

치매 및 퇴행성 신경계 질환

충남대학교 의과대학 신경과

이 애 영

Dementia and Degenerative Neurological Diseases

Ae Young Lee, M. D., Ph. D.

Department of Neurology, Chungnam National University Hospital.

I. 알츠하이머형 치매

치매란 '환자의 병전 수준에 비하여 지적 기능이 저하되는 것'을 의미한다. 지적수준의 감퇴는 행동양상에 변화를 동반하고 환자의 사회활동, 전문적 직업활동에도 변화를 초래하며 일상활동(activity of daily living: ADL)에도 기능의 저하가 드러나게 된다. 65세 이상의 인구 중에서 약 5-10%가 동일 연령집단과 비교하여 비정상적인 인지기능의 저하를 보인다. 이 중에서 50%이상이 퇴행성 치매이며 알츠하이머형 치매가 가장 흔한 유형이다. 치매는 주의 깊은 병력 청취와 신경학적 진찰을 통하여 임상적으로 진단하게 된다. 전산화 단층촬영, 또는 뇌자기공명 촬영과 같은 영상검사나 혈액검사를 통하여 특정 원인에 의한 치매를 감별할 수는 있으나 임상적으로 그런 검사자체가 치매를 진단하는데 결정적인 역할을 하지는 않는다. 대부분의 경우, 치매의 인지기능 저하가 점진적인 진행성이므로 갑자기 발병한 경우 퇴행성 치매의 가능성을 배제할 수 있다. 치매의 발병 형태와

임상 양상을 통하여 감별진단이 가능할 수 있다. 치매의 진단기준에 인지기능의 여러 분야에 손상을 보여야 하지만 기억장애, 실독증, 또는 언어장애 등이 치매의 초기에 단독증상으로 나타날 수 있다.

환자가 신경과 의사에게 치매 유무를 확인하기 위하여 내원할 경우 가족들은 이미 환자의 성격과 행동의 변화, 기억장애, 직업수행에 있어서의 능력감퇴, 또는 일상 활동상의 손상 등을 알고 있는 경우가 많다. 가족들은 노인성 치매 또는 알츠하이머형 치매라는 진단이 내려질 것을 두려워하고 있으며, 치매의 가족력이 있는 경우가 특히 심하다. 반대로 가족들은 뇌종양, 또는 뇌로 혈액순환의 저하, 또는 그 밖의 스트레스로 인하여 걱정이나 우울증이 심해서 나타난 증상이고 그것이 치료받으면 좋아질 수 있기를 기대한다.

치매원인을 밝히기 전에 의사는 환자가 실제로 치매가 있는지 또는 우울증에 의한 가성 치매인지 구분해야 한다. 일단 가성 치매의 가능성이 없고 치매가 확실할 경우 의사는 다음과

같은 7단계의 과정을 거쳐 치매를 진단하고 원인을 파악해야 한다.

가. 임상적 접근

1. 내과적 병력

치매가 심각한 내과질환에 이차적으로 병발한 경우 원인질환을 시사하는 여러 가지 임상증상의 일부로 치매가 나타나게 된다(예: 갑상선 기능저하증, 뇌종양). 임상적 내분비 질환에 해당하는 증상이나 종양의 징후(체중감소, 빈혈, 식욕, 흡연 등), 매독이나 AIDS와 같은 만성 감염의 가능성, 색전으로 인한 다발성 뇌경색성 치매(multi-infarct dementia : MID)를 일으킬 수 있는 허혈성 심장질환이나 심장 판막질환의 가능성, 그리고 교원성 질환이나 영양결핍에 의한 가능성 등의 원인에 대하여 물어보아야 한다. 고혈압, 고지혈증, 당뇨, 그리고 동맥경화증과 같이 혈관성 치매의 원인에 대한 것도 빼놓을 수 없다. 병력청취를 하는 동안 의사는 환자가 질문을 받았을 때 보호자를 자꾸 쳐다보는지(head turning sign) 관찰해야 하는데 이는 알츠하이머 환자에서 자주 관찰된다.

2. 신경학적 질환에 대한 병력

신경학적 기왕력에 대하여 주의 깊은 병력청취를 함으로써 치매의 원인을 찾을 수 있다. 두부외상(뇌진탕, 경막하 출혈)이나 뇌졸중의 기왕력은 매우 중요하며 신경계 감염(뇌염, 뇌막염, HIV 뇌증, 기회감염), 간질이나 최근 경련의 기왕력, 뇌종양 또는 수두증으로 인한 뇌수술의 기왕력이 있는지 알아보아야 한다. 또한 근력 또는 감각이상, 보행장애, 팔약근 조절이상, 또는 두통과 같은 징후가 치매의 발병시 동반되었는지 물어 보아야 한다. 만약 이런 징후가 있다면 퇴행성이기보다는 구조적인 이상 때문이거나 운동증상이 동반된 경우 피질하성 치

매(subcortical dementia) 또는 혼합성 치매(mixed dementia)의 가능성이 높다.

3. 행동상의 변화에 대한 병력청취

신경행동학적 이상에 관한 병력청취는 치매의 유무를 판단하는데 매우 중요하다. 기억장애에 대한 다양한 정보(오래된 기억과 최근 기억을 구분하여 손상유무 파악), 시간적, 공간적 지남력에 대한 장애에 정보(날짜에 대한 지남력, 익숙한 환경과 낯선 환경에서 지남력 차이, 운전시 지남력), 언어상의 문제점(유창성, 어휘선택, 회화상의 문제 등), 실행기능(계획수립, 조직력), 사람을 알아보고 여행을 계획하고 돈을 다루고 판단을 내리는 능력에 문제는 없는지 찾아보아야 한다. 행동이나 성격의 변화와 함께 사회적 또는 전문 직업상의 활동 능력저하뿐만 아니라 일상 생활상의 활동 저하의 정도도 파악해야 한다. 이런 면담은 환자와 가족이 모두 있는 상황에서 행해져야 하는데 그 이유는 환자가 자신의 문제를 축소시키려고 한다든지 자신의 문제를 인식하지 못할 수 있기 때문이다. 의사는 환자 개개인마다 교육수준, 전문지식의 정도, 집과 직장에서의 관심거리나 하는 일, 취미 또는 사회적인 활동에 이르기까지 간단하고 실제적인 질문을 하여야 한다. 발병 또는 기능저하의 진행양상과 손상정도를 알아봄으로써 치매의 단계를 결정할 수 있다.

4. 정신과적 기왕력

정신과적 기왕력에 대한 병력청취는 환자가 정신질환만을 가졌는지 정신질환과 관련된 치매인지 판단할 수 있게 해준다. 이는 또한 퇴행성 치매의 정신증상을 알아 볼 수 있도록 해준다. 과거력상 우울증 또는 우울증상이 있었는지 매우 중요하며 정신병, 성격변화, 공격적인 행동, 망상, 환각, 그리고 편집증적 사고가 있는지 알아보아야 한다. 정신과적 증상이 있다면

치매의 경과중 언제 이들 증상이 나타났는지 아는 것이 중요하다. 알츠하이머형 치매에서 정신과적 증상은 중반기에 나타난다고 하지만 최근 치매 초기부터 경미한 정신과적 증상들이 동반된다는 보고가 증가하고 있다.

5. 중독, 영양상태 그리고 약물에 대한 병력

인지기능 저하가 환경독소에 의한 것일 가능성이 있다(만성 중독성 뇌증). 일치된 결론에 도달하지는 못하였으나 알루미늄과 알츠하이머형 치매와의 연관성이 오랫동안 논의되어 왔다. 캐나다에서 연구한 결과에 의하면 'glues, pesticides, fertilizer에 오랫동안 노출되고 교육수준이 낮은 사람이 알츠하이머 치매가 발생할 위험도가 높다고 한다. 알츠하이머와 직접적인 관련성은 없지만, 영양결핍과 만성 주정중독 여부도 확인하여야 한다. 약물에 관한 한 노인들은 벤조다이제핀계, 수면제, 한약, 그리고 건강보조식품등이 별 상관 없다고 단정하여 말하지 않는 경향이 있음을 명심해야 한다. 삼환계 항울제와 항콜린성 약물은 특히 인지기능을 감퇴시키는 데 중요하다.

