

파킨슨병 치매의 진단과 치료에 대한 최신 지견

박 미 영

영남대학교 의과대학 신경과학교실

Diagnosis and Treatment of Parkinson's Disease Dementia : An Update

Mee Young Park

*Department of Neurology,
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

—Abstract—

Dementia in the Parkinson's disease has been increasingly recognized especially in old age. And akinetic-rigid symptoms or cognitive impairment at onset of Parkinson's disease (PD) are also high risk factors for dementia. However, there have been no gold standard guideline in order to identify the Parkinson's disease dementia (PDD). Recently, the Movement Disorder Society developed a new diagnostic criteria for PDD in December 2007. I introduce a new PDD diagnostic criteria proposal with a review of treatment strategy of PDD. After the sensitivity and specificity of these criteria ascertained, a revision may be need. But they promising clinical and prospective research baselines in the future.

Key Words: Parkinson's disease dementia(PDD), Diagnostic criteria, Treatment of PDD

서 론

최근 인간의 평균 수명이 연장됨에 따라 노인 인구가 증가하고, 퇴행성 신경계 질환 환자를 많이 접하게 되었다. 특히 PDD는 기존의 PD로 인한 진전증, 거동완서, 근경직 등의 주 증상으로 인해 환자 자신의 일상생활 장애뿐만

아니라 보호자들 까지도 무척 힘들게 하는 질환이다. 더구나 시간이 경과함에 따라 치매 증상까지 동반되는 경우에는 더욱 난감하다.

요즘 치매 질환에 대한 세계적인 관심도가 높아져 그간 알츠하이머병(Alzheimer's disease; AD)이나 루이소체 치매(Dementia with Lewy bodies; DLB) 등과 같은 퇴행성 치매 질환뿐

아니라 혈관성 치매(Vascular dementia; VaD)와 같은 이차성 치매 질환을 정확하게 진단하기 위한 기준을 개발해 왔으며 실제로 임상적 진단과 다기관 공동 임상 연구를 위한 피험자의 동질성을 확보하기 위해 각 질환의 일정한 진단기준을 이용했다. 그러나 기본적으로 PDD의 증상은 AD나 VaD와는 다소 다르다고 알려져 있으나 그간 PDD 진단은 어떤 기준으로 또한 어떠한 신경심리 검사로서 판단해야 할지, AD나 VaD와 감별할 수 있는 공식적으로 일치된 기준이 없어, 개인적인 경험과 일반적인 치매 진단기준(DSM/ICD) 등을 사용해 왔을 따름이다. 따라서 각 의사마다 차이가 있어 임상적으로 정확한 진단을 내리기 불충분했음은 물론이고 다 기관 임상연구인 경우에도 일관성 있는 결과를 확보하기가 어려웠다.

이외에도 PD는 단순한 인지장애뿐만 아니라 자율신경 장애나 정서장애도 같이 동반되므로 비록 전문가라 하더라도 PD에서 치매의 동반 여부를 진단하기가 용이하지 않다. 그간 운동장애를 비롯한 상기 사항과 완전히 무관하게 독립적인 치매의 유무를 판단하기 위한 PDD 진단기준이 없었는데 2년간의 연구 결과 드디어 2007년 12월에 PDD 진단을 위한 임상기준이 발표되었고,¹⁾ 곧이어 PDD 진단을 위한 알고리즘과 함께 인지기능과 이상 행동장애를 평가하기 위한 신경심리 평가법이 추천되었다(Recommendations from the Movement Disorder Society Task Force).²⁾ 이에 본지에 새 기준을 소개하고, PDD의 인지기능 개선에 대한 약물 치료법과 최근 이에 관한 대규모 연구 결과가 발표되어 고찰해 보고자 한다.

PDD의 진단기준

파킨슨병은 1817년 제임스 파킨슨이 처음 소개할 때 운동장애질환으로 보고하였으나³⁾ 2세기가 지난 지금은 단순한 운동장애나 보행장애 뿐만이 아니라 자율신경장애, 우울증과 같은 감정 및 감각(affective and sensory)장애, 그리고 인지장애 등의 다양한 증상이 동반되는 것으로 알려져 있다. 특히 파킨슨병에서 치매는 중증의 PD환자에서 흔히 나타나며 노인 인구가 증가함에 따라 파킨슨병이 늘고 PDD 환자도 증가하는 추세로 치매 원인 질환으로 주목받게 되었다.

