



백 종 삼

인제대학교 의과대학 상계백병원 신경과

## Pharmacological management of Parkinson's disease: Update

Baik Jong Sam, MD, PhD.

Department of Neurology, Sanggye Paik Hospital, Inje University, Seoul, Korea

Parkinson's disease (PD) is a neurological disorder with evolving layers of complexity. Strong evidence supports using levodopa and dopamine agonists for motor symptoms at all stages of PD. Dopamine agonists or anticholinergics are effective for motor fluctuation or tremor symptom. Clozapine is effective for hallucinations. Nondopaminergic drugs are not expected to replace dopaminergic strategies, but further development of these drug will likely yield novel approaches with positive clinical implications.

**Key Words:** Treatment; Drugs; Parkinson's disease

### 서론

파킨슨병의 몇가지 역사적 발견을 살펴보면, 1917년에 최초로 제임스 파킨슨 박사에 의해서 파킨슨병이 처음 기술된 이후로 1960년대에 이에대한 병리학적 구조가 규명되면서부터 약물이 개발 될 수 있었다. 따라서 1960년대에 처음으로 레보도파를 발견하여 파킨슨병 치료에 도입한 이후 여러 약제들이 개발 되었다. 그밖에 도파 작용제, 항콜린제제, 아만타딘 등이 임상적으로 사용되고 있다. 신경세포의 퇴행성 변화가 진행되는 것을 막기 위해 MAO-B 저해제, 항산화제, 비타민 C, E 등이 시도되었지만 현재까지 신경보호에 확실한 효과가 있는 약제는 밝혀지지 않았다. 파킨슨병을 진단하고 처음으로 약제를 사용하면 초기에는 약물에 의한 효과를 많이 볼 수 있으나 이후 운동학적 부작용 기간이 나타나고 이후에는 약물에 잘 반응을 안하는 기간을 거쳐 나중에는 인지능력이 떨어지는 기간이 나타난다. 따라서 항파킨슨 약제를 사용할 때는 항상 급성 및 장기 투여에 따른 만성 부작용을 염두에 두어야 하기 때문에, 치료 전에 병의 진행 정도, 환자의 연령과 직업 등을 고려하여, 주 증상에 따라 가장 적합한 약제를 선택해 적정량을 투여해야 하는 것이 중요하다. 일반적으로 파킨슨병 치료 약제를 선택하는 일반적인 원칙은 첫째, 직업 활동과 보행 등 독립적인 일상 생활이 유지

되도록 해야 하고, 둘째, 초기 환자 특히 젊은 환자에게는 레보도파 단독 투여를 피해야 하며, 셋째, 병의 진행을 막을 수 있는 약제가 있다면 초기부터 사용을 해야 한다는 것이다.

### 본론

#### 1. 치료에 사용되는 약제들

##### 1) 항콜린제

오래 전부터 파킨슨병 환자에게 사용된 약제이다. 주로 떨림과 경축에 약한 효과가 있으나, 운동완만에 대해서는 큰 효과를 기대하기 어렵다. 대표적으로 알탄(Trihexypenidyl)과 코젠틴(Benzotropine mesylate)이 사용되고 있으며 다른 약제에 비해 부작용이 흔하기 때문에 주의해서 사용을 하여야 한다. 대표적인 중추성 부작용으로는 기억력 장애, 혼돈, 섬망 등이 나타날 수 있어서 특히 70세 이상의 고령의 환자에게 사용하는 것을 피하는 것이 좋다.

##### 2) 아만타딘

초기 환자에게 사용할 수 있지만 진행된 환자에게는 큰 효과가 없다. 단, 레보도파를 사용하고 있는 진행된 파킨슨병 환자들에서 나타나는 운동이상증(dyskinesia)를 감

소시키는데 도움이 되는 경우가 있다. 아만타딘의 말초부 작용으로 발목의 부종, 피부 병변 (livedo reticularis), 목 마름, 변비 등이 나타나고, 중추 신경계 부작용으로는 의식혼탁, 환시, 불면증이 일어난다.

