

수면 중 전기적 간질중첩증 1예

A Case of Electrical Status Epilepticus during Sleep

송 홍 기
Hong Ki Song, M.D.

ABSTRACT

Electrical status epilepticus during sleep (ESES), an EEG defined syndrome characterized by the occurrence of almost continuous spike and/or slow waves during nonREM sleep, is considered to be rare in incidence. It broadly overlaps with benign rolandic epilepsy, pseudo-Lennox syndrome, and Landau-Kleffner syndrome. A 13-year-old boy has been followed up for 11 years because of intractable epilepsy. He is an adopted child and first seizure occurred at the age of 14 months. Seizures were described as tonic, atypical absence and partial motor, occurred daytime and nocturnal, more frequent in the latter. He was retarded in development and had failed to acquire speech. Serial EEG showed moderately developed posterior dominant rhythm during wakefulness, and, however, continuous 2.5 to 3 Hz bilaterally synchronous centro-temporal sharp waves were observed during sleep state. The EEG features were similar, regardless of spontaneous or induced sleep, and remained essentially unchanged during a 12 year follow up period. Brain MRI was not significant. During follow-up period, carbamazepine and vigabatrin worsened his seizures in frequency and intensity, resulting in frequent generalization. On the contrary, there were rare seizures with combination therapy of valproate, clonazepam and lamotrigine and seizures were nearly disappeared after topiramate add-on. This is a case of ESES with cognitive, behavioral and language disturbances. Clinical and EEG features of related syndromes will be briefly reviewed. (**J Korean Epilep Soc 6 : 143-146, 2002**)

KEY WORDS : ESES · EEG · Psychomotor retardation.

서론

소아의 수면 중, 특히 비REM 수면기 뇌파에서 지속적으로 관찰되는 극서파복합체는 간질 환자의 0.5% 정도에서 볼 수 있는 드문 소견으로,^{1) Patry 등²⁾이 6명의 소아 환자를 대상으로 한 연구에서 처음 언급한 이후 여러 문헌을 통해 증례 보고 또는 분류에 관한 고찰이 소개되었다.¹³⁾¹⁴⁾ Negri³⁾가 수면 중 나타나는 전기적 간질 중첩상태(ESES)를 continuous spike and wave during sleep(CSWS) 증후군, Landau-Kleffner(LK) 증후군, benign epilepsy of childhood with rolandic spikes(BRE), 그리고 각각의 중간 형태의 네가지 분류하였으나, 위의 분류에 들어가지 않는 각 증후군의 특징적인 소견을 공유하거나, 비전형적인}

경우도 드물지 않다. 저자는 임상 경과와 CSWS에, 뇌파 소견은 비교적 BRE에 가까운 ESES 증례를 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중례

만 13세 남아로, 생후 1년 2개월 때 수면 중에 전신의 강직성 근대성 발작이 수차례 발생하여 방문하였다. 발작의 유형은 그 외에도 오른쪽 안면의 경련과 더불어 양측 상지의 긴장도가 향진되는 발작, 고개가 수차례 뒤로 넘어가는 발작과 blinking으로만 끝나는 발작 등이 있었으며, 비전형적인 결신발작(atypical absence)의 형태도 경과 중에 드물게 관찰되었다. 밤과 낮의 비율이 7 : 3으로 수면 중에 더 흔하게 발생하였다. 생후 3월경에 입양된 아이로, 가족력과 과거력 등은 불명확하였으며, 내원 당시부터 행동 및 신체발달이 지체된 것이 자라면서 또래에 비해 그 차이가 현저해져, 만 13세 당시 키는 130 cm, 몸무게는 28 kg으로 왜소하였다(<3 백분기), 사회성이 결여되고 자폐적인 행동을 보이며, 깨어 있을 때에는 구연(drooling)이 지속적

한림대학교 의과대학 신경과학교실
Department of Neurology, Hallym University, Kangdong Sacred Heart Hospital, Seoul, Korea

교신저자 : 송홍기, 134-701 서울 강동구 길동 445
TEL : (02) 2221-2229 · FAX : (02) 487-6330
E-mail : hksong@hallym.or.kr

으로 인하여, 개인위생도 혼자서 해결할 수 없는 장애 상태였다. 검사 중에 정상적인 언어발달을 보인 적이 없었고, 현재도 일상적인 언어만 어느 정도 이해할 뿐, 구사하는 언어는 '엄마', '옹' 외에는 없었으며, 원하는 것은 단순하였고, 간단한 동작으로 표현하였다.

