

# 알츠하이머병에 대한 근거중심 처방

## Evidence-Based Treatment of Alzheimer's Disease

이 동 우 | 인제의대 신경정신과 | Dong Woo Lee, MD

Department of Psychiatry, Inje University College of Medicine

허 윤 석 · 김 기 응 | 서울의대 신경정신과 | Yoon Seok Huh, MD · Ki Woong Kim, MD

Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine

E-mail : kwkimmd@snu.ac.kr

J Korean Med Assoc 2009; 52(4): 417 - 425

### Abstract

The pharmacological treatment of Alzheimer's disease is based on symptomatic therapy of cognitive decline and behavioral problems. Numerous therapies have been investigated for the treatment and prevention of Alzheimer's disease. We reviewed the current evidence-based medical research and guidelines of treatment for Alzheimer's disease. The use of cholinesterase inhibitors (ChEI) and N-methyl-D-aspartate (NMDA) inhibitors can bring about significant but modest therapeutic improvement. There is insufficient evidence to recommend vitamin E, estrogen, ginko biloba, or nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for the prevention or treatment of Alzheimer's disease. This article reviews the available data on current pharmacological treatments through evidence-based medicine.

**Keywords:** Alzheimer's disease; Pharmacotherapy; Cholinesterase inhibitor; Memantine; Evidence

**핵심 용어:** 알츠하이머병; 약물요법; 콜린분해효소억제제; 메만틴; 근거

알츠하이머병은 점진적 기억 장애와 다양한 정신 행동 증상을 초래하는 퇴행성 뇌질환이다. 인류의 고령화로 알츠하이머병 환자가 범세계적으로 증가하고 있으며, 특히 우리나라를 비롯한 아시아 지역의 증가 추세가 급격하다. 현재 우리나라 65세 이상 노인의 알츠하이머병 유병률은 약 8%로 추정된다.

알츠하이머박사가 첫번째 증례를 보고한지 100년이 넘었지만, 알츠하이머병 치료제가 임상에 도입된 것은 1990대에 이르러서였다. 1993년 tacrine을 필두로 donepezil, galantamine, rivastigmine 등 일련의 아세틸콜린분해효소억제제(cholinesterase inhibitors, ChEI)들이 알츠하이머병 치료제로 개발되었고, 파킨슨병 치료제로 개발되었던

NMDA 수용체 길항제인 memantine이 알츠하이머병 치료제로 인정받게 되었다. 이 외에도 임상에서는 아직까지 알츠하이머병에 대한 치료 효과에 대한 근거가 부족한 항산화제, 소염제, 호르몬대치요법 등 다양한 약제들이 아세틸콜린분해효소억제제나 memantine과 함께 혼용되고 있다. 또 현재 아밀로이드단백이나 타우단백 대사 조절을 통해 알츠하이머병의 증상뿐만 아니라 진행을 현저히 지연시킬 수 있을 것으로 기대되는 신약들의 임상시험도 활발하여, 머지않아 알츠하이머병 치료제의 선택이 보다 다양하고 복잡해질 것으로 보인다. 이에 알츠하이머병에 대한 약물 치료의 안전성과 비용-효과를 높일 수 있는 근거 기반 약물 요법의 최신 지견을 살펴보고자 한다.

**Table 1.** Recommendations of California Workgroup on guidelines for Alzheimer’s disease management

- Develop and implement an ongoing treatment plan with defined goals. Discuss with patient and family:
  - Use of cholinesterase inhibitors, NMDA antagonist, and other medications, if clinically indicated, to treat cognitive decline; and
  - Referral to early-stage groups or adult day services for appropriate structured activities, such as physical exercise and recreation.
  - Treat behavioral symptoms and mood disorders using: Non-pharmacologic approaches, such as environmental modification, task simplification, appropriate activities, etc; and
  - Referral to social service agencies or support organizations, including the Alzheimer’s
- IF non-pharmacological approaches prove unsuccessful, THEN use medications, targeted to specific behaviors, if clinically indicated. Note that side effects may be serious and significant.
- Provide appropriate treatment for comorbid medical conditions.
- Provide appropriate end-of-life care, including palliative care as needed

Adopted from final report of California Workgroup on guidelines for Alzheimer’s disease management.

