

Prediction of Prognosis in Patients with Status Epilepticus (STESS and EMSE)



Dong Wook Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

Status epilepticus (SE) is a common neurological emergency with high morbidity and mortality. Many risk factors for death or poor treatment outcome in patients with SE were reported, but these risk factors do not necessarily predict the prognosis in individual patient. Therefore, identification of prognostic factors in patients with SE is very important to avoid under-detection and under-treatment of SE. Two scoring systems are currently available for the prediction of prognosis in patients with SE including Status Epilepticus Severe Score (STESS) and Epidemiology based Mortality score in SE (EMSE). STESS consists of four features including consciousness, seizure type, age and history of seizures, while EMSE consists of four stratum, including etiology, co-morbidity, age and EEG. STESS has a merit in that it is easy to perform and predicts bad outcome, but has a low predictive value for good outcomes. EMSE allows detailed individualization of risk factors and its significantly superior to STESS in a retrospective explorative study. In particular, EMSE is very good at detection of good and bad outcomes, whereas STESS detecting bad outcome is limited by a ceiling effect and uncertainty of correct cut-off value. EMSE is superior to STESS in predicting good or bad outcome but needs more time to perform. EMSE may prove very useful for risk stratification in interventional studies and is recommended for individual outcome prediction. Prospective validation in different cohorts is needed for EMSE, whereas STESS need for validation in cohort with a wider range of etiologies.

Key Words: EMSE, STESS, Status epilepticus, Outcome

서론

뇌전증중첩증은 잘 알려진 신경학적인 응급질환이다. 경련성 뇌전증중첩증은 높은 사망률을 보이는 질환으로 연구에 따라 7.6%에서 39%까지의 사망률이 보고되었다.¹ 이러한 높은 사망률로 인하여 뇌전증중첩증 환자에서 사망 혹은 심각한 후유 장애에 대한 예후인자에 대한 많은 연구가 있었으나, 많은 연구들에서는 특정 그룹 해당하는 환자에서 예후가 비교적 일관적으로 나타나는(예를 들면 저산소성 뇌병변에 의한 뇌전증중첩증에서는 예후가 나쁜 것처럼) 상당한 정도의 그룹효과가 있는 것으로 나타났으며,² 이러한 그룹효과가 큰 예후인자의 조합으로 임상에서의 개개인의 위험도를 나타내는 평가하기 위한 시도가 있었다. 나쁜 예후인자를 가진 환자를 빨리 인지하는 것은 환자의 부적절한 치료 혹은 치료시기

의 부적절한 연기를 예방하는데 도움이 되며, 좋은 예후인자로 예상되는 환자의 빠른 인지는 과한 치료로 인한 부작용을 줄일 뿐만 아니라 중환자실 입실이나 장기적인 뇌파 검사등으로 인한 불필요한 의료자원의 이용을 줄이는데도 도움이 된다. 본 중설에서는 현재까지 알려진 뇌전증중첩증 환자에서 예후 판단에 도움이 되는 두 가지 점수 점수 체계에 대해 분석하고 이의 유용성에 대해 논의하기로 한다.

뇌전증중첩증환자의 예후판단에 도움이 되는 점수 체계

현재까지 뇌전증중첩증 환자의 예후판단을 위해서 Status Epilepticus Severity Score (STESS)^{3,5} 라는 점수 체계 (Table 1)와 Epidemiology based Mortality score in SE (EMSE)⁶ 이라는 두 개의 점수체계가 사용되고 있다(Table 2). STESS 점수는 환자가 응급실이나 병실에서 처음 진단받았을 때의 상태를 기준으로 하며 의식상태(명료, 졸림, 혹은 혼돈시 0점, 혼미 혹은 혼수 상태시 1점 혹은 2점), 발생시 경련의 양상(단순 부분, 복합 부분, 혹은 결신 발작인 경우 0점, 전신성 경련

Dong Wook Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Konkuk University School of Medicine,
4-12 Hwayang-dong Gwangjin-gu, Seoul 143-729, Korea
Tel: +82-2-2030-7562 Fax: +82-2-2030-5169
E-mail: drdongwkim@gmail.com

