 18) Elder MJ. Diazepam and its effects on visual fields. Aust N Z Ophthalmol 1992;20:267-70.
- 19) Baulac M, Nordmann JP, Lanoe Y. Severe visual -field constriction and side-effects of GABA-minetic antiepileptic agents. Lancet 1998;352:546.
- 20) Nordmann JP, Baulac M, Van Egroo C. Concentric changes in the visual field associated with GABA-mimetic antiepileptic agents. Journal Francais d Ophtalmologie 1999;22:418-22.
- 21) Wohlrab G, Boltshauser E, Schmitt B, Schriever S, Landau K. Visual field constriction is not limited to children treated with vigabatrin. Neuropediatrics 1999;30:130-2.
- 22) Lhatoo SD, Sander JWAS. Infantile spasms and vigabatrin: Visual field defects may be permanent. BMJ 1999;318:57.
- 23) Appleton RE. Guidelines may help in prescribing Vigabatrin. BMJ 1998;317:1322.
- 24) Acheson JF. Vigabatrin associated visual field constriction. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;67:707-8.
-