진행된 파킨슨 환자에서 일측성 담창구파괴술 후 레보도파 치료효과 변화에 대한 연구

숙명여자대학교 임상약학대학원, *한양대학교 의과대학 신경외과, **숙명여자대학교 약학대학

박은화, 오정미, 김영수*, 신현택**

= Abstract =

Levodopa Response after Unilateral Pallidotomy in Advanced Parkinson's Disease

Eun Hwa Park, Jung Mi Oh, Yang Soo Kim*, Hyun Taek Shin***

*Gaduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University,
53-12 Chungpa-dong 2ka, Youngsan-ku, Seoul, Korea, 140-742*

**Department of Neurosurgery, Hanyang University Medical Center,
Sungdong-Gu, Seoul, Korea 133-792*

***College of Pharmacy, Sookmyung Women's University,
53-12 Chungpa-dong 2ka, Youngsan-ku, Seoul, Korea, 140-742*

Background : Stereotactic pallidotomy is currently used for the symptomatic treatment of patients with advanced Parkinson's disease and motor complications related to drug treatment. However, these procedures are being performed in the absence of follow-up data on their retained effect and levodopa response after the surgery. The purpose of this study was to investigate the levodopa response after unilateral pallidotomy in advanced Parkinson's disease.

Method : Clinical evaluation of levodopa responses were measured at baseline, 3, 6, 9, 12 months, and 2, 3, 4 years after surgery by means of the total levodopa equivalents. A set of rating scales (Hoehn and Yahr, Unified Parkinson's Disease Rating Scale, and Schwab and England) was also applied. Fifty patients who had had unilateral pallidotomy for advanced Parkinson's disease were investigated retrospectively.

Results : The patient group consisted of 23 men and 27 women with a mean age of 58.6 ± 11.3 years. Mean disease duration was 7.22 ± 4.28 years. 29 pallidotomies were carried out on the left- and 21 on the right-brain hemisphere. Mean Hoehn and Yahr stage was 2.99 ± 1.29 while "off" and 2.84 ± 1.19 while "on" condition. Mean UPDRS score was 44.29 ± 26.29 while "on" and 67.72 ± 25.43 while "off" condition. The average total levodopa equivalent was 728.86 mg/day before the surgery, 611.12 mg/day after the surgery, and 694.7 mg/day at the last follow-up. After unilateral pallidotomy, there was no need to increase the levodopa dosage to control the symptoms in those patients who had previously required dosage increases to control the symptoms ($p > 0.05$, 95% CI). Improvement was noted with UPDRS total score (39% while on state, 48% while off state) and Hoehn and Yahr stage (39% while on state, 42% while off state). Unilateral pallidotomy produced statistically significant improvement in symptoms for patients with advanced Parkinson's disease for whom medical therapy had failed ($p < 0.001$, 95% CI).

Conclusion : After unilateral pallidotomy there were no statistically significant increase in the total dose of levodopa equivalents, and if needed, the patients were able to tolerate larger doses without experiencing adverse effects.

KEY WORDS : Parkinson's disease · Unilateral pallidotomy · Levodopa.

교신저자 : 오정미, Pharm.D.

소 속 : 숙명여자대학교 임상약학대학원

주 소 : 서울 용산구 청파동 2가 53-12 ☎ 140-742

전 화 : (02) 710-9560 FAX : (02) 711-7367 E-mail : jmoh@sdic.sookmyung.ac.kr

퇴행성 신경질환 중 대표적 질환인 파킨슨씨병은 흑질 내의 도파민성 신경세포의 소실과 흑질 선조체간 도파민성 신경경로의 점진적인 퇴행성 변화에 의해 진전, 경직 및 운동완서등의 증상이 나타나는 질환이다. 완치는 안되며 치료는 증상의존적이므로 치료의 목표는 기능조절을 유지하고 최소량의 항파킨슨제를 투여하여 환자의 기능상태와 삶의 질을 향상시키는 것이다. 치료로는 레보도파를 비롯한 도파민수용체 촉진제, 항콜린제나 아만타딘등의 약물요법이 널리 이용되고 있다. 도파민의 전구물질인 레보도파는 유용 가능한 항파킨슨제 중 가장 효과적이며 중심이 되는 약제로 선조체의 도파민을 증가시키고 주된 신경전달물질인 도파민과 아세틸콜린 간의 균형을 유지시켜 준다¹⁾. 레보도파 사용초기에는 반응이 안정적이며 호의적이지만 장기간 사용 시 환자의 50%에서 운동반응에 있어서 기복을 경험하게 된다. 치료시간이 경과함에 따라 레보도파의 치료역 범위가 좁아지면서 2-5년 내 그 효능이 감소하고 불수의 운동, on-off와 wearing-off 현상 등을 경험한다²⁻⁴⁾. On-off 현상은 스위치를 켜 것처럼 갑자기 파킨슨 상태로 옮겨가는 것으로, 이 기복은 수 분 내지 수 시간 지속되고 시간과 함께 빈도와 강도가 증가하여 심각한 불운동성을 경험한다. Wearing-off 현상은 증상호전기 후 즉 투여간격 후 반부에 일어나 예상할 수 있는 현상으로 신경이 도파민을 저장하는 능력이 점차적으로 감소되어 나타난다²⁻⁴⁾. 즉 질병초기에는 충분한 도파민성 신경세포가 남아서 레보도파 흡수로부터 얻어지는 도파민을 저장할 수 있고 기복적인 레보도파 농도에 대해 완충역할을 하지만 질병이 진행되면서 이러한 신경세포의 완충작용이 감소되고 운동반응이 신경말단의 도파민 농도에서 기복에 더 의존하게 된다. 레보도파 요법으로 인한 다른 합병증은 이상운동증(dyskinesia)과 근긴장 이상(dystonia)이 나타난다²⁻⁴⁾. 이러한 약물요법의 한계와 함께 뇌경위적 수술법의 발달과 방사선 신경촬영 기법의 발달로 외과적 치료방법이 활발히 논의되고 있다.

