



김 상 진

인제대학교 의과대학 신경과학교실

Visual Hallucination in Parkinson's Disease

Sang Jin Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Inje University, Busan Paik Hospital, Busan, Korea

Visual hallucination (VH) is one of risk factors in nursing home replacement and reduced life expectancy in Parkinson's disease (PD). Knowledge of phenomenology, epidemiology and clinical course of VH in PD has significantly increased. The understanding of the pathogenesis of VH has also progressed. However, a specific rating scale and precise treatment strategy for VH in PD are needed. The epidemiological, phenomenological, pathophysiological and therapeutic aspects of VH in PD will be reviewed.

Key Words: Parkinson's disease, Visual hallucination

서 론

파킨슨병에서의 환시는 처음에는 임상양의 주목을 받지 못한 증상인데, 초기에는 환시가 파킨슨병의 말기에 나타나 는 증상이거나 파킨슨병과 관계없는 증상으로 치부했고, 기면성 뇌염의 시대에는 뇌염후 증상으로, 레보도파가 사용되기 시작한 이후에는 약물의 부작용으로 생각하였다. 그러다가 90년대 중반부터 관심을 받는 증상의 하나로 대두되게 되는데 그 이유는 환시가 생각보다 많은 환자에서 나타나고, 요양원 입원과 사망률을 올리는 주요한 요인의 하나로 밝혀지고, 클로자핀과 같이 운동 증상에는 영향을 미치지 않으면서 환시를 조절할 수 있는 약물이 개발되었기 때문이다.¹

본 론

1. 임상 증상

파킨슨병에서의 환시는 사람이나 동물, 물건이 보이는 복잡 환시(complex visual hallucination)의 경우가 많다. 사람이

가장 흔히 보이는데 친숙한 인물일수도 있고 아닐 수도 있다. 그밖에 동물이나 물건이 보이기도 한다. 보이는 사람이나 개체의 수가 세 명이나 세 개를 넘어가는 경우는 흔하지 않다. 대개 어두운 곳에서 갑자기 나타났다가 갑자기 사라지고, 기간은 수초간이고 길어야 수분이다. 정지해 있기 보다는 움직이는 경우가 많고, 환자는 환시에 대해서 흥분하거나 놀라는 경우는 드물고, 같은 형태로 반복해서 보이기 때문에 환자가 환시에 익숙해지기도 한다. 파킨슨병 환자에서는 선이나 섬광이 보이는 단순 환시(simple visual hallucination)의 형태는 드물다. 그래서 시력 상실로 인해서 환시가 생기는 Charles Bonnet syndrome에서는 주로 단순 환시가 나타나기 때문에 단순 환시와 복잡 환시의 발생기전은 다른 것으로 추정된다.²

최근의 연구 결과에 따르면 착각(illusion), passage hallucination, false sense of presence를 포함하는 minor hallucination이 생각보다 많은 빈도로 발생한다고 보고되었다.³ 착각은 주로는 무생물을 생물체로 착각하는 것인데 나뭇가지를 고양이로, 돌을 사람 얼굴로, 먼지를 곤충으로 잘못 인식하는 경우이다. Passage hallucination은 실제로는 그렇지 않은데 사람이나 동물이 환자 자신의 옆으로 빠르게 지나가는 현상이고 false sense of presence은 실제로는 없는데 누군가가 가까이 존재하는 느낌이다. 존재한다는 믿는 사람의 위치도 정확히 느끼게 되는데 주로 환자 자신의 옆이나 뒤, 집안의 다른 방이다.²

Sang Jin Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Inje University, Busan Paik Hospital, 75

Bokji-ro, Busanjin-gu, Busan 614-735, Korea

Tel: +82-51-890-6425, FAX: +82-51-895-6367

E-mail: jsk120@hanmail.net

파킨슨병 환자에서는 환시 이외의 환각도 많이 호소하는데 환청은 조현병과는 달리 위협적이지 않은 내용이 많고 환시와 동반되는 경우도 있다. 촉각환각(tactile hallucination)은 곤충 같은 것이 접촉하거나 누군가가 자기 몸을 만지는 듯한 느낌이고 그 외에도 후각환각이나 미각환각을 호소하는 경우도 있다. 환자가 환시와 환시 이외의 환각을 같이 경험하는 경우도 많은데 나이가 많을수록 환시만 경험하는 경우보다는 환시 이외의 환각을 같이 경험하는 경우가 더 많다.⁴

