6세 이후 열경련 환자의 비열성발작으로 진행되는 위험 인자

제주대학교병원 소아청소년과¹, 제주대학교 의과대학 소아과학교실²

이현주¹ · 김승효^{1,2}

The Prognostic Factors Affecting the Occurrence of Subsequent Unprovoked Seizure in Patients Who Present with Febrile Seizure after 6 Years of Age

Purpose: Few reports have described the prognostic factors affecting the occurrence of subsequent unprovoked seizure in patients who present with febrile seizure (FS) after 6 years of age. We investigated the prognostic factors affecting the development of unprovoked seizures after FS among patients from Jeju Island.

Methods: We included patients who developed FS after 6 years of age, who presented to our outpatient clinic between January, 2011 and June, 2017. Clinical data were obtained through chart reviews and phone call interviews. We used logistic regression analysis to analyze the risk factors associated with the occurrence of subsequent unprovoked seizure.

Results: Of the 895 patients who presented to our hospital due to their febrile seizure, 83 developed FS after 6 years of age. Among them, 3 patients were prescribed antiepileptic drugs before the onset of the unprovoked seizure, and 4 patients developed an unprovoked seizure before 6 years of age. Thus, overall, 76 patients were included in the study. 51 patients developed first FS before 6 years of age. In the remaining patients, the first FS developed after 6 years of age. The mean observational period since the last outpatient follow-up visit was 3.2 years (median 3.04 years, range: 1.42–4.71 years). Among them, 21% developed an unprovoked seizure. Logistic regression analysis showed that electroencephalographic (EEG) abnormalities served as an independent risk factor for a subsequent unprovoked seizure.

Conclusion: EEG is the proper diagnostic tool to predict the risk of a subsequent unprovoked seizure in patients with FS after 6 years of age.

Key Words: Febrile seizure, Unprovoked seizure

Hyeon Ju Lee, MD¹, Seung Hyo Kim, MD^{1,2}

¹Department of Pediatrics, Jeju National University Hospital, ²Department of Pediatrics, Jeju National University College of Medicine, Jeju, Korea

This research was supported by the 2017 scientific promotion program funded by Jeju National University.

Submitted: 27 October, 2018

Revised: 30 November, 2018

Accepted: 5 December, 2018

Correspondence to Seung Hyo Kim, MD
Department of Pediatrics, Jeju National University
College of Medicine, 15 Aran 13-gil, Jeju 63241, Korea
Tel: +82-64-754-1804, Fax: +82-64-727-3114
E-mail: shped@jejunu.ac.kr

서론

일반적으로 열경련은 6개월–5세 사이에 발생하는 중추신경계 감염을 동반하지 않은 열에 의한 경련으로 정의한다. 절반 정도가 만 2세까지 첫 열경련을 보이며 90%는 만 3세 이전에 발생한다¹⁾. 열경련을 정의할 때 나이가 언급이 되어 있지만 어떤 연령에서도 열경련은 나타날 수 있다²⁾. 하지만, 6세 이후에는 열경련이 흔치 않으며, 해당 연령에 열경련이 발생할 경우 후기열경련으로 부른다²⁾. 또한, 열경련은 지속 시간, 하루 발생 회수, 그리고 경련 형태에 따라 단순열경련과 복합열경련으로 분류한다¹⁾.

열경련 환자에서 주요 관심사 중에 하나는 비열성 발작이나 뇌전증으로의 진행 유무이

다. 위험인자를 동반하지 않은 단순열경련인 경우 비열성 발작으로 진행될 확률이 2~3%로 알려져 있으며, 위험인자를 동반한 경우 10%까지 증가한다^{3,4}. 열경련이 6세 이후에 나타나는 경우 이전 연령에서 열경련이 끝나는 경우보다 2~3배, 혹은 15~20%까지 비열성 발작의 발생이 높게 보고되고 있다^{2,5,6}.

현재까지 비열성 발작을 보이는 위험인자로 발달지연, 복합열경련, 뇌파 이상, 뇌전증의 가족력 등이 알려져 있다^{1,3,4}. 하지만, 6세 이후 열경련을 보이는 환자에서 비열성 발작을 보이거나 뇌전증으로 진행되는 위험인자에 대한 연구는 일부에서만 이루어져 왔다^{2,5,6,9,13}. 6세 이후 열경련이 발생한 환자군에서 6세 이전에 열경련이 시작되었던 군과 6세 이후 처음으로 열경련이 발생한 군의 임상적인 특징을 비교하고 6세 이후 열경련 환자에서 비열성 발작의 발생에 영향을 미치는 위험 인자를 분석하였다.

