뇌전증과 사망

문혜진 김근태^a 강경욱^b 김수연^c 구용서^d 이서영^e 대한뇌전증학회 역학위원회

순천향대학교 부천병원 신경과, 계명대학교 동산병원 신경과^a, 전남대학교병원 신경과^b, 서울대학교어린이병원 소아청소년과^c, 서울아산병원 신경과^d, 강원대학교병원 신경과^e

Epilepsy and Mortality

Hye-Jin Moon, MD, Keun Tae Kim, MD^a, Kyung Wook Kang, MD^b, Soo Yeon Kim, MD^c, Yong Seo Koo, MD^d, Seo-Young Lee, MD^e, on behalf of Epidemiology Committee of Korean Epilepsy Society

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

Department of Neurology, Keimyung University Dongsan Medical Center, Daegu, Korea^a

Department of Neurology, Chonnam National University Hospital, Gwanju, Korea^b

Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital, Seoul, Korea^c

Department of Neurology, Asan Medical Center, Seoul, Korea^d

Department of Neurology, School of Medicine, Kangwon National University, Chuncheon, Korea^e

Epilepsy is associated with an increased risk of premature death. Epilepsy-related premature mortality imposes a significant burden on public health. This review aims to update the previous assessments of mortality among people with epilepsy and to identify associated factors, causes of death, and preventable causes of death in epilepsy patients. We also reviewed the mortality of epilepsy patients who had undergone epilepsy surgery. Finally, we suggest a further direction of studies about the mortality of people with epilepsy.

J Korean Neurol Assoc 38(1):1-8, 2020

Key Words: Epilepsy, Seizures, Mortality, Mortality, premature, Epidemiology

서 론

뇌전증은 국내 인구 1,000명당 약 3.8명(95% 신뢰구간 3.81-3.87)이 앓고 있는 흔한 중추신경계 질환이다.¹ 치매나 뇌졸중과 달리 전 연령대에서 발병하여 만성적인 경과를 보이는 경우가 많고, 조기 사망(premature death)을 초래하여 공공의료에 큰 부담으로 작용한다.² 표준화사망비(standardized mortality ratio, SMR)란 실제 관찰된 사망자 수를 참고집단(reference population)에서의 기대되는 사망자 수로 나눈 값을 의미하는데, 여러 연구에서 뇌전증 환자의 SMR은

1.3-7.2로 보고된다.³⁻⁵ 대상과 방법에 따라 정도의 차이는 있으나 일반 인구에 비하여 뇌전증 환자에서 높은 사망률을 보이는 것이다. 특히 소아, 사회경제적 상태가 취약한 경우, 정신질환을 동반한 경우, 난치성 뇌전증의 경우, 증상성(symptomatic) 원인을 가지는 경우에 진단 후 초기에 사망률이 더 높은 것으로 알려졌다.⁵

본 종설에서는 뇌전증 환자의 사망률 및 사망에 관련된 인자에 대하여 고찰하고, 뇌전증 환자의 다양한 사망 원인 중에서 예방 가능한 사망을 규명하고 이를 줄이기 위한 방안을 논하고자 한다. 또한, 뇌전증의 치료 방법 중 수술과 관련된 사망률을 살펴보고, 국내에서 진행된 뇌전증 환자의 사망과 관련한 연구를 정리하여 향후 연구 방향에 대한 제언으로 종설을 마무리하고자 한다.

Received July 19, 2019 Revised October 14, 2019

Accepted October 14, 2019

Address for correspondence: Seo-Young Lee, MD

Department of Neurology, Kangwon National University Hospital, 156

Baengnyeong-ro, Chuncheon 24289, Korea

Tel: +82-33-258-2431 Fax: +82-33-258-2103

E-mail: leeseoyoung@kangwon.ac.kr

* This study was supported by Samjin Pharm. Co., Ltd.

본 론

1. 뇌전증 환자의 조기 사망(early death)과 관련 인자

2017년 Epilepsia지에 발표된 두 편의 체계적 문헌고찰(systematic review)에 따르면,^{3,4} 고소득 국가(high-income country)와 저소득/중간소득 국가(low/middle-income country)에서 모두 뇌전증 환자는 일반 인구에 비하여 높은 사망률을 보였다. Thurman 등⁴은 고소득 국가에서 시행된 46편의 연구를 분석하였는데, 모든 연구에서 뇌전증 환자의 조기 사망이 보고되었다. 전 연령의 환자를 포함한 6개의 신환 코호트에서의 가중평균 SMR(weighted median SMR)는 2.3 (range 1.6-3.0)이었다. Levira 등³은 저소득/중간소득 국가에서 시행된 17편의 연구를 고찰한 결과, 인도에서 시행된 단 하나의 인구집단 기반 연구(population based study)를 제외한 모든 연구에서 뇌전증 환자의 조기 사망이 확인되었으며, 7개의 인구집단 기반 연구에서 가중평균 SMR를 2.6 (range 1.3-7.2)으로 보고하였다.

Gorton 등⁶은 잉글랜드의 Clinical Practice Research Datalink (1998-2014), 웨일즈의 Secure Anonymised Information Linkage Databank (2001-2014)의 이차 정보(secondary data)를 이용한 연구에서 약 5만 8천 명에 달하는 뇌전증 환자를 최장 16년간 관찰하였을 때, 대조군에 비하여 사망의 위험비(hazard ratio)가 2.77 (95% 신뢰구간 2.43-3.16)이라고 보고하였다.