## 치료 원칙

노인에게는 전반적인 의학 상태가 환자의 인지 기능에 영향을 미치기 때문에, 알츠하이머병의 치료에 있어서는 인지적인 장애의 관리 뿐만이 아니라 전반적인 건강 상태에 관한 정기적인 관리가 필수적이다. 또한 인지 기능 장애나 다른 동반 증상의 특성과 원인에 대한 정신과적, 신경학적, 의학적인 평가를 위해서는 환자뿐 아니라 환자의 가족들과 견고한 치료 관계가 반드시 필요하다. 이를 통해 환자 치료의 목표와 효과적인 치료의 방법을 결정할 수 있다. 2008년 알츠하이머병의 관리를 위한 캘리포니아 전문가집단(California Workgroup)에서는 다음과 같은 권고안을 발표하였다(Table 1). 알츠하이머병에서는 인지 기능의 저하 뿐만 아니라 동반된 행동 증상 및 불안, 우울 장애와 같은 정신 행동 증상이 흔하게 동반되며, 이러한 행동 및 정신과적 문제가 인지 기능의 저하를 더욱 더 악화시키는 원인으로 작용할 수 있다.

따라서 임상가들은 환자뿐만 아니라 환자의 가족들과의 치료적 연맹(therapeutic alliance)을 통해 환자의 인지 기능의 저하뿐만 아니라 행동 및 정서적 문제를 면밀하게 평가할 필요가 있으며, 인지 기능 및 기능 저하에 대한 치료뿐만 아니라 알츠하이머병에서 동반되는 정신행동 증상의 평가 및 치료에 대해서도 관심을 가져야 한다. 이와 같은 정신행동증상의 조절을 위해 항우울제, 항정신병약물, 기분조절제 등 복합적인 약물요법이 필요하지만, 본 약물요법에서는 인지 기능 개선제에 국한하여 고찰한다.

## 콜린분해효소억제제 (Cholinesterase Inhibitor)

신경전달물질의 90% 정도를 차지하는 아세틸콜린은 기억과 학습의 중추적 역할을 담당한다. 알츠하이머병 환자는 뇌내 아세틸콜린과 아세틸콜린 합성 효소인 콜린아세틸전이효소(choline acetyltransferase)가 감소하고, 중격(septum)과 메이너트 기저핵(nucleus basalis of Meynert)의 콜린성 세포의 수도 줄어들며, 이런 중추 콜린성 신경전달의 장애가 인지 감퇴의 심각도와 연관성을 보인다. 따라서 알츠하이머병 환자의 인지 기능 개선을 위해 콜린성신경전달을 증가시키기 위한 다양한 접근이 시도되었지만, 아세틸콜린분해효소 억제제를 제외한 약제(아세틸콜린 전구체, 무스카린수용체 작용제 등)들은 치료 효과가 확인되지 않았다.

지금까지 tetrahydroaminoacridine (THA, Tacrine, Cognex™), donepezil (Aricept™), rivastigmine (ENA-713, Exelon™), galantamine (Reminyl™) 등 네 가지 아세틸콜린 분해효소 억제제가 알츠하이머병 치료제로 미국 식품의약안전청(FDA)의 공인을 받았으며, 이 외에도 huperzine A, metrifonate, eptastigmine, velnacrine 등이 효과를 검증받고 있다. 현재 임상에서는 비선택적으로 중추와 말초의 모든 콜린에스테리아제에 작용하고 반감기가 짧으며 간독성이 흔한 1세대 콜린분해효소억제제인 tacrine 보다, 중추의 아세틸콜린분해효소나 부티릴콜린분해효소에 선택적으로 작용하는 2세대 콜린분해효소 억제제인 donepezil, galantamine, rivastigmine이 주로 이용되고

**Table 2.** Principles for prescribing ChEIs

| Prescribe  | Evaluate   | Discontinue      | Switch   | Co-Administer                   |
|--|--|------------------|--|---------------------------------|
| As initial treatment   | After 2~4 weeks<br>(for adverse effects)   | Prior to surgery | If poor tolerance<br>If, after 6 months,<br>there is continued<br>deterioration at<br>pre-treatment rate | With memantine,<br>if indicated |
| Upon diagnosis of probable or possible Alzheimer's Disease (NINCDS/ADRDA criteria) | After 3~6 months<br>(for effect on cognition and function)   |                  |  |                                 |
| Upon duration of Alzheimer's Disease symptoms for more than 6 months               | After 6 months, and at least every 6 months thereafter (for effect on disease symptom progression) |                  |  |                                 |

Table adopted from final report of California Workgroup on guidelines for Alzheimer's disease management.

