

난치성 소아 간질의 미주신경자극술 효과

강훈철¹ · 김흥동² · 황용순³ · 박상근³

인제대학교 의과대학 상계백병원 간질센터 소아과학교실,¹ 신경외과학교실,² 연세대학교 의과대학 소아과학교실²

Therapeutic Outcomes of Vagus Nerve Stimulation in Intractable Childhood Epilepsy

Hoon Chul Kang, M.D.¹, Heung Dong Kim, M.D., Ph.D.²,
Yong Soon Hwang, M.D., Ph.D.³ and Sang Keun Park, M.D., Ph.D.³

Epilepsy Center, Department of Pediatrics,¹ Department of Neurosurgery,² Inje University Sang-gye Paik Hospital, Seoul,
Department of Pediatrics,² Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : This study is to evaluate the efficacy and safety of vagus nerve stimulation (VNS) in intractable childhood onset epilepsy by reviewing our experiences.

Method : Involved in the study are five patients who underwent VNS from July 23th, 1999 and had been followed up over 12 months. We reviewed data prospectively collected with a focus on clinical features, therapeutic outcomes and safety, developmental progress, and EEG findings.

Results : Three patients were classified as Lennox-Gastaut syndrome. One patient of the two remaining patients had gelastic seizure caused by hypothalamic hamartoma, while the other patient had partial seizure with secondary generalization. Among the 5 patients, one patient showed a seizure frequency reduction rate of about 50% from baseline in 3 months after VNS implantation and more than

90% in 12 months, 2 patients of about 50% in 3 months and of about 75% in 12 months, but the other two patients didn't show any change in seizure frequency. Side effects such as hoarseness, dyspnea during sleep and wound infection could be controlled simply through the adjustment of output current or wound revision. However, efficacy in cognitive function and EEG findings was not satisfactory.

Conclusions : VNS might be an effective adjunctive therapy for intractable childhood epilepsy and transient side effects can be controlled without discontinuation of VNS therapy. (J Korean Epilep Soc 2003;7(2):118-124)

KEY WORDS : Vagus nerve stimulation · Intractable childhood epilepsy.

서 론

1980년대 중반 Jacob Zabara가 미주신경의 전기적 자극으로 간질 발작을 예방할 수 있음을 발견한 이후,¹⁾ 1988년 처음으로 미주신경자극술(vagus nerve stimulation)이 간질 환자에게 시술되었다.²⁾ Cyberonics 회사(Houston, TX)의 등록 자료에 따르면 2003년 9월 기준

으로 20,000명 이상의 난치성 간질 환자들에게 시술되었으며, 이 중 3분의 1이 18세 이하의 소아 환자들이다. 미주신경자극술은 간질 수술, 케톤생성 식이요법과 더불어 난치성 소아 간질의 중요한 치료 방법으로 인정받고 있으며, 특히 간질 병력이 짧을수록 효과가 높다는 보고와 함께,³⁾ 미주신경자극술의 적응증에 해당되는 경우 가능한 조기 시술을 원칙으로 하고있다. 국내에서는 1999년 본원 간질센터에서 최초 시술된 이후, Cyberonics 회사(Houston, TX)의 국내 등록 자료에 따르면 35명에서 시술이 되었고, 이 중 18세 이하가 15명이었다.

국외에 비해 국내에서의 경험은 아직 제한적이며, 특히 난치성 소아 간질만을 대상으로한 연구 논문은 아직 발표된 바 없다. 이에 본 기관의 미주신경자극술 경험을 고찰하여 향후 국내에서의 소아 난치성 간질 환자 치료를

Received 18 November 2003

Accepted 20 November 2003

Corresponding author: Yong Soon Hwang, M.D., Ph.D., Epilepsy Center, Department of Neurosurgery, Inje University Sang-gye Paik Hospital, 761-1 Sang-gye 7 Dong, Nowon-gu, Seoul 139-707, Korea Seoul

