소아기 뇌경색에 의한 간질의 치료

계명대학교 의과대학 동산의료원, 뇌연구소, 신경외과학교실,[1] 신경과학교실[2]
우윤구[1] · 손은익[1] · 김일만[1] · 이창영[1] · 김동원[1] · 임만빈[1] · 조용원[2]

Treatment of Epilepsies Associated with Cerebral Infarction in Childhood

**Yoon-Goo Woo, M.D.,[1] Eun Ik Son, M.D.,[1] Il-Man Kim, M.D.,[1]
Chang Young Lee, M.D.,[1] Dong Won Kim, M.D.,[1]
Man Bin Yim, M.D.,[1] Yong Won Cho, M.D.[2]**
Departments of Neurosurgery,[1] Neurology[2] and Brain Institute Center Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Objective : The authors present experience of treatment on the patients who suffered from epileptic seizures with ischemic stroke in their childhood.

Methods : We reviewed the clinical characteristics, neuroimaging findings, and electroencephalographic records of thirteen patients who suffered from seizures with stroke in childhood. Ten patients were improved to be seizure-free or to fall into only rare seizures with appropriate anticonvulsant medication. Three of these patients showed medical intractability in spite of appropriate multi-drug therapy, so they were carefully evaluated to consider the candidate for epilepsy surgery based on our sophisticated presurgical studies. Surgical intervention was performed in these selected 3 cases according to intracranial recordings with subdural grids, who had focal electroencephalographic abnormalities in diffuse cortical lesions.

Results : The series included 8 women and 5 men with ages at seizure onset ranging from 3 to 38 years (mean 14.3 years). Cerebral ischemia was caused by various life threatening early insults including febrile convulsion, difficult delivery, viral meningoencephalitis, near drowning, and severe dehydration. Simple partial seizure with or without secondary generalization was most commonly noted. Magnetic resonance image revealed a wide variation in size, shape, and location of the infarcted areas. Major vascular territory and watershed area infarction involving diffuse cerebral cortex was a powerful cause of post-stroke seizure. Excellent clinical result was achieved even in the patients who underwent surgery.

Conclusion : Control of late onset seizures related to childhood cerebral infarction is not a trivial one, because of its wide, sometimes multilobar territories. However, enthusiastic medical trial as well as comprehensive surgical consideration is essential for better seizure control related to quality of life.

KEY WORDS : Cerebral infarction in childhood · Epilepsy · Epilepsy surgery.

서 론

뇌경색에 의한 뇌실질 병변은 성인 간질 환자에서 부분발작의 흔한 원인이 되며, 이는 뇌경색 환자의 6~8%에서 발생한다[2,6,12]. 뇌경색 환자의 발작 위험인자, 임상 경과, 약물치료의 결과 등에 관한 연구에 의하면, 뇌경색에 의한 간질발작은 난치성이 많고, 병변이 광범위하거나 다발성이며, 간질을 유발시키는 부위가 정확하지 않은 경우가 많아 예후가 불량한 것으로 알려져 있다[3,4,6]. 본 교실에서는 출혈성 뇌혈관 병변에 의한 난치성 간질의 수술에 대해 보고한 바 있다[9]. 이번에는 소아기에 발생한 허혈성 뇌병변에 의한 간질발작으로 추적관찰 중인 환자의 임상적 특징과 방사선학적 소견, 그리고, 적절한 약물치료와 함께 수술을 시행한 증례를 통하여 소아기 뇌경색에 의한 간질의 적극적인 치료경험을 소개하고자 한다.

대상 및 방법

간질발작으로 치료 및 추적관찰 중인 환자 중 신경방사선학 검사 상 뇌경색 병변이 확인된 13명을 연구대상으로 하였으며, 환자들의 의무기록을 토대로 간질양상, 허혈성 뇌졸중의 원인, 뇌파소견 등을 후향적으로 분석하였다. 이중 10명의 환자는 적절한 복합 항경련제 복용으로 간질발작이 비교적 잘 조절되었고, 간질수술을 하였던 3명에 대해서는 수술전 검사과 전략, 수술소견과 방사선학적 영상, 수술결과 등을 살펴보았다.

