

발작과 뇌전증에 대한 개정된 용어 및 개념: ILAE의 분류 및 용어 관련 보고(2005-2009) 한글판

한림대학교 의과대학 신경과학교실¹, 가천의학전문대학원 신경과학교실², 건국대학교 의학전문대학원 신경과학교실³, 연세대학교 의과대학 소아과학교실⁴

송흥기¹ · 박현미² · 김동욱³ · 강훈철⁴ · 김흥동⁴

Korean Version of Revised Terminology and Concepts for Organization of Seizures and Epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009

Hong-Ki Song, MD, Hyun Mi Park, MD, Dong Wook Kim, MD, Hoon-Chul Kang, MD, Heung Dong Kim, MD

¹Department of Neurology, College of Medicine, Hallym University, Chuncheon; ²Department of Neurology, Gachon University, Gil Medical Center, Incheon; ³Department of Neurology, Konkuk University School of Medicine, Seoul; ⁴Division of Pediatric Neurology, Department of Pediatrics, Pediatric Epilepsy Clinics, Severance Children's Hospital, Epilepsy Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

ILAE의 용어위원회는 발작 및 뇌전증의 분류에 관한 개념, 용어 및 접근을 개정하였다. 전신발작은 양쪽으로 연결된 대뇌의 네트워크를 타고 빠르게 퍼지며 발생하는 발작으로, 국소(focal)발작은 한쪽 대뇌 안에서 아주 좁은 부분 혹은 좀더 범위가 넓은 네트워크 안에서 발생하는 발작으로 각각 재정의하였다. 또한 전신발작의 분류는 단순화하였고 국소발작은 자연 분류 대신 증상의 발현 양상(예, 주위에 대한 인식이 없는, 국소 운동성)에 따라서 기술되도록 하였다. 전신발작과 국소발작의 의미는 전기임상(electroclinical)증후군의 구분에 적용하지 않는다. 특발성(idiopathic), 증후성(symptomatic), 그리고 잠인성(cryptogenic)의 개념을 수정하고 유전, 구조-대사, 그리고 원인미상이라는 용어를 대신 사용하게 되었다. 모든 뇌전증이 전기임상증후군으로 설명될 수 있는 것은 아니다. 뇌전증은 그 특성을 바탕으로 전기임상증후군, 구조 혹은 대사 원인의 비증후군성 뇌전증, 그리고 원인이 밝혀지지 않은 뇌전증으로 구분한다. 이러한 구분아래 목적에 따라서 좀 더 유연하게 분류할 수 있다. 자연적인 분류(예, 특정한 기저 원인, 발병연령, 발작의 종류)와 실용적인 분류(예, 뇌전증성뇌증, 자연완화되는 예후를 보이는 증후군)는 기존 뇌전증을 이해하고 새로운 종류의 뇌전증 발견을 촉진하는 기반을 제시할 것이다.

핵심단어: 뇌전증, 분류, 증후군, 발작, 구조화

뇌전증분류의 역사는 주로 자세한 논평과 전문가의 의견에 기초하여 왔다. 1960년에 처음으로 시작되어 공식적으로 발작의 분류는 1981년도에 [세계뇌전증퇴치연맹의 분류 및 용어위원회, Commission on Classification and Terminology of International League Against Epilepsy (ILAE), 1981], 뇌전증의 분류는 1989년에 마지막으로 개정되었으며(Commission on Classification and Terminology of International League Against Epilepsy,

1989), 대부분의 분류는 최신 현대 영상의학, 유전학 기술, 그리고 분자생물학적 개념에 근거하여 정립되었다. 초기의 분류에 참여한 연구자들은 새로운 정보 및 연구기술의 발전에 따라 뇌전증분류도 변화할 것을 예상하였다. 하지만 1981년과 1989년에 사용된 분류를 수정하기 위한 시도(Engel, 2001, 2006)가 있었지만 그 이후 어떠한 새로운 개정도 만들어지지 않았다. 2005-2009년 위원회가 분류를 개정한 근본적인 동기는 앞

Address for correspondence: Hong-Ki Song, MD

Department of Neurology, College of Medicine, Hallym University, Chuncheon 200-702, Korea
Tel: +82-2-2224-2206, Fax: +82-2-487-6330, E-mail: hksong@hallym.or.kr

으로도 용어의 개정을 지속하고, 특정 전문가의 그늘 및 단정 위주의 의견에서 벗어나 기초 및 임상에서의 모든 발전 기술들을 분류에 적용하기 위해서이다. 이 보고서에 2005-2009년 위원회의 요점과 심의를 논평과 함께 본문 중간중간에 삽입하였다. 이 논평은 여러 결정의 배경, 설명, 그리고 합당한 이유 및 다양한 강조되었던 고려사항에 대한 고찰 및 특정한 결정에 대한 배경을 설명하고 있다.

비록 용어와 개념이 변경되었으나, 2006년의 개정(Engel, 2006)을 통한 뇌전증 질병 단위(“증후군”)와 관련해서는(명명법 이외에는) 바뀐 것이 없다는 것을 강조하는 바이다. 또한 이미 잘 알려진 증후군을 임상의가 새롭게 진단된 환자들에게 적용하는 것에 실제적인 영향을 끼치지 않는다.

발작과 뇌전증의 분류를 위한 용어 및 개념

발작 시작 방식과 발작의 분류

전신발작은 어떤 부위에서 시작하여 양쪽으로 연결된 네트워크 타고 전체로 빠르게 퍼지는 것으로 특징지을 수 있다. 이 양측 네트워크는 피질 및 피질하 구조물로 구성되지만, 전체 피질을 모두 다 포함하지 않을 수도 있다. 비록 각각의 발작 시작은 국소발작처럼 보일 수 있으며 발작의 국소 및 편측화 각각 발작에서 서로 다를 수 있다. 전신발작은 또한 비대칭적일 수도 있다.

