소아 허혈성 뇌졸중의 신경학적 예후: 단일 기관 연구

전남대학교 의과대학 소아과학교실

홍승희 · 장성환 · 정의석 · 김영옥 · 최영륜 · 우영중

Neurological Outcome of Ischemic Stroke in Children: a Single Center Study

Purpose: Ischemic stroke is rarely seen in children, but it could cause mortality and result in developmental disabilities such as motor paralysis, cognitive dysfunction, and epilepsy. In this study, the neurological outcomes of ischemic stroke in children were reviewed and the factors associated with the neurological outcomes were to be analyzed.

Methods: Medical records of patients younger than 15 years of age who were newly diagnosed with ischemic stroke between January 2006 and December 2016 in Chonnam National University Hospital were reviewed.

Results: This study consisted of 38 patients with ischemic stroke (male/female=18/20, mean age=6 years 1 month $\pm$ 4 years 8 months). Neurological outcomes assessment was done at least 1 year after the onset of ischemic stroke. 10 patients (26.3%) had no neurological impairments. Motor paralysis was noted in 22 (57.9%), cognitive dysfunction was in 9 (23.7%), and epilepsy in 20 (52.6%). Among the possible risk factors for neurological impairments (age, sex, early seizures, characteristics of the infarcted lesions, abnormal electroencephalogram (EEG) findings), abnormalities on EEG findings were significantly associated with cognitive dysfunction ($P=0.026$) and the occurrence of early seizures with epilepsy ($P=0.000$).

Conclusion: Neurological impairments were remained in 73.7% of children one year after ischemic stroke. Cognitive dysfunction was associated with abnormalities on EEG findings within 2 weeks after the onset of ischemic stroke and epilepsy with the occurrence of early seizures.

Seung Hee Hong, MD, Seong Hwan Chang, MD, Eui Seok Jung, MD, Young Ok Kim, MD, PhD, Young Youn Choi, MD, PhD, Young Jong Woo, MD, PhD

Department of Pediatrics, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Key Words: Neurological outcome, Ischemic stroke, Children

서론

뇌졸중은 뇌에 혈액을 공급하는 혈관의 폐색이나 파열로 인한 신경학적 손상을 의미하는 것으로 혈관에 발생하는 허혈성 또는 출혈성 질환 모두를 의미할 수 있다. 뇌혈관의 폐색으로 인한 뇌혈류의 감소로 초래되는 허혈성 뇌졸중은 일생 동안 발생할 수 있으며 임상적 특징은 질환이 발생한 연령 단계에 따라 다르게 나타날 수 있다¹⁾.

허혈성 뇌졸중은 소아에서 드물게 발생하는 질환으로 100,000명당 3.3명 정도로 보고되고 있으나 뇌 영상 기술의 진보에 따라 진단율은 증가할 것으로 생각되며 소아 뇌졸중은 진단이 지연되거나 오진되는 경우가 많아 실제 발생 빈도는 보고되는 것보다 높을 것으로 생각되고 있다^{2,3)}.

소아기의 허혈성 뇌졸중이 비록 드문 질환이지만 후천적인 뇌 손상을 일으키는 원인

Submitted: 25 July, 2018

Revised: 28 August, 2018

Accepted: 2 September, 2018

Correspondence to Young Jong Woo, MD, PhD
Department of Pediatrics, Chonnam National University Medical School, 42, Jebongro, Dong-gu, Gwangju 61469, Korea
Tel: +82-62-220-6646, Fax: +82-62-220-6103
E-mail: yjwoo@jnu.ac.kr

중 하나로서, 심각하게는 사망을 초래할 수 있으며 운동마비, 인지장애, 뇌전증 등과 같은 발달장애를 남길 수 있으므로 이에 대한 관심이 고조되고 있다^{2,4,5,6}.

하지만 국내에서 소아 허혈성 뇌졸중에 대한 연구는 아직 부족한 실정이며 성인과는 다른 여러 가지 임상적인 특징들로 인하여 재발 예방에 대한 입장이 일치되어 있지 않다. 본 연구에서는 최근 11년 동안 허혈성 뇌졸중으로 진단되어 전남대학교병원 소아청소년과에 입원하였던 소아들을 대상으로 이들의 신경학적 예후를 조사하였으며 대상 환자의 성별, 연령, 허혈성 뇌졸중의 원인, 증상, 뇌 영상 검사, 뇌파 검사 결과 등을 분석하여 신경학적 예후와 연관성이 있는 요인을 찾아 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2006년 1월부터 2016년 12월까지 전남대학교병원 소아청소년과에서 허혈성 뇌졸중으로 진단된 환자들 중 진단 당시 연령이 15세 미만 이었던 65명의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 뇌 영상 검사에서 이상 소견이 없는 저산소성 허혈성 뇌 손상은 포함하지 않았으며 영상 검사에서 이상 소견이 진단된 허혈성 뇌졸중만을 대상으로 하였다.

65명의 환자들 중 1개월 미만 신생아 시기에 진단된 18명을 제외하였고 추적 관찰 기간이 1년 미만이었는 7명, 기저에 신경학적 질환으로 뇌전증을 가지고 있었던 1명, 허혈성 뇌졸중과 관련이 없는 이유로 사망한 1명을 제외한 총 38명의 환자들을 대상으로 하였다.

