

## 피질이형성증과 동반된 난치성 간질의 외과적 치료

전북대학교병원 간질치료센터, 전남대학교병원 신경병리학교실\* 및 Porto Alegre Epilepsy  
Surgery Program, Hospital Sao Lucas da Pucrs, Porto Alegre, Brazil\*\*

김형일 · Andre Palmini\* · 이민철\*\* · 최하영 · 김연희 · 정애자 · 권지현

### 서 론

최근 영상기법의 발달로 과거에는 특발성 또는 잠재성(cryptogenic)이라고 여겨졌던 많은 간질의 원인이 밝혀지고 있으며, 특히 두개강내 병변이 전보다 용이하게 진단이 가능해졌다<sup>1~4)</sup>. 두개강내 병변과 동반된 간질이 보다 난치성임을 고려할 때 최신 신경영상에 의한 진단은 간질의 자연 병력(natural history)을 이해하는데 크게 기여하고 있다<sup>5~7)</sup>.

간질을 유발시키는 두개강내 구조적 병변은 원발성 뇌종양, 과오증(hamartoma), 동정맥 기형, 해마체 경화증(hippocampal sclerosis)과 피질이형성증(cortical dysplasia) 등이 있으며<sup>3, 4, 6, 8~10)</sup>. 이 중에서 해마체 경화증과 피질이형성증 등은 MRI의 발달과 더불어 진단이 가능해진 질환들이다. 특히 피질이형성증 또는 신경세포 이주장애(neuronal migration disorder)는 난치성 간질과 연관된 경우가 많으며 소아간질의 원인중 25%를 차지하고 있다<sup>11)</sup>. 또 피질이형성은 내적으로 간질 발작성(intrinsic epileptogenicity)을 지니고 있어 약물에 반응하지 않은 간질로 존재하는 경향이 있으며<sup>12, 13)</sup> 경련중적 상태(status epilepticus)를 빈번히 동반하여 수술적 방법만이 간질유치에 효과적 방법으로 여겨지고 있다<sup>3, 14~15)</sup>. 따라서 피질이형성증의 해부학적 구조 및 병태생리를 이해하고 이에 따른 수술전략을 세우는 것은 간질치료의 중요한 부분이라 할 수 있다. 본논문에서는 피질이형성증에 대한 발생학적 및 해부학적 현상, 동반된 간질의 특성, 수술전 평가 및 대상 선정, 수술방법과 병리학적 소견을 중심으로 기술하고자 한다.

### 1. 피질이형증의 발생학적 고찰

포유동물의 뇌를 구성하고 있는 신경세포는 발생초기에 뇌실주위의 germinal matrix에서 생성되며,

이 신경세포들은 발생 8주경부터 특별히 배열된 방사형신경섬유(radial glial fiber)를 따라 뇌실주위에서 뇌피질쪽으로 이동을 시작하여 뇌피질층을 형성한다.(Fig. 1.). 이때 뇌피질층내에서 신경세포의 정확한 위치 배열이 가능케하기 위하여 여러 요소들 즉 laminin, cytactin, astrotactin 및 intergrin 등이 관여한다. 이렇게 이동된 신경세포들은 뇌피질내에 6단층을 형성하고, 이후 더욱 극화되어 신경축삭과 수상돌기를 내어 다른 신경세포들과 synapse를 형성케 된다. 이러한 신경세포의 이동은 태생기 16주까지 계속되는데, 만일 이러한 이동시기에 뇌손상을 받게되면, 신경세포의 이주장애(neuronal migration disorder: NMD) 또는 피질이형성증이 생길수 있으며, 뇌손상의 시기 및 부위, 형태에 따라 다양한 양상으로 나타나게 되는데 이의 원인이 되는 뇌손상의 종류로는, 뇌혈관성질환, 감염 및 독성물질 등이 제기되고 있고, 최근에는 유전적 소인도 많이 고려되어지고 있다<sup>8, 12, 16~17)</sup>

### 2. 피질이형성증과 동반된 간질의 특성

피질이형성증의 종류가 다양하듯이 임상증상도 다양하게 발현되고 있는데 빈번한 임상증상으로는 간질이외로 정신 및 발달지체, 운동 마비, 언어장애와 가성 연수성 마비(psudobulbar palsy) 등이 있으며<sup>8, 12, 13, 18, 19)</sup> 여기에서는 주로 간질에 관해서만 언급하고자 한다. 피질이형성증과 동반된 간질은 뇌의 구조적 병변과 관련된 간질중 가장 악성을 보이는 것으로 알려져 있는데, 피질이형성증 환자의 77~99%에서 불인성 간질을 보이고 있다<sup>14, 20)</sup>. 또한 약 30%의 환자에서 경련중적 상태(status epilepticus)를 보이며 epilepsia partialis continua를 동반하는 경우도 보고되고 있다<sup>3, 14, 15, 21, 22)</sup>.

