J Korean Epilep Soc 1(1) : 85-91, 1997

해마경화를 동반한 난치성 측두엽 간질의 해마 신경원세포 조밀도 및 세포소실도

Hippocampal Neuronal Cell Density and Neuronal Cell Loss in Intractable Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis

김장성[1] · 김정선[2] · 허 균[1] · 조경기[3] · 윤수한[3]
안영환[3] · 주희재[2] · 오명수[1] · 심 철[2] · 서중석[4]

Jang Sung Kim, M.D.[1], Jung Sun Kim, M.D.[2], Kyoon Huh, M.D.[1],
Kyung Gi Cho, M.D.[3], Soo Han Yoon, M.D.[3], Young Hwan Ahn, M.D.[3],
Hee Jae Joo, M.D.[2], Myung Soo Oh, M.D.[1],
Chull Shim, M.D.[2] and Joong Seok Seo, M.D.[4]

ABSTRACT

Purpose : Hippocampal sclerosis (HS) is the most common neuropathological condition encountered in temporal lobe epilepsy (TLE). The measurement of hippocampal neuronal cell density and neuronal cell loss was established as an essential process in understanding of the epileptogenesis of TLE. This study was designed for the purposes of establishment of morphometric data of HS in Korean TLE patients since such a study does not exist in Korean literature. ***Method*** : In each 15 hippocampal slices from TLE patients and autopsied cases, the measurements were performed by modified Yale method. ***Result*** : Mean cell density (/mm^3) was 802 in CA1, 6999 in CA2, 2408 in CA3, 733 in CA4, 62363 in granular layer (GL) and 73306 in total hippocampal area. Mean cell loss (%) was 91 in CA1, 56 in CA2, 74 in CA3, 86 in CA4, 71 in GL, and 71 in total area, respectively. These data are well below the measured value of those done in other countries, however. All cases showed hippocampal atrophy quantitatively defined as total area cell density below mean-two standard deviation. ***Conclusion*** : This study describes the degree and patterns of hippocampal neuronal loss in Korean TLE patients. This morphometric data may subserve a reference value for future large scale studies. (**J Korean Epilep Soc 1 : 85-91, 1997**)

KEY WORDS : Hippocampal neuronal cell density · Neuronal cell loss · Hippocampal sclerosis · Temporal lobe epilepsy.

서 론

해마 경화 (Hippocampal Sclerosis : 이하 HS)는 측두엽 간질 환자에서 자기공명 영상 촬영 (이하 MRI)상의 병리 소견이나 수술후의 조직병리 소견상 약 40~70%에 달하는 가장 흔한 원인으로 알려져 있다.[1)] 측두엽 절제술로부터 적출된 해마의 병리적 진단으로서 측두엽 간질에 동반된 해마 경화는 검경상 해마 아몬 각 (Cornu Ammonis : 이하 CA)의 피라미드양 신경원세포층 (pyramidal cell layer : 이후 PL)과 치상회 (Dentate gyrus or Fascia dentata : 이하 DG)의 과립형 세포층 (granular cell layer : 이하 GL)에 이르기 까지의 부위 중 주로 CA1과 문 (Hilum) (혹은 CA3 및 CA4)등에서 신경원세포 소실과 신경교세포들의 증식이 관찰되고 CA2나 GL 부위에서는 경미한 변화만이 관찰된다고 알려져 있으나, 근래에 들어서 CA와 DG의 신경원세포수를 정량적으로 조사하는 방법을 이용하기 시작하면서 HS의 유형을 해마의 각 부위의 세포소실도에 의거해 분류 하기도 하였으며, 그와 같은 정량적 결과들은 측두엽 간질 발생기전에 있어서 해마의 기능에 대한 연구를 활성

[1]아주대학교 의과대학 신경과학교실, [2]병리학교실, [3]신경외과학교실
Departments of Neurology[1], Pathology[2] and Neurosurgery[3], Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea
[4]국립 과학수사 연구소 법의학과
Department of Forensic Medicine, National Institute of Scientific Investigation
교신저자 : 김장성, 442-749 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5
TEL : (0331) 219-5656, 5175
FAX : (0331) 219-5178, 5658

