

뚜렛 장애 아동에서 Risperidone 치료 전후 [¹²³I]IPT SPECT로 측정된 기저 신경절 도파민 운반체 밀도

연세대학교 의과대학 진단방사선과학교실 핵의학과¹, 인하대학교 화학과², 원자력병원 핵의학과³, 연세대학교 의과대학 신경과학교실⁴, 연세대학교 의과대학 정신과학교실⁵, 아주대학교 의과대학 진단방사선과학교실⁶
유영훈¹, 김태훈¹, 류원기¹, 박세영¹, 지대윤², 최태현³, 이경열⁴, 천근아⁵, 윤미진¹, 김재근⁶, 이종두¹

Dopamine Transporter Density Assessed with [¹²³I]IPT SPECT Before and After Risperidone Treatment in Children with Tourette's Disorder

Young-Hoon Ryu, M.D.¹, Tae Hoon Kim, M.D.¹, Won-Gee Ryu, M.D.¹, Se-Young Park, M.D.¹, Dae Yoon Chi, Ph.D.², Tae Hyun Choi Ph.D.³, Kyung Yul Lee M.D.⁴, Keun-Ah Cheon, M.D.⁵, Mijin Yun, M.D.¹, Jai Keun Kim, M.D.⁶, Jong-Doo Lee, M.D.¹

¹Division of Nuclear medicine, Dept. of Diagnostic Radiology, College of Medicine, Yonsei University,
²Department of Chemistry, Inha University, ³Dept. of Nuclear Medicine, Korea Cancer Center Hospital,
⁴Department of Neurology, College of Medicine, Yonsei University,
⁵Department of Psychiatry, College of Medicine, Yonsei University,
⁶Department of Diagnostic Radiology, College of Medicine, Ajou University, Suwon, Korea

Abstract

PURPOSE: Tourette's disorder (TD), which is characterized by multiple waxing and waning motor tics and one or more vocal tics, is known to be associated with abnormalities in the dopaminergic system. To testify our hypothesis that risperidone would improve tic symptoms of TD patients through the change of the dopaminergic system, we measured the dopamine transporter (DAT) densities between drug-naïve children with TD and normal children, and investigated the DAT density before and after treatment with risperidone in drug-naïve children with TD, using iodine-123 labelled N-(3-iodopropen-2-yl)-2β-carbomethoxy-3beta-(4-chlorophenyl)tropane ([¹²³I]IPT) single photon emission computed tomography (SPECT). **MATERIALS and METHODS:** [¹²³I]IPT SPECT imaging and Yale Global Tic Severity Scale-Korean version (YGTSS-K) for assessing the tic symptom severity were carried out before and after treatment with risperidone for 8 weeks in nine drug-naïve children with TD. Eleven normal children also underwent SPECT imaging 2 hours after an intravenous administration of [¹²³I]IPT. **RESULTS:** Drug-naïve children with TD had a significantly greater increase in the specific/nonspecific DAT binding ratio of both basal ganglia compared with the normal children. However, no significant difference in the specific/nonspecific DAT binding ratio of the basal ganglia before and after treatment with risperidone in children with TD was found, although tic symptoms were significantly improved with risperidone. **CONCLUSION:** These findings suggest that DAT densities are directly associated with the pathophysiology of TD, however, that the effect of risperidone on tic symptoms in children with TD is not attributed to the change of dopaminergic system. **KEY WORDS:** Tourette's disorder, Risperidone, [¹²³I]IPT, SPECT, Basal ganglia, Dopamine transporter.

Received January. 15, 2004; accepted February. 5, 2004
교신저자 : 유영훈

Department of Diagnostic Radiology, College of Medicine, Yonsei Univeristy, Kangnamgu Dogokdong 146-92 Zip: 135-270
Tel: 822-3497-3518, Fax: 822-3462-5472,

E-mail: ryuyh@yumc.yonsei.ac.kr

※ 본 연구는 연세대학교 의과대학 2003년도 CMB-Yuhan 연구비에 의하여 이루어졌음.(과제번호 : 2003-17)

서 론

뚜렛 장애(Tourette's disorder)는 다양한 운동 틱(motor tic)과 음성 틱(vocal tic)이 복합적으로 나타나고 1년 이상 만성적으로 진행되며 18세 이전에 발병하는 신경정신과적 장애이다.¹⁾ 뚜렛 장애를 겪는 소아 및 청소년들은 다양한 심리적 문제를 동반할 수 있는 바 뚜렛 장애의 병태 생리를 이해하고 이에 따른 치료적 개입은 매우 중요하다. 뚜렛 장애의 병태생리적 원인은 아직까지 명확히 밝혀지지 않았으나 유전적 원인, 신경 생화학적 원인, 환경적인 요인 등을 들 수 있다.²⁾ 뚜렛 장애의 병태생리에 가장 연관이 있는 신경해부학적 부위는 기저 신경절(basal ganglia), 그와 연관된 피질(cortical area), 시상(thalamus), 중뇌(midbrain)로 알려져 왔다.³⁾ 특히 현재까지 진행되어온 뇌영상 연구를 통해서 뚜렛 장애가 기저 신경절과 관련이 있다는 보고는 많이 되어있다. 뇌 MRI 상 뚜렛 장애 성인군의 기저 신경절의 부피가 정상인에 비해 감소되어 있다는 연구 결과가 보고된 바 있으며,⁴⁾ 뚜렛 장애 아동들을 대상으로 한 연구에서도 좌측 기저 신경절의 부피가 감소되어 있다고 확인된 바 있다.⁵⁾ 기능적 뇌영상 연구로서 single photon emission computed tomography (SPECT)와 positron emission tomography (PET)을 이용한 연구에서도 뚜렛 장애 환자에서 좌측 기저 신경절의 감소된 국소 뇌혈류량 및 감소된 혈당 대사 양상이 관찰된 바 있다.^{6,7)}

