

간질의 역학

계명대학교 의과대학 예방의학교실 및 의과학연구소

이 총 원

서 론

역학이란 인구 집단에서 질병 또는 건강과 관련된 사건의 발생과 분포를 관찰하여 이들의 결정인자를 찾아내는 학문(Kelsey et al, 1986)으로 질병의 예방 및 보건 정책 수립을 위한 기초 자료를 제공한다. 경련성 장애(convulsive disorders)는 가장 흔히 발생하는 신경학적인 장애로서 미국의 Rochester 지역에서 누적 발생률(cumulative incidence)이 10–20%에 이른다고 보고(Hauser and Kurland, 1975) 된 바 있다. 간질은 경련성 질환의 독특한 일부로서 모든 경련성 환자의 25–50%를 차지한다(Hauser and Hesdorffer, 1991). 간질은 일반적으로 반복되는 비유발 발작으로 정의된다. 역학적인 목적에서 간질은 2가지의 축을 기준으로 분류될 수 있다. 하나는 발작 형태(seizure types)로서 발작의 임상적인 발현을 기초로 전신경련 발작(generalized-onset seizure)과 부분 발작(partial seizure)으로 분류된다. 또 다른 축은 유발 사건에 시간적인 근접함에 기초를 두고 있으며 유발 발작(provoked seizure)과 비유발 발작(unprovoked seizure)으로 구분된다. 비유발 발작 내에서 또 다시 이차 간질과 특발성으로 분류되기도 한다. 새로이 개정된 분류에서는 특발성과 잠재성으로 세분화되었으나(Commission, 1989) 이러한 분류법은 아직 신뢰도와 타당도를 검정받은 방법이 아니므로 역학적인 연구에서는 시기상조인 것으로 간주되고 있다. 역학 연구의 결과는 대상자, 연구 시기, 연구방법론 등과 같은 요인에 따라 상당히 다른 결과를 나타낼 수 있으므로 결과 해석에 상당한 주의가 요구된다(Kelsey et al, 1986). 특히, 1993년에 발표된 간질 역학 연구의 지침(Commission, 1993)에서 현재 간질의 역학적인 연구의 문제점으로 연구들 간에 기본적인 간질의 개념에서도 차이를 나타내고 있으며, 간질, 발작, 독립변수의 정의

가 아직 확립되지 않았고 ILAE(International League Against Epilepsy)이 제안한 발작 및 간질성 증후군의 분류를 사용하지 않거나 또는 잘못 사용하고 있으며, 간질의 위험요인의 분석은 오히려 혼란만을 초래시키고 있으며, 기본적인 역학적인 측정치가 잘못 이해되어 사용되고 있다고 지적된 바 있다.

이 종설은 주로 외국의 자료를 근거로 하여 간질의 역학 중 간질의 유병률 및 발생률, 간질의 위험인자, 간질의 자연사 및 합병증을 기술하고 마지막으로 앞으로의 연구과제 특히, 간질의 역학에 대한 자료가 거의 없는 우리나라에서의 연구방향에 대하여 기술하고자 한다.

유 병 률

유병률(prevalence)은 인구집단에서 어떤 시점에 어떤 질병을 가진 자들의 비율로 정의되며 질병 빈도의 정적인 측정치를 제공해 준다(Knapp and Miller, 1992). 유병률은 어떤 시점에 질병에 걸린 사람의 총 수를 총 인구 집단으로 나누어서 계산한다. 간질은 질병 발생 후 만성적인 질병 경과를 보이는 질환이므로 간질의 유병률은 현재의 사회적인 부담(social burden)을 추정하게 해주어 보건정책 수립에 도움을 줄 수 있으며 문제가 되는 인구 집단(target population)을 찾아내어 적극적인 개입을 할 수 있는 기본적인 자료를 제공해 준다. 간질의 유병률 조사에서 간질의 정의 기준에 있어 연구들 간에 상당한 변이가 있으며 최근의 발작 그리고/또는 동시의 간질약 투여에 대한 기준이 애매모호하거나 정의가 되어 있지 않아 문제가 되고 있다(Hauser & Hesdorffer, 1991). 실제 조사에 있어 활동성 유병률(active prevalence)의 조작적 정의는 인구 집단에서 최근에 발작을 일으켰거나 간질약을 처방받은 사람으로 정의된다. 그러나 간질의 대표적인 연구 중의 하나인 Rochester 연구(Hauser and Kurland,

1975)에서는 활동성 유병률을 조사 시점에서 과거 5년 내에 발작을 경험하였거나 간질약을 처방받은 사람으로 상당히 느슨하게 정의를 하므로서 유병률이 다른 연구 보다 더 높게 나타났을 가능성을 배제하기 힘들다. 이와 같이 서로 다른 연구들 간의 유병률을 비교시에는 각 조사의 구체적인 간질 정의, 대상자, 표본 추출 방법 등과 같은 연구 방법론과 대상이 속한 집단에서의 간질 환자들의 사망률 및 관해의 정도 등과 같은 요인에 따라 유병률이 달라지므로 주의해서 결과를 해석하여야 한다.

활동성 간질의 유병률은 1,000명당 2.7~41.3명으로서 15배 가량의 변이를 보이고 있다(Hauser and Kurland, 1975; Osuntokun et al, 1982). 정의, 프로토콜 및 방법론을 비슷하게 사용한 조사를 비교해보아도 1,000명 당 3.6~41.3명의 범위를 보이고 있다(Osuntokun et al, 1982; Bharucha et al, 1988). 서구의 대부분의 조사에서 4~8명을 보이고 있으나(Crombie et al, 1960; Gudmundsson, 1963; Stanhope et al, 1972; Hauser and Kurland, 1975; Goodridge and Shovon, 1983; Granieri et al, 1983; Haerer et al, 1986; Joensen, 1986; Osuntokun et al, 1987; Hauser et al, 1991; Forsgren, 1992) 표준화된 WHO의 프로토콜을 사용한 예비 연구에서 남미의 국가에 따라 14~57명의 상당히 높은 유병률을 나타내었다(Hauser and Hesdorffer, 1991). 그러나 Ecuador에서 ICEBERG 프로토콜을 사용한 조사에서(Cruz et al, 1985)는 8.6명으로 WHO 프로토콜을 이용한 조사보다 더 낮은 유병률을 보였다. 이는 ICEBERG 프로토콜이 간질 환자 검정 방법이 더 엄격하였으며 대상자도 훨씬 더 많았기 때문인 것으로 간주되고 있다. 동부 Finland의 15세 이상의 인구 집단에서의 활동성 간질의 유병률은 인구 1,000명 당 6.29명이었으며 40~50세까지 증가하다가 그 이후로 감소하였다 (Keranen et al, 1989). Tanzania의 11개의 마을 거주자들을 대상으로 확률 집락 표본 추출을 한 조사(Rwiza et al, 1992)에서 10.2명이었으며 Tunisia에서는 4.04명으로 나타났다(Attia-Romdhane et al, 1993). Pakistan에서는 24,130명을 대상으로 연령교정 유병률이 9.99명이었으며 농촌 지역이 14.8명, 도시 지역이 7.4명으로 도농 간에 2배 정도의 차이를 보였다(Aziz et al, 1994). 아시아에서 WHO 프로토콜로 시행한 조사를 보면 India의 Bombay 시의 Parsi 지역에서 4.7명이었으며 특히, 활동성 간질은 3.6명이었다(Bharucha et al, 1988).