2. 방법

대상 환자의 성별, 연령을 조사하였고, 허혈성 뇌졸중의 발생과 관련이 있을 것으로 생각되는 원인, 경련의 발생 유무와 시기, 양상을 조사하였으며, 뇌 영상 검사 결과를 분석하였다. 일부 환자에서는 뇌척수액 검사, 혈액응고와 관련된 인자 검사, 뇌파 검사를 시행하여 그 결과를 분석하였다. 대상 환자를 허혈성 뇌졸중 발병 1년 후에 추적 관찰한 시점에서 신경학적 예후, 즉 운동마비, 인지장애, 뇌전증 등 발달장애의 유무를 조사하였다. 대상 환자의 임상적 특징에 따른 신경학적 예후를 분석하였고 운동마비, 인지장애, 뇌전증 등 각각의 발달장애가 남은 군과 그렇지 않은 군을 비교하여 각 신경학적 장애와 연관성이 있는 요인을 분석하였다.

경련은 허혈성 뇌졸중이 발병한 날부터 2주를 기준으로 초기 경련과 후기 경련으로 구분하였다. 운동마비에는 한쪽 상지 또는 하지의 마비인 단마비, 한쪽 상지와 하지의 마비인 편마비, 양쪽 상지 또는 하지의 대칭적인 마비인 대마비, 양쪽 상지와 하지의 마비인 사지마비가 포함되었다. 인지장애에는 지능 지수(IQ) 검사에서 70 이하로 확인된 지적 장애 또는 한국 영유아 발달 선별 검사에서 발달 지수(DQ)가 80 이하로 확인된 전반적 발달 지연 외에도 보호자로부터 보고된 대상 환자의 학습 장애가 포함되었다. 뇌전증은 2회 이상의 반복적인 경련과 뇌파 검사에서 비정상적인 소견을 보인 경우로 정의하였다.

자료의 통계학적 처리 및 분석은 SPSS 23.0을 이용하였으며 독립된 두 군의 연속형 변수 간의 비교는 Student *t*-test로, 범주형 변수 간의 비교는 Chi-square test 또는 Fisher's exact test로 검정하였고 *P* 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 정의하였다.

결과

1. 대상 환자의 특성

대상 환자 총 38명 중 남자가 18명(47.4%), 여자가 20명(52.6%)이었고, 연령 범위는 3개월부터 14세까지였으며 평균 연령은 6세 1개월 ± 4세 8개월이었다. 1년 단위로 연령 분포를 조사했을 때 1세 미만인 환자가 9명(23.7%)이었다(Fig. 1).

2. 뇌졸중의 신경학적 예후

신경학적 장애가 남지 않은 환자는 10명(26.3%)이었으며, 28명(73.7%)에서 운동마비, 인지장애, 뇌전증 등의 발달장애를 보였다(Table 1). 운동마비가 남은 환자는 22명(57.9%)이었고 10명(26.3%)

Fig. 1. Age distribution of cases of ischemic stroke (N=38). Patients diagnosed with neonatal ischemic stroke at less than 1 month of age were excluded.

Table 1. Neurological Outcome of Ischemic Stroke

	Number of cases (%; n=38)
No sequelae	10 (26.3)
Sequelae	28 (73.7)
Motor paralysis	22 (57.9)
Monoplegia	10 (26.3)
Hemiplegia	7 (18.4)
Diplegia	4 (10.5)
Quadriplegia	1 (2.6)
Cognitive dysfunction	9 (23.7)
Epilepsy	20 (52.6)
Number of AED=1	16 (42.1)
Number of AED≥2	4 (10.5)
Multiple disabilities *	16 (42.1)

AED, anti-epileptic drug.

*Two or more neurological impairments.

에서는 단마비, 7명(18.4%)에서는 편마비, 4명(10.5%)에서는 대마비, 1명(2.6%)에서는 사지마비가 있었으며 16명(42.1%)이 재활 치료를 받고 있었다. 인지장애가 남은 환자는 9명(23.7%)이었고, 뇌전증이 남은 환자는 20명(52.6%)이었는데 한 종류의 항경련제를 복용 중인 환자는 16명(42.1%), 두 종류 이상의 항경련제를 복용 중인 환자는 4명(10.5%)이었다. 운동마비, 인지장애, 뇌전증 중 두 가지 이상의 신경학적 장애를 가지고 있는 환자는 16명(42.1%)이었다.

3. 성별, 연령에 따른 신경학적 예후

남자(18명)와 여자(20명)로 구분하여 보았을 때 운동마비는 11명(61.1%), 11명(55.0%)에서, 인지장애는 7명(38.9%), 2명(10.0%)에서, 뇌전증은 11명(61.1%), 9명(45.0%)에서 각각 나타났다.

허혈성 뇌졸중의 발병 연령을 1세 미만(9명), 1세 이상, 5세 미만(7명), 5세 이상, 10세 미만(12명), 10세 이상, 15세 미만(10명)으로 구분하여 보면, 운동마비가 각 군의 8명(88.9%), 3명(42.9%), 5명(41.7%), 6명(60.0%)에서 남았고, 인지장애가 각 군의 2명(22.2%), 2명(28.6%), 2명(16.7%), 3명(30.0%)에서, 뇌전증은 각 군의 6명(66.7%), 4명(57.1%), 6명(50.0%), 4명(40.0%)에서 남았다.

