

난치성 소아 간질에서 levetiracetam의 효과

충남대학교 의학전문대학원 소아과학교실, 뇌과학연구소

이 건 수 · 강 준 원

= Abstract =

Efficacy of levetiracetam in refractory childhood epilepsy

Keon Su Lee, M.D. and Joon Won Kang, M.D.

*Institute for Brain Research, Chungnam National University, Daejeon, Korea
Department of Pediatrics, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea*

Purpose: To evaluate the efficacy and safety of levetiracetam adjunctive therapy for reducing the rate of seizure frequency in children with intractable pediatric epilepsy.

Methods: We reviewed the medical records of 86 patients with intractable pediatric epilepsy who visited our hospital between March 1989 and February 2009. Levetiracetam was included in the previous anticonvulsant regimen for at least 6 months and the reduction in the rate of seizure frequency was determined in follow-up examinations. We analyzed demographic data, seizure types, antiepileptic drug history, levetiracetam dose, adverse effects of levetiracetam therapy, treatment outcome, electroencephalogram findings, etc.

Results: More than 50% reduction in the seizure frequency was observed in 62 of the 86 (72.1%) patients; 44 patients (51.1%) became seizure free, while the seizure frequency increased in 5.8% patients. The associations between seizure reduction rate and age, associated diseases, seizure types, and seizure frequency before treatment were not significant. However, the duration of disease, dose of levetiracetam, duration and frequency of anticonvulsant administration before levetiracetam therapy were significantly correlated. Electroencephalogram findings and the cause of epilepsy showed partial correlation. Forty (46%) patients showed adverse symptoms; the symptoms in the order of their frequency were somnolence, hyperactivity, irritability, aggressiveness, tiredness, etc.

Conclusion: The findings of our study provide the evidence that levetiracetam adjunctive therapy is efficacious and well tolerated in various refractory childhood epilepsy cases. (*Korean J Pediatr* 2010;53:571-578)

Key Words: Levetiracetam, Intractable epilepsy, Child

서 론

난치성 간질의 정의는 아직 확립되어 있지 않지만, 2가지 이상의 약물을 충분히 사용하였음에도, 발작이 조절되지 않는 경우를 말한다¹⁾.

간질은 기존의 항경련제에 효과가 없는 경우가 20-30%로 보고되고 있으며²⁾, Vigevano³⁾는 부분 발작 또는 전신 발작 환자의

약 70%는 항경련제 치료로 조절되지만, 나머지 30% 환자는 경련이 지속되며, 조절되지 않는 경련은 소아에서 발달 지연이 나타날 수 있다고 보고하였다. Levetiracetam(LEV)은 최근에 미국과 유럽에서 성인의 부분 발작 치료로 승인된 pyrrolidone 유도체(Keppra[®], (S)- α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide)이며, 직선적인 약동력학을 가진 항경련제로, 대사가 적고, 작용기전이 완전히 기술되지 않은 독특한 약물로⁴⁾, 최근에 LEV 결합 부위가 synaptic vesicle protein 2A로 확인되었다⁵⁾.

LEV는 다른 약물 상호 작용이 없고, 다른 약물도 LEV에 영향을 미치지 않으며, 간의 cytochrome 효소 P-450, epoxide hydrolase 또는 uridine 5'-diphosphate glucuronidation 효소를 유발하지 않고, 복용 후 대부분이 빠르게 흡수된다. 약을 빈속에 먹은 후 1시간 내에 최고 혈장 농도에 도달하며, 최고 농도에 걸리는 시간은 용량에 영향을 받지 않고, 음식이 LEV의 생체 이용률에 영향을 미치지 않는다³⁾.

Received : 25 September 2009, Revised : 21 December 2009

Accepted : 15 February 2010

Address for correspondence : Keon Su Lee, M.D.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Chungnam National University, 6 Munwhoa-dong, Jung-gu, Daejeon 301-747, Korea

Tel : +82.42-280-7248, Fax : +82.42-255-3158

E-mail : ksulee@cnu.ac.kr

This study was financially supported by research fund of Chungnam National University in 2008 (2008-2157).

비록 소아에서 청소율이 약 30-40% 더 높지만, 소아에서 LEV의 약동력학은 성인과 유사하며, 화합물의 약 2/3는 변화 없이, 나머지는 단순 가수 분해물 형태로 대부분이 소변으로 배설된다⁴⁾.

LEV는 4세 이후의 소아와 성인의 부분 발작 치료에 부가적 치료제로 승인되었으며, 소아에서는 2주마다 20 mg/kg/day 씩 60 mg/kg/day까지 증량할 수 있으며, 비록 소아에서 LEV가 졸림, 피로, 행동 이상 같은 신경정신학적 부작용이 있지만, 일반적으로 내약성이 좋은 것으로 보고되고 있으나⁶⁾, 아직 국내에는 Park 등⁷⁾의 보고 외에 연구가 없다.

이에 저자들은 충남대학교병원에서 난치성 간질로 치료받고 있는 환자 86명을 대상으로 levetiracetam을 부가요법으로 사용한 후 그 효과와 부작용을 관찰하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1989년 3월부터 2009년 3월까지 충남대학교병원 소아청소년과 외래 또는 입원하여 간질로 진단받고, 다른 항경련제로 경련이 조절되지 않아 LEV를 추가하여 치료받은 135명의 환자 중 적어도 6개월 이상 추적 관찰한 86명을 대상으로 하였으며, 평균 추적 관찰 기간은 1년 7개월이었다.

