원 저

J Korean Neurol Assoc / Volume 22 / August, 2004

항간질약물의 복용이 간질 환자의 골밀도 및 골대사에 미치는 영향

계명대학교 의과대학 신경과학교실

박상원 조용원 허재훈 신용억 이현아 이 준 이 형 임정근 이상도

Effect of Antiepileptic Drugs on Bone Mineral Density and Bone Metabolism in Epileptic Patients

Sang-Won Park, M.D., Yong-Won Cho, M.D., Jae-Hun Her, M.D., Yong-Euk Shin, M.D., Hyun-Ah Yi, M.D., Jun Lee, M.D., Hyung Lee, M.D., Jeong-Geun Lim, M.D., Sang-Doe Yi, M.D.

Department of Neurology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Background: Bone mineral density (BMD) is influenced by genetic, hormonal, and environmental factors. Long-term antiepileptic drug (AED) use also causes osteopenia or osteoporosis that have been most extensively described in institutionalized patients. But, the mechanism of these abnormalities is unclear. The objective of this study is to determine the effect of AED on bone density and to explain the pathophysiologic mechanisms by analyzing bone related factors. **Methods:** We prospectively examined BMD by dual-energy X-ray absorptiometry in 45 patients with epilepsy. We measured the serum calcium, phosphorus, protein, alkaline phosphatase (ALP), bone specific ALP, vitamin D and osteocalcin to analyze the factors that influence bone metabolism. **Results:** BMD was significantly lower in the patient group than in the control group ($p<0.05$). 13% of patients had osteopenia and 3% of patients had osteoporosis. The level of bone specific ALP was higher in the patient group, but the level of vitamin D was not different, implying that BMD is decreased by the direct effect of antiepileptic drugs. There was a weak negative correlation and marginal significance between BMD and the duration of therapy in the patient group (r=-0.407, $p<0.05$). **Conclusions:** Long-term antiepileptic drug therapy in patients who have seizures causes significant bone loss in the lumbar spine even in the absence of vitamin D deficiency. In addition, the degree of bone mineral density was weakly related with the therapeutic duration of antiepileptic drugs. The regular evaluation of BMD in patients with long-term antiepileptic drugs might be helpful to prevent decreases in BMD.

J Korean Neurol Assoc 22(4):310~314, 2004

Key Words: Epilepsy, Antiepileptic drugs, Bone mineral density, Osteoporosis, Alkaline phosphatase

서 론

항간질약물의 장기간 복용이 환아에서 구루병을 일으킨다는 사실을 Schmid[1]가 1967년 처음 보고하였고, 또한 항간질약물이 칼슘과 인의 대사에 영향을 미친다는 사실도 Kruse[2]이 보고하였다. 그 후 주로 장애인 시설의 정신지체인 간질 환자를 대상으로 골 질환에 관한 연구들이 있었으며,[3,4] 골격계의 영향에 관련된 요인으로 혈청 비타민 D 감소와 저칼슘혈증이 거론되었다.

골밀도에 영향을 미치는 항간질약물에는 페니토인, 페노바비탈, 카르바마제핀 같은 간미소체효소(hepatic microsomal enzymes) 유도 약물뿐만 아니라 간미소체효소 유도 약물이 아닌 발프로산도 골밀도에 영향을 미친다고 보고되었다.[5-8] 이들 약제가 골밀도를 감소시키는 기전으로 Hahn 등[5]과 Tomita 등[6]은 약물의 간미소체효소 유도로 인한 비활성 비타민 D의 증가가 골밀도 감소와 관련있다고 하였다. 그러나 Weinstein 등[7]과 Tjellesen 등[8]은 골밀도가 감소되더라도 활성 비타민 D

Received January 1, 2004 Accepted April 2, 2004
* Address for correspondence **Yong-Won Cho, M.D.**
Department of Neurology, Keimyung University School of Medicine
194 Dongsan-dong, Jung-gu, Daegu, 700-712, Korea
Tel : +82-53-250-7831 Fax : +82-53-250-7840
E-mail : neurocho@dsmc.or.kr

