

SPECIAL ARTICLE

J Korean
Neuropsychiatr Assoc
2018;57(1):30-42
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

Received February 19, 2018
Revised February 19, 2018
Accepted February 21, 2018

Address for correspondence
Seong Yoon Kim, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Asan Medical Center,
University of Ulsan
College of Medicine,
88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu,
Seoul 05505, Korea
Tel +82-2-3010-3417
Fax +82-2-485-8381
E-mail sykim@amc.seoul.kr

알츠하이머 치매 약물치료의 현황과 미래

울산대학교 의과대학 서울아산병원 정신건강의학교실

김 성 윤

Past and Future of Drug Treatments for Alzheimer's Disease

Seong Yoon Kim, MD, PhD

Department of Psychiatry, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

This study reviews evidence for the use of acetyl-choline esterase inhibitors (AChEIs) in treating Alzheimer's patients for the past decades. Even though large number of clinical trials have been conducted to prove the efficacy of these drugs in various clinical situations, questions remain to be answered due to the use of heterogeneous subject population, trial designs, and measurement tools in these studies. Many drugs with unproven clinical benefits, including vitamins, ginkgo biloba extracts, anti-inflammatory agents, estrogen hormone, and statins, are commonly prescribed in real-world settings for dementia patients. Despite the lack of clinical benefits statistically proven by clinical trials or meta-analyses, anecdotal dramatic improvements in some patients may foster such practices. A further look into why some patients benefit from these medications, while other don't, may shed light on future individually tailored medicine for dementia patients. This study provides a brief review of currently existing immuno-therapeutics in the hope that we can learn from the failures of the amyloid-based active and passive immunization. Issues that we need to address for the successful development of new anti-AD drugs include : 1) the brain pathology precedes clinical symptoms by several decades, 2) we need biological markers that reliably reflect cognitive or functional impairment of AD patients, and 3) we need more detailed and plausible explanations for our brain immune responses and neurodegenerative changes.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2018;57(1):30-42

KEY WORDS Alzheimer's disease · Drug · Amyloid · Tau · Acetyl-choline esterase inhibitors.

서 론

우리나라 인구구조의 고령화에 따라 우리 사회에서 치매 환자는 더욱 늘어날 것으로 예견되고 있다. 여러 유형의 치매 중에서 가장 흔한 알츠하이머병에 의한 치매(Alzheimer's disease, 이하 AD)의 경우 병태생리가 점차 밝혀지면서 치료제 개발에 세계의 의학자들이 박차를 가하고 있지만 아직 뚜렷한 성과를 보이지 못하고 있다. 특히 1993년에 콜린 분해효소 억제제가, 또 10년 뒤인 2003년에는 N-methyl-D-aspartate(이하 NMDA) 수용체 길항제인 메만틴이 미국 식품의약품 안전청의 승인을 받아 임상 현장에서 사용되어 오고 있지만, 그 이후에는 15년이 넘도록 이렇다 할 알츠하이머 치매 신약 개발의 소식이 없는 실정이다. 그렇다 하더라도 알츠하이머 치매의 병태생리가 점차 밝혀짐에 따라 기존의 대중요법 치료로부터 보다 더 근본적인 생물학적 기전, 의학적 기전을 바탕으로 한 치료로 바뀌어가고 있으므로 앞으로는

더욱 질병 특이적인 치료로 방향이 바뀔 것으로 기대한다.

본 소고는 세 가지 목표를 염두에 두고 기술되었다. 첫째, 알츠하이머병에 의한 치매에서 대중적 치료약제로 승인받은 콜린분해효소 억제제와 메만틴의 사용에 대한 그동안의 임상연구들의 근거를 돌아보고, 둘째 임상적 효용의 근거가 미약함에도 불구하고 현실적으로 활발하게 사용되고 있는 약물들 즉, 스타틴 계열 약물, 항염증 약물, 은행잎 추출물, 비타민 등 보조적인 약제들이 어떤 근거를 가지고 있는지 돌아보며, 마지막으로 최근 10여 년간 꾸준히 개발되고 있는 신약들 즉, 아밀로이드 항체나 타우 항체를 이용한 실험적 약물들이 어떤 단계까지 와 있는지를 돌아보고자 한다.

치매 환자에서 흔히 나타나는 행동심리증상을 조절하는 것도 매우 중요한 약물치료의 목표이기는 하나 행동심리 증상의 약물치료에 대한 문제는 본 소고의 범위를 벗어나는 것이므로 다른 기회에 다루기로 한다.

알츠하이머 치매의 인지증상 개선을 위한 약물

콜린 분해효소 억제제

알츠하이머병 환자의 뇌에서는 아세틸콜린 합성과 대사가 감소되어 있음이 잘 알려져 있다.¹⁾ 콜린 분해효소 억제제로 타크린(리바스티그민)이 최초로 개발된 이후,²⁾ 간 독성을 줄인 약제들(도네페질, 리바스티그민, 갈란타민)이 잇따라 개발되어 사용되고 있다. 콜린 분해효소를 억제함으로써 시냅스에서 가용한 아세틸콜린의 양을 증가시키는 기전으로 작용하는데 환자의 인지증상 호전에 어느 정도 도움이 되는 것으로 알려져 있다.

콜린 분해효소 억제제의 대상 질환

콜린 분해효소 억제제의 적응 대상은 주로 알츠하이머병(AD)에 의한 치매다. 일부 인지기능의 개선과 전반적 기능 개선을 기대할 수 있지만, 그 정도는 별로 크지 않다. 콜린 분해효소 억제제가 신경세포 보호기능을 보인다고나 질병 경과를 바꾸는 효과(disease modifying effect)가 있는지의 여부는 아직 확실하지 않다.

콜린분해효소 억제제는 일부 혈관성 치매 환자의 인지기능 장애와 루이체 치매(dementia with Lewy body, DLB)에서도 도움이 된다고 보고되어 있다.³⁻⁵⁾ 그 외에 다른 종류의 치매에서는 콜린 분해효소 억제제의 효과가 충분히 연구되지 않았다. 아마 대부분의 임상시험이 AD 중심으로 진행되었기 때문일 것으로 생각된다. 전체 치매 환자에서 AD가 차지하는 비중이 높기는 하지만 사후 부검에서 알츠하이머 병변과 혈관성 병변이 함께 있는 경우도 많은 것으로 보아 AD 이외의 치매, 즉 혈관성 치매나 파킨슨 치매 등에 대한 콜린 분해효소 억제제의 효과가 앞으로 더 많이 연구되어야 할 것이다.

콜린 분해효소 억제제가 경도인지장애의 치매 진행을 억제한다는 명확한 근거는 없다.⁶⁻⁸⁾ 전두측두엽 치매나 헌팅턴 병, 다발성 경화증에서의 인지저하에서도 콜린 분해효소 억제제는 별 도움이 안되는 것으로 알려져 있다.^{9,10)} 미국 신경과학회나 미국 신경정신의학회, 영국의 국립보건임상연구원(National Institute for Health and Care Excellence, NICE), 유럽연합 신경과학회(European Federation of Neurological Societies, EFNS) 등의 보고에서도 대부분 같은 견해를 가지고 있다.

콜린 분해효소 억제제의 효과의 크기

콜린 분해효소 억제제는 대부분 치매임상평가척도(clinical dementia rating, 이하 CDR) 1의 경증 치매, CDR 2 수준의 중등도 치매와 CDR 3 수준의 중증 치매를 대상으로 임상시험

이 이루어졌다. 경증에서 중등도 알츠하이머 환자를 대상으로 한 임상시험에서 이들 약제는 인지기능과 행동심리 증상, 그리고 일상생활 기능 면에서 소규모 호전을 있음이 꾸준히 보고되고 있다. 도네페질, 갈란타민 혹은 리바스티그민을 사용한 AD 환자 3000명 이상에 대한 메타분석 연구¹¹⁾에서도 이들 약제를 6~12개월 동안 사용한 경우 알츠하이머치매 평정척도-인지(Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale, 이하 ADAS-cog) 점수와 간이정신상태검사(Mini-Mental State Examination, 이하 MMSE) 점수에서 유의한 호전과 일상생활 수행능력(activities of daily living, ADL)의 호전이 있다고 한다. 하지만 그 호전의 크기는 MMSE 1.37점 정도로서 이는 전형적인 알츠하이머 환자의 감퇴 속도를 1년에 2개월 늦추는 정도에 불과하다. 이들 약물들의 장기적인 효과, 예를 들어 환자가 요양원에 입소하게 되는 시기를 늦출 수 있는지의 여부 등은 아직 명확하지 않다.

한가지 염두에 두어야 할 것은 환자에 따라 콜린 분해효소 억제제의 효능의 폭이 상당히 넓다는 점이다. 30~50%의 환자에서 별 반응이 없다고 보고된 연구도 있고,¹²⁾ 약 20%의 환자에서 ADAS-cog 점수가 7점 이상으로 큰 호전을 보였다는 연구도 있다.¹³⁾ 따라서 효능과 부작용을 개인별로 잘 관찰하여 약물 사용 여부를 결정해야 할 필요가 있다.

