

최신 근거-기반 가이드 라인: 뇌전증의 치료를 위한 미주 신경 자극술

미국 신경과학회 가이드라인 개발 분과위원회의 보고

Evidence-based guideline update: Vagus nerve stimulation for the
treatment of epilepsy

Report of the Guideline development Subcommittee of the American
Academy of Neurology

George L. Morris III, MD,
FAAN
David Gloss, MD
Jeffrey Buchhalter, MD, FAAN
Kenneth J. Mack, MD, PhD,
FAAN
Katherine Nickels, MD
Cynthia Harden, MD

목적: 12세 이상의 부분 발작 환자에서 보조적 치료로 승인된 미주 신경 자극술(vagus nerve stimulation, VNS)의 효과와 안전성에 대한 1999년 이후 평가의 근거를 조사하기 위하여 관계 문헌들을 검토하였다.

방법: 우리는 문헌을 조사하여 관련된 출간물을 찾았다. 본 문헌들은 American Academy of Neurology evidence-based methodology에 따라 구분하였다.

결과: VNS는 부분 또는 전신간질(13 Class III studies)이 있는 470명의 소아 환자의 55% (95% 신뢰구간[confidence interval, CI] 50%–59%)에서 >50%의 발작을 감소시켰다. VNS는 레녹스-가스토 증후군(Lennox-Gastaut syndrome, LGS) (4 Class III studies)이 있는 113명 환자의 55% (95% 신뢰구간 [confidence interval, CI] 50%–59%)에서 >50%의 발작을 감소시켰다. VNS는 삽입 후 1–5년 동안 7%까지의 발작 빈도 감소를 $\geq 50\%$ 로 증가시켰다(2 Class II studies). VNS는 31명의 성인 뇌전증 환자에서 표준감정치표를 유의하게 개선시켰다(2 Class III studies). 소아에서 VNS 삽입 부위의 감염 위험도는 성인보다 더 증가하였다(odd ratio 3.4, 95% CI 1.0–11.2). VNS는 소아의 발작(부분과 전신 모두)과 LGS-연관 발작, 그리고 성인 뇌전증 환자의 감정 장애에 효과적일 수 있다. VNS는 시간이 지남에 따라 효과가 개선될 수 있다.

권고사항: VNS는 소아의 발작과 LGS-연관 발작, 그리고 성인 뇌전증 환자의 기분장애를 개선시키는 데 고려될 수 있다(Level C). VNS는 그 효과가 시간이 지남에 따라서 개선될 수 있다(Level C). 소아는 VNS 삽입 후 삽입부의 감염에 주의해야 한다.

Neurology® 2013;81:1453-1459

1997년, US Food and Drug Administration (FDA)는 미주 신경 자극술(vagus nerve stimulation, VNS)을 항뇌전증제에 반응이 없는 12세 이상의 부분 뇌전증 환자에서 발작의 빈도를 줄이는 보조적 치료로 승인하였다.¹ 1999 American Academy of Neurology (AAN) 기술 평가서에서는 VNS가 약물 치료에 불응하고 lesionectomies나 mesial temporal lobectomies와 같은 치료 가능성이 있는 절제 수술의 적응증에 해당되지 않는 12세 이상의 부분 발작 환자가 시술의 대상이 된다고 결론지었다.² 저자들은 미주 신경 자극기를 삽입하기 전에 철저한 뇌전증 평가를 시행하여, 비뇌전증성 질환이나 치료 가능한 증상성 뇌전증들을 배제할 것을 권고하였다. 당시에는 Lennox-Gastaut syndrome (LGS)와 연관된 발작이나 소아 뇌전증 환자에서는 VNS를 권고하기에는 근거가 부족하였다. 1999 AAN 평가 이후, FDA는 VNS를 4개 이상의 적절한 항우울제 치료에 효과가 없고 주요 우울삽화를 경험한 18세 이상의 환자들에서 만성 또는 재발성 우울증의 장기적인 보조 치료로 승인하였다.¹ 게다가 소아 뇌전증과 다른 발작 유형 및 증후군에서 VNS 사용의 장기적인 효과에 대한 새로운 보고들이 있었다. 우리는 이러한 근거를 AAN guideline methodology를 이용하여 평가하였다.

이 최신 가이드 라인에서는, 아래와 같은 사항에 대해 질문하였다:

1. 뇌전증이 있는 소아에서 발작 빈도 감소를 위해 보조적 VNS 치료를 하는 것이 VNS 치료를 하지 않는 것보다 더 좋은가?
2. LGS 환자에서 발작 빈도를 감소시키기 위해 보조적인 VNS 치료를 하는 것이 발작 빈도를 감소시키기 위해 보조적인 VNS 치료를 하지 않는 것 보다 더 좋은가?
3. 뇌전증 환자에서 VNS를 사용하는 것은 감정을 개선시키는가?
4. 뇌전증 환자에서 VNS를 사용하는 것은 시간이 지남에 따라 발작 빈도를 감소시키는가?
5. VNS 치료를 받은 환자에서 빠른 자극(7초 “on” 후 30초 “off”)이 표준 자극 (30초 “on” 후 300초

“off”)보다 발작 빈도를 개선하는가?

