

영유아기 위장관염과 동반된 Benign Convulsion에 대한 임상적 연구

아주대학교 의과대학 소아과학교실

김 성 환 · 이 기 형

Benign Convulsion with Mild Gastroenteritis: Clinical Analysis of 14 Cases

Sung Hwan Kim and Ki Hyoung Lee

Department of Pediatrics, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Benign convulsion with mild gastroenteritis is now recognized among Japanese pediatric neurologist as a distinct clinical entity, characterized by recurrent brief non-febrile seizures clustering around the onset of viral gastroenteritis in a previously healthy infants and children, and the prognosis is always good. We reviewed the clinical profiles of 14 patients, showing similar clinical manifestations described in the Japanese literature, admitted to Dept. of Pediatrics Ajou University Hospital from June 1994 to December 1995. In our series, the severity of the gastroenteritis was very mild in all the cases. Seizures usually occurred between the first and third day of mild gastroenteritis, but four of 14 patients had convulsions before the onset of gastroenteritis. Overall, seizures were mostly brief and frequently repetitive occurring in cluster(51 seizures/14 patients). The seizure type was exclusively generalized tonic or/and clonic seizure. None experienced recurrent episodes of non-febrile seizures during follow-up. These findings suggest that benign convulsion with mild gastroenteritis is a clinically distinct situation related convulsion.

Key Words: Benign convulsion with mild gastroenteritis, Non-febrile convulsion

서 론

소아기 특히 영유아기는 가장 경련발작이 생기기 쉬운 시기로, 5세경 전체 소아의 5%가 열성경련을 포함해 여러원인에 의한 경련을 경험하는 것으로 알려져 왔다^{1,2}. 소아경련의 원인으로는 간질보다는 열성경련, 뇌막염, 저산소 허혈성 뇌증 및 전해질 불균형같은 acute symptomatic etiology가 가장 흔한 원인이다³. 소아에서 위장관염에 동반되어 경련이 초래되는 것은 오래 전부터 알려져 왔다. 그러나 1982년 Morooka⁴등이 영유아에서 전해질 불균형이 없는 경한 바이러스성 위장관염시 증상시작 후 1~4일 내에 brief duration의 전신 경련 발작이 빈번히 동반되고 급성기 후 항경련제 치료

없이 추적 조사하여도 non-febrile seizure가 속발되지 않는 증례를 모아서 benign convulsion with mild diarrhea라고 보고한 이래, Nakai⁵ 및 Ohno⁶등 일본 소아신경학자들에 의해 같은 보고들이 있었다. 최근 일본의 소아신경학자들은 경한 위장관염에 동반되며 양성 경과를 취하는 양성 경련을 열성경련과 같은 임상적으로 독특한 situation related convulsion으로 분류하고 있다.

문헌고찰상 국내에서는 이에 관한 보고가 드물어 저자들은 1994년 6월부터 1995년 12월까지 Morooka⁴ 및 Nakai⁵등이 보고한 바와 같은 임상현상을 나타내는 14례의 benign convulsion with mild gastroenteritis에 대한 임상적 특징 및 신경학적 예후를 알아보고, 영아기 위장관염의 주된 원인인 Rotavirus와의 관계를 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

저자연락처 : 김성환, 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5번지, 아주의과대학 소아과학교실, Tel (0331) 219-5162

대상 및 방법

1994년 6월 1일부터 1995년 12월 31일까지 18개월 간 급성 위장관염으로 아주대학병원 소아과에 입원한 1120례중 neurodevelopmental status가 정상이며, 간질발작의 후유증을 남길 수 있는 신생아기 뇌손상도 없으며, 간질 및 열성경련의 기왕력이나 가족력도 없는 건강한 유소아에서 입원시 체중 감소가 5% 이하로 경한 급성 위장관염 증세와 함께 무열성 경련을 일으켜 benign convulsion with mild gastroenteritis로 진단된 14례를 대상으로 임상적 특징을 분석하기 위해서 본 연구를 시행하였다. 각 환자의 연령별 및 계절별 분포, 경련유형, 횟수 및 기간에 대해서는 의무기록에 의거해 후향적 연구를 통해 관찰하였다. 세균성 장염을 배제하기 위해서 모든 환자에서 대변 배양검사를 시행하였고, 늦가을 및 겨울철에 집중적으로 발생하는 영유아기 rotavirus에 의한 위장관염과의 관계를 조사하기 위해 14명 중 8명에서 효소면역 검출법(ELISA)으로 대변에서 rotavirus 항원 검사를 시행하였다. 또한 뇌막염, 뇌염, 전해질 불균형 및 대사장애, Reye 증후군, 간질 및 cyclic vomiting같은 기질적 원인에 의한 증후성 경련 발작을 배제하기 위해서 모든 환자에서 혈당, 혈중 압모니아, 동맥혈 개스분석 및 전해질(Na, Ca, Mg, P, Cl) 검사, 뇌척수액 검사, 뇌파 검사, 뇌전산화단층촬영 또는 뇌자기공명영상촬영을 시행하였다. 경련발작의 유형은 부모 및 의사에 의해서 목격된 정보를 토대로 International League Against Epilepsy의 분류법⁷에 따라 전신 발작 및 부분발작으로 분류하였다. 모든 환자에서 급성기 후 항경련제 투여를 중단하였고, 퇴원 후 추적조사가 가능한 8례에서 외래 방문 및 전화 면담을 통해서 평균 12개월 동안 경련 발작의 재발 여부 및 신경학적 후유증을 추적 조사하였다.

