

항뇌전증약 치료는 언제 시작하는가?



권 오 영

경상대학교 의학전문대학원 신경과

When We Start Antiepileptic Drug Treatment?

Oh-Young Kwon, MD, PhD

Department of Neurology, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

We initiate antiepileptic drug (AED) treatment not for everyone of the people with the first unprovoked seizure. The solution about the question when we start AED treatment for them is not straightforward. At the situation to decide AED initiation, patients worry about many aspects of their life. Physicians also concern about all of the same issues patients have. In addition, they have to decide whether start AED treatment immediately or delay the treatment until the evidence about seizure recurrence become clear. Epidemiologic studies showed that the immediate initiation of AED treatment in people with the first unprovoked seizure may reduce seizure recurrence during short-term period. However, they did not provide any benefit for the long-term outcomes and natural history of epilepsy according to the results of the studies. Based on the reason, to defer AED treatment for people only with the first unprovoked seizure and no specific risks for the seizure recurrence may not cause any loss. However, the risk of seizure recurrence may increase when the people with the first unprovoked seizure have one or more of the risk factors. Those factors include neurologic deficits and electroencephalographic abnormalities. The immediate treatment of AED is recommended when they are considered to have increased risk of seizure recurrence after careful evaluation of prognostic factors. When we decide to start AED treatment, we should weigh benefit and risk of AED treatment. We also have to consider psychosocial and legal problems as well as economic burden and side effects of AED treatment.

Key Words: Seizure, Recurrence, Risk factors, Epilepsy, Antiepileptic drugs

서 론

난생 처음으로 특별한 유발요인이 없는 비유발발작(unprovoked seizure)을 경험하는 사람들이 있다. 이중 발작이 재발하는 사람들도 있지만, 남은 평생 동안 발작이 재발하지 않는 사람들도 있다. 따라서 발작이 반복적으로 발생할 위험성이 높다고 평가되는 경우에서만 항뇌전증약을 사용한다. 그러나 항뇌전증약을 어느 경우에 사용하기 시작할 것인가 하는 문제는 단순하지 않다. 항뇌전증약에 의해 초래되는 부작용과 같은 위험성과 약을 사용할 때 얻어지는 이점 사이에

저울질을 해야 한다. 학교생활, 직장생활, 운전과 같은 사회적 문제도 고려해야 하며, 노인에서는 낙상에 의한 손상을 방지하는 것도 염두에 두어야 한다.

항뇌전증약 치료 시작을 결정하려는 시점에서 치료대상자는 생각이 많아진다. 발작이 재발하게 되면 학교나 직장생활에 어떠한 영향을 미칠 것인지 걱정한다. 발작으로 운전을 못하게 되거나 교통사고 가능성이 높아지는 것도 걱정이다. 항뇌전증약을 복용하면 뇌전증으로 진단되는 것이므로 그 이후에 겪어야 할 사회적 낙인도 문제이다. 매일 규칙적으로 약을 복용해야 하는 불편감도 부담으로 느껴진다. 항뇌전증약을 장기적으로 복용할 때 발생할 수 있는 부작용도 걱정한다. 의사는 치료대상자의 모든 걱정을 고려해야 할 뿐 아니라 깊은 고민이 한가지 더 있다. 난생처음 비유발발작을 겪었거나 적은 수의 비유발발작을 겪었는데 치료를 시작하지 않은 사람에서 발작을 조절하기 위해 항뇌전증약 치료를 즉

Oh-Young Kwon, MD, PhD

Department of Neurology, Gyeongsang National University School of Medicine, Chiram-dong 90, Jinju 660-702, Korea

Tel: +82-55-750-8077, FAX: +82-55-755-1709

E-mail: mnkwon21@hanmail.net

시 시작할 것인지 아니면 앞으로는 발작을 하지 않을 가능성이 있으므로 좀 더 기다려 보아야 할 것인지에 대한 고민을 해야 한다.

본 론

1. 발작의 발생률

일반대중의 약 10%는 평생 동안 최소한 한 번의 발작을 경험한다.^{1,2} 보고된 자료들에 의하면 급성증후발작(acute symptomatic seizure)은 연간 10만명 중 29-39명에서 발생한다.³⁻⁶ 특별한 유발인자가 없는 비유발발작은 1년에 인구 10만명당 39-61명에서 발생한다.³⁻¹⁰ 비유발발작을 한 번만 경험하는 경우의 발생률은 1년에 인구 10만명당 11-24명이다.^{3,7,9} 아이슬랜드 주민을 대상으로 발작의 발생률을 조사한 역학연구가 비교적 가까운 시기에 있었다.⁹ 이 연구는 잘 구성된 전향적 연구였으며 1995. 12부터 1999. 2월까지 진행되었다. 이 연구에서 난생 처음으로 비유발발작을 경험하는 경우가 1년에 인구 10만명당 56.8명 발생하였다. 이중에 비유발발작을 단 한번만 경험한 경우는 1년에 인구 10만명당 23.5명 발생하였다. 비유발발작이 반복되어 뇌전증으로 진단한 경우는 1년에 10만명당 33.3명 발생하였다.

