



레보도파 요법 중인 파킨슨병 환자의 인지장애 위험 인자 연구

김경숙^{1,2} · 이경은^{2*} · 이명구^{2*}

¹충북대학교병원 약제부, ²충북대학교 약학대학
(2018년 7월 27일 접수 · 2018년 10월 12일 수정 · 2018년 10월 29일 승인)

Risk Factors for Cognitive Impairment in Patient with Parkinson's Disease Treated with Levodopa

Kyung Sook Kim^{1,2}, Kyung Eun Lee^{2*}, and Myung Koo Lee^{2*}

¹Department of Clinical Pharmacy, Chungbuk National University Hospital, Cheongju 28644, Republic of Korea

²Department of Pharmacy, College of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju 28160, Republic of Korea

(Received July 27, 2018 · Revised October 12, 2018 · Accepted October 29, 2018)

ABSTRACT

Background: Long-term levodopa therapy relieves the motor dysfunction associated with Parkinson's disease (PD), but has various effects on non-motor symptoms, including cognitive dysfunction, hallucinations, and affective disorders, and can exacerbate certain aspects of dementia-like cognitive dysfunction. Here, we investigated the relationship between levodopa treatment and development of dementia in patients with PD. **Methods:** This retrospective study analyzed 76 consecutive patients with PD who had taken levodopa between 2011 and 2015. The participants were initially free of dementia and had initial daily levodopa doses of below 600 mg. Patients who did and did not develop comorbid dementia were compared in terms of potential predictor variables, including PD onset age, sex, levodopa doses, and non-dementia comorbidities. **Results:** Of the 76 patients, 21 (27.6%) developed dementia, which was followed by hallucinations and insomnia. The independent predictors of incident dementia were PD onset age and second-year and third-year average levodopa doses that were higher than the first-year average levodopa dose. Patients who developed dementia had significantly higher average daily levodopa doses and levodopa dose increases over the 6-year treatment period than those who did not develop dementia. In addition, patients with higher levodopa doses were more likely to experience hallucinations. **Conclusion:** These results suggest that increases in levodopa doses may be associated with a greater risk of cognitive impairment in patients with PD. Therefore, motor and cognitive functions and levodopa dose increases should be evaluated regularly during long-term levodopa therapy in patients with PD.

KEY WORDS: Parkinson disease, levodopa, cognitive dysfunction, dementia

파킨슨병은 흑질과 선조체의 도파민 신경계 손실이 주원인이며, 환자는 진전, 운동완서, 강직, 보행장애 등의 운동장애¹⁾ 및 인지기능장애, 불안장애, 우울증 등과 같은 비운동성 장애로 고통을 받고 있다.²⁾ 최근, 노인 인구의 증가로 파킨슨병 환자가 증가하고, 이에 따른 파킨슨병 치매 환자가 증가하여 전체 치매 환자 중 약 3-4%가 파킨슨병 치매이며, 파킨슨병에서 치매가 발생할 위험도는 동일 연령의 정상노인보다 6배나 높

은 것으로 보고되고 있다.³⁾

레보도파(levodopa)는 1960년대 후반부터 파킨슨병의 운동장애 증상을 조절하기 위하여 사용되는 가장 효과적인 치료 약물이며,⁴⁾ 파킨슨병 환자는 레보도파 약물요법으로 상당기간 양질의 삶을 유지할 수 있게 되었다.⁵⁾ 그러나, 레보도파의 장기간 사용은 파킨슨병의 진행과 더불어 많은 문제를 일으키는 것으로 보고되고 있다. 레보도파의 장기투여는 파킨슨병의

*Correspondence to: Myung Koo Lee, Department of Pharmacy, College of Pharmacy, Chungbuk National University, 194-21, Osongsaemyung 1-ro, Osong, Heungduk-gu, Cheongju 28160, Republic of Korea
Tel: +82-43-261-2822, Fax: +82-43-268-2732
E-mail: myklee@cbnu.ac.kr

*Co-correspondence to: Kyung Eun Lee, Department of Pharmacy, College of Pharmacy, Chungbuk National University, 194-21, Osongsaemyung 1-ro, Osong, Heungduk-gu, Cheongju 28160, Republic of Korea
Tel: +82-43-261-3590, Fax: +82-43-268-2732
E-mail: kaylee@cbnu.ac.kr

진행을 촉진시키고 있으며, 약물효과의 감소뿐만 아니라 이상운동증, 운동동요 등의 약물이상반응을 유발한다.^{6,7)} 또한, 장기간 레보도파의 사용은 기립성 저혈압, 인지기능장애, 우울증 등의 증상을 심화시킨다.⁸⁾

도파민 신경계는 사람과 동물의 학습과 기억에 관여 하며,⁹⁾ 초기 파킨슨병 환자는 레보도파의 투여에 의한 도파민 신경계의 활성화로 인지기능이 개선되기도 한다.¹⁰⁾ 그러나, 고농도 레보도파의 투여는 파킨슨병 동물모델에서 활성산소(reactive oxygen species)의 형성에 의하여 도파민 신경계의 세포사(apoptosis)를 유도하며,^{11,12)} 파킨슨병 환자에서 언어학습 및 인지기능 장애를 촉진하기도 한다.^{13,14)}

