

신생아 경련에서 항경련제의 효과 및 예후에 미치는 영향

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

한지윤·이진희·박선영·문청준·윤영아·성인경·이인구

The Impact of Anticonvulsants on Neurologic Outcomes in Neonatal Seizures

Ji Yoon Han, M.D., Jin Hee Lee, M.D., Sun Young Park, M.D., Chung Joon Moon, M.D.,
Young Ah Youn, M.D., In Kyung Sung, M.D., and In Goo Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose : Although neonatal seizures can cause epilepsy, neurodevelopmental disability, and mortality with high frequency, the use of anti-epileptic drug is limited and the side effect of the drug is unidentified. Thus, authors investigated the prognosis of the neonatal seizures related with anti-epileptic drugs and electroencephalography.

Methods : Retrospective medical records of 37 infants with neonatal seizures under 44 weeks of gestational age who were hospitalized at neonatal intensive care unit in Seoul St. Mary' Hospital from January to June 2012 were analyzed.

Result : The mean gestational age was 32.5 ± 1.9 weeks and the mean birth weight was $2,010 \pm 82$ g. Seizures occurred in 65% in infants within 7 days of birth and subtle seizures were most common type. Hypoxic ischemic encephalopathy was the most common cause of seizures and 62% showed abnormal electrographic findings. Among 37 of patients, seizures of 57% were able to be controlled by levetiracetam, but 19% were controlled by co-administration of more than three anti-epileptic drugs. After 6 months of treatment, epilepsy was diagnosed in 6% and developmental delay occurred in 19% among patients controlled by one anti-epileptic drug. Epilepsy and developmental delay occurred in 29% and 86%, respectively, among patients with more than three anti-epileptic drugs. In addition 86% of patients with normal electroencephalographic findings show normal development, but 3 patients with severe abnormalities showed abnormal development.

Conclusion : Neurologic outcome was not good when the number of anti-epileptic drugs were added due to uncontrolled seizures, and the result of electroencephalography showed severe abnormalities.

Key Words : Newborn, Seizures, Levetiracetam

신생아 경련이란 만삭아에서는 생후 28일 이내, 그리고 미숙아에서는 재태 연령 44주 이내의 신생아에서 중추신경계를 침범하는 다양한 원인에 의해 발생하는 경련이다.¹ 신생아 시기의 경련은 중추신경계 이상을 나타내는 유일

한 증상일 수 있으며, 뇌의 미성숙으로 인해 일생 중 경련의 유병률이 가장 높은 시기로,² 중추신경계를 침범하는 다양한 원인에 의해서 나타난다. 생후 첫 1주에 가장 많이 발생하고, 미숙아와 저체중 출생아에서 발생 빈도가 높다.³ 발생빈도는 만삭아에서는 1.5-3.5/1,000이고, 미숙아에서는 10-130/1,000이다.^{4,5}

신생아 경련은 경련의 원인이 되는 급성 뇌병증 뿐 아니라 경련 자체에 의해서도 뇌 손상의 원인이 될 수 있어 이 환율이 높으며, 이환된 환아에서는 사망률이 높고, 경련 후

접수 : 2014년 5월 7일, 수정 : 2014년 5월 15일
승인 : 2014년 5월 15일
주관책임자 : 이인구, 137-701 서울시 서초구 반포대로 222
가톨릭대학교 서울성모병원 소아청소년과
전화 : 02)2258-6186, 전송 : 02) 537-4544
E-mail : iglee@catholic.ac.kr

Copyright© By The Korean Society of Perinatology

유증으로 신경계 장애, 발달장애, 또는 뇌전증 등이 발생할 수 있다.⁶ 따라서 조기 발견과 치료가 필수이지만 경련의 발생을 인식하기가 쉽지 않은 어려움이 있다. 지난 수십 년 동안 신생아 집중 치료가 발전하면서 미숙아의 생존율이 현저히 향상 되었지만, 생존한 미숙아들의 신경학적 후유증과 발달장애의 빈도는 줄어들지 않고 있다.⁷

신생아 경련의 치료를 위한 가이드라인은 아직 정해져 있지 않지만, Phenobarbital (PB)을 경험적으로 가장 많이 사용하고 있다. 하지만 PB의 효과가 50%에 미치지 못하며 인지 기능에 나쁜 영향을 줄 수 있어,⁸ 최근에는 새로운 항경련제인 Levetiracetam (LEV)이 시도되고 있다.⁹ 그러나 신생아에서는 사용할 수 있는 항경련제가 제한적이며 이들이 예후에 어떤 영향을 주는지 밝혀져 있지 않다. 이에 저자들은 신생아 경련 환아들의 예후를 경련 치료를 위해 투여한 항경련제의 개수와 뇌파검사를 통해 알아보고, 이 결과를 환아들에게 적용하여 조기에 적극적 치료의 기회를 마련해 주기 위하여 이 연구를 계획하였다.

