

소아 간질 환자에서 valproate 투여 후 혈소판 수의 변화

부산대학교 의학전문대학원 소아과학교실

위주희 · 김영미 · 남상욱

= Abstract =

Changes in platelet counts caused by valproate in children with epilepsy

Ju Hee We, M.D., Young Mi Kim, M.D. and Sang Ook Nam, M.D.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Pusan National University, Busan, Korea

Purpose : In adults, valproate (VPA) has been reported to be associated with thrombocytopenia. However, few studies have investigated this association in children, and the factors affecting platelet counts remain controversial. This study was undertaken to investigate changes in platelet counts following VPA therapy and related factors in children with epilepsy.

Methods : Our subjects comprised 75 epileptic children who had received VPA monotherapy for at least 1 year between January 2000 and December 2005. We regularly examined platelet counts at intervals of 6 to 12 months after baseline platelet counts before VPA treatment. We analyzed changes in platelet counts according to several factors such as sex, seizure type, underlying causes of epilepsy, age at the start of medication as well as at the last follow up, duration of VPA administration, VPA dose, serum VPA level, and body weight at the last follow up.

Results : Overall, the platelet counts decreased significantly after VPA therapy. The average baseline platelet count was $312.5 \pm 109.1 \times 10^6/\text{mL}$. At the last follow up, the average platelet count was $261.7 \pm 72.2 \times 10^6/\text{mL}$. We observed the relationship between platelet counts and serum levels of VPA: while children with serum VPA $<75 \mu\text{g}/\text{mL}$ showed no change in platelet counts ($P=0.102$), children with serum VPA $>75 \mu\text{g}/\text{mL}$ showed a significant decrease in platelet counts.

Conclusion : VPA may cause a significantly decreased platelet count in children with epilepsy. High serum VPA levels were associated with development of thrombocytopenia. (*Korean J Pediatr* 2009 52:75-80)

Key Words : Children, Platelet count, Valproate, Epilepsy

서 론

Valproate (VPA)는 간질에 흔히 사용되는 광범위한 항경련제로 전신 발작과 부분 발작의 치료 모두에 널리 쓰이는 약물이다¹⁾. 1967년에 유럽에 처음 도입된 이래로 특발성 전신 간질 뿐만 아니라 소아 간대 근경련 간질에서도 탁월한 효과를 보이고 있다²⁾.

VPA의 흔한 부작용으로는 위장관 장애, 체중 증가, 탈모 등이 있으며 심각한 부작용으로는 췌장과 간 독성, 그리고 드물게는 치명적인 간부전이 발생한다. 1974년 Sutor와 Jesdinsky-Buscher가³⁾ VPA 치료가 출혈 장애를 일으킨다고 발표한 이래

로 여러 논문에서 VPA 투여가 혈소판 감소증과 혈소판 기능장애를 일으킨다고 보고하고 있다. 혈소판 감소증은 VPA 치료를 받는 환자의 1-30%에서 발생한다고 알려져 있으며³⁻⁶⁾ 대부분의 경우에 그 정도는 경하고 일시적이며 투여를 중단하거나 용량을 줄일 경우에 저절로 호전되는 것으로 알려져 있다^{7,8)}. 그러나 수술 후 혹은 비타민 K 부족 등과 같은 출혈 위험인자와 동반되면 심한 출혈성 경향을 일으킬 수 있기 때문에 이에 대한 주의를 요하고 있다⁹⁾. VPA 투여 후 혈소판 수 변화에 영향을 주는 인자에 대해서는 VPA 투여 기간, 연령, 투여 용량 및 혈중 농도 등이 거론되고 있으나 아직까지 논란의 여지가 많고 소아를 대상으로 한 연구, 특히 국내 소아를 대상으로 한 연구는 거의 없는 실정이다.

