

부적절하게 조절되는 소아 간질 환자에서 Topiramate의 병용투여 효과: 개방성 Phase IV 다기관 연구 (An Open-label Phase IV Multicenter Trial)

한국 소아 Topiramate연구팀[†]

= Abstract =

Topiramate in Pediatric Subjects with Inadequately Controlled Epilepsy: Open-Label Phase IV Multicenter Trial

Korean Pediatric Topiramate Study Group[†]

Purpose: To evaluate the efficacy and safety of topiramate up to 9mg/kg/day in children as adjunctive therapy for inadequately controlled partial seizures with or without secondary generalization and Lennox-Gastaut syndrome.

Methods: This study was a prospective, multicenter, add-on, and open-label study. Patients between age 2 to 16 years with previous 4 weeks seizure record were treated with topiramate for 24 weeks. Study design consisted of a 4 weeks baseline phase, a 12 weeks of titration phase, and a 12 weeks stabilization period. Efficacy was primarily assessed by measuring median seizure frequency reduction rate and other efficacy variables included responder rate, seizure free rate, and global evaluation by investigators and parents. Treatment emergent adverse events were also investigated.

Results: Among 192 patients screened, 184 patients were included for efficacy measurement by intention-to-treat analysis. Median seizure frequency reduction rate were 62.2% during the entire period and 67.1% during the stabilization period. Responder rate were 59.2% during the entire period and 60.9% during the stabilization period. Seizure free rate were 6.5% during the entire period and 16.3% during the stabilization period. The incidence of treatment emergent adverse events was 44% with anorexia and somnolence being the most frequent. 64.3% of patients with adverse events reported resolution of adverse effects during the trial.

Conclusion: Results in this cohort of 184 patients with refractory seizures show topiramate to be highly effective and safe as add-on therapy in medically refractory partial seizures and Lennox-Gastaut syndrome in pediatric population.

Key Words: Topiramate, Pediatric epilepsy, Partial seizures, Lennox-Gastaut syndrome

서 론

상용되고 있는 항경련제로 부적절하게 조절되는 소아간질은 환자 자신뿐 아니라 가족에게도 많은 어려움을 줄 수 있다. 항경련제는 1970년대에 carbamazepine과 valproic acid가 개발된 뒤로 약 15년 동안의 공백기가 있었으나, 1989년에 영국에

[†] The investigators and institutions of the Korean Topiramate Study Group are listed in the appendix.

* 본 논문은 주식회사 한국얀센의 연구비에 의하여 지원되었음.

책임저자: 이문향, 성균관의대 삼성서울병원 소아과
Tel: 02)3410-3539 Fax: 02)3410-0043

서 vigabatrin이, 일본에서는 zonisamide가 발매되었고 그 이후로도 여러 가지 새로운 항경련제가 개발되었다. 그러나 이러한 새로운 항경련제의 사용에도 불구하고 아직도 많은 소아간질 환자들이 발작이 조절되지 않아 고통을 받고 있다. 새로운 항경련제 중 하나인 topiramate는 monosaccharide D-fructose의 유도체로서 1995년 영국에서 처음 임상사용이 허가된 이후로 전세계적으로 여러 나라에서 간질환자의 치료에 이용되고 있다. Topiramate의 정확한 작용기전은 모르지만, 현재까지 밝혀진 작용기전은 voltage-dependent Na^+ channel의 억제작용¹⁻⁴⁾, GABA_A receptor에 대한 γ -aminobutyric acid(GABA)의 작용을 항진시킴으로써 대뇌 GABA 농도의 증가⁵⁻⁷⁾, α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid/kainate subtype of glutamate receptor의 억제작용^{8,9)}, high voltage-activated Ca^{++} channel에 대한 억제작용¹⁰⁾, carbonic anhydrase isozyme의 억제작용¹¹⁻¹³⁾ 등으로 다양한 작용기전을 가지고 있는 약물로 알려져 있다. Topiramate는 경구복용 후 위장에서 잘 흡수되어 생체이용률(bioavailability)이 80% 이상이며 흡수율이 투여한 용량에 비례하기 때문에 복용 후 2-3시간만에 최고 혈중농도에 도달하며, 음식과 함께 투여해도 약제의 흡수에는 지장이 없다. Topiramate의 혈장내 단백질의 결합도는 15%에 지나지 않기 때문에 혈장내 단백질의 결합도가 높은 약물의 농도를 변화시키지 않고, 혈장내 단백질 농도를 변화시키는 질병이 있어도 topiramate 농도를 의미있게 변화시키지 않는다¹⁴⁾. Topiramate의 대사는 다른 물질로 변화되지 않고 일차적으로 소변으로 배설되며, 간에서의 대사율은 20% 정도이어서 복잡한 약물 상호간의 작용을 최소화 시킨다¹⁵⁻¹⁷⁾. 그러나 효소활성 유도제(enzyme inducer)인 carbamazepine, phenytoin과 함께 투여시 topiramate의 혈중농도를 40% 정도까지 감소시킬 수 있으므로 위 두 약물의 병용 투여시나 중단시 topiramate의 투여량을 조절하여야 한다. Valproic acid와 함께 투여시에도 topiramate의 혈중농도를 감소시킬 수 있으나 그 정도는 임상적으

로 유의하지 않아 용량 조절이 필요하지 않다¹⁵⁾. Topiramate의 다른 항경련제에 대한 영향은 phenytoin의 배설율을 감소시켜 혈중농도를 증가시킨다는 보고가 있으며^{15,18)}, carbamazepine, phenobarbital은 증가시키지 않는 것으로 알려져 있다¹⁵⁾. 소아에서의 배설율은 효소활성 유도제가 있는 경우에는 성인보다 54% 높고 효소활성 유도제가 없는 경우에는 44% 높기 때문에 성인보다 소아에서 약물의 반감기가 짧고, 동일한 양(mg/kg)을 복용할 경우 혈중농도도 성인의 삼분의 일정도로 유지되므로 소아에서의 필요량이 성인보다 많은 것으로 알려져 있다¹⁹⁾. Topiramate의 안전성에 대한 연구에서는 졸음, 집중력 장애, 행동변화 등 중추신경계 관련 부작용이 가장 흔한 부작용으로 관찰되었으나 생명을 위협하는 심각한 전신성 또는 혈액학적 부작용은 관찰되지 않았다.