국소발작은 한쪽 대뇌에 국한된 네트워크에서 시작한다. 이 네트워크는 아주 국소적이거나 그보다 좀 더 넓게 분포되어 있을 수도 있다. 국소발작은 피질하 구조에서 시작될 수도 있다. 각각의 발작에서 발작의 시작은 모든 발작에서 일정하며, 특정 경로로 파급되는 경향이 있고 반대쪽 대뇌로 파

급될 수도 있다. 하지만 어떤 발작에서는 하나 이상의 네트워크 혹은 여러 종류의 발작 형태를 보이기도 하나, 각각의 발작 시작위치는 동일하다. 현재까지의 국소발작의 발생기전에 대한 이해를 통해서 국소발작은 어떠한 자연 분류법으로도 분류되지 않는다.

1981년 개정 이후 변경된 사항은 다음과 같다.

1. 신생아경련은 더 이상 독립된 질병의 범주로 분류되지 않는다. 신생아기의 경련은 새로운 분류방식에 따라 분류한다.
2. 기존의 소발작에 대한 세부 분류는 단순화 및 개정되었다. 근간대경련소발작(myoclonic absence seizure)과 눈꺼풀근간대경련(eyelid myoclonia)이 소발작 분류에 포함되었다.
3. 연축은 1981년 분류에는 포함되지 않았으나 이번 분류에서는 포함되었다. “epileptic spasms”이라는 용어는 기존에 알려진 영아연축(Blume et al, 2001)을 포함하지만 연축은 영아기 이후에 지속될 수 있고 또한 새로 발병할 수 있으므로(Camfield et al, 2003, Goldstein & Slomski, 2008) 좀 더 일반적인 용어인 “epileptic spasms”으로 대신하기로 하였다. 연축이 국소발작, 전신발작 혹은 양쪽 모두로 분류되어야 하는지에 대한 결론을 내리기에는 아직 지식이 불충분한 상태로 연축에 대한 분류는 아직 미정으로 남겨둔다.
4. 국소발작을 복합부분발작 및 단순부분발작으로 더 이상 구분하지 않는다. 하지만 의식소실/지각기능소실이나 인지기능이상, 발작 위치, 발작의 진행 양상을 아는 것은 각 환자를 평가하고 특정 목적(예, 뇌전증 운동이상과 뇌전증발작의 구분, 무작위 연구, 뇌전증수술)을

주석: 서론

뇌전증과 발작에 있어 “분류”란 용어는 최소한 세 가지를 의미한다:

1. 특정한 형태의 뇌전증으로 알려진 질병군: 비록 이전 개정에 비해 발작의 종류가 단순화되었지만, 전기임상학적 증후군의 기본 바탕에는 바뀐 것이 없다.
2. 목록의 구성과 표현에 내재된 개념 및 구조: 1989년의 분류는, 뇌전증과 발작에 대해 발전된 지식을 정확하게 표현하지 못한다. 따라서 현재의 구분과 개념의 기초가 되었던 내용은 폐기되거나 개정되었다. 발작과 뇌전증을 특징짓는 구조는 실용적이고 자연스러워야 한다. 덧붙여, 알려진 뇌전증증후군들의 목록의 순서, 구조는 독자적이거나, 제한적이거나, 엄격해야 할 필요는 없으며, 오히려 현재까지 알려진 신경생물학적 지식, 임상양상, 예후, 실질적인 임상이나 연구와 관련된 특징을 반영할 수 있도록 유연하여야 한다.
3. 질병을 인지하고 특징짓는 방법 및 과정: 새로운 증후군을 적용하는 일은 전문가의 의견에서 객관적 분석 및 정확한 근거에 대한 평가를 통한 방법으로 바뀌어져야 한다. 이는 새로운 증후군으로 분류될 수 있도록 인도하는데 필요할 것이며, 과학적인 분류를 통해 자연 분류 및 범위를 위한 조언이 필요할 것이다 (Berg & Blackstone, 2006). 앞으로 이러한 과정들을 시작하려고 한다.

현재의 분류를 재검토하고 용어와 개념을 수정하는 위원회의 작업은 Monreale workshop 의 도움을 받았다(Capovilla et al., 2009). 비록 좀 더 단순한 발작분류를 시작하였지만, 뇌전증의 새로운 분류를 할 수 있는 적절한 지식은 현재까지는 없다고 생각하였다. 대신 이들 주제에 대한 이해를 더 잘 반영하는 새로운 용어와 개념을 제시하였다. 제시 원칙은 다른 개념이나 관점이 섞이지 않고 일관된 질을 유지하기 위해 명확하고 단순할 수 있도록 노력했다. 또 다른 원칙은 우리가 결정을 내리기에 충분한 정보를 갖고 있지 못한 분야를 인정하고 추정이나 개인적인 의견을 통해 분류하는 방법을 가능한 받아들이지 않도록 하였다. 새로운 개념을 제시하지만, 그것은 앞으로의 발전과 증거를 위한 개념으로서 인정될 것이다(예, 전신발작과 국소발작).

주석: 발작의 분류 및 용어

개정위원회는 뇌전증발작을 “뇌에서 발생하는 비정상적인 과도한 혹은 동기화된 뇌활동에 의한 일시적인 증후 및 증상”으로 규정하였다(Fisher et al, 2005). 이는 뇌전증발작을 설명하는데 국한되어 있어 임상가가 뇌전증성 이상행동과 뇌전증발작을 구별하는데 도움을 주지 못하였다. 이는 진단 매뉴얼에서 향후 더 설명할 것이다.

“국소”와 “전신”이라는 용어는 발작과 뇌전증에서 이분법적 분류로 사용되어 왔다. 사실 1800년 대 말 Hughlings-Jackson는 부분방전에 의해서도 국소 및 전신발작이 모두 유발될 수 있다고 하였다(York & Steingerg, 2009). 개정위원회는 현재의 지식에 근거하면 발작에 있어 이 두 용어가 명확하게 양분되지 않는다고 인정하였지만, 실제적으로는 이 용어들을 유지하는 것이 필요하다고 느꼈다.