6. VNS 치료를 받은 환자에서, 조짐이나 발작 발생 시 추가적 자기-유도 자극의 반복이 상대적으로 추가적인 자기-유도 자극을 조짐이나 발작 발생시에 사용하지 않는 것보다 발작을 더 잘 중단시키는가?

7. VNS 치료를 받은 환자에서, 마지막 평가 이후 안전성에 대하여 새로운 우려가 발생하였는가?

8. VNS 치료를 받은 소아에서, 이상 반응(adverse effects, AEs)은 성인의 이상반응과 다른가?

분석 과정의 기술

AAN 가이드라인 개발 분과위원회(AAN Guideline Development Subcommittee)는 가이드 라인 개발을 위해 전문가 패널을 소집하였다(appendices e-1 and e-2 on the Neurology® Web site at www.neurology.org). 우리는 MEDLINE, EMBASE, 그리고 Web of Science(1996년-2012년 2월)를 “발작(seizures)” “뇌전증 (epilepsy)” “기분장애(mood disorder)” “우울장애(depressive disorder)” “미주신경자극술(vagus nerve stimulation)”, 그리고 “신경자극(neurostimulation)”이라는 주요 단어를 이용하여 검색하였다. 이 검색에서 1, 274개의 초록이 확인되었고, 최소 두 명의 패널이 적절성을 검토하였다; 1,058개의 초록이 질문들에 대한 해답을 제공하기에 적절하지 않았다. 두 명의 패널은 216개 논문의 전문을 독립적으로 검토하였다. 환자 자신을 대조군으로 이용한 연구는 환자의 발작에 대한 평가(e.g., 발작 일기)가 의사의 평가와 독립적일 때만 포함하였다. 따라서, 이 최신 개정에서, 발작 빈도를 평가하는 것으로 환자-또는 보호자의 발작 일기를 사용하는 것은 Class III 근거에 대한 기준을 만족하는 것으로 간주하였다(분류는 appendix e-6 참고). 심각한 안전성에 관계된 증례 보고들을 제외한 리뷰들과 Class IV의 보고들은 배제하였다. Class III보다 높은 근거 수준을 가진 문헌은 1개만 확인되었기 때문에, 어떤 문항에 대한 답변으로 Class III 문헌 1 가지 이상이 그 결론을 지지할 때 근거 표를 기술하고 표시하였다(Tables e-1과 e-2). 어떤 연구들은 여러 발작 형태를 포함하였고 모든 연령 그룹을 포함하였다; 특정 하위 집단에 대해 구분해 낼 수 없는 경우 연구 환자의 대부분에 적합한 질문에 대한 답을 인용하였다. 모든 Class III의 소아 뇌전증과 LGS 효율성에 대한 연구는 이상 반응에 대해 검토하였고, Class IV 연구들은 환자 수가 50명 이상인 경우 검토하였다. 그러나 심

각한 이상 반응에 대해서는 단일 사례 또는 사례 보고들이어도 포함하였다. 추출된 논문들은 체계적으로 이상 반응을 평가하지 않았지만, 기술은 하였다. 연구를 분류한 후에 권고사항을 근거의 수준과 연결하였다(appendix e-7).

근거의 분석

뇌전증이 있는 소아에서 발작 빈도 감소를 위해 보조적 VNS 치료를 하는 것이 VNS 치료를 하지 않는 것보다 더 나은가?

소아 발작의 치료에서 VNS의 효과에 대한 16개의 Class III 연구가 확인되었다(연구 세부 사항은 Table e-1).^{3,18} 이 연구들은 2명의 결절경화증(tuberous sclerosis) 환자와^{16,17} 1명의 Dravet syndrome 환자가¹⁸ 포함되었다. 16개 연구 중 10개에서는 18세까지 포함하였고,^{3,5,6,8-12,14,15} 19세,⁴ 20세,^{13,17} 21세,⁷ 25세¹⁸까지가 각각 1개씩 포함되었다. 결절성 경화증 환자가 있는 11명의 환자로 구성된 연구는 평균 나이가 14세이고 나이의 범위는 2-35세이며 2명의 환자는 19세보다 나이가 많았다(27세와 35세).¹⁶

결론 14개의 Class III 연구에 기반하면, VNS는 >50%의 발작 빈도를 감소시키는 데 효과적일 수 있다. 481명의 소아를 대상으로 한 통합 분석에서, 반응 비율은 55% (95% 신뢰구간 [confidence interval, CI] 51%-59%)였지만, 자료 간에 상당한 이질성이 있었다. 16개 연구 중 2개^{11,13}는 이 분석에 포함되지 않았는데, 반응한 사람의 비율을 제시하지 않았고 연구 대상에 상당수의 성인(>20%)이 포함되어 있었기 때문이다. 전체 발작이 없는 비율(pooled seizure freedom rate)은 7% (95% CI 5%-10%)로 나타났다.

권고사항 VNS는 부분 또는 전신 뇌전증이 있는 소아의 보조적 치료로 고려될 수 있다(Level C).

