

# 난치성 신피질 간질환자에서 1 Hz 반복적 경두개자기자극술이 대뇌피질흥분도 및 경련감소에 미치는 영향

조현지 · 김희진 · 이민아 · 최경규 · 이향운  
이화여자대학교 의과대학 신경과학교실, 의과학 연구소

## Effects of 1 Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Cortical Excitability and Seizure Reduction in Intractable Neocortical Epilepsy

Hyun Ji Cho, M.D., Hee Jin Kim, M.D., Mina Lee, B.S.,  
Kyung-Gyu Choi, M.D., Ph.D. and Hyang Woon Lee, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, College of Medicine, Ewha Womans University and Ewha Medical Research Institute, Seoul, Korea

**Background & Objectives** : Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) can modulate the excitability of cortical networks, possibly reduce the excitability by low frequency stimulation. In this study, we are conducting a study using 1 Hz rTMS in patients with intractable neocortical epilepsy. We wish to see whether 1Hz rTMS induces considerable changes in the cortical excitability and whether it leads to a significant reduction in seizure frequency in individual patients.

**Methods** : Patients with intractable neocortical epilepsy were recruited, and 1 Hz rTMS (110% of resting motor threshold, 1800 stimuli twice a day) was delivered to the seizure focus for 5 consecutive days. Resting motor threshold (r-MT), MEP amplitudes at different intensities, intracortical inhibition (ICI) and intracortical facilitation (ICF) were measured as TMS indices for motor cortical excitability. TMS measures were repeated before and after daily rTMS session, and again after 2 weeks.

**Results** : Four patients (aged 15 to 53, 3 females and 1 male, 2

TLE and 2 FLE) were described here : cortical excitability in 2 neocortical TLE patients showed lower r-MT and reduced ICF in ipsilateral hemisphere to epileptic focus. One of them with cortical dysplasia showed increased r-MT and ICI, and decreased ICF after daily rTMS session. This patient was seizure-free for 10 weeks, after which the seizure frequency returned to the baseline.

**Conclusions** : Our preliminary data shows that 1 Hz rTMS may decrease cortical excitability and/or intracortical facilitation, and increase intracortical inhibition after daily rTMS. These findings suggest possible therapeutic effects of low frequency rTMS for patients with intractable neocortical epilepsy. (J Korean Epilep Soc 2005; 9(1):36-43)

**KEY WORDS** : Transcranial magnetic stimulation · Cortical excitability · Intractable neocortical epilepsy · Motor threshold.

### 서 론

간질은 다양한 원인으로 나타날 수 있으나 결국 대뇌피질 수준에서 흥분성과 억제성 영향의 불균형으로 특징 지워질 수 있다.<sup>1</sup> 경두개 자기자극(transcranial magnetic

stimulation, TMS)은 비침습적이고 안전하며 시행하기 용이하고, 신경세포의 흥분성과 억제성을 모두 측정할 수 있다. 간질환자에서 TMS를 이용하여 발작간기에 운동영역의 흥분성 변화를 보고자 하였던 이전 연구들에서 그 결과는 매우 다양하게 나타났는데,<sup>2,3</sup> 이는 연구자마다 환자군의 간질의 종류나 사용하고 있는 항간질약의 종류 및 경

Received 28 April 2005

Accepted 15 June 2005

Corresponding author: Hyang Woon Lee, M.D., Ph.D., Department of Neurology, College of Medicine, Ewha Womans University and Ewha Medical Research Institute, 911-1, Mok-dong, Yangcheon-gu, Seoul 158-710, Korea

E-Mail: leeh@ewha.ac.kr

This study was awarded the best poster presentation for neurology resident at 2004 annual meeting of Korean Epilepsy Society, and was supported by 2004 clinical research fund from Ewha Womans University Hospital.

두개 자극 방법의 차이 등 여러 요인이 존재했기 때문일 것이다. 또한 부분간질(partial epilepsy) 환자에서 이러한 대뇌흥분성의 변화가 간질발작병소 부위에만 국한되어 있는 것인지, 전반적인 대뇌피질에 영향을 미치는 것인지, 혹은 이러한 변화가 발작간기에도 유지되는 것인지는 아직 명확하게 알려져 있지 않다. 한편, 반복적 경두개자기 자극(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)을 이용하면 신경계의 흥분성을 조절할 수 있는데, 자극 조건에 따라 신경계를 흥분시키거나 억제시킬 수도 있다.<sup>2</sup> 이러한 차이를 보이는 원인은 아직 정확하게 밝혀져 있지 않으나 대체로 고주파의 자극은 운동피질의 흥분성을 증가시키고 간혹 간질 발작을 유발하기도 하는 반면, 저주파의 자극은 대뇌피질의 흥분성을 낮춘다고 알려져 왔다.<sup>4</sup> 간질환자들은 대뇌의 흥분성이 증가되어 있다는 점을 감안할 때 대뇌피질흥분성을 억제하는 저주파 rTMS의 성질을 이용하여 치료적으로 간질 발작의 빈도를 낮추어 보고자 하는 연구들이 앞을 다투어 시행되고 있으나,<sup>1-6</sup> 국내에서는 아직 연구된 바가 없었다.

저자들은 난치성 부분간질 환자에서 간질병소측과 반대측의 운동피질 흥분성의 차이가 있는지를 조사하고, 1 Hz rTMS의 치료자극을 시행하고 자기자극 전후에 운동피질의 흥분성을 측정하여 rTMS 전후의 운동피질의 흥분성의 변화가 있는지, 이러한 변화가 간질 발작 빈도의 변화와 관계가 있는지를 알아보고자 임상연구를 시행하고 있다. 본 연구에서는 TMS 대뇌피질흥분도를 측정하고 1 Hz 저주파 rTMS를 간질병소에 시행한 네 명의 환자에서 임상적 소견과 대뇌피질흥분도의 변화를 분석하였으며 그 결과를 보고하고자 한다.