망상은 독립된 형태로 나타나기도 하지만 환시와 같이 동반되는 경우도 많다. 편집망상, 질투망상, 피해망상의 유형이 많고 상대적으로 젊은 환자에서 많이 발생한다.⁴

2. 역학

단면 연구에서 파킨슨병에서의 환시의 유병률은 22-38%로 상대적으로 일관된 수치를 보이지만 minor hallucination은 17-72%, 환청은 0-22%의 다양한 수치를 보이는데 이는 조사 방법의 차이에 기인한다. 현재 파킨슨병과 연관된 정신병에 사용중인 척도 검사의 대부분이 환시에 초점이 맞추어져 있고 minor hallucination이나 환시 이외의 환각에 대한 항목은 적거나 없기 때문이다. 최근에 116명의 파킨슨병 환자에서 minor hallucination을 포함한 정신병적 증상을 조사한 연구에서는 환시에 비해서 minor hallucination이 더 많은 빈도로 발생한다고 보고하였다.³

추적 연구에서는 4-6년 사이에 환시의 시점 유병률이 배로 증가하고 20년의 추적 유병률에서는 74%의 환자가 환시를 경험했다. 병리적으로 확진된 445명의 파킨슨병 환자의 후향 연구에서는 일생 동안 50%의 환자들이 환시를 경험한다고 보고했다.⁵

Williams 등은 환시가 파킨슨병의 진단에서 유용하게 사용할 수 있는 증상이라고 주장하였는데 병리학적으로 확진된 788명의 파킨슨증 환자중에서 파킨슨병과 레비소체치매를 가진 환자에서는 각각 50%와 73%가 환시를 경험했지만 비정형적 파킨슨 증후군 환자에서는 10%에서만 환시를 경험했기 때문에 파킨슨병과 레비소체치매를 포함하는 레비소체병(Lewy body disease)에서는 환시가 특이도와 양성 예측치가 높아서 파킨슨증의 감별진단에 도움을 줄 수 있다고 하였다.⁵

3. 진단 기준과 척도 검사

파킨슨병과 연관된 정신병(Parkinson's disease associated psychosis)의 진단 기준을 정리해보면 환시, 망상, 착각, false

sense of presence의 증상 중에서 적어도 하나는 있어야 하고, 파킨슨병이 발생한 후에 정신병적 증상이 생겨야 한다. 정신병적 증상은 1개월 내에 재발하거나 1개월 동안 지속되어야 하는데 이 기준은 단기 정신병적 장애(brief psychotic disorder) 또는 선망과의 감별에 도움을 줄 수 있다.⁶

Movement Disorder Society 태스크 포스팀에서는 파킨슨병과 연관된 정신병의 기존 척도 검사들을 비평하면서 파킨슨병과 연관된 정신병의 진단 기준을 적절히 반영하면서 적용시키기가 간편한 새로운 척도 검사가 필요하다고 정리하였다. 새로운 척도 검사를 만들기 전에 사용할 수 있는 일차 결과 평가를 위한 기존의 척도 검사로는 Neuropsychiatric Inventory (NPI), Schedule for Assessment of Positive Symptoms (SAPS), Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)을 제안하였다.⁷ 우리 나라에서도 널리 사용되는 NPI는 인지기능장애 환자를 대상으로 개발되어 보호자에게 설문하도록 되어 있기 때문에 환자의 주관적 경험을 충분히 반영하지 못하고 minor hallucination에 대해서는 질문 항목이 없는 단점이 있다.

