

열성경련의 발생기전과 혈청 및 뇌척수액내 아연농도와의 상관관계

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 장애아동연구소, 아주대학교 의과대학 소아과학교실*

이준수 · 박송희 · 고창준 · 김성환*

= Abstract =

Pathogenesis and Correlations of Serum and Cerebrospinal Fluid Zinc Levels in Febrile Convulsions

Joon Soo Lee, M.D., Song Hee Park, M.D., Chang Jun Coe, M.D.
and Sung Hwan Kim, M.D.*

Department of Pediatrics, Institute of Handicapped Children Yonsei University
College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Pediatrics*, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Purpose: The mechanisms underlying febrile convulsions, which have multiple etiological factors, are not yet clear. The aim of the present study was to determine whether there were any changes and correlations in serum and cerebro-spinal fluid(CSF) zinc(zn) levels and the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), Interleukin-1 β (IL-1 β) and Interleukin-6(IL-6) in children with febrile convulsions.

Methods: Serum and CSF zinc levels and the levels of TNF- α , IL-1 β and IL-6 were measured in 20 children with febrile convulsions: 14 with simple febrile convulsions, 6 with complex convulsions and 20 as health controls. Zinc levels were measured by atomic absorption spectrophotometry(Thermo Jarrell Ash/Smith-Hieftje 1000). The TNF- α , IL-1 β and IL-6 were measured by sandwich-type ELISA kit(Genzyme co.).

Results: The CSF and serum zn levels of the febrile convulsion group were found to have a mean of a $58.92 \pm 64.85 \mu\text{g/dl}$, $106.5 \pm 64.9 \mu\text{g/dl}$, respectively. In the controls, the CSF and serum zn levels were a mean of a $68.66 \pm 43.0 \mu\text{g/dl}$, $109.6 \pm 36.9 \mu\text{g/dl}$, respectively. We found that the TNF- α were undetectable in serum and CSF of all children with febrile convulsions and control subjects.

Conclusion: No significant relationship was found between zinc levels of the serum and CSF and the levels of TNF- α , IL-1 β and IL-6 in children with febrile convulsions or controls. These results do not support the hypothesis that febrile convulsions are related to reduced serum and CSF zn levels and also elevated levels of TNF- α , IL-1 β and IL-6.

Key Words: Zinc, Febrile convulsion, TNF- α , IL-1 β and IL-6

서 론

열성경련은 소아에서 흔한 신경 질환 중의 하나

책임저자: 이준수, 연세대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 02)3497-3350 Fax: 02)3461-9473

로 생후 6개월에서 5세 사이의 소아의 약 2-4%가 적어도 한 번 이상의 열성경련을 경험한다고 알려져 있다^{1,2)}. 열성경련의 정의는 생후 6개월에서 5세 이하의 소아에서 중추신경계 감염이나 분명한 뇌손상 없이 첫 경련이 고열을 동반하여 나타나는

경우^{1,2)}를 말하며 본 연구에서도 열성경련 환자의 대상을 이 정의에 따랐다. 이러한 열성경련은 그 발병 원인이 아직 명확히 규명되어 있지 않으며 다만 열성경련의 병인론 중 유전적 요인이 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있다^{1,2)}. Nelson과 Ellenberg는 열성경련의 환자들에서 가족력이 있는 경우가 사촌이내의 친인척에서 7.3%²⁾, Aicardi 등은 31%로 보고하였다³⁾. Tsuboi 등은 열성경련 환자에서 그 부모의 17%, 형제의 22%에서 열성경련의 기왕력이 있다고 하였고³⁾ Fantzten 등은 40%까지 가족력이 있다고 하였다³⁾.

Wallace 등은 열성경련의 발생이 상염색체 우성 양식으로 유전한다고 하였으나 상염색체 열성, 또는 다인자성의 유전양식도 보고 되었으며³⁾ 유전적 요인외에 어머니의 질병, 흡연, 및 비정상적인 임신 및 출산력 등도 호발요인으로 알려져³⁾ 열성경련의 발병 기전에 대한 확고한 이론이 분분한 실정이다. 최근 급성감염으로 인한 체온의 상승시 체내 대사의 변화에 의해 체내 철 및 아연의 농도가 떨어지고 구리농도의 증가가 열성경련의 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다³⁻⁵⁾.

