여자 정신분열병 환자에서 혈중 에스트로겐 농도와 추체외로 증상과의 관계

정동선*† · 정희연** · 권영준** · 박인준** · 한선호*** · 정한용****

Relationship of Estrogen to Extrapyramidal Symptoms in Female Schizophrenic Patients

Dong Seon Chung, M.D.,*† Hee Yeon Jung, M.D., Young Joon Kwon, M.D.,** In Joon Park, M.D.,** Sun Ho Han, M.D.,*** Han Yong Jung, M.D.,****

ABSTRACT

Objective : It has been thought that estrogen has neuroleptic like effect in women schizophrenic patients. This study aimed to investigate neuroleptic side-effects severity in women with schizophrenia and to investigate their putative association with variations in sex steroids over menstrual cycle. Based on the estrogen theory, The author hypothesized that parkinsonian side-effects would be exacerbated when estrogen levels were high.

Method : 26 schizophrenic women were assessed using the ESRS(Extrapyramidal Symptom Rating Scale) and estrogen analysis. Tests were conducted twice, in the mid luteal and mid follicular phase.

Result : It was hypothesized that high level of estrogen would lead to an exacerbation of parkinsonian side-effects but the results indicated that parkinsonian side effects decreased overall when estrogen levels were high. This effects were more marked for the group taking typical neuroleptics than those taking atypical neuroleptics.

Conclusion : The results of this study suggest that estrogen and progesteron may reduce the severity of neuroleptic induced extrapyramidal side effects over menstrual cycle in women with schizophrenia. It was concluded that estrogen has different effects on dopamine dynamics in the mesolimbic and mesostriatal pathways according to estrogen, progesteron, catecol estrogen, prolactine.

KEY WORDS : Female schizophrenics · EPS · Estrogen.

서 론

항정신병 약물의 투여로 인하여 유발된 파킨슨 증상과 좌불안석증은 도파민 수용체 차단에 의한 것으로 알려져 있다. 일반적으로 항정신병 약물 사용과 연관된 파킨슨 증후군, 좌불안석증 뿐만 아니라 지발성 운동이상증은 여성, 특히 노인 여성에서 더욱 흔하다고 알려져 있다(Seeman과 Lang 1900 ; Van Hastesveldt와 Joyce 1986).

여성 정신병에 에스트로겐이 미치는 작용을 보면 생리 전, 즉

*천안의료원 *Chun-an Medical Center, Chun-an, Korea*
**순천향대학 천안병원 신경정신과학교실 *Department of Psychiatry, College of Medicine, Soonchunhyang University, Chun-an, Korea*
***순천향대학 서울병원 신경정신과학교실 *Department of Psychiatry, College of Medicine, Soonchunhyang University, Seoul, Korea*
****순천향대학 부천병원 신경정신과학교실 *Department of Psychiatry, College of Medicine, Soonchunhyang University, Bu-chon, Korea*
†교신저자 : 정동선, 330-100 충남 천안시 봉명동 39-1
전화) (041) 570-7200, 전송) (041) 572-9766 E-mail) dschng@hital.net

에스트로겐 농도가 낮을 경우에는 정신증상이 악화되고, 에스트로겐의 농도가 높은 임신기간 중에는 정신병의 재발율이 상대적으로 낮으며, 에스트로겐 농도가 감소하게 되는 출산 후나 폐경기 후에는 정신병에 대한 취약성이 증가한다(Riecher-Rossler등 1994). 에스트로겐의 작용은 생리주기 뿐만 아니라 일생주기 변화에 걸쳐서 나타나고 정신병리 현상은 혈청 에스트로겐의 농도에 따라 변화하는 것으로 보인다(Riecher-Rossler등 1994). 또한 Riecher-Rossler등(1994)은 여성의 발병 연령이 남성에 비해 늦은 이유로 에스트로겐이 정신분열병에 대한 취약성의 역치를 높여 줌으로서 정신분열병 발생시기를 늦출 수 있다고 하였다.

에스트로겐 수용체는 시신경 교차전부위(preoptic area), 대뇌피질(cerebral cortex), 시상하부(hypothalamus), 뇌하수체(pituitary)와 변연계(limbic system)를 포함하는 대뇌의 여러 부위에서 발견되는데 이는 이 호르몬이 대뇌기능에 중요한 역할을 하는 것을 의미한다(Sherwin 1998 ; Maggi와 Perez 1985).

