

수면성 간질의 임상양상·수면성 간질의 임상양상

연세대학교 의과대학 신경과학교실 · 영남대학교 의과대학 신경과학교실*

박선아 · 박수철 · 김원주 · 이세진* · 이준홍 · 이병인

Clinical Characteristics of Nocturnal Epilepsy

Sun Ah Park, M.D., Soo Chul Park, M.D., Won Joo Kim, M.D.,
Se Jin Lee, M.D.*, Joon Hong Lee, M.D., Byung In Lee, M.D.

Department of Neurology, College of Medicine, Yonsei University
*Department of Neurology, College of Medicine, Yonnam University**

—Abstract—

Background and Objectives: Nocturnal epilepsy is rare but an interesting phenomenon suggesting a close relationship between epilepsy and sleep. However, previous efforts to characterize the nocturnal epilepsy as a specific epileptic syndrome have been incomplete. This study was conducted to evaluate the prognosis and the recurrence rate of diurnal seizure in patients presented with nocturnal seizures only to further determine the clinical characteristics of nocturnal epilepsy. **Methods:** Sixty-six patients with nocturnal seizures only were identified through the epilepsy registry form of the Yonsei Epilepsy Clinic(YEC) Data Bank. All patients had thorough history, physical and neurological examinations, blood tests, sleep deprived EEG with nasopharyngeal electrodes, and MRI or CT of brain according to the protocol of YEC. Patients followed at the YEC shorter than one year were excluded from the data analysis. All patients included to the study were initially treated by maximally tolerable monotherapy and then polytherapy if seizures were not controlled. **Results:** Among sixty-six patients, seizure descriptions were compatible with generalized tonic-clonic seizures in forty-seven patients and partial seizures with or without GTC in nineteen patients. EEG demonstrated either generalized or partial interictal epileptiform discharges in twenty-nine patients. CT or MRI showed focal lesions in eleven patients. For the follow up period of average thirty-nine

months, twenty-five patients developed seizures while awake. Comparison of clinical characteristics between the patients with nocturnal seizures only and the patients with recurrent diurnal seizures did reveal followings : duration of seizures at the time of initial evaluation was longer in the diurnal seizure (6.7 vs. 9.3 years), but it was not statistically significant ($p < 0.05$). The presence of partial features in the history, neurological examinations, EEG, and MRI were more frequently associated with recurrent diurnal seizures. Responses to the AEDs therapy were more favorable in the patients with continuous nocturnal GTC. **Conclusions:** Approximately thirty-eight percents of patients with nocturnal seizures developed diurnal seizures during the follow-up period of adequate AEDs therapy. And patients with nocturnal GTC only without partial features in the evaluation were associated with favorable clinical course.

서 론

간질은 수면 각성주기나 수면단계와 연관되어서 나타난다(Kellaway 등, 1985; Pedley 등, 1986; Shouse 등, 1992). 수면중에만 나타나는 간질을 '수면간질'이라 부르고 이들을 하나의 간질증후군으로 분류해 보고자하는 노력들이 있었으나 이들은 나름대로의 특성을 갖고 있지만 간질증후군으로 분류되기에는 부족함이 밝혀졌다(Pedley 등, 1986). 수면과 간질의 관계는 일정하지 않고 서로 상호적이며 특발성 전신수면발작인 경우는 치료에 대한 반응이 좋다. 그러나 최근의 몇몇 연구에서는 수면시의 간질발작이 오히려 재발성 경향을 보이는 경우가 많다고 보고하고 있다(Camfield 등, 1985; Hopkins 등, 1988; van Donselaar 등, 1991; Shinnar 등, 1993). 그러나 이러한 연구들은 첫 간질발작을 수면중에 있던 환자들을 대상으로 하여 발작의 재발율에 대한 분석을 하였으며, 과거의 연구들도, 전신성 수면간질발작 환자들만을 대상으로 한 연구들로서, 우리가 실제 임상에서 보는 부분성 간질을 수면시에만 나타냈던 환자들에 대한 언급은 없었다.

