

한국판 MMSE를 이용한 간질 환자의 인지기능 평가

민지원, 유봉구, 김광수, 유경무

고신대학교 의과대학 신경과학교실

Evaluation of Cognitive Function in Epilepsy Patients using K-MMSE

Ji-Won Min, Bong-Goo Yoo, Kwang-Soo Kim, Kyung-Moo Yoo

Department of Neurology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background & Purpose : Patients with complex partial seizure have impaired cognitive performance. The aim of this study was to evaluate the cognitive function of patients with epilepsy using Korean version of Mini-Mental State Examination (K-MMSE). **Methods** : We measured the K-MMSE in 23 patients with complex partial seizure and 22 normal controls. Frequency matching was done about age, sex and residence between the two groups. The evaluation of cognitive function was assessed with K-MMSE. **Results** : Compared with controls, patients with epilepsy showed significantly lower in total score of K-MMSE and attention-calculation item ($P=0.008$, $P=0.014$). There were no differences in the score of other items of K-MMSE between the two groups. **Conclusions** : These results showed that epileptic patients have impaired cognitive function, especially in attention-calculation performance.

Key words : K-MMSE, Epilepsy, Cognitive function

서론

간질 환자의 인지기능은 다양한 요인들의 영향을 받는다. 인지기능은 주위 환경에 대한 적절한 행동을 하는 뇌의 기능을 말하며, 기억력, 언어력, 실행력, 통찰력, 공간 지각력, 추리력, 판단력, 집중력 및 계산력 등으로 구성된다. 간질 환자의 인지기능에 영향을 줄 수 있는 것은 경련의 원인, 경련의 발병 전의 뇌병변, 경련의 형태, 경련 발생시의 나이, 경련의 빈도, 기간 및 심한 정도, 경련과정동안 그리고 경련 사이의 생리적 부전, 대뇌의 구조적인 손상으로 인한 반복적인 혹은 지속되는 경련, 유

전적 요인, 심리 사회적 요인, 간질 수술의 후유증, 항경련제의 영향 등이 있다.^{1,2)}

MMSE (Mini-Mental State Examination)는 치매의 선별검사로써 가장 널리 이용되고 있으며, 심하거나 중등도로 진행된 치매를 선별하는데 있어 신뢰도와 타당도가 입증되어 있다³⁾. 국내에서도 항경련제 복용과 간질 환자의 인지기능 손상에 관한 연구들이 있으나,⁴⁻⁸⁾ K-MMSE (Korean version of Mini-Mental State Examination)를 이용한 인지기능의 평가는 드문 실정이다.

본 연구는 간질 환자에서 K-MMSE를 이용하여 인지기능의 장애가 있는지를 알아보고, 장애가 있다면 어느 영역에 이상이 있는지를 알아보고, 어떤 요인들이 인지기능에 영향을 주는지를 살펴보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

신경과 외래에서 치료 중인 복합부분 경련을 보인 환자 23명과 신경학적 증상이나 징후가 없는 정상 대조군 22명을 대상으로 하였다. 환자군은 뇌졸중, 감염, 대사성 질환, 뇌수술을 받은 경우, 정신과 질환 및 치매 등을 가지고 있는 경우는 제외하였다. 뇌자기공명영상검사를 모두 시행하였는데, 뇌종양이나 뇌경색, 뇌출혈, 탈수초성 병변의 흔적은 없었고, 5명이 측두엽 위축이 있었고, 1명이 대뇌 피질 위축이 있었다. 성별은 환자군에서 남자 10명, 여자 13명이었고, 대조군은 남자 9명, 여자 13명이며, 연령분포는 환자군은 17세에서 62세로 평균 35.3 ± 12.7 세이며, 대조군은 18세에서 62세로 평균 34.0 ± 13.7 세였다. 교육정도는 환자군에서 9.8 ± 3.6 년, 대조군에서 10.9 ± 2.5 년이었다. 나이, 성별, 교육정도에서 두 군간의 유의한 차이는 없었다(Table 1).

간질 발작이 처음 나타난 연령은 3세에서 58세로, 평균 26.3 ± 14.1 세였다. 간질의 유병기간은 6개월에서 36년으로, 평균 9.0 ± 7.9 년이었다. 항경련제를 1종류만 복용한 단독요법의 경우는 15명(65.2%), 2종류이상 복용한 복합요법의 경우는 8명(44.8%)이었다. 이중 2종류를 복용한 경우는 4명, 3종류를 복용한 경우는 3명, 4종류를 복용한 경우는 1명이었다. 항경련제의 복용기간은 6개월에서 30년으로 평균 6.2 ± 6.1 년이었다(Table 1).

