

해면상 혈관종을 동반한 간질환자의 예후

연세대학교 의과대학 신경과학교실

조수진 · 김원주 · 최철희 · 박수철 · 이병인

The Prognosis of Epilepsy Patients with Cavernous Angioma

Soo Jin Cho, M.D., Won Joo Kim, M.D., Chul Hee Choi, M.D.,
Soo Chul Park, M.D., Byung In Lee, M.D.

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine.

—Abstract—

Backgrounds: Since the advent of MRI, cavernous angioma has been recognized as an important cause of chronic epilepsy. However, the natural course or optimal treatment strategies of chronic epilepsy with cavernous angioma have not been established yet. **Methods:** We conducted a retrospective review of the Yonsei Epilepsy Data Bank and found 13 patients with characteristic MR findings of cavernous angioma who have been followed at the Yonsei Epilepsy Clinics for longer than one year. The clinical variables and outcome of the patients were analyzed. **Results :** The subjects consisted of 7 men and 6 women. The age of seizure-onset was approximately 21 years old and the duration of seizure were 9 years. All patients in this study had small(< 2cm) and single cavernous angioma and the majority of lesions(9/13) were located in the temporal lobe. One patient also had hippocampal atrophy and another two had combined venous malformations. After adequate trials of antiepileptic drug therapy, 5 patients became seizure free, 2 patients showed worthwhile improvement and the remaining 6 patients did not have any improvement. The withdrawal of antiepileptic drugs was tried in two patients after seizure free period of 3 years but seizure recurred in all patients. Epilepsy surgery had been performed in two patients. One patient who had the left hippocampal atrophy has been remain seizure free after a standard anterior temporal lobectomy but the other patient who had performed a lesionectomy alone did not improve after

surgery. During the period of follow up for about 36 months, no symptomatic bleeding had been occurred in any patient included to the study. Conclusion : The incidence of hemorrhagic events in chronic epilepsy patients with cavernous angioma is extremely low. About half of the patients can be adequately managed by antiepileptic drugs therapy but the chance of successful withdrawal of AEDs seems slim.

서 론

해면상 혈관종(cavernous angioma; 이하 CA)은 드문 뇌혈관성 기형의 일종으로 뇌출혈, 간질, 두통 등의 증상으로 발현된다(Voigt와 Yasargil, 1979; Simard 등, 1986). 과거에는 뇌 전산화 단층촬영이나 뇌 혈관 측정에 의해서 잘 발견되지 않았기 때문에, CA은 원인 불명의 뇌출혈의 한 원인으로 수술이나 부검이 주요한 진단방법으로 간주되었고, 수술 시의 소견에서는 CA이 정상 뇌조직과는 희박에 의해 잘 분리되어 완전 절제가 용이하므로, 수술적 접근이 위험한 부위가 아니라면 수술적 병소적출이 치료의 원칙으로 인정되어졌다(Requena 등, 1991). 그러나 최근 뇌 핵자기 공명 철영술(MRI)의 발전으로 CA의 특징적 소견이 밝혀지고 이에 의해 수술 전의 진단이 용이해지면서 (황희영 등, 1991), 무증상 혹은 발작으로 내원한 환자에서의 진단이 증가하고 있다. 최근 MRI를 이용한 몇몇 보고에 의하면 발작은 50-52%, 신경학적 손상은 22%, 뇌출혈은 9%의 환자에서 관찰되며 항후 출혈율은 0.25-0.7% /year/lesion로 밝혀져서, 뇌출혈 없이 진단된 환자에서 수술의 필요성에 대한 의문이 제기되었다(Curing 등, 1991; Robinson 등, 1991). 특히 간질로 발현된 환자는 CA 환자 중에 가장 많은 비율을 차지하며, 뇌출혈이 드물 뿐만 아니라 뇌출혈 시에도 증상이 심하지 않아서 항간질 약물(antiepileptic drugs : 항간질제) 치료로 충분하다고 주장된다(Churchyard 등, 1992; Aiba 등, 1995; Kondziolka 등, 1995). 따라서 CA의 치료방침을 정하기 위해서는 뇌출혈뿐만이 아니라 간질의 임상 양상 및 약물 치료의 효과 등에 대한 분석이 필요하다.

