

파킨슨병 변증 유형 및 지표 분포에 대한 전향적 다기관 관찰연구 프로토콜

조혜연^{1,2}, 권오진¹, 서복남³, 박성욱^{4*}, 유호룡^{5*}, 장정희^{1*}

¹한국한의학연구원 한의과학연구부, ²과학기술연합대학원대학교 한의융합과학, ³한국한의학연구원 임상연구협력팀
⁴경희대학교 한의과대학 순환·신경내과, ⁵대전대학교 한의과대학 심계내과학교실

An Observational Multi-Center Study Protocol for Distribution of Pattern Identification and Clinical Index in Parkinson's Disease

HuiYan Zhao^{1,2}, Ojin Kwon¹, Bok-Nam Seo³, Seong-Uk Park^{4*}, Horyong Yoo^{5*}, Jung-Hee Jang^{1*}

¹KM Science Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine

²Korea Convergence Medical Science, University of Science & Technology (UST), Campus of Korea Institute of Oriental Medicine

³Clinical Research Coordinating Team, Korea Institute of Oriental Medicine

⁴Dept. of Cardiology and Neurology, College of Korean Medicine, Kyung Hee University

⁵Dept. of Internal Korean Medicine, College of Korean Medicine, Daejeon University

ABSTRACT

Objectives: This study investigated the pattern identification (PI) and clinical index of Parkinson's disease (PD) for personalized diagnosis and treatment.

-
- 투고일: 2024.02.20, 심사일: 2024.03.26, 게재확정일: 2024.03.26
 - Corresponding author: Jung-Hee Jang KM Science Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine, 1672 Yuseong-gu, Daejeon, Republic of Korea
TEL: +82-42-868-9384 FAX: +82-42-868-9395
E-mail: jee3838@kiom.re.kr
 - Corresponding author: Seong-Uk Park Stroke & Neurological Disorders Center, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, 892 Dongnam-ro, Gangdong-gu, Seoul, Republic of Korea
TEL: +82-2-440-6217 FAX: +82-2-440-6074
E-mail: seonguk.kr@gmail.com
 - Corresponding author: Horyong Yoo Clinical Trial Center, Daejeon Korean Medicine Hospital 75, Daedeok-daero 176 beon-gil, Seo-gu, Daejeon, South Korea
TEL: +82-42-470-9490 FAX: +82-42-470-9486
E-mail: horyong.yoo@gmail.com
 - This research was funded by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korean government (NRF-2021R1I1A2048890), Republic of Korea.
 - * These authors share the corresponding authorship.

Methods: This prospective observational multi-center study recruited 100 patients diagnosed with PD from two Korean medicine hospitals. To cluster new subtypes of PD, items on a PI questionnaire (heat and cold, deficiency and excess, visceral PI) were evaluated along with pulse and tongue analysis. Gait analysis was performed and blood and feces molecular signature changes were assessed to explore biomarkers for new subtypes. In addition, unified PD rating scale II and III scores and the European quality of life 5-dimension questionnaire were assessed.

Results: The clinical index obtained in this study analyzed the frequency statistics and hierarchical clustering analysis to classify new subtypes based on PI. Moreover, the biomarkers and current status of herbal medicine treatment were analyzed using the new subtypes. The results provide comprehensive data to investigate new subtypes and subtype-based biomarkers for the personalized diagnosis and treatment of PD patients. Ethical approval was obtained from the medical ethics committees of the two Korean medicine hospitals. All amendments to the research protocol were submitted and approved.

Conclusions: An objective and standardized diagnostic tool is needed for the personalized treatment of PD by traditional Korean medicine. Therefore, we developed a clinical index as the basis for the PI clinical evaluation of PD.

Trial Registration: This trial is registered with the Clinical Research Information Service (CRIS) (KCT0008677)

Key words: Parkinson's disease, pattern identification, clinical evaluation index, survey

1. 서 론

파킨슨병(Parkinson's Disease)은 뇌의 흑색질이 파괴되면서 도파민이 부족하여 발생하는 질환으로 퇴행성뇌질환 중에서 두 번째로 흔한 신경 질환이다¹. 파킨슨병의 병태 생리는 중추신경계의 신경 경로 변성과정에서 여러 신경전달 물질(Pathways of neuronal degeneration, lewy body pathology)이 관여하여, 다양한 임상 증상을 유발한다². 또한, 질병이 진행됨에 따라 여러 임상증상이 추가로 발견되는데, 초기에는 떨림, 경직, 서행 등의 증상 위주로 나타나고, 중기에는 표준치료제 부작용인 이상운동증이 뚜렷하며, 말기에는 자세불안정과 보행장애 증상이 특징적이다^{1,3}. 게다가, 파킨슨병의 질병 진행 속도는 환자별로 상이하³, 개인 별로 질병 예후에 대한 지속적인 재평가가 필요하고 이에 따라 치료 방법도 변경되어야 한다.

