

근거 기반 가이드라인: 헌팅턴병 무도증의 약리적 치료

미국신경과학회 가이드라인개발분과위원회의 보고

Evidence-based guideline: Pharmacologic treatment of chorea in Huntington disease

Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology

Melissa J. Armstrong, MD, MSc
Janis M. Miyasaki, MD, MEd, FAAN

목적: 헌팅턴병 무도증(Huntington disease [HD] chorea)의 약리적 치료 선택에 대한 근거 기반 가이드라인을 개발하고자 한다.

방법: 2011년 2월에 구조화된 문헌 검토를 통하여 가능한 근거들을 평가하였다.

결과 및 권고사항: 헌팅턴병 무도증에서, 임상적 효과는 다양한 정도의 효과가 기대되는 tetrabenazine (100 mg/day 까지), 아만타딘(amantadine) (300~400 mg/day), 또는 riluzole (200 mg/day) (Level B)을 처방하게 된다. 부작용의 발생을 유의해야 하는데, 특히 tetrabenazine 투여 시 파킨슨증후군이나 우울증/자살사고, riluzole 투여 시 간효소 수치의 상승을 주의하여야 한다. 헌팅턴병 무도증의 감소(United Huntington's Disease Rating Scale [UHDRS] chorea 점수의 1에서 2점 이하 변화)를 위해 nabilone을 처방할 수 있지만(Level C), 장기사용을 권고하기에는 정보가 부족하며 특히 남용문제에 있다(Level U). 중등도(2에서 3점 이하 UHDRS chorea 변화)의 단기적 이점(Level B) 또는 장기(3년)적 헌팅턴병 항무도증 목적을 위해선 riluzole 100 mg/day를 처방이 추천되지 않는다(Level B). 중요한 정도의 개선(UHDRS chorea 3점 이상의 변화)을 위해 ethyl-EPA (Level B), 미노사이클린(minocycline) (Level B) 또는 크레아틴(creatine) (Level C)의 사용도 권유되지 않는다. 아울러 코엔자임 Q10 (coenzyme Q10) (Level B)도 권고사항이 아니다. 헌팅턴병 무도증의 치료에 신경이완제나 도네페질(donepezil)을 사용하는 것에 대해서는 자료가 부족하다(Level U).

Neurology® 2012;79:597-603

무도증은 인지저하 및 정신과적 장애와 함께 헌팅턴병(Huntington disease, HD)의 대표적 증상이다. 이는 조기에 발현되기도 하며, 서서히 진행되고 말기에는 정체되는 모습을 보인다.¹ 무도증을 포함한 운동 장애는 HD의 초기에 기능적 역량을 감소시킨다.^{2,4} 무도증은 체중 감소⁵를 악화시키고 낙상의 위험을 증가시켜 안전⁶에 문제를 발생시킬 수 있다. 따라서 무도증의 치료는 HD 치료에 있어 중요한 부분이다. HD의 병태생리학적 신경화학적 기전은 복잡하다. 도파민(dopamine)과 글루탐산염(glutamate) 전달 및 상호작용은 영향을 받으며, 선조체와 겔질의 취약성이 무도증에 영향을 준다.⁸ HD 무도증 치료제의 대부분은 이러한 신경전달물질과 수용체를 대상으로 연구되었다. 신경보호에 대한 연구들은 흥분독성 스트레스와 연관된 글루타민의 변화(glutamatergic change)나 산화스트레스를 예방하는 제제에 초점을 두었다.⁹ 이 근거 기반 가이드라인에서 아래와 같은 의문점을 제시할 수 있다: 성인 헌팅턴병 환자에서 무도증의 대증적 치료가 필요하다면 입증된 스케일을 이용하여 효과적으로 무도증을 감소시킬 수 있는 약제는 무엇인가?

분석 처리에 대한 기술

2011년 2월에 모든 언어(appendix e-1 *Neurology*® Web site at www.neurology.org for strategy)를 이용하여 MEDLINE과 EMBASE를 검색하여 424개의 인용논문을 확인하였다. 두 저자가 제목과 초록으로 타당성을 검토하였고, 미국신경과학회의 치료분류(American Academy of Neurology criteria for therapeutic classification) (appendix e-4)를 이용하여 33개의 문헌을 등급화하였다. 문헌 추출의 결과를 table e-1에 나타냈다. 권고사항은 근거의 정도와 연관하였다(appendix e-5). 일치되지 않는 부분은 토론과 논의를 통해 해결하였다.

등록 기준은 다음과 같다: 유전적으로 HD가 확진되었거나 HD의 임상 양상과 함께 가족력이 확인된 환자, 그룹비교, 가능한 약리학적 중재, 입증된 결과 평가를 이용한 무도증 변화의 평가, 그리고 20명 이상의 환자. 이차 결과평가로 무도증이 있다면 일차 결과변수로 신경보호나 내약성을 조사한 연구도 포함하였다.

United Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS)¹⁰이 HD 연구의 주된 결과평가이지만, 임상적으로 중요한 변화에 대한 UHDRS에 대해서는 명확하지 않다. 106점의 UHDRS 운동 스케일은 무도증, 파킨슨증후군, 근긴장이상, 안구 운동과 다른 증상에 대해 평가한다. 최대 28점의 무도증에 대한 평가는 얼굴, 볼-입-혀, 몸통과 사지의 무도증에 대해 서브스코어를 등급화하였다.¹⁰ 초기 HD에서, UHDRS 전체 운동 스코어가 1점이 상승하는 것은 일과 재정관리, 운전 및 아이 돌보기 등에 있어 약 10% 정도의 소실과 연관되어 있다.³ 운동 특성의 차이에 따른 영향에 대해서는 보고가 없다. 따라서 이 가이드라인의 목적에서 UHDRS 전체 운동 서브스코어에서 1점 미만의 감소는 중요하지 않은 것으로, 1점에서 2점 미만의 감소는 약간 중요한 것으로, 2점에서 3점 미만의 감소는 중등도의 중요성, 그리고 3점 초과 감소는 매우 중요한 것으로 간주하였다.

항무도증 치료가 시작되면, 장기 치료는 특징적으로 진행되는 HD의 양상을 고려해야 하지만 단기적으로 무도증을 감소시키는 것이 요구될 때가 있다(예, 영상학적 검사를 시행하거나 시술을 받거나 중요한 자리에 참석할 때). 이 가이드라인에서 단기 및 장기 연구 기간은 결과 및 부작용(adverse events, AEs)의 차이 때문에 분리하여 고려하였다. 연구는 지속 기간에 따라 단기; ≤12개월, 장기; >12개월로 구분하였다.

AEs는 사용 권고에 있어 Level A-C의 근거를 제공하는 약물치료 문헌에 포함되어 있다. 치료의 부작용 중에서 근거에 맞지 않거나 근거가 불충분한 것은 table e-2에 나타났다. 중대한 부작용(serious adverse event, SAE)에 대한 정보는 연구와 Micromedex 2.0 (accessed July 15, 2011)에 포함되었다.

근거에 대한 분석

1. 도파민 조절 약제

Tetrabenazine. Tetrabenazine (TBZ)에 대한 두 개의 연구에서, 무도증에서 vesicular monoamine transporter inhibitor가 도파민과 다른 central monoamines를 고갈시키는가를 연구하였다. 12주 기간, 84명의 대상자로 구성된 TBZ (7주에 걸쳐 일 용량 100 mg으로 적정)를 이용한 Class I 무작위대조시험에서 TBZ 군(-5.0±0.5)이 위약군(-1.5±0.7) ($p=0.0001$, effect difference -3.5, 95% confidence

interval [CI] -3.8에서 -3.2)에 비해 UHDRS 전체 최대 무도증 점수가 기준점보다 9주에서 12주의 평균에서 유의하게 개선되는 것을 확인하였다.¹¹ 무도증 중증도에서 UHDRS 3점 이상의 감소에 대한 수정 교차비(adjusted odds ratio, OR)는 9.9 (95% CI 3.2에서 29.9, $p<0.0001$)였다. TBZ는 또한 Clinical Global Impression (CGI) Global Improvement Scale (수정 효과 크기 -0.7 CGI units [95% CI -1.3에서 -0.2])에서도 7점 우수하였다. 연구 종료 시 TBZ를 중단하였을 때 TBZ를 투여한 군에서 위약군보다 무도증이 악화되었다 (수정 효과 크기 4.4 UHDRS units, $p<0.0001$).¹¹

TBZ 중단에 대한 RCT (Class II)¹²에서 헌팅턴 병으로 TBZ 치료를 받은 30명의 환자를 TBZ를 1일 또는 3일에 지속 혹은 중단하면서(눈가림을 위해 위약을 사용함) 3일 째 UHDRS 무도증 점수를 평가하였고 조기 중단군이 다른 군과 비교하여 5.3 units가 상승하였다($p=0.0773$). TBZ 중단에 따른 선형추세에 대한 사후분석은 재발현 무도증에서 양성($p=0.0486$)¹²으로 나왔으나 중단효과(항무도증 효과보다)를 배제할 수는 없었다.

• **부작용:** TBZ-연관 부작용은 두 가지 부작용-우울증과 파킨슨증후군-에 대한 것이며 이것은 HD에서도 발생한다. HD 환자들은 일반 인구에 비해 자살사고 및 자살시도의 위험이 높다.¹³ TBZ의 AEs에 대한 정보는 치료 RCT와 Class IV open-label 지속 연구에서 비롯되었으며 45명을 대상으로 하여 80주간의 치료를 완료하였다(최대 200 mg/day). RCT에서 AEs는 TBZ 치료군에서 더 많이 발생하였으나(91% vs 70% 위약 치료군, $p=0.01$), 그룹 간 차이는 유지기간의 판단에 따라 해결되었다. 지속 연구에서 불면증, 졸림과 설사가 TBZ를 적정하는 동안 발생하였으나 유지기간 동안 해결되었다.¹⁴ 지속 연구에 포함된 치료와 관련된 흔한 부작용은 진정/졸림(24%), 우울한 기분(23%), 불안(17%), 불면(13%)이었다.¹⁴ SAEs는 자살(각 연구마다 1), 낙상(RCT에서 1, 지속연구에서 2), 과도한 초조(각 연구마다 1)가 포함되었다.^{11,14}

