

## 파킨슨씨병에서의 안구운동 이상

동아대학교 의과대학 신경과학교실

최기종 · 김재우 · 김상호 · 김성룡 · 김갑진 · 박지욱 · 박경원

### Abnormalities of Ocular Motor Movement in Patients with Parkinson's Disease

Ki Jong Choi, M.D., Jae Woo Kim, M.D. and Sang Ho Kim, M.D.,  
Seong Ryul Kim, M.D., Kab Jin Kim, M.D.,  
Ji Wook Park, M.D., Kyeong Won Park, M.D.

*Department of Neurology, College of Medicine, Dong-A University*

#### —Abstract—

**OBJECTIVE** : We investigated the relationship between the severity of the disease and the abnormality of some ocular movements in parkinson's disease. **BACKGROUND** : Disorders of eye movements have been described in diseases of the basal ganglia for over a century and ocular motor deficits of the saccadic and pursuit system have been reported in parkinsonian patients. **METHOD** : We studied the electro-oculography of the eye tracking and saccadic movement in 26 patients (11 males, 15 females) with Parkinson's disease. The severity of the disease was divided into two groups by Hoehn & Yahr(H-Y) staging; H-Y stage 1, 2(group A) and H-Y stage 3, 4 (Group B). Some patients antiparkinsonian drugs of L-dopa, dopamine agonist and anticholinergics. **RESULT** : The velocity of smooth pursuit and the velocity and latency of saccade were calculated and compared between two groups. Eye tracking test revealed decreased pursuit velocity leading to catch-up saccades, but normal phase relationship between eye and target movement, while saccadic eye movement had increased latency. These results showed more profound severity in more advanced stages of the disease. **CONCLUSION** : We suggest that ocular movement be often chosen as a simple but relevant example of general motor function, as well as criteria for staging of Parkinson's disease and basal ganglia play significant role in ocular movement.

파킨슨씨병(PD-Parkinson's disease)은 뇌흑질(substantia nigra)의 도파민신경세포의 변성에 의한 nigro-striatal 경로의 도파민 결핍을 특징으로 하는 질환으로, 주 증상은 진전(tremor), 경직(rigidity), 운동 완서(bradykinesia) 및 자세 불안정(postural instability)등이며, 안구운동 장애도 흔히 동반되는 것으로 알려져 있다. 파킨슨 환자에서 단속성(saccade)과 원활 추적성(smooth pursuit) 안구운동의 이상은 이미 오래 전 보고된 바 있고(Corin 등, 1972; DeJong 등, 1971), 이후 지속적인 연구가 이루어졌으며(White 등, 1983; Warabi 등, 1986), 최근 도파민 사용후 이러한 안구운동 이상의 호전을 관찰한 후(O. Rascol 등, 1989) 안구운동의 이상도 파킨슨씨 병의 중요한 증상 중의 하나인 것을 인식하였다. 안구운동의 장애가 일부 밝혀지고, 또한 기저핵이 단속성 안구운동에 중요한 역할을 한다는 것이 알려졌지만, 아직 국내에서는 이에 관한 연구가 전무한 상태이다. 최근 국내에서 전기 안구 운동검사에 대한 임상적 연구(김등, 1992)에 관한 논문과 중추성 및 말초성 현훈의 감별을 위한 전기 안구운동 검사의 임상적 유용성(김등, 1994)에 대한 연구 보고가 있어 왔지만 아직 특정 질환의 전기 안구 운동 검사를 적용한 예는 없었다.

이에 본 저자들은 운동 장애를 주 증상으로 하는 파킨슨씨 병에서, 안구운동에도 유사한 장애가 나타날 것으로 예측하면서 안구운동의 장애와 파킨슨씨 병의 중증도(severity)와의 상관관계와 그 중요성을 제시하고자 본 연구를 시작하였다.