파킨슨씨병 치료의 기능적인 신경수술로는 시상핵

파괴술(thalamotomy)과 담창구파괴술(pallidotomy) 등이 있다^{5,6)}. 정위적 시상핵파괴술(stereotactic thalamotomy)은 진전을 주소로 하는 파킨슨씨병 환자에서 매우 효과적인 외과적 치료방법으로 시행되어 왔으나 경직(rigidity), 운동완서(bradykinesia), 이상운동증(dyskinesia), 보행장애(gait disturbance)를 보이는 진행된 파킨슨씨병 환자에서 이러한 시상핵파괴술만으로는 효과가 부족하다⁷⁻¹²⁾. 담창구파괴술은 내담창구의 억제성 신경전달을 차단함으로써 운동완서와 경직을 완화시켜 더욱 효과적인 치료방법으로 여겨지고 있다⁸⁻¹⁸⁾. 담창구파괴술 중에서 양측성 담창구파괴술은 신경학적 부작용(특히 구음장애)이 높아 미국신경학회는 1999년 'Neurology'에 일측성 담창구파괴술을 안정성과 효능면에서 추천하였다¹³⁾. 일측성 담창구파괴술은 수술과 관련된 위험성과 장기간의 수술 이점에 대하여 잘 알려져 있지 않기 때문에 도파민성 약물요법만으로는 증상이 잘 조절되지 않거나 진전이 있진 없진 심한 운동반응의 변동(on-off fluctuation), 근경직, 심각한 운동완서, 약물에 기인한 이상운동증이 있는 환자에서만 적용이 된다¹¹⁾. Laitinen 등¹⁰⁾은 담창구파괴술로 파킨슨씨병의 진전이 32명 환자 중 81%에서 좋은 완화를 보였다고 발표하였으며 Iacono 등¹¹⁾은 담창구파괴술을 실시한 126명의 환자에서 85%가 진전이 완화되었다고 보고하였다.

Fazzini 등은 파킨슨씨병 환자 11명을 대상으로 일측성 담창구파괴술을 시행한 후 4년동안 추적조사한 결과 운동장애 증상의 지속적인 대측성 개선(contralateral improvement)과 이상운동증의 증상개선이 연장됨과 동시에 비교적 안정된 레보도파 용량의 유지가 관찰된다고 보고하였다¹⁶⁾. 담창구파괴술 후 대부분의 합병증은 표적주위조직의 열성 변성(thermolytic lesioning)과 두개내 출혈에 의해 발생된다^{10,14-17)}. 이 중 두개내 출혈은 매우 심각한 합병증으로 약 2-8%의 환자에서 발생한다. 그 외 담창구파괴술 후 영구적인 시야결손이 발생할 수 있으며 Laitinen 등은 이러한 합병증이 14%에서 발생한다고 보고하였다¹⁰⁾.

현재 국내에서도 시상핵파괴술과 담창구파괴술등이

많이 시행되어지고 있다¹⁹⁾. 특히 진행된 파킨슨 환자에게는 진전 외의 다른 증상이 병행하는 경우가 많아 담창구파괴술이 빈번히 시행되어지고 있다. 그러나, 다양한 수술 결과의 효과와 합병증에 대한 연구가 미비하고 수술 이후에도 증상이 완전히 소실되지 않기 때문에 약물요법이 지속되어야 함에도 불구하고 많은 연구자료가 수술 전 증상의 정도, 수술 후 완화정도, 향후 치료 여부, 그에 따른 약물용량변화등에 대하여 아직 미비하다. 특히 파킨슨씨병에 대한 관심과 인식정도가 낮은 한국에서 파킨슨씨병에 대한 자료는 전무한 상태다.

본 연구는 약물요법의 한계로 인하여 시행되어지는 뇌정위적 담창구파괴술 중 미국신경학회에서 안정성과 효능면에서 추천한 일측성 담창구파괴술 이후 증상 완화정도와 레보도파 용량변화를 통하여 외과적 치료 이후 레보도파 치료효과의 변화에 대해 연구함으로써 파킨슨씨의 효율적인 환자관리에 중요한 자료를 제공하고자 하며 파킨슨씨 병에 대한 관심과 인식도를 높이고자 한다.

연구대상 및 방법

1. 연구 대상

1995년 1월 1일부터 2000년 4월 30일 사이 H. 대학교부속병원과 K. 의대부속병원 신경외과에서 파킨슨씨병으로 진단받은 환자 중 도파민성 약물요법만으로는 증상이 잘 조절되지 않고 있거나 심한 운동반응의 변동, 강직, 운동완서, 약물에 의한 이상운동증("on" 상태에서 기능제한적인 이상운동증을 나타내는 경우)과 함께 진전을 동반하여 담창구파괴술을 시행한 환자를 대상으로 연구하였다. 또한 담창구파괴술이 약물성 이상운동증에서 유의할만한 효과를 나타냈기 때문에 레보도파에 반응성을 갖고면서 알려진 이차적 원인 요소(encephalitis, neuroleptic treatment)의 병력이 없는 환자를 대상으로 연구하였다. 의무기록이 미비하여 분석이 불가능한 경우는 연구대상에서 제외하였다.

2. 연구 방법

1995년 1월 1일부터 2000년 4월 30일 사이 H. 대학교부속병원과 K. 의대부속병원 신경외과에서 수술 받은 환자의 의무기록지를 통하여 후향적으로 연구하였다. 연구자료 수집내용으로 나이, 성별, 등록번호, 병행하는 질환, 증상발현기간, 레보도파 투여기간, 용량 및 용법, 부작용, 의무기록지에 기록된 이상소견 및 이상 검사소견, 입원기간, 수술날짜, 수술부위, 주증상, 부가증상, 병용약물, 수술 후 합병증, 수술 전후 Hoehn and Yahr stage, 수술 전후 UPDRS(Unified Parkinson's disease Rating Scale) total score, 수술 전후 UPDRS motor score 변화 정도, 수술 전후 레보도파 용량변화, 수술 전후 CAPIT(Core Assessment Program for Intracerebral Transplantation)시간 변화 등을 포함하였다^{20, 21)}. 수술방법, 수술기술의 차이가 결과에 미치는 영향이 크므로 병원별로 각각 분석하였다.

