

소아 난치성 간질중첩증 환자에서 Topiramate 사용 1예

김소연 · 김진경 · 이준화

대구가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

A Pediatric Case of Topiramate Treatment for Refractory Status Epilepticus

So-Yeon Kim, M.D., Jin-Kyung Kim, M.D. and Jun-Hwa Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Catholic University Hospital of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

The definition of refractory status epilepticus (RSE) is the state of epilepticus that persists for longer than 60 minutes despite an adequate dose of benzodiazepine and an antiepileptic drug. Topiramate is a broad-spectrum antiepileptic drug used as a monotherapy as well as an adjunctive therapy in the treatment of epilepsy. We encountered a 32-month-old girl with RSE, who showed spastic quadriplegia, hydrocephalus and a previous history of 3 times recurrence of status epilepticus in the presence of global development. Although the girl was treated with lorazepam, phenytoin, phenobarbital and even with midazolam, seizure lasted for more

than 60 minutes. Through pentobarbital coma, seizure was controlled clinically on the state of EEG. However, it recurred. Therefore, the patient was treated with an overdose amount of topiramate (10 mg/kg/day) by nasogastric tube without titration as an add-on therapy and then treated with a reduced amount of topiramate (4 mg/kg/day). Finally, the seizure became controlled. (J Korean Epilep Soc 2004; 8(2):171-174)

KEY WORDS : Refractory status epilepticus · Pentobarbital coma · Topiramate.

난치성 간질중첩증(refractory status epilepticus, RSE)이란 충분한 용량의 benzodiazepine계 약물과 phenytoin과 phenobarbital 등의 2차 항경련제를 투여했음에도 불구하고 간질중첩증이 60분 이상 지속되는 질환이다. 이런 질환의 환자들을 치료하기 위해서 midazolam, pentobarbital, propofol 및 intravenous valproate 등을 사용하지만 발작이 조절되지 않는 경우가 있고, 또 그 각각의 약물로 인한 심각한 부작용으로 인해 사망률이 46~52%에 이를 정도로 높다.¹ 최근에 개발된 topiramate는 다양한 작용기전을 가진 광범위 항경련제로서 난치성 간질중첩증의 성인에서 사용한 외국의 증례 2가 있어, 이에 저자는 pentobarbital coma 치료 후 감량시 다시 재발한 2년 8개월된 난치성 간질중첩증 환자에게 topiramate를 사용하여 치료된 1예를 경험하였고 아직 소아에서는 발표된

바가 없기에 이를 보고하고자 한다.

증례

2년 8개월 된 여아가 발열을 동반하지 않은 경련으로 응급실에 내원하였다. 환아는 재태기간 31주, 체중 1280 g으로 제왕절개로 태어났고 출생 시 뇌실내 출혈 및 무호흡으로 인공호흡기 치료를 받았다. 수두증으로 생후 1개월경 뇌실외배액술(extraventricular drainage), 3개월경 뇌실복강 단락(ventriculoperitoneal shunt) 수술을 받았으며 뇌자기공명영상에서 뇌실주변 백질 연화증(periventricular leukomalacia) 및 심한 수두증 소견을 보였다(Fig 1A, B). 강직성 사비마비와 전반적인 발달지연, 감각 신경성 난청 소견도 보였다. 생후 4개월경 전신성 강직-간대 발작 형태의 첫 경련이, 생후 2세경 두번째 경련이 발생하였으며 이후 10여 차례의 경련이 있었다. 그 중 3차례는 간질중첩증으로 입원하였으며 외래에서 oxcarbazepine(Trileptal®) 35 mg/kg/day로 복용 중이었다. 내원 3일 전부터 oxcarbazepine 복용을 3일간 보호자 임의로

Received 16 April 2004

Accepted 30 August 2004

Corresponding author: Jun-Hwa Lee, MD., Department of Pediatrics, Catholic University Hospital of Daegu School of Medicine, 3056-6 Daemyung 4-dong, Nam-gu, Daegu 705-718, Korea
E-Mail: ljh3643@cu.ac.kr

중단한 상태로 지내던 중 오른쪽 다리가 강직되는 양상으로 시작하여 안구는 고정되어 있으나 청색증 없는 전신성 강직-간대 발작(generalized tonic-clonic seizure) 상태로 내원하였다. 내원 당시 체중은 8 kg(3백분위수 이하), 신장 80 cm(3백분위수 이하), 두위 41.5 cm(3백분위수 이하)였다. 신경학적 진찰상 의식은 혼수상태였으며, 동공의 크기는 양안 모두 3 mm로 동일하였고 대광반사는 없었고 안구는 고정되어 있었으며 사지에 강직-간대 발작이 지속되고 있었다. 검사소견은 말초 혈액 검사상 혈색소 11.9 g/dl, 백혈구 6,800/mm³, 혈소판 324,000/mm³이었으며 전해질 및 기타 검사 소견은 정상이었다. 환아는 응급실 내원 후 시행한 혈액 가스 분석 검사상 pCO₂ 91.5 mmHg로 고이산화탄소혈증 소견을 보여 기관 삽관 후 기

