

급성허혈뇌졸중 환자의 급성증상발작: 발생률 및 예측인자

백현석 배성윤 이세진

영남대학교 의과대학 신경과학교실

Acute Symptomatic Seizures in Patients with Acute Ischemic Stroke: Incidence and Predictive Factors

Hyun-Seok Baek, MD, Seong-Yoon Bae, MD, Se-Jin Lee, MD, PhD

Department of Neurology, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Background: The aim of this study was to establish the incidence, predictive factors, characteristics, and clinical outcomes of acute symptomatic seizures (ASS) after acute ischemic stroke (AIS).

Methods: In total, 2,528 consecutive patients with first-ever AIS were included. Patients with a history of epilepsy or provoked seizures due to tumor, head trauma, brain surgery, or high fever were excluded. Onset seizure (OS) and ASS were defined as seizures occurring within 24 hours and 7 days after AIS, respectively. The incidence of ASS, type of seizures, presence of late unprovoked seizure (LUS), MRI, and electroencephalogram were analyzed.

Results: ASS and OS occurred in 23 patients (0.9%) and 15 patients (0.6%), respectively; 20 of the patients with ASS (87.0%) had partial seizures and 4 (17.4%) developed status epilepticus. The incidence rates of ASS were 1.3%, 0.3%, and 0.2% in AIS caused by large-artery atherosclerosis, small-vessel occlusion, and cardioembolism, respectively. Of the 23 patients with ASS, the cortex was involved in 19 (82.6%), 16 patients (69.6%) had medium-sized to large lesions, the anterior circulation territory was involved in 21 patients (91.3%), and 4 patients (17.4%) developed MRI-confirmed hemorrhagic transformation of the lesions. Epileptiform discharges were observed in 9 (45%) of the 20 patients with ASS. Three of the 23 patients with ASS (13.0%) developed LUS.

Conclusions: The incidence of ASS was 0.9% and was highest in the large-artery atherosclerosis group. The development of ASS was significantly associated with cortical involvement, medium-sized to large lesions, and lesions in the anterior circulation territory. Three of 23 patients (13%) developed LUS.

J Korean Neurol Assoc 33(2):89-96, 2015

Key Words: Acute symptomatic seizure, Onset seizure, Post-stroke seizure, Acute ischemic stroke, Cerebral infarction

서 론

뇌졸중은 60세 이상의 노년층에서 발생하는 급성증상발작(acute symptomatic seizure, ASS)의 가장 흔한 원인이다.¹ International League Against Epilepsy (ILAE)에서는 대뇌의 손상이 발생한 뒤 7일 이내에 발작이 일어나는 경우를 ASS로 정의하였으며²

급성허혈뇌졸중 발생 후 ASS의 발생률은 2-6%로 다양하게 보고되었으며 이 가운데 46-74%는 24시간 이내에 발생하였다.³⁻¹¹

급성허혈뇌졸중 발생 후 14일로 정의한 연구에서는 ASS의 발생률이 4-33%로 보고되었는데, 7일로 정의하였던 연구에 비하여 발생률이 더 높고 연구자 사이의 차이도 더 심하였다.¹²⁻¹⁶

급성허혈뇌졸중에서 피질의 손상, 병변의 크기 및 출혈변환 등이 ASS의 위험인자로 알려졌다.^{3-11,16,17} ASS는 급성허혈뇌졸중 후에 발생하는 뇌전증의 중요한 위험인자이며^{5,6} ASS가 발생한 환자의 32%에서 후기비유발발작(late unprovoked seizure)이 발생하였다는 보고가 있다.¹⁵ ASS의 발생이 급성허혈뇌졸중의 후유증과 사망률을 증가시키는지에 대해서는 논란이 있다.^{2,4,5,12,18,19} 국내에서도 급성허혈뇌졸중 후 2주 이내에 발작이

Received November 4, 2014 Revised March 4, 2015

Accepted March 4, 2015

Address for correspondence: Se-Jin Lee, MD, PhD
Department of Neurology, Yeungnam University College of Medicine,
170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 705-703, Korea
Tel: +82-53-620-3683 Fax: +82-53-627-1688
E-mail: sejinmayo@ynu.ac.kr

발생하였던 환자를 대상으로 ASS의 발생에 대한 연구가 있었는데 급성허혈뇌졸중의 유형에 따른 ASS의 발생률은 분석하지 않았다.^{20,21} ASS의 시간적 정의를 7일로 하였던 Kim 등²²의 연구에서는 혈전뇌경색과 색전뇌경색으로 나누어 조사하였지만 더 이상 세분화하지 않았고 ASS의 발생률이 0.8%로 나타났는데 이는 외국의 결과와는 많은 차이를 보였다. 이에 저자들은 급성허혈뇌졸중 환자에서 ASS의 발생률, 급성허혈뇌졸중의 발병기전에 따른 ASS의 발생률, ASS의 위험인자, 발작의 특성 및 재발 유무를 조사하여 기존의 국내외 연구결과와 비교하고자 본 연구를 시행하였다.

