

## 증후성 간질 발작에 대한 Radiosurgery의 효과\*

연세대학교 의과대학 신경외과학교실, 뇌연구소  
박용구 · 이경희 · 신현철 · 김은영 · 장진우 · 정상섭

= Abstract =

## Effect of Radiosurgery on Symptomatic Epilepsy

Yong Gou Park, M.D., Kyung Hoe Lee, M.D., Hyun Chul Shin, M.D.,  
Eun Young Kim, M.D., Jin Woo Chang, M.D., Sang Sup Chung, M.D.

Department of Neurosurgery, Brain Research Institute, College of Medicine, Yonsei University,  
Seoul, Korea

It has been suggested that focused radiation generated and delivered by several means can reduce seizure frequency in idiopathic and lesional epilepsy. Stereotactic radiosurgery has become one of the most acceptable means of treating intracranial arteriovenous malformations or tumors, and has been found to have an effect on seizures serendipitously while being used for other indications. Between 1988 and 1996, 595 lesions of 490 patients with AVM or brain tumors were treated with radiosurgery (55 by Linear accelerator, 545 by Gamma Knife). Lesional epilepsy was accompanied in 73 patients before treatment. Among them, 25 cases had chronic repeated seizure (more than 4 times per 1 year over 1 year) and were on anticonvulsants before treatment, and were followed longer than 1 year. The lesion volume was 2.9–27.9cc (mean, 16.2±15.1cc). The estimated dose was 10–26.4Gy (mean, 15.9±4Gy) at the margin. Mean follow-up is 20 months (from 12 to 42.3). Epilepsy worsened transiently in 2 cases due to radiation induced imaging changes that were improved with steroid medication. Four cases were seizure-free after treatment. Six patients presented a reduction of seizure frequencies by more than 50%. Reduction of the lesion volume did not correlate with the reduction of seizures. However, the mean volume of preoperative lesions in improved cases (19.3±2.8cc) was larger than in unimproved cases (13.1±8.2cc) and it was the only statistically significant variable. It seems that radiosurgery employing a standard neuro-oncological dose can improve seizures and this effect is not related to the lesion volume reduction.

KEY WORDS : Radiosurgery · Gamma knife · Epilepsy · Seizure · Arteriovenous malformation · Brain tumor.

## 서 론

최근에 radiosurgery가 많이 보급되면서 간질의 치료에도 시도되고 있다. Régis 등은 측두엽 절제술을 감마나이프(GK-S)를 이용하여 시도하고 있으며<sup>20)</sup>, Karolinska 대학 및 Lindquist 그룹에서는 뇌정위적 MEG(magnetic encephalography)를 이용하여 진원부 혹은 전도 경로를 찾아 감마나이프 로 파괴를 시도하고 있다<sup>19)</sup>. 이와 같은 방법들은 개념적으로

\* 본 논문의 요지는 1996년 4월 19일 대한신경외과학회 춘계학술대회에서 발표되었음.

국소 절제의 한 방법으로 radiosurgery를 이용하는 것이므로, 이론적으로는 정상 뇌조직의 과사를 유발할 수 있는 적어도 100Gy 이상의 많은 용량의 방사선 조사를 필요로 한다. 그러나 현실적으로 주변조직의 손상 등의 제한점이 있어 그 보다는 적은 용량을 조사하지만 저자들은 수술후 좋은 결과들을 보고하고 있다. 아울러 1900년대 초부터 방사선 조사가 간질을 발생시키는 신경세포에 직접 영향을 주어 간질 치료에 효과가 있다는 보고가 간헐적으로 있어 왔으며<sup>10)23)27)28)31)</sup>, 근래에 동정맥기형이나 다른 뇌의 병변이 있는 환자에서 radiosurgery 등의 국소적 방사선 치료 후에 증후성간질(symptomatic epilepsy) 발작이 억제된다는 보고가 되고 있다<sup>17)9)</sup>

11)2014-1)22)24-27)32) 이와 같은 보고들과 다른 의견도 있지만<sup>8)</sup>, 앞으로 radiosurgery가 어떠한 형태로든 간질의 치료에 이용될 가능성은 매우 높다. 그러나 간질 발작이 약물 치료에 반응하지 않는 경우라 하여도 일차적인 병변이 radiosurgery의 대상이 되지 않는 환자에서는 적용하기에 아직 어려운 점이 많다.

