

파킨슨씨병의 전두엽 기능 장애

연세대학교 대학원
의 학 과
최 혜 연

파킨슨씨병의 전두엽 기능 장애

지도 손영호 교수

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함

2004년 12월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

최 혜 연

최혜연의 석사 학위논문을 인준함

심사위원_____인

심사위원_____인

심사위원_____인

연세대학교 대학원

2004년 12월 일

감사의 글

이 논문이 완성되기까지 지도해주신 손영호 교수님께 깊이 감사드리며, 조언과 도움을 주신 허경 교수님, 이종은 교수님께 감사드립니다. 또한 많은 도움을 준 의국원들과 항상 제게 의지가 되어주는 가족들에게 감사의 말을 전합니다.

차례

그림 및 표 차례	ii
국문요약	1
I. 서론	3
II. 재료 및 방법	5
1. 연구대상	5
2. 연구방법	5
가. 전두엽기능평가	5
나. 환자군에서의 운동증상평가	6
다. 환자군에서의 투약전과 후의 비교	6
라. 자료분석	6
III. 결과	7
1. 환자군 및 비교군의 특성	7
2. 환자군과 비교군의 전두엽기능의 평가	7
3. 유병기간 및 MCRS와 전두엽기능과의 관련	7
4. 항파킨슨제 투여에 따른 운동기능과 전두엽기능의 변화	8
III. 고찰	16
IV. 결론	21
참고문헌	22
영문요약	27

그림 차례

Fig 1. Frontal assessment battery (FAB)	10
Fig 2. Initial frontal assessment battery score of patients and controls group.	11
Fig 3. Subtest scores of frontal assessment battery in patients and controls group.	12
Fig 4. Relationship between modified Columbia rating scale and frontal assessment battery score in the patients.	13
Fig 5. The change of modified Columbia rating scale after dopamine treatment in patients.	14
Fig 6. The change of frontal assessment battery score in the patients.	15

표차례

Table 1. Characteristics of the patients and controls

9

파킨슨씨병의 전두엽기능 장애

파킨슨씨병은 전체 인구의 약 0.1 - 0.2%에서 발생하는 대표적인 퇴행성 뇌질환으로 안정진전, 운동완서, 경직, 자세반사 이상 등의 증상이 특징적으로 나타난다. 이외에도 다양한 증상들이 동반되며, 특히 15~30%의 환자에서 치매의 증상을 보인다. 또한 치매를 동반하지 않은 파킨슨씨병 환자에서도 인지기능장애가 관찰되며 주로 전두엽의 기능장애가 나타나는 것이 그 특징이다. 파킨슨씨병에서 전두엽의 기능장애가 나타나는 기전은 아직 확실하게 밝혀지지 않았으나, 대뇌피질-선조체-시상-대뇌피질 회로(cortico-striato-thalamo-cortico loop)의 변화, 중뇌피질변연계로(mesocorticolimbic tract)의 도파민 결핍, 혹은 콜린성 신경회로(cholinergic tract)의 퇴행성 변화가 이러한 증상의 발현에 중요한 역할을 할 것으로 생각되고 있다. 따라서 파킨슨씨병에서 전두엽 기능장애의 기전을 이해하기 위해서는 우선 도파민 결핍과 전두엽기능 장애의 연관성을 규명하는 것이 필요하다. 현재까지 파킨슨씨병의 전두엽 기능장애에 대하여는 많은 연구가 시행되었으나, 대부분의 연구에서 항파킨슨 약물을 복용중인 환자에서 평가가 이루어져 항파킨슨 약물 자체의 영향을 배제할 수 없었다. 이 연구에서는 파킨슨씨병을 처음 진단 받고 아직 약물치료를 시행받지 않은 환자들에서 전두엽기능을 평가하여 약물의 영향을 배제한 상태에서 전두엽기능 장애의 임상적 특징을 규명하고자 하였다. 아울러 치료 전후의 전두엽기능을 평가하여 결핍된 도파민을 보충하는 치료가 전두엽 기능장애에 미치는 영향을 분석하여 도파민 결핍과 전두엽기능 장애의 연관성을 규명하고자 하였다. 항파킨슨 약물 복용의 과거력이 없는 22명의

파킨슨씨병 환자와 26명의 연령과 학력조건이 유사한 대조군을 대상으로 전두엽기능검사(frontal assessment battery; FAB)를 시행하였다. 이 중 9명의 환자에서 3-6개월간 항파킨슨 제제 치료 후 다시 FAB를 시행하여 그 변화를 알아보았다. 대조군에 비하여 환자군에서 FAB 점수가 유의하게 낮았다(17.3 ± 0.9 vs 14.2 ± 2.2 ; $p < 0.001$). 환자군에서 FAB점수와 유병기간, 학력 및 질병의 stage 사이에 유의한 상관관계는 관찰되지 않았으나, 파킨슨씨병의 운동장애 정도를 나타내는 Modified Columbia Rating scale(MCRS)과는 유의한 역상관관계를 보였다 ($r = -0.43$, $p < 0.05$) 장기간의 항파킨슨 약물 투약 후 MCRS는 치료 전 17.3 ± 8.4 점에서 7.6 ± 4.6 점으로 유의한 호전을 보였으나 ($p < 0.01$), FAB 점수는 14.9 ± 2.2 점에서 15.3 ± 1.9 점으로 유의한 변화가 없었다. 이상의 결과로 약물의 영향을 배제한 파킨슨씨병 환자에서도 전두엽기능의 장애가 있음을 알 수 있었고, 이러한 전두엽기능 장애는 운동장애의 정도에 비례하여 심해진다는 것을 알게 되었다. 그러나 약물치료 후에 운동장애는 현저하게 호전되는 반면에 전두엽기능 장애는 이러한 치료에도 유의한 변화가 관찰되지 않아, 비록 전두엽기능 장애가 운동장애와 유사한 양상으로 진행되지만 도파민 결핍과는 다른 기전에 의해 나타난다는 것을 추정할 수 있었다.

