



항발작약물의 발작 외 신경계 질환 사용

김경민^a 김병수^b 김희진^b 김승우^c 백경원^c 석진명^d 선우준상^e 송인욱^f 우호걸^g 이익성^h 정진만ⁱ 최교민^j 최윤호^f 양광익^k
대한신경과학회 진료지침위원회

연세대학교 의과대학 신경과학교실, 이화여자대학교 의과대학 이대목동병원 신경과^a, 한양대학교 의과대학 신경과학교실^b, 고려대학교
안암병원 신경과^c, 이화여자대학교 의과대학 이대서울병원 신경과^d, 강북삼성병원 신경과^e, 가톨릭대학교 의과대학 인천성모병원
신경과^f, 경희대학교 의과대학 경희대학교병원 신경과^g, 중앙병원 신경과^h, 고려대학교 의과대학 고려대학교안산병원 신경과ⁱ,
건국대학교병원 신경과^j, 순천향대학교 의과대학 순천향대학교천안병원 신경과^k

Use of Antiseizure Medications in Neurological Disorders Beyond Epilepsy

Kyung Min Kim, MD, PhD, Byung-Su Kim, MD, PhD^a, Hee-Jin Kim, MD, PhD^b, Seung Woo Kim, MD, PhD,
Kyoungwon Baik, MD, PhD^c, Jin Myoung Seok, MD, PhD^d, Jun-Sang Sunwoo, MD, PhD^e, In-Uk Song, MD, PhD^f,
Ho Geol Woo, MD, PhD^g, Eek-Sung Lee, MD, PhD^h, Jin-Man Jung, MD, PhDⁱ, Kyomin Choi, MD, PhD^j,
Yun Ho Choi, MD, PhD^f, Kwang Ik Yang, MD, PhD^k; on behalf of the Clinical Practice Guideline Committee of
Korean Neurological Association

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Neurology, Ewha Womans University Mokdong Hospital, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, Korea^a

Department of Neurology, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea^b

Department of Neurology, Korea University Anam Hospital, Seoul, Korea^c

Department of Neurology, Ewha Womans University Seoul Hospital, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, Korea^d

Department of Neurology, Kangbuk Samsung Hospital, Seoul, Korea^e

Department of Neurology, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University, Seoul, Korea^f

Department of Neurology, Kyung Hee University Hospital, Kyung Hee University College of Medicine, Seoul, Korea^g

Department of Neurology, Jungang Hospital, Jeju, Korea^h

Department of Neurology, Korea University Ansan Hospital, Korea University College of Medicine, Ansan, Koreaⁱ

Department of Neurology, Konkuk University Medical Center, Seoul, Korea^j

Department of Neurology, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan, Korea^k

Antiseizure medications (ASMs), originally developed for epilepsy, are increasingly used across non-epileptic neurological disorders. They modulate excitatory-inhibitory balance, nociceptive sensitization, neuroplasticity, trigeminal activation, and sleep-wake regulation through actions on voltage-gated ion channels, GABAergic and glutamatergic transmission, and synaptic vesicle proteins. These mechanisms underlie their broader therapeutic potential. In migraine, topiramate and valproate reduce attack frequency and chronicification risk, and remain first- or second-line preventive options in current guidelines. In neuropathic pain, gabapentin and pregabalin alleviate peripheral and central sensitization and are effective in diabetic neuropathy, postherpetic neuralgia, and trigeminal neuralgia, improving pain and sleep though requiring cautious use in older or opioid-treated patients. ASMs enhance slow-wave sleep and are now preferred first-line therapy for restless legs syndrome, offering lower augmentation risk than dopamine agonists. In movement disorders, primidone and topiramate reduce tremor severity in essential tremor, while carbamazepine and oxcarbazepine effectively prevent attacks in paroxysmal kinesigenic dyskinesia. Lamotrigine, valproate, and carbamazepine are established mood stabilizers in bipolar disorder, while gabapentinoids may be cautiously used as adjuncts in anxiety disorders or post-traumatic stress disorder. While ASMs provide valuable alternatives for refractory or intolerant patients, safety concerns, including cognitive impairment, respiratory depression, and severe skin reactions, necessitate individualized selection, monitoring, and informed consent. Future research should clarify their long-term safety and enable biomarker-guided, personalized use beyond epilepsy.

J Korean Neurol Assoc 43(4):245-252, 2025

Address for correspondence

Kwang Ik Yang, MD, PhD

Department of Neurology, Soonchunhyang University Cheonan Hospital,
Soonchunhyang University College of Medicine, 31 soonchunhyang 6-gil,
Dongnam-gu, Cheonan 31151, Korea
Tel: +82-41-570-3823
Fax: +82-41-579-9021
E-mail: neurofan@schmc.ac.kr

Received September 11, 2025

Revised September 28, 2025

Accepted September 29, 2025

Key Words: Antiseizure medications, Migraine disorders, Neuralgia, Restless legs syndrome, Bipolar disorder