Hamilton Depression Scale (HAM-D) 점수에 따른 치료 후 우울증이 있는 환자는 어느 연구에서도 없었고, 기준점에서 우울증이 있는 환자도 없었다.^{11,14} 지속연구에 포함된 23%의 환자에서 우울한 기분이 보고되었다.¹⁴

RCT에서 UHDRS 파킨슨증후군 점수는 그룹 간 차이가 없었다. TBZ 치료를 받은 그룹은 UHDRS Functional Checklist 점수 (+0.8 units vs -0.4 units

위약치료군, $p=0.02$)가 나빠졌고, 이것은 작지만 UHDRS 파킨슨증후군($r=0.24, p=0.027$)과 HAM-D 점수 ($r=0.30, p=0.006$)의 악화와 유의한 상관관계가 있었다. TBZ에서 UHDRS Functional Checklist 점수의 경미한 악화가 있었으나 Functional Impact Scale에서는 그룹 간 차이가 없었고, TBZ 그룹에서 CGI 개선이 유의하게 나타났다. 장애에 대한 해석은 불명확하게 남았다.¹¹ 지속연구에서 기저점보다 80주에서의 UHDRS 파킨슨증후군 점수($2.1\pm 4.3, p=0.002$)와 Unified Parkinson's Disease Rating Scale 구음장애 점수($0.4\pm 0.8, p<0.002$)가 유의하게 악화되었지만, 이러한 악화는 질환의 진행과 일치하였다.¹⁴

TBZ는 QT 간격의 연장과 신경이완제악성증후군(neuroleptic malignant syndrome, NMS) (Micromedex 2.0)을 유발할 수 있으나 HD 연구에서 보고되지는 않았다.¹¹

• 결론: 2개의 연구(1 Class I, 1 Class II)에 기초하면 TBZ는 매우 중요한 정도로 HD 무도증을 감소시키는 효과가 있다. AEs를 감시해야 한다.

Clozapine. 33명의 HD 환자를 대상으로 비전형 항정신병 약제인 clozapine (150 mg/day까지 격일로 용량을 증량한)과 위약을 비교한 하나의 RCT연구가 있다.¹⁵ 이 연구는 무작위배정/눈가림의 기록이 부족하고 명시된 일차 결과가 부족하며, 기초 그룹의 차이와 최종 분석에서 대상자의 배제로 인해 Class III로 분류되었다. 연구를 완료한 26명에서 신경이완제 경험이 없는 18명의 환자가 clozapine으로 치료받았고 위약에 비해 Abnormal Involuntary Movement Scale에서 보다 큰 평균 차이(SD)의 감소를 나타냈다($-7.3 [3.4]$ vs $0 [4.8]$, $p=0.02$). 비디오테일 등급과 평균 UHDRS 무도증 점수차($-4.0 [3.0]$ vs $-0.3 [3.7]$, $p=0.07$)는 그룹 간 차이가 없었다. 무도증의 감소는 자가로 평가한 장애인($p=0.02$)의 감소와 관련이 있었지만 배우자가 평가한 장애인($p=0.78$)와는 연관이 없었다. 신경이완제를 미리 처방 받았던 8명의 환자는 clozapine의 투여에 효과가 없었으나 표본크기가 작아 효과에 대해 결정할 수 없다.¹⁵ AEs는 흔하고 때때로 심각했다(table e-2).¹⁵

• 결론: Class III RCT에 기초하면, HD 무도증 치료에 있어 clozapine의 효과를 지지하거나 반박하기에는 자료가 부족하다.

2. 글루타민 조절 약제

아만타딘(amantadine). 2개의 무작위교차시험에

서 NMDA 수용체 길항제인 경구 아만타딘과 위약을 2주간 교차 차단하였다. Class I 연구에서 하루 300 mg의 아만타딘을 24명의 환자에게 투여하고 눈가림 비디오 평가를 통해 시험하였고 24점의 무도증 스케일을 이 연구에서 승인하였다(UHDRS에 대한 가능한 임상적으로 중요한 차이에 따라 같은 가정이 세워졌다). 기저점에서 평균 무도증 점수는 9.6 (SD 3.1); 아만타딘과 위약 치료 후 평균 점수는 9.6 (3.7)과 9.3 (3.2)이었다. 차이는 유의하지 않았으나 95% CI의 효과 차이는 -1.4에서 1.0이었다. 19명의 환자가 아만타딘 사용 후 무도증이 호전되었다고 보고하였고 위약군에서는 6명만이 보고하였다($p=0.006$). 평균 삶의 질 척도가 아만타딘(3.9 ± 0.7)과 위약($2.95\pm 0.7, p<0.001$) 투여 후 개선되었다.¹⁶

