

대뇌피질 발달기형의 치료

Therapeutic Strategies in Malformations of Cortical Development : Overview

고 태 성

Toe Sung Ko, M.D.

서 론

“대뇌피질 발달기형(Malformations of Cortical Development, 이하 MCD로 약함)”은 피질 이형성(Cortical Dysplasia, CD), “피질 이상발육(Cortical Dysgenesis)”, 또는 신경세포 이주장애(Neuronal Migrational Disorders, NMD) 등의 여러 용어로 불려왔던 질환 군으로서, 태생학적으로 발달과정에 있는 대뇌 피질에 여러 가지 형태의 손상이 가해지거나 이미 정해진 유전학적 결함때문에 발생하는 일련의 질환들(spectrum of diseases)이다¹⁾²⁾(Table 1). 1971년 Taylor 등³⁾이 간질수술 환자의 병리소견에서 처음으로 focal cortical dysplasia를 기술한 이래 간질의 원인 질환으로서 이 질환에 대한 관심이 높아졌고, 특히 MRI의 임상도입 이후 간질환자의 초기 진단목적으로 광범위하게 사용하게 되면서 이 질환의 진단이 용이해지고 이 분야의 관심은 폭발적으로 증가하게 되었다.

MCD를 가진 환자들은 간질, 발달 지연, 정신 지체, 국소적인 신경학적 장애 등의 여러 가지 임상 증상을 가지며,¹⁾⁴⁾ 이형증(dysmorphism) 및 중추신경계 이외의 다른 장기의 이상을 동반하는 증후군(syndrome)과 함께 나타나는 경우도 적지 않다. 이러한 임상 증상들은 환자에 따라서 다양한 형태로 나타나게 되는데, 예를 들면 간질 발작의 경우, 이는 가장 중요하고 흔한 증상으로 소아기에 시작하는 경우가 많고 항경련제에 난치성 경과를 취하는 경우가 많지만, 반대로 어떤 경우에는 항경련제에 쉽게 조절되는 경우도 있다. 또한 대부분의 환자들은 간질발작 외에 발달 지연 및 정신

지체를 동반하게 되지만, 어떤 경우에는 간질발작도 없으며 지능도 정상 내지는 정상에 가까운 수준을 보이는 임상증상이 매우 경한 경우도 있다.⁵⁾ 이는 대체로 MCD의 병변의 크기와 관련이 있어서 병변의 크기가 크면 일반적으로 임상 증상이 심하고, 병변의 크기가 작으면 임상 증상이 경하다고 알려져 있다.⁴⁾⁶⁾ 예를 들어 schizencephaly의 경우에 bilateral open-lip schizencephaly는 심한 장애를 동반하는 반면, unilateral closed-lip schizencephaly는 신경-발달 증상이 경하다고 알려져 있다.⁷⁾

MCD 환자의 치료를 고려할 때는, 우선적으로 뇌영상으로 환자의 적절한 MRI 소견을 얻어서 MCD의 세부 진단을 결정해야 하는데, 경우에 따라서는 high resolution, thin section의 영상이나 3차원적으로 뇌표면을 영상화하여 진단에 도움을 얻어야 하고, 뇌의 유수화가 대부분 이루어지지 않은 신생아기에 MRI 영상을 얻은 경우에는 시간 간격을 두고 다시 MRI 영상을 얻어서 재평가하는 것이 도움이 된다. 일부 환자는(특히 microdysgenesis 환자) 현재의 MRI technique으로는 이상 소견을 발견할 수 없는데, 이 경우 임상가가 임상적으로 MCD를 의심하는 것이 중요하여(high index of suspicion), 뇌파소견, positron emission tomography(PET), SPECT 등의 보조 검사를 시행한 다음 간질 수술을 시행한 후에 얻는 병리 조직학적인 소견에 의해서 진단이 나중에 내려지는 경우도 있다. 이러한 경험을 바탕으로 간질 수술 이전에 MRI 및 PET 영상을 co-registered하여 하나의 영상으로 평가하는 기술을 임상에서 이용하기도 한다.

따라서 치료적 측면을 고려할 때에는 먼저 환자의 여러 가지 증상을 한꺼번에 고려하는 통합적인 접근(comprehensive approach)에 의해서 환자를 적절하게 평가하여야 하는 것이 우선되어야 하고, 임상 증상별로 적절한 치료방법을 모색하는 통합적인 치료(comprehensive managements)를 하여야 한다.

