

신생아 경련의 진단

국민건강보험공단 일산병원 소아과학교실, 포천중문의대 강남차병원 소아과학교실*

정 희 정 · 허 윤 정*

= Abstract =

Diagnosis of neonatal seizures

Hee Jung Chung, M.D. and Yun Jung Hur, M.D.*

Department of Pediatrics, National Health Insurance Corporation, Ilsan Hospital, Goyang,
Department of Pediatrics*, Cha University College of Medicine, Seoul, Korea

Neonatal seizures are generally not only brief and subtle but also not easily recognized and are usually untreated. In sick neonates, seizures are frequently not manifested clinically but are detected only by electroencephalography (subclinical EEG seizures). This phenomenon of electroclinical dissociation is fairly common in neonates. On the other hand, neonates frequently show clinical behaviors such as stiffening, apnea, or autonomic manifestations that mimic seizures, which is usually associated with underlying encephalopathy and non-epileptic seizures. Therefore, it might be difficult to confirm the diagnosis of neonatal seizures. Early recognition of neonatal seizures is important to minimize poor neurodevelopmental outcomes, including cognitive, behavioral, and learning disabilities, as well as the development of postnatal epilepsy. EEG is a reliable tool in the determination of neonatal seizures. Continuous EEG monitoring is essential for the identification of seizures, evaluation of treatment efficacy, and prediction of the neurodevelopmental outcome. However, there is not yet a wide consensus on the optimal "standard" lead montage for the continuous EEG monitoring. (Korean J Pediatr 2009;52:964-970)

Key Words : Newborn, Seizures, Diagnosis, Electroencephalography, Subclinical seizures

서 론

만삭아의 1.5-3.5%에서 발생하는 신생아 경련은 미숙아에서의 발생 빈도(10-130/1,000)를 감안하면 신생아 시기는 소아 연령 중 경련의 발생률이 가장 높은 시기이다¹⁻⁴. 이 시기는 뇌 발달이 성숙되어 가는 시발점이기 때문에 신생아의 뇌는 다른 연령에 비해 매우 미숙하다. 신경 세포와 효소 체계의 형성이 미숙하고 억제성 수용체의 발달이 저하되어 시냅스의 흥분성이 증가되기 때문에 경련에 훨씬 민감하게 반응한다^{1, 5, 6}. 또한 수초화 형성이 미숙하여 대뇌 피질 신경 세포가 전기적으로 퍼져 나갈 만큼(electrical evolution) 잘 연결되어 있지 않기 때문에 한 부위에서 발생한 발작과는 다른 부위로 쉽게 전이되지 않는다. 이런 이유로 신생아 시기에는 전신 발작이 드물게 나타나는 반면 국소, 다국소 등의 부분

발작이 많이 발생한다. 경련을 오래 지속시키는 능력도 저하되어 있어 신생아 경련은 짧게 나타나지만 반복적으로 자주 발생한다⁴.

경련 양상은 비정형적인 경우가 많아 주의 깊게 관찰하지 않으면 간과하기 쉬우므로 신생아 경련은 임상 양상만으로는 진단하기 힘들다. 특히 신생아의 전신 상태가 나쁠수록 임상 증상을 동반하지 않는 무증상 경련(subclinical seizure)과 전기 임상해리(electroclinical dissociation) 현상도 혼하기 때문에 경련을 인지하지 못해 치료가 늦어지기 쉽다^{1, 2, 7}. 반대로 신생아에서는 경련과 비슷한 돌발적인 이상행동이 많기 때문에 뇌파 검사로 확인하지 않으면 경련으로 오인 될 수도 있어 진단이 더 힘들다².

성인에서는 간질 증첩증이나 경련이 오래 지속될 경우 해마와 변연계 조직에 세포사가 일어나 심각한 뇌 손상이 초래되는 것으로 알려져 있으나, 신생아에서는 경련이 오래 지속되어도 성인에서와 같이 해마에 세포사가 초래되지 않고 경미한 뇌 손상만 나타난다는 사실이 동물 실험 결과 알려져 있어⁸, 미숙한 뇌는 성숙한 뇌에서 보다 경련에 의해 초래되는 세포사 같은 위험한 뇌 손상을 상대적으로 잘 견디는 것이 아닌가 추측되어 왔다. 그러나 최근의 동물 실험과 신생아에서의 임상 데이터 결과 신생아에서는 경련이 짧더라도 반복적으로 자주 발생하게 되면 세포사가 일어나는 대신 발달 중에 있는 미숙한 신경원 세포의 접속력(neuronal connectivity)

Received : 10 August 2009, Accepted : 20 August 2009

Address for correspondence : Hee Jung Chung, M.D.

Department of Pediatrics, National Health Insurance Corporation, Ilsan Hospital, 1232, Baeksok-dong, Ilsandong-gu, Goyang-shi, Kyunggi-do, 410-719, Korea

Tel : +82.31-900-0520, Fax : +82.31-900-0343

E-mail : agathac@nhimc.or.kr

과 항상성에 변화를 가져오게 되어 신경 세포의 구조와 기능을 파괴시킴으로써 나중에 간질이나 학습 장애, 인지능력 장애 등의 심각한 신경학적 후유증이 초래된다는 것이 알려졌다^{9, 10}. 심지어는 한 번의 경련만으로도 glutamate 시냅스에 영구적인 변화가 초래되어 결국 기억력과 뇌 가소성에 결함이 야기된다는 보고도 있는 것으로 보아¹¹, 발달 중에 있는 미숙한 신생아의 뇌에 미치는 경련의 영향은 성인에서와는 크게 다르다는 것을 알 수 있다.

