



## 뇌종양과 연관된 간질의 치료

## Treatment of Epilepsy Associated with Brain Tumors

피 지 훈 | 서울대학교 어린이병원 소아신경외과 | Ji Hoon Phi, MD

Division of Pediatric Neurosurgery, Seoul National University Children's Hospital, Seoul, Korea

정 천 기\* | 서울대학교병원 신경외과 | Chun Kee Chung, MD

Department of Neurosurgery, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

\*Corresponding author: Chun Kee Chung

E-mail: chungc@snu.ac.kr

Received March 25, 2010 Accepted April 9, 2010

### Abstract

Epilepsy associated with brain tumors (EABT) is a multi-faceted disease that both oncological and epileptological concerns should be taken into consideration. Usually, it is characterized by chronic drug-resistant epilepsy with a low-grade brain tumor in the cerebrum. However, the distinction of typical EABT and simple brain tumors with short-term epilepsy is obscure. We need a working formulation based on the patient's burden in both oncological and epileptological aspects. The diagnosis of EABT is straightforward, but the treatment should be more complex. Medical treatment with anticonvulsants alone seems to be an outdated remedy for EABT because of the risk of tumor growth and malignant progression in some patients as well as the expected favorable seizure control after surgery. Surgical treatment of EABT has resulted in seizure-free state in about 80% of patients. Complete resection of the tumor is an important prognostic factor in seizure control and probably also in tumor control. Recently, many authors emphasized a lesion-directed surgery aimed at a complete tumor removal in EABT. However, in some patients, especially in patients with dual pathology, electrophysiological studies have to be thoroughly applied. For the treatment of EABT in the temporal lobe, more sophisticated surgical strategy is required. A lesionectomy saving the uninterrupted hippocampus could be applied for selected patients. Further research is strongly needed for better understanding and treatment of EABT and low-grade glioma.

**Keywords:** Brain tumor; Epileptogenesis; Surgery; Low-grade glioma

**핵심용어:** 뇌종양; 간질발생; 수술; 저등급 교종

### 서론

1885년, 캐나다 몬트리올의 외과의였던 William Osler는 한쪽 손에서 시작하여 얼굴과 다리로 진행되는 소위

Jacksonian seizure를 보였던 소녀에 대해 학계에 보고하였다[1]. William Osler는 신경외과의 선구자 중 한 사람이자 Harvey Cushing의 스승으로 잘 알려져 있다[2]. 소녀의 간질 발작은 14년 동안 계속되었고 점점 심해져 결국, 소녀

는 간질중첩증(status epilepticus)으로 사망하였다. 사후 부검에서 뇌의 운동영역에 단단하고 경계가 비교적 좋은 종양이 발견되었고 ‘신경교종(glioma)’으로 진단되었다. 십년이 넘는 오랜 시간 동안 종양이 진행하지 않고 일관된 국소성 간질을 보였으므로 저등급의 교종(low-grade glioma) 중 한 가지가 아니었을까 추정된다. 이 사례보고는 간질이 명확하게 뇌종양에 의해 유발될 수 있으며 또한 신경학적 검진을 통한 간질의 국소화(localization) 진단기법을 이용하여 뇌종양을 진단할 수 있다는 사실을 확인해 주었는데 CT와 같은 뇌영상검사가 없던 당시의 의학계에 큰 반향을 불러왔다.

20세기 전반부가 낳았던 유명한 작곡가이자 피아니스트인 George Gershwin의 일화는 더 극적인 양상을 보여준다[3]. 1936년 중반, 당시 38세로서 음악 인생의 절정을 달리던 Gershwin은 주기적인 우울한 기분을 느끼기 시작했다. 1937년에 이르러 그는 고무 타는 냄새와 함께 잠시 의식을 잃는 경험을 한다. 이 증상은 주기적으로 반복되었고 두통과 어지러움을 동반하기 시작하였다. 연주중 실수가 거듭되고 일상생활에서 이상한 행동을 하기 시작하여 정신분식 치료를 받았으나 증상의 호전이 없었다. 급격히 상태가 악화된 Gershwin은 1937년 7월 뇌압상승에 의한 혼수상태에 빠졌고 응급수술을 받았으나 결국 의식을 회복하지 못하고 사망하였다. 수술에서 우측 측두엽에 커다란 종양이 발견되었고 사후에 악성 교모세포종(glioblastoma)으로 진단되었다. ‘Rhapsody in Blue’, ‘An American in Paris’와 같은 명곡으로 대중의 사랑을 받았던 한 음악가의 갑작스런 죽음은 많은 동시대인들에게 충격을 주었으며, 또한 측두엽의 뇌종양이 후각 전조증상(olfactory aura)을 동반하는 측두엽 간질을 유발하는 예로서 의학계에 널리 회자되었다[4, 5].

앞의 두 예는 각각 양성과 악성의 뇌종양이 간질을 유발하는 임상양상을 잘 보여주고 있다. 또한 적절한 진단과 치료법이 마땅치 않던 시절의 일화들로서 이 질환들의 자연사(natural history)도 적나라하게 드러내고 있다.

뇌종양은 만성 간질로 병원을 찾는 환자들의 간질 발작을 일으키는 중요한 원인 중의 하나이며, 또한 간질 발작은 뇌종양으로 입원한 환자들의 흔한 증상중의 하나이다. 어떻

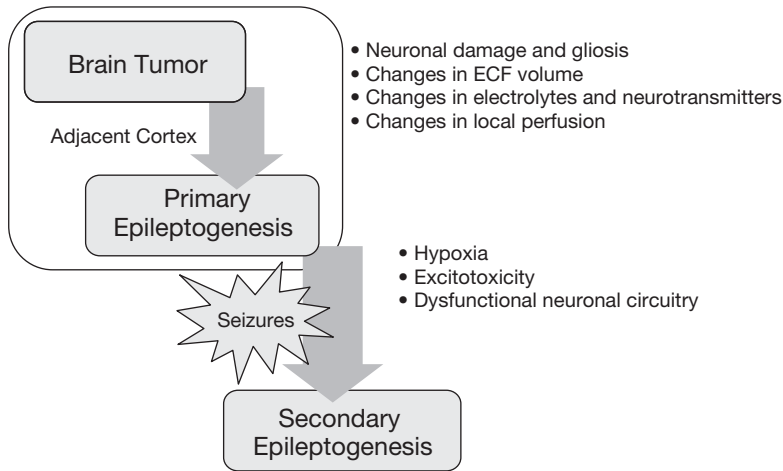
게 보면 뇌종양과 간질은 동전의 양면 같은 모습을 가지고 있지만, 간질전문의와 뇌종양전문의들이 각각 환자를 진료하고 있으며 환자 본인들도 자신이 ‘간질환자’이거나 ‘뇌종양환자’라고 인식하고 있기 때문에 이 질환들의 상호관계에 대한 이해는 부족한 현실이다. 본 의학강좌는 뇌종양과 연관된 간질(epilepsy associated with brain tumors)에 대한 통섭적인 이해를 목적으로 이 질환의 정의와 그 병리학적 특성, 진단과 치료에 대해 기술하고자 한다.

