

# 열성경련의 진료 Management of Febrile Seizure

김 성 환  
Sung Hwan Kim, M.D.

## 서 론

열성경련은 소아에서 가장 흔한 경련성 질환으로 인종 및 지역에 따라 유병율은 다르지만 전세계적으로 5~6세 이하 소아의 약 2~15%가 적어도 한번 이상 열성경련을 경험할 정도로 흔한 질환이다. 서반구 선진국에서는 2~5%의 유병율을 나타내지만 동양권 및 개발도상국에서는 유병율이 높아 일본에서는 5세 이하 소아의 7~8%가 한번 이상 열성경련을 경험한다. 국내에서 열성경련의 유병율에 대한 역학조사는 아직 없지만 일본과 비슷할 것으로 예측된다. Nelson은 National Collaborative Perinatal Project (NCPP) 연구<sup>2)</sup>에서 생후 1개월부터 7세까지 소아에서 뇌막염 및 뇌증같은 명백한 신경계 질환 없이 열이 나면서 경련발작이 발생하는 경우 열성경련이라 정의하고 발작유형에 따라 단순열성경련과 복잡열성경련으로 분류하였다. 발작형태가 전신발작이며 지속시간이 짧은 경우 단순열성경련으로 발작형태가 국소경련발작 또는 발작지속 시간이 15분 이상 지속되거나 하루에도 여러번 반복되는 경우 복잡열성경련으로 정의하였으며 열성경련의 10~20%가 복잡열성경련으로 발현된다고 보고하였다. 1980년 NIH에서 열린 Consensus Development Conference on Febrile Seizure<sup>3)</sup>에서는 3개월부터 5세까지 소아에서 중추신경계 감염증이나 명확한 원인 없이 고열이 나면서 경련발작이 발생하는 경우 열성경련이라 정의하였고, 첫 열성경련이 생기기 전에 무열성 간질발작이 있었던 환자에서 열과 함께 경련발작이 생긴 경우는 열성경련에서 제외되어야 하며 열성경련은 간질과 명확히 구분되어야 한다고 비교적 구체적인

제안을 하며 열성경련의 재발 및 간질로의 이행과 관계되는 위험인자들을 규정하고 열성경련의 치료에 대한 임상지침을 제안하였다. 이후 열성경련의 정의, 발생기전, 열성경련의 재발, 간질로의 이행관계, 적절한 진단적 검사 및 치료에 대해 수많은 연구가 있어 왔지만 일관된 결론 없이 논란의 와중에 있어 아직도 여러가지 문제점들이 남아 있다. 첫째 연령에 관한 규정으로 첫 열성경련이 3세 후에 발생해 6세가 지나도 열성경련이 나타나는 경우 열성경련으로 생각해야 하는지? 둘째 열성경련으로 진단하기에 적절한 체온에 대한 규정으로 일반적으로 38℃를 기준으로 삼는데 여러 보고에서 측정된 체온은 대부분 경련발작후 체온이기 때문에 열성경련을 초래하는 체온의 하한선은 아직 명확히 규정되어 있지 않고 또한 고열이 지속되는 발열성 질환의 후기에는 왜 열성경련이 안 생기는지? 셋째 뇌척수액 검사가 정상으로 나타날 수 있는 급성 발열성 뇌증을 신경학적 후유증을 초래할 수 있을 정도로 심한 열성경련과 명확히 구별할 수 있는지? 넷째 열성경련의 재발과 관계되는 위험요인들에 대한 일관된 의견의 통일이 있는지? 다섯째 열성경련 후 왜 간질이 생기고 이에 관계되는 공통된 위험인자는? 여섯째 열성경련 환자에서 뇌파검사의 의의는 무엇이고 일상적인 진료행위에 필요한지? 일곱째 어떤 환자가 열성경련의 예방적 항경련제 치료의 대상으로 선택되어야 하는가? 이에 대한 해답을 얻기 위해서는 지금까지 보고된 문헌들을 토대로 열성경련의 자연사 (natural history)를 이해함으로써 해결할 수 있고 이를 토대로 열성경련 환자에서 실제적인 진료지침을 유추해내는 것이 바람직하다.

## 열성경련의 자연사

### 1. 사망율과 운동결손

열성경련과 관련된 사망은 과거에는 약 10%로 높게 보고되었으나, 이는 중추신경계 감염증으로 인한 발열을 동반

아주대학교 의과대학 소아과학교실  
Department of Pediatrics, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea  
교신저자 : 김성환, 442-380 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5번지  
TEL : (0331) 219-5162 · FAX : (0331) 219-5169

한 경련발작을 열성경련에 포함한 clinic based study의 연구 결과로 모집단을 대상으로 한 연구에서는 열성경련으로 인한 급성기 사망은 거의 보고되고 있지 않다. Nelson의 NCPP 보고<sup>2)</sup>에서 열성경련 자체로 인한 급성기 사망은 없었고, 사망한 경우는 모두 열성경련이 발생하기 전에 심한 신경학적 장애가 있었던 환자로 폐렴으로 사망하였다. 열성경련 환자의 4%가 간질중첩으로 발현되나 역시 경련 발작으로 인한 사망에는 없었다. 또한 Roger등<sup>4)</sup>은 오래 지속되는 심한 열성경련후 편마비 같은 운동장애가 초래될 수 있다고 보고하였으나, 이는 급성 영아편마비 (acute infantile hemiplegia)같은 질환을 열성경련에 포함하는데서 생긴 잘못이다. Nelson의 NCPP 보고<sup>2)</sup>에서도 Todd paresis는 열성경련 환자의 0.4%에서 발견되나 지속적인 운동장애는 없었고, 열성경련이 간질중첩으로 나타나도 이로 인한 운동장애같은 후유증은 보고된바 없다.<sup>5)</sup> 따라서 열성경련은 급성기 치료만 잘하면 사망을 초래하거나 회복후 운동장애같은 신경학적 후유증을 초래하지 않는 양성질환이라 할 수 있다.

2. 정신지체와 열성경련

열성경련후 지능저하나 학습장애가 생기는가에 대해서는 논란의 여지가 있어 Aicardi<sup>6)</sup>는 열성경련이 있었던 환자의 9~13%에서 지능저하가 초래된다고 보고하였다. 그러나 모집단을 대상으로 시행된 대부분의 연구보고들은 열성경련과 지능저하의 관련성을 발견할 수 없었다. 이런 차이는 대부분의 초기 연구들이 뇌막염이나 다른 신경계 질환들에 의한 경련발작을 열성경련에 포함하는데서 초래됐다. Wallace<sup>7)</sup>는 열성경련 환자 400명을 대상으로 시행한 전향적 연구에서 1%에서 7세경 지능지수가 70 이하로 지능저하를

나타냈으나 이들중 반 이상이 열성경련이 발생하기전에 이미 발달장애가 있어 열성경련과 지능저하와는 의미있는 관계는 없다고 보고하였다. 또한 Nelson<sup>2)</sup>도 열성경련이 있었던 환자를 7세에 Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC)를 이용해 지능지수를 측정한 결과 평균 지능지수는 93.0으로 비교군의 93.7에 비해 차이를 발견할 수 없었다. 또한 열성경련의 심한정도와 지능저하의 관계를 비교할 때 열성경련의 횟수, 복합열성경련 및 열성 간질중첩은 지능지수에 영향을 초래하지 못했다. 그러나 Ellenberg<sup>8)</sup>는 열성경련 전 환자의 정신운동 발달상태가 비정상인 경우 지능지수가 평균 5.7점 낮았으며, 간질발작 특히 복잡 부분발작이 속발된 경우 지능저하가 5배 이상 많이 생겼다고 보고하였다. 또한 7세경 Wide Range Achievement Test를 이용한 학습능력 평가에서도 열성경련의 병력이 있었던 아동이 대상군에 비해 학습능력의 차이는 없었다. 따라서 열성경련이 발생하기 전 신경계 발달상태가 비정상인 경우를 제외하고는 열성경련 자체가 나중에 지능저하 및 학습장애를 초래하지 않는다.