대상 및 방법

2012년 1월부터 2012년 6월까지 서울성모병원 신생아 중환자실에 입원한 환아들 중 경련을 일으킨 재태 연령 44주 미만의 신생아 37명(남자 18명, 여자 19명: 만삭아 13명, 미숙아 24명)을 대상으로 후향적 의무기록 분석을 하였다. 분석대상에 치료 도중 사망하거나 경련의 원인이 저혈당이나 저칼슘혈증과 같은 생화학적 이상이나 대사이상에 의한 경우는 포함시키지 않았다. 그리고 대상 환아는 재태 연령에 따라 37주 미만의 미숙아와 37주 이상의 만삭아로 구분 하였고, 신생아 경련의 진단은 임상병력, 신경학적 및 이학적 진찰 소견, 검사실 소견, 그리고 발작 간기에 시행한 뇌파 소견 등을 기준으로 하였다. 경련의 발생시기는 출생 후 24시간 이내, 24시간 이후-48시간 이내, 48시간 이후-7일 이내, 그리고 7일 이후로 구분하였고, 경련의 형태는 Volpe의 분류법¹에 따라 비전형적인 경련, 강직(국소/전신), 간대(국소/전신), 근간대(국소/전신) 경련으로 분류하였다. 그리고 경련의 원인 및 현재의 상태를 알아보기 위하여 뇌영상 검사와 뇌파검사를 시행하였는데, 뇌영

상 검사로는 뇌 초음파 또는 뇌 MRI를 시행하였고, 뇌파검사는 통상적 뇌파로 국제 10-20체계를 적용하였다. 뇌파의 분류는 Lombroso,¹⁰ Rowe,¹¹ Watanabe¹²의 기준에 따라 배경파와 간질양 뇌파를 구분하여 정상/중등도/중증 이상으로 분류하였다. 경련을 조절하기 위해서 항경련제를 단독 또는 병용 투여한 후 치료 반응을 알아보았으며, 6개월 뒤 신경학적 후유증 발생 여부를 사용한 항경련제 개수와 뇌파검사를 통해 평가하였다.

통계적 방법으로는 SPSS (ver. 16.0) 프로그램을 이용하였고 Chi-square test, Fisher's exact test, one-way ANOVA를 이용하여 관찰치를 검증하였으며 *P*값이 0.05 미만인 경우를 통계적 의의가 있다고 판단하였다.

결 과

1. 재태 연령/출생체중과 신생아 경련

환아 37명의 재태 연령은 26주부터 41주까지 분포하였고, 이를 세분하면 30주 미만 9명(24%), 30주부터 37주 미만 15명(41%), 37주 이상은 13명(35%) 등으로 평균 재태 연령은 32.5 ± 1.9 주 이었다(Table 1). 환아 37명의 출생체중은 590 g부터 3,900 g까지 분포하였고, 이를 세분하면 1,000 g 미만의 초극소 저체중 출생아가 8명(22%), 1,000 g 이상-1,500 g 미만의 극소 저체중 출생아가 5명(16%), 1,500 g 이상-2,500 g 미만의 저체중 출생아가 10명(27%), 그리고 2,500 g 이상이 14명(38%)으로, 평균 체중은 $2,010 \pm 82$ g 이었다(Table 1).