LEV 투여 전 6개월간의 평균 경련 횟수를 기준으로 LEV외에 다른 항경련제를 추가하기 전까지의 평균 경련 감소 정도를 백분율로 분석하였다. 경련 감소율은 경련이 완전 조절된 군을 발작 소실로, 75% 이상 감소는 >75%로, 50-75% 감소는 >50%로, 25-50% 감소는 >25%로, 25% 이하 감소는 <25%로, 기저선 기간(baseline period)과 비교해서 증가하는 경우는 발작 증가로 나누었다.

자료 분석은 LEV 사용 전후의 나이, 원인, 동반 질환, 발작 형, 발작횟수, 질병 기간, 치료 기간, 약물 용량, 치료 전 항경련제 수

자, 뇌파 등에 대한 경련 발작 감소율을 비교하기 위해 Fisher's exact test를 사용하였으며, LEV 사용 후 발작 소실과 50% 이상 경련 발작 감소율의 차이를 비교하기 위해 Chi square test를 이용하였다. 통계 분석은 SPSS for Windows (version 12.0, SPSS, Chicago, IL, USA)를 이용하였고, P값이 0.05미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정했다.

결 과

1. 성별 및 기간

전체 86명의 환자 중 남자는 47명, 여자는 39명으로 남녀 비는 1.2:1이었고, 4세 이하가 3명(3.5%), 5-11세가 29명(33.7%), 12세 이상이 54명(62.8%)이었다.

2. 나이에 따른 발작 감소율

발작 소실은 4세 이하가 100%, 5-11세가 58.6%, 12세 이상이 44.4%이었고, 50% 이상 발작 감소는 5-11세가 29명 중 22명(75.9%)이었고, 12세 이상이 54명 중 37명(68.5%)으로 통계적 유의성은 없었다. 전체 환자의 발작 소실은 86명 중 44명(51.1%)이었고, 50% 이상 발작 감소는 86명 중 62명(72.1%)이었으며, 19.8%는 발작 감소가 25% 이하이거나 변화가 없었으며, 5.8%에서는 발작이 증가하였다(Table 1).

3. 원인에 따른 발작 감소율

발작 소실은 특발성이 66.7%, 잠복성이 36.7%, 증후성이 51.7%로 통계적 유의성이 없었으나, 50% 이상 발작 감소는 특발성이 27명 중 24명(88.9%), 잠복성이 30명 중 17명(56.7%), 증후성이 29명 중 21명(72.4%)으로, 통계적 유의성(P<0.05)이 있었다(Table 2).

Table 1. Seizure Reduction Rate according to Age

Age (yr)	Seizure reduction rate (%)					Seizure increase (%)	Total (%)
	Free	>75%	>50%	>25%	<25%		
≤4	3 (100)						3 (100)
5-11	17 (58.6)	2 (6.9)	3 (10.3)	1 (3.5)	5 (17.2)	1 (3.5)	29 (100)
12≤	24 (44.4)	10 (18.5)	3 (5.6)	1 (1.9)	12 (22.2)	4 (7.4)	54 (100)
Total	44 (51.1)	12 (14.0)	6 (7.0)	2 (2.3)	17 (19.8)	5 (5.8)	86 (100)

Table 2. Seizure Reduction Rate according to the Cause

Etiology	Seizure reduction rate (%)					Seizure increase (%)	Total (%)
	Free	>75%	>50%	>25%	<25%		
Idiopathic	18 (66.7)	4 (14.8)	2 (7.4)		2 (7.4)	1 (3.7)	27 (100)
Cryptogenic	11 (36.7)	3 (10.0)	3 (10.0)		9 (30.0)	4 (13.3)	30 (100)
Symptomatic	15 (51.7)	5 (17.2)	1 (3.5)	2 (6.9)	6 (20.7)		29 (100)
Total	44 (51.1)	12 (14.0)	6 (7.0)	2 (2.3)	17 (19.8)	5 (5.8)	86 (100)

4. 동반 질환에 따른 발작 감소율

발작 소실은 동반 질환이 없는 경우 61.1%, 정신지체나 뇌성마비가 동반된 경우 40%, 기타 질환이 동반된 경우 60%이었으며, 50% 이상 발작 감소는 동반 질환이 없는 경우 36명 중 30명(83.3%), 정신지체나 뇌성마비가 동반된 경우 20명 중 12명(60%), 기타 질환이 동반된 경우 10명 중 6명(80%)으로 통계적 유의성이 없었다.

5. 발작 형에 따른 발작 감소율

발작 소실은 부분 발작이 24명 중 12명으로 50%였고, 전신 발작이 62명 중 32명으로 51.6%였으며, 50% 이상 발작 감소는 부분 발작이 24명 중 18명으로 75%, 전신 발작이 62명 중 44명으로 71%로 비슷하였다.

