

우울증과 파킨슨병



Matthias R. Lemke
Jan Raethjen

번역: 전북대학교병원 신경과
서만욱

소개

1. 소개

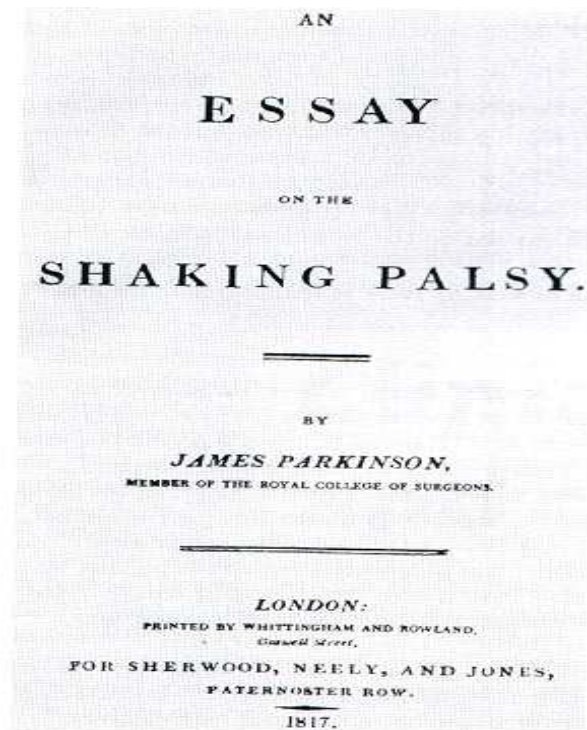
우울증은 전체 파킨슨병 환자 중 대략 50% 정도에게 영향을 미치는 가장 흔한 파킨슨병의 정신적 장애이다. 현재 유럽에는 약 500,000명 정도의 환자들이 파킨슨병으로 인한 우울증을 겪고 있다. 하지만 이러한 문제에 대한 정확한 역학 자료는 없다. 우울증은 쉽게 발견되지 않고, 파킨슨병이 발생했을 때 진단되기 때문에 그 수는 좀 더 많을 것이다. 인구통계학적 변화 때문에 전체 인구에서 노인 인구의 비율은 좀 더 높아질 것이다. 그렇기 때문에 파킨슨병 환자의 증가를 예상 해 볼 수 있다. 공존하는 불안 장애들도 빈번하다. 그러므로 이러한 정신과적 합병증에 관심을 갖고 파킨슨병과 우울증을 동반한 환자들에 대한 올바른 진단 및 치료를 하는 것은 매우 중요하다.

이 책은 다음과 같은 자주 묻는 질문들과 관련된 이슈에 대해 논의할 것이다.

- ▶ 주요 우울증과 파킨슨병 환자들의 우울증의 차이는 무엇인가?
- ▶ 임상적 특징과 과정에 있어 우울증과 파킨슨병의 관계는 무엇인가?
- ▶ 우울증이 파킨슨병의 주요 징후인가?
- ▶ 파킨슨병 환자에 있어 우울증은 소모성 운동 결함에 대한 단순 반응인가, 아니면 두 장애 사이에 중요한 관계가 있는가?
- ▶ 우울증과 파킨슨병 사이에 흔한 원인, 발병기전 및 병태 생리는 있는가?
- ▶ 항 파킨슨병 치료가 우울 증상에 효과가 있는가?
- ▶ 현재 파킨슨병 환자에 있어 우울증에 대한 치료에 대한 지식은 무엇인가?
- ▶ 항우울이 파킨슨병의 운동 증상에 영향을 미치는가?
- ▶ 우울증에 빠진 파킨슨병 환자들을 위한 약물 치료적, 물리 치료적, 정신 치료적 권고 사항은 무엇인가?

1.1. 역사

1817년에 제임스 파킨슨에 의한 단행본 "An Essay on the Shaking Palsy"는 처음으로 질환의 본질로써 다양한 운동 증상들의 동시 발생에 대해 밝혔다(진전 마비). 하지만 그는 감각과 사고의 장애에 대한 것을 제외시켰다(Figure 1.1). 파킨슨의 발표는 길거리에서 경험한 몇몇 환자의 병력과 육안 검사에만 기초를 둔 여섯 개의 사례 보고를 담고 있다. 추가적인 임상적 검사를 받은 환자는 없다. 이것은 왜 강직(rigidity)과 정신 병리학적 현상들을 포함한 비 운동 증상들이 언급되지 않았는지를 설명 할 수 있다. 그러나 파킨슨병에 대한 모든 추후의 발표들은 우울증을 포함한 이러한 증상들에 대해 언급하였다.



SHAKING PALSY. (*Paralysis Agitans.*)
Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported ; with a propensity to bend the trunk forward, and to pass from a walking to a running pace : the senses and intellects being uninjured.

Figure 1.1: Title page of the monography of James Parkinson and text example (1817).

1.2. 빈도

우울증은 파킨슨병 환자에게 가장 흔한 정신과적 합병증이다. 만일 현재 유럽에 약 1,000,000명의 파킨슨병 환자들이 있다면, 이들 중 약 500,000명이 우울증을 겪고 있을 것이다. 파킨슨병의 진행 과정과 치료에 중대한 영향을 미치는 특발성 정신병과 치매 약물에 의해 그 빈도가 낮아진다. 그러므로 파킨슨병에 있어 운동 결함 외에 비 운동 증상들에 대한 관심은 지난 시간 동안 점차 증가되었다. 그렇기 때문에 운동 증상들만을 치료 효과에 대한 반응 척도로 여겨지지 않는다. 만약 삶의 질 개선이 의미 있는 반응 척도와 치료 목표로 고려된다면, 이 문제에 있어 우울증을 포함한 비 운동 증상이 중요한 역할을 한다. 게다가 개인의 요구와 주관

적 웰빙에 대한 의료 전문가들의 관심이 증가하고 있다. 비 운동 증상들은 우울증, 정신 이상, 치매뿐만 아니라 피로와 수면 장애 같은 정신과적 합병증을 포함한다. 다른 비 운동 증상들은 자율 신경계 이상과 통증, 마비 및 불타는 것 같은 감각 이상을 초래한다(Shulmann 외. 2001).

파킨슨 환자의 우울증 빈도에 대한 자료는 진단을 위해 선정 된 집단, 방법, 도구에 따라서 매우 다양하다(Table 1.1)

Authors	Year	Pa-tients (n)	Depres-sion (%)	Diagno-sis
Patrick and Levy	1922	146	7	Clinical
Mjones	1949	238	40	Clinical
Hoehn and Yahr	1967	802	4	Clinical
Warburton	1967	140	59	Clinical
Liebermann et al.	1979	520	29	Clinical
Gotham et al.	1986	187	69	Depr. scale
Brown et al.	1988	132	27	Depr. scale
Sano et al.	1989	110	30	Struct. Interv. DSM-III
Starkstein et al.	1990	105	40	Struct. Interv. DSM-III
Lemke et al.	2005	675	69	SPES

Table 1.1: Frequency of depression in patients with Parkinson's disease (n>100). Depr. scale = depression scale; SPES = Short Parkinson's Evaluation Scale.

가장 낮은 우울증의 비율(4%)은 입증 된 진단 인터뷰가 불가능 할 때의 오래된 연구들에서 보고되었다. 당시 대부분의 사람들은 우울증은 운동 결함에 대한 반응이라고 믿었다. 이 때문에 기분과 충동 및 다른 것들을 파킨슨병의 증상으로 보지

않았다. 연구가들은 최근 10년 동안 집단과 우울증 확인을 위한 방법에 기초하여 30~70%의 발생 빈도를 보고하였다. 우울증의 검출을 위한 입증된 도구의 적용과 인식의 증가 또한 그 수의 증가에 기여할 수 있다. 우울의 심각성을 살펴보면 파킨슨병에 동반한 우울증 환자의 대략 50%가 중증에서 심각한 정도의 우울증을 겪고, 50% 정도가 경미한 우울증이나 기분 저하증을 겪는다(Cummings 1992). 최근 보고에 따르면 47% 정도가 경미한 우울증을 겪고, 22%가 중증에서 심각한 우울증을 겪는다고 한다(Lemke 외. 2005). 이 연구에 따르면, 모든 환자의 45.7%와 파킨슨병으로 인한 우울증 환자의 79.7%에서 무 쾌감증(anhedonia)이 나타났다.

파킨슨병 환자에 있어 우울증 빈도에 대한 자료의 높은 변동성에 대한 이유들은 다음과 같다:

- 대개 임상 및 입원 모집단 환자 선택의 차이
- 진단 범위 기준의 차이, 구조화 되지 않은 진단 인터뷰
- 우울증의 심각도 측정을 위한 진단 도구로서 입증되지 않은 척도의 적용
- 2차적 현상으로써의 우울증 개념
- 파킨슨병에 있어 비 운동 증상 발현에 대한 증가된 인식

임상적인 증상들과 과정

2. 임상적 증상 및 과정

2.1. 파킨슨병의 임상적 증상들

파킨슨병의 전체 임상적 상황은 오직 흑색질(substantia nigra)과 치밀부(pars compacta)에서 도파민성 뉴런의 최소 50%가 퇴화되었을 때 발생한다. 전형적인 전구 증상 특징들이 사전에 관찰 될 수 있지만, 그 자체로는 인식하기가 매우 어렵다. 환자의 3분의 1에서 파킨슨병의 임상적 증상이 나타나기 수년 전에 근골격계 통증이 먼저 나타날 수 있다. 그들은 전형적으로 약한 요통이나 경견완 증후군을 보인다. 몇몇 환자들은 이러한 전구 단계에서 에너지 부족, 전신 증상이나 박약을 비롯하여 수면 장애에 대해 불만을 토로한다. 비록 정신과적인 치료를 거의 필요로 하지 않더라도 이러한 단계에 있는 환자들에게서 강박적 성격 특징을 종종 발견할 수 있다. 최소 3분의 1의 환자들에서 우울증이 임상적 진단보다 앞서서 발생한다(Chapter 2.3.1). 또한 3분의 1정도의 환자들은 초기 증상으로써 진전(tremor)을 겪는다. 이것은 보통 초기에 임상 진단을 할 수 있도록 하지만 때로는 몇 년 동안 본태성 진전으로 오인되기도 한다(Jankovic & Tolosa 2002).

파킨슨병의 주된 임상적 증상은 서동(bradykinesia)이다. 만일 이러한 서동이 강직(rigidity), 휴식 진전(rest tremor)이나 균형 장애 세 가지 중 적어도 하나와 동반된다면 이러한 임상적 특징은 파킨슨 증후군으로 설명 될 수 있다(Marsden 1982). 이러한 것의 80%는 특발성 파킨슨병 증후군이나 파킨슨병이다. 임상적 진단을 위하여 파킨슨병과 비특발성 파킨슨병 증후군의 구별은 중요한 단계이다.

파킨슨병을 위한 가장 중요한 임상적 척도는 다음과 같다:

- 한쪽에서만 시작 됨
- 전형적인 휴식 진전
- 레보도파에 대한 반응성

추가적인 중요한 암시는 파킨슨병의 과정에서 찾아 볼 수 있다:

- 심지어는 초기에 영향을 받지 않은 면에서 징후가 나타난 후에도 증상의 비대칭이 계속 된다
- 5년 이상 증상들이 주로 운동 시스템에 지속 된다
- 레보도파가 이상 운동증(dyskinesia)을 야기 한다

수년 후에 레보도파에 잘 반응하지 않는 운동 증상들이 나타날 수 있는데 특히 구어장애와 균형 장애 등이 있다. 심지어 발병 수년 후에 나타나는 자율 신경계 장애와 전두-피질 인지 장애 같은 비 운동 증상들이 파킨슨병의 진단과 양립할 수 있다.

비록 파킨슨병의 진단이 주로 임상적 기준에 의존하더라도, 차별적인 진단에 기능적 영상 시험이 유용할 수 있다. 소위 말하는 DaTSCAN은 특별하게 도파민성 흑질 선조체(nigrostriatal) 뉴런을 표식하는 추적자를 이용한 특수한 SPECT 응용이다. 이것은 특히 본태성 진전과 구별하기 어려운 지배적인 진전이 있는 경우에 파킨슨병의 초기 진단을 함에 있어 매우 유용하다(Benamer 외, 2003). 심장의

MIBG-scintigram은 교감신경계 노르아드레날린성 신경 말단을 보여준다. 파킨슨병 환자의 80% 이상이 이미 질병의 초기 단계에 심장의 교감 신경 지배를 보이는 반면 비정형 파킨슨병 증후군의 경우 그러하지 않다(Nagayama 외. 2005).

■ 서동(bradykinesia)과 무동증(akinesia)

'서동(bradykinesia)'이라는 용어는 움직임의 느림을 표현한다. '무동증(akinesia)'라는 용어는 무능이나 자발적 움직임의 부족을 유발하는 움직임의 시작이 느림을 의미한다. 지연된 반응 시간을 야기하는 무동증(akinesia) 보다 지연된 움직임 시간을 야기하는 서동(bradykinesia)이 좀 더 움직임의 반복을 방해한다. 임상 실습에서 두 가지 요소는 거의 구분될 수 없고 흔히 동의어로 쓰인다. 서동의 다른 요소는 다음과 같다:

- 일반적인 느린 움직임
- 표정 감소증(hypomimia)
- 연하 곤란(dysphagia)
- 발어 장애(hypophonia)
- 과다 침분비(hypersalivation)= 삼키기의 무동증
- 소자증(micrographia)
- 불안한 걸음걸이(shuffling gait), 작은 발걸음(small steps)

■ 보행 장애(gait disturbance)

파킨슨병 환자들에 있어 보행은 다양한 보편적인 변화를 보인다. 발걸음의 리듬이 조금 깨지는 것은 소위 말하는 보행의 동결을 일으킬 수 있다. 이것은 무운동성의 다리 때문에 갑자기 걸음을 멈추는 것이다. 파킨슨병에 있어 전형적인 멈추어진 균형과 발가락으로 걸으려는 성향 때문에 신체의 무게 중심이 앞으로 옮겨지고 걷는 동안 손발이 몸통으로 따라간다. 환자들은 그의 앞에 있는 가방을 잡으려고 시도하고 스텝을 빠르게 함으로써 작은 걸음걸이로 대신한다(가속보행). 이러한 것은 병리학적 자세의 증가와 넘어짐을 일으킬 수 있다(추진). 파킨슨병 환자들이 이야기를 할 때 종종 문장 끝 부분을 향한 엄청난 가속과 함께, 말을 시작함에 있어 지연됨을 경험한다.

■ 자세

자세 반사는 무게 중심이 갑자기 앞으로 쏠렸을 때 발생하는 자동 보상 운동이다. 파킨슨병에서는 이러한 반사들이 방해 받는다. 처음에는 파킨슨병의 이러한 양상이 레보도파에 꽤 잘 반응한다. 하지만 주요 체간 증상으로써 자세 반사의 장애의 지속은 심각한 치료적 어려움을 일으킬 수 있고, 환자들은 말단의 서동이 레보도파에 여전히 잘 반응한다고 해도 넘어질 수 있다. 그러므로 불완전한 자세 반사가 파킨슨병의 네 번째 주 증상으로 소개 되었다. 가방을 앞이나 옆, 뒤로 옮길 때

감소되거나 사라진 보상 운동은 pro-, latero-, 후방 돌진(retropulsion)으로 불려진다.

■ 진전(tremor)

파킨슨병의 전형적인 진전 특징은 휴식기의 진전이다. 이 진전은 근육이 이완되었을 때 나타나고, 움직이기 시작하면 감소되거나 심지어 사라지기도 한다. 그 빈도는 전형적으로 4Hz에서 6Hz 사이이지만, 초기 단계에서 좀 더 높다. 흔히 상지에서 가장 많이 영향을 받지만 다리와 얼굴, 턱 근육들도 포함 될 수 있다. 모든 파킨슨병 환자의 약 75%가 전형적인 휴식 진전(rest tremor)을 겪는다. 보통 한 쪽 면에서부터 시작하고 감정적인 스트레스나 정신 업무에 의해 유발될 수 있다. 임상적으로 손에서 엄지와 집게손가락을 교대로 주기적으로 움직이는 것이 종종 관찰될 수 있는데 소위 'pill-rolling' 진전이라고 한다. 전형적인 휴식 진전은 보통 매우 심한 경우에서 운동 기능을 방해한다. 휴식 진전 때문에 기능 장애의 심리 사회적 핸디캡은 좀 더 중요한 문제이다. 진전의 다른 형태는 자세성 상태에 속하고 파킨슨병에서 움직이는 동안 관찰 될 수 있다. 그들은 전형적으로 낮은 진폭이지만 때로는 운동 불능에 영향을 줄 수 있고 본태성 진전과 구별하기가 어렵다.

■ 강직(rigidity)

작용적, 길항적 근육에서 높아진 긴장상태에 의해 일어난 파킨슨병에 있어 강직은 환자에게 의해 근육강직으로 인지된다. 종종 당기는 느낌, 불쾌감, 통증에 의해 수반되기도 한다. 진행된 파킨슨병에서 누워있는 자세에서 목의 강직은 보통 머리를 침대에 눕지 못하게 한다. 강직을 위한 임상 시험은 다른 연결부에서 느린 수동 운동이다. 경련성 마비와는 대조적으로 강직에 있어 근육 긴장의 평가는 속도 의존적이지 않고 '납-관형 경직(lead-pipe rigidity)'로 설명된다. 이 위에서 강직은 보통 기본적인 진전 활동에 의해 발생하는 소위 말하는 'cogwheeling'을 종종 느낄 수 있다.

■ 치매(dementia)

전형적인 파킨슨병 환자집단의 약 20%가 치매 증상을 겪는다. 하지만 이러한 연령대의 집단에서 일반적으로 치매의 다른 원인들이 많다. 85세 이상의 파킨슨병 환자의 65%가 치매를 보인다. 주요 증상들은 기억력 문제이다. 인지 과정의 느려짐이나 완서는 적당하게 발생하는 반면 지적 능력들은 잘 보존된다. 전두골 결함 때문에 파킨슨병 환자들은 흔히 인지적으로 경직되고 강박적임을 보인다. 파킨슨병에서 우울증은 주요 인지 장애와 구별하기 어려운 가성치매(pseudodementia)를 야기할 수도 있다(Chapter 2.2.).