콜린 분해효소 억제제 중에서 약제의 선택과 주의점

도네페질과 갈란타민, 리바스티그민은 모두 하루 한 번, 혹은 두 번 복용하는 제형으로 출시되어 있다. 이 세 약제들 사이의 직접 비교 연구가 몇 개 있기는 하지만 대체적으로 그 효능과 부작용에서 차이는 별로 없다고 볼 수 있다.¹⁴⁻¹⁷⁾ 이들 약제 중 어떤 것을 선택할 것인지는 개별 환자의 내약성, 비용, 의사나 환자의 선호도에 따라 결정된다. 일반적으로 이들 약제는 미주신경 톤을 항진시키므로 서맥이 있거나 심장 전도장애가 있는 경우에는 사용하지 않아야 한다. 실신, 낙상이나 골절의 위험이 있을 수 있기 때문이다. 베타 차단제처럼 서맥을 유발하는 약제나 갈슘 길항제처럼 심장 전도에 영향을 미치는 약물과 병용할 때에는 특히 이런 부작용에 유의해야 한다.

도네페질

가장 일찍 승인을 받아 임상가들이 많이 사용하고 있는 도네페질의 경우 대개 하루 5 mg의 용량으로 시작하여 4~6 주 후에 10 mg의 용량으로 증량하게 된다. 취침 시 복용으로 꿈을 많이 꾸게 된다면 주간 복용으로 바꿀 수도 있고, 반대로 투약 후 오심이 심한 경우에는 취침 시 복용하기도 한다. 23 mg 제형도 출시되어 있지만 효능이 그만큼 더 높은지의

여부는 입증되지 않았다.¹⁸⁾

위장 장애, 오심, 복통, 설사, 식욕부진 등이 흔히 알려진 도네페질의 부작용이며 환자들의 20~30%에서 나타난다.¹⁷⁾ 콜린성 부작용으로 인해 서맥이 발생할 수 있어 주의를 요하지만¹⁹⁾ 간 질환이나 신장 질환의 경우에는 용량 조절이 별로 필요치 않다.

갈란타민

갈란타민은 하루 두 번 복용하며 일일 용량 8 mg으로 시작하여 4주 후에 16 mg로 증량한다. 최종 유지 용량은 하루 24 mg이다. 도네페질과 마찬가지로 위장 소화기 계통의 부작용, 즉 오심, 구토, 설사와 식욕부진, 체중 감소 등이 나타날 수 있다. 말기 신장병 환자나 간 질환이 있는 경우에는 사용에 주의해야 한다. 중등도 신장 질환이 있다면 최대 일일 12 mg 이내의 용량이 추천된다.

리바스티그민

리바스티그민은 경구 투약과 경피 투약이 가능하다. 경피용 패치 제제는 효능은 비슷하면서도 내약성이 좋아 위장계통 부작용에 민감한 환자들에게 선호된다.²⁰⁾ 경피용 패치 제제는 피부 자극을 피하기 위해 부착 부위를 돌아가면서 사용한다. 50 kg 이하의 저체중 환자들이나 간 기능이 중등도 이상 저하된 환자에서는 가장 낮은 용량의 패치를 사용해야 하며 중증 간 질환에서의 패치 사용에 대하여는 연구된 바가 없다. 경구용으로 사용한다면 오심과 구토, 식욕부진, 두통 등의 부작용을 줄이기 위해 음식과 함께 복용하기도 한다.

콜린 분해효소 억제제 사용 시 부작용에 대한 대처

콜린 분해효소 억제제를 사용하면서 임상가는 약제를 계속 사용하는 것이 정당한지, 환자가 불편한 부작용을 계속 감수하고 있지는 않은지, 또한 부작용을 해결하기 위해 자꾸 또 다른 약제가 추가되고 있지는 않은지를 항상 검토해야 한다.

가장 흔한 부작용인 위장관계 증상들, 즉 오심, 구토, 설사 등은 대개 시간이 지나면서 적응이 되거나, 용량을 줄이면 해결이 가능하다. 갈란타민과 리바스티그민 경구제는 음식과 함께 복용토록 하는 것이 좋다. 도네페질은 위장관계 부작용이 조금 덜하다고 알려져 있다.

콜린 분해효소 억제제를 장기적으로 사용하면서 체중 감소가 많이 나타나기도 한다. 한 연구 결과를 보면²¹⁾ 1000명이 넘는 환자군과 2000명 이상의 대조군을 비교한 결과, 콜린 분해효소 억제제를 사용한 환자군에서 1년에 평균 1.4 kg가 감소한 반면 대조군에서는 1.1 kg이 감소하여 유의한 차

이를 보였다고 한다. 경우에 따라 연간 4.5 kg 이상의 심한 체중 감소를 보이는 비율도 꽤 높으며, 메타분석 연구에서도 콜린 분해효소 억제제 복용자의 체중 감소가 대조군의 두 배 가까운 것으로 알려져 있다.²²⁾ 체중 감소가 있다고 바로 약을 변경하거나 중단할 필요는 없지만, 식욕부진을 해결하기 위한 조치를 고려해야 한다.

콜린 분해효소 억제제 사용 시 미주신경 활성이 증가하여 서맥과 저혈압, 부정맥, 실신 등이 생길 수 있다. 서맥과 저혈압 증상이 지속되어 약물 사용을 중단해야 하는 경우도 있다. 원래부터 심장 전도장애나 서맥이 있는 환자라면 콜린 분해효소 억제제 사용에 신중을 기해야 한다. 도네페질을 처방 받은 환자 중 60% 이상에서 어지럼증, 실신 등의 빈도가 대조군에 비해 1.7배 정도 높았다고 하며¹⁹⁾ 50여 개의 임상연구 메타분석에서도 실신의 위험성이 1.5배 상승한다고 보고되어 있다.²³⁾

불면이나 생생한 꿈 등의 수면장애가 콜린 분해효소 억제제, 특히 도네페질에서 많이 나타나는데, 이럴 경우는 취침 시 투약이 아닌 주간 투약으로 바꾸어 볼 수도 있다.

경과 추적과 모니터링

인지장애에 대하여 콜린 분해효소 억제제를 일단 시작했다면, 효능에 대한 중간 평가는 어떻게 하며, 또 언제까지 약물 치료를 지속해야 할까? 우선 투약 시작 후 2~4주 경과 후에는 부작용 평가를 위해서 전화 방문, 혹은 외래 약속을 정하는 것이 좋다. 적정 용량으로 유지되고 있을 때에는 6개월에서 12개월마다 한번씩 간이 인지기능 평가를 하면 되는데, 혈액학적 검사 등의 추적은 매번 할 필요는 없다. 인지기능의 개선은 투약 후 바로 나타나지는 않으므로 환자나 보호자에게도 6개월 정도 투약 후 효능 여부를 판단한다고 말해두는 것이 좋다. 한국판 간이정신상태검사(MMSE)는 특이도가 낮아 치료 반응을 모니터링 하기에 적절한 도구는 아니지만 우리나라 의료보험 수가 인정을 받기 위해서는 12개월에 한 번 이상 시행하도록 되어 있다. 인지기능 개선에 대한 반응을 보기에 더 적절한 검사는 한국판 몬트리올 인지평가(Montreal Cognitive Assessment-Korean version, MoCA-K)²⁴⁾ 도구나 인지 저하에 민감한 몇 가지 검사의 조합을 이용하는 것이다. 단어기억 5분 지연회상, 보스턴 이름대기 검사 단축형(15문항), 언어 유창성(1분간 동물이름 대기) 등의 검사가 민감하다. 매 방문 시마다 보호자로부터 1) 가족들이 느끼는 호전 정도, 2) Caregiver-Administered Neuropsychiatric Inventory(CGA-NPI)를 이용한 행동심리증상,²⁵⁾ 3) 수면 상태 기록 등을 받아두는 것도 경과 파악에 큰 도움이 된다.

투약의 종결

임상인들이 흔히 봉착하는 문제는 콜린 분해효소 억제제를 언제까지 사용해야 할 것인가 하는 부분이다. 이에 대한 일반적인 컨센서스는 없으며 별다른 부작용이 없다면 계속 사용하는 경우가 많다. 하지만 매년 평가에서 인지 저하가 지속된다면, 더군다나 약물의 일부 부작용도 지속되고 있다면 콜린 분해효소 억제제를 계속 사용하는 것은 무의미하다. 다른 콜린 분해효소 억제제로 변경해 보는 것도 고려할 수 있지만 처음 약제를 부작용 때문에 필요 용량까지 증량하지 못한 경우라면 몰라도 그 외의 경우에는 별로 권장되지 않는다. 투약을 중단하면 급작스럽게 증상이 악화되는 환자들이 간혹 있다.^{26,27)} 투약 중단 시에는 용량을 반으로 줄여 2~4 주 사용하다가 완전히 중단하는 것을 권장한다.

한편 콜린 분해효소 억제제에 대해 별다른 부작용이 없다면 계속 사용하는 것이 낫다는 연구들도 있다. 도네페질을 사용하다가 중단한 경우와 계속 사용한 환자들을 1년 후 비교해 보니 중단한 집단에서 MMSE 점수가 1.9점 더 저하되었다고 하며,²⁸⁾ 중등도 이상 중증 환자를 대상으로 한 연구에서는 도네페질 중단 후 1년 이내에 요양기관 입소 사례가 더 많았다고 한다.²⁹⁾

인지기능 개선 효과가 분명해도 약물 부작용이 지속되는 경우, 혹은 약물 순응도가 좋지 않고 약물 관리가 잘 안될 위험성이 상존한다면 약물 중단을 고려하는 것이 낫다.