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 소아과학교실
 Department of Pediatrics, Asan Medical Center, University of Ulsan
 College of Medicine, Seoul, Korea
 교신저자 : 고태성, 138-736 서울 송파구 풍납동 388-1
 TEL : (02) 2224-3390 · FAX : (02) 473-3725
 E-mail : tsko@www.amc.seoul.kr

Table 1. Classification of malformations of cortical development

I. Malformations due to abnormal neuronal and glial proliferation
A. Generalized
1. ↓ Proliferation – microlissencephaly
B. Focal or multifocal
1. Abnormal proliferation (abnormal cell types)
a. Nonneoplastic
1) Tuberos sclerosis complex
2) Focal cortical dysplasia with balloon cell
3) Hemimegalencephaly
b. Neoplastic
1) DNET
2) Ganglioglioma
3) Gangliocytoma
II. Malformations due to abnormal neuronal migration
A. Generalized
1. Classical (type 1) lissencephaly (agyria-pachygyria spectrum)
2. Cobblestone (type 2) lissencephaly
3. Lissencephaly – not otherwise classified
4. Heterotopia – subependymal (SE), subcortical (SC)
B. Focal or multifocal
1. Focal agyria/pachygyria (partial lissencephaly)
2. Focal or multifocal heterotopia – SE, SC
3. Focal or multifocal heterotopia with organizational abnormality of the cortex – SE, SC
4. Excessive single ectopic white matter neurons
III. Malformations due to abnormal cortical organization
A. Generalized
1. Polymicrogyria (PMG)
B. Focal or multifocal
1. Polymicrogyria/schizencephaly
2. Focal or multifocal cortical dysplasia without balloon cells
3. Microdysgenesis
IV. Malformations of cortical development, not otherwise classified

Adapted from Barkovich AJ (2000).²⁾

임상 증상별 치료

1. Epilepsy

MCD 환자의 증상 중 가장 흔하면서도 가장 중요한 간질 발작(소아기 난치성 간질의 약 50%, 성인 난치성 간질의 약 10~15%)의 치료는, 간질치료를 담당하는 의사에게는 아직 쉽지 않은 영역으로 남아 있으나 최근 새로운 약제의 개발이나 간질 수술의 경험이 축적되면서 도전해 볼 수 있는 분야로 점차 바뀌어 가고 있다.

1) Drugs

항경련제의 투여에 대한 발작조절 성적은 일반적으로 불량하여 난치성 경과를 취하는 경우가 흔하다고 알려져 있으나, 일부 환자들은 한가지 약물로도 발작조절이 잘되는 경우

가 있어 모든 환자가 난치성은 아니므로 MCD 환자의 간질 발작 조절에 일차적으로는 항경련제를 시도해 보아야 한다.

Ambrosetto⁹⁾는 일측성의 opecular neuronal migration disorder를 가진 5명의 환자들이 항경련제로 매우 발작이 잘 조절되었던 경우를 보고하였고, Dravet 등¹⁰⁾은 cortical dysplasia 50명 환자들을 평균 10년 추적한 연구에서 추적관찰 기간 동안 처음의 난치성 간질이 나중에 약물 조절에 잘 듣는 경과로 바뀌는 경우까지를 포함하여 약 42%의 환자가 약물로 발작이 조절되었다고 하였는데, 연구의 대상 환자군에 따라서 또는 추적관찰 기간에 따라서는 상당수의 환자가 난치성이 아님을 보고하였다.

MCD 환자가 영아연축으로 발작이 발현하였을 때는 우선적으로 ACTH 치료를 시작하도록 하며, 그 외에 새로운 항경련제 중 vigabatrin이나 topiramate를 시도해 볼 수 있는데, 특히 tuberous sclerosis complex를 가진 영아연축 환자에서는 vigabatrin이 매우 효과적으로 알려져 있다.¹⁰⁾¹¹⁾

