

Original Article

파킨슨 증후군 환자의 자세 불안정과 보행장애에 대한 한의학치료의 효과: 후향적 연구

양승보¹, 김연진¹, 이형민¹, 이상화¹, 조승연^{1,2}, 박정미^{1,2}, 고창남^{1,2}, 박성욱^{1,2,*}

¹경희대학교 대학원 한방순환신경내과학교실, ²경희대학교 한의과대학 순환·신경내과

Effects of Korean Medicine on Postural Instability and Gait Difficulty in Patient with Parkinsonism: Retrospective Study

Seung-Bo Yang¹, Yeon-Jin Kim¹, Hyung-Min Lee¹, Sang-Hwa Lee¹, Seung-Yeon Cho^{1,2},
Jung-Mi Park^{1,2}, Chang-Nam Ko^{1,2}, Seong-Uk Park^{1,2,*}

¹Department of Cardiology and Neurology of Clinical Korean Medicine, Graduate School, Kyung Hee University, Seoul, Korea

²Department of Cardiology and Neurology of College of Korean Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

Objectives: The purpose of this study was to investigate the effects of Korean Medicine on postural instability and gait difficulty(PIGD) in patient with parkinsonism.

Methods: We reviewed the charts of patients with parkinsonism who were admitted to the department of Korean internal medicine, stroke and neurological disorders center, Kyung Hee University Hospital at Gangdong from October 2009 to May 2017. We analyzed the data of UPDRS (Unified Parkinson's disease rating scale) and calculated PIGD related UPDRS before and after the admission.

Results: The average of PIGD score for the 23 patients of Parkinsonism significantly decreased from 8.35 ± 5.13 to 4.52 ± 3.68 after treatment. The average of PIGD score for the 16 patients of idiopathic parkinson's disease and 7 patients of atypical Parkinsonism decreased from 9.13 ± 4.46 to 4.63 ± 4.15 and from 6.57 ± 6.45 to 4.29 ± 2.56 after treatment, respectively.

Conclusions: These results provide that Korean Medicine has an effect on the motor function of patients who suffer from Parkinsonism with Postural Instability and Gait Difficulty. Furthermore it could be effective for improving activities of daily life.

Key Words : Parkinsonism, Idiopathic Parkinson's Disease, atypical Parkinsonism, Postural instability and gait difficulty, Korean Medicine, Unified Parkinson's disease rating scale

서론

파킨슨 증후군이란 tremor, bradykinesia, rigidity와 Postural instability 등의 증상을 나타내는 것을 통칭한 증후군이다¹⁾. 파킨슨 증후군은 원발성으로

나타나는 특발성 파킨슨병과 비전형적 파킨슨 증후군, 즉 multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, dementia with Lewy bodies 등을 포함한 증후군으로 나눌 수 있다²⁾. 또한 약물성, 독성 물질, 두부 외상, 수두증 등 뇌

• Received : 16 August 2017 • Revised : 12 September 2017 • Accepted : 13 September 2017

• Correspondence to : 박성욱(Seong-Uk Park)

서울시 강동구 동남로 892 강동경희대학교병원 뇌신경센터 한방내과

Tel : +82-440-6217, Fax : +82-440-7171, E-mail : seonguk.kr@gmail.com

의 구조적인 문제, 대사성 질환, 감염질환, 뇌혈관 질환 등의 원인으로 인해 발생하는 이차성 파킨슨 증후군도 있다³⁾.

Postural instability는 특발성 파킨슨병에서 주로 발병 후기단계에서 gait difficulty와 동반되어 나타나 postural instability and gait difficulty(PIGD)라고 하며, 비전형적인 파킨슨 증후군에서도 나타나는 증상이다. 파킨슨병에서 Postural instability로 인해 낙상이 매년 46-68% 정도의 환자에서 발생하는데^{4,7)}, 이는 일반적인 노인 인구의 낙상 발생율에 비해 2배 높은 수준이다⁸⁾. 또한 낙상으로 인해 악화된 PIGD는 삶의 질에 부정적인 영향을 미치고⁹⁾, 이는 사망률과 건강관리를 위한 비용에 중요한 영향을 끼칠 수 있다¹⁰⁾. 따라서 파킨슨 증후군에서 나타날 수 있는 PIGD 증상을 잘 관리하는 것이 매우 중요하다.