핵심되는 말: 파킨슨씨병, 전두엽기능, 도파민, frontal assessment battery, 인지기능

파킨슨씨 병의 전두엽 기능 장애

<지도교수 손영호>

연세대학교 대학원 의학과

최 혜 연

I. 서론

파킨슨씨병은 안정진전, 운동완서, 강직, 자세반사 이상의 특징을 보이는 퇴행성 뇌질환이며 임상적으로 이 증상들 중 두 가지 이상을 갖고 있는 환자들을 파킨슨씨병으로 진단한다. 이러한 증상 이외에도 15~30%의 환자에서 치매의 증상을 보이며, 치매증상을 동반하지 않은 환자에서도 인지기능 장애가 흔히 나타나며¹ 주로 전두엽의 기능장애를 보인다.^{2,3} 파킨슨씨병에서 전두엽의 기능장애를 보이는 기전은 아직 밝혀져 있지 않으나, 이 질환의 주된 병변인 중추신경계 도파민 신경의 퇴행성변화와 관련이 있을 것으로 생각되고 있다.⁴ 대뇌피질-선조체-시상-대뇌피질회로(cortico-striato-thalamo-cortico loop)중에서 미상핵은 배외측 전전두엽 대뇌피질(prefrontal cortex)과 안와측 전두엽 대뇌피질(orbitofrontal cortex)로 연결되며 다양한 인지기능을 조절하는 역할을 한다. 따라서 흑질 선조체로(nigrostriatal tract) 도파민 신경의 기능저하가 이러한 회로에 변화를 유발하여 인지기능 장애가 발생할 수 있다. 또한 파킨슨씨병에서 흑질(substantia nigra)과 복측 피개영역(ventral tegmental area)에서 전두엽 피질과 변연계(limbic system)로 연결되는 도파민 신경, 즉 중뇌피질변연계로(mesocorticolimbic tract)의 퇴행이 관찰되며 이러한 변화에 의해 전두엽기능의 장애가 나타날 수 있다.⁵ 파킨슨씨병에서 도파민 신경뿐 아니라 노인성 치매에서 나타나는 콜린성 신경의 퇴행성 변화도 흔히

관찰되며,⁶ 이러한 콜린성 신경의 퇴행성 변화는 전두엽기능을 포함한 다양한 인지기능의 장애를 일으킬 수 있다.

이상 열거한 기전들 중 어떠한 기전이 파킨슨씨병의 전두엽기능 장애와 밀접한 연관성이 있는지를 알기 위하여는 도파민 결핍과 전두엽기능 장애의 연관성이 규명되어야 한다. 이제까지 파킨슨씨병에서 전두엽기능 장애에 대하여는 많은 연구가 시행되었지만, 대부분의 연구에서 도파민제제나 항콜린제제 등의 항파킨슨 약물을 복용 중인 환자들을 대상으로 하여, 전두엽기능에 대한 이러한 약물들의 영향을 배제할 수 없었다. 항파킨슨 약물을 복용하지 않은 환자에서 도파민 결핍과 P300 인지유발전위의 이상 사이에 일부 연관성이 있음이 시사되기는 하였으나,⁷ 순수하게 전두엽기능을 평가한 연구는 아직 없었던 것으로 사료된다. 이에 우리는 처음 파킨슨씨병으로 진단되어 약물치료를 시작하지 않은 환자들을 대상으로, 최근에 비교적 간단히 시행할 수 있는 전두엽기능 검사로 인정 받고 있는 Frontal Lobe Assessment Battery (FAB)를 시행하여 전두엽기능 장애의 특징을 규명하고, 도파민 보충 치료 전후에 결과를 비교하여 도파민결핍과 전두엽기능 장애와의 연관성을 규명하고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 연구대상

환자군은 연세의료원 신경과에서 처음 파킨슨씨병으로 진단되어 아직 항파킨슨 약물을 복용하지 않은 환자들을 대상으로 하였다. 파킨슨씨병의 진단은 CAPIT (Core assessment program for intracerebral transplantations) committee criteria⁹를 이용하였으며, 비정형적 파킨슨증후군 환자들은 대상에서 제외하였다. 대조군은 환자군과 연령대와 교육수준이 유사하며 신경학적 검사상 이상이 없는 건강한 성인을 대상으로 하였다. 인지기능에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용하고 있거나, 간이인지지능검사(mini-mental status examination; MMSE) 상 24점 미만으로 전반적인 인지기능의 저하가 있는 경우, 6년 미만의 교육수준으로 검사를 제대로 이해하고 수행하기가 어려운 사람들은 대상에서 제외하였다.

2. 연구방법

가. 전두엽기능 평가

이 연구에 포함된 모든 파킨슨씨병 환자와 정상 성인에서 FAB를 이용하여 전두엽기능을 평가하였다. FAB는 관념화와 추상적 사고(similarity and conceptualization), 사고의 유연성과 언어유창성(mental flexibility and lexical fluency), 운동계획(motor programming), 외부간섭에 대한 반응(sensitivity to interference), 억제조절(inhibitory control), 자동성(environmental autonomy)의 6가지 항목으로 이루어져 있으며(Figure 1), 각 항목별

최대점수는 3점, 최하점수는 0점으로 전체 점수를 합산한 것을 FAB점수로 하였다(총점 18점).

나. 환자군에서의 운동증상평가

환자군에서 Hohn and Yahr stage와 modified Columbia Rating scale (MCRS)를 측정하여 운동장애의 정도를 평가하였고, 유병기간을 조사하였다.

다. 환자군에서 투약전과 후의 비교

환자군에서 3개월이상 항파킨슨약물을 투약한 후에 MCRS와 FAB를 재측정하였다.

라. 자료분석

자료는 평균±표준편차로 표시하였다. 통계적 방법으로는 SPSS 프로그램을 이용하여 환자군과 대조군의 비교는 비대응표본 t-검정, 환자군에서 치료 전후의 비교는 대응표본 t-검정, 환자군에서 FAB점수와 운동증상의 정도 및 유병기간사이의 상관관계는 단순회귀분석을 이용하여 분석하였다. 유의수준은 $p\text{-value} < 0.05$ 를 적용하였다.