Class II 연구에서 최대 UHDRS 무도증 점수가 아만타딘(4일에 걸쳐 400 mg/day까지 증량함)을 투여한 24명의 환자 중 18%에서 감소하는 것으로 나타났고, 위약은 5% ($p=0.0007$)로 나타났다. 감소의 절대치는 보고되지 않았다. 항무도증 효과는 폭이 다양했다.¹⁷

• 부작용: 아만타딘과 연관된 부작용에는 환각, 혼동, 건망증의 악화, 불안/초조, 병적인 생각의 악화, 설사, 구역과 졸음이 포함되었다.^{16,17} 잠재적인 아만타딘의 SAEs (이 연구에서는 보고되지 않음)에는 심혈관계 효과, 무과립구증과 다른 혈액학적 영향, 과민성 반응, NMS, 자살 사고, 급성 호흡 부전과 폐부종(Micromedex 2.0)이 포함되었다.

• 결론: 비디오 등급화가 아만타딘과 위약(1 Class I 연구) 사이 무도증 점수에 차이가 없는 것으로 나타났다지만, 아만타딘이 HD 무도증에 어느 정도 영향을 끼친다는 것을 배제할 수는 없다. 또한 눈가림된 환자들이 보고한 결과에서 아만타딘의 유의한 효과(1 Class I 연구)가 나타났고, Class II 연구에서 아만타딘이 HD 무도증을 효과적으로 감소(정도는 알 수 없음)시키는 경향이 있다고 제시하였다.

Riluzole. Riluzole은 항글루타민ergic)과 항흥분독성(anti-excitotoxic)의 특징을 가진다. 두 개의 Class I RCT에서 다른 용량(100 mg 또는 200 mg)과 다른 기간(8주와 3년)으로 riluzole을 연구하였다. 첫 번째 RCT는 63명의 환자에게 riluzole 100 mg 또는 200 mg 또는 위약을 하루 두 번 용량으로 나누어 8주간(1 주간 용량 적정) 투여하고 UHDRS 무도증 점수를 평가하였다.¹⁸ 총 최대 무도증은 riluzole 200 mg/day ($-2.2\pm 3.3, p=0.01$) 투여군에서 위약군($+0.7\pm 3.4$)과 비교 시 유의하게 감소하였으나 100 mg/day (-0.2 ± 2.9) 투여군에서는

그렇지 않았다. Riluzole 100 mg/day와 위약의 효과차이는 0.9 (95% CI -1.1에서 2.9)였다. 사후 검토에서 신경이완제와 riluzole 200 mg/day를 함께 투여한 10명의 환자에서 수치는 제시되지 않았으나 이점이 나타나지 않았다. Riluzole은 UHDRS functional checklist 또는 total functional capacity (TFC)를 개선시키지 못했다.¹⁸

두 번째 RCT (n=537)에서는 riluzole 50 mg을 하루 두 번(+3.7) 투여한 그룹과 위약(+3.2)을 투여하여 치료한 그룹 사이에 3년째 UHDRS 무도증 점수에 유의한 차이가 없었다(효과 차이 0.5, 95% CI -0.33 에서 1.33).¹⁹

• **부작용:** 간효소 수치의 상승이 riluzole에서 더 흔하게 나타났다.^{18,19} 537명을 대상으로 한 3년간의 연구에서 6건의 사망사례가 발생하였고 5명은 자살(2명은 위약군, 3명은 riluzole 투여군)이었다. 두 명의 위약 치료 환자와 4명의 riluzole 치료 환자에서 자살시도가 있었다.¹⁹ 연구에서 riluzole의 잠재적인 SAEs (심정지, 중성구감소증, 간염, 황달, 외인성알레르기폐포염, 간질성폐질환) (Micromedex 2.0)는 보고되지 않았다.

• **결론:** Riluzole의 결과는 용량과 치료 기간에 따라 다양하다. Class I RCT에 기초하면, riluzole 200 mg/day는 8주째 HD 무도증을 중등도로 감소시키는 경향이 있다. Riluzole 100 mg/day는 8주째에 중등도의 항무도증 효과가 없었으나 어느 정도의 효과를 배제할 수는 없다(1 Class I RCT). Riluzole 100 mg/day이 3년째 무도증을 개선시키는 효과는 입증하지 못했다(1 Class I RCT).

3. 에너지 대사물

Ethyl-EPA. 두 개의 RCTs에서 1 mg BID의 ethyl-eicosapentaenoic acid (ethyl-EPA), ω-3 지방산과 위약을 비교한 연구가 있다. Ethyl-EPA가 HD에 영향을 미치는 기전은 알려지지 않았다. 135명을 대상으로 한 위약-대조군 Class II RCT에서 12개월의 ethyl-EPA 치료가 Total Motor Score 4 sub-scale (TMS-4) 점수나 치료의향분석(추정 무도증 효과 차이 0.47, 95% CI -2.03에서 1.09, $p=0.551$)²⁰ 그룹에서 무도증을 개선시키지 못했다. 계획서 순응군 분석(per-protocol analysis)에서 TMS-4 점수가 ethyl-EPA ($p=0.046$)에서 더 좋은 것으로 나타났다. 특히 UHDRS 무도증 점수가 개선되었기 때문이었다($p=0.038$).

