

Topiramate가 뇌 포도당대사에 미치는 영향에 관한 연구

주은연¹ · 태우석¹ · 김지현¹ · 한선정¹ · 김병태² · 홍승봉¹

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과학교실,¹ 핵의학과²

Effect of Topiramate on Cerebral Glucose Metabolism

Eun Yeon Joo, M.D.¹, Woo Suk Tae, M.S.¹, Jee Hyun Kim, M.D.¹,

Sun Jung Han, M.D.¹, Byung Tae Kim, M.D.² and Seung Bong Hong, M.D., Ph.D.¹

Departments of Neurology¹ and Nuclear Medicine,² SBRI, Center for Clinical Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : To investigate the effects of topiramate on cerebral glucose metabolism, we performed ¹⁸F-fluorodeoxy glucose positron emission tomography (FDG-PET) in patients with new-onset epilepsy.

Methods : Thirteen patients with new-onset epilepsy or without medication after epilepsy diagnosis were included. Pre- and post-drug FDG-PET were performed (before and after topiramate administration) in all subjects (M/F=9/4, 28.2±11.4 years). For SPM analysis, paired pre- and linearly transformed post-drug FDG-PETs were spatially normalized into a standard PET template, provided in SPM-99, using a 12-parameter affine and a non-linear transformation. Spatially normalized images were then smoothed by convolution using an isotropic Gaussian kernel with a 14 mm full width at half maximum. The paired t-test was used to compare pre- and post-drug PET images.

Results : Mean dose of topiramate at the time of post-drug FDG-PET scanning was 163±71 mg. Mean duration of topiramate administration was 169±54 days. Responses to topiramate medication

were seizure free in 7, reduced seizures in 3, and no changes in 3 patients. Reported adverse events were headache in 2 patients. SPM analysis between post-drug and pre-drug FDG-PET images showed post-drug hypometabolism in the white matters of both parietal and right temporal lobes, and corpus callosum, both thalami, right cingulate gyrus, left midbrain, both superior frontal gyri, left middle frontal gyrus, right inferior- and left superior parietal lobules, and left inferior temporal gyrus (corrected $p < 0.05$). No brain region showed post-drug hypermetabolism.

Conclusion : Topiramate reduced glucose metabolism more in the corpus callosum, thalamus and white matters, and less in the cerebral cortex. (J Korean Epilep Soc 2004;8(2):116-122)

KEY WORDS : Epilepsy · Topiramate · Antiepileptic drug · Cerebral metabolism · FDG-PET · Statistical parametric mapping.

서 론

항간질약(antiepileptic drug)이 뇌 포도당대사에 미치는 영향은 약물의 작용기전과 관련이 있으며, 환자의 인지 기능에도 관여한다고 알려져 있다.¹ Theodore 등은

¹⁸F-fluorodeoxy glucose positron emission tomography (FDG-PET)를 이용하여 몇 가지 구향경련제(old antiepileptic drug)와 뇌 포도당대사의 관계에 대하여 연구하였다.¹⁻⁷ 포도당은 뇌신경의 활동을 유지하기 위한 뇌의 유일한 에너지원이고 정상적인 상황에서는 거의 모든 산소가 당을 산화하는데 사용된다.^{1,8} 따라서 뇌의 포도당 소비량을 표시하는 CMRGlc(cerebral metabolic rate of glucose)는 뇌 대사의 활성도를 나타내는 지표로 사용된다. Phenobarbital(PB)은 뇌 전체 영역에서 포도당대사를 저하시키며, phenytoin(PTH)과 carbamazepine(CBZ)은 국소적으로 뇌 포도당대사를 중증도로 감소시킨다. 또한 valproate(VPA)는 뇌 전체의 대사를 중증도로 떨어뜨린다.²⁻⁶ 이 연구들은 종합하여 항간질약이 뇌의 대사

Received 3 November 2004

Accepted 17 November 2004

Corresponding author: Seung Bong Hong, M.D., Ph.D., Department of Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University 50 Irwon-Dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

E-Mail: sbhong@smc.samsung.co.kr

이 연구는 인성의과학연구재단(에이스침대연구비)의 지원으로 이루어짐.