3. 열성경련의 재발

열성경련 환자에서 임상적으로 가장 중요한 문제가 열성경련의 재발이라 할 수 있다. 즉 열성경련 환자에서 지능장애 및 행동장애 같은 여러 가지 부작용을 초래하는 항경련제를 열성경련의 예방목적으로 사용할 때 어떤 경우 이에 적응이 되는지를 결정하는데 열성경련의 재발율 및 재발에 관계되는 위험인자들의 중요성이 대두되고 있다. 열성경련의 재발율에 대해서 많은 문헌보고가 있으나 이를 검토해보면 보고자 및 연구방법에 따라 차이는 있지만 전체 열성경련 환자의 약 29~40% (Table 1) 평균 34.3%에서 첫 열

Table 1. Recurrence risk of febrile convulsion

First author	Year	Study type	Sample size	Duration of follow-up	Cumulative recurrence risk (%)
Stanhope	1972	Population-based	236	To age 5 - 10 yr	29.2
Van den Berg	1974	Cohort <sup>*</sup>	339	3 yr	40
Nelson	1978	Cohort	1076	To age 7 yr	34.9
Heijbel	1980	Population-based	107	3 yr	29.9
Verity	1985	Cohort	303	To age 5 yr	35.5
Shirts	1987	Population-based	687	To adulthood	30
Cavazzuti	1975	Rx trial	47	1 yr	55.3
Wolf	1977	Rx trial	249	4 yr	30
Bacon	1981	Rx trial	43	1 yr	37.2
Knudsen	1985	Rx trial	137	18 mo	33.5
Frantzen	1970	Clinic-based	197	5 - 7 yr	34.5
Wallace	1974	Clinic-based	116	18 - 38 mo	47.4
Thorn	1981	Clinic-based	153	2 yr	40.5
El-Radhi	1986	Clinic-based	94	26 mo	30.9

성경련 후 재발을 보인다.<sup>9)</sup> Nelson의 NCPP 보고<sup>2)</sup>에 의하면 첫 열성경련이 있었던 환자의 25~37%가 재발을 보이고, 재발이 있었던 환자의 30~50%가 세번째 열성경련을 보여 전체 열성경련 환자의 9%가 세 번 이상 열성경련이 빈발하였다. 재발을 보인 경우 재발 시기는 1년내 73%, 2년내 88%, 4년내 98%로 대부분의 재발은 1~2년 안에 발생한다. 열성경련이 재발되는 경우 재발에 관계되는 위험인자들과 그 의미는 보고자들에 따라 차이가 있지만 대부분 첫 열성경련이 발생한 환자의 나이, 열성경련의 가족력, 간질의 가족력, 열성경련의 발작유형 및 열성경련이 생기기 전 환자의 신경계 발달상태 (neurodevelopmental status)가 중요한 위험인자로 분류되었고, 열성경련 발작시 환자의 체온, 열성경련의 횟수 및 열성 질환에 노출될 기회가 증가하는 탁아소 같은 환경적 요인이 포함될 수 있다. 1980년 NIH에서 거행된 Consensus Development Conference on Febrile Seizure<sup>10)</sup>에서 열성경련시 환자의 나이 (<1세), 직계가족의 간질병력, 열성경련 전 환자의 신경계 발달상태 및 복잡열성경련 (국소발작, 발작 지속시간>15분, 24시간 내 여러번 발작)을 재발에 관계되는 중요한 위험인자로 규정하였다. 1990년 Berg<sup>11)</sup>는 1972년부터 1986년까지 보고된 14개의 연구보고에 대한 metaanalysis를 시행해 NIH에서 제안된 위험인자들이 열성경련의 재발에 관계되는 예측인자로서 타당성이 있는지 조사하였다. 첫 열성경련시 환자의 나이가 15개월 이하인 경우 48.4%에서 재발을 보여 모든 보고자들이 재발에 관계되는 위험인자로 가장 중요하다고 생각하였다. 직계가족에서 열성경련의 병력이 있는 경우 재발율이 45.6%로 현저히 증가되 재발에 관계되는 중요한 위험인자였으나 간질의 가족력은 재발을 증가시키지 못했다. 열성경련의 발작유형이 단순열성경련인 경우 30.1% 복잡열성경련인 경우는 37.4%의 재발율을 보여 복잡열성경련은 재발에 밀접한 관계가 없었다. 열성경련이 생기기 전

환자의 신경계 발달상태가 정상인 경우 재발율이 35%였으나 비정상인 경우 재발율이 56%로 증가되 재발에 관계되는 중요한 위험인자로 생각되나 보고사례가 충분하지 못해 앞으로 연구되어야 할 과제로 남아 있다. 이에 반해 Offringa<sup>10)</sup>는 직계가족의 간질의 가족력도 재발에 관계하는 위험인자로 보고하였고, 이외에도 열성경련시 체온이 낮을수록, 열성경련의 횟수가 많을수록 재발율이 증가된다고 보고하였다. 이상의 결과를 종합해 볼때 환자의 연령을 제외한다면 다른 위험인자들은 재발에 관계된 일관된 결과를 나타내지 않기 때문에 개개 위험인자에 따른 분석보다는 여러 위험인자들을 종합해 재발율이 높은 환자군을 가려내는 것이 임상적으로 유용하다. Knudsen<sup>11)</sup>은 재발에 관계하는 5개의 위험인자 (열성경련시 나이<15개월, 간질의 가족력, 열성경련의 가족력, 복잡열성경련의 숫자)에 따라 재발율을 분석할 때 위험인자가 4~5개 있는 경우 재발율은 100%, 3가지 81.8%, 2가지 45.7%, 하나 26.4%, 없으면 11.4%에서 열성경련이 재발된다고 보고하였다. 이런 방법을 이용하여 열성경련 환자를 고위험군, 중등도 위험군 및 저위험군으로 분류하였을때 전체 열성경련 환자의 3~10%는 재발이 75~100%에 이르는 고위험군에, 30~40%는 재발이 30~75%에 이르는 중등도 위험군, 60~75%는 재발이 30%이하인 저위험군에 속한다고 보고하였다 (Table 2). 이런 분류는 재발을 보인 열성경련 환자에서 재발을 예방하기 위해 항경련제 치료를 결정하는데 큰 도움이 된다.

