

알코올성 인지장애의 약물치료

Pharmacological Treatment in Alcohol-induced Cognitive Disorder

김 대 진 | 가톨릭의대 정신과 | Dai Jin Kim, MD

Department of Psychiatry, The Catholic University College of Medicine

E-mail : kdj922@chollian.net

조 근 호 | 을지대학교 중독재활복지학과 | Keun Ho Joe, MD

Department of Social Welfare with Addiction Rehabilitation, Eulji University College of Health Industry

E-mail : unclezo@eulji.ac.kr

J Korean Med Assoc 2008; 51(1): 84 - 89

Abstract

Alcohol-induced cognitive disorder is a very severe problem in problem alcohol drinker and alcohol itself seems to be one of the main causalities in the development of senile dementia. However, the spectrum of alcohol induced cognitive disorder is quite broad, for example, it covered from alcohol-induced persistent amnesic disorder to Wernicke-Korsakoff syndrome and alcohol-induced persistent dementia. By that reason, broad spectrum of cognitive impairment by excessive alcohol drinking is regarded as alcohol related dementia. The pharmacological treatment is not well established yet in alcohol related dementia, except Wernicke-Korsakoff syndrome which is definitely related to thiamine deficiency. Therefore we introduced that some reports about the clinical efficacies by rivastigmine or donepezil trial and recent outcomes of memantine trial by authors in this review.

Keywords : Alcohol-induced cognitive disorder; Alcohol related dementia; Wernicke-Korsakoff syndrome; Thiamine; Memantine

핵심용어 : 알코올 유도성 인지장애; 알코올과 관련된 치매; 베르니케-코르사코프 증후군; 메만틴

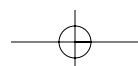
서론

중독은 술이나 마약 따위를 지나치게 복용한 결과, 그것 없이는 견디지 못하는 병적 의존 상태를 뜻하는 것으로 치명적이며 만성적으로 진행되는 치명적인 뇌 질환이다. 그러나 여러가지 적절한 치료를 통하여 조절할 수 있으며 건강한 삶을 살 수 있다.

이러한 중독은 행동적인 중독과 화학적인 중독으로 나뉘

며 행동적인 중독은 인터넷, 도박, 휴대폰, 쇼핑중독 등이 있다.

화학적인 중독의 대표적인 물질은 우리가 손쉽게 접할 수 있는 알코올, 즉 ‘술’이다. 우리 민족은 서양인에 비해 술 분해하는 효소가 떨어져서 선천적으로 술을 못 마시는 민족이다. 그럼에도 불구하고 음주에 대한 사회의 허용적이며 심지어는 강압적인 분위기로 인해 그 남용빈도는 매우 높아 간질환, 식도암, 알코올성 치매와 같은 의학적인 질환 이외



에도 여러 가지 사회적인 문제를 야기하게 되었다. 외국 알코올전문가들은 왜 한국에서는 유전적으로 술을 못 마셔야 하는데 술도 많이 먹고, 알코올 환자들이 많을까 궁금해 한다. 이는 술을 강압적이거나 사회적 분위기 때문에 신체적으로 힘든 데도 불구하고 억지로 먹기 때문이다.

특히 우리나라에서는 정신병원에 알코올성 치매에 해당하는 많은 환자들이 입원해 있으며 별다른 치료법이 없어 큰 사회적 손실이다.

알코올과 관련된 인지 기능에 대한 최근의 연구는 신경줄기세포에 관한 연구, 신경축진물질에 대한 연구 등이 외국에서 진행되고 있으나 미미한 현실이다. 이에 알코올 유도성 인지장애에 대해 개괄적으로 정리해보고 현재에 권고되고 있는 일반적인 치료 지침을 요약하겠다. 또한, 알코올과 치매에 관련된 최근 연구경향과 새로운 약물치료들에 대해 정리해 보도록 하겠다.