## 1. 연구대상

본 연구는 1991년부터 1994년까지 파킨슨 증상을 보여 동양의료원 신경과를 방문한 환자중 이차적인 파킨슨 병, 파킨슨 병 프러스(parkinson's disease plus) 그리고 파킨슨 증상 외의 신경학적 결손을 보이거나, 뇌컴퓨터 촬영이나 뇌자기공명촬영에서 IPD에 부합되지 않는 다른 병소를 보인 환자를 제외한, 파킨슨씨 병으로 진단받은 25명의 환자를 대상으로 시행하였으며, 먼저 이 환자들을 modified Hoehn and Yahr(H&Y) staging(Montgomery 등, 1985)을 적용하여 H&Y stage I, II는 A군의 경한 군으로, H-Y stage III, IV는 B군의 심한 군으로 구분하였다. 전체적으로 남자가 10명 여자가 15명이었으며 평균 연령은 60.84세였고, A군은 남자 6명 여자 9명으로 총 15명으로 평균 연령은 60.60세였고, B군은 남자 4명 여자 6명으로 총 10명이었으며, 평균 연령은 61.20세였다. 두 군간의 연령 및 성별 사이에는 유의한 차이가 없었다(Table 1.). 일부의 환자에서 L-dopa, 도파민 길항제 그리고 항콜린제 등의 파킨슨 약물을 수개월 또는 수년간 투여중이었으며 staging은 전기 안구 운동 검사 당시의 신경학적 검사를 기준으로 하였다.

## 2. 연구방법

검사에 이용된 기기는 일본제품 Sau-ei Electrostagnography 1B21을 사용하였고, 양 외안각에서 1cm 외측에 붙인 표면 전극을 통해 각막과 망막간의 전위차에 의해 발생하는 신호를 얻었으며,

Table 1. Comparison of Age and Sex between Group A and Group B

	Group A (mild)	Group B (advanced)	Group A+B
Age	60.60±7.66*	61.20±7.22	60.84±7.34
Sex	Male 6	Male 4	Male 10
	Female 9	Female 6	Female 15
No	15	10	25

\* mean value ± standard deviation

**Table 2.** Comparison of Electro-oculographic Data between Group A and Group B

	Group A	Group B
Saccades		
Latency(ms)	177±57.7*	243±62.2***
Peak velocity(deg/sec)	183.2±26.12	182.4±10.64**
Pursuit		
Velocity(deg/sec)	18.55±13.01	13.37±2.45***

\* mean value±SD

\*\*no significant difference, \*\*\*p<0.05

단속성 안구운동 검사와 원활 추적성 안구운동 검사를 시행하였다. 단속성 안구운동 검사에서 표적과 피검자사이의 거리는 60cm이었고 표적은 피검자로부터 정면에서 수평으로 좌우 각각 10° 지점에서 일정하게(non-random) 나타났으며, 좌우 각 점에서 1.5초간 정지하였고, 이때 표적과 피검자의 단속성 안구운동의 반응과의 시간차(saccade latency)와 최대 속도를 산출하였다. 추적성 안구운동 검사에서도 표적과 피검자의 거리는 60cm이었고 표적은 정면 좌우 각각 15° 지점에서 수평 선상 점 운동(horizontal linear point movement)으로 움직였으며, 이때 원활 추적성 안구운동의 속도를 구하고 얼마나 부드럽게 표적을 추적하는가를 관찰하였다. 검사 결과는 10-20회에 걸쳐 실시하여 반복되어 재현되는 결과중 5개를 선택하여, 그 평균으로 정하였다. 각 군에서 산출된 단속성 안구운동의 잠복기와 최대 속도, 원활 추적성 안구운동의 최대 속도와 평균 속도 검사 결과는 SAS window version 6.08을 이용하여 비모수적 유의성 검정의 Wilcoxon Score로 Kruska-Wallis Test(Chi-Square Approximation)를 적용시켜 비교하였다.

### 연구결과

단속성 안구운동 검사에서는 최대 속도가 A군에서 183.2±26.2 deg/sec, B군에서는 182.4±10.64 deg/sec으로 유의할만한 차이를 보이지 않았지만, 잠복기에서는 A군은 177±57.7 msec, B군은 243±62.2 msec로 뚜렷한 차이를 보여 파킨슨씨 병의 진행에 따라 단속성 안구운동 반응 속도 지연의 정도도 심해지는 것을 관찰할 수 있었다(Table 2).