Table 1. Demographic and Baseline Characteristics of Subjects (N=37)

Male: Female	18 (49%): 19 (51%)
Gestational age	Mean 33.0 ± 1.9 weeks
Preterm infants (<37 weeks)	24 (65%)
Full-term infants (≥ 37 weeks)	13 (35%)
Birth weight	Mean $2,010 \pm 82$ g
< 1,000 g	8 (22%)
1,000~1,500 g	5 (16%)
1,500~2,500 g	10 (27%)
> 2,500 g	14 (38%)

2. 신생아 경련의 발생 시기와 경련형태

경련은 출생 30분 후부터 45일 사이에 발생하였는데, 이를 세분하면 24시간 이내 3명(8%), 24시간 이후-48시간 이내 7명(19%), 48시간 이후-7일 이내 14명(38%), 그리고 7일 이후 13명(35%)으로 65% (24명)가 1주일 이내에 발생하였다. 경련의 형태는 비전형적 경련이 가장 많아 절반 이상(19명, 51%)을 차지 하고 있었고, 간대성 경련 5명(14%), 강직성 경련 7명(19%), 근간대성 경련 1명(3%), 그리고 혼합형 경련 5명(13%) 이었다. 비전형적인 경련을 세분해보면 안구 회전이나 진탕을 보이는 경우가 2명(11%), 입을 오물거리는 모습 2명(11%), 자전거를 타는 듯한 하지 모습을 보이는 경우와 수영하는 듯한 상체의 움직임 9명(47%), 무호흡이나 혈압상승과 같은 자율신경부전이 6명(31%) 이었다(Table 2).

3. 뇌 영상 소견과 뇌파 소견

대상 환자 37명 모두에서 뇌 영상 검사와 뇌파검사를

시행하였다. 뇌 영상 검사로는 뇌 초음파 또는 뇌 MRI를 시행하였는데, 94% (35명)에서 비정상 소견을 보였다. 이를 세분하면 저산소성 허혈성 뇌병증이 62% (23명)로 가장 많았고, 배아기질 출혈 19% (7명), 경뇌막하출혈/지주막하출혈 11% (4명), 세균성 뇌수막염 3% (1명) 이었다. 뇌파검사에서는 62% (23명)가 이상 뇌파 소견을 보였는데, 이를 세분하면 중등도 뇌파 이상이 54% (20명), 그리고 중증 뇌파 이상이 8% (3명) 이었다(Table 3). 뇌파에 이상을 보인 23명의 환아들은 1개월 뒤 추적 검사를 시행하였고, 이중 52% (12명)는 뇌파가 정상화 되었다. 그리고 1개월 뒤 시행한 추적 검사에서도 이상 소견을 보인 11명의 환아들은 다시 4-6개월 후에 뇌파검사를 시행하였는데, 36% (4명)가 정상화 되었다. 6개월 후 추적 관찰 시까지 뇌파에 이상이 남아있는 환아는 19% (7명) 이었다.

4. 항경련제 치료 반응

대상 환자 37명에게 경련을 조절하기 위하여 LEV, PB,

Table 2. Type of Neonatal Seizures (N=37)

Type	Number of patients (%)	
Subtle	Ocular movements	2
	Oral-buccal-lingual movements	2
	Progression movements	9
	Autonomic dysfunction	6
Clonic	Focal	4 (11%)
	Generalized	1 (3%)
Tonic	Focal	5 (14%)
	Generalized	2 (5%)
Myoclonic	Focal	1 (3%)
	Generalized	0 (0%)
Subtle + Focal clonic		3 (8%)
Subtle + Focal tonic		2 (5%)
Total		37 (100%)

Table 3. Electrographic Findings in the Subjects (N=37)

EEG category	Number of patients (%)	
Normal		14 (38%)
Moderate abnormalities	Low voltage	4
	Epileptiform activity with normal background rhythms	13
	Maturationally delayed	3
Major abnormalities	Isoelectric or inactive	1
	Epileptiform activity with abnormal background rhythms	1
	Burst suppression	1

phenytoin, topiramate, valproic acid, 그리고 midazolam 등의 항경련제를 사용하였다. 이중 57% (21명)는 LEV (정맥내 주입, 40 mg/kg)만으로 경련이 조절되었고, 24% (9명)는 LEV만으로 경련이 조절되지 않아 PB (정맥내 주입, 20 mg/kg)를 병용 투여 하였다. 그러나 나머지 19% (7명)는 상기 2가지 약제의 병용 투여로도 경련이 조절되지 않는 난치성 경향을 보였으며, phenytoin (정맥내 투여, 20 mg/kg), topiramate (경구, 5 mg/kg), midazolam (지속적 정맥주입 0.1–0.3 mg/kg/hour), valproic acid (정맥내 투여, 10–15 mg/kg) 등의 약제를 추가로 투여하였다(Table 4). 경련이 조절되면 항경련제를 경구로 변경하였고, PB (5 mg/kg), phenytoin (5 mg/kg), valproic acid (10 mg/kg)로 유지하였다.

