

간질 임신부에서 항간질제 복용에 따른 주산기 예후

가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실

최세경 · 강영화 · 이세연 · 안세영 · 김연희 · 박인양 · 이귀세라 · 신종철

Perinatal Outcome According to Antiepileptic Drug use in Epileptic Pregnant Women

Sae Kyung Choi, MD, Young Hwa Kang, MD, Se Yeon Lee, MD, Se Young Ahn, MD,
Yeun Hee Kim, MD, In Yang Park, MD, Guisera Lee, MD, Jong Chul Shin, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Objectives: To assess perinatal outcomes according to antiepileptic drug use in epileptic pregnant women.

Methods: A retrospective analysis of medical records of epileptic pregnant women who had received antenatal care at five catholic medical centers from 1998 to 2007 was performed. The patients were divided into two groups, reduced group (stopped or reduced medication) and maintenance group, according to use of antiepileptic drugs during pregnancy. The perinatal outcomes - delivery mode, birth weight, Apgar score, abnormal findings- were assessed. Statistics were performed using SPSS 13.0 and chi-square test. Results were considered statistically significant for p values < 0.05 .

Results: 51 pregnancies of 43 epileptic pregnant women were enrolled. All patients had taken antiepileptic drugs before pregnancy. Of 51 cases, 19 cases stopped or reduced the medication during pregnancy. The epileptic episodes were more frequent in reduced group than in maintenance group (78.9% vs. 15.6%, $p<0.001$). There were significant different frequency of operative delivery between two groups (73.7% vs. 31.3%, $p=0.003$), and reduced group also had higher frequency in non-reassuring state than maintenance group (36.8% vs. 12.5%, $p=0.041$). No medication or reduction group was subdivided into seizure or no seizure groups, and only the former had meconium stained babies.

Conclusions: This study shows that there are increased perinatal risk in epileptic pregnant women who stopped or reduced the medication. So we have to encourage them to continue medication.

Key words: Antiepileptic drug, Epilepsy, Perinatal outcomes, Pregnancy

간질은 반복적인 경련과 특징적인 뇌파 소견을 보이는 질환으로 임신 중에 가장 흔하게 접하게 되는 신경계 질환 중 하나이다.¹ 최근 역학조사에 의하면 간질의 유병률은 인구 1,000명당 6.8명으로 보고되고 있으며,² 미국에서 매년 분만하는 20,000명의 산모를 기준으로 0.2-0.4%에게서 발견된다.³

현재까지 임신과 간질에 대한 많은 연구들이 진행되

어 왔고, 그 결과로 임신이 간질발작에 미치는 영향과 항간질제의 태아 독성 등이 보고되었다. 그러나 주산기 예후의 관점에서 간질이 임신에 미치는 영향에 대한 연구결과는 충분하지 않은 현실이다. 지금까지 알려진 바에 의하면, 간질 여성에서는 정상 여성에 비해 임신성 고혈압, 전자간증, 산전출혈, 그리고 제왕절개 분만이 증가할 수 있으며, 이러한 여성의 태아는 사산, 신생아 사망, 조기 분만, 자궁내 발육 지연, 소뇌증, 낮은 아프가 점수 등의 나쁜 주산기 예후와 관련이 있다.^{4,6} 그러나 일부의 연구에서는 간질 여성에서 주산기 합병증이 의

접수일 : 2008. 8. 5.
주관책임자 : 신종철
E-mail : jcshin@catholic.ac.kr

미있게 증가하지 않았다는 보고도 있어,^{7,8} 간질과 주산기 예후의 관련성에 대해서 정확히 평가하기에는 논란의 여지가 많다.

