급성 지속성 발작 소아환자에서 정맥내 levetiracetam 의 효능과 안전성

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과학교실
양임용 · 염미선 · 김은희 · 최해원 · 고태성

Intravenous Levetiracetam in Children with Acute Prolonged Seizures

Im-Yong Yang, MD, Mi-Sun Yum, MD, PhD, Eun-Hee Kim, MD, Hae-Won Choi, MD, Tae-Sung Ko, MD, PhD

Department of Pediatrics, Asan Medical Center, Children's Hospital, University of Ulsan college of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Acute repetitive seizures and status epilepticus constitute one of the major medical emergencies in children. The aim of this study was to evaluate the effectiveness and safety of intravenous (IV) levetiracetam in children with these conditions.

Methods: We reviewed medical records of the patients who received IV levetiracetam (LEV) to treat acute repetitive seizures or status epilepticus from April, 2010 to September, 2012. Patients were sub-grouped for evaluating the effectiveness and safety of IV LEV according to their underlying etiology, seizure types, previous antiepileptic medication, and febrile conditions at the time of seizures.

Results: Forty patients (age range, 53 day to 15 years) were treated with 30 mg/kg of IV levetiracetam. Twenty five of 40 patients (62.5%) became and remained seizure-free. IV levetiracetam was more effective in patients with generalized tonic clonic seizures than those with other seizure types ($P=0.024$). No other clinical factors affected the efficacy of IV levetiracetam. Irritability and aggressive behavior were noted in four children during the maintenance and one of whom needed to discontinue LEV.

Conclusion: This study showed that IV levetiracetam therapy was effective and safe in children with acute prolonged seizures, especially with generalized tonic clonic seizures. Further randomized controlled studies are needed to determine the efficacy and safety of LEV over the conventional IV antiepileptic drugs.

Key Words: Levetiracetam, Acute prolonged seizures, Status epilepticus

Submitted: 5 March, 2014

Revised: 25 June, 2014

Accepted: 28 June, 2014

Correspondence to Tae-Sung Ko, MD
Department of Pediatrics, Asan Medical Center
Children's hospital, University of Ulsan college of
Medicine, 86, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul
138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-3386, Fax: +82-2-473-3725
E-mail: tsko@amc.seoul.kr

서론

Levetiracetam은 미국 FDA에 공인된 이후, 2000년부터 성인에서 널리 사용되어 오면서 많은 연구들이 이루어졌고, 특히 주사제의 경우 성인 뇌전증 지속 상태(Status Epilepticus, SE)과 급성 반복성 발작(Acute Repetitive Seizure)에서의 효능 및 안전성에 대해서 잘 알려져 있다¹⁻⁵⁾. 소아에서는 2005년 이후 4세 이상의 부분 발작에 유효한 약제로 공인된 이후 전신발작과 부분발작에서 경구약제의 효능과 안전성이 이미 여러 보고를 통해 입증된 바 있다^{6,7)}. 최근 4세 미만 소아환자에서의 부가요법으로도 안전성이 보고되고, 주사제를 이용한 발작의 예방 및 치료에도 그 효과가 확인되면서 기

존 항경련제를 대체하기 위한 시도들이 이루어지고 있다⁸⁻¹⁵⁾.

하지만, 아직까지 국내에서는 소아환자에서 정맥내 levetiracetam의 유효성 및 안정성이 확인되지 않았으며, 국외 연구에서도 약물의 투여방법이나 프로토콜이 일정하지 않아 약동학적 안전성이 반영된 부하용량에 대한 연구는 드문 실정이다^{10-13,15)}.

이번 연구에서는, 단일 병원에서 경험한 급성 반복성 발작 및 뇌전증 지속 상태를 가진 소아에서 정맥내 levetiracetam의 효능과 안정성에 대해 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

2010년 4월부터 2012년 9월까지 서울아산병원 소아청소년병원에 서 정맥내 levetiracetam이 투여되었던 91명을 대상으로 하였고, 환자들의 의무기록을 토대로 후향적 비교분석 연구를 진행하였다. 정맥내 levetiracetam을 투여한 환자들 중에서 수술이나 금식을 위해 유지요법으로만 투여된 경우는 제외하였고, 급성 발작 증상에 대해서 부하용량이 투여된 환자들만을 대상으로 분석하였다.