TREND-HD²¹ (Class I)에서, 연구자는 315명의 환자를 6개월간 ethyl-EPA와 위약으로 무작위배정

하였다. 전체 무도증 점수에서는 유의한 차이(-0.9 ethyl-EPA vs -0.4 위약, $p=0.20$)가 없었으나, CIs 계산하기에는 자료가 부족하였다. Ethyl-EPA는 일반적으로 잘 받아들여졌다(table e-2).^{20,21}

• **결론:** 하나의 Class I 연구와 하나의 Class II 연구에 기초하면, ethyl-EPA는 HD 무도증의 치료에 효과가 없는 경향을 보인다. 그러나 Class II 연구는 중등도 항무도증 효과를 배제하기에는 통계적 정확성이 부족하고 Class I 연구에서 정립된 자료는 효과 차이의 CIs를 계산하기에는 부족하다.

크레아틴(creatine). 크레아틴은 고에너지 인산염 공여체로 HD에서 이론적으로 산화 스트레스를 감소시키는 것으로 연구되었다.²² 하나의 Class II RCT에서 64명의 환자를 크레아틴 8 mg/day 또는 위약으로 무작위배정하였고 16주째 전체 무도증(+2.0 크레아틴 vs -0.3 위약)을 포함한 UHDRS 결과에서 차이를 발견하지 못하였다.²² 효과 차이의 95% CI를 계산하기에는 자료가 부족하였다. 16주째 평균의 차이는 0.4 (95% CI -2.5에서 3.0)로 나타났다.

• **결론:** 크레아틴은 매우 중요한 정도로 HD 무도증을 개선시키는 데는 효과적이지 못한 것으로 보이지만, 중등도의 이점을 배제하기에는 통계학적 정확성이 부족하다.

4. 기타

도네페질(donepezil). 도네페질은 아세틸콜린에스터라제 억제제(acetylcholinesterase inhibitor)로 콜린성 체계의 손상이 HD 증상을 유발할 수 있어 연구되었다.²³ 하나의 RCT (Class I)에서 30을 대상으로 도네페질(6주간 5 mg/day 이후 6주간 10 mg/day)과 위약을 비교하였다.²³ UHDRS 무도증 점수의 평균 변화는 그룹 간 차이가 없었다(0.5 도네페질, -1.5 위약, $p=0.32$). CIs를 계산하기에는 자료가 부족하였다.

• **결론:** 하나의 Class I RCT에서 HD 무도증에 도네페질이 효과적인가에 대해서는 지지하거나 반박할 정확성이 부족하다.

코엔자임 Q10. 단일 RCT (Class I)에서 347명의 환자를 30개월간 remacemide (상용화되지 않음), 코엔자임 Q10 300 mg BID, remacemide와 코엔자임 Q10 모두 또는 위약을 투여하여 연구하였다.²⁴ 코엔자임 Q10은 30개월째 TFC를 약간 감소시키는 경향을 나타냈지만 무도증은 개선되지 않았다(수정 코엔자임 Q10 효과 -0.10 units, 95% CI -1.05에서 0.86).

• **결론:** 코엔자임 Q10은 HD 무도증(1 Class I

연구)을 중등도로 개선시키는 데는 효과적이지 않았지만 어느 정도의 효과에 대해서는 배제할 수 없다.

미노사이클린(minocycline). 미노사이클린은 항염증과 항세포자멸 효과가 있는 항생제로 임상 전 근거에 기초하여 HD에서 연구되었다.²⁵ 하나의 Class I RCT에서 Minocycline 내약성을 60명의 HD 환자를 대상으로 시험하였다.²⁵ UHDRS 무도증 점수의 평균 변화(SD)는 200 mg/day 그룹에서 0.32 (3.67)로 나타났고, 100 mg/day 그룹에서는 -0.44 (3.26), 그리고 위약 그룹에서는 0.43 (2.83)으로 나타났다($p=0.57$).²⁵ 효과 크기는 미노사이클린 100 mg/day 그룹에서 -0.87 (95% CI -2.77에서 1.03), 미노사이클린 200 mg/day 그룹에서 -0.11(95% CI -2.13에서 1.91)로 나타났다.

• **결론:** 미노사이클린은 매우 중요한 정도로 HD 무도증을 개선시키는 데는 효과적이지 못한 것으로 보이지만(1 Class I 연구), 중등도의 이점을 배제하기에는 통계학적 정확성이 부족하다.

