

치매를 동반한 파킨슨병 환자에서 ^{99m}Tc -ECD SPECT를 이용한 국소 뇌혈류의 반정량적 분석

박미영 · 박형배*

영남대학교 의과대학 신경과학교실
정신과학교실*

Semiquantitative Analysis of Regional Cerebral Blood Flow Using ^{99m}Tc -ECD Brain SPECT in Parkinson's Disease Patients with Dementia

Mee Young Park, M.D., Heung Bae Park, M.D.*

Departments of Neurology, Psychiatry*, Yeungnam University, College of Medicine, Daegu, Korea

Background: The basic pathology of Parkinson's disease (PD) is degeneration of dopaminergic neurons within the substantia nigra. Not only extrapyramidal symptoms but also cognitive dysfunction in PD may reflect the associations between subcortical basal ganglia and frontal cortex. Thus cortical and subcortical changes have been suggested for the possible causes of dementia in PD. Because the results of several regional cerebral blood flow (rCBF) studies to evaluate the abnormal cortical and subcortical function in PD with dementia were inconsistent, we studied patterns of rCBF using ^{99m}Tc -ECD SPECT in PD with dementia. **Methods:** ^{99m}Tc -ECD SPECT of brain was performed in 13 demented PD patients, 10 nondemented PD patients and 10 age matched normal controls to evaluate rCBF. Dementia was diagnosed with DSM-IV Revised criteria of dementia and general cognitive function was assessed by MMSE-K. For the semiquantitative analysis of rCBF, region of interests to cerebellar ratio were obtained. **Results:** Dementia was more common in females (84.6%) than males and demented group showed psychotic symptoms (38%) more frequently than non-demented group. Demented PD patients showed higher modified Hoehn and Yahr stage ($p<0.05$) and shorter duration of education ($p<0.001$) than nondemented PD patients and controls. However, there was not a statistical difference in disease duration between demented and nondemented PD patients. Significant frontal lobe hypoperfusion was observed in demented PD patients compared with those of nondemented PD patients and controls ($p<0.01$). Regional CBF of demented PD patients showed significant hypoperfusion in anterior temporal ($p<0.01$) and basal ganglia ($p<0.05$) compared with those of controls. Frontal rCBF of nondemented PD patients was decreased significantly than that of controls ($p<0.05$). **Conclusions:** Marked hypoperfusion in frontal lobe and basal ganglia in demented PD patients suggests that the cognitive impairment is more likely to be attributable to striato-nigro-frontal cortical pathway abnormality. This may be a unique feature that can be distinguished from diffuse posterior hypoperfusion observed in the Alzheimer's disease. However, hypoperfusion in anterior temporal lobe in demented group reflects the coexistence of other pathology

Address for correspondence

Mee Young Park, M.D.
Department of Neurology, College of
Medicine, Yeungnam University,
317-1 Daemyung-dong, Nam-gu, Daegu
705-717, Korea
Tel: +82-53-620-3682
Fax: +82-53-627-1688
E-mail: mypark@med.yu.ac.kr

*본 연구는 1995년도 영남대학교 천마의학
재단 연구비로 이루어짐

Key Words: Parkinson's disease, Dementia, Regional cerebral blood flow

서론

파킨슨병은 중뇌 흑질의 도파민성 신경원의 퇴행성 변화에 의해 안정시 진전, 운동완서, 그리고 강직을 주증상으로 하는 운동장애 질환으로서 주로 50대 이후에 발병한다. 파킨슨병 환자에서는 정상인에서 보다 약 2-4배 이상 치매가 발병될 확률이 높

다고 하며 보고에 따라 다소 차이는 있으나 파킨슨병 환자의 약 10-40%에서 치매를 동반한다고 한다[1]. 파킨슨병에서 관찰되는 전형적인 치매의 양상은 흑질이나 청반(locus ceruleus) 등의 도파민, 노에피네프린 생성세포의 소실에 의한 nigro-striato-cortical 경로장애나 mesocortico-limbic 경로장애로 인해 전두엽성 인지장애를 보이는 피질하성 치매이다. 그러나 파킨슨병

환자의 약 35%에서는 심한 대뇌피질성 인지장애를 나타내어 알츠하이머병과 유사한 형태의 치매양상을 나타낸다고도 한다 따라서 파킨슨병에서 동반되는 치매는 피질하 뿐만 아니라 대뇌 피질의 뇌기능의 변화와 관계 있음을 알 수 있다[2]. 또한 이러한 대뇌피질의 기능저하는 주로 전두엽에서 두드러진다고 보고된 반면[2] 알츠하이머병과 유사하게 측두엽이나 두정엽 등 주로 대뇌후방부 피질에서 더욱 심하다고도 보고되어[3, 4] 파킨슨병 환자에서 동반되는 치매의 병인이 일정하지 않음을 시사한다.