저자들은 상기와 같은 보고들을 저자들의 예에서 다시 확인하기 위하여 그간 radiosurgery로 치료한 환자들 중에서 증후성 간질 발작이 있었던 환자들을 대상으로 간질 발작의 변화와 이와 관련 가능한 인자들과의 관계를 분석하였다.

### 대상 및 방법

저자들은 1988년 8월부터 1996년 2월까지 490명의 환자에서 595개의 병변을 radiosurgery로 치료하였다. 이 중 55개는 선형가속기를 이용하였고 545개는 감마나이프를 이용하였다. 490명의 환자 중 73예가 수술전 간질 발작이 있었으며 질환별 분포는 Table 1과 같다. 수술전 간질 발작이 있었던 경우에도 빈도가 1년에 4회 이하이거나 발작이 시작된지 적어도 1년이 경과되지 않은 경우에는 수술후에 간질 발작의 빈도에 변화가 일차적 질환의 자연 경과에 의한 변화일 가능성이 있고, 이러한 예에서는 대부분이 수술전에 항경련제를 복용하지 않다가 수술후에 복용하게 되는 경우가 많아 대상에서 제외하였다. 즉 적어도 1년 이상 동안에 평균 1년에 3회 이상의 간질 발작을 보였으며 지속적인 항경련제를 수술 전후에 복용한 예들은 29예로 Table 2와 같다. 수술전 만성적인 간질 발작을 보이는 예들은 대부분 양성 종양 혹은 혈관 기형을 가진 환자들이었으며 전이성 종양이 2예 있었다. 이 들중 4예는 수술후 1년 이상 추적이 되지 않아서 분석 대상에서 제외하였다. 수술후 추적 결과를 후향적으로 검토하였으며, 1년 이상의 기간동안 1) No seizure : 간질 발작이 전혀 없는 경우, 2) Improved : 간질 발작의 빈도가 수술전보다 50% 이하로 줄어든 경우, 3) Same : 간질 발작의 빈도가

수술전보다 50% 이상의 변화가 없는 경우, 4) Worse : 간질 발작의 빈도가 수술전보다 50% 이상 증가한 경우로 나누어 분석하였다. 수술 후 병소의 크기변화는 MRI상 20% 이상 직경이 감소하였을 때 감소된 것으로 판단하였으며 조사 대상 중에 수술후 병변이 더 커진 예는 없었다. 통계 처리는 SPSS를 이용하였다.

### 결 과

25명의 대상 환자들의 병변 크기는 2.9~27.9cc(mean, 16.2±15.1cc)였으며 조사 선량은 병변 경계부에 10~26.4Gy(mean, 15.9±4Gy)이었다. 이용된 등선량곡선은 40~80% 이며, 주로 50%를 많이 이용하였다. 추적 기간은 12~42.3개월이었으며 평균 20개월이었다. 수술 후 간질 발작의 빈도는 10예(40%)에서 현저히 감소하였으며 이 중 4예는 발작이 전혀 없었다(Table 3). 각 질환별로는 예수가 적어 비교하기 어려우나 해면혈관종에서 3명중 2명(66.7%)이 호전되어 가장 좋은 결과를 보였으며, 동정맥기형에서는 46%의 환자에서 호전을 보였다. 종양환자에서는 9명중 2명(22.2%)이 호전을 보였다. 2예에서 발작이 일시적으로 악화되었는데

