파킨슨병에서 보행동결 및 비운동증상에 대한 고주파 반복적 경두개자극 연구

오응석^{ab} 박상민^a 임중걸^a 이해영^{ab} 복수경^c 송희정^{ab}

충남대학교 의과대학 충남대학교병원 신경과^a, 노인센터^b, 재활센터^c

High Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Freezing of Gait and Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease

Eungseok Oh, MD, PhD^{a,b}, Sangmin Park, MD^a, Junggeol Lim, MD^a, Ae Young Lee, MD, PhD^{a,b}, Soo-Kyung Bok, MD, PhD^c, Hee-Jung Song, MD, PhD^{a,b}

Departments of Neurology^a, Geriatric Health Care Center^b, Rehabilitation Center^c, Chungnam National University Hospital, Chungnam National University School of Medicine, Daejeon, Korea

Background: To investigate the effect of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on motor symptoms especially freezing of gait (FoG), and nonmotor symptoms in Parkinson disease (PD).

Methods: In this randomized, double-blind, sham-controlled study, fifteen PD patients were enrolled. For 10 days, 5 Hz, both motor cortices and dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) were stimulated. The motor symptoms and FoG were evaluated by the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part III, FoG questionnaire (FoG-Q), variable parameters of FoG, and kinematic gait analysis. Nonmotor symptoms were evaluated by the Korean version of non-Motor Symptoms Scale (K-NMSS), 39-item Parkinson disease questionnaire (K-PDQ39), Mini-Mental Status examination (K-MMSE), Montreal Cognitive Assessment (K-MoCA), and Frontal assessment battery (FAB).

Results: Finally, 12 patients (real:8, sham:4) data were analyzed. FoG-Q and UPDRS part III were improved ($p=0.002$, 0.022) and variable parameters of FoG was improved after 10 days stimulation in real treatment group. In addition, their effects maintained until 6 weeks from the baseline. In nonmotor symptoms, K-NMSS and K-PDQ 39 were improved until 6 weeks in real treatment group ($p=0.002$, 0.002), however no changes were shown in cognitive function test.

Conclusions: The high frequency rTMS was effective for FoG, in addition to motor and a few nonmotor symptoms in PD. J Korean Neurol Assoc 33(4):297-305, 2015

Key Words: Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), Freezing of gait (FoG), Parkinson's disease

서 론

보행동결(freezing of gait, FoG)은 서동증, 안정시 떨림, 경직 및 자세불안정을 주 증상으로 하는 파킨슨병에서 환자가 가장 불편해하는 운동증상이다. 파킨슨병 환자는 보행동결로 인해

자주 넘어지고 이로 인해 골절의 위험이 증가할 수 있기 때문에, 보행동결은 환자의 일상생활이나 삶의 질에 영향을 주는 주요인으로 작용한다.¹ 보행동결의 병태생리는 아직까지 확실하게 밝혀지지 않았다. 그 이유는 다양한 상황 및 여러 질환에서 관찰되기 때문이며, 보행을 시작할 때, 방향전환 및 목적지로 점점 다가갈 때 더 심해지는 양상을 보이며, 파킨슨병 이외에도 혈관성 파킨슨증, 수두증, 파킨슨증후군 등에서도 빈번하게 발생한다.^{2,3} 파킨슨병 환자에게 일반적으로 처방하는 레보도파는 보행동결을 보이는 환자에서 다양한 효과를 보인다. 보행동결에 있어서 약물치료에 대한 양상은 크게 두 가지로 나뉘 수 있는데 약효가 없을 때 보행동결(off state FoG)을 보이는 경우와, 약효가 있을 때에도 보행동결(on state FoG)을 보이는 경우

Received September 18, 2015 Revised September 24, 2015

Accepted September 24, 2015

Address for correspondence: Hee-Jung Song, MD, PhD
Department of Neurology, Geriatric Health Care Center, Chungnam National University Hospital, Chungnam National University School of Medicine, 282 Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 35015, Korea
Tel: +82-42-280-8102 Fax: +82-42-280-8654
E-mail: nrsono@naver.com

가 있으며, 전자의 경우 약물치료에 대한 반응이 있으나, 후자의 경우는 약물 치료에 불응하거나 오히려 더 악화되는 경우가 많다.^{4,5} 이처럼 파킨슨병에서 보행 및 자세와 연관된 문제들은 약물 치료에 반응이 없는 경우가 많으며, 뇌심부자극술에 의해서도 호전이 어렵기 때문에 비침습적 뇌자극 방법에 대해 고려해볼 수 있다.^{2,6} 반복적 경두개자극자극은 비침습적으로 뇌를 자극시키는 방법이며, 직접 자극되는 대뇌피질 혹은 자극 부위와 근접한 대뇌피질에서도 시냅스간 변화를 유발시킬 수 있다.^{7,8} 고주파자극자극으로 대뇌피질의 활성성을 조절하여 파킨슨병에서 관찰되는 바닥핵의 기능장애에 의한 운동장애의 호전을 기대할 수 있다.^{9,10} 이전 연구들에서, 5 Hz의 반복적 경두개 자기자극을 일차 운동 피질에 주어 선택 반응시간을 줄이고, 서동증을 호전시켰으며,¹¹ 25 Hz의 자극을 운동피질과 등가쪽 전전두엽피질에 주어 10 m 보행에 걸리는 시간을 줄이는 효과를 확인하였다.¹² 최근 파킨슨병에 다양한 형태의 증세적 치료가 도입되고 있으나, 반복적 경두개 자기자극 자체의 치료효과 혹은 효과의 지속성에 대한 논란이 아직 남아있다.^{13,14} 이 연구의 목적은 실제 치료와 거짓치료를 받은 환자에서 보행동결과 함께 파킨슨병의 운동증상과 비운동증상에 대한 고주파 경두개자기자극의 효과를 분석하고자 한다.