약물용량변화의 평가시기는 수술 전, 수술 1주일 후, 3개월, 6개월, 9개월, 1년, 2년, 3년, 4년 단위로 연구하였다. 약물용량분석을 위해 운동장애검사가 가능했던 환자는 검사시점을 최종시점으로 하였고 그렇지 않은 환자는 연구시점을 최종으로 하였다. 일측성 담창구파괴술을 받은 환자가 다시 다른 한 쪽을 수술 받은 경우는 다른 쪽 수술을 받기 전까지의 기간만을 포함하였다. 약물용량변화는 총 레보도파당량(total levodopa equivalents)으로 비교하였는데 총 레보도파당량은 다음과 같이 계산하였다²²⁾.

Total levodopa equivalents=

The regular dose [levodopa + carbidopa
(or benserizide)] + 0.75[The dose of
controlled-release levodopa + carbidopa] +
10 × bromocriptine + 100 × pergolide

약물용량변화와 증상완화정도와의 관계를 분석하기 위해 수술 후 증상완화정도를 평가할 수 있는 운동기능검사에 대한 연구자료가 필요하였다. 운동기능검사

는 Hoehn and Yahr stage, UPDRS total score, UPDRS Motor score, S & E (Schwab and Englund) of Activities of Daily Living, CAPIT subtest를 통한 시간변화 등을 포함하였다. 그러나 운동기능 검사에 대한 수술 전후 자료는 충실하였으나 follow-up이 꾸준하지 않았기 때문에 운동기능의 평가시기는 약물용량변화의 평가시기와 달리 수술 전, 수술 후 3개월, 연구 시점을 기준으로 최종 follow-up 시기로 결정하였다. 운동기능검사의 최종 자료로 연구시점에서 내원시 운동기능검사에 응한 환자에 한하여 운동기능의 변화를 연구하려 하였으나 5명만이 이에 응하였다. 그러나 5명의 환자군이 수술만족도가 크고 증상호전이 비교적 큰 경향이 있어서 운동기능검사를 통한 증상완화정도의 평가를 수술 전과 수술 후만을 비교하였다. 참고로, 5명에 대한 수술 후 follow-up을 위한 UPDRS검사는 검사 전날 점심약부터 중단하고 다음날 오전에 “off” 상태를 평가하고 아침약 복용 후 2-4시간 후 “on” 상태를 평가하였다. “On” 상태는 약물복용 2시간 후로 하였으며 “off” 상태는 약물복용 12-24시간 후로 하였다. UPDRS 검사지에 따라 “on” 상태와 “off” 상태를 검사하였다. 평가 가능한 시기마다 Hoehn and Yahr stage, UPDRS total score, UPDRS motor score, S & E와 CAPIT subtest를 통한 시간 변화와 약물용량변화를 연구하였다. Hoehn and Yahr stage는 “on”, “off” 각각의 상태에서 0, I, II, III, IV, V의 단계로 표시하였다. UPDRS total score는 “on”, “off” 각각의 상태에서 아무런 증상이 없는 상태를 0점으로 하고, 최대 점수를 199점으로 하였다. UPDRS Motor score는 “on”, “off” 각각의 상태에서 최소 0점에서 최대 108점으로 하였다. CAPIT subtest를 통한 시간 변화는 pronation-supination test(20회), hand-arm movement test(10회), finger dexterity test(10회), Stand-Walk-Sit test(7m 왕복)를 포함하였다. 수술 후에 합병증으로 유발할 수 있는 언어장애, 시야변화, 운동력 변화에 대하여서도 평가하였다.

통계분석에 있어서 수기의 차이가 결과에 영향을 미칠 수 있으므로 병원별(A병원, B병원으로 표시)로

분석하고 다시 전체(A+B)를 분석 하였다. 주요 평가변수인 UPDRS score, CAPIT time, Hoehn and Yahr stage에 대한 수술 전, 수술 후, 최종 follow-up 시기 간의 변화정도와 각 시기의 약물용량변화를 비교, 분석하기 위해 분산분석과 독립표본 t-검정이 사용되었다. 분산분석 시행 후 집단간에 통계적으로 유의한 차이가 있는 것에 대해서는 사후검정을 시행하였으며 사후검정법으로는 Student-Newman-Keuls를 사용하였다. 각 시기의 약물 용량변화와 나이와의 상관 관계나 수술 전 약물용량과 UPDRS 변화정도와 상관관계는 상관분석(correlation analysis)을 사용하였다. 모든 통계분석결과에 대한 검정 시 유의수준을 0.05로 설정하여 검정하였다. 모든 통계분석은 SPSS version 7.0을 사용하였다.

결 과

본 연구는 1995년 1월 1일부터 2000년 4월 30일 사이 H. 대학부속병원과 K. 의대부속병원 신경외과에서 파킨슨씨병으로 진단 받은 환자 중 도파민성 약물요법만으로는 증상이 적절히 조절되지 않고 있거나 심한 운동반응의 변동(on-off fluctuation), 강직, 운동완서, 약물에 의한 이상운동증과 함께 진전을 동반하여 담창구파괴술을 시행한 후 레보도파를 복용한 50명을 대상으로 연구하였다(Table 1).

