

## 파킨슨 증상을 동반한 치매: 루이체 치매

김재우

동아대학교 의과대학 신경과학교실

### Address for correspondence

Jae Woo Kim, M.D.  
Department of Neurology, Dong-A University  
College of Medicine, 1-3ga, Dongdaishin-  
dong, Seo-gu, Busan 602-715, Korea  
Tel: +82-51-240-2988  
Fax: +82-51-244-8338  
E-mail : jwkim@mail.donga.ac.kr

## Dementia with Parkinsonism: Dementia with Lewy bodies

Jae Woo Kim, M.D.

Department of Neurology, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

Dementia with Lewy bodies (DLB) is now widely recognized as the second most common form of degenerative dementia after Alzheimer's disease (AD), accounting for up to 20% of cases. It is clinically and neuropathologically distinct from AD, and consensus clinical and pathologic diagnostic criteria have been proposed. Core clinical features include the triad of fluctuating cognitive impairment, recurrent visual hallucination, and spontaneous parkinsonism. Pathologically, alpha-synuclein and ubiquitin positive, neuronal inclusion Lewy bodies, and Lewy neuritis are found in the neocortex, limbic cortex, subcortical nuclei and brainstem. Neurochemical features of DLB include a marked deficiency in the activity of the choline acetyltransferase. Simultaneously to the depletion of cortical acetylcholine, a reduction of dopamine level in the striatum, related to the substantia nigra neuronal loss, is also described. In the blood flow SPECT studies, a subtle difference in perfusion pattern with a greater degree of occipital hypoperfusion has been reported. Accurate diagnosis of DLB is clinically important as the management of psychosis and behavioral disturbance is complicated by sensitivity to neuroleptics. There is accumulating evidence to suggest that DLB may be particularly amenable to cholinergic enhancers.

루이체 치매는 노인들에서 관찰되는 퇴행성질환 중 알츠하이머병 다음으로 흔한 치매의 원인질환으로 약 20% 정도를 차지하는 것으로 알려져 있다[1]. 파킨슨병에 선행해서 치매의 증상이 나타나거나 파킨슨병의 초기에 치매증상이 있으면 반드시 루이체 치매의 가능성을 생각하여야 한다. 과거에는 여러 이름으로 불려졌으나 1996년의 모임에서 루이체 치매(dementia with Lewy bodies)로 부르기로 약속하였다[2]. 치매와 파킨슨병의 증상이 공존한다는 점에서 루이체 치매와 치매가 동반된 파킨슨병이 같은 질환일 가능성에 대해서는 논란의 여지가 있으나 임상 및 병리소견에서 많은 차이를 보인다는 점에서 두 질환이 서로 다른 질환일 것으로 생각된다.

### 병리소견 및 신경화학적 소견

루이체는 신경세사(neurofilament)와 ubiquitin 그리고  $\alpha$ -synuclein 등으로 구성되어 신경세포내에 봉입체로 존재하며 파킨슨병의 중요한 병리소견으로 알려져 왔다. 이러한 루이체와 치매의 관계가 많이 알려지게 된 것은 뇌의 피질부위에 존재하

는 루이체를 찾아내는 방법이 개선되었기 때문이다. 루이체는 보통 ubiquitin 항체를 이용하여 찾아내나 최근에는  $\alpha$ -synuclein이 루이체를 구성하는 주요 성분이라는 사실이 밝혀지면서  $\alpha$ -synuclein에 대한 항체를 이용하여 찾아내는 것이 더 좋은 방법으로 알려져 있다[3]. 루이체 치매에서는 루이체가 흑질부위뿐 아니라 limbic cortex를 비롯한 뇌의 신피질(neocortex) 부위에 광범위하게 분포함으로써 치매를 유발할 것으로 생각된다. 그 외에도 콜린성 신경세포가 밀집해있는 nucleus basalis of Meynert에서도 루이체가 발견되어 콜린성 신경기능의 장애를 초래할 것으로 생각된다[4]. 루이체 치매에서도 알츠하이머병의 주요 병리소견인 신경반(neuritic plaques)이 흔히 관찰되나 알츠하이머병과의 중요한 차이점은 신경섬유다발(neurofibrillary tangles)이 아주 드물게 발견된다는 점이다[5]. Basal forebrain에서 올라오는 콜린성 섬유소질의 콜린아세틸 전이효소(choline acetyltransferase)의 활동이 감소되어 콜린성 신경기능이 감소되어 있다는 사실은 알츠하이머병에서와 동일하나 루이체 치매에서는 뇌간에서 오는 콜린성 신경기능도 같이 감소되어 있다. 또한 파킨슨병과는 달리 운동에 관여하는 선조체에서의 콜린성 신경기능도 같이 감소되어 진전이 상대적으로 드문게

