

뇌영상 기술의 발전에 따른 간질 분류의 전망

Changing Perspectives of Epilepsy Classification with Advances in Brain Imaging Techniques

이 병 인
Byung In Lee, M.D.

서 론

간질은 여러 종류의 원인 및 발생기전, 다양한 증세 및 임상적 특성, 서로 다른 치료 반응 및 예후 등을 가진 불균질성의 증후군(heterogeneous syndrome)들로 이루어져 있기 때문에 이들을 여러개의 균질성 증후군(homogeneous syndrome)으로 구분하고 주어진 환자의 간질이 어떠한 증후군에 속하는가를 판별하는 작업은 환자의 적절한 치료계획을 수립 하는데에 매우 중요할 뿐만 아니라, 간질에 대한 교육, 연구 및 임상연구(clinical trials)들로 시행하는 데에도 필수적인 요소라고 할 수 있다. 실제로 1969년 Gastaut에¹⁾ 의해 발표된 ILAE의 간질성 발작의 분류법은 1970년대부터 이루어진 간질학의 발전을 주도하였음이 주지의 사실이며 이 국제 분류법이²⁾ 1981년에 다시 보완되게 되었다. 그러나 간질성 발작이 비록 간질의 가장 핵심적인 요소임에는 틀림이 없으나 간질이라는 질병자체를 대변 할 수는 없는 것이 사실이고 또한 치료의 개념이 "발작억제"에서 "간질의 치료"로 바뀌게 됨에 따라 간질이라는 질병자체를 분류하고자 하는 필요성이 대두되기 시작되었다.

ILAE에서는 1985년 간질 및 간질 증후군의 국제 분류법을³⁾ 처음으로 제창하였으며 1989년 이를 다시 보완하게 되었는데,⁴⁾ 현재 이 분류법은 임상 간질학 분야에서 널리 통용되고 있고 이 분류법에 대한 임상적 경험들도 많이 보고된바 있다. 그러나 최근 간질의 수술적 치료의 보편화에 따른 정확한 간질병소 파악의 중요성과 유전학 및 분자 생물학의 발전에 기인하는 간질 유전자의 규명, 또한 PET,

SPECT 및 MRI등의 신경 영상법의 발전등에 의한 간질 병소의 진단 등은 현재 사용되고 있는 국제분류법의 한계와 문제점들을 제기하고 있고 이에 따라 ILAE에서도 새로운 분류법을 제정하기 위한 노력이 경주 되고 있다.⁵⁾

간질 및 간질 증후군의 ILAE 분류

1. 내용(content)

ILAE Classification은⁴⁾ 간질과 간질 증후군의 분류법으로 칭하고 있으며 그 이유는 대부분의 간질이 원인이 밝혀진 질병(disease)이라기 보다는 여러 가지의 임상적 증상과 징후가 공통적으로 발현되는 증후군(clustering of symptoms and signs occurring together)으로 이해되고 있기 때문이다. 따라서 이 분류법은 발작의 유형, 원인, 간질 병소의 위치, 발생요인, 발병연령, 증세의 정도, 급만성경과, 주기적현상 및 예후 등을 망라하여 공통적 특성을 가진 증후군들로 분류하게 되는데 이중에서도 특히 중요한 요인으로는 원인(etiology), 발작양상 및 뇌파소견(seizure pattern and EEG), 위치(anatomy)와 발병 연령 및 상황(age or circumstances of seizure occurrence)을 들 수 있다.

ILAE classification의 작업은 3가지 단계로 이루어지게 되는데⁶⁾ 첫번째 단계로 국소성(localization related), 전신성(generalized) 및 불확실성(undetermined whether localization) 간질로 구분하는 것인데 이 단계는 간질성 발작의 분류법과 대동 소이 하며 발작양상(semiology)과 뇌파소견(EEG)에 크게 의지한다.

두번째 단계는 원인별 분류로서 발작의 원인규명에 따라 idiopathic(genetic influence), cryptogenic(probably symptomatic but still unknown etiologies), symptomatic (known or suspected disease of CNS)으로 구분하는 작

연세대학교 의과대학 신경과학교실
Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea
교신저자 : 이병인, 120-752 서울 서대문구 신촌동 134번지
TEL : (02) 361-5464 · FAX : (02) 393-0705

업인데 이는 크게 병력조사와 신경학적 검사 및 발작의 빈도와 치료에 대한 반응들을 고려 대상에 포함하고 있다.

세번째 단계는 현재 잘 규명되어 있는 specific epileptic syndrome으로 분류하는 작업으로서 이는 환자의 증세와 징후가 현재 ILAE가 인정하고 있는 특정 증후군과 일치하는가의 검증에 따라서 이루어지게 되는데 현재 가장 문제가 되며 논란의 대상이 되는 단계라고 할 수 있다.

2. 분류법의 경험

ILAE Classification의 실제 임상적 적용은 여러 학자들에 의해 보고 되었는데⁷⁾¹³⁾ 그 결과를 Table 1에 요약하였다. 이 분류법은 간질로 진단 되었거나 간질성 발작이 발생한 모든 환자들을 다 포함 할 수 있도록 고안 되었는데 그 이유는 first level classification에서 국소성(category I)과 전신성(category II) 간질 이 외에도 불확실성 간질(category III)과 특수 증후군(category IV)을 포함하고 있기 때문이다. Second level classification(원인별분류)에서도 이 분류법은 idiopathic과 symptomatic군을 설정하고 그외에 cryptogenic군을 설정해 놓으므로써 대부분의 환자에서 자세한 병력조사와 신경학적 검사 또는 증세의 경중에 따라 정해진 군으로 분류가 가능토록 하였다. 따라서 ILAE-classification system을 사용할 경우에는 거의 모든 환자들에서 second level까지는 분류가 가능하고 in-

