

## 영아기 간질의 원인 인자 및 예후분석

## Epilepsy in the First Year of Life : Etiologic Factors and Outcome

김종신<sup>1</sup> · 김원섭<sup>2</sup> · 김현미<sup>2</sup> · 조강호<sup>2</sup> · 김기중<sup>2</sup> · 박호진<sup>2</sup> · 황용승<sup>2</sup>Jong Shin Kim, M.D.<sup>1</sup>, Won Seop Kim, M.D.<sup>2</sup>, Hyun Mi Kim, M.D.<sup>2</sup>,Kang Ho Jo, M.D.<sup>2</sup>, Ki Jung Kim, M.D.<sup>2</sup>,Ho Jin Park, M.D.<sup>2</sup> and Young Seung Hwang, M.D.<sup>2</sup>

## ABSTRACT

**Purpose:** Epilepsy occurring in infancy constitutes a heterogeneous group. A high proportion of the epilepsies that begin within the first year of life, do not belong to recognized epileptic syndromes, and these have been relatively rarely studied. So we studied the etiologic factors and prognosis according to seizure types. **Methods:** We evaluated 74 infants with seizures developed between 1 and 12 months of age, who were diagnosed at the children's hospital of Seoul National University from January 1988 to December 1992, and followed up for more than 3 years. All cases were divided into infantile spasm (24 cases), generalized (37 cases) and partial (13 cases) seizure on the basis of the ictal clinical findings. Etiologic factor and prognosis were analyzed according to seizure types. Differences were considered statistically significant for p-values of 0.05 or less. **Results:** 1) Incidences of pre- or perinatal abnormality, CNS structural abnormality and family history of febrile convulsion or epilepsy were not significantly different in the each types. 2) In the comparison of developmental state, between at diagnosis and at the last follow-up, these were significantly different in infantile spasm, but not in the partial and generalized seizure. Difference of the neurological outcome was not significant in all three groups. 3) At follow-up (range : 3-8.8 years, mean : 5.7 years), 8 patients had died. The rate of seizure free were 76% (28/37), 62% (8/13), and 25% (6/24), complete recovery were 65% (24/37), 38% (2/13), and 13% (5/24) in generalized seizure, partial seizure and infantile spasm, respectively. 4) The comparison of the group with family history of febrile seizure or epilepsy and without family history, seizure free and complete recovery rate were not significantly different between the two groups. 5) Seizure free and complete recovery rate were significantly better in idiopathic or cryptogenic group than symptomatic group. 6) In the group of first seizure had occurred under 6 months, seizure free, complete recovery and death rate were not significantly different compared with the group above 6 months. **Conclusions:** In all three groups, factor associated with a poor prognosis was symptomatic nature of the epilepsy, whereas a family history of febrile convulsion or epilepsy and age of first attack were not associated with prognosis. Our result showed poor prognosis in the patients who had infantile spasm and partial seizure, especially in the symptomatic group. In these circumstance, epileptic surgery may be considered in the cases which ictal onset zone is localized. (J Korean Epilep Soc 1 : 112-118, 1997)

KEY WORDS : Epilepsy in infancy · Prognosis.

## 서 론

생후 첫 일년간에 발병하는 간질은 중추신경계의 발달이 불완전하여 임상양상이 다양하고 여러가지 원인 인자를 갖

<sup>1</sup>고신대학교 의과대학 복음병원 소아과학교실

Department of Pediatrics<sup>1</sup>, Gospel Hospital, Kosin University, Pusan, Korea

<sup>2</sup>서울대학교 의과대학 소아과학교실

Department of Pediatrics<sup>2</sup>, Seoul National University, College of Medicine, Seoul, Korea

교신저자 : 김종신, 621-180 경남 김해시 삼정동 98-17번지

TEL : (0525) 20-7027 · FAX : (0525) 35-4607

는 다양한 질병군이다. 나이가 들면서 발작 형태가 변하며, 예후는 대개 불량한 것으로 알려져 있다. 최근에는 생후 수 일, 수개월내에 발작이 발생하여 여러가지 항경련제에 잘 반응하지 않고 발육 및 인지기능을 급격히 악화시키는 발작이 있는 경우, 이에 대한 수술적 접근으로 발작의 조절뿐 아니라 정신운동기능의 회복에도 좋은 결과를 보고하고 있다. Vigeveno 등은 편측 거대뇌증 2례의 한쪽 뇌 절제술 후 발작의 완전조절과 정신운동발달의 호전되었다고 보고하였 고.<sup>1)</sup> Hoffman 등은 Sturge-Weber 증후군에서 같은 결과를 보고하였다.<sup>2)</sup> Chugani 등은 MRI 또는 PET 로 간질발

작 병소를 국소화할 수 있었던 영아연축 환아 23례에서 부분적 뇌 절제술 또는 대뇌반구 절제술을 시행하여 좋은 결과를 보고하였다.<sup>3)</sup> Duchowny 등은 항경련제에 잘 반응하지 않은 영아기의 부분 발작 5례에서 뇌의 국소적 절제술후 간질 발작의 조절 및 발달에 좋은 결과를 보고하였다.<sup>4)</sup>