환자수는 각각 병원별 25명이었으며 환자의 기본적인 특성(baseline characteristics) 중 환자의 나이를 제외하고는 병원간의 유의한 차이는 없었다. 병원간에 환자의 나이가 유의한 차이를 보였으나 각 시기의 약물용량변화나 증상의 개선정도를 나이와 상관관계를 분석한 결과 나이와는 어떤 상관관계가 없었다. 단 의사에 의한 수술기술이 결과에 영향을 미칠 수 있기 때문에 A병원과 B병원을 따로 분리하여 분석한 결과 각각의 결과가 유사하였기에 전체자료를 분석하였다. 환자의 평균나이는 58.6세(± 11.3)였고 남자가 23명(46%) 여자가 27명(54%)이었다. 평균 질병기간은 7.22년(± 4.28)이었다. 수술 받은 부위는 오른쪽이 21명(42%), 왼쪽이 29명(58%)이었

Table 1. Patient profile

Pt.	Age (yr)	Sex	Duration (yrs)	Side of Surgery	Medication**	H&Y stage*	UPDRS		UPDRS-M	
							On	Off	On	Off
1	57	M	11	L	1,3,5	5	44	89	15	44
2	72	F	1	R	1,3,5	3	32	54	26	32
3	69	M	3	R	1,3	3	5	9	2	3
4	59	F	13	R	1,3,4	4	35	87	18	44
5	79	F	10	L	1	5	54	84	28	50
6	68	M	5	L	1,3	4	45	85	20	65
7	75	M	5	L	1,3,4	5	76	109	33	55
8	54	F	10	L	1	2	19	45	16	32
9	63	F	3	R	1,5	1	23	53	10	27
10	68	F	3	L	1	3	21	67	16	45
11	67	F	2	R	1,3,5	2	14	16	4	5
12	60	M	4	L	1,4,5	3	29	66	18	48
13	51	F	5	R	1,3	3	30	45	12	23
14	53	F	8	L	1,3,5	3	30	78	20	56
15	80	M	8	R	1	3	25	45	11	27
16	70	F	6	L	1	3	18	56	11	22
17	72	F	10	R	1	3	20	42	9	18
18	56	M	3	R	1,4	4	34	89	18	55
19	50	F	5	L	1,5	4	39	95	16	42
20	37	M	8	L	1,5	3	24	68	22	48
21	48	F	6	R	1,5	2	32	72	20	38
22	55	M	8	L	1	4	34	81	19	51
23	72	F	8	L	1,3,5	3	18	40	9	15
24	51	M	1	R	1	4	34	80	33	65
25	75	M	8	R	1,3,5	3	12	27	8	14
26	37	M	15	L	1,4	2	84	89	52	50
27	63	F	10	R	1,3,4	1.5	47	47	20	20
28	55	F	10	R	1,2,3,4	1	38	38	15	15
29	61	F	13	L	1,4	4	49	77	19	28
30	60	F	2	L	1,4	2	44	74	9	25
31	47	M	4	L	1,2,4	2	82	82	39	39
32	45	M	6	L	1,2,3,4	4	102	102	42	42
33	60	F	5	R	1,4	3	108	108	33	33
34	46	F	5	L	1,3,4	1	23	23	9	9
35	65	M	10	L	1,4	5	97	97	44	44
36	44	M	10	L	1,3,4	4	66	65	26	24
37	65	M	2	L	1,4	2.5	68	69	27	26
38	61	F	4	R	1,4	3	80	82	42	44
39	56	F	6	L	1,3,4	3	50	50	18	18
40	40	F	20	L	1	5	95	95	45	45
41	51	F	13	R	NR	1.5	49	51	25	27
42	63	M	10	L	1,4,5	1	52	55	14	15
43	63	M	7	L	1,2,3	1	33	33	12	12
44	39	M	9	L	1,3	2	26	89	4	45
45	49	M	4	R	1,3,4	5	NR	119	NR	52
46	62	F	3	R	1,2,4	3	64	64	17	17
47	65	M	15	R	1,2,3,4	4	22	83	8	34
48	36	F	2	R	1,4	1	38	38	14	14
49	67	M	15	L	1,4	3	17	85	5	24
50	69	F	NR	L	1,4	3	89	89	16	16

*Hoehn and Yahr (H&Y) score was determined 12 hours off medication. It is based on a scale from 0 to 5, with a lower stage indicating higher function.

1. Levodopa+PDCI, 2. Amantadine, 3. Selegiline agonist, 4. Dopamine, 5. Anticholinergics

L : left R : right

Table 2. Baseline characteristics of the patients (n=50)

Characteristics	
Sex (n)	
Male	23
Female	27
Age (yr)	
Mean $\pm$ SD	58.6 $\pm$ 11.30
Range	36~80
Duration of disease (yr)	
Mean $\pm$ SD	7.22 $\pm$ 4.28
Range	1~20
입원기간(days)	
Mean $\pm$ SD	16.98 $\pm$ 9.15
Range	7~57
Side of surgery (n)	
Right	21
Left	29
UPDRS	
“on” period	
Mean $\pm$ SD	44.29 $\pm$ 26.29
Range	5~108
“off” period	
Mean $\pm$ SD	67.72 $\pm$ 25.43
Range	9~119
UPDRS-M	
“on” period	
Mean $\pm$ SD	19.78 $\pm$ 11.82
Range	2~52
“off” period	
Mean $\pm$ SD	32.84 $\pm$ 16.03
Range	3~65
Schwab and England ADL score (%)	
“on” period	
Mean $\pm$ SD	62.69 $\pm$ 26.01
Range	10~100
“off” period	
Mean $\pm$ SD	54.48 $\pm$ 25.85
Range	10~90
Hoehn and Yahr stage	
“on” period	
Median (Range)	3 (1~5)
Mean $\pm$ SD	2.84 $\pm$ 1.119
“off” period	
Median (Range)	3 (1~5)
Mean $\pm$ SD	2.99 $\pm$ 1.29

Table 3. Baseline clinical features of the patients (n=50)

주증상	VALUE (%)
Tremor	86
Rigidity	84
Bradykinesia	80
Gait disturbance	74
Drug induced DK	10
부가증상	
Dysarthria	34
Masked face	28
Postural instability	14
Depression	14
Constipation	12
Blurred vision	8
Pain and sensory symptoms	8
Dementia	6
Incoordination	6
Dysphasia reflex	4
Freezing	4
Micrographia	4
Sialorrhea	4
Urgency, hesitancy, frequency	4
Blepharospasm	2
Dystonia	2
Edema	2
Glabellar reflex	2
Impaired upgaze	2
Kyphosis	2
Loss of libido	2
Seborrhea	2