는 정상이라고 보고하였고, Sato 등[9]은 간미소체효소 유도 약물이 아닌 발프로산을 투여하는 경우에서도 골밀도가 감소한다고 보고하였다. 최근 연구에서 비타민 D 결핍보다는 오히려 골전환(bone turnover) 증가가 주된 요인이라고 밝혀지고 있으며,[10] 항간질약물이 직접적으로 골전환에 작용한다는 보고도 있다.[11]

간질은 유병률이 0.5-1%에 달하는 질환[12]으로 우리나라에도 약 40만 명 이상의 간질 환자가 있을 것으로 추정된다. 하지만 우리나라에서 항간질약물의 골격계 영향에 관한 연구는 매우 드물고[13-15] 항간질약물 사용시 이를 예방하기 위한 적절한 지침도 없는 실정이다. 이렇게 항간질약물에 의한 골격계 영향이 지금까지 임상 의사들에게 관심이 적은 이유로 Heller 등[16]은 임상양상이 다양하여 초기에 진단하기 어려운 점을 들었고, 실제로 활동적인 환자들에서는 비타민 D 감소가 드물며, Livingston 등[17]은 15,000명의 소아 간질 환자를 대상으로 한 연구에서 구루병이 거의 없다고 보고한 바도 있다. 하지만 Andress 등[18]의 보고와 같이 최근에는 장기간의 항간질약물 복용이 골밀도 변화에 영향을 미치는 것으로 생각되고 있다.

본 저자들은 앞서 여성 간질 환자에서 항간질약물과 골밀도에 관한 연구를 보고한 바 있지만[15] 이는 대상군이 제한적이고 골밀도에 영향을 미치는 인자의 검사가 한정되어 있었다. 따라서 본 연구에서는 여성 간질 환자뿐만 아니라 남자 간질 환자를 포함하였고 좀더 세분화된 골대사 관련 인자를 분석하여 항간질약물이 골밀도에 미치는 영향과 이와 관련된 병태생리학적 기전을 알아보고자 하였다.

대상과 방법

1. 대상

본 연구는 계명대학교 동산의료원 간질센타에서 간질로 진단받고 항간질약물을 6개월 이상 복용중인 20세 이상 간질 환자 45명(남자 22명, 여자 23명)을 대상으로 하였다. 과거력상 정신이나 신체의 발달 이상이 있는 경우와 자궁이나 난소 수술을 한 경우, 스테로이드, 사이클로스포린, 알부민, 헤파린, 리튬 등 골밀도에 영향을 미친다고 알려진 약물을 복용한 경우, 신장 질환(혈중 BUN >20 mg/dL, creatinine >1.5 mg/dL) 혹은 갑상선 질환의 병력이 있는 경우, 그리고 만성 알코올중독증 환자 등은 대상에서 제외하였다. 복용 약물 종류에 따른 환자 수는 간미소체효소 유도 약물인 페니토인 5명, 페노바비탈 1명, 카르바마제핀 30명이었고, 간미소체효소 비유도 약물인 발프로산 9명이었다.

대조군은 항간질약물을 복용한 기왕력이 없고 환자군과 성별, 연령 및 체중을 대응시킨 20세 이상의 건강한 성인 45명으로 하였다. 환자군 전체, 간미소체효소 유도 항간질약물인 페니토인, 페노바비탈, 카르바마제핀을 복용한 군 및 간미소체효소 비유도 항간질약물인 발프로산을 복용한 군으로 나누어 대조군과 비교하였다.