6. 가족력

근친사이에 치매를 비롯하여 다른 신경질환, 우울증과 같은 정신질환, 파킨슨씨병, 알츠하이머형 치매, 그리고 다운 증후군이 있는지 알아 보아야 한다.

7. 진찰

일반적인 진찰은 전반적인 신체상태, vital signs, 동맥경화나 기타 혈관성 위험인자 등에 초점을 맞춘다. 안저이상, 경동맥 잡음, 고혈압, 맥박변화, 복강내 동맥류, 그리고 심장질환에 대한 이상유무를 확인해야 한다. 또한 복강내 장기의 크기변화, 임파절의 팽창 그리고 내분비

계 이상의 징후도 찾아보아야 한다. 일반적으로 건강해 보이지 않는 환자는 알츠하이머형 치매가 아닐 가능성이 높다. 다음과 같은 질문에 대하여 체계적인 신경학적 진찰이 필요하다. 환자가 두개내압이 증가된 징후를 보이는지? 보행장애, 운동 또는 감각이상, 시야장애와 같은 국소적인 신경학적 결손은 없는지? 근긴장(muscle tone)이나 비정상적인 운동, 또는 반사이상 등이 있는지 확인한다. 기억장애를 제외한 국소적 신경학적 증상이 질환의 초기에 나타나면 알츠하이머형 치매의 가능성이 희박하다. 진행성 실어증(progressive dysphasia), 또는 전두엽 증후군은 종양성 질환, 혈관성 병변 또는 픽병, 또는 피질-기저핵 변성(corticobasal degeneration)과 같은 퇴행성 질환을 시사한다.

임상의가 하는 신경심리학적 검사에는 기억(단기 및 장기 기억), 지남력, 언어, 그리고 계산, 쓰기, 행위, 인지, 시공간 지각, 그리고 시계 그리기, 정육면체 또는 그림 겹쳐 그리기 등을 통한 시각적 인지와 같은 기능에 대한 평가가 포함되어야 하며 판단력과 행동에 대한 평가로 마무리해야 한다. 축약형 지능검사처럼 단시간에 선별할 수 있는 검사가 널리 사용되고 있다. 그러나 이 검사는 일부 환자에게는 한계가 있으며 여러 신경심리학적 검사의 일부분으로 이용할 수 있다. 30점 중에서 24점 이하인 경우 초기 치매를 의심할 수 있지만 교육을 많이 받은 사람이라면 뚜렷한 치매징후를 보임에도 27점 이상일 수 있으며 교육수준이 낮을 경우 치매 없이 24점을 보일 수 있다. 대부분의 환자에게 27점을 절단점으로 적용하는 것이 합리적이지만 진단을 위하여 이 검사 한가지만을 이용해서는 불확실하다. 축약형 지능검사의 점수가 정상이라고 해서 치매의 가능성을 배제할 수 있는 것이 아니다. 시계 그리기는 모든 알츠하이머형 치매환자가 매우 초기부터 이상을 보이므로 매우 유용한 검사이지만 이 검사는 지각기능부터 동작이상에 이르기까지 다양한 원인에 의하여 손상을 보일 수 있다. 가능하다면

체계적인 신경심리학적 검사를 모든 환자에게 적용하여 전반적인 기능적, 행동적 평가뿐만 아니라 개별적인 인지기능을 평가하고 정량화 하는 것이 중요하다.

나. 인지기능 저하의 원인

인지기능 저하의 원인은 다음과 같이 네가지로 분류할 수 있다.

- 전신질환
- 정신질환
- 신경계 질환으로 인한 이차적인 치매 : 수두증, 뇌종양, 경막하 출혈 그리고 혈관성 질환
- 퇴행성 치매 : 가장 흔한 유형으로 알츠하이머형 치매

위의 네가지 중 처음 세가지는 치료 가능한 원인이므로 환자가 어느 분류에 속하는지 확인하는 것이 중요하다. 환자의 인지기능 손상이 주로 피질성인지 피질하성인지, 또는 혼합성인지 파악하는 것이 중요하다. 피질성 치매는 주로 기억, 언어, 동작, 인지 등에 장애를 보인다. 반면에 피질하성 치매는 인지기능의 수행속도가 현저하게 느려져 있는 것이 특징이며 때로 성격장애, 행동장애, 언어장애, 서동(bradykinesia)과 보행이상과 같은 운동장애가 동반된다. 이런 분류에 논란이 많기는 하지만 치매의 경과 중에 그런 특징이 나타날 때 원인에 대한 단서를 제공하므로 유용하다고 할 수 있다. 예를 들어 알츠하이머형 치매는 발병시 주로 피질성 징후를 보이는 퇴행성 질환이지만 진행성 핵상마비(progressive supranuclear palsy), 헌팅턴씨병(Huntington's disease)은 주로 피질하성 특징을 초기부터 뚜렷하게 보이는 퇴행성 치매이다. 그러나 피질성과 피질하성 치매의 형태가 퇴행성 치매에만 국한된 것은 아니다. 피질하성 유형은 수두증과 경막하출혈과 같은 이차적인 치매에서도 종종 발견되며 내분비 질환, 영양결핍성 질환, 만성 감염 그리고 정신질환등에서는 혼합형으로 나타난다.

다. 치매의 진단기준

알츠하이머형 치매의 진단기준으로 DSM-VI와 NINCDS-ADRDA가 가장 널리 사용된다. DSM-VI진단기준은 기억장애가 있고 실어증, 실행증, 실인증 또는 실행기능 장애 중 적어도 한가지 이상의 영역에 장애를 보이고 점진적인 발병과 진행성 손상을 나타내며 병전 기능에 비하여 손상의 정도가 환자의 사회적·직업적 활동에 손상을 초래할 정도이며 다른 신경과적, 정신과적, 전신적 또는 인지기능의 손상을 초래할 만한 물질남용에 의한 것이 아니며, 섬망이 없는 상태에서 발현된 경우를 이 유형의 치매로 진단한다. NINCDS-ADRDA 진단기준은 probable, possible 그리고 definite 알츠하이머로 분류하는데 probable AD는 임상진찰에 의하여 진단되고 신경심리학적 검사를 통해 입증되는데 인지기능의 두가지 영역 이상에서 손상소견을 보이며 기억과 다른 인지기능이 점진적으로 감퇴되며 의식은 정상이고 40세 이후 그리고 90세 이전에 첫 증상이 출현하고 진행성 손상을 일으킬만한 다른 전신질환이나 뇌질환의 증거가 없어야 한다. Possible AD는 발병양상이나 질환의 경과, 임상양상이 비전형적이거나 그 환자의 경우 치매를 일으켰다고 생각되지 않지만 치매의 원인이 될 만한 전신질환 또는 뇌질환이 있는 경우이다. 흔히 보는 이차적인 진단으로 저하되거나 경계선상의 비타민 B12 level, 갑상선 기능저하증 그리고 뇌 촬영 상에서 뇌병변이 있는 경우이다.