또한 다른 연령에서의 경련과 달리 신생아 경련은 어떤 일차적 원인에 의해 이차적으로 발생하는 경우가 대부분으로 그 원인 질환이 무엇인가에 따라 신경학적 예후도 크게 달라지게 된다. 그러므

로 신생아에서 돌발적인 이상 행동이 발생할 경우 우선 뇌파 검사로 경련의 진위여부를 가린 후, 만일 간질성 경련이라면 경련을 일으킨 일차적 원인을 빨리 파악하여 항경련제와 함께 치료하는 것이 치료의 방향과 환자의 예후를 결정하는데 무엇보다 중요하다. 이에 본 고에서는 신생아 경련의 원인적 진단과 뇌파적 진단에 대하여 자세히 살펴보고자 한다.

본 론

1. 신생아 경련의 원인적 진단을 위한 접근

신생아 경련이 임상적으로 혹은 뇌파 검사로 확인 된 후에는 경련이 발생한 원인에 대한 접근이 필요하다. 신생아 경련에서 원인이 없는 특발성 간질은 매우 드물며, 대부분 어떤 일차적 원인에 의해 이차적으로 경련이 발생하기 때문에 일차적 원인을 치료하지 않으면 경련이 잘 치료되지 않거나 치료가 된 후에도 다시 재발될 수 있다. 또한 경련을 일으킨 원인에 따라 치료의 방향이 다르게 되므로 최대한 빨리 일차적인 원인을 찾아내는 것이 중요하다. 먼저 경련의 일차적 원인을 찾기 위해 산모와 신생아에 대하여 유전적, 환경적 인자를 모두 고려한 철저한 병력 조사를 하여야 한다². 또한 혈압과 심폐 기능, 의식 상태에 대한 평가를 시행하고 뇌압 상승에 의한 대천문의 팽창과 뇌부종이 있는지 확인한 후, 산모와 신생아에서 발생할 수 있는 패혈증, 감염 등의 질환을 염두에 두고

Table 1. Diagnostic Work-up of Neonatal Seizures

Diagnostic laboratory work-up	
Blood chemistry	CBC, a complete chemistry panel, electrolyte, culture, glucose, calcium, magnesium, ammonia, lactate, pH, pyruvate, amino acid, biotinidase, very long chain fatty acids
Cerebrospinal fluid	Routine cell analysis, glucose, lactate, pyruvate, amino acid
Urine	Routine analysis, organic acid, culture
EEG	Conventional EEG, amplitude-integrated EEG EEG with intravenous administration of pyridoxine
Radiologic study	X-ray, ultrasonography, CT scan, MRI scan

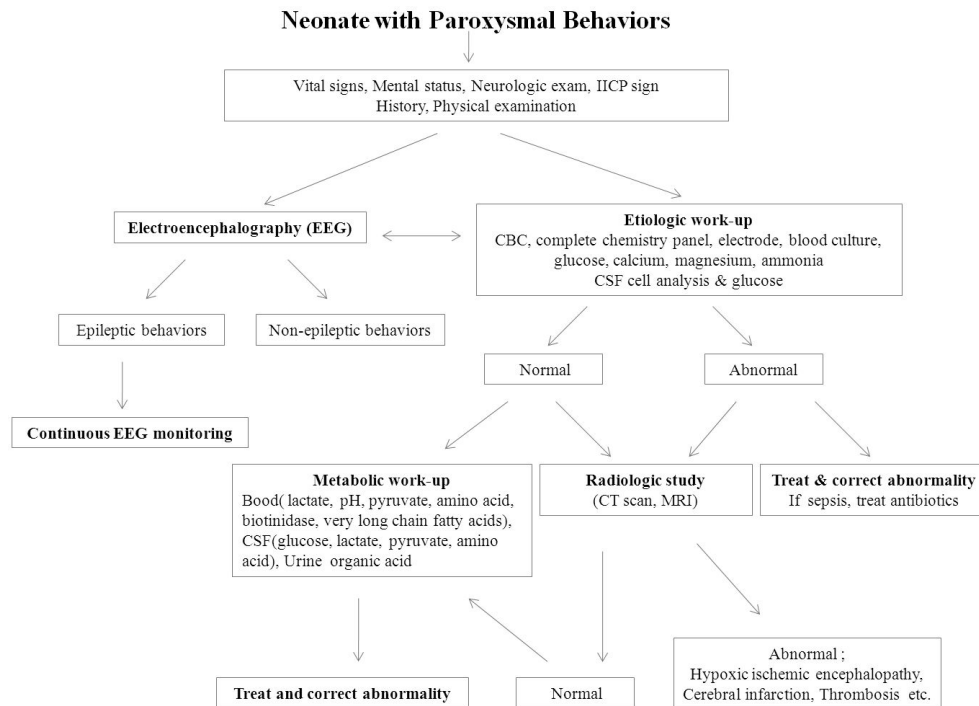


Fig. 1. Algorithm for the evaluation of neonatal seizures.