## 대상과 방법

### 대 상

대상 환자들은 모두 약물 치료에 반응하지 않는 난치성 간질 환자들로서 2가지 이상의 충만한 항경련제를 2년 이상의 충분한 기간 동안 사용하였음에도 불구하고 최근 6개월 동안 간질 발작이 한 달에 수회 이상 있었던 환자들로 나이는 5세에서 55세 사이로 제한하였다. 본 연구에서는 2명의 측두엽 간질과 2명의 전두엽 간질 환자의 데이터를 분석하였는데, 환자의 나이는 15세에서 53세, 3명의 여자와 1명의 남자 환자였다. 환자들은 간질 일기를 작성하여 rTMS 시행 전후 8주 동안의 임상적 간질 발작의 빈도를 기록하도록 하였다. 본 연구에서 사용한 1 Hz rTMS는 미국 식품의약품국(Food and Drug Administra-

tion)에서 안전성을 공인받은 방법으로 본 임상연구는 연구윤리심의위원회에서 승인을 받았으며, 임상연구를 시행하기 전 모든 환자들에게 본 연구의 목적과 실험방법에 대해 자세한 설명을 하고 문서로 동의를 받았다.

### 연구방법

#### 경두개자기자극

TMS에 사용된 기계는 Caldwell high speed magnetic stimulator(Caldwell, Kennewick, USA)로 근전도 기계(Toennies Neuroscreen, Hoechberg, Germany)에 연결하여 사용하였다. 자극체는 반경 5 cm, 8자형으로 구성된 코일로 수냉각(water-cooling) 원리를 이용하여 반복적인 자극으로 과열되지 않도록 하였다. 치료를 위한 rTMS는 월요일부터 금요일까지 5일 연속으로 시행하였으며, 환자들은 팔걸이의자에서 편안히 앉은 자세로 자극 부위는 각 환자의 간질병소에 해당하는 부위의 두피에 수직방향으로 자극하였다. 간질병소는 환자의 간질발작이 시작되는 뇌파전극을 기준으로 MRI상 병변이 있는 경우 Brainsight frameless stereotaxy system을 이용하여 코일의 위치와 간질병소를 환자의 삼차원 MRI 영상 위에서 일치시켜 결정하였다. 치료자극은 자극빈도 1 Hz, 자극 강도는 휴지기의 운동 역치(아래 설명 참조)의 110% 역치상 자극(suprathreshold stimuli)으로 정하였고 하루 30분간 오전과 오후 두 차례 시행하여 총 3600번의 자극을 시행하였다.

#### 운동피질의 대뇌피질흥분도 측정

운동유발전위(motor evoked potentials, MEP)는 최대한 긴장을 풀고 앉은 자세에서 우측 운동피질을 TMS로 자극할 때에는 왼손 첫째 골간근(first dorsal interossei, FDI) 근육에서 측정하였고, 좌측 운동피질을 자극할 때에는 오른손 FDI 근육에서 표면전극을 이용하여 발생하는 반응을 측정하였다. 휴지기 운동역치(resting motor threshold, r-MT)는 10회 자극하여 50  $\mu$ V 이상의 MEP가 5회 이상 발생하는 자극의 크기로 정의하였다. 안정시 1 mV MT(또는 0.5 mV MT)는 10회 자극하여 5회 이상 1 mV(또는 0.5 mV) 이상의 MEP가 나오는 자극의 크기로 정의하였다. Recruitment curve는 각기 다른 자극강도에서 MEP 진폭(amplitude)이 증가되는 정도를 측정하는 것으로 자극강도를 90%에서 160% r-MT까지 10% r-MT씩 증가시켜 MEP 진폭을 구하였다. 또한 피질간억제성(intracortical inhibition, ICI)과 피질간활성(in-

tracortical facilitation, ICF)은 쌍자극(paired pulse)을 주어서 구하였는데 자극 사이의 시간을 ICI는 2~3 ms, ICF는 10~15 ms로 하였다. 쌍자극 중 선행하는 조건자극의 강도는 역치 이하로 역치의 75% 세기로 하였는데 이는 척수의 흥분성에는 영향을 주지 않는 것으로 알려져 있다.<sup>7</sup> 이어서 주는 자극은 역치 이상의 자극으로 1 mV MEP를 발생시키는 크기의 자극으로 정하였다. 이들 TMS 지표는 1 Hz rTMS를 시행하기 전과 매일 1 Hz rTMS 시행 전후, 마지막 rTMS 시행 2주 후에 각각 반복적으로 측정하였다.

**임상소견과 경련일기**

환자들은 1 Hz rTMS 치료 기간과 그 이후에 치료 효과와 부작용 발생 여부를 보기 위하여 각각 경련과 부작용을 자세히 기록하는 경련 일기를 작성하도록 하였는데 치료 전 8주와 치료 기간 및 치료 후 8주 총 17주 동안

시행하였다. 연속 5일간의 1 Hz rTMS를 시행하기 위하여 환자들은 일주일간 병원에 입원하였고, 퇴원 후 2주, 8주째 각각 외래로 방문하였다. 퇴원 후 2주에는 TMS 대뇌피질흥분도 지표를 함께 측정하였다.