terater correlation도 k-values가 0.84~0.87로 매우 높은 것으로 보고 되었다. 반면에 third level classification의 경우에는 여러 가지 문제가 제기 되고 있는데, idiopathic LRE의 경우에는 거의 완벽한 분류가 가능하였지만 몇 개의 연구에서는⁹⁾¹²⁾ 아직 ILAE에 의해 공식적으로 인정되고 있지 않은 증후군을 여기에 포함시켰으며 또한 LRE으로 분류된 환자 중에서 ILAE에서 정한 idiopathic syndrome과 부합되지 않은 경우에는 모두 cryptogenic이나 symptomatic LRE로 분류되기 때문이다. GE의 경우에는 43%에서 100%까지 specific syndrome의 분류가 가능하였는데 특히 pediatric patients의 경우에는 80%이상에서 specific syndrome으로의 분류가 이루어진 반면⁷⁾⁸⁾¹¹⁾ adult patient를 포함한 경우에는 40~60%에서 분류가 가능 하였다. 특히 adult patient의 경우에는⁹⁾¹⁰⁾¹²⁾ "other generalized idiopathic epilepsies not defined above(2. 1. 8)"이라는 non-specific syndrome에 속하는 경우가 많았으며, symptomatic GE의 경우에는 "non-specific-etiology(2. 3. 1)"이라는 non-specific category에 들거나 또는 그중에서도 "other symptomatic generalized epilepsies not defined above(2. 3. 1. 3)"이라는 category로 분류 되었기 때문이었다. 즉 이 분류법은 GE의 경우에서도 non-specific category를 설정해 놓으므로써 대상환자들의 모두에서 third-level classification이

Table 1. Reports of ILAE Classifications in Various studies

	First level				Second level						Third level				Comments.
	LRE	GE	UD	S.S'	I		C/CS		S		I		C+S		
	(I)	(II)	(III)	(IV)	LRE	GE	LRE	GE	LRE	GE	LRE	GE	LRE	GE	
Viani et al (n=633)	285 (45)	299 (47)	49 (8)	-	32 (11)	124 (141)	-	-	253 (89)	175 (59)	32 (100)	95 (77)	-	175 (100)	applied 1985 ILAE-Classification system 98.1% of patients were classifiable
Eslava-Cobos et al (n=172)	121 (70)	38 (22)	3 (2)	10 (6)	3 (2)	26 (68)	-	-	118 (98)	12 (32)	-	26 (100)	-	12 (100)	applied 1985-ILAE-classification system 94.5% of patients were classifiable
Loiseau et al 1. (n=642)	272 (42)	270 (42)	44 (7)	56 (9)	69 (25)	230 (85)	115 (42)	24 (9)	88 (32)	16 (6)	69* (100)	150 (65)	-	34 (85)	*included epileptic syndromes not recognized by ILAE
2. (n=344)	152 (44)	69 (20)	28 (8)	45 (28)	2 (1)	56 (81)	57 (38)	5 (7)	93 (61)	8 (12)	2 (100)	36 (64)	-	8 (62)	(1) private clinic (2) hospital(in-patient)
Shah et al (n=470)	254 (54)	124 (26)	73 (16)	19 (4)	11 (4)	72 (58)	129 (51)	18 (15)	114 (24)	34 (27)	-	34 (43)	-	52 (100)	97.3% of patients were classifiable
Manford et al (n=594)	252 (42)	66 (11)	190 (32)	86 (14)	7 (3)	55 (83)	146 (58)	0 (0)	46 (38)	11 (17)	7 (100)	22 (40)	160* (65)	0 (0)	excluded febrile convulsions *only 50 patients had specific ILAE site
OPEp, Lombardy (n=8327)	5307 (64)	2465 (30)	555 (7)	-	462 (9)	1761 (71)	1589 (30)	704 (29)	2822 (53)	-	462* (100)	1211 (69)	-	370 (53)	Osservatorio Regionale L'Epilepsia (OPEp) included epileptic syndromes not recognized by ILAE
Berg et al (n=613)	359 (59)	178 (29)	76 (12)	-	61 (17)	126 (71)	103 (29)	43 (24)	195 (54)	9 (100)	61 (100)	108 (86)	-	45 (87)	97.1% of patients were classifiable interater agreement was excellent

LRE : localization related epilepsy, GE : generalized epilepsy, UD : undetermined epilepsy, S.S : special syndromes
I : idiopathic, C/CS : cryptogenic or symptomatic, S : symptomatic, () : %

가능케 했다는 특징이 있다. 반면에 LRE의 경우에는 idiopathic syndrome과 “chronic progressive epilepsy partials continua of childhood(kojewnikow’s syndrome)” 및 “syndromes characterized by seizures with specific mode of precipitation”의 category만을 설정하였고 그 이외의 LRE의 대부분을 차지하는 환자들에서는 발작의 유형, 병소의 위치 및 원인이 밝혀진 경우에서만 third-level classification을 시행하도록 규정 하였으며 이 level에 속하는 category로는 temporal, frontal, parietal 및 occipital Lobe epilepsy로 구분하였고 temporal lobe epilepsy에서는 amygdalo-hippocampal seizure와 lateral temporal seizure로 다시 구분하고 frontal lobe epilepsy는 supplementary motor seizure, cingulate seizure, anterior frontopolar seizure, orbitofrontal seizure, dorsolateral seizure, opercular seizure 및 motor cortex seizure로 다시 세분화 하였다. 이러한 연유로서 대부분의 연구들에서는 LRE의 경우에서 third-level classification을 시도하지 않았으며, Manford등의¹⁰⁾ 연구에서만 이러한 작업이 시도 되었는데, 252명의 LRE 환자 중에서 단지 7명이 idiopathic syndrome으로 분류 되었으며 나머지 245명중 single ILAE-site로 국소화 시킬수 있었던 경우는 50명으로서 20%에 지나지 않았고 그 중 31명은 motor cortex seizure, 10명은 parietal lobe seizure로써 localized motor 또는 sensory symptom을 특징으로 하는 발작인 경우 이었다. 또한 110명의 환자(45%)에서는 임상증세, 뇌파소견 및 CT scan의 소견에 의해서 어느 정도의 localization이 가능하였는데 이는 ILAT에서 규정한 site들이 서로 중복되는 부위로 국소화 시킬수 있었던 경우 이었다. 특히 이 연구에서 제기된 문제점중의 하나는, clinical feature에 의해 third-level classification이 가능하였던 160명의 환자중 13명(18%)에서 EEG나 CT의 결과가 임상증세와 일치하지 않았으며 이러한 경우는 오히려 ILAE site로 localization이 가능했던 50명의 환자에서 14%로서 오히려 더 높았다는 것이다. 이는 현재의 분류법으로는 대부분의 LRE 환자들에서 third level classification이 불가능하거나 설사 시행한다 하더라도 오류의 가능성이 많다는 점을 시사 하고 있다.

