

## 소아 간질 환자에서 oxcarbazepine의 효용성과 안전성

광명성애병원 소아청소년과\*, 고려대학교 의과대학 소아과학교실

신혜경 · 이 윤 · 이지연\* · 최옥선 · 은소희 · 은백린 · 홍영숙 · 이주원

### Efficacy and safety of oxcarbazepine in epileptic children

Hye Kyung Shin, M.D., Yoon Lee, M.D., Jee-Yeon Lee, M.D.\*, Wooksun Choi, M.D.  
So-Hee Eun, M.D., Baik-Lin Eun, M.D., Young Sook Hong, M.D. and Joo Won Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Kwangmyung-Sungae Hospital, Kwangmyung\*  
Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose :** Oxcarbazepine (OXC), newly recommended antiepileptic drug, has been prescribed for patients with partial seizures and generalized tonic clonic seizures in Korea from 1999. There are limited reports about an efficacy of OXC therapy in epileptic children in Korea. This study evaluated the efficacy and safety of OXC in the light of our experience.

**Methods :** The patients, who had visited the pediatric neurology clinic of Korea University Guro Hospital from January 2001 to December 2006, were included. The data of 144 patients who were administered OXC as monotherapy or polytherapy, was summarized retrospectively and we evaluated the efficacy and safety of OXC.

**Results :** After 6 months of OXC therapy, 77 patients (53.5%, n=144) achieved seizure freedom, 48 patients (33.3%) experienced >50% improvement. After 12 months of OXC therapy, cessation of seizure was observed in 88 patients (61.1%, n=133), and 27 patients (18.8%) manifested an improvement. Monotherapy group showed superior efficacy to polytherapy one. The frequent side effects of OXC were drowsiness (20.1%), headache (12.5%), dizziness (9.7%) and rash (8.3%). They did not related to patient's age or sex, and dosage of OXC. Twenty four patients (16.7%) experienced hyponatremia, but which were neither symptomatic nor significant one.

**Conclusion :** The efficacy and safety of OXC in our patients were excellent and had less significant side effects than established international one. We expect this report contributes toward OXC therapy in epileptic children. (Korean J Pediatr 2008;51:162-169)

**Key Words :** Oxcarbazepine, Efficacy, Safety, Child

### 서 론

부분 간질의 약물 치료는 carbamazepine(이하 CBZ)과 phenytoin이 대표적이었다. 그러나 새로운 항경련제가 소개되면서 oxcarbazepine(이하 OXC), lamotrigine, topiramate, gabapentin 등이 단일요법으로 사용되고 있으며, 보조 요법으로는 zonisamide, tiagabine, levetiracetam 등이 있다<sup>1)</sup>. 이 중 OXC은 1970년대에 CBZ의 keto-congener로 개발되었고 2001년 미국 식약청으로부터 4세 이상의 부분 간질 환자의 일차 치료제 및 보조 치료

제로서 승인을 받은 새로운 항경련제이다. OXC의 효용성은 CBZ과 차이가 없으며 안전성은 CBZ에 비해 우수한 것으로 알려져 있다<sup>2,3)</sup>. OXC의 효용성과 안전성에 대한 연구는 1970년대에 시작되었으며<sup>4)</sup> 소아 간질 환자를 대상으로 한 연구는 1990년대부터 이루어져 왔지만<sup>5)</sup> 국내에는 소아 연령을 대상으로 한 연구 보고가 아직 없다.

이에 저자들은 단일 병원의 후향적 자료 분석을 통해 소아 간질 환자에서의 OXC의 효용성과 안전성에 대해 연구하였다.

### 대상 및 방법

#### 1. 대 상

2000년 1월부터 2006년 12월까지 고려대학교 구로병원 소아과

접수 : 2007년 12월 4일, 승인 : 2008년 1월 5일  
책임저자 : 은백린, 고려대학교 구로병원 소아청소년과  
Correspondence : Baik-Lin Eun, M.D.  
Tel : 02)2626-3153 Fax : 02(858-9396  
E-mail : bleun@korea.ac.kr

신경 클리닉에 내원하여 OXC을 복용하였던 환자 144명을 대상으로 하였다. 최소 6개월 이상 OXC을 지속적으로 복용한 환자 중에서 OXC 복용 전과 복용 후에 시행하였던 검사 결과와 진료 기록이 확보된 경우를 대상으로 하였다. 약물치료에 순응도가 좋지 않았거나 간질 이외의 다른 신체적 및 신경학적 질환이 있는 환아는 연구 대상에서 제외하였다.

**2. 방법**

OXC의 복용 방법은 평균 10 mg/kg으로 시작하여 1.04±0.55 개월에 걸쳐서 증량하였으며, 평균 유지량 30.9±8.2 mg/kg(9.6-53.7 mg/kg)[평균±표준편차(최대값-최소값)]으로 복용을 유지하였다. 총 복용 기간은 29.6±17.4개월(6-72개월)이었다. OXC의 효용성의 판단은 경련의 빈도를 기준으로 평가하였다. OXC 투약 이전의 경련 빈도를 기준으로 OXC 복용 이후 경련이 소실된 경우를 ‘완전관해군’, 기준 빈도에 비해 50% 이상 경련 횟수가 감소된 경우를 ‘발작완해군’, 기준 빈도의 50% 미만의 경련빈도 감소 혹은 증가를 보인 경우를 ‘발작유지군’, 그리고 기준 빈도의 50% 이상 경련 횟수가 증가된 경우를 ‘발작악화군’으로 분류하였다<sup>12)</sup>. 평가는 OXC 복용을 시작한 시점을 기준으로 6개월이 경과한 시점(T2)과 12개월이 경과한 시점(T3)에 시행하였으며, 초기 약물 증량 기간은 포함시키지 않았다.

현재까지 OXC의 부작용으로 알려져 있는 졸림, 어지러움, 피로, 두통, 발진, 진전, 행동이상 등에 대해 발생 환자수를 조사하였으며,

저나트륨혈증, 혈소판 감소증, 빈혈, 간효소치 증가 및 고빌리루빈 혈증에 대해 혈액 검사 결과를 분석하였다. OXC 복용을 시작한 시점을 기준(T0)으로 3개월이 경과한 시점(T1), 6개월이 경과한 시점(T2)과 12개월이 경과한 시점(T3)에 시행한 검사 결과를 분석하였다. 혈액 검사 상 이상 소견의 기준치는 Table 1과 같다.