임상적 맥락 시간이 지남에 따라 약물의 효과가 없어지는 점은 뇌전증의 치료에 큰 문제이다. 오랫동안 그 효과가 유지되거나 효과가 좋아지는 경향을 보인다는 점은 VNS가 이들 환자에게 적용할 수 있는 하나의 치료적 선택이 될 수 있음을 의미한다.

LGS 환자에서 발작 빈도를 감소시키기 위해 보조적인 VNS 치료를 하는 것이 발작 빈도를 감소시키기 위해 보조적인 VNS 치료를 하지 않는 것보다 더 나은가?

우리는 LGS 환자의 발작을 평가한 4개의 Class III 연구를 찾았다(Table e-1).¹⁹⁻²² 두 개의 연구에서

연령은 5-19세였다.^{19,22} 세 번째 연구에서, 평균 연령은 13세(4-52)였고, 30명의 대상자 중 18명이 18세보다 어렸다²⁰; 나머지 연구에서 삽입 당시의 나이는 기술되어 있지 않았다.²¹

결론 4개의 Class III 연구를 기반으로 하면, VNS는 LGS환자에서 >50%의 발작 빈도를 감소시키는 데 효과적인 것이다. 113명의 LGS환자를 대상으로 한 통합 분석(다양한 발작 양상을 기술하고 LGS 자료를 구분해 낸 문헌의 자료를 포함^{6,8,9})은 55% (95% CI 46%-64%)의 반응 비율을 보여주었다.

권고사항 VNS는 LGS 환자에서 고려될 수 있다 (Level C).

임상적 맥락 LGS환자의 반응 비율은 일반적인 약물 치료에 반응하지 않는 뇌전증 환자의 비율과 다르지 않았다.

뇌전증 환자에서 VNS를 사용하는 것은 감정을 개선시키는가?

2개의 Class III 연구^{23,24}는 성인 뇌전증 환자에서 환자가 보고한 표준감정평가지수가 삽입 전과 후를 비교했을 때 유의하게 개선되는 것을 보여주었다(Table e-1). 한 연구는 11명의 환자를 삽입 후 1, 3, 6개월째 평가하였다.²³ VNS 치료 전, 11명 중 7명의 환자가 Montgomery Åsberg Depression Rating Scale로 평가하여 “약간 우울한 감정(subdepressive mood)”의 기준에 해당하였고 그 그룹의 평균은 약간 우울한 감정의 범위내에 있었다; VNS후 평균은 우울하지 않은 범위에 있었다. 이와 같이, 11명 중 8명이 VNS 전 시행한 음성증상평가의 척도(Scale for the Assessment of Negative Symptoms)에 따른 “경미한 음성 증상”의 기준에 해당하였다. 척도와 하위 척도 점수는 3개월 추적 관찰 시에 호전되었다($p<0.05$). 감정 개선은 6개월 추적 관찰 시점까지 지속되었다(11명 중 9명).

두 번째 연구는 20명의 대상자를 삽입 후 3개월까지 평가하였다.²⁴ t 검정을 이용하여 대상평가척도의 변화를 평가하였는데 임상평가 평가한 Cornell Dysthymia Rating Scale ($p=0.001$)과 환자가 스스로 보고한 Beck Depression Inventory (BDI) ($p=0.045$)가 개선되는 소견이 관찰되었다; 임상평가 평가한 Hamilton Depression Index의 결과도 역시 유의하게 개선되었다. 그룹의 VNS 치료 전 평균 BDI 점수는 12.0 (경도 감정장애)였고; 이것은 VNS 치료 후 9.4 (“우울하지 않음”)로 감소하였다. 게다가, BDI 점수는 같은 기간에 연구했던 뇌전증 대조군

(치료를 받지 않은)에 비해 유의하게 감소하였다 (반복 분산 측정, $p=0.07$). 이 장점은 발작 빈도나 자극 빈도, 또는 강도와는 관계가 없었다.

결론 2개의 Class III 연구에 의하면 VNS는 성인 뇌전증 환자의 감정을 개선시키는 데 효과적인 수 있다.

권고사항 뇌전증으로 VNS를 받은 성인에서 부가 효과로 감정이 개선될 수 있다(Level C).

임상적 맥락 우울증은 뇌전증 환자에서 흔하게 동반되는 질환이다. VNS는 몇몇 환자에서 감정을 개선시키는 부가적 이점이 있다; 그러나 감정을 개선시키는 것은 1차적으로 VNS를 삽입하는 목적이 아니고 2차적인 것이어야 한다. 이러한 복잡한 연구에서 감정에 미치는 독립적 효과에 대한 근거는 명확하지 않다.

뇌전증 환자에서 VNS를 사용하는 것은 시간이 지남에 따라 발작 빈도를 감소시키는가?

2개의 Class III 연구에서 VNS의 효과가 6개월 이상에서 12년까지 순차적이라고 보고하였다(Table e-1).^{25,26} 이 2개의 연구는 불응성 발작이 있는 성인을 주로 포함하였고 50%의 발작 빈도 감소가 되는 환자가 시간에 따라 약간 증가하였다.

비록 이 연구들이 시간에 따라 추가되거나 빠지는 약제에 대해 고려하지 않아 독립적으로 VNS 치료 효과를 평가하는 것은 불가능하지만, 결과에 대해서는 독립적으로 평가하였으므로(대상자와 대상자의 가족은 발작의 발생을 기록하여 보관하였고; 조사자는 하지 않았다) 이 연구들은 Class III 연구 기준을 만족하였다.

