

## 소아 청소년 뇌전증 대상 중재 임상시험의 등록 현황 분석 - ICTRP, CRIS를 중심으로 -

최서연<sup>1</sup> · 윤선우<sup>1,2</sup> · 김태환<sup>1</sup> · 방미란<sup>3</sup> · 한주희<sup>1</sup> · 김효인<sup>4</sup> · 장규태<sup>2,3</sup> · 이진용<sup>5</sup> · 이동훈<sup>6,\*</sup> · 이선행<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>경희대학교한방병원 한방소아과, <sup>2</sup>경희대학교 대학원 소아과학교실, <sup>3</sup>강동경희대학교한방병원 한방소아과,  
<sup>4</sup>경희대학교 의과대학 의과학연구소, <sup>5</sup>한국한의학연구원, <sup>6</sup>가천대학교 한의과대학 본초약리학교실

### Abstract

### The Analysis of Registration Status of Interventional Clinical Trials for Children and Adolescents with Epilepsy - Focused on ICTRP, CRIS -

Choi Seo Yeon<sup>1</sup> · Yoon Seonu<sup>1,2</sup> · Kim Tae Hwan<sup>1</sup> · Bang Mi Ran<sup>3</sup> · Han Ju Hui<sup>1</sup> · Kim Hyo In<sup>4</sup> · Chang Gyu Tae<sup>2,3</sup> · Lee Jin Yong<sup>5</sup> · Lee Donghun<sup>6,\*</sup> · Lee Sun Haeng<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Korean Pediatrics, Kyung Hee University Medical Center

<sup>2</sup>Department of Korean Pediatrics, Graduate School, Kyung Hee University

<sup>3</sup>Department of Korean Pediatrics, College of Korean Medicine, Kyung Hee University, Kyung Hee University Hospital at Gangdong

<sup>4</sup>Medical Research Center for Bioreaction to Reactive Oxygen Species and Biomedical Science Institute, Core Research Institute (CRI), Kyung Hee University

<sup>5</sup>Korea Institute of Oriental Medicine

<sup>6</sup>Department of Herbal Pharmacology, College of Korean Medicine, Gachon University

#### Objectives

Epilepsy, a neurological disorder, presents challenges in both diagnosis and classification owing to its complex pathophysiology. These difficulties underscore the need for effective treatments beyond conventional anti-epileptic drugs, particularly in children and adolescents, a population with a relatively high prevalence and long-term impact. This study aimed to analyze the current status and characteristics of interventional clinical trials targeting pediatric epilepsy registered in the International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) and Clinical Research Information Service (CRIS).

#### Methods

A comprehensive search was conducted on April 25, 2025, including all interventional clinical trials registered in ICTRP and CRIS up to that date.

#### Results

A total of 46 interventional clinical trials were included. The trials were registered from 2004 onward and spanned 48 countries. Of these, eight (17.4%) specifically targeted Drug-Resistant Epilepsy (DRE). Most studies (45 trials, 97.8%) used pharmacological treatment as an intervention, whereas only one (2.1%) employed vagus nerve stimulation. The most frequently used outcome measures were the seizure frequency and number of seizure-free days.

#### Conclusion

These findings suggest that future studies should aim to improve consistency in the diagnostic criteria and expand the scope of interventions to include Korean medicine, dietary therapy, and psychosocial approaches to better address the multifaceted nature of pediatric epilepsy.

**Key words:** Epilepsy, ICTRP, CRIS, Drug-Resistant Epilepsy

•Received: July 17, 2025 •Revised: July 20, 2025 •Accepted: July 31, 2025

\*Corresponding Author 1: Lee Sun Haeng

Address: Department of Korean Pediatrics, College of Korean Medicine, Kyung Hee University, 26-6, Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul, Republic of Korea  
Tel: +82-2-958-9167 / Fax: +82-2-958-9169 / E-mail: civil011@khu.ac.kr

\*Corresponding Author 2: Lee Donghun

Address: Department of Herbal Pharmacology, College of Korean Medicine, Gachon University, 1342 Seongnamdae-ro, Sujeong-gu, Seongnam 13120, Gyeonggi-do, Republic of Korea  
Tel: +82-31-750-5415 / Fax: +82-31-750-5415 / E-mail: dlee@gachon.ac.kr

© The Association of Pediatrics of Korean Medicine. All rights reserved. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## I. Introduction

뇌전증 (epilepsy)이란 다양한 원인과 복합적인 발병 과정을 통해 반복적으로 발작 (seizure)이 발생하는 신경계 질환이다<sup>1)</sup>. 이는 발작을 일으킬 수 있는 지속적인 경향을 특징으로 하며 신경생물학적, 인지적, 심리사회적 측면에서 다양한 결과를 초래한다<sup>2)</sup>.

뇌전증 및 뇌전증 발작은 초기에는 발작 임상양상이나 원인에 따라 분류하였고, 이후 해부학적, 전기 생리학적 소견과 치료 반응에 따라 분류하였으며, 근년에는 유전 혹은 후천적 질환 및 Magnetic Resonance Imaging (MRI) 소견에 따라 분류하기도 하였고 이후에는 임상 양상에 의한 발작의 분류로 이어지며 최근까지도 그 기준에 있어서 많은 변화를 보이고 있다<sup>3)</sup>. 국제 뇌전증 퇴치연맹 (International League Against Epilepsy, ILAE)에서는 2017년 기존 분류 체계의 개정을 통해 뇌전증 및 발작을 세 가지 단계로 나누어 분류하고 진단할 것을 제안하였다. 이에 따르면 첫 번째로 담당의는 환자의 발작이 다른 유형의 발작성 사건이 아닌 뇌전증 발작이었음을 확인한 후, 초기 징후에 따라 전신 발작 (generalized seizures), 국소 발작 (focal seizures), 확인되지 않은 발작 (unknown seizures) 세 가지로 분류한다. 이 중 전신 발작은 다시 운동성 여부에 따라 운동성 (motor)과 비운동성 (nonmotor)으로 나뉘고, 국소 발작은 운동성 여부에 더하여 의식 이상 단계에 따라 더 세분화된다. 두 번째 단계에서는 앞서 분류한 발작 유형에 따라 뇌전증을 전신 뇌전증 (generalized epilepsy), 국소 뇌전증 (focal epilepsy), 전신 및 국소 뇌전증 (generalized and focal epilepsy), 분류할 수 없는 뇌전증 (unknown epilepsy) 네 종류로 나눈다. 전신 뇌전증은 발생 지점이 뇌의 양쪽 반구를 동반하거나 양쪽이 빠르게 관여되는 경우를 의미하며, 국소 뇌전증은 한쪽에서 발생하는 것을 의미한다. 전신 및 국소 뇌전증은 전신 발작과 국소 발작이 모두 있는 경우로 Dravet Syndromre (DS), Lennox-Gastaut Syndrome (LGS) 등이 여기에 해당한다. 마지막으로 세 번째 단계에서는 앞서 분류한 발작 및 뇌전증의 유형, 발생한 시점의 나이, 뇌파 검사, 병리 등을 종합하여 뇌전증 증후군을 판단한다<sup>4)</sup>. 한편 저나트륨혈증, 저칼슘혈증, 고열, 두개내출혈, 세균 뇌수막염 등의 원인으로 급성 발작이 일어나는 경우는 유발 요인이 존재하므로 재발되지 않는 한 뇌전증으로 분류되지 않는다. 단, 뇌전증 발작이 1

회만 발생하였다고 하더라도 Computed Tomography (CT)나 MRI 같은 뇌 영상검사서 뇌전증을 일으킬 수 있는 병리적 변화가 존재하는 것으로 확인되면 뇌전증으로 진단한다<sup>3)</sup>.