계적 인공호흡을 시작하였다. lorazepam을 0.05 mg/kg 두 차례 투여하고 phenytoin을 20 mg/kg, 10 mg/kg로 두 차례 정주하였으며 phenobarbital 20 mg/kg로 추가하였으나 사지의 강직-간대 발작이 지속되어 midazolam 정주 시작하여 15 µg/kg/min까지 증량하였으나 경련이 지속되었다. pentobarbital 1mg/kg/hr으로 정주 시작한 후 임상적으로 경련 양상은 사라졌으나 뇌파상 왼쪽 뇌반구에 13~16 Hz의 지속적인 β파의 간질파가 지속되어(Fig. 2A) 5 mg/kg/hr까지 증량한 후 뇌파상에도 배경파가 burst-suppression pattern을 보였다(Fig. 2B). 이후 2일간 임상적으로도 발작이 없었고 뇌파상에도 배경파가 간질파 없이 억제(suppression)상태가 지속되었다(Fig. 2C). pentobarbital 감량을 시도하여 중지한 뒤 22시간 후 뇌파상 좌우 중심부 및 측두엽에 9~11 Hz의 α파의 간질파가 관찰되어(Fig. 2D) 적정(titration)없이 topiramate(10 mg/kg/day, 2회 분복)를 경비위관(nasogastric tube)을 통해 투여하고, pentobarbital 다시 정주하여 2 mg/kg/hr까지 증량하였다. 이후 뇌파상 배경파가 간질파 없이 억제되는 양상을 보여 2일 동안 midazolam(15 µg/kg/min), pentobarbital(3 mg/kg/hr)과 topiramate(10 mg/kg/day)을 유지 사용하였다. 뇌파상 간질파 없는 상태 관찰 후 pentobarbital과 midazolam 감량을 시작하였으며 topiramate도 2일간 10 mg/kg/day 사용 후 4일간에 걸쳐 감량하여 4 mg/kg/day로 복용하였고 이후 임상 및 뇌파에서도 더 이상의 간질파는 없었다.

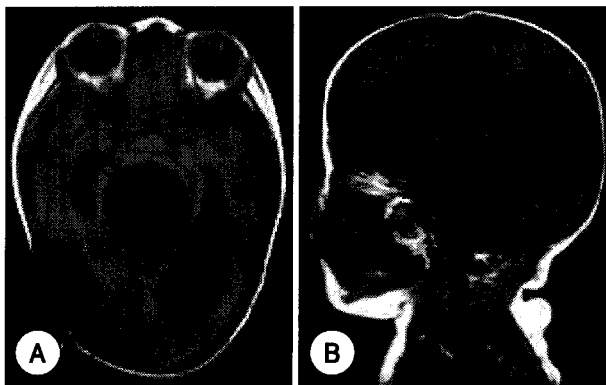


Figure 1. A, B : T1 weighted axial (1A) and sagittal (1B) section Brain MRI at 6-month-old age shows periventricular leukomalacia and severe hydrocephalus.