본 연구자들은 간질을 주소로 내원한 CA 환자의

임상 양상 및 약물 치료에 대한 반응을 분석하여 전제적인 예후를 파악하고 항후 치료의 지표로 삼고자 하였다.

연구 방법

91년 1월부터 95년 6월까지 간질을 주소로 연세의료원 간질 특수 클리닉으로 내원하여 MRI로 CA을 진단 받은 환자는 모두 14명이었다. 간질의 진단은 비유발성 발작이 2회 이상 있는 것으로 하였고 MRI에 의한 진단 기준은 Curling 등(1991)에 따랐다. 간질의 원인으로 고려될 수 있는 등장액기형을 동반한 1명의 환자는 제외하였고, 1년 이상의 추적이 시행된 13명을 분석대상으로 하였다. 발작 횟수는 진신성 발작(generalized seizure)은 2배로, 복합부분발작(complex partial seizure)이나 단순부분발작(simple partial seizure)은 1배로 처리하여 3개월동안의 빈도를 평균을 계산하여 구하였고 복합부분발작에 동반된 전조증상은 고려하지 않았다.

연구 결과

전체 환자 중 남자는 7명이고 여자는 6명이었다. 간질 발현 연령은 평균 21세(3-52세)로 본원 특수 클리닉 내원 전까지 평균 9년(1-29년)의 간질력이 있었다. 과거에 상의 열성 경련은 2명의 환자에서 관찰되었고, 뇌출혈의 병력이나 신경학적 검사에서 이상 소견을 보인 환자는 없었다. 대부분 환자는 이미 항간질제로 치료받고 있었으나 2명의 환자는 본원에서 처음으로 간질진단을 받았다. 발작 유형을 분류하면 복합 부분성 발작과 이차성 전신성 발작은 6명에서 관찰되었고, 단순 부분 발작과 이차성 전신성 발작을 보인 환자는 1명, 부분성 발작만 보이는 환자는 3명이었고 전신성 발작만 있는 환자도 3명이

Table 1. Demographics characteristics and previous treatments of patients at visiting

onset age /sex	seizures duration before visiting	febrile convulsion	AEDs level at visiting	seizure frequency per month
1 3/M	18 years	-	not done	0
2 16/F	7 years	-	suboptimal	0
3 18/M	1 years	-	optimal	4
4 22/F	29 years	-	optimal	0
5 52/F	1 years	-	no medication	4
6 14/F	2 years	-	no medication	3
7 23/M	9 years	-	suboptimal	4.5
8 15/F	8 years	-	optimal	1
9 17/M	3 years	+	optimal	20
10 17/F	12 years	+	suboptimal	3
11 19/M	7 years	-	optimal	3.4
12 25/M	10 years	-	not done	1.3
13 29/F	12 years	-	suboptimal	0.3

있다. 내원시 발작 빈도는 월 평균 3회였고, 항경련제 치료에 의해 별자리가 잘 조절되고 있었던 환자는 3명으로 정밀 검사를 위해 내원하였으며, 배주 1회 이상 발작을 보이는 환자도 4명이었다(표 1).

약물 능도 검사는 내원 전에 항간질제로 치료받고 있었던 환자 중 9명에서 시행되었는데 5명은 치료 수준 이상이었고, 나머지는 치료 수준 이하였다. 비인후 전극을 포함한 뇌파 검사에서는 간질파가 모두 9명에서 관찰되었으며 이들은 모두 측두엽에 병변이 있었던 경우이었으며 전두엽이나 두정엽에 병변이 있는 환자들은 뇌파검사에서 이상 소견을 보이지 않았다. 병변의 위치에 따른 간질파의 연계성은 매우 다양하여 3명에서는 등측에, 3명은 양측에, 나머지 3명은 병변의 반대측에서 간질파가 관찰되었다. MRI는 1명을 제외하고 gadolinium 조영증강을 포함하여 시행되었고 모두 2cm미만의 1개의 CA이 판찰되었다. 병변의 69.2%는 측두엽에 위치하였으며 동반된 병변으로 정맥성 혈관종은 2명에서, 해마의 위측은 1명에서 관찰되었다.