아연은 중추신경계 중 해마 dentate 회랑부위 과립 신경원의 mossy 섬유부에 다량으로 함유되어 있으며 신경 전달물질의 생성 및 작용조절에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다^{3,6)}. 신경자극시 mossy 섬유 말단부의 아연저장소(zinc pool)에서 아연이 유리된다는 보고^{3,6)}가 이미 있었으며 Fukahori와 Itoh 등은 유전적으로 간질발작을 일으키는 epileptic mice(E1)의 해마 dentate 회랑 mossy 섬유 말단부 부위의 아연 농도가 매우 낮은 것을 발견하였다⁷⁾. 이러한 사실들은 아연이 간질 발작에 관련이 있을 것으로 추정되고 있으나 아직 그 정확한 기전은 알려지지 않았다.

N-methyl-D-aspartate(NMDA) 수용체는 포유류의 중추신경계 신경접합부위에서 주로 흥분성 신경전달인자로서 작용한다고 알려져 있다⁸⁾. NMDA 수용체의 활성화는 Na^+ , Ca^{2+} 이온의 유입으로 이루어지는데 아연 이온은 NMDA 수용체 복합부에서 Ca^{2+} 이온과 non-competitive inhibitors로 작

용하여 NMDA 수용체로의 Ca^{2+} 이온의 유입을 억제하여 NMDA 수용체의 흥분을 억압한다고 알려져 있다^{6,8,9)}. 아연은 또한 신경접합부위의 억제성 신경전달물질인 γ -aminobutyric acid(GABA)의 생성조절에도 작용하여^{3,6,9-15)} GABA의 억제작용 항진시킨다고 알려져 왔다^{6,8,9)}.

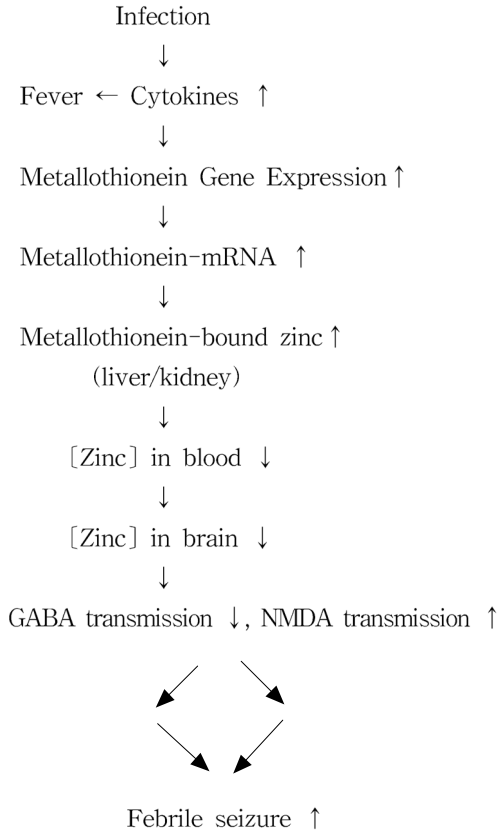
숙주의 감염시 염증세포들은 interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6(IL-6), tumor necrosis factor(TNF)- α 및 interferon 등을 분비하는데 이러한 cytokines들은 시상하부에서 prostaglandin-E2를 분비하여 체온의 상승을 초래한다고 알려졌다^{3,5)} TNF- α 는 염증반응의 첫 매개인자로 작용하는데 혈관-뇌의 경계의 혈중 투과성을 증가시켜 혈관 내피세포를 손상시키고 수초(myelin)와 희소돌기아교세포(oligodendrocytes)의 괴사를 유발시킨다. IL-1 β 는 혈관 내피세포의 손상과 TNF- α , IL-6의 염증반응을 유발시키며 IL-6는 감염에 대한 숙주의 반응에 중요한 역할을 하는 단백질 등을 분비한다고 알려져 있다^{3,7)}. 또한 대장균(E. coli)의 lipopolysaccharide 또는 staphylococcal enterotoxin B 등의 enterotoxin 및 IL-1, IL-6 등은 간이나 신장에서 metallothionein gene transcription을 자극하여 근조직의 파괴로 유리된 혈중 아연을 간이나 신장에 metallothionein-bound zinc로 저장되고 결국 혈중 아연의 농도를 감소시켜 아연농도의 감소를 유도할 수 있다고 보고되고 있다^{6,9-11)}. 이러한 사실들은 endogenous pyrogen 등이 감염기간 중 아연농도를 감소시키는데 관련이 있음을 시사하는 것이다.

