

## 복합 열성 경련 후 간질 발생 환자의 임상적 고찰; 단기 추적 관찰 결과

건양대학교 의과대학 소아과학교실

최지연 · 천은정 · 이영혁

### Unprovoked seizures in children with complex febrile convulsion; short-term outcome

Ji Yeon Choi, M.D., Eun Jung Cheon, M.D. and Young Hyuk Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Konyang University, Daejeon, Korea

**Purpose :** Febrile convulsions (FC) were considered to be a benign seizure syndrome that is distinct from epilepsy. But it is thought that children with complex features i.e., partial or prolonged seizures or multiple episodes of FC would bear a higher risk of developing unprovoked seizures. The aim of this study is to look into the relative significance of each criteria that define complex febrile convulsions (CFC) as a predictor of subsequent epilepsy.

**Methods :** All children were retrospectively identified for a febrile seizure through pediatric departments of the Konyang University Hospital. Information was collected from medical records and interviews with parents. Patients with abnormal neurological examinations at presentation were excluded.

**Results :** This study was performed from March 2000 to December 2003. Sixty-three out of 314 children (20.0%) with febrile convulsion fulfilled the criteria for CFC and forty-four children of them have been followed for 12 months or more. Ten of these (23.2%) had unprovoked seizures for 14-62 months (median 34.2±11.6 months). The patients with partial FC showed a trend toward a higher risk (57.1%) of developing epilepsy than the patients with multiple or prolonged febrile convulsions (26.7%, 24.1% respectively).

**Conclusion :** We found that the partial feature of febrile convulsion is associated with subsequent epilepsy. (*Korean J Pediatr* 2007;50:757-760)

**Key Words :** Complex febrile convulsion, Epilepsy

### 서 론

소아에서 가장 흔한 발작 질환인 열성 경련은 3개월에서 5세 사이의 소아에서, 중추 신경계의 감염증이나 대사 질환 없이 열과 동반되어 발생하는 경련 질환을 말한다. 열성 경련의 빈도는 전체 소아의 3-4%에 달한다<sup>1)</sup>. 간질과는 관련이 없는 양성 경과를 밟는 것이 일반적이지만<sup>2)</sup> 열성 경련 환자의 일부에서 후에 비열성경련으로 이행되는 경우가 있어 임상에서 중요시된다<sup>3)</sup>.

열성 경련이 있었던 소아에서 간질이 발생할 확률은 추적 관

찰 기간에 따라 차이가 있기는 하지만 약 1-2% 사이로 보고되고 있다<sup>4)</sup>. 간질로 진행되는 위험 인자로는 복합 열성 경련인 경우, 간질의 가족력이 있거나 신경학적 발달상 이상이 있는 경우, 간질의 가족력이 있는 경우 등이 보고되고 있으나<sup>5,6)</sup> 아직 일관된 결과는 없는 실정이다.

이에 저자들은 복합 열성 경련이 단순 열성 경련에 비하여 향후 간질로 이행될 확률이 높은가에 대해 알아보려고 하였으며, 또한 복합 열성 경련의 정의에 속하는 환자들을 1) 15분 이상 지속한 군 2) 하루에 2번 이상 발생한 군 3) 부분 발작의 양상을 보였던 군으로 구체적으로 분류하여 특히 어떤 유형의 환자군에서 이후 간질 발생률이 높았는지를 조사하고자 본 연구를 시행하였다.

접수 : 2007년 7월 23일, 승인 : 2007년 8월 1일

본 논문은 2006년 제 56차 대한소아과학회 추계학술대회에 구연 발표되었음.

책임저자 : 이영혁, 건양대학교 의과대학 소아과학교실

Correspondence : Young Hyuk Lee M.D.