콜린 분해효소 억제제를 중단한 후 치매 증상이 악화된다면 약물 투여가 그래도 도움이 되고 있었다는 반증이 아닐까도 싶지만 명확한 근거는 없다. 이럴 경우 다시 약물을 재투여하기 시작하여 특별한 사유가 없는 한 지속한다. 치료의 일시중지가 있던 경우 결과가 더 좋지 않다고는 하지만 장기 예후에 영향을 미칠 정도는 아니다.³⁰⁾

메만틴

메만틴은 2003년에 미국 FDA의 허가를 받았다.³¹⁾ 이 약제는 NMDA 수용체 길항제로서 콜린성 약제와는 다른 작용기전을 갖고 있고 신경보호 역할도 하는 것으로 알려져 있다. 뇌 피질과 해마의 신경세포들의 주된 흥분성 아미노산 신경전달물질인 글루타메이트는 NMDA 수용체를 활성화시키며 학습과 기억 기능에 관여한다.^{32,33)} 허혈은 NMDA 수용체의 과흥분을 유발하여 세포 사멸에 이르게 하므로 NMDA 수용체의 차단은 혈관성 치매 환자에서 생길 수 있는 신경세포 손상을 막고, 남아있는 신경세포의 생리적 기능을 복원시켜 증상 호전을 기대할 수 있을 것으로 추정된다.^{34,35)}

실제로 메만틴은 경증보다는 중등도, 혹은 중증의 알츠하이머병에서 효능을 보인다. MMSE 점수가 15점 미만인 250

여 명의 환자를 대상으로 한 6개월간의 임상연구에서 다양한 임상적 효과와 낮은 중도 탈락률을 보였고, 약제의 부작용도 거의 위약과 같은 수준이었다.^{31,36)}

이미 콜린 분해효소 억제제를 복용하고 있는 환자들이 추가로 메만틴을 복용한다면 그만큼 더 효과가 있을까? 도네페질을 복용하다가 중단한 경우, 계속 유지하는 경우, 메만틴과 함께 병용한 경우, 그리고 메만틴으로 교체하여 복용한 경우 등, 네 집단을 1년간 비교한 결과, 메만틴의 병용 여부 보다는 도네페질의 중단 여부가 환자들의 요양원 입소 여부에 더 영향을 미쳤다고 한다.²⁹⁾ 또 이미 도네페질을 복용 중인 MMSE 15점 미만의 중등도 이상의 환자들 322명에게 메만틴, 혹은 위약을 6개월간 추가한 결과 인지저하, 일상생활 수행능력 등의 분야에서 호전을 보였고³⁷⁾ 행동심리 측면에서도 이자극성이나 불안 초조에 호전이 있었다고 조사되었다.³⁸⁾ 30개월에서³⁹⁾ 6년에 이르는 장기추적 연구⁴⁰⁾에서도 콜린 분해효소 억제제와 메만틴의 병용이 인지저하나 기능 저하를 늦추고 요양기관에 수용되는 시기를 늦춘다고 보고되었다.

하지만 경증 알츠하이머 치매 환자에서는 메만틴의 병용이 별다른 영향을 미치지 않는 것 같다. 한 메타분석 연구⁴¹⁾에서는 경증에서 중등도 알츠하이머 환자들에게 메만틴을 추가 처방했을 때, 인지기능에 약간 호전의 경향을 보였지만, 행동심리증상이나 기능 면에서는 차이가 없었다고 하며, 다른 연구에서도⁴²⁾ MMSE가 20점 이상인 431명의 알츠하이머 환자를 분석한 결과 메만틴 추가의 장점이 없었다고 한다.

메만틴의 부작용은 콜린 분해효소 억제제보다 적은 편이다. 어지럼증이 흔한 것으로 알려져 있으며, 초조감이나 망상의 악화도 가끔 나타난다.⁴¹⁾ 루이소체 치매 환자에서는 메만틴 사용으로 망상이나 환각이 악화된 경우들이 보고되므로 사용에 주의를 요한다.⁴³⁾

메만틴이 중증 치매 환자에서 인지기능과 전반적 기능을 호전시키는 것은 사실이지만, 임상적 효과가 매우 큰 것은 아니므로 투여 여부는 개인별 증상, 투약 내인성, 비용 등을 고려하여 결정해야 할 것이다.^{44,45)}

콜린 분해효소 억제제와 메만틴의 병용 요법

콜린 분해효소 억제제와 NMDA 수용체 길항제인 메만틴은 그 작용 기전이 서로 달라 둘을 병행할 때 각각의 단독 요법보다 효과적일 것이라는 추정이 오래 전부터 있었다. 실제 임상시험에서도 예상된 결과들을 보이고 있다. 위에 언급한 Tariot 등³⁷⁾의 연구에서 도네페질을 이미 사용 중인 중등도 이상의 알츠하이머 치매 환자 322명에게 메만틴, 혹은 위약을 추가하여 6개월간 추적한 결과, 병용군에서 인지기능과 일

상생활 수행능력에서 더 나은 결과를 보였으며, 중도 탈락의 사례도 더 적었다고 한다. 하지만 콜린 분해효소 억제제를 사용하고 있는 경증에서 중등도의 알츠하이머 환자 433명에게 메만틴, 혹은 위약을 추가하여 6개월간 추적한 연구에서는⁴⁶⁾ 효능이나 부작용 측면에서 차이를 보이지 않았다고 한다. MMSE 점수 5~14점의 중등도 이상의 환자를 대상으로 한 Tariot 등³⁷⁾의 연구와 달리 이 연구에서는 대상자의 MMSE 점수가 10~22점으로 경증 환자까지 포함되어 있기 때문이 아닐까 한다.

항산화 물질

노화와 세포 사멸의 과정에는 산화 현상이 일어나게 된다. 따라서 단가아민 산화효소 억제제인 셀레길린(selegiline)이나 비타민 E(tocopherol)의 항산화 효과가 알츠하이머 치매 환자의 악화를 막는 데에 도움이 되는가를 보기 위한 연구들이 수행되었는데, 결과는 일관성 있는 결론을 내리기 어려웠다. 대체적으로 하루 2000 IU 이상의 비타민 E를 복용할 경우 기능적 악화를 늦추어주지만 인지기능에는 효능이 없다고 한다. 셀레길린은 부작용이 더 많고 비용도 많이 들어 권장되지 않는다.

비타민 E

셀레길린과 비타민 E, 그리고 위약을 비교한 연구결과⁴⁷⁾를 보면, 항산화제를 복용한 대상자들이 위약군보다 요양기관 입소, 치매 중등도 진입, 혹은 사망에 이르는 기간이 더욱 길었다. 하지만 ADAS-cog나 MMSE로 평가한 인지기능의 수준에서는 차이를 보이지 않았다. 613명의 경증, 혹은 중등도 알츠하이머 환자들을 최대 4년까지 추적한 또다른 연구⁴⁸⁾에서는 비타민 E 2000 IU를 복용한 집단에서 일상생활 수행기능의 저하가 더 적었지만, 메만틴을 복용한 집단에서는 그렇지 않았다고 한다. 이 연구에서도 인지기능에 대한 효과는 없었다. 이 연구는 재향군인을 대상으로 한 것이어서 대상자가 대부분 남자이고 연구를 마친 환자가 채 60%가 안 되었기 때문에 모든 알츠하이머 치매의 경우로 일반화하기 어렵다. 78명의 알츠하이머 치매 환자를 대상으로 비타민 E 800 IU와 비타민 C를 같이 투여하여 16주간 추적한 연구에서는⁴⁹⁾ 뇌척수액 검사에서 뇌의 산화스트레스 지표들은 낮아졌는데 MMSE 점수의 저하 속도는 오히려 빨라져 유용성의 결론을 내리기 어려웠다.

결국 위의 연구 결과들을 종합해 보면 비타민 E 2000 IU를 매일 복용할 경우 인지기능 개선 효과는 기대할 수 없지만 일상생활 기능 저하는 경감된다는 점, 별다른 부작용이나 내약성 문제만 없다면 경도에서 중등도 알츠하이머 환자에

게는 비타민 E를 병용할 수 있다고 볼 수 있다.

셀레길린

몇 개의 작은 연구에서 항산화제인 셀레길린에 대한 임상연구가 진행되었다. 임상연구 12개를 종합한 메타분석⁵⁰⁾ 결과를 보면 일부 인지기능, 행동증상 등에 도움이 되는 것으로 되어 있지만 그 효과는 별로 크지 않아 결론을 일반화하기에는 이른다.

임상시험 근거가 미약하나 현실적으로 사용되고 있는 약물들

아래와 같은 다양한 약제들이 알츠하이머 치매 치료제로 시도되었지만 효과가 없거나, 효과에 대한 결론을 내리기 어려운 경우가 많다.

에스트로겐 대체요법

에스트로겐(estrogen) 대체요법은 치매 예방에 도움이 되는지, 혹은 치매 치료에 도움이 되는지 두 가지 방향에서 연구되어 왔다. 에스트로겐은 실험실 연구나 동물실험에서는 뇌혈류량을 개선시키고, 콜린성 신경세포의 위축을 억제하며, 산화스트레스를 줄이고 신경성장인자(nerve growth factor)를 촉진시키는 것으로 알려져 있다.⁵¹⁾ 하지만 실제 임상시험에서는 에스트로겐 단독, 혹은 프로제스틴 병용 요법 시 65세 이상의 정상 여성에서 오히려 치매의 발병 위험성을 오히려 높인다는 결과를 보였다.^{52,53)} 또 치료 효과에 대하여도 인지기능 개선이나 일상생활 수행능력 면에서 위약과 다를 바가 없다는 연구가 많고,⁵⁴⁻⁵⁶⁾ 콜린 분해효소 억제제를 사용하고 있는 환자들에서 에스트로겐을 병용해도 추가적인 이익이 없었다고 한다.⁵⁷⁾ 일부 긍정적인 결과들, 즉 고용량 에스트라디올 패치 제제를 사용한 소규모 임상연구나⁵⁸⁾ 메타분석 연구⁵⁹⁾에서 에스트로겐 대체요법이 기억력과 주의력, 정신운동 속도 등 인지기능의 호전시킨다는 연구도 있기는 하지만 대체적으로 에스트로겐 대체요법의 장점이 뚜렷하지 않고, 예방의 측면에서는 오히려 에스트로겐 대체 요법이 유해할 수 있다는 점에서 권장되지 않는다.

