

간질 치료에서 뇌파의 임상적 유용성에 관한 논란: 긍정과 부정적 관점에서

연세대학교 의과대학 신경과학교실

박 수 철

Controversies in Usefulness of EEG for Clinical Decision in Epilepsy: Pros. and Cons.

Soochul Park, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea

Electroencephalogram (EEG) is an indispensable tool for diagnosis of epilepsy and is the only assisting barometer of complete remission of epilepsy, which means prolonged, persistent suppression of cortical excitement in epileptic focus in addition to the clinical control of epileptic seizure. The specific morphologies or distribution of epileptic form discharges give us good information for the classification of seizure or epilepsy and epileptic syndromes, which consists of "Pros." in terms of diagnostic approach. In contrast, the EEG as a tool for long-term follow up might be limited due to the various clinical situation of each patient, which consists of "Cons." in terms of the usefulness of EEG for clinical decision. "Cons." aspect of EEG, which clinicians are more frequently coped with than those of "Pros.", is an obstacle of utilization of follow up EEG in clinical practice. This is an overview about controversies in usefulness of EEG and the detailed aspects of "Pros." and "Cons." of EEG for clinical decision will be discussed following two articles. We tried to make consensus for the usefulness of EEG especially in the situation of "Cons." with plausible guideline.

Key words: EEG, epilepsy, Pros., Cons.

서 론

1980년대 후반에 들어서면서 획기적이고 다양한 신경영

상적 진단 방법의 발전과 지속적 비디오뇌파검사의 도입으로 간질의 진단과 치료에서 괄목할 만한 발전을 이루었다. 그러나 간질의 진단은 환자의 병력 청취로부터 이루어지며 뇌파를 비롯한 다양한 신경영상적 방법들은 간질의 원인과 병소를 알기 위한 이차적 부가 진단 도구에 불과하다. 그 중 뇌파검사는 임상 진단을 확인해 줄 수 있는 가장 특이성이 높은 필수 불가결한 진단 도구이다.¹ 이러한 뇌파검사는 단순히 간질 진단의 특이성을 제공해 줄 뿐 아니라 발작간기 혹은 발작시 간질중앙방전의 양상으로 환자의 임상 양상과 함께 간질 혹은 간질증후군의 분류에 중요한 역할을 하며² 또한 임상적 간질 발작의 조절과 함께 간질 병소의 과흥분

Address for correspondence;
Soochul Park, M.D., Ph.D.
Department of Neurology
Yonsei University, College of Medicine
134 Sinchon-dong, Seodaemun-gu
Seoul 120-752, Korea
Tel: +82-2-2228-1608 Fax: +82-2-393-0705
E-mail: scpark@yumc.yonsei.ac.kr

역제 여부를 판단하는 지표가 되기도 하여 장기적인 항경련제 투여와 추적 관찰을 필요로 하는 간질 환자의 치료에 필수적인 진료 도구이다. 그러나 뇌파검사가 간질의 진단 도구로서 유용성이 높은 것은 사실이나 실제 장기적 간질 치료 과정에서 임상들이 마주치게 되는 임상적 결정이 필요한 여러 경우에 그 활용도가 상대적으로 적은 것으로 생각한다. 특히 전공의들은 간질지속증 상태나 수술전 검사를 위해 비디오뇌파검사를 필요로 하는 경우를 제외하고는 간질 환자를 자주 대하기 어렵기 때문에 외래 추적 관찰에서의 뇌파의 유용성에 대한 논의는 간질 환자의 치료에 대한 전반적인 개념을 확립하는 데 매우 중요할 것으로 생각된다. 따라서 저자는 간질 환자에서 뇌파검사의 임상적 유용성을 긍정적 관점(Pros.)과 치료과정에서 그 활용도를 제한하는 부정적 요소(Cons.)들을 개괄하여 간질 치료에서 뇌파검사의 임상적 유용성을 재음미하고자 한다. 이 논문은 대한임상신경생리학회의 crossfire meeting에서 토의된 내용을 중심으로 상기 언급한 뇌파의 상반되는 관점의 방향을 제시하고자 하며 이어지는 다음의 두 논문에서 상기 Pros.와 Cons.의 자세한 내용이 기술될 예정이다.

