

# 새로이 진단된 소아 간질 환자에서 Topiramate 단독 요법의 효능성 및 안전성\*

## Safety and Efficacy of Topiramate Monotherapy in Children with Recent-onset Seizures

박우생<sup>1</sup> · 김창우<sup>1</sup> · 박성파<sup>2</sup> · 권순학<sup>1</sup>

Woo Saeng Park, M.D.<sup>1</sup>, Chang Woo Kim, M.D.<sup>1</sup>,  
Sung Pa Park, M.D.<sup>2</sup> and Soon Hak Kwon, M.D.<sup>1</sup>

### ABSTRACT

**Purpose** : To investigate the efficacy and safety of topiramate monotherapy in children with recent-onset seizures. **Methods** : An open-label, randomized, parallel group trial compared the efficacy and tolerability of topiramate monotherapy versus oxcarbazepine monotherapy in 54 children with newly diagnosed epilepsy. **Results** : Of the 54 patients treated with topiramate (N=25) or oxcarbazepine (N=29), 51 patients completed the full study period of 16 weeks. In topiramate group, 64% became seizure free, 20% demonstrated a greater than 50% degree in seizure frequency, and 4% got worsened in seizure frequency. In oxcarbazepine group, 59% became seizure free, 24% experienced a greater than 50% reduction in seizure frequency. The efficacy was not statistically different between the two groups. Adverse events were usually only mild to moderate and the tolerability of therapy was similar between the two groups. **Conclusion** : Topiramate monotherapy was highly effective in controlling seizures of children with newly diagnosed epilepsy (seizure free rate : 64%). (J Korean Epilep Soc 5 : 65-69, 2001)

**KEY WORDS** : Topiramate monotherapy · Recent-onset seizures.

### 서 론

1990년대에 들어서면서 개발된 새로운 항경련제의 하나인 Topiramate는 소아 간질 환자들에게 기존의 항경련제와 병용 투여함으로써 난치성 부분 발작 및 복합 부분 발작에 효과적인 것으로 보고되고 있다.<sup>1-4)</sup> Topiramate는 sulfamate fructo-pyranose 유도체로서 voltage-dependent sodium channel의 억제 작용,<sup>5)</sup> GABA<sub>A</sub> receptor에 작용하여 GABA의 작용을 항진시킴으로써 대뇌 GABA농도의 증가,<sup>6-8)</sup> kainate/AMPA수용체 억제 작용,<sup>9)</sup> carbonic anhydrase inhibitor<sup>10)11)</sup> 등의 다양한 작용 기전을 가지고

있어 각종 형태의 난치성 부분 발작 혹은 전신적 발작에 효과가 있는 것으로 보고되고 있다. 부작용으로는 졸음, 사고장애, 행동변화 같은 중추신경계 관련 부작용<sup>12)</sup>이 가장 흔한 것으로 보고되고 있으나 생명을 위협하는 심각한 부작용은 관찰되지 않았으며 다른 항경련제와 병용 투여시 약물 상호작용이 거의 없어 비교적 안전한 약제로 알려져 있다. Topiramate의 효능성과 안전성에 대하여 국내외의 여러 논문이 있으나 소아 간질 환자에서 Topiramate 단독 요법에 대한 평가는 거의 보고되지 않아 저자들은 새로이 진단된 소아 간질 환자에서 Topiramate 단독 요법 시의 효능성 및 안전성에 대한 임상적 평가를 위해 본 연구를 시행하였다.

### 대상 및 방법

이 연구는 2000년 4월부터 11월까지 8개월 동안 경북대학교 병원 소아과에 방문하여 새로이 진단된 소아 간질 환자 54명을 대상으로 전향적으로 개방성, 무작위, 약물 비교연구를 실시하였다. 포함 기준은 간질의 종류와 관계없

\*이 논문의 일부는 2001년도 대한간질학회 제 6 차 학술대회에서 발표됨.