이에 저자들은 파킨슨병에서 치매와 연관된 뇌기능의 변화를 뇌혈류의 변화 양상을 관찰하여 알아 보고자 ^{99m}Tc -ECD SPECT를 이용하여 뇌혈류의 분포를 조사하고 치매를 동반한 파킨슨병 환자에서 국소뇌혈류의 변화 양상이 치매를 동반하지 않은 파킨슨병 환자 및 정상 대조군과 어떠한 차이가 있는지 비교 분석하여 파킨슨병에서 초래되는 치매의 병태생리를 이해 하는데 도움을 얻고자 하였다.

대상 및 방법

1995년 3월부터 1996년 6월 사이 영남대학병원 신경과에 내원한 환자중에서 United Kingdom Parkinson's Disease Society brain bank clinical criteria of Parkinson's disease[5]를 만족하고 뇌자기공명영상에서 뇌경색, 뇌수두증 및 뇌종양 등의 소견이 보이지 않는 원발성 파킨슨병 환자로서 치매를 동반한 13명의 파킨슨병 환자, 치매를 동반하지 않은 10명의 파킨슨병 환자, 그리고 비슷한 연령의 정상인 10명을 대상으로 하였으며 임상적으로 파킨슨병과 치매가 동시에 동반되는 파킨슨증후군은 제외하였다.

파킨슨병의 정도는 modified Hoehn & Yahr staging[1]에 따라 분류하였다 치매는 DSM-IVR 진단기준[6]을 만족하고 Zung의 자가 우울 평가척도 검사[7]에서 50점 이하로 주요우울증상(major depression)이 없는 경우로서 한국형 신경간이검사(MMSE-K)[8]의 점수가 24점 미만인 경우에 치매로 진단하였다[9]

뇌 SPECT 영상은 이중 헤드 감마카메라(Prism 2000, Picker)로 저에너지 고분해능 평행 구멍 조준기를 이용하여 얻었다. 환자는 희미한 불빛으로 조명한 조용한 방에 양와위 자세로 10분간 안정한 후 740MBq의 Tc-99m ECD (Ethylene Cysteine Diethylester)를 정맥주사하고 1시간 후에 자료 획득을 시작하였다. 원형으로 360°를 3° 간격으로 멈춤당 20초 총 120투사 촬영하여 128×128 매트릭스의 영상을 얻어, Metz filter로 prefiltering 한 후 Ramp filter를 이용하여 역투사를 시행하고, 1픽셀 두께(5.76 mm)의 횡단면을 재구성하였다. 관심 영역(regions of interest, ROIs)은 앞쪽의 하부전두엽의 표면과 뒤쪽의 후두엽소뇌 만입(occipitocerebellar indentation)이 만나는 선을 기준으로 2픽셀 위로 평행하게 지나가는 횡단면상

에 정사각형의 6×6 픽셀 크기로 하였고, 이 관심 영역을 양측 대뇌의 전두엽, 전측두엽, 후측두-두정엽과 후두엽의 피질 리본과 기저핵 및 소뇌의 12개 부위의 중간에 각각 설정하여 방사능 계수를 구하고 좌우 관심영역의 평균값을 취하였다 그리고 각각의 관심 영역에서 구한 계수 밀도를 소뇌의 계수밀도로 나누어 상대적 뇌국소 혈류량(RCR: region to cerebellar ratio)을 구하였다[10].

소뇌반구의 혈류량은 대뇌피질 전반에 걸쳐 뇌혈류량이 감소하는 알츠하이머병 때에도 보존되며, 대체로 혈류량의 변화가 적어 일정하게 유지되므로 국소 뇌혈류의 정량적 지표로 삼았으며 RCR은 다음과 같은 방법으로 산출하였다.

$$\text{RCR} = \frac{\text{Count of ROI}}{\text{Mean count of cerebellar hemispheres ROIs}}$$

세 군에서 관심영역의 RCR 차이의 유의성 및 MMSE 점수, 연령, 그리고 교육정도 등을 세 군간에 비교하기 위한 통계학적 분석은 Kruskal-Wallis 분석을 이용하였으며 치매를 동반한 군과 동반하지 않은 파킨슨병 환자군 두 군간의 투약사항 및 질환의 정도나 질환에 이환된 기간에 관한 비교 분석은 Mann-Whitney 검정을 이용하였다.

