ISSN 0377-9556 (PRINT) ISSN 2383-9457 (ONLINE)
약학회지 제 59 권 제 3 호 127~134 (2015)
Yakhak Hoeji Vol. 59, No. 3
DOI 10.17480/psk.2015.59.3.127

藥學會誌

조기 진단 파킨슨병 환자 최초 약물의 유효성 및 약물 내성 기간에 대한 평가

천영주*,***ㆍ박용성**ㆍ김정태***ㆍ임성실*,#
*가톨릭대학교 약학대학, 임상약학연구실, **강동경희대학교병원 영상의학과, ***강동경희대학교병원 약제부
(Received April 30, 2015; Revised June 9, 2015; Accepted June 10, 2015)

Evaluation for Effectiveness and Tolerance Duration of Initial Medication on Untreated Early Parkinson's Disease

Young Ju Cheon*,***, Yong Sung Park**, Jung Tae Kim*** and Sung Cil Lim*,#
**College of Pharmacy, The Catholic University of Korea, Bucheon 420-743, Korea*
***Department of Radiology, Kyunghee University Hospital at Gang-dong, Seoul 134-727, Korea*
****Department of Pharmacy, Kyunghee University Hospital at Gang-dong, Seoul 134-727, Korea*

Abstract — The aim of this study was to investigate the correlation among age, symptoms and initial medication (IM), and the tolerance duration of IM in Korean people with Parkinson's disease (PD). We studied 60 patients with untreated early PD who were initially diagnosed in our hospital between Jun 2006 and Sep 2014. We collected data on sex, age at diagnosis, symptom duration until diagnosis, main motor symptoms, frequency and duration of IM through electronic medical records. We divided patients into groups depending on the number of drugs (MONO/COMBI) and whether to contain dopaminergic property (DOPA/NDOPA). We analyzed the correlation between age and symptoms in each two groups and calculated the mean tolerance duration of IM in each of the groups. The mean symptom duration until diagnosis was 12.2 months. The most frequent drug was levodopa formulations (80%) compared to dopamine agonists (58.3%). The number of patients in the COMBI group (63.3%) was more than that in the MONO group (36.7%). Half of the patients in the COMBI group were taking LDF+DA (50%). Except for tremor, no other symptom showed a significant correlation between with IM. The mean tolerance duration of IM was within 200 days. The mean duration for COMBI group (342.7 days) was longer than that for MONO group (209.8 days). Among regimens, the mean tolerance duration of DOPA group (293.3 days) was longer than for NDOPA group (251.4 days). There was no difference in survival curves between any of the two groups. We found that patients experienced symptoms for over a year in Korea. This indicates that diagnosis time is faster than reported in other previous studies. The longest tolerance duration among IM was for dopaminergic combination therapy. More research is needed to design the most appropriate treatment for PD in Korean patients.

Keywords □ Parkinson's disease, levodopa, initial medication, tolerance duration, levodopa, dopamine agonists

파킨슨병(Parkinson's disease, PD)은 기저핵의 도파민을 분비하는 신경 세포가 소실되어 나타나는 만성 퇴행성 이상운동질환으로 1817년 영국의 제임스 파킨슨이 처음 보고한 이래 유병률이 높아지고 있으며, 세계적으로 일반 인구에서 10만 명당 50-300명 수준으로 알려져 있다. 국내 질병관리본부는 2007년에 시행한 유병률 조사에서 10만 명당 의료 이용 기록을 기준으로 하면 27.83명이지만, 지역 거주 환자를 기준으로 한 실제 조사에서는 1,522명, 시설 수용 환자까지 포함하면 무려 2,060~2,993명에 이르며 평균 생존 기간은 113개월이라고 발표하였다.[1)] PD는 손발 떨림, 경직, 운동 완서, 무표정, 보행 장애 등의 증상을 특징적으로 나타내며, 몸의 한쪽에서 양쪽을 침범하며, 진행되면 혼자 거동하기 힘들게 되고, 운동장애 외에 우울증, 수면장애, 치매 등의 증상을 동반하게 된다. 그 원인은 정확히 알려진 바 없으나, 유전적 요인과 살충제, 제초제, 중금속 등의 환경적 요인

#**Corresponding Author**
Sung Cil Lim
The Catholic University of Korea, College of Pharmacy, Lab. of Clinical Pharmacy, Bucheon 420-743, Korea
Tel.: 02-2164-6595 Fax.: 02-2164-4059
E-mail: lim5@catholic.ac.kr

Table I – Classification of antiparkinsonian drugs for selected patient[19)]

Class	Ingredients
Dopaminergic:	
Levodopa formula	
Madopar®	Levodopa : Benserazide 250 mg (4 : 1)
Madopar HBS®	Levodopa : Benserazide 125mg (4 : 1)
Perkin®	Levodopa : Carbidopa 250-25mg (10 : 1)
Sinemet CR®	Levodopa : Carbidopa 200-50mg (4 : 1)
Stalevo®	Levodopa : Cardidopa : Entacapone (4 : 1 : 200mg)
Dopamine agonists	Bromocriptine Pramipexole Ropinirole Rotigotine
MAOB inhibitor	Selegiline
Non-dopaminergic:	
Anticholinergics	Benztropine Procyclidine Trihexyphenidyl
NMDA antagonist	Amantadine

이 복합적으로 작용하는 것으로 추측되고 있다.[2)] PD는 명명된 지 200년이 다 되어감에도 불구하고 아직까지 완치가 불가능한 질병이지만, 약물 치료로써 효과적으로 증상 조절이 가능하다. 즉 환자가 일상 생활을 장애 없이 수행할 수 있고, 장기간 치료로 발생할 수 있는 운동성 및 비운동성 합병증을 최대한 예방하고, 신경 보호 효과를 최대화하여 질병의 진행을 억제하는 것이 치료의 목표이다. 따라서 조기 치료가 중요하지만 흔히 환자들은 진단 시 이미 질병이 1~2년 경과한 상태이기 때문에 환자의 증상에 기준하여 적절한 약물 치료를 선택하게 된다.