4. 허혈성 뇌졸중의 원인에 따른 신경학적 예후

허혈성 뇌졸중의 발생과 관련이 있을 것으로 생각되는 원인에는 모야모야병(9명), 뇌동정맥 기형(2명), 수막염(3명), 급성 심근염(1명), 심방 세동(1명), 급성 림프구성 백혈병(1명), anticardiolipin 항체 양성(2명), 패혈증(1명), 외상(4명) 등의 다양한 원인 질환들이 있었으나, 원인이 규명되지 않은 특발성 허혈성 뇌졸중이 14명(36.8%)으로 가장 많았다(Table 2). 급성 심근염으로 치료 받았던 환자는 체외막산소공급(extra-corporeal membrane oxygenation, ECMO)을 시행 받은 환자였고, 급성 림프구성 백혈병으로 치료 받았던 환자는 항암화학요법과 조절호르몬 이식을 시행 받은 환자였다. 원인을 감별하기 위해 뇌척수액 검사를 시행했던 환자는 17명(44.7%)이었고, 혈액응고와 관

련된 인자들로 anticardiolipin 항체를 10명(26.3%), antithrombin III를 20명(52.6%), protein C와 protein S를 9명(23.7%)에서 검사하였다. 허혈성 뇌졸중의 원인에 따른 신경학적 예후를 분석하여 보았을 때 운동마비, 인지장애, 뇌전증 등의 후유증과 통계학적으로 유의한 연관성을 보이는 요인은 없었다.

5. 초기 경련과 신경학적 예후의 연관성

허혈성 뇌졸중 발병 후 2주 이내 초기 경련이 있었던 환자는 19명(50.0%)이었고 이 중 14명(73.7%)은 부분 경련을, 5명(26.3%)은 전신 경련을 보였다. 초기 경련이 있었던 19명 중 운동마비가 13명(68.4%), 인지장애가 7명(36.8%), 뇌전증이 17명(89.5%)에서 남았다. 부분 경련이 있었던 14명 중 운동마비가 9명(64.3%), 인지장애가 3명(21.4%), 뇌전증이 12명(85.7%)에서 남았으며, 전신 경련이 있었던 5명 중 운동마비가 4명(80.0%), 인지장애가 4명(80.0%), 뇌전증이 5명(100.0%)에서 남았다. 뇌전증이 남았던 20명 중 17명(85.0%)은 초기 경련이 있었으나 3명(15.0%)은 후기 경련으로 허혈성 뇌졸중 발병 후 3주에서 2개월 사이에 첫 경련이 있었다.

6. 병변의 특성에 따른 신경학적 예후

대상 환자 모두 뇌자기공명영상(brain MRI) 검사를 시행하였는데 15명(39.5%)은 좌뇌에 국한된 병변을, 16명(42.1%)은 우뇌에 국한된 병변을 보였고 7명(18.4%)은 좌뇌와 우뇌 양쪽에 병변을 보였고 뇌혈관 영역을 분석했을 때 병변이 중대뇌동맥 영역에 발생한 환자가 23명(60.5%)으로 가장 많았고 병변의 개수를 분석했을 때 26명(68.4%)에서 한 개의 병변이, 12명(31.6%)에서 여러 개의 병변이 관찰되었다. 병변이 좌뇌에 있는 군과 우뇌에 있는 군으로 구분했을 때 운동마비는 각각 9명(60.0%), 10명(62.5%)에서, 인지장애는 5명(33.3%), 2명(12.5%)에서, 뇌전증은 10명(66.7%), 6명(37.5%)에서 남았고, 병변이 중대뇌동맥 영역에 있는 군과 그 외 영역에 있는 군으로 구분했을 때 운동마비는 각각 14명(60.9%), 8명(53.3%)에서, 인지장애는 4명

Table 2. Neurological Outcome According to Etiology of Ischemic Stroke

Etiology	Number of cases	Motor paralysis (%)	Cognitive dysfunction (%)	Epilepsy (%)	No sequelae (%)
Idiopathic	14	6 (42.9)	1 (7.1)	6 (42.9)	5 (35.7)
Cerebrovascular disease					
Moyamoya disease	9	7 (77.8)	3 (33.3)	6 (66.7)	1 (11.1)
Arteriovenous malformation	2	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
Central nervous system infection					
Meningitis	3	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (33.3)
Cardiac disease					
Acute myocarditis*	1	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)
Atrial fibrillation	1	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hematologic disease					
Acute lymphoblastic leukemia†	1	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)
Prothrombotic state					
Anticardiolipin antibody	2	2 (100.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)
Sepsis	1	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)
Trauma, suspected	4	2 (50.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (50.0)

*The patient underwent extra-corporeal membrane oxygenation treatment before being diagnosed with ischemic stroke.

†The patient underwent chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation before being diagnosed with ischemic stroke.

(17.4%), 5명(33.3%)에서, 뇌전증은 10명(43.5%), 10명(66.7%)에서 나타났다. 병변이 하나인 군과 여러 개인 군으로 구분했을 때 운동마비는 각각 15명(57.7%), 7명(58.3%)에서, 인지장애는 4명(15.4%), 5명(41.7%)에서, 뇌전증은 12명(46.2%), 8명(66.7%)에서 나타났다.

