

중증 영아형 근간대성 간질의 임상적 고찰*

Clinical Review of Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy

강훈철 · Oyungerel Dambajamts · 김흥동

Hoon Chul Kang, M.D., Oyungerel Dambajamts, M.D. and Heung Dong Kim, M.D., Ph.D.

ABSTRACT

Purpose : Severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI) seems to be more common than realized, because it is often overlooked. In addition, the prognosis is poor despite of recent advances of antiepileptic treatment. This study is intended to provide better identification and treatment of SMEI by reviewing our experiences. **Method** : From April 1995 to September 2002, clinical and electrophysiologic features were reviewed for 18 patients with SMEI, who were diagnosed at epilepsy center, Inje University Sang-gye Paik Hospital. **Results** : 1) Seizure onset age was 5.1 ± 2.8 months (mean \pm SD) old. 2) Onset of febrile seizure was from 2 to 11 months of age (7.8 ± 3.0 months) and febrile status epilepticus was also noted in 9 patients (50%). 3) Initial afebrile seizure was noticed in 11 patients (61.1%). 4) Various types of seizures were manifested during the patient's clinical courses 5) Myoclonic seizures were started from 7 to 48 months of age (26.5 ± 12.1 months) and persisted in 14 (77.8%) patients. 6) Four patients (22.2%) had photosensitivity. 7) Mitochondrial cytopathy was suspected in 8 patients, and complex IV deficiency was confirmed in 1 patient. 8) Ketogenic diet was effective in 8 patients (61.5%) with seizure reduction more than 50% among 13 patients. 9) All sixteen patients who could be followed up for more than 12 months, showed normal initial development, and subsequently, all of them showed progressive developmental delay with mild degree in 4 patients (22.2%), moderate degree in 7 patients (38.8%), and severe degree in 4 patients (22.2%). **Conclusion** : SMEI is one of the intractable childhood epileptic syndromes with variable clinical seizures and progressive developmental declining. SMEI should be paid more attention in epilepsy clinic for accurate diagnosis and adequate antiepileptic treatment including ketogenic diet. (J Korean Epilep Soc 6 : 104-109, 2002)

KEY WORDS : Severe myoclonic epilepsy in infancy.

서론

중증 영아형 근간대성 간질(severe myoclonic epilepsy in infancy : SMEI)은 1978년 Dravet에 의해 처음 기술된 이래,¹⁾ ILAE(international league against epilepsy)에서 는 국소 및 전신 발작 양상을 동반하고 있는 간질 증후군(epilepsy and syndrome with both generalized and focal seizures)으로 구분하고 있다. 3세 이전에 발작이 시작 되는 간질 환자의 1.6%~7%에서 보고되고 있으며,^{2,3)} 대표적인 난치성 간질로, 특징적인 임상 경과를 보인다. 사립체

세포병증,⁴⁾ 대뇌피질 발달기형⁵⁾ 등 다양한 발병 원인들이 보고되고 있으며, 최근 발열과 관련된 간질 증후군과 특발성 전신 간질 증후군들과 함께 원인 유전인자 결함이 알려지고 있다.^{6,7)} 대부분 항간질약에 난치성을 보이고 이차적인 간질성 뇌병증(epileptic encephalopathy)을 유발하므로, 새로 개발된 항간질약을 중심으로 임상 경과를 호전시키기 위한 시도들이 활발히 진행되고 있으나,⁸⁻¹¹⁾ 아직 획기적인 치료 방법은 없다.

국내에서의 보고는 드문 상태인데, 특히 초기 진단이 어려워 진단이 다소 지연되는 경향이 있다. 이에 저자들은 본 기관에서 경험한 중증 영아형 근간대성 간질의 임상적 관찰을 통해 임상적 특징과 가능한 원인 질환 및 치료 경과에 관해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1995년 3월부터 2002년 9월까지 7년 6개월간 상계백병

본 논문은 1999년부터 인제대학교 학술연구 조성비의 지원에 의한 연구임.
 인제대학교 의과대학 상계백병관 소아과학교실, 간질센터
 Epilepsy Center, Department of Pediatrics, Inje University Sang-gye Paik Hospital, Seoul, Korea
 교신처자 : 김흥동, 130-750 서울 도원로 상계7동 761-1
 TEL : (02) 950-1080 · FAX : (02) 951-1246
 E-mail : hdkimmd@sanggyepaik.ac.kr