전신발작을 양쪽으로 연결된 네트워크 안에서 발생하거나 빠르게 전달되는 것으로 설명한 개념은 부분적으로는, 국소병변에 의해서도 연속이라는 명백한 전신발작형태로 발생할 수 있다는 점을 강조하기 위해서이다. 이는 기저원인과 발현양상을 구분하는 개념으로 비약적 전진을 이루어 냈다. 연속이 부분발작, 전 발작 혹은 양쪽 모두에 분류되어야 하는지에 대해 여러 차례 열띤 토론을 하였고 때로는 의견의 불일치를 보였다. 결국, 불충분한 정보로 인하여 개정위원회의 회원들의 다양한 의견을 반영하는 포괄적인 개념을 정립하지 못하고, 이 작업을 차후에 정확하게 정립하기로 하였다. 따라서 연속은 개개인의 의견에 따르기로 한다.

1981년 분류에서 단순부분발작, 복합부분발작 그리고 부분발작에서 전신발작으로 진행되는 발작이라는 용어를 사용하였다(Commission, 1981). 이 용어들은 정교하지 못하고 ‘단순’과 ‘복합’의 개념은 자주 오용되고 오해되었다. 게다가 이를테면 운전과 같은 현실적으로 중요한 활동에서 의식 및 지각소실에 대한 정확한 구별은 불가능하다(Gloor, 1986). “이차” 전신발작이라는 용어도 잘 이해되지 않았으며 일관되게 사용되지 못하였다. 지금으로서는 국소발작에 대한 과학적인 분류를 하기에 정보가 불충분하다. 대신, 개개인의 목적에 맞게 가장 유용한 방법으로 표현하기를 권유하였다. 예를 들면, 뇌전증성 이상행동을 구분해내거나 수술 전 평가에서는 발작의 특정 모습이나 이행되는 양상의 순서대로 기술하는 것이 유용하다(Luders et al, 1993). 독자들 중에는 경련에 의해서 발생하는 신체장애에 대해 서술하는 용어를 원할지 모른다. 이들 용어의 좀 더 세밀한 사용을 위해서 임상발작형용어집(Blume et al, 2001)을 참고하기 바란다.

Table 1. 발작의 분류*

전신 발작
강직간대발작 (어떤 조합도 가능)
소발작
전형
비전형
특정한 형태의 소발작
근간대경련소발작
눈꺼풀근간대발작
근간대발작
근간대
근간대무긴장
근간대강직
간대발작
강직발작
무긴장발작
국소발작
미분류발작
연속

*이 분류에서 명확하게 분류되지 않는 발작은 향후 더 많은 정보가 가능할 때까지 미분류 상태로 둔다.

위해 중요하다. 국소발작 증상에 대한 표현 방법은 이 보고서의 제안을 포함하여 어떠한 다른 방법으로도 설명할 수 있다.

5. 근간대경련무긴장발작(이전 분류로 기립불능발작)도 새롭게 분류하였다.

Table 1 은 발작분류를 나열하고 있다.

국소발작에 대한 기술

실용적인 목적 및 1981년 발작분류의 연속성을 위하여, 국소발작 증상을 설명하는 용어들이 목적에 따라, 각각 혹은 다른 표현법들과 조합되어 사용될 수 있다. 1981년 발작분류

Table 2. 발작 중 의식장애 정도에 따른 국소발작의 기술*

의식이나 지각 장애가 없는 경우
• 관찰 가능한 운동 및 자동증의 요소가 있는 경우. 이는 대략적으로 단순부분발작의 의미와 비슷하다. “국소운동”과 “자동증”은 경련양상에 따라 이러한 개념을 적절하게 전달할 수 있다
• 주관적 감각이나 정신 증상만 관련될 때. 이들은 2001년 용어집에서의 조짐의 개념과 일치한다.
• 의식이나 지각장애가 동반될 때. 이들은 대략적으로 복합부분발작의 개념과 비슷하다.
• “인지이상”은 이러한 개념으로 제안된 용어이다(Blume et al., 2001).
• 양측성, 발작적 [†] (강직, 간대 및 강직간대 성향을 포함). 이 표현은 “이차전신발작” 용어를 대신한다.

*이 기술에 대한 정확한 정의를 더 알아보고 표현방법에 대해 알려면, Blume et al (2001)을 참조할 것.

[†]“발작적”이란 용어집만의 용어로 생각되었다. 하지만 이 용어는 의료계에서 다양한 형태로 사용되어 있고 다양한 언어로 번역되고 있어서 사용하지기로 결정하였다.

의 연속성을 위해 임상 발작형 용어(Blume et al., 2001)를 사용하여 발작 표현에 대한 예시들을 보여주고 있다(Table 2).

뇌전증지속증의 분류는 향후에 다시 독립된 주제로 보고될 것이다.

원인에 따른 분류

특발성, 증후성 그리고 잠재성이란 용어 대신에 아래의 세 가지 용어와 그와 관련된 개념을 권장한다.

1. **유전적:** 가장 적절한 유전성 뇌전증의 개념은 규명되었거나 추정되고 있는 유전적 결함의 직접적 결과로 발작이 핵심 증상인 질병이다. 잘 재현되고 진단적 가치가 있다고 확립된 특정 분자유전검사(예, *SCN1A* 와 *Dravet syndrome* (예를 들어, *SCN1A*와 드라벳 증후군)나 잘 기획된 가계 연구에서 유전적 요소가 질병의 중요 원인인 것이 입증되면 원인이

주석: 기저원인에 대한 용어 및 개념

특발성, 증후성, 그리고 잠재성이라는 용어는 다양한 의미 및 때로는 한 단어에 여러 개념이 섞인 함축된 의미로 사용되었다. 이 때문에 상당한 모순과 혼란이 생겼다. 특발성이라는 용어는 1989년에는 “특발성뇌전증은 유전적 외에 다른 원인이 없고 발생연령, 임상 및 전기생리적 특성, 발병원인이 유전적으로 추정 가능한 상태”로 정의되었다. 특발성 뇌전증으로 분류될 수 있는 질환은 소아소발작뇌전증, 보통염색체우성야간 전두엽뇌전증 그리고 Dravet증후군이다. 1989년 분류에서는 Dravet 증후군은 특발성뇌전증에 포함되지 않았으나 현재는 유전성 뇌전증으로 분류된다.

