

West 증후군에서 Topiramate의 효과

Efficacy of Topiramate in West Syndrome

이인규¹ · 김성구² · 이 란³ · 권영세³ · 이종화³ · 채종희³ · 김기중³ · 황용승³

In Kyu Lee, M.D.¹, Sung Koo Kim, M.D.², Ran Lee, M.D.³,
Young Se Kwon, M.D.³, Jong Hwa Lee, M.D.³, Jong Hee Chae, M.D.³,
Ki Joong Kim, M.D.³ and Yong Seung Hwang, M.D.³

ABSTRACT

Purpose : The treatment of West syndrome is difficult since current antiepileptic drugs are rarely effective. The objective of this study is to evaluate the clinical efficacy of topiramate as add-on therapy in the refractory West Syndrome. **Methods** : Nineteen children with refractory infantile spasms were included in this study. Topiramate was given as an initial dose of 25 mg per day in addition to the current antiepileptic drug (s). Dosage was increased by 25 mg every week until spasms were controlled, the maximal tolerable dose was reached, or the maximal dose of 25 mg/kg/day was achieved. **Results** : Five (26.3%) subjects became seizure free and 7 (36.8%) achieved seizure frequency reduction more than 50%. No significant side effect of topiramate was noted. **Conclusion** : Topiramate could be a promising therapy in the treatment of refractory West syndrome. (J Korean Epilep Soc 4 : 27-29, 2000)

KEY WORDS : West syndrome · Topiramate.

서 론

West 증후군은 영유아기의 대표적인 난치성 간질증후군으로, 독특한 간질성 연속 형태의 발작과 뇌파상 hypsarrhythmia가 특징적이다. 발작 횟수가 극단적으로 빈번할 뿐 아니라 신경발달상 정신운동발달의 정지, 지연 및 퇴보까지 초래하며, 약 50%에서 추후 다른 형태의 간질로 이행하게 된다.¹⁾ 기존 항경련제들에 반응을 거의 하지 않으므로, 1958년 Sorel 등²⁾의 보고 이후 ACTH가 연속 치료의 주종을 차지하였으나, 최근 ACTH가 전세계적으로 품귀 현상을 보이면서 West 증후군의 치료에 어려움이 더해졌

다. Topiramate는 Na⁺ 통로 억제, GABA 매개성 신경전달과정의 증강과 glutamate 길항작용을 통해 항경련 작용을 하는 새로운 항간질약제로,³⁾ Sachdeo 등⁴⁾은 소아기의 대표적 난치성 간질증후군인 Lennox-Gastaut 증후군에서 topiramate로 치료한 결과 33%에서 50%이상 발작 횟수의 감소가 있었다고 보고하였다. 저자들은 영유아기의 난치성 간질증후군인 West 증후군에서 topiramate의 효과를 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

방 법

1. 대 상

1999년 3월부터 12월까지 서울대학교병원 소아과에서 치료중이던 West 증후군 환자중 기존의 항경련제에 난치성인 19명(남 5, 여 14)을 대상으로 하였다. 잠복성(cryptogenic) 3례(15.8%), 증후성(symptomatic) 16례(84.2%)였으며, 증후성의 원인 인자들은 미숙아로서 뇌실내 출혈이 있었던 2례(10.5%)를 포함한 저산소성허혈성 뇌손상이 11례(57.9%)였고, 결절성 경화증, 대사이상, Rett 증후군, Miller-Dieker 증후군, 비특이적 뇌위축이 각 1례(5.3%)씩이었다. 연속의 형태는 굴곡형 11례(57.9%), 신전형 6례(31.6%), 혼합형

¹인하대학교 의과대학 소아과학교실

Department of Pediatrics, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea

²을지대학교 의과대학 소아과학교실

Department of Pediatrics, Eulji University College of Medicine, Daejeon, Korea

³서울대학교 의과대학 소아과학교실

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

교신저자 : 김기중, 110-460 서울 종로구 연건동 28

TEL : (02) 760-3367 · FAX : (02) 743-3455

E-mail : pednr@plaza.snu.ac.kr

Table 1. Seizure outcomes according to the etiological factors

Cause	Response			
	Excellent	Good	Poor	No
Symptomatic	5	5	5	1
Hypoxic ischemic encephalopathy	3	4	3	1
Tuberous sclerosis	1			
Metabolic disease		1		
Rett syndrome	1			
Lissencephaly		1		
Brain atrophy			1	
Cryptogenic		1	2	

Excellent : seizure free
 Good : seizure frequency reduction \geq 50%
 Poor : seizure frequency reduction $<$ 50%
 No : no effect

2례(10.5%)였다. 발병연령은 2~31개월로 평균 9.6개월이었고, topiramate를 투여하기 시작한 연령은 6~43개월로 평균 17.2개월이었다.