Table 2. Cases with chronic repeated seizure

| Dx \ No. of cases    | Chronic |     |        |
|----------------------|---------|-----|--------|
|                      | N       | Sz* | %      |
| AVM                  | 39      | 14  | 35.9%  |
| Cavernous hemangioma | 12      | 4   | 33.3%  |
| Meningioma           | 7       | 3   | 42.9%  |
| Glioma low grade     | 5       | 3   | 60.0%  |
| Glioma malignant     | 3       | 0   | 0.0%   |
| Metastasis           | 3       | 2   | 66.7%  |
| Ganglioglioma        | 2       | 2   | 100.0% |
| Hamartoma            | 1       | 1   | 100.0% |
| Schwannoma           | 1       | 0   | 0.0%   |
| Total                | 73      | 29  | 39.7%  |

\* Sz : No. of cases with seizure

Table 1. Cases presented with seizure

| Dx \ No. of Cases    | N   | Sz* | %      |
|----------------------|-----|-----|--------|
| AVM                  | 153 | 39  | 25.5%  |
| Cavernous hemangioma | 29  | 12  | 41.4%  |
| Meningioma           | 79  | 7   | 8.9%   |
| Glioma low grade     | 23  | 5   | 21.7%  |
| Glioma malignant     | 20  | 3   | 15.0%  |
| Metastasis           | 32  | 3   | 9.4%   |
| Ganglioglioma        | 2   | 2   | 100.0% |
| Hamartoma            | 4   | 1   | 25.0%  |
| Schwannoma           | 60  | 1   | 1.7%   |
| Total                | 402 | 73  | 27.6%  |

\* Sz : No. of cases with seizure

Table 3. Change of seizure frequency after radiosurgery

| Dx \ No. of cases    | N  | No Sz* | Improve | Same | Worse |
|----------------------|----|--------|---------|------|-------|
| AVM                  | 13 | 2      | 4       | 6    | 1     |
| Cavernous hemangioma | 3  | 1      | 1       | 1    |       |
| Glioma low grade     | 3  |        | 1       | 2    |       |
| Ganglioglioma        | 2  |        |         | 2    |       |
| Meningioma           | 2  | 1      |         |      | 1     |
| Hamartoma            | 1  |        |         | 1    |       |
| Metastasis           | 1  |        |         | 1    |       |
| Total                | 25 | 4      | 6       | 13   | 2**   |

\* Seizure

\*\* Due to imaging change after radiosurgery

모두 그 당시의 MRI상 방사선에 의하여 유발된 imaging change(부종으로 추측됨)를 보였으며 부신흔문제 투여후 자연 소실되었으며 간질 발작도 줄었다.

수술 후 MRI상 병변의 크기 변화와 간질 발작 빈도의 변화와의 관계는 Table 4와 같다. 전체 환자 및 동정맥 기형, 해면혈관종 및 종양 환자에서 모두 종양 크기 변화와 간질 발작 빈도 변화사이에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 크기가 감소한 11예 중 7예에서 간질 발작의 호전이 없었으며, 크기의 변화가 없었던 9예 중 3예는 호전을 보였다. 아올러 병소의 종류에 따라서도 차이가 없었다. 즉 종양 크기의 변화는 간질 발작 호전과 관계가 없었다. 아올러 수술전 병변의 크기 및 조사 선량 등 간질 발작의 호전에 영향을 줄 가능성이 있는 인자들을 간질이 호전된 군과 호전되지 않은 군 사이에서 student-t test 검정 결과 수술전 병변의 크기만 유의한 인자로 검출되었다. 그러나 평균 크기가 간질이 호전된 군에서는 19.3±2.8cc, 호전되지 않은 군에서는 13.1±8.2cc로 호전된 군의 병변 크기가 더 컸다. 일반적으로 radiosurgery는 병변의 크기가 작을 수록 좋은 결과를 보이는 데 이 경우에는 그와 반대였다. 또한 앞의 결과에서 수술 후 병변

크기의 변화는 간질 발작 빈도의 변화와 관계가 없었으므로 병변의 크기 자체가 영향을 준 것은 아닌 것으로 판단된다. 아마도 병변의 크기가 클 수록 병변 주위의 간질 발생 신경세포 영역(epileptic zone)의 크기가 커지며 따라서 방사선 조사도 더 광범위하게 받았기 때문에 추측된다.