“특발성”이라는 용어는 약물에 의해 잘 조절되는 뇌전증의 종류를 표현하는데도 사용되었다. 관습적으로 “특발성뇌전증”은 일정한 나이에 이르면 완화(remission)되고, 소수에서 다양한 정도의 인지기능장애 및 행동장애 등의 다른 장애들을 동반할 때도 있지만 대부분 다른 장애를 동반하지 않는다고 일반적으로 받아들여졌다.

이번 개정에서 기저원인이란 한 가지 차원만 포함하고 다른 개념들을 내포해선 안 되는 것으로 결정하였다. 기저원인은 더 이상 예후와 같은 의미가 아니며 “특발성”은 더 이상 “양성”을 뜻하지 않는다. 유전적 원인은 발작 이외에 부차적으로 다른 영향을 끼칠 수 있으나, 이런 다른 영향들은 경련에 의해 발생하는 것은 아니다.

“증상성”이라는 용어는 진부한 표현이다; 모든 뇌전증에서 어느 정도는 ‘증상성’을 보인다. 이 용어는 나쁜 예후를 의미하는 뜻으로 대신 사용되기도 한다. “구조 및 대사적”이라는 용어는 뇌전증과 연관성이 직접적이지 않은 독립된 질환을 강조하여 말할 때 사용되었다. 구조 및 대사이상 질환을 함께 묶어서 설명하는 것은 유전적인 질환과 구별하기 위함이다(예, 유전적 원인 대 기타원인). 목적에 따라서는 구조적 원인 그리고 대사적 원인으로 따로 분류하는 것이 필요하며 이 분류 내에서도 좀더 세부적으로 구분될 수 있다(예, 기형, 신경교종, 사립체세포병증). ILAE 내 다른 그룹과 전세계 여러 그룹에서 이러한 주장에 대해 반대하기도 한다.

잠재성은 1989년에 “증후성으로 추정되는” 혹은 명백하게는 “병변이 존재하는”이라는 개념으로 설명되었다. 이런 “잠재성”뇌전증에서 유전성뇌전증후군에 속하는 보통염색체우성야간전두엽뇌전증(ADNFLE)과 autosomal dominant epilepsy with auditory features (ADEAF)가 발견되었다 (Scheffer et al, 1995; Ottman et al, 1999). “잠재성” 용어를 “원인미상”으로 변경하면서 위원회는 임상적인 직감이 과학적인 분류의 근거가 될 수 있다는 생각을 지양하기로 하였다.

“원인미상”으로 분류되었던 증후군에 영아이주부분발작과 영아근간대발작(기존의 benign myoclonic epilepsy in infancy, Engel, 2006) 이 포함되었다. 현재로는 기존에 “특발성”으로 분류되었던 모든 뇌전증증후군을 원인불명의 분류로 포함하는 것이 타당하다. 여기에는 benign rolandic epilepsy (Vadlamudi et al, 2006), Panayiotopoulos 증후군, 그리고 benign occipital epilepsy of the Gastaut type (Taylor et al 2008) 등을 포함한다. 이들 뇌전증증후군에는 유전적 요소들이 관여하는 것으로 생각된다. 최근의 연구(예, 형제간에 같은 뇌전증증후군에 동일하게 이환될 가능성이 낮거나 없는 가능성)들에서는 유전적 요소가 가장 중요한 요인이라고 생각되지는 않는다. 이에 관해서는 유전적인 원인에 의해 발생한다는 가설을 뒷받침하는 충분한 증거가 발표되면 다시 논의될 것이다.

뇌전증에 관여하는 새로운 유전적 원인이 알려지게 되면서, 기존의 분류에 의존해서는 특징을 잘 설명하기가 어려울 때가 있다. 이를테면, ARX, 유전자는 West증후군과 평평뇌증(lissencephaly)을 포함한 다양한 표현형과 연관이 있다(Stromme et al, 2002). STXBP1 유전자는 시냅스간 포낭 분비에 관여하는 단백질의 정보를 조절하며 Ohtahara증후군과 연관이 있다(Saitsu et al, 2008). 앞의 두 뇌전증증후군은 모두 심각한 뇌전증성 뇌병증을 동반하고 있다. West 증후군에서 ARX 돌연변이를 구조적/대사적 이상 질환으로 분류할 수 있다. STXBP1은, 단백질의 기능 문제이므로 이 질병을 유전적 뇌전증으로도 분류할 수 있다. 현재에는 각각의 경우에서 어떠한 결론도 내리지 못하였다. 대신에, 특정 유전적 결함의 결과는 꼭 규명되어야 한다. 하지만 충분한 증거가 없다면, 특정 유전적 결함이 항상 어떤 질병의 발생과 꼭 관련되어야 할 필요는 없다. 여기서는 발생 이전에 좀 더 중점을 두었고, 이러한 관점은 궁극적으로는 뇌전증의 자연 분류를 가능하게 할 것이다. 향후 단순화된 개념인 “유전성” 대 “구조성-대사성”의 분류는 기저원인에 대한 더욱 자세한 특징들로 대체될 것이다.

유전 볼 수 있다. 질환의 기본 성향이 유전적이라 하여도 환경적인 요소들이 질병의 발현에 기여할 수 있다는 가능성을 배제하지 못한다. 현재로서는 특정한 환경적 영향이 뇌전증의 원인이나 유발인자 된다는 실질적인 증거는 없다.

2. “구조적/대사적”: 뇌전증의 발생 위험을 상당히 증가시킬 수 있다고 밝혀진 특정한 구조 및 대사이상이나 질병으로 개념화될 수 있다. 구조적 원인으로는 뇌졸중, 뇌손상, 감염 같은 후천적인 질환을 포함한다. 구조적 원인에는 유전성 질환(예 결절성 경화증, 여러 종류의 피질발달기형)도 있다; 또한 유전적 원인과 뇌전증 사이에 다른 별개의 질병이 덧붙여 질 수 있다.

