

대뇌피질 발달기형의 분류

- 임상양상 및 방사선학적 소견 -

Classification of Malformations of Cortical Development Clinical Features and Imaging Findings

김 성 환

Sung Hwan Kim, M.D.

대뇌피질 발달기형(Malformation of Cortical Development : MCD)은 과거 심한 정신지체 또는 신경학적 장애가 있어 요양소에 수용되어 있는 환자들을 제외하고는 드문 질환으로 인식되어 왔다. 그러나 1971년 Taylor등¹⁾은 난치성 간질 환자에서 시행된 뇌엽 절제술에서 얻어진 뇌 조직에서 육안 소견은 정상이지만 거대 이상 신경원 세포들이 산재해 피질의 정상적인 층상 구조가 국소적으로 파괴되고 때로 이상 신경원 세포들이 피질하 백질에 위치하는 병리학적 변화를 기술하였다. 이는 결절성 경화증과는 임상적, 병리학적으로 다른 일종의 기형성 병변으로 분류하였고 국소 피질 이형성증(focal cortical dysplasia)이라고 명명하였으며 국소 피질 이형성증은 난치성 간질의 중요한 원인이라고 발표하였다. 대뇌피질 발달기형은 간질뿐만 아니라 발달 지연, 정신지체, 인지기능장애, 행동장애 및 여러 신경학적 장애 등 다양한 임상 증상을 초래하는 질환으로 보고되고 있다.²⁻⁶⁾

대뇌피질 발달기형의 정확한 발생 빈도는 아직 알려져 있지 않다. 활택뇌증(lissencephaly)은 100,000명 출생 당 한 명 꼴로 발생한다고 보고되고 있으나⁷⁾ 다른 형태의 대뇌피질 발달기형의 발생 빈도에 대해서는 아직 보고가 없다. 증상이 없는 정상인에서 대뇌피질 발달기형의 빈도는 낮아 고해상 MRI를 이용한 조사³⁾에서는 2%, 부검으로 시행된 병리검사에서는 1.7%에서 MCD가 발견되었다.⁸⁾ MRI가 간질의 통상적 진단에 사용되기 전 시행된 뇌엽 절제술로 얻어진 뇌조직의 병리검사서 환자의 5%에서 MCD가 발

견되었다.⁹⁾ 그러나 고해상 MRI가 간질의 진단에 통상적으로 사용되면서 난치성 간질로 간질센터로 의뢰된 소아 환자의 약 반 이상에서 여러 종류의 MCD가 발견되었고 난치성 국소 간질이 있는 소아의 25%,^{10,11)} 성인의 15%에서 MCD가 발견된다.¹²⁾ 지나간 20년 간 MRI가 간질 환자에서 통상적인 진단 도구로 사용되면서 많은 수의 MCD로 인한 간질 환자가 생전에 진단되고,¹³⁾ thin slice를 이용한 volumetric MRI 및 3차원 MRI¹⁴⁾같은 최신 신경영상 기술의 발달로 통상적 MRI의 결점을 보완해 미세한 MCD까지 발견할 수 있어^{4,13,15)} 특히 소아연령에서 난치성 간질의 원인으로 MCD의 중요성은 더욱더 강조되고 있으며 과거 추측했던 것보다 흔한 질환으로 대두되고 있다. 따라서 MRI에서 얻은 영상 정보를 병리학적으로 연관시켜 정확한 형태학적 진단 및 분류를 하고 임상적 특징을 관련지어 특정한 증후군으로 분류하는 것이 치료 및 예후 판단에 중요하다.

저자는 대뇌피질의 형태학적 변화를 진단하는 신경영상 기술, 대뇌피질 발생 과정을 규명하는 발달 신경생물학, 특정 형태의 대뇌피질 발달기형과 관련된 유전자를 규명하는 분자생물학의 발전에 따른 대뇌피질 발달기형을 초래하는 질환의 최신 분류체제, 일반적 임상양상, 새로운 분류법에 따른 간질을 동반하는 특정 대뇌피질 발달기형 증후군들의 임상양상과 신경영상 소견을 기술하려 한다.

대뇌피질 발달기형의 분류 (Classification of MCD)

대뇌피질 발달기형은 다양한 형태학적 이상 소견, 원인 및 발병 기전에 따라 여러 종류의 발달기형을 초래하는 이질성 질환군이다. 따라서 병리소견, MRI 영상 소견, 원인 및 발생 시기에 따라 대뇌피질 발달기형을 분류하려는 다양

아주대학교병원 소아과
Department of Pediatrics, Ajou University School Medicine, Suwon, Korea
교신저자 : 김성환, 442-749 경기도 수원시 팔달구 원천동 산5
TEL : (031) 219-5662 · FAX : (031) 219-5169
E-mail : pebkim@madang.ajou.ac.kr