파킨슨병의 임상적 진단기준은 1988년에 공식적으로 첫 번째로 발표된 영국 파킨슨병 학회 뇌 은행 진단(UK Parkinson's Diseases Society Brain Bank criteria)이 가장 유용하게 활용되고 있다⁴. 이 진단 기준은 3가지 단계로 이루어졌는데, 1단계는 파킨슨병 특징적인 운동 증상인 서동, 떨림, 경직 등의 유무를 평가한다. 2단계는 파킨슨병 이외의 질환과

감별 진단하고, 3단계는 보조기준으로 파킨슨병 진단에 부합되는 증상들의 유무를 검토한다⁴. 아직까지 파킨슨병을 확진할 수 있는 진단법이 부재하여 파킨슨병의 특징적인 임상증상이 진단에 중요한 요소로 활용되고 있으며, 파킨슨병의 정밀진단을 위해 임상증상을 활용한 서브타입 분류 연구가 보고되고 있다⁵⁻⁷. 파킨슨병 임상증상을 활용한 고전적인 서브타입 분류는 특정 운동증상의 우세 정도로 분류하는데, 떨림우세형(tremor dominant) 및 자세불안정과 보행장애 우세형(Postural instability and gait disturbance dominant)으로 나뉜다⁵. 이외에도 파킨슨병 비운동증상의 중요성에 대한 관심이 높아지면서⁶, 비운동 증상을 반영한 서브타입 연구들이 보고되고 있다. 최근 파킨슨병 운동 및 비운동 증상의 주요 임상 증상(dominant clinical symptom) 및 질병 심각도(disease severity)를 활용한 서브타입 분류에 관한 여러 연구들이 보고되고 있다^{6,7}.

한의학에서 변증은 개별 환자의 임상 증상과 징후를 망문문진(望聞問切)을 통해 수집해서 추론 과정을 통해 질병의 위치, 성질, 원인 상태를 종합적으로 결정하는 진단 방식⁸으로, 한국, 중국, 일본 등 동아시아 전통의학에서 많이 사용되고 있다⁸. 동일한 질환에서 변증 진단 및 분류를 통해 환자별로 최적의 한의학적 중재 방법을 효율적으로 할

용할 수 있는 장점이 있다⁹. 다만, 변증 진단에 기반한 치료는 한의사의 주관적인 판단으로 결정되므로 진단 기준의 객관화가 어렵기 때문에, 이를 보완할 수 있는 객관적이고 표준화된 변증 진단 기술이 필요하다¹⁰.

파킨슨병은 다양한 운동 및 비운동 증상이 발현되므로, 질병을 전체주의(holistic) 관점에서 접근하여 종합적으로 분석하는 변증 진단법이 파킨슨병 증상 관리에 유용하다. 변증은 각 질환마다 나타나는 특성이 다르므로 질환 맞춤 객관적인 변증 진단 기술을 연구하는 것이 바람직하다. 그럼에도 불구하고, 지금까지 타당도가 검증된 한의 변증 설문 도구는 주로 한열 허실 변증¹¹⁻¹³, 장부 변증¹⁴ 같은 질병의 성질 중심으로 개발되었으며, 파킨슨병의 다양한 임상 증상을 토대로 한 변증 분류 및 변증 도구 개발에 대한 선행 연구는 없었다¹⁵. 본 연구팀은 파킨슨병 변증 지표 선별을 위한 선행연구로서 문헌 조사¹⁶ 및 후향적 진자의무기록 분석을 수행했고, 도출된 변증 지표를 토대로 파킨슨병 변증분류에 적합한 설문지 문항을 선정했다. 이러한 선행연구를 바탕으로, 본 연구에서는 파킨슨병에 특화된 변증 유형 실태 조사 및 한열, 허실과 장부 변증 설문지 문항들을 기반으로 한 변증 지표를 활용하여 새로운 변증 서브타입 개발을 위한 전향적 다기관 관찰연구를 수행하고자 한다. 이 연구 결과는 국내 임상 현장을 반영한 파킨슨병 특화한의 진단 분류 및 치료에 활용될 수 있을 것이다. 또한, 임상현장에서 활용할 수 있는 객관적이고 표준화된 파킨슨병 평가지표를 발굴함으로써, 향후 파킨슨병 맞춤 한의 표준 변증 설문지 개발의 근거를 마련하고자 한다.

II. 연구방법

이 연구의 프로토콜은 연구 실시기관 기관생명윤리위원회(Institutional review board, IRB)의 승인을 득했다: 대전대학교 대전한방병원(DJDSKH-22-BM-17),

강동경희대학교 한방병원(KHNMC0H 2023-02-004)

1. 대 상

연구 참여기관에 내원하는 파킨슨병 환자 중 자발적 참여의사가 있는 자를 모집한다. 선정 및 제외기준은 아래와 같다.