인 경우 1점, 비발작성 경련인 경우 2점), 발생 연령(65세이거나 미만이면 0점, 65세 초과이면 1점 혹은 2점), 이전 경련의 과거력(과거력이 없으면 0점, 있으면 1점 혹은 2점)으로 하여 총 점수가 0점에서 6점 사이의 예후를 판단하게 되며, 여러 분석 방법 중 의식상태의 변화에 따른 점수를 0점과 1점, 경련의 과거력에 의한 점수차이를 0점과 1점으로 하고 발생 연령의 차이를 0점과 2점으로 분석한 두 번째 점수 체계가 예후를 가장 잘 예측하는 것으로 보고되었다.⁴ EMSE 점수 체계는 과거 성인 뇌전증중첩증 환자에서 예후에 영향을 미친다고 알려진 논문들을 전체적으로 분석하여 이에 예후에 영향을 미치는 인자를 크게 4가지 영역(원인, 동반질환, 발생 연령, 뇌파 소견)으로 분류하였고, 각각의 영역에 대해 다시 여러 항목으로 나누어 뇌전증중첩증의 예후에 미치는 상대적인 위험도를 평가하였다. 예를 들면 원인 영역에서 중추신경계의 선천성 기형이 원인이면 2점, 두부 외상이 원인이면 10점, 급성 뇌염증이 원인이면 33점, 저산소성 뇌병변이 원인이면 65점의 점수를 부여받게 되며, 동반 질환에서 심근경색이나 뇌혈관 질환이 있는 경우 10점, 전이성 고형암이나 AIDS 가 있는 경우 60점 등의 점수를 받게 되고, 나이 영역에서는 21세에서 30세 사이는 1점, 나이가 증가함에 따라 점수가 증가하여 80세 초과는 10점의 점수를 받게 되고, 뇌파 영역에서는 뇌파 소견이 burst suppression이면 60점, 편측 주기적 방출파(lateralized periodic discharge)인 경우에는 40점 등의 점수를 받게 하였

고 4가지 영역의 합을 구하여 예후를 예측한다. 초기 연구에서는 STESS 점수체계에서는 cuff-off level 이 3 혹은 4인 것이 가장 높은 예측성을 보인 것으로 보고되었고, EMSE 점수체계에서는 64점의 점수가 가장 높은 예측성을 보인 것으로 보고되었다. STESS와 EMSE의 상대적인 예측도를 연구한 연구에서는 STESS 점수체계의 cutoff level 3 과 4 를 기준으로 하고 EMSE 점수체계의 cutoff 점수 64점을 기준으로 두 연구의 유용성을 비교한 하나의 연구가 있으며 이 연구에서는 EMSE 가 STESS 보다 통계적으로 유의하게 나은 결과를 나타내었다. [EMSE 의 음성 예측도: 100%, STESS-3의 음성 예측도: 82.8% ($p=0.0022$), STESS-4의 음성 예측도: 81.8% ($p=0.00034\%$), EMSE 의 양성 예측도: 68.8%, STESS-3의 양성 예측도: 27.0% ($p=0.000012$), STESS-4의 양성 예측도 32.4% ($p<0.00001$)].⁶

두 점수체계의 비교

STESS와 EMSE는 뇌전증중첩증 환자에서 현재 사용 가능한 두 개의 예후 예측 점수체계이다. 두 점수체계의 비교적 잘 대비되는 장단점을 가진다. STESS의 가장 큰 장점은 빠른 시간에 뇌전증중첩증 환자의 예후를 예측할 수 있다는 점이다. 발생시 의식상태, 경련의 양상, 발생 연령, 이전 경련의 병력이라는 비교적 잘 알려지고 쉽게 기억할 수 있는 네 가지 예후 요인을 바탕으로 각 위험요인마다 1점 혹은 2점으로 평가되

Table 1. Status epilepticus outcome scores (assessed before treatment initiation)

Features	Score 1	Score 2	Score 3
Consciousness			
Altered or somnolent/confused	0	0	0
Stuporous or comatose	2	1	1
Seizure type			
SP or CP	0	0	0
GC	1	1	1
NCSE	2	2	2
Age, y			
< 65	0	0	0
≥ 65	1	2	1
History of seizures			
Yes	0	0	0
No	1	1	2
Total	0-6	0-6	0-6