아닌가 생각된다. 이러한 콜린성 신경기능의 감소는 인지기능의 감소와 비례하는 것으로 알려져 있다[6].

## 임상양상

평균 발병연령은 75세 전후이고 남자에서 더 흔하다. 진행하는 인지기능의 장애 외에 임상적으로 세가지 주요증상이 관찰될 수 있는데 인지기능의 변화와 반복되는 환시 그리고 파킨슨 증상이 그것이다. 인지기능의 변화는 다른 질환과 감별하는데 가장 중요한 증상이나 발견하기가 가장 힘들다. 가능하면 자주 그리고 끈기있게 환자를 진찰하는 것이 중요하다. 인지기능의 변화는 짧게는 몇 분 단위로 변화하기도 하고 길게는 며칠 단위로 변화할 수도 있다[7]. 환시는 동물이나 사람에 관한 내용이 흔한데 전형적인 경우는 아주 구체적인 형상을 경험하게 된다. 치매가 심하지 않으면 환자는 헛것을 보았다는 사실을 대개 인정한다. 파킨슨 증상의 경우 파킨슨병과 임상적으로 크게 다르지 않으나 진전이 상대적으로 드물다. 레보도파에 대한 반응에 대해서는 연구자마다 달리 보고하나[8] 파킨슨병에서와 같이 아주 현저하지는 않으나 비교적 좋은 편으로 생각된다. 약 25% 정도의 환자에서는 파킨슨 증상이 없을 수 있으나 파킨슨 증상이 선행하는 경우에는 루이체 치매의 진단을 위하여 치매가 12개월내에 시작되어야 한다. 이 세가지 증상들 중 두가지 이상이 있으면 probable 루이체 치매로 진단내릴 수 있다. 앞서 설명한 세가지 주요증상 외에도 보조증상들도 관찰될 수 있는데 Table 1에 정리되어 있다. 이 중 파킨슨 증상이 파킨슨병에서와 달리 신경이완제에 의해서 갑자기 심해지는 경우가 있는데 심하면 생명을 위협

**Table 1.** Consensus criteria for the clinical diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB)

|  |
|--|
| The central feature is progressive cognitive decline.  |
| Two of the following core features are essential for a diagnosis of probable DLB, and one is essential for possible DLB                            |
| Fluctuating cognition with pronounced variations in attention and alertness  |
| Recurrent visual hallucinations that are typically well formed and detailed  |
| Spontaneous motor features of parkinsonism   |
| Features supportive of the diagnosis are   |
| Repeated falls   |
| Syncope  |
| Transient loss of consciousness  |
| Neuroleptic sensitivity  |
| Systematized delusions   |
| Hallucinations in other modalities   |
| A diagnosis of DLB is less likely in presence of   |
| Stroke disease, evident as focal neurologic signs or on brain imaging  |
| Evidence on physical examination and investigation of any physical illness or other brain disorder sufficient to account for the clinical picture. |

할 수 있으므로 유의하여야 한다. 이러한 부작용을 감소시키기 위하여 최근에는 환자의 정신증상의 치료를 위하여 비전형적인 신경이완제를 권유하기도 한다[9]. 1999년도에 발표한 루이체 치매를 위한 제 2차 workshop에서는 우울증과 REM sleep behavior disorders를 보조증상으로 추가하기를 권유하고 있다[10].