결과의 분석은 SPSS 버전 12.0으로 시행하였으며 OXC 효용성의 분석에 있어서 약물용량과 연령에 대하여 일일배치 분산분석, 성별과 복합요법 여부에 대하여 연속성 보정 카이제곱 검정을 이용하였으며, OXC 관련 부작용 발생과 관련하여 약물용량, 연령, 성별과 복합요법 여부에 대하여 다중 로지스틱 회귀분석을 이용하였다. 혈청 나트륨 수치 등과 같은 혈액 검사 결과값의 통계 분석을 위해 공변량을 고려한 반복측정 분산분석을 이용하였고, 저나트륨혈증 등과 같은 검사상 이상소견의 발생 여부와 약물용량 및 연령간의 통계분석에 대하여 독립 표본 T 검정, 성별 및 복합요법 여부에 대하여 연속성 보정 카이제곱 검정을 이용하였다. 연관성을 알아보기 위해 Spearman 상관계수를 적용하였으며 P 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 정의하였다.

**결 과**

**1. 대상**

OXC 복용을 시작했던 시점을 기준으로 대상 환자의 평균 연령은 8.4±4.2세(8개월-21세)였으며, 남자 80명, 여자 64명으로 성비는 1.1:1이었다. 대상 환자 중 130명은 부분 발작이었고 한명은 전신 발작을 보였으며, 13명은 분류되지 않았다.

**2. OXC 복용 요법**

전체 144명 중 OXC을 단일요법으로 복용한 환아가 95명(66.0%)이었고, 그 중 OXC이 1차 치료약제였던 경우가 88명(61.1%)였으며, 7명(4.9%)은 1차 선택 약제에 발작조절이 실패하여 2차 선택약제로 OXC을 처방하였다. 복합요법으로 복용한 경우는 49명(34.0%)이었다. 복합요법을 시행하였던 환자의 경우, 평균 2.9±1.2가지(2-6가지)의 항경련제를 복용하였다. 그 중 27명(55.1%)이 2가지의 항경련제를 복용하였고 9명(18.4%)이 3가지, 8명

**Table 1.** Criteria of a Side Effects

Side effects	Criteria
Hyponatremia	Naserum <135 mEq/L
Significant hyponatremia	Naserum <120 mEq/L
Symptomatic hyponatremia	Hyponatremia and one more related symptome (rSx.*)
Thrombocytopenia	PLT <150,000/mL
Anemia	Hb <12.0 mg/dL or Hct <35%
Abnormal liver function test	AST and/or ALT >40 IU/L
Jaundice	serum total bilirubin >10.0 mg/dL

\*rSx. : headache, nausea, vomiting, seizure, coma and et al.

**Table 2.** Efficacy of OXC Treatment at T2 and T3 Stages

	Efficacy at 6 months later (T2)				Efficacy at 12 months later (T3)			
	Total No. (% , n=144)	Monotherapy No. (% , n=95)	Polytherapy No. (% , n=49)	P-value	Total No. (% , n=131)	Monotherapy No. (% , n=86)	Polytherapy No. (% , n=45)	P-value
Seizure free	77 (53.5)	63 (66.3)	14 (28.6)	0.000	88 (61.1)	68 (71.6)	20 (40.8)	0.001
Improved	48 (33.3)	24 (25.3)	24 (49.0)		27 (18.8)	13 (13.7)	14 (28.6)	
Maintained	14 ( 9.7)	5 ( 5.3)	9 (18.4)		8 ( 5.6)	3 ( 3.2)	5 (10.6)	
Aggravated	5 ( 3.5)	3 ( 3.2)	2 ( 4.1)		8 ( 5.6)	2 ( 2.1)	6 (12.2)	

T2 : At 6 months later on OXC therapy  
 T3 : At 12 months later on OXC therapy

(16.3%)이 4가지였으며, 5가지 이상을 투약 받은 경우는 5명(10.2%)이었다. 병합 약제로는 vaproic acid(45.2%), lamotrigine(12.9%), topiramate(11.8%)와 vigabatrin(10.6%) 순으로 많았고 그 외에 phenobarbital, phenytoin, clobazam과 clonazepam 등이 있었다.

### 3. OXC의 효용성

OXC 복용 6개월 후, 대상 환자 144명 중 완전관해군은 77명(53.5%), 발작완해군은 48명(33.3%), 발작유지군은 14명(9.7%), 그리고 발작악화군은 5명(3.5%)이었다. 12개월 치료 후에는 144명 중 131명의 경과를 비교하였으며, 이 중 완전관해군은 88명(61.1%), 발작완해군은 27명(18.8%), 발작유지군은 8명(5.6%), 그리고 발작악화군은 8명(5.6%)이었다(Table 2).

OXC 단일요법을 시행한 환자 중 6개월 복용 후 95명과 12개월 복용 후 86명에 대해 효용성을 분석한 결과, 완전관해군은 각각 63명(66.3%)과 68명(71.6%)이었으며 발작완해군은 각각 24명(25.3%)과 13명(13.7%)이었고, OXC 복합 요법을 시행한 환자 중 6개월 복용 후 49명과 12개월 복용 후 45명에 대해 효용성을 분석한 결과, 완전관해군은 각각 14명(28.6%)과 20명(40.8%)이었으며 발작완해군은 각각 24명(49.0%)과 14명(28.6%)이었다(Table 2).

