

# 레보도파에 반응하지 않는 증상의 치료 - 인지 및 지각 문제



김 지 선

충북대학병원 신경과

## Levodopa Unresponsive Symptoms; Cognition and Perceptual Problems

Ji Seon Kim

Department of Neurology, Chungbuk National University and Chungbuk National University Hospital, Cheungju, Korea

Cognitive and perceptual abnormalities are one of the most common symptoms of advanced Parkinson's disease. They do not respond well to levodopa and have no treatment to halt or reverse the disease progression. The symptomatic approach is the basis of treatment and supplements the lack of the neurotransmitter to alleviate the behavioral symptoms. The most prominent deficits in cognitive dysfunction, such as dementia, are cholinergic, and treatment with cholinesterase inhibitors (ChE-I) has been shown to provide some benefits in cognitive and behavioral symptoms without undue worsening in motor symptoms. Hallucinations and delusions require careful analysis of the causes and atypical antipsychotics are used to alleviate symptoms.

**Key Words:** Parkinson's disease dementia, Cognition, Hallucination, Delirium, Levodopa

### 서론

레보도파는 1967년 이후 파킨슨병의 주요한 치료로 자리 매김하여 왔다. 레보도파는 파킨슨병 환자들의 일상 생활 능력을 현저히 개선하고, 삶의 질을 높이며 사망률을 감소시키는 치료이다.<sup>1</sup> 반면 레보도파의 한계점도 있는데, 첫 번째 약물과 연관된 후기 운동 부작용이 발생할 수 있으며, 두 번째로는 레보도파에 거의 효과가 없는 운동 또는 비운동성 증상이 있다는 것이다. 걸음 및 균형 장애는 레보도파에 효과가 없는 운동 증상들이며 비운동성 증상으로는 자율신경계 이상, 통증, 수면, 정서문제, 그리고 인지기능 저하등과 관련한 정신신경계 문제가 그 예이다. 이러한 증상들은 15년, 20년 추적 관찰한 시드니 다기관 연구에서 분명히 나타내며 말기 파킨슨병 환자들은 이러한 L-dopa 에 반응하지 않는 증상들

로 삶의 질이 더욱 저하되었다.<sup>2,3</sup>

본 논문에서는 레보도파에 반응하지 않는 증상들 중 인지 와 지각에 대한 특징을 알아보고 파킨슨병에서 나타나는 인지 및 지각의 이상의 특징과 그 치료 방법에 대하여 논의해 보도록 하겠다.

### 본 론

#### 1. 인지 장애 및 치매(Cognitive impairment and Dementia)

DSM-IV 진단기준에 따르면 치매는 기억 장애 및 손상이 실어증, 실행증, 실인증, 집행기능에 중 적어도 하나 이상의 결손과 함께 있을 때로 진단할 수 있다.<sup>4</sup> 파킨슨병치매 (Parkinson's disease dementia, PDD)는 언어 및 기억에 비하여 실행 및 시각 공간 기능에서 현저한 저하가 보이는 피질하 치매로 이해된다. 일반적으로 생각의 느려짐(bradyphrenia)과 주의력 결핍이 주로 동반된다.<sup>5</sup> 파킨슨병에서 치매가 생길 위험은 연령 대조군의 6배로 추산되며 8년 혹은 20년 추적 조사한 연구에서는 80% 이상 에서 치매가 발생한 것으로 보고하고 있다.<sup>3,6</sup>

PDD는 루이체치매(Dementia with Lewy bodies, DLB)와

Ji Seon Kim

Department of Neurology, Chungbuk National University and Chungbuk National University Hospital, 776, 1sunhwan-ro, Seowon-gu, Cheongju 28644, Korea

Tel: +82-43-269-6197 Fax: +82-43-269-6196

E-mail: sunnyfor@hanmail.net

구별하는 것은 임상에서 중요하며, DLB환자들은 파킨슨 운동 증상이 생기기 전이나 1년 이내에 치매 증상이 생기는 것이 특징이다. 또한 의식의 변동성, 도파민 약물과 무관한 환시, 항정신성약물에 대한 과민성을 보일 수 있다. 신경인지 검사로 PDD와 DLB를 구별하기는 어려우며 치매의 발병 시점이 진단에 도움을 준다. 임상 연구를 할 때 PDD는 DSM-IV 기준을 만족시키며 파킨슨병 진단 후 적어도 2년 이후에 인지기능저하가 시작되었을 때로 진단 기준을 생각한다.