본 론

간질이라는 병의 특성은 한마디로 “ictal amnesia”라고 할 수 있으며 따라서 대부분의 환자들이 간질 발작 당시를 기억하지 못하기 때문에 실제 대부분의 간질 환자들은 외래에서 자신의 증상을 스스로 정확하게 설명하지 못한다. 따라서 환자로부터의 정확한 병력 청취가 어려우며 간질의 진단을 위해서는 진료하는 의사가 다양한 간질 발작의 임상 양상(ictal semiology)을 정확히 이해하는 것이 무엇보다도 중요하다.

이러한 간질의 특성 때문에 뇌파검사는 그 진단의 특이성(specificity)이 매우 높은, 간질 진단에 없어서는 안 되는 중요한 부가 진단 도구이다. 그러나 모든 간질 환자에서 간질 모양방전을 확인할 수 있는 것(sensitivity)은 아니며 처음 뇌파에서 간질모양방전을 확인할 수 있는 경우는 20~50% 정도에 불과하고 여러 번 반복한다 하더라도 약 75%를 넘지 못하며 간질모양방전을 확인할 수 없는 경우가 약 15%에 이른다.^{3,4} 더욱이 간질 병소가 뇌 겹질 회(groove) 사이에 깊숙이 위치하는 경우에는 두피 뇌파검사에서 잘 드러나지 않는다. 이러한 뇌파는 임상적으로 나타나는 다양한 간질발작(semiology)을 전기생리학적으로 확인해 줄 뿐 아니라 뇌파의 국소성이나 특징적 모양을 통해 특징적 임상 양상을 짐작할 수 있는데 이는 간질이라는 병이 하나의 단일 질환(a

disease entity)이 아니라 다양한 원인에 의해 형성된 마지막 공통 경로(final common pathway)에 의한 신경병리현상이 전기생리학적으로 드러난 결과이기 때문이다.

간질모양방전은 단순히 간질 진단의 특이성을 제공해 줄 뿐 아니라 환자의 임상 양상과 함께 간질 혹은 간질증후군을 분류하는 근간이 된다. 발작간기의 뇌파에서 간질모양방전의 특징적 모양을 통해 다양한 원인을 갖는 간질의 임상적 진단을 가능하게 해 주는 대표적 예로는 영아기의 hypsarrhythmia를 보이는 소아연축(infantile spasms)이나 Lennox-Gastaut syndrome, 3 Hz 극서파 복합체를 보이는 소아의 결신발작(childhood absence seizure) 또는 소아기 두개부의 중심 측두부의 특징적 모양을 보이는 양성 간질(benign childhood epilepsy with centrotemporal spike; benign rolandic epilepsy), 청소년기 근육간대경련 간질(juvenile myoclonic epilepsy)이 있으며 이들의 특징적인 뇌파 소견은 임상 진단에서 간질증후군을 분류하는 데 결정적인 도움을 준다. 환자엽간질 역시 뇌 MRI에서 해마위축과 더불어 뇌파가 임상적 간질증후군을 진단하는 데 큰 도움을 주는데 때로는 이차 전신 경련성 발작이 없이 amnesic episodes만 보이는 경우 병력청취만으로는 약년기 결신발작(juvenile absence seizure)과 구분되지 않는 경우가 있다. 따라서 뇌파에서 generalized 3 Hz spike and wave를 확인하고 나중에는 항경련제를 바꾸게 되어 간혹 뇌파를 통해 임상 진단의 오류를 확인하게 되는 경우도 있다. 또한 발작기 뇌파는 간질 병소의 국소화 외에도 간질지속증 환자에서 치료 반응을 감시하거나 때로 모호한 임상 양상을 보이는 비경련성 간질지속증을 확인하는 데도 중요하다. 특히 신경계 중환자실에서 의식이 저하된 두부 손상 환자에서 간질지속증 상태를 모니터하는 데 매우 유용하다.^{5,6} 또한 간질발작과 감별 진단을 요하는 가성간질(pseudoseizure)이나 간질발작과 유사한 발작 양상을 보이는 다른 질환의 진단에 매우 유용하여 이러한 면들은 뇌파가 간질의 진단 도구로서 임상적 진단 결정의 유용한 면(Pros.)들을 보여 주는 예라고 할 수 있다.