III. 결과

1. 환자군 및 대조군의 특성

22명의 파킨슨씨병 환자와 26명의 대조군이 포함되었다. 대상환자들의 연령은 55 ± 7.5 (범위, 41-69)세였고 성비는 남자가 11명, 여자가 11명이었다. 대조군의 평균연령은 56 ± 8.1 (범위, 43-77)세였고 남자가 10명, 여자가 16명이었다. 환자의 평균 학력은 11.3 ± 3.6 (범위, 6-18)년이었고 대조군은 12.7 ± 3.2 (범위, 6-18)년이였다. 환자의 MMSE 평균점수는 28.9 ± 1.0 (범위, 27-30), 대조군은 29.2 ± 1.1 (범위 27-30)점이였다. 파킨슨씨병 환자의 Hohn and Yahr stage는 10명이 stage I, 8명이 stage II, 3명이 stage III였고 1명이 stage IV였다. MCRS 점수는 17.3 ± 8.4 (범위, 3-30)점이였다. 환자의 평균 유병기간은 21 ± 23.6 (범위, 3-108)개월이였다(Table 1).

2. 환자군과 대조군의 전두엽기능의 평가

대조군에 비하여 환자군에서 FAB 점수가 유의하게 낮았으며 (17.3 ± 0.9 점과 14.9 ± 2.2 점, $p < 0.05$), 이러한 결과는 약물의 효과를 배제한 파킨슨씨병 환자에서 전두엽기능 장애가 있음을 시사한다 (Figure 2). FAB의 세부항목 상 1, 2, 5, 6 항목의 점수가 대조군에 비해 환자군에서 유의하게 낮은 점수를 나타냈다(Figure 3).

3. 유병기간 및 MCRS와 전두엽기능 장애와의 상관관계

환자의 유병기간, 질병의 stage와 FAB 사이의 유의한 상관관계는 관찰되지 않았으나, MCRS점수와 FAB 사이에는 유의한 역상관관계가 있었으며, 이러한 결과는 파킨슨 증상이 심할수록 전두엽 기능의 장애가 심하다는 것을 시사한다 (Figure 4).

4. 항파킨슨제 투여에 따른 운동장애호전과 전두엽기능 장애의 변화

환자군 중 9명에서 3-6개월 동안 항파킨슨 약물 치료를 한 후 MCRS와 FAB를 다시 측정하였다. 투여한 항파킨슨 약물은 레보도파, Monoamine oxidase 억제제, 도파민 효현제, 항콜린제제 등 이었으며 레보도파의 평균 용량은 하루 360mg이었다. 약물투여 후 운동장애와 전두엽기능 장애의 변화를 분석하였는데, MCRS는 투약 전 17.3 ± 8.4 점에서 투약 후 7.6 ± 4.6 점으로 유의하게 감소하였으나 ($p < 0.05$)(Figure 5), FAB는 투약 전 14.9 ± 2.2 점에서 투약 후 15.3 ± 1.9 점으로 변화가 없었다(Figure 6).

Table 1. Characteristics of the patients and controls

characteristic	patients	controls
Age (years)	55±7.5	56±8.1
Gender male	11	10
female	11	16
Education level (years)	11.3±3.6	12.7±3.2
stage I	10	
II	8	
III	3	
IV	1	
MCRS score	17.3±8.4(3-30)	
Symptom duration (months)	21±23.6(3-108)	
MMSE	28.9±1.0	29.2±1.1

Frontal assessment battery

1. Similarities (conceptualization) "공통점이 무엇입니까?"

- 1) 글과 바나나
- 2) 의자와 책상
- 3) 장미, 백합, 개나리

맞은 개수가 관수. 0-3점 (과일, 꽃, 가구 만이 정답)

2. Lexical fluency (mental flexibility) "'-' 으로 시작하는 단어를 아는 대로 말씀해 보십시오"

5초간 답이 없으면 '예를 들어, '가방'이 있습니다' 라 예거해주고, 10초간 답이 없으면 다시 한번 지시사항을 알려준다. 제한시간 60초.

10개 이상: 3점, 6-9개: 2점, 3-5개: 1점, 2개 이하: 0점

3. motor series (programming)

'제가 하는 것을 잘 보십시오' 이후 왼손으로 'fist-edge-palm' 을 3회 보여준다.

'오른손으로 똑같이 해 보십시오. 한번은 저와 함께 하였습니다.' 3회 시행한후

'혼자 해 보십시오'

혼자서 6번 바르게 수행: 3점, 혼자서 적어도 3번은 바르게 수행: 2점, 혼자서는 못하나 검사자와 함께 하는 가능: 1점, 불가능: 0점

4. conflicting instructions (sensitivity to interference)

'제가 한번 두드리면 2번 두드리십시오' - 3차례 반복하여 환자가 이해하고 있는지 확인한 후 (1-1-1) '제가 2번 두드리면 한번 두드리십시오' - 3회 반복하여 이해하고 있는 것 확인한다. (2-2-2)

1-1-2-1-2-2-2-1-1-2

전부 맞으면 3점, 1 또는 2회 틀리면 2점, 3회 이상 틀리면 1점, 4번 이상 검사자와 똑같이 하면 0점

5. Go-No Go (inhibitory control)

'제가 한번 두드리면 한번 두드리십시오' - 이해하고 있는지 확인 (1-1-1)

'제가 두번 두드리면 두드리지 마십시오' - 확인 (2-2-2)

1-1-2-1-2-2-2-1-1-2

전부 맞으면 3점, 1-2번 틀리면 2점, 3회이상 틀리면 1점, 4번이상 검사자와 똑같이 하면 0점

6. Prehension behavior (environmental autonomy)

환자 앞으론에 앉는다. 환자의 손을 무릎위에 손바닥이 위로 오도록 놓게 한다.

환자를 보거나, 환자에게 말 하지 않고, 환자의 손바닥을 건드려 환자가 자발적으로 그 손을 잡는지 여부를 관찰한다. 만약 손을 잡으면 '손을 잡지 마십시오'라고 말한 후 진행한다.