대상과 방법

1. 대상

2013년 6월부터 2014년 7월까지 충남대학교병원 이상운동질환 외래를 방문한 파킨슨병 환자 중 심한 보행동결을 보이는 환자들을 선정했다. 선정기준으로는 1) Queen Square brain bank에서 제시한 파킨슨병 진단기준에 합당하고, 2) 6개월 이상 파킨슨병에 대한 약물 치료를 한 환자 중 최선의 약물치료에도 보행동결이 호전되지 않는 환자, 3) 레보도파 등가정량(levodopa equivalent dose)이 최근 4주 내에 변화가 없었던 환자, 4) 20세 이상이며 호엔야단계(Hoehn and Yahr stage) 2-4의 환자, 5) 보행에 영향을 주는 다른 약물들의 복용이 없는 환자들을 포함했다. 제외기준으로는 1) 한국형 간이정신상태검사(Korean version of Mini-Mental Status Examination score, K-MMSE) 점수가 18점 이하로 심한 인지장애가 있는 환자, 2) 경두개자기자극 치료의 금기에 해당하는 금속 물질(뇌심부자극전극, 뇌동맥류 클립, 심장 박박 조정장치)이 체내에 있는 경우, 뇌전증, 만성두통, 두개골절 등이 있는 환자, 3) 이전에 경두개자기자극 치료를 받은 기왕력이 있는 환자, 4) 뇌자기공명영상에서 비전형 파킨슨병 혹은 혈관성 파킨슨증을 의심할 수 있는 환자, 5) 신경근육질환,

관절의 이상으로 보행장애를 보이는 환자, 6) 갑자기 약효가 떨어지거나, 이상성 운동이상증과 같이 심한 운동동요증상을 보이는 경우, 7) 최근 4주 이내에 다른 임상시험에 참여한 기왕력이 있는 환자는 모두 제외했다.

2. 연구의 승인, 환자 동의

이 연구는 충남대학교병원 임상시험연구센터의 승인을 받았으며 헬싱키 선언을 준수하여 진행되었다. 자발적으로 연구 참여에 동의하는 환자에게 직접 동의서에 사인을 받고 연구를 수행했다

3. 연구 설계

이 연구는 전향적, 무작위, 이중맹검, 거짓-대조(1:2) 연구로 진행했다. 모든 환자는 무작위 숫자를 부여 받았으며 환자의 정보를 모르는 자기자극 치료자가 연구 종료 시점까지 자극을 주었다. 경두개자기자극은 레보도파를 복용한 후 1-2시간 사이에 약효가 있는 상태(on state)에서 수행했으며, 10일간 연속적으로 시행하였다. 모든 환자는 입원하여 약 용량 및 종류의 변화가 없도록 연구자가 관리하였고, 반복적 경두개자기자극치료 후 바로 30분 동안 보호자 및 간병인과 함께 보행재활을 하도록 최대한 노력했다. 결과 비교는 자기자극치료 전(T0D)과 10일간의 자기자극 치료 후(T10D), 그리고 자기자극치료 전부터 6주 후(T6W)에 각각 시행하였다.

4. 경두개 자기자극 계획

자극부위는 세 곳을 하였으며, 다리에 해당하는 양측 운동피질은 매일 자극하였고, 등가쪽 전전두엽피질은 하루에 한군데씩 양측을 번갈아 자극했다. 다리에 해당하는 운동피질은 뇌의 정중앙에 위치하여 초점을 잡기가 어려웠고 3D T1 뇌자기공명영상을 촬영 후 재구성하여 Brainsight™ 소프트웨어를 사용하여 가장 적절한 부위를 선택하여 자극하였다. 우선 환자의 3D T1 뇌자기공명영상 파일을 소프트웨어에 구동시켜 3차원적인 뇌구조를 만든 후, 네비게이션 시스템을 통해 환자의 코 끝, 미간 사이(nasion), 양측 이주(tragus)를 선택하여 해부학적인 위치를 서로 맞췄다. 자극하고자 하는 위치를 선정할 때 모니터상에서 구현된 3차원적 뇌 구조를 보면서 코일의 위치를 움직이며, 실시간으로 변하는 X, Y, Z축의 좌표, 궤적(trajecory)을 Talairach 좌표와 비교하여 초점 좌표를 정하여 자극하였다. 자극의 빈도는 5 Hz로 자극의 강도는 휴식운동역치의 110%로 적용하였고,

휴식운동역치의 정의는 전경골근육에서 연속된 10회의 운동유발전위를 얻기 위한 연속된 10회의 자극 중 5회 이상에서 50 μ V의 진폭을 얻어내는 최소한의 자극 강도로 정의하였다. 모든 환자에서 역치와 운동유발전위의 강도 변화를 최소화하기 위해 눈을 감고 의자에 편하게 앉아 있는 상태에서 최대한 편한 자세를 유지하도록 했다. 운동유발전위를 통한 근전도 활성을 측정하였고, 자극기간은 10초, 자극과 자극 사이의 간격은 5초로 하였다. 총 하루에 1200회, 세 부위를 자극하였고, 10일 동안 지속적으로 동일한 시간대에 자극하였다. 거짓 자극 그룹에서는 두개의 코일을 사용하였다. 한 개의 코일은 자극기에 연결하지 않고 자극하려는 두피에 위치시키고, 나머지 코일은 전 코일 위에 180도 각도로 돌려서 위치시켰다. 따라서 환자는 거짓 코일이 자극부위에 닿아 있는 상태에서 자극기간 동안 동일한 소리를 들을 수 있었다. 자극기는 Magstim stimulator (Magstim Rapid 2 V11.0; The Magstim Co. Ltd., Dyfed, UK)를 사용하였고 코일은 이상성 전류를 얻을 수 있는 8자 코일을 사용하였다.

