

루이소체 치매의 증상과 치료

원주세브란스기독병원 정신건강의학과

김 태 희

Clinical Features and Pharmacological Treatment of Dementia with Lewy Bodies

Tae Hui Kim, MD

Department of Psychiatry, Yonsei University Wonju Severance Christian Hospital, Wonju, Korea

Dementia with Lewy bodies (DLB) is the second most common causes of dementia. It can exhibit a variety of clinical symptoms including cognitive decline, cognitive fluctuation, visual hallucinations, parkinsonism, REM sleep behavior disorder, hypersensitivity to neuroleptics and autonomic dysfunctions. Despite more well-known criteria for DLB, there are often misdiagnosis and inappropriate treatment. It gives a lot of clinical burden to the clinician as well as to patients and families. When reducing the misdiagnosis, the burden of all will be reduced. The special concern and solicitation are needed in order not to miss the diagnosis when the cardinal features of DLB may not be volunteered by patients and the caregivers. To control the symptoms, clinicians must find and reduce drugs that can have the negative effects on DLB symptoms. There is limited evidence about specific interventions but available data suggest cholinesterase inhibitors improve the cognitive and behavioral symptoms and memantine slightly improves the global impression.

Key Words Dementia with Lewy bodies · Parkinson's disease with dementia.

Received: April 15, 2016 / Revised: May 1, 2016 / Accepted: May 16, 2016

Address for correspondence: Tae Hui Kim, MD

Department of Psychiatry, Yonsei University Wonju Severance Christian Hospital, 20 Ilsan-ro, Wonju 26426, Korea

Tel: +82-31-741-0534, Fax: +82-31-741-0532, E-mail: gooddr@yonsei.ac.kr

서 론

루이소체 치매(Dementia with Lewy bodies, 이하 DLB)¹⁾는 알츠하이머병(Alzheimer's Disease, 이하 AD)에 이어 두 번째로 흔한 퇴행성 뇌질환이다.²⁾ 1921년 파킨슨병 환자에서 루이소체(Lewy body, LB)가 처음 발견되고, 1960년에 대뇌 피질의 루이소체(Lewy bodies) 사례가 보고되었다.³⁾ 1989년 알파 시누클레인 면역세포화학 염색 기법(alpha synuclein immunocytochemical staining)으로 피질의 루이소체(Lewy bodies)와 루이소체 신경염(Lewy neurites)을 쉽게 확인할 수 있게 되면서 비교적 흔한 것으로 인식되기 시작했다.³⁾ DLB는 일반인구의 약 5%, 모든 치매 환자의 약 31%까지 이르는 것으로 보고되고 있다.⁴⁾ 국내에서는 1% 미만의 매우 낮은 유병률이 보고된 바 있다.⁵⁾ 하지만 DLB를 놓치고 오진하는 경우가 많기 때문에 실제 DLB의 유병률은 더 높을 것으로 예상

된다.⁶⁾ DLB 진단에 있어 가장 큰 장벽은 DLB를 의심하지 않는 것으로, 환자나 보호자들이 주 호소 증상 외의 증상들을 자발적으로 보고하지 않기 때문에 간과하기 쉽고 DLB의 다양한 증상들이 단일 시점에서 한꺼번에 출현하는 것이 아닐뿐더러 각 증상들의 유무를 명확히 구분하는 것이 어렵기 때문이다.⁷⁾

DLB 환자의 보호자가 흔히 보고하는 증상은 인지기능저하이고 가장 부담스러워하는 증상은 환시나 망상 등의 정신행동증상이다.⁸⁾ 자발적 파킨슨증, 렘수면행동장애(REM sleep behavior disorder, 이하 RBD), 심한 신경이완 감수성, 낙상 혹은 실신, 일시적 의식소실, 자율신경계 이상, 우울증 등 다양한 증상이 나타날 수 있다. 이러한 증상들은 신경과 또는 내과를 거치더라도 대부분 정신건강의학과를 찾게 되는 증상이다. 그러나 DLB에 대한 임상과의 인식 부족으로 인해 신경과 의사에게 DLB를 진단받는 사례는 10% 미만인 것으로 조

사된 바 있다.⁸⁾

DLB 환자는 섬망, 일과성 뇌허혈증, 경련, 공황 발작, 전환 장애, 신체화 장애, 낙상에 의한 골절, 불안정협심증, 항정신병 약물뿐 아니라 부교감신경 억제제나 진경제 복용 후의 파킨슨증 등을 진단받은 병력이 종종 관찰된다. 초기 증상으로 시공간 능력이나 실행 능력의 이상을 보였더라도 이후로 증상 없이 수개월간 안정기를 가질 수 있는데, 안정기에 환자를 보는 임상가의 관찰 시점의 상태에만 주목하고 DLB를 의심하지 못한다면 진단은 더욱 늦어질 것이다. 환자나 보호자가 자발적으로 이야기하지 않더라도 다양한 증상의 유무를 확인하고 향후의 변화를 관찰하는 것이 매우 중요하겠다.⁹⁾

따라서 임상가는 DLB의 임상적 증상을 숙지할 필요가 있고, 정신행동적 증상과 파킨슨 증상, 자율신경계 증상을 치료할 때 예상되는 각 증상과 파킨슨 증상에 대한 상충적 작용을 이해해야 할 것이다. 이에 본지에서는 증상과 진단을 정리하고, 약물치료 결과를 소개하고자 한다.

