

강박장애 환자에서 I-123 IPT SPECT로 측정한 기저 신경절 도파민 운반체 밀도

연세대학교 의과대학 정신과학교실,¹ 관동대학교 의과대학 정신과학교실,²

연세대학교 의과대학 진단방사선과학교실, 핵의학과³

김찬형¹ · 구민성² · 천근아¹ · 유영훈³ · 이종득³

Dopamine Transporter Density of the Basal Ganglia Assessed with I-123 IPT SPECT in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder

Chan-Hyung Kim, MD¹, Min-Seong Koo, MD², Keun-Ah Cheon, MD¹

Young-Hoon Ryu, MD³ and Jong-Doo Lee, MD³

Department of Psychiatry,¹ College of Medicine, Yonsei University, Seoul,

Department of Psychiatry,² College of Medicine, Kwandong University, Gangneung,

Division of Nuclear Medicine, Department of Diagnostic Radiology,³ College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Objectives : It has been suggested that dopamine as well as serotonin were related to the pathophysiology of obsessive-compulsive disorder (OCD). Thus, many studies were performed to investigate brain regions and their association with dopamine in OCD patients. Recently, we have been able to monitor the density of the dopamine transporter (DAT) in the basal ganglia using I-123N-(3-iodopropen-2-yl)-2β-carbomethoxy-3β-(4-chlorophenyl) tropane (I-123 IPT) SPECT, to evaluate the activity of the presynaptic dopamine function. In present study, we investigated the DAT density of the basal ganglia using I-123 IPT SPECT in patients with OCD.

Methods : Fifteen patients with OCD and nineteen normal control group were included in this study. We performed brain SPECT 2 hours after the intravenous administration of I-123N-(3-iodopropen-2-yl)-2β-carbomethoxy-3β-(4-chlorophenyl) tropane (I-123 IPT) and carried out both quantitative and qualitative analyses using the SPECT, which were reconstructed for the assessment of the specific/nonspecific DAT binding ratio in basal ganglia. We then investigated the correlation between the severity of OCD symptoms assessed with the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) and the specific/nonspecific DAT binding ratio of basal ganglia.

Results : Patients with OCD showed a significantly increased specific/nonspecific DAT binding ratio in right basal ganglia compared with normal controls and did not show a significantly increased specific/nonspecific DAT binding ratio, and an increased tendency in the specific/nonspecific DAT binding ratio in left basal ganglia (Rt : Z=2.584, P=0.009, Lt : Z=1.873, P=0.060). We found no significant correlation between the total scores of the Y-BOCS and the specific/nonspecific DAT binding ratio of basal ganglia.

Conclusions : The data of this study suggest that dopamine in basal ganglia plays an important role in fronto-subcortical circuit, which are already known as a site of the pathophysiological mechanism of OCD. (J Korean Neuropsychiatr Assoc 2003;42(2):208-215)

KEY WORDS : Obsessive-compulsive disorder · I-123 IPT SPECT · Basal ganglia · Dopamine transporter density.

서 론

와 강박행동(compulsion)으로 구성되는 정신질환이다.¹⁾

최근 많은 연구를 통해 강박장애의 신경생물학적 기전 및 치료 과정의 생물학적 근거들이 점차 밝혀지고 있다. 강박

강박장애는 강박사고(repetitive thought ; obsession)

접수일자 : 2002년 12월 21일 / 심사완료 : 2003년 2월 4일

Address for correspondence

Keun-Ah Cheon, M.D. Department of Psychiatry, College of Medicine, Yonsei University, 146-92 Dogok-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea

Tel : +82.2-3497-3446, Fax : +82.2-3462-4304, E-mail : kacheon@yumc.yonsei.ac.kr, kacheon@dreamwiz.com

본 연구는 2002년도 연세대학교 학술 연구비 지원으로 수행되었음.

This study was supported by a Yonsei University Faculty Research Grant For 2002.

장애 환자의 병태 생리학적 기전을 설명하는 유력한 가설은 세로토닌(serotonin) 관련설이다.²⁻⁶⁾ 강박장애 환자의 뇌척수액에서 세로토닌 대사물의 이상 소견이 나타났으며,^{2,4)} 특히 세로토닌 재흡수 억제제(Serotonin reuptake inhibitor, 이하 SRI)가 강박장애에 효과적임이 밝혀짐^{2,5)}에 따라 설득력을 얻게 되었다.

그러나 강박장애 환자 중 약 40%는 SRI 약물에 대한 치료효과가 없으며, 일부는 확증할 만한 세로토닌 기능이상 소견을 보이지 않는다.⁴⁾ 또한 세로토닌 체계는 다양하고 복잡한 양상으로 다른 신경전달물질이나 신경체계와 상호 연관성을 맺고 있다.^{2,4)}

강박장애 환자의 병태생리에 세로토닌 이외의 다른 신경전달물질이 관련될 것이라는 가설이 제기된 가운데, 일련의 연구 결과들은 일부 강박장애 환자에서 도파민이 관여될 것이라는 증거를 제시하였다. 동물실험에서 amphetamine, bromocriptine, apomorphine, L-DOPA와 같은 도파민계 약물을 고용량 투여했을 때 강박장애 환자에서 보이는 강박행동과 유사한 상동증적 행동(stereotypy)이 나타났는데,^{7,8)} 이는 도파민성 신경전도의 항진이 강박행동과 유사한 상동증적 행동을 유발할 수 있음을 의미한다. Brambilla 등은 강박장애와 도파민 기능 사이의 관련성을 알아본 연구에서, 강박장애 환자에서 도파민 효현제인 apomorphin 투여 후 성장 호르몬 반응이 둔화되어 있었다고 보고하였다.⁹⁾