그러나 특발성 파킨슨병의 대표적인 치료 약제인 도파민제제가 PIGD를 개선시키지 못하는 한계가 있고¹¹⁾, 비전형적 파킨슨 증후군은 현재까지 질병을 효과적으로 조절하는 효능이 입증된 약이 없는 실정이다¹²⁾. 따라서 PIGD 증상을 개선하기 위한 대체 치료법들이 대두되고 있다.

파킨슨병의 운동성 증상에 대한 침치료, 전침치료, 봉침치료 등의 효과는 여러 연구를 통해 보고되어 있고, 한의의료기관에서 외래를 통한 비교적 장기간의 복합적인 한의치료에 대한 효과에 대한 연구는 있으나¹³⁾, 단기간의 집중적인 입원치료를 통한 한의치료의 구체적인 효과에 대한 연구는 부족한 상황이다. 따라서 본 연구에서는 파킨슨 증후군 환자에게 복합 한의치료가 PIGD 증상에 있어 어떤 효과가 있고, 특발성 파킨슨병과 비전형적 파킨슨 증후군 환자 간에 어떤 치료 효과 차이가 있는지 알아보고자 강동경희대학교병원 뇌신경센터 한방내과의 치료 사례들을 후향적으로 분석했다.

방 법

1. 연구대상

2009년 10월 1일부터 2017년 5월 31일까지 강동

경희대학교병원 뇌신경센터 한방내과에 PIGD를 주소로 입원하여 치료 받은 파킨슨 증후군 환자 중 입원 시, 퇴원 시에 UPDRS(Unified Parkinson's disease rating scale)를 평가를 한 환자를 선별하여 전자 의무 기록(Electronic Medical Records, EMR)을 확인하였다.

본 연구는 강동경희대한방병원의 임상시험 심사위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받았다(KHNMCOH 2017-06-002).

2. 치료방법

모든 환자들은 침치료, 봉독약침 치료, 한약치료, 양약 치료를 공통적으로 받았고, 그 세부 내용은 아래와 같다.

- 1) 침 치료 : 동방침구제작소 직경 0.25mm, 길이 30mm의 규격의 일회용 stainless steel 호침을 사용하여 1일 2회, 1회에 15분간 우침하였다. 환자의 상태에 따라 자침을 하되, 주로 백회(GV20)와 양측 풍지(GB20), 곡지(LI11), 합곡(LI4), 족삼리(ST36), 태충(LR3), 양릉천(GB34), 삼음교(SP6) 등의 혈위에 자침하였다.
- 2) 봉독약침 치료 : 1일 1회 증류수에 1:20000으로 희석한 봉독(한국 유일농원산)을 양측 풍지(GB20), 곡지(LI11), 태충(LR3), 양릉천(GB34), 족삼리(ST36)에 인슐린 주사기로 각각 0.1 cc씩 주입하였다.
- 3) 한약 치료 : 환자의 상태에 따라 적합한 처방을 투여하였다. 주로 청간탕가미방, 청간소요산, 역간산 등을 사용하거나, 체간 및 망문문절을 통해 사상체질을 변증하여 팔물군자탕, 청심연자탕, 도적강기탕 등의 사상체질 처방을 사용하였다. 탕약은 1일 기준으로 2첩을 3회로 나누어 120 cc씩 매 식후 2시간에 복용하였다. 제제약은 강동경희대한방병원에서 조제한 약을 복용하였다.
- 4) 기타 치료: 환자의 주소증에 따라 필요 시 전침, 약침, 뜸, 부항 치료 등을 추가적으로 시행하였다.
- 5) 양약 치료 : 도파민 제제, 도파민 효현제 등의 투여는 치료기간동안 변동없이 유지하였다.

3. 평가방법

UPDRS 중 PIGD와 관련있는 항목인 UPDRS II 13, 14, 15번 항목의 합과 UPDRS III 29, 30번 합을 합계로 PIGD score를 계산하였다.

4. 통계 분석

본 연구의 통계처리는 PASW(Predictive Analytics SoftWare) Statistics 18을 이용하였으며, 자료는 mean ± standard deviation(SD)으로 나타내었다. 환자들의 한의치료 전후 UPDRS 변화는 Shapiro-Wilk 정규성 검정을 하여 정규성을 띠지 않을 경우 paired t-test, 정규성을 띠지 않을 경우 Wilcoxon signed rank test를 이용하여 분석하였다.

2009년 10월 1일부터 2017년 5월 31일까지 강동경희대학교병원 뇌신경센터 한방내과에 PIGD를 주소로 입원하여 치료받은 파킨슨 증후군 환자는 총 46명이었다. 이 중 입원, 퇴원 시 UPDRS를 평가받은 환자는 23명이었다.