서 론

항발작약물은 전통적으로 뇌전증 환자에서 발작 빈도와 증증도를 낮추기 위한 1차 치료로 사용된다. 항발작약물이 작용하는 표적은 단순한 발작 회로를 넘어 신경계 전반의 흥분과 억제의 균형(excitatory-inhibitory balance), 통증 전달과 감작(nociceptive transmission and sensitization), 신경가소성(neuroplasticity), 삼차신경계 활성화(trigeminal system activation), 수면-각성 조절(sleep-wake regulation)에 깊이 관여한다. 전압 의존성 나트륨 및 칼슘 채널 조절, 감마아미노뷰티르산(gamma aminobutyric acid, GABA)성 억제 강화, 글루탐산성 흥분 전달 억제, 시냅스 소포 단백과의 결합, 탄산탈수효소 억제와 같은 다면적 활동은 두통, 신경병성 통증, 기분 및 불안장애, 수면장애, 운동장애 등 다양한 신경계 질환의 병태생리와 기전을 공유하게 된다. 따라서 이를 통해 항발작약물은 뇌전증 외 신경계 질환에서 일차 또는 대체/병용 치료로 다양하게 사용되었고 연구들을 통해 그 효과를 증명하였다. 기존 표준 치료에 반응하지 않거나 내약성의 한계로 치료 실패를 겪는 환자군에서 실용적 선택지로 주목받고 있으며 더 나아가 하지불안증후군과 같은 질환에서는 일차 치료 약제로 추천하는 가이드라인까지 나와서 항발작약물의 쓰임에 대한 이해는 더욱 중요하다. 본 논문에서는 임상 현장에서 활용도가 높은 질환군을 중심으로 항발작약물이 질환의 치료에 작용하는 기전과 임상적인 근거에 대한 소개, 실제 처방과 모니터링, 특수 집단에서의 주의사항을 종합적으로 기술하고 향후 임상적 사용에 대해 나아갈 방향을 제안하고자 한다.

본 론

1. 편두통

편두통은 피질학산성억제(cortical spreading depression), 삼차신경혈관계 활성화(activation of the trigeminovascular system), 칼시토닌유전자관련펩타이드(calcitonin gene-related peptide, CGRP)를 포함한 신경펩타이드 방출(release of neuropeptides including CGRP), 통증 경로의

증추 감작(central sensitization of pain pathways)이 상호 작용하는 신경생물학 질환으로 이해된다.^{1,2} 이러한 기전적 복합성은 신경 흥분성 조절을 통한 항발작약물의 편두통 예방 치료 효과를 설명할 수 있는 근거가 된다.

토피라메이트는 나트륨 채널 억제, alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA)/카이네이트수용체 길항, GABA 작용 강화, 탄산탈수효소 억제 등을 통해 신경흥분성을 낮춘다.³ 무작위 대조군 연구와 메타 분석에서 월별 편두통일수 감소, 50% 반응률 향상, 삶의 질 지표 개선이 일관되게 확인되었다.³⁻⁵ 특히 조기 편두통 예방 치료가 만성 편두통으로의 진행을 줄일 수 있다는 점에서 질병 조절(disease-modifying) 가능성이 강조된다.^{1,6}

발프로산은 GABA 농도를 높이고 T형 칼슘 채널과 나트륨 채널을 조절하여 신경을 안정화시키는 작용을 한다.⁷ 메타 분석에 따르면 발프로산은 위약 대비 월별 두통 발생을 유의하게 줄였으며 다른 활성 약제와 비교하였을 때 유사한 예방 효과를 보였다.⁸ 그러나 체중 증가, 간기능 이상, 혈소판 감소 등의 부작용에 대한 평가가 필요하며 태아에 대한 기형 위험의 안전성 문제가 있어 특히 가임기 여성에서의 사용은 제한된다.^{2,8}

최근 네트워크 메타 분석에 따르면 전통적인 편두통 예방 약제 중에서는 토피라메이트가 가장 높은 근거 수준을 확보하였다.⁹ 발프로산은 중등도 수준의 근거로 효과가 인정되지만 여성에게 흔한 편두통은 부작용 부담이 크다는 점에서 선택 시 신중해야 한다. 대한두통학회(Korean Headache Society)와 국제두통학회(International Headache Society)의 진료지침에서도 토피라메이트와 발프로산은 여전히 일차 또는 이차 선택약으로 권고된다.¹⁰⁻¹² 또한 국내에서 편두통 예방을 위하여 사용이 증가하고 있는 CGRP수용체단클론항체의 보험 급여 기준은 이 두 약제를 포함하여 인정하고 있다. 임상에서는 토피라메이트를 25 mg부터 서서히 증량하여 100 mg/day 전후로 유지하는 경우가 많으며 발프로산은 500-1,500 mg/day 범위에서 사용된다.^{3,4} 치료 반응은 4-12주에 평가하며 50% 이상 두통일수 감소가 주요 목표이다.² 효과가 불충분할 경우 용량 조정, 생활습관 교정, 동반 질환 관리, 다른 예방제와의 순차 치료 및 병용 전략을 고려할 수 있다. 특히 가임기 여성에서는 발프로산 대신 토피라메이트나 대체 편두통 예방 약제의 사용이 권장된다.^{2,10}