또한 오래전부터 강박증상과 기저 신경절의 도파민 기능 이상이 폰이코노모 뇌염(Von Economo's encephalitis), 뚜렛 증후군(Tourette's syndrome ; TS), 씨데남 무도병(Sydenham's chorea)과 같은 신경계 질환들과 관련되어 있다는 사실은 강박증상 도파민 관련성일 것임을 시사하는 중요한 근거가 되었다. 그 중 가장 흥미를 끄는 것은 TS와 강박증상의 연관성이다. TS환자의 45~90%는 강박사고나 강박행동을 동반하는 것으로 알려져 있다.^{10,11)} 만일 강박증상만 고려한다면 TS환자의 상당수가 강박장애 진단기준에 부합될 수 있다. 가족유전연구에서도 TS와 강박장애는 연관성이 있으며,¹²⁾ 하나의 공통된 유전인자가 일부환자에서는 턱으로, 다른 환자에서는 강박장애로 발현될 가능성이 제기되었다.

강박장애의 병태생리에서 도파민 관여를 지지하는 근거들이 있다. SRI치료에 부가적으로 도파민 수용체 차단 약물을 투여했을 때 SRI단독치료에 저항을 보이는 환자의 강박증상이 감소되었다는 결과들이 제시되었다.^{13,14)} 특히 턱장애나 정신분열형 인격장애가 동반된 강박장애 환자에서 도파민 수용체 차단 약물이 유의한 효과가 있을 가능

성이 제안되었다.^{14,15)}

이와 같이 강박장애 환자에서 도파민의 중요한 역할이 제시됨에 따라 도파민 관련 중요 뇌부위에 대한 연구가 진행되었다. 강박장애는 전두엽-피질하 회로^{16,17)}나 전두엽-시상-전두엽^{18,19)} 등의 구조 이상에 의해 발생하며, 강박장애 치료 약물도 이 병변 부위에 작용하는 것으로 제안되었다. 이런 회로 중 특히 기저 신경절(basal ganglia)의 중추적인 활동 장애가 강박장애 병태생리에서 중요하다는 연구 보고가 주목을 끌었다.²⁰⁻²⁵⁾ 기저신경절 중 특히 미상핵(caudate nucleus)^{17,25,26)}이 강박장애의 원인 부위 중 하나라는 보고가 많았으며 강박행동이 도파민 D₁ 수용체와 관련될 수 있다고 보고된 바 있다.²⁷⁾

최근 들어 도파민 체계의 시냅스 전(presynaptic) 부분의 활동성을 평가하기 위해 핵의학적 방사선 동위원소를 이용하여 도파민 운반체(Dopamine transporter : 이하 DAT) 밀도(density)를 평가할 수 있게 되었다.²⁸⁻³³⁾ DAT의 작용을 방해함으로써 시냅스 내의 도파민 농도를 증가시키는 것으로 알려진 코카인 유사체들³⁴⁻³⁶⁾이 DAT에 강한 결합력을 가지고 있다는 것이 밝혀졌다. 이러한 코카인 유사체들에 방사성 동위원소를 부착시켜 PET(positron emission tomography)나 SPECT(single photon emission computed tomography)를 이용하여 영상을 획득하는 것이 가능하게 되었다. 특히, 운동장애 질환과 관련된 DAT의 영상화를 위한 SPECT용 방사배위자로서 I-123 RTI-55(β -CIT)와 I-123 iodobenxamide(IB-ZM), I-123 iodobenzofuran(IBF), I-123 N-(3-iodopropen-2-yl)-2 β -carbomethoxy-3beta-(4-chlorophenyl) tropane(IPT)이 대표적이며, 최근 이를 이용한 연구가 활발히 진행되고 있으며 임상에도 적용이 되고 있다.³⁷⁻³⁹⁾

따라서 본 연구는 강박장애 환자에서 기저 신경절의 DAT 밀도가 정상인과 차이가 있을 것이라는 가정하에 도파민 활동성의 이상을 검증하기 위한 방법으로 I-123 IPT SPECT로 측정한 DAT의 밀도를 측정하였다. 또한 기저 신경절 DAT 밀도가 강박장애 환자의 강박증상과 연관이 있을 것이라는 가정하에 강박장애의 증상과 기저 신경절 DAT 밀도 사이의 연관성을 분석하였다.

연구 방법

연구 대상

본 연구 대상은 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 정신과에 내원한 강박장애 환자 15명과 정상 대조군 19

명을 대상으로 하였다.

본 연구 대상군의 포함 기준은 1) 만 18세 이상 50세 이하의 성인 환자, 2) 한국판 Structured Clinical Interview for DSM-IV(K-SCID-IV)⁴⁰⁾에 의해 강박장애로 진단된 환자, 3) 환자가 본 연구 참여 전에 서면 동의서를 작성한 경우, 4) 내원 당시 최소 1달간 정신과적 약물을 투여받지 않았던 환자들이었다. 제외 기준은 1) 본 시험 중 임신 가능성이 있는 여성으로서 적당한 방법으로 피임을 하고 있지 않은 여성, 2) 임부 또는 수유부, 3) 과거 혹은 현재의 기질성 또는 신경과 질환, 물질 사용의 병력이 있는 환자, 4) 일반혈액검사(CBC), 소변검사, 간기능검사, 전해질 검사 등의 임상 검사치가 임상적으로 관련성이 있는 비정상을 나타내는 경우 및 심전도 검사상 임상적으로 비정상인 경우, 5) 본 시험 이전 4주 이내에 다른 임상 시험에 포함되었던 환자들이었다.

정상 대조군은 자발적으로 참여하였고, K-SCID-IV에서 정신 질환이 배제되었으며, 최근 한 달간 약물 사용 경력이 없는 신체 건강한 자로 구성하였다. 모든 대상 환자 및 보호자와 정상 대조군에게 연구에 대한 설명을 한 후 이 연구 참여에 대한 서면 동의서를 작성한 자를 대상으로 연구를 시행하였다.

