

부분성 간질환자에서 난치성에 관여하는 인자

인천길병원 신경과학교실

이 영 기

영남대학교 의과대학 신경과학교실

변영주 · 박미영 · 하정상

연세대학교 의과대학 신경과학교실

이 세 진

서 론

간질은 중요한 만성 뇌질환으로서, 외국문헌에 의하면 간질의 유병율은 인구 10만명당 625명, 발생율은 10만명당 47.5명으로 나타나 있고¹⁾ 우리나라에는 현재 약 30만명의 간질환자가 있으며 매년 2만명의 환자가 새로히 발생하고 있는 것으로 추정되고 있다.²⁾ 간질의 치료는 일차적으로 carbamazepine(CBZ), phenytoin(PHT) 및 valproic acid(VA)와 같은 항경련제의 사용이 우선이나 적지않은 환자에서 항경련제의 치료에도 불구하고 경련이 조절되지 않고 있는 실정이다.³⁾ 이러한 환자에서는 지속적으로 video-EEG monitoring을 시행하고 혈중 항경련제 농도를 반복적으로 검사하여 간질의 진단과 치료의 효용성을 높이고 있는 추세이다.^{4,5)}

현재까지 보고된 문헌들을 종합해 보면 이러한 적극적인 치료로 간질환자의 약 83%에서 발작이 완전히 조절될 수 있었으며⁶⁾ 나머지 17%는 약물치료에 잘 반응하지 않는 난치성 간질이

라고 보고되고 있고⁸⁾ 한국에는 약 4만 5천명의 난치성 간질환자가 존재하고 있는 것으로 추정되고 있으며 이 중 약 70-80%가 부분성 간질로 보고되고 있다.⁹⁾

간질환자들에서 난치성과 관련된 임상요인들에 대해서 Reynolds 등¹⁰⁾은 부분성 간질, 다종의 발작형, 경련의 원인이 규명된 경우 및 치료전의 경련의 빈도가 많은 경우라 하였고 Sillanpaa¹¹⁾는 중첩성 발작형, 신경학적 및 정신과적 장애가 있는 경우라 하였다. Wille¹²⁾는 난치성 간질환자에서 배경파의 서파화, 국소성 서파 및 간질파등과 같이 뇌파검사에서 이상소견이 있는 경우도 난치성과 관련된다고 보고하였다.

이에 본 저자들은 난치성 간질환자의 대다수를 차지하는 부분성 간질환자에서 적절한 항경련제를 부작용이 없는 최대용량으로 사용하였음에도 불구하고 발작의 조절이 잘 되지않는 환자들을 대상으로 이들의 임상요인을 분석하여 난치성과 관련된 인자들을 규명하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

영남대학교 의과대학 부속병원 신경과에서 1991년 1월부터 1993년 8월까지 발작의 양상이 부분성 발작이거나 또는 뇌파검사상에서 부분성 발작으로 진단된 환자들을 대상으로 하여 비조절군과 조절군으로 나누었다. 비조절군(uncontrolled group)으로는 적어도 1년 이상 내원하였던 환자 중 부분성 발작으로 진단되어 부작용이 없는 최대용량으로 항경련제를 단독요법 및 병용요법을 시행하였으나 경련이 지속되는 난치성 환자들을 포함시켰다. 이들 중 정기적인 추적 관찰이 불가능한 경우, 과거력상 항경련제를 잘 복용하지 않은 경우, 나이가 10세 미만인 경우, 진행성 뇌질환이 있는 경우, 알콜, 대사장애, 약물에 의한 경련의 경우 및 다발성 간질 병소가 있는 경우 등을 제외시킨 45명을 대상으로 하였다. 조절군(controlled group)으로는 동 기간 동안 진료받은 환자 중 부분성 발작으로 진단되어 치료 후 적어도 1년 이상 경련이 발생하지 않은 환자 68명을 대상으로 하였다.

2. 연구방법

모든 환자는 병력청취, 신경학적 검사, 신경정신과적 자문, 일반혈액검사, 간기능검사, 요검사, 흉부X-선검사, 뇌파검사 및 뇌전산화단층촬영이나 자기공명영상검사 등을 적용시켜 성별, 발병연령, 간질병소의 분포, 경련의 형태, 경련의 원인, 치료전의 유병기간과 발작횟수, 가족력, 신경학적 및 정신과적 장애의 동반유무 및 뇌파소견 등을 조사하였다. 간질의 분류는 1989년 국제 간질협회의 간질 분류법¹³⁾을 사용하였으며 발작의 형태는 국제 간질성 경련의 분