4. 열성경련 후 생기는 간질발작

열성경련후 간질 발생율이 증가한다는 사실은 예전부터 잘 알려진 사실로 지금까지 보고된 여러 통계자료에 의하면 열성경련후 2~10%에서 간질발작이 발생되 (Table 3) 전 인구에서 생기는 간질 유병율보다 2~10배 정도 높다. 열성경련후 간질 발생과 관계되는 위험인자들로 첫 열성경련 발생전 환자의 신경계 발달상태 (neurodevelopmental sta-

Table 2. Risk group identified by combinations of risk factors

Author	Risk factors used	Combination or No. of factors	Prevalence (%)	Recurrence (%)
Knudsen	Age <15mo	0	26	11.4
	Family Hx epilepsy	1	39	26.4
	Family Hx febrile seizures	2	25	45.7
	Complex seizure	3	8	81.8
	Group day care	4-5	2	100.0
Shirts	Age <18mo	0	30	20.3
	Family Hx febrile seizures	1	45	27.3
	Prolonged seizure (>10min)	2	22	43.6
		3	3	74.9

tus), 복잡열성경련, 간질의 가족력, 열성경련의 횡수, 열성경련 발생시 환자의 나이 (<1세 또는 >3세) 및 열성경련이 발생하기까지 발열기간이 중요하나 열성경련의 가족력 및 체온의 높낮이는 간질발생에 영향을 미치지 못한다는 것이 일반적인 견해다<sup>23)12-17)</sup>. Nelson은 NCPPP보고<sup>2)</sup>에서 복잡열성경련 및 열성경련의 횡수 (>3번)는 중요한 위험인자나 환자의 정신운동발달 상태가 비정상인 경우는 더욱더 간질발생이 증가되 환자의 신경계 발달상태를 가장 중요한 위험인자로 보고하였다. Anneger<sup>16)</sup>는 복잡열성경련의 개개 구성요소는 모두 각각 간질발생에 관련되나 여러인자들이 공존하는 경우 간질 발생이 49%까지 증가된다고 보고하였다.

1996년 Berg<sup>17)</sup>는 열성경련 전 발열 기간도 중요해 짧을수록 간질발생이 증가하며 열성경련 환자 전체를 대상으로 보면 위에 열거한 6개의 위험인자가 모두다 중요하다. 그러나 신경계 발달상태가 비정상인 환자만을 대상으로 보면 복잡열성경련, 열성경련의 횡수 및 발열의 기간이 중요하고, 정상인 경우는 열성경련의 횡수만이 간질발생과 관련된다 (Table 4).

1) 첫 열성경련 후 간질발작이 생기는 시기

Nelson<sup>11)</sup>은 열성경련후 42%가 1년내, 75%가 3년내 첫 간질발작이 발생하며 이후는 발생율이 현저히 감소한다고 보고하였다. 그러나 열성경련 후 18년간 간질발생에 대해

Table 3. Overall risk of epilepsy following febrile convulsion

Authors	Subjects	Number examined	Follow-up period (Yrs)	Epilepsy	NS
<b>Populaton-based</b>					
Van den berg & yerushalmy	1969 Birth cohort	246	3	3.2%	-
Nelson & ellenberg	1976 Birth cohort	1,706	7	2.0%	1.1%
Tsuboi	1986 3 years olds	1,406	6-11	1.7%	2.0%
Ross	1980 Population	366	14		6.0%
Fridichsen et al	1954 Population	282	6		2.8%
<b>Clinic-based</b>					
Annegers et al	1979 Clinic	666	15	4.4%	0.8%
Annegers et al	1987 Clinic	687	18	-	7%
Frantzen	1968 Clinic	200	6	3.0%	3.5%
Tsuboi	1991 Clinic	538	16	5.9%	1.5%
Wallace	1977 Clinic	112	8-10	12.5%	4.5%
Berg	1996 Clinic	428	2	3.0%	3.1%

NS : A single non-febrile seizure

Table 4. Predictors of subsequent epileptic seizures

Study factor	Rated ratio	95% CI	p Value
<b>A. Significant predictors in the overall group (N=427)</b>			
Neurodevelopmental abnormality	13.79	5.63,33.77	<0.001
Number of febrile seizures	1.60	1.11,2.30	0.011
Any complex febrile seizure	2.71	1.12,6.52	0.027
Duration of fever	0.54	0.28,1.02	0.059
<b>After controlling for above factors :</b>			
Family history of epilepsy	2.07	0.56,7.61	0.27
1 <sup>st</sup> relative			
<b>B. Predictors in neurodevelopmentally normal children (N=404)</b>			
Number of febrile seizures	1.87	1.27,2.75	0.002
<b>After controlling for above factors :</b>			
Any complex febrile seizure	2.57	0.87,7.64	0.09
Family history of epilepsy	2.58	0.59,11.38	0.21
1 <sup>st</sup> relative			
Duration of fever	0.67	0.33,1.38	0.27
<b>C. Predictors in neurodevelopmentally abnormal children (N=24)</b>			
Duration of fever	0.10	0.01,0.76	0.026
Any complex febrile seizure	5.29	1.03,27.29	0.047
Number of febrile seizures	2.55	0.98,6.66	0.056

**Table 5.** Factors prognostic partial and generalized-onset unprovoked seizures

Factors	Partial		Generalized-onset	
	Rate Ratio	95% Confidence Interval	Rate Ratio	95% Confidence Interval
Focal features	7.7	2.2 - 30.0	0.8	0.1 - 7.0
Repeated episodes within 24 hr	7.7	2.1 - 27.9	1.1	0.3 - 3.3
Duration of seizures (min)				
10 - 29	2	0.4 - 9.6	1.6	0.4 - 5.8
> 30	4.3	1.2 - 15.6	1.2	0.1 - 10.5
No. of febrile seizures				
2	0.8	0.2 - 2.9	1.6	0.4 - 6.5
> 3	0.4	0.1 - 2.0	6.5	1.9 - 21.7
Age (yr)				
< 1	1.1	0.3 - 4.0	1.7	0.5 - 5.3
> 3	0.9	0.1 - 7.6	3.4	0.8 - 13.4
Family history	-		3.4	0.9 - 12.2

추적조사를 시행한 Anneger의 보고<sup>16)</sup>에서 볼 수 있듯이 첫 간질발작은 5세경 2%, 10세 4.5%, 15세 5.5%, 25세 7%로 지속적인 증가 추세를 나타내 간질발작이 열성경련후 어느 시점까지 발생하는가는 장기적인 추적조사가 필요하다.

