

# 유전학의 발달에 따른 간질분류법의 변화에 대한 전망

## Changing Perspectives of Epilepsy Classification with Advance in Genetics

김 기 중

Ki Joong Kim, M.D.

### 서 론

간질은 단일 질환이 아니며 간질성 발작이 반복적으로 나타난다는 점을 공통으로 하는 이질적인 질병들의 복합체이므로 진단, 치료, 예후의 예측, 기초 및 임상 연구 등을 위해 적절한 분류 체계의 설정은 필수적이다. 현재 사용되는 간질 및 간질증후군의 분류는 1985년 제안되어 1989년 개정된 ILAE(International League Against Epilepsy)의 ICES(International Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes)를 따르고 있다. 이 분류가 임상적으로 유용하여 전세계적으로 널리 사용되는 것은 주치의의 사실이나 이미 발표된 지 10년 이상이 경과하여, 그 동안 새로운 치료 방법 및 향상된 진단 기술의 개발과 간질의 발생 기전에 대한 분자적 및 유전적 연구 등의 엄청난 발전에 비추어 볼 때 보다 진보되고 세분화된 개선된 분류 체계가 필요한 시점이다. 새로운 분류 체계의 설계시 포함되어야 할 요소는 보다 정확한 용어, 임상 및 검사 소견, 기초과학적 지식 등 다양하다고 할 수 있다. 이 시간에는 간질에 대한 최근의 지견 중 유전학적 연구가 새로운 간질 및 간질증후군의 분류에 어떤 영향을 줄 수 있는가에 대해 알아본다.

#### 1. Localization-related vs. generalized classification의 문제점

1989년의 ICES는 간질 및 간질증후군을 일차적으로 localization-related 및 generalized로 분류하였고 그 근간은 임상 양상을 고려한 간질 발작의 형태와 뇌파소견이다. 그러나 이에는 질병의 발병 원인에 따른 것이라기 보다는

표현 양상에 따른 피상적인 분류들이 포함되어 있다. 간질에 대한 기초과학적 연구가 광범위하게 지속되고 있음에도 불구하고 간질 발작의 발생 기전은 아직 정확히 알려지지 않고 있으며 특히 generalized epilepsy의 발생 기전에 대해서는 거의 알려져 있지 않다. Generalized epilepsy 중 현재까지 가장 많은 연구가 진행된 것은 absence epilepsy로 유전적 동물 모델에서는 thalamus에서 T-type  $Ca^{++}$  current의 이상으로 thalamocortical regulation이 영향을 받아 absence seizure가 발생한다고 생각하고 있으며 이에 관련된 유전자로는 voltage-gated T-type  $Ca^{++}$  channel  $\alpha 1G$  subunit 등이 알려져 있다. 즉 thalamus, brain-stem, reticular formation 등의 subcortical structure가 간질 발작의 발생에 관여할 가능성이 크므로 현 수준의 두뇌 뇌파 소견을 기준으로 cortical electrical phenomena만을 고려하여 간질을 localization-related와 generalized로 분류하는 것은 문제가 될 수 있다. 한 예로 infantile spasms(IS)은 generalized epileptic syndrome으로 분류되어 있으나 실제로 IS는 엄청나게 이질적인 집단이다. IS 중 상당수에서는 localized cortical pathology가 발병의 원인적 요소가 될 수 있으며(focal cortical dysplasia, heterotopia 등) 또 다양한 유전적 원인이 내재할 수 있다(tuberous sclerosis의 hamartin 및 tuberin, X-linked infantile spasms 등). 표면적으로는 임상 발작상 및 뇌파상 동일 또는 유사한 generalized epilepsy의 소견을 보일 수 있으나 상이한 underlying pathogenesis를 고려한다면 이러한 분류에는 의문의 여지가 있으며 따라서 보다 발병 원인에 충실한 관점이 포함되어야 할 것이다.