E-Mail: hyongs@sanggyepaik.ac.kr

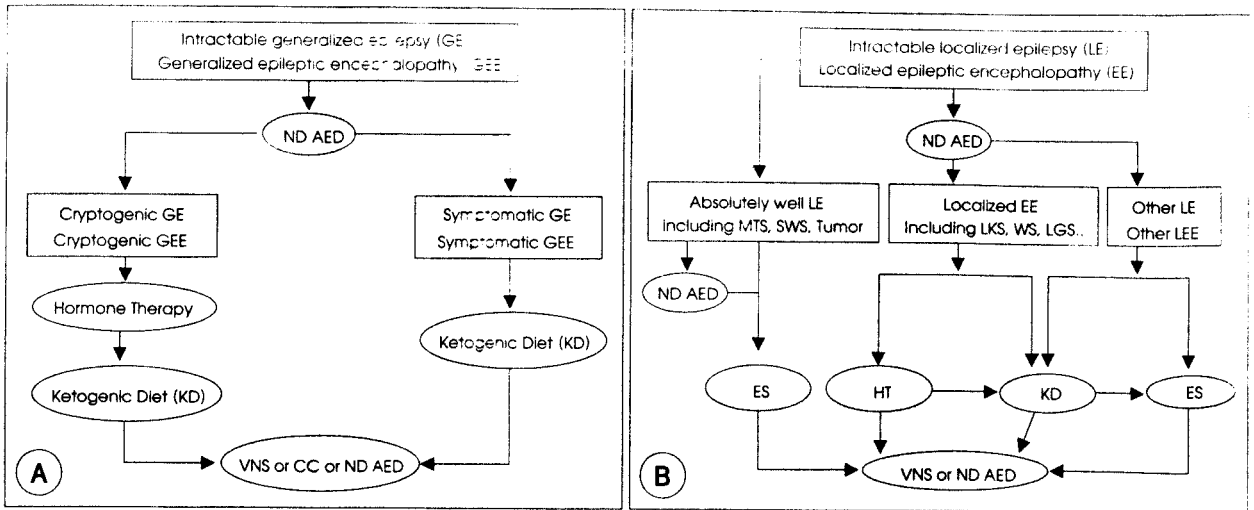


Fig. 1. A, B. Therapeutic algorithms for intractable childhood epilepsy at epilepsy center of Sang-gye Paik Hospital. ND AED : newly developed antiepileptic drugs. VNS : vagus nerve stimulation, CC : corpus callosotomy, MST : mesial temporal sclerosis, SWS : Sturge-Weber syndrome, WS : West syndrome, LGS : Lennox-Gastaut syndrome.

위한 미주신경자극술의 적용에 도움이 되고자 한다.

대상 및 방법

연구 대상

1999년 7월 23일 상계백병원 간질센터에서 미주신경 자극술이 시행된 이래 2003년 9월까지 6명의 환아에게 시술되었으며, 이 중 1년 이상의 추적 관찰이 가능했던 5명을 대상으로 하였다.

대상 환아의 적응증은 본원 소아 간질 치료 흐름도 (Fig. 1)에 따라, 간질의 종류와 상관없이 호르몬 치료를 포함한 3가지 이상의 항경련 약물에 난치성을 보이는 환아 중, 간질 수술의 적응증에 해당되지 않고 케톤생성 식이요법에 효과가 없거나 부작용으로 유지가 어려웠던 환아 또는 식이요법을 거부했던 환아들을 대상으로 하였으며, 나이 제한은 없었으나 자극 발생기를 삽입할 흉곽의 넓이를 고려하여 가능한 3~4세 이상의 환아를 대상으로 하였다. 미주신경자극술의 효과를 판정하는 간질 발작은 보호자를 통해 보고되는 모든 간질 양상을 대상으로 하였다.

미주신경자극

미주신경자극술에 사용된 기계는 4명에서 NeuroCybernetic Prothesis (NCP) 100 모델을 나머지 1명에서 101 모델을 사용하였다. 101 모델은 100 모델의 개량형으로 기계의 수명이 100 모델이 5년 정도인데 비해 101 모델은 10년 정도이다.⁴⁾ 미주신경자극 장치의 자극 조건

들(parameters)은 Cyberonics 회사에서 제시하는 일반적인 원칙을 참고하여 간질 발작 감소 효과와 환아의 적응도에 따라 융통성 있게 적용하였다.⁴ 최초 자극 조건으로 자극 강도(output current) 0.25 mA, 자극 빈도(frequency) 30 Hz, 펄스폭(pulse width) 500 μ sec, 자극 주기(duty cycle) 30초 "on", 5분 "off"로 하였다. 자석 자극(magnet stimulation)은 자극 발생기 자극 강도보다 0.25 mA 더 높게 조절하였으며, 자석 자극에 간질 발작 효과가 없어도 미주신경자극에 의한 부작용으로 인해 자극을 멈추어야 할 경우를 대비해서 보호자 관리 하에 항상 휴대하게 하였다. 자극 이후 한달 동안은 매주 간질 발작의 감소 효과와 부작용을 관찰하며 자극 강도를 0.25 mA씩 증가시켰으며, 이후 한달 간격으로 추적 관찰하며 자극 강도를 0.25 mA씩 최대 3.5 mA까지 증량하였다. 자극 강도를 높여가는 과정에서 효과가 없었던 환아들은 자극 주기를 25%까지 증가시켜 3개월간 추적 관찰 후 효과 여부를 판정하여 간질 발작 감소 효과가 없으면 다시 최초 상태로 조절하였다. 일반적으로 최초 장치 시술 이후 2주간의 관찰 기간이 요구되기도 하지만 장치 시술에 어려움이 없고, 수술 이후 특별한 이상 증상이 없는 경우 시술 다음날부터 미주신경 자극을 시작하였다(Fig. 2).

