Print ISSN 1225-7044 / Online ISSN 2288-985X

JKNA

REVIEW ARTICLE

https://doi.org/10.17340/jkna.2026.0040
Journal of The Korean Neurological Association 44(4):266-286, 2026

파킨슨병 비운동 증상의 진단과 치료의 임상적 접근

이상진 신혜원

중앙대학교 의과대학 중앙대학교병원 신경과

Clinical Approach of Diagnosis and Management of Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease

Sangjin Lee, MD, Hae-Won Shin, MD, PhD

Department of Neurology, Chung-Ang University Hospital, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Non-motor symptoms are common and clinically important manifestations of Parkinson disease (PD), often occurring from the prodromal stage and throughout the disease course. Although PD has traditionally been defined by motor features, non-motor symptoms substantially affect quality of life, functional independence, caregiver burden, and long-term outcomes. These symptoms are frequently underrecognized because patients may not attribute them to PD and clinicians may focus primarily on motor complications. This review summarizes a practical clinical approach to the diagnosis and management of major non-motor symptoms in PD, with emphasis on applicability to routine neurological practice in Korea. The main domains covered include neuropsychiatric symptoms such as depression, anxiety, psychosis, and impulse control disorders; cognitive impairment; autonomic dysfunction; sleep disorders; pain; and fatigue. For each domain, appropriate screening tools, clinical assessment strategies, differential diagnostic considerations, and treatment options are reviewed. Pharmacological treatment should be individualized according to symptom pattern, disease stage, motor fluctuation, comorbidities, cognitive status, and potential adverse effects. Non-pharmacological interventions, including exercise, cognitive behavioral therapy, sleep hygiene, behavioral therapy for urinary symptoms, environmental modification for REM sleep behavior disorder, and multidisciplinary care, are also important components of management. Because non-motor symptoms are often interrelated, comprehensive and repeated assessment is essential. Early recognition, structured evaluation, individualized treatment, and patient-caregiver education may improve clinical outcomes and quality of life in patients with PD.

J Korean Neurol Assoc 44(4):266-286, 2026

Key Words: Parkinson disease, Signs and symptoms, Diagnosis, Therapeutics

Address for correspondence
Hae-Won Shin, MD, PhD
Department of Neurology, Chung-Ang University Hospital, Chung-Ang University College of Medicine, 102 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 06973 Korea
Tel: +82-2-6299-1503
E-mail: shinhw@cau.ac.kr

Received May 29, 2026
Revised June 17, 2026
Accepted June 18, 2026

서 론

파킨슨병(Parkinson's disease)은 전 세계적으로 두 번째로 흔한 신경퇴행질환으로 국내에서도 인구 고령화에 따라 유병률이 빠르게 증가하고 있다. 파킨슨병은 전통적으로 떨림, 경축, 운동완만, 자세불안정 등의 운동 증상을 특징으로 하는 질환으로 알려져 있다. 그러나 비운동 증상(non-motor symptoms)이 환자의 삶의 질에 미치는 영향이 운동 증상 못지않게 크다는 사실이 점차 명확해지고 있다.[1] 비운동 증상은 파킨슨병의 전구기부터 나타날 수 있으며, 임상기 전반에 걸쳐 운동 증상의 진행과 함께 다양성과 중증도가 증가한다.[2]

파킨슨병 환자에서 비운동 증상의 유병률은 매우 높아 거의

Copyright © 2026 by Korean Neurological Association
This is an Open Access journal distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) which permits unrestricted, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

모든 환자에서 하나 이상의 비운동 증상이 동반되는 것으로 보고된다.[3] 대표적인 비운동 증상으로는 인지장애, 정신신경 증상(우울, 불안, 정신행동 증상), 자율신경장애, 수면장애, 통증, 피로, 후각 저하 등이 있다. 이러한 증상들은 환자 본인이 파킨슨병의 증상으로 인식하지 못하거나 의료진이 운동 증상 관리에 집중하다보니 간과되는 경우가 많다. 그러나 비운동 증상은 환자의 삶의 질 저하, 기능장애, 요양시설 입소의 주요 원인이 되며 적절한 관리가 이루어지지 않을 경우 환자와 가족 모두에게 큰 부담을 주기 때문에 파킨슨병의 초기 단계부터 종합적인 평가와 관리가 필요하다.[4]

비운동 증상은 파킨슨병의 전구기와 질병의 다양한 아형을 이해하는 데에도 중요한 의미를 가진다. 국제 파킨슨병 및 이상운동질환학회(International Parkinsonism and Movement Disorders Society, MDS)는 전구기 파킨슨병(prodromal Parkinson's disease)의 연구 기준을 제시하였다. 이 기준에서 전구기 파킨슨병은 파킨슨병 신경퇴행을 시사하는 초기 증상이나 징후가 존재하지만 파킨슨병의 임상 진단이 가능한 전형적인 운동 증상은 아직 발현하지 않은 상태로 정의한다.[5,6] 이 기준은 후각 저하, 변비, 우울증, 렘수면행동장애(rapid eye movement sleep behavior disorder), 자율신경장애 등 여러 비운동 증상과 위험인자 및 보조 검사 소견을 결합하여 전구기 가능성을 추정하도록 설계되었으나 현재로서는 연구 목적으로 개발된 기준이며, 일반 임상 진료에서 진단 도구로 적용하기에는 제한이 있다. 최근에는 알파-시누클레인(α-synuclein) 병리가 장관신경계(enteric nervous system) 또는 후각계/중추신경계에서 시작되어 서로 다른 경로로 진행할 수 있다는 장-뇌축(gut-brain axis) 이론이 나왔다. 이 이론에 근거한 말초 기원형/중추 기원형(body-first/brain-first) 모델은 렘수면행동장애, 변비, 기립저혈압과 같은 비운동 증상의 발생 시점과 분포가 파킨슨병 아형 및 진행 양상을 이해하는 단서가 될 수 있음을 제시한다.[7] 다만 이러한 개념은 아직 연구적, 병태생리적 모델의 성격이 강하므로 실제 진료에서는 비운동 증상의 조기 인식과 구조화된 평가로 연결하는 임상적 의미를 중심으로 해석하는 것이 바람직하다.

파킨슨병의 비운동 증상 관리에 관한 국제 가이드라인과 근거 기반 문헌이 있으나 한국의 의료 환경과 국내 사용 가능한 평가 도구를 반영한 실용적 지침은 부족한 실정이다. 따라서 본 종설은 비운동 증상과 관련된 파킨슨병의 병태생리 모델을 고찰하는데 목적을 두지 않았다. 대신 국내 임상 현장에서 파킨슨병 환자를 진료하는 임상가가 비운동 증상을 조기에 인식하고 진단 및 치료에 적용할 수 있도록 실용적 접근을 제시하는 데에 초점을 맞추었다. 이 종설에서 다루는 비운동 증상의 범주는 정신신경 증상(우울, 불안 및 정신행동 증상), 인지장애, 자율신경장애, 수면장애, 통증, 피로로 구성하였다. 각 비운동 증상의 진단 및 평가에 사용되는 주요 도구는 Table 1에, 약물 치료와 비약물 치료의 핵심 사항은 각각 Table 2와 Table 3에 요약하였다.

본 문

파킨슨병 비운동 증상의 자가 보고형 설문 도구는 포괄적 비운동 증상 평가와 개별 영역 평가 도구로 나눌 수 있다. 포괄적 비운동 증상 도구를 활용하여 비운동 증상에 대한 스크리닝 후 이상 증상이 의심되는 항목에 대해 추가 검사를 진행하는 방식으로 조사할 수 있다. 비운동증상척도(non-motor symptoms scale, NMSS)는 9개 도메인(심혈관, 수면/피로, 기분/무감동, 지각/환시, 주의/기억, 위장관, 비뇨기/성기능, 기타), 30문항을 포함하고, 면담자가 각 증상의 빈도와 중등도를 점수화하는 구조이다.[8-10] NMSS는 국내 다기관 연구로 표준화되어 있다.[9] MDS-NMS는 MDS가 주도한 개정판으로 NMSS를 보완한 설문지이다.[11] 비운동증상설문지(non-motor symptoms questionnaire, NMSQ)는 자가 보고형 설문이므로 선별 검사 도구로 짧은 시간에 작성이 가능하고 파킨슨병의 비운동 증상 존재 여부를 파악하는 데에 초점을 두고 있으므로 진료 전 대기실에서 유용하게 사용할 수 있다.[12] 그러나 MDS-NMS와 NMSQ는 한국어 버전이 공식적으로 배포되지 않아 개별 연구에서 비공식 번역본이 사용된다.

정신신경 증상

1. 우울증

우울증은 파킨슨병에서 가장 흔하고 임상적으로 중요한 비운

동 증상 중 하나로, 유병률은 연구에 따라 차이가 있으나 약 35-50%의 환자에서 발생하는 것으로 알려져 있다.[13] 우울증은 파킨슨병의 운동 증상 발현 이전에도 나타날 수 있는 전구 증상이며, 파킨슨병의 신경퇴행 과정 자체와 밀접한 관련이 있다.[14] 파킨슨병 우울증의 주요 기전은 도파민성(dopaminergic), 세로토닌성(serotonergic), 노르에피네프린성(norepinephrinergic) 신경전달 시스템의 이상으로 설명한다.[15] 파킨슨병 우울증은 일반 우울증과 달리 죄책감이나 자기 비난보다는 불쾌감, 무감동, 불안, 비관주의가 두드러지는 특징을 보인다.

1) 진단 및 평가

파킨슨병에서 우울증의 진단은 정신장애진단통계편람 제5판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition, DSM-5) 기준을 사용하나 파킨슨병 자체의 증상(수면장애, 피로, 정신운동지체, 식욕 저하 등)이 우울증 증상과 중복될 수 있어 주의가 필요하다. 또한 무감동은 우울증과 임상적으로 유사하지만 슬픔이나 정서적 고통이 동반되지 않는 점에서 구별되며 파킨슨병 환자에서 독립적으로 평가되어야 한다. 체계적 문헌 고찰을 통해서 해밀턴우울평가척도(Hamilton Depression Rating Scale, HAMD), 벡우울척도(Beck Depression Inventory, BDI), 병원 불안-우울척도(Hospital Anxiety and Depression Rating Scale, HADS), 몽고메리-아스버그우울평가척도(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS), 노인우울척도(Geriatric Depression Scale, GDS)가 파킨슨병 관련 우울의 선별에는 유효하며 HAMD, MADRS, BDI, GDS는 우울 중증도 측정에도 적합하다고 권고하였다.[16] 이후 문헌을 업데이트한 비판적 고찰에서는 임상의 평정 척도로는 HAMD-17, 자기 기입 척도로는 GDS (특히 15문항판)를 1차 선택지로 제안하면서 HADS-D, BDI, MADRS 역시 신뢰도와 타당도가 입증된 도구로 제시하였다.[17] 특히 GDS-30 및 GDS-15는 체성 항목 비중이 적고 예/아니오 형식의 단순한 구조를 가지며 노인 인구를 대상으로 개발되었고 저작권 제한이 없어 가장 효율적인 파킨슨병 우울 선별 척도로 제시하였다. 임상 현장에서는 자가 보고형 설문지를 통해 우울증을 선별하고 우울의 중증도 측정을 위해 HAMD-17, BDI, MADRS, HADS-D 척도 검사를 하는 것이 가장 적합하다고 판단한다. 이하에서는 한국어판이 개발되었거나 국내에서 사용되는 평가 도구를 필요한 경우 원 약어 앞에 K-를 붙여 표기하였으며 공식 타당도 검증 여부는 Table 1에 별도로 제시하였다. 국제적 권고안 및 국내 검증 연구 결과를 종합하면 실무적으로는 GDS-15 선별 검사를 통하여 우울증이 의심되면 DSM-5 진단 기준에 의거하여 우울증을 진단하고, 우울증 중증도 정도를 평가하여 치료 반응 또는 증상의 경과를 확인하기 위하여 Korean version of the Hamilton Depression Rating Scale (K-HDRS), K-HADS, K-BDI-II를 활용할 수 있다. MADRS의 공식 한국어판은 보급되지 않았다.