3. 분류법의 문제점

ILAE-classification이 1989년에 개정된 후 과거 10년

동안 이 분류법은 대부분의 학자들에 의해 인정되어 왔고 또한 실제 임상에서도 널리 적용되고 있다. 그러나 최근에 들면서 이 분류법에 대한 문제점들이 널리 제기 되고 있고 ILAE에서도 현재 새로운 분류법을 제정하거나 또는 대규모의 개정을 하려고 하는 노력이 가시화 되고 있다.⁵⁾

1) 간질 증후군의 진단은 여러가지 요인에 따라 바뀔수 있다.

(1) 환자의 연령 증가에 따른 변화

간질성 발작의 임상증세 및 뇌파소견은 환자의 연령에 따라 크게 변화하게 되며 이에 따라 syndrome diagnosis도 변화할 수 있는데 영아기의 West syndrome이 환자의 연령증가에 따라 Lennox-Gastaut syndrome(LGS) 또는 LRE으로 변화하게 되거나 또는 LGS 환자가 성인이 됨에 따라 LRE으로 재 분류 될 수 있다.

(2) Clinical setting에 따른 변화

이 분류법의 특징이 여러 non-specific category를 미리 설정해 놓으므로 primary care level에서도 분류가 가능하도록 하였기 때문에 syndromic diagnosis는 caring physician의 지식과 경험에 따라 변화 할 수 있으며 또한 분류의 기본이 되는 임상적 정보(history taking, neurological exam)와 뇌파검사 판독 등에 의해 영향을 받을 수 있고 동시에 CCTV-EEG와 PET, SPECT, MRI등의 neuroimaging study 등의 결과에 의해서도 분류가 더 세밀해 지거나 또는 category 자체가 바뀔 수 있다. 따라서 이 분류법의 신뢰도는 주어진 clinical setting과 검사의 정도에 따라 크게 좌우될 수 있다.

(3) 추적 관찰에 따른 변화

의사가 초진시에 진단한 syndromic diagnosis는 환자의 추적관찰 기간에 따라 새로운 정보가 입수되고, 또한 환자의 발작을 직접 목격하거나 또는 좀더 정밀한 검사를 시행하게 됨에 따라 변화 할 수 있다. OREp에¹²⁾¹³⁾ 의한 연구에서는 2년 동안의 추적관찰 이후에 LRE가 44%에서 51%로 증가 하였고, GE의 경우는 31%에서 27%로 감소 하였고 보고 하였으며, 초진시에 “uncertain”으로 분류되었던 318명의 환자중 168명이 definite diagnosis로 재 분류되었고, 150명은 그대로 “uncertain”으로 남아 있었던 반면에 초진시 “definite syndrome”으로 진단되었던 180명이 추적관찰 후에 다시 “uncertain”으로 재 분류 됨을 보고 하였다.

2) 분류법 자체에 대한 한계성

(1) 임상양상 및 뇌파 소견의 중복(overlap of symptoms and signs)

Syndromic diagnosis는 동시에 나타나는 증세와 징후에 특정 지워지는 여러 개의 전형적인 간질 증후군으로 정의되지만 이러한 전형적인 간질 증후군으로 진단되는 경우는 많지 않으며 발현되는 증상이 부분적으로만 일치한다거나 2가지 또는 세가지 증후군들과 중복되는 경우가 흔하다. 실제로 간질을 서로 구분되는 질병 또는 증후군으로 이해하기 보다는 넓은 Spectrum으로서 이해하고자 하는 시각이 아직도 학계에 팽배해 있는 상황에서 syndromic diagnosis는 그 한계를 지니고 있다. 예를 들면 Reuten and Berkovic의¹⁴⁾ 연구에서는 idiopathic GE of adolescence로 진단된 101명의 환자 중에서 JME는 21명, JAE는 37명, GTC on awakening은 10명이었으며 26명은 JME와 JAE의 overlap syndrome이었으며 7명은 GTC만 발생하였다. 이외에도 뇌파소견상 independent multifocal epileptiform discharges(IMSDs)가 관찰된 환자들의 증후군은¹⁵⁾ LGS와 흡사하고 또한 이들은 시간이 경과 됨에 따라 LRE나 West syndrome 또는 LGS로 서로 이행되기도 하는데 이러한 환자들은 GE와 LRE의 경계에 있는 경우로 생각이 되고 또한 Benign Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spike(BECT)로 진단된 환자들 중의 일부는 "Continuous Generalized Spike-Waves During Slow-Wave Sleep"로 발현되는 경우도 있다. 따라서 현재의 분류법인 syndrome diagnosis로는 이러한 overlap case들을 소화할 수 없다는 한계를 가지고 있다.