SP=simple partial; CP=complex partial; GC=generalized convulsive; NCSEC: nonconvulsive status epilepticus with coma

어 예후 평가에 대한 문헌 참조 없이 응급 상황에서 바로 예후를 판단할 수 있다. 그러나 STESS는 나쁜 예후를 판단하는 데는 유용한 면이 있지만 천장효과가 있다. STESS로 판단한 점수가 3점 혹은 이상인 뇌전증 환자는 나쁜 예후를 가진다고 평가할 경우, 이전에 뇌전증의 병력이 없는 65세 이상의 환자는 모든 환자가 나쁜 예후를 가진다고 예측되는 단점이 있다. 그리고 뇌전증중첩증의 중요한 예후 요인이 이와는 반대로 EMSSE는 나쁜 예후와 좋은 예후를 모두 예측하는데 도움이 되고, 이전 뇌전증중첩증 예후에 대한 많은 연구의 결과를 모두 감안하여 만들어진 예후 평가 도구인 만큼 뇌전증중첩증

환자의 원인을 고려하여 예후를 좀 더 세밀하게 파악하는데 도움이 된다. 그러나 EMSE는 점수 체계가 복잡하여 올바른 계산을 위해서는 점수가 기록된 문헌을 참고해야 하는 단점이 있으며, 최종 예후 판단을 위해서는 뇌영상과 뇌파 검사가 필요해 빠른 예후 판단은 어렵다는 단점이 있다. 또한 EMSE는 특정 인구집단에서 후향적 연구의 결과들을 전체적으로 고려하여 추론된 점수 체계이므로 다른 인구집단에 잘 적용될 수 있을지에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

Table 2. Epidemiology-based mortality score in status epilepticus

AETIOLOGY: score <u>one</u> stratum	
aetiology E	EMSE-points
CNS-anomalies	2
drug reduction/withdrawal, poor compliance	2
multiple sclerosis	5
remote cerebrovascular disease brain injury	7
hydrocephalus	8
alcohol abuse	10
drug overdose	11
head trauma	12
cryptogenic	12
brain tumor	16
metabolic: sodium imbalance	17
metabolic disorders	22
acute cerebrovascular disease	26
CNS-infection: acute	33
anoxia	65

AGE: score <u>one</u> stratum	
age A	EMSE-points
21-30	1
31-40	2
41-50	3
51-60	5
61-70	7
71-80	8
>80	10

EEG: score <u>only worst</u> stratum	
EEG E	EMSE-points
burst suppression (spontaneous)	60
ASIDs	40
LPDs	40
GPDs	40
no LPDs, GPDs or ASIDs	0

COMORBIDITY: score <u>each</u> disease	
comorbidity C	EMSE-points
myocardial infarction, congestive heart failure, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease, chronic pulmonary disease, connective tissue disease, ulcer disease, mild liver disease, diabetes	10
hemiplegia, moderate or severe renal disease, diabetes with end organ damage, any tumor including leukemia/ lymphoma	20
moderate or severe liver disease	30
metastatic solid tumor, AIDS	60

+

+

+

+

=

sum score =

생존 제한 과정(survival limiting process)의 개념

뇌전증중첩증 환자에서 최종 결과를 생존 혹은 사망으로 하였을 때 생존이라는 변수자체가 연구의 결과 해석을 어렵게 만드는 요인이 된다. 즉 연구 결과를 해석할 때, 특정한 일부 요인, 예를 들어 뇌전증중첩증의 지속시간은 뇌전증중첩증 환자가 일상생활에 돌아갈 수 있을 정도의 회복 가능성 평가에 중요한 인자이기는 하지만 뇌전증중첩증의 지속시간이 환자의 생존에 직접 영향을 미치지 못하는 경우가 많다. 따라서 뇌전증중첩증의 예후에 대한 연구에서 생존 혹은 사망이 최종 연구 결과가 된 경우 이러한 최종 결과를 판단하는 목적으로 선정된 변수의 제한점을 이해하여 연구의 특성을 잘 파악하여야 한다.