알코올과 인지기능 저하

알코올은 급성 또는 만성적으로 인지 기능에 영향을 준다. 술을 단기간에 먹은 경우에 정신 기능의 속도가 저하되고 반응시간이 증가한다. 많이 취할수록 기억력이 저하되고 집중이 안되며 심지어는 섬망, 혼수상태에 빠지게 되며 반복되는 경우 치매에 이르기기도 한다.

1. 알코올에 의한 신경 손상의 기전

알코올에 의해 인지 기능이 저하된 환자들의 신경영상 결과를 보면 뇌의 이랑이 얇아지고 고랑이 넓어지면 백질과 회백질이 감소한다. 그리고 신경병리학적 소견으로 볼 때 알코올성 인지장애 환자의 뇌는 백질이 상실되어 있고, 작다. 이러한 변화의 원인으로 알코올에 의한 산화스트레스(oxidative stress)를 들기도 하고, 염증반응으로 인한 신경 손상으로 설명하기도 한다(1). 이 과정에서 두뇌부피의 감소는 단순히 탈수 현상이 아니라, 알코올로 유발된 수상 분지나 신경줄기 세포 자체의 감소에 기인하며 초기 상태의 알코올 독성상태에서는 회복될 수 있으나 음주행위가 반복되는 경우에는 점차 악화된다. 이러한 만성적인 알코올의

노출은 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체를 과자극하여 glutamate를 통한 흥분독성을 유도한다고 하며, 지속적인 glutamate의 증가는 칼슘의 유입을 통한 신경독성을 일으켜 신경세포가 죽게 하는 것이다(2).

2. 신경영양인자(Neurotrophic factor)와 알코올의 관계

만성적인 알코올 섭취와 반복되는 금단증상은 뇌의 여러 영역의 세포분열의 저하, 세포사멸의 증가를 야기한다. 특히 최근의 연구에 의하면 알코올에 의한 해마, 전뇌 등의 병변이 기억력장애 등의 인지장애를 일으킨다고 한다. 게다가 발달중인 뇌는 알코올에 더 취약하다고 한다(1).

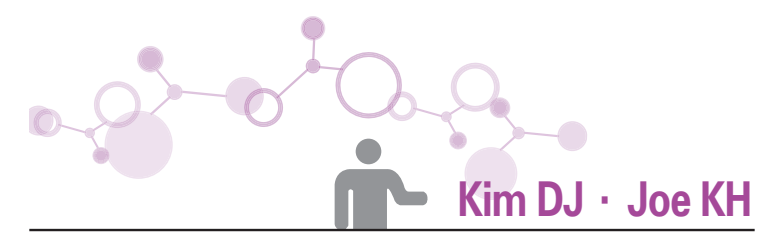
만성적인 알코올 섭취에 따른 신경독성에 대한 기전은 아직 알려져 있지는 않지만 많은 양의 지속적인 알코올 섭취는 학습, 기억과 관련된 단백질에 중요한 역할을 하는 신경영양인자(neurotrophic factor)에 영향을 미친다고 한다. 알코올은 신경영양인자의 합성, 유용성, 전달과정 및 생물학적인 효과의 저하를 유발하여 목표 신경세포가 이들 물질에 반응하는 능력을 저하시킬 수 있다. 요컨대, 알코올에 의해 신경영양인자가 감소되는 경우 신경의 성장, 신경의 생존 및 신경재생능력 모두 저하된다.

신경성장인자(Nerve growth factor)는 처음으로 확인된 신경영양인자 중 하나이고 콜린성 신경계의 발달에 중추적인 역할을 하며 학습과 기억에 중요한 역할을 한다. 또한 노화 과정에서 오는 신경 손상에 따르는 인지 기능의 변화와 관련되어 있다. 동물모델 및 전임상 연구에서 만성적으로 알코올을 섭취시키는 경우 신경성장인자 활성도가 감소됨이 확인되었다(3).

그 외에도 Brain-derived neurotrophic factors (BDNF)는 가장 뇌에 충분한 양이 있는 신경축진물질이다. 또한 저자들이 연구한 바에 따르면, 만성적으로 알코올을 섭취시 BDNF의 농도는 감소하였으며 알코올 의존의 가족력이 있는 경우에 더 저하되어 있었다.