그러므로 파킨슨병의 주 치료약물인 레보도파는 투여 용량 및 투여 기간에 따라 도파민 신경계의 신경독성을 나타내고 인지기능장애를 촉진할 수 있다.¹⁵⁾ 그러나 레보도파 약물요법과 파킨슨병 환자의 인지기능장애 발생의 상관관계에 대한 연구는 국내에서는 진행되지 않고 있다. 따라서 본 연구는 레보도파 약물요법을 시행하는 파킨슨병 환자를 대상으로 인지기능 검사를 시행하여 치매로 진단받은 환자군을 치매군, 치매로 진단받지 않은 환자를 비치매군으로 나누어 레보도파 복용량과 파킨슨병 치매 발병에 대한 상관관계를 후향적으로 조사하였다.

연구 방법

연구 대상

본 연구는 충북대학교병원 신경과에 내원하여 2011년 1월부터 2015년 12월까지 연간 레보도파 처방 내역이 있는 환자 154명 중에서, 추체외로장애, 운동장애, 진행성핵상마비 등 파킨슨병 이외의 원인으로 레보도파 치료를 받은 환자 및 이차성 파킨슨병 환자는 제외하고, 파킨슨병으로 진단받은 환자 116명을 연구대상으로 선정하였다.

다음으로, 연구대상 환자(116명) 중 파킨슨병 진단 이전부터 치매를 앓고 있었거나 파킨슨병 진단과 동시에 치매를 진단받은 환자, 레보도파 초기 용량(600 mg 이상)이 높은 환자는 제외하였다.¹⁶⁾

자료 수집 및 분석 방법

자료 수집

연구자료는 대상 환자들의 의무기록을 후향적으로 검토하여 수집하였다. 환자군의 기초적 분석은 나이, 성별, 파킨슨병의 진단일, 진단일을 기준으로 한 파킨슨병의 발병연령, 파킨슨병의 초기 증상을 조사하여 시행하였다.

환자들의 약물 복용과 관련된 정보는 초기 약물요법, 레보도파의 투여 시작 시기, 복용한 레보도파 제제의 종류, 레보도파

1일 투여 용량, 레보도파 이외에 복용한 다른 파킨슨병 치료 약물 등을 포함하였다.

연구대상 환자는 레보도파를 복용하는 동안 이상운동증 및 비운동성 장애인 치매, 우울증, 불안장애, 불면증, 환각 증상이 발생했는지를 조사하였고, 치매로 진단 받은 환자는 치매 진단일, 인지기능 검사 도구인 한국형 간이정신상태검사(Korean Mini Mental State Examintion; K-MMSE), 치매의 심각도 평가지표인 임상치매척도(Clinical Dementia Rating scale; CDR) 점수 및 치매를 치료하기 위해 복용중인 약물 등의 기록을 검토하였다.

자료 분석

연구대상 환자 중 파킨슨병 치매 환자들에서 MMSE 및 CDR 점수는 평균치를 계산하였고, 치매의 치료를 위하여 복용중인 약물의 종류와 처방 비율을 검토하였다. 파킨슨병장애 평가척도(Unified Parkinson's Disease Rating Scale; UPDRS)와 Hoehn 및 Yahr 병기(Hoehn and Yahr Stage, H&Y 병기)의 기록이 있는 경우 분석에 포함하였다. 파킨슨병 치매 환자들의 레보도파 초기 용량은 치매 진단 시 복용한 레보도파 용량과 비교하여 레보도파 용량의 증감을 확인하고 그 변화량을 계산하였다.

연구대상 환자는 치매군과 비치매군으로 나누어 성별, 파킨슨병 발병 연령, 레보도파 초기 용량, 연간 평균 1일 투여 용량을 검토하였고, 이상운동증, 우울증, 불안장애, 불면증 및 환각 증상의 발병 비율 등이 치매-비치매 군간에 차이가 있는지에 대하여 검토하였다.

통계

연구자료는 SPSS 통계 프로그램(version 20.0)을 사용하여 분석하였다. 연속 변수는 평균 \pm 표준편차(means \pm SD)로 표시하였고 비연속 변수는 빈도와 백분율로 표시하였다. 각 변수들의 비교는 연속 변수인 경우 독립 t-test, 비연속 변수는 chi-square test를 이용하여 수행하였다. 파킨슨병 치매군과 비치매군의 두군 간에 차이를 보이는 변수는 파킨슨병 치매 환자의 위험인자를 예측하기 위한 이분형 로지스틱 회귀분석을 시행하였으며, 두군 간 년차별 레보도파 용량변화의 비교는 일원배치(one-way) 및 이원배치(two-way)에 따른 ANOVA 분석법을 이용하여 시행하였다. 각 연구결과에 대한 분석은 p값이 0.05 미만일 때 유의한 것으로 평가하였다.

연구대상자보호

본 연구는 충북대학교병원 기관윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받아 진행하였다(IRB File No.: CBNUH 2015-12-012-001).

