

# 전반적인 간질 환자에서 토피라메이트와 라모트리진이 뇌 포도당대사에 미치는 영향

주은연<sup>1</sup> · 태우석<sup>1</sup> · 한선정<sup>1</sup> · 한석근<sup>1</sup> · 이성익<sup>3</sup> · 서대원<sup>1</sup> · 이경한<sup>2</sup> · 홍승봉<sup>1</sup>  
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과학교실,<sup>1</sup> 핵의학과학교실,<sup>2</sup> 원광대 산본병원 신경과<sup>3</sup>

## The Effect of Topiramate and Lamotrigine on Cerebral Glucose Metabolism in Idiopathic Generalized Epilepsy Patients

Eun Yeon Joo, M.D.<sup>1</sup>, Woo Suk Tae, M.D.<sup>1</sup>, Sun Jung Han, M.D.<sup>1</sup>, Suk Keun Han, M.D.<sup>1</sup>,  
Sung-Ik Lee, M.D.<sup>3</sup>, Dae Won Seo, M.D.<sup>1</sup>, Kyung-Han Lee, M.D.<sup>2</sup> and Seung Bong Hong, M.D.<sup>1</sup>

Departments of Neurology,<sup>1</sup> and Nuclear Medicine,<sup>2</sup> Samsung Medical Center and Center for Clinical Medicine, SBRI, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Department of Neurology,<sup>3</sup> San-bon Won Kwang University Hospital, Gunpo, Korea

**Background** : To investigate the effects of topiramate (TPM) or lamotrigine (LTG) on cerebral glucose metabolism, we performed <sup>18</sup>F-fluorodeoxy glucose positron emission tomography (FDG-PET) before and after medication in patients with drug naive idiopathic generalized epilepsy.

**Methods** : Thirty-three patients with newly diagnosed as idiopathic generalized epilepsy (IGE) or IGE without antiepileptic drugs after diagnosis were included. Pre- and post-antiepileptic drug FDG-PET were performed (before and after TPM or LTG administration) in 33 subjects treated with TPM or LTG who had been seizure free for at least 8 weeks. Sixteen of patients received TPM (M/F=8/8, aged 29.2 ± 12.3 years) and 17 LTG (M/F=8/9, 26.8 ± 9.3 years). For statistical parametric (SPM) analysis, all PET images were spatially normalized to the standard PET template and then smoothed using a 12-mm full width at half-maximum Gaussian kernel. The paired *t*-test was used to compare pre- and post-medication FDG-

PET images.

**Results** : SPM analysis of post- and pre-medication FDG-PETs showed TPM reduced glucose metabolism markedly in the thalamus, corpus callosum, and white matters, whereas LTG decreased glucose metabolism in cortico-striato-entorhinal areas with a false discovery rate corrected  $p < 0.05$ . No brain region showed post-medication hypermetabolism in either group.

**Conclusion** : Our study demonstrates that both TPM and LTG affect the cerebral glucose metabolism in drug naive idiopathic generalized epilepsy patients. (J Korean Epilep Soc 2005;9(2):129-136)

**KEY WORDS** : Epilepsy · Topiramate · Lamotrigine · Cerebral metabolism · FDG-PET · Statistical parametric mapping.

## 서 론

항경련제(antiepileptic drugs, AED)가 뇌포도당대사에

Received 1 September 2005  
Accepted 12 December 2005

**Corresponding author:** Seung Bong Hong, M.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

This work was supported by a grant (no. A050462) of the Good Health R & D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea.

미치는 영향은 약물의 작용기전과 인지기능에 미치는 효과와 연관이 있다고 알려져 있다.<sup>1</sup> 포도당은 신경원 활성화에 필요한 거의 유일한 에너지원이며 정상 조건에서는 산소를 이용하여 탄수화물을 산화시키기 때문에,<sup>2</sup> 포도당 소모(포도당 뇌 대사량, cerebral metabolic rate of glucose, CMRGlc)는 뇌 대사활성도의 지표가 된다. Theodore 등은 <sup>18</sup>F-fluorodeoxy glucose positron emission tomography (FDG PET)을 이용하여 관심영역(region of interest, ROI) 분석을 통하여 구 항경련제(old AEDs)가 뇌포도당대사에 미치는 영향에 대하여 연구했다.<sup>1-6</sup> 연구자들은 항경련제는 뇌포도당대사에 서로 다른 영향을 미치

기는 하지만 특정 피질에 대한 항경련제 고유의 영향은 없는 것으로 보고했다.<sup>1</sup> 그 이유로 여러 항경련제가 공통적으로는 소듐 이온 채널이나 GABA 신경전달체제를 이용하여 경련을 억제하기 때문일 것으로 추정했다.<sup>4</sup> 신항경련제가 개발되어 사용된 지는 10여년이 지났지만 아직까지 신항경련제가 뇌포도당대사에 미치는 영향에 관한 연구는 없었다. TPM와 LTG은 부분적 혹은 전반적 간질로 처음 진단 받은 청소년과 어른의 단일 치료제로 흔하게 처방되는 신항경련제로써 그 효과는 최근 완료된 대규모 임상연구(comparative or dose-controlled trials)에서 이미 입증되었다.<sup>7,8</sup>