대상과 방법

1. 대상

본 연구는 2008년 1월부터 2012년 12월까지 본원 신경과에서 생애 처음 급성허혈뇌졸중으로 진단받은 후에 7일 이상 입원하였던 2,528명의 환자를 대상으로 의무기록, 뇌자기공명영상(MRI) 및 뇌파검사(EEG) 결과를 후향적으로 조사하였다. 제외기준으로는 1) 뇌전증 혹은 의식소실이 동반된 두부외상의 과거력이 있는 경우, 2) 뇌종양, 뇌혈관동정맥기형, 뇌기생충 질환 등과 같이 발작을 유발할 수 있는 뇌병변이 있는 경우, 3) 발작의 발생시점에 38.5°C 이상의 발열이 동반된 경우, 4) 115 mEq/L 미만의 저나트륨혈증, 36 mg/dL 미만의 저혈당 또는 450 mg/dL 이상의 비케톤고혈당, 크레아티닌 10.0 mg/dL 이상의 신부전 혹은 간성혼수 등과 같은 대사질환이 동반된 경우로 하였다.

2. 급성허혈뇌졸중의 정의, 중증도 및 분류

세계보건기구²³에서 제시한 뇌졸중의 증상이 동반되었고, 증상발생 당시에 시행한 MRI의 확산강조영상(DWI)과 겔보기확산계수(ADC)영상에서 급성허혈뇌졸중에 부합하는 세포독성부종이 관찰되는 경우를 급성허혈뇌졸중으로 정의하였다. MRI는 신경과전문의와 영상의학과전문의가 독립적으로 판독하였으며 의견이 다른 경우에는 토의하여 결론을 내렸다. 급성허혈뇌졸중의 중증도(severity)는 입원 당시의 미국국립보건원뇌졸중척도(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)로 평가하였으며 NIHSS 0-6점은 경증(mild), 7-15점은 중등도(moderate), 16점 이상은 중증(severe)으로 구분하였다.⁴ 급성허혈뇌졸중은 Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) 분류에 따라서 큰동맥죽경화증(large-artery atherosclerosis, LAA), 소혈관

폐색(small-vessel occlusion, SVO), 심장성색전증(cardioembolism, CE), 기타원인(other determined, OD) 또는 원인불명(undetermined, UD)으로 분류하였다.²⁴ 뇌졸중의 중증도 및 TOAST분류에 의한 각 군에서 ASS의 발생률을 조사하여 분석하였다.

3. 발작의 분류 및 발생시점에 따른 정의

의무기록과 EEG 결과를 토대로 단순부분발작, 복합부분발작, 이차전신발작, 일차전신발작 및 분류불가로 분류하였고, 뇌전증지속상태(status epilepticus) 여부를 조사하였다.²⁵ ILAE의 지침²에 따라서 급성허혈뇌졸중의 발병시점으로부터 24시간 이내에 발작이 발생한 경우는 즉시발작(onset seizure, OS), 7일 이내에 발생한 경우는 ASS, 7일을 초과하여 유발요인 없이 발생한 경우는 후기비유발발작으로 각각 정의하고 발생률을 조사하였다. 발작 당시에 목격자의 정보가 불충분하고 뇌파검사에서 뇌전증모양방전이 관찰되지 않아 분류가 어려웠던 경우는 분류불가로 정의하였다.

4. MRI 분석

ASS가 발생한 환자들을 대상으로 DWI에서 피질침범 유무, 병변의 위치 및 크기, 기울기에코영상(gradient echo imaging)에서 병변의 출혈변환 여부를 조사하였다. 피질침범의 유무에 따라서 피질병변 및 피질하병변으로 나누고, 병변의 위치에 따라서 전순환영역과 후순환영역으로 구분하였으며 침범한 엽의 종류와 개수를 분석하였다. 병변의 크기는 5 mm 간격으로 촬영한 DWI의 최대지름을 측정하였는데 작은병변은 1.5 cm 미만의 병변이 5 절편(slice) 이내에서 관찰될 때, 큰병변은 5 cm 이상의 병변이 5 절편을 초과하여 관찰되는 경우, 중간크기병변은 작은병변과 큰병변 사이로 각각 정의하였다. 다발병변인 경우에는 가장 큰 병변을 기준으로 분류되 병변의 숫자와 크기를 고려하여 결정하였다. ASS의 발생하였던 환자들에서 MRI 병변의 위치와 크기에 따른 차이를 분석하였다.

5. EEG 결과

극파, 예파, 주기편측뇌전증모양방전(periodic lateralized epileptiform discharge, PLEDs) 및 발작방전(ictal discharge)을 뇌전증모양방전(epileptiform discharges)으로 정의하고 EEG 결과를 분류하였다. MRI 병변의 위치와 크기가 뇌전증모양방전의 발생에 미치는 영향을 분석하였다.

6. 뇌전증의 발생률

ASS가 발생하였던 환자들 가운데 후기비유발발작의 발생을 확인하여 뇌전증의 발생률을 조사하였는데 외래를 방문하지 않는 환자들은 전화연락을 통하여 조사하였다. 발작이 재발하였을 당시에 발열, 과음, 수면결핍 등과 같은 발작 유발요인이 동반되지 않았던 경우를 후기비유발발작으로 정의하였다.

