

뇌실 주위 백질연화증이 있는 간질 환아에서 조산 및 만삭 출산군 간의 간질 발작 유형의 비교

영남대학교 의과대학 소아과학교실

정희정 · 이은실 · 문한구

Comparison of Epileptic Seizures between Preterm and Term-born Epileptic Children with Periventricular Leukomalacia

Hee Jeong Jeong, M.D., Eun Sil Lee, M.D. and Han Ku Moon, M.D.

Department of Pediatrics, Collage of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

Purpose : This study compares the first epileptic seizures between preterm and term-born children with periventricular leukomalacia and epilepsy.

Methods : From 108 cases having lesions of high signal intensity around the ventricles in T2 weighted imaging of a brain magnetic resonance study, we selected 37 cases that showed epileptic seizures two times or more and divided them into the group of preterm-born(27 cases) and term-born children(10 cases). A retrospective study was made by comparing the two groups with regard to age, type of the first epileptic seizures, EEG findings and responsiveness to anticonvulsants.

Results : The age of the first epileptic seizure was 22.2 ± 18.3 months in the preterm-born group and 26.9 ± 21.1 months in the term-born group($P=0.505$). As for the first epileptic seizure, 11 out of the 27 cases in the preterm-born group had infantile spasms. Out of the 10 cases in the term-born group, 7 had complex partial seizures. In the preterm group, hypsarrhythmias were found in 11 cases, focal epileptiform discharges in 6 cases. In term-born group, focal epileptiform discharges were found in 5 cases but no epileptiform discharge was found in 3 cases. Intractable epilepsies were diagnosed in 6 cases and all of them belonged to the preterm-born group.

Conclusion : More severe epilepsies such as infantile spasm and intractable epilepsies seem to be more common in preterm-born epileptic children with PVL as well as more severely abnormal EEG finding compared to term-born epileptic children. (Korean J Pediatr 2005;48:1225-1231)

Key Words : Periventricular leukomalacia, Fullterm and preterm infant, Epilepsy

서 론

뇌실 주위 백질연화증(periventricular leukomalacia)은 신생아기에 나타날 수 있는 저산소성 허혈성 질환의 한 형태로 동맥혈의 허혈로 인하여 뇌실 주변에 백질 괴사가 초래되며 호발부위는 측뇌실 삼각부 근처의 시방선 부위와 몬로공 주위의 심부 백질이며 양측성으로 잘 발생한다고 알려져 있다¹⁾. 이는 극소저출생 체중아의 신경학적 장애의 가장 중요한 원인으로 뇌실 주위 혈관의 해부학적, 생리학적 인자, 뇌혈류 자동 조절 기능의

장애, 제태 연령에 따른 뇌백질의 특성 등에 의해 주로 미숙아 특히 제태 연령 28-32주에 출생한 미숙아에서 호발하지만²⁻⁴⁾ 만삭아의 경우에서도 관찰된다. 뇌실 주위 백질연화증은 운동, 인지, 시력, 청력 등의 정상적인 발달에 장애를 초래하여 뇌성마비, 정신 지체의 원인이 될 수 있으며 간질 발생의 위험 요소로도 알려져 있다^{5,6)}. Gurses 등⁶⁾은 뇌실 주위 백질연화증을 가진 운동장애 아동 19명 중 9명(47%)에서, Melhem 등⁷⁾은 뇌실 주위 백질연화증을 가진 강직성 뇌성마비 환자 36명 중 12명에서 간질이 발생하였다고 하였다. Okumura 등⁸⁾은 뇌실 주위 백질연화증을 가진 27명 중 7명이 영아 연축을 보였고, Caraballo 등⁹⁾은 뇌성마비와 뇌실 주위 백질연화증을 가진 10명의 영아 연축 환자 중 미숙아 출산아가 8명, 만삭아 출산아가 2명이었다고 하였다.

뇌실 주위 백질연화증과 연관된 간질 혹은 경련에 대한 국내

접수 : 2005년 5월 27일, 승인 : 2005년 8월 8일
책임저자 : 문한구, 영남대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Han Ku Moon, M.D.
Tel : 053)620-3533 Fax : 053)629-2252
E-mail : hkmoon@med.yu.ac.kr

의 문헌으로 Lee 등¹⁰⁾은 뇌실 주위 백질연화증을 보인 환아 38명 중 13명(34.2%)에서 간질이, Lee 등¹¹⁾은 낭종성 뇌실 주위 백질연화증을 가진 미숙아 32명 중 4명(12.5%)에서 경련이 관찰되었다고 한다.

뇌실 주위 백질연화증은 병태생리학적 특성상 미숙아 출산에서 흔히 관찰되나 만삭 출산아의 경우에서 관찰되는 경우도 적지 않다. Okumura 등⁸⁾은 뇌실 주위 백질연화증을 보인 강직성 뇌성마비 환아 중 10%가 만삭아 출산이었다고 하며, Hwang 등¹²⁾은 뇌성마비 환아에서 미숙아 출산의 77.4%, 그리고 만삭아 출산의 35.2%에서 뇌실 주위 백질연화증이 관찰되었다고 한다. 그러나 만삭 출산의 경우, 뇌실 주위 백질연화증의 발생은 미숙아 출산에 비해 상대적으로 적고, 그 침범 정도도 경미하다고 한다⁸⁾. 따라서 뇌실 주위 백질연화증을 가진 환아에서 간질이 발생한다면 만삭아 출산의 경우에서 보다 경증의 간질을 보일 것으로 예상된다.