영아기 간질은 간질증후군으로 분류할 수 있는 경우는 소수를 제외하면 드물기 때문에 분류하는데 어려움이 있다. Chevrle와 Aicadi는 영아기 간질을 영아연축, 부분발작, 전신발작 및 간질중첩증으로 분류하였고,<sup>5)</sup> Cavazzuti 등도 이와 같이 분류하였다.<sup>6)</sup> 이처럼 분류상 어려움 때문에 영아기 간질의 예후는 대개 영아연축 등의 특정 간질증후군에 국한된 보고는 많지만 간질증후군으로 분류가 잘 되지 않는 발작형태에 대한 보고는 많지 않았다. 이에 저자들은 영아기 간질의 발작 형태에 따른 원인 및 예후를 분석하고, 영아기 간질에 있어 수술적 치료의 적응이 될 수 있는 예후 불량군의 선별에 도움을 주고자 본 연구를 시행하였다.

## 방 법

1988년 1월부터 1992년 12월까지 4년간 서울대학교 어린이병원에서 간질로 진단받은 환아중 첫 발작이 생후 1개월에서 12개월 사이에 발생하였고 3년이상 추적관찰이 된 74명을 대상으로 발작양상을 영아연축, 전신발작 및 부분발작으로 분류하여 원인 인자 및 예후를 분석하였다. 간질의 진단 기준은 발열, 전해질 이상 소견 및 급성 뇌 질환 등의 소견 없이 2회 이상의 발작이 있었던 경우로 하였고, 연구기간중 간질 중첩증으로 진단되었던 3례는 연구 대상에서 제외하였다. 증후성군은 임상적으로나 신경 방사선학적으로 원인을 찾을 수 있었거나, 첫 발작이 나타나기 전에 발달 장애나 신경학적 손상을 보인 군으로 분류하였고, 특발성 또는 잠복성군은 원인을 찾을 수 없고, 첫 발작이 있기 전까지 발달뿐 아니라 신경학적으로도 정상인 군으로 분류하였다.

뇌파검사는 18소자의 뇌파기로 시행하였으며, 발달 장애 여부는 DDST (Denver developmental screening test)를 기준으로 임상적으로 평가하였다. 통계는 SPSS-PC program의 Pearson chi-square 및 Fisher's Exact Test를 사용하였으며 유의 수준은  $p < 0.05$ 로 하였다.

## 결 과

1) 남녀 비는 1.6 : 1 (남아 45명, 여아 29명)이었으며,

첫 발작시 평균 연령은  $5.9 \pm 2.9$ 개월이었고, 첫 발작이 연령이 6개월 이하였던 증례가 45례 (61%), 7개월에서 12개월 사이가 29례 (39%)였다.

2) 대상 환아 74례 중 전신발작 37례 (50%), 영아연축 24례 (32%), 부분발작 13례 (18%)였다. 전신 발작 37례중 전신 강직-간대 발작 15례, 전신 강직 발작 9례, 전신 간대 발작 5례, 근간대성 발작 5례, 탈력 발작 1례, 미분류형 발작 2례였다 (Table 1).

3) 영아연축 환아 24례중 13례는 전형적인 고부정 뇌파 (hypsarhythmia) 소견을 보였으며, 11례에서는 비정형적 고부정 뇌파소견을 보였다. 임상적으로 전신 발작을 보였던 37례중 정상 뇌파소견 20례, 배경파의 이상소견 6례, 전반적인 발작파 5례였으며, 국소성 발작파가 6례에서 관찰되었다. 부분 발작 13례중 정상뇌파 3례, 국소성 발작파 9례, 국소성 발작파 및 배경파의 이상 소견이 같이 있었던 경우 1례였다 (Table 2).

4) 증후성군은 영아연축 20례 (83%), 부분발작 9례 (69%), 전신발작 11례 (30%)였다 (Table 3).

5) 주산기력에 이상이 있었던 경우는 영아연축 46% (11/24), 부분발작 38% (5/13), 전신발작 24% (9/24) 순이었으나 통계학적 유의한 차이는 없었다. 주산기 이상 소견은

Table 1. Clinical classification of the epilepsy occurring in infancy

| Seizure type             | n (%)    |
|--------------------------|----------|
| Infantile spasm          | 24 (32)  |
| Generalized seizure      | 37 (50)  |
| Generalized tonic clonic | 15       |
| Generalized tonic        | 9        |
| Generalized clonic       | 5        |
| Myoclonic                | 5        |
| Atonic                   | 1        |
| Unclassified             | 2        |
| Partial seizure          | 13 (18)  |
| Total                    | 74 (100) |

Table 2. EEG findings in the each seizure types

| EEG findings                       | Infantile spasm (n) | Generalized seizure (n) | Partial seizure (n) |
|------------------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|
| Normal                             |                     | 20                      | 3                   |
| Focal epileptic discharge          |                     | 6                       | 9                   |
| Generalized epileptic discharge    |                     | 5                       |                     |
| Focal epileptic discharge with AB* |                     |                         | 1                   |
| AB*                                |                     | 6                       |                     |
| Hypsarhythmia                      | 11                  |                         |                     |
| Modified hypsarhythmia             | 13                  |                         |                     |

\*AB : abnormality of background activity

추산기 가사 16례, 미숙아, 과숙아, 자간 (eclapmsia), 자궁의 해부학적 이상이 각각 2례씩, 질박유산과 임신중 사고가 각각 1례였다 (Table 4).

