

다기관, 공개 임상, 단일군 시험을 통한 난치성 부분 간질을 가진 한국인에서 부가요법으로 사용된 레비티라세탐의 유효성 및 안전성: 1년 이상의 추적

허 경¹ · 이병인¹ · 이상도² · 허 균³ · 김재문⁴
이상암⁵ · 신동진⁶ · 송흥기⁷ · 이상건⁸ · 김정연⁹

세브란스병원 신경과,¹ 계명대학교 동산병원 신경과,² 아주대학교병원 신경과,³ 충남대학교병원 신경과,⁴ 서울아산병원 신경과,⁵ 가천의대 길병원 신경과,⁶ 강동성심병원 신경과,⁷ 서울대학교병원 신경과,⁸ 인제대학교 상계백병원 신경과⁹

Efficacy and Safety of Levetiracetam as Adjunctive Treatment in a Multicenter Open-Label Single-Arm Trial in Korean Patients with Refractory Partial Epilepsy: Over 1-Year Follow-Up

Kyoung Heo, M.D.¹, Byung In Lee, M.D.¹, Sang Do Yi, M.D.², Kyoong Huh, M.D.³,
Jae Moon Kim, M.D.⁴, Sang Ahm Lee, M.D.⁵, Dong Jin Shin, M.D.⁶,
Hong Ki Song, M.D.⁷, Sang Kun Lee, M.D.⁸ and Jeong Yeon Kim, M.D.⁹

Department of Neurology, Severance Hospital,¹ Seoul, Keimyung University Dongsan Medical Center,² Daegu, Ajou University Medical Center,³ Suwon, Chungnam National University Hospital,⁴ Daejeon, Asan Medical Center,⁵ Seoul, Gachon Medical School Gil Medical Center,⁶ Incheon, Kangdong Sacred Heart Hospital,⁷ Seoul, Seoul National University Hospital,⁸ Seoul, Inje University Sanggye Paik Hospital,⁹ Seoul, Korea

Purpose: This prospective, open-label study evaluated the efficacy and safety of adjunctive levetiracetam (LEV) in Korean adults with uncontrolled partial epilepsy.

Methods: A total of 100 patients whose partial seizures were inadequately controlled on their current antiepileptic drugs were enrolled and received LEV (1000–3000 mg/day). Seizure count and adverse events (AEs) were recorded by patients. Global evaluation scale (GES) and quality of life (QOLIE-31) were also evaluated. Additionally effectiveness over 1-year follow-up was investigated.

Results: Ninety-two patients completed the short-term 16-week trial. The median percent reduction in weekly seizure frequency over the treatment period was 43.2%. The $\geq 50\%$ and $\geq 75\%$ responder rates were 45.4% and 36.1%, respectively. Seizure freedom was observed in 17 patients throughout the initial 16-week treatment period. On investigator's GES, 81 patients were considered improved, with 41 patients showing marked improvement. Most QOLIE-31 scales im-

proved significantly. At the end of the trial, 79 chose to continue follow-up treatment with LEV. At the follow-up visit (ranging 60 to 81 weeks), 64 patients were still taking LEV; during the last 16 weeks, 65.6% of patients had $\geq 50\%$ reduction, 50.0% had $\geq 75\%$ reduction, and 35.9% had a 100% reduction. Seven patients showed continuous seizure freedom from the initiation of LEV treatment. During the entire treatment period, LEV was withdrawn in 36 patients; due to lack of efficacy in 22, AEs in six, both in three, other reasons in five.

Conclusion: Adjunctive LEV therapy in patients with refractory partial epilepsy was effective and well-tolerated, as evidenced by the high seizure freedom and retention rates in both the short-term trial and the long-term follow-up. (J Korean Epilep Soc 2007;11(1):25-32)

KEY WORDS: Antiepileptic drugs · Levetiracetam · Epilepsy · Partial seizures · Open-label study · Add-on therapy · Long-term therapy.

Received 6 April 2007

Accepted 7 May 2007

Corresponding author: Kyoung Heo, M.D., Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Severance Hospital, Shinchon-dong 134, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea

E-Mail: kheo@yuhs.ac

본 연구는 UCB S.A.의 지원으로 이루어졌음.

서론

레비티라세탐은 부분 발작의 부가요법으로 국내에 허가된 새로운 항간질치료제로 높은 생체이용률, 선형 약물동력학, 혈장 단백질과의 낮은 결합의 특징을 가지며, 대사되지 않고 소변으로 일차적으로 배설되며 알려진 임상적으로 의미 있는 약물 상호 작용이 없다는 점 등에서 우수한 약물동력학적 특징을 가지고 있다.¹ 또한 발작과 간질에 관한 동물 모형에서 독특한 약리학적 활동 특징을 가지며 뇌에서 SV2A와 결합하는 독특한 작용기전을 가지고 있다.^{2,3}

레비티라세탐의 효과는 이중 맹검, 위약으로 대조군을 설정한 임상연구에서 입증되었고,⁴⁻⁶ 여러 새로운 항간질치료제들에 비해 상대적으로 높은 반응률과 낮은 탈락율을 보여주는 메타 분석을 기초로 한 간접 비교에 의해 입증되었다.⁷ 다기관, 단기간, 공개 임상, 단일군, 부가요법을 대상으로 한 레비티라세탐의 임상시험에서도 안전성과 유효성을 입증하였다.⁸⁻¹⁰ 레비티라세탐은 장기투여에 유망한 것으로 보인다. 최근 Depondt 등¹¹이 전신발작을 포함한 불응성 간질환자 811명을 대상으로 한 경험을 보고하였다. 이에 따르면 3년간의 투약유지율이 58%에 이른 것으로 추정되었다. 레비티라세탐을 이용한 장기간 부가요법 임상시험에서 6개월 이상의 발작소실이 환자의 10%에서 30%의 환자에서 보고되었다.¹¹⁻¹⁶

한국에서 시행되었던 본 연구는 한가지 또는 두 가지 기존의 항간질치료제로 충분히 조절되지 않는 부분 발작으로 고통 받고 있는 환자에게 부가요법으로서 레비티라세탐의 유효성과 안전성을 평가했다. 건강과 관련된 삶의 질에 대한 레비티라세탐의 영향 또한 평가되었으며, 1년여가 지난 후 장기간 추적관찰에서 유지율과 발작 감소 정도가 조사되었다. 그리고 피험자의 인구학적 기본 특징과 유효성 간의 관계 또한 조사하였다.