결 과

전체 파킨슨병 환자에 관한 질병의 정도 및 이환된 기간, 그리고 투약 사항은 Table 1과 같으며 평균±표준편차로 표시하였다. 치매를 동반한 파킨슨병 환자군은 13명으로 남자 2명, 여자 11명이었고 다른 두 군에 비해 여자의 비율이 높았으며(84.6%), 평균 연령은 67.7 ± 7.7 (56-78)세이었다. 치매를 동반하지 않은 파킨슨병 환자군은 10명으로 남자 7명, 여자 3명이었고, 평균 연령은 62.3 ± 8.0 (52-82)세였다. 정상 대조군은 10명으로 남자 4명, 여자 6명으로 평균 연령은 63 ± 9.2 (48-79)세이었다 이들 세 군간의 연령은 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

실제로 치매가 동반된 파킨슨병 환자 군에서의 MMSE-K 점수는 모두 21점 이하였으며 치매가 동반되지 않은 파킨슨병 환자 군에서의 MMSE-K 점수는 모두 24점 이상이였다. 설망, 환각 등의 정신증상은 치매가 동반된 파킨슨병 환자에서만 보였다 (38%). 교육의 정도 및 MMSE-K 점수는 정상군의 평균이 각각 9.2 ± 4.8 (0-16)년, 29.6 ± 0.7 (28-30)점 인데 반해 치매를 동반하지 않은 파킨슨병 환자군에서는 10.2 ± 4.4 (6-16)년과 28 ± 1.2 (26-30)점, 치매가 동반된 파킨슨병 환자군에서는 3.2 ± 3.8 (0-9)년과 16.9 ± 4.0 (9-20)점으로 치매를 동반한 군과 동반하지 않은 군 간에 MMSE-K 점수($p < 0.01$)와 학력의 정도($p < 0.001$)가 현저한 차이를 보였다. 더구나 파킨슨병의 정도도 치매를 동반하지 않은 군에서는 Modified H&Y stage 평균이

Table 1. Clinical characterization of 13 demented (1-13) and 10 nondemented (14-23) patients with Parkinson's disease

Number	Age/sex	Modified Hoehn Yahr Stage	Duration of disease (yrs)	Psychotic symptoms	Medication (mg)				Duration of education (yrs)	MMSE-K score
					L*	T†	B‡	Am§		
1	76 / F	3	5	-	250	5	5	200	0	9
2	78 / M	3	5	+	250	2.5	5	200	9	18
3	56 / F	3	4	-	375	2.5	5	200	6	21
4	67 / M	4	10	+	625	2.5	7.5	0	6	17
5	72 / F	3	5	-	625	0	7.5	100	0	20
6	66 / F	4	6	-	375	0	10	0	6	19
7	66 / F	2	3	-	375	5	0	200	0	20
8	65 / F	3	2	-	75	2.5	10	200	6	21
9	71 / F	3	2.5	+	375	0	7.5	200	0	14
10	73 / F	4	8	+	500	0	10	200	9	20
11	59 / F	2.5	3	-	500	2.5	7.5	0	0	10
12	68 / F	3	11	-	625	7.5	7.5	200	0	14
13	70 / F	2	2	+	500	0	5	0	0	17
14	63 / M	2.5	1	-	500	0	5	200	12	28
15	64 / M	3	7	-	562.5	2.5	7.5	0	16	30
16	65 / M	2.5	6	-	375	2.5	0	0	6	29
17	62 / M	2	4	-	250	5	10	200	16	29
18	56 / F	3	10	-	375	7.5	10	200	6	26
19	52 / M	3	3	-	375	5	5	200	6	27
20	56 / F	3	4	-	250	2.5	0	200	9	28
21	63 / F	2.5	2	-	0	5	5	0	6	27
22	69 / M	2	3	-	375	5	7.5	200	16	28
23	81 / M	2	5	-	625	2.5	7.5	0	9	28

L*: levodopa, T†, Trihexiphenidyl, B‡, Bromocriptine, Am§, Amantadine sulfate.