현재까지 문헌에 보고된 topiramate의 임상연구의 결과는 대부분 성인에서 이루어졌으며 소아에서의 topiramate의 광범위한 연구는 매우 적으며 국내에서는 아직도 소아를 대상으로 한 광범위한 임상연구는 없는 실정이다. 이에 저자들은 우리나라의 소아간질환자에서 topiramate의 효능과 안전성을 입증하기 위해서 전국적인 규모로 다기관에서 실시되는 4상 임상연구를 시행하게 되었다.

대상 및 방법

이 연구는 1999년 4월부터 2000년 2월까지 국내 20개의 대학 및 종합병원을 대상으로 하여 전향적으로 실시된 개방성 다기관 4상 임상연구(open-label phase IV multicenter trial)이다.

1. 대상

1999년 4월부터 2000년 2월까지 10개월 동안 국내 20개의 대학 및 종합병원에 내원한 소아간질 환자로 포함기준은 2-16세의 소아로서 3세 이상의 환아는 2년 이상, 3세 미만은 6개월 이상의 간질병력이 있어야 하며, 복용 중인 기존의 항경련제를 최대용량으로 투여함에도 불구하고 발작이 부적절

하게 조절되는 부분발작과 Lennox-Gastaut syndrome과 연관된 발작 환아를 포함하였다. 또한 모든 환아는 시험약 투여 전 최소 4주 동안의 발작의 형태와 빈도에 대한 기록이 있어야 했으며 보호자가 본 연구의 참여에 동의한 경우에 포함되었다.

제외기준은 가성발작, 또는 대사장애, 독성물질, 감염 또는 신생물에 기인한 발작을 나타내는 경우, Benign childhood epilepsy with centro-temporal spike 및 Childhood epilepsy with occipital paroxysms을 포함한 양성 소아 간질, 시험약 투여 시작 전 4주 동안 발작이 없는 환자, 지난 3개월 이내에 전신성 간질중첩상태의 병력이 있는 환자, 진행성 또는 퇴행성 뇌질환이 있는 환자, 약성종양환자, 신결석이 의심되거나 병력이 있는 환자, 본 시험 시작 1개월 이내에 신결석을 유발할 수 있는 acetazolamide, zonisamide, triamterene 등의 약제를 복용한 경험이 있는 환자, 본 시험 시작 1개월 이내에 다른 임상시험에 참여했던 환자, topiramate를 복용했거나 복용하고 있는 환자, 스스로 혹은 보호자의 도움으로 시험약을 복용할 수 없거나 발작일지를 기록할 수 없는 경우이었다.

2. 방법

본 연구는 4주간의 관찰기(baseline phase), 12주간의 약물용량조정기(titration phase)와 12주간

의 유지기(stabilization phase)로 이루어졌으며 topiramate 투여 후 최소한 4주마다 외래방문을 하도록 하였다(Table 1). 관찰기 동안에는 발작일지의 조사, 신체검사 및 신경학적 검사를 실시하였다. 최소 4주간의 발작 유형과 횟수를 기록한 발작일지가 있는 경우에는 1주 이내에 선별검사를 실시하고 투약을 시작하였다. 4주간의 발작일지가 없는 경우에는 발작 유형과 횟수를 4주간 기록한 후 선별검사를 실시하고 투약을 시작하였다.

약물용량조정기 동안 약제의 1일 용량은 초회 1일 50mg을 초과하지 않는 1mg/kg/day부터 시작하여 2주 간격으로 1mg/kg/day씩 3mg/kg/day까지 증량하였고 그 이후로는 1주 간격으로 1mg/kg/day씩 9mg/kg/day까지 증량하였다. 스케줄대로 증량되지 효과가 불충분하고 환자의 내약성이 좋은 경우에는 더 빠르게 증량하였으며, 내약성이 좋지 않은 경우에는 감량 또는 스케줄보다 느리게 적정용량을 확립하였다. 12주 이전에 최적용량에 도달한 경우에는 그 용량을 12주까지 유지하였다. 약물 투여는 1일 2회로 하였으나 환자의 내약성을 향상시키기 위하여 1일 투여량을 1일 3회 이상으로 분할하여 투여할 수 있도록 하였다. Topiramate 투여를 중단하는 경우에는 점감(tapering)을 시작하기 전과 완료한 시점에서 환자가 병원을 방문하도록 하였다.

Table 1. Protocol of the Trial

| Visit | V1 | V2 | V3 | V4 | V5 | V6 | V7 | V8 | V9 |
|--------------------------|-----------|------|-----|-----|------|------|------|------|-----------|
| Day | Screening | Wk1* | Wk5 | Wk9 | Wk13 | Wk17 | Wk21 | Wk25 | Follow-Up |
| Consent | X | | | | | | | | |
| Medical history | X | X | | | | | | | |
| Seizure history | X | X | | | | | | | |
| Inclusion/Exclusion | X | X | | | | | | | |
| Physical examination | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| Weight | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Clinical lab test | X | | X | | | | | X | X |
| Global evaluation | | X | | | | | | X | |
| Seizure diary supply | X | X | X | X | X | X | X | | |
| Seizure diary collection | | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Adverse events | | | X | X | X | X | X | X | X |

Wk: Week, *start topiramate

유지기에는 정해진 용량을 투여하나 효과 및 부작용에 따라 필요시 용량을 조절할 수 있도록 하였다. Topiramate 투여 후 24주간 4주마다 외래방문을 통해 환자의 상태를 관찰하였으며 부작용의 유무 및 발작상태를 파악하였다. 치료 관련 부작용(treatment-emergent adverse events)은 연구기간 동안 새로 발생하였거나 증상의 정도가 심해지거나 횡수가 많아지는 부작용으로 정의하였다. 마지막 방문시 연구자 및 보호자는 환자에 대한 전반적인 평가를 실시하여 개선된 정도를 평가하였다. 전반적인 평가(global evaluation)의 척도는 각성도(level of alertness), 일상생활의 수행능력(ability to perform daily activity), 발작의 심한 정도(severity of seizure), 주위와의 반응정도(level of interaction with environment), 구두요청에 대한 반응(response to verbal request)이었으며, 개선도 평가기준은 5단계(5: marked improvement, 4: moderate improvement, 3: minimal improvement, 2: no improvement, 1: worse)로 구분하였다.