병리학적으로 PDD는 DLB와 알츠하이머병과도 많은 부분을 공유한다. DLB와 PDD는 두 개의 독립된 병리 특징을 가진 질병으로 분류되나 다른 측면에서는 한 질환의 스펙트럼 상에 존재하기도 한다. 파킨슨병에서 인지기능 장애는 콜린성 신경세포 소실로 발생하며 피질의 콜린 결핍은 알츠하이머병보다 일찍 발생하여 인지 저하 및 신경정신병적 증상이 생기는 것과 연관된다.<sup>7</sup> Aarsland 등은 22명의 파킨슨병 환자의 신경병리에 대하여 보고하였는데, 18명(82%)는 임상적으로 치매로 진단되었고, 사후부검에서 변연계와 신피질의 루이체가 의미 있는 콜린성 결핍과 함께 나타났고 이것이 PDD의 주요한 병리학적 특징으로 사료된다.<sup>8</sup> 따라서 PDD의 치료에 아세틸콜린에스테라제 억제제(Acetylcholinesterase inhibitor, ChE-I)가 위약대비 효과를 보일 수 있다. 일반적으로 레보도파나 도파민 효현제 등은 치매의 치료에 효과가 적고 오히려 혼돈을 일으키고 인지기능 저하를 악화시키기도 하여 때로는 도파민성 약제의 감량이 임상적으로 도움이 되기도 한다. 그럼에도 불구하고 레보도파의 역할은 전반적인 인지와 일상생활 수행 능력에 복합적으로 작용하여 일정 수준의 도파민 유지는 매우 긍정적인 역할을 한다.

## 2. 환각과 망상(Hallucination and Delusion)

파킨슨병 환자의 약 40%에서 환각 증상을 보일 수 있다. 전형적으로는 환시로 나타나며 초기에는 그다지 성가시지 않는 약한 증상으로 나오는데, 이러한 ‘양성’ 환각은 추후 악화될 가능성이 높은 전조 증상일 수 있다. 환청은 단독으로 나타나기도 하고 환시와 함께 나타나기도 한다. 이러한 현상은 렘수면행동장애(REM sleep behavior disorder, RBD)나 생생한 꿈을 꾸는 사건수면(parasomnia)과 구별하는 것이 중요하다. 많은 환자들은 망상, 편집증, 정신 착란으로 이어지고 종국에는 치매까지 나타난다. 일반적으로 환각은 인지 기능이 떨어진 사람들에게 좀 더 잘 나타나고, 추후 치매로

될 가능성이 높은 위험인자이다.<sup>9</sup> 반면, 나이, 유병기간, 우울증상은 환각과 연관되어 있지 않다.<sup>10</sup> 섬망은 진행된 치매에서 나타나기도 하지만 감염등과 같은 내과적 질환과 도파민성 약물에 의하여도 발생할 수 있다. 망상은 드물게 나타나며 편집증이나 비탄의 형식으로 나타나서 보호자나 간병인을 매우 힘들게 하곤 한다. 이러한 정신병적 증상들은 심리적 스트레스와 함께 요양원 혹은 요양병원에 입소하게 되는 대표적인 원인 중 하나이며 사망률 증가와 연관되어 있다.<sup>11</sup> 파킨슨병과 연관된 정신병적 증상은 약물 유발성 정신병이나 조현병과는 다른 양상으로 나타난다. 병리학적으로 루이체 병리에 기인하며 모노아민성 신경전달물질의 부조화와, 시공간 처리능력의 저하와 연관되어 있다고 생각된다.<sup>12</sup> 환각 및 정신병적증상은 파킨슨병 치료의 부작용으로도 발생할 수 있고, 레보도파보다 도파민효현제에서 좀 더 흔히 병발한다. 뇌각뇌교핵과 청색반점부위의 신경퇴행이 중요한 역할을 하는 것으로 생각되며, 이 부분은 RBD와 연관되어 있어 RBD 역시 환각과 연관 있는 위험 요소 중 하나이다.