연령에 따른 발생률은 신생아기에서 가장 높고, 소아 청소년기 이후에서는 다소 감소하다가 65세~70세 이후의 노인에서 급격히 증가하는 U자 형태의 곡선을 나타낸다<sup>5)</sup>. 우리나라에서도 G40 뇌전증 상병으로 의료기관을 방문한 환자의 연령대를 10세 단위로 구분하여 분석한 결과, 0세에서 9세가 15.6%로 가장 높은 비율을 차지했고, 10세에서 19세는 13.1%로 세 번째로 높은 비율을 보였는데, 이는 뇌전증 환자 중 소아 청소년 연령대가 상당한 비중을 차지하고 있음을 보여준다<sup>6)</sup>. 한편 국내 연도별 뇌전증 발생률과 유병률 변화를 다룬 연구에 따르면 뇌전증 발생률은 2009년 10만명당 28.7명에서 2017년 35.4명으로 증가하였고, 유병률은 2009년 1000명당 3.4명에서 2017년 4.8명으로 증가한 것으로 나타나 지속적인 증가 추이를 보이고 있음을 알 수 있다<sup>7)</sup>.

현재까지 뇌전증 치료는 항경련제를 중심으로 이루어져 왔으나, 해당 치료법은 전체 환자의 약 20에서 30% 정도가 두 가지 이상의 적합한 항경련제를 충분한 용량으로 사용했음에도 목표 상태에 도달하지 못하는 이른바 약물 저항성 뇌전증 (Drug-Resistant Epilepsy, DRE)으로 이환된다는 점에서 한계가 존재한다<sup>8)</sup>. 실제로 한 연구에서는 생후 3년 이내 뇌전증 발작을 일으킨 소아의 약 35%가 약물 저항성 뇌전증으로 이행되었음을 지적한 바 있다<sup>9)</sup>. 또한 이러한 약물 저항성 뇌전증의 경우 행동 및 인지적 질환의 동반 가능성과 조기 사망률의 위험성이 더욱 높다<sup>10,11)</sup>.

이렇듯 뇌전증은 진단 및 분류의 어려움이 있고 발병 기전 또한 복잡하여 기존의 항경련제 외에 효과적인 치료 방법이 요구되고 있으며, 유병률이 높은 계층인 소아 청소년에서 그 필요성은 더욱 높다고 할 수 있다. 한편 임상시험은 새로운 치료법의 유효성과 안전성을 검증하고 다양한 환자군에 대한 적용 가능성을 탐색하는데 필요한 과정으로, 중재 임상시험의 등록은 연구 설계, 대상자의 특성, 중재 내용, 결과 지표 등을 종합적으로 분석할 수 있는 기반을 제공한다<sup>12)</sup>. 이중 세계보건기구 (World Health Organization, WHO)의 국제 임상시험 등록 플랫폼 (International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP)은 한국, 중국, 일본, 호주, 네덜란드, 브라질, 인도, 유럽 연합, 쿠바, 독일, 이란, 스

리랑카, 태국, 페루, 레바논 등 다양한 국가에 걸쳐 총 17종의 레지스트리가 등록되어 있는 국제적인 임상시험 등록 플랫폼이며 국립보건연구원의 임상연구정보 서비스 (Clinical Research Information Service, CRIS)는 국제의학학술지편집인협회 (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE)의 조건을 충족하는 국내 임상시험 및 임상연구에 대한 온라인 등록 시스템이다. 따라서 본 연구에서는 ICTRP와 CRIS에 등록된 중재 임상시험의 현황과 특성을 체계적으로 분석함으로써 국내외의 현재까지의 연구 경향과 구조적 특성을 살펴보고 이후 새로운 치료적 접근의 모색을 위한 기반을 마련하고자 한다.

## II. Materials and Methods

### 1. 연구 검색

WHO ICTRP, CRIS를 통해 2025년 4월 25일 검색을 시행하였으며 그 이전까지 등록된 모든 중재 임상시험을 포함하였다. ICTRP를 통한 검색은 영문으로 등록된 연구를 대상으로 “epilepsy” OR “seizure”를 검색어로 사용하였으며, CRIS를 통한 검색은 국문으로 등록된 연구를 대상으로 “뇌전증” OR “간질”을 검색어로 사용하였다. WHO ICTRP에서는 [search for clinical trials for children] 필터를 사용하여 검색하였다. 대상 연구의 검색은 연구자 1인이 시행하였고 다른 연구자 1인이 교차 검색을 시행하였으며 연구 선정은 검색을 시행한 연구자 2인의 토의를 통해 이루어졌다.

### 2. 연구 선정 및 제외 기준

소아 청소년의 뇌전증에 관한 모든 중재 임상시험을 대상으로 하였다. 스크리닝 단계에서 중복된 연구 및 관찰 연구, 조사 등 치료 목적 외의 연구는 제외하였고, 전문 검토 단계에서 중재 대상이 만 20세 이상의 성인을 포함하거나 대상의 나이를 명시하지 않은 연구, 중재 대상 질환이 뇌전증 외의 다른 질환인 연구는 제외하였다. 소아 청소년의 연령 기준은 국내 임상에서의 일반적인 기준을 참고하여 국내 임상 설정으로의 연결성을 높이고자 하였다. 또한 중재 임상시험은 등록되었으나 실제로 연구의 이행이 이루어지지 않은 경우를 제외하기 위하여 결과 보고가 되지 않은 연구는

제외하였다.

### 3. 자료 수집 및 추출 항목

검색된 연구는 엑셀을 이용하여 Comma Separated Value (CSV)파일 형태로 추출되었다. 수집된 연구 자료의 항목은 중재 임상시험의 기본적인 특성 (제목, 레지스트리 등록 번호, 레지스트리 등록 연도, 시행 국가), 임상적인 특성 (연구 설계, 연구 단계, 진단기준, 중재군 및 대조군, 중재 기간, 결과 지표), 대상자의 특성 (연령, 성별, 모집 상태, 뇌전증의 아형)이다.

## III. Results

### 1. 연구 선정 결과

총 191건의 중재 임상시험이 검색되었고 해당 시험들을 대상으로 스크리닝을 시행하여 치료 목적이 아닌 14건의 연구를 제외하였다. 이후 전문을 검토하여 선정 기준에 부합하지 않는 131건의 연구를 제외한 결과, 최종적으로 소아 청소년의 뇌전증을 대상으로 하는 치료 목적의 중재 임상시험 46건이 선정되었다 (Figure 1).