고찰

항경련제로 조절이 되지 않는 간질 환자의 치료에 근간 뇌 절제술(resective surgery)이 많이 이용되고 치료 성적도 50~80%의 성공률을 보이고 있다<sup>10</sup>. 그러나 뇌 절제술로도 조절이 되지 않는 환자들이 있고, 수술과 전신마취에 의한 부작용 등이 있어 성공률이 높으면서 부작용이 적은 치료 방법들이 모색되고 있다. 뇌정위술을 이용하여 간질의 진원부(epileptic focus) 혹은 전도 경로(propagating pathway)에 병변을 만들거나, 미주신경(vagus nerve)을 자극하는 등의 방법들이 시도되고 있으나 아직 결과가 미흡한 단계이다<sup>14</sup>.

1900년대 초에 Tracy, von Wiser등은 간질환자의 치료에 외부방사선 조사가 효과가 있다고 보고한 바 있으나 별 관심을 끌지는 못하였으나 그 후에도 간헐적인 시도가 있어 왔다<sup>10(11)19(27)28(31)</sup>. 그러나 radiosurgery가 뇌 동정맥기형과 뇌종양의 치료에 이용되면서 몇 저자들이 증후성 간질이 호전되는 것을 보고하였으며, 그 효과는 일차성 병변의 호전보다 방사선이 간질을 발생시키는 신경세포에 직접 영향을 주어서 유발된 것으로 추측하였다<sup>11(7)9(11)12(14-19)22(24-27)32</sup>. 즉 간질 발생 신경세포가 뇌동정맥 기형과 뇌종양의 치료에 이용되는 저 용량의 방사선에 반응하여 효과가 나타나는 것으로 추측하였다. 뇌 동정맥기형 환자에서는 51~78%에서 간질 발작이 호전되는 것으로 보고되고 있다. 뇌종양 환자에서는 종양의 종류가 다양하고, 보고자마다 치료방법, 조사 선량 및 결과가 달라서 일괄하기 어려우나 상당수에서 효과가 있다고 보고된다. Whang등은 MRI에서 병변이 보이는 9환자에서 20~50Gy의 경계선량(margin dose)을 조사하고 간질이 호전되는 좋은 결과를 보고하였다<sup>30</sup>. 이와 같은 임상결과들을 바탕으로 Barcia-Salorio등과 Rhone-Engstrom등은 동물 간질 모델에서 radiosurgery를 시도하여 같은 효과가 있다고 하였고<sup>6(21)</sup>, Barcia-Salorio등은 속발성 국소적 간질(focal epilepsy)을 보이는 11명의 환자에서 간질의 진원부를 전기생리학적으로 찾은 후 radiosurgery로 10~20Gy의 적은 경계선량(margin dose)을 조사하고 4명에서 간질 발작의 완전 소실, 5명에서 75%이상의 간질 발작의 억제 효과가 있었다고 보고하였다<sup>2(3)</sup>.

저자들의 예에서는 동정맥기형 환자에서는 46.2%가 호전

Table 4. Seizure frequency Vs. Lesion volume change after radiosurgery

| Dignosis seizure  | Lesion volume(No.) |      |
|-------------------|--------------------|------|
|                   | Reduced            | Same |
| Total             |                    |      |
| Improved          | 4                  | 3    |
| Not improved      | 7                  | 6    |
| AVM               |                    |      |
| Improved          | 3                  | 1    |
| Not improved      | 5                  | 0    |
| Tumors            |                    |      |
| Improved          | 0                  | 2    |
| Not improved      | 2                  | 5    |
| Cav. malformation |                    |      |
| Improved          | 1                  | 1    |
| Not improved      |                    | 1    |

\* Chi-square test : not significant

Table 5. Variables influencing seizure frequency

|               | p    |
|---------------|------|
| Volume*       | 0.01 |
| Risk factor** | ns   |
| Margin dose   | ns   |
| Maximum dose  | ns   |
| No. of shot   | ns   |

\* Mean lesion volume

Improve ----- 19.3±2.8cc.

Not improved ----- 13.1±8.2cc.