3. 알코올과 관련된 인지 기능 저하의 종류 및 증상

급격한 과량의 알코올 섭취는 기억상실(blackout)을 초래할 수 있다. 이는 음주자의 약 35%가 경험한 적이 있다고



하는데, 일시적이며 선행기억 상실이라는 특징을 보인다. 즉, 급성 중독상태에서 사람들은 장기기억은 대체적으로 유지되나, 5분 혹은 10분 이전의 일들은 잘 기억하지 못하는데, 이는 알코올이 해마와 측두엽의 기능을 억제하여 새로운 기억들이 장기기억으로 전환되는 것을 방해하는 데 기인한다고 알려져 있다.

또한 지속적인 알코올 섭취 이후에 발생하는 알코올 금단도 흔히 인지 기능에 장애를 유발한다. 금단 증상이 심각한 경우 진전섬망으로 진행하며 자율신경계 항진 등의 신체 증상 이외에 망상, 환각, 기억력 손상, 지남력 장애 등의 인지 기능 이상을 동반하게 된다.

만성적으로 알코올을 섭취하는 경우 불균형적인 식습관 혹은 thiamine 흡수 과정에서의 장애로 베르니케-코르사코프 증후군(thiamine 결핍증)이 발생한다. Thiamine은 신경 연접에서 활성 전위가 전달되는 과정 및 여러 효소들의 활성화에 있어 보조인자로 작용하는 비타민으로 체내에 부족하여 베르니케-코르사코프 증후군이 발생하면 유두체, 시상, 중뇌 및 연수 등 뇌실 주위 구조물에 병변을 일으키고 지속적인 기억력 손상을 일으키는 뇌병증으로 진행된다.

4. 알코올과 치매

알코올 사용 장애 환자의 경우 약 50~80%의 환자에서 인지 장애가 발생하는데, 경미한 인지 장애에서부터 심각한 치매에 이르기 까지 다양한 증상을 일으킬 수 있다.

알코올과 관련된 치매의 유병률은 진단기준의 적용과 인구집단의 성격에 따라 차이가 있다. 기존 연구에 의하면 치매 환자의 약 21~24%에서 그 원인이 만성적인 알코올 섭취 때문이라고 하며 또한 노인 알코올의존 환자의 23%는 동반 치매 질환에 이완되어 있다고 한다(4).

그러나 알코올성 치매로 불리는 증상군에 있어서의 진단 개념은 병리적 측면에서 아직도 정립되어 있지 않다. 알코올 유도성 지속성 기억 장애, 알코올 유도성 지속성 치매 그리고 베르니케-코르사코프 증후군은 저마다 특징적인 질환 특성을 갖지만 공통적인 특성을 가지고 있기도 하다. 그리하여 1998년 Oslin 등은 광범위한 술과 관련된 치매를 포함하는 알코올과 관련된 치매(alcohol related dementia)라

는 진단기준을 제안하였다(5).

만성 알코올 의존 환자들은 부분적인 뇌 손상과 인지 기능 저하를 보인다. 인지 기능 중 특히 건망증(forgetfulness), 정신운동지연(psychomotor retardation), 우원증(circumstantiality), 고집증(perseveration), 주의력저하, 지남력장애가 흔히 관찰된다. 또한 임상적으로 알코올성 치매의 최종 단계는 시간이 지남에 따라 안정되고 단주시 단기기억과 운동능력이 개선될 수 있다는 점 등은 알츠하이머 질환과의 차이점이다.

전술한 바와 같이, 반복된 베르니케-코르사코프 증후군과 알코올 관련 치매는 연관이 있다. 단, 베르니케-코르사코프 증후군은 thiamine 결핍으로 인한 전반적인 신경계 이상을 동반하여, 눈 근육마비(ophthalmoplegia) 및 눈떨림(nystagmus)과 같은 안구운동이상과 혼돈(confusion), 보조실조(gait ataxia) 등의 증상을 함께 보인다. 또한 간, 췌장, 신장 기능의 기능 저하도 알코올 관련 치매에 기여할 수 있다.

