

소아 청소년 간질에서 토피라메이트와 관련된 인지 기능 장애

유수정¹ · 강두철² · 이영목³ · 이준수³ · 김흥동³ · 김준식⁴

인제대학교 상계백병원 소아청소년과 간질센터,¹ 창원파티마병원 소아청소년과,²
연세대학교 의과대학 세브란스 어린이병원 소아과학교실,³ 계명대학교 의과대학 소아과학교실⁴

Cognitive Function Related to Topiramate in Pediatric and Adolescent Epilepsy Patients

Su Jeong You, M.D.¹, Du Cheol Kang, M.D.², Young Mock Lee, M.D.³,
Joon Soo Lee, M.D.⁴, Heung Dong Kim, M.D.⁴ and Joon-Sik Kim, M.D.⁵

Department of Pediatrics and Epilepsy Center,¹ Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul,
Department of Pediatrics,² Changwon Fatima Hospital, Changwon, Department of Pediatrics, Pediatric Epilepsy Clinics,³
Severance Children's Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul,
Department of Pediatrics,⁴ Keimyung University, School of Medicine, Daegu, Korea

Topiramate, one of the newer antiepileptic drugs with multiple mechanisms of action and broad spectrum efficacy, has been proven to be effective in the treatment of a wide range of seizure types in children and adolescents. However, the major concern with respect to topiramate is that many patients have cognitive side effects. So we reviewed previous reports for the cognitive function related

to topiramate. In conclusion, slow titration and low dose monotherapy could decrease cognitive side effects related to topiramate. (J Korean Epilep Soc 2008;12(Supplement 1):67-70)

KEY WORDS: Topiramate · Cognition.

서 론

간질 환아들에서 인지 기능의 장애는 간질의 차적인 결과물로 생각되었다.¹ 간질은 발작과 발작간의 대뇌 기능 장애로 생기는 것이므로, 인지 기능 장애가 이차적인 증상이라는 것이 명확해 보인다. 그러나 종종 간질 그 자체보다 인지 기능 장애가 훨씬 더 심하게 오는 경우가 있다. 이럴 때 인지 기능의 장애를 초래할 수 있는 다른 원인들을 찾아봐야 한다. 간질 환아에서 인지 기능에 영향을 줄

수 있는 인자들로는 간질을 일으킨 원인, 경련 발작, 항경련제, 간질양 뇌파, 환아들이 가지고 있는 정신사회적 어려움등이다. 그러나 이런 인자들은 서로 영향을 주고 받으면서 관련이 있기 때문에 정확한 특정 인자를 찾아내기 힘들다.

항경련제 하나만의 요인으로는 인지 기능의 장애를 초래하는 경우가 드물지만, 어느 특정한 환아에서는 중대한 영향을 줄 수 있고, 이 요인은 교정이 가능한 부분이므로 아주 중요한 요인이 될 수 있다.

토피라메이트는 비교적 최근에 사용하기 시작한 항경련제로써, 난치성 간질, 부분 또는 전신 발작 등에서의 단독 또는 복합 요법으로 그 효과가 이미 입증되어 있고, 최근에는 편두통의 예방약으로도 널리 이용되고 있다. 그러나 여러가지 부작용도 많이 보고되고 있어 내약성에 약간의 문제를 가지고 있다. 특히 토피라메이트와 관련된 인지 기능의 장애의 발생률은 높은 편이어서, 난치성 간질 환아에 있어서 복합요법을 했을 때, 11~20% 정도로 보고하고 있다.^{2,3}

Received 16 September 2008

Accepted 25 October 2008

Corresponding author: Joon-Sik Kim, M.D., Department of Pediatrics, Keimyung University, School of Medicine, 194 Dongsan-dong, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea
E-mail: jskim@dsmc.or.kr

Corresponding author: Joon Soo Lee, M.D., Department of Pediatrics, Pediatric Epilepsy Clinics, Severance Children's Hospital, Yonsei University College of Medicine, 134 Sinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
E-mail: joonsl96@yumc.yonsei.ac.kr

이 연구에서는 소아에서 토피라메이트와 관련된 인지 기능의 장애의 연관성을 1) 용량과 적정화 속도와의 관련성 2) 인지 분석표 3) 단독 요법 또는 복합요법 4) 단기 효과 또는 장기 효과으로 나누어 살펴보기로 하였다.