성인 부분 뇌전증 환자 440명으로 구성된 미주 신경자극기를 이용한 임상 연구의 자료를 이용한 한 연구에서,²⁵ 발작 빈도 감소가 >50%인 비율이 삽입 후 1년에서 3년까지 7% 증가하였다. 발작 감소 $\geq 50\%$ 인 환자는 1년째 36.8%, 2년째 43.2%, 그리고 3년째 42.7%였다. 기저와 비교한 평균 발작 감소는 1년째 35%, 2년째 43.2%, 3년째 44.1%였다. 여러 발작 형태의 13-64세 환자 90명을 평가한 연구에서,²⁶ 삽입 후 1-5년 발작 빈도 감소가 >50%인 비율이 7% 증가하였다. 발작 빈도 감소 >50%는 1년째 41%, 2년째 87명의 환자에서 53.2%, 그리고 5년째 85명의 환자에서 48.9%였다. 그 효과는 부분과 전신 발작 모두에 대해 나타났으며, 전신 강직간대발작(generalized tonic-clonic seizures) (감소율 70%)에서 가장 좋은 결과를 보였다.

결론 2개의 Class III 연구에 의하면, VNS는 발

작 빈도 감소율 $\geq 50\%$ 인 환자가 삽입 후 1년에서 5년까지 7% 증가하는 것과 관계가 있을 수 있다.

권고사항: VNS는 수년에 걸쳐 점진적 효과가 있는 것으로 여겨질 수 있다(Level C).

임상적 맥락: 뇌전증 치료 시 시간이 지나면서 약물 효과가 감소하는 것은 뇌전증 치료의 큰 저항적인 측면이다. VNS가 또 다른 치료 방법이 되기 위해서는 장기간 치료 효과가 유지되고 시간이 지나면서 호전되는 되는 경향을 보이는 근거가 있어야 한다.

VNS 치료를 받은 환자에서 빠른 자극(7초 “on” 후 30초 “off”)가 표준 자극 (30초 “on” 후 300초 “off”)에 비해 발작 빈도를 개선시키는가?

모든 연구에서 초기 자극 세팅은 출력 전류 0.25 mA, 신호 주파수 30 Hz, 펄스 폭 250-500 μ s, 자극 “on” 시간 30초, 자극 “off” 시간 300초로 맞추었으며 견딜 수 있다면 출력 전류를 2-3 mA까지 높였다.

한 Class III 연구는 73명의 성인 뇌전증 환자에서 표준 자극군(30초 “on” 후 300초 “off”; n=41)과 빠른 자극군(7초 “on” 후 30초 “off”; n=32)을 비교하였다.²⁷ 2년 후까지 추적 관찰한 결과, 표준 자극 그룹은 빠른 자극 그룹보다 전반적으로 발작 빈도의 감소가 많았다. 성인 뇌전증 환자로 구성된 소 그룹(같은 논문에 보고된)에서는, VNS 치료를 시작할 때 표준(n=14) 또는 빠른(n=14) 자극 군으로 무작위 배정하였고, 반응률은 차이가 없었다. 그러나, 몇몇 환자에서는 삽입 수년 후 빠른 자극으로 변경하는 것이 효과가 있었다고 보고하였다.

소아에 대한 다른 2개의 Class III 연구^{3,8}에서 표준 자극에 비해 빠른 자극이 일관적 치료 효과를 보여주지 못했다. 하나의 연구³에서 표준 주기의 VNS가 효과가 없었던 환자 46명 중 6명에서 빠른 주기를 시도하였으나 성공하지 못했다; 이 연구에서 “빠른 주기”는 148초 이하의 “off”이며 “on” 시간에 대해서는 언급이 없었다. 또 다른 연구⁸에서 표준 조건으로 치료 후에 유의한 발작 감소가 없었던 7명의 환자에서 빠른 주기(7초 on time 후, 12초 off time)를 시도하였고; 7명 중 1명의 환자에서만 발작이 호전되었다.

결론 이 3개의 Class III 연구들은 표준 자극(30초 “on”, 300초 “off”)에 효과가 없었거나 초기 치료 조건에서 빠른 자극(7초 “on”, 30초 “off”)의 효과의 차이를 확인하기에는 파워가 부족했다.

권고사항: 최적의 VNS 조건은 아직 알지 못하고, 발작의 발생을 감소시키기 위해 표준 자극 또

는 빠른 자극의 사용에 대한 권고를 하기에는 근거가 부족하다(Level U).

임상적 맥락: 빠른 주기는 켜져 있는 주기를 증가시키고 배터리 교환 시기를 앞당긴다; 따라서 사용할 때는 빠른 주기의 효과에 대해 주의 깊게 평가해야만 한다.

VNS 치료를 받은 환자가 전조나 발작을 시작할 때 추가로 자기-활성 자극을 사용하는 것이, 사용하지 않는 것에 비해 발작을 중단시키는가?