\*\* Exponential integrated logistic formula

되어 타 문헌상의 결과와 비슷하였다. 해면혈관종 환자에서는 66.7%가 호전되어 가장 좋은 결과를 보였다. 그러나 해면혈관종 환자에서 간질 발작은 출혈 시에 많이 발생하는 경향이 있고, 해면혈관종 자체의 치유 여부가 MRI등의 검사로 판정할 수 없어서 간질 발작의 호전이 병변 자체의 호전에 의한 가능성을 배제할 수 없다. 뇌종양 환자에서 타 질환보다 호전율이 적었으나 종양마다의 특성이 모두 다르고, 아직 예수가 적어 일괄하여 언급하기 어렵다. 그러나 본 논문의 예에서 보면 간질발작의 호전은 병변의 크기의 감소와는 관계가 없는 것으로 판단된다. 아울러 간질발생 신경세포의 방사선에 대한 가변성(neuronal plasticity) 때문에 간질 억제 효과가 나타난 것이라는 가설에 부합한다. 술 전 병변이 큰 경우에 간질 억제 효과가 많았던 점 역시 이러한 가설과 관련이 있는 것으로 추측되지만 앞으로 더 연구되어야 할 과제로 사료된다.

## 결 론

본 연구의 결과로 미루어 radiosurgery가 병변 자체의 호전 유무와는 관계없이 간질 발작을 억제하는 효과가 있는 것으로 판단되며, 앞으로는 중후성 간질 외에도 특발성 간질에도 이용될 수 있을 것으로 사료된다.

- 논문접수일 : 1996년 5월 29일
- 심사완료일 : 1996년 11월 22일

## References

- 1) Abdulrauf S, Lucente A, Elisevich K : *The frequency of brain tumor-associated epilepsy following antitumor therapy. Proc 11th WSSFN Conf. 1993, Karger, Basel, 1993, pp1*
- 2) Barcia JA, Barcia-Salorio JL, Lopez-Gomez L, et al : *Stereotactic radiosurgery may be effective in the treatment of idiopathic epilepsy : report on the methods and results in a series of eleven cases. Stereotact & Funct Neurosurg 63(1-4) : 271-279, 1994*
- 3) Barcia-Salorio JL, Roldan P, Hernandez G, et al : *Radiosurgical treatment of epilepsy. Appl Neurophysiol 48(1-6) : 400-403, 1985*
- 4) Barcia-Salorio JL, Barcia JA, Hernandez G, et al : *Radiosurgery of epilepsy. Long-term results. Acta Neurochir(supple) 62 : 111-113, 1994*
- 5) Barcia-Salorio JL, Barcia JA, Roldan P, et al : *Radiosurgery of epilepsy. Acta Neurochir(supple) 58 : 195-197, 1993*
- 6) Barcia-Salorio JL, Vanaclocha V, Cerda M, et al : *Response of experimental epileptic focus to focal ionizing radiation. Appl Neurophysiol 50(1-6) : 359-364, 1987*
- 7) Betti O, Munari C, Rosler R : *Stereotactic radiosurgery with the linear accelerator treatment of arteriovenous malformations. Neurosurgery 24 : 311-321, 1989*
- 8) Colombo F, Benedetti A, Pozza F, et al : *Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. Neurosurgery 24(6) : 833-840, 1989*
- 9) De Ritu PL, Rocca A : *Interstitial irradiation therapy of supratentorial gliomas by stereotaxic technique. Long term results. Ital J Neurol Sci 9 : 243-248, 1988*
- 10) Elomaa E : *Focal irradiation of the brain : an alternative to temporal lobe resection in intractable focal epilepsy? Med Hypotheses 6(5) : 501-503, 1980*
- 11) Goldring S, Rich KM, Picker S : *Experience with gliomas in patients presenting with a chronic seizure disorder. Clin Neurosurg 33 : 15-42, 1986*
- 12) Heikkinen ER, Konnov B, Melnikov L, et al : *Relief of epilepsy by radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. Stereotact Funct Neurosurg 53(3) : 157-66, 1989*
- 13) Hellstrand E, Abraham-Fuchs K, Jernberg B, et al : *MEG localization of interictal epileptic focal activity and concomitant stereotactic radiosurgery. A non-invasive approach for patients with focal epilepsy. Physiol Measurement 14(2) : 131-136, 1993*
- 14) Kitchen N : *Experimental and clinical studies on the putative therapeutic efficacy of cerebral irradiation(radiotherapy) in epilepsy. Epilepsy Research 20 : 1-10, 1995*
- 15) Lena G, Rabehanta P, Genitori L, et al : *Arteriovenous malformations in children. A series of 61 cases. Agressologie 31(5) : 293-294, 1990*
- 16) Lindquist C, Kihlstrom L, Hellstrand E : *Functional neurosurgery - A future for the gamma knife?. Stereotact Funct Neurosurg 57(1-2) : 72-81, 1991*
- 17) Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, et al : *Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformation of the brain. J Neurosurg 75 : 512-524, 1991*
- 18) Rogers LR, Morris HH, Lupica K : *Effect of cranial irradiation on seizure frequency in adults with low-grade astrocytoma and medically intractable epilepsy. Neurology 43(8) : 1599-1601, 1993*
- 19) Rossi GF, Scerrati M, Roselli R : *Epileptogenic cerebral low-grade tumor effect of interstitial stereotactic irradiation on seizures. Appl Neurophysiol 48 : 127-132, 1985*
- 20) Régis J, Peragut JC, Rey M, et al : *First selective amygdalohippocampal radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy. Stereotact & Funct Neurosurg 64(suppl 1) : 193-201, 1995.*
- 21) Rhone-Engstrom E, Kihlstrom L, Flink R, et al : *Gamma knife surgery in epilepsy. An experimental model in the rat. Proc 11th WSSFN Conf. 1993, Karger, Basel, 1993, pp179*
- 22) Schlienger M, Merienne L, Lefkopoulos D, et al : *Radiosurgical irradiation of 49 cerebral arteriovenous malformations using linear accelerator. Bulletin du Cancer Radiotherapie 81(2) : 99-109, 1994*

