

간질 치료제 복용으로 인한 음성학적인 변화에 대한 연구*

Acoustic Variations in Epileptic Patients with Topiramate

최 윤 미*** · 김 선 준** · 김 현 기***

Yoon-Mi Choi · Sun-Jun Kim · Hyun-Gi Kim

ABSTRACT

Topiramate (TPM) is a new antiepileptic drug characterized by a clinical effective reduction in seizure frequency and it represents a useful drug effective in a wide range of epileptic patients. Known side effects are represented by weight loss, hypohidrosis, anorexia, sedation, nephrolithiasis, cognitive complaints and language disorders. This study is to examine acoustic characteristics of patients with TPM. 15 patients were assessed through a Computerized Speech Lab (CSL) applied before the beginning of therapy with TPM and 3 months after medication had been stabilized. Tests had been chosen to assess voice onset time (VOT), total duration (TD), vowel formants, loudness, pitch, speaking rate, and articulation patterns. We compared the data from patients and healthy volunteers. The statistical analysis of the results did not show changes in acoustic tests, except for TD which was increased. The increase of the TD is evaluated as a deterioration of fluency. Our results suggest that patients with TPM did not experience acoustic speech changes except that fluency was declined. Unlike previous studies, the medication of TPM has nothing to do with speech problems in patients with epilepsy.

Keywords: acoustic variations, Topiramate, epileptic patients

1. 서 론

간질이란 뇌신경 세포의 발작적인 방전으로 인하여 생기는 간헐적인 신경계의 장애를 뜻한다. 간질의 치료제는 Old Antiepileptic drugs(AEDs)와 New AEDs로 나뉘는데, New AEDs 중 Topiramate(Topamax, TPM)는 기존 항경련제들과 달리, non NMDA receptor와 Glutamate의 결합을 방해해 신경홍분의 전달을 억제하는 기전을 가지고 있다(Swiader 등, 2005). 이러한 기전상의 장점은 다양한 발작의 치료에 어려움 없이 쓰일 수 있음을 의미하고, 현재 TPM은 난치성 부분간질을 포함해 Infantile spasm, Lennox Gastaut syndrome 등의 발작에 처방되고 있다.

* 이 논문은 전북대학교병원 임상연구소의 학술 연구비 지원에 의하여 연구되었음.

** 전북대학교 의학전문대학원 소아청소년과 교실

*** 전북대학교 대학원 협동과정 임상언어병리학과 및 음성과학연구소

TPM이 항간질제로써 간질 발작 빈도를 줄이는데 뛰어난 효과를 나타내는 반면, 여러 가지 부작용도 보고되고 있다(Grosso 등, 2005). TPM의 대표적인 부작용으로는 식욕감퇴, 발한감소, 체중감소, 어지러움, 착감각증 등이 있으며 특히 인지 언어분야에 관련된 부작용으로는 어휘선택 장애, 유창성 장애, 집중력/주의력 장애, 기억력 장애 등이 보고되어 있다(Waugh 등, 2003).

인지·언어와 관련된 TPM의 부작용에 대해 Mecarelli 등(2001)은 이 약을 복용하는 간질 환자들의 경우 간질 발작이 줄어드는 치료 효과를 보이지만, 진정작용과 인지적인 부작용을 일으키는데, 주로 말과 쓰기에 있어서 집중 및 주의 결핍을 유발한다고 보고하였다. Lee 등(2006)은 간질 환자를 대상으로 TPM을 50, 75, 100mg/day로 양을 조절하여 투여하였을 때, 적은 양이라도 장기간 복용한 경우 작동 기억과 구어 유창성에서 부작용을 유발한다고 보고하였다. 또한 Lee 등(2003)은 간질 환자들을 대상으로 TPM 복용 전과 복용 후의 인지 평가를 실시하였는데, 환자들은 TPM 복용 후 발화 유창성, 주의 집중력, 언어 처리 속도, 지각능력과 작동 기억의 활동이 저하된다고 보고하였다. 이러한 기존의 연구들은 TPM 복용과 관련된 인지, 언어장애 분야에 집중되어 있고, 음성 언어에 관한 연구 보고는 미비한 실정에 있다.

따라서 본 연구는 TPM 복용 전과 복용 3 개월 후에 동일한 음성 실험을 시행하여 TPM 사용 전후를 객관적으로 평가, 비교함으로써 임상적으로 TPM이 간질환자들의 음성 언어에 끼치는 영향을 밝혀보자 한다.

