

파킨슨 증상을 동반한 치매: 파킨슨병 치매

김상윤

서울대학교 의과대학 신경과학교실

Address for correspondence

SangYun Kim, M.D.
Department of Neurology, Seoul National
University College of Medicine, 28 Yongon-
dong, Jongro-gu, Seoul 110-744, Korea
Tel: +82-2-760-2827
Fax: +82-2-747-4276
E-mail: neuroksy@snu.ac.kr

Dementia with Parkinsonism: Parkinson's Disease Dementia

SangYun Kim, M.D.

Department of Neurology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Dementia occurs more commonly in Parkinson's disease (PD) than in the age-matched general population and estimated prevalence are about 40%, but the prevalence are much variable depending on the study population, method and the definition of dementia that is adopted. The pathogenesis of the cognitive impairment in PD is unclear, but the deficiency of several neurotransmitters, cortical Lewy bodies deposition, coexisting Alzheimer's disease pathology, vascular lesions and age-related changes are considered. The cognitive changes most often associated with PD are executive, mnemonic and visuospatial impairment, which are different with those of Alzheimer's disease. PD dementia don't respond to dopaminergic treatment but cholinesterase inhibitors show initial encouraging results.

서 론

파킨슨병(idiopathic Parkinson's disease, 이하 PD)은 가장 흔한 퇴행성뇌질환 중 하나이면서 결핍된 특정 뇌전달물질(neurotransmitter)을 보충해 줌으로써 좋은 치료 효과를 보이는 가장 대표적인 질환이라고 할 수 있다. 하지만 초기에는 치료에 대한 반응이 좋지만, 치료 기간이 점차 길어질수록 여러 가지 치료 상의 문제점이 발생하는데, 그 중에서 인지기능의 감소는 환자, 보호자, 담당의사 모두를 곤혹스럽게 만든다. James Parkinson[1]에 의해 이 질환이 처음 발표되었을 때 치매 증상에 대한 언급이 없는 것은 당시 인지기능에 대한 연구가 많지 않았던 것과 함께, 당시의 짧은 평균 수명과 관계 있을 것으로 생각한다[2]. 하지만 사람들의 평균 수명이 길어지고, 파킨슨병의 치료 약제가 많이 개발되어 환자들의 수명도 연장되면서 치매나 인지기능의 장애를 함께 호소하고 있는 파킨슨병 환자들이 점차 증가하고 있다.

파킨슨병으로 치료 받고 있는 환자들에게서 치매가 발병할 가능성은 일반인들에 비해 6배 정도 높다[3]. 유병률에 관한 연구는 결과가 매우 다양하나 대체적으로 파킨슨병 환자의 약 40% 정도에서 치매가 발생하는 것으로 추정된다[4-6]. 연구마다 유병률의 차이가 매우 심한데, 연구대상이 된 환자군과 연구방법의 차이와 함께 치매에 대한 정의가 연구자들마다 다르기 때문으로 생각된다[4].

치매를 동반한 파킨슨병 환자는 치매가 없는 환자들에 비해, 생존율이 낮고[7], L-dopa에 대한 치료 효과가 적다. 또 약제

에 대한 부작용의 비율이 높으면서 기능 저하의 속도가 빠르기 때문에 각별한 의학적 관심이 필요하다[2].

본 논문에서는 파킨슨병 환자에게서 동반되는 치매에 대한 신경심리학적 소견에 관한 임상연구 결과와 병리학적 연구 결과를 중심으로 정리해보고, 현재 진행 중인 연구들을 알아보고자 한다.

1. 신경심리학적 소견

파킨슨병에서 동반되는 치매(Parkinson's disease dementia, 이하 PDD)의 원인에 대해서는 많은 이견이 있으나, 아마도 여러 가지 요인들이 함께 작용할 것으로 생각된다. 이와 마찬가지로 PDD의 임상적인 소견도 어느 한 가지 형태로 단정할 수는 없으나 대체적으로 정리해보면 다음 두 가지 소견으로 정리할 수 있다. 첫째, 파킨슨병 환자에게 나타나는 인지기능의 장애는, 증상이 매우 약하고 거의 모든 사람에게서 나타나는 경미한 인지 기능 장애와 일부 환자에서 나타나는 뚜렷한 치매로 구분할 수 있다. 둘째, 파킨슨병에서 나타나는 인지기능 장애의 양상이 알츠하이머병(Alzheimer's disease, 이하 AD)의 그것과는 다르다.