1) 선정기준

- 만 19세 이상 성인 남녀

- 영국 파킨슨병학회 뇌은행 진단 기준(UK Parkinson's Diseases Society Brain Bank criteria)에 따른 파킨슨병을 진단받은 자

- Hoehn and Yahr 1-4단계에 해당되는 자

- 본 연구에 대한 자세한 설명을 듣고 완전히 이해했으며, 자의로 참여를 결정하고 주의사항을 준수하기로 서면 동의한 자

2) 제외기준

- 파킨슨 플러스(다발성 뇌신경계 위축, 진행성 핵상신경마비, 피질기저핵변성, 미만성 루이소체병 등)로 진단 혹은 의심되는 자

- 파킨슨병과 관련 없는 신경정신학적으로 중요한 병력이 있거나 현재 질환을 앓고 있는 경우

- 평가에 방해되지 않도록 중등도 이상의 인지장애를 제외시키기 위해, 치매진단 받은 자는 제외

- 약물 또는 알코올 남용 병력이 있는 자

- 스크리닝 전 6개월 이내에 급성 중증 뇌혈관 질환(뇌경색, 뇌출혈), 심장질환(심근경색, 심부전 등), 악성종양의 현병력이 있는 자로, 이를 위한 적극적인 치료를 받고 있는 자

- 기타 사유로 인하여 연구책임자가 연구 참여에 부적합하다고 판단한 자

3) 예상 연구대상자 수 및 산출 근거

본 임상 연구는 탐색적 임상 연구이며 조사연구에 해당된다. 관찰연구는 대상자 수 산출의 통계적 근거를 제시하기 어렵고, 연구의 특성상 본 임상 연구와 관련된 사전 연구 자료 및 결과가 전무하다. 또한, 본 임상 연구는 유효성을 평가하는 연구가 아니므로 대상자 수 산출을 위한 통계적 가설

과 효과 크기를 가정 및 설정할 수 없다. 이 연구는 국내 파킨슨병 환자의 변증 유형 및 변증 지표를 조사하기 위한 전향적 관찰연구로 군집분석 및 군 간 비교, 변증 분포, 연구 기간 및 임상 현실 등을 고려하여 파킨슨병 환자 100명으로 산정한다.

2. 방법

연구대상자가 임상연구에 참여할 것을 자의로서면으로 동의하고 선정 및 제외 기준에 적합하면 파킨슨병 환자의 인구학적 정보, 파킨슨병 질환 정보, 투여된 항파킨슨병 표준치료제 및 한약 처방 세부 정보 및 평가 변수를 아래 일정표(Table 1)에 따라 수집하고 기록한다. 인체유래물(혈액검체 및 장내미생물 분석) 연구 및 24주 추적관찰은 대전 대학교 대전한방병원에서 모집하는 대상자에 한해

수행한다¹⁷. 파킨슨병 환자 장내미생물 군집변화에 관한 연구에서, 0, 6, 12개월 장기간 추적관찰을 통해 임상설문지와 대변 장내미생물 평가를 수행한 바 있다¹⁷. 본 연구에서는 6개월 추적관찰을 통해 장내미생물 군집변화와 변증 지표간의 상관관계를 탐색적으로 분석하고자 한다. 또한, 대상자가 만 75세 이상인 경우 동의능력을 평가하기 위한 동의능력평가지를 시행한다. 모든 대상자에게 항파킨슨제 및 증상 개선을 위한 모든 치료를 허용하며, 임상 시험 기간 동안 변경되는 치료에 대해서는 확인하기로 한다. 본 연구는 전향적 관찰연구이므로 한의사의 판단에 따라 대상자에게 적용된 한약 치료가 있을 경우에만 관찰하고 연구 목적으로 추가되는 한약 치료 질치는 없다.

Table 1. Schedule of Enrollment and Clinical Outcomes

Week	Screening	Follow-up ^a
	Week 0	Week 24
Visit No.	Visit 1	Visit 2
Provide informed consent	0	
Confirmation of consent ability (75 years of age or older)	0	
Identification of inclusion and exclusion criteria	0	
Demographics	0	
Medical and disease history	0	0
Physical examination	0	
Vital signs	0	0
Body measurement (Weight/height)	0	
Clinical laboratory examination	0	
Outcome measures	Pattern identification Questionnaire	0
	Pulse and tongue evaluation	0
	UPDRS II, III	0
	Hoehn and Yahr	0
	Gait analysis	0
	EQ-5D	0
Blood collection ^a	0	
Feces collection for molecular analysis ^a	0	0
Identification of concomitant drug change	0	0

UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale, EQ-5D : Euro-Quality of Life-5 Dimension

^aThis item is carried out only at Daejeon Korean Medicine Hospital.