2) 약물 치료

(1) 파킨슨 약물

파킨슨병 우울 증상이 약효 소진 시기(wearing-off)에 발생하는 오프 상태(off-state)의 우울증인 경우 이는 파킨슨병 약물 조정만으로도 상당 부분 개선될 수 있다. 임상시험에서 입증된 약제는 프라미펙솔(pramipexole)로 무작위 대조시험(randomized controlled trial, RCT)에서 약효 소진 증상의 감소와 함께 유의미한 우울증 개선을 보여주었다.[18] 따라서 항우울제 추가 전에 기존 파킨슨병 약물의 용량, 투여 간격 및 운동동요와 관련된 우울 증상의 시간관계를 잘 파악하여 기존 파킨슨병 약물의 용량, 투여 간격, 약효 지속 시간을 재평가하고 조정하는 것이 권장된다. 사피나마이드(safinamide)는 모노아민산화효소B (monoamine oxidase B, MAO-B)억제제 계열 중 하나로 다른 MAO-B억제제들과는 차별적으로 글루타메이트(glutamate) 길항작용을 가지고 있다. 사피나마이드는 후향 연구에서 의미 있는 항우울효과를 입증하였는데, 이는 사피나마이드의 약효 소진 현상의 감소뿐만 아니라 글루타메이트 길항작용을 통한 것으로 판단한다.[19]

(2) 항우울제

파킨슨병 우울증의 약물 치료에서는 선택적세로토닌재흡수억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI), 세로토닌-노르에피네프린재흡수억제제(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI), 삼환계항우

Table 1. Assessment tools for non-motor symptoms in Parkinson's disease

Assessment domain	Assessment tool	Key features	Korean versiona
Comprehensive assessment of non-motor symptoms	NMSS	30 items across 9 domains Interviewer-rated Severity scored as frequency×severity	○ (validated in a Korean multicenter study)
	MDS-NMS	MDS-developed scale expanding on the NMSS, with more detailed symptom domains	×
	NMSQ	30-item, yes/no self-report screening questionnaire Suitable for completion in the waiting room	×
Neuropsychiatric symptoms			
Depression	GDS-15/GDS-30	Developed for elderly Yes/no responses Few somatic items Freely available Recommended for initial screening	○
	HAMD-17 (K-HDRS)	17-item Interviewer-rated Suitable for measuring depression severity Widely used in clinical research	○ (K-HDRS)
	BDI/HADS-D/MADRS	BDI, 21-item self-report HADS-D, depression subscale of a combined anxiety/depression instrument MADRS, sensitive to clinical change	○ (K-BDI-II) ○ (K-HADS) △ (MADRS)
Anxiety	PAS	PD-specific scale with 3 subscales: persistent anxiety, episodic anxiety (including off-related anxiety), and avoidance behavior	△
	HAMA/BAI/GAI	HAMA, 14-item interviewer-rated BAI, self-report GAI, anxiety scale for elderly	○ (HAMA) ○ (BAI) △ (GAI)
Psychosis and behavioral symptoms	NPI/SAPS-PD	NPI, 12 symptom domains, informant-reported SAPS-PD, 9-item scale for psychosis in PD	○ (NPI) △ (SAPS-PD)
Cognitive impairment			
Cognitive screening (Level I)	MoCA	30 points across 7 cognitive domains Scores <26 suggest impairment Recommended for initial PD-MCI screening Less prone to ceiling effects	○
Cognitive screening (Level I)	MMSE	30 points Limited utility for PD-MCI screening because of ceiling effects May be used for PDD screening (≤25 points)	○
Comprehensive neuropsychological assessment (Level II)	SNSB, TMT-A/B, SVLT, RCFT, K-BNT, FAB, JLO	At least 2 tests per cognitive domain SNSB standardized in Korea Administration by a clinical neuropsychologist recommended	○ (individual tests)
Autonomic dysfunction			
	SCOPA-AUT	25-item self-report covering gastrointestinal, urinary, cardiovascular, thermoregulatory, pupillary, and sexual functions MDS-recommended measure	○ (K-SCOPA-AUT)
	COMPASS-31	31 items covering 6 autonomic domains Weighted scoring Complementary to SCOPA-AUT	○ (K-COMPASS-31)
Sleep disorders			
Overall sleep disturbances	PDSS-2/SCOPA-Sleep	PDSS-2, 15 items evaluating nocturnal and daytime sleep-related symptoms SCOPA-Sleep, separate assessments of nocturnal sleep disturbances and daytime sleepiness	○
Daytime sleepiness	ESS	8-item self-report Scores ≥10 suggest excessive daytime sleepiness Useful for counseling on driving and sleep attacks	○

Table 1. Continued

Assessment domain	Assessment tool	Key features	Korean versiona
Sleep quality	PSQI	19-item self-report 7 component scores Scores ≥5 indicate poor sleep quality Assesses the preceding month	○
RBD screening	RBDSQ/RBDQ-KR/RBD1Q (single item)	RBDSQ 10 items Confirmation requires polysomnography showing REM sleep without atonia RBD1Q Rapid screening in outpatient clinics	○ (RBDQ-KR) △ (RBD1Q)
Pain and fatigue			
Pain	KPPS	14 items in 7 domains: musculoskeletal, chronic, fluctuation-related, nocturnal, orofacial, discoloration/edema/swelling, and radicular pain Frequency×severity scoring	○
	PD-PCS	Three-stage hierarchical classification: PD-relatedness (at least 1 of 4 criteria), pain mechanism (nociceptive, neuropathic, or nociplastic), severity scored by frequency×intensity×interference with daily activities	×
Fatigue	FSS/PFS-16	FSS 9-item scale validated across multiple conditions MDS-recommended measure PFS-16 PD-specific, 16-item self-report scale	△ (FSS) △ (PFS-16)

NMSS; Non-Motor Symptoms Scale, MDS; Movement Disorder Society, NMS; Non-Motor Symptoms, NMSQ; Non-Motor Symptoms Questionnaire, GDS; Geriatric Depression Scale, HAMD; Hamilton Depression Rating Scale, KHDRS; Korean Hamilton Depression Rating Scale, BDI; Beck Depression Inventory, HADS; Hospital Anxiety and Depression Scale, MADRS; Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, PAS; Parkinson Anxiety Scale; PD; Parkinson's disease, HAMA; Hamilton Anxiety Rating Scale, BAI; Beck Anxeity Inventory, GAI; Geriatric Anxiety Inventory, NPI; Neuropsychiatric Inventory, SAPS; Scale for the Assessment of Positive Symptoms, MoCA; Montreal Cognitive Assessment, PD-MCI; Parkinson's disease mild cognitive impairment, MMSE; Mini-Mental State Examination, PDD; Parkinson's disease dementia, SNSB; Seoul Neuropsychological Screening Battery, TMT; Trail Making Test, SVLT; Seoul Verbal Learning Test, RCFT; Rey Complex Figure Test, K-BNT; Korean Boston Naming Test, FAB; Frontal Assessment Battery, JLO; Judgment of Line Orientation, SCOPA-AUT; Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic, COMPASS; Composite Autonomic Symptoms Scale, PDSS; Parkinson's Disease Sleep Scale, ESS; Epworth Sleepiness Scale, RBD; rapid eye movement sleep behavior disorder, PSQI; Pittsburgh Sleep Quality Index, RBDSQ; RBD Screening Questionnaire, REM; rapid eye movement, KPPS; King's Parkinson's Disease Pain Scale, PD-PCS; PD Pain Classification System, FSS; Fatigue Severity Scale; PFS; Parkinson Fatigue Scale.

[a]○, Korean-language version available or a validation study reported; △, unofficial translation or insufficient validation; ×, no Korean-language version identified.

울제(tricyclic antidepressant, TCA) 등을 고려할 수 있다. SSRI는 파킨슨병 우울증에서 비교적 흔히 사용되지만 약제별 임상시험 결과는 일관적이지 않다.[20-24] 파록세틴(paroxetine)은 다기관 RCT 연구에서 우울 증상 개선 효과가 보고되었으나 다른 RCT 에서는 위약 대비 유의한 효과를 보이지 않았다. 시탈로프람(citalopram) 역시 일부 연구에서는 위약 대비 유의한 효과가 보고되었으나 다른 연구에서는 군 간 차이가 명확하지 않았다. 설트랄린(sertraline)은 저용량 아미트립틸린(amitriptyline)과 비교한 소규모 무작위 연구에서 우울 증상과 삶의 질 개선 효과가 보고되었으나 위약 대조 근거는 제한적이다. 이러한 결과를 바탕으로 MDS 근거 기반 문헌 고찰에서는 파록세틴, 시탈로프람, 설트랄린 등 SSRI를 파킨슨병 우울증 치료에서 임상적으로 유용할 가능성이 있음(possibly useful)으로 분류하였다.[4] 임상적으로는 환자의 우울증 중증도, 불안 동반 여부, 수면장애, 통증, 인지기능, 자율신경계 증상, 병용 약물을 종합하여 항우울제를 선택한다. SSRI는 항콜린 부작용이 상대적으로 적어 흔히 사용되지만 MAO-B억제제와 병용 시 세로토닌증후군 가능성을 고려해야 하며, 저나트륨혈증(hyponatremia)이나 떨림 악화가 발생할 수 있다. 특히 시탈로프람은 60세 이상에서 20 mg/day를 초과할 경우 심전도에서 QT간격 연장 위험이 증가하므로 심전도 감시를 고려해야 한다. SNRI인 벤라팍신(venlafaxine)은 파록세틴과 함

Table 2. Pharmacological treatments for non-motor symptoms in Parkinson's disease

Symptom	Medication	Clinical evidencea	Key precautions
Neuropsychiatric symptoms			
Depression	Pramipexole	MDS, clinically usefulb	Impulse control disorders, somnolence, orthostatic hypotension
	Paroxetine (SSRI)	MDS, possibly useful	Serotonin syndrome (caution with MAO-B inhibitors)
	Citalopram (SSRI)	MDS, possibly useful	QT prolongation at >20 mg/day in patients aged ≥60 years ECG monitoring required
	Venlafaxine (SNRI)	MDS, clinically useful	Increased blood pressure (≥75 mg), nausea
	Nortriptyline (TCA)	MDS, possibly useful	Anticholinergic effects (cognitive impairment, constipation, urinary retention) Increased fall risk
Anxiety	SSRIs (with comorbid depression)	No RCTs directly evaluating anxiety in PD	Serotonin syndrome with MAO-B inhibitors Hyponatremia
	Buspirone	Limited evidence Small studies	For generalized anxiety disorder Onset of effect takes 2-4 weeks
	Benzodiazepines	No RCTs directly evaluating anxiety in PD	Falls, cognitive impairment, and tolerance Short-term use only
Psychotic and behavioral symptoms	Clozapine	MDS, clinically useful	Risk of agranulocytosis Regular blood count monitoring (every 2 weeks)
	Quetiapine	MDS, possibly useful	Minimal effect on motor function Sedation, orthostatic hypotension
	Pimavanserinc	MDS, clinically useful	Not available in Korea (approved by the FDA)
	Rivastigmine (comorbid PDD and PDP)	PDD, clinically useful PDP, limited evidence for reducing hallucinations	Nausea, bradycardia ECG before initiation
Cognitive impairment			
Parkinson's disease dementia	Rivastigmine	MDS, clinically useful	Bradycardia, nausea, vomiting, and other gastrointestinal adverse effects ECG before initiation
	Donepezil	MDS, possibly useful	Bradycardia
Mild cognitive impairment in PD	No approved medication		
Autonomic dysfunction			
Orthostatic hypotension	Midodrine	MDS, possibly useful	Supine hypertension, scalp pruritus Avoid dosing after the evening meal
	Droxidopa	MDS, possibly useful (short-term)	Norepinephrine precursor Supine hypertension, headache
	Fludrocortisone	MDS: possibly useful	Peripheral edema, supine hypertension, hypokalemia Cardiac evaluation before use
	Pyridostigmine	Limited PD-specific evidence Adjunctive use	Nausea, abdominal cramps, diarrhea, abdominal discomfort
Constipation	Macrogol (PEG)	MDS, possibly useful	Generally favorable safety profile
	Lactulose	Limited PD-specific RCT evidence Evidence from general constipation treatment	Osmotic laxative Abdominal bloating
Sialorrhea	Botulinum toxin type A (parotid/submandibular gland injection)	MDS, clinically useful	Rare dysphagia Effects last approximately 3-6 months
	Glycopyrrolate (oral spray/oral administration)	MDS, possibly useful	Anticholinergic effects (caution regarding cognitive impairment
Delayed gastric emptying/upper gastrointestinal symptoms	DA-9701 (Motilitone)	Small PD-specific studies Potential improvement in gastric emptying and upper gastrointestinal symptoms	Approved in Korea for functional dyspepsia Use for delayed gastric emptying in PD is off-label