6) 중추신경계의 구조적 이상은 영아연축 42% (10/24), 부분발작 46% (6/13), 전신발작 22% (8/37)에서 관찰되었는데 세 군간에 통계학적인 유의한 차이는 없었다 (Table 4). 중추신경계의 구조적 이상소견은 결절성 경화증 10례, 신경세포 이주장애 7례, 소두증 5례, 편측거뇌증, 퇴행성 질환 각각 1례씩이었다.

7) 열성경련 또는 간질의 가족력은 전신발작 32% (12/37), 영아연축 29% (7/24), 부분발작 23% (3/13)에서 관찰되었는데 세 군간에 통계학적인 유의한 차이는 없었다 (Table 4).

8) 첫 진단시와 마지막 추적관찰시의 발달 지연은 영아연축에서 각각 11례와 20례로 마지막 추적 관찰시 통계학적으로 유의하게 많았다 ( $p=0.007$ ). 전신 발작 및 부분 발작에서는 진단시에 비해 마지막 추적 관찰시 발달지연이 높은 빈도를 보였으나 통계학적으로는 유의하지 않았다. 대상 환자 전체를 대상으로한 결과로 첫 진단시 발달지연은 21례였고 마지막 추적관찰시의 발달 지연은 38례였는데 통계학적으로 유의하였다 ( $p=0.04$ ). 첫 진단시와 마지막 추적관

찰시의 신경학적 이상이 있었던 경우는 영아연축, 전신발작, 부분 발작 세 군 모두에서 마지막 추적 관찰시 더 많은 신경학적 장애를 보였으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다 (Table 5).

9) 사망 환아를 제외한 66명의 평균 추적관찰기간은 5년 7개월 (3~8년 8개월)이었고, 적절한 항 경련제 치료로 발작이 조절된 경우는 전신발작 28례 (76%), 부분발작 8례 (62%), 영아연축 6례 (25%)였다. 발작이 소실되고 발달 및 신경학적으로도 정상인 완전 회복은 전신발작 24례 (65%), 부분발작 5례 (38%), 영아연축 3례 (13%)였다. 사망한 증례는 영아연축 5례 (21%), 부분발작 2례 (15%), 전신발작 1례 (2%), 총 8례 (11%)였다 (Table 6).

10) 열성경련 및 간질의 가족력 유무에 따른 두 군간의 비교에 있어 발작조절률, 완전 회복률 및 사망률에 있어 통계학적인 유의한 차이는 없었다. 각각의 경련형태에 따른 비교에서도 유의한 차이는 없었다 (Table 7).

11) 특발성군과 증후성군간의 비교에 있어 발작조절률, 완전 회복률 및 사망률이 특발성군에서 통계학적으로 유의하게 좋은 결과를 보였다. 각각의 경련형태에 따른 비교시 영아연축, 전신발작, 부분 발작 세 군 모두에서 특발성군에서 발작 조절률, 완전 회복률이 높았다 (Table 8).

**Table 3.** Composition of idiopathic or cryptogenic and symptomatic group in the each seizure types

| Seizure type (No. of cases) | Idiopathic or cryptogenic<br>n(%) | Symptomatic<br>n(%) |
|-----------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| Infantile spasm (24)        | 4 (17)                            | 20 (83)             |
| Generalized seizure (37)    | 26 (70)                           | 11 (30)             |
| Partial seizure (13)        | 4 (31)                            | 9 (69)              |
| Total (74)                  | 34 (46)                           | 40 (54)             |

**Table 4.** Etiologic factors in the each seizure types

| Seizure type (No. of cases) | Perinatal problem<br>n(%) | CNS abnormality<br>n(%) | Family history of febrile seizure or epilepsy<br>n(%) |
|-----------------------------|---------------------------|-------------------------|---|
| Infantile spasm (24)        | 11 (46)                   | 10 (42)                 | 7 (29)  |
| Generalized seizure (37)    | 9 (24)                    | 8 (22)                  | 12 (32)   |
| Partial seizure (13)        | 5 (38)                    | 6 (46)                  | 3 (23)  |
| Total (74)                  | 25 (34)                   | 24 (32)                 | 22 (30)   |