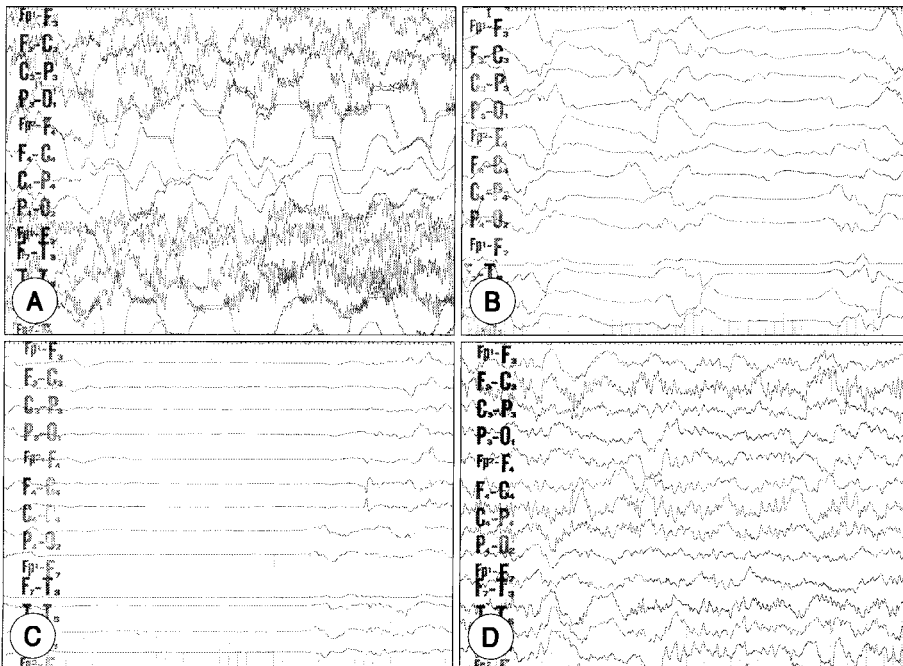


Figure 2. A : Initial EEG shows continuous medium to high amplitude 13-16 Hz β activities in the Left hemisphere. B : EEG after pentobarbital (3 mg/kg/hr) injection shows burst-suppression pattern on the background activities. C : EEG during pentobarbital (3 mg/kg/hr) injection shows nearly flat background activities. D : EEG during pentobarbital tapering shows continuous low to medium amplitude 9-11 Hz α activities on Left and Right centro-temporal areas.

Midazolam과 pentobarbital 끊은 후 의식 상태는 정상으로 회복되었으며 경련은 관찰되지 않았다. 환아는 이후 topiramate 4 mg/kg/day, oxcarbazepine 25 mg/kg/day, phenytoin 5 mg/kg/day로 복용하며 퇴원하였으며, 외래에서 topiramate와 oxcarbazepine만 복용하며 추적 관찰 중 한 달 뒤 10분간의 짧은 시간의 경련으로 한차례 응급실을 방문하였으나 이후 6개월 동안 더 이상의 경련 없이 인지 능력과 행동상 과거와 변화없이 지내고 있다.

고 찰

Topiramate는 1998년 7월부터 독일에서 허가를 받아 사용되고 있으며, 난치성 부분 간질에 추가(add-on) 치료제로서 그 효과가 증명되었다.³ 약리학적으로는 세포 내에서 kainite 유발 전위 억제하고 GABA 활성을 증가시키며 voltage activated sodium channel과 calcium channel을 억제하고 carbonic anhydrase isoenzymes을 억제하는 등 최소한 5가지의 독립적인 작용을 가지고 있으므로 다양한 발작 형태에도 광범위한 효과를 나타낼 수 있다.⁴

Sharief 등⁵에 의하면 난치성 부분 간질을 가진 성인 환자를 대상으로 topiramate 400 mg/day를 복합 치료한 이 중 맹검 검사를 시행한 결과 간질 억제 효과도 좋았으며 비교적 순응도도 좋았다고 보고하였고, 부작용으로는 기면(somnolence), 피로, 비정상적 시야, 체중감소 및 불안 등이 발견되었으나 그 정도는 경미하거나 중등도 정도였다고 보고 하였다. 소아에서의 효과에서도 Veggiotti 등⁶은 phenobarbital, clonazepam, pyridoxine 및 valproic acid의 복합 요법으로도 조절되지 않는 3개월 된 난치성 부분 간질 환아에서 topiramate를 2.5 mg/kg/day까지 추가 투여 후 발작이 완전히 조절되었고, 15개월이 될 때까지 4 mg/kg/day로 유지 용량을 사용시 발작이 더 이상 없었다고 보고하였다.

Topiramate는 그 다양한 효과 때문에 난치성 간질중첩증에서의 사용이 시도되었다. Bensalem과 Fakhoury²는 2명의 난치성 전신 간질중첩증 및 1명의 복합 부분 간질중첩증 성인 환자에서 고용량의 topiramate(1000 mg/day)를 2일간 사용한 뒤 400 mg/day로 감량 사용해 보았다. 그 중 1명의 환자는 원래 가지고 있던 말기 간질환으로 인해 간질과는 무관한 정맥류 출혈(variceal bleeding)로 사망했으나 3명 모두에서 고용량 topiramate 사용 2~3일 후 임상 양상 및 뇌파상 좋은 항경련 효과를 보였고 이것은 topiramate의 약리학적 성상과도 일치한다고 보고하였다.

