간질의 진단

Epilepsy : Diagnosis

이 상 암
울산의대 서울아산병원 신경과
서울 송파구 풍납 1동 388 - 1
Sang Ahm Lee, M.D.
Department of Neurology
University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center
E - mail : salee@amc.seoul.kr

Abstract

A physician faced with a patient who has an episodic disorder should determine whether the episode in question is indeed a seizure in the first place. If so, he or she should characterize its pattern and other characteristics, and finally, should delineate the underlying cause. Epilepsy is primarily a diagnosis based on a history and the initial assessment is based largely on the clinical history, especially on an accurate description of the event in question. The EEG, MRI, and routine blood tests should be included in the initial diagnostic workup. The EEG is undoubtedly the most sensitive, indeed indispensable, tool for the diagnosis of epilepsy, however, it must be used in conjunction with clinical data. A proportion of epileptic patients have a perfectly normal interictal EEG. Furthermore, a small number of healthy persons show paroxysmal EEG abnormalities. MRI is the most important diagnostic tool for the detection of structural abnormalities underlying epilepsy. Some patients may later need protracted video—EEG monitoring for the diagnosis of epilepsy. The conditions most likely to simulate a seizure are syncope and transient ischemic attacks. There is a rise in serum creatine kinase and serum prolactin levels after the seizure, which findings could be used in emergency room to assist in distinguishing seizures from syncope or pseudo—seizures.

Keywords : **Seizure; History taking; EEG; MRI**
핵 심 용 어 : 발작; 병력 청취; 뇌파검사; 뇌자기공명촬영

서 론

간질은 '비유발성 발작(unprovoked seizures)이 2회 이상 발생하는 임상증후군'으로 정의된다(그림 1). 여기에서 '발작(seizure)'이란 대뇌 신경세포의 일시적인 과동조 전기방전(hypersynchronous electrical discharge)으로 인해 발생되는 모든 임상증상을 의미한다. 몸에 심한 경련 증상이 일어나도 대뇌의 전기방전에 의한 것이 아니라면 '발작'이라고 하지 않고 단지 '경련(convulsion)'이라고 표현한다. '발작'은 유발성(provoked)과 비유발성(un provoked)으로 다시 분류된다(1). '비유발성' 발작이란 급성 원인 없이 일어나는 간질성 발작(epileptic seizures)을 의미하며, 이것이 2회 이상 있을 때 간질로 진단된다(2). 급성 원인에 의한 유발성 발작은 '급성 증후성 발작(acute

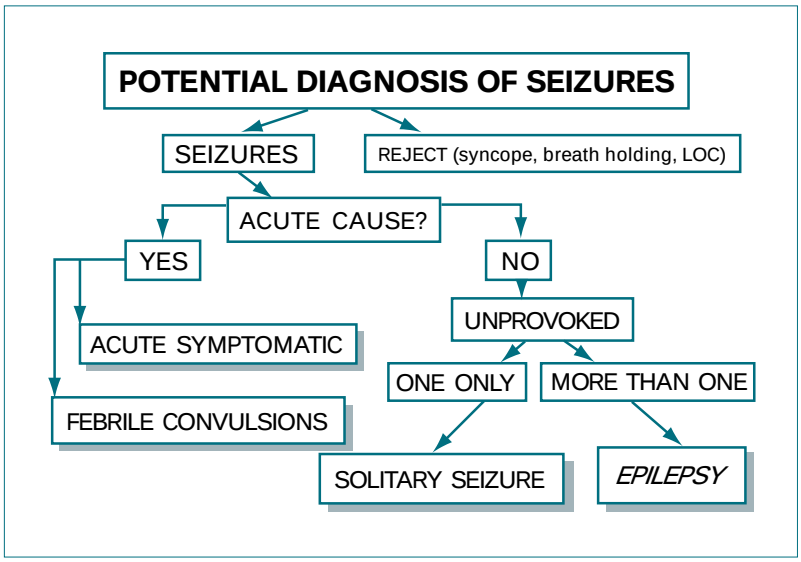

그림 1. 발작과 간질의 진단

symptomatic seizures)'이라 하며, 갑작스러운 뇌손상 또는 뇌기능 장애에 기인하는 증상으로 간주되기 때문에 2번 이상 재발해도 간질이라 하지 않는다. 예를 들면, 교통사고로 머리를 다친 환자에서 사고 당일 발작이 수 차례 일어나도 급성 증후성 발작이라 하고 간질이라 하지 않는다. 그러나 이 환자가 회복되어 정상적인 생활을 하던 중 별다른 이유 없이 이전의 뇌손상으로 인해 발작이 최소 2회 이상 발생하면 이때 간질로 진단된다.