본 론

용량연관성 부작용 또는 특이계질성 부작용

토피라메이트 복용 후 많게는 41% 정도의 환자에서 중추신경계와 연관된 부작용을 경험하였으며 성인에서 토피라메이트 복용 중단후 전두엽기능의 개선 특히 언어유창성 및 수행기억력의 현저한 개선이 확인되었다.⁴ 이러한 인지기능의 저하에는 고용량일수록 더욱 현저한 양상을 나타낸다. 정상 성인 47명을 대상으로 라모트리진 300 mg/day와 토피라메이트 300 mg/day를 7주간 증량후 4주간 유지한 연구에서 토피라메이트군의 인지 기능의 저하가 확인되었다.⁵ 또한, 6세 이상의 소아 및 성인 409명을 대상으로 하여 유지용량 100 mg군과 200 mg군의 비교 연구에 의하면 양군에서 효과는 차이가 없으며 집중력, 언어 등 인지기능의 부작용은 100 mg군에서 유의하게 적어 적절한 유지 용량을 100 mg/day로 제시하였다.⁶ 이러한 효과는 성인뿐만 아니라 소아에서도 확인이 된다. 간질이 없는 비만아동을 대상으로 한 연구에서 초기 용량 25 mg에서 7.0 mg/kg/day까지 증량하였을 때 6개월째 71% 아동이 인지 기능의 장애를 호소하였다.⁷ 한편 국내에서 5세에서 15세 사이의 양성 로렌딕 간질 환자를 대상으로 연구된 결과를 보면 45명 중 30명의 환자가 50 mg 또는 75 mg, 평균 용량 3.4 mg/kg를 복용하였을 때 카바마제핀과 비교하여 기억력은 영향을 받지 않고 오히려 좋아진 경향을 보고하여⁸ 적절한 유지용량이 인지기능에 긍정적 영향을 줄 수 있다고 추정된다. 그러나 Lee 등⁹이 15세 이상의 청소년 및 성인 36명을 1년간 추적한 결과에 의하면 저용량이라도 수행기억 및 언어 유창성에 부정적영향을 줄 수 있어 초기 목표유지량을 50 mg/day로 제시하였고, Martin 등¹⁰에 의하면 젊은 성인을 대상으로 토피라메이트를 2.8 mg/kg/day로 5일간 투여한 뒤 집중력, 언어 유창성 등의 저하를, 그리고 4주 뒤 용량을 올려서 보았을때도 타 항경련제에 비하여 토피라메이트를 복용한 군에서 인지 기능이 떨어짐을 관찰하였다고 보고하여, 실제로 용량과 인지기능 장애와의 연관성에 대한 것은 좀 더 연구되어야 한다.

증량의 간격을 보면 통상적으로 25 mg을 초기 용량으로 하여 1주간격으로 증량을 하나 2주간격으로 증량을 하

여 평균 2.2 mg/kg로 복용했을 때 발작의 조절 및 인지 기능의 부작용 측면에서 긍정적이었다.¹¹ 그러나 Gerber 등¹²은 인지기능의 장애는 용량증가 속도와는 무관하며 행동 및 인지기능 장애의 기왕력 및 라모트리진과의 병용시 현저한 인지기능장애가 올 수 있으며 이는 토피라메이트의 중단 및 감량으로 인지기능의 개선을 확인할 수 있었다. 위 여러 연구들을 종합하여 보면 토피라메이트 복용시 나타날 수 있는 인지기능의 부작용을 최소화하기 위하여 발작조절이 가능한 최소 유지용량으로 50~100 mg을 권장할 수 있으며 통상적인 증량의 주기는 1주간격으로 하여도 무관하나 이에대한 연구는 추가로 필요할 것으로 사료된다.