2. 첫비유발발작(the first unprovoked seizure)을 경험한 사람에서 발작의 재발

1) 재발률

발작을 경험한 사람에서 발작이 재발할 위험성이 높은 경우에 항뇌전증약 치료를 시작한다. 따라서 항뇌전증약 치료를 시작할 지 결정할 때에는 발작의 재발률이 근거가 된다. 첫비유발발작을 경험한 사람의 발작 재발률에 대한 연구는 다수 있었으나 포괄적으로 판단하기에는 어려움이 있었다. 이런 정보를 잘 정리한 메타분석논문을 1991년도에 Berg 연구팀에서 발표하였다.¹ 이 메타분석에는 13개의 연구가 포함되었다. 이 중 5개는 전향연구였고 8개는 후향연구였다. 13개 연구 모두를 포함한 자료에서는 2년간 관찰하였을 때 발작이 재발할 확률은 42% (95% CI: 44-49%)였다. 5개의 전향연구만 포함한 자료에서는 2년간 관찰하였을 때 발작이 재발할 확률은 36%(95% CI: 32-39%)였다.

Berg 연구팀에 의한 메타분석 이후에도 구성이 잘된 연구들이 출현하였다. FIRST (First Seizure Trial Group) 연구는 이탈리아를 중심으로한 다기관연구였다. 이 연구에서 첫비

유발발작이 있는 사람에서 1년간 발작이 재발할 확률은 41%였고 2년간 재발할 확률은 51%였다.¹¹ MESS (Multicenter Study of Early Epilepsy and Single Seizure)는 영국과 프랑스가 주도하는 유럽중심의 국제적 다기관연구였다. 이 연구에서는 첫비유발발작이 있는 사람에서 2년간 발작이 재발할 확률이 39%였고 8년간 발작이 재발할 확률이 52%였다.¹²

2) 위험인자

Berg 연구팀의 메타분석에서는 첫비유발발작이 있는 사람에서 발작의 재발을 예견할 수 있는 인자들도 조사하였다. 신경학적 이상이 있는 경우와 뇌파에 이상소견이 있는 경우에는 발작의 재발률이 높아지는 것으로 나타났다.¹ 다수의 연구가 포함된 메타분석이기 때문에 신경학적 이상의 정의가 연구마다 다양했으나, 몇몇의 연구는 뇌전증의 원인을 특발성(idiopathic)과 먼증후성(remote symptomatic)으로 대별하였다.¹ 이 구분은 Hauser와 Kurland가 1975년도에 발표한 고전적 연구에서 언급된 정의였다.¹³ 여기서 특발성이란 알려져 있는 신경학적 이상이 없으며 뇌에 병리가 없는 상태에서 발작이 발생하는 상태를 언급하였다. 이에 반해서 먼증후성은 알려진 신경학적 손상이나 신경학적 증후군이 존재하는 경우이다.^{1,13} 이 연구에서는 뇌전증의 원인과 뇌파의 소견에 따라 각 그룹에서 2년간 발작이 재발할 확률을 제시하였다.¹ Berg 연구팀의 메타분석에서 첫비유발발작이 있는 사람에서 발작의 재발률은 상황에 따라 달랐다. 원인이 특발성이며 뇌파가 정상인 경우에 발작의 재발률이 가장 낮아 24%였다. 원인이 먼증후성이며 뇌파에 비정상 소견이 있는 경우에는 65%에서 발작이 재발하였다. 특발성이며 뇌파가 비정상적인 군과 먼증후성이며 뇌파가 정상인 경우에는 중간 정도로 두군 모두 48%였다.¹