PD환자에서 PDD의 유병률은 2~81%까지 다양하게 보고되었으나^{4,5)} 메타분석 결과로는 PD환자의 약 40% 정도에서 치매를 초래한다고 본다.⁶⁾ 최근 연구에 의하면 65세 이상의 연령에서 PDD의 유병률은 0.2~0.5%이고,⁷⁾ 전체 치매 환자 중 약 3~4%가 PDD이다. 그리고 PD에서 치매가 발생할 위험도는 동일한 연령의 정상노인보다 6배 더 높다.⁸⁾

또한 파킨슨병 치매를 일으킬 수 있는 특별한 위험 요인이나, 예측 인자가 있는데, 이러한 요인은 크게 세 가지를 들 수 있다.¹⁾ 첫째, 환자의 연령인데, 연령이 높아질수록 치매 발병률이 높아진다. 둘째, 질환의 표현형(phenotype) 즉 환자의 자세나 행동, 발언, 등 체간에서 비전형적인 추체외로 증상(axial atypical feature)을 보일 때 증가한다. 셋째, 신경심리검사서 인지기능의 장애(impaired neuropsychological function)가 있을 때 인데, 특히 진단 당시 언어 장애 또는 수행기능 장애를 동반한 경우에는 추후 치매 발생 가능성이 높다.

그러나 PDD에서 인지장애의 양상은 기억력 장애부터 시작하는 AD와는 다소 다르다. PDD에서 가장 두드러지게 지장이 초래되는 것은

전두엽기능과 연관된 수행능력장애와 주의집중력장애, 그리고 시공간 인지장애이고, 저장보다는 인출장애로 인해 AD보다는 기억력장애가 심하지 않다.⁹⁻¹³⁾ 또한 PDD 환자는 AD 환자에 비해 자신의 언어나 행동, 집중력에 문제가 있다고 인지하고 있는 점이 다르다. 즉, “Dysexecutive(sub-cortical) syndrome”이다. 그리고 이상행동으로는 환각과 무감동이

Table 1. Features of dementia associated Parkinson’s disease

I. Core features

1. PD진단 : Queen Square Brain Bank criteria
2. PDD 진단 : PD 진단 후 서서히 발병하여 서서히 진행되는 아래의 치매 증상
 - 2개 이상의 인지장애가 있고
 - 발병 전 상태보다 저하되어 있을 때
 - ADL 일상생활에 장애가 있을 때(단, motor, autonomic 증상으로 인한 것이 아닐 것)

II. Associated clinical features

1. 인지력 장애
 - 주의력
 - 수행기능
 - 시공간능력
 - 기억력
 - 언어능력
2. 이상행동
 - 무감동
 - 인격 및 감정 변화, 우울, 불안
 - 환각
 - 망상
 - 낮 시간 과도한 졸음증

III. Features which do not exclude PDD, but make the diagnosis uncertain

- 치매의 원인이라고 할 수는 없으나 인지장애를 유발할 수 있는 다른 질환이 공존 (예, imaging에서 뇌혈관 질환)
- 운동장애와 인지장애 발생 시점의 시간 간격을 모를 때

IV. PDD 진단의 가능성이 적고 다른 질환을 시사하는 양상들

- 급성 혼동(confusion)
 - a. 전신질환
 - b. 약물 중독
- 주 우울증(DSM IV)
- Probable VaD(NINDS-AIREN)*

* NINDS-AIREN : 뇌 영상소견 상 뇌혈관 질환이 있고 이와 연관된 반신마비, 감각이상, 등과 같은 국소 신경학적 손상 소견이 있으며 다음 사항 중 한 가지 이상의 사항과 관련성이 분명할 때; 뇌졸중 발생 3개월 후 치매의 발생, 급격한 인지기능 저하와 요동성 혹은 계단식 악화

주로 빈번하다.