■ 자율신경 기능의 장애

자율 신경계는 심지어는 초기 단계의 환자들에서 까지 많은 환자들 이 영향을 받는다. 하지만 이러한 초기 자율신경계의 개입은 잠재적으로 발생하고 심장의 MIBG-scintigram 같은 진단적 시험에서만 유일하게 보여 질 수 있다. 임상적으로 두드러진 자율 신경계 증상들은 오직 파킨슨병의 후기 단계에서만 진행되고, 가장 흔한 증상은 기립성 저혈압이다. 그러나 변비, 방광, 발기 부전 또한 이러한 환자에 있어 관찰 될 수 있다. 과도한 땀 분비의 결과로써 지루(seborrhoea)는 또 다른 전형적인 증상이다.

2.2. 파킨슨병 환자에 있어 우울의 임상적 증상

두 가지 장애의 중복되는 증상들 때문에 파킨슨병 환자에서 우울증의 진단은 어려울 수 있다. 수면 장애, 집중력 장애나 피로는 우울하지 않은 파킨슨병 환자에게서도 관찰되는 반면, 정신운동 지체, 서동이나 감소된 모방 움직임 같은 우울증의 전형적인 증상은 파킨슨병에 의해 발생한 신경학적 결손의 일부분일 수 있다. 파킨슨병 환자에 있어 우울증의 진단은 공허하고 절망의 감정, 감성적인 반응 활동의 감소, 유쾌한 일을 경험할 수 없음 등을 포함한 주관적으로 경험한 증상들에 기초를 한다(Table 2.1).

Overlapping symptoms		Symptoms specific to depression
<i>General symptoms:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Sleep disturbances • Difficulties concentrating • Fatigue 	<i>Parkinsonian symptoms:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Psychomotor retardation • Reduced mimic movements • Bradykinesia 	<i>Depressive cognitions and emotions:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Feelings of emptiness and hopelessness • Reduction of emotional reactivity • Inability to experience pleasure (Anhedonia)

Table 2.1: Differential diagnosis: overlapping and specific symptoms of depression and Parkinson's disease.

우울한 증상의 프로파일은 uni- and bipolar 우울증(ICD-10)의 우울한 증상들과는 다르다.(Table 2.2).

More frequent	Less frequent
Dysphoria	Feeling of guilt
Aggression	Self blame
Irritability	Feeling of failure
Sadness	Feelings of punishment
Pessimism	Delusions
Suicidal ideation	Hallucinations
	Suicidal acts

Table 2.2: Profile of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease compared to patients with uni- or bipolar depression.

죄책감이나 자기 비난, 더 높은 자살 관념의 빈도에도 불구하고 낮은 자살 비율 등과 함께 나타나는 과도한 슬픔의 형태는 다양한 연구 논문들을 통해 확인되었다. 이러한 차이는 파킨슨병과 관련 된 우울증은 uni-and bipolar 우울증과는 전혀 다른 특정한 양상을 보인다는 것을 나타낸다. 불안하고 불쾌한 우울증은 Van Praag(1994)에 의해 기술되었고, 세로토닌성 메카니즘의 변화와 관련이 있을 수 있다. 흥미와 동기유발 및 추진력의 소실은 도파민성, 노르아드레날린성 전달물질의 변화와 관련 있을 수 있다(Figure 2.1).

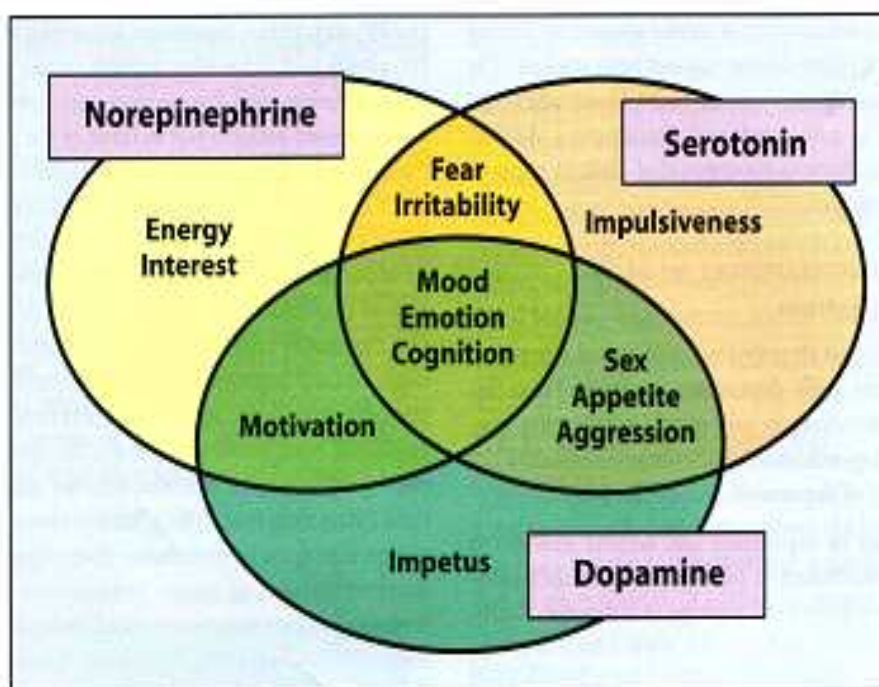


Figure 2.1: Monoaminergic neurotransmitters and psychopathological symptoms (modified, Healy and Monagle 1997).

우울증을 동반한 환자들의 하위 그룹은 주로 계획하고, 연속적으로 행동하고, 체계화 하는 것 같은 실행 기능의 장애를 나타내는 것 같아 보인다(Alexopoulos 2001). 대부분 고령 환자들이 운동의 느려짐과 지체, 무감정, 일상 기능의 장애를 경험한다. 이러한 집단이 항우울제에 대한 적은 반응과 좀 더 만성적인 경향을 동반한 striato-frontal projections과 D3 수용체들의 기능 이상으로 특징지을 수 있음이 논의 되어 왔다. 새로운 도파민 항진제, 아세틸콜린 분해 억제제나 아편 항진제, 길항제를 포함한 새로운 치료 전략이 이러한 환자에 사용 될 수도 있음이 가정되어왔다.

우울 빈도의 관점에서 볼 때, 파킨슨병 환자에 있어 치매의 동반 유무는 별다른 차이가 없어 보인다. 하지만 몇몇 연구들에서 파킨슨병과 우울증을 동반한 환자들이 우울증을 동반하지 않은 환자와 비교했을 때 좀 더 신경심리학적 결함을 많이 가지고 있음을 발견했다. 특히 그 중에서도 전두골과 전후-피질하부 구조체의 신경심리학적 기능이 손상된 것으로 보여 졌다.

2.3. 과정

대부분의 연구들은 파킨슨병 환자들의 나이와 우울증의 발생 빈도 사이의 관계를 보여주지는 못했다. 그러나 파킨슨병과 우울증을 동반한 환자들에게서 파킨슨병의 운동 증상들이 좀 더 일찍 나타나는 것 같다. 여성 파킨슨병 환자에게서 우울증의 발생이 좀 더 높다는 논의의 결과들이 있다. 여성에 대한 주요 우울증에 대한 명백한 상관관계는 밝혀지지 않았다. 여성이 파킨슨병의 우울증에 있어 위험 요소인지 아닌지에 대해서는 증명의 여지가 남아 있다.

파킨슨병의 운동 증상들은 우울증을 동반하지 않은 환자보다 우울증을 동반한 환자에게서 좀 더 빨리 나타나는 경향을 보인다. 파킨슨병의 기간과 우울증의 빈도 사이의 관계가 그럴 듯함에도 불구하고 현재의 증거들로는 이를 설명하지 못한다. UPDRS(Unified Parkinson's Disease Rating Scale)에서 수정된 형태인 Hoehn & Yahr(1967)에 의한 파킨슨병의 광범위한 단계 범위는 파킨슨병의 운동 증상만을 고려하였기 때문에 신경심리학적 증상들과 다른 비 운동 증상들은 포함되지 않았다. 신경심리학적 증상들이 파킨슨병의 서로 다른 단계에서 나타나기 때문에 Hoehn & Yahr에 의한 단계 범위는 확대되었고, 우울증과 정신이상, 인지 및 다른 비 운동 증상들을 포함한 새로운 단계 분류법이 개발되었다(Yamamoto 2001).

파킨슨병 환자에 있어 우울한 증상들의 과정에 대한 연구는 거의 없다. 자료들은 우울증을 동반하거나 동반하지 않은 파킨슨병 환자에서 시간의 경과에 따른 비교적 안정적인 과정 보여주었다. 파킨슨병에 있어 우울한 에피소드들과 완화 및 재발이 주요 우울증과 비슷한지에 대해서는 아직 알려진 바 없다(APA 1994, WHO 1991). 쌍극성 장애(bipolar disorder), 조울(bipolar I)이나 우울증 후의 submanic 에피소드(bipolar II)의 징후에 대한 자료는 없다. 파킨슨병의 진행 과정 동안 우울증이 운동 증상들의 심각성을 조절하는지에 대해서는 연구된 바 없다. 우울증이 파킨슨병과 연관되어 있을 때 치료 반응은 더 낮은 것으로 보여진다. 하지만 이러한 결과를 지지할 통제된 자료는 없다.

2.3.1. 조기 징후로서의 우울증

1905년에 Kraepelin은 이미 우울증 환자의 운동 증상들에 대해 기술한 바 있다. 우울증의 주요 증상으로써 보행의 변화, 모방 운동, 자세, 말하기, 명백한 서동을 포함했다(Kraepelin 1905).

우울증과 불안의 증상들은 파킨슨병의 운동 증상과 다른 신경학적 증상들이 나타나기 전에 발생할 수 있다. 후향적 연구들은 이러한 감정적인 증상들이 파킨슨병 환자에게서 운동 증상이 나타나기 몇 년 전에 나타날 수 있음을 시사한다(Shibata 외. 2000). 일관되게 인정된 파킨슨병 환자(n=34)에 대한 연구에서 환자의 3분의 1이 파킨슨병의 운동 증상이 나타나기 전에 이미 우울증을 가지고 있는 것으로 진단되었다. 연속적으로 연구된 우울증을 동반한 환자(n=99)에서 운동 증상들이 입

증 되었다. 파킨슨병의 증상들이 우울증 환자의 20%에서 나타났지만 아무도 통제 되지 못했다. 우울증과 파킨슨병의 증상을 동반한 환자들은 고령이었고, 좀 더 심각한 인지 기능이상과 우울 및 불안 증상을 보였다. 파킨슨병 증상들의 심각성은 우울증의 완화 이후에 감소되었다. 우울증과 파킨슨병의 비슷한 특징들은 우울증에 있어서 흑선조체(nigro-striatal) 도파민성 projections의 공여를 나타낸다. 운동 증상들이 우울증의 소실 후에 가역적이었기 때문에 이러한 기저핵(basal ganglia)의 기능이상은 구조적이기 보다 기능적일 수 있다(Starkstein 외. 2001). 우울증에 있어서 다양한 운동 기능들에 대한 연구들은 건강한 대조군과 비교하여 주요 우울증 환자에 있어 운동 기능의 좀 더 두드러진 변화를 보여주었다(Lemke 외. 1999, 2000, 2001; Raethjen 외. 2001).

우리 연구실의 역동학적 주행 요소 분석은 주요 우울증 환자의 보행에 있어서 파킨슨병 환자에 알려져 있는 기능 이상과 유사한 정적이고 활동적인 기능의 변화를 보여주었다(Figure 2.2). 특히 걸음걸이 속도의 조절에 있어서 속도와 리듬 간의 관계는 이러한 환자들에 있어서 기저핵의 기능이상을 가리킨다(Figure 2.3)(Lemke 외. 2000).

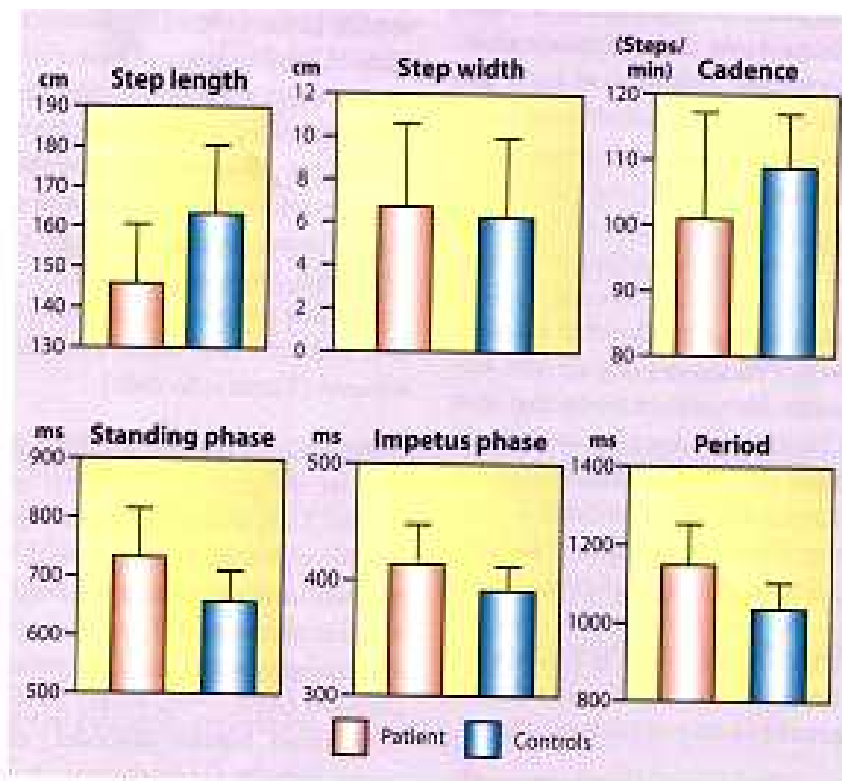


Figure 2.2: Patterns of gait in patients with major depression and healthy controls (Lemke et al. 2000).

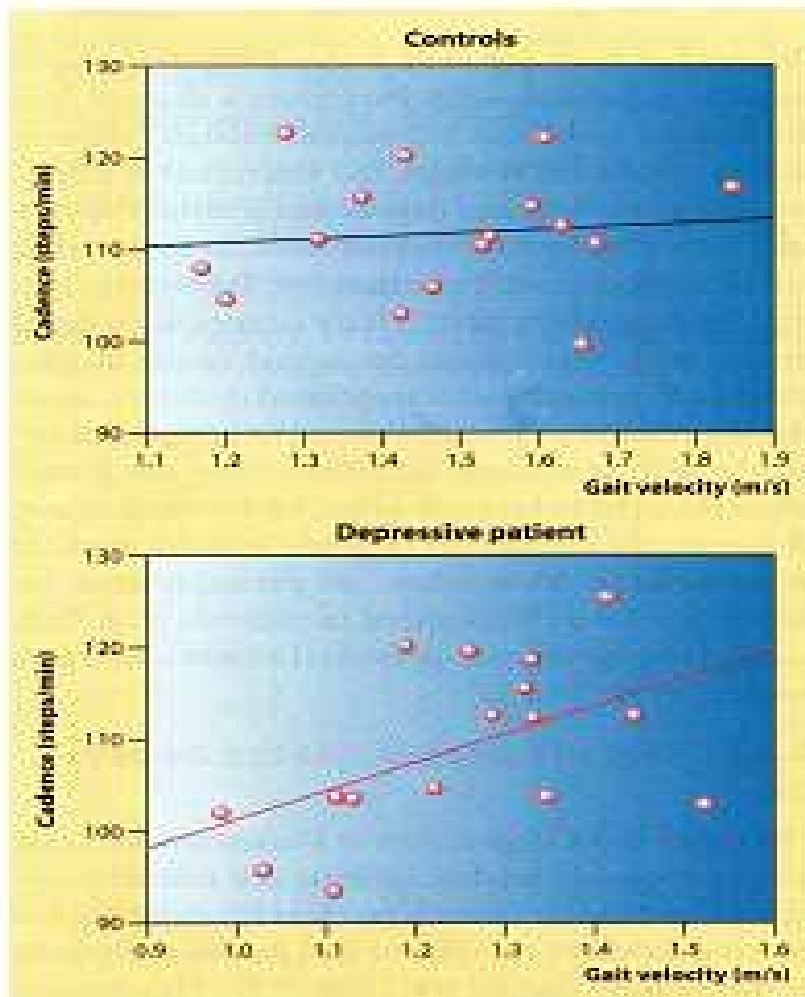


Figure 2.3: Regulation of gait velocity in healthy controls and patients with major depression (Lemke et al. 2000).

우울증이 파킨슨병의 후기 징후의 위험요소를 증가시킨다는 스칸디나비아인을 기준으로 한 통계학적으로 명백한 근거가 있다 하더라도, 두 장애의 관계는 추가로 연구할 필요가 있다. 항우울제를 통한 치료는 신경 보호학적 속성을 지닐 수 있기 때문에, 우울증의 조기 진단과 적절한 치료가 두 장애의 과정을 변화시킬 수 있고 파킨슨병을 예방하거나 지연시킬 수 있다는 가설이 있다.

임상 실습의 결과

우울증은 파킨슨병의 첫 번째 징후가 될 수 있다

우울증과 불안은 운동 증상들이 나타나기 수 년 전에 나타나는 파킨슨병의 첫 번째 증상일 수 있기 때문에, 정서 장애 환자들은 운동 증상에 대해 주의 깊게 진찰 되어야 하고 적절한 치료를 받아야만 한다.

2.3.2. 운동 증상들과 우울증

현재의 연구들은 특히 파킨슨병의 운동 결함에서 우울증의 발현이 순전히 신경학적인 반응이라는 가설을 뒷받침하지 못한다. 우울증의 심각도와 파킨슨병에 의한 결함의 증가 사이에는 어떠한 선형적 관계가 없다. 우울증은 파킨슨병의 조기 및 후기 단계에서 좀 더 자주 나타나는 것 같다.

