난치성 부분 간질 환자에서 병용투여약제로서의 가바펜틴 (Gabapentin)과 소디움 발프로익산 (Sodium Valproate)의 비교 : 개방형 무작위 다기관 임상연구*

Comparative Clinical Trial of Gabapentin and Sodium Valproate as Add-on Therapy in Refractory Partial Epilepsies : Open Randomized Multicenter Trial

한국 가바펜틴 연구회
Korean Gabapentin Study Group

ABSTRACT

Purpose : To compare the efficacy and safety of gabapentin (GBP) with sodium valproate (VPA) as add-on therapy in medically refractory partial epilepsies. ***Method :*** This was an open randomized multicenter trial. The study protocol consisted of 12 weeks of baseline phase, variable period of dose titration phase, and 12 weeks of maintenance phase. During baseline phase, the patient should have at least one seizure every 4 week period and six or more seizures during 12 week period. During dose titration phase, GBP was started with 300 mg/day for 4 days, then increased to 600 mg/day for 3 days, and then 900 mg/day for 7 days. From third week, GBP was increased by 600 mg/day every week to reach to the maximal dose of 5400 mg/day. VPA was increased by 300 mg/day every week up to the maximal dose of 3000 mg/day. ***Results :*** A total of 126 patients were randomized into GBP group (70 patients) and VPA group (56 patients). Twenty six patients were withdrawn from the study earlier and 100 patients (GBP : 57 patients, VPA : 43 patients) finished the study as planned. Baseline characteristics were not different between the groups. Intent-to-treat analysis (ITTA) of efficacies revealed that the median seizure frequency reduction rates were 52.5% for GBP and 49.7% for VPA, responder rates were 44% for GBP and 52% for VPA, and seizure free rate were 12% for GBP and 16% and VPA. These results were not statistically different. The efficacies on different types of seizure were also similar between the two drugs but simple partial motor seizure (SPMS), in which GBP was better than VPA ($p=0.02$). The incidence of adverse events and drop-out rate due to adverse events were also comparable. ***Conclusion :*** GBP and VPA were equally effective and safe as add-on therapy in medically refractory partial epilepsies except SPMS which responded better to GBP. **(J Korean Epilep Soc 4 : 19-26, 2000)**

KEY WORDS : Gabapentin · Sodium valproate · Responder rate · Adverse events.

서 론

가바펜틴(gabapentin : GBP)은 억제성 신경전달물질인 GABA의 유도체(1-[aminomethyl] cyclohexaneacetic acid)로서 원래는 근육강직(spasticity)의 치료를 위해 개발되었으나, maximal electroshock(MES)와 약제들에 의해 유도된 간질성 발작을 효과적으로 억제한다는 것이 밝혀지므로서 많은 임상연구들이 시행되게 되었다.[1)2)] GBP는 1993년 미국에서, 우리나라에서는 1997년에 사용허가를 획득하였으며 현재 전세계적으로 널리 사용되고 있는 새로운 항전간제이다.

GBP는 branchedchain 아미노산(예 : phenylalanine, leucine, valine)의 흡수에 관여하는 system-L에 의해 장에서 흡수되며,[3)] 흡수되는 정도는 용량에 따라 달라서 300 mg을 복용할 경우에는 57%, 600 mg은 42%, 1600 mg인 경우에는 35%가 흡수되며, 복용 후 약 2 3시간 후에 최고 혈중농도(Cmax)에 도달하고, 반감기(half-

*이 연구는 제일약품(주)의 연구비 보조로 이루어졌음.
연세대학교 의과대학 신경과학교실
Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea
교신저자 : 이병인, 120-749 서울 서대문구 신촌동 131번지
TEL : (02) 361-5464 · FAX : (02) 393-0705
E-mail : bilee@yumc.yonsei.ac.kr

life)는 약 5 9시간으로서 보통 하루에 3회 분복한다.[4] GBP의 작용기전은 아직 확실하게 규명되지는 못하였으나, 신경세포내에 GBP와 결합하는 특수결합부위(specific binding site)가 규명되었으며,[5] 세포내 GABA유리를 증가시키고 자기공명분광법을 이용한 연구에서는 대뇌의 GABA농도를 증가시키는 것으로 보고되어 GABA-ergic기전이 중요한 것으로 생각되고 있다.[6][7] 또한 GBP는 생쥐의 척추신경세포에서 Nachannel을 봉쇄하므로써 sustained action potential firing을 억제하는 것으로 보고되었으나 이는 GBP를 배양액에 2 3시간 정도 노출시켜야지만 관찰이 되었기 때문에, Nachannel 봉쇄는 카바마제핀(carbamazepine ; CBZ)이나 페니토인(phenytoin : PHT)과는 다른 기전에 의한 것으로 추측되고 있다.[8]