Tel : 042)600-9230 Fax : 042)600-9090

E-mail : koojook@medimail.co.kr

**대상 및 방법**

2000년 3월부터 2004년 3월까지 열성 경련으로 건양대학교 병원을 내원한 6개월부터 5세 이하의 소아를 대상으로 후향적으로 진행하였다. 의무 기록을 바탕으로 부모와의 전화 면담을 시행하였으며, 열성 경련아 중 일반 혈액, 뇌척수액 검사와 전해질 검사에서 이상을 보였던 경우와 신경 방사선 검사에서 선천성 기형 등 현저한 이상 소견을 보이는 환아와 신경학적 발달 이상을 보인 경우는 제외하였다.

복합 열성 경련은 15분 이상의 경련을 보인 경우, 부분 발작을 보인 경우, 24시간 이내 두 번이상의 경련을 보인 경우로 정의하였으며, 간질은 발열 등의 유발 요인이 없는 상태에서 경련이 한 번 이상 발생한 경우로 정의하였다. 복합 열성 경련으로 진단받은 환아들 중 간질로 이행한 군과 이행하지 않은 군에서 성별, 열성 경련 및 간질의 가족력, 열성 경련 당시의 발열이 있던 기간, 첫 열성 경련 발생 시의 나이를 비교하였으며 두 군에서 각각 경련 지속 시간, 발생 빈도의 차이도 분석하였다. 복합 열성 경련의 발작 지속시간, 24시간 동안 반복적인 발생, 부분 발작의 양상 중 구체적으로 어떤 유형에서 이후 간질 발생률이 높았는지를 비교 분석하였다.

자료의 분석은 SPSS (ver 12.0) program을 이용하여 Chi-square test와 Fisher's exact test로 분석하였으며 통계학적 유의수준은  $P < 0.05$ 로 하였다.

**결 과**

연구 기간 중 열성 경련으로 본원을 내원한 환아는 314명 이었으며, 이 중 복합 열성 경련으로 진단받은 환아는 63명(20.0%)이었다. 대상 환아들 중에서 1년 이상 추적 관찰은 44명(44/63, 70.0%)에서 가능했다. 추적 관찰 기간은 평균  $34.2 \pm 11.6$ 개월이었다.

**1. 각 군의 임상 양상**

복합 열성 경련을 보였던 44명 중 간질이 발생한 환아는 10

**Table 1.** General Characteristics in Study Group

	Epilepsy (+) n=10	Epilepsy (-) n=34	P-value
Sex (M/F)	7/3 (70.0/30.0%)	22/12 (64.7/35.3%)	NS
Family History of FC	4 (40.0%)	18 (52.9%)	NS
Fever duration (day)	1.1	1.6	NS
Age of the first FC (month)	$19.6 \pm 17.9$	$18.8 \pm 11.3$	NS

Data expressed as mean  $\pm$  standard deviation. Abbreviations: FC, febrile convulsions; NS, not significant

명, 간질 발생이 없었던 환아는 34명으로 두 군 간에 성별, 열성 경련의 가족력, 발열 기간, 첫 열성 경련의 나이는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

간질이 발생한 군에서 첫 복합 열성 경련에서 간질 발병까지의 평균 기간은  $15.3 \pm 9.3$ 개월이었다. 간질이 발생하였던 군에서 경련의 양상은 2번 이상의 경련을 한 경우는 2명(2/22, 9.1%), 15분 이상의 경련을 보인 경우는 3명(3/11, 27.2%), 15분 이상을 하면서 2회 이상을 동시에 한 경우는 1명(1/3, 33.3%), 15분 이상을 하면서 부분 발작을 보인 경우는 1명(1/1, 100%), 부분 발작의 양상 및 2회 이상의 경련을 동시에 보인 경우는 3명(3/4, 75.0%)이었다. 부분 발작만 보이거나 15분 이상 및 2회 이상의 경련을 보이면서 부분 발작을 보인 예는 없었다(Table 2).

