

## 파킨슨병 환자의 개인별 Wearing-off 증상 및 해결책 현황 조사를 위한 설문 연구

박미소<sup>1,\*</sup>, 박상수<sup>1</sup>, 류호룡<sup>2</sup>, 편우석<sup>3</sup>, 허왕정<sup>2</sup>, 박신영<sup>2</sup>

<sup>1</sup>대전대학교 대전한방병원 임상시험센터, <sup>2</sup>대전대학교 한의과대학 심계내과학교실, <sup>3</sup>노스이스턴대학교 데이터사이언스학과

### A Questionnaire Study to Investigate the Symptoms and Solutions of Wearing-off in Parkinson's Disease Patients

Miso S. Park<sup>1,\*</sup>, Sang Soo Park<sup>1</sup>, Horyong Yoo<sup>2</sup>, Jaeson Pyeon<sup>3</sup>, Wang Jung Hur<sup>2</sup>, Shin Young Park<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinical Trial Center, Daejeon Korean Medicine Hospital of Daejeon University, <sup>2</sup>Department of Cardiology and Neurology, College of Korean Medicine, Daejeon University, <sup>3</sup>Department of Data Science, Northeastern University

**Objectives:** Parkinson's disease (PD) is currently the most rapidly increasing degenerative brain disease due to population aging and westernization of lifestyle. Levodopa is the most commonly used drug to manage PD symptoms. However, levodopa has a problem in that the wearing-off phenomenon occurs as the duration and dose of administration increase. In order to investigate the wearing-off phenomenon in PD patients and devise countermeasures, we conducted a questionnaire survey in Korea.

**Methods:** For the study, a questionnaire with a total of seven items was prepared. Part IV of the MDS-UPDRS (Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale) and the WOQ-9 (9-symptom Wearing-off Questionnaire) were used as references.

**Results:** Of the 48 patients who completed the questionnaire, all 47 patients who completed the questionnaire experienced the wearing-off phenomenon. Only one of the patients diagnosed with PD a year ago did not experience the wearing-off phenomenon. Patients frequently mentioned a lack of sleep and stress as aggravating factors for wearing-off. They also stated that in order to resolve the off-state, they walked, massaged, warmed up the body, stretched and exercised.

**Conclusions:** Because wearing-off is such a common occurrence, it is thought necessary to develop wearing-off prevention and resolution measures that PD patients can use in their daily lives.

**Key Words:** Parkinson disease, Levodopa, Wearing-off, Symptoms, Questionnaire

## 서 론

파킨슨병은 가장 빠르게 증가하고 있는 퇴행성 뇌 질환이다.<sup>1)</sup> 국민건강보험공단 표본 코호트 조사에 의하면 2004~2013년 10년간 국내 유병률이 3.44배 증가하였으며,<sup>2)</sup> 지난 30년간 전 세계적 질병 부담은 2배 이상 증가하였다. 인구 고령화 및 생활 습관의 서구화에 따라 향후 파킨슨병의 유병률은 지속적으로 증가할 것으로 예상된다.<sup>3)</sup> 현재 파킨슨병에

가장 효과적인 약물은 1960년대에 소개된 레보도파이지만, 복용 기간 및 용량이 증가함에 따라 약효가 나타나는 시간이 감소하며, 환자는 운동완서(bradykinesia), 떨림(tremor), 경직(rigidity), 자세불안정(posture instability) 등의 운동증상, 우울, 불안, 공황발작, 인지저하, 피로 등의 비운동증상, 근긴장이상증, 그리고 자율신경실조증 등의 wearing-off (약효 소진) 현상을 경험하게 된다. 레보도파 복용 시작 후 2~5년이 지나면 절반 이상의 파킨슨병 환자에서 wearing-off 현상이 나타나며,<sup>4,5)</sup> 약 11만 명의 국내 환자 중 6만 명 이상이 이로 인한 고통을 경험하고 있을 것으로 추산된다.

국내 연구에서는 12개월 이상 도파민제를 복용한 환자 중 약 절반이 wearing-off 현상을 경험하고 있음이 확인되었으며, 해당 환자들이 약효가 소진된 "off" 상태에서 파킨슨병

투고일: 2023년 7월 13일, 심사일: 2023년 7월 14일, 게재확정일: 2023년 8월 2일

\*교신저자: 박미소, 35235, 대전시 서구 대덕대로 176번길 75

대전대학교 대전한방병원 임상시험센터

Tel: 042-470-9541, Fax: 042-470-9005

E-mail: miso.sophia.park@gmail.com

운동징후의 임상 척도인 통합화된 파킨슨병 평가 척도 (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) Part 3 점수의 상당한(총점 108점 중 8점) 악화가 관찰되었다.<sup>6)</sup> 미국에서 시행된 연구에서는 질문지검사 결과 wearing-off 를 호소하는 환자가 64.9%로 절반 이상이였으나, 운동 질환 전문가인 임상 의들은 36.8%에 대해서만 이를 인식하여 환자의 증상과 의사의 판단 사이 불일치가 있었다.<sup>7)</sup> Wearing-off 현상은 일과 중 갑작스럽게 나타날 수 있으며, 환자들은 이를 이상운동증보다 더 큰 장애로 인식하는 경향이 있다. 현재 하루 중 wearing-off 기간의 비율을 감소시키기 위한 보조 약물 및 수술적 치료방법이 제시되어 있지만 완전한 증상 해소는 불가능하며, 부작용이 따르고 장기적으로 효과가 유지되지 못하는 한계가 있다. 또한, 응급 처치가 필요할 정도로 wearing-off 증상이 심한 경우도 존재하며, 즉효 요법에 대한 수요가 있으나, 현재 미국 등에서 승인된 아포모르핀 (apomorphine) 피하 주사, 설하 필름, 레보도파 흡입 분말은 부작용을 감내하며 사용해야 한다.<sup>8,9)</sup>