결 과

1. 빈도 및 계절별 분포

연구기간 동안 급성위장염으로 입원한 환자의 수는 1120례 였고, 이중 rotazyme 검사에서 양성이었던 경우는 99례(9%)였다. Rotazyme 검사상 양성인 99례의 환자 중 무열성 경련을 보인 레는 4례(4%)였다. 계절별 분포는 11월이 5명으로 가장 많았고, 10월 3명, 12월과 1월이 각 2명, 2월 및 4월이 각 1명이었다(Fig. 1).

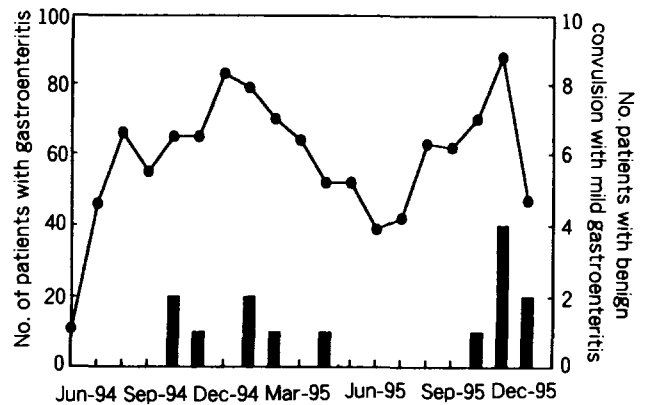


Fig. 1. Number of admitted patients with benign convulsion with mild gastroenteritis and those with viral gastroenteritis from June 1994 to December 1995.

Table 1. Age and sex distribution

Age (month)	No. of patients		Total
	Male	Female	
<12	1	1	2
12~23	1	10	11
24~35	0	1	1
>36	0	0	0

2. 연령 및 성별 분포

14례의 대상환아 연령은 12개월 이하 2예, 12개월에서 23개월 사이가 11예, 24개월에서 35개월 사이가 1례, 36개월 이상은 없었다. 성별 분포는 남아 2예, 여아는 12예로 남녀비는 1 : 6이었다(Table 1).

3. 경련의 특징

경련의 양상은 전신 강직-간대 발작이 10례(72%)로 가장 많았고, 전신 강직 발작이 3례(21%), 부분 발작 1례(7%) 순이었고, 경련 회수는 14명에서 51번의 경련 발작이 있었고 이중 1회 2례, 2회 4례, 3회 1례, 5회 6례, 8회 1례였다(Table 2). 경련 지속시간은 30초 이하 11번, 30초에서 1분 사이 27번, 1분에서 3분 사이 10번, 3분 이상 3번이었으나 간질중첩증으로 발현된 경우는 없었다. 급성 위장염 증세와 경련발작 발현 시기의 관계를 보면 급성 위장염 증세 생기기 전 24시간에 4례, 급성 위장염 시작 후 24시간 내에 4례, 25~48시간 3

례, 49~72시간 3례 였으나, 72시간 이후에는 경련 발작을 관찰할 수 없었다(Fig. 2).

4. Rotavirus 양성율

대상 환자 14명 중 8명에서 대변에서 rotavirus 항원 검사를 하였고, 이중 4례(50%)에서 양성 반응을 보였으며, 6명은 검체를 채취하지 못해서 검사를 시행할 수 없었다(Table 2).

