

파킨슨병의 비운동증상



김 중 석

가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

Non-Motor symptoms in Parkinson's disease

Joong-Seok Kim, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, College of Medicine, The Catholic University of Korea

Currently, non-motor symptoms and in Parkinson's disease (PD) are well-recognized problems and are known to be an initial symptom in the pathological process that eventually results in PD. Indeed, olfactory dysfunction, depression, rapid-eye-movement sleep behavioral disorder and constipation may herald Parkinson's disease and precede these neurodegenerative conditions by 5 or more years. In addition, other non-motor symptoms such as cognitive impairment are now recognized in incident or de-novo Parkinson's disease patients. Many of these non-motor features reflect disturbances in non-dopaminergic systems and early involvement of peripheral and central nervous systems, including olfactory, enteric, and brainstem neurons as in Braak et al. proposed pathological staging of PD. Increased identification and early detection of these symptoms can result in a significant improvement in the quality of life for PD patients.

Key Words: Parkinson's disease, Non-motor symptoms, Premotor, Braak hypothesis

서 론

파킨슨병의 진단은 행동의 느림과 안정떨림, 경직, 자세 불안정 등 주요한 운동증상으로 이루어진다. 이러한 운동증상은 레보도파나 도파민 효현제에 좋은 반응을 보인다. 이는 중뇌 흑질의 도파민신경세포의 손상과 퇴행으로 선조체로의 도파민 공급이 떨어져 발생한다. 이 하나의 기전으로 모든 운동 증상이 설명되지는 않지만, 이러한 병리학적 소견이 파킨슨병에서 가장 중요한 진단의 표지가 된다.

하지만, 파킨슨병 환자들은 운동증상 이외에도 많은 비운동증상을 가지고 있다. 이러한 비운동증상 중 어떤 증상은 파킨슨병의 운동증상 전에 나타나기도 하고, 어떤 증상은 병의 진행과 더불어 늘어나기도 하며, 어떤 증상은 병이 많이 진행된 상태에서 나타나기도 한다. 이러한 증상의 이해에는

시누클레인의 침착과정이 하부 뇌간으로 부터 중간뇌와 흑색질로 퍼져 나가는 과정, 이후 대뇌피질로 진행되는 과정으로 표현되는 Braak 가설이 필수적이다.¹

대부분의 최근 발표되는 파킨슨병의 비운동증상에 대한 논문은 이러한 병리적 가설에서 출발하고 있으며, 일부 환자들은 운동증상보다 비운동 증상에 의해 더 많은 고통을 겪게 된다. 따라서 이러한 증상에 대한 적극적 이해와 더불어 치료를 위한 노력이 필수적이다.

본 론

1. 파킨슨병의 비운동증상과 치료

1) 후각기능소실

냄새맡기 장애는 냄새를 못 맡거나(anosmia), 덜 맡는(hyposmia) 양상같이 양적인 측면과 더불어 냄새를 다른 냄새로 이해하는(parosmia), 혹은 없는 냄새를 있는 것처럼 느끼는(phantosmia) 질적인 측면을 포함한다. 이러한 냄새의 인식은 냄새를 인지하는 것(olfactory perception/detection)

Department of Neurology, The Catholic University of Korea, Seoul St. Mary's Hospital, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea

TEL: +82-2-2258-6078 FAX: +82-2-599-9686

E-mail: neuronet@catholic.ac.kr

과 더불어 냄새에 대한 기억(olfactory memory)으로 이루어진다. 이러한 냄새맡기장애는 파킨슨병, 알츠하이머병, 근위축성 측상경화증 등의 여러 퇴행성질환에서 보인다.

이러한 냄새맡기를 측정하는 도구는 냄새를 정확하게 인식하는 검사(smell identification test)와 냄새발견의 역치검사(smell detection threshold test)로 이루어져 있다. 전자의 경우, 펜실베이니아 냄새인지검사(University of Pennsylvania Smell Identification Test)와 비교문화냄새인지검사(Cross-cultural Smell Identification Test)가 적은 비용과 짧은 시간이 소요되어 잘 이용되고 있으며, 두 가지를 동시에 측정할 수 있는 검사는 Sniffin' Sticks®이 있다.

