

알츠하이머병의 약물요법

Drug Therapy for Alzheimer's Disease

서 국 희 | 한림의대 정신과 | Guk-Hee Suh, MD

Department of Psychiatry, Hallym University College of Medicine

E-mail : suhgh@chol.com

J Korean Med Assoc 2007; 50(4): 369 - 374

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia in the elderly. AD afflicts 0.3 to 0.5 million people in Korea, and the number is projected to increase to 2 million by the year of 2050. This article provides a brief overview of the most popular drug therapies in the treatment of AD including cholinesterase inhibitors (AChEIs) (donepezil, galantamine, rivastigmine), NMDA receptor antagonist (memantine), acetyl-L-carnitine, antioxidant vitamins, and Ginko biloba. Based on a review of relevant papers in the literature, this article presents pharmacological and clinical safety profiles of these agents and prescribing tips as well as a final summary on the effectiveness, safety, and alerts for clinicians. AChEIs as well as memantine will continue to play an important role in the treatment armamentarium for AD, even though newer strategies are being explored. There is not enough evidence supporting the continuous use of other drugs such as acetyl-L-carnitine, antioxidant vitamins, and Ginko biloba for the treatment of AD.

Keywords : Alzheimer; drug therapy; cholinesterase inhibitor; memantine; Ginko biloba.

핵심용어 : 알츠하이머; 약물요법; 콜린에스테라제 억제제; 메만틴; 긴코 비로바

서론

알츠하이머병은 노인에서 가장 흔한 치매의 원인이다. 알츠하이머병은 만성적, 진행성 기질적 뇌질환으로 기억력, 판단력, 언어능력, 이해능력, 실행능력, 지남력, 학습능력 등 뇌기능의 심각한 장애를 초래한다. 국내 치매노인의 수는 2008년 약 41만명(95% 신뢰구간 29~53만)으로 추정된다(1).

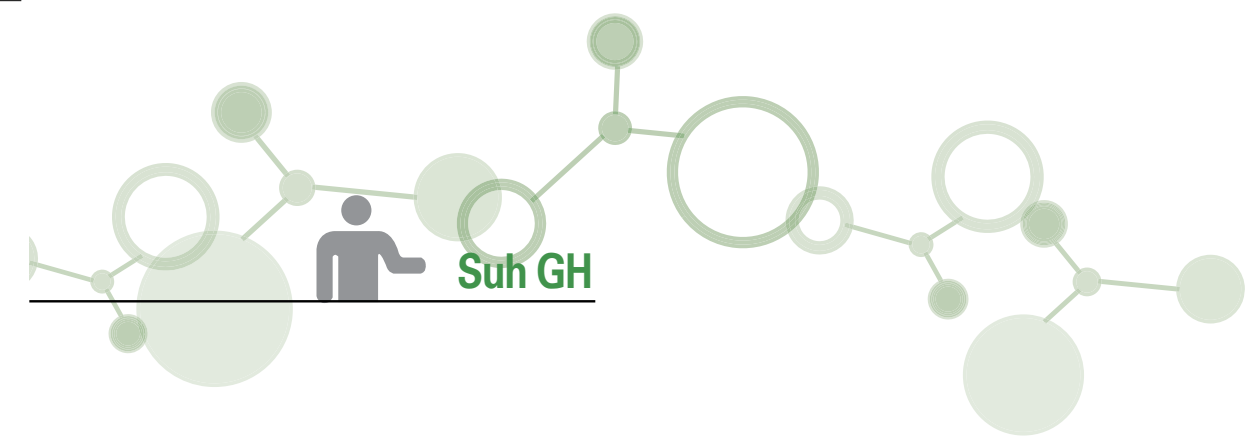
보편적으로 만 60세 이후에 치매 증상이 관찰되기 시작하지만 알츠하이머병 발병률은 만 65세 이후부터 급속히 증가하여 연령 증가에 따라 상승 추세가 지속된다(2). 실제 만 85세 이상 노인의 반 정도가 치매에 이환되어 있을 것으로

추정된다. 고령화 속도가 유래없이 급속한 현실을 감안하면 이에 비례하여 치매 환자도 급속히 증가할 것으로 추정된다. 한 연구에 의하면 추정 치매환자 수가 2019년 70만명, 2030년 109만명, 2050년 200만명으로 추계되고 있다(1).