수술적 접근은 약물치료에 난치성을 보인 3명의 환자에서 시행되었다. 간질의 발작양상(semiology), 신경전기생리학적 검사(EEG, Video - EEG telemetry), 신경영상 연구(CT, MRI, SPECT), Wada 검사 및 신경심리검사(neuropsychology)등의 phase I study와 뇌경막하 전극(subdural strip or grid electrode)을 이용한 두 개강 내 뇌파검사가 필요하였으며, 고도 뇌피질 기능 부위는 propofol 정맥마취를 이용한 각성상태에서 뇌피질전기자극과 체감각유발전위을 이용한 뇌기능 지도화로 확인하였다. 간질유발 병소의 절제범위는 비디오 - 두피 뇌파감시와 술중 뇌피질파(ECoG : electrocorticography) 소견에 따라 삽입한 뇌경막하 전극에 의한 검사를 근거로 재단절제(tailored resection)를 시행하였다. 술후 1년 이상 추적 관찰하였으며 수술결과는 Engel 분류기준에 따랐다.

결 과

전체 13례중 남자가 5명 여자가 8명이었고 이들의 나이는 12세에서 41세까지로 평균 27.7세였다. 간질 발병 시기는 3~38세로 평균 14.3세였으며 발작 유형별로는 단순부분발작이 9례로 가장 많았는데, 이중에서 단순부분발작으로 시작하여 전신발작으로 이행하는 형태가 6례, 전신발작으로 이행하지 않는 형태가 3례였다. 복합부분발작이 3례, 전신 강직 간대성 발작이 1례였다.

뇌허혈의 병력을 명확하게 알 수 없었던 3례를 제외한 10례에서 소아기 뇌허혈의 유발 요인으로 주산기 가사상태(perinatal distress), 감염성 질환, 중증의 탈수, 열경련, 익사(near drowning), 심정지 등이 관찰되었다.

뇌자기공명영상에서 관찰된 뇌경색 병변은 주요 대뇌동맥의 폐쇄에 의한 광범위 대뇌피질경색(major vascular territory infarction), 분수계 경색(watershed zone infarction), 경색영역 내에 생존 가능한 뇌피질(viable island)을 포함한 경우 및 열공성 경색(lacunar infarction)등으로 나눌 수 있었다. 중대뇌동맥 영역이 5례, 분수계가 4례, 후대뇌동맥 영역이 1례, 그리고 오른쪽 대뇌반구 전체를 침범한 경우가 1례였으며, 2례에서는 기저핵에 열공 경색이 관찰되었다(Table 1).

13례 중 10례의 환자에서 적극적인 복합 항경련요법으로 간질발작이 없거나, 일상생활에 영향을 주지 않을 정도로 경미하고 드문 발작 횟수를 보였다.

약물치료에 난치성을 보여 수술한 3례에서 뇌피질 이형성을 동반한 난치성 간질의 수술과 같이[6] 간질초점이 되는 병소 피질을 절제하였고, 고도 뇌피질 기능 부위에 인접한 경우에는 연막하 피질 다절술을 함께 시행하였다. 3례 모두 절제범위를 정하기 위해 뇌경막하 전극판 삽입에 의한 뇌파감시가 필요하였다. 비록 뇌경색 병변은 광범위하여도 간질 초점은 국소적이었고, 병변 비해 비교적 작은 부위의 피질 절

