정신질환에 대한 새로운 기능외과적 치료

하 윤[1] · 김찬형[2] · 장종희[1] · 박용구[1] · 정상섭[1] · 장진우[1]
연세대학교 의과대학 신경외과학교실, 뇌연구소,[1] 정신과학교실[2]

ABSTRACT

Functional Neurosurgery for Psychiatric Disease

**Yoon Ha, MD, PhD,[1] Chan Hyung Kim, MD, PhD,[2] Jong Hee Chang, MD,[1]
Yong Gou Park, MD, PhD,[1] Sang Sup Chung, MD, PhD,[1] and Jin Woo Chang, MD, PhD[1]**

*[1]Department of Neurosurgery, [2]Psychiatry, Institute for Brain Research,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Despite a long and controversial history, psychosurgery has persisted as a modern treatment option for some severe, medically intractable psychiatric disorders. The empirical basis of psychosurgery is weak because of the lack of well-designed investigations. Several carefully conducted studies in which independent evaluation has been made, however, show convincingly that highly selective stereotactic operations on the brain can benefit some carefully selected, chronically ill psychiatric patients with a low rate of unwanted side effects. The goal of this article is to review the current state of psychosurgery. In this review, the definition of psychosurgery, patient selection criteria, and anatomical and physiological rationales for anterior cingulotomy, subcaudate tractotomy, anterior capsulotomy, limbic leukotomy, vagus nerve stimulation and deep brain stimulation are discussed. **(Korean J Psychopharmacol 2003;14(2):99-107)**

KEY WORDS : Psychosurgery · Cingulotomy · Subcaudate tractotomy · Anterior capsulotomy · Limbic leukotomy · Vagus nerve stimulation · Deep brain stimulation.

서 론

psychosurgery는 그 유용성에 대하여 많은 논란이 있었음에도 불구하고 정신질환의 치료방법의 하나로 발전해왔다. 1950년대 이후 정신질환에 대한 약물요법의 비약적인 발전으로 인해 수술적 치료에 대한 관심이 줄어들었으나 약물치료 등의 비수술적 치료법으로 치료가 되지 않는 일부의 난치성 정신질환 환자의 치료에 중요한 치료법으로 인정되고 있다. 또한 최근 신경과학 및 각종 영상장비의 발달로 말미암아 limbic system에 대한 생물학적 해부학적 지식이 축적되고 수술적 치료가 필요한 정신질환 환자들에 대한 비교적 정확한 선택이 가능해지면서 psychosurgery의 유용성에 대하여 긍정적인 결과들이 보고되고있다. 본 종설에서는 psychosurgery 중 비교적 많이 시행되고있는 anterior cingulotomy, subcaudate tractotomy, limbic leukotomy, anterior capsulotomy에 대하여 수술방법의 발전, 적응증 및 수

본 논문의 요지는 2002년 10월 25일 개최된 2002년도 대한신경정신의학회 추계학술대회 심포지움 "Neuroaugmentation in Psychiatric Disorders"에서 발표되었음.
교신저자 : 장진우, 120-752 서울 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 신경외과학교실
전화 : (02) 361-5624 · 전송 : (02) 393-9979
E-mail : jchang@yumc.yonsei.ac.kr

술결과를 살펴보고 최근 우울증치료에 효과가 있다고 보고되고있는 미주신경자극술(vagus nerve stimulation : VNS)과 파킨슨병의 치료에 이용되는 심부뇌자극술(deep brain stimulation : DBS)의 강박장애의 치료효과에 대하여 약술하고자 한다.

본 론

1. Psychosurgery의 역사

고대사회에서의 초기 psychosurgery는 정신질환자에 대해 시행된 두개골 천공술이었다. 그러나 현대적 의미의 psychosurgery는 1891년 Burckardt[1]가 여섯명의 치매와 공격성향을 가진 환자들에게 양쪽 대뇌피질의 일부를 제거하는 시술로 볼 수 있다. Burckhardt의 보고 이후로 정신질환자의 치료에 다양한 외과수술 방법들이 시도되어 왔다.[2] 1935년 Fulton과 Jacobson[3]은 동물의 전두엽을 제거함으로써 과제 수행(task performance)의 실패로 인한 신경증적 반응을 줄일 수 있음을 보고하였다. 이러한 실험적 보고를 바탕으로 혈관조영술의 개발자인 Egas Moniz[4]가 그의 동료 신경외과의사인 Almeida Lima의 도움을 받아서 정신질환자의 뇌에 무수알콜을 주입하여 prefrontal leukotomy를 시행하였다. Moniz는 20명의 환자중 14명의 환자에게서 치료효과를 보고하였다. 당시는 정신질환의 치료로 격리이외에는 특별한 방법이 없었고 환자 수용소도 매우 적어 정신질환자의 치료 및 관리가 큰 사회적 문제가 되었던 시기였다. 따라서 prefrontal leukotomy에 대한 장기적인 검증과 객관적인 평가 없이 의료계 내에서 폭발적인 주목을 받게 되었고 마침내 1949년에 Moniz는 Nobel생리 - 의학상을 수상하게 되었다.