원 소아과 및 간질센터에서 중증 영아형 근간대성 간질로 진단 받은 18명 환아를 대상으로 하였다. 중증 영아형 근간대성 간질의 진단은, 1) 생후 12개월 이내에 시작되어 지속되는 다양한 양상의 열성 경련과, 2) 열성 경련을 전후하여 속 발하는 비열성 경련이 근간대성 발작을 비롯하여 부분 발작, 전신 발작, 비전형적 결신 발작 등 다양한 형태로 나타나고, 3) 발작 이전 정상적인 발달을 보이다 발작과 함께 퇴행을 보이는 경우로 정의 하였다.¹²⁾

이들을 대상으로 발작 양상, 발작 발현 시기, 발달 경과, 뇌파 검사 및 비디오/뇌파 검사 조건, Bayley 영유아 발달 검사 및 소아 Wechsler 지능 검사 결과, 뇌자기공명영상 검사 및 사립체 세포병증을 포함한 대사 질환에 대한 검사로 오 유기산(urine organic acid) 분석, 혈청 아미노산(serum aminoacid) 분석, 혈청 및 뇌척수액의 젖산(lactic acid)과 피루빈산(pyruvic acid) 측정하였고, 이상의 검사에서 사립체 세포병증이 의심되는 경우 섬유아세포 배양을 통한 에너지 대사 효소 분석을 시행하여 그 결과를 관찰하였다. 간질 발작 조절을 위해 일반적으로 중증 영아형 근간대성 간질의 경과를 악화시킬 수 있다고 알려진 lamotrigine, carbamazepine, phenytoin을 제외한 다양한 항간질약이 시도되었으며, 일부 환아에서 특히 사립체 이상병증이 의심될 경우 케톤생성식이요법을 시도하였다.

결 과

중증 영아형 근간대성 간질로 진단 받은 18명 환아 중 남아는 10명, 여아는 8명이었으며, 마지막 내원 당시 나이는 13개월에서 12년 9개월로 평균 75.3±33.3개월(mean±S.D.)이었다. 출생력과 과거력상 조산 1명 외 주산기 가사, 뇌염 등 뇌손상에 관련된 과거력은 없었다. 가족력상 3명(16.7%)에서 간질이, 2명(11.1%)에서 열성 경련을 확인할

Table 1. Patients data

Male : Female	10 : 8
Age (mo.)	13-153 (mean ± SD, 75.3 ± 33.3)
Past history : No. of patients	
Prematurity+LBW	1
Family history :	
No. of patients (%)	
Epilepsy	3 (16.7)
Febrile convulsion	2 (11.1)
Total	5 (27.8)
Related disease :	
No. of patients	
Cytochrome IV deficiency	1
Duration of follow up (mo.)	10-151 (mean ± SD, 69.9 ± 32.6)

LBW : low birth weight

수 있었다. 원인 질환을 찾기 위한 대사 질환 분석에서, 사립체 세포병증을 의심한 11명 환자 중 4번 전자 전달 복합체 IV(complex IV)의 결핍이 확인된 환아가 1명 있었다. 추적 기간은 10개월에서 12년 7개월로 평균 69.9±32.6개월이었다(Table 1).

최초 발작 시기는 생후 2개월에서 10개월로 평균 5.1개월(±2.8개월)이었다. 최초 발생한 발작의 형태는 부분성 간대 발작 9명(50%), 부분 발작 후 이차 전신화 발작이 4명(22.2%), 전신성 간대 발작이 5명(27.8%)이었다. 이 후 다양한 종류의 발작 형태가 관찰되었고, 6명(33.3%)의 환아에서 비전형적 결신 발작이 관찰되었으며, 특징적으로 광자극에 의한 발작 유발도 4명(22.2%)에서 볼 수 있었다(Table 2). 열성 경련의 형태로 나타난 경우가 7명(38.9%)이었고, 비열성 경련으로 시작된 환아가 11명(61.1%)였다. 18명 대상 환아의 열성 경련 발생 시점은 2개월에서 11개월 사이로 평균 나이는 7.8±3.0개월이었고, 이후 지속적으로