다른 비슷한 무능한 만성 질환과 비교했을 때 우울증은 파킨슨병 환자에서 좀 더 높은 발현을 보인다. 파킨슨병과 우울증 사이의 주요 연관관계의 추가적인 징후는 파킨슨병의 아형의 과정과는 차이를 보인다. 동시에 일어나는 우울증의 높은 빈도, 비자발적인 움직임, on-off 현상으로 파킨슨병의 조기 징후가 특징지어지는 반면, 만발성 파킨슨병은 진전, 경직, 무동 같은 전형적인 파킨슨병 증상들로 특징지어진다(Starkstein 1998). 55세 이전의 파킨슨병 징후와 가족력은 파킨슨 환자에 있어 우울증 발생의 위험 요소이다.

운동 현상과 우울증 사이의 관계에 대해 연구 결과들이 명확하지 않다. 대부분의 연구들은 기분과 운동 증상 변화의 관계에 대해 밝혀내지 못했다. 어떤 연구들은 우울증을 동반한 파킨슨병 환자에서 더 많은 강직과 서동을 기술하거나, 진전 지배적인 아형 보다 자세 불균형과 보행 장애를 동반한 파킨슨병 환자에서 더 많은 우울증을 보임을 기술하였다. 결과들은 우울증이 보행 장애, 무동증, 강직 등과 같이 도파민성 치료에 반응하는 파킨슨병의 증상들과 좀 더 밀접하게 연관되어 있고, 도파민에 덜 반응하는 진전과는 크게 관련이 없음을 나타낸다.

파킨슨병은 한 쪽에서 시작되고 그 과정을 통해 비대칭적으로 지속된다. 측부 운동 증상들과 우울증 사이의 관계는 정서적 증상과 장애의 병태생리를 위한 뇌의 대측성 구조의 역할을 의미한다. 한 연구에서 좌측이나 두부 침범이 있는 환자와 비교하여 우측 반파킨슨증 환자에서 좀 더 높은 자가 평가 우울증 점수를 보임을 밝혔다. 파킨슨병 환자에 있어 편측화와 우울증 빈도 사이의 관계에 대한 연구결과들은 논의의 여지가 있다. 현재의 논문들은 파킨슨병에서의 우울증은 우측 반파킨슨증과 좌측 반구의 두드러진 기능 이상과 좀 더 밀접한 관계가 있을 수 있다는 것을 암시한다.

2.3.3. On-off 현상

On-off 현상들은 레보도파로의 만성 치료 동안 발생하는 운동 동요(motor fluctuation)이다. 많은 연구자들은 파킨슨병 환자에 있어 더 높 우울증 빈도와 on-off 현상을 발견했다. 우울한 증상들은 on 기간에 비해 off 기간에 좀 더 심각하다(Figure 2.4). 운동 동요에 중재 된 도파민과 관련 있는 갑작스러운 기분 변동은 감정 조절에 있어서 도파민의 타당성을 제시한다.

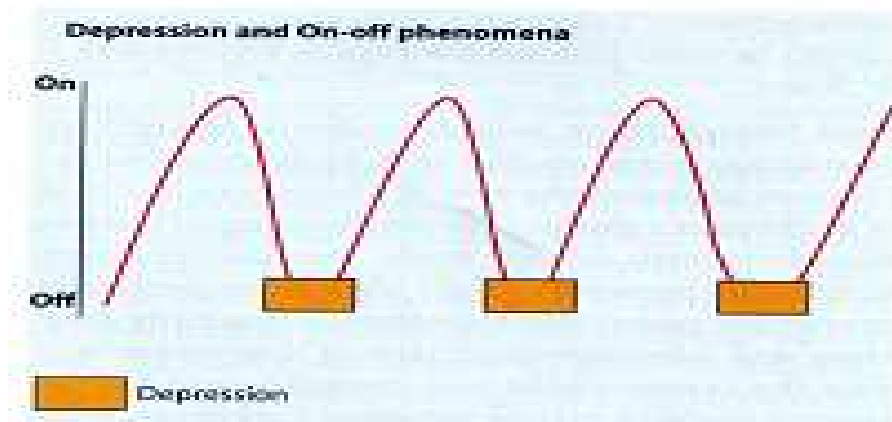


Figure 2.4: Depression and on-off phenomena.

2.3.4. Off 기간과 관련 있는 우울증

파킨슨병 환자에서 우울증은 off 기간의 발현 때문에 발생할 수 있다. 치료에 있어서 다르기 때문에 "off 기간과 관련 없는" 우울증과의 구별은 매우 중요하다. off 기간과 관련 있는 우울증은 대부분 clear-cut off 기간과 연관되어 있고, 어떤 경우에는 구별해내기 어려울 수 있다(Table 2.3). 우울증의 이러한 형태는 연관된 근긴장 이상증과 불안 및 우울증이나 통증과 함께 연장된 off 기간을 생성하는 차선의 용량으로 치료받은 환자에서 두드러지게 발생한다. 증상들이 치료의 시작과 동시에 일어나기 때문에, 때로는 약물의 부작용으로 여겨지기도 한다. 그러나 증상들은 약물의 증가와 함께 개선된다. 흔히 off 기간과 관련 있는 우울증은 동요를 동반하고 중대한 off 기간의 환자들에게서 쉽게 인지된다(Liebermann 2006, Swabini 외. 2005).

2.3.5. Off 기간과 관련 없는 우울증

파킨슨병에서 우울증의 대부분은 off 기간과 관련이 없다(최소한 심각한 off 기간과는 관련이 없다). 우울한 증상과 운동 증상이나 투약시기 사이의 명백한 관계는 없다(Table 2.3). 이러한 우울증은 운동 증상의 발생보다 먼저 나타날 수 있고, 그렇기 때문에 파킨슨병의 조기 표식이 될 수 있는 비 운동 증상을 대표한다 (Liebermann 2006, Swabini 외. 2005).

Off-period related
<ul style="list-style-type: none"> • Typically associated with motor symptoms (akinesia, rigidity, dystonia) • Often associated with other non-motor symptoms, e.g., pain, anxiety, panic (delusions, hallucinations) • Related to medication timing • Treatment: <ul style="list-style-type: none"> - Adjustment of antiparkinsonian medication - Additional treatment interventions when needed
Not off-period related
<ul style="list-style-type: none"> • In the majority of patients with depression and Parkinson's disease • No clear relationship with motor symptoms or medication timing • May precede motor symptoms • No clear relationship with severity and stage of Parkinson's disease • Need for treatment approaches specific to the depressive symptoms

Table 2.3: Patterns of depression in Parkinson's disease (Liebermann 2006, Swabini et al. 2005).

진단

3. 진단

우울증과 파킨슨병 환자들은 보통 우울증을 질병으로 여기지 않지만, 우울한 기분과 감소된 박력이 파킨슨병의 “통상적인” 특성이고 운동 결손에 대한 반응이라고 믿는다.

암스테르담의 자유 대학의 정신 의학과 학과장이었던 Kuiper(1991) 또한 그의 전기에 그 자신의 우울한 인지에 대한 현상을 주요 우울증의 흔한 특징이라고 기술했다: *Many patients do not recognize that they suffer from a depressive disorder. They feel down, hopeless, guilty, exhausted, tired, lost without understanding that these are symptoms and caused by a disease called depression.* (많은 환자들이 그들이 우울 장애를 겪는 것을 인식하지 못한다. 그들은 이러한 증상들에 대한 이해 없이 저하됨, 절망적임, 가책, 지치고 피곤함, 손실을 느끼게 되고, 우울증이라는 질병에 의해 생기는 것이다.) (Figure 3.1.) 파킨슨병 환자에 있어 우울증에 대한 연구들 또한 파킨슨병 환자들에서 우울증이 과소평가되고, 미 연구 되었고, 덜 치료되었다고 지적하였다(Richard 외. 1997).



Figure 3.1: Melancholia (Edward Munch 1891).

In order to diagnose a depression, the diagnostic criteria of ICD-10 (or DSM-IV) (APA 1994, WHO 1991) should be applied and checked (see Table 3.1).

우울증을 진단하기 위해 ICD-10이나 DSM-IV(APA 1994, WHO 1991)의 진단 기준이 사용되고 체크되어야 한다(Table 3.1.).

1. Duration at least 2 weeks, most of the day
2. At least five of the following symptoms:
 - Lowered mood
 - Lack of drive and interest
 - Ambivalence
 - Reduction of appetite (at least 5 %)
 - Sleep disturbances
 - Psychomotor changes (agitation, retardation)
 - Tiredness/exhaustion
 - Feeling of low self value and guilt
 - Impaired concentration
 - Suicidal ideation

Table 3.1: Depressive episode (ICD10 : F3).

진단은 치료 계획에 적당한 아래의 범위(ICD-10)에 따라 한층 더 구별 지어져야 한다.

- 심각성(경증, 중등증, 중증)
- 신체 증후군(Table 3.2)
- 망상

- At least four of the following symptoms:
- Loss of interest/inability to experience pleasure (anhedonia)
 - Reduced emotional reactivity
 - Early awakening
 - Circadian mood changes, low in the morning
 - Psychomotor retardation or agitation
 - Prominent loss of appetite
 - Weight loss
 - Prominent loss of libido

Table 3.2: Depression with somatic syndrome (ICD-10) or melancholic depression (DSM-IV).

우울증의 심각도는 HAMD(Hamilton Depression Scale)를 이용한 의사에 의해 평가되었고 증명 되었다(Hamilton 1962). 이 도구는 진단을 하기 위해 입증되지는 않

았다. 임상에서 우울증의 심각도를 증명할 실제적 가능성은 자기평가 도구인 BDI(Beck Depression Inventory)이고 파킨슨병 환자에 있어 입증 되었다(Beck 외. 1961). 파킨슨병과 우울증의 서로 겹치는 증상들은 진단적 어려움을 나타내고 이는 또한 현재의 우울증 척도를 적용하는 것을 어렵게 만든다. 우울증의 주요 증상인 기쁨을 느낄 수 없는 쾌감상실은 SHAPS-D(Snaith-Hamilton-Pleasure-Scale)와 자기 평가 척도에 의해 증명되고 수량화 될 수 있다(Franz 외. 1998, Lemke 외. 2006). 파킨슨병에 의한 것이 아니고 우울증만의 독특한 증상을 측정할 도구는 없다.

파킨슨병의 관련성을 더욱 명확히 하기 위해 WHO에 의해 전 세계적인 조사가 시행되었다(Global Parkinson's Disease Survey)(Yamamoto 2001).

BDI(Beck-Depressions-Inventory)는 자가 경험한 우울한 증상들을 증명하기에 적합하다. 환자의 50% 정도는 눈에 띄는 우울증 환자였다. 하지만 유일하게 환자의 2%와 보호자의 1%가 이것을 알아챘다. 우울증은 파킨슨병과 삶의 질 변화의 관계에서 변화의 58% 정도를 설명하기 때문에 운동 결손 보다 좀 더 의미가 있는 것 같다. 이 연구의 추가적인 결과는 환자들이 의사의 질병에 대한 설명에 만족하는 것과 낙관적 태도를 취하거나 비관적 태도를 갖는 것이 얼마나 중요한지를 보여주었다. 이 연구의 결과들은 또한 대부분의 환자들이 그들의 우울증에 대해 인지하지 못하고 어떠한 적절한 치료를 받지 못하고 있음을 보여주었다.

이러한 결과들은 국제적 파킨슨병 연구 모임(International Parkinson Study Group) 의해 파킨슨병 환자에 있어 항 우울제의 처방에 대해 진행된 신경학자들 사이에서의 조사에 의해 지지되었다(Richard 1997). 치료하는 신경학자들은 그들의 파킨슨병 환자들 중 26%가 항 우울제로 치료 받는다고 보고하였다. 환자들의 51%는 초기 약물로 SSRI(selective serotonin reuptake inhibitors)를 받았고(Chapter 6.3.1.9.1), 환자의 41%는 TCA(tricyclic antidepressants)로, 8%는 다른 약물로 치료 받았다. 게다가 이 조사는 의사들이 파킨슨병 환자에 있어 진단과 항 우울제의 선택에 있어서 확신하지 못하고 있음을 보여주었다.

다른 파킨슨병 증후군으로부터 특발성 파킨슨병을 구별해 내는 것은 실질적인 관련성이 있다. 파킨슨병 증후군과 관련이 있는 우울증의 과정과 항우울제 치료의 효과는 특발성 파킨슨병과의 것과는 다르다. 하지만 이것은 일화적인 지식과 관련된 것일 뿐 이것을 지지할 수 있는 자료는 없다.

우울증, 무능 및 삶의 질

4. 우울증, 무능 및 삶의 질

4.1. 무능

장애의 범위 내에서 파킨슨병 환자에서 우울증의 중요성은 다양한 접근에 의해 연구 되어왔다(Cummings 1992).

1. 다른 만성 질환과 비교했을 때 파킨슨병 환자에서의 우울증
2. 일상생활에서 우울증과 장애의 심각성과의 상관관계
3. Hoehn& Yahr(1967)에 의한 우울증과 단계의 관계

(1) 연구들은 다른 장애 비교하여 파킨슨병에서 현저히 많은 우울증을 보여주었다. 예. 쌍마비(paraplegia), 만성 관절염(chronic arthritis), 다른 체세포 만성 질환(chronic somatic diseases) (2) 대부분의 연구들은 감정 변화와 기능적 결함 사이의 중간 정도의 상관관계를 보여주었다. (3) 우울증과 파킨슨병의 Hoehn&Yahr 단계와의 관계에 대한 결과물들은 일관성이 없었다. 어떤 연구들은 우울증과 파킨슨병의 단계 사이의 관계를 발견한 반면 다른 것들은 그러하지 않았다(Starkstein 외. 1990). 초기와 후기 파킨슨병에서는 우울증이 좀 더 심해진다는 분포가 있다. 결론적으로, 데이터들은 파킨슨병에서 무능의 정도가 우울증과 관련된 결정요소라는 가설을 뒷받침하지 못했지만, 우울증은 좀 더 무능하게 만드는 추가적인 요소일 것이다.

4.2. 삶의 질

파킨슨병에서 삶의 질과 우울증 사이의 관계에 대한 매우 명확한 결과들이 있다. 파킨슨병에서 삶의 질에 영향을 미치는 요소들을 시험한 거의 대부분의 임상들은 우울증이 주요인 중 하나이거나 가장 중요한 요인이라는 것을 보여주었다(Figure 4.1.). 우울증과 삶의 질 사이의 관계를 발견하지 못한 유일한 연구는 우울증을 측정하지 않았다.

파킨슨병은 만성적인 과정을 가지고 있고, 진행적인 무능을 야기하며, 진성 당뇨병 같은(diabetes mellitus) 다른 만성 장애 보다 삶의 질을 훨씬 더 감소시킨다(Karlsen 외. 1998). PDQL(Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire)을 이용한 파킨슨병 환자에 대한 연구는 삶의 질 감소는 고령, 파킨슨병의 심각도, 인지 결손, 우울증과 관련이 있음을 보여주었다(Hobson 외. 1999).

만일 환자들이 박식하지 않고 질병에 대해 훈련받거나 적절한 대처법(Chapter 6.3.9)에 대해 교육받지 못했다면, 또한 만일 그들의 판단이 우울한 인지와 정서에 의해 영향을 받는다면, 그들이 실제로 그러한 것 보다 장애가 더 심각하다고 판단할 것이다.

그러므로, 삶의 질은 오히려 우울한 주관적인 판단 때문에 운동 기능 이상에 의한 실제적인 것 보다 감소될 것이다. 파킨슨병 환자에서 삶의 질은 운동 기능이상 자체로 감소되었다(Caap&Dehlin 2001, Karlsen 외. 1998, Kuopio 외. 2000, Schrag

외. 2000. Zach 외. 2004). 최근 국제 연구가들은 파킨슨병의 심각도에 비해 우울증이 파킨슨병 환자의 삶의 질 변화에 깊은 영향을 미친다는 것을 밝혔다(Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee 2002). 그러므로 우울증은 운동 증상의 치료와는 별개로 철저하게 치료되어야 한다. 의학에서 진단과 치료의 평가에 있어서 삶의 질의 양상에 대한 관심은 증가되어 왔고, 약물학적/ 비 약물학적 치료의 평가를 위한 주목표가 아니라면 의미 있어 보인다(Chapter 6.3.1.).

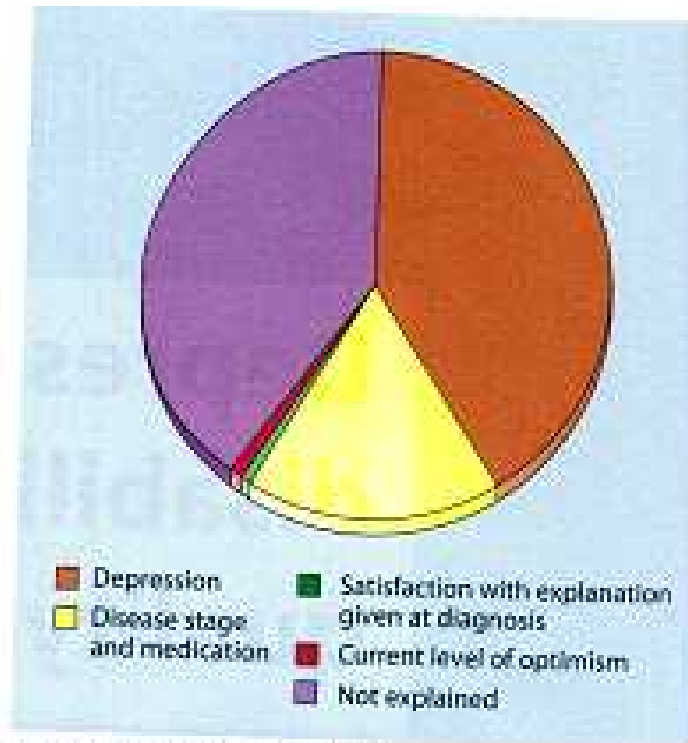


Figure 4.1: Factors predicting poor quality of life in patients with Parkinson's disease (Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee 2002).

치료

5. 치료

파킨슨병 환자에서 운동 및 비 운동, 특히 우울한 증상의 어떠한 치료라도 두 가지 다른 관점에서 평가되어왔다:

- 항파킨슨병 약물이나 운동기능과 우울증에 대한 치료 효과
- 우울증과 운동 기능에 대한 항우울제 치료의 효과

대부분의 파킨슨병 환자들은 도파민이나 도파민 항진제로 치료를 받는다. 게다가 정위적 수술과 물리 치료가 적용되기도 한다. 파킨슨병 환자에서 있어서 우울증의 약물적 치료는 전통적인 것과 새로운 항우울제가 있다.