Table 2. Continued

Symptom	Medication	Clinical evidencea	Key precautions
Nausea and vomiting	Domperidone	MDS, possibly useful	Approved in Korea for relief of nausea and vomiting QT prolongation risk ECG monitoring recommended
Urinary storage symptoms	Solifenacin	MDS, possibly useful	Anticholinergic effects (cognitive impairment, constipation, dry mouth)
	Mirabegron (beta-3 agonist)	Limited PD-specific evidence	No anticholinergic adverse effects May be preferred in older patients or those with cognitive impairment Monitor blood pressure
Urinary voiding symptoms	Tamsulosin (alpha-1 blocker)	Limited PD-specific evidence Use according to underlying etiology	Orthostatic hypotension, syncope Caution regarding IFIS before cataract or glaucoma surgery
Sleep disorders			
Insomnia related to motor symptoms	Ropinirole ER/rotigotine	MDS, possibly useful in Rotigotine	May improve sleep by reducing nocturnal motor symptoms Impulse control disorders, somnolence
Insomnia/poor sleep quality	Melatonin	MDS, possibly useful	Improves subjective sleep quality and may alleviate circadian sleep-wake disruption Excessive sedation
Excessive daytime sleepiness	Modafinil	MDS, possibly useful	Improvement in subjective sleepiness Limited objective improvement Headache, nausea
REM sleep behavior disorder	Clonazepam	AASM, conditional recommendation MDS, insufficient evidence	Falls, cognitive impairment, dependence Caution in patients with sleep apnea
	Melatonin	AASM, conditional recommendation MDS, insufficient evidence	Second-line option or alternative to clonazepam Generally fewer adverse effects
Other symptoms			
Pain associated with the OFF state	Optimization of levodopa/dopamine agonist therapy	Limited RCT evidence Mechanistic rationale and clinical experience	Monitor for worsening motor fluctuations, dyskinesia, somnolence, and impulse control disorders
	Rotigotine	MDS, investigational	Some reports of pain improvement May be helpful in patients with motor fluctuations
	Oxycodone-naloxone ER	MDS, possibly useful	Opioid analgesic Prescribing restrictions and dependence risk Constipation, nausea
	Duloxetine	Limited and mixed PD-specific evidence	Nociplastic pain Mixed result May be beneficial with comorbid depression
Painful OFF-state dystonia	Botulinum toxin type A (local injection)	Based on principles of dystonia treatment Limited direct evidence for pain in PD	Early-morning foot dystonia Effects last approximately 3-6 months
Fatigue	Methylphenidate	MDS, investigational	Some evidence of fatigue improvement Anxiety, reduced appetite, increased blood pressure Caution with cognitive impairment
	Rasagiline	MDS, possibly useful	Risk of serotonin syndrome

MDS; Movement Disorder Society, SSRI; selective serotonin reuptake inhibitor, MAO-B; monoamine oxidase B, ECG; electrocardiogram, SNRI; serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, TCA; tricyclic antidepressant, RCT; randomized controlled trial, PD; Parkinson's disease, FDA; United States Food and Drug Administration, PDD; Parkinson's disease dementia, PDP; Parkinson's disease psychosis, PEG; polyethylene glycol, IFIS; intraoperative floppy iris syndrome, ER; extended release, REM; rapid eye movement, AASM; American Academy of Sleep Medicine.
[a]Where available, the practice implications in the MDS evidence-based medicine review were used to describe the level of clinical evidence. Where an MDS practice implication was not available or PD-specific evidence was limited, the nature and limitations of the evidence are described instead.
[b]Clinically useful; clinically useful in practice, possibly useful; potentially useful in practice, investigational; insufficient evidence for routine clinical use or still under investigation.
[c]For clonazepam and melatonin in REM sleep behavior disorder, the conditional recommendations of the AASM clinical practice guideline are also noted.[109]

Table 3. Non-pharmacological treatments for non-motor symptoms in Parkinson's disease

Domain	Non-pharmacological intervention	Description and practical application	Clinical evidence[a]
Depression	CBT	Structured CBT targeting negative thought patterns May improve depression and comorbid anxiety	MDS, possibly useful[b]
	Regular aerobic exercise	May improve depressive symptoms and mood, with additional benefits for overall motor function in PD	Limited direct evidence for depression in PD Adjunctive intervention
	Repetitive transcranial magnetic stimulation (left DLPFC)	High-frequency stimulation Alternative when antidepressant response is inadequate or adverse effects limit medication use	MDS, possibly useful (short-term)
Cognitive impairment	Regular aerobic exercise	Moderate-intensity exercise for 30-60 minutes, 3-5 times per week RCT evidence of improved global cognition, persisting 6 months after discontinuation	Limited direct evidence for cognitive impairment in PD Adjunctive intervention
	Cognitive training	Computer-based or group training targeting executive function, processing speed, and memory Low-certainty evidence	MDS, investigational
Orthostatic hypotension	Fluid and salt intake	Fluid intake of 2-3 L/day and salt intake of 2-10 g/day Rapid ingestion of 500 mL of water before meals to help prevent postprandial hypotension	General principles for neurogenic orthostatic hypotension Limited PD-specific evidence
	Physical counterpressure maneuvers	Marching in place and leg crossing when standing Abdominal compression Lying down for 30 minutes after meals and sleeping with the head of the bed elevated by 30 degrees	General principles for neurogenic orthostatic hypotension Limited PD-specific evidence
	Compression stockings/abdominal binders	Above-knee compression stockings may be used, although motor impairment can make them difficult to put on	General principles for neurogenic orthostatic hypotension Limited PD-specific evidence
Constipation	Dietary and lifestyle modification	Adequate hydration, a high-fiber diet, regular exercise, and use of a bowel diary	General principles of constipation management Limited direct PD-specific evidence
Urinary dysfunction	Bladder training/timed voiding	Scheduled voiding to reduce urgency May be combined with pelvic floor muscle training	PD-specific RCT evidence Noninferior to drug therapy
Insomnia	Sleep hygiene education	Regular sleep schedule Limit caffeine and alcohol Minimize naps Stretching before bedtime	General principles of insomnia management Limited PD-specific evidence
	CBT-I	Sleep restriction, stimulus control, sleep hygiene, and relaxation techniques Recommended as first-line therapy for insomnia in older adults	Evidence-based treatment for insomnia generally Limited PD-specific evidence
	Bright light therapy	Exposure to bright light for 30-60 minutes in the morning May improve sleep and daytime sleepiness	Limited PD-specific RCT evidence
REM sleep behavior disorder	Bedroom safety measures	Bed side rails, fall-protection mats, rearrangement of furniture, window lock Protect bed partners	Safety measure Formal evidence grading not applicable
Pain	Exercise therapy (walking/stretching)	Pain relief and maintenance of muscle strength Combined with physical and occupational therapy Individualized exercise prescription	Limited direct evidence for PD-related pain Adjunctive intervention
	Repetitive transcranial magnetic stimulation	Under investigation for PD-related pain Potential application to central pain	Limited direct evidence for PD-related pain Investigational
Fatigue	Aerobic exercise	Moderate-intensity exercise for 30-60 minutes, 3-5 times per week (walking, cycling, swimming) Described as having the strongest non-pharmacological evidence for PD-related fatigue	Limited direct evidence for PD-related fatigue Adjunctive intervention

CBT; cognitive behavioral therapy, MDS; Movement Disorder Society, PD; Parkinson's disease, DLPFC; dorsolateral prefrontal cortex, RCT; randomized controlled trial, CBT-I; cognitive behavioral therapy for insomnia, REM; rapid eye movement.

[a]Where available, practice implications from the MDS evidence-based medicine review are reported. For non-pharmacological interventions without an MDS practice implication, descriptions such as "limited PD-specific evidence," "general principles of disease management," "evidence based on studies in the general population," or "safety measures for which formal evidence grading is not applicable" are used and should not be interpreted as formal evidence grades.

[b]Clinically useful, clinically useful in practice; possibly useful, potentially useful in practice; investigational, insufficient evidence for routine clinical use or still under investigation.

께 시행된 다기관 RCT에서 위약 대비 유의한 우울 증상 개선 효과를 보였으며[24,25] MDS 근거 기반 문헌 고찰에서도 효능 입증(efficacious) 및 임상적으로 유용함(clinically useful)으로 평가되었다.[4] 따라서 벤라팍신은 파킨슨병 우울증에서 근거 수준이 상대적으로 높은 항우울제로 고려할 수 있으나 혈압 상승, 오심, 불면 등의 부작용을 확인해야 한다. 과거에는 정신건강의학과 이외의 진료과에서 SSRI 등 항우울제를 장기간 반복 처방하는 데 제한이 있었으나 2022년 12월 1일 시행된 급여 기준 관련 질의응답 이후에는 우울 증상이 2주 이상 지속되고 정신건강의학과 자문 의뢰가 필요한 경우에 해당하지 않으면 신경과를 포함한 타 진료과에서도 상용량으로 1회 60일 범위 내 반복 처방이 가능해졌다.[26] 다만 자살 사고나 구체적인 자살 계획이 있거나 정신병적 증상이 동반된 경우 또는 중증 우울증이 반복되는 경우에는 정신건강의학과 전문의와의 협진이 필요하다.

3) 비약물 치료

비약물적 치료로는 인지행동 치료(cognitive behavior therapy)와 규칙적인 유산소 운동이 우울 증상 개선에 도움이 되는 것으로 알려져 있다.[27] 반복경두개뇌자기자극술(repetitive transcranial magnetic stimulation)을 파킨슨병 우울증에 적용할 수 있다. 좌측 배외측전전두엽피질(dorsolateral prefrontal cortex)을 고주파로 자극하는 프로토콜이 가장 많이 연구되었다. 반복경두개뇌자기자극술은 항우울제에 반응이 불충분하거나 약물 부작용으로 약물 치료가 어려운 환자에게 대안적으로 고려할 수 있다.[4]

2. 불안장애

불안장애는 파킨슨병 환자의 약 30-40%에서 발생하며 범불안장애, 공황장애, 사회불안장애, 특정 공포증 등 다양한 형태로 나타난다.[28] 파킨슨병 환자에서 불안은 도파민성 신경회로의 기능 이상, 레보도파 혈중 농도 변동에 따른 오프 상태(off state) 및 이와 연관된 운동 증상 악화에 대한 두려움, 진행성 신경퇴행에 대한 심리적 반응 등 복합적인 기전에 의해 발생한다. 특히 오프 상태 시간과 연동된 불안은 파킨슨병 특이적인 현상으로 레보도파(levodopa) 혈중 농도가 낮아지는 시간대에 반복적으로 발생하는 공황 발작이나 불안 삽화로 나타난다. 불안은 약 50% 정도에서 우울증과 함께 동반되는 것으로 알려져 있다. 불안장애는 특히 보행동결 증상을 유발하여 낙상으로 이어지는 경우가 있어 독립적으로 삶의 질과 일상생활기능을 악화시키는 중요한 비운동 증상이다.

1) 진단 및 평가

불안 증상의 평가를 위해 다음 척도들이 사용된다. 파킨슨병불안척도(Parkinson Anxiety Scale, PAS)는 파킨슨병 특이적으로 개발된 척도로 지속성 불안, 삽화성 불안(오프 상태 불안 포함), 회피 행동의 세 하위 척도로 구성되어 파킨슨병 환자에서 불안 양상을 더 정확하게 반영한다.[29] 해밀턴불안평가척도(Hamilton Anxiety Rating Scale, HAMA), 벡불안척도(Beck Anxiety Inventory, BAI), 노인불안척도(Geriatric Anxiety Inventory, GAI) 등 역시 사용된다. 임상 현장에서 오프 상태 시간대와 불안 발생의 연관성을 확인하는 것이 치료 방향 결정에 매우 중요하다.