중국에서 6개 시의 63,195명을 대상으로 2단계에 걸친 조사 방법을 사용하여 간질의 유병률과 발생률을 관찰하였다(Li et al, 1985). 조사의 첫 단계는 훈련 받은 보건요원이 간질 선별을 위해 민감도를 최대한 높인 설문지로 가가호호 방문하여 조사해서 일단 간질이 선별되면 2단계로서 신경과 의사가 확인하는 방법을 사용하였다. 간질의 정의는 급성 대사성 장애 또는 알코올 또는 약의 금단증상과 무관한 무열성 발작을 2회 이상 보이는 경우로 하였다. 1983년 1월 1일을 기점으로 한 유병률은 인구 1,000명 당 전체가 4.57명, 남녀가 각각 5.04명, 4.11명이었으며 1960년 미국인구에 연령교정한 유병률은 전체가 4.40명, 남자 4.97명, 여자 3.81명이었다. 연령특수 유병률(age-specific prevalence)은 조사들 간에 거의 일관성을 보이고 있지 않다. Rochester 연구(Hauser and Kurland, 1975; Hauser et al, 1991)에서 연령이 증가함에 따라 유병률이 증가해서 노인층에서 가장 높은 유병률을 보였다. 미국 20세 이하의 어린이에서 1,000명당 4~5명(Baumann et al, 1978; Leviton and Cowan, 1982), 성인에서는 60세 전에는 3.4~4.6명, 60세 이후는 1.1~2.7명으로 보고되었다(Kur-tzke, 1968). 그러나 대부분의 연구에서 연구 대상자가 적어서 연령특수 유병률 추산이 불안정하였다. 특정한 연령 그룹의 대상자들을 중심으로 시행한 조사로 Italy의 Modena 지역의 학생들에서 반복되는 비유발 발작의 활동성 유병률은 1,000명 당 4~5명이었으며(Cavazzuti, 1980), Valladolid 지역에서는 6~14세 군을 조사해서 5.72명으로 보고되었다(Sangrador and Lucas, 1991). 서부 Finland의 4~15세의 어린이에서 0.68%이었다(Sillanpaa, 1992). 어린이들을 대상으로 한 조사에서도 남미 국가에서의 유병률이 다른 지역보다 상대적으로 높아서 20세까지의 연령총을 대상으로 하였을 때 Mexico시 1.8%(Garcia et al, 1983), Chile의 9세 집단에서 2.1%(Chiofalo et al, 1979)를 나타내었다. 중국의 조사(Li et al, 1985)에서 30~39세 군이 가장 높은 유병률을 나타내었다. Tokyo의 Fuchu 지역에서 3살 된 어린이의 유병률이 2.8명으로 보고되었다(Tsubo, 1988). 특수한 대상자로서 Italy의 육군에 징집된 청년 54,520명을 대상으로 하였을 때 유병률이 0.47%이었다(Cornaggia et al, 1990). Rochester 연구(Hauser et al, 1991)에서 1940년에 2.7명에서 1980년에 6.8명으로 꾸준하게 증가하는 추세변화를 나타내었는데 이는 간질의 유병률이 이 기간 중에

실제로 증가하였다기보다는 간질 환자 발견 방법이 향상되었기 때문이라고 추정하였다. 발작 형태별 유병률은 분류 자체에 문제를 포함하고 있어 유병률을 비교하기가 힘들다. 특히, 부분 발작 또는 실신성 발작(*absence seizures*)과 같은 간질 형태는 과거력에 대한 상세한 정보를 필요로 하며 어떤 문화권에서는 이들을 기술하는 단어조차도 없다. 그래서 국가에 따라서 간질의 형태가 대부분 전신경련 발작으로 나타기도 한다. 간질의 정의에 간질약을 복용하는 자도 포함하고 있으므로 어떤 특정한 형태의 간질이 다른 형태에 비해 더 오랜 기간 동안 약을 복용하게 되면 그 형태의 유병률이 가성으로 더 높게 나타날 수 있다. 간질의 원인에 따른 분류는 대부분의 경우 특발성이 55~89%로 보고되었다(Gudmundsson, 1963; Stanhope et al, 1972; Hauser and Kurland, 1975; Granieri et al, 1983; Haerer et al, 1986; Osuntokun et al, 1987). 인종에 따른 유병률은 지역과 불가분의 관계를 가지고 있으며 일반적으로 남미의 원주민과 흑인들에서 가장 높고, 다음으로 백인, 가장 낮은 유병률을 보이는 인종은 아시아인으로 보고되고 있다(Hauser and Hesdorffer, 1991). 그러나 아시아 지역에서는 간질에 대한 나쁜 인식이 다른 지역에 비해 만연해 있어서 이들 인종 집단에서 낮은 유병률이 보고되고 있는 한 이유가 될 수 있을 것이다. 이러한 인식의 문제는 그 정도의 차이일 뿐이지 어떤 문화권에서도 볼 수 있는 현상이다(Lai et al, 1990; Manyam, 1992; Ozer, 1991; Rwiza et al, 1993). 미국 내의 소수 민족의 조사에서 흑인이 백인 또는 라틴계 보다 더 높은 유병률을 나타내었으나 (Haerer et al, 1986; Cowan et al, 1989) 소수 민족의 질병을 조사함에 있어 고려해야 할 중요한 혼란변수가 사회경제적인 지위이다. 사회경제적인 지위와 간질과의 관련성을 관찰한 연구는 거의 없다. 미국의 New Haven 지역에서 백인과 흑인 모두에서 낮은 사회경제적인 지위에서 높은 지위에 비해 더 높은 간질 유병률을 보였다는 보고가 있으나(Shamansky and Glaser, 1979) 사회경제적인 지위가 간질의 위험인자로 작용하는지 아니면 간질이라는 질병의 결과로 인해서 낮은 사회경제적인 지위에 머무르게 되었는지에 대한 해석이 어려운 상태이다.