3. 평가

등록된 환자의 스크리닝 방문 및 첫 방문 후 24 주 방문에 연구일정표에 따라 아래의 평가항목을 수집한다. 그 외에 본 연구 참여로 인해 추가되는 방문은 없다. 모든 평가는 항파킨슨 표준치료약의 "ON" 상태에서 진행하며, 표준치료약 복용시간 및 평가시간에 대한 정보를 수집한다.

1) 군집분석을 위해 활용되는 변수

(1) 한의변증 설문지

① 한열 분류 설문

평소 한열 증상 측정¹²하기 위한 자가 보고식 척도 설문으로, 한증 8문항, 열증 7문항의 5점 척도 15문항으로 구성되어 있다. 한증 문항 및 열증 문항 점수를 각각 합산하여 평가하며, 점수가 높을수록 한증 또는 열증 증상이 강한 것으로 평가한다.

② 허실 설문

허증 및 실증 증상 측정하기 위한 자가 보고식 척도 설문으로, 허증 27문항, 실증 26문항으로 구성되어 있다¹³. 허증 설문지는 기허, 혈허, 진액허 문항으로 구분되며, 실증 설문지는 기체, 담음, 어혈 문항으로 구분된다.

③ 장부변증 설문

오장의 병위 변증 측정을 위한 자가 보고식 척도 설문으로, 간, 심, 비, 폐, 신 각각 10문항(2개 문항 중복) 48개 문항의 5점 척도로 구성되어 있다. 각 문항 점수를 각각 합산하여 평가하며, 각 파트의 점수가 높을수록 간, 심, 비, 폐, 또는 신 병위에 강한 것으로 평가한다¹⁴.

(2) 맥진기 및 설진기 측정

① 맥진

맥과검사 기기(DMP-1000plus, 대요메디, 한국; 3-D MAC V.1, 대요메디, 한국)를 활용하여 센서가 요골 동맥부위를 가압하여 압력을 측정하는 방법(Tonometry Method)으로 혈압, 혈관이상, 순환저항, 맥의 특성(8 category)을 검사한다. 맥과검사 기기에서 공통적으로 추출되는 맥상인 부맥과 침맥, 활맥과 삼맥, 지맥과 삭맥 등에 대한 결과값을 얻는다.

② 설진

설영상 촬영장치(Nikon D7000, Nikon, Korea; ST-100, 설택, 한국)를 활용하여 설질, 설태, 치흔에 대한 정보를 얻는다. 혀 영상 촬영된 혀 영상을 통해 설질과 설태의 색상, 설태량 등의 설진 관련 물리량에 대한 결과값을 얻는다.

2) 군집 별 마커 탐색을 위해 활용되는 평가용 변수

(1) Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) II, III¹⁸

파킨슨병 환자의 증상을 객관적으로 측정하여 질병의 경과를 파악하고, 이를 개별적인 비교가 가능하도록 표준화한 평가 도구이다. UPDRS part II는 13항목, 총점 52점으로 일상생활능력을 자기 평가식으로 평가하며, UPDRS part III는 14항목, 총점 108점으로 운동기능을 임상적 관찰을 통해 평가한다.

(2) 웨어러블 보행분석 이어폰 장비(B-Lab system: Reflex, Daejeon, Taejon-jikhalsi, South Korea)

Beflex는 환자 머리의 모션 정보만으로 전문적인 보행분석(gait analysis)을 할 수 있는 웨어러블 이어폰 장비로, 지면반력을 추정하고 보행인자 데이터를 높은 정확도로 얻어 낼 수 있다. 보행 케이던스, 머리각도, 보폭, 수직진폭, 좌우진폭, 좌우균형, 충격, 최대 힘, 다리 강성, 일관성의 지표를 분석할 수 있다.

(3) Euro-Quality of Life-5 Dimension(EQ-5D)¹⁹

환자의 삶의 질 평가를 위한 자가 보고식 척도 설문으로, 운동, 자기관리, 일상 활동, 통증/불편, 근심/우울의 5개 영역으로 구성되어 있으며, 각 영역은 5수준으로 나누어진다. 5개 영역에 대하여 5개의 숫자 조합으로 표현되고, 이를 바탕으로 한국의 삶의 질 가중치를 반영하여 평가한다²⁰.

(4) Hoehn and Yahr²¹

파킨슨병의 중증도를 평가하는데 가장 일반적으로 사용되는 설문이다. 파킨슨병 양측 운동 부전(bilateral motor involvement) 및 보행과 균형 장애에 대한 파킨슨병 기능부전 중증도를 1부터 5까지 척도로 평가하며, 점수가 높을수록 증상이 심각함을 나타낸다.

