

인지기능에 미치는 새로운 항간질약의 효과

이 상 암

울산대학교 의과대학 서울아산병원 신경과학교실

Cognitive Effects of Newer Antiepileptic Drugs

Sang Ahm Lee, M.D.

Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

People with epilepsy are at increased risk of cognitive impairment as a result of multiple factors : the underlying etiology of epilepsy, the effects of seizures themselves, and the central nervous system effects of antiepileptic drugs (AEDs). Cognitive effects of AEDs are of special concern because AEDs are the major therapeutic modality for seizures. All commonly used AEDs have some effect on cognitive function. The risk of AEDs cognitive adverse effects is increased with polypharmacy and at higher dosages and higher AED blood levels. Also children and the elderly are especially vulnerable to adverse effects on cognition. The most common AED cognitive effects include psychomotor slowing, reduced vigilance, and impairments in memory.

This review focuses on studies of the cognitive effects of the new AEDs, and in particular on studies that compare cognitive effects of the old and new drugs. The available evidence is insufficient to support definite conclusions about the cognitive effects of the new AEDs. Neuropsychological testing has been the major method of objectively examining cognitive function related to the use of AEDs but a number of methodological problems blur the results. However,

some of the new AEDs appear to produce fewer adverse cognitive effects than the old AEDs.

Lamotrigine, for which a relatively large number of studies are available, has demonstrated a favorable cognitive profile overall, both in volunteers and in patients with epilepsy. Oxcarbazepine appears not to affect cognitive function in healthy volunteers or adults with newly diagnosed epilepsy. Gabapentin, tiagabine, and vigabatrin also have shown few cognitive effects compared with placebo. Although dose and titration speed may be confounding factors in some of the studies of topiramate, there is clear evidence that this agent does affect cognitive function, with specific effects on attention and verbal function. Additional studies are needed to delineate fully the relative effects of all the new AEDs to each other and to the older AEDs. (J Korean Epilep Soc 2004;8(1):18-25)

KEY WORDS : Cognitive function · Epilepsy · Antiepileptic drugs · Lamotrigine · Topiramate · Oxcarbazepine.

서론

간질환자에서는 인지기능의 장애가 흔히 나타난다. 인지기능이란 주위의 환경에 적응하기 위해서 관련 정보를 이용하는 개개인의 능력으로 정의할 수 있다. 여기에는 지각(perception), 기억(memory), 학습(learning), 주의(attention), 경계(vigilance), 이해(understanding), 해

석(interpretation) 등 다양한 범주의 정신활동이 포함된다.¹ 간질환자에서 인지기능의 장애를 일으키는 원인은 다양하다. 중요한 원인으로는 간질의 원인이 되는 뇌병리, 발작 또는 발작간 전기방전, 항간질약(antiepileptic drugs, 이하 AEDs), 자존심 및 우울증 등의 정신사회적 문제 등이다.¹ 간질환자의 경우, 인지기능의 장애는 한가지 원인이 아닌 여러 원인의 복합적인 영향에 의해 초래되는 것이 일반적이며, 기억장애, 정신서행(mental slowing), 주의력 결핍 등이 가장 흔히 볼 수 있는 인지장애이다.^{2,3} 때때로, 이와 같은 인지장애가 환자에게 있어서 발작자체보다 더 괴로운 증상일 수 있다. 따라서, 인지장애의 정확한 원인을 찾아 적절한 조치를 취하는 것은 환자의 치료에서 간과할 수 없는 중요한 부분이라 할 수 있다. 여기

Received 5 May 2004

Accepted 10 May 2004

Corresponding author: Sang Ahm Lee, M.D., Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Punnap 2-dong, Song pa-gu, Seoul 138-736, Korea
E-Mail: salee@amc.seoul.kr

에서는 AEDs로 인한 인지장애에 대해 기술하는데, 주로 새로운 AEDs의 효과에 대해 중점을 두고자 한다.

AEDs의 주된 약리작용은 신경세포의 과민성을 줄이는 것이다. 이 과정에서 비정상적인 신경세포뿐만 아니라 정상적인 신경세포의 흥분성 또한 함께 감소시키기 때문에, 인지기능에 나쁜 영향을 줄 수 있다.⁴ 그러나, 위에서 언급한 바와 같이, 간질환자의 인지장애는 AEDs 이외의 많은 요소(간질의 원인, 간질 발병전의 후전적 뇌병변, 간질발작의 유형, 간질발병나이, 간질발작의 빈도, 간질의 유병기간, 간질발작으로 인한 발작 또는 발작간 대뇌 손상, 유전적인 인자)에 의해 영향을 받기 때문에, AEDs에 의한 인지장애의 효과를 정확히 평가하는 것은 쉽지 않은 일이다. 일반적으로, AEDs의 혈중 약물 농도가 적정 치료 범위에 있을 때는 AED 단독치료가 인지기능에 미치는 영향은 미미한 것으로 알려져 있다.⁵ 그러나 두 가지 약물 이상으로 복합치료를 하거나, 혈중 약물 농도가 치료 범위보다 높을 때는 인지 장애의 부작용이 심각할 수 있다. 약물치료의 목표는 가능한 한 현저한 부작용 없이 간질발작을 조절하는 것이다. 그러나 난치성 간질환자의 경우는 이 두 가지 조건을 다 만족시키기 힘들다. 이 때는 환자의 개인적 선호도를 감안하여야 하는데, 어떤 환자는 인지기능의 장애가 다소 있다 하더라도 완벽한 간질발작의 조절을 원할 수 있고, 다른 환자들은 간질발작이 드물게 재발한다면 인지기능을 최대한 발휘할 수 있는 상태를 선호할 수 있다.⁴