5. 임상적 평가와 변수의 분석

보행과 관련된 변수는 동일한 평가자가 측정하였다. 변수의 결과는 반복적으로 6회 시행 후 평균값을 선택하였다. 보행에 관련된 측정 변수는 매일 동일한 장소, 시각적 큐가 없는 상황에서 동일한 시간에 시행하였다. 보행동결에 대한 측정 변수에 대해 아래와 같이 정의하였다.

- 총 10 m 걷는 데 걸리는 시간(T10 m): 10 m를 걷는데 걸리는 시간을 총 6번 반복 측정한 평균값
- 방향전환 시 걸리는 시간(TT): 180도 방향을 바꾸는 동안 걸리는 시간을 총 6번 반복 측정한 평균값
- 총 10 m 걷는데 사용된 보행 수(N10 m): 10 m를 걷는데 걸린 보행 수를 총 6번 반복 측정한 평균값
- 방향전환 시 사용된 보행 수(NT): 180도 방향을 바꾸는 동안 걸린 보행 수를 총 6번 반복 측정한 평균값

또한, 경두개자기자극 전 후로 Unified Parkinson disease rating scale (UPDRS)을 사용하여 운동증상을 평가하였고, 보행동결 설문지 (FoG questionnaire, FoG-Q)를 사용하여 주관적인 보행동결 정도를, 동적보행분석(kinematic gait analysis)을 사용하여 객관적인 보행동결 차이를 비교했다. 동적보행분석을 위해서 15개의 발광 마커를 골반, 양쪽 무릎과 발목에 붙이고 12개의 MX-T20 카메라로 보행분석 동안 마커의 위치를 3차원적으로 모니터 했다. 동적보행분석으로 보조(cadence), 보폭시간(stride time), 걸음시간(step time), 시작시간(initiation time), 걸음길이(step length), 보폭길이(stride length), 속도(velocity), double

support time, single support time, limp index, 관절운동범위(range of articular motion) 등을 분석했다(Vicon MX-GIGANET, Vicon motion system Ltd. UK). 동시에 인지기능을 포함한 비운동증상들을 측정하였고, 한국간이정신상태검사(K-MMSE), Mini-Mental state (3MS) test, Montreal Cognitive Assessment (K-MoCA), Frontal assessment battery (FAB), 39-item Parkinson disease questionnaire (K-PDQ39) 및 Non-Motor Symptom Scale (K-NMSS)을 사용했다. 비운동증상에 대한 설문지는 이전에 실증된 한국어 버전을 사용했다.¹⁵

6. 통계 분석

보행관련변수 및 FoG-Q, UPDRS, 동적보행 분석자료, 비운동증상은 경두개 자기자극 전후(T0D-T10D)로 Wilcoxon's signed rank test로 비교하였다. T0D-T6W까지의 일련의 다양한 변수들의 변화는 repeated measure ANOVA로 분석하였다. 그룹 내에서 동적보행 분석자료, UPDRS part III 점수의 변화는 Mann-Whitney test를 사용하여 분석하였다. 나이, 보행속도의 변화, UPDRS part III 점수, PDQ-39는 Spearman's test를 사용하여 분석하였다. 통계분석에는 SPSS Ver 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였고, p -value는 0.05 미만을 통계적 유의성이 있음으로 정의하였다.

결 과

총 15명의 환자가 등록되었다. 실제자극그룹에는 두 명의 환

Figure 1. Flowchart of patient group. rTMS, repetitive transcranial magnetic stimulation.

자가 프로토콜 위반으로 탈락되었다. 한 환자는 6주차 추적조사에 나오지 않아서 10일 자극 후의 결과만 사용하였다. 거짓치료 그룹에서 한 명은 자기자극치료의 불분명한 효과로 인해 중도 포기하였다. 최종 분석은 총 12명의 환자 데이터를 사용하였다 (Fig. 1). 경두개 자기자극 치료를 하면서 그리고 추적조사 기간에서 어떤 부작용도 발견되지 않았다. 평균 UPDRS part I, II, III 그리고 총점은 거짓치료그룹에서 약간 높았으나 통계적인 차이는 없었으며, 두 군에서 다른 기본 특성들은 동일했다 (Table 1).

Table 1. Clinical characteristics of participants

Variables	Patients (n=12)		p value
Group	Real (n=8)	Sham (n=4)	
Age (year)	69.8 (8.2)	73.3 (1.9)	0.282
Sex (M/F)	7/1	1/3	
H & Y Stage			
2	0	0	
2.5	0	0	
3	8	3	
4	0	1	
UPDRS part I	11.6 (4.7)	21.8 (7.9)	0.021*
UPDRS part II	15.4 (7.4)	25.3 (7.9)	0.059
UPDRS part III	36.1 (9.8)	39.5 (8.7)	0.575
UPDRS total	63.1 (16.8)	86.5 (21.1)	0.062
Duration (month)	76.1 (37.1)	64.3 (19.0)	0.567
LED	1134.4 (556.0)	1082 (328.1)	0.514
MMSE	24.4 (4.1)	23.0 (4.5)	0.610
RMT	81.9 (9.2)	77.5 (22.2)	0.933

H-Y; Hoehn and Yahr, UPDRS; Unified Parkinson's Disease Rating Scale, LED; Levodopa equivalent dosage, MMSE; Mini-mental state examination, RMT; Resting motor threshold.