임상 증상의 평가

강박장애 환자의 강박 증상의 심각도를 평가하기 위하여 예일 브라운 강박척도(Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale : Y-BOCS)⁴¹⁾를 사용하였다. 또한, Clinical Global Impressions-Severity of illness(CGI-S)를 사용하여⁴²⁾ 환자가 자신의 증상에 대하여 어느 정도 고통스러운지에 대하여 평가하였다.

I-123 IPT SPECT 촬영

I-123 IPT SPECT 촬영 3일전부터 강박장애 환자군과 정상 대조군들에게 갑상선 보호를 위하여 약 300 mg의 Lugol 용액을 하루에 3회로 나누어 매번 약 20~30 ml의 물이나 주스에 타 마시게 하였다. SPECT 촬영 전 환자를 테이블에 누인 후 3-way stopcock이 연결된 도관(catheter)을 환자의 전주 정맥(antecubital vein)에 연결 후 한편에 10 ml의 생리식염수를 연결하였다. I-123 IPT 주사 전 주사기의 방사능을 선량 보정기(dose calibrator)를 이용 측정한 후, 빠른 순간 주사로 I-123 5.07 ± 1.28 mCi(187.59 ± 47.36 MBq)을 환자에게 약 20초 동안 도관을 통하여 주사한 다음 I-123이 주사기에 남지

않도록 생리식염수로 다시 주사하였다. 주사 후 정량 분석을 위하여 주사기와 도관에 남아있는 I-123 IPT의 방사능을 선량 보정기를 이용 측정하고 붕괴에 대해 보정하였다. 환자에게 주사시작과 동시에 중간 에너지용 조준기를 장착한 이중 헤드 SPECT 카메라(Vertex, ADAC, Milpitas, CA)를 이용하여 동적 SPECT 데이터를 얻었다. 초기 연구에서는 환자군과 대조군에서 위와 같은 방법으로 모두 동적 SPECT 데이터를 얻었으나 기존의 보고에서 120분의 SPECT 영상만으로도 동적 SPECT 데이터를 대체 가능하다는 보고에 따라서 20분과 120분에 같은 SPECT 카메라와 중간에너지 조준기를 이용하여 정적 SPECT 영상만을 얻었다. 데이터 획득을 위한 매개변수는 13.5 cm의 회전반경, 159 KeV 중심 20% 에너지 식별 영역, 180개의 투사 각, 64 × 64 매트릭스로 step and shoot 방법을 이용하였다. 2시간 정적 SPECT 영상을 얻은 후 IPT의 전신 분포를 보기 위하여 중간에너지 조준기가 장착된 SPECT 카메라(Vertex, ADAC, Milpitas, CA)를 이용하여 15분간 전신 평면영상을 획득하였다.

영상분석

획득된 영상들은 차단주파수(cut-off frequency) 0.75 cycles/cm인 Hamming filter를 이용 재구성하였다. 재구성된 영상들은 Chang⁴³⁾의 감쇠보정(attenuation correction) 방법을 이용하여 I-123 감쇠에 대하여 보정하였다. 비교적 뇌의 경계 부분이 명확한 20분 영상을 참조하여 AC-PC(anterior commissure-posterior commissure) 선으로 re-slicing 한 후 영상이 기울어졌을 경우 transaxial 영상을 참고로 회전하였다. 관심영역을 각각 좌측 기저 신경절(LBG), 우측 기저 신경절(RBG) 그리고 후두엽 뇌피질(OCC)에 두고 관심영역 평균값을 구하였다. 얻어진 관심영역 평균값은 영상을 얻은 시간과 주사한 I-123 IPT의 양을 이용 counts/minute/mCi/voxel의 단위로 정규화(normalization)하였다.

좌측 기저 신경절 DAT 특이 결합(DAT bindings of left basal ganglia, LBG)과 우측 기저 신경절 DAT 특이 결합(DAT bindings of right basal ganglia, RBG), 후두엽 DAT 비특이 결합(DAT bindings of occipital lobe, OCC)의 비율에 대한 계산은 LBG와 RBG에서 OCC를 뺀 값에서 OCC로 나누어 산출하였다.

$$LBG/OCC = (LBG - OCC)/OCC$$

$$RBG/OCC = (RBG - OCC)/OCC$$

통계 분석

강박장애 환자군과 정상 대조군 간의 좌, 우 기저 신경 절 DAT 특이결합/비특이결합 비율을 비교하기 위하여 Mann-Whitney U test를 이용하였다. Y-BOCS로 측정한 강박 증상 척도와 DAT 밀도가 연관성이 있는지를 조사하기 위하여 좌, 우 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이 결합 비율과 Y-BOCS 점수와의 상관분석을 피어슨 상관 분석(Pearson's Correlation test)을 이용하여 실시하였다. 또한, 강박장애의 발병 연령과 좌, 우 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이결합 비율 사이의 연관성을 알아보기 위하여 스피어만 상관분석(Spearman's Correlation test)을 시행하였으며 경과에 따른 DAT 밀도의 차이를 보기 위하여 일요인 분산분석(One-way ANOVA test)을 실시하였다. 이 모든 통계 분석은 윈도우용 SPSS version 10.0을 사용하여 수행되었다.