한 시도가 있어 왔지만 아직 표준화된 분류법은 없는 상태다. 이러한 분류상 문제점은 발달기형의 종류에 따라, 심지어는 같은 아형에서도 임상소견, 뇌파 소견 및 MRI 소견들이 다양한 점도 있지만 저자들마다 다른 용어를 사용하는데도 기인한다. 과거 수년간 대뇌피질 발달기형을 기술함에 있어 cortical dysplasia, neuronal migration disorder (NMD), disorder of the neocortex, cortical dysgenesis, malformation of cortical development 등 여러 용어들이 혼용되어 왔다.²³⁾⁶⁾¹³⁾¹⁶⁻¹⁸⁾ 이로 인해 때로 병리학적, 방사선학적, 임상적으로 동일한 대뇌피질 발달기형을 다른 질환으로 혼용함으로써 분류상 오류를 초래하였다. 따라서 대뇌피질 발달기형에 관한 용어를 통일할 필요가 있다. "Cortical dysplasia"라는 용어는 Taylor 등¹¹⁾이 기술한대로 대뇌 표면은 육안적으로 정상이나 현미경학적으로 피질의 층상 구조가 변형된 소견을 지칭하는 병리학적 진단이기 때문에 적절하지 못하다. 대뇌피질 이형성증 중 피질하 백질에 이소성 회색질 신경원 세포들이 위치하는 이소성 병변이나 내측두엽같은 원시피질에 발생하는 발달기형도 발견되기 때문에 "disorder of the neocortex"¹⁹⁾라는 용어도 역시 부적절하다.¹⁶⁾ 신경원세포 이주장애 질환(neuronal migration disorder : NMD)이란 용어¹³⁾²⁰⁾가 최근까지 혼용되고 있으나, 대뇌피질 발생 과정에서 분열 증식을 마친 postmitotic neuronal cell이 이주하는 과정에서 초래된 발달기형만 지칭하는 용어로, 국소 피질 이형성증(focal cortical dysplasia), 열두기형(schizencephaly), 다왜소뇌회증(poly-microgyria) 등은 대뇌 피질 발생 과정에서 원조세포 분열 증식이나 이주 후 피질 성숙 과정에서 초래되기 때문에²¹⁾ 대뇌피질 발달기형을 통칭하는 용어보다는 이주 과정에서 초래되는 발달기형에 국한해 사용하는 것이 타당하다.³⁾ 따라서 원조세포의 분열증식, 분열을 마친 신경원세포의 이주, 이주 후 발생하는 피질의 성숙으로 이어지는 일련의 대뇌피질 발생 과정을 생각할 때 발달 기형은 발생 전과정과 정상적인 발달에 관여하는 모든 세포들의 변형에 의해서 초래된다는 의미에서 Barkovich등에 의해서 제안된 "Malformation of Cortical development(MCD)"란 포괄적 용어가 제일 적절하며 분류체계 역시 이런 개념의 연장선상에서 이루어져야 한다.¹⁶⁾¹⁷⁾ 또한 Raymond등 영국의 간질 학자들이 사용하는 "Cortical Dysgenesis"란 용어도 dysgenesis란 용어가 병리학적 개념보다는 발생장애를 의미한다는 점에서 타당한 용어라 할 수 있다.³⁾

대뇌피질 발달기형의 분류는 발달기형을 초래하는 원인, 병리소견, MRI 소견, 대뇌피질 발생 과정에서 병변의 발생 시기 및 유전학적 측면 등 여러 지표에 따라 저자들마다 다른 분류체계가 사용되어 왔으며 아직도 모든 학자들에게 공인된 표준화된 분류체계는 없는 실정이다. 뇌실 주변부 원조세포의 분열증식, 분열을 마친 성숙 신경원세포의 이주, 이주를 마친 신경원 세포들로 구성된 피질층의 성숙, 필요 이상 과다하게 생성된 신경세포들의 세포소멸(programmed cell death)로 이어지는 대뇌피질 계통발생 과정에서,¹⁹⁾²⁰⁾²²⁾ 대뇌피질 발달기형은 계통발생의 어느 한 시점에서 발생한 결손으로 인해 생기며 결손을 초래하는 원인으로 염색체 이상, 대사질환, 거대세포 바이러스 같은 기형을 초래하는 바이러스에 의한 태내 감염, 독성 물질 또는 약물(CO, methylmercury, isotretinoic acid, ethanol) 등 여러 요인들이 관여된다.¹⁹⁾²⁰⁾ 따라서 발달기형의 형태학적 변화는 원인의 종류보다 결손이 발생한 시점에 의해 결정된다. 또한 발달기형을 초래하는 원인은 다르지만 동일한 형태의 발달기형이 초래될 수 있다는 점에서 원인에 따른 분류법은 임상에 사용하기에 실용성이 없다.⁶⁾ 과거 대뇌피질 발달기형의 분류는 전적으로 병리학적 소견에 의거하였다. Barth³⁰⁾는 대뇌피질 발달기형을 형태학적 특성에 따라 (1) Agyria/pachygyria, (2) Microgyria, (3) Verrucous dysplasia of the neocortex, (4) Intra-axial neuronal heterotopia in the forebrain, (5) Leptomeningeal heterotopia of neural tissue, (6) Cerebellar cortical dysplasia and heterotopia, (7) Olivary heterotopia, (8) Schizencephaly and allied disorders으로 분류하였다. 병리학적 소견에 의거한 분류는 대부분 사후에 이루어진 부검 또는 소수의 환자에서 시행된 뇌엽 절제로 얻어진 조직 소견에 의거하였기 때문에 극히 제한된 일부 환자를 대상으로 하였고 뇌 전체의 변화보다 국소적인 변화만 알 수 있기 때문에 분류학적 오류를 초래할 수 있다.³¹⁾⁶⁾ 최근 간질 진료에 MRI 사용과 주로 동물 모형을 이용한 실험적 연구에 따른 대뇌피질 발달과정에 대한 보다 넓은 이해가 고식적인 병리학적 소견에 의한 분류체계에서 발생하는 오류를 해결하였다.