GBP의 임상연구는 소아와 성인에서 여러 종류의 간질유형에서 시도되었으나[2] 가장 중요한 연구로는 성인의 난치성 부분 간질환자에서 시행된 병용투여약제로서 위약과 비교한 이중맹검연구를 들 수 있다.[9-11] UK trial[9]에서는 GBP 1200 mg/day를 위약과 비교하였고, US trial[10]에서는 GBP 900 mg/day, 1200 mg/day와 1800 mg/day를, Anhut 등의 연구에서는[11] GBP 900 mg/day와 1200 mg/day를 각각 위약과 비교하였는데, 이들 모두에서 GBP의 유의한 항경련 효과가 관찰되었으며, 모든 유형의 부분발작에서 효과가 있었는데 특히 복합 부분 발작(complex partial seizure : CPS)과 2차성 전신 대발작(partial onset secondarily generalized tonic-clonic seizure : SG)에서 효과가 우수하였다. 이들 연구들을 종합한 meta-analysis에서는[2] GBP의 반응율(responder rate : 50% 이상 발작이 감소된 환자들의 비율)이 25%로서 위약의 10%에 비해 유의하게 높았으며, 특히 GBP의 효과는 하루복용용량이 증가할수록 우수한 것으로 관찰되므로서, GBP의 적정용량에 대해서는 아직 확실히 규명되지 못하고 있다.

이러한 GBP의 용량과 효과간의 긍정적 관계(positive dose-response relationship)에 기인하여 시판 허가 후에 시행된 개방형 연구에서는 일정한 용량 대신에 환자가 복용할 수 있는 최대 용량을 투여하였는데, 최고 하루용량을 6000 mg/day까지 투여하였던 Wilson 등[12]의 연구에서는 반응비가 48%이었으며, 발작의 완전관해율이 10%라고 보고하였고, Baulac 등[13]은 33.9%의 반응비와, 13.4%의 발작관해율을, Bruni[14]는 반응률 71%와 발작의 완전관해율 46%를, Morrell[15]은 반응율 76%와 완전관해율 46%를 보고하므로서 기존의 3상 연구에 비해 현저히 우수한 결과를 보고하였다. 따라서, GBP의 사용은 특정용량보다는 환자의 상태에 따라서 결정되는 것이 타당할 것으로 생각된다. 그러나 이러한 개방형 연구들의 단점은 다른 항전간제들과의 비교연구가 아니었기 때문에 보고된 우수한 효과가 GBP에만 국한된 것이라고 보기에는 어려울 것 같다. 이러한 이유로서 실제 임상에서 시행되는 항전간제들의 사용방법을 이용하여 추가병용약제로서의 GBP과 소디움 발프로익산(sodium valproate)의 임상적 유용성을 비교하기 위하여, 한국 가바펜틴연구회(Korean Gabapentin Study Group)가 조직되어 비교임상연구를 실시하게 되었다.

대상 및 방법

이 연구는 국내 15개 대학병원에서 시행된 개방형 무작위 임상연구이다.

1. 대상환자

대상환자는 12세이상 65세 미만으로서 카바마제핀(carbamazepine : CBZ)이나 페니토인(phenytoin : PHT)을 포함하여 1 2개의 항전간제를 환자가 복용할 수 있는 최대용량을 투여하는 데도 불구하고 월 평균 2회이상 발작이 재발하는 부분성 간질환자이었으며 과거 GBP나 VPA를 사용했던 경험이 있는 환자들은 제외하였다. 발작의 유형은 객관적으로 관찰될 수 있는 발작인 단순운동발작(simple partial motor seizure : SPMS), CPS와 SG만을 포함하였으며 전조증상(aura)이나 부분감각발작(simple partial sensory seizure)은 제외하였다. 또한 약물의 비순응(non-compliance)가능성을 배제시키기 위하여 초진시 시행한 CBZ의 혈중농도가 4 g/ml미만이거나 PHT의 혈중농도가 10 g/ml미만인 경우는 연구에서 제외하였다. 임산부나 수유부인 경우와 심각한 질병이 동반되어 있는 경우, 또는 의사가 판단하여 부적절한 환자라고 생각되는 경우는 연구에서 제외하였고 가임기 여성인 경우는 임신가능여부검사(pregnancy test)에서 음성이고 적절한 피임방법을 사용하고 있는 경우에만 포함하였다. 이 연구는 각 센터의 임상연구심의위원회의 승인을 받은 후에 시행되었으며, 모든 대상환자들은 연구참여동의서에 서명하였다.

2. 방 법

이 연구는 12주간의 관찰기(baseline phase), 불특정기간동안의 용량조절기(dose titration phase) 및 12주간의 유지기(stabilization phase)로 이루어졌다(Fig. 1). 12주간의 관찰기중 대상환자들은 경련일기를 작성하도록 하였으며, 매 4주마다의 외래방문을 통하여 발작의 횟수

가 최소 1회이상이고, 12주동안의 총발작횟수가 6회 이상인 경우에만 연구에 포함되었다. 무작위 배정은 4개의 block을 사용한 무작위 배정표를 미리 각 센터에게 전달하여 관찰기를 거쳐서 연구에 포함된 환자들을 GBP군과 VPA군으로 배정하였다. 용량조절기간중 GBP군은 처음 3일간 GBP 300 mg정을 저녁에 1회 복용하고 4일째부터 7일째까지는 이를 아침과 저녁에 각각 1정씩 복용하도록 하였으며 8일째부터는 1주일동안 아침, 점심, 저녁에 각각 1정씩 3회 복용토록하였다. 3주째부터는 매주마다 GBP 600 mg/day(300 mg정 2정)씩 증량시켰는데 최고 복용용량은 5400 mg/day로 하였으며, 매 2주마다의 외래방문을 통해서 연구자가 용량을 환자의 상태에 맞게 조절하도록 하였다.