TPM는 광범위한 약효를 보이는 신항경련제의 일종으로 다음과 같은 다양한 약물기전을 가지고 있다; 1) 소듐 이온 채널이나 칼슘채널 의존 활동전위( $Na^+$  and/or  $Ca^{++}$ -dependent action potentials)를 변형함, 2) GABA를 매개로 한 클로라이드 이온의 신경세포 유입(GABA-mediated  $Cl^-$  fluxes)을 강화시킴, 3) AMPA/kainate 형태의 glutamate 수용체(glutamate receptors of the AMPA/kainate type)에서 kainate-매개 전도도(kainate-mediated conductance)를 억제함.<sup>9</sup>

LTG은 소듐 채널(voltage-dependent sodium channels)을 억제하고, glutamate 분비를 저해하여 항경련 효과를 나타낸다.<sup>10,11</sup> 그러나 LTG의 약물기전은 동물 실험에서만 연구되었다는 문제점이 있다.<sup>10-12</sup> 본 연구의 목적은 TPM와 LTG이 사람 뇌의 회색질과 백색질의 국소 포도당대사에 미치는 영향을 알아보기 위함이다. 특발성 전반적 간질(idiopathic generalized epilepsy)로 새롭게 진단되거나(new-onset), 최근 6개월 이상 항경련제를 복용한 적이 없는 환자를 대상으로 TPM나 LTG을 단일 복용 전과 후에 FDG-PET 검사를 시행하였다. 부분적 간질(partial epilepsy)은 뇌포도당대사에 미치는 국소적인 영향을 줄수 있기 때문에 대상에서 제외하였다. 이전 연구자들이 이용했던 ROI 기법은 단지 분석 전에 정해진 관심영역 내의 뇌 구조물만 분석할 수 있다는 문제점이 있었으며, 대개 백색질은 영역에서 제외되었기 때문에, 뇌 전체의 포도당대사에 미치는 영향을 판단하기 어려웠다. 이에 본 연구에서는 회색질과 백색질을 모두 포함하는 전체 뇌에 항경련제가 미치는 영향을 분석하기 위하여 statistical parametric mapping (SPM) 방법을 이용하여 항경련제 투여 전과 후에 시행한 FDG-PET 영상을 분석하여 약물 투여 후 국소 뇌포도당대사가 유의하게 변한 뇌부위를 지도화하였다.

## 대상과 방법

2001년부터 2004년까지 본원 간질클리닉을 방문하여 처음으로 전반적 간질로 진단 받거나 진단은 받았더라도 최근 6개월 동안 항경련제를 복용한 적이 없는 환자들을 대상으로 하였다. 대상군의 포함 기준은 다음과 같다; 1) 임상적으로 전신성 강직-간대성발작(generalized tonic-clonic seizures) 또는 근간대성 경련발작(myoclonic seizures)으로 확인됨, 2) 최근 6개월 동안 항경련제를 복용한 적이 없음, 3) 뇌 자기공명영상(brain magnetic resonance imaging, 이하 MRI로 약칭)에서 병변이 없음, 4) 발작간기 뇌파(electroencephalography, EEG)에서 국소적인 간질파(focal epileptiform discharges)가 보이지 않음. 또한 두부외상이나 다른 신경과 또는 정신과적 질환의 병력이 있거나 뇌포도당대사에 영향을 줄 수 있는 다른 약물을 복용하고 있는 환자는 대상군에서 제외되었다.

45명의 전반적 간질환자가 약물 복용 전에 FDG-PET를 시행하였다. 무작위 코드(randomized code)를 이용하여 22명은 TPM 복용군에, 나머지 23명은 LTG 복용군에 배정되었다. 16주의 항경련제 복용기간 동안 TPM 복용군 중 2명은 약물의 투약을 거부하여 대상군에서 제외되었다. TPM 복용군 중 16명(80%, 16/20)과 LTG 복용군의 17명(74%, 17/23)은 약물 복용 16주 후 발작 관해가 이루어 졌다. 나머지 TPM 복용군의 4명(20%, 4/20)과 LTG 복용군의 6명(26%, 6/23)은 약물 복용 4개월(20주) 후에도 간질 발작의 횟수는 줄었지만(20~80%) 발작관해가 되지 못했다.

최종적으로 발작관해가 된 환자들(TPM 복용군 16명, LTG 복용군 17명)에서 약물 복용 후 FDG-PET검사를 시행하였다. 모든 환자들은 FDG-PET 시행에 따른 잠재적인 위험성과 검사 과정에 대해 의료진으로부터 충분한 설명을 들은 후 자발적으로 참여하였고, 환자 동의서(informed consent form)는 본원의 임상연구윤리위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받았다.

## 연구 계획

TPM 또는 LTG 단일복용(monotherapy) 기간은 16~20주였으며, 항경련제 복용 전에 모든 대상자들은 신체검진, 일반 혈액검사, 뇌파검사 및 뇌 MRI를 시행하였다. 연구 시작 전에 계획된 약물의 목표 용량은 TPM와 LTG

