



박 정 호

순천향대학교 부천병원 신경과

An Update on Diagnosis and Treatment of Movement Disorder

Jeong-Ho Park, MD, PhD

Department of Neurology, College of Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Bucheon, Korea

Recently, there have been several significant forward steps in the diagnosis and treatment of movement disorders, especially in Parkinson disease. Advance of molecular biology, genetics, neuroimaging, and surgical techniques enabled more accurate diagnosis and widened the scope of treatment options. For instance, success with deep brain stimulation in advanced Parkinson disease has been extended to the treatment of many hyperkinetic movement disorders. Here, we summarize the recent updates on the diagnosis and the treatments in movement disorders focusing on Parkinson disease.

Key Words: Diagnosis; Treatment; Movement disorders; Parkinson disease; Deep brain stimulation

신경퇴행성 원인에 의한 이상운동질환들의 진단과 치료는 이들 질환의 기저 병리소견에 대한 더 깊은 이해와 분자생물학, 유전학 그리고 뇌영상검사의 발전과 기능적 뇌수술의 발전에 의해 진전을 이루어 왔다.¹ 여기서는 최근 진단과 치료 분야에서 뚜렷한 발전이 이루어진 파킨슨병 및 관련 질환을 중심으로 간략히 기술한다.

파킨슨증후군(Parkinsonian syndromes)의 감별 진단

파킨슨증후군은 파킨슨병, 진행핵상마비, 다계통위축증, 피질기저핵변성, 혈관성 파킨슨증 등을 포함하는 불완전한 진단명이므로 무분별한 사용은 바람직하지 않다. 파킨슨병의 진단은 UK Parkinson's Disease Society Brain Bank criteria (QSBB criteria)와 같은 임상 진단기준을 이용하여 진단 정확도를 향상시킬 수 있으나,^{2,3} 파킨슨병 및 비전형파

킨슨병들은 매우 다양한 임상 형태로 나타날 수 있으므로 임상 진단기준만으로는 초기 감별이 어려울 수 있다.⁴ 이러한 임상 진단의 한계를 극복하기 위해 과거의 약물부하검사 외에도 최근에는 후각기능 및 자율신경기능검사, 뇌자기공명영상, 경두개초음파(transcranial ultrasound), 양전자방출단층촬영(PET), 단일광자방출컴퓨터단층촬영(SPECT)와 같은 신경영상검사, 그리고 분자유전학검사가 보조적으로 이용될 수 있다.⁵⁻¹¹ 일반적으로 초기 파킨슨증을 보이는 환자의 진단 과정에는 기저핵을 침범하는 구조적 병변, 혈관성 파킨슨증, 정상압수두증, 전두엽 종양의 유무를 확인하기 위한 뇌 컴퓨터단층촬영 또는 자기공명영상 검사가 강력히 권고된다. 한편, 최근 국내에서도 사용되고 있는 도파민운반체 영상은 본태 떨림 및 심인성 파킨슨증 이외에도, 약물 유발성 파킨슨증 같은 시냅스후 이상에 의한 파킨슨증(post-synaptic form of parkinsonism)과 파킨슨병, 다계통위축증, 진행핵상마비, 피질기저핵변성, 광범위레비소체병과 같은 시냅스전 이상에 의한 파킨슨증(pre-synaptic parkinsonism)의 감별에 유용하지만 비용효과적 측면을 고려하여 가능하면 이상운동질환 전문가의 진찰이 선행되는 것이 바람직하다.¹⁰ 퇴행성 비전형파킨슨증 질환 중에서 진행핵상마비와 피질기저핵변성에는 매우 다양한 임상 표현형

Jeong-Ho Park, MD, PhD

Department of Neurology, College of Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, 1174 Jung-dong, Wonmi-gu, Bucheon 420-767, Korea