라. 전형적인 임상양상

알츠하이머병의 임상 양상은 매우 다양하여 한가지 질환이라기보다 증후군으로 생각하는 것이 이해하기가 쉬울 수 있다. 일반적인 환자들의 특징을 정리하여 보면 다음과 같다. 환자 자신이 병원을 찾아오는 경우는 드물며 환자가족들이 환자의 실행기능 이상이나 기억장애, 성격변화 때문에 의사의 자문을 구하기 위하여

내원하게 된다. 환자는 질문을 받으면 환자의 가족이나 보호자를 쳐다보는 경향을 보인다 (Head Turning Sign). 환자에게 내원 당일의 날짜를 물어보면 모르는 경우가 많다. 대화 도중에 적절한 단어가 떠오르지 않아 시간이 걸리는 경우가 종종 있으며 대화가 진행되는 동안 불안해한다. 환자의 문제를 최소화하려고 하거나 그럴 듯한 이유를 대려는 경향을 보이며 보호자가 문제점을 지적하거나 예를 들어 설명하면 화를 낸다. 환자는 겉보기에 건강해 보이며 환자의 배우자 역시 기억장애 이외에는 건강하다고 이야기하는 것이 보통이다. 병력 청취를 해보면 환자의 기억장애는 최소 6개월 이상 되었으며 오래된 기억보다는 최근 기억에 더 많은 손상을 보이고 바로 따라 하기(immediate memory)는 보존되는 경향을 보인다. 최근 병력상 두통이나 경련 또는 뇌졸중은 없어야 하며 인지기능에 영향을 줄 만한 약을 복용하고 있지 않아야 한다. 고위 대뇌기능의 손상을 제외하고 내과적 또는 신경과적으로 정상이어야 한다. 신경심리학적 검사에서 최근 기억장애, 대화중 적절한 단어의 선택의 장애 그리고 시계 그리기나 기하학적 도형 그리기 등에서 구성 실행증이나 시-공간적 인지에 뚜렷한 손상 소견을 보여야 한다. 축약형 인지기능 검사에서 20-27점 사이이며 Hachinski 허혈지수는 4점 미만이어야 한다.

마. 임상적 감별진단

임상적 감별진단은 증상과 징후 면에서 인지 기능 장애, 운동장애 그리고 성격/행동 변화의 세가지 영역의 이상이 있는지 파악하고 시간 경과에 따라 징후와 증상의 변화가 어떤지 알아야 하며 발병 양상에 따른 차이에 근거하여 내리게 된다.

다발성 뇌경색성 치매(Multi-infarct dementia)는 급격한 발병, 단계적인 진행, 여러 영역에 특정 인지기능의 손상, 국소적인 신경학적 결손 그리고 대개 뇌졸중의 위험인자를 가지고 있으

며 특히 뇌졸중의 기왕력이 있는 경우가 많다. 그러나 뇌경색이 있는 경우 뇌경색과 알츠하이머병이 공존하는 혼합성 치매의 가능성을 배제할 수 없다. Binswanger's disease는 혈관성 질환으로 뇌혈관 질환의 위험인자를 가진 사람이 보행 실행증, 반사항진, 성격변화가 있으며 주로 피질하성 치매의 특징을 보이고 뇌 사진에서 뇌실 주위의 백질의 신호강도가 저하되어 있는 경우 진단할 수 있다. 픽병(Pick's disease)과의 감별점은 초기 성격변화, 판단력과 병식의 결여가 초기부터 뚜렷하고 실어증이나 실행증, 또는 실인증 등은 심하지 않은 편이다. 정상 뇌압 수두증(normal pressure hydrocephalus)는 성격장애나 행동 장애가 뚜렷하고 알츠하이머병에서 보이는 피질 증상은 현저하지 않는 환자가 보행장애, 반사항진 그리고 뇨실금의 세가지 징후를 보일 때 고려해야 할 진단이다. 공간 점유형 뇌질환에 의한 치매의 경우 대부분 국소적 신경학적 결손이 인지기능의 손상보다 선행하여 나타나지만 경막하 출혈, 수막종 또는 뇌량(corpus callosum)종양의 경우 발병 초기에는 뚜렷한 신경학적 징후가 없는 것이 보통이므로 뇌촬영을 통하여 감별하여야 한다. 헌팅턴 질환의 경우는 가족력과 비정상적인 불수의 운동이 감별에 도움이 된다. 치매가 급격하게 빨리 진행되면서 추체외로 징후와 간대성 근경련이 있는 경우 Creutzfeldt-Jakob 질환을 의심해야 하며 반복되는 특징적인 뇌파가 진단에 도움이 된다.

바. 치료

알츠하이머병의 치료 목적은 인지기능이나 행동증상을 개선시키고 질환의 진행을 지연시키며 발병을 억제하거나 지연시키는 데 있다. 현재까지 밝혀진 이 질환의 병리학적 과정으로는 extracellular cortical plaques로 amyloid beta protein(A β)의 침착, 비정상적으로 인산화된 tau 단백질로 구성된 neurofibrillary tangles의 형성, 신경연접의 퇴행성 변화 그리고 피질

과 피질하 신경원의 현저한 소실 특히 해마영역, 피질 연합영역 그리고 nucleus basalis에서 뚜렷한 변화를 보인다. 신경원의 소실이 가장 먼저 관찰되는 곳은 entorhinal cortex와 nucleus basalis이다. 이런 병리학적 변화는 inflammatory changes, free radical formation 그리고 nerve growth factor deficits와 관련이 있다. Estrogen 결핍은 dendritic arborization과 axonal branches의 소실과 관련이 있고 질환의 진행과 관계가 있는 것으로 추론된다. Neurotransmitter의 감소가 관찰되며 특히 cholinergic system이 현저하게 침범되어 basal forebrain cholinergic system neurons은 90%의 소실을 보인다.

Acetylcholine, noradrenergic and serotonergic system의 deficits가 관찰되며 정도는 덜하지만 glutamate, dopamine 그리고 substance P도 저하된다.

현재까지 치료는 중추신경계의 ACh level을 증가시킴으로써 일부 환자에서 기억과 인지 기능의 호전을 보인 것에 관심이 모아지고 있다. 치료효과를 판정하기 위하여 Alzheimer Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog)가 이용되는데 이는 기억, 지남력, 언어 그리고 행동을 70점으로 정량화하는 검사이다. AD환자는 일년에 ADAS-Cog가 7-10점 정도 저하되므로 이 점수를 4점 정도 호전시키는 약물이 임상적으로 항치매 약물로서 효과가 있다고 판정된다. 그 외에 Neuropsychiatric Inventory(NPI)가 환자의 정신과적 그리고 행동학적 이상을 평가하는 데 좀 더 유용하다고 알려져 있다. 임상적으로 가장 널리 사용되는 것으로 Clinician Interview Based Impression of Change(CIBIC)가 있는데 1은 뚜렷한 호전, 4는 변화 없음 그리고 7은 뚜렷한 악화를 나타낸다.

1. Cholinergic agents

A. Acetylcholine precursors

Lecithin & choline이 시도되었으나 효과가

없어 현재 시도가 중단된 상태이다.

B. Nicotinic cholinergic receptor agonists

니코틴 수용체는 presynaptic cholinergic system에 존재하며 알츠하이머 환자의 뇌에서 현저히 감소하는 것으로 알려져 있다. 동물실험에서 니코틴이 ① 아세틸콜린의 분비를 증가시켜 신경원의 퇴행을 방지하고 ② 기억과 학습을 호전시키는 것이 보고되었으며 실험적으로 ③ A β 단백질의 형성을 억제한다고 알려져 있다. 역학적 연구를 통해 니코틴의 사용과 알츠하이머의 발병사이에 역비례 관계가 있음이 보고됨에 따라 흡연이 AD발병을 지연시키는 효과가 있다고 추정하게 되었다. 그러나 정상군과 대조 연구에서 확정적인 결과는 나오지 않은 상태이다.

C. Cholinesterase inhibitors

현재까지 가장 광범위하게 연구되어진 제제로서 가장 희망적인 약이라고 할 수 있다. 여기에 tacrine, donepezil, metrifonate, physostigmine, 그리고 rivastigmine이 있다.

