

파킨슨씨병 환자에서 Levodopa투여후의 잔여운동장애

연세대학교 의과대학 신경과학교실

손 영 호

—Abstract—

The Residual Motor Disability After Levodopa Supplement in Parkinsonian Patients

Young Ho Sohn, M.D.

Department of Neurology, Yonsei University College of medicine

It has been reported that the antiparkinsonian efficacy of levodopa is reduced after long-term administration. However, main parkinsonian motor symptoms, since they are mainly caused by the deficiency of nigrostriatal dopamine, should be corrected if sufficient dopamine is supplied exogenously. Therefore, the functional decline in patients with long-term levodopa therapy may result either from side-effects such as response fluctuation and abnormal involuntary movements or from progression of dopa-unresponsive parkinsonian symptoms, instead of reduction in levodopa efficacy itself.

To adress this question, we measured residual motor disability during and at 6 hours after continuous intravenous levodopa infusion with optimal dose for at least 16 hours in 54 patients with idiopathic Parkinson's disease. While the basal motor disability is increased according to the advance of symptom duration as well as Hoehn and Yahr stage, the residual motor disability after levodopa supplement is not changed. The duration of levodopa therapy until development of motor fluctuation is significantly shorter in good responder(residual motor disability < 2.0) than in poor responder(residual motor disability ≥ 2.0), and positively correlated to the residual motor disability. These findings suggest; first, the functional decline observed in parkinsonian patients with chronic levodopa therapy mainly results from motor fluctuation and/or progression of dopa-unresponsive symptoms, not from decline of

levodopa efficacy itself on cardinal motor symptoms; second, the parkinsonian patients with good levodopa response may develop motor fluctuation earlier than those with poor response.

서 론

Levodopa (Sinemet/Madopar; 이하 LD라함)는 아직까지 파킨슨씨병(이하 PD라함) 환자의 치료제 중 그 효과가 가장 우수한 약제로 알려져 있다. 그러나 실제로 PD환자에게 LD를 부여해보면 이에 대한 반응은 환자에 따라 매우 다양하며, 어떤 환자에서는 파킨슨 증상이 완전히 좋아지는 경우도 있으나 일부의 환자에서는 충분한 양의 LD를 부여하였음에도 불구하고 상당한 정도의 운동장애가 남아있는 것을 관찰할 수 있다. PD의 주요 운동증상(즉, 진전, 경직, 운동완서)은 흑질선조체로 도파민의 부족에 기인하는 것으로 알려져 있으며(Ehringer와 Hornykiewicz, 1960; Ballard 등, 1985), 그에 따라 충분한 양의 LD를 부여하여 도파민의 부족을 보상한다면 이론적으로 모든 PD환자에서 운동장애 증상이 완전히 소실되어야 할 것이다. 따라서 충분한 양의 LD를 부여하였음에도 불구하고 일부 PD환자에서 관찰되는 잔여 운동장애의 기전에 대한 의문을 갖게 되었으며, 첫째 부여된 LD가 체내에서 도파민으로 전환되기는 하나 원래 체내에서 정상적으로 생성된 도파민의 작용과는 다른 작용기전을 갖을 가능성과, 둘째로 파킨슨씨병의 운동증상이 도파민의 부족 외에 다른 병변에 기인할 가능성을 고려할 수 있을 것으로 생각된다.

외부로부터 부여되는 LD에 의해 생성된 도파민의 작용 기전은 체내에서 정상적으로 생성된 도파민과는 다른 것으로 알려져 있다(Melamed 등, 1980; Melamed, 1990). 그러나 이와같은 차이는 장기간 LD를 투여 받은 환자들에서 나타나는 부작용의 한 원인으로 생각되고는 있으나, LD의 용량에 따른 반응의 특성(dose-response curve)상 일정량 이상의 LD를 부여하였을 때 약효의 기간이 길어지기는 하지만 반응의 정도는 더 이상 좋아지지 않는 것으로 알려져 있다(Nutt, 1987). 이를 전제로 한데 통상적인 LD제제에도 최대의 반응을 유도하는 때에는 큰 문제가 없는 것으로 생각된다. 따라서 PD 환자에서 LD의 투여로 최

대의 효과를 기대할 수 있다면 LD 투여후에 남아있는 운동장애는 약제 자체의 문제에 기인하는 것으로 보기는 어려우며, 도파민 부족이외의 병변에 의한 가능성이 더 많을 것으로 생각된다.

