ORIGINAL ARTICLE

최적의 도파민 치료 도중 지속적 이상감각증상을 보인 파킨슨병 환자의 신경전도검사

강여정¹, 고지애², 이태경¹, 박정호¹

¹순천향대학교 의과대학 부천병원 신경과, ²광주일곡병원 신경과

Nerve Conduction Study for Patients with Parkinson Disease Who Developed Persistent Sensory Symptom during Optimal Levodopa Treatment

Yeo Jeong Kang¹, Ji-Ae Ko², Tae Kyeong Lee¹, Jeong Ho Park¹

¹Department of Neurology, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon; ²Department of Neurology, Gwangju Il Gok Hospital, Gwangju, Korea

Objective: Sensory symptoms are common in patients with Parkinson disease (PD), although its exact prevalence and causes are not well known. We aimed to investigate whether peripheral pathology contribute to chronic sensory symptoms in patients with PD by nerve conduction test.

Methods: We recruited consecutively 34 patients with clinically probable PD (Hoehn-Yahr stage, 1-3) who developed persistent sensory symptoms in their lower extremities during optimal dopamine replacement therapy. Twenty-five patients who are above age of 70 or have other possible causes of neuropathy as determined by laboratory testing or medical record were excluded. Age- and gender-matched PD patients with same disease severity who have never developed sensory symptom during the same period were allocated to paired controls. Total 18 subjects participated in this study. Nerve conduction tests on peroneal motor nerve and sural sensory nerve were performed in all subjects. Amplitude and conduction velocity were compared between the paired subjects using Wilcoxon signed rank test.

Results: Subjective sensory symptoms of the 9 patients were variable: pain (4/9), chilling (3/9), burning (1/9), and tingling sense (1/9). There were no significant difference of mean values of compound muscle action potential/sensory nerve action potential amplitude and conduction velocity between patients and their paired controls.

Conclusion: This study supports the hypothesis that the origin of chronic sensory symptoms in PD patients is more central than peripheral.

Keywords: Parkinson disease; Sensory symptoms; Nerve conduction study

서론

파킨슨병은 흑질부-선조체(nigral-striatal) 도파민성 신경전달 이상으로 인한 운동완만, 진전, 경직 등의 운동증상을 주 증상으로 하는 신경퇴행질환이지만 파킨슨병 환자들이 다양한 형태의 주관적 감각이상을 호소하는 경우는 흔하다[1-3]. 이러한 감각증상은 전체 파킨슨병 환자의 약 30%-85%가 경험하게 되며[3,4], 매우 다양

한 양상을 보이는데[3], 동통, 두통, 저린감, 가려움, 한랭감, 작열감, 둔감, 조임 등의 증상을 호소하게 된다. 이 중에서 동통이 가장 흔하며 파킨슨병 환자의 약 10%-29%에서 발생한다고 보고되었다[3-5]. 파킨슨병 환자에서 이러한 감각이상증상은 대부분 정신적인 문제 또는 다른 진단으로 생각되며 부적절한 치료를 유발하기도 한다.

파킨슨병 환자의 감각증상이 드문 증상이 아님에도 감각증상의 주관적인 요소 등으로 인하여 이에 대한 보고는 많지 않으며, 감각

Correspondence to: Jeong Ho Park

Department of Neurology, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, 170 Jomaru-ro, Wonmi-gu, Bucheon 14584, Korea
Tel: +82-32-621-5056, Fax: +82-32-621-5560, E-mail: parkgenegg@gmail.com

Received: Nov. 13, 2015 / Accepted after revision: Jan. 7, 2016

© 2016 Soonchunhyang Medical Research Institute

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

증상의 기전도 잘 밝혀져 있지 않다[4,6-13]. 말초성 기전으로는 경직과 근육경련 등의 운동증상[5], 중추성 기전으로는 기저핵의 감각인지(sensory perception) 조절기능이상[4,6], 척수의 도파민성 신경로의 퇴행성 변화, 즉 배쪽중간뇌(rostral midbrain)와 사이뇌(diencephalon)에서 후각과 시상핵(thalamic nucleus)으로의 전달 이상[7] 등이 제시되기도 하였다.