Table 2. Characteristics of seizures

Onset age (mo.)	2-10 (mean ± SD, 5.1 ± 2.8)
First seizure : No. of patients (%)	
Focal clonic	9 (50.0)
Focal with secondary generalized clonic	4 (22.2)
Generalized clonic	5 (27.8)
Febrile	7 (38.9)
Afebrile	11 (61.1)
Subsequent seizure :	
No. of patients (%)	
Atonic	1 (5.6)
Myoclonic	18 (100.0)
Atypical absence	6 (33.3)
Complex partial	16 (88.9)
Partial with 2ndary generalized	6 (33.3)
Generalized tonic	1 (5.6)
Generalized tonic clonic	10 (55.6)
Photosensitive seizure :	
No. of patients (%)	4 (22.2)

Table 3. Characteristics of febrile and myoclonic seizures

Febrile seizure	
Onset (mo.)	2-11 (mean ± SD, 7.8 ± 3.0)
With first seizure :	
No. of patients (%)	7 (38.9)
Persistency : No. of patients (%)	18 (100.0)
Status epilepticus :	
No. of patients (%)	9 (50.0)
Myoclonic seizure	
Onset (mo.)	7-48 (mean ± SD, 26.5 ± 12.1)
Persistency : No. of patients (%)	14 (77.8)

간헐적인 열성 경련을 보였으며, 9명(50%) 환자에서는 열성 경련으로 인한 간질 증침증이 동반되었다. 주로 열성 경련이 빈번하나 비열성 경련 또한 간헐적으로 발생하여 12개월 이전에 11명(77.8%)의 환자에서 비열성 경련이 발생하였음을 알 수 있었다. 근간대성 발작은 7개월에서 4세 사이로 평균 26.5±12.1개월에 발생하였으며, 최초 발작 이후 평균 23.6±11.3개월에 발생하였다. 이후 부분성 간대 발작 또는 전신성 강직 간대 발작은 관찰 기간 중 지속되는 양상이었으며, 근간대성 발작도 14명(77.8)에서 지속적으로 발생하였다(Table 3).

뇌파 소견은 18명 전원이 최초 발작 발생 당시 정상 소견이었으나, 정기적인 추적 관찰이 가능했던 14명의 환자들 중 다소 추적 기간이 짧았던 3명을 제외한 11명의 환자에서 발작 발생 후 평균 28.2±21.0개월에 간질양상을 관찰할 수 있었다(Table 4). 발작간기 일반 뇌파에서 근간대성 간질에 특징적인 전신성 돌발성 속파(generalized paroxysmal fast activities) 또는 전신성 돌발성 예파 또는 다극서파(generalized paroxysmal sharp or polyspikes and waves)는 11명 중 5명(45.5%)에서만 관찰되었다(Table 5). 하지만 일반 뇌파에서 전신성 속발성 예서파를 관찰할 수 없었던 나머지 환자 6명 중 3명을 포함하여 지속적 비

Table 4. EEG features

Initial finding : No. of patients	
Normal	18
Subsequent abnormalities (*n=14)	
Normal	3
Abnormal	11
Onset age (mo.)	8-88 (mean ±SD, 33.0 ± 20.9)
Duration from seizure onset (mo.)	6-86 (mean ±SD, 28.2 ± 21.0)

* : Patients who could be followed from seizure onset

Table 5. Interictal EEG features

EEG features	No. of patients (%) N=11
Background abnormality (n=11, 100%)	
Slow and disorganized	11 (100.0)
Polymorphic delta waves	5 (45.5)
Asymmetric slowings	4 (36.4)
Epileptiform discharges (n=9, 81.8%)	
Multifocal sharp or spikes	6 (54.5)
Focal sharp or spikes	3 (27.3)
Generalized paroxysmal fast activities	3 (27.3)
Generalized sharp & waves	2 (18.2)
Secondary generalization	1 (9.1)
Localized paroxysmal fast activities	1 (9.1)
Spindle shaped fast activities	1 (9.1)

니오 뇌파 기록을 시행한 6명 모든 환자에서 전신성 돌발성 속파 또는 전신성 돌발성 예파 또는 다극서파를 관찰할 수 있었고, 특히 4명에서는 비디오 뇌파 기록 중 근간대성 발작과 동반된 발작시 간질파를 기록할 수 있었다(Table 6).