**Table 3.** Factors Related to the Efficacy (*P* value)

	Efficacy at T2	Efficacy at T3
Monotherapy or Polytherapy	0.000*	0.001*
Sex	0.946	0.110
Age	0.191	0.160
Dose/kg	0.310	0.116

\**P*<0.05

T2 : At 6 months later on OXC therapy

T3 : At 12 months later on OXC therapy

**Table 4.** Side Effects and Related Factors

	Patients with side effect numbers (% , n=144/% , n=73)	Factors related to side effects <i>P</i> value (95% CI for OR)			
		Sex	Age	Monotherapy or Polytherapy	Dose/kg
Total numbers of side effect	73 (50.7/100)	0.673 (0.431-1.721)	0.474 (0.878-1.062)	0.051* (0.998-4.194)	0.315 (0.976-1.079)
Dizziness	14 (9.72/19.2)	0.376 (0.524-5.534)	0.205 (0.788-1.052)	0.770 (0.248-2.807)	0.082 (0.990-1.178)
Drowsy	29 (20.1/39.7)	0.972 (0.438-2.356)	0.428 (0.931-1.182)	0.654 (0.505-2.970)	0.835 (0.948-1.069)
Weakness	6 ( 4.2/ 8.2)	0.796 (0.133-4.706)	0.536 (0.768-1.148)	0.230 (0.040-1.333)	0.417 (0.935-1.176)
Headache	18 (12.5/24.7)	0.595 (0.899-1.203)	0.968 (0.351-2.733)	0.107 (0.093-1.260)	0.360 (0.959-1.121)
Rash	12 (8.33/16.4)	0.531 (0.812-1.113)	0.219 (0.597-9.481)	0.250 (0.607-6.783)	0.886 (0.923-1.098)
Itching sensation	2 ( 2.7/ 1.4)	0.245 (0.810-2.282)	0.997 (-)	0.717 (0.807-1.367)	0.997 (-)
Nausea	3 ( 4.1/ 2.1)	0.902 (0.706-1.359)	0.997 (-)	0.440 (0.889-1.311)	0.997 (-)
Tremor	3 ( 4.1/ 2.1)	0.941 (0.735-1.394)	0.997 (-)	0.792 (0.855-1.229)	0.881 (0.071-9.662)
Character change	3 ( 4.1/ 2.1)	0.141 (0.904-2.040)	0.901 (0.094-14.59)	0.172 (0.954-1.299)	0.453 (0.206-34.56)
Bizarre behavior	2 ( 2.7/ 1.4)	0.676 (0.736-1.603)	0.788 (0.039-11.65)	0.655 (0.868-1.253)	0.654 (0.112-32.78)

\*Be concerned, nevertheless *P* value>0.05

두 군간 효용성 비교에서 OXC 복합요법 군은 단일요법 군과 유의한 차이를 보였다. 그러나 성별 및 나이와 유의한 상관관계가 없었다(Table 3).

## 4. OXC의 안전성

### 1) 부작용의 발생 빈도

OXC 투약기간 동안 부작용이 관찰된 경우는 총 144명 중 73명(50.7%)으로, 졸림 29명(20.1%), 두통 18명(12.5%), 어지러움 14명(9.7%), 발진 12명(8.3%), 피로 6명(4.2%) 등이 관찰되었으며, 오심, 진전, 성격 변화를 보인 경우가 각 3명(4.1%)였고, 가려움증과 난폭한 행동을 보인 경우가 각 2명(2.7%)이었다. 그 외에 기억력 감퇴, 얼굴 부종, 사지 무감각 및 몽유증상을 보였다. 그러나 약물 부작용을 이유로 투약을 중지한 경우는 없었다(Table 4).

나이, 성별 및 약물 용량과 부작용의 발생 간의 인과관계를 살펴본 결과, 통계적으로 유의한 상관관계는 보이지 않았다. OXC 단일요법을 시행받은 95명 중 54명(56.8%)에서 부작용이 관찰되었고, 복합요법을 하고 있는 49명의 환자 중 19명(38.8%)에서 부작용이 관찰되었으나 통계적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다(Table 4).

### 2) 체중 변화

OXC 복용 전과 12개월 복용 후에 각각 체중을 측정하였으며, 복용 전 대상 환자군의 평균 체중은 29.4±17.6 kg(8-88 kg)이었고, 복용 12개월 후에 측정된 평균 체중은 32.8±18.1 kg(10-96 kg)으로, 12개월 간 체중 증가량은 3.4±2.8 kg이었다.

### 3) 혈액 검사상의 이상 소견

총 환자 144명 중 OXC 투약하기 전에 검사를 시행하였던 환자는 131명(91.0%), 투약 3개월 후 검사를 실시하였던 환자는 50명(34.7%), 6개월에는 77명(53.5%), 그리고 12개월에는 109명(75.7%)이 검사를 시행하였다.

저나트륨혈증이 관찰된 경우는 총 24명(16.7%)으로 혈청 나트륨 수치는 132.5±1.4 mEq/L(128-134 mEq/L)이었다. OXC 투약

**Table 5.** Numbers of Hyponatremia and Serum Sodium Levels at Basic Phase (T0), 3 months later (T1), 6 Months Later (T2), and 12 Months Later (T3)

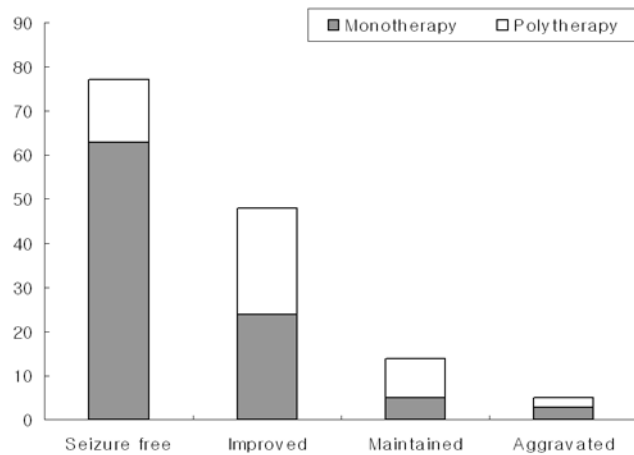
No. of Evaluated	T0	T1	T2	T3	Above	P value
	n=131	n=50	n=77	n=109	-	
No. of Hyponatremia	-	3 (6.0%)	9 (11.7%)	6 (5.5%)	6 (-)	0.648
Mean Na <sub>serum</sub> ±SD (mEq/L)	138.9±2.7	139.9±2.9	138.7±3.0	139.7±2.6		
Range of Na <sub>serum</sub> (mEq/L)	128-145	130-146	130-144	133-145		