Seeman과 Lang(1990)은 여성에 있어 성호르몬의 농도가 생리주기 동안에 변화를 보이고 여성 호르몬의 주기적 변화는 성인 여성 대뇌에 특이적 반응을 일으킨다고 하였다. 이들은 또한 생리주기중 에스트로겐의 농도가 높은 기간에는 항정신병 약물의 작용과 유사한 방식으로 정신병리의 감소를 가져왔다고 하였으며, 이는 곧 에스트로겐이 정신분열병에서 방어적 기능을 하는 것으로 해석할 수 있다(Seeman과 Lang 1990). 또한 Seeman(1983)은 20~30대에 해당하는 여성환자가 남성환자에 비하여 더 적은 용량의 항정신병 약물 투여가 필요하다고 하였으며, 반면에 나이가 증가함에 따라 에스트로겐 농도가 감소하고 약물의 치료적 용량은 점점 증가할 수 있다고 하였다.

한편 Seeman과 Lang(1990)은 에스트로겐의 농도가 높을 경우 정신병적 증상의 감소를 가져왔다는 결과를 추체외로계 부작용에 초점을 맞추어 확대 적용시켰고, 여성에 있어서 항정신병 약물 반응은 생리주기에 따라 변화할 수 있을 뿐만 아니라 항정신병 약물로 인해 유발된 부작용도 또한 생리주기에 따라 차이가 있다고 하였다.

여성 정신분열병 환자에 있어서 에스트로겐은 "항정신병 약물 유사작용(neuroleptic like)"이 있다고 특징 지을 수 있을 것이다(Seeman과 Lang 1990). 이런 사실을 지지해 주는 증거들은 동물실험에서도 찾을 수 있는데 Di Paolo등(1981)은 장기적으로 에스트로겐 치료를 받은 쥐에서 haloperidol을 투여한 후에 보이는 양상과 유사한 강경증(catalepsy)이 나타났다고 하였다. 따라서 에스트로겐은 쥐를 대상으로한 동물실험에서 항정신병 약물 투여로 인한 상동증(stereotypy)과 강경증의 발생을 증가시키고, 항정신병 약물과 같이 II형 도파민 수용체의 농도를 증가시킬 수 있다(Di Paolo등 1984 ; Di Paolo등 1982 ; Fields와 Gordon 1982).

정신분열병에서 에스트로겐의 작용은 도파민 신경전달의 감소를 통해서 이루어지는 것으로 보여진다(Hallonquist등 1993). Seeman과 Lang(1990)은 여성에서 항정신병 약물에 의한 파킨슨 증후군의 발생이 높은 것이 에스트로겐과 항정신병 약물의 상승작용으로 생길 수 있다고 하였다. 비록 에스트로겐이 쥐의 선조체(corpus striatum)에서 도파민 기능에 다양한 작용을 하지만 인간의 경우는 주로 "항정신병 약물 유사작용"을 하는 것으로 보인다(Van Hartesveldt와 Joyce 1986 ; Hruska 1986).

에스트로겐이 도파민에 미치는 영향에 대해 많은 연구가 있어 왔지만 에스트로겐 농도와 항정신병 약물을 투여중인 여자 정신분열병 환자에서 발생된 부작용과의 관련성에 관한 연구는 적었다. 따라서 이번 연구는 항정신병 약물로 치료받고 있는 여자 정신분열병 환자에서 에스트로겐이 추체외로계 증상에 어떤 영향을 미치는지와 그 기전을 알아보기 위하여 시행하였다.

연구대상 및 방법

2000년 4월부터 2000년 7월까지 국립 공주정신병원에 입원해 있는 환자들 중 DSM-IV(American Psychiatric Association 1994) 진단기준을 이용하여 두명의 정신과 전문의에 의해 정신분열병으로 진단 받은 30명의 여자환자를 대상으로 하였다. 환자들의 연령은 25세에서 47세까지 이었으며 평균연령은 35.0±6.9세이었다. 평균 유병기간은 9.4±6.3년이었고 대부분의 환자는 병원에 여러 번 입원한 과거력이 있었다. 조사대상 환자중 13명은 전형적 항정신병 약물을 나머지 13명은 비전형적 항정신병 약물을 투여 받았다(risperidone 5명, olanzapine 3명, clozapine 5명). 환자에게서 측정한 호르몬의 값이 차이가 없어 높은 군과 낮은 군으로 분류할 수 없는 경우는 대상에서 제외하여 4명이 연구에서 탈락하였다. 투여한 약물의 평균 chlorpromazine 등가량(민성길 1999)은 938.07±521.65mg 이었으며 연구기간동안 환자들에게 어떠한 항콜린성 약물이나 항불안제도 투여되지 않았다. 또한 환자들이 내과적 또는 신경과적 질환이 있는 경우, 난소제거 경험이 있는 경우, 임신을 한 경우, 간질이 있거나 학습장애가 있는 경우 또는 최근 3개월 내에 생리를 하지 않은 환자는 대상 군에서 제외되었다.