간질은 뇌실 주위 백질연화증의 흔한 합병증으로 알려져 있음에도 불구하고 국내외의 문헌에서 뇌실 주위 백질연화증과 간질과의 관계를 체계적으로 연구한 것을 찾아보기 힘들고, 그나마 소수의 문헌에서 언급된 뇌실 주위 백질연화증 환자의 간질 발생률, 간질 발작의 유형, 항경련제에 대한 반응 등에 대한 결과는 연구자와 연구 대상에 따라 현저한 차이를 보인다. 더우기 재태 연령과 간질 발작간의 관계에 대한 체계적인 연구는 찾기 어렵다. 본 연구는 뇌실 주위 백질연화증 환자의 간질은 만삭 출산의 경우에서 미숙아 출산의 경우보다 경증일 것으로 가설하고 뇌실 주위 백질연화증이 관찰된 간질 환아에서 재태 기간에 따라 첫 간질 발작의 유형이나 간질 발작의 초발 연령 및 항경련제에 대한 반응 등 임상적인 차이를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1994년 7월부터 2004년 6월까지 영남대학교 의과대학 부속 병원 소아과 소아신경 질환 클리닉에서 진료를 받았던 환아 중 연구 기간 동안 뇌 자기공명영상(1.5T, vision; Siemens, Erlangen, Germany)에서 뇌실 주위에 T2 강조 영상으로 고신호강도의 병변이 관찰된 116례를 일차 대상으로 하였다. 일차 연구 대상에서 뇌실 주위 백질연화증 이외의 다른 간질 유발 요인이 될 수 있는 요소를 가진 환아는 대상에서 제외시켰으며 이들은 선천성 거대세포 바이러스 감염이 3례, 색소 실조증이 2례, 이상형태증(dysmorphism) 1례, 피부 신경 증후군이 2례로 모두 8례였다. 일차 연구 대상에서 8례를 제외한 나머지 108례(미숙아 출산군 79례, 만삭아 출산군 29례) 중 2회 이상의 간질 발작을 보이고 6개월 이상 추적 관찰이 가능했던 37례(남아 23례, 여아 14례)를 최종 연구 대상으로 정하였다. 108례 중 미숙아 출산 후 뇌 자기공명영상에서 뇌실 주위 백질연화증이 관찰된 경우가 79례였으며 이 중에서 27례(34.2%, 남아 17례, 여아 10

례)에서 간질이 발생하였고 만삭아 출산의 경우는 29례 중 10례(34.5%, 남아 6례, 여아 4례)에서 간질이 발생하였다. 2회 이상의 간질 발작을 보인 37례를 재태 기간별로 37주 미만의 미숙아 출산군(27례, 이하 미숙아군)과 37주 이상의 만삭아 출산군(10례, 이하 만삭아군)으로 나누었다. 미숙아군의 평균 재태 연령은 32.1±2.2주, 만삭아군은 39.8±0.6주였으며, 출생 시 몸무게는 미숙아군에서 평균 1,765.0±421.7 g, 만삭아군에서 평균 3,200.0±522.6 g이었다(Table 1). 뇌 자기공명영상에서 뇌실 주위에 T2 강조 영상으로 고신호강도의 병변 외 뇌량의 형성 부전이 미숙아군에서 27례(100.0%), 만삭아군에서 6례(60.0%), 뇌실 확장이 미숙아군에서 21례(77.8%), 만삭아군에서 7례(70.0%), 대뇌 피질의 위축이 미숙아군에서 12례(44.4%), 만삭아군에서 3례(30.0%)가 관찰되었다(Table 1).

대상 환자의 신경학적인 이상은 뇌성마비가 미숙아군과 만삭아군에서 각각 81.5%, 70.0%에서 동반되어 있었으며 표준화된 지능 검사와 사회 성숙도 검사 결과 정신 지체가 각각 74.1%와 70.0%에서 관찰되었다. 그 외 미숙아군에서는 안과적인 문제, 학습장애 등의 동반이 발견되었다(Table 2).