따라서 저자들은 간질로 진단 받은 소아들이 VPA를 복용하였을 때 혈소판 수의 변화를 분석함으로써 VPA 투여와 혈소판 수치 변화, 그에 관계되는 인자들에 대해 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

Received : 17 March 2008, Revised : 11 September 2008,

Accepted : 10 November 2008

Address for correspondence : Sang Ook Nam, MD.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Pusan National University,

1-10, Ami-dong, Sepgu, Busan 602-739, Korea

Tel : +82.51-240-7297, Fax : +82.51-248-6205

Email : weareone@pusan.ac.kr

대상 및 방법

1. 대상

2000년 1월부터 2005년 12월까지 6년 동안 부산대학교병원 소아과에서 간질로 진단 받고 VPA 단독 투여를 시작하여 1년 이상 복용한 환자 448명 중에서 최소 1년 이상 VPA 단독 투여를 유지하고 투약 전, 투약 후에 6~12개월 간격으로 정기적인 혈액 검사를 시행한 환자 75명을 대상으로 하였다. 감염, 대사 이상 질환, 간 기능 장애 등 혈소판 감소를 일으킬만한 다른 원인이 있는 경우, 혈소판 감소를 일으킬만한 다른 약물을 병용한 경우, 마지막으로 투약 전에 시행한 전혈 검사, 간 기능 검사 등의 기본 혈액 검사 결과 이상 소견을 보인 경우는 모두 제외하였다.

2. 방법

대상 환자 75명을 성별, 경련의 형태, 간질의 원인이 되는 기저 질환의 유무, VPA 투여 전 연령, 최종 추적 시 연령, 투약 용량, 투약 기간, 혈중 VPA 농도, 투여 전 체중에 따른 두 군으로 분류하여 VPA 투여 전의 혈소판 수와 치료 이후 가장 최근에 검사한 혈소판 수를 조사하였다.

경련의 형태는 임상양상과 뇌파검사의 소견을 기준으로 전신 발작과 부분발작으로 나누었고 간질의 원인은 뇌자기공명영상 결과와 의무기록 조사를 토대로 하여 특발성 간질 환자군과 증후성 간질 환자군으로 나누었으며 치료 시작 시 연령이 6세 이하인 군과 6세 초과인 군으로 나누었다. VPA 투여 기간은 대상 환자군의 평균 복용 기간인 4년을 기준으로 미만인 군과 이상인 군, 투여 용량은 대상 환자군의 투여 용량 중간값인 15 mg/kg/day를 기준으로 이하인 군과 초과인 군으로, 혈중 VPA 농도는 권장되는 농도가 50-100 µg/mL이므로 75 µg/mL를 기준으로 이하인 군과 초과인 군으로 나누었다. VPA 농도는 추적 기간 동안 기본적으로 1년 간격으로 측정하였고 다른 문제를 주소로 입원한 경우 부가적으로 측정하였다. 본 연구에서는 가장 마지막에 측정한 혈소판과의 관계를 알아보기 위한 것이므로 혈중 농도 역시 가장 마지막에 측정한 자료를 기준으로 하였다. 체중은 연령대 평균체중을 기준으로 체중 SDS (Standard deviation score, 환자 체중-평균 체중/표준편차)을 구하여 0 미만인 군과 0 초과인 군으로 나누어 조사하였다.

전체 환자 군과 각각의 인자로 나눈 환자 군에서 VPA 투여 전의 혈소판 평균 수치와 투여 후 가장 최근 혈소판 평균 수치를 조사하여 비교 분석하였다. 각 인자가 혈소판 수에 미치는 영향은 혈소판 수치의 변동 경향으로 판단하였기 때문에 통계 처리는 paired Student's t-test를 이용하였고 P값이 0.05 미만일 때 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 전체 대상 환자에서 혈소판 수의 변화

전체 대상 환자 75명 중 54(72.0%)명이 투여 전에 비해 VPA 투여 후 최종 추적 시 혈소판 수가 감소했고 전체 환자의 치료 전 혈소판수는 $312.5 \pm 109.1 \times 10^6/\text{mL}$, 치료 후 가장 최근 혈소판수는 $261.7 \pm 72.2 \times 10^6/\text{mL}$ 로 통계적으로 유의하게 감소하였다 ($P=0.0001$). 혈소판 수치가 $150 \times 10^6/\text{mL}$ 이하로 떨어지는 혈소판 감소를 보인 환자는 1명이었으며 다른 동반 증상을 보이지 않아 투약을 중단하거나 감량하지 않았다.