화시키는 데에 공헌해 오고 있다.[2-11] 특히 Babb등 (1984)의 해마의 신경원 세포 조밀도에 대한 연구들은 해마에서의 신경원 세포의 소실이 측두엽 간질의 발생에 직접적인 연관이 있음에 대한 정량적인 근거를 최초로 제시했다.[7,8]

이와 같이 해마의 신경원 세포 조밀도와 소실도에 대한 정량적인 연구가 측두엽 간질의 발생기전이나 임상경과의 연구에 있어서 매우 기본적인 과정임에도 불구하고 한국에서 아직까지 행해진 바가 없다. 만약 한국인의 측두엽 간질과 해마경화에 대한 다양한 연구를 진행함에 있어서 정량적인 병리소견이 결여되어 있다면 이미 구미에서 행하여진 유사한 연구들과의 비교분석이 불가능하리라 여겨진다. 이에 저자등은 정상 한국인의 해마와 측두엽 절제시술을 받은 환자의 해마의 각 부위의 신경원 세포를 정량적으로 측정하여 측두엽 간질에 있어서 해마경화의 양상을 신경원 세포 조밀도 (Neuronal Cell Density : 이후 조밀도) 및 소실도 (Neuronal Cell Loss Severity : 이후 소실도) 등을 통하여 설명해 보고자 하며 이 연구에서 제시할 연구 방법을 향후 다기관 협동 연구에 활용하고자 한다.

연구방법

1. 대 상

1) 연구군

1995년 3월 1일부터 1997년 3월 1일 사이 아주대학교 병원 간질 특수 진료소에서 간질발작의 양상, video-EEG monitoring (비디오-뇌파 감시 장치) 검사 및 MRI 상 일측성 측두엽 간질로 진단되어 동측의 측두엽 절제술을 받은 환자들 중 MRI 및 검경상 측두엽 내측 경화나 해마 경화 (Fig. 1) 외의 병리적 이상 소견이 없는 15명의 해마 조직 표본들이 선정되었다. 남자는 10명 여자 5명이었으며 평균연령은 26.3 (±8.30)세로 최소 14세 최고 49세였다. 간질의 이환기간은 평균 16.33 (±8.93)년으로서 최저 5년 최고 35년이었다.

2) 대조군

1997년 1월 9일부터 1997년 3월 8일 사이 국립 과학수사연구소 법의학과에서 부검한 사체 40구의 뇌표본들 중 사인이 뇌 조직에 병리적 영향을 미치지 않았을 것으로 판단되는 뇌표본들에 대한 현미경 검사상 해마에서 자가융해 (autolysis)의 소견이 보이지 않는 표본은 총 9개였으며 이

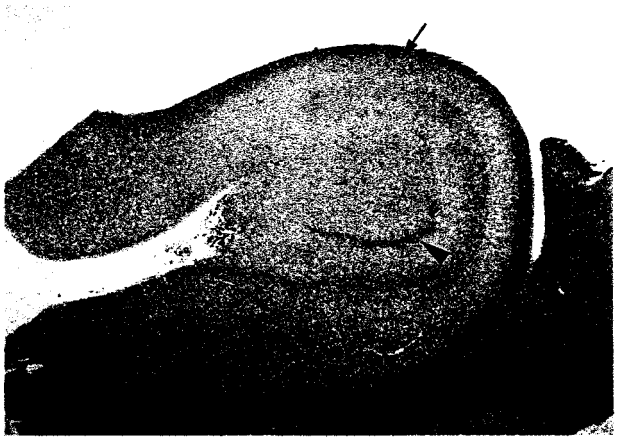

Fig. 1. Light microsopic feature of a case of hippocampal sclerosis (H & E staining, ×10). Severe neuronal cell loss is seen throughout all regions of hippocampus including CA2(←) & GL(◀) which are known to lose less neurons. Compare with normal hippocampal structure in Fig. 2.

9개의 뇌표본들로부터 채취된 해마조직들이 정상 대조군으로 선정되었다. 한 사체에서 양측의 해마 조직은 각기 별개의 조직으로 간주 되어 총 정상 해마의 수는 15개였으며 좌측이 8개 우측이 7개이었다. 평균 연령은 33.54 (±15.32)세였으며 최소 16세 최고 63세였다.

2. 방 법

1) 조직표본 준비

(1) 측두엽 간질 환자의 해마 조직의 수술적 채취

수술전 시행된 검사상에서 진단된 측두엽에 대한 표준 전방 측두엽 절제술 및 해마 절제술이 en bloc 방식으로 시행되었다. 절제되는 해마의 종축 길이는 대개 3~4 cm 이었다.