환자들을 대상으로 월경 예정일 14일전을 배란일로보고 배란 7일 전과 배란 7일후에, 즉 황체기와 난포기의 중간 시기에 2회에 걸쳐서 2주 간격으로 5ml의 혈액 채취를 하였으며 각각의 혈액채취시 에스트로겐, 프로게스테론, 황체형성 호르몬(lutenizing hormone), 난포자극 호르몬(follicular stimulating hormone), 프로락틴(prolactin)의 농도를 측정하였다. 일반적으로 황체기 때에 에스트로겐 농도가 난포기 때 보다 더

높은 것으로 알려져 있으므로 2회에 걸쳐서 측정한 호르몬의 농도를 높은 군과 낮은 군으로 분류하였다.

각각의 환자에게 혈액 체취 후 추체외로 증상 평가척도(Extrapyramidal Symptom Rating Scale)(Chouinard등 1980)를 시행하였다. 추체외로 증상 평가척도는 다음과 같이 평가 하였는데 1) 질문서와 행동척도 항목으로 전반적인 약물의 추체외로 부작용을 12가지 주관적인 질문을 하고 반응에 따라 채점하였고, 2) 파킨슨 증상 항목으로 8가지 세부 항목인 expressive autonomic movement, bradykinesia, rigidity(right, left arms, legs), gate and posture, tremor, akathisia, sialorrehea, postural stability 등을 측정하였다. 각 세부 항목별로 0~6점을 주어 평가 하였다. 3) 근긴장 이상증 항목에서는 right, left arms, legs, head, jaw, tongue, lips등에서 측정하여 각각 0~6점을 주었다. 4) 운동이상증 항목에서는 lingual, jaw, bucco - labial, truncal movements와 upper, lower extremities 그리고 기타 involuntary movements 등의 세부 항목을 측정하여 각각 0~6점의 점수를 주어 평가 하였다. 5) 마지막으로 위의 4가지 항목 점수를 전부 합친 추체외로 증상 총점을 평가하였다.

본 연구에서 얻어진 결과는 에스트로겐의 농도가 높을 때와 낮을 때 그리고 생리주기를 황체기와 난포기로 나누어서 추체외로 증상 평가척도를 비교 분석하였다. 또한 각각에 대하여 전형적 항정신병 약물과 비전형적 항정신병 약물로 나누어 추체외로 증상 평가척도를 비교하였다. 이상의 연구를 통하여 얻어진 자료들은 비모수 통계중 Wilcoxon signed ranks test로 분석하였다.

결 과

대상군을 항정신병 약물의 종류에 따라 전형적 항정신병 약물군과 비전형적 항정신병 약물 군으로 분류하였다.

전형적 항정신병 약물에 있어서 에스트로겐의 평균값은 높은 경우 890.53±139.41(pg/ml)이었고, 낮은 경우는 458.84±179.72(pg/ml)으로 두 값은 의미있는 차이가 있었다($p<0.05$). ESRS의 질문서와 행동척도 부분에서는 에스트로겐의 농도가 높을 경우 7.61±4.75점, 에스트로겐의 농도가 낮을 경우는 10.00±4.93점으로 의미있는 차이가 있었다($p<0.05$). 파킨슨 증상 척도에서는 에스트로겐의 농도가 높을 경우는 14.76±9.47점, 에스트로겐의 농도가 낮을 경우는 17.92±9.49점으로 역시 의미있는 차이가 있었으며($p<0.05$), 근긴장이상 척도에서는 에스트로겐의 농도가 높을 경우 5.69±5.36점, 에스트로겐의 농도가 낮을 경우는 7.92±6.15점으로 의미있는 차이가 있었다($p<0.05$). 그러나 운동이상증 척도를 보면 에스트로겐의 농도가 높을 경우는 3.84±5.04점, 에스트로겐의 농도가 낮을 경우는 3.69±5.26점으로 의미있는 차이가 없었다. 마지막으로 추체외로 증상 총점은 에스트로겐의 농도가 높을 경우 31.76±23.68점, 에스트로겐의 농도가 낮을 경우는 41.30±24.36점으로 의미있는 차이가 있었다($p<0.05$)(표 1).