기왕력에서 주산기 합병증으로 미숙아군에서는 신생아 호흡 곤란 증후군이 15례(55.6%), 신생아 호흡 곤란 증후군 이외에 신생아 가사가 7례(25.9%), 그 외에 뇌 출혈이나 뇌실 내 출혈,

Table 1. Clinical Characteristics

	Preterm	Fullterm
Number of cases	27	10
Male : Female	17 : 10	6 : 4
Gestational age(weeks)	32.1±2.2	39.8±0.6
Birth weight(g)	1,765.0±421.7 (1,000-2,600)	3,200.0±522.6 (1,850-3,610)
MRI findings except PVL*		
Hypoplasia of CC [†]	27(100.0%)	6(60.0%)
Ventricular dilatation	21(77.8%)	7(70.0%)
Cortical atrophy	12(44.4%)	3(30.0%)

*PVL : Periventricular leukomalacia

[†]CC : Corpus callosum

Table 2. Neurologic Status of the Patients

Neurologic status	Preterm (N=27)	Fullterm (N=10)	Total (N=37)
Cerebral palsy	22(81.5%)	7(70.0%)	29(78.3%)
Quadruplegic	9	1	
Diplegic	7	1	
Hemiplegic	3	3	
Others	3	2	
Mental retardation	20(74.1%)	7(70.0%)	27(73.0%)
Eye problem (esotropia, blindness)	5(18.5%)	0	5(13.5%)
Learning disability	1(3.7%)	0	1(2.7%)
Dysarticulation	1(3.7%)	0	1(2.7%)

조기 양막 파수나 폐혈증, 쌍생아 분만 등의 합병증이 있었으나 만삭아군에서는 신생아 가사가 2례(20.0%), 쌍생아 분만이 1례에서 있었고 나머지 7례(70.0%)에서는 주산기에 특이한 합병증이 발견되지 않았다(Table 3).

2. 방법

연구 방법으로는 연구 대상이 된 37례의 의무 기록지를 증례별로 조사하여 미숙아군과 만삭아군 간의 간질 발작의 초발 연령, 첫 간질 발작의 유형, 뇌파 이상 소견 및 항경련제에 대한 치료 반응 등을 비교하는 후향적 연구를 하였다. 첫 간질 발작으로 국한한 것은 연령에 따라 간질 발작의 유형이 변화하는 경우가 적지 않으므로 본 연구에서는 첫 간질 발작으로 국한하였다. 간질 발작의 유형은 1981년 발표된 ILAE의 분류(Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy, 1981¹³⁾를 기초로 하였으며, 독특한 경련발작의 특징으로 분류상 많은 논쟁이 되고 있는 영아 연속은 전신성 경련의 한 종류로 포함하였다.

뇌파 소견은 한 부위의 국소성 간질파가 관찰될 경우를 국소성 간질파(focal epileptic discharge), 좌우반구를 포함하여 세 부위 이상의 간질파를 관찰할 수 있는 경우를 다초점성 간질파(multifocal epileptic discharge), 전반적 극파, 다발성극파 혹은 2 Hz 전반적 예파(generalized spikes or polyspikes or 2 Hz sharp and wave), 고부정 뇌파(hypsarrhythmia) 그리고 간질파가 관찰되지 않는 경우(no epileptiform discharge)로 나누었다.

항경련제에 대한 반응에 대하여 본 연구에서는 항경련제의 사용 후 6개월 이상 경련의 재발이 없는 경우, 경련의 감소가 항경련제의 사용 전에 비해 적어도 25% 이상 감소한 경우, 그리고 1년 이상 3종류 이상의 주된 항경련제를 사용했음에도 25%

이상의 경련 발작 감소가 보이지 않는 경우(난치성 간질)로 나누었다.

통계 방법은 SPSS 통계 프로그램을 이용한 chi-square test, t-test를 이용하였으며 P값은 0.05 미만을 의미 있는 것으로 하였다.

결 과

1. 간질의 초발 연령

첫 간질 발작은 미숙아군의 경우 평균 22.2±18.3개월, 만삭아군의 경우에는 평균 26.9±21.1개월에서 시작되었으며 두 군간의 유의한 차이는 없었다(Table 4)(P=0.505).

2. 첫 간질 발작의 유형

첫 간질 발작은 총 37례 중 부분 발작이 20례(54.1%), 전신성 발작이 17례(45.9%)였으며 그 중 단순 또는 복잡 부분 발작이 14례(37.8%)로 가장 많았고, 영아 연속의 형태로 발현된 경우가 12례(32.4%), 그리고 이차성 전범화의 부분 발작이 6례(16.0%)의 순으로 많았다. 각 군별로는 미숙아군에서 총 27례 중 영아 연속이 11례(40.7%)로 가장 많았고, 그리고 단순 또는 복잡 부분 발작이 7례(25.9%), 이차성 전범화의 부분 발작 6례(22.2%)의 순으로 많았으며 3례(11.2%)는 영아 연속 이외의 전신성 발작이었다. 만삭아군에서는 총 10례 중 단순 또는 복잡 부분 발작이 7례(70.0%)로 가장 많았으며, 영아 연속을 제외한 전신성 발작이 2례(20.0%) 그리고 1례는 지발형 영아 연속이었다(Table 5).