4. 임상 경과

파킨슨병의 환시는 일반적으로는 파킨슨병이 발병하고 10년이 지난 환자에서 발생하는데 Williams 등의 연구에서는 환시의 발생은 파킨슨병의 전체 유병 기간 중에 평균적으로 70%가 경과한 시점에 발생하므로 환시의 발생을 파킨슨병의 임상 경과가 후반기에 접어들었다는 표지자로 사용할 수 있다고 주장하였다.⁵ 그리고 환시의 임상 경과를 관찰한 Goetz 등의 연구에 따르면 병식이 있는 환시 환자를 약 3년간 추적 관찰 했는데, 치료를 하지 않은 그룹에서는 90%의 환자가 병식이 없거나 망상을 보이는 심한 형태로 나빠졌으나, 치료를 한 그룹에서는 25%만이 심한 형태로 나빠졌다고 하였다.⁸

5. 발생기전

1) 도파민성 약물과의 연관성

도파민성 약물 치료가 환시의 발생을 촉진시키는 역할을 하지만 직접적인 연관 관계가 있는지에 대해서는 논쟁이 있는데 그 이유는 첫 번째는 도파민성 약물 치료를 받는 모든 환자가 환시가 생기는 것은 아니고, 두 번째는 사용한 도파민성 약물의 용량과 환시의 중증도 사이에 직접적인 상관 관계가 없고, 세 번째는 환시를 호소하는 환자군과 환시를 호소하지 않는 환자군 사이에서 일일 레보도파의 용량이나 일일 레

보도와 등가 용량 사이에는 차이가 없고, 네 번째는 레보도와 가 개발되기 이전에도 환시의 발생이 보고 되었고, 다섯 번째는 새로 발생한 파킨슨병 환자에서도 환시를 호소하는 경우가 있기 때문이다.⁴ 다만 환자의 나이가 많을 수록, 파킨슨병의 유병 기간이 길수록, 운동 증상의 정도가 심할수록 환시가 잘 발생한다.

2) 인지 장애와의 연관성

인지 장애는 환시의 위험 인자로 알려져 있는데 주로는 전두엽과 후방 피질 기능 장애(posterior cortical dysfunction)가 연관이 있다. 전두엽 장애는 주의력 결손과 관련이 있고 후방 피질 기능 장애는 시각 인지(visual perception) 장애와 관련이 있다. 한 연구에서는 환시가 있는 그룹, 환시가 없는 그룹, 정상 대조군 사이에 주의력과 시각 인지를 비교했을 때 정상 대조군과 환시가 없는 그룹간에는 주의력에는 차이가 나지만 시간 인지에서는 차이가 없었고, 정상 대조군과 환시가 있는 그룹간에는 주의력뿐만 아니라 시각 인지에도 차이가 나타나서 환시의 발생에는 주의력 장애와 시각 인지 장애가 모두 관여함을 보여 주었다.⁹

3) 수면 장애와의 연관성

한때 수면 장애와 생생한 꿈(vivid dream)을 환시의 무증상 기간(subclinical phase)으로 간주하여 통합 파킨슨병 척도의 사고 장애 문항에서 생생한 꿈을 1점으로, 양성 환시를 2점으로 채점하였다. 하지만 파킨슨병 환자를 10년 추적 관찰했는데 환시가 생생한 꿈 및 렘수면장애와 연관되어 있기는 하지만, 초기에 환시가 없던 환자에서 수면 장애가 향후의 환시 발생의 예측 인자가 되지 않는 것으로 판명되었다.¹⁰

대뇌다리 환각(peduncular hallucination)은 파킨슨병 환시와 비슷한 특징을 보이면서 대뇌다리 환각의 병변이 수면각성 조절 센터와 겹치고, 수면 다원 검사에서 환시가 있는 그룹에서 환시가 없는 그룹에 비해서 렘수면장애가 더 많이 생기는 것으로 보고되어, 환시가 렘수면장애의 각성상태로의 침입(intrusion)일 가능성이 제안되었다.¹¹ 하지만 꿈은 감정적이고 전체 시야에서 보이고 역동적이면서 항파킨슨 약물에 대해서 반응이 있다는 점에서 렘수면장애를 포함한 수면 장애가 환시의 발생기전을 완전히 설명해 주지는 못한다.

