뇌전증 연속의 병인론 및 치료

울산대학교 의과대학 서울아산병원 어린이병원 소아청소년과
염미선

Epileptic Spasms, a Journey to Find Therapeutics Based on Pathophysiology

Mi-Sun Yum, MD, PhD

Department of Pediatrics, Asan Medical Center
Children's hospital, University of Ulsan College of
Medicine, Seoul, Korea

After the first description of infantile spasms (IS) in 1841, extensive clinical and laboratory investigations have been done to find the pathophysiology and the optimal treatments. The concept of the "infantile spasms" has been evolved to the "epileptic spasms", which includes the spasms outside the infancy the pathophysiology of IS, however, is still unknown. There have been a few randomized trials that proved the efficacy of the anecdotally used drugs in IS including hormonal therapy and vigabatrin. Due to its relative low incidence (1/2000) and the variable etiologies, clinical studies have difficulties in making a clear conclusion. Thus, animal models were eagerly sought to find the pathophysiology based treatments with definite efficacy and several models are now available. In this paper, the current understandings of the epileptic spasms as well as the translational researches using the animal models of IS are reviewed. The latest evidences of therapeutics in IS are discussed shortly.

Key Words: Infantile spasms, Animal model, Treatment, Pathophysiology

서론

영아연축은 역사적으로 1841년 West 박사가 자신의 아들의 임상 증상을 묘사하여 발표한 것이 첫 임상 기술로 알려져 있다¹⁾. 당시 고개를 앞으로 까딱이는 특징적 발작 양상 및 발달지연을 동반함을 기록하였고, 이후 1954년에 "고부정뇌파(hypsarrhythmia)"가 기술되면서²⁾, 이후 영아연축의 특징적 발작 형태 및 고부정뇌파, 지적장애 등 세가지를 중심으로 하여 West 증후군으로 칭하게 되었다. 영아연축은 발작 뿐만 아니라 이에 따르는 심각한 후유 장애로 인해 더욱 심각하게 여겨져 왔는데 과거 150명의 단일기관 장기 경과 연구에서 22%는 사망하였고 62%가 후유 장애, 그 중 반 수 이상이 매우 심각한 장애를 가진 것으로 확인한 바 있으며³⁾, 국내 연구에서도 85.3%의 환자에서 경도 이상의 발달지연을 확인하였다⁴⁾.

이러한 질환의 심각성에도 불구하고 아직까지 영아연축의 발생 기전에 대한 이해가 매우 제한적이며, 이에 따라 영아연축 발생 기전에 근거한 약물 혹은 치료는 없는 실정이다. 오히려, adrenocorticotrophic hormone (ACTH)가 다수의 영아연축 환자에서 효과가 있다는 임상 보고⁵⁾와, 이후 항경련제인 vigabatrin이 연축에 효과적이라는 것에 근거하여 영아연축의 기전을 역으로 추정하고 있다. 이에 본 중설에서는 영아연축의 최신 중개연구에 대해 소개함으로써 영아연축의 기전에 대해서 고찰하고 최신 임상 연구들을 검토하여 현재 국내에서 사용가능한 가장 유용하고 효율적인 치료 방법을 제시하

This research was supported by the Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea funded by the Ministry of Science, ICT and Future Planning (NRF-2016R1C1B2010078) and a grant (2016-551) from Asan Institute for Life Sciences, Seoul, Korea.

Submitted: 8 June, 2017

Revised: 18 July, 2017

Accepted: 27 July, 2017

Correspondence to Mi-Sun Yum, MD, PhD
Department of Pediatrics, Asan Medical Center
Children's hospital, University of Ulsan College of
Medicine, 88, Olympic-ro, 43-gil, Songpa-gu, Seoul
05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3386, Fax: +82-2-473-3725

E-mail: misun.yum@gmail.com

고자 한다.

각론

1. 정의 및 임상 양상

영아 연속 혹은 West 증후군은 뇌전증 연속(epileptic spasms) 형태의 발작과, 정신발달 지연, 고부정뇌파(hypsarrhythmia)를 특징으로 한다. 그 유병율은 2,000명당 한 명 정도로 비교적 낮지만 영아연속 이후 대부분의 환자에서 경험하게 되는 정신발달 지연 및 다른 형태의 뇌전증 발작 등으로 인해 그 심각성이 있다^{6,7)}. 영아연속에 따르는 이러한 후유증은 조기 발생한 환자 및 발생시 발달지연이 있는 환자에서 더 많이 발생하는 것으로 알려져 있으며⁶⁾, 연속 발생의 원인 질환이 영아연속 자체보다 환자의 발달에 더 큰 영향을 끼칠 수 있다. 따라서 보통 뇌손상 등의 원인이 있는 환자들의 예후가 원인불명인 경우보다 나쁜 것으로 알려져 있다⁸⁾. 최근 뇌영상기술의 발전 및 유전학적 진단기술의 비약적 발전으로 유전적 질환 혹은 피질형성장애가 영아연속의 중요한 원인 중 하나로 알려지고 있으며 이러한 특정 유전 질환 혹은 원인 질환이, 치료 여부보다 환자의 발달과 관련이 높은 것으로 보고되었다⁹⁾. 다만, 유전성 질환인 다운증후군 및 결절성 경화증을 포함한 영아연속 환자들에서도 뇌파상 고부정뇌파의 빠른 소실이 발달과 직접적 관련성이 있다고 증명된 바 있다¹⁰⁻¹²⁾.