미숙아군과 만삭아군의 첫 간질 발작의 유형을 각각 비교하였을 때 영아 연속의 경우 미숙아군에서는 전체 27례 중 11례

Table 3. Illness or Conditions during Perinatal Period

Perinatal problem	Preterm(%) (N=27)	Fullterm(%) (N=10)
RDS*	15(55.6)	0
Neonatal asphyxia	7(25.9)	2(20.0)
Neonatal asphyxia with maternal Cx [†]	2(7.4)	0
ICH [‡] , IVH [§]	6(22.2)	0
PROM	5(18.5)	0
Twin	4(14.8)	1(10.0)
Sepsis	4(14.8)	0
TTN [¶]	2(7.4)	0
Pneumothorax	2(7.4)	0
No problem	0	7(70.0)

*RDS: respiratory distress syndrome
[†]Cx: complication(maternal bleeding, toxemia)
[‡]ICH: intracranial hemorrhage
[§]IVH: intraventricular hemorrhage
^{||}PROM: premature rupture of membrane
[¶]TTN: transient tachypnea of newborn

Table 4. Age of Seizure Onset

	Preterm (N=27)	Fullterm (N=10)	P-value
Age of seizure onset(months)	22.2±18.3	26.9±21.1	0.505

Table 5. Distribution of Seizure Types

Types of seizure	Preterm (N=27)	Fullterm (N=10)	Total (N=37)
Partial seizures	13(48.1%)	7(70.0%)	20(54.1%)
Simple or complex PS*	7	7	14
PS with 2nd generalization	6	0	6
Generalized seizures	14(51.9%)	3(30.0%)	17(45.9%)
Infantile spasm	11	1	12
GTC [†] or GT [‡] seizure	2	1	3
Myoclonic seizure	1	1	2

*PS: partial seizures
[†]GTC: generalized tonic clonic
[‡]GT: generalized tonic

Table 6. EEG Findings

EEG findings	Preterm (N=27)	Fullterm (N=10)	Total (N=37)
Hypsarrhythmia	11(40.7%)	1(10.0%)	12(32.4%)
Focal epileptic discharge	6(22.2%)	5(50.0%)	11(29.7%)
No epileptiform discharge	5(18.5%)	3(30.0%)	8(21.6%)
Multifocal epileptic discharge	4(14.8%)	0	4(10.8%)
Generalized spikes or polyspikes or 2 Hz sharp and wave	1(3.7%)	1(10.0%)	2(5.4%)

Table 7. Response to Anticonvulsant Treatment

	Preterm (N=27)	Fullterm (N=10)	Total (N=37)
Seizure free state (6-30 months)	16(59.3%)	6(60.0%)	22(59.5%)
Decreased seizure frequency	4(14.8%)	2(20.0%)	6(16.2%)
Intractable seizure	6(22.2%)	0	6(16.2%)
Follow up lost	1(3.7%)	2(20.0%)	3(8.1%)

(40.7%)로 가장 많았으며 만삭아군에서는 전체 10례 중 1례(10.0%)로 나타났지만 통계학적인 유의성은 없었다($P=0.076$).

3. 뇌파 소견

뇌파 소견은 고부정 뇌파가 37례 중 12례(32.4%)에서 나타났으며 국소성 간질파가 11례(29.7%), 경련파의 출현이 관찰되지 않았던 경우가 8례(21.6%), 다초점성 간질파가 4례(10.8%) 그리고 전반적 극파, 다발성극파 혹은 2 Hz 전반적 예파를 보인 경우가 2례(5.4%)였다. 국소성 간질파는 미숙아군에서 27례 중 6례(22.2%), 만삭아군에서 10례 중 5례(50%)에서 관찰되었으며, 고부정 뇌파는 영아 연축의 형태로 간질 발작을 보였던 미숙아군의 11례(40.7%)와 만삭아군의 1례(10.0%)에서 보였다. 다초점성 간질파는 미숙아군의 경우 4례(14.8%)에서 관찰되었으나 만삭아군에서는 한 예도 관찰되지 않았다. 미숙아군에서 5례(18.5%), 그리고 만삭아군의 3례(30.0%)에서는 간질파가 관찰되지 않았다(Table 6).

4. 항경련제에 대한 반응 정도

항경련제의 사용 후 6개월에서 30개월간의 추적 관찰 기간 동안 간질 발작의 재발을 보이지 않았던 경우가 미숙아군은 27례 중 16례(59.3%), 만삭아군의 경우 10례 중 6례(60.0%)였다. 항경련제의 사용 후 25% 이상의 경련 발작이 감소한 경우는 미숙아군이 4례(14.8%), 만삭아군이 2례(20.0%)였으며, 난치성 간질은 미숙아군에서 6례(22.2%)가 있었으나 만삭아군에서는 1례도 관찰되지 않았다(Table 7).