**Table 5.** Comparison of the developmental and neurological outcomes between at diagnosis and last follow-up

| Seizure type (n)         | Developmental delay  |                           | Neurological abnormality |                           |
|--------------------------|----------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|
|                          | At diagnosis<br>n(%) | At last follow-up<br>n(%) | At diagnosis<br>n(%)     | At last follow-up<br>n(%) |
| Infantile spasm (24)     | 11 (46) <sup>a</sup> | 20 (83) <sup>a</sup>      | 7 (29)                   | 11 (46)                   |
| Generalized seizure (37) | 6 (16)               | 11 (30)                   | 3 (8)                    | 6 (16)                    |
| Partial seizure (13)     | 4 (31)               | 7 (54)                    | 2 (15)                   | 4 (31)                    |
| Total (74)               | 21 (28) <sup>b</sup> | 38 (51) <sup>b</sup>      | 12 (16)                  | 20 (27)                   |

<sup>a,b</sup>  $p<0.05$

**Table 6.** Comparison of the outcomes according to the seizure types

| Seizure type (n)         | Seizure free<br>n(%)  | Complete recovery<br>n(%) | Death<br>n(%)       |
|--------------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------|
| Infantile spasm (24)     | 6 (25) <sup>a,b</sup> | 3 (13) <sup>c,d</sup>     | 5 (21) <sup>e</sup> |
| Generalized seizure (37) | 28 (76) <sup>a</sup>  | 24 (65) <sup>c</sup>      | 1 (2) <sup>e</sup>  |
| Partial seizure (13)     | 8 (62) <sup>b</sup>   | 5 (38) <sup>d</sup>       | 2 (15)              |
| Total (74)               | 42 (57)               | 32 (43)                   | 8 (11)              |

complete recovery : neither seizure nor developmental and neurological abnormality

<sup>a,b,c,d,e</sup> p < 0.05**Table 7.** Comparison of the outcomes between the group with a family history of febrile seizure or epilepsy and without family history

| Seizure type        | Family history of febrile seizure or epilepsy |           |           |                  |           |           |
|---------------------|---|-----------|-----------|------------------|-----------|-----------|
|                     | (+)   |           |           | (-)              |           |           |
|                     | Seizure free (%)                              | CR* (%)   | Death (%) | Seizure free (%) | CR* (%)   | Death (%) |
| Infantile spasm     | 1/7(14)                                       | 1/7(14)   | 3/7(43)   | 5/17(29)         | 2/17(12)  | 2/17(12)  |
| Generalized seizure | 10/12(83)                                     | 8/12(67)  | 0/12(0)   | 18/25(72)        | 16/25(64) | 1/25(4)   |
| Partial seizure     | 2/3(67)                                       | 1/3(33)   | 1/3(33)   | 6/10(60)         | 4/10(40)  | 1/10(10)  |
| Total               | 13/22(59)                                     | 10/22(45) | 4/22(18)  | 29/52(56)        | 22/52(42) | 4/52(8)   |

CR\* : complete recovery : neither seizure nor developmental and neurological abnormality

**Table 8.** Comparison of the outcomes between idiopathic or cryptogenic and symptomatic group

| Seizure type        | Idiopathic or cryptogenic |                        |                      | Symptomatic            |                       |                       |
|---------------------|---------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|
|                     | Seizure free (%)          | CR* (%)                | Death (%)            | Seizure free (%)       | CR* (%)               | Death (%)             |
| Infantile spasm     | 3/4(75) <sup>a</sup>      | 3/4(75) <sup>b</sup>   | 0/4(0)               | 3/20(15) <sup>a</sup>  | 0/20(0) <sup>b</sup>  | 5/20(25)              |
| Generalized seizure | 23/26(88) <sup>c</sup>    | 22/26(88) <sup>d</sup> | 0/26(0)              | 5/11(45) <sup>c</sup>  | 2/11(18) <sup>d</sup> | 1/11(9)               |
| Partial seizure     | 4/4(100)                  | 4/4(100) <sup>e</sup>  | 0/4(0)               | 4/9(44)                | 1/9(11) <sup>e</sup>  | 2/9(22)               |
| Total               | 30/34(88) <sup>f</sup>    | 29/34(85) <sup>g</sup> | 0/34(0) <sup>h</sup> | 12/40(30) <sup>f</sup> | 3/40(8) <sup>g</sup>  | 8/40(20) <sup>h</sup> |

CR\* : complete recovery : neither seizure nor developmental and neurological abnormality

<sup>a,b,c,d,e,f,g,h</sup> p < 0.05**Table 9.** Comparison of the outcomes according to the age at first seizure attack

| Seizure type        | ≤ 6 month        |            |           | > 6 month        |           |           |
|---------------------|------------------|------------|-----------|------------------|-----------|-----------|
|                     | Seizure free (%) | CR* (%)    | Death (%) | Seizure free (%) | CR* (%)   | Death (%) |
| Infantile spasm     | 2/12 (17)        | 1/12 (8)   | 4/12 (67) | 2/12 (17)        | 2/12 (17) | 1/12 (8)  |
| Generalized seizure | 18/26 (69)       | 16/26 (64) | 1/26 (4)  | 7/14 (50)        | 5/14 (36) | 0/14 (0)  |
| Partial seizure     | 4/7 (57)         | 3/7 (43)   | 1/7 (14)  | 4/6 (67)         | 2/6 (33)  | 1/6 (17)  |
| Total               | 24/45 (53)       | 20/45 (44) | 6/45 (13) | 13/29 (45)       | 9/29 (31) | 2/29 (17) |