후각기능소실은 파킨슨병 환자의 90% 이상에서 관찰된다.² 때문에 일부 연구자들은 이를 진단 기준의 하나로 포함시키고자 하는 시도도 있다. 이 증상은 병의 유병기간이나 진행 정도와는 독립적으로 나타난다.³

이러한 후각기능소실은 파킨슨병의 운동증상 발생 전에 더 많은 의미를 가진다. 호놀룰루 지역에서 파킨슨병이나 치매가 없는 71세부터 95세 노인 2,267명을 대상으로 연구한 결과에서 후각기능이 떨어지는 하위 25% 집단에서 상위 75%의 집단보다 파킨슨병의 발생이 더 높았다. 특이한 점은 추적한지 4년 안에 대부분의 환자가 발생되었다는 것이다. 이는 후각 상실과 파킨슨병의 운동증상발현 사이에 4년 정도의 사이가 존재할 수 있는 예측 가능성을 제시한다.⁴ 다른 연구에서 파킨슨병 환자의 가족 250명을 대상으로 후각 검사를 시행하였을 때, 그 중에 25명의 환자에서 후각 저하를 보였고 그들의 도파민 수송체(dopamine transporter) 영상에서 4명에서 선조체의 도파민이 감소되어 있었고, 그들 중에 2명이 12개월 이내에 임상적인 파킨슨병 증상이 나타났다.⁵ 최근 이루어진 비운동증상의 발생에 대한 연구(ONSET PD 연구)에 의하면, 후각 소실은 파킨슨병 운동증상 2~10년 전에 나타나는 것으로 알려져 있다.⁶

파킨슨위험군에서의 연구에 의하면 후각기능저하는 변비, 수면장애, 기분장애, 인지기능장애와 연관되지만,⁷⁻⁹ 아직까지 결과에 대한 해석이 다양하며 따라서 파킨슨병 환자의 후각기능저하에 대한 임상적 의미는 더 많은 연구가 필요하다.

2) 수면장애

수면장애는 파킨슨병환자에서 정상인보다 약 1.5-3.5배 정도 많이 관찰되며, 약 60-70%의 환자가 호소한다.^{10,11} 수면장애의 원인은 매우 다양하지만, 환자들은 대개 잠을 잘 못들게 되거나, 자주 수면 중에 깨게 되거나 낮에 자신의 의지와 상

관없이 자게되는 경우가 있다. 또한 많은 환자들은 렘수면 행동장애라고 부르는 아주 생생하고 꿈과 함께 과격한 행동을 수면중에 보이게 된다. 파킨슨병 환자들은 때로는 정상인들이 가지는 하지불안증후군이나 주기성하지운동증, 수면무호흡증을 좀더 많은 비율로 가진다.¹²

이러한 수면장애의 진단에서 환자 뿐 아니라, 배우자나 가족과의 인터뷰가 중요하다. 주간과다졸림(excessive daytime sleepiness)은 Epworth Sleepiness Scale을 이용하면 아주 쉽게 외래에서 진단할 수 있다.¹³ 더불어 렘수면행동장애의 경우도 Mayo Sleep Questionnaire와 REM sleep behaviour disorder screening questionnaire를 이용하면 수면다원검사와 비교하여 100%의 민감도와 82.4%의 특이도를 가지기에 쉽게 진단이 가능하다.^{14,15} 하지불안증후군의 진단도 원래의 진단기준을 이용하면 된다. 수면자체의 분석과 더불어 수면장애를 진단하는데는 수면다원검사가 가장 유용하지만, 때로는 수면일기 등도 도움이 된다. 비정상적인 수면은 좀더 진행된 환자에서 레보도파 용량과 연관되기도 한다.

최근의 많은 연구에서는 이러한 수면장애가 파킨슨병의 운동증상보다 선행한다고 보고하고 있다. 호놀룰루에서의 연구에 의하면, 주간과다졸림이 있는 집단에서 약 3.3 배 파킨슨병 발생이 늘어난다고 보고하였다.¹⁶ 렘수면 장애나 사건수면은 파킨슨병의 운동증상보다 10년 이상도 선행한다고 보고되어 있다.⁶ 특발성 렘수면행동장애 환자에서 대뇌각교뇌핵(pedunculopontine nucleus)나 청반(locus ceruleus)의 퇴행이 관찰되며, 상당한 정도의 자율신경계 장애와 더불어 냄새맡기장애, 색깔구분장애, 인지기능 장애가 동반된다. 또한 이러한 환자에서 도파민수송체영상에서 상당한 정도의 도파민신경세포의 퇴행이 보인다.¹⁷

주간과다졸림은 파킨슨병의 약물에 의해 발생하기도 하기 때문에 이차적 원인을 최대한 조사하고 감별해 내는 것이 중요하다. 최근의 연구에 의하면 모다피닐(modafinil)을 하루에 200-400 mg 투약하면 효과적이라고 보고하고 있어 우선적으로 항파킨슨병치료약제를 조정한 후 투약하면 도움이 될 수 있다. 렘수면행동장애의 경우, 이를 치료하는 약제에 대한 이중맹검 위약대조시험은 없지만, 클로나제팜(clonazepam)의 투약이 환자의 증상을 80-90% 줄일 수 있다.

