



새로운 세계뇌전증퇴치연맹 뇌전증증후군의 분류: 특발전신뇌전증 증후군

문혜진

순천향대학교 부속 부천병원 신경과

New Epilepsy Syndrome Classification of International League Against Epilepsy: Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes

Hye-Jin Moon, MD, PhD

Department of Neurology, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Bucheon, Korea

Received: February 7, 2023

Revised: March 20, 2023

Accepted: March 20, 2023

Corresponding author:

Hye-Jin Moon, MD, PhD

Department of Neurology,

Soonchunhyang University Bucheon

Hospital, 170 Jomaru-ro, Wonmi-gu,

Bucheon 14584, Korea

Tel: +82-32-621-6569

Fax: +82-32-621-5018

E-mail: moonhyejin21@gmail.com

The idiopathic generalized epilepsies (IGEs) have historically included the syndromes of childhood absence epilepsy, juvenile absence epilepsy, juvenile myoclonic epilepsy, and epilepsy with generalized tonic-clonic seizures alone. The goal of this paper is to provide updated diagnostic criteria for the four syndromes of IGEs determined by the expert consensus opinion of the International League Against Epilepsy's Task Force on Nosology and Definitions (2017–2021). The IGEs have polygenic inheritance, with or without environmental factors. Development is typically normal. Seizure types include one or a combination of the following: absence, myoclonic, tonic-clonic, and myoclonic-tonic-clonic seizures. Electroencephalography shows generalized 2.5 to 5.5-Hz spike-waves, which may be activated by hyperventilation or photic stimulation.

Keywords: Seizures; Childhood absence epilepsy; Juvenile absence epilepsy; Juvenile myoclonic epilepsy; generalized tonic-clonic seizures alone

소개

전통적으로 특발전신뇌전증(idiopathic generalized epilepsies, IGEs)에는 소아기소발작뇌전증(childhood absence epilepsy, CAE), 청소년소발작뇌전증(juvenile absence epilepsy, JAE), 청소년근간대뇌전증(juvenile myoclonic epilepsy, JME), 전신강직간대발작 단독 뇌전증(epilepsy with generalized tonic-clonic seizures alone, GTCA)이 포함된다. 새로운 질병분류와 정의에 대한 세계뇌전증퇴치연맹(International League Against Epilepsy, ILAE) 대책위원회(Task Force on Nosology and Definitions)는 2022년 6월 *Epilepsia* 학술지(volume 63)에 새로운 뇌전증 증후군의 정의에 관한

네 편의 성명서¹⁻⁴ 중 한 편¹을 IGE의 임상양상, 진단기준, 예후 및 최신 지견에 대한 내용으로 발표하였는데, 본 종설에서는 이를 요약하여 소개하고자 한다.

2017년 ILAE는 '특발(idiopathic)'이라는 단어의 모호성을 지적하며, '특발전신뇌전증'이라는 용어 대신 '유전전신뇌전증(genetic generalized epilepsies, GGEs)'이라는 용어를 제안하였으나, GGE 중 가장 흔하고 정상 배경 뇌파에 2.5-6 Hz의 generalized spike-wave 혹은 polyspike-wave discharge라는 유사한 뇌파 소견을 가지면서 비교적 예후가 좋으며, 뇌전증성 뇌병증(epileptic encephalopathy)으로 이행하지 않고 상호간에 임상적 겹침(overlap)이 가능할 뿐 아니라 종종 한 증후군에서 다른 증후군으로 이

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2023 Korean Clinical Epilepsy Research Society

행하기도 하는 네 가지 증후군, 즉 CAE, JAE, JME, GTCA만을 IGE로 묶어 GGE의 하위 그룹으로 남겨두었다.

1. 임상적 특성

CAE, JAE, JME, GTCA의 임상적 특성을 [Supplementary Table 1](#)에 제시하였다.

2. 역학

IGE는 전체 뇌전증의 15%~20%를 차지하는 흔한 뇌전증 증후군이다.⁵ 처음 진단된 소아·청소년 뇌전증 환자를 대상으로 한 인구집단 기반 연구에 따르면, 전체의 23%~43%가 전반성 뇌전증이며,⁶ 이들 중 절반 정도가 네 가지 IGE에 포함된다고 한다.⁷ IGE는 3-25세에 발병하는 것이 전형적이거나, 예외적으로 드물게 40세경 발생하는 경우도 보고된 바 있다. 개인에 따라 항뇌전증 약제에 대한 반응은 차이가 있겠으나, 대개의 IGE는 약물에 대한 반응이 좋은 편으로 약 80%에서 좋은 효과를 보인다. 전신강직간대발작(generalized tonic-clonic seizures, GTCS)에는 발프로산이 가장 효과적이거나, 가임기 여성에서는 태아의 주기형 형성 부작용 때문에 사용에 제한이 있다.⁸ 카바마제핀, 옥스카바제핀, 에슬리카바제핀, 페니토인을 비롯한 나트륨 채널 차단제와 티아가빈, 비가바트린 등 가바 작용 약제는 종종 소발작(absence seizure)과 근간대발작(myoclonic seizure)을 악화시킨다. 각각의 IGE는 관해율과 관해 시기에 차이가 있으며, 종종 하나의 증후군에서 다른 증후군으로 이행하기도 한다.