신경 생화학적 원인 가설 중 가장 유력한 것은 도파민 가설로서,⁸⁾ 뚜렛 장애 환자에서 도파민 시냅스후 D2 수용체를 차단하는 약물이 틱 증상을 감소시키는 것을 보고한 연구들이 이를 뒷받침해 주었다.^{9,10)} 그러나 최근 SPECT 와 PET 을 이용한 D2 수용체 밀도를 관찰한 연구들에서는 뚜렛 장애군의 기저 신경절 D2 수용체가 유의하게 증가되어 있을 것이라는 가설을 입증하는데 실패했다.¹¹⁻¹³⁾

도파민의 신경 전달에 매우 중요한 역할을 하는 도파민 운반체(dopamine transporter : 이하

DAT)는 도파민이 전시냅스 포낭(presynaptic vesicle)으로 선택적 재흡수(reuptake)되는 데 중요한 역할을 하며 도파민 체계의 항상성(homeostasis)을 유지시킨다.¹⁴⁾ 코카인 유사체(analogue)인 [¹²³I]β-CIT는 DAT에 특정하게 결합되는 시약으로 개발되었으며 [¹²³I]β-CIT를 이용한 SPECT영상으로 DAT 밀도를 관찰할 수 있게 되었다.¹⁵⁾ 뚜렛 장애 환자의 기저 신경절의 DAT가 정상 대조군에 비해 증가되어 있다는 연구 결과는 아직까지 일관되게 나타나고 있지는 않다. Singer 등은 뚜렛 환자들을 대상으로 한 사후 연구(post-mortem study)에서 특정한 [³H]-mazindol binding으로 정량한 DAT 밀도가 미상핵과 피각(putamen)에서 유의하게 증가되어 있다고 보고한 바 있다.¹⁶⁾ 또한 [¹²³I]β-CIT SPECT을 이용하여 5명의 뚜렛 장애의 DAT 밀도가 정상 대조군에 비해 유의하게 증가되어 있다는 결과도 보고되었다.¹⁷⁾ 반면, 10명의 뚜렛 장애 환자들을 대상으로 한 연구에서 기저 신경절, 시상, 중뇌에서의 [¹²³I]β-CIT SPECT 영상을 이용한 DAT 밀도가 정상 대조군과 의미있는 차이를 보이지 않은 연구결과도 있다.¹⁸⁾ 또한 최근 연구에서는 약물을 투여받은 뚜렛 장애 환자와 약물을 투여받지 않은 뚜렛 장애 환자들 사이의 선조체 DAT 밀도를 관찰한 결과 유의한 차이가 없는 것으로 보고되었다.¹⁹⁾ 약물에 전혀 노출되지 않은 뚜렛 장애 아동들만을 대상으로 DAT에 특정하게 결합하는 물질인 I-123N-(3-iodopropen-2-yl)-2β-carbomethoxy-3beta-(4-chlorophenyl) tropane (이하: [¹²³I]IPT)를 사용한 SPECT 영상을 통하여 정상 대조군에 비해 기저 신경절 DAT 밀도가 유의하게 증가된 양상이 보고된 바 있다.²⁰⁾

최근 몇 년 동안 뚜렛 장애의 치료 약물로서 세로토닌(5-HT₂) 수용체와 도파민 D2 수용체를 둘 다 차단 약물(Serotonin Dopamine Antagonist; 이하 SDA)인 비정형 항정신병 약물이 틱 증상 개선에 효과적이라는 보고가 많이 있어왔다. 틱 증상을 개선하는 비정형 항정신병 약물 중에서 대표적인 risperidone이 틱 장애 및 뚜렛 장애에서 효과적이라는 것은 많은 연구들을 통해 입증된 바 있

다.²¹⁻²³⁾

따라서 본 연구는 약물에 노출되지 않은 뚜렛 장애 아동들에게 치료 목적으로 일정기간 일정한 용량의 risperidone을 투여한 후 치료 전과 후의 틱 증상 척도의 변화 정도와 [¹²³I]IPT SPECT로 측정된 기저 신경절 DAT 밀도에 변화가 있는 지 여부를 알아보려고 하였다.

연구 방법

1. 연구대상

본 연구의 대상은 연세대학교 의과대학 영동세브란스 병원 소아청소년 정신과에 내원한 나이만 6~12세 사이의 아동으로 약물 비노출(drug-naive) 뚜렛 장애 아동 9명(mean age=9.89, SD=1.52)과 11명의 정상 대조군(mean age=10.6, SD=2.13)이었다. 뚜렛 장애군의 포함기준은 1) DSM-IV 진단기준에 의거하여 뚜렛 장애로 진단된 아동 2) 나이가 만 6세에서 12세 사이인 아동 3) 환자와 보호자가 연구 참여에 서면으로 동의한 경우 4) 틱 약물 또는 정신과적 약물에 한번도 노출된 적이 없는 경우 5) 오른손 잡이인 경우로 하였다. 제외기준은 1) 틱 증상 이외에 강박증상이나 우울증, 불안, 과잉 행동증을 가진 경우 2) 과거력 또는 현병력 상 뇌손상이나 경련성 질환을 보이는 경우 3) 정신지체나 자폐증, 언어장애, 학습장애 등의 발달장애가 있는 경우 4) 환자나 보호자가 연구 참여에 동의하지 않는 경우 5) 촬영 전 4주 이내에 어떤 약물이라도 복용한 경우로 하였다.