3) 자율신경계장애

(1) 소화기계 장애

위장신경계(enteric nervous system)는 파킨슨병에서 '작은 뇌(little brain)나 두 번째 뇌(second brain)'라고 부를 만

름, 빈번하게 소화기계의 이상이 파킨슨병 환자에서 관찰된다. 소화기계 증상은 파킨슨병 환자에서 더 심각한 삶의 질 저하를 유발하며 이에 따른 의료비 상승을 유발한다. 여기에는 예측할 수 없는 체중감소부터 삼킴곤란, 위식도역류, 구역, 상복부 팽만감, 변비 등의 많은 소화기계 증상이 포함된다. 연구에 따라 다르지만 40-70%의 환자들이 다양한 소화기계 장애를 동반하게 된다.^{18,19}

이중 환자들이 가장 불편하게 느끼고 가장 많은 증상은 변비와 배변장애이다. 특히 변비는 파킨슨병 환자에서 초기부터 말기까지 모든 상태에서 보이는 증상이다. 파킨슨병 환자에서 감소된 장운동 빈도는 20-89%에서 보고되어 있으며,^{20,21} 이에 따른 변비는 환자의 삶의 질과 직접 연결된다. 보통 대장 자체의 운동저하로 인한 느린 장내 물질의 수송과 더불어 잘못 조절되는 배변 활동에 의해 발생한다. 장운동은 파킨슨병 환자에서 정상인보다 2배 이상 느려져 있으며, 약 80%의 파킨슨병 환자에서 관찰된다.²²⁻²⁴ 고형마커 대장통과검사(radiopaque colon transit test)를 통하여 쉽게 대장운동속도를 평가할 수 있다.²⁵ 또한 배변장애는 형광배변조영술이나 항문직장내압검사, 항문괄약근 근전도 검사로 평가할 수 있는데, 대개 잘못된 여러 항문근육의 운동을 확인하는 목적에서 이용된다.²⁶ 부적절한 양상의 배변활동은 괄약근이완의 장애를 유발하여 근긴장현상을 일으키게 되는데 이는 심한 통증을 수반할 수 있다.^{27,28}

이러한 변비와 배변 장애는 파킨슨병의 전운동마커 중 가장 일관된 연구 결과를 보이는 위장신경계 이상증상이다.^{29,30} 파킨슨병과 치매가 없는 노인을 대상으로 시행된 대규모 지역 주민 연구에서는 하루에 한번 이하의 장 운동이 있는 집단이 하루에 한번 이상의 장 운동이 있는 집단보다 파킨슨병의 위험이 4배 높다는 보고도 있다.³¹ 이러한 연구 결과들은 변비가 파킨슨병의 초기 증상으로써 의미가 있고 이는 파킨슨병의 병태생리학적 과정과 연관이 있다는 것을 의미한다. 하지만, 일반적으로 초기 파킨슨병에서부터 내장신경계에서의 시누클레인의 신경병리는 상하방향의 축으로 존재하고, 상부 위장관에는 15-20%의 도파민 신경세포가 있지만 대장 쪽에 2-4%의 적은 양의 도파민 신경세포가 있다는 점에서 왜 변비나 배변장애가 파킨슨병의 운동증상에 선행하는지에 대한 이유가 명확하지 않다.³²

변비의 치료는 우선적으로 비약물적 대증 요법으로 물을 많이 먹게 하고,식이섬유의 섭취를 늘리며, 운동량을 증가시키고, 변비를 유발할 수 있는 약물을 끊는다. 이러한 치료가 실패하는 경우, 여러 약물이 사용될 수 있는데, 대표적으로

psyllium이나 polyethylene glycol (macrogol)이 사용될 수 있다. 배변 장애에 대한 특별한 치료는 없지만 바이오오피드백 훈련이 약간의 도움이 되며, 일부 환자에서 보톡스 주사요법이 효과적이라고 보고되고 있다.