PD에서 도파민이외에도 norepinephrine이나 serotonin등의 신경전달물질에도 변화가 있는 것으로 보고되고 있으나, 이러한 물질들의 변화는 PD의 운동증상보다는 자율신경장애, 우울증 및 freezing 등 LD에 잘 반응하지 않는 증상들과 밀접한 관계가 있는 것으로 생각되고 있으므로(Kondo, 1984; Mayeux 등, 1984; Stern 등, 1984; Kostic 등, 1987), LD 투여후의 잔여 운동장애와는 관련성이 적을 것으로 생각된다. 따라서 이와같은 잔여 운동장애의 증상은 아마도 선조체의 도파민 수용체와 그 이후 경로(즉, 선조체-흑질-시상-대뇌의 운동피질로 연결되는 경로)의 변화때문에 나타날 가능성이 높은 것으로 생각되며, 따라서 PD가 진행함에 따라 이러한 연결부 경로의 병변도 악화되는가 하는 의문이 제기될 수 있다. 기존의 보고에 의하면 장기간의 LD 투여후에 약제의 효과가 점차 감소하는 것으로 알려져 있으나(Lieberman 등, 1972; Markham과 Diamond, 1981; Rinne, 1981), 이러한 연구들이 환자의 운동장애 정도보다는 일상생활에서의 기능에 대한 척도를 사용함으로써, 실제 운동증상 자체에 대한 LD의 효과는 감소되지 않을 것이라는 견해들이 늘어나고 있다(Juncos, 1992). 이에 실제로 PD가 진행됨에 따라 도파민 부족이외의 병변에 기인할 것으로 생각되는 잔여 운동장애가 증가하는지를 보기위해, 다양한 stage의 PD 환자들을 대상으로 LD를 지속적으로 정맥주사한 뒤 남아있는 잔여 운동장애를 측정하여 비교, 분석하였다.

연구대상 및 방법

연구대상은 54명의 특발성 PD환자로 진단된 후 최소 6개월이상 경구용 LD제제의 투약을 받고 있는 환자들을 선택하였다. 대상환자의 연령은 29세에서 78세로, 평균(±표준오차) 연령은 59(±1.4)세였으며,

남자가 44명이었고 여자가 10명이었다. 유행기간은 평균 $11(\pm 0.7)$ 년이었고, LD치료기간은 평균 $8.6(\pm 0.7)$ 년이였다. Hoehn and Yahr stage(Hoehn과 Yahr, 1967) II가 13명, stage III가 20명이었고, stage IV와 V에 속하는 환자들은 각각 17명과 4명이였다.

모든 대상환자들에게 적정용량(optimal dose; 이상 운동등의 부작용을 최소화하면서 최대의 항 파킨슨효과를 낼 수 있는 LD의 용량)의 LD(65.4 ± 4.1 mg/hour)를 정맥주사를 통해 최소 16시간이상 지속적으로 투여하였으며, 이때 부작용의 방지를 위해 LD투여 1시간전부터 데 3시간마다 carbidopa 50mg을 경구 투여하였다. 대상환자들중 경구용 LD제제 이외의 약물은 내원 7일전부터 중단하도록 하였으며, LD의 정맥투여 중에는 저단백식사를 제공하였다. 16시간이상 지속적인 LD 투여로 환자의 상태가 최대의 항파킨슨 효과를 경험하는 상태임을 확인한 후 운동장애의 정도를 측정하여 이를 잔여운동장애(residual motor disability)로 정의하였고, 이후 약물의 투여를 중단한 뒤 6시간후에 환자의 상태가 평소에 경험하던 최대의 파킨슨 증상과 같거나 더 심한 정도임을 확인하고 운동장애의 정도를 측정하여 기본운동장애(basal motor disability)로 정의하였다. 이때 운동장애의 정도는 modified Columbia rating scale을 이용하였는데, 정상은 0, 가장 심한 증상은 4로 하여, 진진과 경직은 몸통근육과 사지에서 각각 측정하고 운동완서와 보행장애는 점진적으로 측정하여, 최대 점수를 48점으로 계산하였다. 세부적인 기준은 UPDRS-motor score와 동일한 방식을 이용하여 측정하였다. 잔여운동장애가 2점 미만인 환자들은 good responder로, 그 이상인 환자들은 poor responder로 각각 정의하였다.