Abbreviation : SD, Standard deviation

**Table 6.** Laboratory Findings at Basic Phase (T0), 3 Months Later (T1), 6 Months Later (T2), and 12 Months Later (T3)

No. evaluated	T0	T1	T2	T3	P value
	n=131	n=50	n=77	n=109	
Anemia, No. (%)	53 (40.5%)	14 (28.0%)	23 (29.9%)	18 (16.5%)	0.282
Mean±SD of Hb (mg/dL)	12.4±1.2	12.4±1.0	12.5±1.0	12.7±1.0	
Leukopenia, No. (%)	4 (3.1%)	3 (6.0%)	1 (1.3%)	4 (3.7%)	0.266
Mean±SD of WBC (/mm <sup>3</sup> )	7,948±2,329	7,477±3,033	7,716±2,493	7,277±2,465	
Thrombocytopenia, No. (%)	5 (3.8%)	1 (2.0%)	3 (3.9%)	0 (0.0%)	0.262
Mean±SD of Platelet (×10 <sup>3</sup> /mm <sup>2</sup> )	298±87	385±50	285±73	301±78	
Abnormal LFT, No. (%)	9 (6.9%)	6 (12.0%)	3 (3.9%)	4 (3.7%)	0.881
Mean±SD of AST (IU/L)	27.1±11.6	27.9±15.7	23.8±8.7	24.3±8.4	
Abnormal LFT, No. (%)	2 (1.5%)	2 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0.211
Mean±SD of ALT (IU/L)	13.4±7.6	15.9±7.8	12.5±6.9	13.4±8.5	
Jaundice, No. (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.923
Mean±SD of total bilirubin (mg/dL)	0.48±0.34	0.34±0.24	0.31±0.17	0.33±0.19	

Abbreviations : SD, standard deviation; No., number; Hb, hemoglobin; WBC, white blood cell; LFT, liver function test; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase



**Fig. 1.** Efficacy after 6 months of oxcarbazepine therapy.

3개월 후에 3명(2.1%), 6개월 후에 9명(6.3%), 12개월 후에 6명(4.2%)에서 저나트륨혈증이 발생하였으며, 12개월 동안의 관찰 기간이 경과한 후에 6명의 환자에서 저나트륨혈증이 관찰되었는데, OXC 투약 이후 37.8±11.3개월(24-48개월)이 경과된 후 발생하였다. 혈청 나트륨 평균수치는 139.2±2.9 mEq/L(128-146 mEq/L)였으며 중증 저나트륨혈증 및 증상을 동반한 경우는 없었다. 각 관

찰 기간 내 결과는 Table 4와 같다. 부작용 발생과 성별, 나이 및 투약 용량 사이에는 유의한 상관관계가 없었으나 복합요법 여부와는 유의한 상관관계가 있었다(Table 3).

전혈구 수치와 간기능 검사는 OXC 투약 전과 투약 3개월, 6개월과 12개월 경과한 후에 시행하였으며 이상 소견이 관찰되었던 사례의 환자수와 검사 평균 수치는 Table 6에 요약하였다. 검사 소견은 OXC 투약과 유의한 상관관계가 없었다.

OXC 복약 전에 검사를 시행하였던 131명의 혈액소 수치는 12.4±1.2 mg/dL로, 53명(40.5%)이 빈혈 소견을 보였다. OXC 복약 3개월 후에는 12.4±1.0 mg/dL로 14명(28.0%, n=50), 6개월에는 12.5±1.0 mg/dL로 23명(29.9%, n=77)이었고 12개월이 경과한 후에는 12.7±1.0 mg/dL로 18명(16.5%, n=109)이 빈혈 소견을 보였다. OXC 치료 기간 중 빈혈의 발생 빈도와 체중의 변화를 분석해 본 결과, 이들 간의 Pearson 상관계수는 -0.11(P=0.918)로 유의한 상관관계가 없었다.

## 고 찰

OXC(10,11-dihydro-10-oxo-5H-dibenzazepine-5-carboxamide)은 CBZ의 keto-congener로 1970년대 후반 개발된 새로운 항경련제이며 OXC의 효과는 CBZ과 차이가 없고 안정성은 CBZ

에 비해 우수한 것으로 알려져 있다<sup>2, 3, 6</sup>.

OXC은 체내 흡수 직후, 대사 산물인 10-mono-hydroxy metabolite로 변환된다<sup>7</sup>. OXC의 명확한 작용기전은 알려져 있지 않지만 여러 임상 실험이 이루어졌는데, OXC이 쥐의 척수 신경세포의 나트륨 통로를 차단하여 high-frequency repetitive firing을 저해할 수 있으며<sup>8</sup>, 피질 추체 세포(cortical pyramidal cells) 및 피질신조 섬유축(corticostriatal axon terminals)에서 N-칼슘 통로를 차단하여 연결 전후의 고 전위 칼슘 전류(high-voltage-activated Ca<sup>2+</sup> currents)를 차단한다<sup>9</sup>. 그 외에도 포타슘 통로의 개방을 통해 군집 간질파(burst activity)를 제한한다는 가설 등이 있다<sup>10</sup>.

1,385명을 대상으로 OXC 투약에 대한 전향적 연구를 시행한 결과 대상 환자의 71%는 호전되었고 40.5%에서 경련이 소실되었으며, OXC 단일요법 군의 경우 62%에서 경련이 소실되었다<sup>11</sup>. 48명의 간질환자를 대상으로 이중맹검법으로 시행한 다른 연구에서는 OXC 투약 환자 중 48%가 호전되었다<sup>2</sup>. 소아를 대상으로 OXC 단일요법을 시행한 경우 85%에서 호전되었으며 그 중 42%는 경련이 소실되었고<sup>12</sup>, 회복군이 58.3%, 호전군이 66.6%였다는 보고도 있다<sup>13</sup>. 그 외에도 OXC 투약 시 경련이 소실되는 경우는 대략 60%로 알려져 있다<sup>14, 15</sup>. 본 연구 결과에서도 경련이 소실된 회복군은 치료 6개월 후와 12개월 후에 각각 53.5%와 61.1%로 유사한 결과를 관찰할 수 있었다. 그러나 경련이 소실된 경우를 포함하여 경련 횟수가 50% 이상 감소되었던 호전군은 각각 86.8%와 79.9%로 과거보고 된 자료와 비교하여 높게 관찰되었으나 다른 연구들과의 환자군의 차이, 치료 방법의 차이 및 결과분석의 기준 차이 등을 고려하여 비교해 볼 수 없었다.