1) 성별(sex)

대부분의 인구집단 기반 코호트 연구에서 사망률의 증가는 남성과 여성에서 비슷하다. 최근의 체계적 문헌고찰⁵에 따르면, 11편의 코호트 연구 중 남성과 여성의 SMR가 통계적으로 유의하게 차이가 있었던 연구는 단 한 편이었으며 남성에서 2.3, 여성에서 0.8로 보고되었다.

2) 연령(age)

일반적으로 전 연령을 포함한 연구에서 SMR는 2-3으로 보고되나 16세 미만의 소아만을 대상으로 한 연구에서는 7-7.5로 더 높은 사망률을 보인다.^{7,8} 진단 시 연령에 따른 SMR는 생애 첫 1년 이내 진단된 환자군에서 가장 높아 22.3에 이른다.⁴ 사망 시 연령에 따른 SMR는 45세까지 6.4-8.5 정도로 높게 유지되다가 감소하여 65세 이후로는 1.4-2.6으로 낮아진다.⁹⁻¹¹

3) 질병 기간(epilepsy duration)

진단 첫 해의 SMR가 가장 높고 이후 점차 감소하는 추세를 보인다. 우간다에서 시행된 연구¹²에서는 진단 5년 이내에 SMR가 8.6에 달하다가 5-9년째에는 3.6으로 감소하였으며, Ohio medic-aid claims data를 이용한 보고¹³에서는 진단 후 3년까지 SMR가 2 이상이었다가 이후 점차 감소하여 16년째에는 1로 감소하였다.

4) 발작 유형(seizure type)

뇌전증 신환을 대상으로 한 코호트 연구들을 살펴보면, 전신강직간대발작은 2.7-3.9의 SMR를 보인 반면, 부분발작은 1.5-2.1로 다소 낮은 경향을 보였다.^{14,15} 이러한 발작 유형의 영향은 질병 이환 기간에 따라 다르게 작용한다고 보고한 흥미로운 연구도 있는데, 새롭게 진단된 환자 그룹에서는 복합부분발작의 SMR가 5.6으로 가장 높았고, 진단 후 4년 이상이 지난 환자 그룹에서는 이차성 전신강직간대발작이 3.4로 가장 높은 SMR를 보였다.¹⁴

5) 발작 빈도(seizure frequency)

발작의 빈도에 따른 사망률은 모든 연구에서 발작 빈도가 최저인 그룹은 낮은 사망률을 보였고, 발작 빈도가 높은 그룹은 최대 4.69 (95% 신뢰구간 1.41-1.60)의 상대위험도(relative risk, RR)를 보였다.¹⁶ 소아기에 발병한 뇌전증 신환 150명을 40년간 관찰한 코호트 연구에서 5년간 발작이 없는 최종 관해(remission) 환자에서는 사망률의 증가가 관찰되지 않았다.¹⁷ 또한 관해에 도달한 환자는 그렇지 않은 환자에 비하여 생존율에서 개선을 보였다.¹⁶

6) 뇌전증의 병인(etiology)

뇌전증의 병인을 특발성(idiopathic), 잠재성(cryptogenic), 증상성(symptomatic)으로 분류하여 시행된 연구가 대부분인데, 공통적으로 증상성 뇌전증 환자의 사망률이 가장 높았다(SMR 2.2-4.3).¹⁶ 반면, 특발성 혹은 잠재성 뇌전증 환자의 SMR는 0.9-2.1로 상대적으로 사망률 증가가 적거나 없었으며,⁴ 소아보다는 성인에서 더욱 사망에 대한 영향이 낮았다.¹⁵

7) 사회경제적 요인(socio-economic status)

뇌전증은 낮은 수준의 사회경제적 인구에서 유병률이 더 높다.¹⁸ 미국의 저소득층 의료 보장 제도를 이용한 보고에 따르면,¹³ 이들의 뇌전증 유병률은 미국 일반 인구의 약 10배이며 수명이 17년 정도 짧다. 또 다른 연구에서는 나이가 45세 이상인 경우, 의료보험이 없는 경우, 수입이 낮은 경우, 동반질환이 5개 이상인 경우 사망률이 증가하는 것으로 보고하였다. 앞서 소개한 체계적 문헌

고찰 연구에서 고소득 국가의 뇌전증 환자의 SMR는 2.3으로 저소득 또는 중간소득 국가의 2.6보다 다소 낮았다.^{3,4}

2. 뇌전증 환자의 사망 원인(cause of death)

뇌전증 환자의 사망 원인은 다양하다. 첫째, 뇌전증 환자에서 갑작스런 예기치 못한 사망(sudden unexpected death in epilepsy patients, SUDEP), 뇌전증지속상태(status epilepticus), 발작과 관련된 사고(낙상, 익사, 교통사고 등)와 같이 ‘뇌전증과 직접적으로 연관된 원인’, 둘째, 흡인성 폐렴이나 자살, 항뇌전증약과 관련된 심혈관계 질환 등 ‘뇌전증과 간접적으로 관련된 원인’, 셋째, 뇌종양이나 뇌졸중 등 ‘뇌전증의 기저질환에 의한 원인’으로 나눌 수 있다.¹⁹