2. 혈소판 수 변화에 영향을 주는 인자

1) 성 별

대상 환자 중 남자 환자는 43명(57.3%), 여자 환자는 32명(42.7%)으로 남녀비는 1.34:1이었다(Table 1). 남자군과 여자군의 치료 전 혈소판 수는 각각 $318.2 \pm 106.4 \times 10^6/\text{mL}$, $304.9 \pm 113.7 \times 10^6/\text{mL}$ 이었으나 치료 후 최종 혈소판 수는 각각 $271.8 \pm 68.1 \times 10^6/\text{mL}$, $248.1 \pm 76.5 \times 10^6/\text{mL}$ 로 남자군($P=0.006$)과 여

Table 1. Baseline Data of the Subjects Studied

Study variables	Number (%)
Sex	
Male	43 (57.3)
Female	32 (42.7)
Type of seizure	
Partial	27 (36.0)
General	48 (64.0)
Cause of epilepsy	
Idiopathic	49 (65.3)
Symptomatic	26 (34.7)
Age at VPA start (yrs)	
≤6	35 (46.7)
>6	40 (53.3)
Age at last follow up (yrs)	
≤10	33 (44.0)
>10	42 (56.0)
Duration of treatment (yrs)	
≤4	37 (49.3)
>4	38 (50.7)
dose of valproate (mg/kg/day)	
≤15	36 (48.0)
>15	39 (52.0)
Serum VPA (ug/mL)	
≤75	47 (62.7)
>75	28 (37.3)
Body weight (SDS)	
<0	44 (58.7)
>0	31 (41.3)

Abbreviation : VPA, valproate

자군($P=0.003$) 모두에서 VPA 치료 후에 의미 있는 감소를 보였다(Table 2).

2) 경련의 형태

부분 경련 환자는 27명(36.0%), 전신 경련 환자는 48명(64.0%)이었고(Table 1) 두 군의 치료 전 혈소판 수는 각각 $294.4 \pm 109.6 \times 10^6/\text{mL}$, $322.7 \pm 108.6 \times 10^6/\text{mL}$, 치료 후 최종 혈소판 수는 각각 $231.1 \pm 54.7 \times 10^6/\text{mL}$, $278.9 \pm 75.6 \times 10^6/\text{mL}$ 로 부분 경련 환자군($P=0.001$)과 전신 경련 환자군($P=0.007$)에서 모두 VPA 치료 후에 의미 있는 감소를 보였다(Table 2).

3) 간질의 원인

특발성 간질 환자군 49명(65.3%), 증후성 간질 환자군 26명(34.7%)이었으며(Table 1) 두 군의 VPA 투여 전 혈소판 수는 각각 $307.3 \pm 79.9 \times 10^6/\text{mL}$, $322.5 \pm 151.0 \times 10^6/\text{mL}$, 투여 후 최종 혈소판 수는 각각 $259.8 \pm 67.0 \times 10^6/\text{mL}$, $265.4 \pm 82.6 \times 10^6/\text{mL}$ 로 특발성 간질 환자군($P=0.0002$)과 증후성 간질 환자군($P=0.03$)에서 모두 유의하게 감소하였다(Table 2).

4) VPA 투여 전 연령

전체 환자 중 6세 이하인 군은 35명(46.7%), 6세 초과인 군은 40명(53.3%)이었으며(Table 1) VPA 투여 전 혈소판 수는 각각

$332.4 \pm 129.5 \times 10^6/\text{mL}$, $295.1 \pm 85.4 \times 10^6/\text{mL}$, 투여 후 최종 혈소판 수는 각각 $265.1 \pm 74.4 \times 10^6/\text{mL}$, $258.8 \pm 71.2 \times 10^6/\text{mL}$ 로 6세