다(Table 2). 수술 전 Hoehn and Yahr stage는 “on”상태에서는 2.84($\pm$ 1.19), “off” 상태에서는 2.99($\pm$ 1.29)였다. 수술 전 UPDRS total score는 “on”상태에서는 44.29($\pm$ 26.29), “off” 상태에서는 67.72($\pm$ 25.43)였다(Table 2). 수술 전 증상으로는

Table 4. Changes of medication dosages before and after pallidotomy

Medications	Baseline	Post op*	최종 follow-up
Levodopa and PDCI			
No. of patients (n)	50	50	50
Mean dose (mg)	721.31	604.82	684.15
Range (mg)	250~2250	250~1100	375~1375
Bromocriptine			
No. of patients (n)	4	5	2
Mean dose (mg)	7.81	7.75	7.5
Range (mg)	3.75~15	3.75~15	7.5~7.5
Pergolide			
No. of patients	18	20	17
Mean dose (mg)	0.13	0.15	0.17
Range (mg)	0.075~0.30		
	0.075~0.30		
	0.075~0.30		
Total levodopa equivalents			
No. of patients	50	50	50
Mean dose (mg)	728.86	611.12	694.7
Range (mg)	250~2265	250~1120	375~1450

*1 week after pallidotomy

진전이 환자의 86%, 강직이 84%, 운동완서가 80%, 보행장애가 74%, 약물에 기인한 이상운동증이 10%에서 나타났다(Table 3). 수술 전 복용약물로는 레보도파(levodopa/PDCI PDCI: peripheral decarboxylase inhibitor)를 50명(100%)이 하루 평균 721.31 mg(250 mg~2250 mg)을 복용하였다. Bromocriptine은 4명(8%)이 하루 평균 7.81 mg을 복용하였고 Pergolide는 18명(36%)이 하루 평균 0.13 mg을 복용하였다(Table 4). 입원기간 중 본 질환과 상관없는 수술을 병행한 3명을 제외한 환자의 수술 후 입원기간은 15일이었다.

Follow-up 기간이 환자마다 다양하였는데 평균 13개월(3개월~54개월)이었다. UPDRS는 “on” 상태에서 수술 전 평균 44.29에서 수술 후 평균 27.02로 39%의 감소를 보였으며 “off” 상태에서는 수술 전

평균 67.72에서 수술 후 35.5로 48%의 유의한 감소를 보였다($p<0.001$, 95% CI) (Table 5). UPDRS motor score은 “on” 상태에서 수술 전 평균 19.78에서 수술 후 11.33로 43%의 감소를 보였으며 “off” 상태에서는 수술 전 평균 32.84에서 수술 후 15.58로 53%의 유의한 감소를 보였다($p<0.001$, 95% CI) (Table 5). Hoehn and Yahr stage는 “on” 상태에서 수술 전 평균 2.84에서 수술 후 1.72로 39%의 감소를 보였으며 “off” 상태에서는 수술 전 평균 2.99에서 수술 후 1.73으로 42%의 유의한 감소를 보였다($p<0.001$, 95% CI) (Table 5). 또한 “on”, “off” 모두에서 최빈값은 수술 전 단계Ⅲ에서 수술 후 단계 I, Ⅱ로 호전되었다(Table 6). Schwab and England (S&E) of activity of daily living (ADL)은 “on” 상태에서 수술 전 평균 62.69%

Table 5. Changes of L-dopa equivalent and test scores before and 1 week after unilateral pallidotomy (n=50)

		Pre-op	Post-op	<i>p</i> -value
		Mean ± SD	Mean ± SD	
UPDRS	“on”	44.29 ± 26.29	27.02 ± 20.46	0.0001
	“off”	67.72 ± 25.43	35.5 ± 22.01	0.0001
UPDRS-M	“on”	19.78 ± 11.82	11.33 ± 8.78	0.0001
	“off”	32.84 ± 16.03	15.58 ± 11.01	0.0001
H & Y	“on”	2.84 ± 1.287	1.72 ± 0.858	<0.001
	“off”	2.99 ± 1.193	1.73 ± 0.87	<0.001
S & E	“on”	62.69 ± 26.01	81.85 ± 13.6	0.001
	“off”	54.48 ± 25.85	78.8 ± 17.76	0.001
Total l-dopa equivalent (mg)		728.86 ± 315.39	611.12 ± 217.23	0.035

Table 6. Changes in H & Y stage before- and 1 week after unilateral pallidotomy (n=50)

	No. of cases			
	Baseline “on”	Post-op “on”	Baseline “off”	Post-op “off”
0	0	2	0	2
I	9	19	6	19
II	8	20	9	20
III	19	7	19	7
IV	8	2	10	2
V	6	0	6	0
TOTAL	50	50	50	50

0 : No symptom

I : Unilateral involvement

II : Bilateral involvement

III : Bilateral involvement with mild postural instability

IV : Need assistance

V : Confined to bed or chair

에서 수술 후 81.85%로 30%의 호전을 보였으며($p=0.001$, 95% CI) “off” 상태에서는 수술 전 평균 54.48%에서 수술 후 78.8%로 45%의 유의한 증가를 보였다($p<0.001$, 95% CI) (Table 5). CAPIT subtest는 B 병원에서 기록이 충실하였는데, “off” 상태에서 pronation-supination test와 finger dex-

terity test만이 차이를 보였다.