추적성 안구운동 검사에서는 비교적 표적과 안구와의 위상 관계(phase relationship)는 정상으로 유지되었으나, A군, B군 모두에서 부드럽지 못한 안구운동을 보여 적절한 표적을 추적하지 못하였고, 이것을 보상하여 표적을 망막에 유지시키기 위해 catch-up 단속 운동이 나타났고, 추적성 안구운동 속도가 A군에서 18.55±13.01 deg/sec, B군에서는 13.37±2.45 deg/sec로 의미있게 더 감소되어 있었고, B군에서 catch-up 단속 운동도 더 뚜렷하게 관찰되어 파킨슨씨병의 정도와 추적성 안구운동 장애의 정도가 서로 연관성이 있는 것으로 관찰되었다(Table 2).

### 고 찰

안구운동은 표적을 안구의 망막에 유지시켜 표적의 흐려짐을 방지하고 흥미있는 곳으로 안구를 이동하게 하는 역할을 하며, 그 종류에는 원활 추적성(Smooth pursuit), 단속성(Saccade), 시선이동성 반사(Optokinetic, 이하 OKR), 전정안반사(Vestibulo-ocular reflex, 이하 VOR)와 폭주(Vergence) 안구운동을 들 수 있다. 이러한 안구운동은 일반적인 사지운동과도 밀접한 관계를 가지고 있을 것으로 생각되어지며, 특히 운동장애를 주 증상으로 하는 파킨슨씨병 환자의 안구운동에도 유사한 장애가 나타날 것으로 예측할 수 있다.

1972년 Corin 등에 의해 처음으로 파킨슨씨 병에서의 안구운동의 이상이 정상적으로 연구된 이후 여러 사람에게 의해 발견된 보고들을 해왔는데, 먼저 단속성 안구운동을 살펴보면, 그 잠복기가 길어지고 정확도가 감소하여 추적 감소(hypometry)가 나타나는 것은 대개 일치하는 소견(DeJong 등, 1971:

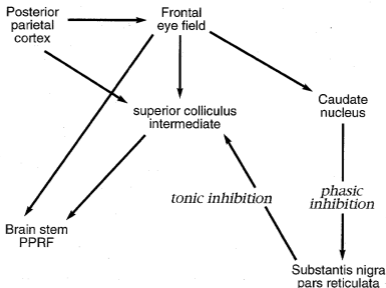


Fig. 1. Higher Control of Saccadic Eye Movement

Shibasaki 등, 1979; Shimizu 등, 1981; White 등, 1983; Gibson 등, 1987)이나, 단속성 안구운동의 속도는 정상으로 유지되었다는 보고(DeJong and Melvill, 1971; Shimizu 등, 1981; Bronstein and Kennard, 1985; Gibson 등, 1987)와 감소된다는 보고(Shibasaki 등, 1979; White 등, 1983)가 있어 여전히 논란의 대상이었다. 1987년 Gibson 등은 처음으로 편측성 파킨슨씨병(hemiparkinsonism) 환자에서 단속성 안구운동의 비대칭성을 보고하면서, 도파민 제제에 의해 이러한 안구장애의 호전이 뚜렷하지 않아 안구운동체계의 도파민 신경분포(dopaminergic innervation)를 부정하였으나, 전진과 경직 등의 증상이 나타나는 축으로 단속성 안구장애가 뚜렷하게 관찰되고 도파민제제에 의해 이러한 제반 상황이 호전되었다는 보고도 있다(Corin 등, 1972; O. Rascol 등, 1989; Vermersch 등, 1994). 단속성 안구운동이 해부학적, 전기 생리학적, 그리고 실험적으로 도파민계의 영향하에 있다는 증거들이 여러 연구에서, 특히 파킨슨 환자에 있어 증명되어지고 있다(Schiller 등,