뇌자기공명영상 검사 역시 18명 전원에서 발작 발생 당시 정상이었으나, 추적 검사를 시행한 16명 중 2명의 환자에서 진행되는 뇌위축 소견이 있었다(Table 7).

근간대성 발작을 악화 또는 유발시키는 것으로 알려진 lamotrigine, carbamazepine, phenytoin을 제외한 여러종류의 항간질약을 시도하였으나, 대부분 간질 발작이 완전히 조절되지는 않았고, ethosuximide 투여 후 1명에서 비전형적 결신 발작이 소실되었고, zonisamide 투여 후 1명에서 근간대성 발작이 조절되었다(Table 8). 사립체 세포병증이 의심되는 8명을 포함하여 케톤생성식이요법을 시행한 13명 환

Table 6. EEG features in video/EEG monitoring

EEG features	No. of patients (%) n=6
Background abnormalities (n=6)	
Slow and disorganized	4 (66.7)
Asymmetric slowings	1 (16.7)
Polymorphic delta waves	1 (16.7)
Epileptiform discharges (n=6)	
Focal sharp or spikes	1 (16.7)
Multifocal sharp or spikes	4 (66.7)
Secondary generalization	1 (16.7)
Generalized sharp or polyspikes & waves (GSW)	5 (83.3)
Generalized paroxysmal fast activities	1 (16.7)
Localized paroxysmal fast activities	2 (33.3)
Subclinical electrographic seizure activities	1 (16.7)
Ictal discharges (n=6)	
GSW with myoclonic seizure	4 (66.7)
3 Hz GSW with absence seizure	1 (16.7)
Partial onset seizure	1 (16.7)

Table 7. MRI findings

MRI	No. of patients (%)
Initial finding (n=18)	
Normal	18 (100.0)
Subsequent finding (n=16)	
Diffuse atrophy	2 (12.5)

Table 8. Effectiveness of antiepileptic drugs

Outcome	No. of patients (%)
Intractable	18 (100.0)
Ethosuximide for ABS	Effective at 1 patient
Zonisamide for MC	Effective at 1 patient

ABS : atypical absence seizure, MC : myoclonic seizure

아 중 8명에서 50% 이상의 발작 감소 효과가 있었으나, 케톤생성식이요법 중에도 열성 경련은 계속되는 양상을 보였다. 13명 중 2명은 2년 이상 케톤생성식이요법을 시행 후 완료하였고, 6명은 시행 중이며, 5명은 중단하였다. 사립체 전자 전달 복합체인 complex IV 결핍이 확진된 1명의 환아는 케톤생성식이요법으로 50%~75%의 간질발작 감소 효과를 보였으나, 현재 케톤생성식이요법을 시행하면서 7개월 간 간질 발작이 없는 1명을 제외하고는 발작의 완전 완해는 없었다(Table 9).

발작 발생 이전 정상적인 발달을 보인 모든 환아에서 간질과 동반된 뇌병증으로 발작 발생과 함께 점차 발달 지체를 보였는데, 추적 기간이 12개월 이하로 다소 짧았던 2명을 제외한 나머지 16명에서 Bayley 영유아 발달 검사 또는 소아 Wechsler 지능 검사상 발달 지체를 보였다. 이러한 발달 지체 조건은 최초 발작 발생 이후 평균 13.2±11.7개월에 관찰할 수 있었고, 1명(5.6%)은 경계선, 4명(22.2%)는 경도, 7명(38.9%)는 중등도, 4명(22.2%)에서는 중증의 정신 지체를 보였다(Table 10).

고 찰

중증 영아형 근간대성 간질은 근간대성 발작과 함께 뇌파에서 전신성 예서파 또는 다극서파를 보일 수 있는 일련의

Table 9. Effectiveness of ketogenic diet

No. of patients	13
Finished	2
Stopped due to ineffectiveness	5
Ongoing	6
Duration (mo.)	5-35 (mean ± SD, 20.4 ± 9.3)
Outcome (seizure frequency reduction rate)	
50-90%	6
90% <	1
100%	1 for 7 mo.