Wearing-off 현상은 약동학적 원인에 의하여 나타나는 것으로 여겨지지만, 정확한 원인은 밝혀져 있지 않다. 환자에 따라 wearing-off 증상 및 악화 요인이 다르게 나타나기 때문에, 이에 관한 명확한 정의와 연구가 요구되고 있다. 현재 wearing-off 평가를 위한 스크리닝 검사지만이 잘 개발, 검증되어 있으며, 구체적인 심각도를 평가할 수 있는 검증된 척도는 부재하며, 환자 교육을 바탕으로 한 일지 작성을 통한 평가가 권장되고 있다.<sup>5)</sup> 보다 최근에는 웨어러블 디바이스를 활용한 모니터링 기술을 활용하여 파킨슨병 환자의 wearing-off 현상을 연구하려는 시도가 생겨나고 있다. 파킨슨병 환자 개개인의 생활패턴, wearing-off 증상 및 악화 요인이 다양한 것으로 나타나 맞춤형 접근 방식이 필요할 것으로 보인다.<sup>10)</sup>

Wearing-off 현상은 파킨슨병 환자 삶의 질 저하의 주요 원인이기 때문에 이에 대한 해결책과 대책 마련이 필요하다. Wearing-off에 대한 해결책을 마련하기 위한 연구 진행에 앞서 국내 파킨슨병 환자에서 나타나는 wearing-off 현상의 증상과 양상을 확인할 필요가 있으며, 또 환자들이 이를 해결하기 위하여 현재 어떠한 방법을 활용하고 있는지에 관한 파악이 필요하여 본 연구에서는 환자 설문을 통하여 이를 구체화하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

2023년 대전대학교 대전한방병원에 내원한 파킨슨병 환자를 대상으로 설문을 시행하였다. 익명 설문을 위한 대전대학교 기관생명윤리위원회 심의면제를 받았다(IRB no. DJDSKH-23-E-14). 총 60명의 파킨슨병 환자를 대상으로

설문을 시행하였으며, 그중 정보 누락이 없는 48건에 대하여 결과를 분석하였다.

### 2. 연구 도구

연구를 위하여 총 7개 문항으로 구성된 설문지를 작성하였다. 대상자의 나이, 성별과 함께, 문항 1에서는 파킨슨병 진단 연월을 설문하였다. 문항 2의 경우 현재 파킨슨병 약물 복용 여부를 설문하였으며, 문항 3에서는 파킨슨병 약물이 효능을 발휘하지 못하여 나타나는 off 시간이 하루 중 전체 깨어 있는 시간에서 차지하는 비율(%), 문항 4에서는 off 시간을 예측할 수 있는지에 관한 여부를 설문하였다. 문항 5에서는 떨림, 동작 느려짐, 기분의 변화, 경직, 통증/쑤심, 손의 민첩성 감소, 정신이 흐릿하고 생각이 느려짐, 불안/공황발작, 근육에 쥐남 등 9가지 파킨슨병 약효 소진 관련 증상 각각에 대해 평소 해당 증상이 나타나는지와, 파킨슨병 약물 복용 시 해당 증상이 완화되는지를 설문하였다. 문항 6에서는 off 상태를 더 악화시키는 요인이 있는지, 그리고 문항 7에서는 off 상태에서 이를 해소하기 위한 자신만의 해결책이 있는지를 설문하였다. 기술통계치인 평균(mean), 표준편차(standard deviation), 최빈값(mode)을 사용하여 결과를 분석하였다.

파킨슨병 약효 소진 관련 설문 문항은 운동 장애 협회-통합형 파킨슨병 평가 척도(MDS-UPDRS, Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale) Part IV 및 약효 소진과 관련되는 9개 증상에 대한 wearing-off 설문지(WOQ-9, 9-symptom wearing-off questionnaire)의 문항들을 참고하여 작성하였다. MDS-UPDRS Part IV는 파킨슨병 환자의 운동성 합병증(motor complication)을 평가하기 위한 문항으로 구성되어 있다.<sup>11)</sup> 본 설문에서는 운동성 합병증뿐 아니라 다양한 off 증상에 관하여 포괄적으로 조사하고자 하였으므로, MDS-UPDRS Part IV의 일부 문항을 참고하여 하루 중 깨어 있는 시간 동안 나타나는 off 시간의 비율(%)과 해당 시간의 예측 가능 여부에 관한 질문을 포함하였다. 또한, WOQ-9는 국제 운동 질환 전문가들로 wearing-off Working Group에 의하여 개발된 기존의 32개 문항으로 되어 있던 32개 증상에 대한 wearing-off 설문지(WOQ-32, 32-symptom wearing-off questionnaire)에서 가장 유의미하고 중요한 9개 증상을 추려낸 설문지로,<sup>12)</sup> 이를 활용하면 wearing-off를 경험하는 파킨슨병 환자들을 빠르게 스크리닝할 수 있다.<sup>13)</sup> 본 설문을 통하여 파킨슨병 환자들에게 나타나는 wearing-off 증상의 종류를 파악하고자 하여 WOQ-9에 포함된 9개 증상을 활용하여 설문 조사를 진행하였다.

## 결 과

### 1. 인구학적 특성

정보 누락 없이 설문을 완료한 총 48명의 대상자 나이는 평균 61.1세였으며, 표준편차는 7.7이었다. 50대 이하는 21명(43.8%), 60대는 20명(41.7%), 70대 이상은 7명(14.6%)이었다. 성별은 남성이 16명(33.3%), 여성이 32명(66.7%)으로 여성이 많았다. 48명의 대상자의 파킨슨병 진단 시점은 평균 6.7년 전이었으며, 표준편차는 4.3년이었다. 설문에 참여한 환자 중 파킨슨병으로 진단받은 후 1~5년이 지난 환자가 21명(43.8%), 6~10년이 지난 환자가 17명(35.4%), 11년 이상 지난 환자가 10명(20.8%)이었다(Table 1).

### 2. 파킨슨병 약물 off 시간의 비율 및 예측 가능 여부

설문을 완료한 대상자들은 모두 현재 파킨슨병 약물을 복용하는 중이었다. 하루 중 깨어 있는 시간 동안 파킨슨병 약물이 효능을 발휘하지 못하는 off 시간이 0~25% 사이라고 응답한 대상자는 23명(47.9%), 26~50% 사이라고 응답한 대상자는 22명(45.8%), 51~75% 사이라고 응답한 대상자는 2명(4.1%), 76~100% 사이라고 응답한 대상자는 1명(2.1%)이었다.