발 생 률

발생률은 일반적으로 어떤 특정한 기간 동안에 대

상자를 추적 조사할 때 질병의 빈도를 계산하여 질병에 걸릴 위험(risk)을 추정하는데 사용되는 방법으로서 누적 발생률(cumulative incidence)과 발생 밀도(incidence density)의 개념으로 나누어진다(Knapp and Miller, 1992). 누적 발생률은 정해진 크기의 인구집단에서 특정한 기간 동안 어떤 질병을 발생한 비율로 정의되며 결과 발표에 추적 기간에 대한 표시가 요구된다. 어떤 건강한 개인이 특정한 기간 동안 추적조사(fixed cohort)를 할 때 문제의 질병을 발생할 확률을 표시하는 것으로 특정한 기간 동안에 새로이 발생한 신환 수를 위험에 처한 대상자 총수로 나눈 값이 되며 “어떤 질환의 몇 년에 걸친 누적 발생률”로 표기한다. 발생 밀도는 위험에 처한 인구집단이 다양한 기간 동안에 추적조사(dynamic cohort)될 때 그 인구 집단에서 새로이 발생하는 어떤 질병의 율(rate)로 정의된다. 연구 대상자가 긴 연구기간동안에 계속적으로 들어오고 나가는 일반적인 연구상황에 적합한 빈도측정법이며 정해진 기간에 걸쳐서 어떤 인구집단에서 어떤 질병이 발생하는 평균율(average rate)의 추정치라고 볼 수 있다. 누적 발생률과는 달리 추적되는 대상자의 추적 기간이 대상자마다 다르므로 이를 고려해주기 위해서 각 대상자의 추적된 질병 없는 기간인 인시(person-time)라는 분모를 사용한다. 발생 밀도는 특정한 기간 동안에 새로이 발생한 신환 수를 질병의 위험에 처한 인년으로 나누어 계산한다. 누적 발생률과 발생 밀도와의 관계는 추적 기간이 짧거나 질병 발생률이 낮을 때 누적 발생률은 대략 발생 밀도와 추적 기간을 곱한 값과 같으며 특히, 드문 질환일 경우 일년간의 누적 발생률은 대략 발생 밀도와 동일하다. 어떤 질병의 발생률에 대한 연구를 진행하거나 다른 연구자의 연구 결과를 해석할 때 전기한 발생률 개념을 명확히 하여야 할 필요가 있다.

간질의 발생률을 조사한 연구들 간의 발생률의 차이는 거의 대부분 간질의 정의와 사례 확인의 방법론 및 조사 연령군의 차이로 볼 수 있으므로 결과 해석에 주의를 요한다(Hauser and Hesdorffer, 1991). 먼저 발생 밀도를 보면 간질을 반복되는 비유발 발작으로 정의하였을 때, 연령교정 발생률은 100,000 인년(person-years)당 28.9~53.1로 보고가 되고 있다(Brewis et al, 1966; de Graaf, 1974; Hauser and Kurland, 1975; Granieri et al, 1983; Joensen, 1986; Loiseau, 1987). 첫 간질 발작의 발생률은 32.8~69.5로 좀 더 높게 나타났다(Crombie et al,

1960; Stanhope et al, 1972; Juul-Jensen and Foldspang, 1983; Loiseau, 1987). 간질의 누적 발생률은 인구 10만명 당 30~55명으로 보고가 되고 있으며 (Kurtke and Kurland, 1984) 어린이에서는 7~80명으로 더 높은 발생률을 나타내는 것으로 보고되었다(Leviton and Cowan, 1982). 80세까지 간질이 발생할 확률은 Denmark의 Greater Aarhus에서 1.3% (Juul-Jensen and Foldspang, 1983), 미국의 Rochester에서는 3.1%(Hauser and Kurland, 1975)와 4%(Hauser et al, 1984)로 보고되었으며 1935년부터 1984년 까지 50년 간 추적조사를 한 보고(Hauser et al, 1993)에서는 74세까지 3.1%이었다. 동부 Finland 조사에서 평균 연간 발생률이 인구 10만명 당 24명이었나(Keranen et al, 1989). Italy의 인구 45,152명인 Copparo 지역에서 1964~1978년 사이에 평균 연간 발생률이 인구 10만명 당 33.1명이었다 (Granieri et al, 1983). Tanzania의 조사(Rwiza et al, 1992)에서 연간 10만명 당 73.3명이 발생하는 것으로 보고되었다. 중국의 조사(Li et al, 1985)에서 1982년 1년 동안 발생률은 인구 10만명 당 전체 25명, 남자 32명, 여자 19명이었으며 1960년 미국인구에 연령교정한 발생률은 전체 35명, 남녀 각각 43명, 25명이었다. 연령특수 발생률은 약년층에서 가장 높았으며 특히, 생후 첫 몇 달 간에 가장 높았다(Hauser and Kurland, 1975; Doose and Sitepu, 1983; Ellenberg et al, 1984). 일본의 Fuchu 조사(Tsuboi, 1986)에서는 3세 아동에서 간질의 발생률이 0.43% 이었다. 성인 이후로 일관성있게 낮았다가 노년층에서 실제적으로 증가하였다고 보고가 되고 있다. Rochester 연구(Hauser et al, 1984)에서 발생률이 10살 때까지 보다 70세 이후에 더 높았으며 간질의 50% 정도만이 어릴 때 또는 10대에 시작되었다고 보고하였다. 남녀 간의 차이는 모든 연구에서 일관성있게 여자보다 남자에서 더 높으며 그 비가 1.1~1.7로 보고되고 있다(Hauser and Hesdorffer, 1991; Hauser et al, 1993). 밝혀진 전구 사건을 가진 간질의 발생률은 연구에 따라 23~39%를 나타내었다(Hauser and Kurland, 1975; de Graaf, 1974; Granieri et al, 1983). 프랑스의 Bordeaux 연구(Loiseau, 1987)에서는 1985년 '간질 분류(Commission, 1985)'를 이용하여 간질 중 62%가 증상이 있는 것으로 보고하였다. 1981년 간질 분류에 따른 발생률은 Rochester(Hauser and Kurland, 1975)와 Faroes (Joensen, 1986) 연구에서는 부분 발작이 50%를 약

간 상회하는 것으로 보고가 되었으며 Italy의 연구 (Granieri et al, 1983)에서는 32%로 보고되었다. 인종에 따른 차이는 대개 어린이들만을 대상으로 연구가 진행되었는데 National Collaborative Perinatal Project(NCPP)에서 7세까지는 인종 간에 차이가 없었으나(Nelson and Ellenberg, 1986) New Haven 연구(Shamansky and Glaser, 1979)에서는 15세까지 백인에 비해 흑인이 1.7배 더 높은 것으로 보고되었다. 이 연구에서 낮은 사회경제적인 지위에서 높은 지위에 비해 상대적으로 더 높은 발생률을 보인다고 보고하였다. 1964년부터 1978년까지 조사한 Italy 연구에서는 발생률이 시간에 따라 감소를 나타내었다고 보고하였으며 그 이유를 시간에 따라 사례 확인의 완벽도가 떨어졌기 때문이라고 하였다 (Granieri et al, 1983). Rochester 연구에서는 1935~1979년의 기간 동안에 거의 차이를 보이지 않았으나 이 기간 동안에 10세 이하의 집단에서는 감소를 보였으나 60세 이상의 집단에서는 증가하였다고 보고하였다(Hauser and Kurland, 1975; Hauser et al, 1984; Hauser et al, 1993). 발생률은 유병률에 비해 조사 간에 상당히 일관성 있는 결과를 보이고 있다. 이러한 사실은 유병률이 조사 간에 차이를 많이 보이는 이유 중 상당 부분이 간질의 발병 후 사망하기 전까지의 기간의 차이에 유래함을 지지해 주는 것으로 볼 수 있다.