3. 통계처리

시험약제의 유효성을 평가하는 주결과변수로는 발작횡수감소율의 중앙값(median seizure frequency reduction rate)으로서 관찰기에 일어난 발작율에 비하여 topiramate 투여 후 일어난 발작율의 감소된 정도의 백분율의 중앙값을 산출하고, 이에 대한 통계적인 검정을 Wilcoxon signed rank test를 사용하였다. 시험약제의 유효성을 평가하는 보조결과변수로는 투약 후의 발작빈도가 관찰기 동안의 발작빈도보다 50% 이상 감소한 환자들의 비율(>50% seizure frequency reduction rate, responder rate), 발작의 완전 관해를 및 마지막 방문시 이루어지는 전반적 개선도로 frequency distribution을 제시하고, exact chi-square test를 이용하여 통계적 분석을 수행하였다. 위의 모든 분석은 Intent-to-treat analysis로 수행하였다. 연구결과의 통계분석은 student t-test, paired t-test, Wilcoxon test, ANOVA 등의 분석방법을 이용하였다. 안전성의 평가로는 부작용과 탈락율을 산출

하고 descriptive analysis를 사용하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특징

1999년 4월부터 2000년 2월까지 10개월 동안 국내 20개의 병원에서 등록된 환자는 192명이었으며 이중 8명은 포함기준에 맞지 않아 본 연구에서 제외되었다. 관찰기의 대상에 포함된 환자는 184명이었으며 이중 32명(17.4%)이 연구기간 동안 탈락되어 152명(82.6%)에서 연구가 종료되었다. 탈락된 원인은 부작용(4.3%), 추적관찰이 안된 경우(3.3%), 불충분한 효과(2.7%), 부모의 비협조(1.6%), 부적절한 환자(1.1%), 사망(1.1%) 등이었다.

관찰기의 대상에 포함된 184명의 평균연령은 9.4세(median age 9세)이었고, 남아가 107명(58.2%) 여아가 77명(41.8%)이었다. 관찰기 동안의 발작 횡수(baseline seizure frequency)는 평균 73.9 회/4주, 중앙값이 10회/4주이었고 병용항경련제의 수는 1가지가 26명(14.1%), 2가지가 78명(42.4%), 3가지가 63명(34.2%), 4가지 이상이 17명(9.3%)이

Table 2. Baseline Characteristics of the Patients

| | |
|--|---------------|
| Number of patients | 184 |
| Age, mean(range) | 9.4(2-16)yr |
| Weight, mean(range) | 30.4(10-80)kg |
| Baseline seizure frequency, median | 10/4weeks |
| Baseline seizure frequency, mean | 73.9/4weeks |
| Number of background antiepileptic drugs | |
| one | 26(14.1%) |
| two | 78(42.4%) |
| three | 63(34.2%) |
| four | 13(7.1%) |
| five | 4(2.2%) |
| Type of seizures | |
| Simple partial seizure | 24(13.0%) |
| Complex partial seizure | 71(38.6%) |
| Secondarily generalized seizure | 53(28.8%) |
| Lennox-Gastaut syndrome | 36(19.6%) |
| Duration of epilepsy | |
| Longer than 2 years | 151(82.1%) |
| 6 months-2years | 33(17.9%) |

었다. 발작유형은 단순부분발작(simple partial seizure, SPS) 24명(13%), 복합부분발작(complex partial seizure, CPS) 71명(38.6%), 이차성 전신발작을 동반하는 부분발작 53명(28.8%), Lennox-Gastaut syndrome 36명(19.6%)이었다. 유병기간은 2년 이상인 경우가 151명(82.1%)이었고, 6개월에서 2년인 경우가 33명(17.9%)이었다(Table 2).

2. 유효성(efficacy)

발작회수감소율의 중앙값(median seizure frequency reduction rate)은 약물용량조절기 및 유지기를 포함한 전체기간 동안에 62.2%를 보였으며, 유지기 동안만 포함한 경우 67.1%이었다. 50% 이상 발작감소율인 반응율은 전체기간 동안에 59.2%(109명), 유지기 동안에는 60.9%(112명)이었고, 이중 100% 발작소실을 보인 경우(seizure free)는 전체기간 동안인 경우 6.5%(12명), 유지기 동안인 경우 16.3%(30명)이었다(Table 3). 전체기간 동안의 발작회수감소율의 중앙값은 유병기간이 2년 이상인 경우 63.7%, 6개월에서 2년인 경우 62.1%이었고, 유지기 동안의 발작회수감소율의 중앙값은 유병기간이 2년 이상인 경우 62%, 6개월에서 2년인 경우 77.4%로 통계적으로 의미는 없었다.