따라서 본 저자들은 수면간질발작을 주소로 온 환자들의 치료에 대한 반응을 중심으로하여 내원시의 문진, 뇌파소견, 영상소견등의 임상적 특성을 분석하고 장기간의 추적관찰을 통하여 수면간질의 다른 임상적 특징을 예후와 관련하여 분석하고자 연구를 시행하였다.

방 법

1. 대상

1990년 1월 부터 1994년 8월까지 신촌세브란스 간질클리닉을 내원한 환자중, 처음 내원시 수면중에만 간질발작을 보였던 환자 66명을 대상으로 하였다. 대상환자는 연령이나 유행기간, 의심되는 간질의 원인에 관계없이 문진상 수면간질만을 보인 환자 모두를 포함하였다. 단, 추적 관찰중 그 특성이 잘 규명되어 있는 juvenile myoclonic epilepsy 나 benign rolandic epilepsy 등으로 밝혀진 환자는 대상에서 제외되었다.

2. 문진방법

모든 대상환자들은 내원당시 두명의 신경과 의사에 의해 간질발작의 양상, 빈도, 기간, 가족력등에 대하여 두차례 문진을 받았다.

3. 검사방법

모든 대상환자에게서 24시간 수면박탈 후 nasopharyngeal electrode와 10-20 system electrode를 이용한 sleep EEG 검사를 60분이상 시행하여 각성 및 수면시의 뇌파를 기록하였고, 2명을 제외한 환자에게서 CT 나 MRI 를 시행하였다. 뇌파검사 결과에 따라서 부분성 간질양 뇌파, 전신성 간질양 뇌파, 비특이양상, 그리고 정상으로 분류하였다. 영상소견은 정상, 비특이 양상, 부분성 이

상으로 분류하였다.

4. 경과관찰과 결과분석

경과관찰은 적어도 12개월이상 정기적인 (1-3개월에 한번씩) 외래 방문을 했던 환자를 대상으로 하였고 매 방문시에 경련일기를 이용하여 간질발작 여부를 기록하였으며 발생시의 정확한 수면 후 각성상태에 대한 기록이 불확실했던 27명의 환자에게는 환자 본인과의 전화 연락을 통하여 확인하였다.

치료는 단일 약물요법(monotherapy)으로 시작하였고, 약물 증량 후에도 조절이 잘되지 않는 경우에는 복합 약물요법(polytherapy)을 시행하였다. 치료에 대한 반응은 더 이상의 간질 발작이 없었던 완전관해(free), 이전에 비해 횡수가 50% 이상 감소한 호전(improved), 그리고 횡수의 감소가 50% 이하로 경미하거나 특별한 변화가 없거나 오히려 횡수가 증가한 경우에는 무변화(no change)로 나누어 분석하였다.

대상환자들을 다시 문진상의 간질발작 양상, 뇌파 소견, 그리고 영상소견에 따라서 전신성 수면간질군(generalized nocturnal seizure)과 부분성 수면간질군(partial nocturnal seizure)으로 나누어 이들의 치료에 대한 반응을 비교하였고, 추적관찰 중 지속적인 수면간질을 보인 수면간질군(nocturnal)과 각성기에도 간질발작을 보인 각성간질군(diurnal) 사이에서도 치료에 대한 반응을 비교하였다.

5. 통계

각 군의 치료에 대한 반응은 Pearson's chi-square와 Mantel-Haenszel test for linear association을 이용하여 판정하였으며, 각 군의 연령, 유행기간과 추적관찰기간에 있어서의 차이여부는 t-test를 이용하여 판정하였다.

결 과

최초 내원당시 문진상 수면중에만 간질발작을 보였던 환자는 95명이었으나 이 중 benign rolandic epilepsy 로 규명된 12명과 juvenile myoclonic epilepsy 로 규명된 1명을 제외하였다. 또한 추적관찰 기간이 짧았던 10명과 반복되는 간질발작의 시작 시기가 정확히 평가되지 못했던 6명은 대상에서 제외되었다.

되었다.

따라서 대상환자는 총 66명이었고 남녀비는 1.2:1 이었으며 처음 내원시의 연령은 평균 25.9세 (SD 9.1), 유행기간은 평균 7.5년 (SD 6.5)이었으며 추적관찰 기간은 평균 39개월 (SD 16.6) 이었다.