있다. 2세대 콜린분해효소억제제는 모두 tacrine에 비해 반감기가 길어 하루 한 번 내지 두 번만 복용하면 되고 간독성도 없어 정기적인 간기능 검사가 불필요하며 급성 위·십이지장 궤양, 심한 천식, 분당 50회 이하의 서맥 환자를 제외하면 안심하고 쓸 수 있다. 또 Cytocrome P450 시스템을 통해 대사되는 다른 약물들과의 상호작용 가능성이 있지만, 임상적으로 심각한 약물상호작용은 적기 때문에 여러 가지 약물을 함께 복용하는 노인에게도 투약하기 좋다.

인지기능 개선 효과도 donepezil, galatamine, rivastigmine이 비슷하다. 2006년도에 Birks 등이 적어도 6개월 이상 시행된 3종류의 ChEI 연구들의 메타분석 연구에 의하면 모든 약제가 인지 기능(cognitive function), 일상생활 동작(activities of daily living), 행동 평가 척도 상에서 정도의 효과(mild effect)를 가지고 있는 것으로 분석되었으며, becker와 Andel 등의 2006년도 연구에 의하면 ChEI 치료는 25개월 간의 치료에 있어 요양시설로 입원하는 위험률을 20%정도 감소시켜 주는 것으로 분석되었다. 투약 이전과 비교해 투약 후 약 8개월까지는 뚜렷한 인지 기능 개선 효과가 유지되며(평균 MMSE 1~2점, ADAS-Cog 2~3점), 그 이후에도 위약군에 비해서는 높은 인지 기능 수준을 유지한다. 세 약물 모두 복용 환자의 약 40%가 인지 기능 개선 반응을 보이거나, 현재로서는 치료 반응 여부를 예측할만한 지표가 없기 때문에 정도 내지 중등도 알츠하이머병 환자는 모두 투약 하는 것이 합리적이다. 아울러 세 약물은 모두 정신행동증상 개선에도 효과적이었다.

중증 알츠하이머병 환자에 대한 체계적인 연구는 많지 않지만, donepezil의 경우 일련의 이중-맹검 위약-대조 연구들에서 중증 알츠하이머병 환자의 인지 개선에도 효과적인 것으로 보고되어, 최근 적응증이 정도 내지 중등도에서 중증까지 확대되었다. 따라서 콜린분해효소억제제를 복용 중인 환자가 중증으로 진행된 경우, 투여 중인 콜린분해효소억제제의 종류에 관계 없이 투약을 중단해야 할 것인가에 대한 체계적인 재검토가 필요하다. 콜린분해효소억제제는 투여를 중단할 경우 급격한 인지 기능의 악화를 초래할 뿐만 아니라 3~6주 이상 경과하면 다시 투약해도 이전과 같은 인지 기능 개선 효과를 기대하기 어렵기 때문에 투약 중단은 매우 신중을 기해야 한다. 또 알츠하이머병 뿐만 아니라 혈관성치매나 뇌혈관 질환이 동반된 알츠하이머병에서도 donepezil, rivastigmine, galatamine이 모두 인지 기능 개선 효과를 보였으며, 콜린성신경전달 저하가 현저한 피질하혈관성치매 환자의 인지 개선에도 효과적인 것으로 보고되고 있기 때문에, 알츠하이머병과 피질하혈관성치매의 감별이 어렵거나 병발한 경우에는 적극적으로 콜린분해효소억제제를 투여하는 것이 좋다.

콜린분해효소억제제도 각 약물마다 특성이 있다. 물론 이런 특성이 임상에서 효과나 부작용의 차이로 직접 연결되는 것이 아니므로 처음 약물을 선택하는 기준이 될 수는 없다. 그러나 만약 어느 한 가지 약물이 효과가 없다고 판정되거나 심한 부작용을 보일 경우에는 다른 종류의 아세틸콜린 에스터라아제 억제제로 교체해 볼 수 있다. 약물의 효과는