보다 구체적으로, 파킨슨병을 진단받은 후 1~5년이 지난 21명의 환자 중에서는 off 시간의 비율이 0~25% 사이라고 응답한 경우가 12명(57.1%), 26~50% 사이라고 응답한 경우가 9명(42.9%)이었으며, 50% 이상이라고 응답한 경우는 없었다. 파킨슨병을 진단받은 후 6~10년이 지난 17명의 환자 중에서는 off 시간의 비율이 0~25% 사이라고 응답한 경우가 8명(47.1%), 26~50% 사이라고 응답한 경우가 8명(47.1%), 그리고 76~100% 사이라고 응답한 경우가 1명(5.9%)이었다. 파킨슨병을 진단받은 후 11년 이상 지난 10명의 환자 중에서는 off 시간 비율이 0~25% 사이라고 응답한 경우가 3명(30.0%), 26~50% 사이라고 응답한 경우가 5명(50.0%), 51~75% 사이라고 응답한 경우가 2명(20.0%)이었다. 이를 통하여 파킨슨병 진단 후 시간이 오래 경과한 환자일수록 하루 중 off 시간의 비율이 커지는 경향을 확인할 수 있었다(Table 2).

Table 1. Demographic Characteristics

|             |                                |
|-------------|--------------------------------|
| 대상자 수       | 48명                            |
| 50대 이하      | 21명 (43.8%)                    |
| 60대         | 20명 (41.7%)                    |
| 70대 이상      | 7명 (14.6%)                     |
| 나이          | 61.1±7.7                       |
| 성별          | 남성 16명 (33.3%), 여성 32명 (66.7%) |
| 파킨슨병 진단 시점  | 6.7±4.3년                       |
| 진단 후 1~5년   | 21명 (43.8%)                    |
| 진단 후 6~10년  | 17명 (35.4%)                    |
| 진단 후 11년 이상 | 10명 (20.8%)                    |

Off 시간이 나타나는 시간을 예측 가능한지를 묻는 항목에서는 거의 예측 불가능하다(0~25%)고 응답한 경우가 13명(27.1%), 가끔 예측 가능하다(26~50%)고 응답한 경우가 13명(27.1%), 대체로 예측 가능하다(51~75%)고 응답한 경우가 14명(29.2%), 거의 대부분 또는 항상 예측 가능하다(76~100%)고 응답한 경우가 7명(14.6%)이었다. 전체 48명의 대상자 중에서 설문 결과상으로 off가 나타나지 않는 대상자는 파킨슨병으로 진단받은 후 1년이 지난 환자 1명(2.1%)이었다.

보다 구체적으로, 파킨슨병을 진단받은 후 1~5년이 지난 21명의 환자 중에서는 off 시간을 거의 예측 불가능하다(0~25%)고 응답한 경우가 5명(23.8%)이었으며, 가끔 예측 가능하다(26~50%)고 응답한 경우가 8명(38.1%), 대체로 예측 가능하다(51~75%)고 응답한 경우가 4명(19.0%), 거의 대부분 또는 항상 예측 가능하다(76~100%)고 응답한 경우가 3명(14.3%)이었다. 파킨슨병을 진단받은 후 6~10년이 지난 17명의 환자 중에서는 off 시간을 거의 예측 불가능하다(0~25%)고 응답한 경우가 7명(41.1%)이었으며, 가끔 예측 가능하다(26~50%)고 응답한 경우가 3명(17.6%), 대체로 예측 가능하다(51~75%)고 응답한 경우가 4명(23.5%), 거의 대부분 또는 항상 예측 가능하다(76~100%)고 응답한 경우가 3명(17.6%)이었다. 파킨슨병을 진단받은 후 11년 이상 지난 10명의 환자 중에서는 off 시간을 거의 예측 불가능하다(0~25%)고 응답한 경우가 1명(10.0%)이었으며, 가끔 예측 가능하다(26~50%)고 응답한 경우가 2명(20.0%), 대체로 예측 가능하다(51~75%)고 응답한 경우가 6명(60.0%), 거의 대부분 또는 항상 예측 가능하다(76~100%)고 응답한 경우가 1명(10.0%)이었다(Table 3). 이를 통하여 파킨슨병 진단 후 시간이 10년 이상 오래 경과한 환자인 경우 off 시간을 대체로 예측할 수 있다고 응답하는 경향성을 확인할 수 있었다. 설문을 진행하였던 집단에서는 파킨슨병 진단 후 6~

Table 2. Time Spent in the Off State

| 하루 중 Off 시간(%)    | 인원 수 (%)    |
|-------------------|-------------|
| 0~25              | 23명 (47.9%) |
| 진단 후 1~5년 (21명)   | 12명 (57.1%) |
| 진단 후 6~10년 (17명)  | 8명 (47.1%)  |
| 진단 후 11년 이상 (10명) | 3명 (30.0%)  |
| 26~50             | 22명 (45.8%) |
| 진단 후 1~5년 (21명)   | 9명 (42.9%)  |
| 진단 후 6~10년 (17명)  | 8명 (47.1%)  |
| 진단 후 11년 이상 (10명) | 5명 (50.0%)  |
| 51~75             | 2명 (4.1%)   |
| 진단 후 1~5년 (21명)   | 0명 (0%)     |
| 진단 후 6~10년 (17명)  | 0명 (0%)     |
| 진단 후 11년 이상 (10명) | 2명 (20.0%)  |
| 76~100            | 1명 (2.1%)   |
| 진단 후 1~5년 (21명)   | 0명 (0%)     |
| 진단 후 6~10년 (17명)  | 1명 (5.9%)   |
| 진단 후 11년 이상 (10명) | 0명 (0%)     |

Table 3. Predictability of the Off State

| Off 시간 예측 가능 여부     | 인원 수 (%)    |
|---------------------|-------------|
| 거의 예측 불가능하다(0~25%)  | 13명 (27.1%) |
| 진단 후 1~5년(21명)      | 5명 (23.8%)  |
| 진단 후 6~10년(17명)     | 7명 (41.1%)  |
| 진단 후 11년 이상(10명)    | 1명 (10.0%)  |
| 가끔 예측 가능하다(26~50%)  | 13명 (27.1%) |
| 진단 후 1~5년(21명)      | 8명 (38.1%)  |
| 진단 후 6~10년(17명)     | 3명 (17.6%)  |
| 진단 후 11년 이상(10명)    | 2명 (20.0%)  |
| 대체로 예측 가능하다(51~75%) | 7명 (14.6%)  |
| 진단 후 1~5년(21명)      | 4명 (19.0%)  |
| 진단 후 6~10년(17명)     | 4명 (23.5%)  |
| 진단 후 11년 이상(10명)    | 6명 (60.0%)  |
| Off가 나타나지 않음        | 1명 (2.1%)   |
| 진단 후 1~5년(21명)      | 3명 (14.3%)  |
| 진단 후 6~10년(17명)     | 3명 (17.6%)  |
| 진단 후 11년 이상(10명)    | 1명 (10.0%)  |