자료 수집 및 분석

대상 환아들의 임상 양상, 간질 조절 효과 및 부작용은 미주신경자극 장치 시술 이후부터 전향적으로 수집한 자료를 기술적(descriptive) 방법으로 고찰하였다.

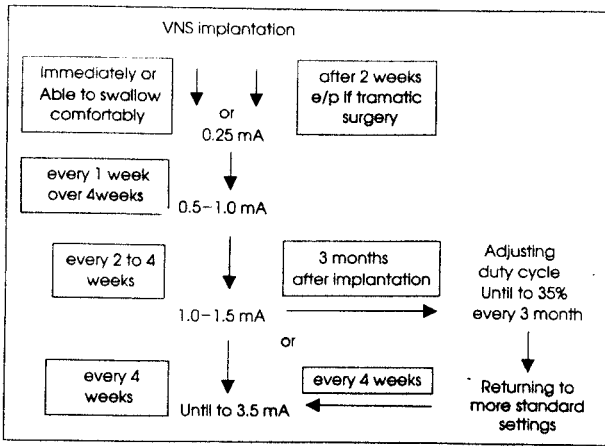


Fig. 2. Recommended algorithms for adjusting VNS parameters. VNS : vagus nerve stimulation (Data from Heck C, et al. *Neurol* 2002 ; 59(suppl 4) : 31-7).

결 과

5명 대상 환자 중 남자는 2명, 여자는 3명이었다. 간질 발생 이후 미주신경자극 장치 시술까지의 기간은 1년 8개월에서 17년 10개월(평균±SD, 9년 2개월±81.3개월)였으며, 장치 시술 당시 나이는 7년 3개월에서 17년 11개월(평균±SD, 10년 9개월±62.2개월)였다. 미주신경자극 장치 시술 이후 관찰 기간은 1년 7개월에서 4년 2개월(평균±SD, 3년 3개월±14.1개월)이었다. 간질의 종류는 탈력 발작을 위주로 하여 일부 복합 부분 간질 양상을 보였던 Lennox-Gastaut 증후군 3명을 포함하여 홍소 발작(gelastic seizure) 1명, 특정한 간질 증후군으로 분류되지 않는 이차적 전신화를 동반한 부분 간질 환자 1명이었다. 간질의 발생 원인은 뇌염으로 추정되는 Lennox-Gastaut 증후군 환자 1명과 시상하부 과오종(hypothalamic hamatoma) 1명 이 외 3명은 특별한 원인 질환을 알 수 없었다. Lennox-Gastaut 증후군 3명 환자 모두에서 케톤생성 식이요법을 시행하였으나 간질 발작 조절 효과가 만족스럽지 않아 중단하였으며, 이차적 전신화를 동반한 부분 간질 환자 1명은 간질 수술의 가능성을 평가하기 위해 시행한 비디오 뇌파 검사에서 양쪽 전두엽에 독립적인 간질 국소부위가 있어 수술을 포기했던 환자였다. 더불어 시상하부 과오종에 의한 홍소 발작을 보였던 환자 1명은 수술의 위험성으로 인해 수술이 시행되지 못했던 환자였다(Table 1).

미주신경자극술에 의한 간질 발작 감소 효과를 전기 자극 이후 3개월, 1년, 2년, 그리고 그 이후로 나누어 분석하였으며, 최초 3개월에 50% 이상 간질 발작 감소 효과

Table 1. Clinical data of 5 patients

Patient	Age* (mo)	Duration† (mo)	Epilepsy classification	Etiology
1	87	50	P2G	Cryptogenic
2	92	29	LGS	R/O encephalitis
3	214	50	LGS	Cryptogenic
4	177	46	Gelastic seizure	Hamatoma
5	76	19	LGS	Cryptogenic

* : at VNS implantation, † : after VNS implantation, P2G : partial seizure with 2ndary generalization, LGS : Lennox-Gastaut syndrome