에 미치는 영향은 다르지만 특정 피질 영역에 선택적으로 작용하는 것 같지는 않다고 결론지었다.¹ 이에 대한 설명으로 Theodore 등은 항경련제가 작용하는 소듐 이온 통로(sodium ion channel)와 GABA성 신경전달시스템이 대뇌 전체에 광범위하게 분포하기 때문이라고 추정하였다.⁵ 이전의 FDG-PET 연구들은 관심이 있는 뇌 영역(region of interest, ROI)을 사전에 설정한 template를 이용하여 그 부위의 국소적 포도당대사율인 CMRGlc를 측정하여 비교했다는 점에서 한계점을 갖고 있다. ROI를 이용한 방법은 양쪽 대뇌 반구에서 대칭적인 구조물이나 서로 다른 사람의 뇌에서 같은 구조물의 포도당대사나 뇌혈류를 비교할 수는 있으나, 미리 정해 놓은 뇌 부위만을 대상으로 측정하므로, 백색질(white matter)과 같이 넓게 분포하고 경계가 명확하지 않은 부위의 측정이 어렵다는 단점이 있다. 또한 ROI의 위치를 조금만 움직여도 뇌 포도당대사가 다르게 측정되므로 측정 오차가 클 수 있다. 반면 SPM(statistical parametric mapping) 기법은 회색질과 백색질을 모두 포함하는 전체 뇌의 포도당대사를 비교할 수 있고, 많은 환자들의 영상자료를 대상으로 하는 군 간의 통계적인 분석이 가능하다는 장점이 있다.⁹

Topiramate 등의 신항간질약(new antiepileptic drug)이 뇌 포도당대사에 미치는 영향은 아직 연구되지 않았다. 최근 대규모로 시행되었던 비교연구 용량-제한연구(large comparative or dose-controlled trials)에 의하면 신항간질약인 topiramate, lamorigine, gabapentin과 oxcarbamazepine이 처음 진단한 부분발작 혹은 여러가지 형태의 발작(mixed seizure disorders)을 가진 청소년과 성인에서 단독치료요법으로 사용할 때 효과적이라고 입증되었다.¹⁰ 하지만 Topiramate는 간질발작의 억제효과는 탁월하나, 상당한 정도의 인지장애와 언어장애 등의 부작용을 동반한다고 알려져 있다. 이에 본 연구진은 Topiramate가 뇌의 활동에 미치는 영향을 알아보기 위하여 Topiramate 투여 전과 후에 뇌의 포도당대사를 측정하여 비교하였다.

이를 위하여 처음 간질로 진단 받은 환자 또는 간질로 진단되었으나 항간질약을 복용하고 있지 않는 환자들에서 투약 전에 FDG-PET를 시행하고, topiramate를 투여한 후에 FDG-PET을 다시 시행하였다. Topiramate를 복용하기 전과 후의 FDG-PET 영상을 대상으로 SPM 분석을 시행하여 topiramate가 뇌의 포도당대사에 미치는 영향을 분석하였다.

대상과 방법

대 상

2003년 6월부터 2004년 3월까지 삼성서울병원 신경과에 내원한 환자들 중 본원에서 처음 간질로 진단 받은 환자 또는 이미 간질로 진단은 받았으나 항간질약을 복용하고 있지 않은 환자들을 대상으로 하였다. 자세한 병력과 뇌파소견에 근거하여 간질로 진단하였으며, 뇌 MRI에서 뚜렷한 구조적인 이상이 확인된 경우는 대상군에서 제외하였다. 모두 16명이 선정되어서 pre-drug FDG-PET를 시행하였다. 이들 중 3명은 지속적인 약물 복용을 거부하여 대상군에서 탈락하였고, 나머지 13명에서 post-drug FDG-PET를 시행하였다.

방 법

¹⁸F-FDG-PET

GE Advance PET 스캐너(GE Medical System, Milwaukee, WI)를 이용하여 환자군에서 PET 영상을 얻었다. 평면해상력 4.9 mm FWHM, 종축해상력 3.9 mm FWHM으로 하였고 대상 환자는 눈을 감고, 귀는 막지 않은 상태에서 시행하였다. 4시간 이상 금식을 한 상태에서 260~370 MBq(7~10 mCi)의 FDG를 정맥으로 주사하고 약 30분 후에 PET 영상을 얻었다. PET 영상은 Hanning filter(cut-off frequency=4.5 mm)를 사용하여 재구성하였고 128×128 matrix(pixel size=1.95×1.95 mm with slice thickness of 4.25 mm)로 디스플레이 하였다. 감쇄보정(attenuation correction)은 표준계산방법(using a series of ellipses)을 사용하였다. PET 영상은 Topiramate복용 전과 후에 두 번 획득하였다. 약물 복용 전과 후의 FDG-PET 검사는 모두 검사 전 24시간 이상 임상적인 발작이 없었던 것을 확인한 후 시행하였고, 방사선동위원소인 FDG를 정맥주사 할 때부터 영상을 찍을 때까지 뇌파를 찍어서 그 기간동안 발작과가 없음을 확인했다.