신경정신과의사인 Walter Freeman은 Moniz의 보고가 있은 수개월 뒤 신경외과의사인 James Watts의 도움으로 미국에서 최초의 prefrontal lobotomy를 시행하였다.[5] 그들은 관상봉합부위 coronal suture 에서 전두엽 하부에 양측으로 burr hole을 뚫고 특수 제작된 leukotome을 midline까지 삽입한 뒤 전두엽 백질 부위 신경로를 절단하는 수술방법을 개발하였다(그림 1). 1942년 200예의 수술결과 보고는 전두엽증후군(frontal lobe syndrome), 간질, 무감동증, 주의력 결핍, 부적절한 행동

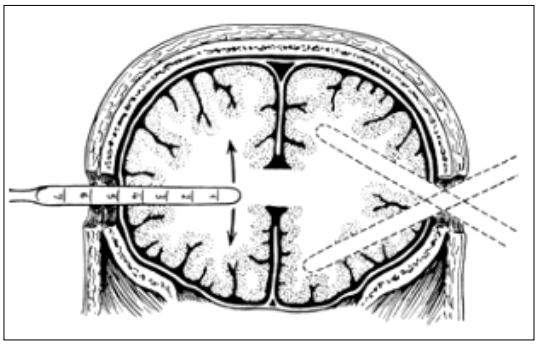

Figure 1. Schematic drawings of methods for prefrontal lobotomy by Freeman and Watts.

(inappropriate behavior)등의 부작용이 있음에도 불구하고 정신질환 치료에 효과적이었다고 하였다.[6] prefrontal lobotomy는 여러 가지 부작용에도 불구하고 광범위하게 이용되었는데 이는 Freeman자신이 수술법 보급에 대한 강한 열정과 노력때문만 아니라 당시에는 다른 뚜렷한 치료방법이 없었기 때문이었다.

Tooth와 Newton[7]은 1943년에서 1954년까지 standard prefrontal lobotomy를 시행 받은 10,365명의 환자들을 분석하였는데 70%에서 증상의 호전을 보였으며 6%의 치사율, 1%의 간질 합병증을 보고하였다. 1940년대 후반 bilateral inferior leukotomy, bimedial leukotomy, orbital gyrus undercutting 등의 방법들이 개발되었다. cerebral topectomy 및 anterior cingulectomy 등도 이시기에 개발된 수술법이다. Freeman[8]은 transorbital leukotomy를 개발하였는데 이 수술법은 위 눈꺼풀 밑으로 소형의 수술기구를 삽입한 뒤 안와상부를 뚫고 frontal orbital cortex의 thalamofrontal radiation을 긁어내서 손상시키는 방법이다. 이는 " ice - pick procedure " 라고도 불리웠고 최소한의 국소마취로 시술이 가능하여 당시에 광범위하게 이용된 수술방법이었다. 당시의 광범위하고 무분별한 수술행위는 psychosurgery의 성적을 낮추고 각종 합병증의 발생을 증가시켰다.

그러나, 정위기구(stereotactic device)의 개발로 psychosurgery의 획기적인 발전이 이루어졌다. 정위 수술기법의 도입으로 뇌안의 목표지점을 정확하게 파괴시킬 수 있게 되었다. Foltz와 White[9]는 stereotactic anterior cingulotomy(1962)를 시행하였으며 Knight[10]는 subcaudate tractotomy(1964)를 시행하였다. Lars Lek-

sell[11]역시 anterior capsulotomy를 시행하였으며 Kelly는 limbic leukotomy(subcaudate tractotomy and cinguolotomy, 1973)를 시행하였다. 이 시기에 hypothalamotomy, bilateral amygdalotomy, thalamotomy 등의 수술 방법도 보고되었다.

1954년 chlorpromazine의 개발로 정신질환의 효과적인 약물치료가 가능하게 되었다. 효과적인 약물치료의 도입, 수술적 치료의 남용과 합병증 등으로 인하여 psychosurgery의 이용은 거의 자취를 감추게 되었다. 그러나 새로운 약물들이 속속 개발되고 있음에도 불구하고 소수의 약물치료에 반응하지 않는 정신질환자들은 수술적 치료의 대상이 되고있으며 세계적으로도 소수의 병원에서 제한된 환자들을 대상으로 수술적 치료가 이루어지고있다.

2. Psychosurgery의 해부 및 생리학

1937년 Moniz가 prefrontal lobotomy를 발표한 이후 Papez[12]는 감정, 기억 및 불안에 관계된 뇌회로를 발표하였다(그림 2).

회로의 구성은 hypothalamus, septal area, hippocampus, mammillary body, anterior thalamic nuclei, cingulate gyrus 및 이들간의 상호 연결로이다. 이들 구조물들은 limbic system을 포함하는 것으로 1952년 McLean[13]은 anterior temporal cortex, amygdala, dorsomedial thalamic nuclei 등을 포함하는 새로운 회로를 제안한다. 정신질환에 대한 신경외과적인 수술은 이들 구조물들에 대한 외과적 시술을 말하는 것으로 일부의 학자들은 psychosurgery라는 용어보다는 limbic system surgery라는 용어를 선호하기도 한다.

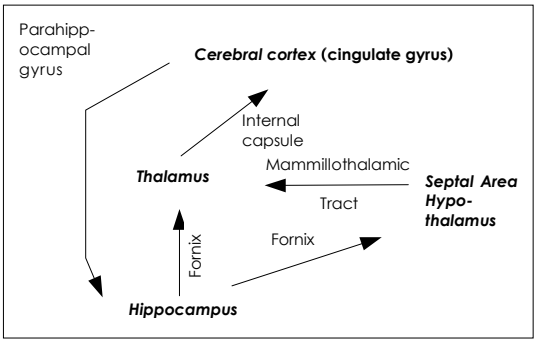

Figure 2. Papez circuits.

