



정밀의료 시대의 뇌전증 관리

문장섭

서울대학교병원 임상유전체학과, 신경과

Epilepsy Care in the Precision Medicine Era

Jangsup Moon, MD, PhD

Departments of Genomic Medicine and Neurology, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Received: September 2, 2021
Revised: September 19, 2021
Accepted: September 19, 2021

Corresponding author:
Jangsup Moon, MD, PhD
Departments of Genomic Medicine
and Neurology, Seoul National
University Hospital, 101 Daehak-ro,
Jongno-gu, Seoul 03080, Korea
Tel: +82-2-2072-4265
Fax: +82-2-765-7920
E-mail: jangsup.moon@gmail.com

Thanks to recent advances in multi-omics technologies, we are moving closer to the precision medicine era. Precision medicine is an approach that takes into account individual differences in genes, environments, and lifestyles. Precision medicine is also called “P4 medicine,” wherein the 4 P’s refer to preventive, predictive, personalized, and participatory medicine. Epilepsy is a heterogeneous clinical condition characterized by recurrent unprovoked seizures and their complications. Many patients continue to suffer from drug-resistant epilepsy and are worried about encountering unpredictable seizures during their daily lives. In this review, the ongoing revolution of precision medicine in epilepsy care and its impact on clinical practice will be discussed.

Keywords: Epilepsy; Precision medicine; Individualized medicine; Genomics; Prevention and control

정밀의료 시대의 도래

정밀의료(precision medicine)는 유전체 정보, 환경적 요인, 생활 습관 등 개인의 여러 특성을 고려하여 개인 맞춤형 치료를 제공하는 의료 서비스를 말한다. 2015년 1월 미국의 오바마 대통령이 신년 국정연설에서 정밀의료 계획(Precision Medicine Initiative)을 발표하면서 널리 알려졌다.¹

정밀의료는 흔히 4P 의료라고 하는데, 예방의료(preventive), 예측의료(predictive), 맞춤형의료(personalized), 참여의료(participatory)를 말한다.² 예방의료(preventive medicine)란, 질병이 일어나기 전에 미리 방지하는 방법이다. 질병은 유전적 요인이나 환경적 요인의 영향을 받아 발생하기 때문에, 이것들을 미리 분석함으로써 질병 발생의 확률을 예측하고 이를 방지할 수 있다. 예측의료(predictive medicine)란, 질병 혹은 증상의 발

생확률을 예측함으로써 질병 혹은 증상이 환자에게 미치는 영향을 줄이는 전략을 말한다. 흔히 유전체학(genomics), 단백질체학(proteomics) 등 다양한 예측 방법론을 활용하게 된다. 맞춤형의료(personalized medicine)란, 환자 개인별로 질병 위험도 및 약물에 대한 반응을 평가하여 의학적 결정을 하는 방법이다. 이를 바탕으로 개인에 맞춘 의학적인 결정을 내리거나 약을 처방할 수 있다. 참여의료(participatory medicine)란, 의학적인 결정을 내릴 때 환자가 함께 참여하는 방식이다. 개인 맞춤형으로 의학적인 결정을 내리게 될 때는 정답이 없는 선택을 해야 하는 경우가 많기 때문에 의사가 환자에게 충분한 정보를 제공하고 대화를 통해 함께 결정해나가는 것이 필요하다.³

이러한 정밀医료를 시행하기 위해서는 인체에서 얻은 대규모의 빅데이터를 활용하는 것이 중요하다. 정밀의료의 가장 기본이 되는 유전체학 정보 외에도 단백질체학, 대사체학(metabolomics)

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2021 Korean Clinical Epilepsy Research Society

등 각종 인체 유래물에서 얻은 정보와 영상정보들을 활용할 수 있다.⁴ 최근에는 다양한 웨어러블(wearable) 기기에서 얻은 라이프로그(life log) 정보 뿐만 아니라, 디지털 기기나 온라인 서비스 사용 패턴을 분석하는 디지털 표현형(digital phenotype) 등의 정보도 활용할 수 있게 되었다.⁵

