



파킨슨병 치료제, New Combo Add-On Treatment 사다고

저자 최병철

약학정보원 학술자문위원

머리말

잠본(Zambon)사의 사다고(Xadago™, 성분명: 사피나마이드, safinamide)는 선택적 모노아민 산화효소 B형(MAO-B) 억제제로 2015년 EU EMA와 2017년 3월 미 FDA에서 '레보도파/카비도파를 복용 중 Off episode를 경험하는 파킨슨병 환자에서 레보도파/카비도파와 병용하는 보조요법제'에 승인되었고, 국내에는 아직 소개되지 않았다.



Xadago™(safinamide)

파킨슨병(Parkinson's disease)은 알츠하이머병에 이어 두 번째로 흔한 만성 진행성 퇴행성 신경질환으로 세계적으로 65세 이상에서 1-2%를 차지한다. 주로 진전(떨림), 근육의 강직 그리고 몸동작이 느려지는 서동 등의 운동장애가 나타나는 특징을 가지고 있다. 이 질환은 적절한 치료를 받지 않으면 운동장애가 점점 진행하여 걸음을 걷기가 어렵게 되고 일상생활을 전혀 수행할 수 없게 되기도 한다.

현재 치료약제에는 levodopa/carbidopa 복합제를 비롯하여 도파민 수용체 효능제, MAO-B억제제, COMT 억제제, 항콜린제, amantadine 등이 있다.

항파킨슨병의 치료는 주로 levodopa를 사용하면서 시작되는데, 대체적으로 상당 기간 동안 치료에 만족할 만한 반응을 보인다. 하지만 약제를 복용한 지 수년이 지나면 다음 약제를 복용하기 전에 약효가 종료되는 현상이 일어나게 된다. 즉 약제에 대한 반응으로 파킨슨병 증상이 사라질 때(ON)와 증상이 다시 나타날 때

(OFF)가 분명하게 나타나는데 이를 wearing-off 현상이라 한다. 또한 levodopa의 혈중 약 용량이 최고치에 도달했을 때 이상운동증(dyskinesia)이 나타나고 드물지만 혈중 약 용량이 최저치에서도 나타난다. 이상운동증은 비정상적인 운동현상으로 불규칙적이고 경련하는 듯하거나 마치 춤을 추는 것 같은 불수의적 운동이 몸의 어떤 부분에서도 나타날 수 있다.

사다고는 levodopa/carbidopa 복합제의 보조요법제로 사용하면 운동동요현상(motor fluctuation)이 나타나는 환자에서 이상운동증을 동반하지 않으면서 약효 지속시간을 크게 증가시켜 줄 수 있을 것으로 기대한다.

파킨슨병(Parkinson's disease, PD)은 어떤 질환인가 ?

파킨슨병(PD)은 알츠하이머병에 이어 두 번째로 흔한 만성 진행성 퇴행성 신경계질환으로 세계적으로 65세 이상에서 1-2%를 차지한다. PD는 특징적 임상 증상으로 진전(震顫, 떨림), 근육 강직(剛直) 그리고 몸동작이 느려지는 서동(徐動) 등의 운동장애를 나타낸다.

PD는 적절한 치료를 받지 않으면 운동장애가 점점 진행하여 걸음을 걷기가 어렵게 되고 일상생활을 전혀 수행할 수 없게 되기도 한다. 주로 노년층에서 발생하는 질환으로 연령이 증가할수록 이 병에 걸릴 위험은 점점 커지게 된다.

PD는 뇌 깊숙이 위치한 중뇌의 흑색질(substantia nigra) 부위 신경세포가 줄어드는 중추신경계 질환이다. 흑색질에 있는 신경 세포들은 신경전달물질(neurotransmitter)인 도파민(dopamine)을 생산하는데, 이 물질은 운동을 조화롭게 이루어지도록 하는 신경 회로에 윤활유 같은 역할을 한다. 이러한 도파민이 정상 수준보다 80% 이상 줄어들면 특징적인 증상인 진전, 강직, 서동, 균형 장애 등의 이상 운동 증상이 나타나게 된다. 현미경으로 보면 손상 받거나 죽은 흑색질의 신경 세포 내에 루이체(Lewy body)라고 불리는 둥근 소체가 보이는데 이것은 PD에서 나타나는 특별한 병리학적 소견으로 간주된다.

PD의 초기에는 특징적인 증상들이 나타나지 않거나 증상이 있다 하더라도 유사한 증상을 보이는 다른 질환과의 감별이 쉽지 않아 병이 한참 진행된 후에야 PD라는 사실을 알게 되는 경우가 많이 있다.

PD는 비교적 특징적인 임상양상을 가지고 있으며 주로 나타나는 증상들은 운동기능과 관련된 것들이 많다. 이외에도 다른 계통의 이상 증상들이 자주 동반된다. 따라서 주요증상들은 크게 운동기능과 관련된 증상들과 그 이외의 다른 증상들로 나눌 수 있다.

▲ 파킨슨병(PD)의 특징적인 임상 증상

1. 진전(震顫, 떨림, Tremor)

진전은 PD의 가장 초기에 흔히 보이는 증상으로 약 70% 환자에서 나타난다. 진전은 불수의적이고 비교적 규칙적이며 근육에서 발생하는 진동(oscillation)이라 할 수 있다. 진전은 주로 안정 시 떨림으로 가만히 앉아 있거나 운동을 하고 있지 않을 때 나타나는 특징을 가지고 있다. 또한 한쪽 팔이나 다리에서 먼저 시작되는 비대칭성을 보인다. 엄지손가락과 둘째손가락을 비비는 듯한 동작(환약을 돌려 뭉치는 듯한 동작, pill-rolling tremor)을 특징적으로 보이다가 종종 팔, 다리 전체에서 보이기도 하고 때로는 턱, 혀 혹은 머리에서도 보일 수 있다.