방법

연구집단

한가지 또는 두 가지의 항간질치료제를 사용해도 한 달에 적어도 한번 이상, 14회 이하의 이차성 전신 발작을 포함한 부분 발작(후향적으로 조사된 연구 시작 전의 세달 동안의 평균)을 경험한 18세 이상의 환자를 포함시켰다.

발작은 International League against Epilepsy (ILAE)의 용어에 따라 분류되었다.¹⁷ 임상연구 참여 당시에 환자가 벤조다이아제핀 계열의 약물을 간질치료 이외의 다른 목

적으로 복용했다 할지라도 한다면 매일 일정하게 복용하였다면 이 또한 항간질치료제로 인정하였다. 연구 시작 전 기존의 항간질치료제 수와 용량은 최소한 4주 이상 안정적이어야 했다. 경도에서 중등도로 신장이 손상된 환자들은 적절하게 용량을 조절하여 연구 대상으로 포함하였다.

과거 5년 내의 심각한 정신 질환, 최근 5년 내의 셀 수 없는 발작 또는 경련 간질 증첩상태, 지난 1년간의 알려진 가성 발작의 존재, 진행하는 퇴행성 뇌 질환, 이전에 레비티라세탐에의 노출, 복용 전 12주 내에 약이나 장치로 다른 임상 연구에 참여, 방문 일정과 복용의 순응도에 문제가 의심되는 경력, 임신과 수유중인 여성, 의학적으로 받아들일 수 있는 피임법의 사용을 꺼리는 가임기 여성, 비가바트린과 관련된 시야 결손 등의 조건을 가진 경우는 연구에서 제외 하였다.

연구설계

부분 발작을 보이는 환자를 대상으로 한 본 공개, 단일군 연구는 한국의 9개 병원에서 과거 3개월 간의 병력 확인 후 시작 되었고, 16주간의 치료 기간이 이어졌으며, 이후 환자의 의사를 확인하여 장기간 투여를 하였다. 연구 시작 전에 각 병원의 임상연구심사위원회의 승인을 얻었으며, 모든 환자들에게 서면동의를 받고 ICH 지침과 헬싱키 선언에 따라 진행되었다.

처음 4주간의 용량 적정(titration) 기간과 이후 12주간의 유지 기간으로 나누어졌다(Figure 1). 처음 방문 시 연구자는 환자의 서면 동의를 받았고, 인구학적인 자료와 내과적 혹은 외과적 병력을 수집했으며, 활력징후와 체중을 포함해 신체검사와 신경학적인 검사를 실시하였다.

첫 방문(V1)에서 환자는 1000 mg/day을 아침 저녁으로 분복 하도록 처방하였으며, 만일 임상적으로 최대 유익을 달성하는 것이 필요하다면, 연구자의 판단에 따라 약의

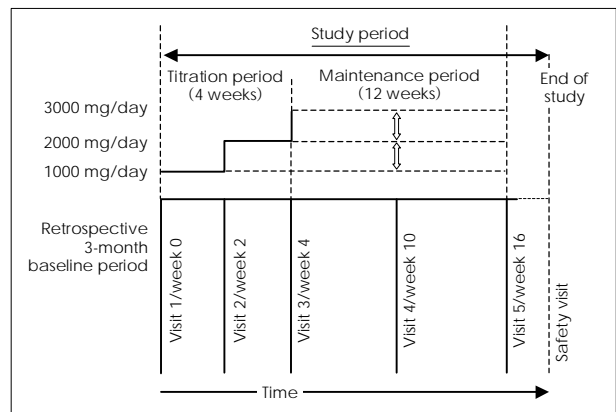


Figure 1. Study design.

용량을 2주 후(V2)에 2000 mg/day, 다음 2주 후(V3)에는 3000 mg/day까지 증량할 수 있었고, 이상 반응으로 감량은 환자가 견디기 힘들어 하는 경우에 할 수 있었다. 12주간의 유지 기간 동안 만일 발작의 조절이 불충분하다면 4번째 방문(10주, V4) 시기에 레비티라세탐의 용량을 3000 mg까지 늘릴 수 있고(하위 두 용량에서), 감량은 환자가 견디기 힘들어 하는 경우에(상위 두 용량에서) 할 수 있었다. 16주 단기간 임상연구의 종료 시점인 5번째 방문에서 환자들이 계속해서 치료를 원하는 경우 Named Patient Program을 통해 지속적인 약물치료의 기회를 얻었다. 지속하지 않기로 한 환자들의 경우 약의 용량을 점점 줄였고 마지막 복용 2주 후 다시 안전성 확인을 위해 방문하였다.

환자들은 16주 임상연구 기간 동안 다이어리 카드에 발작한 날짜와 횟수 그리고 형태를 기록했다. 각 연구자들은 자신의 환자들이 경험한 발작을 ILAE분류에 따라 분류하였다. 이상반응은 매 방문 시 환자의 자발적인 보고, 연구자의 관찰, 연구자의 표준 질문에 대한 응답, 그리고 매일 환자 다이어리 카드에 기록된 사건들을 기초로 조사되었다.