류¹⁴⁾와 Theodore 등¹⁵⁾의 분류에 근거하였다. 경련의 원인은 병력청취에 의해 조사하였다. 열성경련은 5세 이후까지 지속하였거나 15분 이상 경련이 지속된 경우, 또는 경련이 1일 2회 이상 발생하였거나 부분 발작 양상을 보인 경우에 간질의 원인으로 간주하였다.¹⁶⁾ 치료전 경련의 빈도는 병력청취를 통하여 조사하였으며 월 2회 이상을 고빈도(high frequency), 월 1회 이하를 저빈도(low frequency)로 하였다. 신경방사선학적 검사에서 뇌병소 부위가 존재하였거나 신경학적 검사상 국소성 신경학적 장애를 보이는 경우를 신경학적 결함이 있는 것으로 간주하였으며, 정신과적 자문을 통하여 Korean Wechsler Intelligence Scale(KWIS)에서 IQ 70 이하이거나 Minnesota Multiphasic Personality Inventory(MMPI)상에서 우울증, 불안감, 인격장애, 건강 염려증 등을 보인 경우를 정신적인 결함의 경향이 있는 것으로 간주하였다. 뇌파검사는 국제표준 10-20 전극계(International standard 10-20 system)에 따라 전극을 부착하여 18 channel의 뇌파기록기로 검사하였고 모든 환자에서 각성과 수면뇌파를 시행하였으며 각성시 뇌파검사에서는 과호흡과 광자극 등의 기본 유발법을 이용하였다. 뇌파검사 판독에서는 Nousiainen 등¹⁷⁾이 조사한 방법과 같이 배경파의 서파화, 국소성 서파, 간질파 및 이차적 양측성 동기화(secondarily bilateral synchrony)의 유무를 조사하였다.

추적조사는 월 1회 문진과 경련 일기를 참고로 하여 발작의 횟수 및 증상의 변화를 조사하였다. 약물치료는 PHT나 CBZ 등과 같은 항경련제의 단독요법을 원칙으로 하였으며 경련이 조절되지 않는 경우에는 2개 약물의 병용요법을 시행하였다.

수집된 자료는 DBASE III 프로그램으로 전산처리 한 후 SPSS-PC 통계프로그램으로 분석하

였으며 χ^2 -test를 이용하여 검증하였다.

성 적

1. 성별 및 연령 분포

본 연구에서 전체 대상환자는 113례로 비조절군은 남자가 31례(68.9%), 여자가 14례(31.9%)였으며 조절군은 남자가 49례(72.1%), 여자가 19례(27.9%)로 각 군에서 남자가 많았다(표 1). 간질의 발병연령은 비조절군에서 1세부터 55세였으며 10세에서 19세가 24례(53.3%)로 가장 빈발 연령이었다. 또한 조절군은 4세부터 53세의 분포를 보였으며 10세에서 19세가 36례(52.9%)로 가장 빈발 연령이었다 (표 2).

2. 뇌엽(brain lobe)에 따른 간질병소의 분포
비조절군에서 전두엽 29례(64.4%), 측두엽 14례(31.3%), 두정엽 1례(3.2%), 후두엽 1례(3.2%)의 분포를 보였고 조절군에서는 전두엽 39례(57.4%), 측두엽 24례(35.3%), 두정엽 3례(4.4%), 후두엽 2례(2.9%)의 분포를 보였으며 각 군 모두에서 전두엽이 가장 많았다 (표 3).

3. 경련의 형태

비조절군에서는 단순 부분성 발작 단독이 2례(4.4%), 복합 부분성 발작 단독이 2례(4.4%), 이차적 전신성 강직성 간대성 발작 단독이 6례(13.3%), 단순 부분성 발작과 이차적 전신성 강직성 간대성 발작이 병행된 경우가 4례(8.9%), 복합 부분성 발작과 이차적 전신성 강직성 간대성 발작이 병행된 경우가 25례(55.6%), 단순 부

Table 1. Sex distribution in patients with partial epilepsy

	Uncontrolled group (n=45)		Controlled group (n=68)		Total (n=113)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Male	31	68.9	49	72.1	80	70.8
Female	14	31.9	19	27.9	33	29.2

No: Number of subjects

Table 2. Age distribution of seizure onset in patients with partial epilepsy

	Uncontrolled group (n=45)		Controlled group (n=68)		Total (n=113)	
	No.	%	No.	%	No.	%
0-9	12	26.7	11	16.2	23	20.5
10-19	24	53.3	36	52.9	60	53.1
20-29	5	11.1	15	22.1	20	17.6
30-39	2	4.4	3	4.4	5	4.4
40-55	2	4.4	3	4.4	5	4.4

No: Number of subjects

Table 3. Distribution of epileptic foci according to the lobe in patients with partial epilepsy