23명의 파킨슨 증후군 환자들의 성별은 남자 3명, 여자 20명이었고, 대상자들의 평균 연령은 66.43 ± 9.80 세였다. 평균 발병기간은 4.39 ± 2.55 일, 평균 치료받은 기간은 19.70 ± 11.67 일이었다(Table 1).

2. PIGD score의 변화

1) 전체 파킨슨 증후군 환자

입원 시 전체 파킨슨증후군 환자 23명의 평균 PIGD score는 8.35 ± 5.13 이었으나, 입원치료 종료 시에는 4.52 ± 3.68 로 유의하게 감소하였다(p<0.05). 이는 입원 시에 비하여 45.83% 감소한 수치이다. PIGD의 모든 세부항목이 치료 전후 유의하게 감소하였다(p<0.05, Table 2).

결 과

1. 일반적 특성

Table 1. General Characteristics of Patients.

Characteristics	Total (n=23)	IPD* (n=16)	Atypical Parkinsonism (n=7)
Mean of age (year)	66.43 ± 9.80	66.44 ± 11.06	66.43 ± 6.80
Sex (N)	Man	3	0
	Woman	20	16
Duration of disease (year)	4.39 ± 2.55	5.31 ± 2.44	2.29 ± 1.25
Duration of treatment (day)	19.70 ± 11.67	18.00 ± 9.81	23.57 ± 15.28
Subtype (N)			MSA-P [†] (5)
			MSA-C [‡] (2)

Values are mean ± standard deviation or number

*IPD : Idiopathic Parkinson's Disease †MSA-P : Multiple System Atrophy-Parkinsonian subtype ‡MSA-C : Multiple System Atrophy-Cerebellar dysfunction subtype

Table 2. Changes in Postural Instability and Gait Difficulty related Unified Parkinson's Disease Rating Scale after Treatment in Parkinsonism Patients.

	Before	After	p-value
Total PIGD* score	8.35 ± 5.13	4.52 ± 3.68	0.000 [†]
Falling	1.41 ± 1.30	0.61 ± 0.94	0.002 [†]
Freezing	1.44 ± 1.31	0.74 ± 0.92	0.005 [†]
Walking	1.80 ± 0.83	1.05 ± 0.49	0.001 [†]
Gait	1.50 ± 1.05	0.91 ± 0.61	0.002 [†]
Postural stability	1.70 ± 1.19	1.04 ± 0.93	0.001 [†]

Values are mean ± standard deviation

*PIGD : Postural Instability and Gait Difficulty †p-value is calculated by paired t-test ‡p-value is calculated by Wilcoxon signed rank test

2) 특발성 파킨슨병 환자

입원 시 특발성 파킨슨병 환자 16명의 평균 PIGD score는 9.13 ± 4.46 이었으나, 입원치료 종료 시에는 4.63 ± 4.15 로 유의하게 감소하였다($p < 0.05$). 이는 입원 시에 비하여 49.32% 감소한 수치이다. PIGD의 모든 세부항목이 치료 전후 유의하게 감소하였다($p < 0.05$, Table 3).

3) 비전형 파킨슨증후군 환자

입원 시 비전형 파킨슨증후군 환자 7명의 평균 PIGD score는 6.57 ± 6.45 이었으나, 입원치료 종료 시에는 4.29 ± 2.56 로 감소하였다($p = 0.22$). 이는 입원 시에 비하여 34.78% 감소한 수치이다. PIGD의 세부항목 중 Walking이 치료 전후 유의하게 감소하였다($p = 0.047$, Table 4).

약 20일 정도의 한의 입원치료 시행 시 PIGD score가 유의하게 호전되는 것을 확인할 수 있었다. 특히 특발성 파킨슨병 환자에서는 전체 PIGD score가 입원 치료 전후 약 49% 호전되었을 뿐만 아니라 세부 5항목 모두 유의하게 호전되었다. 추가적으로 본 연구 대상자 중 입원과 퇴원 시 8m 직선거리 왕복 보행하는 동영상 기록이 있는 특발성 파킨슨병 환자 2명과 Multiple System Atrophy-Cerebellar dysfunction subtype(MSA-C) 환자 1명을 분석한 결과는 다음과 같다. 특발성 파킨슨병 환자 1명의 경우 입원 시 보행 소요시간 및 보폭수는 85초, 141걸음에서 퇴원 시 67초, 96걸음으로 개선되었고, 다른 1명의 경우 입원 시 보행 소요시간 및 보폭수는 77초, 114걸음에서 퇴원 시 50초, 85걸음으로 개선되었다. 또한 MSA-C 환자의 경우 입원 시 보행 소요시간 및 보폭수는 34초, 50걸음에서 퇴원 시 28초, 41걸음으로 개선되었다. 한의치료를 통해 보행속도가 빨라지고 보폭이 증가하는 것을 확인할 수 있었다.