두 번째로 흔하게 보이는 현상은 침과다증이다. 침과다는 파킨슨병환자의 70% 이상에서 보이는 흔한 증상이며 삼킴곤란과 동반되어 흡입성 폐렴의 원인이 되기도 한다.³³ 이러한 침과다증은 자동적인 침삼킴 기능의 저하에 의한 2차적인 현상이며, 실제 파킨슨병환자에서 침생산은 줄어들어 있다고 한다.^{34,35} 증상이 가벼운 경우에는 껌이나 사탕이 도움이 되지만, 증상이 심한 경우에는 여러 약물 치료가 시행된다. 항콜린제 복용은 도움이 되지만, 변비, 뇨저류, 인지기능저하 등의 부작용이 나타날 수 있으므로 주의 깊게 사용해야 한다. 국소적으로 사용하는 항콜린제는 이러한 전신 부작용을 최소화할 수 있기에 효과적으로 이용될 수 있다.

마지막으로 삼킴곤란은 검사방법에 따라 30-97% 환자들이 가진다고 한다. 물론 질환이환기간이 길수록 증상의 빈도가 늘어나지만, 초기 환자에서도 상당 수에서 보이며 심지어 최초의 증상으로 보이기도 한다.³⁵⁻³⁸ 삼킴곤란은 단지 삼키는 하나의 과정의 문제가 아니라 입안에 음식을 넣기 전부터 하부식도괄약근에 음식이 통과되기까지의 이상을 의미하며, 각각의 기능이상에 따라 다양한 원인을 동반하게 된다. 이러한 기능이상을 확인하는 검사는 변형바륨삼킴검사가 상대적으로 광범위하게 사용되고 있지만, 근전도나 인두식도내압검사 또한 유용하며, 비디오형광투시법이나 내시경이 직접 흡인을 확인하는데 도움이 된다. 일부 환자에서 도파민치료가 구강-인두 부위의 이상이 있는 삼킴곤란 환자에서 도움이 된다고 하지만, 대개의 경우 아주 특별한 치료방법은 없다. 비약물적 치료로 턱을 아래로 당겨서 식사를 유도하는 방법이나 연하곤란식이 도움이 될 수도 있다. 심한 삼킴곤란이 있는 환자에서는 경피내시경위조루술을 통한 위관 삽입이 필요하다.

(2) 비뇨기계

비뇨기생식계의 이상은 아직까지 다른 자율신경증상만큼 많은 연구가 이루어져 있지 않다. 비뇨기계 이상은 24-96%의 환자에서 보고되어 있다. 비뇨기계의 이상증상은 나이, 운동증상의 기간, 운동증상의 심함과 잘 연관된다.³⁹ 초기 파킨슨병환자에서뇨역동학연구에서의 이상은 약 84% 환자에서 관찰되며,⁴⁰ 후향 코호트 연구에서 발기부전이 있는 환자가 3.8배의 파킨슨병 발병 위험성과 연관된다고 보고되어 있

다.⁴¹

이의 진단은 대개 비뇨기과의사에 의해 이루어지지만, 이전에 임상적으로는 절박뇨, 빈뇨, 야간뇨의 증상의 인터뷰는 환자의 증상을 이해하는데 많은 도움이 된다. 많은 여자환자들은 파킨슨병과 관련이 없는 긴장성요실금을 가지기에 파킨슨병과 연관된 절박뇨실금과 감별이 필요하며, 남자환자들은 양성전립선비대를 감별할 필요가 있다.

환자들에서 초기에 레보도파나 도파민호현제가 상반된 효과를 보이는 반면에 장기적인 투약은 비뇨기계 증상에 도움이 될 수 있으며, 증상에 따라 항우울제가 도움이 되기도 한다.³⁹ 증상적으로 항무스카린 약제가 배뇨근 과흥분에 도움이 된다.