알코올성 인지장애의 약물치료

임상적으로 알코올 관련 인지 장애의 중요성에도 불구하고, 기억력이나 지남력, 판단력 등을 호전시킬 수 있는 특별한 약물치료가 아직 없는 것이 현실이다. 다만, 금단 증상의 완화, 전반적인 신체 증상의 호전 및 thiamine의 투여 등이 현재 선택 가능한 보조적인 치료 방법이다.

1. 일반적인 인지기능 저하에서 약물치료

알코올 유도성 인지 장애가 있는 환자의 경우, 음주량을 절대적으로 줄이거나 음주 자체를 중단하는 것이 가장 우선적으로 시도할 수 있는 치료 방법이다. 만일, 환자가 생리적 금단 상태에 놓여 있다면 금단 치료시에 일반적으로 사용되는 benzodiazepine을 투여함으로써 뇌신경의 과도한 흥분 혹은 경련으로 인한 추가적인 뇌세포 손상을 예방할 수 있으므로, 적정 용량의 benzodiazepine 투여는 반드시 필요하다. 일반적으로 chlordiazepoxide 25~100mg을 매 4~6시간마다 경구 투여하도록 되어 있다. 심한 알코올 금단이 발생한 경우, 선택적으로 benzodiazepine에 800mg

의 carbamazepine 혹은 900mg의 valproic acid를 추가해 줄 수 있다. Benzodiazepine이나 carbamazepine 혹은 valproic acid 모두 장기간의 투여에서는 오히려 인지기능을 저해할 수 있다는 위험성도 있으나 단기간 심한 알코올성 금단증상 중에 사용하는 것은 인지 기능 치료 면에서 위해정보다는 투여로 인한 이득이 더 많은 것으로 사료된다.

추가적으로 최근 알코올 의존의 치료약물 중 acamprosate가 알코올 금단으로 인한 뇌세포의 손상을 막아준다는 연구 결과가 있으나 아직 임상적으로 입증되어 있는 상태는 아니다.

2. 베르니케-코르사코프 증후군에서의 약물치료

베르니케-코르사코프 증후군 환자의 경우, 치료 초기에 비경구적 thiamine을 투여하면 눈 근육마비는 수 분에서 수 시간 내에 회복되고 나머지 증상들도 수 일에 걸쳐 점차 회복되며 혼돈상태가 호전될 수 있다.

Thiamine은 경구로 200~300mg의 투여하며 1~2주 정도 지속한다. 알코올 의존으로 입원한 환자에게 포도당주사를 투여하는 경우 수액에 100mg의 thiamine을 섞어서 주사하는 것이 권장된다. 알코올 의존 환자에게 포도당(dextrose)을 함유한 수액을 주사하면 포도당대사의 보조인자인 thiamine이 필요 양이 증가하고 이로 인해 급격한 thiamine이 부족해지기 때문이다. 이러한 현상이 반복될 때 알코올 관련 치매로 진행될 수 있다.

간혹 알코올 관련 인지 장애 혹은 경증의 알코올 유도성 인지 장애로 진단된 증상이, 사실은 베르니케-코르사코프 증후군의 변형된 증상일 경우도 있다. 그러므로 알코올 환자에서 인지 기능의 저하가 의심되는 경우 예방적으로 1~2주간 100mg의 thiamine을 1일 2~3회 투여하는 것이 바람직하다.

Thiamine 이외에 베르니케-코르사코프 증후군에서의 donepezil에 효과에 관한 연구가 있으나 아직은 실험적인 단계에 머물러 있을 뿐이다.

