대한신경과학회 춘계학술대회:101~104, 2001 ISSN 1225-7044

파킨슨병과 우울증

고려대학교 의과대학 신경과학교실

박 건 우

파킨슨병에서 우울증이나 불안과 같은 정신증상은 흔히 병발하나 적절한 진단과 치료가 따르지 못하고 있다. 최근 문헌에 따르면, 우울증은 파킨슨병 환자의 40~50%에서 나타나며,[1,2] 삶의 질을 악화시키는 중요한 요인으로 지적되고 있다. 특히 우울증과 불면이 같이 존재하는 경우 비교적 안정기에 접어든 파킨슨병 환자에서 삶의 질을 가장 떨어뜨리는 요인으로 지적되고 있다.[3] 그 원인에 대해서도 뇌의 생화학적 변화,[4] 심리 사회적 영향 및 병적 상황[5] 등의 이론이 대두되고 있으며, 아직 그 원인에 대해 명확한 대답이 없는 실정이다. 그러나 파킨슨병을 진단하고 치료하는 신경과 의사들에게, 이러한 삶의 장애요인이 되는 우울증에 대해 적절히 진단하고 치료해야 함이 요구되고 있다. 본 원고에선 신경과 의사의 입장에서 파킨슨병환자에서의 우울증을 어떻게 진단하고 치료해야 할 것인가에 중점을 두고 기술코자 한다.

1. 이 환자는 과연 우울증이 있는가?

첫번째 질문은 진단에 대한 것이다. 문헌에 따르면 적게는 4%, 많게는 70%의 파킨슨병 환자에서 우울증이 있다고 보고가 되어 있는데, 이는 무엇에 근거를 둔 이야기 인가? 진단도구, 진단기준 그리고 진단의 문제점은 없는가?

아마도 이러한 빈도의 큰 차이는 진단 방법이 각 문헌 마다 다르기 때문이라 생각된다. 즉 '우울증'이라는 진단이 엉성하게 정의됨으로써 비롯된 문제인 것이다.[4,6,7] 발표된 문헌들 중 많은 수가 우울증의 진단을 선별검사, 질의목록 혹은 자기보고 평가척도 그리고 표준화되지 않은 임상기준에 근거하고 있다. 우울증 진단에 가장 신뢰도가 인정이 되는 진단기준은 Diagnostic and Statistical Manual(DSM)에 근거한 것이다. DSM 기준에 따르면 40%의 파킨슨 환자가 우울증을 보이며 그중 절반이 주우울증, 나머지 절반이 불쾌기분장애와 같은 경한 우울증의 진단기준에 맞는다고 한다.[7]

그렇다면 신경과의사는 과연 DSM진단기준에 맞추어 진단을 하고 있는가? 파킨슨 병의 우울증에 관한 국내 연구에서는 우울증 진단 기준을 Beck's depression inventory (BDI)라는 자기 보고형 평가 도구를 사용하였다.[8,9] 이는 신경과 의사가 그 검사를 적용하기 쉬운 이유로, 우울증을 선별진단 검사 할 수 있는 도구로써 가장 많이 사용되리라 생각된다. 그러나 각각의 항목을 유심히 살펴볼 때, 우울증의 임상적 증상과 파킨슨병의 임상적 증상이 서로 겹치게 되어 우울증상이 심한것으로 잘못 파악될 수 있는 단점이 있다. 예를 들자면, 작업능력이 저하되어 있으며, 피로감을 호소하고, 병이 있다는 생각에만 집착하고, 의욕이 없으며, 성욕이 감퇴되는 증상은 파킨슨병 환자의 흔한 증상 항목이면서, 이는 또한 BDI의 우울증 항목 증상이기도 하다. 따라서 이러한 점을 감안하여 겹치는 항목이 제외된 단축형 BDI의 사용이 권장되나 표준화가 되어있지 않아 어려움이 많다.[8,10] 이는 다른 나라의 문헌에서도 공통적으로 지적되고 있어, BDI보다는 Hamilton Rating Scale for Depression(HAMD-17)이 파킨슨병 환자의 우울증에 더 진단적 정확성이 있다는 보고도 있다.[11] 안타깝게도 아직 파킨슨병의 우울증만을 진단하는 진단 도구는 없다. 단 DSM 진단기준을 최선이 아닌 차선책으로 준용하고 있으며, 선별검사로는 BDI를, 우울증상의 평가에는 HAMD-17를 사용하는 것이 편리하다.