약물용량변화는 총 레보도파당량으로 연구하였는데 총 레보도파당량이 수술 전 728.86 mg에서 수술 후 611.12 mg으로 유의한 감소를 보였으나 최종용량은 694.7 mg으로 수술 직후를 제외한 모든 시기에서 유의한 변화는 없었다($p>0.05$, 95% CI) (Table 5)

— 박은화 등 : 담창구파괴술 후 레보도파 효과변화 —

Fig. 1. Change of UPDRS-ON score and levodopa dosage (n=50)

Fig. 2. Change of total levodopa equivalent (n=50)

(Fig. 2, 3). Follow-up시기에 따른 용량변화 분석에서 수술 후를 제외한 모든 시기에서 통계적으로 유의한 변화가 없었으며 수술 후 1년까지 수술 전 약물용

량보다 증가하지 않았다. Follow-up 시기가 1년 이상인 환자의 수는 너무 적어 통계적으로 분석이 불가능하였기 때문에 어느 정도 증가된 경향만을 연구하였

Fig. 3. Follow-up 시기에 따른 레보도파 용량변화 (n=50)

Table 7. Results of pre- and post-pallidotomy and last F/U in 5 long-term follow-up patients (n=5)

		Pre-op	Post-op	Last F/U
		Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD
H&Y	"on"	3.2 $\pm$ 1.3	1.8 $\pm$ 0.45	1.4 $\pm$ 0.418
	"off"	3.2 $\pm$ 1.3	1.8 $\pm$ 0.45	1.4 $\pm$ 0.418
UPDRS	"on"	25.8 $\pm$ 12.7	14.8 $\pm$ 7.76	14.8 $\pm$ 7.76
	"off"	59 $\pm$ 31.04	25.2 $\pm$ 17.8	15.33 $\pm$ 9.07
UPDRS-M	"on"	12.8 $\pm$ 5.54	6.8 $\pm$ 7.29	6.8 $\pm$ 7.29
	"off"	31.60 $\pm$ 19.37	12.80 $\pm$ 11.99	5 $\pm$ 3.61
Total L-Dopa equivalent dose (mg)		590 $\pm$ 313	455 $\pm$ 191	580 $\pm$ 103

다(Fig. 3).

수술 전후 단기간의 UPDRS 평가자료만으로는 수술 후에 장기적으로 증상의 개선이 지속되고 있는지를 평가할 수 없고 약물용량변화와의 관계 또한 평가할 수 없으므로 본 연구가 진행 중이던 기간동안 내원 요청에 응하여 검사가 가능했던 환자에 한해서는 최종 follow-up 자료를 분석하였다. 5명만이 검사에 응하

였으나 그 환자군이 수술의 만족도가 크고 증상호전이 비교적 큰 경향이 있었으므로 수술 전과 수술 후, 수술 전과 최종 시기간의 증상완화정도를 측정, 평가하였다(Table 7) (Fig. 4). 최종검사에 응했던 5명의 UPDRS는 "on" 상태에서 수술 전 평균 25.8에서 수술 후 14.8로 43%의 감소를 보였으며 최종 14.8로 43%의 감소를 보였다. "Off" 상태에서는 수술 전 평

Fig. 4. Change of UPDRS-ON score and levodopa dosage in 5 long-term follow-up patients (n=5)

관 59에서 수술 후 25.2로 57%의 감소를 보였으며 최종 15.33으로 74%의 감소를 보였다. UPDRS motor score는 “on” 상태에서 수술 전 평균 12.8에서 수술 후 6.8로 47%의 감소를 보였으며 최종 6.8로 47%의 감소를 보였다. “Off” 상태에서는 수술 전 평균 31.6에서 수술 후 12.8로 59%의 감소를 보였으며 최종 5.0으로 84%의 감소를 보였다. Hoehn and Yahr stage는 “on”, “off” 상태에서 수술 전 평균 3.2에서 수술 후 1.8로 44%의 감소를 보였으며 최종 1.4로 56%의 감소를 보였다. 레보도파 용량변화는 수술 전 590 mg에서 수술 후 455 mg으로 감소하였고 최종 465 mg으로 변화하였다. 최종 follow-up 자료를 얻은 5명의 환자를 분석한 결과, 증상개선이 유지되었을 뿐만 아니라 레보도파의 용량이 감소되었거나 거의 유사한 용량에서 레보도파의 효과가 유지되고 있었다(Fig. 4). 수술 후 영구적인 시야결손이나 두개 내 혈종과 같은 심각한 합병증이 발생한 예는 없었다.

고 찰

파킨슨씨병의 원인은 아직 명확히 밝혀지지 않고 있지만 가장 유력한 가설은 MPTP(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetra-hydropyridine)라는 신경독소 그 자체이거나 그 유사체에 의한 노출로 흑질 선조체 도파민을 손상 시키거나 과도한 자유라디칼을 생성함으로써 파킨슨씨병의 임상증상으로 나타나게 된다는 것이다²³.
²⁴. MPTP가 gliadmyl MAO-B(mono-amine oxidase B)에 의해서 MPP+(1-methyl-4-phenylpyridinium)으로 전환되어 도파민 재흡수 시스템을 거쳐 도파민성 신경원에 유입되고 미토콘드리아에 누적된 MPP+에 의해 미토콘드리아 기능 이상으로 ATP합성이 저하되어 세포사멸의 원인이 된다는 것이다. 또한 다른 원인으로 유전성, 뇌의 동맥경화증, 대사성장애, 감염, 뇌종양, 외상, 조로(premature aging)등이 관련되어 있는 것으로 보고되고 있다^{25, 26}. 파킨슨씨병은 흑질과 선조체(미상핵과 피각)에서 이상이 발생한

것이며, 흑질에서 뇌내 다른 부분과 선조체로 가는 시냅스에서 도파민이 결손되어 발병한다²⁶⁾.