손을 잡지 않으면 3점, 머뭇거리고 어떻게 해야할지 묻으면 2점

머뭇거림없이 손을 잡으면 1점, 손을 잡지 말라고 말해도 손을 잡으면 0점

1	2	3	4	5	6	total

Figure 1. Korean translation of frontal assessment battery (FAB). It consists of six subtests: conceptualization, mental flexibility, motor programming, sensitivity to interference, inhibitory control, and environmental autonomy.

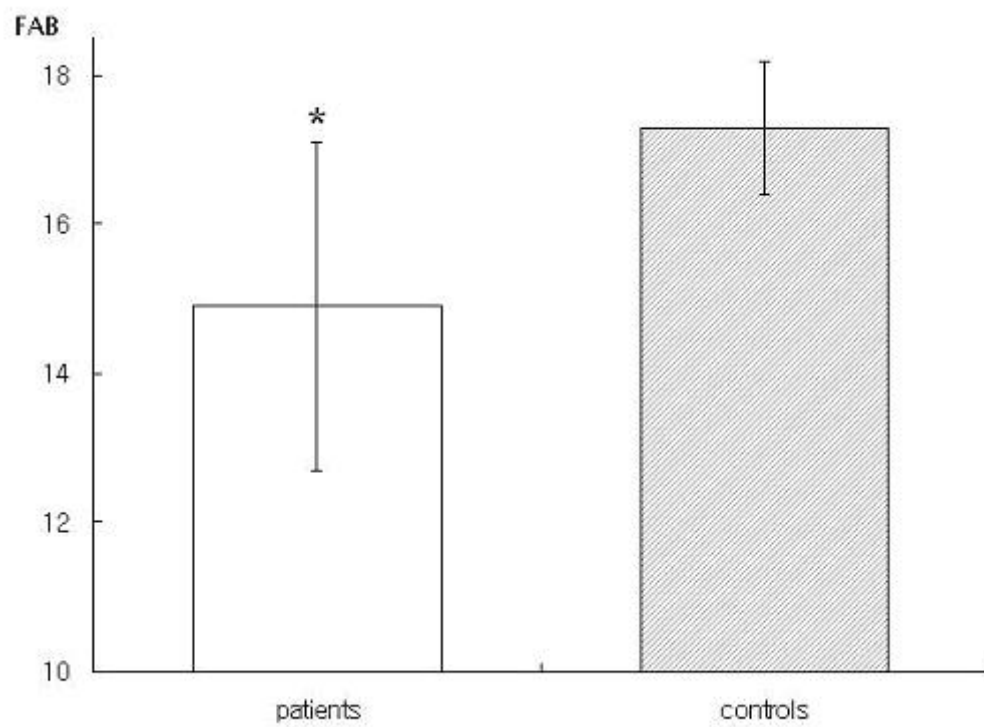


Figure 2. Initial FAB score of the patients and controls. Patients showed significantly lower FAB scores than normal controls.