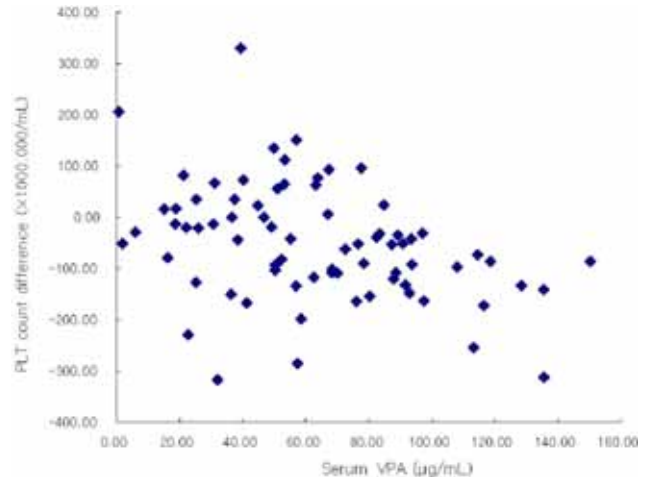


Fig. 1. Correlation between platelet count differences and serum VPA levels. The serum VPA level was inversely correlated with platelet count decrement ($r=-0.4$).

Table 2. Relationship between Platelet Count Changes and Study Variables

Study variables	Baseline platelet count*	Last platelet count* after VPA therapy	P-value
Sex			
Male	318.2 (±106.4)	271.8 (±68.1)	0.006
Female	304.9 (±113.7)	248.1 (±76.5)	0.003
Type of seizure			
Partial	294.4 (±109.6)	231.1 (±54.7)	0.001
General	322.7 (±108.6)	278.9 (±75.6)	0.007
Cause of epilepsy			
Idiopathic	307.3 (±79.9)	259.8 (±67.0)	0.0002
Symptomatic	322.5 (±151.0)	265.4 (±82.6)	0.033
Age at VPA start (yrs)			
≤6	332.4 (±129.5)	265.1 (±74.4)	0.002
>6	295.1 (±85.4)	258.8 (±71.2)	0.007
Age at last follow up (yrs)			
≤10	327.8 (±124.5)	260.2 (±72.6)	0.002
>10	300.5 (±95.1)	262.9 (±72.8)	0.008
Duration of treatment (yrs)			
≤4	315.0 (±88.5)	265.5 (±78.0)	0.0004
>4	310.2 (±127.2)	258.0 (±67.0)	0.012
Dose of valproate (mg/kg/day)			
≤15	297.6 (±80.7)	269.0 (±57.7)	0.036
>15	326.4 (±129.5)	255.0 (±83.7)	0.0006
Serum VPA level (µg/mL)			
≤75	301.6 (±112.8)	278.8 (±69.6)	0.102
>75	330.9 (±101.8)	233.1 (±68.5)	0.0000003
Body weight (SDS)			
<0	323.3 (±125.9)	260.0 (±83.6)	0.001
>0	297.3 (±78.9)	264.1 (±53.4)	0.02

Abbreviations : VPA, valproate; SDS, standard deviation score
*all results expressed as mean (±standard deviation) × 10⁶/mL

이하 군($P=0.002$)과 6세 초과인 군($P=0.007$)에서 모두 VPA 투여 후에 혈소판 수가 유의하게 감소되었다(Table 2).

5) 최종 추적 시 연령

전체 대상 환자의 최종 추적 시 평균 연령은 10.7세(1.34-29.59세)이었으며 10세 이하인 군은 33명(44.0%), 10세 초과인 군은 42명(56.0%)이었다(Table 1). VPA 투여 전 혈소판 수는 각각 $327.8 \pm 124.5 \times 10^6/\text{mL}$, $300.5 \pm 95.1 \times 10^6/\text{mL}$, 투여 후 최종 혈소판 수는 각각 $260.2 \pm 72.6 \times 10^6/\text{mL}$, $262.9 \pm 72.8 \times 10^6/\text{mL}$ 로 10세 이하인 군($P=0.002$)과 10세 초과인 군($P=0.008$)에서 모두 VPA 투여 후에 혈소판 수가 유의하게 감소되었다(Table 2).