**2) 열성 경련후 생기는 간질발작의 유형**

열성경련후 속발될 수 있는 간질발작은 전신 강직간대발작, 결신발작, 근간대발작 및 탈력발작 같은 전신간질발작과 양성 국소간질발작 및 복잡부분발작으로 보고자에<sup>12, 17)</sup>따라 다르지만 전신발작이 국소발작에 비해 6 : 4 정도로 많고 이중 전신 강직간대발작이 가장 흔하고 결신발작, 양성 국소간질발작 및 복잡부분발작이 비교적 빈번히 나타난다. Verity의<sup>12)</sup> 보고에 의하면 단순열성경련이 있었던 경우는 대부분 전신발작이 생기고 복잡부분발작이 있었던 9례중 복잡부분발작 7례 및 전신발작 2례가 발생해 속발되는 간질발작의 유형은 열성경련의 발작유형과 관계가 있음을 알 수 있다. 이에 관한 관계는 Anneger의<sup>16)</sup> 보고 (Table 5)에서 더욱 명확해 국소간질발작은 복잡열성경련과 관련성이 있고 전신간질발작은 열성경련의 횟수 (>3번), 첫 열성경련시 환자의 나이 (>3세) 및 간질의 가족력과 관계가 깊음을 알 수 있다. 이런 결과를 통해 열성경련후 생기는 전신발작은 유전적으로 결정되는 low seizure threshold가 간질 발생에 관여하며 국소 간질발작은 반복되는 복잡열성경련으로 인한 뇌손상의 결과 또는 열성경련이 생기기 전에 이미 존재하는 뇌병변이 소아연령에서는 열성경련을 나이가 들어서는 국소간질발작을 초래한다는 개념을 정립할 수 있다. 이에 대표적인 예가 열성경련과 mesial temporal sclerosis (MTS)와 측두엽 간질과의 관계다. Davidson과 Falconer<sup>18)</sup>는 측

두엽 절제술을 시행한 40명의 환자중 24명 (60%)에서 MTS가 발견되고 이중 14명 (79%)에서 빈번히 재발되거나 지속시간이 긴 열성경련의 병력이 있음을 발표하면서 심한 열성경련은 MTS를 초래하며 이로 인해 측두엽 간질이 생긴다고 보고하였다. Grattan-Smith는<sup>19)</sup> 난치성 측두엽 간질이 있는 53명의 소아의 57%에서 뇌자기공명영상에서 MTS를 발견하였다. 그러나 동물실험에서 kainic acid로 유발된 간질발작은 미성숙 뇌에서는 해마의 조직손상을 초래하지 않는다는 사실은<sup>20)</sup> 열성경련이 MTS를 초래하고 이로 인해 측두엽 간질이 생긴다는 가설을 뒷받침하고 있지 못하다. 현재 열성경련과 MTS와 측두엽 간질과의 병인론에 세가지 가설이 있다. 첫째 열성경련으로 인해 MTS가 생기고 이로 인해 측두엽 간질이 생긴다는 가설, 둘째 MTS가 측두엽 간질을 초래하지만 열성경련과 MTS는 상관관계가 없다는 설, 셋째 열성경련이 발생하기 전 이미 측두엽 내측부에 어떤 병변이 존재해 영아기에는 열성경련을 초래하고 나이가 들면 측두엽 간질을 초래한다는 가설이다.<sup>21)</sup>

**Generalized Epilepsy with Febrile Seizure Plus (GEFS<sup>+</sup>)**

대부분의 열성경련은 6세 이전 소아연령에 국한되는데 일부 환자에서 6세가 지나도 열이 나면서 경련발작이 빈번히 생기고 무열성 전신 간질발작이 함께 나타나는 경과를 보이는데 최근 이런 유형을 'Febrile seizure plus' (FS<sup>+</sup>)라 정의하고 있다. 1997년 Scheffer와 Berkovic은<sup>22)</sup> 3대에 걸쳐 근친결혼이 이뤄진 가계의 2,000명의 7대에 걸친 가계도를 통해 분석한 결과를 토대로 FS<sup>+</sup>는 ILAE의 간질 증

후군의 분류법에 적용할 수 없는 간질발작 유형 (epilepsy phenotype)을 나타낸다고 보고하였다. 환자들에서 나타나는 간질발작 유형은 FS<sup>+</sup> 또는 결신발작이 동반된 FS<sup>+</sup>와 같이 시간이 지나면 소실되는 benign genetic epilepsy가 대부분이고 소수에서 탈력발작, 근간대발작 또는 여러 가지 형태의 간질발작이 동반되고 성인까지 간질발작이 지속되는 경과를 취한다. FS<sup>+</sup>의 임상양상은 1~2세 사이에 열과 함께 전신발작으로 시작된다는 점은 열성경련과 다를바 없으나 횡수가 많고 6세가 지나도 빈번한 열성경련과 무열성 전신 간질발작이 함께 생긴다는 점이 전형적인 열성경련과 열성경련후 생기는 전신 간질발작과 다른점이다. 뇌파 검사상 대부분 정상이나 때로 전신성 간질양 극파가 발견될 수 있으며 모든 환자에서 신경학적 진찰소견은 정상이며 간질 발작은 사춘기에 소실되는 양성 경과를 나타낸다. 결신발작이 동반되는 FS<sup>+</sup>는 전신강직간대발작이 대부분으로 결신 발작은 빈도가 적은 것이 소아 결신발작과 다른점이다. Berkovic은 가계도 분석에서 FS<sup>+</sup> 증후군은 상염색체 우성 유전양식을 보이고 환자마다 FS<sup>+</sup>와 더불어 여러가지 다른 형태의 전신 간질발작이 동반되는데 이는 modifier gene의 영향으로 생각하고 유전학적으로 single genetic syndrome으로 생각해 이를 'generalized epilepsy with febrile seizure plus' (GEFS<sup>+</sup>)라 명명하고 GEFS<sup>+</sup>의 간질발작 유형에는 FS<sup>+</sup>, FS<sup>+</sup>와 결신발작, FS<sup>+</sup>와 근간대 발작, FS<sup>+</sup>와 탈력발작 및 근간대 부정위 발작 (myoclonic astatic epilepsy)이 포함된다고 발표하였다. 아마도 빈번한 단순 열성경련 후 전신발작이 생긴 환자의 상당수가 FS<sup>+</sup>에 해당

되리라 생각되기 때문에 앞으로 이에 대한 많은 연구가 이루어져야 된다고 생각된다.

## Heterogenous Clinical Spectrum of Febrile Convulsion Syndrome

열성경련의 자연사를 요약해보면 임상적으로 다른 경과를 보이는 이질적인 임상증후군으로 생각할 수 있다 (Fig. 1). 특히 간질과의 이행관계를 볼 때 첫째 열성경련이 한두 번 생기나 간질발작은 생기지 않는 군으로 대부분의 열성경련이 이에 속한다. 둘째 단순 열성경련이 여러번 반복되다 FS<sup>+</sup>로 이행되는 군, 세째 단순 열성경련이 여러번 반복되다 6세 후 열성경련은 소실되나 전신 간질발작 또는 양성 국소 간질발작으로 이행되는 군, 네째 복잡 열성경련이 반복되다 나이가 들면서 측두엽 간질로 이행되는 군, 다섯째 열성경련이 시작되기 전 신경계 발달상태가 비정상인 환자에서 소아연령에서는 빈번한 복잡열성경련을 보이다 나이가 들면서 측두엽 간질을 포함한 국소 간질발작으로 이행되는 다섯가지 유형으로 분류할 수 있다.