기존의 AEDs와 인지장애

기존의 AEDs에 의한 인지장애의 연구는 1970년대 초반부터 이루어지기 시작하였으며,^{6,7} 대부분은 흔히 사용되는 phenytoin(PHT), valproic acid(VPA), carbamazepine(CBZ), phenobarbital(PB) 등에 관한 연구였다. Vermeulen과 Aldenkamp⁸는 1995년 기존 AEDs 치료의 인지장애 부작용에 대한 25년간의 연구결과를 종합하는 중재분석을 실시하여 다음과 같은 결론은 얻었다. 첫째, 사용한 약제의 종류에 상관없이 복합치료는 단독요법과 비교했을 때 인지 장애가 상대적으로 심하다. 단독요법 사용 때 인지 장애의 정도가 미약한 각각의 AEDs라도 이들 두 약제를 함께 사용하면 심각한 인지장애를 초래할 수 있다.⁹ 둘째, 모든 기존의 AEDs는 어느 정도 인지장애를 초래하는 부작용이 있다. 이러한 효과는 CBZ 또는 VPA에 비해 PB와 PHT이 더 크다. 일반적으로 인지기능에 안전하다고 여겨지고 있는 CBZ나 VPA도 경한

정신운동 서행(psychomotor slowing)을 일으킨다.¹⁰ 셋째, CBZ, VPA, 그리고 PHT은 정상적인 혈중 치료 농도에서 인지기능에 대한 저해 효과의 차이가 거의 없다. 그러나 PB은 현저한 인지기능의 장애를 초래한다.¹¹ 이러한 결과 중 가장 괄목할 만한 것은 모든 AEDs가 인지기능의 장애를 초래할 수 있다는 것이다.⁸ 이러한 인지 장애는 어린 학생들의 경우에 공부를 할 때나, 성인의 경우 종종 빠른 판단이 요구되는 운전을 할 때 심각한 문제를 야기 할 수 있다. 노인들의 경우에는 이미 기억력이 저하되어 있거나 기억력 저하의 소지가 많기 때문에, AEDs에 의해 미미하게 영향을 받는다 하더라도 실제적인 인지장애의 효과는 크게 증폭되어 나타날 수 있다.⁹ 또한 간질환자에서의 약물치료는 장기간 유지되는 경우가 많아서, 그에 따른 인지장애의 부작용도 증가할 소지가 많다. 따라서 새로운 AEDs의 인지기능에 대한 부작용에 대해 알아보는 것은 간질환자의, 특히 난치성 환자의, 약물치료에서 인지장애를 최소화하여 삶의 질을 증진시킬 수 있는 임상적 지침의 가능성을 찾는 차원에서 그만한 가치가 있다고 생각한다.

새로운 AEDs와 인지장애

지난 10년간 여러 개의 새로운 AEDs가 개발되어 임상에서 점차 그 사용 범위가 확대되고 있다.¹² 새로운 AEDs의 치료 효과 및 안전성에 관한 중재분석 결과를 보면, 각각의 AEDs간에 통계학적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.^{13,14} 또한 약물 사용 후 장기간 잔류률(retention rate)에서도 서로간의 의미 있는 차이는 없었다.^{15,16} 잔류률은 약물의 치료효과와 함께 안전성을 동시에 반영하고 있고, 환자의 지속적인 약물사용 의지를 표현하는 것이기 때문에 특정 약물의 장기간의 임상적 유용성을 평가하는데 있어서 좋은 지표로 사용되고 있다.¹⁷ 부작용은 약물의 장기간 잔류률을 결정하는데 가장 중요하게 작용하고 있다.

Lamotrigine

Lamotrigine(LTG)은 전압 의존성 소듐 통로(voltage-dependent sodium channels)을 차단 함으로서 흥분성 신경전달물질의 분비를 방지한다. LTG는 특발성 전신간질뿐만 아니라 부분간질에서도 효과적이다. 1991년 유럽에서 처음으로 사용되었다.

건강한 지원자를 대상으로 한 몇몇 연구에서 LTG은 의미 있는 인지기능의 변화를 초래하지 않았다. 12명의 건

강한 지원자에게 LTG과 CBZ를 투여하고, 혈중 약물 농도와 관찰된 인지 효과를 비교하였다.¹⁸ 인지기능에 대한 효과는 눈-손 협조(eye-hand coordination), 주의력, 및 안구운동검사 등으로 측정되었다. LTG은 위약과 비교하여 차이가 없었으나, CBZ는 증가된 약물농도에서 안구운동장애 등의 인지기능 저하를 보였다. LTG과 CBZ의 인지 효과를 비교하기 위한 이중맹검(double blind), 무작위(randomized), 교차(crossover) 임상실험에서는 25명의 지원자에게 각 약제를 각각 10주간씩 교차하여 사용하였다.¹⁹ 40개의 항목을 포함하는 19개의 신경심리 도구를 사용하여 주의력/경계, 인지 및 운동 속도(cognitive and motor speed), 기억력, 수행기능(executive function) 등을 평가하였다. LTG은 검사항목의 42%에서 더 적은 부작용 혹은 더 나은 결과를 보여 주었으나, 통계적으로는 의미가 없었다. 한 연구에서는 30명의 지원자에게 LTG 50 mg/day을 12일 동안 투여한 결과, LTG가 위약이나 VPA에 비해 상대적으로 인지기능 활성화에 더 긍정적인 효과를 보였다고 한다.²⁰