전기 생리학적 검사상 피질이형성증 환자는 MRI상 나타나는 질환의 범위보다 더욱 광범위하게 뇌파

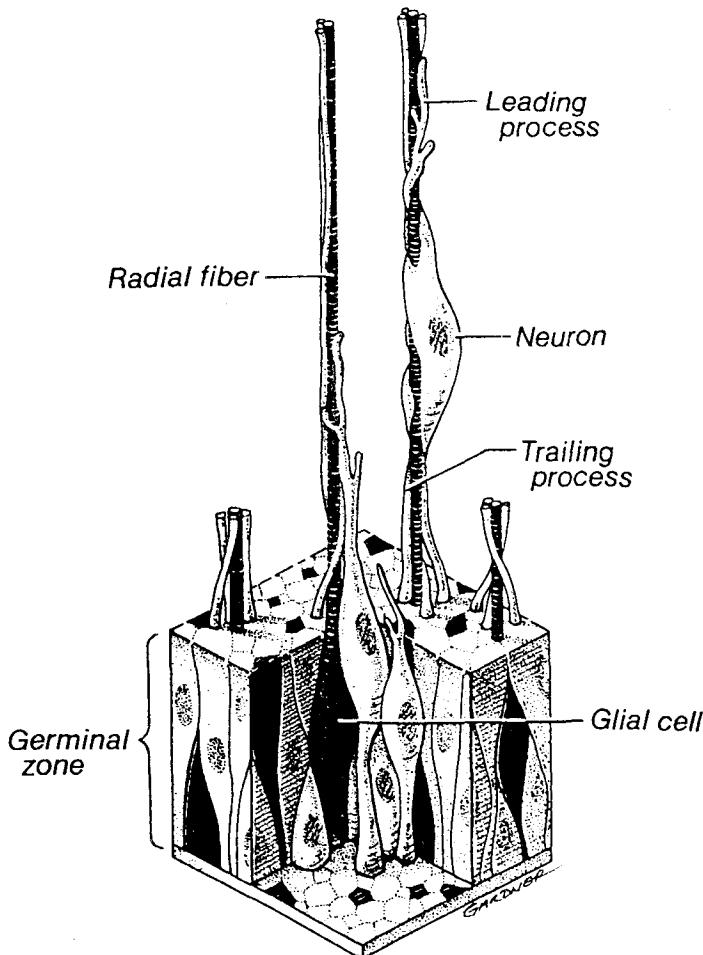


Fig. 1. Schematic drawing to show the germinal zone, migrating neurons, and radial glial fibers. Migrating neuron is climbing up from the germinal zone to the cortical plate along the radial glial fiber. Any damage to this processing can cause an arrest of migration (ref. 1).

기록이상을 보이는 것이 보통이다. Montreal Series를 보면 피질이형성증 환자의 33%에서만 1개의 뇌엽에 국한된 뇌파이상을 보였으며, 67%환자에서는 2개 이상의 뇌엽에 걸쳐 뇌파의 이상을 나타내었다<sup>3, 15, 23)</sup>. 두피뇌파상 국소성, 반복적 극파가 계속해서 나타날 수 있으며, 또 다른 부위에 불규칙적인 간질성 발작간극파를 보이는 경우가 흔히 있다. 또한 피질뇌파기록(EECoG)상마취유형이나 항경련제의 혈중농도에 관계없이 발작파(ictal-like activity)가 국소적으로 뇌표면에서 기록될 수도 있다<sup>24)</sup>(Fig. 2).