2. 방 법

전례에서 vigabatrin을 일차약으로 시도하였으나 발작조절이 되지 않았으며, 기존의 항경련제에 topiramate를 추가하는 추가투여 방식으로 투여하였다. 최초 하루 25 mg 2분복에서 시작하여 1주일마다 용량을 25 mg씩 증량시켜 발작이 소실되거나 최대 하루 25 mg/kg에 도달할 때까지 투여하였다. 추적기간은 최초 투여시부터 최소 12주 이상으로 하였으며, 3~9.2개월로 평균 7.2개월이었다. 발작의 횟수는 부모의 관찰기록에 의거하였다. 치료에 대한 반응은 발작의 완전소실을 excellent, 발작 빈도의 50%이상 감소를 good, 50% 미만의 감소를 poor, 변화가 없는 경우를 no response로 정하였다. 통계적 분석은 chi-square test, Mantel-Haenszel test 등을 이용하여 시행하였다.

결 과

총 19명중 5례(26.3%)에서 발작이 완전히 소실되었고, 7례(36.8%)에서 발작의 빈도가 50% 이상 감소되었다. 6례(31.6%)에서 50% 미만으로 감소되었으며, 1례(5.3%)에서는 발작 빈도의 변화가 없었다. 원인 질환에 따른 효과는 Table 1과 같다. 연속 형태에 따른 효과는 Table 2와 같으며, 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.318$). 발병시부터 topiramate 투여 시작까지 기간에 따른 효과는 Fig. 1과 같으며, 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않

Table 2. Seizure outcomes according to the type of spasms

Cause	Response			
	Excellent	Good	Poor	No
Flexor	1	6	3	1
Extensor	2	1	3	
Mixed	2			
Total	5	7	6	1

Excellent : seizure free
 Good : seizure frequency reduction \geq 50%
 Poor : seizure frequency reduction $<$ 50%
 No : no effect

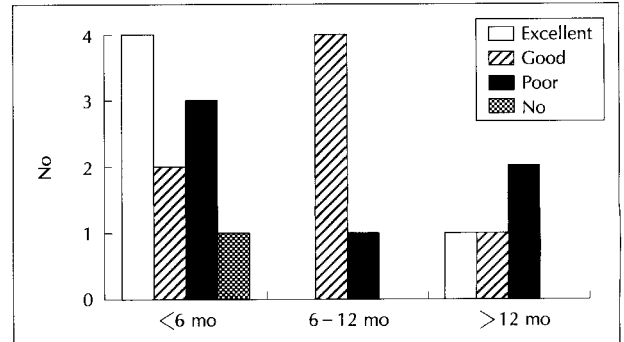


Fig. 1. Seizure outcome according to the duration between seizure onset and topiramate start. Excellent : seizure free, Good : seizure frequency reduction \geq 50%, Poor : seizure frequency reduction $<$ 50%, No : no effect.

았다($p=0.762$).

발작이 소실되었거나 빈도가 50% 이상 감소한 군에서 topiramate의 최종 유지용량은 10~25(평균 17.5) mg/kg이었고, 발작 빈도의 감소가 50%미만이거나 반응이 없었던 군의 최종 유지용량은 2.1~25(평균 15.6) mg/kg으로 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p -value $>$ 0.05).

5례에서 투여중 부작용이 나타났으며, 흥분 2례, 식욕감퇴 1례, 과다수면 2례 등이었으나 심각한 부작용으로 투약을 중단하였던 경우는 없었다.

고 찰

영아연축의 치료는, 그동안 다양한 항간질약제들이 시도되었으나 발작의 조절이 효과적이지 못함에 비해 상대적으로 부작용이 많아, 만족스럽지 못한 상태이다. West 증후군 환자의 50~60%가 다양한 치료에도 불구하고 난치성 간질로 남으며, 인지기능 발달의 황폐화가 초래되어 영유아 및 소아의 대표적인 catastrophic epilepsy로 생각되고 있다. 일반적으로는 치료에 대한 반응과 장기적 예후가 원인 인자에 의해 결정되어 증후성이 잠복성에 비하여 더 나

쁜 것으로 알려져 있으나, 실제 임상에서는 증후성에서도 일부 좋은 경과를 보이는 반면 잠복성에서 치료 및 예후에 있어 나쁜 경우가 있으므로, 실제로 환자를 치료하기 전에는 예후를 예측하기가 쉽지 않다.

영아연축의 치료에 있어 ACTH의 효과에 대해서는 국내에서도 여러 차례 언급되었으며, 본 저자들도 ACTH 치료의 일반적인 면과 저용량 요법의 장점에 대해 두 차례 보고한 바 있고,^{5,6)} 최근의 관심의 대상은 ACTH의 효과 자체보다는 부작용을 줄일 수 있는 방법으로 그 대표적 예가 저용량 요법이다.⁷⁾ 또 ACTH 치료의 경우 재발율이 높고, 매일 근육 주사로 투여해야 하는 등 문제점이 있으나, 최근 ACTH의 품귀현상으로 국내에서 ACTH를 구하는 것이 어려워 영아연축에 대한 다른 치료방법을 찾는 것이 관심사이다. Aicardi 등⁸⁾이 250명의 영아연축 환자를 대상으로 시행한 유럽 다기관 연구에서 vigabatrin이 68%에서 일차적으로 발작의 소실을 보여 원일질환군과 관계없이 매우 유망하다는 발표를 한 이래, 여러 기관에서 영아연축 치료의 일차약제로 vigabatrin을 사용하고 있다.