**Table 3.** Cholinesterase inhibitors for treatment of mild, moderate and severe alzheimer's disease

| Agent   | Suggested dosage  | Side effects   | Comments and cautions  |
|---|---|--|--|
| <b>Donepezil</b><br>Oral; FDA-approved for mild, moderate, and severe Alzheimer's Disease   | Start: 5 mg daily<br>Escalation: 10 mg daily after 4~6 weeks if tolerated   | Nausea, vomiting, and diarrhea (sometimes can be reduced when taken with food, reducing dose, slower titration, or dividing the dose to twice daily)<br>Muscle cramps<br>Urinary incontinence<br>Syncope<br>Bradycardia (doses >10 mg/day)<br>Fatigue            | 5 mg dose is effective<br>Caution when using in people with cardiac conduction conditions such as symptomatic bradycardia, or with a history of falls or syncope (may want to avoid or seek cardiac consult) |
| <b>Galantamine</b><br>Oral; approved for mild and moderate Alzheimer's Disease only<br>Upon duration of Alzheimer's Disease symptoms for more than 6 months | Immediate Release:<br>Start: 4 mg twice daily<br>Escalation: 8 mg twice daily after 4 weeks.<br>May increase to 16 mg twice daily after an additional 4 weeks.<br>Max: 24 mg/day<br>Extended Release:<br>Note: Razadyne ER is once daily<br>Start: 8 mg daily or 4 mg twice daily.<br>Escalation: 16 mg daily after 4 weeks or 8 mg twice daily after 4 weeks.<br>May increase to 24 mg per day (32 mg per day not more effective in Alzheimer's Disease) | Same as for donepezil  | Starting dose is not conduction conditions therapeutic.<br>Maximum dose 16 mg per day if renal impairment<br>Other cautions same as donepezil  |
| <b>Rivastigmine tartrate</b><br>Oral; approved for mild and moderate Alzheimer's Disease only   | Start: 1.5 mg twice daily<br>Escalation: 3 mg twice daily after 4 weeks.<br>May increase to 4.5 mg twice daily after an additional 4 weeks.<br>May increase to 6 mg twice daily after an additional 4 weeks.  | Nausea, vomiting, and diarrhea (must be taken with food)<br>More nausea and vomiting than with other ChEIs<br>Anorexia<br>Maybe less muscle cramping than with other ChEIs-Bradycardia (rare at therapeutic doses)<br>Other side effects the same as other ChEIs | Starting dose is not therapeutic<br>Cautions same as for donepezil and galantamine   |
| <b>Rivastigmine</b><br>Transdermal; approved for mild to moderate Alzheimer's Disease only  | Start: 4.6 mg/24 hour patch daily.<br>Escalation: 9.5 mg/24 hour patch daily after 1 month<br>When switching from oral to the patch:<br>For a total daily dose of less than 6 mg oral rivastigmine switch to 4.6 mg/24 hour patch (first check medication adherence);<br>For a total daily dose between 6~12 mg of oral rivastigmine switch to 9.5 mg/24 hour patch<br>Apply the first patch on the day following the last oral dose                      | Nausea, vomiting, at 4.6 mg/24 hr patch same as with placebo<br>Other side effects the same as donepezil and galantamine   | Starting dose is not therapeutic.<br>Caution same as for donepezil and galantamine   |

Table adopted from FDA approved package inserts.

**Table 4.** Principles for prescribing memantine

| Prescribe  | Evaluate   | Discontinue      | Switch  | Co-Administer            |
|--|--|------------------|---|--------------------------|
| As monotherapy or adjunct treatment  | After 2~4 weeks (for adverse effects)<br>After 3~6 months (for effect on cognition and function)   | Prior to surgery | If poor tolerance<br><br>If, after 6 months, there is continued deterioration at pre-treatment rate | With ChEIs, if indicated |
| Upon diagnosis of probable or possible Alzheimer's Disease (NINCDS/ADRDA criteria) | After 6 months, and at least every 6 months thereafter (for effect on disease symptom progression) |                  |   |                          |
| Upon duration of Alzheimer's Disease symptoms for more than 6 months               |  |                  |   |                          |

Table adopted from final report of California Workgroup on guidelines for Alzheimer's disease management.

가능한 최고 용량으로 3개월 이상 투약한 다음 관정해야 한다. 약물을 바꿀 때에는 사용 중인 약물의 반감기보다 다섯배 정도 약효 세척 기간을 두는 것이 원칙이지만, 통상 donepezil은 1주일, rivastigmine과 galantamine은 3일의 간격을 두고 바꾸면 된다.