FAB; frontal assessment battery

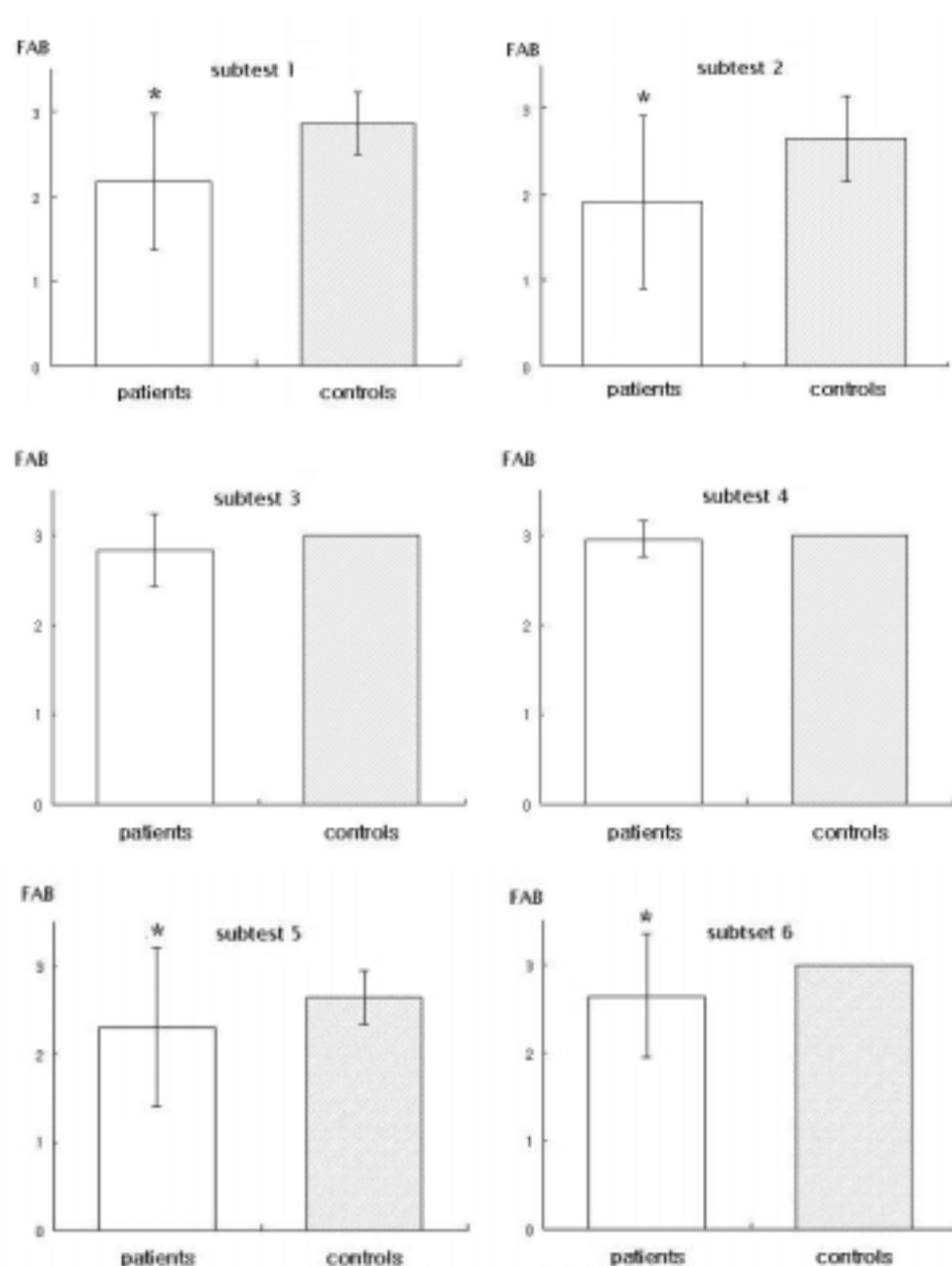


Fig 3. Subtest scores of frontal assessment battery in the patients and controls. In the subtests 1, 2, 5 and 6, there were significant differences between patients and controls

FAB; frontal assessment battery

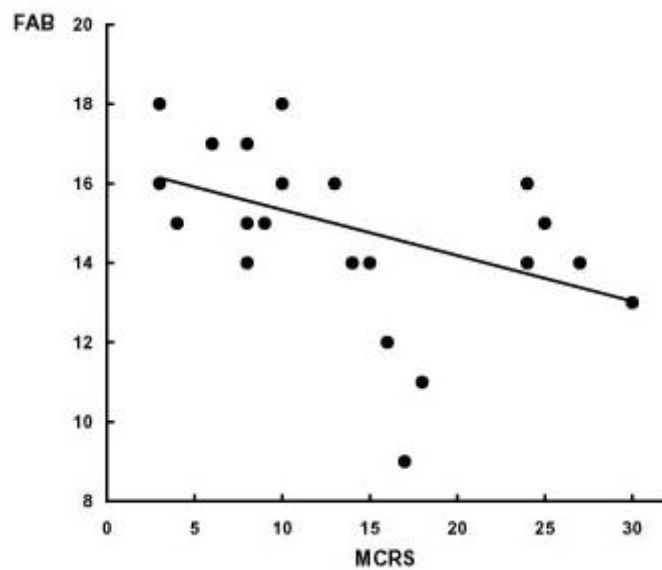


Figure 4. Relationship between modified Columbia rating scale and frontal assessment battery score in the patients. Initial FAB score in the patients was significantly and inversely correlated to the severity of motor parkinsonism measured by MCRS ($r=-0.43$, $p<0.05$)

FAB; frontal assessment battery

MCRS; modified Columbia rating scale

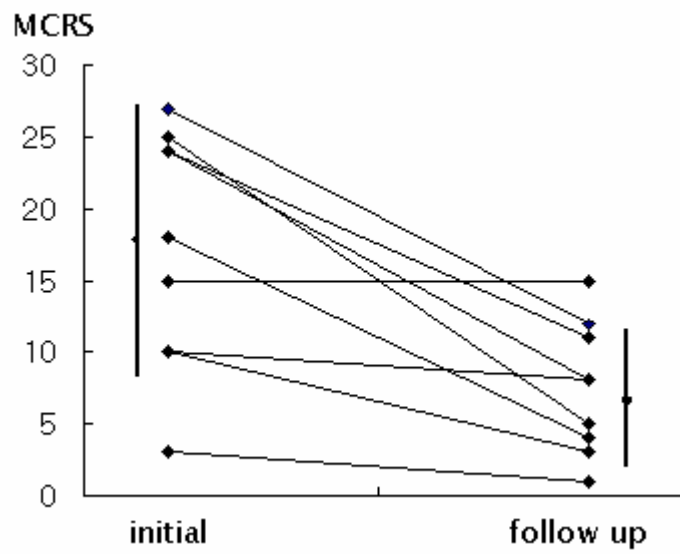


Fig 5. The change of modified Columbia rating scale after dopamine treatment in patients. After dopamine replacement therapy, motor symptom was significantly improved.

MCRS; modified Columbia rating scale

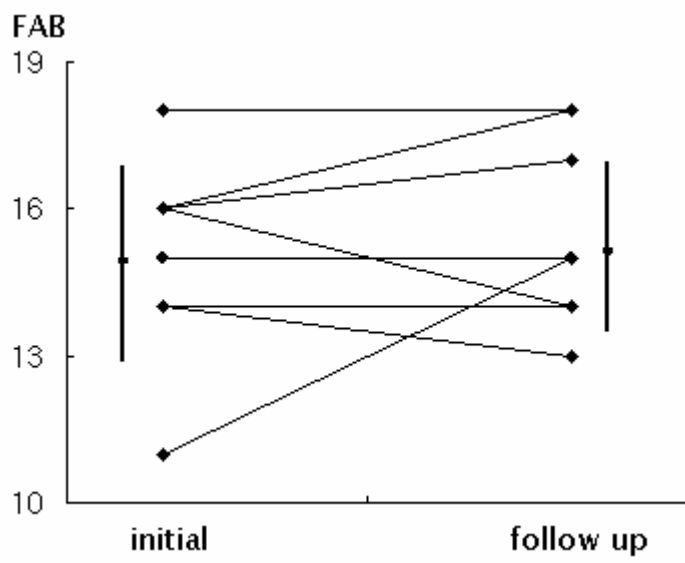


Fig 6. The change of frontal assessment battery score in the patients. After dopamine replacement therapy, FAB score was not changed.