뇌전증 연속은 짧고 갑작스런 몸의 연속과 이에 동반되는 1-2초간의 목과 몸통, 팔다리의 근강직으로 이러한 연속은 근간대발작보다는 길고 강직발작보다는 짧은 형태이다. 굴곡근, 혹은 신근 중심, 굴곡근 신근 모두 침범하는 형태 등 다양하나 굴곡근 연속이 가장 흔한 것으로 알려져 있으며 보통 연속해서 나타난다⁸⁾. 일부에서는 턱만 움직인 다거나 얼굴을 찡그리는 형태, 눈움직임만 반복되거나, 고개를 까딱거리는 형태 등으로 나타나기도 하며¹³⁾, 그 형태는 대칭적, 혹은 비대칭적이거나 국소적일 수 있는데 이는 환자의 기저 뇌병변 및 신경학적 상태에 따라 달라질 것으로 추정된다. 따라서 새로운 International League Against Epilepsy (ILAE) 분류 기준에 따른다면, 실제적으로는 뇌전증 연속은 형태에 따라 국소 혹은 전신 운동 발작으로 분류될 수 있다¹⁴⁾. 약 80%의 연속이 군집 형태로 나타나고 88%의 환자가 군

집형태의 발작을 보고한다. 이런 군집형태는 일중 변화는 없으나 보통 잠이 들거나 깬 때 몰아서 나타나는 것이 흔하다. 뇌전증 연속의 특징적 뇌파소견으로 생각되는 고전적 고부정뇌파는 고진폭(500-1,000 mV)의 느리고 정돈되지 않은 배경파에 다국소성(multifocal) 뇌전증 양파(epileptiform discharges)가 발작간 관찰되며, 연속 시에 전압감쇠(electrodecrement) 형태의 뇌파를 보이는 것을 의미한다. 그러나 모든 환자에서 이러한 형태의 뇌파가 관찰되는 것은 아니며 여러가지 형태의 변형된 고부정뇌파가 보고되고 있다¹⁵⁾. 반면 정상 뇌파를 가진 환자라면 뇌전증 연속의 진단은 배제할 수 있다¹⁶⁾(Fig. 1).

2. 병인 및 발병기전

앞서 밝힌 바와 같이 영아연속의 원인 질환은 매우 다양하여, 출생 전후의 국소, 다발성 뇌병변 및 기형에서부터 유전적 질환 등이 원인이 되는 것으로 알려져 있으며, 구조적 뇌병변이나 기질적 질환이 없는 영아에서도 발생할 수 있다¹⁷⁾. 따라서 이러한 여러가지 원인에 의해 촉발되는 어떤 공통경로가 있을 것으로 추정되고 있으나¹⁸⁾, 아직까지는 신경 네트워크 혹은 시스템 이상 정도가 그 기전으로 제시될 뿐이다. 연관된 뇌증의 기전 역시 네트워크 이상에 의한 정상적 뇌 리듬의 붕괴에 따른 배경 서파의 반영으로 생각되고 있는데, 영아기 연령이 특별히 이러한 뇌전증 연속에 취약함을 들어 이들의 뇌 성숙 과정과 관련 시기가 뇌전증 연속의 발생과 연관되어 있을 것으로 유추하고 있다.

몇 가지 가설을 살펴보면, 공통발생기전이 뇌간의 병변에 기인한다는 가설이 있는데¹⁹⁾, 이러한 가설은 무뇌수두증(hydranencephaly)가 있는 환자에서 영아연속이 발생하는 점 및 뇌간 및 피질하 뇌병변이 있는 신생아들이 뇌전증 연속으로 진행한다는 연구 결과 등²⁰⁾에 의해 뒷받침되어져 왔다.

두번째 가설은 뇌피질과 피질하 구조물의 상호작용에 의해 연속이 발생한다는 가설인데, 한번 피질하 구조물 혹은 뇌간이 활성화되면 이들이 뇌전증 연속의 생성원으로 기능한다는 가설로²¹⁾, 뇌의 특정 발달 시기에 좀더 넓은 범위의 네트워크 장애가 발생하여 뇌증을 일으킨다고 주장한다. 종종 뇌증이 연속에 선행해서 발생하는 경우들이 이 가설을 지지한다²²⁾.

마지막으로 고식적 항경련제가 효과가 없는 영아연속 환자군에서

Fig. 1. Diagram of diagnosis and treatment of epileptic spasms.

시상하부-뇌하수체-부신축의 호르몬인 ACTH의 높은 치료 효과에 근거한 가설이 있다. 과거, corticotropin-releasing hormone (CRH)는 동물실험에서 강력한 경련 유발 효과가 있는 것으로 알려졌으며 이에 의한 발작이 ACTH 투여에 의해 억제됨이 증명되었다^{23,24}. 임상 연구에서도 영아연축이 있는 환자의 뇌척수액 소견에서 ACTH와 cortisol 농도가 감소된 것이 확인되어 이 가설을 지지한다^{25,26}.

그러나, 임상연구를 통해 이러한 뇌전증 연속의 기전을 규명하기에는 여러가지 문제점이 있다. 뇌전증 연속의 다양한 원인, 서로 다른 형태 및 진단 및 치료 시기 등 다양한 요소들이 교란변수로 작용하기 때문에 제한된 임상 환자군 내에서 인지기능 저하의 원인이 원인질환 때문인지 혹은 뇌전증 지속기간 혹은 뇌파의 이상 때문인지 등을 알기가 어렵다. 또한 뇌발달에서 매우 중요한 이 시기에 뇌조직을 얻는 침습적 연구 또한 매우 제한되어 있다. 여러가지 시험적 약물들을 소아 연령에 시도하는 것 또한 커다란 제약이 되겠다. 이러한 제한점을 극복하기 위해 각고의 노력 끝에 최근 수년간 여러 개의 뇌전증 연속의 동물모델이 개발되었으며²⁷, 이를 통해 뇌전증 연속의 발생기전에 대한 연구가 촉발되고 있어 이를 소개하고자 한다 (Table 1).

3. 뇌전증 연속의 동물 모델

1) 유전적 원인에 의한 뇌전증 연속 모델

(1) 다운증후군 모델 - Ts65Dn mice

임상적으로 다운증후군 환자의 약 10% 미만에서 영아 연속이 발생한다²⁸. 2003년에 다운 증후군의 마우스모델(Ts65Dn)이 개발되었으나²⁹ 이 쥐는 뇌파상 극서파를 보일 뿐 발작 표현형은 없었다³⁰. 그런데 야생형 마우스에 Gamma-Amino-Butyric Acid B (GABA-B) 작용제인 baclofen 혹은 γ -butyrolactone 을 투약하였을 때 극서파를 동반한 결신발작을 보이는데 반해³¹, 1주령에서 2개월 사이의 Ts65Dn 마우스는 GABA-B 작용제 투약 시 다극파와 electrodecrement 형태의 뇌파 변화를 동반한 군집형태의 신근 연속을 보였으며 이런 발작은 영아연축의 선택약제로 알려진 ACTH 및 vigabatrin으로 조절되어 약리학적으로도 적절한 연속모델임을 증명하였다³⁰.