고 찰

Melhem 등⁷⁾은 뇌실 주위 백질연화증을 가진 강직성 뇌성 마비 환자 36명 중 12명(33.3%)에서 경련이 관찰되었다고 하였으며, Gurses 등⁶⁾은 뇌실 주위 백질연화증을 가진 19명의 운동장애 아동 중 9명(47%)에서 간질이 발생하였다고 하였다. 국내 문헌에서 Lee 등¹⁰⁾은 뇌 자기공명영상 소견으로 뇌실 주위 백질연화증을 보인 38명 중 13명(34.2%)에서 간질이 나타났다고 하였고, Lee 등¹¹⁾은 조산아에서 발생한 낭종성 뇌실 주위 백질연화증 환자 32명 중에서 경련은 4례(12.5%)에서 관찰되었다고 하였다. 이와 같이 뇌실 주위 백질연화증을 가진 경우 간질의 발생은 적게는 12.5%에서 많게는 47%로 다양하나 연구마다 대상군이 다르고 진단의 기준이 된 검사법 즉, 초음파, 단층촬영, 자기공명영상 등으로 그 방법들이 달라 통일된 기준에서의 발생률이라고 말하기 힘들다. 본 연구에서는 뇌 자기공명영상으로 뇌실 주위 백질연화증으로 진단된 전체 대상 환자 108례 중 미숙아군이 79례, 만삭아군이 29례로 미숙아군에서 뇌실 주위 백질연화증의 발생이 많았다. 간질의 발생은 전체적으로는 34.2%인 37명에서 나타나 타 연구 결과와 유사한 발생률을 보였으며 미숙아군에서 79례 중 27례(34.2%), 만삭아군에서 29례 중 10례(34.5%)로 두 군간의 간질의 발생률에서 차이를 보이지 않았다.

뇌실 주위 백질연화증을 가진 간질 환자에서 간질 발작의 유형은 영아 연축^{6,8,9)}, 전신성 강직 간대 발작^{6,10)}, 복잡 부분 발작, 무긴장성 발작(drop attack)⁶⁾, 이차성 전범화의 복잡 부분 발작¹⁴⁾ 등으로 다양하다. 특히 영아 연축에 대한 보고가 많은데 이것은 뇌실 주위 백질연화증을 가진 경우 영아 연축이 비교적 초기에 관찰되는 간질 발작의 유형일 뿐만 아니라 중증 간질에 속하므로 연구자들의 관심을 촉발하여 보고가 많은 것으로 생각된다. 본 연구자는 문헌 고찰에서 본 연구의 목적과 동일하게 미숙아 및 만삭아군 간의 간질 발작을 비교한 연구를 찾을 수 없어 대조할만한 대상을 얻을 수 없었다. 그러나 Gurses 등⁶⁾은 뇌실 주위 백질연화증 및 간질을 보인 대상 환자에 대해 미숙아군 및 만삭아군의 병력을 기록하여 비록 소수이지만 미숙아군 및 만삭아군에서 간질 발작의 유형 분석이 가능하였다. 이 연구에 의하면 뇌실 주위 백질연화증을 가진 운동장애 아동에서 간질 발작을 보인 미숙아군이었던 4명은 열성 경련, 영아 연축, 전신성 강직 간대 발작과 복잡 부분 발작 그리고 전신성 강직 간대 발작과 무긴장성 발작을 보인 경우가 각각 한명씩이었다고 하며, 5명의 만삭아군 중 2명은 영아 연축 그리고 전신성 강직 간대 발작과 복잡 부분 발작, 전신성 강직 간대 발작, 전신성 강직 간대 발작과 전신성 강직 발작이 각각 1명이었다고 하였다. 또한 성인 간질 환자에서 뇌실 주위 백질연화증을 보인 12명 중 만삭 출산력을 가진 경우가 10명, 미숙아 출산력을 가진 경우가 2명이었는데, 이 12명의 환자에서 가장 흔한 유형은 복잡 부분 발작(11명, 91.7%)이었다고 한다. 그리고 대부분은 복잡 부분 발

작 외 여러 유형의 간질 발작을 동시에 가지고 있었다고 하며, 동반한 간질 발작의 유형은 전신성 강직 간대 발작, 전신성 강직 발작, 무긴장성 발작 등이었다고 하였다. Gurses 등⁶⁾의 보고에 의하면 뇌실 주위 백질연화증 및 간질을 보인 경우 미숙아 혹은 만삭 출산에 따라 간질 발작의 유형이 그리 다르지 않은 것으로 판단되지만 각 군의 증례 수가 적어 어떤 결론에 도달하기에는 어려움이 있다고 생각된다. 본 연구에서는 37명의 대상환아에서 가장 빈도가 높았던 첫 간질 발작은 단순 또는 복잡 부분 발작이 14례(36.8%)이었으며, 영아 연속이 12례(31.6%)로 두 번째로 빈도가 높았고 이차성 전범화의 부분 발작이 6례(16.0%)였다. 이를 미숙아군과 만삭아군으로 나누어 보면 미숙아군에서 총 27례 중 영아 연속이 11례(40.7%)로 가장 많았고, 그리고 단순 또는 복잡 부분 발작이 7례(25.9%), 이차성 전범화의 부분 발작 6례(22.2%)의 순으로 많았다. 만삭아군에서의 첫 간질 발작은 총 10례 중 단순 또는 복잡 부분 발작이 7례(70.0%)로 가장 많았으며, 영아 연속을 제외한 전신성 발작이 2례(20.0%) 그리고 1례는 지발형 영아 연속이었다. 이와 같이 미숙아군의 경우 영아 연속과 같은 중증 간질의 빈도가 더 높았고 만삭아군에서는 부분 발작이 대부분이었던 점은 두 군간의 뇌실 주위 백질연화증에서의 뇌 손상 정도나 병태생리가 다를 수도 있다는 추측을 가능케 한다.