알츠하이머병의 약물치료

1. Acetyl-L-Carnitine

Acetyl-L-carnitine은 Nicetile, Branigan, Branigen, Alcar, Neuroactil의 상품명으로 이태리, 한국, 남미 4개 국가에서 알츠하이머병의 치료제로 사용되고 있다. 보고된 문헌상으로는 Acetyl-L-carnitine의 알츠하이머병 치료 효과



를 입증할 만한 증거가 없다. Acetyl-L-carnitine을 하루 3g을 투여한다고 해도 기대할 수 있는 이득은 미미한 것으로 평가된다.

2. Antioxidant Vitamins

식이 습관을 변화시키거나 영양제를 복용함으로써 비교적 쉽게 치매를 치료할 수 있는 방법이 연구되어 왔다. 이 과정에서 항산화 효과가 있는 비타민에 대한 관심이 높아지고 있다. 돌발형 알츠하이머병(sporadic AD)의 유력한 가설은 free radical hypothesis로, 산화 스트레스(oxidative stress)와 과다하거나 부적절하게 생성된 독성 자유기(toxic free radical)로 인하여 신경세포 보호기전에 장애가 발생하여 신경세포가 조기에 사멸하게 된다고 설명한다. 이로 인해 독성 자유기를 제거하는 항산화제 antioxidant의 신경보호 효과에 대한 관심이 고조되었다.

이론적으로는 항산화제가 AD 치료에 효과적일 것이라는 주장이 근거있게 수용되고 있다. 한 임상연구에서 비타민 E가 AD의 악화를 지연시키는 효과가 있음을 밝히고 있는데 지속적인 사용으로 적어도 2년 간은 효과적인 것으로 보고되었다(4). 하지만 단 하나의 임상연구 결과를 근거로 AD 치료에 항산화제 사용을 권장할 수는 없다. 후속 연구를 통하여 항산화제의 치매 예방 혹은 진행 억제 효과를 검증해야 할 필요가 있다.

3. Ginkgo Biloba

수천 년 동안 은행잎 추출물이 약물로 사용되어 왔다. 약용으로 사용되는 Ginkgo biloba 추출물은 건조된 은행잎에서 제조되며 24% Ginkgo-flavoneglycosides와 6% terpenoid로 구성되어 있다. Terpenoid에는 biloblid와 ginkgolide가 있는데, Ginkgolide가 항산화 작용과 혈소판 활성화소(platelet activating factor, PAF)에 대한 길항작용을 한다. PAF는 혈소판 활성화와 응집을 유발하는 작용뿐만 아니라 염증반응을 일으키고 위궤양을 유발하며 기관지를 수축하게 한다. 특히 PAF는 장기강화(long-term potentiation)에 직접 관여한다. Ginkgo에 있는 flavonoid에도 항산화작용과 자유기 제거 효과가 있다.

(1) Ginkgo의 약물학적 및 임상적 안전성

- 1) Ginkgo가 PAF에 대한 길항제로 작용하기 때문에 출혈시간을 연장시킬 가능성이 있다. Ginkgo를 사용하고 있던 환자에서 발생한 출혈성 경향에 대한 사례보고들이 있었다.
- 2) 혈액응고장애, warfarin 복용, 심한 출혈의 과거력이 있는 경우, 주의를 요한다.
- 3) 이론적으로는 혈류 장애가 원인이 될 수 있는 혈관성치매에 더욱 효과적이고 알츠하이머병 환자에게는 효과적이지 않을 수 있다.
- 4) Aspirin을 투여하고 있는 환자에게 Ginkgo를 병용하는 것이 출혈성 경향을 높이는지 여부에 대해서는 알려져 있지 않다.

(2) Ginkgo biloba 요약

- 1) Ginkgo의 인지 향상 효과는 그리 크지 않다.
- 2) 효과에 대해서는 면밀한 추후 연구가 필요하다
- 3) 판매되는 Ginkgo 제제의 순도와 역가가 일정하지 않을 수 있다.