<sup>1</sup>경북대학교 의과대학 소아과학교실, <sup>2</sup>신경과학교실  
Department of Pediatrics,<sup>1</sup> Neurology,<sup>2</sup> School of Medicine, Kyungpook National University, Taegu, Korea

교신저자 : 박우생, 700-721 대구광역시 중구 삼덕 2가 50번지  
TEL : (053) 420-5704 · FAX : (053) 425-6683  
E-mail : ppwss@medigate.net

이 지난 3개월 동안 특별한 유발 요인이 없이 1회 이상의 경련을 한 경우와 항경련제의 사용의 병력이 없거나 6주 이내 단지 1개의 항경련제를 사용한 경우로 제한하였다. 제외 기준은 간질 증첩증이 있었던 경우, 퇴행성 뇌질환, 악성 종양, 과거력상 신 결석이 있었던 경우와 acetazolamide나 zonisamide를 사용한 병력이 있는 경우로 하였다. 54명의 환자 중 임의로 25명에게는 Topiramate 단독 요법을, 29명에게는 Oxcarbazepine 단독 요법을 시행하였다.

Topiramate 단독 요법을 시행한 25명중 이들의 평균 연령은 4.6세(표준편차±3.0세)였으며, 남녀 비는 남아 15명, 여아 10명이었다. 경련 발작 횟수는 월 평균 13회였으며 간질 발작 기간은 평균 9.6개월이었다. 발작형은 Topiramate투여 군의 경우 2차성 전신화 발작 13명(52%), 단순 또는 복합 부분 발작 6명(24%), 전신성 강직-간대 발작 3명(12%), 근간대성 발작 1명(4%), 전신성 강직성 발작 1명(4%), Lennox-Gastaut syndrome 1명(4%) 이었으며(Table 1), Oxcarbazepine 투여 군의 경우 2차성 전신화 발작 27명(94%), 단순 또는 복합 부분 발작 2명(6%)

이었다. 본 연구는 1주간의 관찰기(baseline phase), 4주간의 약물 용량 조정기(titration phase), 3개월간의 유지기(stabilization phase)로 나누어 총 16주간 추적 관찰하였다. 약물 용량 조정기 동안에 Topiramate를 1 mg/kg/day부터 시작하여 1주 간격으로 1 mg/kg/day씩 증량하였으며 25명의 환자 중 19명은 2~5 mg/kg/day로, 6명은 5~7 mg/kg/day로 유지 조절되었다. Oxcarbazepine은 약물 용량 조정기 동안 10 mg/kg/day부터 시작하여 1주 간격으로 10 mg/kg/day씩 증량하였으며 유지기 동안 20~30 mg/kg/day로 조절하였다. 임상 효과의 판정을 위해 주된 효과 기준은 발작 횟수 감소율 및 부모 및 치료자에 의한 전반적 평가로 하였으며, 전반적 평가의 기준으로는 각성 상태의 정도, 일과 수행 능력, 경련의 정도, 주위 환경에 대한 반응 능력, 구두 지시에 대한 반응 정도 등으로 했다. 또한 주된 안전성 기준으로는 나타난 부작용의 정도 및 심각한 부작용의 발생 여부를 기준으로 삼았다.

통계 처리를 위해  $\chi^2$ 검정, Kruskal-Wallis one way analysis, Mann-Whitney test 등을 사용하였다.

Table 1. Clinical Characteristics of Topiramate Group

	No. of Patients (%) (N=25)
Sex	
Male : Female	15 : 10
Mean age	4.6 Yr
Monthly seizure frequency	13
Mean duration of seizure	9.6 Mo
Seizure type	
2nd GS	13 (52%)
Partial or CPS	6 (24%)
GTC	3 (12%)
Myoclonic	1 (4%)
Generalized Tonic	1 (4%)
Lennox-Gastaut Syndrome	1 (4%)

