

대뇌피질 발달기형과 간질

Malformations of Cortical Development and Epilepsy

정 희 정

Hee Jung Chung, M.D.

서론

대뇌피질 발달기형(malformations of cortical development : MCD)은 성인이나 소아 모두에서 간질이 자주 동반되는 질환으로 알려져 있으며 특히 난치성 간질이 흔하다. 최근 신경영상기술의 발달로 MCD는 과거에 추측했던 것보다 훨씬 더 흔한 질환으로 생각되고 있다. 그 빈도는 간질센터의 수술환자를 대상으로 살펴볼 때, 난치성간질로 의뢰된 소아의 50% 이상에서 MCD 병변을 보였으며,¹⁾ 난치성 국소간질이 있는 어른에서도 15~20%에서 MCD가 동반되었다고 한다.²⁾ 간질이 없는 정상인에서는 그 빈도가 매우 낮아 MRI이나 고해상MRI가 나오기 전까지는 사후 부검에서나 진단이 가능했기 때문에 과거에는 주로 병리학자들에 의해 연구되었을 뿐 임상에서는 별 관심을 끌지 못했으나, 이제는 최신 신경영상기술의 발달로 환자가 살아있는 동안에 MCD의 진단이 가능해졌기 때문에, 이 질환의 임상적 특징(특히 간질과 관련된)과 치료, 예후, 유전상담 등에 대하여 신경과 의사가 숙지하고 있을 필요가 있다. 또한 임상에서는 이러한 질환을 정확히 진단하는 것이 가장 중요하기 때문에, MRI에서 얻은 정보를 어떻게 병리학적으로 연관시켜 정확한 분류와 진단을 하느냐가 환자의 치료에 관건이 된다.

본 고에서는 MCD 환자에 대한 발생학, 해부학 및 유전학적 바탕에 따른 새로운 분류체계를 살펴보고 각 질환에서 간질과 관련된 임상적 특징과 치료 등에 대해 검토해 보고자 한다.

본론

1. 분류와 명명(Classification and Nomenclature)

과거 수년간 대뇌피질의 발달기형이 있는 환자에서 사용되어 왔던 용어는 cortical dysplasia, neuronal migration disorders 등 다양하여 혼란을 초래하였다. 본고에서는 소아과

Department of pediatrics, Sowha Children's Hospital, Seoul, Korea

교신저자 : 정희정, 140-140 서울 용산구 서계동224-32

TEL : (02) 705-9102 · FAX : (02) 703-2976

disorders(NMD), dysgenesis of cerebral cortex, microdysgenesis 등으로 저자에 따라 다양하게 불리어졌다. 그러나 "dysplasia"라는 용어는 발달에 문제가 있는 대뇌피질 이상 중 특정한 조직병리학적 이상을 지칭하기 때문에 적절하지 않으며, NMD라는 단어도 이주(migration)라는 특정한 발생학적 시기의 발달장애만을 의미하기 때문에 적절한 용어가 되지 못한다. 그러므로 Barkovich 등³⁾이 제의한 대로 발생학적으로 정상 발달단계인 증식과 분화(proliferation and differentiation), 이주(migration), 기질화(organization)에서 일어날 수 있는 대뇌피질 이상을 다 포함하는 MCD라는 용어를 사용하는 것이 cortical dysplasia보다 더 적절하다고 생각된다. 또한 대뇌피질의 가장 중요한 세가지 발달단계 중 어느 시기에 결함이 일어났는가에 따라 MCD를 분류한 Barkovich 등³⁾의 새로운 분류체계(Table 1)는 과거의 원인에 의한 분류나 뇌의 육안적 병리소견에 의한 분류와는 달리, 같은 시기에 일어난 비슷한 질환을 함께 모아 놓고 전신성(generalized)과 국소성(focal)으로 분류함으로써 각각의 발생기전과 유전학적 기반, 나아가서는 치료에 대해 비교할 수 있는 장점이 있다.

2. 임상양상

MCD는 다양한 발달단계에서 각기 다른 원인에 의해 장애가 발생하기 때문에 임상적으로는 매우 다양한 모습으로, 다양한 연령층에서 나타나게 되어 한마디로 특징지을 만한 임상양상은 없으나 간질증세가 중요한 임상증상중의 하나인 점은 틀림없다. 일부 MCD 중에는 전형적인 MRI 소견과 특징적인 임상양상 및 유전형태를 갖는 몇가지 증후군들이 있는데 이에 대해서는 뒤에서 자세히 살펴보겠다.

간질발생 연령은 어느 연령층에서나 발생할 수 있고, 간질양상은 거의 모든 형태의 간질로 나타날 수 있으나, 뇌의 전신성 이상(generalized abnormality)이 있는 경우는 대개 전신발작이나 이차성 전신발작으로 나타나며, 국소성 혹은 다발 초점성(focal or multifocal)의 경우에는 국소발작

Table 1. Malformations due to abnormal cortical development(MCDs)

I. Malformations due to abnormal neuronal and glial proliferation	
A. Generalized	
Dereased proliferation - Microlissencephaly	
a) Thin cortex, b) NL cortex	
B. Localized	
Abnormal proliferation(abnormal cell types)	
a) Non-neoplastic	
① Tuberosus sclerosis	
② Focal cortical dysplasia with balloon cells	
③ Hemimegalencephaly with balloon cells	
④ Isolated	
⑤ In neurocutaneous syndromes	
i. Epidermal nevus syndrome	
ii. Hypomelanosis of Ito	
iii. Neurofibromatosis type I	
iv. Klippel trennany syndrome	
④ Focal transmantle dysplasia	
b) Neoplastic	
① DNET ② Ganglioglioma ③ Gangliocytoma	
II. Malformations due to abnormal neuronal migration	
A. Generalized	
1) Classical (Type I) lissencephaly	
a) Chromosome 17-linked	
① Miller-Dieker syndrome*	
② Isolated lissencephaly sequence*	
b) X-linked	
① X-linked lissencephaly*	
② Subcortical band heterotopia*	
c) Other loci	
① Isolated lissencephaly sequence	
② Other syndromes	
2) Cobblestone (Type II) lissencephalies	
① Fukuyama's congenital muscular dystrophy	
② Walker-Warburg syndrome*	
③ Muscle-eye brain disease*	
3) Lissencephaly-not otherwise classified	
4) Pachygyria	
5) Unlayered polymicrogyria	
6) Heterotopia	
a) Subependymal	
① X-linked (bilateral periventricular nodular heterotopia)	
② Sporadic	
b) Subcortical	
c) Subpial	
7) Cortical infoldings (symmetric)	
B. Localized	
1) Focal agyria/pachygyria (partial lissencephaly)	
2) Unlayered polymicrogyria	
3) Focal or multifocal heterotopia	
a) Focal nodular	
b) Focal subpial	
c) Focal mixed nodular and subpial - Aicardi syndrome	
4) Cortical infoldings (unilateral)	
5) Excessive single ectopic white matter neurons	
III. Malformations due to abnormal cortical organization(postmigrational)	
A. Generalized	
1) Polymicrogyria (PMG), (classical)	
B. Localized	
1) Polymicrogyria	
a) Bilateral symmetric polymicrogyri - bilateral perisylvian syndrome	
b) Asymmetric PMG	
2) Schizencephaly	
3) Focal or multifocal cortical dysplasia without balloon cells	
4) Microdysgenesis	

*Cited from reference 3

으로 시작된다. 그러나 항상 이런 것은 아니며 국소성 이상이 있을 경우에도 전신발작인 전신성 근간대성 발작이나 영아연축도 드물지 않게 동반된다. 소아의 경우 국소간질(Localization-related epilepsy)환자에서 임상적으로 발달장애나 국소성 신경결함이 동반되면서, 증세 시작시 부터 잦은 간질발작이나 국소성 간질중첩증이 나타나고, 난치성이며, 가족중에도 발달지연이나 간질환자가 있는 경우는 MCD를 의심할 수 있으며, 다른 원인을 찾을 수 없을 경우 MCD를 확인하기 위한 철저한 신경영상검사나 PET 이나 SPECT 같은 뇌기능영상검사를 시행할 필요가 있다.

임상양상은 소아와 성인에서 차이가 많다. 소아에서는 미만성 이랑 이상(diffuse gyral abnormality)이나 extensive heterotopia가 상대적으로 많기 때문에 정신지체, 신경학적 결함, 난치성간질이 많이 동반되는데 비해, 성인에서는 형태학적으로나 임상적으로 훨씬 더 포착하기 어려운(subtle) 경향이 있으며 대개 간질만이 유일한 임상증세일 경우가 많고 통상적인 MRI 검사로는 병변이 잘 발견되지 않는 수가 많다.⁴⁾ 난치성 간질이 있는 성인 MCD환자 100례를 분석한 보고에 의하면, 간질은 대개 15세 이내에 시작되거나(정중연령 : 10세) 성인이 되어서 시작될 수도 있고, 국소성 간질이 전신성 간질보다 흔하며, 국소부위는 전두엽(32%), 측두엽(31%), 두정엽(14%), 후두엽(7%) 순서로 나타났고, 15%에서는 간질중첩증의 과거력이 있었다고 한다.⁴⁾ 이와는 달리 소아에서는 전신성이 아닌 국소성 MCD 환자라도 간질병소의 위치에 임상 스펙트럼이 크게 다르게 나타난다. Wyllie 등⁵⁾이 난치성 부분발작을 보여 수술을 시행했던 30례의 소아를 extratemporal epilepsy와 temporal epilepsy를 보이는 두군으로 크게 나누어서 분석한 보고에 의하면 extratemporal group은 간질이 영아기나 조기아동기에 일찍 시작되었고(정중연령, 1세), 심한 중증의 간질증세로(47% > 10회/day)extratemporal resection이 나 대뇌반구절제술을 일찍 시행했으며(정중연령, 7.0세), 대개 정신지체나 발달지연이 동반되었고(59%), MRI상 이상소견도 더 많이 동반되었다(44%). 이에 비해 temporal group에서는 간질발작이 통계적으로 의미있게 늦은 연령인 후기아동기나 사춘기에 시작되었고(정중연령, 8.0세 : P = 0.001), 수술치료도 훨씬 늦게 시행하였으며(정중연령, 22세 : P = 0.001), 하루에 10회이상 발작을 보인 환자는 한 명도 없었던 것으로 보아 간질증세도 훨씬 덜 심했다(P = 0.004). 정신지체나 MRI의 이상소견 동반도 extratemporal

group 보다 의미있게 낮았으며($P=0.001$), 수술 후 병리소견도 temporal group에서 훨씬 덜 심했다고 한다.