1979; Goldberg and Brushnell, 1981; Shimizu 등, 1993). 단속성 안구운동에서 전두엽 안구운동영역(frontal eye field, 이하 FEF)이 중요한 역할을 하고 있고(Schiller 등, 1979; Goldberg and Brushnell, 1981) 이곳이 도파민계 신경분포를 받고 있으며(Goldberg 등, 1981), 뿐만 아니라, substantia nigra pars reticulata(이하, SNr)는 단속성 안구운동에서 FEF와 두정엽 후두엽 경계 부위(parieto-occipital junction area)에서 신호를 받는 상소구(superior colliculus)를 억제하며, 담창구가 단속성 안구운동의 조절역할로 SNr를 억제하는 역할을 하며 파킨슨씨 병에서의 단속성 안구운동 장애기전을 담창구의 변형으로 설명하였다(Alexander 등, 1988)(Fig. 1. 참조). 이러한 사실은 담창구 질환으로 알려진 헌팅턴씨병에서 초기에 안구운동 장애가 나타나는 것에서도 알 수가 있다(Kennard and Lueck, 1988). 또한 단속성 안구운동에서 보조 운동 영역(supplementary motor area, 이하 SMA)이 운동의 계획과 순서를 수행하는데 중요한 역할을 하며, 이곳은 기저핵으로

부러 시상을 통해 신경 분포를 하고 있어 기저핵의 부적절한 활동에 의한 SMA 기능의 이상으로 파킨슨씨병에서의 단축성 안구운동장애를 설명할 수 있겠다(Marsden CD, 1982; Schultz W, 1984; Vermersch A-I 등, 1994). 본 연구 결과에서도 파킨슨씨병의 진행에 따라 단축성 안구운동의 잠복기가 길어져보여 비교적 일치는 소견을 보였으나 단축성 안구속도에서는 의미있는 차이를 보이지 않아, 정상대조군과의 비교가 필요하리라 생각되어진다. 추적성 안구운동에 있어서는 그 경로와 기질이 복잡하며 파킨슨씨 환자의 추적성 안구운동의 최대속도의 감소로 인한 장애에 대하여는 대개 일치된 소견을 보여주고 있으나(Shibasaki 등, 1979; White 등, 1983), 어떤 해부학적 장소에 의해 추적성 안구운동이 일어나는지, 이것이 도파민계의 영향하에 있는지는 정확하게 밝혀지지 않았다. 도파민계 제제를 사용한 적이 없거나, 적어도 48시간 이상 이러한 약물 복용을 중단한 파킨슨씨병환자에서 치료전과 치료후 추적성 안구운동 장애의 결과도 여러보고에서 상반된 의견을 보이고 있다(Shibasaki 등, 1979; James A Sharpe 등, 1987; O Rascol 등, 1989). 추적성 안구운동의 해부학적 경로가 완전히 밝혀지지는 않았지만 일부 밝혀진 바에 의하면 두정엽과 소뇌의 편엽(flocculus)이 추적성 안구운동에서 중요한 역할을 한다는 것이며, 이곳이 도파민계 신경분포를 하는 것에 대하여는 부정적이다. 그러나 도파민계 항길항제인 haloperidol이 원숭이에서 추적성 안구운동 장애를 초래한다는 보고(Ando K 등, 1986)와 L-dopa 사용 후의 추적성 안구운동의 일부 지표가 호전되었다는 보고(Hotson 등, 1986; Gibson 등, 1987) 등으로 보아 도파민계 신경분포를 강력히 시사하고 있으며, 본 연구 결과에서도 병의 진행에 따라 추적성 안구속도가 더욱 감소하는 것을 관찰하여 이것이 도파민의 결핍으로 발생하는 것으로 추정할 수가 있었다.