파킨슨병에서 치매가 초래되는 정확한 병리기전은 아직 밝혀지지 않았다. 그러나 파킨슨병이 진행될수록 도파민성, 노르아드레날린성, 세로토닌성, 그리고 콜린성 신경세포 소실로 인해 피질하 신경회로의 장애가 초래됨으로써 인지장애가 발생한다고 한다.¹⁴⁾ 그러나 도파민계 약물에 PDD가 반응하지 않고,¹⁵⁾ Meynert 기저핵 변성이 PDD에서도 AD와 마찬가지로 심하며,¹⁶⁾ 치매가 없는 PD환자에 비해 PDD환자에서 대뇌피질의 콜린부족이 현저한 것¹⁷⁾ 등으로 보아 PDD의 발생은 콜린결핍과 가장 관련 있다고 본다. 콜린에스터라제(acetyl choline esterase; AChE) PET scanning을 이용하여 대뇌 피질의 AChE의 활성도를 정상인과 비교

할 때 PDD 환자는 약 20% 낮고, 치매가 없는 PD 환자는 약 13%, AD 환자는 9% 낮은 것으로 나타났다.¹⁸⁾ 조직학적으로는 루이소체(Lewy body)변성으로 인한 대뇌피질과 변연계의 신경세포 소실이나,¹⁹⁾ AD에서 보는 동일한 병리적 변화, 혹은 혈관성 병리가 치매와 관련 있다고 하나²⁰⁾ 확실치는 않고 어느 한가지로만 설명할 수 없다.

PDD를 진단하는 과정에서, 앞서 언급한 여러 가지 이유 외에도, 어려운 점은 다음 두 가지 사항인데, 첫째, 환자의 인지장애 증상이 과연 치매인지를 확인해 내는 것이 매우 중요하다. 왜냐하면 파킨슨병 환자의 경우 여러 가지 약물을 복용하기 때문에 약물 부작용으로 착란 현상이 발생할 수 있으므로 치매로 오인되기

Table 2. Criteria for the diagnosis of probable and possible Parkinson's disease dementia

Probable PDD	
A. core features :	2개 다 만족
B. Associated clinical features :	
• Typical impairment of cognition	인지력 4개 중 2개(단, 주의력은 기억장애는 자유회상에서 대부분 cue benefit을 보임, 언어능력은 제외)
• 이상행동 :	1개
C. 3에 해당 사항은 없을 것	
D. 4에 해당 사항은 없을 것	
Possible PDD	
A. core feature :	2개 다 만족
B. Associated clinical features :	
• Atypical profile of cognitive impairment 가 1개 이상	(예, prominent or fluent aphasia receptive type, 혹은 cue나 재인과정에서 호전되지 않는 amnesia가 있고 pure storage-failure type amnesia, 주의력은 보존)
• 이상행동 ±	
혹은	
C. III 중 1개 이상	
D. IV의 해당 사항은 없을 것	

쉽기 때문이며, 우울증, 기타 감염과 같은 전신 질환에 의해서도 인지장애가 일시적으로 발생할 수도 있기 때문이다. 둘째, 치매로 확진되었다고 하더라도 여러 가지 다른 퇴행성 치매 질환, 즉 AD나 특히 DLB 등과 감별해야 하는 점이다. 이러한 난관을 극복하기 위해 이번에 제시된 새로운 PDD의 진단기준을 소개하면 다음과 같다(Table 1, 2).¹⁾

이 진단기준의 제정은 각 분야 23명의 위원으로 구성된 The Movement Disorder Society Task Force에서 수행하였으며 5개의 sub-committees로 나뉘어서 진행되었다. PDD의 진단기준은 AD나 VaD등의 진단기준이 인지장애 및 일상행동 수행능력장애 평가만을 위주한 것과는 달리 인지장애와 더불어 PDD에서 흔히 보는 행동장애에 대한 평가가 반드시 포함되어 있다는 점이 다르다. PDD 진단 과정은

level I 과 level II로 나뉘어 진행할 수 있다 (Table 3, 4).²⁾

Level I 은 임상가가 신경심리검사 전문가가 아니더라도 비교적 짧은 시간 내에 간단하게 시행 할 수 있고 환자의 인지장애 증상이 진단 기준에 부합하는지 올바른 PDD 진단을 내릴 수 있도록 되어있는 기본적인 알고리즘이다. 이 과정을 통해 치매 증상에 대한 치료의 필요성을 결정지을 수 있다. Level II는 좀 더 자세하고 복잡한 검사도구들로 이루어져 있고, 신경심리 전문가가 시행 할 수 있는 과정이다. Level I에서 정확하게 판단이 어려울 때 좀 더 세심한 부분에 대한 평가가 필요할 때 시행하여 PDD 진단을 내릴 수 있도록 되어 있다. 또한 대규모 약물 연구나, 기타 다른 연구용으로 적합하다. 하지만 Level II에 제시된 모든 도구를 매번 다 평가하기란 여러 가지 여건을