그러나 파킨슨병환자의 우울증은 일차성 내인성 우울증과는 다른 양상도 나타내는데, 자기 비하, 죄책감, 망상, 실패감, 자기 파괴적 사고 그리고 자살이 더 적게 나타난다는 특징이 있다.[8,12,13] 또한 이러한 우울증은 파킨슨병의 초기 단계, 젊은 연령에서 발생한 경우, 병기가 상당히 진행된 경우 그리고 빠른 병의 악화와 진행을 보이는 경우에,[2,5] 진전보다는 서동과 경직증상을 보이는 환자군에서 더 잘 나타나는것으로 알려져 있다.[8,14]

2. 이 우울증의 의미는?

파킨슨병 환자의 우울증은 과연 무엇 때문에 생기며, 이로 인한 문제점이 무엇이고, 혹 파킨슨병의 운동증상 이전에 선행되는 것은 아닌지에 대하여 알아보고자 한다.

우울증의 원인에 대하여, 신체 장애에 대한 반응성이냐[15] 내인성이냐,[16] 또는 심리적인것이냐 생물학적인 것이냐,[4] 개인적인 것이냐 사회적 환경의 부산물이냐, 만성장애에 따르는 자연스러운 과정이냐 파킨슨병의 필연적 과정이냐는등의 많은 이분법적 가설들이 원인을 설명할 때 등장하고 있다.[5] 이러한 주장에는 나름대로의 타당성을 가지고 있는데 예를 들면 우울증의 정도와 신체장애의 정도가 비례하고,[15] 우울증의 유전적 소인이 없으며,[17] 파킨슨병을 가진 모든 사람이

* Address for correspondence
Kun Woo Park, M.D., Ph.D.
Department of Neurology,
College of Medicine, Korea University,
Anam-dong 5ga, 126-1, Seongbuk-gu,
Seoul, 136-705, Korea
Tel : +82-2-920-5347 Fax : +82-2-929-9435
E-mail : kunu@korea.ac.kr

Copyright 2001 by the Korean Neurological Association

모두 우울증을 보이지 않기 때문에 반응성이라는 주장이 있고, 반면 운동장애정도와 우울증사이에 연관관계가 명확하지 않으며, 파킨슨병과 비슷한 신체 장애와 경과를 보이는 같은 연령의 관절염 환자들과 비교시 파킨슨병 환자들이 월등히 많이 우울증을 보인다는 보고등은 내인성이라는 주장을 뒷받침하여 준다.[20] 젊은 연령의 환자[21]와 병의 초기 단계의 환자[22] 그리고 빠른 악화를 보이는 환자에서 더 우울증이 많다는 보고[23]는 심리적 요소가 중요함을 시사하고, 파킨슨병의 우울증은 대뇌 카테콜라민, 세로토닌 또는 도파민의 감소와 연계되어 있다는 즉 뇌척수액내 5-hydroxy-indoleacetic acid(5-HIAA)의 농도가 감소되어 있고, 사후 뇌부검상 ventral tegmental 영역의 도파민이 결핍되어 있다거나,[24] PET검사상 전전두엽 피질의 대사가 감소되었다는 등의 연구[25]가 생물학적인 원인을 지지하고 있다. 또한 파킨슨병의 우울증에 주요한 3가지 신경전달물질계 중에 세로토닌 경로가 더욱 우울증과 연관되어 있는데, 이는 도파민 결핍상태와 직접 또는 간접적으로 연계되어 있어, 세로토닌 신경경로의 결손은 파킨슨 환자의 우울증 발생에 중요한 요소로 알려져 있다.[2,4] 그러나 어느것 하나만으로 모든 현상을 설명하기 힘들기 때문에 Brown과 Jahanshahi는 다차원적 통합 모델을 제시하고 있다(Fig. 1).[5]

파킨슨병 환자의 삶의 질에 관한 한 연구에 따르면,[3] 파킨슨 병의 진행과정중 신체적 운동성이 떨어졌다는 것보다는 통증이 증가되고, 사회적으로 소외되고, 감정적 소통을 못하고, 우울증에 빠지고, 잠을 못자는 등의 증상이 그들의 삶의 질을 떨어뜨리며, 신체적 운동성을 증가시키는 최신 치료법에도 불구하고, 운동영역 이외의 부분은 악화되어 가며, 특히 우울증과 불면이 삶의 질에 가장 부정적 역할을 하는 것으로 보고되었다. 따라서 파킨슨병을 진단하고 치료하는 신경과 의사들에게, 이러한 삶의 장애요인이 되는 우울증에 대해 적절히 진단하고 치료해야 함이 요구되고 있다.