1. 보행동결, 보행동결 설문지, 운동증상의 분석

실제자극그룹에서 T10m, velocity, N10m, NT, FoG-Q 및 UPDRS-part III 점수는 10일간 반복적 경두개자기자극을 시행한 후 유의하게 호전되었다($p=0.030, 0.004, 0.027, 0.005, 0.002, 0.022$). 또한 velocity, NT, FoG-Q 및 UPDRS-part III 점수는 6주까지 호전된 상태로 유지되었다($p=0.001, 0.046, 0.000, 0.002$). 거짓자극그룹에서는 연구 전 후로 호전된 변수는 없었다. 두 그룹간 분석에선 T10m, velocity, N10m, NT, FoG-Q 및 UPDRS-part III 점수에서 유의한 차이를 보였다($p=0.039, 0.007, 0.015, <0.001, 0.034, 0.004$) (Table 2). 또한 10일간의 자극이 끝난 시점(T10D)에서 UPDRS-part III 중 상지(upper limb), 운동불능(akinesia) 점수가 유의하게 호전되었다($p=0.004, 0.016$). 그리고 상지, 하지(lower limb), 축성(axial), 경직(rigidity) 그리고 운동불능점수 또한 6주 후 추적 조사 시점(T6W)에서도 통계적인 유의성을 보였다($p=0.008, 0.008, 0.048, 0.016, 0.016$) (Table 5).

2. 비운동증상의 분석

비운동증상은 K-NMSS와 K-PDQ39로 측정하였고, 실제자극 그룹에서 자극 후 10일 된 시점(T10D)에서 유의하게 호전되었고($p=0.025, 0.017$), 6주 후 추적조사 시점(T6W)에서도($p=0.002, 0.002$) 호전을 보였다. 그러나 K-MoCA, FAB 점수에서는 자극 전 후로 차이가 없었다. 거짓자극그룹에서는 자극 전 후로 비운동증상에 차이는 없었다. 두 그룹 간에서 K-NMSS와 K-PDQ39를 비교했을 때 통계적 유의성이 관찰되었다($p=0.006, 0.010$) (Table 3).

Table 2. Changes of FoG parameters, FoG-Q, and UPDRS part III score from baseline to 6 weeks

Parameters	Real stimulation group					Sham stimulation group					p value ^c
	T0D	T10D	T6W	p value ^a	p value ^b	T0D	T10D	T6W	p value ^a	p value ^b	
T10m	19.5 (9.6)	10.1 (1.9)	12.2 (4.7)	0.030*	0.124	21.3 (7.8)	21.2 (7.6)	31.0 (19.6)	1	0.491	0.039*
TT	5.8 (4.6)	1.9 (0.4)	2.4 (1.3)	0.056	0.179	5.0 (2.4)	5.7 (2.1)	8.2 (6.1)	0.465	0.115	0.194
Velocity	0.63 (0.25)	1.03 (0.14)	0.91 (0.28)	0.004*	0.001*	0.52 (0.18)	0.52 (0.17)	0.42 (0.21)	1	0.264	0.007*
N10m	34.3 (13.0)	20.6 (3.9)	22.7 (7.1)	0.027*	0.173	38.8 (12.4)	39.8 (12.5)	54.5 (28.2)	0.414	0.323	0.015*
NT	8.1 (2.6)	4.0 (1.1)	3.6 (1.5)	0.005*	0.046*	8.5 (3.8)	8.8 (4.2)	11.0 (5.6)	0.564	0.137	<0.001**
FoG-Q	19.6 (5.0)	9.8 (2.5)	10.6 (4.7)	0.002*	<0.001**	18.5 (2.1)	18 (3.7)	17.8 (4.0)	0.854	0.983	0.034*
UPDRS-part III	36.1 (9.8)	22.9 (6.4)	20.7 (7.7)	0.022*	0.002*	39.5 (8.7)	40.0 (10.2)	43.3 (12.3)	0.854	0.242	0.004*

p value < 0.05*, < 0.001**.

p value^a: Wilcoxon's signed rank test between T0D and T10D.

p value^b: Repetitive measure ANOVA from T0D to T6W.

p value^c: Repetitive measure ANOVA between real and sham group (Inter-group analysis).

T0D, baseline; T10D, after 10 days of stimulation; T6W, 6 weeks from the baseline; Total time in 10 m-gait; TT, Total time in turning; N10m, Number of steps in 10 m-gait; NT, Number of steps in turning; FoG-Q, Freezing of gait questionnaire; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

3. 동적보행분석

운동분석시스템을 사용한 자기자극 전후(T0D-T10D)에서 보행분석은 실제로 자극한 그룹에서 보행시작시간(gait initiation time)의 호전($p=0.012$)을 보였으나, 다른 보행에 관련된 변수들은 유의한 호전은 관찰되지 않았다. 거짓자극그룹에선 보행시작시간, 보폭시간에서 미미한 호전이 관찰되었으나 다른 보행 분석 변수들에선 모두 변화가 없었다. 두 그룹 사이에선 보조(cadence), 보폭시간(stride time), 걸음시간(step time)에서 유의한 차이를 보였다($p=0.028, 0.048, 0.028$) (Table 4). 관절 움직임의 정도는 자극 후에 조금 더 정상 범위로 가까워지는 경향을 보였다(Fig. 2).

4. 보행동결 설문지의 변화량과 다른 변수들의 관계 분석

FoG-Q의 변화량과 Velocity의 변화량 사이에선 보통의 상관관계를 보였고($r=0.431$), FoG-Q의 변화량과 K-PDQ39의 변화량($r=0.462$) 및 FoG-Q의 변화량과 UPDRS part III의 변화량에서도 보통의 상관 관계($r=0.462$ $r=0.603$)를 보였다. FoG-Q점수는 파킨슨병 환자의 나이와 강한 역의 상관관계를 보였다($r=-0.716$) (Fig. 3).