콜린분해효소억제제의 공통적인 부작용으로는 아세틸콜린의 증가로 인한 오심, 구토, 설사, 식욕 감퇴, 근육 경련 및 수면 장애가 알려져 있으며, 오심과 구토, 설사가 가장 흔한 부작용이다. 약물의 부작용은 주로 초기에 나타나기 때문에 치료 초반의 부작용 관리가 특히 중요하다. 1달 정도의 간격을 가지고 서서히 치료 용량으로 점차 증량하면 부작용의 빈도를 낮출 수 있다. 이들 약제는 부교감신경을 항진시킬 수 있으므로 기관지 연축(bronchospasm), 소화성궤양(peptic ulcer), 증상이 동반된 서맥이나 부정맥 환자에게는 주의 깊게 사용되어야 한다. 임상적 효과의 추적 관리는 6~8주 또는 12주에 시작하여 분기별로 시행한다. 약물의 중단 시기는 최대 권장 용량의 ChEI를 투여하고도 환자의 증상이 악화되는 경우로 대개 말기에 이르면 환자나 보호자와 상의하여 약물을 끊는 것을 고려할 수 있다. 하지만 약을 끊고서 증상이 급속히 악화되는 변화를 보이면 약물을 재투여해야 한다(Table 2, 3). 각 약물의 특성을 좀 더 자세히 살펴보면 다음과 같다.

### 1. Donepezil

15개 이상의 무작위 이중맹검 위약대조군 연구(rando-

mized, double blinded, placebo-controlled study)에서 donepezil이 위약에 비해 알츠하이머 병에서의 전반적 인지 기능, 일상생활 동작 등의 평가 척도에서 임상적으로 의미 있는 차이를 보이는 것으로 평가된다. 2006년도에 Birks와 Harvey가 실시한 donepezil의 메타분석 연구에서 5 mg과 10 mg의 donepezil 투여군 모두가 52주 간 투여했을 때 위약군에 비해 인지 기능, 일상생활 동작 및 행동 평가 상에서 통계적으로 유의한 효과가 있는 것으로 분석되었다. Donepezil 효과의 정도는 대부분의 연구에서 비슷한 결과를 보이는데, 위약군에 비해 MMSE 점수에서 1점, ADAS-cog 점수에서 3점 정도의 우위를 보이는 것으로 알려져 있다. 약물 중단 3~6주 후에는 이러한 향상 효과가 사라지는 것으로 보고되고 있으며, Doody 등의 2001년도 보고에 의하면 donepezil을 중단하고 6주 뒤에 다시 원래의 용량을 투여한 경우에도 약물 중단 전의 인지 기능이나 기능 수준을 회복하지 못하는 것으로 보고되고 있다. 따라서 약물 중단 후 증상의 악화를 보이면 가급적 빨리 약물을 재투여하는 것이 필요하다.

2004년도 발표된 영국의 AD2000 연구에서는 2년 간 565명의 지역사회 거주 알츠하이머병 환자를 대상으로 무작위 위약대조군 연구를 시행하였으며, donepezil 투여군이 위약군에 비해 인지 기능 및 일상생활 동작에서 유의하게 높은 점수를 보였으나 두 군에서 시설화(institutionalization)되는 시간의 차이는 보이지 않았다. 이 연구 결과

를 바탕으로 일부 연구자들은 약물 사용이 큰 의미가 없다는 주장을 하기도 하였으나 이 연구에서는 높은 탈락률로 인한 통계적 검증력의 문제, 치료 중단에 의한 영향 등 연구적 문제점을 보여 주장의 타당성을 인정받지는 못하고 있다. 지금까지의 연구들에 의하면 donepezil은 경도 정도의 인지 기능 향상 효과를 보이며 일상생활 동작 및 행동 상의 문제에도 경도의 효과가 있는 것으로 보인다. Donepezil의 초기 투여량은 1일 5 mg으로 시작하여 4~6주 후에 10 mg까지 증량하여 하루 한 번 복용한다(Table 3). 10 mg을 초과하는 용량에서 더 좋은 효과를 보인다는 연구는 없다.

## 2. Rivastigmine

Rivastigmine은 아세틸콜린분해효소뿐 아니라 부티릴콜린분해효소(butyrylcholinesterase)를 동시에 억제하는 것으로 알려져 있다. Rivastigmine은 해마와 대뇌 신경피질에만 선택적으로 작용하는 것으로 알려져 있으며, 이론적으로 알츠하이머병의 후기에 부티릴콜린분해효소가 아세틸콜린의 분해에 관여한다고 알려지면서 비교적 후기 치매에 더 효과가 있을 것으로 기대되었으나 중증 치매에서의 효과는 검증되지 않았다. 8개 이상의 무작위 이중맹검 위약대조군 연구에서 Rivastigmine의 효과가 검증되었으며, 그 효과는 위약군에 비해 MMSE 점수에서 1점, ADAS-cog 점수에서 3점 정도의 우위를 보여, donepezil과 비슷한 정도의 효과를 보인다. 약물의 초기 용량은 3~6 mg 1일 2회 사용되며 유지 용량은 9~12 mg이다. 최대 효과는 6~12 mg 사이의 범위에서 보이는 것으로 알려져 있다(Table 3). 패취 형태의 Rivastigmine 제제 역시 미국 FDA의 승인을 받았으며 Winblad 등이 2007년도에 발표한 보고에 의하면 위약군에 비해 유의한 효과를 보이며, 적은 부작용을 보이고 있는 것으로 보고되고 있다.