정상 대조군의 포함기준은 1) 만 6세에서 12세 사이인 경우 2) 소아정신과적 장애 또는 발달장애를 갖지않는 정신적, 신체적으로 건강한 아동 3) 환자나 보호자가 연구 참여에 서면으로 동의한 경우 4) 오른손 잡이인 경우로 하였다.

임상 증상의 평가도구로 한국판 예일 틱증상 척도(Yale Global Tic Severity Scale Korean version YGTSS-K)²⁴⁾와 Clinical Global Impression Scale (CGI)²⁵⁾를 이용하였다.

2. SPECT 영상

[¹²³I]IPT SPECT 촬영 3일전부터 뚜렛 장애 아동군과 정상 대조군에서 갑상선으로 [¹²³I]IPT가 결합하는 것을 최소화시키기 위하여 약 300 mg의 Lugol 용액을 하루에 3회로 나누어 매번 약 20-30 ml의 물이나 주스에 타 마시게 하였다. SPECT 촬영 전 환아를 테이블에 눕게 한 후 3-way stopcock 이 연결된 도자(catheter)를 환자의 전주 정맥(antecubital vein)에 연결 후 한편에 10 ml의 생리식염수를 연결하였다. [¹²³I]IPT 주사 전 주사기의 방사능을 선량 보정기(dose calibrator)를 이용 측정하였다. 빠른 순간 주사로 [¹²³I]IPT 5.07±1.28 mCi(187.59±47.36 MBq)을 뚜렛 장애 아동 및 정상 아동에게 약 20초 동안 도자를 통하여 주사한 후 [¹²³I]IPT이 주사기에 남지 않도록 생리식염수로 다시 주사하였다. 주사 후 정량분석을 위하여 주사기와 도자에 남아있는 [¹²³I]IPT의 방사능을 선량 보정기를 이용하여 측정하고 붕괴에 대해 보정하였다. 각각 아동들에게서 중간 에너지용 조준기를 장착한 이중 헤드 SPECT 카메라(Vertex, ADAC, Milpitas, CA)를 이용하여 20분과 120분에 정적 SPECT 영상을 얻었다. Data 획득을 위한 매개변수는 13.5 cm의 회전반경, 159 KeV 중심 20% 에너지 식별 영역, 180개의 투사 각, 64 X 64 매트릭스로 step and shoot 방법을 이용하였다.

4. Risperidone 투여 및 촬영 절차

모든 뚜렛 아동군은 약물에 비노출된 상태에서 [¹²³I]IPT SPECT를 촬영한 후 틱 증상의 치료를 위하여 평균 2 mg의 risperidone을 약 8주 동안 복용하였으며 risperidone 치료 전과 후에 틱 증상 척도로서 YGTSS-K 를 실시하고 그 시점에서 상기의 SPECT 촬영을 두 차례 시행하였다.

5. 영상분석

획득된 영상들은 차단주파수(cut-off frequency) 0.75 cycles/cm 인 Hamming filter를 이용 재구성하였다. 재구성된 영상들은 Chang²⁶⁾의 감쇠보정방법(attenuation correction)을 이용하여 I-123 감쇠에

대하여 보정하였다. 비교적 뇌의 경계 부분이 명확한 20분 영상을 참조하여 AC-PC (anterior commissure-posterior commissure) 선으로 re-slicing 한 후 영상이 기울어졌을 경우 횡단면 영상을 참고로 재구성하였다. 관심영역(Region of Interest: ROI)은 좌,우측 기저 신경절 [left basal ganglia (이하 LBG), right basal ganglia(이하 RBG)], 후두엽 뇌피질(occipital cortex: 이하 OCC) 에 두고 얻어진 관심영역의 평균값(mean pixel count)을 구하였다. 얻어진 관심영역 평균값은 영상을 얻은 시간과 주사한 [¹²³I]IPT SPECT의 양을 이용 counts/minute /mCi/voxel의 단위로 정규화 (normalization)하였다.

좌,우측 기저 신경절 DAT의 특이 결합 (LBG, RBG)과 비특이 결합 (OCC)의 비율에 대한 계산은 특이결합 DAT 밀도에서 비특이결합 DAT 밀도를 뺀 값을 비특이결합 DAT 밀도로 나누어 계산하였다.

$$RBG/OCC = (RBG-OCC)/OCC$$

$$LBG/OCC = (LBG-OCC)/OCC$$

6. 통계분석

9명의 약물 비투여 뚜렛 장애 아동과 11명의 정상 대조군 간의 좌,우 기저 신경절 특이 결합/비특이 결합 비율이 비교되었다. 9명의 약물 비노출 뚜렛 장애 아동과 11명의 정상 대조군간의 좌,우 기저 신경절 특이 결합/비특이 결합 비율을 비교하기 위하여 Mann-Whitney U test를 이용하였고 p<0.05를 통계적으로 유의하다고 보았다.

뚜렛 장애 아동군 내에서의 risperidone 치료 전과 후 기저 신경절 DAT 특이 결합/비특이 결합 비율을 비교하기 위해서 Paired t-test 를 시행하였다. 또한 TD 아동군에서 risperidone 투여 전과 후 YGTSS-K 척도를 비교하기 위하여 Wilcoxon signed ranks test를 이용하였다. 모든 통계분석은 윈도우용 SPSS version 10.0을 이용하여 수행되었다.