고 찰

이 연구에서 우리는 5Hz의 반복적 경두개자극을 다리에 해당하는 양측 운동피질에 매일, 그리고 등가쪽 전전두엽피질에 하루씩 번갈아서 한 번 10일 동안 자극하였을 때, 파킨슨병

Table 3. Changes of various nonmotor symptoms including cognitive functions

Parameters	Real stimulation group					Sham stimulation group					p value ^c
	T0D	T10D	T6W	p value ^a	p value ^b	T0D	T10D	T6W	p value ^a	p value ^b	
K-MMSE	24.4 (4.1)	25.5 (3.0)	26.7 (1.9)	0.572	0.396	23.0 (4.5)	23.8 (3.8)	22.8 (3.3)	0.854	0.935	0.232
3MS	79.5 (12.9)	84.1 (9.0)	85.4 (8.8)	0.206	0.293	68.3 (18.5)	71.5 (11.6)	74.0 (15.8)	0.465	0.431	0.462
K-MoCA	17.8 (4.4)	17.5 (3.7)	20.4 (4.0)	0.730	0.123	13.3 (4.1)	12.0 (5.5)	14.0 (4.5)	0.257	0.485	0.264
FAB	11.9 (2.2)	10.8 (2.3)	12.0 (2.8)	0.056	0.382	7.8 (1.7)	7.5 (1.7)	8.0 (1.4)	0.317	0.681	0.764
K-NMSS	67.6 (42.3)	36.1 (23.7)	24.9 (18.5)	0.025*	0.002*	141.8 (51.7)	161.5 (39.4)	191.5 (47.9)	0.465	0.158	0.006*
K-PDQ39	61.9 (22.8)	31.5 (26.9)	27.7 (13.8)	0.017*	0.002*	100.0 (25.9)	101.8 (17.9)	102.3 (13.3)	0.465	0.687	0.010*

p value < 0.05*, < 0.001**.

p value^a: Wilcoxon's signed rank test between T0D and T10D.

p value^b: Repetitive measure ANOVA from T0D to T6W.

p value^c: Repetitive measure ANOVA between real and sham group (Inter-group analysis).

K-MMSE; Korean version of Mini-mental status examination, 3MS; Modified mini-mental state test, K-MoCA; Korean version of Montreal cognitive assessment, FAB; Frontal assessment battery, K-PDQ39; Korean version of 39-item Parkinson disease questionnaire, K-NMSS; Korean version of Non-motor symptoms scale.

Table 4. Changes of FoG using kinematic gait analysis

Parameters	Real stimulation group			Sham stimulation group			p value ^b
	T0D	T10D	p value ^a	T0D	T10D	p value ^a	
Initiation (sec)	0.88 (0.87)	0.24 (0.14)	0.012*	1.16 (1.34)	0.33 (0.22)	0.068	1
Cadence (steps/min)	105.6 (16.6)	125.5 (29.1)	0.093	131.5 (47.2)	116.6 (45.7)	0.144	0.028*
Step length (m)	0.30 (0.06)	0.37 (0.15)	0.293	0.23 (0.09)	0.28 (0.14)	0.068	0.933
Step time (sec)	0.58 (0.09)	0.50 (0.09)	0.123	0.48 (0.13)	0.55 (0.15)	0.465	0.048*
Stride length (m)	0.58 (0.13)	0.71 (0.30)	0.446	0.41 (0.19)	0.55 (0.27)	0.068	0.933
Stride time (sec)	1.16 (0.18)	1.00 (0.20)	0.483	0.99 (0.27)	1.13 (0.31)	0.068	0.028*
Walking speed (m/s)	0.51 (0.16)	0.72 (0.31)	0.093	0.40 (0.13)	0.46 (0.15)	0.465	0.683
Double support time (%)	34.3 (6.4)	30.3 (9.2)	0.208	30.2 (7.7)	31.6 (4.9)	0.068	0.154

p value < 0.05*, < 0.001**.

p value^a: Wilcoxon's signed rank test between T0D and T10D.

p value^b: Mann-Whitney test between real and sham group.

Table 5. Changes of UPDRS motor subscore from baseline to 6 weeks

UPDRS motor subscore	Real stimulation group					Sham stimulation group					<i>p</i> value ^a	<i>p</i> value ^b
	T0D	T10D	T6W	Change ^a	Change ^b	T0D	T10D	T6W	Change ^a	Change ^b		
Upper limb score (item 20-25)	14.3 (5.3)	9.3 (4.3)	7.6 (3.3)	5.0 (4.2)	6.7 (4.6)	14.8 (4.7)	15.8 (4.3)	15.0 (4.8)	1.0 (1.2)	0.3 (2.6)	0.004*	0.008*
Lower limb score (item 20,22,26,29)	7.4 (3.8)	4.3 (1.8)	3.9 (2.3)	3.1 (4.9)	3.6 (4.1)	8.3 (3.8)	8.5 (2.6)	9.8 (3.9)	0.3 (1.5)	1.5 (0.6)	0.368	0.008*
Axial score (item 27-30)	5.8 (0.9)	4.3 (2.1)	3.7 (2.1)	1.5 (1.9)	2.1 (2.4)	6.8 (1.7)	5.8 (0.5)	8.0 (2.6)	1.0 (1.6)	1.3 (3.2)	0.808	0.048*
Tremor (item 20,21)	2.8 (2.0)	1.6 (0.9)	1.4 (1.0)	1.1 (2.1)	1.5 (1.8)	4.0 (2.8)	4.5 (1.3)	3.3 (2.2)	0.5 (2.1)	0.8 (1.9)	0.283	0.933
Rigidity (item 22)	5.4 (3.6)	4.0 (2.6)	3.7 (3.1)	1.4 (3.0)	1.7 (3.7)	6.5 (4.0)	6.3 (2.9)	8.5 (3.8)	0.3 (2.4)	2.0 (0.8)	0.683	0.016*
Postural instability (item 30)	1.6 (0.5)	1.1 (0.6)	1.1 (0.7)	0.5 (0.5)	0.6 (0.7)	1.8 (0.5)	2.0 (0)	2.0 (0)	0.3 (0.5)	0.3 (0.5)	0.109	0.109
Akinesia (item 23-26)	13.0 (4.9)	8.0 (3.6)	6.4 (3.0)	5.0 (5.0)	6.7 (3.9)	12.5 (4.2)	13.5 (5.0)	12.8 (4.0)	1.0 (1.4)	0.3 (1.9)	0.016*	0.016*
Bradykinesia (item 31)	1.4 (0.5)	1.0 (0)	1.0 (0.6)	0.4 (0.5)	0.5 (0.9)	2.5 (0.6)	2.0 (0.8)	2.0 (0.8)	0.5 (0.6)	0.5 (0.6)	0.808	1