5.1. 파킨슨병의 특수 치료

5.1.1. 약물 요법

5.1.1.1. 레보도파

레보도파는 파킨슨병 증상들을 경감시킴에 있어 여전히 가장 효과 있는 약물이다. 하지만 장기간의 레보도파 치료는 반드시 지연 된 부작용을 야기한다. 그렇기 때문에 반드시 가능한 저용량에서 필요에 따라 고용량으로 사용되어야 한다. 레보도파는 도파 탈탄화 효소에 의해 전환된다. 말초의 부작용을 최소화하기 위해 레보도파는 유일하게 도파 탈탄화저해제(DDI, dopadecarboxylase inhibitors)인 **벤세라자이드(benserazide)** 및 **카비도파(carbidopa)**와 병용하여 사용될 수 있다(Figure 6.1). 레보도파는 혈액 뇌관문(BBB, blood brain barrier)을 통과하여 남아있는 도파민성 흑질선조체 세포로 들어가며 탈탄화된다. 시냅스에서 방출된 후 도파민은 선조에서 도파민 수용체의 다른 타입에 결합한다(Figure 6.1). 신환에서의 일반적인 용량은 50mg이거나 100mg을 DDI와 병용하여 1일 3회 복용한다. 보통 1일 용량은 일반적으로 600mg 정도이고 일 1200mg가 넘는 용량은 거의 필요 없고 피해야만 한다. 오심, 구토나 기립성 조절곤란 같은 일어날 수 있는 갑작스러운 부작용 때문에 용량은 점차적으로 늘려야 한다. 오심의 경우 용법으로 초기 용량으로 레보도파의 주요 작용을 간섭하지 않는 말초의 도파민 길항제 **동페리돈(domperidone)** 10-20mg 2회 주어져질 수 있다. 혈액 뇌관문을 통한 레보도파 흡수와 전달은 능동적인 과정이다. 이러한 전달 시스템은 레보도파의 유입을 줄여주기 때문에 다른 아미노산에 의해 사용될 수 있다. 그렇기 때문에 단백질의 흡수를 높이는 것으로 레보도파의 혈중 농도를 감소시킬 수 있고 **동요효과**의 경우에는 음식물 섭취 30~90분 전에 주어져야만 한다.

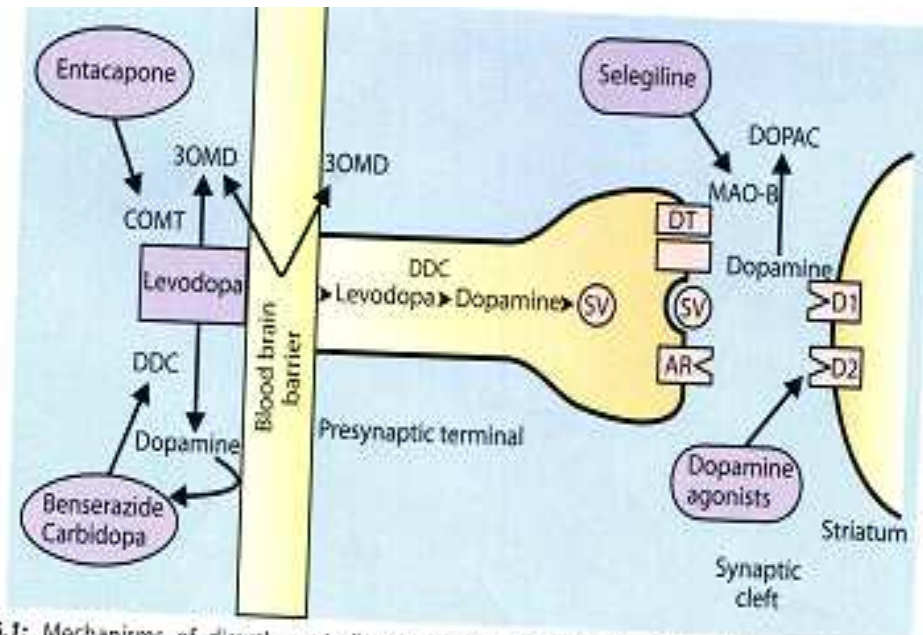


Figure 6.1: Mechanisms of directly or indirectly acting dopaminergic drugs. Abbreviations: DDC: Dopamine-decarboxylase; COMT: Catechol-O-Methyl-Transferase; 3-OMD: 3-O-Methyl-Dopa; SV: Dopamine storing vesicles; DT: Dopamine-transporter; AR: Dopamine-autoreceptor.

지연된 방출 제형의 생체 이용률은 30~50% 감소되었다. 지연된 흡수와 혈중 농도의 완만한 증가 때문에 최고 농도가 좀 더 낮다. 그러므로 오랜 간격을 두고 단일 용량을 줄 수 있지만 비슷한 증상적 효과를 얻기 위해서는 두세 번 주어져야 한다.

수용성 레보도파는 매우 빠른 효과의 장점을 가지고 있다. 이것은 on-off 동요현상을 가진 환자들에게 도움이 될 수 있다. 연하 곤란 환자들에게 수용성 제형은 비위관(nasogastric tube)을 통한 투여에 있어 최적이다.

레보도파는 한 시간 내 짧은 반응시간과 오랫동안 지연되고 얼마 동안 남아 있을 수 있는 긴 반응시간을 가지고 있다. 파킨슨병의 초기 단계에서 레보도파 용량의 증가는 몇 일 후에 안정적인 임상적 개선을 나타나게 한다. 이러한 환자들에서 갑작스러운 레보도파의 투약 중단 후에 효과는 1주까지 남아있다. 일반적인 on-off 동요(아래 참고)는 파킨슨병의 진행 된 단계에서 짧은 반응 시간을 반영한다. 긴 반응 시간의 정도는 살아있는 도파민성 뉴런의 저장 가용력에 달려있고 그로 인해 감소는 파킨슨병의 진행과 비슷하다.

	Effect	
	Begin	Duration
Regular tablet (e.g. Isicom mite®)	20-40min	2-4h
Retard tablet (e.g. Nacom retard®)	30-60min	3-6h
Soluble tablet (e.g. Madopar LT®)	10-20min	0.5-1h

Table 6.1: Formulations of levodopa.

5.1.1.2. MAO-B-차단제

현재 파킨슨병에 사용할 수 있는 MAO-B 저해제는 셀레지린(selegiline)과 라사질린(rasagiline) 두 가지가 있다. 둘 다 monoaminoxidase-B를 선택적으로 또한 비가역적으로 차단하고 그 때문에 도파민의 퇴화를 줄여준다. 레보도파와의 병용에 있어 레보도파 효과의 범위와 기간이 확실하게 증가하는 반면, 단독요법으로서 그것들의 효과는 비교적 약한 것 같다. 하지만 MAO-B를 차단함에 있어 라사질린은 셀레지린에 비해 5~10시간 좀 더 효과적이다. 둘 다 레보도파 치료를 지연하기 위해 젊은 신환에서 사용될 수 있고 MAO-B 저해제가 동시에 주어졌을 때 레보도파 용량은 줄어들 수 있다(Parkinson study group 2004). 셀레지린의 1일 용량은 한 두 번에 나누어 5~10mg이고 라사질린은 단독으로 1일 1~2mg이다. 이러한 약물의 부작용은 부분적으로는 레보도파 유효성의 증가 때문이고 부분적으로는 그것들의 대사생성물 때문이다. 셀레지린은 간에서 메탐페타민(methamphetamine)으로 대사 되는 반면, 라사질린의 대사산물은 어떠한 혈관 작용적이나 중추신경 증상도 없다. 그러므로 교감신경 흥분작용의 부작용과 수면 장애는 셀레지린에서 좀 더 자주 나타나는 것 같지만 간의 초회 통과 효과를 우회하는 특수한 셀레지린 정제의 사용으로 막아질 수 있다(Clarke 외. 2003). 두 물질은 질병 변화 효과의 가능성에 대한 희망에 진행 된 실험에서 신경 보호적 가능성을 보여주었다.

5.1.1.3. COMT-차단제

COMT-저해제의 작용 메커니즘은 주로 레보도파 하락에 있어 중요한 효소인 말초의 COMT의 가역적인 차단에 기초를 둔다. 그것은 레보도파를 혈액 뇌관문을 통과하기 위해 레보도파와 경쟁하는 3-OMD(3-O-Methyldopa)로 전환한다. 그러므로 COMT-저해제는 혈중 레보도파 농도를 증가시키지 않을 뿐더러 뇌로의 레보도파의 유입을 증가시킨다. 두 메커니즘은 뇌에서 레보도파의 농도를 증가시키고 그러 인 해 더 오래 지속되고 좀 더 일정하며, 도파민의 박동성 자극을 적게 한다. 레보도파

와 COMT-저해제의 병용은 생체 이용률의 감소 없이 지연된 방출 제형과 비슷한 효과를 갖고 off 기간이 감소한다. 레보도파 용량이 줄어들지 않았을 때 부작용은 주로 레보도파 부작용의 강화작용 때문이다. 현재 두 COMT-저해제가 사용 가능하다. 하나는 혈액 뇌관문을 통과하지 않는 **엔타카폰(entacapone)**이고, 다른 하나는 혈액 뇌관문을 통과하는 **톨카폰(tolcapone)**이다. 주요 효과가 말초의 COMT의 저해로 인해 조정되기 때문에 두 물질은 비슷한 효과를 갖는다. 톨카폰의 사용은 간독성 부작용 때문에 제한되어 있다. 그렇기 때문에 심지어 간 효소의 증가가 있어도 알려진 간 질환 환자에게는 처방 되면 안 된다. 톨카폰으로의 치료 첫 해에는 간 기능 검사를 2주마다 할 것이 권고되고 그 후에는 매 4~8주마다 할 것이 권고된다. 이러한 검사들이 조금이라도 비정상을 보인다면, 톨카폰은 반드시 즉각적으로 중단되어야 한다. 엔타카폰(200mg)은 레보도파 복용 시마다 주어지는데 일일 용량이 2000mg(10정)을 넘어서는 안 된다. 톨카폰은 또한 항상 레보도파(100mg)와 항상 함께 주어져야 할 뿐만 아니라 용량은 예외적으로 200mg 일일 2회로 주어져야 한다. 두 COMT-저해제는 모두 효과적인 레보도파 농도를 30% 정도 증가시킨다. 현재 사용을 쉽게 하고 환자 순응도를 향상시키기 위해 레보도파와 엔타카폰 200mg의 복합제가 정제로 소개되었다.

5.1.1.4. 도파민 작용제

도파민 작용제는 대뇌뿐만 아니라 말초의 도파민 수용체를 직접적으로 자극한다 (Figure 6.1). 그것의 효과는 시냅스전 뉴런과 그것들의 대사로부터 자유롭다. 그동안 기저핵에서 발견할 수 있는 다수의 다른 도파민 수용체의 하위 타입들이 소개되어왔다. 그것들은 D1과 D2 두 가지 주요 그룹으로 세부적으로 나누어 질 수 있고, 그것은 다시 다양한 타입으로 나눌 수 있다(D1: D1/D5; D2: D2/D3/D4). 그것은 뇌의 서로 다른 구역에서 별도로 나타난다. 도파민 항진제는 아마도 파킨슨병의 특이한 증상에 대한 효과에 영향을 미치는 서로 다른 수용체 특이성을 가지고 있다 (Radad 외, 2005). D2 수용체의 자극은 레보도파로 인한 운동 동요의 완화에 연관된 것이라고 여겨져 왔고, D3 수용체는 도파민 항진제의 항 우울 효과를 조정하는 것이라고 주장되어 왔다. 이와 같은 특별한 작용들이 모델 시스템에서 연구에 의해 관련되었더라도, 서로 다른 도파민 항진제 사이의 특수한 효과를 비교하는 임상 시험들은 거의 없고 아직 결론이 나지 않았다. 도파민 항진제가 임상적으로 의미가 있는 신경보호 효과가 있는지에 대해서는 논의 중이다.

현재 사용 가능한 에르고린(ergoline), 비 에르고린(non-ergoline) 도파민 작용제는 다음과 같다:

- 브로모크립틴(bromocriptine)
- 퍼골라이드(pergolide)
- 알파- 디하이드로에르고크립틴(alpha dihydroergocriptine)
- 리슈라이드(lisuride)

- 카베골린(cabergoline)
- 로피니롤(ropinirole)
- 프라미펙솔(pramipexole)
- 아모몰핀(apomorphine)

가장 짧은 반감기를 가지고 오로지 경피 주사로만 쓰일 수 있는 아포몰핀을 제외하고, 모든 다른 물질들은 경구로 주어진다. 도파민 작용제들은 파킨슨병의 모든 세 가지 중요한 증상들을 경감시킨다. 하지만 그것들이 레보도파 보다 효과가 덜 하지만 오심, 저혈압, 환각, 정신이상 같은 급성 부작용의 위험이 더 높다. 긴 반감기는 확실하게 유익하고 이상 운동증(dyskinesia) 예방에 중요한 요소인 것 같다. 임상적 증상들이 경미 할 경우 첫 해에는 도파민 작용제로의 단독 요법으로 충분할 수 있다. 파킨슨병의 진행에 따라 보통 도파민 작용제는 레보도파와 병용하여 사용되어야 할 것이다. 좀 더 진행된 단계에서 정신이상이 문제가 되어 나타날 때 적은 급성 부작용을 동반한 레보도파 단독 요법으로 바꿀 필요가 있을 수다. 반감기와 일일 용량 및 레보도파 상응 용량이 표 6.2에 제시되어 있다.

	T _{1/2}	Dose range (Mono-therapy)	Levodopa equivalent dose: 100mg levodopa~
Bromocriptine*	6hr	10-40mg	15mg
Dihydroergocryptine*	16hr	15-60mg	15mg
Cabergoline*	65+hr	3-6mg	1mg
Lisuride*	2-4hr	0.4-1.6mg	1mg
Pergolide*	12-16hr	0.75-5mg	1mg
Pramipexole	8hr	1-4.5mg	1mg
Ropinirole	4hr	6-20mg	3mg

Table 6.2: Licensed available oral ergoline (*) and non-ergoline dopamine agonists: half-life, daily dose, levodopa equivalent dose.

어떤 도파민 작용제가 다른 것에 비해 특별히 더 효과를 가지고 있다는 표시가 없기 때문에 효과와 내성은 환자마다 매우 다를 수 있다(Olanow 외, 2001). 그러므로 심각한 부작용이 있거나 어떤 도파민 작용제로 효과가 부족한 경우 또 다른 도파민 작용제로 바꿀 수 있다. 에르고린(ergoline) 도파민 작용제에만 특별히 나

타나는 중요한 부작용은 종종 심장 판막에 영향을 미치는 섬유증을 일으키는 경향이 있다. 중대한 심장 판막 질환은 퍼골라이드(pergolide)의 부작용으로 보고된 바 있지만 모든 에르고린(ergoline) 유도제로의 치료를 악화시키는 것 같다. 그렇기 때문에 과거 병력이나 복막 강외의 보이는 증상, 폐나 심상 판막의 섬유증이 없는 환자 및 최근 에르고린 도파민 작용제에 대한 심장 판막의 초음파 검사를 한 환자에게 사용이 권고 된다. 심장 판막의 다른 초음파 영상을 포함한 섬유증의 징후를 위한 임상 검사가 1년에 한번 반복적으로 시행되어야 한다.

2007년 3월, FDA는 미국에서 퍼골라이드(pergolide) 약물의 자발적인 철수를 발표했다. 이러한 철수의 이유는 최근 부작용들에 대한 발표물에 실려있다(Schade 외. 2007; Zenettini 외. 2007). FDA의 발표는 미국 시장에서만 의미가 있기는 하지만, 다른 규제 기구들은 이미 반응하였고 퍼골라이드와 맥각 파생 도파민 작용제들의 라벨 변화가 요구되었다.

도파민 작용제의 또 다른 흔한 부작용은 갑작스러운 졸음 발생을 일으킬 수 있고 운전 하는 동안 위험할 수 있는 주간 졸음이다. 이러한 문제는 주로 치료를 시작하거나 약물을 바꿀 때 환자들에게 특별히 주의할 것이 당부된다.

5.1.1.5. 항콜린제

파킨슨병 치료에 사용 되는 항콜린제는 혈액 뇌관문을 통과하고 무스카린성 수용체를 차단한다. 이것은 진전과 강직을 완화시키는 반면 무동증에는 거의 영향이 없다. 초기 파킨슨병에서 진전을 조절하는 항콜린제는 단독요법으로도 효과적일 수 있다. 파킨슨병의 후기 단계에서 파킨슨병 진전은 도파민성 치료에 반응이 없고 항콜린제가 기존 약물에 더해질 수 있다. 부작용들은 말초와 중추의 콜린성 기능의 차단에 의해 결정된다(요축적, 변비, 조절 장애, 혼란, 정신이상). 내성은 개인에 따라 크게 다르고 고령 환자에서 항콜린제는 기피되어야 한다.

5.1.1.6. NMDA-길항제

아만타딘(amantadine)은 파킨슨병에서 가장 흔하게 사용되는 NMDA-길항제이다. 이것은 글루타메이드성으로 야기 된 시상밑핵의 과활동성을 감소시키는 것으로 여겨진다. 경구 투여 후 1~4시간 후에 아만타딘(amantadine)의 혈중 농도는 최고조에 다른다. 이것은 대사되지 않고 신배설이 몇 일 걸린다. 그렇기 때문에 2~4일 정도의 장기간 효과가 있고 축적이 가능하다. 신 부전의 경우 용량을 줄여야 한다. 아만타딘(amantadine)은 강직과 무동증을 경감시키지만 진전에의 효과는 적다. 레보도파로 인해 발생한 이상 운동증은 아만타딘에 의해 줄어 들 수 있다. 일일 용량은 200~500mg 정도 이고 경미한 증상을 동반한 초기 단계에서는 단독요법도 효과적일 수 있다. 아만타딘(amantadine)은 정맥주사를 하는 유일한 항파킨슨병 약물이다. 이 때문에 급성 중증의 무동증을 치료하는데 특히나 효과적이다. 하지만 정맥주사 되었을 때 흔히 이것의 사용을 제한하는 심각한 정신이상을 초래한다. 그러므

로 환자들은 이러한 급성 약화 후에 경구 레보도파 약물로 가능한 전환되어야 한다. 다른 흔한 부작용은 부종과 하지의 망상 피반인데 기능적 이상이 있는 경우 치료 중단이 요구된다. 부디핀(budipin)은 다른 모노아민성 시스템에 영향을 미치는 것 같은 또 다른 NMDA-길항제이다. 이것은 파킨슨병의 진전에 긍정적 효과를 가지지만 QT-시간 연장에 의한 심각한 심장 부정맥의 위험 때문에 사용이 제한되고 정기적인 ECG 검사가 필요하다. 다른 부작용들은 항콜린제와 비슷하다. 일일 용량은 10~30mg 일 3회 복용이다.