환자들의 나이, 성별, 기저질환 및 발작 양상, 기존에 복용하던 항경련제에 대해 분석하였고, 발작 당시의 발열 유무, 지속시간, 뇌파 및 뇌자기공명영상의 결과에 따라 비교분석을 시행하였다. 발작의 분류에서 단순/복합 부분발작을 부분발작, 전신강직강대 발작은 따로 분류하였고, 강직, 간대, 탈력, 결신 발작, 영아연축 등은 전신발작에 포함시켜 분류하였다.

Levetiracetam 투여 프로토콜은 다음과 같았다: 초기 부하 용량 30mg/kg 를 15분간 투여하고, 유지 용량 15 mg/kg를 12시간 간격으로 하루 2회 투여하였다.

급성 지속성 발작은 항경련제 투여에도 발작이 반복되어 30분 이내에 치료적 중재가 필요한 경우를 말하며, 급성 뇌전증 지속 상태는 발작의 양상이나 항경련제 투여와 상관없이 5분 이상 발작이 지속되는 것으로 정의하였다.

정맥내 levetiracetam 투여에 따른 효능은 정맥내 levetiracetam 부하용량 투여이후 뇌전증 지속상태의 중단 또는 반복성 발작의 소실로 평가하였고 지속적 혹은 반복적 발작이 있어 추가적인 항경련제가 투여되었던 경우는 효과가 없었던 것으로 판정하였다. 안전성평가를 위해 levetiracetam 투여 이후 발생한 부작용에 대해 조사하였다.

자료 분석에 이용된 변수로는 연령, 성별, 발열 유무, 경련의 지속시간, 뇌파 및 뇌자기공명영상 검사 결과, 기저 질환, 복용 중인 항경련제, 발작 형태등이 포함되었고, 정맥내 levetiracetam의 효능에 관련된 변수를 분석하기 위해 Pearson's Chi-square test 및 Fisher's exact test를 사용했다. 통계 분석은 SPSS for Windows (Version 21.0)를 이용하였고, $P < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결과

총 대상환자 91명 중, 급성 지속성 발작의 치료를 위해 정맥내 levetiracetam을 사용하여 연구대상에 포함된 환자는 40명이었다. 남자, 여자는 각각 20명이었으며 levetiracetam 부하용량이 투여되었던 평균 나이는 27개월(2-180개월)이었다. 이들 중 뇌전증으로 진단받은 환자는 12명, 이외 특정 기저질환이 있던 환자는 16명이었으며 중추신경계의 구조적 이상(11명, 27.5%), 대사질환(3명, 7.5%), 염색체 이상(1명, 2.5%), 원인불명의 발달지연(1명, 2.5%) 등이 포함되었다.

총 40명의 대상 환자들 중 levetiracetam 부하용량 투여 이후 25명(62.5%)에서 발작 중단의 효과를 확인할 수 있었고, 15명(37.5%)에서는 효과가 없었다(Fig. 1). 이번 연구에서 확인된 부작용은 흥분성 및 공격성 증가 4례, 과민성 피부반응(두드러기) 1례, 소화기 장애(구토) 1례, 호흡 저하 1례가 있었으며, 1례에서 호흡약화가 있어 levetiracetam 투약을 중단하였다.

Levetiracetam 투여 당시 항경련제를 복용하고 있던 환자는 13명(32.5%)으로, 평균 1.8개(1-3개)를 복용중이었고 케톤식이요법을 시행중인 환자도 1명 포함되었다. 또한 발작 당시 발열이 동반되었던 환자는 11명(27.5%)이었고 발열이 동반되지 않았던 환자 29명이었다. 항경련제 투약 및 발열 여부에 따른 levetiracetam의 효과는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

대상환자의 발작 형태는 전신발작이 대부분을 차지하였고, 그 중 전신강직강대발작이 30명(75%), 다른 형태의 전신발작이 2명(5%) 포함되었고, 부분 발작은 모두 복합 부분발작의 형태로 8명(20%)이었다. 특히 전신강직강대 발작 환자군에서 그렇지 않은 군에 비해 통계학적으로 유의하게 levetiracetam의 투여로 발작이 조절된 경우가 많았다($P=0.024$, Table 1).