첫비유발발작을 경험한 사람에서 뇌파와 뇌영상의 이상소견이 발작의 재발을 예견하는 중요한 인자라는 증거는 더 있다. 첫비유발발작을 경험한 소아를 대상으로 24개월 동안 관찰한 네델란드의 연구가 있다. 발작이 발생했을 때 처음 기록한 표준뇌파검사서에서 뇌전증모양방전이 관찰된 경우에는 71%에서, 비뇌전증모양방전이 관찰된 경우에는 42%에서 발작이 재발하였다. 뇌파가 정상인 경우에는 40%에서만 발작이 재발하였다.¹⁴ 첫유발발작을 경험한 15세 이상의 성인을 24개월간 관찰한 연구도 네델란드에서 이루어졌다. 발작이 발생한 후에 먼저 표준뇌파검사를 하고 이어서 수면뇌파검사를 하였다. 두 뇌파검사를 통틀어서 뇌전증모양파가 관찰된 경우에는 재발률이 83%였고, 비뇌전증양방전이 비정상

소견으로 관찰된 경우에는 41%에서만 발작이 재발하였다. 두 번의 뇌파가 모두 정상인 경우에는 25%에서만 발작이 재발하였다.¹⁵ 앞서 언급한 소아를 대상으로 한 네델란드 연구에서는 뇌의 이상 소견이 발작의 재발에 미치는 영향도 조사하였다. 원인이 만증후성이거나 정신지체가 있는 경우에는 발작의 재발률이 74%로 높았으나, 원인이 잠복성(cryptogenic)이거나 특발성인 경우에는 50%에서만 발작이 재발하였다. 뇌컴퓨터단층촬영에 이상소견이 있는 경우에는 75%에서 재발하였고, 이상 소견이 없었던 경우에는 56%에서 발작이 재발하였다. 뇌컴퓨터단층촬영을 하지 않은 경우에는 43%에서만 발작이 재발하였다.¹⁴

첫비유발발작이 부분발작으로 발생한 경우에 발작의 재발이 잘 될 것 같다는 것은 직관적인 판단일 수 있다. 발작의 형태가 부분발작일 경우에 뇌에 병터가 있는 증후뇌전증과 연관이 높고, 뇌파에서도 국소 뇌전증모양과와 연관성이 더 있기 때문에 그럴 가능성도 있다. 그러나 뇌의 병터와 뇌파의 이상소견의 두 가지 인자가 미치는 영향을 제외하면 발작의 재발에 미치는 영향은 없거나 영향이 있더라도 미약하다.^{11,14,16-20} 첫비유발발작이 부분발작일 때 재발의 가능성이 증가하는지는 명확하지 않지만, 그 연관성은 완전하게 배제하기는 어려운 것 같다. 예를 들면 만증후성 원인이 있는 경우에는 토드씨마비(Todd's paresis)가 발작의 재발의 위험성을 높였다는 보고가 있다.^{20,21}

첫비유발발작이 수면 중에 발생하는 경우도 있다. 첫비유발발작을 경험한 소아에서 하루 중 발작발생시간과 재발확률과의 관계를 조사한 연구가 있다. 이 연구에서는 첫비유발발작이 잠자는 도중에 발생한 경우와 깨어있는 동안에 발생한 경우가 비교되었다. 수면 중에 발생한 경우에 발작의 재발은 53%에서 2년 안에 발생하였고 깨어 있는 동안에 발생한 경우에는 30%에서 2년 안에 발생하였다.²² 첫 발작을 경험한 성인을 대상으로 조사한 한 연구에서도 하루 중 어느 시간에 첫 발작이 발생하였는지가 재발과 연관이 있는 임상인자로 나타났다. 첫 발작이 오전 9시에서 자정 사이에 발생한 주간발생군과 자정부터 오전 8시 59분 사이에 발생한 야간발생군 사이에서 발작의 재발하는 정도를 비교하였다. 주간발생군에 비해서 야간발생군에서 발작의 재발율이 현저하게 높았다. 2년간 재발이 발생한 경우가, 야간발생군에서는 56%였고 주간발생군에서는 40%였다.²³ 수면 중에 발작이 발생하는 경우는 재발도 수면 중에 발생하는 경향이 있다. 앞서 언급한 소아의 첫비유발발작의 하루 중 발작발생시간과 재발의 관계를 조사한 연구에서, 첫비유발발작이 수면 중에

발생한 경우의 66%에서 수면 중에 발생하였고 첫비유발발작이 주간에 발생한 경우에는 22%만이 수면 중에 발생하였다.²² 이와 같이 수면 중에 첫비유발발작이 발생하면 재발확률이 상대적으로 높기는 하지만 재발할 때에도 수면 중에 발작이 발생하는 경향이 있다. 수면 중 발작은 주간에 발생하는 발작에 비해 이환율이 상대적으로 낮기 때문에 항뇌전증약 치료는 미루는 경향이 있는 것이다.