2. 연구 방법

2.1 연구대상

2004년 10월부터 2006년 5월까지 전북대학교병원 소아과에 내원하여 간질로 진단받은 환자 중에서 간질 약제를 사용한 적이 없고, TPM을 투여 시작한 신환 15명 <표 1>을 대상으로 하였다. 평균 연령은 만 9세 6개월(± 2.8)이었다. 대조군 <표 2>는 전라북도 전주시 소재 초등학생 15명(남아 8명, 여아 7명)으로 하였으며, 평균 연령은 만 9세 9개월(± 2.0)이었다. 대조군은 간질 병력이 없고, 간질 약제를 복용한 적이 없으며 음성언어 평가에 영향을 주는 요인(감기, 비염 등)이 없는 정상인을 대상으로 하였다. 간질 환자에게 TPM 단독요법을 처방하였고, TPM 사용은 첫 1주간 1 mg/kg/D, 2 mg/kg/D, 2 주간 3~4 mg/kg/D, 5 mg/kg/D 등 필요에 따라 2 주 간격으로 증량하였으며 평균 사용량은 4.5 mg/kg/day이었다.

표 1. 연구대상

성별	나이	진단	EEG	MRI	TPM 사용량
F	7	BRE	Both C-T(Left dominant)	Normal	TPM 100 mg
F	7	BRE	Both T-C(Right dominant)	Normal	TPM 100 mg
F	8	BRE	Both T-C	Normal	TPM 100 mg
F	11	BRE	Right T-P	Hemangioma, Left F	TPM 100 mg
M	12	CPS	Normal	Normal	TPM 100 mg
M	8	CPS	Generalized(Right F dominant)	Normal	TPM 150 mg
M	10	CPS	Left T-F	Normal	TPM 150 mg
M	11	CPS	Right F	Normal	TPM 200 mg
M	15	CPS	Right P-O	FCD, Right P	TPM 300 mg
F	8	CPS	Right P-T	FCD, Right P	TPM 100 mg
M	7	CPS	Right T-C-P	Normal	TPM 100 mg
F	8	CPS	Right T	Normal	TPM 100 mg
F	15	CPS, Left hemiplegia	Right F	Right MCA infarction	TPM 200 mg
M	10	CPS, Left hemiplegia	Right T-P-O	Right MCA infarction	TPM 150 mg
M	6	CPS, NF-I	Normal	Normal	TPM 75 mg

* CPS, complex partial seizure; BRE, benign rolandic epilepsy; NF-I, neurofibromatosis type I; C, central; F, frontal; P, parietal; T, temporal; O, occipital; MFS, multifocal spikes; FCD, focal cortical dysplasia; MCA, middle cerebral artery; TPM, topiramate.

표 2. 대조군

대조군	성별	인원수	평균 나이
	M	8	10 Y 2 M (± 1.49)
	F	7	9 Y 6 M (± 2.44)
Total		15	9 Y 9 M (± 1.96)

2.2 실험장비

2.2.1 음성샘플

음성 파일 저장은 Computerized Speech Lab Model 4500(KAY Elemetrics, 2004, USA; CSL)을 사용하였다. 녹음 장소는 가능한 소음 차단이 되는 방에서 하였고, 피실험인은 편안한 의자에 앉아 입과 마이크의 거리(약 10 cm)를 유지하도록 하였다. 음성 신호 녹음 전 연구자가 먼저 시범을 보인 후, 피실험인이 자연스러운 말소리를 구사하도록 유도하였다. 음성 언어 평가 문형은 단모음, CVCVC(C: 자음, V: 모음)형태의 무의미 이음절 단어, VPI 조음감별검사(신효근 & 김현기, 2003),

하나부터 열까지 숫자세기를 사용하였다. <표 3>은 평가문형이다. 간질환자들을 대상으로 TPM 복용 전과 복용 3 개월 후에 동일한 문형의 음성 실험을 실시하였고, 정상 대조군에게도 같은 음성 실험을 시행하였다.

표 3. 음성언어 평가문형

단모음	/a/, /i/, /u/, /e/, /o/
무의미	양순음 /pepep/, /p ^h ep ^h ep/, /p*ep*ep/
이음절 단어	치조음 /tetet/, /t ^h et ^h et/, /t*et*tet/
	연구개음 /kekek/, /k ^h ek ^h ek/, /k*k ^h ek*
숫자세기	하나에서 열까지

2.2.2 음성파일 제작환경

음성 신호 저장 시 사용한 CSL을 이용하여 음성파일을 제작하였다. 음성파일 제작 환경은 표본화율(sampling rate)은 11 kHz로, 나이퀴스트 주파수(Nyquist frequency)는 161.50 Hz로 선택한 후 광대역 스펙트로그램(wide band spectrogram) 상에서 분석하였다.