5개의 Class III 연구^{9,28-31}는 자기-활성화 자극이 전조(단순 부분 발작)나 발작에 미치는 효과에 대해 보고했다.

VNS의 안전성과 효과에 대해 114명의 부분 뇌전증 환자를 대상으로 한 첫 번째 이중맹검, 무작위배정, 대조군 연구(결과를 후향적으로 분석하였고, 1차 결과와도 혼동되기에 Class III임)²⁸(E03)의 자료를 이용한 2차 보고에서 21.3%의 자기 활성화군에서 발작이 소실된 반면 대조군(자기 off)에서는 11.9%에서 소실되었다; 이러한 차이는 유의하지 않았다. 그러나 활성 자기 사용에 대한 반응은 VNS 치료에 대한 전반적인 반응과 관계가 있었다 (χ^2 , $p=0.0479$).

35명의 부분 뇌전증 환자(평균 30세, 10-49세)로 구성된 다른 Class III 연구²⁹에서, 21명의 환자가 스스로 또는 보호자에 의해 자기-활성화 자극을 시행하였고 신뢰할 만한 자기 사용정보를 제공하였다. 21명 중 14명(67%)은 일관되게 부분 또는 2차 전신 발작을 중단시킬 수 있었다. 이 14명 중 8명은 적어도 50%의 발작 빈도 감소가 있어 반응군이 되었다.

38명의 부분 뇌전증 환자(평균 28세, 5-70세)³⁰로 구성된 또 다른 Class III 연구에서 발작 전조가 있는 12명의 환자 중 8명(67%)이 자기 활성화를 통해 발작을 중단할 수 있었다. 34명의 환자(평균 30세, 16-57세)로 이루어진 네 번째 Class III 연구³¹에서 7명(22%)의 환자가 조짐 기간에 자기 활성화를 이용하여 발작을 중단할 수 있었다. Drop attacks⁹이 있는 환자로 이루어진 다섯 번째 Class III 연구(뇌병증, 주로 소아)에서 자기의 효과는 없었다; 그러나 이 환자군은 기능이 저하되어 있고 발작의 전조에 대해 논하기에는 신뢰성이 떨어진다.

결론 2개의 Class III 연구에 의하면, 자기 활성화 자극을 이용한 발작의 중단은 전반적인 VNS 치료에 대한 반응과 관계가 있다. 3개의 Class III 연구에 의하면, 자기 활성화 자극은 발작 전조에 사용할 때 발작을 1/4~2/3가량 중단시킬 것으로 예측된

다(1개의 Class III 연구는 일반적이지 않아 제외하였다).

권고사항. 환자들은 VNS 활성화가 발작의 전조에 사용될 때 발작을 중단시키는 것과 관계가 있다고 권고받을 수 있으며(Level C) 자기 사용에 의한 발작 중단은 전반적인 VNS 치료에 대한 반응과 연관이 있을 수 있다(Level C).

VNS 치료를 받은 환자에서, 마지막 평가 이후 안전성에 대하여 새로운 우려가 발생하였는가?

문헌을 검토하는 동안, VNS 사용에 따른 여러 부작용 사례를 확인하였다.^{32-40, e1-e11} 이 정보는 Table e-3에 자세히 나타내었다.

임상적 맥락. 현재 임상적 의의는 VNS 사용에 의한 수술 중 박동 장애에 관심을 두고 있는데 이는 바뀔 필요는 없다. 뇌전증의 발작적인 특성으로 인해 심장 리듬의 이상이 뇌전증의 추가적 증상인지 장치와 관련한 이상인지 구분하기가 쉽지 않다. 심장과 연관된 것으로 여겨지는 새로 발생하는 증상에 대해 Video-EEG와 ECG 모니터링을 하는 것은 소수의 환자가 대상일지라도 감별에 도움을 줄 것이다. 시간이 지남에 따라 Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) 비율이 감소하는 것은 VNS 치료에서 있어 중요한 소견이다; VNS를 삽입한 1,819명 환자의 3,176.3 person-years 관찰 코호트에서 SUDEP 비율은 첫 2년간 1,000인-년 당 5.5이었지만 이후 1000인-년 당 1.7에 불과했다.^{e12} 수면 무호흡과 치료에서 대한 VNS 효과의 임상적 중요성은 불분명하지만, 이러한 질환에서 VNS의 사용은 주의해야 한다.

VNS 치료를 받은 소아에서, 이상반응(adverse effects, AEs)은 성인의 이상반응과 다른가?

74명의 소아(평균 8.8세, 11개월-18세)를 최소 1년, 평균 2.2년간 추적 관찰한 Class IV 연구^{e13}에서 4명의 소아(5.4%)가 효과가 없고 증상성 빈맥과 불명열(각각 1명), 그리고 삽입부의 불편감(2명)을 견디지 못하여 기구를 제거하였다. 감염성 수술 부작용은 6명(7.1%)에서 발생하였는데, 확인이 필요한 심부 감염이 3명(3.6%) 그리고 경구 항생제(2명)와 정맥용 항생제 및 수술적 변연절제술(1명)을 시행한 표재성 감염이었다. 2명의 환자는 전극이 부러졌고, 1명은 편측 성대가 마비됐다. 쉼 목소리, 기침, 불수의적 상지 운동, 부적절한 웃음, 침흘림, 사경, 요잔류를 각각 1명이 호소하였다. 두 전극이 부러진 환자는 수술 부위에서 소아를 당겨서 발생한

것으로 생각되었다.