전체기간 동안의 발작회수감소율의 중앙값은 병용항경련제수가 1가지인 경우 66.9%, 2가지인 경우 61.9%, 3가지인 경우 60.8%, 4가지 이상인 경

우 50.3%이었고, 유지기 동안의 발작회수감소율의 중앙값은 병용항경련제수가 1가지인 경우 80%, 2가지인 경우 65.3%, 3가지인 경우 65.3%, 4가지 이상인 경우 67.1%로 통계적으로 의미는 없어 병용항경련제의 수에 따라 발작회수감소율이 다르지 않았다. 발작유형에 따른 전체기간동안의 발작회수감소율의 중앙값은 단순부분발작인 경우 67.9%, 복합부분발작인 경우 65.4%, 이차성 전신발작을 동반 동반하는 부분발작인 경우 52.8%, Lennox-Gastaut syndrome인 경우 55%이었고, 유지기 동안의 발작회수감소율의 중앙값은 단순부분발작인 경우 72.5%, 복합부분발작인 경우 67.1%, 이차성 전신발작을 동반하는 부분발작인 경우 59.6%, Lennox-Gastaut syndrome인 경우 65%로 통계적으로 의미는 없어 발작유형에 따라 발작회수감소율이 다르지 않았다.

전반적 평가(global evaluation)결과는 연구자의 43%와 보호자의 44%가 전반적인 상태(overall status)가 중등도 이상 호전(moderate improvement)된 것으로 평가한 반면, 악화된 경우는 연구자와 보호자가 각각 171명의 환자 중 단지 2명과 4명이었다(Table 4). 발작조절을(seizure control rate)과 전반적 상태의 호전을 보인 경우를 비교해 보면 발작조절율이 50% 이상인 경우 전반적 상태의 호전을 보고한 경우가 86.5%이었고 발작조절율이 50% 이하인 경우 45%로 발작조절이 잘 되는 경우 환자의 전반적인 상태가 호전되는 것을 알

Table 3. Seizure Frequency Reduction During Topiramate Therapy

| | Entire period (n=184) | Stabilization period(n=184) |
|---|--------------------------|--------------------------------|
| <25% | 50(27.2%) | 54(29.3%) |
| 25≤50% | 25(13.6%) | 18(9.8%) |
| 50≤75% | 47(25.5%) | 36(19.6%) |
| 75≤100% | 50(27.2%) | 46(25.0%) |
| 100% | 12(6.5%) | 30(16.3%) |
| ≥50% seizure reduction | 109(59.2%) | 112(60.9%) |
| Median seizure frequency reduction rate | 62.2% | 67.1% |

Table 4. Percent of Reporting Moderate and Marked Improvement in Global Evaluation Scale

| | Investigator | Caregiver |
|--|--------------|-----------|
| Level of alertness | 27% | 24% |
| Ability to perform daily activity | 28% | 26% |
| Severity of seizure | 62% | 60% |
| Level of interaction with environment | 27% | 27% |
| Response to verbal request | 28% | 27% |
| Overall status | 43% | 44% |

수 있었다.

3. 안전성(safety)

전체기간 동안 한가지 이상의 부작용이 보고된 환아는 184명 중 51명(44%)이었으며 103명(56%)의 환아에서는 부작용이 보고되지 않았다. 발생한 부작용의 유형은 식욕감퇴(anorexia)가 전체 부작용중 27.1%를 차지했으며, 졸음(somnolence)이 21.7%, 사고장애(psychomotor slowing)와 소화기 장애(gastrointestinal disturbance)가 각각 7%이었고, 그밖에 집중장애(difficulty with attention), 체중감소(weight loss), 피로(fatigue), 발진(rash), 언어장애(speech problem), 신경과민(nervousness) 등이었다(Table 5). 본 연구기간 동안 2명의 대상 환아가 사망하였는데 사인은 폐렴과 패혈증으로 보고되었다. 혈액검사상 의미있는 이상소견을 보인 경우는 없었다.

체중감소의 정도는 환자들을 체중비만도(body mass index : BMI)에 의해 저체중(BMI: 20 미만), 정상체중(BMI: 20 이상 25 미만)과 과체중(BMI: 25 이상)으로 구분하고 이들의 체중감소를 비교하였는데, 전체기간 동안의 체중감소는 체중비만도가 높을수록 많았다. 체중감소의 빈도와 정도는 용량 조정기에 비해 유지기 동안에 지속적으로 감소되는

경향을 보여주었으나 통계적으로 의미있는 차이는 없었다. 환자에게 발생한 치료관련 부작용의 수나 체중감소의 정도는 topiramate의 용량과 관계가 없었으며 발생한 부작용의 64.3%는 연구기간 동안 호전된 것으로 보고되었으며 부작용으로 연구 대상에서 탈락된 경우는 8명(4.3%)이었다.

고 찰

현재까지의 topiramate의 효능과 안전성에 관한 연구는 성인의 치료 불응성 부분간질을 대상으로 시행된 6개의 이중맹검연구^{18, 20-24}와 소아의 치료 불응성 부분간질을 대상으로 한 이중맹검연구²⁵가 있으며, 개방성 연구로는 소아의 치료 불응성 간질^{19, 26, 27}과 소아와 성인의 일차성 전신 간대성 발작 환자^{28, 29}를 대상으로 시행된 연구가 있다. 그 밖의 연구로는 연소기 근간대성 간질환자³⁰에서의 topiramate의 효능과 안전성에 관한 임상연구 등이 있으나 이들 연구는 주로 미국과 유럽에서 시행되었으며 특히 소아에 대한 연구는 소규모의 연구대상 환아로 구성되어있다. 국내에서는 성인의 난치성 부분간질을 대상으로 시행된 한개의 이중맹검연구³¹가 있으며 소아에서는 West 증후군에서의 topiramate의 연구보고³²가 있을 뿐 국내의 소아간질 환자를 대상으로 시행한 임상연구는 없는 실정으로 본 연구가 우리나라에서 소아간질환자를 대상으로 시행한 최초의 topiramate 임상시험이라는데 의미가 있다.