연구 결과

연구대상의 인구학적 특성 및 임상증상 척도(Table 1)

강박장애 환자군은 총 15명, 정상 대조군은 19명이었다. 강박장애 환자군은 남자 11명, 여자 4명이었다. 정상 대조군의 경우는 남자 11명, 여자 8명이었다. 환자군의 평균 나이는 28.53(SD=10.91)세, 정상 대조군의 평균 나이는 30.53(SD=8.82)세로서 두 군 사이에 유의한 차이

는 존재하지 않았다. 환자군의 평균 발병 연령은 19.47(SD=10.33)세, 유병기간(Illness Duration)은 109.73(SD=101.05)개월이었다. 환자군의 YBOCS 척도의 평균 총점은 30.40(SD=6.74)점으로, 이중 강박사고 척도의 평균 점수는 15.27(SD=3.86), 강박행동 척도의 평균 점수는 15.13(SD=3.07)이었다. 또한 CGI-S의 평균 점수는 5.73(SD=0.96)점이었다. 환자군의 공존질환으로 턱장애를 동반한 환자는 5명, 우울장애가 동반된 환자가 7명이었으며 턱장애와 우울장애 둘다 동반된 경우가 2명이었다.

강박장애 환자군과 정상 대조군 사이의 좌, 우측 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이 결합 비율의 비교

환자군과 대조군 사이의 좌, 우측 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이결합 비율을 비교한 결과, 환자군 우측 기저 신경절 DAT 결합 비율이 정상 대조군에 비해서 유의하게 증가되어 있었다($Z=2.584$, $p=0.009$). 좌측 기저 신경절 DAT 결합비율은 환자군이 정상 대조군에 비해 유의한 증가를 보이지 않았으나 증가 경향을 보였다($Z=1.873$, $p=0.060$) (Table 2, Fig. 1, 2).

강박장애 환자군의 강박증상 심각도와 좌, 우측 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이결합 비율 사이의 상관관계

강박장애 환자들에게 실시한 Y-BOCS의 총 점수와 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이결합 비율 사이의 연관성

Table 1. Demographic data and psychometric rating scales scores in patients with obsessive compulsive disorder

Patient No.	Age (year)	Sex	Age of onset (year)	Duration of illness (month)	Y-BOCS			CGI-S
					Ob	Comp	Total	
1	30	F	22	180	20	19	39	7
2	23	M	15	96	16	15	31	6
3	19	M	15	45	18	18	36	6
4	22	F	21	6	9	11	20	4
5	47	F	41	72	16	16	32	6
6	20	M	19	10	8	12	20	4
7	49	M	43	72	16	15	31	6
8	31	M	17	162	10	10	20	5
9	18	M	13	60	12	11	23	5
10	20	M	9	132	16	17	33	6
11	41	F	16	36	19	20	39	7
12	18	M	16	36	17	14	31	6
13	21	M	11	120	19	18	37	7
14	28	M	26	14	19	16	35	6
15	41	M	8	341	14	15	29	5
Mean (SD)	28.53 (10.91)		19.47 (10.33)	109.73 (101.05)	15.27 (3.86)	15.13 (3.07)	30.40 (6.74)	5.73 (0.96)

M : male, F : female, Y-BOCS : Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, Ob : Obsessions Subtotal of the Y-BOCS, Comp : Compulsions Subtotal of the Y-BOCS, CGI-S : Clinical Global Impressions- Severity of illness, SD : Standard Deviation

Table 2. Differences in the specific/nonspecific dopamine transporter binding ratios of the right and left basal ganglia between patients with OCD and normal controls

RBG/OCC		LBG/OCC	
OCD (N=15)	Controls (N=19)	OCD (N=15)	Controls (N=19)
Mean (SD)	6.84 (2.82)	4.61 (1.06)	6.74 (3.36)
Z		2.584	1.873
P-value	0.009*		0.060

OCD : Obsessive Compulsive Disorder, Controls : Normal healthy controls, RBG : Dopamine transporter bindings of binding of right basal ganglia, LBG : Dopamine transporter bindings of left basal ganglia, OCC : Dopamine transporter bindings of occipital lobe (reference), RBG/OCC = (RBG-OCC) / OCC, LBG/OCC = (LBG-OCC) / OCC, SD : Standard Deviation

*p-value <0.05 (by Mann-Whitney U test)

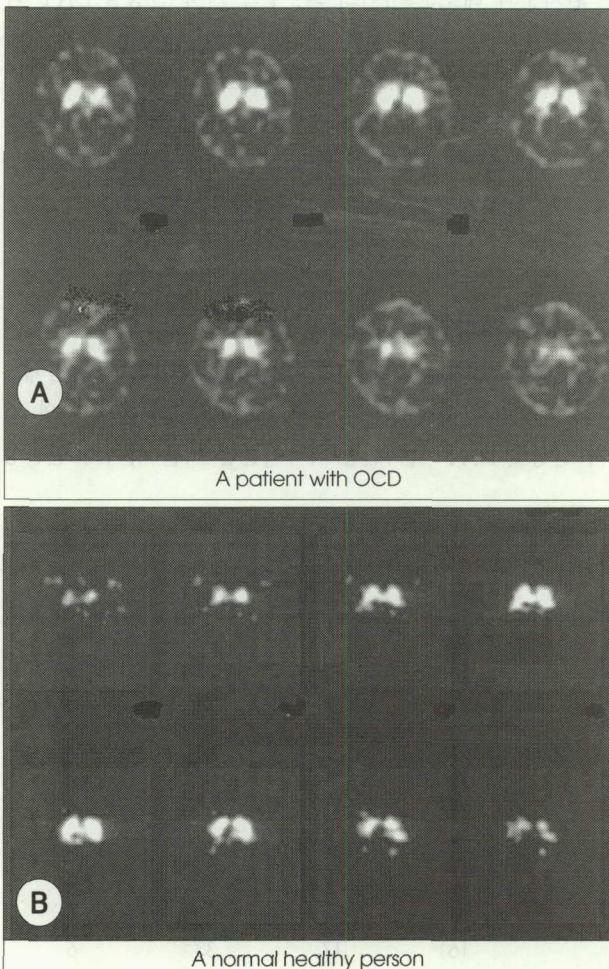


Fig. 1. I-123 IPT SPECT images in a patient with OCD (A) and a normal healthy person (B). OCD : Obsessive Compulsive Disorder.