Cognitive profile 관련 분석

인지기능과 관련된 토피라메이트의 부정적인 영향은 지금까지 여러 연구자들이 보고하였지만, 특정 인지 기능과 연관된 의미있는 결과를 보고한 경우는 흔하지 않다.

정상인에서의 토피라메이트의 인지기능 영향에 대한 보고를 살펴보면 Meador 등⁵은 정상인에서 토피라메이트와 라모트리진의 인지기능과 행동 변화에 대한 영향을 비교하였는데, 토피라메이트가 대부분의 영역에서 부정적인 영향을 보였으나 cognitive and motor speed 항목에서는 상대적으로 부정적인 영향이 적었다. 또한 Salinsky 등¹³도 정상인에서의 토피라메이트와 가바펜틴의 인지기능 영향에 대한 연구를 통해 토피라메이트가 인지기능에서 상대적으로 유의한 부정적 효과를 보고하였으며, 일상 생활과 직업 활동에서의 영향 가능성을 시사하였다.

성인 간질 환자군에 대한 연구에서 Aldenkamp 등¹⁴은 항경련제 추가 요법에서 토피라메이트와 valproate가 인지기능에 미치는 영향을 비교 보고하였는데, 토피라메이트 치료의 경우 단기 verbal memory에서 통계적으로 의미 있는 악화를 보였다. 하지만, mood 검사나 다른 주관적인 심리 상태 검사에서는 토피라메이트 투여 후 악화 소견을 보이기는 하였지만 통계적으로 유의하지는 않았다. Meador 등¹⁵도 토피라메이트와 valproate의 항경련제 추가 요법에서 인지기능과 행동 변화를 비교하였는데, 토피라메이트가 valproate에 비해 부정적인 영향을 나타내었는데, graphomotor coding task와 verbal fluency 부분이 통계적으로 유의하였고, 다른 인지기능 변수와 mood 측정 척도, 주관적 우울 척도, 생활의 질 척도 등은 통계적 유의성이 없었다.

Lee 등¹⁶은 난치성 간질 환자에서 항경련제 병용 요법 중 토피라메이트 중단시 여러 인지 기능의 변화를 연구하

였는데, 토피라메이트가 fluency, attention, concentration, processing speed, language skills 그리고 perception에는 부정적인 유의한 영향이 있지만, working memory에는 영향이 적은 것으로 보고하였다.

국내에서는 강 등⁸이 소아 benign rolandic epilepsy 환자군에서 토피라메이트와 카바마제핀 투여 전후의 인지 기능과 행동의 변화를 비교 분석하였는데, 인지 측면에서 토피라메이트 복용군이 계산 능력에서 유의한 악화 소견을 보였으며, 행동 변화에서는 토피라메이트 복용군이 부정적인 영향을 보이기는 하였으나 통계적인 의미는 없었다. 하지만, minimal target dosage로 토피라메이트를 복용한 군에서는 object assembly 항목에 대해 투여 전과 비교해서 투여 후에 유의한 호전 소견을 보였다. 또한 이 등⁹의 보고에 따르면 저용량 토피라메이트를 복용한 간질 환자군 중 44%에서 인지기능 문제를 발견하였고, digit span과 verbal fluency 검사에서 특히 의미있는 부정적 영향이 보여 장기간 토피라메이트 복용시 투여 용량이 저용량이라도 working memory와 verbal fluency의 변화에 주목해야 한다고 하였다.

토피라메이트의 인지기능에 대한 대부분의 보고를 종합해보면, 부정적인 영향은 인지 기능의 전반에서 나타나는 것으로 보이나 mood나 working memory에 대해서는 상대적으로 덜 영향을 미친다는 일부 보고도 있고, object assembly에서는 오히려 호전시킨다는 보고도 있다. 따라서, 여러 cognitive profile과 연관된 토피라메이트의 영향에 대해서 보다 많은 연구가 필요할 것으로 판단된다.