## 뇌영상 소견

단일광자방출 전산화단층촬영(SPECT)을 이용하여 뇌의 혈류분포를 살펴보면 알츠하이머병에서와 같이 측두엽, 두정엽을 비롯하여 전두엽에서의 혈류감소가 관찰되나 알츠하이머병에서와는 달리 많은 환자들에서 후두엽에서도 혈류의 감소가 관찰되는 점이 특징이다[11]. 이러한 후두엽에서의 혈류감소가 루이체 치매의 주요 증상인 환시와 연관이 있을 것으로 생각되나 그 자세한 이유에 대해서는 아직 알려진 바가 없다. 도파민 운반체(transporter)에 특이하게 반응을 하는 물질을 이용하여 SPECT를 시행하여 보면 선조체에서의 흡수율이 감소되어 파킨슨병에서와 같이 흑질-선조체 도파민경로의 소실을 확인할 수 있다[12].

## 감별진단

치매와 파킨슨병의 증상이 공존한다는 점에서 루이체 치매와 치매가 동반된 파킨슨병이 같은 질환일 가능성에 대해서는 논란의 여지가 있으나 파킨슨병에서는 초기에 치매가 동반되는 경우는 거의 없다는 점이 중요한 차이점으로 생각된다. 파킨슨 증상이 치매에 선행하는 경우 루이체 치매로 진단하기 위해서는 파킨슨 증상의 시작 후 1년 이내에 치매가 시작되어야 한다. 그러나 실제로 파킨슨병에서 5년 이내에 치매가 동반되는 경우는 드물기 때문에[13] 파킨슨병의 초기에 치매가 나타날 경우에는 파킨슨병자체에 의한 경우보다도 루이체 치매를 먼저 생각하여야 하고 약물이나 우울증에 의한 경우가 아닌지를 반드시 고려해보아야 한다. 파킨슨병의 치료에 쓰이는 거의 모든 약물들이 이러한 증상을 야기할 수 있으나 진전의 완화에 사용하는 항콜린제부터 우선 줄이거나 끊어보아야 한다. 그래도 증상이 좋아지지 않으면 아만타딘, 세레지린(selegiline) 그리고 도파민 효현제(agonist)의 순서로 끊어본다. 레보도파는 파킨슨병의 운동증상에 직접적이고 즉각적인 영향을 미치지 때문에 마지막으로 조절해보도록 한다. 루이체 치매의 주요증상인 인지기능의 변화와 환각증상은 파킨슨병의 초기에는 거의 관찰되지 않는 증상들이다. 또한 레보도파에 대한 반응도 중요한 차이점으로 생각된다. 파킨슨병에서 관찰되는 치매는 파킨슨병이 진행될수록 그리고 파킨슨병의 증상이 시작될 당시에 나이가 많을수록 또한 이전에 환각을 경험한 경우가 있을 때가 그렇지 않은 경우에 비하여 발생될 가능성이 커진다. 그 외에도 치매와 파킨슨병의 증상

이 공존하는 여러 질환들과의 감별이 필요하다. 알츠하이머병 환자들의 약 30%에서도 파킨슨병의 운동증상이 동반될 수 있다고 보고하고 있으나 대개는 알츠하이머병의 말기에 관찰되며 레보도파에 대한 반응도 거의 미미한 편이다[14]. 그리고 알츠하이머병의 초기에 변화하는 인지기능과 환각증상은 비교적 드물다. 파킨슨병의 증상이 시작되고 얼마 되지 않아서 치매가 동반될 수 있는 질환의 경우 감별이 용이하지 않을 수도 있다. 진행성 핵상마비(progressive supranuclear palsy)와 피질기저변성(corticobasal degeneration)에서 초기에 치매증상이 동반되는 경우 루이체 치매와의 감별이 어려울 수 있는데 전자의 경우에는 파킨슨병의 증상이외에도 안구의 상하운동의 장애와 잘 넘어지는 증상을 흔히 동반한다. 후자의 경우에는 피질감각증상과 실행증이 한동안 한쪽 팔다리에 국한되고 그 반대편 뇌피질의 위축이 흔히 관찰된다. 두 경우 모두 레보도파에 대한 반응이 루이체 치매보다 못하다.