발작의 원인을 유발요인이 있는 발작과 비유발 발작으로 나누어 유

Fig. 1. Effectiveness of IV Levetiracetam in the Subjects.

발요인이 있는 발작으로는 급성 위장염 연관 발작(6명, 15.0%), 열성 경련(4명, 10.0%), 비유발 발작으로는 중후성(17명, 42.5%), 원인미상(13명, 32.5%)로 분류하였다. 원인 분류에 따른 각 군 간의 levetiracetam의 효과는 유의한 차이가 없었다($P=0.471$, Table 1).

발작 당시 시행했던 뇌파양상을 살펴보면 국소 간질양 파가 관찰되었던 환자가 23명(57.5%), 서파 및 배경파 이상 4명(10.2%), 전신 발작과 3명(7.6%), 정상 9명(23%) 이었고, 뇌파소견에 따른 levetiracetam 효과의 차이는 보이지 않았다(Table 2).

고찰

Levetiracetam은 작용 스펙트럼이 넓고 약동학적으로 안정적인 특성을 지니며, 작용 기전에 있어서도 기존의 항경련제와 차별성을 가지고 있다. Synaptic vesicle protein 2A (SV2A)의 방출에 관여할 뿐 아니라 HVA-Ca²⁺ 채널(N-type)을 억제함으로써 GABA/Glycine-gated current 등에 관여하는 allosteric modulator로 작용하며 신경세포내 칼슘방출 감소에도 기여하는 것으로 알려져 있다¹⁶⁾. 또한 일부 동물 실험연구에서는 신경보호 효과도 보고한 바가 있다¹⁷⁾.

이러한 독특한 작용 기전 이외에도 다른 약과의 상호작용이 거의 없고 생체이용률이나 작용시간 면에서 많은 장점을 가지고 있어 최근 널리 쓰여지고 있다.

현재까지의 연구에서 levetiracetam은 성인과 소아 모두에서 부분 발작 및 전신발작에 효과적인 것으로 알려져 있다¹⁻⁷⁾. Levetiracetam 부가요법뿐 아니라 단일요법에 대해서도 많은 연구가 이루어졌고, Sim 등¹⁸⁾의 최근 국내연구에서도 전신강직간대발작, 복합 부분발작뿐

아니라 탈력발작, 양성 롤란딩 발작, 영아연축 등에서 경구 단일요법의 효과와 안정성에 대해 입증한 바 있다.

정맥내 levetiracetam은 현재까지 부분발작의 부가요법이나 경구요법이 어려운 경우에 많이 사용하고 있다. 국내 연구에서는 아직 정맥내 levetiracetam의 효과 등에 대한 보고가 없고, 국외 연구에서도 정맥내 levetiracetam에 대해 제한적인 연구결과만 보고되고 있다. Goraya 등¹⁰⁾의 연구에서 급성 반복성 발작 및 뇌전증 지속 상태의 소아환자를 대상으로 그 효과를 보고하였으나, 소수를 대상으로 한 연구였다는 한계점이 있었다.

McTague¹¹⁾의 최근 연구에서 급성 반복성 발작과 뇌전증 지속 상태 소아환자 45명을 대상으로 정맥내 levetiracetam의 효과를 보고하였고, 60%에 이르는 발작조절 효과 및 우수한 안전성을 확인하였다. 그러나 상기 연구에서 총 2년의 연구기간 중 최종 5개월만 정맥내 levetiracetam 초기 용량을 10 mg/kg에서 30 mg/kg로 증량하여 일관적인 결과를 도출하기 어려웠으며, 발작의 아형 및 원인에 따른 비교연구 등은 이루어지지 않았다. 저자들의 연구는 후향적 연구이나, 단일기관에서 일관된 투약 계획을 통해 투약된 levetiracetam의 효과를 분석하였다는 점에서 이전의 연구에 비해 신뢰할 만한 결과라 할 수 있겠다.

