

항간질 약제 치료의 시작과 종결

- 간질 자연사의 관점 -

Antiepileptic Drug Treatment from Perspectives of Natural History of Epilepsies : When to Start and When to Discontinue?

김 장 성

Jang Sung Kim, M.D.

서 론

지역마다의 차이가 있지만 선진국에서의 간질의 연평균 발병율은 인구 10만명당 약 50명 정도이며 유병율은 인구 1000명당 약 6.5명으로 알려져 있으며 평생유병율 (혹은 발병율 누계)은 1.2~4.4%로 매우 흔한 신경계 질환들 중의 하나이며 이미 사회복지적 차원의 문제로 대두된지 오래이다.^{1,2)}

최근 수십년간의 의학의 발달은 약물난치성 간질에 대한 수술적 요법^{3,6)}의 성공에 까지 이르고 있으나 대부분의 간질 환자 (약 80% 정도)에서는 여전히 항간질약제 치료가 가장 합리적이고 효과적인 방법으로 인정되고 있다.⁷⁾ 더구나 근래에 들어 개발된 항간질 신약들의 치료 효과는 매우 긍정적으로 평가되고 있다.⁸⁾ 이렇듯 간질에 대한 최신 치료법이 발전해 오고 있는 한편 항간질 약제 치료에 있어서 아직 명쾌히 해결되지 못한 매우 오래된 과제들이 있다. 항간질 약제 치료의 시작이나 종결 등과 관련된 문제들은 항간질 약제가 발견된 이후 간질을 진료하는 의사들의 오랜 난제 중의 하나로 여겨지고 있다.⁹⁻¹⁷⁾ 처음으로 한차례의 발작 (초발작 : a first single seizure)이 나타난 환자가 내원하는 경우 항간질 약제로 치료를 시작할 것인가? 치료하는 경우나 치료하지 않는 경우에 환자가 얻게될 득실은 각각 어떠한 것인가? 어떠한 환자를 치료하고 어떤 환자를 치료 않고 추시할 것인가? 수년간 항간질 약제에 잘 조절되어 오고 있는

간질환자들의 경우 약을 종결할 수 있는가? 언제 종결 할 수 있는가? 어떤 환자에서 종결이 시도될 수가 있는가? 치료종결시에 환자에게 어떠한 득과 실이 있는가? 등등은 임상 의사가 흔히 경험할 수 있는 지극히 실제적인 문제들이다. 하지만 근래에 까지 발간된 항간질 약제의 시작과 종결에 대한 종설 문헌들이 무수히 많으나 대부분이 원론적 지침을 제시하는 데에서 그치고 있다.^{9,20)} 1996년 미국 신경과 학회 (American Academy of Neurology)에서 제시한 항간질약제 종결에 대한 지침²⁰⁾에서 보면, 2년에서 5년 (평균 3.5년)의 무발작 치료기간을 경험하고 있는 환자이면서 부분성 발작 (단순부분 혹은 복합부분 또는 이차성 전신 경직성-간대성)중의 단 한가지 유형이나 일차성 전신 경직성-간대성 발작의 한가지 유형의 간질 유형만 있고 신경계 진찰상이나 지능지수 검사상 정상이며 치료과정 중 뇌파검사상 정상인 환자에 있어서 의사와 환자나 그 보호자에 의해서 고려될 수 있다라는 것이 전부이다.

AED 치료의 시작에 대한 가장 흔한 실제적 과제는 초발작 환자의 AED 치료 시작 여부라고 할 수 있으며 이에 대한 연구가 근래에 까지 활발히 계속되어 오고 있으며,^{21,32)} 치료의 종결에 대한 과제로서 상당기간의 무발작 상태에 있는 환자에서 AED의 중단에 대한 연구도 최근까지 상당히 이뤄져 오고 있다.³³⁻⁴⁵⁾ 그 연구들의 대부분은 역학적 방법에 의한 연구들로서 그 중에는 연구 방법론 상으로 매우 훌륭히 기획된 연구들이 많다.^{21)22)24)25)31)33,38)} 최근 들어 잘 기획된 역학연구들이 활성화 되면서 항간질약제 치료에 있어서의 난제들을 해결해 낼 이론적 방편들이 활발히 제시되어 오고 있다. 특히 최근 개발도상국과 영미에서 행해진 초발작과 간질에 대한 역학적 조사⁴⁶⁻⁵⁰⁾나 AED 치료에 의한 예후⁵¹⁻⁵⁹⁾ 등에 대한 연구들은 간질의 자연사에 대한 새로운 개념을 요구하기에 이르렀다.⁵⁶⁻⁶⁰⁾ 즉 간질은 저절로 관해 (remis-

아주대학교 의과대학 신경과학교실
 Department of Neurology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea
 교신저자 : 김장성, 442-749 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5
 TEL : (0331) 219-5656, 5175
 FAX : (0331) 219-5178, 5658

sion) 되기도 한다는 개념과 AED는 간질 발생의 예방효과가 없으며 간질의 장기적 예후에 영향을 미치지 못한다는 주장들이 바로 그것으로 현재 당연하고 있는 간질 환자 치료에 있어서의 한계를 극명히 제시해 주고 있다.

본 종설은 최근의 잘 기획된 연구들의 결과들에서 나타난 신개념들에 의거해 앞서 제시된 AED 치료의 시작과 종결에 관련된 문제들을 해결해 보고자 한다. 그리고 역학적 연구들에서 나타난 간질의 자연사적 측면들에 대한 연구에 적합한 동물실험 모델 개발의 가능성 여부에 대해 간단히 검토함으로써 역학적 연구에 의해 제시된 간질의 자연사에 대한 신개념들이 생물학적인 연구 방법으로 어느 정도까지의 입증 가능성이 있는지에 대해서도 고찰해 보고자 한다.

발작 및 AED 치료와 관련된 위험 부담

간질이나 발작에 의한 영향과 위험성으로서 가장 흔하게 환자나 그 가족이 경험하는 것은 우선적으로 AED를 사용함에 따른 환자의 심신이나 일상생활의 변화, 발작에 의한 부상이나 사망 등의 위험, 작업이나 운전 도중에 예기치 못한 발작시 초래될 수 있는 엄청난 재앙, 간질이라는 낙인에 의한 심리적 사회적 부담으로 부터 비롯되는 갈등, 직업, 결혼, 임신, 교육 등의 과정에서 겪게 될 여러 실제적인 문제들 및 난치병이라는 오명 등등일 것이다.¹²⁾¹⁴⁾¹⁹⁾⁶¹⁻⁷⁴⁾ 이러한 문제들의 해결이 AED 치료의 시작이나 종결과 어떠한 관련이 있는지 검토해보는 것은 간질이나 발작의 자연사의 이해 못지 않게 간질환자 치료에 있어서 중요한 일이다.

AED 치료에 의한 심한 부작용의 위험도는 인구 3만명당 1명 이상으로 추산되고 있으며 약 7~15% 정도에서 부작용 때문에 투약을 중단하게 된다고 한다.¹⁴⁾¹⁹⁾ 소아에서 단독 요법시 부작용이 50%에서 나타남을 보고 했고 가장 큰 규모의 연구로서 Collaborative VA Trial에서는 치료실패 (36%)의 원인이 발작 조절의 실패가 아니라 약부작용 (34%)에 의한 투약 중단 때문이었다고 한다. 그리고 AED 치료가 투약에 의한 심리적인 안정을 유도할 수도 있지만 한편으로는 만성질환 환자라는 자기형상 (self-image)을 강화시키는 부작용을 초래 할 수도 있다. 또한 환자가 AED 중단에 의해서 얻는 이득으로부터 미루어 볼 때 투약이 환자에게 얼마나 고통스러운 일인지를 알 수 있다.

발작 중 환자가 정신을 잃고 쓰러지게 되면 부상을 입기 쉽다. 한 전향적인 연구에서는 인구 10만 명당 29.5명이 손

상을 유발하는 발작을 나타낸다고 하였으며 총 발작 중 15%에서 신체손상이나 사망이 발생했다고 하고 가장 흔한 손상은 두부좌상과 두부 열창이었다.⁶⁵⁾ 사망은 1.2%에서 발생하였고 발작 자체로 인한 사망은 인구 10만명당 2.68명이었다. 표준화 사망율 (standardized mortality ratios : 이하 SMR)은 간질환자에서 3.35로 원격 증후성 (remote symptomatic) 원인에 의한 경우가 4.3으로 급성 증후성 (acute symptomatic) (2.9)보다 높았으며 전신성 경직성-간대성 발작이 3.35인 반면 한차례 발작은 2.3이었으나 발작 후 2년이내의 SMR은 4.2로서 인구당 SMR 보다 높았다.⁶⁶⁾

임신과 관련한 문제들 중 수태 능력은 남녀 모두에서 저하된다고 알려져 있고 복합 부분성 발작 환자에서 불임의 위험이 높은 편이며 남성에서는 간질에 의해 정자의 변형이 오기도 한다고 하며 phenytoin도 그러한 영향을 줄 수 있다고 한다.⁷⁰⁾⁷¹⁾ 임신중 조산의 위험이 높다고 알려져 있지만⁶⁹⁾ 유산의 위험은 간질 환자에서 더 높지 않다.⁷²⁾ 임신중 초발작이 일어날 위험에 대해서는 잘 알려져 있지 않지만 한 동물실험에서 임신이 Kindling에 영향을 미치지 않는다는 결과가 보고되어 있다.⁷³⁾ 하지만 발작의 빈도는 임신중 증가하는 것으로 알려져 있다.⁶⁸⁾ 간질환자의 임신에서 가장 문제가 되는 것은 역시 AED에 의한 태아기형 위험이다.⁶⁹⁾⁷⁴⁾ 대체적인 기형발생율은 14% (단독 요법 6.5%, 병용요법 15.6%)로 valproate (VPA)와 carbamazepine 등은 다른 AED에 비해 위험요인이 높다고 하며 특히 VPA의 병용요법시에 가장 높다고 한다.

가장 문제가 되는 사고는 역시 교통사고로서 한 연구에 의하면 400명의 간질 입원환자중 133명 (36%)이 운전중 발작이 있었고 그 중 반정도 (13%)는 교통사고를 유발하였다고 한다.¹⁹⁾ 전조가 있는 복합부분 발작은 33%에서 전조가 없는 복합부분 발작은 76%에서 사고가 유발되었고 단순 부분성 발작은 약 28%에서 사고가 유발되었다고 한다. 한국에서는 자가운전하는 내원환자 41명중 4명 (10%) 정도가 운전중 교통사고를 경험하였으며 이들 모두가 복합 부분성 발작이었다.⁶⁷⁾ 이는 우리나라의 1996년 교통사고율 6.9%⁶⁸⁾보다 약간 높은 편이다.

단기간의 발작은 발육기의 소아에서는 뇌손상을 일으키지 않는다고 알려져 있다.⁷⁵⁻⁷⁸⁾ 단지 중첩 발작 (이하 SE)이 잘 조절되지 않으면 2.5~6%에서 치명적일 수 있고 예후는 대부분에서 발작의 원인 질환과 관련이 있다.⁷⁹⁻⁸¹⁾ 특히 간질

초발작의 12%는 중첩발작으로 나타난다고 하며 병원에 내원하는 SE 환자의 약 44%가 초발작이다. 하지만 최근까지도 SE 자체에 의한 뇌손상의 유무에 대한 논란이 계속되어 오고 있다.^{75-78,82-84} 특히 발육기에 있는 뇌에는 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 왔으나^{75,77,78,85} 근래에 행해진 동물 실험에서는 장기간의 중첩발작을 초발작으로서 일으킴으로써 뇌조직에 손상이 초래됨이 발육기 쥐의 뇌에서도 발견되었고 이는 염증성 반응뿐만이 아닌 apoptosis에 의한 세포사멸로 확인되었다.^{84,86} 그러나 엄격하게 기획된 간질환자에 대한 역학적 연구의 결과들에서는 그러한 실험적 결과가 아직 입증된 바가 없으며 오히려 소아에서 열성 경련이나 간질이 지능에 영향을 미치지 않고 발작의 횟수도 간질의 예후에 영향을 미치지 않고 특히 중첩 발작이 뇌에 기능적 손상을 거의 미치지 않는 것으로 나타났다.^{75,78,85} 이 논란은 아직은 어느 관점이 옳은지 판단할 수가 없으나 두가지의 상반된 듯한 관점은 사실상은 간질이라는 것이 불균질한 병태생리의 중후군이라는 공통적 견해를 해석하는 방법론상의 차이에 의해 초래된 주장일 뿐 향후의 지속적인 연구에 의해 의견의 차이가 좁혀질 것으로 기대된다.

간질환자의 심리적-사회적 문제와 관련하여 잘 통제된 비교연구는 없다. 하지만 초발작을 경험한 환자는 대개 재발을 우려한 나머지 앞으로의 인생은 예전 같지 않을 것이라는 불안감에 쌓이게 되기 마련이다. 몇몇 연구에 의하면 간질환자들이 경험하는 가장 큰 사회적 문제는 직업을 구하는 문제와 사교적인 접촉에 관한 문제들이라고 보고하고 있다.^{61,69}

이상에서 언급한 문제들은 대개가 통계학적으로 유의할 만한 정도는 아닌 적은 확률로 환자에게 나타날 가능성이 있는 것이지만 일단 문제가 발생하면 그것은 그 환자에게 있어서는 실제로 대단히 유의할 만한 결과를 초래하게 된다.