MCD 환자에서 간질의 심한 정도는 MCD 질환의 종류에 따라 매우 다양하며, MRI상 병변이 미만성(diffuse)이고 심하다고 꼭 심한 간질발작을 예측할 수 있는 것은 아니다. 대뇌피질 발달에 심한 기형이 있는 경우라도 전혀 간질 발작이 없는 경우도 있고, 반대로 국소부위의 비교적 경한 기형이 있는 환자인데도 매우 심한 난치성간질을 보이는 경우도 흔한데, 이것은 이 질환에서의 간질 발생기전이 매우 복잡적이고 잘 알려져 있지 않기 때문에 예측하기 어려운 것이라고 생각된다.

MCD를 일으키는 원인은 내부 원인과 외부 원인으로 크게 나눌 수 있으며, 내부 원인은 대사장애, 염색체 이상, 신경피부질환, 신경근육질환 등이며 외부 원인으로서는 거대세포 바이러스(cytomegalovirus)나 Toxoplasmosis 감염, ethanol, isotretinoic acid, methylmercury, CO, 국소성 허혈성/출혈성장애, 방사선조사 등이 의심되고 있다(Table 2). 그러나 MCD를 일으킨 원인이 무엇인가 하는 것 외에도 손상이 언제 일어났는가와 뇌에서의 손상부위가 어디인가에 따라 서로 다른 종류의 MCD가 형성되게 된다.

3. 뇌파소견과 간질발생기전

MCD에서의 발작간 뇌파소견은 활택뇌증(lissencephaly) 같은 미만성 MCD에서는 매우 높은 진폭의 울동파(rhythmic activity)와 현저한 속파(prominent fast activity)가 특징적인 것으로 보고 되어왔다.⁶⁷⁾ Quirk 등⁶⁸⁾도 MCD 소아에서의 뇌파소견을 분석한 결과 extensive cortical dysplasia를 예측할 수 있는 특이성 높은 지표로 고진폭의 울동파를 보고하였으나, 현저한 속파는 특이성과 감수성이 모두 낮다고 보고하였다. 이에 비해 국소성 MCD에서의 발작간 뇌파소견은 국소성 혹은 전신성 극파가 모두 나타날 수 있으며 심지어는 정상소견 까지 매우 다양하게 보고되고 있고, 발작시 뇌파도 국소성이나 전신성 양상으로 다 나타날 수 있으며, 이때의 위치는 MRI소견과 일치하지 않을 수도 있다. Raymond 등⁶⁹⁾은 cortical dysgenesis 가 있는 소아와 성인에서 5~30년 동안 계속적으로 뇌파검사를 시행하여 뇌파상의 진화과정을 살펴 본 결과, 병변이 있는 부위와 같은 부위에 국소화된 서파(localized slow activity)가 가장 많이 동반된다고 보고하였으며, 특히 뇌파에서 국소화된 서파가 나타난 환자에서는 꼭 Focal cortical dysplasia

Table 2. Causes and conditions associated with MCD

Metabolic
Zellweger syndrome
Menke kinky hair disease
Gm2 gangliosidosis
Glutaric aciduria
Chromosomal
Miller-Dieker syndrome
Trisomy 13, 18, 21
Deletion 4P
Periventricular nodular heterotopia(Xq28)
Subcortical band heterotopia(Xq22.3)
Neurocutaneous
Incontinentia pigmenti
Neurofibromatosis I
Ito hypomelanosis
Tuberous sclerosis
Epidermal nevus
Neuromuscular
Walker-Warburg syndrome
Fukuyama muscular dystrophy
Myotonic dystrophy
Environmental
CMV infection
Toxoplasmosis
Syphilis
Toxins
Radiation

*Cited from reference 20

(FCD)를 감별진단할 것을 권유하였다. 발작간 간질양 뇌파로는 거의 지속적으로 울동적(almost continuous rhythmic)인 극파, 예파, 극서파가 나타나거나, 단기간 지속적으로 간질양 뇌파(brief runs of epileptiform discharges)가 나타난다고 하였으며, 간헐적(intermittant)으로 간질양 뇌파가 발견되는 부위는 뇌의 병변부위와 꼭 일치하지는 않으나 대개 병변부위를 포함하여 더 넓게 나타났으며, 나이를 먹음에 따라 양측성으로 퍼져가는 경향이 있고 일부에서는 후두부에서 전두부쪽으로 이동해 가는 경향이 있었다고 한다. Gambardella 등¹⁰⁾은 난치성 간질을 보이는 환자에서 scalp EEG 상 Rhythmic epileptiform discharges (REDs)가 동반되면 일단 FCD를 의심할 수 있다고 하였으며, 또한 scalp EEG상의 REDs와 함께 electrocorticography(ECoG)상에서 continuous epileptiform discharges(CEDs)가 동시에 나타날 경우 FCD를 진단하는 좋은 지표가 되며(Fig. 1), 이때의 감수성과 특이성은 모두 매우 높다고 하였다. 또한 비록 MRI상에는 정상으로 보이더라도

도 수술시 ECoG상 CEDs 양상의 뇌파소견을 포함하는 대뇌피질 조직을 모두 절제하면 수술후 예후가 좋은것으로 보아, CEDs는 비정상적인 dysplastic tissue를 시사하는 좋은 지표로 생각할 수 있다고 한다.¹¹⁾ 이 때의 repetitive epileptiform discharges는 거의 항상 더 넓은 부위를 침범하는 간헐적 발작간 극파나 예파(intermittant interictal spikes or sharp waves)와 같이 동반되어 나타나게 되나, 간질병소의 국소화에는 repetitive discharges가 더 의미가 있다고 한다.¹⁰⁾

Otsubo 등¹²⁾은 국소성 NMD에 의한 난치성 간질로 수술을 시행한 15례의 소아를 분석해 본 결과, scalp EEG에서 positive epileptiform discharges(PEDs)가 연속적으로 나타나면 수술 후 예후가 통계적으로 의미있게 나뉘었다고 보고함으로써, NMD 소아의 뇌파에서 positive discharges가 나오면 국소 신경학적 결함을 초래하는 dysfunctional cortex가 있다는 신호이거나, MRI에서 보이는 병변보다 훨씬 더 넓은 병소(extensive lesion)가 있다는 표시임을 추측할 수 있다고 하였다(Fig. 2). 이러한 MRI에 잘 나타나지 않는 dysfunctional cortex는 EEG에서 뿐만 아니라 대뇌의 기능을 보는 최신 신경 영상 기술인 PET study로도 발견이 가능하다.

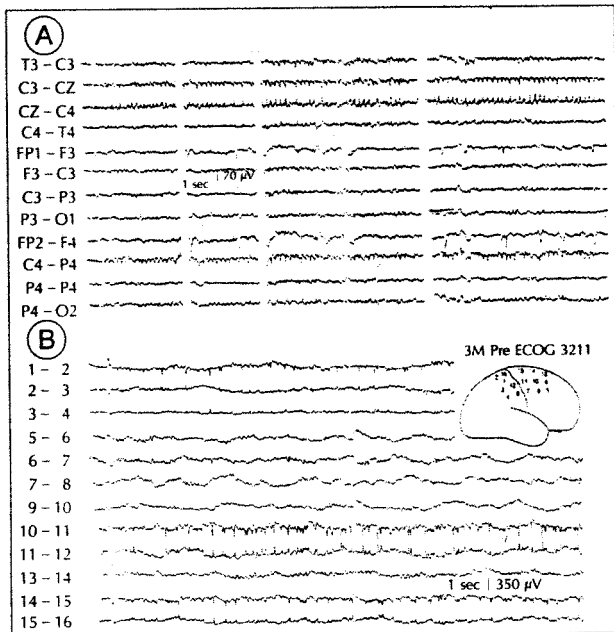


Fig. 1. Twenty-one-year old man with a left central parasagittal dysplastic lesion on MRI. A : scalp EEG recording displayed quasi-continuous slow sharp activity at 6-7 Hz with phase reversal at Cz. Sporadic more diffuse interictal sharp waves were also observed. B : note continuous, rhythmic or almost rhythmic spiking activity recorded from central cortex on ECoG.(From Gambardella et al., 1996)