본 론

진단기준

1995년에 The Consortium on Dementia with Lewy bodies(CDLB)에서 DLB로 명명하며 임상적, 신경병리학적 공통 지침이 마련되었다.¹⁾ 이후 2005년 특이도와 민감도를 보완한 진단기준¹⁰⁾이 발표되고 현재까지 사용되고 있다.³⁾

2013년 개정된 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5th edition(이하 DSM-5)에는 3개의 핵심적 특징(core features), 임상에서 흔히 시행할 수 없는 핵의학 검사를 제외한 2개의 시사적 특징(suggestive features)이 그대로 진단 기준에 채택되었다. 세 가지 핵심적 특징 중 두 개 이상이 있거나, 핵심적 특징이 한 개라도 동시에 시사적 특징을 가지고 있으면 거의 확실한(probable) 루이소체 신경인지장애로 진단하고, 시사적 특징 없이 핵심적 특징이 하나 이상일 경우 또는 핵심적 특징 없이 시사적 특징이 한 개 이상일 경우 가능성이 있는(possible) 루이소체 신경인지장애로 진단하도록 한 기준도 동일하게 채택되었다.⁷⁾

다만 DSM-5에서는 치매라는 용어 대신 주요 신경인지장애(major neurocognitive disorder, 이하 NCD)를 사용하여, 루이소체에 의한 주요 신경인지장애(major neurocognitive disorder with Lewy bodies, 이하 NCDLB)라고 하였다. 핵심적 특징이나 시사적 특징을 보이지만 주요 NCD의 기준을 충족할 만큼 충분히 심각하지 않은 단계에서는 루이소체에 의한 경도 신경인지장애(mild NCDLB)라고 하여 치매 전 단계에서부터 임상적 관심을 갖도록 하고 있다.⁷⁾

임상 증상

인지적 증상

인지적 증상(cognitive dysfunction)은 DLB 환자의 흔한 초기 증상으로, 수년에 걸쳐 점차 치매 상태로 이행된다.²⁾ 기억력 저하, 특히 재인 기억부터 손상되는 AD와 달리 집중력, 실행능력, 시공간 능력부터 시작된다. DLB 환자의 인지기능 저하는 운전 등 익숙한 활동에서 실수를 하는 등 집중력이나 시공간 능력의 저하에 해당되는 병력과 신경인지기능검사를 참고하여 파악한다.¹¹⁾ Trail-Making test, Verbal fluency tests, Clock drawing, Visual memory test, Wisconsin Card-Sorting Test 등에 저하가 있고 Word List Recall Test에 손상이 있을 수 있으나 Word List Recognition Test에서는 AD 환자와 다르게 보존되어 있을 것이다.¹⁰⁾¹²⁾

Tiraboschi 등¹³⁾에 따르면, DLB의 초기 단계에서 시공간 능력의 저하가 없다면 음성 예측치(negative predictive value)는 90%에 이른다. 치매 선별검사로 흔히 사용되는 간이정신상태검사(Mini-Mental Status Examination, 이하 MMSE)의 표준점수와 별개로 오각형 따라 그리기, 5음절 단어 거꾸로 말하기, 100에서 연속적으로 7 빼기 등의 간단한 검사에 오류가 있다면 의심해 볼 수 있겠다.¹⁴⁾¹⁵⁾

인지 기복(fluctuation) 증상은 DLB 환자의 약 50~75%에서 나타나는 핵심적 증상으로 주의력이 저하되며 수초에서 수시간 동안 지속되는 혼동이 삽화적으로 있고, 흔히 상태가 좋은 날과 좋지 않은 날로 뚜렷이 구분되는 병력이 있다.²⁾ 그러나 대상자마다 인지 기복의 정도가 다르고 한 대상자에서도 수초에서 수일까지 그 기간이나 정도에 차이가 있기 때문에 평가자 간 타당도가 낮으며, 다른 유형의 치매에서 보이는 일몰증후군 등과 감별하는 것이 필요하므로 주의 깊게 평가해야 한다.³⁾

특이적인 각성 상태의 변화나 와해 사고를 평가하는 것이 어렵기 때문에 설문을 이용하거나 구조적 면담을 하는 것이 도움이 된다.³⁾¹⁰⁾ 4개 문항으로 구성된 Mayo Fluctuation Scale에서 주간졸음과 기면, 2시간 이상의 낮잠, 장시간 허공을 멍하게 응시, 와해된 언어 중 3개 이상이 있는 경우는 정상 노인의 0.5%, AD 환자의 12%, DLB 환자의 63%에 해당된다.¹⁶⁾ Walker 등¹⁷⁾은 인지 기복의 예를 설명하고 지난 한 달 중에 있었는지, 인지 기복 증상의 빈도, 기간, 정도가 얼마나 되는지를 간단히 인터뷰하는 Clinical Assessment of Fluctuation을 제시했다. 또한 낙상, 혼란, 졸음, 주의력 변화, 와해사고, 의식수준 변화, 의사소통문제 등 구체화한 증상으로 분류하여 하루 중 얼마나 증상이 있었는지를 평가할 수 있도록 One Day Fluctuation Assessment Scale를 제시하였다.

