

# 약물저항성 뇌전증에서 삼차신경 자극에 대한 무작위 대조군 연구

## Randomized controlled trial of trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy

Christopher M. DeGiorgio, MD  
 Jason Soss, MD  
 Ian A. Cook, MD  
 Daniela Markovic, MS  
 Jeffrey Gornbein, DrPH  
 Diana Murray  
 Sandra Oviedo, BS  
 Steven Gordon  
 Guadalupe Corralle-Leyva  
 Colin P. Kealey, MD  
 Christi N. Heck, MD, MMM

**목적:** 약물저항성 뇌전증(drug-resistant epilepsy, DRE) 환자에서 이중맹검 무작위 대조군 연구 디자인을 이용한 외부 삼차신경 자극(external trigeminal nerve stimulation, eTNS)의 안전성과 효과를 조사하고, 제 3상 다기관 임상시험의 준비로 제어변수와 치료적합성을 평가하기 위함이다.

**방법:** 이 연구는 DRE에 대한 이중맹검 무작위 활성-대조군 연구이다. 두 번 또는 그 이상의 부분 발작(복합부분 또는 강직간대)이 매달 있는 50명의 환자가 6주의 baseline 기간에 포함되었고, 급성 치료기간 동안 6, 12 그리고 18주에 평가를 하였다. 환자는 치료군(eTNS 120 Hz)이나 대조군(eTNS 2 Hz)으로 무작위 배정되었다.

**결과:** 연구에 등록될 때, 환자들은 약물저항성이 높아서 평균 매달 8.7회(치료군)와 4.8회(활성 대조군)의 발작이 있었다. 평균적으로, 연구에 등록되기 전 3.35개의 항뇌전증제 치료에 실패하였고, 뇌전증 이환기간은 각각 21.5년(치료군)과 23.7년(활성 대조군)이었다. eTNS는 잘 받아들여졌다. 부작용은 불안(4%), 두통(4%), 피부과민(14%)으로 나타났다. 발작의 빈도가 50% 이상 감소하는 것으로 규정된 응답자 비율은 18주간의 치료기간 동안 치료군에서 30.2%였고 활성 대조군에서는 21.1%였다(유의하지 않음,  $p=0.31$ , 일반화추정방정식[generalized estimating equation, GEE] 모형). 치료군은 18주의 치료기간 동안 그룹 내에서 응답자 비율에 유의한 개선을 보였다(6주에 17.8%에서 18주에는 40.5%,  $p=0.01$ , GEE). 치료군의 환자들은 무작위로 대조군에 배정된 환자보다 잘 반응하였다(OR 1.73, CI 0.59~0.51). eTNS는 응답자 비율로써 측정된 발작 빈도의 감소와 관계가 있었고 ( $p=0.04$ , analysis of variance [ANOVA]), Beck Depression Inventory로 평가한 감정에도 개선이 있었다 ( $p=0.02$ , ANOVA).

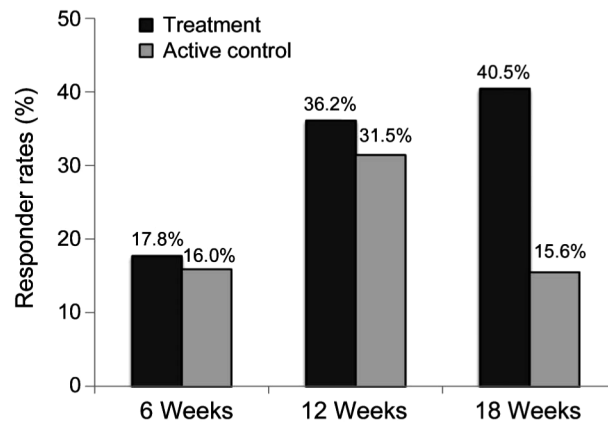
**결론:** 이 연구는 eTNS가 안전하며 DRE 환자에게 효과적일 수 있다는 기초적인 근거를 제공한다. 부작용은 주로 불안, 두통, 피부과민으로 국한되었다. 이 결과는 큰 규모의 제 3상 다기관 연구에 정보와 기회를 제공하는 기반이 될 수 있다.

Neurology® 2013;80:786-791

Table 2 Summary of the primary and secondary outcomes for the treatment and active control groups

	Treatment	Active controls	Significance
<b>Primary outcomes</b>			
Median reduction in seizures, seizures per month (%)	-1.4 (-16.1)	-0.5 (10.5)	Within group, $p = 0.10$ ; between groups, $p = 0.51$
50% Responder rate at 18 weeks for treatment group, %	40.5	15.6	Within group, $p = 0.0136$ ; between groups, $p = 0.078$
50% Responder rate, entire treatment period, %	30.2	21.1	Between groups, $p = 0.31$ ; odds ratio of responding to active treatment 1.73, confidence interval 0.59-5.1
Time to the fourth seizure, d, median (SD)			
Baseline	12.5 (18)	23 (19)	Wilcoxon signed rank, $p = 0.75$
Treatment	15.0 (28)	18 (31)	
<b>Secondary outcomes</b>			
Seizure frequency, response ratio (SE)	-13.9 (6.7)	-9.0 (6.8)	Within group, $p < 0.04$ ; between groups, $p = NS$ , analysis of variance
Beck Depression Inventory (SD)	-8.13 (1.35)	-3.95 (1.22)	Within and between groups, $p < 0.02$ , odds ratio of remission 5.5, $p = 0.002$

Figure 2 Responder rates by visit across the 18-week treatment period



Fifty-percent responder rates at 6, 12, and 18 weeks during the double-blind acute treatment period. Darker columns are the responder rates for the treatment group, lighter columns are the responder rates for the active control group. The responder rate for the treatment group increased at 18 weeks (from 17.8% at 6 weeks to 40.5% at 18 weeks,  $p = 0.0136$ , general estimating equation [GEE] logistic model). The between-groups responder rate at the end of the 18-week treatment period approached but did not achieve significance (40.5% for the treatment group vs 15.6% for the active control group,  $p = 0.078$ , GEE).