연구 결과

대상 환자의 특성

연구대상 환자의 특성은 Table 1에 나타내었다. 분석대상 환자는 76명이며, 이중 여성이 더 많았으며(67.1%), 파킨슨병의 발병 연령은 평균 67.3(± 7.9)세이었다. 파킨슨병 진단 시의 초기 증상은 진전, 강직 순으로 빈도가 높았다. 파킨슨병장애평가척도(UPDRS) 점수는 기록이 없는 환자가 대부분 이었고, Hoehn 및 Yahr 병기의 기록이 있는 환자는 총 25명이었다. 2회 이상의 기록이 있는 경우 최종 기록을 이용하여 평균 H&Y 병기를 계산하였다. 파킨슨병 치매 환자(9명)에 대한 H&Y 병기는 평균 3.3, 비치매 환자(17명)의 평균은 2.9점 이었다. 레보도파를 복용하는 동안 대상 환자 중에서 21명이 치매(27.6%)로 진단을 받았으며, 이상운동증(17명)과 환각(16명) 증상도 나타내었다.

약물 복용과 관련된 특성

약물복용과 관련한 특성은 Table 2에 나타내었다. 파킨슨병 환자 대부분은 진단과 동시에 레보도파를 치료약물로 처방 받았으나, 초기에 약물 처방이 없는 환자는 5명 이었으며, 3명은 브로모크립틴(bromocriptine)과 트리헥신(trihexine) 요법으로 시작하였다. 그러나 미복용 환자(5명)는 1-4년 사이에 레보도파를 복용하기 시작하였으며, 브로모크립틴과 트리헥신을 복

용중이던 환자들도 2년 이내에 레보도파 복용을 시작하였다. 제제는 마도파®(레보도파/벤세라자이드)로 시작한 환자가 가장 많았고(48명), 3가지 제제를 함께 병용한 환자도 1명이 있었다. 레보도파 이외에 복용한 파킨슨병 치료 약물 중 로피니롤(ropinirole)이 가장 많은 처방 비율(54명, 71.1%)을 나타내었다.

파킨슨병 치매 환자의 특성

파킨슨병 치매 환자 21명중 검사를 실시한 환자(20명)의 K-MMSE 평균 점수는 18.1(± 5.2)점 이었고, CDR 평균 점수는 1.5(± 0.7)점 이었다. 학력에 대한 자료가 있었던 환자는 16명이며, 대졸 1명, 대학 중퇴 1명, 고졸 2명, 중졸 1명, 초졸 2명, 초등학교 중퇴 1명, 무학 7명으로 초등학교 이하의 학력을 가진 환자들이 가장 많았다. 파킨슨병 치매 환자가 치료를 위하여 주로 복용한 약물은 도네페질(donepezil)과 갈란타민(galantamine)이며, 두 가지 이상의 약물을 병용한 환자들도 있었다(자료 미제시). 파킨슨병 치매 환자(21명)의 초기 레보도파 1일 투여 용량(mg)은 평균 284.5 (± 100.1), 치매 진단 시 평균 증가량은 295.5 (± 216.0)이었고, 치매 진단 시 용량의 증가가 없었던 환자는 6명, 용량을 감량한 환자는 1명이었다.

치매군과 비치매군의 비교

파킨슨병 환자(76명) 중에서 치매 진단을 받은 환자(21명)는 파킨슨병 치매 환자군으로, 나머지는 비치매군(55명)으로 분

Table 1. Characteristics of patients with Parkinson's disease

Characteristics	PD-dementia, n (%)	PD-non dementia, n (%)	p-value
Patients	21 (27.6)	55 (72.4)	
Gender			0.592
Men	8 (38.1)	17 (30.9)	
Women	13 (61.9)	38 (69.1)	
Age at PD onset (years)	70.5 ± 5.2	66.1 ± 8.4	0.027
Initial symptom			
Tremor	11 (21.2)	41 (78.8)	0.075
Rigidity	9 (20.0)	36 (80.0)	0.101
Bradykinesia	12 (27.9)	31 (72.1)	1.000
Gait disturbance	16 (57.1)	12 (42.9)	<0.0001
Myerson's sign	2 (15.4)	11 (84.6)	0.330
Masked face	2 (22.2)	7 (77.8)	1.000
Postural instability	3 (37.5)	5 (62.5)	0.677
Stooped posture	2 (50.0)	2 (50.0)	0.570
PD duration (years)	7.8 ± 1.6	9.7 ± 3.6	0.002
Duration			0.042
6-10 years	19 (35.8)	34 (64.2)	
11-15 years	2 (11.8)	15 (88.2)	
≥ 16 years	0 (0)	6 (100)	

Data are expressed as the means ± SD. The values in the parentheses are expressed as percentages of the total patients with PD. PD, Parkinson's disease; PD-dementia, Parkinson's disease with dementia; PD-non dementia, Parkinson's disease without dementia.