6) 투여 기간

대상 환자의 VPA 평균 투여 기간은 VPA 투여 기간 4년 이하인 환자가 37명(49.3%), 4년 초과인 환자가 38명(50.7%)으로 두 군의 치료 전 혈소판 수는 각각 $315.0 \pm 88.5 \times 10^6/\text{mL}$, $310.2 \pm 127.2 \times 10^6/\text{mL}$ 이었다. 치료 후 최종 혈소판 수는 각각 $265.5 \pm 78.0 \times 10^6/\text{mL}$, $258.0 \pm 67.0 \times 10^6/\text{mL}$ 로 투여 기간 4년 이하인 군($P=0.0004$)과 초과인 군($P=0.012$)에서 모두 VPA 투여 후에 혈소판 수의 유의한 감소를 보였다.

7) 투여 용량

VPA 투여 용량 15 mg/kg/day 이하인 환자가 36명(48.0%), 15 mg/kg/day 초과인 환자가 39명(52.0%)이었다(Table 1). 두 군의 치료 전의 혈소판 수는 각각 $297.6 \pm 80.7 \times 10^6/\text{mL}$, $326.4 \pm 129.5 \times 10^6/\text{mL}$ 이고 VPA 투여 후 최종 혈소판 수는 각각 $269.0 \pm 57.7 \times 10^6/\text{mL}$, $255.0 \pm 83.7 \times 10^6/\text{mL}$ 로 투여 용량 15 mg/kg/day 이하인 환자군($P=0.036$)과 15 mg/kg/day 초과인 군($P=0.0006$) 모두에서 혈소판 수가 감소하였다(Table 2).

8) 혈중 VPA의 농도

VPA의 혈중 농도 75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이하인 군 47명(62.7%), 75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 초과인 군은 28명(37.3%)이었다(Table 1). 혈중 농도 75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이하인 군에서는 치료 후 최종 혈소판 수가 $278.8 \pm 69.6 \times 10^6/\text{mL}$ 로 치료 전 혈소판 수 $301.6 \pm 112.8 \times 10^6/\text{mL}$ 과 비교했을 때 의미 있는 변화를 보이지 않은 반면($P=0.102$), 혈중 농도 75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 초과인 군에서는 치료 후의 최종 혈소판 수가 $233.1 \pm 68.5 \times 10^6/\text{mL}$ 로 치료 전의 혈소판 수 $330.9 \pm 101.8 \times 10^6/\text{mL}$ 와 비교했을 때 의미 있는 감소를 보였다($P=0.0000003$) (Table 2). 또한 혈중 VPA 농도가 높을수록 혈소판 감소가 더 현저히 관찰되었다(Fig. 1).

9) 체 중

체중 SDS 0 미만인 환자는 44명(58.7%)이고 SDS 0을 초과한 환자는 31명(41.3%)이었다. 두 군에서 치료 전 혈소판 수는 각각 $323.3 \pm 125.9 \times 10^6/\text{mL}$, $297.3 \pm 78.9 \times 10^6/\text{mL}$, 치료 후 최종 혈소판 수는 각각 $260.0 \pm 83.6 \times 10^6/\text{mL}$, $264.1 \pm 53.4 \times 10^6/\text{mL}$ 로 SDS 0 이하인 환자군($P=0.001$)과 SDS 0 초과인 환자군($P=0.02$) 모두에서 VPA 투여 후에 혈소판 수가 유의하게 감소하였다(Table 2).

고 찰

VPA에 의한 혈소판 감소증은 치명적인 부작용은 아니지만 성인의 6-33%에서 발생하는 비교적 흔한 부작용이며^{10, 11}, 소아에서도 Ko 등¹²은 소아기 경련성 질환으로 VPA 투여 받은 환자의 17.7%에서 혈소판 감소증이 관찰된다고 보고했다. 하지만 출혈이나 자반 등 혈소판 감소증의 임상증상을 보이는 경우는 드물며 투여를 중단할 필요까지는 없는 것으로 알려져 있다³. 저자들의 연구에서는 VPA 복용은 혈소판 감소를 유발하지만 실제로 혈소판 수치가 $150 \times 10^6/\text{mL}$ 이하로 떨어지는 혈소판 감소는 최종 추적 시 대상 환자 중 1명에서만 발생하였고 출혈 등의 임상증상을 보이는 예는 없었다.