Nabilone. 합성 대마초제제(cannabinoid)인 nabilone에 대한 Class II 연구에서 22명을 무작위배정하여 5주간 nabilone (1 or 2 mg) 또는 위약을 교차 차단하였다. Nabilone은 UHDRS 무도증 점수를 1.68 (95% CI 0.44 에서 2.92, $p=0.009$)로 감소시켰다.²⁶ 이 연구는 용량 차이를 확인하기에는 파워가 부족하다. 대마초제제는 글루탐산염 유리를 감소시키거나 기저핵 대마초제제 수용체를 통해 다른 신경전달물질을 조절할 것이다.⁸

• **부작용:** Nabilone이 투여된 한 명에서 심각한 진정이 보고되었다. 기면과 망각이 가장 흔한 AEs였다. AE와 탈락률은 그룹 간 유사한 정도였다.²⁶ “정신병”이 nabilone의 유일한 SAE (Micromedex 2.0)로 기술되었으나 연구에서는 정신병을 증가시키지 않았다. Nabilone은 US Food and Drug Administration (FDA)에 남용의 잠재성이 높아 class 2의 규제약물로 지정되어 있다.

• **결론:** 하나의 Class II RCT에 근거하면, nabilone은 HD 무도증을 어느 정도 개선시킨다. 안전성과 중독을 포함한 장기 치료의 효과에 대해서는 알려지지 않았다.

임상적 맥락

TBZ는 HD 무도증 치료제 중 유일하게 FDA 승인을 받은 약제이며, 다른 약제는 허가되지 않았다. HD 연구는 전형적으로 보행이 가능하며, 기능적 역량이 잘 유지되고 우울이나 인지 장애가 없는 환

자를 대상으로 하였다. 따라서 연구 결과는 전체 HD 인구에 적용된다고 할 수 없다. 한편 임상적으로 의미가 있는 UHDRS 무도증 변화에 대해서도 정립되어 있지 않다. 본 연구에서는 효과 크기 1.0을 이용하여 정도를 등급화 하였지만,³ 임상적 연관성은 알지 못한다. 또한 “단기”와 “장기”의 명칭은 의미 불확실할 수도 있으며, 특정 연구 기간이 다른 시간에는 적용할 수 없을 수도 있다.

임상적 환자는 무도증이 치료를 요하는 것인지에 대해 반드시 개별적으로 고려해야 한다. 어떤 연구에서는 무도증의 개선이 장애를 감소시키거나¹⁵ 삶의 질을 개선시키는 것으로 보고되었으나² 다른 연구에서는 무도증과 기능적 감소는 관련이 없다고 보고하였다.²⁷ HD 환자들이 대중적 치료를 선호하는가에 대해서는 연구된 바가 없다는 것은 개별적인 결정이 중요함을 강조한다. 무도증을 치료할 것이냐 또는 감정 장애, 인지적 AE와 다중약물요법의 위험을 포함한 다른 쟁점에 대해 결정할 때 고려해 보아야 한다. 비용과 가용도도 중요하다. TBZ, riluzole과 nabilone은 매우 고가일 수 있다. Nabilone은 또한 남용의 위험이 높은 class 2의 규제약물로 장기 연구가 필요하다.

신경이완제는 전통적으로 HD 무도증의 치료에 이용되었고, 신경이완제와 항우울제는 HD에서 가장 흔하게 처방되는 약제이다.²⁸ Clozapine 연구 외에 HD 무도증의 신경이완제 치료에 대한 표본 크기가 적절한 연구는 2개의 연구가 있다. 두 연구에서는 North America에는 사용이 불가능한 비정형 신경이완제인 tiapride를 연구하였는데, 입증된 결과도 이용할 수 없었다. 신경이완제는 HD의 행동 문제와 관련해서는 타당한 선택일 수 있고, 역사적으로 항무도증에 대해 이점이 있다고 제시되었지만 공식적인 가이드라인은 없다. 또한 파킨슨증후군과 같은 신경이완제의 AEs는 고려해봐야 한다.

HD에서 우울증과 자살의 유병률을 고려할 때 임상적 TBZ 사용 전에 이에 대해 검사를 해야 하고 파킨슨증후군의 징후에 대해 감시해야 한다. 심전도 변화는 HD TBZ 연구에서 관찰되지 않았지만 치료 전 심전도를 시행하는 것은 타당하다. US TBZ 처방 정보에서는 TBZ 사용 전에 TBZ 대사에 연관된 효소인 CYP2D6에 대한 유전자분석을 권고한다.³¹ 플루옥세틴(flouxetine)이나 paroxetine과 같은 CYP2D6 시스템으로 대사되는 다른 약제와의 상호작용의 가능성에 대해서도 TBZ 용량 조절 시 고려해야 한다.³¹

Riluzole의 다른 용량과 치료 기간에 대한 상반

된 의견들의 중요성에 대해서는 알 수 없다. 200 mg/day가 항무도증 효과를 위한 최소한의 용량이라는 것은 가능하다. Riluzole 200 mg/day를 유지할 수 없는 환자에서 100 mg의 용량을 유지하는 것에 대해서는 결론을 내리기에 근거가 부족하다.