VPA군의 경우에는 처음용량을 300 mg/day로 시작하여 매주마다 300 mg/day씩 증량하므로서 최고용량을 3000 mg/day로 정하였다. 용량조절의 원칙은 환자가 복용할 수 있는 최대용량의 실험약제를 복용시키는 것이었으며 만일 환자에게 경도의 부작용이 관찰될 경우에는 용량의 증가없이 2주동안 관찰하여 부작용이 없어질 경우에는 다시 계획대로 용량을 증가시켰으며, 2주후에도 부작용이 계속된다면 경도의 경우에는 유지기로 이행하였으며, 만일 환자의 일상생활에 지장을 줄 정도라면, 시험약제를 GBP의 경우에는 600 mg/day, VPA의 경우에는 300 mg/day씩 감량한 후 2주후에 다시 평가하여 유지기로 이행하였다. 또한 부작용이 발생할 경우에는 원칙적으로 시험약제를 감량시켜 부작용을 해소시키도록 하였으나, 연구자의 판단에 의거하여 기존에 복용하고 있던 약제(CBZ 또는 PHT)의 용량을 감소시키는 것이 필요하다고 생각되면 복용하고 있는 CBZ나 PHT를 최대 1정의 한도내에서(CBZ 200 mg/tab, PHT 100 mg/tab)감량하는 것을 허용하였다.

유지기(12주)에는 약제용량의 변화없이 매 4주마다의 외래방문을 통하여 환자의 상태와 부작용의 유무 및 발작의 횟수를 관찰하였으며 마지막 방문시에는 의사와 환자의 시험약제에 대한 전반적 평가(global evaluation)을 시행하였다. 발작의 빈도는 환자가 작성하는 경련일기와 자세한 문진을 통해 측정하였으며 약물복용의 적합성은 방문시마다 남아있는 약제의 수를 계산하여 파악하였다. 전혈검사(CBC), 기존 약물의 혈중농도검사, 혈액화학검사(SMA 12), 소변검사는 연구개시 및 관찰기, 용량조절기 및 유지기의 종료시에 시행하였으며 심전도 검사, 흉부 X-선 촬영과 임신여부검사(가임기 여성에서만)는 연구개시전에 1회 실시하였다. 모든 대상환자들은 이미 각 연구센타에서 전문적인 치료를 받고 있었기 때문에 뇌파검사(EEG), 뇌영상검사(CT/MRI) 등은 새로이 시행하지 않았다.

3. 통계처리

이미 시행된 3상 임상연구에서 발표된 바와 같이 GBP (1800 mg/day)와 VPA의 반응률은 위약의 효과를 감안했을 때(시험약제의 반응비-위약의 반응비) 각각 18%와 22%로서 효과면에서 커다란 차이는 없었다. 그러므로 두 시험약제의 투여후에 발작감소율이 서로 같다는 가설하에 표본수의 결정은 다음과 같은 공식에 의해 산출하였다.

$$N = \frac{2\sigma^2(Z^{\alpha}/_2 + Z^{\beta}/_2)^2}{\triangle^2}$$

여기서 $\sigma = 0.3$이며 두 시험약제의 발작감소율이 서로 동등한 범위(δ)는 0.2로 하였다. 즉 발작감소율이 20% 이상 차이가 나지 않으면 동등한 것으로 간주하였다. $\alpha = 0.05$와 80%의 검정력을 가정하였을 때 각 군당 표본수는 48명이며 20%, 중도탈락을 가정하였을 때 각 군당 60명 이상씩 되도록 하였다.

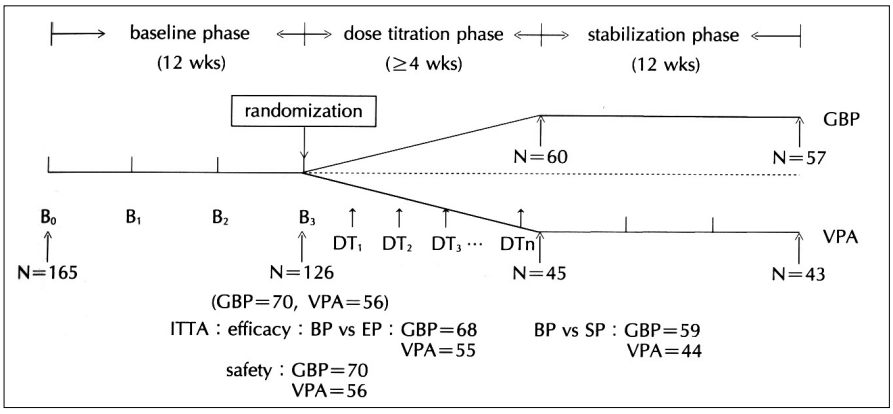

Fig. 1. Study progression of the trial. ITTA : intention-to-treat analysis, BP : baseline phase, EP : experimental phase, SP : stabilization phase, $B_{0\text{-}3}$: clinic visit every 4 wks during baseline phase, $DT_{1\text{-}7}$: clinic visit every 2 wks during dose-titration phase, $S_{0\text{-}3}$: clinic visit every 4 wks during stabilization phase.