Karantzoulis와 Galvin¹⁸⁾은 DLB 탐지를 높이기 위해 Lewy body Composite risk score(이하 LBCRS)를 최근 제시하였다.

LBCRS는 정상인, AD, Parkinson disease dementia(이하 PDD), DLB 환자들의 부검 결과와 임상증상을 바탕으로 만들어졌고,¹⁹⁾ 낙상을 포함한 운동증상(4문항), 인지 기복 증상(3문항), 환시(1문항), RBD 증상(1문항), 자율신경계증상(1문항)으로 구성되어 있다. 지역에서 의뢰된 임상 사례 256명을 대상으로 검증한 결과 총 10개 중 3개 증상이 있을 때 민감도 90%, 특이도 87%, 정확도 96.8%였다.²⁰⁾ 비록 소수이긴 하나 한국인 49명(37명 AD, 17명 DLB)을 대상으로 시행된 한국판 LBCRS 타당도 조사에서는 94%의 민감도와 74%의 특이도를 보였다.²¹⁾

정신행동증상

환시는 DLB 환자의 80%까지 보고되는 흔한 증상으로 핵심적 특징에 해당되며, 초기 상태에서 많이 보고한다.¹⁰⁾ DLB를 AD와 구별할 수 있는 가장 유용한 특징이 될 수 있으며, 양성 예측치는 83%에 이른다.¹³⁾ 시공간 능력에 손상이 비슷하더라도 환시가 없는 경우보다는 환시가 있는 경우에 주의력 결핍이나 실행기능 결함이 더 심하게 나타난다.²²⁾

환시는 생생한 형태로 섬세하게 묘사되고, 다른 환각증상과 함께 복합적으로 출현할 수 있으며 착각이나 착오의 형태로 출현하기도 한다.¹⁰⁾ 가족이나 주변 사람들의 부적절한 대응으로 이차적인 정신행동 증상이 초래되고 그로 인한 기능 저하와 가족의 부담 증가로 이어질 수 있다.²³⁾ 환자 스스로 이상을 못 느끼고 망상 등이 동반되기도 하지만, 죽은 사람이 보이는 것에 당황하며 현실감을 가진 상태에서 불안, 우울을 동반하기도 한다.²⁴⁾

환시 없이 다른 환각 증상이나, 체계화된 망상, 우울이 DLB 환자에게서 보고되기도 한다. 이 경우는 핵심 증상이 아닌 지지적 증상으로 분류된다.¹⁰⁾

운동증상

DLB의 운동증상은 보행의 어려움, 자세의 불안정성이 흔하다.²⁵⁾ PDD에 비해 진전, 경직, 서동보다 언어, 자세, 균형, 표정의 이상이 많다.²⁾ 때로는 환자의 인지증상과 실행증으로 인해 섬세한 운동 기능 평가가 어려울 수 있기 때문에 신경학적 증상을 포함한 운동 기능 평가가 초기에 이루어져야 하고 치료 후의 변화가 추적되어야 한다.²⁵⁾ 추체외로 평가에는 Unified Parkinson's Disease Rating Scale(UPDRS)²⁶⁾이 흔히 이용되고 있다.²⁷⁾

AD를 포함하여 모든 퇴행성 뇌질환은 질병 경과상 운동증상을 나타낼 수 있기 때문에 운동증상이 출현하는 시점에 따

른 구분이 필요하다.¹⁾ 따라서 운동증상의 유무 파악뿐 아니라 언제, 어떻게 시작되었는지, 인지적 증상과 비교할 때 선후 관계는 어떤지를 병력에서 반드시 얻어야만 한다. 임의적 기준이기는 하지만 파킨슨 증상이 치매에 준하는 인지적 증상보다 선행하여 1년 이상의 차이가 있다면 PDD로 진단하고, 1년 이내에 또는 거의 동시에 출현하였다면 DBL로 진단하도록 정하였다.¹⁰⁾ AD라면 삽화기억 소실을 특징으로 하는 기억력 저하가 최초기 증상으로 출현하고, 다른 인지적 증상과 함께 악화되는 중에 수년에 지나 대체로 중후기에 이르러서 운동증상이 나타난다. 도파민 운반체(dopamine transporter, DAT) 영상은 시냅스 전 도파민 신경의 퇴행성 소실에 대한 마커로서, AD에서는 선조체의 도파민 운반체 활성이 정상인데 비해 DLB에서는 활성의 감소 소견을 나타내어 둘의 감별에 유용하다.³⁾ FDG-PET 검사에서 AD에 비해 DLB에서는 주로 후두엽의 당대사가 감소되어 있다.²⁸⁾ 단일광자단층촬영(single-photon emission computed tomography, SPECT) 검사에서도 유사하게 후두엽에서 관류저하가 의미 있게 관찰되었다.²⁸⁾