VPA에 의한 혈소판 감소증의 병인은 여러 원인에 의하여 발생할 수 있으나 면역 매개성 혈소판 손상이 가장 중요한 원인으로 밝혀져 있고^{5, 13, 14}, 그 외에 직접적인 골수독성으로 인한 것으로 보고되고 있으며^{15, 16} VPA가 혈소판 막에 직접적인 손상을 일으킨다는 보고¹⁷도 있지만 아직 불확실하다.

VPA로 유발된 혈소판 감소의 위험인자로 VPA 치료 기간, 연령, 혈중농도, 투여 용량 등이 알려져 있다.

VPA 치료 기간에 따른 혈소판 수 변화에 대해서는 아직 논란의 여지가 있는 부분으로 Ko 등¹²에 따르면 치료 기간은 혈소판 감소증의 발생과 연관관계가 없다고 하였다. 그러나 Verroti 등¹⁸이 VPA 치료 수개월 후에 혈소판 감소증이 발생한다고 한 반면, Tranel 등¹⁰은 VPA 투여 3개월 이내 정상 범위 내의 혈소판 수의 감소를 보이고 치료 시작 후 대부분 수주 이내 혈소판 수가 감소된다고 발표했다. Nam 등¹⁹은 3개월 이내 혈소판 수의 감소를 관찰할 수 있으나 6개월이 지나면서 특별한 치료 없이 자연적으로 회복되는 자연경과를 보인다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 투여 기간과 혈소판 감소는 큰 상관관계가 없는 것으로 나타났으며 6개월 이상의 치료 기간에도 혈소판 수의 회복이 나타나지 않고 여전히 혈소판 수의 감소가 관찰되었다.

연령과 혈소판 수의 관계에서 Verroti 등¹⁸은 환자의 나이와 혈소판 감소 발생은 상관관계가 없다고 하였으나 Allarakhia 등³은 환자의 나이가 많을수록 혈소판 감소의 발생빈도가 증가한다고 보고하였다. Ko 등¹²도 VPA 치료에서 나이가 혈소판 감소를 예측할 수 있는 중요 인자이며 소아에서 나이가 많을수록 면역체계가 성숙해져 혈소판에 대한 항체생산이 증가함으로써 혈소판 감소증의 유병률이 증가한다고 하였다. 하지만 본 연구에서는 VPA 투여 시작 연령, 최종 추적 시 연령 모두 혈소판 감소와는 상관관계가 없었다.

VPA 투여 용량, 혈중 농도와 혈소판 감소증의 관계는 Verroti 등¹⁸은 VPA 투여 용량과 혈중 농도 모두 혈소판 감소 발생과 중요한 음의 상관관계가 있다고 하였으며, Ko 등¹²도 혈중 VPA 농도가 450 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 이상이거나 투여 용량이 40 mg/kg/일 이상인 경우에 혈소판 감소증이 잘 발생한다고 보고하였다. 반면

Nam 등¹⁹⁾은 VPA 혈중 농도와 혈소판 수가 통계적으로 유의한 상관관계를 보이지 않는다고 하였다. 본 연구에서는 전체 환자와 VPA 혈중 농도가 75 µg/mL 초과로 높은 군에서 VPA 투여 후에 유의한 혈소판 감소가 발생한 반면 혈중 농도가 75 µg/mL 이하인 군에서는 혈소판 감소가 관찰되지 않았다. 따라서 상대적으로 혈중 농도가 낮을 때 혈소판 감소를 일으키지 않는다고 볼 수 있고 이는 다른 연구자들과 비슷한 결과이다. 그러나 복용 용량과는 연관관계가 없어 Allarakhia 등³⁾이 VPA의 혈중 농도가 높을수록 혈소판 감소의 발생빈도가 증가하지만 VPA 용량은 혈소판 감소증의 예측인자는 아니라고 발표한 연구 결과와 유사하다. 이러한 결과는 본 연구 대상자들에서 VPA 혈중 농도에 영향을 미치는 인자들이 개개인마다 차이가 있어 동일한 용량에도 혈중 농도는 다르기 때문으로 생각된다.