모두 200 mg/일이었지만, 최종 유지 용량에는 다소의 개인차가 있었다. 8주의 적정 기간(titration period) 동안 TPM 또는 LTG의 용량을 최종으로 200 mg/일을 목표로 점차 증량했다. TPM 또는 LTG을 첫 2주 동안은 하루에 25 mg 1회 투여하였고 그 다음 2주간은 하루에 50 mg를 2회 분복하였다. 5주째부터는 용량을 1주일에 50 mg씩 늘여서 7주 또는 8주가 되면 약물의 총 하루 복용량이 200 mg가 되도록 하였다. 만일 간질발작이 8주의 적정기간 후에도 발생했다면 2주일에 25 mg씩 seizure free에 도달할 때까지 증량하였다. 발작이 최소한 8주 이상 발생하지 않은 것을 확인한 후 2차 FDG-PET 검사를 시행하였다. 반면, 목표 용량인 하루 200 mg에서 환자가 견디기 어려운 부작용을 호소할 경우에는 증상이 없어질 때까지 TPM이나 LTG 용량을 1주에 25 mg씩 감량했다. TPM 또는 LTG 복용기간 동안 환자들은 2주에 한번씩 외래 진료실을 방문하여 신경학적 검사를 포함한 진찰을 받았고, 약물의 용량 조절 및 규칙적으로 복용하는지를 확인하고, 발작일기(seizure diary)에 기록된 발작의 발생 횟수와 부작용의 발생 여부를 점검하였다.

**<sup>18</sup>F-FDG-PET 영상의 획득**

FDG-PET 영상은 GE Advance PET 스캐너(GE Medical Systems, Milwaukee, WI)로 얻었다. 환자들은 4시간 이상 금식한 후 FDG 260~370 MBq(7~10 mCi)를 정맥으로 투여받았고, FDG가 뇌에 분포하는 30분 동안 뇌파를 기록하여 환자들이 각성상태를 유지하면서 간질 발작이 없음을 확인하였다. FDG-PET 영상은 Hanning filter(cut-off frequency=4.5 mm)로 재구성하여 128×128 matrix로 영상화했다(화소 크기 1.95×1.95 mm, 4.25 mm의 두께의 35장). 감쇠(attenuation) 교정은 연속형 타원형(a series of ellipses)을 사용하는 표준계산 방법으로 하였다. FDG-PET 검사는 조용하고 약간 어두운 방에서 눈을 감았지만 깨어있는 상태에서 시행했다. 약물복용 후 FDG-PET 검사는 첫 복용 후 16~24주 사이에 시행했으며, 복용 전과 같은 방법으로 시행하였다.

**약물 복용 전과 후에 획득한 FDG-PET 영상의 SPM 분석**

MATLAB 5.2(MathWorks, Natick, MA)의 SPM 99 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, UK)를 이용하여 영상을 전처리하고 통계 분석을 시행하였다. 약물 복용 후 FDG-PET 영상은 복용 전 FDG-PET 영상과 맞추기 위해 선형 변형(linear transform)하였다. 이 두 영상들을 An-

alyze format으로 변환시켜서 12-parameter affine transformation의 표준 FDG-PET 모형(standard FDG-PET template)으로 공간 보정을 하였다. 보정된 영상은 신호 대 잡음의 비를 높이기 위하여 14 mm full width at half maximum의 등방성 가우시안 핵심(isotropic Gaussian kernel)의 회선(convolution)으로 가다듬었다. 상호-등록기능(cross-registration function)을 이용하여 공간 보정의 정확도를 검증하였다. FDG-PET 검사 때마다 뇌에 흡수되는 동위원소의 양을 같게 하기 위하여 각 화적소의 수는 proportional scaling을 이용하여 전체 뇌 화적소의 수로 보정하였다. 항경련제 투여 전, 후 포도당대사의 차이에 대한 통계적 분석은 쌍체 t-검정(paired t-test)으로 하였고, false discovery rate(FDR)로 보정한 유의수준은 p<0.05로 하였으며,<sup>13</sup> extent threshold는  $k_E > 125$ 로 정의하였다. 결과는 공간 보정(spatial normalization)을 한 후 정상인의 2차원 평면상의 MRI template에 정합하여(co-registration) 표현하였다.

**결 과**

**임상 정보**

TPM 복용군과 LTG 복용군의 간질 관련 임상정보를 Table 1에 정리하였다. 뇌 MRI에서 병변이 있는 환자는 어느 군에도 포함되지 않았다.

**Table 1.** Patient characteristics between two groups taking Topiramate and Lamotrigine

	TPM (n=16)	LTG (n=17)	<i>p</i> <sup>*</sup>
Age on AED FDG-PET (years) †	19.2±2.3	20.1±2.1	0.527
Gender (male/female)	8/8	8/9	0.866
Age at seizure onset (years) †	18.9±9.6	19.4±5.9	0.264
Type of seizures (number of patients)			
Generalized myoclonic seizures	2	4	0.412
Generalized tonic clonic seizures	14	13	
Seizure frequency (per month) †	2.9±5.9	4.1±9.3	0.670
Epileptiform discharges on interictal EEG (number of patients) §			
Generalized	4	5	0.960
Generalized with bifrontal maximum	2	2	
None	10	10	

\*According to t-tests for independent samples (two-sided) and  $\chi^2$  tests (two sided, asymptomatic), significant at p<0.05.

† Mean ± standard deviation.

‡ If two types of seizures existed, the number of more frequent seizures were counted.

§ Those EEG findings were observed before AED administration. TPM, topiramate; LTG, lamotrigine; AED FDG-PET, <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography before and after antiepileptic drug administration; EEG, electroencephalography.