## 본 론

### 1. 정의의 문제

뇌종양과 연관된 간질은 뇌종양에 의해 반복적인 간질 발작(epileptic seizure)이 유발되는 경우를 모두 칭한다고 할 수 있다. 교모세포종(glioblastoma)과 같은 악성 뇌종양의 경우, 간질 발작을 동반하더라도 병의 진행이 매우 빠르고 증상의 변화가 심하며 예후가 극히 나빠서 종양의 치료에 대한 관심이 다른 문제들을 압도하므로 이 경우 ‘간질(epilepsy)’이라는 질환으로 간주하지 않고 그냥 ‘경련(seizures)’이라는 증상으로 간주하는 경향이 있으며 이는 상당한 현실적인 정의라고 할 수 있다. 그러나 앞서 보았던 George Gershwin의 경우처럼 악성뇌종양에서도 짧은 기간 동안 전형적인 간질환자의 임상양상을 보이는 점은 흥미로우며, 악성 뇌종양의 생존율이 조금씩이나마 향상되면서 나중엔 지속되는 간질 발작에 대하여 약을 복용하거나 간질수술을 받는 경우가 있다는 사실을 고려해야 한다.

경련의 횟수가 적거나 경련을 한 이환 기간이 짧은 경우 역시 간질로 생각하지 않고 그냥 뇌종양의 증상으로 보는 견해가 많이 있으며, 이 경우 간질에 대한 충분한 평가나 검사 없이 뇌종양 전문의에 의해 치료를 받는 것이 일반적이다. 이환 기간이 비교적 짧은 악성 뇌종양의 경우가 대개 그렇지만 양성 뇌종양에서도 간질 발작의 정도와 기간은 다양하므로 어떤 경우는 간질로 간주되고 어떤 경우는 단순 뇌종양으로 취급되는 경우가 있다. 아마도 William Osler가 보았던 소녀의 경우처럼 비교적 양성의 종양에 의해서 간질 발작이 오랜 세월 지속되며 약물에도 반응하지 않는 난치성



**Figure 1.** A diagram depicting the epileptogenesis in the presence of a brain tumor and disease progression. Dual pathology can be attributed to secondary epileptogenesis.

간질(intractable epilepsy)을 보이는 경우가 전형적인 ‘뇌종양과 연관된 간질’로 여겨질 수 있을 것이다.

그러나 경련의 횟수와 이환 기간은 질병 그 자체의 성격 뿐만 아니라 사회적, 의료적인 요인까지도 관계가 있다. 앞의 소녀의 경우처럼 진단장비가 아예 없거나, 혹은 저개발국가에서 의료시설의 접근성이 떨어지는 경우 거의 모든 환자가 원인에 상관없이 만성간질을 앓을 수 밖에 없으며, 일차 의료의(primary physician)가 약물치료를 유지하면서 간질 전문의에게 의뢰하지 않는 경우도 역시 이환 기간이 길어질 수 밖에 없다. 최근 MRI가 우리나라에 널리 보급되면서 간질환자에서 뇌종양의 진단이 빨라지고 있으며, 또한 뇌종양이 발견되었을 때 신경외과 의사에게 환자를 신속하게 의뢰하는 경향이 두드러지면서 단순히 경련의 횟수와 기간으로 ‘질병’과 ‘증상’을 나누는 것이 무의미해지는 상황을 맞고 있다. 그럼에도 아직도 적지 않은 의사들이 뇌종양과 경련을 동시에 가진 환자들을 두고 간질의 난치성 여부와 종양의 악성도 등을 기준으로 ‘간질 환자’와 ‘뇌종양 환자’를 나누고 있으며 그 기준이 모호하기 때문에 연구에도 혼란을 초래하고 있다.

현실적인 대안은 뇌종양과 연관된 간질환자들 전체에서 종양과 간질발작 각각의 위중함과 예후에 대한 임상적인 위

험도 분류를 하여, 각각의 환자군에 대한 적절한 검사의 수준과 치료방침을 정하는 것이다. 이는 광범위한 임상연구를 필요로 하며 그 기초적인 작업은 이제 막 시작하는 단계로 볼 수 있다.

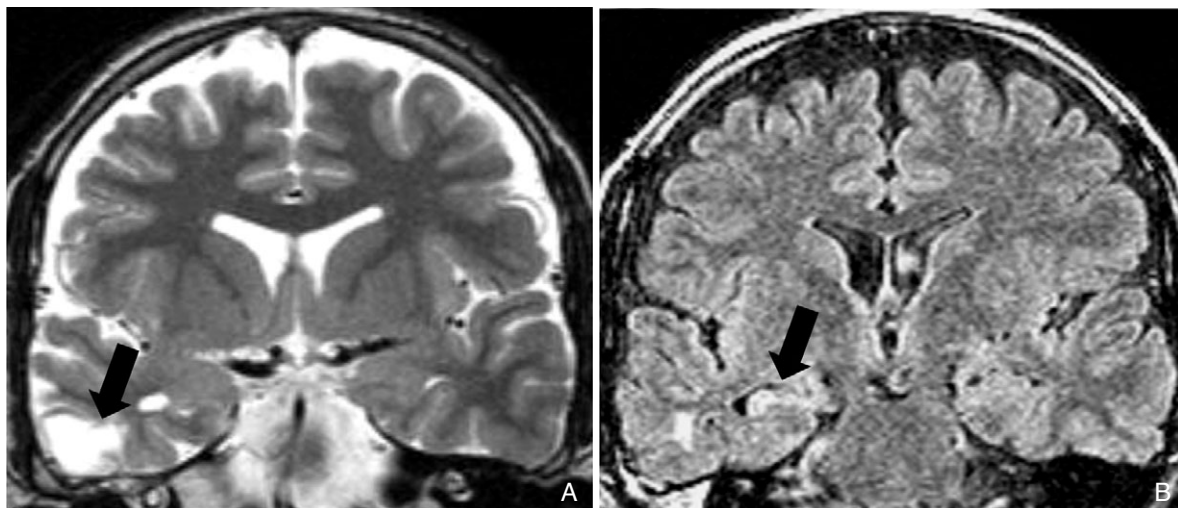
## 2. 병리학적 이해

뇌종양이 있을 때 왜 간질 발작이 생기는가에 대해서 현재 명확하게 알려진 바가 없다[6]. 뇌종양 세포 자체에서 간질파가 시작되는 것을 분명하므로, 종양 주변의 정상 신경세포에서 이상이 발생하여 간질 발작이 시작되는 것으로 보인다. 종양 주변에서의 간질의 발생에 대하여 신경세포의 소실, 세포