(3) 심혈관계

가장 흔하게 임상적으로 관찰하는 심혈관계 관련 자율신경 이상은 기립성저혈압이다. 기립저혈압은 58% 이상의 파킨슨병 환자에서 동반되지만, 약 20%만이 증상을 가진다.⁴² 이외에도 식후저혈압, 앙와위고혈압, 야간고혈압, nondipping, 혈압/맥박의 일주기 변화와 같은 교감신경과 부교감신경의 장애가 나타나며, 이러한 장애는 서로 연관된다. 이러한 증상은 대개 파킨슨병의 진행과정에서 심해지며, 레보도파나 도파민호현제에 의해 영향을 받기도 한다.⁴³ 일부의 환자에서 운동증상 초기에 나타나기도 하며, 운동증상의 발현 전에 나타나기도 한다.^{44,45} 하지만 이러한 심혈관계 자율신경증상이 전운동 마커로서의 의미는 확인되지 않은 상태이다.

반대로 심장에서의 교감신경손상을 관찰하는 ¹²³I-MIBG SPECT나 6-[¹⁸F] fluorodopamine PET을 통한 이상 유무의 관찰은 다계통위축증과 같은 비전형적파킨슨병의 감별 뿐 아니라, 파킨슨병의 발생전의 질환의 위험도를 예측하는 마커로 가치가 있다.⁴⁵⁻⁴⁷

기립저혈압이 별다른 증상이 없다면, 별다른 치료가 필요 없지만, 증상이 심하면 1차적으로 수분이나 소금섭취를 늘리고, 아침의 활동을 피하고, 스타킹이나 복대를 해주며, 조깅 등의 정기적인 운동을 하는 것이 도움이 된다. 아주 증상이 심하면, fludrocortisone, midodrine을 투약한다.

4) 신경정신장애

(1) 우울증과 불안장애

우울증은 파킨슨병 환자의 약 40-50%에서 발생된다.⁴⁸ 주된 증상은 주요우울증(major depressive disorder)과 유사하여 우울한 기분과 관심의 저하를 보인다. 하지만, 관심의 저

하는 또한 주로 목적행동의 감소를 보이는 무감동의 주요 증상 중 하나로 오진을 유발하기도 한다. 우울증의 다른 증상으로는 수면장애, 정신행동퇴행, 표현저하 등으로 파킨슨병의 운동증상이나 수면이상과 중복되기에 주위가 요구된다.

우울증의 평가는 질환의 초기 뿐 아니라 정기적으로 이루어지는 것이 환자의 전체적인 증상의 호전에 유리하다. 임상적으로는 미국정신의학회의 Diagnostic and Statistical Manual (DSM-IV)의 다섯개의 신체기능에 대한 질문과 내과의 감정 기능에 대한 질문으로 진단하는데, 파킨슨병에서는 우울증의 체성화 증상으로 인해 감정기능의 평가가 더 중요하다. 따라서 비체성화 증상인 지나친 비판주의, 부정적 반추, 죄책감, 희망없음, 자주 우는 행동 등은 감별에 많은 도움이 된다. 하지만, 자살이나, 자기비하 같은 현상은 주요우울증에 비해 적다. 불안 또한 이러한 우울증에 흔하게 동반된다.

조증 같은 현상 또한 파킨슨병에서 자주 관찰된다.⁴⁹ 어떤 환자에서는 약물에 의한 "on-off"와 유사하게 감정기복이 존재할 수도 있다. 레보도파에 의한 운동합병증이 있을 때, 좀 더 환자는 우울감과 불안감을 많이 느끼는 것으로 되어 있다.⁵⁰

대개 우울증은 파킨슨병의 진단시기 근처에서 같이 이루어지기에, 적응장애로 평가될 수도 있지만 많은 연구에서는 파킨슨병 자체의 특성으로 평가하고 있다. 우울증은 파킨슨병 초기에 27.6% 이상에서 발생할 수 있고,⁵¹ 몇몇 연구에서는 운동증상보다 선행 할 수 있다고 보고되어 있다.^{52,53} 최근에 경두개 초음파를 이용한 연구에 따르면 파킨슨병의 특징적인 흑색질의 고에코(hyperechogenicity) 영상이 파킨슨병이 없는 우울증 환자에서 정상인보다 3배나 많이 관찰이 되었다.⁵² 따라서 우울증은 파킨슨병의 위험도를 증가시키는 선행마커로 고려되고 있다. 일부에서는 파킨슨병의 진행과 더불어 우울증이 증가하는 양상이 관찰되어 Braak의 병리학설의 전파로 설명하기도 한다.