2) 치료

오프 상태와 연동된 불안이 확인된 경우 레보도파 용량 및 투약 간격 최적화, 도파민작용제(dopamine agonist) 또는 카테콜-O-메틸전이효소(catechol-O-methyltransferase)억제제 추가 등 파킨슨 약제를 조절하는 것이 우선이다.[4] SSRI 계열 항우울제는 우울증이 동반된 파킨슨병 환자의 불안 증상에서 임상적으로 고려할 수 있으나 파킨슨병 불안을 일차 평가변수로 한 무작위 대조 연구 근거는 제한적이다. 일부 비대조 연구 및 우울증 치료 연구의 이차 평가변수에서 시탈로프람, 파록세틴, 설트랄린의 불안 증상 개선 가능성이 보고되었다.[24] 부스피론(buspirone)은 파킨슨병 환자의 불안을 대상으로 한 소규모 RCT에서 증상 개선 가능성이 관찰되었으나 내약성 문제와 운동 증상 악화 가능성이 보고되어 신중한 사용이 필요하다.[30] 벤조디아제핀(benzodiazepine) 계열 약물은 단기간 사용은 가능하나 낙상 위험 증가, 인지기능 저하, 내성 및 의존성 위험으로 파킨슨병 환자에서 장기 사용은 권고하지 않는다.[31]

3. 정신행동 증상

파킨슨병에서 정신행동 증상은 환시, 착각, 망상, 생생한 꿈(vivid dreaming)을 포함하며 파킨슨병 환자의 약 20-40%에서 나타난다.[32] 환시(visual hallucination)가 가장 흔하며, 초기에는 누군가 곁에 있는 느낌으로 나타날 수 있고 점차 생생하고 복잡한 형태의 사람이나 동물이 보이는 특징적인 양상을 보인다. 환청은 드물게 나타난다. 망상은 주로 피해, 질투 망상으로 나타나며 병식이 소실되는 경우가 많다. 정신행동 증상은 도파민성 약물에 의해 유발 또는 악화될 수 있으며 질병 자체의 병리와도 관련이 있다. 파킨슨병 정신병(Parkinson's disease psychosis, PDP)의 발생은 인지장애 및 치매 진행의 위험인자이기도 하다. 환자가 이러한 증상을 치료진에게 숨기거나 병으로 인식하지 못하는 경우가 있어 적절한 조기 진단을 위해 임상가의 적극적인 병력 청취가 필요하다.

1) 진단 및 평가

PDP는 파킨슨병 확진 이후에 발생한 환각, 망상 등 정신병 증상이 있고 일정 기간 지속되거나 반복되며 섬망, 다른 정신질환, 약물, 독성 및 대사 이상으로 더 잘 설명되지 않을 때 진단한다.[33] 정신행동 증상의 평가를 위해 신경정신행동검사(Neuropsychiatric Inventory, NPI), 양성증상평가척도(Scale for the Assessment of Positive Symptoms, SAPS), 제1부 MDS-통합 파킨슨병척도(MDS-unified Parkinson Disease Rating Scale, MDS-UPDRS Part I) 항목들을 활용할 수 있는데, 파킨슨병 적응 단축형 SAPS-PD (9문항, 환각-망상 두 섹션)가 개발된 이후 파킨슨병에 특화된 SAPS-PD를 활용할 수 있으나 공식 한국어판을 위한 번안과 표준화가 필요하다.[34,35]

2) 치료

정신행동 증상의 치료는 먼저 원인이 되는 약물을 순차적으로 감량하거나 중단하는 것이 원칙이다. 항콜린제 → 아만타딘 → MAO-B억제제 → 도파민작용제 → 레보도파 순으로 감량을 고려하며 레보도파는 가장 마지막으로 감량을 검토한다.[36] 약물 조정 후에도 증상이 지속되면 항정신병 약물을 고려한다. 클로자핀(clozapine)은 PDP에서 가장 근거 수준이 높은 약물이나 무과립구증 위험으로 인해 정기적인 혈액 검사 감시가 필수이다.[37] 쿠에티아핀은 운동기능에 미치는 영향이 적어 임상에서 자주 사용되나 PDP에서의 RCT 근거는 제한적이다.[38] 피마반세린(pimavanserin)은 세로토닌2A수용체(5-hydroxytryptamine 2A receptor)역작용제(inverse agonist)로 미국에서 PDP 치료제로 승인되었으며 도파민수용체에 영향 없이 환각과 망상을 개선시키는 것으로 알려져 있으나 국내에는 도입되지 않았다.[39] 콜린에스터분해효소(choline esterase)억제제인 리바스티그민(rivastigmine)은 인지장애가 동반된 파킨슨병 환자에서 환각 감소에 효과가 있다는 보고가 있어 파킨슨병 치매(Parkinson's disease dementia, PDD)와 PDP가 동반된 경우 고려할 수 있다.[40]

인지장애

인지장애는 파킨슨병 환자에서 나타나는 가장 흔하면서도 중요한 비운동 증상 중 하나로 질병이 진행함에 따라 대다수의 환자에서 치매가 발생하는 것으로 알려져 있다.[41] 파킨슨병 환자에서 인지 장애는 기억력(memory), 주의력(attention), 실행기능(executive function), 언어(language), 시각 인지(visuo-cognition) 등 다양한 영역에 영향을 미친다.[42] 파킨슨병 인지장애는 정상 인지기능부터 경도인지장애(Parkinson's disease mild cognitive impairment, PD-MCI), PDD에 이르는 연속적인 스펙트럼으로 나타난다. 치매가 없는 파킨슨병 환자 중 약 20-30%가 PD-MCI를 보이며 전체 환자의 10-20% 정도는 파킨슨병 진단 시 이미 인지 저하가 나타나는 것으로 알려져 있다. PD-MCI 환자의 약 30%가 7년 이내에 치매로 진행한다.[43,44]

1. 진단 및 평가

파킨슨병 환자에서 PD-MCI와 치매의 진단은 MDS 태스크포스(Task Force) 권고에 따라 두 단계의 평가를 진행한다. 첫 번째 단계(Level I)는 전반적인 인지기능 상태 및 특정 인지과제 수행 능력을 평가하는 간이 선별 검사이며 두 번째 단계(Level II)는 실행기능, 주의력, 작업기억, 기억력, 시각 인지, 언어 등 최소 2가지 이상의 인지 영역을 심층적으로 평가하는 상

세한 신경심리 검사이다.[42,45]

PD-MCI의 첫 번째 단계 선별 검사로는 몬트리올인지평가(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)가 권고된다.[42] MoCA는 시공간/실행기능, 이름 대기, 기억력, 주의력, 언어, 추상적 사고, 지남력 등 다양한 인지 영역을 30점 만점으로 평가하며 총점 26점 미만을 이상으로 간주한다. 이 외에도 파킨슨병인지평가척도(Parkinson's disease-cognitive rating scale, PD-CRS), 파킨슨병결과척도-인지(scales for outcomes of Parkinson's disease-cognition, SCOPA-COG), 매티스치매평가척도(Mattis Dementia Rating Scale, MDRS)를 PD-MCI의 선별 검사로 이용할 수 있다. 간이정신상태검사(Mini-Mental State Examination, MMSE)는 초기 파킨슨병 환자에서 천장 효과(ceiling effect)와 낮은 민감도로 인해 PD-MCI 선별에는 유용하지 않으나 PDD의 첫 번째 단계 평가에는 사용 가능하다.[45] 첫 번째 단계 평가에서 MMSE 25점 이하를 인지장애의 참고 기준으로 사용하는데, PDD를 진단하기 위해서는 MMSE와 함께 시계그리기를 병행한다. 이 두 가지 평가에서 두 개 이상의 영역에서 장애가 있고 일상생활평가에서 인지로 인한 기능 저하가 있는 경우에 PDD 이외의 다른 원인의 치매를 배제하게 되면 PDD로 진단할 수 있다. 첫 번째 단계 평가에서 진단이 불확실하거나 임상 모니터링, 연구 및 임상시험 목적으로 인지 영역별 손상을 정밀하게 규명할 경우 두 번째 단계 평가에서 상세 신경심리 검사를 시행한다. 두 번째 단계 평가에서 상세 신경심리 검사는 각 인지 영역별로 최소 두 가지 이상의 검사를 시행하며 국내에서 표준화된 검사들을 활용할 수 있다. 주의력 및 처리속도 평가에는 선로잇기검사(trail making test, TMT) A형, 기호숫자양식검사(symbol digit modalities test, SDMT)가 사용된다. 실행기능 평가에는 TMT B형, 전두엽평가검사(frontal assessment battery, FAB), 위스콘신카드분류검사(Wisconsin Card Sorting Test, WCST) 축약판이 활용된다. 기억력 평가에는 서울언어학습검사(Seoul Verbal Learning Test, SVLT), 레이복합도형검사(Rey Complex Figure Test, RCFT), 지연 회상이 사용된다. 언어 평가에는 한국판 보스턴이름대기검사(Korean Boston Naming Test, K-BNT)와 의미 유창성(범주 유창성) 검사가 활용된다. 시각인지 평가에는 RCFT 모사, 선분방향판단검사(judgment of line orientation, JLO)가 사용된다. 이러한 종합적인 신경심리 검사는 임상신경심리사가 시행하는 것이 이상적이며, 결과 해석에 교육 수준과 연령에 따른 규준을 적용하는 것이 중요하다.

PD-MCI 진단에서 인지 저하의 정도는 연령 및 교육 수준에 따른 규준 점수 대비 1-2 표준편차(standard deviation) 이하로 정의된다. PD-MCI는 단일 영역 기억성(single-domain amnestic type), 단일 영역 비기억성(single-domain non-amnestic type), 다중 영역(multi-domain amnestic/non-amnestic type) 등 여러 아형으로 분류되며, 특히 다중 영역 PD-MCI는 PDD로의 진행 위험이 더 높은 것으로 알려져 있다.[44] 파킨슨병 인지장애에서는 실행기능, 주의력 및 시공간기능 저하가 비교적 흔하며, 이는 초기부터 기억력 저하가 두드러지는 알츠하이머병(Alzheimer disease)의 전형적인 인지장애 양상과는 구별되는 특징이다.[46]

국내에서 포괄적 두 번째 단계 신경심리 검사 배터리로는 서울신경심리검사(Seoul Neuropsychological Screening Battery, SNSB)가 가장 널리 사용된다.[47] 단 SNSB-dementia version (SNSB-D)의 공식 표준화 및 타당도 검증은 알츠하이머병과 경도인지장애 환자를 대상으로 이루어졌으며, PDD를 대상으로 한 별도의 한국어판 타당도 검증 연구는 현재까지 보고되지 않았다. 따라서 PDD 환자에 대한 두 번째 단계 평가 시 SNSB의 개별 소검사들(SVLT, RCFT, K-BNT, TMT, K-FAB 등)은 한국 규준에 따라 적용 가능하나 전체 배터리 점수에 대한 PDD 특이적 해석 기준이 없기 때문에 임상의의 경험적 판단이 필요하다.

2. 치료

PDD의 약물 치료에서 리바스티그민(rivastigmine)은 전반적 인지기능, 기억력, 언어 능력 및 주의력 등의 개선을 보여 현재 PDD 치료를 위해 일차적으로 권고되는 약물이다.[4,48] 리바스티그민은 경구 제제와 경피 패치 제형이 있다. 도네페질(donepezil)은 대규모 RCT에서 통계적 유의성은 제한적이었으나[49] 메타분석에서 콜린에스터분해효소억제제 전반의 유의미한 인지기능 개선 효과가 보고되었다.[50] 콜린에스터분해효소억제제

사용 시 서맥, 실신, 위장관 증상 등의 부작용을 감시해야 하며 투여 전 심전도 확인이 권장된다. 메만틴(memantine)은 일부 RCT에서 효과를 보였으나 일관성이 부족하여 PDD에서 권고되지 않는다.[51,52] 최근 베타-글루코세레브로시다제 샤페론인 암브록솔(ambroxol)의 2상 RCT에서는 PDD 환자의 유의미한 인지기능 개선 효과가 확인되지 않았다.[53] 인지장애가 동반된 파킨슨병 환자에서는 항콜린약물(트리헥시페니딜, 벤즈트로핀, 방광 과민증 치료제 중 항무스카린제 등)의 사용을 가능한 한 피하거나 최소화해야 한다.