2.2.3 음성 파라미터

TPM 복용 전과 복용 후의 음성 특징을 비교하기 위해 사용한 음성파라미터들은 다음과 같다.

1) 모음

- a. 제 1 포먼트(F1): 개구도
- b. 제 2 포먼트(F2) : 조음 장소

2) 자음

- a. Voice Onset Time(VOT) : 파열순간부터 후속 모음의 성대진동 시작 전까지의 시간
- b. Total duration(TD) : 단어전체 발화 길이

3) 숫자세기(하나에서 열까지) : 유창성 평가

- a. 피치(Hz)
- b. 강도(dB)
- c. 말 속도(sec)

2.3 통계처리

본 연구에서는 SPSS 12.0 for windows 프로그램을 이용하여 통계적 유의성을 검정하였다. 정상 대조군과 간질환자의 TPM 복용 전 차이 비교는 independent t-test로 하였고, 간질환자의 TPM 복용 전과 복용 후의 차이는 paired t-test로 하였다($p<.05$).

3. 연구 결과

3.1 자음의 음향학적인 특징

3.1.1 Voice Onset Time

TPM 복용 전의 간질 환자의 VOT를 정상 대조군과 비교 분석한 결과, 평음에서 양순음 /p/, 치조음 /t/, 연구개음 /k/는 대조군보다 짧게 나타났으나 유의한 차이는 보이지 않았고, 격음에서 양순음 /p^h/와 연구개음 /k^h/의 VOT는 대조군보다 짧게, 치조음 /t^h/의 VOT는 대조군보다 길게 나타났으나 통계적으로 유의한 차이는 아니었다. 경음에서 양순음 /p*/의 VOT는 대조군보다 짧게, 치조음 /t*/과 연구개음 /k*/의 VOT는 대조군보다 길게 나타났으나 유의한 차이를 보이지 않았다<표 4>.

간질 환자에서 TPM 복용 전과 복용 후 폐쇄 자음의 VOT 분석 결과, 평음에서 양순음 /p/, 치조음 /t/, 연구개음 /k/의 VOT는 TPM 복용 후 모두 길게 나타났으나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. 격음에서 양순음 /p^h/와 연구개음 /k^h/의 VOT는 TPM 복용 후에 길게 측정되었고, 치조음 /t^h/의 VOT는 약 복용 후 짧게 나타났으나 유의한 차이를 보이지 않았다. 경음에서는 양순음 /p*/의 VOT는 TPM 복용 후에 길게 측정되었고, 치조음 /t*/, 연구개음 /k*/의 평균 VOT는 약 복용 후 짧게 나타났지만 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다<표 4>.

표 4. Voice Onset Time 비교

(unit : ms)

	Voice Onset time					
	TPM 복용 전		TPM 복용 후		대조군	
	평균	±SD	평균	±SD	평균	±SD
평음						
/p/	46.6	10.7	48.6	10.7	52.3	15.8
/t/	49.3	18.1	53.3	16.7	61.0	20.6
/k/	67.7	14.5	69.7	25.3	75.5	17.9
격음						
/p ^h /	56.7	15.9	60.6	25.0	58.9	15.6
/t ^h /	71.3	20.6	61.9	19.4	60.6	14.8
/k ^h /	68.3	27.6	68.1	20.1	75.5	18.6
경음						
/p*/	20.0	11.1	18.6	5.9	24.6	13.0
/t*/	25.9	15.4	24.1	13.0	19.7	6.4
/k*/	30.6	16.2	24.2	13.3	23.6	8.2

3.1.2 Total Duration

TPM 복용 전 간질 환자의 TD를 정상 대조군과 비교 분석한 결과, 평음에서 양순음 /p/와 치조음 /t/의 TD는 대조군보다 짧게, 연구개음 /k/의 TD는 대조군보다 길게 측정되었으나 통계적으로 유의한 차이는 나타내지 않았고 격음에서 양순음 /p^h/, 치조음 /t^h/와 연구개음 /k^h/의 TD는 대조군

보다 길게 나타났으나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. 경음에서 양순음 /p*/의 TD는 대조군보다 짧게, 치조음 /t*/과 연구개음 /k*/의 TD는 대조군보다 길게 나타났으나 유의한 차이를 보이지 않았다<표 5>.