	Uncontrolled group (n=45)		Controlled group (n=68)		Total (n=113)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Frontal	29	64.4	39	57.4	68	60.2
Temporal	14	31.3	24	35.3	38	33.6
Parietal	1	2.2	3	4.4	4	3.5
Occipital	1	2.2	2	2.9	3	2.7

No: Number of subjects

분성 발작,복합 부분성 발작과 이차적 전신성 강직성 간대성 발작이 병행된 경우가 6례(13.3%)의 분포를 보였으며 이 중 복합 부분성 발작과 이차적 전신성 강직성 간대성 발작을 병행한 경우가 가장 많았고, 조절군에서는 복합 부분성 발작 단독이 7례(10.3%), 이차적 전신성 강직성 간대성 발작이 29례(42.6%), 단순 부분성 발작과 이차적 전신성 강직성 간대성 발작이 병행된 경우가 10례(14.7%), 복합 부분성 발작과 이차적 전신성 강직성 간대성 발작이 병행된 경우가 19례(27.9%), 단순 부분성 발작,복합 부분성 발작과 이차적 전신성 강직성 간대성 발작이 병행된 경우가 3례(4.4%)의 분포를 보였으며 이차적

전신성 강직성 간대성 발작만을 보인 경우가 가장 많았다(표 4). 다종의 발작형의 유무에 따른 경련의 조절 정도를 살펴보면 다종의 발작형이 있는 경우는 비조절군 35례(77.8%), 조절군 32례(47.1%)로 다종의 발작형의 유무에 따른 경련의 조절정도는 통계적으로 유의하였다($p<0.01$) (표 5). 이를 주된 발작(dominant seizure)의 형태 별로 분석해보면 비조절군에서는 단순 부분성 발작이 8례(17.8%), 복합 부분성 발작이 30례(66.7%), 이차적 전신성 강직성 간대성 발작이 7례(15.5%)로 복합 부분성 발작이 가장 많았고, 조절군에서 단순 부분성 발작이 10례(14.7%), 복합 부분성 발작이 24례(35.3%), 이차적 전신성 강직

Table 4. Seizure types in patients with partial epilepsy

	Uncontrolled group (n=45)		Controlled group (n=68)		Total (n=113)	
	No.	%	No.	%	No.	%
SP	2	4.4	0	0.0	2	1.8
CP	2	4.4	7	10.3	9	8.0
GTC	6	13.3	29	42.6	25	31.0
SP+CP	0	0.0	0	0.0	0	0.0
SP+GTC	4	8.9	10	14.7	14	12.2
CP+GTC	25	55.6	19	27.9	44	39.0
SP+CP+GTC	6	13.3	3	4.4	9	8.0

No: Number of subjects

SP: Simple partial seizure

CP: Complex partial seizure

GTC: Secondary generalized tonic clonic seizure

Table 5. Single versus multiple seizure types in patients with partial epilepsy

	Uncontrolled group (n=45)		Controlled group (n=68)		p-value
	No.	%	No.	%	
Single type	10	22.2	36	52.9	0.002
Multiple type	35	77.8	32	47.1	

No: Number of subjects

p<0.01 comparison between uncontrolled group and controlled group by chi-square test

성 간대성 발작이 34례(50.0%)로 이차적 전신성 강직성 간대성 작이 가장 많은 형태였으며 주된 발작의 형태에 따른 경련의 조절정도는 통계적으로 유의하였다(p<0.01) (표 6). 군집성 발작이나 중첩성 간질의 유무에 따라 조사해 보면 군집성 발작(cluster seizure)양상을 보인 경우가 비조절군 16례(35.6%), 조절군 4례(5.8%)로 나타났고 중첩성 간질형태(status epilepticus)를 보인 경우가 비조절군 14례(31.1%), 조절군 5례(7.3%)로 관찰되어 군집성 발작이나 중첩성 간질형태의 유무에 따른 경련의 조절정도는 통계적으로 유의하였다(p<0.01) (표 7).

4. 경련의 원인

비조절군에서는 원인 불명이 16례(35.5%), 원

인이 규명된 경우가 29례(64.5%)였으며, 이중 뇌 손상과 중추신경계 감염이 각각 10례(22.2%), 12례(26.7%)로 현저히 많았으며 조절군에서는 원인 불명이 52례(76.5%)로 가장 많았으며, 이중 뇌 손상과 중추신경계 감염이 각각 7례(10.3%), 4례(5.9%)로 많았고 경련의 원인 유무에 따른 경련의 조절정도는 통계적으로 유의하였다(p<0.01) (표 8).