현재까지 PD-MCI에 대해 승인된 약물 치료는 없으며 대부분의 RCT에서 유의미한 효과를 확인하지 못하였다.[4,41] 리바스티그민을 이용한 이중 맹검 연구에서 일차 목표인 전반적 인지기능 개선에는 도달하지 못하였으나 수행 기반 인지 기능 측정치에서 이차적 이득이 관찰되었다.[54] 도네페질과 메만틴을 이용한 연구에서도 유의미한 PD-MCI 개선은 확인되지 않았다.[55,56] 비약물 치료로는 인지 훈련(cognitive training)이 일부 인지기능 개선에 도움이 된다는 메타분석 결과가 있으나 근거 수준은 낮다.[57] 유산소 운동을 이용한 RCT에서 대조군 대비 전반적인 인지기능 개선 효과가 보고되었으며 운동 중단 6개월 후에도 효과가 유지되었다.[58] 이에 따라 규칙적인 운동을 비약물적 인지장애 관리에 적극 권장하는 것이 합리적이다.

자율신경장애

파킨슨병 환자에서 자율신경계 증상은 매우 흔하며 기립저혈압을 비롯한 심혈관계장애, 위장장애, 배뇨 및 성기능장애, 발한 및 체온조절장애 등 광범위한 영역에 걸쳐 나타난다. 고전적으로 파킨슨병의 자율신경계 이상은 진행성 파킨슨병에서 두드러지는 것으로 알려졌으나 근래 연구들은 초기 파킨슨병 환자 중 절반 이상이 기립 시 어지러움을 경험하며, 일부에서는 운동증상 발현 전이나 발현 1년 이내에 이미 기립저혈압이 동반됨을 보고하였다.[59] 이러한 자율신경계 비운동 증상들은 환자의 낙상 위험을 높이고 요로감염 등 합병증과 직결되며 후기 파킨슨병에서 인지장애와 함께 환자의 일상생활 주요 장애 및 요양시설 입소의 요인으로 작용한다. 파킨슨병 환자들이 자율신경계 증상을 파킨슨병에 의한 것으로 인식하지 못하는 경우가 많으므로 의료진이 구조화된 문진과 설문조사를 통해 확인하는 노력이 필요하다.

1. 진단 및 평가

자율신경계 증상 평가를 위해 자가 보고형 파킨슨병결과척도-자율신경(scales for outcomes in Parkinson's disease-autonomic, SCOPA-AUT)이 가장 널리 사용된다. SCOPA-AUT는 위장관, 비뇨기, 심혈관, 체온 조절/발한, 동공, 성기능 영역을 다루는 25문항 자가 보고 설문이며 파킨슨병 자율신경장애 평가에 특화되어 있다.[60] MDS 태스크 포스에서는 SCOPA-AUT, 복합자율신경증상척도(Composite Autonomic Symptoms Scale, COMPASS)를 제한점이 있으나 권고 가능한(recommended with limitation) 도구로 제시하였다.[61] 국내에서는 K-SCOPA-AUT 및 K-COMPASS-31이 개발되어 있으므로 사용이 가능하다.[62,63]

신경과 클리닉에서 시행하는 자율신경 검사는 주로 심혈관계 자율신경 검사에 한정된다. 심혈관 자율신경 검사로는 기립경사검사(head-up tilt test, HUTT)를 시행하여 기립 후 3분 이내 수축기혈압 >20 mmHg 또는 이완기혈압 >10 mmHg 감소 시 기립저혈압으로 진단하며, 3분 이후에 기준에 도달하면 지연 기립저혈압으로 진단한다.[64] 심호흡에 따른 심박수 변동(E:I ratio), 발살바수기(Valsalva maneuver), 기립 후 30:15 심박비(30:15 ratio) 등을 포함한 심혈관 자율반사 검사를 통해 부교감신경 및 교감신경 기능을 평가할 수 있다.[65] 발한기능 평가를 위해 정량발한축삭반사검사(quantitative sudomotor axon reflex test, QSART)와 체온조절발한검사(thermoregulatory sweat test, TST) 등을 시행할 수 있다.[64]

위장관계 평가는 증상별로 나누어 접근하는 것이 좋다. 변비의 경우 배변 빈도, Bristol stool form, 배변 시 과도한 힘주기, 불완전 배변감, 수지보조 여부, 변실금 여부를 확인하고 필요시 배변일지를 활용한다. 체중 감소, 토혈, 흑색변, 진행성 삼킴곤란, 빈혈 등의 증상이 있으면 기질적 질환 감별이 우선이다. 상부위장관 증상이나 레보도파 반응의 지연, 식후 복부팽만, 조기 포만감, 오심이 두드러지면 위배출 지연을 의심할 수 있다. 위장관장애의 경우 식도내압 검사 및 위배출 신티그래피 등을 할

수 있다. 2024년 제시한 합의안에서는 모든 병기에서 위장관 증상을 정기적으로 선별 검사하고 필요시 소화기내과 협진을 하도록 권고한다.[66]

배뇨장애에 평가는 빈뇨, 절박뇨, 야간뇨, 절박요실금 등의 저장장애(storage symptoms)와 배뇨 지연, 잔뇨감, 요저류 등의 배출장애(voiding symptoms)를 구분하는 것이 치료의 방향 설립에 중요하다. 국제전립선증상점수(International Prostate Symptom Score, IPSS), 배뇨일지(voiding diary), 배뇨 후 잔뇨량(post-void residual urine volume) 측정이 유용하다. 요로감염, 전립선비대, 골반장기탈출, 이뇨제 사용, 심부전 등 이차 원인을 함께 확인해야 한다. 증상이 복합적인 경우 요역동학 검사(urodynamic study)를 고려해야 하고, 비뇨의학과 협진이 필요하다.

2. 치료

1) 기립저혈압

치료를 위해 가장 먼저 해야 할 일은 악화 인자를 교정하는 것이다. 탈수, 빈혈 등의 전신 상태 점검과 더불어 항고혈압제, 이뇨제, 알파차단제 등 다른 질환의 치료를 위해 사용하는 약물의 용량을 점검하거나 만약 가능하다면 약제를 변경하는 것이 도움이 된다.

하루 2-3 L의 충분한 수분 섭취와 고염식(하루 소금 2-10 g)을 권장한다. 갑작스러운 기립 자세 회피, 기립 시 발 구르기 등 물리적 대응 동작을 교육하며 장시간 서 있기, 고온 환경, 과식 등 증상 유발 상황을 피하도록 지도한다. 압박스타킹(무릎 이상 길이)이나 복부 압박대가 도움이 될 수 있으나 파킨슨병 환자의 운동기능 저하로 착용이 어려운 경우가 많다.

약물 치료로는 대표적으로 플루드로코르티손(fludrocortisone)을 사용할 수 있으며 미네랄코르티코이드 작용을 통해 혈장 용량을 늘리는 효과가 있다. 투약 시 하지부종, 누운자세고혈압(supine hypertension), 저칼륨혈증(hypokalemia)에 주의해야 하며 심기능 평가 후 사용하는 것이 권장된다.[67] 미도드린(midodrine)은 알파1-수용체작용제로 말초 혈관 수축을 유도한다. 미도드린 복용 시 누운자세고혈압이 흔하며 심각할 수 있어 주의가 필요하다.[67] 드록시도파(droxidopa)는 노르에피네프린 전구체로 신경성 기립저혈압에 사용된다.[68] 피리도스티그민(pyridostigmine)은 콜린에스터분해효소억제제로 말초 교감신경 신호를 증폭시킨다.[69]

2) 위장관 자율신경장애

침흘림(sialorrhea)은 파킨슨병 환자의 70% 이상에서 발생하며 삼킴 빈도 감소와 구강근육기능 저하가 원인이다.[70] 글리코피롤레이트(glycopyrrolate), 이프라트로피움(ipratropium) 스프레이 또는 이하선/악하선에 대한 보틀리누스 독소 주사가 효과적이다.[66] 변비는 파킨슨병 환자의 60-80%에서 발생하며 전구기에서 발생할 수 있는 비운동 증상 중 하나이다.[71] 충분한 수분 섭취, 고섬유식, 규칙적 운동을 기본으로 하며 삼투성 완하제(macrogol, lactulose) 또는 자극성 완하제를 사용할 수 있다. 위배출 지연(gastroparesis)은 파킨슨병 환자의 약 70-100%에서 관찰되며 구역감, 조기 포만감, 식후 팽만감, 체중 감소로 나타난다. 위배출 지연은 레보도파의 흡수를 불규칙하게 만들어 운동 변동성을 악화시킬 수 있다.[72] 진단을 위해 방사성핵종 위 스캔(gastric scintigraphy)이 표준 검사로 사용된다. 치료에서는 소량씩 자주 식사하기, 식사 시간과 레보도파 복용 시간 조정 등을 먼저 고려해야 한다.[66] 약물 치료로는 국내 파킨슨병 환자를 대상으로 한 연구에서 DA-9701이 위배출 개선 가능성을 보였으나 국내 허가 적응증은 기능성 소화불량증이며 파킨슨병 위배출 지연 목적 사용은 허가 적응증 외 사용에 해당한다.[73] 돔페리돈(domperidone)은 말초 도파민 D2수용체길항제로 혈액뇌장벽 통과가 제한적이어서 중추신경계 부작용이 상대적으로 적지만 국내 허가 적응증은 오심과 구토 증상의 완화이며, QT간격 연장 및 부정맥 위험을 고려해야 한다.[74] 메토클로프라미드(metoclopramide)와 레보설피리드(levosulpiride)처럼 혈액뇌장벽을 통과하는 도파민수용체차단제는 파킨슨 증상을 악화시킬 수 있으므로 파킨슨병 환자에서는 사용을 피하는 것이 원칙이다.[75]

3) 배뇨장애

빈뇨, 절박뇨, 야간뇨, 절박요실금의 형태로 나타나는 저장장애가 파킨슨병에서는 가장 흔하다.[76,77] 치료 전 요로 감염, 전립선비대, 이뇨제 복용 여부, 심한 변비와 같은 이차 원인이 있

는 경우 이를 먼저 교정한다. 방광 훈련, 시간제 배뇨(timed voiding) 등과 같은 비약물 치료인 행동 치료가 약물 치료에 비해 열등하지 않아 우선 시도해 볼 수 있다.[78] 항무스카린제인 솔리페나신(solifenacin), 옥시부티닌(oxybutynin)을 사용할 수 있으나 항콜린 부작용(인지 저하, 변비, 구갈)에 주의한다.[79] 베타-3아드레날린수용체(β3-adrenoreceptor)작용제인 미라베그론(mirabegron)은 항콜린 부작용이 없어 고령 파킨슨병 환자에게 선호될 수 있다.[80] 약한 요줄기, 잔뇨감, 요저류와 같은 배출장애의 경우 우선 항콜린 효과가 있는 약물을 복용 여부를 주의 깊게 확인해야 한다. 이후 잔뇨량 측정과 요역동학 검사를 통하여 배뇨근 과활동성의 동반 여부와 관계없이 유의미한 방광 출구 폐색을 확인한다.[81] 방광 출구 폐색이 객관적으로 확인된 경우 수술을 고려할 수 있으며 탐스로신(tamsulosin)과 같은 알파-1아드레날린 수용체(α1-adrenoreceptor)차단제를 시도해 볼 수 있으나 비뇨의학과 전문 진료를 권장한다.[82]

수면장애

파킨슨병 환자에서 수면장애는 대표적인 비운동 증상 중 하나로 수면 구조(sleep architecture)의 손상에 따른 수면 개시 및 수면유지장애, 주간과다졸림증, 램수면행동장애 등 매우 다양한 양상으로 나타난다. 이 중 램수면행동장애와 주간과다졸림증은 대표적인 파킨슨병의 전구기 증상이다. 수면장애는 파킨슨병 진단 후 약 5년이 지나면 70% 이상의 환자에서 겪게 되는 것으로 알려져 있다.[83,84] 수면장애로 악화된 수면의 질은 인지기능 저하와 더불어 일상생활에 부정적 영향을 끼치며 파킨슨병 환자의 삶의 질 저하와 질병 가속화에 기여한다.[85] 대부분의 환자들은 수면장애를 파킨슨병에 의한 것으로 인식하지 못하는 경우가 많아 덜 보고하는 경향이 있어 적극적인 병력 청취와 평가가 필요하다