(2) "Non-specific categories"의 의미

이 분류법에서 설정한 non-specific category들은 실제 모든 대상 환자들을 손쉽게 분류하는데에는 큰 도움을 줄 수 있으나 임상적으로는 별다른 도움을 주지 못한다. Specific syndrome의 경우에는 치료에 대한 반응, 예후 및 자연경과에 대한 정보가 축적되어 있으므로 임상적 도움이 매우 큰 반면 non-specific category에 대해서는 아직까지 별다른 정보가 없기 때문에 이는 다분히 형식적인 짜맞추기의 단계에 지나지 않는다. 더욱이 이 non-specific category에 속하는 진단은 primary care setting에서 더 빈번히 내려지고 있는데 Manford등의¹⁶⁾ 연구에서는 확실한 간질 환자 중의 66.4%가 이러한 non-specific category에 속한

다고 보고가 되므로서 이 분류법의 임상적 의미에 회의를 제기하고 있다.

(3) 방법론 상의 문제점

이 분류법의 골격은 간질의 원인, 발작양상 및 뇌파소견, 간질 병소의 위치와 발병연령 및 상황으로 이루어져 있음에도 불구하고 분류의 근거는 거의 의사에 의한 임상 및 뇌파 소견의 연관성 분석에 의존하고 있다. 중요한 임상적 소견으로는 Semiology와 병력조사 상에서 CNS insults의 유무, 발병연령, 발작의 빈도 및 유발요인 등이 중요하며 신경학적 검사상에서는 국소성 소견이나 지능저하 등의 유무가 분류 시에 고려된다. 그러나 이러한 임상적 평가는 물론 가장 기본이 되는 여건 임에는 틀림없지만 주관적인 요인이 내재되어있고 Semiology에 대한 분석 역시 모호하거나 불완전한 경우가 많기 때문에 방법론상에서 모호성이 내재되어 있음을 부인할 수 있고 이를 보조하기 위한 뇌파검사 역시 감수성(sensitivity)이 낮고, 판독상의 오류나, seizure type에 대한 specificity(특이성)의 문제 뿐만 아니라 낮은 spatial resolution에 기인하는 문제점 역시 쉽게 해결될 수 없다.

예를 들면 childhood absence epilepsy의 대표적인 뇌파소견이라는 3 HZ swc의 경우에서도 JAE, JME, myoclonic AE 등이 GE syndrome 뿐만 아니라 Frontal Lobe epilepsy에서도 관찰되기 때문에 이에 의하여 specific syndrome diagnosis를 내리기는 거의 불가능하고 또한 IEDs의 location에 따라 mesial TLE와 lateral TLE를 구분한다거나 또는 FLE와 TLE를 구분한다는 것은 쉽게 이루어 질수 없다. 이러한 요인으로서 고전적인 electroclinical correlation의 한계가 명확하게 들어 나게 되며 이를 보조하기 위한 technology의 도입이 필수적이다.

3) 분류법의 시대적 낙후성 및 유연성의 결여

1989 이 분류법이 개정된 이래 이미 10년이 경과 되었으며 이 기간동안에 임상간질학의 발전은 극히 눈부신바 있다. 그러나 이 분류법은 이러한 새로운 발전을 소화하지 못하고 이 기간동안에 새로운 수정이나 보완이 이루어 지지 못하였기 때문에 leading epilepsy center에서는 이미 고전적인 분류법으로 간주되고 있다. 이러한 욕구를 만족시키기 위해서는 하루 속히 분류법의 보완이 이루어져야 하며 특히 최근에 발전된 개념적 전환을 소화시킬 수 있는 골격의 재정비가 필요하다.

(1) 새로운 간질증후군의 대두

과거 10여년동안 여러가지의 새로운 간질 증후군들이 소개 되었으며 BCOP의 경우에서도 early onset type과 late onset type이 서로 임상적 특성과 예후가 다른것으로 보고 되고 있다. 따라서 ILAE에서는 이들을 재검토하여 인정할 만한 syndrome의 경우들은 classification에 포함을 시켜야 한다.

(2) Genetic epilepsy의 대두

1990대에 들어서면서부터 급격히 발전하기 시작한 유전 학과 분자생물의 도입으로 간질의 여러 유형이 gene defect에 기인하는 것으로 밝혀지게 되었으며 이러한 새로운 genetic epilepsy의 발견은 syndromic diagnosis와는 그 궤적을 달리하기 때문에 분류법의 일관성을 저해하는 요소로 작용하고 있다. 그러나 genetic epilepsies는 앞으로 점점 더 많이 밝혀지고 이에 대한 관심이 점점 고조되고 있기 때문에 이 분야가 어떠한 형태로써든지 분류법에 포함되어야 할 것으로 생각된다.

(3) Neuroimaging의 보편화

1975년부터 사용되기 시작한 CT를 시작으로 하여 PET, SPECT 및 MRI가 임상간질학에서 널리 사용되기 시작하였으며 특히 MRI는 epilepsy center에서는 필수적인 검사로 널리 사용되고 있으며 간질수술의 보편화를 주도한 중요한 요인이라고 할 수 있다. MRI와 CT와의 비교에서는 CT가 정상인 환자의 약 50%에서 MRI 상 focal lesion이 관찰되는 것으로 보고되고 있고 또한 MRI lesion의 유무는 수술적 치료의 예후와도 밀접하게 관련이 있는 것으로 보고되고 있으며 MRI의 보급과 더불어서 lesional epilepsy 또는 lesionectomy라는 용어가 새로이 사용되게 되었다. 이러한 연유로서 MRI는 대부분의 epilepsy clinic에서 CT를 완전히 대체하였으며 routine evaluation의 하나로 널리 사용되고 있다. 더욱이 software와 technology의 발달로 MRI는 volumetry, T2-relaxometry, functional MRI, 3D reconstruction 및 PET와 SPECT와의 coregistration, MRS 등이 advanced imaging technology로의 적용이 아직도 진행단계에 있기 때문에 MRI의 중요성은 앞으로도 더욱 강조될 것으로 예상된다. 현재 epilepsy clinic에서 MRI를 사용하는 이유는 간질의 원인규명 및 치료대책수립의 목적 뿐만 아니라 수술대상환자의 선택과정