간질 환자에서 TPM 복용 전과 복용 후 폐쇄자음의 TD분석 결과, TPM 복용 후 TD가 길어진 것으로 나타났다<표 5>. 평음에서 치조음 /t/의 TD가 복용 전 479.4 ± 59.1 ms, 복용 후 532.0 ± 91.5 ms로 길게 측정되었고 통계적인 유의성을 나타냈다($p < .05$). 격음에서 VOT는 TPM 복용 후 모두 길게 나타났으나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. 경음에서 연구개음 /k*/의 TD가 복용 전 509.6 ± 99.4 ms, 복용 후 562.0 ± 62.3 ms로 길게 측정되었고 유의한 차이를 나타냈다($p < .05$).

표 5. Total Duration 비교

(unit : ms)

	Total duration					
	TPM 복용 전		TPM 복용 후		대조군	
	평균	±SD	평균	±SD	평균	±SD
평음						
/p/	495.9	89.1	561.5	141.4	477.9	75.5
/t/	479.4	59.1	532.0	91.5*	464.1	68.9
/k/	531.9	134.4	551.8	78.2	533.3	105.6
격음						
/pʰ/	521.1	106.8	584.6	147.1	552.5	71.5
/tʰ/	552.8	86.3	602.5	97.0	562.5	80.1
/kʰ/	556.9	123.0	597.7	88.8	606.8	80.4
경음						
/p*/	539.7	102.0	566.2	67.5	527.2	58.2
/t*/	533.1	107.7	582.7	92.9	544.4	57.1
/k*/	509.6	99.4	562.0	62.3*	571.9	82.9

* $p < .05$

3.2 모음 포먼트의 음향학적인 특징

TPM 복용 전의 간질환자의 F1을 정상 대조군과 비교 분석한 결과, 간질 환자에서 /a/, /i/, /e/, /o/ 모음의 F1이 대조군보다 높게, /u/모음의 F1은 낮게 측정되었고 /a/ 모음에서 간질 환자 994.9 ± 268.2 Hz, 대조군 741.4 ± 271.9 Hz로 유의한 차이를 나타냈다($p < .05$).

간질 환자에서 TPM 복용 전과 복용 후 모음의 F1분석 결과, TPM 복용 후 /a/, /u/, /e/, /o/ 모음의 평균 F1값이 감소하였고, 반면 /i/모음의 F1값은 증가한 것으로 나타났으나 통계적인 유의성은 없었다<표 6>.

TPM 복용 전의 간질환자의 F2를 정상 대조군과 비교 분석한 결과, 간질 환자에서 /a/, /i/, /u/, /e/, /o/ 모음의 F2가 대조군보다 높게 측정되었다. /a/ 모음에서 간질 환자 $2,342.9 \pm 1,455.3$ Hz, 대조군 $1,339.5 \pm 305.4$ Hz로 /i/ 모음에서 간질환자 $3,367.5 \pm 2,077.7$ Hz, 대조군 $1,772.8 \pm 601.4$ Hz로 /u/ 모음에서 간질환자 $3,394.9 \pm 1,088.6$ Hz, 대조군 990.8 ± 248.9 Hz로 /e/ 모음에서 간질환자 $2,863.4 \pm 1,057.8$

Hz, 대조군 $1,332.9 \pm 683.5$ Hz로 /o/ 모음에서 간질환자 $2,690.4 \pm 1,824.7$ Hz, 대조군 887.8 ± 362.1 Hz로 통계적으로 유의한 차이를 나타냈다($p < .05$).

간질 환자에서 TPM 복용 전과 복용 후 모음의 F2분석 결과, TPM 복용 후 /i/, /u/, /e/, /o/ 모음의 F2 평균값이 감소하였고, 반면 /a/모음의 F2값은 증가한 것으로 나타났으나 통계적인 유의성의 없었다<표 7>.