간질 자연사에 대한 최근 역학적 연구의 동향

간질 발작이 처음 나타난 후 치료되지 않고 지속된다면 간질은 더욱 심해지게 된다는 혹은 간질발작을 조기에 치료한다면 간질의 발생을 막을 수 있다는 생각은 1800년대에 Gowers에 의해 제기되면서 1960년대 Rodin등⁸⁷이나 1980년대 Reynolds등⁸⁸이 간질환자에 대한 역학적 연구를 통해 입증해 보였고 그후 여러 연구들이 비슷한 결과들을 보고하였으나 그들의 연구는 방법상에 여러 가지 문제점들을 내포하고 있기 때문에 근래에는 받아 들여지지 않고 있다.^{36-58,59}

⁹⁰ 간질의 역학적 연구에 있어서 연구의 기획 (design)은 연구의 결과를 좌우할 만큼 중요한 것이다.⁹⁰ 특히 표본 확인 (case ascertainment), 발작이나 간질에 대한 유형 분류의 정확성, 환자 선정 bias 등은 특히 중요하여 심지어 발병율이나 유병율에 이르기까지 영향을 미칠 수도 있다. 이러한 연구방법 상의 문제점들이 비교적 없는 기획이 잘 된 연구들만 선정하여 간질의 자연사에 대한 연구결과들을 검토 및 분석하면 다음의 여섯 항목으로 정리될 수 있다.^{36,60,91} 첫째, 자연 관해 (spontaneous remission)가 되는 간질이 있다. 둘째, AED는 발작을 억제하는 효과가 탁월하고 상당 기간의 관해를 유도한다. 셋째, AED 치료에 불응인 만성 활동성 간질이 있다. 넷째, 장기간의 관해 후 AED 치료의 중단 여부는 장기간의 예후에 영향을 미치지 않는다. 다섯째, AED는 사람에게 있어서 간질발생 억제 효과가 없다. 여섯째, 간질의 자연사에 따른 간질의 유형 분류가 가능하다. 이 여섯가지의 개념들에 대한 이해는 간질의 자연사를 이해하는데 필수적이고 그런 이해의 과정을 통해 간질 치료의 시작과 종결에 대한 문제점을 해결해 나갈 수 있을 것이다.

첫째, 일반 인구군이나 병원 내원 간질환자들에 있어서 항간질약제 치료를 전혀 받은 적이 없는 환자들을 대상으로 한 연구 결과에 의하면 환자의 약 40% 이상에서 1년 이상의 자연관해가 나타난다.^{46,51} 이는 간질의 이환기간이나 발작의 빈도와 상관없이 없었다. 둘째, AED 치료 후 간질 환자의 약 70~80% 정도에서 2~5년간의 관해를 나타낸다고 보고 되어 있다.^{51,56,58} 대부분의 관해는 AED 치료 시작 2년 이내에 나타난다. 또한 인구 대상의 간질 역학연구에서 보면, 만성 질환의 평생유병율 (발생율 누계)은 발생율의 합계나 유병율 등과 일치해야 하나 간질에 있어서는 오히려 높게 나타났다.^{47,50} 이것은 그 차이만큼 상당기간의 관해가 이뤄지고 있음을 의미한다.^{36,60} 셋째, AED 치료를 시작하지 7~10년 후 까지도 관해에 들지 못하는 활동성 간질 (2년에 한 번이상의 발작)이 약 20~%에서 나타난다.^{51,56,91} 넷째, AED 치료중단 후 1년까지는 투약 중단에 의한 발작 재발율이 높으나 그 후에는 투약중단에 의한 재발율은 투약을 계속하는 환자들과 별다른 차이가 없으며 장기간 관해를 이나 무발작 환자의 비율 등에 있어서도 차이가 없다.^{33,34} 다섯째, 동물실험에서는 AED가 간질발생 억제 효과가 있다고 보고되어 있으나 이는 사실상 임상의학이나 역학적 개념상의 간질에 적합한 동물 모델이 이용된 연구가 아니기 때문에 논리적으로 타당하지 못한 결론이라고 할 수 있다.⁹¹

⁹⁵⁾ 한편 간질환자의 약 20%이상에 이르는 환자들이 AED 불응성인 만성 활동성 간질이며, 인구 대상의 역학연구에 따르면 간질의 예후는 수십년간 추세 변화 (secular change)가 없었고,⁴⁷⁾³⁰⁾ 두부의상이나, 뇌수술 또는 열성 경련 후의 AED 치료가 간질의 발생을 막지 못했다는 연구결과들⁹⁶⁻¹⁰⁰⁾과 수년간의 관해 후에도 (AED 치료 중단여부에 상관없이) 발작의 재발이 지속됨³³⁻³⁵⁾⁵⁶⁻⁵⁸⁾을 볼 때 사람에서 AED의 간질발생 억제 효과는 없다는 것이 명백하다. 여섯째, 간질은 방출형 (burst pattern), 간헐성 재발형 (intermittent (remitting & relapsing) pattern)과 만성지속형 (chronic continuous pattern)으로 분류될 수 있다.⁵⁶⁾
⁶⁰⁾ 방출형은 자연관해를 보인 환자들과 유사하며, 간헐성 재발형은 AED 치료에 의한 관해를 보인 환자들과 유사하다. AED 치료에 의해 관해된 환자들은 투약 중단후 지속적으로 관해를 보이는 환자. 중단후 재발한 환자 및 관해 후 투약중 재발하는 환자 등으로 세분될 수 있다. 만성지속형은 AED 치료에 불응인 간질환자들 즉 만성 활동성 간질환자들을 의미한다고 할 수 있다. 이 유형들에 합당한 간질 증후군들을 연결시키면 Table 4와 같다.

AED 치료의 시작

1. 초발작 (a first single seizure) 후의 재발을 및 AED 치료반응

초발작 후 3~5년간의 재발율은 전연령에서 약 30~78% (소아 40~50%, 성인 52%)이다 (Table 1).²¹⁻³⁰⁾ 이 중 한 연구는 열성 경련 등 급성 증후성 발작등이 포함된 편중된 표본과 표본확인상의 bias에 의해 3년째의 재발율이 78%로서 가장 높다.²⁵⁾ 또한 성인에 대한 연구는 역시 편중된 표본의 오류가 있을 것으로 여겨진다.²⁹⁾³⁰⁾ 그러한 표본오류를 제외하면 재발율은 40%정도로서 대부분의 연구 결과는 비슷하다.⁹⁾²³⁾ 그리고 대부분의 재발은 초발작 후 6개월에서 1년 이내에 나타나며 초발작 후 시간이 오래 지날수록 재발율은 낮아진다.²⁶⁾ 그 연구들을 종합하면 강력한 재발의 위험요인들은 뇌손상의 과거력이나, 발작의 원인 (특히 원격 증후성 발작), 열성 경련의 과거력 및 뇌파검사상의 이상소견 등이다. 또한 초발작에 대한 항간질약제 치료의 효과를 무작위로 연구한 결과³¹⁾³²⁾에서는 AED 치료를 받지 않은 환

Table 1. Prognosis of 1st single seizure and Untreated Epilepsies

Clinical Pattern	Rate(%)	Study Design, Population	Age and Number	Follow-up Period	Predictors of Outcome
1st Single Seizure	Relapse :				
	40 (Shinnar <i>et al</i> 1990)	Pro, HB	Children, 233	3 years	Poor : prior neurological insult, seizure etiology, abnormal EEG, febrile seizures.
	42, 44 (Shinnar <i>et al</i> 1996)	Pro, HB	Children, 407	5, 8 years	
	27 (Hauser <i>et al</i> 1982)	Pro, HB	All, 244	3 years	Poor : Remote symptomatic.
	29, 34 (Hauser <i>et al</i> 1990)	Pro, HB	All, 208	3, 5 years	
	52 (Hopkins <i>et al</i> 1988)	HB	Adult, 408	3 years	
	Over all : 67, 78 (Hart <i>et al</i> 1990)	Pro, GP	All, 564	1, 3 years	Poor : Perinatal neurological insult (100% relapse), partial type, age.
Untreated Epilepsy	Spontaneous Remission :				
	TR (≥2yrs) : 42, 52 (Keranen 1993)	HB	all, 1375	10, 20 years	
	46 (1 yr) (Placencia <i>et al</i>	GP	all, 643	NA	
	AED-Remission :				
	98, 92, 78 (1-, 2-, 3-year) (Collaborative Group 1992)	Pro, HB mostly monotox	all, 280	5 years	Poor : Multiple seizure types, seizure frequency, rate of relapse in 1st AED year.
53 (Feksi <i>et al</i>)	Pro, GP, monotox	over 5 years, 302	1 year	Unrelated to seizure frequency, illness duration (treated or not.)	
74 (Placencia <i>et al</i> 1993)	Pro, GP, monotox	all, 192	1 year		
56 (Watts <i>et al</i> 1992)	Pro, GP, monotox	all, 71	6 months?		

Abbreviations : Pro : prospective ; HB : hospital-based ; GP : general population-based ; monotox : monotherapy ; TR : terminal remission ; AED : antiepileptic drug (Reference : 21-24)28)30)46)51)54)103-105)

자들이 받은 환자들에 비해 24개월간의 재발율이 2.8배 가량 높게 나타나 AED가 단기간 동안 재발을 억제하는 효과가 있다고 여겨지지만 같은 기간중 재발이 없는 상태로 남아 있을 확률은 AED 치료군이 75% 치료하지 않은 군이 49% (자연 무발작율)로서 AED 자체만의 재발억제 효과는 약 26% 정도 밖에 안된다. 이는 AED가 장기간의 관해에 이르는 예후에는 영향을 미치지 못함을 의미한다고 할 수도 있겠으나 추시기간이 짧기 때문에 명확한 결론을 위해서 향후 장기간의 연구가 필요하다.

2. 치료한 적이 없는 간질의 자연사

International League against Epilepsy (ILAE)에서 권장하는 정의상 간질이란 24시간 이상의 간격을 두고 2회 이상의 간질발작이 나타난 경우를 지칭한다.¹⁰¹⁾¹⁰²⁾

1) 자연 관해

병원 내원환자 대상의 연구에서 과거에 항간질제 치료력이 없는 환자들 중 AED 치료 없이도 10년 동안 약 42% 정도에서 2년 이상의 관해가 있었다고 하며³¹⁾ 일반인구 대상의 연구에서도 간질환자의 약 46%에서 AED 치료 없이 1년 이상의 관해를 보였다고 한다.⁴⁶⁾ 따라서 간질은 앞서 언급 했듯이 상당수에서 자연 관해에 이르기도 한다는 것을 알 수 있다. 또한 간질이환 기간과 발작빈도는 자연관해 예후에 영향을 미치지 않았다.

2) AED 치료 반응

병원 내원 환자에 대한 한 연구에서 보면 5년 동안의 3년

Table 2. Prognosis of newly diagnosed epilepsy with AED treatment

Clinical Pattern	Rate(%) of Remission	Study Design, Population	Age, Number	Follow-up Period	Predictors of Outcome
Newly Diagnosed Epilepsy	RE : 65, 76 (≥5-year)TR : 61, 70 (Annegers <i>et al</i> 1979)	Retro, GP 30% AED at 20 years	all, 457	10, 20 years	Poor : perinatal neurological insult, adult CPS. Good : Gen Sz, idiopathic type.
	58, 75 (5 yrs) (Shafer <i>et al</i> 1988)	Retro, GP	all, 432	10, 20 years	Good : No brain insult, Gen spikes or GTC.
	60, 70 (≥2-year) (Goodridge and Shorvon 1983)	Retro, GP mostly monox	all, 122	15 yrs	Poor : partial seizure, multiple seizure types.
	TR : 68, 54 (3, 5 year) RE : 85, 68 (3, 5 year) (Cockerell <i>et al</i> 1997)	Pro, GP 65% AED 1st yr	all, 564	9 year	Poor : remote symptomatic type, interval between 1st & index sz, frequency of sz
	76, 74 (3, 5 year TR) (Sillanpa 1993)	Pro, HB mostly monox	Children, 178	30 years	Predictors of Intractability : poorshort-term outcome by AED, occurrence of status epilepticus, high initial seizure frequency, remote symptomatic epilepsy

Abbreviations : TR : terminal remission ; RE : remission ever ; Retro : retrospective ; GP : general population-based ; AED : antiepileptic drug ; monox : monotherapy ; Pro : prospective ; HB : hospital-based ; CPS : complex partial ; Gen : generalized ; Sz : seizure ; GTC : generalized tonic-clonic. (Reference : 52)53)55)105)106)

관해율이 78%이고 치료시작후 1년간의 재발빈도와 발작유형 수등이 가장 강력한 관해 예후인자로서 나타났으며 재발빈도가 높을수록 발작유형이 2가지 이상 일수록 관해율이 낮았다.³⁴⁾ 개발도상국에서 시행된 연구들에서 보면 약 50~79%의 환자에서 AED 치료후 6개월 이상의 관해율을 나타내고 있으나 관해의 예후는 환자의 발작빈도나 간질 이환기간과 관련이 없었다.¹⁰³⁾¹⁰⁵⁾

3. 새로 진단된 간질의 AED 치료 예후

간질은 AED 치료 후 20년 동안에 약 70~80% 이상에서 2~5년 이상의 관해를 보인다.^{5) 36)106)108)} (Table 2) 그중 5년 최종관해 (terminal remission)는 전연령에서 9년간 54%이고⁵³⁾ 소아에서는 74%¹⁰⁸⁾이다. 그리고 대부분의 관해는 치료시작후 1~2년 이내에 시작되며 특히 5년 최종관해는 1년 이내에 시작된 후 10년이 넘게 무발작 상태를 유지한다. 즉 AED 치료 시작 1년 이내에 관해에 들어간 환자들은 (치료 시작 환자의 반) 거의 전부가 5년 관해에 성공하며 관해후 약 5년 이상 무발작 상태가 계속된다는 것을 의미한다.