또한 우리의 흥미를 끄는 몇 연구가 있는데, 파킨슨병의 위험요소로써 우울증의 역할에 대한 것이다.[26-28] 약 12~37%의 파킨슨 환자에서 운동 증상이전에 우울증이 선행되며 이러한 전조시기가 4내지 6년 정도가 있다는 것이다.[29] 이는 사후 흑질의 신경세포 수를 계산한 결과 운동증상의 시작되기 약 4.7년 전부터 신경세포의 소실이 추정되며,[30] 더욱이 fluorodopa PET를 이용한 연구에서 파킨슨병의 시작은 운동증상 발현시점의 약 7년 전이라는 보고[31]등에 나타난 시점과 일치한다는 것이다.[28] 즉 운동증상 전에 우울이나 불안의 시기가 있으며, 이러한 증상은 파킨슨병의 위험요소가 될 수 있다는 제안으로 향후 연구 과정을 주목할 필요가 있다.

3. 치료는 어떻게 할것인가?

파킨슨병 환자의 우울증이 비교적 흔하며, 삶의 질에 부정적 영향을 미치고 있다는 사실에도 불구하고, 이들 군에서의 항우울제의 효능을 평가한 잘 구상된 자료가 거의 없다.[32] 이에 대한 연구가 매우 시급히 요구되고 있다. 간접적인 방법으로 우울증을 보이는 파킨슨병을 어떻게 치료하고 있는가를 설문조사한 연구에 따르면, 설문에 답을 준 운동장애 전문의가 치료하였던 23,410명의 파킨슨 환자중 26%가 우울증에 대한 약물 처방을 받았고, 처방 받은 약의 51%가 SSRI계통, 41%가 TCA계통, 그리고 기타약제가 나머지를 차지하였다. 76%의 의사가 최소 6개월을 처방하였고, 처방할때 43%의 의사가 SSRI계 약물이 파킨슨병을 악화시키지 않을까 하는 걱정을 하였다고 하며, 37%