(5) 혈액 검체 분석

대상자로부터 혈중 α -synuclein양 및 사이토카인 (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-8 등) 변화 분석을 위한 혈액을 총 6 mL 전혈을 수집한다. 파킨슨병 변증 유형별 혈중 α -synuclein양 및 사이토카인 변화의 연관성을 분석한다.

(6) 장내미생물 분석

수집된 대변 검체는 파킨슨병 관련 장내 환경의 미생물 다양성 및 우점종 미생물 Community, diversity의 분석을 수행을 위해 genomic DNA추출 전처리한다. Shoutgun sequencing 방법을 사용하여 분변 내 미생물의 Community, diversity를 조사한다.

4. 분석

모든 통계분석은 양측검정을 원칙으로 하며 유의수준은 5%로 설정한다. 또한, 분석도구는 통계 프로그램 SAS(Ver 9.4, SAS institute, Inc., Cary, NC, USA)을 이용한다. 연속형 자료일 경우 평균(mean) 및 95% 신뢰구간을 제시하고, 범주형 자료일 경우 빈도(frequency) 및 백분율(%)을 제시한다.

1) 군집분석용 변수 통계분석

계층적 군집분석은 비슷한 군집을 묶어 가면서 최종적으로 하나의 케이스가 될 때까지 군집을 묶는 방법이다. 본 연구에서는 한열허실과 장부변증 설문지 문항 기반 한의 변증 임상지표 및 맥진, 설진 등을 포함하는 feature가 다양하여 이를 축소하기 위한 주성분 분석을 선행하고, 이를 통해 선정된 n개의 feature를 활용하여 계층적 군집분석을 수행한다. 추출된 각 군집 별로 인구학적 자료 및 기초자료를 Independent t-test(또는 Wilcoxon rank sum test) 또는 ANOVA test(또는 Kruskal-Wallis test) 방법으로 군 간 차이를 비교한다.

2) 평가용 변수 통계분석

(1) 평가용 변수인 UPDRS, 보행분석, 혈액 검체 등에 대하여 계층적 군집분석 결과에 따라 m개의 군으로 나누고, m개 군의 정규성 여부 및 군별 데이터 크기에 따라 Independent t-test(또는 Wilcoxon

rank sum test) 또는 ANOVA test(또는 Kruskal-Wallis test) 방법으로 군 간 차이를 비교한다.

(2) 필요한 경우 각 군간 방문 별(0주, 24주) 추세 변화에 대한 차이를 비교하기 위하여 선형혼합 모형(Linear mixed model, LMM)을 통해 분석한다.

III. 고찰

파킨슨병에 특화된 변증 유형 조사 및 분류에 관한 연구는 현재까지 제한적이므로¹⁵, 본 전향적 관찰연구에서는 국내 파킨슨병 환자 대상으로 임상증상 및 변증 지표를 수집하여 군집분석을 통한 파킨슨병 맞춤 변증 서브타입을 도출하고자 한다. 또한 변증 서브타입별로 혈액 유래 면역지표 분석과 장내 마이크로바이옴 분석을 통한 바이오마커를 탐색하고자 한다. 뿐만 아니라, 국내 임상현장에서의 한약 치료 현황을 파악함으로써 한의 변증 진단 및 치료의 근거 창출하고자 한다.

파킨슨병은 심한 떨림, 운동 완서, 강직, 자세 불안정 등의 운동 증상을 특징으로 하는 만성 퇴행성 진행성 뇌질환으로, 한의학에서는 진진(顛振), 진도(振掉), 부궐(跗蹶) 등의 범주에 속한다²². 파킨슨병 진단에서 있어서 임상증상은 매우 중요한 요소로 서양의학에서는 영국 파킨슨병 학회 뇌 은행의 임상증상 평가 위주의 진단기준이 통용되고 있다⁴. 한의학에서 변증은 질병의 근본을 명확하게 파악하여 동일한 질병명에 대해서 개별 환자별로 치료 중재의 선택, 종류, 용량을 제공하고 있다. 하지만 변증 이론 체계를 시행하는 과정에서 환자의 주관적인 느낌과 한의사의 주관이 개입됨으로 객관적인 진단에 어려움이 있다²³. 또한 변증 특성상 환자의 개개인의 특성을 중요시하고 각 자료의 축적이 어렵기 때문에 임상에서 특정 질환의 표준화된 변증 진단을 마련하기가 쉽지 않다²⁴. 최근 한의학 고유의 진단법인 변증의 평가 기준을 마련하기 위한 연구로, 아토피피부염²⁵, 암²⁶ 질환에서 변증 판별 도구를 개발하고 이를 이용한 임상시험이 수

행되었다^{27,28}. 이와 마찬가지로, 파킨슨병 증상 및 진행 단계를 고려한 객관적이고 표준화된 한의학적 진단을 위한 평가 도구가 필요하나²⁹, 아직까지 파킨슨병 변증을 다루는 임상연구는 제한적이다. 본 연구를 통해 확인된 근거들을 토대로 향후 파킨슨병 변증을 이용한 연구가 증가될 것으로 기대된다.