Bronstein과 Kennard는 이전의 파킨슨씨병에 있어서는 안구운동의 연구결과가 논란이 되었던 이유를 첫째로 다양한 항파킨슨 약제를 사용중인 환자를 연구대상으로 하였던 점, 둘째로 병의 정도를 고려하지 않았던 점, 셋째로 연구대상 환자의 수가 너무 적었다는 점과 그리고 의학분류학상 잘못된 분류와 진단 등을 제시하였고, 이러한 오류를 보완하여

Rascol 등(1989)은 45명의 파킨슨씨병 환자에 대하여 단축성, 추적성, 시선이동성안진(OKN), 그리고 VOR과 VOR 억제에 대한 연구를 시행하였다. 연구 결과, 단축성 안구운동에서 잠복기가 길어지고, 진폭, 최대속도 그리고 정확도가 파킨슨씨병 환자에서 모두 감소되어있고, 추적성 안구운동에서는 최대속도가 감소되어 부드럽지 못한 catch up 추적성 안구운동 소견을 보였고, 또한 OKR의 최대 속도와 평균 속도 그리고 VOR 억제 등이 파킨슨씨병에서 유의하게 감소되어 있는 것을 관찰하였으며 이러한 이상소견이 파킨슨씨병 환자군의 심한 군에서 더욱 현저하게 나타난다고 보고하였다. 뿐만 아니라 L-DOPA 사용후 단축성 운동의 진폭의 호전을 관찰하였고 편측성 파킨슨씨병에서 단축성 안구운동의 잠복기와 추적성안구운동의 속도가 환측과 건측에서 차이가 있다고 보고하면서, 일부 안구운동에서 도파민계 조절의 가능성을 제시하였다. 최근까지 알려진 여러 파킨슨 증후군의 안구운동 이상이 논란이 되는 이유는 Bronstein과 Kennard 등의 지적한 이유 외에도 안구운동 수행과정에는 복잡한 경로가 필요하고, 이에 영향력을 미치는 인자들이 다양하며, 그 기전들이 명확히 밝혀지지 않았다는 점을 들 수 있다. 외부 자극의 수용과 운동 수행과정은 sensory reception → recognition → central processing → motor programming → commands → motor output로 요약할 수 있으며 안구운동도 유사한 경로를 취하는 것으로 알려져 있지만 과정이 좀 더 복잡하며, 이중 어느 과정의 장애로도 안구운동에 이상이 발생할 수 있어, 주의력이나 집중력, 인지능력, 전두엽의 기능, 감각인지 과정 등의 여러 요소 또한 고려해야 한다(Yamagisawa 등, 1993).

본 논문에서도 저자들은 정상 대조군과의 비교는 하지 못하였지만 파킨슨씨병의 안구운동에 있어서 부분적이나마 경한 군과 심한 군에서 단축성 안구운동의 잠복기와 속도, 그리고 추적성 안구운동의 속도를 비교하여, 심한 군에서 경한 군에 비해 안구운동 장애가 뚜렷하게 나타남을 관찰하였다.

이에 안구운동이 파킨슨씨병의 운동기능 평가기준으로 그리고 staging의 기준으로 사용되어질 수 있으며(O. Rascol 등, 1989) 대뇌 기저핵이 안구운동에 의미있는 역할을 하고 있다는 것을 제시하고자 한다(Wurtz RH, Hikosaka O, 1986).

본 논문에서 해결하지 못한 문제점으로는 나이와 성별을 포함한 정상군과의 비교와 VOR과 VOR 억제제의 관찰, 편측성 파킨슨씨병에서의 비대칭성, 항파킨슨 약제의 사용유무와 L-DOPA 사용전과 사용후의 비교등을 하지 못했다는 것을 들수 있으며 그의 다른 파킨슨증에서의 연구등도 필요할 것으로 생각되어진다. 향후 안구운동의 해부학적, 신경 전기생리학적 발전과 더불어 파킨슨씨병환자의 안구운동장애의 기전에 대한 명확한 해석이 나올 것으로 기대해 본다.