연구이전과 연구기간 동안의 치료

과거와 현재의 항간질치료제 복용력이 조사되었으며, 연구의 평가를 위해서 연구 기간 동안 다른 항간질치료제는 의학적으로 필요한 경우를 제외하고는 연구 기간 동안 일정하게 유지 하였다. 환자의 건강을 위한 다른 약물의 치료는 가능하였으나 중추신경계에 작용하는 약물은 연구 시작 전 6개월 이상 안정적으로 복용하고 있는 경우를 제외하면 허용되지 않았다.

유효성과 안전성의 측정

유효성의 평가는 투약지속을 뿐만 아니라 임상연구 참여 전(3개월 관찰기간)과 비교하여 16주 치료 기간 동안에 나타난 발작 횟수에 근거를 두고 발작 감소율, 반응율(50% 이상의 발작 감소), 발작 소실율이 조사되었다.¹⁶ 주간 치료를 끝마치지 못한 사람의 경우에는 연구를 중단할 때까지의 기록이 유효성 분석에 사용되었다. 스크리닝 방문과 16주 치료 후, 그리고 연구가 일찍 중단 될 때 '간질 환자에서 삶의 질에 관한 질문서(Quality of Life in Epilepsy Questionnaire; QOLIE31)'의 인증된 한국판 질문서가 작성되었다.^{18,19} 연구를 시작할 때와 비교하여 질병 정도의 변화에 대한 전반적인 평가가 연구자에 의하여 이루어졌다. 평가는 전반적인 임상적 인상을 근거로 현저한 호전, 중등도의 호전, 약간의 호전, 무변화, 약간의 악화, 중등도의 악

화, 현저한 악화로 이루어졌다. 처음 방문(0주)과 5번째 방문(16주)에 이상반응, 신체 및 신경학적인 검사, 연구실 검사에 의해 안전성은 평가 되었다. 신체 검사는 활력징후와 심전도를 포함하였다.

장기간 추적 조사

16주 단기간 임상연구 후에 지속적인 치료를 받은 환자의 추적조사를 위한 자료는 2005년 10월에 수집되었다. 유효성 분석은 레비티라세탐 투여 전과 비교하여 발작의 횟수 변화와 투약 중단 사유에 대하여 후향적으로 조사를 시행했다.

인구학적 특성에 따른 반응율의 관계

간질의 병인과 유병 기간, 복용 전 발작 횟수, 과거 사용했던 항간질치료제의 수, 동시 복용하는 항간질치료제들의 수, 레비티라세탐의 용량 등을 포함하는 인구학적 특징과 유효성 변수들과의 관계는 복용 전과 대비 16주 임상연구 동안과 장기간 추적조사 기간에 치료를 받은 환자에서 조사되었다.

통계적 방법

안전성 분석은 적어도 한번이라도 레비티라세탐을 복용한 모든 환자에게서 실시 되었으며, 유효성 분석은 치료 후 발작 횟수 정보가 제공되지 않고 조기 종료 된 3명의 환자를 제외 하고 실시하였다.

연구변수는 기술적 통계방법을 이용하였다; 평균, 중간값, 표준편차(SD), Q1와 Q3, 연속변수와 범주변수에 대한 빈도표를 만들었다. 치료전의 인구학적 특징(성별, 나이, 병인, 병력, 이전 그리고 현재 병용 투여 받는 항간질치료제)과 레비티라세탐 복용이 요약되었다.

인구학적인 특징들과 유효성 변수들 사이의 관계를 조사하기 위해 연속 변수들의 분석으로는 Student t-test 또는 Wilcoxon rank-sum test, 범주에 속하는 변수들의 분석으로는 χ^2 test 혹은 Fisher's exact test가 사용되었다.

결 과

인구 통계

전체 100명의 환자가 등록했고, 52(52.0%)명은 남자이고 48(48.0%)명은 여자였다. 환자들의 나이는 17세에서 72세이며, 평균 나이는 35.3세이고 표준 편차는 ± 11.7 이었다. 간질이 시작된 평균 나이는 17.8세(표준편차는 ± 12.3 , 중간값 15.0)이었고, 간질의 평균 유병 기간은

17.4년(표준 편차 9.5, 중간값 17.2)이었다(Table 1). 환자의 49%에서 간질의 원인은 발견되지 않았고, 주로 뇌 감염(14%), 해마경화(13%), 뇌 외상(8.0%), 뇌피질발달이형성증(4%) 등의 간질 원인이 있었다.

연구 참가 전 주당 발작 횟수는 주당 0.62회의 중간값을 보였다. 80명의 환자들은 적어도 한번 이상의 복합 부분 발작을 보였고, 28명의 환자들은 적어도 한번 이상의 이차

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of the 100 enrolled patients

Parameter	Value
Age, years (mean±S.D.)*	35.3±11.7
Gender, male (%)	52.0%
Body weight, kg (mean±S.D.)	63.7±12.5
Height, kg (mean±S.D.)	165.2± 8.3
Body mass index, kg/m ² (mean±S.D.)	23.3± 3.7
Age at onset, years (mean±S.D.)	17.8±12.3
Epilepsy duration, years (mean±S.D.)	17.4± 9.5
Weekly partial seizure frequency	
Mean±S.D.	0.82±0.57
Median	0.62
Interquartile range (Q1–Q3)	0.39–1.09
Min-max	0.23–2.49
No. of previous antiepileptic drugs (AEDs). n (%)	
0	11 (11%)
1	13 (13%)
2	21 (21%)
3	17 (17%)
4	14 (14%)
≥5	24 (24%)
Previous AEDs, n (%)	
Valproic acid	44 (44%)
Topiramate	36 (36%)
Carbamazepine	36 (36%)
Phenytoin	35 (35%)
Lamotrigine	31 (31%)
Phenobarbital	25 (25%)
Vigabatrin	23 (23%)
No. of concomitant AEDs n (%)	
1	14 (14%)
2	80 (80%)
3 [†]	6 (6%)
Most common concomitant AEDs, n (%)	
Carbamazepine	53 (53%)
Valproic acid	42 (42%)
Lamotrigine	25 (25%)
Topiramate	25 (25%)