한편 비전형적 항정신병 약물을 투여한 환자에서는 에스트로겐의 평균 값이 높은 경우 744.30±200.62(pg/ml)이고 낮은 경우는 389.69±180.98(pg/ml)이었고 두 값은 의미있는 차이가 있었다($p<0.05$). 질문서와 행동척도에서는 에스트로겐의 농도가 높을 경우 6.30±2.71점, 에스트로겐의 농도가 낮을 경우는 6.15±2.82점으로 의미있는 차이가 없었다. 또한 파킨슨 증상 척도는 에스트로겐의 농도가 높을 경우 10.69±2.56점, 에스트로겐의 농도가 낮을 경우는 10.61±2.36점으로 역시 의미있는 차이가 없었다. 근긴장 이상 척도에서도 에스트로겐의 농도가 높을 경우는 4.53±2.06점, 에스트로겐의 농도가 낮을 경우는 4.69±2.32점으로 의미있는 차이가 없었다. 운동이상증 척도에서는 에스트로겐의 농도가 높을 경우 1.38±1.32점, 에스트로겐의 농도가 낮을 경우 1.30±1.31점으로 차이가 없었으며 마지막으로 추체외로 증상총점에서도 에스트로겐의 농도가 높을 경우 22.92±5.78점, 에스트로겐의 농도가 낮을 경우는 21.92±7.85점으로 역시 의미 있는 차이가 없었다(표 1).

전형적 항정신병 약물을 투여했을 경우 파킨슨 부작용을 포함한 전반적인 추체외로 증상 부작용은 에스트로겐의 농도가 높을 경우 감소하는 결과를 보여 주었다. 그러나 비전형적 항정신병 약물을 투여했을 경우는 에스트로겐의 농도에 따른 의미있는 차이가 없었다.

Table 1. Mean ESRS ratings for high and low estrogen conditions for taking typical and atypical neuroleptics

Side-effect	Mean±D Low E2(pg/ml)	Mean±D High E2(pg/ml)	P-value	Z-value
Questionnaire and behavior				
Typical	10.00± 4.93	7.61± 4.75	0.031*	- 2.102
Atypical	6.15± 2.82	6.30± 2.71	0.614	- 0.504
Parkinsonism				
Typical	17.92± 9.49	14.76± 9.47	0.042*	- 1.985
Atypical	10.61± 2.36	10.69± 2.56	0.763	- 0.302
Dystonia				
Typical	7.92± 6.15	5.69± 5.36	0.025*	- 2.154
Atypical	4.69± 2.32	4.53± 2.06	0.627	- 0.486
Dyskinesia				
Typical	3.69± 5.26	3.84± 5.04	0.480	- 0.707
Atypical	1.30± 1.31	1.38± 1.32	0.705	- 0.387
ESRS Total				
Typical	41.30±24.86	31.76±23.68	0.027*	- 2.165
Atypical	21.92± 7.85	22.92± 5.78	0.749	- 0.319

* : $p<0.05$
ESRS : Extrapyramidal symptom rating scale
SD : Standard deviation High E2 : High estradiol
Low E2 : Low estradiol

Table 2. Mean ESRS ratings for menstrual cycle phase for patients taking typical and atypical neuroleptics

Side-effect	Mean±D follicular	Mean±D luteal	P-value	Z-value
Questionnaire and behavior				
Typical	7.76± 4.28	9.53± 4.87	0.032**	- 2.105
Atypical	6.46± 2.63	6.30± 2.62	0.666	- 0.432
Parkinsonism				
Typical	15.00± 8.99	17.30± 9.65	0.045**	- 1.999
Atypical	10.38± 2.32	10.61± 2.59	0.589	- 0.540
Dystonia				
Typical	5.69± 5.12	7.76± 6.15	0.027**	- 2.271
Atypical	4.46± 2.40	4.38± 2.32	0.873	- 0.160
Dyskinesia				
Typical	3.61± 4.71	3.46± 4.23	0.564	- 0.577
Atypical	1.38± 0.96	1.38± 1.32	1.000	- 0.000
ESRS Total				
Typical	32.23±22.19	39.92±25.37	0.020**	- 2.273
Atypical	22.69± 6.32	22.61± 5.76	0.928	- 0.091

** : $p<0.05$
ESRS : Extrapyramidal symptom rating scale
SD : Standard deviation

생리주기에 따른 비교에서 전형적 항정신병 약물을 투여하였을 때 질문서와 행동척도에서는 황체기에 9.53±4.87점, 난포기에는 7.76±4.28점으로 의미있는 차이가 있었다($p<0.05$). 파킨슨 증상 척도에서도 황체기에 17.30±9.65점, 난포기에는 15.00±8.99점으로 의미있는 차이가 있었다($p<0.05$). 근긴장이상 척도에서 황체기에 7.76±6.15점, 난포기에는 5.69±5.12점으로 의미있는 차이가 있었으나($p<0.05$) 운동이상증 척도에서는 황체기에 3.46±4.23점, 난포기에는 3.61±4.71점으로 별다른 차이가 없었다. 마지막으로 추체외로 증상 총점에서는 황체기에 39.92±25.37점, 난포기에는 32.23±22.19점으로 의미있는 차이가 있었다($p<0.05$)(표 2).