절제된 해마는 절제 직후 해부병리과로 이송되어 30분 이내에 10% 포르말린 용액 내에서의 고정을 위해 필요한 절편으로 처리되는 과정을 거쳤다. 해마는 약 0.5~1.0 cm의 두께로 종축 (longitudinal axis)에 대해 횡단 (coronal section) 절편 (slice) 화 되었으며 해마의 체부 (body)에 해당되는 부위를 포함하는 절편이 신경원 세포수 측정을 위한 조직으로 선택되었다.

(2) 부검된 뇌로 부터의 해마 채취

국립 과학수사 연구소 법의학과에서 부검시 뇌는 대뇌의 전후축과 기저부에 대해 약 2 cm 두께로 횡단되었다. 횡단된 뇌의 절편들은 10% 포르말린 용액에 고정된 채로 아주대학교 병원 병리학 교실로 이송되었다. 그 절편들 중 해마의 체부가 포함된 부위의 절편에서 해마의 절편이 해마 종

축에 대해 횡단되게 하여 약 0.3~0.5 cm 두께의 해마 횡단 절편이 양측 뇌 절편으로부터 만들어졌다.

(3) 해마 절편의 고정 및 염색

해마 절편은 약 0.3 cm의 두께로 다시 절편화 되어 10% 포르말린액 내에서 24시간 동안 고정되었다. 고정된 절편은 탈수, 투명, 침투의 과정을 거친 후 파라핀으로 포매되었고, 6 μm 두께로 박절되어 Hematoxylin-Eosin 염색 과정을 거쳐 슬라이드로 만들어졌다.

2) 해마 신경원세포수 측정 및 세포조밀도와 세포소실도 계산

(1) 신경원 세포수 측정에 적용된 해마의 현미경적 구조 (Fig. 2)

Lorente de Nó (1934)에 의하면 해마는 아몬 각 (CA)과 치상근막 (Fascia Dentata)으로 구성되어 있으며 CA는 PL이 4분획 되어 CA1, CA2, CA3 및 CA4로 구성되어 있고 PL에 주된 신경원 세포들이 위치하고 있으며 DG에는 GL에 주로 신경원 세포들이 위치하고 있다.[12] 해마구 (Hippocampal sulcus)를 경계로 하여 상측에는 DG가 있으며 DG내에서 GL가 문의 외곽을 마치 칼날의 양상으로 형성하고 있으며 문 안에 CA4와 CA3의 일부가 위치한다. CA4와 CA3의 경계는 CA3의 피라미드양 세포 (Pyramidal cell : 이하 PC)의 정렬이 끝나는 곳으로 정해질 수 있다. CA3와 CA2의 경계는 대체로 투명층을 기점으로 하는데 H-E 염색상에서는 해마술의 족저 (foot base)에 해당하는 부위까지가 CA3와 CA2의 경계라고 알려져 있다.[12][13]

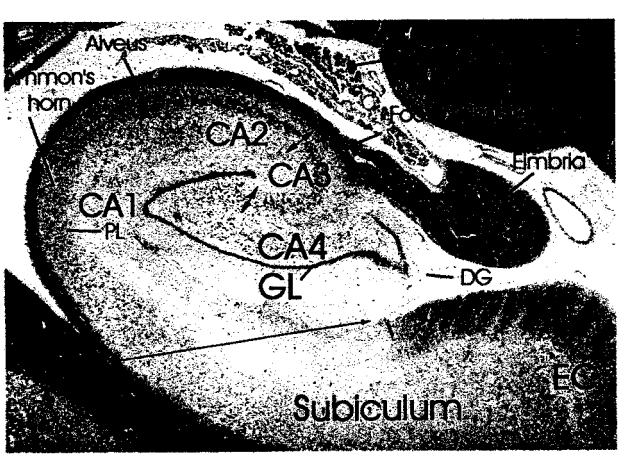

Fig. 2. Microscopic anatomy of normal hippocampus(Luxon faxt blue & Cresyl violet stainging×10).
Abbreviations : CA : Cornu Ammonis ; GL : granular cell layer ; PL : pyramidal cell layer ; DG : dentate gyrus ; EC : entorhinal cortex ; ↔ : suggested borderlines between hippocampal sectors.