파킨슨병 변증 진단에 대한 근거를 마련하기 위한 연구로 파킨슨병 환자 대상 임상시험 문헌을 조사하고 각 문헌에서 제시된 변증 빈도를 분석한 바 있다²⁹. 파킨슨병 다빈도 변증은 간신음허(肝腎陰虛), 기혈양허(氣血兩虛), 담열동풍(痰熱動風), 어혈풍동(瘀滯動風), 기체어혈(氣滯血瘀), 음양양허(陰陽兩虛) 순서였다²⁹. 하지만 위 6개 변증은 중국 문헌 기반으로 도출되었기 때문에, 국내 진료 현장에서의 적용 가능성은 확인하기 어렵다. 게다가, 고전에서 제시하고 있는 변증형은 떨림 또는 전진과 같은 파킨슨병의 일부 증상에 해당되는 변증이다²². 따라서 본 연구팀은 선행연구로서 문헌 기반 조사(선행 A)¹⁶ 및 real-world 기반 후향적 전자의무기록 분석(선행 B) 데이터를 비교 분석함으로써 국내 임상에서 활용할 수 있는 파킨슨병 변증 분포 조사 및 변증 지표를 확보하였다(Fig. 1). 이러한 사전 조사를 통해 본 연구의 평가변수인 한열허실과 장부변증 설문 문항을 선정하였다. 선행 A와 B 연구에서, 변증 지표인 전신 소증(素證) 증상 및 맥진과 설진뿐만 아니라 UPDRS 평가를 통한 파킨슨병 운동 및 비운동 임상증상 등을 조사했다. 파킨슨병 평가항목 초안 검토를 위해 관련 전문가(한의사 2명, 중의사 1명, 머신러닝 전문가 1명, 통계학자 1명)를 구성하였다. 선행 연구 절차는 첫 번째, 문헌 및 전자의무기록 데이터를 확보하였다. 선행 A 연구에서, 변증 진단된 파킨슨병 환자 대상 임상연구에서 제시한 변증 지표를 조사하기 위해, 국외(PubMed, Cochrane Library, EMBASE), 국내(OASIS, Korean Studies Information Service System (KISS), Korea Citation Index(KCI))와 중국(China Network Knowledge Infrastructure(CNKI), Wanfang,

Weipu) 데이터베이스에서 문헌 검색을 했다. 검색식은 파킨슨 병[Parkinson's disease] and (변증 [Pattern Identification or Syndrome Differentiation])으로 검색을 통해 최종 197건 문헌을 채택하였다. 선행 B 연구는 국내 강동경희대학교 한방병원에 내원한 334명의 파킨슨병 입원 및 외래 환자의 전자의무기록을 토대로 변증 지표를 포함한 조사 기준(파킨슨병 진단 시기, 변증명, 처방일, 활력징후, 한의임상지표 및 파킨슨병 임상증상)을 설정했다. 두 번째, 선행 A와 B 연구에서 확보된 파킨슨병 변증 지표는 각 증상지표(feature)별 세부 증상(variable)의 빈도 분석을 통해서 다빈도 증상 지표 도출 및 계층적 클러스터링 기법을 활용한 한의 변증 서브타입을 도출했다. 이러한 선행 연구결과를 토대로 전문가 논의를 통해 파킨슨병 변증 지표 평가항목 발굴을 탐색적으로 진행하였다. 평가항목 선정 기준은 선행 A와 B연구에서 공통적으로 제시된 주요 임상지표, 다빈도 임상지표이고, 이를 바탕으로 전문가 논의를 통해 최종 파킨슨병 한의증상지표 평가항목을 선별했다. 선정된 평가항목은 운동 증상(떨림, 경직, 운동 완서, 자세불안정, 보행장애 및 이상운동), 비운동 증상 및 한의 소증(대변상태, 소변 상태, 통증, 한열 증상, 땀 상태, 갈증, 구진, 구고, 식욕, 호흡, 쇠약, 설진, 맥진) 등이 포함되었다. 하지만 선행 연구결과와는 후향적으로 문헌 및 전자의무기록 데이터를 분석하여 일부 임상증상지표의 경우에 결측치가 많아 제외되었으므로 파킨슨병 환자의 증상을 모두 반영했다고 보기 어려운 한계점이 있다. 또한, 변증지표의 빈도를 기준으로 군집분석을 수행하여 증상의 경중도를 세부적으로 반영하지 못했다. 게다가, 최종적으로 선정된 평가항목들은 데이터 신뢰도와 타당도가 검증되지 않은 문진 형태로 조사되었다는 한계점을 갖고 있다. 따라서, 증상의 경중도가 반영되고 타당도가 검증된 설문을 활용한 전향적 임상지표 데이터 확보가 필요하고, 이를 위해 파킨슨병 변증 유형 및 임상증상 지표 조사를 위한 전향적 다기