질환별로 특이적이라고 결론지을 수는 없지만, DLB와 PDD의 추체외로 증상에 미세한 차이뿐 아니라, 도파민 치료에 대한 반응도 차이가 있다.³²⁹⁾ DLB 환자의 절반에서 도파민 수용체 길항제인 신경이완제에 대한 과민반응으로 파킨슨 증상의 급격히 악화가 생기고, 때로는 비가역적이다.¹⁰⁾ 신경이완제 대한 과민반응으로 의식 변화, 자율신경계 이상 증상 악화로 삶의 질, 가족의 부담, 사망률에 부정적 영향을 초래한다.³⁰⁾ 과민반응을 예측하기 어렵고, 용량 비례적인 것도 아니며, 과민반응을 보이지 않았다고 해서 향후에 과민반응이 없을 것으로 단정지을 수 없기 때문에 신경이완제를 사용할 경우에는 환자와 가족에게 과민반응에 대해 교육할 필요가 있다.¹⁰⁾³¹⁾ 항정신병약물 사용이 필요하다면, 전형 항정신병약물을 피하고 비전형 항정신병약물을 사용하되, 항콜린성 작용이 적은 약물을 최소 기간 동안 최소 용량을 처방하도록 한다.³²⁾³³⁾

수면증상

RBD는 렘수면 동안의 정상적인 근육 긴장 소실이 일어나지 않아, 꿈을 행동으로 하거나 소리를 치고, 팔다리를 휘두르게 되는 사건 수면이다.³⁾ 치매나 파킨슨 증상이 발생하기 이전 수년, 수십 년 전부터 시작되고 DLB 환자에게 흔한 증상이다.³⁴⁾³⁵⁾ Ferman 등³⁶⁾은 RBD를 DLB의 암시적 증상보다는 핵심적 증상으로 분류되어야 한다고 주장할 만큼 흔하면서 특이적이다. 하지만 RBD 증상 자체를 인지 못하는 경우도 상당수이므로 항상 물어보고 확인해야 한다.³⁷⁾ 수면에 대한 병력을 확인하는 것으로 RBD를 충분히 진단할 수도 있지

만³⁸⁾³⁹⁾ 수면다원검사를 시행하여 확진이 필요할 수 있다.⁴⁰⁾ DLB 환자에서 RBD 이외의 불면증, 수면무호흡증후군, 주기성 사지 운동 증후군, 하지불안증후군, 주간졸음 등의 다른 수면-각성 장애가 있을 수 있으며,²⁵⁾⁴¹⁾ RBD와의 감별 및 다른 수면장애, 주간졸음을 파악하기 위해 객관적 평가를 고려할 수 있다.⁴²⁾

지지적 증상

지지적 증상들(supportive features)은 흔히 나타나지만 DLB의 진단적 특이도가 낮은 증상들이다.¹⁰⁾ DSM-5에서는 지지적 증상에 대한 내용을 진단 기준에 제시하지 않고 있다. 이러한 증상들이 AD 치매 환자에서는 많이 진행된 상태에서 나타나는 것에 비해 DLB 환자에서는 초기 상태에 나타난다.²¹⁰⁾ 일부 증상들은 인지기능저하나 파킨슨 증상이 출현하기 수년 전부터 전구증상으로서의 가치가 있고,⁴³⁻⁴⁶⁾ 낙상이나 의식 소실 등의 증상들은 인지 기복이나 파킨슨 증상, 또는 자율신경계 이상과 관련되어 나타날 수 있다.¹²⁵⁾ 따라서 치매 상태에 해당되지 않더라도, 집중력이나 시공간 능력의 저하가 있고 지지적 증상들을 동반하고 있는 노인의 경우, 핵심증상이나 임상적 증상이 없다 하더라도 관심을 가지고 관찰할 필요가 있다.³⁾ 원인을 명확히 알 수 없는 어지럼, 소변 실금, 땀이나 침의 과분비 등 때문에 반복적으로 여러 검사를 하고 병원을 옮겨다니면서, 대중적 치료제만 많이 복용하게 되고, 증상은 만성화되며 더 복잡해질 수 있다.⁹⁾ 이러한 증상을 신체화 장애, 망상장애, 전환장애, 우울장애로 치료를 하더라도 이후 증상의 변화, 약물의 부작용 등을 충분히 살피고 DLB 가능성을 의심하는 것이 중요하다.²⁵⁾ 비록 아직까지 질병변경효과(disease-modifying effects)를 기대할 수 있는 치료제는 없지만,⁴⁷⁾ 불편과 부담을 가중시키는 부적절한 치료는 최대한 피하는 것이 중요하기 때문이다.²⁵⁾

약물 치료

DLB 치료에 있어서 인지적 증상이나 정신행동증상, 각성 증가에 대해 아세틸콜린 분해효소 억제제(acetylcholine esterase inhibitors, 이하 ACEI)가 우선적으로 고려되고 있다.²⁵⁾⁴⁷⁻⁴⁹⁾ 환시의 경우, 측두엽이나 기저 전뇌에서의 콜린성 물질의 결핍과 연관이 있으며,⁵⁰⁾ ACEI에 좋은 반응을 나타낼 예측요인으로 여겨지고 있다.¹⁸⁾ ACEI 이외의 치료전략으로서, 항콜린성 약물을 중단하고 항파킨슨약제를 최소화하며, 항파킨슨제를 사용해야 한다면 도파민 길항제보다는 levodopa를 고려하고 정신병적 증상에는 소량의 비전형 항정신병약물을 주의 처방할 수 있다.³⁾²⁵⁾ 그러나 AD나 PDD에 비해 연구가 부족하고, 연구 참여자 수가 적은 실정이라 향후

지속적인 검증이 필요하다.