4. AED 치료 시작의 요건

현재로서는 항간질약제 치료의 목표는 간질을 예방하거나 악화되는 것을 막는데 있는 것이 아니라 발작이 더 이상 나타나지 않게 잘 조절함으로써 환자의 일상생활이나 사회생활을 안정되게 해 주는 데에 있다고 할 수 있다. 따라서 AED 치료의 시작도 이러한 목표에 입각해서 적응증을 신중히 고려해야 할 것이며 환자 자신과 보호자 등의 의견이

중시되어야 할 것이다. 그리고 발작이 유발성 (provoked) 이나 급성 증후성인지 등을 확인 하여야 한다. 그러한 경우에는 유발요인이나 원인질환을 제거하면 AED 치료 없이 재발을 막을 수 있다. 간질성 발작이나 간질의 진단이 정확해야 함은 말할 나위도 없다.

1) 초발작 환자

치료시작 여부를 결정하는 데에 도움이 될 수 있는 것은 뇌손상의 과거력, 원적 증후성 원인, 열성경련 및 뇌파검사상 이상소견 등 강력한 재발 위험요인과 발작의 유형이나 간질 증후군의 유형 등이라 할 수 있다. 그리고 중요한 것은 초발작이 확실한지를 확인하는 것이다. 대체로 경련성 발작은 초발작이라는 환자나 보호자의 주장이 신빙성이 있으나, 비경련성 발작인 복합부분성 발작은 신빙성이 낮을 가능성이 높다.¹⁰⁹⁾

소아에 있어서 초발작은 대체로 AED 치료에서 제외되는 추세이다.¹²¹⁾¹⁴⁾¹⁸⁾¹⁹⁾ 하지만 신경계 이상이 있으며, 뇌파검사상 이상이 있다면 재발율이 매우 높으므로 (80~95%) 환자의 보호자와 충분한 협의후 동의하에 시작하는 것이 좋으리라 여겨지지만 복합부분성 발작같은 비경련성 발작일 경우 재발시 부상은 경미하리라 예상된다. 반면 전신 강직성-간대성 발작이고 신경계 진찰상 정상적이면서 뇌파검사상 정상인 환자는 재발율이 낮은 편이지만 (30%) 이러한 환자에서는 단 한번의 재발만으로도 신체에 손상이 초래될 위험이 높다.¹⁹⁾ 하지만 이런 경우에도 재발시에 손상의 위험을 우려할 필요가 없다고 판단되거나 보호자가 손상의 위험을 피할 수 있게끔 주변 환경을 조성할 수 있다면 AED 치료를 시작할 필요는 없다. 또한 전자의 경우에 있어서도 재발이 학업이나 일상생활에 지장을 주리라 판단될 경우에는 환자와 보호자의 투약 순응도가 양호하리라 판단되는 경우에 한해서 치료를 시작할 수도 있을 것이다. 투약 순응도를 중시하는 이유는 투약 순응도가 불량하여 재발되는 경우 자연경과로서의 재발인지 투약 중단에 의한 발작인지 감별이 어렵기 때문이다. 그리고 투약에 의한 여러가지 부작용은 재발에 의한 부상이나 심리적 사회적인 부담 등을 능가하는 위험이나 불이익을 환자에게 초래하는 경우가 종종 있기 때문에 환자나 보호자가 그러한 사실에 대해 충분히 이해하고 동의해야만 한다는 선결조건이 있다.

간질증후군에 의한 발작 중 Benign Childhood Epilepsy with centro-temporal spikes (Benign Rolandic

Epilepsy : 이하 BRE)¹⁰²⁾¹¹⁰⁾의 경우 예후가 매우 양호하며 밤에만 나타나고 발작의 양상이 대체로 단순 부분성 발작인 경우가 많으므로 적합한 검사와 추시관찰을 통해 확진 후 그와 같은 사실에 대해 보호자가 이해를 하고 동의한다면 투약하지 않고 추시하는 것이 바람직 할 것이다. 소아기 결신발작을 일으키는 Pyknolesy¹⁰²⁾는 발작의 예후는 좋으나 낮에 일상생활이나 학교생활 중에 나타나며 하루에도 수십번씩 나타나므로 생활이나 학업에 지장을 초래하기 쉽다. 그리고 BRE나 마찬가지로 초발작이라고 주장하는 환자나 보호자의 말에 대체로 신빙성을 둘 수가 없다. 따라서 이와 같은 경우에도 투약을 시작함이 타당하다. 그외에 West 증후군이나 Lennox-Gastaut 증후군이나 혹은 Juvenile Myoclonic Epilepsy 등 재발 위험이 높은 간질 증후군¹⁰²⁾이 병력이나 신경계 진찰상 의심되는 초발작의 경우에 있어서도 타당한 검사와 추시 시간을 거쳐 확진 후에 투약을 시작하는 것이 합리적이다. 소아에서 대부분의 중첩 발작은 뇌에 손상을 주지 않는다고 아직까지 알려져 있고 재발의 위험이 단 한차례의 초발작과 마찬가지로 하며 발작의 원인이 예후를 결정하므로, 원인질환에 대한 집중치료가 종결될 때 까지 발작 조절이 필요한 경우에 한해 투약을 하면 충분하다.⁴⁷⁾

성인에 있어서는 소아와 재발율은 대체로 비슷하나 일상생활의 양상이 다르기 때문에 그에 따른 투약의 필요성의 정도에 있어서도 차이가 있게 된다. 또한 발작이 특발성 (idiopathic)의 간질 증후군에 의한 것이기 보다는 원적 증후성이나 급성 증후성 원인에 의한 혹은 원인 불명 (cryptogenic)인 경우가 대부분이다.⁴⁷⁾⁵⁰⁾ 하지만 재발위험요인은 소아에 있어서와 마찬가지로 뇌손상이나 원적 증후성 원인이나 열성경련의 과거력 및 뇌파검사상의 이상소견이 있는 환자에서 재발의 위험이 높다. 그리고 환자의 연령, 사회생활의 적극성, 직업, 결혼이나 임신 또는 운전 등등의 사회적 측면과 관련된 영향이 치료의 여부를 결정하는데 중요하다. 따라서 가장 활동적으로 일할 나이인 20~60대 초까지에서 초발작이 나타난 경우에 연예인이나, 군인, 운전사나 비행기 조종사 등 위험한 장비를 이용하는 환경에서 근무하는 근로자 등등의 경우 발작의 재발은 단 한 번일지라도 경우에 따라서는 대단한 불이익이나 재앙을 초래할 수 있다. 그러므로 그와 같은 재발시의 위험부담과 AED 치료 시 관련된 부작용 등의 문제들을 환자가 이해하고 AED 치료의 필요성에 대해 동의하는 한편 치료순응도가 양호하리라 예상되는 경우에 한해 투약을 시작할 수 있을 것이다. 운

전자의 경우 전조가 없는 복합부분 발작이나 운동성 단순 부분발작 혹은 전신성 경련성 발작을 초발작으로 나타낸 환자는 재발시 교통사고의 위험이 매우 높으므로 재발위험요인이 있는 경우에는 필히 투약을 시작함이 타당하다고 여겨진다. 그리고 발작이 특정한 자극 (과로, 수면 박탈, 섭광이나 소음 등)에 의해 나타난 경우에는 그러한 자극을 회피하면 재발을 막을 수 있기 때문에 굳이 투약을 할 필요가 없을 것이다. 사회활동이 없는 환자라도 일상생활의 유형에 따라 환자나 가족들의 이해 정도를 보아 가면서 투약 여부가 결정되어야 할 경우도 있다. 뇌손상 과거력 등의 재발의 위험요인이 있는 임신부의 경우 임신중 재발될 가능성이 높고 따라서 재발이 태아의 건강에 미칠 영향이 고려되어야 한다. 반면 임신부에서 재발의 위험이 높아서 투약이 결정되는 경우에 AED에 의한 태아기형의 위험이 심각한 문제로 대두 된다. 이러한 경우 환자나 그 가족들에게 몇가지의 합리적인 해결방법을 제시하여 이해시킨 후 선택하게 함이 바람직하다. 예를 들어 환자가 초발작후 6개월 이내 (재발의 확률이 높은 시기)에 임신한 경우 태아기형의 위험이 나타날 확률이 비교적 적은 AED (phenobarbital 등)^{69,74)} 단독 요법으로 최소 치료용량 투약을 시작하거나, 초발작 후 1년 이후 (재발의 확률이 낮은 시기) 임신한 경우 첫 삼개월이 지날 때 까지 추시해 보는 방법 등을 강구해 볼수 있다. 앞서 언급한 대로 간질 환자에 있어서 AED 치료나 발작이 유산율을 높이지는 않는다고 알려져 있기 때문에 임신기간 동안 환자가 발작에 의한 유산 위험에 대해 과도한 불안감을 갖지 않도록 배려할 필요가 있다.

이상과 같이 투약의 시작을 결정함에 있어서 각 환자마다의 특수한 사정에 따라 최적화 (optimization)를 해야 하는 것이지 일정불변의 실제적 원칙이 있는 것이 아니다. 따라서 중요한 것은 환자와 그 보호자에게 각 특수한 상황에서의 해결책에 대해 잘 이해시키는 일이고 그러한 이해를 바탕으로 하여 좋은 rapport를 형성하여 환자의 상태를 지속적으로 추시해 나감이 가장 기본적인 원칙이라고 할 수 있겠다. 또한 의사가 항상 명심하여야 하고 환자나 보호자에게도 주지 시켜야만 하는 사실은 AED는 발작을 억제하는 효과가 있을 뿐이지 간질의 발생이나 진행을 억제해주는 것이 아니라는 AED 치료의 한계이다.

2) 간질 환자

소아에 있어서 두 번 (24시간 이상 간격)의 발작 후 재발

의 가능성은 80~90% 정도로 알려져 있다.¹⁹⁾²⁴⁾²⁸⁾ 따라서 두 번 이상의 비유발성 (unprovoked) 발작이 나타난 경우에 한하여 간질¹⁰¹⁾¹⁰²⁾이라고 칭하며 이 경우 AED 치료를 시작하는 것이 재래의 주장이다.

하지만 발작간의 간격이 1년 혹은 2년 이상인 간질의 경우는 문제가 다를 수도 있다. 이러한 경우에서 투약이 80%에 가까운 관해율을 성취시켜 준다 하더라도 투약에 의한 부작용이나 이미 언급 했던 바와 같은 생활의 불편을 초래하는 측면에 비해 비중이 크다고 할 수는 없다. 한편 AED 치료력이 없는 간질환자들 중 발작의 빈도나 간질의 이환기간에 관계 없이 치료 효과가 양호함을 볼 때 발작 간격이 긴 간질이 발작 간격이 짧은 (발작 빈도가 높은) 간질에 비해 예후가 좋으리라는 보장은 없다. 또한 AED 치료 후 1~2년 이내에 무발작 상태에 들어간 환자들은 대부분이 5년 최종관해에 들어갈 가능성이 높고, AED 치료 시작후의 재발은 2년 이내가 대부분이다. 이런 관점에서 보면 치료시작을 유보해 볼 수도 있을 것이다. 이러한 경우에는 환자가 일상생활이나 직장생활을 함에 있어서 단 한번의 재발도 있으면 안될 만한 상황이라면 투약을 시작함이 합리적이겠지만 그렇지 않은 경우에 있어서는 투약을 미루고 환자의 간질의 경과를 추시해 볼수도 있을 것이다. 이 경우에 대한 명확한 해답은 그러한 유형의 간질의 자연사에 대한 무작위 대조군 연구가 진행되어 그 결과가 나와 봐야 가능할 것이다.