PD 환자들을 대상으로 정밀한 신경심리검사를 해보면 거의 모든 환자들에게서 인지기능의 장애를 발견할 수 있다고 하는데, 이는 PDD에서 관찰되는 치매와는 구별되어야 한다. 이때 나타나는 경한 정도의 인지기능에 대한 연구는 많지 않으나 노령에 따른 인지 기능 감소나, PDD에서 관찰되는 치매의 인지 기능 장애와는 그 패턴이 다르기 때문에 이때의 인지기능의 장애가 PDD로 발전하는 것으로 생각하기는 어렵다[8].

파킨슨병 환자에게서 나타나는 인지기능 장애의 가장 큰 특징은 전두엽 기능과 관련된 실행력(executive function)의 장애가 가장 특징이라 할 수 있다[9]. 기억력의 장애도 흔하게 나타나지만 AD의 경우처럼 심하지 않고, AD에서 잘 나타나는 언어 장애도 드물다. 반대로 주의전환(attention shifting) 능력이 심하게 저하되어있고 시공간기능(visuospatial function)도 감소된다. 이러한 인지 기능의 장애는 확실한 치매로 진행되기 전에 나타나기도 하는데[10], 특히 실행력의 장애는 치매가 없는 PD 환자에서도 나타난다는 연구가 많다. 이러한 실행력의 장애는 규칙 찾기(rule finding)[11, 12], 문제해결 능력(problem solving)[13], 방법 전환(set shifting)[12, 14, 15], 방법 유지(set maintenance)[12, 14, 15] 등으로 나타난다.

PDD의 가장 초기에 나타나고, 확실한 인지장애도 실행력과 기억력의 장애이다. 여기서 말하는 실행력은 계획된 행위에 대한 뇌기능 과정을 의미하며, 어떤 행동의 전환이나 유지, 순서에 관련된 기능들이 포함된다. 실행력을 검사하기 위해서 많이 쓰이는 검사들은 Wisconsin card sorting test, trail making task, Stroop test, tower of London task, verbal fluency 등이다. PD에서 나타나는 실행력의 장애도 전두엽 기능의 저하로 나타난다고 생각되지만 다른 경우와 달리 보속적 착오(perseverative errors)는 드물다[16]. PD에서 나타나는 이러한 방법 전환 등의 장애에 대한 해부학적 기전은 아직 명확하지 않지만 전두엽의 기능 중에서도 dorsolateral fronto-striatal loop의 기능 장애와 관련 있을 것으로 생각된다[17].

기억력 장애도 PD의 초기부터 관찰되는데, 작업 기억(working memory), 장기 기억(long-term memory), 절차 기억(procedural memory)의 장애가 나타나는 것으로 보고되었다. PD에서 나타나는 기억장애의 특징은 언어 및 시각적 기억력 검사시, 자유 회상(free recall)의 점수는 매우 낮은 반면 조건 회상(cued recall)이나 인식(recognition)의 점수는 거의 정상인 것으로 나타난다[18, 19]. Buschke의 기억 검사 방법을 실행해 보면, PD 환자의 경우 자유 회상에서는 심한 장애를 보이지만 언어적 힌트를 주면 회상률이 상당히 높아지는 것을 알 수 있고[19], 다른 연구 결과에서도 조건 회상의 점수는 거의 정상으로 나타나는 것으로 보아 기억을 저장하고 유지하는 기능은 유지되거나 저장된 기억을 적절하게 끄집어 내는 인출 과정에 관여하는 신경 회로가 적절하게 활동하지 못하는 탐색(retrieval search) 과정의 장애로 생각된다[9, 10, 20, 21]. 이러한 기억장애의 기전으로는 기억력과 전두엽을 이어주는 신경회로의 기능이 점차 진행되는 도파민의 부족으로 인해 기능장애를 일으키는 것으로 추정하고 있다[22]. 즉, PD 환자도 어떤 사실에 대한 자유 회상을 하는 기능의 장애를 보이지만, 알츠하이머병 환자들과는 달리 힌트를 주어 회상케 하는 검사(cued recall)나 여러 가지 항목 중에서 기억해내게 하는 인식(recognition) 검사에서는 높은 점수를 보인다.

PDD 환자들에게서 시공간 지각력의 장애를 보이지만 특별한

특징을 가지고 있는 것은 아니며, 시공간 지각력의 거의 모든 형태의 장애를 보일 수 있다[9].