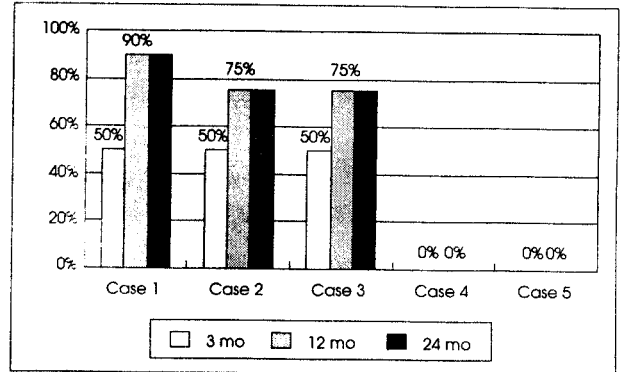


Fig. 3. Seizure frequency reduction rate according to the follow up duration.

를 보였던 환자는 3명이었다. 3명 중 첫째 환자는 특별한 뇌병변을 보이지 않고 양쪽 전두엽 부분 간질로 진단되었던 환자로 첫 3개월에 50%, 1년 이후부터 90% 이상 간질 발작 감소 효과를 유지하였다. 나머지 2명은 Lennox-Gastaut 증후군이었는데, 이 중 1명은 뇌염으로 추정되는 원인 질환에 의해 발생한 Lennox-Gastaut 증후군 환자로 첫 3개월에 50%, 1년 이후부터는 75% 정도의 간질 발작 감소 효과를 유지하였고, 나머지 1명은 특별한 원인 질환이 알려져 있지 않은 Lennox-Gastaut 증후군 환자로 두번째 환자와 같은 경과를 보였다. 시상하부 과오종으로 홍소 발작을 보였던 1명과 잠재성(cryptogenic) Lennox-Gastaut 증후군 1명은 미주신경자극술 후 간질 발작에 변화가 없었다(Fig. 3). 하지만 홍소 발작 환자에서 유일하게 자석 자극(magnet stimulation)에 의한 일시적인 홍소 발작의 강도 감소 효과가 보호자로부터 보고되었고, 이 외 환자에서는 환자들이 정신 지체 상태로 간질 발작 도중에 보호자에 의해 자석 자극이 시행되었으나 간질 발작에 변화는 없었다. 더불어 미주신경자극술에 의해 간질 발작이 50% 이상 감소했던 세명의 환자에서도 장치 시술 당시 항경련제와 간질 발작의 감소 이후 항경련제의 수 또는 용량에는 변화가 없었고, 6개월 간격으로 시행한 뇌파 소견상 뚜렷한 호전은

Table 2. Safety profiles of VNS therapy

Patient	Side effects	Management	Results
1	Horseness, dyspnea	Adjust amplitude	Improved
	Wound infection	Wound revision	Improved
2	No		
3	Drooling	Observation	Improved
4	No		
5	Dyspnea	Observation	Improved

VNS : vagus nerve stimulation

관찰할 수 없었다. 한편 자극 강도의 증가에 간질 발작 감소의 변화가 없었던 2명 환자와 미주신경자극 2년 후 75% 간질 발작 감소 효과가 있었던 잠재성 Lennox-Gastaut 환자 1명에서 간질 발작 감소를 유도하기 위해서 또는 간질 발작 감소율을 높이기 위해서 기존의 자극 주기 10%(30초 “on”, 5분 “off”)에서 25%(60초 “on”, 5분 “off”)로 조절하여 3개월간 추적 관찰하였으나 3명 모두에서 효과가 없었다.

미주신경자극술의 부작용으로 기계 장치를 시술하는 수술 과정에 특별한 부작용은 없었으며, 장치 시술 후 수술장에서 시행하도록 되어있는 시험적인 미주신경자극에 의해서도 서맥(bradycardia)를 비롯한 특별한 부작용은 없었다. 3명의 환자에서 부작용이 보고되었는데, 미주신경자극술에 간질 발작 감소 효과가 가장 높았던 환자에서 시술 후 12개월째 자극 강도 2.25 mA에서 권목소리와 수면 호흡곤란 증상이 있어 자극 강도를 2.0 mA까지 감소시킨 후 증상이 호전되었으며, 21개월째에도 같은 증상을 호소하여 1.75 mA로 감소 시킨 후 호전되었다. 더불어 시술 후 12개월째 자극 발생기 삽입 부위에 감염이 있었고 항생제 치료로 호전되지 않아 피부 절개 후 배농 수술 시행하였으며 이후 감염 소견은 호전되었다. 이외 나머지 두명의 환자에서 각각 미주신경자극 3개월째, 자극 강도 1.5 mA에서 침흘림을 호소하였고, 미주신경자극 2개월째 자극 강도 1.25 mA에서 수면 중 호흡곤란 증상을 호소하였으나 증상이 경미하여 자극 조건의 변동 없이 추적 관찰 중 자연 호전되었다(Table 2).