을 조사한 결과, 좌, 우측 모두 유의한 상관관계를 보이지 않았다(우측 : $t=0.235$, $p=0.399$, 좌측 : $t=0.345$, $p=0.208$). 또한 강박사고 척도 및 강박행동 척도 점수와 DAT 밀도 사이의 연관성에서도 유의한 상관관계가 없었다.

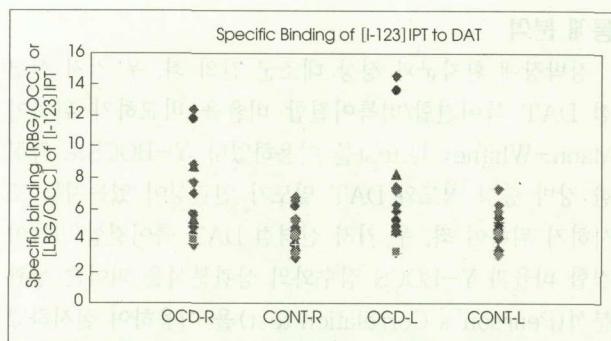


Fig. 2. Specific binding [RBG/OCC] or [LBG/OCC] of [I^{123}]IPT to DAT is shown for patients with OCD, as compared with normal controls. OCD : Obsessive Compulsive Disorder. OCD-R : Specific binding [RBG/OCC] of [I^{123}]IPT in patients with OCD, CONT-R : Specific binding [RBG/OCC] of [I^{123}]IPT in normal controls, OCD-L : Specific binding [LBG/OCC] of [I^{123}]IPT in patients with OCD, CONT-L : Specific binding [LBG/OCC] of [I^{123}]IPT in normal controls.

기타 결과

강박장애의 발병연령과 좌, 우측 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이결합 비율 사이의 상관관계에서도 유의한 상관성이 없었다(우측 : $r=0.302$, $p=0.273$; 좌측 : $r=0.440$, $p=0.101$). 강박장애의 급성경과, 삽화적 경과, 만성적 경과에 따른 좌, 우측 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이결합 비율을 비교해 본 결과 유의한 차이가 없었다(우측 : $F=0.346$, $p=0.906$; 좌측 : $F=0.547$, $p=0.788$). 강박장애 환자군 중 턱장애를 동반한 군과 동반하지 않은 군 사이에 기저 신경절 DAT 밀도의 유의한 차이가 없었으며(우측 : $t=0.601$, $p=0.574$; 좌측 : $t=0.825$, $p=0.452$), 우울 장애를 동반한 군과 동반하지 않은 군 사이의 기저 신경절 DAT 밀도 사이에도 유의한 차이가 없었다(우측 : $t=0.099$, $p=0.922$; 좌측 : $t=0.493$, $p=0.630$).

고찰

본 연구 결과, 강박장애 환자군이 정상 대조군에 비하여 우측 기저 신경절 DAT에 대한 특이결합/비특이결합 비율이 유의하게 증가되었으며 좌측 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이결합 비율은 정상 대조군에 비해 증가 경향을 나타냈다. 이러한 결과는 강박장애가 기저 신경절의 도파민 체계의 이상 기능과 연관이 있음을 시사하는 것이며 강박장애의 병태생리에 기저 신경절과 도파민 기능이 관여한다는 기존의 연구결과²⁰⁻²⁶⁾들을 지지하는 것이라고 생각된다.

강박장애 치료 약물을 통해 강박장애의 병태생리 기전을 밝히려는 노력의 결과에서도 기저 신경절이 강박장애와 연관이 있다고 밝혀져 왔다. 강박장애의 대표적 치료 약

물인 클로미프라민(clomipramine)이 전두엽, 좌측 미상핵(caudate nucleus), 기저신경절, 우측 피각(putamen) 등에 영향을 주는 것으로 알려져 있다.⁴⁴⁾ 또한 fluoxetine이 내측 전두엽(medial frontal lobe)의 과활동성을 감소시킨다고 보고되었고,⁴⁵⁾ paroxetine이 우측 미상핵, 복외측 전전두엽 피질(ventrolateral prefrontal cortex) 및 시상에서의 뇌 대사량을 감소시킨다는 결과²⁴⁾ 등이 보고되었다. 즉, 강박장애는 전두엽, 시상 등의 부위뿐 아니라 기저 신경절이 중요한 병태생리적 부위이며 약물 치료의 주요 작용부위임을 추정할 수 있다. 그러나 현재까지의 연구 결과는 다소 일관되지 않은 소견을 보여왔다. 이는 연구 대상인 강박장애 환자의 증세가 다양하여 통제가 어렵고, 나이 또는 성별에 따른 차이가 충분히 검증되지 않았으며 약물 및 기타 물질의 영향을 완전히 배제하지 못한 점 등에 기인했던 것으로 생각된다. 따라서 본 연구는 나이와 성별을 통제한 강박장애 환자들이 연구 대상이라는 점, 모두가 현재 약물을 투여하지 않은 상태에서 정상 대조군과 비교된 연구라는 점에서 의의있는 것으로 생각된다. 또한, 현재까지 도파민과 강박장애 사이의 직접적인 연관성을 밝힌 연구들이 없었던 바, 본 연구에서는 도파민 수용체 활동성의 지표로서 널리 이용된 DAT⁴⁶⁾의 밀도를 뇌 영상을 통해 직접 관찰했다는 측면은 매우 의의있다고 할 수 있다.