**2. 복합 열성 경련 유형에 따른 간질 발생 빈도**

복합 열성 경련을 보인 환아에서 간질이 발생한 군과 발생하지 않은 군으로 나누어 경련 시간에 따른 간질의 발생률을 비교한 결과 두 군에서 유의한 차이를 보이지 않았고(Table 3), 경련 횟수에 따른 발생률도 차이가 없었다(Table 4).

발작 양상에 따른 간질의 발생률은 부분 발작을 보인 7명 중 간질이 있는 군에서 부분 발작을 보인 경우가 4명으로 전신 발

**Table 2.** Patients with Complex Febrile Seizures

Type	Number of FC (n=44)	Epilepsy at F/U n (%), (n=10)
Multiple	22	2 ( 9.1)
Partial	3	0 ( 0.0)
Prolonged	11	3 ( 27.2)
Prolonged+multiple	3	1 ( 33.3)
Prolonged+partial	1	1 (100.0)
Partial+multiple	4	3 ( 75.0)
Prolonged+multiple+partial	0	0 ( 0.0)

**Table 3.** Incidence of Epilepsy According to Seizure Duration

	Epilepsy (+) n (%)	Epilepsy (-) n (%)	Total n (%)
$\geq 15$ min	4 (26.7)	11 (73.3)	15 (100.0)
$< 15$ min	6 (20.7)	23 (79.3)	29 (100.0)
Total	10 (22.7)	34 (77.3)	44 (100.0)

$P$  value  $> 0.05$

**Table 4.** Incidence of Epilepsy According to Seizure Frequency

	Epilepsy (+) n (%)	Epilepsy (-) n (%)	Total n (%)
Multiple attack	7 (24.1)	22 (75.9)	29 (100.0)
Single attack	3 (20.0)	12 (80.0)	15 (100.0)
Total	10 (22.7)	34 (77.3)	44 (100.0)

$P$  value  $> 0.05$

**Table 5.** Incidence of Epilepsy According to Seizure Type

	Epilepsy (+) n (%)	Epilepsy (-) n (%)	Total n (%)
Focal	4 (57.1)	3 (42.9)	7 (100.0)
Generalized	6 (16.2)	31 (83.8)	37 (100.0)
Total	10 (22.7)	34 (77.3)	44 (100.0)

P value=0.037

작을 보인 경우와 비교하여 보았을 때 유의한 차이를 보였다 (P=0.037, Table 5).

### 3. 복합 열성 경련 환아군에서 간질 발생 양상

간질로 이행한 환아 10명은 전신-근대성 발작형 4례, 복합 부분 발작 4례, 2차성 부분 발작 1례, 탈락 발작 1례의 경련 형태를 보였다. 8명의 환아가 항경련제를 복용하고 있었으며 이 중 1명의 환아는 경련이 조절되지 않는 난치성을 보이고 있었다.

## 고 찰

열성 경련은 소아기의 가장 흔한 형태의 경련으로, 중추 신경계의 감염이나 다른 뇌손상의 원인이 없는 경우로 정의하고 있다<sup>7, 8)</sup>. 전 소아의 4-5%에서 5세 이전에 1회 이상의 경련을 경험하는 것으로 알려져 있으나 이의 원인이나 발생기전은 밝혀져 있지 않으며 미숙한 뇌의 신경전달 물질의 불균형, 아연과 같은 미량 원소의 이상, 발열에 의한 뇌의 수분 전해질 평형 조절의 불균형 등이 이의 병인이나 발생 기전에 어떤 역할을 하는 것으로 추측되고 있다<sup>9-11)</sup>.