CR\* : complete recovery : neither seizure nor developmental and neurological abnormality

12) 초발 연령이 6개월 이하였던 군과 7개월에서 12개월 사이였던 군과의 비교에 있어 발작조절률, 완전 회복률 및 사망률은 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 각각의 경련 형태에 따른 비교에서도 유의한 차이는 없었다 (Table 9).

## 고 찰

생후 첫 1년間に 나타나는 간질은 매우 다양한 군으로 이루어져 있다. 영아연축, 조기에 발병한 Lennox-Gastaut 증후군, 조기 근간대성 뇌병증 (early myoclonic enceph-

alopathy), Ohtahara (early infantile epileptic encephalopathy) 증후군 등의 특정 간질증후군으로 분류되는 경우는 많지 않고 대부분은 간질증후군으로 분류하기 어렵고, 이에 대한 보고가 많지 않다. 실제로 영아에서는 발작형태가 경한 근 긴장도의 변화, 단순 응시 (simple staring), 안면 홍조, 창백, 청색증, 불규칙한 호흡 등의 자율신경 증상, 비전형적인 운동 증상등 매우 다양한 형태로 발작이 나타남으로서 정확한 분류가 쉽지 않다. 이러한 비전형적인 경련은 나이가 들어감에 따라 전형적인 발작형태를 보인다. 예로 측두엽 종양에서 영아기에 비전형적인 발작이 나이가

들면서 특징적인 측두엽 간질의 발작형태를 보인다. 일반적으로 발작형태는 뇌가 성숙해짐에 따라 더욱 복잡적이고 조직화된다. 뇌파 소견도 소아에 비해 다른 형태를 보이기도 하는데, 전신성 강직 간대성 발작시 뇌파상 조직화된 전반적 발작파는 거의 없으며 좌우 동기성 및 대칭성이 결여되어 있는 경우가 흔하며, 한쪽 뇌 반구에 발작파가 우세하게 나타나는 경우가 더 많다. 영아의 전신경련 발작은 단순 강직성 또는 간대성인데 이것은 뇌 발육이 미숙하기 때문이다. 특히 흥분 시냅스 및 양측 대뇌 반구의 연결이 미숙함에 기인한다. 발작시 뇌파를 병행하지 않는 경우 국소성 운동 증상으로 나타나는 경우만 부분발작으로 인지되는데, 양측 운동증상, 자율신경 증상 및 비전형적인 발작시 뇌파를 병행하면 국소성 발작파를 보이기도 하는데 이것은 부분 발작이 실제 보고되는 것보다 더 많다는 것을 시사한다. 영아에서 의식의 장애 유무를 평가하기 어려우므로 단순 부분발작과 복잡 부분발작을 명확히 분류하기 어렵다. Duchowny 및 Wadanabe 등은 영아에서의 복잡 부분발작을 보고<sup>70)</sup> 하였으나 본 연구에서는 분류가 되지 않았다. 영아기의 발작은 나이가 들어감에 따라 다른 형태의 발작으로 변한다. 본 연구에서도 영아연축 환아 13례가 다른 형태의 발작으로 변하였는데 복잡 부분발작 7례, Lennox-Gastaut 증후군 3례, 근간대성 발작 3례였다.

Chevrie와 Aicardi는 1세 이전에 발병한 간질 환아 437명을 보고하였는데 영아연축 230례 (52%), 부분발작 57례 (13%), 전신발작 99례 (23%), 간질중첩증 51례 (12%)였다.<sup>5)</sup> Cavazzuti의 보고에 의하면 387례의 환아중 영아연축 183례 (47%), 간질중첩증 66례 (17%), 부분 발작 51례 (13%), 전신발작 87례 (23%)였다.<sup>6)</sup> 본 연구에서 전신 발작이 전체 영아기 간질의 50%를 차지한 것은 발작형태를 임상적으로 분류한 것에 기인한 것 같다. 또한 부분발작후 이차성 전범화 발작 형태가 전신 발작으로 분류되었을 수 있을 것이다.

Dalla Bernardina 등은 신생아를 제외한 3세 이전에 발생한 간질 환아 504례를 보고하였는데 영아연축, Lennox-Gastaut 증후군 등의 간질성 뇌병증이 163례 (32%), 부분발작 189례 (38%), 전신발작 80례 (16%), 발작형태를 분류할 수 없었던 경우가 72례 (14%)였다.<sup>9)</sup> 전신발작 80례중 43례가 근간대성이었고 37례에서만 근간대성 외의 전신발작 형태를 보였다.