우울증의 치료는 계단-증화적 치료 방법을 이용하며 팀중심의 접근을 중요시한다. 항우울제 중 dsripemine, citalopram, nortriptyline, paroxetine, venlafaxine 같은 약제가 위약대조 시험으로 효과가 인정되어 있으며, 도파민호현제도 우울증상을 상당히 개선시키는 것으로 보고하고 있다.⁴⁸

(2) 충동조절장애

파킨슨병환자에서 충동조절장애는 성욕과다, 강박쇼핑, 강박식사, 병적게임중독, 병적인 반복행동, punding, dopamine dysregulation syndrome같은 병적 반복행동을 의미한다.⁵⁴

이중 punding은 목적 없이 상동화된 반복행동을 의미하며, dopamine dysregulation syndrome은 강박적인 도파민약제의 오용을 의미한다.⁵⁵ 이러한 행동은 일부의 도파민 효현제의 사용과 연관되기도 한다.⁵⁶

최근의 3,090명의 파킨슨병 환자를 대상으로 시행한 역학 조사에 의하면, 13.6%에서 충동조절장애를 가졌는데, 그중 게임중독 5.0%, 성욕과다 3.5%, 강박쇼핑 5.7%, 강박식사 4.3%를 보였다.⁵⁶

이러한 증상의 치료에 있어서 첫번째 약물적 접근은 도파민 효현제를 줄이거나 끊는 것인데, 이런 경우 운동증상의 악화과 더불어 아주 드물게 보이는 도파민 효현제 금단증후군(dopamine agonist withdrawal syndrome)을 주의해야 한다. 운동증상이 심해지면, 레보도파의 용량증가 및 다른 약제의 추가를 고려한다. 이러한 방법에 반응이 없는 경우는 명확한 치료 방침이 존재하지는 않다. 항우울제나 항정신약물의 사용이 선택적으로 사용되지만, 임상적으로 운동증상의 악화는 예견되어 있다.⁵⁷

5) 인지기능장애 및 치매

파킨슨병에서 인지기능장애는 정도의 차이는 있지만, 흔하게 나타나는 매우 중요한 비운동증상이다. 연구에 따라 다르지만 30%에서 80%의 환자들이 경도인지장애이상의 인지기능의 장애를 보인다. 전형적으로 파킨슨병은 처음에는 인지기능장애가 없거나 매우 적다가 특정 시점을 지나면서 저하 속도가 빨라지는 경향이 있으며 알츠하이머 병과 비교하였을 때 시공간기억과 언어기억의 감소가 도드라진다.⁵⁸ 이러한 파킨슨병 치매의 위험인자로는 첫번째로 인구학적 위험인자 중에서 고령, 낮은 교육수준/사회경제학적 수준, 파킨슨병치매의 가족력이 있으며, 질환변수 중에서는 좀더 고령에서 병이 시작된 경우, 질환의 이환기간 및 중증도, 레보도파에 의한 정신증이 있는 경우, 램수면행동장애가 있는 경우, 서동-보행장애가 심한 경우가 위험율을 높이는 것으로 보고되고 있다.⁵⁸ 또한 환자가 우울증이 있거나, 초기 인지기능검사에서 전두엽실행기능이나 시각기능의 장애가 있는 경우가 고위험군에 해당된다.⁵⁹ 보통 1년에 10%의 치매가 없는 환자들이 치매로 이환되는 것으로 알려져 있다.

대부분의 파킨슨병치매환자에서도 뇌에서 콜린시스템의 이상이 관찰된다. 따라서 리바스티그민을 포함한 콜린효소 억제제는 인지기능치료에 많은 도움이 된다.⁶⁰

결론

파킨슨병의 비운동증상 치료의 첫번째 단계는 당연히게도 이에 대한 자세한 상담과 이러한 증상을 찾아내려는 노력이 다. 이러한 노력에는 당연히게도 증상을 잘 치료할 수 있는 약제의 개발, 비약제적 치료방법의 발견 등이 고려될 수 있다. 많은 임상연구가 필요하겠지만, 각각의 환자에서 가장 불편한 증상을 찾아내고 이를 치료하려는 노력으로 파킨슨병의 비운동증상은 정복될 수 있을 것이다.