혈액배양, 말초혈액검사, 뇌척수액 검사 등을 시행하여야 한다. 그 외에 포도당, 칼슘, 마그네슘, 암모니아 등의 생화학 검사와 젖산, 아미노산, 피루빈산, 피리독신 등의 대사 질환을 확인하는 검사도 필요할 수 있다^{3, 12)}. 최대 용량의 항경련제 치료에도 잘 반응하지 않는다면 뇌파 검사를 실시하는 동안 피리독신을 투여하여 발작과의 뇌파 소견이 정상화되는지를 확인함으로써 피리독신 의존성 경련을 확진 할 수 있다^{6, 12)}. 또한 대뇌에 구조적 병변이 있는지 확인하기 위해 뇌 영상 검사를 시행하여야 하며²⁾, 선천성 기형이나 뇌 병변의 구조적 이상이 없다면 반드시 선천성 대사 질환에 대한 검사를 염두에 두어야 한다^{6, 12)} (Table 1). 선천성 대사 질환에 의한 경련은 대사 장애가 지속된 기간과 신경학적 증상의 중증도 사이에 상관 관계가 있으므로 초기에 발견하고 치료하는 것이 예후에 매우 중요하다. 신생아 경련 진단을 위한 접근 방법은 그림과 같다(Fig. 1).

2. 신생아 경련의 원인

신생아에서는 경련을 유발하는 여러 원인들 그 자체가 신경 발달에 영향을 주어 간질, 인지기능 장애, 발달 장애, 학습 장애 등의 후유증을 초래할 수 있기 때문에 경련을 유발한 일차적 원인을 찾아내어 경련 자체뿐 아니라 그 원인도 함께 치료하는 것이 중요하다. 신생아 경련을 일으키는 가장 흔한 원인은 급성 뇌증으로 이 중 저산소 허혈 뇌증이 가장 많다. 이외에 중추 신경계 발달 기형이나 감염, 선천성 대사 이상 등에 의해서도 경련이 발생하며 일차적 원인이 없는 특발성 신생아 간질도 매우 드물게 발생한다^{1, 5, 6)}. 저산소 허혈 뇌증은 신생아 경련의 약 2/3에 이르며¹³⁾ 대부분 생후 24시간 이내에 발생한다. 이 때 동반되는 경련은 여러 가지 형태로 나타나며 질식의 정도에 따라 뇌파검사 상 비정상적 배경파 소견과 임상적인 신경학적 기능 저하소견인 Sarnat stages의 단계가 비례해서 나타난다^{14, 15)} (Table 2). 저산소 허혈 뇌증에 의한 신생아 경련에서의 뇌손상 기전은 허혈성 뇌증에 의하여 세포 에너지 생산이 감소하고 Na⁺-K⁺ 펌프 기능이 저하되어 탈분극이 발생되면 glutamate가 과잉 분비되어 흥분성 전위가 과도하게 유발됨으로써 시작된다. 이러한 허혈성 뇌 손상 기전에 경련으로 인한 뇌 온도의 상승과 더불어 대사 요구량의 증가로 인한 매개체

(reactive oxygen species 등)의 유출로 말미암아 내부적인 보호기전과 재생 기전이 깨지게 됨으로써 뇌 손상이 유발되는 경련 자체에 의한 손상 기전이 더해지게 되면 허혈성 손상을 증폭시키는 결과가 초래되어 발생된다¹⁾. 이와 더불어 간질 중첩증도 흔히 나타나며 간질 중첩증의 기간이 길수록 경련에 의한 뇌 손상이 심하게 초래되어 신경발달에 대한 예후가 더 나빠지게 된다¹⁶⁾.

이외에 바이러스 또는 세균성 두개강 내 감염, 두개강 내 출혈, 뇌 경색증, 외상에 의한 뇌 좌상, 대사성 질환에 의한 뇌증, 약물 독성, 급성 약물 금단, 대뇌 피질 발달 기형, 유전성 질환, 피부 신경 증후군 등에 의해서도 경련이 유발될 수 있다. 신생아 경련을 일으키는 대사성 질환에 의한 뇌증으로는 저혈당증, 저칼슘혈증, 저마그네슘혈증이 가장 흔하다. 이외에 저나트륨혈증, 고나트륨혈증, 고암모니아혈증 등이 있다. 선천성 대사 질환으로는 선천성 아미노산 및 유기산 대사 이상 질환이 흔하며 사립체 질환, 지방산의 베타 산화 장애, 피리독신 의존성 경련 및 당 이송 결핍증 등도 신생아에서 경련을 일으킬 수 있다. 당 이송 결핍증은 glucose transport 1 (GLUT-1) 결핍에 의한 질환으로 혈중 당 농도와 뇌척수액의 당 농도의 비율이 0.65미만이거나 뇌척수액 당 농도가 40 mg/dL 미만일 때 진단할 수 있다^{6, 12)}. 출생 시까지 아무 이상이 없었던 신생아에서 수유 시작 후 전반적인 신경학적 기능 저하와 경련이 발생하였다면 이런 질환들을 의심해 보아야 한다. 신생아 경련을 일으키는 대사 질환 중 치료가 가능한 질환에는 피리독신 의존형 경련, pyridoxal phosphate 의존형 경련, 엽산 반응성 경련, serine 결핍성 경련, 당 이송 결핍성 경련, biotinase 결핍성 경련, 크레아틴 결핍성 경련, 치료되지 않은 페닐케톤뇨증 등이 있다¹⁷⁾.