4) 시각장애와의 연관성

환시가 있는 환자에서는 환시가 없는 환자에 비해서 시력이 감소되어 있고 색채 분별과 대비감도도 감소되어 있는 것

으로 알려져 있다. 시각 장애와 연관된 환시 발생의 가설을 살펴보면 다음과 같다. 손상된 망막의 도파민성 수용체에 항파킨슨 약물의 복용에 따른 작동과 비작동의 변동이 일어나면 색채 분별과 대비감도가 더욱 감소한다. 이에 따라 시각 정보의 신뢰도와 일관성을 떨어뜨려 시각 정보 처리에 영향을 미치고, 이를 보상하기 위하여 이전의 시각 기억이 방출되면서 환시가 발생한다고 설명하고 있다.¹²

5) 신경영상학적 연구

양전자방출단층촬영 연구에서는 환시가 있는 그룹이 환시가 없는 그룹에 비해서 배측과 등쪽의 시각 영역의 대사저하증이 관찰되었다.¹³ 자기공명영상촬영 연구에서는 환시가 있는 그룹이 환시가 없는 그룹에 비해서 설회(lingual gyrus)와 위쪽 두정엽의 용적 감소가 관찰되었다.¹⁴ 기능적 자기공명영상촬영 연구에서는 환시가 있는 환자에서 시각 자극 동안에 후두측두엽과 두정엽의 활동저하와 전두엽의 활동과다가 관찰되었는데 이는 후두측두엽과 두정엽의 감소된 시각 정보 처리 능력을 보상하기 위하여 전두엽의 주의력의 증가로 해석하고 있다.¹⁵

6) 신경병리학적 연구

신경병리학적 연구의 결과는 레비소체치매 환자를 대상으로 한 연구에서는 환시가 있는 그룹에서 환시가 없는 그룹에 비해서 해마방회(parahippocampal gyrus)와 편도(amygdala) 영역에서 레비소체의 밀도가 더 높았다고 하고¹⁶ 파킨슨병 환자만을 대상으로 한 연구에서는 환시가 있는 그룹에서 환시가 없는 그룹에 비해서 전두엽과 측두엽, 두정엽, 편도 영역에서 레비소체의 밀도가 더 높았다고 한다.¹⁷

7) 신경전달물질의 역할

도파민계가 관여한다는 증거는 도파민성 약물의 감소가 환시를 감소시키는데 도움을 주고 환시의 치료에 효과가 있는 클로자핀이 도파민성 수용체에 작용한다는 점에서 알 수 있다. 콜린계가 관여한다는 증거는 항콜린성 약물이 환시를 유발한다는 점이다. 세로토닌계도 환시의 발생에 관여하는데 세로토닌성 신경이 있는 부위의 병변이 환시를 유발할 수 있고 L-tryptophan이 환시를 감소시킨다는 점에서 알 수 있다.²

8) 환시의 발생 기전을 설명하는 모델

환시의 발생 기전을 설명하는 모델에는 크게 두 가지가 있는데 첫 번째는 주의력과 시각 인지 기능의 결손이 환시의

발생에 관여한다는 인지 기능 및 주의력 결손(perception and attention deficit) 모델이고,¹⁸ 두 번째는 시각 정보 처리의 결함, 주의력 장애, 수면 각성 조절의 이상, 신경 전달 물질의 불균형, 항파킨슨 약물의 영향이 복합적으로 작용하여 환시가 발생한다는 통합(integrative) 모델이 있다.²

6. 치료

파킨슨병에서 환시의 치료는 가장 효과가 적은 항파킨슨 약물부터 차례로 용량을 감소하거나 중단해 보고, 그래도 환시가 지속되면 비정형적 신경이완제를 사용한다. 비약물적 치료방법도 있는데 환시가 있는 방향과는 다른 방향이나 물체를 바라 보는 시각적인 방법, 환자가 스스로에게 허상이라고 확신시키거나 자연적으로 사라질 때까지 기다리는 인지적인 방법, 허상임을 점검하기 위하여 보호자에게 물어보는 상호작용적인 방법이 있다.⁴