비전형 항정신병 약물을 투여하였을 경우 질문서와 행동척도에서는 황체기에 6.30±2.62점, 난포기에는 6.46±2.63점으로 의미있는 차이가 없었다. 파킨슨 증상 척도에서도 황체기에 10.61±2.59점, 난포기에는 10.38±2.32점으로 의미있는 차이가 없었다. 근긴장 이상 척도는 황체기에 4.38±2.32점, 난포기에는 4.46±2.40점으로 의미있는 차이가 없었다. 운동 이상증 척도는 황체기에 1.38±1.32점, 난포기에는 1.38±0.96점으로 의미있는 차이가 없었으며, 추체외로 증상 총점에서도 황체기에 22.61±5.76점, 난포기에는 22.69±6.32점으로 역시 의미있는 차이가 없었다(표 2). 전형적 항정신병 약물을 투여했을 경우 운동 이상증 척도를 제외한 질문서와 행동척도, 파킨슨증상 척도, 근긴장이상 척도와 추체외로 증상 총점에서 난포기때 부작용의 정도가 호전된다는 것을 보여 주었다. 반대로 비전형적 항정신병 약물을 투여 했을 경우에는 생리주기에 따라 부작용의 차이가 없었다.

고 찰

기존의 연구 결과들을 고찰해 보면 정신분열병에서 정신병리 현상 뿐만 아니라 부작용 측면에서도 에스트로겐의 농도가 높을 경우 항정신병 약물에 의한 파킨슨 증상의 빈도와 심각도를 증가 시킬 수 있으며 이러한 현상은 에스트로겐이 도파민 기능을 억제하거나 약한 항정신병 약물로 작용한다고 생각할 수 있다(Van Hartesveldt와 Joyce 1986 ; Gratton 1960 ; Villeneuve 1978). 에스트로겐은 중추신경계의 다양한 부위에 작용하여 운동기능 뿐만 아니라 변연계 기능을 조절하게 되는데 특히 중뇌 변연계(mesolimbic)의 도파민경로에 작용한다(Van Hartesveldt와 Joyce 1986 ; Maggi와 Perez 1985). Session등(1994)은 생리주기 동안에 파킨슨병의 증상이 변화하는 44세 여성환자의 증례를 보고한 바 파킨슨병에서 인위적인 폐경을 유도하기 위하여 leuprolide acetate를 투여하고 난후 환자의 증상이 완화되었다고 보고 하였다. 에스트로겐은 지발성 운동이상증을 개선시키는 반면에 파킨슨 증상은 악화시키는 것으로 보이며 이것이 일어나는 기전은 불명확하지만 뇌하수체 호르몬과 내인성 오피오이드(endogenous opioid)에 의해 일어난다고 추정할수 있다(Seeman 1983 ; Villeneuve등 1980 ; Foreman과 Porter 1980). Riecher-Rossler등(1994)은 쥐를 통한 동물실험 연구에서 에스트라디올이 선조체에서 도파민 농도를 줄여주고, 또한 에스트라디올의 장기적인 투여가 대뇌에서 도파민 수용체의 수 뿐만 아니라 감수성에 변화를 가져온다고 하였다. 따라서 정신분열병에서 에스트로겐의 방어적 작용은 이 호르몬의 중뇌 변연계에서의 항도파민성 작용 때문이라고 생각할 수 있다. 그러나 부작용과 관련된 에스트로겐의 작용을 보면 다양하면서도 서로 일치하지 않는 결과들이 많다. Seeman과 Lang(1990)은 여성에 있어서 일반적으로 근긴장증이 드물게 나타나게 되는데 아마도 이것은 에스트로겐 농도의 변화로 인하여 한 달에 두번씩 나타나는 도파민 수용체 차단의 On-Off 현상으로 설명되는 에스트로겐의 항상성기전(homeostatic mechanism)일 수 있다고 하였다.