새롭게 진단된 간질 환자에서 LTG과 CBZ의 인지 효과를 언어학습(verbal learning) 및 기억, 주의력, 정신 유연성(mental flexibility) 등을 통해 비교하였다.²¹ 약물 투약 전과 투약 후 48주 동안 일정간격으로 검사를 시행하였다. LTG은 CBZ에 비교하여 어의적 과정(semantic processing), 언어학습, 주의력 등의 인지기능에서 좋은 결과를 보였다. 54명의 난치성 간질환자를 대상으로 한 LTG의 위약대조(placebo-controlled), 이중맹검, 무작위, 교차, add-on 임상실험에서는 집중력과 정신운동수행(psychomotor performance) 등 3종의 인지검사도구를 이용하여 LTG의 인지 효과를 연구하였다.²² LTG의 투여용량은 효소유도약물(enzyme-inducing drugs)만 사용 중인 경우 400 mg/day, 효소유도약물과 VPA를 함께 사용하는 경우 200 mg/day로 하였다. 그 결과, LTG는 위약과 비교하여 유의한 인지기능의 변화가 없었다. 비슷한 연구대상과 방법으로 시행한 다른 한 연구²³에서는 LTG 치료 후 전반적인 인지기능이 약간 감소한 것으로 결과가 나와서 이전 연구²²와 다소의 차이를 보였다. CBZ 단독치료를 하고 있는 환자에서 LTG를 추가했을 때 인지 효과를 살펴 본 한 비대조(uncontrolled) 임상연구에서는 LTG 추가 후 인지기능이 악화되는 것을 관찰할 수 없었다.²⁴ 한편, 기존의 약제(CBZ, PHT, VPA)와는 달리 LTG를 투여하는 동안 오히려 정신작용이 호전되는 것이 보고되기도 한다.^{25,26} 정신지체가 동반된 7명의 간질환자에서 LTG 치료 후 정신작용에 대한 효과를 보면, 과민성

(irritability)의 감소 및 순응도의 증가 등 긍정적인 측면과 분노(temper tantrums) 등 부정적인 측면이 모두 관찰되었다.²⁵

Oxcarbazepine

Oxcarbazepine(OXC)은 CBZ의 keto-analogue로서 내약성을 증진시킬 목적으로 CBZ의 화학식을 변경시켜 개발한 약제이다. 따라서 CBZ와 효과뿐만 아니라 임상 적응증도 비슷하다. OXC은 덴마크에서 처음 시판되어 몇몇 나라에서는 약 10년 이상 사용되어 왔으나, 유럽연합에서의 승인은 1999년에 받았다.

12명의 건강한 지원자를 대상으로 하여 OXC(300 mg/day, 600 mg/day)를 투여한 후 인지기능 및 정신운동수행을 이중맹검, 교차 임상실험 방법으로 위약과 비교하였다.²⁷ 각 조건 당 치료 기간은 2주였다. 인지기능 검사는 투약전과 투약 후 1, 8, 15일째 아침약 투여 후 4시간에 평가되었다. 그 결과, OXC는 위약과 비교하여 초점식 주의 작업(focused attention tasks)의 수행이 호전되었으며, 글쓰기 속도(writing speed)가 증가하였다.

Laaksonen 등²⁸은 새롭게 진단된 간질환자 41명을 대상으로 OXC와 CBZ가 기억과 주의력에 미치는 영향에 관해 연구하였다. 치료기간은 1년이었으며, 인지기능과 지능 검사가 투약 전과 투약 후 1년에 시행되었다. 그 결과는 두 약제 모두 기억과 주의력을 유의하게 감소시키지 않았다. 다른 연구에서는 새롭게 진단된 환자 52명을 대상으로 OXC 단독요법을 CBZ, VPA, PHT, PB 단독요법과 비교하였다. 사용된 약제의 용량은 OXC 900~1200 mg/day, CBZ 450~800 mg/day, VPA 750~2500 mg/day, PHT 250~450 mg/day, PB 50~150 mg/day였다. 지능, 학습, 기억, 주의, 정신운동속도, 숫자외기(digit span), 시공간 구성(visuospatial construction)에 미치는 영향을 평가한 것이다.²⁹ 인지기능과 지능 검사가 투약 전과 투약 후 4개월에 시행되었다. 모든 치료군에서 유의하게 인지기능 악화는 없었으나, 어떤 치료군에서는 인지기능의 호전이 관찰되었다. 학습과 기억은 OXC 및 CBZ 치료군에서, 주의와 정신운동속도는 VPA 치료군에서 호전을 보였다. Aikia 등³⁰은 새롭게 진단된 환자 37명을 대상으로 OXC와 PHT를 무작위로 배정하여 두 약제간의 인지 효과를 비교하였다. 기억, 주의, 정신운동속도 등을 측정하는 신경심리검사는 투약 전과 투약 후 6, 12개월에 시행되었다. 이 연구에서 29명의 환자가 12개월 추적기간을 완료하였는데, 두 약제간에 인지기능 및 지능에 유의한 차이는 없었다.