효용성에 대한 연구 결과 중, OXC 복합요법을 시행받은 환자에서 경련이 소실된 경우는 치료 6개월 후와 12개월 후에 각각 28.6%와 40.8%로 단일요법 군과 유의한 차이를 보였다(Table 1). 이러한 결과는 복합요법을 시행한 환자군의 경우 초기 치료에 실패하여 복합요법을 시행하게 되는 경우가 많았을 것이라고 추측할 수 있었다. 치료 저항성을 갖는 부분 간질을 진단 받은 어린 환자를 대상으로 OXC의 효용성 연구를 시행한 결과, 환자군의 42.8%에서 호전을 보였으며<sup>16</sup>, 1차 치료에 실패한 179명의 환자에게 OXC 단일요법으로 치료한 다른 연구에서는 52%가 호전되었고 18%에서 경련이 소실되었다고 보고하였다<sup>17</sup>. 이러한 보고들은 본 연구 결과와 크게 다르지 않다.

OXC의 흔한 합병증은 무증상 저나트륨혈증, 어지러움, 두통, 졸림과 무기력으로 알려져 있으며 그 외에 발진, 복시, 운동실조, 진전과 오심 등이 있다<sup>18, 19</sup>. OXC은 CBZ와 유사한 화학 구조를 가지고 있지만 CBZ에 비해 우수한 안정성을 보인다. 그 이유에 대해, OXC은 CBZ과 달리 활성 에폭시 대사물질(active epoxide metabolite) 형태로 대사되지 않기 때문에 무과립세포증, 재생 불량성 빈혈 외에도 심독성 및 신경독성의 사례가 없다는 보고가 있다<sup>19, 20</sup>. OXC은 다른 항경련제와는 달리 체내에서 간의 cytochrome-P450 isoenzyme을 통해 대사되지 않기 때문에 자가유도

(autoinduction)가 없고<sup>21</sup> 다른 약제와의 상호작용(drug interactions)도 적게 발생한다고 보고하였다<sup>19</sup>. OXC의 약물기전이 명확하지 않은 것처럼 그 부작용 발현의 기전 또한 밝혀져 있지 않지만 나트륨 통로의 조절부전(dysregulation of voltage-gated sodium channels)으로 인해 부작용이 발생할 수 있다<sup>22</sup>. 947명의 OXC 치료군을 대상으로 전향적 연구를 시행하여 대상 환자의 18%가 부작용으로 약물치료를 중지하였으나<sup>23</sup>, 최근 다른 보고에 따르면 부작용으로 OXC 치료를 중지한 경우가 2.5%(n=1,385)였다고 한다<sup>11</sup>. CBZ에 비해 OXC의 약물 중단율이 낮다는 보고가 있다<sup>24</sup>. 본 연구에서는 50.7%(n=144)에서 부작용이 관찰되었고 졸림(20.1%)과 두통(12.5%)이 흔한 부작용으로 관찰되었으나 부작용 발생으로 인해 OXC 투약을 중지한 경우는 없었다.

OXC의 흔한 부작용으로 알려져 있는 저나트륨혈증의 경우 대부분 증상이 동반되지 않기 때문에 많은 경우에서 검사 상 이상 소견으로 발견되곤 한다<sup>25</sup>. 그러나 OXC 치료 중 발생한 저나트륨혈증으로 인해 비가역적인 뇌손상이 남거나 혼수 상태 혹은 사망에 이른 경우도 보고되어 있다<sup>26-29</sup>. OXC에 의한 저나트륨혈증의 발생 기전은, 아직 확실 하지 않지만, 여러 가지 가설이 제안되어 있으며<sup>30</sup>, OXC이 신장의 집합관에 직접 작용하거나 혈중 항이뇨호르몬(circulating antidiuretic hormone)의 작용을 촉진할 수 있다<sup>31</sup>.

CBZ 투약군에 비해 OXC 투약군에서 저나트륨혈증의 발생 빈도가 더 높다는 연구 결과가 보고되어 있으며<sup>2, 32</sup>, 발표된 보고들을 정리해 보면, CBZ 투약시 저나트륨혈증이 발생한 경우는 4.8-40%<sup>25</sup>, OXC의 경우는 2.7-41%<sup>33-36</sup>로 알려져 있다. OXC 투약환자의 30%에서 저나트륨혈증이 관찰되었으며 12%에서는 혈청 나트륨 수치가 128 mEq/L 이하였다고 보고하였다<sup>37</sup>. 본 연구에서는 OXC 치료환자 중 24명(16.7%, n=144)이 저나트륨혈증을 보였으며, OXC 치료에 따른 혈청 나트륨 수치의 변화는 유의하지 않았다. CBZ 유발 저나트륨혈증의 발생에 있어 위험인자로는 30세 이상의 많은 연령, 높은 약물농도, 높은 혈중 농도와 복합요법 여부 등으로 알려져 있다<sup>30</sup>. CBZ 투약군 중 여성에서 저나트륨혈증의 발생 빈도가 높았다는 보고가 있으며<sup>38</sup>, 이에 대해 성호르몬의 역할을 제안하고 있지만, OXC의 경우 성별이나 나이와의 연관성은 분명하지 않았다<sup>39</sup>. 본 연구에서는 저나트륨혈증의 발생과 나이, 성별 및 OXC 농도 사이에 유의한 관계는 없었는데, 이는 소아연령을 대상으로 한 연구이기 때문에 소아 연령 군내에서의 나이나 성호르몬의 영향은 크지 않았을 것으로 추측된다.

CBZ은 phenytoin이나 phenobarbital과 같은 방향족 항경련제(aromatic antiepileptic drugs)로서, 항경련제 과민 증후군(antiepileptic hypersensitivity syndrome, AHS)을 초래할 수 있으며, 범혈구 감소증(blood dyscrasias)을 동반하기도 한다<sup>40</sup>. 그러나 OXC은 CBZ과 유사한 화학 구조를 가졌음에도 불구하고 조혈기능 이상을 동반하지 않는 것으로 알려져 있다<sup>41, 42</sup>. 반면 이전에 항경련제를 복용하였던 과거력이 있는 환자에서 OXC 유발성 혈소판 감소증이 발생하였던 사례를 보고하였으며<sup>43</sup>, OXC 투약 도

중 AHS와 함께 범혈구감소증이 관찰된 경우를 들어 OXC 투약과 관련된 조혈기능 장애의 가능성이 제안되었다<sup>44)</sup>. 본 연구에서는 OXC에 의한 빈혈이나 혈소판 감소증의 발생은 유의하지 않았으며 오히려 빈혈의 빈도가 치료 이전에 비해 감소하였다. OXC 투약 이후 식욕이 증가되어 영양상태가 호전된 결과로 가정해 보았으나 혈색소 수치와 체중과는 유의한 인과 관계가 없었다. 이에 대해 추가적인 연구를 고려해야 하겠다.