7. 신경학적 예후와 연관된 요인

운동마비, 인지장애, 뇌전증 등의 발달장애를 보이는 군과 그렇지 않은 군 사이에 발병 연령, 성별, 초기 경련의 유무, 병변의 특성, 뇌파 검사의 결과 등의 차이가 허혈성 뇌졸중의 후유증으로서 발달장애의 유무에 영향을 미치는지에 대하여 분석하였다. 뇌파 검사는 허혈성 뇌졸중 발병 후 2주 이내에 33명(86.8%)에서 시행되었고 이 중에서 12명(36.4%)은 정상 뇌파를 보였으나 21명(63.6%)은 뇌전증성 또는 비뇌전증성 이상 뇌파를 보였고 12명(36.4%)에서는 뇌전증성 이상 뇌파와 비뇌전증성 이상 뇌파가 함께 관찰되었다. 운동마비가 남은 군과 남지 않은 군을 비교했을 때 운동마비와 유의한 연관성이 있는 요인은 없었다(Table 3). 인지장애가 남은 군과 남지 않은 군을 비교했을 때 이상 뇌파가 P 값 0.026으로 인지장애와 통계학적으로 유의한 연관성이 있었고 교차비(95% 신뢰구간)는 9.846(1.087-89.210)이었다(Table 4). 뇌전증이 남은 군과 남지 않은 군을 비교했을 때 초기 경련이 P 값 0.000으로 뇌전증과 통계학적으로 유의한 연관성이 있었고 교차비(95% 신뢰구간)는 45.333(6.679-307.679)이었다(Table 5).

고찰

소아 허혈성 뇌졸중은 발생 빈도가 100,000명당 3.3명 정도로 보고되는 드문 질환이지만²⁾ 운동마비, 인지장애, 뇌전증 등 후천적인 신경학적 장애를 초래할 수 있는 뇌혈관 질환으로 중요성이 강조되고 있어^{2,4,5,6)} 본 연구에서는 소아 허혈성 뇌졸중의 신경학적 예후를 조사하고 예후와 연관성이 있는 요인을 찾고자 하였다.

본 연구에서 소아 허혈성 뇌졸중 후 신경학적 장애가 남지 않은 경우는 26.3%(10명)에 불과하였고 73.7%(28명)에서 운동마비, 인지장애, 뇌전증과 같은 신경학적 장애가 남았는데, 둘 이상의 신경학적 장

애를 동시에 가지고 있는 경우가 42.1%(16명)였다. 신생아를 대상으로 허혈성 뇌졸중의 신경발달 예후를 조사했던 Sreenan 등⁷⁾의 연구에서 신경학적 장애가 남지 않은 경우는 33%로 보고되어 신생아를 제외한 소아를 대상으로 한 본 연구에서보다 높았고, 소아 허혈성 뇌졸중의 장기 예후를 조사했던 Elbers 등⁸⁾의 연구에서 18세 이상인 된 연령에 추적 관찰한 기능 상태가 정상이었었던 경우는 37%로 허혈성 뇌졸중 발병 1년 후 신경학적 예후를 조사했던 본 연구에서보다 높았다. 본 연구에서 운동마비는 57.9%(22명)에서 남았지만 26.3%(10명)이 단마비에 해당하였고 재활 치료를 받고 있는 환자는 42.1%(16명)였다. 인지장애가 남았던 23.7%(9명)의 환자들은 모두 운동마비나 뇌전증을 함께 가지고 있었으며 인지장애만 가지고 있는 환자는 없었다. 뇌전증은 52.6%(20명)에서 남았으며 10.5%(4명)는 경련 조절을 위해 두 종류 이상 항경련제를 복용하고 있었다. 전남대학교병원에서 1987년 1월부터 1999년 12월까지 출혈성과 허혈성 뇌졸중으로 치료를 받았던 연령 1개월에서 15세까지의 환자들을 대상으로 뇌전증 발생의 위험 요인을 조사한 Yi 등⁹⁾의 연구에서는 54.3%에서 뇌전증이 발생하였고 출혈성 뇌졸중의 경우 45.7%, 허혈성 뇌졸중의 경우 62.9%로 허혈성 뇌졸중에서 뇌전증 발생이 더 많았다고 보고한 바 있는데 허혈성 뇌졸중 후 뇌전증 발생은 본 연구에서보다 높았다. 15세에서 45세까지의 허혈성 뇌졸중 환자들을 대상으로 한 Leys 등¹⁰⁾의 연구에서 뇌전증의 발생은 6.6%였고, 75세 미만 성인 뇌

Table 4. Comparison of Variables between Patients with and without Cognitive Dysfunction

Variables	Cognitive dysfunction (+) (%; n=9)	Cognitive dysfunction (-) (%; n=29)	P-value*
Age, months, mean (SD)	74 (62)	73 (55)	0.941
Male	7 (77.8)	11 (37.9)	0.058
Early seizure	7 (77.8)	12 (41.4)	0.124
Infarct characteristics			
Left hemisphere	5 (55.6)	10 (34.5)	0.417
MCA territory	4 (44.4)	19 (65.5)	0.436
Multiple	5 (55.6)	7 (24.1)	0.108
Abnormal EEG findings†	8 (88.9)	13 (44.8)	0.026

Data are shown as n (%) unless otherwise stated.