3. “원인미상”: 원인미상이란 의미는 애매모호하거나 기저원인을 아직까지는 모를 때를 뜻한다; 아마 기본적으로 유전적 소인이 있거나 아직까지는 알려지지 않은 원인에 의한 것일 것이다.

뇌전증분류 및 정보를 위한 중요성

기저질환과 발현양상을 구분하고자 증후군 내에서는 국소 발작과 전신발작을 구분하지 않는다. 각 증후군들과 환자 들은 발병 나이, 인지 및 발달 상태, 뇌파소견, 유발요인 및 수면과 관련된 발작양상과 같은 많은 요인으로 분류한다.

질병, 증후군, 그리고 뇌전증

질병과 증후군

비록 질병과 증후군의 개념을 구분할 필요가 있지만, 이들 용어들은 간혹 서로 혼용된다. 이들 용어는 맥락과 관습에 따라 따로 혹은 같이 지속적으로 사용되겠지만 이제부터 뇌전증에 관해서는 질병과 증후군이라는 용어를 구분하지 않

주석: 뇌전증증후군의 개념 재정립 및 진단에서의 정확성 평가

증후군: 1989년의 보고에는 “증후군”과 “뇌전증” 두 용어가 거의 혼용되었다. 그 결과 증후군이라는 용어는 넓고 부정확한 개념으로 사용되었고 아주 특징적이며 개념이 확실한 질병(예를 들면 소아소발작뇌전증)과 잘 정립되어 있지 않은 뇌전증(예 cryptogenic parietal lobe epilepsy) 모두에 적용되어 이들 진단이 비슷한 정도의 진단적 정확도를 지니는 것으로 다루어졌다. 그 결과 보고서는 걸로로는 모든 뇌전증이 비슷한 정확성을 지닌 것으로 보여주었다.

하지만 뇌전증증후군은 임상양상, 증상 등이 포괄되어 아주 특징적이고 구분된 임상적 질환이다. 이는 유전, 신경, 정신, 뇌영상학적 특징뿐만 아니라 치료방법 선정에 핵심이 될 수 있다(Scheffer et al., 1998, 2008; Guerrini et al., 2007; Ottman et al., 2008). 또한 발병시기, 특징적 뇌파소견, 발작 종류 및 그 외 특성을 통해 명확한 진단을 내릴 수 있다. 이들 뇌전증증후군에서는 치료법, 조절방법 및 예후 등을 예측할 수 있다. 예를 들어 전두엽에 발작초점이 있다 하여도 달리 특징지워지지 않는다면 이를 ‘증후군’으로 분류하는 것은 적절하지 않다. Table 3의 앞부분에 발병연령에 따라 현재 알려진 증후군을 분류하고 있고 이는 현재로는 가장 특징적이고 임상적으로 분류할 수 있는 방법이지만 이는 여러 분류법 중에 한가지 예일 뿐이다.

질병군: 이 질병군은 증후군에 포함되어야 할지 증후군으로 분류되지 않은 뇌전증의 종류에 포함되야 할지에 대해서는 아직 합의에 이르지 못했다. 궁극적으로 이들 질병은 임상양상으로 판단되어야 한다. 이들이 그룹으로 불리는 것은 임상적 중요성을 떨어뜨린다.

구조 및 대사이상과 관련된 뇌전증: 이전에는 모두 “증후성 국소발작”으로 구분되었고 해부학적 위치에 따라 나뉘어졌다. 해부학적 위치에 너무 치중하지 말고 구조 혹은 대사이상의 기저원인에 더욱 집중할 것을 제안한다. “증후성 측두엽 발작”이란 용어는 좀 더 길지만 정확한 “측두엽의 피질이형성에 의한 국소뇌전증”으로 대체되어야 한다. 해부학적 위치는 원인이나 예후를 이해하는데 있어 중요한 요소가 아니다. 병변의 종류, 발병나이, 국소화 가능성, 발작종류, 특징적인 발작기 및 비발작기 뇌파소견 및 기타 특징 등에 대한 이해가 더 중요하다.

원인미상의 뇌전증: 이들은 전체 뇌전증의 1/3 이상을 차지하며 가장 잘 이해되지 않고 있으며 앞으로 영상 및 유전학 연구가 아마 가장 활발할 것으로 예상되는 영역이다. 잘 알려지지 않은 뇌전증 중에서 추가적인 유전성 증후군이 발견될 수 있을 것이다(예를 들면 ADNFLE 와 ADEAF); 하지만 충분히 밝히지 전까지는 인정될 수는 없을 것이며, 이러한 시도는 유전적 원인이 아닌 뇌전증에 대해 규명하는 것도 촉진할 것이다.

주석: 다른 방식에 의한 뇌전증 분류 및 정보

위원회는 뇌전증 개념을 바꾸기 위해 전신발작 및 국소발작이라는 용어를 사용하지 않기로 결정하였다. ‘전신발작’인 연축(spasm)은 West증후군에서 국소병변에 의해서도 발생할 수 있고 Drave증후군과 같은 유전질환에서도 국소발작이 발생하는 점은 이러한 용어들이 충분히 뇌전증을 설명하지 못하고 있음을 잘 나타내고 있다.

또한 관습적인 차원에서 특성 외에 각각의 증후군 및 환자들은, 기본적인 검사나 증후군의 다른 대표적인 특성에 의해 특징지워 질 수 있다. 이런 특징으로는 인지 및 발달이력 및 결과, 운동 및 감각력에 대한 평가, 뇌파특징, 유발인자 및 수면과 관련된 발작양상 등이 해당된다. 또한 “특발성전신뇌전증”이라는 중요한 뇌전증증후군이 있지만 앞으로는 “유전적 전신뇌전증”이라고 부르는 것을 권장한다.