위험요인

어떤 질병의 위험요인이라 질병에 걸릴 위험의 증가와 연관된 요인을 말하며, 물리적, 사회적, 행동적, 유전적인 요인들이 있다(Fletcher et al, 1988). 위험요인은 질병의 발생을 예측하는데 사용되며, 질병의 원인 추론과 진단에 도움을 주며, 질병 예방에 적극적으로 이용될 수 있다. 일단 어떤 질병의 위험요인이 밝혀지면 정확한 질병 발생의 기전을 모르더라도 예방대책을 세울 수 있다. 위험요인을 찾아내기 위해 역학에서 이상적인 방법론은 코호트 연구 방법론(cohort studies)이다(Kelsey et al, 1986). 이보다는 불확실하나 연구 경비와 시간의 절약을 위해 환자-대조군 연구 방법론(case-control studies)을 사용하기도 한다. 환자-대조군 연구에서 밝혀지는 위험요인은 이 연구 방법론이 가지는 근본적인 약점으로 해서 본격적인 코호트 연구를 실시하기 전에 코호트 연구에서 가정할 가설 설정에 도움을 주는

방법으로 보는 것이 옳다.

위험요인은 출생시에 가지고 있거나 또는 출생시에 획득되는 요인과 출생 후에 획득되는 요인으로 나누어진다. 출생시에 가지고 있거나 획득되는 요인은 어린이들의 간질 발생에 특히 중요한 의미를 지닌다. 정신지체/뇌성마비, 유해한 출생 전 및 주산기 사건, 열성발작, 가계력 등이 현재에 거론되고 있다. Scotland의 연구(Goulden et al, 1991)에서 221명의 정신지체자들 중 33명(15%)이 22세가 될 때까지 간질을 발병하였다고 보고하였다. NCPP 연구(Nelson and Ellenberg, 1986)에서 뇌성마비아의 33%에서 발생하였으며 간질 아동의 19%에서 뇌성마비가 있었고 무열성 발작 아동의 28%에서 정신지체가 동반되어 있었다. 그러므로 정신지체와 뇌성마비는 간질의 원인이 된다기보다는 기저의 뇌손상 또는 뇌기능부전의 하나의 표지자에 지나지 않음이 명백하다고 할 수 있다. 유해한 출생 전 및 주산기 사건과의 관계는 초기에 시행된 환자-대조군 연구에서는 백인 아동들에서 재현이 되었으나(Degen, 1978) 미국에서 최근에 실시한 환자-대조군 연구(Nelson and Ellenberg, 1984; Nelson and Ellenberg, 1986; Rocca et al, 1987 a, b & c)에서 뇌성마비를 통계적으로 조정한 후에는 이들 관계가 재현되지 않았다. 환자-대조군 연구에서 열성 경련은 간질의 위험 요인으로 보고가 되고 있다(Rocca et al, 1987 a, b & c). 간질의 종류에 따라 서로 다른 위험인자가 작용함이 보고되고 있으며(Rich et al, 1987), 열성 경련 후에 발생하는 대부분의 복합적인 부분 간질에서 뇌의 병변이 두 가지 질병 모두에 진행하는 질병으로 보고되고 있다. 가족력은 유전적인 경향 뿐만 아니라 동일한 환경적인 폭로와 연관됨을 전제로 하고 있으며 이 둘을 분리해서 연구하기가 힘들다. 간질 환자의 형제는 간질을 발병할 확률이 3배나 더 높으며, 그 위험은 자식들에서 더 높아진다(Annegers 등, 1982; Rocca et al, 1987 b & c). 출생 후에 획득되는 요인들로는 중추 신경 감염, 두개뇌 외상, 수술, 뇌혈관 질환, 뇌종양, 중추신경 퇴행성 질환, 음주, 예방접종, 약물 남용, 천식, 연령 등이다. 이들은 주로 성인에서의 간질 발병과 관련된 요인들이며, 사건 후에 바로 간질이 발병할 확률이 가장 높아서 비교적 위험 요인을 찾아내는 것이 쉽다. 중추 신경 감염의 발생률은 어릴 때 가장 높고 다음으로 노년기에 두번째로 높다. 미국에서 약 1%의 아동들이 10세 까지 중추 신경 감염을 받는 것으로 추

산되고 있으며(Nicolosi et al, 1986) 간질에 걸릴 확률이 3배나 높은 것으로 보고가 되고 있다. 감염의 형태에 따라 서로 다른 발생률을 보이는데 무균성 수막염은 발생률의 증가가 없으며 세균성 수막염은 5배, 바이러스성 수막염은 10배 정도의 증가를 보인다는 보고가 있다(Annegers et al, 1988). 전체적으로 민간인에서 두개뇌 외상을 받으면 약 3배 가량 간질 발생 위험이 증가한다고(Annegers et al, 1980a)하는데, 경한 외상에서는 증가가 없으나 중등도의 외상에서는 약 4배 증가하며 심각한 외상에서는 10% 정도가 간질을 발병하는데 이는 30배의 위험에 해당하는 비율이다. 군인 집단에서 두개에 관통성 외상을 입은 생존자들 중 약 50%에서 간질을 발생하였으며 이러한 위험이 손상 후 최소한 15~20년까지 상존한다는 보고가 있다(Salazar et al, 1985). 수술 특히, 단락 수술이 비유발 발작의 위험인자로 작용하며 뇌경색 후 간질 발생률은 약 20배이며 5년 내에 5~15%의 환자가 비유발 발작을 나타내는 것으로 보고가 되었다(Hauser et al, 1984; Olsen et al, 1987; Viitanen et al, 1988). 뇌종양 환자의 25~30%에서 발작이 보고되었으며(Franceschetti et al, 1988) 간질 수술에서 예상못했던 뇌종양이 14~46%의 환자에서 발견되었다(Mathieson, 1975; Blume et al, 1982; Spencer et al, 1984). 알쓰하이머병은 간질의 위험이 10배 더 높으며 진단 후 10년 까지 약 10%의 생존자가 간질을 경험하는 것으로 보고되었으며(Hauser et al, 1986) 다발성 경화증 환자의 2~5%가 발작을 가지는 것으로 보고가 되었다(Kinnunen and Wikstrom, 1986). 만성적인 음주는 간질 발생과 연관이 있으며(Hauser et al, 1988) 미국 New York 시의 Harlem 지역을 대상으로 환자-대조군 연구를 실시하였을 때, 비유발 간질의 위험이 3배 더 높았다(Ng et al, 1988). 한 종합병원에서 13년간 치료한 249명의 경련중첩증(status epilepticus) 환자 중 알코올 남용에 의한 것이 10.8%인 것으로 보고되었다(Alldredge and Lowenstein, 1993). 예방접종 중 특히 백일해 예방접종과의 연관성이 역사적으로 주목을 받았으나 결과적으로 관련성이 없는 것으로 판명되었다(Miller et al, 1981; Shields et al, 1988; Walker et al, 1988). Nigeria에서 환자-대조군 연구에서는 예방접종력이 오히려 보호효과를 나타내는 것으로 보고되었는데(Ogunniyi et al, 1987) 이는 교육 및 사회경제적인 지위가 혼란변수로 작용한 결과로 보고있다. Italy에서