Table 4. Number of Patients Experiencing Each Wearing-off-Related Symptom

| Wearing-off 관련 증상 | 인원 수 (%)    |
|-------------------|-------------|
| 떨림                | 32명 (66.7%) |
| 동작 느려짐            | 42명 (87.5%) |
| 기분의 변화            | 35명 (72.9%) |
| 경직                | 36명 (75.0%) |
| 통증 및 쑤심           | 38명 (79.2%) |
| 손의 민첩성 감소         | 42명 (87.5%) |
| 정신이 흐릿하고 생각이 느려짐  | 33명 (68.8%) |
| 불안 및 공황발작         | 25명 (52.1%) |
| 근육에 쥐남            | 39명 (81.3%) |

10년이 경과한 환자군에서 off 시간을 거의 예측 불가능하다고 응답한 빈도가 가장 높게 나타났다.

### 3. Wearing-off 관련 증상

본 연구에서는 떨림, 동작 느려짐, 기분의 변화, 경직, 통증 및 쑤심, 손의 민첩성 감소, 정신이 흐릿하고 생각이 느려짐, 불안 및 공황발작, 근육에 쥐남 등 9가지 파킨슨병 wearing-off 관련 증상 각각에 대해 평소 해당 증상이 나타나는지와, 파킨슨병 약물 복용 시 해당 증상이 완화되는지를 설문하였다. 각각의 증상을 경험하고 있는 환자 수와 비율은 Table 4와 같다. 총 9가지 증상 중에서 9가지가 모두 나타나는 환자는 14명(29.2%), 8가지가 나타나는 환자는 9명(32.1%), 7가지가 나타나는 환자는 4명(8.3%), 6가지가 나타나는 환자는 8명(16.7%), 5가지가 나타나는 환자는 6명(12.5%), 4가지가 나타나는 환자는 2명(4.2%), 3가지가 나타나는 환자는 3명(6.3%), 1가지가 나타나는 환자는 1명(2.1%), 0가지가 나타나는 환자가 1명(2.1%)이었다(Table 5). 설문 조사 결과 총 48명의 환자 중 wearing-off 현상이 아직 나타나지 않은 환자는 파킨슨병을 진단받은 지 1년이 경과한 환자 1명이었으며, 나머지 47명의 환자에게는 wearing-off 현상 및

Table 5. The Number of Wearing-off-Related Symptoms Experienced by the Patient

| Wearing-off 관련 증상 수 | 인원 수 (%)    |
|---------------------|-------------|
| 9가지                 | 14명 (29.2%) |
| 8가지                 | 9명 (32.1%)  |
| 7가지                 | 4명 (8.3%)   |
| 6가지                 | 8명 (16.7%)  |
| 5가지                 | 6명 (12.5%)  |
| 4가지                 | 2명 (4.2%)   |
| 3가지                 | 3명 (6.3%)   |
| 2가지                 | 0명 (0%)     |
| 1가지                 | 1명 (2.1%)   |
| 0가지                 | 1명 (2.1%)   |

관련 증상이 나타났다.

#### 1) 떨림

떨림이 나타난다고 응답한 환자는 32명(66.7%)이었다. 그중 남성이 11명(34.4%), 여성이 21명(65.6%)이었다. 떨림 증상이 있다고 보고한 32명의 환자 중 50대 이하는 14명(43.8%, 전체 50대 이하 환자 중 66.7%), 60대는 14명(43.8%, 전체 60대 환자 중 70.0%), 70대 이상은 4명(12.5%, 전체 70대 이상 환자 중 57.1%)이었다. 또한, 32명의 환자 중 파킨슨병 진단 후 5년 이내인 환자가 13명(40.6%, 전체 5년 이내 환자 중 61.9%), 6~10년 경과한 환자가 12명(37.5%, 전체 6~10년 경과 환자 중 70.6%), 11년 이상 경과한 환자가 7명(21.9%, 전체 11년 이상 경과 환자 중 70%)이었다. 떨림 증상이 없다고 보고한 16명의 환자 중에서는 50대 이하가 7명(43.8%), 60대는 6명(37.5%), 70대 이상은 3명(18.8%)이었다. 16명의 환자 중 파킨슨병 진단 후 5년 이내인 환자가 8명(50.0%), 6~10년 경과한 환자가 5명(31.3%), 11년 이상 경과한 환자가 3명(18.8%)이었다.

떨림이 나타나는 환자 중 파킨슨병 약물 복용으로 해당 증상이 완화된다고 응답한 비율은 68.8% (22명)로 나타났다. 그중 50대 이하가 10명(45.5%), 60대가 10명(45.5%), 70대 이상이 2명(9.1%)이었다. 22명의 환자 중 파킨슨병을 진단받은 지 5년 이내인 환자가 6명(27.3%), 6~10년 지난 환자가 10명(45.5%), 11년 이상 지난 환자가 6명(27.3%)이었다.

약물 복용으로도 떨림이 완화되지 않는다고 응답한 환자들은 10명(31.3%)이었으며, 그중 50대 이하가 4명(40.0%), 60대가 4명(40.0%), 70대가 2명(20.0%)이었다. 10명의 환자 중 파킨슨병을 진단받은 지 5년 이내인 환자가 7명(70.0%), 진단 후 6~10년이 지난 환자가 2명(20.0%), 11년 이상 지난 환자가 1명(10.0%)이었다.

#### 2) 동작 느려짐

동작 느려짐 증상을 가지고 있는 환자는 42명(87.5%)이었다. 그중 남성이 15명(35.7%), 여성이 27명(64.3%)이었다. 동작 느려짐 증상이 있다고 보고한 42명의 환자 중 50대 이하는 17명(40.5%, 전체 50대 이하 환자 중 81.0%), 60대는 18명(42.8%, 전체 60대 환자 중 90.0%), 70대 이상은 7

명(16.7%, 전체 70대 이상 환자 중 100%)이었다. 또한, 42명의 환자 중 파킨슨병으로 진단받은 지 5년 이내인 환자가 17명(40.5%, 전체 5년 이내 환자 중 81.0%), 6~10년 경과한 환자가 15명(35.7%, 전체 6~10년 경과 환자 중 88.2%), 11년 이상 지난 환자가 10명(26.2%, 전체 11년 이상 경과 환자 중 100%)이었다. 동작 느려짐 증상이 없다고 보고한 6명의 환자 중에서는 50대 이하가 4명(66.7%), 60대가 2명(33.3%)이었다. 6명의 환자 중 파킨슨병 진단 후 5년 이내인 환자가 4명(66.7%), 6~10년 경과한 환자가 2명(33.3%)이었다.