표 6. 제 1 포먼트 비교

(unit : Hz)

모음	F1		대조군
	TPM 복용 전	TPM 복용 후	
/a/	994.9 ± 268.2	942.1 ± 325.9	741.4 ± 271.9
/i/	$617.9 \pm 1,049.2$	$653.8 \pm 1,235.7$	410.4 ± 56.2
/u/	449.7 ± 77.6	418.2 ± 100.9	455.0 ± 44.2
/e/	773.0 ± 891.1	719.1 ± 894.0	545.9 ± 111.6
/o/	478.7 ± 75.4	473.3 ± 102.1	451.3 ± 35.5

표 7. 제 2 포먼트 비교

(unit : Hz)

모음	F2		대조군
	TPM 복용 전	TPM 복용 후	
/a/	$2,342.9 \pm 1,455.3$	$2,345.7 \pm 1,317.1$	$1,339.5 \pm 305.4$
/i/	$3,367.5 \pm 2,077.7$	$3,093.7 \pm 1,988.3$	$1,772.8 \pm 601.4$
/u/	$3,394.9 \pm 1,088.6$	$2,555.9 \pm 1,814.2$	990.8 ± 248.9
/e/	$2,863.4 \pm 1,057.8$	$2,626.2 \pm 2,166.0$	$1,332.9 \pm 683.5$
/o/	$2,690.4 \pm 1,824.7$	$2,255.7 \pm 1,737.0$	887.8 ± 362.1

3.3 구어 유창성

하나부터 열까지 숫자세기를 통한 자발화 문형으로 피치, 강도, 말 속도를 비교 분석하였다. TPM 복용 전 간질 환자의 피치를 정상 대조군과 비교 분석한 결과, 간질환자 223.6 ± 20.1 Hz, 대조군 216.4 ± 19.1 Hz로 나타났으나 유의한 차이는 보이지 않았다. 간질 환자에서 TPM 복용 전과 복용 후 피치 분석 결과 약 복용 전에는 평균 피치가 223.6 ± 20.1 Hz, 복용 후에는 227.8 ± 20.4 Hz로 증가하였으나 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다.

강도는 간질환자 51.0 ± 6.6 dB, 대조군 50.1 ± 6.0 dB로 측정되었으나 유의한 차이는 보이지 않았고, 간질 환자에서 TPM 복용 전에는 51.0 ± 6.6 dB, 복용 후에는 49.4 ± 6.6 dB로 측정되어 TPM

복용 후에 감소한 것으로 나타났으나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다.

말 속도를 간질환자와 대조군과 비교한 결과, 간질환자는 10.3 ± 4.5 sec, 대조군 9.3 ± 2.4 sec로 나타났으나, 유의한 차이는 보이지 않았다. 간질 환자에서 TPM 복용 전과 복용 후 말속도 분석 결과, TPM 복용 전의 말속도 평균은 10.3 ± 4.5 sec로 측정되었고, 복용 후에는 8.9 ± 2.2 sec로, TPM 복용 전보다 복용 후에 말 속도가 더 빨라진 것으로 평가되었으나 통계적인 유의성은 보이지 않았다.

3.4 Articulation disorder

간질 환자를 대상으로 하여 TPM 복용 전과 복용 후에 VPI · 조음 감별 검사를 통해 조음 패턴을 분석하였다. 조음 오류는 대치(Sub.), 왜곡(D.), 생략(Om.), 첨가(A.)로 나누어 평가하였다. 간질 환자와 대조군의 조음 오류를 비교한 결과 간질환자 10%(14/135), 대조군 5%(7/135)의 조음오류를 나타내어 유의한 차이를 보였다($P<.05$).

간질 환자에서 TPM 복용 전과 복용 후를 비교한 결과 TPM 복용 전에는 10%(14/135), 복용 후에는 9%(13/135)의 조음 오류를 나타냈다. TPM 복용 전 · 후 모두 주된 오류는 대치로 나타났으며, 복용 전의 조음 오류는 주로 평음이 격음으로 대치, 격음이 평음으로 대치, 경음이 평음으로 대치되는 것으로 나타났고, 복용 후의 조음 오류는 평음이 격음으로 대치, 격음이 평음으로 대치되는 것으로 나타났다. TPM 복용 전과 복용 후의 조음 패턴 분석 결과, 통계적인 유의성은 보이지 않았다.

4. 고 칠

장기간 약물 복용이 필요한 경우 원치 않는 부작용의 발생을 예측하고 예방하는 것이 무엇보다 중요하다. 특히 간질 약물은 대부분 다소간의 부작용의 가능성이 있기 때문에 장기간 환자 관리에 중요한 요소가 된다. 최근 기존 항경련제에 비해 부작용을 현저히 감소시킨 약물들의 사용이 가능해졌다. TPM도 new AEDs의 하나로 최근 소아 환자를 포함하여 광범위하게 처방되고 있으나 TPM 사용에 따른 체중감소, 식욕부진, 발한 감소, 신결석 등 여러 종류의 부작용이 보고되고 있다 (Alarcon-Martinez 등, 2006). 또한 인지 · 언어 장애에 대해서도 많은 연구가 진행 중이다.