정밀의료와 뇌전증 관리

2021년 현재 뇌전증 진료는 대부분 계층화 의료(stratified medicine)의 수준에 머물러 있다. 환자가 뇌전증으로 진단되면 뇌파 검사 혹은 영상검사를 통해 뇌전증의 병인을 구분한다. 이후 경련발작(convulsive seizure)의 형태를 고려하여 임상사의 판단에 따라 어떤 항경련제를 투약할 것인지를 결정하게 된다. 그러나 개별 환자에서 어떤 항경련제를 얼마만큼의 용량으로 사용해야 효과적으로 증상이 조절될지 예측할 수 없기 때문에, 한 가지 항경련제를 선택하여 투약하면서 효과를 확인하는 과정이 필요하다.⁶ 일부 환자에서는 첫 번째 항경련제 투약 이후 추가적인 경련발작을 경험하지 않게 되기도 하지만, 상당수의 환자는 본인에게 잘 맞는 항경련제 종류 및 용법을 찾기 위해 필연적으로 시행착오(trial and error)를 겪는 과정이 필요하다. 담당의사의 판단에 따라 특정 항경련제를 처방하여 복용하면서도 경련발작이 지속되는 경우에는 해당 약제를 증량하거나, 다른 항경련제로 변경, 혹은 다른 항경련제를 추가 처방해야 한다. 그 과정에서 뇌전증 환자들은 경련발작을 여러 차례 추가로 경험해야 한다. 또한 이러한 과정을 거친 뒤, 여러 가지 항경련제를 복용하면서도 계속해서 경련 발작이 나타나는 환자들도 있다. 지난 20여 년간 지속적으로 새로운 항경련제가 개발되었음에도 불구하고 약물 난치성 뇌전증 환자는 여전히 30%에 이른다.⁷ 정밀의료는 이러한 뇌전증 치료의 문제점들을 해결하기 위한 실마리를 제공할 수 있을 것으로 기대된다. 미래에는 더욱 선제적으로 뇌전증 발생을 예측하고, 경련발작을 사전에 예방할 수 있는 방식으로 뇌전증 치료의 패러다임이 바뀌게 될 것이다.⁶

1. 뇌전증 예방의료

뇌전증은 비정상적인 뇌 신경회로가 생겨 신경세포의 비정상적 활성이 초래되면서 반복적으로 경련발작을 일으키는 병이다. 지금까지는, 이미 경련발작이 발생한 뇌전증 환자에서 이를 효율적으로 조절해주는 데 초점을 맞춘 치료가 이뤄졌다. 하지만 앞으로는 뇌전증 발생을 미리 예측하여 경련발작을 유발하는 비정상적인 뇌 신경회로가 생기지 않도록 예방하는 전략이 연구될 것이다.⁸ 특히, 성인 뇌전증 환자 중에는 뇌졸중, 뇌종양, 뇌 외상, 뇌염 등이 발생한 이후 후천적으로 뇌전증이 발병하게 된 경우가 상당수 있다. 이러한 환자들에서 여러 형태의 뇌손상(insult) 이후 뇌전증 발생과정(epileptogenesis)을 정확히 예측하여 이를

중단시키는 약물을 투여할 수 있다면, 상당수의 환자에서 뇌전증 발병을 예방할 수 있게 될 것이다.

예전부터 드라베 증후군, 결절성 경화증 등 유전자 이상에 의해 뇌전증이 발생하는 질환들이 일부 알려져 있었다. 이후 2000년대 후반 차세대 염기서열 분석법(next generation sequencing, NGS)이 개발되어 점점 많은 뇌전증 환자들에게 유전자 검사를 시행하면서 다양한 종류의 유전자 이상이 뇌전증의 원인으로 계속해서 밝혀지고 있다.⁹ 소아의 뇌전증성 뇌병증(epileptic encephalopathy) 환자들에서는 이미 유전자 패널 검사가 활발히 진행되고 있으며, 약 15%에서 25%의 진단률을 보이고 있다.⁶ 소아 뇌전증 환자에서 유전 진단이 조기에 이뤄지면 부모가 다음 아기를 가질 때 질병 발생위험을 예측할 수 있어 도움이 된다. 2010년대에 들어서는 뇌 체성 돌연변이에 의해 뇌전증이 발병한 사례들이 지속적으로 보고되었다.¹⁰ 최근에는 성인 뇌전증 환자들에서도 연구 목적으로 유전자 검사를 점점 많이 시행하면서, 뇌전증을 일으키는 유전자 이상들이 계속해서 규명되고 있다. 뇌전증 환자에서 유전자 이상이 확인되면, 가족 검사를 통해서 가족들의 뇌전증 발병확률을 예측하고 이를 예방하는 치료전략이 가능해질 것이다. 예를 들어, 조기에 유전적으로 확진된 결절성 경화증 환자에서 경련발작 발생 이전부터 항경련제를 예방적으로 투약한 경우, 일반적인 환자들보다 경련발작의 빈도가 낮고, 지능도 높아진다는 것이 보고된 바 있다.¹¹ 앞으로 뇌전증 환자들 중 유전자 이상이 확인되는 경우가 늘어나면, 유전자 이상의 종류에 따라 각각의 환자에서 질환의 중증도, 약물 반응성 등을 예측하는 데 유용하게 활용될 것이다.