단독요법/복합요법

보통의 항경련제의 경우 복합요법이 단독요법보다 인지 기능에 있어서 더 좋지 않은 영향을 준다고 알려져 있다.^{2,3,17} Rosenfeld 등¹⁸은 성인을 대상으로 한 연구에서 토피라메이트와 발프로이트와의 복합요법, 단독요법에 대한 연구에서 토피라메이트 단독으로 사용하였을 때도 인지 기능의 장애가 관찰되는 경우도 있었지만, 토피라메이트와 발프로이트를 같이 사용하다가 발프로이트의 용량을 줄였을 때 몇몇 환자들의 인지 기능 장애가 호전되었다고 보고하였다. 이는 함께 사용하고 있는 약물의 종류에 따라서 달라 질 수 있다. 대사에 있어서 효소를 유도하는지 아니면 억제하는지 등을 보면서 가능하다면 토피라메이트의 약물 농도도 측정하여 과연 이것이 약물 농도와 관련되어 있는 것인지, 약물을 병용해서 하는 것인지에 대한 많은 연구들이 필요하다. 실제로 성인을 대상으로 한 Bootsma 등²에 의하면 토피라메이트의 부작용에 의해

약물을 중단한 경우와 지속적으로 치료한 군을 비교하면 비가바트린이나 라모트리진과 같이 사용한 군에서 약물을 중단한 경우가 많았고, 그 부작용으로는 인지 기능 장애 등을 포함하고 있었다. 또한 건강한 사람을 대상으로 한 연구에 의하면 토피라메이트는 단독으로도 인지 기능에 영향을 준다고 보고하고 있다.⁵

그러므로 토피라메이트 단독 요법에 의한 것이 또는 토피라메이트와 다른 항경련제와 병용했을 때, 인지 기능의 장애가 더 심한 지에 대한 좀 더 많은 연구가 필요하다.

인지기능의 단기적 또는 장기적 효과

성인에서는 토피라메이트에 의한 중추신경계 부작용은 대부분 치료 초기, 특히 용량을 올리는 과정에서 나타난다고 보고하고 있으며,^{3,19} 소아를 포함하는 연구에서도 비슷한 보고를 하고 있다. 예를 들면, Glauser 등²⁰에 의하면 성인을 포함한 97명의 레노스 게스트우 증후군 환자에서 토피라메이트의 중추 신경계 부작용은 시간이 지남에 따라서 줄어들어서 6개월 이상 추적 관찰하였을 때 5% 미만에서만 관찰되었다고 보고하였다. 그리고 소아를 대상으로 한 Elterman 등²¹의 이중 맹검 연구에서도 중추 신경계 관련한 부작용은 대부분 치료의 초기에 일어나고, 빠르게 증량하였을 때 일어난다고 보고하고 있다. 그리고 Coppola 등²²의 간질과 정신지체를 가지고 있는 소아 또는 청소년 환자를 대상으로 한 전향적인 연구에서도 보조요법으로 하였을 때 인지기능의 장애를 주는 정도가 6개월에 31%, 12개월에 20.1%로 보고하여 시간이 지나감에 따라 조금씩 줄어들 수 있음을 보여 주었다.

결론

토피라메이트와 관련된 인지 기능의 문제는 가급적 소량으로 적정화 속도를 천천히 하고, 단독 요법으로 할 때 최소화 할 수 있으며, 대부분 약물을 사용하는 초반에 많이 나타날 수 있기 때문에, 이런 부작용이 나타나면 시간을 두고 조금 기다려 보면 호전을 보일 수 있다. 그러나 토피라메이트의 인지 기능과 관련된 부작용에 대한 연구가 아직 많이 부족한 실정이며 차후에 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Aldenkamp AP, Dodson WE. Epilepsy and education: cognitive factors in learning behavior. *Epilepsia* 1990;31 (Suppl 4):S9-20.
2. Bootsma HPR, Coolen F, Aldenkamp AP, et al. Topiramate in clinical practice: long-term experience in patients with refractory epilepsy