첫비유발발작을 경험한 소아에서 재발의 위험성을 조사한 한 연구에서 첫비유발발작이 뇌전증지속상태로 발생하였을 때 재발률에 미치는 영향에 대한 자료를 제시해 주었다. 이 연구에 소아에서 첫비유발발작이 뇌전증지속상태로 발생한 경우에도 첫비유발발작이 짧은 경우에 비해 재발률이 높지 않았다. 그러나 첫비유발발작이 뇌전증지속상태로 발현된 경우에는 두 번째 발작도 뇌전증지속상태로 발생하는 경향을 보였다. 첫비유발발작이 뇌전증지속상태로 발현되었고 발작이 재발한 경우에는 두 번째 발작도 뇌전증지속상태로 발생한 경우가 21%에 달하는데 반하여, 첫비유발발작의 지속시간이 짧았고 발작이 재발한 경우에 두 번째 발작이 뇌전증지속상태였던 경우는 1%에 지나지 않았다.²⁰

국제뇌전증퇴치연맹(International League Against Epilepsy, ILAE)은 하루 안에 발작이 여러 번 발생하였을 때 이를 한 번의 사건으로 간주하라고 권유한다.²⁴ 이는 뇌에 좋지 않은 상태가 지속되면 짧은 시간 안에 동일한 상황에 의해서 발작이 반복하여 발생할 수 있기 때문이다. 직관적으로 보면, 처음으로 발작이 발생할 때 여러 번 반복하는 경우에는 처음 발작이 한 번의 발작으로만 발생했을 때에 비해 재발이 더 잘 일어날 것 같다고 느낄 수 있다. 그러나 국제뇌전증퇴치연맹의 가이드라인이 발작이 재발할 가능성에도 적용이 되는 것을 보여주는 연구결과가 있다. 처음으로 발작이 발생할 때 24시간 안에 여러 번의 구별되는 발작으로 나타난 72명의 환자와 처음으로 발작이 발생할 때 한 번의 발작만 있었던 425명의 환자를 12개월간 관찰하고 비교한 연구가 있다. 이 연구에서 전자에서는 40%에서 발작이 재발하였고, 후자에서는 38%에서 발작이 재발하여 두 군간에 특이한 차이가 없었다.²⁵

3. 비유발발작이 두 번 이상 수 차례 발생한 사람에서 발작의 재발

비유발발작이 두 번 발생한 환자에서는 항뇌전증약의 사용을 미루기가 어렵다. 따라서 두 번의 비유발발작이 발생한 환자를 대상으로 약을 사용하지 않은 상태로 재발의 위험성

을 연구하는 데는 실제적인 어려움이 있다. 그러나 적절한 치료를 하면서 이러한 임상연구의 제한점을 극복한 연구를 찾을 수 있다. 이 연구는 첫비유발발작을 경험한 환자 204명을 대상으로 하였다. 첫 번째 비유발발작이 발생한 환자에서는 74%에서 항뇌전증약을 사용하였고, 두 번째 비유발발작이 발생하였을 때 87%에서 항뇌전증약을 사용하였고, 세 번째 발작이 발생한 경우에는 90%에서 항뇌전증약을 사용하였다. 따라서 이 연구에서는 관찰한 발작의 재발률은 항뇌전증약 치료를 적절히 사용하는 환경에서 재발하는 정도를 관찰할 수 있었다. 한 번의 비유발발작이 있는 경우에 5년간 관찰하였을 때 33%에서 발작이 재발하였다. 두 번의 비유발발작이 발생한 경우는 3개월, 6개월, 12개월, 4년에 각각 32%, 41%, 57%, 그리고 73%였다. 세 번의 비유발발작이 있는 경우는 각각 31%, 48%, 61%, 그리고 76%였다.²⁶ MESS연구에는 비유발발작이 한번만 있었던 환자와 비유발발작이 수 차례 있었지만 약물치료를 시작하지 않은 환자를 연구에 포함하였다. 비유발발작이 한 번만 있었던 환자는 812명이었고 두 번 이상의 비유발발작이 있었던 환자는 631명이었다. 이 연구에서 비유발발작이 수 차례 있던 환자에서 약을 사용하지 않는 경우에 발작이 재발된 경우가 6개월, 2년, 5년, 8년에 각각 44%, 61%, 69%, 72%였다. 항뇌전증약을 사용하는 경우에는 각각 26%, 43%, 57%, 60%였다.¹² 이러한 자료는 두 번 이상의 비유발발작이 있을 때 항뇌전증약을 사용한다는 일반적인 견해를 지지하고 있다.