5. 치료전의 평균 유병기간과 발작 횟수

간질의 치료전의 유병기간은 비조절군에서 1개월에서 216개월로 평균 73개월이며 조절군에서는 1개월에서 348개월로 평균 99개월이었다. 치료전의 발작 횟수는 비조절군과 조절군에서 월 2회 이상이 각 39례(86.6%), 36례 (52.

Table 6. Dominant seizure types in patients with partial epilepsy

	Uncontrolled group (n=45)		Controlled group (n=68)		p-value
	No.	%	No.	%	
SP	8	17.8	10	14.7	0.0006
CP	30	66.7	24	35.3	
GTC	7	15.5	34	50.0	

No: Number of subjects

SP: Simple partial seizure

CP: Complex partial seizure

GTC: Secondary generalized tonic clonic seizure

p<0.01 comparison between uncontrolled group and controlled group by chi-square test

Table 7. The presence of cluster seizure and status epilepticus in patients with partial epilepsy

	Uncontrolled group (n=45)		Controlled group (n=68)		p-value
	No.	%	No.	%	
Cluster					
absent	29	64.4	64	94.2	0.0001
present	16	35.6	4	5.8	
Status Epilepticus					
absent	31	68.9	63	92.7	0.0023
present	14	31.1	5	7.3	

No: Number of subjects

p<0.01 comparison between uncontrolled group and controlled group by chi-square test

Table 8. Causes of seizure in patients with partial epilepsy

	Uncontrolled group (n=45)		Controlled group (n=68)		p-value
	No.	%	No.	%	
Unknown	16	35.5	52	76.5	0.0001
Known	29	64.5	16	23.5	
febrile seizure	3	6.7	0	0.0	
head trauma	10	22.2	7	10.3	
CNS infection	12	26.7	4	5.9	
CVA	0	0.0	3	4.4	
others	4	8.9	2	2.9	

No: Number of subjects

CNS: Central nervous system

CVA: Cerebrovascular accident

p<0.01 comparison between uncontrolled group and controlled group by chi-square test

9%)이고, 월 1회 이하는 각 6례(13.4%), 32례(47.1%)로 발작횟수에 따른 경련의 조절정도는 통계적으로 유의하였다(p<0.01) (표 9).

6. 신경학적 및 정신과적 장애의 동반유무와 신경방사선학적 소견

내원 당시의 신경학적 검사상 편부전 마비, 구음 장애 등의 이상 소견이 있었던 경우는 비조절군에서 8례(17.8%), 조절군에서는 4례(5.9%)며 정신과적 동반장애가 있었던 경우는 비조절

군에서 18례(40.0%), 조절군에서는 6례(8.8%)로 신경학적 및 정신과적 장애의 동반유무에 따른 경련의 조절정도는 통계적으로 유의하였다(각각 p<0.05, p<0.01). 신경 방사선학적 검사상 국소적인 이상소견이 있었던 경우는 비조절군에서 19례(42.6%), 조절군에서는 23례(33.8%)였다 (표 10).

7. 뇌파 소견

이상 소견이 있었던 경우는 비조절군이 43례

Table 9. Duration and frequency of seizure before evaluation in patients with partial epilepsy

	Uncontrolled group	Controlled group	p-value
Duration(mean)	72.97mons	99.38mons	NS
Frequency*			
high(> 2/month)	38(86.6)	36(52.9)	
low(> 2/month)	6(13.4)	32(47.1)	0.00004

No: Number of subjects

NS: Not significant at $p < 0.05$ * $p < 0.01$ comparison between uncontrolled group and controlled group by chi-square test

Table 10. The abnormalities of neurologic, psychiatric and neuroradiologic examination in patients with partial epilepsy

	Uncontrolled group (n=45)		Controlled group (n=68)		p-value
	No.	%	No.	%	
Neurological*	8	17.8	4	5.9	
abnormal	37	82.2	64	94.1	0.0441
normal					
Psychiatric**					
abnormal	18	40.0	6	8.8	
normal	27	60.0	62	91.2	0.0001
Neuroimaging					
abnormal	19	42.2	23	33.8	
normal	26	57.8	45	66.2	NS

No: Number of subjects

* $p < 0.05$ comparison between uncontrolled group and controlled group by chi-square test** $p < 0.01$ comparison between uncontrolled group and controlled group by chi-square testNs: Not significant at $p < 0.05$

(95.6%), 조절군이 40례(58.8%)로 나타났으며 뇌파검사에서 이상소견의 유무에 따른 경련의 조절 정도는 통계적으로 유의하였다($p < 0.01$) (표 11).