p value <0.05*, <0.001**.

Change^a: Difference between T0D and T10D.

Change^b: Difference between T0D and T6W.

p value^a: Mann-Whitney test between real and shamgroup (difference T0D with T10D).

p value^b: Mann-Whitney test between real and shamgroup (difference T0D with T6W).

UPDRS; Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

Figure 2. Changes of joint motion (hip, knee, ankle) between pre-rTMS (T0D) and post-rTMS (T10D). Significant difference was not shown in angular movement of three major joint of lower limbs using kinematic gait analysis system.

환자의 보행동결증상이 10일 자극 후, 6주 후 추적 조사 시점에서 유의하게 호전됨을 관찰하였다. 게다가 UPDRS part III와, 인지기능을 제외한 비운동증상 점수도 호전됨을 관찰하였다. 이전 연구에서는 소수에서만 파킨슨병에 대한 반복적 경두개 자기자극 치료의 보행동결에 대한 객관적인 변화와 주관적인 변화를 함께 분석했다.^{13,16} 이 연구에서는 보행동결과 연관된 다양한 변수들 및 FoG-Q에 대한 주관적인 변화와 동적보행분석을 활용한 객관적인 검사를 같이 확인하였으며, 경두개자기 자극 효과에 대해 6주까지 추적 조사하였다. 이전 연구들에서 파킨슨병 환자의 보행을 동적보행분석 방법으로 분석하였을 때 cadence, stride length, walking speed, ratio of single support/double support는 정상인에 비해 감소되었고, 반면에 double support time과 stride time은 증가되었다.¹⁷ 또한 발목과 고관절이 움직이는 각도의 범위가 감소되었다고 보고했다.¹⁸ 이 연구에서도 경두개자기자극 전 동적보행분석에서 고관절과 무릎 및 발목 움직임의 각도 범위는 정상인에 비해 감소되어 이전 연구와 동일한 결과를 보였다. Arias 등의 연구에 의하면, 10일 동안 1 Hz로 정수리를 자극한 경우 실제로 자극하거나 거짓 자극을 하거나 cadence, velocity 및 stride time에는 차이가 없음을 보고하였다.¹⁹ 우리 연구 결과가 선행 연구와 차이를 보이는 이유는 자극 프로토콜의 차이에 있다. 이 연구에서 사용한 고주파 (5Hz) 자극은 저주파(1Hz)와는 달리 대뇌 피질의 흥분성을 증가시키는데 유용하며, 8자 코일 역시 원형 코일에 비해 자극 부위를 더 정확히 자극할 수 있는 장점이 있다.^{7,20} 또한 3D T1 뇌

Figure 3. $\Delta\text{FoG-Q}$ is inversely correlated with (A) Age ($R=-0.716$) and correlated with (B) $\Delta\text{Velocity}$ ($R=0.683$), (C) $\Delta\text{UPDRS-motor}$ subscale ($R=0.603$), D) $\Delta\text{K-PDQ39}$ ($R=0.462$). Δ ; Variation between T0D and T10D, FoG-Q; Freezing of gait questionnaire, UPDRS; Unified Parkinson's Disease Rating Scale, K-PDQ39; Korean version of 39-item Parkinson's disease questionnaire.

자기공명영상을 재구성하여 Brainsight™ 소프트웨어로 매핑하여 정확한 자극부위를 선택한 점도 자극의 정확도를 올릴 수 있었던 이유로 생각된다. 반복적 자기자극을 10일 시행한 후, 그리고 6주 때까지 실제자극그룹에서만 보행관련 변수들과 FoG-Q, UPDRS part III가 호전된 것은 반복적 자기자극의 위약 효과라기보다는 직접적인 효과를 시사하며, 누적 효과도 존재함을 알 수 있다. 하지만 적은 인원수의 환자들로 인하여 두 그룹간의 결과 해석에 주의를 해야 할 것으로 생각된다. 최근 연구들에서, 혈관성 파킨슨증 환자를 대상으로 한 반복적 경두개 자기자극 연구에서 5 Hz로 5일간 자극한 후 10 m 보행에 걸리는 시간이 4주동안 호전됨을 보고했고²¹ 파킨슨병 환자에서 25 Hz로 8회기, 4주동안 자극한 후 10 m 보행에 걸리는 시간이 호전되었고²² 5 Hz로 10일간 자극한 후 한 달까지 보행속도가 호전됨을 보고하였다.¹⁰ 이번 연구에서도 보행동결 관련 변수들과 FoG-Q, UPDRS Part III 점수가 6주까지 호전된 상태를 유지했