뇌파검사상의 간질양 뇌파소견은 간질 환자에서 강력한 예후인자로 작용하지 않지만 (Table 2) 그 의미에 대해서는 논란이 많은 까다로운 문제에 속한다.⁷⁶⁾¹¹¹⁾¹¹²⁾ 뇌파검사상의 발작간 극파의 동물실험 모델로는 'Kindling'이라는 간질 발작 (임상적 혹은 역학적 정의상 간질이 아닌) 모델이 가장 적합하다고 할 수 있다.¹¹³⁾¹¹⁵⁾ 이 모델은 발작을 일으키지 않을 정도의 약한 전기자극을 상당한 시간 간격을 두고 오랫동안 여러번 반복하면 어느 시점에 달하면 같은 자극에 의해 발작이 유발되게 되며 그후 오랜 시간이 지나서도 같은 정도의 자극에 의해 발작이 유발되는 유발성 발작의 모델이다. 전기자극에 의해서 발생하는 일련의 과정은 사람에게 있어서 발작간 극파 (interictal spikes)가 뇌파검사에서 나타나는 것과 같다. 따라서 'Kindling'의 결과를 사람에게 그대로 적용하자면 (전기 자극에 의한) 유발성 발작을 예방하기 위해서는 뇌파검사상의 발작간 극파까지도 치료를 해야만 할 것이다. 그러나 종래에 이용되어 오고 있는 AED중 carbamazepine이나 phenytoin 등은 사람에게

서 발작간 극파를 없애지 못하며 valproate만 전신성 3Hz 극파-서파 복합파형을 없애는 효과를 갖고 있다고 알려져 있다.⁷⁶⁾ 따라서 극파가 발작을 유발하거나 발작발생의 일련의 과정을 강화하는 것이 사실이라면 그것을 막을 방도가 별로 없다. 하지만 사람에게서 'Kindling'이 존재한다는 증거는 아직 발견된 적이 없고 'Secondary Epileptogenesis'¹¹¹⁾ 혹은 'mirror focus'¹¹²⁾의 개념으로 아주 드문 경우에 한하여 제시된 적이 있을 뿐이나 그 역시도 명확하게 입증된 사실은 아니며 따라서 발작간 극파는 향후 발작의 재발 위험이 높다는 것을 의미하는 표식인자일 뿐이지 발작의 재발이나 간질발생의 직접적인 원인이라고 할 수는 없다.⁷⁶⁾ Kindling에 의한 초발작이나 사람에게서 나타나는 초발작 모두에서 공통적인 것은 초발작이 나타나기 이전에 오랜 기간의 병태 생리현상이 발작발생 병소를 만들기 위해 (만들어서 초발작을 일으키기 위해) 이미 진행되어 오고 있었던 것이 아닌가라는 가정이다. 그러한 진행성 병태생리 현상의 증거로서 초발작환자나 간질 환자에서 발작간 극파가 나타나는 것이지 극파가 간질이나 난치성 간질의 원인은 아니라고 생각된다. 동물실험에서는 전기자극에 의한 Kindling 과정이 병태생리 현상이고 간헐적 전기자극이 원인이지만 사람에서는 아직 어느 것도 명백하게 알려진 것이 없으며 그러한 장기간의 병태생리 현상을 일으키는 원인을 규명하는 것이 발작이나 간질을 예방함에 가장 선결 문제이다. 근래에 까지 열성경련이나 중첩발작 (SE) 등이 간질발생 병소를 촉발할만한 뇌손상을 일으킬 수 있다는 주장들⁸²⁻⁸⁴⁾이 있어 왔으나 열성경련은 그 자체로서 간질발생의 원인은 아니라고 하는 반대 주장⁹⁷⁻⁹⁹⁾이 많으며 SE도 그 자체는 환자가 간질로 변화될 것임을 예견하는 표식인자일 뿐이지 간질발생의 원인은 아니라는 주장⁷⁵⁾⁷⁶⁾⁸⁵⁾¹⁰⁰⁾이 더욱 설득력이 있다. 이 상으로 볼 때, 초발작이나 간질은 그 성질이 초발작 때부터 발작의 원인과 함께 이미 정해져 있다라는 간질의 숙명론적 가설⁵⁸⁾만이 AED로써 발작을 억제하여도 간질의 발생이나 진행을 막지 못한다는 역학적 연구 결과의 일부를 설명할 수 있고, 따라서 AED치료는 발작을 억제하는 데에 그 목적이 있지 뇌파검사상의 극파 (간질이나 발작의 발생예후와 관련된 일종의 표식인자)를 없애는데 있는 것이 아니라고 할 수 있다. 만약 Kindling의 결과를 있는 그대로 사람에게 적용하여 간질발생을 막기 원한다면 뇌파검사상의 극파 (Kindling에서는 전기자극에 의한 극파)까지도 없앨 수 있는 간질발생 억제제가 우선 개발되어야 하며 초발작을 일으키

기 전에 초발작을 일으킬 만한 사람에게 예방적으로 투약하여야만 할 것이다. 또한 만약에 사람에게 Kindling 과정과 같은 현상으로서의 병태생리 현상 (예를 들어 'secondary epileptogenesis')이 존재하고 그와 같은 현상 (뇌파검사상의 발작간 극파)을 나타내는 원인병소가 뇌파검사로써 발견될 수 있다면 현재로서 최상의 치료법은 AED 치료 보다는 간질발생부위에 대한 절제술이 될 것이다. 다행히도 그러한 현상이 존재함이 아직 입증되지 않았다.⁷⁶⁾

AED 치료의 종결

AED 치료에 의해 수년 이상 재발이 없는 간질환자에 있어서 투약의 중단은 충분히 고려해 볼만한 과제이다. AED 치료를 종결지으려는 이유는 여러 가지 있을 수 있겠으나 가장 중요한 것은 치료 시작의 경우와 마찬가지로 AED 치료와 관련된 부작용의 문제들이라고 할 수 있겠다. 반면에 AED는 발작을 억제해 줄 뿐이지 간질병소를 없애 주는 것이 아니기 때문에 투약 중단에 의한 재발시에는 초발작 후의 재발이나 마찬가지로 위험한 상황에 이르게 된다. 이러한 상반된 문제점을 동시에 해결할 수 있는 방법을 발견해 내는 것은 간질발생 억제제가 없는 현재로서는 불가능하다.

AED 치료의 종결에 대해서도 역시 많은 의견들이 제시되어 왔으나 실제적이고도 구체적인 방안을 제시하고 있다고 하기에는 대부분이 미흡하다. 그 이유는 장기간의 관해에 있는 환자에 있어서 AED 치료를 중단해도 무방하다는 간질의 자연사 관점에서의 이론적 배경이 현재로서는 빈약하고, 다양한 성질의 간질 유형들에 대해서 투약 중단 후의 재발위험 요인의 유무만으로 치료종결이 일률적으로 결정될 수가 없고, 치료시작의 경우와 마찬가지로 환자 개인의 특정한 상황이 중요시 되고 그에 따른 최적화가 요구되기 때문이다.

1. AED의 중단이 간질의 자연사에 미치는 영향

앞서 언급했듯이 AED 치료는 약 80%에 이르는 환자들이 장기간의 관해에 들어가는 것을 돕는다. 그중 5년 최종 관해 (terminal remission)는 전연령에서 9년간 54%이고 소아에서는 74%이다 (Table 2). 이렇게 관해를 보인 환자들의 간질은 발작간 간격이 투약중 5년 이상이거나 아니면 간질 진단시에 이미 관해에 들어갔거나 치유가 되었거나 혹은 진단 후 5년 이상 동안의 어느 시점에서 이미 치유가 되

는 성질의 간질일 가능성이 있다.⁵⁹⁾⁶⁰⁾ 하지만 아직까지 그러한 가능성들에 대한 적합한 연구가 되어 있지 않은 상태이며 투약을 중단함으로써 나타나는 환자에서의 간질의 자연사의 변화를 통해서 부분적으로나마 그 가정들의 타당성을 가늠해 볼 수 있을 것이다. 이는 투약의 종결과 관련하여 그 이론적 뒷받침을 해줄 수 있다는 점에서 중요하다.

AED 치료로 2년 이상 무발작 상태를 유지해 오던 간질 환자들이 있어서 AED 중단후 약 2~5년간 발작 재발율은 연령에 관계 없이 40% 정도로 알려져 있다.³³⁾³⁶⁻⁴²⁾ (Table 3) 또한 재발환자 중 50%는 투약중단 후 6개월 이내에 60~90%는 1년 이내에 재발작이 나타난다고 한다. 한편 재발되었더라도 재투약에 의해 60~80% 정도에서는 발작이 잘 조절된다고 한다. 상기한 연구들 중 예후가 좋은 BRE나 Pyknolespy 등의 간질증후군이 많이 포함되어 있는 소아를 대상으로 시행된 투약중단 연구들에 있어서는 재발율이 더 낮으며 (8~30%)³⁶⁾ 한 meta-analysis³⁵⁾에 의하면 발작의 원인질환 (뇌손상의 과거력, 정신지체 또는 뇌졸중 등)이 있는 remote symptomatic epilepsy 혹은 신경계 이상 소견이나 뇌파검사소견의 이상이 있거나 성인기 (13세 이상) 혹은 2세 미만의 아동기 발병의 경우에 재발의 위험도가 높다고 한다. 그리고 대부분의 연구에서 2가지 이상의 발작 유형이 있는 환자에서 재발위험도가 높다는데에 의견이 일치하고 있다.¹⁵⁾¹⁶⁾³⁵⁾ 이는 아마도 예후가 불량한 간질증

후군이 대체로 여러 종류의 발작 유형을 나타내기 때문이라고 여겨진다. 뇌파검사 소견은 예후인자로서의 영향에 대해 논란이 있어 왔으나 소아의 특발성 간질에 있어서 투약 중단전의 뇌파검사는 예후에 매우 중요하다. 이는 특발성의 초발작시 뇌파검사가 중요한 예후인자임과 맥락을 같이하고 있다. 최근의 연구에서는 부분성 간질에서 투약중단 도중의 뇌파검사 이상 소견⁴³⁾이나 투약중단 전 뇌파검사의 전신성 불규칙적 극파-서파 복합체 혹은 극파 등은 중요한 예후인자임이 판명되었다.⁴⁴⁾ 치료종결 연구들에서 흥미로운 것은 치료 중단후의 재발율과 초발작후의 재발율이 거의 비슷하다는 것과 재발의 대부분이 두 경우 모두에서 1년 이내에 (약 반 정도는 6개월 이내)에 나타났다는 것이다. 그리고 1년 이후에 나타나는 재발의 이차 정점의 시기는 없다. 이는 적극적인 AED 치료 중에도 간질의 병소는 여전히 초발작 환자처럼 발작발생의 병리적 기질 (pathologic substrate)로 남아서 본래의 자연경과를 취해오고 있었다는 것을 부분적이거나 설명하고 있다고 할 수 있다.

영국에서 행해진 한 무작위 연구에서는 투약 중단군 (41%)이 투약 지속군 (22%)에 비해 2년 동안의 재발율이 높았으나 장기적인 예후에 있어서는 별 차이가 없었다.³³⁾ 이 연구에서 의의 있는 재발 예후인자들로는 관해의 기간, AED의 가지수, 관해에 들기까지의 AED 치료기간 및 경련성 발작 등이었다. 후속으로 진행된 무작위 시도에 의한

Table 3. Prognosis of AED discontinuation after remission

Clinical Pattern	Remission or Relapse (%)	Study Design, Population	Age, Number	Follow-up Period	Predictors of Outcome
AED Withdrawal after Remission	Relapse rate : mostly around 40 (Berg and Shinnar 1994) 36 (Shinnar <i>et al</i> 1994) 11, 15 (Matricardi <i>et al</i> 1989) 41 in AED DC : 22 in AED Tx (MRC 1991) Remission after 1st recurrent sz : sz free : 51, 40 (1st, 2nd year) RE : 85, 63 (1, 2 years) (Chadwick/MRC 1996)	meta-analysis, HB Pro, HB mean sz free: 2.9 yr HB, Newly Dx ≥ 2years sz free HB, pro sz free ≥2 yr HB, Pro sz free at least 2 yrs (median : 3 years)	all Children, 264 Children, 425 all, 1013 all, 409	mean 58 months 2 years 3, 6 years (mean 8 yrs) 2 years 2, 3 years	Poor : Etiology, abnormal EEG Good : children Poor : presence of etiology Poor : neurological abnormality, MR, epileptic Sd, EEG abnormality Poor : CPS, GTC, myoclonic type, seizures after AED start, use of multiple AEDs, neurologic deficit from birth. Good : long remission period Poor : Short remission period, recurred partial seizures, seizures during AED

Abbreviations : TR : terminal remission ; RE : remission ever ; Dx : diagnosed ; AED : antiepileptic drug ; DC : discontinuation ; monox : monotherapy ; Pro : prospective ; HB : hospital-based ; CPS : complex partial ; GTC : generalized tonic-clonic ; MR : mental retardation ; Tx : treatment ; sz : seizure ; Sd=Syndrome. (Reference : 33-36)38)

연구는 적어도 2년 이상의 관해를 보인 환자들에 있어서 투약 중단후 발작이 재발된 경우를 대상으로 하여 진행되었다.³⁴⁾ 이 연구는 AED 치료 재개군과 투약중단 지속군 사이의 재발 후 5년 동안의 무발작율과 2년 관해율을 비교 분석하여 두군 사이의 유의한 차이가 없음을 확인하고, 투약 중단 후 발작의 재발이 있을 때 AED 재투여는 발작의 단기적 억제에는 효과적이나 장기적인 예후에는 영향을 미치지 못한다고 결론지었다. 또한 이 경우에 2년간 무발작일 확율은 60% 정도로서 초발작 후나 투약 중단 후의 그것들 (~60%)과 비교할 때에 비교적 낮은 편이다. 이는 아마도 투약 중단 후 재발되는 간질은 재투약에 상관없이 (초발작이나 투약 중단후 재발이 없는 간질에 비해) 예후가 나쁜 간질일 가능성을 시사한다고 할 수도 있으나 이의 확인을 위해서는 대조군 연구가 필요하다. 이 연구에서 또 한가지 흥미로운 것은 재발 후 투약의 재개가 간질의 장기간 예후에 영향을 미치지 못했다는 사실이다. 이러한 결과는 초발작에 대한 무작위 시도에 의한 연구와 동일한 결과로서 AED 치료의 한계 (간질병소의 치료가 아닌 발작의 억제)를 극명하게 보여 주는 것이다. 상기한 두 연구 중 후자의 연구에서 잊지 말아야 할 사실들은 투약 중단후 2~4년간 (치료를 시작하여 관해 시작 후 4~6년간) 상당수 (약 40%)의 환자들이 재발이 없이 지내고 있다는 것과 관해후에 지속적으로 AED 치료중임에도 불구하고 환자의 22%에서 재발이 있었다는 것이다. 이는 각각 일반인구에서의 자연관해율 40%나 AED 치료 불응성 만성 활동성 간질의 비율 20~30%와 비슷한 비율로서 관심을 갖아야 될 부분이다. 즉 치료종결 후 재발이 없는 60%의 환자들은 AED 치료시작을 하지 않았을 경우에도 재발 없이 자연관해에 들어갈 가능성이 있다. 지속적인 AED 치료에도 불구하고 재발된 22%의 환자들은 만성 활동성 간질에 속하면서 약물난치성 간질로 이행될 가능성이 높다고 할 수 있다. 한편 다른 연구들에서의 5년 이상의 관해 후 지속적 AED 치료중 재발율은 연간 1.6% 혹은 2년간 12.6%로서 비교적 낮은 편이다.¹⁵⁾³²⁾ 영국의 연구에서 투약 지속중의 재발의 원인이 간질의 자연경과 때문이었는지 아니면 치료 순응도가 불량하였기 때문인지는 확실치 않다.