1. 진단 및 평가

파킨슨병 환자의 수면장애 평가는 환자와 보호자를 대상으로 한 구조화된 병력 청취가 필수적이다. 수면 개시 및 유지의 어려움, 주간과다졸림증, 램수면 중 이상 행동, 야간 빈뇨와 통증, 야간 운동 증상 악화, 카페인 또는 알코올 섭취 등 수면에 영향을 줄 수 있는 요인을 포괄적으로 확인해야 한다. 파킨슨병에서 추천되는 수면장애 설문 도구로는 파킨슨병수면척도-2 (Parkinson's Disease Sleep Scale-2, PDSS-2), 파킨슨병결과척도-수면(SCOPA-Sleep), 엡워스졸림척도(Epworth Sleepiness Scale, ESS), 피츠버그수면질지수(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)이며 한국어판이 모두 개발되어 있다.[86-90]

렘수면행동장애는 수면다원 검사(polysomnography)로 확진해야 하나 임상 현장에서는 먼저 선별 검사 도구로 임상 진단하는 경우가 많다. 렘수면행동장애선별설문지(rapid eye movement sleep behavior disorder screening questionnaire, RBDSQ)는 10문항으로 구성된 자가 보고형 도구로 한국어판(RBDSQ-K)이 국내에서 검증되었다.[91,92] 렘수면행동장애 단일문항선별검사(rapid eye movement sleep behavior disorder single-question screen, RBD1Q)가 간단한 예/아니오 답변으로 구성되어 외래에서 일차적으로 활용하기 적합한 신속 질문지이나 한국어판 검증은 이루어지지 않았다.[93] 이들 선별 설문지에서 양성이 의심되는 경우 수면다원 검사를 통한 확진을 진행하며 수면다원 검사에서 렘수면무긴장증소실(rapid eye movement sleep without atonia, RWA)의 확인이 진단 핵심이므로 수면다원 검사가 반드시 필요하지만 국내에서 아직 렘수면행동장애에서는 급여 적용이 되지 않아 현실적으로 모든 렘수면행동장애가 의심되는 파킨슨병 환자에게 처방하기에는 제한이 있다.[94]

2. 치료

1) 불면증

불면증은 파킨슨병 환자에서 가장 흔하게 발생하는 수면장애 증상으로 잠들기 어려움, 수면 유지의 어려움, 이른 새벽에 잠에서 깨는 증상을 포함한다. 파킨슨병 환자에서 불면증은 야간 운동완만, 근긴장이상증, 수면 중 떨림 등의 운동 증상과 함께 불안, 우울, 환각, 야간뇨와 같은 비운동 증상에 의해서도 유발된다.[95] 치료에서 로피니롤(ropinirole)과 로티고틴(rotigotine)과 같은 도파민작용제의 서방형 제제가 야간 운동

증상 억제를 통해 수면의 질을 호전시키는 효과가 있다.[96,97] 멜라토닌(melatonin)은 주관적인 수면 질을 개선하고 수면-각성 주기의 교란을 완화하는 효과를 보여 PDSS 점수 개선을 확인한 RCT가 보고되었다.[98,99] 라사길린을 비롯한 MAO-B억제제는 수면다원 검사상 수면 구조 개선이 보고되었다.[100] 비약물 치료로는 빛 자극 치료(광치료)가 수면 및 주간졸음 개선에 효과가 있으며[101] 규칙적인 운동이 수면의 질을 개선시킨다는 RCT 근거가 있다.[102]

2) 주간과다졸림증

주간과다졸림증은 충분한 수면 시간에도 불구하고 주간에 잠에 빠지는 경향이 증가하는 상태로 파킨슨병 환자의 절반 이상에서 나타난다.[103] 도파민작용제는 주간과다졸림증의 주요 원인이 될 수 있으며, 특히 갑작스럽게 잠에 빠지는 수면발작(sleep attack)을 유발할 수 있어 운전 등 위험 상황에서 각별한 주의가 필요하다.[104]

치료에서는 먼저 수면 위생을 개선하고 야간 수면의 질을 향상시키는 것이 우선이다. 모다피닐(modafinil)은 메타분석에서 주관적 주간졸음 개선 효과가 보고되었으나 객관적 지표 개선은 제한적이어서 사용 가능하나 근거는 불분명하다.[105] 카페인 복용이 일부 연구에서 주간졸음 개선 경향을 보였으나 임상적 유의성은 미확인이다.[105] 솔리암페톨(solriamfetol)이 소규모 연구에서 효과가 보고되었으나 추가 연구가 필요하다.[106]

3) 렘수면행동장애

렘수면행동장애는 렘수면 중 근긴장도 소실이 이루어지지 않아 꿈 내용을 행동으로 표출하는 수면장애이다.[107] 파킨슨병의 중요한 전구 증상으로 특발 렘수면행동장애 환자의 80-90%가 수십 년 내에 알파-시누클레인병증(파킨슨병, 루이소체치매, 다계통위축증)으로 이행한다.[108] 환자는 꿈 내용과 연관된 고함치기, 팔다리 움직임, 낙상 등의 행동을 보이며 보호자나 동침자에게 상해를 입히는 경우도 있다.

치료에서는 침실 환경의 안전 확보가 우선이다. 클로나제팜과 속방형 멜라토닌은 파킨슨병에 동반된 렘수면행동장애에서 조건부로 권고된다.[109] 다만 파킨슨병 환자를 대상으로 한 클로나제팜 및 서방형 멜라토닌의 소규모 위약대조시험에서는 유의한 효과가 확인되지 않아 치료 반응과 부작용을 개별적으로 평가해야 한다.[110,111]

통증 및 피로

1. 통증

1) 진단 및 평가

파킨슨병 환자에서 통증은 매우 흔하며 약 30-80%에서 만성 통증을 호소한다.[112] 파킨슨병 환자들은 저림, 쑤심, 찌르는 듯한 느낌 혹은 뜨거운 느낌과 같은 다양한 표현으로 통증을 호소하며, 때로는 매우 모호하게 설명하는 경우가 있다. 이러한 통증이 파킨슨병에 의한 것으로 인지하지 못하는 경우가 많아 신경과 의사가 통증을 놓치는 경우가 발생하므로 세심한 주의가 필요하다.[112] 파킨슨병에서 통증의 평가는 먼저 해당 통증이 파킨슨병과 관련 있는지를 판별하는 것에서 시작한다. 통증이 파킨슨병 발병 시기와 일치하거나 파킨슨병 발병과 함께 통증이 악화되거나 오프 상태 동안 통증이 존재하거나 도파민 치료에 통증이 경감하는 경우, 도파민 과다 시 통증이 나타나는 경우 파킨슨병 관련 통증으로 정의한다.[113] 가장 많이 사용되는 통증 평가 도구는 킹스파킨슨병통증척도(King's Parkinson's Disease Pain Scale, KPPS)로 7개 영역(근골격계, 만성, 야간, 동요 관련, 구강안면, 불쾌감, 신경근성)의 통증 빈도와 강도를 평가한다.[113] 파킨슨병 통증 분류 체계(Parkinson's Disease Pain Classification System, PD-PCS)는 파킨슨병 관련 통증과 무관한 통증을 구별하고, 세 가지 기전(침해수용성, 신경병성, 신경가소성)에 따라 분류한다.[114]

2) 치료

파킨슨병 관련 통증에 대한 치료는 도파민 오프 상태 관련 통증인지를 확인하고 도파민 치료를 최적화하는 것이 우선이다.[4] 레보도파는 소규모 연구에서 온 상태(on-state)에서의 통증 감소 효과가 보고되었다.[115] 도파민작용제인 로티고틴은 통증 개선 효과가 일부 보고되었다.[116] MAO-B억제제인 사피나미드는 운동동요 환자에서 통증을 일부 개선시키는 효과를 보였으나 진통 효과는 불분명하다.[117,118] 아편유사제(opioid)인 지속형

옥시코돈-날록손(oxycodone-naloxone)은 일부 연구에서 근골격계 통증 감소를 보였으나 다른 연구에서는 효과가 명확하지 않았다.[119] SNRI인 둘록세틴(duloxetine)은 신경가소성 통증에 대한 연구에서 혼재된 결과를 보였다.[120,121] 비약물 치료로는 걷기와 스트레칭 등 신체활동이 통증 호전에 도움이 되며 물리 치료, 작업 치료, 반복경두개자기자극술 등이 연구되고 있다.[122]

파킨슨병에서 오프 상태 기간 동안의 근긴장이상(dystonia)은 통증의 중요한 원인이다. 특히 이른 아침에 발생하는 발 근긴장이상(early morning foot dystonia)이 특징적이며 첫 레보도파 투여 전 오프 상태에서 발생하는 고통스러운 발 뒤틀림으로 나타난다.[123] 이는 도파민 부족 상태에서 바닥핵(basal ganglia) 회로의 과활성화로 인한 불수의적 근수축이다. 치료로는 취침 전 서방형 레보도파 추가, 이른 아침 속효성 레보도파의 조기 투여, 도파민작용제 야간 투여가 도움이 될 수 있다. 국소적인 근긴장이상에 대해서는 보틀리누스독소 주사가 효과적이다.[124] 중추 파킨슨병 통증(central Parkinsonian pain)은 명확한 말초 원인 없이 파킨슨병 자체의 중추 감각 처리 이상으로 발생하는 통증으로 흔히 오프 상태에서 발생하는 이상하거나 불쾌한 느낌, 화끈거림, 저림 등으로 표현된다. 이 경우 도파민 치료 최적화가 우선이며, 증상 지속 시 트라마돌(tramadol)이나 TCA가 보조 치료로 사용될 수 있다.[125]

2. 피로

피로는 파킨슨병 환자의 약 40-60%에서 나타나는 흔한 비운동 증상으로 운동 후 발생하는 일반적인 피로와 달리 활동과 무관하게 지속적으로 나타나는 지치고 기력이 없는 느낌을 특징으로 한다.[126] 피로는 파킨슨병의 전구기부터 나타날 수 있으며 독립적으로 환자의 삶의 질에 영향을 미친다. 피로는 우울증, 수면장애, 무감동과 임상적으로 유사할 수 있어 이들과의 감별이 중요하다. 피로의 병태생리는 아직 명확하지 않으나 도파민성 및 세로토닌성 신경회로의 이상, 시상하부-뇌하수체-부신축의 기능 이상 등이 관여하는 것으로 알려져 있다. 파킨슨병에서 피로 평가를 위한 도구로는 파킨슨병피로척도(Parkinson Fatigue Scale, PFS-16)가 파킨슨병 특이적으로 개발된 16문항의 자가 보고형 설문지이며 피로중증도척도(fatigue severity scale, FSS)는 다양한 신경계 질환에서 검증된 9문항 척도이다.[126] MDS 태스크 포스는 FSS를 파킨슨병 피로의 권고 평가 도구로 제시하였다.[126]

파킨슨병 피로의 임상 평가에서 중요한 것은 피로를 유발하는 다른 원인들을 먼저 배제하는 것이다. 수면장애(불면증, 수면무호흡증, 주간과다졸림증)가 피로의 원인이 되는 경우가 흔하며, 이 경우 수면장애를 먼저 치료하면 피로가 개선될 수 있다. 우울증과 무감동 역시 피로처럼 느껴질 수 있어 감별이 필요하다. 우울증에서의 피로는 기분 저하, 죄책감, 불쾌감을 동반하는 반면 무감동에서는 정서적 고통 없이 동기 저하와 무관심이 두드러진다. 파킨슨병 약물 자체도 피로를 유발하거나 악화시킬 수 있으며, 특히 도파민작용제, 베타차단제, 일부 항우울제가 주의 대상이다. 갑상샘기능저하증, 빈혈, 비타민D 결핍 등 내과 원인도 배제해야 한다.