**결 과**

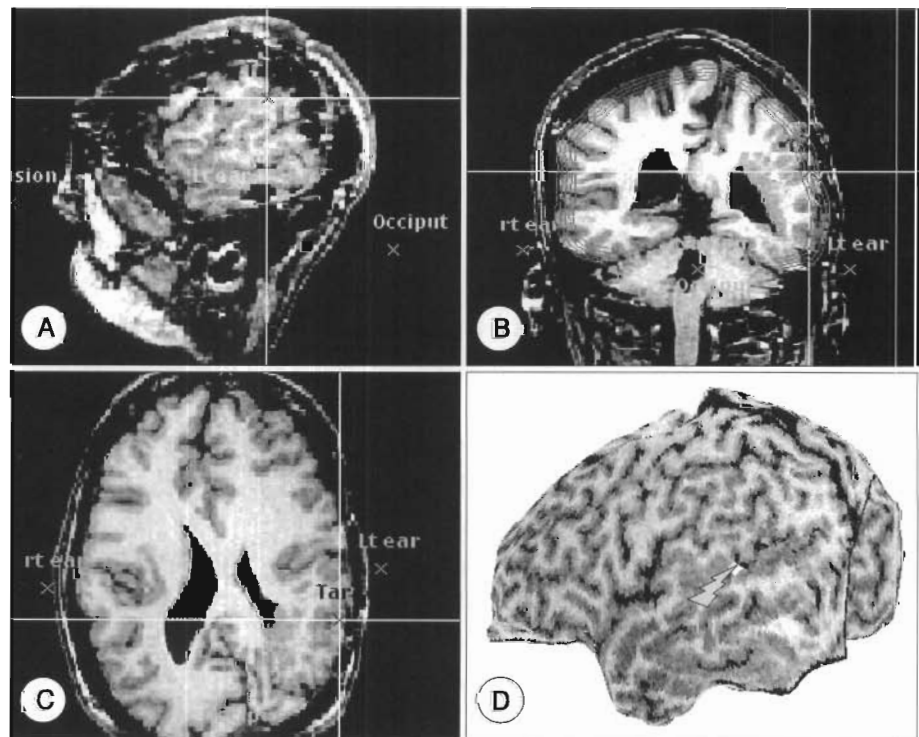
**증 례 1**

환자는 32세 여환으로 10세부터 시작된 복합부분발작과 간헐적인 이차성 전신경련을 보였다. 여러 가지 항경련제를 복용하였으나 경련이 완전히 조절되지 않았고, carbamazepine (CBZ) 1600 mg, valproate (VPA) 2000 mg, gabapentin (GBP) 2700 mg을 복용 중인 현재 경련 발작은 한달에 평균 3~5회 발생하였다(Table 1). 뇌 자기공명영상 검사상 좌측 측뇌실(lateral ventricle) 주변으로 광범위한 피질이형성증(cortical dysplasia)이 동반되

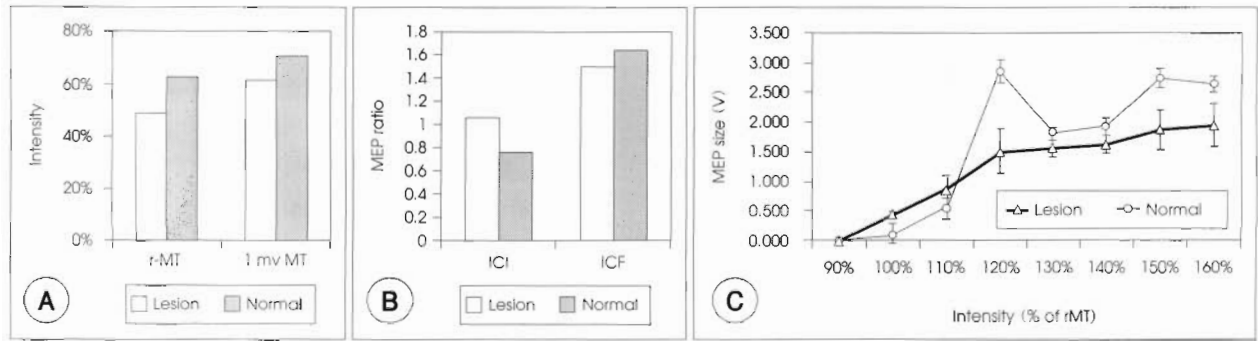
**Table 1.** Clinical characteristics of the patients

No.	Age	Sex	Epilepsy syndrome	Side	Etiology	Seizure duration	Semiology	Sz frequency	AED medications
Case 1	32	F	TLE	Left	CD	22 yrs	CPS with sGTC	3- 5/month	CBZ, VPA, GBP
Case 2	53	M	TLE	Left	Unknown	32 yrs	CPS with sGTC	5- 7/month	CBZ, VPA, LTG
Case 3	15	F	FLE	Left	Unknown	10 yrs	CPS with sGTC	7-10/month	VPA, LTG
Case 4	23	F	FPLE	Left	CD	8 yrs	SPS with sGTC	3- 4/month	CBZ, PB

No., number; TLE, temporal lobe epilepsy; FLE, frontal lobe epilepsy; FPLE, frontoparietal lobe epilepsy; CD, cortical dysplasia; yrs, years; CPS, complex partial seizure; sGTC, secondary generalized tonic-clonic seizure; SPS, simple partial seizure; CBZ, carbamazepine; VPA, valproate; GBP, gabapentin; LTG, lamotrigine; PB, phenobarbital.



**Figure 1.** Brain MRI SPGR images of left neocortical temporal lobe epilepsy patient with cortical dysplasia (case 1): sagittal (A), coronal (B), axial (C) planes and 3D MRI (D). One Hz rTMS was applied on the scalp area overlying the epileptic focus (marked as thunderhead) for 5 consecutive days using theBrainsight® stereotaxy system (D).