MRI 소견에서는 뇌파질의 두께가 증가하고 회질과 백질의 구분이 잘 않되며 비정상적인 gyral-

sulcal 양상을 보이고(Fig. 3), 때로는 T2 또는 Pro-ton density 영상에서 이형성된 피질 하방에서 백질내의 signal 또는 Proton density 영상에서 이형성된 피질 하방에서 백질내에 signal이 증가되는 소견을 보여 줄때도 있다<sup>2, 4, 8)</sup>. 피질이형성증의 많은 경우 발견되는 위치가 주로 뇌중심부(central area)에 있어 수술시 기능의 보존을 위하여 병변부위를 전체적으로 제거하기 어려울 때가 많다. 이와같이 피질이형성증으로 인한 간질은 그 악성도가 아주 높을뿐 아니라 발병부위의 특수성으로 인하여, 성공적 수술을 위해서는 특별한 고려가 필요하다는 것을 알 수 있다.

LSM. 16, M.

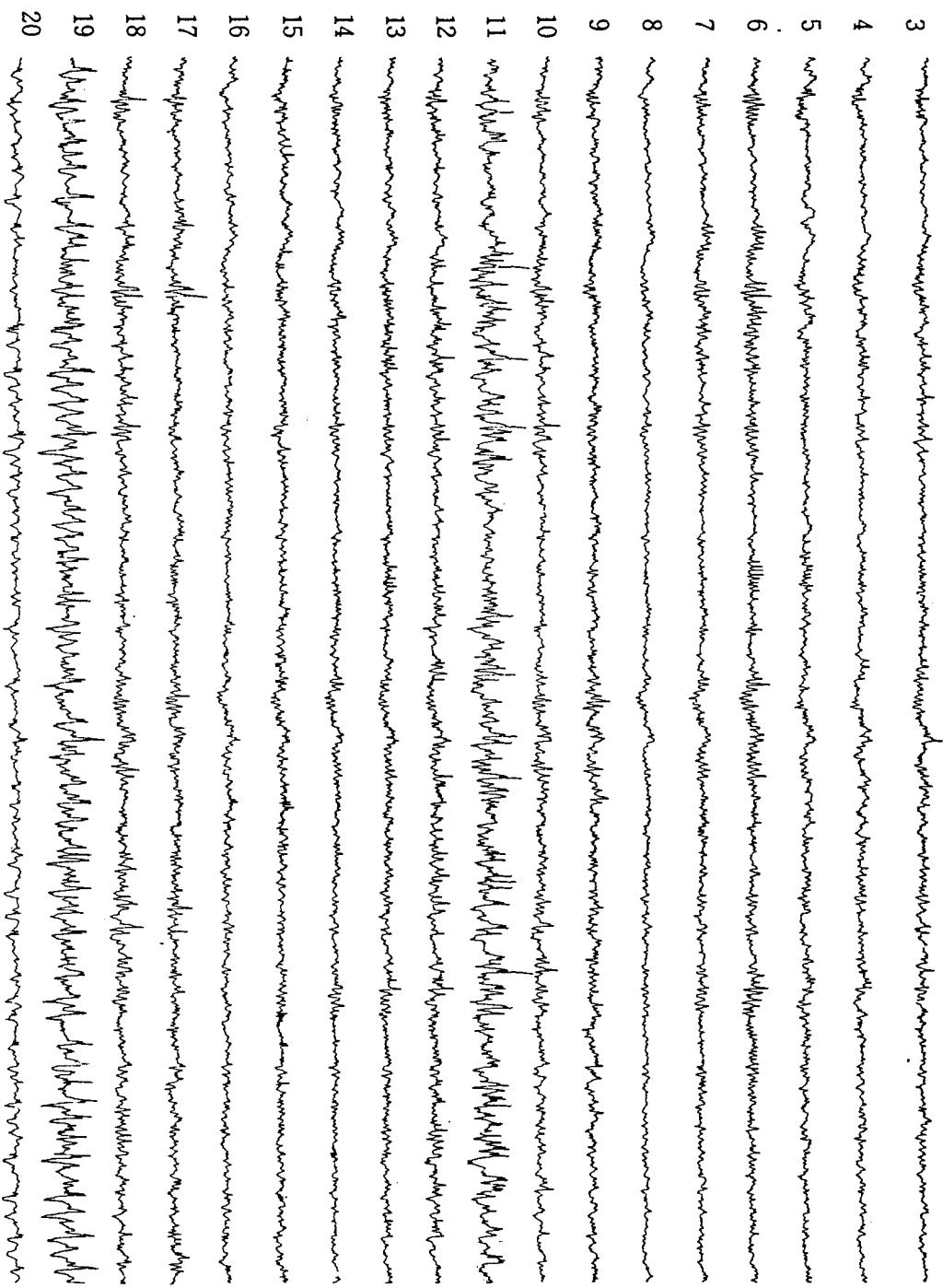


Fig. 2. Intraoperative ECoG recording in a 16-year-old girl with macrogryia in right postcentral area on MRI. Note continuous and rhythmic ictal-like activity in contact #9 and #17.