열성경련 환자에서 경련 발작의 기전은 아직 잘 알려져 있지 않다. 그러나 만일 감염 기간시 endogenous pyrogen이 발열과 함께 아연농도를 감소시키며 IL-1 β , IL-6, TNF- α 등의 농도변화와 관련이 있다면 감소된 아연농도의 변화는 inhibitory GABAergic 활동을 차단하고 NMDA 수용체의 흥분활동을 용이하게 하여 발작이 보다 쉽게 유발될 것이다.

이를 입증하려는 연구는 아직 국내외적으로 전무하므로 저자는 열성경련 환자들의 혈청 및 뇌척

수액내 아연농도와 IL-1 β , IL-6, TNF- α 수치 등을 측정하여 이러한 cytokines들과 측정된 아연 농도와의 상관관계가 열성경련의 발작에 어떤 영향을 미치는지를 정상대조군과 함께 규명하여 향후 열성경련의 발작기전을 규명하고자 본 연구를 시행하게 되었다.

(연구 가설)



대상 및 방법

1. 대상

1997년 12월부터 1998년 10월까지 1년간 아주대학교 병원 소아과 및 연세의대 영동세브란스병원에 내원한 6개월에서 5세 이하의 열성경련 환자 20례와 정상 대조군 20례를 대상으로 내원당일 6시간내 이들의 혈청 및 뇌척수액을 채취하여 비교 분석하였다.

열성경련은 뇌내 감염 및 발작의 원인이 없는

만 6개월에서 5세 이하의 소아에서 38℃ 이상의 고열에 의해 발현되는 경련으로 정의하였고 발작시간 15분이내, 1일 1회의 경련을 단순열성경련으로, 1일 2회 이상 발작, 15분 이상의 전신 경련 및 국소운동발작을 복합열성경련으로 구분하였고 열성경련 이전에 비열성경련(previous non-febrile seizure)의 기왕력이 있었던 환아는 대상 환아에서 제외하였다. 단순열성경련 환자는 14례, 복합열성경련환자는 6례였었다.

정상대조군은 경련발작 없이 발열로 인해 시행한 뇌척수액 검사상 정상 또는 무균성 뇌수막염 소견을 보인 소아 20례를 대상으로 하였으며 세균성 뇌수막염이나 뇌증, 뇌염의 의심이 되는 환자 등은 제외하였다.

2. 방법

환아군과 정상대조군의 혈청 및 뇌척수액내 아연 농도를 각각 측정하여 이들의 상관 관계를 비교 고찰하고 환아군과 정상대조군의 혈청 및 뇌척수액내에서 IL-1 β , IL-6, TNF- α , 농도를 측정하여 열성경련시 대조군에 비해 이들의 농도 변화가 있는지, 아연 농도와는 어떤 상관관계가 있는지를 규명하며 열성경련 환자 중에서 복합열성경련 환아에서는 아연농도 및 IL-1 β , IL-6, TNF- α 등의 농도 변화가 단순열성환자군 및 정상 대조군과 어떤 변화를 보이는지 그 상관관계를 규명하여 보았다.

혈청 및 뇌척수액 내 아연 농도의 측정은 내원 당일 열성경련 발작 후 6시간 이내에 대상환아 및 대조군에서, 상온에서 정맥혈 4cc가량 채취하여 산으로 씻은 플라스틱 튜브에 담아 원심분리기로 2,500g에서 10분간 분리하여 혈청을 채취하며, 뇌척수액 또한 산으로 처리한 플라스틱 튜브에 담아 즉시 parafilm으로 봉인하고 오염을 막기위해 원심분리는 하지 않고 채취된 가검물은 검사시때까지 -20℃에서 보관하였으며 검사시 혈청 아연농도의 측정은 Zeeman 효과를 적용한 atomic absorption spectrophotometry(Thermo Jarrell Ash/Smith-Hieftje 1000)를 이용하여 측정하였으며 측정

과정은 채취된 혈청 및 뇌척수액과 대조군으로 사용되어지는 standard solution을 3차 증류수로 각각 5배 희석하였으며 990 µg/ml copper standard solution(Sigma co), 1004 µg/ml zinc standard solution(Sigma co.)에 micropipette를 사용하여 990ug/ml aluminum standard solution을 각각 1ml씩 투여하여 copper와 zinc의 농도를 1:1로 조정 후 측정하였다¹⁶⁾.