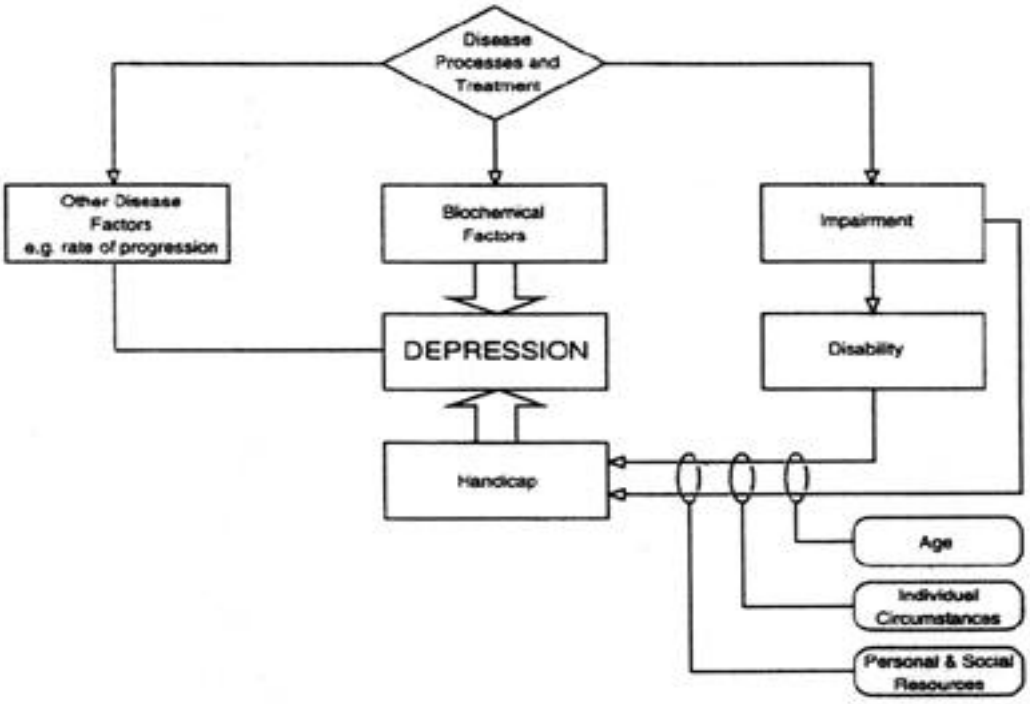

Figure 1. Suggested model for the major factors causing and modifying depression in patients with Parkinson's disease. (Brown R, Jahanshahi M,1995)

의 의사가 최소 한 증례 이상 그러한 경험을 하였다고 하였다. 그러나 그런 경험을 보고했음에도 61%의 의사가 여전히 SSRI계통의 약물을 선호하였다.[33]

실제로 우울증이 진단이 되면, 약물치료를 고려하게 되는데, 이때 원래 먹고 있는 약제로 인해 매우 복잡한 양상을 띨 수 있다. 체계적인 임상 연구가 실행되지 못한 현 시점에서 항우울제를 처방 하는데 있어 주로 3가지 의문점이 있다.

첫번째 의문점은 혹 항우울제가 파킨슨 증상을 심화시키거나 유발시키는 것이 아닌가 라는 의문이다. Desipramine, nortryptyline, imipramine과 같은 삼환계(TCA) 계열은 그 약물이 가지고 있는 항 콜린성 작용에 의해 운동 증상을 완화시킬 수 있다. MAO-A inhibitor인 moclobemide는 아직 운동 증상에 미치는 영향이 보고되지 않았고, MAO-B inhibitor인 selegiline은 파킨슨병 초기에 운동증상 개선 및 병의 경과를 늦추는 역할을 하면서 고용량에서는 항우울제로도 사용될 수 있으나 용량이 증가되면 그 선택적 억제성이 없어지면서 심혈관계 부작용이 발생할 수 있다.[1,2,6,32] 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)은 파킨슨 증상을 유발시킬 수 있다는 일련의 증례 보고가 계속 있다.[1,2] Fluoxetine이 이 부분에서 가장 먼저 연구된 약물인데, Caley와 Friedman은 병록기록을 후향적으로 검토한 결과 이 약제가 파킨슨병을 일으켰다는 증거를 찾지 못하였다고 하였다.[34] Richard 등이 최근 발표한 바에 따르면 58명의 SSRI를 처방받은 환자의 5례에서 파킨슨 증상의 악화를 보였다고 하면서, 첫째 증례는 진전이 증가되었는데, 이는 fluoxetine의 진전유발 작용 때문으로, 둘째와 셋째 증례는 항콜린성 작용을 가진 기존에 투여되던 TCA항우울제가 SSRI로 갑자기 대치되며 생긴 결과이며, 넷째 증례는 같이 투여하고 있었던 신경이완제의 용량을 조절하면서 증상이 조절되었다고 하였고, 다섯째 증례는 과량의 sertlaline(600 mg)을 사용한 결과로 분석하였다. 따라서 이러한 부작용이 SSRI에 의해서만 일어났다는 증거를 찾기 어렵다고 하였다.[35] 그러나 이론적으로 이러한 증상의 악화는 세로토닌의 증가가 도파민 경로에 억제성 역할을 하기 때문이라고 생각하고 있다.[2,4,6] 최근 시판된 venlafaxine(serotonine noradrenaline recapture inhibitor)과 mirtazapine(noradrenaline serotonin specific antidepressant)에 관한 자료는 아직 없다.

두번째 의문점은 파킨슨 환자에서 항우울제의 안전성에 관한 의문이다. 삼환계 항우울제는 항콜린성 부작용에 의한 망상이나 인지 장애가 발생할수 있으며, adrenergic alpha receptor의 차단으로 인한 기립성 저혈압을 일으킬 수 있다. 한편 SSRI중 반감기가 짧은 paroxetine은 갑자기 투약을 중단하면 금단 증상을 보이게 되는데, 어지럽고 땀이나며, 메스껍고, 잠을 못자며, 때로 진전이나 착각을 나타내는 경우도 있다. 이러한 반응은 다시 paroxetine을 투약하면 완화된다. 즉 paroxetine은 갑자기 약물을 끊거나 바꾸지 않을 것을 권고하고 있다.[36] 이미 언급한 바와 같이 MAO inhibitor들은 용량이 증량되면서 선택적 억제 능력이 떨어지면서 소위 cheeze effect를 나타내며. 혈압 변동이 심해 노인환자에서 실신이나 낙상의 위험을 가지고 있고, 때론 악성 고혈압의 위험이 있어 고용량 사용은 권고되지 않는다.[2,32]

