간질의 역학 및 분류

Epilepsy : Epidemiology and Classification

이 병 인
연세의대 세브란스병원 신경과
서울 서대문구 신촌동 134
Byung In Lee, M.D.
Department of Neurology
Yonsei University College of Medicine, Severance Hospital
E-mail : bilee@yumc.yonsei.ac.kr

Abstract

Epilepsy is defined as the condition having the propensity of recurrent seizures and its clinical diagnosis is based on the two or more spontaneous seizures occurring more than 24 hrs apart or one episode of spontaneous seizure associated with an well defined brain pathology. There are two classification systems; one for the epileptic seizures and the other for the epilepsies and epileptic syndromes. The former is simple and clinically useful for the choice of antiepileptic drugs, however, it does not provide any further information regarding the etiology, prognosis, or other clinical characteristics of given patients. For that reason, the latter classification system is being more widely applied at the epilepsy community. However, the syndromic classification of epilepsies, which is based on the clustering of symptoms and signs occurring together, is still at its evolving stage and it should be regarded as the classification system developing into the etiological or pathogenesis-based classification. The incidence of epilepsy is quite variable in different regions, but usually around 40 to 70 cases per 100,000 annually in developed nations with bimodal peaks at the young children and the elderly over age 65. The recent trend of incidence was remarkable for a gradual reduction in young children, contrasted by a rapid rise in elderly population, which might be related to the rapid increase in the proportion of elderly in modern societies. The age-adjusted prevalence of epilepsies is around 0.5 to 1.0% with similar distribution patterns to the incidence. It has been estimated that about 4% of population is expected to develop epilepsy throughout the life time until the age of 80. The natural course of epilepsy is characterized by a spontaneous cure or prolonged remission in about 70% of patients over a prolonged follow-up period (50% without antiepileptic drug treatment and 20% with treatment). These findings clearly indicate that epilepsy is a treatable condition.

Keywords : **Epileptic seizure; Epileptic syndrome; Incidence; Prevalence**
핵 심 용 어 : 간질발작; 간질 증후군; 발생률; 유병률

서 론

간질은 인류역사상 가장 오래된 질병의 하나로서 이에 대한 첫 기록은 BC 5000년경에 세워진 메소포타미아의 석비에서 찾을 수 있다. 그러나 간질의 증상이 매우 갑작스럽고 충격적인 관계로 간질의 발생이 일반 질병과는 달리 초자연적인(예 : 영혼, 악마의 저주 등) 원인에 의해 초래된다는 믿음이 강하였고, 이로 인해 간질 환자들은 사회로부터 격리되거나 멸시를 받는 대상으로 전락되었는데, 실제로 이러한 사회적 편견(social stigma)의 자취는 현재까지도 모든 사회에서 찾아 볼 수 있다. 특히 우리나라는 도덕적 규범을 강조하는 유교사상을 근간으로 한 사회로서 갑작스럽게 발생하는 간질발작은 사회적 규범을 위협하는 요소로 간주하였기 때문에 다른 사회보다도 간질에 대한 편견

의 정도가 더 심하였다고 할 수 있는데, 간질발작이 발생하여 이혼을 당하거나 직장을 잃는 경우, 또는 친구들이나 동료들로부터 외면당하는 일 등은 최근에도 빈번히 발생하고 있고, 이를 당연시 하는 것 또한 우리 사회의 통념이다. 더욱이 대부분의 환자들 역시 자신이 간질 환자라는 사실에 수치심을 느끼고 이를 숨김으로써 적절한 진료의 기회를 놓치거나 또는 간질을 치유시킨다는 비정상적인 방법들(예 : 무당, 기도원, 식이요법 등)에 쉽게 현혹되는 경우가 흔하다. 이러한 간질에 대한 사회적 편견은 간질의 역학적 연구에도 매우 불리한 영향을 미치기 때문에 우리나라에는 아직도 간질에 대한 정확한 역학적 연구는 시행된 바 없다. 그러나 현대의학의 급격한 발전은 간질의 개념을 과거의 치유될 수 없는 만성 질환으로부터 치유되는 질병으로 바꾸었으며, 우리나라에서도 1980년대 후반기부터 간질전문크리닉 또는 간질전문진료프로그램 등이 활성화되기 시작하였고, 최근 여러 종류의 작용기전을 가진 새로운 항경련제들이 소개되고, 난치성 간질을 대상으로 하는 수술적 치료가 확산됨으로써 간질의 치료수준은 이미 선진국들과 비교하여도 손색이 없다고 할 수 있다. 따라서 우리 사회에 만연되어 있는 간질에 대한 편견은 시급히 시정되어야 할 과제이며, 이는 간질 환자들을 치료하는 의사들로부터 시작되어야 한다.