① Tacrine은 AD치료제로 가장 먼저 나온 약으로 acetylcholinesterase (AChE)와 butyrylcholinesterase(BChE)를 모두 차단하는 약물이다. 치료 효과는 AChE를 차단함으로써 나타나는 것으로 생각되어지나 BChE가 amyloid plaques와 관계 있고 benign diffuse plaques를 AD의 neuritic plaques로 전환시키는데 작용할 것으로 추정하고 있다.

그러나 tacrine은 hepatotoxicity와 cholinergic side effect 그리고 half life가 짧아서 하루 4회 복용해야 하는 점 때문에 high attrition rate를 보였다. 160mg/d 사용시 중등도의 효과를 보인다고 보고하고 있다.

② Donepezil은 미국에서 AD치료제 두 번째로 사용한 약으로 AChE의 차단효과가 BChE 차단효과보다 훨씬 강하다. tacrine에 비하여 half life가 길어서 하루 1회 복용가능하며

hepatotoxicity가 없고 고용량에서만 cholinergic side effect가 나타난다. 치료 효과는 modest 정도이지만 drop-out rate가 현저하 적다.

③ Rivastigmine은 second generation cholinesterase inhibitor로서 현재 phase III trial이 끝난 상태이다. 이 제제는 AD환자의 뇌에 많이 있다고 알려진 AChE의 subtype인 G1에 상대적으로 specific하다고 알려져 있다. 하루에 6-12mg 사용으로 상당한 치료효과를 낸다고 하며 drop-out rate도 높지 않다.

④ Metrifonate는 phase II까지 끝난 약으로 반감기가 짧은 pro-drug이며 그 대사물질인 2,2-dimethyl dichlorovinyl phosphate (DDVP)가 AChE와 안정된 complex를 형성하여 일정하고 지속적인 cholinesterase inhibition효과를 낸다. 하루 1회 투여하는 약제이다.

일반적으로 약제의 종류에 관계없이 부작용이 없이 AChE의 억제제를 많이 할수록 치료효과가 좋다고 한다. 그 밖에 eptastigmine, extended-release physostigmine 그리고 galathmine이 있다.

D. Muscarinic cholinergic agonists

Postsynaptic cholinergic receptor를 muscarinic agonist를 이용하여 직접 활성화시킴으로써 AD의 치료를 시도하고 있다. AD에서 presynaptic cholinergic innervation loss가 심한 반면 muscarinic receptor 특히 m1 receptors는 보존된다. m1 수용체는 해마와 대뇌 피질에 많이 존재하여 치료목표로서 관심을 모으고 있다. Muscarinic agonist는 ① A β 의 분비를 억제하며 ② nerve growth factor의 합성을 증가시킨다고 한다.

Xenomeline은 선택적인 m1 수용체 agonist로서 mild to moderate AD환자에게 효과를 보였지만 G1 side effect와 syncope 때문에 phase II에서 시도가 중단되었다. Dose-dependent하게 delusion, hallucination 그리고 agitation과 같은 행동 증상의 개선이 관찰되었다.

2. Disease-modifying drugs

ChE제제가 알츠하이머 치매의 인지기능 개선에 도움이 되지만 질환의 발생을 지연시키거나 진행을 지연시키는 약제의 개발도 그에 못지 않게 중요하다. 이런 약제로서 free radical inhibitors, estrogen 그리고 nonsteroidal anti-inflammatory drugs(NSAIDs)가 있다.

A. Antioxidants

Free radical은 대사과정의 부산물로서 단백질과 지질에 대한 반응성이 높다. 이는 세포막과 조직에 손상을 주어 신경원의 퇴행과 신경원 소실을 초래한다. 따라서 항산화제를 사용하여 free radical에 의한 세포손상을 방지하는 신경보호 기능이 있고 나아가 질환의 진행을 막을 수 있다고 생각한다. 341명의 환자를 대상으로 α -tocopherol (vitamin E)과 selegiline의 투여를 시도하였다. 그러나 인지기능에 대한 치료 효과는 통계적인 의미가 없었고 질환의 진행방지 역시 뚜렷한 효과가 없었다. Idebenon은 현재 phase III까지 진행된 또 다른 항산화제이다.

B. Estrogen

Estrogen replacement therapy(ERT)가 여성환자에서 질환의 발생을 지연시키거나 방지하고 인지기능도 호전시킨다는 보고가 있다. Estrogen은 ① 해마로 glucose의 수송을 증가시키고 ② neuronal viability와 synaptic integrity를 증가시키며 ③ choline uptake를 증가시키고 ④ 뇌혈류량을 증가시킨다. 또한 ⑤ 전구단백질로부터 A β 형성을 억제함으로써 신경손상을 감소시킨다고 한다. 폐경후 환자에서 ERT가 AD 발병을 지연시키는 효과가 입증되기도 하였다. Estrogen을 사용하는 사람과 그렇지 않은 사람 사이의 AD발병에 대한 위험도는 사용자에서 45%의 위험을 감소가 관찰되며 발병 연령도 estrogen을 사용한 경험이 있는 사람에서 지연되는 것을 알 수 있었다. 또한 MMSE 또는

ADAS-Cog로 비교해 본 결과 ERT를 받거나 또는 ERT와 tacrine을 병용한 환자가 placebo에 비교하여 인지기능 개선효과가 뚜렷하였다.

C. Anti-inflammatory drugs

AD의 발병에 염증성 반응이 관여한다는 보고가 있다. 그 중 하나가 acute phase response로서 acute phase protein인 $\alpha 1$ -antichymotrypsin과 $\alpha 2$ -macroglobulin이 환자의 뇌에서 증가되며 이것들은 neuritic plaques의 주요 구성성분이고 amyloid fibril 침착에도 참여하는 것으로 추정된다. AD의 뇌안에서 complement cascade가 활성화되어 있고 이 과정의 산물이 neuritic plaques 주변에서 관찰되며 활성화된 microglia도 볼 수 있다. Baltimore Longitudinal Study에 의하면 NSAID사용으로 AD의 위험율이 낮아지며 약제의 사용기간과 위험을 저하사이에 반비례적인 관계가 있다고 한다. 이 연구에서 acetaminophen과 aspirin도 같이 분석하였으나 효과가 없는 것으로 판명되었다. Indomethacin과 prednisone을 이용한 연구에서 두가지 약제가 위약에 비하여 인지기능 개선 효과가 뚜렷하게 관찰되었으나 위장관 부작용 때문에 중도 탈락율이 높았다.

그 밖에 개발중인 약제로 cyclo-oxygenase (COX) inhibitor가 있다. NSAID는 COX의 활성화를 억제함으로써 효과를 나타낸다고 추정하고 있는데 COX는 두가지 형태가 있다. COX 1은 구성상의 요소로서 이의 억제는 신장과 위장관의 독성을 증가시켰으며 COX 2가 염증자극에 의하여 활성화되며 이를 억제함으로써 항염증 효과가 나타난다. COX는 해마와 피질의 신경이 glutamatergic stimulation을 받음으로써 기인되는 postsynaptic signal processing에 매우 중요하다. COX는 간접적으로 glutamate의 재흡수를 감소시켜 excitotoxic neuronal damage를 유발한다. 따라서 COX 2에 대한 선택적인 차단제가 NSAID의 부작용을 줄이면서 질환의 예방과 치료에 중요할 것으로 기대된다.

3. Other potential therapies

BBB를 통과하는 NGF로서 idebenon과 AIT-082가 뇌에서 NGF생성을 자극한다고 보고되었다. $A\beta$ protein의 합량을 감소시키거나 amyloid plaque 침착을 방지하는 약제가 더욱 효과적인 치료효과를 거둘 수 있을 것으로 기대된다. 이와 비슷하게 τ protein의 비정상적인 인산화를 방지하거나 neurofibrillary tangle 형성을 막는다면 치료효과를 기대할 수 있을 것으로 생각된다.