5.1.1.7. 레보도파 치료의 후기 합병증

레보도파가 항파킨슨 약물 중에서 가장 효과가 있고 내약성이 가장 뛰어난 약물이지만, 수 개월에서 수 년 후에는 많은 문제를 일으키게 된다.

레보도파로 인한 이상 운동증(LID, Levodopa induced dyskinesia)들은 레보도파 치료의 가장 분명한 만성 합병증이다. 그것들의 진행은 파킨슨병 증후군의 심각도 및 레보도파 용량과 밀접한 관계가 있다. 레보도파 농도와 실제적 항파킨슨병 효과에 따라 이상 운동증의 세 가지 다른 타입이 구별될 수 있다.

- 특히 이른 아침 off 기간에 첫 레보도파 용량의 효과가 발효되기 전에, 발가락과 다리의 불쾌한 근긴장 이상 자세가 나타난다.
- 레보도파 섭취 후, 그것의 효과가 발효될 때 진부한 특징을 가지고 근긴장 이상 반복 운동들이 발생한다. 이러한 ‘이상성’ 이상 운동증은 전형적으로 하지에서 시작된 후 몇 초에서 몇 분 내에 상지로 전달된다. 그것들은 환자들에게 매우 불쾌하며 종종 무동증과 보행 장애를 동반한다.
- 레보도파의 전체 항파킨슨 효과가 나타난 후에 얼굴, 목, 몸통, 상지의 무도성 근긴장 이상 운동 과다가 진행된다. 이러한 ‘최대 용량 이상 운동증(peak dose dyskinesia)’은 가장 흔한 형태이고 환자들의 상당한 사회적 어려움을 야기한다. 주변과의 관계에서 있어 어려움이 있더라도 환자들은 놀랍게도 이러한 이상 운동증에 내성이 생긴다. 그것들은 전형적으로 레보도파 효과의 최고조에 발생한다.

이러한 이상 운동증의 병태생리학 기초가 이해되기에는 멀다. 이상 운동증은 도파민 작용제로 치료를 받는 경우 훨씬 더 적다. 그것들이 항 이상 운동증적 효과를 가지고 있는 한편, 반감기가 좀 더 길기 때문에 좀 더 지속적인 적은 도파민 수용체의 ‘박동성’ 자극을 야기한다. 도파민 수용체의 박동성 자극이 이상 운동증의 발생에 있어 중요한 요소라는 근거들이 축적되고 있다. 실제로 레보도파 반감기의 연장을 유발하는 모든 약물들(지연된 방출 제형, COMT-저해제, MAO-저해제)은 이상 운동증에 있어 감소를 야기하는 것으로 보여진다.

이상 운동증과는 별개로 운동 동요(motor fluctuation)은 레보도파 치료의 다른 만성 합병증이다. 레보도파 효과의 기간이 ‘end of dose’ 무동증이나 소위 ‘wearing off’ 현상이라고 불리는 것을 일으키며 시간이 지날수록 점차적으로 감소한다. 좀 더 긴 시간 후에 동원 상태 사이의 빠른 변환은 보통 최대 용량 이상 운동증과 심

각한 무동증 상태 발생으로 설명 될 수 있다. 이것은 흔히 환자들의 ‘on’이나 ‘off’을 변환하는 것으로 설명될 수 있고 그렇기 때문에 ‘on-off 동요’라고 불린다. 이러한 동요의 한가지 이유는 도파민성 뉴런의 감소인 것 같다. 도파민성 뉴런의 수가 적을수록 도파민 합성 및 선조의 도파민 수용체의 연속적 자극이 적어지고 레보도파의 효과는 즉각적인 투약에 더욱더 의존하게 된다.

그렇기 때문에 이상 운동증 뿐만 아니라 운동 동요는 일정하고 지속적인 도파민 수용체의 자극을 통해 완화될 수 있다. 그렇기 때문에 지속적인 도파민 동도를 높이는 것이 현재의 목표이다. 한 가지 방법은 진행된 파킨슨병 환자에서 이상 운동증과 운동 동요에 뛰어난 개선을 보여 준 레보도파의 지속적인 십이지장 주입이다 (Duodopa 요법)(Nyholm 외. 2005). 하지만 환자의 십이지장으로 PEG 관을 넣기 위한 침습성 시술이 필요하다. 이 같은 문제를 위해 현재 피부를 통해 흡수되고 이로 인해 피부 패치에 의해 작용되는 도파민 작용제 로티고틴(rotigotine)이 개발되었다.

5.1.3. 치료 전략

5.1.3.1. 초기 치료

파킨슨병 환자에서 언제 약물적 치료를 시작할 것인지에 대한 해답은 질병에 의한 환자의 주관적이고 객관적인 장애에 달려있다(Olanow 외. 2000). 약물 치료가 장기적 부작용에 영향을 준다는 명백한 증거는 없지만 환자들의 삶의 질이 현저히 줄어들자마자 징후적인 약물 치료는 더 이상 미뤄져서는 안 된다. 그것은 주로 병의 심각도와 레보도파 용량에 달려있는 것 같다. 초기 약물을 선택할 때 증상의 종류와 심각도, 나이, 인지 장애의 정도가 고려되어야 한다. **젊을수록** 레보도파가 늦게 고려되어야한다. **진전 우위적인** 경우에서 항콜린제가 초기 선택이 될 수있고, **무동증 강직증상**이 우세한 경우 아만타딘(amantadine), MAO-B 저해제나 도파민 작용제를 통한 치료가 시작되어야 한다. 하지만 이러한 약물들이 무능을 받아들일 수 있을 수준까지 감소시키기에 충분하지 않다면 조기의 환자에게서 또한 레보도파의 사용이 망설여져서는 안 된다. 무능을 받아들일 수 있는지 없는지는 대부분 환자 자신과 사회, 전문적 상황에 따라 결정된다. 고령의 환자들에서 장기 합병증의 발생이 더 낮고 동시에 인지 장애와 정신이상은 더 높다. 그러므로 이러한 환자들에서 레보도파는 증상에 가장 효과가 있고 정신병적 증상을 일으킬 가능성이 적기 때문에 초기 약물로서 좀 더 즉시 선택되어야 한다. 적어도 초기에는 도파민 작용제를 더하여 레보도파를 시도해보고 비교해 보는 것이 합당하다. 환자들이 나이를 들어갈수록 파킨슨병의 진행과 정신 이상 증상들이 나타나고 이 때문에 레보도파가 초기에 시작되어야 하고 도파민 작용제가 더해 질 수 있다. 중대한 인지 장애의 경우 항콜린제들은 환자의 나이와 상관없이 사용되어서는 안 된다. 처음 사용 약물의 선택에 상관 없이, 레보도파 민감도는 치료에 있어서 매우 중요하다. Table 6.3은 초기 약물 치료로의 몇몇 제안된 체제를 보여준다.

Severity	mild	moderate	severe
Younger patients (e.g. < 70)	Amantadine 200-500mg and/or MAO-B-inhibitor and/or anticholinergics	Dopamine agonist increase slowly to medium doses	Levodopa up to 300mg then dopamine agonist increase slowly to medium doses
Older patients (e.g. > 70-80)	Amantadine 200-500mg or levodopa	Levodopa up to 300mg then dopamine agonist then other drugs	Levodopa up to 500mg then dopamine agonist

Table 6.3: Regimes for initial therapy of patients with Parkinson's disease depending on biological age of the patient and severity of the symptoms.

5.1.3.2. 레보도파의 장기 합병증

이러한 합병증이 시작되는 시기는 초기 약물의 선택에 의해 현저히 지연될 수 있다. 합병증의 발전에 있어 가장 중요한 요소 중 하나는 도파민 수용체의 박동성 자극으로 보여진다. 다수의 약물들은 도파민성 자극의 연속을 증가시킬 수 있고 그렇기 때문에 연기를 도울 수 있으며 심지어는 레보도파 치료의 합병증을 완화시킬 수 있다(아래 참고). 하지만 많은 진행된 파킨슨병 환자의 경우에 있어 약물 체제에 있어 변화의 효과는 적은 부분일 뿐이다. 이러한 경우에는 STN-DBS가 선택 치료이다. 자극 그 자체의 효과뿐만 아니라 수술 전 투약의 일부 때문에 레보도파 용량이 감소 될 수 있기 때문에 이상 운동증과 운동 동요들은 눈에 띄게 개선된다.

5.2. 향파킨슨 치료의 비 운동 효과

5.2.1. 도파민

향파킨슨병 치료는 레보도파나 도파민 작용제와 함께 도파민의 치환에 기초를 둔다. 레보도파로의 만성 치료는 운동 동요와 이상 운동증을 야기할 수도 있다 (Poewe 외. 1986)(Chapter 5.1.1.7 참고). 그러므로 도파민 작용제로의 초기 단독 치료는 “젊은” 환자에 있어 보다 바람직할 수 있다(<50~60세). 레보도파는 일관된 향파킨슨병 효과를 유도하지 않는다(Allain 외. 2000, Lees 외. 1977, Shaw 외. 1980). 임상적 진단은 레보도파의 초기 우울증 효과를 가끔 보고한다. 파킨슨병 환자들은 대체로 무동증 기간(off 기간)이나 심지어는 그 전에 증가된 불안과 우울을 경험한다(Maricle 외. 1995). 운동 동요 환자들이 무동증 기간(off 기간)과 관련된 불안 및 우울증을 걱정하기 때문에 마치 그들이 운동 동요 환자들이 오히려 레보도파로 인해 발생된 이상 운동증을 수용하는 것 같다(Quinn 1998). 셀레지린 (Selegiline), 선택적 MAO-B 저해제는 레보도파의 효과를 약간 증가시키고 일반적으로 사용되는 용량인 1일 10mg에는 항우울증 효과를 갖지 않는다(Mann 외. 1989). 엔타카폰(entacapone)은 레보도파의 대사를 감소시키고 레보도파 혈중 농도를 증가시키며 좀 더 긴 지속과 도파민 수용체의 좀 더 지속적인 자극을 야기한다. 그 효과는 생체 이용률 감소 없이 지연된 방출 제형과 비슷하고 off 기간을 감소시키며 이러한 메커니즘 때문에 불안과 우울증을 줄일 수도 있다.

5.2.2. 도파민 작용제

경구로의 브로모크립틴(bromocriptine), 리슈라이드(lisuride), 퍼골라이드(pergolide), 디하이드로 데르고크립틴(dihydroergocriptine), 카베골린(cabergoline), 로피니롤(ropinirole), v프라미펙솔(pramipexole) 에르고린(ergoline)과 비 에르고린(non-ergoline) 도파민 작용제들이 현재 허가 받았다(2006)(Chapter 5.1.1.4. 참고) 운동 동요와 장기간의 레보도파 치료로 인한 이상 운동증적 움직임의 발생을 지연시키기 때문에 특히 젊은 파킨슨병 환자에서 도파민 작용제들이 선호될 수 있다. 도파민 작용제들은 off 기간의 빈도와 시간을 85%까지 감소시킨다는 것이 카베골린(cabergoline) 임상에서 밝혀졌다. 그러므로 이러한 물질들은 무동증(off) 기간과 관련된 우울 증상들을 감소시킬 수도 있다

흑질선조체로에서 D2 수용체들은 운동 동요의 조절과 관련되어있는 반면, 중뇌변연계에 D3 수용체들은 감정과 행동의 조절과 관련되어있는 듯하다(Figure 6.2).

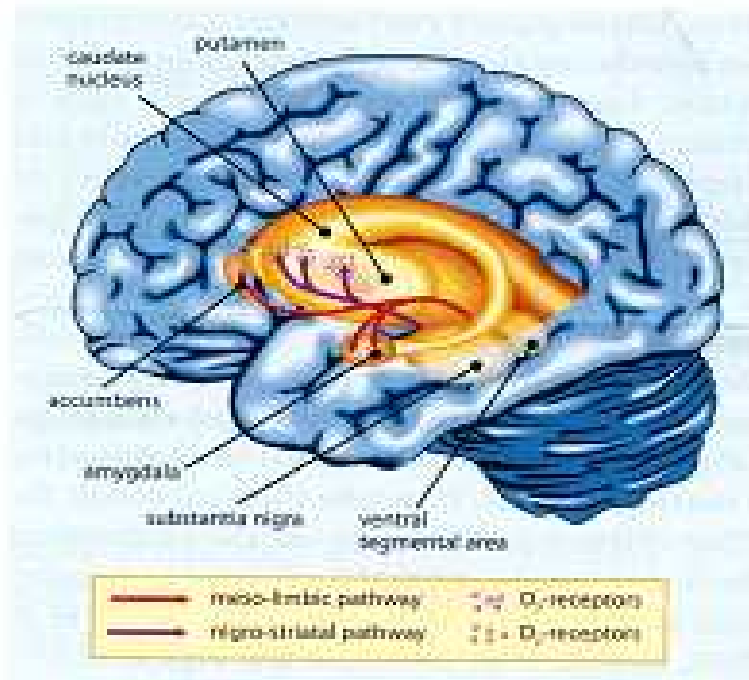


Figure 6.2: D₁ receptors in the nigrostriatal pathway (purple) and D₂ receptors in the mesolimbic pathways.

D2 수용체에서의 효과 외에 이러한 D3 수용체의 선택적인 자극은 로피니롤(ropinirole)과 프라미펙솔(pramipexole)의 항우울과 항무쾌감증 속성을 설명할 수 있다. 바인딩 연구에서 프라미펙솔(pramipexole)은 현재 사용가능한 다른 도파민 작용제와 비교하여 가장 높은 D3 대 D2 선호를 발휘하였다(Figure 6.3)(Piercey 외, 1996).

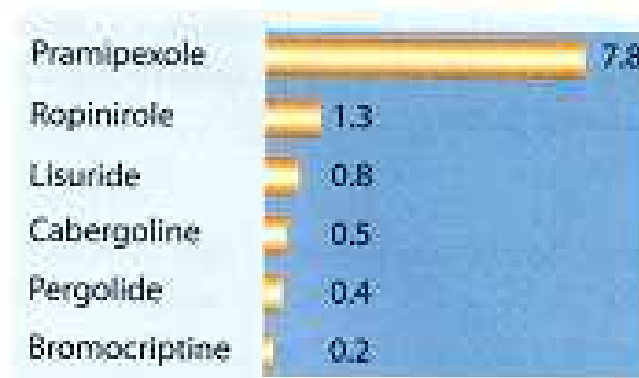


Figure 6.3: Preference D₃ versus D₂ receptor subtypes within the D₂ family. Ratio of binding affinities (K_i-values): The higher the number, the higher the D₃ preference versus D₂ (modified after Piercey et al. 1996).

로피니롤(ropinirole)의 항불안 효과가 동물 실험에서 보여져 왔다(Rogers 외. 2000). 로피니롤(ropinirole)로 치료받은 동물은 높은 플러스 미로 모델의 문을 여는데 현저히 많은 시간을 사용했다(Abb. 6.4). 다양한 동물 모델에서 프라미펙솔(pramipexole)은 항우울 효과를 보였고(Maj 외. 1997), 특수한 항무쾌감증 효과를 발휘하였다(Willner 외. 1994). 오픈 위약 통제 연구로부터의 결과들은 프라미펙솔(pramipexole)이 파킨슨병을 동반한 우울증 환자에서와(Barone 외. 2006, Lemke 외. 2005, Rectorova 외. 2003, Reichmann 외. 2003), 주요 우울증(Corrigan 외. 2000, Szegedi 외. 1997)과 양극성 우울증(Goodberg 외. 2004; Zarate 외. 2004) 환자에서 항우울 속성을 갖는다는 것을 보여주었다(Chapter 5.3.1.12).

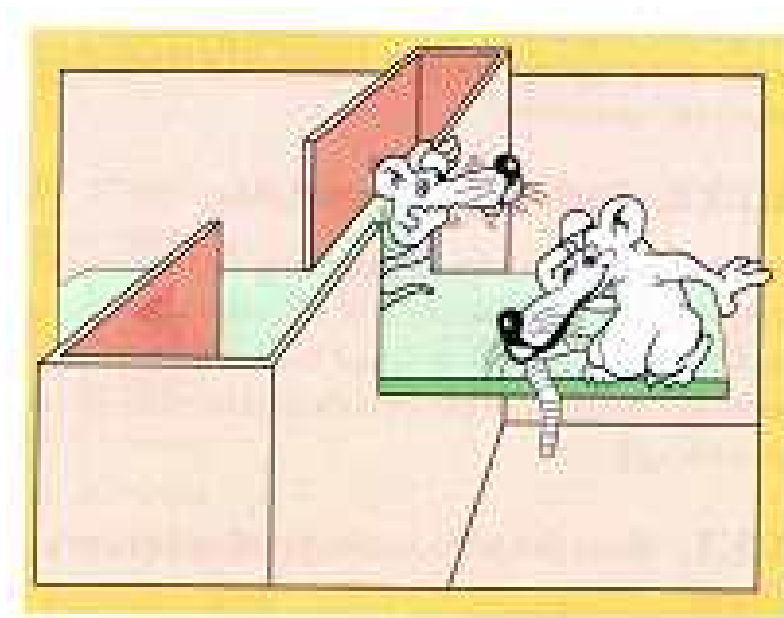


Figure 6.4: Animal model for anxiety: Elevated plus maze model.