최근 파킨슨병의 유형을 Tremor dominant와

고찰 및 결론

본 연구를 통하여 파킨슨 증후군 환자에게 평균

Table 3. Changes in Postural Instability and Gait Difficulty related Unified Parkinson's Disease Rating Scale after Treatment in Idiopathic Parkinson's Disease Patients.

	Before	After	p-value
Total PIGD* score	9.13 ± 4.46	4.63 ± 4.15	0.000 [†]
Falling	1.67 ± 1.18	0.63 ± 1.03	0.003 [†]
Freezing	1.63 ± 1.09	0.69 ± 1.01	0.002 [†]
Walking	2.00 ± 0.88	1.07 ± 0.46	0.006 [†]
Gait	1.73 ± 1.10	0.93 ± 0.70	0.004 [†]
Postural stability	1.75 ± 1.13	1.06 ± 1.00	0.004 [†]

Values are mean ± standard deviation

*PIGD : Postural Instability and Gait Difficulty [†]p-value is calculated by paired t-test [‡]p-value is calculated by Wilcoxon signed rank test

Table 4. Changes in Postural Instability and Gait Difficulty related Unified Parkinson's Disease Rating Scale after Treatment in Atypical Parkinsonism Patients.

	Before	After	p-value
Total PIGD* score	6.57 ± 6.45	4.29 ± 2.56	0.224 [†]
Falling	0.86 ± 1.46	0.57 ± 0.79	0.457 [†]
Freezing	1.00 ± 1.73	0.86 ± 0.69	0.679 [†]
Walking	1.33 ± 0.52	1.00 ± 0.58	0.047 [†]
Gait	0.80 ± 0.45	0.86 ± 0.38	0.280 [†]
Postural stability	1.57 ± 1.40	1.00 ± 0.81	0.102 [†]

Values are mean ± standard deviation

*PIGD : Postural Instability and Gait Difficulty [†]p-value is calculated by paired t-test [‡]p-value is calculated by Wilcoxon signed rank test

PIGD dominant로 나누고, 이에 대한 임상적 증상 및 예후의 차이 등에 대한 다양한 연구가 이뤄지고 있다¹⁴⁾. PIGD dominant type의 경우 Tremor dominant type에 비해 보행속도와 보폭의 길이가 적고, 골반 및 하지 관절의 움직임이 저하된 경향성을 보인다고 하였다¹⁵⁾. 따라서 PIGD는 동결보행 증상¹⁵⁾과 낙상 발생율을 높이고, 이는 삶의 질에 부정적인 영향을 끼치게 된다⁹⁾. 또한 도파민제제가 PIGD를 개선하는데 효과적이지 못한 실정¹¹⁾으로, 본 연구에서 한의 입원치료를 통해 PIGD를 유의하게 호전시킨 결과는 한의치료가 기존 치료를 보완하는 중요한 역할을 할 수 있음을 의미한다.

비전형 파킨슨증후군 환자에서도 PIGD score가 입원 치료 전후 약 34.47% 호전을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 비전형 파킨슨증후군은 특발성 파킨슨병과 발병 기전이 다르며, 따라서 치료에 대한 반응 역시 다르다. 비전형 파킨슨증후군의 경우 대증적인 치료가 행해지고 있으며 현재까지 질병을 효과적으로 조절하는 효능이 입증된 약이 없는 실정이다¹²⁾. 따라서 비전형 파킨슨증후군에 있어 본 연구와 같은 호전 경향을 나타낸 것이 의미가 있다고 보이며, 향후 더 많은 수의 비전형 파킨슨 증후군에 대한 한의치료 효과를 분석하고 세부 질환 유형별 한의치료 효과 및 기전의 차이 등에 대한 추가 연구 등이 필요할 것으로 사료된다.