2. 뇌전증 예측의료

최근에는 뇌전증 환자에서 경련발작 발생을 미리 예측하고자 하는 연구들이 많이 이뤄지고 있다. 뇌전증 환자에게 삽입된 전극으로부터 얻어지는 뇌파를 머신러닝 혹은 딥러닝 기술을 활용하여 분석한 뒤, 경련발작을 미리 예측하는 방식이다. 뇌파뿐만 아니라, 심전도를 통해 자율신경계 변화와 그에 따른 맥박의 변동을 감지하는 기술도 경련발작 예측에 활용되고 있다. 신체 움직임을 분석하여 경련발작을 탐지하는 기술도 발전하고 있는데, 이 경우 경련발작을 미리 예측하지는 못하지만 발생한 발작의 횟수를 정확히 확인할 수 있다는 장점이 있다. 야간 발작 혹은 환자가 스스로 인지하지 못하는 발작들은 발생 횟수를 정확히 확인하기 어려운 경우가 많은데, 이 기술을 활용하여 발작의 횟수를 정확히 측정하게 된다면 항경련제 용법 조절에 매우 유용한 정보가 될 것이다.¹²

다양한 웨어러블 기기들을 활용해 경련발작을 예측하는 기술들도 많이 개발되고 있다. 경련발작을 미리 예측하기 위해 이어폰 형태(e.g., EPItect) 혹은 헤어밴드 형태(e.g., Epihunter, Epitech)의 장비들이 개발되었으며, 스마트 워치 기기(e.g., Embrace2 등)를

활용한 경련예측 기술도 점점 발전하고 있다. 2018년에는 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration, FDA)에서 경련발작을 추적 관찰할 수 있는 웨어러블 기기(스마트 워치 Embrace2)를 승인하였고, 앞으로 이러한 기기들을 활용한 경련발작 예측 연구들이 더욱 활발히 이뤄질 전망이다.¹³ 이러한 기술들을 바탕으로 경련발작을 1분 정도만 미리 예측할 수 있다면, 임상적으로 뇌전증 환자의 증상 조절에 큰 도움이 될 것이다. 즉, 뇌전증 환자의 웨어러블 기기에서 경련발작 예측 경보가 울리면 속효성 약제(e.g. intranasal benzodiazepine)를 긴급 투약하여 경련발작을 예방하는 식의 치료전략이 가능해질 것이다.¹⁴

3. 뇌전증 맞춤의료

약물유전체학(pharmacogenomics)이란 개인의 유전체 정보를 바탕으로 특정 약물의 효능 및 부작용을 예측하는 학문이다. 약물유전체학을 연구하는 주된 목표는 개별 환자에서 효과는 좋고 부작용이 적은 약물을 찾아내기 위한 것이다. 아쉽게도 현재까지 약물유전체학을 기반으로 항경련제의 효과를 미리 예측할 수 있는 방법은 전무한 실정이다. 그러나 최근 유전학 기술의 비약적인 발전으로 인해 NGS 혹은 단일염기 다형성(single nucleotide polymorphism) 마이크로 어레이 칩(microarray chip)을 활용한 약물유전체학 연구가 활발히 진행되고 있다. 뇌전증 환자의 다양한 특성에 대한 빅데이터(유전학적 진단, 뇌 영상, 뇌파 등) 연구들도 많이 진행되고 있어, 이 정보들을 약물유전체학과 결합하면 환자 맞춤형으로 더욱 정밀하게 항경련제의 효과를 예측할 수 있을 것으로 기대된다.¹⁵

약물유전체학을 바탕으로 항경련제의 부작용을 예측하는 가장 대표적인 예는 HLA-B*1502 유전형과 카바마제핀 피부 이상반응 사이의 연관성이다. HLA-B*1502 유전형을 보유하고 있는 사람은 카바마제핀을 투약하였을 때 중증 피부유해반응(severe cutaneous adverse reaction)이 발생할 교차비(odds ratio)가 2,504에 달하기 때문에, 투약 전에 HLA 유전형을 미리 확인할 수 있다면 확인하는 것이 좋다.¹⁶ 그러나, 실제 진료 현장에서 HLA-B 유전형 검사가 신속하게 이뤄질 수 없기 때문에, 대부분의 환자에서는 피부발진 부작용의 가능성을 설명만 하고 약제를 투약하는 실정이다.