(2) Aristaless-related homeobox (ARX) 돌연변이 모델

ARX 유전자(OMIM *300382)는 뇌전증 연속을 포함한 여러가지 신경학적 질환들과 연관되어 있으며³², Arx KO 마우스는 GABA 사이 신경세포(interneuron)를 포함한 여러가지 신경세포의 증식이 결여

되어 있으나 출생 직후 조기 사망하는 것으로 알려져 있다³³.

ARX 유전자의 16에서 23번 alanine 코돈의 삼중 확장(triplet expansion) 삽입 돌연변이 또한 영아연축의 발생과 연관된 것으로 알려져 있으며 이를 복제하여 만들어진 Arx^{(GCG)10+7} 마우스는 연속형태 운동이상 및 고진폭 배경파의 증가 및 극파와 극서파에 따르는 뇌파감쇠 등 뇌파 이상을 나타냈다³⁴. 이러한 자발적 뇌파 이상 및 발작은 3주에서 10주령에서만 나타났고 인지 이상을 동반하여, Arx^{(GCG)10+7} 마우스 모델 역시 영아연축의 모델로 발표되었다. 최근 Arx^{(GCG)10+7} 마우스 모델에서, 출생 초기 estradiol 투약으로 영아시기의 연속과 성체시기의 발작을 예방하고, Arx의 하위 타겟인 Shox2, Ebf3, Lgi1의 mRNA양을 감소와 함께 interneuron 고갈을 복구하는 효과가 있음을 보인 바 있다³⁵.

2) 후천적 요인에 의한 뇌전증 연속 모델

(1) CRH 모델

이 모델은 스트레스 호르몬인 ACTH 및 glucocorticoids가 뇌전증 연속에 효과가 있다는 사실에 근거하여 만들어졌다²⁴. 생후 2주령의 쥐에서 복강내 혹은 뇌실내 CRH 주입은 뇌파상 진행성 극파를 동반한 심한 발작을 초래하였다³⁶. 발작 형태상 연속은 아니나 시상하부-뇌하수체-부신축의 이상과 뇌전증 발생의 가설 확립에 중요한 역할을 한 모델이다.

(2) The NMDA model

1992년 생후 10일에서 15일된 쥐의 복강내로 glutamate 수용체 작용제인 N-methyl-D-aspartate(NMDA)를 투약했을 때 전신의 과극극과 강직 연속을 보이는 것을 처음 보고하였다³⁷. 이러한 연속은 군집형태로 발생하였으며 연속시 서파와 함께 빠른 활성파가 동반되어 사람의 연속시 뇌파와 유사하고³⁸, 인지장애와 공간 학습능력 및 기억의 손상이 성인시기에 남는 것을 확인하였다³⁹.

최근 이 NMDA 모델을 응용하여 산전에 betamethasone 혹은 어미가 감금스트레스 등에 노출되었을 때 NMDA 투약에 의한 연속 횟수가 증가하고 이러한 NMDA에 의해 유발되는 발작이 ACTH 및 methylprednisolone으로 억제됨을 확인하였다⁴⁰⁻⁴². 이 betamethasone 혹은 감금/NMDA 모델은 연속 형태의 발작, 특정연령에서의 발생 및 뇌파 변화, 인지기능의 장애, 약물에 대한 반응 등 측면에 있어 뇌전증 연속의 모델 조건을 충족시키는 모델이다. Betamethasone 및 감금스트레스가 전처치로 선택된 것은 ACTH 및 glucocorticoid의 효과 및 CRH에 의한 발작 발생³⁶ 등을 고려하여 시상하부-뇌하수체-부신 축이 연속의 발생과 관련되어 있다는 가설에 근거하였다. 이후 연속된 연구를 통해, ACTH 나 methylprednisolone뿐 아니라 영아연축에 효과적인 것으로 알려진 vigabatrin 역시 연속을 억제하고⁴³, 합성 neurosteroid인 ganaxolone, 케톤생성식이요법의 대사체인 beta-hydroxybutyrate 역시 연속을 억제하는 것을 증명하였다^{44,45}. 이 모델에서는 betamethasone의 산전 투여가 GABA 혹은 glutamate 시냅스에서의 messenger ribonucleic acid (mRNA) 표현을 변화시키거나⁴⁶, GABA interneuron의 KCC2의 표현을 조절하여⁴⁷ 연속 감수성이 증가할 것으로 추정하고 있으며, 구조적 뇌손상 소견이 없기 때문에 원인 불명의 영아연축 모델로 제시되고 있다⁴⁰.

Table 1. Recently Developed Animal Models of Infantile Spasms

Model	The model development method
Down syndrome	GABAB receptor agonists i.p. to Ts65Dn mice
ARX knockout	Targeted deletion of ARX gene from cortical interneurons
CRH/stress	CRH i.p.
Betamethasone/ NMDA	Betamethasone i.p. to dam on G15, followed by NMDA i.p to offspring on P15
TTX	TTX (Na channel blocker) i.c. infusion by osmotic pump for 28days, beginning on P10
Multiple-hit	Doxorubicin i.c.v. and LPS i.c. (unilateral injury) on P3, followed by p-chlorophenylalanine(serotonin deplete) i.p. on P5

GABAB, Gamma-Amino-Butyric Acid B; ARX, Aristaless-related homeobox; CRH, corticotropin-releasing hormone; NMDA, N-methyl-D-aspartate; TTX, tetrodotoxin; LPS, lipopolysaccharide.