동작 느려짐 증상이 파킨슨병 약물 복용으로 완화된다고 응답한 비율은 81.0% (34명)였다. 그중 50대 이하가 15명(44.1%), 60대가 13명(38.2%), 70대 이상이 6명(17.6%)이었다. 34명의 환자 중 파킨슨병으로 진단받은 지 5년 이내인 환자가 12명(35.3%), 6~10년 경과한 환자가 13명(38.2%), 11년 이상 경과한 환자가 9명(26.5%)이었다.

동작 느려짐 증상이 나타나는 환자 중 파킨슨병 약물 복용으로 완화되지 않는다고 응답한 환자들은 8명(19.0%)이었으며, 그중 50대 이하가 2명(25.0%), 60대가 5명(62.5%), 70대 이상이 1명(12.5%)이었다. 8명의 환자 중 파킨슨병을 진단받은 지 5년 이내인 환자가 5명(62.5%), 6~10년 지난 환자가 2명(25.0%), 11년 이상 지난 환자가 1명(12.5%)이었다.

### 3) 기분의 변화

파킨슨병으로 인한 우울, 불안 등의 기분의 변화가 있다고 응답한 환자는 35명(72.9%)이었다. 그중 남성이 11명(31.4%), 여성이 24명(68.6%)이었다. 50대 이하의 17명(48.6%, 전체 50대 이하 환자 중 81.0%), 60대는 13명(37.1%, 전체 60대 환자 중 65.0%), 70대 이상은 5명(14.3%, 전체 70대 이상 환자 중 71.4%)이었다. 또한, 35명의 환자 중 파킨슨병으로 진단받은 지 5년 이내인 환자가 14명(40.0%, 전체 5년 이내 환자 중 66.7%), 6~10년 경과한 환자가 12명(34.3%, 전체 6~10년 경과 환자 중 70.6%), 11년 이상 경과한 환자가 9명(25.7%, 전체 11년 이상 경과 환자 중 90.0%)이었다.

파킨슨병 약물 복용으로 해당 증상이 완화된다고 응답한 비율은 80.0% (28명)였다. 그중 50대 이하가 13명(46.4%), 60대가 10명(35.7%), 70대 이상이 5명(17.9%)이었다. 28명의 환자 중 파킨슨병을 진단받은 지 5년 이내인 환자가 11명(39.3%), 6~10년 경과한 환자가 9명(32.1%), 11년 이상 경과한 환자가 8명(28.6%)이었다.

파킨슨병으로 인한 기분 변화가 나타난다고 응답한 환자 중 파킨슨병 약물 복용으로 완화되지 않는다고 응답한 환자들은 7명(20%)이었으며, 그중 50대 이하가 4명(57.1%), 60대가 3명(42.9%)이었다. 7명의 환자 중 파킨슨병을 진단받은 지 5년 이내인 환자가 3명(42.9%), 6~10년이 지난 환자가 3명(42.9%), 11년 이상 지난 환자가 1명(14.3%)이었다.

### 4) 경직

경직 증상이 있다고 응답한 환자는 36명(75.0%)이었다. 그중 남성이 9명(25.0%), 여성이 27명(75.0%)이었다. 50대 이하의 17명(47.2%, 전체 50대 이하 환자 중 81.0%), 60대는 16명(44.4%, 전체 60대 환자 중 80%), 70대 이상은 3명(8.3%, 전체 70대 이상 환자 중 42.9%)이었다. 경직 증상이 있다고 응답하였던 36명 중 파킨슨병으로 진단받은 지 5년 이내인 환자가 17명(47.2%, 전체 5년 이내 환자 중 81.0%), 6~10년 경과한 환자가 12명(33.3%, 전체 6~10년 경과 환자 중 70.6%), 11년 이상 경과한 환자가 7명(19.4%, 전체 11년 이상 경과 환자 중 70.0%)이었다.

파킨슨병 약물 복용으로 경직 증상이 완화된다고 응답한 비율은 83.3% (30명)였다. 그중 50대 이하가 15명(50.0%), 60대가 12명(40.0%), 70대 이상이 3명(10.0%)이었다. 30명의 환자 중 파킨슨병을 진단받은 지 5년 이내인 환자가 14명(46.7%), 6~10년 경과한 환자가 10명(33.3%), 11년 이상 경과한 환자가 6명(20.0%)이었다.

약물 복용으로도 경직 증상이 완화되지 않는다고 응답한 6명(16.7%)의 환자 중 50대 이하가 2명(33.3%), 60대가 4명(66.7%)이었다. 6명의 환자 중 파킨슨병을 진단받은 지 5년 이내인 환자가 3명(50.0%), 6~10년이 지난 환자가 2명(33.3%), 11년 이상 지난 환자가 1명(16.7%)이었다.

### 5) 통증 및 쑤심

통증 및 쑤심 증상이 있다고 응답한 환자는 38명(79.2%)이었으며, 그중 남성이 11명(28.9%), 여성이 27명(71.1%)이었다. 38명의 환자 중 50대 이하의 17명(44.7%, 전체 50대 이하 환자 중 81.0%), 전체 50대 이하 환자 중 61.9%), 60대는 17명(44.7%, 전체 60대 환자 중 85.0%), 70대 이상은 4명(10.5%, 전체 70대 이상 환자 중 57.1%)이었다. 파킨슨병으로 진단받은 지 5년 이내인 환자는 17명(44.7%, 전체 5년 이내 환자 중 81.0%), 6~10년 경과한 환자는 15명(39.5%, 전체 6~10년 경과 환자 중 88.2%), 11년 이상 경과한 환자는 6명(15.8%, 전체 11년 이상 경과 환자 중 60.0%)이었다.