2. 방법

항간질약물을 단독 복용하고 있는 폐경기 이전의 여성 환자들을 대상으로 신장과 체중을 측정하여 체질량계수(body mass index; BMI: kg/m^2)를 구하고, 골밀도 검사를 실시하는 당일 혈액을 채취하여 칼슘, 무기인, 단백, alkaline phosphatase (ALP), osteocalcin, 골 특이적 ALP와 비타민 D (25-hydroxyvitamin D)를 측정하였다. Osteocalcin은 MYRIA kit (Techno Genetics®, Italy)를 이용하여 one-step competitive radioimmunoassay방법으로 측정하였고, 혈청 비타민 D는 radioimmunoassay 방법으로 측정하였다. Dual-energy X선 골밀도검사기(lunar DPX-L system, USA)를 이용하여 요추의 골밀도를 계측하였고, 이를 절대값(g/cm^2)으로 표시하였다. 측정 오차는 1% 이하였다. 골감소증(osteopenia)은 World Health Association (WHO) 기준에 따라 골밀도가 젊은 성인 참조치 평균의 1 표준편차 이상 2.5 표준편차 미만인 경우를 말하고, 골다공증(osteoporosis)은 골밀도가 2.5 표준편차 이상일 때로 정의하였다.[19] 모든 수치는 평균±표준편차로 표시하였으며, 통계처리와 자료의 분석은 SPSS/PC 통계 프로그램(version 11.0, USA)을 이용하였다. 환자군과 대조군을 비교하기 위하여 Student t-test를 이용하였고, 약물 복용 기간과 골밀도와의 관계는 피어슨 상관분석을 이용하여 평가하였으며, p값이 0.05 미만인 경우를 유의성이 있는 것으로 정의하였다.

결 과

환자군의 연령 분포는 20세에서 51세(평균 31.2±7.7세)였고, 남자가 22명, 여자는 23명이었다. BMI는 환자군은 21.8±3.0 kg/m^2, 대조군이 22.1±3.1 kg/m^{2}로 유의

Table 1. General characteristics of epileptic patients and controls

	Patients (n=45)	Controls (n=45)	*P*
Age (years)	31.2±7.7	31.8±8.5	NS*
Sex (Male/Female)	22/23	22/23	NS
Height (cm)	164.3±8.2	167.15±8.5	NS
Weight (kg)	59.3±10.2	62.4±12.5	NS
BMI† (kg/m^2)	21.8±3.0	22.1±3.1	NS
Duration of treatment (months)	51.8±28.24		

Values are mean±SD. *not significant, † body mass index

한 차이는 없었고 약물 복용 기간은 평균 51.8±28.2개월이었다(Table 1). 환자군을 간미소체효소 유도 항간질약물을 복용하는 군과 간미소체효소 비유도 항간질약물을 복용하는 군으로 나누어 보았을 때 나이, 성별, BMI, 키, 몸무게에 대해 대조군과 비교하여 유의한 차이가 없었고, 페니토인, 페노바비탈, 카르바마제핀, 발프로산을 복용하는 군을 각각 나누어 위 지표들을 대조군과 비교하였을 때도 유의한 차이가 없었다.

요추의 골밀도는 환자군이 1.09±0.12 g/cm^{2}이고 대조군은 1.21±0.11 g/cm^{2}으로 환자군에서 더 낮았다(P<0.05). 골감소증은 환자군이 13명(28.9%), 대조군은 3명(6.7%)이었고, 골다공증은 환자군에 3명(6.7%), 대조군에 0명으로 환자군이 더 많았다(Table 2). 골감소증 13명 중 여자는 6명, 남자가 7명이었고 간미소체효소 유도 항간질약물을 복용하는 환자는 10명이었으며 간미소체효소 비유도 항간질약물을 복용하는 환자는 3명이었다. 골다공증은 여자가 1명, 남자는 2명이었다.

혈청 ALP는 환자군이 94.17±33.63 U/L으로 대조군의 50.7±14.8 U/L에 비해 통계적으로 유의하게 높았다(p<0.05). 골형성 지표인 혈청 골특이적 ALP는 환자군에서 24.86±10.07 U/L로 대조군의 19.46±8.23 U/L와 비교하여 통계적으로 유의하게 높았다(P<0.05, Table 3).