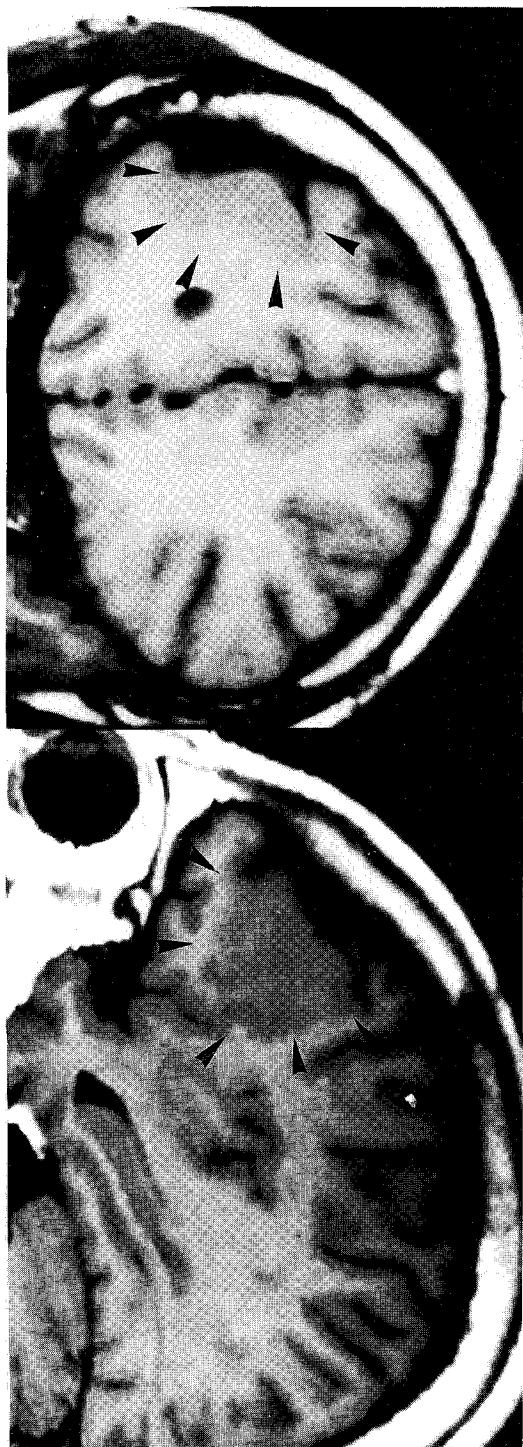


Fig. 3. T1 weighted coronal and sagittal views show the flattened cortical surface and thickened gray matter in right frontal area (arrow heads).

### 3. 피질이형성증의 수술

피질이형성증으로 인한 불인성 간질의 수술은 전술한 바와 같이 MRI상 나타나는 이형성의 부위, 이상뇌파의 출현 범위 및 뇌의 기능적 보존 등의 여러 가지 요소를 고려하여 그 방법을 정하여야 한다. 현재까지 보고된 문헌상에는 수술 결과를 후향적으로 분석한 보고가 있을뿐 전향적 연구결과가 없으므로 정확한 방법론을 제시할 수는 없다. 지금까지 시행하거나 선호되어온 수술전략을 보면 양측성 또는 광범위한 피질이형성증에 drop attack가 동반된 경우에는 주로 뇌양절제술(calostomy)를 시행했는데 이에 해당되는 피질이형성증의 종류로는 선천성 양측성 실비우스구 증후군(congenital bilateral perisylvian syndrome CBPS), 무뇌회(agyria) 및 뇌회비대(pachygyria) 등이 있다<sup>3, 15, 23, 25, 26)</sup>. 한편 hemimegalencephaly의 경우 뇌반구절제술 및 다발성 뇌엽절제술이 실시 되었다<sup>27, 28)</sup>. 가장 보편적으로 수술대상이 되었던 경우는 국소성 피질이형성증(focal cortical dysplasia)인데 국소절제술이 보편적으로 시행되었으며<sup>3, 4, 13, 15)</sup> 그 예후는 다양하게 보고되고 있다.