#### 2. Idiopathic vs. symptomatic classification의 문제점

1989년의 ICES는 간질 및 간질증후군을 일차적으로 localization-related 및 generalized로 분류한 후 각각을 idiopathic, symptomatic 및 cryptogenic으로 세분하고 있다. Idiopathic이란 잠재적인 유전적 요인 이외에는 원인

<sup>1</sup>서울대학교 의과대학 소아과학교실  
Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea  
교신저자 : 김기중, 110-744 서울 종로구 연건동 28  
TEL : (02) 760-3376 · FAX : (02) 743-3455  
E-mail : pednr@plaza.snu.ac.kr

미상이란 의미이나 기존 idiopathic으로 분류되었던 항목 중 일부에서는 causative gene(benign familial neonatal convulsions의 KCNQ2, KCNQ3 등) 또는 susceptibility gene(juvenile myoclonic epilepsy의 nAChR  $\alpha$ 7 subunit) 들의 유전적 요인들이 발견되었으며, 또 일부에서는 유전자까지는 밝혀지지 않았지만 가능성이 있는 유전자의 염색체상 위치에 대해 연구가 진행되고 있다. 따라서 과거에 idiopathic으로 분류되었던 것들 중 single gene disorder로 판명된 것들은 symptomatic한 epileptic disease로 불러야 할 것이다. 또 symptomatic에 포함될 수 있는 유전적 간질들도 간질이 임상양상의 전부인 disease of epilepsy alone(epileptic disease, 예 : familial temporal lobe epilepsy)과 간질이 임상양상의 일부인 disease with epilepsy as secondary feature(disease associated with epilepsy, 예 : tuberous sclerosis) 등으로 세분되어야 할 필요도 있을 것이다.

### 3. Neuroanatomically-localized epilepsy의 문제점

1989년 ICES의 localization-related epilepsy에는 간질 발작의 기시 부위에 대한 신경해부학적 개념이 많이 포함되어 있다. 예를 들어 frontal lobe epilepsy 또는 occipital lobe epilepsy 등은 발작의 기시 부위가 전두엽 또는 후두엽임을 의미한다. 그러나 이러한 분류는 발작 현상의 시작만을 표기한 것으로 다른 여러 가지 임상 양상을 포괄적으로 나타내는 진정한 syndromic classification은 아니다. 따라서 neuroanatomic localization 이외의 정보들을 함축하는 명칭이 도입되어야 할 것이며 가장 대표적인 예는 mesial temporal lobe epilepsy가 될 수 있을 것이다. 이런 관점에서 nocturnal frontal lobe epilepsy, familial temporal lobe epilepsy, familial rolandic epilepsy 등은 발작 기시 부위 외에 유전적인 내용 등의 임상 양상과 해부학적 변수들을 포괄하여 임상적인 복잡성을 함축한 분류라고 할 수 있다.

### 4. Semiology-oriented classification의 문제점

1989년 ICES의 generalized epilepsy 및 syndrome의 분류에는 발작 현상이 아닌 질병의 분류임에도 semiology가 많이 포함되어 있다. Myoclonic epilepsy들이 대표적인 예로 myoclonic epilepsy들은 임상적 및 뇌파상으로 유사해도 병리생리학적으로는 이질적인 경우가 많을 뿐 아니라 발작 현상의 구별이 명확하기 어렵고 임상 경과도 다양하

로 적절한 syndromic classification이 쉽지 않다. 나아가서 progressive myoclonic epilepsy(PME)는 myoclonus가 임상 양상의 일부이면서 전반적인 신경계 기능이 점진적으로 악화되는 질병들의 통칭이었으나 이미 이들 중 대부분이 상이한 발병 원인에 근거하여 세분되고 있으며 특히 유전적 성향이 있는 PME 중 상당수에서 원인 유전자로 생각되는 gene들이 알려져 있다(Unverricht-Lundborg disease의 CSTB, Lafora disease의 PTP, neuronal ceroid lipofuscinosis type 1의 PPT, MERRF의 tRNA<sup>lys</sup> 등). 또 전체 간질 중 가장 흔한 idiopathic generalized epilepsies (IGE)도 세부 분류는 semiology에 기초를 두고 있다. 그러나 IGE(CAE, JAE, JME, GTC)가 서로 상이한(특히 유전적으로) 간질증후군들의 집합적 통칭일 지 아니면 동일한 또는 적어도 연관성이 있는 한 질환(내지는 일련의 질환들)이 age dependent penetrance 혹은 다른 유전적 및 환경 요소들에 의하여 영향을 받아 다른 연령층에서 다소 상이하게 발생할 것일 지에 대한 의문은 아직도 해결되지 않고 있다.