관해의 기간의 장단은 재발의 위험도와는 관련이 없다고 알려져 있지만¹⁵⁾ 영국에서 행해진 연구에서는 관해기간이 길수록 예후가 좋은 것으로 되어 있다.³³⁾³⁴⁾ 하지만 최근에 발표된 단기간의 AED 치료 후의 투약 중단에 대한 연구들

에서 보면, 치료기간 혹은 관해 기간이 짧은 경우에 항상 예후가 나쁘다고 할 수 없다. 소아에서 1년과 3년의 AED 치료 후 6개월 관해에 달한 환자들에서 투약중단 후 2년간 추시 결과 37%에서만 재발이 나타났고⁴¹⁾ 다른 소아 대상의 연구에서 1년 관해 후 투약을 중단한 결과 중단 2년째에 재발이 없는 환자는 61%였다.⁴²⁾ 그리고 2년 혹은 4년간의 관해 후 투약 중단이 6주 및 9개월에 걸쳐 각각 시행된 연구에서는 재발율이 40%였고 이는 투약 중단 기간과 관계가 없었다.⁴³⁾ 이런 연구들에서 보면 소아에 있어서 치료기간이나 관해기간은 예후와 별 관련이 없어 보인다.

이상과 같은 결과들에서 느껴지는 공통점은 간질은 첫발작 혹은 간질로 진단된 시점에서 이미 그 운명이 정해져 있다는 속명론이다.³⁸⁾⁴⁰⁾ AED 치료에 의해 5년 이상 관해를 성취했던 간질은 AED 치료에 의해 완치된 것이 아니고 이미 형성된 간질발생 병소의 성질의 차이에 의해 발작이 억제되어 있으면서 한편으로 고유의 병리기질을 간직해 왔거나 강화시켜 왔기 때문에 투약 중단 후 재발이 나타난 것이며 투약이 중단된 후에도 장기간 무발작 상태를 유지하는 간질은 아마도 간질 발생 초기나 관해를 보인 수년 동안에 어떤 원인에 의해서였든지 간에 이미 병리기질을 상실했거나 수년간의 발작간격의 병리기질을 갖는 간질 등일 가능성을 생각해 볼 수 있다. 간질의 병리기질의 성질에 대한 이러한 다양한 가능성들은 생체 실험을 통해 확인되어야만 하겠으나 인체에 대한 생체실험상의 확인은 지극히 한계가 있다. 간질환자의 조직병리 소견으로 뇌졸중이나 종양 등의 이차성 발작의 신경병리 소견 외에 해마경화 같은 병리기질이 잘 알려져 있다.¹¹⁶⁾ 해마경화는 측두엽간질에서 흔히 발견되는 병리소견으로 임상적 의의가 많이 연구 되어 있고 측두엽 간질의 병리기질임에는 의문의 여지가 없으나 문제는 그 병리조직이 대부분 약물난치성 측두엽 환자의 병리기질을 나타내고 있을 뿐이라는 것이다.¹¹⁷⁻¹²⁹⁾ 약물난치성 환자는 간질환자 중 10%정도에 불과하며¹³⁰⁾ 관심의 초점인 간질 발생 초기의 기전을 설명하기에는 부적합한 병리기질 모델이다. 간질발생의 연구에 중요한 시점은 이미 폐허가 되어 버린 말기 조직병리의 시기보다는 간질의 초기단계 (초발작이나 그 이전에서 부터 간질의 진단 사이의 시기)이며 그이유는 간질발생의 초기 기전이 규명되어야 간질을 예방할 수 있는 치료법이 개발될 수 있기 때문이다. 하지만 그 시점의 조직을 얻기는 실제적으로 거의 불가능하다. 차선책으로 고려해 볼수 있는 것은 동물실험이다. 동물실험상 간질성 발

작의 모델은 매우 다양하여 잘 알려진 것들만 소개하자면 Kindling 모델,¹¹³⁻¹¹⁵⁾ perforant pathway stimulation 모델,^{84),96),131)} Kainate (KA) 모델^{132),136)} 및 continuous hippocampal stimulation (CHS) 모델¹³⁴⁻¹³⁶⁾ 등이 있다. 그중 KA 모델과 CHS 모델을 제외하고는 임상적 혹은 역학적 정의에 의한 간질 모델이라고 할수 없으며, 오히려 유발성 간질 발작 모델이라고 하는 것이 더 적절하다. KA 모델과 CHS 모델은 초발작을 중첩발작으로 시작하여 중첩발작이 끝난 직후 또는 상당기간 후 자연발생적인 발작이 뇌파상으로나 증후상 (semiology)으로 나타나게 되는 모델로서 발작이 만성적으로 재발하게 되는 간질의 정의에 잘 부합되는 동물 모델이라고 할 수 있겠다. 그리고 이 모델들은 SE가 간질을 일으키는 원인이 된다는 것을 실험적으로 입증하고 있으며 이는 SE에 대한 역학적 조사의 결과와는 다른 것이어서 흥미롭다고 할 수 있다. 그러나 KA 모델은 KA 자체가 세포독성이 매우 강하여 조직의 대부분을 파괴하기 때문에 관심의 초점인 간질발생 초기 단계의 조직병리의 변화를 제대로 관찰할 수 없다는 치명적인 단점이 있다.¹³⁶⁾ CHS 모델 역시 SE시 해마 조직에 손상을 초래한다고 알려져 있으며 주로 CA3와 Hilum에 경도의 세포사를 동반한다.¹⁴⁰⁾ 따라서 CHS 모델이 중첩발작의 모델로서 비교적 적합하다고 여겨지나 SE의 유발요인으로서의 심한 전기자극과 부합될 만한 임상적 원인질환을 발견하기 어렵기 때문에 임상적응에 있어서 한계가 있다. 이와 같이 동물실험에 있어서는 우선 방법론적인 한계가 극복하기 불가능한 난관이다. 또한 사람과 동물의 뇌신경계의 비교 해부학적 차이점 및 기능적이고 증후학적 차이점 등이 생물학적 연구의 근본적인 장애물로 작용하기 때문에 가일층 동물실험의 한계를 극명히 해 주고 있다.

AED 치료의 중단이 간질의 자연사에 미치는 영향으로 볼 때 간질은 한마디로 불균질한 병리기질을 갖으면서 다양한 예후를 나타내는 증후군이라고 할 수 있다. 그러나 그러한 병리기질의 규명에 대한 연구는 아직까지 극히 초보적인 단계이며 기질 규명이 거의 불가능하다고 여겨진다. 따라서 현재로서는 그러한 증후군들 각각의 병리기질상의 차이점을 근거로 한 치료방법이 개발되기를 기대하기는 어렵다고 할 수 있겠다. 임상적 적용에 한계가 있더라도 역학적인 방법을 이용하여 각 증후군들에 대한 무작위 혹은 대조군 연구를 수행해 나감으로써 간접적인 근거를 얻어내는 수 밖에 없을 것으로 여겨진다.

이상과 같이 한편으로는 간질의 자연사가宿命론적이며 비관적인 면이 두드러져 보이고 있어서 치료종결이 불가능한 환자들이 있을 것임이 틀림없으나, 간질 자연사의 또다른 측면에서는 치료중단 후 2~4년간 무발작인 환자들 (~40%)에서 처럼 AED 치료의 종결이 타당하다고 할 수 있는 환자들이 많이 있을 것이다. 역학적 연구 결과로서의 예후인자들은 그러한 환자들을 가려내기 위한 위험요인으로서 중요한 의미가 있다고 할 수 있다. 그리고 AED 치료를 종결함에 따라 위험부담과 AED 치료를 계속함에 수반될 위험부담 모두가 치료종결 여부를 결정하는 데 있어서 매우 중요함은 앞서 언급한 바와 마찬가지이다. 이 역시 치료종결에서도 환자 개개인에 따른 최적화가 필요한 이유들이라 할 수 있다.

2. AED 치료 종결의 요건

이상에서 언급해 온 간질의 자연사 관점에서 판단하건데 환자의 심리적 부담이나 AED의 부작용과 치료비용이 문제 되지 않는다면 AED 치료를 종결할 이유는 없다. 간질이 사라지지 않는다고 하더라도 발작은 상당 부분 억제될 수 있기 때문에 환자가 편안히 일상생활을 영위할 수 있는 것이다. 간질치료의 예후와 관련해서 대부분의 연구들이 간질발작의 관해율이나 무발작율에 대해서만 관심을 집중해 왔다. 그러나 발작빈도의 감소 혹은 관해 등에 의해 성취될 수 있는 환자의 심신의 이익과 사회적 이득 등은 대체로 무시되어 온 편이다. 간질치료의 종결은 환자 개개인에 있어서 이러한 가치있는 점들이 투약 중단후의 재발위험도와 투약에 의한 부작용 및 위험상황 등과 관련하여 충분히 비교 검토된 후에 시도되어야 할 것이다. 투약 중단후의 환자들의 심리적-사회적 성과에 대한 한 연구에서는 AED 치료과정이 환자들로서는 심한 고충거리였다고 하며 재발의 위험도가 낮은 환자들에 있어서 투약 중단에 의한 심리-사회적 이득은 매우 괄목할만 한 것이었으며 투약중단이 실패하여 재발이 있는 경우에도 치료종결 시도를 후회하는 환자들은 극히 일부뿐이었다고 보고하고 있다.¹⁴¹⁾ 이 또한 간질의 예후에 대한 연구에서 충분히 다뤄지지 못했던 주제이며 이러한 관점들 역시 치료종결을 결정함에 있어서 충분히 검토되어야 할 것이다.

근래에 이르기까지 치료종결을 결정하는 데에 있어서 해결하기 가장 어려운 실제적인 문제들은 어떤 환자에서 얼마 기간 동안의 관해에 이르면 치료종결을 고려해야 하는가와

언제 치료종결을 시작할 것인가 등이다.

초발작의 AED 치료시작 결정에서와 마찬가지로 발작재발 위험요인은 치료종결 여부를 결정하는 중요한 변수이다. 따라서 2가지 이상의 위험요인 (예를 들어 뇌손상의 과거력 및 뇌파검사상의 이상 혹은 정신지체이면서 발병연령이 2세 미만 또는 13세 이상이고 뇌파검사상 이상소견이 있는 경우 등)이 있는 경우에는 투약에 의한 부작용이 문제되거나 환자의 강력한 요청에 의한 경우를 제외하고는 투약을 계속함이 바람직할 것이다. 가장 강력한 재발 위험인자는 발작의 원인질환과 간질증후군 유형이다. 성인에 있어서 뇌손상의 과거력 (뇌의 감염성 질환 과거력, 정신지체, 심한 두부외상 혹은 뇌졸중 과거력 등의 원격성 원인)이 있는 간질은 AED에 의한 관해율이 낮아서 치료종결을 고려할 만한 환자가 많지 않지만 장기간의 관해에 도달해 있더라도 재발의 위험도가 비교적 높기 때문에 가능하면 투약을 중단하지 않는 것이 바람직하겠지만 환자의 개인적인 상황 (예컨대 결혼을 앞 두고 있다거나 임신을 원한다거나 하는 경우)에 따라 재발작 호발기간인 6개월에서 1년 정도 투약을 중단한 상태에서 추시한 후 재발이 없으면 계속 투약을 중단하는 시도를 해 볼수 있다. 이때 환자에게 발작 유발요인인 과로, 수면 부족 등을 회피하도록 주지시키고 재발을 하더라도 재투약하면 다시 관해에 들어갈 확율이 높다는 것 등을 교육하여 환자의 투약 중단으로 인한 불안감을 낮춰줘야 할 것이다. 간질 증후군과 관련해서 Table 4에서 나타나듯이 예후가 좋은 것으로 알려진 BRE는 투약을 시작한

경우 단기간의 관해후 치료종결을 하여도 별 문제가 없을 것이고 Pyknolepsy도 가능한 단기간의 관해후 치료종결을 앞서 언급한 바와 같이 시도함이 적절할 것이라 생각된다. 그러나 JME는 AED에 의해 관해는 잘 되지만 투약 중단 후 재발이 흔하기 때문에 상당히 긴 기간동안 치료를 종결할 수 없다. 그리고 국소성 간질의 경우도 원격성 원인질환이 동반되어 있거나 뇌파검사상 이상이 있는 경우 투약 중단시에 재발의 위험이 높기 때문에 치료종결을 할 수 없다. 더욱이 국소성 간질 중 상당수는 약물 난치성 간질로 이행된다. Sturge-Weber 증후군, West 증후군 등 출산기 뇌손상이나 선천적 기형 등을 동반하는 간질 증후군은 예후가 나쁘기 때문에 투약을 계속하여야 하며 역시 상당수에서 약물난치성 간질로 이행된다. 이와 같은 간질 증후군 중 원격성 증후성 간질이나 원인 불명성 간질 등은 치료 종결을 함에 있어서 다른 위험요인들에 의해 판단을 할 수 밖에 없다. 우선 다른 위험 요인이 추가로 동반되지 않는 경우이면서 2세에서 12세 사이의 환자는 가장 우선적으로 치료종결의 대상이 될 수 있다. 원인 불명성 혹은 특발성 간질이면서 뇌파검사상 이상이 없는 경우가 이상이 있는 경우 보다 투약 중단 후의 예후가 좋은 것으로 알려져 있으므로 치료종결을 함에 무리가 없을 것으로 판단된다. 이와같이 각 위험요인이 한가지씩 있는 경우에는 동반된 다른 위험요인이 없다면, 어떠한 사정으로 환자나 보호자가 투약중단을 강력히 요청하는 경우나 투약에 의한 부작용 등이 심각한 경우 투약중단 후 6개월에서 1년 간을 추시한 후 재발이 없으면 치

Table 4. Prognosis of epileptic syndromes

Prognosis	Proportion of Epilepsies	Characteristics	Syndromes or Disorders
Excellent (Burst Pattern)	20 - 30%	self-limiting ; not requiring AED ; spontaneous remission.	Benign neonatal seizures, benign partial epilepsy, benign myoclonic epilepsy of infancy, febrile convulsions.
Good (Burst Pattern or Intermittent Pattern)	30 - 40%	benign and short-lived ; early controlled seizures with AEDs ; possible spontaneous remission in some & once and permanent remission ; successful tapering of AEDs.	Childhood absence epilepsy. Epilepsy with generalized tonic clonic seizures on awakening, some localization-related epilepsies.
Uncertain (Intermittent Pattern)	10 - 20%	longterm tendency to seizures ; AEDs as suppressant of seizures ; remission and relapse after AED stop ; lifetime AED treatment.	Juvenile myoclonic epilepsy, localization-related epilepsies which may be amenable to surgical intervention with subsequent change in prognostic group.
Bad (Chronic Continuous Pattern)	below 20%	guarded prognosis ; AEDs as palliative ; continuous tendency (medically intractable) for seizures despite intensive AED Tx ; amenable to surgical intervention.	Perinatal brain injury or congenital anomalies such as tuberous sclerosis or Sturge-Weber syndrome, epilepsy partialis continua, progressive myoclonic epilepsies, West syndrome, Lennox-Gastaut syndrome, etc.