2. 신경병성 통증

신경병성 통증은 말초신경 손상 이후 발생하는 이소성 방전과 중추 감작 그리고 억제성 회로의 약화가 복합적으로 작용하여 자발통, 이질통, 통각 과민을 유발한다. 이러한 기전적 특성 때문에 신경흥분성을 조절하는 항발작약물이 치료 전략의 중요한 축으로 자리 잡았다. 가바펜틴과 프레가발린은 칼슘 채널 $\alpha2\delta$ 서브유니트에 결합하여 흥분성 신경전달물질의 방출을 억제함으로써 말초와 중추 수준에서 감작을 완화하며 이는 당뇨병 신경병증, 대상포진 후 신경통, 삼차신경통 등 다양한 신경병성 통증에서 임상적으로 활용된다.^{13,14}

당뇨병말초신경병증에서 가바펜틴과 프레가발린은 가장 일관되게 효과가 입증된 약제이다. 무작위 대조군 연구와 메타 분석에서 두 약물 모두 통증 강도를 유의하게 감소시키고 수면의 질을 개선하였으며 전반적인 삶의 질 향상에도 기여하였다.¹⁵⁻¹⁷ 가바펜틴은 보통 100-300 mg으로 시작하여 서서히 증량하며 900-3,600 mg/day 범위에서 하루 세 번 분할 투여한다. 그러나 실제 진료에서는 목표 용량에 도달하는 환자가 적고 중도 중단이 많아 효과가 제한되는 경우가 보고되었다.¹⁴ 프레가발린은 25-75 mg으로 시작하여 150-600 mg/day 범위에서 사용하며 분할 또는 야간 단일 투여가 가능하다. 프레가발린은 가바펜틴보다 빠른 용량 적정과 반응이 장점이지만 체중 증가와 말초 부종과 같은 부작용을 고려해야 한다.^{13,18}

대상포진 후 신경통은 피부 병변이 치유된 이후에도 지속되는 난치 통증으로 삶의 질 저하, 불면, 우울을 동반한다.¹⁹ 가바펜틴과 프레가발린은 이 적응증으로 Food and Drug Administration (FDA) 승인을 받은 약제이며 임상시험에서 통증 감소와 더불어 수면의 질 및 기분 개선 효과가 확인되었다.^{14,20} 가바펜틴은 최소 1,800 mg/day 이상에서 효과적이지만 실제 임상에서는 충분히 증량되지 못하는 경우가 많다. 프레가발린은 150-600 mg/day에서 효과적이며 가바펜틴보다 빠른 반응이 보고되었다. 두 약물 모두 진정 작용으로 인하여 야간 통증이 두드러지는 환자에서 이점이 있으나 고령, 만성 호흡기 질환 환자, 오피오이드 병용 환자에서는 호흡 억제 위험을 고려하여 저용량 시작과 지연 증량이 필요하다.^{13,21}

삼차신경통은 짧고 전격적인 발작성 안면통을 특징으로 하

며 삼차신경 뿌리 부위의 혈관 압박과 탈수초화가 병태생리의 핵심으로 이해된다.²²⁻²⁴ 일차 약물은 카르바마제핀과 옥스카바제핀으로 나트륨 채널 불활성화를 촉진하여 신경세포의 과흥 분성 발화를 억제한다. 카르바마제핀은 100-200 mg으로 시작하여 서서히 증량해서 600-1,200 mg/day 범위에서 유지하며 옥스카바제핀은 150-300 mg으로 시작하여 증량하는데 초기 저나트륨혈증 위험을 고려해야 한다. 두 약물 모두 어지럼증, 졸림, 발진, 드물게 중증 피부 반응을 유발할 수 있다. 일차 약물에 불응하거나 부작용으로 유지가 어려운 경우에는 라모트리진, 가바펜틴, 프레가발린이 대안으로 사용될 수 있으며 의미 있는 통증 완화를 줄 수 있다. 약물 치료에 실패하거나 영상에서 혈관-신경 연접이 뚜렷한 경우에는 미세혈관감압술과 같은 외과 치료를 고려한다.²²

신경병성 통증 치료의 목표는 보통 통증을 30-50% 이상 감소시키고 기능 및 삶의 질을 개선하는 것이다. 치료 반응은 대개 8-12주 간격으로 평가하며 효과가 충분하지 않으면 삼환계 항우울제, 세로토닌-노르아드레날린재흡수억제제, 국소치료제 와의 병용을 고려한다.¹³ 가바펜틴과 삼환계 항우울제 혹은 오피오이드 병용은 단독 요법보다 우수한 효과가 보고되었다.²⁵ 장기 치료에서는 체중 증가, 인지 저하, 낙상 위험, 말초부종과 같은 부작용을 정기적으로 모니터링해야 하며 특히 오남용 위험군에서는 처방과 복약 지도를 강화해야 한다.^{20,21}

3. 수면장애: 하지불안증후군, 램수면행동장애

수면은 신경 흥분성과 억제성 신호의 균형에 의하여 조절되며 항발작약물은 이 과정에 직접적인 영향을 미친다. 가바펜틴은 서파수면 비율을 증가시키고 수면 연속성을 개선하는 효과가 있어 불면증이 동반된 신경병성 통증 환자에서 특히 유용하다.²⁶ 프레가발린 또한 비슷한 작용 기전을 통해 수면의 질을 높이고 불안 및 통증을 동반하는 환자에서 전반적인 삶의 질 개선에 기여할 수 있음이 임상시험에서 확인되었다.²⁷ 이러한 효과는 하지불안증후군에서도 중요하게 작용하는데 하지불안증후군 환자의 야간불면과 주간졸림을 동시에 완화할 수 있다.