7. 통계 분석방법

급성허혈뇌졸중 환자들 가운데 ASS가 발생한 환자들과 발생하지 않은 환자들 사이에 나이, 성별, 뇌졸중의 중증도, TOAST 분류, 급성허혈뇌졸중 위험인자의 분포에서 차이가 있는지 조사하였다. ASS가 발생하였던 환자들의 MRI 소견을 분석하여 병변의 위치, 크기, 출혈변환 유무에 따른 차이를 분석하였다. SPSS version 21을 이용하여 비모수검정(non-parametric test)와 카이제곱검정(chi-square test) 및 스튜덴트검정을 사용하였으며 정확한 검증을 위하여 Fisher정확검정을 시행하였다. 모든 통계의 유의 수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

조사기간 동안 생애 최초로 급성허혈뇌졸중으로 진단되었고

포함기준과 제외기준을 충족하였던 환자는 2,528명이었다. ASS가 발생한 환자는 23명(0.9%)이었으며 평균연령은 71.3±13.8세였고 여자가 12명(52.2%)이었다. ASS가 발생한 군과 발생하지 않은 군 사이에 나이, 성별, 급성허혈뇌졸중의 TOAST분류와 중증도는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

전체 2,528명 가운데 중증도가 경증인 환자는 1,805명이었으며 이 가운데 15명(0.83%)에서, 중등도인 환자 453명 가운데 3명(0.66%)에서, 중증인 환자 270명 가운데 5명(1.85%)에서 ASS가 각각 발생하였는데 중증인 환자군에서 ASS의 발생률이 가장 높았으나 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.250$) (Table 2). ASS가 발생하였던 23명 가운데 뇌졸중의 중증도가 경증인 환자가 15명, 중등도가 3명, 중증이 5명으로 경증인 환자가 가장 많았다.

ASS가 발생하였던 23명 가운데 OS는 15명(65.2%)이었다. 발작의 유형은 단순부분발작이 3명(13.0%), 복합부분발작이 5

Table 3. Seizure types

	n=23 (%)
Partial seizure simple partial seizure	3 (13.0)
Complex partial seizure	5 (21.7)
SGSz	12 (52.2)
Generalized seizure	0 (0.0)
Undetermined	3 (13.0)

SGSz; partial seizure with secondarily generalization.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients

	With ASS (n=23)	Without ASS (n=2,505)	p-value*
Age (years)	71.3±13.8	66.3±12.3	0.315
Female (%)	12 (52.2)	1,047 (41.8)	0.156
Stroke etiology (TOAST)			
Large-artery atherosclerosis (%)	12 (52.2)	901 (36.0)	0.295
Small-vessel occlusion (%)	2 (8.7)	584 (23.3)	0.409
Cardioembolism (%)	1 (4.3)	490 (19.6)	0.067
OD or UD (%)	8 (34.8)	530 (21.2)	0.124
Ischemic stroke severity			
NIHSS score 0-6 (%)	15 (65.2)	1,790 (71.5)	0.51
NIHSS score 7-15 (%)	3 (13.0)	450 (18.0)	0.785
NIHSS score ≥16 (%)	5 (21.7)	265 (10.6)	0.091

Values are presented as mean±SD unless otherwise indicated.

*Calculated by independent t-test or chi-square test.

ASS; acute symptomatic seizure, TOAST; trial of org 10172 in acute stroke treatment, OD; other determined, UD; undetermined, NIHSS; national institute of health stroke scale.

Table 2. Incidence of acute symptomatic seizure in patients with acute ischemic stroke according to stroke severity

Stroke severity	ASS group (n=23, %)	All patients (n=2,528, %)	Incidence of ASS (%)
Mild (NIHSS 0-6)	15 (65.2)	1,805 (71.4)	0.8
Moderate (NIHSS 7-15)	3 (13.0)	453 (17.9)	0.7
Severe (NIHSS ≥16)	5 (21.7)	270 (10.7)	1.9

ASS; acute symptomatic seizure, NIHSS; national institute of health stroke scale.

Table 4. Incidence of acute symptomatic seizure in patients with acute ischemic stroke according to TOAST classification

	ASS (n=23, %)	All patients (n=2,528, %)	Incidence of ASS (%)
Large-artery atherosclerosis	12 (52.2)	913 (36.1)	1.3
Small-vessel occlusion	2 (8.7)	586 (23.2)	0.3
Cardioembolism	1 (4.3)	491 (19.4)	0.2
Undetermined or other determined	8 (34.8)	538 (21.3)	1.5

TOAST; trial of org 10172 in acute stroke treatment, ASS; acute symptomatic seizure.

Table 5. MRI findings of patients with acute symptomatic seizure

	n=23 (%)
Cortical involvement	
Yes	19 (82.6)
No	4 (17.4)
Subcortical non-lacunar infarction	3 (13)
Lacunar infarction	1 (4.4)
Size of the lesion	
Small	5 (21.7)
Medium	15 (65.2)
Large	3 (13.1)
Location of the lesion	
Frontal lobe	11 (57.9)
Parietal lobe	11 (57.9)
Occipital lobe	8 (42.1)
Temporal lobe	7 (36.8)
Multi-lobe involvement	10 (52.6)
Anterior circulation territory	21 (91.3)
Hemorrhagic transformation	4 (17.4)

명(21.7%), 이차전신발작은 12명(52.2%), 분류불가는 3명(13.0%) 이었고 일차전신발작은 없었다(Table 3). 뇌전증지속상태는 4명(17.4%)에서 발생하였으며 1명은 전신발작뇌전증지속상태, 3명은 복합부분발작뇌전증지속상태였으며 3명 모두 뇌파검사서 반복적인 복합부분발작이 확인되었다.