치료에 사용되는 항파킨슨제는 levodopa, dopamine agonists (DA), monoamine oxidase type B inhibitor(MAOBI), N-methyl-D-aspartate antagonist(NA), anticholinergic agents(AC) 등이 있다(Table I). 항파킨슨제 중 최초 약물로 어떤 약물을 선택해야 하는지에 대한 선행 연구를 살펴보면, 먼저 Parkinson study group(2000)은 PD 최초 약물로 pramipexole과 levodopa를 비교하여 pramipexole군에서 28%(vs. 51%, $p<0.001$) 정도로 유의하게 운동합병증 발생을 감소시켰고 levodopa는 UPDRS (unified parkinson's disease rating scale)에 기준한 증상 개선이 더 뚜렷했다고 발표하였다.[3)] Miyasaki 등(2002)도 리뷰 논문을 통해 최초 약물로 levodopa와 DA를 둘 다 사용할 수 있으며, levodopa의 경우 운동 증상 개선은 더 우월하지만 이상운동 증상의 위험이 있다고 하였다.[4)] Tarsy(2006)는 조기 PD 환자에게 약물 치료가 일차적인 것은 아니지만 환자의 상황에 알맞은 약물을 선택하라고 하였다. 예를 들어 levodopa는 심한 운동 불능일 때, AC는 가장 뚜렷한 증상이 진전일 때(단, 70세 미만), DA는 보다 젊거나 증상이 가벼울 때 적용할 수 있다고 하였다.[5)] 최근 Connolly와 Lang(2014)은 1985년부터 2014년까지의 문헌 검색을 통해 levodopa와 DA가 모든 단계의 운동 증상 치료에 효과적이며, 특히 levodopa는 진전이 두드러진 환자에게 가장 효과적인 약물이라고 하였다. 그러나 60세 미만이거나, 진전만 두드러진 증상이거나, 가벼운 증세일 경우에는 levodopa 이외 다른 약물 즉, DA, MAOBI, amantadine, AC, beta-blocker 등을 먼저 사용하도록 권장하고 있다.[6)] 이와 같이 조기 PD 환자에게 사용하는 최초 약물은 연령과 증상에 따라 levodopa 또는 levodopa 이외의 약물을 결정하되, 특히 운동 완서 같은 증상 개선에는 levodopa가 가장 우수한 일차선택제가 될 수 있을 것이며, DA는 levodopa 개시를 늦춰준다는 장점이 있으므로 65세 미만 환자에서는 DA로, 65세 이상에서는 levodopa로 치료를 시작하는 것도 합리적일 수 있다.[7)]

이와 같이 조기 PD 최초 약물에 대한 가이드라인들은 제시되어 있지만, 치료 약물이 매우 제한적인 상황에서 국내 PD 환자 수는 향후 지속적인 증가 추세를 나타낼 것이므로, 가급적 초기에 진단하여 증상 악화를 예방하는 것이 국가적으로도 과제가 아닐 수 없다. 이에 국내 조기 PD 환자들을 대상으로 실제 환자의 임상 상황에 따라 선택된 최초 약물의 종류와 용량, 투약 기간을 조사함으로써 국내 PD 환자에게 적합한 일차선택제의 제시와 장기간 안정적인 투약을 지속할 수 있는 약물 조합의 가능성을 찾기 위해 PD 환자들의 기초 임상 평가를 후향적으로 진행하고자 한다.

연구방법

연구 대상

본 연구는 2006년 6월 1일부터 2014년 9월 30일까지 100개월 동안 서울 소재 2차 병원 신경과를 방문한 PD 환자 910명 중 최초로 진단 받은 환자 60명을 무작위로 선정하여 환자의 최초 진단일자와 진단 당시의 성별, 연령, 증상 지속 기간, 주요 증상, 최초 약물의 종류와 유지 기간, 2차 약물의 종류와 적용 사유 등을 후향적으로 수집하였다. 연구에 포함한 진단명으로는 PD와 약인성파킨슨증, 혈관성파킨슨증을 포함하였고, PD 분류 척도(Hoehn & Yahr scale) I, II 환자만을 대상으로 하였다. 모든 자료 수집은 대상자의 항파킨슨제 투약이 종료된 날, 또는 외래 방문 종료일을 포함하여 2014년 9월 30일까지로 제한하였다. 진단 당시의 주요 증상으로 진전, 강직, 가면형 얼굴, 운동 완서, 보행 장애의 5가지 대표적인 운동 증상 항목으로 조사하였다. 최초 약물은 항파킨슨제의 기전별 분류를 이용하여 (1) Levodopa formula(LDF): madopar®, madopar HBS®, stalevo®, perkin®, sinemet CR®, (2) DA: bromocriptine, pramipexole, ropinirole, rotigotine (3) MAOBI: selegiline, (4) AC: benztropine, trihexyphenidyl, procyclidine, (5) NA: amantadine, (6) BB: propranolol을 포함하였다(Table I). 특히 levodopa는 상품명마다 복합 제형이면서 성분 함량이 모두 상이하므로 성분명이 아닌 상

품명을 기준으로 조사하였으며, 나머지는 성분명을 기준으로 조사하였다.