6. 치료 전 6개월간 발작 횟수에 따른 발작 감소율

발작 소실은 1회 미만인 61.5%, 2-5회가 63.1%, 6-10회가 58.8%, 10회 이상이 37.9%였으며, 50% 이상 발작 감소는 1회 미만이 13명 중 12명(92.3%), 2-5회가 19명 중 13명(68.4%), 6-10회가 17명 중 13명(76.5%), 10회 이상이 37명 중 24명(64.9%)으로 통계적 유의성이 없었다.

7. 질병 기간에 따른 발작 감소율

발작 소실이 1-5년은 76.2%, 6-10년은 51.6%, 11-15년은 53.3%, 15년 이상은 16.7%였으며, 50% 이상 발작 감소는 5년

이하가 22명 중 19명(86.4%), 6-10년이 31명 중 23명(74.2%), 11-15년이 15명 중 13명(86.7%), 15년 이상이 18명 중 7명(38.9%)으로 통계적 유의성($P<0.05$)이 있었다(Table 3).

8. LEV 치료 전 치료 기간에 따른 발작 감소율

발작 소실은 1-5년이 70%, 6-10년이 58.7%, 11-15년이 30.8%, 15년 이상이 14.4%였으며, 50% 이상 발작 감소는 1-5세가 30명 중 25명(83.3%), 6-10세가 29명 중 23명(79.3%), 11-15세가 13명 중 8명(61.5%), 15세 이상이 14명 중 6명(42.9%)으로, 치료 기간이 짧을수록 효과가 있었으며, 통계적 유의성($P<0.005$)이 있었다(Table 4).

9. LEV 치료 기간에 따른 발작 감소율

발작 소실은 6개월-1년이 63.1%, 1-2년이 66.7%, 2-3년이 25.8%로 통계적 유의성이 있었으며, 50% 이상 발작 감소는 6개월-1년이 19명 중 14명(73.7%), 1-2세가 36명 중 30명(83.3%), 2-3년이 31명 중 18명(58.1%)이었다(Table 5).

10. Levetiracetam 용량에 따른 발작 감소율

발작 소실은 10-20 mg/kg/day가 55.6%, 21-30 mg/kg/day가 76.5%, 31-40 mg/kg/day가 64.6%, 41-50 mg/kg/day가 22.7%, 51-60 mg/kg/day가 20%였으며, 50% 이상 발작 감소는 10-20 mg/kg/day가 9명 중 6명(66.7%), 21-30 mg/kg/day가 17명 중 17명(100%), 31-40 mg/kg/day가 31명 중 24명(77.4%), 41-50 mg/kg/day가 22명 중 13명(59.1

Table 3. Seizure Reduction Rate according to the Duration of Disease

Duration of disease (yr)	Seizure reduction rate (%)					Seizure increase (%)	Total (%)
	Free	>75%	>50%	>25%	<25%		
<1	1 (100)						1 (10)
1-5	16 (76.2)	1 (4.8)	1 (4.8)		2 (9.5)	1 (4.7)	21 (100)
6-10	16 (51.6)	4 (12.9)	3 (9.7)	1 (3.2)	6 (19.4)	1 (3.2)	31 (100)
11-15	8 (53.3)	5 (33.3)			1 (6.7)	1 (6.7)	15 (100)
15<	3 (16.7)	2 (11.1)	2 (11.1)	1 (5.6)	8 (44.4)	2 (11.1)	18 (100)
Total	44 (51.1)	12 (14.0)	6 (7.0)	2 (2.3)	17 (19.8)	5 (5.8)	86 (100)

Abbreviation : yr, year

Table 4. Seizure Reduction Rate according to the Duration of Treatment

Duration of treatment (yr)	Seizure reduction rate (%)					Seizure increase (%)	Total (%)
	Free	>75%	>50%	>25%	<25%		
1-5	21 (70.0)	3 (10.0)	1 (3.3)	1 (3.3)	3 (10)	1 (3.4)	30 (100)
6-10	17 (58.7)	4 (13.8)	2 (6.9)		5 (17.2)	1 (3.4)	29 (100)
11-15	4 (30.8)	4 (30.8)			3 (23.0)	2 (15.4)	13 (100)
15<	2 (14.4)	1 (7.1)	3 (21.4)	1 (7.1)	6 (42.9)	1 (7.1)	14 (100)
Total	44 (51.1)	12 (14.0)	6 (7.0)	2 (2.3)	17 (19.8)	5 (5.8)	86 (100)

Abbreviations : yr, year

%), 51-60 mg/kg/day가 5명중 2명(40%)으로 통계적 유의성이 있었다(Table 6).

11. 치료전 사용한 항경련제의 숫자에 따른 경련 발작의 감소율

발작 소실이 치료 전 한 개의 항경련제로 치료받은 경우는 92.3%, 2개로 치료받은 경우는 81.3%, 3개로 치료받은 경우는 55.5%, 4개로 치료받은 경우는 37.5%, 5개로 치료받은 경우는 12.5%, 6개로 치료받은 경우는 11.1%로, 치료 전 항경련제 사용 개수가 적을수록 발작 감소가 높았다. 50% 이상 발작 감소율은 1개로 치료받은 경우는 13명 중 13명(100%), 2개로 치료받은 경우는 16명 중 14명(87.5%), 3개로 치료받은 경우는 18명 중 15명(83.3%), 4개로 치료받은 경우는 16명 중 9명(56.3%), 5개로 치료받은 경우는 8명 중 5명(62.5%), 6개로 치료받은 경우는 9명 중 4명(44.4%), 7개로 치료받은 경우는 6명 중 2명(33.3%)으로 통계적 유의성이 있었다(Table 7).