본 연구대상 환아의 유형을 보면 관찰기 동안의 발작 횟수(baseline seizure frequency)는 평균 73.9회, 중앙값이 10회/4주이고, 2년 이상 간질의 병력을 가진 환아가 151명(82.1%)이었으며, 환자들이 복용하는 병용항경련제의 수는 2가지 이상인 경우가 전체 환자의 85.9%으로 연구대상 환아가 대부분 심한 난치성 간질환아임을 알 수 있다. 연구대상 환아의 발작유형은 복합부분발작이 71명(38.6%)으로 가장 많았고, 이차성 전신발작을 동반하는 발작이 53명(28.8%), Lennox-Gastaut syndrome이 36명(19.6%), 단순부분발작이 24명(13%)

Table 5. Incidence of Most Common Treatment Emergent Adverse Events(TEAE)

| | Frequency | Percent(%) in total TEAE |
|---------------------|-----------|--------------------------|
| Anorexia | 35 | 27.1 |
| Somnolence | 28 | 21.7 |
| GI disturbance | 9 | 7 |
| Psychomotor slowing | 9 | 7 |
| ADHD | 7 | 5.4 |
| Weight loss | 5 | 3.9 |
| Fatigue | 5 | 3.9 |
| Rash | 4 | 3.1 |
| Speech problem | 4 | 3.1 |
| Nervousness | 3 | 2.3 |

GI: Gastrointestinal. ADHD: Attention deficit hyperactivity disorder

으로 전체 환자의 80% 정도가 부분발작의 형태를 보였다.

본 연구에서 관찰된 약제의 유효성(efficacy)의 주결과변수인 발작회수 감소율의 중앙값은 전체기간 동안 62.2%, 유지기 동안 67.1%이었으며, 발작회수감소율의 중앙값은 유행기간, 병용항경련제의 수, 발작유형에 따라 차이가 없었다. 50% 이상 발작감소율인 반응율은 전체기간 동안 59.2%, 유지기 동안 60.9%으로 비슷하였으며, 발작이 완전히 조절된 경우는 전체기간과 유지기 동안에 각각 6.5%와 16.3%로 유지기 동안의 발작조절율이 높게 나타났다. 이러한 결과는 topiramate의 용량을 증가시키지 않고 지속적으로 투여시 효과가 향상될 수 있음을 보여 주었으며 유행기간이 길고 병용항경련제의 수가 많은 심한 난치성 간질에서도 동일한 효과를 보일 수 있음을 시사하였다.

본 연구결과를 다른 국외 연구와 비교하여보면 Ritter 등¹⁹⁾의 연구에서는 9mg/kg/day의 평균용량의 topiramate 사용시 50% 이상 발작감소율은 57%, 완전 발작 소실은 14% 환자에서 관찰되는 것으로 보고하였다. 최근 Coppola 등³³⁾은 소아와 성인의 난치성 부분발작환자를 대상으로 시행한 다기관 개방성 연구에서 평균용량 12mg/kg/day의 topiramate 사용시 50% 이상 발작감소율을 보인 경우는 45%, 완전 발작 소실은 20%로 보고하였다. Glauser 등³⁴⁾은 Lennox-Gastaut syndrome 환자를 6개월 이상 지속적으로 연구한 개방성 연구에서 drop attack의 발작회수감소율의 중앙값은 56%, 50% 이상 발작감소율은 55%, 발작소실은 15%에서 나타난 것으로 보고하였다. 이들의 연구결과는 본 연구결과와 비슷하여 topiramate가 이차적 전신발작을 동반 또는 동반하지 않는 부분발작과 Lennox-Gastaut syndrome 환자의 치료에 모두 효과가 있음을 알 수 있다. 이러한 topiramate의 다양한 효과의 기전은 알 수 없으나 여러 작용 기전을 가지고 있는 topiramate 특성과의 관련이 추정된다. 실제로 topiramate는 부분발작과 Lennox-Gastaut syndrome 이외에 일차성 전신발작, 결신발작, 근간대성 발작, 긴장성 발작 등의 전신발작

과 West syndrome을 비롯한 난치성 간질환자에서도 효과가 있다고 보고되어^{32, 35, 36)} 다양한 발작 형태를 보이는 난치성 소아간질에서의 효과가 기대된다.

Topiramate의 적절한 소아 용량은 아직 확실히 규명되지 않았으나 경구복용 후 배설율이 소아에서는 병용항경련제에 상관없이 성인보다 50% 정도 높기 때문에^{19, 37, 38)} 동일한 용량을 복용할 경우 혈중농도가 성인보다 낮게 유지된다. 그러므로 소아에서는 성인보다 고용량을 사용하는 것이 효율적인 발작조절을 위해 필요하리라 사료된다.

Topiramate의 이차적 유효성을 알아보기 위해 본 연구에서 시행한 전반적인 평가 결과 연구자의 43%와 보호자의 44%가 환자의 전반적인 상태가 중등도 이상 호전된 것으로 평가하여 치료 후 환자의 전반적인 상태가 호전되었음을 알 수 있다. 특히, 전반적 평가의 5개 척도 중 연구자와 보호자가 가장 많이 호전되었다고 평가한 항목은 발작의 심한 정도(severity of seizure)로 양측에서 60% 이상에서 호전되었다고 보고하였다. 특히 본 연구결과에서 발작조절율이 50% 이상인 경우에 전반적 상태의 호전을 보였다고 보고한 경우가 59.5%이었으며 발작조절율이 50% 이하인 경우에는 11.7%로 보고되어 발작조절이 잘 될수록 전반적인 상태의 호전이 더 뚜렷한 것으로 나타났다. 이러한 결과는 발작조절 효용성이 높은 약물의 사용이 간질환자의 전반적 상태의 호전에 매우 중요함을 시사하는 소견이었다.

