

대뇌피질 발달기형이 동반된 소아간질의 임상 및 전기 생리학적 특징에 대한 연구

Clinical and Electrophysiologic Characteristics of Malformation of Cortical Development with Childhood Epilepsy

이정수 · 박중채 · 김흥동

Jeong Soo Lee, M.D., Jung Chae Park, M.D. and Heung Dong Kim, M.D., Ph.D.

ABSTRACT

Purpose : To evaluate the clinical and electrophysiological characteristics of malformation of cortical development (MCD) with epilepsy. **Method** : We studied clinical and electroencephalographic (EEG) features of 54 childhood epilepsy patients with MCD diagnosed by magnetic resonance imaging (MRI) and pathologic examinations. **Results** : 1) Bilateral diffuse MCD's were in 5 patients, bilateral focal MCD's were in 8, unilateral diffuse MCD's in 7, and unilateral focal MCD's were noted in 34 patients. 2) Partial seizures were manifested in 35 patients, and 4 of them evolve to infantile spasm (IS), isolated IS was noted in 15 cases, and generalized seizures were noticed in 2 cases. 3) Asymmetric EEG background slowing was noted in 30 patients, and 29 patients (96.7%) had MCD's in abnormal side of brain. 4) Polymorphic slowing was noted in 36 patients, and 28 cases (77.8%) had MCD's in those area. 5) Sensitivity of partial epileptiform discharges (ED's) for MCD was 79.6%, but specificity was 68.5%. 6) Localized paroxysmal fast activity was noted in 16 cases (29.6%), and specificity for MCD was 90.7%. 7) Spindle shaped fast activity was noted in 8 patients (14.8%), and its specificity was 100%. 8) Thirty-one cases (57.4%) were intractable to antiepileptic drugs (AED's). Seventeen cases of them were treated by ketogenic diet, and 12 patients (66.7%) were completely controlled. Among 12 cases of surgical resection, 11 patients (91.7%) became seizure free for 6 months to 2 years. 9) In pathologically confirmed cases, EEG sensitivity for MCD lesion was 100%, but sensitivity of MRI was 69.2%. **Conclusion** : EEG is most sensitive diagnostic tool for MCD in childhood epilepsy, and many of intractable epilepsy could be controlled by ketogenic diet and surgery. (**J Korean Epilep Soc 5 : 10-17, 2001**)

KEY WORDS : Malformation of cortical development · Electroencephalography · Ketogenic diet.

서 론

대뇌피질 발달기형(malformation of cortical development ; MCD)은 1971년 Taylor 등¹⁾에 의해 국소 피질 이형성증(focal cortical dysplasia)으로 명명된 이후, 피질 이형성(cortical dysplasia ; CD), 피질 이상발육(cortical dysgenesis), 또는 신경세포 이주장애(neuronal migrational disorder ; NMD)등의 여러 용어로 혼용되어 오던 질

환군으로서, 태생학적으로 발달과정에 있는 대뇌피질에 여러 가지 형태의 손상이 가해지거나 이미 정해진 유전학적 결함 및 환경적 요인에 따라 여러 종류의 발달기형이 초래되는 일련의 질환군들을 일컫는다.^{2,3)}

대뇌피질 발달기형은 간질과 신경발달장애의 중요한 원인으로 알려져 있으며, 난치성간질로 의뢰된 소아의 50% 이상을 차지한다.⁴⁾ 그러나, 일부 환자에서는 현재까지 개발되어 있는 가장 정밀한 진단 방법인 고해상 자기공명 영상으로도 이상조건을 발견하지 못하는 제한이 남아있는 상태이다.

이에 저자들은 간질이 동반된 대뇌피질 발달기형 환자 54명을 대상으로 이들의 임상적 특징 및 뇌파검사상의 특징을 조사하여 진단의 정확도를 향상시키고, 새로운 치료법에 대한 치료결과를 조사하여 이 질환의 진단과 치료에 도움을 주고자 본 연구를 시작하였다.

인제대학교 의과대학 상계백병원 소아과과학교실, 간질센터
Epilepsy Center, Department of Pediatrics, Inje University Sang-gye
Paik Hospital, Seoul, Korea

교신저자 : 김흥동, 139-707 서울 노원구 상계7동 761-1
TEL : (02) 950-1079 · FAX : (02) 951-1246
E-mail : hdkimmd@sanggyepaik.or.kr

대상 및 방법

1. 대 상

1997년 1월부터 2000년 10월까지 만 3년 10개월동안 인제대학교 의과대학 상계백병원 소아과 및 간질센터에 내원한 소아 간질 환자중, 뇌자기공명 영상 또는 조직병리학적 검사상 대뇌피질 발달기형으로 진단된 54례를 대상으로 연구를 시행하였다.

2. 방 법

대뇌피질 발달기형의 종류와 동반된 임상적 특징과 뇌파 및 뇌자기공명 영상 소견을 조사하고, 조직병리학적으로 대뇌피질 발달기형으로 확진된 환자 13례를 대상으로 본 연구에서 시행한 진단방법들에 대한 정확도를 조사하였다. 또한 대뇌피질 발달기형을 가진 환자들의 다양한 치료방법에 대한 경과를 관찰하여 유형별 치료효과의 정도를 분석하였다.