18세 이상의 환자가 12명 포함된 102명 환자(평균 12년 3개월, 21개월-40세)로 구성된 또 다른 Class IV 연구^{e14}에서 4명(4%)이 상처가 감염됐다. 1명은 IV 항생제 치료(적출하지 않음)를 받고; 1명은 IV 항생제 치료를 받고 성공적으로 VNS를 삽입 후 6주 이후에 발생기를 바꾸었지만 결국 적출하였다; 1명은 항생제 치료를 받았지만 2개월 뒤 적출하고 재삽입하였다; 1명은 환자가 상처 부위를 긁어서 발생한 것으로 생각되는 농양이 형성되어 IV 항생제 치료를 받았고 기기를 적출하고 6주 이후에 재삽입하였다.

1명의 환자는 삽입 9일 후 레슬링 때문에 상처 파열이 발생하였고 IV와 경구 항생제 치료를 받았다. 5명의 환자(5%)는 심지가 부러졌다. 추적 설문에서 응답한 46명 중 4명이 기기가 자극하는 동안 삼킴 장애가 있다고 보고하였다.

69명의 환자(평균 10.7세, 3-16세)로 구성된 또 다른 Class IV 연구^{e15}에서 3명의 환자는 적출이 필요한 상처 감염이 발생하였고, 이 중 2명은 이후에 재삽입하였다. 2명은 기기 주변에 유체가 저류되어 흡인을 하고 흡인된 것에서 미생물이 자라지 않았지만 항생제를 투여하였다. 이 중 1명은 심지를 보정하였다. 2명의 다른 환자는 심지가 부러졌다. 1명은 삼킴장애가 있었고 1명은 지속적인 목 통증으로 VNS를 해제했다. 1명의 환자가 VNS와 무관한 이유로 사망했다.

VNS 장치의 FDA 승인을 선도한 임상 연구를 비교를 위해 사용하였다.^{e16} 254명의 성인 불응성 부분 뇌전증(평균 32세, 13-60세)으로 구성되었다. 수술 감염 부작용은 3명에서 발생했다; 모든 환자는 적출을 시행했고, 1명은 연구 이후 재삽입하였다(시기는 밝히지 않음). 좌측 성대 마비가 2명에서 발생했고, 하부 안면 근육 마비가 2명에서 발생하였으며, 1명에서 발전기 위로 액체가 축적되어 흡인을 하였다. “용량”과 관련된 다른 AEs; 견딜 수 있는 최고 자극 강도 vs 지각할 수 있는 가장 낮은 자극 강도: 목소리 변화 47.4% vs 9.7%, 호흡곤란 11.6% vs 1.0%, 인두염 15.8% vs 3.9%.

이 성인 자료를 이용하면, 소아에서 VNS 부위의 감염 위험도(30/764)는 성인(3/254)과 비교 시 증가한다(odd ratio 3.4 [95% CI 1.0-11.2]).

임상적 맥락. 소아는 소아에서 더 흔한 행동들 때문에 성인보다 상처 감염의 위험도가 높을 것이다. 어린이의 VNS 부위 감염 발생에 대해서는 더 주의를 기울여야 한다.

향후 연구를 위한 권고 사항

- 성인의 1차 전신 뇌전증 치료에 대해서는 더 많은 정보가 필요하다. 단지 1개의 Class II 연구¹⁷가 이에 대해서 기술하였다. VNS의 효과는 1차 전신 증후군과 같이 이 연구에서 연구하지 않은 다른 종류의 뇌전증에 대해서 연구되어야 한다. 소수의 juvenile myoclonic epilepsy (JME) 환자에서 VNS를 이용한 몇몇 보고가 있다; 약물 치료에 반응하지 않는 JME에서 VNS 치료가 적합한지 평가하기 위해서 더 큰 연구들이 필요하다.
- 더 나은 VNS 관리와 이용을 위해서 변수 조건 (e.g., 시간 주기의 길이)에 대해 더 많은 정보가 도움이 될 것이다.
- 소아의 VNS 부위 감염의 위험도를 낮추는 기술이 개발되어야 한다.
- 수면 무호흡에 대한 VNS의 효과에 대해서는 추가 정보가 필요하다.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

George L. Morris III: study concept and design, acquisition of data, analysis or interpretation of data, critical revision of the manuscript for important intellectual content, study supervision. David Gloss: analysis or interpretation of data, critical revision of the manuscript for important intellectual content. Jeffrey Buchhalter: analysis or interpretation of data, critical revision of the manuscript for important intellectual content. Kenneth J. Mack: analysis or interpretation of data, critical revision of the manuscript for important intellectual content. Katherine Nickels: analysis or interpretation of data, critical revision of the manuscript for important intellectual content. Cynthia Harden: study concept and design, acquisition of data, analysis or interpretation of data, critical revision of the manuscript for important intellectual content, study supervision.