간질의 정의

간질의 핵심을 이루는 증상은 간질성 발작(epileptic seizure)이며, 간질성 발작은 국소성 뇌병변이나 전신성 대사장애, 약물중독, 저산소증, 두부외상 또는 극심한 과로 및 수면부족 등 여러가지 요인에 의해 발생되는 중추성 증상이다. 간질성 발작은 생리학적으로 갑작스럽고 무질서한 대뇌피질세포의 이상흥분상태라고 정의되는데, 이는 임상적으로 발작뇌파소견에 의해 쉽게 이해될 수 있다. 정상적인 기능을 하던 신경세포가 왜 갑작스러운 이상흥분상태로 전환하는가에 대해서는 아직 확실히 알려져 있지는 않지만 정상적 뇌기능을 위한 흥분과 억제의 균형 조절이 여러가지 원인에 의해 깨지게 됨으로써 발생하는 것으로 이해되고 있고, 이는 실험적으로 흥분성 신경전달물질의 기능을 증가시키거나 또는 억제성 신경전달물질의 기능을 억압시킬 경우에 간질성 발작이 일어나게 되는 현상에 의해 뒷받침된다.

간질은 간질성 발작이 지속적으로 재발되는 상태라고 정의되는데, 이는 기술적으로 특별한 유발요인 없이 간질성 발작이 2회 이상 재발되었을 때 간질이라는 진단을 내릴 수 있다는 것을 의미한다. 즉, 영유아기에 흔히 발생하는 열성 경련의 경우나 알코올중독자에서 금단증상으로 발생하는 발작의 경우 또는 고혈당시에 발생하는 발작 등(유발성 간질발작)에서는 발작의 유발요인이 일단 해소되면 발작이 재발되지 않기 때문에 지속적으로 재발되는 상태라고 할 수 없으므로 간질의 진단을 내릴 수 없는 반면에 특별한 이상이 없는 상태에서 발작이 2회 이상 재발하였거나 또는 뇌병변이 발견되었고, 이로 인해 발작이 1회 발생하였다면 향후에도 지속적으로 재발될 가능성이 높기 때문에 간질이라는 진단을 내릴 수 있다. 실제로 특별한 유발요인 없이 간질성 발작이 처음 발생한 환자들을 대상으로 한 연구에서는(1) 환자의 약 40%가 2년 이내에 두번째 발작을 하였으며 발작의 원인이 불명(idiopathic)인 경우에는 재발률이 32%에 지나지 않았지만, 과거 뇌손상의 기왕력이 있는 환자(remote symptomatic)에서는 57%에 달하였고, 뇌파 검사상 정상인 환자들에서의 재발률은 27%, 간질양 뇌파소견이 관찰된 경우에는 58%이었다. 따라서 첫 발작이 있었던 환자들에서 항경련제 치료의 시행 여부는 세밀한 임상소견과 검

사 결과에 따라 좌우된다고 할 수 있으며, 단순히 발작이 있었다고 해서 간질이라는 진단을 내리고 항경련제 치료를 시행하는 것은 환자에게 커다란 불이익을 초래할 수 있음을 명심하여야 한다. 반면에 두번째 발작이 있었던 환자에서 5년 이내에 세번째 발작이 재발되는 경우는 70% 이상으로서(2) 이미 두번의 발작에 있었던 환자의 경우에는 간질이라는 진단과 함께 항경련제 치료를 시행하는 것이 타당하다.

간질의 분류

간질은 여러 종류의 원인 및 발생기전, 다양한 증상 및 임상적 특성, 서로 다른 치료반응 및 예후 등을 가진 불균질적인 증후군(heterogeneous syndrome)이기 때문에 이들을 여러개의 균질성 증후군(homogeneous syndrome)으로 구분하는 작업은 환자의 적절한 치료계획을 수립하는 데에 매우 중요할 뿐만 아니라 간질에 대한 교육 및 연구 등을 시행하는 데에 필수적인 요소이다. 간질의 분류는 크게 간질성 발작의 분류와 간질 및 간질 증후군의 분류로 대별할 수 있는데 간질의 원인이 워낙 다양하고 발생기전도 아직 확실하게 규명되어 있지 못하고 있기 때문에 현재의 분류법은 원인 및 발생기전별 분류법으로 이행하고 있는 과도기적 분류법으로 이해되어야 한다.