외액과 전해질, 신경전달 물질의 변화, 주변 혈류와 압력의 변화 등 많은 가설이 존재한다[7]. 지금까지 알려진 뇌종양에 의한 간질발생과 질병의 진행에 대한 가설을 Figure 1에 정리하였다. 일반적으로 종양의 악성도와 간질의 가능성이 반비례하여 저등급의 뇌종양에서는 약 80%정도에서 간질 발작이 발생하고 고등급의 악성 뇌종양에서는 40%정도에서 나타난다[8]. 이는 악성 뇌종양이 주변의 뇌조직을 침윤하면서 파괴하기 때문에 경련보다는 기능의 마비가 오는 경향이 있으나 양성 뇌종양은 천천히 자라면서 주변 뇌조직에 기능적 영향을 미치거나 침윤하더라도 신경세포망을 완전히 파괴하지 않기 때문으로 추정된다.

아이슬란드에서 인구집단을 상대로 한 연구에서는 전체 간질환자에서 뇌종양이 연관된 경우는 5.8%로 보고하였다[9]. 그러나 간질수술에 대한 환자군 연구에서는 전체 수술 중 약 10~30%에서 뇌종양이 간질의 원인이었다고 보고하고 있다[10~12]. 이는 뇌종양과 연관된 간질의 경우 절제할 병변이 MRI에 잘 보이므로 수술의 좋은 대상이 되기 때문으로 보인다.

뇌종양의 발생은 일반적으로 뇌의 구역별 크기에 비례하기 때문에 부피가 가장 큰 전두엽이 뇌종양이 가장 흔히 발생하는 곳으로 알려져 있다. 그러나 간질과 연관된 경우는



**Figure 2.** MR images of a 36-year-old female with 8-year-history of complex partial seizures. (A) A 2cm-sized tumor (arrow) is observed in right lateral temporal lobe in a T2-weighted image. (B) In a FLAIR image, ipsilateral hippocampus (arrow) is smaller than the counterpart and its signal intensity is increased, which are typical of hippocampal sclerosis. The patient had dual pathology.

측두엽의 뇌종양이 압도적으로 많다. 독일의 Bonn대학에서 발표된 대규모의 임상연구[12]에서 간질과 연관된 뇌종양 중에 82%가 측두엽에 위치하고 있었고 12%가 전두엽, 6%가 두정엽이나 후두엽에 있었다고 하였다. 이러한 경향은 문헌에서 일관되게 보이는 바, 그 이유는 첫째로 hippocampal sclerosis로 인한 내측 측두엽 간질이 매우 흔한 간질의 한 형태라는 점을 생각해 볼 때, 내측 측두엽이 인간의 대뇌에서 간질발생에 매우 취약한 곳으로 보이기 때문에 측두엽에 종양이 있을 때 주변에서 더 쉽게 간질이 발생한다고 추측할 수 있다[13]. 둘째로, 간질과 연관된 뇌종양에서 가장 흔한 두 가지로서 dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNT)와 ganglioglioma를 들 수 있는데 공교롭게도 이들 종양이 가장 흔히 발생하는 부위가 바로 측두엽이라는 사실도 주목할 만 하다[14, 15]. Bonn대학의 연구[12]에서는 간질과 연관되어 DNT, ganglioglioma와 함께 astrocytoma, oligodendroglioma와 같은 뇌종양들이 가장 많이 관찰되었다고 하였다. 최근 서울대학교 의과대학에서 발표된 연구[16]에서는 측두엽에 생긴 간질과 연관된 뇌종양 87예 중에서 DNT가 29예, ganglioglioma가 25예, oligodendroglioma가 11예, astrocytoma가 8예,

pleomorphic xanthoastrocytoma가 7예 순으로 보고되었다. 이들 종양들은 모두 세계보건기구(WHO)가 정한 뇌종양의 등급에서 1, 2등급에 속하는 저등급의 종양들로 소아나 젊은 성인에서 주로 발생하며, 천천히 자라고 다른 증상보다는 간질로 흔히 발현한다는 공통점들이 있다.

DNT는 수술제거와 같은 종양으로 1980년대에 처음 보고되어 병리학적으로 정립된 이후로 아직도 그 기원과 임상양상에 관하여 많은 의문점을 놓고 있다[17]. DNT는 종양 내부에 신경세포나 신경교세포의 전구세포와 유사한 세포들의 구조를 가지고 있으며 약 80%에서 종양 주변에 광범위한 피질이형성(cortical dysplasia)을 동반하고 있으며 거의 100% 간질로 발현하는 특징이 있다[18, 19]. 피질이형성은 그 자체로 간질의 주요 원인병변 중의 하나이므로 DNT가 간질을 일으키는 기전에 대한 궁금증을 불러 일으키고 있다. Ganglioglioma에서도 측두엽에 위치한 경우 피질이형성을 동반하는 경우가 드물지 않아서 Barkovich 등[20]은 2005년, 대뇌피질의 선천성 기형의 분류에 DNT와 ganglioglioma를 뇌의 신경교세포의 분화단계에서의 이상으로 신생물이 형성된 것으로 기술할 것을 제안하기도 하였다. 즉, 이 두 가지 뇌종양은 다른 일반적인 뇌종양과는



달리 발생학적인 원인(developmental origin)에서 생기는 것으로 간주되고 있다[17, 21].