대상 및 방법

열경련으로 2011년 1월 27일부터 2017년 6월 19일까지 제주대학교 병원 소아청소년과 신경분과 외래를 방문한 환자들을 대상으로 하였다. 추가 열경련 혹은 비열경련 발생의 유무를 확인하기 위하여 마지막 외래 방문 이후 전화 조사까지 평균 38.7±21.2개월의 추적 관찰 기간을 가졌다.

열경련으로 해당 기간 동안 방문한 환자 수는 895명이며 83명에서 6세 이후에 열경련이 발생하였다. 이 중에서 3명은 뇌파 이상 소견 및 잦은 열경련으로 항경련제를 사용하였고 4명은 6세 이후에도 열경련이 있었으나 6세 이전에 비열성 발작이 발생하여 제외하였다. 중추신경계 감염으로 인한 열경련 환자는 없었다. 7명을 제외하여 최종 연구에 포함된 환자 수는 76명이었다. 6세 이상에서 열경련을 보인 환자들 중 첫

열경련의 나이를 기준으로 6세 전에 열경련이 시작된 그룹과 이후에 시작한 그룹으로 나누었다. 전자는 지속열경련(persistent febrile seizure), 후자는 후기열경련(late febrile seizure)로 정의하였다.

최종 연구 대상자 76명에 대하여 추가 열경련 발생 및 비열성 발작 발생 유무 확인을 위해 전화 조사를 시행하여 기존 의무 기록과 함께 자료를 수집하고 후향적 고찰을 하였다. 열경련으로 외래를 방문할 당시 신경학적 검진과 병력청취를 시행하여 발달지연 여부를 확인하였다. 발달지연이 의심되는 경우 본원 소아정신과에 의뢰하였고, 웨슬러 지능검사와 결과와 신경학적 검진 결과를 토대로 발달지연 유무를 구분하였다. 각 환자마다 발생한 열경련 중 마지막 열경련까지 확인하여 열경련의 양상, 지속시간, 하루 2회 이상 발생 유무를 조사하였다. 그리고 첫 열경련을 기준으로 경련 당시 체온, 열인지 후 경련까지 걸린 시간을 조사하였다. 또한, 성별, 첫 열경련 나이, 열경련과 뇌전증의 가족력, 출생 시 산모 나이, 재태 연령, 출생 몸무게, 주산기 문제 유무에 대하여 조사하였다. 뇌파 이상 소견은 극파 혹은 극서파를 보이는 경우로 한정하였다.

본 연구는 제주대학교병원 생명윤리 위원회의 승인을 받고 시행하였다 (연구과제 번호 2017-06-017).

모든 자료의 정리와 분석은 SPSS version 20.0을 이용하였으며, 결과 분석 시 비연속 변수에 대하여 chi-square 검정, 연속변수의 경우 독립표본 T 검정을 사용하였다. P 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 보았다. 다변량 분석에서는 단변량 분석에서 P 값 0.1 이하인 변수를 대상으로 하였다.

결과

총 76명의 환자가 6세 이상에서 열경련을 보였다. 이 중 6세 이전에 첫 열경련이 시작된 환자가 51명, 6세 이후 첫 열경련을 보인 환자가 25명이었다. 남녀비는 49:27로 남아의 빈도가 높았다. 첫 열경련 시 평균 나이는 4.1년이었다(중앙값 2.88년, 범위 1.25~6.65년). 마지막 외래 방

Table 1. Clinical and Demographic Features of Children with Febrile Seizure Plus

	Total N=76, (%)	Persistent FS N=51, (%)	Late FS N=25, (%)	P-value
Female/male	27/49	19/32	8/17	0.65
Mean age at 1 st FS (yr)	4.1±3.3	2.0±1.2	8.3±1.8	<0.001
Mean age at last FS (yr)	8.2±1.8	8.1±1.7	8.4±1.8	0.53
Follow-up period (yr)	3.2±1.8	3.2±1.8	3.4±1.8	0.68
Mean age at 1 st aFS (yr)	10.5±2.8	10.9±3.1	9.1±1.4	0.14
Total FS attack	4.8±4.6	6.6±4.7	1.3±0.5	<0.001
Family history of FS, N=73	30 (41)	24 (49)	6 (25)	0.05
Family history of epilepsy	2 (3)	1 (2)	1 (4)	1.0
Developmental delay	9 (12)	6 (12)	3 (12)	1.0
Complex febrile seizure	26 (34)	22 (43)	4 (16)	0.02
Focal FS	4 (5)	2 (4)	2 (8)	0.59
Prolonged FS (>15 min)	11 (14)	8 (16)	3 (12)	1.0
Multiple FS within 24 h	11 (14)	11 (22)	0	0.01
Afebrile seizure	16 (21)	12 (24)	4 (16)	0.45
FS within 24 h after fever onset, N=73	53 (73)	34 (71)	19 (76)	0.64
FS less than 39 °C, N=74	51 (67)	31 (49)	20 (51)	0.80
Epileptiform discharges, N=72	24 (33)	14 (29)	10 (44)	0.21

FS, febrile seizure; yr, year.