이와 같이 발작간 간질모양방전의 특징적 소견이나 특별한 경우에 있어서 발작시 뇌파는 간질의 임상 진단에 부가 진단 도구 이상으로 유용하게 사용되지만 반면 앞서 언급하였듯이 상당수의 간질 환자에서 반복적으로 검사하였음에도 불구하고 간질모양방전을 확인할 수 없는 경우도 있다. 예를 들어 임상적으로 난치성 간질발작을 보이는 경우에도 뇌파검사를 반복하더라도 발작간기에 간질모양방전을 관찰할 수 없는 경우도 적지 않으며⁷ 반대로 상당기간 임상적으로 간질 발작이 없더라도 뇌파상에서 지속적으로 발작간기에 간질모

양방전이 관찰되는 경우도 있다. 따라서 임상적으로 간질발작의 완전 완화가 이루어지지 않거나 난치성 간질발작 환자에서 뇌파상 간질모양방전이 관찰되지 않은 경우나 임상적으로 간질발작이 잘 조절되는 데도 불구하고 간질모양방전이 관찰되는 경우 반복적인 뇌파검사가 필요한지 그렇다면 어느 정도의 간격을 두고 검사할 것인가에 대한 현실적인 문제가 있다. 또한, 치료면에 있어서도 일정기간 간질발작이 잘 조절되고 있음에도 불구하고 간질모양방전이 관찰되는 경우 지속적인 치료를 필요로 하는지에 대한 의문이 있으며 이는 특히 항경련제의 점진적 중단 후 재발의 한 요인으로 간주되기도 하여 논란의 여지를 제공해 오고 있다.^{8,9} 이러한 문제들은 간질이라는 병의 치료가 뇌파의 이상 여부를 치료하는 것이 아니라 임상적 간질발작을 치료하는 것이라는 당연한 명제에도 불구하고 뇌파의 임상적 유용성에 반하는 (Cons.) 실제적인 문제들이다.

상기 언급한 대로 발작간기의 특징적 간질모양방전이 간질증후군의 분류나 진단에 많은 도움을 주는 반면에 지속적 비디오뇌파검사의 도입으로 다양한 난치성 간질의 임상 양상에 뇌파에 대한 지식이 쌓이면서 뇌파 양상과 임상 양상이 일치하지 않는 경우도 있어 epilepsy and epileptic syndrome의 분류에 따른 진단적 유용성이 상당히 제한되고 있다.¹⁰ 과연 이러한 뇌파가 간질의 진단과 분류에 대한 유용성 외에 외래에서 지속적으로 간질 환자를 추적하면서 간질발작의 경향성(propensity of seizure)을 판단하는 데 얼마나 유용한가에 대한 논의는 장기간의 항경련제 투여 및 추적 관찰을 필요로 하는 간질 환자의 특성상 이를 치료하는 임상 의에게는 매우 현실적이고 논란의 여지가 있는 실제적 문제이다. 실제로 상기 언급한 소아기 두개부의 중심 측두부의 특징적 모양을 보이는 양성 간질의 경우는 임상적으로는 잠들 때 매우 약하게 얼굴에 운동성 간질만을 보이는 것이 대부분이고 그 빈도 역시 매우 적어서 항경련제가 필요하지 않을 경우도 많을 뿐 아니라 예후도 좋으나¹¹ 수면 뇌파에서는 발작간기 간질모양방전이 두드러지게 나타나는 양상을 보여 특징적으로 임상과 뇌파에서 뚜렷한 괴리를 보이는 대표적인 간질 유형인 반면 소아기 결신발작은 임상적으로 잘 인지되지 못하는 경우를 고려하더라도 뇌파에서 발작시 뇌파를 더 많이 관찰할 수 있는데 이러한 두 특징적 간질증후군 모두 항경련제로 잘 조절될 뿐 아니라 기본적으로 나이에 의존하여 양성의 임상적 경과를 취한다. 따라서 완전 완화된 때까지 그 추적 관찰 기간이 사춘기까지 이어지므로 어느 정도의 기간을 두고 뇌파검사를 해야 할지에 대한 제시된 기준이 없는 상태이며 치료자의 경험에 의존하게 된다.