(3) Tetrodotoxin 모델

생후 10일에서 12일째 되는 새끼쥐의 해마에 tetrodotoxin (TTX)을 주사할 경우 짧은 연속 형태의 발작이 연속적으로 나타나고^{48,49)} 빠른 뇌파가 동반됨이 보고되었다. TTX는 만성적으로 이러한 특정 발달 시기에 신경활성을 억제하기 때문에 신경 과활성이 일어나게 되는데 생후 10일부터 28일간 TTX를 주입하면 신경활성이 저하되다가 일정기간이 지나 생후 21일경이 되면 TTX를 주사한 쥐의 대부분에서 굴근 혹은 신근 연속이 군집성으로 자발적으로 나타난다. 발작시 뇌파는 사람의 뇌파와 매우 유사한 전반적 서파와 이에 따르는 전압감쇠 혹은 고주파 뇌파를 보이며⁵⁰⁾, 발작간 뇌파 역시 서파와 극파가 혼재된 고진폭 활성을 나타내서 고부정뇌파에 근접한 형태를 보인다. 이러한 전기임상적 조건은 TTX 투약이 중단되어도 지속되어 장기 발작으로 진행된다⁵¹⁾. 물론 이 모델에서 발생하는 연속이 쥐의 뇌발달을 고려할 때, 청소년기 이후 발생하기는 하나, 뇌성숙과정의 신경활성 억제를 통해 자발성 연속과 동반된 고부정뇌파와 유사한 뇌파를 유발할 수 있음을 보여주는 중요한 모델이라 하겠다.

(4) 다발 손상 모델 (The multiple-hit model of infantile spasms)

다발 손상 모델은 뇌피질 및 피질하구조 모두에 손상을 일으켜 발작을 유발한 모델로 생후 3일째 쥐에 뇌실내에 anthracycline계 항암제인 doxorubicin을 투약하고 이후 뇌내로 lipopolysaccharide를 투약하여 신경 손상 및 염증을 일으킨다. 이후 생후 5일째 복강내로 tryptophan hydroxylase 억제제인 chlorophenylalanine을 주입하여 하여 뇌의 serotonin 형성을 방해한다. 이러한 다발성 손상에 의해 이 쥐들은 생후 4일부터 13일까지 반복적 발작을 보이게 되는데 초기에는 연속을 군집형태로 보이다가 생후 9일경부터는 행동 정지, 근간대 및 과도한 움직임, 혹은 변연계 발작을 시사하는 발작 형태를 보이게 된다^{52,53)}.

임상에서 가장 흔한 영아연축의 원인이 과거 뇌손상에 의한 경우이므로⁵⁴⁾ 이 모델은 이러한 다수 환자군을 대변하고 그 치료를 개발하는 모델로 이용되는데 적합하겠다. 치료제로 여러가지 약물들이 시도되었는데 ACTH는 효과가 없었으며 vigabatrin은 일시적 효과가 있었고, rapamycin은 행동개선 효과가, carisbamate, CPP-155 등이 일시적으로 발작을 감소시키는 효과가 있었다^{52,55,56)}.

이런 여러 모델들은 각각의 장점과 단점이 있으므로, 이를 적절히 응용한 연구를 진행한다면 뇌전증 연속의 병인 및 발생기전을 통합적으로 이해하고 이에 기반한 새로운 치료제를 개발에 도움이 될 것으로 기대하고 있다.

4. 치료의 최신지견

과거 연구들에서 조기 치료 및 고부정형뇌파의 소실이 정상적인 인지능과 관련되어 있다고 알려지면서^{57,58)}, 뇌전증 연속에 있어서는 좀더 빠르고 적극적 개입을 통해 고부정뇌파의 소실을 동반한 연속관해를 목적으로 하는 적극적 치료가 강조되어 왔다.

2004년 다기관 무작위 배정 연구인 United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) 영아연축 환자의 치료에 있어서 prednisolone, tetracosactide, vigabatrin의 효과를 비교하였다⁵⁹⁾. 이 연구에서 결절성 경화증 환자들은 제외되었으며 약물 치료 시점 2주 뒤의

연속소실을 1차 결과로 점검하였을 때 호르몬 치료 그룹에서 73%, vigabatrin 사용 그룹에서 54%에서 연속이 소실되어 호르몬 치료 그룹이 유의하게 효과가 좋았고 부작용은 두 그룹 간 차이가 없었다. 발달 측면에 있어서는 UKISS 연구에⁵⁹⁾ 포함되었던 환자들의 발달 정도를 14개월과 4년뒤에 추적 관찰하였을 때 호르몬 치료와 vigabatrin 치료 그룹의 발달정도의 유의한 차이는 없었다^{60,61)}. 그러나 원인 불명의 영아연축 환자를 따로 평가했을 경우에는 14개월과 4세 모두 vigabatrin보다 호르몬 치료를 받은 군이 유의하게 발달지수가 높았다. 또한 UKISS 연구 환자군에서^{60,61)} 연속 진단부터 치료까지의 시간 지연이 환자의 발달지연과 유의하게 연관되어 있음을 확인할 수 있었으며 이 때문에 빠른 치료 및 호르몬 치료 등이 강조되어 왔다⁶²⁾. 호르몬인 ACTH 혹은 steroid가 발작을 조절하는 기전은 확실히 증명된 바 없다. 임상에서 증명된 바는 없으나 ACTH가 steroid 분비와 관련없이 melanocortin 수용체를 통해 작용한다는 가설과 ACTH가 GABA-A 수용체의 강력한 작용제로 알려진 tetrahydroxy-deoxycorticosterone (THDOC)의 합성을 증가시킴으로서 효과를 발휘한다는 주장이 있어왔다^{63,64)}. THDOC 연관 가설은 GABA transaminase의 저해제인 vigabatrin이 영아 연축에 효과가 있다는 사실과 일맥상통하며, 최근 여러 연구에서 시냅스 외의 GABA의 지속억제에 선택적으로 작용하는 합성 신경스테로이드인 ganaxolone의 효과와도^{65,66)} 관련되어 있을 것으로 여겨진다. 그러나 한국에서 ACTH는 고액의 약가 이외에도 희귀약품 센터를 통해서만 구매 가능하며 구매 신청후에도 2개월 이상 소요되는 점 등을 고려하여 대부분 기관에서 선택적 치료제에서 제외된다. 국내 뿐 아니라 미국 및 여러 나라에서 고가의 ACTH 사용이 어려워 스테로이드의 여러가지 프로토콜을 이용한 치료를 시도하고 있으며 최근 연구들은 고용량 prednisolone (8 mg/kg/일, 또는 40–60 mg/일)을 2주간 유지하고 2주간 서서히 감량하는 치료가 ACTH의 치료효과와 동등함을 보인 바 있다^{67,68)}. 이와 새로이 진단된 영아연축 환자에서 고용량 methylprednisolone (30 mg/kg/일)을 정맥주사로 3일간 사용하고 2주에서 4주간 저용량 prednisolone (1–2 mg/kg/일)으로 감량하는 치료를 시행하였을 때 63.4%에서 3주째 연속 및 고부정형 뇌파의 소실을 관찰할 수 있었다⁶⁹⁾.