*One patient was 17-year-old but the data was included until she was withdrawn from the study

[†]Six patients who were regarded as receiving two AEDs plus benzodiazepines used as an anxiolytic (classified as a third AED in this protocol), were included in the study

적인 전신 강직-간대 발작을 보였으며, 13명의 환자들은 한번 이상의 단순 부분 발작을 보였다. 항간질치료제의 복용 과거력에서 76%의 환자들은 2개 이상 항간질치료제를 복용한 적이 있었다. 환자의 대부분(80%)은 두 가지 항간질치료제를 동시에 복용하고 있었으며, 6명의 환자들은 두 가지 항간질치료제와 항불안제인 벤조디아제핀을 복용하고 있었다(이 연구에서 제 3의 항간질치료제로 분류되어 환자 기준에 위배되거나 용량이 적었고 연구의 결과에 영향을 미칠 것으로 생각되지 않아 연구에 포함되었다). 가장 자주 동시에 사용되는 항간질치료제들은 카바마제핀, 발프로익산, 라모트리진, 토피라메이트였다.

100명의 환자들 중에 92명(92%)은 처음 16주간의 치료를 끝마쳤고 8명은 16주 치료중간에 중도 탈락을 하였다. 이 중 4명의 환자들은 이상반응 때문에, 한 명은 약의 유효성이 부족했기 때문에, 나머지 3명은 다른 이유들(두 명은 동의를 취소, 한 명은 포함 기준에 위배) 때문이었다. 2004년 3월 5일에 첫 번째 환자의 첫 번째 방문이 있었고, 2004년 10월 6일에 마지막 환자의 마지막 방문이 있었다.

16주 치료 기간 동안에 유효성

유효성 분석이 가능한 97명의 환자 중 72명의 환자(74%)가 연구기간 내내 측정된 발작 횟수가 복용 전에 비해 감소함을 경험하였다. 치료 기간 동안 발작 횟수의 중간값과 평균값(표준 편차)비율 감소는 각각 43.2%와 20.1% (±119.23%)였다(범위는 -812.5%에서 100.0%; 제 1사분위수에서 제 3사분위수, 0.4~84.8%). 부분 발작의 횟수는 복용 전 3개월 동안에 주당 0.62회(중간값)에서 16주 치료 후 주당 0.36까지 감소했다. 처음 2주 동안은 주당 발작 횟수 중간값은 0.00이었고(피험자수=96, 기준선으로

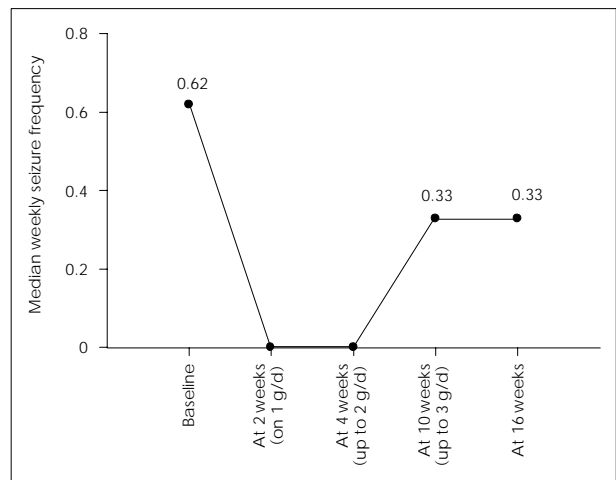


Figure 2. Median weekly frequency of seizure.

부터 중간값 감소는 100%), 2~4주 동안에도 0.00였다(피험자수=96, 기준선으로부터 중간값 감소는 100%). 그 후에 4주에서 10주 동안에는 주당 0.33이었고(피험자수=96, 기준선으로부터 중간값 감소는 48.33%) 마지막 6주 동안에도 0.33이었다(피험자수=92, 기준선으로부터 중간값 감소는 50.18%) (Figure 2).

처음 16주 치료 기간 동안, 환자의 45.4%(44/97)에서 50% 이상 부분발작이 감소했고, 36.1%(35/97)은 적어도 75% 이상 감소했으며, 환자의 18.6%(18/97)은 100% 감소 했다. 발작소실을 보인 환자 중 한 명에서 연구 기간 동안 뇌종양을 발견하였고 이를 약물과 상관관계가 없는 증대한 이상반응으로 레비티라세탐 투여 4주 후에 치료를 목적으로 연구를 조기종료 하였다. 4주 간의 용량 적정 기간 이후 12주 동안, 환자의 49.5%(48/97)는 발작이 50% 이상 감소 했고 환자의 34.0%(33/97)는 발작이 75% 이상 감소 했으며, 환자의 22.7%(22/97)는 발작이 100% 감소 했다.

최적 용량의 평균값(±표준 편차)과 중간값(제 1사분위수에서 제 3사분위수)은 각각 2236(±679) mg과 2000 (2,000–3,000) mg였다. 이는 16주의 임상연구 기간의 마지막 8주 동안의 복용량을 대상으로 조사되었다.