2. 서동(徐動, 운동완서 또는 느려짐, Bradykinesia)

서동은 대표적인 PD의 증상으로 몸의 움직임이 느리고 그 운동의 진폭이 작아지는 상태이다. 전체적인 행동이 느려지고 얼굴표정이 감소하여 가면 상 얼굴(masked face)이 되며 목소리가 작고 가늘어지는 현상(hypophonia), 글씨를 쓸 때 글자의 크기가 작아지는 현상(micrographia)이 나타난다. 보행 시 팔 흔들림의 진폭이 감소하고 다리가 끌리는 현상이 나타나게 된다. 서동이 심해지면 결국에는 전혀 움직일 수 없는 무동(無動, akinesia)증까지 나타날 수 있다.

3. 강직(剛直, 근육의 경직, 경축, Rigidity)

강직은 몸이 뻣뻣하게 되는 것을 말한다. 강직이 있으면 다른 사람이 환자의 팔을 펴려고 할 때 마치 일부러 안 펼쳐지려고 힘을 주는 듯한 느낌을 받게 된다. 마치 로봇과 같이 움직이는 듯한 인상을 준다. 또한 환자의 팔을 굽힐 때 마치 납으로 만든 파이프를 굽히는 것 같은 기분이 느껴지며 천천히 굽혀보면 톱니바퀴를 돌리는 것처럼 규칙적으로 오는 저항감을 느끼게 되는데, 이를 톱니바퀴성 강직(cogwheel rigidity)이라고 한다.

4. 자세 불안정(Postural instability)

자세 불안정은 병이 진행하면서 나타난다. 처음에 환자나 보호자는 이러한 장애를 잘 느끼지 못하고 점점 진행하면 자세의 불안정으로 인해 자꾸 넘어지게 된다. 또한 환자에게 많은 고통을 주는 증상으로 동작동결(freezing)이 있는데, 이는 의도적으로 어떤 일을 하려고 할 때 몸이 마치 얼어버린 것처럼 꼼짝하지 않는 증상이다.

5. 보행장애(Gait disturbance)

보행장애는 보폭이 작아지고 발이 지면에서 많이 떨어지지 않으며 발을 끌면서 걷는 것이 특징이다. 또한 보행 시 팔의 흔들림이 점차 작아지고 나중에는 팔이 흔들림 없이 약간 굽혀져 몸 옆에 붙은 상태로 걷게 된다. 환자가 보행을 시작할 때 마치 발바닥이 땅에 붙어버린 것처럼 움직여지지 않거나, 반대로 다시 멈추려 하면 마음대로 걸음이 멈춰지지가 않아 앞으로 쓰러지는 수도 있다. 또한 보행 시 환자의 상체가 약간 앞으로 굽어져 있고 무릎과 팔꿈치가 굽혀져 있는 이상한 자세를 취할 수도 있다.

6. 기타 운동기능과 관련된 증상

드물게 근육긴장이상증(dystonia)이나 이상운동증(dyskinesia)이 나타난다. 이는 오랫동안 PD 치료 약제를 복용한 환자에서 부작용으로 나타나는 경우가 많다. 하지만 일부 환자 특히 젊은 환자에서는 약제와 무관하게 병의 초기에 나타나는 경우도 있다.

▲ 비운동 증상

비운동 증상은 거의 대부분의 PD 환자에서 나타나며 이러한 비운동 증상은 병 자체에 의해 나타나는 고유한 증상과 약물치료 이후에 나타날 수 있는 증상 등으로 나눌 수 있다. 특히 배뇨장애(야간뇨, 빈뇨), 후각이상, 변비, 기억력저하, 우울감, 불안, 불면 등의 증상은 매우 흔하게 나타나는 증상으로 일부에서는 운동증상보다 이러한 증상들이 환자들을 더 힘들게 만들 수도 있다. 또한 냄새를 잘 못 맡는 것이나 생생한 꿈(렘수면장애), 우울, 변비 등 일부 증상들은 PD의 운동이상 증상이 나타나기 전부터 환자들에서 이상을 보이기도 한다.

1. 주요 자율신경계 이상 증상

1) 배뇨장애(Urination dysfunction)

배뇨장애는 자율신경계 이상 중에서 가장 흔히 경험하는 증상이다. 이런 증상에는 소변이 방광에 가득 차 있어도 소변이 잘 안 나오거나 방광에 소변이 없어도 자꾸 소변이 보고 싶은 증상, 소변이 갑자기 나오려고 하는 요급, 소변을 자꾸 실수하는 요실금 등의 증상이 있다.

2) 체위성 저혈압(Postural hypotension)

체위성 저혈압은 가만히 앉아 있거나 누워 있다가 갑자기 일어설 때 혈액이 갑자기 하지로 쓸리게 되면서 혈압이 갑자기 저하되는 현상이다. 이런 경우 핑 도는 듯한 어지러움을 느끼거나 심하면 실신을 할 수도 있다.

3) 이상감각(Paraesthesia)

이상감각 증상은 주로 통증이다. 주로 팔다리, 허리, 목 근육에서의 통증을 호소하게 되는데, 이러한 부위의 통증은 PD의 운동증상과 밀접한 관계가 있다. 이 외에도 주로 다리에서 불쾌하게 뜨겁거나 찬 기분이 나타날 수 있다. 또한 다리에 뜨겁게 타는 듯한 이상감각증상, 벌레가 피부 위로 기어가는 듯한 이상감각증상, 심한 피부 간지럼증 등의 증상이 나타날 수 있는데 이런 증상들은 주로 밤에 나타나 환자의 수면을 방해하는 요인으로 된다.

2. 주요 정신기능 이상

1) 정서장애

정서장애에는 흔히 우울한 기분을 느끼는 경우가 많은데 이는 질환에 대한 환자의 정상적인 반응으로도 나타날 수도 있고, 뇌 안에서 유지되던 신경전달 물질들의 균형이 깨지는 생물학적인 요인으로도 나타날 수도 있다.

2) 수면장애

수면장애는 PD 자체의 증상으로 몸을 가누기 힘들게 되면 이로 인한 불편함으로 잠들기가 어렵게 될 수 있다. 하지만 환자에게 실제로 문제가 많이 되는 경우는 잠을 자다가 자꾸 깨는 경우이다. 또한 수면 중에 소리

를 지르거나 몸을 심하게 움직여 주변 사람이 놀라기도 하고 또한 수면에 방해를 받는 일이 자주 있다. PD에서 비교적 특징적으로 관찰되는 것은 다리에 이상감각을 느끼거나 주기적인 다리의 이상운동으로 인해 잠을 깨는 경우이다.