MCA, middle cerebral artery; EEG, electroencephalography.

*P-value <0.05 is significant.

†EEG was performed in 33 patients within 2 weeks after the onset of ischemic stroke.

Table 3. Comparison of Variables between Patients with and without Motor Paralysis

Variables	Motor paralysis (+) (%; n=22)	Motor paralysis (-) (%; n=16)	P-value*
Age, months, mean (SD)	68 (62)	81 (47)	0.468
Male	11 (50.0)	7 (43.8)	0.703
Early seizure	13 (59.1)	6 (37.5)	0.189
Infarct characteristics			
Left hemisphere	9 (40.9)	6 (37.5)	0.665
MCA territory	14 (63.6)	9 (56.3)	0.646
Multiple	7 (31.8)	5 (31.3)	0.970
Abnormal EEG findings†	14 (63.6)	7 (43.8)	0.224

Data are shown as n (%) unless otherwise stated.

MCA, middle cerebral artery; EEG, electroencephalography.

*P-value <0.05 is significant.

†EEG was performed in 33 patients within 2 weeks after the onset of ischemic stroke.

Table 5. Comparison of Variables between Patients with and without Epilepsy

Variables	Epilepsy (+) (%; n=20)	Epilepsy (-) (%; n=18)	P-value*
Age, months, mean (SD)	65 (57)	82 (55)	0.342
Male	11 (55.0)	7 (38.9)	0.321
Early seizure	17 (85.0)	2 (11.1)	0.000
Infarct characteristics			
Left hemisphere	10 (50.0)	5 (27.8)	0.258
MCA territory	10 (50.0)	13 (72.2)	0.162
Multiple	8 (40.0)	4 (22.2)	0.307

Data are shown as n (%) unless otherwise stated.

MCA, middle cerebral artery.

*P-value <0.05 is significant.

졸중 환자들을 대상으로 한 Olsen 등¹¹⁾의 연구에서 뇌전증의 발생은 9%로 소아 허혈성 뇌졸중 환자들을 대상으로 한 본 연구에서보다 뇌전증 발생이 낮았다. Goldenberg 등¹²⁾의 연구에서는 소아 허혈성 뇌졸중 환자들의 3%가 사망하였다고 보고하였으나 본 연구에서 사망에 이른 환자는 없었다.

본 연구에서 남자와 여자는 각각 47.4%(18명), 52.6%(20명)로 여자가 많았고 운동마비, 인지장애, 뇌전증은 모두 여성보다 남성에서 높은 발생을 보였다. deVeber 등⁴⁾의 연구에서는 소아 허혈성 뇌졸중의 신경학적 예후가 성별과 연관성이 있으며 양호한 예후를 보였던 군과 불량한 예후를 보였던 군에서 남성이 유의하게 많았다고 보고하였으나 본 연구에서는 각 신경학적 장애가 있는 군과 없는 군을 비교했을 때 성별은 각 신경학적 장애와 통계학적으로 유의한 연관성을 보이지 않았다(P 값=0.703, 0.058, 0.321).

본 연구에서 대상 환자의 평균 연령은 6세 1개월±4세 8개월이었고 1개월 미만에서 허혈성 뇌졸중으로 진단된 환자를 제외하였음에도 연령 분포를 1년 단위로 조사했을 때 1세 미만에서 진단된 경우가 23.7%(9명)로 현저하게 많았는데 소아 뇌혈관 질환의 발생이 1세 이하 영아에서 가장 많았다는 국내 보고와 유사하였다¹³⁾. 운동마비, 인지장애, 뇌전증을 보인 군과 그렇지 않은 군을 비교하여 보았을 때 평균 연령은 유의한 차이를 보이지 않았다. 1세 미만에서 진단된 군과 1세 이상에 진단된 군을 비교했을 때 운동마비의 발생은 P 값 0.052로 통계학적으로 유의하지는 않았으나 1세 미만에서 현저하게 높았다 (88.9% vs 48.3%). 하지만 1세 미만 환자들 중 운동마비가 남았던 8명 중에서 2명(25%)이 대마비, 6명(75%)이 단마비가 남았던 환자들로 대부분 심하지 않은 운동마비를 보였다. 성인 허혈성 뇌졸중 환자들을 대상으로 한 Kelly-Hayes 등¹⁴⁾의 연구에서는 연령이 높을수록 더 심한 장애가 발생하였다고 보고하였다.