4. Predictors of response

대부분의 Cls trial에서 치료에 대한 반응성은 ① 약물의 적정용량이나 혈액내 적정 농도와 심각한 말초성 cholinergic side effect를 유발하지 않고 고농도의 cholinesterase inhibition을 시키는 것이 관건이라고 하였다. ② 질환의 단계로는 MMSE 18-26점의 mild case보다 10-17점의 moderate case에서 반응성이 더 좋다고 하였는데 이는 moderate stage에서 질환이 좀더 빨리 진행하기 때문으로 생각된다. ③ 뇌 전반에 광범위한 CNS cholinergic deficits와 관련된 Lewy body dementia에서 CI치료에 대한 반응성이 더 우수한 것으로 나타났다. ④ genetic inheritance로 $\epsilon 4$ 를 갖는 환자가 그렇지 않은 환자에 비하여 치료효과가 더 적은 것으로 나타났다.

II. 파킨슨씨병

파킨슨씨병은 신경과 질환 중 가장 대표적인 퇴행성 질환으로 노화와 함께 서서히 운동능력의 저하가 심해지는 질환이다. 일반적으로 운동완서와 진전이 특징적으로 나타나므로 운동질환으로 분류되지만 다양한 행동신경학적 이상이 동반되는 질환이다.

가. 파킨슨씨병에 대한 역사적 고찰

노인에서 수전증에 대한 최초의 기록은 인디언의 의학서적이거나 전도서등에서 찾아 볼 수 있고 파킨슨씨병에 대하여 임상적 관찰에 따른 체계적인 기술은 1817년 영국의 의사인 제임스 파킨슨(1755-1824)에 의해서 처음 체계적으로 기술되었다. 파킨슨은 6명의 환자에서 전형적인 진전, 경직등의 임상적 특징을 관찰하였고 이를 '진전마비(shaking palsy)'라고 하였다. 진전마비(paralysis agitans)는 같은 의미의 라틴어로 마살 홀에 의해 명명된 이래 파킨슨씨병과 혼용되어 왔다. 그러나 15세기에 트루쥬는 이 질환이 "무도병과는 다르며 실제로 마비는 없다"고 하여 진전마비가 잘못된 이름이라고 주장하였고 인지기능 손상에 관하여 처음으로 언급하였다. 그는 실제로 근육의 마비는 없지만 질환의 말기에는 근력의 상실과 같아서 모든 기능이 사라져 버린다고 하였다. 또한 인지기능 저하에 관한 언급으로 질환의 초기에는 정상이나 점차 기억력의 장애가 수반되어 친지들이 환자가 전과 같지 않음을 알게 된다고 기술하였다. 18세기 후반에 프랑스의 신경과 의사인 샬코는 파킨슨씨병이 뚜렷한 병변이 없는 일종의 신경증(neurosis)이라고 하였으며, 파킨슨과는 달리 질환의 말기에는 의식의 혼탁과 기억력의 상실이 초래됨을 강조하였다. 진전에 의해 떨리는 글씨형태와 느리고 짧으면서 끊어지는 발음상의 특징에 대해서도 기술하였으며 보행상의 특징으로 환자의 몸의 중심이 앞으로 쏠리면서 가속보행이 나타난다고 하여 현재 파킨슨씨병에 대한 거의 모든 임상지식에 관하여 상세히 기술하였다. 19세기에 가우어는 흥분이나 우울증과 같은 정신증상에 대한 기술을 하였으며 질환의 후반기에 정신쇠약과 기억상실 등이 나타난다고 하였다. 그는 인도산 대마(*Cannabis sativa*)와 비소가 진전에 효과가 있음을 밝혔다. 그 후 19세기 후반에 들어서서 항콜린제재(*Belladonna alkaloids*)가 파킨슨씨병의 주된 치료로 자리잡았다. 1914년에 루이가 붕입

체(inclusion body)에 대하여 기술하였으며 트레티아코프가 파킨슨씨병의 주된 병소가 흑질(substantia nigra)임을 밝혔다. 1917년부터 1919년에 걸쳐 유행성 뇌염 후유증으로 파킨슨 증후군이 나타나면서 병인에 관한 연구가 활발해졌다. 따라서 이 시기에는 바이러스가 파킨슨씨병을 초래한다는 견해가 지배적이었다. 20세기 중반(1940-1960)에는 파킨슨씨병의 수술적 치료가 도입되어 시상파괴술(thalamotomy)이나 담창구파괴술(palidotomy)이 이용되었다. 비슷한 시기에 도파민이 신경 전달물질임이 확인되었으며, 1960년에 도파민 결핍이 파킨슨씨병을 일으킨다는 것을 입증하였다. 1967년에는 엘도파(L-dopa)를 사용하여 파킨슨씨병의 임상증세가 호전되는 것을 관찰하기에 이르렀다. 1970년대와 80년대에 엘도파의 촉진제(agonist)에 대한 연구가 진행되었다. 1980년대 중반에는 MPTP 동물실험을 통해 MPTP독성 기전이 제시되었다. 파킨슨씨병의 진행을 늦추기 위해 셀레질린(selegiline)이 사용되기 시작했고 조절형 시내매트(controlled-release sinemet)가 임상에도 도입되었다. 1980년대 후반에 자가부신이식술과 태아조직 이식술(autologous adrenal and fetal tissue implant)에 대한 연구가 시작되어 현재 파킨슨씨병의 수술적 치료가 도입되어 시행되고 있다.

나. 파킨슨씨병의 역학적 연구

한 질환의 유병율이나 발병율을 산정하는 역학조사에 있어 그 질환을 앓고 있는 모든 환자를 빠트리지 않는 것과 진단의 정확성이 가장 중요한 점이다. 그러나 대부분의 퇴행성 질환은 뚜렷한 발병시기를 모르는 것을 특징으로 한다. 파킨슨씨병도 첫 증상 발현 후 진단까지 대개 1-2년 정도가 걸리므로 지역사회 주민을 대상으로 하는 역학조사에서 질환의 초기에 있는 환자는 누락되기가 쉽다. 진단상의 문제로는 첫째, 질환의 초기에 있는 환자를 발견하기가 쉽지 않으며 둘째, 다른 형태의 진전이나 추체의

로 증상을 보이는 환자를 파킨슨씨병 환자와 정확하게 감별 진단하는 것이 용이하지 않다. 특히, 노인에서 상체가 앞으로 굽고 보폭이 좁으며 약간의 경직을 동반한 경우 파킨슨씨병 환자와의 구분이 쉽지 않음이 보고된 바 있다. 실제로 파킨슨씨병으로 진단된 환자의 15%가 부검을 통해 진행성 핵상마비(progressive supranuclear palsy)와 같은 퇴행성 질환으로 확진된다. 따라서 일반적인 역학조사에서 위양성 진단이 포함됨에 따라 실제보다 더 높은 유병율을 보일 수 있다. 그러나 진단상의 문제와 함께 연구방법의 차이 때문에 역학조사마다 상이한 결과를 보임에도 불구하고 파킨슨씨병에 대한 역학적 지식은 증대되고 있는 추세이다.

파킨슨씨병의 유병율에 관여하는 방대한 연구가 진행되어 왔다. 파킨슨씨병은 전세계적으로 발생하는 질환으로 이 질환으로부터 완전하게 보호받는 민족은 없는 것으로 알려져 있다. 일반적으로 백인에서 인구 10만 명당 84-270명 정도로 아시아인이나 흑인에 비해 더 높은 유병율을 보인다. 또한 지역적으로도 환자가 밀집되어 있는 경향을 보이며 미국 내에서도 남쪽으로 갈수록 낮은 유병율을 보인다. 한 보고에 의하면 미국에서는 인구 10만 명당 160명의 유병율을 보이고 약 40만명 정도의 환자가 파킨슨씨병을 가지고 있다고 하였다. 크르츠케에 의하면 파킨슨씨병은 가장 대표적인 만성 신경질환의 하나로서 두통, 간질, 뇌 외상, 뇌졸중, 주정중독의 신경계 합병증, 요통증후군, 치매 그리고 수면장애에 이어 13번째로 높은 빈도를 갖는 신경질환이다.