도파민(Dopamine)은 어떤 신경전달물질인가?

도파민은 시냅스 후 도파민 수용체의 종류에 따라 흥분성 신호가 될 수도 있고 억제성 신호가 될 수도 있다. 도파민은 우리 몸에서 행동, 주의, 학습, 강화효과(reinforcing effect) 등에 영향을 미친다.

뇌에는 도파민을 사용하는 뉴런 시스템(dopaminergic system)은 흑질-선상계(nigrostriatal system), 중간변연계(mesolimbic system), 중간피질계(mesocortical)가 있는데, 모두 중뇌(midbrain)의 흑질(substantia nigra)이나 배쪽피개부(ventral tegmental area)에서 시작한다. 그 중 흑질선상계를 이루는 뉴런들의 세포체는 흑질에 위치하고 그 축삭들은 미상핵(caudate nucleus)과 조가비핵(putamen)에 이른다. 이들은 기저핵(basal ganglia)에서 중요한 부위로 행동을 조절하는 데에 관여한다.

흑질(substantia nigra)과 미상핵(caudate nucleus)을 연결하는 뉴런들에 문제가 생길 경우에 PD가 생길 수 있다. 뇌의 흑질은 멜라닌(melanin)이라는 색소로 인해 검정색을 띠는 것인데, 이 화합물은 도파민을 분해해서 만든다. PD 환자는 그 부분이 창백한 색을 띠는데, 이는 그 부분에 도파민이 없었다는 것을 의미한다. 도파민 자체는 혈액-뇌장벽(blood-brain barrier, BBB)을 통과하지 못하지만 levodopa는 도파민의 전구물질로써 BBB를 통과할 수 있다. 따라서 levodopa를 투여하거나 도파민 수용체 효능제를 투여하면 흑질 부분에 도파민 합성이 활발하게 일어날 수 있게 되면 PD가 완화된다.

파킨슨병(PD)의 약물치료에는 어떤 원칙이 있는가?

PD의 약물치료는 뇌 흑질의 도파민 세포의 소실과 그에 따른 기저핵의 도파민 감소를 완화시키기 위해 도파민 약제를 보충해 도파민의 부족으로 인한 신경전달물질의 불균형을 맞추어주며 신경세포의 파괴를 예방 혹은 지연시키고자 하는데 목적이 있다.

따라서 약제의 선택은 도파민 신경계를 보충하는 치료를 중심으로 신경보호작용(neuroprotective function)과 보조약제를 사용한다. 특히 PD은 흑질줄무늬 체신경로의 퇴행성 변화로 인해 발생하므로 부족한 도파민을 보충하거나 도파민 수용체 효능제를 사용하는 것이 우선이다.

아울러 도파민 치료를 받은 PD 환자는 결국 약물반응이 일정하지 않고 약물치료 효과가 떨어지는 운동동요현상(motor fluctuation)이나 약물에 의한 이상운동항진증상(dyskinesia)을 경험하게 된다는 점을 인지하여야

한다.

파킨슨병(PD)에는 어떤 치료약제들을 사용하는가?

뇌의 도파민 결핍을 보충하기 위하여 도파민 전구물질인 levodopa를 투여하는 것이 가장 기본 적인 치료 방법이다. Levodopa는 1960년대 개발 후 현재까지 PD 치료에 가장 대표적이면서 가장 효과적인 약제이다. 그 밖에 도파민 수용체에 작용하는 도파민 수용체 효능제, 도파민 분해를 억제하는 MAO-B inhibitor, 뇌 아세틸콜린 기능을 저하시키는 항콜린제나 항히스타민제, COMT 억제제, amantadine, 아데노신 수용체 억제제 등이 있다.

1. Levodopa/Decarboxylase inhibitor(carbidopa, benserazide)

Levodopa는 단독으로 사용하면 많은 용량이 필요하고 부작용도 흔하기 때문에 탈탄산효소억제제(decarboxylase inhibitor)와 병용하여 사용해야 한다. Levodopa/carbidopa 복합제에 시네메트(Sinemet[®])가 있고 levodopa/benserazide 복합제에는 마도파(Madopar[®]), 마도파 에이취비에스(Madopar-HBS[®]), 또한 levodopa/carbidopa/entacapone 복합제에는 스타레보(Stalevo[®]) 등이 있다. Levodopa는 도파민의 전구물질로 소장에서 흡수되어 뇌 안으로 이동된 다음 도파민으로 전환되어 도파민 수용체에 결합하여 작용을 나타낸다. 탈탄산효소억제제는 levodopa를 분해하는 탈탄산효소를 억제하여 levodopa가 말초에서 도파민으로 대사되는 작용을 억제하여 많은 양의 levodopa가 뇌 속으로 들어가게 하여 levodopa의 작용을 향상시키는 역할을 한다.

Levodopa는 그 자체가 도파민성 신경세포의 손상을 촉진시키는 levodopa 독성이 있다. 따라서 60세 미만 이거나 일상생활에 큰 지장이 없는 초기 환자에서는 투여를 보류하거나 사용하더라도 적은 용량을 사용한다. 또한 사용하더라도 환자에 따라 가장 적은 용량으로 시작하고 유지하여야 한다.

가장 흔한 부작용은 메스꺼움과 구토가 나타날 수 있다. 초기에 식사와 같이 투여할 수 있으나 원칙적으로는 식전에 투여하는 것이 흡수에 더 좋은데 levodopa의 주된 흡수 장소는 상부소장(proximal small intestine)이므로 음식물로 인해 위에서 소장으로의 배출시간이 지연될 수 있기 때문이다. 또한 심혈관계에도 작용하여 기립성 저혈압 등이 나타날 수 있고, 뇌에서 도파민의 농도가 증가하면서 환시 등 정신병적 증상도 나타날 수 있다.