CA2와 CA1의 경계는 세포의 모양과 세포층 폭의 차이로써 구별이 가능하다. 즉 CA2의 세포층으로 이행되면서 폭이 좁아지며 세포와 핵의 크기가 커지면서 세포가 비교적 원만한 피라미드 양상을 보이고 세포들의 배열이 매우 조밀한 편이다. CA1과 prosubiculum과의 구별은 용이하지 않으나 피라미드양 세포의 배열이 CA1에서 좀 더 일정하며 세포의 모양도 길쭉하면서 큰 편이다.[12][13] 그 경계를 해마구의 연장선이 CA1과 prosubiculum의 연장된 층과 교차되는 선으로 정해서 측정하는 방법도 있다. 신경원 세포수 측정은 CA의 PL와 FD의 GL에서 시행되었으며 CA1에서 CA4 까지는 PC의 수가 PL의 중앙부위에서 측정되었으며 GL에서는 과립형세포(granular cell : 이하 GC의 수가 GL의 전역에서 측정되었다.

(2) 세포 조밀도 및 소실도 측정 과정

세포핵 (Nuclear point)이 일부분이라도 명확히 보이는 신경원 세포들만이 측정 대상으로 정해졌으며 성상세포 (astrocyte)나 핍지교세포 (oligodendroglial cell)들과의 감별이 유의시되었다. 또한 세포핵이나 세포질의 손상이 의심되는 신경원세포는 측정에서 제외되었다. 접안 렌즈와 대물 렌즈 사이에 가로 세로 각각 10 mm인 정사각형이면서 그 정사각형 내에 1 mm의 눈금으로 나뉘어진 100개의 1 mm^3 크기의 정사각형으로 구성된 현미경용 격자 (stage micrometer로 calibration된)가 장착되었다. 격자를 구성하는 100개의 정사각형 중 8 (2×4)개만으로 이뤄진 직사각형 모양의 단위 면적의 2변에 걸친 세포핵들은 계산에 포함되고 다른 2변에 걸쳐 있는 것들은 제외되어 직사각형 내의 세포의 수가 측정되었고, 그러한 방법으로 CA1에서 CA4와 GL까지 단위 면적 부위를 연이어 이동시켜 육안 관찰의 방법으로써 측정되었다. 검경 배율은 PL는 ×100 (단위 면적 : 200 μm×400 μm 직사각형) GL는 ×200 (단위 면적 : 100 μm×200 μm 직사각형) 혹은 ×400 (단위 면적 : 50 μm×100 μm 직사각형)로 설정되었다. 우선적으로 해마의 각 구획당의 단위 체적당의 세포수의 평균이 계산되고 이는 다시 Abercrombie의 공식으로 단위 체적당의 개수로 변환되는 과정[14]을 거쳤으며 최종적으로 단위 체적 1 mm^3 당의 평균 세포수가 계산되었다. 이를 공식으로 표시하면 다음과 같다.

$$A = a/(b \times M)$$

A : 조직 절편 1 mm^3 당 측정된 평균 세포수 (개/mm^3)

a : 단위 면적 내에서 측정된 평균 세포수

b : 단위 면적 (mm^2)

M : 조직 절편의 두께 (6 μm)

P=A×M/(L+M) : Abercrombie의 공식

P : 조직 절편 1 mm^3 당 실제 세포수 (개/mm^3)

A : 조직 절편 1 mm^3 당 측정된 평균 세포수 (개/mm^3)

M : 조직 절편의 두께 (6 μm)

L : 세포핵의 평균 직경

세포핵의 직경은 측두엽 간질 환자 및 대조군 모두에서 PC는 평균 14 μm GC는 평균 10 μm이었다.

조밀도 및 소실도는 해마 전체, CA1, CA2, CA3, CA4 및 GL 모두에서 측정되어 계산되었다. 소실도는 우선 정상 대조군의 평균 세포 조밀도에 비한 환자의 세포 조밀도의 백분율을 구하고 100에서 그 백분율을 감한 나머지로서 정의되었다. 환자 해마의 검경상의 정량적 위축은 대조군의 세포 조밀도의 평균에서 표준편차의 2배를 감한 조밀도의 정상 대조군 평균 조밀도에 대한 백분율 보다 작은 경우로 정의되었다.[10] 이와 같이 정의된 정량적 위축이 있는 해마의 부위에 대한 관찰이 시행되었다. 세포수 측정은 2인의 연구자 (김정선과 김장성)에 의해 독립적으로 시행되었고 두 연구자의 측정치의 평균이 최종 측정치로 정해졌다. 두 연구자의 측정치 사이의 오차가 심한 경우는 두 연구자가 동시에 측정하는 방법으로 재측정되었으며 오차가 교정되었다.