Table 1. Characteristic of epilepsy and control groups

Variables	Epilepsy	Control
Age (years)	35.3 ± 12.7	34.0 ± 13.7
Gender (male/female)	10/13	9/13
Education (years)	9.8 ± 3.6	10.9 ± 2.5
Age at seizure onset (years)	26.3 ± 14.1	
Duration of seizure (years)	9.0 ± 7.9	
Number of antiepileptic drugs		
Monotherapy	15	
Polytherapy	8	
Treatment duration (years)	6.2 ± 6.1	

Plus-minus values are mean $\pm$ SD

P<0.05 . by student t test

2. 연구방법

K-MMSE를 이용하여 인지기능을 평가하였다. K-MMSE는 세부항목으로 시간 지남력(5점), 장소 지남력(5점), 기억등록(3점), 주의집중 및 계산(5점), 기억회상(3점), 언어 및 시공간 구성(9점) 등이 있고, 총점은 30점이다. 환자군과 대조군에서 각각 K-MMSE를 시행하였고, 각 항목별 점수와 총점을 대조군과 비교하였다.

3. 통계학적 분석

통계학적 분석은 SPSS (version 10.0)을 이용하였다. 환자군과 대조군의 임상적 특징의 비교와 K-MMSE 결과의 비교는 student's t-test를 이용하였다. 환자군에서 K-MMSE 점수와 임상적 변수와의 관계는 대상 수가 적어, Mann-Whitney U test를 이용하였다. 유의수준은 0.05로 하였다.

결과

1. 환자군과 대조군의 K-MMSE 비교

K-MMSE 총점은 환자군 27.3 ± 3.1 점, 대조군 29.4 ± 1.6 점으로 유의하게 환자군에서 낮았다($P=0.008$). K-MMSE 세부항목 중 시간과 장소에 대한 지남력은 환자군 4.9 ± 0.3 점, 대조군 5.0 ± 0.0 점이었고, 기억 등록은 환자군과 대조군이 3.0 ± 0.0 점으로 동일하였으며, 기억 회상은 환자군 2.2 ± 0.8 점, 대조군 2.5 ± 1.0 점이었다(Table 2) 시간과 장소, 기억등록, 기억 회상에 있어서 환자군과 대조군간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 주의 집중 및 계산은 환자군 3.9 ± 1.5 점, 대조군 4.9 ± 0.7 점으로 환자군에서 유의하게 낮았다($P=0.014$). 언어 및 시공간 구성능력은 환자군 27.3 ± 3.1 점, 환자군 29.4 ± 1.6 점으로 통계학적인 유의성은 없었으나 차이가 있는 경향을 보였다($P=0.065$, Table 2).

Table 2. Results of K-MMSE test in epilepsy patients and controls subjects

K-MMSE	Epilepsy	Control	P-value
Orientation (time)	4.9±0.3	5.0±0.0	0.083
Orientation (place)	4.9±0.3	5.0±0.0	0.083
Memory registration	3.0±0.0	3.0±0.0	1.000
Attention and calculation	3.9±1.5	4.9±0.7	0.014*
Memory recall	2.2±0.8	2.5±1.0	0.217
Language and Visuospatial function	8.5±1.2	9.0±0.2	0.065
Total	27.3±3.1	29.4±1.6	0.008

K-MMSE : Korean version of mini-mental state examination

P<0.05 : by student t test

* : P<0.05, † : P<0.01

Values are mean±SD

2. 환자군에서 K-MMSE와 임상적 변수와의 관계

간질의 시작 나이로 20세 이하인 군은 26.6±3.8점, 20세 초과인 군은 27.8±2.1점이었고, 항경련제의 치료가 단독요법인 경우는 27.1±3.6점, 복합요법인 경우는 27.6±2.2점이었다. 치료 기간이 5년 이하인 경우가 27.0±3.9점, 5년 초과인 경우가 27.7±1.9점이었고, 항경련제의 치료농도는 치료농도 이내인 경우가 27.3±1.9점, 치료농도 초과인 경우가 27.3±3.8점이었다(Table 3). 간질의 시작연령, 항경련제의 종류, 간질의 치료기간, 항경련제의 혈중 농도에 따른 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다.