Table 1. Summary of effects of AEDs on cognition and relative cognitive effects of AEDs observed in direct comparative studies

<p>Effects of AEDs on cognition</p> <ul style="list-style-type: none"> • Effects of most AEDs are relatively modest. • Polypharmacy and high AED doses/blood levels increase risk for cognitive impairment. • AED-associated cognitive impairment is clinically significant in some patients. • AED-associated cognitive impairment may, in part, be offset by reduced seizures. • Attention and vigilance are impaired. • Psychomotor speed is impaired. • These are secondary effects on other domains of cognitive function (e.g., memory). <p>Relative effects of AEDs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carbamazepine is similar to phenytoin. • Phenytoin is similar to valproate. • Phenobarbital has a worse side effect profile than carbamazepine, phenytoin, and valproate. • Gabapentin has a better side effect profile than carbamazepine. • Lamotrigine has a better side effect profile than carbamazepine. • Topiramate (if dosed correctly) is slightly worse than valproate.

Source, Adapted from Meador⁵¹

Topiramate

Topiramate (TPM)은 다양한 작용기전을 갖고 있는 새로운 약제이다. TPM은 인지기능 포함한 중추신경계의 여러 부작용을 일으키는 것으로 보고되고 있으나, 이러한 부작용의 어느 정도가 TPM의 용량과 용량적정속도 (dose titration speed)와 관련되어 있는 지가 아직 불명확하다. 단어찾기의 어려움(word finding difficulty)은 이 약제의 비교적 특이한 부작용으로 알려져 있다.³¹

초기 TPM add-on 임상시험에서 정신서행(mental slowing), 주의력 결핍, 언어문제, 기억력 저하 등 중추신경계와 관련된 주관적인 인지장애가 비교적 흔한, 중요한 부작용으로 대두되었다.³² 최근의 TPM 임상시험에서도 주관적인 환자의 호소에 근거한 결과, 인지 장애가 TPM의 중요한 부작용으로 보고되었다.³³ 그런데 초기 임상시험에서는 TPM을 2~3주에 걸쳐 200~400 mg/day까지 증량하였는데, 이는 현재 임상에서 사용되고 있는 것에 비해 표적용량(target dose)이 높았고, 용량적정속도도 빨랐다. 따라서 그 인지기능에 미치는 효과를 해석하는데 있어서 이점을 고려하여야 한다.

객관적인 평가방법인 신경심리검사를 이용한 연구는 아직 적은 수의 논문만이 있을 뿐이다. Martin 등³⁴은 건강한 지원자를 대상으로 TPM의 인지효과를 LTG 및 GBP과 비교하였다. 17명의 지원자가 3군으로 나뉘어져 TPM 2.8 mg/kg/day, LTG 3.5 mg/kg/day, GBP 17 mg/kg/day 투여되었다. 인지기능 검사는 언어유창성(verbal fluency), 언어 학습 및 유지(verbal learning and retention), 지속적 집중력(sustained attention), 정신운동속도 등을 측

정하는 도구로 구성되었으며, 약제 투여 전, 첫 용량 투여 후 3시간, 약물투여 2주와 4주 후 각각 측정되었다. 이 연구에서 TPM의 투여는 첫 용량 ~200 mg/day로 한번 투여 후 TPM 투여 용량을 매주 약 100 mg씩 증가시켜 4주째에는 약 400 mg/day로 증량하였다. 이는 초기의 TPM 임상시험에서 많은 인지 장애를 보인 용량적정속도와 비슷하였다. 연구결과를 보면, 투약 3군 중 TPM군에서만 유의한 인지기능의 저하가 있었다. 첫 TPM ~200 mg 투여 후 단어찾기(word finding)와 언어유창성 등의 언어 장애가 관찰되었고, 주의력도 저하되었다. 약물투여 2주와 4주 후에는 언어기억(verbal memory)과 정신속도(mental speed)가 현저히 저하되었다.

Meador³⁵는 155명의 간질환자에게서 TPM add-on을 서서히 용량을 증가시켰을 때(a 50 mg starting dose, followed by increments of 50 mg/week over 8 weeks)와 빨리 용량을 증량시켰을 때(initial dose of 100 mg, followed by two consecutive weekly increments of 100 and 200 mg)를 비교하였다. 선택적 주의력(selective attention), 언어 유창성, 시운동속도(visuomotor speed) 등을 검사하였는데, 서서히 증량 시킨 환자의 1/3에서 검사수치의 변화를 보였으나 모두 1 표준편차 이내였다. 최근의 다기관 연구³⁶에서는 CBZ의 혈중농도가 적절한 치료범위로 유지되고 있는 59명의 간질환자에게서 TPM와 VPA를 추가하여 각각의 인지기능에 대한 효과를 비교하였다. TPM의 빠른 증량에 따른 부작용의 위험성을 줄이기 위해서 이 연구에서는 초기 용량 25 mg/day, 주당 25 mg씩 서서히 점진적으로 TPM을 증량시켰다.

표적용량은 TPM 200~400 mg/day, VPA 1800 mg/day 였다. TPM의 평균 유지용량은 ~250 mg/day 정도로 비교적 낮았다. 신경심리검사는 언어 학습 및 유지, 단순 및 선택 반응시간(simple and selective reaction time), 지속적 집중력, 시각탐색작업(visual searching task), 및 정신운동속도 등으로 구성되었으며, 이는 투약 전, 적정 기간 중, 마지막 용량증가 후 8주에 시행되었다. 투약전과 마지막 검사를 비교했을 때, TPM 치료군은 VPA 치료군과 비교하여 그 차이가 미미하였다. 측정된 10개의 인지기능 변수 중 단기간 언어기억(short-term verbal memory)에서만 TPM이 VPA에 비해 유의하게 저하되어 있었다. Burton과 Harden³⁷은 10명의 간질환자에게서 TPM를 3개월간 사용하고 난 후 주의력에 미치는 영향을 살폈다. 주의력은 전방향 및 후방향 숫자외기로 평가하였으며, 1주일마다 측정하였다. TPM의 평균 유지용량은 100~355 mg/day 였다. 9명 중 4명에서 TPM 용량과 전방향 숫자외기간에 유의한 상관성이 있었는데, 용량이 증가하면 할수록 주의력은 점차 감소하였다.