FAB; frontal assessment battery

IV. 고찰

파킨슨씨병에서 전두엽기능의 장애가 있다는 것은 비교적 잘 알려져 있으나, 대부분의 환자들이 약물을 복용하고 있는 상태에서 전두엽기능을 측정하여 약물에 의한 영향을 배제할 수 없었다.^{2,3} 이 연구에서는 약물을 복용한 적이 없는 파킨슨씨병 환자들을 대상으로 FAB를 측정하여 대조군에 비하여 FAB 점수가 유의하게 낮다는 것을 입증하였다. 이러한 결과는 약물의 영향을 배제한 파킨슨씨병 환자에서도 전두엽기능의 장애가 있음을 시사한다. 환자군에서 FAB 점수는 MCRS로 측정된 운동장애의 정도와 유의한 역비례관계가 관찰되었으며, 이는 파킨슨씨병이 심할수록 전두엽기능의 장애도 심해진다는 것을 의미하며, 또한 전두엽기능 장애가 운동장애와 같이 도파민 신경의 퇴행과 연관이 있을 가능성을 시사한다. 파킨슨씨병에서 도파민 결핍과 전두엽기능 장애의 연관성을 규명하기 위하여 3-6개월 동안 도파민 보충 치료를 시행한 후에 다시 MCRS와 FAB를 시행하였는데, MCRS로 측정한 운동장애의 정도는 현저하게 감소되었으나, FAB로 측정한 전두엽기능의 장애는 변화가 없었다. 이상의 결과로 파킨슨씨병에서 동반되는 전두엽기능의 장애는 질병의 진행과 비례하여 심해지지만, 파킨슨씨병의 주요 증상을 유발하는 도파민의 결핍과의 직접적인 연관성은 없다는 것을 시사한다.

전두엽은 배외측 전두엽(dorsolateral frontal lobe), 내측 전두엽(mesial frontal lobe), 안와측 전두엽(orbitofrontal lobe)으로 나뉜다. 배외측 전두엽의 손상이 있으면 실행성 기능의 장애가 발생하며, 안와측 전두엽의 손상은 탈억제를 일으키고 사회성이 떨어지며 성격변화가 나타나게 되고, 내측 전두엽에 병변이 생기면 무동성 무언증이나 무의지증이 나타나게 된다. FAB는 기존의 신경심리검사와 달리 빠른 시간 내에 전두엽기능을 평가할 수 있는 검사방법으로 2000년 Dubois 등에 의해 고안되었다.⁸ 이들은 기존에

전두엽기능 평가를 위해 쓰이던 방법들 중에서 양전자방출 단층촬영 (positron emission tomography; PET)을 통하여 전두엽의 대사와 유의한 연관관계가 있음이 입증된 방법들을 선택하여 FAB를 구성하였다. FAB는 총 6개의 항목으로 구성되며, 관념화와 추상적 사고(유사성), 사고의 유연성(언어유창성), 운동계획(motor programming), 외부간섭에 대한 반응(sensitivity to interference), 억제 조절(inhibitory control), 자동성(environmental autonomy)을 평가한다. 지금까지 FAB를 이용하여 파킨슨씨병을 비롯한 전두측두엽치매나 알츠하이머치매 등의 퇴행성질환에서의 전두엽기능 평가에 대한 여러 연구가 보고되었으며 기존의 방법들과 비교하여 민감도와 신뢰도가 유사함이 입증되었다.^{8,10} FAB의 검사 항목들 중 항목 1은 배외측 전두엽, 항목 2는 내측 전두엽, 항목 5는 안와측, 내측 전두엽의 기능과 관계가 있는 것으로 알려져 있다.⁸ 이 연구에서 환자군의 FAB 항목 1, 2, 5, 6의 점수가 대조군에 비해 유의하게 낮았으며 이는 일부분이 아닌 전반적인 전두엽기능의 장애가 있음을 시사한다.

파킨슨씨병에서 전두엽의 기능장애를 보이는 기전은 아직 밝혀지지 않았다. 운동장애의 주된 원인이 도파민의 기능저하인 것과 마찬가지로 인지기능 장애도 도파민 경로의 장애에 의해 나타날 수 있다.⁴ Lange 등은 파킨슨씨 병에서 도파민제제 투여를 중단했을 때 전두엽기능이 선택적으로 악화되는 것을 관찰하였으며,¹¹ 이에 근거하여 도파민이 파킨슨씨병 환자의 전두엽기능 장애에 중요한 역할을 한다고 하였다. 기억력, 주의집중력, 공간지각력 등의 기능은 전두엽의 배외측에서 담당하는 것으로 알려져 있으며, 동물 실험을 통해 전두엽 배외측에서 도파민의 함유량이 높고 이 부위 병변에 의해 발생한 인지기능 손상이 도파민 제제의 보충에 의해 호전되는 것이 관찰되었다.¹² 파킨슨씨병 환자에서 시각공간기능과 정신운동속도의 장애가 운동완서의

정도와 유의한 상관관계가 있는 것으로 알려졌으며,¹³ 도파민제제의 투여에 의해 지연성 언어기억(delayed verbal memory)이나 언어유창성의 장애가 일부 호전되었다는 연구 결과들을 고려하면,¹⁴ 파킨슨씨병의 인지기능 장애와 운동장애 사이에 연관성이 있으며 이러한 인지기능 장애는 일부 도파민 신경기능의 장애에 기인할 가능성이 있다. 대뇌피질-선조체-시상-대뇌피질 회로 (cortico-striato-thalamo-cortico loop)에서 미상핵은 배외측 전전두엽 대뇌피질과 외측 안와측 전두엽 대뇌피질로 연결된다. 그러므로 도파민의 기능저하가 미상핵과 전두엽의 연결 경로에 장애를 일으켜 인지기능 장애가 발생할 수 있다. 중증도의 인지기능 장애를 보이는 파킨슨씨병에서 미상핵의 도파민 결핍이 현저하게 나타난다는 보고가 있으며, 특히 전두엽의 배외측 병변과 밀접한 연관관계를 보이는 부분인 미상핵 두부의 문배측(rostradorsal)에서 이러한 현상이 현저한 것으로 알려졌다.¹⁵ 인지기능 장애를 보이는 파킨슨씨병 환자에서 [¹⁸F] fluorodopa (FDOPA) PET를 시행한 결과 미상핵 특히 우측 미상핵의 FDOPA 농도가 유의하게 저하되었다는 보고도 미상핵과 관련된 도파민의 기능장애를 뒷받침한다.⁴ 또한 파킨슨씨병에서 흑질과 복측 피개영역에서 도파민 신경세포의 비정상적 퇴행성변화가 관찰되며 중뇌피질변연계로 (mesocorticolimbic tract)의 탈신경에 의해 인지기능 장애가 나타날 수 있다.⁵ 중뇌피질변연계의 도파민 회로는 동기의 과정과 연관이 있는 것으로 알려져 있다.¹⁶ 동물실험에서 복측 피개영역의 병변은 주변환경변화에 의한 대응과 특정자극에의 집중능력에 장애를 유발한다.¹⁷ 또한 파킨슨씨병에서 전두엽 자체의 도파민 결핍도 발생하는데 이러한 경우 흑질선조체 도파민경로의 퇴행보다는 그 정도가 미약하여, 대체로 이러한 병변은 파킨슨씨병이 진행한 후의 전두엽기능에 영향을 미칠 것으로 생각되고 있다. 이외에도 파킨슨씨병에서 도파민 기능과는