같은 병리학적 진단명을 가진 뇌종양이라도 만성간질로 발현한 경우에 다른 증상, 예를 들어 두통이나 마비로 발현한 환자에 비해서 예후가 좋다는 주장이 오랫동안 제기되어 왔다[12, 22]. 즉, 만성간질과의 연관 자체가 뇌종양의 좋은 예후인자라는 가설이다. 저등급의 astrocytoma의 상당수가 5~10년 내에 악성 변환을 하여 악성 뇌종양으로 진행하지만, 장기간 간질발작을 보인 환자에서는 악성변환이 드물며 수술후 재발도 잘 하지 않는다는 것이다[23]. 그러나 만성간질로 발현했다는 사실에는 장기간 주변 뇌조직에 점진적인 변화를 일으키는 천천히 자라는 종양이라는 의미가 어느 정도 내포되어 있으므로 이는 이미 선택적인 비뚤림(selection bias)에 의한 관찰일 수 있다[13]. 또는 작은 크기의 종양이 간질발작을 일으킴으로써 상대적으로 일찍 진단되어 오래 생존하는 것 같이 시간단축 비뚤림(lead time bias)을 야기하였을 가능성도 있다[24]. Bonn대학에서 발표한 연구에서 보통의 astrocytoma와 만성간질로 발현한 astrocytoma가 병리학적으로 차이가 있으며 이것이 예후의 차이를 가져온다는 주장이 있었으나 다른 연구자들에게서 아직 충분한 뒷받침을 받지 못하고 있다[25, 26].

뇌종양과 연관된 간질에서 또 한가지 중요한 사항은 소위 dual pathology라는 현상으로 한 환자에서 뇌종양과 함께 hippocampal atrophy가 관찰되는 것이다(Figure 2)[27]. 뇌종양에 의한 간질에 의한 이차적인 신경손상으로 hippocampal sclerosis가 생겼다고 추론할 수 있으나 이에 대한 직접적인 증거는 아직 없다[28]. 측두엽에 종양이 있는 경우 동측에 hippocampal atrophy가 보이는 경우가 많으며, 간혹 양측 hippocampal atrophy를 보이는 경우도 있고 이 경우 수술 계획을 세우는데 어려움이 생긴다[16]. Dual pathology는 측두엽의 종양과 연관된 간질의 치료에 있어서 중요한 고려사항이며 대부분의 경우 동시에 제거를 해야 한다.

### 3. 진단과 치료의 시작

뇌종양과 연관된 간질의 진단은 정확한 병력청취와 문진,

이학적 검사에서 시작한다. 간질 발작으로 내원한 환자에게서 두통과 같은 증상이나 시야장애, 걸음걸이 이상과 같은 신경학적 결손을 발견한다면 국소적인 병변을 의심할 수 있다. 30세 이상의 성인에서 처음으로 경련이 발생한 경우, 역시 뇌의 국소적 병변을 강력히 의심할 수 있다. 소아의 뇌파검사서 부분 발작이 보이는 경우도 추가적인 영상검사를 요구하게 된다. 조영제를 사용한 MRI는 대부분의 간질 환자에서 적어도 한 번 이상 시행되고 있으며 간질의 진단과 치료에 있어서 가장 중요한 검사로 자리잡고 있다.

MRI에서 뇌종양이 발견된 경우, 두 가지 질문이 우선적으로 제기된다. 첫째는 그 종양이 어떤 성질을 가진 것인가이며, 둘째는 그 종양이 환자의 간질발작과 필요충분의 관계가 있는가이다. 즉, 뇌종양과 연관된 간질의 진단과 치료에서 가장 기본이 되는 것은 이 질환의 종양학적인 측면(oncological aspect)과 간질에 대한 측면(epileptological aspect)을 적절한 균형을 가지고 고려하는 것이다[16]. MRI에서 읽을 수 있는 뇌종양의 위치와 크기, 예상되는 병리학적 진단과 악성도는 치료방침을 정하는 기본적인 근거가 된다. 경우에 따라서 종양의 악성도를 판단하기 위해  $^{18}\text{F}$ -FDG/ $^{11}\text{C}$ -methionine-PET이나 MR spectroscopy와 같은 검사가 필요할 수 있다. 많은 경우에 대뇌 피질부위에 위치한 뇌종양의 존재 자체가 간질발작을 충분히 설명할 수 있으나, 그것이 필요충분조건이 되기 위해서는(즉, 종양의 완전한 제거가 동시에 간질의 치료가 될 수 있으려면) 간질 초점을 찾기 위한 여러 검사들이 추가로 요구된다. 두 피에서 측정하는 발작간기 뇌파검사(interictal EEG), 비디오-뇌파검사(video-EEG monitoring),  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET, SPECT와 신경심리검사 등이 이에 해당되며, 필요한 경우 두 개강내 뇌파검사(intracranial EEG)도 시행할 수 있다. 이러한 검사들의 적용기준과 그 조합은 간질수술센터마다 다르며 각 검사의 해석에도 개별화자마다 차이가 있다. 특히, 뇌종양 환자의 간질 발작에 대하여 어느 정도의 검사를 할 것인가에 대해서 어느정도 정해진 기준은 현재 없다. 환자의 간질발작의 특성, 즉 얼마나 오랫동안, 얼마나 심하게 발작을 하였으며 항경련제에 반응하였는가와 같은 간질의 난치성을 판단하는 기준이 중요하며, 뇌종양이 양성인지, DNT나

ganglioglioma와 같이 피질이형성을 흔히 동반하는 종양 인지, 측두엽에 위치하는지, 혹은 dual pathology가 있는가와 같은 종양의 특성도 고려될 수 있다. 즉, 정의에서 논한 바와 같이 간질발작의 조절이 현재 이 환자의 전체적인 상황에서 중요한 치료의 지향점이 되어야 하는 것인가가 일차적인 관심이 되어야 하며, 이후의 검사와 치료는 이에 맞추어 진행하면 과함이 없을 것으로 판단된다. 예를 들어, MRI에서 전두엽에 커다란 교모세포종양으로 의심되는 종괴가 50대 남자에게서 관찰되었을 때, 간질발작에 대한 복잡한 검사는 생략하고 빠른 수술과 이후 종양에 대한 항암 방사선치료를 집중해야 할 것이며, 3년간 지속적인 복합부분발작(complex partial seizure)을 보인 15세 환자에서 외측 측두엽에 작은 ganglioglioma가 발견된 경우에는 간질 초점을 정의하기 위한 추가적인 검사가 필요할 것이다.