수행된 환자-대조군 연구(Monetti et al, 1995)에서 특발성 전신 발작의 위험요인은 다중지수 회귀분석 결과 열성 경련의 과거력과 경련의 가족력이 중요한 요인으로 선정되었는데 비차비가 각각 13.75, 5.9로 상당히 높았다. 헤로인 남용이 3배의 위험과 연관이 있으며(Ng et al, 1990) 천식력 역시 연관을 보인다는 보고가 있다(Ng et al, 1985). 연령이 단지 다른 위험요인들에 반복적으로 폭로된 축적된 효과를 반영하는 것인지 아니면 연령 자체의 효과인지는 아직 밝혀진 바 없다(Ng et al, 1985). 최근에는 다른 질병 연구에서처럼 간질의 원인 역시 유전자를 중심으로 한 분자수준에서 연구되고 있다(McNamara, 1994). 현재까지 아직 확고하게 위험요인으로 밝혀진 것이 거의 없으며, 위험요인에 대한 연구의 상당수가 인과관계 정립이 어려운 환자-대조군이라는 방법론을 사용한 것이므로 결과 해석에 주의를 요한다. 간질의 발생기전 탐구 및 예방을 위해서는 위험요인에 대한 더 많은 연구가 진행되어야 할 것이다.

자연사 및 합병증

간질은 일생 동안 지속되는 질병이라는 일반적인 임상적인 인상과는 달리 간질 환자들을 추적 조사를 한 결과 일생 동안 단 한번의 발작을 일으킬 수도 있고 대부분의 환자들이 발작을 멈추게 되고 간질 환자의 상당수가 항간질약 투약을 멈출 수 있다는 사실들이 밝혀졌으며(Hauser and Kurland, 1975; Sander, 1993) 자연 관해도 자주 일어날 수 있는 것으로 보고가 되고 있다(Watts, 1992).

첫 발작 후 재발은 연구마다 다양한 방법론으로 진행되어서 31~71%로 상당히 넓은 범위인 것으로 보고가 되고 있으며(Hauser et al, 1982; Hirtz et al, 1984; Camfield et al, 1985; Elwes et al, 1985; Annegers et al, 1986; Hopkins et al, 1988; Hauser et al, 1990; Shinnar et al, 1990) 이러한 변이는 대부분 연구 방법론에 기인하는 것으로 보고 있다. 즉, 후향성 연구에서 가장 높고, 후향성 코흐트 연구는 중간이며 전향성 연구에서 가장 낮은 것으로 보고가 되고 있다. 다른 이유로는 일반적으로 *referral filter bias*라고 불리는 체계적인 오차와 첫 발작을 다른 형태의 발작으로 잘못 분류하므로 나타나는 분류 편견(misclassification bias)을 고려해 볼 수 있다(Sackett et al, 1991). 그러므로 가장 타당성 있는 연구는 첫번째 발작을 한 날에 환자를 발견해내어 그

들을 후향적으로 추적 조사를 한 것이다. 이러한 방법론을 택한 연구 중 Minneapolis(Hauser et al, 1990)와 Bronx(Shinnar et al, 1990)의 조사는 1, 3, 5세 때의 전체적인 재발률은 각각 14, 29, 34%이었다. 간질 발작 재발의 위험요인은 급성 증상발현 발작 및 간질 가진 형제(Hauser et al, 1990; Shinnar et al, 1990), 특정한 형태의 EEG(Annegers et al, 1986; Shinnar et al, 1990), 치료 전의 발작수(Collaborative Group, 1992) 등이 거론되고 있으나 아직 확립된 위험요인들은 아니다. 관해에 나쁜 영향을 미치는 위험요인은 정신지체/뇌성마비 동반, 전신성 EEG 양상, 전신 운동성 발작 등이 거론되고 있다(Shafer et al, 1988). 간질 환자의 사망률은 일반 인구 집단과 보험가입 인구 집단과 비교해서 일관성 있게 더 높은 것으로 보고가 되고 있다(Zielinski, 1974; Hauser et al, 1980; Brorson and Wranne, 1987). 모든 연령군에서 여자보다 남자에서 더 높고, 원격 증상 발현 간질에서 가장 높다고 보고되었다. 젊은 군에서는 정신지체, 뇌성마비 또는 중추신경 선천성 기형이 주원인이고, 노년 군에서는 뇌종양과 뇌혈관 질환이 주원인이었으므로 간질 자체로 인해서 사망률이 높아졌다기보다는 간질의 기저의 원인들에 의한 것이라고 볼 수 있다. 간질로 인한 사망률은 발병 후 기간에 따라 달라지는데 진단 후 첫 10년에는 증가되나 그 이후로는 증가되지 않는다는 보고가 있다(Hauser and Kurland, 1975). 호주의 Victoria 주에서 1985~1989년 사이에 사망한 1~14세의 간질 환자에서 모든 원인에 의한 평균 연간 사망률은 만명 당 30.6명이었으며 간질에 의한 사망은 6.6명이었다(Harvey et al, 1993). 사망 원인별로는 종양과 사고에 의한 손상, 자살, 급사의 위험이 높은 것으로 되어 있다(Jay and Leestma, 1981; Leestma et al, 1984; Neuspiel and Kuller, 1985; Barraclough, 1987; Kirby and Sadler, 1995). Rochester 연구(Annegers et al, 1984)에서 심장 질환 및 급사에 의한 사망률이 간질 집단에서 더 높았으며 특히, 원격 증상 발현 또는 신경 결손 간질에서 높았다고 보고되었다. 일반 질병과는 달리 간질의 사망률에 대한 연구에서 사망진단서는 거의 의미가 없는데 그 이유는 간질 환자의 10% 이하(Hauser and Kurland, 1975) 또는 55%(Harvey et al, 1993)에서 사망진단서에 언급이 되어 있기 때문이다. 또 시설에 수용되거나 신경학적인 장애를 가진 간질 환자의 사망이 과대표되어 있다. 보험 자료는 보험에

대상자들이 선택된 소수의 사람들이어서 결과의 외적 타당도가 감소된다는 단점이 있다. 병원에 의뢰된 환자를 대상으로 한 연구는 referral filter 편견 (Sackett et al, 1991)으로 해서 일반 인구 집단에서의 사망률보다 훨씬 더 높은 결과를 초래한다. 가장 이상적인 연구 방법론은 간질의 진단과 결과를 의학적인 기록에 기초를 한 인구집단을 추적 조사하는 코호트 연구가 될 것이다 일반적으로 추적 집단이 적으로해서 사망률의 신뢰구간이 너무 넓어진다는 단점이 있다(Hauser and Hesdorffer, 1991).