모든 자료는 평균±표준오차로 표시하였으며, 통계

는 컴퓨터 통계프로그램인 StatView를 이용하여 unpaired t-test, ANOVA 및 regression의 방법을 이용하였고, $p < 0.05$ 이하를 유의한 결과로 간주하였다.

결 과

유행기간에 따른 기본 운동장애는 4년이하가 8.4 ± 1.2 , 5-7년 15.9 ± 2.0 , 8-10년 16.3 ± 1.6 , 11-13년, 20.2 ± 1.9 점이었고, 14년이상인 20.7 ± 2.5 점으로서 유행기간의 증가에 따라 기본 운동장애는 유의한 차이를 나타내었으나($p < 0.05$, ANOVA), 잔여 운동장애는 각각 2.6 ± 1.2 , 2.9 ± 1.2 , 2.7 ± 0.8 , 4.0 ± 1.2 , 3.8 ± 1.2 점으로 유의한 차가 없었다(Fig. 1).

Hoehn and Yahr stage에 따른 기본 운동장애는 stage II에 속하는 환자들이 12.3 ± 1.5 , stage III는 16.7 ± 1.4 점이었고, stage IV와 V에 속하는 환자들은 21.7 ± 1.9 점으로 stage의 증가에 따른 기본 운동장애는 유의한 차이를 보였으나($p < 0.005$, ANOVA), 잔여 운동장애는 2.5 ± 0.6 , 3.5 ± 0.8 , 3.8 ± 1.0 점으로 유의한 차이가 없었다(Fig. 2).

Good responder와 poor responder사이의 임상적 특징의 차이는 Table 1에 나타난 바와 같으며, good responder가 LD투여의 시작으로 부터 wearing-off 현상이 나타날 때까지의 기간이 유의하게 짧은 이외에($p < 0.05$, unpaired t-test), 증상발생연령, 유행기간, LD치료기간, LD용량 및 기본 운동장애의 유의한 차이는 발견되지 않았다. 단, 증상발생 연령에 있어 good responder가 poor responder에 비해 다소 젊은 경향이 관찰되었으나, 통계적으로 유의한 수준은 아니었다($p < 0.1$, unpaired t-test). 잔여 운동장애와 LD치료후 wearing-off 현상이 나타날 때까지의 기간

Table 1. Differences in clinical features of good and poor responder to intravenous levodopa infusion.

Clinical Features	Good responder (n=25)	Poor responder (n=29)	Significance
Age of symptom onset(years)	45.0 ± 2.0	50.1 ± 2.1	NS*
Symptom duration(years)	10.5 ± 1.1	11.0 ± 1.0	NS
Duration of levodopa(years)	8.2 ± 1.1	8.9 ± 0.8	NS
Levodopa Dose(mg/hour)	68.0 ± 6.0	63.2 ± 5.6	NS
Basal motor disability	16.3 ± 1.5	18.6 ± 1.5	NS
Years of levodopa until wearing-off	3.3 ± 0.5	5.5 ± 0.6	$p < 0.05$

values are mean±standard error; n, number of patients; NS, not significant analyzed by unpaired t-test; * $p < 0.1$

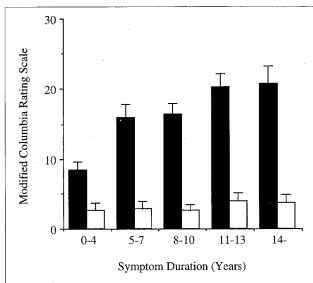


Fig. 1. The basal(■) and residual(□) motor disability measured by modified Columbia rating scale according to the symptom duration(years).