STUDY FUNDING

This guideline was developed with financial support from the American Academy of Neurology. None of the authors received reimbursement, honoraria, or stipends for their participation in development of this guideline.

DISCLOSURE

G. Morris serves on the speakers bureaus of Eisai, UCB, Cyberonics, Lundbeck, and Pfizer; estimates 5% of his clinical effort is spent on vagus nerve stimulation; and receives research support from Aurora Health Care. D. Gloss reports no disclosures. J. Buchhalter estimates that 25% of his clinical effort is spent on EEG and video-EEG and epilepsy surgery evaluation; serves as a contributing associate editor for *Epilepsy Currents* and *Clinical Neurology News*; and is on the editorial board of *Pediatric Neurology*. K. Mack serves as a Section Editor for *Neurology*[®]. K. Nickels reports no disclosures. C. Harden serves on the scientific advisory board for UCB and UCB Pregnancy Registry; serves as a journal contributing editor for *Epilepsy Currents*; serves on the speakers bureaus of Pfizer, UCB, and GlaxoSmithKline; and is a consultant for Upsher-Smith. Go to [Neurology.org](http://www.aan.com) for full disclosures.

DISCLAIMER

This statement is provided as an educational service of the American Academy of Neurology. It is based on an assessment of current scientific and clinical information. It is not intended to include all possible proper methods of care for a particular neurologic problem or all legitimate criteria for choosing to use a specific procedure. Neither is it intended to exclude any reasonable alternative methodologies. The AAN recognizes that specific patient care decisions are the prerogative of the patient and the physician caring for the patient, based on all of the circumstances involved. The clinical context section is made available in order to place the evidence-based guideline(s) into perspective with current practice habits and challenges. Formal practice recommendations are not intended to replace clinical judgment.

CONFLICT OF INTEREST

The American Academy of Neurology is committed to producing independent, critical and truthful clinical practice guidelines (CPGs). Significant efforts are made to minimize the potential for conflicts of interest to influence the recommendations of this CPG. To the extent possible, the AAN keeps separate those who have a financial stake in the success or failure of the products appraised in the CPGs and the developers of the guidelines. Conflict of interest forms were obtained from all authors and reviewed by an oversight committee prior to project initiation. The AAN limits the participation of authors with substantial conflicts of interest. The AAN forbids commercial participation in, or funding of, guideline projects. Drafts of the guideline have been reviewed by at least 3 AAN committees, a network of neurologists, *Neurology*[®] peer reviewers, and representatives from related fields. The AAN Guideline Author Conflict of Interest Policy can be viewed at www.aan.com.

Received February 20, 2013. Accepted in final form April 29, 2013.

REFERENCES

1. Cyberonics, Inc. VNS therapy products manuals and safety alerts: Part I - Introduction - Indications, Warnings, and Precautions, p. 7–13. Available at: <http://dynamic.cyberonics.com/manuals/>. Accessed October 1, 2012.
2. Fisher RS, Handforth A. Reassessment: vagus nerve stimulation for epilepsy: a report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1999;53:666–669.
3. Alexopoulos AV, Kotagal P, Lodenkemper T, Hammel J, Bingham WE. Long-term results with vagus nerve stimulation in children with pharmacoresistant epilepsy. *Seizure* 2006;15:491–503.
4. Benifla M, Rutka JT, Logan W, Donner EJ. Vagal nerve stimulation for refractory epilepsy in children: indications and experience at The Hospital for Sick Children. *Childs Nerv Syst* 2006;22:1018–1026.
5. Hallböök T, Lundgren J, Stjernqvist K, Blennow G, Strömblad LG, Rosén I. Vagus nerve stimulation in 15 children with therapy resistant epilepsy: its impact on cognition, quality of life, behaviour and mood. *Seizure* 2005; 14:504–513.
6. Kang HC, Hwang YS, Kim DS, Kim HD. Vagus nerve stimulation in pediatric intractable epilepsy: a Korean bi-centric study. *Acta Neurochir Suppl* 2006;99:93–96.
7. Rossignol E, Lortie A, Thomas T, et al. Vagus nerve stimulation in pediatric epileptic syndromes. *Seizure* 2009;18: 34–37.
8. Shahwan A, Bailey C, Maxiner W, Harvey AS. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children: more to VNS than seizure frequency reduction. *Epilepsia* 2009;50:1220–