Table 2. Prognostic Factors of Unprovoked Seizure in Children with Febrile Seizure Plus

	aFS (-) N=60, (%)	aFS (+) N=16, (%)	P-value*	P-value†
Female	20 (33)	7 (44)	0.44	0.79
Age at FS onset (>5 yr)	21 (35)	4 (25)	0.45	
FS attack number (>5)	17 (28)	8 (50)	0.1	0.08
Family history of FS, N=73	25 (43)	5 (33)	0.49	
Family history of epilepsy	2 (3)	0	1.0	
Complex febrile seizure	21 (35)	5 (31)	0.78	
Focal FS	2 (3)	2 (13)	0.19	
Multiple FS within 24 h	9 (15)	2 (13)	1.0	
Prolonged FS (>15 min)	8 (13)	3 (19)	0.69	
Prolonged FS (>30 min)	3 (5)	3 (19)	0.1	0.36
Developmental delay	5 (8)	4 (25)	0.09	0.15
FS within 24 h after fever onset, N=73	42 (72)	11 (73)	1.0	
FS less than 39 °C, N=74	25 (42)	9 (60)	0.22	
Epileptiform discharges, N=72	14 (25)	10 (63)	0.005	0.006

FS, febrile seizure; aFS, afebrile seizure; yr, year.

*Univariate analysis. †Multivariate analysis.

문 이후 관찰 기간은 3.2년이었다(중앙값 3.04년, 범위: 1.42–4.71년). 16명에서 비유발성 발작이 발생하였으며, 마지막 열경련을 보이고 나서 비유발성 발작까지 걸린 평균 시간은 1.89년이었다(중앙값 0.67년, 범위 0.14–1.23년).

열경련의 가족력은 41%(30/73)에서 1도 가족력을 보였으며, 지속열경련군에서는 49%, 후기열경련군에서는 25%로 유의한 차이를 보였다(Table 1). 12%(9/76)에서 발달 지연 진단을 받았으며 두 군 간에 통계적인 차이는 없었다.

열경련이 부분발작으로 나타난 경우 4명이었고 15분 이상 지속된 경우 11명, 그리고 11명에서 하루 2회 이상 열발작을 보였다. 세 가지의 복합열경련 변수 중 하루 2회 이상 열경련은 지속열경련군에서 통계적으로 의미 있게 높았다.

비열성 발작은 21%(16/76)에서 발생하였다(Table 1). 지속열경련군에서 24%(12/51), 후기열경련군에서 16%(4/25)로 첫 열경련의 시작이 6세 전후에 일어나는 것은 추후 비열성 발작 유무에 통계적인 의미를 나타내지 않았다(Table 1). 마지막 열경련 이후 추적 관찰 기간은 지속열경련군 3.2±1.8 years, 후기열경련군 3.4±1.8 years으로 두 군의 추적 관찰 기간에 통계적인 차이는 없었다($P=0.676$).

뇌파는 95%(72/76)에서 시행하였으며 33%(24/72)에서 경련파를 보였고, 13명은 부분 경련파, 11명은 전신 경련파로 확인되었다. 경련파는 24명 중 전두부 12명, 중심측두부 7명, 측두부 2명, 후두부 1명, 3 Hz 극서파 2명으로 확인되었다(Table 3). 전신 경련파를 보인 경우 2명은 3 Hz 극서파, 9명은 전두부(bifrontal, not frontal dominance of generalized pattern)에서 관찰되었다. 24명의 경련파 소견을 보인 환자 중 42%(10/24)에서 비열성 발작이 발생하였고 정상 뇌파를 보인 군에서는 13%(6/48)에서 비열성 발작이 발생하였다.

뇌 자기공명 영상은 25명에서 시행하였으며 22명은 정상이었으며 3명은 비특이적인 소견을 보였다(전두부위 백질 신호 증가, 지주막 낭종, 뇌실 비대칭).

열이 시작되고 24시간 이내에 열경련이 지속된 경우, 39°C 이하에서 열경련이 발생한 경우 두 군 간에 통계적인 차이를 보이지 않았다. 이외에 주산기와 관련하여 출생 시 산모 나이, 재태 연령, 저출생 체중아(<2,500g), 제왕절개, 분만 시 합병증의 요인에서 통계적인 차이를 관찰할 수 없었다.