이 시험연구에서 시행한 유효성 평가에서 일차적 유효성 평가 변수는 발작 감소율의 중앙값(median seizure frequency reduction rate ; MSFRR)이었으며, 이차적 유효성 평가변수는 반응률, 발작의 완전관해율 및 환자와 연구자에 의한 약제의 평가이었다. 시험약제의 부작용에 대한 척도는 부작용의 빈도와 부작용에 의한 조기탈락율이었다.

연구결과의 통계분석은 student t - test, paired t - test, wilcoxon test, ANOVA 등의 분석방법을 이용하였으며, intention - to - treat analysis(ITTA)를 사용하여 두가지 약제의 효과와 안전성을 분석하였다.

결 과

1. 연구진행경과

Fig. 1에 요약된 바와 같이 총 165명이 연구에 포함되었으나 이중 126명이 관찰기를 지나 무작위 배정방법에 의해 GBP군(70명)과 VPA군(56명)으로 구분되었다. 관찰기중 연구에서 제외된 39명중 19명은 관찰기중 발생한 발작의 횟수가 6회 미만으로 포함기준에 미달하였고, 11명은 환자가 참여동의를 철회하였거나 외래방문을 거부하였으며, 4 명에서는 과거 VPA를 사용한 경력이 발견되었으며, 3명에서는 복용중인 기존 약제의 부작용 때문에, 나머지 2명은 각각 간질중첩증이 발생하였거나 관찰기 8주만에 용량조정기로 이행하였던 경우이었다.

무작위 배정후 조기탈락된 경우는 용량조정기에 21명, 유지기중에 5명이었는데 부작용 때문에 연구가 중단된 경우가 GBP와 VPA군에서 각각 7명씩이었고, 약제의 효과가 없었거나 오히려 발작이 증가한 경우는 각각 3명이었으며, 약제복용의 비순응이 GBP군 2명, VPA군 3명이었고, GBP군중 1명은 용량조정기중 수술이 시행되었던 경우이었다. 따라서 총 100명의 환자(GBP : 57명, VPA : 43명)가 계획된 대로 연구를 종료하였다. GBP군과 VPA군의 인구학적 및 임상적 특징은 Table 1에 표시된 바와 같이 환자의 연령, 남녀비, 체중, 발작의 빈도와 유형, 유병기간, 뇌파 및 MRI소견, 복용약제간에 유의한 차이를 관찰할 수 없었다.

2. 효과(efficacy)

효과에 대한 ITTA는 두 가지 방법으로 시행되었는데, 이는 관찰기와 시험약제 투여기간과의 비교와 관찰기와 유지기간의 비교로서 전자는 시험약제 투여후 최소 4주 이상 추적관찰이 시행된 환자들을 모두 포함하는 것으로서 GBP군이 68명, VPA군이 55명이었으며 후자는 유지기에 들어가서 4주이상 추적관찰이 이루어진 환자들을 포함하여 분석을 시행하였다(GBP군 59명, VPA군 44

Table 1. Baseline characteristics of study patients

Variables	Gabapentin (n=70)	Sodium valproate (n=56)	p-value
Age (mean : years)	32± 9.6	34±11.3	0.35[1]
Sex : M/F	38/32	24/32	0.20[2]
Body wt (kg)	62±10.5	62± 9.4	0.99[1]
Seizure : duration (years)	16± 9.4	18± 7.9	0.34[1]
Frequency (episodes/4 wks)			
Mean	6.7±9.2	6.0±6.0	0.61[1]
Median	4.3	3.8	0.53[3]
Types : SPM	13(19%)	12(21%)	0.69[2]
CP	62(89%)	46(82%)	0.31[2]
SG	39(56%)	33(59%)	0.72[2]
EEG : focal IEDs	38(54%)	27(48%)	0.50[2]
MRI : focal lesion	30(43%)	27(48%)	0.55[2]
HS	14(20%)	11(20%)	0.96[2]
AEDs : CBZ monotherapy	34(49%)	26(46%)	0.81[2]
CBZ^+	29(41%)	25(45%)	0.72[2]
PHT monotherapy	3(4%)	2(4%)	1.00[4]
PHT^+	10(14%)	8(14%)	1.00[4]

SPM : simple partial motor seizure, CP : complex partial seizure, SG : partial onset with secondarily generalized tonic-clonic seizure, IEDs : interictal epileptiform discharges, HS : hippocampal sclerosis, CBZ : carbamazepine, CBZ^+ : carbamazepine and PHT or other drugs, PHT : phenytoin, PHT^+ : phenytoin and CBZ or other drugs
1) t-test, 2) x2-test, 3) Wilcoxon rank sum test, 4) Fisher's exact test