비록, 감정(emotion)에 대한 신경해부학적 및 신경생화학적인 기전에 대하여서는 자세히 알려져 있지 않으나 Papez 회로와 cortico - striato - thalamic 회로의 상호 연결이 정동장애, 강박장애 및 불안장애의 주된 병리기전으로 설명되고 있다. anterior cingulum과 같은 limbic system의 일부를 전기적으로 자극하여 자율신경계의 반응과 불안증의 정도를 조절할 수 있다. hypothalamus를 자극하는 경우, 자율신경계, 내분비계 및 다양한 운동기능의 변화를 초래한다. 즉, hypothalamus는 정서적인 상태의 표현의 정도를 조절하는 역할을 수행한다. Papez circuit는 hypothalamus로의 통로 역할을 하게 된다. paralimbic structure는 limbic system proper와 cortex 사이를 연결해주는 역할을 한다. 결국 limbic system의 역할은 체감각 및 내장감각을 고위 뇌피질과 연결시켜서 정신활동(psychic process)에 정서적인 색깔을 입히는 역할을 한다. 정서장애나 인지기능 장애를 보이는 각종 정신질환들은 limbic system의 조절기능장애로 인하여 발병하는 것으로 보여진다. 정동장애에 대한 현대의 신경생물학적 모델도 역시 limbic system과 그 연관 구조물들의 역할에 대하여 강조하고 있다.

신경외과, 생리학, 영상학적인 연구결과들은 강박장애의 병태생리기전으로 orbitofrontal cortex, striatum, thalamus, anterior cingulate cortex로 구성되는 회로의 역할에 대하여 주목하고있다. frontal - striatal - pallido - thalamic - frontal loop는 운동기능의 조절뿐만 아니라 강박장애의 몇몇 증상들과도 연관되어있다. MRI소견상 striatum의 국소이상 및 caudate nucleus의 크기 감소를 확인할 수 있다. 여러 종류의 neurochemical model들은 우울장애가 monoaminergic system의 기능이상으로 인하여 발병하며 특히 강박장애는 serotonergic system의 장애와 관련되고 있다고 본다. 비록 우울증, 강박장애, 불안장애 등에 관한 정확한 기전은 밝혀져 있지않으나 basal ganglia, limbic system, frontal cortex 등은 이들 질환의 발생에 매우 중요한 역할을 하는 것으로 보여진다.

3. 환자의 선택

만성적이고 각종치료에 난치성인 중증환자들의 일부가 수술치료의 대상이 된다. 정신질환은 약물치료, 정신치료

Table 1. Indications of psychosurgery for intractable obsessive compulsive disorders

1. 강박장애의 진단기준에 합당해야 한다.
2. 강박장애의 이환 기간이 3년 이상 되어야 한다.
3. 3년 이상의 종합적인 정신과적 치료에 효과가 없었으며 각종 부작용으로 인하여 더 이상 치료가 불가능한 경우
4. 동반된 다른 종류의 정신질환이 있는 경우 이에 대한 철저한 정신과적 평가와 치료가 필요하다.
5. 다른 치료방법에 대한 기대 예후가 나쁜 경우
6. 수술에 대한 환자의 동의
7. 환자의 충분한 수술 전 평가와 수술 후 정신과적 재활에 대한 적극적인 치료동의

및 전기충격치료 등 각종 치료방법에 효과가 없었던 경우를 대상으로 한다. 수술여부의 결정은 수술로 인한 각종 합병증과 수술로 인한 이익의 득실을 잘 고려하여 결정해야 한다.

DSM-IV에서는 수술적 치료로 도움을 얻을 수 있는 정신질환으로 강박장애, 양극성 정동장애 및 불안증, 우울증 및 강박신경장애의 혼합증상을 가진 환자들을 포함하였다.

정신분열증은 현재 수술적응이 되지않으며 인격장애, 약물중독의 경우도 적응이 되지 않는다. 드물게 과도한 폭력성이나 자살 및 자해 행동을 보이는 경우 bilateral amygdalotomy, thalamotomy 또는 hypothalamotomy 등의 치료가 고려된다. 수술적 치료의 대상이 되기 위하여서는 철저한 검증을 통해 질병의 severity, chronicity, disability, treatment refractoriness에 대하여 평가가 필요하다. chronicity는 적어도 1년 이상 증상이 지속되어야 한다. 치료에 대한 refractoriness는 적어도 5년 이상의 치료경과 관찰을 필요로 한다. severity는 신뢰도 있는 검사법(YBOCS score 20점이상, BDI score 30점 이상)을 이용하여 측정되어야 한다. disability는 global assessment of function(GAF) 50점 이하를 기준으로 측정할 수 있다. 또한 환자 및 보호자들로부터 수술적 치료 뿐만 아니라 수술 후 시행되는 정신과치료에도 동의를 얻어야 한다. 저자들의 강박장애환자의 수술 필요성을 결정하는 기준은 다음과 같다(표 1).

4. 외과적 치료

다양한 수술 방법이 소개되어 있으나 현재 본 종설에 소개하는 네 가지 방법이 가장 안전하고 효과적인 방법으로 인정되고있다. 수술은 양측(bilateral)으로 수행되고 정확한 병소를 만들기 위해 정위수술 기법을 이용한다.

본 종설에 소개되는 수술방법은 정위수술법을 이용하는 subcaudate tractotomy, anterior cingulotomy, limbic leukotomy, anterior capsulotomy 및 전기자극 치료인 vagus nerve stimulation과 심부뇌자극술(deep brain stimulation)이다.