Cieuta 등¹²⁾은 79명의 cortical dysplasia 환자에게 대한 치료를 후향적으로 분석하였는데, Aicardi 증후군 5명은 발작형태에 관계없이 모두 항경련제에 효과가 없었고, agyria-pachygyria 26명중 epileptic spasms(West syndrome)의 발작형태를 보인 17명 중 13명에서 valproic acid와 benzodiazepines 병합요법으로 어느 정도 반응하였다. Band heterotopia 3명 중 2명은 epileptic spasms을 보였는데, 그중 1명은 steroid와 valproic acid의 병합요법에 효과가 있었고 나머지 2명은 일부 발작형태에서만 benzodiazepines가 일시적인 효과를 보였다. Bilateral perisylvian polymicrogyria 6명은 발작형태에 따라서 다른 반응을 보였는데, 부분발작은 4명중 3명에서 vigabatrin, carbamazepine, phenobarbital, ethosuximide의 병합요법에 반응하였지만, 전신발작은 clobazam, vigabatrin, lamotrigine, carbamazepine, valproic acid, phenobarbital, phenytoin, ethosuximide 등에 반응이 없었다. Hemimegalencephaly 19명은 7명(37%)에서는 항경련제(vigabatrin, valproic acid, carbamazepine, clobazam, phenytoin, progabide의 단일 또는 복합요법)에 반응하였지만 12명(63%)은 반응이 없어서 9명에서 hemispherectomy를 실시하였다. Focal cortical dysplasia 16명 중 부분발작은 모든 환자에서 부분발작을 가지고 있었는데, 약물에 난치성 경과를 취하는 경우가 많았다(69%). 이들은 agyria-pachygyria, band heterotopia, bilateral

perisylvian or parieto-occipital polymicrogyria와 같은 전반적인 혹은 양측성 병변인 경우에는 부분발작이나 epileptic spasms의 형태는 때로 항경련제에 듣기도 하지만 전신발작은 반응이 없었는데, focal cortical dysplasia나 hemimegalencephaly와 같이 일측성 병변인 경우에는 epileptic spasms은 때로 항경련제에 효과가 있기도 하지만 부분발작은 난치성 경과를 취하는 경우가 많다고 결론지었다.

이상에서 MCD 환자에서의 항경련제의 선택은 상기와 같은 MCD의 형태로만 결정해서는 안되며, 환자마다의 간질 증후군(epileptic syndrome)을 정확히 진단하여 고려된 합리적인 약제의 선택이 절대 필요한 요건이다.¹¹⁾

2) Surgery

MCD 환자의 간질발작은 항경련제에 난치성 반응을 보이는 경우가 많으므로 이 경우 간질수술을 고려하게 되고 국소적인 병변을 찾는 것이 주요 관심사가 되게 된다. 현재까지의 여러 연구결과에 따르면 발작의 완전 조절을 위해서는 epileptogenic zone을 완전히 절제하는 것이 필수적이다. 이 epileptogenic zone을 어떻게 규정할 수 있는가에 대해서는 논란이 있는데, MRI상 나타나는 MCD 병변이 microscopic and potentially epileptogenic한 MCD 병변을 포함하지 않을 가능성을 항상 염두해 두어야 하며, 현재 임상에서는 high resolution MRI, PET, 경막하 전극삽입(subdural grid implantation), electrocorticography(ECoG) 등의 검사방법을 통하여 epileptogenic zone의 규정을 시도하게 된다.

Palmini 등¹³⁾은 MRI 소견상 병변이 확인되고 epileptogenic한 피질의 영역을 규정할 수 있었던 경우에 수술 후 결과가 우수하여, 자세한 MRI 소견과 ECoG를 통한 ictal 혹은 continuous epileptogenic discharges 소견을 가진 국소적인 MCD 환자에서 간질수술을 시행하였을 때 성공 가능성이 높다고 하였고, 이때의 ECoG 소견은 이형성 피질의 intrinsic epileptogenicity의 표식자로 이용할 수 있고 이것이 수술후 결과와 상관관계가 있다고 하였다.¹⁴⁾ 또한 해부학적인 위치상으로 분석하였을 때 측두엽 절제술을 적용하였던 경우에 수술후 결과가 우수하였고 제거된 병변의 범위가 넓을수록 수술후 결과가 우수하였다고 보고하였다.

Holthausen 등,¹⁵⁾ Duchowny 등,¹⁶⁾ Jayakar 등¹⁷⁾은 경

막하 전극을 이용한 수술외 침습뇌파(prolonged extraoperative invasive EEG)가 수술중 ECoG(intraoperative ECoG)보다 이형성 병변의 범위를 규정하는데 우수하다고 하였는데, 수술중 ECoG는 시간적인 제약이 있어서 기록을 충분히 할 수 없고, 수술이나 마취약제에 의하여 발작파가 억제될 수 있기 때문에 불리하다고 하였다.