**항경련제 약물복용과 치료기간**

**Topiramate(TPM) 복용군**

하루 200 mg의 약물로 치료기간 7주째부터 발작이 소실된 환자는 18명 중 12명(60%)이었다. 2명의 환자들은 하루 200 mg의 용량을 복용하여도 전신성 강직-간대성 발작이 발생했다. 이 중 한명은 50 mg의 TPM(총 250 mg/일), 다른 한명은 75 mg(총 275 mg/일)을 추가한 후 발작이 소실되었다. 하루 200 mg의 TPM 복용으로 발작

관해가 되었으나, 약물의 부작용(손저림, 어지러움)으로 복용량을 감량한 다른 4명(2명은 150 mg/일, 2명은 175 mg/일)에서도 더 이상의 발작이 발생하지 않았다.

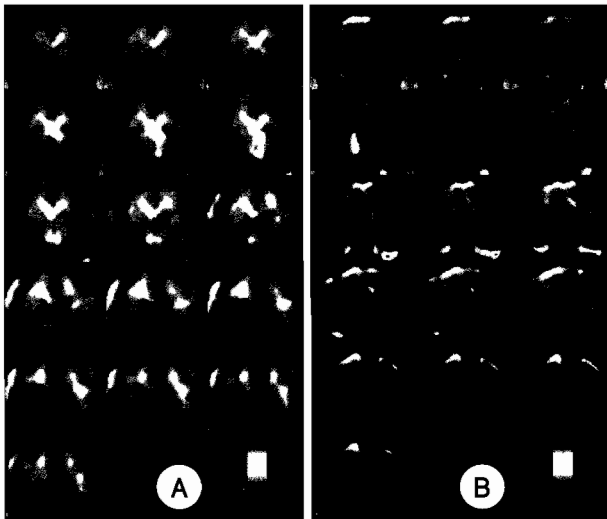
**Lamotrigine(LTG) 복용군**

하루 200 mg의 약물로 치료기간 8주째부터 발작이 소실된 환자는 21명 중 14명(66.7%)이었다. 5명의 환자들은 하루에 LTG 200 mg를 복용해도 전신성 강직-간대성 경련발작이 발생하여 3명은 250 mg/일로 다른 2명은

**Table 2.** SPM analysis of localization and statistical results concerning the local maxima of the brain areas where the cerebral glucose metabolism significantly decreased after Topiramate or Lamotrigine administration

Location	Side	Talairach coordinates (mm)*			T	FDR corrected p
		x	y	z		
<b>Topiramate</b>						
Midbrain	B	0	-10	-15	4.16	0.012
Caudate nucleus	R	14	14	5	3.05	0.3
Cingulate Gyrus	R	14	-18	39	5.31	0.007
Inferior Parietal Lobule	R	67	-36	28	5.45	0.006
Insula	R	40	-22	15	4.03	0.013
Insula	L	-32	-19	16	3.57	0.018
Superior frontal gyrus	R	30	44	33	3.38	0.023
Superior frontal gyrus	L	-20	44	36	3.14	0.028
Superior parietal lobule	L	-34	-75	48	3.09	0.029
Thalamus	L	-10	-4	8	5.79	0.006
Thalamus	R	6	-8	0	4.53	0.009
White Matter, Corpus Callosum	B	0	-2	22	4.41	0.01
White Matter, Parietal Lobe, Sub-Gyral	L	-26	-39	39	4.13	0.012
White Matter, Parietal Lobe, Sub-Gyral	R	24	-41	33	3.76	0.017
White Matter, Temporal Lobe, Sub-Gyral	L	-38	-36	10	4.48	0.01
<b>Lamotrigine</b>						
Caudate nucleus	L	-6	14	8	3.11	0.034
Superior parietal lobule	R	46	-44	56	3.15	0.033
Superior frontal gyrus	R	14	28	52	3.25	0.029
Superior frontal gyrus	L	-6	26	52	3.40	0.029
Precentral gyrus	R	10	-27	66	3.54	0.028
Middle frontal gyrus	L	-42	-22	52	3.66	0.028
Inferior temporal gyrus	R	44	-8	-43	3.73	0.028
Parahippocampal gyrus	L	-32	-23	-29	3.77	0.028
Parahippocampal gyrus	R	24	-16	-26	3.78	0.028
substantia nigra	L	-4	-18	-16	3.80	0.028
Caudate nucleus	R	18	-7	21	3.84	0.028
Putamen, lentiform nucleus	L	-28	-15	-1	4.00	0.028
Pericentral gyri	L	-8	-45	66	4.04	0.028
Rectal, Subcallosal gyri	L	-6	7	-9	4.09	0.028
Entorhinal gyrus	L	-18	-11	-26	4.13	0.028

Coordinates are defined in the stereotactic space of Talairach (Research Imaging Center, University of Texas Health Science Center, San Antonio, USA). x : represents the lateral distance from midline (positive : right); y is the anteroposterior distance from anterior commissure (positive : anterior), z is the rostrocaudal distance from the bicommissural plane (positive : rostral). BA, Brodmann Area; L, left; R, right; B, both; False discovery rate Height threshold: corrected p<0.05, Extent threshold KE>125



**Figure 1.** Pre- and post-medication FDG-PET SPM results. A : Topiramate group. In the T1 MRI overlaid view, glucose metabolism was attenuated in bilateral thalami, corpus callosum, cingulate gyrus, midbrain, sub-gyral white matters of bilateral parietal and right temporal lobes, superior and middle frontal gyri, and inferior and superior parietal lobules in serial coronal images. B : Lamotrigine group. In the same view, glucose metabolism was reduced in bilateral superior frontal gyri, left medial frontal gyrus, left recto-subcallosal gyri, bilateral caudate nuclei, left putamen, left entorhinal gyrus, bilateral parahippocampal gyri, right inferior temporal gyrus, right precentral gyrus, left pericentral gyri, and right superior parietal lobule in coronal images. These results are significant, with a false discovery rate corrected  $p < 0.05$ .