연구 결과

1. 인구사회학적 특징 및 임상증상 척도 평가

본 연구의 임상군인 약물 비노출 뚜렛 장애 아동은 9명이었으며 정상 대조군은 11명이었다. 성별은 뚜렛 장애 아동군에서 남자 7명, 여자 2명이

Table 1. Demographic Data and Psychometric Rating Scale Scores in Children with Drug-naive Tourette's Disorder

Patients No.	Sex	Age (year)	Illness duation(month)	YGTSS-K score				CGI-S score
				motor tics	vocal tics	impair	total tics	
1	M	11	36	16	17	40	73	3
2	M	8	13	16	12	30	58	3
3	M	10	48	14	4	35	53	4
4	M	11	12	11	10	30	51	2
5	M	7	24	13	13	30	56	4
6	M	12	60	12	10	30	52	4
7	F	9	24	11	14	30	54	2
8	M	10	24	16	16	30	62	3
9	F	11	24	11	13	30	54	3
		9.89 (1.52)	29.44 (14.96)	13.33 (2.11)	12.11 (3.63)	31.66 (3.33)	57.00 (6.48)	3.11 (0.73)

M: male, F: female, YGTSS-K: Yale Global Tic Severity Scale-Korean version, motor tics: motor tic severity scores, vocal tics: vocal tic severity scores, impair: impairment scores, total tics: total tic severity scores, CGI-S: Clinical Global ImpressionsSeverity of illness, SD: Standard Deviation

었다. 정상 대조군은 남자 8명, 여자 3명이었다. 뚜렛 장애 아동의 평균 유병기간 (illness duration) 은 29.44 (SD=14.96)개월이었다. 뚜렛 장애 아동의 YGTSS-K로 측정된 틱 증상 척도에서 운동 틱 증상 척도의 평균 점수는 13.33 (SD=2.11), 음성틱 증상 척도의 평균 점수는 12.11 (SD=3.63), 장애도의 평균 점수는 31.66 (SD=3.33)이었다. 전체 틱 증상 총점의 평균 점수는 57.00 (SD=6.48)이었다. 또한 CGI-S의 평균 점수는 3.11 (SD=0.73), CGI-I의 평균점수는 2.88 (SD=0.64) 이었다 (Table 1).

2. 약물 비노출 상태의 뚜렛 장애 아동군과 정상 대조군 사이의 좌,우측 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이 결합 비율의 비교

9명의 약물 비노출 뚜렛 장애 아동군과 정상 대조군 사이의 좌,우측 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이결합 비율의 비교한 결과 좌,우측 기저 신경절 모두 DAT특이결합/비특이결합 비율이 정상 대조군에 비해서 유의하게 증가되어 있었다 (좌측: $z=1.577$, $p = 0.043$, 우측: $z=1.786$, $p = 0.024$) (Table 2)(Fig. 1).

3. 뚜렛 장애 아동군에서 risperidone 치료 전후의 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이 결합 비율의 비교

9명의 뚜렛 장애 아동에서 risperidone 치료 전과 후 상태에서 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이 결합 비율 비교한 결과, risperidone 전후 사이에 유의한 차이가 관찰되지 않았다 (우측: $t = -0.973$, $p = 0.363$; 좌측: $t = -0.511$, $p = 0.625$) (Table 3) (Fig. 2).

4. 뚜렛 장애 아동군에서 risperidone 치료 전후의 YGTSS-K로 측정된 틱 증상 척도의 변화 및 DAT 특이결합/비특이 결합 비율과의 상관관계

Risperidone 치료 전 YGTSS-K의 틱 증상 총점은 51.38 (SD=7.25), risperidone 치료 후 전체 틱 증상 점수는 33.25 (SD=7.12)로 유의한 감소를 보였으며($z= -2.521$, $p=0.012$), 전체 틱 증상 점수 변

화와 DAT 특이결합/비특이 결합 비율과의 상관관계는 존재하지 않았다.

고 찰

본 연구의 결과 [¹²³I]IPT SPECT 로 측정된 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이결합 비율에서 약물 에 노출되지 않은 상태에서는 뚜렛 장애 아동군이 정상 대조군에 비하여 좌,우측 모두에서 유의하게 증가된 소견을 보였으나 risperidone으로 일정기간 일정 용량 치료한 후 DAT 밀도는 치료 전과 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 약물 비노출 상태에서 DAT 밀도가 정상군에 비해 유의하게 증가된 결과는 저자들의 선행 연구 결과²⁰⁾와 일치되는 것이며 같은 뚜렛 장애 아동들 내에서 risperidone 치료 전후 DAT 밀도가 유의한 차이를 보이지 않은 결과는 Stamenkovic 등¹⁹⁾이 보고한 결과와 일치한다. 그러나 이들의 연구에서는 성인 뚜렛 장애 환자를 대상으로 했으며 약물 노출군과 비노출군이 달랐던 반면, 본 연구에서는 모든 대상이 소아들이었으며 같은 군 내에서 치료 전과 후의 양상을 비교했다는 점에서 더욱 의미있는 결과라고 생각된다.

지금까지 뚜렛 장애의 병태생리를 입증하기 위해 시도된 도파민 체계와 관련된 기능적 뇌영상 연구들은 정상 대조군과의 비교에서 유의한 차이가 없다는 연구 결과들이 많이 보고되었다. 뚜렛 장애에서의 도파민 D2 수용체 밀도를 정상 대조군과 비교하기 위해 ¹¹C-raclopride PET를 이용한 연구들에서 뚜렛 장애의 D2-수용체 밀도가 정상 대조군과 유의한 차이가 없다는 결과를 보였다.^{11,12)} 또한, ¹¹C-3-N-methylspiperone(¹¹C-NMSP) PET을 이용하여 뚜렛 증후군의 D2 수용체 밀도를 본 연구에서도 미상핵/소뇌 비율(caudate/cerebellar ratio)이 정상 대조군과 유의한 차이가 없었으며, D2 수용체 차단제인 haloperidol을 투여한 군과의 비교 결과, D2 수용체 밀도의 유의한 차이를 나타내지 않았다.²⁷⁾ DAT 밀도의 양상을 알아보기 위한 연구들에서도 뚜렛 장애군과 정상 대조군 사이에 유의한 차이를 보이지 않는 것으로 보고된