환자군을 간미소체효소 유도 항간질약물을 복용하는 군과 간미소체효소 비유도 항간질약물을 복용하는 군으로 나누어 요추 부위의 골밀도를 비교하여 보았을 때 간미소체효소 유도 항간질약물 약물을 복용하는 군은 1.10±0.12 g/cm^2, 대조군이 1.21±0.11 g/cm^{2}로 환자군에서

Table 2. Bone mineral density in the epileptic patients and controls

	Patients (n=45)	Controls (n=45)	*P*
Lumbar 2-4 BMD* (g/cm^2)	1.09±0.12	1.21±0.11	<0.05
Osteopenia (%)	13 (28.9)	3 (6.7)	<0.05
Osteoporosis (%)	3 (6.7)	0 (0)	<0.05

Values are mean±SD. *bone mineral density

Table 3. Laboratory findings of epileptic patients and controls

	Patients (n=45)	Controls (n=45)	*P*
Calcium (mg/dL)	9.43±0.76	9.31±0.34	NS*
Phosphate (mg/dL)	4.25±1.84	4.12±0.54	NS
Protein (g/dL)	7.32±0.62	7.25±0.38	NS
ALP† (U/L)	94.17±33.63	70.17±16.84	<0.05
Bone specific ALP (U/L)	24.86±10.07	19.46±8.23	<0.05
Osteocalcin (ng/mL)	5.91±3.76	6.47±3.05	NS
Vitamin D (ng/mL)	56.02±30.19	57.59±25.48	NS

*not significant, † alkaline phosphatase

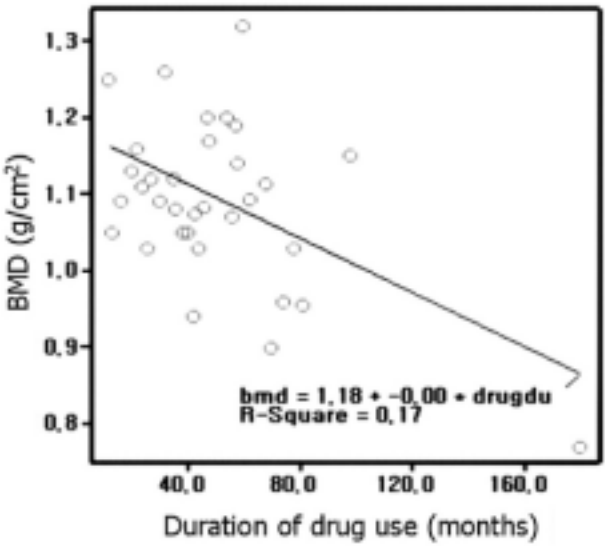

Figure 1. The correlation between bone mineral density (BMD) and duration of drug use in epileptic patients (p<0.05). The degree of bone mineral density is weakly related with therapeutic duration of antiepileptic drugs.

Table 4. Bone mineral density and laboratory findings of epileptic patients with enzyme inducing AEDs, valproate and controls

	Enzyme inducing AEDs* group (n=36)	Valproate group (n=9)	Controls (n=45)	$P^{\dagger}$	$P^{\ddagger}$
Lumbar 2-4 BMD§ (g/cm2)	1.10±0.12	1.05±0.11	1.21±0.11	<0.05	<0.05
Calcium (mg/dL)	9.43±0.81	9.43±0.56	9.31±0.34	NS‖	NS‖
Phosphate (mg/dL)	4.37±2.03	3.76±0.55	4.12±0.54	NS	NS
Protein (g/dL)	7.36±0.65	7.17±0.48	7.25±0.38	NS	NS
ALP¶ (U/L)	97.11±36.17	82.44±17.44	70.17±16.84	<0.05	<0.05
Bone specific ALP (U/L)	24.93±10.59	24.59±8.20	19.46±8.23	<0.05	<0.05
Osteocalcin (ng/mL)	5.75±3.91	6.55±3.23	6.47±3.05	NS	NS
Vitamin D (ng/mL)	57.04±24.99	51.91±47.53	57.59±25.48	NS	NS

*antiepileptic drugs, † comparing Enzyme inducing AEDs group to controls, ‡ comparing valproate group to controls, §bone mineral density, ‖ not significant, ¶alkaline phosphatase

낮았으며(P<0.05), 간미소체효소 비유도 항간질약물인 발프로산만을 복용하는 군도 1.05±0.11 g/cm^{2}으로 대조군보다 낮았다(Table 4). 간 미소체효소 유도 항간질약물을 복용하는 군과 간 미소체효소 비유도 항간질약물을 복용하는 군 간에는 유의한 차이가 없었다. 환자군에서 항간질약물의 복용 기간에 따라 골밀도의 변화를 비교해 보았을 때 항간질약물을 장기간 복용할수록 골밀도가 감소되는 경향을 보였으며 상관 계수(correlation coefficient)는 -0.407이었다(P<0.05, Fig.1).