뇌종양과 연관된 간질에서 그 뇌종양이 악성이 아니라고 판단될 경우 간질에 대한 약물치료만을 하는 것이 가능한가? 일정부분 가능하며 실제로 MRI가 널리 보급되기 전에는 작은 양성의 뇌종양을 가진 많은 간질환자들에서 항경련제 처방만이 거의 유일한 치료법이었다. 뇌의 국소적 병변이 있는 경우 많은 경우 항경련제에 반응하지 않는 난치성 간질을 앓게 되나, Stephan 등[29]의 보고에 의하면 뇌종양이 있는 경우에도 63%의 환자에서 적어도 1년간은 간질발작이 항경련제로 잘 조절이 되었다고 한다. 그러나 뇌종양과 연관된 간질에 대한 이러한 접근에는 간과되는 면이 적지 않다. 첫째로, 뇌종양의 종양학적인 측면이 고려되어야 한다. 양성의 뇌종양이라 칭하는 저등급의 신경교종의 적지 않은 비율에서 시간이 흐르면서 악성변환이 일어나며 특히 astrocytoma에서 악성변환의 확률이 매우 높다[30]. Ganglioglioma도 2~4%에서 악성변환을 하는 것으로 보고되고 있다[31, 32]. 악성변환을 한 경우, 예후가 극히 나쁘다는 점을 고려하면 종양을 빨리 절제하여 제거하는 것이 환자에게 유리하며, 최소한 조직검사를 하여 종양에 대한 정보를 얻어야 할 필요성이 있다. 둘째로, 뇌수술의 특성상 종양이 성장할수록 전적출의 가능성이 떨어지며 수술의 합병증도 많아지게 된다. 전적출을 하지 못하면 종양의 조절과 간질의 조절이 모두 실패할 가능성이 높으며 추가 수술

이나 다른 치료를 필요로 하게 되므로 환자에게 불리하다[16]. 마지막으로, 뇌종양과 연관된 간질에서 수술 후 간질이 사라질 확률이 매우 높다는 점을 고려해볼 때, 지속적인 약물치료가 가지는 신체적, 정신적, 경제적 비용과 문제점에 대해 생각해 볼 필요가 있다[33]. 장기적인 항경련제 치료가 가져오는 기억력 장애, 인지장애와 같은 문제들은 잘 알려져 있으므로 수술이 불가능하거나 수술을 거부하는 환자가 아닌 한, 빠른 수술을 계획하는 것이 바람직하다[34].

#### 4. 수술과 그 결과

뇌종양과 연관된 간질은 간질수술 중에서 가장 결과가 좋은 경우에 속하며 이는 이 질환에서 수술을 강력하게 지지하는 근거가 된다. 환자들에서 수술 후 더 이상 경련발작을 하지 않을 확률은 약 80%에 이르며 수술로 치료가 가능한 간질증후군의 대표적인 내측 측두엽간질의 수술 성적이 필적한다[12, 16]. 207명의 환자를 대상으로 한 Bonn대학의 연구결과[12]에서는 수술후 1년째 82%의 환자에서 간질발작이 완전히 소실되었고 이 비율은 10년 동안의 관찰에서 큰 변화가 없었다고 하였다. 수술의 결과에서도 종양학적인 측면이 고려되어야 하는데 앞의 연구에서 수술후 3년간 4%에서 종양이 재발하고 그 중 절반의 환자(2%)가 악성변환을 하여 사망하였다고 보고하였다. 87명의 환자를 대상으로 한 서울대학교 의과대학의 연구[16]에서는 1년째 92%, 2년째 86%, 5년째 79%의 환자에서 간질발작이 완전히 사라졌고 5년 이후에는 더 이상 간질이 재발하는 경우가 없었다. 종양의 재발은 수술후 1년째 1%, 2년째 6%, 5년째 10%로 보고되었다. 68명의 환자를 대상으로 한 Yale대학의 연구[35]에서는 수술후 평균 9년의 추적관찰 후에 65%의 환자에서 간질 발작이 없어졌다고 보고하였다.

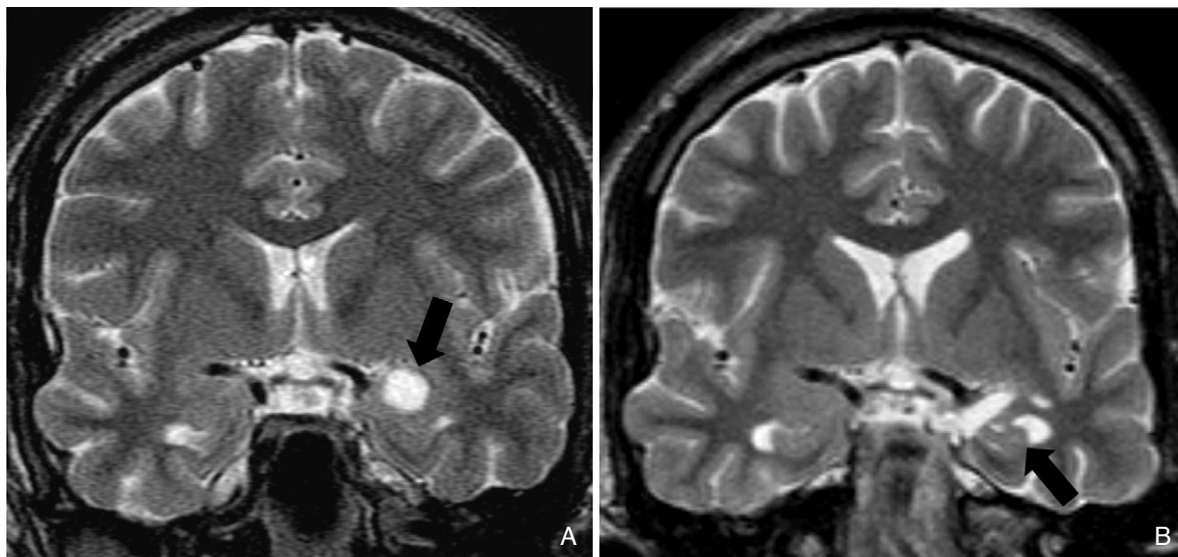
좋은 수술성적에도 불구하고 수술과 관련하여 아직 해결되지 않은 과제들이 남아있다. 첫째로 수술에서 종양의 전적출의 의미이다. 앞서 언급한 Bonn대학, 서울대학교 의과대학, Yale대학의 연구에서는 공통적으로 종양의 완전한 제거가 간질 발작의 조절에 중요한 예후인자라고 보고하였다[12, 16, 35]. 이러한 결과는 뇌종양과 연관된 간질뿐 아니라 다른 병변에 의한 간질에서도 최근 강조되고 있는 점