Table 3. Diagnostic rating sheet for probable Parkinson's disease dementia, recommended by the Movement Disorder Task Force (Level I)

	YES	NO
1. Parkinson's disease	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Parkinson's disease developed before dementia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. MMSE <26	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Dementia has Impact on ADLs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Impaired cognition (For Yes, at least of 2 of 4 tests below are abnormal)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mark which Tests are abnormal		
<input type="checkbox"/> Months reversed or Sevens backwards		
<input type="checkbox"/> Lexical fluency or clock drawing		
<input type="checkbox"/> MMSE pentagons		
<input type="checkbox"/> 3-word recall		
6. Absence of Major Depression	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Absence of delirium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Absence of other abnormalities that obscure diagnosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Probable PD-D (items 1-8 must all be YES)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Table 4. Summary of Tests at Level II testing for Parkinson's disease dementia

Global efficiency	Mattis DRS
Executive functions	
Working memory	Digit span Spatial span (CANTAB) Digit ordering test
Conceptualization	Similarities (WAIS-III) Wisconsin CST
Set activation	Verbal fluency (C, F, L)
Set shifting	TMT
Set maintenance	Stroop test Odd man out test
Behavioral control	Prehension behavior
Memory	RAVLT Free and cued recall test
Instrumental functions	
Language	Boston naming test
Visuo-constructive	Copy of the clock
Visuo-spatial	Benton line orientation test Cube analysis (VOSP)
Visuo-perceptive	Benton face recognition test Fragmented letters (VOSP)
Neuropsychiatric functions	
Apathy	Apathy scale
Depression	MADRS Hamilton Beck depression inventory GDS-15
Visual hallucination	PPQ6
Psychosis	NPI

고려할 때 쉽지가 않다. 향후에는 연구 목적에 적절하며, 사용하기 쉬운 도구들로 선택된 도구 세트가 있어야 하겠고, 각 검사마다 감별해야 할 AD나 DLB와 직접 비교할 수 있는 표

준화된 정상치(cut off value)가 있어야 하겠다. 이번에 제시된 새로운 진단기준은 아직 충분한 완성판이라고 볼 수 없다고 생각한다. 물론 새 기준을 과거 보고된 문헌들에 적용하여 이 기

Table 5. Studies describing the use of cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease dementia

Authors	Medication	Study type	Number of patients
Emre et al. 2004 ²²⁾	Rivastigmine	Double-blind, placebo-controlled	541
Aarsland et al. 2002 ²⁵⁾	Donepezil	Double-blind, placebo-cross-over	14
Leroi et al. 2004 ²⁶⁾	Donepezil	Double-blind, placebo-controlled	16
Giladi et al. 2003 ²⁷⁾	Rivastigmine	open	28
Reading et al. 2001 ²⁸⁾	Rivastigmine	open	12
Bullock&Cameron 2002 ²⁹⁾	Rivastigmine	open	5
Bergman&Lerner 2002 ³⁰⁾	Donepezil	open	6
Aarsland et al. 2003 ³¹⁾	Galantamine	open	16
Hutchinson & Fazzini 1996 ³²⁾	Tacrine	open	7
Werber & Rabey 2001 ³³⁾	Tacrine/donepezil	open	11

준의 유용성, 적합성 여부를 판단해 볼 수도 있지만, 그 보다는 전향적 조사로 향 후 부검으로 확인해 봄으로써 유용성에 대한 판단이 이루어져야 한다. 그러나 임상적으로는 처음 PD환자가 내원 했을 때 base line으로 이 새로운 진단기준을 이용하여 평가해 두고 일정한 내원 기간마다 연속적으로 평가를 시행하여 변화 사항을 측정함으로써 PD환자가 PDD로 이환되는지, 혹은 PDD가 악화되는지 여부를 판단하는데 유용하게 사용할 수 있을 것이다.