TEL: +82-32-621-5231 FAX: +82-32-621-5016

E-mail: parkgene@schmc.ac.kr

이 있고(Table 1, 2), 이들 질환은 파킨슨증후군과 전두측두엽치매 증후군의 임상특징을 공유하고 있어 임상 소견만으로는 두 질환을 명확히 구별하기 어렵기 때문에 현재는 병리적 진단명으로 인식되고 있다. 이와 관련하여, 최근 피질기저핵변성에 대한 새로운 임상 진단기준이 제시되기도 하였으나 여전히 진단 기준의 타당성과 관련된 추가 연구가 필요한 실정이다.¹² 다계통위축증은 기본적으로 병력 청취와 진찰 소견에 근거하여 진단하게 되는데, 1989년 Quinn 등이 처음 진단기준을 제시한 이후 현재는 1998년 국제협약체의 1차 개정을 거쳐 2008년 2차 개정된 진단기준이 사용되고 있다.¹³ 그러나, 개정된 임상 진단기준에도 불구하고 소뇌실조증에 비해 파킨슨증이 주증상인 다계통위축증의 경우(MSA-parkinsonism), 운동증상뿐만 아니라 대부분의 비운동성증상이 파킨슨병과 흡사할 수 있으므로 초기 감별 진단이 매우 어렵다.¹⁴ 이러한 경우, MIBG심근섭광조영술 또는 뇌포도당대사 양전자방출단층촬영 영상이 감별진단에 도움이 된다.¹⁵

초기 파킨슨병의 치료

파킨슨병 진단 이후 적절한 약물치료 시작 시기 및 약물치료의 선택에 대해서는 여전히 논란이 있을 수 있으나 치료계획에서 가장 고려되어야 할 사항은 환자의 일상 생활 수행능력을 유지할 수 있도록 하는 것이다.¹⁶⁻¹⁸ 초기 파킨슨병의 운동증상 완화를 위한 대표적인 약물로 알려진 레보도파와 도파민 작용제의 효용성에 대해서는 과거 다양한 형태의 비교 임상 연구 결과가 있었으며¹⁹⁻²⁴ 최근 장기간 비교 결과를 살펴보면 도파민 작용제가 초기 파킨슨병 약물 치료로 사용된 경우 레보도파로 시작된 경우에 비해 단기적으로는 운동합병증 발생이 적었으나 결과적으로 장기간의 운동 불능(disability) 및 삶의 질에 있어서는 비슷한 결과를 보였는데 이는 초기 치료 약물 결정시 추가적으로 고려되어야 할 점이다.²⁵⁻²⁷ 선택적 단가아민산화억제제(MAO-B)인 selegiline (L-Deprenyl)과 rasagiline은 단독 사용시 약한 도파민성 효과를 가지며 도파민성 제제와 함께 사용시 레보도파의 작용시간을 연장시키는 효과가 있어 파킨슨병의 약효소진현상 완화 목적으로 사용될 수 있다. 또한, 이들 단가아민산화억제제들은 propargylamine 유도체로서 세포자멸사를 억제하는 효과가 있음이 알려져 있으나(anti-apoptotic

Table 1. Subtypes of progressive supranuclear palsy pathology

Main Phenotype	Designation
Classic phenotype	Progressive supranuclear palsy(PSP)-Richardson syndrome (sometimes known as Steele-Richardson-Olszewski syndrome)
Parkinson disease-like	PSP-parkinsonism
Pure akinesia (no appendicular rigidity)	PSP-pure akinesia with gait freezing
Asymmetric parkinsonism	PSP-corticobasal syndrome
Frontal-predominant dementia	PSP-frontotemporal dementia

Table 2. Phenotypes associated with pathology-proven corticobasal degeneration

Main Phenotype	Key Features
Asymmetric parkinsonism, ideomotor apraxia, dystonia, myoclonus (classic phenotype)	CBD-CBS: 50% of all pathologic diagnoses of CBS
Symmetric parkinsonism, postural instability, oculomotor disturbances(PSP-like)	CBD-PSP: More executive and behavioral abnormalities than in pathology-proven PSP patients
Posterior cortical atrophy (PCA) syndrome (visuospatial disturbances, apraxia, myoclonus)	CBD-PCA: More frequent myoclonus than in other CBS phenotypes (more common Alzheimer disease pathology)
Frontotemporal dementia (FTD) (behavioral, visuospatial, and language disturbances)	CBD-FTLD: Sporadic and familial FTLD-Tau and FTLD-TDP pathologies
Progressive nonfluent agrammatic aphasia (PNFA)	CBD-PNFA: most common aphasia subtype in CBD, but other pathologies are also found in PNFA