연구방법

최초 약물 – 최초 약물(Initial medication, IM)이란 최초 방문일로부터 14일 이내에 PD로 진단 받고 처방된 약품을 의미한다. 대상자들은 최초 방문일 당일 처방 받는 경우가 대부분이나, 검사를 시행한 후 처방 받는 경우도 있어, 최초 방문일로부터 14일 이내에 최초로 처방된 항파킨슨제를 최초 약물이라고 정의하였다. 조기 PD 환자에게 어떤 IM이 주로 선택되는지를 확인하기 위해, 먼저 약물의 개수에 따라 단일요법(MONO), 병합요법(COMBI)의 두 그룹으로 양분하였고, 약물 효능에 따라 AC, BB를 포함하지 않는 LDF, DA, MAOBI, LDF+DA의 4가지 조합으로 구성된 도파민성 조합(DOPA)과 AC, BB를 포함하는 LDF+AC, DA+AC, LDF+DA+AC, LDF+DA+BB, LDF+DA+AC+BB의 5가지로 구성된 비도파민성 포함 조합(NDOPA)의 두 그룹으로 나누어 각각 빈도 분석과 카이 제곱 검정 방법을 통해 환자의 연령, 증상과 그룹 간의 관련성을 조사하였다.

최초 약물 내성 기간 – IM 내성 기간이란, IM으로 증상이 조절되지 않거나 악화되거나, 또는 부작용이 발생하여, IM이 다른 약물로 교체되거나 다른 약물이 추가되거나 삭제하는 등의 치료방법이 변경되는 시점까지를 의미한다. 본 연구에서는 어떤 약물 조합의 내성 기간이 가장 오랫동안 유지되는지 조사하기 위하여 IM의 유지기간을 그룹별 생존 분석을 통해 조사하였다.

2차 약물 – IM 적용 이후 증상이 조절되지 않거나 증상이 악화되거나, 또는 부작용이 발생하여 변경되는 약물을 2차 약물(secondary medication, SM)로 정의하고, 해당 약제와 변경 사유에 대한 빈도 분석을 시행하였다.

통계 방법

본 연구에서는 SPSS(PASW Statistics 18)를 이용하여 IM, SM의 사용 현황 조사에 빈도 분석(frequency analysis)과 카이 제곱 검정(chi-square test)을 시행하였고, 내성 기간 비교에는 생존분석(Kaplan-Meier survival analysis)을 적용하여 차이를 검증하였다.

본 연구는 강동경희대학교병원 연구윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)로부터 2015년 1월에 승인을 받아 연구를 진행하였다(승인번호: 2014-12-030).

연구결과

2006년 6월 1일부터 서울 소재 2차 병원 신경과에서 최초로 진단 받은 조기 PD 환자 60명 만을 대상으로 2014년 9월 30일까지의 의무기록을 후향적으로 수집한 결과, 성별 비율은 남자 18명(30.0%), 여자 42명(70.0%)으로 여성이 2배 이상 많았고, 65세 미만 5명(8.3%)을 제외한 55명 중 65~74세가 35명(58.3%)으로 과반수 이상이었으며, 75~84세가 15명(25.0%), 85~90세가 5명(8.3%)이었다. 전체 평균 연령은 72.2세(±7.93)로 노인 환자가 대다수를 차지하였다. 진단 당시 동반 질환으로는 고혈압이 37명(61.7%)으로 가장 많았고, 당뇨 17명(28.3%), 뇌경색 22명(36.7%), 치매 7명(11.7%), 정신과 질환 9명(15.0%)이었다. 진단 당시 환자가 자각하는 PD 유병 기간은 평균 12.2개월로 약 1년 정도가 경과한 상태였으며, PD 관련 운동 증상으로는 강직(n=42, 70.0%)이 가장 흔하였고, 진전(n=35, 58.3%), 운동 완서(n=27, 45.0%), 보행 장애(n=24, 40.0%) 순으로 나타났으며, 가면형 얼굴(n=15, 25.0%)이 가장 적었다(Table II).

Table II – Clinical characteristics of the patients

Total	n=60	(%)
Gender		
Female	42	(70.0)
Male	18	(30.0)
Age at diagnosis (yrs)		
49~64	5	(8.3)
65~74	35	(58.3)
75~84	15	(25.0)
85~90	5	(8.3)
Age group		
<65 years	5	(8.3)
≥65 years	55	(91.7)
Co-morbidity		
Hypertension	37	(61.7)
Diabetes mellitus	17	(28.3)
Cerebral infarction	22	(36.7)
Dementia	7	(11.7)
Psychiatric disorders	9	(15.0)
Diagnosis of Parkinson'		
Mean Age at diagnosis (years)	72.2	±7.93
Mean Time from symptom onset to diagnosis (months)	12.2	±12.79
Motor Symptoms at diagnosis	35	(58.3)
Tremor	42	(70.0)
Rigidity	15	(25.0)
Masked face	27	(45.0)
Akinesia/Bradykinesia	24	(40.0)
Postural instability/Gait dysfunction		

최초 약물

빈도 분석 – 조기 PD 치료에 사용하는 항파킨슨제 중 가장 다빈도로 적용된 약물은 LDF로 48명(80.0%)에게 처방되었으며, DA도 35명(58.3%)으로 주로 도파민성 약물이 사용되었다. 비도파민성 약물로는 AC(30.0%)가 BB(8.3%)보다 흔히 사용되었다. 그룹간 약물 사용 현황을 살펴보면, 먼저 MONO(36.7%)보다 COMBI(63.3%)가 더 많았고, MONO에는 LDF, DA, MAOBI로 모두 도파민성 약물만이 사용되었다. COMBI에는 LDF+DA가 절반을 차지하였고, 나머지 DA+AC, LDF+AC의 2제 요법이