1) SUDEP

SUDEP은 뇌전증과 직접적으로 관련된 사망 원인 중 가장 중요한 범주로, 사망을 일으킬 만한 명백한 이유가 없이 갑작스럽고 예상치 못한 상황에서 사망하는 것을 의미한다. SUDEP은 1997년에 Nasher²⁰와 Annegers²¹가 각각 다른 정의를 제안하여 사용해왔으나 2012년에 SUDEP에 대한 통합된 정의가 Nasher 등²²에 의해 제안되었다. 이들은 (1) 확실한(definite) SUDEP: 부검으로 확인된 경우, (2) 개연성이 있는(probable) SUDEP: 부검은 하지 않았지만 모든 임상적 조건을 만족하는 경우, (3) 가능성이 있는(possible) SUDEP: SUDEP의 가능성이 높지만 다른 원인도 가능할 때, (4) 근접(near) SUDEP: 심폐정지가 1시간 이상 있었으나 소생되었고 다른 원인이 발견되지 않는 경우, (5) SUDEP이 아님: 사망의 다른 원인이 명확한 경우, (6) 미분류: 정보가 부족하거나 분류가 불가능한 경우로 뇌전증 환자의 사망을 SUDEP과 관련하여 분류하였다.

SUDEP의 사망자 수는 2010년 미국에서 100,000명의 인구 중에서는 0.81명, 1,000명의 환자 중에서는 1.16명으로 다른 알츠하이머치매, 뇌졸중, 파킨슨병, 근위축측삭경화증, 다발경화증 등 다른 신경계 질환의 사망률에 이어 6번째로 많은 것으로 알려져 있다.²³ 하지만 실제로 이 질병으로 인하여 75세의 평균 수명까지 삶을 잃은 것(years of potential life lost)으로 따지면 신경계 질환 중에서는 뇌졸중 다음으로 많아서 그 질병 부담이 상당하다.²³

2017년에 미국신경과학회 및 미국뇌전증학회에서 SUDEP의 발병률과 위험요인에 대한 가이드라인을 제시하였다.²⁴ 이에 따르면, 소아에서의 SUDEP은 0.22/1,000환자-년(95% 신뢰구간 0.16-0.31)이고, 성인에서는 1.20/1,000환자-년(95% 신뢰구간 0.64-2.32)으로 알려져 있다. 전체 나이에서는 0.58/1,000환자-년(95% 신뢰구간

0.31-1.08)으로 알려져 있다. 또한, 전신강직간대발작의 발생이 주요 위험인자이며, 그 빈도가 SUDEP의 위험도를 높이는 것으로 알려져 있다. 그 외에도 뇌전증발작이 1-5년간 남아 있는 경우, 약물에 반응하지 않는데 항뇌전증약을 증가시키지 않는 경우에도 SUDEP의 위험도가 높아지는 것으로 알려져 있다. 반면, SUDEP의 위험도를 낮추는 인자는 밤에 보호자가 있는 경우, 밤에 뇌전증발작 모니터링을 시행하는 경우로 알려져 있다. 따라서, 임상가들은 이러한 정보에 대하여 환자에게 알리고, 뇌전증발작을 완전히 조절하도록 노력하여 SUDEP의 발생 위험을 낮추는 것이 필요하다.

2) 뇌전증지속상태

뇌전증지속상태는 5분 이상 뇌전증발작이 지속되는 상태를 말하고 이환율 및 사망률이 매우 높은 것으로 알려져 있다.²⁵ 최근 메타분석에 따르면 증례치명율(case fatality rate)은 14.9% (95% 신뢰구간 11.7-18.7)로 알려져 있고, 약물 치료에도 반응이 없는 불응성 뇌전증지속상태(refractory status epilepticus)인 경우에는 증례치명율이 33.3% (95% 신뢰구간 23.9-44.2)까지 올라간다.²⁶ 나이에 따른 차이가 관찰되는데, 소아의 14.0% (95% 신뢰구간 9.7-19.6)보다 노인에서 24.9% (95% 신뢰구간 15.5-37.5)로 다소 높은 편이다. 원인 중에서는 급성 증상성 원인(acute symptomatic etiology)이 가장 기여를 많이 하는 것으로 알려져 있다.

선진국에서의 증례치명율은 15.6% (95% 신뢰구간 13.0-18.6)이고, 개발도상국의 경우에는 14.1% (95% 신뢰구간, 9.1-21.2)여서 큰 차이를 보이고 있지 않지만, 1년 조사항률(crude annual mortality rate)은 0.98/100,000명(95% 신뢰구간 0.74-1.22)이고, 선진국에서는 1.19/100,000명(95% 신뢰구간 0.70-1.68)이며, 개발도상국에서는 2.92/100,000명(95% 신뢰구간 1.7-7.53)이다.

초불응성 뇌전증지속상태(super-refractory status epilepticus)는 마취약제까지 사용하여 24시간 이상 뇌전증지속상태가 해결되지 않거나 마취약제를 중단하는 경우에 다시 발생하는 경우를 의미한다.²⁷ 최근 독일에서 시행된 연구에 따르면 비불응성 뇌전증지속상태의 증례치명율은 9.6%, 불응성 뇌전증지속상태의 증례치명율은 15.0%, 초불응성 뇌전증지속상태의 증례치명율은 39.9%로 알려져 있다.²⁸ 실제 전체 뇌전증지속상태의 환자 중에서 13%만이 초불응성 뇌전증지속상태이지만 관련 비용은 전체의 56%를 차지한다는 점에서 이에 대한 치료법 개발이 필요한 상황이다.