항염증 약물

AD 치료나 예방에서 항염증약물의 역할도 오랜 기간 동안 꾸준히 연구되어 왔다. 아밀로이드가 염증 반응을 유발하고, 미세 아교세포(microglia)를 활성화시키며, 사이토카인 분비를 촉진한다고 알려져 있기 때문이다.^{60,61)} Nonsteroidal anti-inflammatory drug(NSAID) 등의 비스테로이드성 항염증 약

물을 복용한 경우 AD 발병 위험을 낮춘다는 역학 연구들도 있다.^{62,63)} 하지만 임상시험 결과 아스피린을 포함한 여러가지 항염증 약물들이 AD의 인지 저하를 막지 못하는데다 약물 부작용이 더 흔하고⁶⁴⁻⁶⁹⁾ Cox-2 억제제의 경우 심혈관계 부작용의 위험성마저 있어 항염증 약물은 AD 예방이나 치료에 이용되지 않는다.

은행잎 추출물

EGb-761과 같은 은행잎 추출물이 치매 환자의 인지기능을 증진시키는지에 대해 여러 연구가 있었지만 서로 다른 용량, 서로 다른 연구 디자인 등으로 인해 명확한 답변을 내리기 어렵다. 36개의 크고 작은 임상연구를 모아서 메타분석한 연구의 결론은⁷⁰⁾ 은행잎 추출물은 안전하며 부작용의 문제점은 없으나 인지기능 증진의 효과에 대하여는 결론을 내릴 만큼의 충분한 근거가 부족하다고 하였다.

스타틴 계열 약물

알츠하이머 치매 환자의 뇌 혈관에서도 동맥경화나 죽상병변이 많이 나타난다. 따라서 스타틴 계열 약물이 알츠하이머 치매 예방이나 치료에 도움이 될지 여부에 관해 몇 가지 임상연구가 시도되었다. 경도 및 중등도 알츠하이머 치매 환자 63명에게 아토바스타틴(atorvastatin)을 사용한 예비연구에서 임상적 유용성의 경향은 보였지만⁷¹⁾ 심바스타틴 40 mg을 400여 명의 경도 및 중등도 AD 환자에게 1년 반 동안 사용한 연구⁷²⁾나 640명의 경도 및 중등도 AD 환자에서 아토바스타틴 80 mg을 사용한 연구⁷³⁾에서는 치매 진행 억제나 인지 저하 억제의 장점을 발견할 수 없었다. 현재로서는 스타틴 계열의 약물이 알츠하이머 치매의 인지저하에 긍정적인 영향을 미치는지 여부를 결론짓기 어렵다.

비타민 B

호모시스테인 대사에 관련된 비타민 B를 보강하는 것이 AD의 예방, 혹은 진행 억제에 도움이 되는지 조사한 연구들이 있지만 결과는 그다지 긍정적이지 않다. 340명의 경도 및 중등도 AD 환자들에게 18개월 동안 엽산, B₆, B₁₂를 포함한 고용량 비타민 B를 복용시켰을 때 인지기능 개선의 효능을 발견할 수 없었다고 한다.⁷⁴⁾

오메가3 지방산

일본이나 몇몇 해양국가에서 장수와 어류 섭취의 관계가 조명되는 경우가 종종 있다. 일부 관찰연구에 의하면 어유(fish oil)나 오메가3 지방산은 낮은 치매 유병률과 관련이 있다고 한다. 정상인과 경도인지장애, 알츠하이머 치매 환자 등

800여 명의 인지 저하, 뇌 용적 변화 등을 조사한 관찰 연구에서⁷⁵⁾ 어유의 복용이 정상인의 인지저하를 줄이고 뇌용적 위축을 억제하는 효과를 보였다고 한다. 하지만 직접적인 임상시험에서는 이런 이점이 입증되지 않았다. 295명의 경도 및 중등도 AD 환자들에게 18개월 동안 docosahexaenoic acid (DHA)를 복용시켰지만 인지나 기능 감퇴에서 대조군과 차이가 없었고⁷⁶⁾ 174명의 경도 및 중등도 AD 환자들을 대상으로 한 12개월의 무작위배정 위약 대조 연구에서도 위약 대조군과 차이가 없었다고 한다.⁷⁷⁾

Table 1. Therapeutic strategies in Alzheimer's disease

Therapeutic strategies in Alzheimer's disease
1. Modulating neurotransmission
Cholinesterase inhibitors
N-methyl D-aspartate receptor antagonism
GABAergic modulation
Serotonin receptor modulation
Histaminergic modulation
Adenosine receptor modulation
2. Tau based therapies
Tau phosphorylation inhibition
Microtubule stabilization
Blocking Tau oligomerization
Enhancing Tau degradation
Tau based immunotherapy
3. Amyloid based strategies
Secretase enzymes modulation
Amyloid transport
Preventing amyloid aggregation
Promoting amyloid clearance
Amyloid based immunotherapy
4. Modulating intracellular signaling cascades
5. Oxidative stress reduction
Exogenous antioxidant supplementation
Augmenting endogenous defense
6. Mitochondrial targeted therapy
7. Modulation of cellular calcium homeostasis
8. Anti-inflammatory therapy
9. Others
Gonadotropin supplementation
Lipid modifiers - Statins
Growth factor supplementation
Metal chelation
Epigenetic modifiers
Caspase inhibitors
Nitric oxide synthase modulation
Nucleic acid drugs
Multi-target directed ligands

Modified from Anand et al. *Neuropharmacology* 2014;76 Pt A:27-50, with permission of Anand R.⁷⁸⁾

임상시험이 진행 중인 실험적 약물들

알츠하이머 치매의 병태생리에 기반한 신약 개발의 방향과 성과는 어디까지 와 있을까? 신약 개발의 전략으로는 표 1에서 보듯 다양한 경로와 타겟이 가능하다. 신경전달물질에 대한 조절, 타우나 아밀로이드 단백을 대상으로 한 약제 개발, 세포 내 신호 전달체계에 대한 조절, 산화 스트레스 경감, 미토콘드리아를 타겟으로 하는 약물 개발, 세포 칼슘 대사를 타겟으로 하는 약물 개발, 항염증 약물, 기타 치료 전략 등이 활발히 연구되고 있다.

당뇨 치료제

알츠하이머 치매 환자의 뇌 내 당대사에 변화가 있다는 점으로 인해 당뇨 치료제를 치매 약제로 개발하려는 움직임이 있었다. 경도인지장애 환자에게 비강 점막 스프레이를 통해 인슐린을 주입하여 치매 진행을 막을 수 있는지를 보는 임상연구에서⁷⁹⁾ 인지기능과 일상생활기능 저하를 억제하는 효과

가 관찰되어 이를 기반으로 장기적인 임상연구가 진행 중이다. 로지글리타존(rosiglitazone) 같은 약제는 지방세포의 핵에 존재하는 peroxisome proliferator activated receptor γ (이하 PPAR- γ) 수용체를 활성화시켜 혈당을 낮추며 지방 대사에도 관여하는데, 임상시험 결과 인지기능 증진에는 효과가 없는 것으로 판명되었다.⁸⁰⁾ 비록 로지글리타존 같은 약제는 심혈관계 부작용으로 인해 더 이상 당뇨약으로 처방되지는 않지만 이외에도 몇 가지 PPAR- γ 수용체 항진 약물들이 정상인을 대상으로 한 대규모 AD 예방 임상시험에 진입해 있으므로 그 결과를 지켜볼 필요가 있다.

아밀로이드 가설에 근거한 약물 개발

알츠하이머 치매에서 가장 기본적인 병태생리로 추정되는 현상은 아밀로이드의 뇌 축적과 그에 따른 신경세포 시냅스의 소실이다. 그림 1에서 보듯이 아밀로이드 전구단백질(amyloid precursor protein, 이하 APP)은 신경세포의 세포막에 걸쳐있는 단백질인데, 이 중 일부 토막이 분비효소(secre-