고 찰

일반적으로 간질 환자의 30%에서 항경련제로 간질 발작을 완전히 조절할 수 없는 난치성 간질로 보고되고 있다.⁵⁾ 난치성 간질의 다음 단계 치료로 간질 수술과 특히 소아 간질에서 적용되는 케톤생성 식이요법이 있다. 더불어 1994년에 유럽에서 1997년에는 미국에서 미주신경

자극술이 허가됨에 따라 난치성 간질의 치료에 또 하나의 방법으로 인정받고 있다.⁴⁾

미주신경의 원심성 섬유는 연수에서 출발해서 경정맥공(jugular foramen)을 통해 두개골을 빠져나오며 경부 미주 신경은 주요 총경동맥(common carotid artery) 및 경정맥(jugular vein)과 함께 경동맥초(carotid sheath)에 싸여 주행하여 신체 각 기관에 분포한다. 미주 신경 자극에 따른 부작용과 관련하여 가장 우려하는 기관은 심장으로 미주 신경의 부교감신경 섬유에 의한 서맥 심지어는 심정지 가능성을 예상할 수 있으며, 실제 수술장에서 미주신경자극 조건을 자극 강도 1 mA, 펄스폭 500 μ s, 자극 빈도 20 Hz하여 미주신경자극 시험을 하는 도중에 심정지가 발생했던 경우가 보고되고 있다.⁶⁾ 하지만 일반적으로 미주신경자극술의 효과를 발휘하기 위해 자극되어야 하는 A 섬유 자극에 의해서는 이러한 심장에 대한 영향이 없는 것으로 알려져 있고, 우측 미주신경에 비해 심장에 분지가 상대적으로 적은 좌측 미주 신경에 전극을 설치함으로써 심장에 대한 부작용을 최소화 하고 있다.⁷⁾ 본 대상 환자에서는 심장과 관련한 부작용은 관찰할 수 없었다.

미주신경자극술의 간질 발작 감소 효과의 기전은 미주 신경의 구심성 경로와 미주 신경의 자극에 의해 영향 받는 신경계 구조물들의 이해를 통해 동물 실험과 실제 간질 환아들을 대상으로 한 뇌영상 및 전기 생리학적 검사들을 통해 설명되어지고 있다.⁸⁻¹¹⁾ 미주신경 자극에 의해 청색반점(locus ceruleus)와 팔결핵(parabrachial nucleus)에서 분비되는 epinephrine과 serotonin이 항경련 효과가 있고,^{8,9)} 더불어 피질 간질 국소 부위와 피질하 구조와의 동기성을 방해함으로써 항경련 효과를 나타낸다고 설명하기도 한다.¹²⁾ 최근 기능성 뇌영상 검사(functional neuroimaging)의 발달과 함께 Henry 등¹⁰⁾이 [¹⁵O]-H₂O PET(positron emission tomography)을 이용하여 미주신경자극에 의한 뇌혈류의 변화를 관찰함으로써 항경련 효과와의 관련성을 보고하였다.

미국에서는 현재 12세 이상의 수술적 치료가 불가능한 난치성 부분 간질에서 미주신경자극술이 승인되었고, 유럽에서는 좀 더 광범위한 적응증으로 나이나 간질의 종류에 상관없이 난치성 간질에 적용이 되고 있다. 본원 역시 간질의 종류 또는 원인 질환에 상관없이 시술되고 있으나 소아 흉곽의 크기가 자극 발생기를 삽입하기에 무리가 없는 3~4세 이상을 대상으로 하고 있다.⁴⁾