Topiramate가 소아의 난치성 간질에 효과적이라는 보고는 산발적으로 있어 왔으며, 최근 Elterman 등⁹⁾은 소아의 난치성 부분 발작에 있어서 topiramate가 발작 빈도의 현저한 감소를 나타낸 것으로 보고하였다. 1998년 Glauser 등¹⁰⁾은 최초로 영아연축에 topiramate를 투여하여 발작 및 뇌파의 개선에 효과적이라는 보고를 하여 영아연축의 치료에 topiramate가 유망한 신약으로 등장하고 있다. 본 연구에서는 기존 항간질 약제에 난치성인 영아연축 환자에서 topiramate를 추가하여 발작의 완전 소실이 26.3%, 50%

이상 발작 빈도 감소가 36.8%로 Glauser 등¹⁰⁾의 보고에서 각각 45% 및 37%와 비교해서 약간 낮았다. 그 이유는 Glauser 등¹⁰⁾의 연구는 대상환자수가 적고 추적기간이 134±32일로 본 연구(평균 7.2개월)에 비해 짧았기 때문에 영아연축 치료후기에 나타날 수 있는 약제내성 및 재발의 경우가 적게 포함되었을 가능성과, 본 연구에서는 일차약제로서 ACTH의 사용이 특수한 상황으로 인해 배제되었고, 미국에서는 제한적으로만 사용되는 vigabatrin이 본 연구에서는 사용되었던 점 등이 결과에 차이를 가져왔을 것으로 추측된다.

원인적 요소로 대상 환자수가 많았던 저산소성 허혈성 뇌손상의 경우 11례중 6례(55%)에서 발작의 소실 및 빈도 50%이상 감소의 우수한 반응을 보여 증후성 영아연축에서도 topiramate가 유망한 약제로 생각된다. ACTH의 경우에는 금기사항이 없는한 진단되면 일찍 투여하는 것이 더 예후가 좋다고 알려져 있으나, 본 연구에서는 발작의 시작부터 topiramate의 투약 시점까지의 시간과 효과와는 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 이는 각 군에 포함된 대상환자수가 적었기 때문에 대상환자 수가 많아지면 다른 결과를 보일 수도 있을 것으로 생각된다. 이상에서 topiramate는 영아연축의 치료에 유망한 약제로 생각되며, 앞으로 1차 약제로 투여하는 것에 대한 연구가 필요할 것이며, 아울러 발달 및 인지기능 장애 등에 대한 보다 장기간에 걸친 비교연구도 시행되어야 할 것이다.

중심 단어 : West 증후군 · Topiramate.

- 논문접수일 : 2000년 10월 15일
- 심사통과일 : 2000년 11월 25일

REFERENCES

- 1) Matsumoto A, Watanabe K, Negoro T. Infantile spasms: etiological factors. clinical aspects and long-term prognosis in 200 cases. *Eur J Pediatr* 1981;135:239-44.
- 2) Sorel L, DUsaucy-Bauloye A. A pros de 21 cas d'hypsarrhythmia de Gibbs: son traitement spectaculaire par ACTH. *Acta Neurologica Psychiatrica Belgica* 1958;58:130-1.
- 3) Elinor Ben-Menachem. Topiramate. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS ed. *Antiepileptic Drugs*. New York: Raven Press, 1995: 1063-70.
- 4) Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, Reife R, Lim P, Pledger G. A double blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurol* 1999;52(7):1338-44.
- 5) 황세희 · 황용승. ACTH 치료를 받은 영아 연축 환자에 대한 임상적 고찰. *소아과* 1992;35: 459-69.
- 6) 김기중 · 황용승. 영아 연축에서 ACTH의 치료 효과: 고용량 요법과 저용량 요법의 효과 비교를 위한 기초 조사. *대한소아신경학회지* 1995;2(2):125-30.
- 7) Hrachovy RA, Frost JD Jr, Glaze DG. High-dose long-duration versus low-dose, short-duration corticotropin therapy for infantile spasms. *J Pediatr* 1994;124:803-6.
- 8) Aicardi J, Sabril IS. Investigator and peer review groups, Mumford JP, Dumas C, Wood S: Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms: a european retrospective survey. *Epilepsia* 1996;37(7):638-42.
- 9) Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E, Reife R, Wu SC, Pledger G. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. *Neurol* 1999;52(9):1882-7.
- 10) Glauser TA, Peggy OC, Strawsburg R. A pilot study of topiramate in the treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 1998;39(12):1324-8.