## 3. Galantamine

Galantamine은 아세틸콜린분해효소 억제제로서 시냅스의 효소를 억제하는 한편 전시냅스(presynapse)의 신경세포막에 위치한 니코틴 수용체를 직접 자극하는 알로스테릭 조절(allosteric modulation) 기능을 가지고 있다고 보고되

었다. 8개 이상의 무작위 이중맹검 위약대조군 연구에서 Galantamine의 효과가 검증되었으며, 그 효과는 위약군에 비해 MMSE 점수에서 1점, ADAS-cog 점수에서 3점 정도의 우위를 보여, Donepezil, Rivastigmine과 비슷한 정도의 효과를 보였다. Loy와 Schneider 등이 2006년도에 보고한 Galantamine 연구의 메타 분석 결과 적어도 16 mg이상의 용량으로 3~6개월 이상 치료 받은 군에서 인지 기능 상의 향상 효과를 보이며 안정화되는 것으로 보고하고 있다.

약물의 초기 용량은 8 mg의 범위에서 1일 2회 사용되며 유지 용량은 16~24 mg이다. 확산형(extended release) 제제에는 하루 한 번 복용이 가능하다(Table 3).

## Memantine

글루타메이트는 흥분성 신경전달물질로서 N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor를 활성화 시키며, 과도하게 자극될 경우 뇌신경세포 내에 지나친 칼슘 유입을 통해 세포를 파괴한다고 알려져 있다. 알츠하이머병의 발병에 글루타메이트 신경전달(glutamatergic neurotransmission)의 이상이 관여한다는 보고들이 있으며, Memantine은 비경쟁적 NMDA 길항제(noncompetitive NMDA antagonist)로서 글루타메이트에 의한 세포 독성을 막아줄 수 있는 것으로 보인다.

Reisberg와 Doody 등이 2003년도 보고한 무작위 위약대조군 연구에 의하면 Memantine은 중등도 내지 중증 알츠하이머병의 치료제로 일상생활 동작 기능과 기능 손상의 점수를 향상시켰다. Tariot과 Farlow 등의 2004년도 연구에 의하면 중등도에서 중증 알츠하이머병 환자에서 donepezil과 병용했을 경우 donepezil 단독 치료군에 비해 24주째 추적 검사결과 인지, 기능, 행동 척도 점수의 모든 면에서 우월하다는 보고를 하고 있다. 경도 및 중등도 알츠하이머병을 대상으로 한 무작위 위약 대조군 연구는 3가지 정도 보고되었고 이중 2가지 연구에서는 Memantine이 위약에 비해 별효과가 없었으며, 1가지 연구에서는 효과가 있는 것으로 보고되었다. McShane 등이 Cochrane database review를 통해 분석한 2006년도 메타 분석 연구에서는 통계적으로

**Table 5.** Memantine (N-Methyl-D-Aspartate [NMDA] Receptor Antagonist) for treatment of moderate to severe alzheimer' s disease

| Suggested dosage  | Side effects   | Cautions and comments   |
|---|--|---|
| Start: 5 mg daily for 1 week<br>Escalation: 5 mg twice daily for 1 week, then 5 mg and 10 mg in separate doses for 1 week, then 10 mg twice daily<br>Reduce dose in people with renal impairment<br>(see "Cautions and Comments") | Headache<br>Dizziness<br>Sedation<br>Agitation<br>Constipation | Target dose of 5 mg b.i.d is recommended in patients with severe renal impairment (creatinine clearance of 5~29 mL/min based on the Cockcroft-Gault equation) |

Table adopted from FDA approved package inserts.