4. 항뇌전증약 치료의 시기

앞서 살펴 보았듯이 한 번의 비유발발작이 있는 사람에서 발작할 확률이 2년간 40% 정도, 8년간 52% 정도이고, 두 번째 비유발발작이 발생한 경우에는 항뇌전증약을 사용해도 4년간에 재발할 확률이 70%를 넘었다. 이러한 발작이 재발할 위험도를 고려해서 비유발발작이 한 번만 발생한 경우에는 항뇌전증약을 사용하는 것을 보류하는 것이 일반적인 견해이다. 그러나 한 번의 비유발발작만 있었던 사람에서도 발작이 재발하여 나중에 항뇌전증약을 사용해야 하는 경우가 있으므로, 항뇌전증약 치료를 보류하였을 때 장기적으로 병의 경과에 해가 될지, 혹은 뇌전증의 자연경과에 나쁜 영향을 줄지가 걱정이 될 수 밖에 없다. 이러한 고민에 대한 해결책을 제시한 연구가 앞서 언급한 MESS연구이다.

MESS연구에서는 항뇌전증약이 환자의 경과에 미치는 영향을 관찰하기 위해서 722명의 환자에서는 즉각적으로 항뇌전증약을 처방하였고(즉각치료군) 721명의 환자에서는 약물

치료를 보류하여(치료유보군) 두 군을 비교하였다.¹² 앞서 언급했듯이 MESS연구에는 비유발발작이 한번만 있었던 환자와 수 차례 있었지만 약물치료를 시작하지 않은 환자를 연구에 포함하였다. 이 연구에서는 우선 비유발발작이 한 번만 있었던 환자에서 발작의 재발을 관찰하였다. 2년간 발작이 재발한 확률이 즉각치료군과 치료유보군에서 각각 32%와 39%였고, 5년간 관찰했을 때에는 각각 42%와 51%로 두군 사이에 의미 있는 차이가 있었다.^{12,26} 다른 연구에서도 이러한 경향을 보여주었는데, FIRST연구에서는 2년간 관찰하였을 때 각각 25%와 51%였다.¹¹ 이러한 결과는 항뇌전증약을 일찍 사용하는 경우에 두 번째 발작을 줄여주었거나 발생시점을 지연시킨 것으로 판단할 수 있다. 그러나 이 정도의 자료는 발작이 반복되는 경우의 예후에 대한 자료를 충분하게 제공해 주지는 않는다.

장기적 영향에 대해서도 파악하기 위해서 MESS연구에서는 즉각치료군과 치료유보군 사이에서 2년완해율(2-year remission rate)을 비교하였다. 치료하는 동안 2년간 완해가 성공적으로 이루어진 경우가 2년후에는 즉각치료군과 치료유보군에서 각각 64%, 52%로 의미 있는 차이가 있었다. 그러나 5년후에는 각각 92%와 90%로 차이가 없어졌고, 8년후에는 각각 95%와 96%로 오히려 치료유보군에서 2년완해가 발생한 환자가 1% 더 많았다.¹² 비유발발작이 한 번 있었거나 적은 횟수의 비유발발작이 있었으나 항뇌전증약을 사용하지 않은 경우에 항뇌전증약의 사용을 유보하여도 장기적인 안목에서 뇌전증의 발작을 조절하는데 영향을 미치지 않는다고 볼 수 있다. 따라서 이런 경우에 항뇌전증약 치료를 유보하고 약을 사용하지 않아도 잃을 것은 없고 재발하지 않을 환자에게 지나친 치료를 하는 것을 방지할 수 있다.

즉각치료군과 치료유보군 사이에 항뇌전증약의 부작용도 MESS 연구에서 비교하였다. 항뇌전증약을 사용하는 동안 한 가지 이상의 부작용을 호소했던 환자가 즉각치료군에서는 39%, 치료유보군에서 31%로 항뇌전증약을 빨리 사용한 경우에 부작용을 더 많이 호소하였다.¹² MESS연구에 포함된 영국의 성인을 대상으로 즉각치료군과 치료유보군 사이에 삶의 질을 비교한 자료도 있다. 이 조사를 위해서 연구시작시점(baseline)과 2년후에 두 번 질문서에 답을 하도록 하였는데 두 번의 질문에 모두 답을 한 사람이 즉각치료군과 치료유보군에서 각각 162명과 169명이었다. 이 연구에서 삶의 질을 측정하기 위한 설문으로는 NWEQOL (Quality of Life in Newly Diagnosed Epilepsy Instrument) 종합검사를 사용하였다. 이 검사에는 신체영역(physical domain), 심리영역

(psychological domain), 사회영역(social domain)이 포함되어 있는데 즉각치료군과 조기치료군 사이에 삶의 질에 미치는 영향에는 차이가 없었다.²⁷ 이와 같이 비유발발작이 발생한 환자에서 항뇌전증약을 처음으로 사용할 때에는 발작이 재발할 위험성과 함께 약물에 의해 초래될 수 있는 부작용이나 불편함 같은 점들도 고려해야 한다.