Table 2. A comparison of clinical features between demented and nondemented patients with Parkinson's disease (mean \pm SD)

	Demented (n=13)	Nondemented (n=10)	Controls (n=10)
Age (yrs)	67.7 \pm 7.7	62.3 \pm 8.0	63.0 \pm 9.2
Sex (M/F)	2/11	7/3	4/6
H & Y stage (Modified)	3.2 \pm 0.6*	2.3 \pm 0.7	-
Duration of diseases (yrs)	5.1 \pm 2.9	4.5 \pm 2.6	-
MMSE-K score	16.9 \pm 4.0*	28.0 \pm 1.2	29.6 \pm 0.7
Duration of education (yrs)	3.2 \pm 3.8†	10.2 \pm 4.4	9.2 \pm 4.8
Lovodopa (mg)	419.2 \pm 165.9	368.8 \pm 177.9	-
trihexiphenidyl (mg)	2.1 \pm 2.5	4.7 \pm 2.3	-

yrs, Years, M, Male, F, Female, * p <0.01, † p <0.001

2.3 \pm 0.7 (1-2.5)이고 치매를 동반한 군에서는 3.2 \pm 0.6 (2-4)으로 치매를 보이지 않는 군보다 유의하게 파킨슨병의 정도가 심한 것으로 나타났다(p <0.01). 그러나 질병 기간은 각각 4.5 \pm 2.6 (1-10)년과 5.1 \pm 3.0 (2-11)년으로 양 군간에 통계적 유의한 차이가 없었다(Table 2).

파킨슨병 환자에서 치매가 동반된 군과 동반되지 않은 군 및 정상군에서의 RCR은 전두엽에서 각각 0.71 \pm 0.06, 0.80 \pm 0.07, 0.88 \pm 0.09으로 치매를 동반한 파킨슨병 환자군에서는 정상군 뿐만 아니라 치매가 동반되지 않은 파킨슨병 환자군에 비해서도 통계적으로 유의하게 전두엽의 뇌혈류가 감소되었으며(p <0.01),

Table 3. Region to cerebellar ratio (RCR) in three groups (mean \pm SD)

Group (n)	Demented PD (n=13)	Nondemented PD (n=10)	Controls (n=10)
ROIs			
Frontal	0.71 \pm 0.06*	0.80 \pm 0.07†	0.88 \pm 0.09
Temporal (a)	0.79 \pm 0.09†	0.85 \pm 0.08	0.88 \pm 0.04
Parieto-temporal	0.85 \pm 0.14	0.87 \pm 0.08	0.92 \pm 0.04
Occipital	1.03 \pm 0.17	1.05 \pm 0.07	1.12 \pm 0.07
Basal ganglia	0.73 \pm 0.09†	0.74 \pm 0.07	0.80 \pm 0.05

ROIs, Regions of interest, Temporal (a), Anterior temporal, * p <0.01, Compared with nondemented PD and controls, † p <0.05, Compared with controls, ‡ p <0.01, Compared with controls

치매가 동반되지 않더라도 파킨슨병 환자에서 정상군에 비해 전두엽의 뇌혈류가 의미있게 감소되어 있었다(p <0.05). 전측두엽과 기저핵에서의 RCR은 치매 동반군에서 0.79 \pm 0.09, 0.73 \pm 0.09으로 정상군의 0.88 \pm 0.04, 0.80 \pm 0.05에 비해 역시 유의하게 감소되어 있었으며(p <0.01, p <0.05), 치매 비동반군에서는 각각 0.85 \pm 0.08, 0.74 \pm 0.07로 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 1). 후측두-두정엽과 후두엽의 RCR은 치매를 동반한 파킨슨병 환자군에서는 0.85 \pm 0.14, 1.03 \pm 0.17이었으며 치매를 동반하지 않은 파킨슨병 환자군에서는 0.87 \pm 0.08, 1.05 \pm 0.07, 그리고 정상군에서 0.92 \pm 0.04, 1.12 \pm 0.07로 세 군간에 유의한 차이는 없었다(Table 3).