이와 같은 단기적인 부작용 이외에도 장기적인 부작용도 있다. 보통 처음 levodopa를 사용하면 약제에 대한 반응이 매우 좋고 환자는 좋은 상태를 잘 유지하는데 이와 같은 시기를 허니문 시기(honeymoon period)라고 한다. 이 시기가 지나 일반적으로 5년 이상 계속 사용하게 되면 50~75%의 환자들에서 약효가 있는 동안은 증상이 개선되지만 약효가 떨어지면 움직이기 힘들어지는 운동동요현상(motor fluctuation)이나

팔, 다리를 흔드는 이상운동증(dyskinesia)과 같은 운동합병증이 발생할 수 있다.

또한 약제를 복용하고 다음 약제를 복용하지 전에 약제의 반응이 떨어져서 증상이 악화되는 소모성 효능 종료(wearing-off) 현상이 일어나게 된다. 또한 이외에도 levodopa 사용과 무관하게 증상의 호전과 악화가 불규칙적으로 나타나는 효능 개시-종료 현상(random on-off)이 나타날 수 있다.

2. 도파민 수용체 효능제(Dopamine receptor agonist)

도파민 수용체 효능제에는 bromocriptine, pergolide, ropinirole(제품명: 뤼큅, Requip[®]), pramipexole(제품명: 미라펙스, Mirapex[®] 또는 미라펙스 서방정, Mirapex ER[®]), rotigotine(제품명: 뉴프로 패취, Neupro[®]) 등이 있다.

이 약제들은 기저핵의 도파민 수용체에 결합해 도파민이 결합된 것과 유사한 효과를 나타낸다. 이 약제들은 도파민 수용체에 작용하기 때문에 도파민성 신경 세포에는 영향을 주지 않고 도파민의 합성과 분해의 속도를 증가시키거나 양을 증가시키지 않는다. 따라서 단독으로 사용하면 levodopa 제제보다 일반적으로 증상을 개선시키는 효과는 적으나 levodopa 제제와 병용하면 levodopa의 용량을 줄일 수 있고 장기간 사용에 따른 부작용은 적다는 장점이 있다.

또한 이 약제들은 발병 초기에 단독으로 사용하여 levodopa 장기 사용에 따른 부작용을 줄이고 levodopa의 사용시점을 늦출 수 있는 장점이 있으며, 단독 투여만으로 충분히 증상이 개선되지 않을 때는 소량의 levodopa와 함께 사용하여 PD 증상을 많이 개선시키면서 부작용은 줄일 수 있다. 아울러 levodopa의 장기 적 사용으로 반응의 동요현상이나 이상운동증과 같은 부작용이 발생하였을 때 levodopa의 용량을 줄이고 증상을 줄이기 위하여 사용할 수 있다.

흔한 부작용으로는 메스꺼움, 기립성 저혈압, 환각 등이 나타날 수 있으며 참을 수 없는 졸림 증상이 나타날 수 있어 운전이나 기계조작을 하는 사람들은 조심해서 투여해야 한다.

3. MAO-B억제제(B형 단가아민산화 효소 억제제, Monoamine oxidase-B inhibitor)

MAO-B억제제에는 selegiline, rasagiline(제품명: 아질렉트, Azilect[®]) 등이 있다. 이 약제들은 도파민의 대사 효소의 일종인인 MAO-B 효소를 억제하여 도파민 농도를 높게 유지하여 항파킨슨 효과를 나타낸다. MAO는 A와 B 두 가지의 아형이 있는데, A형은 세로토닌과 노르에피네프린 등 우울증과 관련한 monoamine(단가아민)들을 대사하는 효소이다. B형은 일부 아민의 기질인 protoxin을 대사하여 신경계에 독성을 일으킨다. 따라서 MAO B 억제제는 PD에서 보이는 신경변성 과정을 방지할 수 있다.

이 약제들은 levodopa의 작용시간을 연장시키는 목적으로 처음 소개되었다. 현재 도파민의 대사로 생기는 신

경독성물질의 생성을 막음으로써 신경세포의 손상을 막을 수 있는 신경보호작용(neuroprotective function)이 있다고도 알려져 있다.

이 약제들은 일부 항우울제(SSRIs 등)와 병용 시 세로토닌 증후군(serotonergic syndrome)과 같은 부작용의 가능성이 있다. 또한 티라민(tyramine)이 많이 함유된 음식물과 같이 복용할 경우 치즈효과(cheese effect)와 같은 부작용의 가능성도 있으므로 주의해야 한다.

4. COMT 억제제(Catechol-O-methyltransferase, COMT inhibitor)

COMT 억제제에는 entacapone(제품명: 콤탄, Comtan[®])이 있다. 또한 levodopa 제제와 COMT 억제제와 복합제로 levodopa/carbidopa/entacapone(제품명: 스타레보, Stalevo[®]) 등이 있다. 이 약제들은 levodopa를 분해하는 효소인 COMT를 억제하여 levodopa가 말초에서 도파민으로 대사되는 작용을 억제하여 많은 양의 levodopa가 뇌 속으로 들어가게 하여 levodopa의 작용을 향상시키는 역할을 한다. 도파민, 노르에프네프린, 에피네프린과 같은 카테콜아민은 시냅스 틈새에 많이 존재하는 COMT에 의해 대사된다.

이 약제들은 levodopa의 농도는 증가시키지 않고 levodopa의 작용시간을 더 길게 하는 효과가 있다. 또한 진행된 PD 환자에서 levodopa의 지속 시간이 짧아 on-off 현상이 나타난 환자에게 효과적이다. 흔한 부작용으로는 이상운동증, 어지러움, 위장관계 부작용, 환각 등이 생길 수 있는데 levodopa 투여량을 줄이면 대부분 호전된다.

5. 항콜린제(Anticholinergics)

항콜린제에는 trihexyphenidyl, benztropine, procyclidine, biperiden 등이 있다. 정상적인 뇌에서는 도파민과 아세틸콜린의 농도가 균형 있게 유지된다. 하지만 PD 환자에서 도파민 농도가 감소하면 아세틸콜린과의 균형이 깨지게 되는데 항콜린제를 투여하면 아세틸콜린 농도도 같이 낮추어 도파민과 아세틸콜린의 균형을 이루어져 PD의 증상을 감소시킨다.