증상의 지속 기간

뇌전증중첩증에서는 증상의 정확한 발생 시기가 목격되지 못하는 경우가 많다. 또한 뇌전증중첩증의 종료시간도 뇌파나 임상양상의 호전으로 해석해야 하므로 정확히 분석되지 못하는 경우가 많다. 뇌전증중첩증의 종료를 뇌파 소견을 기준으로 판단하는 경우 지속적 뇌파 감시에서도 어느 시점부터 뇌전증 중첩증으로 볼 것 인지에는 명확한 기준을 잡기 어려운 경우가 많으며, 반복적으로 뇌파 검사를 시행하면서 환자를 치료하는 경우 뇌파 호전 시점을 파악하기가 더 어렵다. 임상적인 호전으로 뇌전증중첩증의 지속 기간을 파악하는 경우에도 증상의 회복이 점진적인 경우가 많고 뇌전증중첩증에서 회복된 후 경련 후의 수면 상태이거나 약물에 의한 기면상태인 경우가 흔하여 어느 시점부터 뇌전증 중첩증이 종료되었는지 판단하기 어려운 경우가 많다.

지속 기간과 관련하여 또 다시 어려운 점은 치료 시작까지 걸린 시간이다. 급성 뇌졸중 환자의 경우 치료 약물(주로 사용되는 tPA의 경우) 무무게에 따른 사용 용량이 정해져 있고, 첫 번째 tPA 사용이 실패한 경우에 두 번째 tPA를 사용하지 않는다. 그러나 뇌전증중첩증 환자의 경우 다양한 약물들이 용량을 증량하면서 반복적으로 사용되고, 이러한 약물의 반복적 사용으로 뇌전증중첩증에서 회복되었을 경우 언제부터의 치료가 효과가 있었는지 분석하기 어려운 면이 있다. 몇몇 연구들은 치료 시작까지의 시간 보다는 뇌전증중첩증의 지속 시간을 예후 인자로 분석하였으나 분석된 뇌전증중첩증의 지

속기간은 매우 다양하였고, 연구 대상이 된 환자의 특성에 따라 달랐다. 경련 지속 시간은 0.5 vs 1시간,⁷ 1시간 이내 vs 1시간 이상,⁸ 2시간 vs 혹은 24시간,⁹ 2.4 시간 vs 11.7시간,¹⁰ 10시간 이내 vs 10시간 이상,¹¹ 24시간 vs 48시간,¹² 88.9시간 vs 120시간으로¹³ 차이가 있다. 최근 시행된 후향적 연구에서는 사망자들은 치료 시작까지의 시간이 짧았으며, 양성 원인을 가진 환자에서는 치료 시간까지의 시간이 유일한 예후 인자였다.¹³ 이러한 제한점 때문에 뇌전증중첩증의 지속시간이 임상적으로 중요한 의미를 가질 수 있음에도 불구하고 STESS 연구에서는 지속시간은 예후분석에 포함되지 않았으며, EMSE 연구에서는 지속시간의 예후에 미치는 영향을 분석하였으나 유의미한 결과를 얻지 못하여 최종 EMSE 분석 모델에서는 제외되었다.

뇌전증의 임상 양상

STESS 연구에서는 뇌전증 발작의 임상 양상이 중요한 예후 인자의 하나로 판단되었으나 EMSE 에서 중요한 예후인자가 아니었다. 그러나 EMSE 연구시 분석된 역학 자료에서는 비경련성 뇌전증중첩증으로 이행하지 않은 경련성 뇌전증중첩증 환자의 95.6%가 뇌전증중첩증으로 적절하게 진단 받았으나 비경련성 뇌전증중첩증 환자의 81.4%만이 적절하게 진단 받았다. 이는 적절한 치료를 받지 못하여 예후가 나쁠 가능성이 있음을 시사하며, 임상 양상에 대한 분석 자료가 부족하여 EMSE 연구에서는 예후 인자로 평가되지 못하였지만, 실제 뇌전증중첩증의 임상 양상이 중요한 예후 인자가 될 가능성이 높음을 시사한다고 하겠다. 생리학적으로도 비경련성 뇌전증중첩증은 대뇌의 보상기전이 저하되어 전기-임상적 기능저하를 시사하는 소견이므로 예후가 나쁠 가능성이 높다는 점은 임상 양상이 예후에 영향을 미칠 가능성이 높다는 것을 지지하는 증거가 될 수 있겠다.^{14,15}