**Figure 2.** Baseline TMS indices for motor cortical excitability before 1 Hz rTMS in case 1 in both ipsilateral (lesion side) and contralateral (normal side) hemispheres to seizure focus. A : Resting motor threshold (r-MT) and MT for 1 mV MEP (1 mV MT) before 1 Hz rTMS: r-MT and 1 mV MT are lower in ipsilateral hemisphere to seizure focus. B: MEP ratio for intracortical inhibition (ICI) and facilitation (ICF): MEP ratio for ICI is higher (decreased inhibition) and ICF is lower (decreased facilitation) in ipsilateral hemisphere to the seizure focus. C : Recruitment curve at different intensities: MEP amplitudes are lower in ipsilateral hemisphere to seizure focus at intensities over 120% r-MT.

**Table 2.** Changes in TMS indices for motor cortical excitability before and after 1 Hz rTMS in cases 1 and 2

	Acute effects								Delayed effects							
	r-MT		1 mV MT		ICI		ICF		r-MT		1 mV MT		ICI		ICF	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Baseline	2 weeks	Baseline	2 weeks	Baseline	2 weeks	Baseline	2 weeks
Case 1	50%	59%	62%	72%	0.79	0.90	1.03	1.19	49%	47%	61%	61%	1.06	0.85	1.49	1.01
Case 2	56%	62%	67%	73%	0.95	0.93	1.09	1.19	53%	54%	65%	68%	0.96	1.05	1.32	1.43

Acute effects, before (pre) and after (post) daily 1 Hz rTMS sessions; delayed effects, baseline and 2 weeks after all of the rTMS sessions: r-MT, resting motor thresholds; 1 mV MT, motor thresholds to get 1 mV MEP; ICI, intracortical inhibition; ICF, intracortical facilitation.

였으며 이소성회백질(heterotopic gray matter)이 측두엽 피질까지 관찰되었고, 열두증(schizencephaly)이 두정엽 피질에서 부분적으로 관찰되었다(Figure 1A-C). 환자의 병변과 주변 대뇌피질에 경막하 전극을 광범위하게 삽입하고 시행한 간질 수술전 검사에서 간질병소가 상측두엽 이랑(superior temporal gyrus)의 뒷부분 베르니케 영역(Wernicke area)임이 확인되어 간질수술의 적응이 되지 않는 환자였다.

치료를 위한 1 Hz rTMS를 시행하기 전에 측정한 기초 TMS 지표 분석에서 간질병소가 있는 좌측반구의 운동피질에서 반대쪽에 비해 r-MT는 각각 49%와 62%의 magnetic output으로, 1 mV MT는 각각 61%와 70%로 낮은, 즉 대뇌피질흥분도가 높은 소견을 보였다(Figure 2A). ICI는 간질병소에서 1.06으로 반대측 대뇌반구의 0.76에 비해 피질간 억제성이 감소되고 ICF는 각각 1.49와 1.64로 간질병소에서 피질간 촉진성이 감소되어, 피질간 상호작용이 간질병소에서 감소된 소견을 보였다(Figure 2B). Recruitment curve상 MEP의 진폭은 120% r-MT 이상 비교적 자극강도가 높은 경우 병소에서 감소된 소견을 보였다(Figure 2C).

Brainsight stereotaxy system을 이용하여 환자의 두 피에서 상측두엽이랑의 간질병소를 확인한 후 1 Hz rTMS

를 5일간 오전 오후 시행하였다(Figure 1D). 간질병소에 매일 1 Hz rTMS를 시행한 전후에 5일 평균 r-MT는 50%에서 59% magnetic output으로 증가되었으나 치료 2주 후에는 치료 전과 비교해 r-MT가 49%에서 47%로 큰 차이를 보이지 않았다. 1 mV MT 역시 매일 1 Hz rTMS 시행 전후 5일 평균 62%에서 72%로 증가되어 대뇌피질 흥분도가 감소되는 경향을 보였으나, 치료 2주 후에는 치료 전과 비교해서 61%에서 61%로 차이를 보이지 않았다. 한편, ICI는 매일 rTMS 시행 전후에는 5일 평균 각각 0.79에서 0.90으로, ICF는 1.03에서 1.19로 MEP의 비가 다소 증가되는 듯 하였으나, 치료 2주 후에는 ICI가 1.06에서 0.85로 감소되어 피질간 억제성이 증가되는 경향을 보였고, ICF 역시 1.49에서 1.01로 현저하게 감소되어 피질간 촉진성이 감소되는 경향을 보였다(Table 2). 환자는 1 Hz rTMS 시행 중이나 시행 후 특별한 부작용을 보이지 않았으며, 치료 전 8주간 경련 빈도는 총 8회였고 치료 후 8주간은 한차례도 경련을 보이지 않았으며 10주 후 평소보다 짧고 경한 복합부분발작을 한차례 보인 후 점차 치료 전 경련 횟수와 비슷한 빈도로 돌아갔다.

**증례 2**

환자는 53세 남환으로 21세부터 시작된 부분복합경련

과 이차성 전신경련을 보였다. 현재 CBZ 1800 mg, VPA 2000 mg, lamotrigine(LTG) 400 mg을 복용 중으로 경련발작은 한달에 평균 5~7회 발생하였다. 뇌 자기공명영상 검사에서 뇌에 비정상적인 병변은 관찰되지 않았고, 경막하전극을 좌측 측두엽 주변에 삽입하고 시행한 간질수술전 검사에서 간질병소가 상측두엽 이랑의 중앙부분, 베르니케 영역 부근에서 관찰되어 간질수술의 적응이 되지 않는 환자였다.

치료를 위한 1 Hz rTMS를 시행하기 전에 측정된 baseline TMS 지표 분석에서 간질병소가 있는 좌측반구의 운동피질과 반대편에서 r-MT는 모두 56%로 차이가 없었던 반면 1 mV MT는 각각 76%와 84%로 간질 병소에서 낮은 소견을 보였다(Figure 3A). ICI는 간질병소에서 0.21로 반대측 대뇌반구의 0.44에 비해 낮았고, ICF 역시 1.46과 1.84로 간질병소에서 낮은 소견을 보였다(Figure 3B). Recruitment curve상 110% r-MT에서 140% r-MT 사이의 자극강도로 자극할 때 MEP의 진폭이 병소에서 감소된 소견을 보였다(Figure 3C).