항경련제 부작용은 졸음, 피로, 행동장애, 진정, 기억력 또는 집중력 장애와 같은 중추신경계의 악영향이 학습능력에 커다란 영향을 줄 수 있고, 약물에 의한 식욕이나 체중의 변화는 정상적인 신체 발육에 지장을 줄 수 있어 소아에서는 특히 중요한 문제이다. 본 연구 이전의 여러 보고^{25, 29, 39)}에 의하면 topiramate의 소아에서의 부작용은 치료초기에 나타나는 경향을 보였고 특히 여러 가지 항경련제를 투여 받고 있는 소아에게서 잘 나타났으며 크게 중추신경계관련 부작용인 졸음, 집중장애, 행동변화 등이 발생할 수 있는 것으로 보고되었으

며 이러한 부작용은 대부분의 환아에서 내성을 보이는 것으로 보고되었고 두번째는 체중감소로 주로 치료시작 12개월에서 18개월 사이에 발생하였으나 이후로는 체중이 증가되어 성장에 장기적인 영향을 주지는 않는 것으로 보고되었다.

본 연구결과 전체기간 동안 한가지 이상의 부작용이 발생한 환자는 184명 중 51명(44%)이었으며 부작용을 호소하지 않은 환아는 133명으로 56%를 나타냈다. 가장 흔히 보고된 부작용은 중추신경계 관련 부작용으로 식욕감퇴와 졸음이 27.1%와 21.7%로 가장 흔하게 나타났고, 사고장애와 소화기 장애가 각각 7%로 나타났다. 그밖에 집중장애, 체중 감소, 피로, 발진, 언어장애, 신경과민 등이 소수의 환아에서 나타났다. 그러나 topiramate의 부작용으로 인한 탈락율은 184명 중 8명으로 4.3%에 불과하여 매우 낮은 소견을 보였다. 또한 생명을 지장을 줄 수 있는 심각한 이상반응은 관찰되지 않았으며 연구시작부터 종결까지 간기능을 포함한 혈액 검사상에서도 이상소견은 관찰되지 않았다. 특히 소아 환아에서 신약 사용시 비교적 높은 발진출현의 비율이 매우 낮은 것은 주목할만한 소견이었다.

다른 연구에서도 보고된 바와 같이 본 연구에서도 식욕감퇴가 가장 흔한 부작용으로 보고되었다. 이러한 식욕감퇴로 인한 체중감소는 약물용량조절기보다 유지기에 더 감소가 있어 다른 보고와는 다른 소견이었다. 이러한 소견은 아마도 본 연구가 24주의 다소 짧은 유지기간 동안의 관찰기간을 가지고 있어 topiramate의 식욕감퇴 및 체중감소의 장기적인 영향을 보기에는 다소 부족한 기간이라 사료된다. Topiramate로 인한 체중감소는 체중비만도가 높을수록 kg당 체중감소가 높았으며 용량과의 상관관계는 없었다. 우리나라 성인을 대상으로 한 연구³²⁾에서도 정상체중 및 과체중군에서 저체중군보다 체중감소의 빈도가 높은 것으로 나타났으며 체중감소의 빈도와 정도는 모두 용량조절기에 비해 유지기에서 감소되는 경향을 보여 본 연구와 동일한 결과를 보고했다. Elterman 등²⁵⁾은 topiramate 사용시 체중감소는 전체 환아의 12%에서 나타났으며 정도는 경미하였고 그로 인한 탈락은 없

었다고 보고하였다. 그러나 성장기 아동의 체중증가 기대치를 고려하면 적은 체중의 감소 및 식욕감퇴도 매우 중요한 소견이므로 용량조절기 뿐만 아니라 유지기에도 꾸준한 체중 관찰이 추천된다.

성인에서 흔히 나타나는 부작용중의 하나로 알려진 이상감각(paresthesia)은 본 연구에서는 보고되지 않았다. 아마도 소아연령에서 이상감각을 묘사할 수 없는 이유로 추정되나 학동기 아동이나 청소년 연령에서 더 연구가 되어야 할 것으로 사료된다. 본 연구에서는 보고되지 않았으나 topiramate 치료군에서 신결석이 발생할 가능성이 높은 것으로 보고되어¹⁷⁾ 신결석의 발생을 줄이기 위해서는 적절한 수분공급을 해주고, ketogenic diet 환아나 acetazolamide, zonisamide 등 신결석을 발생시킬 수 있는 약을 복용하고 있는 환아에서는 topiramate 사용에 주의를 요한다.

본 연구에 의하면 체중감소외의 다른 부작용의 수나 정도도 topiramate의 용량과 관계가 없었으며 부작용의 정도는 대부분 경도 또는 중등도의 증상으로 보고되었다. 발생한 부작용의 64.3%는 연구기간 동안 호전된 것으로 보고되었고 부작용으로 탈락된 경우는 8명으로 비교적 낮은 탈락율을 보였다.

이상으로 topiramate는 부적절하게 조절되는 부분발작 및 Lennox-Gastaut syndrome 환아의 치료에 효과가 우수하고 안전성이 높은 것으로 평가되어 향후 이들의 치료에 중요한 역할을 할 것으로 사료된다. 특히 본 연구에서의 대상 환아의 대부분이 상용되고 있는 항경련제로 조절되지 않는 심한 난치성 간질 환아로 이러한 환아에 있어서 높은 발작조절을 및 완전 발작 소실율을 보인 topiramate가 다양한 발작 형태를 보이는 catastrophic pediatric epilepsy를 포함한 소아 난치성 간질에 대한 역할이 기대된다. 그러나 성장 및 발달의 변화가 빠른 소아 환아의 식욕감퇴, 체중 감소 및 중추신경계 관련 부작용은 보다 장기간에 걸친 비교 연구가 시행되어야 할 것으로 사료된다.

요 약

목적 : 현재까지 문헌에 보고된 topiramate의 임상연구의 결과는 대부분 성인에서 이루어졌으며, 소아에서의 topiramate의 광범위한 연구는 매우 적으며 국내에서는 아직도 소아를 대상으로 한 광범위한 임상연구는 없는 실정이다. 이에 저자들은 우리나라의 소아간질환자에서 topiramate의 효능과 안전성을 입증하기 위해서 전국적인 규모로 다기관에서 실시되는 4상 임상연구를 시행하게 되었다.