이 약제들은 주로 진전을 경감시키는데 효과적이며 출무늬체(striatum) 내에서 콜린성 신경세포의 작용을 억제하여 효과를 나타낸다. 주로 진전이 있는 초기 환자에서 사용하면 levodopa 제제 사용의 시기를 늦출 수 있다.

흔한 부작용으로 구갈, 배뇨나 배변장애를 보이며 중추성으로 인지기능의 장애나 심한 경우 섬망(delirium)에 빠지는 경우도 있으므로 특히 65세 이상의 노인환자에서는 사용을 제한하는 것이 좋다.

6. 항바이러스제

항바이러스제에는 amantadine이 있다. 이 약제는 원래 인플루엔자를 예방하는 항바이러스약제로 개발되었는

데 도파민 신경종말(nerve terminal)에서 도파민 분비를 증가시키고, 도파민 재흡수를 억제하고 도파민 수용체를 자극하고, 항콜린성 효과가 있다. 또한 흥분성 신경전달물질인 글루타메이트(glutamate)수용체인 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체에 대한 길항작용이 있는 것으로 알려져 있어 levodopa에 의한 이상 운동증을 보이는 진행성 환자에 도움이 된다.

부작용으로는 정신착란, 환각, 불면증, 피부에 그물모양의 푸른반점(livedo reticularis), 발목 부종이나 항콜린제에서 보일 수 있는 부작용이 나타날 수 있다.

파킨슨병(PD) 치료약제에 의해 어떤 증상들이 나타나는가?

▲ 이상운동증(Dyskinesia)

PD 치료 시 levodopa의 혈중 약 용량이 최고치에 도달했을 때 나타나는 현상을 최고 용량 현상(peak-dose phenomenon) 또는 고용량 이상운동증(high-dose dyskinesia)라 한다. 또한 드물지만 혈중 약 용량이 최저치에서 나타나는 현상을 저용량 근긴장이상증(low-dose dyskinesia)이라 한다. 이러한 현상들은 몸의 어떤 부분에서도 나타날 수 있는데, 이는 비정상적인 운동현상으로 불수의적이고 불규칙적이며 경련하는 듯하거나 마치 춤을 추는 것 같아 무도증(chorea)이라고도 한다.

이런 현상들은 약 용량을 조절하는 것으로는 해결하기 어려운 경우가 많다. 따라서 나이가 많은 환자들을 제외하고는 levodopa 사용을 되도록 늦추어야 하며, 일상생활에 큰 지장이 없는 초기 환자 특히 나이가 젊은 환자들은 가능하면 도파민 수용체 효능제 혹은 MAO-B 억제제를 먼저 사용하는 방법이 좋다.

▲ Wearing-off 현상과 on-off 현상

PD의 치료는 주로 levodopa를 사용하면서 시작되는데, 대체적으로 상당 기간 동안 치료에 만족할 만한 반응을 보이게 된다. 하지만 약제를 복용한 지 수년이 지나면 다음번 약제를 복용하기 전에 약의 효과가 종료되는 현상이 일어나게 된다. 즉 약제에 대한 반응으로 PD 증상이 사라질 때(ON)와 증상이 다시 나타날 때(OFF)가 분명하게 나타나는데 이를 운동 기능이 서서히 저하되는 소모성 효능 종료현상(wearing-off phenomenon)이라 한다.

이러한 현상은 약 용량을 증량하거나 투약 시기를 단축시킴으로써 조절할 수 있다. 하지만 계속 증량하다 보면 만족할 만한 상태를 유지하기 위한 기간이 점차 짧아지게 된다. 심각하게 진행된 PD 환자들에서 약제 사용에 따른 효과가 거의 없게 되면 투약 후에 오히려 운동 증상의 악화가 오는 등 증상의 변동을 조절하기 어려운 상태가 오는데 이를 on-off 현상이라 한다.

기타 갑작스런 off 현상(sudden off), 무작위 off(random off), On 지연(delayed on) 등의 현상들도 나타날 수 있다.

사다고는 언제 어떻게 승인되었는가?

잠본(Zambon)사의 사다고(XadagoTM, 성분명: 사피나마이드, safinamide)는 선택적 모노아민 산화효소 B형(MAO-B) 저해제로 2015년 EU EMA와 2017년 3월 미 FDA에서 '레보도파/카비도파를 복용중 Off episode를 경험하는 파킨슨병 환자에서 레보도파/카비도파와 병용하는 보조요법제'에 승인되었고, 국내에는 아직 소개되지 않았다.

이 약제는 1일 1회 복용하며 특별히 식사 제한을 필요로 하지 않는다는 장점을 가지고 있다. 가장 흔한 부작용은 조절 불가능한 불수의적인 운동, 낙상, 오심, 불면 등이다. 또한 중대하지만 흔하지 않은 부작용으로 고혈압의 악화, MAO 억제제, 항우울제, 혹은 마약제제와 병용 시 세로토닌 증후군(serotonin syndrome), 일상생활 중 낙상, 망상과 정신병적 행동, 충동조절의 문제, 강박행동, 금단-갑작스런 이상 고열, 혼란, 망막병변 등이 있다.

따라서 증증의 간질환이 있는 환자와 dextromethorphan, MAO 억제제, 마약류, St. John's wort, 일부 항우울제(SNRIs, TCAs, triazolopyridines 등), 혹은 cyclobenzaprine를 복용하는 환자는 사용하지 말아야 한다. 이 약제들과 병용 시 생명을 위협할 수 있는 세로토닌 증후군을 나타날 수 있기 때문이다.

사다고는 어떤 약제인가?

사다고는 safinamide mesylate로 monoamine oxidase B(MAO-B) inhibitor이다. MAO-B의 억제는 도파민의 분해를 억제하는데, 이에 따라 도파민 수치를 증가시키고 뇌에서 도파민 작용을 증가시킨다.