본 연구는 간질 여성에서 항간질제의 복용에 따른 간질발작의 유무와 주산기 예후를 조사하고, 항간질약제 복용과 간질발작의 유무에 따라 발생할 수 있는 산과적 문제점들을 살펴보고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1998년 1월 1일부터 2007년 12월 31일까지 가톨릭중앙의료원 산하 5개 병원 (강남성모병원, 성모병원, 성바오로병원, 성빈센트병원, 의정부성모병원)에서 분만한 산모 중 간질이 있는 산모 43명을 대상으로 하였다. 이 중 7명은 2회 이상의 분만을 하여 총 51회의 임신에 대한 분만 기록을 후향적으로 검토하였다. 모든 예에서 산모의 일반적 특성과 항간질제 복용 여부, 임신 중 간질발작의 유무, 주산기 예후를 조사하였으며, 항간질제의 복용은 임신 후 복용을 중단했거나 약물의 용량을 줄인 군과 같은 용량을 유지한 군으로 나누었다. 두 군 사이의 간질발작의 발생률을 비교하였으며, 항간질제 복용 여부와 간질발작 유무에 따른 주산기 예후를 분석하였다. 예후 인자로 분만방법, 신생아의 체중, 아프가 점수, 분만 진행 중 태아 곤란증 여부, 태변 흡입 정도, 산전 초음파의 비정상적 소견, 분만 후 모성합병증에 대해 알아보았다. 분만방법은 자연분만, 흡입분만, 제왕절개분

만으로 나눈 후 흡입분만과 제왕절개분만을 수술적 분만으로 분류하였다. 신생아는 체중이 10th percentile 미만인 경우를 저체중아로, 1분과 5분 아프가 점수는 7점 미만을 예후가 좋지 않은 군으로 정의하였다.

통계분석은 SPSS package를 이용하였고, 각 군간의 비교는 chi-square test를 통해 산출하였으며, p value<0.05인 경우에 한하여 통계적으로 유의하다고 하였다.

결 과

연구 기간 중 총 43명의 간질 여성이 분만을 시행하였고, 이 중 36명은 1회, 6명은 2회, 1명은 3회의 분만을 하여 51회의 분만이 있었다.

연구 대상자들의 연령은 21세에서 37세로 평균 29.1세였다. 초산은 전체의 70.6%에 해당되는 36예였으며, 30.2%인 13명에서 간질 이외의 내과적 질환을 가지고 있었다. 교육 정도는 중졸 이하가 9명 (20.7%), 고졸이 13명 (31.0%), 전문대졸 이상이 21명 (48.3%)이었다. 간질력의 기간은 1년에서 29년으로 다양하였으며, 평균 기간은 11.8년이었다 (Table 1).

모든 예에서 임신 전에 항간질제를 복용하였으며, 40예에서는 단일약제치료를 하였고, 11예에서는 다중약제치료를 하였다. 복용약물은 carbamazepine이 가장 많았으며, 그 외에 valproic acid, lamotrigine, Phenobarbital, phenytoin, oxcarbazepine, hydantoin, dilantin, clonazepam, valium, zonisamide가 사용되었다. 임신기간에 약물복용을 중단하거나 감

Table 1. Clinical characteristics of study population

characteristics	Reduced Group* (n=19)	Maintenance group (n=32)	p value
Age (years)	29.8±4.4	28.0±3.3	NS
Number of nullipara	15 (78.9%)	21 (65.6%)	NS
Education			NS
Under middle school graduation	3 (15.8%)	5 (15.6%)	
High school graduation	9 (47.4%)	6 (18.6%)	
College graduation	7 (36.8%)	21 (65.6%)	
Occupation	2 (10.5%)	8 (25.0%)	NS
Medical history	7 (36.8%)	8 (25.0%)	NS
Duration of epilepsy (years)	13.8±7.5	10.6±5.9	NS

* stopped or reduced medication group during pregnancy, NS: not significant.

량하여 적정 용량을 유지하지 못한 군은 37.3% (51예 중 19예)였으며, 21.6% (51예 중 11예)는 환자 스스로의 판단에 의한 경우였다. 임신 전과 동일하게 약물을 복용한 군은 전체의 62.8% (51예 중 32예)였다. 임신 중 임신 기간 내 간질발작이 있었던 경우는 39.2% (51예 중 20예)였다. 또한 간질발작은 약물복용을 중단하거나 감량한 군이 78.9% (19예 중 15예)로서 약물복용을 유지한 군의 15.6% (32예 중 5예)보다 유의하게 높았다 ($p<0.001$) (Table 2).