### 6. New epileptic syndrome 및 individual vs. familial classification

1989년 ICES이후 새롭게 알려진 간질증후군들이 있으며 이들의 발견은 주로 familial genetic study에 근거하고 일부에서는 이미 그 원인 유전자까지 밝혀졌다 : autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy(AD-NFLE ; nAChR  $\alpha$ 4 subunit), generalized epilepsy with febrile seizure plus(GEFS+ ; SCN2A). 나아가서 1989년의 ICES의 분류는 근본적으로 개개인의 epilepsy를 분류한 것이나 한 epileptic syndrome도 상이하게 나타날 수 있으며 특히 familial epileptic syndrome에서는 개개인의 seizure만으로는 family 전체의 epilepsy를 통합적으로 기술하기 어려울 수 있다. 대표적인 예가 GEFS+로 한 가계내에 febrile seizure 및 febrile seizure plus라는 대표적인 발작 형태가 있으나 이외에도 absence, myoclonic, atonic 및 myoclonic-astatic seizure들도 나타나는 것으로 알려져 있다. 따라서 동일한 epileptic disease 또는 epileptic syndrome내에서 다양한 간질 발작들이 개체마다 상이하게 나타나는 경우도 감안된 분류가 필요할 것이다.

### 7. New concept of epileptogenesis

간질 발작의 발생은 중추신경계 생리의 일시적인 변화에 기인하는 것이므로 여러 가지 다른 장애들이 유사한 최종 결과 즉 발작을 초래할 수 있으며, 따라서 여러 가지 다양한 유전자 이상이 간질을 유발할 수 있으나 현재 간질의 후보 유전자로 생각되는 것들 중 가장 중요한 것은 억제성(GABA, glycine) 또는 흥분성(glutamic acid, acetylcholine, taurine) 신경전달물질 경로 수용체계(neurotransmitter pathway receptor system)와 Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Cl<sup>-</sup> 등 이온통로 세포막 단백질이다. 간질의 유전학이 발전하기 시작하면서 초기에 발견된 간질 관련 유전자들은 CSTB, nAChR subunit gene들이었으며 이들이 어떤 기전을 통하여 간질 발작의 발현에 이르는지에 대해서는 아직도 이해되지 않고 있다. 그러나 비교적 최근에는 benign familial neonatal convulsions(BFNC)의 KCNQ2 및 KCNQ3 gene, GEF-S+의 SCN5A gene 등 ion channel의 subunit gene들이 epilepsy의 원인 유전자로 밝혀지며 epilepsy 자체를 channelopathy의 일부로 생각하는 견해가 확산되고 있다. 이런

관점에서 볼 때 일부의 epilepsy는 periodic paralysis나 long QT syndrome 등과 원인은 같으나 질병이 발현되는 신체적 부위만 다른 동일한 질병군에 속할 수 있으므로 이러한 개념도 새로운 classification에 포함되어야 할 것이다.

## 결론

현재 ILAE에서는 epileptic seizure와 epilepsy 및 epileptic syndrome의 새로운 분류를 기획하고 있으며 이에 는 epileptic seizure의 ictal semiology 뿐만 아니라 epilepsy로 인한 functional disability의 classification도 포함될 예정이라고 한다. 그러나 질병 분류의 궁극적인 형태는 원인에 근거한 분류가 되어야 할 것이며, 간질에 대한 연구가 발전함에 따라 새로운 분류도 지속적으로 추가 및 개정될 것이다. 특히 간질의 발생 기전에 대한 분자 및 유전자 수준의 연구들이 활발하게 진행되고 있으므로 가까운 장래에 보다 완벽한 간질 분류 체계가 확립될 수 있을 것이다.

**중심 단어** : 간질분류법.

## REFERENCES

- 1) Classification of the International League Against Epilepsy: Time for Reappraisal. *Epilepsia* 1998;39(9):1014-7.
- 2) Mosewich RK, So EL. A Clinical Approach to the Classification of Seizures and Epileptic Syndromes. *Mayo Clinic Proceedings* 1996;71(4):405-14.
- 3) Luders H, Acharya J, Baumgartner C, et al. Semiological Seizure Classification. *Epilepsia* 1998;39(9):1006-13.
- 4) Huguenard J, Prince D. Intrathalamic rhythmicity studied in vitro: normal T current modulation causes robust antioscillatory effects. *J Neurosci* 1994;14(9):5485-502.
- 5) Charlier C, Singh NA, Ryan SG, et al. A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nat Genet* 1998;18(1):53-5.
- 6) Singh NA, Charlier C, Stauffer D, et al. A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet* 1998;18(1):25-9.
- 7) Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997;120:479-90.
- 8) Wallace RH, Wang DW, Singh R, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na<sup>+</sup>-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet* 1998;19(4):366-370.