발작적(episodic) 장애를 호소하는 환자를 볼 때 의사는 우선적으로 환자의 증상이 발작인지의 여부를 결정하여야 한다. 만약 발작이라면 발작의 종류 및 특징을 파악해야 하고, 마지막으로 그것의 원인을 찾기 위한 검사를 진행하여야 한다. 간질의 진단에서 가장 중요한 것은 병력 청취(history taking)이다. 대부분의 경우 이학적 및 신경학적 진찰은 별로 도움이 되지 않지만 국소성 신경징후나 특정 뇌질환의 가능성을 시사하는 신체적 징후(예 : cafe-au-lait spots, adenoma sebaceum 등)들이 나타날 경우에는 간질과 간질의 원인을 진단하는 데에 도움을 주게 된다.

초기 진단과정에 포함되는 일반적인 검사는 뇌파, MRI, CBC, blood chemistries, 간기능 검사, 갑상선기능 검사 등이며 이 중 가장 중요한 것이 뇌파와 MRI 검사이고 CT는 응급상황에서만 시행된다. 일부 환자에서 비디오-뇌파 검사가 시행되기도 하며 Holter 검사, tilt-table 검사, 수면다원검사 등은 간질의 감별진단을 위해 때때로 시행된다.

간질의 병력 청취

현대 의학의 괄목할 만한 발전에도 불구하고 아직도 간질의 진단은 문진에 의해 크게 좌우된다. 발작을 주소로 내원하여 뇌파와 MRI가 정상인 경우 간질의 진단은 전적으로 문진에 의존할 수 밖에 없고 이런 상황은 실제 드물지 않다. 또한 뇌파나 MRI에서 이상소견이 발견된다고 해도 문진은 검사로 확인할 수 없는 많은 중요한 정보를 제공하기 때문에 문진의 중요성은 여전히 강조될 수 밖에 없다. 발작에 대한 문진 때에는 환자와 함께 환자의 가까운 보호자가 함께 참여하여야 한다. 환자는 발작 때 흔히 의식을 잃고 또한 원인이 될만한 어렸을 때의 과거력을 기억하지 못하는 경우가 많기 때문이다.

간질 환자의 문진 때 반드시 확인해야 할 항목은 표 1과 같다(3). 이는 크게 두 부분으로 나눌 수 있는데, 하나는 증상 자체에 대한 병력 청취이고 다른 하나는 환자의

표 1. 간질발작의 중요한 병력 청취 사항들

First event in the seizure (aura, initial movement, or sensation)
Subsequent evolution of the seizure
Postictal manifestations (focal [e.g., Todd's paresis] vs. diffuse nonspecific)
Is there more than one seizure type?
Has there been a change in the seizure pattern?
Date and circumstances of first attack
Subsequent precipitating or triggering factors (alcohol, sleep deprivation, hormonal)
Age at onset, average frequency of attacks, and longest seizure−free interval
Response to previous medication (doses, blood levels, combinations)
Family history (parents, offspring, siblings)
Is there a history of neonatal seizures or febrile seizures?
Is there a history of previous brain injury?
Is there personal or family history of other neurologic, mental, or systemic disease?

일반적인 과거력이다. 전자를 통해 환자의 증상이 발작인지, 아닌지 판단하고 만약 발작이라면 전신발작인지, 부분발작인지 판단한다. 후자로서는 간질의 원인을 알 수 있다. 간질의 진단에서 발작의 유형을 판단하는 것은 무척 중요한 부분이지만 쉽지 않은 경우가 많고 비디오−뇌파 검사를 하면 정확한 발작 유형을 알 수 있으나 이는 극히 일부 환자에 제한된다.