분만방법에 있어 약물복용을 유지한 군에서 수술적 분만이 31.3% (32예 중 10예)인 데 비해 약물복용을 중단하거나 감량한 군에서는 73.7% (19예 중 14예)로 나타나 유의한 차이를 보였다 ($p=0.003$). 수술적 분만의 원인으로는 간질발작, 분만 진행 장애, 태아 곤란증, 이상 태위, 자궁근종 등이 있었으며, 이 중 간질발작과 분만 진행 장애가 가장 많았다. 주산기 예후인자로 분만 진행 중 태아곤란증은 약물복용을 중단하거나 감량한 군에서 36.8% (19예 중 7예)가 나타나 약물복용을 유지한 군의 12.5% (32예 중 4예)보다 유의하게 높았다 ($p=0.041$). 출생 후 신생아에서 선천성 기형이 발견된 경우는 총 3예로 척추 이분증 1예, 귀 이형성 1예, 고환류 1예였으며, 앞의 2예는 carbamazepine을 지속적으로 복용한 경우였다. 고환류

가 발견된 1예는 dilatin을 복용하였으나 임신 후 환자 자의적으로 감량한 경우였다. 분만 후 합병증은 3예로서 2예는 간질발작 발생이고 1예는 4도 열상이었다 (Table 3).

항간질제 복용 여부에 따른 두 군을 임신 중 간질발작 유무에 따라 세분화하여 주산기 예후에 따른 분석을 하였다. 우선, 약물복용을 중단하거나 감량한 군에서는 수술적 분만을 한 경우가 간질발작이 없었던 군에서 50.0% (4예 중 2예), 있었던 군에서 80.0% (15예 중 12예)였으며, 태아의 태변흡입이 있었던 경우는 발작이 있었던 군에서만 4예 (26.7%)가 발견되었다. 태변흡입이 있었던 경우는 전체 51예 중 11예 (21.6%)였으나, 이 중 중증도의 태변 흡입을 보였던 3예는 모두 약물복용을 제대로 하지 않았으며, 임신 중 간질발작이 있었던 경우였다 (Table 4).

고 찰

간질 여성들은 임신을 계획하는 데에 있어서 여러 가지 문제들을 직면하게 된다. 산모 자신의 간질에 대한 조절 뿐만 아니라 수정에서 분만에 이르기까지 정상적인 태아의 성장과 발달이 함께 고려되어야 한다.

Table 2. Seizures during pregnancy according to taking medication

		Reduced group (n=19)	Maintenance group (n=32)	p value*
Seizure episode	Yes	15 (78.9%)	5 (15.6%)	<0.001
	No	4 (11.1%)	27 (84.4%)	

* chi-square test (SPSS 13.0).

Table 3. Pregnancy outcome according to taking medication

	Reduced group (n=19)	Maintenance group (n=32)	p value
Operative delivery	14 (73.7%)	10 (31.3%)	0.003
Delivery < 37 wks	1 (5.3%)	3 (9.4%)	0.597
Birth weight < 10th percentile	3 (15.8%)	5 (15.6%)	0.988
A/S at 1 min < 7	1 (5.3%)	2 (6.3%)	0.885
A/S at 5 min < 7	1 (5.3%)	1 (3.1%)	0.704
Fetal distress	7 (36.8%)	4 (12.5%)	0.041
Meconium stained baby	4 (21.6%)	7 (21.9%)	0.945
Abnormal US findings	1 (5.3%)	3 (9.4%)	0.597
Maternal complication	1 (5.3%)	2 (6.3%)	1.000