Table 1. Summary of 13 cases with epilepsy associated with cerebral infarction

Case	Sex/Age	Onset age	Location	Paresis	Early insult	Seizure type
*1	M/32	10	Lt MCA	+	Febrile illness	Sps, 2-gen
*2	M/38	22	Lt P-O	-	Unknown	Cps, 2-gen
3	M/23	15	Lt P-O	-	Unknown	Sps, 2-gen
4	F/32	13	Lt P-O	-	Hard delivery	Sps, 2-gen
5	F/41	38	Rt MCA	-	Measles	Sps, 2-gen
6	F/27	12	Rt MCA	+	Polio	Sps, 2-gen
7	F/24	21	Rt PCA	-	Premature	Sps
8	F/26	13	Rt BG	-	Unknown	Cps, 2-gen
9	F/19	3	Rt Hemi	+	Cardiac arrest	Gtc
10	M/41	15	Rt MCA	-	Hypoxia	Sps, 2-gen
11	M/12	7	Rt BG	+	Drowning	Sps
12	F/18	3	Rt MCA	+	Febrile convulsion	Sps
*13	F/35	3	Lt P-O	-	Severe diarrhea	Cps, 2-gen

* : Three surgical cases were indicated,
MCA : middle cerebral artery, P - O : parietooccipital, PCA : posterior cerebral artery, Hemi : hemisphere, BG : basal ganglia, sps, 2-gen : simple partial seizure with secondary generalization, cps, 2-gen : complex partial seizure with secondary generalization, sps : simple partial seizure, GTC : generalized tonic-clonic seizure

제술로도 좋은 결과를 얻을 수 있었다. 술후 1년에서 2년 7개월 간의 추적기간 중 2례는 간질발작이 없었으며 1례에서는 년 1회 정도의 드문 발작을 보였다.

증 례

35세 여자 환자로 3세경에 심한 설사와 열병으로 인한 중증의 탈수증세로 치료를 받았고 당시 처음으로 전신 발작이 관찰되었다. 이후 다른 국소 신경학적 결손은 없었으나 지속적인 간질발작으로 약물치료를 받았다. 최근 발작빈도가 많아졌고 발작양상은 어지럼증이나 웅얼거림이 있은 후 의식소실과 함께 오른쪽 상하지에 강직성 움직임을 보이는 복합부분발작이었다. 병용요법에 의한 항경련제를 규칙적으로 복용하였으나 월 3~4회 이상의 발작을 보였다. 뇌자기공명영상에서 좌측 두정엽과 후두엽에 걸쳐 비교적 넓은 분수계 뇌경색 병변이 관찰되었으며(Fig. 1A), 비디오-두피 뇌파 감시상 광범위한 경색부위에서 간질파가 확인되었다(Fig. 2). 수술 시야에서 창백하고 위축이 심한 두정-후두 피질이 보였고, 술중 뇌피질파 검사에서 저명한 간질극파를 보이는 두정엽 경색부위를 중심으로 뇌경막하 전극과 전극판을 병변부위에 넓게 삽입하였다(Fig. 1B). 두개강내 삽입된 뇌경막하 전극을 이용한 발작뇌파와 비디오 감시를 분석하여 간질초점 범위를 결정하고 피질 절제술을 시행하였다. 절제범위는 비교적 뇌피질파 검사와 일치된 부위였다. 수술 후에 1년 간의 추적기간 동안 간질발작은 없었다.

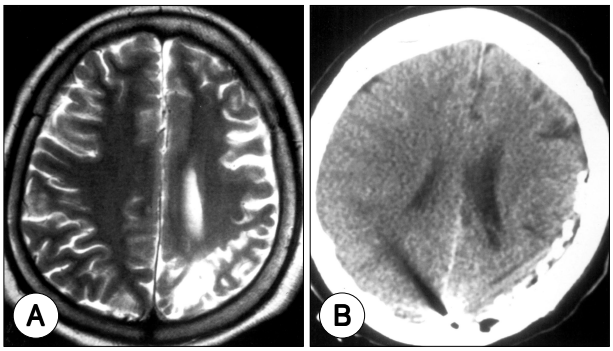

Fig. 1. The T2-weighted brain magnetic resonance image shows focal hyperintense encephalomalacia in the left parietooccipital watershed zone(A). Postoperative computed tomography scan reveals a subdural grid that widely placed over the infarcted cortex(B).