본원 간질 특수 클리닉에서 평균 3년(1-5년)의 적절한 약물치료를 시행받은 후 5명은 더 이상 별자리 없었으며(내원 당시 별자리 없었던 3명 포함하여) 2명은 별자 빈도가 50%이상 감소하였고 나머지 7명은 증상 개선이 미미하였고, 전 예의 평균 별자 횟수는 월 평균 2회였다. 약물적 관해를 아룬 환자 중 phenytoin이나 carbamazepine의 단일치료를 받은 경우는 3명이었고 나머지는 두 약물(carbamazepine & clobazam, carbamazepine &

mysoline)로 병용치료를 받았으며, 간질발작이 3년간 없었던 2명의 환자에서 약물치료의 감량 후 중단을 시도하였으나 모두 재발하였다(표 2). 증상개선이 없었던 환자 중 2명은 폐쇄회로 비디오 뇌파 감시 검사 후 간질수술을 시행하였다. 좌측 전두엽의 CA와 우측 해마의 위측소견을 동시에 보인 환자는 표준적인 측두엽 절제술을 시행받고 6개월동안 별자리 없는 상태이고, 두정엽에 정맥성 기형을 동반한 병변이 있었던 다른 환자는 수술적으로 병변만 제거하였으나 수술 후 별자 빈도의 감소가 없었다. 평균 3년(1-5년)의 추적기간 중 일상적으로 의심되는 뇌출혈은 없었다.

고 찰

발작(seizure)은 CA의 가장 흔한 발현 증상이지만(Curing 등, 1991; Robinson 등, 1991; Aiba 등, 1995; Kondziolka 등, 1995) 간질 환자 중 CA 자체에 대한 보고는 거의 없다. 최근 MRI 검사에 의하면 CA, 등정맥기형을 포함한 뇌혈관성 기형은 난치성 간질환자의 6-10%에서 보고되며(Dowd 등, 1991; 김옥준 등, 1994), 종양, 뇌이형성증과 함께 이차성 간질(symptomatic epilepsy)의 주요한 원인으로 고려된다.

간질을 동반한 CA의 치료 방침은 향후 출혈 가능성과 약물 치료에 대한 별자리 순응성에 의해 결정되는데, 뇌출혈 병력이 없는 간질 환자는 뇌출혈로 발현한 환자에 비해 출혈 가능성이 1/4정도로 낮으

Table 2. Ictal semiology, EEG, MRI findings of patients with cavernous angioma

ictal semiology	location of cavernous malformations	EEG	final drug therapy	outcomes of AEDs response ⁺
1 nocturnal generalized Sz with Rt turing	Lt angular gyrus	normal	carbamazepine	Sz free
2 nocturnal generalized Sz temporal gyrus	Lt superior & middle temporal gyrus	normal	carbamazepine	Sz free
3 dizziness → automatism with LOC	Lt para-hippocampal gyrus	bitemporal IEDs	carbamazepine, clonazepam	Sz free
4 forced thinking → automatism with LOC	Rt superior & middle temporal gyrus	Lt temporal IEDs	phenytoin, clonazepam	Sz free
5 dizziness → automatism with LOC	Lt parahippocampal & inferior temporal gyrus	Lt fronto-temporal IEDs	carbamazepine	Sz free
6 dizziness, speech arrest → LOC	Lt superior temporal gyrus	bitemporal IEDs	zonisamide	improved
7 dizziness, jamais vu → automatism, turing to Lt, generalized Sz	Lt parahippocampal gyrus	Lt temporal IEDs	phenytoin	improved
8 paresthesia of Rt chin → facial twisting → turing to Rt	Lt precentral gyrus	normal	carbamazepine	no change
9 unusual feeling → automatism with LOC	Lt uncus	bitemporal IEDs	carbamazepine	no change
10 dizziness → automatism with LOC	Lt cingulate gyrus	normal	carbamazepine, clonazepam, valproic acid	no change
11 forced thinking → motionless staring → turing to Lt	Rt fusiform gyrus	bitemporal IEDs	carbamazepine, clonazepam, valproic acid, phenytoin	no change
12 nocturnal generalized Sz	Rt parietal lobe	normal	phenytoin	no change
13 abnormal hearing → LOC	Lt parahippocampal gyrus	right temporal IEDs	carbamazepine	no change