미주신경자극술의 임상 연구는 미국 식품약물 안정청의 승인되기 이 전에 실시된 5번의 전향적인 연구(E01,

E02, E03, E04, E05)를 포함하여 최근까지 20,000명 이상의 상치 시술에 의한 성적이 보고되고 있는 바, 보고마다 다소의 차이는 있으나 고강도 자극 조건(high stimulation parameters)과 저강도 자극 조건(low stimulation parameters)간의 비교 연구를 포함한 E03, E05 연구에 의하면 고강도 자극 조건의 미주신경자극 3개월 후 간질 발작이 시술 전 50% 이상 감소하는 환자가 31%, 23% 정도를 보고하였고, 전체적으로 미주신경자극 24개월 후 43% 환자가 50% 이상 간질 발작 감소를 보였다.¹³⁾ Cyberonics 회사의 2002년 1월까지의 누적 자료는 미주신경자극 12개월 이후 50%이상 간질 발작 감소를 보였던 환자가 57%, 이중 75% 이상 감소를 보였던 환아는 전체 누적 환자의 36%였다.¹⁴⁾ 특히 이들 보고와 함께 DeGiorgio 등¹⁵⁾의 보고에 따르면 미주 신경 자극 후 시간이 경과함에 따라 간질 발작 감소 효과가 의미있게 증가하였는데, 주로 성인을 대상으로 시행한 국내 연구에서도 미주신경자극 후 3개월 때 50% 이상 간질 발작이 감소한 환자가 29%, 12개월에 43%로 시술 후 시간이 지남에 따라 간질 발작 감소 효과가 증가하는 비슷한 성적을 보고 하였다.¹⁶⁾ 20,000명 이상의 환자 중 현재까지 18세 이하의 환아가 3분의 1일 차지하고 있으며 2002년 Cyberonics 회사(Houston, TX)에서 제공한 자료에 의하면 미주신경자극 12개월 이후에 연령대별 50%이상 간질 발작이 감소한 환자의 비율이 56%에서 61%로 연령에 따른 간질 감소 효과의 차이가 없었다.¹⁷⁾ 이러한 결과는 18세 이하 소아를 대상으로 시행된 Helmer 등¹⁸⁾의 연구에 의해서도 뒷받침되고 있으며, 성인과 차이가 있다면 성인에 비해 시술 후 3개월 성적과 이후의 성적이 비슷하여 소아에서 미주신경자극술의 효과가 다소 빠르다는 것이다. 최근 2003년 Murphy 등¹⁹⁾도 비슷한 결과를 보고하면서 12세 이상 소아와 이하 소아간에도 간질 발작 감소 효과는 비슷하다고 하였다. Lennox-Gastaut 증후군 43명에서도 3분의 1에서 미주신경자극술로 75% 이상 간질 감소 효과가 있었으며,¹⁸⁾ 결절성 경화증에 동반된 소아 난치성 간질 환아 10중 9명에서 50%이상, 5명에서 90%이상 간질 발작 감소 효과를 보고하였다.²⁰⁾ Renfroe 등³⁾은 간질 병력 5년을 기준으로 미주신경자극술이 시행된 시점에 따른 간질 감소 효과를 비교하는 연구에서 간질 병력 5년 이내에 시행한 환아에서 90% 이상 또는 간질 발작 완전 완해율이 통계적으로 의미있게 높았음을 보고하고 있어 적응증이 되는 소아에서 좀 더 조기에 시술하는 것을 원칙으로 하고 있다. 저자들은 대상 환아 수가 적어 통계적 의미를 부여할

수는 없으나, 시술되어진 5명의 환아 중 3명에서 3개월 경과 후 50% 이상의 간질 감소 효과를 보였고 이 중에 1명에서는 12개월 경과 후 90%의 간질 발작 감소 효과가 있었으며, 나머지 2명은 12개월 경과 후 75%의 감소 효과가 있어 기존의 보고와 비슷한 성적이었다. 미주신경자극술의 효과를 세가지로 요약하면, 급성 항경련 효과, 시간의 경과에 따른 항경련 효과의 증가, 궁극적인 항간질 효과라 할 수 있다.⁷⁾ 특히 항경련제와 간질 수술, 케톤생성 식이요법이 단기간에 항경련 효과가 나타난다면, 미주 신경 자극술은 3개월 적어도 1년에 걸쳐 항경련 효과가 서서히 증가하며 최대 2년까지 증가가 가능하다고 보고되고 있다.¹³⁾ 본 대상 환아들 역시 최초 3개월에 비해 1년 이후 의미 있는 항경련 효과의 증가 양상을 보였으며 이후에는 간질 발작 감소 효과에 변화는 없었다.