1) Subcaudate tractotomy

subcaudate tractotmy는 Knight[10]에 의해 1964년에 소개되었다. standard prefrontal lobotomy의 부작용을 줄이기 위하여 시도되었다. orbital cortex와 caudate nucleus하부의 substantia innominata사이의 백질연결을 끊어주는 방법으로 우울증, 강박 신경증, 불안 신경증의 치료에 이용되고있다. 수술은 정위수술기법을 이용한다. 중앙선에서 측방으로 15 mm, planum sphenoidale상방 10~11 mm 부위에 yttrium-90방사선 동위원소를 삽입하여 병소를 만든다. 병소의 크기는 약 2 mL가 되도록 한다.

우울증과 강박 신경증환자의 2/3에서 완전한 증상의 소실 및 호전을 확인할 수 있다.[14] 1975년 Goktepe 등[15]은 208명의 환자를 2.5년간의 추적관찰을 통해 subcaudate tractotomy의 수술결과를 보고하였는데 약 68%의 우울증환자와 62.5%의 불안 신경증환자 및 50%의 강박장애 환자에서 양호한 수술결과를 얻었다. 그러나 정신 분열증, 인격장애, 약물 및 알코올 중독 환자들에서는 치료효과가 낮았다. 합병증의 발생율은 낮아서 약 2.2%의 환자에서 수술 후 일시적인 경련, 6.7%에서 인격의 변화증상을 호소하였다. 추적기간 중 3명의 환자가 자살했으며 삽입한 yttrium의 이동으로 인한 hypothalamus 손상으로 한명이 사망하였다.[15]

2) Anterior cingulotomy

Fulton 등[16]은 anterior cingulum이 수술적 치료의 적절한 target임을 주장하였다. 초기 cingulotomy는 개두술을 통해 이루어졌다. Foltz와 White[9]는 stereotactic cingulotomy를 불인성 동통의 치료에 이용하였는데 만성 통증환자중 불안증 및 우울증이 동반된 환자들에게서 특히 수술효과가 뛰어났음을 보고하였다. Ballatine 등[17]은 cingulotomy의 안정성과 효과를 보고하였으며

지난 30년간 대표적인 수술기법으로 인정되어왔다. 최근들어 우울증, 불안증, 강박장애 등의 치료에 이용되고있으며 또한 만성 불인통 환자에게도 이용되고있다.

초기에는 ventriculography를 이용하여 좌표설정을 하였으나 최근에는 MRI를 이용한 정위수술좌표설정으로 수술을 시행하고있다. 목표지점은 중앙선에서 7 mm측방, 측두전각 끝부분에서 20~25 mm후방부위이다. 병소는 thermocoagulation으로 생성한다. 수술 중 intraoperative stimulation은 일반적으로 시행하지 않으나 신경학적 검사를 자주 시행하여 하지의 운동 및 감각기능의 소실 여부를 확인해야한다. 수술 후 MRI를 시행하여 병변의 위치와 크기를 확인한다.

불안 신경증은 초기에 호전되나 우울증 및 강박장애는 천천히 호전된다. 일반적으로 6주에서 12주 정도의 불응기를 가지며 수술전 환자 및 정신과의사에게 자세히 설명해 주어야한다. 3~6개월 이후에도 호전이 없는 경우 재수술을 고려해야 한다. 1987년 Ballantine 등[17]은 198명의 양측성 cingulotomy를 받은 환자의 추적결과를 발표하였는데 8.6년 동안의 추적 기간동안 우울증환자의 62%, 강박 신경증환자의 56%에서 증상의 호전을 보였다. 1962년부터 MGH에서 시행된 800예의 cingulotomy 환자들 중 수술로 인한 사망 및 감염의 합병증은 없었으며 1예에서 ventricular needle 삽입으로 인한 혈관 손상으로 신경학적 결손의 합병증을 보고하였다. 우울증이 동반된 만성 통증환자의 경우 수술 후 I.Q.가 수술 전보다 높아졌다는 보고도 있다.

Table 2. Postoperative changes in scales for evaluation of obsessive compulsive disorders

Evaluation method	Pre-op	Post-op 6 month	Post-op 12 month
Y-BOCS (mean±S.D.)	34.9±4.01	24.3±7.43*	21.5±6.61*
CGI-S (mean)	6.9	4.83*	4.24*
CGI		24	21
HAM-D (mean±S.D.)	27.5±11.75	16.21±0.62*	10.0±5.98*
HAM-A (mean±S.D.)	16.1±7.88	9.2±7.12*	6.3±5.41*

Y-BOC : Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, HAM-D : Hamilton Depression Scale. HAM-A : Hamilton Anxiety Scale, CGI-S : Clinical Global Improvement of Severity, CGI : Clinical Global Improvement, Wilcoxon-Sign Rank Test, * : $p<0.01$

저자들이 14명의 강박장애환자를 대상으로 시행한 anterior cingulotomy의 치료결과도 Y - BOCS, CGI - S, CGI, HAM - D, HAM - A점수가 의의 있게 호전되며 수술에 의한 영구합병증은 없었다(표 2).