소아 허혈성 뇌졸중의 원인으로는 모야모야병이나 혈관염 등의 혈관병증, 수막염 등의 감염, 선천성 또는 후천성 심장병이나 부정맥 등의 심장 질환, 혈액 또는 중양 질환 등의 전신 질환 등이 알려져 있는데¹⁵⁾ 본 연구에서는 모야모야병, 뇌동정맥 기형, 수막염, 급성 심근염, 심방 세동, 급성 림프구성 백혈병, anticardiolipin 항체 양성, 패혈증, 외상이 있었다. 본 연구에서 특발성 허혈성 뇌졸중이 36.8%(14명)로 가장 많았고 모야모야병이 23.7%(9명)에서 진단되어 허혈성 뇌졸중에 연관되는 단일 질환으로 모야모야병이 가장 많았던 Choi 등¹³⁾의 보고와 일치하였다. Ikezaki 등¹⁶⁾의 연구에서는 모야모야병이 한국에서 10세 미만의 연령에 발생하는 경우가 많았으며 이 질환으로 인한 허혈성 뇌 손상이 성인에서보다 소아에서 통계학적으로 유의하게 높았다고 보고하여, 소아 허혈성 뇌졸중은 성인 허혈성 뇌졸중보다 모야모야병으로 인한 경우가 유의하게 많을 것으로 생각되었다. 본 연구에서 급성 심근염이었던 환자는 체외막산소공급과 관련하여 허혈성 뇌졸중의 위험이 증가했을 것으로 생각되었고¹⁷⁾ 급성 림프구성 백혈병이었던 환자에서는 항암화학요법으로 투여했던 L-asparaginase가 혈전의 위험을 더 증가시켰을 것으로 생각되었으며¹⁸⁾ 조혈모세포 이식 후 혈소판 불응상태가 뇌혈관 합병증을 발생시켰다고 보고한 Chung 등¹⁹⁾의 연구에서처럼 조혈모세포 이식도 허혈성 뇌졸중의 위험을 증가시켰을 가능성이 있다. deVeber 등²⁰⁾은 18세 이하 소아 허

혈성 뇌졸중 환자들을 대상으로 anticardiolipin 항체, protein C, protein S 등 혈액응고와 관련된 인자들을 검사하여 38%에서 이상 소견을 발견하였다고 보고하였으나, 본 연구에서는 5.3%(2명)에서만 anticardiolipin 항체 양성을 발견하였다. 대상 환자의 일부에서만 anticardiolipin 항체, antithrombin III, protein C, protein S를 제한적으로 검사하여 혈액응고와 관련된 위험인자를 간과했을 가능성이 있겠고 인자들의 다양한 이상을 발견하는 데 한계가 있었을 것으로 생각되었다. 외상으로 인한 뇌 손상이 허혈성 뇌졸중의 위험을 증가시킨다는 연구들이 있는데^{21,22)} 본 연구에서 외상 병력이 확인된 10.5%(4명)의 환자들 중 절반은 외상과 근력 저하 증상 발생의 선후 관계가 분명하지 않아 외상이 질환의 발생에 선행된 것인지 명확하게 알 수 없었다. 그 외 이상지질혈증, 당뇨 등 대사후군과 관련된 인자들이 허혈성 뇌졸중의 원인으로 알려져 있으나²³⁾ 본 연구에서 이에 해당되는 환자는 없었다. 본 연구에서 허혈성 뇌졸중의 원인들 중 운동마비, 인지장애, 뇌전증 각 신경학적 장애와 통계학적으로 유의한 연관성을 보이는 것은 없었다.

본 연구 대상 환자의 50.0%(19명)에서 허혈성 뇌졸중 발병 후 2주 이내에 경련이 발생하였고 이 중 73.7%(14명)는 부분 경련을, 26.3%(5명)는 전신 경련을 보였다. 소아 허혈성 뇌졸중 환자들을 대상으로 한 Mallick 등²⁴⁾의 연구에서도 부분 경련이 전신 경련보다 많았으며 경련의 발생은 29%로 본 연구에서 더 높았다. 초기 경련은 뇌졸중 자체에 의해 유발되는 경련이고 후기 경련은 구조적 변화에 의해 유발되는 경련으로 기전이 다르다고 알려져 구분되고 있으며, 초기 경련과 후기 경련의 시점은 연구마다 차이가 있으나 Fish 등²⁵⁾은 초기 경련을 뇌졸중 발병 후 2주 이내의 경련으로 구분하고 있다. 본 연구에서 뇌전증이 남았던 환자 중 85.0%(17명)에서는 초기 경련이 있었으나 15.0%(3명)에서는 후기 경련으로 허혈성 뇌졸중 발병 후 3주에서 2개월 사이에 첫 경련이 발생했다. 경련의 발생이 소아 뇌졸중 후 불량한 예후와 연관성이 있다는 연구들이 있는데^{2,9)} 본 연구에서 뇌전증이 있는 군과 없는 군을 비교했을 때 초기 경련의 발생이 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(P 값=0.000, 교차비[95% 신뢰구간] = 45.333[6.679–307.679]).

본 연구에서 대상 환자의 뇌자기공명영상 검사 결과를 분석했을 때 병변은 39.5%(15명)가 좌뇌에, 42.1%(16명)가 우뇌에 있어 큰 차이를 보이지는 않았으며 뇌혈관 영역 중 중대뇌동맥 영역에 있는 경우가 60.5%(23명)로 가장 많았다. 소아에서 좌뇌가 우뇌보다 대사 요구가 많아 혈류 감소에 취약하다는 연구가 있으며²⁶⁾ 성인 허혈성 뇌졸중의 발생이 왼쪽 경동맥과 오른쪽 경동맥 순환의 혈액학적 차이 등에 의해 좌뇌에서 유의하게 많았다는 연구들이 있다^{27,28)}. 본 연구 대상 환자의 68.4%(26명)에서 한 개의 병변이, 31.6%(12명)에서 여러 개의 병변이 발견되었다. 뇌졸중에서 병변의 위치, 크기가 예후와 연관성이 있다는 연구들이 있으나^{2,9,29)} 본 연구에서는 신경학적 장애와 통계학적으로 유의한 연관성이 있는 병변의 특성을 발견할 수 없었다.