SPM 분석

Topiramate 복용 전에 비하여 복용 후의 PET 영상에서 국소 뇌포도당대사의 유의한 변화를 찾기 위하여 SPM99(wellcome department of cognitive neurology, institute of neurology, university college london, UK)와

Topiramate가 뇌 포도당대사에 미치는 영향

MATLAB 5.2(the mathWorks, natick, MA) 분석을 시행하였다.

영상 포맷의 변환(format conversion)

PET 스캐너에서 받은 최초 원영상의 데이터 형식인 GE Advance 포맷에서 SPM분석을 위하여 Analyze 포맷으로 변환했다.

Pre-drug과 post-drug PET 영상의 정합(image registration)

동일 환자 내에서 일어난 포도당대사의 변화를 보다 정밀한 공간적 해상도에서 분석하기 위하여, topiramate 복용 후에 획득한 PET 영상을 복용 전 PET영상에 선형적인 방법으로 정합하였다.

공간정규화(spatial normalization)

모든 환자의 pre-drug과 post-drug PET영상을 정합시킨 후에 선형-비선형적인 방법의 공간변환 함수를 사용하여 SPM내의 표준 뇌 영상으로 공간 변환하였다. 이와 같은 영상의 변환 과정을 거치면 다양한 형태의 각 환자의 뇌 형태가 표준 뇌의 동일한 해부적 위치에 1대1 대응 변환이 된다.

공간평편화(spatial smoothing)

공간정규화 과정을 거친 영상들을 12-mm full width at half maximum 가우시안 커널(gaussian kernel)을 사

용하여 필터링하였다. 이 과정을 수행하면 미세한 뇌피질의 변이를 줄일 수가 있고, 통계적으로는 정규분포를 이룰 수 있다.

영상의 통계분석(statistical analysis)

공간평편화가 끝나면 PET 영상들을 쌍의 t 검정(paired t-test)을 이용하여 통계적 유의성 유무를 검증했다. 유의 수준은 false discovery rate(FDR)의 P값이 0.05이하인 경우로 하고,¹¹ extent threshold는 $K > 100$ 로 정의했다.

결 과

임상 정보

환자군은 총 13명으로 남자 9명, 여자 4명이며, 평균 연령은 29세(15~52세)였다. Topiramate 투여 전 FDG-PET는 약물 복용 전 평균 30일(26~45일)이었다. Topiramate 투약 후 FDG-PET는 평균 169일(59~240일)로 약물의 복용기간과 같았다. Topiramate 유지용량은 평균 하루에 138 mg(50~225 mg)이었다. 병력에 의하면 복합부분발작(complex partial seizure)을 보이는 환자는 4명, 이차성 전신성 강직-간대성발작(generalized tonic clonic seizure) 2명, 전신성 강직-간대성발작 6명, 이차성 전신성 강직-간대성발작을 동반하는 근간대성 발작(myoclonic seizure)은 1명의 환자에서 관찰되었다. 뇌파결과에서는 정상 소견 6명, 국소적 간질양 파(regional epilep-

Table 1. Brain regions showing significantly decreased glucose metabolism after Topiramate administration

Location	Side	BA	Talairach coordinates (mm)			Peak Z	Corrected P
			x	y	z		
Thalamus	L	-	-4	-4	8	3.80	0.012
Thalamus	R	-	6	-8	0	3.45	0.016
Cingulate gyrus	R	31	24	-28	36	4.64	0.012
Brainstem, midbrain	L	-	-4	-10	-18	4.26	0.012
Superior frontal gyrus	R	9	16	62	30	3.14	0.022
Superior frontal gyrus	L	9	-6	60	32	2.88	0.034
Middle frontal gyrus	L	9	-36	48	30	2.87	0.034
Inferior temporal gyrus	L	37	-66	-64	-10	3.92	0.012
Inferior parietal lobule	R	40	68	-38	28	4.47	0.012
Superior parietal lobule	L	7	-35	-76	47	3.85	0.012
White Matter, corpus callosum	R	-	10	-4	24	4.27	0.012
White Matter, temporal lobe, subgyral	R	-	30	-50	20	3.60	0.014
White Matter, parietal lobe, subgyral	L	-	-26	-42	40	4.06	0.012
White Matter, parietal lobe, subgyral	R	-	24	-44	34	3.78	0.012