### 열성경련 환자의 진단적 접근

대부분의 경우 열성경련의 진단은 어려움이 없으나 때로 뇌막염, 발열을 동반한 중독성 뇌증, Reye증후군 같은 급성 뇌증은 발열과 함께 경련발작이 나타나기 때문에 복잡열성경련과 감별이 힘든 경우가 있다. 따라서 열성경련 환자

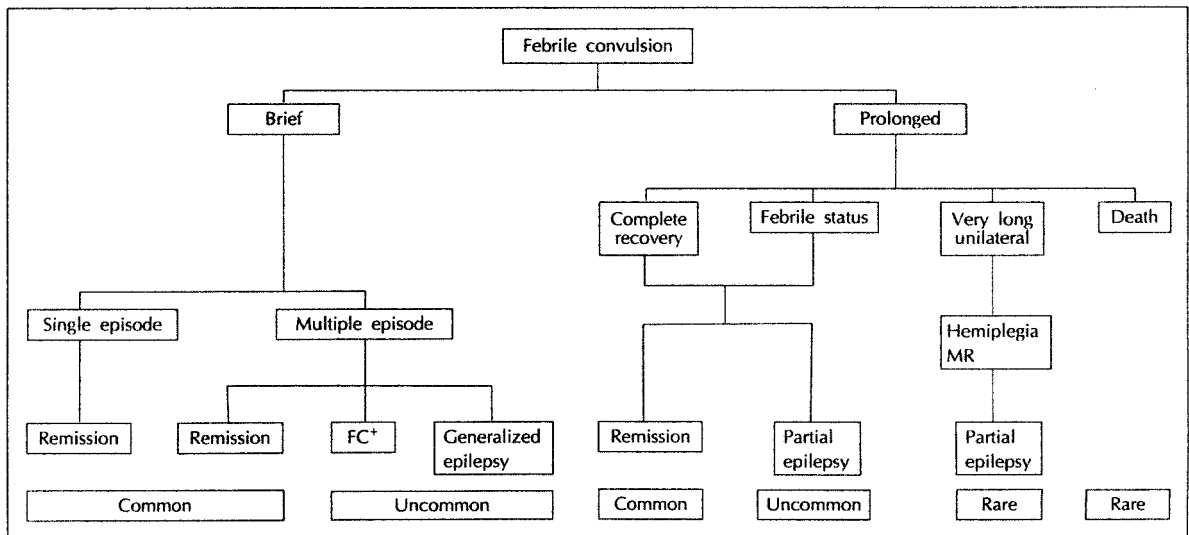


Fig. 1. Possible outcome and course of febrile convulsion.

의 정확한 진단적 평가를 위해 경련의 발작양상에 대한 정확한 기술과 더불어 발열성 질환의 원인에 대한 철저한 병력 청취 및 신경학적 진찰이 가장 중요하며, 모든 환자에서 뇌척수액 검사 및 신경계 영상진단을 통상적으로 시행하기 보다 개개 환자마다 환자의 연령, 발작양상 및 의심되는 발열성 질환의 원인에 따라 선택적으로 시행하는 것이 올바른 진단적 접근법이라 할 수 있다.

**1. 열성경련 환자에서 통상적 혈액검사가 필요한가?**

혈청 전해질, Ca<sup>++</sup>, P, Mg<sup>++</sup> 및 혈당검사를 모든 환자에서 통상적으로 시행하는 것은 효용성을 생각할 때 바람직하지 않다. 그러나 환자의 나이가 2세 이하로 어린 경우 6%에서 잠재 균혈증 (occult bacteremia)이 동반될 수 있기 때문에 혈액성분검사 및 혈액 균배양검사가 필요하다. 따라서 환자의 나이 및 의심되는 발열성 질환의 원인에 따라 선택적으로 검사를 시행하여야 한다.

**2. 모든 열성경련 환자에서 뇌척수액검사가 필요한가?**

소아에서 열이 나면서 경련발작이 생기는 경우 치료 및 예후를 생각할 때 열성경련은 뇌막염 특히 세균성 뇌막염과 구별하는 점이 가장 중요하다. 소아 뇌막염 환자의 10~20%가 발열과 동반된 경련발작으로 발현되며,<sup>23)</sup> 30~40%에서 특히 나이가 어릴수록 뇌막자극증후가 발견되지 않기 때문에 뇌막염으로 인한 경련발작과 열성경련을 구별하기 어렵다. 따라서 뇌척수액 검사를 통상적으로 시행하는 경향이 있으나, 전체 열성경련 환자의 95%는 뇌척수액 검사가 정상이기 때문에 모든 환자에서 뇌척수액 검사를 시행하는 것은 합당치 않다. Jaffe<sup>24)</sup>는 열성경련 환자에서 뇌척수액 검사의 타

당성에 관계되는 인자에 대한 연구에서 다음과 같은 경우 2세 이하, 발작후 증상이 오래 지속되는 경우, 의식저하, 대천문 팽대 및 뇌막자극증후같은 신경학적 이상증후, 경련발작 상태로 응급실 내원시, 복잡열성경련, 3세 이후에 첫 열성경련이 생긴 경우, 열성경련이 발생하기 48시간 내에 진찰을 받은 경우 및 균혈증이 의심되는 경우 뇌척수액검사에서도 이상소견이 발견될 확율이 높다고 보고하였다. 따라서 위와 같은 경우만 뇌척수액 검사를 시행하는 것이 바람직하다.

**3. 모든 열성경련 환자에서 뇌파검사를 시행하여야 하는가?**

열성경련 환자에서 뇌파검사를 시행할 때 background slowing 및 간질양 극파같은 이상뇌파 소견을 관찰할 수 있는데, background slowing은 대부분의 환자에서 발작후 수 일동안 지속되나 7일이 지나면서 급격히 감소해 전체 환자의 7%에서만 발견된다. 그러나 열성경련의 재발이나 간질 발생의 가능성을 예측하는데 도움이 되지 못한다. 간질양 극파는 열성경련 후 시행된 첫 뇌파검사서 1.4~47%의 환자에서 발견되고 뇌파검사를 반복적으로 시행할 때 70%까지 발견율이 증가한다<sup>25)</sup> (Table 6). 열성경련의 유형, 뇌파검사시 환자의 나이, 열성경련의 횟수 및 환자의 정신운동발달 상태는 간질양 극파의 출현에 영향을 미치나 열성경련 및 간질의 가족력은 상관 관계가 없었다. Sofijjanov<sup>26)</sup>에 의하면 뇌파검사시 환자의 연령이 1세 이하는 7.6%, 3세 32.4%, 4~6세 51.4%로 연령이 증가할수록 간질양 극파의 발현율이 증가하고 또한 복잡열성경련시 발견율이 증가한다고 보고하였다. 열성경련 환자에서 generalized fast spike, generalized 3 Hz spike and slow wave, photoparoxysmal response 및 국소 간질양 극파같은 이상뇌파가 발견되는데

**Table 6.** Detection rate of epileptic discharges in febrile convulsion

Authors	Total cases	Cases with ED in a narrow sense	
Doose <i>et al.</i> (1966)	576	84	(14.6%)
Frantzen <i>et al.</i> (1968)	218	3	( 1.4%)
		63	(28.9%)
			(initial EEG)
			(through the course)
Kagawa <i>et al.</i> (1976)	131 (Simple)	12	( 9.2%)
	176 (Complex)	27	(25.9%)
			(initial)
Miyake <i>et al.</i> (1979)	81 (Simple)	12	(15.3%)
	40 (Complex)	14	(35.0%)
			(initial)
Thorn (1982)	910	82	( 9.0%)
	425		(44%)
			(1 month after first FC)
			(2 years after first FC)
Ueoka (1983)	727 (Simple)	76	(10.5%)
	237 (Complex)	40	(16.9%)
			(initial)
			(initial)
Yamatogi <i>et al.</i> (1982)	263	112	(42.6%)
	250	174	(69.6%)
			(through the course)
			(through the course)
Tsuboi (1986)	1218 (Population-based)	292	(24.0%)
	638 (Clinic patients)	238	(37.3%)
			(at age 3)
			(at age 3)