호르몬 치료 외 대표적 선택약제인 vigabatrin에 대해 살펴보면, 영아연축으로 진단된 총 250명의 환자 중 192명의 환자에서 vigabatrin을 사용하였고, 그 중 131명(68%)의 영아가 평균 용량 99 mg/kg/day로 평균 4일만에 영아연축의 관해를 경험하였으며, 결절성 경화증 28명 중 27명에서 발작이 소실되었다⁷⁰⁾. 최근 22명의 결절성 경화증과 뇌전증 연속을 가진 환자군을 대상으로 한 vigabatrin과 hydrocortisone의 전향적 무작위배정 비교시험에서⁷¹⁾, vigabatrin이 hydrocortisone보다 효과 및 내약성 측면에서 우수한 것으로 보고되었다. 또한 결절성 경화증 환자를 포함한 무작위 배정연구에서 ACTH 사용군에서 74% (14/19), vigabatrin 사용군에서 약 48%에서 연속이 소실되는 것을 확인하였으나, 결절성 경화증 환자에서는 vigabatrin과 ACTH의 차이의 유의한 효과를 발견할 수 없었고, 급성 약물 부작용은 ACTH 그룹에서 더 높은 것으로 보고되었다⁷²⁾. 특히, 뇌전증이 있는 결절성 경화증 환자를 대상으로 하였을 때 vigabatrin이 부분

발작을 가진 환자에 비해 영아연축을 가진 환자에서 보다 유용함이 확인된 바 있으며⁷³⁾, 이런 임상 근거를 바탕으로 결절성 경화증 환자의 연축에서는 vigabatrin이 선택 약제로 사용되고 있다^{74,75)}. 그러나 vigabatrin은 초기 사용시에는 심각한 부작용은 없으나 장기적 사용에 의한 시야장애 발생의 우려 때문에 그 사용이 제한적이다. 과거 vigabatrin을 사용했던 소아 91명을 대상으로 한 연구에서 17명에서 시야 감소가 관찰되었으며 치료기간이 길수록 혹은 용량이 증가할수록 시야감소의 가능성이 높은 것으로 나타났다⁷⁶⁾.

호르몬 및 vigabatrin 이외에 케톤생성 식이요법 역시 영아연축 환자들에서 대체 요법으로 제시되고 있으나 대부분 연구들이 기존 치료법에 반응하지 않는 환자들을 대상으로 하였기 때문에 아직까지 그 결과들에 일관성이 없다⁷⁷⁻⁸⁰⁾. 최근 영아연축 동물모델을 이용한 실험에서 케톤생성식이요법을 통해 생성되는 케톤체인 beta-hydroxybutyrate가 발작을 감소시키며 신경 조직의 흥분성 손상을 줄일 수 있음 보고한 바⁴⁴⁾, 추가적 기전 및 케톤생성식이요법에 대한 대규모 임상 연구 등이 필요하겠다.

여러 임상연구에 바탕을 두고 2008년과 2012년 각각 Cochrane 데이터베이스와 미국 신경과학회에서 영아 연축의 치료 가이드라인을 제시한 바 있으며^{74,75)}, 'The National Infantile Spasms Consortium of North America'는 ACTH, 경구 corticosteroids 또는 vigabatrin에 대한 표준화된 프로토콜을 제안하였다⁸¹⁾.

최근 International Collaborative Infantile Spasms Study (ICISS) 그룹은 다기관 국제 무작위 배정 연구를 통해 호르몬치료와 호르몬 치료와 vigabatrin을 병행한 그룹으로 나누어 치료 시작 14-42일에 그 효과를 평가하였다⁸²⁾. 이 연구에서 병합치료군이 호르몬치료만 한 그룹에 비해 유의하게 우수한 치료효과(71.9%, 133/185 vs. 56.6%, 108/191)를 보였고 반응 시간도 유의하게 빨랐다(중앙값, 2일 vs. 4일, $P(0.0001)$). 향후 이러한 빠른 치료효과와 연관된 신경학적 예후 개선 또한 기대되고 있다. 이에 마지막으로 현재 이러한 대규모 연구 및 국제 가이드라인에서 제안하였던 호르몬치료 및 vigabatrin의 치료 용량 및 가이드라인을 국내 실정에 맞춰 사용할 수 있도록 본 논문에 요약 제시하였다(Fig.1, Table 2).

요약

1841년 처음 West syndrome, 영아연축이 기술된 이후, 영아연축의 개념은 진화하여 영아기 이후의 연축까지 포함하는 “뇌전증 연축 (epileptic spasms)”으로 변화하였다. 그러나 비교적 낮은 발병률 및 환자들에 따라 다양한 병인은 적절한 임상연구를 어렵게 하고 있으며, 이러한 이유로 아직까지 그 발생 기전에 대해서는 여러 가설만 있을 뿐 제대로 입증되지는 못했다. 소수의 대규모 무작위 통제 임상 시험이 현재까지 임상에서 사용 중인 약물들의 효용성에 대해 보고한 바 있으나 약물의 작용기전에 대해서도 정확한 지식이 없는 상태이다. 최근, 영아연축의 원인 기전의 규명 및 기전 기반 치료제 개발을 위해 여러 동물 모델들이 개발된 바 있다. 이에 본 중설을 통해 현재 진행 중인 동물모델에 기반한 중개연구들과 최근 영아연축의 조절을 위해 사용되고 있는 치료 및 그 효과들에 대해 알아보려고 하였다.