에도 중요한 영향을 미치기 때문이라고 할 수 있는데 MRI의 보편화가 1990년에 이르면서 이루어졌기 때문에 이러한 MRI의 중요성이 ILAE-classification에는 아직 반영되지 못하였고 이러한 연유로서 clinico-EEG correlation과 MRI의 소견이 일치되지 않는 경우에는 syndromic diagnosis에 심각한 혼란과 갈등을 초래하고 있다. 따라서 현재의 분류법은 clinico-EEG correlation 단계에서 clinico-EEG-MRI correlation 단계로 이행되어야 할 것이다.

현행 분류체계에 MRI의 도입

MRI 소견을 어떻게 현재의 분류법에 포함시킬 것인가에 대해서는 아직 구체적으로 논의된바 없으며 이에 대한 임상 연구도 보고된바 없다. 그러나 MRI의 도입은 현재 classification system의 주요한 4가지 요인중에서 etiology와 anatomy의 두가지 요인을 크게 보완 시킬 것으로 예상된다.

1. 간질의 원인규명

현재의 분류법에서의 원인규명은 전적으로 병력조사와 신경학적 검사에 의존하고 있으며, 다른 임상양상이 specific syndrome과 일치할 경우에는 이 증후군에 의거한 원인별 분류를 시행하고 있다. 그러나 임상적 평가에서 원인이 밝혀지지 않는 경우에 MRI 상 focal lesion이 관찰되는 경우가 흔히 있고 이러한 경우에는 이 병변이 원인으로 간주될 수밖에 없다. 반면에 임상적 평가에서 파악된 원인과 MRI에서 관찰된 병변이 일치하지 않는 경우도 있는데 예를 들어 과거에 head trauma가 있었으며 의식소실이나 amnesia가 30분 이상 경과된 경우에는 이를 remote symptomatic epilepsy로 간주하였는데 만일 MRI 상에서 focal cortical dysplasia가 관찰되었다면 환자의 원인은 어떻게 규정되어야 할 것인가? 아직 이러한 문제점 제기나 해결방법은 거론되지 않고 있지만 만일 환자의 semiology-EEG correlation이 MRI-lesion과 일치하거나 head trauma가 closed head trauma 이었고 seizure가 수년 이후에 시작되었다면 head trauma를 epilepsy의 원인으로 생각하기는 어려울 것 같다. 또한 불명확한 경우에는 dual etiology를 채택할수도 있는데 결과적으로 MRI의 도입은 많은 경우에서 간질의 원인을 제시 할수 있으며 동시에 현재까지 시행 되어 왔던 병력조사 위주의 원인 규명을 크게 보완해줄 것으로 생각된다.

2. Anatomy(localization)

ILAE-classification에서의 anatomical localization은 FLE의 경우에는 상당히 세분화 되었으며 TLE의 경우에는 mesial과 lateral로 구분하였고 PLE와 OLE는 더 이상의 구분을 시행하지 않았다. 그러나 이러한 구분은 실제로 매우 인위적이고 Manford등의¹⁰⁾ 연구에서도 ILAE site로의 localization이 가능했던 경우는 255명중 50명에 지나지 않았고 오히려 그 경계가 중복되는 부위로 localization이 가능했던 경우는 110명에 달하였다고 보고 함으로써 LRE에서 간질병소의 위치를 한 segment의 규정한다는 것은 현실적으로 무리가 있다고 생각된다. 실제로 EEG의 poor spatial resolution과 clinical symptomatology의 다양성을 고려할 때에 semiology-EEG 연계에 의거한 anatomical localization의 신뢰성은 그리 높지 않은 반면에 MRI-lesion이 관찰 되는 경우에는 anatomical localization과 범위가 매우 정확하게 내려 질수 있다. 더불어서 MRI lesion도 focal, regional, multifocal과 diffuse로 구분하는 작업도 필요하며, 이러한 소견이 classification에 반영되어야 할 것이다.

3. LRE와 GE의 구분

ILAE-Classification에서 시행하고 있는 LRE와 GE의 구분은 전적으로 semiology-EEG correlation에 의거하고 있으나 고전적으로 generalized seizure로 간주되어 왔던 tonic seizure absence seizure 또는 GTC without focal feature 등은 모두 LRE, 특히 frontal lobe epilepsy에서도 관찰되며 또한 clinically partial onset seizure인데도 generalized SWC만 관찰되는 경우가 드물지 않다. 반면에 West syndrome이나 LGS처럼 대표적인 symptomatic/cryptogenic GE의 경우에도 focal lesion이 관찰되는 경우가 점점 늘고 있고 이들에서 lesionectomy를 시행하게 되면 발작의 완전 관해나 우수한 효과가 보고되고 있다. 또한 임상적으로는 GE에 합당하지만 significant remote CNS insult가 있었던 환자에서의 분류에 대한 의구심도 역시 많은 학자들에 의해 표출되고 있다. 이러한 여러경우에 있어서 MRI 상 lesion이 관찰 된다면 lesional epilepsy라는 category로서 LRE와 GE를 포함 할 수 있게 되고 이러한 논란을 불식시킬 수 있을 것으로 생각된다.