5.2.2.1. 환각과 정신 이상

환각과 다른 정신 이상 증상들은 파킨슨병 치료에서 매우 흔한 부작용이다(Chapter 5.4.6.) 보통 고령의 환자들이 특히 영향을 받는다. Fig. 6.5는 정신 이상 증상을 일으키는 잠재력에 따른 항파킨슨 약물들의 다른 등급을 보여준다. 증상들이 나타날 때 정신 이상을 일으키는 약물들은 레보도파로 교체되어야 한다. 고령 환자들에서 종종 레보도파 단독요법으로의 전환이 필요할 것이다. 이러한 단계들이 성공적이지 않다면, 추체외로 부작용이 없거나 적은 크로자핀(clozapine)이나 퀘티아핀(quetiapine), 항정신병 약물이 주어져야 한다.

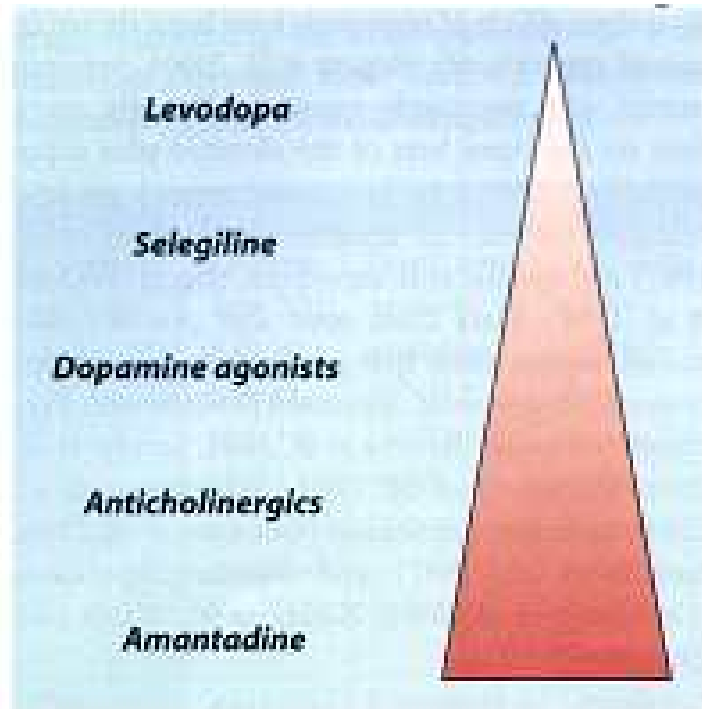


Figure 6.5: Substances likely to induce psychotic symptoms in patients with Parkinson's disease. The width of the bar represents the likelihood of inducing psychotic symptoms.

5.2.2.2. 병적 도박

게다가 병적인 도박과 충동조절장애는 도파민 작용제 치료의 희귀한 잠재적 합병증이고 환자들은 그에 맞게 체크되어야 한다.

5.2.3. 비약물학적 개입

최근 몇 년 동안 심각한 off 기간과 레보도파로 야기 된 이상 운동증 환자들은 시상밑핵에서 정위적으로 이식 된 전극을 사용한 높은 빈도의 자극으로 치료받아왔다. 시상밑핵 바깥쪽에서 전극의 자극이 꺼졌을 때 환자들에서 중대한 우울증이 야기되었지만, 꺼진 후에 즉각적으로 다시 시작되었다(Bejjani 외. 1999). 두 명의 환자에서 자극하는 동안 진폭의 증가에 의해 다행증과 병적 웃음이 발생 되었다(Kumar 외. 1999). 이러한 결과들은 감정의 조절에 대한 기저핵의 관련성을 강조 하였다. 시상밑핵의 자극은 전두엽 피질 실행 기능 장애 때문에 우울증과 치매환자에서 금기되었다(Saint-Cyr 외. 2000). 물리 요법의 심리적 영향에 대한 자료는 매우 적다(Straube 외. 2000).

5.2.4. 우울증과 관련 된 off-period의 치료

레보도파나 도파민 작용제를 사용한 도파민 치환은 항파킨슨병 치료의 근거를 구성하고 다수의 파킨슨병 환자에서 초기 치료로 확립되었다. 불안과 우울은 off 기간 동안 증가되었고, 무동적 상태를 앞설 수 있다. 레보도파는 무동적(off) 상태를 감소시킴으로써 항우울 특성을 발휘할 수동 있다. 몇몇 환자들은 약물들의 항파킨슨병 효과가 “wearing-off” 일 때 불안, 공포, 절박함, 불쾌 같은 우울한 ‘off-상태’ 증상들을 보인다. 이러한 환자들에서 on 기간의 최대화를 위해 도파민성 치료는 조절되어야만 한다; 안정적인 위장 흡수를 위해 방출 제어형 레보도파 방식의 환자들은 반드시 즉시 방출형 약물로 전환되어야 한다. 최대한의 효과를 위해서는 레보도파 투여 간격이 짧아야 한다. 이러한 공식에도 불구하고 레보도파의 효과가 떨어진다면 도파민 작용제 외 COMT-저해제나 아만타딘(amantadine)이 필요하다(Lemke 2003, Lemke 외. 2004, Swabini 외. 2004)(Figure 6.6 참고)

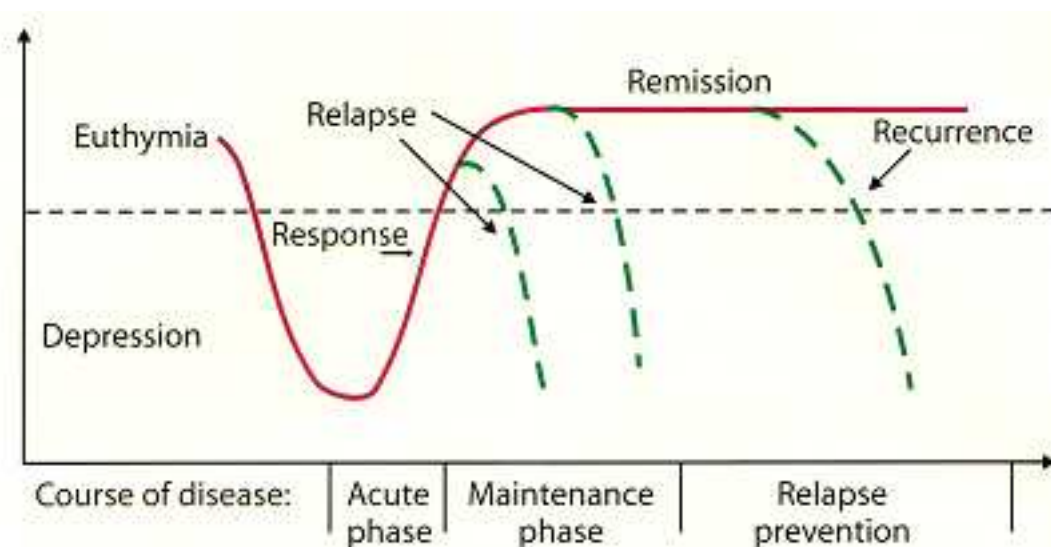


Figure 6.6: Course of depression and stages of treatment (modified after Kupfer 1991).

최근에 진단된 우울증을 동반한 파킨슨병 환자의 경우, 특히 70세 미만의 경우에 레보도파와 관련 있는 이상 운동증과 운동 동요의 발생을 지연 시키는 이익 때문에 도파민 작용제로의 초기치료는 매우 좋은 선택이다. 70세 이상의 경우 레보도파 보다 도파민 작용제의 사용이 망상과 환각의 높은 위험이 있다. 게다가 도파민 작용제에 대한 연구들, 특히 프라미펙솔(pramipexole)이 동물 모델과 사람의 우울증에 있어서 모두 항우울 효과를 갖는다는 것을 보여주었다. 실험 연구들은 로피니롤(ropinirole)의 항불안 효과를 보여주었다(Lemke 외. 2004, Liebermann 2006, Rascol 외. 2000).

5.3. 파킨슨 환자에 있어 항우울 치료

항우울제 개입은 약물학적과 비 약물학적 방법으로 구분 될 수 있다. 후자에는 전기경련 치료, 수면 박탈 및 인지 행동 치료와 대인관계 치료 같은 다른 정신 치료적 방법 같은 생물학적 방법들이 있다.

5.3.1. 약물 치료

5.3.1.1. 환자 이력과 동의

항우울 치료를 받을 때 환자들은 반드시 아래 내용에 대해 설명 받아야 한다.

- 진단
- 예상되는 약물 치료 기간을 포함한 치료 계획
- 가능한 부작용들

다양한 연구자들은 만일 잘 설명 받고 가능한 부작용의 발생에 대해 예상할 수 있다면 환자들이 좀 더 잘 순응한다는 것을 보여주었다.

일반적으로 아래의 부작용들이 언급되어야 한다:

- 항우울제 효과 발생의 지연
- 피로
- 발한
- 구갈
- 변비
- 손상된 조절
- 졸음
- 진전/떨림
- 불안
- 오심

5.3.1.2. 치료 기간과 우울증의 과정

항우울제 치료가 시작되었을 때, 약물이 장기간 주어져질 수 있음을 고려해야만 한다. 이는 특히 흔히 만성적 과정을 보이는 파킨슨병과 연관된 우울증인 경우에 해당된다. 약물의 확실한 부작용(예. 구갈, 경미한 진전)들은 병원에서 치료가 시작된 경우 환자에게 대해 어떠한 역할을 하지 못한다. 하지만 업무로 돌아가거나 다른 일상 생활의 활동을 하는 도중에는 이러한 부작용들은 굉장히 방해가 되고 성가시며 환자들이 약물을 중단하게 만들 수도 있다. 그렇기 때문에 환자 개개인에 맞는 치료 계획이 세워져야 하고 아래 기간들을 포함한 치료가 고려되어야 한다:

- 급성 단계(반응이 나타날 때 까지)
- 유지보수 단계(치료 반응이 나타난 후 6개월 정도)
- 재발 방지

질병의 과정과 언급된 치료 기간들 사이의 관계는 Figure 6.6에 나와 있다.

주요 우울증 환자들에서 재발의 위험을 감소시키기 위해서 치료 및 잔여 증상 치료를 극대화 하고 우울증의 완화에 도달하는 것이 매우 중요하다는 것이 보여져 왔다(Judd 외. 2000). 이는 매우 도달하기 어렵고 특히 파킨슨병을 동반한 우울증 환자에서는 더욱이 그러하다.

5.3.1.3. 항우울제의 선택

파킨슨병 환자에서 항우울제의 선택 및 평가는 아래의 세 가지 항목에 따라 기초가 되어야 한다.

- ▶ 어떤 항우울제가 이익/위험 비율 조사 후에 나온 것인가?
- ▶ 우울증의 증상치료에 항우울제가 효과적인가?
- ▶ 항우울제가 항파킨슨병 약물의 우울증의 운동 증상들에 영향을 미치는가?

5.3.1.4. 항우울 요법의 범위

항우울제 약물 시작에 대한 결정은 질병의 심각도, 환자들의 기대, 의사의 경험, 사회적 지원 및 기타 사항들의 다양한 요소들에 달려있다(Chapter 5.3.9. 참고)(Table 6.4)

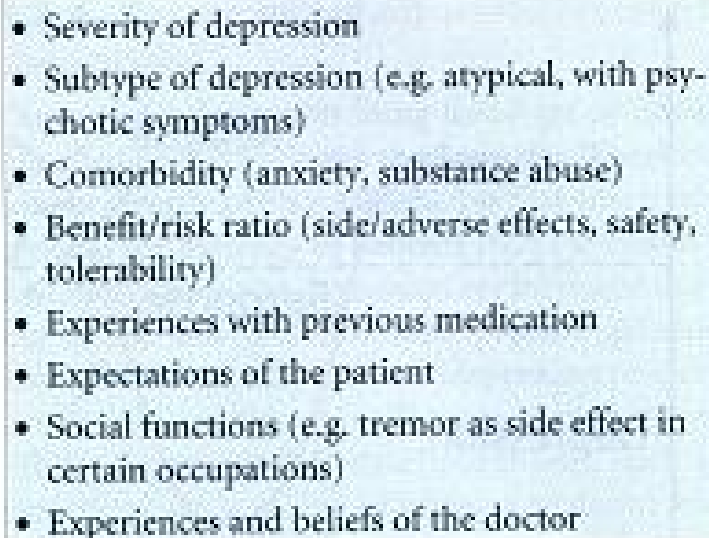
- 
- Severity of depression
 - Subtype of depression (e.g. atypical, with psychotic symptoms)
 - Comorbidity (anxiety, substance abuse)
 - Benefit/risk ratio (side/adverse effects, safety, tolerability)
 - Experiences with previous medication
 - Expectations of the patient
 - Social functions (e.g. tremor as side effect in certain occupations)
 - Experiences and beliefs of the doctor

Table 6.4: Criteria for choosing and starting an anti-depressant.

우울한 환자를 치료할 때 다양한 어려움들이 고려되어야 한다:

- 너무 빨리 또 다른 항우울제로의 전환
- 현재 항우울제가 효과가 없을 때 약물을 바꾸는데 너무 오래 기다림

그러므로 파킨슨병 환자에서 우울증의 치료 기간 동안 아래의 단계에 따라 평가할 것이 권고된다(Table 6.5)

1. Dosage

The dosage of the antidepressant is increased to the therapeutic range until side effects occur and as long they are tolerated (frequently, dosages used in patients with Parkinson's disease are too low leading to pseudo drug resistance and polypharmacy).

2. Duration

The antidepressant has to be taken for at least 4-6 weeks, and its effectiveness should be checked and if necessary, medication should be switched to a biochemically different compound.

3. Plasma levels

In case of insufficient antidepressant effects, plasma levels of the medication should be measured in order to detect decreased absorption, fast breakdown or lack of compliance.

Table 6.5: Basic rules of antidepressant drug therapy.

약물의 용량은 충분히 높을 수 있다. 그렇기 때문에 만일 부작용들을 받아들일 수 있다면, 항우울제들은 치료 범위 까지 증가되어야 한다. 파킨슨병을 동반한 우울증 환자에서 항우울제의 용량은 종종 오히려 낮다고 이것은 의사 저항이나 다약제 복용을 야기하는 것이 관찰 되었다. 하나의 치료 기간의 길이는 충분히 길어야 한다. 그러므로 만약 내약성이 있다면 항우울제들은 적어도 4~6주 간 주어져야 한다. 항우울제 효과의 발현은 10~14일 정도 지연될 수도 있다. 항우울제 효과는 정기적으로 체크되어야 한다. 만일 효과가 없다면 감소된 흡수나 빠른 쇠약이 약물의 저항을 일으킬 수 있기 때문에 약물의 혈장농도가 측정되어야 한다. 다음으로 약물은 적어도 6주 후에 화학적으로 다른 화합물로 전환되어야 한다.

5.3.1.5. 알고리즘: 항우울 치료

약물 저항은 부적절한 항우울제 치료의 결과이다. 그러므로 지침이나 표준화 된 치료 알고리즘이 개발되어왔다. 치료 간격은 항우울제 효과를 c 평가하기 위해 우울증 점수와 다른 항우울제로의 전환의 이론적 근거를 포함한 주관적 기준에 의해 정의된다(Bauer & Helmchen 2000)(Table 6.6).

- Antidepressant
adequate duration (4-6 weeks) and dosage,
plasma levels, response/side effects and
tolerability
- Antidepressant, different profile
adequate duration (4-6 weeks) and dosage,
plasma levels, response/side effects and
tolerability
- Antidepressant plus lithium
(Li-augmentation)
- Combination of 2 antidepressants
- Monoaminoxidase (MAO) -inhibitor
(Tranlycypromine)
adequate duration (4-6 weeks) and dosage,
plasma levels, response/side effects and
tolerability
- Electroconvulsive therapy (ECT)

Table 6.6: Antidepressant therapy: treatment algorithm.

저항을 발전시키거나 피하는 다양한 면을 고려함에도 불구하고 만일 환자들이 항우울제 치료에 반응하지 않으면(Table 6.7), 다른 프로파일을 가진 항우울제로의 전환이나 다른 항우울제의 병용이 필요할 것이다. 우울증과 파킨슨병을 동반한 환자에서 리튬이나 갑상선 호르몬과 병용하는 항우울제 치료 증가는 연구되지 않았다. 진전을 유도하는 것 때문에 이러한 환자에서 리튬은 피해야 한다. 만일 환자들이 여전히 항우울제 치료에 저항성을 보인다면 비가역적인 MAO-저해제 트랄리시프로민(tranlycypromine)과 정기 경련 치료가 후속의 치료 선택이 되어야 한다.

환자 개별적으로 **고용량의 항우울제**를 통한 치료가 파킨슨병 환자에게서 실행 가능하거나 안전한 선택 인지 아닌지를 내약성이나 안전성에 따라 평가되어야만 한다. 흔히 고령의 환자들은 고용량의 항우울제의 적용이 제한될 것이다. 이러한 문제는 아직 경험적 연구를 통해 입증되지 않았다.

임상 전과 임상 연구들은 도파민 작용제의 항우울제 효과를 보여주었는데, 특히 프라미펙솔(pramipexole) 이 주요 우울증과 양극성 우울증 및 파킨슨병 환자에 있어서의 우울증에 그러하다. 우울증을 동반한 파킨슨병 환자에서 초기 단계에서 이러한 화합물을 사용하는데는 많은 임상적 이유들이 있다. 하지만 이러한 이슈에 대

한 무작위 통제 연구들은 거의 없고 근거 자료에 기초한 치료 지침들은 파킨슨병을 동반한 우울증 환자에서 아미트리프탈린(amitriptyline)을 첫 번째 선택 선택으로 사용하는 것에 대해 여전히 관심을 갖고 있다. 도파민 작용제의 또 다른 적응증은 항우울제의 확대라고 할 수 있다.

임상 분야에서 수면 박탈(Chapter 5.3.5.)을 동반한 항우울제 약물 요법과 광선요법의 보조가 추천되어질 수 있다. 그러나 이러한 개입들은 이러한 환자들에게서 연구된 바 없다.

- Differentiate drug induced or organic depression
- Detect (plasma levels) and avoid (informed consent) non-compliance
- Consider previous antidepressant treatments
- Check sufficient duration and dosage of drug treatment
- Switch to another antidepressant drug with a different biochemical profile
- Consider early augmentation of antidepressant treatment (sleep deprivation, phototherapy, thyroid hormone)

Table 6.7: Measures to avoid resistance to therapy.