혈청 및 뇌척수액 내 IL-1β, IL-6, TNF-α의 측정은 sandwich-type ELISA kit(Genzyme co.)를 사용하여 측정하며 측정 한계범위는 TNF-α에서 3pg/ml, IL-1β 3pg/ml, IL-6 18pg/ml이며 ELISA 판독기로 450nm에서 반응종료 30분 이내에 표준곡선을 통해 IL-1β, IL-6, TNF-α치를 측정하였다.

통계적 분석은 환자군과 대조군의 혈청 및 뇌척수액내 아연 농도를 각각 측정하여 이들의 상관관계를 t-test 및 Mann-Whitney test 를 사용하여 비교 고찰하였으며 환자군과 정상대조군의 혈청 및 뇌척수액에서 IL-1β, IL-6, TNF-α 농도를 측정하여 열성경련시 이들의 농도 변화가 있는지, zinc 농도와는 어떤 상관관계가 있는 지를 t-test 와 Mann-Whitney test를 사용하였다.

환자군과 대조군의 아연 농도와 Interleukin 농도와의 상관관계를 pearson's correlation으로 분석하였으며 열성경련 환자 중에서 복합열성경련에 속하는 환자에서 이들의 아연농도 및 IL-1β, IL-6, TNF-α 농도 변화가 단순 열성환자군 및 대조군과의 비교를 t-test와 Mann-Whitney test 및 correlation을 이용하여 상관관계를 분석하였다.

결 과

1. 대상군의 특징

환자 및 대조군의 성별 나이별 분포에 따른 분류에 의하면 환자군 20례에서 남녀비는 12례 여자 8례로 1.5:1이며 나이는 8개월 에서 62개월로 평균 연령은 23.6개월이었다. 대상환자 중 6례에서 복합열성경련 환자였으며 남자 4례, 여자 2례였으

며 평균 연령은 22.9개월로 단순열성경련 환자군과 성별, 연령별 차이는 없었다(Table 1).

2. 혈청과 뇌척수액내 아연농도

뇌척수액 및 혈청내 아연농도는 열성경련 환자군에서 뇌척수액내 아연농도의 평균은 58.92±64.85(µg/dl)로 대조군의 뇌척수액내 평균 아연농도 68.66±43.0(µg/dl)와 유의있는 차이를 보이지 않았으며 혈청내 아연농도 역시 환자군에서 106.5±64.9(µg/dl)로 대조군 109.6±36.9(µg/dl)와 유의한 차이를 보이지 않았고 복합열성경련 환자군에서는 뇌척수액 및 혈청내 아연 농도가 각각 39.5±18.2(µg/dl), 85.9±40.6(µg/dl)로 대조군에 비해

Table 1. The Profiles of the Study Populations in Different Group

Group	N	Male/ Female	Mean age (range) (month)
Febrile children	20	12/ 8	23.7(8-62)
Febrile convulsion	14	8/ 6	22.9(8-62)
Simple	6	4/ 2	25.7(11-56)
Complex	20	10/10	67.2(6-156)
Controls			

Children who had febrile convulsion(FC) were selected and 20 patients. 12 boys(60%) and 8 girls(40%) aged between 8 months and 62 months(mean 23.7 months). were included. Complex febrile convulsions were defined as convulsions occurring in children who had two or more convulsions or prolonged febrile convulsions>15 mins. The controls group consisted of 2 healthy children and 18 children with aseptic meningitis.

Table 2. Mean Zinc Concentrations in Serum and CSF of Different Group

Group	N	Zinc in CSF(µg/dl)	Zinc in serum(µg/dl)
Febrile children	20	58.92±64.85	106.5±64.9
Febrile convulsion	14	67.2 ±75.97	116.8±73.9
Simple	6	39.5 ±18.2	85.9±40.6
Complex	20	68.66±43.0	109.6±36.9
Controls			

The mean zinc concentrations in CSF and serum for patients and controls were not significantly different(P>0.05).