Table 3. Relationships between K-MMSE score and clinical parameters in epilepsy patients

	Number	K-MMSE score	P-value
Onset age of seizure			
>20years	11	27.8±2.1	0.491
≤20years	12	26.6±3.8	
Number of antiepileptic drugs			
Monotherapy	15	27.1±3.6	0.844
Polytherapy	8	27.6±2.2	
Treatment duration			
≤5years	13	27.0±3.9	0.705
>5years	10	27.7±1.9	
Drug concentration			
>therapeutic range	14	27.3±3.8	0.387
≤therapeutic range	9	27.3±1.9	

P<0.05 : by Mann-Whitney U test Values are mean±SD

3. K-MMSE의 총 점수가 낮은 환자군의 임상적 특징

환자군에서 K-MMSE 점수가 낮은 환자군이 전체 환자군과 비교하여 통계학적으로 총점에 영향을 크게 주는 요인을 찾기 위하여 임의로 26점이라는 기준을 정하여 26점 이하인 환자에서 인지기능에 영향을 줄 수 있는 인자가 있는지를 살펴보았다. 6명의 환자가 K-MMSE 점수가 26점 이하였다. 연령은 19~62세, 성별은 남자가 3명, 여자가 3명이였다. 간질의 발병 연령은 17~58세였고, 교육 정도는 6~12년이였다. 항경련제의 종류는 단독요법이 5명, 복합요법이 1명이였고, 간질의 치료기간은 2~9년이였고, 항경련제의 혈중농도는 치료농도 이내가 5명이였고, 치료농도 초과가 1명이였다(Table 4). 전체 환자군과 K-MMSE 점수가 26점 이하인 환자군을 비교할 때 두 군간의 임상적 특징의 뚜렷한 차이는 없었다.

Table 4. Characteristic of low K-MMSE (≤26) patients

Total score	Age (years)	Gender	Onset age (years)	Treatment duration (years)	Drug number	Education (years)	Drug concentraion	
1	26	19	F	17	2	1	12	1
2	23	25	M	17	8	2	12	2
3	24	39	F	32	9	1	6	1
4	25	43	F	39	4	1	6	1
5	24	52	M	47	5	1	6	1
6	17	62	M	58	5	1	6	1

* : 1: ≤therapeutic range, 2: >therapeutic range

고 찰

본 연구에서는 간질 환자의 인지기능 평가를 위하여 K-MMSE를 이용하였다. K-MMSE는 노인이나 뇌손상이 있는 환자에게 적용이 비교적 용이하고 단시간 내에 검사를 진행할 수 있으며, 인지적 손상을 감지하고, 그 정도를 정량적으로 평가하는데 유용함이 입증된 바 있다.⁹⁾ K-MMSE를 이용한 인지기능 평가에서 간질 환자의 총점이 대조군에 비해 유의하게 낮은 것으로 보아 간질 환자에서 인지기능의 감소를 확인할 수 있었다. 또한 K-MMSE 각 항목들 중 주의 집중 및 계산이 유의하게 감소하였고, 언어 및 시공간 구성은 통계적 유의성은 없었으나 차이가 있는 경향을 보였다.

간질 환자에서는 인지기능의 장애가 간질의 종류와

빈도, 간질 발생시 연령이나 기존의 구조적 뇌질환, 항경련제의 용량과 복합요법의 유무, 정신 사회학적 요인에 의해 초래될 수 있다.¹⁰⁻¹²⁾ 항경련제가 인지기능에 미치는 영향에 대해 신경심리검사를 이용한 연구에서 많은 항경련제들이 차이는 있으나, 주의 집중력, 기억력 및 정신운동속도를 감소시킨다.¹³⁻¹⁵⁾ Carbamazepine과 valproic acid를 적어도 3년 이상 장기 복용 후 시행한 인지기능 검사에 비해 복용 중지 4개월이 지나 시행한 검사에서 호전을 보이는 것으로 보아, 장기 복용이 인지 기능에 영향을 줄 것이라고 하였다.¹⁶⁾ 그러나 항경련제를 단독으로 사용하고, 치료 혈중 농도를 유지한다면 인지기능에 문제가 없다는 보고도 있었다.^{17,18)} 본 연구에서도 항경련제 사용이 5년 이하일 때와 5년 초과일 때, 치료 농도 이하와 치료 농도 초과일 때 각 군 사이의 유의한 차이는 없었다.