파킨슨병 피로에 대한 명확한 약물 치료 근거는 부족하다. 도파민성 약물 최적화가 우선이며 메틸페니데이트(methylphenidate)가 일부 연구에서 피로 개선에 효과가 있다고 보고되었다.[127] 라사길린(rasagiline)도 피로 증상 개선 효과가 일부 연구에서 보고되었다.[128] 파킨슨병 피로에 대한 비약물 치료로 규칙적인 유산소 운동이 가장 근거 있는 비약물 치료로 권고된다.[129] 주 3-5회, 30-60분의 중등도 강도 유산소 운동(걷기, 자전거 타기, 수영 등)이 권장되며 개인의 신체 능력과 안전을 고려한 맞춤형 운동 프로그램이 필요하다. 에너지 보전 기법(energy conservation techniques)과 피로 관리도 도움이 된다. 에너지 보존 기법으로는 활동의 우선순위 설정, 적절한 휴식 시간 배치, 보조 도구 활용 등이 포함된다.

결 론

파킨슨병의 비운동 증상은 운동 증상과 마찬가지로 환자의 일상생활기능과 삶의 질에 매우 큰 영향을 미치며 체계적이고 적극적인 관리가 필요하다. 임상 현장에서는 각 비운동 증상에 대한 적절한 평가 도구를 사용하여 증상을 조기에 발견하고 근거 중심의 치료를 개별화하여 적용하는 것이 중요하다. 비운동 증상은 단순히 개별 증상의 집합이 아니라 상호 연관되어 있으

며 한 증상이 다른 증상을 악화시키는 경우가 많다. 예를 들어 수면장애는 인지기능과 기분에 영향을 미치고 통증과 자율신경장애는 수면의 질을 저하시키며 우울증과 불안은 피로 및 통증 인식에 영향을 준다. 따라서 파킨슨병 비운동 증상의 관리는 단편적 접근이 아닌, 종합적이고 통합적인 시각으로 이루어져야 한다.

비운동 증상의 다양성과 복잡성을 고려할 때 신경과 전문의를 중심으로 정신건강의학과, 비뇨의학과, 소화기내과 등이 참여하는 다학제 접근이 최적의 치료 결과를 가져온다. 환자와 보호자 교육을 통해 비운동 증상을 스스로 인식하고 보고할 수 있도록 역량을 강화하는 것도 임상 관리의 중요한 부분이다. 향후 파킨슨병 비운동 증상의 병태생리에 대한 이해가 심화되고 새로운 치료법이 개발됨에 따라 더욱 효과적인 비운동 증상 관리가 가능해질 것으로 기대된다.

REFERENCES

1. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet* 2021;397:2284-2303.
2. Schapira AH, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci* 2017;18:435-450.
3. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006;5:235-245.
4. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez Lloret S, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease - an evidence-based medicine review. *Mov Disord* 2019;34:180-198.
5. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1600-1611.
6. Heinzel S, Berg D, Gasser T, Chen H, Yao C, Postuma RB. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2019;34:1464-1470.
7. Menozzi E, Schapira AH, Borghammer P. The gut-brain axis in Parkinson disease: emerging concepts and therapeutic implications. *Mov Disord Clin Pract* 2025;12:904-916.
8. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: results from an international pilot study. *Mov Disord* 2007;22:1901-1911.
9. Koh SB, Kim JW, Ma HI, Ahn TB, Cho JW, Lee PH, et al. Validation of the Korean-version of the nonmotor symptoms scale for Parkinson's disease. *J Clin Neurol* 2012;8:276-283.
10. van Wamelen DJ, Martinez-Martin P, Weintraub D, Schrag A, Antonini A, Falup-Pecurariu C, et al. The non-motor symptoms scale in Parkinson's disease: validation and use. *Acta Neurol Scand* 2021;143:3-12.
11. Chaudhuri KR, Schrag A, Weintraub D, Rizos A, Rodriguez-Blazquez C, Mamikonyan E, et al. The Movement Disorder Society nonmotor rating scale: initial validation study. *Mov Disord* 2020;35:116-133.
12. Romenets SR, Wolfson C, Galatas C, Pelletier A, Altman R, Wadup L, et al. Validation of the non-motor symptoms questionnaire (NMS-Quest). *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:54-58.
13. Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:183-189.
14. Fang F, Xu Q, Park Y, Huang X, Hollenbeck A, Blair A, et al. Depression and the subsequent risk of Parkinson's disease in the NIH-AARP diet and health study. *Mov Disord* 2010;25:1157-1162.
15. Marsh L. Depression and Parkinson's disease: current knowledge. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13:409.
16. Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AF, McDonald WM, Starkstein S, et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2007;22:1077-1092.
17. Torbey E, Pachana NA, Dissanayaka NN. Depression rating scales in Parkinson's disease: a critical review updating recent literature. *J Affect Disord* 2015;184:216-224.
18. Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieuvre C, Massey D, Rascol O, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:573-580.
19. Peña E, Borrué C, Mata M, Martínez-Castrillo JC, Alonso-Canovas A, Chico JL, et al. Impact of safinamide on depressive symptoms in Parkinson's disease patients (SADness-PD study): a multicenter retrospective study. *Brain Sci* 2021;11:232.
20. Wermuth L, Sørensen P, Timm S, Christensen B, Utzon N, Boas J, et al. Depression in idiopathic Parkinson's disease treated with citalopram: a placebo-controlled trial. *Nord J Psychiatry* 1998;52:163-169.
21. Antonini A, Tesei S, Zecchinelli A, Barone P, De Gaspari D, Canesi M, et al. Randomized study of sertraline and low-dose amitriptyline in patients with Parkinson's disease and depression: effect on quality of life. *Mov Disord* 2006;21:1119-1122.
22. Devos D, Dujardin K, Poirot I, Moreau C, Cottencin O, Thomas P, et al. Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2008;23:850-857.
23. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark M, Gara M, Buyske S, et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology* 2009;72:886-892.
24. Richard IH, McDermott MP, Kurlan R, Lyness JM, Como PG, Pearson N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology* 2012;78:1229-1236.
25. Broen M, Leentjens A, Köhler S, Kuijf M, McDonald W, Richard I. Trajectories of recovery in depressed Parkinson's disease patients treated with paroxetine or venlafaxine. *Parkinsonism Relat Disord*

2016;23:80-85.
26. Health Insurance Review & Assessment Service. Questions and answers regarding reimbursement criteria for antidepressants including SSRIs. [online] [cited 2026 May 29]. Available from: https://www.hira.or.kr/rc/drug/insuadtcrtr/bbsView.do?isPopupYn=Y&pgmid=HIRAA030069000400&brdScnBltNo=4&brdBltNo=52302&isPopupYn=Y.
27. Dobkin RD, Menza M, Allen LA, Gara MA, Mark MH, Tiu J, et al. Cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson's disease: a randomized, controlled trial. *Am J Psychiatry* 2011;168:1066-1074.
28. Dissanayaka NN, Sellbach A, Matheson S, O'Sullivan JD, Silburn PA, Byrne GJ, et al. Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Mov Disord* 2010;25:838-845.
29. Leentjens AF, Dujardin K, Pontone GM, Starkstein SE, Weintraub D, Martinez-Martin P. The Parkinson Anxiety Scale (PAS): development and validation of a new anxiety scale. *Mov Disord* 2014;29:1035-1043.
30. Schneider RB, Auinger P, Tarolli CG, Iourinets J, Gil-Díaz MC, Richard IH. A trial of buspirone for anxiety in Parkinson's disease: safety and tolerability. *Parkinsonism Relat Disord* 2020;81:69-74.
31. Chen JJ, Marsh L. Anxiety in Parkinson's disease: identification and management. *Ther Adv Neurol Disord* 2014;7:52-59.
32. Friedman JH. Parkinson's disease psychosis 2010: a review article. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:553-560.
33. Taddei RN, Cankaya S, Dhaliwal S, Chaudhuri KR. Management of psychosis in Parkinson's disease: emphasizing clinical subtypes and pathophysiological mechanisms of the condition. *Parkinsons Dis* 2017;2017:3256542.
34. Fernandez HH, Aarsland D, Fénelon G, Friedman JH, Marsh L, Tröster AI, et al. Scales to assess psychosis in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2008;23:484-500.
35. Voss T, Bahr D, Cummings J, Mills R, Ravina B, Williams H. Performance of a shortened scale for assessment of positive symptoms for Parkinson's disease psychosis. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:295-299.
36. Poewe W. Psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18 Suppl 6:S80-S87.
37. Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1999;340:757-763.
38. Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, Friedman JH. Quetiapine for psychosis in Parkinson's disease versus dementia with Lewy bodies. *J Clin Psychiatry* 2002;63:513-515.
39. Cummings J, Isaacson S, Mills R, Williams H, Chi-Burris K, Corbett A, et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014;383:533-540.
40. Weintraub D, Somogyi M, Meng X. Rivastigmine in Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia: an ADAS-cog factor analysis. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2011;26:443-449.
41. Aarsland D, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Ffytche DH, Weintraub D, et al. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2017;13:217-231.
42. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord* 2012;27:349-356.
43. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology* 2010;75:1062-1069.
44. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B, et al. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord* 2011;26:1814-1824.
45. 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. *Mov Disord* 2007;22:2314-2324.
46. Kalbe E, Rehberg SP, Heber I, Kronenbuerger M, Schulz JB, Storch A, et al. Subtypes of mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: evidence from the LANDSCAPE study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:1099-1105.
47. Ryu HJ, Yang DW. The Seoul neuropsychological screening battery (SNSB) for comprehensive neuropsychological assessment. *Dement Neurocogn Disord* 2023;22:1-15.
48. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2509-2518.
49. Dubois B, Tolosa E, Katzenschlager R, Emre M, Lees AJ, Schumann G, et al. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study. *Mov Disord* 2012;27:1230-1238.
50. 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. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:135-143.
51. Aarsland D, Ballard C, Walker Z, Bostrom F, Alves G, Kossakowski K, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2009;8:613-618.
52. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, Destée A, Tolosa E, Kutzelnigg A, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:969-977.
53. Silveira CRA, Coleman KKL, Borron K, Tirona RG, Rupar CA, Zou G, et al. Ambroxol as a treatment for Parkinson disease dementia: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2025;82:797-807.
54. Mamikonyan E, Xie SX, Melvin E, Weintraub D. Rivastigmine for mild cognitive impairment in Parkinson disease: a placebo-controlled study. *Mov Disord* 2015;30:912-918.
55. Baik K, Kim SM, Jung JH, Lee YH, Chung SJ, Yoo HS, et al. Donepezil for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Sci Rep* 2021;11:4734.
56. Kawashima S; RCIP-Nagoya Study Group; Matsukawa N. Memantine for the patients with mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a pharmacological fMRI study. *BMC Neurol* 2022;22:175.