LOC: loss of consciousness, IEDs: interictal epileptiform discharges, AEDs: antiepileptic drugs,

+ improved: greater than 50% seizures reduction, no change: less than 50% seizures reduction.

* became Sz free after anterior temporal lobectomy ** no improvement after simple lesionectomy.

미(Kondziolka 등, 1995), 동정백기형이나 동백류의 뇌출혈시에 동반되는 발작과는 다른 경과를 보이기에 추적증 새로운 뇌출혈이 발생하지 않는 한 약물치료가 원칙으로 인정된다. 특히 뇌간에 병변이 있는 경우에는 종괴의 증식이나 뇌출혈에 의해 불량한 예후를 보이는데 비해(Zimmerman 등, 1991), 간질로 발현한 병소는 대부분 뇌피질부에 위치하고 출혈시에도 증상이 경미하고(Acciarri 등, 1993), 본 연구대상 환자들도 추적증 증후적인 뇌출혈은 없어서 간질이 동반된 CA은 뇌출혈의 축면에서는 양성 경과를 보인다고 생각된다.

본 연구에 의하면 CA을 동반한 간질 환자의 69%에서 뇌파검사상 간질과가 관찰되었는데 모두 측두엽

에 병변이 있는 환자였다. Ryvlin 등(1995)은 PET 검사상 신호 감소 소견을 보인 측두엽환자를 보고하면서 신피질과 두번연부의 차단(deafferentation)을 그 기전으로 설명한 바 있다. 이를 고려할 때 대뇌피질 중에서도 병변의 부위에 따라 임상 양상이나 예후의 차이가 나타날 가능성이 있지만 대상 환자수가 적어서 위치에 따른 분석은 시행하지 못하였다.

일반적으로 종양 등에 의한 이차성 간질(secondary epilepsy)의 예후는 해마의 위축이나 병변이 있는 환자에 비해 예후가 좋다고 보고되지만 (Kirkpatrick 등, 1993 ; Palte 등, 1993) CA과 동반된 간질 환자의 예후에 대해 알려진 바는 없다. 본 연구에 의하면 적절한 농도의 항간질제의 단독

및 병용사용후에도 반수 이상의 환자에서는 증상의 개선이 없어서 본원 간질클리닉의 전반적 예후와 비슷한 결과를 보였다(김경환등, 1991). 이것은 약물치료만으로도 양성 경과를 보인다고 보고한 Robinson등(1991)의 보고와는 상반되며 Churhyard등(1992)의 30%의 난치증의 보고에 비해서도 나쁜 결과로 보여진다. 하지만 이를 보고들은 1회 발작을 기준으로 간질환자로 분류하거나 뇌출혈과 동반된 반응성 발작(reactive seizure)을 포함하는 등 간질의 친단기준에 미달하는 환자를 포함하였고 사용한 항간질제의 종류나 약물농도의 적합성에 대한 언급이 부족하였기에, 간질환자의 예후가 아니라 발작으로 발현된 환자의 예후를 반영하였다고 보여진다. 본원 간질 클리닉에서는 내원당시와 추적시 약물농도검사를 시행하였고, 최소 1년간의 항간질제의 용량을 조절한 후의 결과를 분석하였기 이며, 본 병원의 특성상 증상이 심한 환자가 선택된 점을 고려하더라도, CA를 동반한 간질환자의 반수는 약물난치성을 보인다고 생각된다.