PD환자에서 인지기능 장애를 간단하게 평가할 수 있는 방법 중의 하나는 환자 자신이 복용하고 있는 약물의 종류와 복용 횟수를 정확하게 설명할 수 있는지, 그리고 실제로 보호자의 도움 없이 잘 복용하는지를 평가해 보는 것도 매우 중요하다. 인지기능 검사 시 다음과 같은 PDD 인지장애의 특징을 염두에 두고 있으면 다른 질환과의 감별에 도움이 된다.

주의력 결핍 : 대개 AD 보다는 심하고, DLB 보다는 덜하다. 시간별, 일별 변동도 있을 수 있는데 (29%), DLB(49%) 보다는 낮다.

기억력 장애 : 언어적 기억력과 시각적 기억력 둘 다 저하되나 AD보다는 덜 심하고, 기억력의 등록이나 저장보다는 인출 장애가 더 두드러진다. 따라서 경증 혹은 중등증 PDD에서 힌트나 재인 검사 시 호전을 보인다.

수행력 장애 : AD보다 심하고, PDD의 기억력 장애는 수행력에 더 영향을 미친다.

구성력과 실행증 : PDD에서 AD에 비해 계획능력의 장애가 더 심하다. 특히 시공간 구성능력이 AD보다 저하된다.

언어장애 : AD에 비해 PDD에서의 언어장애는 비교적 덜 심한 편이나, AD에서는 자발적 언어장애, PDD에서는 말의 음율(speech melody)의 장애가 더 두드러진다.

PDD의 인지기능 개선을 위한 약물 치료

PDD의 치료는 PD환자의 인지기능 장애를 유발할 수 있는 약물(anticholinergics, amantadine, anxiolytics, sedatives)을 중단하는 것이 우선이고, 전해질 불균형, 탈수 등의 내분비 상태가 정상인가를 확인해야 하며 다른 동반 질환에

의한 것인지를 감별해야 한다. 이상행동을 조절하기 위한 항정신성 약물은 운동장애 증상을 악화시키므로 주의를 요한다. PDD의 인지기능 개선을 위한 치료는 크게 두 가지로서 첫째, 대치요법으로서 부족한 신경 전달 물질을 보충하는 것이고, 둘째, 대증요법은 파킨슨병 증상에 따른 치료법으로 나눌 수 있다. 대치요법은 생화학적 물질의 결핍을 근간으로 하고 있고, 파킨슨병 환자에서 부족한 신경 전달 물질은모노아민성 경로에 문제가 있어 발생하는 것이며, 크게 도파민성, 세로토닌성, 콜린성, 노르아드레날린성 경로가 영향을 미친다. 각각의 경로는 다음과 같이 다른 형태의 기능에 영향을 미친다.¹⁾

- Dopaminergic pathway: 집중력, 기억력
- Cholinergic pathway: 집중력, 기억력, 수행력
- Serotonin pathway: 감정
- Noradrenergic pathway: 감정, 집중력

이에 대한 치료제로서 clozapine, quetiapine과 같은 비정형 항정신병 약물을 투여할 수 있다. risperidone과 olanzapine은 파킨슨병을 악화시킬 수 있으므로 투여하지 않는 것이 좋다. 우울증이 있는 경우에는 SSRI를 투여해야 하며, TCA는 항콜린성효과로 인해 파킨슨병을 악화시킬 수 있으므로 피해야 한다. 낮 동안의 졸음이 심한 환자에게는 modafinil을 투여하는 것도 효과적이라고 알려져 있다.

콜린에스터라제 억제제는 일반적으로 PDD 환자의 운동증상을 악화시키지 않으면서 인지장애를 개선시키는 유용한 치료제이다.²¹⁾ 하지만 신경심리증상에 대한 개선 효과는 아직 확실하게 증명되지 않았고,²¹⁾ PD환자의 운동장애 증상 중 진전증을 악화시킬 수 있으므로 유의해야 한다.²²⁻²⁴⁾

2005년 현재까지 PDD환자에서 ChEI가 인지장애 개선에 효과가 있는지에 대한 연구는 10개가 있다.^{22, 25-33)} 세 연구^{22, 25, 26)}는 무작위 비교연구(randomized controlled trial; RCT)이며 나머지 7개는 공개표식연구(open-label study)이다(Table 5).