275 mg/일로 증량한 후 발작이 소실되었다. 하루 200 mg의 TPM 복용으로 발작 관해가 되었으나, 약물의 부작용(졸림, 똥똥 떠있는 느낌)으로 복용량을 175 mg/일로 감량한 다른 2명에서도 더 이상의 발작은 발생하지 않았다.

약물 복용 후 발작관해에 도달하여 약물 복용 전과 후에 FDG-PET을 시행할 수 있었던 TPM 복용군 18명의 복용량은 평균  $198.4 \pm 30.9$  mg/일이며, LTG 복용군 21명의 평균 복용량은  $211.7 \pm 30.7$  mg/일이었다.

**약물 복용 전, 후 FDG-PET 영상 사이의 SPM 분석 결과**

TPM 복용 후 양측 시상(bilateral thalami), 우측 꼬리핵(right caudate nucleus), 우측 띠이랑(right cingulate gyrus), 중뇌(midbrain), 양측 상전두이랑(bilateral superior frontal gyri), 우측 하두정소엽(right inferior parietal lobule), 좌측 상두정소엽(left superior parietal lobule), 뇌량(corpus callosum)과 두정-측두엽의 백색질(parieto-temporal white matter)에서 국소 뇌포도당대사가 복용 전에 비해 유의하게 감소하였다(Table 2, Figure 1A).

반면 LTG 투여군에서는 약물 복용 후 주로 피질-줄무

늑체-entorhinal 피질(cortico-striato-entorhinal) 영역의 뇌포도당대사가 감소했다. 양측 꼬리핵(bilateral caudate nuclei), 좌측 조가비핵(left putamen), left entorhinal 영역, 양측 옆 해마이랑(bilateral parahippocampal gyri), 우측 하측두이랑(right inferior temporal gyrus), 좌측 뇌들보밑이랑(left subcallosal gyrus), 양측 상전두이랑(bilateral superior frontal gyri), 우측 전중심이랑(right precentral gyrus), 좌측 중전두이랑(left middle frontal gyrus)과 우측 상두정소엽(right superior parietal lobule)에서 뇌포도당대사가 유의하게 떨어졌다 (Table 2, Figure 1B).

TPM 또는 LTG 투여 후 뇌포도당대사가 증가한 부분은 관찰되지 않았다. 통계학적 유의성은 FDR 보정  $p < 0.05$ 이다.

**고 찰**

본 연구는 신 항경련제인 TPM와 LTG이 전반적 간질 환자의 국소 뇌포도당대사에 미치는 영향을 각각 분석하였다.

약물 복용 전과 후에 획득한 FDG-PET 영상을 SPM 분석했을 때, TPM 복용군에서는 주로 시상, 중뇌와 백색질에서 뚜렷한 뇌포도당대사의 감소가 보였던 반면 LTG 복용군에서는 주로 피질-줄무늑체-entorhinal 피질을 중심으로 뇌포도당대사가 감소하여 TPM 복용군과 뚜렷한 차이를 보여서 두 항경련제가 국소 뇌포도당대사에 다르게 영향을 미침을 밝혔다.

**TPM 복용 후 시상-피질 외로(thalamo-cortical network), 뇌량, 띠이랑과 백색질의 뇌포도당대사가 감소함**

시상과 복잡한 상호작용을 하는 시상-피질 회로는 전반적 간질에서 매우 중요한 역할을 한다.<sup>14</sup> 특발성 전반적 간질환자 20명의 MRS(magnetic resonance spectroscopy) 연구에서는 시상의 N-acetylaspartate(NAA)가 비정상적으로 낮았다.<sup>15</sup> NAA가 감소한 것은 신경세포의 소실이나, 대사기능의 이상을 의미한다.<sup>16</sup> 만성적인 자발적 변연간질(chronic spontaneous limbic epilepsy) 또는 실험적으로 유발된 간질중첩증(status epilepticus) 모델 쥐 실험에서도 시상핵의 뚜렷한 신경세포 소실이 관찰되었다.<sup>17,18</sup> 시상의 앞핵(anterior nucleus)을 간헐적으로 전기 자극하면 간질발작이 줄어든다는 사실은 다른 동물과 간질환자의 임상 연구에서 보고된 바 있다.<sup>19-21</sup> 이 연구들은 시상이 간질 발작의 생성 과정에 중요한 역할을 함을 보여준다. 시상-피질 신경세포에서 칼슘 전위 역치가 낮아지면

전신성 비경련성 결신발작(generalized, non-convulsive absence seizures)에 특징적인 spike and wave discharges가 기록된다.<sup>22</sup> TPM 복용 후 시상핵과 전두엽 이랑들의 뇌포도당대사가 감소한 것은 TPM이 칼슘 이온-의존 활성전위를 변형시켜 시상과 시상-피질 회로를 저해함으로써 전반적 간질을 억제하는 효과를 가져온다는 것을 시사한다. 전반적 결신발작 동물 모델에서는 spike-wave activity가 피질 밑으로 주행하는 백색질 내의 피질내섬유(intracortical fibers)와 연합섬유(association fibers)를 통해 피질로 빠르게 전파되는 양상이 관찰되었다.<sup>23,24</sup> 이 반구내(intrahemispheric) 및 반구 사이(interhemispheric)의 빠른 전파는 뇌량 섬유(callosal fibers)를 통해 이루어진다.<sup>21</sup>