<sup>25, 27)</sup> 이중 전신성 간질양 극파가 70% 국소 간질양 극파가 30%를 차지한다. 그러나 환자의 연령에 따라 달라 3~5세는 국소 간질성 극파가 상대적으로 흔하게 발견되고 5세가 지나면서 전신 간질성 극파가 호발한다. 국소 간질성 극파는 주로 후두부 및 두정부에서 발견되며 위치나 형태로 볼때 benign rolandic spike의 가능성이 있다. 그러나 전두부 및 전측두부의 국소 간질성 극파는 단순열성경련에서는 발견되지 않고 복잡열성경련에서만 발견된다. 따라서 열성경련 환자에서 발견되는 대부분의 간질양 극파는 genetic EEG pattern으로 생각해야지 열성경련의 원인 또는 간질로 판단해서는 안된다.<sup>25)</sup> 특히 열성경련 환자에서 발견되는 간질양 극파가 열성경련의 재발이나 간질발작의 속발 가능성을 예측하는데 의미가 있는지는 아직 논란의 여지가 있으나 NIH 보고를 포함한 대부분의 보고<sup>27)</sup>들은 예측인자로서의 의미는 없다고 결론지었다. 그러나 Yamatogi는<sup>26)</sup> 추적조사에서 간질성 극파가 발견되지 않는 경우 열성경련은 6세 이전에 소실되었고 간질발작도 발생하지 않았으나, 간질성 극파가 발견되는 경우 열성 경련이 7세 이후에 11%, 10세 이후에도 2.6%에서 발생하며 9.7%에서 간질발작이 초래되 열성경련의 재발과 간질발작의 속발 가능성을 시사하는 위험인자로 발표하였다. 이를 검증하기 위해서는 앞으로 더 많은 연구가 필요하며 현재로서는 뇌파검사는 열성경련의 재발과 간질발작의 속발 가능성을 판단하는데 도움이 되지 않기 때문에 모든 환자에서 통상적으로 시행하기보다 복잡열성경련 환자에만 국한하는 것이 바람직하다.

#### 4. 어떤 열성경련 환자에서 뇌자기공명영상이 필요한가?

단순열성경련 환자에서 brain CT나 MRI 검사를 시행하여야 할 이론적 근거는 없다. 그러나 심한 복잡열성경련 및 발작후 신경학적 이상증후가 오래 지속되는 경우 경련발작의 다른 원인을 찾기 위해 또는 심한 열성경련으로 인한 이차적 뇌손상 여부를 판단하기 위해 영상진단이 필요할 수 있다. 소아 측두엽 간질 환자에서 시행된 뇌 MRI 검사상 57%에서 MTS가 발견되고<sup>28)</sup> 많은 수의 환자에서 열성경련의 과거력이 발견되기 때문에 열성경련과 MTS 및 측두엽 간질과의 원인결과 관계를 밝히기 위해 학문적 목적으로 복잡열성경련 환자에서 MRI가 시행될 수 있다. 그러나 열성경련후 이에 관한 전향적 연구는 아직 미흡하며 앞으로 연구되어야 할 과제로 남아 있다.

## 열성경련 환자의 치료

### 1. 급성기 항경련제 치료

열성경련의 급성기 치료에 사용되는 항경련제는 diazepam 또는 lorazepam같은 benzodiazepine계열의 약물이다. Diazepam은 경구 투여로 흡수가 빠르나 경구 투여는 발작중인 환자에서 가능하지 않고 근육주사는 흡수의 문제점 때문에 정맥내 투여가 선호되나 가정이나 개인 진료소에서는 용의하지 않기 때문에 직장내 투여가 각광받고 있다.<sup>29)</sup> 유럽이나 미국에서는 쉽게 투여할 수 있는 rectal diazepam 용액 또는 직장 좌약이 상품화되어 가정이나 개인 진료소에서 열성경련의 치료에 자주 사용되고 있다. diazepam은 직장내로 투여해도 흡수가 빨라 일회 투여후 2~4분내 항경련 작용이 나타나고 15분경에 혈중농도가 최고조에 도달하는데 반해 직장 좌약은 흡수가 느려 항경련 작용이 늦게 나타나기 때문에 rectal diazepam용액이 주로 사용된다. Rectal diazepam용액 0.7 mg/kg 투여시 15분내 80~95%에서 경련발작이 멈추고 일회 사용으로 효과가 없으면 5분후 한번 더 사용할 수 있다 (Fig. 2). 이에 불구하고 경련발작이 지속되면 병원에 이송해 고식적인 치료를 시행하는 것이 유럽 및 미국에서는 일반화되어 있다. 따라서 열성경련의 발생 빈도가 현저히 높은 우리나라도 상품화된 rectal diazepam solution을 널리 보급해 사용함으로써 열성경련으로 인한 불필요한 입원을 줄일 수 있다는 점에서 일차적인 급성기 치료법으로 사용하여야 한다.

### 2. 항경련제 치료로 속발될 수 있는 간질발작을 예방할 수 있는가?

열성경련 환자에서 항경련제가 간질발작을 예방할 수 있는가에 대한 질문은 Nelson,<sup>2)</sup> Anneger<sup>16)</sup> 및 Berg<sup>9,17)</sup> 등의 연구에서 알 수 있듯이 열성경련 횟수가 많을수록 간질이 생기기 쉽고 phenobarbital같은 항경련제를 사용함으로써 열성경련을 현저히 감소시킬 수 있다는 사실에서 출발하였다. 그러나 세사람의 보고를 자세히 검토해 볼때 열성경련의 횟수는 간질발작에 중요하지만 첫 경련발작 전 환자의 신경계 발달상태 (neurodevelopmental status)가 비정상인 경우는 상대적으로 중요성이 떨어지고 정상인 환자에서만 중요한 위험인자로 판단된다. 또한 열성경련의 횟수는



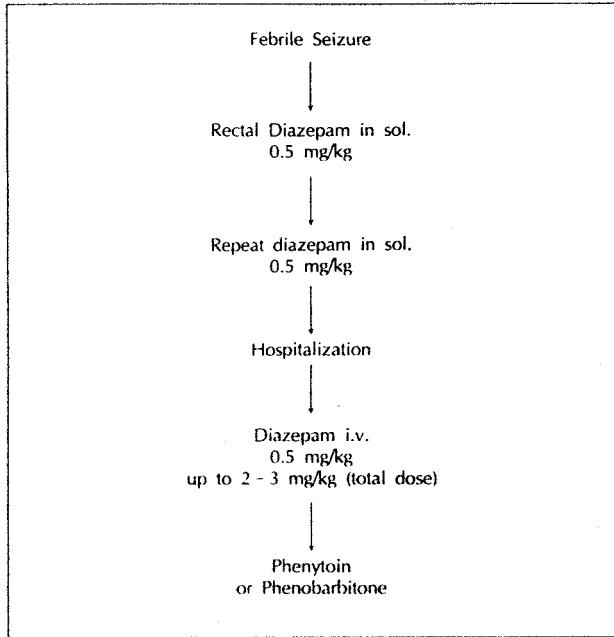


Fig. 2. Flow chart for emergency treatment of febrile seizures at home and in the hospital.