Table 4. Pregnancy outcome according to seizure episode

	Reduced group (n=19)		Maintenance group (n=32)	
	No episode (n=4)	Seizure episode (n=15)	No episode (n=27)	Seizure episode (n=5)
Operative delivery	2 (50.0%)	12 (80.0%)	9 (33.3%)	1 (20.0%)
Delivery < 37 wks	0 (0.0%)	1 (6.7%)	3 (11.1%)	0 (0.0%)
Birth weight < 10%	0 (0.0%)	3 (20.0%)	4 (14.8%)	1 (20.0%)
A/S at 1 min < 7	1 (25.0%)	1 (6.7%)	2 (7.4%)	0 (0.0%)
A/S at 5 min < 7	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Fetal distress	2 (50.0%)	5 (33.3%)	3 (11.1%)	1 (20.0%)
Meconium stained baby	0 (0.0%)	4 (26.7%)	7 (25.9%)	0 (0.0%)
Abnormal US findings	0 (0.0%)	1 (6.7%)	3 (11.1%)	0 (0.0%)
Maternal complication	0 (0.0%)	1 (6.7%)	2 (7.4%)	0 (0.0%)

Abbreviations, A/S: apgar score, US findings: ultrasonographic findings.

임신 기간 중에는 estrogen과 progesteron의 증가에 의한 생리적 변화, 발작 역치의 감소, 항간질제의 순응도 변화, 수면 부족, 혈중 단백질의 변화에 따른 항간질제의 약물역동학적인 변화 등에 의해 간질 발작 빈도의 변화가 있을 수 있다.^{8,9} 임신 중 간질 발작 빈도에 대한 연구 결과를 보면, 임신 제 1삼분기에 간질 발작의 빈도가 증가한다는 보고도 있으나,^{10,11} 다른 연구에서는 임신 후반기로 갈수록 간질의 조절이 더 어려워진다고 보고하였다.^{12,13} 김성옥 등 (2007)은 간질여성을 대상으로 한 66회의 임신에서 84%는 발작의 빈도의 변화를 보이지 않았으나, 16%에서는 임신 전과 비교하여 발작의 빈도가 증가했다고 하였다. 특히 임신 기간 중 간질 발작은 반수 이상에서 임신 제 1삼분기에 나타난 것으로 보고하였다.¹⁴

이렇게 임신이 간질 발작의 빈도에 영향을 미칠 수 있음에도 불구하고, 임신 중 약물 복용에 따른 태아 독성에 대한 두려움으로 스스로 항간질제 복용을 중단하는 경우가 적지 않다. 본 연구 결과에서도 볼 수 있듯이 임신 후 약물복용을 중단하거나 감량한 19예 중 58.0%에 해당되는 11예가 환자 스스로의 판단에 의한 경우였다. 그러나 이러한 경우 간질발작의 빈도가 더욱 증가하여 더 나쁜 주산기 예후를 야기할 수 있다는 문제가 있다. 본 연구 결과에서 임신 중 항간질제 복용의 중단 또는 감량으로 인해 적절한 약물 용량이 유지되지 못했던 경우 간질발작의 빈도가 더 높게 발생했을 뿐 아니라 수술적 분만의 빈도도 유의하게 높은 것으로 나타났다. 또한

분만 진행 중 태아 곤란증이나 태변흡입과 같은 주산기 예후인자의 경우도 항간질제 복용과 임신 중 간질 발작의 유무가 연관성이 있는 것을 알 수 있었다.