무관하게 콜린성 신경계의 장애에 의해 인지기능 장애가 발생할 가능성이 있다⁶. Apolipoprotein E4 대립유전자가 알츠하이머치매에서와 유사하게 파킨슨씨병의 발병률을 높이고 발병연령과 관련이 있으며, E3 대립유전자는 파킨슨씨병의 발병위험률을 낮추는 것으로 알려져 있다.¹⁸ 치매를 동반한 파킨슨씨병 환자의 병리 소견상 전뇌의 콜린성 신경소실이 관찰되며, 그 정도가 알츠하이머치매 환자와 비슷하거나 오히려 더 심한 것으로 알려졌다.¹⁹ 아울러 파킨슨씨병 환자에서 acetylcholine esterase PET를 시행하면, 이 효소의 결핍정도가 초기 알츠하이머치매보다 심한 것으로 나타났다.¹⁹ 이러한 결과들은 파킨슨씨병에서 도파민 신경 뿐만 아니라 콜린성 신경계의 유의한 변화가 있으며, 이러한 병변이 전두엽기능 장애를 비롯한 다양한 인지기능 장애를 유발할 수 있음을 시사한다.

항파킨슨 약물 치료 후 대체적으로 인지기능이 호전되나,²⁰⁻²² 검사항목에 따라 차이가 있는 것으로 알려져 있다.²³ 그러나 파킨슨씨병에 효과가 있는 수술적 치료인 양측심부뇌자극술 (deep brain stimulation) 후에 운동기능은 호전되었지만 언어유창성과 실행기능은 변화가 없어서,²⁴ 운동장애와 인지기능 장애 사이에 직접적인 연관성은 없을 가능성이 제시되었다. 이 연구에서도 항파킨슨 약물 치료 후의 운동장애는 현저히 호전된 반면 전두엽기능 장애는 변화가 없었으며, 이러한 결과는 도파민 신경경로의 이상 이외에 다른 기전에 의해 전두엽기능 장애가 발생하였을 가능성을 유추할 수 있다. FAB의 항목별로 약물치료 후의 반응이 달랐는데 이는 전두엽기능 중에서도 일부는 도파민의 영향에 의한다는 사실을 뒷받침할 수 있는 근거라 볼 수 있다. 본 연구에서 2번과 5번 항목의 FAB점수가 추적검사상에서도 유의하게 낮게 나타났다. 이는 내측 및 안와측 전두엽의 기능을 반영하는 항목의 점수이며 초기 검사상 이상소견을 보였던 항목 1은 추적검사상 대조군과 차이를 보이지 않았다.

따라서 배외측 전두엽의 기능은 도파민의 영향을 받지만 내측, 안와측 전두엽의 기능은 다른 기전의 영향으로 장애가 나타나 전체 FAB 점수의 변화가 없었을 가능성도 배제할 수 없다. 미상핵의 복측 영역은 전두엽의 내측영역과 연관관계가 있으며 초기 파킨슨씨병에서는 비교적 보존되어있고 파킨슨씨병이 진행할수록 이상이 나타나는 것으로 알려져 있으며,²⁵ 따라서 이 연구의 대상 환자들이 주로 초기 파킨슨씨병 환자로 미상핵의 변화가 상대적으로 경미하였을 가능성도 배제할 수 없다.

V. 결론

1. FAB를 이용하여 환자군과 대조군의 전두엽기능을 측정한 결과 약물의 영향을 배제한 파킨슨씨병 환자에서 유의한 전두엽기능의 장애가 관찰되었다.
2. 환자군에서 운동장애의 정도와 전두엽기능 간의 유의한 역비례 상관관계가 관찰되어, 파킨슨씨병의 증상이 심할수록 전두엽기능의 장애도 심한 것을 알 수 있었다.
3. 환자군에서 3-6개월 동안 항파킨슨 약물 치료를 시행한 후, 운동장애는 현저히 호전되었으나 전두엽기능의 장애 정도는 변화가 없었다.

이상의 결과로 파킨슨씨병 환자에서 전두엽기능 장애가 있음을 알 수 있었고 이러한 전두엽기능 장애는 운동장애의 비슷한 정도로 진행되나 운동장애의 증상이 주로 도파민의 결핍에 의해 나타나는 것과는 다른 기전에 의해 발생한다는 것을 알 수 있었다.

VI. 참고문헌

1. Brown RG, Marsden CD. How common is dementia in Parkinson's disease? Lancet 1984;2:1262-1265
2. Lees AJ, Smith E. Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. Brain 1983;106:257-270
3. Tayler AE, Saint-Cry JA, Lang AE. Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The cortical focus of neostriatal outflow. Brain 1986;109:845-883
4. Anna B, Raija P, Arja L, Arto L, Jorgen B, Merja H, et al. Positron emission tomography shows that impaired frontal lobe functioning in Parkinson's disease is related to dopaminergic hypofunction in the caudate nucleus. Neurosci lett. 2001;311:81-84.
5. Bosboom JL, Stoffers D, Wolters ECh. The role of acetylcholine and dopamine in dementia and psychosis in Parkinson's disease. J Neural Transm Suppl. 2003;65:185-95.
6. Bedard MA, Pillon B, Dubois B, Duchesne N, Masson H, Agid Y. Acute and long-term administration of anticholinergics in Parkinson's disease: specific effects on the subcortico-frontal syndrome. Brain Cogn.