결 과

1. 연령 및 성별 분포와 발병 시기

환자들은 만 2개월에서 17세까지 분포되었고, 진단시 평균연령은 5.3 ± 3.6 세였으며, 전체 54례의 환자중 남아가 31명, 여아가 23명으로 남아가 약간 많았다(Table 1).

간질발작이 시작된 시기는 전체의 50%가 2세 이전에 발생하였고, 7세에서 9세사이에 약간 높은 발생을 보였으며, 15세에 첫 경련이 나타난 경우도 있었다(Fig. 1).

2. 대뇌피질 발달기형의 유형별 분포

피질이형성증(cortical dysplasia)이 전체 54례중 39례(72.2%)로 가장 많았고, 이소성 회질(heterotopia)이 4례(7.42%)였으며, 분열뇌증(schizencephaly)과 활택뇌증(pachygyria)이 각각 3례(5.5%)씩, 그외 반구거대뇌증(hemimegalencephaly), 다소뇌회증(polymicrogyria)이 각

Table 1. Age and Sex Distribution of MCD**

| Age (yr.) | Sex | |
|-----------|------|--------|
| | Male | Female |
| ≤1 | 4 | 2 |
| 1.1- 2 | 7 | 3 |
| 2.1- 5 | 6 | 7 |
| 5.1-10 | 7 | 6 |
| >10 | 7 | 5 |
| Total | 31 | 23 |

*Mean age : 5.3 ± 3.6

**MCD : malformation of cortical development

2례, 전만틀 이형성증(transmantle dysplasia)이 1례 있었다(Table 2).

3. 대뇌피질 발달기형의 위치와 침범병소

대뇌피질 발달기형은 일측성 병변이 41례(75.9%)로, 양측성 병변을 보인 13례(24.0%)보다 현저히 많았다. 일측성 대뇌피질 발달기형중 반구전체에 병변을 보인 미만성의 병변이 7례, 부분성 병변이 34례였고, 침범된 병소는 측두엽이 11례로 가장 많았으며, 전두엽과 두정엽이 각 7례, 다엽성(multilobar) 병변이 6례, 그리고 후두엽이 3례였다. 양측성 병변을 보인 13례에서는 미만성 병변이 5례, 다엽성 병변이 8례였다(Table 3).

4. 간질발작의 형태

대뇌피질 발달기형과 동반된 발작의 형태는 부분 발작 35례(64.8%), 영아 연속 15례(27.8%), Lennox-Gastaut 증후군과 전신 발작이 각 2례(3.7%)씩 나타났으며, 부분 발작중에는 단순 부분 발작이 1례(1.9%), 복잡 부분 발작이 12례(34.3%)였고, 이차성 전신 발작은 22례(61.1%)였다.

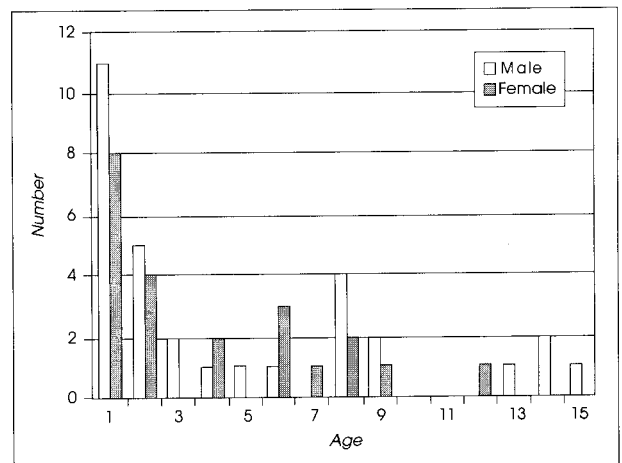


Fig. 1. Seizure onset age of MCD.

Table 2. Classification of MCD*

| Type of MCD | No. of patient (N=54) |
|-------------------------|-----------------------|
| Cortical dysplasia | 39 |
| + Hippocampal sclerosis | 3 |
| Heterotopia | 4 |
| + Pachygyria | 1 |
| + Polymicrogyria | 1 |
| Schizencephaly | 3 |
| Pachygyria | 3 |
| Hemimegalencephaly | 2 |
| Polymicrogyria | 2 |
| Transmantle dysplasia | 1 |

*MCD : malformation of cortical development

영아 연속 15례중 4례는 영아 연속 발생전 또는 영아 연속 관해후 부분 발작이 있었던 것으로 나타났고, 2례는 후에 Lennox-Gastaut 증후군으로 이행되었다(Table 4).

5. 뇌파소견

뇌파검사상 비간질양(nonpileptiform) 이상 소견은 배경파 이상(background abnormality) 44례(81.5%), 비대칭성 서파(asymmetric slowing) 30례(55.6%), 다형성 서파(polymorphic slowing) 36례(66.7%) 등이 있었다. 이중 배경파 이상은 서파화 및 비조직화(slow and disorganized) 29례, 고부정위(hypsarrhythmia) 소견이 15례였다(Table 5).