미주신경자극 장치는 자극 발생기와 이중 전극(bipolar lead)으로 구성되어 있고, 미주 신경의 접근의 용이성으로 인해 장치 시술에는 어려움이 없으나, 미주신경에 대한 수술 손상을 최소화 하여야 장치 시술 이후 환자의 적응도를 높일 수 있으며 시술 이후 바로 미주신경자극 장치를 작동시킬 수가 있다.²¹⁾ 본 대상 환아들은 수술 이후 바로 장치를 작동시킬 수 있었고 초기 부작용은 관찰할 수 없었다. 미주신경자극술의 자극 조건을 적용하는 방법에는 일반적인 원칙은 있으나, 최선의 정해진 방법은 없고 대상 환자의 간질 감소 효과와 적응도를 고려하여야 한다.^{4,21)} 본 대상 환아들은 장치 시술에 따른 부작용이 없어서 시술 이후 바로 자극을 시작하였다. 자극 강도의 증가에 따라 간질 발작 감소에 변화가 없었던 환아 2명과 일시적으로 간질 발생 빈도가 높아졌던 환아 1명을 대상으로 25%까지 자극 주기 증가를 시도해보았으나 간질 감소 효과는 없었다. 자극 주기는 효과 발현까지 3개월 정도의 관찰 기간이 필요하며 3개월 간격으로 36%까지 증가가 가능하다. 이후 효과가 없을 때는 기계의 수명을 고려하여 다시 원 상태로 자극 주기를 줄이고 자극 강도를 최대 3.5 mA까지 증가 시켜 볼 수 있다.^{4,21)}

미주신경자극술은 간질 감소 효과와 더불어 자석 자극을 이용한 급성 발작의 방지 효과로 간질 환자로 하여금 삶의 질의 향상을 도모할 수 있다.²²⁾ 특히 미주신경자극술의 적응증이 되는 소아 난치성 간질 환아의 70% 이상이 정신지체나 발달 지연을 동반하고 있어 미주신경자극술에 의한 간질 발작 감소 효과와 함께 항경련 약물을 과도 복용을 피할 수 있어 인지 장애 극복에 도움을 줄 수 있다는 장점이 있다.¹⁷⁾ 본 대상 환아들에서 삶의 질에 대한 객관적인 검사는 시행하지 않았으나, 흉소 발작을 보

였던 환아에서 자석 자극에 의한 발작 강도의 감소 효과로 인해 환아가 다소 안정적인 학교 생활이 가능하였다. 하지만 간질 감소 효과를 보인 3명의 환아에서도 항경련제의 수나 용량에는 변화가 없었으며, 시행된 인지 능력 검사에서도 의미있는 차이는 없었다.

미주신경자극술에 의한 뇌파 소견의 호전이 동물 실험에서 증명되었으나,²³⁾ 사람을 대상으로 한 연구에서는 미주 신경 자극에 의한 뇌파의 즉각적인 반응은 관찰할 수가 없었다.¹¹⁾ 하지만 Koo¹²⁾가 미주 신경 자극에 따른 장기적 뇌파의 호전을 보고한 바 있어 간질 발작 감소 효과와 뇌파 소견 호전과의 상관 관계를 예상할 수 있었으나, 본 대상 환아 중 미주신경자극술에 50% 이상 효과가 있었던 환아에서도 의미있는 뇌파 소견의 호전은 관찰되지 않았다.

미주신경자극술에 의해 보고되는 가장 흔한 부작용은 원목소리, 호흡곤란, 목따가움과 삼키는데 불편감이다.¹³⁾ 소아를 대상으로 한 Helmer 등¹⁸⁾의 연구에서는 57.9%에서 변성, 37.8%에서 기침이 발생하고 일부 환아에서 과행동증이나 경미한 우측 마비와 운동 부조화(incoordination)를 보고하였다. 하지만 이러한 부작용을 호소한다고 하여도 자극 강도를 낮추거나, 자극 빈도를 30 Hz에서 20 Hz로 조절하거나, 펄스폭을 500 μ sec에서 250 μ sec로 조절하여 증상을 호전을 유도할 수 있으며, 미주신경자극술을 중단하여야 하는 경우는 거의 없다고 한다.^{13,18)} 본 대상 환아에서도 3명에서 이러한 증상을 보였으나, 1명에서 자극 강도를 감소하는 것만으로 증상이 호전되었으며 나머지 2명은 증상이 경미하여 자극 조건 조절없이 추적 관찰 도중 호전되었다. 다만 1명에서 기계 삽입 부분에 감염 소견이 있었으나 미주신경자극술에 의해 간질 발작 감소 효과가 90% 이상이었던 환아로 기계를 제거하지 않고 절개 후 배농을 시행한 후 항생제 치료를 시행하여 호전되었다. 난치성 소아 간질 환아의 경우 대부분 정신지체인 경우가 많아서 성인에 비해 가벼운 부작용은 보고되지 않는 경향이 있어 부작용의 발생 빈도가 적게 보고되는 경향도 있을 것으로 생각된다.