실제로 본 연구에서 난치성에 관련이 있다고 분석된 인자들 중 비조절군은 7개 이상이 10명(22.8%), 4-6개인 경우가 27명(60.0%), 3개 이하인 경우가 8명(17.8%)이었고, 조절군은 7개 이상

Table 11. EEG findings in patients with partial epilepsy

	Uncontrolled group (n=45)		Controlled group (n=68)		p-value
	No.	%	No.	%	
Abnormal	43	95.6	40	58.8	
Normal	2	4.4	28	41.2	0.0001

No: Number of subjects

* $p < 0.01$ comparison between uncontrolled group and controlled group by chi-square test

이 1명(1.5%), 4-6개인 경우가 16명(23.5%), 3개 이하는 51명(75.0%)으로 나타나 난치성과 관련된 인자를 많이 가질수록 약물치료에 대한 반응

이 불량한 경향을 보였으며 난치성과 관련된 인자의 갯수에 따른 경련의 조절정도는 통계적으로 유의하였다($p < 0.01$) (표 12).

Table 12. Effect of seizure control by variables in patients with partial epilepsy

	Uncontrolled group (n=45)		Controlled group (n=68)		p-value
	No.	%	No.	%	
0-3	8	17.8	51	75.0	0.0000
4-6	27	60.0	16	23.5	
7-9	10	22.8	1	1.5	

No: Number of wubjects

* $p < 0.01$ comparison between uncontrolled group and controlled group by chi-square test

고 찰

새로운 항경련제의 개발과 intensive monitoring 에도 불구하고 간질환자의 17%에서는 약물치료에 잘 반응을 하지 않고 있으며¹⁸⁾ 이들 중 부분성 간질이 70%-80%를 차지하고 있다. 이러한 난치성 간질의 원인, 치료 및 예방에 대해 많은 보고들이 있어왔다.

Gower¹⁹⁾는 중추 신경계에서의 발작의 영향은 이미 존재하는 간질 유발 환경을 증폭하여 또다른 발작을 쉽게 일으켜 만성적 간질일수록 치료가 어렵다고 하여 간질의 조기 항경련제 치료를 강조하였다. Reynolds 등²⁰⁾은 적절한 항경련제 치료에도 불구하고 일부의 간질이 난치성으로 되는 이유에 대해 난치성 간질로 될 중증의 원인적 요인을 이미 갖고 있을 가능성과 계속되는 발작 자체가 간질요인을 더욱 증폭하여 결국 치료에 반응을 하지 않게 되는 가능성을 제시하였다.

최근에 여러 저자들은 부분성 간질에서 난치성에 관련된 인자들을 임상적인 관점에서 규명

하려는 경향이 있다. 지금까지 난치성과 관련있다고 보고된 인자들 중 먼저 뇌엽에 따른 간질병소의 분포를 살펴보면 통상적으로 측두엽과 전두엽이 많은 것으로 알려져 있으나²⁰⁾ 해부학적인 특징이라기 보다는 경련의 빈도가 이들 부위에 훨씬 많기 때문인 것으로 추정되며 본 연구에서도 비조절군과 조절군 모두에서 전두엽과 측두엽이 가장 많게 나타났으며 간질병소의 분포에 따른 통계적인 의의는 없었다.

경련의 형태에 대해 살펴보면 Dreifuss²¹⁾는 간질의 잘못된 진단과 분류로 인하여 부적절한 항경련제 치료를 함으로써 치료에 잘 반응하지 않는다고 하였으며 Theodore 등²²⁾은 만성 간질환자에서 intensive monitoring을 시행하여 경련의 형태가 변경된 경우에서 예후가 좋다고 보고하여 경련의 정확한 진단과 분류의 중요성을 강조하였다. 본 연구에서도 만성 간질환자 중에서 임상 양상과 반복 뇌파 검사 및 장기간의 video-EEG monitoring을 시행한 결과 경련의 형태가 변경된 예가 상당히 있었다. Reynolds 등,¹⁰⁾ Huttenlocher와 Hapke,²³⁾ Rodin 등²⁴⁾은 다종의 발

작형, 군집성 발작양상이나 중첩성 간질 형태가 있는 경우에 항경련제 치료에 대한 반응이 불량하다고 보고하였으며, Schmidt^{25,26)}는 부분성 복합 발작이 약물치료에 잘 반응하지 않는다고 보고하였다. 본 연구에서는 간질의 정확한 진단과 이에 따른 적절한 항경련제가 선택된 후에도 발작의 조절이 잘 되지않는 경우 중 부분성 복합 발작이 66.7%로 가장 많았다. 발작의 양상은 여러가지 발작형태가 복합된 경우가 비조절군은 77.8%이며, 조절군에서는 47.1%였고 군집성 발작양상이나 중첩성 발작 형태를 보인 경우가 비조절군에서 35.6%, 31.1%, 조절군에서 5.8%, 7.3%로 각각 관찰되어 다종의 발작형, 군집성 발작양상이나 중첩성 발작형에서 치료에 대한 반응이 현저히 불량하다는 것을 알 수 있었다.