4. Cholinesterase Inhibitor

현재 Cholinesterase Inhibitor(ChEI) 계열 약물이 알츠하이머병 약물요법의 표준으로 인정되고 있다. Tacrine(1993), Donepezil(1997), Rivastigmine(2000), Galantamine(2001) 네 종류의 ChEI가 미주, 유럽, 아시아, 오세아니아 각국에서 경도 및 중등도 알츠하이머병의 치료제로 승인을 받아 널리 시판되고 있다.

ChEI는 공통적으로 다음과 같은 약물학적 및 임상적 특성이 있다.

- 콜린성 위장관 이상반응의 빈도는 약물 증량속도와 밀접한 관련이 있다. 그러므로 자주 약물을 증량해야 하는 ChEI 제제들에서 더 많은 콜린성 위장관 이상반응이 발생한다.
- 말초에서의 acetylcholinesterase(AChE) 억제작용은 위장관 증상을 유발하고 중추에서의 AChE 억제작용은 오심, 구토, 체중 감소, 수면 장애를 유발한다.

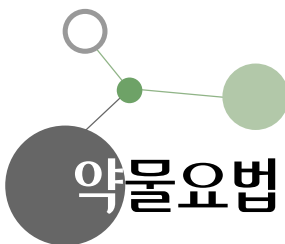


Table 1. Pharmacodynamics of Cholinesterase inhibitors

Drug	Tacrine	Donepezil	Rivastigmine	Galantamine
Class	Aminoacridine	Piperidine	Carbamate	Alkaloid
Mechanism of inhibition	Non-competitive reversible	Non-competitive reversible	Non-competitive irreversible slow	Competitive reversible
Duration of inhibition	short	short	intermediate	short
Used CYP450	CYP1A2, 2D6	CYP2D6, 3A4	No	CYP2D6, 3A4
T _{1/2}	1.5~6	70~80	2	7~8
Protein binding, %	55%	96%	40%	18%
Bioavailability, %	17~37%	100%	35~40%	100%
Clearance, l/h/kg	2.42	0.13	1.5 (6mg *2)	0.34
Urinary excretion, %	<3%	17%	mainly	50%
Dosage, mg/day	80~160	5~10	6~12	16~24
Dosing frequency	qid	qd	bid	bid (or qd)

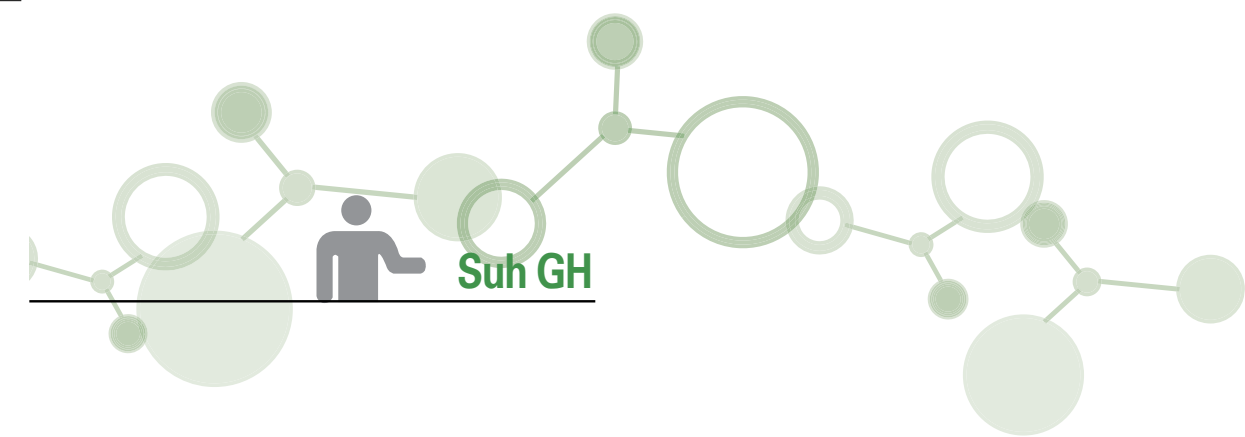
- 대부분의 이상반응은 일시적으로 발생했다가 시간이 경과하면서 곧 소실된다. 이상반응이 심각하면 약물 용량을 감소시키거나 다른 약물로 교체하거나 병용약물 투여를 고려할 수 있다. 하지만 대부분의 이상반응은 병용약물 투여로 호전되지 않는다.
- 천식 등 폐질환을 악화시킨다.
- 위산 분비 과다로 인하여 궤양이 발생할 위험이 있다.
- 기존 심질환과 상관없이 ChEI의 vagotonic effect에 의해 서맥(bradycardia)이나 심장전도 차단(heart block)이 발생할 수 있다.
- 약물 투여 6개월 이후에는 알츠하이머병의 퇴행성 경과를 완화하는 효과가 현저히 감소하거나 소실된다. 하지만 일부 환자에서는 수 년 간 약물 효과가 지속되기도 한다.
- 필요하면 약물을 즉시 중단할 수 있다. 하지만 약물을 중단하면 기억력 저하가 현저하게 악화된다. 약물 중단 후 발생한 저하는 재투여하거나 다른 AChEI를 투여해도 이전 수준으로 회복되지 않는다. 저용량에서 6개월 이내만 사용하다가 중단한 경우에는 미사용의 경우와 유의한 차이가 없다.
- 다른 ChEI로 교체하려고 할 때에는 기존 약물을 서서히 감량하면서 교체할 약물을 서서히 증량해야 한다. 기존 약물 중단 후 체내에서 약물이 완전히 배출될 때 기능적 저하가 유발될 수 있기 때문에 cross-titration 하는 것이 바람직하다.