하지불안증후군은 저녁과 야간에 악화되는 다리 불편감과 움직임 충동이 특징이며 중추 도파민 시스템의 기능 저하와 뇌

철 결핍이 병태생리에 관여한다.²⁸ 도파민작용제는 단기간에 효과적이지만 장기적으로는 증상 악화(augmentation)와 증량 현상 위험이 높아 최근 가이드라인에서는 $\alpha_2\delta$ 칼슘 채널 리간드(가바펜틴, 가바펜틴 엔카빌, 프레가발린)를 일차 치료제로 권고하고 있다.²⁹⁻³¹ 실제로 대규모 무작위 연구에서 가바펜티노이드는 하지불안증후군의 증상 점수를 유의하게 개선하고 수면의 질을 향상시키는 것으로 나타났다.³² 국내에서는 가바펜틴과 프레가발린을 사용할 수 있다. 다만 미국과 유럽에서 일차 치료제로 권고되는 이 약들이 국내에서는 보험 혜택이 되어 있지 않아 국내의 하지불안증후군 치료는 도파민효능제(로피니롤, 프라미페솔)만 급여 사용이 가능하여 치료에 제한이 있다.

임상 적용에서는 저녁 단일 용량 투여를 권장하며 하루 300 mg 사용에 대해서 무작위 연구에서 효과가 있다는 근거가 있으나 졸림과 어지럼 같은 부작용을 최소화하도록 저용량에서 서서히 증량하는 것이 원칙이다. 특히 고령, 폐질환, 오피오이드 병용 환자에서는 호흡 억제 위험을 고려하여 주기적 평가가 필요하다.³³ 또한 철 결핍이 동반된 경우 경구 또는 정맥 철분 보충을 병행하는 것이 권고되며 수면무호흡증과의 동반이 혼하기 때문에 코골이, 주간졸림, 기상 시 두통 등의 증상이 있을 경우 수면 검사를 통한 동반 질환 평가가 필요하다. 최근 한국인 대상 연구에서는 프레가발린의 효과가 뚜렷하지 않았다는 결과도 보고되었으나 낮은 용량과 표본 수의 한계, 위약 효과의 가능성성이 제기되었다.³⁴

렘수면행동장애(REM sleep behavior disorder)에서는 항발작약물 가운데 클로나제팜이 가장 널리 사용되는 치료제로 현재 임상에서 일차 선택 약물로 권고되고 있다. 클로나제팜은 벤조디아제핀 계열 약물로 GABA-A수용체를 매개로 신경 억제를 강화하며 렘수면행동장애 환자에서 수면 중 이상 행동과 관련된 증상을 현저히 감소시키는 효과가 입증되었다. 다수의 관찰 연구에서 80-90% 이상의 환자에서 뚜렷한 임상 호전을 보였으며 장기간 투여에서도 안정적인 효과가 보고되었다. 다만 고령 환자에서 과도한 진정, 균형장애, 수면무호흡 악화, 인지기능 저하와 같은 부작용 가능성이 있어 주의가 필요하다.

4. 운동장애

본태성 떨림은 가장 흔한 운동장애로 주로 손에 나타나는 자세성, 운동성 떨림이 특징이며 소뇌-시상-피질 회로의 이상이 병태생리에 관여한다.³⁵ 일차 치료로 프리미돈과 프로프라놀롤이 권장되며 프리미돈은 페노바르비탈로 대사되어 GABA-A 매개 억제를 강화하고 직접적으로 나트륨 채널 차단 효과를 통해 떨림 진폭을 줄인다.³⁶ 저용량(50-250 mg)에서도 효과가 확인되며 일부에서는 프로프라놀롤보다 강력한 효과가 보고되었다.³⁷ 그러나 졸림, 어지럼, 급성 부작용으로 내약성이 제한될 수 있어 고령 환자에서는 저용량으로 시작하고 천천히 증량해야 한다. 토피라메이트는 다중 기전을 통해 신경 흥분성을 낮추며 무작위 대조군 연구와 메타 분석에서 떨림 강도 및 기능적 장애 개선에 유의한 효과가 보고되었다.^{38,39} 다만 감각이상, 체중 감소, 인지 저하 등의 부작용으로 중도 중단률이 높아 일차 약제 불용 시 대체 약제로 신중히 고려된다.⁴⁰ 약물 반응이 불충분할 경우 두 약제의 저용량 병용이나 심부뇌자극술, 집속초음파시술과 같은 수술 치료가 차선책으로 제시된다.⁴¹