비열성 발작에 영향을 미치는 변수를 찾기 위하여 단변량 분석을 시행하였다. 남녀비, 첫 열경련 시 나이, 열경련과 뇌전증의 가족력, 복합열경련, 부분발작, 15분 이상 발작, 하루 2회 이상 발작에서 통계적인 의미는 관찰되지 않았다(Table 2). 주산기 관련 분석에서도 통계적인 의미는 관찰되지 않았으며 열발생 24시간 이내 열경련 시에도 의미는 없었다.

하지만, 발달 지연은 비열성 발작군에서 높게 나타났으며 경계전상의 통계적인 의미를 보였다($P=0.087$). 뇌파상 경련파는 비열성 발작군에서 의미 있게 높았다($P=0.005$). 30분 이상 길게 열경련이 발생한 경우는 비열성 발작군에서 높게 나타났으나 통계적인 의미는 없었다(Table 2).

비열성 발작 여부에 따른 단변량 분석에서 성(sex), 그리고 P 값이 0.1 이하인 변수인 발달 지연, 뇌파 이상, 열경련 회수(>5), 30분 이상 지속경련을 다변량 분석에 포함하였으며 로지스틱 회귀 분석을 시행하였다. 이중 경련파가 독립적으로 비열성 발작의 발생과 관련이 있는 것으로 확인되었다($P=0.006$, odds ratio 6.4, 95% CI 1.7–23.9).

고찰

일반적인 열경련의 경우 비열성 발작 혹은 뇌전증으로 가는 빈도는 2–3%이고^{3,4)}, 복합열경련이나 다른 위험인자가 포함되면 13–17%까지 올라가며^{1,8)}, 6세 이상에서 열경련이 발생하는 경우 9–20%까지 발병 빈도가 높아진다. 6세 이상 열경련에 대한 해외 문헌에서는 15–20%^{2,6,7)}, 국내 문헌에서는 9–13%의 비열성 발작 발병 빈도를 보고하였다^{9,10)}. Verotti 등⁵⁾은 6세 이후 열경련이 지속되거나 처음으로 발생한 군에서는 6세 이전에 열경련이 끝났던 군에 비해서 비열성 발작의 발병 빈도가 2–3배 정도 높다고 하였다.

본 연구에서는 76명 중 21%에서 비열성 발작이 발생하여 다른 문헌과 비슷한 수준을 보였다. 이처럼 연구기관에 따라 발병 빈도는 다양하게 보고되고 있으나 일반적으로 6세 이하의 열경련보다는 높게 보고되고 있다. 발병 빈도는 지역, 인종, 연구 대상자의 특성, 관찰 기간 등에 의해 차이를 보일 것으로 생각된다.

지속열경련군에서 후기열경련군보다 열경련의 회수, 열경련 가족력, 복합열경련, 24시간 이내 2회 이상 열경련의 발병 빈도가 높게 나타났다. 하지만, 뇌파 이상, 발달 지연, 비열성 발작의 빈도 등 주요 변수에서는 통계적인 의미를 보이지 않아, 열경련의 시작 나이는 임상적 의미를 갖지 못하였다(Table 1).

문헌에서 열경련의 형태는 대부분 전신 강직-간대성 발작이었고, 일부에서 복합 혹은 단순부분 발작을 보고하였다^{2,5,6,9,11)}. 본 연구에서는 93%(71/76)로 대부분 전신 강직-간대성 발작을 보여, 다른 연구들과 비슷한 경향을 확인하였다. 또한, 열경련의 형태는 지속열경련 군과 후기열경련 군간에 통계적인 차이가 없었으며, 다른 문헌에서도 동일한 결과를 보고하였다⁵⁾. 다른 연구처럼 열경련 형태와 비유발성 발작과의 관련성에서 대해서도 통계적인 의미를 찾을 수 없었다²⁾.

비열성 발작을 유발하는 위험 인자로 복합열경련, 발달 지연, 뇌파 이상, 뇌전증의 가족력 등이 알려져 있다^{1,3,8,12)}. 본 연구에서 비유발성 발작은 21%(16/76)에서 관찰되었고, 다른 연구들이 보고한 10–23%의 범위에 있음을 확인하였다(Table 4). 발병 빈도의 차이는 환자군의 특성, 지속열경련과 후기열경련 그룹의 다양한 비율 등 여러 가지 변수들이 영향을 줄 것으로 보인다.