파킨슨병 약물 복용으로 통증 및 쑤심 증상이 완화된다고 응답한 비율은 71.1% (27명)였다. 그중 50대 이하의 13명(48.1%), 60대는 11명(40.7%), 70대 이상은 3명(11.1%)이었다. 통증 및 쑤심 증상을 보고한 27명의 환자 중 파킨슨병을 진단받은 지 5년 이내인 환자가 10명(37.0%), 6~10년 경과한 환자가 12명(44.4%), 11년 이상 경과한 환자가 5명(18.5%)이었다.

약물 복용으로도 통증 및 쑤심 증상이 완화되지 않는다고 응답하였던 11명(28.9%)의 환자 중 50대 이하가 4명(36.3%), 60대가 6명(54.5%), 70대 이상이 1명(9.1%)이었다. 11명의 환자 중 파킨슨병을 진단받은 지 5년 이내인 환자가 7명(63.6%), 6~10년이 지난 환자가 3명(27.3%), 11년 이상 지난 환자가 1명(9.1%)이었다.

**6) 손의 민첩성 감소**

손의 민첩성이 감소하였다고 응답한 환자는 42명(87.5%)이었으며, 그중 남성이 14명(33.3%), 여성이 28명(66.7%)이었다. 42명의 환자 중 50대 이하가 20명(47.6%, 전체 50대 이하 환자 중 95.2%), 60대가 16명(38.1%, 전체 60대 환자 중 80.0%), 70대 이상이 6명(14.3%, 전체 70대 이상 환자 중 85.7%)이었으며, 파킨슨병으로 진단받은 지 5년 이내인 환자는 19명(45.2%, 전체 5년 이내 환자 중 90.5%), 6~10년이 지난 환자는 14명(33.3%, 전체 6~10년 경과 환자 중 82.4%), 11년 이상 지난 환자가 9명(21.4%, 전체 11년 이상 경과 환자 중 90.0%)이었다.

파킨슨병 약물 복용으로 손의 민첩성 감소 증상이 완화된다고 응답한 비율은 66.7% (28명)였다. 그중에서 50대 이하가 12명(42.9%), 60대가 11명(39.3%), 70대 이상이 5명(17.9%)이었다. 파킨슨병으로 진단받은 지 5년 이내인 환자가 12명(42.9%), 6~10년 경과한 환자가 9명(32.1%), 11년 이상 경과한 환자가 7명(25.0%)이었다.

약물 복용으로도 손의 민첩성이 회복되지 않는다고 응답하였던 14명(33.3%)의 환자 중 50대 이하가 8명(57.1%), 60대가 5명(35.7%), 70대 이상이 1명(7.1%)이었다. 14명의 환자 중 파킨슨병을 진단받은 지 5년 이내인 환자가 6명(50.0%), 6~10년이 지난 환자가 5명(35.7%), 11년 이상 지난 환자가 2명(14.3%)이었다.

**7) 정신이 흐릿하고 생각이 느려짐**

정신이 흐릿하고 생각이 느려진다고 응답한 환자는 33명(68.8%)이었다. 그중 남성이 10명(30.3%), 여성이 23명(69.7%)이었다. 50대 이하가 16명(48.5%, 전체 50대 이하 환자 중 76.2%), 60대가 13명(39.4%, 전체 60대 환자 중 65.0%), 70대 이상이 4명(12.1%, 전체 70대 이상 환자 중 57.1%)이었으며, 파킨슨병으로 진단받은 지 5년 이내인 환자는 14명(42.4%, 전체 5년 이내 환자 중 66.7%), 6~10년 경과한 환자는 11명(33.3%, 전체 6~10년 경과 환자 중 64.7%), 11년 이상 경과한 환자는 8명(24.2%, 전체 11년 이상 경과 환자 중 80.0%)이었다.

파킨슨병 약물 복용으로 정신이 흐릿하고 생각이 느려지는 증상이 완화된다고 응답한 비율은 72.7% (24명)였다. 그중에서 50대 이하가 10명(41.7%), 60대가 10명(41.7%), 70대 이상이 4명(16.7%)이었다. 24명의 환자 중 파킨슨병을 진단받은 지 5년 이내인 환자가 10명(41.7%), 6~10년 경과한 환자가 7명(29.2%), 11년 이상 경과한 환자가 7명(29.2%)이었다.

약물 복용으로도 정신이 흐릿하고 생각이 느려지는 증상이 완화되지 않는다고 응답하였던 9명(27.3%)의 환자 중 50대 이하가 6명(66.7%), 60대가 3명(33.3%)이었다. 9명의 환자 중 파킨슨병을 진단받은 지 5년 이내인 환자가 4명(44.4%), 6~10년이 지난 환자가 4명(44.4%), 11년 이상 지

난 환자가 1명(11.1%)이었다.

**8) 불안 및 공황발작**

불안 및 공황발작이 있다고 응답한 환자는 25명(52.1%)이었다. 그중 남성이 9명(36.0%), 여성이 16명(64.0%), 50대 이하가 15명(60.0%, 전체 50대 이하 환자 중 71.4%), 60대가 6명(24.0%, 전체 60대 환자 중 30.0%), 70대 이상이 4명(16.0%, 전체 70대 이상 환자 중 57.1%)이었다. 파킨슨병으로 진단받은 지 5년 이내인 환자는 11명(44.0%, 전체 5년 이내 환자 중 52.4%), 6~10년 경과한 환자는 9명(36.0%, 전체 6~10년 경과 환자 중 52.9%), 11년 이상 경과한 환자는 5명(20.0%, 전체 11년 이상 경과 환자 중 50.0%)이었다.

파킨슨병 약물 복용으로 불안 및 공황발작 증상이 완화된다고 응답한 비율은 80% (20명)였다. 그중 50대 이하가 11명(55.0%), 60대가 5명(25.0%), 70대 이상이 4명(20.0%)이었다. 파킨슨병으로 진단받은 지 5년 이내인 환자가 20명의 환자 중 9명(45.0%), 6~10년 경과한 환자가 6명(30%), 11년 이상 경과한 환자가 5명(25.0%)이었다.

약물 복용으로도 불안 및 공황발작이 완화되지 않는다고 응답하였던 5명(20.0%)의 환자 중 50대 이하가 4명(80.0%), 60대가 1명(20.0%)이었다. 5명의 환자 중 파킨슨병을 진단받은 지 5년 이내인 환자가 2명(40.0%), 6~10년 지난 환자가 3명(60.0%)이었다.