3) Limbic leukotomy

1973년 Kelly 등[18]에 의하여 소개된 방법으로 subcaudate tractotomy와 anterior cingulotomy를 합친 수술법이다. 이 수술법은 subcaudate tractotomy로 orbital - frontal - thalamic pathway를 차단시키며 anterior cingulotomy로 Papez circuit를 차단시킨다. Kelly는 두가지 방법을 동시에 시행하는 것이 단독으로 시행하는 경우보다 강박장애의 증상을 완화시킬 수 있음을 보고하였다. 본 수술법은 강박장애, 불안 신경증, 우울증의 치료에 이용된다. 수술은 정위수술기법을 이용하며 직경 6mm정도의 작은 병소 세개를 전두엽의 lower medial quadrant에 만들고 각각의 cingulate gyrus에 두개의 병소를 만든다. thermocoagulation으로 병소를 생성하고 정확한 위치 판단은 intraoperative stimulation을 시행하여 자율신경계 반응을 확인하여 판단한다.

five - point scale로 평가한 방법에 의하면 강박 신경증의 89%, 만성 불안증의 66%, 우울증의 78%에서 증상의 호전을 확인할 수 있다.[19] 수술 후 증상의 호전은 약 1년에 걸쳐서 서서히 일어난다고 보고하였다. 일부의 환자들에게서 기면(lethargy), 혼돈(confusion), 괄약근 조절불량(sphincter dysfuction)을 일시적으로 호소하기도하나 영구적인 합병증은 없었다. 수술 후 I.Q.의 호전도 볼 수 있다.

4) Anterior capsulotomy

Talairach 등[20]이 anterior capsulotomy를 최초로 시술하였으며 Leksell[11]에 의하여 정신질환의 치료에 보편적으로 이용되게 되었다. 수술의 목적은 caudate nucleus head와 putamen 사이로 주행하는 internal capsule의 anterior limb안의 frontothalamic connection을 차단시키는 것이다. 정신분열증, 우울증, 불안 신경증, 강박장애의 치료에 이용된다. Leksell 등이 제안한 target은 anterior limb of internal capsule부위로 frontal horn의 앞쪽끝의 5 mm하방, intercommisural plane의 20 mm 측방이다. 수술 중 intraoperative stimulation은 target

확인에 그다지 도움을 주지 않는다. 병소 생성은 thermocoagulation을 시행한다. Leksell의 보고에 의하면 116명의 환자들 중 강박 신경증환자의 50%, 우울증환자의 48%에서 만족할만한 수술결과를 보였다. 반면에 불안 신경증환자의 20%, 정신 분열증환자의 14%만이 증상의 호전(완전한 증상의 소실 혹은 만족할만한 호전)을 보였다. Mindus 와 Nyman[21]의 보고에 의하면 전체 24명의 환자 중 19명에게서 일시적인 혼돈(confusion) 증상을 보였으며 일부에서 야뇨증을 보이기도 하였다. 뇌출혈 및 간질을 보인 환자는 각각 한 명씩 이었다. 한 명은 자살하였으며 8명은 지속적인 항우울제 치료가 필요하였다. 7명은 과도한 피로를, 4명은 기억력 장애를 호소하였다. 체중증가는 흔하게 나타나서 평균 10%정도의 체중증가를 보였다.

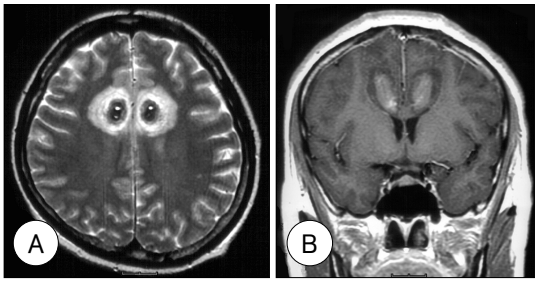

Figure 3. postoperative MRI findings of stereotactic anterior cingulotomy for intractable obsessive compulsive disorder.

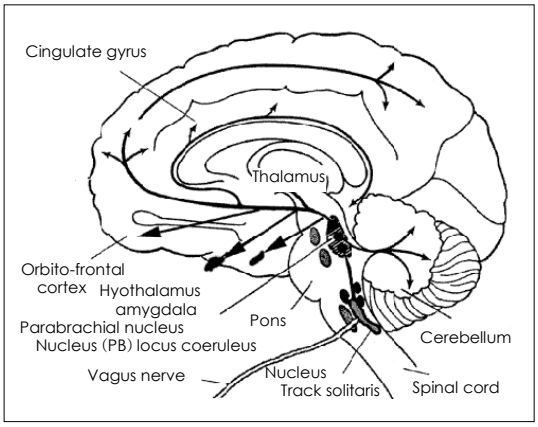

Figure 4. This diagram shows the known connections of the nucleus tractus solitarius to the parabrachial nucleus and the locus ceruleus (LC). Lesioning the LC in rats eliminates the antiepileptic properties of vagus nerve stimulation. The LC is the site of many norepinephrine-containing neurons that have important connections to the amygdala, hypothalamus, insula, thalamus, orbitofrontal cortex, and other limbic regions linked to mood and anxiety regulation.

5) 미주신경자극술(Vagus nerve stimulation)

간질환자의 치료를 위해 시행한 미주신경자극술에서 우연하게 우울증의 호전이 관찰되면서 정신과적 치료에 반응하지않는 난치성 우울증의 치료에 미주신경자극술을 이용되게 되었다. 미주신경은 80%이상의 구심성 감각신경으로 구성되어있으며 nucleus solitary tract에 종지한다. 이곳에서 뇌의 여러 부위로 투사되는데 norepinephrine 함유 신경핵인 locus coeruleus(LC)와 parabrachial nucleus를 거쳐 전두엽으로 투사된다(그림 4).