DLB의 정신병적 증상과 파킨슨 증상을 조절하는 약물들이 상충적으로 작용할 수 있고, 그 외의 증상을 조절하는 약물 또한 충돌적으로 작용할 수 있으므로 주의력 저하 등의 인지 증상, 불면이나 과다 수면, 정신행동증상, 파킨슨 증상, 자율신경계 이상 증상 등이 악화될 수 있다.²⁵⁾ 따라서 약물을 선택할 때, 증상을 정하고, 약물의 작용과 부작용에 대해 충분히 설명하여 환자와 보호자가 수용하고 적응할 수 있는 가장 절충적 상태에서 결정할 필요가 있다.²³⁾ 현재로서는 증상과 질병의 경과에 대한 보호자 교육을 비롯한 비약물적 치료 전략이 병행되어야 한다.¹⁰⁾

아세틸콜린 분해효소 억제제

Mori 등⁵¹⁾이 시행한 RCT의 한 연구에서 도네페질 5 mg과 10 mg 모두 위약에 비해 DLB의 인지적 증상과 정신행동증상이 개선되었고, 가족의 부담도 감소하였다. MMSE 점수 변화가 5 mg에서 3.8점, 10 mg에서 2.4점이었다.⁵¹⁾ 하지만 최근 발표된 다른 DLB 대상의 RCT 연구에서는 5 mg은 위약과 비교하여 MMSE 점수 차이가 없었고, 10 mg만 2.2점 차이를 보였다. 환각과 인지 기복으로 구성된 정신행동증상(Neuropsychiatric Inventory-2 : hallucination, fluctuation)의 변화는 위약과 차이가 없었다.⁵²⁾

이어서 도네페질을 52주 동안 장기간 사용한 비대조군 연구에서, 10 mg은 2.8점의 MMSE 점수 개선을 나타냈고 특별한 부작용이 더 있지는 않았다.⁵³⁾ 리바스티그민은 DLB를 대상으로 한 RCT에서 인지기능 개선 효과는 없었지만 정신행동증상의 개선을 보였다.⁵⁴⁾ PDD 환자에서는 리바스티그민이 인지기능 개선 효과를 나타냈다.⁴⁷⁾ 위약군에 비해 ACEI가 좀 더 부작용 보고가 많았는데(80% vs. 70% ; risk ration = 1.13) 도네페질에 비해 리바스티그민에서 좀 더 위험성이 높았다(75% vs. 92% ; risk ratio = 1.21).⁴⁷⁾ 갈란타민은 DLB 환자를 대상으로 한 RCT 연구가 없었지만, 24주간의 비대조군 연구(n = 20)에서 인지 기복 증상, 불면, 환시와 약물이 개선되어 Neuropsychiatric Inventory(NPI-12) 점수가 8.24점 호전되었다.⁵⁵⁾

메만틴

메만틴은 24주간의 RCT 연구에서 인지적 증상, 운동 증상, 보호자 부담에 차이가 없었으나 경미하게 Clinical Global Impression(이하 CGI), NPI 점수의 호전을 보였다.⁵⁶⁾ 다른 RCT 연구에서도 CGI의 호전이 있었고⁵⁷⁾ 위약군에 비해 삶의 질의 호전,⁵⁸⁾ 주의력과 삽화 기억의 호전이 관찰되었다.⁵⁹⁾ 모든 연구에서 부작용은 위약군과 차이가 없었다. 따라서

DLB 환자의 일상 생활 안정을 높이는 데 메만틴이 도움이 될 수 있겠다. 인지기능 개선 효과는 뚜렷하지 않았지만, 결론을 내기에는 증거가 충분하지 않다. 향후 아세틸콜린 분해효소 억제제와 함께 사용했을 때의 효과나 부작용에 대한 연구 등이 좀 더 필요하다.

항정신병약물

가능형 DLB군의 망상과 환각이 위약군(n = 10) 대비 olanzapine 5 mg 사용군(n = 10)에서 개선되었고 10 mg, 15 mg 사용군에서는 효과가 없었다.⁶⁰⁾ 8명의 DLB 환자에게 olanzapine 2.5~7.5 mg을 사용한 연구에서 2명은 정신행동증상의 호전이 있었고 3명은 약간의 호전이 있었으며 2명은 최소 용량에서조차 사용에 어려움이 있었다.⁶¹⁾ Quetiapine을 사용한 DLB 환자 9명 중 6명에서 정신행동증상의 개선이 있었으나 3명은 부작용으로 탈락되었다.⁶²⁾ 그러나 RCT 연구에서 (DLB, n = 23) quetiapine은 인지적 증상, 운동증상, 정신행동증상, 일상생활능력, CGI에 개선이 없었다.⁶³⁾ 정신행동증상을 보이는 DLB군(n = 31, probable DLB = 8, possible DLB = 23)과 AD군(n = 66)을 대상으로 무작위로 risperidone과 citalopram을 투여한 결과, DLB군에서 높은 조기 탈락률(68% vs. 50%)을 보였다. DLB군에서 risperidone을 투여받은 환자의 부작용 불편이 더 컸음에도 탈락률은 citalopram을 투여받은 환자에서 더 높았다(65% vs. 71%). 두 약물 모두 정신행동증상에 효과가 없었고 risperidone을 투여받은 DLB 환자는 인지 기능, 운동기능, 일상생활능력, 정신행동증상의 악화를 보였다.⁶⁴⁾ DLB 환자의 정신행동증상을 조절하기 위해 항우울증제를 시도한 첫 번째 RCT였지만 좋은 결과를 얻을 수 없었다.