Levetiracetam

Levetiracetam (LEV)은 구조적으로나 기전적으로 기존에 개발된 AEDs와는 다른 새로운 약제로서 piracetam과 유사한 구조를 갖고 있는 pyrrolidone 유도체이다. 아직 정확한 약리기전은 밝혀지지 않았으나, LEV는 정상적인 시냅스전도(synaptic transmission)에는 영향을 주지 않으면서 간질양 폭발 발화(epileptiform burst firing)만을 억제하는 것으로 보인다.³⁸ 이러한 기전에 연유하여 LEV는 인지기능에 부작용이 없거나 아주 적을 것으로 추정할 수 있으나, 아직은 좀더 연구되어야 할 부분이다. 임상 적응증으로는 단독요법 및 보조요법으로 부분간질의 치료에 효과적이다.

LEV가 인지 기능에 미치는 영향을 조사한 체계적인 연구는 아직 없고 단지 작은 규모의 예비연구가 있을 뿐이다. Neyens 등³⁹은 10명의 간질환자에서 LEV를 추가하고(add-on) 단일 맹검법으로 인지기능을 평가하였다. 인지기능검사는 LEV 추가투여 전, LEV 500 mg/day 1주일 투여 후, LEV 1000~1500 mg/day 1주일 투여 후 각각 시행하였다. 비우성 손의 타진속도(tapping rate)와 선택적 반응시간이 다소 좋아지긴 했으나 대조군이 없는 등의 방법 상의 문제로 결론을 유도하기에는 무리가 많다. Cramer 등⁴⁰은 246명의 난치성 간질환자에서 삶의 질이 LEV 치료로 호전되는지 이중맹검, 무작위, add-on 임상실험을 시행하였다. LEV 1 g/day, LEV 3 g/day,

또는 위약을 18주 치료 후 QOLIE-31을 사용하여 삶의 질 변화를 평가하였다. 위약에 비해, LEV 치료 양군에서 QOLIE-31의 '인지기능' 하위척도가 현저히 호전되었다. 이러한 효과는 LEV 치료군에서의 발작 감소와 부분적으로 관련이 있다고 생각된다.

Tiagabine

Tiagabine (TGB)은 nipecotic acid와 구조적으로 유사한 GABA 섭취 억제제(uptake inhibitor)이다. TGB는 시냅스 공간에서 GABA의 이용을 증가시켜 신경세포의 흥분성을 감소시킨다. 난치성 부분간질환자에서 효과적이다.

Dodrill 등⁴¹은 162명의 간질환자에서 위약과 비교하여 TGB의 인지기능에 대한 효과를 연구하였다. TGB 치료는 투여량에 따라 3군으로 나누었는데, 4주의 약물적 정기간 후 12주 동안 16 mg/day, 32 mg/day, 또는 56 mg/day으로 유지하였다. 인지기능검사는 언어유창성, 언어학습 및 잔류, 시각학습, 지속적 집중력, 정신운동속도, 수행기능 등이 포함되었으며, 투약전과 치료종료시점에 시행되었다. 그 결과, 고용량 및 저용량 TGB 단독치료 후 인지기능에 대한 영향은 보이지 않았다. 37명의 난치성 부분간질환자에서 시행된 무작위, 이중맹검, 위약관리화, 평행군, TGB add-on 연구⁴² 결과를 보면, 저용량(30 mg/day)를 투여하는 3개월간의 이중맹검 기간 종료 후 TGB은 위약에 비해 유의한 인지기능의 변화를 야기하지 않았다. 또한 TGB의 장기간 인지기능 효과를 관찰하기 위해 이중맹검 기간 후 25명의 환자에서 6~12개월까지, 14명에서 18~24개월까지 연장 연구(extension study, non-blind)를 계속하였는데, 고용량을 사용하며 장기간 추적하는 동안(6~12개월 후, 평균 65.7 mg/day, 범위 30~80 mg/day ; 18~24개월 후, 평균 67.6 mg/day, 범위 24~80 mg/day) 인지기능의 저하는 관찰되지 않았다. 이 연구의 인지기능 검사에서는 일반지능(general intelligence), 언어 유창성, 언어 및 시각 학습, 기억력, 주의력 등이 평가되었다.

Gabapentin

Gabapentin (GBP)은 GABA-mediated 억제를 증진시키는 약리작용을 갖고 있고, 또한 소듐 통로를 차단하는 등의 기타 작용기전이 있으나 아직 명확히 밝혀지지 않고 있다.

Martin 등³⁴은 6명의 지원자에서 첫 용량 투여 및 빠른 약물적정제에 따른 GBP의 인지 효과를 발견하지 못했다.