대상 환자들에서 항경련제 투여 후 경련이 조절될 때까지 걸린 시간을 보면, 59% (24명)는 24시간 내에 멈추었고, 11% (4명)는 24시간 이후–48시간 내에, 그리고 19% (7명)는 48시간 이후–7일 이내에 멈추었다. 그러나 11% (4명)는 7일 이상이 걸렸고, 평균 시간은 2.5 ± 2.1 일이었다(Table 5). 항경련제 투여에도 불구하고 경련이 멈추는데 7일 이상 걸렸던 환아들은 뇌영상 검사에서 모두 저산소성 허혈성 뇌병증, Grade II 이상의 배아기질 출혈, 또는 여러 군데의 뇌실질 출혈이 동반되어 있었으며, 뇌파검사에서는 3명이 중증 이상, 그리고 1명은 중등도 이상의 소견을 보였다.

추적 검사를 통해 경련이 조절된 후 항경련제 투약을 중지할 때까지 걸린 시간은 15일부터 211일까지로 평균 43 ± 21 일 이었고, 1가지 항경련제로 조절된 환아에서는 24±

12일, 그리고 여러 가지 항경련제를 병용 투여한 환아들에서는 51 ± 32 일로 항경련제 투여 기간이 길었다($P=0.022$, Table 6).

5. 예후

대상 환자들을 주기적으로 추적 관찰 하면서, 6개월 뒤 외래에서 신체검사, 신경학적 검사와 발달 검사를 시행하였고, 사용한 항경련제 개수와 뇌파검사를 통해 예후를 알아보았다. 뇌전증은 비유발 발작이 24시간 이상 간격으로 반복적으로 발생하는 경우로 정의하였고, 발달지연은 Bayley Scales of Infants Development–II 발달지수가 평균 2SD 미만인 경우로 정의하였다. 대상 환자 37명 중 사망한 환아는 없었으며, 51% (19명)는 정상 발달을 보이고 있었으나 35% (14명)는 발달 지연이 있었고, 뇌전증은 16% (6명)에서 나타났다.

항경련제를 사용한 개수에 따른 뇌전증 및 발달 지연의 발생 빈도는, 1가지 항경련제를 사용했던 경우는 뇌전증이 6% (2명), 그리고 발달 지연이 19% (4명)에서 발생한 반면 3가지 이상의 항경련제를 사용한 환자에서는 뇌전증이 29% (2명), 그리고 발달지연이 86% (6명)에서 발생하였다. 신생아 경련 치료 후 예후가 정상인 경우는 하나의 항경련제와 두개의 항경련제 그리고 세개 이상의 항경련제 사용한 경우 세 군의 차이가 통계학적으로 유의하였다($P=0.021$). 그러나 발달 지연의 경우($P=0.082$)와 뇌전증의 경우($P=0.076$)에는 세 군의 차이가 통계학적으로는 유의하지 않았다(Table 7).

Table 4. Treatment for Controlling Seizures (N=37)

Anticonvulsants	Number of patients (%)
Levetiracetam	21 (57%)
Levetiracetam, Phenobarbital	9 (24%)
Levetiracetam, Phenobarbital, Phenytoin	3 (8%)
Levetiracetam, Phenobarbital, Phenytoin, Midazolam	2 (5%)
Levetiracetam, Phenobarbital, Phenytoin, Topiramate	1 (3%)
Levetiracetam, Phenobarbital, Phenytoin, Midazolam, Valproic acid	1 (3%)

Table 5. Cessation Time of Neonatal Seizures (N=37)

Cessation time	Number of patients (%)
Within 24 hours	22 (59%)
24 to 48 hours	4 (11%)
48 hours to 7 days	7 (19%)
Over 7 days	4 (11%)
Total	37 (100%)

Table 6. Duration of Anticonvulsant Treatment

	Monotherapy	Polytherapy	P
Days	24 ± 12	51 ± 32	0.022

Table 7. Outcome at 6 Months after Treatment (N=37)

Prognosis	One AED (N=21)	Two AEDs (N=9)	More than Three AEDs (N=7)	Total (N=37)	P
Normal	15 (71%)	3 (33%)	1 (14%)	19 (51%)	0.021
Post-neonatal epilepsy	2 (6%)	2 (22%)	2 (29%)	6 (16%)	0.082
Developmental delay	4 (19%)	4 (44%)	6 (86%)	14 (35%)	0.076