간질양파의 경우 전신성 간질양파(generalized epileptiform discharge)가 21례(38.9%), 부분성 간질양파(par-

Table 3. Location of MCD*

| Location | No. of patient (N=54) |
|------------|-----------------------|
| Bilateral | 13 |
| Diffuse | 5 |
| Multifocal | 8 |
| Unilateral | 41 |
| Diffuse | 7 |
| Partial | 34 |
| Frontal | 7 |
| Temporal | 11 |
| Parietal | 7 |
| Occipital | 3 |
| Multilobar | 6 |

*MCD : malformation of cortical development

Table 4. Epileptic Classification of MCD*

| Type of Epilepsy | No. of patient (%) (N=54) |
|------------------------------|---------------------------|
| Partial seizure | 35 (64.8) |
| Simple partial | 1 |
| Complex partial | 12 |
| Secondary generalized | 22 |
| Infantile spasm | 15 (27.8) |
| +Prior/later partial seizure | 4 |
| +Later L-G syndrome | 2 |
| Lennox-Gaustaut syndrome | 2 (3.7) |
| Generalized seizure | 2 (3.7) |

*MCD : malformation of cortical development

Table 5. Nonpileptiform Abnormalities Associated with MCD*

| Findings | No. of patient (%) (N=54) |
|--------------------------|---------------------------|
| Background abnormalities | 44 (81.5) |
| Slow and disorganized | 29 |
| Hypsarrhythmia | 15 |
| Asymmetric slowing | 30 (55.6) |
| Polymorphic slowing | 36 (66.7) |

*MCD : malformation of cortical development

tial epileptiform discharge)가 47례(87.0%)에서 관찰되었다. 전신성 간질양파를 보인 21례중 전신성 극서파(generalized sharp and slow wave)가 15례(27.8%), 돌발성 전위억제(electrodecrement)가 12례(22.2%), 전신성 돌발 속파(generalized paroxysmal fast activity)가 12례(22.2%)였다. 부분성 간질양파에서는 47명 전례에서 예파 또는 극파(sharp or spikle waves)를 보였고, 국소성 돌발 속파(localized paroxysmal fast activity)는 16례(29.6%)에서 관찰되었다. 그 외 방추형 속파(spindle shaped fast activity)도 8례(14.8%)에서 보였다(Table 6).

예파 또는 극파는 대뇌피질 발달기형부위에서 79.6%에서 관찰되었으나 병변이 없는 부위에서도 31.5%에서 나타나 뇌파소견과 대뇌피질 발달기형의 위치와의 일치도에 대한 감수성은 매우 높았지만 특이성이 낮았다. 비대칭성 서파는 병변부위에서 53.7%, 비병변부위에서는 1.9%에서 나타났고, 다형성 서파는 병변부위에서 59.2%, 비병변부위에서는 11.1%에서 나타나 비교적 높은 감수성과 특이성을 보였다. 국소성 돌발 속파의 경우는 병변부위에서 20.4%, 비병변부위에서는 9.3%에서 나타나 특이성에 비해 감수성이 많이 낮았다. 그러나 방추형 속파는 전체의 14.8%에서만 나타났으나 모두 대뇌피질 발달기형의 위치와 일치되어 가장 높은 특이성을 보여주었다(Table 7).

6. 진단방법의 정확도

조직병리학적 검사상 대뇌피질 발달기형이 확인된 환자 13례에서 진단방법의 정확도를 비교해본 결과, 뇌자기공명

Table 6. Epileptiform Abnormalities Associated with MCD*

| Findings | No. of patient (%) (N=54) |
|------------------------------|---------------------------|
| Generalized ED's | 21 (38.9) |
| GSSW | 15 (27.8) |
| Electrodecrement | 12 (22.2) |
| GPFA | 12 (22.2) |
| Partial ED's | 47 (87.0) |
| Sharp/spike waves | 47 (87.0) |
| Localized PFA | 16 (29.4) |
| Spindle shaped fast activity | 8 (14.8) |

*MCD : malformation of cortical development

Table 7. EEG Findings Correlated to Location of MCD*

| Findings | MCD area (%) | Non-MCD area (%) |
|------------------------------|--------------|------------------|
| Sharp/spike waves | 43 (79.6) | 17 (31.5) |
| Asymmetric slowing | 29 (53.7) | 1 (1.9) |
| Polymorphic slowing | 32 (59.2) | 6 (11.1) |
| Localized PFA | 11 (20.4) | 5 (9.3) |
| Spindle shaped fast activity | 8 (14.9) | 0 (0.0) |

*MCD : malformation of cortical development

영상의 경우 9례(69.2%)에서만 진단이 가능하였고, SPECT (single-proton emission computed tomography)는 검사를 시행한 10례중 8례(80.0%), PET(positron emission tomography)는 검사를 시행한 8례중 7례(87.5%)에서 이상소견이 관찰되었다. 그러나 뇌파검사의 경우 환아 13례 모두에서 병변부위의 이상을 의심할수 있는 비정상 뇌파소견을 관찰할 수 있어 다른 검사들에 비해 보다 정확한 검사 방법임을 확인할 수 있었다(Table 8).

7. 항경련제에 대한 발작 조절 효과

단일 항경련제로 발작이 조절된 경우는 11례(20.4%), 두가지 항경련제로 조절된 경우는 6례(11.1%), 세가지 이상의 항경련제로 조절된 경우가 6례(11.1%)였으나, 전체 54례중 31례(57.4%)는 여러 종류의 약물에도 조절되지 않는 난치성 간질이 동반되었다(Table 9).

대뇌피질 발달기형의 종류에 따른 난치성 간질의 비율은 피질이형성증 39례중 25례(64.1%), 이소성 회질 4례중 2례(50.0%), 분열뇌증 3례중 2례(66.7%), 활택뇌증 3례중 1례(33.3%), 반구거대뇌증 2례중 1례(50%)로 기형의 종류에 관계없이 약 반수의 환자에서 난치성 간질을 동반하는 것으로 나타났다(Table 10).