자연경과: 뇌전증성 뇌병증. 뇌전증성 뇌병증이라는 용어는 특정 뇌전증증후군 및 각각의 환자들에게 사용될 수 있다. 뇌전증성 뇌병증이란 뜻은 뇌병증으로 이환이 뇌전증의 발생 당시나 이후에 아주 높다는 점이다. 또한 이들 그룹은 약물에 잘 반응하지 않는다. 뇌전증성 뇌병증에 속하는 뇌전증증후군의 환자들에서 항상 뇌병증이 함께 발병하는 것은 아니다. 하지만 뇌병증 발생의 위험은 아주 높다. 이들 환자들이 뇌병증 양상을 보인다고 진단하는 것은 환자들의 발달의 정체 및 퇴행을 확인하여야 한다. 뇌전증성 뇌병증은 어떠한 연령에서도 발병할 수 있다. 전반적 인지기능장애가 발생할 수 있는 영아기 및 유아기에서 가장 흔하고 심각하지만 성인들도 조절되지 않는 발작을 통하여 인지기능이 손상될 수 있다(Hermann et al., 2006). 이런 성인에서의 영향은 영아기 및 유아기에서 초기 발달에 끼치는 영향과 비슷하거나 혹은 다른 기전으로 인지기능에 영향을 미칠 것으로 생각되며 이런 성인에서의 인지기능 손상을 놓쳐서는 안될 것이다.

뇌전증성 뇌병증에서 발작의 조절을 통하여 인지 및 행동장애를 호전시킬 수 있다. 효과적인 조기 치료는 여러 예를(Jonas et al.,2004; Freitag & Tuxhorn, 2005; Jonas et al., 2005; Lux et al., 2005) 통해 알 수 있듯이 발작의 조절 및 발달의 호전을 가져온다.

“뇌전증성 뇌병증”에서 뇌전증이 뇌기능에 미치는 영향을 더욱 정확히 이해하고 발달하고 있는 뇌에 미치는 지속적인 악영향에 대하여 이해해야 한다. 그러나 뇌병증의 원인을 정확히 아는 것은 대부분 어렵다는 점을 인지하여야 한다. 어려운 원인은 기전원인에 의해서일 수도 있고 뇌전증의 진행 양상일 수 있으며 이들 둘 모두에 의해서이기도 하다.

“양성”이라는 용어에 대한 논쟁.: National Institutes of Health의 뇌전증에 관한 최신 연구 주제로는 뇌전증과 동반된 다양한 질환, 즉 사망을 포함하여 인지, 행동장애 및 정신질환에 대한 이해이다(Kelly et al., 2009). 돌연사의 기전을 이해하고 환자 및 가족에게 이러한 위험성을 교육하고 어떻게 대처할 것인지에 대한 국제적인 노력도 진행 중이다. 또한 뇌전증과 관련된 장애에 대한 기초의학 및 임상연구가 증가하고 있다.

자연호전: “특발성” 및 “양성”이란 용어는 중요한 임상특징을 나타내고 있다. 특정 뇌전증증후군을 “양성”으로 결정해버리는 대신 양성의 의미를 표현하는 다양한 양상들을 인지하고 이를 뇌전증의 각 종류에 특징적이며 일관적으로 적용하는 것을 제안한다. 양성의 양상 중에는 자연적으로 질병의 소실을 예측할 수 있는 것이 포함된다. 양성이라는 용어 대신 일정한 나이에 이르면 저절로 소실하는 성향을 지닌다는 의미인 “자연적으로 소실되는”이라는 좀더 기술적인 용어를 사용하기를 권장한다.

약물에 반응하는: 특발성으로 분류된 뇌전증증후군의 대부분은 약물에 잘 반응한다. 이러한 증후군으로 진단하는 것은 상당한 확신아래 발작이 적절한 약물에 의해 빠르게 조절될 수 있을 것임을 예측할 수 있다. 하지만 완벽한 예측을 할 수는 없어서 환자들 중 일부는 약물에 대한 반응이 떨어질 수 있다. 임상적인 예측은 절대 정확한 과학은 아니다. 이러한 뇌전증증후군을 약물에 잘 반응하는 증후군으로 표현하는 것은 임상에게 더욱 의미가 있을 것이며 “특발성”이라는 설명이 가족에게 예상되는 질병의 경과를 제공해줄 수 있다.

뇌전증의 자연경과를 설명하는 여러 특징은 엄밀히 말하면 뇌전증의 자연분류보다 반복되는 관찰과 이해에 기초하고 있다는 포함하는 점은 중요하다. 이는 실용적인 목적을 가진다.

발병연령: 발병연령으로 분류하는 것은 가장 보편적으로 추천하며; 신생아(제태연령 44주 미만), 영아(1세 미만), 소아(1-12세), 청소년(12-18세) 및 성인(18세 이상)으로 구분한다. 특정 목적에 따라서 노인(60세 혹은 65세 이상)을 따로 구분할 수도 있다. 연령의 범위는 근사치를 나타내며 이미 알려진 뇌전증의 특징을 표현하는데 편리하게 사용될 수 있다. 정확한 발병 연령 및 최대한 정확하게 추정된 발병 연령이 사용되면 뇌전증증후군의 진단의 정확도가 높아진다.

다른 특성들: 많은 관점 및 특성들이 궁극적으로는 다양한 종류의 뇌전증을 설명, 분류 및 구분하는 것에 이용될 수 있다. 예를 들면 QT연장 증후군 (Johnsons et al., 2009)에서 이온통로병증과 특정 이온통로 유전자를 기저원인으로 밝혀낼 수 있다. 둘째 대안으로 발병 나이로 뇌전증을 세부 분류를 하고 이를 피질이형성의 특정 분류와 연관할 수 있다(Lernet et al., 2009). 또한 발작 및 발작간기 뇌파소견, 뇌영상소견, 신경학적 검사 결과 및 인지기능 및 정신상태에 대한 특징도 여기에 포함될 수 있다.

뇌전증증후군은 많은 요소들로 특징지어 진다. 뇌전증증후군 진단명을 통해서 그 뇌전증의 가장 핵심적인 정보, 예를 들면 주된 발병 연령, 뇌파소견, 약물에 대한 반응, 인지 및 발달상태 등을 얻을 수 있다. 다른 차원의 많은 특징을 이들 뇌전증 증후군에 대한 우리들이 가지고 있는 정보와 정리할 수 있다. 진단과정의 발전을 위해 이러한 접근의 이점은 중요하다.

