



김 정 빈

고려대학교 안암병원 신경과

Definition and Treatment of Acute Symptomatic Seizure

Jung Bin Kim, MD, PhD

Korea University Anam Hospital, Korea University College of Medicine

Acute symptomatic seizure refers to seizure having close temporal relationship with documented neurological or systemic insults. Here, we discuss the definition, important causes, prognosis, and the strategy of acute symptomatic seizure treatment.

서론

급성 뇌손상이나 전신질환으로 인해 유발된 발작을 급성 증상발작(acute symptomatic seizure)이라 하며 흔히 유발 발작(provoked seizure)으로 표현되기도 한다.¹ 급성증상발작은 비열성 발작(afebrile seizure)의 34%를 차지하고, 열성경련을 포함하면 모든 발작의 약 55%를 차지한다고 보고될 정도로 임상적으로 흔하다.² 하지만, 뇌손상 또는 전신손상의 중증도가 급성증상발작을 유발할 만한 정도인지 인지하는 데에 주관성이 개입될 수 있으며, 명확한 손상과 발작 사이의 시간적 선후 관계를 규명하기 어려울 수 있어 급성증상발작의 진단은 어려운 경우가 많다. 본고에서는 급성증상발작의 정의, 중요한 유발요인들에 대해 고찰하고 적절한 치료 전략에 대해 고찰해보고자 한다.

1. 급성증상발작의 정의

급성증상발작(acute symptomatic seizure)은 역학연구에서 발작과 뇌전증의 분류체계를 규명하기 위해 처음 제시된 용

어로 전신 손상이 가해질 당시에 발생하거나 규명된 뇌손상(documented brain insult)과 밀접한 시간적 선후관계를 갖고 발생하는 발작으로 정의된다.¹ 급성증상발작은 반응발작(reactive seizure), 유발발작(provoked seizure), 상황관련 발작(situation-related seizure) 등으로도 알려져 있으며 용어가 혼용되고 있다. 유발발작이라는 용어의 사용은 급성증상발작의 의미를 혼동시킬 수 있는데, 예를 들어 특발성전신뇌전증(idiopathic generalized epilepsy) 환자에서 수면박탈로 유발된 발작의 경우 수면박탈로 인해 급성증상발작이 발생한 것이 아니라 수면박탈이라는 촉발인자(precipitating factor)로 인해 뇌전증성 발작이 촉발된 것으로 판단할 수 있어 유발(provocation)의 의미가 모호하게 해석될 수 있다. 따라서, 급성 중추신경계 손상이 규명되고 해당 손상과 시간적 관련성이 밀접한 발작이 뒤따라 발생한 경우에는 유발발작(provoked seizure)이나 반응발작(provoked seizure), 상황관련발작(situation-related seizure)등의 용어를 사용하는 대신 급성 증상발작(acute symptomatic seizure)이라는 용어를 사용하는 것이 권고된다.

급성증상발작은 비유발성발작(unprovoked seizure)나 뇌전증과 중요한 차이점들이 있는데 그 중 하나는 급성증상발작은 인과관계를 특정할 수 있는 명확한 원인이 선행된다는 점이며 원인이 되는 상황과 발작 사이에 밀접한 시간적인 관련성이 있다. 또한 급성증상발작은 발작을 유발한 원인이 지속되거나

Jung Bin Kim, MD, PhD.

Department of Neurology, Korea University Anam Hospital,

Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

E-mail: brainbin80@gmail.com

원인이 되는 상태가 재발하지 않는 한 발작이 반드시 재발하는 것은 아니라는 특징을 가지며,³ 이는 유발요인 없이 뇌전증성 발작을 발생시킬 수 있는 소인을 지니고 있는 상태(an enduring predisposition to generate epileptic seizures)를 특징으로 하는 뇌전증과의 중요한 차이점이 된다.

2. 급성증상발작의 원인

International League Against Epilepsy(ILAE)에서는 일반적으로 급성증상발작으로 분류를 고려해야하는 유발 원인과 발작 사이의 시간 간격을 다음과 같이 제시하였다.¹ (1) 뇌졸중, 두부외상, 저산소성 뇌병증 발생 1주 이내; (2) 임상양상, 검사소견, 영상소견을 바탕으로 중추신경계 감염(CNS infection) 또는 염증성 질환(inflammatory disease)의 활성기(active phase); (3) 특정 심각한 대사 이상이 규명된 지 24시간 이내; (4) 알코올 금단의 경우 마지막 음주 7-48시간 이내인 경우.