Brainsight stereotaxy system을 이용하여 간질병소로 밝혀진 상측두엽이랑에 1 Hz rTMS를 시행하였을 때, 매일 자극 전후 r-MT는 5일 평균 56%에서 62%로 높아져서 대뇌피질흥분도가 감소된 소견을 보였으나, 치료 2주 후에는 r-MT가 54%로 baseline 53%와 차이를 보이지 않았다. 1 mV MT는 매일 1 Hz rTMS 자극 전후 5일 평균값이 67%에서 73%로 높아져 대뇌피질흥분도가 감소되는 경향을 보였고, 치료 2주 후에도 65%에서 68%로 다소 높아져 있었다. ICI는 매일 치료 전후 5일 평균 0.95에서 0.93으로 큰 차이가 없었고, 2주 후에는 0.96에서 1.05로 다소 높아진 경향을 보였다. ICF는 매일 rTMS 전후 각각 1.09에서 1.19로, 2주 후에도 1.32에서 1.43

으로 다소 높아진 경향을 보였다(Table 2).

환자는 1 Hz rTMS 시행 기간 중 rTMS 시행과 무관하게 한차례 전신경련을 보였으며 평소 경련 횟수나 강도와 비교할 때 큰 차이를 보이지 않아 치료를 계속하였고 시행 후 특별한 부작용을 보이지 않았다. 치료 전후 8주간의 경련 빈도는 각각 12회와 11회로 치료 전과 큰 차이를 보이지 않았다.

증 례 3

환자는 15세 여환으로 5세부터 오른쪽 간대상경련에서 이차성 전신경련으로 진행되는 양상의 간질발작을 보이는 환자였다. 현재 VPA 3000 mg, LTG 400 mg을 복용 중으로, 경련발작은 한달에 평균 7~10회 반복되었다. 뇌 자기공명영상검사상 뇌에 비정상적인 병변은 관찰되지 않았고, 지속적 비디오-뇌파 검사상 발작시 뇌파의 변화가 좌측 중심전두엽 부위(frontocentral area), 특히 C3를 중심으로 나타났다.

치료를 위한 1 Hz rTMS를 시행하기 전에 측정된 baseline TMS 지표 분석에서 간질병소와 반대측 모두 r-MT가 최대 자극강도인 100% magnetic output 이상으로 측정되어 1 mV MT, recruitment curve나 ICI, ICF는 측정할 수 없었다. 매일 rTMS 시행 전후나 2주 후의 변화는 뚜렷하지 않았다.

환자는 C3 전극의 위치에 1 Hz rTMS를 시행하였으며 이 부위는 삼차원 MRI상 좌측 운동영역에 해당하였다. 1 Hz rTMS 시행 기간 중 rTMS 시행과 무관하게 한차례의 전조증상과 전신경련을 각각 보였으며 평소 경련 횟수나 강도와 비교할 때 큰 차이를 보이지 않아 치료를 계속하였고 시행 후 특별한 부작용을 보이지 않았다. 전후 8주간의 경련 빈도는 각각 17회와 19회로 치료 전에 비

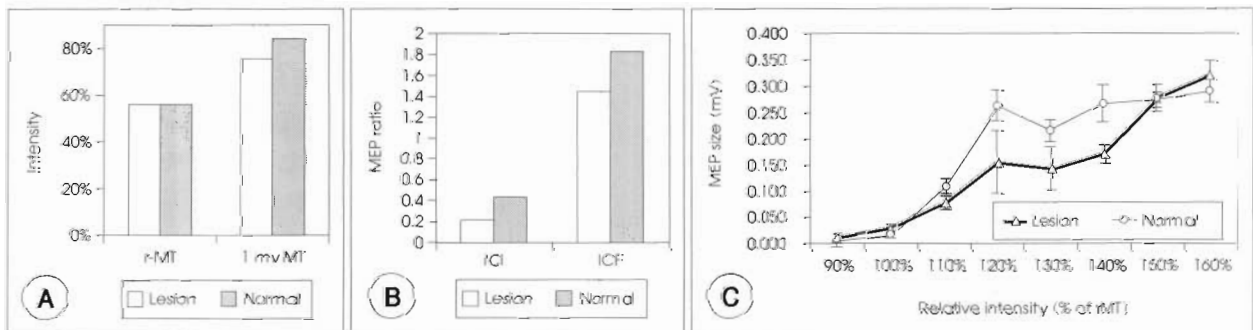


Figure 3. Baseline TMS indices for motor cortical excitability before 1 Hz rTMS in case 2 in both ipsilateral (lesion side) and contralateral (normal side) hemispheres to seizure focus. A : Resting motor threshold (r-MT) and MT for 1 mV MEP (1 mV MT) before 1 Hz rTMS; 1 mV MT is lower in ipsilateral hemisphere to seizure focus whereas r-MT is not different in both hemispheres. B : MEP ratio for intracortical inhibition (ICI) and facilitation (ICF); MEP ratios for ICI and ICF are lower (increased inhibition and decreased facilitation) in ipsilateral hemisphere to the seizure focus. C : Recruitment curve at different intensities; MEP amplitudes are lower in ipsilateral hemisphere to seizure focus at intensities between 110% to 140% r-MT.

해 호전되는 소견은 보이지 않았다.