Table 2. Characteristics of drugs used for PD patients

Characteristics	PD-dementia, n (%)	PD-non dementia, n (%)	p-value
Levodopa			
Initial formulation			
Madopar [®] (levodopa/benserazide)	10 (47.6)	38 (79.2)	0.112
Sinemet [®] (levodopa/carbidopa)	9 (39.1)	14 (60.9)	0.168
Stalevo [®] (levodopa/carbidopa/entacapone)	2 (40.0)	3 (60.0)	0.612
Formulation at enrollment			
Madopar [®]	8 (20.5)	31 (79.5)	0.202
Sinemet [®]	5 (41.7)	7 (58.3)	0.295
Stalevo [®]	1 (12.5)	7 (87.5)	0.432
Madopar [®] + Sinemet [®]	3 (37.5)	5 (62.5)	0.677
Madopar [®] + Stalevo [®]	4 (57.1)	3 (42.9)	0.087
Sinemet [®] + Stalevo [®]	0 (0)	1 (100)	1.000
Madopar [®] + Sinemet [®] + Stalevo [®]	0 (0)	1 (100)	1.000
Other anti-parkinson agents			
Ropinirole	16 (29.6)	38 (70.4)	0.587
Amantadine	10 (30.3)	23 (69.7)	0.796
Trihexyphenidyl	5 (16.1)	26 (83.9)	0.073
Bromocriptine	3 (10.7)	25 (89.3)	0.016
Propranolol	2 (14.3)	12 (85.7)	0.325
Entacapone	3 (37.5)	5 (62.5)	0.677
Pramipexole	1 (25.0)	3 (75.0)	1.000
Selegiline	0 (0)	4 (100)	0.328

Table 3. Comparisons of levodopa doses between PD-dementia and PD-non dementia groups

Variables	PD-dementia	PD-non dementia	p-value
Patients, n	21	55	
Levodopa (average daily dose)			
Initial dose (mg/day)	284.5 ± 100.1	298.4 ± 141.5	0.682
Dose at dementia onset (mg/day)	476.8 ± 225.3	-	-
Total dose (mg/day)	463.2 ± 175.8	422.2 ± 154.9	0.319
Average dose for 1st-year (mg/day)	345.0 ± 119.9	348.4 ± 152.1	0.928
Average dose for 2nd-year (mg/day)	426.7 ± 139.0	374.5 ± 174.3	0.223
Average dose for 3rd-year (mg/day)	473.4 ± 169.4	407.0 ± 173.5	0.138
Average dose for 4th-year (mg/day)	487.4 ± 207.2	436.6 ± 180.2	0.296
Average dose for 5th-year (mg/day)	526.2 ± 267.2	474.4 ± 211.8	0.379
Average dose for 6th-year (mg/day)	520.9 ± 294.5	492.2 ± 228.2	0.653
Levodopa (dose change)			
Dose change-2 (mg)	116.5 ± 25.4	26.1 ± 69.9	0.013*
Dose change-3 (mg)	164.9 ± 36.0	58.7 ± 117.1	0.043*
Dose change-4 (mg)	205.3 ± 44.8	88.3 ± 142.8	0.197
Dose change-5 (mg)	268.3 ± 58.5	126.0 ± 213.1	0.352
Dose change-6 (mg)	307.4 ± 67.1	143.9 ± 242.1	0.634

Total dose means average daily dose of levodopa for the 6-year drug therapy in patients with PD. PD-dementia, Parkinson's disease with dementia; PD-non dementia, Parkinson's disease without dementia. Dose change-2, dose change in the 2nd year from the 1st year; Dose change-3, dose change in the 3rd year from the 1st year; Dose change-4, dose change in 4th year from the 1st year; Dose change 5, dose change in the 5th year from the 1st year; Dose change 6, dose change in the 6th year from the 1st year. Data are expressed as the means ± SD. *p < 0.05 compared to PD-non dementia groups (t-test).

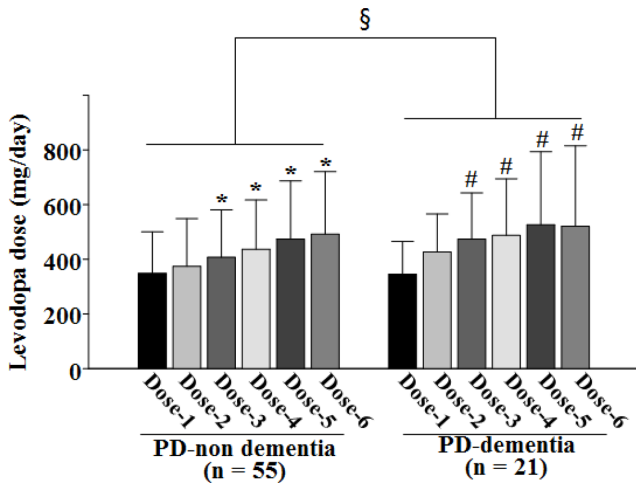


Fig. 1. Effects of levodopa doses on the development of PD-dementia. PD-dementia, PD patients with dementia; PD-non dementia, PD patients with non-dementia. Dose-1 to dose-6 means average daily dose (mg) of levodopa at the 1st-year to 6th-year. * $p < 0.05$, # $p < 0.05$ compared to Dose-1 in each group (one-way ANOVA test); § $p < 0.05$ compared to PD-non dementia (two-way ANOVA test)

류하였다. 치매 환자(21명) 중 남자는 8명(38.1%), 비치매 환자(55명) 중 남자는 17명(30.9%)으로 두 군에서 모두 여자 비율이 높았으나, 두 군 간에서 성별 차이는 없었다. 파킨슨병 발병 연령은 치매군이 평균 70.5(± 5.2)세, 비치매군이 평균 66.1(± 8.4)세로 치매군에서 유의적으로 높게 나타났다($p = 0.027$)(Table 1).