간질발작 양상은 모든 발작이 수면 중에 일어났으며 문진에 의존하였기에 정확한 양상을 알기 어려운 경우가 많았으나 발작 시작시에 분명한 부분발작 양상이 가족들에게 의해 관찰된 19명의 환자들은 aura나 automatism, 편측성의 발작 시작등을 보였다.

내원시 24시간 수면박탈 후에 시행한 뇌파검사에서는 전신성 간질양뇌파가 4명에서 관찰되었으며 부분성 간질양뇌파는 25명에서 관찰되었다. 신경영상 소견에서는 CT를 시행한 23명에서 3명이 국소성 이상소견이 관찰되었고 MRI에서는 41명중 8명에서 국소성 이상소견이 관찰되었다(Table 1). 국소성 이상을 보인 11명 중에서 3명의 환자는 국소적인 석회화 침착만을 보였다. 문진상 부분발작 양상이 없었던 47명의 환자 중에서 뇌파상 국소적인 간질파가 19명의 환자에서 발견되었는데, 측두엽 간질파가 12명으로 가장 많았다. 이들중 3명의 환자는 뇌영상소견상 의미있는 국소적인 병변이 발견되었는데, 좌측 측두엽, 우측 측두엽 그리고 우측 전두엽의 병변으로 각각 해면양혈관종(cavernous angioma), 뇌연화증(cerebromalacia) 그리고 대뇌피질이형성(cortical dysplasia)의 소견이었다. 분명한 부분발작양상을 보였던 19명의 환자 중에서는 뇌영상소견상 국소적인 병변이 5명에서 발견되었는데, 각각 좌측 두정엽의 낭포(cyst), 뇌연화증, 좌측 전두엽의 뇌연화증, 송과체의 낭포, 그리고 우측 해마의 위축이었다. 간질발작 양상과 뇌파소견, 뇌영상소견에 따라서 부분발작 양상이 없었던 47명의 환자 중 28명이 전신성 수면간질(generalized nocturnal seizure)군으로 분류되었고, 나머지 19명은 부분성 수면간질(partial nocturnal seizure)군으로 재분류되어 분명한 부분발작을 보였던 19명을 포함하여 총 38명의 환자가 이 군에 포함되었다.

경과관찰은 적어도 12개월이상 정기적인 외래 방문을 했던 환자를 대상으로 하였고 매 방문시 간질 발작여부와 발작시각 당시의 수면 후 각성상태는 명시된 기록이나(39명) 본인과의 전화통화로(27명) 확

인이 가능했다.

전신성 수면간질군과 부분성 수면간질군은 처음 내원시의 연령, 유병기간, 그리고 추적관찰기간에 있어서 유의한 차이는 없었다(Table 2). 추적관찰 기간동안 34명에서 발작이 재발되었는데 이 중 25명이 각성기에 재발되었다. 전신성 수면간질 환자 28명 중 5명이, 부분성 수면간질 환자 38명 중 20명의 환자가 각성기시 간질발작을 보여 전신성 수면간질 환자가 지속적인 수면간질발작 경향이 있음을 보여 주었고 이는 통계학적으로 의미가 있었다($p < 0.05$). 이들은 항경련제에 대한 반응에 있어서 전신성인 경우에는 28명 중 19명(67.9%)이 완전관해를, 7명이 호전을, 2명이 무변화를 보였던 반면 부분성인 경우 38명 중 13명(34.2%)이 완전관해를, 19명이 호전을, 6명이 무변화를 보여, 전신성 간질발작군에서 치료에 대한 반응이 좋은 것으로 나타났다($p < 0.05$) (Figure 1). 수면간질의 유형에 관계없이 지속적인 수면간질을 보인 41명과 각성기시에 간질발작을 보

인 25명 사이에는 유병기간과 추적관찰 기간에 있어서는 유의한 차이는 없었다(Table 3).