고 찰

항간질약물이 골격계에 미치는 영향은 여러 가지 기전으로 설명되고 있다.[20] 간미소체효소 유도 항간질약물인 페노바비탈을 복용하면 비타민 D 대사가 증가하여 이로 인해 골격계 질환이 발생한다는 설명[5]과 비타민 D의 수소화(hydroxylation)를 손상시켜 골격계에 영향을 미치는 기전,[6] 그리고 갑상선기능항진증과 연관된 기전[7] 및 항간질약물 자체가 골전환(bone turnover)에 직접 영향을 미친다는 기전[10,11] 등으로 설명되고 있다.

본 연구 결과 6개월 이상 항간질약물을 복용하는 환자군이 대조군에 비해 골밀도가 떨어져 있는 것을 볼 수 있었으며 혈청 골 대사와 관련된 표식자들을 조사해 보니 골 전환을 의미하는 골 특이적 ALP가 대조군에 비해 증가되어 있었다. 혈청 ALP는 간, 골, 신장, 태반 등의 질환에서 수치가 상승할 수 있어 골대사에 특이적이지 못하나 골특이적 ALP는 골형성세포에 의한 골형성에 보다 특이적으로 나타날 수 있다. 다시 말해서, 항간질약물이 골 전환을 직접적으로 증가시켰고 이로 인해 간질 환자들의 골밀도가 감소한 것으로 생각된다.

혈청 비타민 D 감소, 혈중 칼슘 저하, 이차적인 갑상선기능항진증 등이 골 손실의 위험인자로 알려져 있다. 본 연구에서는 혈청 비타민 D가 2.2%의 환자에서만 감소되었으므로 골밀도 감소와는 연관성이 적었다. 이러한 결과는 Ala-Houhala 등[21]의 연구 결과와 유사한데, 이것은 아마도 약물에 의한 영향을 받지 않았거나 식생활이 전반적으로 개선되면서 칼슘이나 비타민 D의 섭취가 늘어났기 때문일 것으로 생각된다. 혈청 비타민 D가 두 군에서 차이가 없이 골밀도의 차이를 보인 것은 항간질약물이 비타민 D와 연관되기보다는 골격계에 직접 작용한 것으로 생각되고, 최근 다른 연구[10,11] 및 앞서 언급한 바와 같이 항간질약물이 직접적으로 골모세포 및 골전환에 영향을 미친다는 것을 의미한다. 본 연구는 내분비계 질환이 없는 환자들을 대상으로 하였으나 부갑상선호르몬 수치를 객관적으로 조사하지 않아 아쉬움이 있었으며, 향후 호르몬 수치를 분석하여 항간질약물의 직접적인 작용을 뒷받침해야 할 것으로 본다.

골전환에 관여하는 생체화학적 지표는 골형성 지표와 골흡수 지표로 나뉘는데, 골형성 지표는 골모세포의 산물이고 골흡수 지표는 골파괴세포의 산물이다.[22] 골형성 지표는 혈청 ALP, 특히 골 특이적 ALP와 osteocalcin이 대표적이며, 골흡수 지표는 혈청의 제1형 콜라겐 propeptides, 콜라겐 cross-links, tartrate-resistant acid phosphatase 및 소변의 hydroxyproline 등이다. 본 연구에서는 주로 골형성 지표들을 조사함으로써 골전환이 증가했다는 것을 밝혔으며 향후 소변의 hydroxyproline 등을 측정함으로써 골흡수와의 관계도 밝혀야 겠다.