## 치 료

루이체 치매에서의 치료는 크게 세가지 관점에서 고려되어야 할 것으로 생각된다. 즉, 인지기능의 개선과 신경정신증상 그리고 파킨슨 증상의 개선이 그것이다. 그러나 이들 개별 증상에 대한 치료가 쉽지 않을 수 있다. 왜냐하면 한 가지 증상에 대한 치료는 다른 증상에 나쁜 영향을 미칠 수 있기 때문이다. 예를 들면 환시나 망상같은 정신증상을 치료하기 위하여 사용하는 신경이완제가 대부분 도파민 수용체를 차단하는 작용을 가지고 있으므로 환자가 가지고 있는 파킨슨 증상을 악화시킬 수 있다. 그리고 파킨슨 증상의 개선을 위하여 사용하는 약제들이 반대로 환시나 망상을 초래할 수도 있고 인지기능의 개선을 위하여 사용하는 아세틸콜린 분해효소 억제제도 드물게는 파킨슨 증상을 악화시킬 수 있기 때문이다.

### 1. 아세틸콜린 분해효소 억제제

일반적으로 아세틸콜린 분해효소 억제제에 대한 인지기능 개선효과는 알츠하이머병보다 루이체 치매에서 더 나은 것으로 알려져 있다. 이는 알츠하이머병에서와는 달리 루이체 치매에서 뇌피질에 존재하는 무스카린 수용체의 기능이 보존되어 있기 때문일 것으로 생각된다[15]. 아세틸콜린 분해효소 억제제는 인지기능의 개선외에도 여러 신경정신 증상들에도 효과가 있는 것으로 알려져 있는데 Samuel 등[16]은 루이체 치매에서 무관심(apathy), 졸리움(somnolence), 환시 그리고 망상 등이 아세틸콜린 분해효소 억제제에 좋은 반응을 보이는 증상이라고 주장하였다. 최근 유럽에서 120명의 루이체 치매 환자들을 대상으로 한 연구에서도 무관심, 불안, 망상과 환시가 좋은 반응을 보이는 것으로 보고되었다. 그러나 우려하였던 파킨슨 증상의 악화는

거의 관찰되지 않았고 단지 일부 환자들에서만 진전이 관찰되었다[17].

### 2. 신경이완제

루이체 치매 환자에서도 알츠하이머병에서와 같이 정신증상을 개선시키는 것이 매우 중요하다. 그 이유는 정신증상은 환자 자신이나 보호자 모두에게 가장 큰 짐으로 작용하고 초기에 입원을 해야하는 요인일 뿐만 아니라 사망률을 증가시키는 원인이기 때문이다. 신경이완제가 정신증상을 개선시키는데에는 가장 중요한 역할을 한다. 그러나 일반적으로 신경이완제를 사용하는 것을 꺼리고 사용하더라도 매우 조심스럽게 사용하여야 하는데 그 이유는 신경이완제에 민감한 반응(neuroleptic sensitivity)을 보일 수 있기 때문이다. 이 경우 파킨슨 증상의 심한 악화뿐만 아니라 의식의 저하와 자율신경계의 기능까지 마비시켜 심하면 사망에 이를 수 있기 때문이다. 한 연구에서는 신경이완제를 사용한 루이체 치매 환자의 40-50%에서 이러한 반응을 보일 수 있는 것으로 보고하였고 이와 관련하여 사망률도 2-3배 증가할 수 있는 것으로 주장하였다[8]. 비전형적인 신경이완제(atypical neuroleptics)가 이러한 부작용을 줄일 수 있다는 보고와 이들 약제들도 비슷한 부작용을 초래한다는 상반된 보고들이 동시에 나오고 있다[8, 9]. 신경이완제를 사용할 경우 지나친 진정작용과 정신착란의 부작용과 더불어 파킨슨 증상이 악화되지 않는지 조심스럽게 관찰하여야 한다.