3) 발작과 관련된 사고

표본에 따라 차이가 있지만 뇌전증 환자의 익사로 인한 SMR는 영미권에서 약 2.0에서 13.8,^{4,29,30} 중국에서는 39.0에서 82.4까

지^{11,31} 보고되었으며, 최근에 발표된 메타연구에서 오즈비(odds ratio)가 7.7로 보고된 바 있다.⁴ 추락은 보고에 따라서 다양한데, 미국에서는 SMR가 0.80으로 오히려 낮게 보고된 바 있으나,²⁹ 다른 연구에서는 4.6에서 8.5,⁴ 중국에서는 9.8에서 20.8까지^{11,31} 보고되었고, 최근의 메타연구에서 오즈비가 8.5로 보고되었다. 이전의 보고에서 모든 종류의 외상을 포함하여 분석하는 경우에는 외상에 의한 SMR은 1.3에서 5.6, 오즈비는 1.4에서 3.6으로 보고되었다.⁴ 외상으로 인한 사망 통계에서는 분류의 어려움과 사망 원인의 교란 현상으로 인하여 해석에 주의해야 하는데, 교통사고나 경련에 이은 두부 외상 등의 분류가 어려운 경우가 있기 때문이다.

4) 자살

자살은 한국에서 전체 인구에서 5번째로 많은 사망 원인이며, 10-30대에서는 1위의 사망 원인이다.³² 자살 사망률은 2017년 기준으로 Organization for Economic Cooperation and Development 36개국 중 한국에서 가장 높다.³³ 국내에서 특히 주목해야 하는 문제이다. 뇌전증 환자에서 자살률은 일반 인구에 비하여 3배 가량 높은 것으로 추정된다.³⁴ 그러나 뇌전증 환자에서의 자살률은 연구에 따라 편차가 크며, 소규모이거나³⁵ 보건 행정 자료를 이용하여 산출된 것들로^{36,37} 증거 수준이 높지 않다. 시기별로는 덴마크 보건 행정 자료를 이용한 연구에서 진단 6개월 이내에 자살률이 높게 나타났다.³⁶

뇌전증 환자에서 자살률을 높이는 요인으로 첫째, 뇌전증 환자에서 합병되는 정신질환을 주요한 요인으로 꼽을 수 있다. 뇌전증 환자의 30-70%에서 정신질환이 합병되어 일반 인구에 비하여 2-3배 높고, 다른 만성 신경질환에 비해서도 높은 편이다.³⁸ 뇌전증 환자에서 자살률은 기분장애가 합병된 경우 32배, 조현병이 합병되면 13배 증가하였다.³⁶ 강한 우울감이 발작 중, 발작 후 또는 발작 사이에 엄습하는 환자에서 자살이 많이 발생하였다.³⁵ 그러나 일반 인구에서의 자살은 90%가 정신질환과 관련되지만³⁴ 뇌전증 환자에서 발생하는 자살은 정신질환 외의 다른 요인이 있을 것으로 추정되는데, 덴마크의 연구에서 정신질환이 합병된 경우를 제외하여도 자살의 위험이 2배 높았다.³⁶

둘째, 뇌전증 자체 요인을 의심하기도 한다. 발작 후 자살 사고(suicidal idea)가 난치성 초점성 뇌전증에서 자주 생기기도 하였다. 특히 측두엽뇌전증과 자살과의 관련성이 제기되었다. 또한, 측두엽절제술(temporal lobectomy) 후에 자살이 관찰되기도 하였다. 이는 수술 후 경련이 늘었던 경우나 완전히 조절되었던 경우에도 발생하였다. 그러나 뇌전증 아형에 따른 차이를 발견하지 못한 연구도 있다.^{34,35}

셋째, 항경련제와의 관련성이 제기되었다. 항경련제와 자살과의 관련성에 대한 논란은 2008년 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA) 보고서로부터 시작되었다. 이는 항경련제를 이용한 210개의 무작위 대조 연구(randomized controlled trial)에서 보고된 부작용을 메타분석한 것이다. 항경련제군은 위약군에 비하여 자살 위험률이 1.55배였고, 항경련제별로는 topiramate만이 유의하게 위험률이 높았다(오즈비 2.53). 적응증별로는 뇌전증 용도로 이용한 경우가 오즈비가 3.53으로 가장 높았고, 정신질환과 기타 용도에서는 각각 1.51, 1.87이었다. 성별에 따라서는 남자에서 항경련제군이 2.44배로 유의하게 자살률이 높았고, 연령에 따라서는 31-64세에서 높았다.³⁹ 그러나 이 FDA 보고서에는 자발적으로 보고한 자살 자료만 이용하였고 체계적으로 자살 여부를 확인한 것은 아니었다. 이러한 연구 방법의 경우, 보고 바이어스(report bias)가 생길 수 있어 selective serotonin reuptake inhibitors조차도 자살률이 높게 나온 바 있다. 게다가 메타분석의 대상이 되었던 연구들 중 양측 모두에 자살이 전혀 없었던 경우는 정보가 부족하다고 간주하여 분석에서 제외하기도 하였다.⁴⁰