발작 유형을 판단하는 데 크게 도움이 되면서 간과하기 쉬운 문진 항목은 전조(aura)나 자동증(automatism)의 유무, 근간대발작(myoclonic seizures) 또는 소발작(absence seizures)의 유무, 첫 발작 발생 나이, 간질의 위험인자 등이다. 성인 간질 환자의 50~60% 정도에서 발작 초기에 전조를 경험하는데, 이를 확인함으로써 부분발작임을 알 수 있고 그 전조 양상에 따라 발작이 시작되는 부위를 추정할 수 있다. 근간대발작은 마치 깜짝 놀란 듯이 전신 또는 신체 일부에서 근육이 순간적으로 빠르게 수축하는 것을 말한다. 대부분 의식소실이 없고 순간적으로 지나가는 현상이어서 환자들은 이것을 정상적인 생리현상쯤으로 생각하여 의사에게 말을 하지 않는다. 전신성 강직−간대(generalized tonic−clonic) 발작이 일차성(primary)인지, 아니면 부분발작의 이차성 전신화(secondary generalization)인지 불분명할 때 근간대발작이 있으면 일차성으로 진단할 수 있다. 소발작 또한 많은 환자들이 의사에게 호소하지 않기 때문에 반드시 의사가 근간대발작과 함께 확인해야 한다. 소발작은 병력 청취 때 전조를 동반하지 않는 복합부분발작과 감별하기 쉽지 않기 때문에 항상 주의를 기울여야 한다. 특발성 전신간질(idiopathic generalized epilepsy)은 첫 발작의 발생 나이가 소아기 또는 유년기의 특정 연령 범주에 한정되어 있기 때문에 환자의 발작 시작 연령이 특발성 간질과 증후성 간질(symptomatic epilepsy)을 감별하는 데 도움을 준다.

뇌파 (Electroencephalography, EEG)

간질은 대뇌의 전기적 과흥분상태로 인해 발생하는 질환이기 때문에 뇌파는 간질의 진단에 가장 중요한 검사로 인정받고 있으며(4). 문진과 진찰상에서 간질의 가능성을 고려할 경우에는 뇌파를 시행하여 발작간간질양전위(interictal epileptiform discharges, IEDs)를 발견, 간질을 확진할 수 있다. 그러나 이 때 뇌파 검사가 정상이라고 해서 간질을 배제할 수는 없는데 이는 뇌파의 낮은 민감도에 기인한다. 간질 환자의 경우에서 첫번째 뇌파 검사에서 IEDs가 발견되는 가능성은 29~55%에 지나지 않고, 여러번의 뇌파 검사를 시행하여야만 환자의 약 80%에서 IEDs가 관찰되게 된다. 또한 뇌파 검사에서 IEDs가 관찰되는 가능성은 전신간질보다도 부분간질에서 더욱 저조하며, IEDs가 증명된 환자의 90%는 4차례