고해상 MRI가 대뇌피질 발달기형의 병리학적 변화를 정확히 영상화할 수 있어³⁾²³⁾²⁶⁾ 지난 15년 간 간질 발작의 원인 진단에 통상적으로 사용되면서 난치성 간질로 간질센터로 의뢰된 소아 환자의 약 반 이상에서 여러 종류의 피질

발달기형이 발견되고 난치성 국소 간질이 있는 소아의 25%,¹⁰⁾¹¹⁾ 성인의 15%에서 피질 발달기형이 발견되었다.¹²⁾ 최근 thin slice(<1.5 mm)를 이용한 volumetric MRI 및 3차원 MRI¹⁴⁾같은 최신 신경영상 기술의 발달로 통상적 MRI의 결점을 보완할 수 있어 미세한 피질기형까지 진단할 수 있다.⁴⁾¹³⁾¹⁵⁾ 따라서 더욱더 많은 수의 피질 발달기형으로 인한 간질 환자가 생전에 진단되¹³⁾ MRI에서 얻은 형태학적 영상정보에 의거해 임상에 유용한 피질 발달기형의 분류가 가능하고 임상적, 뇌파학적 특징을 연관지어 특정한 증후군으로 분류할 수 있었다. MRI에서 발견되는 해부학적 소견에 따른 분류법이 Palmini 등¹³⁾에 의해 제창되었고, Kuzniecky는²⁰⁾ 이를 근거로 대뇌피질 발달기형을 병변의 범위에 따라 (1) Generalized malformations, (2) Unilateral malformations, (3) Focal malformations으로 분류하였다(Table 1). 그러나 미세한 gyral abnormalities, microdysgenesis같은 일부 대뇌피질 이형성증은 최신 신경영상 기술로도 발견되지 않고 오직 병리조직학적 검사에만 발견되기 때문에 MRI에만 의거한 분류는 때로 오류를 초래할 수 있다.³⁾ 또한 Palmini 등¹³⁾은 MRI에서 발견되는 형태학적 변화에 임상 및 뇌파소견을 결부시켜 Congenital Bilateral Perisylvian Syndrome(CBPS)같이 모든 피질 발달기형을 특정 임상증후군으로 분류하려 하였다. 그러나 CBPS에서 나타나는 특징적 임상증상은 bilateral opercular polymicrogyria뿐 아니라 어떠한 피질기형이라도, 열두기형 또는 macrogyria, rolandic fissure 주변부에 발생한 경우 생긴다는 사실은 분류체계에 임상양상을 포함하는 것은 바람직하지 않다.³⁾ 이러한 결점들을 보완하기 위해서 Raymond 등³⁾은 뇌파 및 임상소견을 배제하고 전적으로 신경영상 소견과 병리학적 소견을 결부시켜 얻어진 형태학적 변화에 따라 대뇌피질 발달기형을 8가지 아형으로 분류하였다(Table 2). Raymond의 분류체계는 (1) 분류체계가 단순하고, (2) 이전 분류체계와 달리 경미한 뇌회 이상, 뇌중양에 동반된 피질 발달기형, microdysgenesis와 원시피질의 발달기형이 포함되었고, (3) 열두기형과 cleft를 동반하는 발달기형을 하나로 통합하는 세가지 눈에 띄는 특성이 있다. 때로 몇 가지 아형은 중복될 수 있으나 Raymond의 분류법은 비교적 단순하여 임상가들이 쉽게 대부분의 발달기형을 분류할 수 있어 임상적으로 대단히 유용하다. 그러나 대뇌피질 발달기형의 발생학적 발병기전 및 분자 유전학적 지식의 발달로 위와 같은 분류체계는 수정이

Table 1. Anatomical classification of MCD

<ul style="list-style-type: none"> ■ Generalized malformations • Lissencephaly • Pachygyria • Band heteropia • Periventricular heteropias 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Focal malformations • Focal cortical dysplasias • Polymicrogyria • Schizencephaly • Focal subcortical heteropias • Hamartoma
<ul style="list-style-type: none"> ■ Unilateral malformations • Hemimegalencephaly • Hemidysplasia 	