Table III – Initiation medication of treatment for Parkinson's disease

Medication	Total		<65 years		≥65 years	
Frequency	n	%	n	%	n	%
Levodopa formula (LDF)	48	(80.0)	2	(40.0)	46	(83.6)
Dopamine agonists (DA)	35	(58.3)	4	(80.0)	31	(56.4)
MAOB inhibitor (MAOBI)	1	(1.7)			1	(1.8)
Anticholinergics (AC)	18	(30.0)	3	(60.0)	15	(27.3)
β blockers (BB)	5	(8.3)			5	(9.1)
Treatment Regimen						
Monotherapy	22	(36.7)	1	(40.0)	21	(36.4)
Levodopa formula (LDF)	16	(72.7)	1	(100.0)	15	(71.4)
Dopamine agonists (DA)	5	(22.7)			5	(23.8)
MAOB inhibitor (MAOBI)	1	(4.5)			1	(4.8)
Combination therapy	38	(63.3)	4	(60.0)	35	(63.6)
LDF+DA	19	(50.0)	1	(25.0)	18	(52.9)
DA+AC	6	(15.8)	3	(75.0)	3	(8.8)
LDF+AC	6	(15.8)			6	(17.6)
LDF+DA+AC	4	(10.5)			4	(11.8)
LDF+AC+BB	2	(5.3)			2	(5.9)
LDF+DA+AC+BB	1	(2.6)			1	(2.9)
Mean tolerance period	191.3 (±317.8)		88 (±94.40)		200.7 (±329.6)	

사용되었고, 증상에 따라 LDF+DA+AC, LDF+AC+BB의 3제 요법과 LDF+DA+AC+BB의 4제 요법도 적용되었다(Table III).

비교 분석 – 조기 PD의 운동 증상과 약물 간에 통계적으로 유의한 관계는 성립되지 않았지만, 진전의 유무에 따른 환자군과 DOPA/NDOPA 그룹의 교차 분석에서는 유의한 차이가 나타났다(p=0.001). 즉 진전이 있는 경우 DOPA(n=18)와 NDOPA(n=17)가 고르게 사용되었지만, 진전이 없는 경우에는 DOPA(n=23)와 NDOPA(n=2)로 나타나 NDOPA 조합을 거의 사용하지 않았다(Fig. 1). 또 65세를 기준으로 한 연령군과 DOPA/NDOPA 그룹 간 교차 분석에서는 65세 미만의 환자에서 NDOPA의 사용 빈도가 DOPA보다 높았고, 65세 이상에서는 DOPA가 NDOPA보다 사용 빈도가 높았지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.155)(Fig. 2).

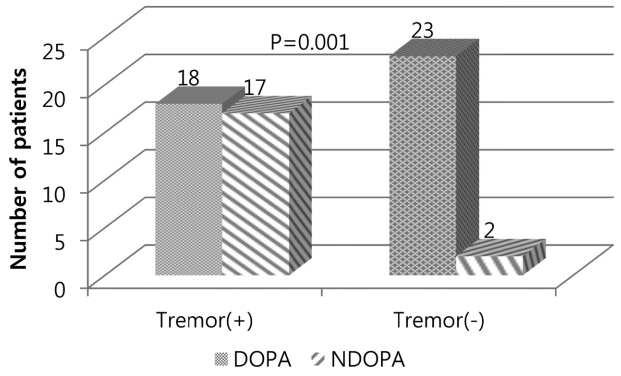

Fig. 1 – Histogram of correlation between tremor and DOPA/NDOPA groups.

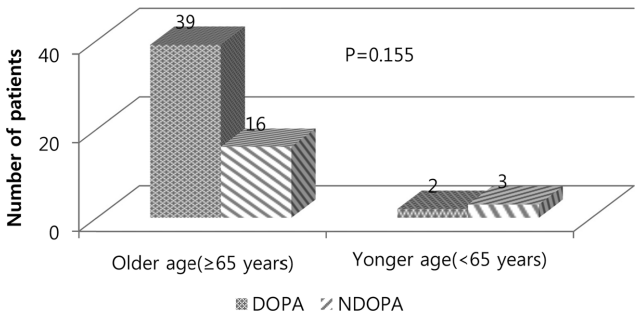

Fig. 2 – Histogram of correlation between age and DOPA/NDOPA groups.

최초 약물 내성 기간

단일요법과 병합요법(MONO vs. COMBI) – 먼저 MONO의 내성 기간은 평균 209.8일로 나타났다. MONO 중 LDF의 내성 기간이 240.6일로 가장 오랫동안 사용되었으며, DA는 60.8일로 짧게 유지되었고, MAOBI는 8일 만에 교체되어, 1년 유지율은 LDF가 35.0%로 DA 20.0%보다 높았다(p=0.009). COMBI의 경우 평균 342.7일로 MONO보다 4개월 이상 장시간 사용되었다. COMBI 중 내성 기간이 가장 긴 조합은 LDF+AC로 평균 494.3일이었다. LDF+DA는 평균 326.2일, DA+AC는 평균 204.0일을 유지하였으며, 3제, 4제 요법보다 2제 요법의 내성 기간이 월등하게 길었다. COMBI의 1년 유지율은 LDF+AC가 33.3%로 가장 높았고, DA+AC 20.8%, LDF+DA 19.6%였으며, 3제, 4제 요법은 1년을 유지하지 못하였다(p=0.053). 그룹별 전체의 1년 유지율은 MONO 30.3%, COMBI 19.0%였으나, 두 그룹 사이의 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.683)(Table IV)(Fig. 3).