12. 뇌파의 이상 유무에 따른 경련 발작의 감소율

발작 소실은 뇌파가 정상인 경우 50%, 경계치인 경우 36.3%, 경증 이상 시 59.3%, 중등도 이상 시 42.1%, 중증 이상 시 29.4%로 통계적 의의가 있었으며, 50% 이상 발작 감소는 뇌파가 정상인 경우 12명 중 12명(100%), 경계치인 경우 11명 중 7명(63.6%), 경증 이상 시 27명 중 21명(77.8%), 중등도 이상 시 19명 중 12명(63.2%), 중증 이상 시 17명 중 10명(58.8%)이었다(Table 8).

13. Levetiracetam의 부작용

부작용의 횟수는 69회로 80.2%였으나, 중복되어 나타난 경우를 제외하면 40명으로 46%였으며, 부작용은 기면이 20.9%, 과잉행동이 18.6%, 과민성이 15.1%, 공격성이 11.6%, 피로가 9.3%, 식욕 부진이 4.7%였으나 부작용은 대부분 일시적이거나 경

Table 5. Seizure Reduction Rate according to the Duration of Levetiracetam Treatment

Duration of LEV Tx	Seizure reduction rate (%)					Seizure increase (%)	Total (%)
	Free	>75%	>50%	>25%	<25%		
6 m-1 yr	12 (63.1)		2 (10.5)	1 (5.3)	4 (21.1)		19 (100)
1-2 yr	24 (66.7)	5 (13.9)	1 (2.8)	1 (2.8)	3 (8.3)	2 (5.5)	36 (100)
2-3 yr	8 (25.8)	7 (22.6)	3 (9.7)		10 (32.2)	3 (9.7)	31 (100)
Total	44 (55.1)	12 (14.0)	6 (7.0)	2 (2.3)	17 (19.8)	5 (5.8)	86 (100)

Abbreviations : LEV, levetiracetam; Tx, treatment; m, month; yr, year

Table 6. Seizure Reduction Rate according to Dose

Dose (mg/kg)	Seizure reduction rate (%)					Seizure increase (%)	Total (%)
	Free	>75%	>50%	>25%	<25%		
<10					1 (50.0)	1 (50.0)	2 (100)
10-20	5 (55.6)		1 (11.1)		3 (33.3)		9 (100)
21-30	13 (76.5)		4 (23.5)				17 (100)
31-40	20 (64.6)	4 (12.9)		1 (3.2)	5 (16.1)	1 (3.2)	31 (100)
41-50	5 (22.7)	7 (31.8)	1 (4.6)	1 (4.6)	5 (22.7)	3 (13.6)	22 (100)
51-60	1 (20.0)	1 (20.0)			3 (60.0)		5 (100)
Total	44 (51.1)	12 (14.0)	6 (7.0)	2 (2.3)	17 (19.8)	5 (5.8)	86 (100)

Table 7. Seizure Reduction Rate according to the Number of Anticonvulsant

No of drugs	Seizure reduction rate (%)					Seizure increase (%)	Total (%)
	Free	>75%	>50%	>25%	<25%		
1	12 (92.3)		1 (7.7)				13 (100)
2	13 (81.3)	1 (6.3)			1 (6.2)	1 (6.2)	16 (100)
3	10 (55.5)	4 (22.2)	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (11.1)		18 (100)
4	6 (37.5)	1 (6.2)	2 (12.5)		4 (25.0)	3 (18.8)	16 (100)
5	1 (12.5)	2 (25.0)	2 (25.0)		3 (37.5)		8 (100)
6	1 (11.1)	3 (33.3)			4 (44.5)	1 (11.1)	9 (100)
7	1 (16.6)	1 (16.7)		1 (16.7)	3 (50.0)		6 (100)
Total	44 (51.1)	12 (14.0)	6 (7.0)	2 (2.3)	17 (19.8)	5 (5.8)	86 (100)

Abbreviations : No, number

Table 8. Seizure Reduction Rate according to EEG Data

EEG	Seizure reduction rate(%)					Seizure increase (%)	Total (%)
	Free	>75%	>50%	>25%	<25%		
Normal	11 (50.0)	1 (50.0)					12 (100)
Borderline	4 (36.3)	3 (27.3)			3 (27.3)	1 (9.1)	11 (100)
Mild Ab	16 (59.3)	1 (3.7)	4 (14.8)	1 (3.7)	2 (7.4)	3 (11.1)	27 (100)
Moderate Ab	8 (42.1)	4 (21.0)		1 (5.3)	6 (31.6)		19 (100)
Severe Ab	5 (29.4)	3 (17.6)	2 (11.8)		6 (35.3)	1 (5.9)	17 (100)
Total	44 (51.1)	12 (14.0)	6 (7.0)	2 (2.3)	17 (19.8)	5 (5.8)	86 (100)

Abbreviations : EEG, electroencephalogram; Ab, abnormality

미하여 치료 도중 소실되었다.