간질의 종류에 따른 난치성 간질의 여부는 부분 발작환

Table 8. Sensitivity of Diagnostic Modalities for Pathologically Proven MCD's* (N=13)

| Studies | No. of patient | Abnormal findings (%) |
|---------|----------------|-----------------------|
| EEG | 13 | 13 (100) |
| PET | 8 | 7 (87.5) |
| SPECT | 10 | 8 (80.0) |
| MRI | 13 | 9 (69.2) |

*MCD : malformation of cortical development

Table 9. Outcome of MCD's* to Antiepileptic Drugs

| Treatment | No. of patient (%) (N=54) |
|----------------------|---------------------------|
| Single drug | 11 (20.4) |
| Two drugs | 6 (11.1) |
| Three or more drugs | 6 (11.1) |
| Intractable to AED's | 31 (57.4) |

*MCD : malformation of cortical development

Table 10. Types of MCD's* with Intractable Epilepsy to Antiepileptic Drug

| MCD type | No. of Intractable epilepsy (%) |
|---------------------------|---------------------------------|
| Cortical dysplasia (N=39) | 25 (64.1) |
| Heterotopia (N=4) | 2 (50.0) |
| Schizencephaly (N=3) | 2 (66.7) |
| Pachygyria (N=3) | 1 (33.3) |
| Hemimegalencephaly (N=2) | 1 (50.0) |

*MCD : malformation of cortical development

아 35례중 17례(48.6%), 영아 연속 15례중 12례(80.0%), Lennox-Gastaut 증후군의 2례 모두 난치성 간질로 관찰되어 영아 연속과 Lennox-Gastaut 증후군의 경우 약물에 대한 반응이 좋지 않았다(Table 11).

8. 케톤 생성 식이요법의 효과

난치성 간질을 보인 31례중 18례에서 케톤 생성 식이요법을 시행하여 이 중 12례(66.7%)에서 완전한 간질발작의 관해를 보였다(Table 12).

영아연속의 10례중 8례, 부분 발작환아 6례중 3례(50.0%)와 Lennox-Gastaut 증후군 2례중 1례(50.0%)에서 간질발작이 완전히 조절되었다(Table 13).

9. 수술요법

12례에서 수술을 시행하였으며, 뇌엽절제술(lobectomy)이 8례, 대뇌피질절제술(corticectomy)이 2례, 뇌엽절개술

Table 11. Types of Epilepsy of MCD's* Intractable to Antiepileptic Drugs

| Epilepsy Type | No. of patient (%) |
|-------------------------------|--------------------|
| Partial seizure (N=35) | 17 (48.6) |
| Infantile spasm (N=15) | 12 (80.0) |
| Lennox-Gastaut syndrome (N=2) | 2 (100) |

*MCD : malformation of cortical development

Table 12. Effect of Ketogenic Diet for MCD*

| Outcome | No. of patient (%) (N=18) |
|---------------------------------|---------------------------|
| Seizure free | 12 (66.7) |
| Seizure reduction over 90% | 0 (0.0) |
| Seizure reduction for 50-90% | 2 (11.1) |
| Seizure reduction less than 50% | 4 (22.2) |

*MCD : malformation of cortical development

Table 13. Type of Intractable Epilepsy Completely Controlled by Ketogenic Diet

| Type | No. of patients (%) |
|-----------------------------------|---------------------|
| Infantile spasm (N=10) | 8 (80.0) |
| Partial seizure (2nd gen.*) (N=6) | 3 (50.0) |
| Lennox-Gastaut syndrome (N=2) | 1 (50.0) |

* : secondary generalized

Table 14. Type of Surgery for Intractable Epilepsy with MCD**

| Surgery | No. of patients (N=12) |
|-----------------------------|------------------------|
| Lobectomy | 8 |
| Temporal | 6 |
| Occipital | 1 |
| Frontal (+Hemispherectomy)* | 1 |
| Corticectomy | 3 |
| Lobotomy | 1 |

*reoperation with hemispherectomy due to inadequate control after frontal lobectomy

**MCD : malformation of cortical development

Table 15. Surgical Outcome of Epilepsy with MCD**

| Outcome | No. of patients (N=12) |
|-----------------|------------------------|
| Engel Class I | 11 |
| Engel Class II | 1* |
| Engel Class III | 0 |
| Engel Class IV | 0 |

* : Seizure free for one year after the surgery, and recurred with rare non-disabling seizures Follow-up from 6 to 36 months, mean : 14.7±11.7 mo.

**MCD : malformation of cortical development

(lobectomy)이 1례에서 시행되었다. 뇌엽절제술을 시행한 1례에서는 발작이 지속되어 대뇌반구절제술(hemispherectomy)을 시행하였다(Table 14).

이들을 6개월에서 36개월까지 평균 15개월동안 추적 관찰한 결과, Engel class I, 즉 재발없이 완전히 간질발작이 멈춘상태가 12례중 11례(91.7%)였고, 1례는 1년간은 간질발작이 없었으나 1년 이후 재발하였고, 뇌엽절제술 시행후 발작이 멈추지 않은 1례에서는 후에 대뇌반구절제술을 시행하여 발작의 조절을 유도할 수 있었다(Table 15).