결 과

1. 대조군의 세포 조밀도 (Table 1)

평균 조밀도는 CA1은 8825.00/mm^3, CA2 15893.33/mm^3, CA3 9137.92/mm^3, CA4 5325.83/mm^3, GL 216925.00/mm^3 이었고 해마의 총 조밀도는 256107.08/mm^3 이었다 (Table 1). 해마 각 부위당의 정상 조밀도 백분율의 최저치는 CA1 74.12%, CA2 75.10%, CA3 49.21%, CA4 56.52% GL 70.98% 이었고 해마 전체는 73.32% 이었다. 이 최저치보다 낮은 백분율을 보이는 부위는 정량적 위축이 있는 것으로 정해졌다.

2. 연구군의 세포 조밀도 (Table 2)

조밀도의 평균은 CA1 802.63/mm^3, CA2 6998.83/mm^3, CA3 2407.63/mm^3, CA4 733.37/mm^3, GL 62362.54/mm^3 이었고 해마 전체는 73306.00/mm^3 이었다.

3. 연구군의 신경원세포 소실도 (Table 3) 및 정량적 위축

1) 해마 전체

평균 세포 소실도는 71.38% 이었고 15명 모두 조밀도의 백분율이 73.32% 미만으로서 정량적 위축이 있었다.

2) 아몬 각

각 부위별 평균 소실도는 CA1 90.91%, CA2 55.96%, CA3 73.65%, CA4 86.23% 이었으며 정량적 위축은 CA1

Table 1. Normal hippocampal neuronal cell density and its lower normal limit

Area	Neuronal cell density (N=15)			Lower normal limit (Mean - 2SD) (%)
	Mean	SD	Range	
CA1	8825	1142	6931 - 10750	74.12
CA2	15893	1978	12187 - 20000	75.10
CA3	9138	2321	5050 - 15625	49.21
CA4	5326	1158	3194 - 7200	56.52
GL	216925	31480	157000 - 254875	70.98
Total	256107	34161	193081 - 301263	73.32

Abbreviation :
CA : Cornu Ammonis ; GL : dentate granular cell layer ; N : number of cases ; SD : standard deviation

Table 2. Hippocampal neuronal cell density of temporal lobe epilepsy

Area	Neuronal cell density (N=15)		
	Mean	SD	Range
CA1	803	461	228 - 1719
CA2	6999	2141	3750 - 12813
CA3	2408	1632	853 - 6375
CA4	733	449	268 - 2025
GL	62364	17938	42409 - 99343
Total	73306	19550	53816 - 113750

Abbreviation :
CA : Cornu Ammonis ; GL : dentate granular cell layer ; N : number of cases ; SD : standard deviation

Table 3. Hippocampal neuronal cell loss in temporal lobe epilepsy

Area	Neuronal Cell Loss(%) (N=15)		
	Mean	SD	Range
CA1	90.91	5.22	80.52 - 97.42
CA2	55.96	13.47	19.38 - 76.41
CA3	73.65	17.87	30.24 - 90.67
CA4	86.23	8.45	61.98 - 94.97
GL	71.25	8.27	54.20 - 80.45
Total	71.38	7.63	55.58 - 78.99

Abbreviation :
CA : Cornu Ammonis ; GL : dentate granular cell layer ; N : number of cases ; SD : standard deviation

15명 (100%), CA2 14명 (93.3%), CA3 13명 (86.7%), CA4 15명 (100%)에서 발견되었다.

3) 치상 과립형 세포층

평균 소실도는 71.25%였고 정량적 위축은 15명 (100%) 모두에서 관찰되었다.