파킨슨씨병의 발생율(incidence rate)은 매년 5-24명 정도로 미국에서는 연간 10만명당 16명, 일본에서는 약 10명의 발생율을 나타낸다. 이들 보고에 의하면 미국에서는 매년 4만 명의 파킨슨씨병 환자가 발생한다고 추정할 수 있다.

파킨슨씨병은 중년 후반기에 주로 발병하며 평균 발병연령은 58-62세이다. 30-40세 이전에는 매우 낮은 발병율을 보이는 반면 70-79세까지는 연령에 비례하여 증가하여 매년 100명당

1-2명의 발병율을 보인다. 40세 이전에 증상을 보이는 환자는 전체환자의 5%정도이며 일본에서는 10%로 높은 빈도를 보이고 있다. 또한 35세부터 39세 사이의 발병율은 파킨슨씨병의 평균 발병연령인 60-64세의 십분의 일을 차지한다고 한다.

환자의 평균연령은 67-68세이며 환자의 75-80%가 60세부터 79세 사이에 분포한다고 한다. 연령에 따른 유병율의 증가는 50세 이후부터 증가하여 70세 이후에 가장 높은 유병율을 보이며 80세 이후부터는 오히려 감소추세를 나타낸다.

대부분의 임상연구에서 파킨슨씨병은 성별에 따라 다른 유병율을 보여 남자에서 더 높고 사망률도 남자에서 더 높은 것으로 보고하고 있다. 그러므로 성별과 환자의 나이와 연관된 발병률이 파킨슨씨병의 위험도를 예측하는데 유용한 지표로 이용할 수 있다.

파킨슨씨병 환자의 사망률은 10만명당 0.5-3.8명으로 레보도파 도입 전에는 일반인구보다 2.9배정도 높은 사망률을 보였다. 그러나 레보도파가 치료에 이용되면서 환자의 평균수명이 4-5년 연장되었고 이환 기간도 9-10년에서 13-14년 정도로 연장됨에 따라 사망률은 낮아졌으나 유병율은 증가하는 결과를 초래하였다.

다. 파킨슨씨병의 임상적 특징

1919년에 트레티아코프는 파킨슨씨병의 병소가 흑질에 있음을 밝혔다. 파킨슨씨병 환자의 흑질은 정상인에 비해 신경전달 물질을 함유한 신경세포 전체의 수가 감소하였을 뿐만 아니라 도파민 세포군 중 멜라닌을 함유한 세포의 비율이 높을 수록 신경세포 수의 감소가 더 현저하다고 한다. 신경세포의 소실에 따라 흑질에서 선조체로 전달되는 도파민의 함량이 감소하게 되어 파킨슨씨병의 임상증상이 나타나게 된다.

임상적 특징은 제임스 파킨슨이 그의 환자 6예에서 기술한 진전(tremor), 상체가 앞으로 굽은 자세(stooped posture), 가속보행(festinating

gait), 서동(bradykinesia), 과도한 타액분비(sialorrhea) 그리고 체위성 불안정성(postural instability) 등이 대표적인 것이다. 그가 언급한 증상 외에도 경직(rigidity), 치매(dementia), 감각 증상 등을 파킨슨병에서 흔히 관찰할 수 있다. 파킨슨병의 징후를 그 병소에 따라 구분하면 진전과 경직은 양성징후로서 뇌의 다른 부위와 연결되는 구조에 손상을 받음으로써 추체외로 신경원이 해리(release) 또는 탈억제(disinhibition)됨으로서 나타나는 증상인 반면 서동과 기립성 불안정성은 음성징후로 기저핵의 직접적인 손상 때문에 나타난다.

진전은 파킨슨씨병에서 가장 특징적인 증상으로 환자의 50%이상에서 관찰되지만 약 15%정도에서는 질환의 경과 중에 진전이 전혀 나타나지 않기도 한다. 파킨슨씨병에서 나타나는 진전은 길항근에서 4-6Hz의 빈도로 나타나며 알약을 마는 형태(pill-rolling type)의 불수의운동으로 안정시에 나타나고 휴지기에는 소실되는 것을 특징으로 한다. 대개 일측성으로 시작하며 스트레스를 받으면 심해지고 수면시는 사라지는 양상을 보인다. 사지, 안면, 입술, 턱 등에서 잘 나타나고 가족성 본태성 진전(familial essential tremor)에서와 같은 두경부나 음성진전(voice tremor)은 비교적 드물다. 켈리 등은 수술시 시상 신경원(thalamic neuron)에서 주기적으로 반복되는 활동성이 기록되고, 시상파괴술(thalamotomy)에 의해 반대측의 진전이 호전되는 것으로 보아 진전의 원인이 시상에 기원을 두고 있다고 제시하였다.

파킨슨씨병에서 경직은 때로 관절염이나 근육 마비 등으로 오진될 수 있다. 경직의 정도는 운동속도(velocity of movement)에 비례하며(Westphal 현상), 스트레스를 받거나 반대측에 수의적인 운동을 시키면 뚜렷해지는 것을 알 수 있다(Froment 징후). 경직이 시상파괴술이나 도파민 제재의 투여로 호전되는 것은 중추성 기전을 시사하는 소견이다. 관절운동시 나타나는 톱니바퀴 현상을 보이는 경직과 생리적인 진전(physiologic tremor)이 같은 빈도를 가져서 서

로 연관성이 있음을 보여 준다.

운동완서 또는 서동(bradykinesia)은 운동프로그램 회상(motor program retrieval)과정이 손상되어 나타난다고 한다. 운동의 시작이나 다른 운동으로의 전환시에 특히 뚜렷해지며 운동 수행이 지연되고 속도가 느린 특징을 보인다. 가속보행(festination) 역시 이런 운동조절(modulation of movement)의 장애 때문에 나타난다. 무동증의 한 형태인 '부동자세(freezing)'나 회전장애(turning difficulty) 또는 복도 걷기의 장애는 운동시작의 지연 때문에 나타나는 현상이다. 이런 현상은 시각적 또는 청각적 암시에 의해 호전되는데 이는 파킨슨씨병에서 운동계획 자체는 정상적이지만 운동프로그램까지 도달하는데 문제가 있음을 암시하는 소견이다. 보충성 운동피질(supplementary motor area)로부터 기저핵까지의 신경전달을 나타내는 전운동 전위(premovement potential, Bereitschaftspotential)가 일부 파킨슨씨병 환자에서 비정상적이며 도파민 제재로 치료함에 따라 호전되는 것은 운동계획 체계 자체에 이상이 있음을 시사하므로 피츠제랄드의 견해와 상반되므로 파킨슨씨병에서 정확한 운동지연의 기전을 단정할 수 없다. 동시운동 또는 연속운동 수행 불능도 파킨슨씨병 환자에서 흔히 관찰되는 기본적인 운동장애의 하나이다.

파킨슨씨병 환자에서 체위성 불안정성(postural instability)은 임상적으로 흔히 관찰되는 소견이지만 이 증상 역시 정확한 기전은 밝혀지지 않았다. 이런 체위성 불안정성 때문에 환자들이 자주 넘어지는 증상을 호소한다. 따라서 이들은 넓은 공간을 걷는데 두려움을 느끼고 치료가 필요한 경우도 있다. 파킨슨씨병 환자의 경우 수의운동을 할 때 선행하는 근육수축이 지연되고 정상인에 비하여 근육이완에 대한 민감도가 저하되어 있어 넘어지는 원인이 되며 체위성 불안정성 외에도 걷다가 갑자기 굳어지는 '부동자세(freezing)' 증상이나 보행장애 자체가 넘어지는 원인이 되기도 한다.