3. 발작의 종류

IGE는 다음의 발작 중 하나 혹은 그 이상의 조합을 경험한다: 소발작, 근간대발작, GTCS, 그리고 근간대-강직-간대발작(myoclonic-tonic-clonic seizure).

GTCS와 시작 부분에서 국소적이거나 비대칭적인 증상을 보일 수 있으며, 근간대발작 역시 국소적이거나 비대칭적으로 나타날 수 있다. 그러나 증상이 나타나는 부위는 매 발작마다 바뀌는 경향이 있다. 광과민성(photosensitivity)은 IGE 중 일부 환자에서 나타난다. 이외의 발작(전신강직발작, 무긴장발작, 근간대-무긴장발작, 부분발작, 뇌전증 연속)이 있는 경우 IGE로 진단하지 않는다.

4. 뇌파

뇌파는 전형적으로 2.5-5.5 Hz의 전반극서파복합체(generalized spike wave discharges)를 보인다. 졸릴 때, 수면 중, 기상 시에 잘 나타난다. 수면 중에는 이러한 discharge가 분절되어 국소적으로 나타날 수 있으나, 지속적으로 같은 부위에 나타나지는 않으며, 국소 서파를 동반하지 않는다. 광발작 반응(photoparoxysmal response)은 치료받지 않은 JME 환자에서 가장 흔히 관찰되며,

CAE, JAE에서도 나타난다. 광과민성은 IGE뿐만 아니라 다른 뇌전증성 뇌병증 및 후두엽 뇌전증에서도 관찰되므로 주의한다. 과호흡은 전반극서파복합체를 유발한다. 적절한 항발작 약의 사용으로 이러한 뇌파 이상은 사라질 수 있다. 일반적으로 시행하는 뇌파검사 결과가 정상이라고 하여 IGE 진단을 배제할 수 없으며, 수면 박탈 후 검사를 수행하거나, 긴 시간 뇌파를 검사하는 것이 진단에 도움이 된다. 배경 뇌파는 대개 정상이다.

5. 동반 질환

기분장애, 불안, 주의력결핍과다활동장애, 학습장애 등이 종종 보고되나, 이의 빈도와 원인에 대해서는 추가 연구가 더 필요하다. 발작 자체나 유전적 요인에 의한 뇌의 발달 요인, 잦은 발작 간기 뇌파 이상, 구조적 뇌의 변화, 항발작 약제의 영향, 뇌전증의 낙인 효과 등 다양한 요소가 관여될 것으로 생각된다.

6. 유전

IGE는 복잡한 유전 성향을 따른다. 이는 다유전적(polygenic) 특성 및 동반된 다양한 환경적 요인에서 기인하는 것으로 보인다.⁹ 극히 일부분의 IGE 환자군에서 단일 유전자에 의한 경우가 보고된 바 있으나, 이 경우에도 불완전한 침투율(penetrance)을 보이거나, de novo 변이인 경우여서, IGE 환자에서 가족력이 전혀 없는 경우가 가족력이 있는 경우에 비해 훨씬 흔하다. 즉 'genetic'의 의미는 '유전되는'의 의미라기보다는 '유전자에서 원인을 찾을 수 있는'을 의미하는 것으로 보는 것이 맞겠다.

소아기소발작뇌전증(childhood absence epilepsy)

CAE는 정상 발달 소아에게서 소발작이 매일 반복하여 나타나는 증후군이다. 소발작은 과호흡에 의해 유발될 수 있고, 대개 몰아서 여러 번 반복되는(clustering) 경향을 보인다. 발달 및 인지는 정상이나 드물게 주의력결핍과다활동장애가 동반될 수 있다. 60%는 소아기에 관해에 도달하고 진단 2년 이내, 혹은 초기 청소년기에 관해된다.