그러나 간질수술전 침습 비디오-뇌파를 얻기 위한 경막하 전극을 삽입할 경우 전극판을 적용하는 범위를 결정하는 것이 매우 중요해서, 만약 epileptogenic한 피질의 범위를 충분히 포함하지 못한 채 침습 비디오-뇌파 검사를 시행하게 되면, 불완전하게 epileptogenic zone을 절제하게 되어 간질 수술 후 발작조절에 실패할 가능성이 높아지므로, MRI상 MCD 병변보다 가능한 한 충분히 넓게 경막하 전극을 적용한 후에 검사를 진행하는 것이 성공률을 높이는 데 필수적이다. MRI상 병변의 위치를 알 수 없을 경우에는 비침습 비디오-뇌파 검사시 발작의 semiology, ictal & interictal EEG, ictal SPECT, PET 등의 소견을 종합하여 경막하 전극을 가능한 한 충분히 넓게 삽입한다.

Chugani 등¹⁸⁾은 영아연축과 정상 소견의 CT, MRI 소견을 가졌던 13명의 환자에서 PET 영상을 이용하여 이형성 병변의 범위를 규정할 수 있었던 4명에서 수술중 ECoG를 통하여 절제 경계를 정한 다음 수술적 제거(주로 두정-후두-측두엽 절제)를 시행하였고, 수술후 병리조직학적 소견상 microscopic cortical dysplasia를 확인하였다. 따라서 MRI 소견이 정상이라도 PET를 이용하여 MCD 병변을 찾는데 도움을 얻을 수 있다는 사실을 발견하였고, 이전까지 전신발작으로 분류되었던 영아연축의 적어도 일부 환자에서는 대뇌의 부분적 병소가 전신발작을 유발시키게 됨을 알게되어 영아연축을 secondary generalization of partial seizures의 한 형태로 이해할 수 있게 되었다.

대뇌반구절제술(hemispherectomy-anatomic hemispherectomy, functional hemispherectomy, hemidecor-tication, peri-insular hemispherotomy, intravascular hemispherectomy 등)은 MCD 병변이 한쪽 대뇌반구를 거의 다 침범한 diffuse cortical dysplasia나 hemimegalencephaly를 가진 환자에서 고려할 수 있는 수술이다. 이때 수술의 원칙은 주로 운동신경 마비정도에 주로 의존해서 결정하게 되는데, 만약 환자가 심한 반신마비가 이미 있는 상태고 난치성 간질을 가지고 있다면 대뇌반구절제술을 적극적으로 고려하는 것이 좋겠고, 반신마비가 매우 경한

상태라면 대뇌반구절제술보다는 epileptogenic zone을 찾는 다음 국소적인 절제술을 시행하는 것이 원칙이다. 또한 반대쪽 대뇌반구를 조심스럽게 평가하여 정상이라는 것을 확인하는 것이 중요한 점이어서 만약 반대쪽 대뇌반구에도 MCD 병변이 있을 때는 대뇌반구 절제술은 시행하지 말아야 한다. 다른 난치성 간질에서 간질수술에 의하여 성공적으로 발작이 조절되면 발작이외에 지능 및 정상발달이 촉진되는 것과 마찬가지로, hemimegalencephaly 환자의 경우에 간질에 의해서 지능 및 반신마비가 악화되는 과정을 밟다가도 대뇌반구절제술 후에 일부에서는 지능 및 반신마비의 호전까지 기대할 수 있다.

Heterotopia 환자의 경우에는 병변의 위치나 피질이상의 동반 유무에 따라서 수술후 성적이 다른데, 양측성 periventricular nodular heterotopia(PNH) 환자의 경우에는 뇌파상 epileptogenic area가 잘 규명이 된 경우라 하더라도 수술 후 성적이 나빴는데 이는 PNH는 멀리 떨어진 지역(예를 들면, anterior and inferomesial temporal structures)에서 간질파를 생성하는 경향이 있기 때문이다. 이에 비하여 일측성 PNH와 국소적인 cortical dysplasia를 가진 subcortical heterotopia 환자의 경우에는 수술 후 성적이 좋아서, 구조적 병변의 절제된 양이 수술 후 결과를 예측할 수 있는 중요한 예측인자라 할 수 있다.¹⁹⁾