경련의 원인은 명확한 원인이 규명된 경우에 치료에 잘 반응하지 않는다고 보고^{10,29)}되고 있으며, 특히 Janz²⁷⁾는 경련의 원인이 규명된 경우가 약 50%이고 이는 원인이 불분명한 경우보다 치료에 잘 반응하지 않으며 특히 herpes simplex encephalitis 후에 발생한 발작은 치료가 어렵다고 보고하였다. 본 연구에서는 전체 대상환자의 42.5%에서 원인이 밝혀졌으며 특히 비조절군의 68.8%에서 원인이 규명되어 명확한 원인에 의한 발작의 경우가 치료에 대한 반응이 불량하였고, 원인별로는 뇌손상과 중추 신경계 감염에 의한 경우가 치료에 잘 반응하지 않는 것으로 관찰되었다.

치료전의 유병기간과 발작 횟수도 난치성에 관련있다고 알려져 있는데^{7,11)} 본 연구에서는 대상환자의 치료전의 평균 유병기간은 비조절군에서 73개월, 조절군에서는 99개월로 조절군에서 오히려 유병기간이 길어 Gower¹⁹⁾의 주장과 상반된 양상을 보였고, 치료전의 발작횟수는 빈도가 많을수록 치료에 잘 반응을 하지 않는 경

향을 보여 Gower의 개념과 일치되었다. 이는 우리나라의 경우에는 최근까지도 간질이 지랄병이나 천역으로 불리어 왔으며 유전적인 불치의 병으로 알고 숨겨 간질 발작이 있는 경우 병원을 방문, 정확한 진단 및 이에 따르는 적절한 약물치료와 추적진료를 하지않고 약국에서 그냥 약을 사 먹거나, 한약에 의존하는 경향마저 있는 실정이며 일반 의료계에서도 간질의 진단과 치료에 대한 개념이 정립되어 있지않기 때문에^{28,29)} 적지않은 간질환자들이 만성 간질의 경향을 보이게 되고 치료전의 유병기간에서는 양군에서 차이가 없는 것으로 추측된다. 단지 치료전의 발작횟수는 빈도가 많을 수록 치료에 대한 반응이 불량한 것으로 사료된다.

가족력, 신경학적 및 정신과적 동반장애 및 신경 방사선학적 소견을 살펴보면 가족력이 있는 경우에 치료에 대한 반응이 불량한 것으로 보고되고 있는데⁷⁾ 본 연구에서 가족력이 나타난 경우가 비조절군 2례, 조절군 7례로 예후와는 무관한 것으로 나타났으나 이는 증례가 부족하기 때문에 통계처리의 신뢰도가 낮다고 생각된다. 신경학적 및 정신과적 동반장애에서는 Brorson 과 Wranne³⁰⁾은 간질환자의 20%에서 신경학적 이상소견이 있었고 25%에서는 정신과적인 장애가 동반되었다고 하고 이런 경우에는 약물치료에 잘 반응하지 않는다고 보고하였다.

본 연구에서도 신경학적 이상소견이 있는 경우가 10.6%, 정신과적인 장애가 있는 경우가 24%로 비슷한 분포를 보였고 신경학적 장애가 있는 경우가 비조절군 17.8%, 조절군 5.9%이고 정신과적 장애는 비조절군이 40.0%, 조절군 8.8%로 신경학적 및 정신과적 장애가 있는 경우에 치료에 대한 반응이 불량한 것으로 나타났다.

뇌파소견은 만성 간질환자에서 뇌파검사를 시행하여 간질파, 배경파의 서파화, 국소성 서파

및 이차적 양측성 동기화가 있는 경우가 치료에 대한 예후가 나쁘다고 보고 되었는데,^{12,31-33)} 본 연구에서도 간질파, 배경파의 서파화, 국소성 서파나 이차적 양측성 동기화를 보인 경우는 치료에 대한 반응이 불량하였다.