Nelson 등<sup>4)</sup>은 7년 동안의 추적 기간 동안 열성 경련에서 간질의 발생률은 2%로 보고 하였으며, Annegers 등<sup>12)</sup>은 열성경련 환아들을 25세가 될 때까지 추적 관찰하여 7%의 간질 발생률을 보고하였고, 열성 경련 환아에서 다른 소아들과 비교하여 간질의 발생률이 5배 정도 높다고 하였다. 복합 열성 경련 환아에서는 4-15%정도의 간질 발생률이 보고되고 있으며<sup>13)</sup> 저자들의 경우 20%로 다른 보고들에 비하여 높은 발생률을 보였다. 이렇게 간질 발생률이 차이가 나는 이유는 보고자에 따라 열성 경련과 간질의 정의나 조사 방법, 기간이 달랐기 때문으로 보인다.

복합 열성 경련의 각각의 요인에 대한 간질의 이행에 대한 상대적 중요성을 비교하여 본 몇몇의 연구를 보았을 때 두 연구에서는 부분 발작이 다른 인자에 비하여 간질의 발생정도가 높은 연관성을 보인다고 하였고<sup>4, 5)</sup>, 반면에 Berg 등<sup>14)</sup>은 각각의 정의에 상대적 차이 없다고 하였다.

본 연구에서 복합 열성 경련을 정의하는 3가지 양상 중 간질 이행의 가장 중요한 요소는 부분 발작이었다. Verity 등<sup>1, 5)</sup>에서도 조사 대상의 부분 경련이 있었던 29.4%의 환자에서 추적 관찰시 간질을 보였고, Annegers 등<sup>1, 4)</sup>에서도 복합 열성 경련의

양상인 하루 동안의 2회 이상의 경련, 15분 이상의 경련, 부분 경련을 각각 분류하여 연구한 결과 부분 발작이 간질 이행의 가장 강력한 독립적인 예측 요소라 하였다. 24시간 이내에 2회 이상의 경련을 한 예에서 추적 관찰시 9.1%에서 간질이 발병하였으며 이것은 다른 연구 결과와 비슷하였다<sup>1, 5)</sup>. 15분 이상의 발작을 보인 경우에 추적 관찰 시 간질이 발생한 경우는 27.2%로 다른 연구에서의 4-6%에 비하여 높은 발생율을 보였다<sup>15)</sup>.

간질 발생군에서 부분 발작을 보인 환아의 경련 양상은 복합 부분 발작, 2차성 부분 발작이었으며 Kramer 등<sup>16)</sup>은 유년기와 청소년기에 이러한 유형의 경련의 유병율이 높다고 하였다. 열성 경련 후 발생하는 간질의 경련 유형으로는 전신성 강직 근대성 발작, 측두엽 발작, 부분 발작 등이 가장 흔하게 발생하는 형태이다<sup>17, 18)</sup>. 본 연구에서는 추적 관찰 시 간질이 있는 10명의 경련 형태 중 전신성 강직 근대성 발작과 복합 부분 발작이 가장 높은 비율을 차지하였으며 이 중에 측두엽 발작은 1례가 있었다. 측두엽 발작은 열성 경련 후 가장 흔하게 발생하는 경련의 형태로서 Hamati-Haddad 등<sup>19)</sup>은 경련 시간이 긴 경우 상관이 있다고 하였다. 본 연구에서는 추적 관찰 기간이 길지 않아 측두엽 발작과의 연관성은 알아볼 수 없었다.

저자들은 복합 열성 경련이 있는 환자를 추적 관찰 한 결과 경련 첫 열성 경련의 양상이 부분 발작의 형태로 나타난 경우 이후 간질 발생 빈도가 높음을 알 수 있었다.