국소성 또는 전반적인 모든 형태의 뇌 손상으로 발작이

유발될 수 있다. 기질적 뇌 병변의 특성과 정도에 따라서 발작형태가 결정되어지기도 하는데, 대표적인 예로서 결절성 경화증 영아에서는 발작형태가 대부분 영아연축으로 나타난다.<sup>10)</sup> 본 연구에서도 결절성 경화증 환아 10례 모두에서 발작형태가 영아연축으로 나타났다. 초기 영아간질의 많은 원인은 출생전 문제에 기인하는 경우가 많은데 영아간질 175례중 57례 (33%)에서 주산기 문제 및 뇌의 구조적 이상이 있었다고 보고하였다.<sup>5)</sup> 본 연구에서도 25례 (35%)에서 주산기 이상 병력이 있었다. 뇌의 구조적인 이상은 MRI, PET, SPECT 등의 임상적 도입 이후 주요 원인 인자로 밝혀지게 되었는데, 특히 신경세포 이주장애가 관련이 깊다.<sup>11)</sup> 유전성 요인도 중요 원인인 것으로 알려져 있다. 특히 간질 및 열성경련의 가족력은 전신 발작 및 특발성 또는 잠복성군에서 관련이 높고 부분발작 및 증후성군에서는 관련성이 낮은 것으로 알려져 있으나, 본 연구에서는 간질 및 열성경련의 가족력은 세 군간에 유의한 차이는 없었다. 그 외 대사성 질환이 영아기 간질의 원인이 될 수 있지만 흔한 원인은 아니다. 본 연구에서도 1례에서만 임상적으로 진단된 Alexander 병에 의해 발작이 나타났다. 하지만 임상적으로 대사성 질환을 진단할 수 있는 검사가 제한되어 있기 때문에 정확한 평가는 어려울 것이다. 앞으로 대사성 질환에 대한 검사의 적절한 임상적 적용이 필요할 것이다.

Chevrie 등의 보고<sup>5)</sup>에 의하면 영아연축과 영아연축의 발작에 있어 증후성군과 특발성 또는 잠복성의 비율이 비슷하였는데, 증후성군이 57% 특발성 또는 잠복성이 43%였고, Cavazzuti 등은 영아연축과 영아연축의 발작에 있어 증후성군의 차지하는 비율을 각각 60%, 41%로 보고하였다.<sup>6)</sup> 본 연구에서는 영아연축과 부분발작에서는 증후성군이 전신발작에서는 특발성 또는 잠복성군이 많았다.

영아기의 간질의 예후는 불량한 것으로 알려져 있으나,<sup>13-16)</sup> 실제 영아연축같은 간질증후군에 한정된 예후평가였다. 간질 증후군으로 잘 분류되지 않는 발작은 분류상 어려움 때문에 이에 대한 예후평가는 많지 않다. Chevrie와 Aicardi 등은 영아기 간질의 평균 5년간의 추적 관찰상 경련이 지속된 경우가 59%, 정신지체 55%, 신경학적장애 31%, 사망률 12%로 보고하였다.<sup>17)18)</sup> Cavazzuti등의 보고에 의하면 5~10년간 경과 관찰상 경련 지속 50%, 심한 정신지체 43%, 신경학적장애 19%, 사망률 5%였다.<sup>6)</sup> Dalla Bernardina 등은 2년 이상 추적 관찰상 발작 지속 72.5%, 사망률 7%로 보고하였다.<sup>9)</sup> 세 보고에서 공통적으로 정신지체 및 사망률이 영아연축외의 발

작에 비해 영아연축군에서 높게 나타났다. 발작이 지속된 레는 영아연축에 비해 영아연축외군에서 많았는데 이는 짧은 추적관찰 때문으로 생각된다. 특발성 또는 잠복성군에서 발작의 지속 및 신경학적 장애가 증후성군에 비해 낮았다. 세 보고에서 동일하게 생후 6개월 전에 첫 발작이 있었던 경우, 증후성군은 불량예후 인자로, 간질 및 열성경련의 가족력은 예후에 별 관련성이 없는 것으로 보고되었다. 본 연구에서는 증후성군이 불량 예후 인자였으며 간질 및 열성경련의 가족력 유무와 첫 발작시 연령은 예후에 영향을 미치지 않았다. 이에 대한 더 많은 환자를 대상으로한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 발작형태에 따른 예후에 있어 Cavazzuti는 전신 발작과 부분발작간에 차이가 없다고 하였으며,<sup>6)</sup> Chevrie와 Aicardi 등은 부분 발작형태에서 발작의 조절이 불량하였다고 보고하였다.<sup>18)</sup>

본 연구에서는 부분발작과 전신발작간에 발작 조절률은 유의한 차이를 보이지 않았으나 영아 연축과 영아연축외 발작의 비교에 있어서는 영아연축외군이 발작 조절률뿐 아니라 발작이 조절되고 신경학적 손상이 없고 정상적인 발육을 보인 완전 회복률이 영아 연축군에 비해 좋은 결과를 보였으므로 영아기 간질의 예후평가에 있어 영아 연축군과 영아 연축외 발작군으로 나누어 평가하는 것이 타당할 것 같다.