3. 동반된 내과 질환의 치료

알코올 의존 환자에서 고혈압이나 당뇨, 간경변 등의 내

과적 질환은 흔히 함께 동반되어 있다. 이러한 조절되지 못한 고혈압이나 혈당 혹은 간 경변으로 인한 독성 물질의 체내 축적은 기억력, 추상적 사고, 학습능력, 언어적 표현력, 운동 기능 등 다양한 인지 기능의 저하를 야기한다. 혈압과 혈당 및 간 기능 등의 측정을 통한 신체적 질환 존재를 규명하고 이에 대해 적극적으로 치료하는 것이 알코올 유도성 인지 장애에서도 반드시 필요하다.

4. 알코올 치매에서 약물치료

알코올 유도성 치매에 대한 명확한 진단적 기준이 마련되어 있지 않은 현실에서 이에 대한 약물치료는 더욱 임상적인 자료가 부족하다. 다만, 알츠하이머병의 치료제로 사용되고 있는 rivastigmine과 donepezil을 사용하여 임상적인 호전을 경험한 사례 보고가 있는 정도이다(6). 두 약물은 모두 아세틸콜린의 분해효소 억제제로 신경 세포 내의 아세틸콜린 농도를 높임으로써 치매의 진행을 늦추는 역할을 한다고 알려져 있는데, 이러한 약물의 작용이 알코올성 치매에 있어서도 유용할 수 있다는 결론을 제시하고 있다.

저자들은 최근 NMDA 글루타메이트(glutamate) 수용체 길항제인 memantine을 알코올성 치매 환자 25명에 투여하여 연구를 진행한 바 있다. Memantine을 알코올 유도성 치매의 치료에 활용하게 된 근거는 NMDA 수용체의 기능 향진이 알코올성 치매 발생에 역할을 한다는 가능성이 여러 근거를 통해 제시된 바 있으며 알코올이 NMDA 글루타메이트(glutamate) 수용체를 차단하는 작용은 알코올의 뇌에 미치는 영향 중 가장 중요한 역할이라는 점에 기인한다. 만성적인 알코올 사용은 NMDA 수용체를 항진시키지만 알코올 사용 중에는 수용체 기능에 억제되어 있으나 알코올 금단 시기에 NMDA 수용체의 과민성(supersensitivity)으로 인해 신경독성과 경련이 일어날 수 있다. 글루타메이트 농도의 증가로 인해 오랜 기간 지속되는 신경 독성의 세포내 칼슘 유입이 일어나며, 이어 신경원의 손상이 일어나게 되는 것이다. NMDA 수용체 길항제인 memantine은 글루타메이트 시스템을 조정하여 비정상적으로 글루타메이트의 농도가 높음으로써 발생하는 독성작용을 완화시키는 효과를 가진다. Memantine은 또한 알츠하이머성 치매나 파킨



슨씨 병과 같은 기억력 장애를 일으키는 다른 정신과적 질환의 치료에도 효과를 보인다.

Memantine은 현재 중등도에서 중증의 알츠하이머병의 치료제로 국내에 승인이 되어 있으며 통상적으로 5mg의 용량에서 시작하여 투여 4주경에는 20mg의 용량을 유지한다. 저자들의 연구에서도 이와 동일한 용량으로 12주간 25명의 알코올 유도성 치매 환자들에서 memantine을 투여하였다. 환자들의 인지 기능은 치매의 정도를 평가하는 신경인지검사 도구인 한국판 CERAD (the Consortium to Establish a Registry for Alzheimers Disease)를 이용하여 진행하였는데, 특히 단어 기억력 소항목과 간이정신상태검사 소항목에서 의미있는 호전이 관찰되었다. 이에 추가적인 연구가 진행된다면 알코올 유도성 치매를 포함한 각종 인지 기능 저하에서 memantine을 활용하여 의미있게 환자를 호전시킬 수 있을 것으로 기대하고 있다.