4번째 방문(10주)에 2000 mg을 복용하고 있던 13명의 환자들에서 발작이 불충분하게 조절되어 레비티라세탐의 용량을 3000 mg까지 증가시켰다. 즉 이들 중 2명의 환자들은 각각 75% 이상의 발작 감소와 50~75% 발작 감소를 보였고 나머지 11명의 환자들은 처음 16주 치료 기간 동안 보인 발작 감소는 50% 미만이었다.

연구자의 전반적인 평가와 QOLIE-31

연구자의 전반적인 평가에 의하면 81%의 환자에게서 호전(41%는 현저한, 16%는 중등도, 24%는 약간)을 보였고 16%에서는 전혀 변화가 없었으며 3%는 악화되었다. 질병이 중등도 또는 현저하게 악화된 경우는 보고 되지 않았다.

모든 QOLIE-31에서 전체 점수, 건강 상태 항목이 전반적으로 향상 되었다. 이 중 에너지/피로 항목과 약의 유효성 항목을 제외하고 모두에서 통계학적으로 유의한 변화를 보였다(Table 2). 삶의 질 분석 평가 할 수 있는 95명 중에 66명(69.5%)은 그들의 전반적인 삶의 질 향상을 경험했다.

16주 치료 기간 동안 안전성

치료-발현 이상반응이 59명의 환자들에서 113개가 보

Table 2. Mean QOLIE-31 changes

Domain/item	N	Baseline Mean (SD)	Change Mean (SD)	p-value
Seizure worry	96	42.0 (25.8)	13.1 (23.5)	<0.0001
Overall QOL	96	50.7 (17.1)	4.9 (17.4)	0.0068
Emotional well-being	96	51.2 (18.4)	6.3 (18.2)	0.0010
Energy/fatigue	96	46.3 (19.5)	0.6 (20.9)	0.7822
Cognitive functioning	95	53.4 (24.1)	7.2 (20.2)	0.0008
Medication effects	96	48.2 (30.2)	6.1 (31.8)	0.0622
Social function	96	50.9 (25.7)	7.9 (27.3)	0.0053
Total score	95	50.0 (17.3)	6.8 (14.5)	<0.0001
Health status	94	53.9 (21.9)	5.0 (22.5)	0.0335

Table 3. Treatment-emergent adverse events occurring in 3% or more of enrolled patients (intent-to-treat population)

Adverse event	N (%)
Somnolence	36 (36%)
Dizziness	12 (12%)
Headache	8 (8%)
Fatigue	7 (7%)
Psychiatric disorders	5 (5%)
Diarrhoea	4 (4%)
Asthenia	3 (3%)

고되었다. 치료 기간 동안 환자의 3% 이상에서 보고된 이상반응을 Table 3에서 나타내었다. 가장 흔하게 보고된 이상반응은 졸림, 어지러움, 두통, 피곤함이었다.

치료-발현 이상반응은 대부분은 대개 경도에서 중등도였다. 9명의 환자들은 약의 일시적인 중단이나 레비티라세탐의 용량 변경을 일으키는 이상반응을 보고했다. 4명의 환자들은 이상반응 때문에 복용을 중단했으며 이 중 3명의 환자가 연구자에 의해 레비티라세탐과 관련된 것으로 평가된 이상반응(각각 졸림, 두통, 복통)을 경험했다. 4명의 환자들은 심각한 이상반응(뇌종양, 비정상적인 행동, 교통사고로 인한 요통, 서혜부 탈장)을 경험했다. 그 환자들 중에는 레비티라세탐과 관련된 것으로 생각되는 경우는 비정상적인 행동을 보인 한 명의 환자가 있었다. 다른 3명의 이상반응은 레비티라세탐 치료와 관련되지 않는다고 평가되었으며, 뇌종양을 가진 환자는 연구를 중단했다.

정신과적 이상반응은 5명의 환자에서 나타났다; 비정상적인 행동과 불면, 불안, 신경 과민이 3명의 환자에서 각각 나타났고, 2명의 환자에서는 우울증이 나타났다.

복용전과 비교하여 7% 이상의 체중 증가가 5명의 환자에서 발생했고(4 kg에서 10 kg까지; 복용전과 비교 7.1%에서 18.0%까지의 체중 증가를 나타냄), 다른 10명의 환자에서는 7% 이상의 체중감소가 발생했다(-4에서 -10 kg의 범위; -7.0%에서 -15.3%의 체중 감소를 나타냄).

3명의 환자들은 10% 이상 체중이 증가했고 3명은 10% 이상 체중이 감소했다.

16주 치료 기간 동안, 임상적으로 의미 있는 심전도(ECG) 변화는 관찰되지 않았고, 활력징후에 작은 변화가 관찰되었다. 비정상적인 혈압이 5명에서 보고되었다. 이완기 혈압 저하가 2명에서, 수축기 혈압 감소가 1명에서, 그리고 이완기와 수축기 혈압 이 모두 감소가 2명에서 보고되었으며 임상적으로 의미 있는 수치였다; 수축기 혈압이 90 mmHg 이하이고 복용 전에 비해 30 mmHg 이상 감소한 경우; 이완기 혈압이 50 mmHg 이하이고, 복용 전에 비해 20 mmHg 이상 감소한 경우. 실험실 검사치 중에 임상적으로 의미 있는 수치는 18명에서 발견되었다. 그러나 10명은 이미 복용 전부터 같은 가지고 있었다. 나머지 8명은 복용 전에는 없었던 10가지의 치료 후 발현된 임상적으로 의미 있는 수치를 보였다; 추정된(estimated) 크레아티닌 청소율(clearance)의 감소가 3명에서 보고되었으며, 헤마토크리트 감소가 3명, 헤모글로빈, 백혈구와 혈당 감소가 3명, 호산구 상승이 4명에서 보고되었다.