도파민성 조합과 비도파민성 포함 조합(DOPA vs. NDOPA) – DOPA의 내성 기간은 평균 293.3일로 NDOPA 251.4일에 비해 길게 유지되었으며 1년 유지율은 DOPA 25.0%, NDOPA 17.1%로 DOPA가 더 높게 나타났다(Table IV). 즉 IM 시작일로부터

Table IV – Tolerance period per treatment regimens

Regimens	N	(%)	Mean period (day)	1yr Duration rate	P value
Mono-therapy (=MONO)	22	(36.7)	209.8 (90.6~328.9)	30.3%	
Levodopa formula (LDF)	16	(26.7)	240.6 (95.6~385.7)	35.0%	
Dopamine agonists (DA)	5	(8.3)	60.8 (3.7~117.9)	20.0%	0.009
MAOB inhibitor (MAOBI)	1	(1.7)	8.0 (8.0~8.0)	0.0%	
Combination therapy (=COMBI)	38	(63.3)	342.7 (90.6~328.9)	19.0%	
LDF+DA	19	(31.7)	326.2 (100.0~552.4)	19.6%	
DA+AC	6	(10.0)	204.0 (61.1~346.9)	20.8%	
LDF+AC	6	(10.0)	494.3 (0.0~1076.4)	33.3%	0.053
LDF+DA+AC	4	(6.8)	100.3 (27.2~173.3)	0.0%	
LDF+AC+BB	2	(3.3)	31.0 (23.2~38.8)	0.0%	
LDF+DA+AC+BB	1	(1.7)	7.0 (7.0~7.0)	0.0%	
by Dopaminergic agent					
Dopaminergic regimens (DOPA)*	41	(68.3)	293.3 (148.5~438.2)	25.0%	
Non-dopaminergic regimens (NDOPA)**	19	(31.7)	251.4 (41.5~461.4)	17.1%	

*Regimens in DOPA group:LDF, DA, MAOBI, LDF+DA.
**Regimens in NDOPA group:DA+AC, LDF+AC, LDF+DA+AC, LDF+AC+BB, LDF+DA+AC+BB.

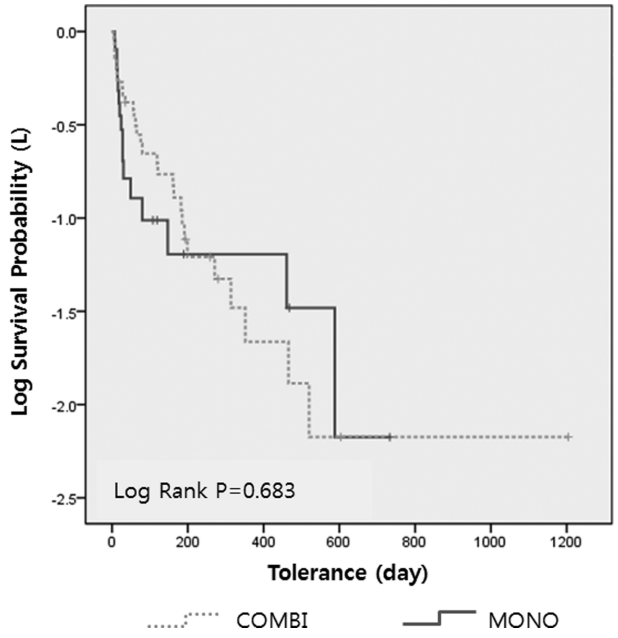

Fig. 3 – Log rank test between monotherapy vs. combination therapy.

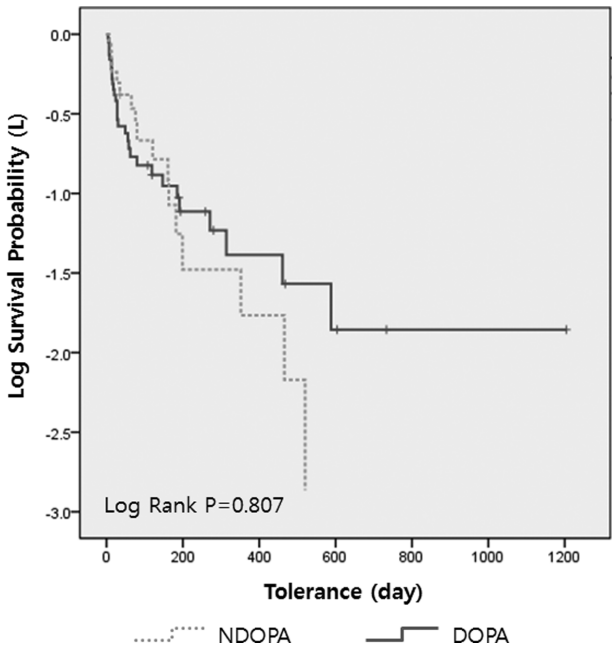

Fig. 4 – Log rank test between dopaminergic vs. non-dopaminergic containing regimens.

약 200일까지는 DOPA의 유지율이 높았으나 200일 이후에는 NDOPA가 더 장기간 유지되었으며 최고 1,925일까지 사용되었으나, 두 그룹 사이의 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.807)(Fig. 4).