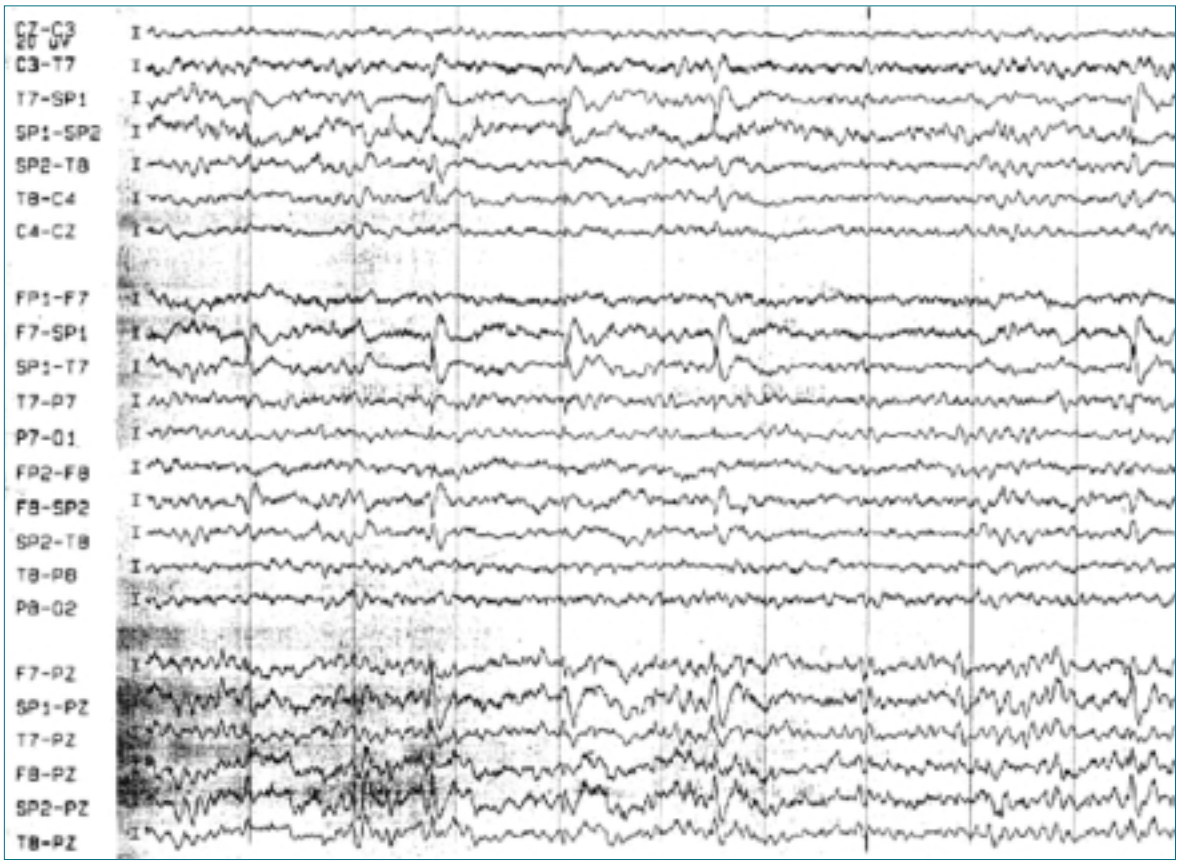

그림 2. 국소성 발작간간질양전위(IEDs). 국소성 IEDs가 좌측 접형골 전극 (SP1)에서 반복적으로 관찰되고 있다.

의 뇌파 검사로 확인되었다(5, 6). 반면 정상인에서도 IEDs가 발견될 수 있는데, 정상 소아인 경우 2.2~3.5%, 정상 성인인 경우 0.2~0.5%이다(4). 따라서 뇌파 검사는 민감도는 낮지만 특이성(specificity)은 매우 높은 검사라 할 수 있고, 이러한 이유로서 간질의 진단은 의사의 판단에 의해 내려지게 되는 것이며, 뇌파 검사는 의사의 판단을 도와주는 보조적인 검사로 인식되어야 한다.

간질 환자에서 관찰되는 IEDs는 크게 2가지 형태로 분류된다. 국소성(focal) IEDs는 부분간질을 시사하며(그림 2), 그 관찰부위가 일반적으로 발작시작 부위와 일치한다. 범발성(generalized) IEDs는 전신간질을 의미한다(그림 3). 이는 주로 극-서파 복합체(spike-wave complexes) 형태를 취하는데, 극-서파가 3 Hz 이상이면 특발성 전신간질, 3 Hz 미만이면 레녹스-가스토 증후군(Lennox-Gastaut syndrome)과 같은 증후성 전신간질 또는 전두엽 간질(frontal lobe epilepsy)과 같은 부분간질을 의미한다(4). IEDs 이외에 뇌파 배경파(background activities)의 이상소견도 간질의 분류에 도움이 된다. 일반적으로 특발성 간질은 배경파가 정상적인 반면, 증후성 간질은 뇌손상 정도에 따라 다양한 정도의 서