### 3) 마오비 억제제

셀레질린은 도파민을 대사시키는 효소인 Monoamine Oxidase-B (MAO-B)를 선택적으로 억제한다. 처음 셀레질린이 도입되었을 때, 신경세포에 대한 독작용을 감소 시킴으로써 파킨슨병의 진행을 막을 수 있기를 기대하였다. 하지만 아직까지 본 약제가 도파민을 함유한 신경세포의 사멸 속도를 늦춘다는 근거는 발견되지 않았다. 단지, 초기 파킨슨병 환자에게 일찍 사용을 한다면 레보도파가 필요할 정도로 증상이 나빠지는 시기를 약 9개월 정도 늦출 수 있다는 연구 결과와 장, 단기 투여에 따른 부작용이 적다는 장점 때문에 초기 파킨슨병 환자들에게 투여할 수 있는 약제이다. 또한 진행된 파킨슨병 환자에서 셀레질린을 투여하면 운동 동요를 감소시킬 수 있다.

### 4) 레보도파

가장 강력한 파킨슨병 증상 개선 약제이다. 경구로 투여된 레보도파는 대부분 소장에서 흡수가 된다. 레보도파는 흡수된 이후 혈액-뇌 장벽을 통과하지 못하는 도파민으로 대사되지 않은 채, 중추신경계까지 도달해야 하는데, 이를 위해 레보도파를 도파민으로 대사 시키는 디카복실라제 (aromatic aminoacid decarboxylase) 라는 효소를 말초에서 억제하는 약제, 즉 카비도파나 벤서라지드와 같은 약제와 레보도파를 함께 투여해야 한다. 레보도파는 공복시에 잘 흡수되고, 위 내에 음식물이 들어있는 경우에는 장 운동 속도가 떨어지고 음식물 중 단백질이 레보도파의 흡수를 방해하기 때문에 레보도파의 체내 흡수가 떨어지게 된다. 따라서 음식을 섭취하기 한 시간 전이나 한 시간 후에 레보도파를 복용하도록 하여야 한다. 레보도파는 운동완만과 경축에 가장 효과적인 약제이지만, 떨림에 대해서는 환자에 따라 반응 정도가 다르다. 다른 약제와 마찬가지로 자세 불안정, 구음 장애, 연하곤란 등에 대해서는 효과가 적다. 최근에는 레보도파, 디카복실라제 억제제와 도파민 대사 과정에 관여하는 효소인 catechol-O-methyltransferase (COMT) 억제제를 모두 섞어서 만든 복합제 (상품명: Stalevo)가 개발되어 파킨슨병 환자에서 점차 약효가 짧아지는 현상 (Wearing-OFF)이 있는 환자들에게 효과적으로 사용되고 있다.

### 5) 도파 작용제

도파 작용제 (dopa agonist)는 연접 후 도파민 수용체를 직접 자극하는 약제로서 레보도파 보다 약효는 약하지만 작용 시간이 더 길며, 레보도파를 단독으로 사용하였을 때 나타나는 운동 이상증과 같은 부작용을 최소화 할 수 있다는 장점이 있다. 크게 ergot 군과 non-ergot군으로 나뉘는데 전자의 경우 대표적으로 페르글라이드, 브로모크립틴 등이 속하고 후자의 경우는 프라미페셀, 로피니롤이 속한다. 하지만 ergot군의 경우 폐, 심장 관막 등에 섬유화를 일으키기 때문에 사용되지 않고 있으며, 주로 non-ergot군이 사용되고 있다. 본 약제의 부작용으로는 구역, 구토, 기립저혈압, 다리 부종 및 식욕 부진, 졸림, 그리고 과도한 집착증 (성욕, 도박, 물건구입)이 있다.