2차 약물

연구 종료 시점까지 IM을 지속한 15명을 제외한 나머지 45명을 대상으로, SM 적용 사유를 추가(addition), 변경(change), 삭제(deletion)의 3가지로 구분하여 빈도 분석한 결과, 추가(40.0%)가 가장 많았고, 변경(31.7%), 삭제(3.3%) 순으로 나타났다(Fig. 5). 추가 사례 24건 중 초기 증상이 지속되어 약물을 추가한 경

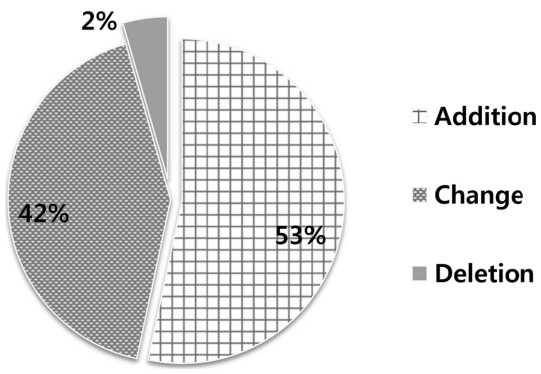

Fig. 5 – The cause of administration on secondary medication.

우는 11건, 증상이 더 진행된 경우는 10건이었다. 변경 사례 19건 중 증상 지속으로 변경한 경우는 5건, 증상 악화는 10건, 부작용으로 변경한 경우는 4건으로 주로 호소한 부작용은 어지럼증, 불면, 설사, 환각 등이었다. 추가한 약물 중에는 DOPA(n=14)가 NDOPA(n=10)보다 많았으며, DOPA 중에서는 entacapone이 포함되는 경우가 6건으로 가장 많았다. NDOPA 중에서는 amantadine(n=3), propranolol(n=5), AC(n=2)로 주로 조절되지 않는 진전이나 이상운동이 있을 때 적용된 것으로 나타났다. SM은 LDF+AC를 제외하고는 모두 도파민성 약물로 변경되었으며 그 중 entacapone이 포함된 제제로 변경된 경우가 13건으로 다수를 차지하였다.

고 찰

앞서 논한 바와 같이 PD는 완치가 불가능한 진행성 질환이지만 약물 치료 시 질병의 진행을 막을 수 있다는 점과, 국내의 경우 가파른 노령화와 더불어 PD 환자 발생이 증가하고 있다는 점을 비추어 볼 때 조기 진단과 초기 약물 치료가 매우 중요하다. 따라서 약물 요법이 주된 치료 방법이지만, 선택할 수 있는 약물이 다소 제한적이어서 주요 약물에 독성 내지 내성이 발생하면 충분한 치료를 기대하기 어렵다. 또 PD는 약물 사용 기간에 비례하여 약효가 감소되면서 병합요법으로 치료하다가 결국에는 증상을 조절할 수 없는 상황으로 진행될 수 있으므로, 어떤 질환보다도 약물의 적절한 사용과 모니터링이 요구되는 질환이라 할 수 있다.[1)]

평균 유병 기간

본 연구 대상자가 PD로 진단 받기까지의 유병 기간은 평균 12.2(±12.79)개월로 나타나, OPDC(oxford Parkinson disease center)의 연구 결과인 20.04(±20.4)개월에 비해 보다 이른 시기에 병원을 내원하였다. 대상자들이 주로 호소한 증상은 진전(58.3%), 강직(70%), 운동 완서(45%)인데 비해 OPDC 자료는 진전(86.9%), 강직(78.2%), 운동 완서(92.0%)가 높은 비율을 보이고 있다. 이는 진단까지의 유병 기간이 OPDC가 더 길기 때문에 증상이 더 진행되었기 때문일 것으로 추정되며, OPDC가 국외 연구를 대변할 수는 없지만, 국내 조기 PD 환자들이 보다 조기에 빠른 치료를 시작하고 있음을 알 수 있었다[8)](Table II).

최초 약물 선택

NICE(National Institute for health and Care Excellence)는 'early PD'를 기능적 이상이 나타나 대증적 치료가 필요한 경우로, 'later disease'는 levodopa로 인한 운동합병증이 진행된 경우로 언급하고 있으며, 조기 PD 치료에 levodopa가 기본이지만, 장기 사용하는 경우 운동 동요, 이상운동증 등이 조기에 나타날 수 있는 단점이 있다.[9)] 때문에 임상에서는 가급적 조기 PD 치료에 levodopa 이외의 약물이 유효한 지에 대한 연구를 꾸준히 진행하고 있는데, DA, MAOBI과 같은 도파민성 약물이 경증~중증 운동 증상 조절에 효과적이면서 levodopa의 사용을 지연시키는 이점이 있다고 하였다.[10)] 즉 현재까지는 조기 PD 환자에게 가장 유효한 약물이 levodopa이지만, DA, MAOBI의 사용도 가능하므로, IM에 대한 최종 선택은 역시 환자 상태에 따른 증상의 정도, 부작용의 발생, 내약성 등에 의해 결정된다.[11)]

대상자의 IM 사용 현황을 분석한 결과에서, 첫째, 65세 미만인 경우 LDF, DA, AC만이 사용되었고, LDF(40%)보다 DA(80%), AC(60%)의 사용량이 더 많았으며, MONO(40%)보다는 COMBI(60%)가 선호되었고, COMBI 중에서는 LDF+DA(25%)보다 DA+AC(75%)가 더 선호되었다. 즉 65세 미만일수록 DA, AC의 사용이 상대적으로 높았다. 그 중 AC를 적용한 환자는 모두 진전을 호소한 경우였고, LDF가 단독 사용한 일례는 진전 없이 강직 증상만 나타난 경우였다.