연간 10만 명당 6.3-8명의 어린이에서 발병하며, 학령기 뇌전증 환자의 18%를 차지한다. 전형적으로 4-10세에 발병하고, 10세 이후의 환아에서 발병할 경우 CAE와 JAE의 감별이 중요하다. CAE와 JAE는 소발작 빈도에서 차이를 보이는데, CAE에서 더욱 자주 발생하여 매일 또는 하루에도 수 차례까지도 발생할 수 있다. 뇌파 소견도 CAE와 JAE를 구분하는 데 도움이 된다. CAE는 여아에게서 좀 더 흔하며(60%-70%), 4세 이하에서 소발작이 관찰된다면 glucose transporter 1 deficiency disorder가 10%에서 진단될 수 있어 주의를 요한다.¹⁰ 근간대발작은 CAE에서는 나타나지 않는다.

발작간기 뇌파에서 배경 뇌파는 정상이나, 후두부의 간헐적 올동성 델타 활동(occipital intermittent rhythmic delta activity, OIRDA)이 약 20%~30%에서 관찰된다.¹¹ 2.5~4 Hz 전반극서파복합체가 관찰되며, 수면 중에는 이것이 분절되어 국소적으로 관찰될 수 있다. 그러나 국소적으로 분절된 뇌전증 양파가 한 영역에 국한되어 지속적으로 나타나는 경우는 CAE가 아닐 가능성이 있다. 발작기에는 전형적인 규칙적 3 Hz 전반극서파복합체가 발작 시작 1초 이내에 시작된다. 2.5 Hz 이하의 느린 극서파복합체는 CAE에서는 나타나지 않는다.

뇌영상검사는 대개 정상이다. 발작이 약물에 반응하지 않거나 뇌파상 국소 서파가 지속될 때에는 뇌영상검사를 시행할 것을 권고한다.

CAE의 진단을 위해 유전자검사를 시행하는 것은 보통의 진단 과정에 포함되지는 않는다. 4세 이하에 소발작이 시작된 경우이면서, 지적 장애, 운동질환, 약물 불응성, 발작의 가족력 등이 있다면 SLC2A1 testing을 권고한다.

청소년소발작뇌전증(juvenile absence epilepsy)

JAE는 소아·청소년기 뇌전증 신환의 2.4%~3.1%를 차지하여⁷ CAE보다는 덜 드문 뇌전증 증후군이다. 그러나 소발작이 종종 간과되기 쉽기 때문에 과소 진단되고 있을 수 있다.

9~13세 사이 발병하는 것이 일반적이나 20세까지도 발생 보고가 있다. 10세 이전에 발병하는 경우는 JAE와 CAE를 구분하는 것이 쉽지 않을 수 있으나 발작의 빈도, 뇌파 소견 등으로 구분한다. JAE에서 발작 빈도는 더 낮고, OIRDA는 JAE에서는 나타나지 않으며, 전반극서파복합체의 주기(frequency)는 더 빠르고 형태는 더 불규칙적이다.

발달이나 인지는 정상이며, 대개는 약물이 잘 듣는 편이다. JAE에는 에쏘씩시마이드(ethosuximide)를 일차 치료약제로 추천하지 않는데 그 이유는 CAE에 비해 GTCS가 동반될 가능성이 더 높기 때문이다(90% 이상).¹² 소발작이 가장 대표적인 발작이나 CAE와 비교하여 발작 중 의식 저하의 정도가 덜하고 발작 중에도 일부는 반응을 보일 수 있어 증상을 간과하기 쉽다. 약 20%에서 소발작뇌전증 중첩 상태(absence status epilepticus)가 발생한다.¹³ 근간대발작은 발생하지 않는다.

발작간기의 배경 뇌파는 정상이며, 3~4 Hz의 전반극서파복합체가 나타난다. 과호흡에 의해 약 87%에서 소발작이 유발되며, 약 1/4에서 간헐적 광자극에 의해 발작파가 유발될 수 있으나, 2.5 Hz 이하의 느린 전반극서파복합체는 나타나지 않는다. 소발작의 발작기에는 3~5.5 Hz의 전반극서파복합체가 발작 시작 1초 이내에 나타난다.

유전 양상은 복잡하며, 다유전자 유전 경향을 따른다. 지적장

애나 약물불응성 같은 비전형적 증상이 동반되는 경우 유전자검사를 추천한다.