1. 간질성 발작의 분류 (Classification of Epileptic Seizures)

현재 가장 널리 사용되고 있는 간질성 발작의 분류법은 1969년 국제간질퇴치연맹(International League Against Epilepsy : ILAE)에서 제정하였고 1981년에 개정한 국제분류법(International Classification of Epileptic Seizures : ICES)으로서(3) 이 분류법의 근간은 발작의 임상증상(ictal semiology)과 뇌파소견의 연계(electroclinical correlation)이며, 이에 의거하여 모든 간질을 부분발작(partial seizure : 발작이 대뇌의 국소에서 발생하는 경우)과 전신발작(generalized seizure : 발작이 대뇌 전반에 걸쳐서 동시에 발생하는 경우)으로 구분하고, 부분발작은 다시 발작중에 의식의 변화 유무에 따라서 의식이 명료할 경우에는 단순부분발작(simple partial seizure)이라 하고 의식의 저하가 있을 경우에는 복합부분발작(complex partial seizure)이라고 하였으며, 또한 뇌 국소에서 시작된 발작이 신경회로를 따라서 뇌 전반으로 파급되는 경우에는 이차적 전신발작(secondarily generalized seizures)으로 분류하였다. 반면에 전신발작의 경우에서는 갑자기 하던 일을 멈추고 멍하게 깜빡하는 발작 증상과 함께 뇌파 검사에서 뇌 전반에 걸친 3 Hz의 극서파(spikes and wave)가 관찰되는 소발작(absence seizure), 갑자기 온몸이 뻣뻣해지며 쓰러지는 긴장성 발작(tonic seizures), 갑자기 양측 상지나 하지를 불규칙적으로 움찔하는 근간대성 발작(myoclonic seizures), 양측 상하지를 규칙적이고 반복적으로 움직이는 간대성 발작(clonic seizures), 긴장성 발작 후 간대성 발작으로 이행되는 대발작(generalized tonic–clonic seizure)과 갑자기 온몸의 근육이 풀어지면서 풀썩 주저앉는 무긴장성 발작(atonic seizure)으로 분류한다. 만일 뇌파 검사소견이나 임상증상이 불명확하거나 뇌파 및 임상의 연계가 안될 경우에는 분류할 수 없는 발작(unclassifiable sezirues)으로 분류된다(표 1). 이 분류법은 매우 간단하여 실제 임상에서 가장 널리 사용되고 있으며, 또한 현재 사용되고 있는 항경련제의 선택이 발작의 종류에 따라서 이루어지고 있기 때문에(예 : 부분발작인 경우에는 카바마제핀, 페니토인, 발프로익산이 선택되며, 전신발작인 경우에는 발프로익산, 소발작인 경우에는 에토

표 1. 간질성 발작의 국제분류법(ILAE, 1981)

1. 부분발작(partial seizures)
   1) 단순부분발작(simple partial seizures) : 의식의 변화가 없음.
      ① 운동성 ② 감각성 ③ 자율신경성 ④ 정신성
   2) 복합부분발작(complex partial seizures) : 의식의 변화가 있음.
      ① 단순부분발작 후 진행된 의식 저하
         ⓐ 1)의 ① ~ ④와 같은 증상 후에 초래된 의식 저하
         ⓑ 자동증이 없는 경우
      ② 의식 저하로 시작된 발작
         ⓐ 의식 저하만 있는 경우
         ⓑ 자동증이 있는 경우
   3) 부분발작으로 시작된 대발작(secondarily generalized seizures)
      ① 단순부분발작 후 대발작이 초래된 경우
      ② 복합부분발작 후 대발작이 초래된 경우
      ③ 단순부분발작이 복합부분발작을 거쳐서 대발작으로 이행된 경우
2. 전신발작(generalized seizures)
   1) 소발작(absence seizures)
      ① 정형의 소발작(typical absence)
      ② 비정형의 소발작(atypical absence)
   2) 근간대성 발작(myoclonic seizure)
   3) 간대성 발작(clonic seizure)
   4) 긴장성 발작(tonic seizure)
   5) 긴장성 간대성 발작(tonic－clonic seizure)
   6) 무긴장성 발작(atonic seizure)
3. 분류불능의 발작(unclassified epileptic seizures)

썩시마이드나 발프로익산이 선택됨), 임상적으로 매우 유용하다. 그러나 이 분류법은 환자나 간질의 특성(예 : 간질의 원인, 예후, 치료에 대한 반응 등)에 대한 정보를 제공해 주지 못하며, 또한 서로 다른 간질을 가지고 있는 환자들에서 같은 양상의 발작이 관찰됨으로써 항전간제 치료 이외의 용도로는 사용하기 어려운 단점이 있다. 특히 최근에 들면서 간질의 수술적 치료가 확산되고, 환자의 예후를 측정하거나 지식의 전달, 교육 및 특정 간질에 대한 기초연구들이 활성화되면서 간질 전문의들간에는 이 분류법의 유용성이 점차적으로 퇴색되고 있다.

이러한 이유로서 최근에는 미국의 Cleveland Clinic을 주축으로 하여 실제로 환자에서 발생한 발작을 녹화한 video tape를 분석함으로써 발작을 순수하게 임상증상에만 의거하여 분류하는 발작의 증상분류법(semiological seizure classification)을 주장하였는데(4), 이 분류법의 임상적 적용은 현재 간질의 수술적 치료 또는 난치성 간질 환자의 진단을 목적으로 시행되는 비디오뇌파검사(video－EEG)를 받는 소수의 환자들에만 국한되고 있다.