둘째, 65세 이상은 LDF(83.6%)가 가장 선호되었고 DA(56.4%), AC(27.3%) 뿐만 아니라, MAOBI나 BB의 사용도 두드러졌다. MONO(36.4%)는 평균 연령이 75.5세인 고령 환자에게 주로 적용되었고, 그 중 LDF(71.4%)가 가장 선호되었다. 특히 MAOBI인 selegiline을 단독으로 투여한 일례의 대상자는 85세로 진전과 강직 증상을 주로 호소하였으나, selegiline 투여에도 증상이 개선되지 않아 8일 만에 madopar®로 변경하였다. DA 단독으로 투여한 경우는 주로 운동 완서와 강직이 주요 증상이었고, 진전은 1명에 불과하였다. 즉 고령일수록 LDF가 중심 약물이며 환자의 증상에 따라 다양한 조합이 사용되었다(Table III).

따라서 IM의 선택은 연령에 따라 다른 패턴을 보였으나, 연령이나 여타의 운동 증상과 IM 간의 통계적으로 유의한 상관 관계는 나타나지 않았다. 단지 진전의 유무만이 AC 선택에 유의한 연관성이 있는 것으로 나타났다(Fig. 1, 2).

최초 약물 내성 기간

IM 내성 기간을 첫째, 연령별로 살펴보면 65세 미만은 평균 88일로 65세 이상의 평균 200.7일 보다 매우 짧았지만 유의한 차이는 없었다(p=0.453)(Table III). 둘째, 약물군별로 살펴보면, MONO는 평균 209.8일에 그쳤으며, 그 중 LDF(240.6일)가 DA(60.8일)보다 4배 이상 장시간 유지되었다(p=0.009). COMBI 전체 평균은 342.7일로 MONO보다 장시간 사용되었다. 약물 선택 기준에 의하면, DA는 levodopa로 인한 운동 합병증의 조기 발현을 예방하기 위해 levodopa보다 먼저 사용할 수 있는 약물로 효과적이라고 하였으나, 본 연구에서는 DA 단독 요법의 평균 내성 기간이 60.8일에 불과하였고, AC가 추가된 1명을 제외하고 모두 LDF로 변경 또는 추가되었기 때문에 levodopa 적용을 지연시킨다는 장점이 나타나지 않았다고 판단된다. 하지만 DA를

단독 투여한 대상자가 모두 65세 이상의 노인 환자이기 때문에 처음부터 DA보다 LDF를 적용했다면 내성 기간은 더 연장될 수 있었을 것으로 추정된다(Table IV). 즉 노인 환자일수록 DA를 우선 사용하기보다 증상에 맞게 levodopa를 적용하는 것도 효과적일 것으로 판단된다. 셋째, COMBI 중 내성 기간이 가장 긴 조합은 LDF+AC로 COMBI 평균보다 150여 일이나 더 연장되어 평균 494.3일 동안 적용되었다. 그러나 2제 요법의 내성 기간이 최소 204.0일인데 비해 3제, 4제 요법은 최고 100.3일로 매우 짧게 지속되었으므로, 약물이 추가될수록 환자의 증상이 잘 조절되지 않는다는 것을 반영하므로, 특히 PD 증상 치료에 객관적인 증거가 다소 부족한[9] AC, BB 같은 비도파민성 약물을 IM 병합 요법으로 추가할 경우에는 꼭 필요한 경우에 국한되어 적용되어야 할 것으로 판단된다.

최초 약물의 적절한 선택

조기 PD 환자에게 알맞은 IM이 어떤 것인지에 대한 전문가 의견을 살펴보면, AAN(American Academy of Neurology)은 IM으로 levodopa, DA, MAOBI 같은 도파민성 약물이 모두 효과적이며, 운동 증상에는 levodopa가 보다 효과적이라고 하였다.[4] 그러나 levodopa가 도파민 신경 세포에 유해한 영향을 끼쳐, 오히려 질병의 진행을 가속화한다거나, levodopa 복용 환자의 뇌영상 검사 결과 도파민 수송이 감소되었다는 등의 부정적인 연구 결과도 있다.[12] 반면 levodopa를 40주간 적용해도 유해하지 않고 운동 증상 개선에 오히려 효과적이라는 긍정적인 의견도 있다.[13] 또, 최근 EFNS(European Federation of Neurological Societies)와 MDS-ES(Movement disorder Society-European Section)는 IM으로 levodopa, DA, MAOBI, AC, NA를 모두 효과적으로 사용할 수 있지만 entacapone을 예외로 하였고, 약물 선택 기준은 환자의 운동이나 신경정신적인 합병증 발생의 위험과 운동 증상을 개선시키는 유익성 사이에서 적절하게 선택해야 한다고 하였으므로,[14] IM으로 levodopa를 먼저 사용할 지, DA를 먼저 사용할 지는 아직까지 불명확하다.[15]

본 연구 결과에서도 가장 선호된 IM은 LDF였다. 비록 65세 미만에서 사용 비율이 적기는 했지만, 65세 이상에게 IM으로 DA를 먼저 사용한 경우에 빠른 기간에 LDF로 전환된 점, LDF가 단독으로 사용되었을 때 단독 요법 중에서는 가장 내성 기간이 길었던 점, 2제 요법에서도 LDF가 포함된 조합이 LDF가 없는 조합(DA+AC)보다 내성 기간이 월등히 길었던 점으로 미루어 볼 때, 조기 PD 환자의 증상 조절이 용이하고, 부작용 발현 없이 내약성이 가장 좋은 약물은 levodopa라고 판단된다.