이후 이 주제에 대하여 보건 행정 자료를 이용한 연구가 주로 이루어졌다. 영국의 The Health Improvement Network 데이터베이스를 이용하여 항경련제와 자살의 관련성을 조사한 연구에서는 뇌전증이나 조울증 때문에 처방받은 경우는 자살 위험이 증가하지 않았고, 이외의 사유로 항경련제를 처방받은 환자에서 자살이 증가하였다.³⁷ 영국의 General Practice Research Database를 이용한 연구에서는 항경련제를 barbiturate, 관습적 항경련제, 새로운 항경련제 중 우울증을 유발할 가능성이 높은 것과 낮은 것의 네 종류로 나누어 자살 발생에 대한 효과를 분석하였다. 새로운 항경련제 중 우울증을 유발할 가능성이 높은 항경련제를 이용한 군에서만 자살의 위험이 3배로 증가하였고, levetiracetam만이 유의하게 위험이 높았다(오즈비 6.42).⁴¹ 그 외의 연구들에서는 자살률이나 항경련제와 관련한 자살 위험에 대하여 일관되지 않은 결과들을 보였다. 지금까지의 연구는 자살 사고나 행동에 대한 정보가 없거나, 신환만 포함한 것이 아니거나, 단독 요법만을 대상으로 하지 않아서 항경련제 자체의 효과를 파악하는 데에 한계가 있다.⁴²

이를 바탕으로 국제뇌전증연맹(International League Against Epilepsy)의 신경정신생물학위원회(Commission on Neuropsychobiology)에서는 다음과 같이 전문가 합의 선언(expert consensus statement)을 발표하였다. (1) 일부 항경련제가 자살에 이르게 할 만한 정신적 문제와 관련되긴 하지만 실질적인 자살 위험은 확립되지 않았고 낮아 보인다. 뇌전증에서의 자살은 다양한 요인을 가지고 있으므로, 자살의 위험이 높다고 하여 항경련제를 중단해서는 안 된다.

(2) 의사는 적절한 선별 도구를 통하여 뇌전증 환자의 자살 위험을 파악해야 한다. 또한, 항경련제를 시작하거나 바꿀 때 기분 변화나 자살에 대한 생각이 든다면 의사에게 말하도록 안내해야 한다. (3) 신약의 임상시험 시 정신적 부작용이 체계적으로 수집되어야 한다.³⁴

3. 뇌전증 수술과 사망

난치성 뇌전증 환자의 경우 여러 영상검사, 뇌파검사 등을 통하여 수술 치료로 해결하려는 노력이 계속되어 왔으며 최근에는 수술 적응증이 점차 확대되고 있다. 여기에서는 뇌전증 수술과 사망에 관련된 지표를 중점적으로 다루어보고자 한다.

1) 장기 사망률

뇌전증 수술 후의 장기 사망률은 통계학적으로 볼 때 수술을 받지 않은 군과 비교하여 수술의 가치를 판단하는 중요한 인자이다. 많은 연구에서 이에 대한 보고를 통하여 수술의 효용성을 입증하였다. 뇌전증 수술에서 가장 많은 부분을 차지하는 측두엽뇌전증에 대한 엽절제술의 경우 1950년대부터 시도되기 시작하여 수술 전 검사 및 절제 범위 등에 있어 발전을 거듭해왔다.⁴³ 2001년에는 Wiebe 등⁴⁴이 측두엽뇌전증의 수술에 관한 전향적 무작위 대조 연구를 발표하였으며 각각 40명의 수술군과 비수술군을 1년간 비교한 결과 수술한 환자들이 유의하게 경련이 감소한 것 외에도(RR 15.00, $p < 0.001$) 비수술군에서 뇌전증 환자의 돌연사(SUDEP) 1예가 발생하여 뇌전증 수술로 사망률의 감소를 가져올 수 있음을 시사한 바 있다. 이외 참고할 만한 연구는 후향적 관찰 연구가 주를 이루며 어느 정도 의미 있는 장기 사망률의 감소를 나타내었다.⁴⁵⁻⁴⁸

뇌전증 수술로 측두엽뇌전증에 대한 엽절제술 외에도 피질절제술, 뇌량절개술, 반구절제술 등이 시행되며 각각의 수술들에 대한

장기 사망률에 대한 자료는 많지 않으나 메타분석 혹은 대규모 후향적 관찰 연구에서 일부 확인이 가능하다. 2003년 Nilsson 등⁴⁹이 발표한 자료에 따르면 측두엽뇌전증 수술의 SMR는 4.0, 측두엽 외 피질절제술 및 기타 수술의 경우 각각 6.4 및 6.5로 확인되었다. 뇌전증 수술 후의 장기 사망률은 일반 인구 수준까지 유의하게 낮아지지는 않으나 많은 연구에서 세부 분석 결과 수술 후 경련 조절이 완전히 된 경우(Engel class I) 사망률이 유의하게 낮아지는 것으로 나타났다.⁴⁷⁻⁵⁰

국내에서 뇌전증 수술과 사망률에 관련된 대규모 연구는 매우 제한적이거나 2015년 한국보건의료연구원의 연구 사업으로 난치성 뇌전증의 수술 치료에 대한 분석 결과가 발표되었다.⁵¹ 1,443명의 수술군과 1,443명의 비수술군 비교 결과 비수술군에서 121건의 사망이 있었던 것에 비하여 수술군에서는 42명의 사망이 보고되어 유의한 차이를 보였다. 이 외 단일기관에서 뇌전증 수술의 단기 효과에 대한 연구는 보고된 바가 있으나^{52,53} 장기 사망률과 관련된 연구는 부재한 상황으로 향후 이에 대한 다기관 혹은 정부 주도 연구가 필요할 것으로 보인다.