### 2. 임상 시험 분석

#### 1) 중재 임상시험의 기본적인 특성

중재 임상시험은 2004년부터 2022년까지 지속적으로 등록되어 있었다. 임상시험이 실시된 국가를 분석한 결과 총 48개의 국가가 있었으며 가장 높은 빈도를 보인 나라는 32건 (69.6%)의 시험이 실시된 미국이었다. 이후로는 이탈리아 (19건, 41.3%), 벨기에 (18건, 39.1%), 폴란드 (17건, 37.0%), 헝가리 (16건, 34.8%), 체코 (16건, 34.8%), 프랑스 (14건, 30.4%), 스페인 (14건, 30.4%), 독일 (11건, 23.9%), 루마니아 (11건, 23.9%), 우크라이나 (10건, 21.7%) 순이었으며 이외에도 각 7건 (15.2%)이 시행된 포르투갈, 러시아, 멕시코, 호주, 이스라엘과 각 6건 (13.0%)이 시행된 한국, 영국과 각 5건 (10.9%)이 시행된 슬로바키아, 크로아티아, 태국, 네덜란드, 아르헨티나, 불가리아, 세르비아와 각 4건 (8.7%)이 시행된 라트비아, 필리핀, 스웨덴, 중국, 에스토니아와 3건 (6.5%)이 시행된 일본과 각 2건 (4.3%)이 시행된 슬로베니아, 콜롬비아, 조지아, 그리스, 몰도바,

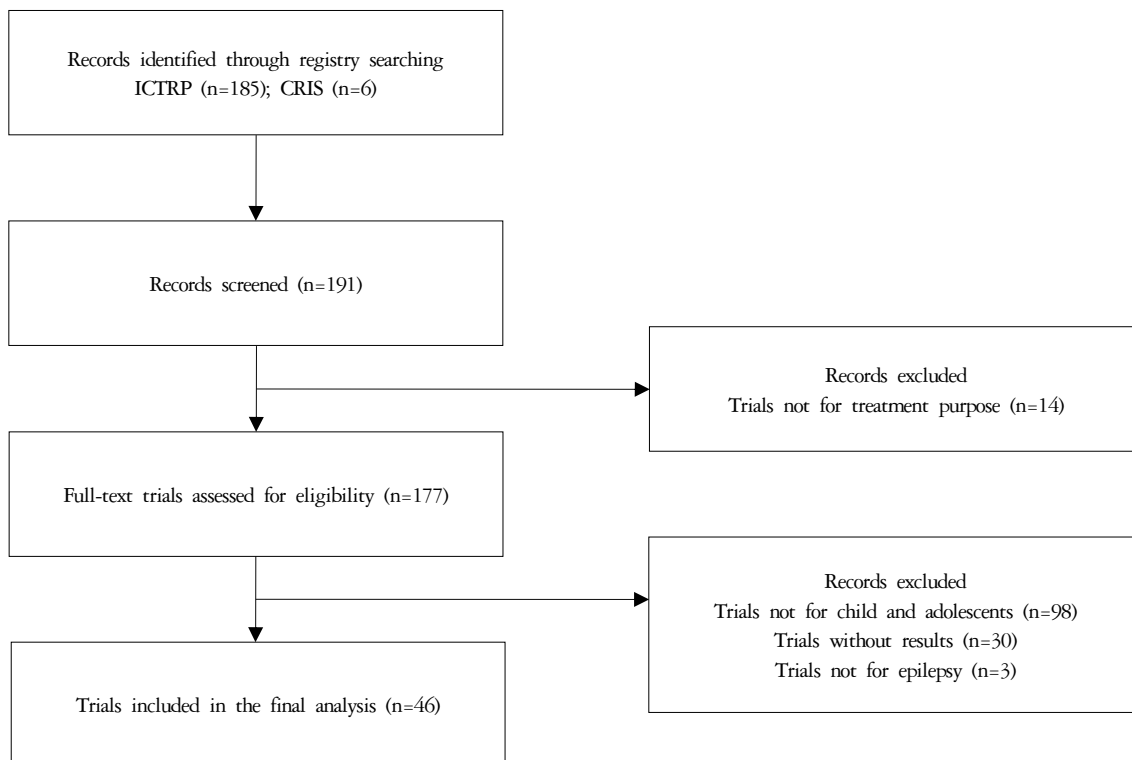


Figure 1. Flow chart of clinical trials research selection process

Abbreviation: ICTRP; International Clinical Trials Registry Platform, CRIS: Clinical Research Information Service.

오스트리아, 인도, 리투아니아, 터키, 몬테네그로, 핀란드와 각 1건 (2.2%)이 시행된 베트남, 말레이시아, 싱가포르, 아일랜드, 덴마크, 노르웨이가 있었다.

## 2) 중재 임상시험의 대상자의 특성

### (1) 모집 상태

대상자 모집 상태를 분석한 결과, 사업적 판단에 따라 중단된 연구가 1건 (2%), 시험 후원자의 결정으로 중단된 연구가 2건 (4%), Food and Drug Administration (FDA)의 요청에 따라 중단된 연구가 1건 (2%), 대상자 모집이 불충분하여 중단된 연구가 2건 (4%)으로 나타났으며, 이외의 40건 (87%)의 연구는 모두 완료된 상태였다 (Table 1).

### (2) 성별 및 연령

1건 (2%)의 연구만이 여아만을 대상으로 하였으며 이외의 45건 (98%)의 연구는 남아와 여아 모두를 대상으로 하였다. 대상자의 연령은 최소 1개월부터 최대 19살까지 다양하게 분포했다 (Table 1).

### (3) 뇌전증의 아형

각 임상시험이 대상으로 특정한 뇌전증의 아형을 분석한 결과 17건 (37%)의 연구는 전반적인 뇌전증을 포함하였고 22건 (47.8%)의 연구는 동반되는 발작을 기준으로 하였는데 이중 14건 (30.4%)은 부분 발작, 3건 (6.5%)은 전신 강직 간대성 발작, 3건 (6.5%)은 결신 발작, 1건 (2%)은 전신 발작을 명시하였다. 또한 총 9건 (19.6%)의 연구에서 뇌전증 증후군을 대상으로 하였는데 이중 5건 (10.9%)은 DS, 3건 (6.5%)은 LGS, 2건 (4%)은 KCNQ2-related Developmental and Epileptic Encephalopathy (KCNQ2-DEE), 2건 (4%)은 PCDH19 clustering epilepsy를 대상으로 하였고 이외에도 CDKL5-related Developmental and Epileptic Encephalopathy (CDKL5-DEE), Continuous Spikes and Waves during Sleep (CSWS)가 1건 (2%)씩 등장하였다. 더불어 전체 임상시험 중 8건 (17.4%)의 연구에서 각 시험이 특정한 뇌전증의 아형임과 동시에 약물 저항성 뇌전증 (Drug-Resistant Epilepsy, DRE)의 기준을 대상의 조건으로 명시하였다 (Table 1).