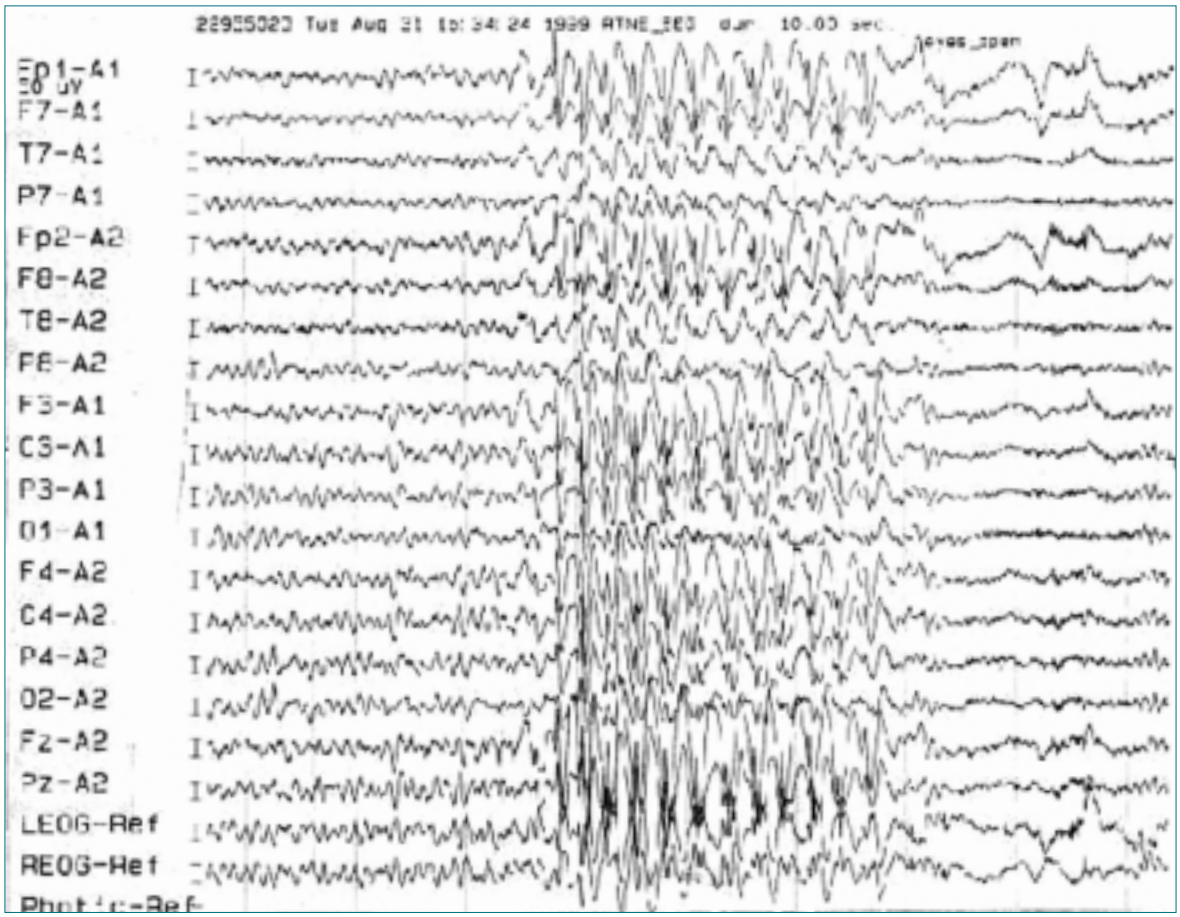

그림 3. 범발성 극-서파 복합체. 특발성 전신간질 환자에서 약 3초 동안 3.5~4 Hz로 극-서파가 모든 전극에 걸쳐 관찰되고 있다.

파(slow waves)를 보인다.

뇌파는 간질의 확진 뿐만 아니라 간질의 유형을 결정하는 데도 중요한 역할을 한다. 즉 문진에서 간질의 유형을 알 수 없을 때 뇌파가 결정적인 도움을 주는 경우는 드물지 않다. 멍하니 반응 없이 무엇을 응시하는 양상의 발작은 일반적으로 복합부분발작이나 소발작을 의미하는데, 문진에서는 둘을 구별할 수 없으나 뇌파에서는 극명한 차이를 보인다. 즉 이 환자에서 IEDs가 국소성이면 복합부분발작, 범발성이면 전신발작임을 알 수 있다. 전신성 강직-간대 발작이 일차성인지, 아니면 부분발작의 이차성 전신화인지 불분명 할 때, 또한 대부분의 발작이 수면중에만 나타나서 정확한 발작 양상을 알 수 없을 때 뇌파에서 IEDs가 발견되면 그 형태로 간질 유형을 알 수 있다.

뇌자기공명영상 (Magnetic Resonance Imaging, MRI)

MRI는 증후성 간질 환자에서 발작을 일으키는 구조적 뇌병변을 찾아내는 데 가장 중요한 진단적 방법이다(7, 8). 특히 내측두경화증(mesial temporal sclerosis), 피