는데 이는 경두개 자기자극의 장기 증강 효과(long term potentiation, LTP)와 관련될 가능성이 있다. 최근에 동물실험연구에서 반복적 경두개자기자극으로 인해 N-methyl-D-aspartate 수용체 (NMDA-R)의 상향 조정 및 brain-derived neurotrophic factor (BDNF) 신호가 증가함을 보고했다.^{23,24} 이런 신경영양인자들은 장기 증강 효과를 조절하는데 중요하게 작용하며, 피질 흥분성과 시냅스의 연결성 조절과 연관돼 있음이 보고되었다. 따라서 이번 연구에서 보행동결 관련 변수들이 지속적으로 호전된 상태를 유지했던 이유는 위와 비슷한 맥락에서 생각해 볼 수 있을 것이다. 또한 반복적 경두개 자기자극 후 바로 보행연습을 시킨 점은 시냅스간의 변화 후에 운동 학습을 통한 신경 활동의 강화를 유발했을 가능성도 고려해 볼 수 있다.^{25,26} 이 연구에서 자극은 약물에 대한 효과가 가장 좋은 상태(레보도파 복용 후 1-2시간 사이)에서 시행했다. 그 이유는 도파민이 운동 피질에서 피질 가소성을 증가시켜 피질 네트워크로의 흥분성 입력

을 좀더 용이하게 받아들이도록 만들기 때문이다. 또한, 비정상적인 전운동피질(premotor cortex)에서 운동피질로의 기능적 연결이 도파민에 의해 향상되어 기능 회복을 가져올 수 있다.²⁷⁻²⁹

보행동결은 주로 보행 시작 시, 목표지점으로 가까워질 때, 방향전환 및 좁은 공간을 지나갈 때 잘 발생하기 때문에 이와 동일한 상황에서 관찰하고 분석하는 것이 중요하다. 동적보행분석은 삼차원 공간에서 정확하게 관절 움직임의 연속적인 궤도와 여러 가지 보행 관련 변수들을 분석할 수 있으나, 총 길이가 5 m로 다소 짧으며, 보행동결이 가장 잘 발생하는 방향전환은 포함하지 않는다는 단점이 있다. 반면에 이 연구에서 우리가 정의한 보행동결에 대한 측정변수들은 위와 같은 단점을 보완하여 실생활과 최대한 비슷한 환경을 반영하였다. 충분한 보행 거리(10 m)와 방향전환에 관한 시간과 보행 수를 6회 반복하여 평균값을 사용하여 최대한 보행동결의 특성을 반영하여 분석을 했다. 또한 이전에 이미 검증된 FoG-Q를 사용하여³⁰ 경도개 자기자극 전후 그리고 6주때까지 비교하여 이 연구에서 정의한 보행동결 변수들과의 양의 상관관계를 검증하였다. 또한 보행과 연관된 운동증상들 및 일상생활 활동은 보행동결과 밀접하게 연관되어 있으며, 보행동결에서 자기자극의 효과는 환자의 나이와 역의 상관관계가 있음을 확인하였다.

파킨슨병에서 경도개자기자극의 비운동증상에 대한 효과를 본 연구는 거의 없는데, 비운동증상의 병태생리에 대해 아직 명확히 알려져 있지 않기 때문이다. 이전에 신경통증 혹은 만성 통증등의 감각증상들이 운동피질 부위의 자기자극 치료 후 호전된 보고가 있었다.^{31,32} 이는 감정과 연관된 통증이 변연계에 의해 미세하게 조절되고 있으며, 변연계는 안와전두엽 및 전전두엽과 밀접하게 연결되어 있다. 따라서 경도개 자기자극으로 변화된 도파민성 신호가 변연계와 연관된 탈구심성 피질 부위의 재조합에 영향을 미쳐 감각증상을 호전을 가져왔을 수 있다.³³ 또한 파킨슨병 환자들이 호소하는 다수의 감각증상들은 운동증상들과 많이 연관되어 있다. 이 연구에서도 경도개 자기자극 후 UPDRS 운동점수 중 무운동(akinesia) 및 상지 점수(upper limb score)가 통계적으로 유의하게 호전되었으며, 비운동증상 중 기분과 관련된 항목의 호전이 관찰되었다. 따라서 파킨슨병의 운동증상과 비운동증상 사이에 연결된 기전이 존재할 수 있으며, 경도개 자기 자극에 의해 동시에 영향을 받을 수 있을 것이다.

이 연구의 제한점은 우선 적은 수의 환자가 등록된 점이다. 이로 인해 실제로 자극을 받은 군에서 자극 전 후 비교에서 보행, 운동 및 비운동증상들이 통계적으로 유의한 호전을 보였으나, 호전된 변수들을 거짓 자극을 받은 군과 비교할 때 통계적인 유의성 판단에 주의를 요하게 되었다. 또한 장기 증강 효과에 영향을 주는 BDNF의 다형성 같은 유전성 변이를 갖는 환자

를 제외하지 않은 점이다.³⁴

이 연구에서 우리는 보행동결을 보이는 파킨슨병 환자에서 고주파를 이용한 반복적 경도개자기자극치료의 안전성 및 운동 증상 및 비운동증상에 대한 효과를 관찰하였다. 이 결과는 파킨슨병에서 약물치료와 함께 비침습적 치료인 경도개 자기자극 치료의 시도가 가능함을 보여주었다. 추후 연구에서는 보행동결을 보이는 파킨슨병 환자에게 자기자극치료의 직접 및 누적 효과를 분석하기 위해 조직적이고 구조화된 대규모 연구가 필요할 것으로 생각된다.

Acknowledgements

This work was supported by the research grant from the research fund of 2013 Geriatric Health Care Center of Chungnam National University Hospital.