미국신경과학회는 첫비유발발작을 경험한 소아에서 치료의 치료권고안(practice parameter)을 출판하였다. 이 치료권고안에서 항뇌전증약은 뇌전증의 발생을 방지하기 위해서 사용하는 것은 적절하지 않다고 선언하였다. 또한 항뇌전증약을 사용할 때 얻을 수 있는 이점은 약물에 의한 약리학적-정신심리적 부작용(pharmacologic and psychosocial side effects)을 능가해야 한다고 하였다.

5. MESS연구에서 제시한 예후지표(prognostic index)

MESS연구에 대상이 된 각개인의 데이터를 이용하여 비유발발작이 재발할 가능성을 좀 더 잘 예측할 수 있는 모델을 개발하였다. 여러 인자를 분석한 결과 발작횟수, 뇌파이상소견, 신경학적장애가 비유발발작의 재발의 위험성과 연관이 있었다. 이 세 가지 인자를 가지고 예후지표를 제시하고, 각 인자의 상태에 따라 점수를 부여하였다. 비유발발작의 횟수에는 0-2점을 부여하였는데 발작이 한 번이면 0점, 2-3회이면 1점, 4회이상이면 2점을 부여하였다. 신경학적장애, 신경학적결손, 혹은 발달지연이 있으면 1점을 부여하였다. 특정한 뇌전증모양과 혹은 서파가 국소 혹은 전반적으로 관찰되는 이상소견이 뇌파에 있어도 1점을 부여하였다. 이 예후지표의 점수가 0점인 사람들이 발작재발의 관점에서 저위험군(low risk)이었고, 1점인 사람들에서는 중등위험군(medium risk)이었으며 2-4점인 경우에는 고위험군(high risk)이었다.

각 위험군에서 조기 항뇌전증약 치료가 재발률에 미치는 영향은 달랐다. 대상이 된 환자를 항뇌전증약을 즉각적으로 사용하느냐 마느냐에 따라 즉각치료군과 치료유보군으로 나누었는데, 저위험군에서는 5년간 재발할 확률이 즉각치료군과 치료유보군 사이에 각각 39%와 30%로 오히려 치료를 유보하는 쪽에서 재발률이 낮게 나타났다. 중등위험군에서는 5년간 재발할 확률이 즉각치료군과 치료유보군에서 각각 39%와 56%였고, 고위험군에서는 각각 50% 73%였다. 따라서 중등위험군과 고위험군에서는 항뇌전증약 치료를 즉각적으로 시작하였을 때 발작이 재발할 확률이 현저하게 떨어졌다.¹⁹ 이 예후지표는 환자의 상황에 따라 항뇌전증약 치료를 시작할 시기를 결정하는데 도움이 된다.

6. 뇌전증의 정의

역학연구들이 신경학적 이상이 존재하거나 뇌파의 이상이 존재하는 경우와 같은 특정한 상황에서는 비유발발작이 재발하여 발생하는 확률이 높다는 것을 밝혔다.^{1, 14, 15, 19, 25} 따라서 최근의 경향은 한 번의 비유발발작만 경험한 환자라도 발작의 재발률이 높다면 뇌전증으로 진단하려고 한다. 뇌전증은 한가지 질환을 언급하는 것이 아니다. 수많은 원인에 의한 뇌기능이상이고, 다양한 형태의 뇌의 장애이다. 2005년도에 국제뇌전증퇴치연맹과 국제뇌전증협회(International Bureau for Epilepsy, IBE)가 정의한 것에 의하면, 뇌전증은 뇌전증발작이 발생하는 경향이 뇌에 지속적으로 존재하는 상태이고, 발작이 최소한 1번 이상이 있으며, 신경생물학적, 인지기능적, 심리적, 그리고 사회적 측면의 영향이 있는 경우이다.²⁸ 국제뇌전증퇴치연맹의 특별대책위원회는 최근에 “뇌전증의 실제적임상정의(practical clinical definition of epilepsy)”를 제시하여 다음 사항 중 어디에나 해당하는 뇌의 상태를 뇌전증으로 정의하였다: 1) 비유발발작이 최소한 두 번 이상 발생하였고, 발작 사이의 시간 간격이 최소한 24시간 이상인 경우, 2) 비유발발작이 한 번 발생하였고, 앞으로 비유발발작이 발생할 확률이 두 번의 비유발발작이 발생한 경우와 비슷한 경우(대개 75% 이상), 3) 반사뇌전증(reflex epilepsy)의 상황에서 최소한 두 번 이상의 발작이 발생하는 경우.²⁹