유의하지만 매우 적은 효과가 있는 것으로 분석되었다. 그럼에도 불구하고 미국 FDA에서는 경도 알츠하이머병의 치료에 Memantine의 사용을 승인하지 않았다. Memantine이 초기 알츠하이머병의 치료에 효과가 있는지에 대한 증거는 충분하지 않아 이 약제는 중등도 혹은 중증 알츠하이머병에서 단독으로 사용하거나 콜린분해효소억제제와 병용하여 사용하는 것이 권장된다. 단독 투여하는 경우보다 콜린분해효소억제제와 병행 투여하는 경우, 부가적인 인지기능 개선효과를 얻을 수 있다는 보고들이 있기 때문에, 경도 단계부터 콜린분해효소억제제를 투여 중인 알츠하이머병 환자가 중등도 내지 중증으로 진행할 경우, 복용 중인 콜린분해효소억제제를 Memantine으로 교체하는 것보다는 Memantine을 병행 투여하는 것이 더 효과적일 수 있으나, 아직까지 우리나라에서는 중등도 내지 중증 단계의 알츠하이머병 환자라도 이 두 약제의 병용 투여가 보편 적용을 받지 못하고 있다. Memantine의 사용 원칙과 용량 및 주의점은 Table 4, 5에 요약하였다.

## 기타 약제

Vitamin E는 세포막에 작용하여 지질 과산화(lipid peroxidation)를 감소시키고 자유기(free radical)를 제거하는 등의 항산화효과를 보여, 알츠하이머병 같은 퇴행성 뇌질환 치료에 도움이 될 것으로 기대되었다. 실제로 동물 연구에서 Vitamin E는 신경세포의 손상을 줄여주고, 세포배양 실험에서도 아밀로이드단백질의 침착과 연관된 세포 손상을

줄여줄 수 있는 것으로 보고되었고, Sano 등(1997)이 시행한 알츠하이머병 환자에 대한 전향적 연구에서도 Vitamin E 2,000 IU/일이 사망이나 요양원 입소 등을 유의하게 지연시켰다. 그러나 이와 같은 효과를 확인하지 못한 연구도 있었고(Doody 등, 2001), Miller 등(2005)의 메타 분석에서는 하루 400 IU 이상 복용할 경우 사망률이 증가하는 것으로 분석되어 알츠하이머병 치료제로서의 근거가 부족한 상황이다.

에스트로젠은 동물 연구에서 신경발생(neurogenesis)을 유도하고 뇌경색 후에도 신경세포를 보호해주는 것으로 알려지면서 알츠하이머병에서의 예방 효과가 꾸준히 연구되었다. 그러나 최근 Women' Health Initiative Memory Study (WHIMS)에서 호르몬대체요법이 오히려 치매 발병 위험을 증가시켰고, Shumaker 등(2003)의 연구에서도 인지장애의 위험을 증가시키는 것으로 확인되어 폐경기 여성에서 치매 예방을 위한 호르몬대체요법을 시행하는 것은 근거가 없으며, 오히려 다른 목적으로 호르몬대체요법을 시행하고 있는 경우에는 인지 기능에 대한 정기적 평가가 필요하다.

알츠하이머병의 발병이나 진행에 염증 반응이 관여하고 있음을 시사하는 증거들이 많다. 알츠하이머병 환자의 뇌에서는 반응성 교세포 증식이 나타나고, 만성 염증에서 관찰되는 활성 T 림프구가 관찰되며, 고전적 면역 경로와 연관된 보체 단백질이 신경반에서 발견된다. 또 염증 반응을 매개하는 tumor necrosis factor (TNF), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) 등이 증가하고, 급성기 단백질인 C-reactive pro-

teins (CRP),  $\alpha$ 2-macroglobulin,  $\alpha$ 1-antichymotrypsin 등도 증가한다. 비스테로이드성소염제(NSAIDs)는 신경염 증경로를 차단하여 알츠하이머병의 경과를 개선시킬 수 있을 것이라는 기대를 받았다. 그러나 최근 rofecoxib, naproxen, diclofenac 등을 이용한 대규모 위약 대조군 연구에서 알츠하이머병에 대한 치료 효과가 검증되지 않았다.

Ginkgo biloba는 세포막에서 지질 과산화물을 억제하고 항산화 효과가 있으며, 산화 작용시 발생하는 혈소판의 응집을 억제하여 알츠하이머 병에 효과가 있을 것으로 기대되었다. Oken 등(1998)의 메타분석에서는 Ginkgo biloba가 알츠하이머병 환자의 인지를 다소 개선시킬 수 있는 것으로 보고되었지만, 2000년도와 2002년도에 실시된 무작위 위약 대조군 연구들에서는 Ginkgo biloba의 인지개선 효과가 확인되지 않았다. Ginkgo biloba는 비교적 부작용이 적은 약물이거나, 고용량에서는 혈소판 활성화요소 억제 작용으로 인한 출혈 위험에 유의해야 한다.