간질모양방전은 흥분성 신경연접후전위(EPSP; excita-

tory postsynaptic potential)와 억제성 신경연접후전위(IPSP; inhibitory postsynaptic potential)의 합(summation)으로 뇌파에서 관찰되는 하나의 극서파(spike and wave)는 적어도 6~8 cm²의 겹질 표면이 흥분되어 나타나는 데 이러한 흥분과 억제의 균형이 깨어지는 결과가 임상적 간질발작으로 나타나게 되므로 임상적으로 간질발작이 없다 하더라도 발작간기의 뇌파는 상당한 임상적 의미를 갖고 있다. 따라서 간질의 치료는 다른 질환과 달리 어떤 원인인지 과흥분된 신경세포를 충분한 기간 지속적으로 안정시키는 것이 치료의 근간이므로 임상적 간질발작의 완화 유지 동안 이를 확인할 수 있는 임상적 지표가 뇌파 외에는 없는 것이 사실이다. 임상적으로는 약물 순응도(compliance)가 좋은 환자에서 대부분 약물 치료 시작 후 일년 이내에 간질발작이 잘 조절되는 환자들에 간질발작의 완전 완화를 보이는 경우가 많지만 임상적 간질발작 이외에 약물 치료 과정에서의 임상 경과와 관련하여 발작간기에 간질 병소의 과흥분성의 억제 여부에 대한 판단은 뇌파가 유일한 수단이 된다.

뇌파의 추적 검사는 환자의 임상 상태에 따라 다를 수 있으나 처음 간질모양방전이 관찰되고 임상적 간질의 분류에 일치된다 하더라도 항경련제로 잘 조절되느냐에 따라 추적 뇌파검사의 기간이 다를 수 있으며 더욱이 처음 뇌파검사서 발작간기 간질모양방전이 관찰되지 않은 경우 또한 임상적 간질유형이나 항경련제에 대한 반응 여부에 따라 다음 뇌파검사를 언제 할지에 대한 치료 전략이 다를 수 있다. 또한 상당 기간 간질발작의 완화를 유지하고 있는 환자에서 뇌파검사의 필요성 역시 처음 뇌파에 따라 달라질 수 있으며 일괄적인 지침을 세우기는 어렵다. 난치성 간질 환자에서 수술의 적응 대상이 되는 경우 지속적 비디오뇌파검사가 당연히 필요하나 많은 난치성 간질이 모두 수술 적응이 되는 것은 아니며 다른 가능성을 감별하기 위해서 필요하다 하더라도 간질발작의 빈도나 경제적 효용성을 고려할 때 모든 경우에 적절한 대안은 되지 못한다. 또 한 가지 염두에 두어야 할 것은 비정상적으로 흥분된 간질 병소의 신경세포를 충분한 기간 동안 지속적으로 억제하는 것이 간질 치료의 목표이고, 장기간 항경련제 치료에 의한 겹질의 과흥분 억제가 간질모양방전의 변화를 가져올 것이므로¹² 항경련제의 적절한 혈중농도도 뇌파검사를 하기 전에 고려해야 할 하나의 요인이 될 수 있다. 이와 같이 추적 검사로서의 뇌파는^{13,14} 환자마다 임상 상태가 매우 다양하므로 그 임상적 유용성이 제한되어 일괄적인 적용이 어렵기 때문에 부정적 입장(Cons.)의 여지를 제공하게 된다. 그러나 이러한 부분에 대한 대규모 연구가 없고 구체적인 논의나 지침이 제시된 바가 없어 실제 임상에서 개개인의 경험에 의존하여 진료하고 있는 실정이다.