MCD에서 간질발작의 빈도가 증가하는 데에 관계되는 기전은 매우 복잡하고 복합적이며 아직까지 잘 알려져 있지 않으나 이러한 dysplastic lesion은 뇌종양이나 전기적으로 둔한 다른 뇌병변에서 보다 훨씬 본질적으로 간질발생 경향(intrinsic epileptogenicity)이 높다고 한다.¹¹⁾ 실제로 MCD에 의한 난치성 간질로 수술받은 환자에서 추출한 뇌 조직에서 intracellular study를 실시한 결과 이 때의 신경원세포들은 비정상적인 전기생리학적 특징을 지니는 것이 발견되었다. Alveoli 등(1996)은 이런 신경원세포들의 세포막은 paroxysmal depolarization shifts를 발생하는 경향이 매우 강하여 쉽게 흥분하게 됨으로써 이런 병변이 pacemaker epileptic quality를 지니게 된다고 하였고,¹³⁾ Mattia 등(1995)도 사람의 dysplastic neocortex는 다른 원인에 의해 간질파를 발생하는 neocortex 조직에서와는 달리, 오래 지속되는 발작양 뇌파(seizure-like discharges)를 발생함을 보고하였다.¹⁴⁾ Ferrer 등(1992)은 dysplastic 병변 부위에서의 GABAergic interneuron의 숫자가 non-dysplastic 부위에서 보다 감소됨을 발견함으로써 MCD 조직에서는 비정상적인 억제기전(inhibitory mechanism)이 표현되어 잦은 간질이 유발될 것이라는 설을 제시하였다.¹⁵⁾ 또한 Germano 등(1996)은 동물실험 model에서, 해마의 ectopic neuron에서의 R2 glutamate receptor gene의 표현이 감소됨을 발견함으로써 glutamate operated receptors를 통한 Ca influx가 증가됨으로써 심한 간질발작이 쉽게 유발됨을 알아내었고,¹⁶⁾ 나아가서 이때는 GABA alpha-1 subunit의 표현이 감소된다는 것이 발견됨으로써, 흥분성과 억제성 아미노산의 변화가 이 질환에서의 잦은 간질발작의 기전일 것이라는 가능성을 높여주고 있다. 또 다른 추측가능한 발생기전은 축삭과 시냅스부위(axonal and synaptic level)에서의 aberrant excitatory pathways가 존재할 것이라는 설로, 이것은 apoptosis의 결함이나 molecular cue의 결핍에 의해 immature connection을 제거하지 못함으로써 초래된 aberrant axonal connection이 많이 존재하는 것으로 유추할 수 있다. 정상적으로는 뇌가 성숙되어 감에 따라 축삭과 시냅스는 다듬어지고(pruned) 재형성(remodeled)되어 점점 더 표적화된 시냅스연결(more targeted synaptic connections)을 이루게 되는데, 이때 다듬기에 장애가 있어 미성숙한 연결상태가 그대로 유지 되면 neuronal circuits level에서의 장애가 초래되어 prolonged trains of epileptic activity가 나타나게 될 것이라

는 가설이다. 앞에서 언급한 REDs 나 CEDs는 이것을 잘 반영하는 뇌파소견이다. Belichenko 등¹⁷⁾은 MCD의 micromorphology study에서, 대뇌피질과 피질하백질에서 추체세포와 비추체세포의 수상돌기의 분지(aborization)에 이상이 있음을 보고하였다. 즉 이 세포들은 비전형적인 방향의 선단 수상돌기(atypically oriented apical dendrites) 나 신경원세포와 축삭의 비정상적인 재배열(reorientation) 양상을 보인다. 이것으로 미루어 볼 때 이러한 대뇌피질과 뇌의 다른 부위와의 상호연결상의 미세한 조율의 변화는 중요한 reorganization을 초래하게 되며(예를들면 thalamocortical reorganization), 결국 이것으로 국소 부위의 흥분성-억제성 아미노산의 변질이 초래될 것이라고 추측할 수 있다. 이러한 변화의 마지막 결과는 대뇌피질의 기능저하이며, 이로 말미암아 간질이나 발달장애 같은 증세가 나타나게

되는 것이다.

4. 지 료

이러한 환자의 치료의 첫번째 단계는 MCD 질환을 정확히 진단하는 것이다. 특정한 MCD 질환을 정확히 진단함으로써 적절한 유전상담을 하여 다음대에서의 질환발생을 줄일 수 있으며, 정확한 증후군을 진단함으로써 간질에 대해 합리적인 내과적 혹은 외과적 치료를 시행할 수 있고(예를 들면 congenital bilateral perisylvian syndrome에서의 callosotomy), 무엇보다도 환자의 궁극적인 예후를 예측할 수 있기 때문에 정확한 진단이 치료에 가장 중요하다.

1) 내과적 치료

결절성경화증에 의한 영아연축의 경우 vigabatrin 을 사용하는 것 외에는 이 질환에 대한 특별한 약제는 없다. 항경

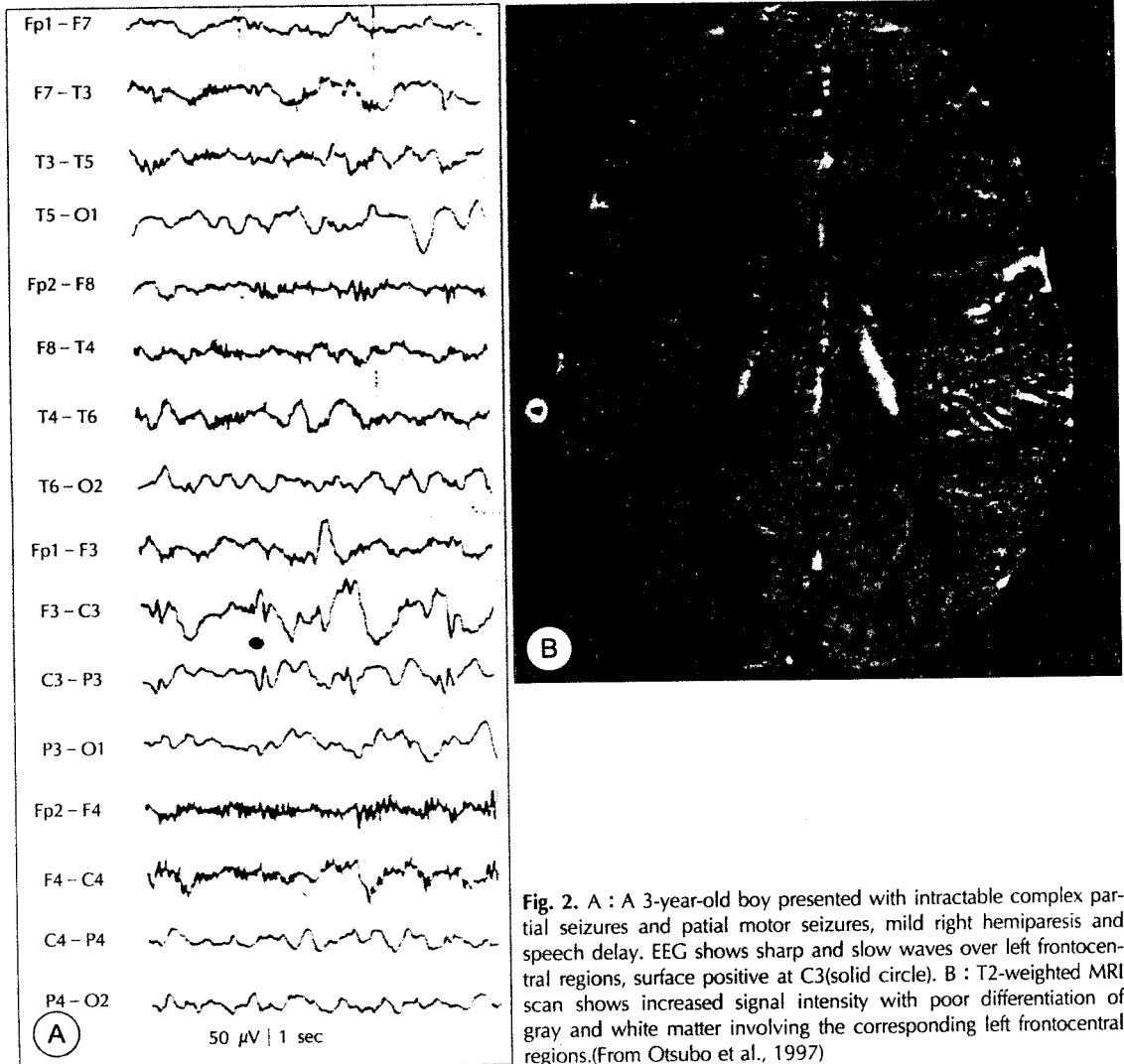


Fig. 2. A : A 3-year-old boy presented with intractable complex partial seizures and partial motor seizures, mild right hemiparesis and speech delay. EEG shows sharp and slow waves over left frontocentral regions, surface positive at C3(solid circle). B : T2-weighted MRI scan shows increased signal intensity with poor differentiation of gray and white matter involving the corresponding left frontocentral regions.(From Otsubo et al., 1997)

런제 치료에 대한 반응은 MCD의 종류와 범위에 달려있다. 즉, Aicardi 증후군의 경우는 치료결과가 매우 나쁘나, 활택뇌증에서는 다소 다양한 반응을 보일 수 있으며, focal subependymal heterotopia 에서는 대개 좋은 결과를 기대할 수 있다. 그러나 국소성 기형을 지닌 환자의 경우뿐 아니라 양측성 병변을 보이는 환자에서도 모두 치료에 잘 반응할 수 있으며 치료에 대한 반응률은 대략 30~35%로 보고 있다. 보통 여러 가지 약물의 혼합요법을 사용하여 치료하고 있으며, 다음의 duotherapy(CBZ+GBP/VGB/TPM : VPA+LMG/TGB, TPM+LMG, VGB+TGB)나 triple therapy(VPA+LMG+TPM, CBZ+GBP+TGB)가 흔히 사용되고 있지만, 이 중에서 valproic acid가 가장 흔히 사용되는 약물이다.