## 결 과

54명의 환자 가운데 Topiramate 투여 환자 25명중 1명은 부작용으로, 다른 1명은 추적 관찰이 되지 않아 23명이 연구를 종료하였고, Oxcarbazepine 투여 환자 29명중 부작용으로 인해 약물 투여를 중단한 1명을 제외한 28명이 연구를 종료하였다. 효과면에서 Topiramate 단독 요법을 시행한 23명중 경련의 완전 소실 64%, 현저한 개선(경련 감소가 51~99%) 20%, 개선(경련 감소가 26~50%) 8%, 불변(경련 감소가 25%이하) 4%, 악화(경련이 25%이상 증가) 4%이었으며, Oxcarbazepine 단독 요법을 시행한 28명중 완전 소실 59%, 현저한 개선(경련 감소가 51~99%) 24%, 개선(경련 감소가 26~50%) 10%, 불변(경련 감소

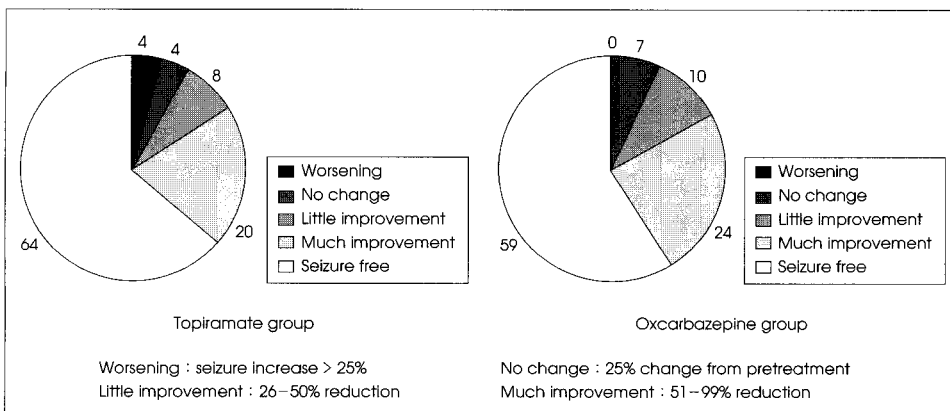


Fig. 1. Monthly Seizure Reduction Rate of Topiramate Group versus Oxcarbazepine Group.

**Table 2.** Adverse Events of Topiramate

	No. of Patients (%) (N=25)
Somnolence	2 (8%)
Insomnia	1 (4%)
Dysarthria	1 (4%)
Hyperactivity	1 (4%)
Mental slowing	1 (4%)
Nervousness	1 (4%)
Anorexia and weight loss	1 (4%)
Status epilepticus	1 (4%)

가 25%이하) 7%, 악화(경련이 25%이상 증가)는 없었다 (Fig. 1). 환자에 대한 전반적 평가는 연구자의 경우 25%에서 아주 양호, 56%에서 양호, 17%에서 보통, 2%에서 미흡으로 평가되었고, 보호자의 경우 22%에서 아주 양호, 56%에서 양호, 19%에서 보통, 3%에서 미흡으로 나타났다. 하지만 이들 두 비교 군 사이에 효능성(efficacy)에 있어서는 통계학적으로 차이가 없었다.

연구 기간 중 관찰된 Topiramate의 부작용으로는 기면(somnolence) 2명(8%), 불면(insomnia) 1명(4%), 구어장애(dysarthria) 1명(4%), 과활동성(hyperactivity) 1명(4%), 사고 능력의 저하 1명(4%), 신경과민증(nervousness) 1명(4%), 식욕부진 및 체중 감소 1명(4%), 간질 중첩증(status epilepticus) 1명(4%)으로 나타났다(Table 2). Oxcarbazepine의 부작용은 위장 장애 5명(17%), 두통 3명(10%), 어지러움 1명(3%), 식욕부진 1명(3%), 발진 1명(3%), 사고 능력의 저하 1명(3%)으로 나타났다.