세번째 의문점은 항우울제와 항파킨슨 제제와의 상호작용에 대한 의문이다. 딱 한가지 약물 조합이 위험할 가능성이 있는데, SSRI와 MAO-B inhibitor인 selegiline의 조합이다. 비록 그 빈도는 0.24%로 매우 드물지만 세로토닌 증후군을 일으킬 수 있다.[37,38] 이에 따라 미국 FDA에서는 혼용을 하지 말라고 권고하고 있다.[2] 세로토닌 증후군의 다음 증상 중 3가지를 만족하면 진단이 가능하다.; 정신상태의 변화(망상, 섬망등), 근간대성발작(myoclonus), 발한, 과도한 심부건반사, 진전, 설사, 오한, 실조 및 발열. 이는 때로 위독할 수 있다. 따라서 selegiline 5 mg을 하루 두번 이상 투여시는 SSRI의 투약에 주의를 요한다.

4. 결 론

파킨슨병의 우울증은 반드시 치료되어야 한다. 무엇보다도 정확한 진단이 우선되어야 하며, 질병의 과정에서 우울증이 어떤 영향을 주며, 우울증의 증상을 줄이려면 약물 이외에 가족과 개인 스스로의 적응전략은 어떠하여야 하는가에 대한 상담이 필요하다. 그러나 오직 카운셀링으로는 증상의 회복은 기대하기 어려우며,[13] 약물 치료와 병행하며 규칙적 시간의 외래 방문을 유도하는 것이 가장 효과적이다. 그리고 첫번째 약물 선택은 SSRI이다(sertraline 50~200 mg/day, paroxetine 20~40 mg). 부작용이나 약물 상호작용은 드문 편이나, fluoxetine의 진전을 유도할 수 있다는 부작용과 paroxetine의 금단 증상 등을 감안하는 것이 좋다. 가능한 한 적은 용량으로 시작하며 충분한 용량을 충분히 길게 쓰는 것을 원칙으로 한다. 향후 용량 및 적정 약물 투여 기간에 대한 임상 실험이 적극적으로 검토되어야 한다.

REFERENCES

1. Allain H, Schuck S, Mauduit N. Depression in Parkinson's disease. *BMJ* 2000;320:1287-1288.
2. Zesiewicz TA; Gold M; Chari G; Hauser RA. Current issues in depression in Parkinson 's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999;7(2):110-118.
3. Karlsen KH, Tandberg E, Arsland D, Larsen JP. Health related quality of life in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69(5):584-589.
4. Mayberg HS, Solomon DH. Depression in Parkinson's disease: a biochemical and organic viewpoint. *Adv Neurol* 1995;65(6):49-60.
5. Brown R, Jahanshahi M. Depression in Parkinson's disease: a psychosocial viewpoint. *Adv Neurol* 1995;65(6):61-84.

6. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 1992;149(4):443-54.
7. Liu CY, Wang SJ, Fuh JL, Lin CH, Yang YY, Liu HC. The correlation of depression with functional activity in Parkinson's disease. *J Neurol* 1997;244(8):493-498.
8. Choi CH, Lee JH, Sohn YH, Kim JS. Effects of Long-term Levodopa Treatment to Depression in Parkinson 's Disease. *J Kor Neurol Assoc* 1997;15(4):783-789.
9. Lee JH, Lee MS., Sohn YH, Kim KH, Kim JS. The Clinical Factors Affecting Depression and its Frequency in Idiopathic Parkinsonism. *J Kor Neurol Assoc* 1995; 13(3):574-583.
10. Leentjens AF, Verhey FR, Luijckx GJ, Troost J. The validity of the Beck Depression Inventory as a screening and diagnostic instrument for depression in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15(6):1221-1224.
11. Leentjens AF, Verhey FR, Lousberg R, Spitsbergen H, Wilmink FW. The validity of the Hamilton and Montgomery-Asberg depression rating scales as screening and diagnostic tools for depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15(7):644-649.
12. Cummings JL, Masterman DL. Depression in patients with Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14(9):711-718.
13. Poewe W; Luginger E. Depression in Parkinson's disease: impediments to recognition and treatment options. *Neurology* 1999;52(7 Suppl 3):S2-6.
14. Starkstein, S. E., Petracca, G., Chemerinski, E., Teson, A., Sabe, L., Merello, M. & Leiguarda, R. Depression in classic versus akinetic-rigid Parkinson's disease. *Mov Disord* 1988;13: 29-33.
15. Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. Depression in Parkinson's disease: a quantitative and qualitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49: 381-389.
16. Mayeux, R, Stern Y, Cote L, Williams JB. Altered serotonin metabolism in depressed patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1984; 34: 642-646.
17. Winokur A, Dugan J, Mendels J, Hurtig HI. Psychiatric illness in relatives of patients with Parkinson's disease: An expended survey. *Am J Psychiatry* 1978 135:854-855.
18. Mayeux R, Stern Y, Williams JB, Cote L, Frantz A, Dyrenfurth I. Clinical and biochemical features of depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1986;143: 756-759.
19. Santamaria J,TolosaE, Valles A. Parkinson's disease with depression; A possible subgroup of idiopathic parkinsonism. *Neurology* 1986;36:1130-1133.
20. Ehmann TS, Beninger RJ, Gawel MJ, Riopelle RJ. Depressive symptoms in Parkinson's disease: a comparison with disabled and control subjects. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1990;3:3-9.
21. Starkstein SE, Berthier ML, Bolduc PL, Preziosi TJ, Robinson RG. Depression in patients with early versus late onset of Parkinson's disease. *Neurology* 1989;39(11): 1441-1445.
22. Rondot P, de Recondo J, Coignet A, Ziegler M. Mental disorders in Parkinson's disease after treatment with L-DOPA. *Adv Neurol* 1984;40:259-269.
23. Starkstein SE, Mayberg HS, Leiguarda R, Preziosi TJ, Robinson RG. A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:377-382.
24. Torack RM, Morris JC. The association of ventral tegmental area histopathology with adult dementia. *Arch Neurol* 1988;45(5):497-501.
25. Ring HA, Bench CJ, Trimble MR, Brooks DJ, Frackowiak RS, Dolan RJ. Depression in Parkinson's disease. A positron emission study. *Br J Psychiatry* 1994;165:333-339.
26. Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, Laake K, Cummings JL. Risk factors for depression in Parkinson disease. *Arch Neurol* 1997:54; 625-630.
27. Starkstein SE, Preziosi TJ, Boldue PL, Robinson RG. Depression in Parkinson's disease. *J Nerv Ment Dis* 1990: 178:27-31.
28. Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, Schaid DJ, Rocca WA. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: A case-control study. *Mov Disord* 15(4):2000; 669-677
29. Gonera EG, van't Hof M, Berger HJ, van Weel C, Horstink MW. Symptoms and duration of the prodromal phase in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997;12(6):871-876.
30. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991;114: 2283-2301.
31. Morrish PK, Rakshi JS, Bailey DL, Sawle GV, Brooks DJ. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18F]dopa PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64(3):314-319.
32. Richard IH. Depression in Parkinson's Disease. *Current treatment options in neurology* 2000;2(3):263-274.
33. Richard IH, Kurlan R. A survey of antidepressant drug use in Parkinson's disease. Parkinson Study Group. *Neurology* 1997;49(4):1168-1170.
34. Caley CF, Friedman JH. Does fluoxetine exacerbate Parkinson's disease? *J Clin Psychiatry* 1992;53(8):278-82.
35. Richard IH, Maughn A, Kurlan R. Do serotonin reuptake inhibitor antidepressants worsen Parkinson's disease? A retrospective case series. *Mov disord*, 1999;14(1):155-157
36. CSM: Committee on Safety of Medicines. *Annual Report* 1987-1992. Department of Health, London, UK. 1993.
37. Toyama SC, Iacono RP. Is it safe to combine a selective serotonin reuptake inhibitor with selegiline. *Ann Pharmacother* 1994;28:405-406
38. Waters CH. Fluoxetine and selegiline. *Can J Neurosci* 1994;21:259-261.