의식의 변화 없이 짧고 반복적으로 발작이 나타나고 뇌파상 정상 소견을 보이며, 항경련제로 잘 반응하는 비교적 양성의 경과를 취하는 영아기 발작군도 있지만 본 연구의 대상 환자 중 많은 증례가 전원된 환아들이어서 이러한 양성 경과의 발작은 배제되었을 가능성이 있을 것이다.

이러한 양성경과를 취하는 발작형태에 대한 평가는 병원 방문에 기초 (hospital-based) 하지 않은 일반 영아를 대상으로 (population-based) 행하여져야 할 것이다.

병원 방문에 기초한 영아기 간질은 예후가 불량한 것으로 알려져 있지만 일반 영아를 대상으로한 예후는 실제보다 좋을 것으로 생각되는 바, 전반적인 영아기 간질의 예후평가에 있어서 고려되어야 할 것이다.

영아기 이후에 사용되는 대부분의 항경련제는 영아기 간질에 이용되고 있지만 몇몇 약제는 영아에서 조심스럽게 사용되어야 할 것이다. Dreifuss 등에 의하면 sodium valproate를 투약한 2세 미만 영아 500례당 1례에서 심각한 간 독성이 나타났다고 보고하였다.<sup>19)</sup> Sodium valproate에 의한 심각한 간 독성은 심한 경련 발작 및 정신지체를 가졌던 영아에서 많았던 바, 간 독성을 보였던 환자중 일부는

urea cycle defect나 organic aciduria같은 대사성 질환이 있었을 가능성을 배제할 수 없을 것이다.<sup>20)</sup> Phenobarbital은 지능 및 인지기능 장애를 초래할 수 있고, phenytoin은 약 역동학상 비선형 (nonlinear)적으로 대사되기 때문에 영아에서 사용이 제한적이다. 그 외 항경련제로 carbamazepine 및 benzodiazepine계 약물이 많이 이용되고 있다.<sup>21,23)</sup> 영아연축 환자에서 ACTH (adrenocorticotropic hormone)나 corticosteroid가 일차적 치료약제이나 최근에 고용량의 vigabatrin을 초기 치료 약물로 선택하여 좋은 결과를 보였다. 평균 7.5개월간의 추적 관찰상 192명의 영아연축 환자중 96례에서 발작이 조절되었는데 특히 결정성 경화증 환아와 발작이 첫 3개월 이전에 있었던 군에서 매우 좋은 결과를 보였다.<sup>24)</sup>

신생아기를 지나면 항경련제의 대사가 빨라짐으로 해서 항경련제의 요구량이 증가되고 더 많은 분할 투여가 요구된다. 영아에서는 경련제의 부작용을 인지하기가 쉽지 않으므로 소아들에서보다 자주 혈중농도를 검사하여야 할 것이다.

난치성 간질은 두가지 이상의 충분한 용량의 항경련제를 2년 이상 투약 후에도 경련 발작이 조절되지 않을 때이고,<sup>25)</sup>

<sup>26)</sup> 파국적 (catastrophic) 간질은 발작이 출생 수일, 수주, 또는 수개월 내에 나타나서 여러가지 항경련제에 반응하지 않고 발육 및 인지기능 등이 급격히 악화되는 형태의 발작으로 정의되는데<sup>27)</sup> 최근 이러한 난치성 간질 및 파국적 간질에 대한 수술적 치료로 좋은 결과를 보이고 있다.<sup>1,4)</sup> 조기에 수술적 치료를 하는 것은 계속적인 발작이 뇌 발달에 나쁜 영향을 미치고,<sup>28)</sup> 조기에 절제술을 시행함으로써 발달과정중인 뇌의 재형성 (plasticity)을 기대할 수 있기 때문이다. 영아기 간질수술은 대개 뇌의 광범위한 병변을 가지기 때문에 여러 엽을 절제하거나 한쪽 뇌 전체를 절제하여야 하는 경우가 많다. 또한 수술 후 인지기능 및 행동 발달 측면에서 도움이 되는 것으로 알려져 있다.

본 연구 대상 환자중 수술적 처치를 시행한 증례는 없었으나, 영아연축, 부분발작을 보인 영아중 증후성군에 포함되고 항경련제에 잘 반응하지 않는 난치성 간질 환자에서 간질발작 병소를 국소화할 수 있는 증례를 대상으로 보다 적극적인 수술적 접근이 필요하다고 생각된다.