2. 신경병리학적 소견

파킨슨병이 진행하면서 치매가 나타나는 원인에 대한 병리학적 기전은 아직 확실하지 않다. 하지만 예상되는 원인으로는 첫째, 피질하에 위치하고 있는 도파민성, 노르아드레날린성, 콜린성 회로의 기능장애, 둘째, 알츠하이머병의 특징적인 병리소견, 셋째, 광범위하게 나타나는 루이 소체(Lewy bodies), 넷째, 동반된 뇌혈관의 변화, 다섯째, 노령화에 따른 뇌의 변화 등을 생각해 볼 수 있다[2]. 파킨슨병의 경우 청반(locus ceruleus)의 세포 소실도 나타나는데, 이로 인한 노르에피네프린의 감소가 인지 기능에 영향을 미칠 것으로 생각한다. 또 나이가 들면서 나타나는 반(plaque)과 농축체(tangle)도 알츠하이머병을 진단하기에는 충분치 않더라도 파킨슨병 환자의 인지기능의 장애에는 영향을 미칠 것이다. 파킨슨병의 가장 중요한 원인인 도파민의 부족도 서동증(bradykinesia) 뿐만 아니라 정신완만(bradyphrenia)도 유발하는데, 파킨슨병의 초기에는 치매 증상이 없어도 사고 속도가 느려짐으로써 마치 인지기능의 장애가 있는 것처럼 보이는 경우가 있는데, 적절한 파킨슨병의 치료제로 회복될 수 있다. 하지만 파킨슨병에서 나타나는 도파민의 부족을 교정한다고 해도 다른 인지기능의 호전이 나타나지 않으므로 도파민이 아닌 다른 신경전달 물질이 이 증상에 관여하고 있을 것이라고 생각된다. 또 알츠하이머병에서 나타나는 nucleus basalis of Meynert의 퇴행변화가 치매가 있는 파킨슨병 환자에서도 나타나므로[23] 알츠하이머병에서 나타나는 아세틸콜린의 부족이 파킨슨병에서 나타나는 치매에 어느 정도 관여할 것으로 생각한다. 또 루이 소체는 오래 진행된 파킨슨병 환자의 뇌 전체에서 발견되지만, 치매 증상이 없는 파킨슨병 환자의 뇌에서도 발견된다. 뇌 피질에서 발견되는 루이 소체는 파킨슨병 환자의 흑질에서 발견되는 것과는 다를 수 있는데, alpha-synuclein을 이용한 염색을 하면 모든 파킨슨병 환자의 대뇌 피질에서 이러한 루이 소체를 확인할 수 있다. 하지만 이러한 루이 소체가 파킨슨병 환자의 인지 기능 장애에 어떠한 영향을 미치고 있는 지는 확실하지 않으며 루이 소체의 수가 환자의 인지 기능 감소의 정도와 일치하는 지도 확실하지 않다[24]. 파킨슨병 환자의 연령이 높을수록, 파킨슨병의 발병이 늦을수록 치매가 나타날 가능성이 높아지는데 이는 뇌의 퇴행성 변화, 특히 알츠하이머병 변화가 파킨슨병의 치매 증상에 관여할 것이라는 가능성을 높여준다[25, 26]. 하지만 이런 가정에 실행한 파킨슨병 치매와 apolipoprotein E형과의 관계는 확실하지 않고, 연구자마다 다른 결과를 보이고 있다[26].

PDD 환자들에 대한 MRI 연구는 특별한 것이 없다. PDD 환자에서 내측 측두엽, 특히 해마의 위축이 의미 있게 관찰되지만[9, 27], 이러한 소견은 AD에서도 혈관성 치매 환자에서도 나타날 뿐만 아니라, 치매가 없는 PD 환자에서도 나타나기도

하기 때문에 의미를 두기는 어렵다. PDD의 초기에는 fluorodeoxyglucose PET (FDG-PET)에서도 특정 형태의 당대사의 변화를 관찰할 수 없었고[28], 말기가 되면 전반적인 대사의 감소를 보이거나, 인지기능의 감소와는 일치하지 않는다. 도파민 연결물질(ligand)인 fluorodopa를 이용한 PET 연구에서는 미상핵의 fluorodopa 흡수율이 감소하였고, 이 감소율은 특정 회상 검사의 지연성 회상의 점수, 전두엽성 인지기능의 정도와 관계가 있었다[22]. Proton magnetic resonance spectroscopy (MRS)를 이용한 연구 결과를 보면, 후두엽에서 N-acetylaspartate의 감소를 보이는 것이 PDD의 특징적인 소견으로 나타났는데, 이는 AD의 경우와는 매우 다른 소견으로 AD와 PDD의 감별 도구로서의 가능성을 보여주고 있다[22, 29].