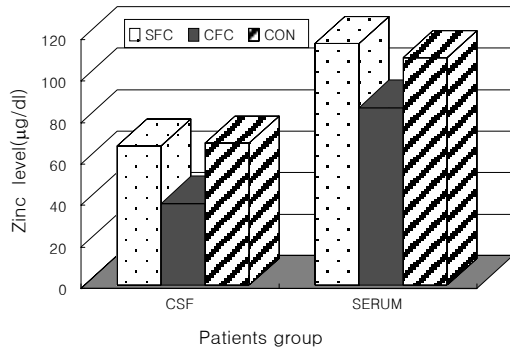


Fig. 1. Mean Zinc Concentrations in Serum and CSF of Different Group.
SFC: simple febrile convulsion. CFC: complex febrile convulsion. Con: control
Children who had febrile convulsion(FC) were selected and 20 patients, 12 boys(60%) and 8 girls(40%) aged between 8 months and 62 months(mean 23.7 months), were included. Complex febrile convulsions were defined as convulsions occurring in children who had two or more convulsions or prolonged febrile convulsions>15 mins. The controls group consisted of 2 healthy children and 18 children with aseptic meningitis.

다소 낮았으나 역시 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2, Fig. 1).

3. 혈청과 척수액내의 IL-1β 농도

뇌척수액 및 혈청내 IL-1β의 각군내 농도에 따른 비교에 의하면 환자군 20례중 뇌척수액에서 2례에서 35.57pg/ml, 21.38pg/ml의 농도가 측정되었고 혈청 내에서는 2례에서 143.47pg/ml, 143.47pg/ml의 농도가 측정되었다. 환자군 중 복합열성 경련 환자에서는 뇌척수액 및 혈청내에서 IL-1β의 농도가 측정범위를 벗어난 3pg/ml 이하였었다. 대조군에서는 뇌척수액에서 20례중 3례에서 52.61pg/ml, 134.95pg/ml, 447.29pg/ml, 각각 측정되었고 혈청내에서는 2례, 171.87pg/ml, 876.04pg/ml으로 측정되었다 각군에서 측정된 예가 적으며 측정된 농도도 그 측정된 범위가 매우 크기때문에 열성경련환자군의 뇌척수액 및 대조군간의 IL-β 농도에 따른 유의한 차이는 없었다(Fig. 2, Table 3).

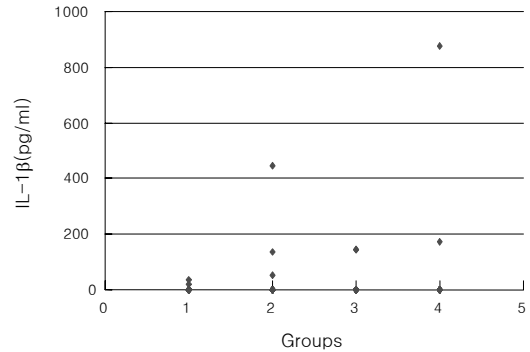


Fig. 2. IL-1β Concentrations in Serum and CSF of Different Groups.
1: CSF in patients. 2: CSF in controls. 3: Serum in patients. 4: Serum in controls
The IL-1β concentrations in CSF and serum for patients and controls were not significantly different($P>0.05$).

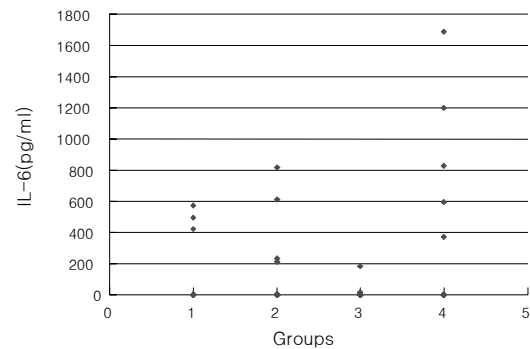


Fig. 3. IL-6 Concentrations in Serum and CSF of Different Groups.
1: CSF in patients. 2: CSF in controls. 3: Serum in patients. 4: Serum in controls
The IL-6 concentrations in CSF and serum for patients and controls were not significantly different($P>0.05$).

4. 혈청과 척수액내의 IL-6 농도

뇌척수액 및 혈청내 IL-6의 각군간의 농도에 따른 비교에 의하면 환자군 20례중 뇌척수액에서 3례에서 424.61pg/ml, 495.01pg/ml, 572.28pg/ml으로 측정되었고 혈청내에서는 2례에서 각각 15.97pg/ml, 184.24pg/ml의 농도가 측정되었고 대조군 뇌척수액내에서는 4례에서 210.00pg/ml, 234.03pg/ml, 610.05pg/ml, 817.81pg/ml의 농도로 측정되었

다. 대조군 혈청내 농도는 374.82pg/ml에서 1690.04 pg/ml까지 5례에서만 농도가 측정되었고 그외의 환자 및 대조군들에서 IL-6의 농도는 모두 측정범위를 벗어난 18pg/ml 이하였다. 각군간에 측정된 예가 적으며 측정된 농도도 농도차가 크기때문에 열성경련환자군의 뇌척수액 및 대조군간의 IL-6 농도에 따른 유의한 차이는 없었다(Fig. 3, Table 3).