References

1. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
2. Katzenschlager R, Lees AJ. Olfaction and Parkinson's syndromes: its role in differential diagnosis. *Curr Opin Neurol* 2004;17:417-423.
3. Doty RL, Stern MB, Pfeiffer C, Gollomp SM, Hurtig HI. Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:138-142.
4. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008;63:167-173.
5. Berendse HW, Booij J, Francot CM, Bergmans PL, Hijman R, Stoof JC, et al. Subclinical dopaminergic dysfunction in symptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell. *Ann Neurol* 2001;50:34-41.
6. Pont-Sunyer C, Hotter A, Gaig C, Seppi K, Compta Y, Katzenschlager R, et al. The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study). *Mov Disord* 2015;30:229-237.
7. Siderowf A, Jennings D, Eberly S, Oakes D, Hawkins KA, Ascherio A, et al. Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson At-Risk Syndrome Study. *Mov Disord* 2012;27:406-412.
8. Bohnen NI, Müller ML, Kotagal V, Koeppe RA, Kilbourn MA, Albin RL, et al. Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain* 2010;133:1747-1754.
9. Baba T, Kikuchi A, Hirayama K, Nishio Y, Hosokai Y, Kanno S, et al. Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 year longitudinal study. *Brain* 2012;135:161-169.
10. Oerlemans WG, de Weerd AW. The prevalence of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. A self-reported, community-based survey. *Sleep Med* 2002;3:147-149.
11. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. A community based study

- of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13:895-899.
12. Schulte EC, Winkelmann J. When Parkinson's disease patients go to sleep: Specific sleep disturbances related to Parkinson's disease. *J Neurol* 2011;258:S328-S335.
 13. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-545.
 14. Boeve BF, Molano JR, Ferman TJ, Lin SC, Bieniek K, Tippmann-Peikert M, et al. Validation of the Mayo Sleep Questionnaire to screen for REM sleep behavior disorder in a community-based sample. *J Clin Sleep Med* 2013;9:475-480.
 15. Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schafer S, Moller JC, Heinzel-Gutenbrunner M, Oertel WH. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire-a new diagnostic instrument. *Mov Disord* 2007;22:2386-2393.
 16. Abbott RD, Ross GW, White LR, Tanner CM, Masaki KH, Nelson JS, et al. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology* 2005;65:1442-1446.
 17. Eiseensehr I, Linke R, Noachtar S, Schwarz J, Gildehaus FJ, Tatsch K. Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain* 2000;123:1155-1160.
 18. Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:10-15.
 19. Cersosimo MG, Raina GB, Pecci C, Pellene A, Calandra CR, Gutiérrez C, et al. Gastrointestinal manifestations in Parkinson's disease: prevalence and occurrence before motor symptoms. *J Neurol* 2013;260:1332-1338.
 20. Edwards LL, Pfeiffer RF, Quigley EMM, Hofman R, Baluff M. Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1991;6:151-156.
 21. Stocchi F, Badiali D, Vacca L, D'Alba L, Bracci F, Ruggieri S, et al. Anorectal function in multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15:71-76.
 22. Jost WH, Schimrigk K. Constipation in Parkinson's disease. *Klin Wochenschr* 1991;69:906-909.
 23. Sakakibara R, Odaka T, Uchiyama T, Asahina M, Yamaguchi K, Yamaguchi T, et al. Colonic transit time and rectoanal videomanometry in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:268-272.
 24. Edwards LL, Quigley EM, Harned RK, Hofman R, Pfeiffer RF. Characterization of swallowing and defecation in Parkinson's disease. *Am J Gastroenterol* 1994;89:15-25.
 25. Kim JS, Sung HY, Lee KS, Kim YI, Kim HT. Anorectal dysfunctions in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2011;310:144-151.
 26. Sung HY, Choi MG, Kim YI, Lee KS, Kim JS. Anorectal manometric dysfunctions in newly diagnosed, early-stage Parkinson's disease. *J Clin Neurol* 2012;8:184-189.
 27. Mathers SE, Kempster PA, Swash M, Lees AJ. Constipation and paradoxical puborectalis contraction in anismus and Parkinson's disease: a dystonic phenomenon? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1503-1507.
 28. Mathers SE, Kempster PA, Law PJ, Frankel JP, Bartram CI, Lees AJ, et al. Anal sphincter dysfunction in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1989;46:1061-1064.
 29. Ueki A, Otsuka M. Life style risks of Parkinson's disease: association between decreased water intake and constipation. *J Neurol* 2004;251:S18-23.
 30. Kaye J, Gage H, Kimber A, Storey L, Trend P. Excess burden of constipation in Parkinson's disease: a pilot study. *Mov Disord* 2006;21:1270-1273.
 31. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Tanner CM, Curb JD, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57:456-462.
 32. Derkinderen P, Rouaud T, Lebouvier T, Bruley des Varannes S, Neunlist M, De Giorgio R. Parkinson disease: the enteric nervous system spills its guts. *Neurology* 2011;77:1761-1767.
 33. Eadie MJ, Tyrer JH. Alimentary disorder in parkinsonism. *Aust Ann Med* 1965;14:13-22.
 34. Tumilasci OR, Cersósimo MG, Belforte JE, Micheli FE, Benarroch EE, Pazo JH. Quantitative study of salivary secretion in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:660-667.
 35. Potulska A, Friedman A, Królicki L, Spychala A. Swallowing disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;9:349-353.
 36. Bird MR, Woodward MC, Gibson EM, Phyland DJ, Fonda D. Asymptomatic swallowing disorders in elderly patients with Parkinson's disease: a description of findings on clinical examination and videofluoroscopy in sixteen patients. *Age Aging* 1994;23:251-254.
 37. Thomas M, Haigh RA. Dysphagia, a reversible cause not to be forgotten. *Postgrad Med J* 1995;71:94-95.
 38. Sung HY, Kim JS, Lee KS, Kim YI, Song IU, Chung SW, et al. The prevalence and patterns of pharyngoesophageal dysmotility in patients with early stage Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:2361-2368.
 39. Jost WH. Urological problems in Parkinson's disease: clinical aspects. *J Neural Transm* 2013;120:587-591.
 40. Uchiyama T, Sakakibara R, Yamamoto T, Ito T, Yamaguchi C, Awa Y, et al. Urinary dysfunction in early and untreated Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1382-1386.
 41. Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, Glasser DB, Logroscino G, Rimm EB, et al. Erectile function and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2007;166:1446-1450.
 42. Pfeiffer RF. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2012;12:697-706.
 43. Goldstein DS. Orthostatic hypotension as an early finding in Parkinson's disease. *Clin Auton Res* 2006;16:46-54.
 44. Goldstein DS, Sharabi Y, Karp BI, Benthoo O, Saleem A, Pacak K, et al. Cardiac sympathetic denervation preceding motor signs in Parkinson disease. *Clin Auton Res* 2007;17:118-121.
 45. Goldstein DS. Sympathetic neuroimaging. *Handb Clin Neurol*