우리 나라에서의 연구방향

우리 나라에서의 간질의 역학을 조사하는데 있어 첫 단계는 quick and dirty 형태의 연구로서 기존의 가용할 수 있는 모든 자료원을 동원해서 자료를 모은 후 유병률과 발생률을 추정해 보는 것이 될 것이다. 그 다음 단계로는 특수하게 선정된 집단 또는 좁은 한정된 지역을 대상으로 WHO에서 제시한 프로토콜로 중국에서 수행된 방법(Li et al, 1985)처럼 간질을 선별한 후 확진하는 2단계에 걸친 조사 방법을 택해서 자료를 모아야 할 것이다. 마지막 단계로 상당히 넓은 지역을 대상으로 간질 환자 발생 보고 체계를 갖춘 후 간질 등록센타(epilepsy registry)를 설립해서 간질의 발생률, 위험요인, 자연사 및 합병증 등을 체계적으로 조사하는 방식을 취하여야 할 것이다. 신경역학 조사는 많은 장비와 복잡한 기술 없이도 진행할 수 있다는 장점이 있어 개도국에서도 의지와 인력만 있다면 수행가능한 것으로 보고(Schoenberg, 1982)되고 있으므로 이제는 우리 나라에서도 더 이상 미루지 말고 지역사회를 중심으로 발로뛰는 역학(shoeleather epidemiology)을 시작해야 할 때라고 생각된다.

후기)

필자는 간질역학을 다년간 연구한 경험자가 아니므로 Hauser와 Hesdorffer의 Epidemiology of epilepsy(Neuroepidemiology: A tribute to Bruce Schoenberg, Anderson & Schoenberg, eds, CRC Press, 1991)을 참고하였음을 밝혀두고자 합니다.

참 고 문 헌

Alldredge BK, Lowenstein DH: Status epilep-

- ticus related to alcohol abuse. *Epilepsia* 1993; 34: 1033-1037.
- Annegers JF, Grabow JD, Groover RV, Laws ER, Elveback LR, Kurland LT: Seizure after head trauma: a population study. *Neurology* 1980a; 30: 683-689.
- Annegers JF, Grabow JD, Kurland LT, Laws ER: The incidence, causes, and secular trends of head trauma in olmsted county, minnesota, 1935-1974. *Neurology* 1980b; 30: 912-919.
- Annegers JF, Hauser WA, Anderson VE, Kurland LT: The risks of seizure disorders among relatives of patients with childhood onset epilepsy. *Neurology* 1982; 32: 174-179.
- Annegers JF, Hauser WA, Beghi E, Nicolosi A, Kurland LT: The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. *Neurology* 1988; 38: 1,407-1,410.
- Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB: Heart disease mortality and morbidity inpatients with epilepsy. *Epilepsia* 1984; 25: 699-704.
- Annegers JF, Shirts SB, Hauser WA, Kurland LT: Risk of recurrence after an initial unprovoked seizure. *Epilepsia* 1986; 27: 43-50.
- Attia-Romdhane N, Mrabet A, Hamida MB: Prevalence of Epilepsy in Kelibia, Tunisia. *Epilepsia* 1993; 34: 1,028-1,032.
- Aziz H, Ali SM, Frances P, Khan MI, Hasan KZ: Epilepsy in pakistan: A population-based epidemiologic study. *Epilepsia* 1994; 35: 950-958.
- Barracough BM: The suicide rate of epilepsy. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 76: 339-345.
- Baumann RJ, Marx MB, Leonidakis MG: Epilepsy in rural kentucky: prevalence in a population of school age children. *Epilepsia* 1978; 19: 75-80.
- Bharucha NE, Bharucha EP, Bharucha AE, Bhise AV, Schoenberg BS: Prevalence of epilepsy in the parsi community of bombay. *Epilepsia* 1988; 29: 111-115.
- Blume WT, Girvin JP, Kaufmann JCE: Childhood brain tumors presenting as chronic uncontrolled focal seizure disorders. *Ann Neurol* 1982; 12: 538-541.

- Brewis M, Poskanzer DC, Rolland C, Miller H: Neurological disease in an english city. *Acta Neurol Scand* 1966; 42(Suppl. 24): 9-16.
- Brorson LO, Wranne L: Long-term prognosis in childhood epilepsy: survival and seizure prognosis. *Epilepsia* 1987; 28: 324-330.
- Camfield PR, Camfield CS, Dooley JM, Tibbles JAR, Fung T, Garner B: Epilepsy after a first unprovoked seizure in childhood. *Neurology* 1985; 35: 1,657-1,660.
- Cavazzuti GB: Epidemiology of different types of epilepsy in school age children of modena, italy. *Epilepsia* 1980; 21: 57-62.
- Chiofalo N, Kirschbaum A, Fuentes A, Cordero ML, Madsen J: Prevalence of epilepsy in children of melipilla, chile. *Epilepsia* 1979; 20: 261-266.
- Collaborative Group for the Study of Epilepsy: prognosis of epilepsy in newly referred patients: a multicenter prospective study of the effects of monotherapy on the long-term course of epilepsy. *Epilepsia* 1992; 33: 45-51.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1985; 26: 268-278.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 592-596.
- Cornaggia CM, Canevini MP, Christe W, Giuccioli D, Facheris MA, Sabbadini M, Canger R: Epidemiologic survey of epilepsy among army draftees in lombardy, italy. *Epilepsia* 1990; 31: 27-32.
- Cowan LD, Bodensteiner JB, Leviton A, Doherty L: prevalence of the epilepsies in children and adolescents. *Epilepsia* 1989; 30: 94-106.
- Crombie DL, Cross KW, Fry J, Pinsent RJFH, Watts CAH: A survey of the epilepsies in general practice: a report by the research committee of the college of general practices. *Br Med J* 1960; 2: 416-421.
- Cruz ME, Schoenberg BS, Ruales J, Barberis P, Proano J, Bossano F, Sevilla F, Bolis CL: pilot study to detect neurologic disease in ecuador among a population with a high prevalence of endemic goiter. *Neuroepidemiology* 1985; 4: 108-116.
- de Graaf AS: Epidemiological aspects of epilepsy in northern norway. *Epilepsia* 1974; 15: 291-299.
- Degen R: Epilepsy in children: An etiological study based on their obstetrical records. *J Neurol* 1978; 217: 145-158.
- Doose H, Sitepu B: childhood epilepsy in a german city. *Neuropediatrics* 1983; 14: 220-224.
- Ellenberg JH, Hirtz DG, Nelson KB: Age at onset of seizure in young children. *Ann Neurol* 1984; 15: 127-134.
- Elwes RDC, Chesterman P, Reynolds EH: Prognosis after a first untreated tonic-clonic seizure. *Lancet* 1985; 2: 752-753.
- Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH: Clinical epidemiology: *The Essentials*. ed 2. Baltimore, Williams & Wilkins, 1988, pp. 91-92.
- Forsgren L: Prevalence of epilepsy in adults in northern sweden. *Epilepsia* 1992; 33: 450-458.
- Franceschetti S, Battaglia G, Lodrini S, Avanzini G: Relationship between tumors and epilepsy, in Broggi G(ed): *The Rational Basis of the Surgical Treatment of Epilepsies*, London, John Libbey, 1988, chap. 10.
- Garcia-Pedroza F, Rubio-Donnadieu F, Garcia RG, Escobedo-Rios F, Gonzalez-Cortes A: Prevalence of epilepsy in children: Tlalpan, Mexico City, Mexico. *Neuroepidemiology* 1983; 2: 16-21.
- Gomez JG, Arciniegas E, Torres J: Prevalence of epilepsy in bogota, colombia. *Neurology* 1978; 28: 90-94.
- Goodridge DMG, Shorvon SD: Epileptic seizures