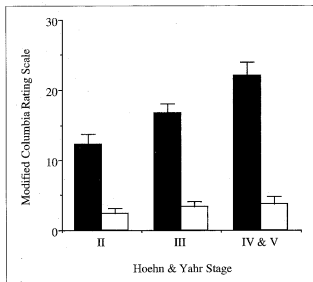


Fig. 2. The basal(■) and residual(□) motor disability measured by modified Columbia rating scale according to Hoehn and Yahr stage.

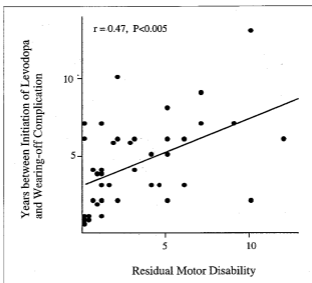


Fig. 3. The relationship between residual motor disability measured by modified Columbia scale and years of levodopa therapy until wearing-off complication developed.

사이에는 유의한 상관관계가 관찰되었다($r=0.47$, $p<0.005$, regression analysis; Fig. 3).

고 찰

본 연구의 결과에서 비록 환자의 기본 운동장애는 유병기간이나 stage에 따라 증가되나, LD를 투여한 후의 장애, 즉 잔여 운동장애는 이와는 무관한 것으로 나타났다. 이와같은 결과는 LD의 효과가 PD가 진행할 수록 점차 감소한다는 기존의 연구들(Lieberman 등, 1972; Markham과 Diamond, 1981; Rinne, 1981)과 상이한 것으로 보인다. 이와같은 서로 다른 결과가 유추된 원인으로는 기존의 연구들이 주로 환자의 주요 파킨슨증상 자체보다는 환자의 일상 생활 수행능력에 주 관점을 두었고, 만성 PD 환자의 가장 중요한 장애요인이 되는 운동반응의 변동(response fluctuation)을 고려하지 않았다는 점을 들 수 있겠다. 따라서, 기존의 연구 결과에 의한 LD 효과의 감소는 아마도 첫째, 장기간의 LD 투여에 따른 부작용 - dyskinesia, motor fluctuation 등과, 둘째, 이와

같은 부작용으로 인해 환자들이 충분한 양의 LD를 투여받지 못하였을 가능성도 배제할 수 없으며, 셋째, PD의 진행에 따라 LD에 잘 반응하지 않는 증상들(즉, 보행장애, 자세반사의 이상, 자율신경기능 장애 등)이 심해지는 것과 연관이 있을 가능성도 고려해 볼 수 있겠다. 실제로 본 연구의 결과에 의하면, PD의 주요 운동증상(진전, 운동완서, 경직)들의 LD에 대한 반응은 LD의 투여가 적절히 이루어진다면 질병이 진행되어도 변화하지 않는 것으로 나타났다.

이러한 결과에 미루어 추정하면, 실제로 PD환자에서 LD의 충분한 공급후에 남아있는 잔여 운동장애의 증상은 질병이 진행되어도 변화하지 않는 것으로 모든 환자에서 발병 초기부터 이미 결정되어 있다고 생각할 수 있다. 따라서 충분한 LD의 공급후에 남아있는 장애는 아마도 연결부의 신경전달 경로의 변화에 기인한 것으로 추정할 수 있겠으며, 실제로 PD환자에서 선조체의 도파민신경 연결부 경로의 장애에 대한 증거들이 보고되고 있다. PD환자의 뇌척수액에서 enkephalin의 양이 감소되어 있는 것이 관찰되었으며, 이러한 변화는 LD투여후에도 변화하지 않아 질병과 관

런된 일차적 변화에 의한 것으로 생각되고 있다 (Baronti 등, 1991). 실험동물에서 장기간의 LD투여 후에 선조체뿐만 아니라 축좌핵(nucleus accumbens), 시상하핵(subthalamic nucleus), 담창구 및 시상상 일부에서 대사가 감소되는 것이 관찰되어 (Engber 등, 1990; Engber 등, 1992), 실제 PD환자에서 단지 흑질-선조체로의 퇴행뿐만 아니라 그 연결 이후의 경로에도 질병 혹은 약물치료와 관련된 이상이 존재할 것이라는 주장이 대두되고 있다(Crossman, 1990; Juncos, 1992).