2) 수술적 치료

MCD 중 일부 질환은 수술이 가장 적절한 치료가 되기도 한다. 대개는 MRI상에 나타나는 병변은 전체 뇌 결합의 일부분일 경우가 많다. 그러므로 눈에 확실히 보이는 이상부위만 제거하는 수술은 충분치 않아 더 넓게 제거할 필요가 있으며, 대부분 수술결과는 작은 뇌종양이나 해면종 같은 부분병소를 제거할 때 보다 좋지 않다.

수술방법은 병변의 종류에 따라 다르다. 영유아에서의 황폐화 간질(catastrophic epilepsies)에서는 대개 다발엽 절제술(multilobar resection)이나 대뇌반구 절제술(hemispherectomy)을 시행하며, schizencephaly에서는 병소부위만 부분적으로 제거하는 lesionectomy를 실시한다. 앞에서 언급한 바와 같이 MRI에 확실히 나타나는 focal dysplastic lesion이 있을 경우에, MRI는 현미경적인 이상부위 전체를 찾아내는 데에는 충분치 않기 때문에 strict lesionectomy만으로는 만족스럽지 않으며, 대개 수술시 ECoG에 의해 결정된, 병소보다 더 큰 부위를 제거하는 extended lesionectomy를 시행한다. 현미경적 이상병소를 찾아내는데 유용한 기술로는 intraoperative ECoG, intracranial electrode monitoring, PET, MEG, MR spectroscopy 등이다. 이외에도 뇌량절제술을 시행하는데, 이제까지는 diffuse severe MCD 환자에서 이 수술을 시행하여 그 결과가 매우 실망스러웠으나, 최근 congenital bilateral perisylvian syndrome(CBPS) 환자에서 palliative procedure로 뇌량절제술을 시행하여 좋은 결과를 얻은 보고도 있다.¹⁵⁾

수술 후 예후를 예측할 수 있는 인자로는 (1) 병소위치와 병변의 범위이다. 국소성 MCD 중에서 가장 예후가 좋은 것은 측두엽에 있는 작은 발달기형으로 이때는 수술후 52%가 seizure-free가 되었는데 비해, extratemporal MCD(특히 perisylvian 부위는 운동과 언어중추가 있는 부위이므로)에서는 29%가 seizures-free 되었다고 한다.⁵⁾ (2) 발작간 뇌파에서의 발작양 뇌파소견(ictal-like activity)으로 이러한 뇌파소견이 수술후 없어지면 예후가 매우 좋다고 한다.¹¹⁾ (3) 조기수술 여부로 이것은 아직 까지 논란의 여지가 많으나 hemimegalencephaly 에서 조기 대뇌반구절제술을 시행하는 것은 정상 대뇌반구를 간질의 피해로부터 보호하여 비정상적인 발달을 하지 않도록 하기 위한 것으로 빨리 수술할수록 예후가 좋다고 한다.¹⁹⁾

3) 유전상담

MCD는 자주 어린아이에서 나타나기 때문에 유전상담은 그 가족에게 매우 중요하다. 아직 MCD의 유전에 대해서는 잘 알려져 있지 않으나 최근의 보고에 의하면 일부의 MCD는 가족에서 높은 재발율을 보인다고 한다. 예를들면, 활택뇌증(lissecephaly)의 경우 Miller-Dieker 증후군이든 isolated lissencephaly sequence 이든 결손(deletion)이 발견되면 부모의 염색체검사가 필수이다. 만일 부모가 모두 정상이면 de novo event로써 재발율은 거의 1%미만이나, 부모중 한 사람이 balanced structural rearrangement를 지녔을 경우 재발율은 발견된 특정한 염색체이상에 따라 달라, 만일 결손이 없을 경우 활택뇌증(lissencephaly)가 나올 확률은 약 5%정도이다.²⁰⁾ 이와는 달리 Band heterotopia 의 경우는 여성 보균자(female carriers)에서의 재발률이 매우 높아, 아들의 50%는 활택뇌증을, 딸의 50%는 band heterotopia를 갖게된다. 그러므로 band heterotopia 환자의 직계가족 중 여자들은 모두 MRI검사를 꼭 시행하여 보균자 여부를 확인할 필요가 있다. 또한 periventricular nodular heterotopia 가 있는 여자에서 유전적인 재발률은 딸의 경우는 50%로 매우 높는데 비해 아들의 경우는 훨씬 낮으나, 아들의 경우는 사산되는 수가 많다. Diffuse polymicrogyria 에서는 확실히 체염색체 열성으로 유전된다고 알려져 있으나, 국소성 대뇌피질 발달기형에서의 유전경향은 아직 잘 알려져 있지 않다. 그러나 국소성 대뇌피질 발달기형이 있는 가족에서의 재발률은 극히 낮을 것으로 추측된다.

5. 간질이 동반되는 대뇌피질 발달기형

1) 증식 장애(Malformation due to neuronal and glial proliferation)

(1) Hemimegalencephaly

Hemimegalencephaly는 한쪽 대뇌반구의 확대가 동반되는 편측대뇌반구병변이 특징이다. 단독으로 나타날 수도 있고 epidermal nevus syndrome²¹⁾이나 hypomelanosis of Ito²²⁾와 동반되어 나타날 수도 있다. 병리소견은 다양하여 경미한 신경원세포 확대와 신경교증(gliosis)에서부터 pachygyria와 heterotopia까지 다양하게 있으나, polymicrogyria나 multiple heterotopia가 제일 흔하며 일부에서는 lissencephalic 혹은 agyric malformation도 나타난다. 결국 신경원세포와 교세포의 이상이 함께 있는 것으로 원인은 아직까지 알려져 있지 않다. 경한 경우는 polymicrogyria와 함께 정상백질을 보이면서 한쪽 대뇌반구가 커지나 대부분의 hemimegalencephaly에서는 백질이상도 함께 동반된다. 손상시기는 대개 재태연령 16~24주 정도로 추측되고 있다.

임상적으로는 간질과 편마비, 발달지연의 증세를 보이는데, 간질은 대개 생후 첫 6개월 안에 시작되며, 흔히 편측의 부분발작이나 이차적 전신발작으로 나타난다. 간혹 영아연축이 동반되기도 하며 대개 난치성이다. 신경학적 검사상 반대편 편마비와 편측시야결손(hemianopsia), 정인지체, 동측의 편측비대(hemihypertrophy) 등의 소견을 보이거나 일부에서는 아주 경미한 간질증세와 신경학적 이상소견을 보이기도 한다. 뇌파검사상 국소화된 편측의 발작파나 발작간 이상파가 나타나고 반대편 편측의 신경학적 이상소견이 있으면 이 질환을 의심할 수 있으며, 확진은 MRI로 하게 된다. MRI상 최소한 한 엽(lobe) 이상 확대된 것이 나타나, 과반수 이상의 환자에서는 반쪽 대뇌반구 전체가 확대되고 평편한 뇌이랑(gyri)이 동반되는 두껍고 넓은 회백질을 보이며, 동측의 뇌실확대도 동반된다. 백질에서도 비정상적인 음영이 나타나며, 동측 대뇌반구내에서 heterotopia나 다른 기형도 발견될 수 있다.

(2) Focal Cortical Dysplasia(FCD)

난치성 간질환자에서 진단된 국소성 MCD 중 가장 흔한 질환으로²³⁾ 1971년 Taylor 등이 처음 기술하였다. 이 질환의 발생기전은 일차적으로는 progenitor cell을 비정상적

으로 생성하는 증식장애로 생각되나, 이주장애나 기질화장애도 같이 동반되는 것으로 생각되고 있다.²⁴⁾ 이때의 특징적인 병리소견은 피질의 비정상적인 층상배열(dyslamination)과 거대 신경원세포(giant neuron)와 기형의 신경교세포(bizarre glial cell)로, 흔히 balloon cells로 불리는 이 세포는 신경원세포와 신경교세포의 marker에 모두 반응하는 거대세포를 말한다. 이 때의 병리적 스펙트럼은 balloon cells 없이 laminar cortical disorganization 만 나타나는 경미한 경우(type I)부터 가장 중증인 cortical dyslamination, large bizarre cells, astrocytosis가 모두 나타나는 고전적 형태(type II)까지 다양하다. 손상시기는 재태연령 10~20주로 추측된다.