고 찰

대뇌피질의 형성은 임신 7주에 측뇌실의 주변부에 위치한 배기질(germinal matrix)에서 신경아세포가 증식하기 시작하고, 임신 8주경부터 피질로의 이주가 이루어지면서 진행된다. 대개 임신 16주까지 이주를 마치고 뇌피질에 도달한 신경세포들은 서로간의 시냅스를 형성하여 구조화를 이루게 된다.⁵⁾ 이러한 일련의 대뇌피질의 형성 과정에 여러 가지 원인에 의해 장애가 초래되면 다양한 형태의 선천성 기형이 발생할 수 있다. 이러한 대뇌피질 형성시의 기형은 피질 이형성증, 신경세포 이주장애 등 여러 진단명으로 불리어 왔으나, 발생학적으로 정상 발달 단계인 증식, 분화, 이주 그리고 조직화(proliferation, differentiation, migration, organization)에서 일어날 수 있는 대뇌피질의 이상을 모두 포함할 수 있는 용어로 최근 대뇌피질 발달기형(malformation of cortical development)으로 불리워지고 있다.⁶⁾ 자기공명 영상의 도입과 그 기법의 발전에 따라 그동안 진단되지 않았던 대뇌 발달기형의 진단이 많이 이루어지고, 간질 수술의 결과 뇌조직의 병리적 진단이 발달되므로써 간질발작의 중요한 원인 질환의 하나로 대뇌피질 발달기형에 대한 관심이 증가되고 있다. 대뇌피질 발달기형을 가진 환자들은 간질발작과 발달지연, 정신지체 및 운동장애, 언어장애와 같은 국소적인 신경기능 장애 등 여러 임상증상들을 보이며,^{7,8)} 그 중 간질발작이 가장 흔하게 동반되는 임상증상

이다.⁹⁻¹³⁾ 조 등¹³⁾의 연구에서는 병소의 크기에 관계없이 91.7%에서 간질발작이 있었던 것으로 나타났다. 이러한 임상증상들은 환자에 따라 다양하여 정상에 가까운 수준을 보이는 매우 경한 경우도 있다.¹⁵⁾ 성인의 경우 대뇌피질 발달기형에서 간질이 시작되는 평균연령이 10세로 조사된 바 있는데,¹⁶⁾ 소아에서는 간질이 시작되는 연령이 언제부터인지는 아직 충분한 보고가 없다. 본 연구의 결과를 보면 전체 환자의 50%에서 2세 이전에 간질 발작이 시작되었고, 7세에서 9세사이에 약간 높은 발생율을 보였으나, 15세 이후에 첫경련이 나타나는 경우도 있었다.

대뇌피질 발달기형은 침범 부위와 범위, 형태에 따라 여러 가지로 분류될 수 있으며,⁵⁾ 대뇌피질 결함의 형태조직학적 특징에 따라서 편평뇌증(lissencephaly), 분열뇌증(schizencephaly), 활택뇌증(pachygyria), 다소뇌회증(polymicrogyria), 피질이형성증(cortical dysplasia), 이소성 회질(heterotopia), 반구거대뇌증(hemimegalencephaly) 등으로 구분된다.¹⁷⁻²⁰⁾ 본 질환의 원인으로는 개별적으로 예정된 세포의 소멸 단계(programmed cell death, apoptosis)에서의 장애, 뇌 국소허혈의 영향, 유전자나 염색체 이상과 외부적 요인으로 태내 감염, 독소, 국소적 뇌허혈이나 출혈, 전리방사선의 조사 등이 있으며 이에 따라 다양한 형태의 대뇌피질 발달기형이 동반되는 것으로 알려져 있다.¹⁵⁾¹⁷⁾²²⁻²⁴⁾

이러한 형태학적인 특징들에 대한 구분은 최근 뇌자기공명 영상에 의해 진단이 가능하며, 본 연구에서는 전체 대뇌피질 발달기형 54례중 피질이형성증이 39례로 가장 많았다. 국내의 다른 연구에서도 피질이형성증의 빈도가 비교적 높은 것으로 보고되고 있다.¹²⁾¹⁴⁾²⁵⁾

대뇌피질 발달기형의 위치와 침범병소는 본 연구에서는 양측으로 위치한 경우보다 일측으로 위치한 경우가 41례(75.9%)로 현저히 많았으며, 이중 부분성(partial)과 미만성(diffuse)은 각각 34례, 7례였다. 부분성중 측두엽이 11례로 가장 많았으며, 전두엽과 두정엽도 각각 7례이었다. 본 연구는 양측성이 두드러지고 부분성중에서는 전두엽이 가장 많다고 보고하였던 김 등¹²⁾의 연구와는 다소 차이를 보였다.

대뇌피질 발달기형과 동반된 간질발작의 종류는 부분 발작이 35례(64.8%)였으며, 이중 22례가 부분 발작에 의한 이차성 전신 발작이었고, 복잡 부분 발작은 12례이었다. 전신 발작중 영아 연축이 15례로 가장 높은 빈도를 보였으며, 그외 Lennox-Gastaut 증후군도 2례 나타났다. 이는 조 등¹²⁾의 연구에서 부분 발작의 빈도가 높게 나타난 것과 일치한 소견이다. 전신 발작의 빈도가 높았던 김 등¹²⁾의 보고와는 차이가 있으나, 본 연구의 경우 이형성증의 빈도가 높

았기 때문인 것으로 생각되며, 영아 연축은 김 등¹²⁾의 보고에서도 전신 발작의 형태중에서 가장 높은 빈도로 나타났다.