#### 증례 4

환자는 22세 여환으로 7세부터 시작된 오른손에 국소적인 저린 감각이 나타나는 전조증상과 오른손의 간대성 경련을 호소하였으며, 간혹 수면 중 이차성 전신경련을 보였다. 현재 CBZ 1600 mg과 phenobarbital(PB) 120 mg을 복용 중으로 경련발작이 한달에 평균 3~4회 발생하였다. 뇌 자기공명영상 검사 상 주로 좌측 운동피질과 일부 감각피질에 광범위한 피질이형성증이 관찰되었고, 경련시 뇌파변화가 좌측 중심두정엽 부위(centroparietal area)에서 시작되어서, Brainsight stereotaxy system으로 두정엽의 병변 부위에 1 Hz rTMS를 시행하였다.

치료를 위한 1 Hz rTMS를 시행하기 전에 측정된 baseline TMS 지표 분석에서 간질병소와 반대편 모두 r-MT가 최대 자극강도인 100% magnetic output 이상으로 측정되어 1 mV MT, recruitment curve나 ICI, ICF는 측정할 수 없었다.

환자는 1 Hz rTMS 시행 기간 중 rTMS 시행 직후 경한 두통을 호소하였으나 치료가 필요하거나 치료를 계속 시행하는데 무리가 될 정도는 아니었고 시행 후에는 별다른 증상을 보이지 않았다. 환자는 1 Hz rTMS 후 첫 경련이 2주 후에 관찰되었으며 치료 전후 8주간의 경련횟수는 각각 7회에서 3회로 감소되었다.

## 고 찰

본 연구 결과는 경두개자기자극(transcranial magnetic stimulation, TMS)이 신피질 간질 환자에서 대뇌피질 흥분도의 병태생리적인 변화를 측정하는데 유용하게 사용될 수 있으며, 환자의 간질병소에 1 Hz rTMS를 시행하여 적어도 일부 환자에서는 대뇌피질흥분도를 억제하고 경련감소의 치료 효과가 있을 가능성을 시사한다.

드물게 정상인에서 경련을 일으킨 보고가 있었던 고주파 자기자극술과는 달리, 저주파 rTMS는 최근 FDA에서 사람에서의 안전성을 인정한 바 있고, 1 Hz 이하의 자극을 저주파로 정의하였다.<sup>8</sup> 또한 1 Hz rTMS의 안전성은 그동안 수많은 정상인과 일부 간질환자의 임상연구에서 경험적으로도 그 안정성이 증명된 바 있다.<sup>9</sup> 본 연구에서 환자들은 일주일간의 입원기간과 연속 5일간의 1 Hz rTMS 치료기간 동안 심각한 부작용 없이 치료에 잘 적응하였다. 그 중 두 명의 환자는 치료기간 중 한차례 전신경련이 있었는데(증례 2, 3), 1 Hz rTMS 시행 중은 아니었으며 평

소에 보였던 경련과 같은 양상이었고 매주 1회 이상의 경련이 평소에 있었던 환자이므로 이것이 rTMS의 부작용 인지는 그 인과관계가 명확하지 않았다. 또 한명의 환자(증례 4)에서는 rTMS 치료 직후 두통을 호소하였으나 투약이 필요한 정도로 심하지는 않았고 치료기간 이후까지 지속되지는 않아서 일시적이고 경미한 부작용이었던 것으로 보인다. 본 연구에서는 저주파 rTMS가 비교적 안전하게 간질환자에게 적용될 수 있는 가능성을 보여 주었으며 간질환자에서 진단이나 치료적 적용을 위해서는 자극 조건이나 치료효과와 기전에 대한 연구들이 더 필요하다.

#### 간질환자의 대뇌피질흥분도

TMS는 직접적으로 추체세포(pyramidal cell)의 축삭을 자극하여 흥분시키거나 중간신경원(interneuron)을 통하여 간접적으로 운동신경원을 흥분시키는데 TMS 지표 중에 motor threshold(MT)는 주로 신경세포막 이온통로의 활동도와 신경막 흥분도(membrane excitability)와 관계가 있는 것으로 알려져 있다.<sup>10</sup> 따라서 MT를 측정하면 추체로 전체의 흥분 가능한 신경원 집합의 기능과 피질의 운동신경원에서 근육에 이르는 접합이 효율적으로 연결되어 있는지를 측정할 수 있다. 그 중 최소 MEP 50  $\mu$ V를 얻기 위한 resting motor threshold(r-MT)는 중심부의 신경세포(core neuron)를 흥분시키는데 필요한 강도이며 더 큰 1 mV의 MEP를 얻기 위한 1 mV MEP는 중심부 뿐 아니라 주변부 신경세포도 함께 흥분되므로 좀 더 많은 신경세포를 활성화시키는 능력을 반영한다고 할 수 있다. 이전 연구들에서 MT는 추체로에 이상이 생기는 다양한 질환 중 다발성 경화증, 뇌졸중, 대뇌 혹은 척수 손상에서 증가되었다는 보고가 있어 신경계 질환에서의 병태생리적 변화 연구에 유용할 것으로 생각된다.<sup>11</sup> 간질 환자에서도 일차성 전신간질환자와 운동피질에 병소가 있는 부분간질 환자들에서 MT가 증가되어 있다는 보고들이 있었다.<sup>12</sup> 또한 신경세포막의 이온통로에 작용하여 흥분도를 억제시키는 항경련제들은 MT에 영향을 줄 수 있어 항경련제가 대뇌피질에 미치는 직접적인 영향을 측정하여 치료효과를 반영할 수 있다.<sup>13</sup>

본 논문에 소개된 4명의 환자 증례들 중 좌측 측두엽 언어영역에서 발작기 간질과의 변화가 시작되었던 2명의 환자들(증례 1, 2)은 간질병소측과 반대측 대뇌반구의 TMS 대뇌피질흥분도 지표에 차이를 보였다. 좌측 측두엽에 피질이형성증이 있었던 증례 1에서 간질병소가 위치한 대뇌반구에서 r-MT와 1 mV MT를 측정한 결과 두 지표 모두 간질병소 반대측 대뇌반구에서보다 낮은 즉, 대뇌피질

흥분도가 증가된 소견을 보였다. 발작기 간질과의 변화가 좌측 측두엽에서 유사하게 시작되었으나 MRI상 병변이 없었던 다른 환자(증례 2)에서는 r-MT의 차이는 보이지 않고 1 mV MT만이 간질병소측에서 낮아진 소견을 보였다. 간질병소가 운동피질이 아닌 측두엽에 위치하고 있는데도 동측 운동피질에서 측정한 MT가 반대측과 차이가 있다는 것은 매우 흥미로운 소견이라고 하겠다.