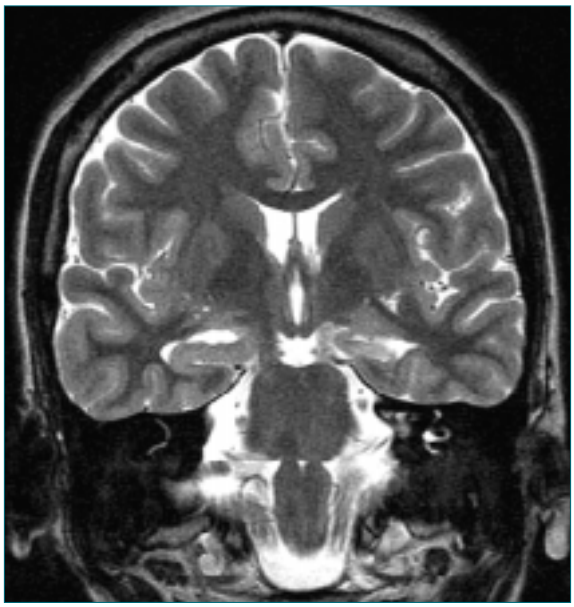

그림 4. 해마위축. 좌측 해마의 위축과 T2 음영 증가 소견이 보이고 있다.

질이형성증(cortical dysplasia), 과오종(hamartoma), 저단계(low-grade) 뇌종양, 해면혈관종(cavernous malformation) 등의 뇌병변을 찾아내는 데 있어서 MRI가 CT 영상보다 월등히 우수하다. 간질 환자에서 MRI상 국소성 뇌병변이 관찰되는 경우는 환자와 발작의 유형에 따라 크게 차이가 있는데, 새로이 진단된 간질 환자에서 약 20~30%에서 뇌병변이 관찰되지만 약물치료에 반응이 저조한 난치성 간질 환자들에서는 약 50~70%까지 보고되고 있다.

간질 환자에서 MRI를 찍을 때는 가능한한 고해상도의 MRI 기종을 사용하는 것이 바람직하며 관상 영상을 얻을 때는 해마의 장축과 수직이 되게 하여야 한다(9). 이는 측두엽 간질의 가장 흔한 원인인 내측두경화증의 경우 양측 해마의 위축과 T2 음영 증가 소견을 잘 관찰해야 하기 때문이다(그림 4).

비디오-뇌파 검사 (Video-EEG Monitoring)

비디오-뇌파 검사는 수 일간 지속적으로 환자의 상태를 비디오로 찍으면서 동시에 뇌파를 기록하는 검사이다. 문진, 뇌파, MRI 등의 기본적인 방법으로 진단할 수 없을 때 또는 약물치료에 잘 반응하지 않고 발작의 유형에 대한 진단이 확실하지 않을 경우에 특히 유용하다. 단 환자의 증상이 빈번히 발생하여 수 일간의 검사기간 동안 기록될 수 있어야 한다. 이 검사는 가성 발작을 포함한 유사증상을 발작과 감별하는 데 가장 정확한 검사이다.

기타 검사소견

1. 뇌척수액 백혈구 증가증

1회의 단발성 발작 후 환자의 15%에서 뇌척수액의 백혈구와 단백이 증가할 수 있다. 일반적으로 백혈구 증가는 10/㎣ 정도이지만 드물게 50/㎣까지 증가할 수 있다(10). 이러한 소견은 뇌의 감염성 또는 염증성 질환의 증거로 오인될 소지가 있다. 그러나 일단 뇌척수액 백혈구 증가 증이 현저하면 발작 후 일시적 백혈구 증가로 확인되기 전까지는 감염성 또는 염증성 질환의 소견으로 해석하는 것이 안전하다.

2. 전신성 산증(Systemic Acidosis) 및 혈청 CK 증가

거의 대부분의 환자에서 경련성 발작 후 혈청 pH는 감소하고, 혈청 CK는 증가한다. 발작 직후에는 혈청 pH가 7까지 떨어지는 경우가 드물지 않다. 혈청 CK 증가는 응급실에서 발작과 실신을 감별하는 데 유용한 지표로 사용될 수 있다(10). 그러나 실신하면서 심한 근육손상을 입는 경우 또는 실신해 있는 동안 근육압박이 심할 경우에도 혈청 CK 증가는 일어날 수 있다는 것을 염두에 두어야 한다.