관 관찰연구를 수행하고자 한다. 본 연구팀의 선행 연구결과인 변증 지표를 토대로 관찰연구의 평가 변수를 선정하고, 선정된 변증 지표를 포함하고 있는 타당도가 검증된 설문지의 평가항목을 활용하고자 한다. 파킨슨병 증상의 심각도를 세분화하여 평가하기 위해 UPDRS II, III 설문을 활용하고, 한의 소증 평가를 위해 한의변증설문지(한열, 허실, 장부변증)를 활용하고자 한다. 또한, 맥진기와 설진기 측정을 함으로써 객관적인 한의 징후 평가도 수행하고자 한다. 하지만 임상연구 실시기관 간 맥파측정기기 및 설 영상 촬영 기기 모델이 상이하여, 데이터 분석에 한계점이 있다. 따라서, 본 예비연구 결과를 토대로 통일된 측정기기를 확보하여 추후에 대규모 임상 연구 수행이 필요하다. 그럼에도 불구하고, 본 관찰 연구를 통해 한의증상지표 평가항목에 대한 국내 임상현장에서 활용 가능한지 검증함으로써, 파킨슨병 변증 진단의 객관화 및 표준화에 기여하기 위한 예비 근거가 될 것이다.

IV. 결론

1. 전향적 다기관 관찰연구를 통해 파킨슨병 임상 증상 평가 과 한의 변증(한열허실, 장부변증 및 기혈음양허손 변증) 설문을 연계하여 조사함으로써 파킨슨병의 한의 변증 유형 분포를 파악한다.
2. 한의 변증 설문지 중에서 변증지표 항목 및 파킨슨병 임상증상의 경증도 정보를 활용하여 클러스터링 기법을 통한 한의 서브타입 그룹화를 탐색적으로 시도한다.
3. 한의 서브타입 유형별 혈액 유래 면역지표 분석과 장내 마이크로바이옴 분석을 통한 바이오마커를 탐색하고자 한다.
4. 이 연구 결과는 객관적이고 표준화된 파킨슨병 평가지표를 발굴함으로써, 향후 파킨슨병 맞춤형 한의 표준 변증 설문지 개발의 근거 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

감사의 말씀

본 연구는 한국연구재단의 연구비 지원을 받아 수행하였습니다(NRF-2021R1I1A2048890).

참고문헌

1. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3(1):17013.
2. Krüger R, Klucken J, Weiss D, Tönges L, Kolber P, Unterecker S, et al. Classification of advanced stages of parkinson's disease: Translation into stratified treatments. *J Neural Transm (Vienna)* 2017;124(8):1015-27.
3. Alberio T, Bossi AM, Milli A, Parma E, Gariboldi MB, Tosi G, et al. Proteomic analysis of dopamine and α -synuclein interplay in a

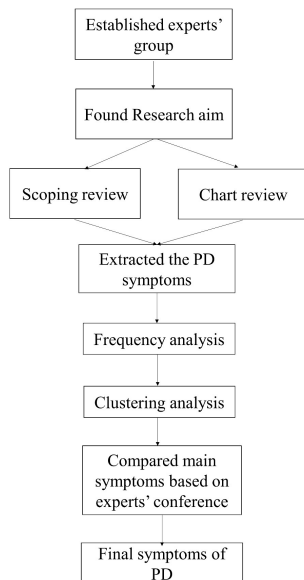


Fig. 1. The process of investigating the frequency symptoms of Parkinson's disease for selection of variables by cluster analysis.