2) 단기 사망률

수술과 같은 침습적 치료에 따른 의학적 합병증은 항상 존재하며 특히 뇌전증 수술은 일차적으로 경련의 조절을 목적으로 하므로 사망이나 이에 준한 심각한 합병증 발생을 염두에 두어야 한다. 뇌전증 수술과 관련된 단기 사망률은 수술 관련 사망을 이르며 보통 수술 후 30일 이내 혹은 수술 후 퇴원 전 사망률로 정의된다. 각 연구마다 수술 방법이나 대상 환자 기준 등은 상이하나 특히 2000년대 이후 전반적으로 수술 관련 사망률은 높지 않으며, 주요 연구에 대한 요약은 Table 1과 같다.^{47,54-58} 뇌전증 수술과 관련된 사망률은 약 0-1.4% 정도이며 특히 측두엽뇌전증의 엽절제술을 대상으로 한 세 연구 중 두 경우에는 수술 관련 단기 사망이 없다.^{47,55}

Table 1. Previous studies of short-term mortality after epilepsy surgery

Author	Year of publication	Nation	Indication	Type of surgery	Number of patients	Number of death (mortality rate)
Lin et al. ⁵⁶	2015	USA	Various	Hemispherectomy	552	5 (0.9%)
Moosa et al. ⁵⁸	2013	USA	Various	Hemispherectomy	186	0 (0.0%)
Steinbok et al. ⁵⁷	2009	Canada	Various	Focal cortisectomy, hemispherectomy, corpus callosotomy	116	1 (0.9%)
McClelland et al. ⁵⁵	2011	USA	TLE	Temporal lobectomy	736	0 (0.0%)
Kerezoudis et al. ⁵⁴	2018	USA	TLE	Temporal lobectomy	216	3 (1.4%)
Salanova et al. ⁴⁷	2002	USA	TLE	Temporal lobectomy	215	0 (0.0%)

TLE; Temporal lobe epilepsy.

다수의 소아를 포함한 연구의 경우에도 단기 사망률은 낮은 편으로, Steinbok 등⁵⁷이 발표한 3세 이하의 뇌전증 수술 관련 지표에서도 116명 중 단기 사망은 한 건으로 보고되었다. 이러한 연구들은 모두 후향적 연구로 단기 사망의 원인에 대하여 명확히 기술되어 있지 않으나 다만 Lin 등⁵⁶의 보고에 따르면 사망률은 수술을 시행한 병원에 따라 다소 차이가 있는 것으로 드러났다. 즉, 수술 건수가 많은 대형 병원에서 사망률이 유의하게 낮아 수술을 진행하는 병원 혹은 의료진의 기술과의 관련성을 시사하였다.

이와 같이 뇌전증 수술 자체와 관련된 단기 사망은 매우 적은 수준이나 치료와 관련된 기대하지 않은 합병증이라는 측면에서 아무리 주의를 기울여도 모자람이 없다. 국내에는 아직 관련 자료가 없는 실정으로 향후 이와 관련된 대규모 연구가 필요하다.

4. 국내 사망 통계

국내에서 뇌전증의 사망에 대한 역학 자료는 부족하다. 대한뇌전증학회 역학위원회에서 2009년 통계청의 사망 원인 통계⁵⁹를 근거로 집계한 바에 따르면, 사인이 경련 혹은 뇌전증인 경우가 2009년에 420명이었고, 전체 사망의 0.17%, 신경질환 사망의 7.61%를 차지하였다. 경련 혹은 뇌전증으로 인한 사망의 비율은 10-14세 연

령대에서 가장 높아 전체 사망의 3.85%를 차지하였다. 신경질환 사망 중 경련 및 뇌전증의 비율은 35-39세에서 44.6%로 가장 높았다(Table 2).⁶⁰ 현재 대한뇌전증학회에서 표준사망률, 사망 원인 등에 대한 연구를 진행하고 있다.

결론

뇌전증 환자는 일반 인구에 비하여 2배 이상 높은 조기 사망률을 보인다. 남녀와 전 연령대에서 모두 높은 사망률을 보이나 남성과 소아 연령에서, 진단 후 초기 수년 이내에 상대적으로 더 많이 사망한다. 특히 높은 사망률과 관련된 인자는 사회경제적으로 취약한 경우, 전신강직간대발작이 있고 발작이 잘 조절되지 않는 경우, 증상성 원인에 의한 뇌전증인 경우이다. 뇌전증 환자의 사망 원인은 다양하나 그중 SUDEP, 뇌전증지속상태, 익사, 낙상, 교통사고 및 자살은 주요 사망 원인이며, 특히 이들은 예방 가능한 사망이라는 점에서 이에 대한 역학 연구 및 대응책 마련이 필요하다. 국내의 뇌전증 환자의 사망에 대한 역학 연구는 부족한 실정이며, 사망률 및 사망 원인에 대한 체계적 역학 연구가 시급하다.

Table 2. Statistics of death caused by seizure or epilepsy in 2009 in Korea

Age (years)	Number of death	Proportion to all cause death (%)	Proportion to death caused by neurologic diseases (%)
0-4	24	1.32	30.8
5-9	10	2.60	18.2
10-14	17	3.85	29.3
15-19	17	1.58	29.8
20-24	18	1.19	32.7
25-29	15	0.59	27.3
30-34	15	0.49	29.4
35-39	29	0.61	44.6
40-44	25	0.36	28.4
45-49	36	0.33	27.5
50-54	33	0.24	22.9
55-59	20	0.15	11.4
60-64	23	0.14	9.5
65-69	26	0.11	6.3
70-74	30	0.09	4.5
75-79	37	0.11	4.1
≥80	45	0.06	2.0
Total	420	0.17	7.6