이번 연구에서는 뇌전증에 국한하지 않고 다양한 환자군(중추신경계 감염 및 열성 경련 등)을 포함하여 levetiracetam의 급성 발작에 대한 효과를 분석하였다. 열성 경련이나 발열이 동반된 환자에 비해 발열이 동반되지 않았던 발작 환자에서 levetiracetam 효과가 더 나은 경향은 보였으나, 통계학적인 유의성은 없었다. 이런 분석 결과는 단순히 발열이나 원인질환 등에 의한 요인들 뿐 아니라 다른 여러 임상 요인이 복합적으로 연관되어 있기 때문일 가능성이 높겠다.

본 연구에서는 전신강직간대발작이 다른 발작형태에 비해, 정맥내

Table 1. Comparison of Seizure Variables in Children without Effective Response to IV Levetiracetam

Clinical factors	Total (%)	Response to IV levetiracetam		P-value
		Effective (%)	Ineffective (%)	
Febrile condition (N=40)				
No	29 (72.5)	18 (62.1)	11 (37.9)	0.343
Yes	11 (27.5)	5 (45.5)	6 (54.5)	
Seizure subtype (N=40)				
GTCS	30 (75.0)	22 (73.3)	8 (26.6)	0.024
Other generalized seizure	2 (5.0)	0 (0.0)	2 (100)	
Complex partial seizure	8 (20.0)	3 (37.5)	5 (62.5)	
Seizure etiology (N=40)				
Unprovoked	30 (75.0)	16 (53.3)	14 (46.6)	0.471
Symptomatic	17 (42.5)	8 (47.0)	9 (52.9)	
Idiopathic/cryptogenic	13 (32.5)	8 (61.5)	5 (38.4)	
Provoked	10 (25.0)	7 (70.0)	3 (30.0)	
AGE associated	6 (15.0)	5 (83.3)	1 (16.7)	
Febrile complex/status	4 (10.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	
MHx of AED (N=40)				
No	27 (67.5)	17 (63.0)	10 (37.0)	0.314
Yes	13 (32.5)	6 (46.2)	7 (53.8)	

GTCS, generalized tonic-clonic seizure; AGE, acute gastroenteritis; MHx, medication history; AED, Antiepileptic drugs.

Table 2. Comparison of Laboratory Findings in Children with or without Effective Response to IV Levetiracetam

Clinical factors	Total (%)	Response to IV levetiracetam		P-value
		Effective (%)	Ineffective (%)	
Underlying etiology (N=40)				
No	24 (60.0)	15 (62.5)	9 (37.5)	0.693
Yes	16 (40.0)	9 (56.3)	7 (43.7)	
Structural abnormalities of CNS	11 (27.5)	7 (63.6)	4 (36.4)	
Metabolic disease	3 (7.5)	0 (0.0)	3 (100)	
Chromosomal abnormalities	1 (2.5)	1 (100)	0 (0.0)	
Global developmental delay	1 (2.5)	1 (100)	0 (0.0)	
EEG findings (N=38)				
Normal	9 (23.0)	7 (77.8)	2 (22.2)	0.149
Abnormal	31 (42.5)	15 (48.4)	16 (51.6)	
Focal ED	23 (32.5)	11 (47.8)	12 (52.2)	
Cerebral dysfunction	4 (25.0)	3 (75.0)	1 (25.0)	
Mixed ED (Ge+Focal)	3 (7.6)	1 (33.3)	2 (66.7)	
Brain MRI (N=39)				
Normal	20 (51.3)	12 (60.0)	8 (40.0)	0.429
Abnormal	19 (48.7)	9 (47.4)	10 (52.6)	

CNS, central nervous system; EEG, electroencephalogram; ED, Epileptiform discharge; MRI, magnetic resonance imaging.

levetiracetam의 효과가 통계학적으로 유의하게 좋은 효과를 보였다. 또한 통계학적인 의미를 지니기엔 환자 수가 적었지만 급성 위장염과 연관된 발작의 경우 모두 전신강직간대발작 형태였으며 6명중 5명의 환자가 정맥내 levetiracetam에 효과적인 것으로 나타났다. 이는 이미 알려진 급성 위장염과 연관된 발작의 양성 예후를 고려할 때 이러한 형태의 발작 및 단순 열성경련 환자가 전신강직간대발작 군에 많이 포함되어 정맥내 levetiracetam의 효과를 강조하였을 수 있겠다.