3. 경련의 임상적 진단과 뇌파에 의한 진단

1) 임상적 행동 관찰에 의한 진단

신생아시기는 불수의적인 근육 운동이 많이 발생하는 시기이므로 돌발적인 이상 행동이 자주 나타난다. 돌발적인 이상 행동은 짧으면서도 비정형적으로 나타나므로 신생아 경련으로 오인되거나 반대로 간과되기 쉽다. 과거에는 신생아에서 발생하는 돌발적인 이상 행동을 뇌파검사 없이 경련 양상만을 보고 신생아 경련으로 진단하여 치료하였다. 현재에도 신생아 경련의 진단을 경련 양상에 대한 임상적 관찰에 의존하는 경우가 많다. 그러나 신생아 시기에 나타나는 돌발적인 이상 행동 중 치료의 대상인 간질성 경련의 임상 양상에 대해 정확히 숙지하고 있지 못하면 비간질성 행동을 간질성 경련으로 오인하여 과다 치료할 수 있고, 반대로 간질성 행동을 간과하여 치료하지 않아 나쁜 결과를 초래할 수도 있어 간질성 경련과 비간질성 경련의 임상 양상을 명확히 구별하는 것은 매우 중요하다¹⁸⁾.

간질성 경련과 비간질성 경련은 뇌파 검사상 뇌 피질에서 발생하는 발작파를 동반하는지 여부에 따라 구별된다. 즉 간질성 경련은 뇌 피질에서 비정상적으로 방전하는 발작파에 의해 발생하는 것으로 자극이나 제지 등에 의해 유발 또는 억제되지 않는다. 비간질성 경련은 뇌파에서 발작방전을 보이지 않는 것으로 자극이나

Table 2. Modified Sarnat Stages for Clinical Examination of Encephalopathy

Sarnat stages	Clinical examination
Stage I	Hyperalert, normal tone and activity, exaggerated Moro, mydriasis, tachycardia, absence of autonomic dysfunction, overactive stretch reflexes
Stage II	Lethargy, decreased activity, hypotonia, weak primitive reflexes, miosis, bradycardia or periodic breathing, overactive stretch reflexes
Stage III	Stupor, coma, absent spontaneous activity, decerebrate posture, flaccid, absent primitive reflexes, and nonreactive pupils or apnea, absent stretch reflexes

제지에 의해 유발 또는 억제된다^{4-6, 19}. 이 중 비간질성 경련은 미만성 뇌병증 등에 의한 중증 대뇌 손상이 있는 경우 대뇌 피질의 억제인자 유입의 감소로 인하여 뇌간의 비간질성 운동 현상이 반사되는 현상(brainstem release phenomenon)으로 발생된다는 가설이 있다¹². 신생아 시기에 발생하는 전형적인 비간질성 돌발행동인 tremor양상의 빠른 움직임을 보이는 흔들림(jitteriness)은 안구 편위나 자율신경계의 변화를 동반하지 않으며 정상신생아에게서 나타날 수 있으나 드물게 대뇌 허혈이나 대사성 질환 등을 동반한 신생아에서도 발생할 수 있으므로 지속적으로 흔들림 증상이 발생할 때에는 원인을 찾아 치료해야 한다¹⁸.

신생아 경련의 임상 양상은 비정형적인 발작(subtle seizures), 국소/다 국소 간대발작(focal/multifocal clonic seizures), 국소/전신 강직발작(focal/generalized tonic seizures), 국소/다 국소/전신 근간대 발작(focal/multifocal/generalized myoclonic seizures)으로 분류된다¹⁹. Mizrahi와 Kellaway¹⁹는 이것을 다시 뇌파 검사 소견에 따라 간질성 경련과 비간질성 경련으로 구분함으로써(Table 3), 신생아 경련의 진단에 획기적인 계기를 마련하였다. 비정형적인 발작은 입을 오물거리거나 자전거를 타는 듯한 사지의 운동, 안구 회전이나 진탕, 무호흡, 혈압 상승 등의 형태로 나타나며 대부분 뇌파에서 발작파를 보이지 않는 비간질성 경련이다. 간대 발작은 1-3회/초 빈도의 규칙적인 운동으로 국소 또는 다국소 형태로 나타나며 대부분 뇌파에서 발작파를 동반하는 간질성 경련이다. 강직 발작은 대뇌의 심한 손상 또는 뇌간의 손상 등에 의해 부분 또는 전신성으로 나타나며, 뇌파에서 발작파를 보이지 않는 경우가 많다. 그러나 경련이 국소적으로 발생하는 경우는 발작파를 동반하는 경우가 많으므로 뇌파로 확인하여야 한다. 근간대 발작은 근육이 2초 미만의 빠른 속도로 수축하는 것으로 뇌파에서 발작파를 동반하는 경우도 있고 그렇지 않은 경우도 있으므로 경련의 확진과 치료를 위해서는 뇌파 검사를 필히 시행하여야 한다⁵. 즉, Mizrahi와 Kellaway¹⁹는 신생아 경련 중 국소/다 국소 간대 발작, 전신 근간대 발작과 국소 강직 발작은 간질성 경련일 확률이 높으며, 전신 강직발작, 비전형적 운동발작이나 무호흡, 자율신경 증상 등은 급성 뇌증에 의해 나타나는 것으로 대부분 비간질성 경련일 가능성이 높다고 보고하여 임상 증상 만으로도 간질성 경련을 구별해 낼 수 있도록 하였다. Ronen 등²⁰은 캐나다의 Newfoundland 지역에서 Mizrahi와 Kellaway의 분류에 따른 간질성

경련 양상을 보인 신생아를 10년간 추적 관찰한 인구집단 연구(population-based study)를 실시한 결과, 경련의 양상과 예후 사이에 상관관계가 있음을 보고하였다. 만삭아에서 안면 경련 없이 국소 간대성 발작만 있던 경우는 예후가 좋았던 반면에 미숙아에서 전신 근간대 발작이 있던 경우는 예후가 매우 나빠 거의 사망하였다($P=0.0005$). 이 결과는 그 동안 동물실험을 통해 추측하고 있던 사실을 실제로 인간에서 확인한 데이터로 임상 현장에서 신생아에서 보이는 경련 양상만으로도 장기적인 예후를 어느 정도 확신을 갖고 예측할 수 있게 되었다.