- in a population of 6000: I. demography, diagnosis and classification, and role of the hospital services. *Br Med J* 1983; 287: 641-644.
- Goulden KJ, Shinnar S, Koller H, Katz M, Richardson SA: epilepsy in children with mental retardation: a cohort study. *Epilepsia* 1991; 32: 690-697.
- Granieri E, Rosati G, Tola R, Pavoni M, Paolino E, Pinna L, Monetti VC: A descriptive study of epilepsy in the district of copparo, italy, 1964-1978. *Epilepsia* 1983; 24: 502-514.
- Gudmundsson G: Epilepsy in iceland: A clinical and epidemiologic investigation. *Acta Neurol Scand* 1963; 43(Suppl. 25): 1-12.
- Haerer AF, Anderson DW, Schoenberg BS: Prevalence and clinical features of epilepsy in a biracial united states population. *Epilepsia* 1986; 27: 66-75.
- Harvey AS, Nolan T, Carlin JB: Community-based study of mortality in children with epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 597-603.
- Hauser WA, Anderson VE, Loewenson RB, McRoberts SM: Seizure recurrence after a first unprovoked seizure. *N Engl J Med* 1982; 307: 522-528.
- Hauser WA, Annegers JF, Elveback LR: Mortality in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1980; 21: 399-412.
- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT: Incidence of epilepsy in rochester, minnesota, 1935-1979. *Epilepsia* 1984; 25: 666.
- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT: Prevalence of epilepsy in rochester, minnesota: 1980. *Epilepsia* 1991; 32: 429-445.
- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT: Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in rochester, minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34: 453-468.
- Hauser WA, Hesdorffer DC: Epidemiology of epilepsy, in Anderson DW, Schoenberg DG, Boca Raton(eds): *Neuroepidemiology: A Tribute to Bruce Schoenberg*, CRC Press, 1991, pp. 97-119.
- Hauser WA, Kurland LT: The epidemiology of epilepsy in rochester, minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 1975; 16: 1-99.
- Hauser WA, Morris ML, Heston LL, Anderson VE: Seizures and myoclonus in patients with alzheimer's disease. *Neurology* 1986; 36: 1226-1230.
- Hauser WA, Ng SKC, Brust JCM: Alcohol, seizures, and epilepsy. *Epilepsia* 1988; 29(Suppl 2): 66-78.
- Hauser WA, Ramirez-Lassepas M, Rosenstein R: Risk for seizures and epilepsy following cerebrovascular insults. *Epilepsia* 1984; 25: 666.
- Hauser WA, Rich SS, Annegers JF, Anderson VE: Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure: an extended follow-up. *Neurology* 1990; 40: 1,163-1,170.
- Hirtz DG, Ellenberg JH, Nelson KB: The risk of recurrence of nonfebrile seizures in children. *Neurology* 1984; 34: 637-641.
- Hopkins A, Garman A, Clarke C: The first seizure in adult life: value of clinical features, electroencephalography and computerized tomographic scanning in prediction of seizure recurrence. *Lancet* 1988; 1: 721-726.
- Jay GW, Leestma JE: Sudden death in epilepsy: a comprehensive review of the literature and proposed mechanisms. *Acta Neurol Scand* 1981; 63(Suppl. 82): 1-66.
- Joensen P: Prevalence, incidence and classification of epilepsy in the faroes. *Acta Neurol Scand* 1986; 74: 150-155.
- Juul-Jensen P, Foldspang A: Natural history of epileptic seizures. *Epilepsia* 1983; 24: 297-312.
- Kelsey JL, Thompson WD, Evans AS: *Methods in Observational Epidemiology*. New York, Oxford University Press, 1986, pp. 1-22, 77-211.
- Keranen T, Riekkinen PJ, Sillanpaa M: Incidence and prevalence of epilepsy in adults in eastern finland. *Epilepsia* 1989; 30: 413-421.
- Kinnunen E, Wikstrom J: Prevalence and prognosis of epilepsy in patients with multiple sclerosis. *Epilepsia* 1986; 27: 729-733.
- Kirby S, Sadler RM: Injury and death as a result of seizures. *Epilepsia* 1995; 36: 25-28.