Meador 등⁴³은 무작위 이중맹검 방법을 이용하여 35명의 건강한 지원자에서 GBP 2400 mg/day과 CBZ 평균 731 mg/day를 각각 5주간씩 교차 투여한 후 둘간의 인지 효과를 비교하였다. 신경심리검사는 주의/경계, 이중작업(dual task), 인지/운동 속도, 기억, 수행기능 등을 측정하는 전체 31개 항목, 7개의 측정도구로 평가되었으며, 각 약제의 처치 전, 각 약제의 처치 종료 때, 첫 사용약제의 처치 종료 후 washout 기간(4주) 때 시행되었다. CBZ와 비교하였을 때 GBP은 전체 31개 중 8개의 항목에서 우수하였다. 그러나 약제를 사용하지 않는 상태와 비교하였을 때에는 GBP 처치 때 언어기억 한 항목에서만 우수하였고, 인지/운동 속도 및 주의 등의 4개 항목에서 기능 저하를 보였다. Leach 등⁴⁴은 GBP의 투여 용량과 관련되어 있을 수 있는 인지 효과에 대해 21명의 난치성 간질환자에서 이중맹검, 위약관리화 연구 방식으로 조사하였다. GBP의 용량은 1200 mg/day, 1800 mg/day, 2400 mg/day으로 증량하였다. 주어진 용량으로 4주간 치료 후 정신운동 및 기억을 평가하였으나, 검사 상 위약과의 어떤 차이도 발견하지 못했다. 이와 비슷한 결과가 Dodrill 등⁴⁵의 다기관, 무작위, 이중맹검 연구에서도 보고되었다. 201명의 간질환자에서 사용 중인 약제를 GBP 600 mg/day, 1200 mg/day, 2400 mg/day 단독요법으로 전환하고 26주 후 인지기능을 평가한 결과, 위약과 비교하여 유의한 차이가 없었다.

Zonisamide

Zonisamide(ZNS)는 광범위한 작용기전으로 항간질 효과를 보이는 합성 benzisoxazole 유도체이다.

Akaho⁴⁶는 48명의 건강한 지원자를 대상으로 ZNS의 인지 효과를 연구하였다. 인지기능은 웨슬러 기억 검사의 인지 항목으로 평가되었다. 연구는 위약관리화, 이중맹검, 교차연구 방식으로 이었으며, 각 사용약제의 용량은 CBZ 400~800 mg/day, PHT 200~250 mg/day, VPA 800 mg/day, ZNS 200~400 mg/day였다. ZNS 처치군에서 처치 전과 비교하여 주의지수(Attention Index) 수치가 떨어진 반면, CBZ, PHT, VPA에서는 유의한 변화가 없었다.

Berent 등⁴⁷은 9명의 난치성 간질환자에서 ZNS 추가 투여의 인지 효과에 대해 예비연구를 실시하였다. ZNS 투여 용량은 혈중농도 15~40 mg/L가 유지될 수 있게 결정되었다. 인지기능검사는 약물 추가 투여 전, 치료 후 12주, 치료 후 24주에 시행되었다. ZNS 치료 후 12주에는 시행된 검사 총 15개 중 4개에서, 주로 언어 및 비언

어기억에 관련된 기능의 악화를 보였으나, 치료 후 24주에서는 치료전과 비교하여 유의한 차이가 없었다.

Vigabatrin

Vigabatrin(VGB)은 GABA 분해 효소인 GABA transaminase을 선택적, 비가역적으로 억제 함으로서 뇌의 GABA 량을 증가시킨다. VGB은 효과와 내약성이 우수하여 부분간질 치료제로 유망하였으나, 1999년 이 약제의 부작용으로 시야결손이 발표⁴⁸된 이래 매우 제한적으로 사용되고 있다.

Kalviainen 등⁴⁹은 새롭게 진단된 간질환자 100명을 대상으로 VGB 단독요법이 인지기능에 미치는 영향에 대해서 CBZ 단독요법과 비교 연구하였다. VGB의 하루 평균용량은 50 mg/kg였다. 혈청 CBZ 농도는 35 umol/L 이하였다. 언어유창성, 언어학습 및 잔류, 숫자외기, 시각스캔닝(visual span), 지속적 집중력, 정신과정의 유연성(flexibility of mental processing), 정신운동속도, 수행기능 등의 인지기능을 투약 전, 투약 후 3개월, 투약 후 12개월에 측정하였다. 12개월 추적을 완료한 환자는 49명이었다. 만족할 만한 발작조절은 전체 환자의 60% 정도로 치료 양군에서 동일하였다. 치료 12개월 후 측정된 인지기능 결과를 보면, CBZ 치료군에서는 투약전과 비교하여 유의한 차이가 없었으나, VGB 치료군에서는 기억, 정신운동속도, 정신과정의 유연성 등에서 호전을 보였다. Dodrill 등⁵⁰은 VGB의 투여 용량과 관련되어 있을 수 있는 인지 효과에 대해 무작위, 이중맹검, 위약관리화 연구 방식으로 조사하였다. VGB 치료군은 유지용량에 따라 1 g/day, 3 g/day, 6 g/day으로 3군으로 나누었다. 주어진 용량으로 12주간 치료 후 8개의 인지기능 검사를 시행하였는데, 시각스캔닝에서 지속적 집중력을 측정하는 숫자삭제검사(Digit Cancellation Test)를 제외한 다른 검사에서는 위약과 비교하여 각 치료군에서 유의한 차이가 없었다. 정신운동 및 기억을 평가하였으나, 검사 상 위약과의 어떤 차이도 발견하지 못했다. 숫자삭제검사에서는 용량이 증가할수록 수행능력이 떨어지는 결과를 보였다.