LC의 기능을 억제 시키면 미주신경 자극을 통한 간질 억제효과가 소실되는 것으로 알려져있어 noradrenergic system이 간질발작억제 시스템에 중요한 역할을 할 것으로 추정된다. 그러나 아직까지 우울증의 치료에 있어서 LC의 역할은 불분명하여 이에 대한 추가연구가 요구된다. 이외에도 미주신경 자극이 limbic system의 구조물을 활성화 시킨다는 것을 양전자 방출 단층촬영으로 확인 하였으며, 미주신경 자극 후 뇌내 serotonin, GABA, glutamate 등의 신경전달물질의 농도 변화가 보고되고 있다. 미주신경자극은 neurocybernetic prothesis(NCP) system을 사용한다. NCP system은 1997년 FDA의 공인을 받아 약물치료에 반응하지않는 간질환자의 치료에 이용되어 왔다. 시술은 좌측 흉곽 전면부에 피하조직에 자극장치를 삽입하고 미주신경을 노출시킨 뒤 전극을 미주신경에 접지 시킨다. 전극을 피하조직으로 관통 시켜 자극장치에 연결한 뒤 피부를 봉합한다. 미주신경 자극의 강도는 몸 바깥에서 조절이 가능하게 고안되어 있어 환자가 우울증세로부터 편안하게 느껴지는 순간으로 자극 강도를 조절한다. 쉰 목소리(hoarseness)가 가장 흔한 합병증이며 그 외에 기침, 호흡곤란 등도 발생할 수 있다. 그러나 대부분의 합병증은 일시적으로, 합병증에 의하여 미주신경자극치료에 실패한 보고는 없었다. 미주신경자극술의 장기간에 걸친 효과판정에 대한 보고는 아직 없으나 수술 후 초기 추적관찰결과는 난치성 우울증에 유용한 치료효과가 있다.

심장에 대한 영향에 있어서도 좌측 미주신경은 우측미

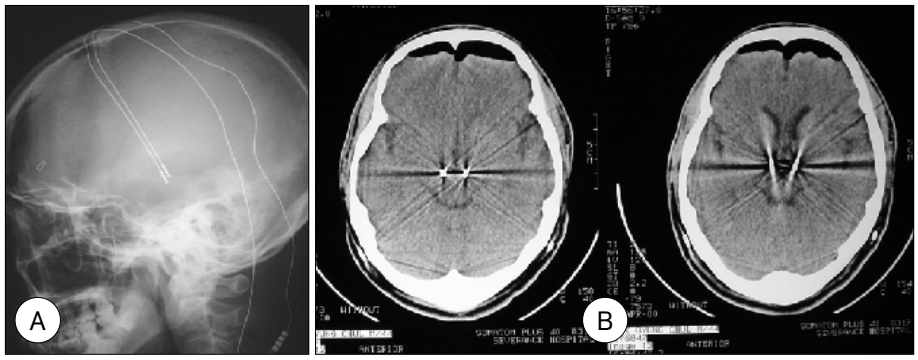

Figure 5. Postop skull lateral (A) and brain CT scanning (B) findings of deep brain stimulation.

주신경에 비해 심장기능에 미치는 영향이 적다. George 등에 의하면 자극기 삽입수술도중 약 10~20초간의 일시적인 asystole을 보고한 이외에 심장기능 저하에 대한 보고는 없었다. 향후 미주신경자극술에 대한 난치성 우울증 치료에 연구는 첫째, 수술후 초기에 반응을 보이지 않는 환자들에게 자극강도의 변화를 통하여 치료효과를 얻을 수 있는지 여부, 둘째, 초기에 치료반응을 보인 환자들의 장기간의 증상완화효과 여부, 셋째, 미주신경자극술의 치료효과를 예측할 수 있는 수술전 지표를 찾아내며, 넷째, 미주신경자극으로 우울증세가 완화된 경우 약물치료는 어떻게 유지해야 하는지 결정해야 하며, 다섯째, 난치성 우울증의 치료에 미주신경자극술을 어느 시점에 시술해야 할 것인지에 대한 치료지침을 만들어야 한다.

6) 심부뇌자극술(Deep brain stimulation)

심부자극기에 의한 정신질환의 치료효과에 대하여서는 아직까지 논란이 되고있다. 1999년 Nuttin 등[22]이 최초로 강박신경장애 환자에게서 심부뇌자극술을 시행한 후 강박증상의 호전을 보고한 이후 미국과 유럽의 몇몇국가의 센터에서 심부뇌자극술의 적절한 표적(target)과 자극강도(stimulation parameter)를 찾기위한 노력이 이루어지고있다. 심부뇌자극술은 기존의 psychosurgery들이 파괴적인 수술방법임에 비하여 경우에 따라서 전기자극을 중지할수있고 전극의 제거가 가능하다는 장점을 가지고있다.

전술한 바와 같이 강박장애의 중요 병태생리에 관계된 신경해부학적 구조(fronto - striatal - pallidal - thalamic - frontal loop)는 다른 정신질환에 비하여 비교적 잘 알려져 있으며 anterior capsulotomy와 같이 internal capsule의 anterior limb부위에 전극을 삽입한다. 최근 Sturm 등[23]은 nucleus accumbes에 전극을 삽입함으로서 낮은 자극강도에서 치료효과를 볼 수 있다고 보고하고 있어 효과적인 치료를 위한 표적설정에 대한 추가 연구가 요구된다.