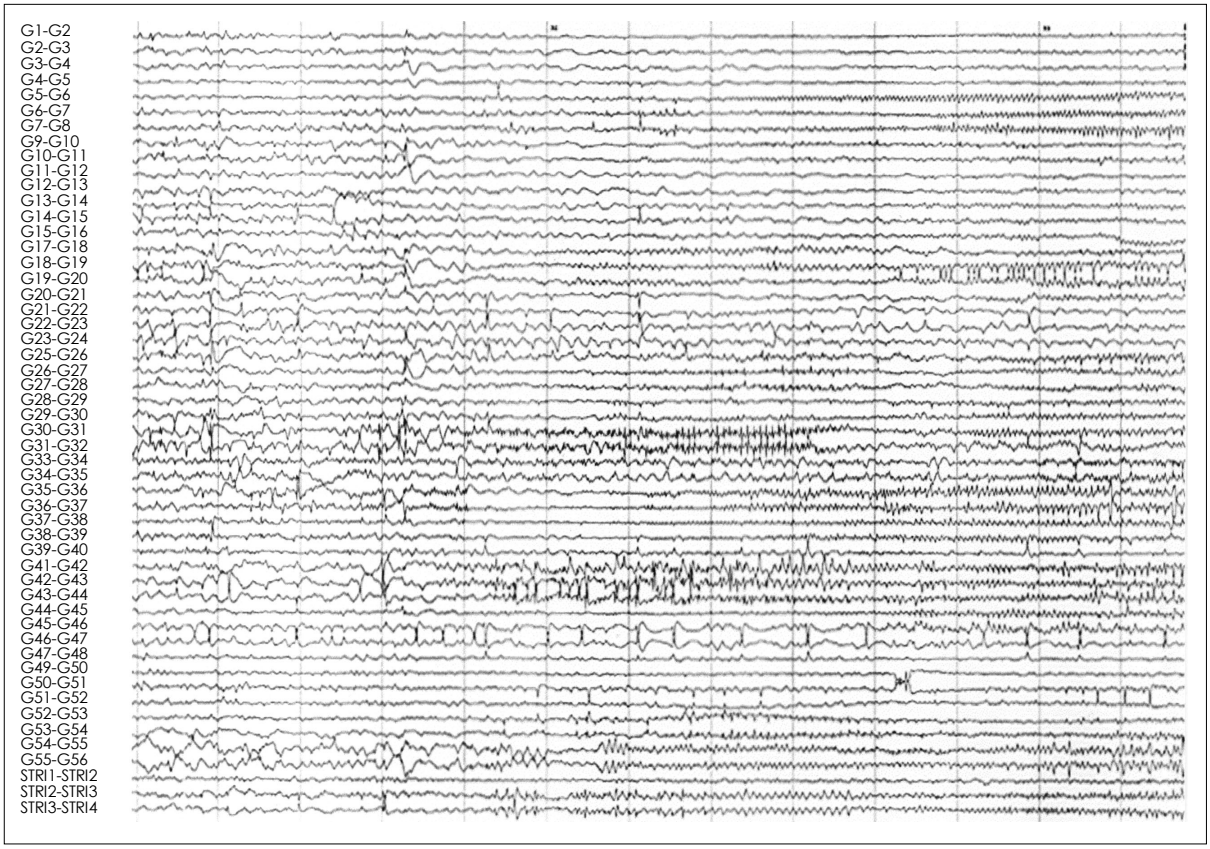

Fig. 2. Ictal electroencephalography. Low voltage fast activities were initiated from the G36-37 and spread over the G31-32, G42-43.

고 찰

뇌경색 급성기에 관찰되는 신경세포의 허혈성 반응, 뇌부종, 세포독성 물질의 축적 등이 2주 내의 조기발작을 유발하는 주된 기전으로 설명되며[1], 후기발작은 뇌피질의 반흔형성(scar formation)에 구조적 변화가 주된 원인으로 주로 6~12개월 이후에 나타난다[13]. 임상양상으로는 부분발작과 전신발작이 각각 조기 및 후기간질의 주된 형태가 되는데 부분발작은 운동성 경련이 주로 나타나며 측두엽이 침범된 환자는 복합부분발작으로 발병한다. 본 연구에서는 단순부분발작으로 시작하여 전신발작으로 이행하는 형태가 가장 많았다.