결론

파킨슨병에서의 환시 또는 환각은 환자나 보호자에게 불안과 혼란을 야기시키는 증상들 가운데 하나이고 요양원 입원과 사망률을 올리는 주요한 요인이다. 그래서 정확한 발생 기전에 기초한 적절한 치료 방법이 요구 되지만 현재까지의 치료 방법은 환자나 보호자가 만족하기에는 미흡한 측면이 있다. 하지만 이전에 비해서는 환시에 대한 역학, 임상 증상과 경과 등에 관해서 밝혀진 바가 많고, 발생기전에 대한 다양한 연구가 진행되고 있어, 보다 나은 치료 방법이 나올 것으로 기대된다.

REFERENCES

1. Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000;123 (Pt 4):733-745.
2. Fenelon G. Psychosis in Parkinson's disease: phenomenology, frequency, risk factors, and current understanding of pathophysiologic mechanisms. *CNS Spectr* 2008;13:18-25.
3. Fenelon G, Soulas T, Zenasni F, Cleret de Langavant L. The changing face of Parkinson's disease-associated psychosis: a cross-sectional study based on the new NINDS-NIMH criteria. *Mov Disord* 2010;25:763-766.
4. Diederich NJ, Fenelon G, Stebbins G, Goetz CG. Hallucinations in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2009;5:331-342.
5. Williams DR, Lees AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *Lancet Neurol* 2005;4:605-610.
6. Ravina B, Marder K, Fernandez HH, Friedman JH, McDonald W, Murphy D, et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. *Mov Disord* 2007;22:1061-1068.
7. Fernandez HH, Aarsland D, Fenelon G, Friedman JH, Marsh L, Troster AI, et al. Scales to assess psychosis in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord* 2008;23:484-500.
8. Goetz CG, Fan W, Leurgans S. Antipsychotic medication treatment for mild hallucinations in Parkinson's disease: Positive impact on long-term worsening. *Mov Disord* 2008;23:1541-1545.
9. Koerts J, Borg MA, Meppelink AM, Leenders KL, van Beilen M, van Laar T. Attentional and perceptual impairments in Parkinson's disease with visual hallucinations. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:270-274.
10. Goetz CG, Ouyang B, Negron A, Stebbins GT. Hallucinations and sleep disorders in PD: ten-year prospective longitudinal study. *Neurology* 2010;75:1773-1779.
11. Nomura T, Inoue Y, Mitani H, Kawahara R, Miyake M, Nakashima K. Visual hallucinations as REM sleep behavior disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:812-817.
12. Diederich NJ, Goetz CG, Stebbins GT. Repeated visual hallucinations in Parkinson's disease as disturbed external/internal perceptions: focused review and a new integrative model. *Mov Disord* 2005;20:130-140.
13. Boecker H, Ceballos-Baumann AO, Volk D, Conrad B, Forstl H, Haussermann P. Metabolic alterations in patients with Parkinson disease and visual hallucinations. *Arch Neurol* 2007;64:984-988.
14. Ramirez-Ruiz B, Marti MJ, Tolosa E, Falcon C, Bargallo N, Valldeoriola F, et al. Brain response to complex visual stimuli in Parkinson's patients with hallucinations: a functional magnetic resonance imaging study. *Mov Disord* 2008;23:2335-2343.
15. Stebbins GT, Goetz CG, Carrillo MC, Bangen KJ, Turner DA, Glover GH, et al. Altered cortical visual processing in PD with hallucinations: an fMRI study. *Neurology* 2004;63:1409-1416.
16. Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain* 2002;125:391-403.
17. Papapetropoulos S, McCorquodale DS, Gonzalez J, Jean-Gilles L, Mash DC. Cortical and amygdalar Lewy body burden in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Parkinsonism Relat Disord* 2006;12:253-256.
18. Collerton D, Perry E, McKeith I. Why people see things that are not there: a novel Perception and Attention Deficit model for recurrent complex visual hallucinations. *Behav Brain Sci* 2005;28:737-757; discussion 757-794.