고용량의 topiramate 사용에 대한 보고를 살펴보면 Cha 등⁷은 신생아 쥐에서 lithium-pilocarpine으로 발작 및 간질중첩증을 유발한 뒤 고용량의 topiramate(80 mg/kg) 사용시 중등도의 신경보호 역할을 하며 장기 치료시 인지 기능을 증가시키고, 정상 발달 중인 쥐의 뇌에 고용량의 topiramate를 장기 사용시에도 인지 기능 장애를 나타내지 않았다고 보고하였다. Niebauer과 Gruenthal⁸은 쥐를 대상으로 한 실험적인 간질중첩증에서 고용량의 topiramate(최대 80 mg/kg) 사용시 발작으로 인한 해마 부위의 신경 손상을 감소시켜 준다고 보고하였다. 이 외에 Fakhoury 등⁹은 자살 목적으로 topiramate를 과량 복용한(400 mg/kg과 487 mg/kg) 2명의 환자에서 점차 의식 상태가 혼수로 진행되고 전신 간질중첩증으로 이행되었으며 benzodiazepine으로 치료한 결과 2일 안에 회복이 되었으나 음이온 차가 정상인 대사성 산증(non-anion gap metabolic acidosis)은 5~6일동안 지속되었으며 우울증 증상이 있는지 잘 감시해야 한다고 보고하였다.

난치성 간질중첩증은 신경학적인 응급 질환으로 그 치료에 많은 어려움을 겪고 있다. 특히 midazolam, propofol 또는 pentobarbital 사용시에도 경련이 지속되거나 심각한 부작용으로 인해 48~52%의 높은 사망률을 보인다.¹ 이때 고용량의 topiramate의 추가 사용은 그 해결의 한 대안이 될 것으로 생각된다. 소아에서의 고용량 topiramate의 적정 용량에 대해서는 밝혀진 바가 없어 저자는 임의로 적정없이 10 mg/kg/day로 사용한 뒤 효과가 없을 때 20 mg/kg/day로 증량하려 하였으나, 다행히 환자가 회복되어 더 이상의 용량 증량은 하지 않았다. 그리고 이 환자에 있어서 pentobarbital 사용 중지 후 경련이 재발하였을 때 환자가 전신적으로 악화된 상태였으므로 topiramate 단독으로 추가 투여 하지 못하고 pentobarbital을 다시 사용(2 mg/kg/hr)할 수밖에 없었다. 그럼으로 인해 환자의 임상적 호전 및 뇌파상의 경련파의 억제를 보인 것이 어떤 약물에 의한 것인지 명백히 밝히지 못하게 되었고 이것이 아쉬움으로 남는다. 하지만 다음의 3가지의 가능성을 생각할 수 있다. 첫째, 외국의 여러 논문에서의 증례와 같이 topiramate 단독의 효과일 가능성이 있다. pentobarbital과 midazolam으로 경련 억제에 실패했던 환자가 topiramate를 사용한 뒤 경련이 잘 조절되었고 감량 후에도 재발이 없었다. 둘째, topiramate와 pentobarbital의 복합 작용으로 경련이 조절되었을 가능성이 있다. 셋째, 가능성은 낮지만 pentobarbital 단독의 효과일 가능성이 있다. 그러나 처음 pentobarbital과 midazolam 감량 시 재발했던 환자가 topiramate를 사용한 뒤 처음보다 낮은 농도

의 pentobarbital 사용으로도 경련이 잘 조절되었고 감량 후에도 재발이 없었다는 점에서 topiramate가 최소한 일정 부분 경련 억제에 기여했을 가능성을 인정해야 할 것이다. 그러므로 앞으로 이 증례를 기반으로 하여 추가 임상 경험과 연구 성과가 쌓인다면 소아 간질증 환자에서 topiramate의 적정 용량과 그 효과 및 장기적인 부작용에 대해서도 명확한 해명이 이루어질 것이라 기대한다.

REFERENCES

1. Lowenstein DH. Treatment option for status epilepticus. *Curr Opin Pharmacol* 2003;3:6-11.
2. Bensalem MK, Fakhoury TA. Topiramate and status epilepticus: report of three cases. *Epilepsy Behav* 2003;4:757-60.
3. Kochelmann E, Elger CE, Helmstaedter C. Significant improvement in frontal lobe associated neuropsychological function after withdrawal of topiramate in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2003;54:171-8.
4. Bourgeois BF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of topiramate. *J Child Neurol* 2000;15:27-30.
5. Sharief M, Viteri C, Ben-menachem E, et al. Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Res* 1996;25:217-24.
6. Veggiotti P, Longaretti F, Signorini S, Cardinali S, Lanzi G. Topiramate efficacy in an infant with partial seizure refractory to conventional antiepileptic drugs. *Seizure* 2004;13:241-3.
7. Cha BH, Silveria DC, Liu X, Hu Y, Holmes GL. Effect of topiramate following recurrent and prolonged seizure during early development. *Epilepsy Res* 2002;51:217-32.
8. Niebauer M, Gruenthal M. Topiramate reduces neuronal injury after experimental status epilepticus. *Brain Res* 1999;837:263-9.
9. Fakhoury T, Murray L, Seger D, McLean M, Abou-Khalil B. Topiramate overdose: clinical and laboratory feature. *Epilepsy Behav* 2002;3:185-9.