2. 간질 및 간질 증후군의 국제분류법 (International Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes : ICEES)

상술한 바와 같이 ICES에 대한 임상적 유용성이 서서히 쇠퇴되고, 간질의 증상인 발작을 분류하기 보다는 간질 자체에 대한 분류를 하는 것이 임상 및 연구의 관점에서 더욱 유용하다는 개념에 입각하여 ILAE에서는 1985년에 ICEES를 공표하였고 1989년에 이를 개정 보완하여 현재에 이르고 있다(5). 이 분류법의 일반적 개념은 대부분의 간질이 원인이 밝혀진 질병이라기 보다는 여러 가지의 임상적 증상과 징후가 공통적으로 발현되는 증후군(clustering of symptoms and signs occurring together)이라는 것에 근거하고 있다. 따라서 이 분류법은 발작의 유형, 원인, 간질병소의 위치, 발생요인, 발병연령, 증세의 정도, 급·만성 경과, 주기적 현상 및 예후 등을 망라하여 공통적 특성을 가진 증후군들로 분류하게 되는데, 이 중에서도 특히 중요한 요인으로는 원인(etiology), 발작양상 및 뇌파소견(semiology and EEG), 간질병소의 위치(anatomy)와 발병연령 및 상황(age or circumstances of seizure occurrence)을 들 수 있다.

ICEES의 분류작업은 3가지 단계로 이루어지게 되는데, 첫번째 단계는 ICES의 경우와 마찬가지로 발작의 증상과 뇌파의 연계(electro semiological correlation)에 의해 간질을 국소성(localization related), 전신성(gene-

ralized) 및 불확실한(undetermined whether localization related or generalized) 간질로 분류하게 되며, 두번째 단계는 원인별 분류로서 과거력과 신경학적 검사에 따라 원발성(idiopathic : 원인불명이며 체질적 또는 유전적 성향이 있는 경우), 미만성(cryptogenic : 징후성 간질로 예측되나 원인을 규명하지 못하는 경우)과 징후성(symptomatic : 중추신경계 질병이 밝혀지거나 강력히 의심되는 경우) 간질로 구분하게 된다. 세번째 단계는 현재 잘 규명되어 있는 특정간질 증후군으로 분류하는 작업으로서 이는 환자에서 관찰되는 임상적 증상과 징후 및 뇌파 소견이 현재 ILAE가 인정하고 있는 특정 증후군과 일치하는가의 검증에 따라서 이루어지게 된다. 예를 들어서 ILAE에서 인정한 양성 로랜딕 간질(benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes : BECTS)의 경우를 보면, 발작의 호발연령은 7~8세이며, 발작양상은 편측 안면 또는 입 주위의 간대성 경련이 의식의 변화 없이 발생하는 단순부분발작이고, 간혹 수면중 대발작이 발생할 수도 있다. 또한 지능발달은 정상이면서 뇌파검사상에서는 정형의 예파(stereotypic sharp wave)가 로랜딕구 주위(Rolandic fissure ; 뇌파상에서는 centrotemporal region)에서 관찰되고 배경뇌파는 정상이다. BECTS의 임상경과는 매우 양호하여 한가지 항경련제의 투여에 의해 발작이 완전히 조절되고 만 16세가 되면 저절로 완치되는 경과를 보인다. 성인에서 흔히 관찰되는 미만성 내측두엽 간질(cryptogenic mesial temporal lobe epilepsy)의 경우를 보면, 호발연령은 보통 10세 전후이며 간질발작의 양상은 속에서 치밀어 오르는 느낌(epigastric rising sensation), 친근한 느낌(deja−vu) 또는 생소한 느낌(jamais−vu)이나 불안감 등의 정서적 또는 자율신경계통의 전구증상이 나타난 후에 반응 없이 멍하고 있다가(blank staring), 씹는 운동(chewing movement), 손을 만지작 거리는 등의 자동증(automatism)이 나타나는데 약 1~2분 후에 발작이 종료되고, 일시적으로 의식이 혼미한 상태가 지속되다가 3~5분 후에 회복되며 회복 후에는 발작 증상에 대한 기억이 없다. 경우에 따라서는 이러한 복합부분발작이 이차적으로 대발작으로 이행되기도 하나 그 빈도는 그리 높지 않다. 내측두엽 간질 환자들의 약 30~50%는 유아기에 열성 경련(특히 장시간 지속된 열성 경련)의 기왕력이 있으며, 때로는 뇌염이나 두부외상 등의 중추신경계 손상의 기왕력이 있는 경우도 있다. 뇌파 검사상에서는 측두엽 전극에서 예파(sharp wave)가 관찰되며, MRI에서는 해마위축(hippocampal sclerosis) 소견이 특징적이며, 이는 경우에 따라서 다른 국소성 뇌병변(예 : cortical dysplasia, encephalomalacia 등)과 동반되어 있는 경우도 있다(dual lesion). 내측두엽 간질은 성인에서 관찰되는 난치성 간질의 가장 흔한 유형으로서 약물치료에 의해 발작의 관해가 이루어지는 경우는 10~20%에 지나지 않기 때문에 수술적 치료가 널리 시행되고 있고, 수술의 성공률은 80% 이상이다(6). 이러한 예와 같이 만일 주어진 환자의 임상적 특성이 ICEES상의 특정 증후군과 일치 될 경우에는 간질의 원인, 경과 및 예후는 물론 적절한 치료계획을 수립하는 데에 커다란 도움을 주기 때문에 ICEES의 임상적 적용은 현재 간질 전문의들에서 점점 보편화되고 있다. 그러나 현재 사용되고 있는 ICEES는 1989년에 발표된 것으로서 지난 10여년 동안에 이루어진 임상 간질학의 발전을 수용하고 있지 못하는 단점이 있으며 이에 대한 비판이 점점 고조되고 있다. 예를 들면, 보편화된 MRI의 소견(7)이나 최근 대두되고 있는 유전성 간질(genetic epilepsy) 등이 아직 이 분류법에 적용되고 있지 못하며, 새로이 발견된 많은 간질 증후군들이 아직 이에 포함되고 있지 못하다. 따라서 현재 사용되고 있는