뇌파나 뇌자기공명영상의 이상소견, 기저질환 등도 정맥내 levetiracetam 효과에 유의한 영향은 없는 것으로 나타났으나, 기저질환이 없고 뇌파 및 자기공명영상 결과가 정상인 환자에서 levetiracetam의 효과가 좋은 경향을 보이기 때문에, 좀더 많은 환자를 대상으로 연구가 필요하겠다.

약물의 안전성 면에서도 이전 연구에서와 마찬가지로 주요 부작용 없이, 급성기 치료와 유지치료를 안정적으로 시행할 수 있었다. 다만, 흥분성이나 공격성 증가, 졸림, 소화 장애 등의 부작용은 이전 levetiracetam의 부가요법 및 주사제 연구에서도 보고된 바 있었으나, 주사제 부하용량 투여 이후 호흡 저하와 관련된 부작용은 거의 보고된 바가 없었다. 이러한 호흡 저하 소견에 대해 levetiracetam 투여 이후 주의깊은 관찰이 필요하겠으나 본 연구의 환자에서는 발작 지속상태에 의한 2차적인 증상 발현 가능성도 고려하여야겠다. 본 연구는 적은 환자 수를 대상으로 한 후향적 연구의 제한점 때문에 연령, 기저질환, 발작형태에 따른 항경련제간의 비교분석을 하기 어려웠으나 급성 반복성 발작 또는 뇌전증 지속 상태의 소아에서 정맥내 levetiracetam의 효과와 안전성을 증명하였다.

이번 연구를 통해 급성 지속성 발작 소아에서 정맥내 levetiracetam의 일관된 부하 용량에 대한 효능과 안전성을 확인할 수 있었다. 향후 전향적 무작위 배정에 의한 연구 등을 통해 급성 지속성 발작의 조절을 위해 통상적으로 투여되고 있는 phenobarbital 및 phenytoin 등의 항경련제를 대체하는 levetiracetam의 역할을 기대해 볼 수 있겠다.

요약

목적: 급성 반복성 발작과 뇌전증 지속 상태는 소아에 있어서 중요한 응급 상황에 해당되므로 본 연구는 이러한 상황에서 정맥내 levetiracetam의 효능과 안전성에 대해 알아보려고 하였다

방법: 이번 연구는 2010년 4월부터 2012년 9월까지 서울아산병원 소아청소년병원에 서 정맥내 levetiracetam이 투여된 급성 반복성 발작 및 뇌전증 지속 상태 환자 91명을 대상으로 하였고, 각각 기저질환, 발작형태, 항경련제 복용력, 발열유무 등으로 분류 하여 정맥내 levetiracetam의 효능과 안전성을 비교 분석하였다.

결과: 정맥내 Levetiracetam (30mg/kg)가 투여된 분석 대상 40명의 환자는 평균나이 27개월, 53일부터 15세 사이로 분포되었다. 그 중 62.5%에 해당하는 25명의 환자는 발작 소실상태를 유지하였다. 정맥내 levetiracetam의 효능은 다른 경련 형태에 비해 전신강직간대발작에서 유의하게 높게 나타났으나($P=0.024$) 다른 임상적 요인들과의 관

련성은 명확하지 않았다. 4명의 환자에서 흥분성 증가 및 보챔등의 부작용이 확인되었고 1명의 환자는 호흡감소로 levetiracetam을 중단했다.

결론: 본 연구는 급성 지속성 발작, 특히 전신강직간대발작 소아에서 정맥내 levetiracetam의 일관된 부하 용량에 대한 효능과 안전성을 확인할 수 있었다. 통상적으로 투여되고 있는 항경련제를 대체할 만한 역할을 알아보기 위해 향후 전향적 무작위배정에 의한 연구 등이 이루어져야 하겠다.