## 고 찰

약물 단독 요법은 약 복용이 간편하고 경제적이며 약물 상호간의 부작용을 피할 수 있고 부작용의 발생 빈도가 낮다는 장점이 있다. 1990년대에 들어서면서 새로운 항경련제가 개발되면서 이들 약물의 단독 요법에 대한 연구가 진행되어 왔다. 현재까지 널리 사용되고 있는 주요 1차 약물로는 phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, valproate가 있으며 최근에 개발된 항경련제 중 일부 몇 가지 약물도 단독으로 치료하여 발작 소실이 되는 경우가 보고되고 있어 1차 약물의 선택의 폭이 넓어지고 있는 경향이다.

Kälviäinen 등은 15~54세 사이의 새로이 진단된 간질 환자들을 100명을 대상으로 두 그룹으로 나누어 50명은 vigabatrin 단독 요법, 50명은 carbamazepine 단독 요법을 시행하여 12개월 동안 추적 관찰하였다. 완전 발작 소실이 carbamazepine 단독 요법과 vigabatrin 단독 요법의 경우 각

각 52% 및 32%로 보고하여 효능성에 있어서는 vigabatrin 단독 요법이 carbamazepine 단독 요법에 비해 다소 떨어지나 부작용은 훨씬 적은 것으로 보고하였다. 하지만 최근 들어 시야 결손의 부작용이 보고되고 있어 소아에서는 1차 약제로 사용하는 데 많은 제한이 있다.<sup>13-15)</sup> Brodie 등은 새로이 진단된 부분 발작 환자에서 lamotrigine과 carbamazepine의 이중 맹검 연구를 통해 lamotrigine 단독 요법이 carbamazepine 단독 요법과 비슷한 효능성을 나타내고 부작용은 적은 것으로 보고하였다.<sup>16)</sup> Guerreiro 등은 최근에 진단된 5~18세의 소아 및 청소년 간질 환자 193명을 대상으로 한 oxcarbazepine과 phenytoin의 이중 맹검 연구를 통해 경련의 완전 소실이 oxcarbazepine 단독 요법의 경우 61%, phenytoin 단독 요법의 경우 60%로 보고하여 소아 간질 환자에서 oxcarbazepine 단독 요법이 phenytoin과 같은 효능성이 있다고 보고하였다.<sup>17)</sup> Sachdeo 등은 최근에 진단된 소아 및 성인 간질 환자 67명을 대상으로 32명에게는 oxcarbazepine 단독 요법을, 35명에게는 위약 요법(placebo group)을 시행하여 oxcarbazepine 단독 요법시 첫번 째 경련이 일어나는 데 걸리는 시간이 의미있게 긴 것으로 보고하여 그 효능성을 이야기하였으며, Glauser 등은 1개 이상의 항경련제를 복용 중인 3~17세 사이의 난치성 부분 발작 환자 267명을 oxcarbazepine group과 placebo group으로 나누어 병합 요법을 시행하였으며 16주간의 추적 관찰 결과 oxcarbazepine group 및 placebo group에서 발작 감소율이 각각 35% 및 9%로 나타나 oxcarbazepine group에서 의미있게 감소하였음을 보고하였다.<sup>18)19)</sup> Bourgeois 등은 4~13세의 중심 측두부에 극파를 보이는 양성 소아 간질(benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes(BECTS)) 환아를 대상으로 gabapentin 단독 요법과 위약 요법(placebo group)으로 나누어 무작위 이중 맹검 연구를 통해 효능성을 비교하였다. 효능성은 간질 중첩증이나 다른 형태의 간질 발생 등과 같은 치료 실패 경우(treatment failure event)가 나타나는 데 걸리는 시간으로 하였으며 gabapentin 단독 요법의 경우가 위약 요법에 비해 의미 있게 긴 것으로 보고하였다( $p=0.06$ ).<sup>20)</sup> Topiramate 단독요법에 대한 국외 논문으로 Gilliam 등은 최근에 진단된 252명의 부분 발작 환자들을 대상으로 고용량 투여군(200/500 mg/day)과 저용량 투여군(25/50 mg/day)으로 나누어 이중 맹검 연구를 시행하였으며, 고용량과 저용량에서 경련의 완전 소실이 각각 53%, 39%로 보고하였다. 또한 병합 요법과 단독 요법과의 부작용에 대해서도 단독 요법의 경우 기면, 어지러움 등의 중추신경계 증상이 훨씬 적은 것으로 보고하였다.<sup>21)</sup>