Abbreviation : AED, anti-epileptic drug

Table 8. EEG Categories and Outcome after Initiation of Treatment (N=37)

Category of EEG	Normal (N=14)	Moderate abnormalities (N=20)	Severe abnormalities (N=3)	Total (N=37)	P
Normal	12 (86%)	7 (35%)	0	19 (51%)	0.030
Post-neonatal epilepsy	2 (14%)	4 (20%)	2 (67%)	6 (16%)	0.071
Developmental delay	2 (14%)	9 (45%)	3 (100%)	14 (35%)	0.087

그리고 뇌파검사에서 정상 뇌파를 보였던 환아들의 86% (12명)와 중등도의 뇌파 이상의 뇌파를 보인 환아들의 35% (7명)가 정상 발달을 보인 반면, 중증의 뇌파 이상을 보였던 환아들 중에 정상 발달을 보이는 경우는 없었다 ($P=0.030$, Table 8). 또한 뇌전증은 정상 뇌파를 보였던 환아들의 14% (2명)에서 발생한 반면 중증의 뇌파이상 소견을 보인 환아에서는 20% (4명), 중증의 뇌파이상 소견을 보인 환아들에서는 67% (2명)에서 발생하였다 ($P=0.071$). 발달지연은 정상뇌파를 보인 환아에서 14% (2명), 중등 뇌파이상 소견을 보인 환아에서 45% (9명), 중증 뇌파이상 소견을 보인 환아에서는 100% (3명)로 나타났다 ($P=0.087$).

고 찰

신생아 경련의 빈도는 저체중 출생아, 미숙아, 임신부의 질환, 주산기 합병증의 유무 등에 따라 다양하며,¹³ 만삭아보다 미숙아에서 약 3-30배 정도 발생 빈도가 높은 것으로 알려져 있다. 특히 출생 시 체중 1,500 g 미만의 신생아에서는 정상 체중으로 출생한 신생아에 비해 약 20배 이상 높은 발생 빈도가 보고 되고 있다.^{2,14} 지난 수십 년 동안 신생아 집중 치료가 발전하면서 신생아 경련 환아들의 생존율이 현저히 향상 되어, 1980년대와 1990년대에는 신생아 사망률이 약 25-35%로 보고 되었으나,¹⁵⁻¹⁷ 2000년대에 들어와 Tekgul 등⁶은 7%, 그리고 Ronen 등⁷은 16.1%로 보

고하고 있다. 본 연구에서는 대상 환아 42명(만삭아 18명, 미숙아 24명) 중 5명이 사망하여 사망률은 11.9%를 보였다.

신생아 경련의 발생 시기는 생후 1-2일에 가장 많이 발생하여 첫 1주 내에 70-80%^{2,14}의 환아들이 경련을 경험하는 것으로 알려져 있고, Brown 등¹³은 주산기 합병증에 의한 경련은 출생 후 4일 이내에 발생한다고 보고 하였다. 본 연구에서는 생후 1주일 내에 경련이 발생한 경우가 65%인 반면 생후 2일 이내에 경련이 발생한 경우는 27%로 Lanska 등²이나 Saliba 등¹⁴과 차이를 보이고 있다. 이는 대상 환아들 중 미숙아들이 많았는데, 미숙아의 경우 경련 발생 시기가 만삭아들과 차이가 있을 뿐 아니라 호흡곤란 증후군과 같은 중증 질환이 있는 미숙아들의 생존율을 높이고 신경학적 후유증을 줄이기 위하여 초기에 두부 저온 치료기나 인공호흡기를 사용하기 때문에 환아들에서 발생 하는 비전형적 경련의 발견이 늦어졌을 가능성이 있다고 생각된다.

신생아 경련의 원인은 분만 전, 분만 중, 또는 출생 후 시기에 따라 다양하지만 75-90%에서는 기저질환에 의해 발생하며, 저산소 허혈성 뇌병증이 가장 흔해 전체 신생아 경련을 일으키는 원인의 60-65%를 차지 한다.¹ 그리고 뇌혈관질환, 감염, 뇌 기형, 일시적 대사이상, 선천성 대사질환 등도 원인이 될 수 있다.¹⁸ 본 연구에서도 저산소 허혈성 뇌병증에 의한 경우가 가장 많아 62%를 차지하고 있었으며, 이는 뇌영상검사를 통해 확인할 수 있었다.