CBD; corticobasal degeneration, CBS; corticobasal syndrome, PSP; progressive supranuclear palsy, FTLD; Frontotemporal lobar degeneration, TDP; TAR DNA-binding protein (TARDBP) coding for TDP-43.

effect) 실제 임상시험에서는 아직 명확한 증거가 확인되지 않고 있다.²⁸ 한편, 중등도 이상의 규칙적인 운동을 통해 환자들의 운동기능과 삶의 질을 향상시키고 질병의 진행을 늦추는 효과도 있을 수 있음이 일부 연구결과를 통해 확인되었으나 적절한 운동의 종류와 효과에 대해서는 여전히 추가적인 연구가 필요하다.²⁹⁻³¹

진행된 파킨슨병의 치료

진행된 파킨슨병에 주로 나타나는 운동성 및 비운동성 합병증 치료에 대한 근거중심약물치료의 권고 사항이 미국신경과학회(American Academy of Neurology, AAN)와 이상운동질환학회(Movement Disorder Society, MDS)에서 각각 제시되어 기존의 약물 처방 패턴에도 일정부분 변화가 요구되고 있다.³²⁻³⁴ 최근 기능적 뇌수술 분야의 눈부신 성장에 따른 뇌심부자극술은 진행된 파킨슨병 환자의 운동 기능을 향상시키고, 운동동요와 이상운동증을 감소시키며, 레보도파 필요량을 줄일 수 있는 것으로 인정되고 있다.³⁵⁻³⁸

파킨슨병의 비운동성 증상에 대한 치료

파킨슨병 환자는 다양한 비운동성 증상을 겪게 되는데 특히 진행된 파킨슨병 환자의 경우, 이로 인한 불편이 더욱 가중될 수 있다. 최근 MDS (Movement disorder society)의 보고에 의하면³⁴ 논란이 되어 왔던 우울증상에 대한 치료 약물로서 Pramipexole이 “임상적으로 유용한” 약물로 분류되었을 뿐 SSRI 계열과 TCA 계열의 약물들은 여전히 “연구중”이거나 “유용할 가능성이 있는” 약물로 분류되었다. 파킨슨병에 동반된 치매의 약물 치료제로는 Rivastigmine만이 “임상적으로 유용한” 약물로 분류되었고, 기타 아세틸콜린에스터라제 억제제와 NMDA 수용체대항제의 경우 “연구중”인 약물로 분류되었다. 파킨슨병에 동반되는 정신증상의 치료 약물로는 Clozapine이 규칙적인 혈액 검사 하에 “임상적으로 유용한” 약물로 분류되었다. Quetiapine 은 안정성은 인정되었으나 아직까지 임상 연구 결과가 불충분하여 “연구중”인 약물로 분류되었다. 자율신경기능 관련 증상들에 대해서는 침흘림 증상에 대해 보톡스 치료가 “임상적으로 유용”하였으나 다른 자율신경증상들에 대한 대다수 약물들은 여전히 “연구중”이거나 “유용할 가능성이 있는” 정도로 분류되었다. 불면증을 포함한 수면장애에 대해서는 모든 약물이 “연구중”이거나 “임상적으로 유용성이 없는” 것으로 분류

되었다. 그러나 비운동성 증상을 개선하기 위해 현재에도 많은 임상 시험이 진행되고 있으므로 이들 결과를 임상에 적용시 신중하여야 한다.

결론적으로, 이상운동질환의 진단은 임상적 기준에만 의존하던 과거와는 달리 각종 생물학적 지표 개발, 분자유전학의 발달, 최신 영상기법 등을 활용함으로써 조기 진단 정확도가 향상되고 있으며, 치료적 측면에서는 새로운 약물 개발과 기능적 뇌수술이 도입되어 과거에 비해 보다 적극적인 치료가 가능해졌다. 아울러 세포 및 유전자 기반 치료법의 임상 연구를 통해 퇴행성 이상운동질환들에 대한 치료 전략의 새로운 변화가 기대되고 있다.

