



이 용 우

을지대학교 을지병원 신경과

## Clinicopathological changes of gastrointestinal organ in PD

Woong-Woo LEE, MD

Department of Neurology, Nowon Eulji Medical Center, Eulji University, Seoul, Korea

Gastrointestinal (GI) dysfunction is very frequently found in patients with Parkinson's disease (PD). Drooling, gastroparesis and constipation are representative symptoms which affect antiparkinsonian drug responsiveness as well as patients' quality of life. However, recently, GI organ is revisiting as a potential entry of pathologic changes. PD has been known as a neurodegenerative disorder mainly caused by alpha-synuclein and its related pathologies. Although pathologic confirmation is necessary for final diagnosis, it is not available in real practice. In contrast, peripheral pathologic biomarkers are relatively safe and more accessible. There have been many evidences for GI pathologic changes in patients with PD. They could be clues to overcome the hurdles to get curing patients with PD.

### 서론

파킨슨병은 대표적인 신경퇴행질환으로 대부분 알파시누클레인(alpha-synuclein)의 침착과 연관되어 증상이 발생하는 것으로 생각된다. 따라서 파킨슨병의 확진을 위해서는 중추신경계의 특징적인 병리소견이 있는지를 확인하는 것이 필요하지만, 매우 침습적이며 개별 환자의 치료 방향에 크게 영향을 주지는 않기 때문에 실제 진료 현장에서는 거의 이뤄지지 않는다.

알파시누클레인에 의한 병리 변화가 뇌의 어느 위치를 침범하였는지에 따라 다양한 임상증상이 유발되며, 특히 변비, 우울증, 렘수면장애 등은 파킨슨병의 운동증상(안정 떨림, 서동증, 경축 등등)이 나타나기 전 연수, 교뇌 등을 침범했을 때 나타날 수 있는 증상이다. 또한, 대부분의 항파킨슨병약물이 경구를 통해 투여되므로 위장관 장애는 약물의 효과 발현에도 큰 영향을 주는 요소이기도 하다. 그러

나 위장관에서부터 알파시누클레인 침착이 시작되고 미주신경을 통해 중추신경계로 전달된다는 여러 연구들이 보고되면서 위장관은 수동적인 의미를 벗어나 파킨슨병의 조기 진단 및 근본적 치료를 위해 더 적극적으로 연구되어야 할 타겟으로 자리매김하게 되었다(Figure 1).

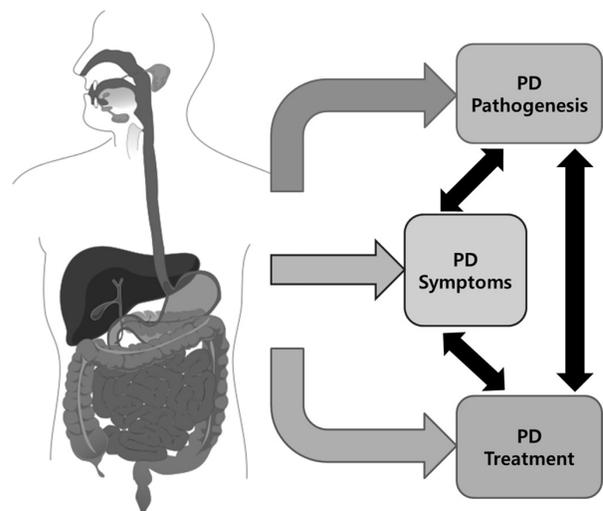


Figure 1. Relationship of Parkinson's disease and gastrointestinal system.

Woong-Woo LEE, MD

Department of Neurology, Nowon Eulji Medical Center, Eulji University, 68 Hangeulbiseok-ro, Nowon-gu, Seoul 01830, Korea  
Tel: +82-2-970-8312 Fax: +82-0504-246-0859  
E-mail: w2pooh@hanmail.net

본 강의에서는 파킨슨병 환자에서 발생하는 다양한 위장관 증상들과 그 임상적 의의, 그리고 마지막으로 병의 전달 통로로서 위장관의 의미에 대해서 간략하게 살펴보고자 한다.