신생아의 뇌는 아직 미숙한 상태로 경련 역시 이후에 발생하는 경련과는 다른 특징을 가지고 있어 전신 경련이 드물고, 경련이 오래 지속되지 않으며,¹⁹ 경련에 따른 신체 증상이 잘 나타나지 않는 무증상(subclinical) 경련 형태를 보이는 경우가 많다. 이러한 특징을 기반으로 Volpe¹는 비전형적 경련(subtle), 국소/다국소 간대 경련, 국소/전신 간직 경련, 국소/다국소/전신 근간대 경련으로 분류하였고, 신생아 경련의 약 50%는 비전형적 경련 형태를 보인다. 이와 같이 신생아 경련은 신생아의 비정상적인 움직임과 감별하기 어려운 경우가 많아 의사와 간호사의 숙련도에 따라 빈도가 과소 혹은 과대 평가 되기도 한다.²⁰ 본 연구에서는 약 50%의 환아들이 자전거를 타는 듯한 하지 모습을 보이거나 또는 수영을 하는 듯한 상체의 움직임을 보이는 등의 비전형적 경련 형태를 보였으나 강직성과 간대성 경련 형태를 보이는 경우도 있었다.

뇌파검사는 신생아 경련을 진단하는데 있어 가장 신뢰할 수 있는 검사 방법으로, Sheth²¹는 신생아 경련 환아들의 79%에서 이상 소견을 보인다고 하였고, 재태 연령 28주 미숙아의 경련에서도 63%에서 이상 소견을 보인다고 하였다. 그리고 신생아 경련 환아들의 예후 판정에 있어, Bihannic 등²²은 국소 미숙아의 경우 양성 예측치가 90%라고 하였고, Volpe¹는 뇌파검사에서 정상 배경파를 보이는 경우에 신경학적 이상 소견을 보이는 경우는 10% 미만인 반면 중증의 이상소견을 보이면 90% 이상에서 신경학적 이상 소견을 보인다고 하였다. 본 연구에서는 대상 환아들의 62%가 뇌파검사에서 이상 소견을 보였으며, 중증 이상의 소견을 보인 경우도 3명이 있었다. 그리고 6개월 후 시행한 추적 검사에서 뇌파가 정상 이었던 환아들의 86%와 중증도의 뇌파이상인 환아들의 35%가 정상 발달을 보인 반면, 중증 뇌파이상 소견을 보인 환아들은 모두 발달 지연을 보이고 있었다. 신생아 경련에서 뇌파의 이상이 신경학적으로 영향을 주는 것으로 여겨진다.

신생아 경련이 반복되는 경우 호흡기나 소화기 등 생존에 필요한 여러 장기에 영향을 줄 뿐만 아니라, 경련 자체가 뇌세포 손상을 유발할 수 있어 적극적인 치료가 요구되지만 아직까지 표준화된 방법은 없다. 일반적으로 신생아 경련의 원인이 되는 급성 뇌병증에 대한 치료와 함께 경련을

억제하기 위하여 일차 약제로 PB를 사용하고 있지만 이에 대한 효과 및 부작용에 대하여 논란의 여지가 많아²³ 본 연구에서는 LEV을 일차 약제로 사용하였다. LEV 투여 후 대상 환아들의 57%에서 경련이 조절되었고, 24%는 LEV와 PB의 병용 투여 후 경련이 조절되었다. 이는 신생아 경련에 LEV 사용 후 일주일 뒤에 79%의 환아에서 경련이 조절되었다는 Ramantani 등⁹의 연구 결과와 비슷하다. 그러나 LEV를 신생아 경련에 널리 사용하기 위해서는 약물 역동학과 부작용 등에 대한 많은 연구가 필요하다.