청소년근간대뇌전증(juvenile myoclonic epilepsy)

JME는 청소년 및 성인기에 발병하는 IGE 중 가장 흔하여 유병률이 만 명당 1~3명에 이르고, 전체 뇌전증의 약 9.3%를 차지한다.¹⁴ 전형적인 발병 연령은 10~24세이며, 여성에서 조금 더 흔하다. 5%~15%는 CAE에서 JME로 이행된다.¹⁵ 8세 이전에 근간대발작이 시작되었다면 JME 이외의 진단을 고려한다. 대개 발달이나 인지는 정상이므로, 뇌전증 진단 후 점진적으로 인지기능의 저하가 나타난다면 JME보다는 진행근간대뇌전증(progressive myoclonic epilepsy)을 의심해야 한다. JME 환자에서 불안장애나 우울증의 동반 가능성이 일반인구에 비해 높은 것으로 알려져 있다. 몇몇 연구에서는 충동성의 문제도 보고된 바 있다.¹⁶

JME 환자의 65%~92%는 항발작 약제에 대한 반응이 좋다.¹⁷ 흔한 발작 유발 요인은 수면 박탈이다. 근간대발작은 GTCS보다 조절하기가 조금 더 어려운데, 카바마제핀, 옥스카바제핀, 페니토인 등은 근간대발작과 소발작을 악화시킨다. 라모트리진도 일부 환자에서 근간대발작을 악화시킬 수 있다. JME는 항발작 약제 중단 후 78%의 환자에서 발작이 재발하는 것으로 알려져 있어¹⁸ 일반적으로 평생 치료하는 질환으로 여겨진다.

근간대발작이 진단에 필수적이다. 대개는 기상 후 한 시간 이내에 발생하고 수면 박탈에 의해 유발된다. 환자들은 대개 근간대발작을 발작으로 인지하지 못하다가 GTCS 이후에 인지하게 되는 경우가 흔하다. 근간대발작은 신체의 국소 영역에 국한되어 나타날 수 있고, 하체에 나타날 경우 낙상으로 이어질 수도 있다. 간헐적 광자극이나 특정 행위에 의해 근간대발작이 유발될 수도 있다. GTCS는 90% 이상에서 동반되며, GTCS 직전에 근간대발작이 몰아서 나타나는 경우가 흔하다. 역시 기상 직후나 수면 박탈 시 잘 나타난다. 발작 시작 시점에서 고개가 한쪽으로 돌아가는 것은 가능하며 특히 의식을 잃고 난 후에는 흔히 나타날 수 있다(의식의 변화가 있기 전에 고개가 돌아가는 경우에는 국소뇌전증의 가능성이 높다.) 소발작은 1/3에서 나타나며, 드물게 소발작뇌전증 중첩 상태도 발생할 수 있다.

배경 뇌파가 정상이고 전반적인 서파는 GTCS 이후를 제외하고는 보이지 않으며, 국소 서파는 보일 수 있으나 일관되게 한 곳에서만 보인다면 국소뇌전증의 가능성을 고려해야 한다. 발작간기에 전형적으로 전반다극서파복합체가 나타나며 이는 불규칙적인 형태를 띠는 경우가 많고 각성 및 수면 뇌파에서 모두 관찰될 수 있다. 수면 중에는 이러한 발작간기 뇌파가 분절되어 국소 부위에서만 나타나는 경우도 가능한데(약 20%), 대개 전두엽 부위에 나타나는 경우가 흔하고 한쪽에서만 지속적으로 나타나는 경

우는 드물다. 광발작 반응은 1/3에서 나타나고, 과호흡에 의해서 전반다극서파복합체가 유발될 수 있다. 근간대발작은 전반다극서파복합체와 움짚하는 증세가 동시에 나타나고, 소발작은 3-3.5 Hz 전반(다)극서파복합체와 동시에 나타난다. GTCS는 발작기 뇌파가 종종 움짚임에 의한 잡파(artifact)로 가려지는 경우가 흔한데, 전신에 힘이 들어가는 강직기(tonic stage)에는 전반적 울동적인 극파가, 이후 움짚거리는 간대기(clonic stage)에는 움짚 거림과 동기적으로(synchronous) 극파에 뒤를 잇는 서파가 반복되어 나타난다. 발작 후 시기에는 불규칙적인 전반 서파가 나타난다.

JME의 뇌영상검사 소견은 정상이며, 일반적으로 기본 진단에 유전자검사는 포함되지 않는다.

전신강직간대발작 단독 뇌전증(epilepsy with generalized tonic-clonic seizures alone)

이 증후군은 'epilepsy with grand mal seizures on awakening'으로 불리기도 하며, 비교적 흔한 IGE이다. 역학 연구는 많이 이루어지지 않았으나, 한 연구에 따르면 청소년기에 발병한 모든 IGE의 약 1/3을 차지하는 것으로 알려져 있다¹⁹

10-25세에 발병하며, 성별 차이는 없다. 발작은 매우 드물게 나타나는 편이고 대개는 1년에 한 번 혹은 그 이하이다. 수면 박탈, 피로, 술에 의해 발작이 나타나는 경우가 흔하며, 대개는 약물에 잘 반응한다. 자연경과에 대해서는 많은 연구가 이루어지지 않았으나, 대개 치료는 평생 지속하는 경우가 많다.