대뇌 피질 전체를 침범하거나 양측성 MCD 병변을 가진 환자(lissencephaly, double cortex syndrome, multifocal bilateral heterotopia, bilateral diffuse schizencephaly 등)에서는 절제적 수술을 거의 불가능하다. 이 중 drop attack을 가진 환자에서는 뇌량절개술(corpus callosotomy)를 고려해 볼 수 있는데, lissencephaly 환자에서는 효과가 거의 없으나 double cortex syndrome 환자에서는 효과를 볼 수도 있다.²⁰⁾ Congenital bilateral perisylvian syndrome의 경우 수술후 양호한 경과를 취하는 경우가 보고되어 있는데, Kuzniecky 등²¹⁾은 난치성 drop attack을 가진 6명에서 뇌량절개술을 시행하여 4명에서 의미 있는 발작감소가 6명 모두에서 행동 및 사회적인 개선효과를 관찰하였고, Kim 등²²⁾은 난치성 복잡부분발작을 가진 2명에서 국소절제술(한명은 left anterior temporal lobectomy, 한명은 right centrotemporal resection with amygdalohippocampectomy)을 시행하여 효과를 보았던 경우를 보고하였다.

Tuberous sclerosis complex는 대부분 multifocal cort-

ical tuber가 있어서 국소절제술이 어려운 경우가 많으나, 일부 환자에서 dominant cortical tuber가 있어서 epileptogenic zone이 규명이 된다면 국소 절제술을 시행할 수 있다. Guerreiro 등²³⁾은 난치성 간질을 가진 18명의 tuberous sclerosis 중 12명에서 lesionectomy 또는 focal resection을 실시하였는데(4명에서는 2번 이상의 수술을 시행) 그 중 7명에서 발작의 완전 소실(5명) 내지는 전조증상(2명)만 남는 우수한 결과를 얻었다고 하였고, epileptogenic zone의 국소화가 불가능하였던 6명에서는 뇌량절개술을 시행하여 얼마간의 발작호전을 보았다고 하였다.

3) Alternative therapy

항경련제 및 간질수술로 효과를 볼 수 없을 경우에는 다른 방법을 고려해 보아야 하는데 먼저 간질수술로서 발작 조절에 실패하였을 경우 최근 새로이 개발된 항경련제를 추가하는 방법을 고려해볼 수 있다. Vossler 등²⁴⁾은 double cortex syndrome 환자 중 뇌량절개술 후 전혀 발작감소를 볼 수 없었던 경우에 lamotrigine을 추가하여 의미 있는 호전을 보인 경우를 보고하였다.

아직까지 MCD 환자만을 대상으로 한 연구 결과는 거의 없으나 케톤생성 식이요법(ketogenic diet, KD)이나 미주신경 자극요법(vagal nerve stimulation, VNS) 등의 대체 요법도 고려해 볼 수 있다.

케톤생성 식이요법은 성인보다는 소아환자에서, 부분발작 보다는 전신발작(특히 근간대성 발작, 영아연축, 무긴장성 발작(atonic seizure), Lennox-Gastaut 증후군에 동반된 혼합 발작 등)에 비교적 효과적으로 알려져 있다.²⁵⁾

미주신경 자극요법은 항경련제에 반응이 없는 부분발작 혹은 전신발작 환자 중에서 간질 수술의 적응증이 되지 못하는 경우나 간질 수술 후에 임상적 호전이 없는 경우에 고려될 수 있다.²⁶⁾

2. Genetic counseling about syndromes

수많은 유전학적 질환들이 MCD와 연관성이 있다고 알려져 있기 때문에(Table 2),²⁷⁾ MCD 환자를 처음 진단시에 조심스럽게 증후군의 증상을 가지고 있는지 조사하는 것이 필수적이다.