급성허혈뇌졸중 환자 2,528명을 TOAST 기준에 따라서 분류하였더니 LAA군이 913명(36.1%)으로 가장 많았고, SVO군 586명(23.2%), CE군 491명(19.4%), OD 또는 UD군이 538명(21.3%)이었다. ASS가 발생하였던 23명을 TOAST 기준에 따라 분류하였더니 LAA군이 12명(52.2%)으로 가장 많았고, SVO군 2명(8.7%), CE군 1명(4.3%), OD 또는 UD군 8명(34.8%)이었다. ASS의 발생률은 LAA군 1.3%, SVO군 0.3%, CE군 0.2%, OD 또는 UD군 1.5%였다. LAA군, SVO군, CE군 가운데 LAA군에서 ASS의 발생률이 가장 높았지만 OD 또는 UD군을 제외한 통계적 분석에서는 유의한 차이가 없었다($p=0.121$) (Table 4).

ASS가 발생하였던 23명 가운데 MRI에서 피질병변은 19명(82.6%), 피질하병변은 3명(13%), 열공경색은 1명(4.4%)에서 각각 관찰되었는데 피질병변이 유의하게 많았다($p<0.001$). 병변의 크기에 따른 분류에서는 작은병변 5명(21.7%), 중간크기병변 15명(65.2%), 큰병변 3명(13.1%)이었는데 중간크기 이상의

Table 6. EEG findings in patients with acute symptomatic seizure

	n=20 (%)
Epileptiform discharges	9 (45.0)
Focal spikes or sharp waves	9 (45.0)
Periodic lateralized epileptiform discharges	1 (5.0)
Ictal discharges	4 (11.1)

EEG; electroencephalography.

병변이 관찰되었던 군은 18명(78.3%)으로 작은병변을 보였던 군보다 유의하게 많았다($p=0.011$). 피질병변이 관찰되었던 19명 가운데 작은병변 3명(15.8%), 중간크기병변 13명(68.4%), 큰병변 3명(15.8%)이었으며, 중간크기 이상의 병변이 관찰되었던 환자가 16명(84.2%)으로 작은병변을 보였던 환자들보다 유의하게 많았다($p=0.004$). 전체 23명 가운데 전순환영역에 병변이 관찰되었던 환자는 21명(91.3%), 후순환영역은 2명이었는데, 전순환영역이 유의하게 많았다($p<0.001$). 피질병변을 보였던 19명 가운데 전순환영역에 병변이 관찰되었던 경우는 17명(89.5%)으로 후순환영역보다 유의하게 많았다($p=0.001$). 피질병변의 위치는 전두엽과 두정엽이 각각 11명(57.9%)으로 가장 많았고, 후두엽이 8명(42.1%), 측두엽은 7명(36.8%)이었으며, 10명(52.6%)에서 두엽 이상이 침범되었다. 출혈변환 23명 가운데 피질병변과 심부백질병변에서 각각 2명씩, 총 4명(17.4%)에서 관찰되었다(Table 5).

ASS가 발생하였던 23명 가운데 20명에서 각성-수면EEG를 시행하였는데 ASS 발생 후 24시간 이내에 검사가 이루어졌다. 뇌전증모양방전은 20명 가운데 9명(45.0%)에서 관찰되었는데 국소 극파 혹은 예파는 9명, PLEDs는 1명, 발작방전은 4명이었다(Table 6). 피질병변이 동반되었던 19명 가운데 16명에서 EEG를 시행하였는데 5명(31.3%)에서 뇌전증모양방전이 관찰되었다. 피질병변이 없는 4명 모두 EEG를 시행하였는데 그 중 2명(50.0%)에서 뇌전증모양방전이 관찰되었으며 피질병변의 유무에 따른 뇌전증모양방전의 차이는 없었다($p=0.625$).

급성허혈뇌졸중 후 ASS가 발생하기 전에 예방목적으로 항경련제를 복용한 환자는 없었으며 ASS가 발생한 후에 항경련제를 장기간 처방 받았던 환자도 없었다. ASS가 발생하였던 23명 가운데 14명은 외래진료를 받고 있었으며 9명은 전화로 후기비유발발작의 유무를 조사하였다. 평균추적기간은 급성허혈뇌졸

중의 발생일을 기준으로 17.8±14.9 (3-32)개월이었고 후기비유 발발작은 23명 가운데 3명(13.0%)에서 발생하였는데 생존자 15명 가운데 1명, 사망자 8명 가운데 2명이었다.

고 찰

본 연구에서 ASS가 발생하지 않았던 환자들은 MRI 분석과 EEG를 시행하지 않았기 때문에 ASS가 발생한 군과 발생하지 않은 군을 직접 비교할 수 없다는 한계가 있다. 그래서 본 연구에서는 ASS가 발생한 환자를 대상으로 피질병변의 유무, 병변의 위치와 크기 및 EEG 결과를 분석하였다.

1. ASS와 OS의 발생률

본 연구에서 ASS는 2,538명 가운데 23명(0.9%)에서 발생하였는데 조사기간 동안 매년 3-5명이었으며 OS는 15명(65.2%)이었다. 국내에서 동일한 기준으로 조사하였던 Kim 등²²의 연구에서는 ASS의 발생률이 0.8%로 본 연구결과와 유사하였지만 OS는 87.5%로 더 높았다. 대부분의 외국 연구들에서는 ASS의 발생률이 2-6%로 국내 연구결과들보다 훨씬 높았는데³⁻¹¹ 이는 본 연구는 후향연구이기 때문에 단순부분발작이나 가벼운 복합부분발작은 누락되었을 가능성이 있으므로 ASS의 발생률이 실제보다 낮게 나타났을 수 있다. 이 밖에 인종적 차이에 따른 급성허혈뇌졸중의 발병기전과 병변유형 및 발작에 대한 감수성의 차이 등에 의한 것으로 추정되지만 이렇게 큰 차이에 대한 정확한 원인은 알 수 없었다.