**9) 근육에 쥐남**

근육에 쥐가 나는 증상이 있다고 응답한 환자는 39명(81.3%)이었다. 그중 남성이 12명(30.8%), 여성이 27명(69.2%)이었다. 50대 이하는 18명(46.2%, 전체 50대 이하 환자 중 85.7%), 60대는 15명(38.5%, 전체 60대 환자 중 75.0%), 70대 이상은 6명(15.4%, 전체 70대 이상 환자 중 85.7%)이었다. 파킨슨병으로 진단받은 지 5년 이내인 환자가 16명(41.0%, 전체 5년 이내 환자 중 76.2%), 6~10년 경과한 환자가 14명(35.9%, 전체 6~10년 경과 환자 중 82.4%), 11년 이상 지난 환자가 9명(23.1%, 전체 11년 이상 경과 환자 중 90.0%)이었다.

파킨슨병 약물 복용으로 근육에 쥐가 나는 증상이 완화된다고 응답한 비율은 66.7% (26명)였다. 그중 50대는 13명(50.0%), 60대는 9명(34.6%), 70대 이상은 4명(15.4%)이었다. 파킨슨병으로 진단받은 지 5년 이내인 환자는 10명(38.5%), 6~10년 경과한 환자는 11명(42.3%), 11년 이상 경과한 환자는 5명(19.2%)이었다.

약물 복용으로도 근육에 쥐남 증상이 완화되지 않는다고 응답하였던 13명(33.3%)의 환자 중 50대 이하가 5명(38.5%), 60대가 6명(46.2%), 70대 이상이 2명(15.4%)이었다. 13명의 환자 중 파킨슨병을 진단받은 지 5년 이내인 환자가 6명(46.2%), 6~10년이 지난 환자가 3명(23.1%), 11년 이상 지난 환자가 4명(30.8%)이었다.

#### 4. Wearing-off 약화 요인 및 해결책

##### 1) Wearing-off 약화 요인

전체 응답자 중 21명이 wearing-off를 약화시키는 요인에 관한 응답을 하였다. 그중 '수면 부족'을 언급한 경우가 14건, '스트레스'를 언급한 경우가 13건, '과로'를 언급한 경우가 5건, '약의 부작용'을 언급한 경우가 2건, '변비'를 언급한 경우가 1건, '신경쇠'를 언급한 경우가 1건, '비 오는 날'을 언급한 경우가 1건 있었다.

##### 2) Wearing-off 해결책

전체 응답자 중 18명이 wearing-off 해결책에 관한 응답을 하였다. '걷기'를 언급한 경우가 5건, '마사지' 또는 '몸을 따뜻하게 하기'를 언급한 경우가 5건, '스트레칭' 또는 '운동'을 언급한 경우가 4건, '약 복용', '음악을 들으며 걷거나 휴식 취하기'를 언급한 경우가 각각 2건, '실내 자전거 타기', '등산', '자연 속 휴식', '호흡', '노래', '즐겁고 기쁜 생각 하기', '약 분복', '약 중단'을 언급한 경우가 각각 1건 있었다. '아직 1년차 초기 파킨슨병이어서 모르는 것이 많다', '용기를 갖고 극복하려고 노력하고, 방법을 연구하고 있다'는 응답도 각각 1건씩 있었다.

### 고찰 및 결론

1960년대부터 파킨슨병의 증상을 조절하기 위한 약물로 레보도파(levodopa)가 사용되었으나, 레보도파는 장기간 복용 시 "on-off"로 특징지어지는 효과의 변동 문제가 나타난다는 것이 곧 밝혀졌다.<sup>14,15)</sup> "On"은 레보도파 복용 시 약효가 나타나 파킨슨병 증상이 호전되는 상태, 그리고 "off"는 약효가 소진되어 파킨슨병 증상이 나타나거나 심해지는 상태를 지칭한다. 이러한 on-off 효과는 레보도파의 복용 기간 및 복용량이 증가할수록 심해지게 된다.<sup>4,15)</sup> 1976년 Marsden과 Parkes는 off 관련 임상 증상으로 이른 아침 운동불능(early-morning akinesia), 동결 현상(freezing episodes), 약효가 지속되는 시간의 짧아짐, 운동이상증(dyskinesia) 등이 관찰됨을 언급하였다.<sup>4)</sup> "On-off" 개념이 등장하였던 초창기에는 이러한 표현을 파킨슨병의 운동증상에 국한적으로 사용하였다. 그러나 이후 레보도파 복용 시 파킨슨병의 비운동증상 또한 개선된다는 사실이 확인되어 최근에는 "on-off"라는 표현을 파킨슨병의 동작 느려짐, 안정 시 떨림, 경직 등의 운동증상 및 불안, 우울, 인지 기능의 변동, 자율신경 증상, 하지불안증후군 등의 비운동증상에 대하여 포괄적으로 사용하는 추세이다.<sup>16)</sup> Stacy 등은 파킨슨병의 다양한 wearing-off 증상을 평가하기 위하여 포괄적인 증상 목록을 선별하여 개발한 32개 증상에 대한 WOQ-32를 활용하여 환자가 직접 작성하게 하였을 경우, 파킨슨병을 전문으로 하는 의사가 판단을 내리는 경우에 비하여 wearing-off 현상을 경험하는 환자를 훨씬 더 많이 스크리닝할 수 있음을 확인하였

다.<sup>7)</sup> 저자들은 또한 32개 증상 중 보다 중요한 19개 및 9개 증상을 추려낸 WOQ-19, 그리고 WOQ-9 설문지를 개발하여 wearing-off를 빠르게 스크리닝할 수 있도록 하였다.<sup>5,12)</sup>