RCT 세 연구 중 rivastigmine을 사용한 대규모 연구(EXPRESS)가 2004년에 보고되었는데 MMSE(Mini-mental Status Examination) 10~24점 사이의 총 541명의 경증 및 중등증 PDD환자를 대상으로 rivastigmine(2-12mg/day, 평균 8.7mg/day)와 위약을 총 24주간 투여한 후에 인지장애와 이상행동장애의 개선 효과를 비교 측정하였다.²²⁾ 이 연구결과로 위약군에 비해 rivastigmine 투여군에서 ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale), ADCS-CGIC(Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change) 뿐만 아니라 MMSE (Mini Mental Status Examination), ADCS-ADL(Alzheimer's Disease-Activity of Daily Living), NPI(Neuropsychology Inventory)가 유의하게 개선되었다. 그러나 파킨슨 증상(특히 진전증)은 더 심하게 나타났으며 가장 흔한 부작용은 역시 위장관 장애였다. Rivastigmine의 장기 효과를 알아보기 위해 EXPRESS extension study를 실시하였다.

6개월간의 치료 기간 종료 후 위약을 투여군 받던 환자군에게도 rivastigmine을 투여하여 6개월간 추가적으로 추적 조사를 하였다. 시험 결과 처음 6개월간 rivastigmine을 복용했던 환자들의 ADAS-cog개선율은 약간 감소하긴 하였으나 개선된 상태를 유지하였으며, 위약 복용 6개월 후 ADAS-cog점수가 악화된

환자들도 rivastigmine을 6개월간 투여하자 ADAS-cog 점수가 유의하게 개선되었다. 이는 일반적으로 AD에서 AChEI투여 6개월 후에는 인지기능 개선이 감소하는 패턴과는 달리 PDD에서는 AChEI에 개선 효과가 더 큰 것을 보여주는 양상이라고 할 수 있다. 특히 연구 시작 당시부터 환각이 동반된 환자에서 환각이 없었던 환자보다 ADAS-cog 개선 정도가 더 크게 나타났다. PDD가 아니더라도 환각이 심한 PD환자에게 ChEI를 투여하면 20~25% 정도에서 환각 증상이 개선된다는 보고도 있다.

결 론

신경심리검사로 PDD에서의 인지장애의 양상을 파악하여 AD나 DLB와 정확하게 감별진단하기란 용이하지 않다. 앞서 설명한 바와 같이 AD에서는 cortical profile(언어, 기억력장애, 보속증)이, PDD에서는 subcortical profile(시공간능력, 구성력, 집중력, 수행력, initiation, perseveration 등)의 장애를 보인다고는 하지만 많은 부분에서 중복이 되며, 또한 초기, 중기가 아닌 말기 치매인 경우는 더욱 감별이 어렵다. 더구나 그간 일치된 PDD의 진단기준이 없어 같은 주제의 연구라도 결과가 다른데, PDD의 유병률, 발생률만 하더라도 기존의 연구는 결과가 다양하다.

새로운 PDD의 진단기준이 향후 좀 더 보완, 수정 되어야 할 부분도 있지만 이번에 제시된 일치된 진단기준을 사용함으로써 PDD를 진단하고 치료하는데 도움이 되며, 특히 다 기관 연구과제 수행 시 동질성 있는 환자군을 선택할 수 있으므로 일관성 있는 연구 결과를 확보할 수 있고, 임상적 감별 진단이 가능할 수

있게 되었다. 나아가서는 각 검사 도구를 이용한 대규모 연구가 진행되어 좀 더 표준화된 정상치를 기대한다.

ChEI는 PDD환자의 인지장애를 개선시키는 유용한 치료제이고, 장기간 사용 시에도 효과가 있으며, 환각 증상을 보이는 PD, PDD환자에게서도 효과가 있다. 하지만 다른 신경심리증상에 대한 개선 효과는 아직 확실하게 증명되지 않았고, PD환자의 운동장애 증상 증진증을 악화시킬 수 있으므로 유의해야 한다.