### 3. 항파킨슨 약제

루이체 치매에서도 도파민이 정상보다 많이 감소되어 있기 때문에 파킨슨 운동증상의 호전을 위해서는 레보도파를 투여하는 것이 가장 효과적이다. 그러나 파킨슨 운동증상이 심하지 않을 경우에는 레보도파의 투여를 서두를 필요가 없다. 레보도파에 의한 여러 정신증상이 우려되기 때문이다. 루이체 치매에서 레보도파에 대한 반응은 보고자마다 차이가 있으나 필자의 경험으로는 파킨슨병에서와 같이 아주 현저하지는 않으나 비전형적인 파킨슨증보다는 훨씬 좋은 것으로 생각한다. 진전은 상대적으로 드물지만 진전의 치료를 위하여 항콜린성 약제를 투여하는 것은 매우 조심스럽지 않으면 안된다. 이미 존재하는 인지기능의 저하를 악화시킬 수 있기 때문이다.

## 참고문헌

1. Jellinger KA. Structural basis of dementia in neurodegenerative disorders. *J Neural Trans* 1996; 47: 1-29.
2. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of

- dementia with Lewy bodies. Neurology* 1996; 47: 1113-24.
3. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VMY. *Alpha-synuclein in Lewy bodies. Nature* 1997; 388: 839-48.
  4. Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R. *Alpha-synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. Proc Nat Acad Sci USA* 1998; 95: 6469-73.
  5. Weiner MF. *Dementia associated with Lewy bodies. Arch Neurol* 1999; 56: 1441-2.
  6. Samuel W, Alford M, Hofstetter CR. *Dementia with Lewy bodies versus pure Alzheimer's disease. J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56: 499-508.
  7. Walker MP, Ayre G, Cummings JL, Wesnes K, McKeith IG, O'Brien JT, Ballard CG. *Quantifying fluctuation in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease and vascular dementia. Neurology* 2000; 54: 1616-25.
  8. McKeith IG. *Dementia with Lewy bodies. British J Psychiatry* 2002; 180: 144-7.
  9. Barber R, Panikkar A, McKeith IG. *Dementia with Lewy bodies: diagnosis and management. Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: S12-8.
  10. McKeith IG, Perry EK, Perry RH. *Report of the second dementia with Lewy body international workshop. Neurology* 1999; 53: 902-5.
  11. Lobotesis K, Fenwick JD, Phipps A, Ryman A, Swann A, Ballard C, et al. *Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. Neurology* 2001; 56: 643-9.
  12. Donnemiller E, Heilmann J, Wenning GK. *Brain perfusion scintigraphy with 99mTc-HMPAO or 99mTc-ECD and 123I-beta-CIT SPECT in dementia of the Alzheimer-type and diffuse Lewy body disease. Eur J Nucl Med* 1997; 24: 320-5.
  13. Biggins CA, Boyd JL, Harrop FM. *A controlled, longitudinal study of dementia in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 566-71.
  14. Chui HC, Teng EL, Henderson VW, Moy AC. *Clinical subtypes of dementia of the Alzheimer type. Neurology* 1985; 35: 1544-50.
  15. Perry EK, Perry RH. *Altered consciousness and transmitter and transmitter signalling in Lewy body dementia. In: Perry R, McKeith I, Perry E. Dementia with Lewy bodies. New York: Cambridge University Press. 1996; 397-413.*
  16. Samuel W, Caliguri M, Galasko D. *Better cognitive and psychopathologic response to donepezil in patients prospectively diagnosed as dementia with Lewy bodies. Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 794-802.
  17. McKeith IG, Del Ser T, Spano P. *Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. Lancet* 2000; 356: 2031-6.