1) 뇌혈관질환(Cerebrovascular disease)

뇌졸중이 발생한 지 7일 이내에 발작이 발생한 경우 뇌혈관 질환으로 인한 급성증상발작으로 분류할 수 있다. 뇌경색이 발생한 환자들의 2.5-5.0%에서 급성발작을 일으킨다고 보고되어 있으며, 급성발작이 발생한 경우 불량한 예후를 보인다고 보고되어 있다.^{4,5} 뇌경색의 발생범위가 큰 경우, 피질을 침범한 경우 발작 발생 위험도가 높다고 보고되었다. 뇌졸중 발생 당시 발작이 있으면 혈전용해제 투여의 상대적인 금기가 되며, 정맥혈전증이나 뇌출혈 등 뇌경색 이외의 다른 기전을 의심해 보아야 하는 상태를 시사한다. 뇌내출혈(intracerebral hemorrhage)은 뇌경색보다 발작을 발생시키는 위험도가 높아 뇌내출혈 환자의 16%에서 발작이 발생한다고 보고되었다.⁵ 특히, 혈관기형(해면혈관종과 동정맥기형)으로 인한 출혈의 경

우 자발성 출혈이나 고혈압으로 인한 출혈에 비해 발작 발생의 위험도가 더 높다고 알려져 있다.⁶ 동맥류 파열로 인한 지주막하출혈 환자의 10%에서 발작이 발생한다고 보고되었으며, 출혈 이후 초기에 발작이 발생한 경우 불량한 예후를 시사한다.

2) 중추신경계 감염(CNS infection)

뇌수막염 중 세균성 뇌수막염의 17-24%에서 급성기에 발작이 발생할 수 있으며 발작이 발생한 경우 치사율이 높다.^{7,8} 원인균 중 Streptococcus pneumoniae는 발작을 더욱 잘 발생시킨다고 보고되었다.⁷ 세균성 뇌수막염 환자에서 급성증상발작이 발생한 경우(8%)가 그렇지 않은 경우(1.6%)보다 뇌전증이 발병할 장기 위험도(long-term risk)가 높았다.⁸ 바이러스성 뇌염 중 Herpes simplex 바이러스 뇌염은 특히 측두엽을 침범하며, 1/4의 환자에서 측두엽 기원의 발작이 발생한다. 바이러스성 뇌염 환자에서 뇌전증이 발병할 위험도는 20%를 상회하며, 특히 급성증상발작이 발생한 경우 그 위험도가 더 높다고 보고되었다.⁹ 중추신경계 감염의 경우 급성증상발작은 7일이 지난 이후에도 발생할 수 있다.

3) 외상성뇌손상(Traumatic brain injury)

두부 외상으로 인한 발작발생 위험은 외상의 중증도에 따라 다르며 두부 외상의 중증도는 의식소실의 지속시간과 두개골 골절여부 및 뇌진탕이나 뇌내출혈 발생 등 뇌내 합병여부로 평가된다. 경도의 두부 외상 이후 1주 이내 2%의 환자에서 발작이 발생하며, 중등도 및 중증도 외상 환자들에서 발작 발생의 위험도는 높으며 이후 비유발성발작의 발생 위험도 또한 높다고 보고되어 있다.^{10,11} 예방적 항뇌전증 약물(antiepileptic drugs)의 사용은 즉각적인 초기 발작발생의 위험을 낮출 수 있지만 뇌전증 발병의 위험도나 사망, 신경학적 후유증 발생 위험도에는 영향을 미치지 않는다.¹²

Table 1. Proposed cutoff values for acute symptomatic seizures in common metabolic disorders

| Biochemical parameter | Value |
|-----------------------|--|
| Serum glucose | < 36 mg/dL or > 450 mg/dL associated with ketoacidosis |
| Serum sodium | < 115 mg/dL |
| Serum calcium | < 5.0 mg/dL |
| Serum magnesium | < 0.8 mg/dL |
| Urea nitrogen | > 100 mg/dL |
| Creatinine | > 10.0 mg/dL |

4) 대사 및 독성(Metabolic and toxic causes)

전해질 이상은 세포막 활동전위를 불안정화 시켜 국소적인 부증을 발생시키고 발작을 유발하게 된다. 전해질이상의 중추신경계 영향은 이상 발현 속도의 영향을 받는다. 일반적으로 칼륨(potassium)이상은 심각한 심장이상과 관련이 있는 반면, 나트륨(sodium), 마그네슘, 칼슘의 이상은 발작 발생과 깊이 관련되어 있다. 신기능 저하 또한 발작발생의 위험을 높인다. 발작이 발생하게 되는 대사이상을 반영하는 혈액 검사 수치 절단 값(cutoff values)은 확정되어 있지 못하지만 일반적으로 권고되는 절단 값 수치들은 다음 표에 제시하였다.¹

알코올의 독성 및 금단은 급성증상발작의 흔한 원인이 된다. 만성 알코올 남용의 사회력과 최근 알코올 섭취 및 섭취량 감소의 병력이 있고, 발작과 함께 알코올 금단증세로 나타날 수 있는 떨림(tremor), 발한(sweat), 빈맥(tachycardia) 등이 동반되며 발작이 마지막 음주로부터 7-48시간 이내에 발생한 경우 알코올 금단으로 인한 급성증상발작으로 판단할 수 있다.¹ 코카인(cocaine)이나 크랙 등의 마약류와 암페타민(amphetamine) 및 유사 각성제들도 급성증상발작의 원인이 된다.