고 찰

LEV의 특징은 약물 복용 후 빠르고 완전한 흡수와, 약물의 용량에 비례한 혈중 농도 상승과, 단백질과의 결합이 적고, 대부분 소변으로 배설된다는 것이다. 또한 간에서의 대사와 단백질과의 결합이 적기 때문에 다른 약과의 상호 작용이 적다⁸⁾.

한개 이상의 항경련제를 투여 받고 있는 소아 간질 환자 187명을 대상으로 LEV를 부가 요법으로 추가했을 때, LEV는 위약과 마찬가지로 carbamazepine, valproic acid, topiramate, lamotrigine의 혈중 농도에 전혀 영향을 미치지 않았으며⁹⁾, phenytoin, phenobarbital, gabapentin, primidone, warfarin, digoxin, 경구 피임약, probenecid들과도 상호 작용이 발견되지 않았다³⁾.

2.3-46.2개월 소아 13명을 대상으로 LEV를 20 mg/kg/day로 투약 후 24시간에 조사한 결과, 투약 후 빠르게 흡수되고, 최고 혈장 농도는 투약 후 1.4±0.9시간이었고, 반감기는 1.46±0.42 mL/min/kg이었으며, 성별 차이는 없었다. 결론적으로 영아나 어린소아는 성인에 비해 반감기가 더 짧고 청소율(clearance)이 더 빨랐다. 그러므로 약 용량을 결정할 때 나이를 고려해야 한다. 즉, 영아나 어린소아는 성인보다 더 많은 용량의 약이 필요하다¹⁰⁾.

약의 10%가 단백질 결합하며, 하루 2번 투여로 약 2일 후 혈장 항정상태에 도달하고, 대개 소변으로 배설되고, 신체 청소율은 0.96 mL/min/kg이고, 신장 청소율은 0.6 mL/min/kg이다. 단지 1%만 대변으로 배설되고, 투여량의 약 66%는 변하지 않고 소변으로 배설된다. 중요한 대사 경로는 비활동성 carboxylic acid 대사물과 acetamide 군의 효소성 가수분해다³⁾. Pellock 등¹¹⁾은 LEV의 신체 청소율은 소아가 성인보다 30-40% 높고, 소아에서 반감기는 6±1.1시간이라고 했다. 그래서 하루 2번 투여 시 최대 유지 용량이 소아는 성인의 130-140%와 동등하다고 했다.

정맥용 LEV는 미국에서 최근에 16세 이상의 부분 발작의 부가요법이나 약을 복용할 수 없는 경우에 사용하고 있는데, 소아

10명에게 투여한 결과, 급성 반복 경련과 간질 중첩증을 가진 4명 중 3명은 발작이 없어졌고, 한명은 발작이 줄었으며, LEV를 복용하던 3명은 정맥용 LEV에 잘 적응하였다는 보고가 있다¹²⁾.

Vaisleib 등⁶⁾이 빠른 용량 조절의 효과와 안전성에 대한 연구를 시행한 결과, 평균 10일에 최대 용량을 투여하였는데, 모든 환자에서 50% 이상 발작 횟수가 감소하였고, 75%에서는 발작이 없어졌다. 그러므로 치료 용량을 빨리 올릴 필요가 있는 소아에서 LEV의 빠른 용량 조절은 가능하고 잘 견딜 수 있다고 보고하였다.

Vigevano³⁾가 소아에 관한 논문 10개를 분석한 결과를 보면, 소아에 대한 class 1(이중 맹검 placebo controlled 연구) 연구는 아직 없고, 10개 모두 후향적 연구로 대부분 많은 항경련제에 반응하지 않는 여러 형태의 간질이었고, 환자의 나이는 1-20세였으며, 대부분 3-4개월간 추적 관찰한 결과, 평균 유지 용량이 32-50 mg에 도달할 때까지 매주 또는 2주마다 10-20 mg씩 증량하였고, 50% 이상 의미 있는 경련 감소가 28-64%였고, 경련이 없는 경우가 8-23%였다고 분석했다. 이처럼 연구자들 사이에 경련 조절 효과에 차이가 큰 것은 각각의 연구에서 특정 환자 군에 대한 분석 없이 다양한 간질 종류의 환자가 한꺼번에 조사되었고, 추적 관찰 기간이 다르기 때문으로 생각된다.

Perry 등¹³⁾이 4세 이하 112명을 대상으로 연구한 결과, 57%에서 관해가 되었고, 부분 발작에서 관해가 더 많았으며, 처음 약물 투여 시 2/월 회 미만의 발작이 있었던 경우에 관해가 더 많았다. 발작의 평균 소실 기간은 8.9개월이었고, 나이, 간질 형태, 성별, 치료 전 발작 빈도 등에 의한 영향은 없었다고 했다. 저자들의 연구에서도 나이, 간질의 발작 형, 치료 전 발작 빈도 등에 따른 발작 감소율의 통계적 의의는 없었다.

Pina-Garza 등¹⁴⁾은 1개월에서 4세 사이의 부분 발작 환자 111명에 대한 연구 결과, LEV군은 43.1%, 위약군은 19.6%의 반응을 보여 LEV는 영아와 어린 소아의 부분 발작에 효과적이라고 했다.