사다고의 허가임상은 어떻게 진행되었는가?

사다고의 허가임상에는 levodopa의 안정적 용량에서 OFF Time을 경험하는 PD 환자에서 보조요법에 대한 두 연구(Study 1과 Study 2)가 있다.

Study 1과 Study 2는 levodopa/carbidopa 복합제와 다른 PD 치료제(예: 도파민 수용체 효능제, COMT 억제제, 항콜린제, 그리고/혹은 amantadine)를 복용환자 중 OFF Time을 경험한 PD 환자를 대상으로 이중맹검, 위약군 대조, 다국가적, 24주간 진행되었다.

두 연구 모두에서, 유효성에 대한 일차 평가 지표는 시험 전 측정된 기저치(baseline)로부터 조절되지 않는 이상운동증(troublesome dyskinesia) 없이 총 매일 ON Time(Total Daily "ON" Time)로의 변화에 대한 측정이었다. 이는 환자의 작성한 기록을 기반으로 하였다. 이차 평가 지표에는 OFF Time과 UPDRS(Uniform

Parkinson's Disease Rating Scale) Part III, 운동검사)의 감소를 포함시켰다. 아울러 주간별 경과 기록은 누적 분포 기능(Cumulative Distribution Functions, CDF)으로 보여주었다.

▲ Study 1

이 연구는 levodopa 복용 중 Off Time을 경험하는 환자 645명을 대상으로 사다고 50mg 투여군 217명, 사다고 100mg 투여군 216명, 위약군 212명으로 무작위 배정하였다.

환자군 중 levodopa/decarboxylase inhibitor에 부가요법으로 사용한 약제는 도파민 수용체 효능제 61%, COMT 억제제 24%, 항콜린제 37%, amantadine 14% 이였고, MAO 억제제의 사용은 중지시켰다. 또한 환자의 평균 1일 levodopa 용량은 630mg이였으며 파킨슨병의 평균 기간은 약 8년이였다.

Study 1에서 사다고 50mg과 100mg 투여군 모두에서 위약군에 비해 ON Time이 증가하였다(Table 2). 조절되지 않는 이상운동증 없이 총 매일 ON Time로의 변화의 증가는 유의한 OFF Time의 감소와 ON Time 중 UPDRS III scores의 감소를 동반했다(Table 3). ON Time의 개선은 조절되지 않는 이상운동증의 증가 없이 나타났다.

Table 2: Change in Mean Total Daily "ON" Time[†] in Study 1

	N	Baseline (hours) (mean \pm SD)	Change from Baseline to Endpoint (LSD* vs. placebo) (95% CI)** p-value
Placebo	212	9.3 \pm 2.2	--
XADAGO 50 mg once daily	217	9.4 \pm 2.2	0.50 (0.03, 0.96) p=0.0356
XADAGO 100 mg once daily	216	9.6 \pm 2.5	0.53 (0.07, 1.00) p=0.0238

[†] "ON" Time = "ON" Time without dyskinesia plus "ON" Time with non-troublesome dyskinesia

*LSD: Least squares difference; a positive value indicates improvement

**95% CI: 95% Confidence Interval

Table 3: Secondary Measures of Effectiveness in Study 1

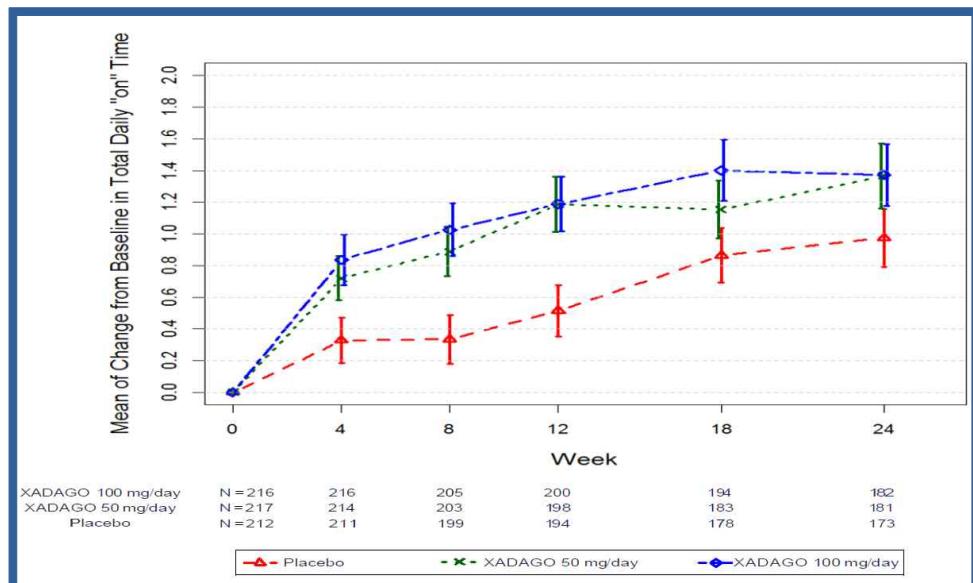
	N	Baseline (hours) (mean \pm SD)	Change from Baseline to Endpoint (LSD* vs. placebo) (95% CI)**p-value
Change in mean daily "OFF" Time			
Placebo	212	5.3 \pm 2.1	--
XADAGO 50 mg once daily	217	5.2 \pm 2.0	-0.55 (-0.93, -0.17) p=0.0049
XADAGO 100 mg once daily	216	5.2 \pm 2.2	-0.57 (-0.95, -0.19) p=0.0037
Change in UPDRS Part III (Motor subscale)			
Placebo	212	28.6 \pm 12.0	--
XADAGO 50 mg once daily	217	27.3 \pm 12.8	-1.75 (-3.24, -0.36) p=0.0212
XADAGO 100 mg once daily	216	28.4 \pm 13.5	-2.48 (-3.97, -1.00) p=0.0011