2. TOAST분류 및 유형별 ASS 발생률

본 연구에서 2,538명의 TOAST분류의 따른 유형은 LAA군

36.1%, SVO군 23.2%, CE군 19.6%로 각각 나타났는데 2013년 국내 뇌졸중임상연구센터에서 발표한 자료에는 LAA 36.1%, SVO 25.4%, CE 17.1%였는데 본 연구결과와 큰 차이가 없었다.²⁶ 외국의 몇몇 중요한 연구들²⁷⁻³¹의 TOAST분류결과를 종합하면 LAA 31.0±14.1%, SVO 24.5±7.7%, CE 18.3±5.7%로 나타났는데 국내에서는 외국보다 LAA의 비율이 높고 CE와 SVO의 비율은 큰 차이가 없었다(Table 7).

ASS의 발생률은 급성허혈뇌졸중의 병변의 위치, 크기, 특성 및 발생기전에 따라 차이가 나는데, 일반적으로 병변이 크거나 피질을 침범하는 경우 혹은 병변의 출혈변환이 동반되는 경우에는 ASS의 발생률이 높은 것으로 알려졌다.^{3-11,16,17} 본 연구에서 TOAST분류에 따른 유형별 ASS의 발생률은 LAA 1.3%, SVO 0.3%, CE 0.2%로 나타났는데 CE 혹은 SVO보다는 LAA에 의한 급성허혈뇌졸중 환자에서 ASS의 발생률이 높은 것으로 나타났지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.121$). 본 연구에서 LAA 비율이 서양보다 높음에도 불구하고 전체 ASS 발생률은 오히려 서양보다 낮았던 점이 특이하다. 일반적으로 CE에 의한 급성허혈뇌졸중은 병변의 크기가 크고 피질침범과 출혈변환이 빈번하기 때문에 ASS의 발생률이 높은 것으로 알려졌다^{13,26} 본 연구에서는 ASS의 발생률이 가장 낮았다 (Table 4). OD 혹은 UD 환자군에서 ASS의 발생률이 1.5%로 높게 나타났는데 이에 대한 정확한 이유는 알 수 없었다.

SVO에 의한 얼굴경색은 병변의 크기가 작고 피질병변이 동반되지 않기 때문에 ASS의 발생률이 낮은 것으로 알려졌다.^{3,4,7,10,12} 본 연구에서도 SVO군에서는 2명에서 발작이 발생하였는데 ASS의 발생률이 0.3%로 LAA군의 1.3%에 비하여 현저히 낮게 나타났다. 한 명은 1분 가량 팔과 입 주변의 강직경련이 발생하였고 병변은 미상핵에 관찰되었다. 다른 1명은 전신 강직발작이 발생하였으나 목격자의 정보가 부족하여 일차 혹은 이차 전신발작인지 구분이 불가능하여 분류불가에 해당되었으

Table 7. A summary of the studies reporting classification of acute ischemic stroke according to TOAST

	No. of patients	LAA (%)	CE (%)	SVO (%)	UD or OD (%)
Korea					
CRCS (2013) ²¹	>36,000	36.1	17.1	25.4	21.4
YUSR (2013)	2,528	36.1	19.4	23.2	21.3
The West					
Havard (1978) ²²	579	40	19	32	-
Pilot SDB (1984) ²³	708	24.3	28.2	14.1	33.3
Lausanne SR (1988) ²⁴	891	48	23	16	13
NINCDS SDB (1989) ²⁵	1,273	14	19	27	40
Hamburg SDB (1989) ²⁶	277	23.5	24.5	0.3	51.6

TOAST; trial of org 10172 in acute stroke treatment, LAA; large-artery atherosclerosis, CE; cardioembolism, SVO; small-vessel occlusion, UD; undetermined, OD; other determined, CRCS; clinical research center for stroke, YUSR; Yeungnam University Stroke Registry, SDB; stroke data bank, SR; stroke registry, NINCDS; national institute of neurological and communicative disorders and stroke.

며 조가비핵에 뇌경색이 관찰되었다. 열공경색에서 발작이 발생하는 기전으로는 시상피질회로의 손상으로 신경말단에서 흥분성 신경전달물질인 글루탐산염이 분비되어 발작이 발생할 것이라서 주장³²과 기저핵에 존재하는 억제성 신경전달물질인 감마아미노부티르산(GABA) 회로의 손상으로 발작이 발생한다는 주장이 있었다.^{33,34}

본 연구에서 TOAST 분류에 의한 LAA, CE 및 SVO의 비율이 외국의 연구결과와 큰 차이가 없으므로 국내와 외국의 ASS 발생률의 차이를 초래한 원인들 가운데 TOAST분류에 의한 급성허혈뇌졸중 발병기전의 차이는 영향을 미치는 않는 것으로 판단된다. 본 연구는 후향적으로 단일기관에서 조사되었기 때문에 외국의 연구결과보다 ASS 발생률이 낮게 나타났을 가능성이 있지만 국내 Kim 등²²의 연구결과와는 큰 차이가 없으므로 향후에 여러 센터에서 전향적 연구를 시행하여 확인할 필요가 있을 것으로 생각한다.