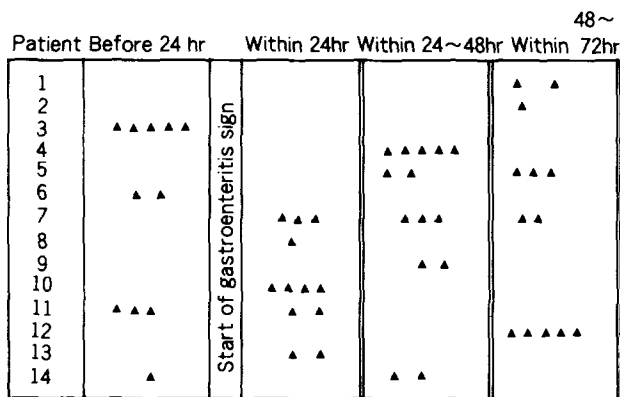


Fig. 2. The relationship between the onset of seizure in 14 patients and that of gastroenteritis sign.

5. 검사

모든 환아에서 혈당, 혈중 암모니아 및 전해질, 동맥혈 가스분석 검사, 뇌척수액검사, 뇌파검사, 뇌전산화단층촬영 또는 뇌자기공명영상촬영을 시행하였고 검사결과들은 모두 정상이었다.

6. 예 후

대상 환자 14명 중 추적 관찰이 가능한 8명에서 평균 12개월 간 관찰한 바 무열성 경련의 재발을 일으키거나 신경학적 후유증을 남긴 경우는 없었다(Table 2).

고 찰

소아기 급성 위장관염시 구토나 설사로 인해 탈수 및 전해질 불균형이 초래될 경우 경련 발작이 생길 수 있다는 사실은 이미 널리 알려져 왔다⁸. 그러나 1982년 Morooka⁴가 저혈당이나 전해질 불균형이 초래되지 않고 탈수 정도가 5% 미만인 경한 위장관염 증세를 보이는 유소아에서 여러번 반복되는 무열성 경련을 보이는 경우를 보고하며 Benign Convulsion with Mild Diarrhea라 명명하였다. 이후 주로 일본의 여러 저자들^{4,5,6,9,10}에 의해서 같은 보고들이 있었다.

Nakai⁵등의 5례 보고에 의하면 모두 영유아로 경한

Table 2. Clinical profile of 14 patients with benign convulsion with gastroenteritis

Case	Age	Sex	Seizure type	No. of seizure	Stool rota virus	Month	Follow up(mon)
1	1 8/12	F	G-T	2	-	94/10	14
2	1 4/12	F	G-T	1	Not	94/10	14
3	5/12	M	G-T-C	5	Not	94/11	13
4	1 8/12	F	G-T-C	5	Not	95/01	11
5	2 6/12	F	G-T-C	5	Not	95/01	11
6	1 11/12	F	G-T-C	2	Not	95/02	10
7	1 11/12	F	G-T-C	8	-	95/04	8
8	1 8/12	F	Complex, 2nd tonic	1	+	95/10	2
9	1 1/12	F	G-T-C	2	-	95/11	1
10	1 7/12	M	G-T-C	5	-	95/11	1
11	1 8/12	F	G-T-C	5	+	95/11	1
12	3/12	F	G-T-C	5	Not	95/11	1
13	1 5/12	F	G-T	2	+	95/12	0
14	1 3/12	F	G-T-C	3	+	95/12	0

G-T: generalized tonic convulsion, G-T-C: generalized tonic clonic convulsion, Complex, 2nd tonic: complex partial seizure with 2ndary generalized tonic convulsion

위장관염 증세 발현후 1~3일 사이에 수회 반복되는 짧은 무열성 전신 강직-근대 발작을 보였고 퇴원후 더 이상 경련 발작은 없었다. 또한 Hung¹⁰등의 보고에 의하면 환아들의 호발 연령은 3개월 에서 43개월 사이였고, 경련 양상은 대부분 전신 강직-근대 발작이고, 지속 시간은 84%가 5분 이내며, 91%에서 위장관염 증세 발현후 첫 3일 이내 발생하였다. Ushijima¹¹등은 경련의 원인을 규명하기 위해서 환아들에서 뇌척수액 검사, 전해질 검사, 뇌파 검사 및 뇌단층촬영을 시행하였는데 특별한 이상을 발견할 수 없었으며, 경련은 잘 조절되었고 항경련제 투약 중단 후 추적 조사하여도 더 이상 경련 발작이나 다른 신경학적 후유증을 초래하지 않는 양성 경과를 취하는 것으로 보고하였다. 이후 일본 소아신경학자들은 Benign Convulsion with Mild Gastroenteritis(이하BCMG로 약칭)를 전에 건강하던 6개월에서 3세 사이의 유소아에서 주로 겨울철에 탈수 정도가 5% 이하로 경한데 흔히 rotavirus 감염과 관련된 바이러스성 위장관염 증세 발현 후 1~5일 사이에 지속 시간이 짧은 무열성 전신 강직-근대 발작이 수일에 걸쳐서 반복되며, 뇌척수액 검사, 전해질 및 혈당 검사, 뇌전산화 단층촬영 및 발작간 뇌파 검사들은 정상이며, 급성기 후 항경련제 치료하지 않아도 양성 경과를 취하는 기회성 경련으로 열성 경련과 같이 임상적으로 독특한 situation related convulsion으로 분류하고 있다⁹. 저자의 연구에서도 이와 거의 유사한 임상적 특징들을 관찰할 수 있었으며 상기한 여러 검사들도 정상 소견을 보였다. 앞서 언급한 바와 같이 BCMG는 독특한 임상적 소견에 의거해 진단이 이루어지기 때문에 benign infantile convulsion, 영아기 간질, Reye 증후군, Cyclic vomiting, 중추신경계 감염증등의 신경계 질환의 가능성을 배제하여야 하며 이를 위해 혈당, 암모니아 및 전해질 검사, 대변 세균배양 검사 및 rotavirus antigen 검사, 뇌척수액 검사, 뇌파 검사, 뇌전산화단층촬영이 반드시 시행되어야 한다.