Yang 등¹³⁾은 특발성 파킨슨병 환자에게 평균 약 3-4개월 동안 약 20회 정도의 한의치료 시 PIGD score는 4.13 ± 3.65 에서 치료 후에는 3.00 ± 3.26 로 유의하게 감소한다고 보고하였다. 본 연구는 입원 치료를 시행한 PIGD의 중증도가 더 높은 환자에게 약 20일 정도의 단기 집중치료를 시행한 것이다. 따라서 본 연구의 baseline의 PIGD score가 더 높았고, 집중치료 결과 호전율도 더 큰 것으로 확인되었다. 이를 통해 PIGD의 중증도가 높은 환자에게 입원 한의치료를 시행한 것과, PIGD의 중증도가 비교적 낮은 환자에게 외래 중심의 한의치료를 시행한 것의 차이를 비교할 수 있다.

Zhang 등의 meta 연구¹⁶⁾에 따르면, 12개의 연구

에서 파킨슨병 환자에 TCM(Traditional Chinese Medicine)과 양약투여를 병용 시행한 군이 양약 단독 투여군보다 UPDRS II는 평균 2.14, UPDRS III는 평균 2.45 호전되었다고 보고하였다. 본 연구에서는 UPDRS의 PIGD score만 평가하여 평균 4.52가 치료 전후로 개선된 것으로, 향후 더 많은 평가 지표를 사용한다면 한의치료의 더 다양하고 구체적인 효과를 규명할 수 있을 것으로 사료된다.

본 연구에서 주 치료로 시행한 것은 침, 봉독약침, 한약 등이다. 본 연구에서는 침치료는 환자의 상태에 따라 취혈하여 시행하였다. Lee 등의 meta 연구¹⁷⁾에 따르면, 침치료와 일반치료를 병용 시행한 군이 일반치료만 시행군보다 UPDRS II는 평균 3.59, UPDRS III는 평균 4.46 더 개선되었고, 침치료 vs 별무치료, 침치료 vs 일반치료, 침치료+일반치료 vs 일반치료 등 모두에서 침치료 단일 혹은 부가한 것이 통계적으로 유의하게 좋은 효과를 보였다. 파킨슨병에 대한 침치료의 기전은 아직 정확하게 밝혀지지는 않았지만, 최근 보고된 Kim 등의 연구¹⁸⁾에 따르면 침치료 후에 시냅스 간극에서 도파민 이용효율을 올리는 것으로 나타나, 이러한 기전이 침치료의 운동기능 개선효과와 관련이 있을 것으로 추정된다.

본 연구에서 봉독약침 치료는 매일 양측 풍지(GB20), 곡지(LI11), 태충(LR3), 양릉천(GB34), 족삼리(ST36) 혈위를 취혈하여 일관되게 시행하였다. 이는 Cho 등¹⁹⁾과 Doo 등²⁰⁾의 연구에서 시행한 것과 동일한 방법이다. Cho 등의 연구¹⁹⁾에서는 봉독약침 단일 치료를 시행하였고, Doo 등의 연구²⁰⁾에서는 봉독약침, 침치료를 병행한 것으로, 봉독약침 치료는 두 연구 모두에서 대조군에 비해 운동성 증상 개선에 유의한 효과가 있다고 보고되었다. Hartmann 등의 연구²¹⁾에서는 봉독약침과 대조군으로 생리식염수 주사한 것을 비교하였는데, 두 군간의 유의한 차이가 없다고 하였다. 하지만 이는 1달에 1회, 봉독약침을 피하주사로 시행한 것으로, 본 연구와 치료 빈도 및 시행방법에서 많은 차이가 있다. 특히 본 연구에서는 봉독약침을 단순 피하주사가 아닌 경혈

에 근육주사를 한 것으로, 봉독의 neuroinflammation 와 microglial activation을 조절하거나 dopaminergic neurons에서 apoptosis 억제하는 등의 봉독의 화학적, 약리학적 작용²²⁾뿐만 아니라, 약침을 근육에 자입하면서 경혈을 침치료와 유사한 기전으로 물리적으로 자극하여 얻는 효과도 있을 것으로 사료되고 추후 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

한약 처방은 환자의 상태에 따라 한의학적 변증을 하여 투여하였다. 본 연구에서는 여러 종류의 복합 한약 추출물 형태의 약을 투여하여 특정 한약의 특이적인 효과를 규명하기 어려운 한계가 있다. 향후 파킨슨 증후군의 변증 유형별 처방, 사상 체질에 따른 처방 등 표준화된 한의학적 진단 및 처방안을 확립하고, PIGD에 있어 효과적인 약물을 탐색하는 연구 등이 필요할 것으로 사료된다.