Abbreviations : AED : antiepileptic drug ; Tx : treatment. (References : 60-62)

료를 종결해 볼 수 있다. 그리고 두가지 이상의 위험요인이 동반되어 있으면 지속적 치료를 원칙으로 함이 타당하지만 환자 개개인의 필요나 사정에 따라 투약중단을 시작하여 같은 방법으로 치료종결을 시도해 볼 수 있다.

소아에서는 치료종결 후 예후가 좋은 편이지만 관해의 기간이 영향을 미치지 않는 것으로 생각된다. 6개월 관해 후 2년간의 재발을 (37%)와 1년 관해 후의 2년간의 재발을 (39%)이나 2년 혹은 4년 관해후 재발을 (40%) 등은 별다른 차이를 보이지 않는다. 따라서 소아에서 예후가 좋은 간질 증후군 환자나 관해나 투약 중단 후의 재발에 대한 예후 인자가 좋은 간질환자는 1년 정도의 단기간의 관해 후에 치료종결을 시도 해볼 수도 있으리라 여겨진다. 하지만 성인이 포함된 연구에서는 관해기간이 투약중단 후 예후에 영향을 미치기 때문에 가능한한 긴 관해기간을 요한다. 관해기간은 치료시작 후 관해에 이르는 시간 및 치료약의 가지수와 밀접한 관련성이 있기 때문에 장기간의 치료에도 재발이 자주 있어서 관해기간이 짧거나 2가지 이상의 AED 병용요법을 했던 환자들에 있어서도 투약중단이 불가능한 편이다. 이런 환자들은 차후 약물난치성 간질로 이행될 가능성이 매우 높다.

치료종결을 함에 있어서 또 중요한 것은 투약중단을 시작하여 얼마간의 기간 동안에 완전히 중단을 할 것인가이다. 현재까지 중단기간이 재발과 직접적인 관련이 있다는 증거는 없으나 단기간의 중단시 약의 종류에 따라 금단현상으로서의 재발 위험이 있으므로 가능한한 서서히 감량해가면서 중단해감이 바람직하다고 하겠다. 그리고 병용 요법일 경우 부작용이 있던 약이나 반감기가 긴 약을 먼저 감량하여 중단한 후 나머지 약의 중단을 시작하는 것이 합리적이다.

투약 중단은 학동기 소아에 있어서는 방학이나 새학년을 앞둔 시기에 시작하거나 혹은 중고등학교생일 경우 1학년 말에서 부터 시작하여 1년간 투약중단에 의한 발작이 없음을 확인하여 치료종결한 후 3학년 때에 AED를 복용하는 데에서 생기는 부담이나 재발의 부담을 느낄 필요 없이 편안히 학업에 열중할 수 있게 배려함이 바람직할 것이다. 군 입대나, 결혼, 임신 혹은 취업 등을 원하는 경우 예정일 약 1년 반 혹은 2년 전쯤 부터 투약 중단을 시작하여 1년여의 재발작 위험이 높은 추시기간을 거쳐 재발이 없음을 확인한 후 원하는 일을 진행해 나감이 바람직하다고 생각된다. 일부 엄격한 간질 역학 전문가들은 투약에 의한 관해가 상당기간 있는 후의 경우라도 1년간의 투약 중단상태에서 재발

이 없음을 확인한 후 운전을 허락하는 것이 안전하다고 주장하기도 한다. 투약중단 후의 재발작의 호발기간 (중단 시작 후 6개월이내 혹은 1년 이내)은 이와 같은 점들에서 의미가 있다.

결 론

간질의 자연사에 대한 연구 결과는 -역학적 측면이든 생물학적 측면이든간에 -전혀 낙관적인 것이 아니다. AED 불응성 만성 활동성 간질이나 AED에 의한 장기간의 관해 후에도 투약의 중단시 발작의 재발이 있고 특히 사람에 있어서 AED는 간질발생 억제 효과가 없음 등이 밝혀졌음은 간질의 비관적 숙명 (readily-programmed nature)을 드러내 보인 것이라고 할 수 있겠다. 그리고 간질발생을 억제하는 치료법이 개발되기 어려운 이유가 역학적 연구에 장대한 시간이 걸린다는 문제와 생체실험이나 동물실험의 방법론상의 한계성 때문이라는 것은 더 더욱 절망적이다. 이러한 비관론의 영향으로 간질환자는 부작용이 우려됨에도 불구하고 AED 치료를 평생 받아야한다는 혹은 투약을 지속 하더라도 재발하기 때문에 불치의 병이라는 극한적 치료개념까지 등장할 수 있다. 하지만 간질치료의 목표는 간질을 없애는 데에만 있는 것이 아니다. 이 세상에는 자연관해에 들어가는 간질이 존재함이 밝혀져 있고 AED는 발작억제의 효과가 탁월하여 상당기간의 관해를 유도할 수 있다는 사실과 관해 후 상당 부분의 환자가 AED 치료 종결에도 불구하고 무발작 상태를 지속한다는 사실 등은 간질의 낙관적 숙명의 일면이라고 할 수 있다. 이러한 사실들에 따라서 문제삼을 만한 약부작용만 없다면 AED 치료를 계속하여도 무방하며 간질의 성질에 따라 상당 기간의 관해 후 치료의 종결을 시도해 볼 수도 있다는 적극적인 진료자세를 갖을 수 있다. 현재로서는 발작 억제의 효과가 탁월한 AED 치료로써 환자가 관해상태에서 정상으로 일상생활을 영위할 수 있게 하는 것이 간질치료의 실제적인 목표이다. 그리고 상반된 숙명의 간질 자연사의 측면들이 향후의 잘 기획된 연구들에 의해 좀더 명확히 밝혀진다면 간질치료의 시작이나 종결에 관련된 실제적 과제들을 해결해 나감에 있어서 더욱 명확한 이론적 기초가 성취될 것으로 믿는다. 그리고 간질의 자연사적 특성에 따른 간질 유형 (Table 4)에 대한 무작위 대조군 연구가 진행되어 결과가 나오고 상기한 간질유형 각각에 합당한 동물 모델이 개발된다면 간질발생 기전에 관

한 연구에 있어서 획기적인 발전이 이뤄지리라 생각한다.

현재로서는 간질치료의 시작과 종결의 문제에 관련해서는 각선택에 따르는 득과 실의 균형을 환자 개개인의 상황에 맞춰 최적화 하는 것이 최선의 해결 방법이라고 생각한다.

AED 치료 시작 및 종결에 대한 국내 지침 제안

아래의 제안들은 문헌 고찰에 의한 저자의 개인적 의견을 개진한 것이므로 누구든 환자진료에 적용하려고 하는 경우 본문과 참고문헌의 확인이 요망되며 향후 빠른 시일 내에 대한간질학회의 국내 표준화 지침을 위한 위원회가 결성되면 검증을 요하는 사안이다.

1. 항간질약제 치료의 시작

치료시작의 선결조건으로서 환자의 투약순응도 확인과, AED 치료의 효과와 한계 및 상당 기간의 관해후의 종결에 대한 교육 후 환자나 보호자의 동의가 요구된다.

1) 조발작

(1) 다음과 같은 경우에는 치료를 시작하는 것이 바람직하다.

- 성인에서 뇌손상의 과거력, 원격 증후성 원인질환,²⁾ 열성 경련 및 뇌파검사상의 이상소견 등의 재발위험 요인이 2가지³⁾ 이상 있는 경우.
- 재발 위험이 높고 특정 간질증후군에서 나타나는 발작 유형 : 결신 발작, 근간대성 발작, 무긴장성 발작 등
- 운전사, 비행기 조종사 등의 사고 위험 부담율이 높은 직종에 종사하는 경우.
- 재발위험 요인의 유무에 관계 없이 환자나 보호자가 강력하게 치료를 요구하는 경우.

(2) 다음과 같은 경우에는 치료를 유보하고 추시한다.

이 경우는 환자나 환자 보호자에게 재발 위험에 대한 충분한 설명과 재발의 경우에 진행될 치료 계획 등에 대한 교육 후 그들의 동의 하에 결정되어야만 한다.

- 초발작 후 1년⁴⁾ 이상이 경과한 경우.
- 재발 위험요인이 없는 소아
- 영유아기나 학동기 이전의 원인불명 혹은 원격 증후성 발작 중 단순 부분성 발작을 나타내는 경우 (단순 부분 증첩발작이 아님)
- 결혼, 임신, 취업이나 취학 등을 앞두고 있는 경우 :

- 재발 위험요인이 있으나 환자가 AED 치료를 거부하는 경우

- 재발 위험요인이 없는 경우

(이 경우에 1년간⁵⁾ 추시 후 재발이 없으면 계획한 일을 진행함)

• 재발 위험요인이 있는 소아에 있어서 환자나 보호자가 강력하게 AED 치료를 거부하는 경우

(3) (1)과 (2)의 범주에 속하지 않는 경우 환자의 특정한 상황에 따라 최적화 한다.

2) 간 질

간질에 대해서는 초발작과는 달리 항간질 약제 치료를 시작함이 원칙이다. 그러나 항간질 약제 치료와 관련된 여러 가지 문제점들 때문에 각 경우에 따른 치료시작을 결정함이 합리적이다.

(1) 다음과 같은 경우에는 치료를 시작하는 것이 바람직하다.

- 간질 증후군 (혹은 간질 자연사에 의한 분류 유형) 중 예후가 나쁜 유형 : 만성 지속형 혹은 불명확 (uncertain)이나 불량 (bad)의 유형에 속하는 간질. (Table 4)
- 간질 증후군 중 예후는 양호한 (good) 유형에 속하면서 투약 중단시 곧 재발되며 주간에 발작이 나타나는 간질 : Juvenile Myoclonic Epilepsy, Pyknolepsy
- 원인불명이나 원격 증후성 원인의 간질환자 중 발작간격이 1년⁶⁾ 이내인 간질.
- 간질 증후군 유형, 원인질환 유무나 발작간격에 상관없이 성인 환자 중 운전사, 비행기 조종사 등의 사고 위험 부담율이 높은 직종에 종사하는 경우.
- 환자나 보호자가 강력하게 치료를 요구하는 경우.

(2) 다음과 같은 경우에는 치료를 유보하고 추시한다.

이 경우는 환자나 환자 보호자에게 재발 위험에 대한 충분한 설명과 재발의 경우에 진행될 치료 계획 등에 대한 교육 후 그들의 동의 하에 결정되어야만 한다.

- 소아에서 간질증후군 중 예후가 좋은 탁월 (excellent) 과 양호 (good) 유형에 속하면서 단순 부분성 발작이나 수면성 발작만 나타내는 특발성 간질 : Benign Epilepsy of Childhood with Centro-temporal spikes
- 원인불명이나 원격 증후성 원인의 간질환자 중 발작간격이 1년⁶⁾ 보다 긴 간질.

• 환자나 보호자가 강력하게 AED 치료를 거부하는 경우
 (3) (1)과 (2)의 범주에 속하지 않는 경우 환자의 특정한 상황에 따라 최적화 하여야 하나 성인의 간질은 항간질 약제 치료를 시작함을 원칙으로 한다.

2. 항간질약제 치료의 종결

선결조건으로 관해기간은 소아에서 2년⁴⁾ 이상 성인에서 5년 이상이어야 하며 진행성 뇌질환 (유전성 대사성 뇌질환, 뇌종양 등)에 의한 증후성 비유발성 (symptomatic unprovoked) 발작은 제외된다. 그리고 환자나 보호자에 대한 투약 중단에 의한 득과 실 및 재발시 재치료에 의한 예후 등에 대한 교육 후 그들의 동의를 얻어 투약 중단을 시행한다.