3. 급성허혈뇌졸중 병변의 위치, 크기 및 출혈변화

피질병변이 ASS 발생의 중요한 위험인자라는 것은 잘 알려졌다^{3-5,17,35} 급성허혈뇌졸중 병변의 주변에 존재하는 정상 피질에서 뇌전증모양방전이 발생하는 것으로 알려졌다.^{36,37} 본 연구에서도 ASS가 발생한 환자의 82.6%에서 피질병변이 관찰되었는데($p<0.001$) 이러한 결과는 기존 보고들과 일치하였다. 피질이 침범되었던 환자들 가운데 두 엽 이상에 걸쳐서 병변이 관찰되었던 경우는 52.6%로 하나의 엽만 침범된 경우와 차이가 없었다. 전순환영역에 병변이 관찰되었던 경우는 23명 중 21명(91.3%)으로 후순환영역보다 유의하게 많았는데($p<0.001$) 기존 보고와 비슷한 결과를 보였다.

병변의 크기와 위치에 대해서는 연구마다 기준이 조금씩 다르지만, 큰병변인 경우, 두 엽 이상을 침범한 경우 또는 전순환영역의 병변인 경우에 ASS의 발생률 높은 것으로 보고되었다.^{5,6,12,14,19,35} 대부분의 국내의 연구들에서 큰병변의 기준을 최대지름이 5 cm 이상인 경우로 하였기 때문에 본 연구에서도 동일한 기준을 설정하였다.^{14,22} ASS가 발생하였던 환자군에서 중간병변 이상을 보였던 환자가 작은병변을 보였던 경우보다 유의하게 많았는데($p=0.011$) 이는 SVO로 인한 열공경색에서 ASS의 발생률이 낮은 것과 연관된 것으로 추정된다.

급성허혈뇌졸중 병변에 출혈변환이 발생하면 이미 손상을 받은 피질의 허혈반음영(ischemic penumbra) 조직의 흥분성을 더욱 증가시켜 발작을 잘 일으키는 것으로 알려져 있다.^{3,5,12} ASS가 발생하였던 환자에서 출혈변환이 동반되는 경우는 9.0-36.8%로 연구자마다 차이가 많았다. 본 연구에서 출혈변환은 23명 가

운데 4명(17.4%)으로 나타났는데 LAD군과 SVO군이 각각 2명이었다.

4. 급성허혈뇌졸중의 중증도(severity)와 ASS 발생률

NIHSS 외에 modified Canadian Neurological Score, Scandinavian Stroke Scale 등과 같은 다른 척도를 사용하였던 몇몇 연구결과에 의하면 중증도가 심한 환자들에서 ASS의 발생률이 더 높은 것으로 보고되었다.^{12,16,38} 그러나 중증도는 병변의 크기와 위치에 의하여 결정되므로 다변량분석에서는 ASS 발생의 독립변수가 아니라는 연구결과도 있다.^{3,4} 본 연구에서 ASS의 발생률은 경증 0.83%, 중등도 0.66%, 중증 1.85%로 중증인 경우가 가장 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

5. 발작양상과 뇌전증지속상태

대부분의 연구에서 일차전신발작은 드물고 부분발작이 많은데 그 중에서 이차전신발작이 32-68%로 가장 흔한 유형으로 보고되었다.^{7,9,10,12,14-16} 본 연구에서도 이차전신발작이 12명(52.2%)으로 가장 많았고 복합부분발작이 5명(21.7%), 단순부분발작이 3명(13.0%)이었는데 부분발작이 23명 가운데 20명(87.0%)으로 대부분을 차지하였다. 일차전신발작은 없었고 분류불가는 3명(13.0%)이었는데 3명 모두 뇌파검사서 뇌전증양방전이 관찰되지 않았고 전구증상 없이 전신강직발작이 발생하였다. 두 명은 보호자가 발작의 형태를 정확히 기억하지 못하였고, 1명은 발작의 후반부만 목격하였기 때문에 발작형태로 이차전신발작과 일차전신발작의 구분이 불가능하였다. 뇌경색에 의한 발작은 국소 뇌병변에 의한 증상발작이므로 3명 모두 이차전신발작으로 추정된다.

본 연구에서는 단순부분발작이 13.0%를 차지하였는데 다른 연구에서는 10-35%로 보고되었다.^{4,8-10,22} 한 명은 편측 팔의 간대발작이 발생하였고 뇌파에서 발작간 뇌전증모양방전이 관찰되었다. 다른 한 명은 편측 입과 팔에 강직발작이 발생하였고 뇌전증양방전은 관찰되지 않았다. 나머지 1명은 편측 팔에 강직발작이 발생하였고 뇌파검사는 시행하지 못하였다.

단순부분발작 가운데 간대발작은 이상운동 혹은 일과성허혈발작에 의한 사지도리질(limb shaking)과 감별하여야 하고 강직발작은 근긴장이상과 구분하여야 한다. 본 연구에서도 1명에서 간대발작이 발생하였는데 허혈뇌졸중 환자를 대상으로 하였고 반신마비가 발생한 후에 간대발작이 일어났으며 뇌전증양방전이 관찰되었기 때문에 이상운동이나 일과성허혈발작에 의한 사지도리질은 아닐 것으로 판단된다. 뇌졸중 후에 발생하는 근긴

장이상은 조가비핵, 미상핵, 담창구, 시상 및 중뇌의 병변에 의하여 발생하며 뇌졸중 후 3개월에서 3년이 지나서 발생하고 빈번하게 재발하며 약물치료에 잘 조절되지 않는 것으로 알려졌지만³⁹ 본 연구의 환자들은 뇌경색의 급성기에 한 번 발생하였기 때문에 근긴장이상의 가능성은 낮을 것으로 판단된다.