본 질환이 동반된 환자의 뇌파소견을 분석하면 비간질양(nonpileptiform) 이상소견은 배경파 이상(background abnormality) 44례(81.5%), 비대칭성 서파(asymmetric slowing) 30례(55.6%), 다형성 서파(polymorphic slowing)가 36례(66.7%) 등이 있었다. 이 중 배경파 이상은 서파화 및 비조직화(slow and disorganized) 소견이 29례, 고부정위(hypsarrhythmia) 뇌파소견이 15례였다. 간질양파의 경우 전신성 간질양파(generalized epileptiform discharge)가 21례(38.9%), 부분성 간질양파(partial epileptiform discharge)가 47례(87.0%)로 부분성 간질양파가 높은 빈도를 보였다. 이는 조 등¹²⁾의 연구에서 부분성 간질양파가 14례로 전신성 간질양파 5례보다 많았던 보고와 일치하는 소견이다. 전신성 간질양파에서는 전신성 극서파(generalized sharp and slow wave)가 15례(27.8%), 돌발성 전위억제(electrodecrement)가 12례(22.2%), 전신성 돌발 속파(generalized paroxysmal fast activity)가 12례(22.2%)였다. 부분성 간질양파에서는 47명 전례에서 예파 또는 극파(sharp or spike waves)를 보였고, 국소성 돌발 속파(localized paroxysmal fast activity)는 16례(29.6%)에서 관찰되었다. 그 외 방추형 속파(spindle shaped fast activity)도 8례(14.8%)에서 보였다. 이렇게 관찰된 뇌파소견들과 대뇌피질 발달기형의 위치와의 일치도에 관한 본 연구의 분석에 의하면 김 등²⁵⁾의 연구에서 간질파나 배경활동의 이상소견이 방사선학적 병변부위에만 국한되지 않았던 것과는 다소 차이를 보이고 있다. 극파는 대뇌피질 발달기형부위에서 79.6%에서 관찰되었으나 병변이 없는 부위에서도 31.5%에서 나타나 감수성은 매우 높았지만 특이성이 낮았고, 비대칭성 서파는 병변부위에서 53.7%, 비병변부위에서는 1.9%에서 나타났고 다형성 서파는 병변부위에서 59.2%, 비병변부위에서는 11.1%에서 나타나 비교적 높은 감수성과 특이성을 보였다. 국소성 돌발 속파의 경우는 병변부위에서 20.4%, 비병변부위에서는 9.3%에서 나타나 특이성에 비해 감수성이 많이 낮았다. 그러나 뇌파소견상에 방추형 속파는 대뇌피질 발달기형의 병변부위에서는 본 질환 전체환아의 14.8%에서만 관찰이 가능하였으나, 병변부위가 아닌곳에서는 하나도 발견되지 않고 모두 병변부위와 일치하는 가장 높은 특이성을 보였다.

대뇌피질 발달기형은 이전에는 부검에서나 진단이 가능했기 때문에 Taylor 등¹¹⁾에 의해 간질수술 환자의 병리소견에서 국소 피질 이형성증을 기술한 이래 주로 병리학자들에 의해 연구되어왔다.¹¹⁾ 그러나, 임상적으로 대뇌피질 발달

기형이 간질발작의 원인 질환으로 주목을 받고, 뇌자기공명 영상의 도입으로 초기진단이 매우 중요하게 대두되고 있다. 그러나 뇌 자기공명 영상만으로는 이상 소견을 발견할 수 없는 경우가 있는데, 이때 임상적은 임상적으로 대뇌피질 발달기형을 의심하는 것이 중요하며 뇌자기공명 영상 이외에 뇌파소견, PET와 SPECT 등의 검사들을 간과해서는 안된다.

본 연구에서 조직병리학적으로 확진된 13례를 대상으로 진단방법의 정확도를 비교하면 뇌자기공명 영상으로는 대뇌피질 발달기형 환자의 69.2%에서만 진단이 가능하였고, SPECT나 PET 역시 각 80.0%, 87.5%에서만 본 질환과 관련된 이상소견을 보였다. Raymond 등²⁶⁾은 본 질환의 뇌파검사상 뇌파소견의 이상과 자기공명 영상으로 나타난 병변부위 및 범위가 상당히 일치하지 않으며, 불일치의 이유는 반복적 발작에 따른 간질파의 확산현상과 현재의 영상기술로 나타낼 수 없는 보다 광범위한 현미경적 병변의 존재 때문이라 하였다. 본 연구에서는 조직병리학적으로 대뇌피질 발달기형이 확진된 모든 환자의 뇌파검사상, 국소성의 이상(localized abnormality)을 의심할 수 있는 소견이 관찰되어 본 질환의 진단에 뇌파검사의 중요성이 매우 큰 것으로 확인되었다. 일부의 연구에서는 편경뇌증 환자들의 뇌파소견에서 비교적 특징적인 고진폭의 빠른 리듬을 관찰하여 진단적 가능성을 이미 제시하기도 하였다.²⁷⁾²⁸⁾