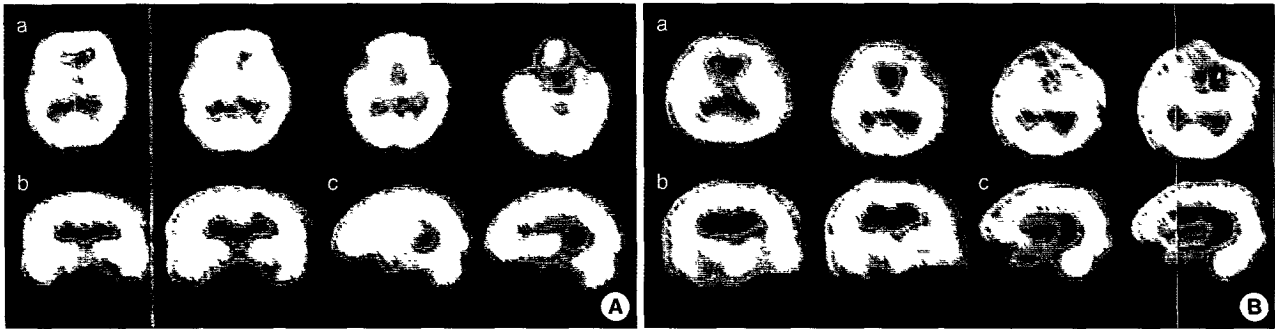


Fig. 1. Axial (a), coronal (b) and sagittal (c) section of ^{99m}Tc -ECD SPECT images of the control (A) and Parkinson's disease patient with dementia (B). SPECT image in patient group shows marked hypoperfusion in the bifrontal, left anterior temporal and bilateral basal ganglia areas

고 찰

치매는 파킨슨병 환자의 약 20-40%에서 동반될 수 있으며 [11-13] 나이가 많아지면서 더욱 증가하여 70세 이후에 발병된 파킨슨병 환자에서는 80% 이상에서 치매를 나타낼 수 있다 [14]. 파킨슨병에서 치매는 도파민성 신경전달 경로와 직접적인 관련이 있으므로 운동장애와 더불어 신경전달 물질의 감소로 인한 여러 가지 정신증상을 동반할 수 있다. 따라서 이와 같은 증상은 치매와 관련된 요인으로 파킨슨병에서 치매의 발병을 예견할 수 있다. 즉, 운동완서, 보행장애 등의 추체외로 운동장애 증상과 우울증이나 환각 등의 정신증상이 심할 때 치매가 동반될 가능성이 높으며 질병에 이환된 기간이나 L-dopa 치료에는 비교적 영향을 받지 않는 반면 [15, 16] 장기간의 항콜린성 약물 복용은 역시 인지장애에 영향을 미칠 수 있다고 한다 [17]. 또한 파킨슨병의 진행 정도가 높을수록 치매를 동반할 수 있는 요인으로 작용한다는 보고도 있다 [18].

본 연구에서는 치매를 동반한 파킨슨병에서 여자의 비율이 높았으며 (84.6%), 치매 동반율은 Modified H&Y stage가 높을수록, 즉 질병의 정도가 심할수록 높았다. 그러나 질병에 이환된 기간과 치매 발생과는 통계적으로 유의한 차이가 없었으며 일반적으로 노인성치매의 요인으로 관련이 깊은 바와 같이 치매가 동반된 군에서 동반되지 않은 군에 비해 교육수준이 현저히 낮은 것으로 나타났다. 또한 치매 동반군의 38%에서 파킨슨병에서 치매와 관련된 것으로 알려진 환각증상을 보였다.

Sawada 등 [2]과 Liu 등 [3]은 파킨슨병에 있어서 치매의 동반은 질환의 정도나 H&Y stage와는 무관하다고 하였지만 본 연구에서는 H&Y stage가 높을수록 치매 발병률이 높은 것으로 나타났다. L-dopa 제제는 파킨슨병 환자에서 전반적인 뇌혈류를 증가시킬 수 있으며 [19, 20] 항콜린성 약물은 기억력 장애 및 인지 장애를 초래할 수 있으나 [17, 18] 본 연구에서는 치매를 동반한 군과 (100%) 그렇지 않은 군 (90%) 양 군 모두에서 L-dopa제를 장기 복용 중이었고, 항콜린성제는 각각 50%와 90%에서 복용 중이었으며 양 군 간에 평균 용량이 통계적으로 유의한 차이는 없었으므로 두 약물이 본 연구의 결과에 영향을

미치지지는 않았다고 본다. 치매를 동반한 파킨슨병 환자군에서 항콜린성 약물의 평균 용량이 치매를 동반하지 않은 파킨슨병 환자군에 비해 낮은 것은 70세 이상 혹은 그 이하라도 구강건조, 환각 등의 부작용 발생 시에는 약물을 중단하였기 때문이다.

이밖에도 Fukui 등 [18]은 파킨슨병에서 인지기능 장애를 초래하는데 영향을 미칠 수 있는 요인으로서는 나이와 항파킨슨 약물, 그리고 질병에 이환된 기간을 비롯하여 뇌위축과 MRI에서 대뇌 고음영이 보이는 경우 전전두엽(prefrontal)의 기능장애와 연관 있으며 특히 뇌후방부의 기능은 파킨슨병의 정도와 밀접한 관계가 있다고 하였다. Marder 등 [21]의 보고에 의하면 원발성 파킨슨병 환자에서 3년 반 동안 추적 조사한 결과 우울증상이 있는 환자군과 추체외로 증상 및 증후가 심한 군에서 치매 발생률이 정상인군 보다 2배 정도 높았는데 이것은 도파민성 신경전달 경로에 퇴행성 변화가 진행되어 심한 추체외로 증후가 나타나거나, 신경전달물질의 결핍이 전두엽의 대사기능을 저하시켜 우울증상으로 발현되기 때문이라고 하였다. 따라서 추체외로 증후 및 우울증, 이 둘을 파킨슨병 환자에서 치매를 예견할 수 있는 주요한 요인으로 보았다.