5. 혈청과 척수액내의 TNF- α 농도

뇌척수액 및 혈중 TNF- α 의 농도는 환자군 및 대조군 모두의 뇌척수액 및 혈청내에서 측정 한계범위인 3pg/ml 이하로 측정되지 않았다. 단순열성 및 복합열성 경련에 관련없이 모두 측정되지 않았다(Table 3).

고 찰

Helminen 등은 급성감염시 열성경련 환아에서 말초 단핵구 세포에서 생성되는 cytokine인 interleukin-1의 농도가 증가한다고 보고하였으며¹⁷⁾, 대장균(*E. coli*)의 lipopolysaccharide 또는 staphylococcal enterotoxin B 등의 enterotoxin 및 IL-1, IL-6 등이 아연대사에 변화를 초래할 수 있는데 간이나 신장에서 metallothionein gene transcription을 자극하여 근조직의 파괴로 유리된 혈중 아연을 간이나 신장에 metallothionein-bound zinc로 저장되고 결국 혈중 아연의 농도를 감소시켜 아연농도의 감소를 유도할 수 있다고 보고 되고 있다^{6, 9-11)}. 이러한 연구 보고에 근거하여 저자들은 Interleukin-1(IL-1), interleukin-6(IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) 및 혈중 및 뇌척수액내 아연 농도를 측정하여 열성경련의 발병요인과 이들간의 상관관계를 규명하고자 하는 본 연구에서는 Table 2 및 Fig. 1에서 보듯이 열성경련 환자의 뇌척수액 및 혈청내 아연 농도가 대조군과 비교하여 감소되어 있지 않음을 알 수 있었다. 열성 경련 환자 특히 15분 이상 경련발작이 있었던 복합열성경련 환자 6례에서, 대조군의 혈중 및 뇌척수액내 아연 농도에 비해 다소 농도가 낮게 측

정되었으나 대상환아가 4례로 통계적으로 유의있는 변화를 보인다고는 할 수 없었다. 이와같이 실험결과는 Ben Zion Garty 등이 66례의 고열이 있었던 환자에서 32례의 열성경련 환자와 경련 없이 발열만 있었던 환자 18례, 무균성 뇌수막염 16례에 대한 뇌척수액내 아연농도의 비교분석 실험에서 각군간의 나이, 성별, 최고 온도, 척추천자의 시기, 감염의 종류에 관계없이 각군간의 뇌척수액내 아연농도간의 차이가 없었다고 보고¹⁸⁾하였던 바와 일치된다. 그러나 Zübeyde Gündüz³⁾ 등의 보고와 Mengü Burhanoglu⁴⁾ 등의 보고에서 열성경련 환자의 혈청 및 뇌척수액내 아연 농도는 정상 대조군에 비해 유의 있게 낮아 이들 환자의 낮은 아연농도가 열성경련의 발생과 어떤 상관관계가 있을 것이라는 주장과는 상이한 결과를 보여 주었다. 이는 대상 환자군이 작아서 나타나는 통계적 오차를 배제할 수 없으나 열성경련의 발병요인에 대한 아연농도의 역할에 대한 가능성에 다시 한번 고찰을 해야 할 것으로 사료된다. 또한 interleukin-1(IL-1), interleukin-6(IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α)의 혈중 및 뇌척수액내 농도 역시 열성경련 환자군과 대조군간 유의한 농도차를 발견할 수 없었다. 이러한 결과는 Ichiyama 등이 최근 15분 이상 경련 발작이 있었던 열성경련환자에서 preinflammatory cytokines인 interleukin-1(IL-1), interleukin-6(IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) 및 혈중 및 뇌척수액내 아연 농도를 측정시 그 농도가 유의하게 측정되지 않았다고 보고한 사실과 일치된다⁷⁾.

Ichiyama 등은 급성 뇌증, 뇌염, 세균성 뇌수막염 등에서 cytokines 등의 농도가 증가한다고 보고하였고 Human herpes virus(HHV) 6에 감염된 열성경련, 특히 복합열성경련 환아에서 cytokines들의 활성화를 관찰하였다⁷⁾.