그러나 전어운동장애가 이와같은 도파민신경의 연결 후 경로의 이상에 기인한다고 할때, 본 연구의 결과에 의하면 도파민신경의 이상은 점차 심해지는 반면 연결 후 경로의 이상은 질병의 진행과는 무관하게 변화하지 않는 것으로 나타났다. 실제적으로 PD가 퇴행성질환으로 계속 진행되는 질환임을 고려할 때, 전어운동장애가 질병의 진행과는 무관하게 고정되어 있다는 것은 이러한 장애가 어떤 절대적인 개념이라기 보다는 환자의 장애 정도와 LD에 대한 반응 사이에 어떤 평형상태(equilibrium state)가 형성되어 장애가 심해지면 반응의 폭이 좀 더 커져 일정한 전어 운동장애의 수준을 유지하는 것이 아닌가 생각된다. 물론 본 연구의 결과로 이러한 주장을 하기에는 상당한 무리가 있는 것으로 생각되며 이에 대한 직접적인 근거는 없다. 다만 도파민 신경계가 자가수용체(Carlsson 등, 1972)나 혹은 다른 신경전달물질과의 상호작용에 의해 그 활성화 정도가 일정한 수준으로 feedback control되고 있다는 사실은 이미 잘 알려져 있으며(Carlsson 등, 1972; De Yebenez와 Gomez, 1993), 이러한 feedback system에 의해 전어 운동장애도 일정수준으로 유지될 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서 LD에 반응이 좋은 환자일수록 LD치료 후 wearing-off 현상이 초기에 나타나는 것으로 밝혀졌는데, 이와 기전은 분명하지 않으나 LD치료의 만성 부작용의 일종인 이상운동(dyskinesia)이 또한 LD치료에 반응이 좋은 환자에서 초기에 나타나는 사실과 같은 기전일 것으로 생각된다(Nutt, 1990). 몇 가지 비슷한 예가 실제 환자들에서 관찰되는데 젊은 연령에서 발병하는 PD 환자들의 경우 대체로 LD에 좋은 반응을 보이는 반면, wearing-off 현상과 이상운동이 비교적 초기부터 나타나는 것으로 알려져 있으며(Kostic 등, 1991), 이와같은 현상은 MPTP에 의

한 파킨슨증후군과 같이 연결전도파민신경이 선택적으로 파괴된 환자에서도 흔히 관찰되는 것으로 알려져 있다(Ballard 등, 1985). 이러한 사실에 비추어 LD 치료에 반응이 좋은 환자에서 wearing-off현상이 초기에 나타나는 기전에 대해 추정해 보면, 첫째 이상운동이나 wearing-off현상이 나타나는데 있어 연결후 경로의 장애가 일정한 억제요인으로 작용할 가능성과 둘째 LD치료의 기간이나 투여된 LD의 용량뿐만 아니라 이에 대한 반응의 정도도 이러한 부작용을 일으키는 중요한 요인으로 작용할 가능성이 있다 하겠다.

결 론

이상의 결과로 파킨슨씨병 환자에서 levodopa투여 후의 전어운동장애는 질병의 진행과는 무관하게 변화하지 않는 것으로 나타났으며, 따라서 파킨슨씨병이 진행함에 따라 비록 motor fluctuation 및 dyskinesia 등의 부작용이 발생하여 환자의 기능을 감소시키게 되지만, 운동장애의 증상에 대한 levodopa의 효능 자체는 유지되는 것으로 생각된다. Levodopa투여후의 전어운동장애가 적은 파킨슨씨병 환자, 즉 levodopa에 반응이 좋은 환자들에서 motor fluctuation이 비교적 levodopa 치료 초기에 발생한다는 사실이 관찰되었으며, 이는 levodopa치료의 기간 및 약제의 용량외에 이에 대한 반응의 정도가 motor fluctuation의 발생에 영향을 주는 요인으로 작용할 수 있음을 시사하는 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Ballard PA, Tetrad JW, Langston JW(1985) : Permanent human parkinsonism due to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine(MPTP) : Seven cases. *Neurology* 35:949-956.
- Baronti F, Conant KE, Giuffra M, Davis TL, Brughitta G, Iadarola MJ, Berrentini WH, Chase TN, Mouradian MM(1991) : Opioid peptides in Parkinson's disease : effects of dopamine depletion. *Brain Res* 560:92-96.
- Carlsson A, Hehr W, Lindqvist M, Magnusson T, Atack CV(1972) : Regulation of monoamine metabolism in the central nervous system. *Pharmacol Rev*