여러 보고들^{6,10,11}을 살펴보면 BCMG의 원인으로 rotavirus가 관계된다는 사실이 받아들여지는데, 이는 저자의 연구 결과와 같이 BCMG가 거의 대부분 늦가을 및 겨울철에 발생하며 이 시기는 영아기 위장관염의 가장 중요한 원인인 rotavirus가 유행하는 시기이며, 실제로 BCMG 환자에서 검사상 rotavirus 양성률이 높게 나타나기 때문이다. Hung¹⁰등에 의하면 환아 25례 중 19례가 12월과 3월 사이에 발생하고 rotazyme 검사를 실시한 14례 중 8례(57%)에서 양성소견을 나타내 저자의 연구 결과와 유사하였다. 또한 Ohno⁶등도 급성 위장

관염 환아 730명 중 15명에서 무열성 경련이 동반되었고 이중 12례에서 rotavirus 양성 소견이 나타남을 보고하였다. 국내에서는 문등¹²에 의해서 처음 보고되었고 rotavirus위장관염환아 77례 중 9례(11.6%)에서 무열성 경련을 보고하였다. 본 연구에서는 급성 위장관염으로 입원한 1120명 중 14명(1.3%)에서 무열성 경련이 동반되었고 이중 rotavirus 검사 양성인 위장관염 환아 99명 중 4명(4%)에서 무열성 경련이 발생하였다. 본 연구의 진단에 사용된 rotazyme 검사는 rotavirus 항원을 검출하는 효소면역 검출법(ELISA)으로 민감도 및 특이도가 높아 rotavirus 감염의 진단에 유용한 검사나 발병후 첫 5일 내 시행되어야 양성률이 74~97%까지 높게 나타날 수 있고 설사가 회복되는 시기에는 virus 입자의 배출이 감소되 양성도가 낮게 나타나는 단점이 있다¹³. 본 연구에서 검체를 얻지 못하여 검사를 시행하지 못하였거나 검사상 음성인 경우 검체 채취 시기를 고려한다면 rotavirus에 의한 급성 위장 관염과 동반된 무열성 경련을 보인 경우는 상기의 결과보다 더 높은 빈도로 발생된다고 생각할 수 있다.

Rotavirus가 중추신경계 질환을 일으키는 기전에 대해서는 아직 정확히 규명된바 없다. 그러나 Ushijima¹¹등은 실험적으로 인간 정상세포종(Astrocytoma)세포의 세포질에서 rotavirus 입자를 발견하여 rotavirus가 직접적으로 중추신경계를 침범할 수 있다고 주장하였고, rotavirus 감염시 때로 발진이 생길 수 있는 점으로 보아 소장내 감염된 rotavirus가 바이러스 혈증이 생기면서 혈류를 통하여 중추신경계로 전파된다고 주장하였다. 또한 Keidan¹⁴은 rotavirus감염시 뇌척수액에서 전자현미경을 이용해 rotavirus입자를 발견하여 rotavirus가 직접적으로 중추신경계를 침범할 수 있다고 주장하였다. 이를 뒷바침하는 사실로 최근 Nishimura¹⁵등은 BCMG 환아에서 reverse transcription polymerase chain reaction을 이용해서 환아의 80%에서 혈청내 rotavirus 항체를 검출하였고 또한 뇌척수액에서 rotavirus의 genomic RNA를 검출하였다. 저자의 연구에서도 Hironori⁹등의 결과와 같이 BCMG 환아 14명 중 4명(28.5%)에서 급성 위장관염 증세 발현 24시간 전에 무열성 경련이 선행된 점은 Ushijima¹¹등과 Nishimura¹⁵등의 주장과 같이 rotavirus 위장염 증세 발현 전에 이미 바이러스 혈증이 선행된 중추신경계에 직접 작용하여 경련 발작이 선행되었던 것으로 가정할 수 있다.