REFERENCES

- Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov Disord* 2004;19:871-884.
- Fahn S. The freezing phenomenon in parkinsonism. *Adv Neurol* 1995; 67: 53-63.
- Giladi N, Kao R, Fahn S. Freezing phenomenon in patients with parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 1997;12:302-305.
- Ambani LM, Van Woert MH. Start hesitation: a side effect of long-term levodopa therapy. *N Engl J Med* 1973;288:1113-1115.
- Espay AJ, Fasano A, van Nuenen BF, Payne MM, Snijders AH, Bloem BR. "On" state freezing of gait in Parkinson's disease: a paradoxical levodopa-induced complication. *Neurology* 2012;78:454-457.
- Okuma Y. Freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neurol* 2006;253: 27-32.
- Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol* 2001; 112:1367-1377.
- George MS, Nahas Z, Kozel FA, Li X, Denslow S, Yamanaka K, et al. Mechanisms and state of the art of transcranial magnetic stimulation. *J ECT* 2002;18:170-181.
- Ellaway PH, Davey NJ, Maskill DW, Dick JP. The relation between bradykinesia and excitability of the motor cortex assessed using transcranial magnetic stimulation in normal and parkinsonian subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;97:169-178.
- Khedr EM, Farweez HM, Islam H. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function in Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol* 2003;10:567-572.
- Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Grafman J, Hallet M. Akinesia in Parkinson's diseases. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology* 1994; 44:892-898.
- Khedr EM, Rothwell JC, Shawky OA, Ahmed MA, Hamdy A. Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation on motor perform-

- ance in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:2201-2205.
13. Benninger DH, Iseki K, Kranick S, Luckenbaugh DA, Houdayer E, Hallet M. Controlled study of 50-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of Parkinson disease. *Neurorehabil Neural Repair* 2012;26:1096-1105.
14. Rektorova I, Sedlackova S, Telecka S, Hlubocky A, Rektor I. Repetitive transcranial stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1518-1519.
15. Koh SB, Kim JW, Ma HI, Ahn TB, Cho JW, Lee PH, et al. Validation of the Korean-version of the nonmotor symptoms scale for Parkinson's disease. *J Clin Neurol* 2012;8:276-283.
16. Cole MH, Silburn PA, Wood JM, Worringham CJ, Kerr GK. Falls in Parkinson's disease: kinematic evidence for impaired head and trunk control. *Mov Disord* 2010;25:2369-2378.
17. Delval A, Salleron J, Bourriez JL, Bleuse S, Moreau C, Krystkowiak P, et al. Kinematic angular parameters in PD: reliability of joint angle curves and comparison with healthy subjects. *Gait Posture* 2008;28:495-501.
18. Roiz Rde M, Cacho EW, Pazinatto MM, Reis JG, Cliquet A Jr, Barasnevičius-Quagliato EM. Gait analysis comparing Parkinson's disease with healthy elderly subjects. *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68:81-86.
19. Arias P, Vivas J, Grieve KL, Cudeiro J. Controlled trial on the effect of 10 days low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on motor signs in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:1830-1838.
20. Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci* 2005;28:377-401.
21. Yip CW, Cheong PW, Green A, Prakash PK, Fook-Cheong SK, Tan EK. A prospective pilot study of repetitive transcranial magnetic stimulation for gait dysfunction in vascular parkinsonism. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115:887-891.
22. Lomarev MP, Kanchana S, Bara-Jimenez W, Iyer M, Wassermann EM, Hallett M. Placebo-controlled study of rTMS for the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:325-331.
23. Huang YZ, Rothwell JC, Edwards MJ, Chen RS. Effect of physiological activity on an NMDA-dependent form of cortical plasticity in human. *Cereb Cortex* 2008;18:563-570.
24. Wang HY, Crupi D, Liu J, Stucky A, Cruciata G, Di Rocco A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation enhances BDNF-TrkB signaling in both brain and lymphocyte. *J Neurosci* 2011;31:11044-11054.
25. Fisher BE, Wu AD, Salem GJ, Song J, Lin CH, Yip J, et al. The effect of exercise training in improving motor performance and corticomotor excitability in people with early Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:1221-1229.
26. Yang YR, Tseng CY, Chiou SY, Liao KK, Cheng SJ, Lai KL et al. Combination of rTMS and treadmill training modulates corticomotor inhibition and improves walking in Parkinson disease: a randomized trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2013;27:79-86.
27. Marié RM, Barré L, Dupuy B, Viader F, Defer G, Baron JC. Relationships between striatal dopamine denervation and frontal executive tests in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 1999;260: 77-80.
28. Mattay VS, Tessitore A, Callicott JH, Bertolino A, Goldberg TE, Chase TN et al. Dopaminergic modulation of cortical function in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002;51:156-164.
29. Suppa A, Iezzi E, Conte A, Belvisi D, Marsili L, Modugno N, et al. Dopamine influences primary motor cortex plasticity and dorsal premotor-to-motor connectivity in Parkinson's disease. *Cereb Cortex* 2010;20:2224-2233.
30. Giladi N, Shabtai H, Simon ES, Biran S, Tal J, Korczyn AD. Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 2000;6:165-170.
31. Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Zerah F, Bendib B, Cesaro P, et al. Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:612-616.
32. Lima MC, Fregni F. Motor cortex stimulation for chronic pain: systematic review and meta-analysis of the literature. *Neurology* 2008;70:2329-2337.
33. Koski L, Paus T. Functional connectivity of the anterior cingulate cortex within the human frontal lobe: a brain-mapping meta-analysis. *Exp Brain Res* 2000;133:55-65.
34. Cheeran B, Talelli P, Mori F, Koch G, Suppa A, Edwards M, et al. A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *J Physiol* 2008;586:5717-5725.