Table 2. Efficacy analysis of the trials

Variables	BP			EP			SP		
	GBP (n=70)	VPA (n=56)	p-value	GBP (n=68)	VPA (n=55)	p-value	GBP (n=59)	VPA (n=44)	p-value
Median Sz.freq (episode/4 wks)	4.3	3.8	0.53[1]	3.5	3.6	0.55[1]	2.0	2.0	0.96[1]
MSFRR	-	-		24.5%	23.2%	0.55[1]	52.5%	49.7%	0.67[1]
RR	-	-		19 (27.9%)	21 (38.2%)	0.23[2]	33 (55.9%)	21 (41.7)	0.41[2]
SFR	-	-		3 (4%)	9 (16%)	0.03[2]	7 (12%)	7 (16%)	0.55[2]

MSFRR : median seizure frequency reduction rate, RR : responder rate (Ð50% seizure frequency reduction), SFR : seizure free rate, BP : baseline phase, EP : experimental phase, SP : stabilization phase
1) Wilcoxon rank sum test, 2) χ^2-test

명). 이 두가지 분석결과는 Table 2에 모두 포함하였으나 본 임상연구의 목적이 실제 임상에서 시행하는 바와 같이 환자가 복용할 수 있는 최대용량의 시험약제를 투여하는 상태에서의 효과를 비교하는 것이었기 때문에 본문에서는 후자의 경우에만 기술하였다. 주결과 변수인 MSFRR은 GBP군과 VPA군이 각각 52.5%, 49.7%이었으며 반응률은 56%와 42%, 발작의 완전관해율은 각각 12%와 16%로서 모든 효과분석 척도에서 두 약제간의 의미있는 차이는 관찰되지 않았다. 연구종료시에 시행한 시험약제에 대한 평가는 Fig. 2에 요약된 바와 같이 GBP에 대해서는 환자와 의사의 28%와 26%가 ' 아주 우수 ', 33%와 26%가 ' 보통 우수 '하다고 평가하였으며 VPA에 대해서는 각각 26%와 19%가 ' 아주 우수 ', 33%와 30%가 ' 보통 우수 '하다고 평가하므로서 역시 양 군간에 유의한 차이가 없었다.

발작의 유형에 따른 효과분석에서는(Table 3) SPMS의 경우에 MSFRR이 GBP군 83%, VPA군 46%로서 GBP가 우수하였고 반응률은 각각 93%와 50%로서 역시 GBP가 VPA에 비해 우수하였다($p<0.02$). 그러나 CPS와 SG의 경우에서는 양 군간에 유의한 차이가 없었다. 또한 한 가지 약제만을 복용하는 군과 두 가지 약제를 복용하는 군에서의 시험약제의 효과는 동등하였으며 임상연구를 계획대로 종료한 환자들에서의 일일 평균복용용량은 GBP은 2,862±1,621 mg/day이었으며 VPA군은 1,662±744 mg/day이었다. 이들을 일반적인 일일용량으로 알려진 GBP 1,800 mg/day와 VPA 1,200 mg/day을 기준으로 하여 복용용량에 따른 효과의 차이점을 분석하였는데 GBP의 경우에서는 SFR가 고용량군에서 약간 높은 것으로 관찰되었으나 양 군 모두에서 유의한 효과의 차이는 발견할 수 없었다(Table 4). 이상의 결과로서 난치성 부분 간질환자에서의 추가병용약제로서의 GBP와 VPA는 SPMS의 경우만 제외하고는 효과면에서 동등한 것으로

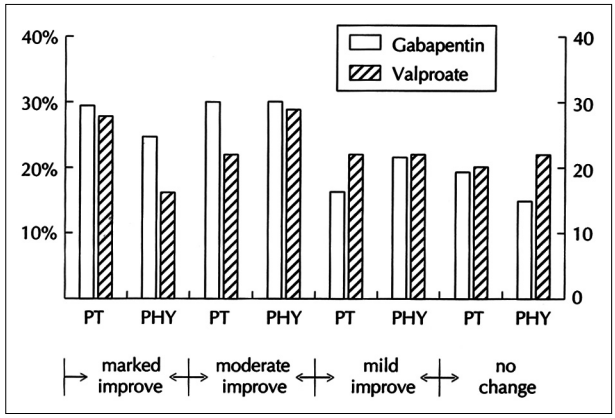

Fig. 2. Global evaluation about study drugs by patients and physicians. PT : patient's evaluation, PHY : physian's evaluation.

나타났다.