이러한 결과들의 원인으로 정상 분만 진행과정 중 발생할 수 있는 태반 부전과 제대 압박으로 인한 자율신경계 조절, 체내 산-염기 균형 상태, 혈중 산소 분압의 변화를 고려할 수 있다. 임신 중 간질발작, 특히 전신적인 강직성-간대성 발작은 이러한 생리적 변화를 더욱 악화시키고 태아 곤란증을 나타내는 태아 심음의 변화를 유발할 수 있다.^{15,16} 이 외에도 강직성-간대성 발작이 태아의 뇌출혈과 연관이 있다는 보고가 있으며,¹⁷ 일시적인 태아 빈맥과 태아 심박수 변동의 감소를 야기할 수 있다는 보고가 있다.⁷ 따라서 간질 산모에서 임신 후반기에 항간질제의 혈중 치료 용량을 유지하는 것은 분만 진행과정에서의 합병증을 예방하는 데 도움이 될 수 있다고 하겠다. 항간질제 복용을 통한 간질 발작의 조절은 임신 전 상담에서부터 시작되어야 하며 임신의 전 기간과 산욕기를 거쳐 면밀하게 검토되어야 한다. 또한 임신 직전 간질 발작이 없는 상태를 유지하고 있던 산모의 경우에도 임신 후 또는 분만 진행과정에서 간질발작을 일으킬 위험도가 증가할 수 있으므로 철저하게 혈중 약물 용량을 유지하여야 한다.¹⁸

간질 산모의 산전 진찰 중 고려할 것 중 하나는 산모가 복용하고 있는 항간질약제의 태아 독성이다. 항간질약제는 주된 태아 독성유발 약물로 알려져 있지만, 항간

질약제를 단일요법으로 복용하는 경우의 대부분에서 정상적인 태아를 분만하게 된다. 특히 이전에 많이 사용되었던 항간질약제에 비해 최근 개발된 lamotrigine은 태아 독성 유발의 위험도가 더 낮은 것으로 보고되고 있다. 간질 여성에서 태아 기형 발생은 항간질약제의 다중 약물 요법, 높은 혈중 valproate 수치 ($>1,000\text{mg/day}$), 낮은 folate 수치 등과 연관이 있다. 또한 많은 항간질약제가 대사과정에서 독성을 나타내게 되는데, 예를 들면, Carbamazepine은 체내에서 대사됨에 따라 10,11-epoxide 대사물의 수치를 증가시키고 이는 양수 내에 축적되어 태아 독성을 일으키게 된다. Phenytoin과 phenobarbital이 이와 동일한 대사과정을 거쳐 태아 독성을 나타내게 되나, lamotrigine, topiramate, gabapentin, oxycarbazepine과 같은 새로운 약제들은 이러한 대사과정을 거치지 않는다.¹