장기간 추적조사

유효성과 안전성에 대한 평가가 진행된 16주 간의 임상 연구를 끝내고, 환자들에게 레비티라세탐의 지속적인 복용 의사를 확인하여 복용을 원하는 환자에게 지속적으로 약물을 공급하였다.

16주의 치료를 마친 92명의 환자 중 79명의 환자가 지속적인 레비티라세탐 치료를 원했다; 13명의 환자 중 7명의 환자는 치료 유효성의 부족 때문에 치료를 중단했으며, 2명의 환자는 유효성과 이상반응(피로와 식욕부진)때문에 연구를 중단했다. 추적 연구에 참여한 79명의 환자들이 레비티라세탐을 평균 복용한 기간은 67.7주였다(± 17.1 , 범위=18.4~81.4). 추적조사 기간 동안 15명의 환자들이 레비티라세탐 치료를 중단하여 추적관찰시점에서 64명의 환자의 유효성 정보를 수집할 수 있었다; 10명의 환자에서는 유효성이 부족해서, 2명의 환자에서는 이상반응 때문에, 1명의 환자에서는 유효성의 부족과 이상반응 때문에, 2명의 환자들은 다른 이유(동의 철회와 추적조사 실패) 때문에 레비티라세탐 복용이 중단되었다.

64명의 환자들이 레비티라세탐을 복용한 평균 기간은 74.9주이다(± 4.9 , 범위=60.0~81.4). 장기 추적관찰시점에서 처음 16주 치료기간 끝에 복용한 용량과 비교할 때 45명의 환자들은 동일 용량의 레비티라세탐을 복용했고, 11명의 환자들은 복용량이 감소했으며, 8명의 환자들은 복용량이 증가했다. 추적 기간 마지막에 복용한 용량의 평균

값과 중간값은 각각 2188 mg(± 693)과 2000 mg였다. 추적기간 동안 50명의 환자에서 복용량의 변화는 있을 수 있었지만 동시에 복용하는 항간질치료제 종류는 변화하지 않았고, 4명의 환자에서는 다른 항간질치료제로 대체되었으며, 6명의 환자들에서는 다른 항간질치료제가 추가되었다. 그리고 4명의 환자들은 동시 복용하는 항간질치료제들의 복용을 중단했지만 이로 인해 레비티라세탐의 단독 치료에 이르지 못하는 못하였다.

레비티라세탐 투여 전과 비교할 때 장기 추적관찰시점의 마지막 16주 동안에 64명의 환자에서 발작 횟수 감소의 중간값과 평균값은 각각 72.8%와 60.5%이었다(범위는 -226.1%에서 100.0%; 제 1사분위수에서 제 3사분위수는 43.5%에서 100.0%). 마지막 16주 동안에 64명의 환자들 중 57명의 환자(89.1%)의 주당 발작 횟수가 레비티라세탐 복용전과 비교하여 감소하였고, 42명(65.6%)은 50% 이상 감소했으며 32명(50.0%)은 75%이상 감소했다. 그리고 23명(35.9%)은 100% 감소했다. 18명의 환자(28.1%)는 추적관찰시점 마지막 24주 동안 발작이 없었다. 7명의 환자는 처음 16주 연구기간을 포함하여 레비티라세탐 복용 이후 전 기간 동안 발작이 계속해서 없었다.

인구학적 특성과 유효성 변수 사이의 관계

16주 치료 기간 동안 유효성 분석이 가능한 97명을 항간질치료제의 과거력을 기준으로 구분시, 레비티라세탐 투여 전 2가지 이하의 항간질치료제 치료를 받았던 환자가 3가지 이상 항간질치료제 치료를 받았던 환자에 비해 발작 횟수의 높은 감소를 보였다. 즉 중간값 52.7(20.5~100.0)% 대 중간값 28.5(-11.43~84.62)%이었다($p=0.0410$). 발작 소실율은 레비티라세탐 복용 전에 보다 낮은 주당 발작 횟수를 가진 환자에서 높은 주당 발작 횟수를 보인 환자에 비해 높았다. 주당 0.75이하의 발작 횟수를 보인 환자의 26.4%(53명 중 14명)와 주당 0.75 이상의 기준 발작 횟수를 보인 환자의 9.1%(44명 중 4명)($p=0.0289$)에서 발작 소실을 보였다. 간질의 병인, 유병 기간, 동시 복용하는 항간질치료제의 개수, 레비티라세탐의 용량과 같은 다른 특징들은 유효성의 결과와 관련이 없었다.

장기 추적기간의 마지막 16주 에서도 레비티라세탐 복용 전에 주당 발작 횟수가 0.75 보다 낮은 환자의 48.6%(37명 중 18명)가 발작 소실을 보였으며, 0.75보다 높은 환자의 18.5%(27명 중 5명)가 발작 소실을 보였다($p=0.0131$). 64명의 환자들에서는 원인, 유병 기간, 동시 복용하는 항간질치료제의 개수, 레비티라세탐의 용량과 같은 다른 특징들은 유효성의 결과에 영향을 주지 않았다.

고 찰

레비티라세탐을 가지고 한국에서 시행한 이 다기관 개방형 단일군 연구는 백인 간질 환자들을 대상으로 한 유사한 연구와 비교하여 인종적 차이가 있는지 확인하기 위해 계획되었다.²⁰ 이 연구는 미국의 300개 이상의 신경진료기관으로부터 잘 조절되지 않은 1,030명의 부분간질 환자들을 대상으로 행해졌던 연구와 유사하다(The KEEPER™ trial).⁸ 그러나 본 연구는 보다 낮은 발작 횟수를 가진 간질 환자에게 용량 증량기(첫 4주) 이후에도 유효성 있게 항간질치료제 용량을 조절 할 수 있었다는 점에서 실제 임상에서 경험할 수 있는 상황과 보다 근접한 임상연구였다. 이 연구에 참여한 환자의 레비티라세탐 복용 전 주당 발작 횟수의 중간값은 다른 비슷한 디자인의 임상연구들(KEEPER™ 연구⁸에서는 월당 3.7회, Abou-Khalil 등의 연구⁹에서는 주당 2.25회, Beran 등의 연구¹⁰에서는 주당 2.3회)보다 적은 주당 0.62회였다.