임상양상으로 간질, 정인지체, 발달지연, 자폐증 등이 동반되나 그 임상 스펙트럼은 매우 다양하다. 간질발작은 대개 10세 이전에, 대부분 2~3세 이후에 시작되며, 일찍 시작되는 경우는 난치성 간질과 발달지연, 정인지체를 주소로, 10세 이후에 시작되는 경우는 주로 간질만을 주소로 내원하게 된다. 부분발작이 대부분으로 partial motor, partial complex, 혹은 이차적 전신발작이 흔하다. 발작은 흔히 무리를 지어 연속적으로 나타나지만 FCD가 중심엽 부위를 침범한 경우를 제외하고는 간질중첩증은 흔치 않은 것으로 되어 있고,²⁵⁾ 대부분 항경련제에 듣지 않는 난치성이다. 약에 대한 반응은 병변의 크기나 간질 횡수와는 상관관계가 없는 것으로 되어 있으며, 대부분의 환자는 extratemporal CD로 pre-and post central region이 가장 흔히 침범되는 부위이다.^{26,27)} FCD의 위치에 따라 임상양상도 차이가 있어서 temporal FCD에서 보다 extratemporal FCD에서 더 일찍 간질이 시작되고, 더 심한 간질증세를 보이며 정인지체나 발달지연의 동반이 많고, 수술후 예후도 더 나쁘다고 한다.⁵⁾ 드물게는 영아연축이나 조기 영아성 간질성뇌증(early infantile epileptic encephalopathy)의 간질양상으로 나타나기도 한다. 발작간 뇌파소견으로 dysplastic lesion 부위에 국소성의 ictal-like activity가 나타나는 것으로 보아 이 병변은 간질성향이 매우 높다는 것을 알 수 있다.

MRI 소견은 비정상적인 gyral thickening이 있으면서 밑에있는 백질의 T2강화 영상에 변화가 동반되는데, 그 병변이 너무 미미하여 high resolution MRI까지 시행해야 진단이 가능한 경우도 있다. PET scan에서는 저대사 부위(zone of hypometabolism)소견을 보이며 면역 화학검사(immunocytochemistry)상 excitatory neuron 은 증가되어

있고, GABA interneuron은 감소되어 있다. Balloon cells이 없는 FCD나 microdysgenesis같은 질환은 조직병리 소견을 보아야만 확진이 가능한 것으로 아직 그 임상양상에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.

(3) Focal transmantle dysplasia

"Transmantle dysplasia"란 연막(pia)에서부터 뇌실 표면까지의 대뇌의 전체 뇌개(mantle)에 비정상적인 뇌세포가 나타나는 기형을 말하는 것으로 MRI상 대뇌피질 표면에서부터 측뇌실 쪽으로 방사상의 원추모양(radial cone shaped)으로 분포되는 음영이상을 보이는 large FCD를 말한다(imaging plane이 tract과 평행일 경우 T2WI 이상이 피질 심부와 피질하 백질 까지 포함하여 나타난다). 병리학적으로 정상적인 피질의 층상배열이 없어지며, 신경원세포의 확대(neuronomegaly), 백질의 비전형적인 성상세포증(atypical astrocytosis)을 동반하는 수초형성 저하(hypomyelination) 등 FCD와 비슷한 소견을 보인다. 증세는 대개 다양한 연령에서 부분발작으로 나타나게 되며, 발작모습이나 신경학적 이상 소견은 FCD 환자에서와 비슷하게 나타난다. EEG상에도 대개 피질기형이 있는 곳과 같은 쪽에서 이상파가 동반되게 되며, 병변이 피질의 중심엽 부위에 가까울수록 경한 추체로 증세(pyramidal sign)가 동반되므로 이것으로 보아서도 이 질환이 FCD의 아형(subtype)임을 알 수 있다.

2) 신경이주 장애(Malformation due to neuronal migration)

(1) Lissencephaly(Agyria-Pachygyria)

활택뇌증은 육안적으로 뇌의 정상적인 주름이 없는, "smooth brains"의 모습을 보이는 상태를 말하며 병리소견이 서로 다른, 여러 원인에 의한 다양한 질환이 여기에 속하나 크게는 classical(type I)과 cobblestone(type II) lissencephaly의 두가지로 나눈다.

① 고전적 활택뇌증(Classical lissencephaly)

고전적 활택뇌증 혹은 generalized agyria-pachygyria는 매우 심한 뇌기형으로 대뇌 표면이 평편하고 비정상적으로 두꺼워져 있으며 4 layers로 구성되어 있고, diffuse neuronal heterotopia나 뇌실확대, 뇌량형성부전 등이 흔히 동반된다. 가장 흔한 type I 활택뇌증은 Miller-Dieker syndrome(MDS)과 isolated lissencephaly sequence (ILS)로, MDS은 특징적인 얼굴모습과 여러 종류의 birth

defect가 동반되나, ILS에서는 얼굴모습은 정상이거나 미미한(subtle) 변화만 보인다. 염색체검사로 17번 염색체의 단완에 이 질환의 critical region이 있음이 밝혀졌다(17p13.3). MDS의 약 2/3는 17번 염색체의 단완의 결손이나 다른 재배열(rearrangements)이 발견될 수 있으나 나머지 1/3에서는 정상으로 나올 수도 있다.²⁸⁾ ILS에서도 염색체검사 결과는 흔히 정상이다.

드물게 X-linked lissencephaly가 있는데, 보통 남아에서 나타나며, 특히 band heterotopia로 진단된 여자가 있는 가족의 남아에서 흔히 나타난다. Gene mapping 결과 X-linked lissencephaly는 Xq22.3 염색체에 의해 발생된다고 한다.²⁹⁾

임상적으로 고전적 활택뇌증 환자는 대개 근긴장도 저하나 수유불능을 주소로 내원하게 되며, 늦어도 6개월까지는 간질이 동반되게 된다. 활택뇌증의 종류는 여러 가지지만 간질양상은 동일하여 대개 1세 정도까지는 영아연축이 특징적인 고부정뇌파(hypsarrhythmia)나 빠른 극파(fast spikes)와 함께 나타나게 된다. 항경련제와 ACTH에 대한 반응은 다양하나 대부분의 환자에서는 잦은 간질발작이 지속되고 발달지연도 동반되게 된다. 나중에는 간질유형이 바뀌게 되어 근간대성 간질이나 강직성-간대성 간질이 흔하며, 심한 정신지체와 강직성 사지마비가 흔히 동반되나 사지마비의 정도는 대개 경한 편이다.

진단은 특징적인 뇌파소견과 임상양상에 근거하나 MRI로 확진한다. MRI소견은 두꺼운 대뇌피질, 백질의 부피감소와 수직모양의 실비우스 열구(vertical sylvian fissures) 등으로 특징적인 8자 모양을 보인다. 정상 대뇌피질의 두께를 3.5 mm 정도로 볼 때, 11~20 mm 정도로 매우 두꺼워져 있으며 pachygyric cortex 부위도 동반될 수 있다. Barkovich³⁰⁾는 활택뇌증에서 신경이주 중단(arrest of neuronal migration)의 marker인 해마가 불완전한 역전(invagination)을 보이는 소견을 보고하기도 하였다.

② Cobblestone Lissencephaly

고전적 활택뇌증보다 드문 질환으로 자갈모양의 대뇌피질, 비정상적인 백질, 뇌실확대, 적은 뇌간, 소녀의 polymicrogyria가 동반된 소녀층부의 위축 등이 복합된 기형이다. 눈의 기형과 선천성 근이영양증(congenital muscular dystrophy)이 흔히 동반된다. 이 때 대뇌피질 표면이 자갈모양으로 보이는 것은 leptomeningeal neuronal & glial heterotopia 때문이다. 뇌수종이나 polymicrogyria, pachy-

gyria 등이 흔히 동반된다. Fukuyama congenital muscular dystrophy(FCMD), muscle-eye-brain disease (MEB), Walker-Warburg syndrome(WWS) 등의 증후군이 이에 속하며, 이중 WWS에서 병리학적 소견이 가장 심하고 FCMD가 비교적 덜 심하다. 특징적인 눈의 이상은 WWS와 MEB 환자에서 동반된다. 대부분의 cobblestone lissencephaly 환자는 심한 정신지체와 근긴장도 저하를 보이며, 경미한 감각장애와 시력장애가 흔히 동반된다. 간질 양상에 대해서는 아직 잘 보고되어 있지 않으나 나이가 들수록 간질증세가 점점 더 심해지는 것으로 알려져 있으며, 수명은 대개 10세를 넘기지 못하는 것으로 되어 있다.

(2) Focal Pachygyria

육안적으로 대뇌피질의 한 부분이 두꺼워져 있으면서 뇌 이량이 평편한 상태를 말하며 generalized from인 agyria-pachygyria와 같이 신경 이주장애에 의해 나타난다. 다양한 위치에서 나타날 수 있으나 두정-후두엽부위에서 가장 흔히 발견된다. 조직학적으로는 4-layered cortex로 molecular layer, disorganized outer layer, cell-sparse layer, thick inner cellular layer로 구성되며, 추체세포는 정상모습을 보이나, 그 위치가 뒤집혀서 축삭신경돌기가 연막(pia) 표면을 향해 있는 점이 다르다. 손상시기는 재태연령 13주 이전으로 추측된다.

(3) Heterotopia

Heterotopia는 정의상 정상세포가 비정상적인 위치에 있는 것을 말하므로 흔히 신경원세포가 뇌실주변이나 피질하 백질에 있을 때 사용된다. 현재까지 subcortical band heterotopia(double cortex), periventricular nodular heterotopia, focal subcortical heterotopia의 세 그룹이 증후군으로 잘 알려져 있다.