### 6) 스타레보

카비도파/레보도파에 콤투 저해제가 합쳐진 약물로 장범으로는 레보도파의 약효를 좀 더 일정하게 유지할 수 있다. 따라서 주로 레보도파 치료로 인한 약효 소진 (wearing-off) 현상이 나타되면 본 약제로 교체를 생각할 수 있다. 부작용으로는 오심, 구토, 기립성 저혈압, 환시, 이상운동증, 설사, 소변색 변화 등이 나타날 수 있으므로 이에 대한 주의가 필요하다.

## 2. 병의 진행 상태에 따른 치료제 선택

일반적으로 레보도파 제제는 소량을 투여하거나 투여 시기를 늦추려는 경향이 있다. 초기 파킨슨병 환자의 경우 일상생활에 약간의 어려움이 있을 정도의 가벼운 증세가 있다면, 일단 레보도파의 사용을 좀 더 미룰 수 있는 도파 작용제, 항콜린제제, 아만타딘, 셀레질린을 투여할 수 있다. 하지만 일상생활에 상당한 지장을 초래할 정도의 증상이 있다면 레보도파 사용을 고려하여야 한다. 65세 이상인 환자의 경우 레보도파를 장기간 사용함으로써 생길 수 있는 부작용이 젊은 환자에 비해 적기 때문에 초기 치료제로 선택할 수 있다. 하지만 60세 이하의 젊은 환자의 경우 레보도파 장기 투여에 따른 이상운동이나 운동 기복 (motor fluctuation)이 나타날 확률이 높기 때문에 초기부터 레보도파를 투여하는 것은 가급적 피하는 것이 좋다. 그러나 젊은 환자일지라도 보행장애가 심하고 넘어지려고 하며, 더 이상 직업을 유지하기가 힘든 경우에는 레보도파 투여를 고려한다.

점차 병이 진행할수록 환자들은 레보도파 이외의 약물만으로는 증세의 호전을 기대할 수 없다. 따라서 소량의

레보도파 치료를 시작하여 증세에 따라서 증량을 하여야 한다. 레보도파 복용 후 수년간은 비교적 증상이 안정적으로 잘 유지가 되지만 점차 시간이 지날수록 약물 지속시간이 짧아지는 약효소진 증세를 경험하게 되는데 주로 아침에 자고 일어나서 첫 투약을 하기 전에 파킨슨병 증상이 심하게 나타나는 경우가 많다.

## 결론

현재 나와있는 파킨슨 약제는 증상의 호전과 진행을 어느정도 지연시킬 수 있지만 이에 따른 부작용을 피할 수는 없다. 아울러 파킨슨병에 대한 약물 치료는 환자 개개인의 나이와 사회적 역할에 따라 다르다는 것을 명심해서 약물 처방을 고려해야 한다. 현재 파킨슨병에 대한 새로운 약물 개발이 활발히 이루어지고 있으며 향후 지금보다 더 좋은 약제의 개발이 기대되는 바이다.

## References

1. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. Lancet 2015;386: 896-912.
2. Kalia LV, Brochie JM, Fox SH. Novel nondopaminergic targets for motor features of Parkinson's disease: Review of recent trials. Mov Disord 2013;28:131-144.
3. Coonolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease. A review. JAMA 2014;311:1670-1683.
4. Baik JS, Lee MS: Medical treatment of Parkinson's disease, in Jeong SS (eds): Textbook of stereotactic and functional neurosurgery, Seoul, ML communication, 2010, Vol 1, pp 135-145.
5. Fang JY. Update on the medical management of Parkinson's disease. Continuum lifelong learning neurol 2010;16(1): 96-109
6. Wolters EC, Bosboom JLW. Parkinson's disease, in Wolters EC, Laar TV, Berendse HW (eds): Parkinsonism and related disorders, Amsterdam, Vu University Press, 2007, Vol 2, pp143-158.
7. Laar TV. Parkinson's disease-related pharmacotherapy, in Wolters EC, Laar TV, Berendse HW (eds): Parkinsonism and related disorders, Amsterdam, Vu University Press, 2007, Vol 2, pp219-239.