Gurses 등⁶⁾은 뇌실 주위 백질연화증, 운동장애와 간질을 보인 환아에서 대뇌 피질 손상이 동반되지 않았던 경우의 경련 초발 연령은 1.44세였고, 손상을 동반한 경우는 0.77세였다고 하며, 성인 환자에서 대뇌 피질 손상이 동반되지 않았던 뇌실 주위 백질연화증을 가진 경우의 경련 초발 연령은 9.3세, 대뇌 피질 손상을 동반한 경우는 5.9세라고 하여 대뇌피질의 손상이 동반된 뇌실 주위 백질연화증의 경우에서 간질 발작의 초발 연령이 어리다고 하였다. Okumura 등⁸⁾에 의하면 만삭아군의 뇌실 주위 백질연화증의 경우가 미숙아군의 경우보다 경하다고 하였는데 이를 감안하면 첫 간질 발작의 출현은 만삭아군에 비해 미숙아군에서 더 어린 연령에서 나타날 것으로 예상이 되었으나 본 연구에서 첫 간질 발작의 연령은 두 군간에 유의한 차이를 찾을 수 없었다. 그러나 이것은 본 연구의 대상 환아 중 상당수의 미숙아군 대상 환아가 어린 연령에서 간질 발작이 시작되었으나 첫 간질 발작이 10세 이후에 발생한 소수의 환아가 대상에 포함되어 있으므로 이 요인이 통계학적 분석에서 유의하지 않게 분석되었을 가능성을 배제할 수 없다.

뇌파 소견은 미숙아군에서 27례 중 고부정 뇌파(hypsarrhythmia)가 11례(40.7%), 국소성 간질과파가 6례(22.2%), 다초점성 간질과파가 4례(14.8%)에서 관찰되었으며 만삭아군에서 국소성 간질과파가 10례 중 5례(50.0%)였고 3례(30.0%)에서 간질과파가 관찰되지 않았다. 이와 같이 예후가 불량한 고부정 뇌파와 다초점성 간질과파가 주로 미숙아군에서 관찰되었다는 것은 두 군간의 간질 발작의 유형에 따른 차이점을 반영한 것으로 이 역시 간질 발작의 유형의 차이에서와 마찬가지로 뇌실 주위 백질연화증에서의

뇌 손상 정도나 병태생리가 다를 수 있다는 추측을 가능케 한다.

항경련제에 대한 치료의 반응에 관해서 Caraballo 등⁹⁾은 뇌실 주위 백질연화증이 관찰된 뇌성 마비 환아의 영아 연속 환아들은 항경련제의 치료에 잘 반응하였다고 하였고 Lee 등¹⁰⁾은 외래 추적이 가능했던 9례 중 8례(88.9%)가 항경련제의 투여 후 경련이 발생하지 않았다고 한다. 그러나 Gurses 등⁶⁾은 운동장애 및 뇌실 주위 백질연화증군과 간질을 가진 9명 중 7명(77.8%)이, 그리고 간질 센터의 환자에서 뇌실 주위 백질연화증을 가진 12명의 환자 중 11명(91.7%)이 난치성 간질이라고 하여 예후가 불량한 경우가 많다고 하였다. 본 연구에서 항경련제의 사용 후 6개월에서 30개월 간의 추적 관찰 기간 동안 간질 발작의 재발을 보이지 않았던 경우는 미숙아군은 27례 중 16례(59.3%), 만삭아군의 경우 10례 중 6례(60.0%)로 두 군간의 차이가 없었다. 그러나 난치성 간질은 미숙아군에서 6례(22.2%)가 있었으나 만삭아군에서는 1례도 관찰되지 않았으며 영아 연속과 같은 중증 간질도 대부분 미숙아군에서 발생하는 경향을 보여 미숙아군에서의 간질 발작이 치료에 대한 반응이 불량을 시사하였다.