한편, TMS 지표 중 피질간 상호작용을 반영하는 ICI와 ICF는 역치 이하의 조건자극과 역치이상의 자극을 가하는 쌍자극을 이용하는 것으로 아직 정확한 기전은 알기 어렵지만 운동피질 내의 억제성 또는 흥분성 중간신경원(interneuron)의 작용에서 기인하는 것으로 생각되고 있다.<sup>12,14</sup> 이들 지표들은 항경련제나 다른 중추신경계 작용 약물의 효과를 알아보는 연구나 근육긴장이상, 파킨슨병, 정신분열증이나 우울증과 같은 신경정신과적 질환에 대한 연구에서 변화가 있음이 일부 보고 되었다.<sup>11</sup> 이전 연구에서 측두엽이나 운동피질 외에 병소가 있었던 간질 환자들에서는 ICI와 ICF의 변화가 없었다고 하였고, 운동피질에 피질이형성증이 있었던 부분간질이나 피질성 근간대성경련(cortical myoclonus) 환자들에서는 병소부위에 ICI는 감소되어 있고 ICF는 증가되어 있었다. 이러한 소견은 피질-피질간 억제성 감소와 관련이 있을 것으로 생각되며, 간질병소의 위치가 운동피질에 있는지 운동피질 외에 있는지에 따라 차이를 보였다.<sup>15</sup> 그러나, 주로 운동피질 부위에서 경련이 시작되는 양성 롤란도 간질에서 ICI와 ICF의 변화가 없었다는 보고도 있어<sup>16</sup> 병변의 위치 뿐 아니라 병리소견과 같은 다른 요소도 ICI와 ICF의 변화에 관계됨을 짐작할 수 있다.

본 연구에서 좌측 측두엽에 피질이형성증이 있었던 증례 1에서 간질병소가 위치한 대뇌반구의 ICI는 반대측에 비해 증가되었고 ICF는 감소되어 있었다. 발작기 간질과의 변화가 좌측 측두엽에서 유사하게 관찰되었으나 MRI상 병변이 없었던 증례 2에서는 ICI와 ICF가 간질병소측에서 감소된 소견을 보였다. 그러나 이러한 소견은 간질병소의 위치 뿐 아니라 사용 중인 항경련제 등 다양한 요인에 의해 영향을 받을 수 있으므로 단순히 MRI상 병변의 유무나 간질병소의 병리학적 특징만으로 설명하기는 어렵다.

### 저주파 rTMS의 간질치료 효과

새로운 항간질약이 개발되고 간질수술이 발달하였음에도 불구하고 여전히 난치성 간질환자의 일부는 반복적인 간질 발작이나 약물 또는 수술의 부작용이나 후유증으로 고통받고 있으며 난치성 간질의 모두가 수술의 대상이

되지 않는기 때문에 기존의 치료로 조절이 되지 않는 난치성 간질 환자에게 대한 새로운 치료법의 개발이 절실하다. 간질은 대뇌피질 수준에서 흥분성과 억제성 영향의 균형이 병적으로 깨어진 상태이므로 흥분성을 억제하거나 억제성을 증가시키는 치료가 경련발작을 조절하고 경련의 발생을 예방하는데 도움이 될 것이다. 그 중 뇌자극술을 통하여 간질을 치료하고자 하는 시도가 임상적으로 시행되고 있는데 역사적으로는 이미 AD 76년경 전기를 방출하는 물고기를 이용하여 간질을 치료하고자 했던 시도가 있었다는 기록이 있다.<sup>17</sup> 전기자극을 통해서 시냅스의 연결강도를 영구히 변화시켜 long term depression(LTD)나 long term potentiation(LTP)을 유발할 수 있다는 성질이 알려져 있는데, 실제로 해마에서 낮은 빈도의 자극을 통해서 LTD가 유발되었다는 실험결과가 보고 되었다.<sup>18</sup> TMS는 수술이 필요 없어 비침습적이고 안전한 장점을 가지고 있어 임상적으로 매우 유용하며 rTMS는 간질치료의 새로운 대안이 될 수 있다. 일반적으로 5 Hz 이상의 고주파 rTMS 자극은 피질의 흥분성을 증가시키며 1 Hz 이하의 저주파 자극은 피질의 흥분성을 낮춘다고 알려져 있어,<sup>19</sup> 저주파의 rTMS를 간질치료에 적용하고자 하는 임상시도가 있어 왔다. 대표적인 임상연구로 9명의 간질 환자에서 0.33 Hz rTMS를 500회씩 연속 5일 시행하여 8명의 환자에서 경련이 감소되었다거나,<sup>5</sup> 피질이형성증이 있는 부분 간질 환자에서 0.5 Hz, 95% r-MT의 자극강도로, 4주에 걸쳐 일주 2회 가하여 간질발작의 빈도가 70% 감소하였다는 보고가 있었다.<sup>4</sup> 이들 연구는 환자와 연구자가 모두 치료 자극을 받는다는 사실을 알고 있었기에 위약 효과(placebo effect)를 배제할 수 없는데, 최초의 이중맹검 임상연구에서 난치성 부분간질환자를 대상으로 1 Hz rTMS를 120% r-MT의 자극강도로 한번에 15분씩 하루 2회 연속 5일간 시행하였을 때 내측두엽간질 환자보다 신피질성 측두엽간질 환자들에서 간질 발작의 빈도가 뚜렷하게 낮아졌다고 하였다.<sup>6</sup>