References

- 1) Baulac M, Brodie MJ, Elger CE, Krakow K, Stockis A, Meyvisch P, et al. Levetiracetam intravenous infusion as an alternative to oral dosing in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007;48:589-92.
- 2) Berning S, Boesebeck F, van Baalen A, Kellinghaus C. Intravenous levetiracetam as treatment for status epilepticus. *Journal of neurology* 2009;256:1634-42.
- 3) Farooq MU, Naravetla B, Majid A, Gupta R, Pysh JJ, Kassab MY. IV levetiracetam in the management of non-convulsive status epilepticus. *Neurocritical care* 2007;7:36-9.
- 4) Knake S, Gruener J, Hattemer K, Klein KM, Bauer S, Oertel WH, et al. Intravenous levetiracetam in the treatment of benzodiazepine refractory status epilepticus. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2008;79:588-9.
- 5) Uges JW, van Huizen MD, Engelsman J, Wilms EB, Touw DJ, Peeters E, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous levetiracetam infusion as add-on in status epilepticus. *Epilepsia* 2009;50:415-21.
- 6) Glauser TA, Ayala R, Elterman RD, Mitchell WG, Van Orman CB, Gauer LJ, et al. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. *Neurology* 2006;66:1654-60.
- 7) Tan MJ, Appleton RE. Efficacy and tolerability of levetiracetam in children aged 10 years and younger: a clinical experience. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association* 2004;13:142-5.
- 8) Kim SH, Lim BC, Cho A, Chae JH, Hwang YS, Kim KJ. Efficacy and safety of levetiracetam in children younger than 4 years with intractable epilepsy. *J Korean Epilep Soc* 2009;13:3-7.
- 9) Abend NS, Monk HM, Licht DJ, Dlugos DJ. Intravenous levetiracetam in critically ill children with status epilepticus or acute repetitive seizures. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2009;10:505-10.
- 10) Goraya JS, Khurana DS, Valencia I, Melvin JJ, Cruz M, Legido A, et al. Intravenous levetiracetam in children with epilepsy. *Pediatric neurology* 2008;38:177-80.
- 11) McTague A, Kneen R, Kumar R, Spinty S, Appleton R. Intravenous levetiracetam in acute repetitive seizures and status epilepticus in children: experience from a children's hospital. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association* 2012;21:529-34.
- 12) Michaelides C, Thibert RL, Shapiro MJ, Kinirons P, John T, Manchha-

- ram D, et al. Tolerability and dosing experience of intravenous levetiracetam in children and infants. *Epilepsy research* 2008;81:143-7.
- 13) Trabacca A, Profice P, Costanza MC, Gesualdi M, De Rinaldis M. Levetiracetam in nonconvulsive status epilepticus in childhood: a case report. *Journal of child neurology* 2007;22:639-41.
- 14) Verrotti A, D'Adamo E, Parisi P, Chiarelli F, Curatolo P. Levetiracetam in childhood epilepsy. *Paediatric drugs* 2010;12:177-86.
- 15) Wheless JW, Clarke D, Hovinga CA, Ellis M, Durmeier M, McGregor A, et al. Rapid infusion of a loading dose of intravenous levetiracetam with minimal dilution: a safety study. *Journal of child neurology* 2009;24:946-51.
- 16) Surges R, Volynski KE, Walker MC. Is levetiracetam different from other antiepileptic drugs? Levetiracetam and its cellular mechanism of action in epilepsy revisited. *Therapeutic advances in neurological disorders* 2008;1:13-24.
- 17) Gibbs JE, Walker MC, Cock HR. Levetiracetam: antiepileptic properties and protective effects on mitochondrial dysfunction in experimental status epilepticus. *Epilepsia* 2006;47:469-78.
- 18) Sim GY, Kim WS. Levetiracetam monotherapy in children with epilepsy. *J Korean Child Neurol Soc* 2011;19:26-32.