Table 2. Differences of Specific/nonspecific DAT Binding Ratios of Left and Right Basal Ganglia between Drug-naive Children with Tourette's Disorder and Normal Healthy Children

	LBG/OCC		RBG/OCC	
	TD (N=9)	Controls (N=11)	TD (N=9)	Controls (N=11)
Mean	5.91	4.39	5.72	4.05
(SD)	(1.79)	(0.85)	(1.83)	(0.47)
Z	1.577		1.786	
p-value	0.043 *		0.024	

TD: Tourette's disorder, Controls: Normal healthy controls, LBG: DAT bindings of left basal ganglia, RBG: DAT bindings of right basal ganglia, OCC: DAT bindings of occipital lobe(reference), LBG/OCC = (LBG-OCC)/OCC, RBG/OCC = (RBG-OCC)/OCC, SD: Standard Deviation, *: p-value <0.05 (by Mann-Whitney U test)

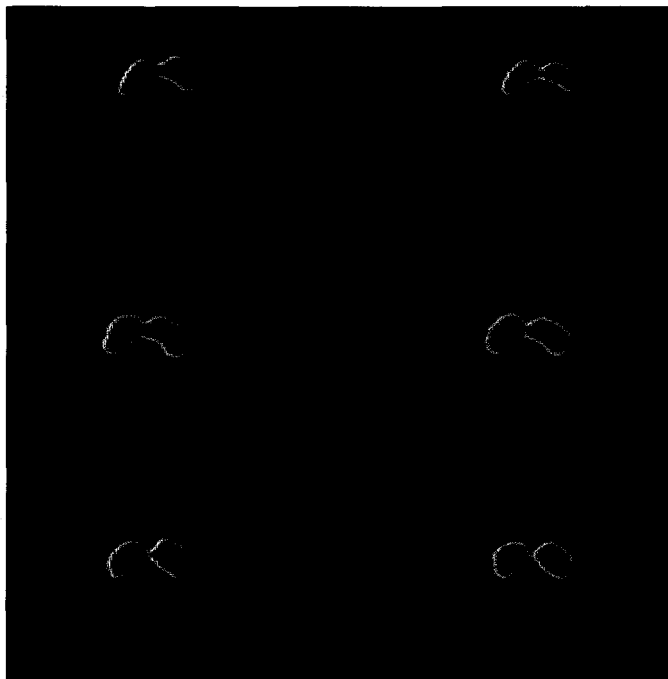


Fig. 1. [¹²³I]IPT SPECT Images in a Drug-naive Child with Tourette's Disorder Before and After Risperidone Treatment and a Normal Healthy Child

Reconstructed SPECT images showed mild degree of persistently increased [¹²³I]IPT uptakes of bilateral basal ganglias in a child with TD when compared to normal control. Degree of increased [¹²³I]IPT was not significantly diminished after risperidone treatment. (TD: Tourette's disorder)

연구가 있는가 하면^{18,19)}, 본 연구와 이전 연구²⁰⁾의 결과에서는 뚜렛 장애 아동군과 정상 아동군 간의 기저 신경절 DAT 밀도에 유의한 차이가 관찰되었다. 뇌 혈류량 또는 포도당 대사율을 보기 위

한 HMPAO (hexamethyl-propyleneamine oxime)-SPECT 및 FDG (fluorodeoxyglucose)-PET 연구에서는 뚜렛 장애 환자군의 병태 생리와 연관되어있다고 알려진 피질-선조-시상-피질(cortical-striato-

Table 3. Specific/nonspecific Dopamine Transporter Binding Ratios of Left and Right Basal Ganglia Before and After Risperidone Treatment in Children with TD

	LBG/OCC		RBG/OCC	
	Baseline (N=9)	Risperidone treated (N=9)	Baseline (N=9)	Risperidone treated (N=9)
Mean (SD)	5.92 (1.79)	6.21 (1.73)	5.68 (1.81)	6.22 (1.80)
t	-0.511		-0.973	
p-value	0.625		0.363	

Baseline: before treatment with risperidone, Risperidone treated: after treatment with risperidone, SD: Standard Deviation, Significance level: p-value < 0.05 (by Paired t test)

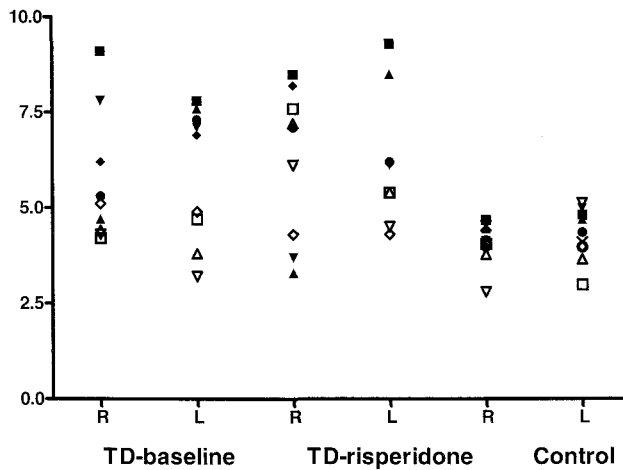


Fig. 2. Specific/nonspecific Dopamine Transporter Binding Ratios of Left and Right Side Basal Ganglia Before and After Risperidone Treatment in Children with TD, as Compared with Normal Controls

thalamo-cortical) 회로중 기저 신경질의 혈류량 및 대사율이 정상 대조군에 비해 유의한 감소 또는 저하되어있다는 일치된 결과들을 나타내고 있다.^{6,7,28,29)} 이와 같이 뚜렛 장애에서 도파민 운반체나 수용체를 보기 위한 기능적 뇌영상 연구 결과들이 일치되지 않게 나타나고 있는 것은 도파민 대사나 도파민 체계의 복잡한 기전에 기인한다고 볼 수 있다. 또한, 많은 연구들이 약물을 투여한 뚜렛 장애군을 포함시켰다는 점, 나이나 성별을 대조군과 맞추지 않았다는 점, 대상군의 수가 너무 적었다는 점 등이 지금까지 뚜렛 장애에서의