본 연구에서 4명의 환자들은 모두 신피질 간질환자로 그 중 MRI상 좌측 측두엽 간질병소에 피질이형성증이 동반되었던 증례 1에서는 치료 후 10주 동안 경련발작이 발생하지 않아 우수한 치료 성적을 보였다. 좌측 운동 및 감각영역에 피질이형성증을 보였던 환자(증례 4)에서는 1 Hz rTMS 후 부분적인 경련감소 효과를 보였다. 그러나 MRI상 병변을 동반하지 않았던 측두엽(증례 2) 및 전두엽간질(증례3) 환자에서는 경련감소가 뚜렷하지 않았다.

매일 rTMS 시행 전후 TMS 지표의 변화를 보면 증례 1에서는 r-MT와 1 mV MT가 치료 후 모두 증가되는,



즉 대뇌피질흥분도가 감소되는 소견을 보인 반면, 증례 2에서는 0.5 mV MT만 증가되고 r-MT에는 변화가 없었다. 또한, 증례 1에서는 매일 1 Hz rTMS 시행 직후 ICI와 ICF의 MEP 비가 모두 감소, 즉 피질간 억제성은 증가되고 피질간 촉진성은 감소되는 소견을 보였다. 흥미롭게도, 1 Hz rTMS 후 경련 감소 효과는 증례 1에서 우수하여, 이들 TMS 치료의 변화를 측정하면 1 Hz rTMS의 치료효과를 예측하는데 도움을 줄 수 있는지도 좋은 연구대상이 될 것이다.

본 연구에서 저자들은 5일간의 1 Hz rTMS 시행 후 일부 환자에서 경련 횟수가 감소하고 이와 함께 대뇌피질흥분도의 변화가 동반되는 소견을 관찰하였다. 현재 난치성 간질에 일부 적용되고 있는 미주신경자극, 심부뇌자극에 비하여 rTMS는 수술이 필요 없고 비침습적이며 효과가 없다고 판단되면 쉽게 중단할 수 있어 매우 안전한 방법으로 사료되며 본 연구에서도 4명의 환자 모두 심각한 부작용은 없었고 환자들 모두 잘 적응하였다. 그러나 본 연구 결과로 난치성 부분간질 환자에서 1 Hz rTMS에 의한 경련감소나 치료효과를 판단하기는 어렵다. 저주파 rTMS가 간질환자에게 새로운 치료법으로 임상에 적용되기 위해서는 치료효과 뿐 아니라 부작용에 대한 철저한 검증이 필요하며, 이를 위해서는 잘 관리된 이중맹검, 대단위 임상연구가 필요하다. 저자들은 난치성 신피질간질환자에서 1 Hz rTMS의 치료효과를 판정하기 위한 다기관 임상연구를 진행하고 있으며, 병태생리와 치료기전을 밝히기 위하여 부분간질환자에서의 대뇌피질흥분도에 대한 연구도 병행하고 있다.

## REFERENCES

- Engel J Jr. Excitation and inhibition in epilepsy. *Can J Neurol Sci* 1996;23:167-74.
- Tassinari CA, Cincotta M, Zaccara G, Michelucci R. Transcranial magnetic stimulation and epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2003;114:777-98.
- Hamer HM, Reis J, Mueller HH, et al. Motor cortex excitability in focal epilepsies not including the primary motor area—a TMS study. *Brain* 2005;128:811-8.
- Menkes DL, Gruenthal M. Slow-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in a patient with focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 2000;41:240-2.
- Tergau F, Naumann U, Paulus W, Steinhoff BJ. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *Lancet* 1999;353:2209.
- Theodore WH, Hunter K, Chen R, et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizures: a controlled study. *Neurology* 2002;59:560-2.
- Ilic TV, Meintzschel F, Cleff U, Ruge D, Kessler KR, Ziemann U. Short-interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: the dimension of stimulus intensity. *J Physiol* 2002;545:153-67.
- Pascual-Leone A, Houser C, Reese K, et al. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;89:120-30.
- Bridgers SL. The safety of transcranial magnetic stimulation reconsidered: evidence regarding cognitive and other cerebral effects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1991;43:170-9.
- Macdonell RL, Curatolo JM, Berkovic SF. Transcranial magnetic stimulation and epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2002;9:294-306.
- Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol* 2003;2:145-56.
- Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol* 1996;496:873-81.
- Lee HW, Seo HJ, Cohen LG, Bagic A, Theodore WH. Cortical excitability during prolonged antiepileptic drug treatment and drug withdrawal. *Clin Neurophysiol* 2005;116:1105-12.
- Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H. Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J Physiol* 1997;498:817-23.
- Curra A, Modugno N, Inghilleri M, Manfredi M, Hallett M, Berardelli A. Transcranial magnetic stimulation techniques in clinical investigation. *Neurology* 2002;59:1851-9.
- Nezu A, Kimura S, Ohtsuki N, Tanaka M. Transcranial magnetic stimulation in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Brain Dev* 1997;19:134-7.
- Kellaway P. The part played by electric fish in the early history of bioelectricity and electrotherapy. *Bull Hist Med* 1946;20:112-37.
- Dudek SM, Bear MF. Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effect of N-methyl-D-aspartate receptor blockade. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:4364-7.
- Chen R. Studies of human motor physiology with transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve* 2000;9:26-32.