그러나 간혹 신생아 경련은 통상적인 경련 양상을 보이지 않은 채 맥박 수, 호흡 수, 혈압의 변화, 홍조, 과다 침 분비, 동공의 확대 등의 자율 신경계 증상만으로도 발현될 수 있으므로 면밀히 관찰하지 않으면 경련으로 인지하지 못할 수 있다^{14, 18, 21}. 따라서 신생아 경련이 의심되는 경우 임상 양상의 관찰만으로는 진단이 어려울 뿐만 아니라 경련의 과평가 혹은 저평가의 위험이 높기 때문에 경련을 확진하기 위해서는 반드시 뇌파 검사를 시행하여야 한다. 특히 약물로 마취되거나 근육 이완을 유도한 후 호흡기 치료 등의 중증 치료를 받고 있는 신생아인 경우, 근육 이완제에 의해 발작이 억제되어 임상 증상은 나타나지 않으나 뇌파상으로는 발작파가 나타나는 무증상 경련이 있는 경우도 드물지 않게 있다¹⁴ (Fig. 2). 무증상 경련의 빈도는 문헌에 따라 차이가 있으나 12-20%로 보고되고 있는데, 대뇌 손상이 있는 고위험군 신생아일수록 무증상 경련이 더 자주 동반하는 것으로 알려져 있다^{14, 22-24}. McBride 등²⁴과 Toet 등²⁵은 무증상 경련이 있었던 신생아에서 무증상 경련이 없었던 신생아보다 사망, 중증도의 뇌성 마비, 소뇌증, 성장 장애, 간질, 학습장애 등의 후유증이 더 많이 동반되기 때문에 무증상 경련은 적극적으로 발견하여 치료할 것을 강조하였다. 신생아에서는 경련이 짧더라도 지속적 또는 반복적으로 발생하는 경우 뇌 신경계 발달의 붕괴, 시냅스의 재정비 유도, 뇌 가소성의 변화, 수용체와 채널의 분자학적인 재정비 등에 의해 뇌가 손상될 수 있기 때문이다^{7, 9-11, 26}. 특히 30분 이상 경련이 지속되거나 전체 뇌파의 50% 이상에서 발작파가 보이는 간질 중첩증은 그 기간이 길거나 정도가 심각할수록 결국엔 세포사를 초래하고 예정된 성숙과정을 파괴하여 뇌에 손상을 입힐 뿐 아니라 뇌 신경 발달에도 악영향을 끼친다. 문헌에 따라 차이가 있으나 간질 중첩증은 신생아 경련의 18-43%에서 발생할 정도로 빈도가 높으므로 이를 진단하고 치료하기 위해서는 지속적 뇌파 감시가 절실히 필요하다^{7, 16, 24}. Pisani 등⁷의 연구에 의하면 중증 저산소 허혈 뇌증이 있는 신생아의 47.5%에서 반복적으로 경련이 발생하였으며 이 중 대부분인 30.7%에서 간질 중첩증이 발생하였다. 특히 저산소 허혈 뇌증 등에서 중증 뇌병변이 동반된 경우 뇌 손상에 의해 뇌가 민감해져 경련에 의한 손상이 더욱 쉽게 유발됨으로써 장기적으로 뇌 신경 발달에 악영향을 미친다고 한다¹⁶. 이처럼 신생아 경련은 경련 그 자체뿐만 아니라 경련의 원인, 경련이 발생한 기간, 경련의 중증도 등이 뇌 신경 발달에 큰 영향을 미치므로 신속히 치료하는 것이 무엇보다 중요하다.

Table 3. Clinical Classification of Neonatal Seizures

	Epileptic seizures	Non-epileptic seizures
Subtle seizures	+	
Focal/multifocal clonic seizures	+	
Generalized clonic seizures	+	
Focal tonic seizures	+	
Generalized tonic seizures		+
Focal/multifocal myoclonic seizures		+
Generalized myoclonic seizures	+	