본 연구에서 허혈성 뇌졸중 발병 후 2주 이내에 86.8%(33명)에서 뇌파 검사가 시행되었고 이 중 36.4%(12명)에서는 정상 뇌파를 보였으나 63.6%(21명)에서는 뇌전증성 또는 비뇌전증성 이상 뇌파를 보였으며 36.4%(12명)에서 뇌전증성 이상 뇌파와 비뇌전증성 이상 뇌

파가 동시에 관찰되었다. 인지장애가 남은 군과 남은 군을 비교했을 때 이상 뇌파의 존재가 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(P 값=0.026, 교차비[95% 신뢰구간]=9.846[1.087-89.210]). 본 연구에서는 허혈성 뇌졸중 발병 후 2주 이내에 관찰되었던 이상 뇌파가 인지 장애와 연관성을 보여 Wolf 등³⁰⁾의 연구에서처럼 경련이 없는 허혈성 뇌졸중 환자라고 해도 신경학적 예후를 예측하기 위해서는 뇌파 검사를 시행하는 것이 이점을 가질 것으로 생각되었다.

본 연구는 후향적으로 시행되어 deVeber 등⁴⁾이 개발한 Pediatric Stroke Outcome Measure (PSOM)와 같이 정해진 평가 방법을 이용하기에는 어려움이 있었고 때문에 신경학적 장애가 심한 정도를 평가하는 데 한계가 있었다. 소아 허혈성 뇌졸중의 신경학적 예후를 예측할 수 있는 일관적인 정보를 제공하기 위해 여러 기관에서 시행하는 장기적, 전향적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요약

목적: 허혈성 뇌졸중은 소아에서 드물게 발생하는 질환이지만 심각하게는 사망을 초래하고 운동마비, 인지장애, 뇌전증 등과 같은 발달장애를 남길 수 있어 임상적 중요성이 강조되고 있다. 본 연구에서는 소아 허혈성 뇌졸중의 신경학적 예후를 조사하였으며 예후와 연관성이 있는 요인을 찾아 보고자 하였다.

방법: 2006년 1월부터 2016년 12월까지 전남대학교병원 소아청소년과에서 허혈성 뇌졸중으로 진단 받았던 15세 미만 환자들을 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하였다.

결과: 대상 환자 총 38명 중 남자가 18명(47.4%), 여자가 20명(52.6%)이었고 평균 연령은 6세 1개월±4세 8개월이었다. 특발성 허혈성 뇌졸중이 14명(36.8%)으로 가장 많았고 허혈성 뇌졸중의 원인으로 모야모야병, 수막염, 급성 심근염, 급성 림프구성 백혈병, 패혈증, 외상 등이 있었다. 허혈성 뇌졸중 발병 후 2주 이내 초기 경련이 19명(50.0%)에서 나타났고 이 중 14명(73.7%)은 부분 경련을, 5명(26.3%)은 전신 경련을 보였다. 뇌자기공명영상 검사에서 15명(39.5%)은 좌 뇌에, 16명(42.1%)은 우뇌에 병변을 보였으며 26명(68.4%)에서 하나의 병변이, 12명(31.6%)에서 여러 개의 병변이 관찰되었다. 허혈성 뇌졸중 발병 후 2주 이내에 33명(86.8%)에서 뇌파 검사를 시행하였고 이 중 21명(63.6%)에서 이상 뇌파가 관찰되었다. 1년 이상 추적 관찰하여 신경학적 예후를 조사하였고 신경학적 장애가 남은 환자는 10명(26.3%)이었으며 운동마비가 22명(57.9%), 인지장애가 9명(23.7%), 뇌전증이 20명(52.6%)에서 나타났다. 연령, 성별, 초기 경련, 병변의 특성, 이상 뇌파 중 각 신경학적 장애와 연관성이 있는 요인을 분석하여 보았을 때 인지장애와 연관성이 있는 요인으로는 이상 뇌파가 있었고(P 값=0.026) 뇌전증과 연관성이 있는 요인으로는 초기 경련이 있었다(P 값=0.000).

결론: 소아 허혈성 뇌졸중 발병 1년 후 73.7%에서 신경학적 장애가 남았다. 인지장애는 허혈성 뇌졸중 발병 후 2주 이내에 보였던 이상 뇌파와 연관성이 있었으며 뇌전증은 초기 경련의 발생과 연관성이 있었다.