고 찰

HS는 측두엽 환자의 MRI 검사상 발견되는 병변중 약 60%에 달하는 흔한 병변이며, 병리 검사상에서도 약 20~70%에 이른다고 알려져 있다.[1][4] 이와같이 측두엽 간질에서 흔히 발견되는 HS의 중요성은 그것이 다른 병변이 전혀 없는 상태에서 발견됨으로서 간질의 발생기전을 연구하는데에 지대한 영향을 미칠 수 있다는 데에 있다.

Bouchet와 Cazauvieilh가 1825년 처음으로 간질환자의 부검에서 해마의 조직이 단단해져 있음에 관심을 갖은 이후 1880년 Sommer는 그 당시까지의 발표된 사례나 연구와 자신의 연구 등을 집대성하는 과정에서 CA1 (혹은 h1) 구획이 가장 손상이 심함을 주시하면서 간질과 해마의 병변 (혹은 경화증)에 대해 현미경적인 관심이 집중되기 시작했다. 그리고 CA2나 DG가 다른 부위에 비해 병변이 심하지 않음이 발견되었고 HS가 간질의 발생원인인지 발작에 의한 손상인지에 대한 논란이 시작되었다. 그러나 1925년 Spielmeyer는 같은 양상의 HS가 저산소증이나 허혈성 뇌병증 등에 의해서도 나타날 수 있다고 주장함으로써 HS가 측두엽 간질의 발생원인이기 보다는 간질 발작에 의한 이차적인 뇌손상일 가능성이 더 높다는 의견이 제기되면서 논란이 더욱 가열되었다.[2][4] 이러한 의문을 해결하기 위해 Dam (1980)[5][6]은 처음으로 해마의 신경원세포의 소실정도를 정량적으로 관찰하기 시작하였으며 잇달아 발표된 Babb등 (1984)의 연구들에서 또한 해마에 대한 세포조밀도 및 소실도에 대한 정량적 측정이 시도되었다.[3][7][8] 그들은 해마의 전측과 후측의 세포 조밀도 측정치와 stereo-EEG상의 발작간 극파와의 연관성을 발견하여 HS는 단순한 저산소증이나 허혈증에 의한 수동적인 손상의 결과만이 아니라 근접부위의 과잉 흥분된 간질 발생성 신경원 세포와 관련되어 있다고 주장하였으며[7] 세포의 조밀도 및 측두엽 절제술 후의 치료 결과와 비교 분석하여 HS의 세포소실 부위가 간질발생 부위와 밀접한 연관성이 있음을 발견하고 HS가 국소성 측두엽 간질이 세포 소실 및 시냅스 재형성 (synaptic reorganization)이 되어 있는 부위로 부터 발생한다는 가설을 뒷 받침해 줄 수 있는 훌륭한 모델이라고 주장함으로써[8] 해마의 신경원세포 조밀도 및 소실도 측정이 측두엽 간질에 있어서 해마의 간질 발생 기전 연구에 있어서 기본적인 과정임을 재확인하였다. 그후 Kim등 (1995)은 142명의 간질환자에서 세포의 조밀도 및 소실도에 대한 연구자료에서 간질 환자의 해마 신경원세포 조밀도와 신경교세포의 조밀도는 서로 반비례함을 제시하였으며[10] 이는 신경원 세포의 소실이 진행성이면서 이차성 신경교증을 동반함을 의미한다고 할 수 있다. 그 외에도 간질의 전기생리학적 및 신경생물학적인 연구에 있어서 신경원 세포의 정량적 측정은 기본적인 연구 방법의 하나로 이용되어 오고 있다.[11][15][18]

근래 수년 사이에 한국에서는 측두엽 간질환자를 절제술로 치료하는 방법이 각광을 받기 시작했으며 최근까지 활발히 시행되어 오고 있다.[19] 그러나 측두엽 간질환자의 해마에 대한 정량적인 연구는 아직까지 행해진 적이 없다. 본 연구가 측두엽 간질 환자의 해마의 신경원 세포 조밀도 및 소실도에 대한 연구로서는 한국에서 처음 행하여진 연구이리라 여겨진다. 그런 의미에서 이 연구에서 나타난 몇가지의 문제점 들이 충분히 검토되고 검증되어야 할 것으로 생각되며 그에 따른 결과들을 기초로 향후의 다기관 협동 연구의 방향을 제시함이 절실히 요구된다고 할 수 있겠다.