추체외로계 부작용과 밀접한 연관이 있는 선조체에 대한 에스트로겐의 작용을 알아보면, Di Paolo등(1981)은 쥐를 대상으로한 동물실험 연구에서 쥐에게 haloperidol과 에스트라디올을 같이 투여했을 경우 에스트라디올이 haloperidol과 유사한 작용을 보여주어 강경증의 기간을 연장시키고 선조체의 도파민 수용체의 수를 증가 시켰다고 하였다. 또한 Hruska(1986)는 에스트라디올이 haloperidol과 유사하게 도파민 수용체의 수를 증가시키고 에스트라디올과 haloperidol은 부가 상승작용을 한다고 하였다.

기존의 연구결과들을 보면 에스트로겐의 농도가 높을수록 이 호르몬이 항정신병 약물과 상승효과를 지니고 있기 때문에 부작용이 더 심해질 것이라고 생각되었다. 그러나 이번 연구의 결과를 보면 에스트로겐의 농도가 높을수록 전반적인 추체외로계의 질문서와 행동척도, 파킨슨 증상척도, 근긴장 이상 척도에서 오히려 좋아지는 결과를 보여 주었다. Bedard와 Boucher(1986)의 원숭이를 대상으로한 동물실험 연구결과를 보면 적은 양의 에스트라디올이 선조체에서 도파민의 전달을 촉진시킨다고 하였다. 앞서 에스트로겐이 추체외로 도파민 활성을 억제하는 작용을 한다고 언급하였지만 반대로 추체외로계의 도파민 수용체의 숫자를 증가시키거나 추체외로계의 도파민 과잉활성을 보여주기도 한다(Van Hartesveldt와 Joyce 1986 ; Maggi와 Perez 1985). Van Hartesveldt와 Joyce(1986)는 에스트로겐이 선조체에서 시냅스전, 시냅스후 도파민 활성도에 직접, 또는 간접적으로 영향을 미친다고 할 수 있으며 이것은 에스트로겐이 선조체 도파민에 의해 매개되어지는 행동에도 작용을 한다고 하였다.

이렇듯 에스트로겐은 단순히 도파민 수용체에 작용하여 그 기능을 증가, 감소시키지는 않는 것으로 보인다. 에스트로겐은 단독으로 작용하기보다는 다른 신경 호르몬과 상호작용을 통하여 대뇌에 영향을 미치게 되는데 Anderson등(1980)은 에스트로겐이 프로락틴을 증가시키고 이 증가된 프로락틴은 합성 에스트로겐으로 치료받는 환자에 있어서 중뇌 선조체 도파민계에 작용하여 도파민 과잉활성을 유발한다고 하였다. 즉 에스트로겐은 초기에 중뇌 선조체 도파민계에 작용하여 도파민 기능을 억제 하지만 에스트로겐의 대사산물인 catechol 에스트로겐이나 프로락틴은 이를 반전시켜서 도파민 증가현상을 가져올 수 있다(Van Hartesveldt와 Joyce 1986). 이것을 지지해주는 것으로 추체외로계의 기능과 관련하여 도파민, acetylcholine, GABA, enkephalin등을 분비하는 신경들을 함께 포함시키는 복합모델 가설이 제시되어 왔다(Villeneuve등 1980). 복합모델 가설에 따르면 에스트로겐은 단독으로 작용하기보다는 다른 신경 호르몬과의 상호작용을 통하여 대뇌에 영향을 미치게 되는데 에스트로겐은 초기에 선조체 도파민 기능을 억제하지만 그 다음엔 에스트로겐과 관련된 호르몬중 어느 하나가 선조체 도파민을 증가시키는 작용을 할 수 있다.

Thompson등(2000)이 동물의 기저핵에 대한 에스트로겐의 작용과 관련된 문헌들을 고찰한 결과를 보면 에스트로겐은 대뇌에서 중뇌 변연계 도파민계와 중뇌 선조체 도파민계에 서로 다른 방법으로 반응한다고 하였다. 중뇌 변연계 도파민계에서는 에스트로겐이 항정신병 약물과 유사한 작용을 하여 정신분열병 여자환자에서 증상의 심각도가 호전되는 것으로 보이며 중뇌 선조체 도파민계에 작용하여 추체외로계 증상이 호전되어지는 것으로 보여지지만 중뇌 선조체 도파민계는 아마도 에스트로겐에 의하여 단순히 영향을 받는 것 같지는 않다(Di Paolo등 1981 ; Hruska 1986 ; Bedard와 Boucher 1986 ; Foreman과 Porter 1980). 여기에는 에스트로겐 뿐만 아니라 프로락틴, 프로게스테론이 복잡하게 작용하는 것으로 보인다.