(1) Donepezil

Donepezil hydrochloride(상품명Aricept®)도 작용시간이 긴 가역적 piperidine계 ChEI이다. Acridine계 ChEI, Tacrine와 달리 간 독성이 없다.

1) Donepezil의 약물학적 및 임상적 안전성

- Donepezil 투여 시 가장 흔히 보고되는 콜린성 이상반응은 오심, 설사, 불면, 구토, 근육통, 피로 및 식욕부진이다. 오히려 주의를 기울여야 할 이상반응은 위산 분비 과다, 체중 감소, 현훈, 근육통 및 근육량 감소와 드물게 발생하는 실신 및 경련이다.
- 약물 투여 6개월 이후에 체중 감소와 식욕부진이 심각한 수준이면 약물투여를 중단하거나 ChEI 이외의 약물로 교체할 필요가 있다.
- 불면증이 있으면 약물을 아침에 투여하는 것이 좋다. 이후에도 불면증이 지속되면 trazodone이나 반감기가 짧은 진정제를 단기간 사용할 수 있다. 하지만 진정제의 사용은 득보다 실이 많아 가능하면 노인환자에 권장되지 않는다.
- Donepezil을 과량 복용하게 되면 오심, 구토, 타액 분비 과다, 저혈압, 서맥, 경련, 근육 약화 등이 발생할 수 있다. 호흡근이 심하게 약화되면 사망할 수도 있다. 그러므로 식욕부진, 악액질(cachexia) 및 저체중인 환자에서는 경과를 면밀히 관찰해야 할 필요가 있다.
- 방광에서의 outflow obstruction을 유발할 수 있다.



2) Donepezil 처방 지침

- 자기 전에 5mg 혹은 10mg 투여한다. 처음 5mg 투여하고 4~6주 경과 후에 10mg으로 증량하는 것이 약물 이상반응을 줄여준다. 통상적인 유지용량은 하루 5mg이다.
- Donepezil의 위장관에서의 흡수는 음식 섭취의 영향을 받지 않는다.
- Donepezil이 기억력이나 행동 증상을 호전시키고 진행 경과를 억제하는 효과가 있다고 일부 인정되지만 뇌의 퇴행성 변화를 중단시키거나 회복시킬 수는 없다.
- 효과 판정은 약물 투여 6주 후까지 기다린 후에 하는 것이 바람직하다.
- 효과가 없으면 증량하거나 다른 ChEI로 교체 투여하거나 보조약물을 병용 투여한다. 한편으로는 알츠하이머병 이외의 질환, 예를 들면 우울증 등이 있을 가능성을 검토해야 한다.
- 중등도 혹은 고도 알츠하이머병 환자에게는 Memantine을 donepezil과 병용투여할 수 있다.