속발될 간질발작의 유형과의 관계를 볼때 부분 간질발작과는 관련이 없었고 단지 전신 간질발작에만 중요한 위험인자로 작용한다. 따라서 열성경련 환자에서 빈번한 단순열성경련은 간질발작이 생길 수 있는 유전적 소인으로 생각해야지 빈번한 발작이 간질을 초래한다고 생각해서는 합당하지 않다. 따라서 항경련제를 사용해 열성경련의 빈번한 재발을 감소시켜 속발되는 간질발작을 예방할 수 있다는 개념은 성립되지 않는다. 또한 Knudsen,<sup>11)</sup> Wolf<sup>90)</sup> 및 Rosman의<sup>31)</sup> 보고에서 볼 수 있듯이 예방목적으로 항경련제를 투여해도 열성경련의 재발은 감소시키지만 간질발작의 빈도는 감소시키지 못해 열성경련 환자에서 항경련제 치료는 부작용의 위험성만 생길 뿐 간질발작을 예방할 수 없다는 결론에 이른다.

### 재발되는 열성경련에 대한 예방적 치료

#### 1. 예방적 항경련제 치료로 열성경련을 예방할 수 있는가?

1977년 이전에는 열이 날때만 phenobarbital로 치료하는 것이 일반적 경향이었다. 그러나 1977년 Wolf<sup>90)</sup>가 첫 열성경련이 있었던 환자에서 열성경련 재발에 대한 항경련제 효과를 알아보기 위해 phenobarbital을 지속적으로 투여한 군, 발열시 간헐적으로 투여한 군 및 투여하지 않은 군에서 재발율을 비교할때 매일 지속적으로 투여한 군에서 재발

율이 8%로 간헐적 투여군 및 투여하지 않은 환자의 재발율(30%)보다 현저히 재발을 감소시킨다는 보고 이래, 여러 저자들도 같은 결과를 보고해 phenobarbital이 열성경련의 재발을 감소시킨다는 사실은 의심의 여지가 없다. 열성경련 예방목적으로 항경련제를 투여하는 방법은 열이 날때만 잠시 투여하는 방법 (short-term intermittent prophylaxis : SIP)과 장기간 지속적으로 투여하는 방법 (long-term continuous prophylaxis : LCP)이 있다.

#### 2. 간헐적 단기 예방법 (Short-term Intermittent Prophylaxis : SIP)

간헐적 단기예방법은 열성경련이 있었던 환자에서 열이 날때만 열성경련의 재발을 막기 위해 단기간 acetaminophen (10~20 mg/kg/dose)같은 해열제 또는 항경련제를 사용하는 방법이다. Uhari는<sup>32)</sup> acetaminophen 단독 투여로는 열성경련을 예방할 수 없다고 보고하였다. SIP 목적으로 사용될 수 있는 항경련제는 phenobarbital과 diazepam이 선택될 수 있는데 phenobarbital은 몇 일간 경구투여로는 항경련작용을 나타내는 치료농도에 도달할 수 없어 열성경련 예방에 효과가 없고, diazepam이 주로 사용된다. diazepam을 사용하는 경우 직장내로 투여하는 방법과 경구용 투여방법이 있다. Diazepam을 직장내로 투여할 경우 rectal diazepam solution이 선호되며 발열 (> 38.5 °C) 기간동안 5~7.5 mg을 12시간마다 투여한다. Knudsen은<sup>11)</sup> 이런 방법을 사용해 치료군과 비교군의 열성경련 재발율을 비교한 결과 재발이 높은 고위험군에서는 재발율이 10~15%, 중등도 위험군에서는 10~15%, 저위험군은 10~15%로 감소해 특히 중등도 위험군과 고위험군에서 열성경련의 예방이 크다고 보고하였다. 경구용 투여로 열성경련 예방효과에 대해서는 아직 논란의 여지가 있지만 여러 보고들을 종합해 볼때 diazepam의 용량이 영향을 미치는 것을 알 수 있다. 발열기간 동안 8시간 마다 0.2 mg/kg/dose로 투여한 Uhari<sup>32)</sup>의 보고와 처음에는 0.5 mg/kg/dose를 투여하고 체온이 38 °C 이상인 경우 12시간 마다 0.2 mg/kg로 투여한 Autret<sup>33)</sup>의 보고는 diazepam으로 인한 부작용은 없었지만 예방효과도 없었다. 그러나 발열기간 동안 8시간마다 diazepam을 0.33 mg/kg/dose로 투여한 Rosman은<sup>31)</sup> 재발율이 82% 감소해 열성경련 예방에 대단히 효과적이었다. 그러나 39%에서 운동실조증, 기면상태 및 과민 같은 부작용이 문제가 되었다. 따라서 경구

용 diazepam 투여방법은 부작용을 줄이면서 재발을 효과적으로 감소시킬 수 있는 용량의 설정과 열성경련 환자에서 열이 나는 것을 조기에 인지하기 힘들고 열이 나자마자 열성경련이 생기는 경우가 많아 임상에서 실제 적용하기 힘든 경우가 많다.

### 3. 지속적인 장기 예방법 (Long-term Continuous Prophylaxis LCP)

열성경련을 예방하기 위해 장기적으로 사용되는 항경련제로는 phenobarbital, valproic acid 및 primidone 등이 있으며 dilantin, carbamazepine, vigabatrin 같은 약물은 효과가 없다. Primidone의 열성경련 예방효과에 대한 보고례는 적고, valproic acid는 phenobarbital만큼 예방효과가 있지만 열성경련이 호발하는 2세 이하 소아는 valproic acid로 인한 치명적인 간손상이<sup>36)</sup> 문제가 되기 때문에 사용에 제한점이 있다. Phenobarbital (4~5 mg/kg/day)의 열성경련 예방효과는 정확한 약물투여가 문제되었던 몇몇 보고를 제외하면 비교군에 비해서 재발율이 4~13%로 감소되 열성경련의 탁월한 예방효과가 있다는 사실은 논란의 여지가 없다. 장기투여로 phenobarbital의 혈중농도가 16 mg/L 이상이면 항경련 효과가 나타나기 때문에 장기투여시 열성경련 예방은 환자의 drug compliance에 의존한다. 열성경련의 재발은 첫 열성경련후 1~2년 사이에 70~90%의 재발이 생김으로 지속적 장기 예방법의 치료기간은 1~2년 또는 환자의 연령이 3세가 지날때까지 지속하는 것이 일반적 원칙이다. Phenobarbital을 장기간 복용했을 때 생길 수 있는 부작용은 지능저하, 인지장애, 행동과다