1991년부터 1년에 1~2회 정기적으로 시행한 뇌파에서 작성시 배성파는 정상적으로 발달되었고, 간헐적으로 중심측두부 혹은 전두부에 극파를 볼 수 있었다(Fig. 1). 한편, 수면상태에서는 지속적인 양측 중심측두부에 중심을 둔 초당 2.5 내지 3회의 동기성 극서파가 빈번히 관찰되었다(Figs. 2 and 3). 이러한 수면 중의 뇌파 이상은 전체 수면 뇌파의 85% 이상을 차지하였고, 진정 약물유도에 의한 수면이나, 자발적인 수면에 관계없이 일관되게 나타났다. 나

이가 들어가면서 작성 시에 보이던 극파는 거의 관찰되지 않았고, 간질양 파형이 수면 뇌파에 차지하는 비율이 점차 줄어드는 경향을 보였다.

치료로 처음에 phenobarbital(PB) 단독투여시(60 mg까지) 한달에 5회 이상 발작이 관찰되었고, sodium valproate(VPA, 하루 900 mg까지) 첨가 시 초기에는 빈도가 감소하였으나 수개월 후에는 발작이 다시 악화되었다. 경과 중에 투여하였던 vigabatrin과 carbamazepine(CBZ)은 약제 투여 초기에 이차성 전신 강직성 간대성 발작이 더 자주 목격되는 등 발작의 빈도와 정도가 악화되어 곧 중단하였다. 수년 동안의 경과 중에 투약과 무관하게 발작 빈도의 변동이 있는 시기도 있었으며, 특별히 발작의 빈도와 정도를 악화시키는 유발요인은 없었다. 또한, 수면기 뇌파의 극서파

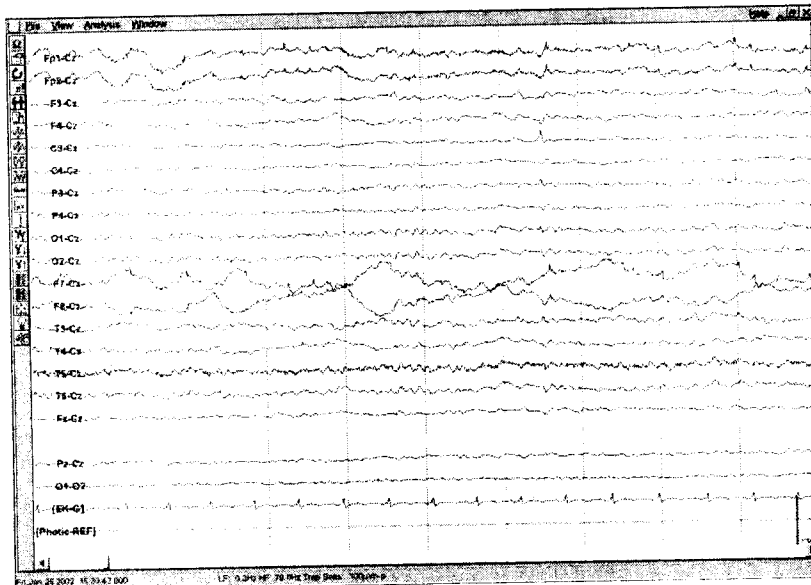


Fig. 1. Waking EEG performed at the age of 10. It shows moderately organized posterior dominant rhythm for age, and occasional left centro-temporal or frontal spike discharges.

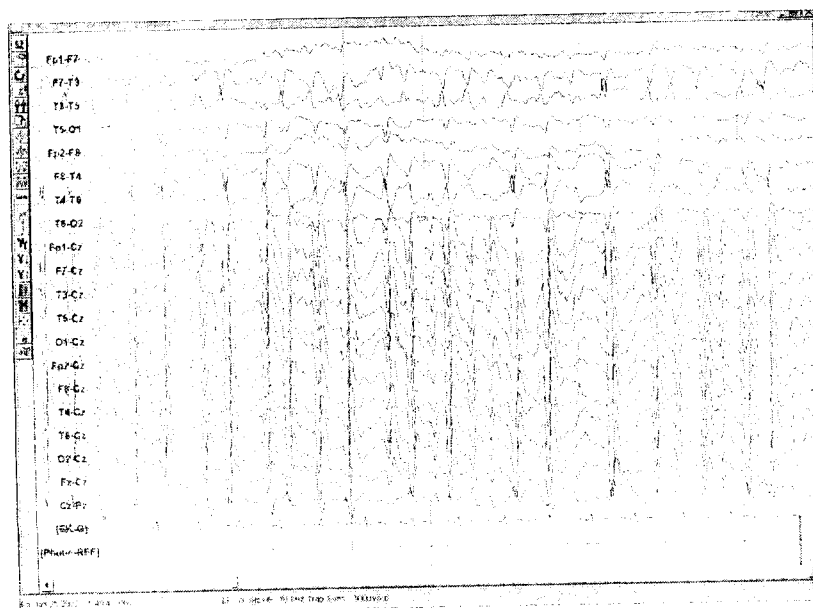


Fig. 2. EEG during non-REM sleep at the same age. Note repetitive 2.5-3 Hz spike and wave discharges with maximal negativity in the bilateral temporal regions.