1) 다음과 같은 경우에는 치료를 종결하는 것이 바람직하다.

- 단순 부분성, 복합 부분성 또는 이차성 전신 경직성 - 간대성 중의 한가지 유형이나 일차성 전신 경직성 - 간대성 발작들 중 한가지 유형의 발작유형만을 나타내는 간질로서 신경계 진찰상이나 지능지수 검사상 정상이며 AED 치료 도중 시행한 뇌파검사상 정상인 환자.²⁰⁾
- 소아 연령에서 양호한 예후를 갖는 간질 증후군의 경우 : Benign Childhood Epilepsy with Centrotemporal spikes
Pyknolepsy
Epilepsy with generalized tonic-clonic seizures on awakening

2) 다음과 같은 경우는 일단 AED 치료를 중단하고 6개월 간의 추시후 재발 유무에 따라 재투약의 여부를 결정한다.

- 2세 이상 12세 이하의 연령에서 발병된 원인불명 혹은 원적 증후성 발작 중 단순 부분성 발작을 나타내는 소아 간질의 경우 (단순 부분 중첩발작은 아님)
- 뇌파검사상 이상이 있는 성인의 원인불명 간질의 경우.
- 결혼, 임신, 취업이나 취학 등을 앞두고 있는 경우 :
 - 재발 위험요인이 있으나 환자가 AED 치료를 거부하는 경우
 - 재발 위험요인이 없는 경우

• 뇌손상이나 원적 증후성 원인, 신경계 이상소견, 다수의 발작유형, 뇌파검사상 이상 소견 등의 재발 위험요인이 한가지만 있는 소아의 경우

• 재발요인이 하나 이상 있으나 환자나 보호자가 강력히 치료를 거부하는 경우.

3) 다음과 같은 경우는 투약을 계속하는 것이 바람직하다.

• 간질 증후군 (혹은 간질 자연사에 의한 분류 유형) 중 투약을 해야만 하는 예후가 나쁜 간질 : 만성 지속형 혹은 불명확 (uncertain)이나 불량 (bad)의 유형에 속하는 간질. (Table 4)

• 간질 증후군 중 예후는 양호한 (good) 유형에 속하면서 투약 중단시 곧 재발되며 주간에 발작이 나타나는 간질 : Juvenile Myoclonic Epilepsy

- 재발 위험요인이 2가지²¹⁾ 이상 동반된 환자
- 재발위험 요인이 1가지 이상 동반되어 있고 2가지²²⁾ 이상의 항간질 약제에 의해 관해에 도달한 환자.
- 재발 위험요인에 상관없이 성인 환자 중 운전사, 비행기 조종사 등의 사고 위험 부담율이 높은 직종에 종사하는 경우.
- 환자나 보호자가 강력하게 치료의 지속을 요구하는 경우.

4) 1)~3)의 범주에 속하지 않는 경우 환자의 특정한 상황에 따라 최적화 한다.

5) 치료종결을 결정한 후 약의 감량 및 중단은 장기간에 걸쳐서 서서히 진행하며 병용요법 환자의 경우 한가지 약의 중단이 끝난 후에 나머지 약의 감량 및 중단을 순차적으로 시행한다.

가) 뇌손상의 과거력 유무에 상관없이 대뇌에 국소성 구조적 병변이 있으며 진행성 병변이 아닌 경우.
 나~자) 여기에 표기된 수치는 절대적인 것은 아니며 학회차원에서의 의견 수렴이 요구됨.
 단 상기한 제안에서의 수치들은 본문 내용과 관련된 문헌이나 연구들에서 나타난 결과에 의거하였음.

중심 단어 : 간질자연사 · 항간질약제 · 치료시작 · 치료종결.

• 논문접수일 : 1997년 9월 19일
 • 심사완료일 : 1997년 10월 27일

REFERENCES

1) ILAE Commission Report. The Epidemiology of the Epilepsies: Future Directions. *Epilepsia* 1997;38:614-8.
 2) Kurtzke JF. Neuroepidemiology. *Ann Neurol* 1984;16:265-77.
 3) 제 3회 연세의료원 간질 심포지움 (Yonsei Epilepsy Symposium). *Temporal Lobe Epilepsy*, 1996.
 4) Engel J & Shewmon DA. Overview: Who should be considered a surgical candidate? In Engel J ed *Surgical Treatment of the Epilepsies*, 1993, Raven Press, Ltd., NY, p.23-34.

- 5) Luders HO. Surgically Amenable Focal Epilepsies. In First Yonsei Epilepsy Symposium, 1994:67-79.
- 6) Porter R & Sato S. Candidacy for Resective Surgery of Epilepsy. In Luders H ed Epilepsy Surgery, Raven Press, Ltd., NY, 1991: 105-10.
- 7) 이병인. Which drug for my patients? 제 4회 연세의료원 간질 심포지움, 1997: 75-102.
- 8) 허 경. Newly developed AEDs and Future Perspectives of AEDs therapy. 제 2회 연세 간질 심포지움, 1995:59-102.
- 9) Chadwick D. Epilepsy after first seizures: risks and implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1991;54:385-7.
- 10) Hart RG & Easton JD. Seizure recurrence after a first, unprovoked seizure. *Arch Neurol* 1986;43:1289-90.
- 11) Hauser WA. Should people be treated after a first seizure? *Arch Neurol* 1986;43:1287-8.
- 12) Chadwick D. Case for early treatment is not established. *British Med J* 1995;310:177-8.
- 13) Hart YM. Principles of Treatment of newly diagnosed patients. In Shorvon S, Dreifuss F, Fish R & Thomas D ed. The Treatment of Epilepsy, 1996, Blackwell Science Ltd., Cambridge, p.169-76.
- 14) Hauser WA. When to treat seizures. In Resor SR & Kutt H ed. The Medical Treatment of Epilepsies, Marcel Dekker, Inc., NY, 1992:15-25.
- 15) Gross-Tsur V & Shinnar S. Discontinuing Antiepileptic Drug Treatment. In Wyllie E ed. The treatment of epilepsy: principles and practice, 1993, Lea & Febiger, Philadelphia, p.858-66.
- 16) Sabers A & Gram L. Treatment of Patient with Epilepsy in Remission. In Shorvon S, Dreifuss F, Fish R & Thomas D ed. The Treatment of Epilepsy, 1996, Blackwell Science Ltd., Cambridge, p.191-8.
- 17) Chadwick D. Standard approach to antiepileptic drug treatment in the United Kingdom. *Epilepsia* 1994;35(suppl. 4):S3-S10.
- 18) Shinnar S & Ballaban-Gil K. An approach to the child with a first unprovoked seizure. *Pediatric Annals* 1991;20:29-33.
- 19) Camfield CS & Camfield PR. Initiating drug therapy. In Wyllie E ed. The treatment of Epilepsies: principles and practices, 1993, Lea & Febiger, Philadelphia, p.791-7.
- 20) Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter: a guideline for discontinuing antiepileptic drugs in seizure-free patients-summary statement. *Neurology* 1996;47:600-2.
- 21) Shinnar S, Berg D, Moshe SL, Eckstein RN, et al. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Pediatrics* 1990; 85:1076-85.
- 22) Shinnar S, Berg A, Moshe S, O'Dell G, Al-Emamy M et al. The Risk of Seizure Recurrence After a First Unprovoked Afebrile Seizure in Childhood: An Extended follow-up. *Pediatrics* 1996;98(2):216-25.
- 23) Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 1991; 41:965-72.
- 24) Hauser et al. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure. *N Engl J Med* 1982; 307:522-8.
- 25) Hauser WA, Rich SS, Annegers JF, Anderson VE. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure: an extended follow-up. *Neurology* 1990;40:1163-70.
- 26) 김성환, 김장성. Recurrence of a first unprovoked seizure in Korean children. 제 2차 대한간질학회 학술대회 (초록), 1997 (계재 예정).
- 27) Camfield P, Camfield C, Dooley J, Smith E and Garner B. A randomized study of carbamazepine versus no medication after a first unprovoked seizure in childhood. *Neurology* 1989;39:851-2.
- 28) Hart YM, Sander JW AS, Johnson AS, Shorvon SD. The National General Practice Study of Epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet* 1990;336:1271-4.
- 29) Donselaar CA AT. Geerts, RJ Schümsheimer. Idiopathic first seizure in adult life : who should be treated? *Br Med J* 1991;302:620-3.
- 30) Hopkins A et al. The first seizure in adult life. *Lancet* 1988;1:721-6.
- 31) First Seizure Trial Group. Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. *Neurology* 1993;43:378-83.
- 32) Musicco M, Beghi E, Solari A and the First Seizure Trial Group. Effect of antiepileptic treatment initiated after the first unprovoked seizure on the long-term prognosis of epilepsy. *Neurology* 1994;44(suppl 2):A337-8.
- 33) MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Group. Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet* 1991;337:1175-80.
- 34) Chadwick et al on behalf of MRC AED Withdrawal Group. Outcome after seizure recurrence in people with well-controlled epilepsy and the factors that influence it. *Epilepsia* 1996;37:1043-50.
- 35) Berg AT, Shinnar S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Neurology* 1994;44:601-8.
- 36) Shinnar S, Berg AT, Moshe S, et al. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study. *Ann Neurol* 1994;35:534-45.
- 37) Shinnar S, Vining EPG, Mellits ED, Sousa BJ, Holden K, Baumdardner RA, Freeman JM. Discontinuing antiepileptic medication in children with epilepsy after two years without seizures. *N Engl J Med* 1985;313: 976-80.
- 38) Martriacardi M, Brinciotti M, Benedetti P. Outcome after discontinuation of antiepileptic drug therapy in children with epilepsy. *Epilepsia* 1989;30:582-9.
- 39) Callaghan N, Garrett A, Googin T. Withdrawal of anticonvulsant drugs in patients free of seizures for two years. *N Engl J Med* 1988; 318:942-6.
- 40) Arts WFM, Visser LH, Loonen MCB, et al. Follow-up of 146 children with epilepsy after withdrawal of antiepileptic therapy. *Epilepsia* 1988;29:244-50.
- 41) Thurston JH, Thurston DL, Hixon B, Keller AJ. Prognosis in childhood epilepsy: additional follow-up of 148 children 15 to 23 years after withdrawal of anticonvulsant therapy. *N Engl J Med* 1982;306:831-7.
- 42) Dooley J, Gordon K, Camfield P, Camfield C & Smith E. Discontinuation of anticonvulsant therapy in children free of seizures for 1 year: a prospective study. *Neurology* 1996; 46:969-74.
- 43) Tinuper P, Avoni P, Riva R, Provini F, Lugaresi E & baruzzi A. The prognostic value of the EEG in antiepileptic drug withdrawal in partial epilepsies. *Neurol* 1996; 47:76-8.
- 44) Andersson T, Braathen G, Persson A & Theorell K. A comparison between one and three years of treatment in uncomplicated childhood epilepsy: a prospective study. II. the EEG as predictor of outcome after withdrawal of treatment. *Epilepsia* 1997;38:225-32.
- 45) Tennison M, Greenwood R, Lewis D & Thorn M. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy. A comparison of a six-week and a nine-month taper period. *N Engl J Med* 1994;330:1407-10.
- 46) Placencia M, Sander JWAE, Roman M, et al. The characteristics of epilepsy in a largely untreated population in rural Ecuador. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:320-5.
- 47) Hauser WA. Recent developments in the epidemiology of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1995;162(S):17-21.
- 48) Hauser WA, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota 1935 through 1967. *Epilepsia* 1975;16:1-66.
- 49) Sander JWAS, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psych* 1996; 61:433-43.
- 50) Cockerell OC, Eckle I, Goodridge DMG, Sander JWAS, Shorvon SD. Epilepsy in a population of 6000 re-examined: secular trends in first attendance rates, prevalence, and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995 :58:570-6.
- 51) Keranen T, Riekkinen PJ. Remission of se-