3. 급성증상발작의 치료

급성증상발작 치료의 원칙은 원인이 되는 기저상태에 대한 치료이다. 단기간의 항뇌전증 약물은 급성증상발작을 유발한 원인이 지속적으로 활성화 상태일 경우 발작을 억제하기 위해 사용할 수 있지만 뇌전증으로 발전하는 위험을 낮춘다는 근거는 없다. 예방적 항뇌전증 약물의 사용은 외상 후 1주 이내에 발작이 발생하는 위험을 낮출 수 있지만 뇌전증 발병 위험도를 낮추거나 두부 외상 이후의 전반적인 예후를 양호하게 하는 데에 효과적이라는 근거는 없어서 예방적인 항뇌전증 약물의 사용에 대해서는 논란이 있다.¹³ 단, 많은 전문가들은 발작으로 인한 뇌압상승을 예방하기 위해 중증도의 두부 외상이나 지주막하출혈 발생 이후 1주동안 항뇌전증 약물 사용을 권고하였다. 발작이 반복되거나 뇌전증증후군이 발생하였을 때에는 중재가 필요하다. 항뇌전증 약물의 선택과 지속여부에 대한 가이드라인은 제시되어 있지 않은 실정이며, 일반적으로 MRI에서 구조적인 병변이 남아있는 경우에는 항뇌전증 약물의 장기간 사용이 권장된다. 중증도의 두부 외상, 급성증상발작을 보인 바이러스성 뇌염의 경우 뇌전증으로 진행될 위험이 높아 항뇌전증 약물의 중단은 신중

하게 고려해야 한다.^{9,11,14} 급성증상발작의 원인과 중증도, 환자의 기저상태를 고려한 특성을 종합적으로 고려하여 항뇌전증 약물의 사용여부, 지속 사용기간, 중단에 대한 개별화된 치료전략을 세워야 한다.

결론

급성증상발작은 비유발성발작이나 뇌전증성 발작과는 달리 선행요인이 명확한 경우이며 원인을 적절히 교정하면 발작의 재발 위험이 낮기 때문에 발작을 유발한 원인을 규명하여 치료하는 것이 중요하다. 중추신경계 손상 후 급성증상발작이 발생하지 않도록 예방하고, 급성증상발작이 발생하였다면 이후 뇌전증으로 진행되지 않도록 하기 위해서는 급성증상발작의 개념과 정의를 숙지하고 발작을 유발할 수 있는 중추신경계, 전신 손상들에 대한 이해가 필요하다. 급성증상발작이 발생한 후 뇌전증으로 발전될 위험을 예측할 수 있는 지표가 아직 정립되어 있지 않으며, 인과관계를 시사해주는 중추신경계 손상 발생시점과 발작 시점 사이의 시간 간격과, 발작을 유발할 정도의 중증도에 대한 기준이 원인별로 정립되어 있지 않아 추가적인 연구가 필요하겠다.

References

1. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010;51:671-675.
2. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies. *Mayo Clin Proc* 1996;71:576-586.
3. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cancino G, et al. Risk of unprovoked seizure after acute symptomatic seizure: effect of status epilepticus. *Ann Neurol* 1998;44:908-912.
4. Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:1769-1775.
5. Beghi E, D'Alessandro R, Beretta S, et al. Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology* 2011;77:1785-1793.
6. Weisberg LA, Shamsnia M, Elliott D. Seizures caused by non-traumatic parenchymal brain hemorrhages. *Neurology* 1991;41:1197-1199.
7. Zoons E, Weisfelt M, de Gans J, et al. Seizures in adults with bacterial meningitis. *Neurology* 2008;70:2109-2115.
8. Rosman NP, Peterson DB, Kaye EM, et al. Seizures in bacterial meningitis: prevalence, patterns, pathogenesis, and prognosis. *Pediatr Neurol* 1985;1:278-285.
9. Annegers JF, Hauser WA, Beghi E, et al. The risk of un-

- provoked seizures after encephalitis and meningitis. *Neurology* 1988;38:1407-1410.
10. Lee ST, Lui TN. Early seizures after mild closed head injury. *J Neurosurg* 1992;76:435-439.
11. Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, et al. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med* 1998;338:20-24.
12. Schierhout G, Roberts I. Anti-epileptic drugs for preventing seizures following acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD000173.
13. Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, et al. A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N Engl J Med* 1990;323:497-502.
14. Annegers JF, Grabow JD, Groover RV, et al. Seizures after head trauma: a population study. *Neurology* 1980;30:683-689.