Extent threshold $K_E > 100$
BA, brodmann area; L, left; R, right.

tiform discharge) 출현 4명, 전반적인 간질양 파(generalized epileptiform discharge) 출현 2명, 일시적인 전반적 서파(intermittent generalized slowing)는 1명의 환자에서 관찰되었다. Topiramate 복용 후 간질 발작에 대한 치료효과를 보면, topiramate를 복용하는 동안 발작이 발생하지 않은 경우 7명, 50%이상 발작의 빈도가 감소한 경우 3명, 그리고, 변화 없는 경우가 3명이었다.

Topiramate 복용 전과 후의 FDG-PET SPM 분석 결과

Topiramate 복용 전에 비하여 복용 후에 대뇌의 피질 하 구조인 양쪽 시상, 오른쪽 뇌량(corpus callosum), 왼쪽 중뇌(midbrain)와 양쪽 두정엽과 오른쪽 측두엽 이랑 밑의 백질(subgyral white matters of both parietal and right temporal lobes)에서 포도당 대사가 감소했다. 대뇌 피질에서는 양쪽 상 전두이랑(superior frontal gyri), 왼쪽 중 전두이랑(middle frontal gyri), 오른쪽 띠이랑(cingulate gyrus), 왼쪽 섬(insula), 오른쪽 하 두정소엽(inferior parietal lobule), 왼쪽 상두정소엽(superior parietal lobule)에서 포도당 대사의 감소가 관찰되었다 (corrected *p* value, 0.012~0.034) (Table 1, Figure 1). 반면 topiramate 복용 후 뇌 포도당대사가 증가한 뇌 부위는 관찰되지 않았다.

고 찰

본 연구는 Topiramate를 복용한 후 대뇌 피질하구조물인 시상, 뇌량, 띠이랑과 전두엽과 두정엽의 피질이랑, 중뇌에서 포도당대사가 떨어짐을 밝혔다. 또한 양쪽 두정엽과 측두엽의 백질에서도 뚜렷한 당대사의 저하소견이 관찰되었다. FDG-PET를 이용하여 구향경련제들의 대뇌 포도당 대사능을 연구한 결과에 따르면, PB는 대뇌 전체의 당대사를 평균 27% 감소시키며, 약물 투여를 중지하면 다시 포도당 대사가 회복되었다.² VPA는 대뇌 전체의 당대사를 9.4% 정도 떨어뜨렸다.⁶ 이 수치는 PHT의 11.5%,³ CBZ의 9.6%⁴와 유사하며, PB의 27%²나 diazepam의 20%¹² 감소 효과 보다는 낮은 수치이다. VPA는 시상을 제외한 대뇌 전체에서 당대사를 감소시켰으며,⁵ PHT는 10개의 ROI 중 2군데의 피질³과 소뇌¹에서만 국소적으로 당대사를 감소시켰다. CBZ는 몇군데의 대뇌피질, 미상핵, 그리고 소뇌에서 뚜렷하게 당대사를 감소시켰다.⁴ Vigabatrin은 대뇌 전체의 당대사를 8.1% 떨어뜨렸으며, 특히 양 측두엽에서의 감소가 뚜렷했다.⁷ 이 연구들은 모두 ROI를 지정하여 그 부분의 당대사를 측정했으며, 연구마다 다르긴 하지만, 10개 또는 20개의 ROI를 사용했다.^{1-7,13} ROI 방법은 같은 환자의 반대쪽 뇌