3) 중재 임상시험의 임상적인 특성

(1) 진단기준 및 검사

한편 위와 같이 뇌전증의 종류를 특정한 진단기준 및 검사를 분석한 결과 총 17건 (37%)의 연구에서 기준을 명시했다. 이중 ILAE의 기준을 사용한 연구는 12건

(26.1%)이었으며, electroencephalogram (EEG)를 활용한 연구는 11건 (23.9%), magnetic resonance imaging (MRI)를 활용한 연구는 5건 (10.9%), computerized tomography (CT)를 활용한 연구는 3건 (6.5%)이었다 (Table 1).

Table 1. Clinical Characteristics of Participants in Interventional Clinical Trials

Trial ID	Year	Recruitment Status	Gender	Age	Type of Epilepsy	Criteria of Type
NCT05288283	2022	Terminated (business decision)	Both	1y-18y	Epilepsy with GTCS	ILAE
NCT04912856	2021	Terminated (sponsor decision)	Both	1mo-6y	KCNQ2-DEE	N/A
NCT04639310	2020	Terminated (sponsor decision)	Both	1mo-6y	KCNQ2-DEE	N/A
NCT03865732	2019	Completed	Female	1y-17y	PCDH19 clustering epilepsy & DRE	N/A
NCT03650452	2018	Completed	Both	2y-17y	DS, LGS & DRE	N/A
NCT03405714	2018	Completed	Both	1mo-16y	Epilepsy	N/A
NCT03336242	2017	Terminated	Both	3y-17y	Epilepsy with absense seizure & DRE	EEG
NCT03222349	2017	Completed	Both	2y-16y	Epilepsy	N/A
EUCTR2012-001091-11-CZ	2012	Completed	Both	1mo-2y	Epilepsy with refractory seizure	N/A
NCT02710890	2016	Completed	Both	1mo-16y	Epilepsy	N/A
NCT02695537	2016	Completed	Both	1y-19y	Epilepsy & DRE	EEG
NCT02477839	2015	Completed	Both	1mo-47mo	Epilepsy with partial-onset seizure	EEG, MRI, CT
NCT02358538	2015	Completed	Both	2y-18y	PCDH19 clustering epilepsy, CDKL5-DEE, DS, LGS, CSWS	N/A
NCT02224703	2014	Completed	Both	2y-18y	DS	N/A
NCT02201251	2014	Completed	Both	2y-15y	Epilepsy	ILAE
NCT02170064	2014	Completed	Both	2y-17y	Epilepsy	ILAE
NCT02091375	2014	Completed	Both	2y-18y	DS	N/A
NCT02091206	2014	Completed	Both	4y-10y	DS	N/A
NCT02021461	2013	Completed	Both	5y-8y	Epilepsy with partial-onset seizure	N/A
NCT01969851	2013	Completed	Both	1mo-18y	Epilepsy with generalized seizure	ILAE, EEG
EUCTR2012-005012-26-BE	2012	Completed	Both	1mo-17y	Epilepsy with partial-onset seizure	N/A
NCT01921205	2013	Completed	Both	4y-16y	Epilepsy with partial-onset seizure & DRE	EEG, MRI, CT
NCT01891890	2013	Terminated (insufficient recruitment)	Both	5y-16y	Epilepsy with partial-onset seizure	ILAE, EEG, MRI
NCT01689649	2012	Completed	Both	5y-18y	Epilepsy with GTCS	N/A
NCT01527513	2012	Completed	Both	6y-16y	Epilepsy with partial-onset seizure	N/A
NCT01494584	2011	Terminated (request of FDA)	Both	12y-17y	Epilepsy with partial-onset seizure, LGS	N/A

Trial ID	Year	Recruitment Status	Gender	Age	Type of Epilepsy	Criteria of Type
NCT01527006	2011	Completed	Both	2y-11y	Epilepsy	ILAE, EEG
NCT01431976	2011	Completed	Both	2y-15y	Epilepsy with absence seizure	ILAE, EEG
NCT01389596	2011	Completed	Both	4y-16y	Epilepsy with partial-onset seizure	ILAE
EUCTR2011-000374-60-BE	2011	Completed	Both	1mo-17y	Epilepsy	N/A
NCT01292837	2011	Completed	Both	4y-15y	Epilepsy with GTCS	ILAE
NCT01161524	2010	Completed	Both	12y-18y	Epilepsy with partial-onset seizure	ILAE, EEG, MRI, CT
NCT01127165	2010	Completed	Both	2y-15y	Epilepsy	EEG, MRI
NCT01118455	2010	Terminated (insufficient enrollment)	Both	1mo-17y	Epilepsy & DRE	N/A
NCT01063764	2010	Completed	Both	4y-16y	Epilepsy with partial-onset seizure	N/A
NCT00965575	2009	Completed	Both	6y-11y	Epilepsy	ILAE
NCT00938431	2009	Completed	Both	1mo-17y	Epilepsy & DRE	N/A
EUCTR2006-002515-27-BE	2006	Completed	Both	1mo-17y	Epilepsy with partial-onset seizure	N/A
NCT00505934	2007	Completed	Both	1mo-4y	Epilepsy	N/A
EUCTR2006-005722-23-BE	2006	Completed	Both	4y-16y	Epilepsy	N/A
NCT00422422	2007	Completed	Both	1mo-16y	Epilepsy	N/A
NCT00326612	2006	Completed	Both	1mo-17y	Epilepsy	N/A
EUCTR2005-001338-33-GB	2005	Completed	Both	1mo-2y	Epilepsy with partial-onset seizure	N/A
EUCTR2004-000200-40-CZ	2004	Completed	Both	1mo-17y	Epilepsy with partial-onset seizure	N/A
EUCTR2004-000199-14-CZ	2004	Completed	Both	1mo-4y	Epilepsy with partial-onset seizure	N/A

Abbreviation: KCNQ2: Potassium voltage-gated channel subfamily Q member 2, DEE: Developmental and Epileptic Encephalopathies, PCDH19: Protocadherin 19, DRE: Drug-resistant epilepsy, DS: Dravet syndrome, LGS: Lennox-gastaut syndrome, CDKL5: Cyclin-dependent kinase-like 5, CSWS: Continuous spikes and waves during sleep, GTCS: Generalized tonic-clonic seizure, ILAE: International league Against Epilepsy, EEG: Electroencephalogram, MRI: Magnetic Resonance Imaging, CT: Computerized Tomography, N/A: Not Applicable, mo: month, y: year.