열경련 플러스에 대한 다른 연구에서 보듯이 본 연구에서도 15분 이상 길게 열경련이 있어도 비열성 경련 발생에 영향을 주지 않았다²⁾. 30분으로 경련 지속 시간을 늘렸을 때에는 경계선 상의 통계적인 의미를 보였으나, 여전히 비열성 경련에 영향을 주는 독립적인 위험인자는 아니었다.

열경련 가족력은 40%에서 관찰되었지만, 뇌전증의 가족력은 3%로 적은 수에서 관찰되었다. 다른 열경련 플러스 연구에서는 열경련 가족력은 18–40%, 뇌전증의 가족력은 1.6–9%의 빈도를 보고하고 있으며 우리 연구도 범위 안에 있음을 확인하였다^{2,5,6,11,13)}.

일부 연구에서 뇌전증의 가족력이 5세 이하 열경련 그룹에서는 비열성 발작 혹은 뇌전증으로 가는 위험인자로 보고하고 있지만^{12,14)}, 6세 이상 열경련 환자를 대상으로 한 본 연구에서는 비열성 발작과는 관련이 없는 것으로 확인되었다. 열경련 플러스 환자를 대상으로 한 해외문헌에서도 뇌전증의 가족력은 비열성 발작과 관련이 없는 것으로 보고하였다²⁾.

일반적인 복합열경련의 빈도는 20–38%로 보고하고 있다. 연령의 범위를 제한하여서 열경련 플러스 환자의 복합열경련 빈도는 4–40%로 범위가 좀 더 넓게 보고되고 있으며, 본 연구에서는 34%로 다른 문헌과 비슷한 빈도를 보였다(Table 4).

5세 이하 열경련 환자들을 대상으로 한 연구들에서 연구자에 따라 복합열경련 혹은 복합열경련의 세 가지 요소를 비열성 발작의 위험요인으로 보고하였다^{1,3,4,14,15}. 하지만, 본 연구에서는 일부 문헌처럼 복합열경련 혹은 복합열경련을 이루는 세 가지 요소 모두 비열성 발작에 기여하지 않았다².

뇌파 결과에서 경련과는 33%에서 관찰이 되었으며, 다변량 분석에서 비열성 발작으로 진행되는 독립적인 위험인자로 확인되었다. 50명의 6세 이후 열경련 환자를 대상으로 한 연구에서 Webb 등¹³은 경련과는 44%에서 관찰이 되었고 뇌파 소견이 비열성 발작에 영향을 주지 않았다고 보고하였다. 본 연구에서는 극파 혹은 극서파로 이상 소견을 한정 한 반면, Webb 연구의 뇌파 이상 소견 범위는 넓었다(Table 4). 뇌파 이상 기준의 범위가 다른 것이 결과에도 영향을 미칠 수 있음을 고려해보아야 하겠다. 5세 이하 열경련 환자들을 대상으로 한 연구들에서도 뇌파의 이상과 비열성 발작과의 관련성에 대해서 상반된 결과들을 보고 하여서^{16–20}, 이 둘 간의 관련성에 대해서 아직도 완전히 이해가 되고 있지는 않다. 또한, 비열경련의 발생은 추적 관찰 기간에 따라 빈도가 다르게 보고되므로, 충분한 기간을 두고 관찰하는 장기적이면서도 전향적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

비열성 발작을 보인 16명의 환자 중에서는 63%(10명)에서 경련과가 관찰되었다. 전두부, 중심측두부, 측두부, 후두부 순의 경련과 빈도를 보 였다(Table 3). 그리고 전두엽에서 경련과를 보인 경우 높은 빈도(42%, 5/12)에서 비열성 발작으로 이어졌다(Table 3). 이에 반해, 중심측두부 경련과를 보인 경우는 29%(2/7)에서 비열성 발작으로 진행하였다.

열경련 플러스 환자를 대상으로 한 연구에서 Kanemura 등²¹은 우리

연구처럼 전두부에서 뇌파 이상 소견이 가장 많이 관찰되었다고 보고 하였다. 전두부는 뇌의 구조가 완전히 성장해 나가는 과정에서 마지막에 해당하는 피질 부위로 알려져 있다²². 뇌가 성장해 가는 동안 전두 부 부위의 신경세포들은 다른 뇌 부위에 비해 유전적인 요인, 호르몬 환경, 그리고 감염, 혹은 외상에 의한 외부 유해 자극에 오랫동안 노출되는 위험을 안고 있다¹⁹. Kanemura 등²¹은 이러한 요인들이 열경련 환자에서 전두부 경련과와 관련이 있고 더 나아가 비열성 발작으로 진행되었을 가능성이 있다고 제시하였다.