발작성 운동이상증, 특히 운동유발형은 짧은 운동 자극 후 수초간 지속되는 이상운동이 특징으로 PRRT2유전자 변이와 밀접한 관련이 있다.⁴²⁻⁴⁴ 병태생리는 시냅스 전후 흥분성 조절 이상과 연관되며 나트륨 채널 차단제인 카르바마제핀(50-200 mg/day)과 옥스카바제핀(75-300 mg/day)이 저용량에서도 탁월한 예방 효과를 보인다.^{42,45} 실제 임상에서는 저용량만으로도 완전 관해에 가까운 반응을 얻는 경우가 혼하며 부작용 위험도 낮다. 또한 카페인, 과호흡, 수면 부족 등 유발 요인을 회피하는 생활습관 교정이 병행되면 약물 필요 용량을 더욱 줄일 수 있다.^{43,44}

클로나제팜은 운동장애 영역에서도 다양한 적응증에서 사용되어 왔다. 특히 근간대경련(myoclonus)에서는 가장 효과적인 약제로 평가되며 대뇌피질 기원의 근간대경련뿐 아니라 대사 및 퇴행질환에 동반되는 근간대경련에도 널리 사용된다.⁴⁶ 또한 일부 근긴장이상(dystonia) 환자에서 보조 치료제로 사용되어 증상 완화에 기여할 수 있으며 소아기 틱장애나 기저핵 질환과 관련된 불수의운동에서도 제한적으로 활용된다.^{47,48} 그러나 진정, 인지 저하, 보행 불안정 등의 부작용 위험으로 인하여 장기

사용 시 주의가 필요하다.

조니사마이드는 원래 항발작약물로 개발되었으나 저용량에서 파킨슨병 환자의 운동 증상을 개선하는 효과가 보고되었다. 무작위 대조군 연구에 따르면 레보도파 병용 시 조니사마이드 25~50 mg/day 투여군은 위약군에 비해 unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) 운동 점수와 환자 주관적 증상 개선에서 유의한 향상을 보였다. 특히 25 mg은 이상운동증 (dyskinesia) 악화를 유발하지 않으면서도 운동 증상 조절에 효과적이었고 50 mg에서는 운동 증상 호전이 더 뚜렷하였으나 일부에서 이상운동증이 증가할 수 있음이 관찰되었다.^{49~51}

이처럼 항발작약물은 운동장애에서 각각의 기전에 맞추어 효과적인 일차 또는 대체 치료제로 활용되고 있으며 환자 연령, 동반 질환, 내약성에 따라 맞춤형 접근이 필요하다.

5. 신경정신질환

항발작약물은 신경정신질환, 특히 양극성장애에서 기분 안정의 목적으로 널리 사용되고 있다. 밸프로산과 카르바마제핀은 조증삽화에서 항조증 효과를 보이며 유지 요법에서도 재발 예방에 유효한 것으로 알려져 있다.^{52~54} 라모트리진은 조증보다는 우울삽화 예방에 특화되어 있어 계절성 또는 주기성 기분 변동이 잦은 환자나 조증 위험이 낮고 우울삽화가 반복되는 환자에서 주로 선택된다. 라모트리진은 특히 우울삽화 급성기에서 보조 요법으로 투여하였을 때 위약 대비 유의한 증상 개선 효과가 보고되었고 유지기에는 재발 위험을 16% 낮추는 것으로 나타났다.^{55,56}

이들 약물의 선택은 과거 치료 반응, 체중 변화나 대사 이상의 위험, 피임 계획 및 가임력, 동반 약물과의 상호작용 등을 고려하여 환자에게 맞춰서 선택해야 한다. 밸프로산은 가임기 여성에서 태아 기형 및 신경 발달 이상 위험이 높으므로 임신 계획을 반드시 확인해야 한다. 카르바마제핀은 약물 상호작용이 많고 혈액 부작용이 있어 모니터링이 필요하다. 라모트리진은 일반적으로 내약성이 우수하지만 초기 피부 발진, 특히 스티븐스-존슨증후군 위험 때문에 서서히 증량하는 것이 중요하다.

이외에도 가바펜틴과 같은 항발작약물은 불안장애나 외상 후 스트레스장애에서 불안, 과각성, 수면장애 증상을 완화한

보고가 있다.⁵⁷ 다만 이들 적응증에서의 근거는 아직 제한적이므로 표준 치료에 반응하지 않거나 진정이 필요한 환자에서 보조 요법으로 신중히 사용해야 한다. 또한 항우울제와 병용 시에는 진정, 어지럼, 인지 저하 등 부작용이 더 커질 수 있어 초기 용량을 낮추고 서서히 증량하며 경과를 면밀히 관찰해야 한다. 이처럼 항발작약물은 양극성장애에서는 근거 기반의 주요 치료제 역할을 하며 그 외 신경정신질환에서는 제한된 근거 내에서 보조적으로 활용되고 있다.

결 론

항발작약물은 뇌전증 치료를 넘어 편두통, 신경병성 통증, 수면장애, 운동장애, 신경정신질환 등 다양한 신경계 질환에서 임상적으로 의미 있는 효과를 보인다(Table). 일부 약물은 이미 가이드라인에 반영되어 표준 치료로 자리 잡았으며 기존 치료의 한계를 보완하는 중요한 대안이 된다. 환자의 동반 질환, 연령, 약물 상호작용, 부작용을 고려하여 적절한 항발작약물을 선택하는 것이 중요하다.