고 찰

수면 각성 주기는 전신성 발작과 부분성 발작의 빈도, 양상, interictal epileptiform discharge에 영향을 미친다(Kellaway 등, 1985; Shouse 등, 1992). 수면은 간질발작과 interictal spike를 유발하기도 하지만 감소시키는 역할도 한다. 이들의 관계는 임상적으로 다양하게 관찰되는데, 난치성 복합 부분발작 환자에게서 depth electrode sleep record 시에 수면주기가 대부분의 환자에서 변화하는 것이 관찰되기도 하며(Montplaisir 등, 1981) 수면주기에 따라서 간질발작의 전기생리학적 양상과 임상양상이 변하는 것이 관찰되었다(Kellaway 등, 1985). 또한 규칙적인 적당한 수면은 항경련제의 효능을 높인다(Rajna 등, 1993). Montpellier

group(Pedley 등, 1986)은 10년 이상동안 sleep polygraphic examination과 paraclinical examination 을 통해 수면간질의 특성들을 밝혔으나, 너무 다양하여 하나의 독립적인 간질증후군으로 규정하기에는 부족하다고 하였다. 수면간질은 대부분이 전신성 또는 복합부분발작이며 전신성간질인 경우 대개 특발성이면서 치료에 반응이 좋은 것으로 알려져 있다(Pedley 등, 1986). 수면간질은 NREM 또는 REM sleep 때 모두 나타날 수 있으며, interictal epileptiform discharge는 수면중에는 주로 NREM sleep 시 나타난다고 하나

(Kellaway 등, 1985) REM sleep 시에 많이 나타나는 경우도 보고되어 있다. 한편 Oldani 등(1996)은 수면 중 이상운동을 보인 8가족내의 12명의 환자를 대상으로 video-polysomnography monitoring을 시행하여 체열 색채우성유전을 보이는 nocturnal frontal lobe epilepsy의 전기생리학적, 임상적 특징에 대해 규명하면서 수면뇌파기록의 중요성과 이들의 치료에 대

Table 1. EEG and neuroimaging findings in nocturnal seizure(n=66)

EEG	Normal & nonspecific	Generalized Focal	
No. of patients	(%)37 (56)	4 (6.1)	25 (37.9)
Neuroimaging	Normal	Nonspecific Focal	
No. of patients (%)	49 (74.2)	4 (6.1)	11 (16.7)

Table 2. The demographic differences between the generalized nocturnal and partial nocturnal group

	Age at first visit (year-old)	Duration of illness (year)	Follow up (month)
GN (n=28)	25.3 ± 7.8	7.5 ± 6.4	38.6 ± 8.4
PN (n=38)	26.3 ± 10.0	7.8 ± 7.4	39.3 ± 5.5
p-value	0.673	0.829	0.854

GN: generalized nocturnal seizure group

PN: partial nocturnal seizure group

Table 3. The demographic differences between the continuous nocturnal and diurnal seizure groups

	Duration of illness (year)	Follow up (month)
Nocturnal	6.7 ± 6.5	37.6 ± 17.5
Diurnal	9.3 ± 7.5	41.3 ± 15.2
p-value	0.1144	0.4386

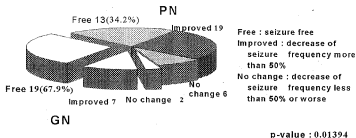


Fig. 1. The different responses to AEDs between generalized nocturnal and partial nocturnal epilepsies

PN : partial nocturnal epilepsy, GN : generalized nocturnal epilepsy

한 좋은 반응에 대해 강조하였다. 그러나 이들 중에는 각성기시에도 간질 발작을 보였던 7명의 환자들도 포함되었다.