미주신경자극술은 난치성 간질, 특히 인지 발달에 중요한 시기에 간질로 인한 정신지체 또는 발달 지체를 초래하기 쉬운 난치성 소아 간질 환자에서 고식적인 방법으로 안전하게 적용할 수 있는 유용한 치료 방법이다. 하지만 간질 발작의 완해를 기대하기가 어려워 치료 효과에 한계가 있고, 국내에서는 미주신경자극술에 대한 시술 적용 기준조차 없이 비급여 항목으로 고가의 비용이 요구됨으로 널리 적용되기 어려운 실정이다. 특히 12세를 기준으

로 하고 있는 미국의 승인 기준을 근거로해서 보험이 되더라도 대부분의 소아 난치성 간질 환아에게는 혜택이 돌아갈 수 없을 가능성도 있다. 그러므로 간질 발생 시점으로부터 가능한 조기에 미주신경자극술을 시행하여 난치성 소아 간질 환아들의 인지 능력의 향상을 도모하는 것이 결국 항경련제 투약의 감소와 더불어 사회적인 의료 비용 측면에서도 긍정적인 영향이 있다는 것이 강조되어야 할 것이다.²⁴⁾

REFERENCES

1. Zebara J. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. *Epilepsia* 1992;33:1005-12.
2. Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia* 1990;3 (suppl 2):40-3.
3. Renfro JB, Wheless JW. Earlier use of adjunctive vagus nerve stimulation therapy for refractory epilepsy. *Neurol* 2002;59 (suppl 4):26-30.
4. Physician's Manual Neuro-Cybernetic Prosthesis System NCP Pulse Generator Models 100 and 101. December, 2000. Houston, TX, Cyberonics, Inc.
5. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314-9.
6. Asconape JJ, Moore DD, Zipes DP, Hartman LM, Duffel WH Jr. Bradycardia and asystole with the use of vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: a rare complication of intraoperative device testing. *Epilepsia* 1999;40:1452-4.
7. Henry TR. Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. *Neurol* 2002;59 (suppl 4):3-14.
8. Krahl SE, Clark KB, Smith DC, Browning RA. Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1998;39:709-14.
9. Saper CB, Loewy AD. Efferent connections of the parabrachial nucleus in the rat. *Brain Res* 1980;197:291-317.
10. Henry TR, Bakay RA, Votaw JR, et al. Brain blood flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: I. Acute effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia* 1998;39:983-90.
11. Hammond EJ, Uthman BM, Reid SA, Wilder BJ. Electrophysiological studies of cervical vagus nerve stimulation in humans: I. EEG effects. *Epilepsia* 1992;33:1013-20.
12. Koo B. EEG changes with vagus nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:434-41.
13. Morris GL, mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurol* 1999;53:1731-5.
14. Schachter SC. Vagus nerve stimulation therapy summary: Five years after FDA approval. *Neurol* 2002;59 (suppl 4):15-20.
15. DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, et al. Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia* 2000;41:1195-200.
16. Korean Vagus Nerve Stimulation Study Group. Vagus nerve stimulation therapy in refractory epilepsy: 18-month follow-up multicenter study. *J Korean Epilep Soc* 2001;5:46-51.
17. Wheless JW, Maggio V. Vagus nerve stimulation therapy in patients younger than 18 years. *Neurol* 2002;59 (suppl 4):21-5.
18. Helmers SL, Wheless JW, Frost M, et al. vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: retrospective

- study. *J Child Neurol* 2001;16:843-8.
19. Murphy JV, Torkelson R, Dowler I, Simon S, Hudson S. Vagal nerve stimulation in refractory epilepsy: the first 100 patients receiving vagal nerve stimulation at a pediatric epilepsy center. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157(6):560-4.
 20. Parain D, Penniello MJ, Berquen P, Delangre T, Billard C, Murphy JV. Vagal nerve stimulation in tuberous sclerosis complex patients. *Pediatr neurol* 2001;25:213-6.
 21. Heck C, Helmers SL, DeGiorgio CM. Vagus nerve stimulation therapy, epilepsy, and device parameters: Scientific basis and recommendations for use. *Neurol* 2002;59(suppl 4):31-7.
 22. Cramer JA. Exploration of changes in health-related quality of life after 3 months of vagus nerve stimulation. *Epilepsy Behav* 2001;2:460-5.
 23. Chase MH, Nakamura Y, Clemente CD, Sterman MB. Afferent vagal stimulation: neurographic correlates of induced EEG synchronization and desynchronization. *Brain Res* 1967;5:236-49.
 24. Ben-Menachem E, Hellström K, Verstappen D. Analysis of direct hospital costs before and 18 months after treatment with vagus nerve stimulation therapy in 43 patients. *Neurol* 2002;59(suppl 4):44-7.