Baeta 등(2002)은 난치성 부분 발작 환자 44 명을 대상으로 TPM 복용 전과 복용 6 개월 후에 인지 평가를 실시한 결과, 환자들이 TPM 복용 이후에 구어 유창성, 구어 학습, 작동 기억, 시각운동조정 기능이 저하된 것으로 보고하였다. 이러한 변화는 TPM가 전뇌 부분을 억제하는 성질을 가진 물질인 GABA의 기능을 항진시켰기 때문이라고 설명하고 있다. Lin 등(2006)은 TPM(100mg)을 복용한 33 개월 여아가 소변 검사, 뇌척수액 검사(CSF), 단순 흉부 촬영(Chest x-ray), head CT, EEG 검사에서는 이상 소견을 보이지 않았으나 운동 실조와 말더듬 증상을 나타냈다고 보고했고, 운동 실조는 4 일 동안, 말더듬 증상은 7 일 동안 지속되었다고 설명하였다. 또한 de Araujo Filho 등(2006)은 TPM 50~175mg/day를 복용하는 Juvenile Myclonic Epilepsy(JME) 환자 42 명을 대상으로 하여 보스턴 이름대기 검사, 단어 명명 과제, 동물 이름 대기 검사, Stroop 검사 등을 이용하여 인지 · 언어를 평가하였고, TPM를 복용한 환자들은 주의 집중력, 언어 처리 속도, 전두엽과 관련된

구어 유창성 기능에서 장애를 나타냈다고 보고하였다.

기존의 선행연구들은 TPM이 인지·언어장애를 야기한다고 주장하고 있고, 이러한 사실을 증명하기 위해 지능검사 혹은 심리언어평가를 사용하고 있다. 본 연구에서는 선행연구와 달리, 음성분석기기를 이용한 객관적인 방법으로 간질환자의 TPM 복용 전과 복용 후의 음성 언어적 특성을 비교해보자 하였고, 음향학적 분석요소로 모음의 F1, F2, 폐쇄음에서는 VOT와 TD, 숫자세기의 피치, 강도와 말 속도 등을 측정기준으로 삼았다.

폐쇄 자음의 파열순간부터 후속 모음의 성대진동 시작 전까지의 시간인 Voice Onset Time (VOT)는 Abramson과 Lisker(1964)가 기식성(aspiration) 및 성대진동(sonority)을 하나의 차질로 통합하여 체계화한 음향학적 지표로서, 대부분의 학자들이 각국 언어의 폐쇄음의 특성을 규명하는데 이용하고 있다. 간질환자의 TPM 복용에 따른 VOT 분석에서 약 복용 전과 복용 후에 통계적으로 유의한 차이는 나타내지 않았다. 평음과 경음에 비해 격음에서의 VOT의 길이 감소가 크게 나타났고, 이는 격음의 대치로 평가되었다. Total Duration(단어 전체 길이, TD) 측정에서는 치조음 /t/ 와 연구개음 /k*/의 TD가 TPM 복용 전보다 복용 후에 통계적으로 유의미한 수준에서 길게 나타났다($p<.05$). 이러한 결과는 TPM 복용 후에 조음반응시간이 지연된 것이며, 유창성이 저하된 것으로 해석할 수 있다.

모음 포먼트에서 F1은 개구도의 개방 정도와 F2는 조음 장소의 이동 및 순음화를 규명하는 평가 자료로 사용된다(김현기 등, 1998). TPM 복용 전·후의 F1과 F2 측정 결과, 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 않았다. 또한 유창성을 평가하기 위해 숫자세기를 통한 피치와 강도, 말 속도 분석 결과에서도 유의한 차이를 보이지 않았다. 조음 장애 평가에서는 TPM 복용 전에 10%, 복용 후 9%로 정상 대조군이 보인 5% 조음오류에 비해 높게 측정되어 간질 환자에서 후두 조음에 장애를 확인할 수 있었으나 TPM 복용으로 인한 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 이는 Park 등 (18)이 연구한 롤란딕 간질환자에서 Carbamazepine 복용에 따른 음성 특징을 분석한 결과와 비교해 볼 때, Carbamazepine 복용 후에는 조음 오류를 나타냈으며 강도의 증가와 습관적인 음도, 모음 포먼트, 말 속도, TD의 감소를 나타냈다. 이러한 결과는 롤란딕 간질 환자들에서 Carbamazepine이 sodium channel을 차단하여 신경과 근육의 전도 속도를 감소시켜 조음의 운동 부족 양상을 야기하는 것으로 추정해 볼 수 있었으나, 이번 TPM 연구에서는 Carbamazepine과 달리 TD를 제외하고는 약 복용 후에 유의한 차이를 보이지 않았고, 이는 임상적으로 간질 환자에서 TPM 복용이 음성학적 문제를 야기하지 않았다는 것을 의미한다.