기 타

DLB 환자에서 clonazepam을 사용한 DLB 환자군 중 2/3가 수면 개선을 보고하였고, ramelteon은 수면 개선, 정신행동증상 완화, 보호자 부담 경감이 있었다.⁴⁷⁾ Modafinil과 armodafinil은 DLB 환자의 각성을 향상시키고 의식을 명료하게 하였다.⁶⁵⁾ Clonazepam으로 RBD의 개선 효과가 미흡하거나 동반되는 다른 수면장애, 주간 졸음 등이 우려된다면 melatonin을 사용해 볼 수 있겠다.³⁾ Levodopa는 진전과 운동기능의 개선이 있었지만 PDD에 비해 미미한 반응이었으며, 1/3에서는 정신병적 증상이 증가되었다.⁶⁶⁾ PDD에 비해 levodopa에 대한 반응이 빨리 소실되고 정신병적 증상의 부작용이 더 많은 만큼 PDD 환자에서 사용하는 용량보다 적은 용량으로 시작하여 천천히 증량하고 부작용에 대한 주의와 관찰이 필요하겠다.³⁾

결론

DLB는 인지적 증상, 환시, 파킨슨증, RBD 등 다양한 임상증상을 가진다. 환자와 가족에게 부담이 높을 뿐 아니라 임상에게도 주의가 많이 요구되는 부담이 있다. DLB 환자를 보는 임상적은 치료적 약물을 선택하기 전에, 증상을 악화시킬 수 있는 약물을 찾아 조절하는 것부터 관심을 가져야 할 것이다. 치매 상태에 이르지 않았더라도 질병의 초기의 증상이 출현했을 때부터 의심하고 관찰하는 것이 필요하다. 특히 수면행동증상, 다양한 정신행동증상을 가진 노인 환자가 처음 내원했을 때에 환자나 보호자가 호소하지 않는 인지적 증상, 운동증상 등에 대한 평가를 소홀히하지 않도록 해야 한다. 진단의 혼선을 줄이고, 부적절한 치료가 최소화될 때, 환자와 보호자의 부담이 경감될 것이다. 제한적이지만, 연구 근거에 따라 DLB 환자의 인지적 증상, 정신행동증상에 도네페질 10 mg이 효과적이며, 리바스티그민과 메만틴도 정신행동증상이나 전반적 상태 호전에 효과가 있다. 리바스티그민이 더 높은 부작용 위험을 보였으나 세 약물 모두 안전성을 확인했고, 아쉽게도만 세 약물 모두 운동증상에 대해서는 개선 효과는 확인할 수 없었다.

중심 단어: 루이소체 치매·파킨슨병 치매.

Conflicts of interest

The author has no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) : report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47:1113-1124.
- 2) McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, Burn D, Chiu H, Cohen-Mansfield J, et al. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol* 2004;3:19-28.
- 3) Kim TH. Diagnosis and Management of Dementia with Lewy Bodies. *J Korean Geriatr Psychiatry* 2012;16:75-81.
- 4) Zaccari J, McCracken C, Brayne C. A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies. *Age Ageing* 2005;34:561-566.
- 5) Jho JH, Kim KW, Huh Y, Lee SB, Park JH, Lee JJ, et al. Prevalence of dementia and its subtypes in an elderly urban Korean population: results from the Korean Longitudinal Study on Health And Aging (KLoSHA). *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;26:270-276.
- 6) Vann Jones SA, O'Brien JT. The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. *Psychol Med* 2014;44:673-683.
- 7) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing;2013. p.618-621.
- 8) Galvin JE, Duda JE, Kaufer DI, Lippa CF, Taylor A, Zarit SH. Lewy body dementia: caregiver burden and unmet needs. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2010;24:177-181.
- 9) Galvin JE, Duda JE, Kaufer DI, Lippa CF, Taylor A, Zarit SH. Lewy