References

- 1) West WJ. On a peculiar form of infantile convulsions. *Lancet* 1841;35:724-5.
- 2) Gibbs EL, Flemming MM, Gibbs FA. Diagnosis and prognosis of hypsarrhythmia and infantile spasms *Pediatrics* 1954;13:66-73.
- 3) Jeavons PM, Bower BD, Dimitrakoudi M. Long-term prognosis of 150 cases of "West syndrome". *Epilepsia* 1973;14:153-64.
- 4) Seo SY, LEE YM, Kang HC, Eun SH, Lee JS, Kim HD. The developmental outcomes of infantile spasm. *J Korean Child Neurol Soc* 2006;14:286-94.
- 5) Sorel L, Dusaucy-Bauloye A. [Findings in 21 cases of Gibbs' hypsarrhythmia; spectacular effectiveness of ACTH]. *Acta Neurol Psychiatr Belg* 1958;58:130-41.
- 6) Riikonen R. A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. *Neuropediatrics* 1982;13:14-23.
- 7) Koo B, Hwang PA, Logan WJ. Infantile spasms: outcome and prognostic factors of cryptogenic and symptomatic groups. *Neurology* 1993;43:2322-7.
- 8) Pavone P, Striano P, Falsaperla R, Pavone L, Ruggieri M. Infantile

Table 2. Recommended Protocols for the Treatment of Infantile Spasms

Drug	Protocol	Responders
Oral steroids ^{59,67,68)}	A. Prednisolone (40 mg/day for 2 weeks, increasing to 60 mg/day after 1 week if spasms continued) B. Prednisolone (8 mg/kg/day, or 40-60 mg/day) for two weeks and taper for next 14 days 30 mg/kg	70% at 2 weeks 63% at 2 weeks
Vigabatrin ^{72,81)}	A. D1-3 100 mg/kg/day divided 2 times → D4-6 125 mg/kg/day divided 2 times → D7- 150 mg/kg/day divided 2 times daily B. D1-3 50 mg/kg/day divided 2 times → D4-6 100 mg/kg/day divided 2 times → D7- 150 mg/kg/day divided 2 times daily	48% at 2 weeks 36% at 3 months
Vigabatrin & steroid combination ⁸²⁾	Minimum doses were prednisolone 40mg/day or intramuscular tetracosactide depot 0.5 mg (40 IU) on alternate days with or without vigabatrin 100 mg/kg/day	72% vs. 47% (hormonal therapy only) at 2-6 weeks
Methylprednisolone ⁶⁹⁾	Methylprednisolone 30 mg/kg/dose intravenously once daily for 3 days → 1 mg/kg/dose, two doses of oral prednisolone were reduced every 3 days for next 14 days	63.4% at 3 weeks

- spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013. *Brain Dev* 2014;36:739-51.
- 9) Turner G, Partington M, Kerr B, Mangelsdorf M, Gecz J. Variable expression of mental retardation, autism, seizures, and dystonic hand movements in two families with an identical ARX gene mutation. *Am J Med Genet* 2002;112:405-11.
  - 10) Rener-Primec Z, Lozar-Krivec J, Krivec U, Neubauer D. Head growth in infants with infantile spasms may be temporarily reduced. *Pediatr Neurol* 2006;35:197-203.
  - 11) Jambaqué I, Chiron C, Dumas C, Mumford J, Dulac O. Mental and behavioural outcome of infantile epilepsy treated by vigabatrin in tuberous sclerosis patients. *Epilepsy Res* 2000;38:151-60.
  - 12) Eisermann MM, DeLaRaillère A, Dellatolas G, Tozzi E, Nabbout R, Dulac O, et al. Infantile spasms in Down syndrome--effects of delayed anticonvulsive treatment. *Epilepsy Res* 2003;55:21-7.
  - 13) Lux AL, Osborne JP. A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group. *Epilepsia* 2004;45:1416-28.
  - 14) Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017;58:531-42.
  - 15) Hrachovy RA, Frost JD, Jr. Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasms/West syndrome). *J Clin Neurophysiol* 2003;20:408-25.
  - 16) Dravet C, Giraud N, Bureau M, Roger J, Gobbi G, Dalla Bernardina B. Benign myoclonus of early infancy or benign non-epileptic infantile spasms. *Neuropediatrics* 1986;17:33-8.
  - 17) Dulac O, Tuxhorn I. Infantile spasms and West syndrome. . In: *Epileptic Syndromes in Infancy, Children and Adolescents*. Paris: John Libbey Eurotext, 2005.
  - 18) Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, Baram TZ, Bettis D, Dlugos DJ, et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. *Epilepsia* 2010;51:2175-89.
  - 19) Hrachovy RA, Frost JD Jr. Infantile spasms. *Pediatr Clin North Am* 1989;36:311-29.
  - 20) Gano D, Sargent MA, Miller SP, Connolly MB, Wong P, Glass HC, et al. MRI findings in infants with infantile spasms after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Neurol* 2013;49:401-5.
  - 21) Chugani HT, Shields WD, Shewmon DA, Olson DM, Phelps ME, Peacock WJ. Infantile spasms: I. PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment. *Ann Neurol* 1990;27:406-13.
  - 22) Philippi H, Wohrlab G, Bettendorf U, Bursiak P, Kluger G, Strobl K, et al. Electroencephalographic evolution of hypsarrhythmia: toward an early treatment option. *Epilepsia* 2008;49:1859-64.
  - 23) Brunson KL, Khan N, Eghbal-Ahmadi M, Baram TZ. Corticotropin (ACTH) acts directly on amygdala neurons to down-regulate corticotropin-releasing hormone gene expression. *Ann Neurol* 2001;49:304-12.
  - 24) Brunson KL, Eghbal-Ahmadi M, Baram TZ. How do the many etiologies of West syndrome lead to excitability and seizures? The corticotropin releasing hormone excess hypothesis. *Brain Dev* 2001;23:533-8.
  - 25) Baram TZ, Schultz L. ACTH does not control neonatal seizures induced by administration of exogenous corticotropin-releasing hormone. *Epilepsia* 1995;36:174-8.
  - 26) Baram TZ, Mitchell WG, Snead OC 3rd, Horton EJ, Saito M. Brain-adrenal axis hormones are altered in the CSF of infants with massive infantile spasms. *Neurology* 1992;42:1171-5.
  - 27) Galanopoulou AS, Moshé SL. Pathogenesis and new candidate treatments for infantile spasms and early life epileptic encephalopathies: a view from preclinical studies. *Neurobiol Dis* 2015;79:135-49.
  - 28) Stafstrom CE, Konkol RJ. Infantile spasms in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:576-85.
  - 29) Galdzicki Z, Siarey RJ. Understanding mental retardation in Down's syndrome using trisomy 16 mouse models. *Genes Brain Behav* 2003;2:167-78.
  - 30) Cortez MA, Shen L, Wu Y, Aleem IS, Trepanier CH, Sadeghnia HR, et al. Infantile spasms and Down syndrome: a new animal model. *Pediatr Res* 2009;65:499-503.
  - 31) Snead OC 3rd, Depaulis A, Vergnes M, Marescaux C. Absence epilepsy: advances in experimental animal models. *Adv Neurol* 1999;79:253-78.
  - 32) Hirose S, Mitsudome A. X-linked mental retardation and epilepsy: pathogenetic significance of ARX mutations. *Brain Dev* 2003;25:161-5.
  - 33) Kitamura K, Yanazawa M, Sugiyama N, Miura H, Iizuka-Kogo A, Kusaka M, et al. Mutation of ARX causes abnormal development of forebrain and testes in mice and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans. *Nat Genet* 2002;32:359-69.
  - 34) Price MG, Yoo JW, Burgess DL, Deng F, Hrachovy RA, Frost JD, Jr., et al. A triplet repeat expansion genetic mouse model of infantile spasms syndrome, Arx(GCG)10+7, with interneuropathy, spasms in infancy, persistent seizures, and adult cognitive and behavioral impairment. *J Neurosci* 2009;29:8752-63.
  - 35) Olivetti PR, Maheshwari A, Noebels JL. Neonatal estradiol stimulation prevents epilepsy in Arx model of X-linked infantile spasms syndrome. *Sci Transl Med* 2014;6:220ra12.
  - 36) Baram TZ, Schultz L. Corticotropin-releasing hormone is a rapid and potent convulsant in the infant rat. *Brain Res Dev Brain Res* 1991;61:97-101.
  - 37) Mares P, Velíšek L. N-methyl-D-aspartate (NMDA)-induced seizures in developing rats. *Brain Res Dev Brain Res* 1992;65:185-9.
  - 38) Kábová R, Liptáková S, Slamberová R, Pometlová M, Velíšek L. Age-specific N-methyl-D-aspartate-induced seizures: perspectives for the West syndrome model. *Epilepsia* 1999;40:1357-69.
  - 39) Stafstrom CE, Sasaki-Adams DM. NMDA-induced seizures in