치매 환자군의 치매 진단 시 레보도파의 1일 투여 용량은 평균 476.8(± 225.3) mg이었고, 6년 동안의 전체 평균 1일 투여 용량(total average daily dose)은 비치매군(422.2 mg) 보다 치매군(463.2 mg)에서 높았으나 두 군 간의 차이는 유의하지 않았다(Table 3). 레보도파 복용 6년 동안 연간 평균 1일 복용량은 치매군 및 비치매군 모두에서 투여기간 동안 증가하였으며, 치매군에서 더 높게 나타났으나 유의한 차이를 나타내지는 않

Table 5. Comparison of comorbidities between the PD-dementia and PD-non dementia groups

Variables	PD-dementia, n (%)	PD-non dementia, n (%)	p-value
Patients, n	21	55	
Dyskinesia	3 (14.3)	14 (25.5)	0.369
Hallucinations	9 (42.9)	7 (12.7)	0.007*
Insomnia	4 (19.0)	10 (18.2)	1.000
Anxiety	3 (14.3)	10 (18.2)	0.751
Depression	2 (9.5)	7 (12.7)	1.000

* $p < 0.05$ compared to PD-non dementia groups (chi-square test).

았다(Table 3). 그러나 치매군과 비치매군간의 6년 동안 레보도파 투여용량은 치매군이 비치매군 보다 유의적으로 높게 나타났다(Fig. 1).

다음으로 레보도파 복용량에 대하여 복용 첫 해로부터 6년 간의 평균용량 증가량을 년도별로 비교하였다. 2년째 증가량(2년째 평균용량에서 1년째 평균용량을 뺀 것)을 비교하면 치매군은 평균 116.5(± 25.4) mg, 비치매군은 26.1(± 69.9) mg ($p = 0.013$) 이었고, 3년째의 증가량(3년째 평균용량에서 1년째 평균용량을 뺀 것)의 비교에서는 치매군은 평균 164.9(± 36.0) mg, 비치매군은 58.7(± 117.1) mg ($p = 0.043$)으로 두군 간에 각각 유의한 차이를 나타냈다(Table 3). 또한, 투여기간(6년) 동안 레보도파 투여용량과 증가량은 치매군이 비치매군에 비하여 더 증가하였다(Fig. 1). 그리고 치매군과 비치매군의 평균 비교에서 유의한 차이를 나타낸 파킨슨병 발병연령과 2년째 및 3년째 증가량은 이분형 로지스틱 회귀분석에서도 치매 발병과의 상관관계를 나타내었다(Table 4).

레보도파 요법 중인 파킨슨병 환자의 이상운동증, 우울증, 불안장애 및 불면증의 발생은 치매군-비치매군의 두군 간에서 차이를 나타내지 않았으나, 환각증상은 치매군($p = 0.007$)에서 더 높게 나타났다(Table 5).

Table 4. Logistic regression analysis of predictors of PD patients with dementia to PD patients with non-dementia

Variables	p-value	Exp (B)	95% CI
Levodopa (dose change-2)			
Sex (1: male, 2: female)	0.825	1.141	(0.356-3.660)
PD onset age	0.052	1.091	(0.999-1.192)
Mean dose change	0.036*	1.007	(1.000-1.013)
Levodopa (dose change-3)			
Sex 1: male, 2: female)	0.681	1.274	(0.401-4.049)
PD onset age	0.030*	1.111	(1.010-1.221)
Mean dose change	0.030*	1.004	(1.000-1.008)

The logistic regression analysis was performed using total PD patients (n = 76). Exp (B), expectancy; CI, confidence interval. Dose change-2, dose change in the 2nd from the 1st year; Dose change-3, dose change in the 3rd year from the 1st year. * $p < 0.05$.

Table 6. Comparisons of levodopa doses between hallucinators and non-hallucinators

Variables	Total	Hallucinators	Non-hallucinators	p-value
PD-dementia				
Patients, n	21	9	12	
Men, n (%)	8(38.1)	6 (66.7)	2 (16.7)	0.032*
Age at PD onset (years)	70.5 ± 5.2	72.3 ± 5.1	69.2 ± 5.0	0.169
Initial daily dose (mg)	284.5 ± 100.1	352.8 ± 100.3	233.3 ± 65.1	0.004*
PD-non dementia				
Patients, n	55	7	48	
Men, n (%)	17(30.9)	3 (42.9)	14 (29.1)	0.370
Age at PD onset (years)	66.1 ± 8.4	64.6 ± 5.0	66.31 ± 8.80	0.203
Initial daily dose (mg)	298.41 ± 141.5	364.3 ± 184.2	288.8 ± 133.9	0.083

Data are expressed as the means ± SD. *p < 0.05 compared to non-hallucinators (t-test or chi-square test).