방사성 동위원소 뇌영상 연구들의 비일관된 결과의 원인으로 들 수 있다.³⁰⁾ 또한, 각각 연구들마다의 참고 영역(reference region)으로 어느 부위를 사용했는 지에 대한 방법론 차이가 비일관된 결과의 원인으로 설명되기도 한다.³¹⁾

뚜렛 장애 환자의 DAT 밀도 영상을 보기 위한 연구들이 최근에 많이 행해져왔다. 많은 문헌들에서 DAT는 도파민 체계 상에서 도파민 활성화 지표(index)로서 널리 이용되어져 왔다.³²⁾ 따라서, 본 연구와 이전 연구에서 뚜렛 장애 아동에서의 기저 신경절 DAT 밀도가 정상 아동군에 비해 유

의하게 증가된 양상을 보인 것은 뚜렛 장애에서 기저 신경절 도파민 활성의 증가를 시사하는 것이라고 본다. 그러나, 본 연구에서는 틱 증상 개선을 목적으로 risperidone을 일정한 용량, 일정 기간 투여한 후 다시 기저 신경절 DAT 밀도의 양상을 관찰하여 보았으나 DAT 밀도가 유의하게 감소할 것이라는 가정과는 달리 유의한 변화가 없었던 반면 치료 전과후의 틱 증상 척도를 비교한 결과 35% 이상 유의한 호전을 보인 것으로 나타났다. 이러한 결과는 어린 나이의 정신분열증 환자들을 대상으로 DAT 밀도를 본 연구에서 olanzapine 투여군 및 risperidone 투여군과 약물 비노출군 사이에 유의한 차이가 없었다는 결과와도 일치한다.³³⁾ 이 저자들은 비전형적 항정신병 약물 투여가 DAT 밀도에 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 보았으며 이유에 대해서는 언급하지 않았다. 이와 같이 뚜렛 장애에서 risperidone 치료가 증상 개선에 효과적인 시점에서 기저 신경절 DAT 밀도가 유의한 변화가 나타나지 않은 현상에 대해서 다음과 같이 생각해볼 수 있다. 첫째, risperidone은 도파민 D2 수용체를 차단함으로써 틱 증상 개선을 도모하는 약물로서 D2의 차단 시점에서 증상 개선이 나타난 것이며 DAT의 변화는 좀 더 시간이 지난 후에 나중에 나타나는 현상일 가능성이 있다. 이것은 도파민 체계의 복잡성과도 연관이 있으며 이러한 가능성을 좀 더 규명하기 위해서는 약물 치료 후에 DAT 뿐 만이 아니라 D2 수용체 영상도 함께 관찰하는 것이 행해질 필요가 있다. 둘째, risperidone은 선조체를 포함한 기저 신경절에서 도파민 수용체 차단 효과가 다른 영역에 비해 적기 때문에 정신분열증 환자 또는 뚜렛 장애 환자에게 risperidone 치료시 전형적인 항정신병 약물에 비해 추체외로 증상(extrapyramidal symptom)이 적게 나타나는 것으로 알려져 있다.³⁴⁾ 따라서 본 연구에서 risperidone 투여가 변연계를 비롯한 다른 영역에 비하여 기저 신경절의 DAT 밀도에 미치는 영향 또한 상대적으로 적을 가능성이 있다. 이것은 향후 기저 신경절 이외의 다른 영역에서의 DAT 밀도를 측정해볼 필요가 있음을 시사한다. 셋째, 대상 아동 수가 10명 이내로 적었

기 때문에 약물 투여 전후의 일관되고 유의한 변화를 관찰하기에 무리가 있었을 가능성이 있다. 향후 좀더 많은 수의 뚜렛 장애 환자를 대상으로 보완된 연구가 필요하다고 생각된다.

뚜렛 장애에서 약물 비노출 상태에서 DAT 밀도의 증가 양상이 도파민 체계에서 시냅스 간(synaptic cleft) 도파민 농도 감소에 따른 2차적인 현상인지 아니면 본래 도파민 농도를 그대로 반영하는 것인지도 규명되지 않은 상태이다. 그러므로 본 연구에서의 risperidone 치료 전후의 DAT 밀도에 유의한 변화가 나타나지 않은 것도 이러한 복잡한 도파민 체계와 연관이 있는 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점으로는 대상군과 대조군의 수가 각각 10명 내외로 적다는 것을 들 수 있겠으나 대상군의 포함 기준에 있어서 환아들 모두가 약물을 전혀 투여받지 않았다는 점, 기존의 성인을 대상으로 한 연구에 반해 만 6세~12세로 제한한 아동군만을 대상으로 했다는 점이 본 연구의 큰 의의라 할 수 있다. 또한 공존 정신과적 질환(comorbid psychiatric disorder)이 없는 조건으로 예전의 어떠한 연구들보다 엄격하게 선별된 동질 집단이라는 점, 나이와 성을 갖춘 정상 대조군이 있다는 점 또한 본 연구의 의의라고 생각된다. 앞으로 보다 많은 뚜렛 장애 아동들을 대상으로 DAT 밀도를 보기 위한 연구들이 진행되어야 할 필요가 있으며 risperidone 이외의 다른 틱 증상 치료 약물을 투여한 후 DAT 밀도의 변화를 보고 더불어 D2 수용체 변화도 관찰하기 위한 연구가 행해진다면 뚜렛 장애의 병태생리를 명확히 이해하는 데 도움이 될 것이다. 또한 risperidone은 세로토닌 수용체에도 작용하는 약물로 알려져 있으므로 세로토닌 수용체 영상을 같은 환자에서 치료 전후에 시행하여 변화를 보는 것도 도움이 될 수 있을 것이다.