이와 같이 파킨슨병에서 전두엽을 비롯한 대뇌피질이나 피질 하 뇌기능의 변화가 인지기능이나 운동장애 증상과 매우 밀접한 연관이 있음을 알 수 있다. 1992년 이 등 [22]이 파킨슨병 환자의 뇌혈류량의 변화를 SPECT로 연구한 바에 의하면 양측대뇌에서 전반적인 혈류 감소가 있었으며 특히 기저핵과 전두엽이 의미있게 감소한다고 하였다. 본 연구에서도 파킨슨병 환자군 전두엽의 뇌혈류가 정상군에 비해 감소하였고 특히 치매가 동반된 파킨슨병 환자군에서 현저하였으며 또한 치매가 동반된 파킨슨병 환자군에서는 전측두엽과 기저핵에서도 정상군에 비해 의미있게 뇌혈류가 떨어져 있는 소견을 보여 파킨슨병이 흑질선조체계의 신경원 소실로 인하여 대뇌 피질 대사까지의 변화를 초래하는 질환임을 시사한다. 이는 PET을 이용한 당대사 연구에서 대뇌 피질뿐만 아니라 기저핵의 대사 감소를 본 연구결과와도 일치한다 [23]. 특히 이러한 뇌혈류 감소는 치매를 동반한 경우 더욱 현저함을 알 수 있다.

치매를 보이는 파킨슨병 환자군에 있어서 뇌혈류의 변화는 지

금까지의 연구결과에 의하면 알츠하이머병에서와 유사한 형태로써 주로 측두-두정엽이나 후두엽 등의 뇌후방 혈류장애가 심한 것으로 보고된 바 있다[3, 4, 10, 24]. 그러나 본 연구에서는 이와는 달리 치매를 동반한 파킨슨병 환자군에서는 정상군에 비해 전두엽 및 전측두엽의 혈류 감소도 보였지만 치매를 동반하지 않은 파킨슨 환자군에 비해 전두엽의 뇌혈류가 현저하게 감소되어 있어 파킨슨병 환자의 인지기능 장애와 관련된 대뇌피질 부위가 알츠하이머병의 그것과는 다소 일치하지 않았다. 최근에는 파킨슨병에서 나타나는 치매와 알츠하이머병에서 치매의 임상양상도 다소 달라 주로 알츠하이머병에서는 기억력, 이듬대기 이해력 등이 주로 결손되는 반면 파킨슨병에서는 언어의 유창성이나 수행 능력이 많이 결여되고 초기부터 전두엽 기능 장애가 나타나[25, 26] 파킨슨병에서의 치매는 흑질선조체 및 그와 연관된 전두엽으로의 신경전달 경로 장애와 밀접한 연관이 있을 것으로 여겨진다. 즉 흑질의 전내측 치밀부(rostromedial compacta of the substantia nigra)에 존재하는 신경세포에서 미상핵(caudate nucleus)에 이어 전두엽의 연합영역(frontal association area)으로 신경섬유가 투사되는, 이른바 “complex loop”가 정신운동성(psychomotor)기능 및 동기유발(motivation)과 관계된다[27]. 이에 반해 파킨슨병에서 순수한 운동기능 장애는 후외측 치밀부(caudolateral compacta)의 흑질 세포에서 파각(putamen)을 통해 전두엽의 운동피질(motor, premotor area)로 투사되는 “motor loop”의 지장 때문이다[27].

파킨슨병에서 치매는 병리적으로 흑질 도파민 세포의 소실 외에도 알츠하이머병의 병리소견인 Meynert 기저핵(basal nucleus of Meynert)의 신경세포 소실로 인한 콜린성 자극 결핍이나 [28] 청반(locus ceruleus)의 신경세포 소실[29, 30] 등과 연관이 있으며 파킨슨병이나 알츠하이머병에서 동일하게 관찰될 수 있는 대뇌피질의 Lewy 소체(Lewy body)와도 깊은 연관이 있다[31, 32]. 치매가 동반된 파킨슨병 환자에서 섬망이나 환각 등의 정신이상 증세를 나타내는 것은 이러한 Lewy 소체 질환과 유사한 점을 보여 준다. 이때는 Lewy-소체 치매(Lewy body dementia; LBD)와 감별이 필요하다. 본 연구에서도 치매를 동반한 PD 환자 5명에서 정신이상 증세를 보였는데 이들 모두 levodopa 치료에 반응이 좋았고 신경이완제(neuroleptics)에 과민하지 않았으므로 LBD일 가능성보다는 파킨슨병에서 동반된 증상으로 보인다.