Coppola 등¹⁵⁾은 평균 14세의 난치성 간질환자 99명을 대상으로 LEV를 투여한 결과, 경련 소실이 11.1%, 75% 이상 경련 감소가 14.1%, 50% 이상 경련 감소가 8.1%였고, 발작 빈도의 변화가 없는 경우가 38.4%, 악화가 23.2%였다고 했다. 저자들

의 연구에서는 경련 악화가 5.8%로 이들보다 적었다.

Park 등⁷⁾은 29명에 대한 연구 결과, 원인에 따른 50%이상 발작 감소율은, 유전적 요인이 70%, 후천적 신경계 손상이 44%, 대사 이상이 33%, 원인 불명이 76%이었고, 50%이상 경련 발작 감소가 전신 발작에서는 28.6%, 부분 발작에서는 60%였다고 했다. 저자들의 연구에서는, 원인에 따른 50% 이상 발작 감소율은 의미있는 차이를 보였다.

Opp 등¹⁶⁾은 평균 9.9세의 난치성 간질 환자 285명을 대상으로 LEV를 부가적으로 투여한 결과, 6.2%에서 발작이 없어졌고, 18.7%는 50%이상 발작 감소가 있었고, 6.7%는 경련 횟수가 2배 증가했고, 8.6%에서는 긍정적인 정신 작용 효과가 나타났으며, 정신지체가 있는 경우 반응이 나빴고, 부작용도 더 많았으며, LEV도 조기에 중단했다고 했다. 저자들의 연구에서는 정신지체나 뇌성마비에서 경련 감소에 차이가 없었다.

4세 이하의 난치성 간질 환자 81명에 대한 관찰 결과, 30%에서 50%이상 발작 감소가 있었고, 이중에서 12%는 발작이 소실되었다. 효과는 부분 발작이 46%, 전신 발작이 42%였다¹⁷⁾. 저자들의 연구에서는 발작 소실이 51.1%, 50% 이상 발작 감소가 72.1%로 이들의 연구보다 훨씬 효과가 있었는데, 이는 발작 형, 연령, 치료기간, 질병기간, 추적 관찰 기간 등에 의한 차이로 보인다.

LEV를 6개월-16세 사이의 소아 67명에게는 부가 요법으로, 4-16세 사이의 소아 10명에게는 단독요법으로 투여하고 관찰한 결과, 평균 경련 감소가 부가요법에서는 50%, 단독 요법에서는 81%였고, 부분 발작과 전신 발작에 똑같이 효과가 있었다¹⁸⁾. 저자들의 연구에서도 50% 이상 경련 감소가 전신발작이 71%, 부분발작이 75%로 비슷한 효과를 보였다.

Bourgeois 등¹⁹⁾이 65명을 대상으로 연구한 결과, 50% 이상 발작 감소가 복잡부분 발작 환자의 35.7%, 2차성 전신화 발작의 50%, 일차성 전신성 강직-간대 발작의 27.8%, 강직 발작의 35%였다고 했고, 발작이 없는 경우가 6.2%였다고 했다. 잘 조절되지 않는 4-16세의 부분 발작 소아 198명을 대상으로 부가 요법으로 levetiracetam을 투여한 결과, 주당 발작 빈도가 LEV 사용군에서는 37.6%, 위약군은 26.8% 감소하였다. 발작 빈도가 50% 이상 감소한 비율은 LEV군은 44.6%, 위약군은 19.6%였고, LEV군의 6.9%에서는 발작이 전혀 없었다⁴⁾. Glauser 등²⁰⁾은 부분 발작에서 50% 이상 발작 감소가 52%로 좋은 반응을 보였고, 부분 발작의 2차성 전신화 발작만을 보면 50%이상 발작 감소가 64%라고 했다. 저자들의 연구에서는 발작 형에 따른 경련 감소는 차이가 없었다.

Benign rolandic epilepsy(BRE)와 Landau-Kleffner syndrome(LKS) 6명을 대상으로 LEV를 투여한 결과, 4명 중 3명은 청각 이해력이 정상으로 되었고, 5명은 청각 언어 기억이 개선되어, LEV가 BRE가 있는 소아의 언어에 좋은 효과가 있음을 보였다²¹⁾.

전신성 강직-간대 발작 환자 164명을 대상으로, LEV를 투여

한 결과, LEV 투여 군이 위약군보다 주당 발작 빈도가 훨씬 감소하였다(56.5% vs. 2%). 그러므로 LEV 부가요법은 특발성 전신성 강직-간대 발작을 치료하는데 효과적이고 잘 견딜 수 있는 항경련제라고 했다²²⁾.

평균 9.4세의 severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI) 소아 28명을 대상으로, LEV로 치료한 결과, 반응자는 강직-간대성이 64.2%, 근간대성 근경련증이 60%, 부분 발작이 60%, 결신 발작이 44.4%였다. LEV의 효과는 발생 시 연령, 간질의 기간, 유전, 부수적인 치료와 관계가 없었으며, LEV는 SMEI에 효과적이고, 내약성이 좋았다²³⁾.