7. 비유발발작이 한 번만 있는 경우에 항뇌전증치료의 결정

비유발발작이 한 번만 있는 경우에는 상황에 따라 항뇌전증약 치료의 시작을 결정해야 한다. 다시 말해서 발작이 재발할 확률이 높으면 항뇌전증약 치료를 시작한다. 한 번의 비유발발작이 있어도 발작이 재발할 확률이 높으면 뇌전증으로 진단할 수 있다는 국제뇌전증퇴치연맹의 제안과도 같은 관점이다.²⁹ 한 번의 비유발발작이 있을 때 재발할 확률이 높은 경우는 뇌파의 이상이 있거나, 신경학적으로 비정상 소견이 있는 경우이다.^{1,14,15}

첫비유발발작이 부분발작으로 발생한 경우에 발작이 재발할 위험성에 미치는 영향에 대해서는 명확한 증거가 없는 상태이다.^{11,14,16-21} 따라서 이 경우에 발작이 재발할 가능성이 높아질 것을 걱정하기는 하지만 항뇌전증약 치료를 시작하는 것에 대해서는 다소 유보적이다. 수면 중에 첫비유발발작이 발생한 경우에는 재발할 확률이 높아진다.^{22,23} 이런 경우에는 재발도 수면 중에 발생하는 경향이 있다.²² 발작이 수면 중에 발생하는 경우는 환자가 손상을 입는 일도 적고 사회에

노출될 가능성도 적다. 따라서 첫비유발발작이 수면 중에 발생하면 항뇌전증약 치료를 시작하는 것에 대해 유보적이다. 첫비유발발작이 뇌전증지속상태로 발생했다라도 지속시간이 짧은 발작과 비교하여 재발할 위험성이 증가하지는 않는다. 그러나 두 번째 발작이 발생할 때에도 뇌전증지속상태로 재발하는 경향이 있다.²⁰ 이 경우에 발작이 재발하면 환자가 손상을 입거나 다른 합병증이 발생할 확률이 높다. 따라서 첫비유발발작이 뇌전증지속상태인 경우에는 가능한 항뇌전증약 치료를 시작하는 것이 일반적인 견해이다.

노인에게 발작이 발생하면 낙상에 의해 골절을 겪게 될 가능성이 있다. 독거노인의 경우에는 이런 경우에 돌볼 사람이 없기 때문에 첫비유발발작이 발생하면 항뇌전증약 치료를 시작하는 것을 고려한다. 직장, 학교, 운전 같은 사회경제문제는 개인에 따라 상황이 다양하다. 항뇌전증약을 빨리 사용하는 것이 좋은 경우가 있고, 그 반대인 경우도 있다. 예를 들어 첫비유발발작이 발생한 사람에게 조기에 항뇌전증약을 사용하게 되면 뇌전증으로 진단이 되어 취업에 어려움을 겪을 수도 있다. 각 개인의 상황에 적절한 판단을 하는 것이 좋다.

결 론

첫비유발발작을 겪은 사람에게 조기에 항뇌전증약을 사용하는 것은 단기적으로 발작의 재발을 줄일 수는 있다. 그러나 이는 장기적으로 볼 때 발작조절에 영향이 없고 병의 경과와 예후에도 이점을 주지 못한다. 따라서 비유발발작이 한 번만 있는 사람에서 항뇌전증약의 치료의 시작을 미루어도 크게 손해 볼 것이 없고, 평생 발작이 재발하지 않을 사람에게 뇌전증이란 진단과 항뇌전증약에 대한 부담을 주는 일을 피할 수 있다. 그러나 첫비유발발작이라도 발작의 재발이 위험성이 높거나 재발했을 때 위험성이 높은 경우가 있다. 첫비유발발작이 있는 환자에서 MESS연구의 예후지표를 따져서 중등위험군이나 고위험군에 해당하면 항뇌전증약을 시작하는 것이 좋다. 이 때에는 약물부작용을 고려하고, 약을 사용하는 경우가 환자에게 이득이 되는지 저울질 해보아야 한다. 환자의 정신, 사회, 법적인 문제들도 고려해야 한다. 일반적으로 비유발발작이 24시간 이상의 간격으로 두 번 이상 발생하면 뇌전증으로 진단한다. 한번만 비유발발작이 있더라도 발작의 재발확률이 높은 경우에는 뇌전증으로 진단하지는 국제뇌전증퇴치연맹의 제안²⁹을 고려하여 항뇌전증약 치료의 시작을 결정하는 것이 좋다.