References

1. Houlden H, Singleton AB. The genetics and neuropathology of Parkinson's disease. *Acta neuropathologica* 2012;124:325-338.
2. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1992;42:1142-1146.
3. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1992;55:181-184.
4. Dickson DW, Ahmed Z, Algom AA, Tsuboi Y, Josephs KA. Neuropathology of variants of progressive supranuclear palsy. *Current opinion in neurology* 2010;23:394-400.
5. Merello M, Nouzeilles MI, Arce GP, Leiguarda R. Accuracy of acute levodopa challenge for clinical prediction of sustained long-term levodopa response as a major criterion for idiopathic Parkinson's disease diagnosis. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2002;17:795-798.
6. Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS, et al. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *The Lancet Neurology* 2008;7:583-590.
7. Boesveldt S, de Muinck Keizer RJ, Knol DL, Wolters E, Berendse HW. Extended testing across, not within, tasks raises diagnostic accuracy of smell testing in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2009;24:85-90.
8. Riley DE, Chelimsky TC. Autonomic nervous system testing may not distinguish multiple system atrophy from Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2003;74:56-60.
9. Mählkecht P, Hotter A, Hussl A, Esterhammer R, Schocke M, Seppi K. Significance of MRI in diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease. *Neuro-degenerative dis-*

- eases 2010;7:300-318.
10. Scherfler C, Schwarz J, Antonini A, et al. Role of DAT-SPECT in the diagnostic work up of parkinsonism. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2007;22:1229-1238.
 11. Behnke S, Berg D, Naumann M, Becker G. Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2005;76:423-425.
 12. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013;80:496-503.
 13. Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008;71:670-676.
 14. Osaki Y, Ben-Shlomo Y, Lees AJ, Wenning GK, Quinn NP. A validation exercise on the new consensus criteria for multiple system atrophy. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2009;24:2272-2276.
 15. Eckert T, Barnes A, Dhawan V, et al. FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. *NeuroImage* 2005;26:912-921.
 16. Antonini A, Tolosa E, Mizuno Y, Yamamoto M, Poewe WH. A reassessment of risks and benefits of dopamine agonists in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 2009;8:929-937.
 17. Schapira AH, Olanow CW. Drug selection and timing of initiation of treatment in early Parkinson's disease. *Annals of neurology* 2008;64 Suppl 2:S47-55.
 18. Aminoff MJ. Treatment should not be initiated too soon in Parkinson's disease. *Annals of neurology* 2006;59:562-564; discussion 564-565.
 19. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *The New England journal of medicine* 2004;351:2498-2508.
 20. Bonuccelli U, Del Dotto P, Rascol O. Role of dopamine receptor agonists in the treatment of early Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 2009;15 Suppl 4:S44-53.
 21. Bonuccelli U, Piccini P, Rabey JM. Old and new dopamine agonists in Parkinson's disease: a reappraisal. *Introduction, Parkinsonism & related disorders* 2009;15 Suppl 4:S1.
 22. LeWitt PA, Lyons KE, Pahwa R, Group SPS. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER Study. *Neurology* 2007;68:1262-1267.
 23. Poewe WH, Rascol O, Quinn N, et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *The Lancet Neurology* 2007;6:513-520.
 24. Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Annals of neurology* 2010;68:18-27.
 25. Parkinson Study Group CCI. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. *Archives of neurology* 2009;66:563-570.
 26. Parkinson Study G. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. *Parkinson Study Group, Jama* 2000;284:1931-1938.
 27. Vlaar A, Hovestadt A, van Laar T, Bloem BR. The treatment of early Parkinson's disease: levodopa rehabilitated. *Practical neurology* 2011;11:145-152.
 28. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *The New England journal of medicine* 2009;361:1268-1278.
 29. Ahlskog JE. Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease? *Neurology* 2011;77:288-294.
 30. Li F, Harmer P, Fitzgerald K, et al. Tai chi and postural stability in patients with Parkinson's disease. *The New England journal of medicine* 2012;366:511-519.
 31. Li H, Howk C, Geib RW. A pilot study on the effect of acute tai chi practice on peripheral blood cytokine expression in healthy volunteers. *Biomedical sciences instrumentation* 2012;48:254-259.
 32. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, et al. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;66:983-995.
 33. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2011;26 Suppl 3:S2-41.
 34. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2011;26 Suppl 3:S42-80.
 35. Weaver FM, Follett KA, Stern M, et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. *Neurology* 2012;79:55-65.
 36. Weaver FM, Follett K, Stern M, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Jama* 2009;301:63-73.
 37. Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology* 2013;12:37-44.
 38. Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *The New England journal of medicine* 2010;362:2077-2091.