3. 안전성(safety)

무작위 배정이 이루어진 모든 환자들에서의 시험약제에 대한 부작용의 발현빈도는 GBP군이 79%, VPA군이 80%로서 동등하였으며 GBP의 경우는 부작용증세가 어지러움증(43%), 졸음(17%), 약시(13%), 오심/구토(13%), 위장장애(10%) 등의 순서이었으며 VPA군에서는 어지러움증(34%), 오심/구토(29%), 위장장애(20%), 졸음(14%), 약시(11%)로서 GBP군에 비해 위장장애에 의한 증세가 주증상인 것으로 나타났다(Table 5). 또한 부작용 때문에 연구에서 조기탈락된 환자들의 경우에서도 GBP를 복용하던 환자들에서는 어지러움증이(4례), VPA를 복용하던 환자에서는 오심/구토와 위장장애(5례)가 주된 증상이었다. 본 임상의 실시기간동안에 시험약제 투여후 입원이나 생명을 위협할만한 중증의 부작용은 관찰되지 않았으며, 약제 투여전과 후에 시행된 전혈검사, 혈액화학검사 및 소변검사상에서도 뚜렷한 변화는 관찰되지 않았고, 기존 약제의 혈중농도도 시험전과 후의 비교에서 양 군간에

Table 3. Efficacies in different seizure types

Seizure types	MSFRR			RR			SFR		
	GBP	VPA	p-value	GBP	VPA	p-value	GBP	VPA	p-value
SPM (GBP=14, VPA=10)	83%	46%	0.11[1)]	93%	50%	0.02[2)]	36%	30%	1.00[2)]
CP (GBP=52, VPA=38)	57%	57%	0.85[1)]	60%	55%	0.68[2)]	15%	16%	0.96[2)]
SG (GBP=33, VPA=22)	100%	100%	0.33[1)]	91%	82%	0.42[3)]	73%	64%	0.48[2)]

MSFRR : median seizure frequency reduction rate, RR : responder rate, SFR : seizure free rate, SPM : simple partial motor seizure, CP : complex partial seizure, SG : partial onset secondariy generalized tonic-clonic seizure
1) Wicoxon rank sum test, 2) Chi-square test, 3) Fisher's exact test

Table 4. Efficacies in low and high dose groups

Measures	GBP			VPA		
	1800 mg (n=26)	>1800 mg (n=31)	p-value	1200 mg (n=21)	>1200 mg (n=22)	p-value
MSFRR	52%	54%	0.92[1)]	49%	50%	0.91[1)]
RR	15(58%)	17(55%)	0.83[2)]	9(43%)	11(50%)	0.64[2)]
SFR	2(8%)	4(13%)	0.68[3)]	4(19%)	3(14%)	0.70[3)]

MSFRR : median seizure frequency reduction rate, RR : responder rate, SFR : seizure free rate
1) Wilcoxon rank sum test, 2) Chi-square test, 3) Fisher's exact test

Table 5. Adverse events found in 5% of the study patients

AE	GBP (n=70)	VPA (n=56)	p-value
Dizziness	30(43%)	19(34%)	0.31[1)]
Somnolence	12(17%)	8(14%)	0.66[1)]
Amblyopia	9(13%)	6(11%)	0.71[1)]
Nausea/vomiting	9(13%)	16(29%)	0.03[1)]
Abd.discomfort	7(10%)	11(20%)	0.12[1)]
Fatigue	5(7%)	4(7%)	1.00[2)]
Headache	4(6%)	3(5%)	1.00[2)]
Ataxia	2(3%)	3(5%)	0.66[2)]

1) Chi-square test, 2) Fisher's exact test

유의한 차이는 관찰되지 않았다.

고 찰

난치성 부분 간질에서 GBP의 추가병용요법의 3상 임상연구결과가 1990년에 처음 보고된 이래,[9] GBP의 임상연구는 성인과 소아의 여러 간질증후군에서 시도되었으며, 부분간질과 전신성 대발작에서는 추가병용약제로서의 효과와 안전성이 매우 우수한 것으로 입증되었다.[2)16)] 또한 새로이 진단된 간질환자에서의 단독약물요법에서도 GBP는 기존의 대표적인 약제인 CBZ와 비교하여 효과와 안전성이 동등하였다.[17)] 반면에 최근에 보고된 대규모의 시판후 임상연구(postmarketing clinical trial)들은[14)15)] 환자의 46%에서 발작이 완전관해됨을 보고하므로서, 현재까지 보고된 어느 약제보다도 높은 효과가 있는 것으로 알려져 있는데 이러한 보고들은 3상임상연구들과는 달리, 약제의 복용용량과 용량조절방법을 환자의 특성에 맞게 적용시키므로서, 약제의 효과를 극대화시켰기 때문이었던 것으로 풀이되고 있으며, 이는 특히 GBP의 3상임상연구들의 분석에서 발견된 용량과 효과의 함수관계를 고려할 때에 긍정적인 요인으로 받아들여지고 있다. 그러나 연구들은 대조약물이 없었던 관계로 보고된 GBP의 우수한 효과와 안전성이 다른 약제에 비하여 유의한 차이가 있는지에 대해서는 아직 밝혀진 바 없다.