이 외에도 항경련제의 경미한 피부 유해반응 발생과 연관된 HLA 유전형들이 점차 밝혀지고 있다. HLA-A*24:02 유전형과 라모트리진 피부 이상반응과의 연관성이 국내 연구자 및 해외 연구자들에 의해 연속해서 보고된 바 있다.^{17,18} 또, HLA-B*4002 유전형과 옥스카바제핀 피부 이상반응과의 연관성도 보고된 바 있다.¹⁹ 그러나, 이들 연관성은 교차비가 4배 정도에 그치기 때문에 이를 바탕으로 항경련제 피부 이상반응을 사전에 회피하는 전략은 불가능하다. 또한, 아직까지 항경련제의 피부 부작용 이외의 부작용은 미리 예측할 수 있는 방법이 전무한 실정이다. 약물유

전체학을 바탕으로 항경련제의 효과 및 부작용을 미리 예측할 수 있게 되려면 환자 개인의 다양한 특성을 종합적으로 고려한 연구가 더 많이 이뤄져야 한다.³

한편, 유전자 이상이 확인된 뇌전증 중 일부의 경우에는 맞춤형 치료제를 선택할 수 있는 경우가 있다. 대표적인 예로, SLC2A1 이상에 의한 뇌전증 환자에서는 케톤식이가 도움이 될 수 있다. 그 외에 TSC1, TSC2 유전자 이상에 의한 결절성 경화증 환자에게 mammalian target of rapamycin (mTOR) 억제제가 도움이 될 수 있으며, GRIN2A, GRIN2B 유전자 이상에서는 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체 길항제가 도움이 될 수 있다. KCNT1 유전자 이상에는 quinidine이 도움이 되며, SCN2A 유전자 이상에서는 나트륨 채널 차단제가 도움이 된다고 알려져 있다. 반면, SCN1A에 의한 드라베 증후군의 경우에는 나트륨 채널 차단제가 경련발작을 악화시킬 수 있으므로 사용을 피해야 한다.²⁰

2015년 희귀 유전질환에서 유전자 치료제가 처음으로 FDA 승인을 받았다.²¹ 이후 신경계 질환들을 대상으로 50개 이상의 유전자 치료제 임상시험이 진행되고 있다.⁶ 아직 뇌전증 환자를 대상으로 한 유전자 치료제 임상시험은 전무한 실정이지만, 일부 단일 유전자 이상에 의한 뇌전증 모델에서 시행한 전임상시험 결과는 매우 성공적이었다. 가까운 미래에 단일 유전자 이상으로 발생한 뇌전증 환자에서 투여할 수 있는 유전자 치료제가 개발될 것으로 기대한다.

4. 뇌전증 참여의료

정밀의료는 환자 개개인의 특성에 따른 맞춤형 치료를 추구하기 때문에 환자들이 더욱 능동적으로 진료과정에 참여해야 한다. 정밀의료 시대에는 정해진 프로토콜에 따라 약을 투약하지 않고 개인별로 다른 용법을 사용하기 때문에 그 치료효과를 환자가 의료진에게 정확히 이야기해 주어야 한다. 또, 신약 재창출(drug repurposing) 등 새로운 치료법을 적용하는 과정에서 의사는 환자에게 충분한 정보를 제공해야 하고, 환자 및 보호자는 의사 결정 과정에 능동적으로 참여해야 한다.³

뇌전증은 매우 다양한 원인으로 인해 발생하는 질환의 집합체이므로, 개별 환자에서의 상황은 모두 차이가 있을 수 있다. 정밀의료는 100명의 환자에게 100가지 다른 의뢰서비스를 제공하는 방식이다. 따라서, 정밀의료 시대에는 뇌전증 환자 진료의 모든 과정에 환자 및 보호자가 능동적으로 참여하는 것이 필요하다.