간미소체효소 유도약물이 아닌 발프로산에 의해서도 골밀도가 영향을 받는다는 보고는 드물다. Pavlakis 등[23]은 간질 환자에서 발프로산 복용 중 골절이 자주 발생한 경우를 보고하였고, Sato 등[9]은 발프로산이 간미소체효소 유도약물은 아니지만 장기간 사용하면 골흡수를 증가시켜 골밀도가 감소되나 치료를 위해 비타민 D와 칼슘을 처방하면 혈청 칼슘이 더 증가되어 부갑상선호르몬 분비 억제가 생기고 이로 인해 고칼슘혈증과 함께 오히려 비타민 D생성을 감소시키므로 주의를 요한다고 하였다. 본 연구에서는 발프로산 복용군을 대조군과 비교했을 때 환자군에서 통계학적으로 유의하게 골밀도가 낮았다. 하지만 발프로산을 복용한 환자군이 9명으로 적어서 결론 내리기는 어렵다.

World Health Organization (WHO)의 기준에 따르면 골밀도의 감소가 젊은 성인 참조치 평균의 2.5 표준편차보다 클 때를 골다공증이라고 정의하였다. 그리고 골다공증은 피질골(cortical bone)보다는 지주골(trabecular bone)과 주로 연관되며, 특히 요추골(lumbar spine), 고관절(hip bone), 말단 요골(distal radius)에서 잘 일어난다. 본 연구에서는 요추골을 측정하였으며 그 결과 골다공증이 환자군에서 3명(6.7%)으로 조사되었다. 환자군에서 골절편 경우는 없었지만 골다공증이 골절의 위험요소가 되며 Vestergaard P 등[24]에 의하면 대조군에 비해 4배의 골절 위험성을 가지는 것으로 보고되었다.

Chung 등[25]은 항간질약물 복용 기간과 골밀도에 관한 연구에서 페니토인과 페노바비탈 단일 요법 군에서 복용 기간이 23개월 이하인 군은 대조군과 차이가 없었지만 24개월 이상 복용한 군에서 골밀도가 떨어져 있었으며, 갈비뼈와 척추뼈가 조기 변화에 민감하다고 하였다. Pack 등[26]도 골대사와 관련된 생화학적 이상은 약물의 복용 기간에 비례한다고 하였는데, 이는 본 연구의 결과와 유사하였다. 본 연구는 환자군의 대부분이 항간질약물을 장기간 복용한 환자들이어서 복용 기간별로 골밀도의 차이를 정확히 평가하기 힘들었지만 복용 기간이 길수록 골밀도가 감소되는 것으로 보아, 항간질약물 복용 기간이 골밀도의 변화에 중요인자로 생각된다. 항간질약물을 장기적으로 복용하는 환자들에게 정기적으로 혈청 골 대사물질 및 골밀도검사를 하여야 하며 필요한 경우 적절한 치료가 이루어져야 할 것이다.

본 연구는 항간질약물을 장기적으로 복용하는 환자의 골밀도가 감소됨을 확인하였으며 복용 기간과 골밀도

감소는 상관성이 있었다. 이는 골특이적 ALP, 비타민 D 등의 생화학적 지표들을 분석함으로써 항간질약물의 직접적인 영향에 의한 것으로 판단하였다. 또한, 본 연구는 한 가지 약만 복용하는 환자들을 대상으로 하였으므로 향후 두 가지 이상의 약물을 복용하는 경우에 대한 연구가 필요하다. 특히 많이 사용되는 새로운 항간질약물인 라모트리진, 토피라메이트, 비가바트린 및 가바펜틴 등이 골밀도에 미치는 영향에 관하여 지속적인 연구가 필요하겠다.