*LSD: Least squares difference; a positive value indicates improvement

**95% CI: 95% Confidence Interval

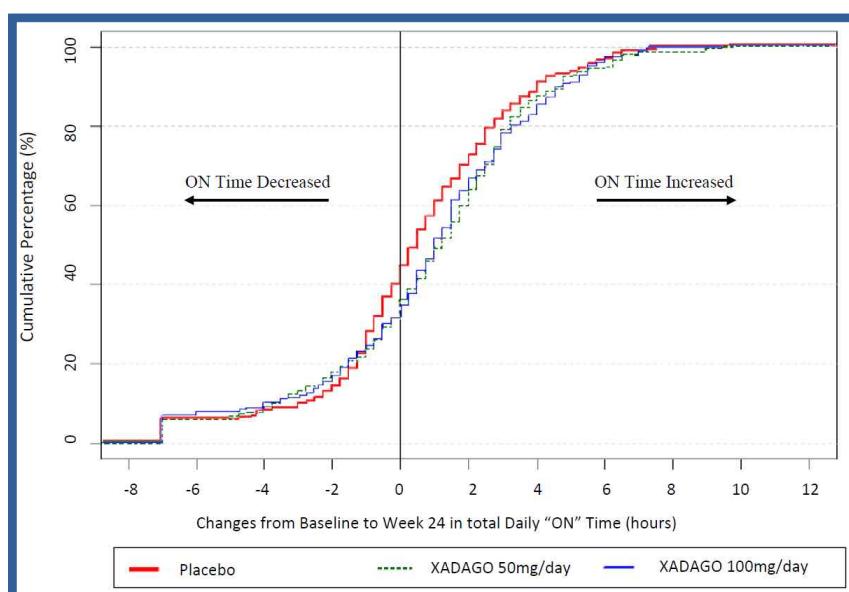
ON Time에서 사다고 100mg 투여군의 효과는 단지 약간 수치적으로 사다고 50mg 투여군 보다 크게 나타났다. 추가적으로 총 매일 ON Time에서 시간 경과에 따른 개선 수치는 두 용량 간 유사했다(Figure 1). 총 매일 ON Time에서 주간별 변화는 사다고 투여군들이 위약군에 비해 모두 수치적으로 더 많은 개선을 보였다.

Figure 1: Mean of Change from Baseline in Total Daily "ON" Time by Week and Treatment in Study 1



Study 1에서 총 매일 ON Time에 있어 기저치로 부터 24주까지의 CDF를 보여 주었다(Figure 2). ON Time에서 변화된 누적된 환자의 %는 사다고 50mg이나 100mg 투여군이 유사했다. ON time에서 증가된 누적된 환자의 %는 위약군에 대비 사다고 50mg이나 100mg 투여군이 높았다.

Figure 2: Study 1 Empirical Cumulative Distribution Functions (CDF) for the Change from Baseline to Week 24 in Total Daily "ON" Time



연구 도중 부작용, 효과 부족, 복약순응도 저하 혹은 동의 거절 때문에 중단한 환자는 치료 실패로 간주하였고, 이는 전체 환자 사이에서 기저치로부터 가장 작은 변화로 추정된다. 치료 실패율은 위약군 6.1%, 사다고 50mg 투여군 5.6%, 100mg 투여군 6.9%이였다.

▲ Study 2

이 연구는 levodopa/carbipoda와 다른 PD 치료제(예, 도파민 수용체 효능제 74%, COMT 억제제 18%, 항콜린제 17%, 그리고 혹은 amantadine 30%)를 복용환자 총 549명 중 사다고 100mg 투여군 274명, 위약군 275명을 무작위 배정하여 24주간 시행하였다. MAO 억제제의 사용은 중지시켰고, 1일 levodopa의 평균 용량은 777mg이였고 PD의 평균 기간은 약 9년이었다.

Study 2 임상 결과, 사다고 투여군은 ON Time의 증가에 대해 위약군보다 유의하게 좋아졌다(Table 4). 조절되지 않는 이상운동증 없이 ON Time의 증가는 OFF Time의 감소와 UPDRS III score의 감소를 동반하였다. 주간별 변화는 study 1에서 보여준 그림과 유사하였다. Study 1에서와 마찬가지로 조절되지 않는 이상운동증 없이 ON Time의 증가는 OFF Time의 감소와 UPDRS III score의 감소를 유의하게 동반되었다.

Table 4: Change in Mean Total Daily “ON” Time[†] in Study 2

	N	Baseline (hours) (mean \pm SD)	Change from Baseline to Endpoint (LSD* vs. placebo) (95% CI)**	p-value
Placebo	273	9.1 \pm 2.5	--	--
XADAGO 100 mg once daily	270	9.3 \pm 2.4	0.99 (0.58, 1.39)	< 0.001

[†] “ON” Time = “ON” Time without dyskinesia plus “ON” Time with non-troublesome dyskinesia

*LSD: Least squares difference; a positive value indicates improvement;

**95% CI: 95% Confidence Interval

Table 5: Secondary Measures of Effectiveness in Study 2

	N	Baseline (hours) (mean \pm SD)	Change from Baseline to Endpoint (LSD* vs. placebo) (95% CI)**p-value
Change in mean daily “OFF” time			
Placebo	273	5.36 \pm 2.00	--
XADAGO 100 mg once daily	270	5.35 \pm 1.98	-1.06 (-1.43, -0.69) <0.001
Change in UPDRS Part III (Motor subscale)			
Placebo	273	23.03 \pm 12.75	--
XADAGO 100 mg once daily	270	22.33 \pm 11.79	-1.70 (-2.89, -0.50) 0.005

*LSD: Least squares difference; a positive value indicates improvement

**95% CI: 95% Confidence Interval

총 매일 ON Time 개선에 따른 주간별 변화는 사다고 100mg 투여군에서 위약군보다 수치적으로 크게 증가함을 보여 주었다(Figure 3).