항경련제 유발 피부반응에 대해 CBZ 투약군과 OXC 투약군 간에 유의한 차이는 없으나 임상적으로 주의해야 한다<sup>45)</sup>. 또한 CBZ에 의해 발진이 발생하였을 경우 OXC으로 약제를 변경한 후 발진이 소실되기도 하였다<sup>48)</sup>. OXC 투약 시 발진의 발생 빈도에 대해 Alvestad 등<sup>46)</sup>은 8%, Arif 등<sup>47)</sup>은 2.3%로 보고하였으며, 이러한 피부 부작용은 성호르몬의 영향으로 여성, 특히 가임기 여성에서 더 흔한 것으로 보고되었다<sup>46)</sup>. 본 연구에서 OXC 투약 기간 도중 12명(8.3%, n=144)의 환자에서 발진이 관찰되었으며 나이, 성별, 약물 용량과의 상관관계는 유의하지 않았다.

Palmieri<sup>48)</sup>는 OXC 유발 두통에 대한 사례를 보고하면서 OXC 복용 시, 중등도의 지나트립혈증에 의해서 두통이 발생할 가능성이 있다고 언급하였으나 그 기전을 밝히지는 못하였다. CBZ이나 valproate 복용군과 비교하여 OXC 복용군에서의 인지 검사 결과에는 유의한 차이는 없었다<sup>49)</sup>. 위약 처치군과 비교하여 OXC 치료군에서 집중력과 필기능력이 향상되며 장기간 기억력에는 변화가 없다고 보고하였다<sup>50)</sup>. 본 연구에서는 1명의 환자가 기억력 감퇴를 호소하였으나 OXC 투약 중지 후 변화와 제 투약 시 증상이 다시 발생하는지 여부에 대한 확인 과정이 없었으므로 인과 관계를 명확히 하기 어렵다. 성인 환자를 대상으로 여러 항경련제와 관련된 정신병증(psychiatric side effects) 및 행동이상(behavioral side effects)을 보고하였는데<sup>51)</sup> OXC의 경우 5.6%에서 정신, 행동적인 부작용이 관찰되었고 우울증(4.3%), 불안(1.2%)과 행동변화(0.6%) 등이 있었다. 본 연구에서 OXC 투약 기간 중에 2명(1.4%, n=144)의 경우에서 행동 변화를 보였으며 평소와 다른 성격 보인 경우가 3명(2.1%, n=144) 관찰되었다. OXC은 항경련제로서 뿐만 아니라 정동장애, 신경병증성 통증(neuropathic pain), 및 삼차신경통(trigeminal neuralgia)의 치료제로 적용되고 있는 약제이지만<sup>43)</sup>, 정확한 기전에 대한 이해는 제한적이다<sup>52)</sup>.

그 외에 OXC 복용과 관련하여 보고되어 있는 부작용은 다양하다. 12명의 환자를 대상으로 OXC이 지질대사에 미치는 영향에 대해 연구하였으며 그 결과 총 콜레스테롤 수치가 낮아지고 고밀도 지단백질성 콜레스테롤(high-density lipoprotein-cholesterol)과 중성지방 수치는 변하지 않는 것을 관찰하였다<sup>53)</sup>. 최근 28명의 소아 환자를 대상으로 이루어진 연구 결과에 따르면 OXC 치료 3개월 후 총 콜레스테롤, 중성지방과 밀도 지단백질성 콜레스테롤 수치는 변화가 없었다고 한다<sup>54)</sup>. 14명의 OXC 투약군에 대해 칼슘, 인, alkaline phosphates, 25-hydroxyvitamin D 및 이중 에너지 방사선 흡광 정량법(dual-energy X-ray absorptiometry method)을 검사한 결과 혈청 alkaline phosphatase 수치는 증가

하고 골밀도(bone mineral density)가 현저히 감소된 소견을 관찰하였다<sup>55)</sup>. OXC과 관련된 안과적 부작용 중에서 복시가 가장 흔하게 관찰되나<sup>56)</sup> 본 연구에서는 사례가 없었으며, OXC의 복용과 관련된 면역이상, 간질성 신장염, 다낭성 신장 및 태아안면기형이 보고된 바 있다<sup>57-60)</sup>. 향후 국내 소아를 대상으로 추가 연구가 필요 하겠다.

일부 제한점에도 불구하고, 본 연구 결과가 국내 소아 간질 환자를 대상으로 OXC 치료를 시행할 경우 실제적인 도움이 되기를 기대한다.

**요 약**

**목 적 :** Oxcarbazepine(OXC)은 대표적인 부분간질의 치료제로 2001년 미국 식약청으로 부터 승인을 받았으며 1970년대 말부터 임상 보고가 시작되었고 소아를 대상으로 OXC의 효용성 및 안전성에 대한 다수의 보고가 있다. 국내에는 1999년부터 임상적 적용이 시작되었으나 국내 소아 대상의 연구 보고가 제한적이다.

**방 법 :** 2001년 1월부터 2006년 12월까지 6년간 고려대학교 의료원 구로병원 소아과에 내원하여 OXC 투약을 시행하였던 환자 144명을 대상으로 후향적 자료 분석을 통해 효용성과 안전성을 연구하였다.

**결 과 :** OXC 투약 6개월 후 회복군은 77명(53.5%, n=144), 호전군은 48명(33.3%), 유지군은 14명(9.7%), 그리고 악화군은 5명(3.5%)이었고, 치료 12개월 후에는 회복군은 88명(61.1%, n=133), 호전군은 27명(18.8%), 유지군은 8명(5.6%), 그리고 악화군은 8명(5.6%)이었다. 단일요법 군의 회복군은 6개월 치료 후에 63명(66.3%, n=95), 12개월 치료 후에는 86명(90.5%, n=95)였으며 복합요법 군에서 6개월 투약 후에 회복군은 14명(28.6%, n=49), 치료 12개월 후에는 45명(91.8%, n=49)으로 유의한 차이를 보였다. OXC 투약 기간동안 부작용이 발생한 경우는 73명으로, 그 중 졸림(20.1%), 두통(12.5%), 어지러움(9.7%), 발진(8.3%), 피로함(4.2%) 등이 관찰되었으며 나이, 성별 및 약물 용량과는 유의한 인과 관계가 없었다. 혈액 검사상 지나트립혈증이 관찰된 경우는 총 24명(16.7%)이며 그 외 투약 후 검사 상 이상소견은 유의하게 관찰되지 않았다. 반면 투약 이후 빈혈의 빈도가 감소하였는데 혈색소와 체중 간에 유의한 상관관계는 없었다.