이와같이 수면과 간질과의 관계는 밀접하나 다양하여 어떤 일정한 관계로 연관되지 못하고 있으며, 그 기전 또한 아직까지는 잘 알려져 있지 않다. 근래에는 수면과 간질과의 관계가 최초의 간질발작이 일어나는 시간이 수면 혹은 각성기였나에 따라 간질 발작의 재발에 차이가 있다는 몇몇 보고들이 있어서 흥미롭다. von Donselaar등(1991년)과 Hopkins 등(1988년)에 의한 15세 이상의 성인을 대상으로 한 전향성연구에서 최초의 간질발작이 수면시에 일어난 경우는 재발율이 높음을 밝혔다. 또한 Shinnar등(1993년)은 소아에서도 이러한 경향이 있음을 보고 하였으며, 재발시 간질발작이 일어나는 시기가 최초의 발작과 동일한 시기에, 즉 수면시였을때는 수면 중에, 각성시였을때는 각성기에 일어나는 경향이 높다고 밝혔다. 그러나 이와같은 연구들은 최초의 간질발작만을 대상으로 하였기에 지속적인 수면간질 발작을 보이는 환자에 대한 연구라고 할 수는 없겠다. 본 연구의 목적은 장기간, 수면시에만 발작이 있었던 환자들을 대상으로 하여 항경련제 치료에 대한 반응이 일반 간질 환자들과 차이가 있는지를 관찰하고 또한 장기간의 추적 관찰을 통하여 수면간질이라는 간질증후군이 실제로 존재하는가를 규명하는데 있었으므로 이전의 임상연구들의 목적과는 상이하다고 할 수 있다.

본 연구에서 시행한 뇌영상 소견상 국소병변이 11명(16.7%)에서 관찰되었으며 이를 부분간질 환자로

만 국한시킨다면 검사를 시행한 37명중 7명(18.9%)으로서 본원 간질클리닉의 표본조사에서 나타난 약 51%의 국소성 병변의 관찰율(김 등, 1994)에 비교하면 매우 적은 것으로 나타났다 때문에 부분성 수면간질의 기전이 일반적인 부분성 간질과 다르다는 것을 시사한다. 저자들은 과거 연세 간질클리닉에 내원한 96명의 환자들을 대상으로 하여 항경련제 치료에 대한 반응을 조사한 적이 있었는데(김 등, 1991), 과거에 항경련제 투여를 받았던 환자군에서는 발작의 완전관해율이 38.5%이었으며, 호전은 28.8%, 무변화가 32.7%이었으며, 무치료군에서는 완전관해율이 68.2%, 호전은 25%, 무변화가 6.8%이었다. 이번 연구에서는 나타난 내원시 수면간질을 보였던 환자들 중 치료과정에서 과거에 항경련제 투여를 받은 군(43명)에서는 완전관해가 46.5%, 호전은 37.2%, 무변화 16.3%으로서 약간 우수하겠으나 무치료군(23명)에서는 각각 52.2%, 호전 43.4%, 4.4%으로서 일반 간질환자들의 항경련제에 대한 반응과 크게 다르지는 않았으며 치료군과 무치료군에 따른 유의한 차이는 없었다(p>0.05). 발작의 유형별 반응은 부분성 발작에서는 완전관해율이 34.2%, 호전이 50.0%, 무변화가 15.8%이었으며, 전신성 발작에서는 각각 67.9%, 25.0%, 7.1%으로 전신성 수면간질 발작이 더 좋은 예후를 보여 주었다(p<0.05). 추적관찰 중 각성기 간질 발작을 보였던 25명 중에서는 호전은 76%, 무변화는 24%이었고 지속적인 수면간질을 보였던 41명 중에서는 완전관해율이 78.0%, 호전이 17.1%, 무변화는 4.9%으로 지속적인 수면간질발작을 보인 환자들

이 더 좋은 예후를 보여 주었다($p < 0.05$).

추적관찰시에 나타난 특기발만 한 사실은 평균 7.5년의 수면간질의 유병기간에도 불구하고 대상환자 66명 중 25명(38%)에서 간질의 재발이 각성기시 일어났다는 사실인데 이는 실제로 발작이 재발된 34명의 환자중 25명(73.5%)을 차지하는 것으로서 과연 수면간질이 실제로 존재하는가 하는 의구심을 일으키게 된다. 특히 부분성 수면간질의 경우에서는 38명 중 24명(63.2%)에서 발작이 재발되었으며 이중 20명(83.3%)이 각성기 발작이었다는 점을 고려하면 부분성 발작과 수면과의 상관관계의 특이성은 거의 없는 것으로 생각된다. 반면에 전신성 수면발작의 경우에는 28명 중 9명(32.1%)이 재발되었고 이중 5명(55.6%)이 각성기 재발을 했으므로 부분성 간질보다는 수면과 간질발작의 연관관계의 특이성이 있음을 시사한다. 또한 이러한 사실은 전신성 발작의 기전이 thalamocortical interaction에 기인하며 수면과 각성상태를 조절하는 구조가 상부 뇌간의 reticular formation과 시상안점을 고려할 때 신빙성 있는 것으로 생각된다. 특히 전신성 간질 증후군인 JME와 GTC on awakening의 경우에는 발작과 circadian rhythm과의 연관성이 잘 규명되어 있기 때문에 이러한 맥락에서 진정한 수면간질은 전신성 간질에 국한시키는 것이 타당한 것으로 사료되며 부분성 수면발작의 경우에는 수면과 발작의 연계성이 강한 환자들도 있으나 그 관계는 개인에 따라 차이가 다양할 것으로 추측된다.