본 연구에서 아연농도와 cytokines의 농도간의 상관관계 역시 유의하지 않음을 있어 열성 경련의 발병원인은 단순히 아연농도의 감소 및 cytokines의 활성화만의 상관관계로 발견되지 않는다고 생각된다. 그러나 본 연구에서는 다음과 같은 제한적

요소로 인하여 본 실험결과에 대하여 완전한 결론을 내리는데 한계가 있었다.

첫째, 경련발작시부터 검사까지의 시간이 6시간 이내에 시행하도록 하였으나 아연농도의 변화가 매우 신속하게 변화하므로 혈청 및 뇌척수액내 아연농도의 검사시기가 실제로 늦을 수 있었다.

둘째, 모든 환자들이 해열제를 투여한 후 체온이 급격히 정상인 된 후에 혈청 및 뇌척수액을 채집하였을 경우 고열에 의한 cytokines 및 아연 농도의 변화에 영향을 주었을 가능성도 있으며 셋째, 중추신경계에서의 아연농도의 변화는 뇌의 특정 국소부위에 국한되어 나타나는 부분반응이기 때문에 혈청 및 뇌척수액내 아연 농도에서는 그 변화가 다 반영되지 않을 수도 있다고 사료된다. 넷째, 대조군에서의 평균연령이 환자군에 비하여 많아 이에 따른 오차를 유념해야만 하였다. 따라서 저자는 이와같은 한계점, 특히 소아에서 임상연구에 있어서 시간 지연 및 발열의 해소에 따른 임상적 제한점을 극복하기 위해서는 소아 쥐를 통한 동물실험이 보다 더 아연과 열성경련과의 상관관계를 규명하는데 유용하지 않나 사료된다. 또한 아연 농도의 국소적 분포에 따른 오차를 극복하기 위하여 소아 쥐에서 dentate 회랑부위에서 조직 표본을 채취하여 아연 농도를 일정한 시간대별로 측정하는 것이 바람직하다고 사료되는 바이다.

요 약

목적 : 열성경련은 소아의 신경질환의 하나로 생후 6개월에서 5세사이의 소아의 2-4%에서 발생하는 매우 흔한 질환이나 아직 그 발병원인은 규명되어 있지 않다. 유전적 요인이 발병에 중요한 역할을 한다고 알려졌으며 그 외에 다양한 환경적 요인이 보고되었으나 아직 근본적인 발병원인은 규명되어 있지 않다. 최근 급성 감염시 혈 중 아연의 농도가 감소하며 이런 변화가 열성경련에 중요한 발생요인이라는 주장이 제기되고 있는데 이는 혈 중 아연농도의 감소는 대뇌에서의 아연 농도의 감소를 유발하여 중추신경계에서 억제작용을 하는

GABA의 역할을 감소시키고 NMDA 수용체의 흥분을 억압하지 못하여 궁극적으로 경련발생을 용이하게 하기 때문이라고 보고되었다. 또한 급성 감염시 아연농도의 감소는 interleukin-1 및 endotoxin 등과 같은 cytokines들의 작용과 관련이 있다는 주장이 있었다. 따라서 저자는 열성경련 환자의 혈청 및 뇌척수액에서 아연농도의 변화를 측정하고 preinflammatory cytokines들인 interleukin 1 β , interleukin-6, tumor necrosis factor TNF- α 를 측정하여 아연농도와의 상관관계를 규명하여 열성경련의 발병원인이 혈중 및 뇌척수액내 아연농도의 감소때문이며 cytokine들은 아연의 농도를 감소시킨다는 가설을 검증하고자 연구를 시행하였다.

방법 : 20례의 열성경련환자(단순열성경련 14례, 복합열성경련 6례)와 무균성 뇌수막염 및 정상대조군 20례의 혈청 및 뇌척수액내 아연 농도를 automatic absorption spectrophotometry(Thermo Jarrell Ash/Smith-Hieftje 1000)를 이용하여 측정하였고 TNF- α , IL-1 β and IL-6의 농도는 sandwich-type ELISA kit(Genzyme co.)를 사용하여 측정하였다.