치매군에서 환각의 유무에 따른 레보도파 용량 비교

비운동성 증상 중 치매군에서 발생빈도가 높았던 환각증상의 유무와 레보도파 초기용량 및 치매 진단시 용량을 비교분석한 결과를 Table 6에 나타내었다. 파킨슨병 치매 환자(21명) 중에서 환각증상을 나타낸 환자(환각군)는 9명, 환각증상을 나타내지 않은 환자(비환각군)는 12명이었다. 환각군은 남자의 비율이 높았으며($p = 0.032$), 레보도파의 초기 복용량은 환각군이 평균 $352.8(\pm 100.3)$ mg, 비환각군이 평균 $233.3(\pm 65.1)$ mg 으로 환각군에서 유의하게 높았고($p = 0.004$), 치매 발병시의 레보도파의 복용량은 환각군에서 더 높았으나 유의한 차이를 보이지는 않았다. 비치매군에서의 레보도파 초기 복용량은 환각군과 비환각군간에 유의한 차이를 나타내지 않았다.

고 찰

본 연구는 파킨슨병으로 레보도파를 복용한 환자들을 대상으로 비운동성 증상의 유무 및 레보도파의 복용량과 파킨슨병에서 치매 발병과의 상관관계에 대하여 조사하였다.

파킨슨병은 치매, 우울, 불안, 정신병적 증상, 자율신경계 이상, 수면장애 등과 같은 다양한 비운동성 증상을 동반한다.¹⁷⁾ 본 연구에서도 파킨슨병 환자(76명) 중 40명(52.6%)의 환자가 치매, 우울, 불안, 수면장애 중 한 가지 이상의 비운동성 증상을 나타냈으며, 이 중에서 치매와 환각의 빈도가 높았다.

파킨슨병에서 나타나는 행동심리 증상은 치매를 동반한 파킨슨병 환자에서 더 자주 나타난다. 파킨슨병 치매 환자(500명)를 대상으로 실시한 연구에 의하면, 파킨슨병 치매 환자 89%는 한 가지 이상의 비운동성 증상을 포함한 행동심리 증상이 나타났고, 이 중에서 우울증, 무감동, 불안, 환각이 가장 많이 나타난 증상이었다.¹⁸⁾ 국내 연구에서는 특발성 파킨슨병 환자에게 인지기능 관련 신경심리검사를 시행하여, 정상인지기능을 보이는 파킨슨병 환자는 정상대조군과 행동심리증상의 빈도

나 점수에서 유의한 차이를 나타내지 않으므로, 파킨슨병에서 행동심리증상의 발생은 인지기능저하의 시작일 가능성이 있고, 모든 행동심리증상의 유병율은 파킨슨병 치매군에서 경도 인지장애를 동반한 파킨슨병군보다 더 높았으며, 특히 발생률이 높았던 망상, 환각, 이상운동(aberrant motor behavior) 증상이 나타나는 경우 파킨슨병 치매로의 진행을 의심해야 함을 제안하였다.¹⁹⁾ 본 연구에서는 우울, 불안, 환각, 불면 중 한 종류 이상의 증상을 나타낸 비율이 파킨슨병 치매 환자에서는 66.7%, 치매가 없는 환자에서는 47.3%로, 파킨슨병 치매 환자에서 더 높게 나타났으나 그 비율은 낮았다. 이것은 본 연구의 대상 환자수가 적었고, 특정 측정도구를 이용한 정확한 검사 결과가 아닌 의무기록 검토를 통한 증상의 검토에 의한 것으로 사료된다. 그러나 환각 증상의 발생은 치매군에서 비치매군보다 유의하게 더 높게 나타나고 치매 발병과의 상관성이 있음을 나타내었다(Table 5). 또한 환각 증상이 발생한 치매 환자의 초기 레보도파 복용량은 환각이 발생하지 않은 치매 환자의 용량에 비하여 유의하게 높게 나타났으나 비치매군에서는 환각군과 비환각군간에 유의한 차이를 나타내지 않았다(Table 6). 이 결과들은 파킨슨병 환자가 레보도파 요법을 시행하는 경우, 레보도파의 초기 복용량이 높으면 환각이 발생할 수 있음을 제시하고 있다.

파킨슨병 치매의 위험인자로는 고연령, 심한 파킨슨병 증상, 자세불안정, 보행장애가 심할 경우, 파킨슨병 시작 시기에 경도 인지 장애가 있는 경우가 제시되고 있다.²⁰⁾ 이외에도 성별(남자), 낮은 교육수준, 환각, 우울증이 제시되고 있으나, 이에 대한 연구결과는 일치되지 않고 있다.²¹⁻²³⁾ 본 연구에서는 치매군과 비치매군에서 성별의 차이는 없었으나, 파킨슨병 발병 연령은 치매군이 비치매군보다 유의하게 더 높았다. 그러나 이상운동증, 우울증, 불안 증상은 치매군보다 오히려 비치매군에서 더 높았고, 불면증의 발생 비율은 치매군에서 더 높게 나타났으나 두 군간에 차이는 없었다. 또한, 파킨슨병 치매 환

자는 중·초등학교 이하의 학력을 가진 환자들이 많았으나(20명 중 16명), 비치매군에서는 이와 관련한 기록이 누락되어 유의성은 평가할 수 없었다.