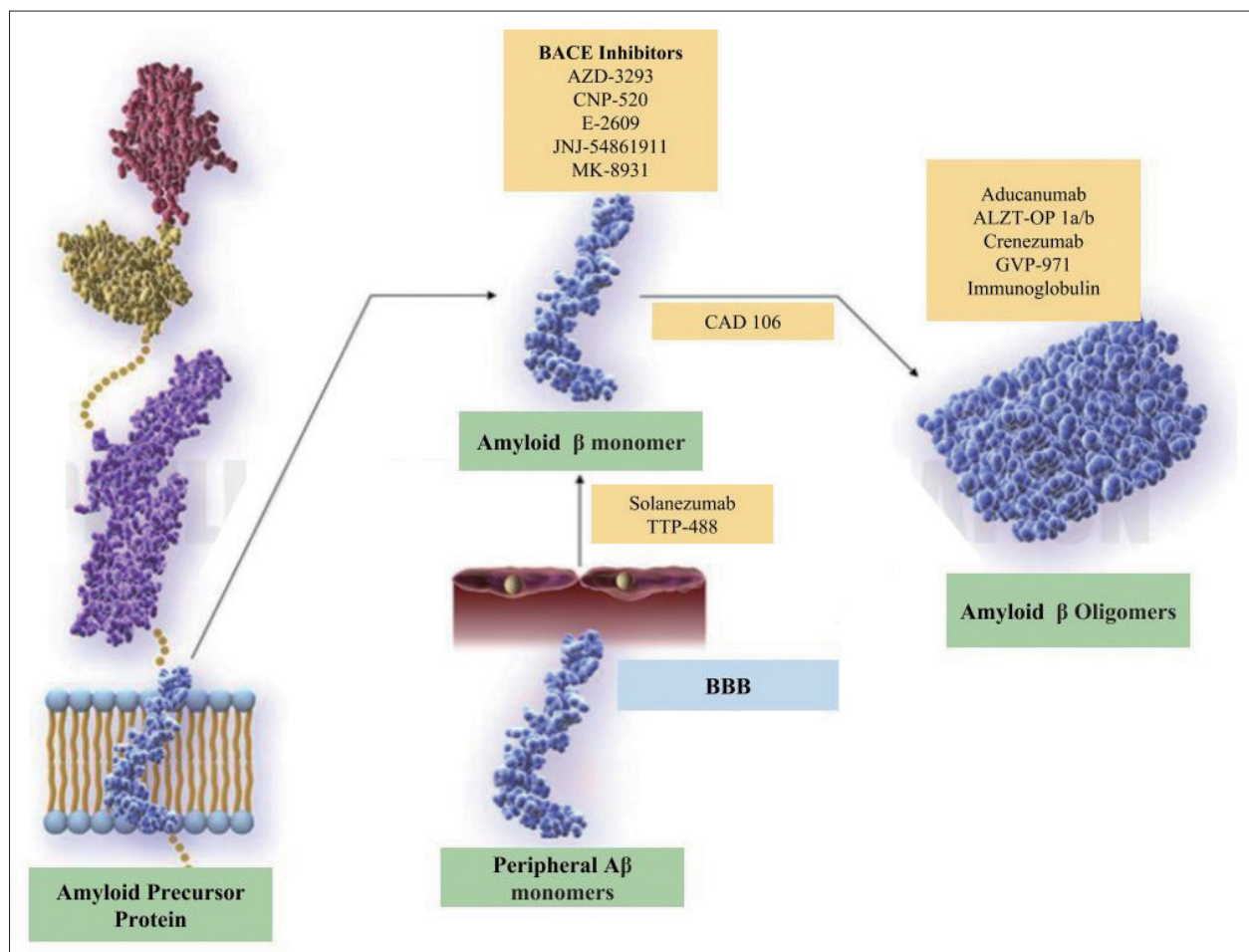


Fig. 1. Production of amyloid beta and the formation of amyloid beta oligomers. Modified from Cummings et al. *Alzheimers Dement* 2017;3:367-384.⁸¹⁾

tase)에 의해 잘리면 베타 아밀로이드($A\beta$)가 만들어진다. 이 베타 아밀로이드가 합쳐지면서 불용해성으로 신경조직 사이에 쌓인 것이 신경반(amyloid plaque, senile plaque)이다.

따라서 이런 아밀로이드 생성과 응집, 제거에 이르는 각 단계를 표적으로 하는 치료 약제가 개발되고 있다. 베타 아밀로이드의 생성을 막는 분비효소 억제제, 아밀로이드가 뭉치는 것을 막는 응집 억제제, 이미 만들어진 베타 아밀로이드를 항원-항체 반응을 통해 체내에서 면역학적으로 제거하는 면역 치료제 등이 그러한 예가 될 것이다.

또한 그림 2에서 보듯 일단 베타 아밀로이드가 여럿 뭉쳐서 올리고머를 형성하게 되면 미토콘드리아의 에너지 생성 과정에 악영향을 미치거나, 염증 반응을 일으키거나, 신경세포 소실, 아밀로이드 신경반의 생성, 타우의 과인산화 등에 영향을 미치게 되는데, 이런 다양한 경로 또한 약제 개발의 타겟이 될 수 있다.

분비효소 억제제

아밀로이드 가설에 의하면 신경반의 구성 물질인 아밀로이드 베타($A\beta$)가 AD의 핵심 병리로 추정된다고 한다. 그 근거로는 1) 신경반의 구성 물질로서 $A\beta$ 가 발견된다는 점, 2) 가족력이 있는 AD 환자들에서 아밀로이드 전구물질(APP) 유전자의 돌연변이나 프레시닐린(presenilin, PS) 유전자 돌연변이가 나타난다는 점, 3) 다운 증후군 환자들은 40대에 이미 알츠하이머 병변이 나타나기 시작하는데 이들에게는 21번 염색체가 한 copy 더 있음으로 해서 APP 유전체의 과발현의 원인이 되고 있다는 점 등을 들 수 있다. 알츠하이머 병리 현상은 실제 임상 증상이 생기기 10~20년 전부터 발생하므로 항아밀로이드 치료제 개발의 초점은 일찌감치 $A\beta$ 의 생산을 막거나, 응집을 억제하거나, 제거를 촉진하는 방향에 맞추어져 왔다. $A\beta$ 단백질은 APP 전구단백질로부터 베타 분비효소(β secretase)와 감마 분비효소(γ secretase)의 작용으로 잘라져 나오는 토막이므로 베타 분비효소나 감마 분비효

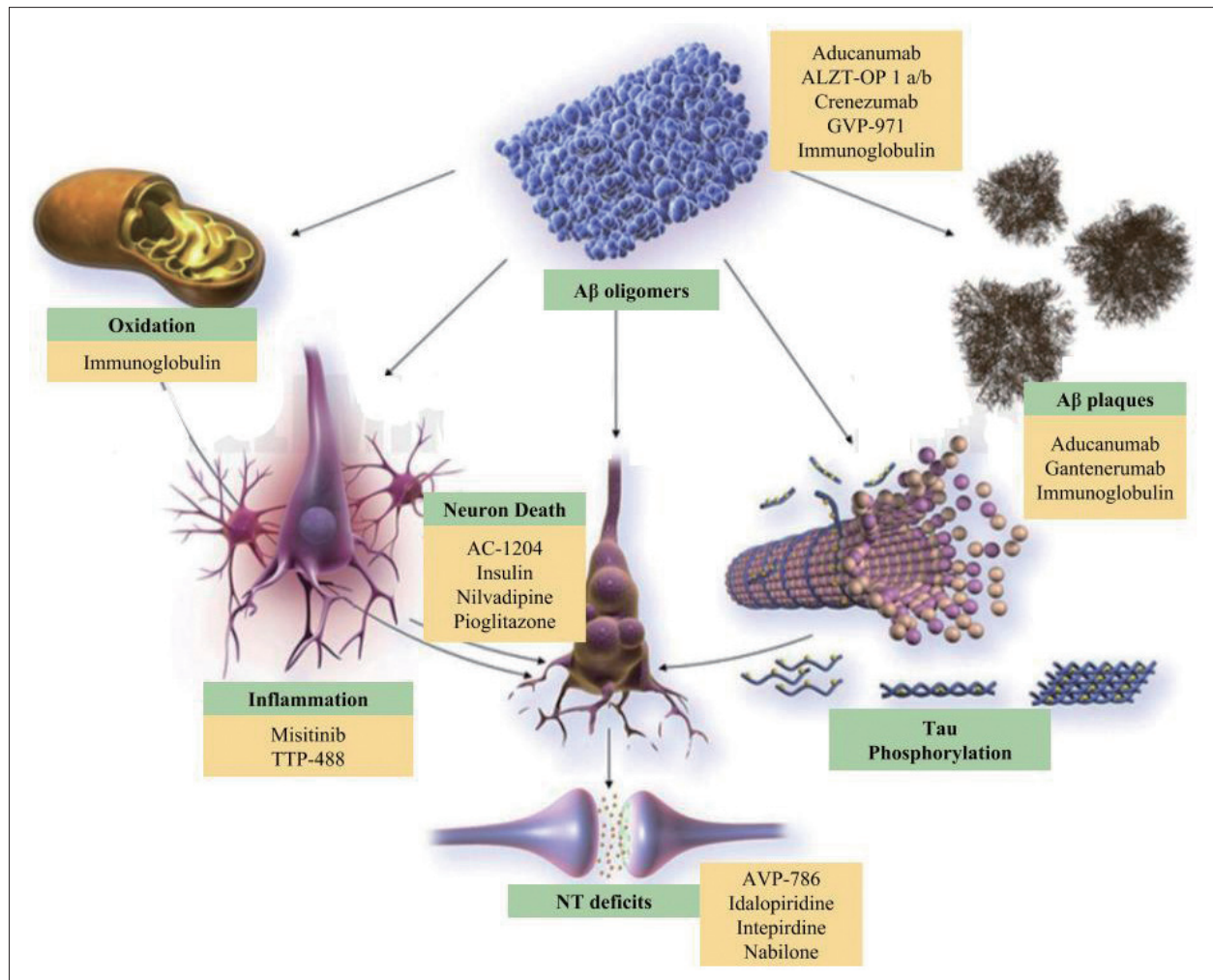


Fig. 2. Influence of amyloid beta oligomers with the mitochondrial oxidation, neuroinflammation, neuronal death and neurotransmitter derangement, tau phosphorylation and amyloid plaque formation. Modified from Cummings et al. *Alzheimers Dement* 2017;3:367-384.⁸¹⁾

소의 억제제가 잠재적 치료제 개발의 표적이 될 수 있다.