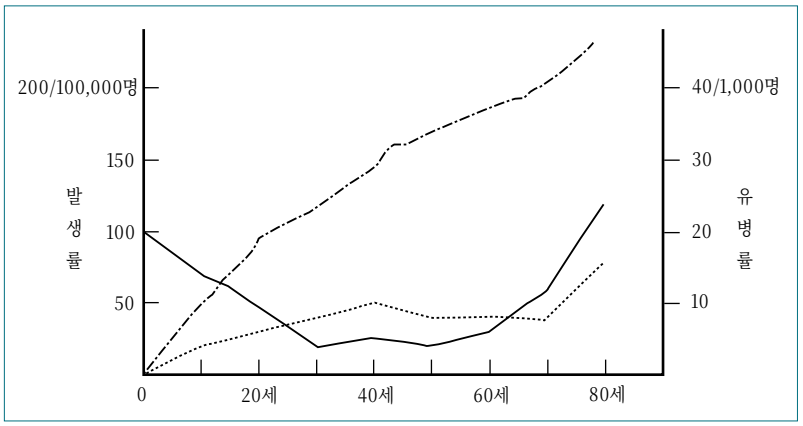

그림 1. 연령에 따른 간질의 발생률(——), 유병률 (-----), 누적발생률 (—·—)
(combined data from reference 10 and reference 11)

tion)를 보이는데(그림 1), 과거에는 1세 미만인 경우가 가장 높았으나(약100/100,000/년), 최근에는 75세 이상(189/100,000/년)에서 가장 높은 것으로 보고되고 있다(10). 이는 의학 발전으로 인한 평균수명의 증가로 노인 연령층의 분포가 크게 증가함에 기인하는데 노년기 간질의 주요 원인은 뇌혈관질환(약 40% 이상)과 다른 퇴행성 뇌질환이며, 이와 연계되어 현대사회의 노인 연령층에서 가장 빈도가 높은 3대 신경계 질병으로는 뇌졸중(stroke), 치매(dementia)와 간질이 꼽히고 있다. Mayo clinic의 역학적 연구에서 관찰된 간질발작의 유형별 발생률은 부분발작이 100,000명당 25명, 전신발작이 17명이었으며, 유형이 불분명한 경우는 2명이었고 원인이 규명되지 않았던 경우(idiopathic or cryptogenic)는 100,000명당 29명, 원인이 밝혀진 경우(symptomatic)는 15명이었다(10).

ICEES는 시급한 개정 보완작업을 요구하며(8), 이 분류법의 기본 개념인 간질 증후군의 분류는 원인이나 병리기전에 의한 분류법으로 진행하고 있는 과도기적 분류법으로 이해되어야 한다.