57. Orgeta V, McDonald KR, Poliakoff E, Hindle JV, Clare L, Leroi I. Cognitive training interventions for dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;2:CD011961.
58. Avenali M, Picascia M, Tassorelli C, Sinforiani E, Bernini S. Evaluation of the efficacy of physical therapy on cognitive decline at 6-month follow-up in Parkinson disease patients with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Aging Clin Exp Res* 2021;33:3275-3284.
59. Malek N, Lawton MA, Grosset KA, Bajaj N, Barker RA, Burn DJ, et al. Autonomic dysfunction in early Parkinson's disease: results from the United Kingdom tracking Parkinson's study. *Mov Disord Clin Pract* 2017;4:509-516.
60. Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord* 2004;19:1306-1312.
61. Pavy-Le Traon A, Amarenco G, Duerr S, Kaufmann H, Lahrmann H, Shaftman SR, et al. The Movement Disorders task force review of dysautonomia rating scales in Parkinson's disease with regard to symptoms of orthostatic hypotension. *Mov Disord* 2011;26:1985-1992.
62. Kim JY, Song IU, Koh SB, Ahn TB, Kim SJ, Cheon SM, et al. Validation of the Korean version of the scale for outcomes in Parkinson's disease-autonomic. *J Mov Disord* 2017;10:29-34.
63. Ahn JH, Seok JM, Park J, Jeong H, Kim Y, Song J, et al. Validation of the Korean version of the Composite Autonomic Symptom Scale 31 in patients with Parkinson's disease. *PLoS One* 2021;16:e0258897.
64. Park KH, Sohn EH. Interpretation of autonomic function test. *J Korean Neurol Assoc* 2021;39:61-67.
65. Kang YJ, Lee SW, Park JH, Lee TK. Evaluation of autonomic dysfunction in Parkinson disease by cardiovascular autonomic indexes. *J Korean Neurol Assoc* 2015;33:282-287.
66. Safarpour D, Stover N, Shprecher DR, Hamedani AG, Pfeiffer RF, Parkman HP, et al. Consensus practice recommendations for management of gastrointestinal dysfunction in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2024;124:106982.
67. Lahrmann H, Cortelli P, Hilz M, Mathias CJ, Struhal W, Tassinari M. EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. *Eur J Neurol* 2006;13:930-936.
68. Hauser RA, Isaacson S, Lisk JP, Hewitt LA, Rowse G. Droxidopa for the short-term treatment of symptomatic neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson's disease (nOH306B). *Mov Disord* 2015;30:646-654.
69. Singer W, Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, Suarez GA, Klein CM, Hines S, et al. Pyridostigmine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension. *Arch Neurol* 2006;63:513-518.
70. Srivanitchapoom P, Pandey S, Hallett M. Drooling in Parkinson's disease: a review. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:1109-1118.
71. Edwards LL, Quigley EM, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: frequency and pathophysiology. *Neurology* 1992;42:726-732.
72. Djaldetti R, Baron J, Ziv I, Melamed E. Gastric emptying in Parkinson's disease: patients with and without response fluctuations. *Neurology* 1996;46:1051-1054.
73. Choi JH, Lee JY, Cho JW, Koh SB, Yang YS, Yoo D, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of DA-9701 in Parkinson's disease: PASS-GI study. *Mov Disord* 2020;35:1966-1976.
74. Januel E, Corvol JC, Remy P, Meissner WG, Thiriez C, Lanore A, et al. Use and misuse of domperidone in patients living with Parkinson disease in France. *Fundam Clin Pharmacol* 2025;39:e70002.
75. Shin HW, Chung SJ. Drug-induced parkinsonism. *J Clin Neurol* 2012;8:15-21.
76. McDonald C, Winge K, Burn DJ. Lower urinary tract symptoms in Parkinson's disease: prevalence, aetiology and management. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;35:8-16.
77. Sakakibara R, Tateno F, Yamamoto T, Uchiyama T. Urological dysfunction in synucleinopathies: epidemiology, pathophysiology and management. *Clin Auton Res* 2018;28:83-101.
78. Vaughan CP, Morley JF, Lehosit J, McGwin G, Muirhead L, Khakharia A, et al. Behavioral compared with drug therapy for overactive bladder symptoms in Parkinson disease: a randomized noninferiority trial. *JAMA Neurol* 2025;82:925-931.
79. Madan A, Ray S, Burdick D, Agarwal P. Management of lower urinary tract symptoms in Parkinson's disease in the neurology clinic. *Int J Neurosci* 2017;127:1136-1149.
80. Saraf U, Batla A, Sakakibara R, Panicker JN. The impact of polypharmacy on management of lower urinary tract symptoms in Parkinson's disease. *Drugs Aging* 2023;40:909-917.
81. Yeo L, Singh R, Gundeti M, Barua JM, Masood J. Urinary tract dysfunction in Parkinson's disease: a review. *Int Urol Nephrol* 2012;44:415-424.
82. Fowler CJ. Update on the neurology of Parkinson's disease. *Neurourol Urodyn* 2007;26:103-109.
83. Xu Z, Anderson KN, Saffari SE, Lawson RA, Chaudhuri KR, Brooks D, et al. Progression of sleep disturbances in Parkinson's disease: a 5-year longitudinal study. *J Neurol* 2021;268:312-320.
84. Dodet P, Houot M, Leu-Semenescu S, Corvol JC, Lehéricy S, Mangone G, et al. Sleep disorders in Parkinson's disease, an early and multiple problem. *NPJ Parkinsons Dis* 2024;10:46.
85. Iranzo A, De Cock VC, Fantini ML, Pérez-Carbonell L, Trotti LM. Sleep and sleep disorders in people with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2024;23:925-937.
86. Högl B, Arnulf I, Comella C, Ferreira J, Iranzo A, Tilley B, et al. Scales to assess sleep impairment in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2010;25:2704-2716.
87. Cho YW, Lee JH, Son HK, Lee SH, Shin C, Johns MW. The reliability and validity of the Korean version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath* 2011;15:377-384.
88. Sohn SI, Kim DH, Lee MY, Cho YW. The reliability and validity of the Korean version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Breath* 2012;16:803-812.
89. Sung YH, Kim HJ, Koh SB, Kim JS, Kim SJ, Cheon SM, et al. Validation of the Korean version of the Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Sleep. *J Korean Med Sci* 2018;33:e14.
90. Yang HJ, Kim HJ, Koh SB, Kim JS, Ahn TB, Cheon SM, et al. Subtypes of sleep disturbance in Parkinson's disease based on the cross-culturally validated Korean version of Parkinson's Disease Sleep Scale-2. *J Clin Neurol* 2020;16:66-74.

91. Lam SP, Li SX, Zhang J, Wing YK. Development of scales for assessment of rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD). *Sleep Med* 2013;14:734-738.
92. Lee SA, Paek JH, Han SH, Ryu HU. The utility of a Korean version of the REM sleep behavior disorder screening questionnaire in patients with obstructive sleep apnea. *J Neurol Sci* 2015;358:328-332.
93. Postuma RB, Arnulf I, Högl B, Iranzo A, Miyamoto T, Dauvilliers Y, et al. A single-question screen for rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter validation study. *Mov Disord* 2012;27:913-916.
94. Byun JI, Shin WC. Recent update on treatment and management of rapid eye movement sleep behavior disorder. *J Korean Neurol Assoc* 2021;39:68-74.
95. Diederich NJ, McIntyre DJ. Sleep disorders in Parkinson's disease: many causes, few therapeutic options. *J Neurol Sci* 2012;314:12-19.
96. Pahwa R, Stacy MA, Factor SA, Lyons KE, Stocchi F, Hersh BP, et al. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2007;68:1108-1115.
97. Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, Fine J, Nikl J, Honczarenko K, et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord* 2011;26:90-99.
98. Ahn JH, Kim M, Park S, Jang W, Park J, Oh E, et al. Prolonged-release melatonin in Parkinson's disease patients with a poor sleep quality: a randomized trial. *Parkinsonism Relat Disord* 2020;75:50-54.
99. Sugumaran R, Sai Krishna KS, Saibaba J, Narayan SK, Sandhiya S, Rajeswari M. Melatonin on sleep in Parkinson's disease: a randomized double blind placebo controlled trial. *Sleep Med* 2024;124:502-509.
100. Schrempf W, Fauser M, Wienecke M, Brown S, Maaß A, Ossig C, et al. Rasagiline improves polysomnographic sleep parameters in patients with Parkinson's disease: a double-blind, baseline-controlled trial. *Eur J Neurol* 2018;25:672-679.
101. Videnovic A, Klerman EB, Wang W, Marconi A, Kuhta T, Zee PC. Timed light therapy for sleep and daytime sleepiness associated with Parkinson disease: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2017;74:411-418.
102. Amara AW, Wood KH, Joop A, Memon RA, Pilkington J, Tuggle SC, et al. Randomized, controlled trial of exercise on objective and subjective sleep in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2020;35:947-958.
103. Feng F, Cai Y, Hou Y, Ou R, Jiang Z, Shang H. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2021;85:133-140.
104. Zhu K, van Hilten JJ, Marinus J. Course and risk factors for excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;24:34-40.
105. Rodrigues TM, Castro Caldas A, Ferreira JJ. Pharmacological interventions for daytime sleepiness and sleep disorders in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;27:25-34.
106. Videnovic A, Amara AW, Comella C, Schweitzer PK, Emsellem H, Liu K, et al. Solriamfetol for excessive daytime sleepiness in parkinson's disease: phase 2 proof-of-concept trial. *Mov Disord* 2021;36:2408-2412.
107. St Louis EK, Boeve BF. REM sleep behavior disorder: diagnosis, clinical implications, and future directions. *Mayo Clin Proc* 2017;92:1723-1736 .
108. Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med* 2013;14:744-748.
109. Howell M, Avidan AY, Foldvary-Schaefer N, Malkani RG, During EH, Roland JP, et al. Management of REM sleep behavior disorder: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med* 2023;19:759-768.
110. Shin C, Park H, Lee WW, Kim HJ, Kim HJ, Jeon B. Clonazepam for probable REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease: a randomized placebo-controlled trial. *J Neurol Sci* 2019;401:81-86.
111. Gilat M, Coeytaux Jackson A, Marshall NS, Hammond D, Mullins AE, Hall JM, et al. Melatonin for rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease: a randomised controlled trial. *Mov Disord* 2020;35:344-349.
112. Tinazzi M, Gandolfi M, Artusi CA, Bannister K, Rukavina K, Brefel-Courbon C, et al. Advances in diagnosis, classification, and management of pain in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2025;24:331-347.
113. Chaudhuri KR, Rizos A, Trenkwalder C, Rascol O, Pal S, Martino D, et al. King's Parkinson's disease pain scale, the first scale for pain in PD: an international validation. *Mov Disord* 2015;30:1623-1631.
114. Mylius V, Perez Lloret S, Cury RG, Teixeira MJ, Barbosa VR, Barbosa ER, et al. The Parkinson disease pain classification system: results from an international mechanism-based classification approach. *Pain* 2021;162:1201-1210.
115. Nebe A, Ebersbach G. Pain intensity on and off levodopa in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1233-1237.
116. Rascol O, Zesiewicz T, Chaudhuri KR, Asgharnejad M, Surmann E, Dohin E, et al. A randomized controlled exploratory pilot study to evaluate the effect of rotigotine transdermal patch on Parkinson's disease-associated chronic pain. *J Clin Pharmacol* 2016;56:852-861.
117. Cattaneo C, Barone P, Bonizzoni E, Sardina M. Effects of safinamide on pain in fluctuating parkinson's disease patients: a post-hoc analysis. *J Parkinsons Dis* 2017;7:95-101.
118. Cattaneo C, Kulisevsky J, Tubazio V, Castellani P. Long-term efficacy of safinamide on Parkinson's disease chronic pain. *Adv Ther* 2018;35:515-522.
119. Trenkwalder C, Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Rascol O, Ehret R, Vališ M, et al. Prolonged-release oxycodone-naloxone for treatment of severe pain in patients with Parkinson's disease (PANDA): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2015;14:1161-1170.
120. Djaldetti R, Yust-Katz S, Kolianov V, Melamed E, Dabby R. The effect of duloxetine on primary pain symptoms in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:201-205.

121. Iwaki H, Ando R, Tada S, Nishikawa N, Tsujii T, Yamanishi Y, et al. A double-blind, randomized controlled trial of duloxetine for pain in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2020;414:116833.
122. Huissoud M, Boussac M, Joineau K, Harroch E, Brefel-Courbon C, Descamps E. The effectiveness and safety of non-pharmacological intervention for pain management in Parkinson's disease: a systematic review. *Rev Neurol (Paris)* 2024;180:715-735.
123. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25 Suppl 1:S98-S103.
124. Mills R, Bahroo L, Pagan F. An update on the use of botulinum toxin therapy in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015;15:511.
125. Mylius V, Möller JC, Bohlhalter S, Ciampi de Andrade D, Perez Lloret S. Diagnosis and management of pain in Parkinson's disease: a new approach. *Drugs Aging* 2021;38:559-577.
126. Friedman JH, Alves G, Hagell P, Marinus J, Marsh L, Martinez-Martin P, et al. Fatigue rating scales critique and recommendations by the Movement Disorders Society task force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:805-822.
127. Mendonça DA, Menezes K, Jog MS. Methylphenidate improves fatigue scores in Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Mov Disord* 2007;22:2070-2076.
128. Lim TT, Kluger BM, Rodriguez RL, Malaty IA, Palacio R Jr, Ojo OO, et al. Rasagiline for the symptomatic treatment of fatigue in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1825-1830.
129. Alageel S, Hibberd J, Deane KHO. Non-pharmacological interventions for managing fatigue in parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Park Relat Disord* 2026;14:100434.