#### 1) 구소적 피질이형성증(Focal Cortical Dysplasia)

국소성 피질이형성증 환자들의 대부분에서 부분 또는 이차성 전신발작을 보이며, MRI 소견외에도 뇌파소견, 두개강내 뇌파기록 및 뇌피질뇌파(ECOG)를 참고하여 뇌기능을 유지하면서 광범위한 절제가 되도록 해야 한다. 특히 뇌피질뇌파상에서 관찰되는 발작파(ictal-like activity)나 극파를 보이는 부위는 모두 제거되어야 한다. 피질이형성증의 위치에 따라 뇌의 기능 보존을 위하여 절제의 부위가 제한을 받을 수 있으므로 비교적 제한이 적은 측두엽에 위치한 경우에는 광범위한 절제가 가능하므로 예후가 가장 좋은 반면, 외측두엽 특히 중심부위에 피질이형성증이 위치한 경우에는 불완전한 절제로 인하여 예후가 나쁜 것으로 보고 되고 있다<sup>3, 15, 23)</sup>. 저자의 경우에는 운동 피질(motor cortex) 부위에 간질병소가 중첩되었던 schizencephaly의 경우 전체 절제가 가능하여 예후가 아주 양호하였다(Table 1). Palmini의 보고에서 나타난 바와 같이 가시적인 구조의 절제범위가 유일한 예후 인자라는 것을 고려할 때 피질이형성증의 경우 병소의 위치가 수술의 예후를 결정한다고 해도 과언이 아니다<sup>15)</sup>.

Table 1. Outcome after surgery for cortical dysplastic lesions.

Series	N	Lesion location	Histopathology	Seizure-free or greatly improved
Taylor et al, 1971	10	50% temporal lobe	Grades I, II, and III	75%
Kuzniecky et al, 1991	10	All temporal lobe	Grades I and II	90%
Branstromm et al, 1993	36	Mostly temporal lobe	More than 75% grade I	85%
Palmini et al 1994	31	All extratemporal temporal plus extratemporal	60% grade III	32%
Kim et al 1995	10	40% temporal 60% Extratemporal	Grade II, III	70%

## 2) Hemimegalencephaly

한쪽 대뇌반구가 과잉 성장한 형태의 신경세포이 주장애를 hemimegalencephaly라 한다. MRI상 뇌회비대(pachygryria), 다왜소뇌회증(polymicrogryria)이나 결절성 이소성(nodular heterotopia)을 동반하는 경우가 많다. 대부분의 환자에게 불인성 부간질이 흔히 신생아기부터 지속적으로 나타나고, 편측부전마비가 동반된다.

불인성 간질이 동반된 경우 수술방법은 환자의 운동결손에 따라 결정된다. 편측마비의 정도가 심할 때는 대뇌반구절제술을 선호하고, 마비정도가 덜 심할 때는 해부학적 및 전기생리적 이상부위가 심한 곳을 절제하는데 예후는 대뇌반구절제술보다 불량하다<sup>27, 28)</sup>.

## 3) 뇌량절제술

선천성 양측성 실비우스구 증후군(congenital bilateral perisylvian syndrome), 이중성 피질 증후군(double cortex syndrome), 뇌회비대(pachygryria), 뇌회결손(lissencephaly) 등 피질이형성증이 양측성으로 또는 뇌 전반에 걸쳐 나타나 있는 환자에서 불인성 drop attack이 동반된 경우 뇌량절제술을 시행하여 drop attack의 빈도를 줄일 수 있다<sup>3, 18, 19, 26)</sup>. 그러나 다른 유형의 불인성 간질이 동반된 경우 치료적 부분절제술을 실시한 예는 지금까지 보고되어진 바가 없다. 저자의 경우 부분간질을 보이며 계속적으로 EEG상 이상뇌파가 부분적으로 고정되어 있는 2명의 CBPS 환자에서 병소부위에 대한 국소절제술을 시행한 결과 완전한 발작조절이 가능하였다<sup>18)</sup>. 따라서 이와 같은 뇌 전반 또는 양측성으로 뇌피질이형성증이 존재하는 환자에서도 지속적인 국재성 이상

이 존재한 경우에는 절제술을 주저할 필요가 없다고 생각된다.