VPA가 혈소판 수에 미치는 영향에 대해 국내의 이전 연구¹⁹⁾에서는 비교적 단기간이라 할 수 있는 1년 이내의 혈소판수의 변화에 대해서 보고했었지만 본 연구는 VPA의 혈소판에 대한 보다 더 장기적인 영향을 알아보기 위하여 연구 대상을 VPA를 1년 이상 복용한 환자를 대상으로 하였다. 또한 관찰 기간 동안에 측정환자의 혈소판 수치 각각에 의미를 두어 혈소판 변화를 평가하게 되면 바이러스성 감염 등과 같이 일시적으로 혈소판 감소를 일으킬 수 있는 인자들의 영향을 받을 것으로 생각된다. 따라서 관찰 기간 중 최종 혈소판 수치 비교를 하는 것이 장기적인 VPA 투여가 혈소판 수에 미치는 영향을 알아보려고 하는 본 연구의 목적에 더 합당하다고 생각된다. 결론적으로 VPA 치료는 혈소판 수 $150 \times 10^6/\text{mL}$ 이하의 심한 혈소판 저하를 일으키거나 임상 증상을 초래하는 경우는 드물지만, 대부분의 환자에서 혈소판 수를 감소시킨다. 본 연구에 의하면 혈중 VPA 치료 후 혈소판 감소 발생에 관계된 예측 인자로 혈중 VPA 농도가 가장 중요하므로 수술 예정이거나 다른 혈소판 감소증을 동반할 수 있는 약물을 병용하는 경우 고농도의 VPA 투여가 필요한 환자에 있어서는 주기적인 혈중 VPA 농도 검사가 권장된다고 할 것이다.

요 약

목적 : 소아 간질 환자에서 VPA 투여가 혈소판 수의 변화에 미치는 영향과 이에 관련된 인자들을 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

방법 : 2000년 1월부터 2005년 12월 사이에 부산대학교병원 소아과에서 간질로 진단 받고 VPA 단독 투여를 1년 이상한 환자 448명 중에서 6-12개월 간격으로 정기적인 혈액검사를 시행한 환자 75명을 대상으로 하였다. 성별, 경련의 형태, 간질의 원인이 되는 기저 질환의 유무, VPA 투여 전 연령, 최종 추적 시 연령, 투약 용량, 투약 기간, 혈중 VPA 농도, 투여 전 체중에 따른 두 군으로 분류하여 투여 전과 투여 후 가장 최근에 검사한 혈소판 수의 변화를 비교, 분석하였다.

결과 : 전체 대상 환자 75명 중 54(72.0%)명이 투여 전에 비

해 투여 후 최종 추적 시 혈소판 수가 통계적으로 유의하게 감소하였다($P=0.0001$). 성별, 경련의 형태, 간질의 원인, VPA 투여 시작 연령, 최종 추적 시 연령, 투약 용량, 투약 기간, 체중을 기준으로 나눈 여러 군에서 VPA 투여 전과 투여 후 최종 추적 시 혈소판 수는 모두 통계적으로 의미 있는 감소를 보였다($P<0.05$). 혈중 VPA 농도 75 µg/mL 이하인 환자군($P=0.102$)에서는 치료 전과 치료 후 최종 추적 시 혈소판 수 비교에서 의미 있는 감소를 보이지 않은 반면 75 µg/mL 이상인 환자군($P=0.0000003$)에서는 의미 있는 감소를 보였다. 또한 혈중 VPA 농도가 높을수록 혈소판 감소가 더 현저히 관찰되었다($r=-0.4$).