항발작약물은 뇌전증 외에도 편두통, 신경병성 통증, 수면장애, 운동장애, 신경정신질환 등 다양한 신경계 질환에서 임상적 효과가 입증되어 실제 진료 현장에서 널리 활용되고 있다. 그러나 국내 건강보험 급여 적용은 적응증별로 불균형하게 설정되어 있어 치료 접근에 한계가 따른다. 예컨대 토피라메이트는 편두통 예방에는 급여되지만 본태성 떨림에는 적용되지 않으며 가바펜틴과 프레가발린은 당뇨병신경병증과 대상포진 후 신경통에는 급여되지만 하지불안증후군에는 인정되지 않는다. 조니사마이드의 파킨슨병 보조 치료, 클로나제팜의 렘수면행동장애 및 근간대경련과 같은 적응증도 비급여로 남아 있다. 이처럼 임상 근거와 실제 사용 경험이 충분함에도 불구하고 급여 적용의 제약으로 인하여 환자들이 적절한 치료를 받지 못하는 경우가 발생한다. 따라서 최신 근거와 임상적 요구를 반영하여 질환 특성과 환자 개별 상황에 따른 보다 유연한 보험 적용이 재검토 될 필요가 있다. 이는 환자의 치료와 삶의 질 향상에 기여할 뿐 아니라 의료 자원의 효율적 활용에도 중요한 의미가 있다.

향후 연구에서는 대규모 무작위 대조군 연구를 통해 장기적인 안전성과 효과를 입증하는 것이 필요하다. 또한 환자 개별

Table. Antiseizure medications in non-epileptic neurological disorders

Antiseizure medication	Applicable disorders	Typical use & dosing strategy	Main adverse effects & precautions	Coverage by the National Health Insurance
Topiramate	Migraine Essential tremor	Start 25 mg/day Titrate to 50-100 mg/day for migraine Titrate 100-400 mg/day for tremor	Cognitive impairment, paresthesia, weight loss Monitor cognition and mood Avoid in pregnancy	Migraine, yes Essential tremor, no
Valproic acid	Migraine Bipolar disorder	500-1,500 mg/day for migraine 750-1,500 mg/day for bipolar	Weight gain, hepatotoxicity, thrombocytopenia, teratogenicity Contraindicated in women of childbearing potential	Migraine, yes Bipolar disorder, no
Gabapentin	Diabetic neuropathy Postherpetic neuralgia RLS	Start 100-300 mg/day Titrate to 900-3,600 mg/day (divided TID) or evening single 300 mg for RLS	Dizziness, somnolence, peripheral edema, weight gain Adjust for renal function Risk of respiratory depression in elderly/sleep apnea/opioid use	Diabetic neuropathy, yes Postherpetic neuralgia, yes RLS, no
Pregabalin	Diabetic neuropathy Postherpetic neuralgia RLS	Start 25-75 mg/day Titrate to 150-600 mg/day (once or divided) or evening single 150 mg dosing for RLS	Dizziness, somnolence, peripheral edema, weight gain Risk of respiratory depression in elderly/sleep apnea/opioid use	Diabetic neuropathy, yes Postherpetic neuralgia, yes RLS, no
Carbamazepine	TN Bipolar disorder PKD	Start 100-200 mg/day titrate to 600-1,200 mg/day for TN/bipolar 50-200 mg/day for PKD	Dizziness, sedation, rash (SJS risk), hyponatremia, leukopenia Check CBC, LFTs, sodium HLA-B*1502 testing in East Asians	TN, yes Bipolar disorder, no PKD, yes
Oxcarbazepine	TN PKD	Start 150-300 mg/day Titrate to 600-1,200 mg/day for TN Titrate to 75-300 mg/day for PKD	Dizziness, somnolence, rash, hyponatremia monitor sodium, SJS risk (HLA-B*1502 in East Asians)	TN, yes PKD, yes
Primidone	Essential tremor	Start 25-50 mg/day Titrate to 50-250 mg/day	Sedation, dizziness, nausea, depression Caution in elderly, titrate slowly	Essential tremor, no
Lamotrigine	Bipolar disorder	Start 25 mg/day Slow titration to 100-200 mg/day	Rash (SJS risk), dizziness, insomnia Slow titration essential Caution with valproate co-use	Bipolar disorder, yes
Zonisamide	Parkinson's disease (motor/adjunct)	25-50 mg/day, bedtime Slow up titration to 100 mg/day if tolerated	Somnolence, cognitive slowing, weight loss, kidney stones, metabolic acidosis, rash (SJS/TEN rare) Caution in renal stone history, elderly, concomitant CA inhibitors	Parkinson's disease, no Tremor, no
Clonazepam	RBD myoclonus (non-epileptic) Dystonia/tics (adjunct)	0.25-1.00 mg HS for RBD 0.25-2.00 mg/day divided for myoclonus/dystonia	Sedation, falls, cognitive impairment, dependence, respiratory depression (OSA/COPD, elderly risk) Avoid abrupt withdrawal	RBD, no Movement disorders, no

RLS; restless legs syndrome, TID; three times a day, TN; trigeminal neuralgia, PKD; paroxysmal kinesigenic dyskinesia, SJS; Stevens-Johnson syndrome, CBC; complete blood count, LFT; liver function test, TEN; toxic epidermal necrolysis, CA; carbonic anhydrase, RBD; REM sleep behavior disorder, OSA; obstructive sleep apnea, COPD; chronic obstructive pulmonary disease.