1999;40:289-313.

7. Young H.S, Gyung W.K, Kyoong H, Jin-soo K. Dopaminergic influences on the P300 abnormality in Parkinson's disease. J Neurol Sci 1998;158:83-87

8. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB. A frontal assessment battery bedside. Neurology 2000;55:1621-1626

9. Langston JW, Widner H, Goetz CG, Brooks D, Fahn S, Freeman T, et al. Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). Mov Disord. 1992;7(1):2-13.

10. Slachevsky A, Villalpando JM, Sarazin M, Hahn-Barma V, Pillon B, Dubois B. Frontal assessment battery and differential diagnosis of frontotemporal dementia and Alzheimer disease. Arch Neurol. 2004;61:1104-7.

11. Lange KW, Robbins TW, Marsden DC, James M, Owen AM, Paul GM. L-dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. Psychopharm (Berl) 1992;107:394-404

12. Brozoski TJ, Brown RM, Rosvold HE. Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey.

Science 1979;205:929-932

13. Mortimer JA, Pirozzolo FJ, Hansch EC, Webster DD. Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson disease. *Neurology* 1988;32:133-137

14. Mohr E, Fabbrini G, Ruggieri S, Fedio P, Chase TN. Cognitive concomitants of dopamine system stimulation in Parkinsonian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:1191-1196

15. Adrian MO. Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: the role of frontostriatal circuitry. *Neuroscientist*. 2004;10:525-37.

16. Le Moal M, Simon H. Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles. *Physiol Rev* 1991; 71:155-234.

17. Nieoullon A, Coquerel A. Dopamine: a key regulator to adapt action, emotion, motivation and cognition. *Curr Opin Neurol*. 2003;16 Suppl 2:3-9.

18. Li YJ, Hauser MA, Scott WK, Martin ER, Booze MW, Qin XJ, et al. Apolipoprotein E controls the risk and age at onset of Parkinson disease. *Neurology*. 2004;62:2005-9.

19. Bohnen NI, Kaufer DI, Ivanko LS, Lopresti B, Koeppe RA, Davis JG, et al.

Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Arch Neurol.* 2003;60(12):1745–8.

20. Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, Krack P, Klinger H, Chabardes S, et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:834–839.

21. Woods SP, Fields JA, Lyons KE, Koller WC, Wilkinson SB, Pahwa R, et al. Neuropsychological and quality of life change following unilateral thalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease: A one-year follow-up. *Acta Neurochir(Wien)* 2001;143:1273–1278.

22. Fields JA, Troster AI. Cognitive outcomes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: A review of initial studies and recommendation for future research. *Brain Cogn* 2000;42:268–93.

23. Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. Frontal cognitive function in patients with Parkinson's disease 'on' and 'off' levodopa. *Brain* 1988;111:299–321

23. Gomez JC, Lezcano E, Molano A, Lambarri I, Bilbao G, Madiz P, et al. Neuropsychological changes and bilateral subthalamic deep brain

dtimulation in Parkinson's disease. *Neurologia* 2003;18:139-145.

24. Yeterian EH, Pandya DN. Profrontostriatal connections in relation to cortical architectonic organization in rhesus monkeys. *J Comp Neurol* 1991;312:43-67

Abstract

Frontal Lobe Dysfunction in De novo Idiopathic Parkinson's Disease

Hye-Yeon Choi

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Young H Sohn)

Frontal lobe dysfunction is frequently observed in patients with idiopathic Parkinson's disease (IPD). However, its mechanism is still unclear, although dysfunction in the cortico-basal ganglionic-thalamo cortical loop, depletion of dopamine in the mesocorticolimbic tract, and degeneration of cholinergic system have been proposed. Frontal Assessment Battery (FAB) has recently been validated in various diseases associated with frontal lobe dysfunction, including IPD. It consists of six subtests: conceptualization, mental flexibility, motor programming, sensitivity to interference, inhibitory control, and environmental autonomy. Although a number of studies have demonstrated frontal lobe dysfunction in IPD, possible influence of antiparkinsonian medication cannot be excluded because most of them were under medication at the time of those studies. Here we evaluated frontal lobe function in 22 drug-naïve patients with IPD and 26 age-matched healthy volunteers using FAB. In 9 patients, FAB was repeated after 3–6 months of antiparkinsonian medications. Parkinsonian severity was also measured using Hoehn and Yahr stage and modified Columbia rating scale (MCRS). Patients showed significantly lower FAB scores than controls (14.9 ± 2.2 vs 17.3 ± 0.9 ; $P < 0.0001$). Among 6 subtests in FAB, subtest 1, 2, 5, and 6 in patients were significantly different from controls. Initial FAB score in the patients was significantly and inversely correlated to the severity of motor parkinsonism measured by MCRS ($r = -0.43$, $p < 0.05$). After dopamine replacement therapy, FAB score was unchanged (from 14.9 ± 2.2 to 15.3 ± 1.9), while motor symptom was remarkably improved (MCRS score, from 17.3 ± 8.4 to 7.6 ± 4.6 ; $P < 0.01$). The present results confirm previous finding that frontal lobe function is impaired in IPD, with exclusion of any medication effect. Close

relationship between FAB and MCRS suggests that frontal lobe dysfunction in IPD is progressed parallel to the progression of motor parkinsonism. Unchanged FAB despite of improvement in motor parkinsonism after levodopa replacement therapy indicates that frontal lobe dysfunction in IPD does not result merely from dopaminergic deficiency. However, the possibility that the sensitivity of FAB is not enough to detect levodopa-induced change in frontal lobe function cannot be excluded. Our results also show that FAB may be useful and convenient battery for evaluation of frontal lobe function at bedside in IPD patients.

Key Words: Parkinson's disease, frontal lobe fuction, frontal assessment battery, cognition, dopamine