3) Donepezil 요약

- 5mg/day와 10mg/day 모두 효과적이며 콜린성 이상반응을 감소시키고 효과를 증대하기 위해 개인에 따른 최적 용량으로 유지해야 한다.
- 체중 감소와 식욕 부진이 임상가가 주의해야 할 이상반응이다.
- 무작위 이중맹검 임상시험을 통해 보고된 위약대조군 대비 약물 효과가 만족할 만한 수준이지만 치매행동 정신증상이 없는 치매 환자의 행동에 대한 효과나 일상생활수행능력에 대한 효과는 다소 불확실하다.

(2) Galantamine

Galantamine(상품명 Reminyl[®])은 가역적, 경쟁적 ChEI로 현재는 합성제제로 개발되었지만 원래는 Amaryllidaceae(수선화 구근, 서양 snowdrop)에서 추출한 생약물 질이었다.

1) Galantamine의 약물학적 및 임상적 안전성

- 흔한 이상반응으로는 오심, 설사, 구토를 들 수 있다. 16~24mg/d로 투여할 때 약 15%에서 오심을 경험한

다(위약 4%). 고용량을 일시에 투여하거나 급속히 증량하는 경우 오심을 경험하는 빈도가 증가하게 된다.

- 식욕 저하와 체중 감소는 약 10%에서 경험하게 된다. 약물 투여 6개월 후에 평가하여 식욕 저하와 체중 감소가 심각하다고 판단되면 약물 중단을 고려할 수 있다.
- 이 외에 두통, 현훈, 피로, 우울증 등도 발생한다. 드물지만 실신과 경련이 발생하기도 한다.
- Galantamine을 과량 복용하게 되면 오심, 구토, 타액 분비 과다, 과도한 발한, 저혈압, 순환부전, 서맥, 경련, 근육 약화 등이 발생할 수 있다. 호흡근이 심하게 약화되면 사망할 수도 있다.
- 심한 신기능 장애나 심한 간기능 장애가 있는 환자에게 사용하지 않는 것이 바람직하다.

2) Galantamine 처방지침

- Galantamine은 4mg, 8mg, 12mg의 세 가지 용량의 정제와 액체 제제로 100mL 병(4 mg/ml)이 시판되고 있다. Galantamine 시작 용량은 8mg/d로 4mg bid로 투여하고 매 4주일마다 8mg씩 증량하여 가능한 최대 용량까지 증량한다. 통상적으로 최대용량은 24mg/d(12mg bid 투여)이지만 32mg/d(16mg bid)로 투여할 수도 있다.
- 하루 한 번만 복용할 수 있도록 작용시간이 연장된 Galantamine PRC(Prolonged Release Capsule)는 8mg, 16mg, 24mg의 세 가지 용량의 정제가 시판되고 있다. Galantamine PRC는 시작 용량은 8mg qd로 투여하고, 매 4주일마다 8mg씩 증량하여 가능한 최대용량까지 증량한다. 통상적으로 최대용량은 24mg qd이다.
- Galantamine은 식사할 때 복용하는 것이 바람직하다.

3) Galantamine 요약

- 16mg/day와 24mg/day 모두 효과적이며 콜린성 이상반응을 감소시키고 효과를 증대하기 위해 개인에 따른 최적 용량으로 유지해야 한다.
- 체중 감소와 식욕 부진이 임상가가 주의해야 할 이상반응이다.
- 무작위 이중맹검 임상시험을 통해 보고된 위약대조군 대비 약물효과가 만족할 만한 수준이다.

- 치매행동정신증상과 일상생활수행능력 척도상에서 통계적으로 유의한 수준의 효과를 보이지만 임상적으로 유의미한 차이를 보이는지는 아직 불확실하다.

(3) Rivastigmine

Rivastigmine(상품명 Exelon[®])은 가성-비가역적(pseudo-irreversible), 선택적 ChEI이다.

1) Rivastigmine 약물학적 및 임상적 안전성

- 흔한 이상반응으로는 오심, 설사, 구토, 식욕 저하, 체중 감소, 소화장애, 위산 분비 증가를 들 수 있다. 이 외에 두통, 현훈, 피로, 쇠약, 과다발한 등도 발생한다. 드물지만 실신과 경련이 발생하기도 한다.
- 위약군과 비교했을 때 유의한 수준에서 빈번하게 체중의 7% 이상의 심각한 감소가 초래된 사례가 보고된다.
- Rivastigmine을 과량 복용하게 되면 오심, 구토, 타액 분비 과다, 과도한 발한, 저혈압, 순환부전, 서맥, 경련, 근육 약화 등이 발생할 수 있다. 호흡근이 심하게 약화되면 사망할 수도 있다.
- Rivastigmine을 중단하였다가 재투여할 때에도 처음의 지침을 지켜 증량하지 않으면 위장관 이상반응을 경험한다. 때로 심한 구토로 인하여 식도 파열이 발생할 수도 있다.