평균 13세 3개월의 juvenile myoclonic epilepsy (JME) 환자 32명을 대상으로 LEV로 단독 요법을 한 결과, 12개월에 평가 시, 29명에서 발작이 없어졌고, 3명은 반응이 있었으며, 부작용은 없었다²⁴⁾.

Vigabatrin과 ACTH에 듣지 않는 영아연축 환자 7명을 대상으로 LEV를 투여 후 5개월간 추적 관찰한 결과 75% 이상 발작 감소가 28.6%, 50% 이상 감소가 71.4%였다²⁵⁾.

Barron 등²⁶⁾은 Lennox-Gastaut 증후군 11명 중에서 6명이 50% 이상 경련이 감소했다고 보고했다. Buyse 등²⁷⁾은 West 증후군, Lennox-Gastaut 증후군 심한 근간대성 간질 같은, 심하고 저항적인 전신성 간질 환자 15명의 치료 결과 전체적으로 45%에서 경련의 횟수가 감소했다고 보고했다.

LEV는 수면 중에 지속적인 자파와 서파 또는 Landau-Kleffner 증후군 같은 변이형을 포함한 소아의 치료하기 어려운 특발성 부분 발작에서 발작의 횟수를 줄이거나 뇌파에서 간질파를 줄이는데 좋은 효과를 보인다²⁸⁾.

소아에서, LEV-유발 부작용의 전체 빈도는 26-51%다. 가장 흔한 반응은 공격성, 과잉행동, 흥분, 불안과 강박적 행동 같은 행동적인 면이다³⁾. Park 등⁷⁾은 부작용은 경련 발작 증가가 13.8%, 졸림, 기면, 분비물 증가, 식욕 감소 등이 있었다고 했고, Perry 등¹³⁾은 부작용이 34%에서 나타났으나 16%만 약을 중단했고, 가장 흔한 부작용은 행동장애였다고 했다. Pina-Garza 등¹⁴⁾은 부작용은 LEV군이 55%, 위약군이 44.6%였고, 가장 흔한 부작용은 기면과 과민성이었다고 했고, Grosso 등¹⁷⁾의 4세 이하 난치성 간질 환자 81명에 대한 연구 결과, 주요 부작용은 기면과 신경질이었고, 부작용은 약의 용량 감소나 중단으로 소실되었다고 했다. Glauser 등⁴⁾은 하나 이상의 부작용이 LEV군은 88.1%, 위약군은 91.8%였고, 가장 흔한 부작용은 기면, 돌발사고, 구토, 식욕 부진, 적개심, 신경질, 비염, 기침, 인두염이라고 했다. Lagae 등¹⁸⁾은 부작용은 단독 요법이 더 적었으며, 피로(7.8%)와 공격성(5%)이 가장 흔하였고, 용량과 관계가 있었으나, 약을 끊을 이유는 되지 못하였으며, 25%에서는 행동과 민첩성에 긍정적 효과를 보였다고 했다. 저자들의 연구에서 부작용은 기면, 과잉행동, 과민성, 공격성, 피로 등이었다.

저자들은 본 연구를 통해 난치성 소아 간질의 치료에 LEV의 부가 요법은 부분 발작뿐만 아니라 전신 발작에도 효과와 반응이

좋아, 소아에서도 비교적 안전하게 사용할 수 있음을 확인하였다. 그러나 앞으로 장기간에 걸친 보다 많은 전향적 연구가 시행되어야 할 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 2008년도 충남대학교 뇌과학연구소의 학술연구비의 지원에 의해 이루어졌습니다.

요 약

목적: 간질 환자의 20-30%는 난치성 간질로 알려졌는데, 기존의 항경련제나 새로운 항경련제에 반응하지 않는 난치성 간질 환자에게 LEV를 부가요법으로 투여 후 효과와 부작용을 알아보 고자 본 연구를 시행하였다.

방법: 1989년 3월부터 2009년 3월까지 충남대학교병원 소아청소년과를 방문하여 난치성 간질로 진단받은 환자 중 6개월 이상 추적 관찰한 86명을 대상으로, LEV 투여 전 6개월간의 평균 경련 횟수를 기준으로 LEV외에 다른 항경련제를 추가하기 전 까지의 평균 경련 감소 정도를 백분율로 분석하였다.

결과: 86명의 환자 중 남자는 47명, 여자는 39명이었고, 발작 소실은 86명 중 44명(51.1%), 50% 이상 발작 감소는 86명 중 62명(72.1%)이었고, 19.8%는 변화가 없었으며, 5.8%는 발작이 증가했다. 나이, 동반질환, 발작형 및 치료 전 6개월간 발작 횟수는 발작 소실이나 50% 이상 발작 감소율과 관계가 없었다. 통계적으로 의미 있는 발작 소실과 50% 이상 발작 감소를 보인 경우는, 질병기간, LEV 투여 전 치료기간, LEV의 용량과 치료 전 사용한 항경련제의 숫자였으며, LEV 치료 기간과 뇌파는 발작 소실에만 의의가 있었고, 원인은 50% 이상 감소율에만 의의가 있었다. 부작용은 86명 중 40명(46%)에서 나타났고, 부작용은 기면, 과잉 행동, 과민성, 공격성, 피로 등이었으며, 대부분 일시적이거나 경미하여 치료 도중 소실되었다.