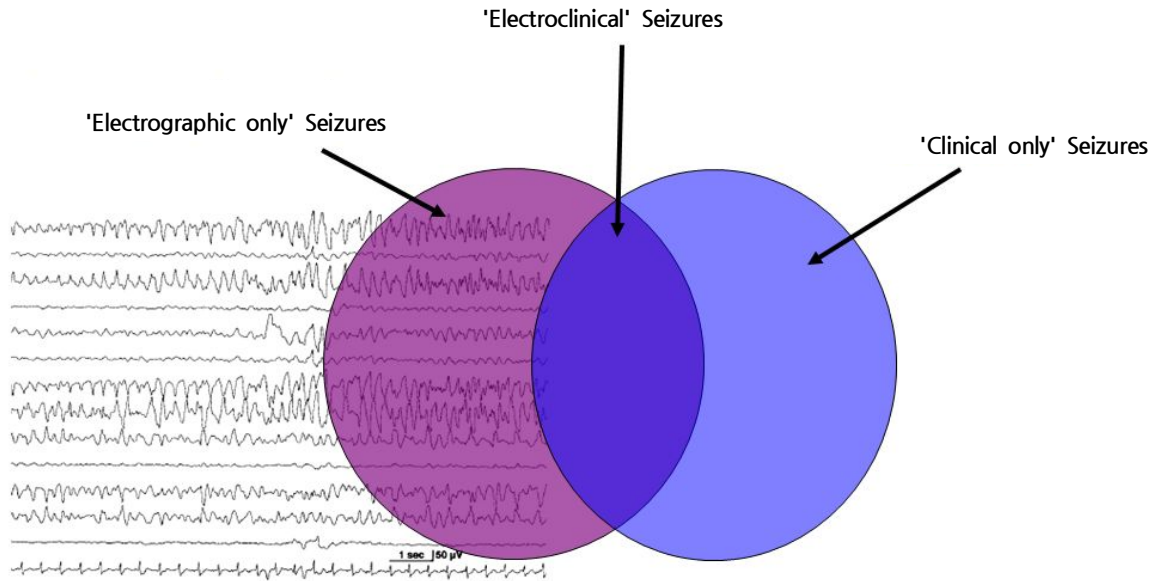


Fig. 2. Clinical and EEG manifestation of neonatal seizures

2) 대뇌기능 감시자로서 뇌파의 중요성

이미 언급한대로 신생아 경련은 워낙 짧고 비정형적이어서 발견하기도 힘들 뿐만 아니라 무증상 경련과 전기 임상 해리현상도 상당히 많기 때문에 임상 증상만으로 경련을 진단하는 것은 불완전하다고 할 수 있다. 뇌파 검사를 이용하여 간질성 경련을 빨리 찾아내는 것은 대뇌 손상을 감소시킬 뿐 아니라 신경학적 예후에도 좋은 영향을 미칠 수 있기 때문에 무엇보다도 경련을 빨리 진단하는 것이 중요하다^{1, 26-28}. 특히 중증 기저 질환을 앓고 있는 신생아에서는 간질 중첩증과 무증상 경련의 발생률이 높기 때문에 이를 찾아내고 치료하기 위해 지속적인 뇌파 감시(continuous EEG monitoring)를 실시할 필요가 있다. 이미 언급한 바와 같이 경련의 유무, 간질성과 비간질성 경련의 확진, 무증상 경련과 전기 임상 해리현상의 진단을 위해서뿐만 아니라 나아가서 항경련제의 치료 효과를 판명하고 신생아의 예후 판정에 매우 중요한 대뇌 기능을 평가하기 위해서도 필수적으로 지속적 뇌파 감시가 필요하다^{18, 25}.

그러나 통상적으로 시행되는 뇌파 검사로는 지속적 뇌파 감시를 실시하기 위해 검사와 분석에 많은 시간과 재정, 인력이 필요하기 때문에 일반적으로 시행되고 있지는 않다. 이러한 문제점을 보완하기 위해 지속적 뇌파 감시를 위한 여러 가지 검사 방법이 도입되고 있다. Abend 등²⁸은 뇌파상 경련을 발견하기 위해 2-6 Hz 빈도의 필터를 사용하여 위로 꺾이는 현상을 통상적 뇌파에서의 발작과 비교 분석하여 뇌파상 경련을 진단하는 envelop trend 방식을 소개하였으나 아직 연구단계에 있다. 최근 많이 실용화되고 있는 단일 채널 진폭통합뇌파검사(amplitude integrated EEG, aEEG)에 대하여는 경련의 진단, 대뇌 기능 평가, 신경 발달의 예후에 대한 연구뿐 아니라 통상적 뇌파 검사와의 차이를 비교 분석하는 연구도 활발히 진행되고 있다^{22, 27, 30, 31}. 단일채널 진폭통합뇌파검사는 단

일 채널 두정부(P3, P4) 전극을 이용하여 뇌파 신호를 6 cm/hour 속도로 기록한 것으로, 그 신호를 증폭시킨 후 장애물을 최소화하기 위해 2 Hz 이하와 15 Hz 이상의 신호를 억제시키는 비대칭성의 밴드 필터를 통과시켜 기록한 것이다²⁶. 두정부 전극을 이용하여 기록하는 것은 그 부위가 뇌혈관의 취약부위인 watershed zone으로 경련의 빈도가 다른 부위보다 높기 때문에 경련을 좀 더 잘 발견하기 위해서이다³². 그러나 신생아에서는 뇌의 중심부에서 발생하는 경련이 약 56%, 측두엽에서 발생하는 경련이 25% 정도로 중심부, 측두엽에서 발생하는 경련이 대부분을 차지하기 때문에 경련의 발견률을 높이기 위해 중심부(C3, C4) 단일 채널을 이용한 검사도 보고되고 있다³²⁻³⁴. 진폭통합뇌파검사 결과 나타나는 비정상 소견은 Table 4에서와 같이 분류한다^{25, 27}.

Toet 등²⁴은 진폭통합뇌파검사 결과 비정상 배경파인 FT, CLV, BS가 통상적 뇌파검사에서 중증 비정상 배경파 소견인 과도한 비연속성, 군발 억제, 저전압의 미분화, 비활동성 소견과 100% 일치하는 양성 예측률을 보이고, 간질파인 SS, RS, SE는 통상적 뇌파에서의 간질파와 80%에서 일치하는 소견을 보여 비정상 진폭통합뇌파검사가 뇌 기능을 감시하는데 중요한 역할을 한다고 하였다. Shalak 등¹⁵은 생후 12시간 이내 시행한 진폭통합뇌파검사에서 비정상 뇌파소견을 보인 경우 급성 뇌증을 73%에서 예견할 수 있었으며, 특히 신경학적 검사를 함께 시행한 경우에는 급성 뇌증의 발병을 75-85%에서 예견할 수 있어 고 위험군 신생아에서 진폭통합뇌파검사는 가능한 초기에 시행할 필요가 있다고 하였다. 그러나 진폭통합뇌파검사에서 30초 이하의 짧은 경련이나 낮은 전압의 경련은 발견하기 어려워 놓치기 쉽고 장애물과 발작파를 감별하기 어려운 경우도 있다는 보고도 있어³⁵, 이 검사의 특이도는 매우 높은 것으로 알려져 있으나 민감도에 대해서는 아직 논란의 여지가