## 요 약

**목적 :** 열성 경련은 간질과는 구별되는 양성 질환이지만 복합 열성 경련에서는 간질의 발생이 더 많은 것으로 알려져 있다. 복합 열성 경련의 정의에 해당하는 환자에서 간질 이행의 발생률이 증가하는지 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

**방법 :** 열성 경련으로 건양대학교 병원 소아과를 방문하였던 환자들을 대상으로 후향적 연구를 시행하였으며 환자의 정보는 의무 기록 분석과 부모와의 면담을 통하여 조사하였다.

**결과 :** 2000년 3월부터 2003년 12월까지 열성 경련으로 본원을 내원한 환아는 314명이었으며, 이 중 복합 열성 경련으로 진단받은 환아는 63명(20.0%)으로 12개월 이상 추적 관찰은 44명(44/63, 70.0%)에서 가능했다. 평균 34.2±11.6개월의 추적 관찰 기간동안 10명에서 간질이 발생하였고, 부분 발작(57.1%)을 한 경우가 2회 이상(26.7%) 또는 15분 이상의 경련(24.1%)과 비교하였을 때 더 높은 간질 발생률을 보였다.

**결론 :** 복합 열성 경련이 있는 환자에서 첫 열성 경련의 양상이 부분 발작의 형태로 나타난 경우에 이후 간질 발생 빈도가 높음을 알 수 있었다.

## References

1) Daniel Sapir, Yael Leitner, Shaul Harel, Uri Kramer. Un-

- provoked seizures after complex febrile convulsions. *Brain and development* 2000;2:484-6.
- 2) Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 1987;316:493-8.
  - 3) Tsuboi T, Endo S. Febrile convulsions followed by non-febrile convulsions. A clinical, electroencephalographic and follow-up study. *Neuropediatric* 1977;8:209-23.
  - 4) Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med* 1976;295:1029-3.
  - 5) Verity CM, Golding J. Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study. *Br Med J* 1991;303:1373-6.
  - 6) Lee WL. Long-term outcome of children with febrile seizures. *Ann Acad Med Singapore* 1989;18:32-4.
  - 7) Consensus Development Panel. Febrile seizure: long term-management of children with fever associated seizures. *Pediatrics* 1980;66:1009-12.
  - 8) Camfield PR, Camfield CS, Gorden K, Dooley JM. Prevention of recurrent febrile seizures. *J Pediatr* 1995;126:929-30.
  - 9) Lee JS, Park SH, Coe CJ, Kim SH. Pathogenesis and correlations of serum and cerebrospinal fluid zinc levels in febrile convulsions. *J Korean Child Neurol Soc.* 1999;7:205-13.
  - 10) Gunduz Z, Yavuz I, Koparal M, Kumankas S, Saraymen R. Serum and cerebrospinal fluid zinc levels in children with febrile convulsions. *Acta Pediatr Japoni* 1996;38:237-41.
  - 11) Park HJ. The influence of low serum sodium levels on the the risk of the recurrence of febrile convulsions. *J Korean Child Neurol Soc.* 1998;5:265-70.
  - 12) Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR, Kurland LT. The risk of epilepsy following febrile convulsions. *Neurology* 1979;29:297-303.
  - 13) al-Eissa YA, al Omair AO, al Herbish AS, al-Jarallah AA, Familusi JB. Antecedents and outcome of simple and complex febrile convulsions among Saudi children. *Dev Med Child Neurol* 1992;34:1085-90.
  - 14) Berg AT, Shinnar S. Unprovoked seizures in children with febrile seizures: short-term outcome. *Neurology* 1996;47:562-68.
  - 15) Nelson KB, Elenberg JH. Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics* 1978;61:720-27.
  - 16) Kramer U, Nevo Y, Neufeld MY, Fatal A, Leitner Y, Harel S. Epidemiology of epilepsy in childhood: a cohort of 440 consecutive patients. *Pediatr Neurol* 1998;18:46-50.
  - 17) Camfield P, Camfield C, Gordon K, Dooley J. What types of epilepsy are preceded by febrile seizures? A population based study of children. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:887-92.
  - 18) Maher J, McLachlan RS. Febrile convulsions Is seizure duration the most important predictor of temporal lobe epilepsy. *Brain* 1995;118:1521-8.
  - 19) Hamati-Haddad A, Abou-Khalil B. Epilepsy diagnosis and localization in patients with antecedent childhood febrile convulsions. *Neurology* 1998;50:917-22.