본연구의 결과를 간단히 정리하면, 각 부위별 세포조밀도 평균측정치 (mm^3당) 및 세포소실도 평균치 (%)는 각각 CA1 802 (91%), CA2 6999 (56%), CA3 2408 (74%), CA4 733 (86%), GL 62363 (71%)이었고 해마전체는 73306 (71%)였고, 정량적 해마 위축이 모든 환자에서 있었다. 측두엽 간질에서의 해마의 조밀도에 대한 타연구들의 결과와 본 연구의 결과를 비교해 보면 본 연구에서도 역시 다른 연구에서와 마찬 가지로 CA2와 GL 부위에서 신경원 세포의 소실이 적다. 반면 CA1과 CA4의 소실도가 가장 심하다. 그리고 두 환자에서 CA3나 CA2의 세포 소실도가 비교적 정상 최저치 보다 높은 것을 제외 하고는 해마의 모든 부위에 걸쳐서 위축이 나타났으며 해마의 총 세포 조밀도나 소실도로 볼때에도 모든 환자에서 위축을 나타냈다. 이는 대부분의 타 연구에서의 결과와 질적인 면에서의 차이가 없다. 단 Babb등이 발견한 HS의 세부유형으로서 Endfolium sclerosis은 나타나지 않았다.[3]. 하지만 본 연구에서

Table 4. Summary of data from morphometric studies on hippocampal sclerosis in epilepsies

Study	Hippocampal neuronal cell density (HS/NI) (/mm^3)				
	GL (%)	CA4 (%)	CA3 (%)	CA2 (%)	CA1 (%)
Mathern et al (1997)[11] (Adult TLE : n=31)	123800/270400 (45.78)	6873/18140 (37.89)	11108/23770 (46.73)	11854/24934 (47.54)	4514/24093 (18.73)
Mathern et al (1996)[15] (Childhood TLE : n=4)	104200/284600 (36.61)	9096/17350 (52.43)	15160/22152 (68.44)	15160/24003 (63.16)	6064/23077 (26.28)
Mathern et al (1995)[16] (Adult TLE : n=16)	116700/289422 (40.32)	7207/11938 (60.37)	10891/21792 (49.98)	11078/21224 (52.20)	4223/22929 (18.42)
Kim (1995)[10] (All epilepsies : n=142)	177141/306174 (57.86)	4323/ 9100 (47.40)	8399/16716 (50.25)	12226/20165 (60.63)	6252/14396 (43.43)
Dam (1980) (all TLE)[5]	67, 75%	H3 50, 64%		H2 87, 88%	H1 91, 86%
Present study (1997)	62364/216925 (28.75)	733/ 5326 (13.77)	2408/ 9138 (26.35)	6999/15893 (44.04)	803/ 8825 (9.09)

Abbreviation :
CA : Cornu Ammonis ; GL : dentate granular cell layer ; n : number of cases ; SD : standard deviation ; TLE : temporal lobe epilepsy ; HS : hippocampal sclerosis ; NI : normal ; % : percentile cell density per mean normal cell density ; H1 – H3 : Vogt & Vogt's corresponding sectors to CA1 – 4.

분명하게 나타나는 타 연구의 결과와의 차이점은 양적인 면에 있다 (Table 4). 어느 종류의 연구나 마찬가지이겠으나 정량적 연구에 있어서는 측정 결과치의 오차 한계가 항상 문제시 되기 마련이다. 본 연구의 측정치는 해마의 모든 부위에 걸쳐서 정상조직이건 간질환자의 조직이건 타 연구의 측정치에 비해 매우 낮다. 이는 몇가지 이유로 설명될 수 있다. 첫째, 대부분의 타 연구들은 측정한 세포들의 생존 여부를 문제 삼지 않았기 때문에 세포핵만을 기준삼아 이미 죽은 세포까지 측정했을 가능성이 있다. 이는 당연히 세포 조밀도를 높이게 되기 마련이다. 둘째, 각 연구간의 대상 환자의 차이나 정상 대조군 상태의 차이에서 기인하는 오차이다. 타 연구들에서 소아에서 행해진 연구를 (간질 이환 기간 평균 77개월)[15] 제외한 측두엽 간질 환자들의 간질 평균 이환기간은 대체로 15년 이상으로 본 연구의 환자들의 이환기간과 별다른 차이가 없다. 하지만 대조군에 있어서는 임상적 상태에 대한 비교분석이 불가능하다. 그 외에도 열성 경련의 과거력 유무도 HS의 유무나 세포조밀도의 정도에 영향을 미칠 수 있지만[9][10] 타연구들과의 비교가 불가능하다. 세째, 본 연구의 연구 대상이나 대조군의 크기가 타연구들의 그것들과 차이가 있다. 따라서 만약에 정상 대조군의 수나 연구 대상군의 수가 충분히 확보된다면 타연구들과의 양적인 차이점의 원인을 가려낼 수 있을 것이다. 네째, 측정 관찰자들에서 기인하는 오차이다. 이는 충분히 가능성이 있는 이유이지만, 정상 조밀도의 표준편차의 수치가 비교적 크지 않음을 볼 때 혹은 연구 방법에서 언급했듯이 오차를 줄이기 위해 인위적인 노력이 행해졌기 때문에 관찰자간의 오차에 의한 문제는 없었을 것으로 여겨진다.