Table 4. Categories of Amplitude-Integrated Electroencephalography

Background patterns	
Continuous normal voltage (CNV) :	continuous activity + voltage 10–50 μ V
Discontinuous normal voltage (DNV) :	discontinuous trace but low voltage >5 μ V
Burst suppression (BS)	
Continuous extremely low voltage (CLV) :	continuous activity (around or below 5 μ V)
Flat tracing (FT) :	very low voltage, mainly inactive (voltage <5 μ V)
Epileptiform activity	
A single seizure (SS)	
Repetitive seizures (RS) \geq 3 discharges during 30 minute period	
Status epilepticus (SE) : Sawtooth pattern	
Suspected epileptiform activity : Irregular lower edge of the monitoring with downward bursts	

Table 5. Comparison of Conventional Electroencephalography and Amplitude-Integrated Electroencephalography

	Conventional EEG	Amplitude-integrated EEG
Application of electrode	Sometimes complicated	Easy
Operation of recorder	Rather complex	Easy
Long-term recording	Limitation of time	More suitable
Interpretation	Needs specialized skill	Usually easy
Sensitivity of seizure detection	Excellent	Easy to miss brief
Lateralization of seizure origin	Sensitive to determine	Less sensitive
Recognition of artifact	Usually easy	Sometimes difficult
Changes of ictal EEG	Detectable	Undetectable

있다. 이런 이유로 진폭통합뇌파검사를 시행할 경우에는 반드시 통상적 뇌파검사를 함께 시행하는 것이 좋다³¹⁾. 통상적 뇌파검사와 진폭통합뇌파검사의 장·단점은 Table 5에서 비교하였다. 진폭통합뇌파검사는 신생아를 직접 보살피는 간호사 등에 의해서도 실시될 수 있고 발작이 감지되는 즉시 관독 필요 없이 치료가 가능하여 통상적 뇌파의 단점인 인적, 시간적 제한을 보완할 수 있지만 진폭통합뇌파검사도 경험이 없이는 저평가 또는 과평가 될 수 있는 위험이 있다^{14, 30)}. 현재 신생아 경련에서 간질성 경련의 확진과 더불어 무증상 경련의 발견률을 높이고 환자의 대뇌기능을 감시하기 위하여 지속적 뇌파 감시가 필요하다는 것에는 일반적으로 의견의 일치가 이루어지고 있으나 아직까지 어떤 방법의 지속적 뇌파 감시가 가장 유용한 검사 방법인지에 대해서는 의견의 일치가 되어 있지 않다.

결론

신생아 경련은 짧고 비정형적인 경우가 많고 임상 증상을 동반하지 않는 무증상 경련과 전기 임상해리 현상이 혼하기 때문에 경련을 인지하기가 어려워 진단이 힘들다. 그러나 이런 경련을 간과하게 되면 대뇌의 손상뿐 아니라 장기적으로 간질, 학습장애, 인지 기능 장애 등의 신경학적 후유증을 일으킬 수 있다. 그러므로 경련의 양상을 임상적으로 구분하여 빨리 진단하는 것도 중요하지만 뇌파 검사로 간질성 경련 여부를 확인하여 조속히 항경련제 치료를 시작하는 것도 못지 않게 중요하다. 또한 신생아 경련을 일으킨 일

차적 원인을 찾아내어 항경련제와 함께 치료하여야 경련의 재발을 막을 수 있으므로 본문에서 언급한 진단적 접근 순서에 따라 일차적 원인을 찾아내는 것도 환자의 치료와 예후에 매우 중요하다.

현재 신생아 경련에서 급성 뇌증의 중증도를 나타내는 대뇌의 기능을 평가하고 신생아 경련과 무증상 경련을 조기에 발견하기 위하여 지속적 뇌파 감시를 시행해야 한다는 것에는 일반적으로 의견의 일치가 이루어지고 있다. 그러나 아직까지 어떤 방법의 지속적 뇌파 감시가 가장 유용한 검사 방법인지에 대해서는 의견의 일치가 되어 있지 않다. 향후 신생아 경련의 발견률을 높이기 위해 다기관 대단위 연구를 통하여 여러 가지 지속적 뇌파 감시 방법 중 가장 유용한 검사 방법을 찾아내는 것이 신생아 경련의 진단에서 앞으로 남은 과제이다.

References

- 1) Silverstein FS, Jensen FE. Neonatal seizures. *Ann Neurol* 2007; 62:112–20.
- 2) Scher MS. Neonatal seizure classification: a fetal perspective concerning childhood epilepsy. *Epilepsy Res* 2006;70:41–57.
- 3) Bassan H, Bental Y, Shany E, Berger I, Fromm P, Levi L, et al. Neonatal seizures: dilemmas in workup and management. *Pediatr Neurol* 2008;38:415–21.
- 4) Hur YJ, Chung HJ. Neonatal seizure. In: Korean epilepsy society. *Clinical epilepsy*. Seoul: E-public, 2009:129–35.
- 5) Granelli SL, McGrath JM. Neonatal seizures: diagnosis, pharmacologic interventions, and outcomes. *J Perinat Neonat Nurs* 2004;18:275–87.