주요 우울증이나 양극성 우울증을 보이는 환자들에게서 리튬과 카르바마제핀(carbamazepin), 나트륨 밸프로에이트(sodium valproate), 라모트리진(lamotrigene) 같은 항경련제를 포함한 기분안정제들이 예방적 역할을 하는지에 대해서는 여전히 불투명하다. 진전을 유도하는 특성 때문에 우울증과 파킨슨병 환자에서 리튬의 적용은 권고되지 않고 항경련제의 예방적 사용에 대한 자료는 없다.

5.3.1.6. 해당 연구

파킨슨환자에서 우울증의 약물 요법에 대한 증거 수준은 매우 낮다(Ghazi-Noori 외. 2003). 대부분의 무작위 통제 임상들은 최신의 것이 아니고 10년 이상 오래된 것들이다. 대부분의 임상들은 우울증의 표준화 된 평가 같은 기준 타당성을 지키지 못했다(Poewe & Koller 2000, Poewe & Seppi 2001). 개방 표지 시험과 단일 사례 보고가 askg이 있다. 하지만 파킨슨병 환자에 있어 우울증의 치료에 대한 무작위 통제 이중맹검 임상은 거의 없다(Lemke 외. 2004).

다수의 다른 항우울제들이 우울증 치료의 효과를 발휘한다(Table 6.8).

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tricyclic antidepressant (TCA): <ul style="list-style-type: none"> - amitriptyline, clomipramine, desipramine, imipramine, doxepine, trimipramine ▪ Tetracyclic antidepressants: <ul style="list-style-type: none"> - maprotiline, mianserine ▪ Selective-serotonin-reuptake-inhibitors (SSRIs): <ul style="list-style-type: none"> - paroxetine, fluoxetine, fluvoxamine ▪ Selective serotonin-norepinephrine-reuptake inhibitors (SSNRIs): <ul style="list-style-type: none"> - mirtazapine, venlafaxine, duloxetine ▪ Selective norepinephrine-reuptake inhibitors (SNRIs): <ul style="list-style-type: none"> - reboxetine ▪ Monoaminooxidase (MAO)-inhibitors: <ul style="list-style-type: none"> - moclobemide, tranylcypromine ▪ Dopamine agonists

Table 6.8: Classification of antidepressant options in depressed patients with Parkinson's disease.

새로운 항우울제에 대한 연구는 아래의 목표를 포함한다:

- 더 좋은 효과
- 더 짧은 발병의 지연
- 적거나 좋은 부작용에 대한 내약성
- 적응증의 폭넓은 범위

이미프라민(imipramine) 같은 전통적인 TCA와 비교했을 때 더 좋은 항우울 효과를 보이는 최신의 항우울제는 없다. 하지만 좀 더 최신의 선택적 항우울제들은 임상적으로 개인의 안전과 약물의 내약성에 관련이 있을 수 있는 부작용의 다른 프로파일을 보여주었다(Table 6.9). 특히 고령의 파킨슨병을 동반한 우울증 환자에서 TCA의 항콜린성 효과는 문제일 수 있고 인지 기능 장애를 야기할 수도 있다.

Tri- und Tetracyclics
<ul style="list-style-type: none"> • Disturbances of cognition • Cardiovascular: <ul style="list-style-type: none"> - orthostatic disturbances - cardiac arrhythmia • Dizziness • Seizures • Tremor • Constipation • Dryness of mouth • Contraindications: <ul style="list-style-type: none"> - Glaucoma - Prostate adenoma
SSRIs
<ul style="list-style-type: none"> • Nausea • Loss of appetite • Restlessness • Sleep disturbances
NRIs
<ul style="list-style-type: none"> • Sweating • Sleep disturbances • Restlessness • Difficulty emptying the bladder

Table 6.9: Common side effects of currently (2006) used antidepressants.

새로운 항우울제들이 더 짧은 발병을 지연을 보이는데 대한 것은 현재의 연구들로는 대답될 수 없다. 항우울제의 발회 시간을 주요 목적 지표로 본 연구들은 없으며 연구 집단들이 아주 선택적이었다. 항우울제 연구의 평가는 아래의 이슈에 따라 평가되어야 한다.

- 항우울제 치료의 효과는 어떻게 측정되었는가?
- 효과가 진정 임상적으로 의미가 있는가?
- 우울증의 어떠한 증상이 치료를 시작하고 감소되었는가?
- 연구 기간은 얼마나 되는가?

5.3.1.7. TCAs(Tricyclic antidepressants)

TCA는 파킨슨병과 동반한 우울증 환자에서 가장 흔하게 사용되어져 왔다. 역사적인 이유 뿐만 아니라 부작용으로 여겨지는 TCA의 항콜린성 효과는 파킨슨병에서

운동 증상들을 개선시킬 수도 있다. 이미프라민(imipramine), 노르트립틸린(nortriptyline), 데시프라민(desipramine)의 이중맹검, 무작위, 위약 대조군 시험은 파킨슨병과 우울증 환자에서 항우울제 효과를 발휘하는 것을 임상적으로 보여주었다(Table 6.10). 몇몇의 연구들은 실제로 운동 증상들의 개선을 보고하였다. 클로미프라민(clomipramine)이나 아미트리프탈린(amitriptyline) 같이 흔히 사용되는 항우울제들은 위약이나 노르트립틸린(nortriptyline)에 비교하여 시험되지 않았다. 파킨슨병을 동반한 우울증 환자에서 TCA를 통한 차별적 치료를 위한 범위를 찾을 수 있는 자료는 없다.

Author	Antidepressant	Dosage	Design	Efficacy (anti-depressant)	Other results
Strang (1965)	Imipramine	150-200mg/d	n = 20, 40-60 years, 4 months	Responder 60%	Improvement of motor functions
Laitinen (1969)	Desipramine	Up to 100mg/d	n = 39, 39-75 years	Responder 50%	Improvement of rigors and tremor
Andersen et al (1980)	Nortriptyline	25-50mg/d	n = 22, 48-75 years, 8 weeks	Significant reduction of depression scores	Orthostatic disturbances, no effects on motor functions
Goetz et al (1984)	Bupropione	450mg/d	n = 20, 9 weeks	Responder 42%	Some improvement of motor functioning, low tolerability, in some countries not licensed as antidepressant
Carrieri et al (1990)	S-Adenosyl-Methionine	400mg oral 200mg i.m.	n = 21, 47-70 years, 1 month	Antidepressant effect	No effects on motor functions, not used in clinical practice

Table 6.10: Double blind controlled trials with antidepressant drugs vs placebo in patients with Parkinson's disease and depression.

고령의 환자에서 전통적인 항우울제 사용의 주요 문제점은 운동 기능은 향상시킬 수도 있지만 인지 기능을 악화시키는 그것들의 **항콜린성 효과**이다. 임상적 관찰에서 기술된 바 있지만 통제 시험에서 연구된 적은 없다. 게다가 섬망(delirium)과 기립성 문제들은 파킨슨병 환자들을 치료할 때 관련 있는 한계들이다. 파킨슨병을 동반한 우울증 환자에서 TCA의 사용은 정신 이상 증상들을 야기할 수 있다(Chapter 5.3.6.) 기존의 심장 질환을 동반한 환자들은 TCA가 심장 부정맥을 일으킬 수 있기 때문에 매우 유심히 관찰되어야 한다. 부작용 때문에 파킨슨병 환자에게 사용되는 TCA의 용량이 종종 불충분할 수도 있다.

TCA의 흔한 부작용은 다음과 같다:

- 심장 부정맥
- 녹내장
- 변비

- 인지기능 이상
- 기립성 문제들

항파킨슨약물과의 가능한 간섭들 때문에 클로미프라민(clomipramine) 같은 세로토닌성 TCA들과 셀레지린(selegiline)과의 병용은 세로토닌성 증후군의 위험을 감소시키기 위해 피해야 한다(Chapter 5.3.1.9.1.)(Table 6.11).

Cognitive effects
<ul style="list-style-type: none"> • Mental confusion • Agitation • Coma
Autonomous effects
<ul style="list-style-type: none"> • Sweating • Fever • Hypertension • Diarrhea • Tachycardia
Somatic effects
<ul style="list-style-type: none"> • Myoclonus/clonus • Tremor • Hyperreflexia

Table 6.11: Serotonergic syndrome

5.3.1.8. MAO-A(Monoaminoxidase A) 차단제

MAO-A-저해제는 우울증의 치료에 있어 주 역할을 한다. 모노아민성 메커니즘들은 파킨슨병 환자에서 우울증의 발병과 관련이 있다(Chapter 5.2, Figure 5.1). 트라닐시프로민(tranycypromine) 같은 오래된 화합물들은 MAO-A의 비가역적인 차단을 통해 효과를 나타내는 반면, 모클로베마이드(moclobemide) 같은 최신의 약물들은 가역적인 MAO-A 저해제이다. 무작위 연구의 결과 모클로베마이드(moclobemide)와 셀레지린(selegiline)의 병용은 모클로베마이드(moclobemide) 단독 요법보다 효과가 있는 것으로 나타났다. 파킨슨병을 동반한 우울증 환자에서 모클로베마이드(moclobemide)를 통한 치료는 증례와 개방형 연구에서 보고된 바 있다.

모클로베마이드(moclobemide)의 흔한 부작용은 다음과 같다:

- 수면 장애

- 불안
- 진전
- 오심
- 구토

고혈압 위험의 증가 때문에 트라닐시프로민(tranlycypromine)을 통한 우울한 증상들의 치료는 난치성 우울증에는 제한된다(Chapter 5.3.1.5.) 파킨슨병과 비정형 우울 증상(수면 과다, 과식증, 체중 증가)을 가진 환자들이 트라닐시프로민(tranlycypromine) 치료에 특별히 유의한지에 대해서는 아직 연구된 바 없다. MAO-저해제와TCA의 병용은 세로토닌성 증후군을 일으킬 수 있고(Table 6.11), 그렇기 때문에 파킨슨병을 동반한 우울증 환자에서는 특히 피해야 한다.

5.3.1.9. 선택적인 세로토닌과 노르아드레날린 재흡수 저해제

최신의 선택적 재흡수 억제제들에 대한 연구의 개요가 Table 6.12에 나와 있다.

Author	Antidepressant	Design	Effects
McCance-Katz et al. (1992)	Fluvoxamine	Case report	Antidepressant, no effects on motor functions
Steur (1993)	Fluoxetine	Open, n=4, 6 weeks	Not antidepressant, worsening of motor functions
Jimenez-Jimenez et al. (1994)	Paroxetine	Case report, 3 months	Worsening of motor functions
Montastruc et al. (1995)	Fluoxetine	Open, n=14	Antidepressant, no effects on bradykinesia or rigidity, reduction of tremor
Shulman et al. (1996)	Sertraline	Open, n=5	Antidepressant, no effects on motor functions, tiredness and sleep disturbances
Simons (1996)	Fluoxetine	Open, n=5	Worsening of motor functions (n=2)
Hauser and Zesiewicz (1997)	Sertraline	Open, n=15, 7 weeks	Antidepressant, no effects on motor functions
Pact and Fiduz (1999)	Mirtazapine	Case reports, n=4	Improvement of tremor and dyskinesias
Linazasoro (2000)	Citalopram	Case report	Worsening of motor functions
Lemke (2000)	Reboxetine	Case report, 3 months	Antidepressant, no effects on motor functions
Lemke (2002)	Reboxetine	Open, n=16, 4 months	Antidepressant, no effects on motor functions
Ceravolo et al. (2000)	Paroxetine	Open, n=33, 6 months	Antidepressant, tremor: n=1
Tesei et al. (2000)	Paroxetine	Open, n=65, 4 months	Antidepressant, tremor: n=2

Table 6.12: Prospective studies on selective reuptake-inhibitors in patients with Parkinson's disease and depression.

5.3.1.9.1. SSRIs

선택적 세로토닌 재흡수 저해제(SSRIs, Selective serotonin-reuptake inhibitors)는 우울증과 불안의 치료에 TCA만큼 효과가 있다고 나타났지만, 고령 환자에게 특히 중요한 다르고 좀 더 허용할 수 있는 부작용 프로파일을 보인다. 파킨슨병 환자에 있어서의 항우울 효과에 대한 통제 연구는 없다. 소수 환자 집단에 대한 개방형 연구들은 운동 기능의 악화가 없는 파킨슨병을 동반한 우울증 환자에서 설트랄린(sertraline)과 플루옥세틴(flouxetine)의 항우울제 특징을 보여주었다. 파킨슨병 환자에서 플루옥세틴(flouxetine), paroxetine, fluvoxamine으로의 치료를 할 때 추체외로 증상들의 악화를 보여준 보고가 다소 있다. 하지만 도파민의 방출에 있어서 세로토닌성 효과가 추체외로 증상들을 감소시킬 것이라는 것이 가설화 되어 왔다(Figure 6.7). SSRIS로 치료하는 동안 환자들마다 운동 증상들은 주의 깊게 관찰되어야 한다. 100명 이상의 환자들에 대한 후향적 및 개방형 연구들은 일반적으로 SSRI 약물로 치료 받는 동안 어떠한 운동 증상의 증가도 없었음을 보여주었다(Table 6.13).

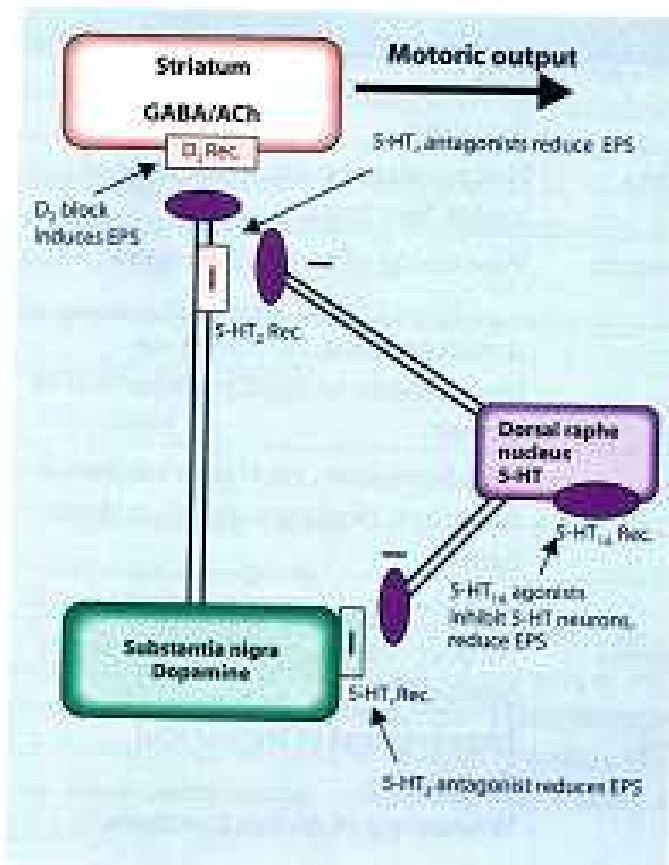


Figure 6.7: Interaction of excitatory and inhibitory dopaminergic and serotonergic mechanisms (modified from Kapur and Remington 1996).

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fluoxetine and EPS (n=1) (Coulter et al. 1995) ▪ Fluoxetine worsens parkinsonian symptoms (n=4) (Steir 1993) ▪ Movement disorders and SSRIs (Metaanalysis) (Leo 1996) ▪ No effect of SSRIs on motor symptoms (retrospective, n=550) (Caley and Friedmann 1992, Richard et al. 1999) ▪ Reduction of L-Dopa induced dyskinesia (Durif et al. 1995)

Table 6.13: Effects of antidepressant therapy with SSRIs on motor functions in patients with Parkinson's disease.

단일 사례 연구들이 SSRIS로 치료 받는 동안 자살의 위험이 증가됨을 보여주었다. 하지만 대규모 통제 연구의 메타 분석은 이러한 결과들을 확인하지 않았다. 넓은 치료적 범위 때문에 SSRISs 약물은 TCA와 비교하였을 때 자살의 위험이 더 낮을 수도 있다. 하지만 SSRISs 약물로 치료 받는 동안 자살 관념은 환자 개인별로 주의 깊게 관찰되어야 한다.

거의 100명의 파킨슨병과 우울증 환자에서 파록세틴(paroxetine)에 대한 두 개의 후향적, 개방형 연구는 우수한 항우울 효과와 운동 기능의 눈에 띄는 악화가 없음을 보여주었다. 진전의 발현은 소수의 환자에서 보여졌다(Ceravolo 외. 2000, Tesei 외. 2000). SSRI와 MAO-B-저해제 셀레지린(selegiline)의 병용은 세로토닌성 증후군 때문에 기피해야 한다(Table 6.11)

세로토닌성 증후군은 다양한 심각성의 정도를 보인다. 잠재적인 발현은 양호한 불안감을 야기한다. 심각한 세로토닌성 증후군은 생명을 위협할 수도 있다. 하지만 만일 충분히 조기에 진단된다면, 일반적으로 약물의 중단과 함께 완전히 가역적이다.

임상적 실천을 위한 결론

조심! 세로토닌성 증후군
 Clomipramine, SSRIs, SNRIs, MAO-저해제 같은 세로토닌성 작용 약물 치료 환자들, 특히 이러한 약물들을 병용할 때, 생명을 위협하는 상태를 가져올 수도 있다. 세로토닌성 증후군의 증상들은 주의깊게 관찰되어야 하고 처음으로 증상들이 나타났을 때 약물은 즉시 중단되어야만 한다.

5.3.1.9.2. SSNRIs

파킨슨병 환자들이 세로토닌성 노르아드레날린성 효과 항우울제(SSNRI,

serotonergic and noradrenergic effective antidepressant) 약물인 미르타자핀(mirtazapine)으로 치료 받았을 때 진전이 감소되는 것을 네 개의 사례 연구는 보여주었다. 미르타자핀(mirtazapine)이 주요 우울증 환자에서 우수한 항우울 효과를 보였기 때문에 파킨슨병 환자에서 우울증에 대한 치료적 효과는 예상되어야 한다. 파킨슨 환자에서 항우울 효과 뿐만 아니라 안전성과 내약성도 추가로 연구가 필요하다.