방법 : 1999년 4월부터 2000년 2월까지 10개월 동안 국내 20개의 대학 및 종합병원에 내원한 소아간질환자를 대상으로 4주간의 관찰기, 12주간의 약물용량조정기와 12주간의 유지기로 나누어 topiramate 투여 후 최소한 4주마다 외래방문을 하도록 하였다. 시험약제의 유효성을 평가하는 주결과 변수로는 발작회수감소율의 중앙값(median seizure frequency reduction rate)을, 보조결과변수로는 유지기 동안의 발작빈도가 관찰기 동안의 발작빈도보다 50% 이상 감소한 환자들의 비율($\geq 50\%$ seizure frequency reduction rate, responder rate), 발작의 완전 관해율 및 마지막 방문시 이루어지는 전반적 개선도를 사용하였다. 안전성의 평가로는 부작용과 탈락율을 산출하고 descriptive analysis를 사용하였다. 연구결과에 통계분석은 student t-test, paired t-test, Wilcoxon test, ANOVA 등의 분석방법을 이용하였다.

결 과 :

1) 연구기간 동안 등록된 환아는 192명이었으며 이중 8명은 포함기준에 맞지 않아 본 연구에서 제외되었다. 관찰기의 대상에 포함된 184명의 평균연령은 9.4세이었고, 발작 횟수(baseline seizure frequency)는 평균 73.9회/4주, 중앙값은 10회/4주이었다. 병용항경련제의 수는 2가지 이상인 경우가 전체 환자의 85.9%이었고, 발작유형은 부분발작환자 148명(80.4%), Lennox-Gastaut syndrome 환자 36명(19.6%)이었다. 유효기간은 2년 이상인 경우가 151명(82.1%)이었고, 6개월에서 2년인 경우가

33명(17.9%)이었다.

2) 발작회수감소율의 중앙값은 약물용량조정기 및 유지기를 포함한 전체기간 동안에 62.2%를 보였으며, 유지기 동안만 포함한 경우 67.1%이었다. 50% 이상 발작감소율인 반응율은 유지기 동안에 60.9%(112명)이었고, 이중 100% 발작소실을 보인 경우는 약물용량조정기 및 유지기를 포함한 전체기간동안에 6.5%(12명), 유지기 동안에 16.3%(30명)이었다. 전반적 평가 결과는 연구자의 43%와 보호자의 44%가 전반적인 상태가 중등도 이상 호전된 것으로 평가하였다.

3) 전체기간동안 한가지 이상의 부작용이 보고된 환아는 184명 중 51명(44%)이었으며 103명(56%)의 환아에서는 부작용이 보고되지 않았다. 발생한 부작용의 유형은 식욕감퇴가 전체의 27.1%, 졸음이 21.7%, 사고장애와 소화기 장애가 각각 7%이었고, 그밖에 집중장애, 체중감소, 피로, 발진, 언어장애, 신경과민 등이었다. 전체기간 동안의 체중감소는 체중비만도가 높을수록 많았다. 발생한 부작용의 64.3%는 연구기간 동안에 호전된 것으로 보고되었으며 부작용으로 연구 대상에서 탈락된 경우는 8명(4.3%)이었다.

결론 : Topiramate는 부적절하게 조절되는 부분발작 및 Lennox-Gastaut syndrome 환아의 치료에 효과가 우수하고 안전성이 높은 것으로 평가되어 향후 이들의 치료에 중요한 역할을 할 것으로 사료된다. 그러나 성장 및 발달의 변화가 빠른 소아 환자의 식욕감퇴, 체중 감소 및 중추신경계 관련 부작용은 보다 장기간에 걸친 비교 연구가 시행되어야 할 것으로 사료된다.

Appendix : Lists of investigators and institutions participated in Korean Paediatric Topiramate Study Group

| | |
|-------------|------------|
| 책임연구자 : 이문향 | 성균관대의대 소아과 |
| 연구자 : 조강호 | 가천의대 소아과 |
| 황경태, 이인구 | 가톨릭의대 소아과 |
| 은백린 | 고려의대 소아과 |
| 김준식 | 계명대의대 소아과 |
| 권순학 | 경북의대 소아과 |
| 정사준 | 경희의대 소아과 |

Continued

| | |
|-------------|------------|
| 황규근 | 동아의대 소아과 |
| 남상욱 | 부산의대 소아과 |
| 김영창, 서은숙 | 순천향의대 소아과 |
| 황용승, 김기중 | 서울의대 소아과 |
| 문한구 | 영남의대 소아과 |
| 고태성 | 울산의대 소아과 |
| 황태규, 김홍동 | 인제의대 소아과 |
| 이건수 | 충남의대 소아과 |
| 김원섭 | 충북의대 소아과 |
| 정희정 | 소화아동병원 소아과 |
| 공동연구자 : 김선우 | 성균관의대 통계학과 |

Acknowledgement: This study was funded by a research grant from Korean Jassen Pharmaceutical Inc.