또한 치매를 예견하는 척도가 될 수 있는 우울증은 솔기핵(raphe nucleus)의 신경세포 소실과 관련이 깊다[33]. 알츠하이머병에 있어서도 청반 혹은 Meynert 기저핵의 신경세포가 소실되거나[30] 피질에서 Lewy 소체가 관찰되고 또한 국소 뇌혈류가 치매가 동반된 파킨슨병이나 알츠하이머병에서 동일하게 주로 측두-두정엽 혹은 후두엽에서 감소되는 등 일치되는 소견을 보인다는 보고도 있으며[23, 24] 본 연구에서도 정상군보다 치매를 동반한 파킨슨병군에서 전측두엽의 혈류가 저하되어 파킨슨병에서 치매의 발생 병리가 도파민성 세포 소실로 인한 흑

질-선조체-전두엽 경로 장애뿐 만 아니라 알츠하이머병의 병리나 Lewy 소체 등과 같은 피질 병변에도 기인할 수 있음을 시사한다.

그러나 본 연구에서 치매가 동반된 파킨슨병 환자군에서 전두엽에서 현저한 뇌혈류 감소가 관찰되고 정상군보다 기저핵과 전측두엽의 혈류가 저하된 소견을 보여, 파킨슨병에서 치매가 초래되는 병태생리가 두정엽이나 측두엽을 포함한 전반적인 대뇌피질의 변화보다는 주로 기저핵의 피질하 변화와 연관된 전두엽의 기능장애로 인하며 이는 대뇌피질에도 영향을 미칠 수 있음을 시사한다. 특히 전두엽의 저관류는 앞서 언급한 바와 같이 파킨슨병에서 추체외로 증후나 운동장애 증상이 심할 때 치매가 흔히 동반되고 우울증이나 전두엽 기능 장애가 치매를 예견할 수 있는 지표가 될 수 있는 등의 전두엽 장애와 부합되는 소견이나 이는 자세한 신경심리검사와 뇌 부검 등을 통하여 향후 더욱 연구되어야 할 부분으로 생각된다.

참고문헌

1. William JW, Lang AE. *Movement disorders a comprehensive survey*. N.Y. Futura Publishing Co, 1988: 698.
2. Sawada H, Uda K, Kameyama M, Seriu N, Nishinaka K, Shindou K, et al. SPECT findings in Parkinson's disease associated with dementia. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry* 1992; 55: 960-3.
3. Liu RS, Lun KN, Wang SJ, Shan DE, Fuh JL, Yeh SH, et al. Cognition and 99Tcm-HMPAO SPECT in Parkinson's disease. *Nucl Med Commun* 1992; 13: 744-8.
4. Spampinato U, Habert MO, Mas JL, Bourdel MC, Ziegler M, de Recondo J, et al. (99mTc)-HMPAO SPECT and cognitive impairment in Parkinson's disease: a comparison with dementia of the Alzheimer type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 789-92.
5. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181-4.
6. Frances A, Pincus HA, Michael B. *First. Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th ed. Washington DC: APA, 1994; 142.
7. Zung WWK. A self rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 12: 65-70.
8. Kwon YC, Park JH. Korean version of Mini-Mental State Examination (MMSE-K) Part I: development of the test for the elderly. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1989; 28: 125-35.
9. Uhlmann RF, Larson EB. Effects of education on the Minimental State Examination as a screening test for dementia. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 876-80.
10. O'Mahony D, Coffey J, Murphy J, O'Hare N, Hamilton D, Freyne P, et al. The discriminant value of semiquantitative SPECT data in mild