PD : Parkinson's disease

- cellular model of parkinson's disease pathogenesis. *The FEBS journal* 2010;277(23):4909-19.
4. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the lewy body to the pathogenesis of idiopathic parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51(6):745-52.
 5. Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, et al. Variable expression of parkinson's disease: A base-line analysis of the dat atop cohort. *Neurology* 1990;40(10): 1529-34.
 6. Mu J, Chaudhuri KR, Bielza C, de Pedro-Cuesta J, Larrañaga P, Martinez-Martin P. Parkinson's disease subtypes identified from cluster analysis of motor and non-motor symptoms. *Frontiers in aging neuroscience* 2017;9:301.
 7. Lawton M, Baig F, Rolinski M, Ruffman C, Nithi K, May MT, et al. Parkinson's disease subtypes in the oxford parkinson disease centre (opdc) discovery cohort. *Journal of Parkinson's Disease* 2015;5(2):269-79.
 8. World Health Organization. Who traditional medicine strategy: 2014-2023. World Health Organization; 2013, p. 43-4.
 9. Cheon CH, Park SJ, Jang BH, Shin YC, Ko SG. The analysis of usage of symptom differentiation in clinical trials in Korean medicine for cancer patients. *Journal of Society of Preventive Korean Medicine* 2015;19(1):61-70.
 10. Kang KW, Moon JS, Kang BG, Kim BY, Shin MS, Choi SM. The comparison of pattern identification diagnosis according to symptom scale based on obesity pattern identification questionnaire. *J Korean Med Obes Res* 2009; 9(1):37-44.
 11. Jang ES, Yoon JH, Baek YH, Lee SW. Evaluation of reliability and validity for deficiency and excess pattern identification questionnaire. *J Physiol & Pathol Korean Med* 2018;32(3):171-7.
 12. Bae KH, Jang ES, Park KH, Lee YS. Development on the questionnaire of cold-heat pattern identification based on usual symptoms: Reliability and validation study. *Journal of physiology & pathology in Korean Medicine* 2018;32(5):341-6.
 13. Baek YH, Jung KS, Kim YY, Jang ES. Evaluation of validity of deficiency and excess pattern identification questionnaire. *J Physiol & Pathol Korean Med* 2020;34(3):142-8.
 14. Jang ES, Yun YG, Yoo HR, Yoo JE, Kim IC, Park JY, et al. Preliminary study to develop the instrument of Korean medical pattern identification and functional evaluation for five organ. *J Physiol & Pathol Korean Med* 2017; 31(2):126-37.
 15. Jang ES, Kim YY, Lee EJ, Yoo HR, Jung IC. Review on the development state and utilization of pattern identification questionnaire in korean medicine by u code of korean classification of disease. *Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine* 2016;30(2):124-30.
 16. Zhao H, Kwon O, Cha J, Jung IC, Jun P, Jang JY, et al. Exploring traditional medicine diagnostic classification for parkinson's disease using hierarchical clustering. *Complement Med Res* 2024:1-15.
 17. Lubomski M, Xu X, Holmes AJ, Muller S, Yang JY, Davis RL, et al. The gut microbiome in parkinson's disease: A longitudinal study of the impacts on disease progression and the use of device-assisted therapies. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2022;14:875261.
 18. Patrick SK, Denington AA, Gauthier MJ, Gillard DM, Prochazka A. Quantification of the updrs rigidity scale. *IEEE transactions on neural*

- systems and rehabilitation engineering* 2001;9(1): 31-41.
19. Solli O, Stavem K, Kristiansen IS. Health-related quality of life in diabetes: The associations of complications with eq-5d scores. *Health and quality of life outcomes* 2010;8(1):1-8.
 20. Kim SH, Ahn JH, Ock MS, Shin SJ, Park JY, Luo N, et al. The eq-5d-5l valuation study in korea. *Quality of life research* 2016;25(7):1845-52.
 21. Zhao YJ, Wee HL, Chan YH, Seah SH, Au WL, Lau PN, et al. Progression of parkinson's disease as evaluated by hoehn and yahr stage transition times. *Movement Disorders* 2010; 25(6):710-6.
 22. Hong W. Yellow emperor's internal classic plain questions (refined edition). China: Oriental Medical Research Institute Publishing Co., Ltd.: 1995, p. 23-5, 39-40, 119, 303-4.
 23. Park YJ, Park YB. A study on standardization of bian zheng by some statistical methods. *Journal of the society of Korean medicine diagnostics* 2001;5(2):306-30.
 24. Choi SM, Park KM, Jeung CG, Sung HJ, Ahn KS. Study on establishment of criteria for heart disease in oriental medicine. *Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine* 2003;17(4):845-51.
 25. Ahn JH, Yun YH, Kim KS, Jang BH, Ko SG, Choi IH. A literature review for developing the clinical phenotype evaluation system of atopic dermatitis. *The Journal of Korean Medicine Ophthalmology and Otolaryngology and Dermatology* 2016;29(1):145-56.
 26. Park JH, Jung IC, Lee SH, Lee SH, Choi SC, Yoo HS. Reliability and validity analysis of an instrument for pattern identification and evaluation in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Int Korean Med* 2016;37(4):631-44.
 27. Yun Y, Jung W, Kim H, Jang BH, Kim MH, Noh J, et al. Exploring syndrome differentiation using non-negative matrix factorization and cluster analysis in patients with atopic dermatitis. *Computers in Biology and Medicine* 2017;87:70-6.
 28. Lin SC, Chen MF, Li TC, Hsieh YH, Liu SJ. The distribution of yin-deficient symptoms and their relationship on survival rate in cancer patients with yin-deficiency. *The American journal of Chinese medicine* 2008;36(04):655-63.
 29. Chen H, He J, Teng L, Yuan C, Zhang Z. Traditional chinese medicine symptom pattern analysis for parkinson's disease. *J Tradit Chin Med* 2017;37(5):688-94.