## (2) 연구 설계

포함된 중재 임상시험의 연구 설계를 분석한 결과는 다음과 같다. 할당 방법으로는 22건 (47.8%)의 연구에서 무작위 배정을 시행하였고 5건 (10.9%)의 연구에서 비무작위 배정을 시행한 한편 19건 (41.3%)의 연구에서 할당 방법을 기재하지 않았다. 중재 설계 유형으로는 평행 설계 (Parallel assignment)가 23건 (50%)으로 가장 많았고, 그 다음으로는 단일군 설계 (Single group assignment)가 20건 (43.5%)으로 많았으며 이외에는 교차 설계 (Crossover assignment)인 연구 2건 (4.3%), 순차 설계 (Sequential assignment)인 연구 1건 (2.1%)이 있었다. 눈가림과 관련해서는 눈가림을 시행하지 않은 연구 27건 (58.7%), 단일 맹검으로 시행된 연구 1건 (2.1%), 이중 맹검으로 시행된 연구 4건 (8.7%), 삼중

맹검으로 시행된 연구 3건 (6.5%), 사중 맹검으로 시행된 연구 11건 (23.9%)이었다 (Table 3).

## (3) 중재군 및 대조군

단 1건의 연구를 제외한 45건 (97.8%)의 모든 연구에서 중재로 약물 치료를 설정하였고 1건 (2.1%)의 연구에서는 미주 신경 자극술을 중재로 설정하였다. 중재로 설정된 약물의 종류는 levetiracetam이 7건 (15.2%)으로 가장 많았고, 이어 lacosamide, cannabidiol 각각 6건 (13.0%), brivaracetam, lamotrigine, retigabine, topiramate 각각 3건 (6.5%), ganaxolone, perampampanel, zonisamide 각각 2건 (4.3%) 순이었으며 이외에도 diazepam, ethosuximide, melatonin, midazolam, oxcarbazepine, pregabalin, soticlestat, valproic acid가 각각 1건 (2.1%)씩 등장하였

Table 2. Mechanism of Anti-epileptic Drugs

Mechanism	Drugs
Voltage-gated Na <sup>+</sup> channel inhibition	Lamotrigine, Lacosamide, Oxcarbazepine, Zonisamide, Topiramate
Voltage-gated Ca <sup>2+</sup> channel inhibition	Ethosuximide, Pregabalin, Zonisamide
GABAergic enhancement	Diazepam, Midazolam, Ganaxolone, Valproic acid, Topiramate
Glutamate/excitatory inhibition	Perampnel, Topiramate, Retigabine
SV2A binding	Levetiracetam, Brivaracetam
Other mechanisms	Cannabidiol, Soticlestat, Melatonin

Abbreviation: GABA: Gamma-Aminobutyric Acid, SV2A: Synaptic vesicle 2A.

다 (Table 2).

대조군으로는 미주 신경 자극술을 중재로 설정한 연구의 경우 항경련제를 사용하였으며, 약물 치료를 중재로 설정한 다른 연구의 경우 17건 (37.0%)의 연구

에서는 플라시보, 3건 (6.5%)의 연구에서는 다른 약물을 사용하였다. 중재가 시행된 기간은 최소 하루부터 최대 3년까지 다양하였다 (Table 3).

Table 3. Study Design of Included Clinical Trials

Trial ID	Allocation	Intervention Model	Masking	Phase	Intervention	Control	Duration
NCT05288283	Randomized	Parallel Assignment	Quadruple	Phase 3	Drug (Cannabidiol)	Placebo	14w
NCT04912856	Non-Randomized	Sequential Assignment	Quadruple	Phase 3	Drug (Retigabine)	Placebo	35mo
NCT04639310	Randomized	Parallel Assignment	Quadruple	Phase 3	Drug (Retigabine)	Placebo	12w
NCT03865732	Randomized	Parallel Assignment	Quadruple	Phase 2	Drug (Ganaxolone)	Placebo	17w
NCT03650452	Randomized	Parallel Assignment	Quadruple	Phase 2	Drug (Soticlestat)	Placebo	20w
NCT03405714	N/A	Single Group Assignment	Open Label	Phase 2	Drug (Brivaracetam)	N/A	1d
NCT03336242	Non-Randomized	Parallel Assignment	Open Label	Phase 2	Drug (Cannabidiol)	Drug (Cannabidiol at different doses)	4w
NCT03222349	Non-Randomized	Crossover Assignment	Open Label	Phase 2	Drug (Diazepam)	N/A	28d
EUCTR2012-00109 1-11-CZ	Non-Randomized	Single Group Assignment	Open Label	Phase 2	Drug (Eslicarbazepine acetate)	N/A	group 1: 5d group2: 15d group3: 25d
NCT02710890	N/A	Single Group Assignment	Open Label	Phase 2/Phase 3	Drug (Lacosamide)	N/A	1d
NCT02695537	N/A	Single Group Assignment	Open Label	Phase 1	Drug (Cannabidiol)	N/A	8w-16w
NCT02477839	Randomized	Parallel Assignment	Quadruple	Phase 3	Drug (Lacosamide)	Placebo	27d
NCT02358538	N/A	Single Group Assignment	Open Label	Phase 2	Drug (Ganaxolone)	N/A	52w
NCT02224703	Randomized	Parallel Assignment	Quadruple	Phase 3	Drug (Cannabidiol)	Placebo	14w
NCT02201251	Randomized	Parallel Assignment	Open Label	Phase 3	Drug (Topiramate)	Drug (Levetiracetam)	1y

Trial ID	Allocation	Intervention Model	Masking	Phase	Intervention	Control	Duration
NCT02170064	N/A	Parallel Assignment	Open Label	Phase 2	Drug (Eslicarbazepine acetate)	N/A	14w
NCT02091375	Randomized	Parallel Assignment	Quadruple	Phase 3	Drug (Cannabidiol)	Placebo	14w
NCT02091206	Randomized	Parallel Assignment	Quadruple	Phase 2	Drug (Cannabidiol)	Placebo	21d
NCT02021461	Randomized	Single Group Assignment	Quadruple	Phase 2	Drug (Eslicarbazepine acetate)	N/A	1d
NCT01969851	N/A	Single Group Assignment	Open Label	Phase 2	Drug (Lacosamide)	N/A	18w
EUCTR2012-00501 2-26-BE	N/A	Single Group Assignment	Open Label	Phase 3	Drug (Lacosamide)	N/A	96w
NCT01921205	Randomized	Parallel Assignment	Quadruple	Phase 3	Drug (Lacosamide)	Placebo	N/A
NCT01891890	Randomized	Parallel Assignment	Single	Phase 3	Drug (Lamotrigine, Oxcarbazepine, Levetiracetam)	Active comparator	6mo
NCT01689649	N/A	Single Group Assignment	Open Label	Phase 4	Drug (Topiramate)	N/A	16w
NCT01527513	Randomized	Parallel Assignment	Double	Phase 2	Drug (Eslicarbazepine acetate)	Placebo	12w
NCT01494584	N/A	Single Group Assignment	Open Label	Phase 2	Drug (Retigabine)	N/A	N/A
NCT01527006	N/A	Single Group Assignment	Open Label	Phase 2	Drug (Perampanel)	N/A	11w
NCT01431976	N/A	Single Group Assignment	Open Label	Phase 3	Drug (Lamotrigine)	N/A	16w-20w
NCT01389596	Randomized	Parallel Assignment	Triple	Phase 3	Drug (Pregabalin)	Placebo	12w
EUCTR2011-00037 4-60-BE	N/A	Single Group Assignment	Open Label	Phase 3	Drug (Brivaracetam)	N/A	3y
NCT01292837	N/A	Single Group Assignment	Open Label	Phase 3	Drug (Levetiracetam)	N/A	24w
NCT01161524	Randomized	Parallel Assignment	Open Label	Phase 2	Drug (Perampanel)	Placebo	19w
NCT01127165	Non-Randomized	Parallel Assignment	Open Label	Phase 4	Drug (Zonisamide)	Drug (Zonisamide at different doses)	24w
NCT01118455	Randomized	Parallel Assignment	Open Label	Phase 4	Device (Vagus Nerve Stimulation Therapy)	Drug (Anti-epileptic drug)	52w
NCT01063764	N/A	Single Group Assignment	Open Label	Phase 3	Drug (Levetiracetam)	N/A	14w
NCT00965575	Randomized	Crossover Assignment	Triple	Phase 2	Drug (Melatonin)	Placebo	8w
NCT00938431	N/A	Single Group Assignment	Open Label	Phase 2	Drug (Lacosamide)	N/A	N/A
EUCTR2006-00251 5-27-BE	Randomized	Parallel Assignment	Double	N/A	Drug (Zonisamide)	Placebo	20w