뇌실 주위 백질연화증은 병태 생리학적으로 뇌실 주위 백질 부위가 뇌동맥혈관의 경계 및 종착지역에 해당함으로 쉽게 저산소성 허혈성 손상을 받을 수 있으며, 뇌혈관벽 근육의 미발달로 인해 주산기 가사, 심부전증, 무호흡 등에 의한 저산소증, 과탄산혈증, 산혈증의 발생시 뇌혈류 자동조절체계(auto-regulation)가 쉽게 상실되고 대뇌 백질의 내인성 취약성을 가지는 재태 연령 28-32주의 시기에 호발한다고 알려져 있다¹⁾. 또한 재태 연령 27주를 지나 사산한 영아의 부검 소견에서 상당수의 경우 양측 뇌반구 백질의 허혈성 손상이 관찰되었다는 점에서 보면 태내에서도 뇌실 주위 백질연화증이 발생할 수 있다고 볼 수 있다¹⁵⁾. 반면 만삭 출산아의 경우에도 뇌실 주위 백질연화증은 적지 않다¹⁶⁾. 만삭 출산아에서 관찰되는 뇌실 주위 백질연화증의 발생이 분만기의 저산소증과 같은 뇌손상에 의해 발생하는지 그리고 그 발생 기전이 미숙아에서의 발생 기전과 동일한 지에 대한 의문은 많다. Okumura 등⁸⁾은 만삭 출산아의 뇌실 주위 백질연화증을 유발할 뇌 손상이 만삭 이전 시기에 태내에서 발생하였더라도 이것이 미숙아 출산으로 이어지지 않고 만삭으로 출산할 수 있을 것이라고 주장하였으며, Miller 등¹⁴⁾도 만삭 출산한 뇌실 주위 백질연화증 환아 12명 중 주산기 저산소성 허혈성 손상의 병력은 1명에서만 발견되었다는 점에서 뇌실 주위 백질연화증이 산전에 발생했을 것으로 주장하였다. 또한 Perlman 등¹⁷⁾은 미숙아에서 낭종성 뇌실 주위 백질연화증의 가장 독립적인 위험인자는 조기양막파수나 용모 양막염과 관련된 자궁내 감염이라고 하였다. 본 연구의 경우에도 간질 발작을 보인 만삭 출산한 뇌실 주위 백질연화증 환아 10례 중 2례에서만 저산소성 허혈성 손상의 병력이 있었으며 7례에서는 주산기의 이상 병력을 찾을 수 없었다. 따라서 재태 연령 28-32주에 태내에서 태아에 뇌손상을 초래하는 상태가 유발되고 손상의 정도에 따라 사산을 하거나 혹은 진통이 시작되어 미숙아 출산으로 이어지거나, 아니면 만삭

까지 임신이 유지되어 출산 당시에는 일부에서만 허혈성 저산소증의 상황이 초래되고 다수에서는 외형적으로 특이 소견이 관찰되지 않았을 가능성을 추정해 볼 수 있다. 그리고 미숙아 분만의 경우에는 산모의 산전 출혈, 주산기 가사, 심폐 기능 장애, 패혈증, 경련, 무호흡, 환기요법, 저혈당, 저산소증, 산혈증과 같은 뇌실 주위 백질연화증을 초래할 수 있는 유발인자들^{18, 19)}이 태내에서 시작된 뇌손상에 가중됨으로 만삭 출산의 경우에 비해 더 심한 뇌손상을 받게 되고, 이로 인해 미숙아 출산의 경우에서 보다 중증의 간질 발작이 발생하는 것으로 추정해 볼 수 있다. 이에 대해서는 향후 보다 많은 증례를 대상으로 다양한 시각에서 연구될 필요가 있다고 생각된다.

결론적으로 소아에서 뇌실 주위 백질연화증을 가진 경우 재태 연령에 무관하게 간질 발작이 흔하게 발생하지만 만삭아군에 비해 미숙아군에서 영아 연축과 같은 중증 간질의 발생, 고저위 뇌파 및 다발성 간질과와 같은 예후가 불량한 뇌파 소견 그리고 치료에 잘 반응하지 않는 난치성 간질이 많은 경향이 있다고 생각된다. 한편 신생아 호흡 곤란 증후군과 같은 중증의 주산기 합병증은 미숙아군에서는 대다수의 경우에서 발생하였으나 만삭아군의 경우에는 소수에서만 발견되었고 대다수의 만삭아군에서 뇌손상을 일으킬만한 합병증이 동반되지 않았다는 점에서 뇌실 주위 백질연화증의 발생은 만삭아인 경우 산전에 이루어진 것일 가능성이 많다는 추정을 가능케 한다. 향후 뇌실 주위 백질연화증의 병태 생리가 미숙아군과 만삭아군에서 동일한지 여부에 대한 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 뇌실 주위 백질연화증(periventricular leukomalacia)은 동맥혈의 허혈로 인하여 뇌실 주변에 백질 괴사가 초래되어 발생하는 질환으로 미숙아와 만삭아 모두에서 관찰될 수 있으며 간질 발생의 요인이 된다. 본 연구는 뇌실 주위 백질연화증이 관찰된 간질 환자에서 재태 연령에 따라 간질 발작의 임상적인 차이점이 있는지 알아보고자 시행되었다.

방법 : 뇌 자기공명영상으로 뇌실 주변부에 T2 강조 영상으로 고신호강도의 병변이 관찰된 108례(미숙아군 79례, 만삭아군 29례) 중 2회 이상의 간질 발작을 보이고 6개월 이상 추적 관찰이 가능했던 37례를 연구 대상으로 하였으며, 이를 다시 재태 기간이 37주 미만의 미숙아군(27례)과 37주 이상의 만삭아군(10례)으로 나누어 두 군을 비교하였다. 각각의 증례별 병력 기록지를 조사하여 두 군간의 간질 발작의 초발 연령, 첫 간질 발작의 유형, 뇌파 소견 및 항경련제에 대한 치료 반응을 비교하는 후향적 연구를 하였다.