- Knapp RG, Miller MC: *Clinical Epidemiology and Biostatistics*. Malvern, Harwell Publishing Company, 1992, pp. 93-103.
- Kurtzke JF: Some epidemiologic and clinical features of adult seizure disorders. *J Chronic Dis* 1968; 21: 143-156.
- Kurtzke JF, Kurland LT: The epidemiology of neurologic disease, in Baker AB, Baker LH (eds): *Clinical Neurology*, Philadelphia, Harper & Row, 1984, pp. 1-143.
- Lai C, Huang X, Lai YC, Zhang Z, Liu G, Yang M: Survey of public awareness, understanding, and attitudes toward epilepsy in henan province, china. *Epilepsia* 1990; 31: 182-187.
- Leestma JE, Kalekar MB, Teas SS, Jay GW, Hughes JR: Sudden unexpected death associated with seizures: analysis of 66 cases. *Epilepsia* 1984; 25: 84-88.
- Leviton A, Cowan LD: Epidemiology of seizure disorders in children. *Neuroepidemiology* 1982; 1: 40-83.
- Li SC, Schoenberg BS, Wang CC, Cheng XM, Zhou SS, Bolis CL: Epidemiology of epilepsy in urban areas of the people's Republic of China. 1985; 26: 391-394.
- Loiseau J: Incidence et evolution a 1 an des syndromes epileptiques en gironde, These No. 338. Universite de Bordeaux II, France, 1987.
- Manyam BV: Epilepsy in ancient india. *Epilepsia* 1992; 33: 473-475.
- Mathieson G: Pathologic aspects of epilepsy with special reference to the surgical pathology of focal cerebral seizures, in Purpora DP, Penry JK, Walter RD(eds): *Advances in Neurology*, Vol. 8, New York, Raven Press, 1975, pp. 107-138.
- McNamara JO: Introduction and symposium overview. *Epilepsia* 1994; 35(Suppl. 1): S1.
- Miller DL, Ross EM, Alderslade R, Bellman MH, Rawson NSB: Pertussis immunization and serious acute neurological illness in children. *Br Med J* 1981; 282: 1,595-1,599.
- Monetti VC, Granieri E, Casetta I, Tola MR, Paolino E, Malagu S, Govoni V, Quatrone R: Risk factors for idiopathic generalized sei- zures: a population-based case control study in copparo, italy. *Epilepsia* 1995; 36: 224-229.
- Nelson KB, Ellenberg JH: Obstetric complications as risk factors for cerebral palsy or seizure disorders, *JAMA* 1984; 251: 1,843-1,848.
- Nelson KB, Ellenberg JH: Antecedents of seizure disorders in early childhood. *Am J Dis Child* 1986; 140: 1,053-1,061.
- Neuspiel DR, Kuller LH: Sudden and unexpected natural death in childhood and adolescence. *JAMA* 1985; 254: 1,321-1,325.
- Ng SKC, Brust JCM, Hauser WA, Susser M: Illicit drug use and first onset seizures. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 47-57.
- Ng SKC, Hauser WA, Brust JCM, Healton EB, Susser MW: Risk factors for adult-onset first seizures. *Ann Neurol* 1985; 18: 153.
- Ng SKC, Hauser WA, Brust JCM, Susser M: Alcohol consumption and withdrawal in new-onset seizures. *N Engl J Med* 1988; 319: 666-673.
- Nicolosi A, Hauser WA, Beghi E, Kurland LT: Epidemiology of central nervous system infections in olmsted county, minnesota, 1950-1981. *J Infect Dis* 1986; 154: 399-408.
- Ogunniyi A, Osuntokun BO, Bademosi O, Adeuja AOG, Schoenberg BS: Risk factors for epilepsy: Case-control study in nigerians. *Epilepsia* 1987; 28: 280-285.
- Olsen TS, Hogenhaven H, Thage O: Epilepsy after stroke. *Neurology* 1987; 37: 1,209-1,211.
- Osuntokun BO, Adeuja AOG, Nottidge VA, Bademosi O, Olumide A, Ige O, Yaria F, Bolis CL, Schoenberg BS: Prevalence of epilepsies in nigerian africans: A community-based study. *Epilepsia* 1987; 28: 272-279.
- Osuntokun BO, Schoenberg BS, Nottidge VA, Adeuja A, Kale O, Adeyefa A, Bademosi O, Olumide A, Oyediran ABO, Pearson CA, Bolis CL: Research protocol for measuring the prevalence of neurologic disorders in developing countries: results of a pilot study in nigeria. *Neuroepidemiology* 1982; 1: 143-153.
- Ozer IJ: Images of epilepsy in literature. *Epilepsia* 1991; 32: 798-809.

- Rich SS, Annegers JF, Hauser WA, Anderson VE: Complex segregation analysis of febrile convulsions. *Am J Hum Genet* 1987; 41: 249-257.
- Rocca WA, Sharbrough FW, Hauser WA, Annegers JF, Schoenberg BS: Risk factors for absence seizures: a population-based case-control study in rochester, minnesota. *Neurology* 1987a; 37: 1,309-1,314.
- Rocca WA, Sharbrough FW, Hauser WA, Annegers JF, Schoenberg BS: Risk factors for generalized tonic-clonic seizures: a population-based case-control study in rochester, minnesota. *Neurology* 1987b; 37: 1,315-1,322.
- Rocca WA, Sharbrough FW, Hauser WA, Annegers JF, Schoenberg BS: Risk factors for complex partial seizures: a population-based case-control study. *Ann Neurol* 1987c; 21: 22-31.
- Rwiza HT, Kilonzo GP, Haule J, Matuja WBP, Mteza I, Mbena P, Kilima PM, Mwaluke G, Mwang'ombola R, Mwaijande F, Rweyemamu G, Matowo A, Jilek-Aall LM: Prevalence and incidence of epilepsy in ulanga, a rural tanzanian district: a community-based study. *Epilepsia* 1992; 33: 1,051-1,056.
- Rwiza HT, Matuja WBP, Kilonzo GP, Haule J, Mbena P, Mwang'ombola R, Jilek-Aall L: Knowledge, attitude, and practice toward epilepsy among rural tanzanian residents. *Epilepsia* 1993; 34: 1,017-1,023.
- Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P: *Clinical Epidemiology: A basic science for clinical medicine*. ed 2. Boston, Little, Brown and Company, 1991, pp. 178-180.
- Salazar AM, Jabbari B, Vance SC, Grafman J, Amin D, Dillon JD: Epilepsy after penetrating head injury. I. clinical correlates: a report of the vietnam head injury study. *Neurology* 1985; 35: 1,406-1,414.
- Sander JWAS: Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia* 1993; 34: 1,007-1,016.
- Sangrador CO, Luaces RP: Study of the prevalence of epilepsy among schoolchildren in valadolid, spain. *Epilepsia* 1991; 32: 791-797.
- Schoenberg BS: Clinical neuroepidemiology in developing countries. *Neuroepidemiology* 1982; 1: 137-142.
- Shafer SQ, Hauser WA, Annegers JF, Klass DW: EEG and other early predictors of epilepsy remission: a community study. *Epilepsia* 1988; 29: 590-600.
- Shamansky SL, Glaser GH: Socioeconomic characteristics of childhood seizure disorders in the new haven area: an epidemiologic study. *Epilepsia* 1979; 20: 457-474.
- Shields WD, Nielsen C, Buch D, Jacobson P, Christenson P, Zachau-Christiansen B, Cherry JD: Relationship of pertussis immunization to the onset of neurologic disorders: a retrospective epidemiologic study. *J Pediatr* 1988; 113: 801-805.
- Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Petix M, Maytal J, Kang H, Goldensohn ES, Hauser WA: The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood. *Pediatrics* 1990; 85: 1,076-1,085.
- Sillanpaa M: Epilepsy in children: prevalence, disability, and handicap. *Epilepsia* 1992; 33: 444-449.
- Spencer DD, Spencer SS, Mattson RH, Williamson PD: Intracerebral masses in patients with intractable partial epilepsy. *Neurology* 1984; 34: 432-436.
- Stanhope JM, Brody JA, Brink E: Convulsions among the chamorro people of guam, mariana islands: I. seizure disorders. *Am J Epidemiol* 1972; 95: 292-298.
- Tsuboi T: Seizures of childhood: a population-based and clinic-based study. *Acta Neurol Scand* 1986; 74(Suppl 110): 1-233.
- Tsuboi T: Prevalence and incidence of epilepsy in tokyo. *Epilepsia* 1988; 29: 103-110.
- Viitanen M, Eriksson S, Asplund K: Risk of recurrent stroke, myocardial infarction and epilepsy during long-term follow-up after stroke. *Eur Neurol* 1988; 28: 227-231.
- Walker AM, Jick H, Perera DR, Knauss TA,

Thompson RS: Neurologic events following diphtheria-tetanus-pertussis immunization. *Pediatrics* 1988; 81: 345-349.

Watts AE: The natural history of untreated

epilepsy in a rural community in africa. *Epilepsia* 1992; 33: 464-468.

Zielinski JJ: Epilepsy and mortality rate and cause of death. *Epilepsia* 1974; 15: 191-201.