결론적으로 본 연구 결과 뚜렛 장애 아동에서 약물에 노출되지 않은 상태와 정상 아동군 사이에 기저 신경절 DAT 밀도가 유의한 차이가 관찰된 반면, 뚜렛 장애 군에게 일정 기간동안 risperidone으로 치료를 행한 후 측정된 기저 신경

질 DAT 밀도에서는 치료 전과 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 이와 같은 결과는 risperidone 투여가 뚜렛 장애의 증상을 호전시키는 시점에서 기저 신경절 DAT 밀도는 변화시키지 않을 수 있음을 제시한다. 향후 약물 투여 전후에 도파민 수용체 밀도의 변화를 함께 관찰할 수 있는 연구가 시행된다면 뚜렛 장애의 도파민 관련 병태생리와 약물의 기전을 좀 더 명확히 규명할 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 본 연구는 약물에 노출되지 않은 뚜렛 장애 아동들에게 치료 목적으로 일정기간 일정한 용량의 risperidone을 투여한 후 치료 전과 후의 틱 증상 척도의 변화 정도와 [¹²³I]IPT SPECT로 측정된 기저 신경절 DAT 밀도에 변화가 있는 지 여부를 알아보고자 하였다. **대상 및 방법 :** 만 6~12세 사이의 아동으로 약물 비노출뚜렛 장애 아동 9명과 11명의 정상 대조군을 대상으로 risperidone 치료 전과 후에서 각각 [¹²³I]IPT SPECT로 측정된 기저 신경절 DAT 밀도에 변화를 정량적 계측하고 치료전 약물 비노출군과 정상대조군의 기저 신경절 DAT 밀도에 차이를 통계적 분석하였으며, 약물 비노출군아동의 치료전과 치료후의 기저 신경절 DAT 밀도에 차이를 통계분석하였다. **결과:** 9명의 약물 비노출뚜렛 장애 아동군과 정상 대조군 사이의 좌,우측 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이결합 비율의 비교한 결과 좌,우측 기저 신경절 모두 DAT특이결합/비특이결합 비율이 정상 대조군에 비해서 증가되어 있었다 (좌측: $z=1.576$, $p=0.043$, 우측: $z=1.787$, $p=0.025$). 9명의 뚜렛 장애 아동에서 risperidone 치료 전과 후 상태에서 기저 신경절 DAT 특이결합/비특이결합 비율 비교한 결과, risperidone 전후 사이에 유의한 차이가 관찰되지 않았다 (우측: $t=-0.974$, $p=0.362$; 좌측: $t=-0.513$, $p=0.624$). **결론:** Risperidone 투여가 뚜렛 장애의 증상을 호전시키는 시점에서 기저 신경절 DAT 밀도는 변화시키지 않을 수 있음을 제시한다.

참고 문헌

- 1) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Press; 1994
- 2) Cohen DJ, Leckman JF. Developmental Psychopathology and Neurobiology of Tourette's syndrome. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1994;33:2-15
- 3) Leckman JF, de Lotbiniere AJ, Marek K, Gracco C, Scahill L, Cohen DS. Severe disturbance in speech, swallowing, and gait following stereotatic infrathalamic lesions in Gilles de la Tourette syndrome. Neurology 1993;43: 890-4
- 4) Peterson BS, Riddle MA, Cohen DJ, Katz LD, Smith JC, Hardin MT. Reduced basal ganglia volumes in Tourette's syndrome using 3-dimensional reconstruction techniques from magnetic resonance images. Neurology 1993;43: 941-9
- 5) Singer HS, Reiss AL, Brown J, Aylward EH, Shih B, Chee E, et al. Volumetric MRI changes in basal ganglia of children with Tourette's syndrome. Neurology 1993;43:950-6
- 6) Moriarty J, Costa DC, Schmitz B, Trimble MR, Ell PJ, Robertson MM. Brain perfusion abnormalities in Gilles de la Tourette's syndrome. Br J Psychiatry. 1995;167:249-54
- 7) Klieger PS, Fett KA, Dimitopoulos T, Karlan R. Asymmetry of basal ganglia perfusion in Tourette's syndrome shown by Technetium-99m-HMPAO SPECT. J Nucl Med 1997;38:188-91
- 8) Robertson MM. Annotation: Gilles de la Tourette Syndrome-An update. J Child Psychol Psychiatry 1994;35:597-611
- 9) Shapiro E, Shapiro AK, Fulop G, Hubard M, Mandeli J, Nordlie J, et al. Controlled Study of haloperidol, pimozide, and placebo for the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. Arch Gen Psychiatry 1989;46:722-30
- 10) Shapiro E, Shapiro AK. Controlled Study of pimozide vs. placebo in Tourette's syndrome. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1984;23:161-73