- body dementia: the caregiver experience of clinical care. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:388-392.
- 10) **McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al.** Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65:1863-1872.
 - 11) **McKeith IG.** Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the Consortium on DLB International Workshop. *J Alzheimers Dis* 2006; 9(3 Suppl):417-423.
 - 12) **Oda H, Yamamoto Y, Maeda K.** Neuropsychological profile of dementia with Lewy bodies. *Psychogeriatrics* 2009;9:85-90.
 - 13) **Tiraboschi P, Salmon DP, Hansen LA, Hofstetter RC, Thal LJ, Corey-Bloom J.** What best differentiates Lewy body from Alzheimer's disease in early-stage dementia? *Brain* 2006;129(Pt 3):729-735.
 - 14) **Gnanalingham KK, Byrne EJ, Thornton A.** Clock-face drawing to differentiate Lewy body and Alzheimer type dementia syndromes. *Lancet* 1996;347:696-697.
 - 15) **Ala TA, Hughes LF, Kyrouac GA, Ghobrial MW, Elble RJ.** Pentagon copying is more impaired in dementia with Lewy bodies than in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:483-488.
 - 16) **Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, Ivnik RJ, Petersen RC, Knopman D, et al.** DLB fluctuations: specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. *Neurology* 2004;62:181-187.
 - 17) **Walker MP, Ayre GA, Cummings JL, Wesnes K, McKeith IG, O'Brien JT, et al.** The Clinician Assessment of Fluctuation and the One Day Fluctuation Assessment Scale. Two methods to assess fluctuating confusion in dementia. *Br J Psychiatry* 2000;177:252-256.
 - 18) **Karantzoulis S, Galvin JE.** Update on dementia with lewy bodies. *Curr Transl Geriatr Exp Gerontol Rep* 2013;2:196-204.
 - 19) **Galvin JE, Pollack J, Morris JC.** Clinical phenotype of Parkinson disease dementia. *Neurology* 2006;67:1605-1611.
 - 20) **Galvin JE.** Improving the clinical detection of lewy body dementia with the lewy body composite risk score. *Alzheimers Dement (Amst)* 2015;1:316-324.
 - 21) **Han S, Ryu HJ, Moon TS, Kim MY, Chung IE, Han JY, et al.** Validation of the Korean Lewy body composite risk score for discrimination of dementia with Lewy bodies in the Korean elderly. *Neurodegener Dis* 2015;15:1-1969.
 - 22) **Cagnin A, Gnoato F, Jelcic N, Favaretto S, Zarantonello G, Ermani M, et al.** Clinical and cognitive correlates of visual hallucinations in dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:505-510.
 - 23) **Ricci M, Guidoni SV, Sepe-Monti M, Bomboi G, Antonini G, Blundo C, et al.** Clinical findings, functional abilities and caregiver distress in the early stage of dementia with Lewy bodies (DLB) and Alzheimer's disease (AD). *Arch Gerontol Geriatr* 2009;49:e101-e104.
 - 24) **Borroni B, Agosti C, Padovani A.** Behavioral and psychological symptoms in dementia with Lewy-bodies (DLB): frequency and relationship with disease severity and motor impairment. *Arch Gerontol Geriatr* 2008;46:101-106.
 - 25) **Galasko DR.** Dementia with Lewy bodies. *Continuum Lifelong Learning Neurol Clin* 2007;13:69-86.
 - 26) **Fahn S, Elton R.** Members of the updrs Development Committee. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, editors. *Recent Developments in Parkinson's Disease, Vol 2.* Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information;1987. p.153-163, 293-304.
 - 27) **Ballard C, McKeith I, Burn D, Harrison R, O'Brien J, Lowery K, et al.** The UPDRS scale as a means of identifying extrapyramidal signs in patients suffering from dementia with Lewy bodies. *Acta Neurol Scand* 1997;96:366-371.
 - 28) **Imamura T, Ishii K, Hirono N, Hashimoto M, Tanimukai S, Kazui H, et al.** Occipital glucose metabolism in dementia with lewy bodies with and without Parkinsonism: a study using positron emission tomography. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001;12:194-197.
 - 29) **Sethi K.** Levodopa unresponsive symptoms in Parkinson disease. *Mov Disord* 2008;23 Suppl 3:S521-S533.
 - 30) **Hanyu H, Sato T, Hirao K, Kanetaka H, Sakurai H, Iwamoto T.** Differences in clinical course between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2009;16:212-217.
 - 31) **Whitworth HB.** *A Caregiver's Guide to Lewy Body Dementia.* New York: Demos Health;2011. p.37-40.
 - 32) **Barber R, Panikkar A, McKeith IG.** Dementia with Lewy bodies: diagnosis and management. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16 Suppl 1:S12-S18.
 - 33) **Baskys A.** Lewy body dementia: the litmus test for neuroleptic sensitivity and extrapyramidal symptoms. *J Clin Psychiatry* 2004;65 Suppl 11:16-22.
 - 34) **Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J.** Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009; 72:1296-1300.
 - 35) **Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, Serradell M, Marti MJ, Valldeoriola F, et al.** Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006;5:572-577.
 - 36) **Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, Lin SC, Silber MH, Pedraza O, et al.** Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2011;77:875-882.
 - 37) **Fernández-Arcos A, Iranzo A, Serradell M, Gaig C, Santamaria J.** The clinical phenotype of idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder at presentation: a study in 203 consecutive patients. *Sleep* 2016;39:121-132.
 - 38) **Boeve BF, Molano JR, Ferman TJ, Smith GE, Lin SC, Bieniek K, et al.** Validation of the Mayo Sleep Questionnaire to screen for REM sleep behavior disorder in an aging and dementia cohort. *Sleep Med* 2011;12:445-453.
 - 39) **Boeve BF, Molano JR, Ferman TJ, Lin SC, Bieniek K, Tippmann-Peikert M, et al.** Validation of the Mayo Sleep Questionnaire to screen for REM sleep behavior disorder in a community-based sample. *J Clin Sleep Med* 2013;9:475-480.
 - 40) **Neikrug AB, Ancoli-Israel S.** Diagnostic tools for REM sleep behavior disorder. *Sleep Med Rev* 2012;16:415-429.
 - 41) **Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ.** Current management of sleep disturbances in dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002;2:169-177.
 - 42) **Ferman TJ, Smith GE, Dickson DW, Graff-Radford NR, Lin SC, Wszolek Z, et al.** Abnormal daytime sleepiness in dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease using the Multiple Sleep Latency Test. *Alzheimers Res Ther* 2014;6:76.
 - 43) **Williams DR, Watt HC, Lees AJ.** Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:468-473.
 - 44) **Kaufmann H, Nahm K, Purohit D, Wolfe D.** Autonomic failure as the initial presentation of Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2004;63:1093-1095.
 - 45) **Postuma RB, Gagnon JF, Pelletier A, Montplaisir J.** Prodromal autonomic symptoms and signs in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Mov Disord* 2013;28:597-604.
 - 46) **Chiba Y, Fujishiro H, Iseki E, Ota K, Kasanuki K, Hirayasu Y, et al.** Retrospective survey of prodromal symptoms in dementia with Lewy bodies: comparison with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012;33:273-281.
 - 47) **Stinton C, McKeith I, Taylor JP, Lafortune L, Mioshi E, Mak E, et al.** Pharmacological management of Lewy body dementia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2015;172:731-742.
 - 48) **Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R.** Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Data-*