의식 상태

Rossetti 등의 초기연구에서 뇌전증중첩증 환자의 의식 상태는 예후에 영향을 미친다고 보고되었다.¹⁶ 그러나 같은 그룹의 다른 연구에서는 의식 상태가 예후에 미치는 영향이 뚜렷하지 않았다.⁴ 최근 경련성 뇌전증중첩증을 제외한 비경련성 뇌전증중첩증 환자에서는 의식 상태의 차이가 예후에 크

게 영향을 미쳤고 특히 혼수로 발현한 비경련성 뇌전증중첩 증은 예후가 일관되게 나쁜 것으로 보고되어 비경련성 뇌전 증중첩증의 의식상태는 임상적으로 중요한 의미를 가진다고 하겠다. 저산소성 뇌병변이 있던 환자를 대상으로 한 연구에서도 초기 의식 상태는 뇌전증 중첩증 환자의 예후에 영향을 미쳤다.

동반 질환

STESS 연구에서는 뇌전증중첩증 환자의 동반질환이 예후에 미치는 인자에 대한 분석이 없었으나, EMSE 연구에서는 동반 질환이 예후에 크게 영향을 미친다고 나타났으며 예후에 영향을 미치는 주요한 4가지의 요인 중 가장 큰 점수 차이가 나는 예후 인자였다. 예를들어 저산소성 뇌병변의 경우 이 자체만으로 65점의 점수를 가지게 되어 다른 세 가지 예후 인자가 모두 0점의 점수를 모여도 예후를 평가하는 cut-off 점수인 64점을 넘게 되어 나쁜 예후를 가질 가능성이 높은 것으로 평가되게 된다. 그러나 저산소성 뇌병변의 원인을 제외하고 시행된 다른 연구에서는 동반 질환이 예후에 미치는 영향이 크지 못한 것으로 나타나기도 하여 동반 질환의 예후 요인에 대해서는 추가적인 평가가 필요하다.¹⁷ Logistic Organic Dysfunction Score (LODS)를 사용한 또 다른 연구에서도 동반 질환이 예후에 크게 영향을 미치지 못하는 것으로 나타났다. LODS는 주요 장기의 기능 저하를 수치로 나타낸 수치로 여러 장기의 기능 저하를 종합적으로 수치로 나타낸 것으로 볼 수 있다.¹⁸⁻²⁰ 그러나 HIV 감염과 같은 특정한 동반 질환은 치료 가능성 및 질환 자체의 예후가 뇌전증중첩증 자체의 예후에 중요한 영향을 미칠 수 있다.²¹

뇌파상 주기적 방출파(periodic discharge)

EMSE 연구에서는 뇌파상 10초 동안 적어도 7번의 편측 주기적 방출파(lateralized periodic discharge) 이나 전신성 주기적 방출파(generalized periodic discharge) 가 있는 경우 나쁜 예후와 연관이 되는 것으로 보고하였다. 그러나 이 연구는 뇌전증중첩증 환자의 뇌파 소견을 후향적으로 분석한 소 그룹 연구의 결과에 의한 판단이므로 이의 정확한 해석을 위해서는 추가 연구가 필요하다. 임상적으로 뇌전증중첩증이 종료된 후 지속적으로 나타나는 경련파의 존재도 예후에 영

향을 미칠 가능성이 있으나 이에 대한 연구는 아직 충분히 이루어지지 못했다.

결론

현재 사용되고 있는 뇌전 중첩증의 예후에 대한 연구 중 EMSE 가 예후를 가장 잘 예측할 것으로 예측되고 있으나 이를 이용한 validation 연구가 많이 없고 국내에서 시행된 한 연구에서는 EMSE 중 일부만이 예후를 예측하는데 도움이 된다고 보고되었다.²² STESS 는 시행방법이 간단하나 천장효과에 의해 일부 환자에서는 예후에 미치는 영향의 예측이 제한적이다. 따라서 현재로는 EMSE 를 이용한 예후 예측이 가장 현실적인 것으로 생각되며, 추후 뇌전증중첩증의 예후 예측을 위한 추가 연구가 필요하다.