및 공격적 행동 같은 행동장애, 과다복용으로 인한 급성중독 등 간과해서는 안될 부작용이 있다. 이중 특히 문제가 되는 것은 지능저하 및 행동장애로 장기간 phenobarbital을 복용했던 소아는 비교군에 비해 7세경 평균 IQ지수가 8.4점 낮고<sup>36)</sup> 30%에서 행동장애를 나타내며, 약 20% 정도는 약물투여를 중지시켜야 할 정도로 심해 소아에서 phenobarbital사용은 되도록 제한되어야 한다. 행동장애는 약물의 용량과 관계가 있어 phenobarbital혈중농도가 11 mg/L 이하가 되면 소실되며 대부분 약물중단후 없어진다. 대부분의 열성경련은 한두번으로 그치고 열성경련이 반복되도 지능장애 및 뇌손상으로 인한 운동장애를 초래하지 않는 양성 경과를 보이고 장기적 항경련제 투여시 약물로 인한 부작용만 문제가 될 뿐 속발될 수 있는 간질을 예방할 수 없으므로, 열성경련이 재발된 경우 지속적 장기 예방법을 시행하는 관습적인 진료행위는 타당성이 없다. 따라서 빈번한 재발이 생기고 재발되더라도 복잡열성경련으로 인해 후에 간질발작의 원인으로 작용할 수 있는 뇌손상의 가능성이 의심되는 경우에만 장기적 항경련제 투여를 제한하는 것이 올바른 치료라 할 수 있다. 그러나 고위험군의 환자라도 개개 환자에서 약물투여로 인해 생길 수 있는 부작용을 고려해 도움이 되는 경우에만 부모와 충분히 상의를 하고 long-term phenobarbital prophylaxis를 시작해야 한다.

**중심 단어 :** 열성경련 · 간질발작 · 뇌파검사 · 예방적 항경련제 치료.

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

## REFERENCES

- 1) Tsuboi T. Epidemiology of febrile and afebrile convulsions in children in Japan. *Neurology* 1984;34:175-81.
- 2) Nelson KB, Ellenberg JH. Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics* 1978; 61:720-27.
- 3) Febrile Seizures: Long-Term Management of Children with Fever-Associated Seizures. *Pediatrics*. December 1980; 66:1009-12.
- 4) Roger J, Dravet C, Bureau M. Unilateral seizures(hemiconvulsion-hemiplegia syndrome and hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1982;35:211-21.
- 5) Maytal J, Shinnar S. Febrile status epilepticus. *Pediatrics* 1990;86:611-16.
- 6) Aicardi J, Chevrie JJ. Febrile Convulsions: Neurological sequelae and mental retardation. In: Brazier MAB, Coceani, ed. *Brain Dysfunction in Infantile Febrile Convulsions*. New York Raven Press, 1976:247-57.
- 7) Wallace SJ, Cull AM. Long-term psychological outlook for children whose first fit occurs with fever. *Dev Med Child Neurol* 1979;21:28-40.
- 8) Ellenberg JH, Nelson KB. Febrile seizures and later intellectual performance. *Arch Neurol* 1978;35:17-21.
- 9) Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Leventhal JM. Predictors of recurrent febrile seizures: A metaanalytic review. *J Pediatr* 1990;116:329-37.
- 10) Offringa M, Bossuy PMM, Lubsen J, Ellenberg JH, Nelson KB, et al. Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: A pooled analysis of individual patient data from five studies. *J Pediatr* 1994;124:574-84.
- 11) Knudsen FU. Recurrence risk after first febrile seizure and effect of short-term diazepam prophylaxis. *Arch Dis Child* 1985; 60:1045-9.
- 12) Verity CM, Goldring J. Risk of epilepsy after febrile convulsion: A national cohort study. *BMJ* 1991;80:1373-76.
- 13) Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR, Kurland LT. The risk of epilepsy following febrile convulsions. *Neurology* 1979;29:297-303.
- 14) Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med* 1976:295:

- 1029-33.
- 15) Tsuboi T, Endo S, Iida N. Longterm follow-up of a febrile convulsion cohort. *Acta Neurol Scand* 1991;84:369-73.
  - 16) Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 1987;316:493-98.
  - 17) Berg AT, Shinnar S. Unprovoked seizures in children with febrile seizures: Short-term outcome. *Neurology* 1996;47:562-68.
  - 18) Davidson S, Faloner MA. Outcome of surgery in 40 children with temporal-lobe epilepsy. *Lancet* 1975;7:1260-63.
  - 19) Grattan-Smith JD, Haivey AS, Desmond PM, Chow CW. Hippocampal sclerosis in epilepsy and childhood febrile seizures. *Lancet* 1993;342:1391-94.
  - 20) Sperber EF. Age dependency of seizure-induced hippocampal dysfunction. In: Wolf P ed. *Epileptic seizures and Syndromes*. London: John Libbey and Company Ltd, 1994:472-77.
  - 21) Hans H. Febrile convulsions, mesial temporal sclerosis and temporal lobe epilepsy. In: Wolf P ed. *Epileptic Seizures and Syndrome*. London: John Libbey and Company Ltd, 1994:449-68.
  - 22) Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997;120:479-90.
  - 23) Ratcliffe JC, Wolf SM. Febrile convulsions caused by meningitis in young children. *Ann Neurol* 1977;1:285-86.
  - 24) Joffe A, McCormick M, DeAngelis C. Which children with febrile seizures need lumbar puncture? *Am J Dis Child* 1983;137:1153-56.
  - 25) Yamatogi Y, Ohtahara S. EEG in febrile convulsions. *Am J EEG Technol* 1990;30:267-80.
  - 26) Sofijanov N, Emoto S, Kuturec M, et al. Febrile seizures: Clinical characteristics and initial EEG. *Epilepsia* 1992;33:52-7.
  - 27) Frantzen E, Lennox-Buchthal M, Nygaard A. Longitudinal EEG analysis and clinical study of children with febrile convulsions. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1968;24:197-212.
  - 28) Harvey AS, Grattan-Smith JD, Desmond PM, Chow CW, Berkovic SF. Febrile seizures and hippocampal sclerosis: Frequent and Related Findings in Intractable Temporal Lobe Epilepsy of Childhood. *Pediatr Neurol* 1995;12:201-6.
  - 29) Knudsen FU. Febrile seizures-treatment and outcome. *Brain & Development* 1996;18:438-449.
  - 30) Wolf SM, Forsythe A. Epilepsy and mental retardation following febrile seizures in childhood. *Acta Paediatr Scand* 1989;78:291-5.
  - 31) Rosman NP, Labazzo JL, Colton T. Factors predicting to afebrile seizures after febrile convulsions and preventive treatment. *Ann Neurol* 1993;34:452-7.
  - 32) Uhari M, Rantala H, Vainionpaa L, Kurttila R. Effect of acetaminophen and of low intermittent doses of diazepam on prevention of recurrences of febrile seizure. *J Pediatrics* 1997;6:991-5.
  - 33) Autret E, Billiard C, Bertrand P, Motte J, Poupland F, Jonville AP. Double-blind randomized trial of diazepam versus placebo for intervention of recurrence of febrile seizures. *J Pediatr* 1990;117:490-5.
  - 34) Rosman NP, Colton T, Labazzo J, et al. A controlled trial of diazepam administered during febrile illness to prevent recurrence of febrile seizures. *N Engl J Med* 1993;329:70-83.
  - 35) Dreifuss FE, Langer DH, Moline KA, Maxwell JE. Valproic acid hepatic fatalities. II US experience since 1984. *Neurology* 1989;39:201-7.
  - 36) Farwell JR, Lee YJ, Hirtz DG, Sulzbacher SI, Ellenberg JH, Nelson KB. Phenobarbital for febrile seizures- Effect on intelligence and on seizure recurrence. *N Engl J Med* 1990;322:364-9.