이에 저자들은 파킨슨병으로 진단되어 1년 이상 최적의 도파민 보충요법 시행 도중 뚜렷한 원인이 밝혀지지 않은 하지의 지속적 이상감각증상을 호소하는 환자와 감각이상증상이 발생하지 않았던 환자의 말초신경 기능이상 여부를 신경전도검사를 이용하여 조사하여 보았다.

대상 및 방법

본 연구는 2011년 1월부터 2013년 12월 동안 순천향대학교 부천 병원 신경과에 입원하거나 외래를 방문하였던 특발성파킨슨병(idiopathic Parkinson disease) 환자 중 1년 이상 최적의 도파민 보충요법 치료를 받고 있는 환자들 중 6개월 이상 지속적인 하지의 이상감각증상을 호소한 34명을 대상으로 하였다. 이 중 70세 이상이거나 말초신경질환을 유발할 수 있는 신장질환, 갑상선질환, 당뇨, 혈관염 등을 배제하기 위해 시행한 혈당 수치, 혈색소 수치, 간기능검사, 혈청 blood urea nitrogen/creatinine, 갑상선기능검사, 자가면역질환검사상 이상소견을 보인 총 25명의 환자들은 대상에서 제외하였다. 동 연구기간 중 환자군과 연령, 질병, 이환기간 및 중증도가 유사한 파킨슨병 환자 중에서 이상감각증상이 없었던 9명은 짝지은 대조군으로 선별하였다.

연구에 참여한 총 18명의 파킨슨병 환자를 대상으로 신경학적 검사를 시행하였고, modified Hoehn and Yahr stage (H&Y stage)로 운동증상의 진행 정도를 평가하였다. 보조적 영상검사로써 뇌 자기공명영상(brain magnetic resonance imaging) 및 필요한 경우 18F-fluoropropyl carbomethoxy-3b-(4-iodophenyl)tropane positron emission tomography 검사가 시행되었다. 신경전도검사는 환자군 및 대조군 모두 정상적인 약물복용상태에서 시행되었다.

통계분석은 SPSS ver. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였다. 감각증상이 있는 환자군과 감각증상이 없는 대조군 환자 사이의 신경전도검사상 지표의 차이 여부는 Wilcoxon signed rank test를 이용하여 유의성을 검정하였으며, P값이 0.05 미만인 경우에만 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

본 연구의 대상이었던 6개월 이상 주관적 이상감각증상이 있었던 9명과 감각증상이 없는 짝지은 대조군 9명의 성별, 연령, 유병기

Table 1. Demographic and clinical data of the participants

Characteristic	Sensory symptoms		P-value ^{a)}
	With (n=9)	Without (n=9)	
Age (yr)	62.4±7.25	64.3±6.56	0.570
Gender			
Male	4	5	
Female	5	4	
Characters of sensory symptoms			
Pain	4		
Chilling	3		
Burning	1		
Tingling sense	1		
Disease duration (yr)	5.6±4.12	5.00±2.000	0.696
Hoehn & Yahr stage	2.7±0.61	2.5±0.66	0.587
Daily levodopa equivalent dose (mg/day)	294.2±192.45	284.2±230.35	0.922

Values are presented as mean±standard deviation or number.

^{a)}By Mann-Whitney test for continuous variables.

Table 2. Comparison of CMAP and SNAP between Parkinson disease patients with and without sensory symptoms during dopaminergic treatment

Variable	Sensory symptoms		P-value ^{a)}
	With	Without	
CMAP-peroneal nerve			
Amplitude (mV)	6.1±2.53	6.6±3.38	0.851
CV (mm/ms)	55.7±6.91	59.2±9.05	0.553
SNAP-sural nerve			
Amplitude (uV)	20.3±7.10	17.1±8.28	0.487
CV (mm/ms)	41.3±3.70	37.3±4.98	0.125

Values are presented as mean±standard deviation.