5. 결 론

본 연구에서는 음성 언어 분석기를 통해 간질환자의 TPM 복용 전과 복용 후의 음성언어 의학적인 특징을 객관적으로 비교 분석한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

첫째, 폐쇄 자음의 VOT는 약 복용 후 유의미한 변화를 나타내지 않았으며, 이러한 결과는 TPM 복용이 성문 개방 정도의 변화에 영향을 미치지 않는 것으로 평가되었다. TD는 평음에서 치

조음 /t/와 경음에서 연구개음 /k*/에서 유의한 차이를 나타냈고, 이는 두 음소의 조음 반응 시간이 지연된 것이며 유창성이 저하된 것으로 평가되었다.

둘째, 모음 포먼트 측정 결과, F1과 F2가 TPM 복용 전과 복용 후에 유의한 차이를 보이지 않았다. 이러한 결과는 TPM 복용 전과 복용 후에 개구도의 개방정도와 조음장소에 차이가 없는 것으로 평가되었다.

셋째, 피치는 TPM 복용 후에 증가한 것으로 나타났고 강도는 TPM 복용 후 감소한 것으로 나타났으나 피치와 강도 모두 통계적인 유의성을 보이지 않았다. 또한 말 속도는 TPM 복용 전보다 복용 후에 빽빽하게 측정 되었으나 유의한 차이는 보이지 않았다. 이는 간질 환자에서 TPM이 습관적인 음도에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

넷째, 간질 환자에서 TPM 복용 전·후 모두 주된 조음 오류는 대치로 나타났다. TPM 복용 전의 주된 조음 오류는 평음을 격음을 대치, 격음을 평음을 대치, 경음을 평음을 대치하는 것이었다. TPM 복용 후의 주된 조음 오류는 평음을 격음을 대치, 격음을 평음을 대치하는 것으로 나타났다.

이상의 결과에서 제시한 바와 같이, TPM 복용전과 복용 후에 음성 언어 특징 차이가 크게 눈에 띄지 않았고 이는 임상적으로 간질 환자에서 TPM 복용이 음성 언어적인 문제를 야기하지 않았다는 것을 나타낸다. TPM 복용으로 인한 음성 언어 의학적 특징을 실험음성학적 방법을 통해 밝혀보려 했던 이 논문에서는, 다각적인 연구를 진행하지 못한 것과 단기간의 약물 효과를 연구하였다는 점이 아쉬움으로 남았고 약물의 장기간 복용에 대한 추후 연구가 요구된다. 다만 앞으로 이 분야를 탐구할 다음 연구자들에게 방법론적인 참고와 TPM을 복용하는 간질환자의 치료에 필요한 기초자료로 활용되기를 바란다.

참 고 문 헌

- Swiader, M. J., Luszczki, J. J., Zwolan, A., Wielosz, M. & Czuczwar S. J. 2005. "Effects of some convulsant agents on the protective activity of topiramate against maximal electroshock-induced seizures in mice." *Pharmacological Reports* 57, 373-374.
- Grosso, S., Franzoni, E., Iannetti, P., Incopora, G., Cardinali, C., Toldo, I., Verrotti, A., Caterina, Moscano, F., Lo Faro, V., Mazzone, L., Zamponi, N., Boniver, C., Spalice, A., Parisi, P., Morgese, G. & Balestri, P. 2005. "Efficacy and safety of topiramate in refractory epilepsy of childhood: long-term follow-up study." *Journal of Child Neurology* 20, 893-897.
- Cerminara, C., Seri, S., Bombardieri, R., Pinci, M. & Curatolo, P. 2006. "Hypohidrosis during topiramate treatment: a rare and reversible side effect." *Pediatric Neurology* 34, 392-394.
- Ben-Menachem, E., Axelsen, M., Johanson, E. H., Stage, A. & Smith, U. 2003. "Predictors of weight loss in adults with topiramate-treated epilepsy." *Obesity Research* 11, 556-562.
- Waugh, J., Goa, K. L. 2003. "Topiramate: as monotherapy in newly diagnosed epilepsy." *CNS*