표 2. 실신과 전신성 강직-간대 발작간의 감별진단

	Syncope	GTCS
Precipitating event	~50%	None
Falls	Flaccid or stiff	Stiff
Convulsions	~80%, usually < 30s, arrhythmic, multi-focal and/or generalized	Always, 1~2 min, rhythmic, generalized
Eyes	Open, transient upward or lateral deviation	Open often sustained deviation
Hallucinations	Late in the attack	May precede partial seizure
Incontinence	Rare	Common
Tongue bite	Rare	Common
Postictal confusion	< 30s	2~20 min
Prolactin, creatine kinase	Normal	Elevated

3. 혈청 prolactin 증가

경련성 전신발작이나 복합부분발작 후 혈청 prolactin이 증가하는데, 이는 발작 후 10~20분 정도 지속된다(11). 소발작 또는 근간대발작의 경우에는 증가하지 않는다. 발작 후 혈청 prolactin 증가는 진성 발작과 가성 발작(pseudo-seizure)을 감별하는 데 유용하다. 실신의 경우에는 혈청 prolactin이 약간 증가할 수 있다. 혈청 prolactin과 같이 ACTH와 혈청 cortisol도 발작 후 증가하는데, 이 호르몬의 변화를 진단 목적으로 사용하려면 환자의 정상적인 기준치를 알아야 한다.

감 별 진 단

발작의 감별진단에서 가장 중요한 증상은 실신과 일과성 뇌허혈발작(transient ischemic attacks, TIA)이다(10, 12). 증상 후 혼돈, 요실금, tongue bite 등의 증상은 발작에 비해 실신에서는 드물기 때문에 두 증상간의 감별에 유용하다(표 2). 또한 응급실 내원시 혈청 CK와 혈청 prolactin 검사가 발작의 진단에 도움이 된다. TIA는 부분간질과의 감별이 중요한데 환자의 나이, 심장 및 경동맥 질환의 소견 등이 둘 간의 감별에 중요하다. 부분발작에 비해 TIA는 좀 더 서서히 진행하며 증상의 기간도 더 긴 경향이 있다. 또한 부분발작이 주로 해당 뇌부위의 기능항진으로 발현하는 반면, TIA는 국소적 기능의 소실로 발현한다. 그러나 limb-shaking TIA는 간질과 감별이 힘들다. 이 외에도 편두통, 몽유병, 렘수면행동장애(REM sleep behavior disorder), 공황발작(panic attack), 저혈당증, 탄력발작(cataplexy), 가성발작 등 다양한 질환을 간질과 감별하여야 한다(10, 12).

참 고 문 헌

1. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia 1981 ; 22 : 489 - 501
2. Commission on Classification and Terminology, International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1989 ; 30 : 389 - 99
3. Moshe SL, Pedley TA. Overview : Diagnostic evaluation. In : Engel J, Jr, Pedley TA. eds. Epilepsy : a comprehensive textbook. Philadelphia : Lippincott-Raven Publishers, 1997 : 801 - 3
4. Walczak TS, Jayakar P. Interictal EEG. In : Engel J, Jr, Pedley TA. eds. Epilepsy : a comprehensive textbook. Philadelphia : Lippincott-Raven Publishers, 1997 : 831 - 48
5. Ajmone-Marsan C, Zivin LS. Factors related to the occurrence of typical paroxysmal abnormalities in the EEG records of epileptic patients. Epilepsia 1970 ; 11 : 361 - 81

6. Salinksy M, Kanter R, Dasheiff RM. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy : an operation curve. Epilepsia 1987 ; 28 : 331 - 4
7. Cascino GD. Structural brain imaging. In : Engel J, Jr, Pedley TA. eds. Epilepsy : a comprehensive textbook. Philadelphia : Lippincott—Raven Publishers, 1997 : 937 - 46
8. Brooks BS, King DW, el Gammal T, Meador K, Yaghmai F, Flanigin HF, et al. MRI imaging in patients with intractable complex partial epileptic seizures. Am J Neuroradiol 1990 ; 11 : 93 - 9
9. Jackson GD, Berkovic SF, Tress BM, Kalnins RM, Fabinyi GC, Bladin PF. Hippocampal sclerosis can be reliably detected by magnetic resonance imaging. Neurology 1990 ; 40 : 1869 - 75
10. Victor M, Ropper AH. Adams and Victor's principles of neurology. 7th ed. New York : McGraw—Hill, 2001 : 331 - 65
11. Pritchard PB. Hormone changes in epilepsy. In : Engel J, Jr, Pedley TA. eds. Epilepsy : a comprehensive textbook. Philadelphia : Lippincott—Raven Publishers, 1997 : 1997 - 2002
12. So NK, Andermann F. Differential diagnosis. In : Engel J, Jr, Pedley TA. eds. Epilepsy : a comprehensive textbook. Philadelphia : Lippincott—Raven Publishers, 1997 : 791 - 7