결 론

기존의 AEDs에 대한 여러 연구자료가 보고되어 왔으나, 특정 약제가 인지기능에 어느 정도 영향을 주는지 아직 확실한 결론에 도달할 수는 없는 상태이다. 더욱이 새로 개발된 AEDs의 인지 효과에 대한 자료는 많이 부족한 실정이다. 새로운 AEDs 중 TPM는 몇몇 연구결과에

근거해 볼 때 인지기능에 나쁜 영향을 주는 것으로 보인다. 치료 초기에 고용량을 사용하면서 빠르게 약물을 증량시킬 때 특히 인지기능의 저하는 현저한 것 같다. 그러나 항정상상태(steady state)에서 치료할 때도 TPM이 다른 새로운 AEDs에 비해 유의한 인지기능 장애를 일으키는지는 아직 해결되지 않은 문제이다. TPM을 제외한 새로운 AEDs는 신경심리검사를 이용한 연구결과로 볼 때 중요한 인지기능 장애는 야기하지 않았다. 또한 새로운 AEDs를 기존의 AEDs와 인지기능의 측면에서 비교한 연구결과를 보면, 새로운 AEDs가 몇몇 연구에서 오히려 기존의 약제에 비해 우수한 것으로 보고되었다.

항간질약제의 인지 효과에 대한 결정적인 증거자료를 확보하기 힘든 것은 기존의 많은 연구에서 볼 수 있는 방법론적인 문제와 제약에 그 원인이 있을 수 있다. 해결해야 할 몇몇 중요한 문제를 보면, 현재 사용하고 있는 인지기능검사가 임상적으로 중요한 의미를 갖는 인지 현상을 과연 정확히 측정하고 있는가, 또한 현재 이용하고 있는 방법이 약제에 의한 인지 효과를 어느 정도 예민하게 평가해 주고 있는가 하는 점이다.

인지기능이 간질환자의 삶의 질에서 중요한 위치를 차지하고 있다는 점은 의심의 여지가 없다. 따라서 항간질약이 환자의 인지기능에 얼마나 많은 영향을 미칠 것인지는 임상에서 매우 중요한 면이며, 이 점은 지속적으로 논의되고 연구되어야 할 것이다.

REFERENCES

1. Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet* 2001;357:216-22.
2. Dodson WE, Trimble MR. *Epilepsy and quality of life*. New York: Raven Press, 1994.
3. Aldenkamp AP, Dreifuss FE, Renier WO, Suumeijer PBM. *Epilepsy in children and adolescents*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1995.
4. Loring DW, Meador KJ. Cognitive and behavioral effects of epilepsy treatment. *Epilepsia* 2001;42(suppl 8):24-32.
5. Dodrill CB, Troupin AS. Neuropsychological effects of carbamazepine and phenytoin: a reanalysis. *Neurology* 1991;41:141-3.
6. Idestrom CM, Schalling D, Carlquist U, Sjoqvist F. Acute effects of diphenylhydantoin in relation to plasma levels. Behavioral and psychological studies. *Psychol Med* 1972;2:111-20.
7. Dodrill CB, Troupin AS. Psychotropic effects of carbamazepine in epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. *Neurology* 1977;27:1023-8.
8. Vermeulen J, Aldenkamp AP. Cognitive side-effects of chronic antiepileptic drug treatment: a review of 25 years of research. *Epilepsy Res* 1995;22:65-95.
9. Trimble MR. Anticonvulsant drugs and cognitive function: a review of the literature. *Epilepsia* 1987;28(suppl 3):37-45.
10. Aldenkamp AP, Alpherts WCJ, Blennow G, et al. Withdrawal of antiepileptic medication effects on cognitive function in children: The Multicentre Holmfrid Study. *Neurology* 1993;43:41-50.
11. Meador KJM, Loring DW, Huh K, Gallagher BB, King DW. Com-