Lissencephaly 환자는 반드시 특정 증후군이 있는지 유전학적 검사를 시행하여야 한다. High resolution karyotype을 시행하여 염색체 17p13.3 위치의 micro-deletion (Miller-Dieker syndrome or isolated lissencephaly)

Table 2. Syndromes associated with malformations of cortical development

1. Lissencephalic
Miller-Dieker syndrome
Walker-Warburg syndrome
Fukuyama congenital muscular dystrophy
Myotonic dystrophy
2. Nonlissencephalic
Neurocutaneous
Tuberous sclerosis complex
Neurofibromatosis-1
Hypomelanosis of Ito
Incontinentia pigmenti
Epidermal nevus syndrome
Metabolic
Zellweger syndrome
Menkes syndrome
Neonatal adrenoleukodystrophy
Other
Aicardi's syndrome
Angelman's syndrome
Smith-Lemli-Opitz syndrome
Waardenburg's syndrome
Noonan's syndrome
Ehlers-Danlos syndrome

Adapted from Whiting S and Duchowny M (1999).²⁷⁾

을 발견하게 되면 부모들도 검사하여야 하는데, 정상으로 나오면 재발 확률은 1% 미만이지만, 부모가 보인자로 나오면 재발 확률은 높아지게 된다.²⁸⁾ 심한 저긴장증, 발달지연, 간질발작을 가지며, 염색체 9p31-33에 이상을 가지는 Fukuyama congenital muscular dystrophy 환자는, 근육 효소 creatinine kinase의 상승, 근육 조직 검사상 특징적인 근 이영양증(muscular dystrophy)의 소견을 보이므로 의심이 될 때에는 근육계의 검사를 실시한 후 유전 상담을 실시한다(재발률 25%). Isolated lissencephaly는 원인으로 이질적(heterogeneous)원인들을 가질 것으로 생각되고 경험적인 재발률은 5~7%로 알려져 있다.

Band heterotopia는 X 염색체의 Xq22.3 위치의 이상에 의해 유전되는 것으로 알려져 있는데 여성 보인자인 경우에는 재발률이 매우 높아서 아들의 50%에서 lissencephaly가, 딸의 50%에서 band heterotopia가 나타나게 된다. 따라서 band heterotopia 환자를 진단하게 되면 가능한 모든 여자 친척들에서 MRI를 시행하여 보인자 여부를 확인하여야 한다.

Xq28 염색의 이상에 의한 것으로 여겨지는 periventricular nodular heterotopia를 가진 여자 환자에서는 그들의 딸의 50%에서 재발 위험이 있다. 이와는 반대로 po-

lymicrogyria나 schizencephaly의 경우에는 재발 위험도는 매우 낮다.

Tuberous sclerosis complex는 새로운 돌연변이에 의하여 발생하는 경우도 있지만, 주로 상염색체 9q34.1(TSC1 gene ; hamartin), 16p13(TSC2 gene ; tuberin)에 위치하여 상염색체 우성 유전하기 때문에 재발률이 매우 높다고 알려져 있으므로, 환자의 가족에서 이 질환의 소견을 보이는 경우가 있는지 찾아보아야 하는데, CT나 MRI 검사, 복부 초음파 검사, 피부 및 안저 검사를 실시하고 유전 상담을 한다.

Agenesis of corpus callosum, 영아연축, 정신지체, 척추기형, chorioretinal lacunae가 특징인 Aicardi 증후군은 성염색체 우성으로 유전되는, 여아에만 나타나는 드문 질환으로 남아의 경우는 치명적(lethal)인 것으로 여겨지는 유전적 질환이다.

3. Developmental delay

MCD 환자는 흔히 발달 지연을 동반하므로, DDST 등으로 발달을 평가한 후 발달을 촉진할 수 있는 자극 요법 등에 대하여 재활의학과의 협진을 시행한다.

4. Focal neurologic deficit

일측성 diffuse cortical dysplasia(특히 polymicrogyria)나 hemimegalencephaly 환자의 경우에는 흔히 반대측 반신마비를 동반하고 이러한 운동마비 증세는 비진행성 경과를 가짐으로 임상적으로는 뇌성마비로 진단받는 경우가 많다. 이 경우 다른 원인에 의한 뇌성마비와 마찬가지로 재활의학과의 물리치료나 정형외과의 치료를 시행한다.

5. Mental retardation

지능 장애도 MCD 환자에서 흔히 볼 수 있는 증상이므로 IQ 검사 등의 임상심리검사를 시행한 후 환자의 지능에 맞는 적절한 특수교육 및 사회적응 훈련에 대한 상담을 실시한다.

6. Other associated anomalies

Tuberous sclerosis complex는 중추 신경계 이외에 피부, 심장, 폐, 간, 신장, 눈 등 여러 장기에 이상 소견을 흔히 동반하므로, 피부과적 진찰, 안과적 진찰, 심-에코, 복부 초음파 등의 검사를 아울러 시행하여 적절한 평가 및 치료에 이용하여야 한다. 또한 뇌종양이나 뇌수종이 발생하는 경우가 있으므로 확진이 된 환자는 계속 추적하여 이의 발

생 여부를 관찰해야 한다.