## REFERENCES

김승현, 송용기, 이병철, 김형종 등(1992) : 전기 안구 운동 검사에 대한 임상적 연구. 대한신경과학회지 10(2) : 188-196.  
 김승현, 김주현, 김명호(1994) : 중추성 및 말초성 현훈의 감별에대한 전기안구운동 검사의 임상적 유용성. 대한신경과학회지 12(3) : 498-505.  
 Alexander GE, DeLong MR, Strick PL(1986) : Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Annual review of neuroscience, 9:357-381.  
 Ando K, Johanson CE, Schuster CR (1986) : Effects of dopaminergic agents on eye tracking before and after repeated methamphetamine. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 24:563-567.  
 Bronstein AM, Kennard C(1985) : Predictive ocular motor control in Parkinson's disease. Brain 108:925-940.  
 Corin MS, Elizan TS, Bender MB(1972) Oculomotor function in patients with Parkinson's disease. Journal of the Neurological Science, 15:251-265.  
 DeJong JD, Melvill Jongs G(1971) : Akinesia, hypokinesia, and bradykinesia in the oculomotor system of apients with Parkinson's disease. Experimental Neurology, 32:58-68.  
 Gibson JM, Pimlot TR, Kennard C(1987) : Ocular motor and manual tracking in

Parkinson's disease and the effect of treatment. Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry, 50:853-860.  
 Goldberg ME, Bushell MC(1981) : Behavioral enhancement of visual responses if monkey cerebral cortex. II. modulation in frontal eye fields specifically related to saccades. Journal of Neurophysiology, 46:773-787.  
 Hotson JR, Langston EB, Langston JW(1986) : Saccade responses to dopamine in human MPTP-induced parkinsonism. Annals fo neurology, 20:456-463.  
 N. Yanagisawa, F. Tamaru, M Shindo et al. (1993) : Sensorimotor Processing in Parkinson's disease. In:H. Narabayashi, T. Nagatsu, N. Yanagisawa, Y. Mizuno, eds. Advances in Neurology, vol 60, New York, Raven Press, pp.366-370.  
 N. Shimizu, R. Okiyama(1993) : Bereisic-hafts potential Preceding Voluntary Saccades Is Abnormal in patients with Parkinson's Disease. In : H. Narabayashi, T. Nagatsu, N. Yanagisawa, Y. Mizuno, eds. Advances in Neurology, vol 60, New York, Raven Press, pp.398-402.  
 James A. Sharpe, William A. Fletcher. et al. (1987):neurology, 37 : 1389-1392.  
 Kennard C, Lueck CJ(1989) : Oculomotor abnormalities in diseases of the basal ganglia. Rev. Neurology (paris), 145(8-9):587-95.  
 Marsden CD(1982):The mysterious motor function of the basal ganglia, Neurology, 32:514-539.)  
 O. Rascol et al., (1989) : Abnormal ocular movement in Parkinson's disease:Evidence for involvement of dopaminergic system. Brain, 112:1193-1214.  
 Robinson DA(1986) : Is the oculomotor system a cartoon of motor control? Progress in Brain Research, 64:411-417.  
 Schiller PH, True SD, Conway JL(1979) : Effects of frontal eye field and superior collicu-

- lus ablaions on eye movements. Science, 206:590-592.*
- Shibasaki H, Tsuji S, Kuroiwa Y(1979) : *oculo-motor abnormalities in Parkinson's disease. Archives of neurology, Chicago, 36:360-364.*
- Shimizu N, Naito M, Yoshida M(1981) : *Eye-head co-ordination is patients with Parkinsonism and cerebellar ataxia. Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry, 44:509-515.*
- Schultz W(1984) : *Recent physiological and pathophysiological aspects of parkinsonian movement disorders. Life Sci, 34:2213-2223.*
- Vermersch A-I, Rivaud S et al, (1994) : *Sequences of Memory-guided Saccades in Parkinson's Disease. Ann Neurol, 35:487-490.*
- Warabi T, Kasa M, Kato T, (1984) : *Effect of aging on the accuracy of visually guided saccadic eye movement. Anals of neurology, 16:449-454.*
- Wurtz RH, Hikosaka O(1986) : *Role of the basal ganglia in the initiation of saccadic eye movement. Progress in brin research, 64:175-90.*