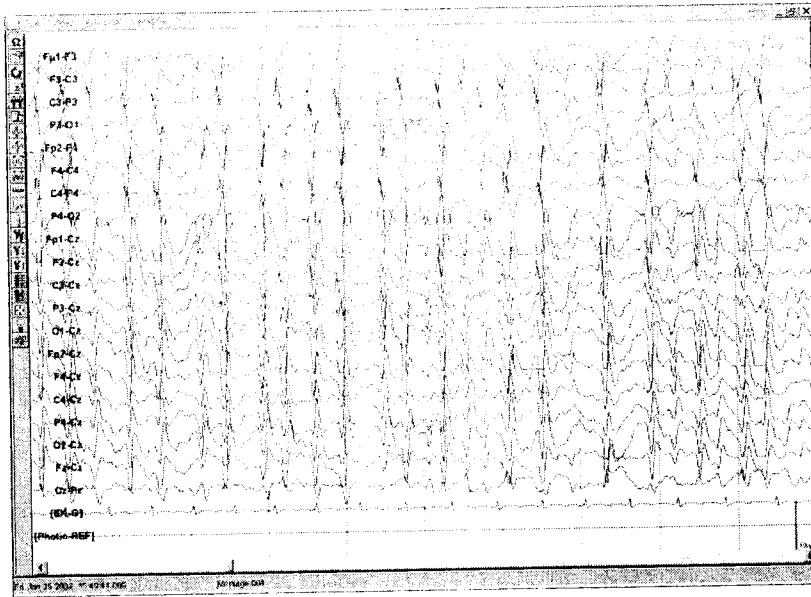


Fig. 3. EEG of same epoch with fig. 2. Note repetitive 2.5-3 Hz spike and wave discharges with maximal negativity in the bilateral central regions.

복합체의 빈도는 발작 빈도의 변동과는 무관하였다. 최근 1년간 lamotrigine (LTG), VPA 병합투여했을 때 수개월에 1번 정도로 드물게 발작이 발생하였고, topiramate (TPM) 를 첨가한 이후 최근 수개월간 발작이 없었다.

고 찰

Negri³¹⁾가 ESES를 CSWS 증후군, LK 증후군, BRE, 그리고 이 세 가지의 중간 형태(intermediate form)인 넷으로 분류하였고, Nieto-Barrera 등³²⁾은 앞의 세 증후군이 발병연령, 여러 유형의 발작을 보인다는 점, 수면 중에 뇌파의 이상소견이 현저해 진다는 점 등의 공통점이 있으며, 아마도 위의 셋은 같은 병태생리를 보이는 단일 간질증후군이며, 그 가운데 가장 심한 형태가 CSWS, 경미한 형태가 BRE로 볼 수 있다고 하였다.

본 증례의 경우 중증의 발달장애가 동반되고, 수면 뇌파에서 지속적인 극서파 복합체가 나타난 점으로 보아 CSWS에 가깝다. 그러나, 뇌파의 이상 소견이 명확히 지속적으로 중심측두부에서 기원한 점을 고려할 때에는 Negri³¹⁾가 언급한 중간 유형의 하나로 분류해 볼 수도 있고, 중심측두부에 관찰된 간질양파형의 관점에서 보면, Hahn 등³³⁾이 언급한, 뇌파 소견은 BRE와 유사하나 중증의 발달장애가 흔히 동반되고, 여러 유형의 발작이 관찰되는 비전형적인 양성부분간질(atypical benign partial epilepsy) 혹은 pseudo-Lennox 증후군으로도 볼 수 있다. 그러나 뇌파에서 중심측두부 중심의 극서파가 보이고, 간질의 예후는 좋으나, 정신장애가 자주 동반되는 그리고, 여러 유형의 간질발작을 보이

는 비전형적인 BRE 혹은 pseudo-Lennox 증후군은 ESES나 LK 증후군과 서로 중복되는 모양을 보인다는 점에서 보면 본 증례를 명확히 구분하기는 쉽지 않다.