최근 Jane Richmond 등에 의한 대규모 연구에 의하면, 산전 상담과 임신, 분만, 산육기에 적절한 관리를 받은 간질 여성에서 산과적 합병증이 크게 증가하지 않았다고 한다.¹⁹ 따라서 간질 여성에서 불량한 임신의 요소가 증가하지 않도록 산전 검사시 유의할 필요가 있으며, 태아 기형을 발견하기 위한 정밀 초음파 등의 영상학적 검사도 동반되어야 할 뿐 아니라, 항간질약물의 선택에 있어 태아독성을 줄이기 위한 적절한 협의가 이루어져야 한다. 또한 임신 중 간질 발작 양상과 이에 따른 태아가사의 가능성과 향후 신경학적 영향에 대한 전향적인 대규모 연구도 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Sandra A, Rahul S. Neurological disease in pregnancy. *Current Obstet Gynecol* 2005; 15: 166-73.
2. Hauser W, Annegers J, Rocca W. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 176-86.
3. Devinsky O, Yerby M. Women with epilepsy: reproduction and effects of pregnancy on epilepsy. *Neurologic Clinics* 1994; 12: 479-95.
4. Bjerkedal T, Bahne S. The course and outcome of pregnancy in women with epilepsy. *Acta Obstet Gynec Scand* 1973; 52: 245-8.
5. Yerby M, Koepsell T, Daling J. Pregnancy complications and outcomes in a cohort of women with epilepsy. *Epilepsia* 1985; 26: 631-5.
6. Nelson K, Ellen J. Maternal seizure disorder, outcome of pregnancy, and neurologic abnormalities in the children. *Neurology* 1982; 32: 1247-54.
7. Hiilesmaa V, Bardy A, Teramo K. Obstetric outcome in women with epilepsy. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 499-502.
8. Tanganelli P, Regesta G. Epilepsy, pregnancy, and major birth anomalies: an Italian prospective, controlled study. *Neurology* 1992; 42: 89-93.
9. Gjerde I, Strandjord R, Ulstein M. The course of epilepsy during pregnancy: a study of 78 cases. *Acta Neurol Scand* 1988; 78: 198-205.
10. Schmidt D, Canger R, asvanzini G. Change of seizure frequency in pregnant epileptic women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 751-5.
11. Knight A, Rhind E. Epilepsy and pregnancy: a study of 153 pregnancies in 59 patients. *Epilepsia* 1975; 16: 99-110.
12. Bardy A. Incidence of seizures during pregnancy, labor and puerperium in epileptic women: a prospective study. *Acta Neurol scand* 1987; 75: 356-60.
13. Tomson T, Lindbom U, Ekqvist B, Sundqvist A. Epilepsy and pregnancy: a prospective study of seizure control in relation to free and total plasma concentration of carbamazepine and phenytoin. *Epilepsia* 1994; 35: 122-30.
14. 김성욱, 이정현, 류철희, 조성남. 항간질약을 복용한 간질 여성에서 임신의 예후와 주산기 결과. *대산부회지* 2007; 50: 1321-9.
15. nei M, Daly S, Liporace J. A maternal complex partial seizure in labor can affect fetal heart rate. *Neurology* 1998; 51: 904-6.
16. Teramo K, Hiilesmaa V, Saarikoski A. Fetal heart rate during a maternal grand mal epileptic seizure. *J Perina Med* 1979; 7: 3-6.
17. Minkoff H, Schaffer R, Delke I, Grunebaum A. Diagnosis of intracranial hemorrhage in utero after a maternal seizure. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 22-4.
18. Jeffrey M., Katz D. Primary generalized epilepsy: a risk factor for seizure in labor and delivery? *Seizure* 2003; 12: 217-9.
19. Jane R, Preetha K, Eva A, Alice B. Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 371-9.

「국문초록」

목적: 본 연구는 간질 여성에서 항간질제의 복용에 따른 주산기 예후를 조사하고자 하였다.

연구 방법: 1998년 1월 1일부터 2007년 12월 31일까지 가톨릭중앙의료원 산하 5개 병원에서 분만한 산모 중 간질을 동반한 산모에 대한 의무기록을 통해 항간질제 복용을 지속한 군과 중단하거나 용량을 감량한 군으로 나누어 임신의 예후를 고찰하였다. 통계분석은 SPSS 13.0과 chi-square test를 통해 산출하였고, P value < 0.05면 통계적으로 유의하다고 하였다.

결과: 43명의 간질 산모에서 51회의 분만이 있었다. 모든 경우에서 임신 전 항간질제를 복용하고 있었으나, 이 중 19예에서 약물을 중단하거나 감량하였다. 약물복용을 감량한 군은 약물을 지속적으로 복용한 군에 비해 간질발작의 빈도가 높았다 (78.9% vs. 15.6%, $p<0.001$). 흡입분만이나 제왕절개분만과 같은 수술적 분만의 경우는 약물복용에 따른 비교에서 각각 73.7%, 31.3%로 유의한 차이를 보였으며 ($p=0.003$), 주산기 예후와 관련된 항목 중 태아 곤란증 발생률도 약물 복용 여부에 따라 36.8%와 12.5%로 유의한 차이를 보였다 ($p=0.041$). 또한 적정 용량의 항간질제를 복용하지 않은 군을 간질발작 유무로 나누어 보았을 때, 간질발작이 있었던 경우에서만 태변흡입의 경우가 발생하였다.

결론: 간질이 있는 산모에서 항간질약을 복용하지 않을 경우 임신의 예후는 악화될 수 있으므로 지속적인 복용에 대한 교육이 필요하다.

중심단어: 항간질약, 간질, 주산기 예후, 임신