본 연구를 통하여 파킨슨 증후군의 PIGD 증상에 대한 한의치료의 효과를 확인할 수 있었다. 향후 PIGD에 대한 정량적 평가, 예를 들어 gait analysis 와 balance master를 사용한 평가방법을 추가한 연구 등이 필요할 것으로 사료된다. 본 연구에서 제시한 각 증상 및 치료법별로 추가적인 연구를 위한 참고가 될 수 있도록 본 연구결과를 보고하는 바이다.

감사의 글

이 논문은 2017년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(NRF-2017R1D1A1B03031688).

참고문헌

- Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP. Clinical Neurology. 6th ed. New York:Lange Medical books/McGraw-Hill Medical. 2005:241-5.
- Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. Lancet. 2004;363(9423):1183-93.
- Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2006; 5:75.
- Pickering RM, Grimbergen YAM, Rigney U, Ashburn A, Mazibrada G, Wood B, et al. A meta analysis of six prospective studies of falling in Parkinson's disease. Movement Disorders. 2007;22:1892-1900.
- Balash Y, Peretz C, Leibovich G, Herman T, Hausdorff JM, Giladi N. Falls in outpatients with Parkinson's disease: frequency, impact and identifying factors. Journal of Neurology. 2005; 252:1310-5.
- Wood BH, Bilclough JA, Bowron A, Walker RW. Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 2002;72:721-5.
- Ashburn A, Stack E, Pickering RM, Ward CD. A community-dwelling sample of people with Parkinson's disease: characteristics of fallers and non-fallers. Age & Ageing. 2001;30:47-52.
- Ganz DA, Bao Y, Shekelle PG, Rubenstein LZ. Will my patient fall? JAMA. 2007;297:77-86.
- Marras C, McDermott MP, Rochon PA, Tanner CM, Naglie G, Lang AE, et al. Predictors of deterioration in health-related quality of life in Parkinson's disease: results from the DATATOP trial. Movement Disorders. 2008;23:653-9.
- Tinetti ME, Williams CS. Falls, Injuries Due to Falls, and the Risk of Admission to a Nursing Home. The New England Journal of Medicine. 1997;337:1279-84.
- Kwakkel G, de Goede CJ, van Wegen EE. Impact of physical therapy for Parkinson's disease: a critical review of the literature. Parkinsonism Relat Disord. 2007;13:478-87.
- Moretti DV. Are there treatments for atypical

- parkinsonism? An update on actual options. *Rev Neurosci*. 2015;26(5):547-53.
13. Yang SB, Kim YJ, Lee HM, Lee HJ, Cho SY, Park JM, et al. Effects of Korean Medicine on Patients with Idiopathic Parkinson's Disease: A Retrospective Study. *J. Int. Korean Med*. 2016;37(4):653-660.
 14. Thenganatt MA, Jankovic J. Parkinson disease subtypes. *JAMA Neurol*. 2014;71(4):499-504.
 15. Koh SB, Park KW, Lee DH, Kim SJ, Yoon JS. Gait Analysis in Patients With Parkinson's Disease: Relationship to Clinical Features and Freezing. 2008;1(2):59-64.
 16. Zhang G, Xiong N, Zhang Z, Liu L, Huang J, Yang J, et al. Effectiveness of traditional Chinese medicine as an adjunct therapy for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118498.
 17. Lee SH, Lim S. Clinical effectiveness of acupuncture on Parkinson disease: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(3):e5836.
 18. Kim SN, Doo AR, Park JY, Bae H, Chae Y, Shim I, et al. Acupuncture enhances the synaptic dopamine availability to improve motor function in a mouse model of Parkinson's disease. *PLoS One*. 2011;6(11):e27566.
 19. Cho SY, Shim SR, Rhee HY, Park HJ, Jung WS, Moon SK, et al. Effectiveness of acupuncture and bee venom acupuncture in idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(8):948-52.
 20. Doo KH, Lee JH, Cho SY, Jung WS, Moon SK, Park JM, et al. A Prospective Open-Label Study of Combined Treatment for Idiopathic Parkinson's Disease Using Acupuncture and Bee Venom Acupuncture as an Adjunctive Treatment. *J Altern Complement Med*. 2015;21(10):598-603.
 21. Hartmann A, Müllner J, Meier N, Hesekamp H, van Meerbeeck P, Habert MO, et al. Bee Venom for the Treatment of Parkinson Disease - A Randomized Controlled Clinical Trial. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158235.
 22. Awad K, Abushouk AI, AbdelKarim AH, Mohammed M, Negida A, Shalash AS. Bee venom for the treatment of Parkinson's disease: How far is it possible? *Biomed Pharmacother*. 2017;91:295-302.