① Subcortical Band Heterotopia

Subcortical band heterotopia(SBH) 혹은 "double cortex syndrome"은 대칭적인 회백질의 환상 띠(circumferential band)가 대뇌피질 바로 밑에 위치하는 것으로 아주 얇은 백질 band에 의해 피질과 분리된다. 병리소견상 피질의 1~4층은 정상 lamination을 보이나 5~6층은 잘 보이지 않고 6층이 백질의 U-fiber에 흡수된 소견을 보인다. 그 밑에 신경절세포(ganglion cell)가 무리로 나타나며, heterotopia 위의 피질은 약간 두꺼워지거나 정상이지만, 측두엽 중 해마의 구조는 활태뇌증에서와는 달리 정상이다.²⁰⁾

이제까지 한명을 제외하고는 모두 여자에서만 보고 되었으며,²⁰⁾ 대개 발달 지연과 추체로증세, 구움장애 등의 증상을 보인다. 지능은 심한 정신지체부터 정상까지 다양하게 보고되고 있다. 뇌파검사상 전신성 극서파(generalized S/W discharges)나 다발초점성 뇌파이상 소견을 보인다.³¹⁾

MRI 소견은 잘 알려진 바와 같이 회백질의 환상 띠가 대뇌 뇌개(cortical mantle) 밑에 있으면서 얇은 백질 띠(band)에 의해 피질과 분리되는 소견으로, 전두-중심 두정엽 부위에서 가장 확실하게 나타난다(Fig. 3). 이때 임상 증상의 심한 정도는 MRI상에서 보이는 heterotopic gray matter의 두께와 서로 비례한다는 보고도 있다.³²⁾

최근의 여러 보고 결과, 이 질환의 염색체 결함(DCX gene)은 Xq22.3에 위치하는 것으로 알려져 있다.²⁹⁾ 유전적으로 X-linked이며 가족력이 있는 경우는 100% DCX gene mutation에 의해 발생되나, sporadic한 경우는 약 1/3에서만 DCX gene mutation에 의해 발생된다. 정상적으로는 DCX gene은 여자(아주 드물게 남자)에서는 double cortin을 생성하여 SBH를 일으키고(mosaicism), 남자에서는 double cortin을 생성하지 못하고 hemizygous형태로 X-linked lissencephaly를 초래하게 된다. 이러한 유전학

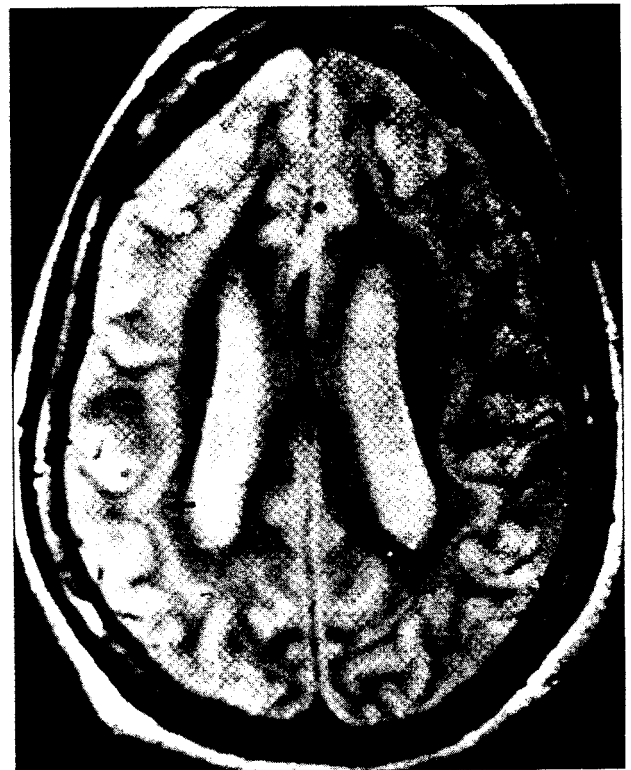


Fig. 3. Subcortical band heterotopia. Axial MRI shows continuous layer of gray matter(arrow) separated from the cortex by a layer of myelinated white matter.

적인 연루성 때문에 band heterotopia가 있는 경우 직계 가족은 모두 MRI를 시행해 볼 필요가 있다.

② Periventricular Nodular Heterotopia

Periventricular nodular heterotopia(PNH) 혹은 subependymal nodular heterotopia는 간질환자에서 발견되는 발달기형 중 가장 흔한 원인이다.³³⁾ 신경원세포의 이주장애에 의해 발생되는데, 이때 이주장애가 일어난 세포의 양에 따라 세분하여, periventricular nodular heterotopia, focal subcortical heterotopia, bilaterral cortico-subcortical heterotopia로 나눈다³⁰⁾. PNH는 몇 개의 신경원세포가 흑모양의 군락(nodular clusters of neurons)을 이루는 것에서부터 뇌실막 주위를 미만성으로 둘러싸는 것(diffuse lining of the ependymal region)까지 다양하게 나타날 수 있다. Bilateral PNH(BPNH)는 대개 대칭적이고 서로 인접해 있으나 간혹 고립되어 있거나 비대칭으로 나타날 수도 있다. 최근 보고에 의하면 PNH의 90%가 diffuse, narrow involvement를 보인다고 한다.³³⁾

임상적으로 subependymal nodular heterotopia 환자는 대개 정상적인 신경발달을 보이므로 가족검사에서 우연히 발견되는 수가 많다. 대부분 정상지능과 운동기능을 보이거나 경미한 정신지체를 보이거나 간질은 매우 흔히 동반되어 약 80%에서 나타난다. 대개 10대 이후에 간질이 시작되며, 증세는 측두엽간질과 두정-후두엽간질 증세가 흔하다. 뇌파소견은 특별하지 않고 발작간 이상파가 드물게 나타나는 정도이다.

특징적인 MRI 소견은 다발성의 등글고 평편한 회백질 결절이 측뇌실 벽을 둘러싸는 형태로 3~4뇌실에는 동반되지 않는다. 약 75%는 양측성 병변을 보이고, 30%는 focal subcortical heterotopia가 함께 동반된다. 25%에서 뇌랑과 소뇌의 기형이 동반된다. 결절의 음영은 모든 sequence에서 회백질과 같은 isointense 소견을 보이면서 조영제에 강화되지 않는점이, 결절성경화증에서 보이는 hamatoma와의 감별점이다. 환자의 약 20%는 다른 대뇌피질기형이 동반된다.

X-linked BPNH는 여아에서는 BPNH를, 남아에서는 사산되거나 매우 심한 표현형을 보이게 되어 심한 정신지체와 간질증세가 나타나게 된다. BPNH가 있는 여자환자에서 다음대에 나타날 유전적 재발률은 딸에서는 50%로 매우 높으나, 아들에서는 잘 알려져 있지 않지만 사산율이 높

아서 딸에서 보다는 훨씬 낮을 것으로 추측된다. X-linked BPNH와 관련된 염색체는 linkage analysis 결과 Xq28로 밝혀졌다.³⁴⁾

③ Focal Subcortical Heterotopia

대부분의 PNH 환자에서는 미만성 결절성 병변(diffuse nodular lesion)이 나타나나, 일부에서는 한쪽 대뇌반구에 만 국소성 병변이 나타나는 수가 가끔 있다. 최근 보고에 의하면 focal subcortical subependymal heterotopia의 빈도는 20% 미만으로³⁵⁾ 신경증세 없이 우연히 발견되는 수가 많으며 간혹 간질이 동반되기도 하나, 실제로 간질의 발생 빈도는 잘 알려져 있지 않다. 간질은 대부분 심대에 시작되고 항경련제에 쉽게 반응한다.

임상적으로는 거의 정상발달을 보이거나 때로는 병변의 크기에 따라 반대측에 추체로증상을 보일 수도 있다. 뇌랑형성부전이 같이 있는 환자에서는 발달지연이 보고되기도 하며, 언어발달은 대개 정상이나, 병변이 크고 우세 대뇌반구에 병소가 있을 경우 언어지연이 관찰되기도 한다. 간질증세는 주로 국소 운동발작과 이차적 전신발작이 같이 나타나며, 영아연축도 보고된 적이 있다.

병변의 위치에 따라 임상양상에 차이가 있는데, subependymal heterotopia의 경우는 비록 미만성이라 하더라도 비교적 늦게 간질이 시작되고 경미한 인지기능 장애가 있으며 대개 정상 신경학적 검사소견을 보인다. 이와는 달리 focal subcortical heterotopia는 발달지연과 인지장애가 동반될 확률이 50%나 되며 간질증세도 subependymal heterotopia(PNH)에 비해 더 빈번히 나타난다.³⁶⁾ 결국 최종 신경학적 예후와 간질예후는 병변의 종류와 위치, 크기에 따라 다를 뿐 아니라 동반되는 발달기형의 종류에 의해서도 달라진다. Subependymal heterotopia 환자에서는 대개 정상 두께의 대뇌피질과 뇌회 양상(convolutional pattern)을 보이거나, focal subcortical heterotopia에서는 대조적으로 기형이 있는 부위의 대뇌피질도 얇아져 보이고 신경원세포의 수도 적으며 백질의 이상도 함께 동반된다.²⁶⁾

MRI 소견은 매우 특이하여 불규칙한 경계를 가진 회백질 결절의 군락으로 나타나며, 그 주위를 둘러싸는 백질은 보통 정상이고 정상 음영을 보인다. Heterotopia가 덩치(mass)로 나타나 뇌실을 누르는 경우도 있으며, 이 기형 안에서 CSF 음영이 보이는 때도 가끔 있다. 뇌랑 기형이 동반되는 경우도 간혹 보고되고 있다.