결과 : 첫 간질 발작은 미숙아군의 경우 평균 22.2±18.3개월, 만삭아군의 경우에는 평균 26.9±21.1개월에서 시작되었으며 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.505$). 첫 간질 발작의 유형으로는 미숙아군의 경우 영아 연축이 11례(40.7%), 단순 또는

복잡 부분 발작이 7례(25.9%), 이차성 전범화의 부분 발작이 6례(22.2%), 그리고 전신성 발작이 3례의 순으로 많았다. 만삭아군에서는 단순 또는 복잡 부분 발작이 7례(70.0%), 전신성 발작이 2례(20.0%) 그리고 지발형 영아 연축이 1례(10.0%)의 순으로 많았다. 뇌파 소견으로 미숙아군에서 고부정 뇌파가 11례(40.7%), 국소성 간질과가 6례(22.2%), 다초점성 간질과가 4례(14.8%)의 순으로 많았고, 만삭아군에서는 국소성 간질과가 5례(50.0%)였으며 3례(30.0%)에서 간질과가 관찰되지 않았다. 항경련제에 대한 반응은 추적 관찰 기간 동안 간질 발작의 재발을 보이지 않았던 경우가 미숙아군은 27례 중 16례(59.3%), 만삭아군의 경우 10례 중 6례(60.0%)였으며 난치성 간질은 미숙아군에서 6례(22.2%)가 있었으나 만삭아군에서는 1례도 관찰되지 않았다.

결론 : 뇌실 주위 백질연화증을 가진 간질 환자에서 영아 연축과 같은 중증 간질은 미숙아군에서 주로 발생하는 경향이 있었으며 난치성 간질은 미숙아군에서만 관찰되어 만삭아군과 임상적으로 간질 발작의 유형이나 치료에 대한 반응 등에서 차이가 있는 것으로 생각된다. 향후 뇌실 주위 백질연화증의 정도나 발생 기전에 대해 두 군간의 차이점이 있는지에 대한 연구가 두 군간의 간질 발작의 임상적 차이를 이해하는데 도움이 될 것으로 생각된다.

References

- 1) Volpe JJ. Neurology of the newborn. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1995:297-313.
- 2) Volpe JJ. Neurology of the newborn. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2001:217-497.
- 3) Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res* 2001;50:553-62.
- 4) Razaie P, Dean A. Periventricular leukomalacia, inflammation and white matter lesions within the developing nervous system. *Neuropathology* 2002;22:106-32.
- 5) Aicardi J, Bax M. Cerebral palsy. In: Aicardi J. Diseases of the nervous system in childhood. Oxford: MacKeith Press, 1992:330-74.
- 6) Gurses C, Gross DW, Andermann F, Bastos A, Dubeau F, Calay M, et al. Periventricular leukomalacia and epilepsy: incidence and seizure pattern. *Neurology* 1999;52:341-5.
- 7) Melhem ER, Hoon AH Jr, Ferrucci JT Jr, Quinn CB, Reinhardt EM, Demetrides SW, et al. Periventricular leukomalacia: relationship between lateral ventricular volume on brain MR images and severity of cognitive and motor impairment. *Radiology* 2000;214:199-204.
- 8) Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Kuno K, Watanabe K. MRI findings in patients with spastic cerebral palsy. I: Correlation with gestational age at birth. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:363-8.
- 9) Caraballo R, Cersosimo R, Intruvini S, Pocięcha J, Fejerman N. West's syndrome in patients with cerebral paralysis and periventricular leukomalacia: a good response to treatment. *Rev Neurol* 1997;25:1362-4.
- 10) Lee JE, Park SE, Nam SO, Kim HJ. Correlation between

- the grade of brain MRI and clinical features of periventricular leukomalacia. *J Korean Pediatr Soc* 2000;43:798-805.
- 11) Lee DK, Kwon BS, Lee YS, Chang YP. Risk factors for cystic periventricular leukomalacia and neurologic outcomes according to cranial ultrasonography in preterm infants. *J Korean Soc Neonatol* 2002;9:90-8.
 - 12) Hwang YJ, Kim DI, Lee BH, Yoon PH, Jeon P, Ryu YH, et al. MR findings of cerebral palsy : comparison between preterm patients and fullterm patients. *J Korean Radiol Soc* 1997;37:547-53.
 - 13) Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy; proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
 - 14) Miller SP, Shevell MI, Patenaude Y, O'Gorman AM. Neuromotor spectrum of periventricular leukomalacia in children born at term. *Pediatr Neurol* 2000;23:155-9.
 - 15) Squier M, Keeling JW. The incidence of prenatal brain injury. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1991;17:29-381.
 - 16) Koeda T, Suganuma I, Kohno Y, Takamatsu T, Takeshita K. MR imaging of spastic diplegia. Comparative study between preterm and term infants. *Neuroradiology* 1990;32:187-90.
 - 17) Perlman JM, Risser R, Broyles RS. Bilateral cystic periventricular leukomalacia in the premature infant : associated risk factors. *Pediatrics* 1996;97:822-7.
 - 18) Graziani LJ, Spitzer AR, Mitchell DG, Merton DA, Stanley C, Robinson N, et al. Mechanical ventilation in preterm infants : neurosonographic and developmental studies. *Pediatrics* 1992;90:515-22.
 - 19) Taeusch HW, Ballard RA. Avery's diseases of the newborn. 7th ed. Philadelphia : WB saunders Co, 1998:855-9.
-