권고사항

1. HD 무도증이 치료가 필요하다면, 임상익는 TBZ (100 mg/day까지), 아만타딘(300~400 mg/day) 또는 riluzole (200 mg/day)를 처방해야 한다(Level B). TBZ는 매우 중요한 항무도증 효과가 있고 riluzole 200 mg/day는 중등도의 효과가 있다 (Level B). 아만타딘의 효과 정도는 알지 못한다. 임상익는 가능한 AEs에 대해서 HD 환자와 상의해야 하고, TBZ에서 파킨슨증후군이나 우울증/자살 사고, riluzole에서 간 효소 수치 상승 등 AEs가 발생하는지 감시해야 한다.

2. 임상익는 HD 무도증을 어느 정도 감소시키기 위해 nabilone을 처방할 수 있으나(Level C), 장기 사용에 대해서는 정보가 부족하고, 특히 남용의 잠재성에 대해서는 더 그러하다(Level U).

3. Riluzole 200 mg/day는 무도증을 감소시키는 경향이 있으나, 중등도의 단기 효과를 위해 riluzole 100 mg/day를 처방하거나(Level B) 장기적(3년) HD 항무도 목적(Level B)으로 처방하지는 말아야 한다.

4. 임상익는 현저한 HD 무도증의 개선을 위해 ethyl-EPA (Level B), 미노사이클린 (Level B) 또는 크레아틴(Level C)을 처방하지 말아야 한다. 중등도의 항무도 효과는 배제할 수 없다.

5. HD 무도증의 중등도 개선을 위해 코엔자임 Q10을 처방하지 말아야 한다(Level B). 어느 정도의 항무도 효과는 배제할 수 없다.

6. HD 무도증 치료로 clozapine이나 다른 신경이완제 또는 도네페질을 사용하는 것은 권고사항을 만들기에 자료가 부족하다(Level U).

향후 연구에 대한 권고 사항

1. HD는 신경보호치료와 대중적 치료가 필요한 파괴적인 신경변성질환으로 두 치료 영역에 대한 연구가 필요하다.

2. UHDRS 점수를 이용한, 임상적으로 중요한 최소한의 차이기준이 정해져야 한다.

3. 신경이완제를 항무도 효과를 위해 사용하기

위해서는 신경이완제의 항무도 효과를 평가하는 연구가 이루어 져야 한다.

4. 결과 평가의 변화를 알기 위해서 적절한 표본 크기가 매우 중요하다.

5. 무도증의 중증도가 삶의 질에 미치는 영향에 대한 자료는 연구 가이드와 치료에 대한 임상적 결정을 위해 더 연구가 필요하다.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

M. Armstrong: drafting/revising the manuscript, study concept or design, analysis or interpretation of data, acquisition of data, statistical analysis, study supervision. J. Miyasaki: drafting/revising the manuscript, study concept or design, analysis or interpretation of data, statistical analysis.

DISCLOSURE

M. Armstrong received support as an Edmond J. Safra fellow at Toronto Western Hospital while working on this project, serves as a member of the AAN Guideline Development Subcommittee and as a Level of Evidence reviewer for *Neurology*[®], and receives research funding from Abbott as a study subinvestigator. J. Miyasaki received grants from Medivation, NIH, and Michael J Fox Foundation; consultancy fees from Novartis for Data and Safety Monitoring and from Mertz; and speaking fees from Teva; and is a member of the Board of Directors of the American Academy of Neurology. **Go to Neurology.org for full disclosures.**

DISCLAIMER

This statement is provided as an educational service of the American Academy of Neurology. It is based on an assessment of current scientific and clinical information. It is not intended to include all possible proper methods of care for a particular neurologic problem or all legitimate criteria for choosing to use a specific procedure. Neither is it intended to exclude any reasonable alternative methodologies. The AAN recognizes that specific patient care decisions are the prerogative of the patient and the physician caring for the patient, based on all circumstances involved. The clinical context section is made available in order to place the evidence-based guideline(s) into perspective with current practice habits and challenges. No formal practice recommendations should be inferred.

CONFLICT OF INTEREST

The American Academy of Neurology is committed to producing independent, critical and truthful clinical practice guidelines (CPGs). Significant efforts are made to minimize the potential for conflicts of interest to influence the recommendations of this CPG. To the extent possible, the AAN keeps separate those who have a financial stake in the success or failure of the products appraised in the CPGs and the developers of the guidelines. Conflict of interest forms were obtained from all authors and reviewed by an oversight committee prior to project initiation. AAN limits the participation of authors with substantial conflicts of interest. The AAN forbids commercial participation in, or funding of, guideline projects. Drafts of the guideline have been reviewed by at least 3 AAN committees, a network of neurologists, *Neurology* peer reviewers, and representatives from related fields. The AAN Guideline Author Conflict of Interest Policy can be viewed at www.aan.com.

Received February 13, 2012. Accepted in final form May 14, 2012.