ESES는 1.5~3.5 Hz 극서파 복합체가 전형적으로 비REM 수면 중에 관찰되는 증후군이다. 3~14세에 주로 나타나며, 수개월에서 수년간 지속적으로 대개 비만성이고 양측성으로 나타난다. 간질발작의 유형은 전형 혹은 비전형 결신발작, 간대성 혹은 무동성(akinetic) 발작 등 다양하며, 주로 밤에 더 흔히 발생한다. 신경심리의 손상이 특징적이어서 행동장애, 학습장애, 정신적 퇴행 등의 이상소견을 동반한다. 신경심리기능은 대부분 ESES가 나타나기 전까지 정상이나, 나타날 때 전부 언어 장애, 행동과다 등의 이상소견을 보이며, ESES가 사라지면 대개 좋아지나 일부에서는 장애가 남기도 한다. 원인적 분류로는 증후성, 잠인성 혹은 원인불명으로 나누어진다.³³⁾

중심측두엽극파가 관찰되는 BRE와 CSWS와 차이점은, BRE의 경우 수면에 의해 간질양파형의 빈도가 빈번해진다는 점은 유사하지만 극서파가 차지하는 비율이 85% 정도로 흔하지는 않은 점, 신경심리학적인 발달이 정상인 점이다.¹¹⁾

LK 증후군과 다른 점은 CSWS는 좀더 전반적인 장애가 동반되는 점에 비해 LK 증후군은 후천적인 실어증이 주된 증상인 점과 발작 유형이 CSWS에서는 부분 운동발작 혹은 비전형 결신발작이 주로 나타나는 반면, LK 증후군에서는 부분 혹은 전신 간격성 간대성 발작이 흔한 점이 두 질환의 차이점이다.¹¹⁾ 본 증례의 경우 수면 기록시간에서 극서파가 차지하는 비율이 높았고, 정신신체 발달이 현저히 지연되었으며 언어 발달이 전혀 없었다는 점에서 후자일 가

능성은 적다고 할 수 있다.

각성시 배경파는 정상 혹은 비정상일 수 있으며, 전두두부 혹은 중심 측두부에서 국소 극파 혹은 서파가 대부분에서, 전반적인 극서파 복합체는 반 정도에서 관찰된다. 이 때 극서파 복합체의 빈도는 기록시간의 25%를 넘지 않는다. 수면 중에는 각성 시에 보인 간질양 파형이 더 흔히 그리고 규칙적이 되며, 어떤 경우는 수면 중에만 관찰되기도 한다. 전반적인 극서파 복합체인 경우가 흔하지만,³⁷⁾ 비교적 한 부위에 국한되어 보일 수도 있고,³⁸⁾ 본 증례의 경우와 유사하게 양측 동기성의 간질양 파형의 형태로 보이기도 한다.³⁹⁾ 전형적인 경우는 비REM 수면 중에 거의 지속적으로 초당 1.5 내지 3.5회의 전반적인 극서파 복합체가 기록시간의 85%를 넘게 발견되고, vertex 파형, 수면 방추, K 복합체 등을 찾기 힘들어 수면 단계를 구분하기는 쉽지 않다. REM 수면 시에는 지속적으로 보이지 않고 빈도도 적어진다. 수면 주기는 정상적이라 하며, 각성시키면 소실된다. 이 모든 소견은 10대 중반이 되면 자연히 사라지며, 일부에서는 전두부의 극파가 남아 있는 경우도 있다.

Doose와 Baier¹⁰⁾는 ESES의 병인으로, 증후군의 관점에서 볼 때 BRE와 ESES, ESES와 LK 증후군 등이 적지 않은 경우에 있어 임상적으로 서로 중복되는 경우를 설명하면서 여러 요소들이 관여하는 병인론을 주장하였다. 한편, 뇌파의 이상 소견은 미성숙 신경계 특히 흥분도의 역치가 낮은 변연-해마-편도핵구조가 발작적인 활동을 보이고 동시에 연령과 관련된 비REM 수면의 hypersynchronizing