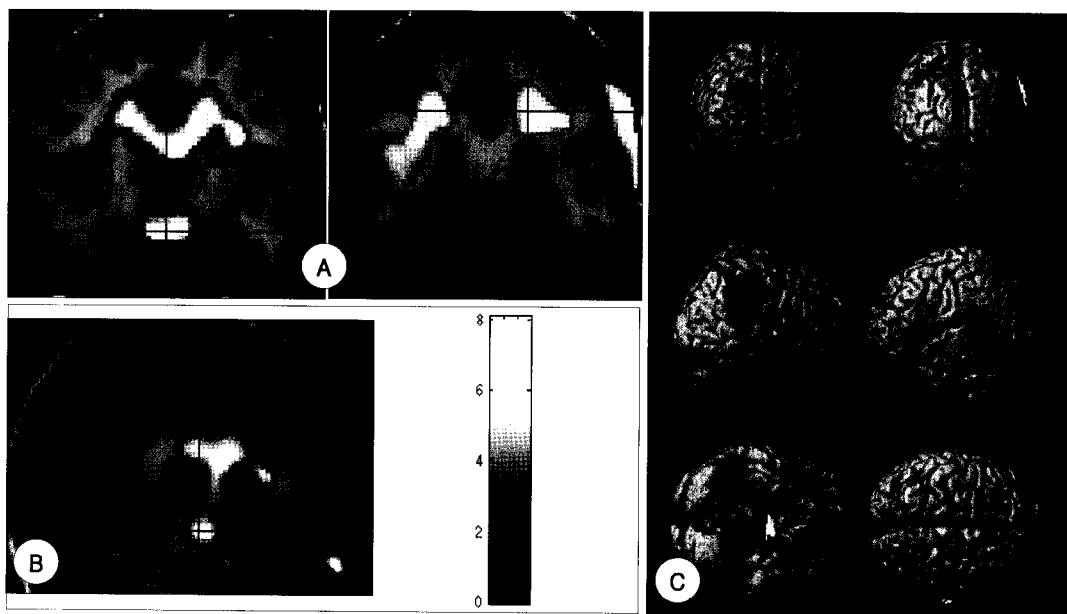


Figure 1. Statistical parametric mappings (SPM) demonstrating differences in cerebral glucose metabolism pre- and post-topiramate administration. In the T1 MRI overlaid views (A, B), hypometabolism of both thalami, cingulate gyri, corpus callosum (A, left), and sub-gyral white matters of both parietal and right temporal lobes (A, right) was observed in serial coronal images. Hypometabolism was shown in corpus callosum and midbrain in sagittal image (B). In the three-dimensional brain view (C), hypometabolism was shown in multiple cerebral cortical areas including superior and middle frontal gyri, and inferior and superior parietal lobules. Left is left and right is right.

반구에서 비슷한 위치에 있는 뇌 부위의 혈류나 대사를 비교하거나 혹은 정상인과 환자들을 비교할 때 유리하다는 장점을 가진다. 그러나, ROI의 모양이나 형태가 각 연구마다 다양하고, 뇌의 모든 부위에 ROI를 놓을 수 없으며, 특히 백질이나 피질하구조물을 ROI로 평가했던 경우는 많지 않았다. 그러나, SPM을 이용한 화적소기반(voxel-based) FDG-PET 분석은 동질 집단에서 서로 공유하고 있는 대사나 혈류의 형태를 확인할 수 있으므로 내측두엽 간질을 포함한 다양한 신경계 질환에서 뇌 전체 또는 국소적인 뇌영역의 대사를 평가하는데 유용하다.^{9,14,15} 본 연구에서는 topiramate를 복용하기 전과 후에 각각 FDG-PET를 촬영한 후 SPM 기법으로 통계 처리하여 topiramate에 의한 뇌의 포도당대사를 비교하였다.

Topiramate는 여러 작용경로를 통하여 간질 발작 억제효과를 나타낸다[전압작동 소듐통로(Voltage-gated sodium channel)와 glutamate 자극 경로의 차단, GABA 효과의 강화].¹⁶

뇌 포도당 대사의 저하와 인지 기능간의 연관성은 아직까지 불분명하다.¹⁷ 뇌의 포도당 대사에 미치는 항경련제의 효과는 이로 인한 신경과적인 부작용의 발생과 비례한다.¹⁸ Topiramate는 졸음, 어지러움, 피로감, 혼돈, 의식저하, 실조증 같은 다양한 중추신경계 부작용을 보일 수 있다.^{16,18} 집중력 저하와 기억력 장애, 사고의 느림과 단어선택의 어려움과 같은 전반적 인지기능의 저하^{16,19}는 가장 심하고도 괴로운 topiramate의 부작용이며, topiramate를 복용한 환자들의 30% 정도에서 관찰할 수 있다.²⁰

본 결과에서는 topiramate를 복용한 후 피질하 구조물인 시상, 백색질과 뇌량, 그리고 띠이랑에서 포도당 대사가 현저하게 떨어졌다.