대뇌피질 발달기형이 동반된 간질발작은 항경련제 치료에 반응이 좋지 않은 것으로 알려져 왔던 것처럼²⁹⁻³¹⁾ 본 연구에서도 전체 환자 54례중 31례(57.4%)에서 여러 항경련제에 반응을 보이지 않는 난치성을 보였다. 대뇌피질 발달기형의 형태에 따른 난치성 간질의 빈도는 피질이형성증, 이소성 회질, 분열뇌증, 반구거대뇌증 모두에서 50% 이상의 빈도로 나타나, 대뇌피질 발달기형의 종류에 관계없이 약 반수에서 약물 난치성 성향을 보이는 것으로 관찰되었다. 이는 김 등,¹²⁾ 조 등¹³⁾의 연구에서 약물에 전혀 반응이 없는 난치성 간질이 각 46.7%, 46.9%의 결과와 비슷하다. 간질발작의 종류에 따라서는 부분 발작환아 35례중 17례(48.6%)와 영아 연축 15례중 12례(80.0%), 그리고 Lennox-Gastaut 증후군 모두에서 항경련제에 반응하지 않는 난치성으로 나타나, 부분 발작의 난치성 간질 동반 비율이 상대적으로 낮은 것을 알 수 있었다. 이는 Guerrini 등³⁰⁾이 주로 긴장성 발작, 탈력 발작, 영아연축, 그리고 Lennox-Gastaut 증후군의 발작형태를 보이고, 그 정도가 심하여 항경련제에 의한 치료 효과가 좋지 않다고 보고한바와 일치하는 소견이다.

케톤 생성 식이요법은 성인보다는 소아환자에서 부분 발작 보다는 전신발작에 비교적 효과적인 것으로 알려져 있

다.³¹⁾ 본 연구에서는 전체 대외피질 발달기형이 동반된 난치성 간질환아 18례에서 케톤 생성 식이요법을 시행하였으며, 이중 12례, 즉 66.7%의 환아에서 간질발작이 완전 관해된 것으로 나타났으며, 나머지 환아에서도 간질발작이 50% 이상 감소한 경우가 18례중 2례로 11.1%를 차지하였다. 영아 연축이 10례중 8례로 가장 효과적으로 나타났으며, 케톤 생성 식이요법이 시행된 부분 발작과 Lennox-Gastaut 증후군의 반수에서도 간질발작의 관해가 유지되었다. 이와같이 케톤 생성 식이요법은 상당수의 대외피질 발달기형을 동반한 난치성 간질환아에서 매우 효과적인 것으로 나타나, 불필요한 수술적 치료를 피할수 있었다.

대외피질 발달기형을 동반한 난치성 간질 환자에서 케톤 생성 식이요법을 포함한 비수술적 치료에 반응하지 않는 환아 중 간질병소의 국소화가 가능할 경우 수술치료를 시행할 수 있다. 본 연구에서도 모든 비수술적 치료에 반응하지 않는 19례 중 12례에서 수술적 치료를 시행하였고, 수술은 뇌엽절제술 8례, 대외피질절제술 3례, 뇌엽절개술이 1례에서 시행되었다. 이 중 측두엽절제가 6례로 가장 많았으며, 1례는 뇌엽절제술을 시행하였으나 발작이 지속되어 대뇌반구절

제술을 시행하였다. 이들을 6개월에서 36개월, 평균 15개월동안 추적관찰한 결과, Engel Class I, 즉 간질발작이 완전히 소실된 경우가 12례중 11례였고, 1례는 1년간 간질발작이 없다가 1년 이후에 다시 재발되었다(Engel Class II). 뇌엽절제술 시행후 발작이 멈추지 않은 1례에서는 후에 대뇌반구절제술을 시행하여 발작의 조절을 유도할 수 있었다. 그러나 대외피질 전체를 침범하거나 양측성 병변을 가진 환자에서는 절제적 수술이 불가능 하며 뇌양절개술을 고려해 볼 수 있지만 그 결과가 좋지 않은 것으로 알려져 있다.³²⁾³³⁾

결론적으로, 대외피질 발달기형과 동반된 간질환아에서 대외피질 발달기형의 병소를 진단하는 데에는 뇌영상 진단과 함께 뇌파검사 결과의 세밀한 판독이 필수적이며, 이때 동반되는 난치성 간질환아라 하더라도 케톤 생성 식이요법 및 수술적 치료의 도입으로 매우 높은 완치율을 유도하는 것이 가능한 것으로 확인되었다.

중심 단어 : 대외피질 발달기형 · 뇌파 · 케톤 생성 식이요법.