- 11) Turjansky N, Sawle GV, Playford ED, Weeks R, Lammerssma AA, Lees AJ, et al. PET studies of the presynaptic and postsynaptic dopaminergic system in Tourette's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:688-92.
- 12) Brooks DJ, Turjansky N, Sawle GV, Playford ED, Lees AJ. PET studies on the integrity of the pre-and postsynaptic dopaminergic system in Tourette's syndrome. *Adv Neurol* 1992;58:227-31
- 13) George M, Trimble MR, Costa DC, Robertson MM, Ring HA, Ell PJ. Elevated frontal cerebral blood flow in Gilles de la Tourette syndrome: a ^{99m}Tc -HMPAO SPECT study. *Psychiatry Research* 1993;45:143-51
- 14) Gainetdinov RR, Jones SR, Fabio Fumagalli, Wightman RM, Marc GC. Re-evaluation of the role of the DAT in dopamine system homeostasis. *Brain Research Review* 1998;26:148-53
- 15) Booij J, Tissingh G, Winogrodzka A, Van Royen EA. Imaging of the dopaminergic neurotransmission system using single-photon emission tomography and positron emission tomography in patients with parkinsonism. *Eur J Nucl Med* 1999;26:171-182
- 16) Singer HS, Hahn IH, Moran TH. Abnormal dopamine uptake sites in postmortem striatum from patients with Tourette's syndrome. *Ann Neurol* 1991;30:558-62
- 17) Malison RT, McDougle CJ, van Dyck CH, Scahill L, Baldwin RM, Seibyl JP, et al. [^{123}I]- β -CIT SPECT imaging of striatal DAT binding in Tourette's disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:1359-61
- 18) Heinz A, Knable MB, Wolf SS, Jones DW, Gorey JG, Hyde TM, et al. Tourette's syndrome: [^{123}I]- β -CIT SPECT correlates of vocal tic severity. *Neurology* 1998;51:1069-74
- 19) Stamenkovic M, Schindler SD, Asenbaumb S, Neumeister A, Willeita M, Willinger U, et al. No change in striatal dopamine re-uptake site density in psychotropic drug naive and in currently treated Tourette's disorder patients: a [^{123}I]- β -CIT SPECT-study. *Eur Neuropsychopharm* 2001;11:69-74
- 20) Cheon K, Ryu YH, Namkoong K, Kim C, Kim J, Lee JD. Dopamine transporter density of the basal ganglia assessed with [^{123}I]IPT SPECT in drug-naive children with Tourette's disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2004;in press
- 21) Bruggeman R, van der Linden C, Buitelaar JK, Gericke GS, Hawkridge SM, Temlett JA. Risperidone versus pimozide in Tourette's disorder: a comparative double-blind parallel-group study. *J Clin Psychiatry* 2001;62:50-6
- 22) Bruun RD, Budman CL. Risperidone as a treatment for Tourette's syndrome. *J Clin Psychiatry* 1996;57:29-31
- 23) Scahill L, Leckman JF, Schultz RT, Katsovich L, Peterson BS. A placebo-controlled trial of risperidone in Tourette syndrome. *Neurology* 2003;60:1130-5
- 24) Jeong SJ, Ryu TY, Lee JS, Koo YJ, Jeon SI, Kim BS, Hong KE. The Reliability and Validity of Korean Yale Global Tic Severity Scale. *Korean Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. October, 1997. pp70
- 25) Guy W, Bonato RR. CGI, Clinical Global Impressions. In: Manual of the ECDEU Assessment Battery. Rev. Ed. Chase C. 1970
- 26) Chang LT. A method for attenuation correction in ratio nuclide computed tomography. *IEEE Trans Nucl Sci* 1978;25:638-43
- 27) Wong DF, Singer HS, Brandt J. D2-like dopamine receptor density in Tourette syndrome measured by PET. *J Nucl Med* 1997;38:1243-47
- 28) Braun AR, Stoetter B, Randolph C, Hsiao JK, Vadar K, Gernert J, et al. The functional neuroanatomy of Tourette's syndrome : An FDG-PET study. I. Regional changes in cerebral glucose metabolism differentiating patients and controls. *Neuropsychopharmacology* 1993;9:277-91
- 29) Moriarty J, Costa DC, Schmitz B, Trimble MR, Ell PJ, Robertson MM. Brain perfusion abnormalities in Gilles de la Tourette's Syndrome. *Br J psychiatry* 1995;167:249-54
- 30) Peterson BS. Neuroimaging studies of Tourette

- Syndrome: A Decade of Progress. Tourette Syndrome. *Advances in Neurology* vol.85 edited by Donald J.Cohen. Lippincott Williams & Wilkins. 2001. pp. 179-96
- 31) Müller-Vahl KR, Berding G, Brke T, Kolbe H, Meyer GJ, Hundeshagen H, et al. DAT binding in Gilles de la Tourette syndrome. *J Neurol* 2000;247:514-20
- 32) Bannon MJ, Granneman JG, Kapatos G. The DAT. Potential involvement in neuropsychiatric disorder, in: F.E. Bloom, Kupfer DJ(Eds.) *Psychopharmacology: The Fourth Generation Progress*, Raven, New York 1995. pp.179-88
- 33) Lavalaye J, Linszen DH, Booij J, Dingemans PM, Reneman L, Habraken JB, et al. Dopamine transporter density in young patients with schizophrenia assessed with [¹²³I]FP-CIT SPECT. *Schizophr Res* 2001;47:59-67
- 34) Bressan RA, Erlandsson K, Jones HM, Mulligan RS, Ell PJ, Pilowsky LS. Optimizing limbic selective D2/D3 receptor occupancy by risperidone: a [¹²³I]epidepride SPET study. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:5-14
-