CMAP, compound muscle action potential; SNAP, sensory nerve action potential; CV, conduction velocity.

^{a)}By Wilcoxon signed rank test.

간, 일일레보도파등가용량(daily levodopa equivalent dose), H&Y stage의 분포는 Table 1과 같다. 양 군 사이의 연령, 유병기간, 일일레보도파등가용량, H&Y의 분포는 유의한 차이가 없었다. 6개월 이상 지속적으로 나타난 이상감각증상 중 동통이 가장 많았으며 그 밖에도 다양한 형태로 나타났다(저림감, 1/9; 작열감, 1/9; 한랭감, 3/9; 동통, 4/9). 환자군과 짝지은 대조군 사이의 종아리신경 및 장딴지신경의 복합근활동전위(compound muscle action potential)와 감각신경활동전위(sensory nerve action potential)의 진폭과 전도속도는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

고 찰

본 연구에서는 파킨슨병 진단 후 최적의 도파민성 약물치료에 의해 운동 증상은 호전이 되었으나 지속적인 원인 미상의 하지 이상

감각증상을 호소하는 환자들을 대상으로 말초신경의 병리적 변화 유무를 신경전도검사를 통해 확인해 보았다. 그러나 본 연구결과로는 파킨슨병 환자에서 주관적 감각증상의 기전으로 말초신경 침범의 증거를 확인할 수는 없었다.

파킨슨병은 이상운동질환으로 운동완만, 떨림, 근육경축, 자세 불안정 등이 주 증상이며 이들 증상의 병태생리적 기전에 대해서는 비교적 잘 알려져 있다. 그런데 파킨슨병에 동반된 이상감각증상은 흔히 볼 수 있는 증상임에도 이에 대한 임상적 특징이나 병태생리적 기전은 명확하지 않다.

파킨슨병에 동반된 이상감각증상은 경축과 근육경련 등이 원인이 되거나 도파민성 약물치료와 연관되어 발생하는 경우도 있지만, 이를 제외한 대부분의 경우는 운동증상과 직접적인 관련이 없이 발생하는 것으로 생각된다. 예를 들어 동통이 운동증상과 반대측에서 관찰되거나[3,4], 운동증상 시작 이전부터 나타나는 경우[3,4,14], 마취하에 하지근육을 이완시켜도 동통이 호전되지 않은 점[15], 항파킨슨 약물치료에 대한 반응 또한 일정하지 않은 점[3,16] 등은 파킨슨병의 이상감각증상이 운동증상과 무관함을 시사하는 소견이다.

최근의 일부 보고에 의하면 감각증상이 있는 파킨슨 환자에서 운동신경전도속도검사나 체감각유발검사상 이상소견이 관찰되었는데 이러한 연구들은 이상감각증상의 기저 원인이 말초신경계의 침범에 의한 것임을 시사한다[3,6,17]. 하지만 이와 반대의 연구결과도[3,4] 있어 아직은 이에 대한 결론을 내리기 어렵다.

한편 중추성 기전으로서 일부에서는 기저핵(basal ganglia)의 감각인지의 조절기능 이상이 제시되고 있다[4,6]. Chudler와 Dong [9]은 기저핵이 주관적 감각증상에 관여한다는 가설로서 기저핵은 통증기전에 있어서 감각식별 능력에 관여하며, 대상피질(cingulate cortex), 편도(amygdale), 전전두엽(prefrontal cortex) 등에서 오는 정보를 받음으로써 감각의 정동적인 기전(affective mechanism)에 관여하고 있으며, 등쪽솔기핵(dorsal raphe nucleus)로부터의 정보를 받음으로써 통증조절에도 관여할 것이라고 하였다. 기저핵 이외에도 파킨슨병의 감각증상에 관여되고 있는 중추신경계로는 척수의 도파민성 신경로의 퇴행성 변화 즉 배측중간뇌와 간뇌에서 후각과 시상핵으로의 전달이상이 제시되기도 한다[7].