Table 10. Developmental status of patients

Onset age of DD (mo.) : mean ± SD	3- 36 (13.2 ± 11.7)
Developmental status on last evaluation : No. of patients (%)	
Age on last evaluation (mo.) : mean ± SD	13-126 (64.6 ± 29.5)
Normal	2 (11.1)
Borderline	1 (5.6)
Mild DD	4 (22.2)
Moderate DD	7 (38.9)
Severe DD	4 (22.2)

DD : delayed development

간질 증후군들 중 Lennox-Gastaut 증후군과 더불어 가장 난치성 경과를 보이는 간질 증후군의 한 종류로 알려져 있다.¹⁴⁹ 여아에서 남아보다 다소 빈발하며,¹⁵⁰ 최초 발작은 영아기에 시작되고, 근간대성 발작 보다는 육소성 또는 전신성 간대 발작의 양상으로 시작된다.¹⁵⁰ 이 질환은 열성 경련이나 발열과 관련된 간질 중첩증이 빈발하여 단순 열성 경련과의 감별이 요구되며,³⁹ 대부분의 경우 비열성 경련이 열성 경련을 전후로 해서 속발하고, 발열에 의한 발작과 혼재되어 나타난다.³⁹ 근간대성 발작은 주로 이차적으로 발생하며,^{39,131} 다양한 강도로 수면에서 각성 상태로의 전환기, 잠림 상태 또는 광자극에 의해 빈발하는 경향이 있다.^{11,131} 이차적인 발작의 형태는 근간대성 발작 이외에도 비전형 결선 발작, 부분 간질, 전신 간질, 이차적 전신 간질 등의 다양한 양상을 보일 수 있어, Aicardi 등¹⁶⁹은 다양성 소아 간질(poly-morphic epilepsy of childhood)이라고 명하기도 하였다. 근간대성 발작을 중심으로 임상 경과에 따라 발작 양상의 변화를 보이며, 근간대성 발작 역시 궁극적으로 사라지는 것으로 알려져 있다.¹¹ 저자들이 경험한 환아들 역시 이러한 임상 경과에 따라 진단된 경우이며, 남아 10명 여아 8명으로 다소 남아에서 빈발하는 경향을 보였다. 모든 환아에서 영아기에 열성 경련이 발생하였으며, 반복적인 간질 중첩증 양상으로 발현하는 환아가 9명(50%)으로 높은 빈도를 보였다. 하지만 최초 발작이 비열성 경련으로 나타난 경우가 11명(61.1%)으로 더 많았고, 영아기에 비열성 경련이 발생한 경우가 14명(77.8%)으로 나타났다. 이는 발열 여부를 보호자와의 문진에 의존해야하는 경우가 많아 정확한 평가가 어려울 수 있고, 고열에 의한 열성 경련이 아닌 경우를 감안해야겠지만, 잦은 열성 경련과 더불어 비열성 경련이 동반되는 경우 조기에 중증 영아형 근간대성 간질을 의심할 수 있는 소견이라 하겠다. 근간대성 발작은 적어도 12세 이전까지는 모든 환아에서 발생한다고 알려져 있는데,^{39,151,152} 본 대상 환아들 역시 7개월에서 4세 사이 평균 26.5개월에 발생하였다. 근간대성 발작을 중심으로 다양한 발작 양상을 보였고, 광자극에 의한 발작은 4명(22.2%)에서 보였다. 관찰 기간 중 14명(77.8%)에서 근간대 발작이 지속되었는데, 이는 대상 환아들의 평균 추적 기간이 평균 69.9개월(±32.6개월)로 향후 관찰이 요구된다 하겠다.

뇌파 소견은 초기 정상 또는 비특이적 소견을 보이다 이후 전신성 예파 또는 다극서파가 특히 광자극과 수면에 의해 유발되는 경향이 있으며, 전반적인 배경과 역시 임상 경과와 함께 비정상 소견을 보인다고 알려져 있다.^{39,151,152} 본 대상 환아의 뇌파소견 역시 초기 발작 발생 당시 정상 소견을 보이거나 보였다고 하며, 추적 기간이 6개월 이상이고, 처