- 1228.
9. Zamponi N, Passamonti C, Cesaroni E, Trignani R, Rychlicki F. Effectiveness of vagal nerve stimulation (VNS) in patients with drop-attacks and different epileptic syndromes. *Seizure* 2011;20:468–474.
 10. Sherman EM, Connolly MB, Slick DJ, Eyrl KL, Steinbok P, Farrell K. Quality of life and seizure outcome after vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy. *J Child Neurol* 2008;23:991–998.
 11. Colicchio G, Policicchio D, Barbati G, et al. Vagal nerve stimulation for drug-resistant epilepsies in different age, aetiology and duration. *Childs Nerv Syst* 2010;26: 811–819.
 12. Majkowska-Zwolińska B, Zwoliński P, Roszkowski M, Drabik K. Long-term results of vagus nerve stimulation in children and adolescents with drug-resistant epilepsy. *Childs Nerv Syst* 2012;28:621–628.
 13. Wheeler M, De Herdt V, Vonck K, et al. Efficacy of vagus nerve stimulation for refractory epilepsy among patient subgroups: a re-analysis using the Engel classification. *Seizure* 2011;20:331–335.
 14. Elliott RE, Rodgers SD, Bassani L, et al. Vagus nerve stimulation for children with treatment-resistant epilepsy: a consecutive series of 141 cases. *J Neurosurg Pediatr* 2011; 7:491–500.
 15. Pastrana EA, Estronza S, Sosa IJ. Vagus nerve stimulation for intractable seizures in children: the University of Puerto Rico experience. *P R Health Sci J* 2011;30: 128–131.
 16. Zamponi N, Petrelli C, Passamonti C, Moavero R, Curatolo P. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in tuberous sclerosis. *Pediatr Neurol* 2010;43:29–34.
 17. Parain D, Penniello MJ, Berquen P, Delangre T, Billard C, Murphy JV. Vagal nerve stimulation in tuberous sclerosis complex patients. *Pediatr Neurol* 2001;25:213–216.
 18. Zamponi N, Passamonti C, Capanera S, Petrelli C. Clinical course of young patients with Dravet syndrome after vagal nerve stimulation. *Eur J Paediatr Neurol* 2011;15:8–14.
 19. Majoie HJ, Berfelo MW, Aldenkamp AP, Renier WO, Kessels AG. Vagus nerve stimulation in patients with catastrophic childhood epilepsy: a 2-year follow-up study. *Seizure* 2005;14:10–18.
 20. Kostov K, Kostov H, Taubøll E. Long-term vagus nerve stimulation in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav* 2009;16:321–324.
 21. You SJ, Kang HC, Ko TS, et al. Comparison of corpus callosotomy and vagus nerve stimulation in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Brain Dev* 2008;30:195–199.
 22. Cersósimo RO, Bartuluchi M, De Los Santos C, Bonvehi I, Pomata H, Caraballo RH. Vagus nerve stimulation: effectiveness and tolerability in patients with epileptic encephalopathies. *Childs Nerv Syst* 2011;27:787–792.
 23. Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2000;42:203–210.
 24. Harden CL, Pulver MC, Ravdin LD, Nikolov B, Halper JP, Labar DR. A pilot study of mood in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsy Behav* 2000;1:93–99.
 25. Morris GL III, Mueller WM; for Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. *Neurology* 1999;53:1731–1735.
 26. Kuba R, Brázdil M, Kalina M, et al. Vagus nerve stimulation: longitudinal follow-up of patients treated for 5 years. *Seizure* 2009;18:269–274.
 27. Scherrmann J, Hoppe C, Kral T, Schramm J, Elger CE. Vagus nerve stimulation: clinical experience in a large patient series. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:408–414.
 28. Morris GL 3rd. A retrospective analysis of the effects of magnet-activated stimulation in conjunction with vagus nerve stimulation therapy. *Epilepsy Behav* 2003;4:740–745.
 29. Boon P, Vonck K, Van Walleghem P, et al. Programmed and magnet-induced vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:402–407.
 30. Chayasirisobhon S, Chayasirisobhon WV, Koulouris S, et al. Vagus nerve stimulation therapy for drug-resistant epilepsy. *Acta Neurol Taiwan* 2003;12:123–129.
 31. Qiabi M, Bouthillier A, Carmant L, Nguyen DK. Vagus nerve stimulation for epilepsy: the notre-dame hospital experience. *Can J Neurol Sci* 2011;38:902–908.
 32. Amark P, Stöberg T, Wallstedt L. Late onset bradyarrhythmia during vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 2007; 48:1023–1024.
 33. Iriarte J, Urrestarazu E, Alegre M, et al. Late-onset periodic asystolia during vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 2009;50: 928–932.
 34. Borsusik P, Zilbauer M, Cagnoli S, Heldmann M, Jenke A. Late-onset cardiac arrhythmia associated with vagus nerve stimulation. *J Neurol* 2009;256:1578–1580.
 35. Ali II, Pirzada NA, Kanjwal Y, et al. Complete heart block with ventricular asystole during left vagus nerve stimulation for epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5:768–771.
 36. Asconapé JJ, Moore DD, Zipes DP, Hartman LM, Duffell WH Jr. Bradycardia and asystole with the use of vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: a rare complication of intraoperative device testing. *Epilepsia* 1999;40:1452–1454.
 37. Schuurman PR, Beukers RJ. Ventricular asystole during vagal nerve stimulation. *Epilepsia* 2009;50:967–968.
 38. Tatum WO 4th, Moore DB, Stecker MM, et al. Ventricular asystole during vagus nerve stimulation for epilepsy in humans. *Neurology* 1999;52:1267–1269.
 39. Ardesch JJ, Buschman HP, van der Burgh PH, Wagener-Schimmel LJ, van der Aa HE, Hageman G. Cardiac responses of vagus nerve stimulation: intraoperative bradycardia and subsequent chronic stimulation. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:849–852.
 40. Sheck L, Meyer HD. Episodic monocular vision loss after implantation of a vagal nerve stimulator. *Ann Intern Med* 2011;155:648–649.