신생아 경련의 예후는 경련의 원인이 되는 기저 질환, 경련의 형태, 재태 기간, 출생 시 체중 등과 같은 여러 임상 요인들과 뇌파 소견 등에 따라 결정되는 것으로 알려져 있다.^{15, 24-26} 그리고 이들 외에도 신생아 경련의 빈도 역시 중요해서 지속 시간이 짧아도 자주 반복되는 경우에는 미숙한 신경 세포의 구조와 기능에 영향을 주어 후에 뇌전증, 학습 장애, 또는 인지 기능 장애 등의 심각한 신경학적 후유증을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다.^{27, 28} 본 연구에서는 경련을 조절하기 위하여 사용한 항경련제 개수를 통해 환아들의 예후를 알아 보았다. 즉 사용한 항경련제 개수가 많을수록 경련의 빈도가 많고, 경련 지속 시간이 길며, 경련 조절이 어려웠다는 것을 의미하는데, 한가지의 항경련제로 경련이 조절되었던 경우는 6개월 후에 정상 발달을 보이는 경우가 71%, 그리고 발달 지연을 보이는 경우가 19% 였으나, 세가지 이상의 항경련제로 경련이 조절되었던 경우는 정상 발달을 보이는 경우가 14%, 그리고 발달 지연을 보이는 경우가 86%였고, 29%는 뇌전증 치료를 받고 있었다. 따라서 경련의 빈도뿐 아니라 경련이 조절 될 때까지의 시간 역시 후에 신경학적 예후와 관계가 있다는 것을 확인할 수 있었다(Table 7).

본 연구에서는 이전의 여러 연구와 달리 신생아 경련의 치료를 위하여 새로운 항경련제인 LEV를 투여한 후 효과를 알아보았고, 신생아 경련 환아들의 예후를 뇌파와 투여한 항경련제 개수를 통하여 추적해 보았다. LEV의 경련 조절 효과는 57%로 우수하였으며, 뇌파이상과 항경련제 사용 개수는 정상발달에 영향을 주었다. 그러나, 대상 인원이 적고 여러 임상적 인자에 따른 변화가 많을 것으로 사료되기 때문에 추가적인 연구가 필요하다.

References

- 1) Volpe JJ. Neurology of the newborn. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2008:203-44.
- 2) Lanska MJ, Lanska DJ, Baumann RJ, Kryscio RJ. A population-based study of neonatal seizures in Fayette County, Kentucky. *Neurology* 1995;45:724-32.
- 3) Silverstein FS, Jensen FE. Neonatal seizures. *Ann Neurol* 2007;62:112-20.
- 4) Scher MS. Neonatal seizure classification: a fetal perspective concerning childhood epilepsy. *Epilepsy Res* 2006;70:S41-57.
- 5) Bassan H, Bental Y, Shany E, Berger I, Froom P, Levi L, et al. Neonatal seizures: dilemmas in workup and management. *Pediatr Neurol* 2008;38:415-21.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Rennie JM, Boylan GB. Neonatal seizures and their treatment. *Current Opinion in Neurology* 2003;16:177-91.
- 9) Ramantani G, Ikonomidou C, Walter B, Rating D, Dinger J. Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures. *Eur J Paediatr Neurol* 2011;15:1-7.
- 10) Lombroso CT. Neonatal polygraphy in full term and premature infants: A review of normal and abnormal findings. *J Clin Neurophysiol* 1985;2:105-55.
- 11) Rowe JC, Holmes GL, Hafford J, Baboval D, Robinson S, Philipps A, et al. Prognostic value of the electroencephalogram in term and preterm infants following neonatal seizures. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1985;60:183-96.
- 12) Watanabe K, Miyazaki S, Hara K, Hakamada S. Behavioral state cycles, background EEGs and prognosis of newborns with perinatal hypoxia. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1980;49:618-25.
- 13) Brown JK, Cockburn F, Forfar JO. Clinical and chemical correlates in convulsions of the newborn. *Lancet* 1972;1:135-9.
- 14) Saliba RM, Annegers JF, Waller DK, Tyson JE, Mizrahi EM. Incidence of neonatal seizures in Harris County, Texas, 1992-1994. *Am J Epidemiol* 1999;150:763-9.
- 15) Holden KR, Mellits ED, Freeman JM. Neonatal seizures I: Correlation of prenatal and perinatal events with outcome. *Pediatrics* 1982;70:165-76.
- 16) Song MS, Kang YJ, Park IS, Choi HJ, Kim SJ. Correlation of neurologic outcome with neonatal seizure associated clinical correlators. *J Korean Child Neurol Soc* 1994;2:59-71.
- 17) Tudehope DI, Harris A, Hawes D, Hayes M. Clinical spectrum and outcome of neonatal convulsions. *Aust Paediatr J* 1988;24:249-53.
- 18) Derham RJ, Matthews TG, Clarke TA. Early seizures indicate quality of perinatal care. *Arch Dis Child* 1985;60:809-13.
- 19) Haynes RL, Borenstein NS, Desilva TM, Folkert RD, Liu LG, Volpe JJ, et al. Axonal development in the cerebral white matter of the human fetus and infant. *J Comp Neurol* 2005;484:156-67.
- 20) Calciolari G, Perlman JM, Volpe JJ. Seizures in the neonatal intensive care unit of the 1980s. Types, Etiologies, Timing. *Clin Pediatr (Phila)* 1988;27:119-23.
- 21) Sheth RD. Electroencephalogram confirmatory rate in neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 1999;20:27-30.
- 22) Le Bihannic A, Beauvais K, Busnel A, de Barace C, Furby A. Prognostic value of EEG in very premature newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F106-9.
- 23) Camfield CS, Chaplin S, Doyle AB, Shapiro SH, Cummings C, Camfield PR. Side effects of phenobarbital in toddlers. *The Journal of Pediatrics* 1979;95:361-5.
- 24) Legido A, Clancy RR, Berman PH. Neurologic outcome after electroencephalographically proven neonatal seizures. *Pediatrics* 1991;88:583-96.
- 25) Holanda M, de Malo AN. Comparative clinical study of preterm and fullterm newborn neonatal seizures. *Arq Neuropsiquiatri* 2006;64:45-50.
- 26) Clancy RR, Legido A. Postnatal epilepsy after EEG-confirmed neonatal seizure. *Epilepsia* 1991;32:69-76.
- 27) 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.
- 28) Holmes GL, Gairisa 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.