- 23) Spencer DD, Spencer SS, Mattson RH, et al : *Intracerebral masses in patients with intractable partial epilepsy. Neurology* 34 : 432-436, 1984
- 24) Steinberg SK, Fabrikant JJ, Marks MP, et al : *Stereotactic heavy-charged-particle Bragg-peak radiation for intracranial arteriovenous malformation. N Engl J Med* 323 : 96-101, 1990
- 25) Steiner L, Lindquist C, Adler J, et al : *Clinical outcome of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. J Neurosurg* 77 : 1-8, 1992
- 26) Sutcliffe JC, Forster DM, Walton L, et al : *Unifoward clinical effects after stereotactic radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations. Brit J Neurosurg* 6(3) : 177-185, 1992
- 27) Szikla G, Schlienger M, Betti O, et al : *Combined interstitial and external irradiation of Gliomas. In Szikla G(eds) : Stereotactic cerebral irradiation. Amsterdam : Elsevier, 1979, pp 329-338*
- 28) Tracy SG : *High frequency, high potential current, and X radiation in the treatment of epilepsy. NY Med J* 422-424, 1905
- 29) Warnke PC, Kreth F, Ostertag CB : *Effect of interstitial irradiation of temporal gliomas on the course of concomitant epilepsy. Acta Neurochir* 117 : 117, 1992
- 30) Whang CJ, Kim CJ : *Short-term follow-up of stereotactic gamma knife radiosurgery in epilepsy. Stereotact & Funct Neurosurg* 64(suppl 1) : 202-208, 1995
- 31) Wieser W von : *Die Rntgentherapie der traumatischen Epilepsie. J Clin Psychiatr* 199-203, 1978
- 32) Yeh HS, Kashiwagi S, Tew JM Jr, et al : *Surgical management of epilepsy associated with cerebral arteriovenous malformations. J Neurosurg* 72 : 216-223, 1990