5.3.1.9.3. SNRIs

주요 우울증 환자에서 선택적 노르아드레날린 재흡수 저해제(SNRIs, selective noradrenaline reuptake inhibitor) 리복세틴(reboxetine)의 항우울 효과는 광범위하게 연구되어왔다. 사회적 기능에 대한 우수한 효과 및 동기부여에 대한 특수한 효과와 추진력을 나타내는데 이것은 노르아드레날린성 메커니즘의 효과와 관련이 있다(Figure 2.1). 노르아드레날린성 메커니즘의 결함이 파킨슨병의 발병에 기여를 하고 리복세틴(reboxetine)은 인지 및 정신 행동 기능에 유의한 효과를 가지기 때문에, 이 약물은 파킨슨병 환자에서 우울증의 치료에 특히 알맞고(Lemke 2000), 개방형 후향적 연구(Lemke 2002)는 운동 증상의 악화 없이 파킨슨병을 동반한 우울증 환자에서 항우울 효과를 보여주었다. 일시적인 수면 장애, 발한, 불안함이 몇몇 환자에서 관찰되었지만 용량 조절 후에 사라졌다. 망상과 환각 때문에 한 명의 환자가 임상에서 제외되었다.

5.3.1.10. St. John's wort(Hypericum perforatum)

최근 통제된 연구는 St. John's wort가 경증과 중등증 우울증 환자에서 효과적인 항우울 치료를 나타낸다는 것을 보여주었다. 이러한 대체 치료는 많은 환자들에 의해 매우 잘 받아들여지는 것 같다. 현재의 처방전 없이 팔리는 많은 약물들이 다른 병용과 용량으로 사용할 수 있다. St. John's wort는 적절한 용량으로 사용할 것을 요구했다. 부작용은 다른 약물들과의 상호작용, 간 효소의 유도, 다른 항우울제의 혈청 수치 감소를 포함하며 증가된 광과민성은 환자와 상의하고 주의 깊게 관찰되어야 한다. St. John's wort는 보통 의사의 처방 없이 취해지는데, 환자들이 어떤 처방 약물을 복용하는지에 대해 항상 질문해야 한다. 파킨슨병 환자의 우울증에 대한 자료는 없다.

5.3.1.11. 다른 항우울제들

트라조돈(trazodone) 같은 작용의 서로 다른 메커니즘을 가진 항우울제들은 또한 파킨슨병 환자에서 항우울 효과를 가질 수 있지만, 연구된 바 없다(Lemke 외, 2004). 도파민 선택적인 항우울제 부프로피온(bupropion)은 독일 같은 몇몇 나라에서는 우울증 치료에 허가되지 않았지만, 니코틴 중독 치료에 사용된다. 우울증과 파킨슨병 환자에 있어 입증된 자료는 없고 부작용 때문에 그 사용이 제한된다.

5.3.1.12. 도파민 작용제

도파민 작용제가 파킨슨병을 동반한 우울증 환자와 주요 우울증이나 양극성 우울증에 있어 항우울제 특성을 갖는다는 근거들이 늘어나고 있다(Table 6.14).

Author	Dopamine agonist	Design	Effects
Willner et al (1994)	Pramipexole	Experimental	Anti-anhedonic
Maj et al (1997)	Pramipexole	Experimental	Antidepressant
Szegedi et al (1997)	Pramipexole	Open, n=26	Antidepressant
Goldstein (1999)	Pramipexole	Case reports	Antidepressant in patients refractory to antidepressants
Rogers et al (2000)	Ropinirole	Experimental	Anxiolytic
Corrigan et al (2000)	Pramipexole	Double-blind, placebo-controlled, n=174	Antidepressant, more effective than placebo, comparable effects to fluoxetine
Perugi et al (2001)	Pramipexole, Ropinirole	Open, n=18	Antidepressant in patients refractory to antidepressants
Ostow (2002)	Pramipexole	Case reports, n=22	Antidepressant in major depression
Reichmann et al (2003)	Pramipexole	Open, n=657	Improvement of motor signs and depression in Parkinson's disease
Rektorova et al (2003)	Pramipexole, Pergolide	Open, randomized, controlled, n=41	Antidepressant in Parkinson's Disease
Goldberg et al (2004)	Pramipexole	Double-blind, randomized, placebo-controlled, n=22	Antidepressive, patients with refractory bipolar depression, add-on to mood stabilizers
Zarate et al (2004)	Pramipexole	Double-blind, randomized, placebo-controlled, n=21	Antidepressive, patients with refractory bipolar II depression, add-on to mood stabilizers
Lemke et al (2005)	Pramipexole	Open, n=657	Antidepressant, anti-anhedonic in patients with Parkinson's disease
Barone et al (2006)	Pramipexole	Parallel-group, open, randomized, n=67	Response: pramipexole vs sertraline no difference; remission/recovery: pramipexole 60.6% vs sertraline 27.3%

Table 6.14: Studies about antidepressant effects of dopamine agonists.

개방형 무작위 통제 임상에서 프라미펙솔(pramipexole)은 심각한 우울 증상을 보이는 환자의 치료에 있어 플루옥세틴(fluoxetine)과 비교했을 때 효과가 있었다(Corrigan 외. 2000, Szegedi 1997). 개방형 위약 대조군 임상에서, 프라미펙솔(pramipexole)은 주요 우울증 치료에 효과적이었다(Corrigan 외. 2000, Szegedi 외. 1997). 사례 연구에서 프라미펙솔(pramipexole)이 SSRIs와 시너지 효과를 보이고 난치성 환자에게 있어 항우울제로 확대 사용될 수 있다는 것을 보여주었다. 도파민 작용제는 특히 실행 기능 장애를 가진 우울증 환자 치료에 효과적이다(Chapter 2.2.). 두 개의 위약 대조군, 무작위, 이중 맹검 연구는 소규모의 양극성과 양극성 II 난치성 우울증 환자에서 위약과 비교했을 때 프라미펙솔(pramipexole)

의 눈에 띄는 항우울제 특징을 보여주었다(Goldberg 외. 2004, Zarate 외. 2004). 최신 연구는 도파민 작용제가 파킨슨병 환자에 있어 우울증 치료에 효과가 있다는 것을 보였다(Moller & Oertel 2005). 우울증은 흔히 파킨슨병과 동반하여 발생한다. 파킨슨병 환자의 50% 정도는 우울증의 주요 증상인 무쾌감증을 경험한다. 파킨슨병 환자에서 우울증의 진단은 두 질병의 겹치는 증상 때문에 객관적인 증상 보다 좀 더 주관적인 경험에 의존한다(Chapter 3.). 기쁨을 경험하는 것은 동기부여와 박력의 기초가 되는 변연계에 위치한 도파민성 보상 메커니즘에 의존한다. 파킨슨병 환자에서 세포의 퇴화는 또한 변연계 내 도파민성 뉴런에 영향을 미친다(Chapter 5.1.). 이러한 퇴화는 무쾌감증, 동기 상실, 박력 부족, 무감정 같은 우울을 야기하는 도파민성 보상 메커니즘에 있어 장애를 일으킬 수도 있다. 그러므로 도파민 작용제들은 이러한 메커니즘을 통해 항우울제 특성을 나타낼 수도 있다. 로피니롤(ropinirole)과 프라미펙솔(pramipexole)의 전두엽 피질 D2와 특히 D3 수용체에 대한 효과는 그들의 항우울, 항불안, 항무쾌감적 특징에 있어 중요한 역할을 하는 것 같다. 로피니롤(ropinirole)과 비교하여 프라미펙솔(pramipexole)은 D2 대비 D3에 5배 높은 선택성을 보인다. 다양한 연구들은 파킨슨병 환자에서 우울증 치료에 의미가 있는 프라미펙솔(pramipexole)의 신경영양적 특성을 발견했다(Carvey 외. 2001, Manji 외. 2003). 실험실 기반의 연구들은 로피니롤(ropinirole)의 항불안 효과를 보여주었다. 프라미펙솔(pramipexole)의 항우울적이고 항무쾌감적 효과는 다양한 동물 모델에서 입증되어 왔다(Maj 외. 1994, Willner 외. 1997).

파킨슨병과 우울증 환자에 있어서 도파민 작용제의 항우울 효과는 다음에 의해 조정되었다:

- 운동 증상의 감소
- off 기간의 감소
- 메조림빅D3 수용체
- 신경보호(BDNF)

다른 도파민 작용제와 같이 프라미펙솔(pramipexole)은 파킨슨병의 운동 증상을 개선하고(Parkinson Study Group, 1997) 레보도파와 비교했을 때 좀 더 우수한 부작용 프로파일을 가지고 있다. 게다가 개방형 임상 디자인을 사용한 일상적인 임상 기간 동안 프라미펙솔(pramipexole)의 항우울과 항무쾌감 효과가 대규모 파킨슨병 환자에 대한 연구에서 확인 되었다(Lemke 외. 2005, Reichmann 외. 2003). Barone 외 다수(2006)는 개방형, 무작위, 평행 설계 디자인을 사용하여 운동 합병증이 없는 우울증 환자에서 프라미펙솔(pramipexole)과 설프랄린(sertraline)의 항우울 효과를 비교하였다. 치료 반응에 관해서 뛰어난 항우울 효과를 발견하였다. 프라미펙솔(pramipexole) 그룹에서, 현저히 많은 환자들이 설프랄린(sertraline)으로 치료 받은 그룹과 비교하여 우울증의 완화에 도달하였다. 뒤따른 대조군 연구는 파킨슨병 환자들의 우울증에 대한 프라미펙솔(pramipexole)의 우수한 효과를 보여줄 것이다.

Drug (Generic)	Trade name (example)	Starting dose (mg/d)	Standard dose (mg/d)
Tricyclics (TCA)			
Amitriptyline	Elavil, Saroten	25-50	150
Clomipramine	Anafranil		
Desipramine	Pertrofan, Norpramin		
Doxepine	Aponal, Sinequan		
Imipramine	Tofranil		
Nortriptyline	Nortrilen		
Trimipramine	Stangyl, Surmontil		
Dibenzepine	Noveril	120-240	240-480
Tetracyclics			
Maprotiline	Ludiomil, Deprelept	25-50	150
MAO-inhibitors			
irreversible:			
Tranylcypromine	Jatrosom, Parnate	10	30
reversible:			
Moclobemide	Aurorix, Manerix	150	300-600
sSRI			
Citalopram	Cipramil, Celexa	20	20-40
Fluoxetine	Fluctin, Prozac		
Paroxetine	Paxil, Seroxat, Tagonis		
Fluvoxamine	Fevarin, Luvox	50	50-150
Sertraline	Zoloft, Gladem		
SNRI			
Mirtazapine	Remeron	15	15-45
sSNRI			
Duloxetine	Cymbalta	60	60 - 120
Venlafaxine	Effexor, Trevilor	75	150-225
sNRI			
Reboxetine	Edronax, Vestra	4	8
Others			
Nefazodone	Serzone, Nefadar	100	400
Mianserine	Tolvin	30	60-120
Trazodone	Desyrel, Thombran	50-100	200-400

Table 6.15: Currently available antidepressants (2006) including doses (s=selective, S=serotonin, N=noradrenaline, RI=reuptake inhibitor, MAO=monoaminooxidase).

Step	Procedure	Duration
1. Adjustment of current medication	Discontinue non-effective pre-medication, avoid polypharmacy, adjust antiparkinsonian medication, optimize effects on motor functions	1-3 days
2. Combined anti-parkinsonian and antidepressant therapy	(Non-ergot) Dopamine agonist (Pramipexole or ropinirole) (as adjunct- or monotherapy)	4-6 weeks
3. Therapy using antidepressants	SSRI (e.g. paroxetine, fluoxetine 20mg/d) or SNRI (e.g. reboxetine 8mg/d) or SSNRI (e.g. mirtazapine 30mg/d)	4 weeks
4. Change antidepressant	Antidepressant with a different profile or TCA (e.g. amitriptyline, nortriptyline or clomipramine) (150mg/d)	4 weeks
5. Combination of antidepressants	Antidepressant plus wake therapy, light therapy SSRI plus TCA or SSRI plus mirtazapine etc.	4 weeks
6. Drug free period	No medication Check DD for dementia, other organic causes (extended laboratory, imaging, rigorous neuropsychological testing etc.)	1-2 weeks after SSRI for at least 2 weeks, following fluoxetine, 5 weeks!
7. MAO-Inhibitors	Tranylcypromine 20-40mg/d	4 weeks
8. ECT	2-3 x per week	3 weeks

Table 6.16: Biological therapy of depression in patients with Parkinson's disease.

5.3.1.13. 약물 치료 알고리즘

비록 파킨슨병 환자에서 우울증의 치료에 있어 아미트리프탈린(amitriptyline)이 최고의 근거가 있더라도, 파킨슨병과 관련 된 우울증 치료에 첫 번째 선택이 될 필요는 없다(Miyasaki 외. 2006). 파킨슨병에서 다른 항우울 치료 선택에 관해서 추천할 만한 자료는 충분하지 않다. 하지만 삼환계 항우울제 이외 대체 치료법의 확실한 효과를 증명하는 연구의 부재는 대안적 선택의 효과의 부재를 의미하지는 않는다. 파킨슨병에서 우울증을 위해 도파민 작용제를 첫 번째 약물로 사용하는 것은 우울증과 운동 기능의 개선을 위해 글로벌 접근인 것이고, 다양한 약물 상호작용과 다른 항우울제들의 부작용(항콜린성 효과, 운동 기능의 악화)을 피하고 그렇기 때문에 약물 치료의 안전성을 증가시킬 수도 있다.

파킨슨병에서 항우울제에 대한 대조군 시험이 거의 없기 때문에, 파킨슨병에서 우울증의 치료를 위한 아래의 알고리즘이 고려되어야 한다. 파킨슨병에서 우울증의 관리는 아래의 단계가 포함되어야만 한다:

1. 신경 치료를 극대화하고 레보도파의 용량 조절한다(다약제 복용을 피한다)

2. 새로운 도파민 작용제로 치료를 시작한다(예. 프라미펙솔)
 3. 만일 우울증이 도파민 작용제의 마지막 용량 후에도 4주 간 개선되지 않는다면, SSRI, SNRI나 모클로베마이드(moclobemide)를 시작한다. 안전성과 내약성에 따라 용량을 높인다.
 4. 만일 우울증이 개선되지 않으면, 항우울제를 삼환계 항우울제로 전환한다
 5. 만일 필요하면 SSRI나 SNRI와 삼환계 항우울제를 병용한다
- 추가적인 단계는 비가역적인 MAO-저해제 트라닐시프로민(tranylcypromine)을 포함한다. 리튬은 진전을 유발하기 때문에 우울증을 동반한 파킨슨병 환자에서는 기피되어야 한다. 만일 파킨슨병 환자에서 우울증이 약물 치료에 대해 저항성을 보인다면, 반복적인 경구개 자기 자극(TMS, transcranial magnetic stimulation)이나 전기경련 요법(ECT, electroconvulsive therapy)가 시행될 수 있다.

임상적 실천을 위한 결론

항우울제의 선택

주요 우울증에 효과가 있는 항우울제들은 또한 파킨슨병 환자의 우울증 치료에도 효과가 있다. 적당한 항우울제의 선택을 할 때 부작용의 프로파일은 특히 고령 환자에서 매우 중요하다. 그것들의 이익-위험 비율 고려 때문에 선택적인 재흡수 저해제(SSRI, SNRI, NRI)들이 보통 실제 임상에서 쓰인다. 운동 증상과 우울증을 모두 개선시킨다는 근거가 증가하기 때문에 비맥각 도파민 작용제, 특히 프라미펙솔(pramipexole)이 처방된다. 하지만 이러한 실습을 확인하기 위한 대조군 임상은 매우 적다.

5.3.2. 전기경련 요법(ECT, electroconvulsive therapy)

전기경련 요법(ECT, electroconvulsive therapy)은 대부분 항우울제에 난치인 우울증에 적용이 되는 항우울 치료에 매우 효과적이다. ECT의 정확한 메커니즘은 분명하지 않다. 세로토닌성, 도파민성, 노르아드레날린성 신경전달물질 같은 다양한 신경전달물질 시스템 뿐만 아니라 뇌혈류와 포도당 대사가 영향을 받는 것 같아 보인다. ECT가 항우울제에 대한 혈액 뇌관문의 우수한 삼투성을 유도한다는 것이 가설화 되었다.

ECT의 파킨슨병과 우울증 환자에 있어 안전성, 내약성, 항우울 효과를 설명한 개방형 연구들과 사례 연구들이 있다. 소규모 환자 집단에서의 연구들은 소수 환자에서 실제적으로 개선되는 운동 증상의 악화 없이 우울증의 일시적인 감소를 보여주었다. 대부분 적어도 1주에 2회 ECT 유지 요법이 몇 주 기간 동안 필요하다(Douyon 외, 1989). 몇 명의 환자들은 레보도파 유발 된 이상 운동증의 증가를 보였다. ECT의 알려진 부작용들은 정위, 기억, 집중 같은 인지 기능의 일시적 장애이다. 이러한 부작용이 파킨슨병이 없는 환자에서 보다 파킨슨병을 동반한 우울증 환자에서 좀 더 흔하다는 것이 가설화되었다.

5.3.3. 경두개 자기 자극(TMS, transcranial magnetic stimulations)

경두개 자기 자극(TMS, transcranial magnetic stimulations)은 비침습적 방법이고 자기장에 의해 피질 뉴런을 자극한다. 연구 결과들은 TMS를 적용했을 때 우울증상과 운동증상의 개선을 보여주었다. 주요 우울증에 대한 연구들은 TMS의 효과는 전극의 부위, 기간, 시행 빈도, 환자의 선택에 달려있다는 것을 보여주었다. 파킨슨병을 동반한 우울증 환자에 대한 연구 보고는 명확한 결론을 보여주었다(Miyasaki 외, 2006).

5.3.4. 미주 신경 자극술(VNS, vagus nerve stimulation)

좌측 미주 신경의 전기적 자극은 간질성 발작의 치료에 사용되어왔다. 최근의 연구 결과들은 이러한 방법이 주요 우울증 환자의 치료에도 효과가 있다는 것을 보여주었다. 미주 신경은 통증 섬유를 가지고 있지 않지만 변연계를 포함한 뇌의 다양한 부위들에 투사된다(Scherrmann 외, 2001). 개방형 다기관 연구에서, Rush 외 다수(2000)는 항우울제 약물 치료에 내성을 가진 주요 우울증 환자에서 VNS의 항우울 효과를 보여주었다. 파킨슨병의 병태 생리 때문에(Chapter 5.2) 우울증 환자에서 VNS 적용의 근거가 되었다.