참 고 문 헌

- Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE. An overview of the pre-clinical aspects of topiramate: Pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 1):S3-S9.
- Coulter DA, Sombati S, DeLorenzo RJ. Selective effects of topiramate on sustained repetitive firing and spontaneous bursting in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia* 1993; 34(Suppl 2):123.
- Sombati S, Coulter DA, DeLorenzo RJ. Effects of topiramate on sustained repetitive firing and low Mg²⁺-induced seizure discharges in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia* 1995;36(Suppl 4):38.
- McLean MJ, Bukhari AA, Wamil AW. Effects of topiramate sodium-dependent action-potential firing by mouse spinal cord neurons in cell culture. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 1):S21-4.
- 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.
- Kuzniecky R, Hetherington H, Ho S, Pan J, Martin R, Gilliam F, et al. Topiramate increases cerebral GABA in healthy humans. *Neurology* 1998;51:627-9.
- 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.
- Severt L, Coulter DA, Sombati S, DeLorenzo RJ. Topiramate selectively blocks kainate currents in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia* 1995;36(Suppl 4):38.
- Gibbs JW, Sombati S, DeLorenzo RJ, Coulter DA. Cellular actions of topiramate: Blockade of kainate-evoked inward currents in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 1):S10-6.
- Zhang XL, Velumian A, Jones OT, Carlen PL. Modulation of high voltage-activated calcium channels in dentate granule cells by topiramate. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 1):S52-60.
- Maryanoff BE, Nortey SO, Gardocki JF, Shank RP, Dodgson SP. Anticonvulsant O-alkyl sulfamates. 2,3,4,5-bis. O-(1-methylethylidene)-beta-D-fructopyranose sulfamate and related compounds. *J Med Chem* 1987;30:880-7.
- Shank RP, Gardocki JF, Vought JL, Davis CB, Schupsky JJ, Raffa RB, et al. Topiramate: Pre-clinical evaluation of a structurally novel anticonvulsant. *Epilepsia* 1994;35:450-60.
- Dodgson SJ, Shank RP, Maryanoff BE. Topiramate as an inhibitor of carbonic anhydrase isoenzymes. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 1):S35-9.
- Garnett WR. Clinical pharmacology of topiramate: A review. *Epilepsia* 2000;41:S61-5.
- Sachdeo RC, Sachdeo SK, Walker SA, et al. Steady-state pharmacokinetics of topiramate and carbamazepine in patients with epilepsy during monotherapy and concomitant therapy. *Epilepsia* 1996;37:774-80.
- Bourgeois BF. Drug interaction profile of topiramate. *Epilepsia* 1996;37(Suppl 2):14-7.
- Rosenfeld WE. Topiramate: A review of pre-clinical, pharmacokinetic, and clinical data. *Clin Ther* 1997;1294-308.
- Privitera M, Fincham R, Penry J, Reife R, Kramer L, Pledger G, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, 1000-mg daily dosages. *Neurology* 1996;46:1678-83.
- Ritter F, Glauser TA, Elterman RD, Wyllie E, and Topiramate YP Study Group. Effectiveness, tolerability and safety of topiramate in

- children with partial-onset seizures. Topiramate YP study group. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 1):S82-5
- 20) Faught E, Wilder BJ, Ramsey RE, Reife RA, Kramer LD, Pledger GW, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, 600-mg daily dosages. *Neurology* 1996;46:1684-90.
- 21) Tassinari C, Michelucci R, Chauvel P, Chodkiewicz J, Shorvon S, Henriksen O, et al. Double-blind placebo controlled trial of topiramate(600mg daily) as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 1996;37:763-8.
- 22) Sharief M, Viteri C, Ben-Menachem E, Weber M, Reife R, Pledger G, et al. Double-blind placebo controlled trial of topiramate in patients with refractory partial seizures. *Epilepsy Res* 1996;25:217-24.
- 23) Ben-Menachem E, Henriksen O, Dam M, Mikkelsen M, Schmidt D, Reid S, et al. Double-blind placebo controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 1996;37:539-43.
- 24) Sachdeo RC, Reife RA, Lim P, Pledger G. Topiramate monotherapy for partial onset seizures. *Epilepsia* 1997;38:294-300.
- 25) Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E, Reife R, Wu S-C, Pledger G, et al. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. Topiramate YP Study Group. *Neurology* 1999;52:1338-44.
- 26) Biton V. Preliminary open-label experience with topiramate in primary generalized seizures. *Epilepsia* 1997;38(Suppl 1):S42-4.
- 27) Yeung S, Ferrie CD, Murdoch-Eaton D, Livingston JH. Topiramate for drug-resistant epilepsies. *Eur J Paediatr Neurol* 2000;4:31-3.
- 28) Ben-Menachem E, Topiramate YTC-C Study Group. A double-blind trial of topiramate in patients with generalized tonic-clonic seizures of non-focal origin. *Epilepsia* 1992;30(Suppl 3):60.
- 29) Biton V, Montouris GD, Ritter F, Riviello JJ, Reife R, Lim P, et al. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology* 1999;52:1330-7.
- 30) Rosenfeld WE. Topiramate: A broad spectrum agent in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1999;40(Suppl 2):226.
- 31) Korean topiramate study group. Topiramate in medically intractable partial epilepsies: Double-blind placebo controlled randomized parallel group trial. *Epilepsia* 1999;40:1767-74.
- 32) 이인규, 김성구, 이 란, 권영세, 이종화, 채종희 등. West 증후군에서 Topiramate의 효과. 대한간질학회지 2000;4:27-9.
- 33) Coppola G, Caliendo G, Terracciano MM, Buono S, Pellegrino L, Pascotto A. Topiramate in refractory partial-onset seizures in children, adolescents and young adults: a multicentric open trial. *Epilepsy Res* 2001;43:255-60.
- 34) Glauser TA, Levisohn PM, Ritter F, Sachdeo RC. Topiramate in Lennox-Gastaut syndrome: Open-label treatment of patients completing a randomized controlled trial. Topiramate YL Study Group. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 1):S86-90.
- 35) Montouris GD, Biotin V, Rsenfeld WE, and Topiramate YTC Study Group. Non-focal generalized tonic clonic seizures: Response during long-term topiramate treatment. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 1):S77-81.
- 36) Nakamura J, Tamura S, Kanda T, Ishii A, Ishihara K, Serikawa T, et al. Inhibition by topiramate of seizures in spontaneously epileptic rats and DBA/2 mice. *Eur J Pharmacol* 1994;254:83-9.
- 37) Rosenfeld WE, Doose DR, Walker SA, Baldassarre JS, Reife RA. A study of topiramate pharmacokinetics and tolerability in children with epilepsy. *Pediatr Neurol* 1999;20:339-44.
- 38) Langtry HD, Gillis JC, Davis R. Topiramate: A review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties and clinical epilepsy in the management of epilepsy. *Drugs* 1997;54:752-73.
- 39) Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, Reife R, Lim P, Pledger G, et al. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 1999;52:1882-7.