연세 간질클리닉의 경험

연세 간질클리닉에서는 클리닉에 전원된 초진 환자들을 대상으로 하여 epilepsy registry를 작성 운영해 오고 있으며 이 registry는 1989년부터 시작되어 수차례의 수정 및 보관과정을 거쳐 왔으며 1997년부터는 가장 최근의 registry form을 사용하고 있다. 저자들은 1997년 1월부터 9월까지 연세 간질클리닉의 registry form에 등록된 200명의 환자들을 대상으로 하여 ILAE-Classification을 시도 하였는데 이중에서 임상적으로 간질이 확실하고 sleep-deprived EEG와 MRI 검사를 시행했던 환자들만을 분석에 포함하였다.

1. 환자군의 특성

200명의 대상환자중 epilepsy가 아닌 이유로 의뢰된 경우는 14명이었으며 25명의 경우는 epilepsy로 확인 되었으나 EEG 또는 MRI를 시행하지 않았던 경우 이었다. 이들을 제외한 161명에서 ILAE-Classification을 실시하게 되었는데 이중에서 14명은 isolated seizure로 내원한 경우 이었으며 1명은 chronic alcoholism 환자로서 수회의 발작이 모두 alcohol withdrawal seizure 이었는데 이들은 모두 special syndrome(category IV)으로 분류 되었으며 나머지 146명을 대상으로 분류가 시행되었다. 이 연구에서 시행한 분류방법은 일단계로는 환자의 병력과 seizure phenomenology에 의거하여 분류하였으며, 이 단계로는 EEG data를 참조하여 clinical-EEG correlation을 이용한 재분류를 시행하였고 삼 단계로는 MRI data를 도입하여 clinical-EEG-correlation을 시행하였다.

2. Syndromic Classification Based on Clinical, EEG and MRI

1) Localization Related Epilepsy(LRE) : Table 2

임상적인 소견에 의해 112명의 환자가 LRE로 분류되었고 이들은 idiopathic primary reading epilepsy가 1례, symptomatic LRE가 25례, cryptogenic LRE가 86례 이었는데 이중 1례는 sensory stimuli에 evoke 되는 sensory-motor seizure로서 "syndromes characterized by specific modes of precipitation"으로 분류 되었다. Semi-

Table 2. Syndromic classification of localization related epilepsies

ILAE-Syndrome	Clinical	EEG				Clinico EEG	MRI				Clin-EEG-MRI		
		neg	conc	disc	n-dis		neg	F		MF/ML		N-L	L
								conc	disc	conc	disc		
1.1 idiopathic													
BECT	0				2	2	2						
CEOP	0												
PRE	1				1	1	1						
1.2 symptomatic													
1.2.1 EPC	0												
1.2.2 SMP	0												
1.2.3	25	10	6	9	-	25	3	3	8	5	6	3	22
ILAE-site	8	5	2	1	-	7	2	1	2	0	2*	2	6
Other areas	4	-	2	2	-	11	0	2	5	0	4	0	7
Uncertain	13	5	2	6	-	7	1	0	1	5	0	1	9
1.3 Cryptogenic	86	48	15	13	8	83	53	8	12	4	6	53	30
1.3.2 SMP	1	1				1	1					1	
1.3.3 ILAE-site	30	17	10	1	2	30	16	8	2	0	4	16	18
Other area	9	3	2	2	2	18	12	0	4	0	2	12	3
Uncertain	46	27	3	12	4	34	24	0	6	4	0	24	9

Neg : no IEDs, conc : concordant, disc : discordant, n-dis : not discordant, F : focal lesion, MF/ML : multifocal or multilobar lesion, N-L : non-leional, L : lesional, BECT : benign epilepsy with centrotemporal spikes, CEOP : childhood epilepsy with occipital paroxysms, PRE : primary reading epilepsy, EPC : chronic progressive epilepsia partialis continua of childhood, SMP : syndromes characterized by seizures with specific mode of precipitation

ology에 의해 one ILAE-site로 국소화가 가능했던 경우는 Symptomatic LRE에서 8례, cryptogenic LRE에서는 30례 이었으며 그 이외의 부위로 국소화가 가능했던 경우는 각각 4례와 10례이었고 국소화가 분명치 않았던 경우는 각각 13명과 46명으로서 과반수에 해당하였다.

뇌파검사 상에서는 모두 58명에서 IEDs가 관찰되지 않았으므로 이들은 모두 clinical classification에 따라서 분류되었다. 국소화가 가능하였던 51명중 뇌파검사상 IEDs가 관찰되었던 26명중에서 semiological localization에 합당했던 경우는 16명에 지나지 않았고 6명에서는 different localization을 제시 하였으며 4례에서는 generalized SWC 나 wide spread IEDs를 보임으로써 localization에 별로 도움을 받을 수가 없었다. 반면에 semiological localization이 불가능하였던 59례중 뇌파검사상 IED가 관찰되었던 경우는 27례이었는데 이중 15례에서는 focal IEDs에 의해 single lobe으로의 국소화가 가능하였고 2례에서는 benign rolandic epilepsy(BECT)의 뇌파소견이 관찰되어 idiopathic LRE로 재분류 되었고 1례에서는 multifocal SW와 slow generalized SWC가 관찰 되어 Lenno-Gastaut syndrome으로 재 분류 되었다.

나머지 9례에서는 generalized SWC, multifocal SWs 또는 wide spread SW가 관찰되어 localization이 불가능

하였다. 따라서 electro-clinical correlation에 의한 syndromic classification에서는 Idiopathic LRE 3명, symptomatic LRE는 25명중 국소화가 가능했던 경우는 18례, 국소화 시킬수 없었던 경우는 7명, cryptogenic LRE에서는 각각 28명과 24명이었다. 따라서 실제로 EEG가 syndromic classification에 도움을 줄수 있었던 경우는 모두 43명으로서 전체 환자의 38%에 지나지 않았다.