으로서 특히, 피질이형성에 의한 난치성 간질에서 병변의 완전한 제거가 가장 중요한 예후인자라는 연구가 많이 발표되고 있다[36, 37]. 서울대학교 의과대학의 연구[16]에서 종양의 부분적절제 재발로 이어지며 종양의 재발과 간질의 재발이 또한 유의하게 연관되었다는 사실이 보고되었던 바, 뇌종양 자체가 이 환자들에서 간질 발작의 충분조건이 된다는 것에 많은 연구자들이 동의하고 있으며, 간질의 치료를 위해 종양을 전적절할 것을 권유하고 있다. 종양학적인 관점에서 저등급의 교종에서 전적절이 종양의 재발을 충분히 억제해주는가에 대하여 오랜 세월 논쟁이 있어왔으며, 아직도 명확한 답이 나오지 않고 있다[38]. 저등급 뇌종양 환자들끼리 그리 흔하지 않으며, 종양이 천천히 진행하므로 수술 후 오랜 기간을 추적관찰 해야하는 문제로 인하여 공격적인 전적절과 덜 공격적인 수술간의 전향적인 비교 연구를 설계하기 쉽지 않으며, 앞으로도 이러한 연구는 이루어지기 어려울 것으로 보인다. 다만 최근의 많은 연구들은 비록 후향적인 설계이나 저등급교종에서 종양의 제거 정도가 종양의 재발 억제와 관련이 있다는 결과들을 보여주고 있다[39, 40]. 특히 awake surgery를 이용하여 수술중 뇌기능을 mapping하는 기술과 neuro-navigation system의 적용으로 저등급 뇌종양에서 뇌기능을 보존하면서 최대한 종양을 제거하는 것이 가능해진 것이 이에 기여한 것으로 보인다[41].

뇌종양과 연관된 간질에 대하여 또 한가지 오래된 논쟁은 수술의 범위와 방법에 대한 것이다[42]. 뇌종양이 간질발작의 충분조건은 되나 필요조건이 아닌 경우를 대비하여 종양 주변의 정상 뇌표면에 전극을 깔고 두개강내 뇌파검사를 시행하거나 수술시에 뇌표면 뇌파검사(electrocorticography)를 시행하여 간질초점을 정의하여 종양을 포함한 광범위한 절제를 시행하는 것이 필요한가의 문제이다[43, 44]. 측두엽의 뇌종양에 대하여 dual pathology를 고려하여 해마부위에 심부전극(depth electrode)을 넣어 간질파를 측정하는 것도 이에 포함된다. 이에 대비되어 병변에 초점을 맞추어 뇌종양만을 전적절하는 소위 ‘병변제거수술(lesionectomy)’만으로도 간질조절에 충분하다는 관점이 있다[45~47]. 수술방법의 선택은 간질의 이환기간이나 난

치성 여부와 같은 다소 모호한 환자 선별 기준과 신경외과 의사의 경험과 선호도에 좌우되는 경향이 있어왔다. 이 문제에 대해서도 지금까지 전향적인 비교 연구가 없으며 앞으로도 이루어지기 어려울 것으로 판단된다. 이론적으로는 전자의 방법이 보다 완전한 간질초점의 제거를 위해 바람직해 보이나, 두개강내 뇌파검사를 위한 추가 수술이나 긴 수술 시간의 부담과 합병증의 문제가 있으며, 주변 뇌절제에 의한 기능소실의 문제, 그리고 그로 인해 얻는 추가적인 간질 조절의 정도가 불확실하다는 문제가 있다. 1990년대까지는 이러한 광범위한 절제를 선호하는 경향이 있었으나 최근의 연구들은 종양의 전적절이 우선적이라는 견해를 보이고 있다[12, 35, 48]. 단, 환자의 semiology가 종양만으로 설명되지 않는 경우, 간질의 양상이 복잡하여 여러가지 형태의 경련이 나타나는 경우, MRI에서 dual pathology와 같은 종양 이외의 병변이 뚜렷이 보이는 경우, 뇌파검사에서 종양부위와 먼 곳에 간질초점이 나타난 경우에는 추가적인 간질초점을 찾기 위한 검사가 필요하며 심부전극을 포함한 두개강내 뇌파검사가 추천된다[16].

측두엽에 뇌종양이 위치한 경우, 수술의 범위를 어떻게 결정하는가에 대하여 여러가지 가능성을 생각해 볼 수 있다. 내측 측두엽에 종양이 생겨 해마를 침범하였을 때는 물론 내측 측두엽 전체를 종양과 함께 제거해야 할 것이다. 그러나 내측 측두엽의 일부, 즉 편도체(amygdaloid body)나 해마옆이랑(parahippocampal gyrus)에 작은 종양이 있으면서 해마를 침범하지 않은 경우 어떻게 할 것인가? 또 외측 측두엽에 종양이 있는 경우 동측의 내측 측두엽을 함께 제거해야 하는가? 아니면 일괄적으로 심부전극을 내측 측두엽에 넣고 확인해보아야 하는가? 이러한 질문들은 측두엽에 뇌종양을 가진 환자와 이들을 치료하는 의사들에게 중요한 문제이나 놀랍게도 이를 직접적으로 언급하는 문헌은 매우 적다. Luyken 등[12]은 측두엽의 종양과 연관된 간질 환자의 수술 결과가 다양한 수술범위에 따라 차이가 없고 종양의 병리학적 소견에 의해 결정된다고 하였다. Catalope 등[49]은 측두엽 종양과 연관된 간질에 대한 수술 원칙을 제시하였는데 종양의 절제가 우선시되며 해마와 편도체를 절제범위에 포함시킬 것인가는 대뇌반구의 우성에



**Figure 3.** Preoperative and postoperative T2-weighted MR images of a 22-year-old male with 2-year-history of complex partial seizures. (A) A 1cm-sized tumor (arrow) is observed in left amygdaloid body in a preoperative image. (B) The amygdaloid body and the tumor were completely removed via a transsylvian approach. The uninvolved hippocampus was preserved. The intact hippocampus (arrow) is observed in a postoperative image.