다른 공개형 단기간 임상연구와 마찬가지로 한국인을 대상으로 한 이 연구의 결과 역시 위약대조, 이중맹검으로 진행된 연구의 결과를 뒷받침할 수 있었다.⁸⁻¹⁰ 레비티라세탐의 복용 후 처음 16주 후 주당 발작 횟수를 전체적으로 43.2%(중간값) 줄였으며, 72명의 환자(74%)는 복용 후 발작 횟수 감소를 경험했고, 17명의 환자는 첫날부터 16주 치료 기간 내내 발작이 없었으며 환자의 45.4%는 50% 이상의 발작 감소를 경험했다. 그리고 환자의 36.1%는 75% 이상 발작이 감소했다.

1년여의 추적 관찰 시점에서 64명(64%)의 환자가 계속해서 레비티라세탐 치료를 받고 있었으며, 18명(18%)의 환자는 관찰조사 마지막 24주 동안에 발작을 보이지 않았다. 이 결과는 60~74%까지 1년 동안의 투약지속율을 보였고, 환자의 10~30%에서 6개월 이상 발작이 없었다고 보고한 장기간, 개방형, 임상연구의 결과들과 유사하다.¹¹⁻¹⁶ 더 오랜 기간의 레비티라세탐 치료 연구에서는 1년과 3년 시점의 레비티라세탐 투약지속율은 각각 60~74%와 58%였다.¹¹⁻¹⁶ 반면에 토피라메이트의 1년과 3년의 투약지속율은 각각 52~55%와 30~38%이었고²¹⁻²³ 라모트리진 연구에서는 각각 46%와 29%였으며,²¹ 가바펜틴 연구에서는 각각 23%와 10% 미만이었다.²¹ 레비티라세탐이 다른 새로운 항간질치료제에 비해 높은 투약유지율을 보이는 데는 몇 가지 이유가 있어 보인다. Nicolson 등¹⁵은 발작 조절 결과는 토피라메이트로 진행한 이전의 연구보다 약간 높을 뿐이었기 때문에 유효성보다는 복용을 중단할 만한 이상반

응이 상대적으로 낮아서 일 것이라고 제안했다. 그러나 본 연구 및 다른 연구들¹¹⁻¹⁶에서 나타난 높은 발작 소실율을 고려하면 우수한 유효성이 높은 장기 투약 유지율에 기여하는 것으로 보인다.

레비티라세탐 치료의 효과는 연구자에 의한 전반적인 평가에서도 반영되었는데 81%의 환자에서 질병이 호전되었다고 하였으며 환자의 70%가 스스로 건강관련 삶의 질이 향상되었다고 평가하였다.

이 연구의 안전성 정보 역시 기존에 보고된 논문의 내용을 지지하여 레비티라세탐을 안전하게 복용할 수 있음으로 확인하였다. 처음 16주 치료 기간에 59명의 환자에서 113가지의 치료-발현 이상반응이 보고 되었고, 4명(4%)의 환자가 이상반응으로 연구를 중단했다(레비티라세탐 치료와 관련된 경우는 3명). 장기 추적조사 동안, 5명의 환자가 약의 이상반응 때문에 레비티라세탐 치료를 중단했고 이 중 3명은 유효성 부족을 동시에 경험한 환자였다. 다른 단기간 임상연구의 이상반응과 관련한 중도탈락율을 비교해 보면, 이중 맹검 위약대조의 연구에서는 8~13%를 보였고,^{8,9} 대만인을 대상으로 한 이중맹검 위약대조의 연구에서는 6%,²⁴ 공개 단일군으로 진행된 다른 유사 임상에서는 2%의 중도탈락율을 보였다.¹⁰

주로 보고된 이상반응은 졸림, 어지러움, 두통과 피곤함이 있었다. 이중맹검 위약대조 임상에서 보여준 자료와 비교해 보면 졸음이 상대적으로 높게 관찰되었다(36% vs. 15%).²⁵ 반면에 현 연구에서는 피로와 두통의 보고는 상대적으로 낮았으며(7% vs. 15%, 8% vs. 14%), 어지러움증의 보고 횟수는 거의 유사했다(12% vs. 9%). 이 연구에서 보고된 졸음의 횟수는 다른 세가지 개방형 라벨, 단기간 연구(11~21%)과 비교하여 상대적으로 높았다.⁸⁻¹⁰ 그러나 하루에 2,000 mg까지의 복용량을 사용하고 최대 3가지 항간질치료제를 동시 복용했던 대만 환자들에게 시행된 위약으로 조절된 연구의 졸음의 빈도(40%)와 유사하다.²⁴ 대만인을 대상으로 한 연구에서는 많은 항간질치료제(3가지까지)의 동시 복용의 허용이 높은 졸음의 빈도에 기여했다고 주장되었다. 서양인에 비해 상대적으로 낮은 체중을 가진 동양인에게 상대적으로 높은 용량의 투약에 기인된다고 추정할 수 있으나, 피로, 두통, 어지러움증과 같이 일반적으로 항간질치료제에 용량의존성 이라고 알려진 이상반응의 횟수는 낮거나 유사하게 보고되었기 때문에 인종적 차이가 영향을 줄 가능성이 있다. 더 많은 한국인 환자의 치료 경험이 필요할 것으로 생각된다.