본 연구에서는 3~6 mg/kg/day의 Topiramate 단독 요법 시 경련의 완전 소실이 64%, 현저한 개선이 20%로 Gilliam 등의 연구보다 더 높은 경련 발작 소실을 보였으나, 이것은 우리 나라 간질 환자에서 더 높은 발작 소실율을 보였다고 보다는 대상 환자의 수가 적고, 추적 관찰 기간이 짧았기 때문이라고 생각된다. 하지만 소아 간질 환자만을 대상으로 시행한 Topiramate 단독 요법 효능성에 대해 임상 시험으로서의 의미는 충분히 있다고 생각된다.

흔히 보고되는 Topiramate의 부작용은 치료 초기 특히 약물 용량 조정기에 많이 나타나며 졸음, 집중 장애, 행동 변화 같은 중추신경계 증상이 가장 흔한 것으로 보고되고 있다. 본 연구에서도 환자 25명중 9명(36%)에서 부작용을 호소하였으며, 1명의 경우 간질 증첩증을 겪었고 나머지 환자 들에게는 기면, 불면, 사고 능력 저하, 식욕부진 및 체중 감소가 관찰되었으나 경미하였고 지속적으로 투여시 대부분 소실되었다.

결론적으로 새로운 항경련제 중의 하나인 Topiramate는 여러 종류의 간질 발작에 효과적인 약제로 새로이 진단된 소아 간질 환자에서 Topiramate 단독 요법시 64%에서 경련의 완전 소실을 보였고, 전반적 평가에서도 연구자 및 보호자의 80%이상에서 아주 양호 및 양호로 평가되어 아주 효과적인 약제로 생각된다. 또한 주된 부작용이 신경 증상이었지만 대부분 경미하였고 지속적으로 사용 시 증상이 소실되었으며 심각한 부작용이 보고되지 않아 비교적 안전한 약제로 생각된다. 하지만 본 연구의 경우 대상 환자의 수가 적고 추적 관찰 기간이 짧아 앞으로 장기간의 추적 관찰과 더 많은 환아를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

### 목 적 :

소아 간질 환자에서 Topiramate 단독 요법에 대한 평

가는 국내외에 거의 보고되지 않아 저자들은 새로이 진단된 소아 간질 환자에서 Topiramate 단독 요법 시의 효능성 및 안정성에 대한 임상적 평가를 위해 본 연구를 시행하였다.

### 방 법 :

이 연구는 2000년 4월부터 11월까지 8개월 동안 경북대학교 병원 소아과에 방문하여 새로이 진단된 소아 간질 환자 54명을 대상으로 전향적으로 개방성, 무작위, 약물 비교 연구를 실시하였다

### 결 과 :

Topiramate 단독 요법을 시행한 23명중 경련의 완전 소실 64%, 현저한 개선(경련 감소가 51~99%) 20%, 개선(경련 감소가 26~50%) 8%, 불변(경련 감소가 25%이하) 4%, 악화(경련이 25% 이상 증가) 4%이었으며, Ox-carbazepine 단독 요법을 시행한 28명중 완전 소실 59%, 현저한 개선(경련 감소가 51~99%) 24%, 개선(경련 감소가 26~50%) 10%, 불변(경련 감소가 25%이하) 7%, 악화(경련이 25%이상 증가)는 없었다. 하지만 이들 두 비교군 사이에 효능성(efficacy)에 있어서는 통계학적으로 차이가 없었다. 부작용은 경미하였으며 지속적 투여시 소실되었다.

### 결 론 :

새로이 진단된 소아 간질 환자에서 Topiramate 단독 요법은 64%에서 경련의 완전 소실을 보였고 심각한 부작용이 나타나지 않아 아주 효과적이고 안전성이 높은 치료 방법으로 생각된다.