Topiramate를 복용하고 있는 24명의 부분 발작 환자들의 발작간기 뇌파에서 스펙트라 분석(spectral analysis)을 시행했을 때, 약물 복용 전에 비해 알파리듬의 파워가 뚜렷하게 감소했다.²¹ 정상인에게 lorazepam을 투여한 후 시행한 FDG-PET에서는, 위약 투여에 비해 시상의 포도당 대사가 감소했고 이때의 알파리듬 파워와 시상의 활동성간에 뚜렷한 양의 상관관계가 관찰되었다.²² 저자들은 이 결과를 바탕으로 알파리듬과 시상의 기능이 서로 밀접하게 관련되어 있고, topiramate에 의해 대뇌의 cortico-thalamo-cortical loops의 기능저하가 초래될 수 있다고 주장했다. 본 연구에서 관찰된 topiramate 투여 후 양쪽 시상과 여러 피질이랑들의 포도당 대사저하 소견은, topiramate에 의하여 cortico-thalamo-cortical loops의 기능이 저하된다는 이 전의 연구결과와 유사한

소견으로 보인다.

피질과 피질하 구조물 사이의 백색질에 병변이 발생하면, 피질 신경원으로 향하는 축삭(axon)의 주행이 단절되어, 피질 신경원의 역행성 퇴화가 발생한다. 이로 인해 건강한 노인이나, 우울증 환자들, 그리고 치매 환자들에서 인지 기능의 장애가 발생한다.²⁰ 알츠하이머병 환자에서 흔히 관찰되는 앞쪽 뇌실 주위 백질의 T2 MRI상의 고강도 변화(hyperintensity)는 피질의 포도당 대사를 떨어뜨리며, 이는 구심로 차단(deafferentation) 효과 때문이다.^{23,24} Topiramate 복용 후 발생하는 인지기능의 장애는 측두엽과 두정엽의 백질에서 관찰되는 다발적인 포도당대사의 저하와 연관되었을 것으로 추정한다.

뇌량은 좌반구와 우반구를 잇고 있는 주요한 백색질 맞교차(white matter commissure)이며, 피질간 연결섬유(intracortical connective fibers)의 주된 경로이다. 알츠하이머병 환자에서 관찰되는 뇌량의 위축은, 전두엽과 두정엽에서 보이는 포도당대사저하와 관련이 있고, 인지 기능을 떨어뜨리는 원인이 된다는 연구가 있다.²⁵ 본 환자들의 MRI에서 뇌량 위축은 분명하지 않지만, topiramate 복용 후 뇌량과 두정엽 백질의 포도당대사가 저하된 것으로 보아, 정상적인 뇌량의 기능이 떨어졌을 것으로 추정할 수 있다. 이 뇌량의 기능저하는 피질간 연결섬유에 의한 대뇌피질의 기능적 통합을 떨어뜨려, 환자들의 인지기능의 저하에 관여할 것으로 생각한다.

언어와 기억에 관여하는 시상의 역할은 잘 알려져 있다. 시상은 언어처리과정에서 피질 부위를 조정하고 통합하며,²⁶ 언어를 구사할 때 피질 언어 영역의 어의를 검증하고(semantic verification),²⁷ 또한 언어 기억을 관리한다.²⁸ 띠다발(cingulate)은 인지와 감정을 통합하는 과정에서 중요한 역할을 한다.²⁹ 특히 정신을 집중하고 그 실행을 처리하며, 단어를 생성하고 기억하는 과정에 주로 관여한다.^{30,31} Topiramate 복용 후 관찰되는 양쪽 시상과 오른쪽 띠이랑의 당대사 저하 소견은 약물 투여 후 발생하는 기억과 언어장애와 연관성이 있을 것으로 추측된다.

본 결과에서는 topiramate 복용 후 전두엽과 측두엽의 피질이랑(cortical gyrus)에서 국소적인 포도당대사의 감소가 관찰되었다.