Table 2. MRI-based classification of cortical dysgenesis

<ol style="list-style-type: none"> 1. Abnormalities of neocortical gyration <ul style="list-style-type: none"> Agyria / lissencephaly Diffuse polymicrogyria Focal macrogyria Focal polymicrogyria Focal macrogyria/polymicrogyria with a cleft Minor gyral abnormalities 2. Megalencephaly / hemimegalencephaly 3. Heterotopias <ul style="list-style-type: none"> Subependymal gray-matter heterotopia(diffuse or nodular) Subcortical laminar gray-matter heterotopia Subcortical nodular gray-matter heterotopia Subarachnoid glioneuronal heterotopias 4. Tuberos sclerosis 5. Focal cortical dysplasia 6. Microdysgenesis 7. Cortical dysgenesis associated with neoplasia <ul style="list-style-type: none"> Dysembryoplastic neuroepithelial tumor Cortical dysgenesis associated with ganglioglioma 8. Dysgenesis of the archicortex <ul style="list-style-type: none"> Duplication / dispersal of the dentate fascia 9. Some cases of hippocampal sclerosis

Cited from Raymond et al¹⁾

불가피하다. 발달 신경생물학의 발전으로 대뇌피질의 계통 발생에 대한 지식이¹⁹⁾²⁰⁾²²⁾ 축적되면서 발생 단계에 따라 대뇌피질 발달기형을 (1) Malformations due to abnormal neuronal and glial proliferation (2) Malformations due to abnormal neuronal migration (3) Malformations due to abnormal cortical organization의 세 가지 형태로 분류하였다(Table 3). 이러한 분류는 피질 발달기형의 발병기전을 이해하는데 중요한 역할을 하며 Barkovich 등¹⁶⁾의 최신 분류법의 기본 골격을 이루고 있다. Barkovich 등¹³⁾은 피질의 발생학적 측면과 피질 발생에 관계되는 분자유전학적 측면에 기초를 두고 신경영상 소견과 병리조직학적 소견을 결부해 최신 분류체계를 발표하고 기존 분류체계의 문제점을 해결한 표준화된 분류법(Table 4)을 제창하였다. Barkovich의 분류법은 기존의 분류법과 달

Table 3. Classification of neuronal migration disorders

Before neuronal migration	Duning neuronal migration	After neuronal migration
Embryology		
Stem cell proliferation and differentiation	Neuronal migration(8 – 20 weeks)	Maturation(after 20 weeks)
Pathogenesis		
Faulty cell differentiation of neuronal and gila stem cell lines	Disturbance of neuronal arrangement due to interruption of neuroblast migration or damage of radial glia fibers	Postmigratory event such as destruction of the middle layer of cortex
Disease		
Cortical dysplasia	Neuronal heterotopia Agyria-pachygyna Polymicrogyna(some cases)	Four-layered polymicrogyna

Table 4. Classification scheme of malformation of cortical development

Malformations of cortical development	a) Subependymal
I. Malformations due to abnormal neuronal and glial proliferation	I) X-linked (bilateral periventricular nodular heterotopia)
A. Generalized	II) Sporadic
1) ↓ Proliferation-Microlissencephaly	b) Suv cortical
a) Thin cortex	c) Cortical infoldings (symmetric)
b) NL cortex	d) Marginal glioneuronal heterotopia
2) ↓ Proliferation-none known	B. Focal or multifocal malformations in neuronal migration
3) Abnormal proliferation (abnormal cell types) none known-probably not compatible with survival	1) Focal agyria/pachygyria (partial lissencephaly)
B. Focal or multifocal	a) Bilateral posterior pachygyria
1) ↓ Proliferation-none known	b) Bilateral parietal pachygyria
2) ↑ Proliferation-none known	2) Focal or multifocal heterotopia
3) Abnormal proliferation (abnormal cell types)	a) Focal subependymal nodular
a) Non-neoplastic	b) Focal subcortical nodular
I) Tuberous sclerosis Types 1 and 2	c) Focal mixed subcortical/subependymal
II) Focal cortical dysplasia with balloon cells	d) Cortical infoldings (unilateral)
III) Hemimegalencephaly	e) Marginal glioneuronal heterotopia
a) Isolated	I) Fetal alcohol syndrome
b) In neurocutaneous syndromes	II) Other
I) Epidermal nevus syndrome	3) Focal or multifocal heterotopia with organizational abnormality of the cortex
II) Hypomelanosis of to	a) Focal subependymal nodular
III) Neurofibromatosis Type I	b) Focal subcortical nodular
IV) Focal transmantle dysplasia	c) Focal mixed subcortical/subependymal
b) Neoplastic (associated with disordered cortex)	I) Aicardi syndrome
I) DNET	II) Peroxisomal disorders
II) Ganglioglioma	III) Multiple acyl CoA dehydrogenase deficiency
III) Gangliocytoma	d) Cortical infoldings (unilateral or asymmetric)
II . Malformations due to abnormal neuronal migration	e) Marginal glioneuronal heterotopia
A. Generalized	4) Excessive single ectopic white matter neurons
1) Classical (Type 1) lissencephaly (agyria-pachygyria spectrum)	III . Malformations due to abnormal cortical organization
a) Chromosome 17-linked	A. Generalized
I) Miller-Dieker syndrome+	1) Polymicrogyria (PMG)
II) Isoiated lissencephaly sequence+	B. Focal or multifocal
b) X-linked	1) Polymicrogyria/schizencephaly
I) X-linked lissencephaly++	a) Bilateral symmetric polymicrogyria
II) Subcortical band heterotopias++	I) Bilateral anterior PMG
C) Other loci	II) Bilateral perisylvian PMG
I) Isolated lissencephaly sequence	III) Bilateral posterior PMG
II) Other syndromes	b) Asymmetric PMG
2) Cobblestone (Type 2) lissencephalies	c) Schizencephaly and mixed schizencephaly/PMG
a) Fukuyama congenital muscular dystrophy	2) Focal or multifocal cortical dysplasia without balloon cells
b) Walker-Warburg syndrome*	3) Microdysgenesis
c) Muscle-eye brain disease*	IV . Malformations of cortical development, not otherwise classified
3) Lissencephaly-not otherwise classified	+ , + + . *Allelic or possibly allelic
4) Heterotopia	