음부터 정기적인 추적 관찰이 가능했던 11명 모든 환아에서 발작 발생 후 평균 28.2개월(±21.0개월)에 간질양상을 관찰할 수 있었으나, 발작간기 일반 뇌파에서 근간대성 간질에 특징적인 전신성 간질양상은 11명 중 5명에서만 관찰되었다. 하지만 근간대성 간질의 특징적인 뇌파를 관찰할 수 없었던 환아 6명 중 3명을 포함하여, 지속적 비디오 뇌파 기록을 시행한 6명 모든 환아에서 전신성 간질양상을 관찰할 수 있었고, 특히 4명에서는 근간대성 발작과 동반된 발작시 간질양상을 기록할 수 있어, 지속적 비디오 뇌파가 간질 증후군의 진단과 임상 경과를 파악하는데 중요한 도구로 될 수 있음을 확인할 수 있었는데, 이는 전신 간질의 발작 양상을 보이는 환아의 발작간기 뇌파에서 국소파만이 관찰될 시 간질의 구분과 약물 선택에 주의를 기울여야 한다는 일반적인 원칙을¹⁷⁾ 재확인하는 기회가 되었다.

뇌자기공명영상을 비롯한 방사선 검사는 비특이적이며 임상 경과에 따라 전반적인 뇌위축 소견이 가능하다고 알려져 있으며,²⁰⁾ 본 대상 환아들 역시 발병 당시 뇌자기공명영상 검사에서 특이 소견을 발견하지 못하였으나, 1년 이상 간격으로 추적 검사가 가능했던 5명의 환아 중 2명에서 진행되는 뇌위축이 발견되었는데, 이러한 소견이 간질 자체에 의한 이차적인 현상인지, 원인 질환의 경과에 따른 것인지는 확실하지 않지만, 진행성의 전반적 뇌위축은 대사 이상 질환과의 관련성을 의심하게끔 하는 소견이라 하겠다.

중증 영아형 근간대성 간질의 원인은 사립체 세포병증을 포함한 대사이상 질환과의 연계성과 더불어 뇌 발달 기형 등이 보고되고 있는데,¹⁵⁾ 본 대상 환자 11명에서 사립체 세포병증이 의심되었고, 이 중 1명에서 섬유아세포 배양 검사상 4번 전자 복합체 결핍 소견이 확인되었다. 사립체 세포병증과 중증 영아형 근간대성 간질을 포함한 여러 간질 증후군과의 상관 관계는 향후 심도있는 연구가 필요하겠지만, 사립체 세포병증의 일반적인 임상 경과를 보이는 환아에서는 적극적인 검사가 요구된다 하겠다. 최근에는 중증 영아형 근간대성 간질의 가족력이 25%~35%³⁾에서 보고되고, 일란성 쌍생아에서의 높은 동반 발병률, 더욱이 유전적 경향이 높은 발열과 관련된 여타 간질 증후군 및 발작들과의 관련성으로 유전적인 결함이 강하게 추정되었고, SCN1A 유전자 결함과의 연관성이 보고되고 있다.^{18~20)} 본 대상 환아들에서도 가족력상 3명(16.7%)에서 간질이, 2명(11.1%)에서 열성 경련을 확인할 수 있었으나, 유전자 결함에 관한 연구는 진행되지 못했으며 향후 체계적인 연구가 필요하다고 하겠다.