적절한 진단과 치료를 하였음에도 약물치료에 잘 반응하지 않는 경우에는 첫째 치료전의 발작횟수가 많은 경우, 둘째 부분성 복합 발작, 셋째 다종의 발작형, 네째 군집성 발작, 다섯째 중첩성 발작형, 여섯째 원인이 규명된 경우, 일곱째 신경학적 이상 소견, 여덟째 정신심리적인 결함, 아홉째 뇌파검사에서 간질파, 배경파의 서파화, 국소성 서파나 이차적 양측성 동기화 등의 임상변수들이 관련되었음을 알 수 있었다. 이외의 성별, 발병연령, 간질병소의 분포, 치료전의 유병기간, 가족력 및 신경방사선적 이상소견 등은 치료의 예후와는 무관하였다. 이런 난치성과 관련된 인자들을 4개 이상 가진 환자는 약물치료에 잘 반응하지 않을 가능성이 크므로 1년이내에 경련이 조절되지 않는 경우에는 수술적 요법³⁴⁾도 고려해야 하며, 이들 인자중 치료전의 발작횟수, 군집성 발작양상이나 중첩성 발작형은 발병 초기에 정확한 진단 및 적절한 항경련제 치료를 함으로써 줄일 수 있고 결과적으로 난치성 간질환자의 발생을 예방할 수 있을 것으로 사료된다.

요 약

영남대학교 의과대학 부속병원 신경과에서 1991년 1월부터 1993년 8월 사이에 발작의 임상양상이나 뇌파검사에서 부분성 발작으로 진단된 환자들 중에서 대상기준 및 제외기준을 만족하는 비조절군 45례와 조절군 68례를 대상으로 하여 난치성에 관련된 임상변수들을 분석하여 다

음과 같은 결과를 얻었다.

부분성 복합발작, 다종의 발작형, 군집성 발작 양상이나 중첩성 발작형의 병력이 있는 경우에 약물치료에 대한 반응이 불량하였다 ($p<0.01$). 치료전의 발작횟수가 많을수록 항경련제 치료에 잘 반응하지 않았다 ($p<0.01$). 경련의 명확한 원인이 규명된 경우, 신경학적 이상소견 및 정신심리적인 결함이 있는 경우에 치료에 잘 반응하지 않았다 ($p<0.01$, $p<0.05$, $p<0.01$). 뇌파검사에서 배경파의 서파화, 국소성 서파, 간질파 및 이차적 양측성 동기화 등의 이상소견이 있으면 치료에 대한 반응이 불량하였다 ($p<0.01$). 성별, 발병연령, 간질병소의 분포, 치료전의 유병기간, 가족력 및 신경방사선적 이상소견 등은 치료에 대한 예후와는 무관하였다.

이상의 결과에 비추어 보아, 난치성과 관련된 임상변수를 적어도 4개 이상 가진 환자에서는 치료에 잘 반응하지 않는 난치성 간질로 될 가능성이 크다고 할 수 있다.

참 고 문 헌

1. Hauser WA, Kurland LF: The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 16: 1-66, 1975.
2. 이병인, 허균, 김진수, 박수철, 성경미: 난치성 부분성 간질 환자에서 Vigabatrin의 병용요법. *대한신경과학회지* 11: 85-98, 1993.
3. Engel J.Jr: Seizures and epilepsy. FA Davis Co, Philadelphia, 1989, pp137-178.
4. Iivanainen M: Intensive monitoring of intractable seizures. *Acta Neural Scand (Supp)* 93: 21-30, 1983.
5. Sutula TP, Sackellares JC, Miller JQ, Dreifuss

- FE: Intensive monitoring in refractory epilepsy. *Neurology* 31: 243-247, 1981.
6. Binne CD: The monitoring of chronic epilepsy. In: Trimble MR, eds. *Chronic epilepsy, its prognosis and management*. John Wiley & Sons, New York, 1989, pp 37-57.
 7. Elwes RDC, Johnson AL, Shorvon SD, Reynolds EH: The prognosis for seizure control in newly diagnosed epilepsy. *NEJM* 311: 944-947, 1984.
 8. Shorvon SD, Reynolds EH: Early prognosis of epilepsy. *BMJ* 285: 1699-1701, 1982.
 9. 김경환, 이병인, 허균, 이병철, 김기환: 항경련제 치료가 임상 경과에 미치는 영향. *대한 의학협회지* 34: 855-865, 1991.
 10. Reynolds EH, Elwes RDC, Shorvon SD: Why does epilepsy become intractable?: Prevention of chronic epilepsy. *Lancet* 22: 952-954, 1983.
 11. Sillanpaa M: Risk factors for drug-refractory seizures. *Epilepsia* 31: 628, 1990.
 12. Wille E: *The treatment of epilepsy: Principle and practice*. Lea and Febiger, Philadelphia, 1993, pp168.
 13. Commission of Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30: 389-399, 1989.
 14. Commission of Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised clinical and clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 22: 489-501, 1981.
 15. Theodore WH, Sato S, Porter RJ: Serial EEG in intractable epilepsy. *Neurology* 34: 863-867, 1984.
 16. Nelson KB, Ellenberg JH: Febrile seizures. In: Dreifuss FE, eds. *Pediatric epileptology*. John Wright & PSG, Massachusetts, 1985, pp 173-198.
 17. Nousiainen U, Suomalainen T, Mervaala E: Clinical benefits of scalp EEG studies in intractable seizure disorders. *Acta Neurol Scand* 85: 181-186, 1992.
 18. Dam M: Intractable epilepsy: Introduction. In: Schmidt D, Morselli PL, eds. *Intractable epilepsy*. Raven Press, New York, 1986, pp 1-3.
 19. Gowers WR: *Epilepsy and other chronic convulsive diseases*. Churchill, London, 1881. cited from: Engel J: *Seizures and epilepsy*. F.A. Davis Company, Philadelphia, 1989, pp 26-27.
 20. Cascino GD: Intractable partial epilepsy. *Mayo Clinic Proc* 65: 1578-1586, 1990.
 21. Dreifuss FE: Goals of surgery for epilepsy. In: Engel J: *Surgical treatment of the epilepsies*. Raven Press, New York, 1978, pp 31-49.
 22. Theodore WH, Schulman EA, Porter RI: Intractable seizures: Long-term follow up after prolonged inpatient treatment in an epilepsy unit. *Epilepsia* 24: 336-343, 1983.
 23. Huttenlocher PR, Hapke RJ: A follow-up study of intractable seizures in childhood. *Ann Neurol* 28: 699-705, 1990.
 24. Rodin E, Klutke G, Chayasirisibohn S: Epileptic patients who are refractory to anticonvulsant medications. *Neurology* 32: 1382-1384, 1982.
 25. Schmidt D: Prognosis of chronic epilepsy with complex partial seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47: 1274-1278, 1984.