REFERENCES

1. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 1991;41:965-972.
2. Sathasivam S, Nicolson A. First seizure-to treat or not to treat? *Int J Clin Pract* 2008;62:1920-1925.
3. Loiseau J, Loiseau P, Guyot M, Duche B, Dartigues JF, Aublet B. Survey of seizure disorders in the French southwest. I. Incidence of epileptic syndromes. *Epilepsia* 1990;31:391-396.
4. Annegers JF, Hauser WA, Lee JR, Rocca WA. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia* 1995;36:327-333.
5. Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, Bergmark L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. *Epilepsia* 1996;37:224-229.
6. Jallon P, Goumaz M, Haenggeli C, Morabia A. Incidence of first epileptic seizures in the canton of Geneva, Switzerland. *Epilepsia* 1997;38:547-552.
7. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993;34:453-468.
8. MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain* 2000;123 (Pt 4):665-676.
9. Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, Hesdorffer D, Kjartansson O, Hauser WA. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol* 2005;4:627-634.
10. Benn EK, Hauser WA, Shih T, Leary L, Bagiella E, Dayan P, et al. Estimating the incidence of first unprovoked seizure and newly diagnosed epilepsy in the low-income urban community of Northern Manhattan, New York City. *Epilepsia* 2008;49:1431-1439.
11. Group) FSTGFST. Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. *Neurology* 1993;43: 478-483.
12. Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:2007-2013.
13. Hauser WA, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 1975; 16:1-66.
14. Stroink H, Brouwer OF, Arts WF, Geerts AT, Peters AC, van Donselaar CA. The first unprovoked, untreated seizure in childhood: a hospital based study of the accuracy of the diagnosis, rate of recurrence, and long term outcome after

- recurrence. Dutch study of epilepsy in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:595-600.
15. van Donselaar CA, Schimsheimer RJ, Geerts AT, Declerck AC. Value of the electroencephalogram in adult patients with untreated idiopathic first seizures. *Arch Neurol* 1992;49:231-237.
 16. Annegers JF, Shirts SB, Hauser WA, Kurland LT. Risk of recurrence after an initial unprovoked seizure. *Epilepsia* 1986;27:43-50.
 17. Bora I, Seckin B, Zarifoglu M, Turan F, Sadikoglu S, Ogul E. Risk of recurrence after first unprovoked tonic-clonic seizure in adults. *J Neurol* 1995;242:157-163.
 18. Ramos Lizana J, Cassinello Garcia E, Carrasco Marina LL, Vazquez Lopez M, Martin Gonzalez M, Munoz Hoyos A. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Epilepsia* 2000;41:1005-1013.
 19. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol* 2006;5:317-322.
 20. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, O'Dell C, Alemany M, Newstein D, et al. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics* 1996;98:216-225.
 21. Hauser WA, Rich SS, Annegers JF, Anderson VE. Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure: an extended follow-up. *Neurology* 1990;40:1163-1170.
 22. Shinnar S, Berg AT, Ptachewich Y, Alemany M. Sleep state and the risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood. *Neurology* 1993;43:701-706.
 23. Hopkins A, Garman A, Clarke C. The first seizure in adult life. Value of clinical features, electroencephalography, and computerised tomographic scanning in prediction of seizure recurrence. *Lancet* 1988;1:721-726.
 24. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:592-596.
 25. Kho LK, Lawn ND, Dunne JW, Linto J. First seizure presentation: do multiple seizures within 24 hours predict recurrence? *Neurology* 2006;67:1047-1049.
 26. Hauser WA, Rich SS, Lee JR, Annegers JF, Anderson VE. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med* 1998;338:429-434.
 27. Jacoby A, Gamble C, Doughty J, Marson A, Chadwick D. Quality of life outcomes of immediate or delayed treatment of early epilepsy and single seizures. *Neurology* 2007;68:1188-1196.
 28. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470-472.
 29. Fisher RS, Acevedo C, Bogacz A, Cross JH, Elger C, Engel J, Jr., et al. An operational clinical definition of epilepsy. [cited 2014 January 24]; Available from: <http://www.ilae.org/Visitors/Centre/Documents/DefinitionofEpilepsy.pdf>.