**결 론 :** 본 연구 결과 OXC 의 효용성은 국외 보고와 비교하여 우수하거나 큰 차이가 없었으며, 위중한 부작용 사례는 없었다. 소아 간질 환자의 OXC 치료 시 참고가 되는 자료가 될 수 있을 것이다.

**References**

- 1) Benbadis SR, Tatum WO 4th Advances in the treatment of epilepsy. Am Fam Physician 2001;64:91-8.
- 2) Houtkooper MA, Lammertsma A, Meyer JW, Goedhart DM,

- Meinardi H, van Oorschot CA, et al. Oxcarbazepine (GP 47,680): a possible alternative to carbamazepine? *Epilepsia* 1987;28:693-8.
- 3) Reinikainen KJ, Keranen T, Halonen T, Komulainen H, Riekkinen PJ. Comparison of oxcarbazepine and carbamazepine: a double-blind study. *Epilepsy Res* 1987;1:284-9.
  - 4) Rai PV. Clinical trial for the estimation of anticonvulsive properties and side reactions of a new drug ketocarbamazepine. 10th *Epilepsy Int. Symp.*; 1978 SEP 10-14; Vancouver, Brussels, Belgium and Connecticut, USA: International League Against Epilepsy, 1978
  - 5) Battino D, Estienne M, Avanzini G. Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in paediatric patients. Part II. Phenytoin, carbamazepine, sulthiame, lamotrigine, vigabatrin, oxcarbazepine and felbamate. *Clin Pharmacokinet* 1995;29:341-69.
  - 6) Gram L. Clinical experience with oxcarbazepine. *Epilepsia* 1994;35 Suppl 3:S21-2.
  - 7) Baruzzi A, Albani F, Riva R. Oxcarbazepine: pharmacokinetic interactions and their clinical relevance. *Epilepsia* 1994;35:1419.
  - 8) Wamil AW, Schmutz M, Portet C, Feldmann KF, McLean MJ. Effects of oxcarbazepine and 10-hydroxycarbamazepine on action potential firing and generalized seizures. *Eur J Pharmacol* 1994;271:301-8.
  - 9) Stefani A, Pisani A, De Murtas M, Mercuri NB, Marciani MG, Calabresi P. Action of GP47779, the active metabolite of oxcarbazepine, on the corticostriatal system. II. Modulation of high-voltage-activated calcium currents. *Epilepsia* 1995;36:997-1002.
  - 10) Preskorn SH, Fast GA. Tricyclic antidepressant-induced seizures and plasma drug concentration. *J Clin Psychiatry* 1992;53:160-2.
  - 11) Freidel M, Krause E, Kuhn K, Peper R, Vogel H. Oxcarbazepine in the treatment of epilepsy. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2007;75:100-6.
  - 12) Kothare SV, Khurana DS, Mostofi N, Melvin JJ, Marks HG, Valencia I, et al. Oxcarbazepine monotherapy in children and adolescents: a single-center clinical experience. *Pediatr Neurol* 2006;35:235-9
  - 13) Franzoni E, Garone C, Sarajlija J, Gualandi S, Malaspina E, Cecconi I, et al. Open prospective study on oxcarbazepine in epilepsy in children: a preliminary report. *Seizure* 2006;15:292-8.
  - 14) Sachdeo R, Edward K, Hasegawa H. Safety and efficacy of oxcarbazepine 1200 mg/day in patients with recent onset partial epilepsy. *Neurology* 1999;52:391.
  - 15) Schmidt D, Sachdeo R. Oxcarbazepine for treatment of partial epilepsy: a review and recommendations for clinical use. *Epilepsy Behav* 2000;1:396-405.
  - 16) Hooper WD, Dickinson RG, Dunstan PR, Pendlebury SC, Eadie MJ. Oxcarbazepine: preliminary clinical and pharmacokinetic studies on a new anticonvulsant. *Clin Exp Neurol* 1987;24:105-12.
  - 17) Martinez W, Ingenito A, Blakeslee M, Barkley GL, McCague K, D'Souza J. Efficacy, safety, and tolerability of oxcarbazepine monotherapy. *Epilepsy Behav* 2006;9:448-56.
  - 18) Rogvi-Hansen B, Gram L. Adverse effects of established and new antiepileptic drugs: an attempted comparison. *Pharmacol Ther* 1995;68:425-34.
  - 19) Horga JF, Horga A. Oxcarbazepine in the treatment of epilepsy. A review and update. *Rev Neurol* 2006;42:95-113.
  - 20) Gilham RA, Williams N, Wiedmann K. Concentration-effect relationships with carbamazepine and its epoxide on psychomotor and cognitive function in epileptic patients. *J Neurol Neurosurg* 1988;51:929-33.
  - 21) JG Larkin, PJ McKee, G Forrest, GH Beastall, BK Park, JI Lowrie, et al. Lack of enzyme induction with oxcarbazepine (600mg daily) in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31:657-1.
  - 22) Kalis MM, Huff NA. Oxcarbazepine, an antiepileptic agent. *Clin Ther* 2001;23:680-700.
  - 23) Friis ML, Kristensen O, Boas J, Dalby M, Deth SH, Gram L, et al. Therapeutic experiences with 947 epileptic out-patients in oxcarbazepine treatment. *Acta Neurol* 1993;87:224-7.
  - 24) Dam M, Ekberg R, Loyning Y, Waltimo O, Jakobsen K. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly, diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1989;3:70-6.
  - 25) Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. *Epilepsia* 1994;35:181-8.
  - 26) Arieff AI, Ayus JC, Fraser CL. Hyponatraemia and death or permanent brain damage in healthy children. *Br Med J* 1992;304:1218-22.
  - 27) Steinhoff BJ, Stoll KD, Stodieck SR, Paulus W. Hyponatremic coma under oxcarbazepine therapy. *Epilepsy Res* 1992;11:67-70.
  - 28) Johannessen AC, Nielsen OA. Hyponatremia induced by oxcarbazepine. *Epilepsy Res* 1987;1:155-6.
  - 29) Kloster R, Borresen HC, Hoff-Olsen P. Sudden death in two patients with epilepsy and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). *Seizure* 1998;7:419-20.
  - 30) Lee SA, Lee SK, Kang JK. Hyponatremia associated with oxcarbazepine: cross-sectional study. *J Korean Neurol Assoc* 2001;19:139-42.
  - 31) Sachdeo RC, Wasserstein A, Mesenbrink PJ, D'Souza J. Effects of oxcarbazepine on sodium concentration and water handling. *Ann Neurol* 2002;51:613-20.
  - 32) Dickinson RG, Hooper WD, Pendlebury SC, Moses D, Eadie MJ. Further clinical and pharmacokinetic observations on the new anticonvulsant, oxcarbazepine. *Clin Exp Neurol* 1988;25:127-33.
  - 33) Nielsen OA, Johannessen AC, Bardrum B. Oxcarbazepine induced hyponatremia, a cross-sectional study. *Epilepsy Res* 1988;2:269-71.
  - 34) Holtmann M, Krause M, Opp J, Tokarzewski M, Korn-Merker E, Boenigk HE. Oxcarbazepine-induced hyponatremia and the regulation of serum sodium after replacing carbamazepine with oxcarbazepine in children. *Neuropediatrics* 2002;33:298-300.
  - 35) Wellington K, Goa KL. Oxcarbazepine: an update of its efficacy in the management of epilepsy. *CNS Drugs* 2001;15:137-63.
  - 36) Kutluay E, McCague K, D'Souza J, Beydoun A. Safety and