- 2013;117:365-70.
46. Kikuchi A, Baba T, Hasegawa T, Sugeno N, Konno M, Takeda A. Differentiating Parkinson's disease from multiple system atrophy by [123I] meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy and olfactory test. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:698-700.
47. Sakakibara R, Tateno F, Kishi M, Tsuyusaki Y, Terada H, Inaoka T. MIBG myocardial scintigraphy in pre-motor Parkinson's disease: a review. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:267-273.
48. Marsh L. Depression and Parkinson's disease: current knowledge. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13:409.
49. Engmann B. Bipolar affective disorder and Parkinson's disease. *Case Rep Med* 2011;2011:154165.
50. Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE. Anxiety and motor fluctuations in Parkinson's disease: a cross-sectional observational study. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:1084-8.
51. Ravina B, Camicioli R, Como PG, Marsh L, Jankovic J, Weintraub D, et al. The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. *Neurology* 2007;69:342-347.
52. Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, Mink JW, Perlmutter JS, Black KJ. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord* 2000;15:669-677.
53. Nilsson FM, Kessing LV, Bolwig TG. Increased risk of developing Parkinson's disease for patients with major affective disorder: a register study. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:380-386.
54. Weintraub D, Nirenberg MJ. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease. *Neurodegener Dis* 2013;11:63-71.
55. Voon V, Gao J, Brezing C, Symmonds M, Ekanayake V, Fernandez H, et al. Dopamine agonists and risk: impulse control disorders in Parkinson's disease. *Brain* 2011;134:1438-1446.
56. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010;67:589-595.
57. Samuel M, Rodriguez-Oroz M, Antonini A, Brochie JM, Ray Chaudhuri K, Brown RG, et al. Management of impulse control disorders in Parkinson's disease: Controversies and future approaches. *Mov Disord* 2015;30:150-159.
58. Svenningsson P, Westman E, Ballard C, Aarsland D. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment. *Lancet Neurol* 2012;11:697-707.
59. Barone P, Aarsland D, Burn D, Emre M, Kulisevsky J, Weintraub D. Cognitive impairment in nondemented Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:2483-2495.
60. Wang HF, Yu JT, Tang SW, Jiang T, Tan CC, Meng XF, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:135-143.