3) 기질화 장애(Malformation due to cortical organization)

(1) Polymicrogyria

Polymicrogyria(PMG)는 육안적으로 보이는 뇌이랑이 너무 많이 있는 상태를 일컫으며, 좁고 작은 뇌이랑이 좁은 뇌고랑(sulcus)과 분리되어 있는 소견을 보이나, 어떤 때는 뇌이랑이 더 넓어 보일 수도 있다.

조직학적으로는 대뇌피질 layer 5에 허혈성 층괴사(ischemic laminar necrosis)가 일어난 것으로 이 cortical band의 바깥쪽 대뇌피질은 정상적인 4, 3, 2 layer로 구성되어 있다. 이와같이 laminar necrosis가 일어나기 전에 layer 5 보다 늦게 이주한 신경원세포들이 정상적인 자기위치로 이주해 간 것으로 보아, 이 질환의 손상시기는 신경이주가 끝난 후인(post-migratory) 재태연령 20주 이후로 추정된다.³⁵⁾ 조직학적으로 4 layered PMG와 unlayered PMG로 나누는데, 실제로 이 분류는 수술조직 표본이나 부검조직에서 보이는 다양성 때문에 실용적이지 못하다. 대부분의 병리보고에서 PMG는 신경이주 이후의 허혈성 기전에 의하여 발생된다고 알려져 있으나 신경이주 이전의 기전(pre-migratory mechanism)에 의해서 일어날 수도 있다는 가설도 있다.³⁶⁾

Postmigratory PMG의 원인으로는 CMV, Toxoplasmosis, Syphilis, maternal hypoxia 등이며, 공뇌증 같은 destructive lesion이나 염색체이상, Aicardi 증후군, Zellweger 증후군 등에서 동반될 수 있다. 그러나 원인불명의 PMG가 실제 임상에서 많이 있는 것으로 보아 PMG는 뇌 손상의 마지막 결과로 동반되어 나타날 수 있는 것으로 추측된다.²⁴⁾

임상적으로 PMG는 그 위치와 범위, 반대측 대뇌반구를 침범했는지의 여부에 따라 매우 다양한 임상양상을 보인다. 미만성 PMG는 심한 발달지연과 소두증, 근긴장도저하 등의 심한 임상증세를 보이며, hemimegalencephaly 환자에서의 잠재된 병리소견 중의 하나로 나타날 수도 있다. MRI상 두꺼운 피질소견을 보여 pachgyria와 혼동되기 쉬우나, PMG 때의 피질두께는 pachgyria 때 보다 덜 두껍고, 뇌고랑은 얇으며, 아래에 있는 백질에서 비정상적인 T2 영상을 보인다.

간혹 PMG가 bilateral perisylvian malformation으로 나타날 수 있는데, 이것을 congenital bilateral perisylvian syndrome(CBPS)으로 부른다.¹⁸⁾ 이 증후군은 선천

성 가성 연수마비(peudobulbar palsy), 지능저하, 언어장애와 특징적인 양측성의 CT scan과 MRI 소견을 보이며, 환자의 약 90%에서 간질이 나타나고 그 중 1/2은 난치성이다. 간질은 비전형적 결신발작, 강직/탈력발작과 전신성 강직/간대성 발작 등이며, 이 중 가장 특징적인 증세는 입주위 경련(peri-oral seizures)과 함께 양측성으로 안면이 침범되는 양상이다. 뇌파상 대개 전신성 극서파나 다발 초점성 이상파를 보이나, 약 20%는 국소성 뇌파이상을 나타낸다. 진단은 임상양상과 함께 MRI로 확진할 수 있는데 실비우스와 실비우스 주위를 침범하는 특징적소견을 보이며, 관개부위(opercular region)가 가장 흔히 침범된다(Fig. 4). 어떤 경우는 양측성 PMG가 실비우스 주위 보다는 후두두정엽이 만나는 부위나 후두엽에서 더 많이 나타나기도 하나, 이 경우에 특별히 알려진 증후군은 없다.

(2) Schizencephaly

"Schizencephaly"라는 단어는 회백질로 둘러싸인 균열(clefts)를 묘사하는 것으로 그 범위가 연막에서부터 뇌실막까지 뻗어 있다. Closed lip(type I)과 open lip(type II)으로 나누며, 균열 주위의 대뇌피질은 정상이거나 혹은 잠재된(underlying) polymicrogyria가 있을 수 있고, 균열을 둘러싸는 회백질은 대개 polymicrogyric cortex로 구성된다.

발생기전은 polymicrogyria나 공뇌증(porencephaly)을 일으키는 기전과 같을 것으로 추측된다. 피질 손상의 정도에 따라 polymicrogyric하거나 schizencephalic하게 되는데, 손상이 뇌실 표면까지 들어와 발달중인 대뇌반구 전체 두께에서 일어났을 경우 schizencephaly를 초래하게 되고, 손상이 대뇌피질 속으로 깊이 들어와서 glial fiber의 표면부

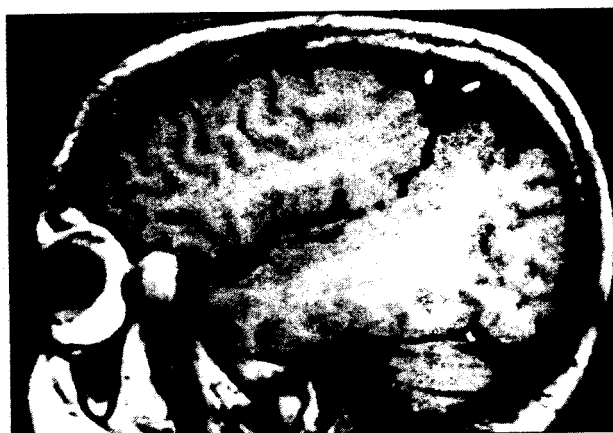


Fig. 4. Congenital bilateral perisylvian syndrome(CBPS). Sagittal MRI shows opercular involvement with thick cortex representing polymicrogyria.

위를 손상시키면 polymicrogyria로 둘러싸인 cortical infolding을 형성하게 된다.³⁰⁾ 그러므로 schizencephaly 환자에서의 임상양상은 PMG와 매우 비슷하다. 양측성과 편측성으로 나누며, 양측성이 편측성보다 드물고(약 30~40%), 양측성이라도 간혹 비대칭일 수 있으며 한쪽은 type I, 반대쪽은 type II 병변을 보일 수도 있다.

임상증상은 양측성일 경우 강직성 사지마비 같은 중증도나 중증의 운동장애와 심한 발달지연, 심한 정신지체와 언어장애가 흔히 동반되며, 간질로는 영아연축이 주증세로 나타나거나 이차적 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 국소성 운동발작이 나타날 수 있다. 양측성 환자의 극히 일부만이 항경련제에 반응이 있으며 대부분은 난치성이다.

편측성 schizencephaly는 우측이나 좌측에 동일하게 나타나며, type I과 type II의 빈도도 비슷하다. 발달지연, 정신지체, 반대측 편마비 등이 주증세이며, 언어장애는 좌측우세나 우측우세 환자에서 별 차이가 없다. 이것은 아마도 뇌의 가소성(plasticity)에 의한 언어전이(speech transfer) 때문으로 사료된다. 간질양상은 보통은 국소성 운동발작이나, 복합부분발작이나 sensory attack도 볼 수 있다. 병소는 어디에나 있을 수 있으나 흔히는 pre-and postcentral region에서 잘 관찰된다.

편측성 schizencephaly 나 polymicrogyria에서는 반대측 대뇌반구에 subtle MCD가 흔히 동반되는데, 대개는 반대측의 mirror region에 동반된다. 이것으로 편측성 병변인데도 불구하고 심한 임상증세와 발달지연이 나타나는 이유에 대해 설명이 가능할 수 있겠다.

MRI상에는 회백질로 둘러싸인 균열이 두개관(calvarium)에서 뇌실까지 뻗어 있는 것이 특징으로 subependymal heterotopia가 흔히 동반되며 대뇌피질의 모습도 대개 비정상이고 70~90%에서 투명중격(septum pellucidum)이 없다.³⁹⁾ 많은 경우에 cortical dysplasia나 비정상적인 gyration pattern으로 오진할 수 있으나 균열이 있는 것이 진단에 매우 중요하다.

(3) Microdysgenesis

부분발작과 전신발작 등 여러 종류의 간질을 앓고있는 간질환자를 대상으로 한 연구에서 약 20%까지 microdysgenesis의 빈도가 보고되고 있다.⁴⁰⁾ 병리소견상 신경원세포의 수가 일차적으로는 백질이나 molecular layer에 무리를 지어 증가되어 있는 것으로, 세포의 모양은 육안적으로는 정상으로 보이나 기질화(organization)과 세포체와 축삭의 위치가 비정상이다. Balloon cells은 나타나지 않으며, 세포들은 잘 분화되어 있고 정상 크기이나 세포들의 위치에 문제가 있어서(ectopic), axonal body가 정상위치에 있지 않고 연막 표면을 향해 위치하기도 한다. 이것은 아마도 programmed cell death인 apoptosis의 감소나 결여에 의한 결과로 추측된다.²⁴⁾

결 론

최근 MRI같은 최신 신경영상기술의 발달로 말미암아, 과거에는 MCD가 신경병리학적 소견에 의해 진단되고 분류되던 것에서 이제는 신경영상검사와 신경학적검사에 의해 진단되고 분류되고 있으며, 간질이나 정신지체가 있는 환자에서 MCD로 진단되는 빈도가 과거에 추측했던 것보다 훨씬 많아지고 있다. 환자의 정확한 분류와 진단은 환자의 치료에 필수적이므로, 본 고에서는 발생학과 최신 영상기술에 입각한 새로운 분류체계에 대하여 재검토해 보았으며, 또한 최근 놀라운 발전을 한 유전학에 입각한 여러 특이한 증후군들에 대해서도 자세히 살펴 보았다.