참고문헌

1. Parkinson J. *An Essay on the Shaking Palsy*. London: Whittingham & Rowland, 1817.
2. Korczyn AD. Dementia in Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 2001; 248(Suppl 3): 1-4.
3. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 2001; 56(6): 730-6.
4. Erkinjuntti T, Ostbye T, Steenhuis R, Hachinski V. The effect of different diagnostic criteria on the prevalence of dementia. *N Engl J Med* 1997; 337(23): 1667-74.
5. Cummings JL. Intellectual impairment in Parkinson's disease: clinical, pathologic, and biochemical correlates. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1988; 1(1): 24-36.
6. Cummings JL. The dementias of Parkinson's disease: prevalence, characteristics, neurobiology, and comparison with dementia of the Alzheimer type. *Eur Neurol* 1988; 28(Suppl 1): 15-23.
7. Nussbaum M, Treves TA, Inzelberg R, Rabey JM, Korczyn AD. Survival in Parkinson's disease: the effect of dementia. *Parkinsonism and Related disorders* 1998; 4: 179-81.
8. McFadden L, Mohr E, Sampson M, Mendis T, Grimes J. A profile analysis of demented and nondemented Parkinson's disease patients. In: Battistin L, Scarlato G, Caraceni T, Ruggieri S, editors. *Parkinson's disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 339-41.
9. Rinne JO. Other important dementias. In: Qizilbash N, Schneider LS, Chui H, Tariot P, Brodaty H, Kaye J et al, editors. *Evidence-based Dementia Practice*. Oxford: Blackwell, 2002: 312-29.
10. Rogers RD, Sahakian BJ, Hodges JR, Polkey CE, Kennard C, Robbins TW. Dissociating executive mechanisms of task control following frontal lobe damage and Parkinson's disease. *Brain* 1998; (121): 815-42.
11. Pillon B, Dubois B, Lhermitte F, Agid Y. Heterogeneity of cognitive impairment in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. *Neurology* 1986; 36(9): 1179-85.
12. Taylor AE, Saint C, Lang AE. Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The cortical focus of neostriatal outflow. *Brain* 1986; 109(Pt 5): 845-83.
13. Saint-Cyr JA, Taylor AE, Lang AE. Procedural learning and neostriatal dysfunction in man. *Brain* 1988; 111(Pt 4): 941-59.
14. Hietanen M, Teravainen H. Cognitive performance in early Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1986; 73(2): 151-9.
15. Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW. Mechanisms of cognitive set flexibility in Parkinson's disease. *Brain; a Journal of Neurology* 2001; 124(Pt 12): 2503-12.
16. Owen AM, James M, Leigh PN, Summers BA, Marsden CD, Quinn NP, et al. Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain* 1992; 115(Pt 6): 1727-51.
17. Rogers RD, Andrews TC, Grasby PM, Brooks DJ, Robbins TW. Contrasting cortical and subcortical activations produced by attentional-set shifting and reversal learning in humans. *J Cogn Neurosci* 2000; 12(1): 142-62.
18. Taylor AE, Saint C, Lang AE. Memory and learning in early Parkinson's disease: evidence for a "frontal lobe syndrome". *Brain Cogn* 1990; 13(2): 211-32.
19. Pillon B, Deweer B, Agid Y, Dubois B. Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's and Parkinson's diseases. *Arch Neurol* 1993; 50(4): 374-9.
20. Lees AJ, Smith E. Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain* 1983; 106(Pt 2): 257-70.
21. Robbins TW, James M, Owen AM. Cognitive deficits in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease and multiple system atrophy in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 79-88.
22. Rinne JO, Portin R, Ruottinen H, Nurmi E, Bergman J, Haaparanta M, et al. Cognitive impairment and the brain dopaminergic system in Parkinson disease: [18F] fluorodopa positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 2000; 57(4): 470-5.
23. Whitehouse PJ, Hedreen JC, White CL, Price DL. Basal forebrain neurons in the dementia of Parkinson disease. *Ann Neurol* 1983; 13(3): 243-8.
24. Hurtig HI, Trojanowski JQ, Galvin J, Ewbank D, Schmidt ML, Lee VM, et al. Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 54(10): 1916-21.
25. Inzelberg R, Paleacu D, Chapman J, Korczyn AD. Apolipoprotein E and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; 44(2): 294.
26. Inzelberg R, Chapman J, Treves TA, Asherov A, Kipervasser S, Hilkewicz O, et al. Apolipoprotein E4 in Parkinson disease and dementia: new data and meta-analysis of published studies. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998; 12(1): 45-8.
27. Laakso MP, Partanen K, Riekkinen P, Lehtovirta M, Helkala EL,

- Hallikainen M, et al. Hippocampal volumes in Alzheimer's disease, Parkinson's disease with and without dementia, and in vascular dementia: An MRI study. *Neurology* 1996; 46(3): 678-81.
28. Brooks DJ. Positron emission tomography studies in movement disorders. *Neurosurg Clin N Am* 1998; 9(2): 263-82.
29. Summerfield C, Gomez A, Tolosa E, Mercader JM, Marti MJ, Pastor P, et al. Dementia in Parkinson disease: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Arch Neurol* 2002; 59(9): 1415-20.