ASS가 발생한 환자의 8-27%에서 뇌전증지속상태가 발생하는 것으로 보고되었는데^{4,5,14} 본 연구에서는 4명(17.4%)에서 뇌전증지속상태가 관찰되었다.

6. 뇌전증모양방전

허혈뇌졸중 환자의 급성기에 관찰되는 뇌전증모양방전이 ASS의 가능성을 시사하지만 동시에 급성 피질손상을 반영하기 때문에 발작이 발생하지 않았던 환자의 상당수에서 뇌전증모양방전이 관찰될 수 있다.⁴⁰ 그래서 ASS가 발생하였던 환자의 EEG에서 뇌전증모양방전의 유무가 발작의 재발 예측에 도움이 된다는 보고도 있지만^{4,41} 그렇지 않다는 주장도 있다.^{40,42} 급성 허혈뇌졸중 후 ASS가 발생한 환자에서 EEG를 시행하면 국소 극파나 예파, PLEDs와 같은 뇌전증모양방전이 5-27%에서 관찰되는 것으로 보고되었지만 연구자마다 ASS의 시간적 정의가 조금씩 다르기 때문에 이를 감안하여야 한다.^{5,14,21,22,41,43} 본 연구에서는 20명에서 EEG를 시행하였고 뇌전증모양방전은 7명(35.0%)에서 관찰되었는데 이는 다른 연구결과들보다 높았다. TOAST분류에서 LAD군 3명, OD 혹은 UD군이 4명이었고 SVO군과 CE군에서는 없었다. 피질병변의 유무, 뇌졸중의 중증도 및 병변의 크기와 뇌전증모양방전은 상관관계가 없었다. EEG를 시행하지 않았던 환자 3명 가운데 1명은 검사를 거부하였고 단순부분발작이 발생하였다. 다른 2명은 상태가 급격히 나빠져 검사를 시행하지 못하였으며 전신강직간대발작을 보였다.

7. 후기비유발발작의 발생

급성허혈뇌졸중에서 ASS는 뇌전증 발생의 위험인자로 알려졌는데^{5,6,17,19} 급성허혈뇌졸중 환자의 1.5-3.3%에서 뇌전증이 발생하지만,^{5,6,12,19,22} ASS가 발생한 환자에서는 훨씬 더 높은 32-38.5%에서 뇌전증이 발생하는 것으로 알려졌다.^{15,22} 본 연구에서도 ASS가 있었던 환자들을 대상으로 후기비유발발작의 발생을 조사하였는데 전체 23명 가운데 3명(13%)에서 발생하였다. 병변의 크기는 큰병변, 중간병변, 작은병변이 각각 1명이었고, 3명 모두 피질병변이 동반되었으며 2명에서는 EEG에서 뇌전증모양방전이 관찰되었다. 기존의 연구결과보다는 후기비유

발발작의 발생률이 낮았는데 본 연구가 후향조사이고 외래진료를 중단한 경우에는 전화를 통하여 보호자에게 확인하였기 때문에 실제보다 후기비유발발작의 발생률이 낮게 나왔을 것으로 판단된다. 아울러 다른 연구들에서는 ASS의 시간적 정의를 14일로 하였지만 본 연구에서는 7일을 기준으로 하였기 때문에 급성허혈뇌졸중 발생 후 8-14일 사이에 발작이 발생하였던 환자들이 제외되었다. 뇌경색 발생 후 1-2주 이상 지나서 발작이 일어나면 뇌전증으로 이행할 가능성이 높다는 보고^{5,12}가 있으므로 이 또한 결과에 영향을 미쳤을 것으로 추정된다.

8. 결론

본 연구는 단일 센터에서 시행되었고, ASS가 발생한 환자의 수가 적었으며 ASS가 발생하지 않은 환자들의 MRI를 분석하지 않았기 때문에 급성허혈뇌졸중에서 ASS의 발생에 관계된 위험인자를 정확하게 파악하기에는 무리가 있다. 후향연구이므로 ASS의 발생률이 실제보다 낮게 나타났을 수 있으며 후기비유발발작의 발생률을 정확하게 조사하기에는 한계가 있다. ASS의 발생률과 위험인자의 정확한 조사를 위하여 향후 여러 센터의 공동연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, Bergmark L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. *Epilepsia* 1996;37:224-229.
2. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010;51:671-675.
3. Alberti A, Paciaroni M, Caso V, Venti M, Palmerini F, Agnelli G. Early seizures in patients with acute stroke: frequency, predictive factors, and effect on clinical outcome. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:715-720.
4. Labovitz DL, Hauser WA, Sacco RL. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology* 2001;57:200-206.
5. Lamy C, Domigo V, Semah F, Arquizan C, Trystram D, Coste J, et al. Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults. *Neurology* 2003;60:400-404.
6. So EL, Annegers JF, Hauser WA, O'Brien PC, Whisnant JP. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* 1996;46:350-355.
7. Procaccianti G, Zaniboni A, Rondelli F, Crisci M, Sacquegna T. Seizures in acute stroke: incidence, risk factors and prognosis. *Neuroepidemiology* 2012;39:45-50.
8. Alvarez V, Rossetti AO, Papavasileiou V, Michel P. Acute seizures in acute ischemic stroke: does thrombolysis have a role to play? *J Neurol* 2013;260:55-61.
9. Conrad J, Pawlowski M, Dogan M, Kovac S, Ritter MA, Evers S. Seizures after cerebrovascular events: risk factors and clinical features.