6세 이하 열경련 환자를 대상으로 한 Wo 등²⁰의 연구에서는 전신 경련과는 전혀 관찰이 되지 않았고 부분 극파가 관찰되었음을 보고하였다. 중심부 극파가 가장 빈도가 높았고 측두부, 두정부, 중심측두부, 전두부 순으로 빈도를 보여, 국내 환자를 대상으로 한 우리 연구와는 다른 결과를 보였다. 국내 열경련 플러스 대상 연구에서 Kim 등¹¹은 37%(19명)의 뇌파 이상 소견을 보고하였고, 부분 극파 13명, 전신 극파 5명, 혼합 1명이었다(Table 4). 44명을 대상으로 한 다른 해외 저널에서는 비특이적인 소견만 관찰되었음을 보고하였다⁵. 그리고, Webb 등¹³은 44%(22명)에서 이상 소견이 있음을 보고하였고 부분 극파 3명, 비정형 극서파 9명, 빛 자극 시 극파 6명, 주기적인 세타파 8명이었다(Table 4). 이처럼 뇌파 소견은 나라마다 연구자마다 다양하게 보고되고 있었다(Table 4).

열경련 이후 뇌파의 이상 소견은 2–86%로 보고될 만큼 다양한 빈도로 보고되고 있다²³. 뇌파 이상 소견 정의의 범위, 환자군의 특성, 뇌파 시행시기, 뇌파 판독 전문의의 경험, 지역적인 특성 등 다양한 요인이 결과에 영향을 미칠 수 있겠다²³.

일반적으로 3세 이하에서 90%가 열경련을 보이는 점에 비추어 본다면, 6세 이후 열경련의 발생은 뇌전증의 초기 발현을 열에 의한 자극으로 경련의 역치가 낮아지면서 열경련 형태로 나타났거나, 전신성 열질 환에 의한 급성기 때 나타나는 반응으로 생각해 볼 수 있다. 뇌전증의 초기 발현에 의한 거라면 뇌파 검사가 도움이 된다. 그리고, 6세 이상에서 열경련 자체가 흔한 것은 아니며, 또한, 본 연구에서 뇌파 이상 소견이 비열성 발작의 독립적인 예측 인자로 밝혀진 만큼, 뇌파 검사를 통해 예후를 예측해 볼 수 있겠다.

1997년 Scheffer 등²⁴은 가계도 분석을 통하여 가족 내에서 6세 이후에도 열경련이 지속(후기열경련) 되거나 비열성 경련이 동반되는 경우 열경련 플러스 스펙트럼(GEFS+)이라는 용어를 사용할 것을 제시하였다. 그리고 1998년, Wallace 등²⁵이 이와 관련된 유전자 변이(Na⁺-channel β 1 subunit gene, SCN1B)를 찾아냈다. 본 연구에서 환

Table 3. Electroencephalographic Findings in Patients with Febrile Seizure Plus according to the Presence of Unprovoked Seizure

	Total N=72, (%)	aFS (-), N=56, (%)	aFS (+), N=16, (%)
Normal	48 (67)	42 (75)	6 (38)
Frontal, focal/general discharges	3/9 (17)	2/5 (13)	1/4 (31)
Centrotemporal	7 (10)	5 (9)	2 (13)
Temporal	2 (3)	1 (2)	1 (6)
Occipital	1 (1)	0	1 (6)
3 Hz spike-and-wave	2 (3)	1 (2)	1 (6)

aFS, afebrile seizure.

Table 4. Outcome Data among Previous References for Febrile Seizure Plus

	Persistent FS/late FS	CFS (%)	Afebrile seizure (%)	Abnormal EEG	Prognostic factors
Pavone, et al. ⁶ (1989)	140/82	8 (4)	35 (16)	No mention	Not evaluated
Kim, et al. ⁹ (2010)	16/15	11 (35)	7 (23)	8 (26)*	-
Verrotti, et al. ⁵ (2000)	24/20	8 (18)	8 (18)	0	-
Webb, et al. ¹³ (1999)	38/12	20 (40)	5 (10)	22 (44)†	-
Gencpinar, et al. ² (2017)	23/41	14 (22)	12 (19)	23 (56)	-
Kim, et al. ¹¹ (2006)	41/14	7 (13)	31 (56)	19 (37)‡	-
Present study	51/25	21 (35)	16 (21)	Table 3.	Abnormal EEG

FS, febrile seizure; CFS, complex febrile seizure; EEG, electroencephalography.

*Focal spike - frontal (4), central (2), occipital (2). †Focal spike (3), atypical S/W (9), photosensitive (6), rhythmic theta (8). ‡Focal spike 13, generalized spike 5, mixed 1.