기능이 작용하여 나타난다는 가설이 소개되어 있다.¹¹⁾

VPA, clonazepam, ethosuximide 등이 치료에 시도되었고, 이 들은 다른 benzodiazepines과 마찬가지로 효과적거나 있어도 일시적이다.³¹⁾ 한편, diazepam이 지속적으로 효과가 있다는 보고도 있어서,¹²⁾ 다량의 diazepam(1 mg/kg/일)에 반응이 좋으면 0.5 mg/kg/일을 3주간 지속적으로 투여해 볼 수 있다.¹³⁾ Benzodiazepines에 효과가 없는 경우 다량의 스테로이드, ACTH 혹은 면역글로블린 정주 등을 시도하기도 한다.¹³⁾¹⁴⁾ 반면, CBZ, PB, phenytoin은 효과가 적고, 특히 CBZ은 약화시킬 수 있어¹³⁾ 사용을 피하는 것이 좋다. 뇌파 이상 소견은 치료에도 불구하고 큰 변화가 없다고 하며, 일부 치료 도중에 소실된 경우도 있으나, 이것이 자연 완해인지 치료 효과에 의한 것인지는 감별이 어렵다.

뇌파이상과 더불어 간질 발작은 대개 15세까지만 관찰되고, 신경행동학적으로도 많이 호전되지만, 일부에서는 잔존하기도 한다.¹¹⁾ 본 증례의 경우 간질발작이 LTG, VPA, TPM 추가한 후 빈도가 줄어들어 현재 거의 무발작 상태인데, 이것이 자연경과에 따라 발작 빈도와 정도가 감소된 것일 수도 있고, 새로이 추가한 약물이 효과가 있어서 조절된 것으로도 볼 수 있다.

중심 단어 : ESES · EEG · 발달 지연.

- 논문접수일 : 2002년 12월 21일
- 심사통과일 : 2003년 2월 14일

REFERENCES

1) Morioka T, Seino M, Watanabe Y, Watanabe M, Yagi K. Clinical relevance of continuous spike-waves during slow wave sleep. In: Manelis J, Bental E, Loeber JN, Dreifuss FE, eds. *The XVIIIth Epilepsy International Symposium*. New York: Raven Press, 1989: 359-63.

2) Patry G, Tassinari CA. Subclinical "electrical status epilepticus" induced by sleep in children. *Arch Neurol* 1971;24:242-52.

3) De Negri M. Electrical status epilepticus during sleep (ESES). Different clinical syndrome: towards a unifying view? *Brain Dev* 1997;19:447-51.

4) Jayakar PB, Seshia SS. Electrical Status Epilepticus During Slow-Wave Sleep: A Review. *J Clin Neurophysiol* 1991;8: 299-311.

5) Nieto-Barrera M, Aguilar-Quero F, Montes E, Candau R, Prieto P. Epileptic syndromes which show continuous spike and wave complexes during slow wave sleep. *Rev Neurol* 1997;143:1045-51.

6) Hahn A, Pistohl J, Neubauer BA, Stephani U. Atypical "Benign" Partial Epilepsy or Pseudo-Lennox Syndrome. Part I: Symptomatology and Long-term Prognosis. *Neuropediatrics* 2001;32:1-8.

7) Tassinari CA, Bureau M, Dalla Bernadina B, Roger J. Epilepsy with continuous spikes and waves during slow wave sleep. In: Roger J, Dravet C, Bureau M, Dreifuss FE, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescences*. London: John Libbey, 1985:194-204.

8) Billard C, Autret A, Laffont F, Lucas B, Degiovanni E. Electrical status epilepticus during sleep in children: a reappraisal from eight new cases. In: Sterman MB, Shouse P, Passouant P, eds. *Sleep and Epilepsy*. San Diego: Academic Press, 1982:481-94.

9) Fulgham JR, Groover RV, Klass DW. Subclinical electrographic status epilepticus during sleep (abstr). American Electrographic Society Meeting 1990, A131.

10) Doose H, Baier WK. Benign partial epilepsy with related conditions: multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation. *Eur Pediatr* 1989; 149:152-8.

11) Van Landingham KE, Lothman EW. Self-sustaining limbic status epilepticus. *Neurology* 1991;41:1942-57.

12) Yasuhara A, Yoshida H, Hatanaka T, Sugimoto T, Kobayashi Y, Dyken E. Epilepsy with continuous spike-waves during slow sleep and its treatment. *Epilepsia* 1991;32:59-62.

13) De Negri M, Baglietto MG, Gaggero R, Pessagno A, Recanti L. Treatment of electrical status epilepticus by short diazepam (DZP) cycles after DZP rectal bolus test. *Brain Dev* 1995;17:330-3.

14) Fayad MN, Choueiri R, Mikati M, Landau-Kleffner syndrome: consistent response to repeated intravenous gamma-globulin doses: a case report. *Epilepsia* 1997;38: 489-94.