향후 유전학과 MRI 진단법의 계속적인 발달로 이 분야의 발달은 계속될 것으로 예측되며, 특이한 발달기형들이 앞으로 계속 밝혀질 것으로 사료되므로, 이 분야에 계속 관심을 갖고 추적 연구하여 주기 바란다.

중심 단어 : 대뇌피질 기형(Malformations of cortical development) · 간질(Epilepsy) · 유전학(Genetics).

- 논문접수일 : 1999년 7월 31일
- 심사통과일 : 1999년 8월 21일

REFERENCES

<p>1) Kuzniecky R, Murro A, King D, et al. Magnetic resonance imaging in childhood intractable partial epilepsies: Pathologic correlations. <i>Neurology</i> 1993;43:681-7.</p> <p>2) Kuzniecky R, Jackson G. Neuroimaging in</p>	<p>epilepsy. In: <i>Magnetic Resonance in Epilepsy</i>. New York, Raven press, 1995:27-48.</p> <p>3) Barkovich A, kuzniecky R, Dobyns W, Jackson G, Becker L, Evrard P. A classification scheme for malformations of cortical development. <i>Neuropediatrics</i> 1996;27(2):59-63.</p> <p>4) Raymond AA, Fish DR, Sisodiya SM, Al-</p>	<p>sanjari N, Stevens JM, Shorvon SD. Abnormalities of gyration, heterotopia, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembryoplastic neuroepithelial tumour and dysgenesis of the archicortex in epilepsy. Clinical, EEG, and neuroimaging features in 100 adult patients. <i>Brain</i> 1995:</p>
---	---	--

- 118:629-60.
- 5) Wyllie E, Baumgartner C, Prayson R, Estes M, Comair Y, Kosalko J, Skibinski C. The Clinical Spectrum of Focal Cortical Dysplasia and Epilepsy. *Epilepsia* 1994;7:303-12.
 - 6) Hakamada S, Watanabe K, Hara K, Miyazaki S. The evolution of electroencephalographic features in lissencephaly syndrome. *Brain Dev* 1979;1:179-191
 - 7) Gastaut H, Pinsard N, Raybaud Ch, Aicardi J, Zifkin B. Lissencephaly(Agyria-pachygyria): Clinical findings and serial EEG studies. *Dev Med Child Neurol* 1987;29:167-80.
 - 8) Quirk JA, Kendall B, Kingsley DPE, Boyd SG, Pitt MC. EEG Features of Cortical Dysplasia in Children. *Neuropediatrics* 1993;24:193-9.
 - 9) Raymond AA, Fish DR, Boyd SG, Smith SJM, Pitt MC, Kendall B. Cortical dysgenesis: Serial EEG findings in children and adults. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1995;94:389-97.
 - 10) Gambardella A, Palmmini A, Anderman F, Dubeau F, Da Costa JC, Quesney LF, Anderman E, Olivier A. Usefulness of focal rhythmic discharges on scalp EEG of patients with focal cortical dysplasia and intractable epilepsy. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1996;98:243-9.
 - 11) Palmmini A, Gambardella A, Anderman F. Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results. *Ann Neurol* 1995;37:476-87.
 - 12) Otsubo H, Steinlin M, Hwang PA, Sharma R, Jay V, Becker LE, Hoffman HJ, Blaser S. Positive Epileptiform Discharges in Children With Neuronal Migration Disorders. *Pediatr Neurol* 1997;16:23-31.
 - 13) Alveoli M, Hwa C, Mattia D, Olivier A, Villemure J. Microphysiology of human neocortex in vitro. In: Guerrini R, Anderman F, Canapicchi R, Roger J, Zifkin B, Pfanner P. eds. Dysplasia of the cerebral cortex and epilepsy. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:35-42.
 - 14) Mattia D, Avoli M, Olivier A. Seizure-like discharges recorded in human dysplastic neocortex maintained in vitro. *Neurology* 1995;45:1391-95.
 - 15) Ferrer I, Pineda M, Tallada M, et al. Abnormal local-circuit neurons in epilepsia partialis continua associated with focal cortical dysplasia. *Acta Neuropathol(Berl)* 1992;83:647-52.
 - 16) Germano I, Sperber H, Moshe S. Molecular and experimental aspects of neuronal migration disorders. In: Guerrini R, Anderman F, Canapicchi R, Roger J, Zifkin B, Pfanner P. eds. Dysplasia of the cerebral cortex and epilepsy. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:27-33.
 - 17) Belichenko P, Sourander P, Malmgren C, et al. Dendritic morphology in epileptogenic cortex from TRPE patients revealed by intracellular Lucifer Yellow microinjection and confocal laser scanning microscopy. *Epilepsy Res* 1994;18:233-47.
 - 18) Kuzniecky R, Anderman F, Guerrini R. Congenital Bilateral Perisylvian Syndrome: Study of 31 patients. *Lancet* 1993;342:608-12.
 - 19) Vigevano F, Bertini E, Boldrini R, et al. Hemimegalencephaly and intractable epilepsy: Benefits of hemispherectomy. *Epilepsia* 1989;30(6):833-43.
 - 20) Kuzniecky RI, Jackson GD. Developmental disorders. In: Engel J, Pedley TA. eds. Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:2517-32.
 - 21) Pavone L, Curatolo P, Rizzo R, et al. Epidermal nevus syndrome: A neurological variant with hemimegalencephaly, gyral malformation, mental retardation, seizures and facial hemihypertrophy. *Neurology* 1991;41:266-71.
 - 22) Hashimoto K, Enikido H, Koizumi Y, et al. MRI and autopsy findings of hypomelanosis of Ito with intractable epileptic seizures: Report of two cases. *JPN J Psychiatry Neurol* 1990;44(2):414-6.
 - 23) Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ, Corsellis JAN. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1971;34:369-87.
 - 24) Kuzniecky RI, Barkovich AJ. Pathogenesis and Pathology of Focal Malformations of Cortical Development and Epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 1996;13(6):468-80.
 - 25) Palmmini A, Anderman F, Olivier A, et al. Focal neuronal migration disorders and intractable epilepsy: A study of 30 patients. *Ann Neurol* 1991;30(6):741-9.
 - 26) Guerrini R, Dravet C, Raybaud C, et al. Epilepsy and focal gyral anomalies detected by MRI: Electroclinical-morphological correlations and follow-up. *Dev Med Child Neurol* 1992;34:706-18.
 - 27) Kuzniecky R, Berkovic S, Anderman F, Olivier A, Melanson D, Robitaille Y. Focal cortical myoclonus and rolandic cortical dysplasia: clarification by MRI. *Ann Neurol* 1988;23:317-25.
 - 28) Reiner O, Carrozo R, Shen Y. Isolation of a Miller-Dieker lissencephaly gene containing G protein beta subunit-like repeats. *Nature* 1993;364:717-21.
 - 29) Dobyns W, Anderman E, Anderman F, et al. X-linked malformations of neuronal migration. *Neurology* 1996;47:331-9.
 - 30) Barkovich AJ. Pediatric Neuroimaging. second ed. New York: Raven press, 1995:668.
 - 31) Palmmini A, Anderman F, Aicardi J, et al. Diffuse cortical dysplasia, or the 'double cortex' syndrome: The clinical and epileptic spectrum in 10 patients. *Neurology* 1991;41(10):1656-62.
 - 32) Barkovich AJ, Guerrini E, Battaglia G, et al. Band heterotopia: correlation of outcome with MRI parameters. *Ann Neurol* 1994;36:609-17.
 - 33) Barkovich AJ, Kjos BO. Gray matter heterotopia: MR characteristics and correlation with developmental and neurologic manifestations. *Radiology* 1992;182:493-9.
 - 34) Eksioğlu Y, Scheffer I, Cardenas P, et al. Periventricular heterotopia: an X-linked dominant epilepsy locus causing aberrant cerebral cortical development. *Neuron* 1996;16:77-87.
 - 35) Barkovich AJ, Kjos BO. Nonlissencephalic cortical dysplasia: Correlation of imaging findings with clinical deficits. *AJNR* 1992;13:95-103.
 - 36) Kuzniecky R. Magnetic resonance imaging in developmental disorders of the cerebral cortex. *Epilepsia* 1994;35(6):S44-S56.
 - 37) Norman M, McGillivray B, Lalousek D, Hill A, Poskitt K. Congenital malformations of the brain. New York: Oxford University Press, 1995.
 - 38) Dvorack K, Feit J, Jurankiva Z. Experimentally induced focal microgyria and status verrucosus in rats: Pathogenesis and interrelation, histological and autoradiographic study. *Acta Neuropathol* 1978;44:121-9.
 - 39) Brodtkorb E, Nilsen G, Smevik O, Rinck PA. Epilepsy and anomalies of neuronal migration: MRI and clinical aspects. *Acta Neurol Scand* 1992;86(1):24-32.
 - 40) Meenke HI, Janz D. Neuropathology findings in primary generalized epilepsy: A study of 8 cases. *Epilepsia* 1984;25:8-21.