특성에 따른 맞춤형 치료 전략, 약물유전학 예측 지표, 생물표지자 기반 치료 선택이 중요한 연구 주제가 될 것이다. 정밀의학의 발전과 함께 항발작약물은 단순히 발작 억제를 넘어 다양한 신경계 질환의 병태생리에 맞춤형으로 적용될 수 있는 신경조절제로 자리매김할 가능성이 크다.

REFERENCES

- Ruiz L, Ferrandi D. Topiramate in migraine progression. *J Headache Pain* 2009;10:419-422.
- Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, Diener HC, Mitsikostas DD, Sinclair AJ, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol* 2021;17:501-514.
- Raffaelli B, García-Azorín D, Boucherie DM, Amin FM, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, et al. European Headache Federation (EHF) critical

- reappraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention - part 3: topiramate. *J Headache Pain* 2023;24:134.
4. Linde M, Mullenens WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013:CD010610.
 5. Silberstein SD. Topiramate in migraine prevention: a 2016 perspective. *Headache* 2017;57:165-178.
 6. Ferrari A, Tiraferri I, Neri L, Sternieri E. Clinical pharmacology of topiramate in migraine prevention. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011;7:1169-1181.
 7. Cutrer FM, Limmeroth V, Moskowitz MA. Possible mechanisms of valproate in migraine prophylaxis. *Cephalgia* 1997;17:93-100.
 8. Cui XY, Sun SM, Liu J, Wu QY, Zhang JF, Li X. The efficacy and safety of valproate medications for migraine in adults: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24:5734-5741.
 9. Lampl C, VanDenBrink AM, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, Jassal T, Sanchez-Del-Rio M, et al. The comparative effectiveness of migraine preventive drugs: a systematic review and network meta-analysis. *J Headache Pain* 2023;24:56.
 10. Ornello R, Caponnetto V, Ahmed F, Al-Khadali HM, Ambrosini A, Ashina S, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of migraine. *Cephalgia* 2025;45:3331024241305381.
 11. Puledda F, Sacco S, Diener HC, Ashina M, Al-Khadali HM, Ashina S, et al. International Headache Society global practice recommendations for preventive pharmacological treatment of migraine. *Cephalgia* 2024;44:3331024241269735.
 12. Kim BS, Chung PW, Chung JM, Park KY, Moon HS, Park HK, et al. Evidence-based recommendations on pharmacologic treatment for migraine prevention: a clinical practice guideline from the Korean Headache Society. *Headache Pain Res* 2025;26:5-20.
 13. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17:1113-e88.
 14. Johnson P, Becker L, Halpern R, Sweeney M. Real-world treatment of post-herpetic neuralgia with gabapentin or pregabalin. *Clin Drug Investig* 2013;33:35-44.
 15. Cernea S, Raz I. Management of diabetic neuropathy. *Metabolism* 2021;123:154867.
 16. D'Souza RS, Barman R, Joseph A, Abd-Elsayed A. Evidence-based treatment of painful diabetic neuropathy: a systematic review. *Curr Pain Headache Rep* 2022;26:583-594.
 17. Tesfaye S, Kempler P. Conventional management and current guidelines for painful diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2023;206 Suppl 1:110765.
 18. Ko YC, Lee CH, Wu CS, Huang YJ. Comparison of efficacy and safety of gabapentin and duloxetine in painful diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2021;75:e14576.
 19. Hadley GR, Gayle JA, Ripoll J, Jones MR, Argoff CE, Kaye RJ, et al. Post-herpetic neuralgia: a review. *Curr Pain Headache Rep* 2016;20:17.
 20. Valero EG, Mendoza WAS, Sarmiento DA, Amaya S. Analgesic treatment approach for postherpetic neuralgia: a narrative review. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2023;37:184-193.
 21. Schutzer-Weissmann J, Farquhar-Smith P. Post-herpetic neuralgia - a review of current management and future directions. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18:1739-1750.
 22. Chong MS, Bahra A, Zakrzewska JM. Guidelines for the management of trigeminal neuralgia. *Cleve Clin J Med* 2023;90:355-362.
 23. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Abbott J, Braschinsky M, Di Stefano G, Donnet A, et al. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *Eur J Neurol* 2019;26:831-849.
 24. Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, et al. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology* 2008;71:1183-1190.
 25. Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, Mackey SC, Raja SN, Stacey BR, et al. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain* 2013;154:2249-2261.
 26. Liguori C, Toledo M, Kothare S. Effects of anti-seizure medications on sleep architecture and daytime sleepiness in patients with epilepsy: a literature review. *Sleep Med Rev* 2021;60:101559.
 27. Griffin E, Brown JN. Pregabalin for the treatment of restless legs syndrome. *Ann Pharmacother* 2016;50:586-591.
 28. Manconi M, Garcia-Borreguero D, Schormair B, Videnovic A, Berger K, Ferri R, et al. Restless legs syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7:80.
 29. Winkelmann JW, Berkowski JA, DelRosso LM, Koo BB, Scharf MT, Sharon D, et al. Treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *J Clin Sleep Med* 2025;21:153-199.
 30. Garcia-Borreguero D, Silber MH, Winkelmann JW, Högl B, Bainbridge J, Buchfuhrer M, et al. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Med* 2016;21:1-11.
 31. Winkelmann JW. Treating severe refractory and augmented restless legs syndrome. *Chest* 2022;162:693-700.
 32. P LMB, E SSA, Castro-Villacañas A, Garcia-Borreguero D. Restless legs syndrome: challenges to treatment. *Sleep Med Clin* 2021;16:269-277.
 33. Mogavero MP, Karroum EG, Lanza G, Antelmi E, Bruni O, Silvestri R, et al. Pharmacological impact on sleep architecture and polysomnographic measures in restless legs syndrome: a systematic review. *Sleep Med Rev* 2025;83:102147.
 34. Sunwoo JS, Cho YW, Shin WC, Byun JI, Shin JW, Jung KY. Efficacy and safety of pregabalin for restless legs syndrome in Korean adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Neurol* 2025;21:325-331.
 35. Welton T, Cardoso F, Carr JA, Chan LL, Deuschl G, Jankovic J, et al. Essential tremor. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7:83.
 36. Žakelj KV, Prezelj N, Kramberger MG, Kojović M. Mechanisms of tremor-modulating effects of primidone and propranolol in essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2024;128:107151.
 37. Koller WC, Royse VL. Efficacy of primidone in essential tremor. *Neurology* 1986;36:121-124.