**중심 단어 :** 영아기 간질 · 예후.

- 논문접수일 : 1997년 9월 19일
- 심사통과일 : 1997년 10월 27일

REFERENCES

- 1) Vigevano F, DiRocco C. Effectiveness of hemi-spherectomy in hemimegalencephaly with intractable seizures. *Neuropediatrie* 1990;21: 222-3.
- 2) Hoffman HH, Hendrick EB, Dennis M, Armstrong D. Hemispherectomy for sturge-weber syndrome. *Child Brain* 1979;5:233-48.
- 3) Chugani HT, Shewmon DA, Peacock WJ, Shields WD, Mazziotta JC, Phelps ME. Surgical treatment of intractable neonatal-onset seizures: The role of positron emission tomography. *Neurology* 1988;38:1178-88.
- 4) Duchowny MS, Resick TJ, Alvarez LA, Morrisson G. Focal resection for malignant partial seizures in children. *Neurology* 1990; 40:980-4.
- 5) Chevrie JJ, Aicardi J. Convulsive disorders in the first year of life: Etiologic factors. *Epilepsia* 1977;18:489-98.
- 6) Cavazzuti GB, Ferrari P, Lalla M. Follow-up of 482 cases with convulsive disorders in the first year of life. *Dev Med Child Neurol* 1984;26:425-437.
- 7) Duchowny MS. Complex partial seizures of infancy. *Arch Neurol* 1987;44:911-4.
- 8) Watanabe K, Hara K, Iwase K. The evolution of neurophysiological features in holoprosencephaly. *Neuropadiatrie* 1976;7:19-41.
- 9) Dalla Bernardina B, Capovilla G, Gattoni MB, Colamaria V, Bondavalli S, Bureau M. Epilepsie myoclonique grave de la premiere annee. *Rev EEG Neurophysiol* 1982;12: 21-5.
- 10) Pampiglione G, Harden A. Neurophysiological identification of a late infantile form sclerosis syndrome. *Lancet* 1973;36: 68-74.
- 11) Guerrini R, Dravet C, Raybaud C, et al. Epilepsy and focal gyral abnormalities detected by MRI: Electroclinicomorphological correlations and follow-up. *Dev Med Child Neurol* 1992;34:706-18.
- 12) Palmieri A, Andermann F, Tampieri D. Neuronal migration disorders: A contribution of modern neuroimaging to the etiologic diagnosis of epilepsy. *Can J Neurol Sci* 1991;18:580-7.
- 13) Harrison RM, Taylor DC. Childhood seizures: A 25-year follow-up. *Lancet* 1976;1: 948-51.
- 14) Hauser WA, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 1975;16:1-66.
- 15) Matsumoto A, Watanabe K, Sugiura M, Negoro T, Takaesu E, Iwase K. Prognosis factors of convulsive disorders in the first year of life. *Brain Dev* 1983;5:469-73.
- 16) Matsumoto A, Watanabe K, Sugiura M, Negoro T, Takaesu E, Iwase K. Long-term prognosis of convulsive disorders in the first year of life: Mental and physical development and seizure persistence. *Epilepsia* 1983;24:321-9.
- 17) Chevrie JJ, Aicardi J. Convulsive disorders in the first year of life: Neurologic and mental outcome and mortality. *Epilepsia* 1978;19:67-74.
- 18) Chevrie JJ, Aicardi J. Convulsive disorders in the first year of life: Persistent of epileptic seizures. *Epilepsia* 1979;20:643-9.
- 19) Dreifuss FE, Santilli N, Langer OH, Sweetney KP, Moline KA, Menander KB. Valproic acid hepatic fatalities: A retrospective review. *Neurology* 1987;37:379-85.
- 20) Coulter DL. Carnitine, valproate and toxicity. *J Child Neurol* 1991;6:7-14.
- 21) Dodson E. Special pharmacokinetics considerations in children. *Epilepsia* 1987;28(suppl 3):S17-S24.
- 22) Gabor M, Luders H, Dinner D, Morris H, Wyllie E. Speech manifestations in lateralization of temporal lobe seizures. *Ann Neurol* 1989;25:82-7.
- 23) Pynnonen S, Sillanpaa M, Frey H, Isolo E. Carbamazepine and its 10, 11 epoxide in children and adults with epilepsy. *Eur J Clin Pharmacol* 1977;11:129-33.
- 24) Aicardi J, Mumford JP, Dumas C, Wood S. Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms: a european retrospective survey. *Epilepsia* 1996;37(7):638-42.
- 25) Huttenlocher P. When does childhood epilepsy become intractability? Indications and contraindications for epilepsy surgery in children. *Semi Pediatr Neurol* 1994;1:118-26.
- 26) Huttenlocher P, Hapke JR. A follow-up study of intractable seizures in childhood. *Ann Neurol* 1990;28:699-705.
- 27) Elaine Wyllie. Surgery for catastrophic localization-related epilepsy in infants. *Epilepsia* 1996;37(suppl 1):S22-5.
- 28) Shields WD, Peacock WJ, Roper SN. Surgery for epilepsy: Special pediatric considerations. *Neurosurg Clin North Am* 1993; 4:301-10.