References

- 1) Kirton A, deVeber G. Paediatric stroke: pressing issues and promising directions. *Lancet Neurol* 2015;14:92-102.
- 2) Lynch JK, Hirtz DG, DeVeber G, Nelson KB. Report of the national institute of neurological disorders and stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics* 2002;109:116-23.
- 3) Tsze DS, Valente JH. Pediatric stroke: a review. *Emerg Med Int* 2011;2011:734506.
- 4) deVeber GA, MacGregor D, Curtis R, Mayank S. Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *J Child Neurol* 2000;15:316-24.
- 5) Lanthier S, Carmant L, David M, Larbrisseau A, de Veber G. Stroke in children: the coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. *Neurology* 2000;54: 371-8.
- 6) Ganesan V, Hogan A, Shack N, Gordon A, Isaacs E, Kirkham FJ. Outcome after ischaemic stroke in childhood. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:455-61.
- 7) Sreenan C, Bhargava R, Robertson CM. Cerebral infarction in the term newborn: clinical presentation and long-term outcome. *J Pediatr* 2000;137:351-5.
- 8) Elbers J, deVeber G, Pontigon AM, Moharir M. Long-term outcomes of pediatric ischemic stroke in adulthood. *J Child Neurol* 2014;29:782-8.
- 9) Yi JS, Kim YO, Kim BJ, Kang JS, Woo YJ, Kim JH. Risk factors of epilepsy after stroke in children. *J Korean Child Neurol Soc* 2002;10:103-10.
- 10) Leys D, Bandu L, Hénon H, Lucas C, Mounier-Vehier F, Rondepierre P, et al. Clinical outcome in 287 consecutive young adults (15 to 45 years) with ischemic stroke. *Neurology* 2002;59:26-33.
- 11) Olsen TS, Høgenhaven H, Thage O. Epilepsy after stroke. *Neurology* 1987;37:1209-11.
- 12) Goldenberg NA, Bernard TJ, Fullerton HJ, Gordon A, deVeber G. Antithrombotic treatments, outcomes, and prognostic factors in acute childhood-onset arterial ischaemic stroke: a multicentre, observational, cohort study. *Lancet Neurol* 2009;8:1120-7.
- 13) Choi YJ, Kang JH, Kim SH. Ischemic stroke in children. *J Korean Child Neurol Soc* 2002;10: 262-72.
- 14) Kelly-Hayes M, Beiser A, Kase CS, Scaramucci A, D'Agostino RB, Wolf PA. The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: the Framingham study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2003;12:119-26.
- 15) Mackay MT, Wiznitzer M, Benedict SL, Lee KJ, DeVeber GA, Ganesan V. Arterial ischemic stroke risk factors: the international pediatric stroke study. *Ann Neurol* 2011;69:130-40.
- 16) Ikezaki K, Han DH, Kawano T, Kinukawa N, Fukui M. A clinical comparison of definite moyamoya disease between South Korea and Japan. *Stroke* 1997;28:2513-7.
- 17) Hervey-Jumper SL, Annich GM, Yancon AR, Garton HJ, Muraszko KM, Maher CO. Neurological complications of

- extracorporeal membrane oxygenation in children. *J Neurosurg Pediatr* 2011;7:338-44.
- 18) De Stefano V, Sorà F, Rossi E, Chiusolo P, Laurenti L, Fianchi L, et al. The risk of thrombosis in patients with acute leukemia: occurrence of thrombosis at diagnosis and during treatment. *J Thromb Haemost* 2005;3:1985-92.
- 19) Chung NY, Lee JW, Lee DH, Cho B, Choi BJ, Kim YH, et al. The clinical manifestations and the risk factors of seizures after hematopoietic stem cell transplantation in children. *J Korean Child Neurol Soc* 2006;14:266-75.
- 20) deVeber G, Monagle P, Chan A, MacGregor D, Curtis R, Lee S, et al. Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism. *Arch Neurol* 1998;55:1539-43.
- 21) Fox CK, Hills NK, Vinson DR, Numis AL, Dicker RA, Sidney S, et al. Population-based study of ischemic stroke risk after trauma in children and young adults. *Neurology* 2017;89:2310-6.
- 22) Lee YK, Lee CW, Huang MY, Hsu CY, Su YC. Increased risk of ischemic stroke in patients with mild traumatic brain injury: a nationwide cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2014;22:66.
- 23) Boden-Albala B, Sacco RL, Lee HS, Grahame-Clarke C, Rundek T, Elkind MV, et al. Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan Study. *Stroke* 2008;39:30-5.
- 24) Mallick AA, Ganesan V, Kirkham FJ, Fallon P, Hedderly T, McShane T, et al. Childhood arterial ischaemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: a prospective population-based study. *Lancet Neurol* 2014;13:35-43.
- 25) Fish DR, Miller DH, Roberts RC, Blackie JD, Gilliatt RW. The natural history of late-onset epilepsy secondary to vascular disease. *Acta Neurol Scand* 1989;80:524-6.
- 26) Arditi H, Feldman R, Hammerman C, Eidelman AI. Cerebral blood flow velocity asymmetry, neurobehavioral maturation, and the cognitive development of premature infants across the first two years. *J Dev Behav Pediatr* 2007;28:362-8.
- 27) Naess H, Waje-Andreassen U, Thomassen L, Myhr KM. High incidence of infarction in the left cerebral hemisphere among young adults. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2006;15:241-4.
- 28) Hedna VS, Bodhit AN, Ansari S, Falchook AD, Stead L, Heilman KM, et al. Hemispheric differences in ischemic stroke: is left-hemisphere stroke more common? *J Clin Neurol* 2013;9:97-102.
- 29) Ng YS, Stein J, Ning M, Black-Schaffer RM. Comparison of clinical characteristics and functional outcomes of ischemic stroke in different vascular territories. *Stroke* 2007;38:2309-14.
- 30) Wolf ME, Ebert AD, Chatzikonstantinou A. The use of routine EEG in acute ischemic stroke patients without seizures: generalized but not focal EEG pathology is associated with clinical deterioration. *Int J Neurosci* 2017;127:421-6.