자를 모집할 때, 4명의 환자가 6세가 넘어서도 열경련이 있고, 부모, 2도 친척까지 열경련 혹은 열경련 플러스 소견을 보였으나 6세 전에 비열성 경련이 발생하여 본 연구에서는 제외되었다. 유전자 분석은 시행할 수 없었지만, 열경련 플러스 스펙트럼에 포함될 가능성이 높다. 그리고, 본 연구에서 가족력이 41%로 높게 나타나고 있음을 볼 때, 지속열경련군의 일부는 GEFS+의 스펙트럼에 포함될 가능성을 고려할 수 있다.

본 연구는 추적 관찰을 의무 기록과 전화 통화에 의존하여 시행하였다. 대부분은 열경련이 발생하고 당일이나 다음날 병원을 방문하여 병력 청취가 이루어졌다. 하지만, 일부에서는 보호자의 기억에 의존하여 열경련의 시간, 발생 회수, 경련 형태를 기록하였으며 이로 인해 결과 해석에 오류의 요인으로 작용할 수 있겠다. 그리고, 발달 검사의 경우 병력 청취 및 신경학적 검진에 주로 의존을 하였고, 지능발달 지연이 의심되는 경우에만 객관적인 지능검사를 시행하였다. 향후에는 전향적인 연구, 그리고 많은 환자 수를 대상으로 연구를 진행하여 보다 정확한 분석이 필요하겠다.

결론적으로, 5세 이하 열경련 환자군에서 비열성 발작으로 가는 위험 인자들은 뇌파의 이상 소견을 포함하여 여러 개가 알려져 있으나, 6세 이상 연령에서 비열성 발작으로 가는 위험 인자의 경우는 소수에서만 연구가 진행되었으며, 예후 인자에 대해서는 알려진 바가 없다^{2,9,10,11)}. 하지만, 본 연구에서 뇌파 이상 소견이 비열성 경련의 위험인자로 밝혀졌으므로, 6세 이상에서 열경련을 보이는 경우 신경학적 검진, 발달지연 유무 확인과 함께 뇌파 검사를 시행하고 필요시 영상검사까지 추가하여 뇌전증으로 진행될 수 있는 예후인자에 대해 철저히 확인하고 보호자와 예후에 대해 보다 정확히 상담하는 것이 필요할 것으로 보인다.

요약

목적: 열경련 환자의 경우 대부분 좋은 예후를 보이며 비열성 발작으로 가는 비율은 2-7%로 알려져 있다. 열경련이 6세 이후에도 지속되거나 새로 발생하는 경우 비열성 발작으로 가는 비율이 일반 열경련 환자에 비해 높은 것으로 알려져 있지만, 위험인자에 대해서는 알려진 바가 없다. 6세 이후 열경련에 대한 연구는 소수에서만 진행이 되었으며, 6세 이후 열경련 환자에 대한 비열성 발작의 위험인자를 알아보고자 하였다.

방법: 2011년 1월부터 2017년 6월까지 열경련으로 소아청소년과 신경분과 외래를 방문한 환자를 대상으로 하였으며, 그중 6세 이후에도 열경련이 지속되거나 새로이 발생한 환자들을 연구 대상으로 하였다. 정보 수집은 차트 리뷰 및 전화 조사를 통하여 시행하였다. 76명의 환자가 최종 연구 대상으로 선정되었으며, 비열성 발작으로 가는 위험 인자를 확인하기 위하여 로지스틱 회귀분석을 시행하였다.

결과: 열경련으로 방문한 896명의 환자 중, 83명에서 6세 이후에 열경련이 발생하였다. 이 중 3명은 뇌파 이상 소견 및 지속되는 열경련으로 항경련제를 복용하였고, 4명은 6세 이전에 비열성 발작이 최소 1회 이상 발생하여 연구 대상에서 제외하였다. 최종 76명이 연구 대상으로 선정되었다. 열경련의 시작 나이를 6세 기준으로 나누었을 때, 6세 전에 열경련이 시작된 군에서 열경련 가족력 및 복합열경련의 빈도가 높게 보고 되었으나, 이외 뇌파 검사 및 다른 주요 임상 변수들은 통계적인 차이를 보이지 않았다. 21%(16/76)에서 추후 비열성 발작이 발생하였

으며, 비열성 발작으로의 진행에 영향을 주는 독립 인자로 뇌파 이상 소견이 확인되었다.