REFERENCES

1. Young AB, Shoulson I, Penney JB, et al. Huntington's disease in Venezuela: neurologic features and functional decline. *Neurology* 1986;36:244–249.
2. Hamilton JM, Salmon DP, Corey-Bloom J, et al. Behavioural abnormalities contribute to functional decline in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*

- 2003;74:120–122.
3. Beglinger LJ, O'Rourke JF, Wang C, et al. Huntington Study Group Investigators. Earliest functional declines in Huntington disease. *Psychiatry Res* 2010;178:414–418.
 4. Paulsen JS, Wang C, Duff K, et al. Challenges assessing clinical endpoints in early Huntington disease. *Mov Disord* 2010;25:2595–2603.
 5. Mahant N, McCusker EA, Byth K, Graham S. Huntington's disease: clinical correlates of disability and progression. *Neurology* 2003;61:1085–1092.
 6. Frank S. Tetrabenazine: the first approved drug for the treatment of chorea in US patients with Huntington disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010;6:657–665.
 7. Grimbergen YAM, Knol MJ, Bloem BR, Kremer BPH, Roos RAC, Munneke M. Falls and gait disturbances in Huntington's disease. *Mov Disord* 2008;23:970–976.
 8. Andre VM, Cepeda C, Levine MS. Dopamine and glutamate in Huntington's disease: a balancing act. *CNS Neurosci Ther* 2010;16:163–178.
 9. Krobitch S, Kazantsev AG. Huntington's disease: from molecular basis to therapeutic advances. *Int J Biochem Cell Biol* 2011;43:20–24.
 10. Kieburz K. The Huntington Study Group. Unified Huntington's disease rating scale: reliability and consistency. *Mov Disord* 1996;11:136–142.
 11. Huntington Study Group. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. *Neurology* 2006;66:366–372.
 12. Frank S, Ondo W, Fahn S, et al. A study of chorea after tetrabenazine withdrawal in patients with Huntington disease. *Clin Neuropharmacol* 2008;31:127–133.
 13. Paulsen JS, Ferneyhough Hoth K, Nehl C, Stierman L. The Huntington Study Group. Critical periods of suicide risk in Huntington's disease. *Am J Psychiatry* 2005;162:725–731.
 14. Frank S. Tetrabenazine as anti-chorea therapy in Huntington disease: an open-label continuation study: Huntington Study Group/TETRA-HD Investigators. *BMC Neurol* 2009;9:62.
 15. Van Vugt JPP, Siesling S, Vergeer M, van der Velde EA, Roos RAC. Clozapine versus placebo in Huntington's disease: a double blind randomised comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:3539.
 16. O'Suilleabhain P, Dewey RB Jr. A randomized trial of amantadine in Huntington disease. *Arch Neurol* 2003;60:996–998.
 17. Verhagen Metman L, Mooris MJ, Farmer C, et al. Huntington's disease: a randomized, controlled trial using the NMDA-antagonist amantadine. *Neurology* 2002;59:694–699.
 18. Huntington Study Group. Dosage effects of riluzole in Huntington's disease: a multicenter placebo-controlled study. *Neurology* 2003;61:1551–1556.
 19. Landwehrmeyer GB, Dubois B, Garcia de Yébenes J, et al. Riluzole in Huntington's disease: a 3-year, randomized controlled study. *Ann Neurol* 2007;62:262–272.
 20. Puri BK, Leavitt BR, Hayden MR, et al. Ethyl-EPA in Huntington disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2005;65:286–292.
 21. Huntington Study Group Trend-HD Investigators. Randomized controlled trial of ethyl-eicosapentaenoic acid in Huntington disease: the TREND-HD study [erratum in 2009;66:305]. *Arch Neurol* 2008;65:1582–1589.
 22. Hersch SM, Gevorkian S, Marder K, et al. Creatine in Huntington disease is safe, tolerable, bioavailable in brain and reduces serum 8OH²'dG. *Neurology* 2006;66:250–252.
 23. Cubo E, Shannon KM, Tracy D, et al. Effect of donepezil on motor and cognitive function in Huntington disease. *Neurology* 2006;67:1268–1271.
 24. Huntington Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 and remacemide in Huntington's disease. *Neurology* 2001;57:397–404.
 25. Huntington Study Group. Minocycline safety and tolerability in Huntington disease. *Neurology* 2004;63:547–549.
 26. Curtis A, Mitchell I, Patel S, Ives N, Rickards H. A pilot study using nabilone for symptomatic treatment in Huntington's disease. *Mov Disord* 2009;24:2254–2259.
 27. Marder K, Zhao RH, Myers M, et al, Huntington Study Group. Rate of functional decline in Huntington's disease. *Neurology* 2000;54:452–458.
 28. Priller J, Ecker D, Landwehrmeyer B, et al. A Europe-wide assessment of current medication choices in Huntington's disease. *Mov Disord* 2008;23:1788.
 29. Roos RA, de Haas EJ, Buruma OJ, deWolff FA, et al. Pharmacokinetics of tiapride in patients with tardive dyskinesia and Huntington's disease. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;31:191–194.
 30. Deroover J, Baro F, Bourguignon RP, Smets P. Tiapride versus placebo: a double-blind comparative study in the management of Huntington's chorea. *Curr Med Res Opin* 1984;9:329–338.
 31. Prescriber information: Xenazine (tetrabenazine). Deerfield, IL: Lundbeck Inc.; 2011.