## 3. 파킨슨병치매와 환각의 치료 알고리즘

PDD 환자는 현저한 콜린성 결핍이 두드러지며 따라서 ChE-I는 콜린에스테라아제 효소군을 억제하고 시냅스갭의 아세틸콜린 농도를 높인다. ChE-I는 DLB 및 PDD의 인지 증상을 개선시키고 일부 정신병적 증상도 감소시킨다. ChE-I 중 리바스티그민은 파킨슨병치매 치료를 위하여 허가 받은 대표적인 약물이며, 파킨슨병환자를 대상으로 한 여러 연구에서 위약 대비 인지기능의 향상을 보여주었다.<sup>13</sup> 또한 다른 종류의 ChE-I의 비교 연구에서는 리바스티그민과 갈란타민 및 도네페질에 대한 유효성이 큰 차이가 없어, ChE-I는 파킨슨병치매에서 일차적으로 사용되는 약물이다.<sup>14</sup>

DLB에서는 환시 및 망상 증상이 비교적 초기에 보일 수 있고, 파킨슨병에서는 좀 더 진행되면서 발생한다. 약물 변경 후 나타나는 새로운 환각이나 정신병적 증상에서는 약물 유발성 증상일 가능성이 높으므로 변경된 약물을 확인하고 조정하는 것이 중요하다. 약물과 무관하게 나타난다면 알고리즘에 따라 치료 방침을 세우게 된다. 증상 완화를 위하여 항정신병 약물을 사용할 수 있는데 특히 파킨슨병의 운동 기능이 크게 저하되거나 새로운 추체외로 증상의 발생 여부를 확인하며 투여하는 것이 중요하다. 정신병적 증상은 보호자 및 간병인에게 매우 큰 부담이 되기 때문에 보호자와 면

밀한 상담을 하며 약물을 조정해 나가는 것이 필요하다. DLB는 항정신병약물에 대하여 민감한 반응을 나타내는 경우가 있는데 비정형 항정신병 약물 중 quetiapine과 clozapine은 심각한 부작용이 적어 비교적 안전하게 사용할 수 있다.<sup>15</sup>

## 결론

치매는 파킨슨병 스펙트럼의 일부이다. 파킨슨병 환자의 1/3에서 치매가 있고, 병이 15년 이상 되면 약 85%정도로 추산된다. 현재로서는 신경퇴행 진행을 멈추거나 되돌릴 수 있는 치료는 없고 부족한 신경전달 물질을 대체하여 인지 증상과 관련된 이상행동증상을 개선하는 것이다. 신경전달물질 중 콜린성 결핍이 두드러져 ChE-I의 복용이 치료의 근간을 이루며 운동증상을 크게 악화시키지 않으면서 인지 증상의 향상을 돕는다. 또한 환각과 망상에 대하여 발생 가능한 원인에 대한 면밀한 분석이 필요하며 비정형 항정신성약물등이 위의 증상 개선에 도움을 줄 수 있다.

## References

1. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurol* 1967;17:427-442.
2. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney multicenter study of Parkinson's disease: Non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005;20:190-199.
3. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008;23:837-844.
4. Association AP. Diagnostic criteria from dsm-iv-tr. *Am Psychiatr Publ* 2000.
5. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1689-1707.
6. Padovani A, Costanzi C, Gilberti N, Borroni B. Parkinson's disease and dementia. *Neurol Sci* 2006;27:s40-s43.
7. Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, Ivanco LS, Lopresti BJ, Constantine GM, et al. Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *J Neurol* 2006;253:242-247.
8. Aarsland D, Perry R, Brown A, Larsen JP, Ballard C. Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study. *Ann Neurol* 2005;58:773-776.
9. Diederich NJ, Goetz CG, Stebbins GT. Repeated visual hallucinations in Parkinson's disease as disturbed external/internal perceptions: focused review and a new integrative model. *Mov Disord* 2005;20:130-140.
10. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease. *Brain* 2000;123:733-745.
11. Aarsland D, Larsen JP, Tandberg E, Laake K. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:938-942.
12. Ravina B, Marder K, Fernandez HH, Friedman JH, McDonald W, Murphy D, et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. *Mov Disord* 2007;22:1061-1068.
13. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *NEJM* 2004;351:2509-2518.
14. Van Laar T, De Deyn PP, Aarsland D, Barone P, Galvin JE. Effects of cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease dementia: a review of clinical data. *CNS Neurosci Ther* 2011;17:428-441.
15. Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, Jacques C, Friedman JH. Long-term outcome of quetiapine use for psychosis among parkinsonian patients. *Mov Disord* 2003;18:510-514.