## 본 론

### 1. 파킨슨병에서의 위장관 증상 (Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease)

침흘림(drooling)은 연구에 따라서 다르나 파킨슨병 환자 중 10~81% 정도에서 동반되는 매우 흔한 증상이다. 침흘림은 사회 생활에 있어 자신감을 상실하게 할 뿐 아니라 구강위생불량, 호흡기 감염의 위험인자로 작용하기도 한다. 한가지 아이러니한 점은 파킨슨병 환자들은 침흘림과 동시에 입마름(dry mouth)을 잘 호소한다는 점이다. 실제로 입마름 환자의 1/3은 침흘림을 동시에 가지고 있다는 보고가 있다. 파킨슨병 환자의 침 분비 능력은 떨어져 있는 경우가 많기 때문에 침 생산이 증가하여 침흘림이 증가한다고 보기는 어렵다. 오히려 삼킴기능의 저하로 인한 구강 내 침 제거 능력의 감소로 인하여 발생하였다고 보는 것이 타당할 것이다. 실제로 약효소진(wearing-off)이 있는 파킨슨병 환자에서 레보도파(levodopa)를 증량하는 경우 침흘림이 호전될 수 있다.

위마비(gastroparesis) 또한 파킨슨병 환자에서 자주 동반되는 증상이다. 위마비 증상으로 오심, 구토, 식후 조기 포만감, 더부룩함 등을 호소한다. 위마비가 있으면 위배출 시간(gastric emptying time)이 증가하는데 이는 레보도파의 효과에도 큰 영향을 미친다. 레보도파는 소장에서 혈액 내로 흡수되므로 약물이 소장까지 빠른 시간에 이르지 못할 경우 일부 변화되어 효과가 줄어들기 때문이다. 실제로 알약이 1~2시간 이상 위에 머물러 있어 약은 먹었으나 효과가 나타나지 않는 경우들도 보고되고 있다. 위마비는 파킨슨병의 후기로 갈수록 더 심해져 다양한 운동합병증(motor complication)의 발생에도 상당히 기여한다. 이러한 불확실성을 배제하고 약물 효과를 안정적으로 유지하기 위해 위공장튜브(gastrojejunal tube)를 통해 레보도파/카비도파 젤(levodopa/carbidopa intestinal gel)을 투여하는 방법이 사용될 수 있다.

헬리코박터 파일로리(Helicobacter pylori) 감염도 파킨슨병 환자에서 자주 보고되며 약물의 흡수를 방해하여 약물의 효과를 떨어뜨리는 것으로 알려져 있다. 또한 헬리코

박터 파일로리 감염 환자들의 파킨슨병 발병 위험도가 상대적으로 높다는 보고도 있어 발병에도 일부 기여할 것으로 추정하고 있다. 소장에도 역시 세균이 과도하게 번식하는 경우가 있는데 헬리코박터 파일로리 감염과 유사하게 약물의 흡수를 방해하고, 다양한 염증을 유발하여 발병에도 일부 기여할 것으로 생각된다. 이들의 염증 치료를 통해 운동동요(motor fluctuation)가 호전된다는 보고들도 있다.

변비는 파킨슨병 환자에서 가장 자주 동반되는 위장관 증상이다. 80~90%가 가지고 있으며 파킨슨병의 운동증상이 나타나기 전에 발생하는 경우도 매우 많다. 변비의 발병 원인은 장의 근층간신경열기(myenteric plexus)의 알파시누클레인 침착과 신경소실, 미주신경의 배후신경핵 신경소실 등이 주로 관여하는 것으로 생각된다. 이처럼 변비는 그 자체로 파킨슨병의 증상이지만 또한 항콜린제나 도파민 계열의 약물에 의해 악화되기도 하기 때문에 파킨슨병 환자에게는 매우 곤혹스러운 증상이다. 한걸음 더 나아가면 약물로 인해 변비가 악화되어 위배출시간이 지연되고 이로 인해 약효가 줄어드는 악순환이 벌어지기도 한다. 따라서 적절한 운동, 식이요법, 약물을 통한 관리가 중요하다.

### 2. 파킨슨병에서의 위장관 알파시누클레인 침착 (Alpha-synuclein deposits of Gastrointestinal system in Parkinson's disease)

1990년대까지도 위장관에 레비소체(Lewy body)가 보인다는 보고가 간간히 있어 왔으나 본격적으로 논의에 불을 지핀 것은 2006년 Braak 등에 의해서이다. 위장에서 파킨슨병 환자들에서 알파시누클레인이 파킨슨병 아닌 환자에 비해서 매우 높은 빈도로 발견되는 것을 확인하였고, 이듬해 이를 통해 코 및 후각망울(olfactory bulb)과 위장관 및 미주신경을 통해 파킨슨병의 병리학적 이상이 전달된다는 가설(a dual-hit hypothesis)을 발표하였다. 동물실험에서도 알파시누클레인이 미주신경을 통해 중추신경계로 전달되는 것이 확인되었으며, 미주신경절단술을 받은 환자들에서 파킨슨병의 발병률이 더 적었다는 연구 결과도 dual-hit hypothesis를 지지한다. 현재까지 알려진 바에 따르면 위장관 뿐아니라 침샘, 턱밑샘, 피부 등에서도 알파시누클레인의 침착이 발견되어 이들을 기반으로 파킨슨병의 더욱 정확히 진단할 수 있도록 하고자하는 노력들이 지속되고 있다.