WOQ-9 설문지에 의하면, 9개 증상 중 하나 이상이 존재하면서, 파킨슨병 약물 복용으로 해당 증상이 소실되는 경우를 wearing-off 현상이 나타나는 것으로 간주한다.<sup>12)</sup> 이러한 사실을 바탕으로 보았을 때, 본 연구에서는 총 48명의 환자 중 파킨슨병을 진단받은 지 1년이 지난 1명을 제외한 47명의 환자에서 모두 wearing-off 현상이 나타나는 것으로 확인되었다. 비록 본 연구의 대상자 수가 많지는 않으나, 설문에 참여한 환자 48명 중 파킨슨병을 진단받은 지 1년이 지난 환자는 총 4명이었기 때문에, 파킨슨병으로 진단받고 레보도파를 복용한 지 1년 정도 지난 환자 집단에서도 상당한 비율이 wearing-off 현상을 경험하고 있을 가능성을 확인 가능하였다. 실제로, WOQ-32 설문지를 개발하였던 Stacy 등 또한 wearing-off 현상이 기존에는 레보도파 치료 후 5~10년 이후 절반 이상의 환자에서 나타난다고 알려졌던 반면, 더 근래의 연구에서는 레보도파 치료 후 2년 이내에 절반가량의 환자에서 나타난다고 보고되어 있다고 언급한 바 있다.<sup>7)</sup> 또한, 환자들이 직접 작성한 자기 보고식 설문지가 임상 의사들의 판단에 비하여 민감도가 지나치게 높을 가능성도 배제할 수는 없지만, 기존에는 wearing-off 증상이 운동증상에 주로 국한되어 개념 지어졌다는 점을 고려하면, 환자들이 주관적으로 경험하는 비운동증상을 포괄한 자기 보고식 설문서 wearing-off 현상 여부를 확인할 때 고려되어야 할 필요가 있으며, 이를 토대로 보았을 때 상당수의 환자가 레보도파 복용 후 1년 이내에 wearing-off를 경험하는 것으로 보인다.<sup>7)</sup> 이는 본 연구의 설문 결과와도 일치하며, 따라서 wearing-off 현상은 거의 대다수의 파킨슨병 환자들이 경험하고 있다고 결론지을 수 있을 것이다.

본 연구에서 진행한 설문 조사 결과 WOQ-9에 포함된 9개 증상 중 파킨슨병 환자들이 가장 흔히 경험하는 증상은 동작 느려짐(42명, 87.5%)과 손의 민첩성 감소(42명, 87.5%)였다. 그다음으로 흔히 경험하는 증상은 근육에 쥐남(39명, 81.3%), 통증 및 쓰임(38명, 79.2%)이었다. 해당 증상이 있다고 보고한 환자 중 약물 복용으로 해소된다고 보고하였던 비율이 비교적 높은 증상은 경직(83.3%에서 완화되었음), 동작 느려짐(81.0%에서 완화되었음)이었던 반면, 근육에 쥐남(66.7%에서 완화되었음), 손의 민첩성 감소(66.7%에서 완화되었음), 떨림(68.8%에서 완화되었음), 그리고 통증 및 쓰임(71.1%에서 완화되었음)은 비교적 약물 복용으로 해소되는 비율이 낮은 것으로 나타났다. 많은 파킨슨병 환자들이 현재 통상적인 치료로 가장 널리 활용되고 있는 도파민제 복용만으로는 복합적인 증상들을 해소할 수 없는 상황이며, wearing-off 현상 또한 상당수가 경험하고 있는 것으로 나타

나, 파킨슨병 환자들의 미충족된 수요에 대한 대책 마련이 절실한 상황이다. 설문 결과에 의하면 상당수의 환자가 wearing-off의 악화 요인으로 수면 부족과 스트레스를 언급하였으며, wearing-off를 해결하기 위하여 걷기, 마사지, 온찜질, 스트레칭, 운동 등을 언급하였다. 이를 참고하여 향후 파킨슨병 환자들이 일상에서 활용 가능한 wearing-off 예방 및 해결 방안을 마련할 필요가 있을 것으로 사료된다.

### 감사의 말씀

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건 의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임(과제고유번호: HF20C0174).

### REFERENCES

1. Dorsey E, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The emerging evidence of the Parkinson pandemic. *J Parkinson Dis*. 2018;8(1):S3-8.
2. Lee JE, Choi JK, Lim HS, Kim JH, Cho JH, Kim GS, et al. The prevalence and incidence of Parkinson's disease in South Korea: a 10-year nationwide population-based study. *J Korean Neurol Assoc*. 2017;35(4):191-8.
3. Dorsey ER, Bloem BR. The Parkinson pandemic—a call to action. *JAMA Neurol*. 2018;75(1):9-10.
4. Marsden CD, Parkes JD. "On-off" effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy. *Lancet*. 1976;307(7954):292-6.
5. Antonini A, Martinez-Martin P, Chaudhuri RK, Merello M, Hauser R, Katzenschlager R, et al. Wearing-off scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord*. 2011;26(12):2169-75.
6. Seo JH, Cheon SM, Kim JW. The Correlation of ON and OFF Status With Clinical Characteristics in Patients With Parkinson's Disease. *J Mov Disord*. 2008;1(2):65-70.
7. Stacy M, Bowron A, Guttman M, Hauser R, Hughes K, Larsen JP, et al. Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. *Mov Disord*. 2005;20(6):726-33.
8. Olanow CW, Poewe W, Rascol O, Stocchi F. On-demand therapy for OFF episodes in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2021;36(10):2244-53.
9. Factor SA, Molho ES. Emergency department presentations of patients with Parkinson's disease. *Am J Emerg Med*. 2000;18(2):209-15.
10. Victorino JN, Shibata Y, Inoue S, Shibata T. Understanding Wearing-Off Symptoms in Parkinson's Disease Patients using Wrist-Worn Fitness Tracker and a Smartphone. *Procedia Comput Sci*. 2022;196:684-91.
11. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008;23(15):2129-70.
12. Stacy M, Hauser R, Oertel W, Schapira A, Sethi K, Stocchi F, et al. End-of-dose wearing off in Parkinson disease: a 9-question survey assessment. *Clin Neuropharmacol*. 2006;29(6):312-21.
13. Antonini A, Martinez-Martin P, Chaudhuri RK, Merello M, Hauser R, Katzenschlager R, et al. Wearing-off scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord*. 2011;26(12):2169-75.
14. Damásio AR, Castro-Caldas A, Levy A. The on-off effect. *Adv Neurol*. 1973;3:11-22.
15. Sweet RD, McDowell FH. Five years' treatment of Parkinson's disease with levodopa: therapeutic results and survival of 100 patients. *Ann Intern Med*. 1975;83(4):456-63.
16. Chou KL, Stacy M, Simuni T, Miyasaki J, Oertel WH, Sethi K, et al. The spectrum of "off" in Parkinson's disease: what have we learned over 40 years?. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;51:9-16.