- 6) Zupanc ML. Neonatal seizures *Pediatr Clin N Am* 2004; 51:961–78.
- 7) Pisani F, Cerminara C, Fusco C, Sisti L. Neonatal status epilepticus vs recurrent neonatal seizures: clinical findings and outcome. *Neurology* 2007;69:2177–85.
- 8) Haas KZ, Sperber EF, Opanashuk LA, Stanton PK, Moshe SL. Resistance of immature hippocampus to morphologic and physiologic alterations following status epilepticus or kindling. *Hippocampus* 2001;11:615–25
- 9) Holmes GL, Gairsa JL, Chevassus-Au-Louis N, Ben-Ari Y. Consequences of neonatal seizures in the rat: morphological and behavioral effects. *Ann Neurol* 1998;44:845–57.
- 10) Holmes GL, Ben-Ari Y. Seizures in the developing brain: perhaps not so benign after all. *Neuron* 1998;21:1231–4.
- 11) Cornejo BJ, Mesches MH, Coultrap S, Browning MD, Benke TA. A single episode of neonatal seizures permanently alters glutamatergic synapses. *Ann Neurol* 2007;61:411–26.
- 12) Tharp BR. Neonatal seizures and syndromes. *Epilepsia* 2002; 45:2–10
- 13) Tekgul H, Gauvreau K, Soul J, Murphy L, Robertson R, Stewart J, et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics* 2006;117:1270–80
- 14) Clancy RR. Prolonged electroencephalogram monitoring for seizures and their treatment. *Clin Perinatol* 2006;33:649–65.
- 15) Shalak LF, Laptook AR, Velaphi SC, Perlman JM. Amplitude-Integrated electroencephalography Coupled With an Early Neurologic Examination Enhances Prediction of Term Infants at Risk for Persistent Encephalopathy. *Pediatrics* 2003; 111:351–7.
- 16) van Rooij LG, de Vries LS, Handryastuti S, Hawani D, Groenendaal F, van Huffelen AC, et al. Neurodevelopmental outcome in term infants with status epilepticus detected with amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatrics* 2007; 120:354–63.
- 17) Pearl PL. New treatment paradigms in neonatal metabolic epilepsies. *Inherit Metab Dis* 2009;32:204–13.
- 18) Scher MS. Controversies regarding neonatal seizure recognition. *Epileptic Disord* 2002;4:139–58.
- 19) Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology* 1987;37:1837–44.
- 20) Ronen GM, Buckley D, Penney S, Streiner DL. Long-term prognosis in children with neonatal seizures: a population-based study. *Neurology* 2007;69:1816–22.
- 21) Redline RW, Saqar P, King ME, Krishnamoorthy KS, Grabowski EF, Roberts DJ. A newborn infant with intermittent apnea and seizures. *N Engl J Med* 2008;358:1713–23.
- 22) Shany E, Khvatskin S, Golan A, Karplus. Amplitude-integrated electroencephalography: a tool for monitoring silent seizures in neonates. *Pediatr Neurol* 2006;34:194–9.
- 23) Clancy RR, Sharif U, Ichord R, Spray TL, Nicolson S, Tabbutt S, et al. Electrographic neonatal seizures after infant heart surgery. *Epilepsia* 2005;46:84–90.
- 24) McBride MC, Laroia N, Guillet R. Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopmental outcome. *Neurology* 2000;55:506–13.
- 25) Toet MC, van der Meij W, de Vries LS, Uiterwaal CS, van Huffelen KC. Comparison between simultaneously recorded amplitude integrated electroencephalogram (cerebral function monitor) and standard electroencephalogram in neonates. *Pediatrics* 2002;109:772–9.
- 26) Rennie JM, Boylan GB. Neonatal seizures and their treatment. *Curr Opin Neurol* 2003;16:177–81.
- 27) Toet MC, Lemmers PM. Brain monitoring in neonates. *Early Hum Dev* 2009;85:77–84.
- 28) Van Putten MJ. Neonatal seizure detection. *Clin Neurophysiol* 2008;119:2417–8.
- 29) Abend NS, Dlugos D, Herman S. Neonatal seizure detection using multichannel display of envelope trend. *Epilepsia* 2008; 49:349–52.
- 30) Okumura A, Komatsu M, Kitamura T, Matsui K, Sato T, Shimizu T, et al. Usefulness of single-channel amplitude-integrated electroencephalography for continuous seizure monitoring in infancy: a case report. *Brain Dev in press* 2009
- 31) Shah DK, Mackay MT, Lavery S, Watson S, Harvey AS, Zempel J, et al. Accuracy of bedside electroencephalographic monitoring in comparison with simultaneous continuous conventional electroencephalography for seizure detection in term infants. *Pediatrics* 2008;121:1146–54.
- 32) Shellhaas RA, Clancy RR. Characterization of neonatal seizures by conventional EEG and single-channel EEG. *Clin Neurophysiol* 2007;118:2156–61.
- 33) Shellhaas RA, Gallagher PR, Clancy RR. Assessment of neonatal electroencephalography (EEG) background by conventional and amplitude-integrated EEG classification systems. *J Pediatr* 2008;153:369–74.
- 34) Vanhatalo S. Neonatal seizures in the EEG: to see or not to see? *Clin Neurophysiol* 2007;118:2125–7.
- 35) Hellstrom-Westas L. Comparison between tape-recorded and amplitude-integrated EEG monitoring in sick newborn infants. *Acta Paediatr* 1992;81:812–9.