**중심 단어 :** Topiramate 단독 요법 · 새로이 진단된 간질.

- 논문접수일 : 2001년 8월 10일
- 심사통과일 : 2001년 8월 30일

## REFERENCES

- 1) Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. *Neurology* 1996;46:1684-90.
- 2) Privitera M, Fincham R, Penry J, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600, 800 and 1,000 mg daily dosage. *Neurology* 1996;46:1678-83.
- 3) Sharif M, Viteri C, Menachem EB, Weber M, Reife R, Pledger G. Double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Res* 1996;25 : 217-24.
- 4) Menachem EB. Clinical efficacy of topiramate as add-on therapy in refractory partial epilepsy: The European experience. *Epilepsia* 1997;38(Suppl):528-30.
- 5) Coulter DA, Sombati S, De Lorenzo R. Selective effect of topiramate on sustained repetitive firing and spontaneous bursting in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia* 1993;34(Suppl 2):123.
- 6) White HS, Brown SD, Skeen GA, Twyman RE. The investigational anticonvulsant topiramate potentiate GABA-evoked currents in mouse cortical neurons. *Epilepsia* 1995; 36(Suppl 4) : 34.
- 7) Kuzniecky R, Hetherington H, Ho S, et al. Topiramate increases cerebral GABA in healthy humans. *Neurology* 1998;51:627-9.
- 8) White HS, Brown SD, Woodhead JH, Skeen GA, Wolf HH. Topiramate modulates GABA-evoked currents in murine cortical neurons by a nonbenzodiazepine mechanism. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 1):S17-20.
- 9) Severt L, Coulter DA, Sombati S, De Lorenzo R. Topiramate selectively blocks kainate currents in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia* 1995;36(Suppl 4):38.
- 10) Dodgson SJ, Shank RP, Maryanoff BE. Topiramate as an inhibitor of carbonic

- anhydrase isoenzymes. *Epilepsia* 2000;41 (Suppl 1):S35-9.
- 11) Shank RP, Gardocki JF, Vought JL, et al. Topiramate: Pre-clinical evaluation of a structurally novel anticonvulsant. *Epilepsia* 1994;35:450-60.
  - 12) Chadwick D, Marson T, Kadir Z. The clinical use of new antiepileptic drugs: An overview of safety and efficacy. *Epilepsia* 1996;37(Suppl 6):17-22.
  - 13) Kälviäinen R, Aikia M, Saukkonen AM, Mervaala E, Riekkinen PJ. Vigabatrin versus carbamazepine monotherapy in newly diagnosed patients with epilepsy: A randomized controlled study. *Arch Neurol* 1995; 52:989-96.
  - 14) Kälviäinen R, Nousiainen I, Mäntyjärvi M, et al. Vigabatrin, a gabaergic antiepileptic drug, causes concentric visual field defects. *Neurology* 1999;53(5):922-6.
  - 15) Eke T, Talbot JF, Laeden MC. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. *BMJ* 1998;314:180-1.
  - 16) Brodie MJ, Richens A, Yuen AW. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Lancet* 1995;345(8948):476-9.
  - 17) Guerreiro MM, Vigonius U, Pohlmann H, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Res* 1997;27(3):205-13.
  - 18) Sachdeo RC, Edwards K, Hasegawa H. Safety and efficacy of oxcarbazepine 1200 mg/day in patients with recent-onset partial epilepsy [Abstract]. *Neurology* 1999; 52(suppl 2):A391.
  - 19) Glauser TA, Nigro M, Sachdeo R. Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures. *Neurology* 2000;54(12):2237-44.
  - 20) Bourgeois B, Brown LW, Pellock JM. Gabapentin (Neurontin) monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS): A 36-week, double-blind, placebo-controlled study [Abstract]. *Epilepsia* 1998;39(suppl 6):S163.
  - 21) Gilliam FG, Reife R, Wu S-C. Topiramate monotherapy: randomized controlled trial in patients with recently diagnosed localization-related epilepsy [Abstract]. *Neurology* 1999;52(Suppl 2):A248.