REFERENCES

- Lee SY, Chung SE, Kim DW, Eun SH, Kang HC, Cho YW, et al. Estimating the prevalence of treated epilepsy using administrative health data and its validity: ESSENCE study. *J Clin Neurol* 2016;12:434-440.
- Gaitatzis A, Sander JW. The mortality of epilepsy revisited. *Epileptic Disord* 2004;6:3-13.
- Levira F, Thurman DJ, Sander JW, Hauser WA, Hesdorffer DC, Masanja H, et al. Premature mortality of epilepsy in low- and middle-income countries: a systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2017;58:6-16.
- Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, Hauser WA, Hesdorffer DC, Newton CR, et al. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: a systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2017;58:17-26.
- Wabila MM, Balarabe SA, Ojo O, Keezer MR, Sander JW. Overall and cause-specific premature mortality in epilepsy: a systematic review. *Epilepsy Behav* 2018;87:213-225.
- Gorton HC, Webb RT, Carr MJ, DelPozo-Banos M, John A, Ashcroft DM. Risk of unnatural mortality in people with epilepsy. *JAMA Neurol* 2018;75:929-938.
- Berg AT, Shinnar S, Testa FM, Levy SR, Smith SN, Beckerman B. Mortality in childhood-onset epilepsy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:1147-1152.
- Callenbach PM, Westendorp RG, Geerts AT, Arts WF, Peeters EA, van Donselaar CA, et al. Mortality risk in children with epilepsy: the Dutch study of epilepsy in childhood. *Pediatrics* 2001;107:1259-1263.
- Carpio A, Bharucha NE, Jallon P, Beghi E, Camprostrini R, Zorzetto S, et al. Mortality of epilepsy in developing countries. *Epilepsia* 2005;46 Suppl 11:28-32.
- Ding D, Wang W, Wu J, Ma G, Dai X, Yang B, et al. Premature mortality in people with epilepsy in rural China: a prospective study. *Lancet Neurol* 2006;5:823-827.
- Mu J, Liu L, Zhang Q, Si Y, Hu J, Fang J, et al. Causes of death among people with convulsive epilepsy in rural West China: a prospective study. *Neurology* 2011;77:132-137.
- Kaiser C, Asaba G, Kasoro S, Rubaale T, Kabagambe G, Mbabazi M. Mortality from epilepsy in an onchocerciasis-endemic area in West Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;101:48-55.
- Kaiboriboon K, Schiltz NK, Bakaki PM, Lhatoo SD, Koroukian SM. Premature mortality in poor health and low income adults with epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:1781-1788.
- Rakitin A, Liik M, Oun A, Haldre S. Mortality risk in adults with newly diagnosed and chronic epilepsy: a population-based study. *Eur J Neurol* 2011;18:465-470.
- Lindsten H, Nystrom L, Forsgren L. Mortality risk in an adult cohort with a newly diagnosed unprovoked epileptic seizure: a population-based study. *Epilepsia* 2000;41:1469-1473.
- Nevalainen O, Ansakorpi H, Simola M, Raitanen J, Isojarvi J, Artama M, et al. Epilepsy-related clinical characteristics and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2014;83:1968-1977.
- Sillanpaa M, Shinnar S. Long-term mortality in childhood-onset epilepsy. *N Engl J Med* 2010;363:2522-2529.
- Keezer MR, Bell GS, Neligan A, Novy J, Sander JW. Cause of death and predictors of mortality in a community-based cohort of people with epilepsy. *Neurology* 2016;86:704-712.
- Devinsky O, Spruill T, Thurman D, Friedman D. Recognizing and preventing epilepsy-related mortality: a call for action. *Neurology* 2016;86:779-786.
- Nashef L. Sudden unexpected death in epilepsy: terminology and definitions. *Epilepsia* 1997;38:S6-S8.
- Annegers JF. United States perspective on definitions and classifications. *Epilepsia* 1997;38:S9-S12.
- Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* 2012;53:227-233.
- Thurman DJ, Hesdorffer DC, French JA. Sudden unexpected death in epilepsy: assessing the public health burden. *Epilepsia* 2014;55:1479-1485.
- Harden C, Tomson T, Gloss D, Buchhalter J, Cross JH, Donner E, et al. Practice guideline summary: sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2017;88:1674-1680.
- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus--report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015;56:1515-1523.
- Lv RJ, Wang Q, Cui T, Zhu F, Shao XQ. Status epilepticus-related etiology, incidence and mortality: a meta-analysis. *Epilepsy Res* 2017;136:12-17.
- Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain* 2011;134:2802-2818.
- Strzelczyk A, Ansorge S, Hapfelmeier J, Bonthapally V, Erder MH, Rosenow F. Costs, length of stay, and mortality of super-refractory status epilepticus: a population-based study from Germany. *Epilepsia* 2017;58:1533-1541.
- Day SM, Wu YW, Strauss DJ, Shavelle RM, Reynolds RJ. Causes of death in remote symptomatic epilepsy. *Neurology* 2005;65:216-222.
- Fazel S, Wolf A, Langstrom N, Newton CR, Lichtenstein P. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study. *Lancet* 2013;382:1646-1654.
- Ding D, Wang W, Wu J, Yang H, Li S, Dai X, et al. Premature mortality risk in people with convulsive epilepsy: long follow-up of a cohort in rural China. *Epilepsia* 2013;54:512-517.
- Korean Statistical Information Service. Cause of death: Statistics Korea. [online] 2017 [cited 2019 Feb 7]. Available from: URL: http://kosis.kr/statisticsList/statisticsListIndex.do?menuId=M_01_01&vwcd=MT_ZTITLE&parmTabId=M_01_01#SelectStatsBoxDiv.
- Statistics Korea. Cause of death (OECD). [online] 2017 [cited 2019 Jan 22]. Available from: URL: http://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=101&tblId=DT_2KAAC13_OECD.
- Mula M, Kanner AM, Schmitz B, Schachter S. Antiepileptic drugs and suicidality: an expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology. *Epilepsia* 2013;54:199-203.
- Pompili M, Girardi P, Ruberto A, Tatarelli R. Suicide in the epilepsies: a meta-analytic investigation of 29 cohorts. *Epilepsy Behav* 2005;7:305-310.
- Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, Sidenius P, Agerbo E. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurol* 2007;6:693-698.