결 론

수면시에만 간질발작을 보인 66명의 환자를 대상으로 하여 내원시의 문진, 뇌파조건, 영상소견을 분석하고 장기간 추적관찰을 통하여 각성기 발작 여부와 항경련제에 대한 반응을 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 수면간질은 각성기 발작을 동반할 수 있으며 이러한 경우는 특히 부분성 간질환자에서 빈번하게 관찰된다.

2. 수면간질의 약물에 대한 반응은 일반간질과 비교하여 큰 차이가 없으나, 내원 전의 치료 유무에 따른 약물 반응의 차이는 없으며, 추적관찰 중 지속적인 수면간질을 보이는 환자는 약물에 대한 반응이

좋은 것 같다.

3. 부분성 수면간질 환자들은 뇌영상소견 상에서 국소성 병변이 관찰될 확률이 일반적인 부분성 간질 환자들에 비해 적다.

4. 진정한 의미에서의 수면간질증후군은 매우 드문 것으로 생각되며, 수면과 발작과의 연계성은 상대적인 것으로 고려되어야 하며 이러한 연관성은 전신성 간질이 보다 강하다고 생각된다.

REFERENCES

- 김경환, 이병인, 허균, 이병철, 김기환(1991): 항경련제 치료과 간질의 임상경과에 미치는 영향, 대한신경과학회지 34: 855-865
- 김옥준, 박수철, 이병인, 김동익(1994): 새로이 진단된 간질환자에서의 임상, 뇌파 및 핵자기공명영상 소견, 대한신경과학회지 12: 30-40
- Camfield PR, Camfield CS, Dooley JM, Tibbles JAR, Fung T, Garner B (1985): *Epilepsy after a first unprovoked seizure in childhood. Neurology 35:1657-1660*
- Hopkins A, Garman A, Clarke C (1988): *The first seizure in adult life: value of clinical features, electroencephalography, and computerized tomographic scanning in prediction of seizure recurrence. Lancet:ii:721-726*
- Kellaway P (1985): *Sleep and epilepsy. Epilepsia 26(Supp. 1):S15-30*
- Montplaisir J, Laverdiere M, Saint-Hilaire JM, Walsh J, Bouvier G (1981): *Sleep and temporal lobe epilepsy: a case study with depth electrodes. Neurology 31:1352-1356*
- Oldani A, Zucconi M, Ferini-Strambi L, Bizozzero D, Smirne S (1996): *Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: electroclinical picture. Epilepsia 37(10):964-976*
- Pedley TA, Meldrum BS (1986): *Recent advances in epilepsy. New York, Churchill-Livingston, pp37-55*
- Rajna P, Veres J (1993): *Correlations between night sleep duration and seizure frequency in*

- temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 34(3):574-579
- Shinnar S, Berg AT, Ptachewich Y, Alemany M (1993): *Sleep state and the risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood. Neurology* 43:701-706
- Shouse MN, Dittes P, Langer J, Nienhuis R (1992): *Ontogeny of feline temporal lobe epilepsy: stability of spontaneous sleep epilepsy in amygdala-kindled kittens. Epilepsia* 33(5):789-798
- van Donselaar CA, Geerts AT, Schimsheimer RJ (1991): *Idiopathic first seizure in adult life: who should be treated? BMJ* 302:620-623