= 국 문 초 록 =

목적 : 신생아 경련은 사망률이 높고, 후유증으로 신경발달 장애, 뇌전증 등이 발생할 수 있는 질환이지만, 사용할 수 있는 항경련제가 제한적이며 이들이 예후에 어떤 영향을 주는지 밝혀져 있지 않다. 이에 저자들은 신생아 경련 환아들의 예후를 투여한 항경련제의 개수와 뇌파검사를 통해 알아 보았다.

방법 : 2012년 1월부터 2012년 6월까지 서울성모병원 신생아 중환자실에 입원한 환아들 중 경련을 일으킨 재태 연령 44주 미만의 신생아 37명(남자 18명, 여자 19명, 만삭아 13명, 미숙아 24명)을 대상으로 후향적 의무기록 분석을 하였다.

결과 : 대상 환아 37명의 평균 재태 연령은 32.5 ± 1.9 주, 평균 출생 체중은 $2,010 \pm 82$ g 이었다. 경련은 환아들의 65%가 출생 후 7일 내에 발생하였는데, 특히 48시간에서 7일 이내가 가장 많았고(38%), 비전형적 경련(51%)이 가장 흔한 형태 이었다. 대상 환아들의 94% (35명)가 뇌영상 검사에서 이상 소견을 보였는데, 저산소성 허혈성 뇌병증이 62% (23명)로 가장 많았다. 뇌파검사에서는 62%가 이상 소견을 보였는데, 중등도 이상이 54% (20명), 그리고 중증 이상이 8% (3명) 이었고, 6개월 후까지 뇌파에 이상이 있는 경우는 19% (7명)이었다. 대상 환아 37명 중에서 57% (21명)는 levetiracetam 만으로도 경련이 조절 되었지만, 19% (7명)는 세가지 이상의 항경련제를 병용 투여하여 경련을 조절 하였다. 치료 6개월 후 한가지 항경련제로 경련이 조절되었던 환아들에서는 뇌전증이 6% (2명), 발달 지연이 19% (4명)에서 발생한 반면 세 가지 이상의 항경련제를 사용한 환아에서는 뇌전증이 29% (2명), 발달 지연이 86% (6명)에서 발생하였다. 그리고 정상 뇌파 소견을 보였던 환아들의 86% (12명)가 6개월 후 정상 발달을 보이고 있었으나, 중증의 뇌파이상 소견을 보였던 환아들(3명)중에 정상 발달을 보이는 경우는 없었다.

결론 : 신생아 경련 초기에 경련이 조절되지 않아 사용하는 항경련제의 개수가 증가할수록, 그리고 뇌파검사에서 중증 의 이상 소견을 보이는 경우 신경학적 예후가 좋지 않았다.

중심 단어 : 신생아, 경련, Levetiracetam