- tolerability of oxcarbazepine in elderly patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4:175-80.
- 37) Dong X, Leppik IE, White J, Rarick J. Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurology* 2005;65:1976-8.
  - 38) Brewerton TD, Jackson CW. Prophylaxis of carbamazepine-induced hyponatremia by demeclocycline in six patients. *J Clin Psychiatry* 1994;55:249-51.
  - 39) Grikinienė J, Volbekas V, Stakisaitis D. Gender differences of sodium metabolism and hyponatremia as an adverse drug effect. *Medicina* 2004;40:935-42.
  - 40) Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999;6:489-501.
  - 41) Hitiris N, Brodie MJ. Modern antiepileptic drugs: guidelines and beyond. *Curr Opin Neurol* 2006;19:175-80.
  - 42) Horga JF, Horga A. Oxcarbazepine in the treatment of epilepsy. A review and update. *Rev Neurol* 2006;42:95-113.
  - 43) Mahmud J, Mathews M, Verma S, Basil B. Oxcarbazepine-induced thrombocytopenia. *Psychosomatics* 2006;47:73-4.
  - 44) Calamaras MR, Stowe ZN, Newport DJ. Pancytopenia associated with the introduction of oxcarbazepine. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:217-8.
  - 45) Beran RG. Cross-reactive skin eruption with both carbamazepine and oxcarbazepine. *Epilepsia* 1993;34:163-5.
  - 46) Alvestad S, Lydersen S, Brodtkorb E. Rash from antiepileptic drugs: influence by gender, age, and learning disability. *Epilepsia* 2007;48:1360-5.
  - 47) Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, Koyfman S, Salas-Humara C, Bazil CW, et al. Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. *Neurology* 2007;68:1701-9.
  - 48) Palmieri A. Oxcarbazepine-induced headache. *Cephalalgia* 2007;27:91-3.
  - 49) Donati F, Gobbi G, Campistol J, Rapatz G, Daehler M, Sturm Y, et al. Oxcarbazepine Cognitive Study Group. Effects of oxcarbazepine on cognitive function in children and adolescents with partial seizures. *Neurology* 2006;67:679-82.
  - 50) Aikia M, Kalviainen R, Sivenius J, Halonen T, Riekkinen PJ. Cognitive effects of oxcarbazepine and phenytoin monotherapy in newly diagnosed epilepsy: one year follow-up. *Epilepsy Res* 1992;11:199-203.
  - 51) Weintraub D, Buchsbaum R, Resor SR Jr, Hirsch LJ. Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;10:105-10.
  - 52) Besag FM. Behavioural effects of the newer antiepileptic drugs: an update. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3:1-8.
  - 53) Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Rautio A, Pelkonen O, Myllyla VV. Liver enzyme induction and serum lipid levels after replacement of carbamazepine with oxcarbazepine. *Epilepsia* 1994;35:1217-20.
  - 54) Franzoni E, Marchiani V, Cecconi I, Moscano FC, Gualandi S, Garone C, et al. Preliminary report on effects of oxcarbazepine-treatment on serum lipid levels in children. *Eur J Neurol* 2006;13:1389-91.
  - 55) Babayigit A, Dirik E, Bober E, Cakmakci H. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density. *Pediatr Neurol* 2006;35:177-81.
  - 56) Kalis MM, Huff NA. Oxcarbazepine, an antiepileptic agent. *Clin Ther* 2001;23:680-700.
  - 57) Knight AK, Cunningham-Rundles C. Oxcarbazepine-induced immunoglobulin deficiency. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005;12:560-1.
  - 58) Walia KS, Khan EA, Ko DH, Raza SS, Khan YN. Side effects of antiepileptics: a review. *Pain Pract* 2004;4:194-203.
  - 59) Lofgren E, Tapanainen JS, Koivunen R, Pakarinen A, Isojarvi JI. Oxcarbazepine and carbamazepine: expected and unexpected differences and similarities. *Epilepsy Curr* 2007;7:74-6.
  - 60) Bulau P, Paar WD, von Unruh GE. Pharmacokinetics of oxcarbazepine and lo-hydroxy-carbazepine in the newborn child of an oxcarbazepine-treated mother. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;34:311-3.