REFERENCES

1. Schmid F. Osteopathien bei antiepileptischer Dauerbehandlung. *Fortschr Med* 1967;85:381-382.
2. Kruse R. Osteopathies in antiepileptic long-term therapy (preliminary report). *Monatsschr Kinderheilkd* 1968;116:378-381.
3. Lifshitz F, Maclaren NK. Vitamin D-dependent rickets in institutionalized, mentally retarded children receiving long-term anticonvulsant therapy. I.A survey of 288 patients. *J Pediatr* 1973;83:612-620.
4. Fischer MH, Adkins WN Jr, Liebl BH, VanCalcar SC, Marlett JA. Bone status in nonambulant, epileptic, institutionalized youth. Improvement with vitamin D therapy. *Clin Pediatr* 1988;27:499-505.
5. Hahn TJ, Birge SJ, Scharp CR, Avioli LV. Phenobarbital-induced alterations in vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 1972;51:741-748.
6. Tomita S, Ohnishi J, Nakano M, Ichikawa Y. The effects of anticonvulsant drugs on vitamin D3-activating cytochrome P-450-linked monooxygenase systems. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991;39:479-485.
7. Weinstein RS, Bryce GF, Sappington LJ, King DW, Gallagher BB. Decreased serum ionized calcium and normal vitamin D metabolite levels with anticonvulsant drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:1003-1009.
8. Tjellesen L, Gotfredsen A, Christiansen C. Effect of vitamin D2 and D3 on bone-mineral content in carbamazepine-treated epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 1983;68:424-428.
9. Sato Y, Kondo I, Ishida S, Motooka H, Takayama K, Tomita Y, et al. Decreased bone mass and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. *Neurology* 2001;57:445-449.
10. Valimaki MJ, Tiihonen M, Laitinen K, Tahtela R, Karkkainen M, Lamberg-Allardt C, et al. Bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry and novel markers of bone formation and resorption in patients on antiepileptic drugs. *J bone Miner Res* 1994;9:631-637.
11. Lau KH, Nakade O, Barr B, Taylor AK, Houchin K, Baylink DJ. Phenytoin increases markers of osteogenesis for the human species in vitro and in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2347-2353.
12. Wyllie E. *The treatment of epilepsy*. 3rd ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2001;131-132.
13. Yi HT, Chang HK, Lee SY, Jung IG. A study on the bone mineral metabolic change in Long-term anticonvulsant-treated epileptic outpatients. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1997;36:194-203.
14. Kim TJ, Suh ES. Bone mineral density in epileptic children who received long-term anticonvulsant drugs. *J Korean Child Neurol* 1997;5:52-58.
15. Cho YW, Lee IK, Hur SH. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density in women with epilepsy. *J Kor Soc Endocrinol* 2002;17:218-225.
16. Heller HJ, Sakhaee K. Anticonvulsant-induced bone disease: a plea for monitoring and treatment. *Arch Neurol* 2001;58:1352-1353.
17. Livingstone A. Antiepileptic drug and development of rickets. *J Pediatr* 1973;82:347-352.
18. Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D, Grande L. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arch Neurol* 2002;59:781-786.
19. Glaser DL, Kaplan FS. Osteoporosis: definition and clinical presentation. Spine 1997;22(suppl 24):12-16.
20. Pack AM. The association between antiepileptic drugs and bone disease. *Epilepsy Current* 2003;3:91-95.
21. Ala-Houhala M, Korpela R, Koivikko M, Koskinen T, Koskinen M, Koivula T. Long-term anticonvulsant therapy and vitamin D metabolism in ambulatory pubertal children. *Neuropediatrics* 1986;17:212-216.
22. Eyre DR. Bone biomarkers as tools in osteoporosis management. *Spine* 1997;22(suppl 24):17-24.
23. Pavlakis SG, Chusid RL, Roye DP, Nordli DR. Valproate therapy: predisposition to bone fracture? *Pediatr Neurol* 1998;19:143-144.
24. Vestergaard P, Tigaran S, Rejnmark L, Tigaran C, Dam M, Mosekilde L. Fracture risk is increased in epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1999;99:269-275.
25. Chung S, Ahn C. Effects of anti-epileptic drug therapy on bone mineral density in ambulatory epileptic children. *Brain Dev* 1994;16:382-385.
26. Pack AM, Morrell MJ. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone structure: epidemiology, mechanisms and therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001;15:633-642.