감마 분비효소 억제제로 개발된 세마가세스타트(semagacestat)는 대규모 임상연구에서 체중감소와 피부암 등의 발현으로 중단되었으며 아바가세스타트(avagacestat) 역시 효능 부족과 부작용으로 임상시험을 통과하지 못하였다.

따라서 최근에는 β -site APP cleaving enzyme(이하 BACE)이라고 불리는 베타 분비효소 억제제, 즉, BACE 억제제가 잠재적인 치료제 개발의 목표로 떠오르고 있다. 아이슬란드 사람 중 0.5% 정도는 APP에 돌연변이가 있어 이 BACE가 잘 작용하지 못한다고 하는데, 이들에서 AD의 발생 위험성이 다섯 배나 낮다는 점도 BACE 억제제 개발의 가능성을 보여주고 있다.⁸²⁾ 몇몇 약제가 2상 및 3상 임상시험에 진입해 있다.

A β 단백질 응집 억제제

용해성(soluble)인 A β 단백질은 점차 올리고머(oligomer)를

형성하면서 비용해성인 섬유질로 뭉치고 대뇌에 침착된다. 아밀로이드는 비용해성인 신경반보다는 오히려 용해성 상태에서 신경 독성이 있는 것으로 알려져 있다.⁸³⁾ 응집 억제를 위해 tramiprosate, scylloinositol 등 약제들이 시도되었으나 인지증상 개선이나 일상생활 기능 면에서 별다른 효능을 보이지 못하였다.

면역 치료제

면역 치료제는 이미 생성된 A β 단백을 제거하여 신경 독성을 줄이고자 하는 전략으로 개발되었다. 항원을 주입함으로써 신체의 항체반응을 유도하는 능동면역(active immunization)은 이론적으로는 몇 번의 항원 주입만으로 평생 지속되는 항체 반응을 유발할 수 있다는 장점이 있지만, 고령의 노인에서는 충분한 항체 반응이 유도되지 않는 경우가 많으며, 항체로 인해 부작용이 생긴다면, 항체가 체내에 남아 있는 한 부작용이 지속될 수도 있다는 단점이 있다. 항체를 반복적

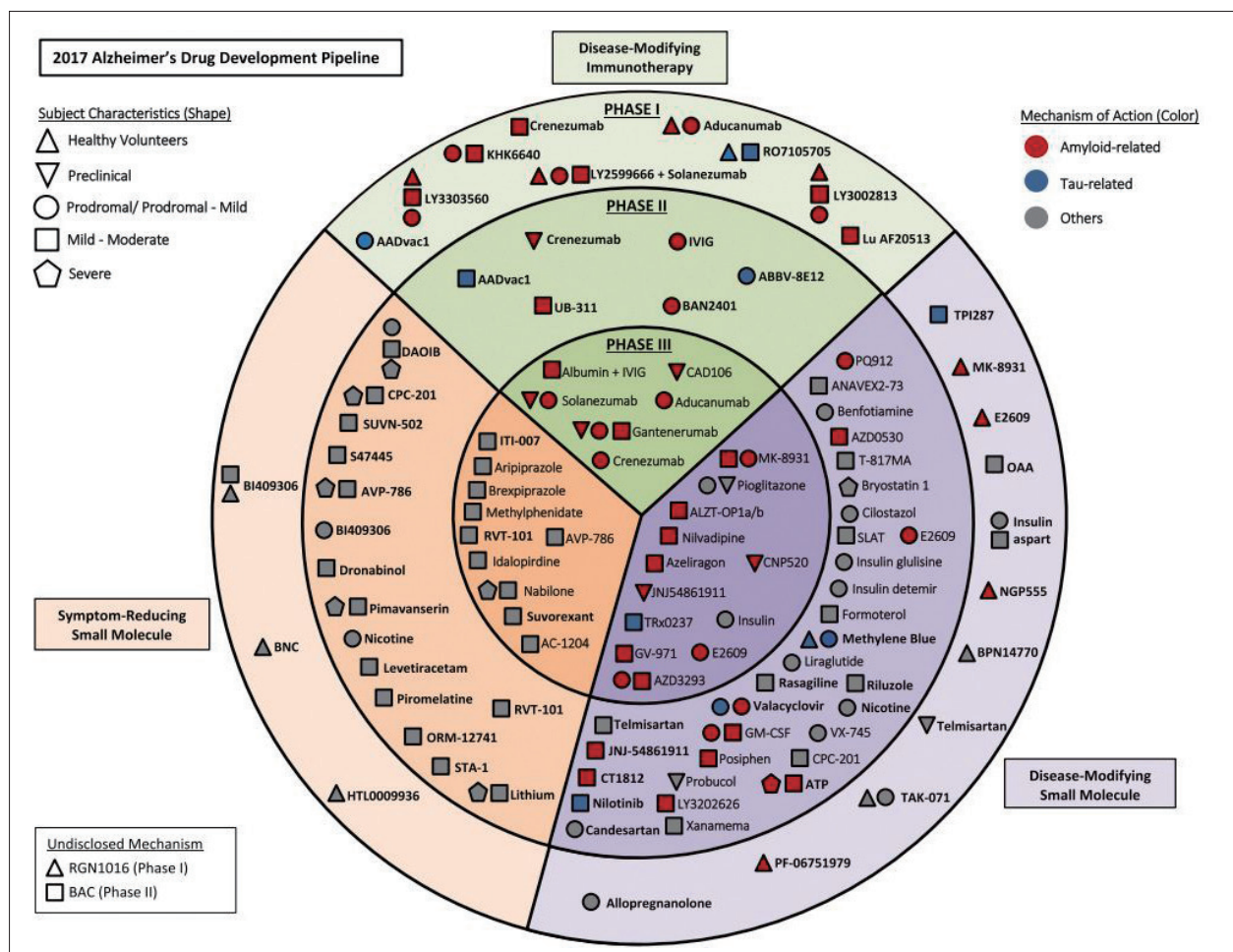


Fig. 3. Agents in clinical trials for the treatment of Alzheimer's disease. Modified from Cummings et al. *Alzheimers Dement* 2017;3:367-384.⁸¹⁾ ATP : Adenosine triphosphate, BNC : Bisnorcymserine, GM-CSF : Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, OAA : Oxaloacetate, IVIG : Intravenous immunoglobulin, SLAT : Simvastatin 1 L-arginine 1 tetrahydrobiopterin.

으로 주입하는 수동면역(passive immunization) 방법은 반복 투여의 번거로움과 비용의 문제가 있지만 항체가 제거되면서 부작용도 사라지므로 안전성 면에서는 더 나을 수도 있다.

능동면역 방법으로 가장 먼저 시도된 AN1792 백신은 경도에서 중등도 AD 환자 372명에게 주입되었는데, 6%의 환자에서 면역반응으로 인한 무균성 뇌수막염이 발생하여 임상시험이 중단되었다. 백신을 맞은 사람 중 20%에서만 충분한 항체 반응을 보인 점도 문제였다. 충분한 항체 반응을 나타낸 사람에서조차 인지기능의 개선 등 임상 효과를 보지 못했지만, 사후 부검에서 백신을 맞은 사람의 아밀로이드 신경반이 감소됨을 확인하여 생물학적 기전이 추정대로 작동하고 있음을 입증하였다.^{84,85)} 백신을 맞은 사람들에서 오히려 뇌의 위축이 더 심했는데⁸⁶⁾ 이것 역시 A β 단백질이 제거됨으로써 나타난 현상으로 이해되었다. AN1792 이후 격렬한 항원 항체 반응을 보이지 않도록 디자인된 몇 개의 능동면역 약제가 임상시험 진행 중이다.

수동면역 치료 방법에서는 단일 클론 항체(monoclonal antibody)를 외부에서 주입하므로 피험자는 자신의 면역 시스템을 가동할 필요가 없다. A β 단백질의 N-단말에 작용하는

바피뉴주맙(bapineuzumab) 등이 그 예다. 경증에서 중등도 AD 환자들을 대상으로한 2상 임상시험에서는 효능을 보였지만, 이어서 진행한 대규모 3상 시험에서는 효능이 입증되지 못하였고 MRI상에서 뇌 피질 부종 등의 부작용 병변이 나타나 개발이 중단되었다.⁸⁷⁾ 그 외에도 solanezumab, crenezumab, gantenerumab 등의 2상, 3상 연구가 진행되고 있다.