이번 실험 결과에서 에스트로겐은 항정신병 약물의 종류에 따라 작용을 달리 하는 것으로 보인다. 에스트로겐의 농도가 높을 때 전형적 항정신병 약물을 투여한 환자 군에서는 추체외로계 부작용을 개선시켰지만 비전형적 항정신병 약물을 투여한 환자군에서는 별다른 차이가 없었다. 비전형적 항정신병 약물은 전형적 항정신병 약물과는 달리 도파민 뿐만 아니라 세로토닌 길항작용을 지니고 있다(Jibson과 Tandon 1996). 세로토닌 길항작용은 중뇌 선조체 도파민계에 도파민 방출을 촉진시켜 추체외로계 부작용을 완화시키게 되는데(Jibson과 Tandon 1996) 이 작용으로 인하여 에스트로겐의 농도가 높을 경우 마찬가지로 추체외로계 부작용이 호전되어야 하지만 이번 연구에서는 통계적으로 의미있는 차이가 없었다.

또한 항정신병 약물을 투여하였을때 정신분열병 여자환자의 생리주기에 따라서도 결과가 다르게 나타났는데 황체기 보다는 난포기때 추체외로 증상이 호전되는 결과를 보여 주었다. 생리주기에 따른 에스트로겐의 농도는 난포기와 황체기에 각각 한번씩 포물선 형태의 변화를 보여주는데 난포기의 경우가 황체기보다 에스트로겐의 최고치 농도가 높다고 알려져 왔다(Maggi와 Perez 1985). 에스트로겐은 농도에 따라서 다양한 작용을 하게 되는데 에스트로겐의 농도가 높을 경우 선조체로부터 유발되어지는 도파민 관련 행동을 보면 초기에는 도파민 억제와 관련된 행동효과가 나타나고, 후기에는 도파민의 증가에 의한 행동효과가 기저핵(basal ganglia)을 통하여 나타나는 것으로 보인다(Van Hartesveldt와 Joyce 1986). 반면에 에스트로겐의 농도가 낮을 경우는 초기에 도파민 억제에 의한 행동양상이 나타나지만 후기에는 증가현상이 나타나지 않는다(Van Hartesveldt와 Joyce 1986). 그러므로 에스트로겐의 최고치의 농도가 더 높은 난포기의 경우 황체기 경우보다 추체외로 부작용이 적게 나타날 수 있는 것이다. 따라서 도파민에 의해 매게되어지는 행동에 대한 에스트로겐의 작용을 보면 에스트로겐의 농도, 에스트로겐의 농도변화와 결과를 반영하는 시간적 간격, 행동을 유발하게되는 부위에 따라 다르게 나타난다(Van Hartesveldt와 Joyce 1986).

이처럼 에스트로겐이 항정신병 약물과 같은 작용으로 항정신병 효능을 지닐 수 있지만 그에 따른 부작용도 같은 기전으로 나타나는 것은 아닌 것으로 생각된다. 이에 대한 이론적 근거로는 단순한 에스트로겐의 도파민계에 미치는 영향보다는 중뇌 변연계 도파민계와 중뇌선조체 도파민계로 나누어서 생각해볼 필요가 있는데 중뇌 변연계 도파민계에서는 에스트로겐이 항정신병 약물과 유사하게 도파민 차단 작용으로 인하여 정신분

열병 여자환자에서 증상의 심각도가 호전되고 중뇌 선조체 도파민계에서는 에스트로겐 호르몬의 농도와 catechol 에스트로겐, 프로락틴, 프로게스테론 등이 복잡하게 작용하여 도파민 촉진 작용으로 추체외로계 증상이 호전되는 것으로 생각된다. 그러나 이번 연구가 에스트로겐의 농도, 약물의 종류에 따른 세분화, 다른 신경 호르몬과의 연관관계를 밝히기에는 부족한 점이 있으며 이 부분에 있어선 좀 더 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

결 론

결론을 내리면 이번 연구는 여자 정신분열병 환자에서 전형적 항정신병 약물을 투여하였을 때 에스트로겐의 농도가 높을수록 추체외로계의 질문서와 행동 척도, 파킨슨 증상 척도, 근긴장 이상 척도에서 오히려 좋아지는 결과를 보여 주었으나 운동이상증 척도에선 차이가 없었다. 그러나 비전형적 항정신병 약물을 투여하였을 때는 각각의 척도별로 차이가 없었다. 생리주기에서는 난포기때 황체기보다 추체외로 부작용이 적게 나타났다. 이에 대한 이론적 근거로는 단순한 에스트로겐의 도파민계에 미치는 영향보다는 중뇌 변연계 도파민계와 중뇌선조체 도파민계로 나누어서 생각해볼 필요가 있는데 중뇌 변연계 도파민계에서는 에스트로겐이 항정신병 약물과 유사하게 도파민 차단 작용으로 인하여 정신분열병 여자환자에서 증상의 심각도가 호전되고 중뇌 선조체 도파민계에서는 에스트로겐 호르몬의 농도와 catechol 에스트로겐, 프로락틴, 프로게스테론 등이 복잡하게 작용하여 도파민 촉진 작용으로 추체외로계 증상이 호전되는 것으로 생각된다.