심부뇌자극술의 수술방법은 다음과 같다. 신경계 영상(neuroimaging)과 다양한 신경생리검사 (neurophysiological evaluation)를 통하여 해부학적 표적과 생리학적 표적의 위치를 확인하여 가장 적절한 두개강내 전극의 삽입 위치를 확인한 후 전극을 표적에 삽입하고 재차 전기자극기를 이용하여 환자의 생리학적 반응을 확인한다. 이를 통하여 표적의 위치를 재확인한 후 두개강내 전극을 두개골 천공부위에 미리 고정한 프라스틱 고정 장치에 부착한다. pulse generator의 삽입은 전신 마취하에 이루어지며 Medtronic사에서 공급한 피하 tunneling 장비를 이용하여 쉽게 진행할 수 있다. 그림 5는 파킨슨병 환자에게 시술된 시상하핵의 심부 뇌자극술의 예로 두개강내 전극의 두개골 엑스선 촬영 사진과 뇌전산화단층촬영사진이다.

심부 뇌자극술의 경우 수술에 따른 출혈이나 pulse generator와 전극의 연결 부위 위치에 생기는 피부 문제, 기계적 고장, 일시적인 의식저하, 이상감각(paresthesia), 근긴장이상증 등이 생길 수 있으나 합병증 빈도는 낮은 것으로 알려져 있다. Benabid 등[24]의 경우 파킨슨병 127례의 시상하핵 심부뇌자극술의 경우 폐색전(pulmonary embolism)에 의한 1례의 사망환자가 있었

으나 이 경우 환자가 수술 전 심장혈관질환이 있었던 경우이었다. 또한 2례의 경우 전극에 의한 뇌실질내 출혈이 있었으며, 3례의 경우 뇌실내 출혈이 있었다. 전체 환자 중 7명의 환자에서 수일에서 수주간 지속된 정신의 혼돈, 착란 등의 증상이 일시적으로 나타났다. 기타 IPG 삽입부위의 통증, 감염 등이 전체환자의 5% 이내에서 발생하였다고 보고하였다. 그러나 심부 뇌자극술의 최대 장점은 부작용이 발생하더라도 자극을 중지시키면 즉시 부작용이 사라진다는 점이다.

5. Psychosurgery의 예후

psychosurgery를 둘러싼 많은 논란들은 부작용의 위험과 초기에 무분별한 시술에 그 원인이 있다. 정위수술기법의 이용으로 수술로 인한 부작용을 최소한으로 줄일 수 있었으나 적절한 환자의 선택에 대하여서는 아직까지 논란이 되고있다. 일반적으로는 우울장애, 만성적인 불안신경증, 강박장애 등이 수술적 치료대상이 될 수 있다. 정신분열증은 비록 일부에서 우울증이 동반된 경우 수술적 치료를 고려해 볼 수도 있으나 일반적으로는 수술치료에 적응이 되지 않는다. 인격장애나 약물중독 등과 같은 경우도 수술 치료에 그다지 효과적이지 않다.

현재까지 축적된 연구결과 들을 종합해 볼 때 psychosurgery의 적절한 수술방법이나 치료지침은 따로 정해져 있지는 않다. 이상에서 소개한 모든 방법(anterior cingulotomy, subcaudate tractotomy, limbic leukotomy, anterior capsulotomy)들은 정위수술기법으로 수행될 경우 비슷한 정도의 합병증과 수술 성공율을 보이고 있기 때문이다. 즉, 어느 limbic structure를 파괴하더라도 임상증상의 호전은 비슷하다.

수술결과 들을 보고자들끼리 비교하기는 상당히 어려운데 이는 진단의 부정확성, 수술전 평가기준의 차이, 수술 후 결과에 대한 평가기준의 차이에 기인한다. 대부분의 연구자들은 Pippard postoperative rating scale을 변형하여 사용한다. Pippard scale은 다섯개의 그룹으로 나뉘어지는데 1) symptom free 2) much improved 3) slightly improved 4) unchanged 5) worse로 나뉘어진다. 이 방법은 비록 불완전하기는 하나 임상적으로는 유용하게 사용될 수 있는 방법이다. 그룹 1과 2를 만족할만한 수술결과로 평가하는데 강박장애환자의 경우 subcaudate tractotomy에서 50%, cingulotomy 56%, limbic leukotomy 61%, capsulotomy 67%의 수술 성공을 보인다.

Kullberg는 cingulotomy와 capsulotomy의 수술결과를 비교하였는데 capsulotomy환자의 6/13명, cingulotomy환자의 3/13에서 양호한 수술성적을 보고하였다. 단, 일시적인 의식장애가 capsulotomy에서 cingulotomy보다 흔하게 관찰되었다. 결과적으로 다양한 비교방법이 존재하고 각 방법들을 시행하는 병원마다 자신의 방법이 우월한 수술결과를 나타낸다고 보고하고 있으나 현재까지 발표된 결과를 비교해 보면 특별히 우월한 수술방법은 없는 것 같다. 북미에서는 cingulotomy가 주된 수술기법으로 인정되고있으나 유럽에서는 capsulotomy 및 limbic leukotomy가 보다 흔하게 이용되고있다. 수술실패는 대부분 병변의 위치와 크기가 부정확해서 발생하게 된다. 이 경우 재수술을 고려해야 한다. Mindus및 Nyman의 보고에 의하면 capsulotomy의 경우 재수술이 필요했던 경우는 약 20%였으며 cingulotomy의 경우 45%의 환자에서 재수술을 필요로 하였다. 충분한 수술결과를 얻기 위한 정확한 병소의 크기에 대하여서는 아직까지 일치된 견해는 없다.