이 외에도 Statin, Acetyl-L-carnitine, desferrioxamine 과 같은 킬레이션 제제, 비가역적 MAO-B 억제제인 selegiline, Ergoloid mesylates 복합제제인 Hydergine 등이 알츠하이머병의 치료에 연구되어 왔지만, 대규모 임상 실험에서 그 효과는 아주 약하거나 없는 정도로 근거가 미약한 상태이다.

## 신약 개발

최근에는 유전학과 분자 생물학의 발전으로 알츠하이머 병에서 아밀로이드 전구단백(APP) 생성에 관한 연구들이 진행되면서 이를 바탕으로  $A\beta$ 의 생성을 감소시킬 수 있는  $\beta$ -secretase 및  $\gamma$ -secretase 억제 약물이 개발 또는 임상 시험 중이다. 또 아밀로이드 베타 단백질에 대한 면역치료법의 개발도 활발하다. 이들은 콜린성 신경전달 항진을 통해 증상을 개선하는 콜린분해효소억제제들과 같은 기존 치료제와는 달리 알츠하이머병의 핵심 병태생리를 직접 조절함으로써 진행 억제 또는 방지, 나아가 예방까지 기대할 수 있는 근치적 치료제로 작용할 가능성이 있어, 현재 진행되고 있는 임상시험 결과에 거는 기대가 크다.

## 결론

경도 내지 중등도 알츠하이머병의 경우에는 콜린분해효소억제제를 투여해야 하며, 콜린분해효소억제제를 복용 중인 상태에서 중등도 내지 중증으로 진행된 경우에는 Memantine을 병용하는 것이 좋다. 알츠하이머병에 뇌졸중 또는 대뇌 피질하 허혈성 변화가 동반된 경우에도 콜린분해효소억제제가 효과적이다.

## 참고문헌

1. American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias 2nd Edition, 2007: 1-86.
2. Burns A, O'Brien J; BAP Dementia Consensus group, Auriacombe S, Ballard C, Broich K, Bullock R, Feldman H, Ford G, Knapp M, McCaddon A, Iliffe S, Jacova C, Jones R, Lennon S, McKeith I, Orgogozo JM, Purandare N, Richardson M, Ritchie C, Thomas A, Warner J, Wilcock G, Wilkinson D; British Association for Psychopharmacology. Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2006; 20: 732-755.
3. California Workgroup on Guidelines for Alzheimer's Disease Management. Guideline for Alzheimer's Disease Management. Final Report, 2008.
4. Fillit HM, Doody RS, Binaso K, Crooks GM, Ferris SH, Farlow MR, Leifer B, Mills C, Minkoff N, Orland B, Reichman WE, Salloway S. Recommendations for best practices in the treatment of Alzheimer's disease in managed care. Am J Geriatr Pharmacother 2006; 4(S): 9-24.
5. Kim KW. Cognitive enhancers. In: Korean Association for Geriatric Psychiatry. Geriatric Psychiatry, 2nd ed. 2004, Jungangmunwha Co., Seoul, Korea.





### Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 알츠하이머병을 포함한 치매 치료제로 쓰이고 있는 인지기능개선제들에 대한 포괄적인 관련문헌 검토를 통하여 임상적 유용성을 검증하고 있다. 특히 현재 임상에서 주로 처방되고 있는 약제들의 치료효과에 대한 근거, 처방 방법, 약물 유지 및 중단의 근거, 부작용을 포함한 주의점 등을 치매를 전공하지 않는 의사들도 쉽게 이해할 수 있도록 기술하고 있다. 대표적인 콜린분해효소억제제인 donepezil, rivastigmine, galantamine과 NMDA 수용체 억제제인 memantine의 작용기전, 치료근거, 적응증 등을 이해하기 쉽도록 기술하고 있으며 향후 보다 근원적인 치료제로 사용될 수도 있는 일부 약물 및 면역치료법에 대해서 간략하게 기술하고 있다. 이와 함께 Vitamin E, 에스트로겐, 비스테로이드성 소염제 등과 같이 임상실험으로 충분히 검증되지 않았으나 임상현장에서 경험적으로 처방되고 있는 약물들에 대해 최근의 연구결과를 제시한 것은 본 논문을 읽는 독자들에게 매우 유용한 정보를 제공할 것으로 생각된다.

[정리: 편집위원회]