간질의 역학

1. 발생률(Incidence)과 유병률(Prevalence)

간질의 발생률은 연구자 또는 지역에 따라서 인구 100,000명당 11명부터 230명까지 매우 다양하게 보고되어 있는데, 특히 후진국이나 개발도상국에서 보고된 발생률은 대부분 100,000명당 100명 이상으로 비교적 높은 반면 선진국의 경우에는 40~70명 정도로 비교적 낮게 보고되어 있다(9). 미국 Mayo clinic에서 보고한 1935년부터 1984년까지의 발생률은 연 100,000명당 44명이었으며 남자는 49명, 여자는 41명으로 남자에서의 발생률이 더 높았다. 연령에 따른 발생률은 보통 1세 미만에 높다가 급격히 떨어져서 20세부터 낮은 상태에 있다가 60세부터 다시 증가하는 양봉의 분포(bimodal distribu-

간질의 유병률 역시 발생률과 마찬가지로 연구자나 국가에 따라 다양하게 보고되고 있으나 대부분의 연구들은 활동성 간질(active epilepsy : 과거 2년 동안에 발작이 있었던 경우)의 유병률이 인구 1,000명당 4~10명으로 보고하고 있으며, Mayo clinic의 보고(11)에서는 1940년의 유병률이 1,000명당 2.7명이었으나 1980년에는 6.8명으로 증가하였다. 또한 연령에 따른 유병률을 보면 10세 미만에서는 1,000명당 2명이다가 서서히 증가하여 20대 이후부터는 6.8명으로 유지되다가 75세 이상에서는 15명으로 급격하게 증가하는 양상을 보인다.

발작의 유형에 따른 유병률은 부분발작이 1,000명당 4

명, 전신발작이 2.3명 유형이 불분명한 경우가 0.5명이었으며, 원인 미상인 경우는 76%이고 원인이 밝혀진 경우에서는 뇌혈관질환(cerebrovascular disease)이 전체의 6%, 발생학적 질환이 5%, 두부외상이 5%, 중추신경계 감염 4%, 뇌종양이 2%, 퇴행성 뇌질환이 1%, 기타가 1%이었다.

누적발생률(cummulative incidence)은 일단 간질이 발생했던 사람들을 모두 합쳐서 일생 동안에 간질이 발생할 가능성을 나타내는 지표로서 Hauser 등(16)은 80세까지의 누적발생률이 4%라고 보고하였는데, 이는 인구의 4%가 일생중에 간질을 경험한다는 것을 의미하며 이렇게 누적발생률이 유병률보다도 훨씬 높게 나타났다는 사실은 간질이 발생했던 환자들의 상당수가 완치를 경험한다는 것을 의미한다.

2. 간질의 자연경과(Natural Courses of Epilepsy) 및 예후(Prognosis)

누적 발생률과 유병률의 차이에서 보는 바와 같이 상당수의 간질 환자들은 시간이 지나면서 치유를 경험하게 되는데, Annegers 등(12)은 간질로 진단된 618명의 환자를 대상으로 20년 동안의 경과를 연구하였는데, 5년 이상의 발작관해율(5 year remission rate)은 진단 후 10년 동안은 65%, 20년 동안에는 76%에 달했으며, 연구종료 시점에서 5년 이상 발작의 관해가 있었던 경우(terminal 5 year remission)는 10년이 경과한 시점에서는 61%, 20년에는 70%이었다. 또한 환자의 30%는 항경련제를 복용함에도 불구하고 발작의 완전관해가 달성되지 않았으며, 20%는 항경련제를 복용한 상태에서 5년 이상의 완전관해가 이루어졌고, 나머지 50%는 항경련제 복용을 중지한 상태에서 발작의 완전관해가 이루어졌다. 영국의 역학적 연구(13)에서도 위와 같은 결과가 도출이 되었는데, 새로이 진단된 792명의 간질 환자들을 9년 동안 장기 추적하여 관찰한 결과 3년 동안 발작의 관해가 있었던 경우는 84%, 5년 이상의 발작관해율은 67%이었으며, 연구종료 당시에는 68%의 환자가 3년 이상의 발작관해를 유지하고 있었으며, 5년 이상의 발작관해율은 54%이었다. 또한 간질의 예후는 원인에 따라서 차이가 있었는데, 원발성 간질의 경우에서는 추적관찰 기간중에 5년 이상의 발작관해율이 75%이었던 반면에 뇌손상의 기왕력이 있었던 징후성 간질의 경우에는 61%이었다. 발작의 유형에 따른 발작 관해율의 경우는 부분발작의 경우 3년과 5년의 발작관해율이 각각 80%와 63%이었던 반면에 전신발작의 경우는 각각 91%와 71%로서 부분발작의 경우에서 발작의 관해율이 좀 더 저조한 경향을 나타냈다. 간질 환자의 사망률(standard mortality ratio : SMR)은 일반 대중에 비하여 약 2~3배 정도 높은 것으로 보고되고 있는데(14), 간질 환자에서의 사망률은 진단 후 처음 1년 동안에 가장 높다가 시간이 경과할수록 서서히 감소되며, 징후성 간질의 경우가 원발성 간질보다 더 높다(SMR : 1.6 vs 4.3). 간질 환자들의 사망률은 간질 뿐만 아니라 항경련제 또는 기타 항경련 치료와 간질을 일으키는 중추성 병변들에 의해 영향을 받는데 사망원인은 종양(26%), 폐렴(25%), 심혈관질환(24%), 발작과 관련된 원인(12%), 원인불명의 급사(6%), 사고(3%) 등으로 보고되었으며, 이러한 결과는 간질 환자들의 사망원인 중 약 10~20%가 발작과 관련되어 있다는 것을 의미한다. 이 중 특히 원인불명의 급사(sudden unexplained death in epileptic patients : SUDEP)는 젊은 연령층과 난치성 간질 환자들에서 높은 것으로 보고되고 있는데, 그 빈도는 약 100~500명 중 1명꼴로 보고되고 있고, 이는 젊은 연령층의 일반인들에 비해 10배 이상 높은 수치이다(15).