좌우되어 우성반구(dominant hemisphere)에서는 가능한 보존하고 비우성반구(non-dominant hemisphere)에서는 종양과 함께 절제한다고 하였다. 앞에 소개된 서울대학교 의과대학의 연구[16]에서 필자들이 제시하였던 방침은 이와 유사하여 종양의 전적출이 최우선의 목표이며 다른 요소들을 부차적으로 고려하였다. 즉, 종양의 측두엽내 해부학적인 위치, 종양의 침범 범위를 바탕으로 절제범위를 정하고 dual pathology의 기능성과 대뇌반구의 우성을 고려하여 해마와 편도체의 절제 여부와 두개강내 전극삽입 여부를 결정하도록 하였다. 특이한 것은 편도체 부위나 해마옆 이랑에 국한되어 해마를 침범하지 않는 종양을 가진 13명의 환자 중 10명에서 해마를 보존하고 종양만을 제거하였는데 이 중 7명에서 간질 발작이 완전히 소실되었다(Figure 3). 간질발작이 조절되지 않았던 3명 중에서 2명에서 추가적인 수술로 해마를 절제하고 이후 간질 발작이 사라짐을 관찰하였다. 이는 해마의 기능을 보존하여 수술후 기억력 장애를 예방하고자 하는 의도에서 시행한 것으로 수술기법의 어려움에도 충분히 시도할 가치가 있다고 보이며 수술 전후의 신경인지검사를 통하여 그 효과를 입증할 필요가 있다.

## 결론

뇌종양과 연관된 간질의 치료는 이 질환의 종양학적인 측면(oncological aspect)과 간질에 대한 측면(epileptological aspect)을 모두 아우르는 이해가 필요하며, 개별 환자의 전체적인 상황을 고려하여 치료의 지향점을 정하여야 한다. 수술에 있어서는 뇌종양을 전적출하는 것이 간질의 조절에 가장 중요한 요인이며 나아가 종양의 재발을 억제하는 데도 중요하다는 증거가 축적되고 있다. 향후 많은 임상연구를 바탕으로 종양과 간질의 재발 위험도에 따른 환자의 분류와 이에 기초한 치료의 차별화가 이루어져야 할 것이다.

## REFERENCES

1. Feindel W. Osler vindicated: glioma of the leg center with Jacksonian epilepsy; removal and cure, with a 50-year follow-up. Historical vignette. J Neurosurg 2009; 111: 293-300.
2. Bliss M. Harvey Cushing: A life in surgery. New York: Oxford University Press, Inc., 2005: 84-130.



3. Teive HA, Germiniani FM, Cardoso AB, de Paola L, Werneck LC. The uncinated crisis of George Gershwin. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60: 505-508.
4. Carp L. George Gershwin-illustrious American composer: his fatal glioblastoma. *Am J Surg Pathol* 1979; 3: 473-478.
5. Silverstein A. The brain tumor of George Gershwin and the legs of Cole Porter. *Semin Neurol* 1999; 19: 3-9.
6. van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol* 2007; 6: 421-430.
7. Wolf HK, Roos D, Blumcke I, Pietsch T, Wiestler OD. Perilesional neurochemical changes in focal epilepsies. *Acta Neuropathol* 1996; 91: 376-384.
8. Riva M. Brain tumoral epilepsy: a review. *Neurol Sci* 2005; 26: S40-42.
9. Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, Hesdorffer D, Kjartansson O, Hauser WA. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol* 2005; 4: 627-634.
10. Clusmann H, Schramm J, Kral T, Helmstaedter C, Ostertun B, Fimmers R, Haun D, Elger CE. Prognostic factors and outcome after different types of resection for temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 2002; 97: 1131-1141.
11. Spooner CG, Berkovic SF, Mitchell LA, Wrennall JA, Harvey AS. New-onset temporal lobe epilepsy in children: lesion on MRI predicts poor seizure outcome. *Neurology* 2006; 67: 2147-2153.
12. Luyken C, Blumcke I, Fimmers R, Urbach H, Elger CE, Wiestler OD, Schramm J. The spectrum of long-term epilepsy-associated tumors: long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects. *Epilepsia* 2003; 44: 822-830.
13. Phi JH, Chung CK. Brain tumors in the mesial temporal lobe: long-term oncological outcome. *Neurosurg Focus* 2009; 27: E5.
14. Blumcke I, Wiestler OD. Gangliogliomas: an intriguing tumor entity associated with focal epilepsies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61: 575-584.
15. Nolan MA, Sakuta R, Chuang N, Otsubo H, Rutka JT, Snead OC, 3rd, Hawkins CE, Weiss SK. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors in childhood: long-term outcome and prognostic features. *Neurology* 2004; 62: 2270-2276.
16. Phi JH, Kim SK, Cho BK, Lee SY, Park SY, Park SJ, Lee SK, Kim KJ, Chung CK. Long-term surgical outcomes of temporal lobe epilepsy associated with low-grade brain tumors. *Cancer* 2009; 115: 5771-5779.
17. Dumas-Duport C, Scheithauer BW, Chodkiewicz JP, Laws ER, Jr., Vedrenne C. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a surgically curable tumor of young patients with intractable partial seizures. Report of thirty-nine cases. *Neurosurgery* 1988; 23: 545-556.
18. Takahashi A, Hong SC, Seo DW, Hong SB, Lee M, Suh YL. Frequent association of cortical dysplasia in dysembryoplastic neuroepithelial tumor treated by epilepsy surgery. *Surg Neurol* 2005; 64: 419-427.
19. Sakuta R, Otsubo H, Nolan MA, Weiss SK, Hawkins C, Rutka JT, Chuang NA, Chuang SH, Snead OC, 3rd. Recurrent intractable seizures in children with cortical dysplasia adjacent to dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *J Child Neurol* 2005; 20: 377-384.
20. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology* 2005; 65: 1873-1887.
21. Blumcke I, Lobach M, Wolf HK, Wiestler OD. Evidence for developmental precursor lesions in epilepsy-associated glioneuronal tumors. *Microsc Res Tech* 1999; 46: 53-58.
22. Bartolomei JC, Christopher S, Vives K, Spencer DD, Piepmeier JM. Low-grade gliomas of chronic epilepsy: a distinct clinical and pathological entity. *J Neurooncol* 1997; 34: 79-84.
23. Piepmeier J, Christopher S, Spencer D, Byrne T, Kim J, Knisel JP, Lacy J, Tsukerman L, Makuch R. Variations in the natural history and survival of patients with supratentorial low-grade astrocytomas. *Neurosurgery* 1996; 38: 872-878.
24. Piepmeier JM, Christopher S. Low-grade gliomas: introduction and overview. *J Neurooncol* 1997; 34: 1-3.
25. Blumcke I, Luyken C, Urbach H, Schramm J, Wiestler OD. An isomorphic subtype of long-term epilepsy-associated astrocytomas associated with benign prognosis. *Acta Neuropathol* 2004; 107: 381-388.
26. Schramm J, Luyken C, Urbach H, Fimmers R, Blumcke I. Evidence for a clinically distinct new subtype of grade II astrocytomas in patients with long-term epilepsy. *Neurosurgery* 2004; 55: 340-347.
27. Eriksson SH, Nordborg C, Rydenhag B, Malmgren K. Parenchymal lesions in pharmacoresistant temporal lobe epilepsy: dual and multiple pathology. *Acta Neurol Scand* 2005; 112: 151-156.
28. Salanova V, Markand O, Worth R. Temporal lobe epilepsy: analysis of patients with dual pathology. *Acta Neurol Scand* 2004; 109: 126-131.
29. Stephen LJ, Kwan P, Brodie MJ. Does the cause of localization-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia* 2001; 42: 357-362.
30. Perry A. Pathology of low-grade gliomas: an update of emerging concepts. *Neuro Oncol* 2003; 5: 168-178.
31. Majores M, von Lehe M, Fassunke J, Schramm J, Becker AJ, Simon M. Tumor recurrence and malignant progression of gangliogliomas. *Cancer* 2008; 113: 3355-3363.
32. Luyken C, Blumcke I, Fimmers R, Urbach H, Wiestler OD,