Trial ID	Allocation	Intervention Model	Masking	Phase	Intervention	Control	Duration
NCT00505934	N/A	Single Group Assignment	Open Label	Phase 2	Drug (Levetiracetam)	N/A	4d
EUCTR2006-00572 2-23-BE	N/A	Single Group Assignment	Open Label	N/A	Drug (Levetiracetam)	N/A	4d
NCT00422422	N/A	Single Group Assignment	Open Label	Phase 2	Drug (Brivaracetam)	N/A	21d
NCT00326612	Randomized	Parallel Assignment	Open Label	Phase 2	Drug (Midazolam)	Drug (Diazepam)	1d
EUCTR2005-00133 8-33-GB	Randomized	Parallel Assignment	Double	Phase 3	Drug (Topiramate)	Placebo	20d
EUCTR2004-00020 0-40-CZ	N/A	Single Group Assignment	Open Label	Phase 3	Drug (Levetiracetam)	N/A	52w
EUCTR2004-00019 9-14-CZ	Randomized	Parallel Assignment	Double	Phase 3	Drug (Levetiracetam)	Placebo	20d

Abbreviation: N/A: Not Applicable, d: day, w: week, mo: month, y: year.

(4) 결과 지표

포함된 모든 중재 임상시험에서 중재를 평가하기 위해 설정한 결과 지표를 분석한 결과 총 53개의 지표가 사용되었다. 결과 지표들은 크게 발작 관련 지표 (5가지), 척도 지표 (24가지), 약동학적 지표 (8가지), 안전성 지표 (1가지), 신경인지 기능 지표 (5가지), 신경생리학 지표 (1가지), 생리학 지표 (2가지), 성장 지표 (5가지), 임상검사 지표 (1가지)로 분류할 수 있었다. 발작 관련 지표로는 발작 빈도, 발작이 발생하지 않은 일수, 발작 지속시간 등의 지표가 사용되었으며 척도 지표로는 전반적 임상 인상척도나 발작 관련 척도에서부터 삶의 질 척도, 양육자의 스트레스에 관한

척도, 자살 위험도에 관한 척도 등 다양한 종류의 척도가 사용되었다. 또한 Time to Maximum Concentration (Tmax), Maximum Plasma Concentration (Cmax) 등 체내에서 약물의 대사를 평가하는 다양한 약동학적 지표가 사용되었으며 Conners' continuous performance test 등 신경 인지 기능을 평가할 수 있는 여러 검사들도 포함되었다. 이외에도 심전도, 뇌파검사, 활력 징후 등 신체 전반을 평가할 수 있는 지표들과 키, 체중 등과 같이 소아 청소년의 성장을 평가할 수 있는 지표들이 사용되었다.

이중 가장 많이 사용된 지표는 순서대로 발작 빈도 31건 (67.4%), 부작용 28건 (60.9%), 발작이 발생하지 않은 일수 14건 (30.4%) 순이었다 (Table 4).

Table 4. Outcome measures of Included Clinical Trials

Category	Outcome Measures	N	Percentage (%)
Seizure Outcomes	Seizure frequency	31	67.4
	Seizure-free days	14	30.4
	Seizure duration	1	2.2
	Change in time to absence seizure during hyperventilation	1	2.2
	Repeat seizure within 12 hours	1	2.2
Scale	Clinical Global Impression of Change	6	13.0
	Clinical Global Impression of Severity	1	2.2
	Clinical Global Impression of Improvement	1	2.2
	Caregiver Global Impression of Change	6	13.0
	Caregiver Global Impression of Severity	1	2.2
	Patient Global Impression of Change	1	2.2
	Child Behavior Checklist	3	6.5
	Hague Seizure Severity Scale	1	2.2
	Chalfont Seizure Severity Scale	1	2.2

Category	Outcome Measures	N	Percentage (%)
	Columbia Suicide-Severity Rating Scale	3	6.5
	Hague Restrictions in Childhood Epilepsy Scale	1	2.2
	Wechsler Intelligence Scale for Children-IV	1	2.2
	Korean-Wechsler Intelligence Scale for Children-III	1	2.2
	Bayley Scales of Infant and Toddler Development	1	2.2
	Children's Memory Scale	1	2.2
	Wide Range Assessment of Memory and Learning-2	1	2.2
	Wellcome Quality of Life Assessment	1	2.2
	Quality of Life in Childhood Epilepsy	2	4.3
	Pediatric Neuro-QOL Score	1	2.2
	Palatability Questionnaire	1	2.2
	Affective Reactivity Scale	1	2.2
	Vineland Adaptive Behavior Scale	1	2.2
	Parenting Stress Inventory-IV-Short Form	1	2.2
	Pediatric Inventory for Parents	1	2.2
	Tmax	4	8.7
	Cmax	3	6.5
	CL/F	3	6.5
	AUCt	2	4.3
	t1/2	1	2.2
	Vd	1	2.2
	Plasma concentration of drug	4	8.7
	Steady-state concentration	1	2.2
Safety / Tolerability	Adverse events	28	60.9
	Conners' continuous performance test	2	4.3
	Global cognition score	1	2.2
Neurocognitive function	Controlled Oral Word Association Test	1	2.2
	CogState Battery	1	2.2
	Symbol Digit Modalities Test	1	2.2
Neurophysiological measures	Electroencephalogram	3	6.5
	Vital sign	4	8.7
Physiological measures	Electrocardiogram	3	6.5
	Height	1	2.2
	Weight	1	2.2
Growth indicators	Bone mineral density	1	2.2
	Tanner stage	2	4.3
	Bone age	1	2.2
Laboratory test		7	15.2
Other	Usability of intervention	1	2.2

Abbreviation: Tmax: Time to Maximum Concentration, Cmax: Maximum Plasma Concentration, CL/F: Apparent Clearance, AUCt: Area Under the Plasma Concentration - Time Curve to time t, t1/2: Elimination Half-life, Vd: Volume of Distribution.