강박장애에서 기저 신경절 DAT 밀도의 증가가 도파민 수용체 또는 도파민의 과활성화 일치하는지의 여부에 대해서는 논란이 많다. 도파민은 시냅스로 유리된 후 시냅스 전 신경말단에서 소디움 경사(sodium gradient)에 의한 세포 형질막 수송체에 의하여 능동적으로 재흡수된다. 이 과정에서 DAT는 도파민 신경 말단의 원형질막에 걸쳐 있으며 시냅스 내로 대량 유리된 도파민을 다시 시냅스 전 신경말단으로 재흡수되는 것을 매개하여 세포내외의 도파민의 농도를 일정하게 유지시키는 역할을 한다.⁴⁷⁾ 그러므로 DAT가 도파민의 기능과 활성도를 반영하는 지표라고 여겨지나 DAT의 증가가 시냅스간 도파민 농도의 증가를 직접 반영하는지에 대해서는 아직까지 정확히 알려져 있지 않다. 본 연구에서 강박장애 환자들의 강박증상 척도와 I-123 IPT SPECT로 측정한 좌, 우측 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이결합 비율 사이에서 유의한 상관관계를 보이지 않은 것도 이와 같은 복잡한 도파민 체계에 기인한 것으로 생각된다.

본 연구에서는 강박증상의 심각도와 기저 신경절 밀도 사이에 연관성이 없는 것 이 외에도 강박장애의 경과나 턱장애 및 우울장애의 공존 여부에 따른 DAT 밀도 차이가

유의하지 않았다. 특히, 강박장애와 턱장애가 동반된 경우 DAT 밀도에서 유의한 증가를 나타내지 않은 결과는 이전 연구에서 뚜렷장애 아동들이 정상 아동에 비해 기저 신경절 DAT 밀도가 유의하게 증가되어 있었던 결과⁴⁸⁾와 일치되지 않는 소견이다. 이와 같은 결과는 본 연구의 대상군 중 턱장애가 동반된 강박장애 환자들이 과거 도파민 차단 약물을 장기간 투여받은 병력이 있었다는 점과 연구 참여 당시 턱증상이 상당히 완화된 상태였다는 것에 기인하는 것으로 생각된다.

본 연구에서는 기존 연구에서 DAT 밀도 영상을 보기 위하여 많이 사용된 [I-123]- β -CIT 대신 I-123 IPT를 사용하였다. SPECT를 이용한 DAT 밀도 영상에는 I-123을 이용한 방사선동위원소들이 주로 사용되는데 I-123은 반감기가 상대적으로 길어 카메라 주위에 쌔이를 로트론을 필요로 하지 않는다. [I-123]- β -CIT와 I-123 IBZM, I-123 IBF, I-123 IPT 등이 연구되어 왔으나 이중 [I-123]- β -CIT와 I-123 IPT가 많이 사용되고 있다. [I-123]- β -CIT는 뇌내의 DAT의 변화를 평가하는 우수한 방법이지만 주사 18~24시간 후 최고 선조체 섭취에 도달하여 18~24시간이 되어야 검사가 가능하므로 시간이 오래 걸리고 외래환자의 경우 환자가 두 번 방문해야 하는 불편이 있으며, I-123 IPT에 비하여 검사비용도 더 들고, 검사에 불편한 점이 많다.^{38,49)} 이에 반하여 I-123 IPT는 DAT의 미세한 변화를 정량화하여 평가 가능한 유일한 비침습적인 검사방법이며, 방사화합물의 표지 및 검사 방법이 비교적 간단하고 빠른 약력학을 보이기 때문에 주사 1~2시간 후에 최고 선조체 섭취를 보여 조기 영상을 얻을 수 있으므로 검사시간이 2시간으로 훨씬 짧아지는 장점이 있다.^{38,49,50)}

본 연구의 제한점으로는 대상군의 수가 20명 이내로 적다는 것이며 강박장애 환자군에 과거에 치료 약물에 노출되었던 군과 비노출군이 혼합되어 있다는 점, 발병 연령이 다양하여 강박장애의 유병기간에 따른 DAT밀도의 변화를 통제하지 못한 점이다. 향후 더 많은 강박장애 환자군을 대상으로 약물에 전혀 노출되지 않은 상태에서 발병 연령 및 유병기간을 통제한 연구가 시행되어야 할 필요가 있다고 생각한다.

결론적으로 본 연구 결과는 강박장애와 기저 신경절 도파민의 활동성 사이의 연관성을 직접 입증한 것으로 강박장애에서 병태생리학적 원인 부위로 알려져 있는 전두엽-피질하 회로상에서 기저 신경절의 도파민 기능의 중요한 역할을 알 수 있다.

결 론

연구목적

강박장애(Obsessive Compulsive Disorder ; 이하 OCD)의 병태생리에 세로토닌뿐만 아니라 도파민이 중요한 역할을 한다는 점이 제시됨에 따라 OCD에서 도파민 관련뇌 부위에 대한 많은 연구가 진행되어 왔다. 최근 우리나라에서 도파민 체계의 시냅스 전 부분의 활동성을 평가하기 위한 방법으로 iodine-123 N-(3-iodopropen-2-yl)-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-chlorophenyl) tropane(I-123 IPT) SPECT를 이용하여 기저 신경절 도파민 운반체(dopamine transporter ; DAT) 밀도를 측정할 수 있게 되었다. 따라서 저자들은 OCD 환자들을 대상으로 I-123 IPT SPECT로 측정한 기저 신경절 DAT 밀도의 양상을 살펴보고자 본 연구를 시행하였다.