Topiramate를 복용하고 있다가 끊은 20명의 간질환자들에서 시행한 신경심리 검사 결과에 따르면, 언어 유창성(verbal fluency)과 작업기억을 포함한 전두엽기능이 약물 복용 전에 비해 뚜렷하게 호전되었다.³²

정상인과 치매를 앓고 있는 환자들의 피질하 열공성 경색(lacune)과 백색질 병변이 피질 포도당대사와 신경심

리검사결과에 미치는 영향을 조사한 연구를 보면, 열공성 경색과 백색질 병변이 많을수록, 특히 등가쪽 전두엽피질(dorsolateral frontal cortex, DLF)의 포도당대사저하가 심했고, 전두엽 피질의 포도당대사 활동성이 감소할수록 실행 기능(executive function), 기억력, 그리고 전반적인 인지기능이 떨어졌다.³³ 중 측두엽 이랑의 포도당 대사의 활성도가 감소할수록 기억력도 감퇴되었다. 백색질 병변은 피질로 가는 신경전달의 효율성을 떨어뜨려서, 피질 연결성(cortical connectivity)을 기능적으로 감소시킨다.³³ 본 환자들의 경우 MRI에서 피질이나, 피질하 백색질의 병변은 없었지만, topiramate를 복용한 후 DLF에 속하는 상 전두이랑과 전 측 두이랑에서 현저하게 포도당대사가 떨어진 원인은 백색질의 포도당 대사저하에 의한 이차적인 diachisis(subcortical-cortical dischisis)이거나, topiramate에 의한 직접적인 영향으로 추정할 수 있다. 또한 하 측두이랑에서의 포도당대사 저하도 약물 복용 후 발생하는 기억력 감퇴에 부분적으로 관여할 것으로 생각한다.

본 연구에 참여한 환자들은 외래에서 보호자나 환자 자신이 말하는 발작의 형태와 발작간기 뇌파, 그리고 MRI 관독에 의해서만 간질 진단을 내렸기 때문에 정확한 증후군을 추정하기가 쉽지 않았고, 실제로 다양한 임상증후군이 환자군내에 섞여 있을 수 있다. 또한 환자마다 topiramate를 복용한 기간과 그 용량에 차이가 있고, 약물에 대한 반응도 비교적 다양해서 동일한 집단으로 보기는 어렵다. 하지만, 본 연구가 이용한 SPM 기법은 약물 투여 전과 후를 비교하는 쌍의 t-검정이므로, 환자간의 포도당 대사차이는 상쇄될 것으로 기대한다. 또 인지 기능의 수행능력과 topiramate의 복용량 및 약물의 혈중농도와는 유의한 상관관계를 보이지 않는다고 한다.³² 따라서, 본 연구에서 밝혀진 topiramate에 의한 시상과 띠이랑, 그리고 백색질의 포도당대사 저하소견은 의미가 있을 것으로 생각한다. 결론적으로, topiramate에 의하여 뇌량, 시상과 백색질의 포도당대사는 많이 감소하였으나, 대뇌피질의 포도당대사는 크게 떨어지지 않았다.