치료에 있어 중증 영아형 근간대성 간질은 여러 항간질약에 저항을 보이며, 다약물 요법에도 간질이 조절되지 않는

대표적인 난치성 간질로 알려져 있다.¹⁶⁾ 기존의 근간대성 간질의 일차약으로 알려진 sodium valproate, benzodiazepine 계통이 역시 중증 영아형 근간대성 간질에서도 일차약으로 사용될 수가 있고,^{3,21)} stiripentol과 clobazam의 병합 요법과²⁾ topiramate 추가 요법이 효과적이라는 보고가 있으나,^{16,21)} 간질의 완전 완쾌까지는 여전히 한계가 있다. Vigabatrin, phenytoin, carbamazepine과 근간대성 발작에 대한 이차약으로 알려져 있는 lamotrigine은 오히려 중증 영아형 근간대성 간질의 근간대 발작을 악화시킬 수 있는 것으로 알려져 있다.²²⁾ 주로 발열과 관련하여 빈번한 간질 중첩증 발생이 가능하므로 직장을 통한 diazepam의 투여나 예방적 경구 투여가 권유되기도 한다.²³⁾ 본 대상 환아들에서는 1명에서 ethosuximide로 비정형결신 발작이, 다른 1명에서 zonisamide로 근간대성 발작이 조절된 예는 있으나, 최근 개발된 항간질약의 병합 투약에도 발작이 완전히 조절되지 않는 경과를 보였다. 최근 시도되고 있는 케톤 생성식이요법도 고려해 볼 수 있는 치료 방법으로, 본 대상 환아들 중 사립체 세포병증이 의심되는 8명을 포함하여, 18명 중 13명에서 시행되어 8명에서 50% 이상의 발작 감소 효과를 보였고 이 중 1명은 90% 이상 발작 감소를 보이고, 1명은 현재 케톤생성식이요법 7개월째 간질 발작이 완전히 소실되었다. 이러한 결과는 일반적인 난치성 간질에서의 케톤생성식이요법의 성적과 유사한 것으로 중증 영아형 근간대성 간질 또한 케톤생성식이요법의 대상이 될 수 있음을 시사한다 하겠다.^{24~27)} 다만 사립체 전자 전달 복합체 IV 부족이 확진된 환아에서 케톤생성식이요법이 상당히 효과가 있을 것으로 예상하였으나²⁸⁾ 50%~75% 정도의 발작 감소 효과만을 보였다.

언어 발달을 비롯한 인지 발달이 초기 정상 수준을 보이다가 2세에서 4세 사이 뚜렷한 발달 지체의 양상을 보이며 이후 비진행 양상을 보인다고 보고되고 있는데,^{31,315)} 본 대상 환아 중 최초 발작 당시부터 추적 관찰이 가능하고 주기적 발달 측정이 가능했던 10명 환아의 경우에도 발작 발생 이후 평균 13.2개월에 발달 지체 소견을 보였다.

간질 발작 조절을 포함한 전반적인 인지 기능을 호전시키기 위한 노력으로 케톤생성식이요법을 비롯하여 사립체 세포병증의 가능성이 의심될 시에는 L-carnitine, CoQ10 등을 투여하여 다소 효과를 보는 듯하나,²⁸⁾ 추적 기간이 짧고 대상 환아 수가 많지 않아 향후 체계적인 추적 관찰이 더 요구된다.

본 대상 환아들의 임상적 경과에서 보듯이 중증 영아형 근간대성 간질은 간질 발작 조절에 상당히 난치성을 보이며, 장기적 예후도 매우 불량하고 사망하는 경우도 많다.^{31,15)}

중증 영아형 근간대상 간질은 최초 발생 당시 단순 열성 경련의 형태로 나타나 다양한 발작 양상과 임상 경과를 보이는 난치성 간질로서, 사립체 세포병을 포함한 근본적인 원인에 대한 세심한 분석으로 치료와 예후에 도움을 줄 수 있을 것으로 사료되며, 특히 발열과 관련된 간질 증후군과 연관된 유전 인자 결함에 대한 연구가 향후 중증 영아형 근간

대상 간질의 병태 기전 및 근본적인 치료를 밝혀는데 중요하다 하겠다.

중심 단어 : 중증 영아형 · 근간대상 간질.