본 연구는 예일대학교 신경병리학 교실의 측정 방법을 약간 변형시킨 방법을 이용하여 행하여 졌으며, 이 논문의 또 다른 목적은 향후의 다기관 협동 연구를 위한 연구방법의 제시에 있다. 따라서 본 연구의 연구 방법이 다기관 협동 연구에 활용되어 보다 많은 연구 대상들이 확보된다면 좀더 정확한 결과 자료들이 나올 수 있으리라 여겨지며 여러 간질 센터와의 협동연구가 시작될 수 있기를 기대한다.

중심 단어 : 해마신경원세포조밀도 및 세포 소실도 · 해마경화 · 측두엽간질.

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

REFERENCES

1) Kuzniecky RI, Jackson GD. Temporal Lobe Epilepsy In Magnetic Resonance in Epilepsy, Raven Press, N.Y., 1995:107-82.
2) 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.
3) Babb TL. Research on the anatomy and pathology of epileptic tissue. In Luders H ed Epilepsy Surgery, Raven Press, NY, 1991: 719 -27.
4) Meldrum BS, Bruton CJ. Epilepsy. In Adams JH and Duchen LW ed Neuropathology, 5th ed., Edward Arnold, 1992:1246-83.
5) Dam AM. Epilepsy and Neuron Loss in the Hippocampus. *Epilepsia* 1980:21:617-29.
6) Dam AM. Hippocampal Neuron loss in epilepsy and after experimental seizures. *Acta Neurol Scandinav* 1982:66:601-42.
7) Babb TL, Lieb JP, Brown WJ, Pretorius J and Crandall PH. Distribution of pyramidal cell density and hyperexcitability in the epi-

leptic human hippocampal formation. *Epilepsia* 1984:25:721-8.
8) 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.
9) Kim JH. Pathology of Seizure Disorders. *Neuroimaging Clin North Am* 1995:5:527-45.
10) 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.
11) Mathern GW, Kuhlman PA, Mendoza D and Pretorius JK. Human fascia dentata anatomy and hippocampal neuron densities differe depending on the epileptic syndrome and age at first seizure. *J Neuropath Experi Neurol* 1997:56:199-212.
12) Lorente de Nó R. Studies on the structure of the cerebral cortex II. continuation of the study of the Ammonic system. *J Psychol Neurol* 1934:46:113-77.
13) Duvernoy HM. Structure, connexions and functions of the hippocampus. In Duvernoy HM ed The Human Hippocampus, J.F. Bergman Verlag, Munchen, 1988:5-24.
14) Abercrombie M. Estimation of nuclear population from microtome sections. *Anat Record* 1946:94:239-47.
15) Mathern GW, Babb TL, Mischel PS, Vinters HV, Pretorius JK, Leite JP and Peacock W. Childhod generalized and mesial temporal epilepsies demonstrate different amounts and patterns of hippocampal neuron loss and mossy fiber synaptic reorganization. *Brain* 1996:119:965-87.
16) 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.
17) de Lanerolle NC, Kim JH and Brines ML. Cellular and molecular alterations in partial epilepsy. *Clinical Neuroscience* 1994:2:64-81.
18) Sloviter RS. The functional organization of the hippocampal dentate gyrus and its relevance to the pathogenesis of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1994:35:640-54.
19) 제 3 회 연세의료원 간질 심포지움 (Yonsei Epilepsy Symposium): Temporal Lobe Epilepsy, 1996.