결 론

이상의 기술에서 살펴본 바 간질 환자의 치료에서 뇌파의 임상적 유용성은 간질의 분류와 증후군으로의 접근이 가진 한계에도 불구하고 그 진단적 유용성은 부가 진단 도구로서 부인할 수 없으나, 반면 추적 관찰을 위한 도구로서의 활용은 간질이라는 병의 특성상 뇌파가 지속적인 대뇌결질의 억제를 신경생리학적으로 확인할 수 있는 유일한 도구라는 점을 고려할 때, 임상적 간질발작의 완화에 더하여 이를 확인할 수 있는 단순한 검사임에도 불구하고 환자마다의 임상 상태에 따른 제약으로 인하여 그 중요성이 많이 간과되고 활용되지 않고 있는 것으로 보인다.

본 논고에서는 지난 학회에서 이루어진 crossfire meeting에서 뇌파의 임상적 효용성에 대한 긍정적 관점(Pros.)과 부정적 관점(Cons.)에 대해 발제자들이 제기하고 논의한 쟁점들을 다음의 두 논고에서 자세히 기술하여 뇌파의 임상적 활용에 대한 이해를 돕도록 하였다.

REFERENCES

- Pedley TA, Mendiratta A, Walczak TS. Seizures and Epilepsy. In: Ebersole JS, Pedley TA. Current practice of clinical electroencephalography. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2003: 506-587.
- Binnie CD, Stefan H. Modern electroencephalography: its role in epilepsy management. *Clin Neurophysiol* 1999;110:1671-1697.
- Salinsky M, Kanter R, Dasheiff RM. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. *Epilepsia* 1987;28(4):331-334.
- Doppelbauer A, Zeitlhofer J, Zifko U, Baumgartner C, Mayr N, Deecker L. Occurrence of epileptiform activity in the routine EEG of epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 1993;87:345-352.
- Hirsch LJ. Continuous EEG monitoring in the intensive care unit: an overview. *J Clin Neurophysiol* 2003;21:332-340.
- 박수철, 제 37장 경련중첩증. In: 고신옥 등. 중환자의학(Critical care medicine). 1st ed. 대한중환자의학회: 군자출판사 2006;437-444.
- Theodore WH, Sato S, Porter RJ. Serial EEG in intractable epilepsy. *Neurology* 1984;34:863-867.
- Tinuper P, Avoni P, Riva R, et al. The prognostic value of the electroencephalogram in antiepileptic drug withdrawal in partial epilepsies. *Neurology* 1996 Jul;47(1):76-78.
- Aktekin B, Dogan EA, Oguz Y, et al. Withdrawal of antiepileptic drugs in adult patients free of seizures for 4 years: a prospective study. *Epilepsy Behav* 2006;8(3):616-619.
- Wyllie E and Luders HO. Classification of the epilepsies. In: Wyllie E. The treatment of epilepsy; principles and practice. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins 2001:453-455.
- Kellaway P. The electroencephalographic features of benign centrotemporal (rolandic) epilepsy of childhood. *Epilepsia* 2000;41:1053-1056.
- Reynolds EH. Do anticonvulsants alter the natural course of epilepsy? Treatment should be started as early as possible. *BMJ* 1995;310:176-178.
- Bindu D, Steven W, D. Alan B. The role of the EEG in epilepsy of long duration. *Epilepsia* 1988;29(5):601-606.
- Hughes JR. Long-term clinical and EEG changes in patients with epilepsy. *Arch Neurol* 1985;42:213-223.