## 4. 피질이형성의 병리학적 소견

최근 병리학적 분류를 통해 피질이형성증의 예후 측정의 변수로 삼고자 하는 보고가 있어 피질이형성의 조직학적 소견 및 분류가 주목을 받고 있다.

정상적 대뇌피질의 구조는 6개 단층의 구분이 확실하고, 정상적인 뇌회양상(gyrus pattern)를 보이며, 이소성 신경세포는 거의 보이지 않는다. 그러나 피질이형성증 환자의 뇌는 육안적으로나 현미경 소견상 큰 차이를 보이며 흔히 신경세포가 비정상적으로 성숙 또는 분화된 모습을 보인다.

Palmine 등은<sup>15, 24)</sup> 뇌피질이형성증의 정도를 3등급으로 분류하여 조직학적으로 가장 경한 형태를 Grade 1, 가장 심한 형태를 Grade 3로 하고 그 중간을 Grade 2로 정하였다. Grade 1은 피질부의 충상 배열 형성장애가 있으나 비정상적인 세포는 보이지 않는 경우이고 Grade 2는 Grade 1의 소견외에도 거대한 폴립 모양의(polypoid) 신경세포가 함께 보이는 경우를 말하는데 피질이형성증의 병리학적 소견상 가장 혼란 형태이다. Grade 3는 Grade 2의 소견외에 아주 모양이 이상한, 신경세포와 신경교세포의 중간 형태인 이상세포-balloon cell이라고 칭함—가 나타나는 경우를 말하며 이 세포는 모양이 대원성세포성 성상세포(gemminocytic astrocyte)와 흡사하여 감별진단이 필요하다<sup>19)</sup>(Fig. 4.).

병리조직학적 분류에서 심한 비정상 형태를 보일 수록 간질의 정도가 심하고 예후도 불량하다고 보고되고 있다. 그러나 저자의 경우, Grade 3을 보였던 피질이형성증 환자에게 간질 병소의 완전한 절제를

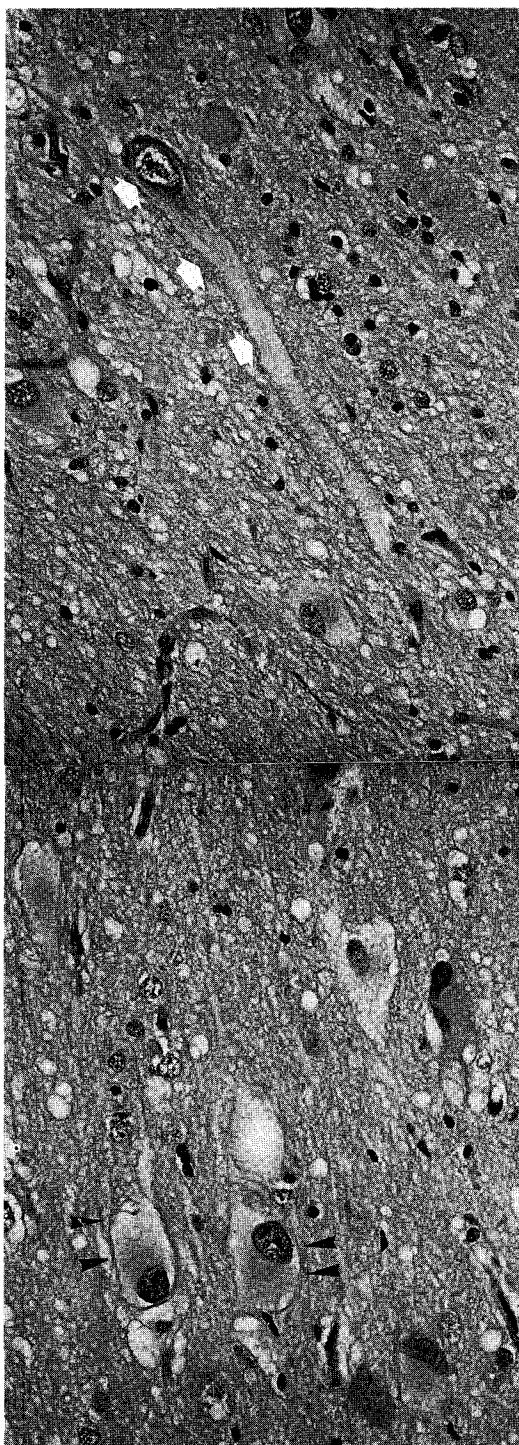


Fig. 4. Histological specimen demonstrating Grade III cortical dysplasia. Note the swollen axon (white arrow) and balloon cells with eosinophilic cytoplasm (arrowhead). (HEX 200).