본 연구는 소규모 환자-대조군 연구로서 광범위한 검사실검사를 통해 말초신경질환의 다른 원인적 요소를 최대한 배제하였으며, 최적의 도파민성 약물치료에 의해 파킨슨병의 운동증상이 가장 호전된 상태에서 동일한 이상감각증상을 6개월 이상 지속적으로 호소하는 환자만을 대상으로 신경전도검사를 시행하였기에 파킨슨병의 운동증상에 의한 감각증상의 가능성을 최소화하였다. 하지만 연구대상의 수가 극히 한정적이며, 말초신경 침범 여부를 보다

확실히 확인할 수 있는 신경생검을 통한 병리검사 등을 시행하지 못한 점은 본 연구의 제한점으로 생각된다. 파킨슨병에 동반된 이상감각증상에 대한 기전을 확인하기 위해서는 추후 보다 많은 환자를 대상으로 하는 전향적 연구가 필요하며, 말초신경의 조직병리검사 및 기능적 영상검사를 함께 시행하여 파킨슨병 환자에서 감각증상에 관련된 정확한 해부학적 구조물을 확인하는 노력이 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Koller WC. The diagnosis of Parkinson's disease. Arch Intern Med 1984; 144:2146-7.
2. Newman RP, Calne DB. Diagnosis and management of Parkinson's disease. Geriatrics 1984;39:87-91.
3. Quinn NP, Koller WC, Lang AE, Marsden CD. Painful Parkinson's disease. Lancet 1986;1:1366-9.
4. Koller WC. Sensory symptoms in Parkinson's disease. Neurology 1984; 34:957-9.
5. Nutt JG, Carter JH. Sensory symptoms in parkinsonism related to central dopaminergic function. Lancet 1984;2:456-7.
6. Battista AF, Wolff BB. Levodopa and induced-pain response: a study of patients with Parkinsonian and pain syndromes. Arch Intern Med 1973; 132:70-4.
7. Commissioning JW, Neff NH. Current status of dopamine in the mammalian spinal cord. Biochem Pharmacol 1979;28:1569-73.
8. Bernard JE, Huang GF, Besson JM. Nucleus centralis of the amygdala and the globus pallidus ventralis: electrophysiological evidence for an involvement in pain processes. J Neurophysiol 1992;68:551-69.
9. Chudler EH, Dong WK. The role of the basal ganglia in nociception and pain. Pain 1995;60:3-38.
10. Abbruzzese G, Pigullo S, Schenone A, Bellone E, Marchese R, Di Maria E, et al. Does parkin play a role in the peripheral nervous system?: a family report. Mov Disord 2004;19:978-81.
11. Taly AB, Muthane UB. Involvement of peripheral nervous system in juvenile Parkinson's disease. Acta Neurol Scand 1992;85:272-5.
12. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology 1967;17:427-42.
13. Becker G, Muller A, Braune S, Buttner T, Benecke R, Greulich W, et al. Early diagnosis of Parkinson's disease. J Neurol 2002;249 Suppl 3:III/40-8.
14. Goetz CG, Tanner CM, Levy M, Wilson RS, Garron DC. Pain in Parkinson's disease. Mov Disord 1986;1:45-9.
15. Sage JI, Kortis HI, Sommer W. Evidence for the role of spinal cord systems in Parkinson's disease-associated pain. Clin Neuropharmacol 1990; 13:171-4.
16. Lees AJ. A sustained-release formulation of L-dopa (Madopar HBS) in the treatment of nocturnal and early-morning disabilities in Parkinson's disease. Eur Neurol 1987;27 Suppl 1:126-34.
17. Chovancova Z, Kanovsky P, Dufek J, Nevrlý M, Otruba P. Peripheral nerve involvement and severity of motor disorder in Parkinson's disease: a correlational study. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2009;153:59-62.