- Seizure* 2013;22:275-282.
10. Pezzini A, Grassi M, Del Zotto E, Giossi A, Volonghi I, Costa P, et al. Complications of acute stroke and the occurrence of early seizures. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:444-450.
 11. Beghi E, D'Alessandro R, Beretta S, Consoli D, Crespi V, Delaj L, et al. Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology* 2011;77:1785-1793.
 12. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Cote R, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000;57:1617-1622.
 13. Giroud M, Gras P, Fayolle H, Andre N, Soichot P, Dumas R. Early seizures after acute stroke: a study of 1,640 cases. *Epilepsia* 1994;35:959-964.
 14. Gupta SR, Naheedy MH, Elias D, Rubino FA. Postinfarction seizures. A clinical study. *Stroke* 1988;19:1477-1481.
 15. Kilpatrick CJ, Davis SM, Hopper JL, Rossiter SC. Early seizures after acute stroke. Risk of late seizures. *Arch Neurol* 1992;49:509-511.
 16. Reith J, Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Seizures in acute stroke: predictors and prognostic significance. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1997;28:1585-1589.
 17. Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons JB, Oliveres M, Comes E. Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke* 1997;28:1590-1594.
 18. Kilpatrick CJ, Davis SM, Tress BM, Rossiter SC, Hopper JL, Vandendriesen ML. Epileptic seizures in acute stroke. *Arch Neurol* 1990;47:157-160.
 19. Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *BMJ* 1997;315:1582-1587.
 20. Lim JK, Lee YH, Lee DK, Yi SD, Suh CK, Park YC. Seizure after stroke. *J Korean Med Assoc* 1990;33:646-655.
 21. Jeun SS, Eah KY. Seizures after cerebral infarction. *J Korean Neurol Assoc* 1998;16:494-499.
 22. Kim HJ, Kang HJ, Kim JH, Park K-D, Choi K-K, Lee HW. The Clinical Characteristics and the Prognosis of Poststroke Seizures after Ischemic Cerebral Infarction. *J Korean Epilep Soc* 2006;10:139-145.
 23. Stroke--1989. Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Report of the WHO Task Force on Stroke and other Cerebrovascular Disorders. *Stroke* 1989;20:1407-1431.
 24. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
 25. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470-472.
 26. Clinical Research Center for Stroke. Korean Stroke Registry. <http://www.strokedb.or.kr>.
 27. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, Goldstein RJ, Duncan GW, Kistler JP, et al. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology* 1978;28:754-762.
 28. Kunitz SC, Gross CR, Heyman A, Kase CS, Mohr JP, Price TR, et al. The pilot Stroke Data Bank: definition, design, and data. *Stroke* 1984;15:740-746.
 29. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988;19:1083-1092.
 30. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 1989;25:382-390.
 31. Spitzer K, Becker V, Thie A, Kunze K. The Hamburg Stroke Data Bank: goals, design and preliminary results. *J Neurol* 1989;236:139-144.
 32. Ross DT, Ebner FF. Thalamic retrograde degeneration following cortical injury: an excitotoxic process? *Neuroscience* 1990;35:525-550.
 33. Coulter D. Thalamocortical anatomy and physiology. In: Engel J, Pedley TA, Aicardi J. *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Vol. 3. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008;353-366.
 34. Proctor M, Gale K. Basal ganglia and brainstem anatomy and physiology. In: Engel J, Pedley TA, Aicardi J. *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Vol. 3. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008;367-384.
 35. Lancman ME, Golimstok A, Norscini J, Granillo R. Risk factors for developing seizures after a stroke. *Epilepsia* 1993;34:141-143.
 36. Awada A, Omojola MF, Obeid T. Late epileptic seizures after cerebral infarction. *Acta Neurol Scand* 1999;99:265-268.
 37. Pohlmann-Eden B, Fatar M, Hennerici M. The preserved cortical island sign is highly predictive of postischemic seizures. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:282.
 38. Lossius MI, Ronning OM, Slapo GD, Mowinckel P, Gjerstad L. Poststroke epilepsy: occurrence and predictors--a long-term prospective controlled study (Akershus Stroke Study). *Epilepsia* 2005;46:1246-1251.
 39. Bansil S, Prakash N, Kaye J, Wrigley S, Manata C, Stevens-Haas C, et al. Movement disorders after stroke in adults: a review. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2012;2.
 40. Carrera E, Michel P, Despland PA, Maeder-Ingvar M, Ruffieux C, Debatisse D, et al. Continuous assessment of electrical epileptic activity in acute stroke. *Neurology* 2006;67:99-104.
 41. De Reuck J, Goethals M, Claeys I, Van Maele G, De Clerck M. EEG findings after a cerebral territorial infarct in patients who develop early- and late-onset seizures. *Eur Neurol* 2006;55:209-213.
 42. Holmes GL. The electroencephalogram as a predictor of seizures following cerebral infarction. *Clin Electroencephalogr* 1980;11:83-86.
 43. Horner S, Ni XS, Duft M, Niederkorn K, Lechner H. EEG, CT and neurosonographic findings in patients with postischemic seizures. *J Neurol Sci* 1995;132:57-60.