CA의 간질 발생 기전으로는 반복적인 출혈에 의한 hemosiderin 축적이거나 신경세포 소실, 교세포의 증식 등이 적극 되었고(Simard等, 1986 ; Kraemer와 Awad, 1994), 간질 환자의 MRI에서 CA이 관찰되면 간질의 원인으로 인정되어졌다. 하지만 본 연구에서 해마의 위축 소견을 보인 환자는 열성 경련의 병력이 있었고 전방 측두엽 절제술만으로 증상개선을 보였으며 또한 다른 환자의 경우에는 CA은 완전히 절제하였는데도 불구하고 발작의 호전이 뚜렷하지 않았기 때문에 CA외에 다른 간질 병소가 존재했을 가능성이 있다. 또 Cohen등(1995)은 수술전 발작횟수가 많거나 간질병력이 길어 절수록 수술 후 실패율이 높다고 하였고, Kamada등(1994)은 뇌파질전도(electrocorticogram)상에 병소에서 멀어진 부위에서 간질파를 보고하였고 단순 병소 적출 후 간질이 제발한 보고는 적지 않으므로, CA에서 이차적 간질병소의 가능성은 상당히 높다고 보여진다(Simard等, 1986 ; Robinson等, 1991; Awad等, 1991).

따라서 본원의 경험으로 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다. 첫째는 1/3정도의 환자는 약물치료로 관해를 이룰 수 있지만, 발작이 장기간 조절이 된다하더라도 항경련제의 투여를 중지할 수 있는 경우는

없었다. 둘째 부적절한 약물 치료로 난치성을 보인 환자도 있으므로 우선 충분한 약물 치료가 선별되어야 한다. 내원 전 다른 일차 의료 기관에서의 치료 후 난치성을 보였던 환자 8명중 2명은 본원에서의 충분한 약물 조절 후 현저한 증상 개선을 보였다. 세째 반수 정도는 충분한 약물 치료 후에도 난치성을 보인다. 넷째, 수술을 시행한 2명의 환자에서는 CA이 모두 비측두엽 피질에 위치하고 있었으며 모두에서 CA이 간질병소가 아닌 것으로 밝혀졌으므로, CA이 있는 환자의 경우에서도 일반적인 간질수술과 마찬가지로 충분한 수술전 평가검사가 이루어져야 한다.

결 론

1. CA을 동반한 간질 환자에서 간질 발병 연령은 평균 21세이었으며 병소는 모두 대뇌 피질부에 위치하였고 1명(7.7%)에서는 MRI에서 해마의 위축 소견이 동반되었고 2명(15.4%)은 정맥성 기형이 관찰되었으며 크기는 모두 2cm 미만이었다.

2. 발작 유형은 복합 부분 발작과 이차성 전신성 발작 6명, 단순 부분 발작과 이차성 전신성 발작 1명, 복합 부분 발작 3명, 야간성 전신성 발작 3명으로 나타났다. 뇌파검사상 69%에서 간질파를 보였으며, 측두엽에 병변이 있는 환자는 전 예에서 간질파를 보인 반면 비측두엽 병변 있는 모든 환자에서는 간질파가 관찰되지 않았다.

3. 최소 1년 이상의 충분한 약물 치료 후 5명은 발작이 없었으며, 2명은 50%이상의 발작빈도의 감소를 보였고 나머지 환자는 증상의 개선이 없었으며 장기간 발작의 완전조절이 있다 하더라도 항경련제의 투여를 중지할 수 있는 경우는 없었다. 평균 3년 간의 추적관찰 중 중후적인 뇌출혈이 관찰되지 않았으므로 CA을 동반한 간질환자의 경우에는 뇌출혈의 가능성은 아주 적다는 것을 확인할 수 있었다.