References

1. Neligan A, Shorvon SD. Frequency and prognosis of convulsive status epilepticus of different causes: a systematic review. *Arch Neurol* 2010;67:931-940.
2. Sutter R, Kaplan PW, Rüegg S. Outcome predictors for status epilepticus—what really counts. *Nat Rev Neurol* 2013;9:525-534.
3. Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. A clinical score for prognosis of status epilepticus in adults. *Neurology* 2006;66:1736-1738.
4. Rossetti AO, Logroscino G, Milligan TA, Michaelides C, Ruffieux C, Bromfield EB. Status Epilepticus Severity Score (STESS): a tool to orient early treatment strategy. *J Neurol* 2008;255:1561-1565.
5. Sutter R, Kaplan PW, Rüegg S. Independent external validation of the Status Epilepticus Severity Score. *Crit Care Med* 2013;41:e475-479.
6. Leitinger M, Höller Y, Kalss G, Rohrer A, Novak HF, Höfler J, et al. Epidemiology-Based Mortality Score in Status Epilepticus (EMSE). *Neurocrit Care* 2015;22:273-282.
7. Waterhouse EJ, Garnett LK, Towne AR, Morton LD, Barnes T, Ko D, et al. Prospective population-based study of intermittent and continuous convulsive status epilepticus in Richmond, Virginia. *Epilepsia* 1999;40:752-758.
8. Towne AR, Pellock JM, Ko D, DeLorenzo RJ. Determinants of mortality in status epilepticus. *Epilepsia* 1994;35:27-34.
9. Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino GD, Annegers JF, Bagiella E, Hauser WA. Long term mortality after a first episode of status epilepticus. *Neurology* 2002;58:537-541.
10. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. *Neurology* 1993;43:483-

- 488.
11. Drislane FW, Blum AS, Lopez MR, Gautam S, Schomer DL. Duration of refractory status epilepticus and outcome: loss of prognostic utility after several hours. *Epilepsia* 2009;50: 1566-1571.
12. Rudin D, Grize L, Schindler C, Marsch S, Rüegg S, Sutter R. High prevalence of nonconvulsive and subtle status epilepticus in an ICU of a tertiary care center: a three-year observational cohort study. *Epilepsy Res* 2011;96:140-150.
13. Sutter R, Marsch S, Fuhr P, Rüegg S. Mortality and recovery from refractory status epilepticus in the intensive care unit: a 7-year observational study. *Epilepsia* 2013;54:502-511.
14. Treiman DM. Electroclinical features of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 1995;12:343-362.
15. Lothman E. The biochemical basis and pathophysiology of status epilepticus. *Neurology* 1990;40(Suppl. 2):13-23.
16. Rossetti AO, Hurwitz S, Logroscino G, Bromfield EB. Prognosis of status epilepticus: role of aetiology, age, and consciousness impairment at presentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:611-615.
17. Alvarez V, Januel JM, Burnand B, Rossetti AO. Role of comorbidities in outcome prediction after status epilepticus. *Epilepsia* 2012;53:e89-92.
18. Legriel S, Mourvillier B, Bele N, Amaro J, Fouet P, Manet P, et al. Outcomes in 140 critically ill patients with status epilepticus. *Intensive Care Med* 2008;34:476-480.
19. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, et al. The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. *JAMA* 1996;276:802-810.
20. Marchi NA, Novy J, Faouzi M, Stähli C, Burnand B, Rossetti AO. Status epilepticus: impact of therapeutic coma on outcome. *Crit Care Med* 2015;43:1003-1009.
21. Dieckmann RA. Is the time overdue for an international reporting standard for convulsive paediatric status epilepticus? *Emerg Med Australas* 2006;18:1-3.
22. Kang BS, Kim DW, Kim KK, Moon HJ, Kim YS, Kim HK et al. prediction of mortality and functional outcome from status epilepticus and independent external validation of STESS and EMSE scores. *Crit Care* 2016;20:25.