LRE 환자들에서 시행한 MRI의 결과를 보면 lesion이 모두 52례에서 관찰되었으며 symptomatic LRE에서는 25명중 22명(88%)에서, cryptogenic LRE에서는 83명중 30명(36%)에서 관찰되었다. 반면에 국소화가 가능하였던 66명중 MRI lesion이 관찰되었던 경우는 36명(55%)이었는데 이중 11명(31%)에서만 Concordant 한 focal lesion이 관찰 되었으며 13례(36%)에서는 discordant하였으며 12례(33%)에서는 dual 또는 multifocal lesion이나 large multilobar lesion이 관찰되므로 electrosemiological localization과는 일치하지 않았다. 반면에 국소화가 가능하지 않았던 41명중 lesion이 관찰된 경우는 16명이었으며 이중 7명에서는 focal lesion이 관찰되어 localization이 이루어졌고 9명에서는 multifocal 또는 multilobar lesion이 관찰되므로 국소화 시킬수 없었다.

이상의 결과를 볼 때 MRI의 유용성은 전체 LRE 환자의

Table 3. Syndromic classification of generalized epilepsies

ILAE-syndrome	Clinical	EEG				Clinico EEG	MRI			Clinical-EEG-MRI
		neg	conc	disc	n-dis		neg	F	MF/ML	
2.1 idiopathic										
JME	2		2			2	2			2
CAE	1		1			1	1			1
Others	4	1	1	2		1	1			1+UD (1), LRE (2)
2.2 symp/cryp										
LGS	6		5	1		5	4		1	5+LRE (1)
Others	1	1				0				O+UD (1)

Table 4. Syndromic classification of undetermined epilepsies

ILAE-syndrome	Clinical	EEG				Clinico EEG	MRI			Clinical-EEG-MRI
		neg	F	G	F+G		neg	F	MF/ML	
3.1 both F and G	1	1				1+1	1		1*	2, *hemiatrophy
3.2 unknown F or G										
N-GTCS	10	4	5	1	0	4	4	0	0	4+LRE (5), GE (1)
Others	9	2	2	4	1	2	2	0	0	2+LRE (2), GE (4)

F : focal G : generalized N-GTCS : nocturnal generalized tonic-clonic seizures

46%에서 epileptogenic lesion을 보여주며 이중에서 semiology-EEG correlation의 결과와 일치하는 경우는 20례(38%)에 지나지 않았으며 나머지 32례(62%)에서는 일치하지 않으므로써 현재의 semiology-EEG classification의 신뢰성에 대한 문제점을 시사하고 있다. 이러한 맥락에서 LRE의 경우 현재의 syndromic classification에서 3rd level classification은 오히려 시행하지 않는 것이 더 타당할 것으로 생각되며, 이를 보완하기 위해서는 MRI data의 도입이 필수적으로 전제 되어야 할 것으로 생각된다.

2) Generalized Epilepsy(GE) : Table 3

Clinical variable과 semiology에 의해 GE로 분류된 환자는 모두 14례 이었으며 idiopathic은 7례 cryptogenic/symptomatic은 7례 이었다. 이들 중 EEG 결과와 임상적 분류가 일치 하였던 경우는 9례 이었으며 negative EEG에 의해 undetermined로 분류된 경우는 2례, focal IED가 관찰되었던 경우는 1례 이었으며 이 경우에는 multifocal and diffuse lesion이 관찰되어 symptomatic LGS와 일치 하였던 경우 이었다.

따라서 임상적 또는 semiology-EEG classification에서 GE로 분류된 경우에는 MRI의 유용성이 크게 부각되지 않았다.

3) Undetermined(UD) : Table 4

임상적 소견에 의해 UD로 분류된 경우는 20례이었는데 1례에서는 semiology상 focal feature와 generalized fe-

ature가 동반되어 있었던 경우 이었고, 10례에서는 nocturnal GTC로 9례에서는 semiology상 focal인지 generalized seizure인지 분명치 않았던 경우 이었다. 이중에서 negative EEG로 UD로 남아 있게 된 경우는 6례에 지나지 않았고 8례에서는 focal IED가 관찰 되어 LRE로 재 분류 되었으며 나머지 5례에서는 generalized SWC가 관찰되어 GE로 분류되었다. 이들중 MRI 상 lesion이 관찰된 경우는 모두 3명으로서 이들은 모두 EEG에서 focal IDEs가 관찰되었으나 2명은 dual lesion이었고 1명은 large multilobar lesion으로써 localization하기 어려운 경우 이었다.

이상을 요약하면 대상 환자 146명중 LRE가 121명 이었으며, GE는 15명, UD는 10명이었다. 이중 MRI-lesion이 관찰되었던 경우는 LRE에서는 54명, GE에서는 1명, UD에서도 1명으로써 모두 56명(38%)이 Lesional epilepsy로 판명 되었다.

3. Lesional Epilepsies

간질전문 클리닉의 대상환자중 38%에서 MRI-lesion이 관찰되며 특히 그 빈도는 symptomatic/cryptogenic LRE의 경우에서 46%로 크게 증가한다는 사실은 환자의 evaluation에서 MRI의 중요성을 입증하여 주며 lesional epilepsy가 ILAE의 classification에 꼭 포함 되어야 할 것임을 시사한다. 문제는 MRI-lesion이 과연 epileptic lesion인가를 증명할 수 있는가 하는 것인데, 현재까지의 임상적 보고들은 MRI lesion들중 대부분이 epileptic lesion임