결론: 난치성 소아 간질의 치료에 LEV의 부가 요법은 부분 발작뿐만 아니라 전신발작에도 효과와 반응이 좋고, 심각한 부작용도 없었다.

References

- Berg AT, Kelly MM. Defining intractability: comparisons among published definitions. *Epilepsia* 2006;47:431-6.
- Shorvon SD. Medical assesment and treatment of chronic epilepsy. *BMJ* 1991;302:363-6.
- Vigevano F. Levetiracetam in pediatrics. *J Child Neurol* 2005; 20:87-93.
- Glauser TA, Ayala R, Elterman RD, Mitchell WG, Van Orman CB, Glauer LJ, et al. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. *Neurology* 2006;66:1654-60.
- Lynch BA, Lambeng N, Nocka K. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:9861-6.
- Vaisleib II, Neft RA. Rapid dosge titration of levetiracetam in children. *Pharmacotherapy* 2008;28:393-6.
- Park JS, Kang HC, You SJ. Clinical experience with levetiracetam adjunctive therapy for pediatric intractable epilepsy. *J Korean Child Neurol Soc* 2008;16:36-41.
- Radtke RA. Pharmacokinetics of levetiracetam. *Epilepsia*. 2001;42:24-7.
- Otoul C, Smedt HD, Stockis A. Lack of pharmacokinetic interaction of levetiracetam on carbamazepine, valproic acid, topiramate, and lamotrigine in children with epilepsy. *Epilepsia* 2007;48:2111-5.
- Glauser TA, Mitchell WG, Weinstock A, Bebin M, Chen D, Coupey R, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam in infants and young children with epilepsy. *Epilepsia* 2007;48:1117-22.
- Pellock JM, Glauser TA, Bebin EM. Pharmacokinetic study of levetiracetam in children. *Epilepsia* 2001;42:1574-9.
- Goraya JS, Khurana DS, Valencia I, Melvin JJ, Cruz M, Legido A, et al. Intravenous levetiracetam in children with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2008;38:177-80.
- Perry MS, Benatar M. Efficacy and tolerability of levetiracetam in children younger than 4 years: A retrospective review. *Epilepsia* 2007;48:1123-7.
- Pina-Garza JE, Nordli DR, Rating D, Yang H, Jimmy SD, Duncan B, et al. Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia* 2009;50:1141-9.
- Coppola G, Mangano S, Tortorella G, Pelliccia A, Fels A, Romano A, et al. Levetiracetam during 1-year follow-up in children, adolescents, and young adults with refractory epilepsy. *Epilepsy Res* 2004;59:35-42.
- Opp J, Tuxhorn I, May T, Kluger G, Wiemer-Kruel A, Kurlmann G, et al. Levetiracetam in children with refractory epilepsy: A multicenter open label study in Germany. *Seizure* 2005;14:476-84.
- Grosso S, Cordelli DM, Franzoni E, Coppola G, Capovilla G, Zamponi N, et al. Efficacy and safty of levetiracetam in infants and young children with refractory epilepsy. *Seizure* 2007;16:345-50.
- Lagae L, Buyse G, Ceulemans B. Clinical experience with levetiracetam in childhood epilepsy: an add-on and monotherapy trial. *Seizure* 2005;14:66-71.
- Bourgeois BFD, Holder DL, Valencia I. Open-label assesment of levetiracetam efficacy and adverse effects in a pediatric population. *Epilepsia* 2001;42:53-4.
- Glauser TA, Pellock JM, Bebin EM. Efficacy and safty of levetiracetam in children with partial seizures: An open-level trial. *Epilepsia* 2002;43:518-24.
- Kossoff EH, Los JG, Boatman DF. A pilot study transitioning children onto levetiracetam monotherapy to improve language dysfunction associated with benign rolandic epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2007;11:514-7.
- Berkovic SF, Knowlton RC, Leroy RF, Schiemann J, Falter U. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2007;69:1751-60.

- 23) Striano P, Coppola A, Pezzella M, Ciampa C, Specchio N, Ragona F, et al. An open-label trial of levetiracetam in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology* 2007;69:250-4.
- 24) Verrotti A, Cerminara C, Coppola G, Franzoni E, Parisi P, Iannetti P, et al. Levetiracetam in juvenile myoclonic epilepsy: long-term efficacy in newly diagnosed adolescents. *Developmental medicine & child neurology* 2008;50:29-32.
- 25) Mikati MA, Banna DEL, Sinno D, Mroueh S. Response of infantile spasms to levetiracetam. *Neurology* 2008;70:574-5.
- 26) Barron TF, Faircloth VC, Yuncker LA, Hunt SL. Levetiracetam adjunctive therapy for refractory pediatric generalized epilepsies. *Epilepsia* 2001;42(7 Suppl):S53.
- 27) Buyse G, Ceulemans B, Lagae L. Add-on levetiracetam on refractory generalized childhood epilepsy syndromes. *Epilepsia* 2002;43(8 Suppl):S154.
- 28) Berg J, Wruk M, Baeumel C, Kluger G, Holthausen H. Add-on therapy with levetiracetam in difficult-to-treat, idiopathic focal epilepsies of childhood. *Epilepsia* 2003;44(8 Suppl):S79.