- Drugs* 17, 985-992.
- Walker, M. C., Sander, J. W. 1996. "Topiramate: a new antiepileptic drug for refractory epilepsy." *Seizure* 5, 199-203.
- Yilmaz, K., Tatli, B., Yaramis, A., Aydinli, N., Caliskan, M. & Ozmen, M. 2005. "Symptomatic and asymptomatic hypohidrosis in children under topiramate treatment." *The Turkish Journal of Pediatrics* 47(4), 359-633.
- Mecarelli, O., Piacenti, A., Pulitano, P., Vicenzini, E., Rizzo, C., Rinalduzzi, S., de Feo, M. R. & Accornero, N. 2001. "Clinical and electroencephalographic effects of topiramate in patients with epilepsy and healthy volunteers." *Clinical Neuropharmacology* 24, 284-289.
- Lee, H. W., Jung, D. K., Suh, C. K., Kwon, S. H. & Park, S. P. 2006. "Cognitive effects of low-dose topiramate monotherapy in epilepsy patients: A 1-year follow-up." *Epilepsy Behavior* 8, 736-741.
- Lee, S., Sziklas, V., Andermann, F., Farnham, S., Risse, G., Gustafson, M., Gates, J., Penovich, P., Al-Asmi, A., Dubeau, F. & Jones-Gotman, M. 2003. "The effects of adjunctive topiramate on cognitive function in patients with epilepsy." *Epilepsia* 44, 339-347.
- Alarcon-Martinez, H., Casas-Fernandez, C., Escudero-Rodriguez, N., Cao-Avellaneda, E., Domingo-Jimenez, R., Puche-Mira, A. & Rodriguez-Costa, T. 2006. "Nephrolithiasis and topiramate." *Reviews in Neurological Diseases* 42(2), 91-94.
- Baeta, E., Santana, I., Castro, G., Goncalves, S., Goncalves, T., Carmo, I. & Caritas, A. I. 2002. "Cognitive effects of therapy with topiramate in patients with refractory partial epilepsy." *Reviews in Neurological Diseases* 34, 737-741.
- Lin, G. & Lawrence, R. 2006. "Pediatric case report of topiramate toxicity." *Clinical Toxicology (Philadelphia)* 44, 67-69.
- de Araujo Filho, G. M., Pascalicchio, T. F., Lin, K., Sousa, P. S. & Yacubian, E. M. 2006. "Neuropsychiatric profiles of patients with juvenile myoclonic epilepsy treated with valproate or topiramate." *Epilepsy Behavior*, 8, 606-609.
- Lisker, L. & Abramson, A. S. 1964. "A cross-language study of voicing in initial stops, acoustic measurement." *Word* 20, 384-422.
- 김현기, 김완호, 성정환, 홍기환, 신효근, 고도홍. 1998. "마비성 조음장애의 임상적 양상에 관한 고찰." *음성과학* 3, 38-39.
- Park, J. I., Kim, S. J. & Kim, H. G. 2005. "The Acoustic Variation of Benign Rolandic Epilepsy Children after Antiepileptic Drug Medication." *Epilepsy & Behavior* 7, 468-471.
- 홍기환, 최승철, 김범규, 양윤수, 심현아. 2003. "정상 모음에 대한 구강 및 비강 spectral output 분석." *음성과학* 10(2), 145-157.
- KIM, H. G. 2000. "Diagnostic evaluation of speech in children with cleft palate." *Korean Journal of Communication Disorders* 5, 106-120.
- 김현기, 이은영, 홍기환. 2002. "후두내시경을 이용한 方言 音聲의 實驗的 研究: 경상방언 및 전라 방언을 중심으로." *음성과학* 9(2), 25-47.

접수일자: 2007. 10. 11

게재결정: 2007. 12. 2

▲ 최윤미

전라북도 전주시 덕진구 금암동 산2-20번지 (우: 561-180)

전북대학교 대학원 임상언어병리학과 박사과정

H.P.: 010-4773-2469

E-mail: bonbon55@naver.com

▲ 김선준

전라북도 전주시 덕진구 금암동 산2-20번지 (우: 561-180)

전북대학교 의학전문대학원 소아과학교실 교수

H.P.: 016-9250-1799

E-mail: sunjun@chonbuk.ac.kr

▲ 김현기

전라북도 전주시 덕진구 금암동 산2-20번지 (우: 561-180)

전북대학교 대학원 임상언어병리학과 교수

H.P.: 011-241-5457

E-mail: hyungk@chonbuk.ac.kr