결 론

알코올 유도성 인지 장애가 문제성 음주자들에 있어서 심각한 문제이며 또한 노인성 치매에 있어서도 23% 정도의 원인으로써 기여한다고 한다. 그러나 알코올 유도성 인지 장애의 증상이 베르니케-코르사코프 증후군에서부터 알코올 유도성 기억장애와 치매에 이르기까지 광범위하여 다양한 증상을 포괄하는 알코올과 관련된 치매(alcohol related dementia)라는 개념으로 이해되고 있다. 알코올에 의해 심

각한 인지 저하를 초래하는 질환이지만 thiamine의 결핍이라는 분명한 원인이 밝혀져 있는 베르니케-코르사코프 증후군을 제외하고는 현재까지 뚜렷한 치료법이 정립되어 있지 못한 상태이다. 이에 본 약물요법에서는 Rivastigmine이나 donepezil 등의 알츠하이머병의 치료제를 알코올 유도성 치매에 사용한 연구 결과들과 저자들이 최근 시행한 중등도 및 중증 치매 치료제인 memantine을 이용한 연구의 결과들을 소개하였다.

참고문헌

1. Crews FT, Collins MA, Dlugos C, Littleton J, Wilkins L, Neafsey EJ, Pentney R, Snell LD, Tabakoff B, Zou J, Noronha A. Alcohol-induced neurodegeneration: when, where and why? Alcohol Clin Exp Res 2004; 28: 350-364.
2. Harper C, Matsumoto I. Ethanol and brain damage. Curr Opin Pharmacol 2005; 5: 73-78.
3. Miller R, King MA, Heaton MB, Walker DW. The effects of chronic ethanol consumption on neurotrophins and their receptors in the rat hippocampus and basal forebrain. Brain Res 2002; 950: 137-147.
4. Thomas VS, Rockwood KJ. Alcohol abuse, cognitive impairment, and mortality among older people. J Am Geriatr Soc. 2001; 49: 415-420.
5. Oslin D, Atkinson RM, Smith DM, Hendrie H. Alcohol related dementia proposed clinical criteria. Int J Geriatr Psychiatry. 1998; 13: 203-212.
6. Kim KY, Ke V, Adkins LM. Donepezil for alcohol-related dementia: a case report. Pharmacotherapy. 2004; 24: 419-421.



Peer Reviewer Commentary

민 성 호 (연세의대 정신과)

필자들은 높은 유병률과 임상적 중요성에도 불구하고 연구 및 임상치료 방법의 개발이 미미한 알코올성 인지장애와 그에 대한 약물치료에 대하여 기술하였다. 알코올성 인지장애는 기억상실과 같은 단순 경미한 인지장애부터 알코올 유도성 지속성 기억장애, 알코올 유도성 지속성 치매, 베르니케-코르사코프 증후군까지 다양한 질환을 포함하고 있지만, 아직까지 진단의 개념과 구분이 명확하지 않다. 그럼에도 알코올사용장애 환자의 50~80%에서 인지장애가 발생하므로, 이에 대한 임상적 관심이 요구되며 보다 많은 임상연구가 필요하다.

이 해 국 (가톨릭의대 정신과)

본 논문은 최근 그 사회적 중요성이 강조되고 있는 음주의 건강상 피해 중 우리가 가장 간과하기 쉬운 뇌 기능(인지 기능)상의 문제에 대하여 간단 명료하면서도 꼭 필요한 내용을 기술하고 있다. 음주자라면 흔히 경험할 수 있는 “소위 필름이 끊긴다”는 “Black out” 현상부터 심한 경우라 할 수 있는 알코올성 치매까지 비교적 상세히 언급하고 있으며, 최근 분자생물학적 연구에 힘입어 연구되어지고 있는 약물치료의 최신지견까지 소개하고 있어 이 분야의 치료와 연구 분야에 종사하고 있는 분들에게 큰 도움이 되리라 생각된다. 흔히 알코올 의존자에서 보이는 인지 기능 장애의 문제를 어쩔 수 없이 이차적으로 발생하는 비가역적 합병증이라고 보는 의견이 많은데, 다양한 뇌영상 기법을 활용하여 그 원인이 찾아내고, 이에 맞는 약물을 적용하는 필자들의 연구는 향후 연구 측면, 임상 측면 모두에서 긍정적이고 지속적인 발전을 기대할 수 있을 것으로 보인다.