표 2. International Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes (ILAE, 1989)

1. Localization—related(focal, local, partial) epilepsies and syndromes
   1) Idiopathic
      - Benign childhood epilepsy with centrotemporal spike
      - childhood epilepsy with occipital paroxysms
      - primary reading epilepsy
   2) Symptomatic
      - chronic progressive epilepsia partialis continua of childhood(Kojewnikow's syndrome)
      - syndromes characterized by seizures with specific modes of precipitation
      - temporal lobe epilepsy, - frontal lobe epilepsy
      - parietal lobe epilepsy, - occipital lobe epilepsy
   3) Cryptogenic
      Same as 2) symptomatic epilepsy but the etiology is unknown
2. Generalized
   1) Idiopathic
      - benign neonatal familial convulsions, - benign neonatal convulsions
      - benign myoclonic epilepsy in infancy
      - childhood absence epilepsy (piknolopsy), - juvenile absence epilepsy
      - juvenile myoclonic epilepsy, - epilepsy with grand mal seizures on awakening
      - other generalized idiopathic epilepsies not defined above
      - epilepsies with seizures precipitated by specific modes of activation
   2) Cryptogenic or Symptomatic
      - West syndrome(infantile spasms), - Lennox—Gastaut syndrome
      - epilepsy with myoclonic—astatic seizures
      - epilepsy with myoclonic absences
   3) Symptomatic
      ① non—specific etiology
         - early myoclonic encephalopathy
         - early infantile epileptic encephalopathy with suppression burst
         - other symptomatic generalized epilepsies not defined above
      ② specific syndromes(diseases in which seizures are presenting or predominant features)
3. Epilepsies and syndromes undetermined whether focal or generalized
   1) with both generalized and focal seizures
      - neonatal seizures, - severe myoclonic epilepsy in infancy
      - epilepsy with continuous spike—waves during slow wave sleep
      - acquired epileptic aphasia(Landau—Kleffner syndrome)
      - other undetermined epilepsies not defined above
   2) without unequivocal generalized or focal features
4. Special Syndromes
   1) situation—related seizures
      - febrile convulsions, - isolated seizures or isolated status epilepticus
      - seizures occurring only when there is an acute metabolic or toxic events

3. 유전적 성향(Genetic Influence)

간질의 발생에 유전적 요인이 관여한다는 사실은 오래 전부터 제기되어 왔던 사실로서 쌍둥이 모두에서 간질이 발생할 가능성은 일란성일 경우가 이란성인 경우보다 훨씬 높고(약 45% vs 7%), 원발성 유년기 간질 환자들의 경우 형제, 자매가 간질이 있는 가능성이 그렇지 않은 경우에 비해 2.5배 높으며, 자녀의 경우에는 3.4배 정도 높은 것으로 보고되고 있다(16). 또한 최근에는 유전학과 분자생물학의 발전에 기인하여 단일 유전자이상에 의한 유전성 간질 증후군(monogenetic epileptic syndrome)들이 속속 발견되고 있다. 그러나 대부분의 유전성 간질(국제분류법의 원발성 간질)의 경우는 여러개의 유전자들이 복합적으로 작용하는 것으로 추론되고 있는데(complex inheritance pattern), 아직 이에 대한 기전은 밝혀지지 않은 상태이다. 따라서 간질 역시 다른 신경계 질병들과 마찬가지로 유전적 소인과 환경적 소인의 상호작용에 의해 발생하는 질병으로 간주될 수 있고, 유전적 성향의 정도는 간질 증후군의 종류에 따라서 크게 다를 것으로 생각된다. Hauser 등(11)의 연구에 의하면 엄마가 간질을 가졌을 경우에 자녀가 25세가 될 때까지 발작이 일어날 가능성은 8.7%, 아버지가 간질인 경우에는 2.4%, 일반인인 경우에서는 1.6%로서 엄마가 간질일 경우에 특히 가능성이 높은 것으로 보고하였는데, 아직 그 이유는 규명되어 있지 못하다. 또한 자녀에서의 발작 가능성은 엄마의 간질 발생이 20세 이전에 있었을 경우에 더 높고, 엄마가 소발작(absence seizure)이 있었던 경우는 9%, 다른 전신발작인 경우는 3%, 부분발작인 경우는 5%로 보고함으로써 간질 증후군에 따른 차이점을 관찰할 수 있고, 가장 나쁜 경우라 할 지라도 자녀가 간질을 갖게 될 가능성은 10% 미만이기 때문에 간질이 유전성 질환이라는 일반 사회적 개념은 시급히 시정되어야 한다(16).