2) Rivastigmine 처방지침

- Rivastigmine은 1.5mg, 3mg, 4.5mg, 6mg의 네 가지 용량의 캡슐과 액체 제제로 120mL(2mg/ml)가 시판되고 있다.
- 시작 용량은 3mg/d로 1.5mg bid로 투여하고 매 2주 일마다 3mg씩 증량하여 가능한 최대용량까지 증량한다. 통상적으로 최대용량은 12mg/d(6mg bid투여)이다.
- 보통 약물은 3~6mg/d에 비해 높은 효과를 기대할 수 있는 6~12 mg/d로 투여된다. 즉 유효 약물용량은 6~12mg/d이다.
- 오심(nausea)은 같은 용량으로 유지하고 있을 때보다 증량할 때 더욱 빈번하게 발생한다. Rivastigmine을 빨리 증량하려고 시도하면 위장관 이상반응을 경험할 가능성이 훨씬 높아진다.

- 수 일 이상 Rivastigmine을 복용하지 않다가 재투여할 경우, 처음 약물을 투여할 때와 마찬가지로 약물을 제시된 지침 대로 서서히 증량해야 한다.

- Rivastigmine은 식사할 때 복용하는 것이 바람직하다.

3) Rivastigmine 요약

- 6~12mg/day가 유효요량이며 콜린성 이상반응을 감소시키고 효과를 증대하기 위해 개인에 따른 최적 용량으로 유지해야 한다.
- 체중 감소와 식욕 부진이 임상가가 주의해야 할 이상반응이다.
- 무작위 이중맹검 임상시험을 통해 보고된 위약대조군 대비 약물 효과는 만족할 만한 수준이다.
- 치매행동정신증상과 일상생활수행능력에 대한 효과는 불분명하다.

5. Memantine

Memantine [상품명 Ebixa[®], Axura[®](Europe), Namenda[®](USA)]은 N-methyl-D-aspartate(NMDA) receptor의 길항제로 흥분성 아미노산으로 인한 신경독성을 차단하지만 학습과 기억에 필요한 수준의 glutamate의 생리적 작용을 방해하지는 않는다. 중등도 및 고도 알츠하이머병에 대한 적응증을 획득하였다.

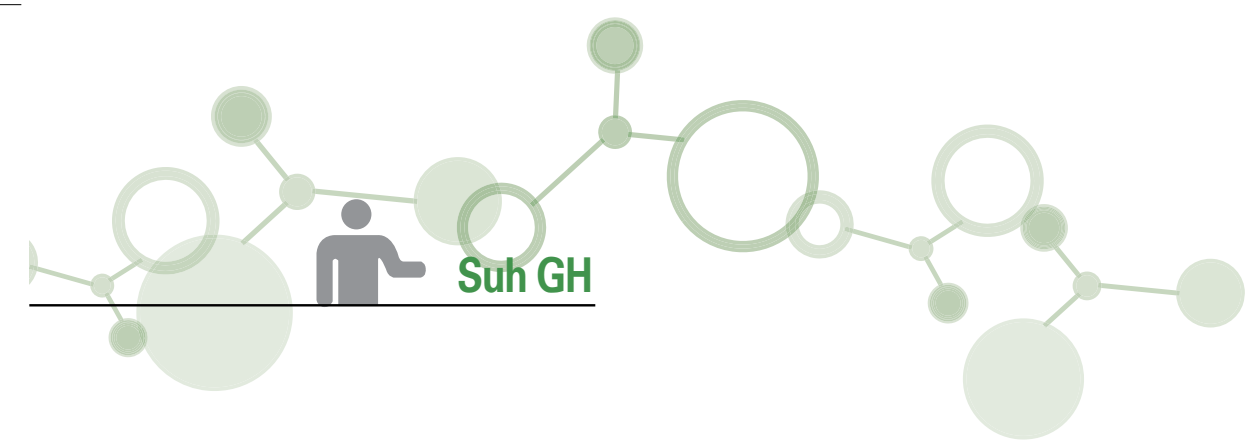
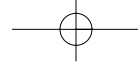
(1) Memantine의 약물학적 및 임상적 안전성

1) 보고된 이상반응은 거의 대조군과 차이가 없다. Donepezil과 병용한 Tariot 등의 연구에서는 병용군이 위약 병용군보다 유의하게 연구탈락률이 낮아 강화된 약물 효과 혹은 감소한 이상반응과 연관될 것으로 추정된다.