마무리

정밀의료란, 개인의 유전정보, 생활습관, 개인의 건강정보 등의 다양한 생체정보를 토대로 개인 및 환자에게 최적화된 진단 및

치료를 적용하는 새로운 헬스케어의 패러다임을 말한다. 이러한 시대적인 흐름에 발맞추어 앞으로 뇌전증 진료에도 정밀의료가 실현될 것이다. 다양한 빅데이터 정보를 활용하여 경련발작을 미리 예측하게 될 것이며, 최신 유전자 검사방법을 활용하여 더욱 많은 뇌전증 환자들에서 유전 진단이 이뤄지게 될 것이다. 정밀의료를 통해 뇌전증 환자들의 삶의 질이 개선될 수 있기를 기대한다.

Notes

Conflicts of interest

No potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

Author contributions

All work was done by Moon J.

Acknowledgements

None.

References

- Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 2015;372:793-795.
- Ashley EA. Towards precision medicine. *Nat Rev Genet* 2016;17:507-522.
- Akhuon N. Precision medicine: a new paradigm in therapeutics. *Int J Prev Med* 2021;12:12.
- Hulsen T, Jamuar SS, Moody AR, et al. From big data to precision medicine. *Front Med (Lausanne)* 2019;6:34.
- Jain SH, Powers BW, Hawkins JB, Brownstein JS. The digital phenotype. *Nat Biotechnol* 2015;33:462-463.
- Nabbout R, Kuchenbuch M. Impact of predictive, preventive and precision medicine strategies in epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2020;16:674-688.
- Lerche H. Drug-resistant epilepsy - time to target mechanisms. *Nat Rev Neurol* 2020;16:595-596.
- Simonato M, Agoston DV, Brooks-Kayal A, et al. Identification of clinically relevant biomarkers of epileptogenesis - a strategic roadmap. *Nat Rev Neurol* 2021;17:231-242.
- Scala M, Bianchi A, Bisulli F, et al. Advances in genetic testing and optimization of clinical management in children and adults with epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2020;20:251-269.
- Sim NS, Ko A, Kim WK, et al. Precise detection of low-level somatic mutation in resected epilepsy brain tissue. *Acta Neuropathol* 2019;138:901-912.
- Jansen AC, Jozwiak S, Lagae L, et al. Long-term, prospective study evaluating clinical and molecular biomarkers of epileptogenesis in a genetic model of epilepsy-tuberous sclerosis complex. *Impact* 2019;4:6-9.
- Kim TJ, Jung KY. Prospects of seizure prediction technology for patients with epilepsy. *Epilia: Epilepsy Commu* 2020;2:40-44.
- Beniczky S, Wiebe S, Jeppesen J, et al. Automated seizure detection using wearable devices: a clinical practice guideline of the International League Against Epilepsy and the International Federation of Clinical Neurophysiology. *Clin Neurophysiol* 2021;132:1173-1184.
- Bruno E, Böttcher S, Viana PF, et al. Wearable devices for seizure detection: practical experiences and recommendations from the Wearables for Epilepsy And Research (WEAR) International Study Group. *Epilepsia* 2021 Aug 22 [Epub]. <https://doi.org/10.1111/epi.17044>.
- Kearney H, Byrne S, Cavalleri GL, Delanty N. Tackling epilepsy with high-definition precision medicine: a review. *JAMA Neurol* 2019;76:1109-1116.
- Ferrell PB Jr, McLeod HL. Carbamazepine, HLA-B*1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics* 2008;9:1543-1546.
- Moon J, Park HK, Chu K, et al. The HLA-A*2402/Cw*0102 haplotype is associated with lamotrigine-induced maculopapular eruption in the Korean population. *Epilepsia* 2015;56:e161-e167.
- Shi YW, Min FL, Zhou D, et al. HLA-A*24:02 as a common risk factor for antiepileptic drug-induced cutaneous adverse reactions. *Neurology* 2017;88:2183-2191.
- Moon J, Kim TJ, Lim JA, et al. HLA-B*40:02 and DRB1*04:03 are risk factors for oxcarbazepine-induced maculopapular eruption. *Epilepsia* 2016;57:1879-1886.
- Johannesen KM, Nikanorova N, Marjanovic D, et al. Utility of genetic testing for therapeutic decision-making in adults with epilepsy. *Epilepsia* 2020;61:1234-1239.
- Cring MR, Sheffield VC. Gene therapy and gene correction: targets, progress, and challenges for treating human diseases. *Gene Ther* 2020 Oct 9 [Epub]. <https://doi.org/10.1038/s41434-020-00197-8>.