26. Schmidt D: Diagnostic and therapeutic management of intractable epilepsy. In Schmidt D, Morselli PL: Intractable epilepsy, Raven Press, New York, 1986, PP237-257.
27. Janz D: How does one assess the severity of epilepsy ?. In: Trimble MR ; Chronic epilepsy, its prognosis and management John Wiley & Sons, New York, 1989, pp 21-36.
28. 강우식, Robinson LB, 강석봉: 한국의 간질문제. 대한의학협회지 2: 593-598, 1979.
29. 송자경: 간질환자 실태조사. 최신의학 29: 1351-1360, 1986.
30. Brorson LD, Wranne L: Long-term prognosis in childhood epilepsy: Survival and seizure prognosis. Epilepsia 28: 324-330, 1987.
31. Rowan AJ, Overweg J, Sadikoghis, Binnie CD, Nagelkerke NJD, Hunteler E: Seizure prognosis in long-stay mentally subnormal patients: inter-rater EEG and clinical studies. Epilepsia 21: 219-26, 1980.
32. Wolf P, Inoue Y: Therapeutic response of absence seizures in patients of an epilepsy clinic for adolescents and adults. J Neurol 231: 255-259, 1984.
33. Blume WT, Pillay N: Electrographic and clinical correlates of secondary bilateral synchrony. Epilepsia 26: 636-641, 1985.
34. Porter RJ, Penry JK, Lacy JR: Diagnostic and therapeutic reevaluation of patients with intractable epilepsy. Neurology 27: 1006-1011, 1977.

-Abstract-

The Factors Related to Intractability in Patients with Partial Epilepsy

Yeung Ki Lee

*Department of Neurology
In Chon Kil Hospital
In Chon, Korea*

Yeung Ju Byun, Mee Yeong Park, Jung Sang Hah

*Department of Neurology
College of Medicine, Yeungnam University
Taegu, Korea*

Se Jin Lee

*Department of Neurology
Yonsei Medical Center
Seoul, Korea*

To evaluate the intractability of partial epileptic patients by variables, the author studied 113 patients (uncontrolled: 45, controlled: 68) who were admitted to the Department of Neurology, College of Medicine, Yeungnam University from January, 1991 to August, 1993.

The results were as follows.

The items related to complex partial seizures, multiple seizure types and a histories of status epilepticus or clusters of seizures were significantly associated with drug-refractoriness ($p < 0.01$).

A high frequency of seizures before evaluation was associated with a poor outcome ($p < 0.01$). The presences of known etiology of seizures, neurologic abnormalities and psychiatric disturbance were associated with limited treatment responses ($p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.01$). An abnormal EEG findings such as background slowing, focal slowing, epileptiform discharges or secondarily bilateral synchrony were statistically significant ($p < 0.01$).

Age at onset, sex, distribution of epileptic foci, duration of seizure before evaluation, family history and abnormal neuroradiologic findings were not statistically significant.

By these results, it was suggested that having at least four factors of the above variables were associated with limited treatment response.

Key Words: Partial epilepsy, Intractability, Risk factors