Rosdinom(2011) 등은 파킨슨병의 인지기능장애와 파킨슨병의 심각도가 유의한 상관성이 있음을 보고 하였다.²⁴⁾ 본 연구의 대상환자(76명) 중에서 H&Y 병기의 기록이 있었던 환자는 25명이며, 이 중 치매로 진단받은 환자(9명)의 평균 H&Y 병기는 3.3, MMSE 24점 미만인 환자가 7명으로 Rosdinom(2011) 등의 연구결과와 비슷한 경향을 확인할 수 있었다.

파킨슨병 환자에서 치매 발병의 위험요인을 평가한 연구의 일부는 레보도파 용량과 치매발병과의 연관성이 없음을 보고하고 있다.^{25,26)} Hughes 등의 연구에서는 1일 투여 용량에 따라 4개 그룹으로 나누어 파킨슨병 환자군과 대조군을 비교했을 때 치매 발생률에 차이가 없었다. 젊은 연령에 파킨슨병이 발병한 환자군과 고연령에 발병한 환자군을 비교한 Hietanen 등의 연구에서는 고연령에 발병한 파킨슨병 환자군에서 레보도파 복용한 군이 기억력 및 인지기능이 떨어졌지만 평균 레보도파 용량은 두 연령 그룹에서 비슷했다. 본 연구에서도 파킨슨병 진단 후 초기 6년 동안의 연간 레보도파 평균 1일 복용량은 치매군에서 높은 경향을 보이기는 하였으나 비치매군의 복용량에 비해 통계적으로 유의한 차이를 나타내지는 않았다.

레보도파의 초기 복용량이 450 mg/day 보다 높은 용량은 파킨슨병 치매 발병의 위험요인으로 보고되고 있다.³¹⁾ 본 연구에서는 파킨슨병 치매 환자의 평균 초기 1일 투여 용량은 파킨슨병이 진행됨에 따라 증가되었지만(14명), 치매 진단 시 초기 투여 용량과 비교하여 용량의 증가가 없었던 환자(6명)도 있었으며, 투여용량이 감량된 환자(1명)도 있었다. 레보도파 투여용량 감량의 이유는 증상의 호전이였다. 레보도파의 초기 1일 투여 용량이 450 mg 이상인 환자수가 치매군에 비하여 비치매군에서 더 많았으며, 평균 1일 투여 용량이 오히려 비치매군에서 높았다. 이러한 이유는 레보도파의 투여 용량은 파킨슨병의 운동 증상의 심한 정도와 관련이 있으므로,^{20,24)} 진단 시에 증상이 심한 환자들이 많았거나, 본원에서 파킨슨병 진단 후 약물 복용을 시작한 환자들을 선별하였고, 분석대상 환자를 초기 1일 복용량이 600 mg 이하인 환자들로 선별하였지만, 내원 이전에 다른 병원에서부터 약물 복용을 시작한 환자들이 포함되어 있을 가능성을 배제할 수 없다.

파킨슨병 환자를 대상으로 실시한 5년간의 전향적 연구에서 치매증상이 없었던 환자(261명) 중 평균 추적기간 2.56년 후에 68명(26.1%)에서 치매증상이 나타났으며, 콕스회귀(Cox regression)분석에서 평균 일일 레보도파 용량이 치매 발병의 위험 인자로 나타났다.³²⁾ 본 연구에서도 파킨슨병 환자에서 치매군과 비치매군간의 초기 6년 동안 레보도파 투여용량은 치매군이 비치매군 보다 유의적으로 높게 나타났다(Fig. 1). 파킨슨병 치매 환자들은 1년째 1명, 2년째 4명, 3년째 4명, 4년째

1명, 5년째 6명, 6년째 5명이 치매진단을 받았다. 또한, 복용 첫 해로부터 2년째 및 3년째 증가된 레보도파 용량(레보도파의 증가량)이 비치매군 보다 치매군에서 유의하게 높았으며, 두 군간에 차이를 나타낸 연령과 레보도파의 증가량은 회귀분석에서도 치매 발병의 위험 요인으로 나타났다. 이러한 결과로부터, 파킨슨병 환자의 약물요법 과정에서 레보도파의 복용량의 증가는 치매증상 발현의 요인이라는 것을 제시하고 있다.

본 연구는 단일기관에서 후향적으로 시행한 연구로서 대상 환자의 수가 적어 결과를 일반화하는 데는 한계가 있다. 또한, 비운동성 증상들의 수집이 환자 및 보호자들의 진술에 의한 진료기록에 의해서만 이루어졌고, 관련 증상의 평가도구를 이용한 점수에 따른 정확한 결과가 아니었다. 또한 레보도파의 복용량 증가는 운동증상의 심각도와 관련이 있으나 결측치가 많아 증상의 심각도를 배제하지 못한 점이 한계로 제시될 수 있다.