- Alzheimer's disease*. *J Nucl Med* 1994; 35(9): 1450-5
11. Marttila RJ, Rinne UK. Dementia in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1976; 54: 431-41
 12. Ebmeier KP, Calder SA, Crawford JR, Stewart L, Cochrane RH, Besson JA. Dementia in idiopathic Parkinson's disease: Prevalence and relationship with symptoms and signs of Parkinsonism. *Psycho Med* 1991; 21: 69-75.
 13. Mayeux R, Cenaro J, Hemenegildo N, Marder K, Tang MX, Cote LJ, et al. A population-based investigation of Parkinson's disease with and without dementia: Relationship to age and gender. *Arch Neurol* 1992; 49: 492-7.
 14. Reid WG. The evolution of dementia in idiopathic Parkinson's disease: neuropsychological and clinical evidence in support of subtypes. *Int Psychogeriatr* 1992; 4(Suppl 2): 147-60.
 15. Gibb WRG, Luthert PJ. Dementia in Parkinson's disease and Lewy body disease. In Burns A, Levy R eds. *Dementia* London: Chapman & Hall, 1994. 721-37.
 16. McShane R, Esiri MM. Parkinson's disease and dementia. In: Esiri MN, Morris JH eds. *The neuropathology of dementia*, Cambridge. Cambridge University Press, 1996. ch.6
 17. Nishiyama K, Mizuno T, Sakuta M, Kunsaki H. Chronic dementia in Parkinson's disease treated by anticholinergic agent. *Neuropsychological and neuroradiological examination*. *Adv Neurol* 1993; 60: 479-83.
 18. Fukui T, Sato Y, Ichikawa H, Takeuchi T, Sugita K, Tsukagoshi H. Evaluation of influential factors of cognitive impairments in idiopathic parkinson's disease. *Eur Neurol* 1995; 35: 86-92
 19. Leenders KL, Wolfson L, Gibbs JM, Wise RJ, Causon R, Jones T, et al. The effects of L-DOPA on regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with Parkinson's disease. *Brain* 1985; 108: 171-91.
 20. Montastruc JL, Celsis P, Agnuel A, Demonet JF, Doyon B, Puel M, et al. Levodopa-induced regional cerebral blood flow changes in normal volunteers and patients with Parkinson's disease. Lack of correlation with clinical or neuropsychological improvements. *Mov Disord* 1987; 2: 279-89.
 21. Marder K, Tang MX, Cote L, Stern Y, Mayeux R. The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1995; 52: 695-701
 22. Lee MC, Bae SK, Lee MH, Chung JK, Koh CS, Roh JK, et al. Quantitative analysis of regional cerebral blood flow using ^{99m}Tc -HMPAO SPECT in Parkinson's disease. *Korean J Nucl Med* 1992; 26: 251-6
 23. Piet M, Koeppe RA, Giordani B, Minoshima S, Kuhl DE. Determination of regional rate constants from dynamic FDG-PET studies in Parkinson's disease. *J Nucl Med* 1996; 37: 1115-22
 24. Tachibana H, Kawabata K, Tomino Y, Sugita M, Fukuchi M. Three-dimensional surface display of brain perfusion with ^{123}I -IMP in Parkinson's disease. *Neuroradiology* 1994; 36: 276-80.
 25. Jacobs DM, Marder K, Cote LJ, Sano M, Stern Y, Mayeux R. Neuropsychological characteristics of preclinical dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45: 1691-6
 26. Piccirilli M, D'Alessandro P, Finali G, Peccarin GL, Agostini L. Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease: prognostic value for dementia? *Eur Neurol* 1989; 29: 71-6.
 27. Hornykiewicz O, Kish SJ. Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1987; 45: 19-34.
 28. Perry RH, Candy JM, Perry EK, Irving D, Blessed G, Fairbairn AF, et al. Extensive loss of choline acetyltransferase activity is not reflected by neuronal loss in the nucleus of Meynert in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1983; 33: 311-5.
 29. Cash R, Dennis T, L'Heureux R, Raisman R, Javoy-Agid F, Scatton B. Parkinson's disease and dementia: norepinephrine and dopamine in locus ceruleus. *Neurology* 1987; 37: 42-6.
 30. Chan-Palay V, Asan E. Alterations in catecholamine neurons of the locus ceruleus in senile dementia of the Alzheimer type and in Parkinson's disease with and without dementia and depression. *J Comp Neurol* 1989; 287: 373-92
 31. Okazaki H, Lipkin LE, Aronson SM. Diffuse intracytoplasmic ganglion inclusion (Lewy type) associated with progressive dementia and quadraparesis in flexion. *J Neuropathol Exp Neurol* 1961; 20: 237-44.
 32. Kosaka K. Diffuse Lewy body disease in Japan. *J Neurol* 1990; 237: 197-204.
 33. Mayeux R, Stern Y, Cote L, Williams JB. Altered serotonin metabolism in depressed patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1984; 34: 642-6