쥐의 백색질에 저산소중-허혈(hypoxic-ischemia) 손상을 가하면 백색질의 glutamate 수용체가 과활성화(overactivation)되면서 뇌량과 다른 뇌 영역이 축삭 손상(axonal injury)을 받는다.<sup>25</sup> 면역조직화학 검사(immunohistochemical study)를 해보면 GABA-유사 면역 반응성(GABA-like immunoreactivity)이 백색질의 성상체(astrocytes)에서 증가함을 알 수 있다.<sup>26</sup>

본 연구 결과 TPM 투여 후에 뇌량과 두정-측두엽의 백색질에서 국소 뇌포도당대사가 감소하였는데 이는 TPM이 AMPA/kainate glutamate 수용체를 억제하거나 신경세포 내의 GABA 농도를 조절하여 반구 사이의 간질발작의 전파를 억제하는 항경련 효과의 기전을 뒷받침 해준다고 생각된다.

**TPM 투여 후 중뇌(midbrain)의 뇌포도당대사가 감소함**

TPM 복용군에서 약물 투여 후 중뇌의 흑질(substantia nigra), 적핵(red nucleus) 및 상/하 둔덕(superior/inferior colliculi)에서 뇌포도당대사가 유의하게 감소했다. Penfield는 인간의 전반적 간질에서 뇌간(brainstem)과 간뇌(diencephalon)가 중요하게 작용함을 주장했으며,<sup>27</sup> 상/하 둔덕 및 수도관주위회색질(periaqueductal gray substance)은 유전적으로 간질에 취약한 쥐(genetically epilepsy-prone rats)의 뇌간 발작망(brainstem seizure network)에 관여하는 중요한 뇌 구조물이다.<sup>28,29</sup> 흑질은 간질발작의 생성과 전파를 담당하는데 여기에 GABA-agonist 약물이 작용하여 전반적 간질에 대한 감수성을 낮춘다. 또한 시상, 그물체(reticular formation), 또는 상 둔덕으로 향하는 가바성 투사(GABAergic projections)는 간질발작의 전파에 관여한다.<sup>30</sup> 상 둔덕과 둔덕간 핵(intercollicular nucleus)은 중뇌의 항경련 부위(midbrain an-

ticonvulsant zone)로 전신성 강직-간대성 발작의 발생을 억제한다.<sup>31-33</sup> 반면 glutamate와 noradrenergic systems은 중뇌의 덮개(tectum)에 작용하여 경련을 유발한다.<sup>31,31</sup> 따라서 본 연구에서 TPM 투여 후 중뇌의 포도당 대사가 떨어진 소견은 TPM이 GABA 농도를 증가시키거나 glutamate 분비를 감소시켜서 뇌간 발작 망을 억제함을 시사한다.

**LTG에 의해 피질-줄무늬체-entorhinal 피질의 뇌포도당대사가 감소함**

LTG 복용군에서는 TPM 군에 비해 피질하 뇌영역의 포도당대사의 저하가 심하지 않았다. LTG 치료 후에는 주로 양쪽 줄무늬체와 측두엽의 entorhinal 영역에서 포도당대사의 감소가 뚜렷했다. LTG는 소듐 이온 채널을 억제하는 동시에 glutamate의 분비도 억제한다.<sup>10,11</sup> 쥐의 전기생리학적 연구(in-vitro electrophysiological study)에서 LTG는 줄무늬체에 작용하여 피질-줄무늬체 흥분성 글루타메이트 전달(cortico-striatal excitatory glutamatergic transmission)을 선택적으로 억제하였으며,<sup>35</sup> 기저핵은 간질발작의 시작과 전파에 중요한 역할을 한다.<sup>30</sup> 피질-줄무늬체 흥분성 글루타메이트 주행과 줄무늬체 신경 활성화(striatal neuron activity)을 통해 기저핵으로 가는 주요 흥분성 투사는 시상-피질 글루타메이트 주행(thalamocortical glutamatergic pathway)을 조절하여 피질의 흥분성에 영향을 미친다.<sup>36</sup> 간질 환자들에게 LTG를 투여한 후 경두개자기자극(transcranial magnetic stimulation)을 시행하면 피질의 흥분성이 감소한다.<sup>37</sup> 또한 LTG은 쥐의 entorhinal 피질의 시냅스에서 glutamate 신경전달물질의 분비를 억제하여 항경련 효과를 나타낸다.<sup>38</sup> GluR5 kainate (inotropic glutamate 수용체의 일종)는 특히 측두엽 조직에 풍부하게 분포한다.<sup>39</sup> 따라서, LTG은 병적으로 과활성화된 신경조직의 흥분성을 감소시키며 이러한 LTG의 작용기전은 본 연구 결과 피질-줄무늬체-entorhinal 피질의 국소 뇌포도당대사의 감소한 것과 일치한다.