4. CA이 있는 난치성 간질 환자의 경우는 다른 일반적인 간질수술과 마찬가지로 충분한 수술전 평가검사가 이루어져야 한다.

REFERENCE

김경환, 이병인, 허균, 이병철, 김기환(1991) : 항경련

- 제가 간질의 임상정과에 미치는 영향. 대한신경과학회지 34 : 855-865
- 김옥준, 박수월, 이병언, 김동익(1994) : 새로이 전원된 간질환자에서의 임상, 뇌파 및 핵사기 광 영상상 소견. 대한신경과학회지 12 : 30-40
- 황희영, 윤현기, 김인원, 한문희, 정기현(1991) : 두개내 해면상 혈관증 : MRI와 CT의 비교. 대한방사선 의학회지 27 : 465-472
- Acciari N, Padovani R, Giulioni M, Gaist G, Acciari R. Intracranial and orbitalcavernous angiomas(1993) : A review of 74 surgical cases. British Journal of Neurosurgery 7 : 529-539
- Aiba T, Tanaka R, Koike T, Kameyama S, Takeda N, Komata T(1995) : Natural history of intracranial cavernous malformations. J Neurosurg 83 : 56-59
- Awad IA, Rosenfeld J, Ahi J, Hahn JF, Luders H.(1991) : Intractable epilepsy and structural lesions of the brain : Mapping, resection strategies and seizure outcome. Epilepsia 32 : 179-186
- Cohen DS, Zubay GP, Goodman RR(1995) : Seizure outcome after lesionectomy for cavernous malformations. J Neurosurg 83 : 237-242
- Churchyard A, Khangure M, Grainger K(1992) : Cerebral cavernous angioma : a potentially benign condition? Successful treatment in 16 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 55 : 1040-1045
- Curling OD, Kelly DL, Elster AD, Craven TE.(1991) : An analysis of the natural history of cavernous angiomas. J Neurosurg 75 : 702-705
- Dowd CF, Dillon WP, Barbaro NM, Laxer KD(1991) : Magnetic resonance imaging of intractable complex partial seizures : pathologic and electrographic correlation. Epilepsia 32 : 45-459
- Kamada K, Isu T, Takahashi T, Tanaka T.(1994) : Remote epileptogenic focus detected by electrocorticogram in a case of cavernous angioma. Acta Neurochirurgica 127: 236-239
- Kirkpatrick PJ, Honavar M, Janota I, Polkey CE(1993) : Control of temporal lobe epilepsy following en bloc resection of low grade tumors. J Neurosurg 78 : 19-25
- Kondziolka D, Lunsford LD, Keatle JR(1995) : The natural history of cerebral cavernous malformations. J Neurosurg 83 : 820-824
- Kraemer DL, Awad IA(1994) : Vascular malformations and epilepsy : clinical considerations and basic mechanisms. Epilepsia 35 : S30-S43
- Palte KH, Wieser HG, Yasargil MG, Wiestler OD.(1993) : Neuropathological findings in 224 patients with temporal lobe epilepsy. Acta Neuropathologica 60 : 432-438
- Requena L, Arias M, Lopez-Ibor L et al.(1991) : Cavernomas of the central nervous system: clinical and neuroimaging manifestations in 47 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 54 : 590-594
- Robinson JR, Awad IA, Little JR(1991). Natural history of the cavernous angioma. J Neurosurg 75 : 709-714
- Ryvlin P, Manguiere F, Sindou M, Fromet JC, Cinotti L(1995) : Interictal cerebral metabolism and epilepsy in cavernous angiomas. Brain 118 : 677-687
- Simard JM, Garcia-Bengochea FG, Ballinger WE, Mickle JP, Quisling RG. Cavernous angioma (1986) : A review of 126 collected and 12 new clinical cases. Neurosurgery 18:162-172
- Voigt K, Yasargil G(1979) : Cerebral cavernous haemangioma or cavernomas. Neurochirurgia 19 : 59-68
- Zimmerman RS, Spetzler RF, Lee KS, Zabramski JM, Hargraves RW(1991) : Cavernous malformations of brain stem. J Neurosurg. 75 : 32-39