항간질치료제를 이용한 장기간 연구는 실제적인 진료환경을 반영할 수 있기 때문에 매력적이다. 부작용이나 약효에

대한 반응이 없다면 약 복용을 중단할 것이기 때문이다. 그러나 본 연구는 한계를 가지고 있다. 단일군으로 무작위 배정 없이 진행되었기에 환자 선정에 편견이 개입될 수 있다. 공개 임상, 부가요법으로의 레벤티라세탐을 단기간뿐 아니라 장기간으로 실제 임상환경에서 볼 수 있는 환자들을 대상으로 한 본 연구는 비록 타 항간질치료제와 비교연구는 아니지만 높은 발작소실을 보였다. 복용 전에 주당 발작 횟수가 적은 환자일수록 의미 있게 높은 발작소실을 보였다. 이는 실제 진료환경에서 경증으로 보이는 환자들이다.

난치성 부분 간질을 보인 한국인 환자에서 부가요법으로서의 1,000 mg에서 3,000 mg의 용량의 레벤티라세탐 투약은 단기간 임상연구에서만 아니라 장기간 추적조사에서도 보여진 높은 발작 감소 및 소실율과 투약지속율에 근거하여 효과적이며 안전하다고 할 수 있다.

REFERENCES

1. Patsalos PN. Levetiracetam: Chemistry, biotransformation, pharmacokinetics, and drug interactions. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E. *Antiepileptic Drugs*. 5th ed. Vol. 41. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:428-32.
2. Klitgaard H, Matagne A, Gobert J, Wulfert E. Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy. *Eur J Pharmacol* 1998;353:191-206.
3. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:9861-6.
4. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer LJ, Leppik I. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 2000;55:236-42.
5. Shorvon SD, Lowenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P. for the European Levetiracetam Study Group. Multicentre double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 2000;41:1179-86.
6. Ben-Menachem E, Falter U, for the European Levetiracetam Study Group. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicentre, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. *Epilepsia* 2000;41:1276-83.
7. Otoul C, Arrigo C, van Rijckevorsel K, French JA. Meta-analysis and indirect comparisons of levetiracetam with other second-generation antiepileptic drugs in partial epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 2005;28:72-8.
8. Morrell MJ, Leppik I, French J, Ferrendelli J, Han J, Magnus L. The KEEPER trial: levetiracetam adjunctive treatment of partial-onset seizures in an open-label community-based study. *Epilepsy Res* 2003;54:153-61.

9. Abou-Khalil B, Hemdal P, Privitera MD. An open-label study of levetiracetam at individualised doses between 1000 and 3000 mg day⁻¹ in adult patients with refractory epilepsy. *Seizure* 2003;12:141-9.
10. Beran RG, Berkovic SF, Black AB, et al. Efficacy and safety of levetiracetam 1000-3000 mg/day in patients with refractory partial-onset seizures: a multicentre, open-label single-arm study. *Epilepsy Res* 2005;63:1-9.
11. Depondt C, Yuen AW, Bell GS, et al. The long term retention of levetiracetam in a large cohort of patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:101-3.
12. Krakow K, Walker M, Otoul C, Sander JW. Long-term continuation of levetiracetam in patients with refractory epilepsy. *Neurology* 2001;56:1772-4.
13. Ben-Menachem E, Gilland E. Efficacy and tolerability of levetiracetam during 1-year follow-up in patients with refractory epilepsy. *Seizure* 2003;12:131-5.
14. Betts T, Yarrow H, Greenhill L, Barrett M. Clinical experience of marketed Levetiracetam in an epilepsy clinic-a one year follow up study. *Seizure* 2003;12:136-40.
15. Nicolson A, Lewis SA, Smith DF. A prospective analysis of the outcome of levetiracetam in clinical practice. *Neurology* 2004;63:568-70.
16. Mohanraj R, Parker PG, Stephen LJ, Brodie MJ. Levetiracetam in refractory epilepsy: a prospective observational study. *Seizure* 2005;14:23-7.
17. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizure. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
18. Yoo HJ, Lee SA, Heo K, et al. The reliability and validity of Korean QOLIE-31 in patients with Epilepsy. *J Korean Epilepsy Soc* 2002;6:45-52. (in Korean).
19. Cramer JA, Perrine K, Devinsky O, Bryant-Comstock L, Meador K, Hermann B. Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia* 1998;39:81-8.
20. Genton P, Sadzot B, Fejerman N, et al. Levetiracetam in a broad population of patients with refractory epilepsy: interim results of the international SKATE trial. *Acta Neurol Scand* 2006;113:387-94.
21. Lhatoo SD, Wong IC, Polizzi G, Sander JW. Long-term retention rates of lamotrigine, gabapentin, and topiramate in chronic epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:1592-6.
22. Kellett MW, Smith DF, Stockton PA, Chadwick DW. Topiramate in clinical practice: first year's postlicensing experience in a specialist epilepsy clinic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:759-63.
23. Bootsma HP, Coolen F, Aldenkamp AP, et al. Topiramate in clinical practice: long-term experience in patients with refractory epilepsy referred to a tertiary epilepsy centre. *Epilepsy Behav* 2004;5:380-7.
24. Tsai JJ, Yen DJ, Hsieh MS, et al. Efficacy and safety of levetiracetam (up to 2000 mg/day) in Taiwanese patients with refractory partial seizures: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2006;47:72-81.
25. Biton V. Levetiracetam: Adverse experiences. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E. *Antiepileptic Drugs*. 5th ed. Vol. 43. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:442-7.