GTCS가 유일한 발작 양상으로 대개 기상 후 2시간 이내에 발생하나, 다른 시간대에도 나타날 수는 있다. 소발작, 근간대발작 등 다른 양상의 발작이 나타나면 다른 진단을 고려한다.

배경 뇌파는 정상이며, 발작간기에 3-5.5 Hz의 전반다극서파복합체 혹은 다극서파복합체가 나타난다. 수면 박탈, 광자극이 진단에 도움을 준다. 발작기 뇌파는 JME의 GTCS의 서술과 동일하다. 뇌영상검사는 정상이며, 약물 반응이 떨어지거나 뇌파상 국소 서파가 지속될 때 반드시 시행하도록 한다.

결론

임상 치료현장에서 정확한 진단, 불필요한 검사의 방지, 최적의 항발작 약제의 선택, 그리고 예후에 대한 안내를 위해 IGE를 정확히 분류하고 인지하는 것이 반드시 필요하다. 또한 이는 임상 연구나 항발작 약제 임상 시험을 위해서도 중요하다. ILAE 대책 위원회에서는 이번 보고를 통해 GGE에서 IGE를 구분하고, IGE를 비교적 명확한 네 개의 증후군으로 구분하여 제시하였다. 향후 이 정의는 다양한 연구를 통해 검증되고 새롭게 정의될

필요가 있겠다.

Supplementary material

Supplementary Table 1 can be found via <https://doi.org/10.35615/epilia.2023.00396>.

Notes

Conflicts of interest

No potential conflicts of interest relevant to this article was reported.

Funding

None.

Author contributions

All work was done by HJM.

References

1. Hirsch E, French J, Scheffer IE, et al. ILAE definition of the idiopathic generalized epilepsy syndromes: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022;63:1475-1499.
2. Riney K, Bogacz A, Somerville E, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022; 63:1443-1474.
3. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022;63: 1398-1442.
4. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022;63:1349-1397.
5. Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005;46 Suppl 9:10-14.
6. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord* 2015;17:117-123.

7. Wirrell EC, Grossardt BR, Wong-Kissel LC, Nickels KC. Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: a population-based study. *Epilepsy Res* 2011;95:110-118.
8. Tomson T, Marson A, Boon P, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia* 2015;56:1006-1019.
9. Mullen SA, Berkovic SF, ILAE Genetics Commission. Genetic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2018;59:1148-1153.
10. Arsov T, Mullen SA, Damiano JA, et al. Early onset absence epilepsy: 1 in 10 cases is caused by GLUT1 deficiency. *Epilepsia* 2012;53:e204-e207.
11. Sadleir LG, Farrell K, Smith S, Connolly MB, Scheffer IE. Electroclinical features of absence seizures in childhood absence epilepsy. *Neurology* 2006;67:413-418.
12. Kessler SK, McGinnis E. A practical guide to treatment of childhood absence epilepsy. *Paediatr Drugs* 2019;21:15-24.
13. Agathonikou A, Panayiotopoulos CP, Giannakodimos S, Koutroumanidis M. Typical absence status in adults: diagnostic and syndromic considerations. *Epilepsia* 1998;39:1265-1276.
14. Syvertsen M, Hellum MK, Hansen G, et al. Prevalence of juvenile myoclonic epilepsy in people < 30 years of age-A population-based study in Norway. *Epilepsia* 2017;58:105-112.
15. Martínez-Juárez IE, Alonso ME, Medina MT, et al. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain* 2006;129(Pt 5):1269-1280.
16. Gama AP, Taura M, Alonso NB, et al. Impulsiveness, personality traits and executive functioning in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2020;82:125-132.
17. Geithner J, Schneider F, Wang Z, et al. Predictors for long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25-63 years of follow-up. *Epilepsia* 2012;53:1379-1386.
18. Stevelink R, Koeleman BP, Sander JW, Jansen FE, Braun KP. Refractory juvenile myoclonic epilepsy: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Eur J Neurol* 2019;26:856-864.
19. Vorderwülbecke BJ, Kowski AB, Kirschbaum A, et al. Long-term outcome in adolescent-onset generalized genetic epilepsies. *Epilepsia* 2017;58:1244-1250.