특정 뇌전증증후군에 포함되지 않고 구조 및 대사적 원인을 가진 뇌전증에 대한 가장 자연스럽고 의미 있는 접근방법은 특정한 기저원인 및 구조적 병변에 대하여 접근하는 것이다. 부분적이거나 제대로 밝혀지지 않은 뇌전증에 대해 잘 정립되지 않은 분류를 강요하는 것은 현재보다 좀 더 나은 지식이 필요함을 시사하고 발전을 지연시킨다. 아직 잘 밝혀지지 않은 질병을 알아내기 위한 연구를 촉진하기 위해서는 각각의 환자 특성을 충분히 아는데 많은 노력이 행해져야 한다. 이러한 정보들은 앞으로 새로운 “증후군”을 객관적으로 분석하는데 기본적으로 사용될 수 있다(Berg & Blackstone, 2006). 이는 잘 조직된 진단법의 사용을 촉진하고, 이 진단법은 특수한 정의 및 예시를 통해 임상가가 특정 진단을 하거나 감별하기 위해 모든 환자들을 필수적이고 정확히 진찰하는 것을 도와줄 것이다.

주석: 향후 분류

발작 및 뇌전증에 대한 이전 분류는 주로 전문가의 의견 및 주장에 의해 좌우되었다. 모든 영역에서의 발전(역학, 전기생리학, 영상, 발달 의학, 유전학, 전산신경과학 및 신경화학)은 이렇게 단순하고 권위적인 접근으로는 기저의 발달 및 생리적인 과정의 복잡함을 잘 설명하지 못한다는 것을 분명히 하였다. 그러므로 이 위원회에 의한 제안된 어떠한 분류도 유연하게 발작 및 뇌전증에 대한 현재 우리의 이해를 요약해주는 방법으로 바라보아야 하며 새로운 요구에 즉각 호응하며 새로운 정보가 발생하면 추가될 수 있도록 충분히 유연해야 한다.

기로 한다. 대신 다음과 같이 최소 세 개 혹은 네 개로 단위로 구분하여 설명하고자 한다.

증후군: 앞으로는 “증후군” 용어의 사용은 일련의 특성들이 확인된 질병에만 한정될 것이다. 특정한 증후군의 기준에 적용되지 않는 환자들은 대신 다양한 임상특성(예, 병인과 발작 형태)에 의해 설명될 수 있을 것이다.

질병군: 특정한 뇌병변이나 다른 원인들로 인해 임상적으로 특징지어 질 수 있는 여러 질병군이 있다. 이러한 분류는 뇌전증 진단 및 임상적 치료, 특히 수술방법 결정에 도움을 준다. 여기에는 측두엽뇌전증(해마경화증이 동반된), 웃음발작과 동반된 시상하부과오종, 반경련-반신마비-뇌전증, 그리고 Rasmussen증후군이 있다.

구조적/대사적 원인의 뇌전증: 비록 현재까지는 증후군으로 분류되지 못하지만 향후 변동될 수 있으며 구조적, 대사 이상에 의한 이차뇌전증을 의미한다. 따라서, 이들 질병단위는 앞의 두 그룹보다 특이성은 더 낮다.

원인미상의 뇌전증: 이는 과거에 잠재성으로 불리었는데 이제는 “원인미상”으로 바뀌어질 것이다.

질병의 자연경과

뇌전증을 특징짓는 여러 요소 중에서 자연경과가 여기서 강조되었는데 이는 뇌전증의 전체 특성을 이해하는데 매우

중요하기 때문이다.

뇌전증성 뇌병증(epileptic encephalopathy)

뇌전증성 뇌병증이라는 개념이 널리 인정되고 사용되고 있다. 이는 정식으로 2006 년 보고부터 사용되기 시작했고 이제 이 보고서에서도 다음과 같이 정의하고 있다. 발작 활동 자체가 기저질환(예: 피질발달기형)에서 예상되는 장애를 훨씬 넘어서는 심각한 인지 및 행동장애를 일으키고 이는 시간이 경과함에 따라 더욱 악화될 수 있다. 이들 장애는 전반적인 장애이거나 좀 더 특수한 장애일 수 있으며 일정한 범위를 지닌다. 비록 특정 뇌전증증후군들은 종종 뇌전증성 뇌병증으로 분류되기도 하지만 어떤 종류의 발작이나 뇌전증에서도 잠재적으로 뇌병증이 발생할 수 있다.

기타 개념 및 용어

악성 및 양성이라는 용어는 추천하지 않는다. 악성이라는 용어는 강한 감정적 경향을 내포하고 있어 진단 및 분류의 용어로는 적절하지 않다. 양성이라는 용어는 점점 더 알려지기 시작한 뇌전증뿐 아니라 연관된 갑작스런 사망, 자살 및 다양한 종류의 뇌질환(인지, 행동, 정신적 질환)에 대한 이해도를 떨어뜨린다. ‘양성’이라는 용어는 잘못 이해될 수 있으며 의사, 환자 및 가족들이 뇌전증과 관련된 질환들을 인식

하지 못하거나 대처하지 못하도록 한다. 이번 개정에서 뇌전 증후군내의 명명법은 아직 바꾸지 않았다.