간질발작과 연관된 뇌경색의 양상과 정도는 광범위한 대뇌피질의 침범, 손상실질내의 일부 생존 가능한 피질, 백질연화증의 세가지로 관찰된다. 주요 대뇌혈관의 폐쇄나 분수계 영역의 뇌경색은 비교적 넓은 대뇌피질이 손상되므로 발작의 가능성이 매우 높으나[7], 주로 백질 부분을 침범하는 대뇌심부의 열공경색이나 피질하 경색으로 인한 발작환자는 상대적으로 매우 드물다고 알려져 있다[8,12,13]. 일반적으로 광범위한 대뇌경색 환자에서 손상피질내의 생존 가능한 일부 영역의 존재는 기능 가능한 부분이라면 그 만큼 신경학적 결손이 줄어들어 뇌경색 자체의 예후는 양호해질 수 있다. 그러나 경색 영역 내에서 생존하는 신경세포는 상대적인 허혈상태에 노출되어 신경독성 신경전달물질의 배출, 이온체계의 불균형, 세포막 구조의 손상이 초래되어 지속적이고 비정상적인 간질파를 발생시키므로 간질발작의 위험이 5배나 증가한다고 한다[2,9,10]. 대뇌 측뇌실의 백질부에서 양측성의 대칭적인 병소로 흔히 관찰되는 백질 연화증은 열공경색과 동반된 경우에는 발작 위험성이 증가한다[2,5]. 본 연구의 대상이 된 13명의 환자 중 11명의 환자에서도 뇌경색이 광범위한 대뇌피질을 침범하였고, 7례에서 손상된 피질 내의 생존 가능한 일부 영역이 존재하였다. 그러나 열공경색을 보인 2명의 환자에서 백질 연화증은 관찰되지 않았다.

본 연구에서 보듯이 성인의 뇌졸중과는 다르게 유소아기에는 주산기 가사상태(perinatal distress), 감염성 질환, 중증의 탈수, 열경련, 익사(near drowning), 심정지 등의 전신적인 중증 질환과 사고가 저산소혈증과 동반된 뇌허혈 손상을 유발하는 중요한 인자가 된다. 또한 발달과정에 있는 대뇌피질의 병변은 영구적인 신경학적 장애와 더불어 재발성의 다양한 간질발작을 유발하게 되므로 소아기의 뇌경색은 두부외상, 뇌종양, 정신지체, 뇌성마비등에 의한 간질처럼 주의깊은 추적과 치료가 요망된다.

뇌경색에 의한 간질발작의 치료경과와 예후는 대체로 불량한 것으로 알려져 왔는데[3,6,8,11], 이는 약물치료에 내성을 보이는 부분발작이 주가 되고, 임상적으로 구분이 어려운 다발성의 심한 양상이 많기 때문으로 알려져 있으며 이런 이유로 수술적 치료에 관한 보고도 거의 없는 실정이다. 그러나 본 연구의 대상이 된 소아기에 발생한 뇌경색에 의한 간질발작에서 처럼 13례 중 10례에서 적극적이고 적절한 약물치료로 비교적 좋은 경과를 보였으며, 항경련제 약물치료에 반응하지 않는 난치성인 경우에 수술적 고려를 할 수 있다.

뇌경색에 의한 신경학적 장애가 심하지 않고, 전신상태가 양호하며 약물 치료만으로는 발작 억제가 어려운 경우, 국소적 간질유발 초점이 확인된다면 다른 구조적 병변에 의한 간질과 같이 절제술의 대상이 될 수 있을 것이다. 뇌자기공명영상에서 뇌피질 경색의 경계가 명확하지 않고 다엽성이거나 광범위하더라도 표준 비디오-두피 뇌파감시에서 비교적 특정 뇌엽이나 부위에서 간질유발 발작파가 나타난다면 위의 3명의 수술 증례에서처럼 침습성 뇌파검사를 포함한 충분한 술전검사가 필요할 것이다. 또한 수술시에는 술중 뇌파소견에 따라 뇌경막하 전극판을 삽입하며, 뇌기능 지도화등을 이용하여 재단절제의 범위를 결정함으로써, 추가적인 합병증 없이 양호한 결과를 기대할 수 있을 것으로 판단된다.