본 임상연구에서는 임상적으로 난치성 부분 간질환자에서 시행하는 추가병용약물 투여방법을 연구 프로토콜에 도입하므로서 가상적인 환경이 아닌 실제적인 환경에서의 GBP와 VPA의 효과와 안전성을 비교하고자 하였다. 따라서 약물조정기의 약물증량을 환자가 적응하기에 무리가 없도록 서서히 시행하였으며 부작용이 발생하였을 경우에는 약물용량을 조절하고 2주동안 더 관찰하므로서 환자의 상황에 따라 최대용량의 약물복용을 하도록 유도한 후에 유지기로 이행하도록 하였다. 그러나 본 연구는 국내 15개 센터에서 시행된 연구로서 이러한 실제 임상적 환경에 근접한 임상연구(pragmatic clinical trial)를 시행하는 데에 여러가지 심각한 문제점들이 파악되었는데, 첫째는 무작위 배정을 받은 환자들의 수가 VPA군의 경우 예상했던 60명에 미달하는 57명에 불과하였는데, 이는 연구에 참여된 환자들의 수가 총 165명으로 충분하다고 판정되어 환자들의 추가모집을 종료시켰으나, 예상외로 많은 환자들이 관찰기중에 연구에서 제외되었기 때문이었다. 이러한 문제점은 연구참여기관의 수가 너무 많았으며 연구의 초기단계에서의 불충분한 monitoring에 기

인하였다.

두번째로는 각 연구자에 따른 치료방법의 차이에 기인하였던 것인데 무작위배정이 이루어진 환자들을 계획대로 연구종료시킨 환자들의 비율이 100%에서 40%로 연구자 또는 센터마다 커다란 차이를 나타냈으며, 또한 경미한 부작용이 발생하였을 경우 2주후에 부작용이 소실되었다 하면, 용량을 다시 증량시켜서 최대용량까지 올리는 센터가 있었던 반면에 용량증가의 시도없이 직접 유도기로 이행하는 경우도 있었다. 이러한 문제점을 극복하고자 이 연구의 수행기간 중 매 3개월마다 연구자 모임을 개최하여 좀더 일관된 연구방법을 유지하고자 하였으나 워낙 연구기관의 수가 많았던 관계로 일관된 투약방법을 유지하기에는 미흡한 감이 있었다.

세번째 문제점으로 대두된 것은 난치성 부분 간질 환자의 경우 VPA를 복용하지 않았던 환자가 매우 적었기 때문에 대상환자의 선정에 지대한 어려움이 따랐던 것을 들을 수 있었다. 일반적으로 부분간질의 경우에는 CBZ단독약물요법이 널리 사용되고 CBZ단독약물에 실패한 경우에는 VPA를 투여하는 것이 가장 널리 시행되고 있었기 때문에, VPA를 사용한 적이 없었던 난치성 간질환자를 발견하기가 용이하지 않았으므로 약 2년 동안의 임상연구기간중 연구에 포함되는 환자가 센터당 10명에 못 미치는 결과를 초래하므로서 임상연구수행에 많은 애로점이 초래되었다. 향후에 시행하는 임상연구를 조직할 때에는 이러한 문제점들이 심각하게 고려되어야 할 것으로 생각된다.

이러한 문제점에도 불구하고 본 연구에서 관찰된 GBP와 VPA의 효과는 SPMS의 경우에서는 GBP가 우수하였으나, 그 이외의 모든 효과분석에서는 두 약제가 서로 동등한 것으로 관찰되었는데, 이 연구에서 관찰된 GBP의 반응율(44%)과 발작의 완전관해율(12%)은 Morrell[15]과 Bruni 등[14]의 결과보다는 저조하였으나 3상 임상결과보다는 훨씬 우수한 것으로 나타났다. 이러한 차이점은 당연히 서로 다른 연구방법을 채택한 이유로 풀이되며, 실제 임상적 환경에서 GBP가 VPA에 비해 효과가 더 우수하다는 증거는 발견할 수 없었다. 그러나 SPMS의 경우에서는 GBP가 VPA보다 더 우수하였는데, SPMS를 가진 환자의 수가 매우 적었기 때문에 관찰된 통계적 유의성의 신뢰도는 그리 높지 않을 것으로 생각될 수 있다. GBP의 임상연구에서 밝혀진 발작의 유형에 대한 효과는 SPMS, CP 및 SG 모두에서 관찰되었으나 CP에서 가장 효과가 우수한 것으로 분석되었기 때문에[2] 본 연구에서 관찰된 SPMS에서의 두 약제간의 유의한 차이는 예상하지 못했던 것으로서 향후 이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 그러나 약제의 특성상 VPA는 모든 유형의 발작에 효과가 있는 광범위한 효능을 가지고 있는 반면에 GBP의 경우는 전신성 발작보다는 부분성 발작에 더 효과가 있는 약제임을 감안한다면, SPMS의 경우에서 GBP가 더 우수한 효과가 있었다는 것은 수긍할 점이 있다고 생각된다.

약제의 안전성 비교에서도 GBP와 VPA는 부작용의 발생빈도나, 부작용 때문에 조기탈락된 증례의 수에서 모두 동등한 결과를 나타냈는데, 일반적으로 GBP는 부작용의 측면에서는 위약과 거의 비슷한 수준인 것으로 보고된 안정성이 매우 높은 약제로 간주되고 있음을 감안한다면 일반적 예상과는 다른 결과라고 할 수 있지만 이 연구에서는 매우 점진적인 용량증가방법을 이용하여 실험약제를 복용할 수 있는 최대용량까지 증량시켰기 때문에 이러한 결과는 오히려 당연한 것으로 생각될 수 있다. 그러나 부작용의 증상은 두 약제간에 크게 차이가 나서 GBP의 경우는 어지러움증, 졸음, 약시 등의 비특이성 중추신경계의 독성작용이 주로 관찰된 반면에, VPA는 오심 및 구토와 위장장애가 주된 증상이었는데, 이는 기존의 연구결과나 임상적 경험과 일치하였다.