그 밖의 운동장애와 관련된 증상으로 얼굴표

정의 감소(masked face), 구음장애(dysarthria), 발성부전(hypophonia) 그리고 타액분비 과다(sialorrhea) 등은 경직과 서동의 복합적인 결과로 나타난다. 파킨슨씨병 환자에서 보이는 저운동성 구음장애(hypokinetic dysarthria)는 음조소실(loss of melody), 음량저하(reduced volume), 그리고 문장을 중얼거림으로 끝내는 특징을 보인다. 연하장애는 연하의 네 단계 모두에서 장애를 보인다. 구강내 준비기(oral preparatory stage)에서 음식물의 저작시 혀의 협조운동이 저하되어 있고 구강단계(oral stage)에서 혀의 앞부분에 불필요한 진전이 반복적으로 발생하여 음식삼키는 것이 지연된다. 연하반사(swallowing reflex)가 저하되어 연구개의 상승과 폐쇄 등의 인두기능이 연달아 일어나지 않고 후두 폐쇄와 인두 연동운동(pharyngeal peristalsis) 이상도 동반되어 연하장애가 온다.

운동장애 이외에도 감각장애, 자율신경계 장애 그리고 신경심리학적 장애가 동반된다. 감각장애로서 어깨통증을 들 수 있는데 임상에서 흔히 점액낭염(bursitis)로 오진되기 쉬우며 다리에 이상 감각 등을 호소한다. 자율신경계의 장애로는 소화기계 이상이 대표적인 것으로 근육층 신경얼기(myenteric plexus)손상으로 인한 변비가 가장 흔한 증상이며 대다수의 환자가 소화장애를 호소한다. 기립성 저혈압도 파킨슨씨병에서 나타나는 자율신경계의 이상일 수도 있으나 항파킨슨 약물의 부작용일 가능성이 더 클 것으로 생각된다.

파킨슨씨병에서 치매의 동반율은 연구마다 다른 결과를 보이고 있으나 같은 연령층의 정상인에 비하여 치매가 더 많이 동반되는 것에 는 일치된 견해를 보인다. 1861년에서 1862년에 걸쳐 샬코와 블피앙은 파킨슨 환자의 운동증상, 자율신경계증상 등 다양한 임상증상에 대하여 기술하면서 “일반적으로 정신적인 능력은 확실하게 손상된다(In general, psychic faculties are definitely impaired)”라고 주장하였다. 그러나 파킨슨씨병에서 치매, 우울증 그리고 환시 등의 인지기능 저하나 정신증상에 대한 논란은 계속

되었고 특히 프랑스 이외의 국가에서는 파킨슨씨병 환자가 정신적으로 문제가 없고 치매와 무관하다는 주장에 대부분 동의하는 추세가 20세기초까지 지속되었다. 그 후 소수의 문헌에서 일부 파킨슨씨병 환자에서 치매가 동반된다는 주장이 있었으나 140명의 환자를 대상으로 한 대단위 연구에서 이 질환과 치매사이에 특별한 관련성을 발견하지 못했다는 보고로 받아들여 지지 않았다. 일상적인 관찰에 의존하였던 종전의 연구와 달리 1949년에 존즈는 체계화된 검사항목으로 194명의 파킨슨 환자를 검사하여 3.2%에서 확실한 치매가 있다고 보고하였다. 레보도파가 널리 사용되기 전인 1966년에 파킨슨씨병에서 치매의 유병률에 관한 종래의 연구에서 보인 문제점을 보완하여 단면조사 연구(cross-sectional design)를 시행한 결과 유병률은 대상환자의 부류(subpopulation)에 따라 다르며 파킨슨 환자의 8%에서 치매를 보인다고 하였다. 파킨슨씨병에 동반되는 치매의 기전으로 피질의 변성뿐만 아니라 비도파민계 신경원의 이상에 의한 집중력의 손상 때문으로 추정하고 있다. 장코빅 등에 의한 연구에 의하면 파킨슨씨병을 임상적 특징에 따라 두 군으로 분류할 수 있다. 서동, 체위성 불안정성 그리고 보행장애 등을 주증상으로 하는 군은 환자의 연령이 많고 인지 기능의 장애를 잘 동반하며 병의 진행속도가 빠른 특징을 보인다. 반면에 진전을 주증상으로 하는 군의 특징은 환자의 연령이 대체로 낮고 고급 대뇌피질 기능이 유지되며 병의 진행속도가 느린 것을 들 수 있다.

우울증에 대한 기술로는 제인스 파킨슨이 그의 환자를 ‘지능은 정상이나 침울하고(melancholy) 낙담해 있다(dejected)’라고 언급한 바 있다. 그러나 대부분의 연구에서 치매와 우울증의 구분 없이 유병률을 계산하여 대상환자의 반수 이상에서 우울증이 동반되었다는 보고도 있었다. 파킨슨씨병 환자의 우울증의 원인으로 신체적 장애에 의해 이차적으로 나타나는 반응성 우울증과 신경계의 퇴행성 질환인 점을 고려하여 신경계의 생화학적 이상의 결과로 발생한

내인성 우울증의 두가지 견해가 있다. 전자의 경우라면 파킨슨씨병 초기에는 우울증의 유병률이 낮아야 하고 치료하면서 운동장애가 개선됨에 따라 우울증도 호전되어야 한다. 하지만 일부 파킨슨 환자의 경우 운동장애보다 우울증이 선행되며 우울증과 운동증상의 정도는 무관하다고 보고하고 있다. 우울증과 치매가 동반된 경우는 브라운과 윌슨의 연구와 리버만 등의 연구가 있었는데 경미한 치매증상을 보인 환자의 25%에서 우울증이 동반되었다고 한다. 이 두 증상이 파킨슨씨병 환자에서 공존하며 우울증과 치매의 정도 사이에 관련성이 있는 것으로 받아들여지고 있다. 그러나 파킨슨씨병 자체가 보여주는 무표정함이나 반응성의 저하 등이 우울증의 특성과 유사하므로 임상적으로 이를 명확하게 구분하는 것이 쉽지 않은 실정이다.

파킨슨씨병 환자에서 정신지둔(bradyphrenia)에 대한 연구는 1922년 나빌에 의해 시작되었다. 정신지둔은 서동(bradykinesia)과 일치하여 나타나므로 정신활동이 느려지고 집중력에 장애가 생기는 것을 말하며 '정신무력증(psychic akinesia)'이라고도 한다. 임상적인 관찰에 토대를 둔 연구에 의하면 치료를 받지 않은 환자에서 정신지둔과 운동완만은 평행한 관계에 있다고 하며 중간피질-변연계 도파민의 손상으로 인해 발현된다는 주장이 있다. 그러나 우울증과 정신지둔과의 관계와 이에 대한 생화학적 근거에 대한 논란은 현재까지 계속되고 있다.

1960년대 초와 1970년대에 들어서 신경과 영역의 임상에 신경심리학(neuropsychology)의 도입이 활발해졌으며 동시에 파킨슨씨병의 치료에 도파민제제가 이용되면서 치료제가 환자의 인지기능과 정서에 미치는 영향에 대한 연구가 활발히 행해졌다. 이 연구에서 주로 환자의 지능검사에 미치는 도파민 제제의 효과에 관하여 조사하였는데 언어성 검사(verbal IQ)와 시공간 인지능력(visuospatial ability)검사 결과 사이에 뚜렷한 차이가 있음이 규명되었고 이 결과는 현재까지도 받아들여지고 있다. 파킨슨씨

병 환자에서 시행한 신경심리학적 결과와 해부학적 병변과 연관성을 보이는 임상적 증상으로 전두엽 기능장애(frontal lobe dysfunction)가 있다. 파킨슨씨병 환자의 전두엽 기능장애를 중간피질-변연-전두엽체계(mesocortical-limbic-frontal system)의 이상 때문임을 주장하기도 한다. 최근에는 병변의 해부학적 위치에 근거를 두고 Alzheimer병과 대조의 의미로 "피질하성 치매(subcortical dementia)"의 개념이 파킨슨씨병에서 사용되고 있다. 즉 파킨슨씨병 환자에서는 피질성 치매의 특징인 실어증, 실행증 그리고 실인증 등이 관찰되지 않으며 병리학적 이상이 피질하 구조에 국한되어 주로 나타난다.