- Schramm J. Supratentorial gangliogliomas: histopathologic grading and tumor recurrence in 184 patients with a median follow-up of 8 years. *Cancer* 2004; 101: 146-155.
33. Seeck M. Surgical treatment of tumoral temporal-lobe epilepsy. *Lancet Neurol* 2003; 2: 722-723.
  34. Klein M, Engelberts NH, van der Ploeg HM, Kasteleijn-Nolst Trenite DG, Aaronson NK, Taphoorn MJ, Baaijen H, Vandertop WP, Muller M, Postma TJ, Heimans JJ. Epilepsy in low-grade gliomas: the impact on cognitive function and quality of life. *Ann Neurol* 2003; 54: 514-520.
  35. Zaatreh MM, Firlik KS, Spencer DD, Spencer SS. Temporal lobe tumoral epilepsy: characteristics and predictors of surgical outcome. *Neurology* 2003; 61: 636-641.
  36. Cohen-Gadol AA, Ozduman K, Bronen RA, Kim JH, Spencer DD. Long-term outcome after epilepsy surgery for focal cortical dysplasia. *J Neurosurg* 2004; 101: 55-65.
  37. Hader WJ, Mackay M, Otsubo H, Chitoku S, Weiss S, Becker L, Sned OC, 3rd, Rutka JT. Cortical dysplastic lesions in children with intractable epilepsy: role of complete resection. *J Neurosurg* 2004; 100: 110-117.
  38. Duffau H. Surgery of low-grade gliomas: towards a 'functional neurooncology'. *Curr Opin Oncol* 2009; 21: 543-549.
  39. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, Tihan T, Vandenberg S, McDermott MW, Berger MS. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1338-1345.
  40. McGirt MJ, Chaichana KL, Attenello FJ, Weingart JD, Than K, Burger PC, Olivi A, Brem H, Wuinones-Hinojosa A. Extent of surgical resection is independently associated with survival in patients with hemispheric infiltrating low-grade gliomas. *Neurosurgery* 2008; 63: 700-707.
  41. Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS. Functional outcome after language mapping for glioma resection. *N Engl J Med* 2008; 358: 18-27.
  42. Lombardi D, Marsh R, de Tribolet N. Low grade glioma in intractable epilepsy: lesionectomy versus epilepsy surgery. *Acta Neurochir Suppl* 1997; 68: 70-74.
  43. Jooma R, Yeh HS, Privitera MD, Gartner M. Lesionectomy versus electrophysiologically guided resection for temporal lobe tumors manifesting with complex partial seizures. *J Neurosurg* 1995; 83: 231-236.
  44. Sugano H, Shimizu H, Sunaga S. Efficacy of intraoperative electrocorticography for assessing seizure outcomes in intractable epilepsy patients with temporal-lobe-mass lesions. *Seizure* 2007; 16: 120-127.
  45. Giulioni M, Galassi E, Zucchelli M, Volpi L. Seizure outcome of lesionectomy in glioneuronal tumors associated with epilepsy in children. *J Neurosurg* 2005; 102: 288-293.
  46. Kim SK, Wang KC, Hwang YS, Kim KJ, Cho BK. Intractable epilepsy associated with brain tumors in children: surgical modality and outcome. *Childs Nerv Syst* 2001; 17: 445-452.
  47. Minkin K, Klein O, Mancini J, Lena G. Surgical strategies and seizure control in pediatric patients with dysembryoplastic neuroepithelial tumors: a single-institution experience. *J Neurosurg Pediatrics* 2008; 1: 206-210.
  48. Chang EF, Potts MB, Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Barbaro NM, Berger MS. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg* 2008; 108: 227-235.
  49. Cataltepe O, Turanli G, Yalnizoglu D, Topcu M, Akalan N. Surgical management of temporal lobe tumor-related epilepsy in children. *J Neurosurg* 2005; 102: 280-287.



## Peer Reviewers' Commentary

간질과 종양이 함께 있는 환자의 치료에 있어 두 가지 측면을 균형적으로 고려해야 함을 강조한 논문이다. 측두엽에 종양이 위치할 경우 종양 뿐 아니라 전기생리학적 변화를 고려하여 수술하는 것이 중요함을 밝혔으며, 일부 환자에서 해마를 포함한 내측두엽의 구조물을 희생하지 않고 종양 제거와 간질 치료가 가능함을 설명하였다. 최근 간질 환자는 신경과, 신경외과, 소아과, 정신과 의사 및 전문 간호사, 사회사업가 등 여러 분야의 의료진이 다학제간으로 접근하여 효과적인 치료 성적을 이루고 있는 바 본 논문은 여러 다양한 분야의 의료진들에게 좋은 의학적 정보를 제공할 수 있을 것으로 기대된다. 다만 여러 가지의 수술법과 수술 후 간질 치유 결과에 대해 잘 보고하고 있지만, 수술과 관련된 합병증, 부작용에 대한 기술이 부족하고 수술 후의 투약 지침에 관한 설명이 부족한 듯 하다. 그럼에도 불구하고 본 논문은 종양과 간질을 함께 가지고 있는 환자에 대한 균형적이며 실제적인 치료 접근 방향을 제시한 훌륭한 논문으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]