- parative cognitive effects of anticonvulsants. *Neurology* 1990;40:391-4.
12. Loescher W, Schmidt D. New horizons in the development of antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 2002;50:3-16.
13. Jette NJ, Marson AG, Hutton JL. Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD001417.
14. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW. The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *Epilepsia* 1997;38:859-80.
15. Wong IC. New antiepileptic drugs. Study suggests that under a quarter of patients will still be taking the new drugs after six years. *Br M J* 1997;314:603-4.
16. Lhatoo SD, Wong ICK, Sander JW. Prognostic factors affecting long-term retention of topiramate in patients with chronic epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:338-41.
17. Stefan H, Kramer G, Mamoli, B, eds. *Challenge epilepsy-new antiepileptic drugs*. Berlin: Blackwell Science, 1998.
18. Hamilton MJ, Cohen AF, Yuen AW, et al. Carbamazepine and lamotrigine in healthy volunteers: relevance to early tolerance and clinical trial dosage. *Epilepsia* 1993;34: 166-73.
19. Meador KJ, Loring DW, Ray PG, Perrine KR, Bazquez BR, Kalbosa T. Differential cognitive and behavioral effects of carbamazepine and lamotrigine. *Neurology* 2001;56:1177-82.
20. Aldenkamp AP, Arends J, Bootsma HP, et al. Randomized, double-blind parallel-group study comparing cognitive effects of a low-dose lamotrigine with valproate and placebo in healthy volunteers. *Epilepsia* 2002;43:19-26.
21. Gillham R, Kane K, Bryant-Comstock L, Brodie MJ. A double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy with health-related quality of life as an outcome measure. *Seizure* 2000;9:375-9.
22. Smith D, Baker G, Davies G, Dewey M, Chadwick DW. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:312-22.
23. Banks GK, Beran RG. Neuropsychological assessment in lamotrigine treated epileptic patients. *Clin Exp Neurol* 1991;28: 230-7.
24. Aldenkamp AP, Mulder OG, Overweg J. Cognitive effects of lamotrigine as first line add-on in patients with localized related (partial) epilepsy. *J Epilepsy* 1997;10:117-21.
25. Ettinger AB, Weisbrot DM, Saracco J, Dhooon A, Kanner A, Devinsky O. Positive and negative psychotropic effects of lamotrigine in patients with epilepsy and mental retardation. *Epilepsia* 1998;39: 874-7.
26. Earl N, McKee JR, Sunder TR, et al. Lamotrigine adjunctive therapy in patients with refractory epilepsy and mental retardation. *Epilepsia* 2000;41(suppl 1):A72.
27. Curran HV, Java R. Memory and psychomotor effects of oxcarbazepine in healthy human volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44:529-33.
28. Laaksonen R, Kaimola K, Grahn-Teravainen E, Waltimo O. A controlled clinical trial of the effects of carbamazepine and oxcarbazepine on memory and attention [Abstract]. 16th International Epilepsy Congress, Hamburg, 1985.
29. Sabers A, Moller A, Dam M, et al. Cognitive function and anticonvulsant therapy: effect of monotherapy in epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1995;92:19-27.
30. Aikia M, Kalviainen R, Sivenius J, Halonen T, Riekkinen RJ. Cognitive effects of oxcarbazepine and phenytoin monotherapy in newly diagnosed epilepsy: one year follow-up. *Epilepsy Res* 1992; 11:199-203.
31. Shorvon SD. Safety of topiramate: adverse events and relationships to dosing. *Epilepsia* 1996;37(suppl 2):18-22.

32. Privitera M, Fincham R, Penry J, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1000-mg daily dosages. Topiramate YE Study Group. *Neurology* 1996;46:1678-83.
33. Tatum WO, French JA, Faught E, et al. Postmarketing experience with topiramate and cognition. *Epilepsia* 2001;42:1134-40.
34. Martin R, Kuzniecky R, Ho S, et al. Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 1999;52:321-7.
35. Meador KJ. Assessing cognitive effects of a new AED without the bias of practice effects. *Epilepsia* 1997;38(suppl 3):A60.
36. Aldenkamp AP, Baker G, Mulder OG, et al. A multicentre randomized clinical study to evaluate the effect on cognitive function of topiramate compared with valproate as add-on therapy to carbamazepine in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2000;41:1167-78.
37. Burton LA, Harden C. Effect of topiramate on attention. *Epilepsy Res* 1997;27:29-32.
38. Brunbech L, Sabers A. Effect of antiepileptic drugs on cognitive function in individuals with epilepsy: A comparative review of newer versus older agents. *Drugs* 2002;62:593-604.
39. Neyens LGJ, Alpherts WCJ, Aldenkamp AP. Cognitive effects of a new pyrrolidine derivative (levetiracetam) in patients with epilepsy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995;19: 411-9.
40. Cramer JA, Arrigo C, Van Hammee G, et al. Effect of levetiracetam on epilepsy-related quality of life: N132 study group. *Epilepsia* 2000; 41:868-74.
41. Dodrill CB, Arnett JL, Sommerville KW, Shu V. Cognitive and quality of life effects of differing dosages of tiagabine in epilepsy. *Neurology* 1997;48:1025-31.
42. Kalviainen R, Aikia M, Mervaala E, Saukkonen AM, Pitkanen A, Riekkinen PJ Sr. Long-term cognitive and EEG effects of tiagabine in drug-resistant partial epilepsy. *Epilepsy Res* 1996;25:291-7.
43. Meador KJ, Loring DW, Ray PG, et al. Differential cognitive effects of carbamazepine and gabapentin. *Epilepsia* 1999;40:1279-85.
44. Leach JP, Girvan J, Paul A, Brodie MJ. Gabapentin and cognition: a double blind, dose ranging, placebo controlled study in refractory epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:372-6.
45. Dodrill CB, Arnett JL, Hayes AG, et al. Cognitive abilities and adjustment with gabapentin: results of multisite study. *Epilepsy Res* 1999;35:109-21.
46. Akaho R. The effects of antiepileptic drugs on cognition in normal volunteers. *Psychiatry Clin Neurosci* 1996;50:61-9.
47. Berent S, Sackellares JC, Giordani B, et al. Zonisamide (CI-912) and cognition: results from preliminary study. *Epilepsia* 1987;28: 61-7.
48. Kalviainen R, Nousiainen I, Mantjarvi M, et al. Vigabatrin, a gabanergic antiepileptic drug, causes concentric visual field defects. *Neurology* 1999;53:922-6.
49. Kalviainen R, Aikia M, Saukkonen AM, et al. Vigabatrin vs carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy: a randomized, controlled study. *Arch Neurol* 1995;52:989-96.
50. Dodrill CB, Arnett JL, Sommerville KW, et al. Effects of differing dosages of bigabatin (Sabril) on cognitive abilities and quality of life in epilepsy. *Epilepsia* 1995;36:164-73.
51. Meador K. Cognitive outcomes and predictive factors in epilepsy. *Neurology* 2002;58(suppl 5):21-6.