REFERENCES

- Theodore WH. Antiepileptic drugs and cerebral glucose metabolism. *Epilepsia* 1988;29(suppl):48-55.
- Theodore WH, DiChiro G, Margolin R, Fishbein D, Porter RJ, Brooks RA. Barbiturates reduce human cerebral glucose metabolism. *Neurology* 1986;36:60-4.
- Theodore WH, Bairamian D, Newmark ME, et al. Effect of phenytoin on human cerebral glucose metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986;6:315-20.
- Theodore WH, Bromfield E, Onorati L. The effect of carbamazepine on cerebral glucose metabolism. *Ann Neurol* 1989;25:516-20.
- Gaillard WD, Zeffiro T, Fazilat S, DeCarli C, Theodore WH. Effect of valproate on cerebral metabolism and blood flow: an 18F-2-deoxyglucose and 15O water positron emission tomography study. *Epilepsia* 1996;37:515-21.
- Leiderman DB, Balish M, Bromfield EB, Theodore WH. Effect of valproate on human cerebral glucose metabolism. *Epilepsia* 1991;32:417-22.
- Spanaki MV, Siegel H, Kopylev L, et al. The effect of vigabatrin (gamma-vinyl GABA) on cerebral blood flow and metabolism. *Neurology* 1999;53:1518-22.
- Kety SS. The general metabolism of the brain in vivo. In: Richter D, ed. *The metabolism of the nervous system*. London: Pergamon, 1957:221-37.
- Signorini M, Paulesu E, Friston K, et al. Rapid assessment of regional cerebral metabolic abnormalities in single subjects with quantitative and nonquantitative [18F]FDG PET: A clinical validation of statistical parametric mapping. *Neuroimage* 1999;9:63-80.
- French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs. II: Treatment of refractory epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2004;45:410-23.
- Genovese CR, Lazar NA, Nichols T. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* 2002;15:870-8.
- Foster NL, VanDerSpek AF, Aldrich MS, et al. The effect of diazepam sedation on cerebral glucose metabolism in Alzheimer's disease as measured using positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987;7:415-20.
- Theodore WH, Fishbein D, Dubinsky R. Patterns of cerebral glucose metabolism in patients with partial seizures. *Neurology* 1988;38:1201-6.
- Sackellares JC, Siegel GJ, Abou-Khalil BW, et al. Differences between lateral and mesial temporal metabolism interictally in epilepsy of mesial temporal origin. *Neurology* 1990;40:1420-6.
- Van Bogaert P, Massager N, Tugendhaft P, et al. Statistical parametric mapping of regional glucose metabolism in mesial temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 2000;12:129-38.
- 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 dosages. *Neurology* 1996;46:1678-83.
- Rausch R, Henry TR, Ary CM, Engel J Jr, Mazziotta J. Asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive performance in epileptic patients. *Arch Neurol* 1994;51:139-44.
- Shorvon SD. Safety of topiramate: adverse events and relationships to dosing. *Epilepsia* 1996;37:18-22.
- Crawford P. An audit of topiramate use in a general neurology clinic. *Seizure* 1998;7:207-11.
- Ferro JM, Madureira S. Age-related white matter changes and cognitive impairment. *J Neurol Sci* 2002;203-204:221-5.
- Placidi F, Tombini M, Romigi A, et al. Topiramate: effect on EEG interictal abnormalities and background activity in patients affected by focal epilepsy. *Epilepsy Res* 2004;58:43-52.
- Schreckenberger M, Lange-Asschenfeld C, Lochmann M, et al. The thalamus as the generator and modulator of EEG alpha rhythm: a combined PET/EEG study with lorazepam challenge in humans. *Neuroimage* 2004;22:637-44.
- Sultzer DL, Mahler ME, Cummings JL, et al. Cortical abnormalities associated with subcortical lesions in vascular dementia. Clinical and positron emission tomography findings. *Arch Neurol* 1995;52:773-80.
- Capizzano AA, Acion L, Bekinschtein T, et al. White matter hy-

- perintensities are significantly associated with cortical atrophy in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:822-7.
25. Teipel SJ, Hampel H, Pietrini P, et al. Region-specific corpus callosum atrophy correlates with the regional pattern of cortical glucose metabolism in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999;56:467-73.
 26. Ojeman G. Language and the thalamus: Object naming and recall during and after thalamic stimulation. *Brain and Language* 1983; 2:101-20.
 27. Wallesch CW, Papagno C. Subcortical aphasia. In: Rose, F.C., Whurr, R. and Wyke, M.A., Editors, Aphasia, London: Whurr, 1988:256-87.
 28. Metter EJ, Riege WH, Hanson WR, et al. Comparison of metabolic rates, language, and memory in subcortical aphasias. *Brain Lang* 1983;19:33-47.
 29. Vogt BA, Finch DM, Olson CR. Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cereb Cortex* 1992;2:435-43.
 30. Carter CS, Mintun M, Nichols T, Cohen JD. Anterior cingulate gyrus dysfunction and selective attention deficits in schizophrenia: [15O]H₂O PET study during single-trial Stroop task performance. *Am J Psychiatry* 1997;154:1670-5.
 31. Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintun M, Raichle ME. Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature* 1988;331:585-9.
 32. Kockelmann E, Elger CE, Helmstaedter C. Significant improvement in frontal lobe associated neuropsychological functions after withdrawal of topiramate in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2003; 54:171-8.
 33. Reed BR, Eberling JL, Mungas D, Weiner M, Kramer JH, Jagust WJ. Effects of white matter lesions and lacunes on cortical function. *Arch Neurol* 2004;61:1545-50.