결론적으로 BCMG는 전에 건강하던 영유아가 주로 가을 및 겨울철에 위장관염으로 인해 저혈당, 전해질 불균형 및 중등도 이상 탈수가 없는데도, 위장염 증세

발현 전후에 지속시간이 짧은 전신 강직-근대 발작이 빈번히 반복되거나 경련은 잘 조절되고 급성기 후 장기적인 항경련제 투여 없이도 더 이상 무열성 경련 발작이 초래되지 않는 양성 경과를 취하는 임상적으로 독특한 기회성 경련으로 분류할 수 있다. 진단을 위해서는 경련 발작을 일으킬 수 있는 다른 신경계 질환의 가능성을 배제하기 위해서 뇌척수액 검사, 뇌파 검사, 및 뇌전산화단층촬영 또는 뇌자기공명영상촬영이 필수적으로 필요하다. Rotavirus와의 관계에 있어서 현재까지의 연구 결과들만으로는 rotavirus가 어떻게 뇌막염 및 뇌염 등 중추신경계 질환을 초래하지 않는데 무열성 경련을 일으키는 지 명확히 설명할 수 없어 그 발생 기전에 대한 기초적연구가 앞으로 필요하겠다. 또한 rotavirus 외에 위장관염을 일으키는 다른 특정한 virus도 영아기 위장염에 동반된 무열성 경련에 관여되는지에 대한 연구도 아울러 이루어져야 할 것으로 생각되며, 장기적인 추적 관찰을 통해 영아기 위장염에 동반된 무열성 경련이 정말 더 이상 경련 발작을 일으키지 않는 양성 경과를 나타나는지에 대한 장기간 연구도 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Hauser WA: Seizure disorder : The change with age. *Epilepsia* 33(supple 4): S6-S14, 1992
2. Annegers JF: Epidemiology and genetics of epilepsy. *Neurologic clinics* 12(1): 15-29, 1994
3. Hauser WA: Epidemiology of epilepsy in children. *Neurosurgical clinics of North America*. 6(3): 419-429, 1995
4. Morooka K: Convulsion and mild diarrhea. *Shonika(Tokyo)* 23: 131-7, 1982
5. Nakai M and Soda M: Benign convulsions with mild diarrhea.

- Shonika. *Rinsho(Tokyo)*; 35: 2855-9, 1982
6. Ohno A, Sugimoto K, Taniguchi S and Taniguchi K: Rotavirus gastroenteritis and afebrile infantile convulsion. *No To Hattatsu* 14: 520-1, 1982
7. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for a Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic seizure. *Epilepsia* 22: 489-501, 1981
8. Dunn DW and Epstein LG: The first afebrile seizures. In *Decision making in child neurology*. Tronto, BC Becker, P: 108-9, 1987
9. Hironori K, Masaomi W, Minako E, Hiromi O, Katsumaro A and Tomotsu F: Benign convulsions with mild gastroenteritis: a report of 10 recent cases detailing clinical varieties. *Brain Dev* 17: 334-7, 1995
10. Hung KL, Wang YC and Tsai ML: Benign seizure with mild diarrheas: Clinical analysis of 25 cases. *The 4th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology in Chiang Mai (Abstract)* P: 135, 1993
11. Ushijima H, Tajima T, Tagaya M, Nonaka C, Fujita S, Togo T, Hiraiwa M, Ohm K, Abe T and Nakajo M: Rotavirus and Central nervous system. *Brain Dev* 6: 215, 1984
12. 고윤경, 박용훈 및 문한구: Rotavirus에 의한 급성 위장관염에 동반된 무열성 경련에 대한 연구. *소아과*: 38(4) P: 501-506, 1995
13. Gruwith M, Wenman W, Hinde D, Feltham S and Greenberg H: A prospective study of rotavirus infection in infants and young children. *J Inf Dis* 144: 218-224, 1981
14. Keidan I, Shif I and Keren G: Rotavirus encephalopathy: Evidence of central nervous system involvement during rotavirus infection. *Pediatric Infect. Dis. J* 11: 773-775, 1992
15. Nishimura S, Ushijima H and Nishimura S: Detection of rotavirus in cerebrospinal fluid and blood of patients with convulsion and gastroenteritis by means of the reverse transcription polymerase chain reaction. *Brain Dev* 15: 457-9, 1993