방 법

연구대상은 15명의 OCD 환자들과 19명의 정상 대조군이었다. OCD 환자군과 정상 대조군 모두를 대상으로 I-123 IPT를 정맥주사 후 2시간 후에 SPECT를 촬영하였으며 그 영상을 분석하여 좌, 우측의 기저 신경절의 특이 결합/비특이 결합 비율을 구한 후, OCD군과 정상 대조군간의 차이를 정량적으로 분석하였다. 또한, Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale(Y-BOCS)로 측정한 OCD 증상 척도와 좌, 우측 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이 결합 비율 변화 사이의 상관관계를 알아보았다.

결 과

OCD 환자군과 정상 대조군 사이의 좌, 우측 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이결합 비율을 비교한 결과, 우측 비율은 정상 대조군에 비해서 유의하게 증가되어 있었고, 좌측은 유의하지는 않았지만 정상군에 비해 증가된 성향이 관찰되었다(우측 : Z=2.584, p=0.009, 좌측 : Z=1.873, p=0.060). 또한 OCD 환자군의 Y-BOCS 총점과 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이결합 비율 사이에는 유의한 상관관계를 보이지 않았다(우측 : t=0.235, p=0.399, 좌측 : t=0.345, p=0.208).

결 론

본 연구 결과는 전두엽-피질하 회로상에서 기저 신경절 도파민 기능이 OCD의 병인론에 중요한 역할을 하고 있음을 제시하고 있다.

중심 단어 : 강박장애 · I-123 IPT SPECT · 기저 신경절 · 도파민 운반체 밀도.

REFERENCES

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Press;1994.
- 김찬형. 강박장애의 병태생리에 있어서 세로토닌의 역할. 생물정신의학 1997;4:179-187.
- 김찬형, 송동호, 이홍식, 최낙경. 강박장애 환자에서의 Fluoxetine의 치료효과. 대한정신약물학회지 1995;6:100-104.
- Stein DJ. Neurobiology of the obsessive-compulsive spectrum disorders. Biol Psychiatry 2000;47:296-304.
- Zohar J, Insel TR. Obsessive-compulsive disorder: Psychobiological approaches to diagnosis, treatment, and pathophysiology. Biol Psychiatry 1987;22:667-687.
- 이홍식, 김찬형, 송동호. Fluoxetine 약물치료를 받은 강박장애 환자에서 세로토인 효험제인 MK-212투여에 따른 체온 및 Prolactin 반응의 강화. 신경정신의학 1995;34:557-563.
- Goodman WK, McDougle CJ, Price LH, Riddle MA, Pauls DL, Leckman JF. Beyond the serotonin hypothesis: A role for dopamine in some forms of obsessive compulsive disorder? J Clin Psychiatry 1990;51:S36-43.
- Pitman RK. Animal models of compulsive behavior. Biol Psychiatry 1989;26:189-198.
- Brambilla F, Bellodi L, Perna G, Arancio C, Bertani A. Dopamine function in obsessive compulsive disorder: growth hormone response to apomorphine stimulation. Biol Psychiatry 1997;15:889-897.
- Swedo SE, Rapoport JL, Leonard H, Lenane M, Cheslow D. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. Clinical phenomenology of 70 consecutive cases. Arch Gen Psychiatry 1989;46:335-341.
- Swedo SE, Leonard HL, Schapiro MB, Casey BJ, Mannheim GB, Lenane MC, et al. Sydenham's chorea: physical and psychological symptoms of St Vitus dance. Pediatrics 1993;91:706-713.
- Leonard HL, Lenane MC, Swedo SE, Rettew DC, Gershon ES, Rapoport JL. Tics and Tourette's disorder: a 2- to 7-year follow-up of 54 obsessive-compulsive children. Am J Psychiatry 1992;149:1244-1251.
- Agid O, Lerer B. Risperidone augmentation of paroxetine in a case of severe, treatment-refractory obsessive-compulsive disorder without comorbid psychopathology. J Clin Psychiatry 1999;60:55-60.
- McDougle CJ, Goodman WK, Price LH, Delgado PL, Krystal JH, Charney DS, et al. Neuroleptic addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 1990;147:652-654.
- McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. A double-blind placebo-controlled study in patients with and without tics. Arch Gen Psychiatry 1994;51:302-308.
- Rauch SL, Whalen PJ, Curran T, Shin LM, Coffey BJ, Savage CR, et al. Probing striato-thalamic function in obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome using neuroimaging methods. Adv Neurol 2001;85:207-224.
- Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR. Neuroimaging and fronto-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. Br J Psychiatry 1998;35:S26-37.
- Fitzgerald KD, MacMaster FP, Paulson LD, Rosenberg DR. Neurobiology of childhood obsessive-compulsive disorder. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 1999;8:533-575.
- Rosenberg DR, Benazon NR, Gilbert A, Sullivan A, Moore GJ. Thalamic volume in pediatric obsessive-compulsive disorder patients before and after cognitive behavioral therapy. Biol Psychiatry 2000;48:294-300.
- Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK, Baker JR, Weisskoff RM, Kennedy DN, et al. Functional Magnetic Resonance Imaging of symptom provocation in obsessive compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 1996;53:595-606.
- Insel TR. Toward a neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 1992;49:739-744.
- Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM, Baer L, Breiter HCR, Savage CR, et al. Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and Positron Emission Tomography. Arch Gen Psychiatry 1997;54:101-107.