뇌전증 분류의 가안

1989년의 분류 이후 새로운 분류를 발표한 조직은 아직 없다. 대신 특정 목적에 따라 다양한 형태의 뇌전증에 대한 분류가(다양한 특징을 지닌) 생겨났다. 이들 분류는 1989년의

Table 3. 뇌전증증후군과 그 외 뇌전증

증후군은 발병나이에 따라 나열되었음*

- 신생아기
 - 양성가족성신생아발작
 - 조기근간대뇌병증
 - Ohtahara증후군
 - 영아기
 - 영아이주부분발작
 - West증후군
 - 영아근간대뇌전증
 - 양성영아뇌전증
 - 양성가족성영아발작
 - Dravet증후군
 - 비진행뇌병증에 병발된 근간대경련
 - 소아기
 - 열발작플러스(영아기 때 부터 발생 가능)
 - Panayiotopoulos증후군
 - Epilepsy with myoclonic atonic(이전에 astatic) seizures
 - 중심-축두극파를 동반한 양성소아뇌전증
 - 상염색체 우성 야간 전두엽뇌전증
 - 특발소아후두엽뇌전증 (Gastaut 형)
 - 근간대소발작
 - Lennox-Gastaut증후군
 - 서파수면시의 지속적 극서파를 동반한 뇌전증[†]
 - 후천뇌전증실어증(Landau-Kleffner증후군)
 - 소아소발작뇌전증
 - 청소년기-성인
 - 청소년소발작뇌전증
 - 청소년근간대뇌전증
 - Epilepsy with generalized tonic-clonic seizures alone
 - 진행근간대뇌전증
 - Autosomal dominant epilepsy with auditory features (ADEAF)
 - 기타 가족성관자엽뇌전증
 - 발병나이와 관련성이 적은 뇌전증
 - Familial focal epilepsy with variable foci (소아기-성인기)
 - 반사뇌전증
 - 특수 질환
 - 해마경화증을 동반한 축두엽뇌전증
 - Rasmussen증후군
 - 시상하부과오종과 동반된 웃음발작
 - 반경련-반신마비-뇌전증증후군
- 분류에 속하지 않는 뇌전증은 확인된 구조적 혹은 대사장애의 유무 및 발작 발생의 주된 양상(전신 발작 대 국소 발작)에 기초하여 구분되어 진다.
- 구조 및 대사이상의 원인을 가진 뇌전증
 - 피질발달기형(예, 반쪽거대뇌증, 피질이소증)
 - 신경피부증후군(예, 결절성경화증, Sturge-Weber증후군)
 - 중양
 - 감염
 - 외상
 - 혈관증
 - 허혈손상
 - 뇌출증
 - 기타
- 원인 미상의 뇌전증
- 관습적으로 뇌전증으로 분류되지 않은 발작
- 양성신생아발작
 - 열성경련

*증후군의 배열은 기저원인에 따른 것이 아니다.
[†]때로는 전기적뇌전증지속증으로 언급되기도 한다.

분류(발작 위치, 원인 및 발병 나이)와 비교될 수 있는데 다양한 계층적 분류, 좀 더 세밀해진 분류 및 필요에 따라서는 완전히 다른 차원의 분류들로 이루어져 있다.

Table 3은 2006년 분류 및 용어위원회에서 만들어진 뇌전증의 목록을 특징 및 발병나이에 따라 보여주고 있다.

【원문요약】

Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009

^{*†}Anne T. Berg, [‡]Samuel F. Berkovic, [§]Martin J. Brodie, [¶]Jeffrey Buchhalter, ^{###}J. Helen Cross, ^{††}Walter van Emde Boas, ^{‡‡}Jerome Engel, ^{§§}Jacqueline French, ^{¶¶}Tracy A. Glauser, ^{###}Gary W. Mathern, ^{***}Solomon L. Moshé, [†]Douglas Nordli, ^{†††}Perrine Plouin, and [‡]Ingrid E. Scheffer

^{*}Department of Biology, Northern Illinois University, DeKalb, Illinois, U.S.A.; [†]Department of Neurology, Epilepsy Center, Northwestern Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois, U.S.A.; [‡]Epilepsy Research Centre, University of Melbourne (Austin Health), West Heidelberg, Victoria, Australia; [§]Epilepsy Unit, Western Infirmary, Glasgow, Scotland; [¶]Department of Neurology, Phoenix Children's Hospital, Phoenix, Arizona, U.S.A.; ^{¶¶}Neurosciences Unit, UCL-Institute of Child Health, Great Ormond Street Hospital, London, United Kingdom; ^{**}National Centre for Young People with Epilepsy, Lingfield, United Kingdom; ^{††}Department of EEG/EMU, Epilepsy Clinic "Meer & Bosch," Heemstede; Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Hoofddorp, The Netherlands; ^{‡‡}Department of Neurology, UCLA, Los Angeles, California, U.S.A.; ^{§§}Department of Neurology, New York University, New York, New York, U.S.A.; ^{¶¶}Department of Neurology, Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, Ohio, U.S.A.; ^{###}Department of Neurosurgery, UCLA, Los Angeles, California, U.S.A.; ^{***}Department of Neurology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, U.S.A.; and ^{†††}Department of Neurology, Hôpital Necker Enfant Malades, Paris, France

SUMMARY

The International League Against Epilepsy (ILAE) Commission on Classification and Terminology has revised concepts, terminology, and approaches for classifying seizures and forms of epilepsy. Generalized and focal are redefined for seizures as occurring in and rapidly engaging bilaterally distributed networks (generalized) and within networks limited to one hemisphere and either discretely localized or more widely distributed (focal). Classification of generalized seizures is simplified. No natural classification for focal seizures exists; focal seizures should be described according to their manifestations (e.g., dyscognitive, focal motor). The concepts of generalized and focal do not apply to electroclinical syndromes. Genetic, structural-metabolic, and unknown represent modified concepts to replace idiopathic, symptomatic, and cryptogenic. Not all epilepsies are recognized as electroclinical syndromes. Organization of forms of epilepsy is first by specificity: electroclinical syndromes, non-syndromic epilepsies with structural-metabolic causes, and epilepsies of unknown cause. Further organization within these divisions can be accomplished in a flexible manner depending on purpose. Natural classes (e.g., specific underlying cause, age at onset, associated seizure type), or pragmatic groupings (e.g., epileptic encephalopathies, self-limited electroclinical syndromes) may serve as the basis for organizing knowledge about recognized forms of epilepsy and facilitate identification of new forms. *Epilepsia* 2010;51:676-85.

Keywords: Epilepsy, Classification, Syndrome, Seizure, Organization