- Crossman AR(1990) : *A hypothesis on the pathophysiological mechanisms that underlie levodopa- or dopamine agonist-induced dyskinesia in Parkinson's disease: Implications for future strategies in treatment.* *Mov Disorders* 5:100-108.
- De Yebenez JG, Gomez MAM(1993) : *Dopamine systems in the mammalian brain.* In : Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's disease and movement disorder*, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, pp 13-34.
- Ehringer H, Hornykiewicz O(1960) : *Verteilung von noradrenalin und dopamin(3-hydroxytyramin) in Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems.* *Klin Wochenschr* 38:1236-1239.
- Engber TM, Susel Z, Kuo S, Chase TN(1990) : *Chronic levodopa treatment alters basal and dopamine agonist-stimulated cerebral glucose utilization.* *J Neurosci* 10:3889-3895.
- Engber TM, Susel Z, Weick EG, Walters JR, Chase TN(1992) : *Effects of chronic levodopa on D1 and D2 receptor-mediated striatal output.* *Neurochem Int* 20(suppl) :255s-260s.
- Hoehn MM, Yahr MD(1967) : *Parkinsonism : onset, progression, and mortality.* *Neurology* 17:427-442.
- Juncos JL(1992) : *Levodopa : pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics.* *Neurol Clin* 10:487-509.
- Kondo T(1984) : *DL-threo-3,4-dihydroxyphenylserine (DL-threo-DOPS) treatment on the patients with Parkinson's disease or pure akinesia.* *Clin Neurol* 24:280-288.
- Kostic VS, Przedborski S, Flaster E, Sternic N(1991) : *Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease.* *Neurology* 41:202-205.
- Kostic VS, Djuricic BM, Covickovic-Sternic N, Bum-basirevic L, Nolic M, Mrstujic BB(1987) : *Depression and Parkinson's disease : possible role of serotonergic mechanisms.* *J Neurol* 234:94-96.
- Lieberman AN, Goodgold AL, Goldstein M(1972) : *Treatment failure with levodopa in parkinsonism.* *Neurology* 22:1205-1209.
- Markham CH, Diamond SG(1981) : *Evidence to support early levodopa therapy in Parkinson disease.* *Neurology* 31:125-131.
- Mayeux R, Stern Y, Williams JBW(1984) : *Altered serotonin metabolism in depressed patients with Parkinson's disease.* *Neurology* 34:642-646.
- Melamed E, Hefti F, Wurtman RJ(1980) : *Nonaminoergic striatal neurons convert exogenous levodopa to dopamine in parkinsonism.* *Ann Neurol* 8:558-563.
- Melamed E(1990) : *Interactions of exogenous levodopa with nigrostriatal dopaminergic neurons in Parkinson's disease.* In : Streifler MB et al, eds. *Advances in Neurology*, Vol. 53, New York, Raven press, pp61-66.
- Nutt JG(1987) : *On-off phenomenon : relation to levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics.* *Ann Neurol* 22:535-540.
- Nutt JG(1990) : *Levodopa-induced dyskinesia : Review, observations, and speculations.* *Neurology* 40:340-345.
- Rinne UK(1981) : *Treatment of Parkinson's disease : problems with a progressing disease.* *J Neural Transm* 51:161-174.
- Stern Y, Mayeux R, Cote L(1984) : *Reaction time and vigilance in Parkinson's disease. Possible role of altered norepinephrine metabolism.* *Arch Neurol* 41:1086-1089.