결 론

소아기에 발생한 뇌경색으로 인한 간질 환자는 적극적인 약물치료로 양호한 임상경과를 기대할 수 있으나, 난치성인 경우에 경계가 명확하지 않고 광범위한 뇌피질 병변이 있더라도, 철저한 술전 신경방사선학적 및 신경생리학적 검사를 토대로 주된 간질유발부위가 국소적인 경우에는 적극적인 간질수술이 시행된다면 발작 억제에 도움이 될 것이다.

● 논문접수일 : 2002년 1월 14일
● 논문채택일 : 2002년 4월 1일
● 교신저자 : 손 은 익
700 - 712 대구광역시 중구 동산동 194
계명대학교 의과대학 동산의료원 신경외과학교실
전화 : 053) 250 - 7730, 전송 : 053) 250 - 7356
E - mail : drson@dsmc.or.kr

References

1. Arboix A, Garci'a-Eroles L, Massons JB, Oliveres M, Comes E : Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular diseaes. **Stroke 28** : 1590-1594, 1997
2. Awada A, Omojola MF, Obeid T : Late Epileptic seizure after cerebral infarction. **Acta Neurol Scand 99** : 265-268, 1999
3. Fish DR, Miller DH, Roberts RC, Blackie JD, Gilliat RW : The natural history of late onset epilepsy secondary to vascular dis-

ease. **Acta Neurol Scand 80** : 524-526, 1990
4. Hauser WA, Rich SS, Annergers JF, Anderson VE : Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure : An extended follow-up. **Neurology 40** : 1163-1170, 1990
5. Inzitari D, Dias F, Fox A, Hachinski VC, Steingart A, Lau C, et al : Vascular risk factors and leuko-ariosis. **Arch Neurol l44** : 42-47, 1987
6. Kim IM, Son EI : Surgery of intractable epilepsy associated with cortical dysplasia. **J Korean Neurosurg Soc 28** : 942-948, 1999
7. Kotila M, Waltimo O : Epilepsy after stroke. **Epilepsia 33** : 495-498, 1992
8. Lancman ME, Golimstok A, Norscini J, Granillo R : Risk factors for developing seizure after a stroke. **Epilepsia 34** : 141-143, 1993
9. Lee SY, Son EI : Surgery of cerebrovascular lesions causing intractable epilepsy. **J Korean Neurosurg Soc 28** : 1647-1473, 1999
10. Marrenzo C, Diez E, Ivanez V, Barreio P : Early and late epileptic crisis following cerebral hemispheric ischemia. **Rev Neurol 27** : 676-981, 1998
11. Reith J, Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS : Seizures in acute stroke : predictors and prognostic significance, the Copenhagen stroke study. **Stroke 28** : 1585-1589, 1997
12. Ryglewiez D, Baranska-Gieruszezak M, Niedzielska K, Kryst-Widzgowska T : EEG and CT findings in poststroke epilepsy. **Acta Neurol Scand 81** : 488-490, 1990
13. Shinton RA, Gill JS, Melnick SC, Gupta AK, Beers OG : The frequency, characteristics and prognosis of epileptic seizures at onset of stroke. **J Neurol Neurosurg Psychiatry 51** : 273-276, 1988
14. So EL, Annergers JF, Hauser WA, O'Brien PC, Whisnant JP : Population-based study of seizure disorder after cerebral infarction. **Neurology 46** : 350-355, 1996
15. Sung CY, Chu NS : Epipetic seizures in thrombotic stroke. **J Neurol 237** : 166-170, 1990