리 (1) 미만성 피질 발달기형이 국소 간질을 초래하기도 하고 국소성 피질 발달기형이 전반성 간질, 발달지연, 강직성 사지마비 및 미만성 저긴장증을 초래하는 등 발달기형의 임상양상 및 전기생리학적 소견은 대단히 다양하기 때문에 임상양상과 전기생리학적 소견을 분류기준에서 제외시켜 분류상 오류를 배제하였고, (2) 발생학적 개념과 분자 유전학적 개념을 도입해 피질 발달기형의 원인을 이해하는데 도움이 되며, (3) 국소성 및 다국소성 피질 발달기형은 미만성 피질 발달기형과 유전학적 배경이 다르고 국소성 병변에 의한 난치성 간질의 치료에 외과적 뇌 절제술이 자주 시행되는데 반해 미만성 병변에 의한 간질의 치료에 외과적 치료는 시행되지 않기 때문에 치료적 측면에서 도움을 주는 장점이 있다.¹³⁾ 그러나 대뇌피질 발달기형은 다양한 형태학적 이상 소견, 원인 및 발병 기전에 따라 여러 종류의 발달기형을 초래하고, 발달기형의 종류에 따라 심지어는 같은 형태의 발달기형에서도 임상양상, 뇌파 소견 및 MRI 소견들이 다양한 이질성 질환 군이기 때문에 Barkovich의 분류체계도 앞으로 변형의 여지가 있다.

대뇌피질 발달기형의 임상양상 (Clinical Manifestation of MCD)

대뇌피질 발달기형의 주된 임상증상은 간질, 정신지체, 발달지연, 국소성 신경학적 장애로 대표되나 간질발작이 가장 흔한 증상이다.^{25,6)} 그러나 Miller Dicker 증후군, Fukuyama 근 이영양증, Walker Warburg 증후군 같은 몇 가지 피질 발달기형을 동반하는 특정 증후군에서 진단에 특이한 임상양상을 보이기도 하지만 대뇌피질 발달기형 자체를 진단할 수 있는 특징적 증상은 없다. 대뇌피질 발달기형이 원인, 발병기전, 형태학적 측면에서 대단히 다양한 질환들로 구성된 이질성 질환군인 것처럼, 임상양상 역시 영유아기부터 심한 신경학적 이상과 발달지체를 초래하는 군부터 사춘기 이후 국소 간질발작으로 나타나는 군까지 clinical spectrum 역시 대단히 다양하다.⁵⁾ 대뇌피질 발달기형의 임상증상은 일반적으로 병변의 위치와 범위와 관련이 있어 양측성 미만성 병변은 영유아기부터 심한 간질발작, 심한 정신지체 및 운동장애 같은 발달장애를 초래하나, 양측성 국소성 병변은 발병연령이 소아연령으로 다소 느리고 발달지연 증상도 경하고, 일측성 국소성 병변은 사춘기 및 성인연령에서 주로 간질발작으로 나타나며 다른 신경학적 장애

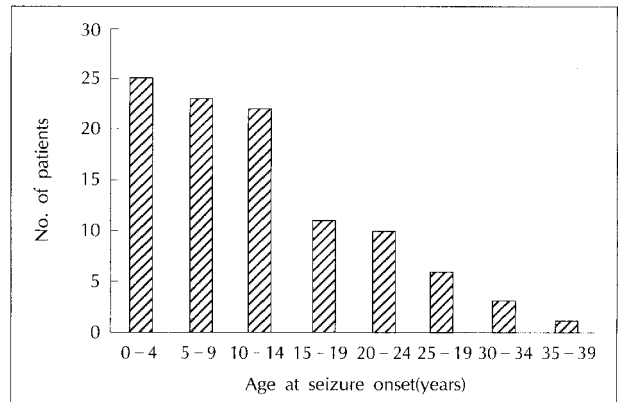


Fig. 1. Distribution of patients with cortical dysgenesis and epilepsy at age of first seizure.