결 론

조기 PD 환자 60명을 대상으로 한 본 연구 결과, IM은 대체로 적절하게 사용되고 있다고 판단된다. 조기 PD는 임상적으로 진단하기 어려워 PD 환자의 5~10%는 오진되고 있으며, 역으로 PD로 진단 받은 환자 중 최고 20%까지도 다중계위축증(multiple system atrophy)이나 진행핵상마비(progressive supranuclear palsy) 등으로 진단된다고 한다.[9] 때문에 현재 조기 진단을 위해 유전적 변이(PARK2, PINK1 p.Q456X) 여부나 환자들의 후각기능 이상 증상 판별 등의 다양한 연구가 진행되고 있다.[16~18] 본 연구에서도 대상자들이 평균 1년이 경과한 상태에서 최초로 진단 받았으므로 향후 더 이른 시기에 PD 환자를 진단하는 것도 매우 중요할 것이다. 아울러 조기 PD 환자에게 부작용이나 합병증을 최소화하면서 증상을 개선하는 효과적인 IM에 대한 연구도 지속되어야 할 것이다. 본 연구는 조기 PD 환자를 대상으로, 약물의 사용 현황과 내성 기간을 조사함으로써 알맞은 일차 선택제의 제시 및 투약 기간을 증가시킬 수 있는 가능성을 위해 기초적인 임상평가를 시행하였으며, 이 연구를 통해 국내 조기 PD 환자의 최초 약물 선택 및 치료에 보탬이 되고 국민보건복지 증진에 기여하고자 한다.

감사의 말씀

본 연구는 가톨릭대학교 2015년도 교내연구비에 의하여 지원되었으며, 이에 감사 드립니다.

(This study was supported by the Research Fund, 2015 of The Catholic University of Korea.).

References

1) Cheong, H. K., Lee, C. S., Kim, Y. H., Sung, J. H., Yi, S. E., Kim, J. W., Park, J. S., Kim, E. H., Kim, J. H., Jang, M. S. and Shim, M. Y. : Nationwide survey on the prevalence of Parkinson's disease in Korea. *Korea Centers for Disease Control and Prevention* (2007).
2) Homepage of *Korea Centers for Disease Control and Prevention.* URL=http://www.cdc.go.kr/CDC/cms/content/37/16537_view.html.
3) Parkinson study group : Pramipexole vs. levodopa as initial treatment for Parkinson disease, a randomized controlled study. *JAMA* **284**, 1931 (2000).
4) Miyasaki, J. M., Martin, W., Suchowersky, O., Weiner, W. J. and Lang, A. E. : Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: An evidence-based review. *Neurology* **58**, 11 (2002).
5) Tarsy, D. : Initial treatment of Parkinson's disease. *Curr. Treat. Options Neurol.* **8**, 224 (2006).
6) Connolly, B. S. and Lang, A. E. : Pharmacological treatment of Parkinson disease - A Review. *JAMA* **311**, 1670 (2014).

7) Tarsy, D., Hurtig, H. I. and Dashe, J. F. : Pharmacologic treatment of Parkinson disease. *Uptodate*, the last updated Jul (2014) URL=http://www.uptodate.com/contents/pharmacologic-treatment-of-parkinson-disease#H2.
8) Szewczyk-Krolikowsk, K., Tomlinson, P., Nithi, K., Wade-Martins, R., Talbot, K., Ben-Shlomo, Y. and Hu, M. T. : The influence of age and gender on motor and non-motor features of early Parkinson's disease: Initial findings from the Oxford Parkinson Disease Center (OPDC) discovery cohort. *Parkinsononism Relat. Disord.* **20**, 99 (2014).
9) NICE (National Institute for health and Care Excellence guideline) : Parkinson's disease, NICE guidelines [CG35]. published date : June 2006, Review decision date : July 2011, URL=http://www.nice.org.uk/guidance/cg035.
10) Pahwa, R. and Lyons, K. E. : Early diagnosis of Parkinson's disease: Recommendations from diagnostic clinical guidelines. *Am. J. Manag. Care* **16**, S94 (2010).
11) Hauser, R. A. : Early pharmacologic treatment in Parkinson's disease. *Am. J. Mang. Care* **16**, S100 (2010).
12) Fahn, S. : Is levodopa toxic? *Neurology* **47**, S184 (1996).
13) The Parkinson Study Group : Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N. Eng. J. Med.* **351**, 2498 (2004).
14) EFNS/MDS-ES (European Federation of Neurological Societies/ Movement disorder Society-European Section) guidelines : Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* **20**, 5 (2013).
15) Nutt, J. G. and Wooten, G. F. : Diagnosis and initial management of Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* **353**, 1021 (2005).
16) Chu, M. K., Kim, W. C., Choi, J. M., Hong, J. H., Kang, S. Y., Ma, H. I. and Kim, Y. J. : Analysis of dosage mutation in PARK2 among Korean patients with early-onset or familial Parkinson's disease. *J. Clin. Neurol.* **10**, 244 (2014).
17) Fujio, H., Inokuchi, G., Fukuda, Y., Hasegawa, S., Ootsuki, N. and Nibu, K. : A case report of Parkinson's disease presenting with olfactory disturbance as a primary symptom in the early stage. *Nihon Jibiinkoka GakkaiKaiho* **117**, 932 (2014).
18) Siuda, J., Jasinska-Myga, B., Boczarska-Jedynak, M., Opala, G., Fiesel, F. C., Moussaud-Lamodière, E. L., Scarffe, L. A., Dawson, V. L., Ross, O. A., Springer, W., Dawson, T. M. and Wszolek, Z. K. : Early-onset Parkinson's disease due to PINK1 p.Q456X mutation - Clinical and functional study. *Parkinsonism Relat. Disord.* **20**, 1274 (2014).
19) 한국임상약학회 : 약물치료학 요약집 2014, 1st ed., 도서출판 신일북스. 서울 p. 402 (2014).