참 고 문 헌

1. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts D, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2007; 22:1689-707.
2. Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the Movement Disorder Society Task Force. *Movement Disorders* 2007;22:2314-24.
3. Parkinson J(1817) *An Essay on the Shaking Palsy*. London:Whittingham & Rowland.
4. Hietanen M, Teravainen H. The effect age of disease onset on neuropsychological performance in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:244-9.
5. Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, Baker AB. Parkinson's disease: clinical analysis of 100 patients. *Neurology* 1973;23:783-90.
6. Cummings JL. Intellectual impairment in Parkinson's disease: clinical, pathologic, and biochemical correlates. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1988;1:24-36.
7. Aarsland D, Zaccia J, Brayne C. A systematic

- review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;1255-63.
8. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P, et al. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 2001;56:730-6.
 9. Rogers RD, Sahakian BJ, Hodges JR, Polkey CE, Kennard C, Robins TW. Dissociating executive mechanisms of task control following frontal lobe damage and Parkinson's disease. *Brain* 1998;121:815-42.
 10. Mildworf B, Treves TA, Korczyn AD(1993) Differentiation of memory deficits in Alzheimer's disease and in Parkinson's disease with dementia. *Neurology* 1993;43:A172.
 11. Robbins TW, James M, Owen AM, Lange KW, Lees AJ, Leigh PN, et al. Cognitive deficits in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease and multiple system atrophy in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:79-88.
 12. Lees AR, Smith E Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain* 1983;106:257-70.
 13. Rinne JO, Portin R, Ruottinen H, Nurmi E, Bergman J, Haaparanta M, et al. Cognitive impairment and the brain dopaminergic system in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2000;57:470-5.
 14. Korczyn AD. Dementia in Parkinson's disease. *J Neurol* 2001;248(s3):III/1-III/4.
 15. Hietanen M, Teravainen H. Dementia and treatment with L-dopa in parkinson's disease. *Mov Disord* 1988;3:263-70.
 16. Whitehouse PJ, Hedreen SC, White CL, Price DL. Basal forebrain neurons in the nucleus of Meynert in dementia of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1983;13:243-8.
 17. Jellinger KA, Bancher CH, Fischer P. Neuropathological correlates of mental dysfunction in Parkinson's disease. In:Wolters E.C. Scheltens P.H.(Eds). *Mental dysfunction in Parkinson's disease*. ICG Printing, Dordrecht, 1994,pp.141-61.
 18. Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, Sabbagh MN, Schoos B, Masliah E, et al. Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy bodies. *Neurology* 2000;54:407-11.
 19. Hurtig HI, Trojanowski JQ, Galvin J, Ewbank D, Schmidt ML, Lee VM-Y, et al. Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;54:1916-21.
 20. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993;50:140-8.
 21. Maidment ID, Fox C, Boustani M. A review of studies describing the use of acetyl cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease dementia. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:403-9.
 22. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, Dedeyn PP, et al. Rivastigmine for Dementia Associated with Parkinson's disease. *New Engl J Med* 2004;351:2509-18.
 23. Aarsland D, Hutchinson M, Larsen JP. Cognitive, psychiatric and motor response to galantamine in Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:937-41.
 24. Brashear A, Kuhn ER, Lane KA, Farlow MR, Unverzagt FW. A double-blind placebo-controlled trial of donepezil in patients with Parkinson's disease and related dementia. *Neurology* 2004;62(s5):A524-5.
 25. Aarsland D, Laake K, Larsen JP, Janvin C. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *J neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:708-12.
 26. Leroi I, Brandt J, Reich SG, Lyketsos CG,

- Grill S, Thompson R, et al. Randomized placebo controlled trial of donepezil in cognitive impairment in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:1-8.
27. Giladi N, Shabtai H, Gurevich T, Benbunan B, Anca M, Korczyn AD. Rivastigmine for dementia in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2003;108:368-73.
28. Reading PJ, Luce AK, Mckeith IG. Rivastigmine in the treatment of Parkinsonian psychosis and cognitive impairment: preliminary findings from an open trial. *Mov Disord* 2001;16:1171-4.
29. Bullock R, Cameron A. Rivastigmine for the treatment of dementia and visual hallucinations associated with Parkinson's disease: a case series. *Curr Med Res Opin* 2002;18:258-64.
30. Bergman J, Lerner V. Successful use of donepezil for the treatment of psychotic symptoms in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2002;25:107-10.
31. Aarsland D, Hutchinson M, Larsen JP. Cognitive, psychiatric and motor response to galantamine in Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18: 937-41.
32. Hutchinson M, Fazzini E. Cholinesterase inhibition in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:324-5.
33. Werber EA, Rabey JM. The beneficial effect of cholinesterase inhibitors on patients suffering from Parkinson's disease and dementia. *J Neurotrans* 2001;108:1319-25.