Table 5. Classification of lesional epilepsies

Lesions	EEG			Clinical			EEG-clinical			MRI-EEG-clinical correlation
	conc	disc	neg	conc	disc	uc	conc	disc	uc	
1. Focal (lobar)										
1.1 HS (n=16)	10	1	5	10	2	4	14	0	2	
1.2 malacia (n=9)	3	1	5	4	2	3	5	2	2	concordant in 76%
1.3 mass (n=4)	1	0	3	2	1	1	3	0	1	discordant in 6%
1.4 malformation (n=4)	1	0	3	2	0	2	3	0	1	uncertain in 18%
1.5 infection (n=1)	1	0	0	0	0	1	1	0	0	
Total (n=34)	16	2	16	18	5	11	26	2	6	
2. dual (n=5)	2	0	3	0	0	5	2	0	3	concordant in 40%
3. multilobar										
3.1 malacia (n=7)	5	0	2	2	0	5	6	0	1	concordant in 77%
3.2 schizenceph (n=2)	1	0	1	2	0	0	2	0	0	discordant in 8%
3.3 hemiatrophy (n=3)	1	1	1	0	0	3	1	1	1	uncertain in 15%
3.4 Sturge-Weber (n=1)	1	0	0	0	0	1	1	0	0	
Total (n=13)	8	4	4	4	0	9	10	1	2	
4. bilateral										
4.1 NMD (n=1)	1	0	0	1	0	0	1	0	0	concordant in 50%
4.2 malacia (n=3)*	1	0	2	0	0	3	1	0	2	uncertain in 50%
Total (n=4)	2	0	2	1	0	3	2	0	2	
1. Patient had a moya-moya disease										

Table 6. Proposal of new syndromic classification

1. Genetic Epilepsies
2. Idiopathic Epileptic Syndromes
 - 2.1 LRE
 - 2.2 GE
3. Cryptogenic Epileptic Syndromes
 - 3.1 LRE
 - 3.2 GE
4. Symptomatic Epileptic Syndromes
 - 4.1 lesional epileptic syndromes
 - 4.1.1 focal
 - 4.1.2 dual
 - 4.1.3 multilobar
 - 4.1.4 bilateral diffuse/multifocal
 - 4.2 non-lesional epileptic syndromes
 - 4.2.1 LRE
 - 4.2.2 GE
5. Undetermined
6. Special syndromes

저자는 대상환자들중 MRI-lesion이 있는 환자들을 먼저 focal, dual, multilobar, and bilateral lesion으로 분류하고 이들에서 EEG-MRI, clinical-MRI, and EEG-clinical-MRI correlation을 실시 하였다(Table 5). Focal lesion인 경우에는 MRI-lesion의 위치나 EEG-clinical correlation과 일치하는 경우가 76%이었으며 일치하지 않는 경우는 6%에 지나지 않았다. Multilobar lesion인 경우와 bilateral lesion인 경우는 1례도 없었는데 이는 lesion의 multifocality를 가정해 볼 때 당연한 결과로 예상 되었다. 이러한 결과를 볼때 MRI data는 clinical-EEG correlation을 보완해줄 수 있는 중요한 요소로 생각되며 향후 ILAE-classification에 꼭 포함되어야 할 것임을 시사한다(Table 6).

을 시사하고 있고 이를 증명하기 위해서는 inical-EEG-monitoring이 필수적이다.

중심 단어 : 간질 증후군 · 원발성 · 자기공명촬영 · 징후성 · 잠재성.

REFERENCES

- 1) Gastaut H. Classification of the epilepsies : proposal for an international classification. *Epilepsia* 1969;10(suppl):514-21.
- 2) Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizure. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
- 3) Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. Proposal for classification and epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1985;26:268-78.
- 4) Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. Proposal for classification and epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:388-412.
- 5) Engel J Jr. Classifications of the international league against epilepsy: Time for reappraisal. *Epilepsia* 1998;39:1014-7.
- 6) Berg AT, Levy SR, Testa FM, Shinnar S. Cl-

- assification of childhood epilepsy syndromes in newly diagnosed epilepsy: Interrater agreement and reasons for disagreement. *Epilepsia* 1999;40:439-44.
- 7) Viani F, Beghi E, Atza G, Gulotta MP. Classifications of epileptic syndromes: Advantages and limitations for evaluation of childhood epileptic syndromes in clinical practice. *Epilepsia* 1998;29:440-5.
- 8) Eslava-Cobos J, Narino D. Experience with the international league against epilepsy. Proposals for classification of epileptic seizures and the epilepsies and epileptic syndromes in a pediatric outpatient epilepsies clinic. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
- 9) Loiseau P, Dnche B, Loiseau J. Classification of epilepsies and epileptic syndromes in two different samples of patients. *Epilepsia* 1991;32:303-9.
- 10) Manford M, Hart YM, Sander JWAS, Shorvon SD. The national general practice study of epilepsy: The syndromic classification of the international league against epilepsy applied to epilepsy in a general population. *Arch Neurol* 1992;49:801-8.
- 11) Shah KN, Ragadhyaksha SB, Shah VS, Shah NS, Desai VG. Experience with the international league against epilepsy classifications of epileptic seizures (1981) and epilepsies and epileptic syndrome (1989) in epileptic children in a developing country. *Epilepsia* 1992;33:1072-7.
- 12) Osservatorio Regionale Per L' Epilessia (OR-Ep), Lombardy ILAE classification of epilepsies: Its applicability and practical value of different diagnostic categories. *Epilepsia* 1996;37:1051-9.
- 13) Osservatorio Regionale Per L' Epilessia (OR-Ep), Lombardy. The contribution of tertiary centers to the quality of the diagnosis and treatment of epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:1338-43.
- 14) Reutens DC, Berkovic SF. Idiopathic generalized epilepsy of adolescence: Are the syndromes clinically distinct? *Neurology* 1995;45:1469-76.
- 15) Noriega-sanchez A, Markand ON. Clinical and electroencephalographic correlation of independent multifocal spike discharges. *Neurology* 1976;26:667-72.