#### IV. Discussion

뇌전증은 복잡한 발병 기전으로 인한 진단 및 분류의 어려움이 있는 질환으로 보다 많은 연구를 필요로 하고 있는 실정이며 특히 유병률이 높고 향후 삶의 형태에 큰 영향을 받을 수 있는 계층인 소아 청소년에서

그 필요성은 더욱 높다고 할 수 있다. 따라서 본 연구는 ICTRP 및 CRIS에 등록된 소아 청소년 뇌전증 증례 임상시험을 체계적으로 분석하여 연구의 현황과 한계를 도출하고, 향후 발전 방향을 제시하고자 하였다.

레지스트리 등록 및 결과 등록까지 완료된 증례 시험은 2004년부터 꾸준히 등록되었으며, 미국을 선두로 총 48개의 다양한 국가에서 시행되었다. 이는 전세계

적으로 소아 청소년의 뇌전증에 대한 관심이 높으며 관련 연구가 지속적이고도 활발히 이루어지고 있음을 가리킨다.

중재 임상시험의 대상의 특성을 분석한 결과, 8건 (17.4%)의 연구에서 포함 기준으로 약물 저항성 뇌전증 (DRE)을 명시하였다. 이는 기존 항경련제로 조절되지 않는 난치성 뇌전증 환자에 대한 치료법의 필요가 크다는 현실을 반영하며 이러한 임상적 요구가 새로운 치료 접근법 탐색으로 이어지고 있다는 점에서 의의가 있다. 실제로 임상시험의 중재로 사용된 약물 중에는 전형적인 항경련제 외에도 cannabidiol, melatonin 등 보조적인 작용을 할 것으로 기대되는 약물이 주된 중재 방법으로 포함되어 있어, 현대의학에서도 뇌전증의 복합적인 병태 생리를 고려한 다각도의 약물 접근이 이루어지고 있음을 보여준다.

특히 포함된 약물들의 기전을 살펴보면 전압 의존성 나트륨 채널 억제제 (Voltage-gated sodium channel blockers)로 작용하는 Lacosamide, Eslicarbazepine acetate, Oxcarbazepine, Lamotrigine, Topiramate와, 억제성 신경전달물질인 Gamma-Aminobutyric Acid (GABA)의 활성을 높이는 Ganaxolone, Diazepam, Midazolam, Valproic acid와, 흥분성 신경전달물질인 글루탐산을 억제하는 Perampamel, Topiramate와 칼슘 채널을 조절하는 Ethosuximide 등 서로 다른 작용 기전을 지닌 약물들이 병렬적으로 평가되고 있었다<sup>13-15)</sup>. 이는 단일 기전으로 조절되지 않는 발작 특성에 대응하기 위한 복합 전략의 일환으로 해석할 수 있다.

각 임상시험이 특정한 뇌전증의 아형을 살펴보면 일부 연구는 동반되는 발작의 양상을 기준으로, 일부 연구는 특정 뇌전증 증후군을 기반으로 대상을 설정하였으며 나머지 연구는 아형을 특정하는 대신 전반적인 뇌전증을 포괄한 것으로 나타났다. 이는 뇌전증의 복잡하고 다양한 증상으로 인한 진단의 어려움을 반영한 것으로 사료 된다. 그러나 KCNQ2-DEE, CDKL5-DEE, CSWS 등 희귀 질환에 해당하는 아형이 일부 연구에서 중재 대상에 포함되었다는 점은, 뇌전증 임상연구가 점진적으로 다양한 뇌전증 아형에까지 확대되고 있음을 알 수 있다<sup>16)</sup>.

대부분의 연구에서 뇌전증의 진단 기준을 명확히 제시하지 않았으나, 12건 (26.1%)의 연구에서는 ILAE의 진단 기준을 채택하였음을 명시하였다. ILAE에서는 발작의 유형, 양상, 병리 기전 등을 종합적으로 고려하여 지속적으로 진단 및 분류 기준을 발전시키고 있으

므로, 이후 연구들에서 보다 적극적으로 활용된다면 국제적인 뇌전증 연구의 통일성을 높이고 중재별 비교를 용이하게 하는데 기여할 수 있을 것으로 생각된다.

임상시험의 중재를 분석한 결과 45건 (97.8%)의 연구가 약물 치료를 중재로 하였으며 비약물적 중재는 미주신경자극술을 대상으로 한 단 1건 (2.1%)의 연구에 불과하였다. 이는 현재까지의 소아 청소년 뇌전증 연구가 약물 치료, 그중에서도 항경련제를 중심으로 이루어지고 있는 실정을 보여준다. 한편 보완 대체 의학의 뇌전증 치료에 대한 환자의 인식을 조사한 연구에서는 약 70%의 환자가 긍정적인 효과를 기대하는 것으로 나타났다<sup>17)</sup>. 또한 소아 뇌전증을 대상으로 하는 보완 대체 의학의 문헌을 종합적으로 분석한 연구에서는 치료 방법으로 한약, 아로마 치료법, 보충제, 식이요법, 마사지, 명상 등이 활발하게 사용되고 있는 것으로 나타났다. 따라서 향후에는 한의학적 치료, 식이요법, 심리사회적 중재 등 다양한 접근에의 연구의 확대가 필요할 것으로 사료된다<sup>18)</sup>.

한편 뇌전증의 조절과 관련하여 그 양상을 객관적으로 평가하는 것은 증상의 다양성을 고려할 때 어려운 부분이 있으며 따라서 무엇을 평가 지표로 설정할 것인지는 중요한 문제이다. 포함된 임상 중재시험의 결과 지표를 분석한 결과 가장 많이 사용된 것은 발작 빈도와 발작이 일어나지 않은 일수로, 발작과 직접적으로 관련된 지표였으며 이외에도 환자의 증상을 점수화할 수 있는 여러 가지 척도나 기능을 평가할 수 있는 검사들이 사용되었는데, 삶의 질이나 인지기능 등의 항목이 포함된 것은 뇌전증이 발작뿐 아니라 전반적인 일상과 인지 발달에 영향을 미치는 질환임을 반영한다. 또한 1건의 연구를 제외한 대부분의 연구에서 약물을 중재로 하고 있었던 만큼 체내에서 약물의 대사와 관련된 약동학적 지표들이 사용되었는데 이는 부작용 여부나 성장 지표들과 함께 해당 중재가 소아 청소년에게 미칠 수 있는 유해성을 평가하는 항목으로 사료된다.