결과 : 열성경련 환자의 뇌척수액 및 혈청 아연 농도 평균이 각각 $58.92 \pm 64.85 \mu\text{g/dl}$, $106.5 \pm 64.9 \mu\text{g/dl}$ 이었으며 대조군에서는 뇌척수액 및 혈청에서는 각각 $68.66 \pm 43.0 \mu\text{g/dl}$, $109.6 \pm 36.9 \mu\text{g/dl}$ 으로 각 군간의 상관관계가 없음을 발견하였다. Interleukin 1 β , interleukin-6, TNF- α 농도변화도 열성경련 환자군 및 대조군간에 혈청농도의 비교시 유의한 차이가 없었으며 뇌척수액내 검사에서도 역시 환자군 및 대조군간 유의한 차이가 없었다. 또한 열성경련 환자의 혈청 및 뇌척수내 아연 농도 및 interleukin 1 β , interleukin-6, TNF- α 의 농도와는 어떤 의미있는 상관관계가 없음을 규명하였다.

결론 : 열성경련의 발병인자로 혈청 및 뇌척수내 아연농도와의 관련이 없음을 알 수 있었으며 아울러 cytokines의 농도변화와 상관관계가 없음을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

- 1) Consensus Development Panel. Febrile seizure; long-term management of children with fever associated seizures. *Pediatrics* 1980; 66:1009-12.
- 2) Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med* 1976;295:1029-33.
- 3) Gunduz Z, Yavuz I, Koparal M, Kumandas S, Saraymen R. Serum and cerebrospinal fluid zinc levels in children with febrile convulsions. *Acta Paediatr Japoni* 1996;38:237-41.
- 4) Burhanoglu M, Tutuncuoglu S, Coker C, Tekgul H, Ozgur T. Hypozincemia in febrile convulsion. *Eur J Paediatr* 1996;155:498-501.
- 5) Izumi Y, Ishii K, Akiba K, Hayashi T. Hypozincemia during fever may trigger febrile infection. *Med Hypo* 1990;32:77-80.
- 6) Asztely F, Erdemili G, Kullmann DM. Extrasynaptic glutamate spillover in the hippocampus: Dependence on temperature and the role of active glutamate uptake. *Neuron* 1997;18:281-93.
- 7) Ichiyama T, Nishikawa M, Yoshitomi T, Hayashi T, Furukawa S. Tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , and interleukin-6 in cerebrospinal fluid from children with prolonged febrile seizures: Comparison with acute encephalitis/encephalopathy. *Neurology* 1998; 50:407-11.
- 8) Peters C, Koh J, Choi DW. Zinc selectively blocks the action of N-methyl-D-aspartate on cortical neurons. *Science* 1987;236:589-93.
- 9) Westbrook GL, Mayer ML. Micromolar concentrations of Zn²⁺ antagonize NMDA and GABA responses of hippocampal neurons. *Nature* 1987;328:640-2.
- 10) Disilverstro R, Cousins RJ. Mediation of endotoxin-induced changes in zinc metabolism in rats. *Am J Physiol* 1984;247:436-41.
- 11) Nagaki S, Nagaki S, Minatogawa Y, Sadamatsu M, Kato N, Osawa M, Fukuyama Y. The role of vasopressin, somatostatin and GABA in febrile convulsion in rat pups. *Life Sciences* 1996;58:2233-42.
- 12) Rich SS, Annegers JF, Hauser WA, Anderson VE. Complex segregation analysis of febrile convulsions. *Am J Hum Genet* 1987;41:249-57.
- 13) Morimoto T, Nagao H, Yoshimatsu M, Yoshida K, Matsuda H. Pathogenic Role of Glutamate in Hyperthermia-Induced Seizures. *Epilepsia* 1993;34:447-52.
- 14) Fukahori M, Itoh M. Effects of dietary zinc status on susceptibility and hippocampal zinc content in the EL(Epilepsy) mouse. *Brain Res* 1990;529:16-22.
- 15) Khulusi SS, Brown MW, Wright DM. Zinc and paired-pulse potentiation in the hippocampus. *Brain Res* 1990;363:152-5.
- 16) Palm R, Sjöström R, Hallmans G. Optimized atomic absorption spectrophotometry of zinc in cerebrospinal fluid. *Clin Chem* 1983;29: 486-91.
- 17) Helminen M, Vesikari T. Increased interleukin-1(IL-1) production from LPS-stimulated peripheral blood monocytes in children with febrile convulsions. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79:810-6.
- 18) Garty BZ, Olomucki R, Lermann-Sagie T, Nitzan M. Cerebrospinal fluid zinc concentrations in febrile convulsions. *Arch Dis Child* 1995;73:338-41.