는 경미하거나 병변의 범위가 적으면 없기도 하다.^{21,32,25-28)} 또한 임상양상은 연령에 따라 달라 소아에서는 미만성 병변이 상대적으로 많기 때문에 정신지체, 신경학적 장애, 난치성 간질이 많이 동반되는데 반해 성인에서는 focal subtle pathology가 많기 때문에 간질이 유일한 증상으로 발견되고 통상적인 MRI 검사로 병변을 발견하지 못하는 경우도 많다.

간질발작이 대뇌피질 발달기형이 있는 환자에서 발견되는 가장 흔한 증상이지만 모든 환자에서 발견되지는 않아 한 보고에²⁹⁾ 의하면 agyria-pachygyria가 있는 환자의 76%에서 간질발작이 나타난다. 간질발작은 영유아기부터 성인까지 모든 연령층에서 발생할 수 있으나, 대부분의 환자에서 소아연령에서 호발하고 때로 일부 환자에서 성인연령에서 간질발작이 시작되기도 한다(Fig. 1).³⁾ 간질발작의 발생 연령은 대뇌피질 발달기형의 유형과 관계가 있어 agyria/pachygyria같은 미만성 병변과 국소 피질 이형성증은 간질발작이 영유아기부터 일찍 발생하는데 반해 subependymal heterotopia는 늦게 간질발작이 시작된다. 간질은 모든 형태의 발작양상으로 나타날 수 있으나 Raymond 등³⁾의 여러 종류의 대뇌피질 발달기형이 있는 100명의 성인 환자 보고에 의하면 전반성 간질이 16% 국소성 간질이 84%를 차지하며, 국소성 간질 중 전두엽 간질 32%, 측두엽 간질 31%, 두정엽 간질 14% 및 후두엽 간질이 7%를 차지하였고, 약 15~30%의 환자에 간질중첩의 병력이 있었다.^{31,30)} 소아에서 국소 피질 이형성증에 의한 난치성 간질로 수술적 치료가 시행된 Wyllie 등³¹⁾의 보고에서 extratemporal epilepsy와 측두엽 간질로 나누어 분석한바 extratemporal epilepsy 환자군은 간질이 영유아기에 일찍 발견되고 간질

발작도 심한 반면 측두엽 간질 환자군은 학동기 및 사춘기에 간질이 시작되고 간질발작도 경하다. 일반적으로 미만성 대뇌피질 발달기형의 경우 전신발작을 초래하고 국소성 또는 다발 초점성 피질 발달기형의 경우는 국소 간질발작을 초래하는 경향이 있다. 그러나 미만성 대뇌피질 발달기형이 있는 환자의 59%에서 국소 간질발작이 발생하고 국소성 피질 발달기형이 있는 환자의 19%에서 근간대발작, 영아연축 같은 전반성 간질발작이 나타나 MRI에서 발견된 피질 발달기형의 범위나 종류에 따라 간질발작의 유형을 예측하는데는 무리가 있다.³⁾⁵⁾¹⁶⁾³²⁾ 여러 종류의 대뇌피질 발달기형이 있는 환자 100명 중 약 85%에서 간질과가 발견되며, 68명의 국소 대뇌피질 발달기형 환자의 5명에서 양측성 간질과, 32명의 미만성 대뇌피질 발달기형 환자의 14명에서 국소성 간질과가 발견되었다.³⁾ 또한 MRI와 병리검사에서 발견되는 병변의 위치와 범위를 뇌파검사 결과와 비교해 볼 때 간질과가 병변의 위치와 다른 곳에 위치하거나 병변 범위보다 광범위하거나 또는 좁아 상관 관계가 없었다.³⁾ 대뇌피질 발달기형에 의한 간질은 흔히 약물치료에 반응하지 않고 수술적 치료가 필요하다고 알려져 왔다. 그러나 때로 항경련제 치료에 성공적인 경우도 많다.³³⁾ 또한 현재의 MRI 기술로도 피질 발달기형의 범위를 정확히 그려낼 수 없고, MRI에서 그려낸 범위밖에 functional abnormalities zone이 존재하기 때문에 수술적 치료의 결과도 과히 성공적이지 못하다.³²⁾ 따라서 피질 발달기형에 의한 간질 치료에 최근 개발된 새로운 약물을 이용한 적극적인 항경련제 치료가 간과되어서는 않된다.