7. General supportive cares

심한 정신 운동발달지연을 동반하는 질환, 예를 들면 Walker-Warburg syndrome 등의 lissencephaly 환자들은 반복되는 흡입성 폐렴 및 호흡기계 질환으로 조기 사망할 위험성이 높으므로 필요시 적절한 항생제 치료, 인공 호흡기 등의 보조적 환기 요법이 필요하다.

결 론

MCD 질환을 가진 환자의 치료에 있어서의 일반적 원칙은 MCD와 관련된 간질, 발달 지연, 정신 지체, 국소적인 신경학적 장애 등의 여러 가지 임상증상을 먼저 통합적으로 정확히 평가한 후 치료도 통합적으로 이루어져야 하는 점이 중요하다.

임상적으로 가장 중요한 간질에 대한 치료는 우선적으로 항경련제를 시도해 보아야 하고, 기존의 항경련제에 난치성 경과를 나타내서 나쁜 예후를 보이는 경우에는 간질 수술을 고려한다. 이때 epileptogenic region을 정확히 알아낼 수

있다면 간질 수술을 통하여 성공을 거둘 가능성이 높으나 모든 환자에게 적용할 수 있는 하나의 일관된 접근방법은 아직 없으므로 각각의 환자의 경우마다 수술전 검사방법은 다를 수 있다. 간질 수술이 실패하거나 적용하기 힘든 경우에는 간질 수술, 새로운 항경련제의 첨가, 케톤생성 식이요법 등을 복합적으로 적용하여 간질발작 조절을 시도해 볼 수 있다. 유전학적 진단이 가능한 질환은 가족들에게 유전학적 상담을 아울러 실시해야 된다.

향후에 MRI, functional neuroimaging with new radioactive ligands, MRS 등의 영상기술이 더욱 발전하고, MCD 환자의 간질수술 경험이 더 많이 축적되고, 새로운 항경련제가 개발되고, 유전학적 진단이 보다 많은 경우에 가능해지면, MCD 환자의 치료 성적도 더욱 향상될 전망이다. 또한 MCD의 동물실험 모델을 통한 MCD의 etiology 및 pathogenesis에 대한 연구가 진척되면, 임상 치료적 측면뿐만 아니라, MCD의 발생자체를 예방하는 수준까지도 기대할 수 있을 것이다.

중심 단어 : 대뇌피질 발달기형 · 신경세포 이주장애 · 임상 증상 · 치료.