2) 대조군보다 빈도가 높은 이상반응으로는 현기증, 변비, 혼돈, 두통이 있고 오히려 대조군보다 빈도가 낮은 이상반응으로는 초조, 요로감염, 불면 등을 들 수 있다. 위약군과 비교했을 때 유의한 수준에서 빈번하게 체중의 7% 이상의 심각한 감소가 초래된 사례가 보고된다.

(2) Memantine 처방지침

- 1) Memantine은 하루 2회 투여해야 한다.
- 2) 시작 용량은 첫 일주일간은 5mg/d로 아침 5mg을 투여하고, 둘째 주일은 10mg으로 증량하여 5mg bid(아침, 자



기 전), 셋째 주일은 아침 10mg, 자기 전 5mg, 넷째 주일 이후는 10mg bid(아침, 자기 전)로 유지한다. 통상적인 유지 용량은 20mg/d(10mg bid 투여)이다.

3) 보통 약물은 알약 형태이지만 연하곤란이 있는 환자를 위하여 액상으로 된 약물도 보급되어 있다.

(3) Memantine 요약

1) 20mg/day가 권장용량이지만 개인에 따른 최적 용량으로 유지해야 한다.

2) 위약군과 비슷한 빈도의 이상반응을 보인다는 보고가 있다. 현기증, 변비, 혼돈, 두통이 위약군보다 빈도가 큰 이상반응이다.

3) 무작위 이중맹검 임상시험에 의하면 약물의 인지 효과는 추후 검증을 요한다.

4) 치매행동정신증상과 일상생활수행능력에 대한 효과 보고가 있다.

참고문헌

1. Suh GH. Dementia in Korea: Trend and Projection. Journal of Korean Geriatric Psychiatry 2002;6:28-35.
2. Herbert LE, Scherr PA, Beckett LA, Albert MS, Pilgrim DM, Chown MJ. Age-specific incidence of Alzheimer's disease in a community population. JAMA 1995;273:1354-1359.
3. Suh GH, Kee BS, Jung HY, Yoo SH. Drug therapy in geriatrics 1st ed. Seoul: Jungang Moonhwa Co, 2006:36-65.
4. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klanber MR, Schafer K, Grundman M Woodbury P, Growdon J, Cotman CW, Pfeiffer E, Schneider LS, Thal LJ. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. N Engl J Med 1997; 336:1216-1222.



Peer Reviewer Commentary

배재남 (인하의대 정신과)

필자는 알츠하이머병의 인지 기능을 개선하기 위한 약물들에 대해, 근거를 바탕으로 한(evidence-based) 방법으로 약물학적 및 임상적 안정성을 검토하고 그 처방 지침을 간결하게 제시하고 있다. 알츠하이머병의 치료 약물들은 인지 기능 개선효과에 대한 기대수준이 높지 않고 약물치료 지속기간에 대한 일정한 가이드라인이 불분명한데다가, 대체로 심각한 부작용이 적고 안전한 약물들로 평가되고 있어 임상 의사들이 치료 시작 후 환자의 치료 경과 및 부작용 평가에 적극적이지 못한 경우가 많다. Cholinesterase inhibitor 계열 약물들에서 체중 감소 및 식욕 부진이 심각한 수준으로 진행되는 경우가 있고 Memantine 또한 심각한 체중 감소가 보고된 사례가 있다. 알츠하이머병 환자의 특성상 부작용에 대한 자가 보고(self report)가 쉽지 않고 반복적인 약물 복용으로 인한 과량복용의 부작용이 생길 가능성도 경계하여야 한다. 필자의 논문은 이러한 알츠하이머병의 특성을 잘 고려하고 있어 임상 의사에게 유용한 약물치료지침이 될 것으로 기대된다.