실시한 경우 예후가 좋은 반면 Grade 2를 보였던 환자에게 병소의 위치상 불완전한 절제를 할 수 밖에 없었던 결과 예후가 불량하였다. 이러한 경험을 통하여 볼 때 피질이형성증에 동반된 불인성 간질의 수술치료의 예후는 병리학적 소견보다는 절제의 완전도에 더 영향을 받는 것으로 생각된다. 이에 대해서는 추후 보다 많은 경험과 추적 관찰을 통한 확인이 필요할 것으로 사료된다.

## 결 론

최근 신경영상의 발달로 피질이형성증의 진단이 가능해짐에 따라 과거 특발성 또는 잠재성이라고 여겨졌던 간질에 대한 많은 원인 피질이형성증이 부각되고 있다.

피질이형성증에 동반된 간질은 아주 난치성이며 약물에 반응하지 않아 흔히 수술치료의 대상이 되므로 성공적으로 간질수술을 위해서 이 질환에 대한 보다 깊은 인식이 필요하다.

수술치료의 전략을 수립함에 있어서는 피질이형성증의 유형 및 위치, 전기생리학적 검사의 결과 및 발작유형들을 다각적으로 고려하여 수술방법을 결정하여야 하며 국소 절제술을 실시할 경우 뛰어기능을 보존하면서 가능한 병소의 완전한 절제가 실시되도록 해야 한다.

## 참 고 문 헌

1. Berkovic S, Andermann F, Olivier A, et al: Hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy demonstrated by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1991; 29: 175-182.
2. Kuzniecky R, Cascino GD, Palmini A, et al: Structural imaging. in Engel J Jr(ed). *Surgical Treatment of the Epilepsies*. ed 2. New York, Raven Press, 1993, 197-210.
3. Palmini A, Andermann F, Olivier A, et al: Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: A study of 30 patients. *Ann Neurol* 1991b; 30: 741-749.
4. Palmini A, Andermann F, Tampieri D, et al: Neuronal Migration Disorders: A contribution of modern neuroimaging to the etiologic diagnosis of epilepsy. *Can J Neurol*