중심 단어 : 여자 정신분열병 · 추체외로증후군 · 에스트로겐.

참고문헌

민성길(1999) : 최신정신의학, 제4개정판, 일조각, 서울, p653

American Psychiatric Association(1994) : *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed, American Psychiatric Association. Washington DC pp1-35*

Anderson JR, E Schroeder, PE Lebech(1980) : *The effect in postmenopausal women of natural and artificial estrogens on the concentration in serum of prolactin. Acta Endocrinol(Copenh) 95 : 433-437*

Bedard PJ, Boucher R(1986) : *Estradiol can suppress haloperidol-induced supersensitivity in dyskinetic monkeys. Neurosci Lett 64 : 206-210.*

Chouinard G, Ross-Chouinard A, Annable L, Jones BD(1980) : *Extrapyramidal symptom rating scale. Can J Neuro Sci 7 : 233*

Di Paolo T, Daigle M, Labrie F(1984) : *Effect of estradiol and haloperidol on hypophysectomized rat brain dopamine receptors. Psychoneuroendocrinology 9 : 399-404*

Di Paolo T, Poyet P, Labrie F(1981) : *Effect of chronic estradiol and haloperidol treatment on striatal dopamine receptors. Eur J Pharmacol 73 : 105-106*

Di Paolo T, Poyet P, Labrie F(1982) : *Effect of prolactin and estradiol on rat striated dopamine receptors. Life Sci 31 : 2921-2929*

Fields JZ, Gordon JH(1982) : *Estrogen inhibits the dopaminergic supersensitivity induced by neuroleptics. Life Sci 30 : 229-234*

Foreman MN, Porter JC(1980) : *Effects of catechol estrogens and catecholamines on hypothalamic and corpus striatal tyrosine hydroxylase activity. Journal of Neurochemistry 34 : 1175-1183*

Hallonquist JD, Seeman MV, Lang M, Rector NA(1993) : *Variation in symptom severity over the menstrual cycle of schizophrenics. Biol Psychiatry 33 : 207-209*

Hruska RE(1986) : *Elevation of striatal dopamine receptors by estrogen - Dose and time studies. Journal of Neurochemistry 47 : 1908-1915*

Jibson MD, Tandon R(1996) : *A summary of research findings on the new antipsychotic drug. Essential Psychopharmacology 1 : 27-37*

Maggi A, Perez J(1985) : *Role of female gonadal hormones in the CNS-Clinical and experimental aspects. Life Sci 37 : 893-906*

Riecher-Rossler A, Hafner H, Stumbaum M, Maurer K, Schmidt R (1994) : *Can estradiol modulate schizophrenic symptomatology? Schizophr Bull 20 : 203-213*

Seeman MV(1983) : *Interaction of Sex, Age, and Neuroleptic dose. : Compr Psychiatry 24 : 125-128*

Seeman MV, Lang M(1990) : *The role of estrogens in schizophrenia gender differences. Schizophr Bull 16 : 185-194*

Session DR, Pearlstone R, Jewelewicz R, Kelly AC(1994) : *Estrogens and Parkinson's disease. Med Hypotheses 42 : 280-282*

Sherwin BB(1998) : *Estrogen and Cognitive functioning in Women. Soc Exp Biol Med 217 : 17-22*

Thompson KN, Kulkarni J, Sergejew AA(2000) : *Extrapyramidal symptoms and estrogen. Acta Psychiatr Scand 101 : 130-134*

Van Hartesveldt C, Joyce JN(1986) : *Effects of estrogen on the basal ganglia. Neurosci Biobehav Rev 10 : 1-14*

Villeneuve A, Cazejust T, Cote M(1980) : *Estrogens in tardive dyskinesia in male psychiatric patients. Neuropsychobiology 6 : 145-151*

Villeneuve A, P Langlier, P Bedard(1978) : *Estrogens, dopamine and dyskinesias. Can Psychiatric Assoc J 23 : 68-70*