결론적으로 실제 임상에서의 환경을 도입하여 시행한 이 연구에서는 추가병용약제로서의 GBP와 VPA의 효과와 안전성이 동등하다는 것을 증명하였다. 단 SPMS의 경우에서는 GBP의 효과가 더 우수하였는데 대상환자수가 적었던 관계로 이에 대해서는 향후 좀더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

• 논문접수일 : 2000년 8월 10일
• 심사통과일 : 2000년 11월 25일

Appendix

한국 가바펜틴 연구회(Korean Gabapentin Study Group)의 연구자와 연구기관은 다음과 같다.

동아의대(신경과) : 김상호
가천의대(신경과) : 신동진, 박현미
계명의대(신경과) : 이상도, 김지언
부산의대(신경과) : 정대수
서울의대(신경과) : 이상건
성균관의대(신경과) : 홍승봉, 서대원
연세의대(신경과) : 이병인(P.I), 김원주
영남의대(신경과) : 이세진
울산의대(신경과) : 이상암, 강중구
연세 원주의대(신경과) : 이성수
인제의대, 부산(신경과) : 김성은
인하의대(신경과) : 이일근
전남의대(신경과) : 김명규
조선의대(신경과) : 정원영
충남의대(신경과) : 김재문

임상약리학 : 김경환(연세의대 약리학교실)
통 계 : 김동기(연세의대 의학통계학과)
monitor : 조은정(제일약품)

REFERENCES

1) Miller AA, Wheatley P, Sawyer DA, Baxter MG, Roth B. Pharmacological studies on lamotrigine, a novel potential antiepileptic drug: I. Anticonvulsant profile in mice and rats. *Epilepsia* 1986;27:483-9.
2) Chadwick D. Gabapentin Clinical use. In; Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, eds. Antiepileptic drugs. 4th ed. New York: Raven Press, 1995:851-60.
3) Stewart BB, Kugler AR, Thompson PR, Bockbrader HN. A saturable transport mechanism in the intestinal absorption of gabapentin is the underlying cause of the lack of proportionality between increasing dose and drug levels in plasma. *Pharm Res* 1993; 10:276-81.
4) McLean MJ. Gabapentin: Absorption, distr-bution, and excretion. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, eds. Antiepileptic drugs. 4th ed. New York: Raven Press, 1995:843-49.
5) Suman-Chauhan N, Webdale L, Hill DR, Woodruff GN. Characterization of [^{3}H]-gabapentin binding to a novel site in rat brain: homogenate binding sites. *Eur J Pharmacol* 1993; 244:293-301.
6) Petroff OA, Rothman KL, Behar KL, Lamo-ureux D, Mattson RH. The effect of gabapentin a brain gamma-aminobutyric acid in patents with epilepsy. *Ann Neurol* 1996;39:95-9.
7) Taylor CP. Gabapentin: Mechanisms of action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS. New York: Raven Press, 1995:829-41.
8) Wamill AW, McLean MJ. Limitation by gabapentin of high frequency action potential firing by mouse central neurons in cell culture. *Epilepsy Res* 1994;71:1-11.
9) UK Gabapentin Study Group. Gabapentin in partial epilepsy. *Lancet* 1990; 335:1114-7.
10) The US Gabapentin Study Group No. 5. Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: A double-blind, placebo-controlled, parallel-group st-udy. *Neurology* 1993;43:2292-8.
11) Anhut H, Ashman P, Feuerstein JJ, Sauermamn W, Saunders M, Schmidt B, International Gabapentin Study Group. Gabapentin (neurontin) as add-on therapy in ptients with partial seizures: A double-blind, placebo-controlled st-udy. *Epilepsia* 1994;35: 795-801.
12) Wilson EA, Sills GJ, Forrest G, Brodie MJ. High dose gabapentin in refractory partial epilepsy: clinical observations in 50 patients. *Epilepsy Res* 1998;28:161-6.
13) Baulac M, Cavalcanti D, Semah F, Arzimanoglon A, Portal JJ, French Gabapentin Collaborative Group. *Seizure* 1998;7:55-62.
14) Bruni J, "NEON" Study Investigators Group. Outcome evaluation of gabapentin as add-on therapy for partial seizures. *Can J Neurol Sci* 1998;25: 134-40.
15) Morrell M. Dosing to efficacy with neurontin: The STEPS trial. *Epilepsia* 1999;40(suppl. 6):S23-S26.
16) McLean MJ. Gabapentin in the manaqement of convulsive disorders. *Epilepsia* 1999;40:S39-S50.
17) Chadwick DW, Anhut H, Greiner MJ, Alexander J, Murrary GH, Garofalo EA, *et al.* A double-blind trial of gabapentin monotherpay for newly diagnosed partial seizures. *Neurology* 1998;51:1282-8.