37. Arana A, Wentworth CE, Ayuso-Mateos JL, Arellano FM. Suicide-related events in patients treated with antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2010;363:542-551.
38. Swinkels WA, Kuyk J, van Dyck R, Spinhoven P. Psychiatric comorbidity in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;7:37-50.
39. Levenson M, George Rochester C, Mentari E, Hughes A, Feeney III J, Stone M, eds. *Statistical review and evaluation. Antiepileptic drugs and suicidality*. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration, 2008.
40. Hesdorffer DC, Kanner AM. The FDA alert on suicidality and antiepileptic drugs: fire or false alarm? *Epilepsia* 2009;50:978-986.
41. Andersohn F, Schade R, Willich SN, Garbe E. Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior. *Neurology* 2010;75:335-340.
42. Ferrer P, Ballarin E, Sabate M, Vidal X, Rottenkolber M, Amelio J, et al. Antiepileptic drugs and suicide: a systematic review of adverse effects. *Neuroepidemiology* 2014;42:107-120.
43. Nicoletti A, Sofia V, Vitale G, Bonelli SI, Bejarano V, Bartalesi F, et al. Natural history and mortality of chronic epilepsy in an untreated population of rural Bolivia: a follow-up after 10 years. *Epilepsia* 2009;50:2199-2206.
44. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001;345:311-318.
45. Hennessy MJ, Langan Y, Elwes RD, Binnie CD, Polkey CE, Nashef L. A study of mortality after temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology* 1999;53:1276-1283.
46. Jensen I. Temporal lobe epilepsy. Late mortality in patients treated with unilateral temporal lobe resections. *Acta Neurol Scand* 1975;52:374-380.
47. Salanova V, Markand O, Worth R. Temporal lobe epilepsy surgery: outcome, complications, and late mortality rate in 215 patients. *Epilepsia* 2002;43:170-174.
48. Sperling MR, Harris A, Nei M, Liporace JD, O'Connor MJ. Mortality after epilepsy surgery. *Epilepsia* 2005;46 Suppl 11:49-53.
49. Nilsson L, Ahlbom A, Farahmand BY, Tomson T. Mortality in a population-based cohort of epilepsy surgery patients. *Epilepsia* 2003;44:575-581.
50. Sperling MR, Barshow S, Nei M, Asadi-Pooya AA. A reappraisal of mortality after epilepsy surgery. *Neurology* 2016;86:1938-1944.
51. Chung CK, Rhee J, Lee J, Kim S, Shin HG, Kim DW, eds. *Economic outcome analysis about medical and surgical therapies for medically intractable epilepsy*. Seoul: National Evidence-based Healthcare Collaboration Agency, 2015.
52. Jo KI, Shin HJ, Hong SC. Seizure outcomes of lesionectomy in pediatric lesional epilepsy with brain tumor -- single institute experience. *Brain Dev* 2013;35:810-815.
53. Lee JH, Hwang YS, Shin JJ, Kim TH, Shin HS, Park SK. Surgical complications of epilepsy surgery procedures : experience of 179 procedures in a single institute. *J Korean Neurosurg Soc* 2008;44:234-239.
54. Kerezoudis P, McCutcheon B, Murphy ME, Rajjoub KR, Ubl D, Habermann EB, et al. Thirty-day postoperative morbidity and mortality after temporal lobectomy for medically refractory epilepsy. *J Neurosurg* 2018;128:1158-1164.
55. McClelland S 3rd, Guo H, Okuyemi KS. Population-based analysis of morbidity and mortality following surgery for intractable temporal lobe epilepsy in the United States. *Arch Neurol* 2011;68:725-729.
56. Lin Y, Harris DA, Curry DJ, Lam S. Trends in outcomes, complications, and hospitalization costs for hemispherectomy in the United States for the years 2000-2009. *Epilepsia* 2015;56:139-146.
57. Steinbok P, Gan PY, Connolly MB, Carmant L, Barry Sinclair D, Rutka J, et al. Epilepsy surgery in the first 3 years of life: a Canadian survey. *Epilepsia* 2009;50:1442-1449.
58. Moosa AN, Gupta A, Jehi L, Marashly A, Cosmo G, Lachhwani D, et al. Longitudinal seizure outcome and prognostic predictors after hemispherectomy in 170 children. *Neurology* 2013;80:253-260.
59. Korean Statistical Information Service. Cause of death. [online] 2009 [cited 2019 Feb 7]. Available from: URL:http://kosis.kr/statisticsList/statisticsListIndex.do?menuId=M_01_01&vwcd=MT_ZTITLE&parmTabId=M_01_01#SelectStatsBoxDiv.
60. Epidemiology Committee of Korean Epilepsy Society. *Epidemiological Study of Seizure and Epilepsy using Nationwide database for Korean Epilepsy patients (ESSENCE)*. Seoul: Korean Epilepsy Society, 2012.