타우 가설을 기반으로 하는 약물 개발

타우 병변인 신경섬유충(neurofibrillary tangle)은 아밀로이드 신경반보다 치매의 임상 양상과 더 잘 부합함에도 불구하고⁸⁸⁾ 최근까지의 AD 치료제 개발은 주로 아밀로이드 가설에 근거하여 이루어졌다. 하지만 아밀로이드 기반 치료제의 잇단 실패로 최근에는 타우 기반 치료제 개발이 주목받고 있다. 신경세포 내에 존재하는 타우 단백질이 과잉으로 인산화가 진행되면서 세포 내 미세 골격 구조가 손상되고, 세포형태 유지나 대사물 이동 등의 생체기능을 유지하지 못하게 되어 결국 신경세포 사멸로 이어지게 된다. 타우 단백을 타겟으로 하는 치료제 개발 역시 면역 치료(ACI-35, AADvac-1 등), 타우 응집 억제제(methylene blue), 미세 골격 구조 안정

Table 2. Clinical trials of amyloid or tau based immuno-therapeutics

Agent	Sponsor	Target	Phase	Population
AADvac1	Axon Neuroscience	Anti-tau mAb	1, 2	Mild/mod AD
ABBV-8E12	AbbVie	Anti-tau mAb	2	Early AD
Aducanumab	Biogen	mAb targeting multiple forms of A β	1	HC-mild AD
Aducanumab	Biogen	mAb targeting multiple forms of A β	3	Early AD
Albumin and immunoglobulin	Grifols	Polyclonal antibody targeting multiple forms of A β	3	Mild/mod AD
BAN2401	Eisai	mAb targeting N terminal protofibrils	2	Early AD
CAD106	Novartis, NIA	A β 1-6, active vaccine	2	AD, at risk
Crenezumab	Genentech	mAb targeting soluble oligomer and fibrillar A β	1, 2, 3	Mild/mod AD-ADAD
Gantenerumab	Roche, Lilly, AA	mAb targeting aggregated A β	2, 3	Prodromal-mild AD
Solanezumab	Lilly, Roche, AA	mAb targeting monomeric A β	2, 3	AD, at risk
KH6640	Kyowa Hakko Kirin	mAb targeting aggregated A β	1	AD
Lu AF20513	Lundbeck		1	Mild AD
NewGam 10% IVIG	Sutter Health	Polyclonal antibody targeting multiple forms of A β	2	Amnesic MCI
LY2599666 & solanezumab	Lilly	Combination of BACE inhibitor and MAb targeting monomeric A β	1	MCI due to AD
LY3303560	Lilly		1	MCI-mild AD
LY30032813	Lilly		1	MCI-mod AD
RO7105705	Genentech	Anti-tau mAb	1	Mild/mod AD
Solanezumab	Lilly	mAb targeting monomeric A β	3	Prodromal-mild AD
UB-311	United Neuroscience	mAb targeting N terminal A β 1-14	2	Mild AD

Modified from Cummings et al. *Alzheimers Dement* 2017;3:367-384.⁸¹⁾ AD : Alzheimer's disease, ADAD : Autosomal dominant Alzheimer's disease, mAb : Monoclonal antibody, MCI : Mild cognitive impairment, IVIG : Intravenous immunoglobulin, NIA : National Institute on Aging, BACE : β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme

화 물질(BMS 241027, AL-208) 등이 전임상, 혹은 임상 단계의 시험을 거치고 있지만, 그림 3과 표 2에서 보듯이 타우를 기반으로 하는 신약 개발은 아밀로이드 기반 약제 개발에 비하여 아직 초기 단계인 상황이다.

결론

본 소고에서는 알츠하이머 치매에 흔히 사용되는 콜린 분해효소 억제제와 NMDA 수용체 억제제인 메만틴의 임상 사용과 그 근거들을 고찰하였다. 10여 년 동안 많은 임상시험을 통해 그 효과와 부작용, 병용 요법의 효과 등이 입증되어 있기는 하나 기본적으로는 대증요법의 수준을 벗어나지 못하고 있으며, 연구의 결과들 또한 임상시험 대상자와 실험 설계 디자인, 측정도구 등이 서로 달라 명확한 결론을 내리지 못하는 경우도 많다.

또한 임상시험상의 근거는 박약하지만 현실적으로 많이 이용되는 비타민, 은행잎 추출물, 항염증 약물, 호르몬 요법, 스타틴 계열의 약물 등에 대하여도 알아보았다. 이들 약제는 크고 작은 임상시험과 메타분석에서 인지기능이나 일상생활 기능유지 효과에 뚜렷한 이점이 없음에도 불구하고 임상 상황에서 매우 흔히 처방되는 약물들이다. 아마도 통계적 유의성은 없을지라도 일부 환자에 따라 뚜렷한 효과를 보이는 임상 사례가 있기에 가능한 일로 생각되며, 이런 효과를 보이는 환자군의 특성을 규명하고 선별하는 것 또한 향후 임상시험의 효율을 개선하는 데 필요한 작업이 될 것으로 생각된다.

마지막으로 아밀로이드와 타우에 기반한 면역 약제들의 개발 현황을 조망해 보았다. 안타깝게도 생물학적 기전에 바탕을 두고 있는 이런 면역 약제들은 대부분 실패를 거듭하였는데 실제 임상 증상이 시작되기 수십 년 전부터 병리현상이 누적되어 있는 점, 인지기능 저하나 일상생활 수행능력의 저하를 신뢰성 있게 반영할 수 있는 생물학적 지표가 마땅치 않다는 점, 실험실 연구나 동물실험과 실제 인체 임상시험 사이의 괴리에 대한 생물학적 설명이 아직 부족하다는 점, 면역 반응과 신경퇴행 과정에 대한 보다 정밀한 규명이 선행되어야 한다는 점 등이 그 사유로 거론될 수 있을 것이다.

중심 단어 : 알츠하이머 치매 · 약물치료 · 아밀로이드 · 타우 · 콜린 분해효소 억제제.

Conflicts of Interest

The author has no financial conflicts of interest.

REFERENCES

1) Bartus RT, Dean RL 3rd, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypoth-

esis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982;217:408-414.

2) Davis KL, Thal LJ, Gamzu ER, Davis CS, Woolson RF, Gracon SI, et al.; The Tacrine Collaborative Study Group. A double-blind, placebo-controlled multicenter study of tacrine for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1992;327:1253-1259.

3) Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD006504.

4) 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: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86:135-143.

5) Stinton C, McKeith I, Taylor JP, LaFortune L, Mioshi E, Mak E, et al. Pharmacological management of lewy body dementia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2015;172:731-742.

6) Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, et al.; Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005;352:2379-2388.

7) Salloway S, Ferris S, Kluger A, Goldman R, Griesing T, Kumar D, et al.; Donepezil 401 Study Group. Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2004;63:651-657.

8) Doody RS, Ferris SH, Salloway S, Sun Y, Goldman R, Watkins WE, et al. Donepezil treatment of patients with MCI: a 48-week randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2009;72:1555-1561.

9) Kertesz A, Morlog D, Light M, Blair M, Davidson W, Jesso S, et al. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25:178-185.

10) Mendez MF, Shapira JS, McMurtry A, Licht E. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15:84-87.

11) Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD005593.

12) Cummings JL. Use of cholinesterase inhibitors in clinical practice: evidence-based recommendations. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11: 131-145.

13) Langa KM, Foster NL, Larson EB. Mixed dementia: emerging concepts and therapeutic implications. *JAMA* 2004;292:2901-2908.

14) Wilcock G, Howe I, Coles H, Lilienfeld S, Truyen L, Zhu Y, et al.; GAL-GBR-2 Study Group. A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2003;20:777-789.

15) Ancoli-Israel S, Amatniek J, Ascher S, Sadik K, Ramaswamy K. Effects of galantamine versus donepezil on sleep in patients with mild to moderate Alzheimer disease and their caregivers: a double-blind, head-to-head, randomized pilot study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005;19:240-245.

16) Bullock R, Bergman H, Touchon J, Gambina G, He Y, Nagel J, et al. Effect of age on response to rivastigmine or donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Curr Med Res Opin* 2006;22:483-494.

17) Campbell NL, Perkins AJ, Gao S, Skaar TC, Li L, Hendrie HC, et al. Adherence and tolerability of Alzheimer's Disease medications: a pragmatic randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:1497-1504.

18) Farlow MR, Salloway S, Tariot PN, Yardley J, Moline ML, Wang Q, et al. Effectiveness and tolerability of high-dose (23 mg/d) versus standard-dose (10 mg/d) donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease: a 24-week, randomized, double-blind study. *Clin Ther* 2010;32:1234-1251.

19) Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, Bell CM, Li P, Normand SL, et al. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving

- cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009;169:867-873.
- 20) Winblad B, Cummings J, Andreasen N, Grossberg G, Onofri M, Sadowsky C, et al. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease--rivastigmine patch versus capsule. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:456-467.
 - 21) Sheffrin M, Miao Y, Boscardin WJ, Steinman MA. Weight loss associated with cholinesterase inhibitors in individuals with dementia in a national healthcare system. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:1512-1518.
 - 22) Soysal P, Isik AT, Stubbs B, Solmi M, Volpe M, Luchini C, et al. Acetylcholinesterase inhibitors are associated with weight loss in older people with dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:1368-1374.
 - 23) Kim DH, Brown RT, Ding EL, Kiel DP, Berry SD. Dementia medications and risk of falls, syncope, and related adverse events: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1019-1031.
 - 24) Lee JY, Lee DW, Cho SJ, Na DL, Jeon HJ, Kim SK, et al. Brief screening for mild cognitive impairment in elderly outpatient clinic: validation of the Korean version of the Montreal Cognitive Assessment. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2008;21:104-110.
 - 25) Kang SJ, Choi SH, Lee BH, Jeong Y, Hahm DS, Han IW, et al. Caregiver-Administered Neuropsychiatric Inventory (CGA-NPI). *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004;17:32-35.
 - 26) Rainer M, Mucke HA, Krüger-Rainer C, Kraxberger E, Haushofer M, Jellinger KA. Cognitive relapse after discontinuation of drug therapy in Alzheimer's disease: cholinesterase inhibitors versus nootropics. *J Neural Transm (Vienna)* 2001;108:1327-1333.
 - 27) O'Regan J, Lancôt KL, Mazereeuw G, Herrmann N. Cholinesterase inhibitor discontinuation in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2015;76:e1424-e1431.
 - 28) Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;366:893-903.
 - 29) Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. *Lancet Neurol* 2015;14:1171-1181.
 - 30) Pariente A, Fourrier-Réglat A, Bazin F, Ducruet T, Dartigues JF, Dragomir A, et al. Effect of treatment gaps in elderly patients with dementia treated with cholinesterase inhibitors. *Neurology* 2012;78:957-963.
 - 31) Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ; Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1333-1341.
 - 32) Orrego F, Villanueva S. The chemical nature of the main central excitatory transmitter: a critical appraisal based upon release studies and synaptic vesicle localization. *Neuroscience* 1993;56:539-555.
 - 33) Danysz W, Parsons CG. Glycine and N-methyl-D-aspartate receptors: physiological significance and possible therapeutic applications. *Pharmacol Rev* 1998;50:597-664.
 - 34) Lancelot E, Beal MF. Glutamate toxicity in chronic neurodegenerative disease. *Prog Brain Res* 1998;116:331-347.
 - 35) Kornhuber J, Weller M, Schoppmeyer K, Riederer P. Amantadine and memantine are NMDA receptor antagonists with neuroprotective properties. *J Neural Transm Suppl* 1994;43:91-104.
 - 36) Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. A 24-week open-label extension study of memantine in moderate to severe Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2006;63:49-54.
 - 37) Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I; Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:317-324.
 - 38) Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, Graham SM; Memantine MEM-MD-02 Study Group. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology* 2006;67:57-63.
 - 39) Atri A, Shaughnessy LW, Locascio JJ, Growdon JH. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008;22:209-221.
 - 40) Lopez OL, Becker JT, Wahed AS, Saxton J, Sweet RA, Wolk DA, et al. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:600-607.
 - 41) McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003154.
 - 42) Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JP, McShane R. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2011;68:991-998.
 - 43) Ridha BH, Josephs KA, Rossor MN. Delusions and hallucinations in dementia with Lewy bodies: worsening with memantine. *Neurology* 2005;65:481-482.
 - 44) Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008;148:379-397.
 - 45) Qaseem A, Snow V, Cross JT Jr, Forciea MA, Hopkins R Jr, Shekelle P, et al.; American College of Physicians/American Academy of Family Physicians Panel on Dementia. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med* 2008;148:370-378.
 - 46) Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT; Memantine MEM-MD-12 Study Group. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res* 2008;5:83-89.
 - 47) Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, et al.; The Alzheimer's Disease Cooperative Study. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1997;336:1216-1222.
 - 48) Dysken MW, Sano M, Asthana S, Vertrees JE, Pallaki M, Llorente M, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA* 2014;311:33-44.
 - 49) Galasko DR, Peskind E, Clark CM, Quinn JF, Ringman JM, Jicha GA, et al.; Alzheimer's Disease Cooperative Study. Antioxidants for Alzheimer disease: a randomized clinical trial with cerebrospinal fluid biomarker measures. *Arch Neurol* 2012;69:836-841.
 - 50) Birks J, Flicker L. Selegiline for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD000442.
 - 51) Henderson VW. Estrogen, cognition, and a woman's risk of Alzheimer's disease. *Am J Med* 1997;103:11S-18S.
 - 52) Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al.; WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2651-2662.
 - 53) Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, Brunner R, Manson JE, Sherwin BB, et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2959-2968.
 - 54) Wang PN, Liao SQ, Liu RS, Liu CY, Chao HT, Lu SR, et al. Effects of estrogen on cognition, mood, and cerebral blood flow in AD: a controlled study. *Neurology* 2000;54:2061-2066.
 - 55) Henderson VW, Paganini-Hill A, Miller BL, Elble RJ, Reyes PF, Shoupe D, et al. Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2000;54:295-

- 301.
- 56) Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, van Dyck CH, Sano M, Doody R, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Alzheimer's Disease Cooperative Study*. JAMA 2000;283:1007-1015.
- 57) Rigaud AS, André G, Vellas B, Touchon J, Pere JJ; French Study Group. No additional benefit of HRT on response to rivastigmine in menopausal women with AD. *Neurology* 2003;60:148-149.
- 58) Asthana S, Baker LD, Craft S, Stanczyk FZ, Veith RC, Raskind MA, et al. High-dose estradiol improves cognition for women with AD: results of a randomized study. *Neurology* 2001;57:605-612.
- 59) LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, Nelson HD. Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. JAMA 2001;285:1489-1499.
- 60) Rogers J, Webster S, Lue LF, Brachova L, Civin WH, Emmerling M, et al. Inflammation and Alzheimer's disease pathogenesis. *Neurobiol Aging* 1996;17:681-686.
- 61) Cagnin A, Brooks DJ, Kennedy AM, Gunn RN, Myers R, Turkheimer FE, et al. In-vivo measurement of activated microglia in dementia. *Lancet* 2001;358:461-467.
- 62) Andersen K, Launer LJ, Ott A, Hoes AW, Breteler MM, Hofman A. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs decrease the risk for Alzheimer's disease? The Rotterdam Study. *Neurology* 1995;45:1441-1445.
- 63) Firuzi O, Praticò D. Coxibs and Alzheimer's disease: should they stay or should they go? *Ann Neurol* 2006;59:219-228.
- 64) Scharf S, Mander A, Ugoni A, Vajda F, Christophidis N. A double-blind, placebo-controlled trial of diclofenac/misoprostol in Alzheimer's disease. *Neurology* 1999;53:197-201.
- 65) Van Gool WA, Weinstein HC, Scheltens P, Walstra GJ. Effect of hydroxychloroquine on progression of dementia in early Alzheimer's disease: an 18-month randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:455-460.
- 66) Aisen PS, Schafer KA, Grundman M, Pfeiffer E, Sano M, Davis KL, et al.; Alzheimer's Disease Cooperative Study. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. JAMA 2003;289:2819-2826.
- 67) Reines SA, Block GA, Morris JC, Liu G, Nessly ML, Lines CR, et al.; Rofecoxib Protocol 091 Study Group. Rofecoxib: no effect on Alzheimer's disease in a 1-year, randomized, blinded, controlled study. *Neurology* 2004;62:66-71.
- 68) AD2000 Collaborative Group, Bentham P, Gray R, Sellwood E, Hills R, Crome P, et al. Aspirin in Alzheimer's disease (AD2000): a randomised open-label trial. *Lancet Neurol* 2008;7:41-49.
- 69) Jaturapatporn D, Isaac MG, McCleery J, Tabet N. Aspirin, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD006378.
- 70) Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD003120.
- 71) Sparks DL, Sabbagh MN, Connor DJ, Lopez J, Launer LJ, Browne P, et al. Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease: preliminary results. *Arch Neurol* 2005;62:753-757.
- 72) Sano M, Bell KL, Galasko D, Galvin JE, Thomas RG, van Dyck CH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease. *Neurology* 2011;77:556-563.
- 73) Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, Sparks DL, Waters DD, Jones RW, et al.; LEADe Investigators. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology* 2010;74:956-964.
- 74) Aisen PS, Schneider LS, Sano M, Diaz-Arrastia R, van Dyck CH, Weiner MF, et al.; Alzheimer Disease Cooperative Study. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. JAMA 2008;300:1774-1783.
- 75) Daiello LA, Gongvatana A, Dunsiger S, Cohen RA, Ott BR; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association of fish oil supplement use with preservation of brain volume and cognitive function. *Alzheimers Dement* 2015;11:226-235.
- 76) Quinn JF, Raman R, Thomas RG, Yurko-Mauro K, Nelson EB, Van Dyck C, et al. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. JAMA 2010;304:1903-1911.
- 77) Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxén-Irving G, Garlind A, et al. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: omegAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol* 2006;63:1402-1408.
- 78) Anand R, Gill KD, Mahdi AA. Therapeutics of Alzheimer's disease: past, present and future. *Neuropharmacology* 2014;76 Pt A:27-50.
- 79) Craft S, Baker LD, Montine TJ, Minoshima S, Watson GS, Claxton A, et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol* 2012;69:29-38.
- 80) Harrington C, Sawchak S, Chiang C, Davies J, Donovan C, Saunders AM, et al. Rosiglitazone does not improve cognition or global function when used as adjunctive therapy to AChE inhibitors in mild-to-moderate Alzheimer's disease: two phase 3 studies. *Curr Alzheimer Res* 2011;8:592-606.
- 81) Cummings J, Lee G, Mortsdorf T, Ritter A, Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2017. *Alzheimers Dement (N Y)* 2017;3:367-384.
- 82) Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, Snaedal J, Jonsson PV, Björnsson S, et al. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature* 2012;488:96-99.
- 83) Wang J, Dickson DW, Trojanowski JQ, Lee VM. The levels of soluble versus insoluble brain Abeta distinguish Alzheimer's disease from normal and pathologic aging. *Exp Neurol* 1999;158:328-337.
- 84) Gilman S, Koller M, Black RS, Jenkins L, Griffith SG, Fox NC, et al.; AN1792(QS-21)-201 Study Team. Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* 2005;64:1553-1562.
- 85) Patton RL, Kalback WM, Esh CL, Kokjohn TA, Van Vickle GD, Luehrs DC, et al. Amyloid-beta peptide remnants in AN-1792-immunized Alzheimer's disease patients: a biochemical analysis. *Am J Pathol* 2006;169:1048-1063.
- 86) Fox NC, Black RS, Gilman S, Rossor MN, Griffith SG, Jenkins L, et al.; AN1792(QS-21)-201 Study. Effects of Abeta immunization (AN1792) on MRI measures of cerebral volume in Alzheimer disease. *Neurology* 2005;64:1563-1572.
- 87) Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M, et al.; Bapineuzumab 301 and 302 Clinical Trial Investigators. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014;370:322-333.
- 88) Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, Hyman BT. Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology* 1992;42(3 Pt 1):631-639.