위장관 알파시누클레인 연구의 검체는 크게 생검, 수술, 부검 등의 방법을 통해 얻을 수 있다. 부검을 통한 연구에

서는 파킨슨병 환자에서 알파시누클레인이 식도에서 가장 많이 발견되고 위, 장으로 갈수록 점차 적게 발견되었다.[rostro-caudal pattern] 모든 층을 놓고 보면, 알파시누클레인은 점막하층(submucosal layer), 근육층(myenteric layer)에서 주로 발견되는데 근육층에서 더 두드러진다.

위장관 검체를 통해 환자를 조기 진단하기 위해 실제 임상에서 사용될 수 있는 방법은 생검이 유일하다. 나머지 방법은 너무 침습적이거나 사망 후 병의 원인을 확인하기 위한 방법이기 때문이다. 이처럼 생검을 통한 방법은 접근이 상대적으로 쉬운 장점은 있으나 결과가 연구에 따라 매우 다르며, 알파시누클레인의 양성률도 상대적으로 떨어지는 단점이 문제다. 이는 안전상의 문제로 점막하층까지만 접근이 가능하고 검체를 일부 부위에서 일부 층(점막, 점막하층)만 떼어내기 때문에 그렇다고 여겨진다. 또한 같은 검체라고 하더라도 항체나 염색방법 등 검체 처리 방법이나 연구 그룹의 경험이나 숙련도에 따라 결과가 상이한 점 역시 향후 극복되어야 하는 부분이다.

## 결론

위장관 장애는 파킨슨병 자체의 증상이자 항파킨슨병약물에 의해 악화될 수 있으며 항파킨슨병약물의 효과에도 영향을 줄 수 있다는 점에서 임상적으로 중요하다. 그러나 최근에는 병을 조기진단하는데 도움이 되는 새로운 방법이자 병이 시작되는 위치로서 각광을 받고 있다. 파킨슨병의 위험인자 중에 환경인자가 있다는 점, 위장관은 항상 외부 물질에 노출되어 있다는 점, 장내에는 미생물군집(microbiome)이 있어 이들을 통한 다양한 장내환경 변화가 가능하다는 점, 알파시누클레인이 세포간 이동이 가능하다는 점 등이 이와 같은 퍼즐을 맞춰갈 수 있도록 하는 조각이 되고 있다. 항

후 지속적인 연구를 통해 더 많은 조각들이 모여 파킨슨병의 미스터리를 푸는 열쇠가 되기를 기대해 본다.

## References

1. Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K, Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 2006;20:396(1): 67-72.
2. Bu J, Liu J, Liu K, Wang Z., Diagnostic utility of gut  $\alpha$ -synuclein in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Behav Brain Res* 2019;17:364:340-347
3. Chiang HL, Lin CH., Altered Gut Microbiome and Intestinal Pathology in Parkinson's Disease. *J Mov Disord* 2019;12(2): 67-83.
4. Fasano A, Visanji NP, Liu LW, Lang AE, Pfeiffer RF, Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2015;14(6):625-39
5. Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, Braak H., 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol* 2013;9:13-24.
6. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H., Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007;33(6): 599-614.
7. Jellinger KA, Neuropathobiology of non-motor symptoms in Parkinson disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2015;122(10): 1429-40
8. Reichmann H., View point: etiology in Parkinson's disease. Dual hit or spreading intoxication. *J Neurol Sci* 2011;310:9-11.
9. Tolosa E, Vilas D, Peripheral synuclein tissue markers: a step closer to Parkinson's disease diagnosis. *Brain* 2015;138(Pt 8): 2120-2
10. Tsukita K, Sakamaki-Tsukita H, Tanaka K, Suenaga T, Takahashi R., Value of in vivo  $\alpha$ -synuclein deposits in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2019 [Epub ahead of print].