본 연구의 결과를 종합하면, 파킨슨병 환자의 레보도파 약물요법 과정에서 레보도파의 2년째와 3년째 복용량의 증가량이 비치매군 보다 치매군에서 유의하게 더 높았으며, 레보도파의 용량 증가량과 치매증상의 발현은 상관관계를 나타내었다. 그러므로 파킨슨병 진단 증상 조절을 위하여 레보도파의 복용량을 증량하는 경우에는 치매 발병의 위험성이 고려되어야 한다.

감사의 말씀

본 연구는 한국연구재단(과제번호, 2013R1A1A2058230, 2015-2016; 2016R1D1A3B03930722, 2016-2017)의 지원에 의하여 수행되었음.

참고문헌

1. Fahn S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 991: 1-14.
2. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, *et al.* Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain* 2007; 130: 1787-98.
3. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, *et al.* Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 2001; 56: 730-6.
4. Cheng N, Maeda T, Kume T, *et al.* Differential neurotoxicity induced by L-DOPA and dopamine in cultured striatal neurons. *Brain Res* 1996; 743: 278-83.
5. Bianchine JR. Drug therapy of parkinsonism. *N Engl J Med* 1976; 295: 814-8.
6. Ludin HP, Bass-Verrey F. Study of deterioration in long-term treatment of parkinsonism with L-dopa plus decarboxylase inhibitor. *J Neural Transm* 1976; 38: 249-58.
7. Marsden CD, Parkes JD. "On-off" effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy. *Lancet* 1976; 1: 292-6.
8. Marttila RJ. Diagnosis and epidemiology of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand Suppl* 1983; 95: 9-17.

9. Cunha CD, Angelucci MEM, Canteras NS, *et al.* The lesion of the rat substantianigra pars compacta dopaminergic neurons as a model for Parkinson's disease memory disabilities. *Cell Mol Neurobiol* 2002; 22: 227-37.
10. Cools R, Stefanova E, Barker RA, *et al.* Dopaminergic modulation of high-level cognition in Parkinson's disease: the role of the prefrontal cortex revealed by PET. *Brain* 2002; 125: 584-94.
11. Cheng N, Maeda T, Kume T, *et al.* Differential neurotoxicity induced by L-DOPA and dopamine in cultured striatal neurons. *Brain Res* 1996; 743: 278-83.
12. Jin CM, Yang YJ, Huang HS, *et al.* Induction of dopamine biosynthesis by L-DOPA in PC12 cells: implications of L-DOPA influx and cyclic AMP. *Eur J Pharmacol* 2008; 591: 88-95.
13. Murphy DL, Henry GM, Weingartner H. Catecholamines and Memory: Enhanced verbal learning during L-DOPA administration. *Psychopharmacologia* 1972; 27: 319-26.
14. Cools R, Stefanova E, Barker RA, *et al.* Dopaminergic modulation of high-level cognition in Parkinson's disease: The role of the prefrontal cortex revealed by PET. *Brain* 2002; 125: 584-94.
15. Kostrzewa RM, Kostrzewa JP, Brus R. Neuroprotective and neurotoxic roles of levodopa (L-DOPA) in neurodegenerative disorders relating to Parkinson's disease. *Amino Acids*. 2002; 23(1-3):57-63.
16. Lacy CF, Amstrong LL, Goldman MP, *et al.* (2009-2010) Drug information handbook 18th ed : Lexi-Comp Inc.
17. Shulman LM, Taback RL, Bean J, *et al.* Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; 16: 507-10.
18. Aarsland D, Brønneck K, Ehrt U, *et al.* Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 36-42.
19. Han IT, Ha CK, Hong CG, *et al.* Behavioral and psychological symptoms in patients with Parkinson's disease according to cognitive function. *Dementia and Neurocognitive Disorders* 2012; 11: 104-10.
20. Kim JW, Cheon SM, Park MJ, *et al.* Cognitive impairment in Parkinson's disease without dementia: subtypes and influences of age. *J Clin Neurol* 2009; 5: 133-8.
21. Emre M, Aarsland D, Brown R, *et al.* Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1689-707.
22. Anang JB, Gagnon JF, Bertrand JA, *et al.* Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology* 2014; 83: 1253-60.
23. Wang Q, Zhang Z, Li L, Wen H, *et al.* Assessment of cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 275-81.
24. Rosdinom R, Fazli A, Ruzyanei NJ, *et al.* Factors associated with cognitive impairment in patients with Parkinson disease: an urban study. *Clin Ter* 2011; 162: 23-9.
25. Hietanen M, Teräväinen H. Dementia and treatment with L-dopa in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1988; 3: 263-70.
26. Hughes TA, Ross HF, Musa S, *et al.* A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 54: 1596-602.
27. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, *et al.* Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 2001; 56: 730-6.
28. Zhu K, van Hilten JJ, Marinus J. Predictors of dementia in Parkinson's disease; findings from a 5-year prospective study using the SCOPA-COG. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 980-5.