- 논문접수일 : 2001년 6월 12일
- 심사통과일 : 2001년 7월 10일

REFERENCES

- 1) Taylor DC, Falconer MA, Brouton CJ, Corsellis JAN. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1997;34:369-87.
- 2) Andermann F, Guerrini R. The cortical dysplasia and epilepsy. In: Guerrini R, Andermann F, Canapicchi R, Roger J, Zifkin BG, Pfanner P, ed. *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996:441-50.
- 3) Barkovich AJ. Malformation of cerebral cortical development. In: Barkovich AJ, ed. *Pediatric neuroimaging, third edition*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000:281-381.
- 4) Kuzniecky R, Jackson G. Neuroimaging in epilepsy. In: *Magnetic resonance in epilepsy*. New York: Raven press, 1995: 27-48.
- 5) Kuzniecky R. Magnetic resonance imaging in developmental disorders of the cerebral Cortex. *Epilepsia* 1994;35(suppl.6): S44-56.
- 6) Barkovich A, Kuzniecky R, Dobbys W, Jackson G, Becker L, Evrard P. A classification scheme for malformations of cortical development. *Neuropediatrics* 1996;27(2): 59-63.
- 7) Aicardi J. Clinical features and syndromes: *Infants Epilepsia* 1995;36(suppl 3):S99
- 8) Kuzniecky R. Cortical developmental malformation: clinical features in children and adults. *Epilepsia* 1995;36(suppl 3): S274.
- 9) Barkovich AJ, Chuang SH, Norman P. MR of neuronal migration anomalies. *AJNR* 1987;8:1009-17.
- 10) Barkovich AJ, Kjos BO. Gray matter heterotopias: MR characteristics and correlation with developmental and neurological manifestations. *Radiology* 1992;182:493-9.
- 11) Smith AS, Wenstein MA, Quencer RM, et al. Association of heterotopic gray matter with seizures. *MR imaging. Radiology* 1988;168:195-8.
- 12) 김정호 · 고태성 · 문형남 · 최충곤. 신경세포 이주 및 조직화 장애의 임상상과 신경방사선학적 의견에 대한 연구. *대한소아신경학회지* 1996;3(2):30-48.
- 13) 조광덕 · 황연미 · 이명중. 신경세포 이주장애의 임상적 및 신경방사선학적 고찰. *대한신경학회지* 1994;12(2):298-310.
- 14) 전혜정 · 김영준 · 김기중 · 황용승 · 김인원. 신경세포 이주장애의 신경학적 양상. *대한소아신경학회지* 1996;4(11): 5-11.
- 15) Gunay M, Aysun S. Neuronal migrational disorders presenting with mild clinical symptoms. *Pediatr Neurol* 1996;14:153-4.
- 16) Raymond AA, Fish DR, Sisodiya SM, Alsanjari N, Stevens JM, Shorvon SD. Abnormalities of gyration, heterotopias, 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. *Brain* 1995;118:629-60.
- 17) Barth PG. Disorders of neuronal migration. *Can J Neurol Sci* 1987;14:1-16.
- 18) DeMeyer W. Classification of cerebral malformations. *Birth defects* 1971;8:78.
- 19) Barkovich A, Lyon G, Evrard P. Formation, maturation, and disorders of white matter. *AJNR* 1992;13:447-61.
- 20) Barkovich AJ, Chuang SH, Norman D. MR of neuronal migration anomalies. *AJNR* 1987;8:1009-101.
- 21) Rakic P. Defects of neuronal migration and the pathogenesis of cortical malformations. *Prog Brain Res* 1987;73:15-37.
- 22) Raymond AA, Fish DR, Sisodiya SM, Alsanjari N, Stevens JM, Shorvon SD. Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, focal sclerosis, dysembryoplastic neuroepithelial tumor and dysgenesis of archicortex in epilepsy. *Brain* 1995;118:629-60.
- 23) Barkovich AJ, Gessens P, Evrard P. Formation, maturation, and disorders of brain neocortex. *AJNR* 1992;13:423-46.
- 24) Ledbetter SA, Kuwano A, Dobyns WB, Ledbetter DH. Microdeletions of chromosome 17p13 as a cause of isolated lissen-

- cephaly. *Am J Hum Genet* 1992;50:182-9.
- 25) 김영준 · 김규영 · 손동우 · 박경희 · 김기중 · 황용승. 신경세포 이주장애의 발작 양상 및 뇌파 소견과의 상관 관계에 대한 연구. 대한 소아신경학회지 1997; 5(1):59-68.
- 26) Raymond AA, Fish DR, Boyd SG, Smith SJM, Pitt MC, Kendall B. Cortical dysgenesis: serial EEG findings in children and adults. *Electro Clin Neurophysiol* 1995; 94:389-97.
- 27) Gastaut H, Pinsard N, Raynaud C, Aicardi J, Zifkin B. Lissencephaly (Agyria-pachygyria): clinical findings and serial EEG studies. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29:167-80.
- 28) Aicardi J. The placement of neuronal migration abnormalities in child neurology. *Can J Neurol Sci* 1994;21:185-93.
- 29) Dobyns WB, Elias ER, Newlin AC, Pagon RA, Ledbetter DH. Causal heterogeneity in isolated lissencephaly. *Neurology* 1991; 41:1375-88.
- 30) Guerri R, Dravet C, Raybaud C, Roger J, Bureau M, Battaglia A. Epilepsy and focal gyral anomalies detected by MRI: electroclinico-morphological correlations and follow-up. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34:706-18.
- 31) Kinsman SL, Vining EPG, Quaskey SA, Mellits D, Freeman JM. Efficacy of the ketogenic diet for intractable seizure disorder: review of 58 cases. *Epilepsia* 1992; 33:1132-6.
- 32) Palmini A, Andermann F, Aicardi J, et al. Diffuse cortical dysplasia, or the 'double cortex' syndrome: the clinical and epileptic spectrum in 10 patients. *Neurology* 1991; 41:1656-62.
- 33) Landy H, Curless R, Ramsay E, Slater J, Ajmone-Marsan C, Quencer R. Corpus callostomy for seizures associated with band heterotopia. *Epilepsia* 1993;34(1): 79-83.
- 34) Palmini A, Gambardella A, Andermann F. Operative strategies for patients with cortical dysplastic lesions and intractable epilepsy. *Epilepsia* 1994;35 (suppl 6):S57-71.