결론 : VPA 치료는 유의한 혈소판 수의 저하를 일으키나 심한 혈소판 저하증의 빈도는 낮으며, 임상 증상을 초래하는 경우는 드물다. VPA 투여 후 혈소판 감소 발생에 관계된 예측 인자로 혈중 VPA 농도가 가장 중요하므로 수술 예정이거나 혈소판 감소를 유발할 수 있는 다른 약물을 병용하는 경우, 고농도의 VPA 투여가 필요한 환자에 있어서는 주기적인 혈중 농도 검사가 권장된다.

References

- 1) Sutor AH, Jesdinsky-Buscher C. Gerinungsveränderungen durch dipropylsigsure (Ergenyl). Med Welt 1974;25:447-9.
- 2) Simon D, Penry JK. Sodium di-N-propylacetate (DPA) in the epilepsy. Epilepsia 1975;16:549-73.
- 3) Allarakhia IN, Garofalo EA, Komarynski MA, Robertson PL. Valproic acid and thrombocytopenia in children: a case-controlled retrospective study. Pediatr Neurol 1996;14:303-7.
- 4) Hoffman LM. Sodium valproate and thrombocytopenia. Can Med Assoc J 1982;126:358-9.
- 5) Morris N, Barr RD, Kelton JG. Valproic acid and thrombocytopenia. Can Med Assoc J 1981;125:63-4.
- 6) Smith FR, Boots M. Sodium valproate and bone marrow suppression. Ann Neurol 1980;8:197-9.
- 7) May RB, Sunder TR. Hematological manifestations of long-term valproate therapy. Epilepsia 1993;34:1098-101.
- 8) Delgado MR, Riela AR, Mills J, Browne R, Roach S. Thrombocytopenia secondary to high valproate levels in children with epilepsy. J Child Neurol 1994;9:311-4.
- 9) Eastham RD, Jancer J. Sodium valproate and platelet counts (letter). Br Med J 1980;280:186.
- 10) Trannel TJ, Ahmed I, Goebert D. Occurrence of thrombocytopenia in psychiatric patients taking valproate. Am J Psychiatry 2001;158:128-30.
- 11) Neophytides AN, Nutt JG, Lodish JR. Thrombocytopenia associated with sodium valproate treatment. Ann Neurol 1979;5:389-90.
- 12) Ko CH, Kong CK, Tse PWT. Valproic acid and thrombocytopenia: cross-sectional study. Hong Kong Med J 2001;7:15-21.
- 13) Sandler RM, Emberson C, Roberts GE, Voak D, Darnborough J, Heely AF. IgM platelet autoantibody due to sodium valproate. Br Med J 1978;2:1683-4.
- 14) Barr RD, Copeland SA, Stockwell ML, Morris N, Kelton JC.

- Valproic acid and immune thrombocytopenia. *Arch Dis Child* 1982;57:681-4.
- 15) Gesundheit B, Kirby M, Lau W, Koren G, Abdelhaleem M. Thrombocytopenia and megakaryocyte dysplasia: an adverse effect of valproic acid treatment. *Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:589-90.
- 16) Kishi T, Fujita N, Kawaguchi H, Ishimae M, Watanabe K, Tanaka T. Bone marrow suppression induced by high dose valproic acid. *Arch Dis Child* 1994;71:153-5.
- 17) von Voss H, Schulte-Berbuhl R, Glöbel U. Side effects of sodium valproate (sodium di-N-propylacetate) on malonyl-aldehyde-production and other platelet function tests. *Minerva Pediatr* 1978;30:1397-404.
- 18) Verrotti A, Greco R, Matera V, Altobelli E, Morgese G, Chiarelli F. Platelet count and function in children receiving sodium valproate. *Pediatr Neurol* 1999;21:611-4.
- 19) Nam SJ, Lee GJ, Lee KH, Bae EJ, Lee HJ, Park WI. The prevalence and the risk factors of thrombocytopenia in children with convulsive disorders taking valproate. *J Korean Child Neurol Soc* 2006;14:310-5.