- Sci* 1991a; 18: 580-587.
5. Hauser WA: The natural history of temporal lobe epilepsy. in Luders H, (ed): *Epilepsy Surgery*, New York, Raven Press, 1991, 133-141.
  6. Kim HI, Olivier A, Jones-Gotman M, Primrose D, et al.: Corticoamygdalectomy in memory-impaired patients. *Stereotact Funct Neurosurg* 1992; 58: 162-167.
  7. Kuzniecky R, Garcia JH, Faught E, Morawetz RB.: Cortical dysplasia in temporal lobe epilepsy: magnetic resonance imaging correlations. *Ann Neurol* 1991; 29: 293-298.
  8. Barkovich AJ, Chuang SH, Norman D: MR of neuronal migration anomalies. *AJNR* 1987; 8: 1009-1017.
  9. Cascino GD, Boon P, Fish D.: Surgically remediable lesional syndromes. in Engel J Jr, (ed): *Surgical Treatment of the Epilepsies*. ed 2. New York, Raven Press, 1993, 77-86.
  10. Yeh H, Kashiwagi S, Tew JM, Berger TS: Surgical management of epilepsy associated with cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1990; 72: 216-223.
  11. Kuzniecky R, Murro A, King D, et al: Magnetic resonance imaging in childhood intractable partial epilepsies: Pathologic correlations. *Neurology* 1993b; 43: 681-687.
  12. Barkovich AJ, Jackson DE, Boyer RS: Band heterotopias: A newly recognized neuronal migration anomaly. *Radiology* 1989; 171: 455-458.
  13. Kim HI, Jung CK, Choi HY, et al: Rolandic cortical dysplasia. *J Korean Neurosurg Soc*. 1994; 23: (6) 700-706.
  14. Guerrini R, Dravet C, Raybaud C, et al: Epilepsy and focal gyral anomalies detected by MRI: Electoclinico-morphological correlations and follow-up. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34: 706-718.
  15. Palmini A, Andermann F, Olivier A, et al: Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: Results of surgical treatment. *Ann Neurol* 1991c; 30: 750-757.
  16. De Rosa MJ, Farrel MA, Burke MM, et al: An assessment of the proliferative potential of "balloon cells" in focal cortical resections performed for childhood epilepsy. *Neuropathol appl Neurobiol* 1992; 18: 566-574.
  17. Friede RL: Dysplasias of the cerebral cortex. in Friede RL, (ed): *Developmental Neuropathology*, ed 2. Wien, Springer Verlag, 1989, 330-346.
  18. Kim HI, Palmini A, Choi HY, et al: Congenital bilateral perisylvian syndrome: Analysis of four first reported korean patients. *J Korean Med Sci* 1994; 9(4): 335-339.
  19. Kim YH, Kim HG, Kim HI: Acoustic characteristics of dysarthria in congenital bilateral perisylvian syndrome. *J of Korean Acad. of Rehab Med* 1993; 17(4): 620-631.
  20. Barkovich AJ, Kjos BO: Nonlissencephalic cortical dysplasias: correlation of imaging findings with clinical deficits. *AJNR* 1992; 13: 95-103.
  21. Ferrer I, Pineda M, Tallada M, et al: Abnormal local-circuit neurons in epilepsia partialis continua associated with focal cortical dysplasia. *Acta Neuropathol (Berl)* 1992; 83: 647-652.
  22. Fusco L, Bertini E, Vigevano F: Epilepsia partialis continua and neuronal migration anomalies. *Brain Dev* 1992; 14: 323-328.
  23. Palmini A, Andermann F, Aicardi J, et al: Diffuse cortical dysplasia, or the "double cortex" syndrome: the clinical and epileptic spectrum in 10 patients. *Neurology* 1991; 41: 1656-1662.
  24. Palmini A, Costa JC, Andermann F, et al: Focal electrographic ictal activity during acute cortical recording over dysplastic lesions in humans. *Epilepsia* 1992; 33(Suppl. 3): 75.
  25. Kuzniecky R, Andermann F, Guerrini R, et al: The CBPS multicenter collaborative study: congenital bilateral perisylvian syndrome: Study of 31 patients. *Lancet* 1993; 341: 608-612.
  26. Landry HJ, Curless RG, Ramsy RE, et al: Corpus callosotomy for seizures associated with band heterotopia. *Epilepsia* 1993; 34: 79-83.

27. Townsend JJ, Nielsen SL, Malamud N.: Unilateral megalencephaly: Hamartoma or neoplasm? *Neurology* 1975; 25: 448-453.
28. Vigevano F, Bertini E, Boldrini R, et al: Hemimegalencephaly and intractable epilepsy: benefits of hemispherectomy. *Epilepsia* 1989; 30: 833-843.

=Abstract=

## Surgical Treatment of Patients with Intractable Epilepsy Associated with Cortical Dysplasia

**Hyoung-Ihl Kim, M. D., Andre Palmini, M. D<sup>\*\*</sup>, Min-Cheol Lee<sup>\*</sup>, M. D., Ha-Young Choi, M. D., Yun-Hee Kim, M. D., Ae-Ja Jung, ph. D., Ji-Hyun Kwon, B. A**

*Epilepsy Surgery Program, Chonbuk National University Hospital, Chonju, \*Department of Neuropathology, Chonnam University Medical Center, Kwangju, Republic of Korea, \*\*Porto Alegre Epilepsy Surgery Program, Hospital Sao Lucas da PUCRS, Porto Alegre, Brazil*

The advent of neuroimaging technique has enabled the accurate diagnosis of structural abnormalities associated with intractable epilepsy. Among these, neuronal migration disorders(NMDs) or cortical dysplasias(CDs) involving cerebral cortex are increasingly recognized as a major cause of intractable epilepsy. CDs are expressed as variety of forms depending upon the time of injury to the developing nervous system. CDs are highly and intrinsically epileptogenic. It is crucial to completely resect the epileptogenic zone in focal CDs for better seizure outcome. Hemispherectomy or multilobar resection is preferred for hemimegalencephaly. Callosotomy can be chosen in the diffuse CDs who have intractable drop attacks. However, resective surgery can benefit the selected patients with diffuse CDs if localizing information persists.

**Key words : Epilepsy, Cortical Dysplasia, Neurosurgery, Magnetic Resonance Imaging.**