**TPM과 LTG이 인지기능에 관여하는 뇌 영역에 미치는 영향**

TPM을 복용하는 간질 환자들의 신경심리검사 결과를 LTG 투여군과 비교한 연구에서 TPM 투여군에서 특히 수행 기능(executive functions)이 저하되었다고 보고하였다.<sup>10</sup>

시상의 인쪽-등쪽 핵(mediodorsal nucleus)과 전 띠어량은 복잡한 행동을 수행하는 데 관여하며 특히 전 띠어량은 집중력(attention), 단어 생성력(word generation)과

기억력과 관련이 깊다.<sup>11,12</sup>

TPM을 복용하는 많은 환자들이 용량이 증가할수록 말이 어눌해지거나(dose-related dysarthria) 조화운동불능(ataxia) 또는 졸립(somnolence)을 경험한다.<sup>13</sup> 배쪽 중뇌 경색(ventral midbrain infarction) 환자가 뇌경색으로 인해 소뇌-시상-피질 주행(cerebello-thalamo-cortical pathway)의 교차섬유(crossed fibers)가 손상되어 말이 어눌해지고 조화운동불능이 발생한 것도 보고된 바 있다.<sup>11</sup>

백색질의 병변으로 인해 피질과 피질하 뇌영역이 단절되고 피질 신경세포의 신경섬유가 차단되면 건강한 노인 뿐만 아니라 우울증 또는 치매 환자에서도 인지기능이 떨어진다.<sup>11</sup>

비록 이 연구에 포함된 환자들이 항경련제의 투여 전, 후에 신경심리검사를 시행하지는 못했지만, LTG 투여군에서 TPM 군과 달리 백색질과 간뇌, 중뇌의 뇌포도당대사의 감소가 관찰되지 않는 것은 LTG로 인해 인지기능 장애가 거의 초래되지 않는 이전의 연구를 뒷받침 해준다.<sup>15,16</sup> 하지만 LTG 투여 후 포도당대사가 유의하게 감소한 entorhinal 피질도 기억력 등 인지기능과 밀접한 관련이 있는 뇌부위임에도 불구하고 기존 연구에서 LTG에 의한 인지기능의 저하가 보고되지 않은 이유는 아직 분명하지는 않다. 아마도, 약물 투여 전에 비정상적으로 올라갔던 신경세포의 흥분성이 정상수준으로 감소하여 항경련효과는 보이지만 인지기능의 장애를 초래하지 않은 것으로 추정되지만 더 연구가 필요하다고 생각된다.

본 연구는 신 항경련제인 TPM와 LTG이 전반적 간질 환자의 국소 뇌포도당대사에 미치는 영향을 처음으로 밝혔다. TPM를 투여한 후에는 뇌량, 시상, 중뇌 및 피질하 백색질에서 뇌포도당대사가 유의하게 감소한 반면 LTG를 투여했을 때에는 피질-줄무늬체-entorhinal 피질의 포도당대사가 유의하게 떨어졌다. 본 연구의 결과는 TPM와 LTG이 서로 다른 양상으로 뇌포도당대사에 영향을 미침을 시사하며 이는 아마도 두 약물의 서로 다른 작용기전과 관련이 있을 것이며, 또한 두 약물의 항경련 효과와 부작용의 차이를 설명할 수 있는 근거가 될 수 있다.

## REFERENCES

- Theodore WH. Antiepileptic drugs and cerebral glucose metabolism. *Epilepsia* 1988;29:S48-55.
- 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.
- Theodore WH, DiChiro G, Margolin R, et al. Barbiturates reduce human cerebral glucose metabolism. *Neurology* 1986;36:60-4.
- 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, et al. 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.
- 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.
- Korean topiramate study group. Double-blind placebo-controlled randomized clinical trials of topiramate add-on therapy in medically intractable partial epilepsies. *J Korean Neurol Assoc* 1998;16:809-19.
- 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.
- Angehagen M, Ben-Menachem E, Ronnback L, Hansson E. Novel mechanisms of action of three antiepileptic drugs, vigabatrin, tiagabine, and topiramate. *Neurochem Res* 2003;28:333-40.
- Leach MJ, Marden CM, Miller AA. Pharmacological studies on lamotrigine, a novel potential antiepileptic drug: II. Neurochemical studies on the mechanism of action. *Epilepsia* 1986;27:490-7.
- Waldmeier PC, Martin P, Stocklin K, et al. Effect of carbamazepine, oxcarbazepine and lamotrigine on the increase in extracellular glutamate elicited by veratridine in rat cortex and striatum. *Arch Pharmacol* 1996;354:164-72.
- Hassel B, Tauboll E, Gjerstad L. Chronic lamotrigine treatment increases rat hippocampal GABA shunt activity and elevates cerebral taurine levels. *Epilepsy Research* 2001;43:153-63.
- Genovese CR, Lazar NA, Nichols T. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* 2002;15:870-8.
- Norden AD, Blumenfeld H. The role of subcortical structures in human epilepsy. *Epilepsy Behav* 2002;3:219-31.
- Bernasconi A, Bernasconi N, Natsume J, et al. Magnetic resonance spectroscopy and imaging of the thalamus in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2003;126:2447-54.
- Mory SB, Li LM, Guerreiro CA, Cendes F. Thalamic dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy: a proton MRS study. *Epilepsia* 2003; 44:1402-5.
- Bertram EH, Scott C. The pathological substrate of limbic epilepsy: neuronal loss in the medial dorsal thalamic nucleus as the consistent change. *Epilepsia* 2000;41 Suppl 6:S3-8.
- Kubosa H, Haugvicova R, Suchomelova L, Pitkanen A. Dynamic changes of status epilepticus-induced neuronal degeneration in the mediodorsal nucleus of the thalamus during postnatal development of the rat. *Epilepsia* 2002;43:54-60.
- Hamani C, Ewerton FI, Bonilha SM, et al. Bilateral anterior thalamic nucleus lesions and high-frequency stimulation are protective against pilocarpine-induced seizures and status epilepticus. *Neurosurgery* 2004;54:195-7.
- Hodaie M, Wennberg RA, Dostrovsky JO, Lozano AM. Chronic anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43:603-8.
- Kerrigan JF, Litt B, Fisher RS, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for the treatment of intractable epilepsy. *Epilepsia* 2004;45:346-54.
- Guyon A, Vergnes M, Leresche N. Thalamic low threshold calcium current in a genetic model of absence epilepsy. *Neuroreport* 1993; 104:1231-4.
- Meeren HK, Pijn JP, van Luijckelaar EL, et al. Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence

- seizures in rats. *J Neurosci* 2002;22:1480-95.
24. Luhmann HJ, Mittmann T, van Luijckelaar G, Heinemann U. Impairment of intracortical GABAergic inhibition in a rat model of absence epilepsy. *Epilepsy Res* 1995;22:43-51.
  25. Tekkok SB, Goldberg MP. Ampa/kainate receptor activation mediates hypoxic oligodendrocyte death and axonal injury in cerebral white matter. *J Neurosci* 2001;21:4237-48.
  26. Bull MS, Blomqvist A. Immunocytochemical identification of GABA in astrocytes located in white matter after inhibition of GABA-transaminase with gamma-acetylenic GABA. *J Neurocytol* 1991;20:290-8.
  27. Penfield WG, Jasper HH. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Boston, Mass: Little Brown & Co. 1954;30-9.
  28. Jobe PC, Mishra PK, Dailey JW, et al. Genetic predisposition to partial (focal) seizures and to generalized tonic/clonic seizures: interactions between seizure circuitry of the forebrain and brainstem. In: Berkovik SF, Genton P, Hirsch E, et al., eds. *Genetics of focal epilepsies: clinical aspects and molecular biology*. London: John Libbey, 1999:251-60.
  29. Browning RA. Anatomy of generalized convulsive seizures. In: Malafosse A, Genton P, Hirsch E, et al., eds. *Idiopathic generalized epilepsies*. London: John Libbey, 1994:399-413.
  30. Gale K. Role of the substantia nigra in GABA-mediated anticonvulsant actions. *Adv Neurol* 1989;44:343-64.
  31. Faingold CL, Casebeer D. Modulation of the audiogenic seizure network by noradrenergic and glutamatergic receptors of the deep layers of the superior colliculus. *Brain Res* 1999;821:392-9.
  32. Raisinghani M, Faingold CL. Identification of the requisite brain sites in the neuronal network subserving generalized clonic audiogenic seizures. *Brain Res* 2003;967:113-22.
  33. Merrill MA, Clough RW, Jobe PC, Browning RA. Role of the superior colliculus and the intercollicular nucleus in the brainstem seizure circuitry of the genetically epilepsy-prone rat. *Epilepsia* 2003;44:305-14.
  34. Yan QS, Dailey JW, Steenbergen JL, Jobe PC. Anticonvulsant effect of enhancement of noradrenergic transmission in the superior colliculus in genetically epilepsy-prone rats (GEPRs): a microinjection study. *Brain Res* 1998;780:199-209.
  35. Calabresi P, Centonze D, Marfia GA, et al. An in vitro electrophysiological study on the effects of phenytoin, lamotrigine and gabapentin on striatal neurons. *Br J Pharmacol* 1999;126:689-96.
  36. Calabresi P, Pisani A, Mercuri NB, Bernardi G. The corticostriatal projection: from synaptic plasticity to dysfunction of the basal ganglia. *Trends Neurosci* 1996;19:19-24.
  37. Tergau F, Wischer S, Somal HS, et al. Relationship between lamotrigine oral dose, serum level and its inhibitory effect on CNS: insights from transcranial magnetic stimulation. *Epilepsy Res* 2003;56:67-77.
  38. Cunningham MO, Jones RS. The anticonvulsant, lamotrigine decreases spontaneous glutamate release but increases spontaneous GABA release in the rat entorhinal cortex *in vitro*. *Neuropharmacology* 2000;39:2139-46.
  39. Rogawski MA, Gryder D, Castaneda D, et al. GluR5 kainate receptors, seizures, and the amygdala. *Ann N Y Acad Sci* 2003;985:150-62.
  40. Kockelmann E, Elger CE, Helmstaedter C. Cognitive profile of topiramate as compared with lamotrigine in epilepsy patients on antiepileptic drug polytherapy: relationships to blood serum levels and comedication. *Epilepsy Behav* 2004;5:716-21.
  41. Vogt BA, Finch DM, Olson CR. Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cereb Cortex* 1992;2:435-43.
  42. Carter CS, Mintun M, Nichols T, Cohen JD. Anterior cingulate gyrus dysfunction and selective attention deficits in schizophrenia: [15O] H<sub>2</sub>O PET study during single-trial Stroop task performance. *Am J Psychiatry* 1997;154:1670-5.
  43. Glauser TA. Topiramate. *Epilepsia* 1999;40 Suppl 5:S71-80.
  44. Ferro JM, Madureira S. Age-related white matter changes and cognitive impairment. *J Neurol Sci* 2002;203:221-5.
  45. 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.
  46. Banks GK, Beran RG. Neuropsychological assessment in lamotrigine treated epileptic patients. *Clin Exp Neurol* 1991;28:230-7.