- 논문접수일 : 2002년 11월 9일
- 심사통과일 : 2003년 2월 14일

REFERENCES

- 1) Dravet C, Bureau M, Guerrini R, et al. Severe myoclonic epilepsy in infants. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, et al, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd ed. London: John Libby, 1992:75-88.
- 2) Dalla Bernardina B, Colamaria V, Capovilla G, et al. Nosological classification of epilepsies in the first three years of life. In: Nisticò G, Dipertti R, Meinardi H, eds. *Epilepsy: an update on research and therapy*. New York: Alan R Liss, 1983:165-83.
- 3) Viani F, Beghi E, Atza G, et al. Classification of epileptic syndroms: advantages and limitations for evaluation of childhood epileptic syndromes in clinical practice. *Epilepsia* 1988;29:440-5.
- 4) Castro-Gago M, Eiris J, Fernandez-Busillo J, Escribano D, Pintos E, Monasterio L, Pena J. Severe myoclonic epilepsy associated with mitochondrial cytopathy. *Childs Nerv Syst* 1995;11:630-3.
- 5) Renier WO, Renkawek K. Clinical and neuropathological findings in a case of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia* 1990;31:287-291.
- 6) Scheffer IE, Wallace R, Mulley JC, Berkovic SF. Clinical and molecular genetics of myoclonic-astatic epilepsy and severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). *Brain and Development* 2001; 23:732-5.
- 7) Benlounis A, Nabbout R, Feingold J, Parmeggiani A, Guerrini R, Kaminska A, Dulac O. Genetic predisposition to severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia* 2001;42:204-9.
- 8) Dulac OJ, Chiron C. Malignant epileptic encephalopathies in children. In: Bailliere T, ed. *Bailliere's clinical neurology* 1996; 5:765-781.
- 9) Henry T, Leppik IE, Gummit RJ, et al. Progressive myoclonus epilepsy treated with zonisamide. *Neurology* 1988;38:928-31.
- 10) Coppola G, Capovilla G, Montagnini A, et al. Topiramate as add-on drug in severe myoclonic epilepsy in infancy: an Italian multicenter open trial. *Epilepsy Res* 2002; 49:45-8.
- 11) Nieto-Barrera M, Candau R, Nieto-Jimenez M, Correa A, del Portal LR. Topiramate in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Seizure* 2000;9:590-4.
- 12) Ohki T, Watanabe K, Negoro T, Aso K, Haga Y, Kasai K, Kito M, Maeda N. Severe myoclonic epilepsy in infancy: evolution of seizures. *Seizure* 1997;6:219-24.
- 13) Dravet C, Delgado-Escueta A, Avanzini G, et al. Myoclonic epilepsies of infancy, childhood, adolescence & adulthood. An international symposium in honor of Charlotte Dravet. 2002.
- 14) Takahashi Y, Shigematsu H, Fujiwara R, Yagi K, Seino M. Self-induced photogenic seizures in a child with severe myoclonic epilepsy in infancy: optical investigations and treatment. *Epilepsia* 1995;36:728-32.
- 15) William Tatum IV, Pierre Genton, Michelle Bureau, Charlotte Dravet, Joseph Roger. Less common epilepsy syndromes. In: Elaine Wyllie. *The treatment of epilepsy*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:553-5.
- 16) Aicardi J, Levy-Gomes A. The myoclonic epilepsies of childhood. *Cleve Clin J Med* 1989;56:34-39.
- 17) Gregory D. Cascino. Use of routine and video EEG. *Neurologic Clinics* 2001;19: 271-87.
- 18) Ohmori I, Ouchida M, Ohtsuka Y, Oka E, Shimizu K. Significant correlation of the SCN1A mutations and severe myoclonic epilepsy in infancy. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;295:17-23.
- 19) Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001; 68:1327-32.
- 20) Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Fukushima K, et al. Frequent mutations of SCN1A in severe myoclonic epilepsy in infancy. Brief communication. *Neurology* 2002;58.
- 21) Wallace SJ. Myoclonic epilepsy in childhood: a review of treatment with valproate, ethosuximide, lamotrigine, and zonisamide. *Epilepsy Res* 1998;29:147-54.
- 22) Guerrini R, Dravet C, Genton P, Belmonte A, Kaminska A, Dulac O. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:508-12.
- 23) Cereghino JJ, Mitchell WG, Murphy J, Kriel RL, Rosenfeld WE, Trevathan E, and the North American Diastat Study Group. Treating repetitive seizures with rectal diazepam formulation: a randomized study. *Neurology* 1998;51:1274-82.
- 24) Fejerman, N. Ketogenic Diet: Efficacy and tolerability in childhood intractable epilepsies. *Epilepsia* 1997;38(7):15.
- 25) Vining EP, Freeman JM, Ballaban-Gil K, et al. A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet. *Archives of Neurology* 1998;55:1433-7.
- 26) Hemingway C, Freeman JM, Pillas DJ, Pyzik PL. The ketogenic diet: a 3- to 6-year follow-up of 150 children enrolled prospectively. *Pediatrics* 2001;108:898-905.
- 27) Freeman JM, Vining EPG, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, Kelly MT. The efficacy of the ketogenic diet-1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics* 1998;102:1358-63.
- 28) Gold DR, Cohen BH. Treatment of mitochondrial cytopathies. *Neurol* 2001;21: 309-25.