이상의 결과를 고려할 때 소아 청소년의 뇌전증에 대한 중재 임상시험은 점차 다양한 아형을 포함하는 방향으로 확장되고 있으며, 특히 기존의 치료법으로 조절되지 않는 약물 저항성 뇌전증에 대한 새로운 치료 전략이 모색되고 있음을 알 수 있다. 향후 보다 다양한 치료적 접근에의 연구가 이루어지며 진단 기준과 평가 지표의 표준화를 통해 연구간의 교류를 용이하게 하고 임상적인 유용성을 높인다면 궁극적으로 소아 청

소년 뇌전증 환자의 치료법의 확대와 삶의 질 향상에 기여할 수 있을 것으로 사료된다. 더불어 연구 성과가 개별 연구에 머무르지 않고 국가 간, 기관 간의 협력을 통해 확산될 수 있도록 연구 네트워크의 구축이 필요하다. 국제적으로 데이터와 지식을 공유하고 임상시험 프로토콜을 표준화한다면, 희귀 아형에 대해서도 연구의 효율성을 높이고 근거 기반 치료 전략을 보다 신속하게 마련할 수 있을 것으로 기대된다.

## V. Conclusion

본 연구는 2025년 4월 25일까지 등록된 소아 청소년의 뇌전증을 대상으로 하는 치료 목적의 중재 임상시험을 분석하였고 그 결과는 다음과 같다.

1. 소아 청소년의 뇌전증을 대상으로 하는 중재 임상시험은 2004년부터 현재까지 꾸준히 등록되어 왔으며, 미국을 포함한 총 48개의 국가에서 연구를 시행하였다. 이는 소아 청소년 뇌전증에 대한 세계적인 관심과 연구의 필요성이 지속되고 있음을 시사한다.
2. 전체 46건의 임상시험 중 총 8건 (17.4%)의 연구에서 약물 저항성 뇌전증을 대상으로 하였으며 중재 약물로는 기존 항경련제 외에도 cannabidiol, melatonin 등의 보조적 약물이 사용되었다. 이는 난치성 뇌전증의 치료를 위한 다각도의 접근이 이루어지고 있음을 반영한다.
3. 포함된 약물들은 전압 의존성 나트륨 채널의 억제, GABA의 활성화, 글루탐산의 억제, 칼슘 채널 조절 등 다양한 기전을 가지고 있었으며 이는 뇌전증의 병태 생리에 맞춘 복합 전략의 일환으로 해석된다.
4. 임상시험의 대상으로 특정된 뇌전증의 아형의 기준을 살펴본 결과 일부 연구에서는 발작의 양상을, 일부 연구에서는 특정 뇌전증 증후군을 기준으로 하였다. 이중 일부 연구에서 KCNQ2-DEE, CDKL5-DEE, CSWS 등의 희귀 아형을 포함하였으며 이는 뇌전증 연구가 점진적으로 다양한 뇌

전증 아형으로 확장되고 있음을 보여준다.

5. 전체 연구 중 12건 (26.1%)의 연구에서만 진단 기준을 명시하였으며 해당 연구는 모두 ILAE의 진단 기준을 제시하였다. 향후에는 ILAE 진단 기준 등을 적극적으로 활용함으로써 진단 기준의 일관성을 높이는 노력이 요구된다.
6. 전체 46건의 임상시험 중 45건 (97.8%)의 연구가 약물 치료를 중재로 하였으며 비약물 중재는 단 1건 (2.1%)이었다. 약물 저항성 뇌전증을 고려할 때, 향후에는 한의학적 치료, 식이요법, 심리사회적 중재 등 보다 다양한 치료 방법에 대한 연구의 확대가 필요할 것으로 사료 된다.
7. 가장 많이 사용된 결과 지표는 발작 빈도, 발작이 발생하지 않은 일수였으며 이외에도 다양한 척도와 신경 인지 기능 지표 등이 포함되었다. 이는 뇌전증이 발작뿐 아니라 전반적인 일상과 인지 발달에 영향을 미치는 질환임을 반영한 것으로 사료 된다.

## VI. Acknowledgement

본 연구는 정부 (과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No. RS-2024-00354414).

## VII. References

1. Korean Epilepsy Society. Clinical Epileptology, 3rd ed. Seoul: Panmuneducation, 2018:190-5.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshe SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practice clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
3. Walter F, Jessica J, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy.

- Epilepsy Res. 2018;139:73-9.
4. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512.
  5. Kirsten MF, Khara MS, Samuel W, Scott BP, Kwon CS, Jonathan D, Tamara P, Diane LL, Nathalie J. Prevalance and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88(3):296-303.
  6. Health Insurance Review and Assessment Service. National Disease Statistics of Public Interest [Internet]. Health Insurance Review and Assessment Service; 2025 [Updated 2025 July; cited 2025 Jul 4]. Available from: <https://opendata.hira.or.kr/op/opc/olapMfrnIntrsIInsInfo-Tab3.do>
  7. Jeon JY, Lee HS, Shin JY, Moon HJ, Lee SY, Kim JM. Increasing trends in the incidence and prevalence of epilepsy in Korea. *J Clin Neurol*. 2021;17(3):393-9.
  8. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342(5):314-9.
  9. Wirrell E, Wong Kisiel L, Mandrekar J, Nickels K. Predictors and course of medically intractable epilepsy in young children presenting before 36 months of age: a retrospective, population-based study. *Epilepsia*. 2012;53(9):1563-9.
  10. Berg AT, Langfitt JT, Testa FM, Levy SR, DiMario F, Westerveld M, Kulas J. Global cognitive function in children with epilepsy: a community-based study. *Epilepsia*. 2008;49(4):608-14.
  11. Jennum P, Pickering L, Christensen J, Ibsen R, Kjellberg J. Morbidity and mortality of childhood-and adolescent-onset epilepsy: a controlled national study. *Epilepsy Behav*. 2017;66:80-5.
  12. Zarin DA, Tse T, Williams RJ, Carr S. Trial reporting in ClinicalTrials.gov—the final rule. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1998-2004.
  13. Rogawski MA, Tofighty A, White HS, Matagne A, Wolff C. Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. *Epilepsy Res*. 2015;110:189-205.
  14. Agbo J, Ibrahim ZG, Magaji SY, Mutalub YB, Mshelia PP, Mhya DH. Therapeutic efficacy of voltage-gated sodium channel inhibitors in epilepsy. *Acta Epileptol*. 2023;5(1):16.
  15. Czapinski P, Blaszczyk B, Czuczwar S. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Curr Top Med Chem*. 2005;5(1):3-14.
  16. Berg AT, Spira DG, Wilkening G, Zelko F, Knupp K, Salazar T, Villas N, Meskis M, Harwell V, Thompson T, Sims S, Nesbitt G. Nonseizure consequences of dravet syndrome, KCNQ2-DEE, KCNB1-DEE, Lennox-Gastaut syndrome, ESES: a functional framework. *Epilepsy Behav*. 2020;111:107287.
  17. Ali AA, Maryam H, Samira S. Complementary and integrative medicine in epilepsy: what patients and physicians perceive. *Epilepsy Behav*. 2019;101:106545.
  18. Zahra Z, Daniela D, Nouran H, Deepika P, Sarah AW, Rea M, Debopam S, Melanie LB, Ali AA, Angelina K, Alberto S, Martina C, Alain L, Ashutosh K, Sita P, Paul RC, Gayatra M, Sunil N. Use of integrative, complementary, and alternative medicine in children with epilepsy: a global scoping review. *Children*. 2013;10(4):713.