정신지체, 인지장애, 운동장애 등 여러 가지 신경학적 장애가 동반된다. Raymond등³⁾의 성인을 대상으로 한 보고에서 발달장애(10%), 정신지체(9%), 인지장애(4%), 편마비, 가성구근 마비 및 동측성 반맹증 같은 신경학적 장애(14%)가 초래되었다. 그러나 이는 성인을 대상으로 한 보고로 보다 심한 피질 발달기형이 주를 이루는 소아연령에서는 동반 빈도가 더 높을 것으로 생각된다. 정신장애 증상도 경한 학습장애부터 심한 정신지체까지, 운동장애 증상도 경한 편 마비부터 탈력성 양 마비까지 대단히 다양하게 발현된다.²⁾⁵⁾ 증상은 병변의 범위와 관련이 있어 Aicardi의 보고⁵⁾에 의하면 미만성 병변이나 양측성 병변은 대부분 정신지체와 운동장애가 동반되는데 반해 국소성 병변은 정신지체나 운

동장애 보다 간질이 동반된다. 또한 대뇌피질 발달기형에서 동반되는 정신운동 발달지체는 static encephalopathy의 증상과 유사하여 뇌성마비로 오인되는 경우가 많다. 실제로 Truwit등³⁴⁾은 뇌성마비가 있는 환자를 MRI로 조사한바 29명의 만삭 출생아 중 10명에서 피질 발달기형을 발견하였고, Wilkund등³⁵⁾은 CT 검사에서 선천성 편마비 환자의 16%에서 피질 발달기형을 발견하였다. 따라서 간질뿐만 아니라 뇌성마비와 유사한 정지성 신경학적 장애가 있는 환자의 일부에서 대뇌피질 발달기형이 발견되기 때문에 high index of suspicion이 진단에 대단히 중요하다.

대뇌피질 발달기형의 예후 (Prognosis of MCD)

대뇌피질 발달기형의 장기 예후에 관한 연구는 비교적 드물다. Dravet등³⁹⁾은 50례의 피질 이형성증 환자에서 증중도와 결과에 대한 연구에서 간질의 증중도는 간질발작의 유형과 빈도에 의거하였다. 간질발작의 유형은 예후와 관련이 있었고 심한 간질이 있는 환자는 간질이 일찍 발생하였는데 반해 간질이 심하지 않은 환자는 38%만 1세 이내에 간질발작이 시작되었다. 또한 간질이 심한 환자의 75%는 심한 간질발작이 지속되는데 반해 간질이 심하지 않은 환자는 20%에서 간질발작의 관해 상태를 보였다. 피질 발달기형의 병변이 광범위한 경우 신경학적 장애가 더 현저한 경향을 보였지만 예후에 관계되지는 않았다. 최근 여러 종류의 대뇌피질 발달기형에서 병변의 범위와 예후와의 관계에 대한 연구가 있었다. Heterotopia와 열두기형에서 병변의 범위와 예후와 관련이 있었다.²⁵⁾³⁶⁾ Subependymal heterotopia가 있는 환자는 비교적 간질발작이 늦게 발현되며 정신 발달은 정상이거나 경미한 지체를 보이나 운동장애는 없었다. Focal subcortical heterotopia가 있는 환자의 반수가 발달지연이나 편 마비를 동반하였으나 diffuse white matter heterotopia가 있는 환자는 발달지연이 호발하였으나 운동장애는 거의 없었다. 열두기형이 한쪽에만 국소적으로 있는 경우 양측성 병변보다 지능장애가 없었다.³⁶⁾

중심 단어 : MCD · Cortical dysplasia · Classification · Clinical spectrum.