파킨슨씨병에 약물요법이 대표적 치료방법이며 레보도파는 유용 가능한 항파킨슨제 중 가장 효과적이며 중심이 되는 약제이지만 약물 사용 후기에는 점차 투약에 의한 치료효과가 감소하며, 약물에 의한 부작용도 유발하게 된다. 레보도파는 선조체와 그 외 다른 부위들에서 L-amino acid decarboxylase(L-AAD)에 의해 도파민으로 전환되는데 말초에서 레보도파가 도파민으로 전환시 오심, 구토, 부정맥, 체위성 저혈압 같은 부작용을 일으키므로 레보도파와 함께 말초의 L-AAD를 저해하는 카비도파(상품명; 시네메트)나 벤세라자이드(상품명; 마도파)를 사용함으로써 말초에서 레보도파가 도파민으로 전환되는 것을 저해하여 결과적으로 증가된 레보도파가 뇌 속으로 수송된다²⁷⁻³⁰⁾. 카비도파와 레보도파를 병용할 때 카비도파는 하루 최대량이 100-125 mg이며, 그 이상 투여해도 dopa decarboxylase 저해효과가 더 증가하지 않는다. 카비도파/레보도파는 25mg/100mg 정제로 가장 많이 사용되며 25mg/250mg, 10mg/100mg 정제로도 사용된다. 레보도파와 도파민 수용체 자극제는 흑질선조뿐 아니라 다른 도파민 경로(변연계 중상의 투사도 포함한다)에서도 활성을 일으키므로 부작용을 나타낼 수 있는데 다른 도파민 경로를 활성화시킬 경우 헛소리(delirium), 동요(agitation), 편집증(paranoia), 환상(delusion), 환각(hallucination) 같은 정신병 증상을 일으킬 수 있다. 이런 증상은 나이가 많을수록, 또는 착란, 치매 등의 증상을 앓고 있을수록 더 자주(85% 까지) 나타난다³⁰⁾.

파킨슨씨병 치료에 부신수질 이식법과 태자 중뇌 이식법과 같은 새로운 치료법과 신약(ropinirole, pramipexole, carbergoline)들이 속속 등장하고 있으나 근본적인 원인이 해결되지 않고 있다. 이러한 약물요법의 제한점과 함께 외과적 치료방법이 다시 활발히 논의, 시행되어지고 있기 때문에 미국 신경학회는 특별조사단으로 하여금 파킨슨씨병의 치료에 있어서 수술의 역할, 적응증, 안정성 등을 고찰하도록 요청하였

다. 네 개의 실무그룹은 미국신경학회의 지침에 따라 시상핵과피술, 담창구과피술, 부신과 태자 중뇌 이식법, 심뇌자극법의 안정성과 적응증을 평가하기 위해 형성되어졌으며 1999년 12월 신경학회지에 'Evaluation of surgery for Parkinson's Disease'를 발표하기에 이르렀다¹³⁾.

본 연구에서 수술 전에 약물효과의 상실로 용량증가를 필요로 했던 환자들에게서 수술 후에는 증상개선을 유지하기 위해 레보도파 용량을 증가시킬 필요가 없는 것으로 연구되었다. 레보도파의 용량증가에 의해 나타날 수 있는 이상운동증과 같은 부작용이 수술 후 같은 용량에서 없어졌는데 특징적으로 수술도중에 수술에 의해 즉시 소멸되는 예도 관찰할 수 있었다. Fazzono의 연구¹⁶⁾에서는 "on" 상태에서 혼과 야의 단계가 4 이상인 경우를 제외기준으로 정하고 평가하였는데 본 연구에서는 이를 포함하고도 유사한 결론을 얻었다. 이는 수술 전 상태가 비관적인 경우도 호전을 보인다는 것을 증명하였다. 본 연구에서 평균 연구조사 기간인 13개월동안 증상개선이 유지되었다는 이점 뿐만 아니라 유사한 레보도파의 용량에서 효과가 유지되고 있음을 증명하였다. 또한 다른 환자들에 비해 연구조사기간이 큰 차이가 나는 3명의 환자(18, 19, 20번 환자가 3.5년에서 4.5년의 추적조사 기간을 가졌다.)를 대상으로 추가 분석한 결과 수술 후 평균 4년 동안 레보도파의 용량이 같은 용량으로 유지되고 있었다. 이 중 한 환자는 조사기간동안 운동장애기능검사가 가능하였는데 운동기능에 있어서도 수술 후에 나타난 개선이 지속적으로 유지되고 있었다.

UPDRS로 측정되어진 증상의 개선정도에 영향을 미칠 수 있는 다른 인자들(나이, 수술 전 levodopa 용량)을 분석하기 위해 회귀분석(regression analysis)을 시행하였으나 통계적으로 유의한 상관관계는 없었다. 기록의 미비로 인해 연구의 한계가 있었으나 환자면담이나 검사 시 동참함으로써 그 한계를 극복하기 위해 노력하였다. 일반적으로 많이 사용되어지는 UPDRS이나 CAPIT 평가방법으로 환자의 증상을 표준화하였지만 환자의 주관적인 일상 삶의 질은 평가하

지 못하였다. 환자의 주관적인 삶의 질을 평가하기 위해 설문지(Parkinson's Disease Questionnaire : PDQ-39)³¹⁾을 시행하려 하였으나 환자의 비협조로 본 연구에서는 시행하지 못했다. 질환의 특성상 수술에 의한 합병증인지 약물에 의한 부작용인지 질병진행 자체로 인한 합병증인지 판단하기는 쉽지 않았다. 또한 수술 시 표적위치결정의 성공여부에 따라 수술 결과가 달라질 수 있는데 수술 후 MRI를 통한 표적위치의 follow-up이 되지 않아 표적위치를 알 수는 없었다.

결 론

파킨슨씨병으로 진단 받은 환자 중 도파민성 약물요법만으로는 증상이 잘 조절되지 않고 있거나, 심한 운동반응의 변동(on-off fluctuation), 강직, 운동완서, 약물에 의한 이상운동증과 함께 진전을 동반하여 일측성 담창구 절리술을 시행한 50명의 환자를 후향적으로 연구하였다. 총 레보도파당량으로 분석한 약물요량에서 수술 전과 후를 비교했을 때 수술 후 비교적 안정된 레보도파의 용량이 유지되어 유의한 증가를 보이지 않았으며 증상의 호전으로 더 많은 용량을 견딜 수 있었다. 그리고 수술 전에 비해 운동장애나 일상생활의 해결능력에 있어서 follow-up 기간동안 개선이 관찰되었다. 본 연구의 수술 이후 평균 13개월의 follow-up 기간의 연구결과에 의하면 약물요법에 실패한 진행된 파킨슨씨병 환자들에게 뇌경위적 담창구파괴술이 비교적 안정한 증상 호전 치료방법으로 연구되었다. 하지만 담창구파괴술이 단기간 증상의 호전을 보일 수 있으나 퇴행성 변화 자체를 막을 수는 없기 때문에 담창구파괴술 후의 레보도파의 효과와 증상 개선의 지속성을 평가하기 위해서는 더 장기간의 전향적 연구가 필요하다.