결론: 6세 이후 열경련 군에서 열경련의 시작 나이는 특별한 임상적인 의미를 갖지 않았다. 뇌파 이상 소견이 있는 경우 비열성 발작으로 가는 비율이 통계적으로 의미 있게 높게 나타났다. 6세 이후 열경련 환자에서 예후를 예측하는데, 뇌파 시행은 의미 있는 검사 방법이 될 수 있겠다.

References

- 1) Verity CM, Golding J. Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study. *BMJ* 1991;303:1373-6.
- 2) Gencpinar P, Yavuz H, Bozkurt Ö, Haspolat Ş, Duman Ö. The risk of subsequent epilepsy in children with febrile seizure after 5 years of age. *Seizure* 2017;53:62-5.
- 3) Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 1987;316:493-8.
- 4) Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med* 1976;295:1029-33.
- 5) Verrotti A, Giuva T, Cutarella R, Morgese G, Chiarelli F. Febrile convulsions after 5 years of age: long-term follow-up. *J Child Neurol* 2000;15:811-3.
- 6) Pavone L, Cavazzuti GB, Incorpora G, Galli V, Parano E, Benatti A, et al. Late febrile convulsions: a clinical follow-up. *Brain Dev* 1989;11:183-5.
- 7) Pavone L, Galli V, Rizzo R, Ciccarone V, Cocuzza M, Cavazzuti GB, et al. Febrile and afebrile convulsions: a clinical follow-up. *Childs Nerv Syst* 1993;9:154-6.
- 8) Sapir D, Leitner Y, Harel S, Kramer U. Unprovoked seizures after complex febrile convulsions. *Brain Dev* 2000;22:484-6.
- 9) Kim SH, Lee HY, Kim YH. Subsequent afebrile seizure in children who have a first seizure with fever after 6 years of age. *Pediatr Neurol* 2010;43:122-6.
- 10) Baek JH, Hwang SY, Byeon JH, Eun SH, Eun BL, Kim GH. Prognosis in late-onset febrile seizure. *J Korean Child Neurol Soc* 2017;25:215-20.
- 11) Kim EJ, Sung TJ, Shin SH, Kim SK, Lee KH, Yoon HS. Clinical features of GEFS+ and its neurological outcome. *J Korean Child Neurol Soc* 2006;14:250-8.
- 12) Berg AT, Shinnar S. Unprovoked seizures in children with febrile seizures: short-term outcome. *Neurology* 1996;47:562-8.
- 13) Webb DW, Jones RR, Manzur AY, Farrell K. Retrospective study of late febrile seizures. *Pediatr Neurol* 1999;20:270-3.
- 14) Pavlidou E, Panteliadis C. Prognostic factors for subsequent epilepsy in children with febrile seizures. *Epilepsia* 2013;54:2101-7.
- 15) Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR, Kurland LT. The risk of

- epilepsy following febrile convulsions. *Neurology* 1979;29:297-303.
- 16) Sofijanov N, Emoto S, Kuturec M, Dukovski M, Duma F, Ellenberg JH, et al. Febrile seizures: clinical characteristics and initial EEG. *Epilepsia* 1992;33:52-7.
- 17) Yucel O, Aka S, Yazicioglu L, Ceran O. Role of early EEG and neuroimaging in determination of prognosis in children with complex febrile seizure. *Pediatr Int* 2004;46:463-7.
- 18) Kim HM, Byun SH, Kim JS, Lim BC, Chae JH, Choi JE, et al. Clinical and EEG risk factors for subsequent epilepsy in patients with complex febrile seizures. *Epilepsy Res* 2013;105:158-63.
- 19) Kanemura H, Hata S, Aoyagi K, Sugita K, Aihara M. Serial changes of prefrontal lobe growth in the patients with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes presenting with cognitive impairments/behavioral problems. *Brain Dev* 2011;33:106-13.
- 20) Wo SB, Lee JH, Lee YJ, Sung TJ, Lee KH, Kim SK. Risk for developing epilepsy and epileptiform discharges on EEG in patients with febrile seizures. *Brain Dev* 2013;35:307-11.
- 21) Kanemura H, Mizorogi S, Aoyagi K, Sugita K, Aihara M. EEG characteristics predict subsequent epilepsy in children with febrile seizure. *Brain Dev* 2012;34:302-7.
- 22) Fuster JM. The prefrontal cortex anatomy, physiology, and neuropsychology of the frontal lobe. Philadelphia: lippincott-Raven, 1997:6-11.
- 23) Maytal J, Steele R, Eviatar L, Novak G. The value of early postictal EEG in children with complex febrile seizures. *Epilepsia* 2000;41:219-21.
- 24) Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997;120:479-90.
- 25) Wallace RH, Wang DW, Singh R, Scheffer IE, George AL Jr, Phillips HA, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet* 1998;19:366-70.