5년 이상의 추적연구에서는 지속적인 항경련제 투여로 간질이 잘 조절되는 경우에 인지기능을 악화시키는 증거는 없었다.¹⁹⁾ 여러 종류의 항경련제의 부작용을 비교한 연구에서도 허용된 치료 혈중 농도를 유지한다면 인지기능에 문제가 되지 않는다고 하였다.²⁰⁻²²⁾ 항경련제가 인지기능에 미치는 영향에 대해 P300을 이용한 연구에서 단독요법과 복합요법 사이에 P300의 차이는 없었으며, 약물의 혈중 농도에 따른 P300의 변화도 관찰되지 않았고, 적절한 혈중 농도를 유지했던 carbamazepine과 phenytoin 요법 사이에도 P300의 차이가 없었다고 하였으나,²³⁾ 다른 연구에서는 단독요법보다 복합요법에서 치료기간이 20년 이상의 장기 투여인 경우에 P300의 잠복기가 연장을 보였다고 한다.²⁴⁾ 본 연구에서는 단독요법보다 복합요법 환자가 많았으나, K-MMSE 점수는 양 군에서 유의한 차이는 없었다. 이런 결과를 보인 이유는 대상 환자 수가 적고, 대상 환자의 간질이 비교적 잘 조절된 결과로 여겨진다.

간질 발작 자체가 인지기능에 영향을 줄 수 있다. 발작이 조절된 소아 간질 환자들의 지능은 수년 후에 변화가 없거나 향상되었으나, 발작이 조절이 안된 경우는 유의하게 저하되었다.²⁵⁾ 측두엽 간질에 국한된 연구에서, 74명의 측두엽 간질 환자 중 14명이 정신 지체였으나, 반복된 간질 발작을 경험하면서 측두엽 절제술을 시행할 시점에서는 23명이 정신 지체를 보여 지속적인 간질

발작이 정신 지체를 초래할 수 있음을 관찰하였다.²⁶⁾ 측두엽 간질 환자에서는 발병 연령이 어린 경우와 해마 경화증이 있는 경우가 낮은 지능 지수를 보였다.^{27,28)}

K-MMSE 점수가 간질 환자와 대조군에서 차이가 있었는데 이는 K-MMSE 점수가 간질 환자와 대조군에서 차이가 없었다⁴⁾는 연구와는 차이점이 있는 것으로 이는 연구 대상의 간질 형태의 차이로 인한 것으로 본 연구의 대상은 23명 모두가 복합 부분 경련을 보인 환자로서만 이루어져 있다는 차이점이 있었다.

발작 유형에 따라 서로 다른 인지기능 이상을 보이는데 복합부분 경련을 보이는 간질의 경우 간질의 발생 부위가 측두엽과 전두엽이며, 측두엽에 발작 유발 병소가 있는 경우 더 많은 기억력에 장애를 초래하고 전신성 발작은 집중력에 더 영향을 미친다.²⁹⁾ 이런 점으로 보아 복합부분 경련이 인지기능에 더 많은 영향을 주며, 특히 주의 집중력과 계산력, 언어 및 시공간 구성에 영향을 주는 것으로 생각되고, 기전은 측두엽 병변과 연관된 것으로 생각된다.

결론

환자군의 K-MMSE 총 점수가 통계적으로 유의한 차이를 보였다. K-MMSE 각 항목별로 환자군과 대조군을 비교하였을 때 주의집중과 계산력에서 통계학적으로 유의한 차이가 있었다. 또한 언어 및 시공간 구성에서 통계학적인 유의성은 없었으나 차이가 있는 경향을 보였다. 간질 환자의 인지기능 평가를 할 때 특히 주의집중과 계산력에 있어서 흔히 장애가 나타날 수 있음을 알고 이에 대한 평가를 위하여 새로운 인지 기능 평가 방법에 대한 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Lennox WG : Brain injury, drugs and environment as causes of mental decay in epilepsy. Am J Psychiatry 99:174-180, 1942
2. Lesser RP, Luders H, Wyllie E, Dinner DS, Morris HH 3rd. : Mental deterioration in epilepsy. Epilepsia 27:S105-S123, 1986