- chiatry 1994;51:62-70.
- 23) Rauch SL, Savage CR. Neuroimaging and neuropsychology of the striatum. *Psychiatr Clin North Am* 1997;20:741-768.
 - 24) Saxena S, Brody AL, Ho ML, Alborzian S, Maidment KM, Zohrabi N, et al. Differential cerebral metabolic changes with paroxetine treatment of obsessive-compulsive disorder vs major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:250-261.
 - 25) Schwartz JM, Stoessel PW, Baxter Jr LR, Martin KM, Phelps ME. Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:109-113.
 - 26) Saxena S, Brody AL, Maidment KM, Dunkin JJ, Colgan M, Alborzian S, et al. Localized orbitofrontal and subcortical metabolic changes and predictors of response to paroxetine treatment in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:683-693.
 - 27) Campbell KM, de Lecea L, Severynse DM, Caron MG, McGrath MJ, Sparber SB, et al. OCD-like behaviors caused by a neuropotentiating transgene targeted to cortical and limbic D₁ neurons. *J Neurosci* 1999;19:5044-5053.
 - 28) Bao SY, Wu JC, Lo WF, Fang P, Liu ZL, Tang J. Imaging of dopamine transporters with technetium-99m TRODAT-1 and single photon emission computed tomography. *J Neuroimaging* 2000;10:200-203.
 - 29) Dresel D, Krause J, Krause KH, LaFougere C, Brinkbaumer K, Kung HF, et al. Attention deficit hyperactivity disorder: binding of 99m-Tc-TRODAT-1 to the dopamine transporter before and after methylphenidate treatment. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1518-1524.
 - 30) Huang WS, Lin JS, Lin JC, Wey SP, Ting G, Liu RS. Evaluation of early stage Parkinson's disease with ^{99m}Tc-TRODAT-1 imaging. *J Nucl Med* 2001;42:1303-1308.
 - 31) 김희중, 봉정균, 이희경. [Tc-99m]TRODAT-1과 [I-123]IPT SPECT를 이용한 도파민 수송체의 영상화와 정량분석 비교. *대한핵의학회지* 1998;32:10-19.
 - 32) Mozley PD, Schneider JS, Acton PD, Plossl K, Stern MB, Siderowf A, et al. Binding of ^{99m}Tc-TRODAT-1 to dopamine transporter in patients with Parkinson's disease and in healthy volunteers. *J Nucl Med* 2000;41:584-589.
 - 33) Madras BK, Jones AG, Mahmood A, Zimmerman RE, Garada B, Holman BL, et al. Technepine: a high affinity technetium-99m probe to label the dopamine transporter in brain by SPECT imaging. *Synapse* 1996;22:239-246.
 - 34) Church WH, Justice JB Jr, Byrd LD. Extracellular dopamine in rat striatum following uptake inhibition by cocaine, nomifensine and benztrapine. *Eur J Pharmacol* 1987;139:345-348.
 - 35) Fowler JS, Volkow ND, Wolf AP, Dewey SL, Schlyer DJ, Macgregor RR, et al. Mapping cocaine-binding sites in human and baboon brain in vivo. *Synapse* 1989;4:371-377.
 - 36) Hurd YL, Ungerstedt U. Cocaine: an in vivo microdialysis evaluation of its acute action on dopamine transmission in rat striatum. *Synapse* 1989;3:48-54.
 - 37) Billings JJ, Guo YZ, Kung MP, Kung HF. Localization of IBF as a D₂ dopamine receptor parameters in nonhuman primates. *Eur J Nucl Med* 1993;20:1146-1153.
 - 38) Booij J, Tissingh G, Winogrodzka A, van Royen EA. Imaging of the dopaminergic neurotransmission system using single-photon emission tomography and positron emission tomography in patients with parkinsonism. *Eur J Nucl Med* 1999;26:171-182.
 - 39) Laurelle M, van Dyck C, Abi-Dargham A, et al. Compartmental modelling of iodine-123-iodobenzofuran binding to dopamine D₂ receptors in healthy subjects. *J Nucl Med* 1994;35:743-754.
 - 40) 한호수, 안준호, 송선희, 조명제, 김장규, 배재남, 등. 한국어판 구조화 임상면담도구 개발: 신뢰도 연구. *신경정신의학* 2000;39:362-372.
 - 41) Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: I. development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1006-1011.
 - 42) Guy W, Bonato RR. CGI, Clinical Global Impressions In: Manual of the ECDEU Assessment Battery. Rev. Ed. Chase C;1970.
 - 43) Chang LT. A method for attenuation correction in ratio nuclide computed tomography. *IEEE Trans Nucl Sci* 1978;25:638-643.
 - 44) Benkelfat C, Nordahl TE, Semple WE, King C, Murphrey DL, Cohen RM. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:840-848.
 - 45) Hoehn-Saric R, Schlaepfer TE, Greenberg BD, McLeod DR, Pearlson GD, Wong SH. Cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients with major depression: effect of treatment with sertraline or desipramine on treatment responders and non-responders. *Psychiatry Res* 2001;30:89-100.
 - 46) Bannon MJ, Granneman JG, Kapatos G. The dopamine transporter. Potential involvement in neuropsychiatric disorder, in: F.E. Bloom, Kupfer DJ (Eds.) *Psychopharmacology: The Fourth Generation Progress*, Raven, New York;1995. p.179-188.
 - 47) Ciliax BJ, Heilman C, Demchyshyn LL, Pristupa ZB, Ince E, Hersch SM, et al. The dopamine transporter: immunochemical characterization and localization in brain. *J Neurosci* 1994;15:1714-1723.
 - 48) 천근아, 유영훈. Drug-naïve Tourette 장애 아동에서 [¹²³I] IPT SPECT로 측정한 기저 신경절 Dopamine transporter density 양상. *신경정신의학* 2002;41:619-629.
 - 49) Marek KL, Seibyl JP, Zoghbi SS. [¹²³I] beta-CIT/SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemi-Parkinson's disease. *Neurology*. 1996;46:231-237.
 - 50) Kim HJ, Im JH, Yang SO. Imaging and quantitation of dopamine transporters with iodine-123-IPT in normal and Parkinson's disease subjects. *J Nucl Med* 1997;38:1703-1711.