Figure 3: Mean of Change from Baseline in Total Daily "ON" Time by Week and Treatment in Study 2

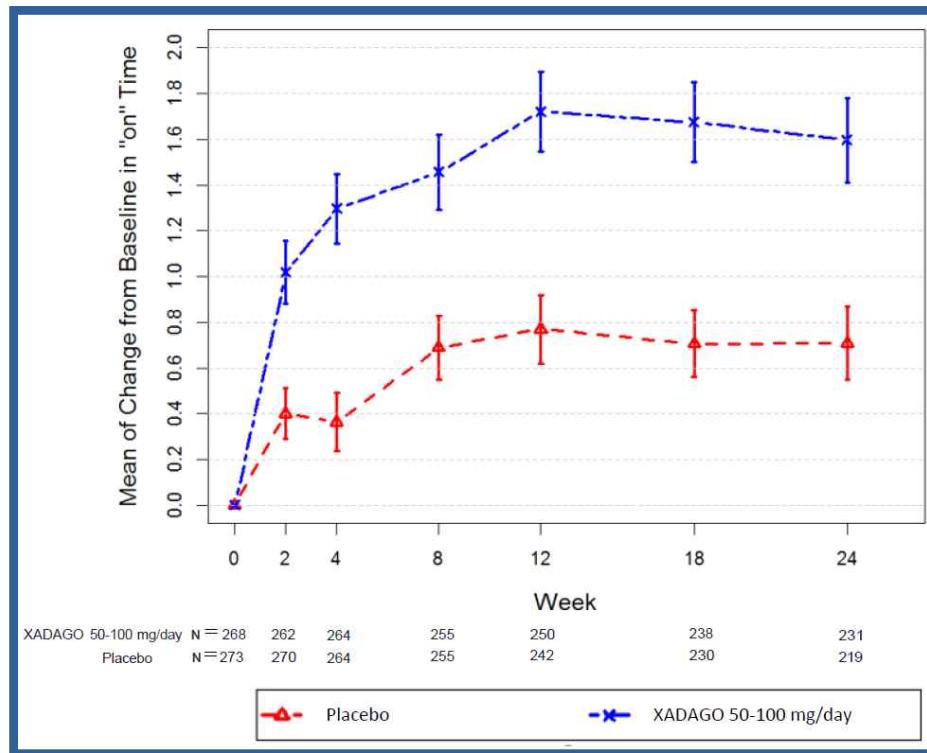
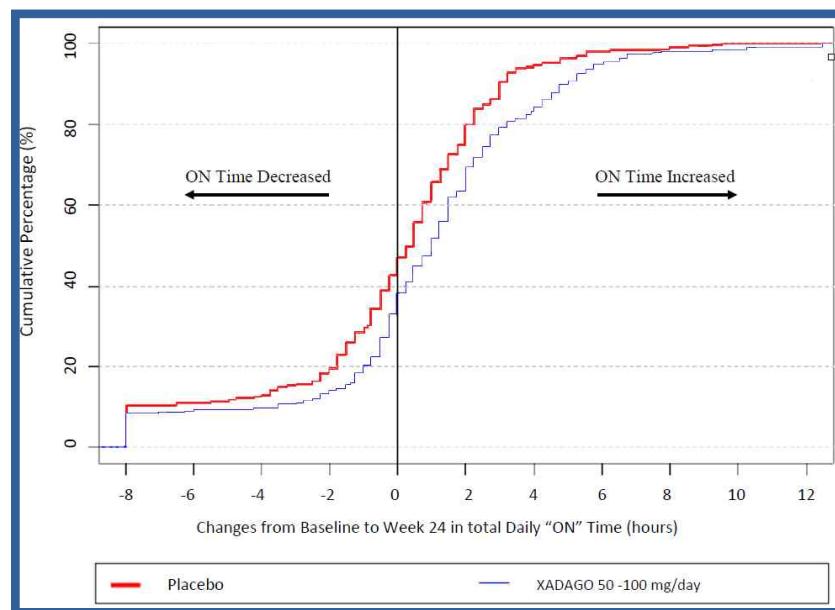


Figure 4는 총 매일 On Time에서 기저치로 부터 24주까지의 변화를 CDF로 보여주었다. 이 그림에서 사다고 50mg에서 100mg 투여군에서 On Time의 증가와 함께 누적된 환자의 %는 위약군보다 높은 것으로 나타났다.

Figure 4: Study 2 Empirical Cumulative Distribution Functions (CDF) for the Change from Baseline to Week 24 in Total Daily "ON" Time



결론

파킨슨병은 다양한 임상적 특징을 보이는 퇴행성 신경계 질환으로 근본적으로 치료가 어렵다. 약물치료는 levodopa 제제를 기본으로 하여 도파민 수용체 효능제, MAO-B 억제제, COMT 억제제, 항콜린제, amantadine 등의 부가적인 치료가 이루어지고 있다. 하지만 약물치료에 부작용이 발생하거나 합병증이 동반된 경우에는 수술적 방법 또는 도파민 형성 세포의 이식 등의 새로운 치료 방법들도 시도되고 있다.

사다고(Xadago™, 성분명: 사피나마이드, safinamide)는 선택적 모노아민 산화효소 B형(MAO-B) 억제제로 '레보도파/카비도파를 복용중 Off episode를 경험하는 파킨슨병 환자에서 레보도파/카비도파와 병용하는 보조 요법제'에 승인되었다.

이 약제는 무작위 배경, 다국가 임상시험에서 약효 지속시간을 유의하게 증가시켰을 뿐 아니라 기존의 levodopa/carbidopa 복합제에 비해 levodopa/carbidopa에 부가하여 보조요법제로 사용하면 운동동요현상 (motor fluctuation)을 나타내는 파킨슨병 환자들에게서 이상운동증(dyskinesia)을 억제하는 효과를 나타냈다. 따라서 이 약제는 중기에서 후기의 운동동요현상이 있는 파킨슨병 환자에게 levodopa/carbidopa에 단독 혹은 다른 약제와 병용하여 부가요법(add-on therapy)로 사용할 수 있다.

앞으로 파킨슨병 치료제로써 10여년 만에 처음으로 소개된 사다고에 이어 부가요법제가 아닌 새로운 기전의 파킨슨병 치료제가 개발되길 기대해 본다.

참고자료

국내 허가사항

미 FDA 허가사항

J Korean Acad Fam Med 2003;24:1059-1068

대한신경과학회지 19(4):315~336, 2001

각종 인터넷 자료