3. Kaszniak AW : The neuropsychology of dementia. In: Grant I, Adams KM, eds. Neuropsychological assessment of neuropsychiatric disorders, New York, Oxford University Press, 1986, 172-220
4. 김갑진, 김재우, 김상호, 하경민, 이상건 : 서방형 카르마바제핀의 인지기능에 미치는 영향. 대한신경과학회지 13:224-232, 1995
5. 박성파, 황양하, 김정일, 김종열, 권순학, 정보우, 김지연, 서정규 : Oxcarbazepine을 복용한 간질 환자의 인지기능. 대한신경과학회지 20:27-33, 2002
6. Loring DW, Meador KJ : Cognitive and behavioral effects of epilepsy treatment. Epilepsia 42:24-32, 2001
7. Dodrill CB : Neuropsychological aspects of epilepsy. Psychiatr Clin North Am 4:383-394, 1992
8. Meador KJ, Loring DW : Cognitive effects of antiepileptic drugs. In : Devinsky O, Theodore WH, eds. Epilepsy and behavior New York: Wiley-Liss 151-157, 1991
9. 강연옥, 나덕렬, 한승혜 : 치매환자들을 대상으로 한 K-MMSE의 타당도연구 대한신경과학회지 15:300-308, 1997
10. Trimble MR, Reynolds EH : Anticonvulsant drugs and mental symptoms. A review. Psychol Med 4:677-685, 1976
11. Lennox WG : Brain injury, drugs and environment as causes of mental decay in epilepsy. Am J Psychiatry 99:174-180, 1942
12. Lesser RP, Luders H, Wyllie E, Dinner DS : Mental deterioration in epilepsy. Epilepsia 27:S105-123, 1986
13. Reynolds EH, Shorvon SD : Monotherapy or polytherapy for epilepsy. Epilepsia 22:1-10, 1981
14. Thomson PJ, Trimble MR : Anticonvulsant serum levels in relation to impairment of cognitive functioning J Neurol Surg and Psychiatry 43:227-333, 1983
15. Trimble MR : Anticonvulsant drugs and cognitive function : a review of the literature. Epilepsia 28:37-45, 1988
16. Sabers A, Moller A, Dam M, Smed A, Arlien-Soberg P, Buchman J, Andersen EB, Boesen F, Dam AM, Lynn BB : Cognitive function and anticonvulsant therapy: effect of monotherapy in epilepsy. Acta Neurol Scand 92:19-27, 1995
17. Gillham RA, Williams N, Wiedmann KD, Butler E, Larkin JG, Brodie MJ. Cognitive function in adult patients established on anticonvulsant monotherapy Epilepsy Res 7:219-225, 1990
18. Reinvang I, Bjartveit S, Johannessen SI, Hagen OP, Larsen S, Fagerthun H, Gjerstad L : Cognitive function and time of day variation in serum carbamazepine concentration in epileptic patients treated with monotherapy. Epilepsia 32:116-121, 1991
19. Dodrill CB, Wilensky AJ : Neuropsychological abilities before and after 5 years of stable antiepileptic drug therapy. Epilepsia 33:327-334
20. Meador KJ, Loring DW, Huh K, Gallagher BB, King DW. Comparative cognitive effects of anticonvulsants Neurology 40:391-394, 1990
21. Dodrill CB, Troupin AS : Neuropsychological effects of carbamazepine and phenytoin : a reanalysis. Neurology 21:141-143, 1991
22. Aikia M, Kalviainen R, Sivenius J, Halonen T, Riekkinen PJ : Cognitive effects of oxcarbazepine and phenytoin monotherapy in newly diagnosed epilepsy: one year follow-up. Epilepsy Res 11:199-203, 1992
23. Fukai M, Motomura N, Kobayashi S, Asaba H, Sakai T : Event-related potential (P300) in epilepsy. Acta Neurol Scand 82:197-202, 1990
24. Triantafyllou NI, Zalonis I, Kokotis P, Anthracopoulos M, Siafacas A, Malliara S, Papageorgiou C : Cognition in epilepsy: a multichannel event related potential (P300) study Acta Neurol Scand 86:462-465, 1992
25. Bourgeois BFD, Prenskey AL, Palks HS, Talent BK, Busch SG : Intelligence in epilepsy: a prospective study in children. Ann Neurol 14:438-444, 1983
26. Jensen I, Larsen K. Mental aspects of temporal lobe epilepsy : J Neurol Neurosurg Psychiatry 42:245-256, 1979
27. Mcmillan TM, Powell GE, Janota I, Polkey CE : Relationships between neuropathology and cognitive functioning in temporal lobectomy patients J Neuro Neurosurg Psychiatry 50:167-176, 1987
28. Dam M : Children with epilepsy : The effects of seizure syndrome, and etiological factors on cognitive functioning Epilepsia 31: S26-S29, 1990
29. Trimble MR : Anticonvulsant drugs, and cognitive function : a review of the literature. Epilepsia 28:37-45, 1987