참 고 문 헌

1. Cotzias CG, Van Woert MH, Schiffer LM.

Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. N Engl J Med 1967;276:374-379.

2. Birkmayer W, Danielczyk W, Riederer P: *Symptoms and side effects in the course of Parkinson's disease. J Neural Transm[suppl]* 1983;19:185-264.

3. Hoehn M: *Parkinsonism treated with levodopa: Progression and mortality. J Neural Transm [suppl]* 1983;19:253-264.

4. Sweer RD, McDowell FH: *Five years' treatment of Parkinson's disease with levodopa: Therapeutic results and survival of 100 patients. Ann Intern Med* 1975;83:456-486.

5. Hessler R: *The influence of stimulations and coagulations in the human thalamus on the tremor at rest and its physiopathologic mechanism, in: Proceedings of the second International Congress of Neuropathology. Part 2. Amsterdam: Excerpta Medica, 1995;637-642.*

6. Marttila RJ, Rinne UK: *Arteriosclerosis, heredity, and some previous infections in the etiology of Parkinson's disease: A case control study. Clin Neurol Neurosurg* 1976;79:45-56.

7. Burchiel KJ: *Thalamotomy for movement disorders. Neurosurg Clin North Am* 1995;6:55-71.

8. Baron MS, Vitek JL, Bakay RAE, et al: *Treatment of advanced Parkinson's disease by posterior GPi pallidotomy: 1-year results of a pilot study. Ann Neurol* 1996;40:355-366.

9. Dogali M, Fazzini E, Kolodny E, Eidelberg D, Sterio D, Devinsky O and Beric A: *Stereotactic ventral pallidotomy for Parkinson's disease. Neurology* 1995;45:753-761.

10. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI: *Leksell'*

- s posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992;76: 53-61.
11. Iacono RP, Shima F, Lonser RR, et al : *The result, indication, and physiology of posteroventral pallidotomy for patients with Parkinson's disease. Neurosurgery* 1995;36:1118-1125.
 12. Lozano AM, Lang AE, Galvez-jimenez N, et al : *Effect of GPi pallidotomy on motor function Parkinson's disease. Lancet* 1995;346:1383-1387.
 13. Hallett M, Litvan I, Task Force on Surgery for Parkinson's Disease: *Evaluation of surgery for PD: A Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology* 1999;53(9):1910-1921.
 14. Giller CA, Dewey RB, Ginsburg MI, Mendelsohn DB, Berk AM. *Stereotatic pallidotomy and thalamotomy using individual variations of anatomic landmarks for localization. Neurosurgery* 1998;42:56-62;discussion 62-55.
 15. Scott R, Gregory R, Hines N, et al. *Neuropsychological, neurological, and functional outcome following pallidotomy for Parkinson's disease: a consecutive series of eight simultaneous and twelve unilateral procedures. Brain* 1998;121:659-675.
 16. Fazzini E, Dogali M, Sterio D, Eidelberg D, Beric A. *Stereotactic pallidotomy for Parkinson's disease : a long-term follow-up of unilateral pallidotomy. Neurology* 1997; 48:1273-1277.
 17. Lang AE, Lozano AD et al ; *Posteroventral medial pallidotomy in advanced Parkinson's disease. N Engl J Med* 1997;337:1036-1043.
 18. Skalabrin EJ, Laws ER, and Bennett JP. *Pallidotomy improves motor responses and widens the levodopa therapeutic window in parkinson's disease. Mov. Disord.* 1998;13:775-781
 19. 기용석, 김영보, 이언, 박철완, 이상구, 한기수 : 진행된 파킨슨씨병 환자에서 동시에 시행한 담창구 절단술과 시상핵 파괴술. 대한 신경외과 학회지 1999;28:55-60.
 20. Fahn S, Elton RL, Members of the UPDRS development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In : Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. Recent developments in Parkinson's disease, vol 2. Florham Park, NJ : Macmillan Health Care Information, 1987;153-164.
 21. Langston JW, Widner H, Goetz CG, et al. *Core assessment program for intracerebral transplantation (CAPIT). Mov Disord* 1992;7:2-13.
 22. Bienchne JR: Drugs for Parkinson's disease, spasticity, and acute muscle spasms. In Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, et al(eds) : *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York : Macmillan. 1985;473-490.
 23. Martin WE, Young WI, Anderson VE : *Parkinson's disease: A genetic study. Brain* 1973;96: 495-506.
 24. Marttila RJ, Rinne UK : *Epidemiology of Parkinson's disease: An overview. J Neural Transm* 1981;51:135-148.
 25. Ward CD, Duvoisin RC, Ince SE, et al : *Parkinson's disease in 65 pairs of twins and in a set of quadruplets. Neurology* 1983;33:815-824.
 26. Nelson MV, Berchon RC, LeWitt PA. Parkinson's disease. In : DiPiro JT et al., eds. *Pharmacotherapy : a pathophysiologic approach*. 3rd ed. New York : Appleton & Lange 1996;1243-57.

27. Papavasiliou PS, Cotzias GC, Duby SE, *et al.*
Levodopa in parkinsonism: Potentiation of central effects with a peripheral inhibitor. N Engl J Med 1972;285:8-14.
28. Ward CD, Trombley LK, Calne DB, *et al.*
Levodopa decarboxylation in chronically treated patients. Neurology 1984;34:198-201.
29. LeWitt CD, Trombley MV, Berchou RC *et al.*
Controlled release carbidopa/levodopa(Sinemet 50/200 CR4): Clinical and pharmacokinetic studies. Neurology 1989;39:45-53.
30. LeWitt PA. *Treatment strategies for extension of levodopa effect. Neurol Clin* 1992;10: 511-526.
31. DM, Bushnell and ML. Martin : *Quality of life and Parkinson's disease: Translation and validation of the US Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39). Quality of Life Research* 1999;8;345-350.