- izures in untreated epilepsy. *Br Med J* 1993 :307:483.
- 52) Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1979;20:729-37.
- 53) Cockerell OC, Johnson AL, Sander JWAS and Shorvon SD. Prognosis of Epilepsy: A Review and Further Analysis of the First Nine Years of the British National General Practice Study of Epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38:31-46.
- 54) Collaborative Group for the study of Epilepsy. Prognosis of epilepsy in newly referred patients: a multicenter prospective study of the effects of monotherapy on the long-term course of epilepsy. *Epilepsia* 1992 :33:45-51.
- 55) Goodridge DMG, Shorvon SD. Epilepsy in a population of 6000. *Br Med J* 1983;287: 641-7.
- 56) Shinnar S, Berg AT. Does antiepileptic drug therapy prevent the development of chronic epilepsy? *Epilepsia* 1996;37:701-8.
- 57) Shinnar S, Berg AT. Does antiepileptic drug therapy alter the prognosis of childhood seizures and prevent the development of chronic epilepsy? *Semin Pediatr Neurol* 1994;1: 111-17.
- 58) Sander JWAS. Some aspects of the prognosis of the epilepsies. *Epilepsia* 1993;34:1007-16.
- 59) Shorvon SD. Medical assessment and treatment of chronic epilepsy. *Br Med J* 1991;302 :363-6.
- 60) Shorvon SD. The temporal aspects of prognosis in epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1984;47:1157-65.
- 61) Thompson P, Oxley J. Socioeconomic Accompaniments of Severe Epilepsy. *Epilepsia* 1988;29(Suppl. 1):S9-S18.
- 62) 김명규, 조기현, 정인숙, 김세종. 간질에 대한 사회적 태도에 관한 연구. *대한신경과학회지* 1994;12:410-27.
- 63) 박상준, 정승기, 김명규, 조기현, 최진수, 김세종. 전남농촌지방에서 간질에 대한 사회적 태도. *대한신경과학회지* 1996;14:389-407.
- 64) 변영주, 김옥년, 박미영. 간질 환자의 직업 현황에 대한 연구. *대한신경과학회지* 1994;12: 51-9.
- 65) Kirby S, Sadler RM. Injury and Death as a Result of Seizures. *Epilepsia* 1995;36:25-8.
- 66) Hauser WA, Annegers JF, Elveback LR. Mortality in Patients with Epilepsy. *Epilepsia* 1980;21:399-412.
- 67) 변영주, 이영기, 이세진. 간질 환자에서의 차량 운전. *대한신경과학회지* 1995;13:843-53.
- 68) 한국 보험 감독원. 교통사고 통계, 1997.
- 69) Hauser WA & Hesdorffer DC. Pregnancy and Teratogenesis. In *Epilepsy: Frequency, causes and consequences*, Demos publication, NY, 1990:147-96.
- 70) Webber MP, Hauser WA, Ottman R & Annegers JF. Fertility in persons with epilepsy. *Epilepsia* 1986;27:746-52.
- 71) Taneja N, Kucheria K, Jain S, Maheshwari MC. Effect of Phenytoin on semen. *Epilepsia* 1994;35:136-40.
- 72) Annegers JF, Baumgartner KB, Hauser WA, Kurland LT. Epilepsy, antiepileptic drugs, and the risk of spontaneous abortion. *Epilepsia* 1988;29:451-8.
- 73) Holmes GL, Weber DA. Effect of pregnancy on development of seizures. *Epilepsia* 1985 :26:299-302.
- 74) Kaneko S, Otani K, Fukushima Y, Ogawa Y, Nomura Y, Ono T et al. Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1988;29:459-67.
- 75) Camfield PR. Recurrent seizures in the developing brain are not harmful. *Epilepsia* 1997;38:735-7.
- 76) Berg AT, Shinnar S. Do Seizures Beget Seizures? An Assessment of the Clinical Evidence in Humans. *J Clin Neurophysiology* 1997 :14(2):102-10.
- 77) Holmes GL. Epilepsy in the developing brain: lessons from the laboratory and clinic. *Epilepsia* 1997;38:12-20.
- 78) Moshe SL, Sperbaer EF, Haas KZ, Xu S-G, Shinnar S. Effects of the maturational process on epileptogenesis. In Luders H ed *Epilepsy Surgery*, Raven Press, Ltd., NY, 1991 :741-7.
- 79) DeLorenzo RJ, Pellock JM, Towne AR, Boggs JG. Epidemiology of Status Epilepticus. *J Clin Neurophysiology* 1995;12:316-25.
- 80) Hauser WA. Status epilepticus: Epidemiologic considerations. *Neurology* 1990;40(suppl 2):9-13.
- 81) 송인병, 송희정, 김재문, 정진상. 간질증첩증으로 발현되는 최초 간질. *대한신경과학회지* 1994 :12:686-93.
- 82) Fountain NB, Lothman EW. Pathophysiology of Status Epilepticus. *J Clin Neurophysiology* 1995;12:326-42.
- 83) Lothman EW, Bertram EH. Epileptogenic effects of status epilepticus. *Epilepsia* 1993;34 (suppl.1):S59-S70.
- 84) Wasterlain CG. Recurrent Seizures in the Developing Brain Are Harmful. *Epilepsia* 1997;38(6):728-34.
- 85) Gross-Tsur V, Shinnar S. Convulsive Status Epilepticus in Children. *Epilepsia* 1993: 34(Suppl.1):S12-S20.
- 86) Sloviter R et al. Apoptosis and necrosis induced in different hippocampal neuron populations by repetitive perforant path stimulation in the rat. *J Comp Neurol* 1996: 366:516-33.
- 87) Rodin EA. The prognosis of patients with epilepsy. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1968.
- 88) Reynolds EH. Early treatment and prognosis of epilepsy. *Epilepsia* 1987;28:97-106.
- 89) Hauser WA, Hesdorffer DC. Prognosis. In *Epilepsy: Frequency, causes and consequences*, Demos publication, NY, 1990:197-243.
- 90) Sander JWAS, Shorvon SD. Incidence and prevalence studies in epilepsy and their methodological problems: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:929-39.
- 91) Shorvon SD. Chronic epilepsy. *Br Med J* 1991;302:363-6.
- 92) Shin C et al. Anti-seizure and anti-epileptogenic effect of γ -vinyl GABA in amygdaloid kindling. *Brain Res* 1986;398:370-4.
- 93) Pitkanen A. Treatment with antiepileptic drugs: possible neuroprotective effects. *Neurology* 1996;47(suppl 1):S12-S16.
- 94) Silver JM, Shin C, McNamara JO. Antiepileptogenic effects of conventional anticonvulsants in the kindling model of epilepsy. *Ann Neurol* 1991;29:356-63.
- 95) Wise RA, Chinerman J. Effects of diazepam and phenobarbital on electrically-induced amygdaloid seizures and seizure development. *Exp Neuro* 1974;45:355-63.
- 96) Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, Keihm J, Chabal S, Winn HR. A randomized, doubleblind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N Engl J Med* 1990;323:497-502.
- 97) Knudsen FU, Paerrgaard R, Andersen R, Andersen J. Febrile seizures: treatment and outcome. *Epilepsia* 1995;36(suppl 3):S216.
- 98) Rosman NP, Labazzo JL, Colton T. Factors predisposing to afebrile seizures after febrile convulsions and preventive treatment. *Ann Neurol* 1993;34:452.
- 99) Verity CM, Jean Golding. Risk of epilepsy after febrile convulsions: A national cohort study. *BMJ* 1991;303(30):1373-6.
- 100) 김성환. 열성경련의 진료. *대한간질학회지* 1997 :1 (계재예정).
- 101) Commission of Epidemiology and Prognosis (ILAE). Guidelines for epidemiological studies on epilepsies. *Epilepsia* 1993;34:592-6.
- 102) Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (ILAE). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
- 103) Watts AE. The natural history of untreated epilepsy in a rural community in Africa. *Epilepsia* 1992;33:464-8.
- 104) Feksi AT et al. Comprehensive primary health care antiepileptic drug treatment in rural and semi-urban Kenya. *Lancet* 1991: 337:406-7.
- 105) Placencia M, Sander JWAS, Shorvon SD, Roman M, Alarcon F, Binos C and Cascante S. Antiepileptic drug treatment in a community health care setting in northern Ecuador: A prospective 12-month assessment. *Epilepsy Res* 1993;14:237-44.
- 106) Elwes RDC, Johnson AL, Shorvon SD, Reynolds EH. The prognosis of seizure control in newly diagnosed epilepsy. *N Engl J Med* 1984;311:944-7.
- 107) Shafer S, Hauser WA, Annegers JF, Klass

- DW. EEG and other early predictors of later epilepsy remission: A community study. *Epilepsia* 1988;29:590-600.
- 108) Sillanpaa M. Remission of seizures and predictors of intractability in longterm follow-up. *Epilepsia* 1993;34:930-6.
- 109) Porter RJ. General Principles: how to use antiepileptic drugs. In Levy RH, Mattson MR & Meldrum S ed *Antiepileptic Drugs*, 4th ed., 1995, Raven Press, NY, p.137-48.
- 110) Blom S, Heijbel J. Benign epilepsy of children with centrottemporal EEG foci: A follow-up study in adulthood of patients initially studied as children. *Epilepsia* 1982;23:629-32.
- 111) Jean E, Cibula, Robin L, Gilmore. Secondary Epileptogenesis in Human. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1997;14(2):111-27.
- 112) Gilmore R, Morris H III, Van Ness PC, Gilmore-Pollak W and Estes. Mirror Focus: Function of Seizure Frequency and Influence on Outcome After Surgery. *Epilepsia* 1994;35(2):258-63.
- 113) Goddard GV, McIntyre DC, Leech CK. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Experimental Neurology* 1969;25:295-300.
- 114) McNamara JOM, Bonhaus DW & Shin C. The Kindling Model of Epilepsy. In Schwartzkroin ed. *Mechanisms of Epilepsies*. 1993, 2nd ed, p.27-47.
- 115) Moshe SL, Ludwig N. Kindling. In Pedley and Meldrum ed. *Recent Advances in Epilepsy* 1988;4:21-44.
- 116) Meldrum BS, Bruton CJ. Epilepsy. In Adams JH and Duchen LW ed *Neuropathology*, 5th ed., Edward Arnold, 1992:1246-83.
- 117) Gloor P. Mesial Temporal Sclerosis : Historical background and an overview from a modern perspective. In Luders H ed *Epilepsy Surgery*, Raven Press, NY, 1991: 689-703.
- 118) Glass M, Dragunow M. Neurochemical and morphological changes associated with human epilepsy. *Brain Research Reviews* 1995; 21:29-41.
- 119) Frank JE, Pokorny J, Kunkel DD, Schwartzkroin. Physiologic and morphologic characteristics of granule cell circuitry in human epileptic hippocampus. *Epilepsia* 1995 :36:543-58.
- 120) de Lanerolle NC, Kim JH, Brines ML. Cellular and molecular alterations in partial epilepsy. *Clinical Neuroscience* 1994;2:64-81.
- 121) Dam AM. Epilepsy and Neuron Loss in the Hippocampus. *Epilepsia* 1980;21:617-29.
- 122) Babb TL, Brown WJ, Pretorius J, Davenport C, Lieb JP and Crandall PH. Temporal lobe volumetric cell densities in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1984;25:729-40.
- 123) Babb TL, Lieb JP, Brown WJ, Pretorius J, Crandall PH. Distribution of pyramidal cell density and hyperexcitability in the epileptic human hippocampal formation. *Epilepsia* 1984;25:721-8.
- 124) Babb TL. Research on the anatomy and pathology of epileptic tissue. In Luders H ed *Epilepsy Surgery*, Raven Press, NY, 1991: 719-27.
- 125) Kim JH, Kraemer DL, Spencer DD. The neuropathology of epilepsy. In Hopkins A, Shorvon S and Cascino G ed *Epilepsy*, 2nd ed., Chapman & Hall, London, 1995: 243-67.
- 126) Mathern GW, Babb TL, Mischel PS, VintersHV, Pretorius JK, Leite JP and Peacock W. Childhood generalized and mesial temporal epilepsies demonstrate different amounts and patterns of hippocampal neuron loss and mossy fiber synaptic reorganization. *Brain* 1996;119:965-87.
- 127) Mathern GW, Kuhlman PA, Mendoza D, Pretorius JK. Human fascia dentata anatomy and hippocampal neuron densities differ depending on the epileptic syndrome and age at first seizure. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:199-212.
- 128) Mathern GW, Pretorius JK, Babb TL. Quantified patterns of mossy fiber sprouting and neuron densities in hippocampal and lesional seizures. *J Neurosurg* 1995;82:211-9.
- 129) 김장성, 김정선, 허균, 조경기, 윤수환, 안영환, 주희재, 오명수, 심철, 서중석. 해마경화를 동반한 난치성 측두엽 간질의 해마 신경원세포 조밀도 및 세포소실도. *대한간질학회지* 1997;1:(계재예정).
- 130) 김장성. The epidemiology of intractable epilepsies. 제4회 연세의료원 간질 심포지움, 1997:1-32.
- 131) Sloviter R. Epileptic brain damage in rats induced by sustained electrical stimulation of the perforant path. I Acute electrophysiological and light microscopic studies. *Brain Res Bulletin* 1983;10:675-97.
- 132) Pollard H, Charriat-Marlangue C, Cantagrel S, Represa A, Robain O, Moreau J & Ben-Ari Y. Kainate-induced apoptotic cell death in hippocampal neurons. *Neuroscience* 1994;63:7-18.
- 133) Frank J. Cell death, plasticity, and epilepsy: insights provided by experimental models of hippocampal sclerosis. In Schwartzkroin P ed. *Mechanisms of Epilepsies*, 2nd ed., 1993:281-303.
- 134) Lothman E, Bertram EH, Bekenstein JW, Perlin JB. Self-sustaining limbic status epilepticus induced by continuous hippocampal stimulation: electrographic and behavioral characteristics. *Epilepsy Res* 1989;3: 107-19.
- 135) Lothman EW, Bertram EH, Kapur J, Stringer JL. Recurrent spontaneous hippocampal seizures in the rat as a chronic sequelae to limbic status epilepticus. *Epilepsy Res* 1990;6:110-8.
- 136) Bertram EH, John F. Cornett. The evolution of a rat model of chronic spontaneous limbic seizures. *Brain Research* 1994; 661:157-62.
- 137) Bertram EH, John Cornett. The ontogeny of seizures in a rat model of limbic epilepsy: evidence for a kindling process in the development of chronic spontaneous seizures. *Brain Research* 1993;625:295-300.
- 138) Bertram EH. Functional anatomy of spontaneous seizures in a rat model of limbic epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:95-105.
- 139) Lothman E and Collins R. Kainic acid induced limbic seizures: metabolic, behavioral electroencephalographic and neuropathological correlates. *Brain Res* 1981;218: 299-318.
- 140) Bertram *et al.* The hippocampus in experimental chronic epilepsy: a morphometric analysis. *Ann Neurol* 1990;27:43-8.
- 141) Jacoby A, Johnson A & Chadwick D on behalf of MRCAEDWS Group. Psychosocial outcome of antiepileptic drug discontinuation. *Epilepsia* 1992;33:1123-31.