REFERENCES

- 1) Taylor DC, Falconer MA, Brouton CJ, Corsellis JAN. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;34:369-87.
- 2) Whiting S, Duchowny M. Clinical Spectrum of Cortical Dysplasia in Childhood: Diagnosis and Treatment Issues. *J Child Neurol* 1999;14:759-71.
- 3) Raymond AD, Fish DR, Sisodiya SM, Alsanjari N, Stevens JM, Shorvon SD. Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembryoplastic neuroepithelial tumours and dysgenesis of the archicortex in epilepsy. Clinical, EEG, and Neuroimaging features in 100 adults patients. *Brain* 1995;118:629-60.
- 4) Fish DR. Localized Cortical Dysgenesis. In: Kotagal P, Luders HO, ed. *The Epilepsies: Etiologies and Prevention*. New York: Academic Press, 1999:45-59.
- 5) Aicardi J. The Place of Neuronal Migration Abnormalities in Child Neurology. *Can J Neurol Sci* 1994;21:185-93.
- 6) Shorvon S. MRI of Cortical Dysgenesis. *Epilepsia* 1997;38(suppl 10):13-8.
- 7) de Rijk-van Andel JF, Arts WF, Hofmann A, et al. Epidemiology of Lissencephaly type I. *Neuroepidemiology* 1991;10:200-4.
- 8) Meencke HJ, Veith G. Migration disturbances in epilepsy. In Engel J, Wasterlain C, Cavalheiro EA, Heimann U, Avanzini G eds. *Molecular Neurobiology of epilepsy*. Amsterdam Elsevier, Amsterdam, 1992:31-40.
- 9) Janota L, Polkey CE. Cortical dysplasia in epilepsy. In Pedley TA and Meldrum BS eds. *Advances in epilepsy*. Edinburgh Churchill Livingstone, 1992:37-49.
- 10) Kuzniecky R, Murro A, King D, Morawetz R, et al. Magnetic resonance imaging in childhood intractable partial epilepsies: pathologic correlations. *Neurology* 1993;43:681-7.
- 11) Holthausen H, Teixeira V, Tuxhorn I, et al. Epilepsy surgery in children and adolescents with focal cortical dysplasia. In Tuxhorn I, Holthausen H, Boenigk H eds. *Pediatric Epilepsy Syndromes and Their Surgical Management*. London, John Libbey, 1997:199-215.
- 12) Kuzniecky R, Jadsen G. Neuroimaging in epilepsy. In *Magnetic resonance in Epilepsy*. New York, Raven press, 1995:27-48.
- 13) Palmini A, Andermann F, Olivier A, et al. Neuronal Migration Disorder: A Contribution of Modern Neuroimaging to the Etiologic Diagnosis of Epilepsy. *Can J Neurol Sci* 1991;18:580-7.
- 14) Sisodiya SM, Stevens JM, Fish DR, Free SL, Shorvon SD. The determination of Gyral Abnormalities in patients with cryptogenic Partial Epilepsy Using Three-Dimensional MRI. *Arch Neurol* 1996;53:28-34.
- 15) Barkovich AJ, Kuzniecky R. Neuroimaging of Focal Malformations of Cortical Development. *J Clin Neurophysiol* 1996;13:481-94.
- 16) Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Dobyns WB, Jackson GD, Becker LE, Evarad P. A Classification Scheme for Malformations of Cortical Development. *Neuropediatrics* 1996;27:59-63.
- 17) Kuzniecky RI, Barkovich AJ. Pathogenesis and Pathology of Focal Malformations of Cortical Development and Epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 1996;13:468-80.
- 18) Dobyns WB, Truwit CL. Lissencephaly and Other Malformations of Cortical Development: 1995 Update. *Neuropediatrics* 1995;26:132-47.
- 19) Barkovich AJ, Gressens P, Evarad P. Formation, maturation, and disorders of brain neocortex. *Am J Neuroradiol* 1992;13:423-46.
- 20) Barth P. Disorders of Neuronal Migration. *Can J Neurol Sci* 1987;14:1-16.
- 21) Richman P, Stewart R, Hutchinson J, Caviness V. Mechanical model of brain convolution development. *Science* 1975;189:18-21.
- 22) 김성환. Neurobiological Mechanism of Neuronal Migration Disorders. 제 5회 연세의료원 간질 심포지움, 1998:121-42.
- 23) Barkovich AJ, Chuang SH, Norman D. MR of Neuronal Migration Anomalies. *AJNR* 1987;8:1009-17.
- 24) Kuzniecky RI. Magnetic Resonance Imaging in Developmental Disorders of the Cerebral Cortex. *Epilepsia* 1994;35(Suppl. 6):S44-56.
- 25) Barkovich AJ, Kjos BO. Gray matter heterotopia: MR characteristics and correlation with developmental and neurological manifestations. *Radiology* 1992;182:3-9.
- 26) Barkovich AJ, Kjos BO. Non-lissencephalic cortical dysplasia: correlation of imaging findings with clinical deficits. *AJNR* 1992;13:95-103.
- 27) Guerrini R, Dravet C, Raybaud C, et al. Neurological findings and seizure outcome in children with bilateral opercular macrogyric-like changes detected by MRI. *Dev Med Child Neurol* 1992;34:694.
- 28) Guerrini R, Dravet C, Raybaud C, et al. Epilepsy and focal gyral anomalies detected by MRI: electroclinico-morphological correlations and follow-up. *Dev Med Child Neurol* 1992;34:706-18.
- 29) Gastaut H, Pinsard M, Raybaud O, et al. Lissencephaly(agyria-pachygyria): Clinical findings and serial EEG studies. *Dev Med Child Neurol* 1987;29:167-80.
- 30) Palmini A, Gambarella A, Andermann F, et al. Intrinsic Epileptogenicity of Human Dysplastic Cortex as Suggested by Cotricography and Surgical results. *Ann Neurol* 1995;37:476-87.
- 31) Wyellie E, Baumgartner C, Prayson R, et al. The Clinical Spectrum of Focal Cortical Dysplasia and Epilepsy. *J Epilepsy* 1994;7:303-12.
- 32) Palmini A, Andermann F, Olivier A, et al. Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: A study of 30 patients. *Ann Neurol* 1991;30:741-9.
- 33) Dravet C, Guerrini R, Mancini J, et al. Differential outcomes of epilepsy due to cortical dysplastic lesions. In Guerrini R, Andermann F, Canapicchi, et al eds: *Dysplasia of Cerebral Cortex and Epilepsy*. Philadelphia, Lippincot-Raven, 1996:323-8.
- 34) Truwit CG, Barkovich AJ, Koch TK, Ferriero DM. Cerebral Palsy: MR findings in 40 patients. *Am J Neuroradiol* 1992;13:67-78.
- 35) Wilkund LM, Uvebrandt P, Flodmark O. Morphology of cerebral lesions in children with congenital hemiplegia. *Neuroradiol* 1990;32:187-90.
- 36) Barkovich AJ, Kjos BO. Schizencephaly: Correlation of clinical findings with MR characteristics. *AJNR* 1992;13:85-94.