결 론

간질은 서로 다른 임상적 특성과 발생기전 및 예후를 가지고 있는 비균질적인 질병군으로서 갑작스럽고 무질서한 뇌세포의 이상흥분상태를 공통적인 특징으로 한다. 현재 사용되고 있는 간질의 분류법은 공통적으로 발생하는 임상양상 및 징후를 종합한 증후군의 분류법으로서 이는 향후 간질의 발생기전이 규명됨에 따라서 원인별 또는 기전별 분류법으로 이행되어 가는 과도기적인 분류법으로 간주되어야 한다. 간질의 발생률은 100,000명당 약 40~70명이고 유병률은 1,000명당 5~10명으로 추산되며, 최근 노인 연령층에서의 간질 발생률이 급격하게 증가하고 있는 사실은 현대사회에서 간질의 중요성이 점점 증가한다는 것을 의미한다. 간질과 유전의 관계는 간질 증후군의 유형에 따라 다르지만 일반적으로는 여러개의 간질 유전자들의 조합과 환경적 요인과의 상호작용에 의해 발생된다고 추측되고 있으며, 실제로 부모가 간질 환자인 경우에 자녀에서 간질이 발생할 가능성은 최악의 경우라 할 지라도 10% 미만으로 매우 낮다. 따라서 간질이 유전병이라는 일반적인 통념은 시정되어야 하며, 간질은 고혈압이나 당뇨병 또는 다른 중추신경계 질환들과 같이 유전적 소인과 환경적 요인들이 서로 관계하여 발생하는 질병으로 개념화 되어야 한다.

참 고 문 헌

1. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure : A quantitative review. Neurology 1991 ; 41 : 965 - 72
2. Hauser AW, Rich SS, Lee JR, Annegers JF, Anderson VE. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. N Engl J Med 1998 ; 338 : 429 - 34

3. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizure. Epilepsia 1981 ; 22 : 489 - 501
4. Luders H, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasel A, Wyllie E, et al. Semiological seizure classification. Epilepsia 1998 ; 39 : 1006 - 13
5. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1989 ; 30 : 388 - 412
6. Engel J, Jr, Willamson PD, Wieser HG. Mesial temporal lobe epilepsy. In Engel J, Jr, Pedley TA. eds. Epilepsy : A Comprehensive Textbook. Philadephia : Lippincott—Raven Publishers, 1997 : 2417 - 26
7. Lee BI, Heo K, Kim JS, Kim OJ, Park SA, Kim DK, et al. Syndromic diagnosis at the epilepsy clinic : Role of MRI in lobar epilepsies. Epilepsia 2002 ; 43 : 496 - 504
8. Everitt AD, Sander JW. Classification of the epilepsies : time for a change? A critical review of the International Classification of the Epilepsies and Epileptic Syndromes(ICEES) and its usefulness in clinical practice and epidemiological studies of epilepsy. Eur Neurol 1999 ; 42 : 1 - 10
9. Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996 ; 16 : 433 - 43
10. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota : 1935—1984. Epilepsia 1993 ; 34 : 453 - 68
11. Hauser WA, Annegers SF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota : 1940—1980. Epilepsia 1991 ; 32 : 429 - 45
12. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. Epilepsia 1999 ; 20 : 729 - 37
13. Cockerell OC, Eckle I, Goodridge DM, Sander JW, Shorvon SD. Epilepsy in a population of 6,000 re—examined : secular trends in first attendance rates, prevalence, and prognosis J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995 ; 58 : 570 - 6
14. Klenerman P, Sander JW, Shorvon SD. Mortality in patients with epilepsy : a study of patients in long—term residertial care. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993 ; 56 : 149 - 52
15. Annegers JF. Mortality In : Engel J, Jr, Pedley TA. eds. Epilepsy : A Comprehensive Textbook. Philadelphia : Lippincott—Raven, 1997 : 99 - 104
16. Ottman R. Family studies. In Engel J, Jr, Pedley TA. eds. Epilepsy : A Comprehensive Textbook. Philadelphia : Lippincott—Raven Publishers, 1997 : 177 - 83