- base Syst Rev 2012;3:CD006504.
- 49) **Ballard CG, Chalmers KA, Todd C, McKeith IG, O'Brien JT, Wilcock G, et al.** Cholinesterase inhibitors reduce cortical Aβ in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2007;68:1726-1729.
 - 50) **Harding AJ, Broe GA, Halliday GM.** Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain* 2002; 125(Pt 2):391-403.
 - 51) **Mori E, Ikeda M, Kosaka K; Donepezil-DLB Study Investigators.** Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2012;72:41-52.
 - 52) **Ikeda M, Mori E, Matsuo K, Nakagawa M, Kosaka K.** Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled, confirmatory phase III trial. *Alzheimers Res Ther* 2015;7:4.
 - 53) **Mori E, Ikeda M, Nagai R, Matsuo K, Nakagawa M, Kosaka K.** Long-term donepezil use for dementia with Lewy bodies: results from an open-label extension of Phase III trial. *Alzheimers Res Ther* 2015; 7:5.
 - 54) **McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, et al.** Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000; 356:2031-2036.
 - 55) **Edwards K, Royall D, Hershey L, Lichter D, Hake A, Farlow M, et al.** Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 24-week open-label study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;23:401-405.
 - 56) **Aarsland D, Ballard C, Walker Z, Bostrom F, Alves G, Kossakowski K, et al.** Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2009;8:613-618.
 - 57) **Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, Destée A, Tolosa E, Kutzelnigg A, et al.** Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:969-977.
 - 58) **Larsson V, Engedal K, Aarsland D, Wattmo C, Minthon L, Londos E.** Quality of life and the effect of memantine in dementia with lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;32:227-234.
 - 59) **Wesnes KA, Aarsland D, Ballard C, Londos E.** Memantine improves attention and episodic memory in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015;30:46-54.
 - 60) **Cummings JL, Street J, Masterman D, Clark WS.** Efficacy of olanzapine in the treatment of psychosis in dementia with lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;13:67-73.
 - 61) **Walker Z, Grace J, Overshot R, Satarasinghe S, Swan A, Katona CL, et al.** Olanzapine in dementia with Lewy bodies: a clinical study. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:459-466.
 - 62) **Takahashi H, Yoshida K, Sugita T, Higuchi H, Shimizu T.** Quetiapine treatment of psychotic symptoms and aggressive behavior in patients with dementia with Lewy bodies: a case series. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:549-553.
 - 63) **Kurlan R, Cummings J, Raman R, Thal L; Alzheimer's Disease Co-operative Study Group.** Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. *Neurology* 2007;68:1356-1363.
 - 64) **Culo S, Mulsant BH, Rosen J, Mazumdar S, Blakesley RE, Houck PR, et al.** Treating neuropsychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies: a randomized controlled-trial. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2010;24:360-364.
 - 65) **Varanese S, Perfetti B, Gilbert-Wolf R, Thomas A, Onofrj M, Di Rocco A.** Modafinil and armodafinil improve attention and global mental status in Lewy bodies disorders: preliminary evidence. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013;28:1095-1097.
 - 66) **Goldman JG, Goetz CG, Brandabur M, Sanfilippo M, Stebbins GT.** Effects of dopaminergic medications on psychosis and motor function in dementia with Lewy bodies. *Mov Disord* 2008;23:2248-2250.