방사선 수술 기법을 이용한 psychosurgery는 효과를 나타내기 위한 정확한 선량(radiation dose)에 대한 기준이 없으며 효과가 나타나기까지의 기간 및 방사선괴사와 같은 합병증에 대한 정확한 정보가 아직까지는 확립되지 않았다. 따라서 기하급수적으로 증가하고있는 방사선 수술 병원들에 의한 무분별한 psychosurgery의 위험 역시 증가하고있다.

어떤 수술방법을 선택하는가에 대하여서는 다양한 이론이 있지만 수술 전 철저한 정신과적 평가의 필요성에 대하여서는 이견이 없다. 수술 전 평가는 신경외과 의사뿐만 아니라, 정신과, 신경과 및 심리치료사등 다양한 인적구성으로 이루어진 평가팀에 의하여 이루어져야한다.

결 론

정신질환에 대한 외과적 치료는 중증의 치료에 반응하지않는 우울장애, 강박 신경증, 불안 신경증에 효과적으

로 이용될 수 있다. psychosurgery는 다양한 인적 구성으로 이루어진 평가팀에 의한 철저한 수술전 평가를 거쳐 이루어져야 한다. 수술은 총괄적인 정신질환의 다양한 치료지침 중의 하나로 받아들여져야 하고 따라서 수술 후 적절한 정신과적 재활치료가 동반되어야 한다. 많은 연구자들이 psychosurgery이후 증상의 회복을 보고하고 있고 상대적으로 부작용의 빈도는 낮다. 따라서, 정신질환의 수술적 치료는 중증의 정신질환에서 중요한 치료방침 중의 하나로 다른 정신과적 치료방침과 더불어 효과적으로 수행되어져야 한다.

참고문헌

1) Burckhardt G. *Uber Rindenexcisionen. als Beitrag zur operativen Therapie der Psychosen. Z psychiatr 1891;47:463-548.*
2) Hollander B. *The Mental Symptoms of Brain Disease. New York, Rabman Co, Vol9-13;1910. p.155-220.*
3) Fulton JF, Jacobsen CF. *Fonctions des lobes frontaux; etude comparee chez I'homme et les singes chimpanzes. In Proceedings of the International Neurological Congress, London;1935. p.552.*
4) Moniz E. *Prefrontal leucotomy in the treatment of mental disorders. Am J Psychiatry 1937;92:1379-1385.*
5) Freeman W, Watts JW. *Prefrontal lobotomy in the treatment of mental disorders. South Med J 1937;30:23-31.*
6) Freeman W, Watts JW. *Psychosurgery: Intelligence, emotion and social behavior following prefrontal lobotomy for mental disorders. Springfield, Charles C Thomas;1942.*
7) Tooth JC, Newton MP. *Leucotomy in England and Wales 1942-1954. Reports on public health and medical subjects No. 104. London, Her Majesty's Stationary Office;1961.*
8) Freeman W. *Transorbital leucotomy. Lancet 1948;2:371-373.*
9) Foltz EL, White LE Jr. *Pain relief by frontal cingulotomy. J Neurosurg 1962;19:89-94.*
10) Knight GC. *The orbital cortex as an objective in the surgical treatment of mental illness. The development of the stereotactic approach. Br J Surgery 1964;51:114-124.*
11) Bingley T, Leksell L, Meyerson BA. *Long-term results of stereotactic capsulotomy in chronic obsess-sive compulsive neurosis. In Sweet WH, Obrador S, Martin-Rodriguez JG (eds): Neurosurgical Treatment in Psychiatry, Pain and Epilepsy. Baltimore, University Park Press;1977. p.287-289.*
12) Papez JW. *A proposed mechanism of emotion. Arch Neurol Psychiatry 1937;38:725-743.*
13) McLean PD. *Some Psychoatric implications of physiologic studies on the frontotemporal portion of limbic system. Electroenceph Clin Neurophysiol 1952;4:407-418.*
14) Knight GC. *Bifrontal stereotacitc tractotomy: An atraumatic operation of value in the treatment of value in the treatment of psychoneurosis. Br J Psychiatry 1969;115:257-266.*
15) Goktepe EO, Young LB, Bridges PK. *A further review of the results of stereotactic subcaudate tractotomy. Br J Psychiat 1975;126:270-280.*
16) Fulton JE. *frontal Lobotomy and Affective Behavior: A Neurophysiological Analysis. New York, WW Norton;1951.*
17) Ballantine HT Jr, Bouckoms AJ, Thomas EK, Giriunas IE. *Treatment of psychiatric illness by stereotactic cingulotomy. Biol psychiatry1987;22:807-819.*
18) Kelley D, Richardson A, Mitchell-Heggs N. *Stereotactic limbic leucotomy: Neurophysiologic aspects and operative technique. Br J Psychiatry 1973;123:133-140.*
19) Mitchell-Heggs N, Kelley D, Richardson A. *Stereotactic limbic leucotomy-A follow-up at 16 months. Br J Psychiatry 1976;128:226-240.*
20) Talairach J, Hecaen H, David M. *Lobotomie prefrontale limitee par electrocoagulation des fibres thalamo-frontalis a leur emergence du bras anterior de la capsule interne. Proceedings of the 4th Congress Neurologique Internationale. Paris, Masson;1949. p.141.*
21) Mindus P, Nyman H. *Normalization of personality characteristics in patients with incapacitating anxiety disorders after capsulotomy. Acta Psychiatr Scand 1991;83:283-291.*
22) Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J, Meyerson B. *Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. Lancet 1999;354:1526.*
23) Abbott A. *Brain implants show promise against obsessive disorder. Nature 2002;419(6908):658.*
24) Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. *Combined(thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson's disease. Appl Neurophsiol 1987; 50:344-346.*