- referred to tertiary epilepsy center. *Epilepsy Behav* 2004;5:380-7.
3. Tantom WO, French JA, Faught E, *et al.* Postmarketing experience with topiramate and cognition. *Epilepsia* 2001;42:1134-40.
 4. Kockelmann E, Elger CE, Helmstaedter C. Significant improvement in frontal lobe associated neuropsychological functions after withdrawal of Topiramate in epilepsy patients. *Epilepsy Research* 2003;54:171-8.
 5. Meador KJ, Loring DW, Vahle VJ, *et al.* Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and topiramate in healthy volunteers. *Neurology* 2005;64:2108-14.
 6. Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH, *et al.* Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2003;107:165-75.
 7. Aarsen FK, van den Akker EL, Drop SL, Catsman-Berrevoets CE. Effect of topiramate on cognition in obese children. *Neurology* 2006; 67 (7) :1307-1308.
 8. Kang HC, Eun BL, Lee WC, *et al.* The effects on cognitive function and behavioral problems of topiramate compared to carbamazepine as monotherapy for children with benign rolandic epilepsy. *Epilepsia* 2007;48 (9) :1716-23.
 9. Lee HW, Jung DK, Suh CK, Kwon SH, Park SP. Cognitive effects of low-dose topiramate monotherapy in epilepsy patients: A 1-year follow-up. *Epilepsy Behav* 2006;8:736-41.
 10. Martin R, Kuzniecky R, Ho S, *et al.* Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 1999; 52 (2) :321-7.
 11. Alba MA, Hazem AS, Saleh FA, *et al.* Topiramate slow dose titration: Improved efficacy and tolerability. *Pediatr Neurol* 2004;31: 349-52.
 12. Gerber PE, Hamiwka L, Connolly MB, Farrell K. Factors associated with behavioral and cognitive abnormalities in children receiving Topiramate. *Pediatr Neurol* 2000;22:200-3.
 13. Salinsky MC, Storzbach D, Spencer DC, *et al.* Effects of topiramate and gabapentin on cognitive abilities in healthy volunteers. *Neurology* 2005;64 (5) :792-8.
 14. Aldenkamp AP, Baker G, Mulder OG, *et al.* A multicenter, 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 (9) : 1167-78.
 15. Meador KJ, Loring DW, Hulihan JF, Kamin M, Karim R. CAPSS-027 Study Group. Differential cognitive and behavioral effects of topiramate and valproate. *Neurology* 2003;60 (9) :1483-8.
 16. Lee S, Sziklas V, Andermann F, *et al.* The effects of adjunctive topiramate on cognitive function in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2003;44 (3) :339-47.
 17. Trimble MR. Anticonvulsant drugs and cognitive function: a review of the literature. *Epilepsia* 1987;28(Suppl 3) :37-45.
 18. Rosenfeld WE, Liao S, Kramer LD, *et al.* Comparison of the steady-state pharmacokinetics of topiramate and valproate in patients with epilepsy during monotherapy and concomitant therapy. *Epilepsia* 1997;38 (3) :324-33.
 19. Reife R, Pledger G, Wu S. Topiramate as add-on therapy: pooled analysis of randomized controlled trials in adults. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 1) :S66-71.
 20. Glauser TA, Levisohn PM, Ritter F, *et al.* Topiramate in Lennox-Gastaut syndrome: Open-label treatment of patients completing a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2000;41 (Suppl 1) :S86-S90.
 21. Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E, *et al.* A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial onset seizures in children. *Neurology* 1999;52:1338-44.
 22. Coppola G, Verrotti A, Resicato G, *et al.* Topiramate in children and adolescents with epilepsy and mental retardation: a prospective study on behavior and cognitive effects. *Epilepsy Behav* 2008;12:253-6.