라. 파킨슨씨병의 치료

1. 비약물적 치료

1) 교육: 질환의 원인, 특징, 예후 등에 관하여 설명해 줌으로써 환자가 질환을 이해하고 대처할 수 있도록 한다.

2) 격려 및 지지: 만성질환이므로 지속적인 격려가 필요하며 직업상의 문제나 재정적인 측면에서 전문가로서 조언을 해 준다.

3) 운동: 에어로빅이나 온몸을 이완시키는 신 전체조가 좋으며 수영을 권하기도 한다. 일회에 20분 정도가 적당하며 일주일에 3회 정도 운동을 한다.

4) 영양섭취: 변비가 잘 동반되므로 섬유질이 풍부한 식사를 권하고 수분섭취를 많이 해야 하며 질환이 많이 진행된 경우에는 레보도파의 흡수를 저해하는 고단백 식이는 피해야 한다.

2. 약물적 치료

1) 신경보호제(Neuroprotection)

MAO B inhibitor인 selegiline (eldepryl, deprenyl)은 도파민의 대사과정에서 생성되는 free radicals의 형성을 억제하여 신경보호 기능

이 있다고 알려져 있다. Selegiline을 5mg씩 하루 2회 복용함으로써 질환의 진행을 방지하고 레보도파의 용량을 줄이는 효과를 기대할 수 있다. 최근에는 dopamine agonist가 레보도파의 총 요구량을 감소시킬 수 있고 도파민 수용체를 직접 자극하므로 도파민의 대사과정에서 나오는 free radicals의 형성을 막고 superoxide, hydroxyl 그리고 nitric oxide radicals 등을 배출시키는 효과가 있어 신경보호 기능이 있다고 알려지고 있다.

2) 대증적인 치료

대증적인 치료를 시작하는 시기는 ① 환자의 일상적인 활동에 장애가 있을 때, ② 질병으로 인한 장애 때문에 직업을 잃을 가능성이 있을 때, ③ 보행장애로 인하여 자주 넘어질 때 등이다. 기능적인 장애의 평가는 ① 장애가 있는 쪽이 주로 사용하는 손인지 반대쪽 손인지, ② 현재 직업을 가지고 있는 지 실적상태인지, ③ 진전보다는 운동완서가 주증상인 경우, ④ 환자가 질환이나 장애를 받아들이는 태도나 치료하는 의사의 지침에 따라 결정된다고 할 수 있다.

A. 레보도파(Levodopa)

레보도파에 decarboxylase inhibitor를 첨가하여 말초에서 도파민으로 전환되어 나타나는 오심, 구토, 저혈압과 같은 부작용을 극소화하고 뇌에까지 도달하는 도파민의 양을 증가시킨다. 현재 사용할 수 있는 약은 sinemet과 madopar가 있으며 부작용이 심할 경우 Supplemental carbidopa(25mg)을 추가하거나 Domperidone(10 to 20mg)을 약 먹기 30분전에 줄 수 있다.

레보도파를 장기적으로 사용할 경우 ① Motor fluctuation, ② Dyskinesia, ③ Neuropsychiatric problems, ④ New features unrespond to levodopa: falling, postural instability, freezing, autonomic dysfunction, dementia, 그리고 oxidative stress가 진행되어 질환 자체를 심화시킬 수 있다.

B. Dopamine agonists에는 old drug으로 bromocriptine, pergolide, lisuride, apomorphine

이 있으며 새로 개발된 약제로 cabergoline, pramipexole, ropinirole이 있다. 이 약제들은 선조체의 도파민 수용체에 직접 작용함으로 흑질의 도파민 생성 신경원의 변성 정도와 관계없이 사용가능하며 장에서 흡수되거나 뇌 안으로 수송될 때 단백질과 경쟁하지 않으므로 음식섭취와 약 흡수율이 무관하다. 작용 시간이 길어서 도파민 수용체를 지속적으로 자극함으로써 레보도파의 장기 복용시 나타나는 부작용이 없으며 oxidative metabolism를 거치지 않으므로 free radicals를 생성하지 않아서 약제의 복용의 질환을 심화시키지 않는다. n, domperidone, non-ergot agonist

C. 기타 파킨슨씨병 치료제

① 항콜린성 제제 : 이 제제는 주로 진전을 완화시키기 위하여 사용되지만 진전이 주증상이고 나이가 비교적 젊은 환자에서 최소량만을 사용하는 것이 좋다. 부작용으로 기억장애, 착란, 환시 등이 있으며 Dyskinesia가 나타날 수 있고 특히 레보도파에 의하여 dyskinesia가 유발된 경우 이를 악화시키는 경향이 있다.

② 아마타딘(Amantadine)의 half life는 10-28.5 시간으로 길고 부작용은 착란, 환시, 불면증, 악몽 등이 있다. 최근에 이 제제가 NMDA receptor antagonist로 작용하여 antidyskinetic & neuroprotective한 효과가 있다고 제시되고 있다. 나이가 많거나 치매가 동반될 경우 또는 질환의 단계가 높은 경우, 아마타딘을 오래 복용한 경우 등에서 갑자기 복용을 중단하면 착란이 나타날 수 있으므로 주의한다.

③ COMT inhibitors로 entacapone (comtan)과 tolcapone (tasmar)이 알려져 있는 데 이 제제는 레보도파를 3-O-methyldopa로 전환시키는 효소를 차단하여 레보도파의 이용율을 증가시키고 체내로 흡수될 때나 뇌 안으로 이동될 때 레보도파와 경쟁하는 3-O-methyldopa의 형성을 억제한다. 부작용은 대개 복용 후 24시간 내에 나타나며 심한 설사와 liver transaminase의 상승이 대표적이다.

참 고 문 헌

- 1) McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al.: *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology 1984; 34: 939~944.*
- 2) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: *Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for clinician. J. Psychiat. Res. 1975; 12: 189~198.*
- 3) Huber M, Donnet A, Ceccaldi M, et al.: *Cortical vs subcortical dementia. Arch Neurol. 1986; 43: 392~394.*
- 4) Cummings JL: *Subcortical dementia: neuropsychology, neuropsychiatry and pathophysiology. Br. J. Psychiatry 1986; 149: 682~697.*
- 5) Huff FJ, Becker JT, Belle SH, et al.: *Cognitive deficits and clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Neurology 1987; 37: 1119~1124.*
- 6) Morris JC, McKeel DW, Fulling K, et al.: *Validation of clinical diagnostic criteria for Alzheimer's disease. Neurology 1988; 38:17~22.*
- 7) Chui HC, Lee Teng E, Henderson VW, et al.: *Clinical subtypes of dementia of the Alzheimer's type. Neurology 1985; 35: 1544~1550.*
- 8) Hachinski VC. : *Multi-infarct dementia: a reappraisal. Alzheimer's Dis. Assoc. Disord. 1991; 5: 64~68.*
- 9) Gauthier S: *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease. 1996, Martin Dunitz.*
- 10) Cummings JL, Vinters HV, Cole GM, Khachaturian ZS: *Alzheimer's disease: etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. Neurology 1998; 51(Suppl 1): S 2~S 17.*
- 11) Koller KC: *Handbook of Parkinson's disease. Second edition, Marcel Dekker; New York, 1992.*
- 12) Huber SJ, Cummings JL: *Parkinson's disease: Neurobehavioral aspect. Oxford University press: New York, 1992.*