- developing rats cause long-term learning impairment and increased seizure susceptibility. *Epilepsy Res* 2003;53:129-37.
- 40) Velíšek L, Jehle K, Asche S, Velíšková J. Model of infantile spasms induced by N-methyl-D-aspartic acid in prenatally impaired brain. *Ann Neurol* 2007;61:109-19.
- 41) Yum MS, Chachua T, Velíšková J, Velíšek L. Prenatal stress promotes development of spasms in infant rats. *Epilepsia* 2012;53:e46-9.
- 42) Velíšek L, Chachua T, Yum MS, Poon KL, Velíšková J. Model of cryptogenic infantile spasms after prenatal corticosteroid priming. *Epilepsia* 2010;51 Suppl 3:145-9.
- 43) Chachua T, Yum MS, Velíšková J, Velíšek L. Validation of the rat model of cryptogenic infantile spasms. *Epilepsia* 2011;52:1666-77.
- 44) Yum MS, Lee M, Woo DC, Kim DW, Ko TS, Velíšek L. β -Hydroxybutyrate attenuates NMDA-induced spasms in rats with evidence of neuronal stabilization on MR spectroscopy. *Epilepsy Res* 2015;117:125-32.
- 45) Yum MS, Lee M, Ko TS, Velíšek L. A potential effect of ganaxolone in an animal model of infantile spasms. *Epilepsy Res* 2014;108:1492-500.
- 46) Iacobas DA, Iacobas S, Chachua T, Goletiani C, Sidelyeva G, Velíšková J, et al. Prenatal corticosteroids modify glutamatergic and GABAergic synapse genomic fabric: insights from a novel animal model of infantile spasms. *J Neuroendocrinol* 2013;25:964-79.
- 47) Baek H, Yi MH, Pandit S, Park JB, Kwon HH, Zhang E, et al. Altered expression of KCC2 in GABAergic interneuron contributes prenatal stress-induced epileptic spasms in infant rat. *Neurochem Int* 2016;97:57-64.
- 48) Galvan CD, Hrachovy RA, Smith KL, Swann JW. Blockade of neuronal activity during hippocampal development produces a chronic focal epilepsy in the rat. *J Neurosci* 2000;20:2904-16.
- 49) Galvan CD, Wenzel JH, Dineley KT, Lam TT, Schwartzkroin PA, Sweatt JD, et al. Postsynaptic contributions to hippocampal network hyperexcitability induced by chronic activity blockade in vivo. *Eur J Neurosci* 2003;18:1861-72.
- 50) Frost JD Jr, Lee CL, Hrachovy RA, Swann JW. High frequency EEG activity associated with ictal events in an animal model of infantile spasms. *Epilepsia* 2011;52:53-62.
- 51) Lee CL, Frost JD Jr, Swann JW, Hrachovy RA. A new animal model of infantile spasms with unprovoked persistent seizures. *Epilepsia* 2008;49:298-307.
- 52) Raffo E, Coppola A, Ono T, Briggs SW, Galanopoulou AS. A pulse rapamycin therapy for infantile spasms and associated cognitive decline. *Neurobiol Dis* 2011;43:322-9.
- 53) Scantlebury MH, Galanopoulou AS, Chudomelova L, Raffo E, Betancourth D, Moshé SL. A model of symptomatic infantile spasms syndrome. *Neurobiol Dis* 2010;37:604-12.
- 54) Watanabe K. West syndrome: etiological and prognostic aspects. *Brain Dev* 1998;20:1-8.
- 55) Briggs SW, Mowrey W, Hall CB, Galanopoulou AS. CPP-115, a vigabatrin analogue, decreases spasms in the multiple-hit rat model of infantile spasms. *Epilepsia* 2014;55:94-102.
- 56) Ono T, Moshé SL, Galanopoulou AS. Carisbamate acutely suppresses spasms in a rat model of symptomatic infantile spasms. *Epilepsia* 2011;52:1678-84.
- 57) Rantala H, Putkonen T. Occurrence, outcome, and prognostic factors of infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1999;40:286-9.
- 58) Auvin S, Hartman AL, Desnoux B, Moreau AC, Alberti C, Delanoe C, et al. Diagnosis delay in West syndrome: misdiagnosis and consequences. *Eur J Pediatr* 2012;171:1695-701.
- 59) Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW, et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1773-8.
- 60) Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW, et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *Lancet Neurol* 2005;4:712-7.
- 61) Darke K, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Lux AL, et al. Developmental and epilepsy outcomes at age 4 years in the UKISS trial comparing hormonal treatments to vigabatrin for infantile spasms: a multi-centre randomised trial. *Arch Dis Child* 2010;95:382-6.
- 62) O'Callaghan FJ, Lux AL, Darke K, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, et al. The effect of lead time to treatment and of age of onset on developmental outcome at 4 years in infantile spasms: evidence from the United Kingdom Infantile Spasms Study. *Epilepsia* 2011;52:1359-64.
- 63) Rogawski MA, Reddy DS. Neurosteroids and infantile spasms: the deoxycorticosterone hypothesis. *Int Rev Neurobiol* 2002;49:199-219.
- 64) Reddy DS. Newer GABAergic agents for pharmacotherapy of infantile spasms. *Drugs Today (Barc)* 2002;38:657-75.
- 65) Kerrigan JF, Shields WD, Nelson TY, Bluestone DL, Dodson WE, Bourgeois BF, et al. Ganaxolone for treating intractable infantile spasms: a multicenter, open-label, add-on trial. *Epilepsy Res* 2000;42:133-9.
- 66) Pieribone VA, Tsai J, Soufflet C, Rey E, Shaw K, Giller E, et al. Clinical evaluation of ganaxolone in pediatric and adolescent patients with refractory epilepsy. *Epilepsia* 2007;48:1870-4.
- 67) Kossoff EH, Hartman AL, Rubenstein JE, Vining EP. High-dose oral prednisolone for infantile spasms: an effective and less expensive alternative to ACTH. *Epilepsy Behav* 2009;14:674-6.
- 68) Hussain SA, Shinnar S, Kwong G, Lerner JT, Matsumoto JH, Wu JY, et al. Treatment of infantile spasms with very high dose prednisolone before high dose adrenocorticotrophic hormone. *Epilepsia* 2014;55:103-7.

- 69) Yeh HR, Kim MJ, Ko TS, Yum MS, You SJ. Short-term outcome of intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with infantile spasms. *Pediatr Neurol* 2017;71:50-5.
- 70) Aicardi J, Mumford JP, Dumas C, Wood S. Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms: a European retrospective survey. Sabril IS Investigator and Peer Review Groups. *Epilepsia* 1996;37:638-42.
- 71) Chiron C, Jambaque I, Nabbout R, Lounes R, Syrota A, Dulac O. The right brain hemisphere is dominant in human infants. *Brain* 1997;120 (Pt6):1057-65.
- 72) Vigeveno F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia* 1997;38:1270-4.
- 73) Yum MS, Lee EH, Ko TS. Vigabatrin and mental retardation in tuberous sclerosis: infantile spasms versus focal seizures. *J Child Neurol* 2013;28:308-13.
- 74) Go CY, Mackay MT, Weiss SK, Stephens D, Adams-Webber T, Ashwal S, et al. Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2012;78:1974-80.
- 75) Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6):CD001770.
- 76) Vanhatalo S, Nousiainen I, Eriksson K, Rantala H, Vainionpää L, Mustonen K, et al. Visual field constriction in 91 Finnish children treated with vigabatrin. *Epilepsia* 2002;43:748-56.
- 77) Eun SH, Kang HC, Kim DW, Kim HD. Ketogenic diet for treatment of infantile spasms. *Brain Dev* 2006;28:566-71.
- 78) Kang HC, Lee YJ, Lee JS, Lee EJ, Eom S, You SJ, et al. Comparison of short- versus long-term ketogenic diet for intractable infantile spasms. *Epilepsia* 2011;52:781-7.
- 79) Lee J, Lee JH, Yu HJ, Lee M. Prognostic factors of infantile spasms: role of treatment options including a ketogenic diet. *Brain Dev* 2013;35:821-6.
- 80) Pires ME, Ilea A, Bourel E, Bellavoine V, Merdarius D, Berquin P, et al. Ketogenic diet for infantile spasms refractory to first-line treatments: an open prospective study. *Epilepsy Res* 2013;105:189-94.
- 81) Knupp KG, Coryell J, Nickels KC, Ryan N, Leister E, Loddenkemper T, et al. Response to treatment in a prospective national infantile spasms cohort. *Ann Neurol* 2016;79:475-84.
- 82) O'Callaghan FJ, Edwards SW, Alber FD, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, et al. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol* 2017;16:33-42.