REFERENCES

- 1) Andermann F, Guerrini R. The cortical dysplasias and epilepsy: an overview, in Guerrini R, Andermann F, Canapicchi R, Roger J, Zifkin BG, Pfanner P (eds): *Dysplasias of Cerebral Cortex and Epilepsy*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996:441-50.
- 2) Barkovich AJ. Malformations of Cerebral Cortical Development, in Barkovich AJ (eds): *Pediatric Neuroimaging*, third edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000:281-318.
- 3) Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ, Corsellis JAN. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971;34:369-87.
- 4) 김정호 · 고태성 · 문형남 · 최충곤. 신경세포 이주 및 조직화 장애의 임상상과 신경방사선학적 의견에 대한 연구. *대한소아신경학회지* 1996;3(2):30-48.
- 5) Gunay M, Aysun S. Neuronal migrational disorders presenting with mild clinical symptoms. *Pediatr Neurol* 1996;14:153-4.
- 6) Barkovich AJ, Kjos BO. Nonlissencephalic cortical dysplasia: Correlation of imaging findings with clinical deficits. *Am J Neurodiol* 1992;13:95-103.
- 7) Packard AM, Miller VS, Delgado MR. Schizencephaly: correlation and radiologic features. *Neurology* 1997;48:1427-34.
- 8) Ambrosetto G. Treatable partial epilepsy and unilateral opecular neuronal migration disorder. *Epilepsia* 1993;34:604-8.
- 9) Dravet C, Guerrini R, Mancini J, et al. Different outcomes of epilepsy due to cortical dysplastic lesions, in Guerrini R, Andermann F, Canapicchi R, Roger J, Zifkin BG, Pfanner P (eds): *Dysplasias of Cerebral Cortex and Epilepsy*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996:323-8.
- 10) Chiron C, Dulac O, Beaumont D, et al. Therapeutic trial of vigabatrin in refractory infantile spasms. *J Child Neurol* 1991;6(Suppl 2):S52-S59.
- 11) Chiron C, Dulac O, Luna D, et al. Vigabatrin in infantile spasms. *Lancet* 1990;1:363-4.
- 12) Cieuta C, Guerrini R, Ferrari A, Dulac O. Antiepileptic drug treatment and intractability of epilepsy related to cortical dysplasia, in Guerrini R, Andermann F, Canapicchi R, Roger J, Zifkin BG, Pfanner P (eds): *Dysplasias of Cerebral Cortex and Epilepsy*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996:337-44.
- 13) Palmi A, Gambardella A, Andermann F, et al. Operative strategies for patients with cortical dysplastic lesions and intractable epilepsy. *Epilepsia* 1994;35(Suppl 6):S57-S71.
- 14) Palmi A, Gambardella A, Andermann F, et al. Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results. *Ann Neurol* 1995;37:476-87.
- 15) Holthausen H, Teixeira VA, Tuxhorn I, et al. Epilepsy surgery in children and adolescents with focal cortical dysplasia, in Tuxhorn I, Holthausen H, Boenigk H (eds): *Paediatric epilepsy syndrome and their surgical treatment*, London, John Libbey, 1997:199-215.
- 16) Duchowny M, Jayakar P, Resnick, et al. Posterior temporal epilepsy: Electroclinical features. *Ann Neurol* 1994;35:427-31.
- 17) Jayakar P, Duchowny M. Invasive EEG and functional cortical mapping, in Tuxhorn I, Holthausen H, Boenigk H (eds): *Paediatric epilepsy syndrome and their surgical treatment*, London, John Libbey, 1997:547-56.
- 18) Chugani HT, Shields WD, Shewmon DA, et al. Infantile spasms: 1. PET identifies focal cortical dysplasia in cryptogenic cases for surgical treatment. *Ann Neurol* 1990;27:

- 406-13.
- 19) Dubeau F, Tampieri D, Andermann E, *et al.* Periventricular and subcortical nodular heterotopia: comparison of clinical findings and results of surgical treatment. in Guerrini R, Andermann F, Canapicchi R, Roger J, Zifkin BG, Pfanner P (eds): *Dysplasias of Cerebral Cortex and Epilepsy*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996:395-406.
- 20) Landry H, Curless R, Ramsay E, *et al.* Corpus callosotomy for seizures associated with band heterotopia. *Epilepsia* 1993;34:79-83.
- 21) Kuzniecky R, Andermann F, Guerrini R, CBPS Multicenter Collaborative Study. The congenital bilateral perisylvian syndrome, in Guerrini R, Andermann F, Canapicchi R, Roger J, Zifkin BG, Pfanner P (eds): *Dysplasias of Cerebral Cortex and Epilepsy*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996:271-7.
- 22) Kim Y, Kim H, Palmini A, Woo Y, Lee M. Resective surgery for intractable epilepsy in patients with congenital bilateral perisylvian syndrome. Proceedings of International Bethel-Cleveland Clinic Epilepsy Symposium [Abstract], 1995:95.
- 23) Guerreiro MM, Andermann F, Andermann E, *et al.* Surgical treatment of epilepsy in tuberous sclerosis: strategies and results in 18 patients. *Neurology* 1998;51:1263-9.
- 24) Vossler DG, Lee JK, Ko TS. Treatment of seizures in subcortical laminar heterotopia with corpus callosotomy and lamotrigine. *J Child Neurol* 1999;14:282-8.
- 25) Kinsman SL, Vining EPG, Quaskey SA, Mellets D, Freeman JM. Efficacy of the ketogenic diet for intractable seizure disorder: Review of 58 cases. *Epilepsia* 1992;33:1132-6.
- 26) McLachlan RS. Vagus nerve stimulation for intractable epilepsy: A review. *J Clin Neurophysiol* 1997;14:358-68.
- 27) Whiting S, Duchowny M. Clinical spectrum of cortical dysplasia in childhood: Diagnosis and Treatment Issues. *J Child Neurol* 1999;14:759-71.
- 28) Dobyns W, Andermann E, Andermann F, *et al.* X-linked malformations of neuronal migration. *Neurology* 1996;47:331-9.