38. Gálvez-Jiménez N, Hargreave M. Topiramate and essential tremor. *Ann Neurol* 2000;47:837-838.
39. Ondo WG, Jankovic J, Connor GS, Pahwa R, Elble R, Stacy MA, et al. Topiramate in essential tremor: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2006;66:672-677.
40. Bruno E, Nicoletti A, Quattrochi G, Allegra R, Filippini G, Colosimo C, et al. Topiramate for essential tremor. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:Cd009683.
41. Ferreira JJ, Mestre TA, Lyons KE, Benito-León J, Tan EK, Abbruzzese G, et al. MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. *Mov Disord* 2019;34:950-958.
42. Cao L, Huang X, Wang N, Wu Z, Zhang C, Gu W, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of paroxysmal kinesigenic dyskinesia: an expert consensus in China. *Transl Neurodegener* 2021;10:7.
43. Erro R, Magrinelli F, Bhatia KP. Paroxysmal movement disorders: paroxysmal dyskinesia and episodic ataxia. *Handb Clin Neurol* 2023;196:347-365.
44. Li ZY, Tian WT, Huang XJ, Cao L. The pathogenesis of paroxysmal kinesigenic dyskinesia: current concepts. *Mov Disord* 2023;38:537-544.
45. Latorre A, Bhatia KP. Treatment of paroxysmal dyskinesia. *Neurol Clin* 2020;38:433-447.
46. Levy A, Chen R. Myoclonus: pathophysiology and treatment options. *Curr Treat Options Neurol* 2016;18:21.
47. Panda PK, Moirangthem V, Tomar A, Neyaz O, Sharawat IK. Efficacy of oral trihexyphenidyl plus clonazepam versus trihexyphenidyl for the treatment of dystonia in children with dystonic cerebral palsy: an open-label randomized controlled trial. *Pediatr Neurol* 2024; 158:35-40.
48. Jankovic J. Therapeutic developments for tics and myoclonus. *Mov Disord* 2015;30:1566-1573.
49. de Bie RMA, Katzenschlager R, Swinnen B, Peball M, Lim SY, Mestre TA, et al. Update on treatments for Parkinson's disease motor fluctuations - an International Parkinson and Movement Disorder Society evidence-based medicine review. *Mov Disord* 2025;40:776-794.
50. Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I. Zonisamide improves motor function in Parkinson disease: a randomized, double-blind study. *Neurology* 2007;68:45-50.
51. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, de Bie RMA, Seppi K, et al. International Parkinson and Movement Disorder Society evidence-based medicine review: update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018;33:1248-1266.
52. Yildiz A, Sifafis S, Mavridis D, Vieta E, Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological interventions for acute bipolar depression in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2023;10:693-705.
53. McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, Goldstein BI, López-Jaramillo C, Kessing LV, et al. Bipolar disorders. *Lancet* 2020;396:1841-1856.
54. Tagini MF, Strejilevich SA, Camino S, Carballo E, Guglielmetti M, Escalona LL, et al. Mood stabilizers: insights from users' perceptions. *J Affect Disord* 2025;389:119753.
55. Haenen N, Kamperman AM, Prodan A, Nolen WA, Boks MP, Westelo R. The efficacy of lamotrigine in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord* 2024;26:431-441.
56. Herman E. Lamotrigine: a depression mood stabiliser. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14 Suppl 2:S89-S93.
57. Morgenthaler TI, Auerbach S, Casey KR, Kristo D, Maganti R, Ramar K, et al. Position paper for the treatment of nightmare disorder in adults: an American Academy of Sleep Medicine position paper. *J Clin Sleep Med* 2018;14:1041-1055.