

# 치매의 약물치료

김형섭<sup>1</sup> · 김용욱<sup>2</sup>

<sup>1</sup>국민건강보험공단 일산병원 재활의학과, <sup>2</sup>연세대학교 의과대학 재활의학교실 및 재활의학연구소

## Pharmacotherapy for Dementia

Hyoung Seop Kim, M.D.<sup>1</sup> and Yong Wook Kim, M.D., Ph.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Physical Medicine and Rehabilitation Medicine, National Health Insurance Corporation  
Ilisan Hospital, Goyang 410-719, Korea

<sup>2</sup>Department and Research Institute of Rehabilitation Medicine, Yonsei University College of Medicine,  
Seoul 120-752, Korea

### Abstract

Pharmacotherapy for dementia has progressed from the use of psychiatric medications for behavior and psychiatric symptoms to the use of rational treatments aimed at neurotransmitter replacement. The development of pharmacotherapy of dementia has mainly focused on the medications for Alzheimer's disease (AD) because AD is most common among the subtypes of dementia and vascular dementia, the second most common type of dementia, could be preventive. Until now, the acetylcholinesterase inhibitors (AChEIs) and Memantine, an N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist were approved to AD. Acetyl cholinesterase inhibitors; donepezil, rivastigmine and galantamine have shown consistent efficacy across the spectrum of very mild to severe AD. Memantine has a better tolerability profile than the AChEIs and seems to have particular advantages on the non-cognitive symptoms related to agitation and language. However these medications have been at least partially successful in terms of symptomatic treatments and disease-modifying treatments. Researches on the underlying etiology and pathophysiology of AD are likely to facilitate identification of additional targets for newer drug development. However, various behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) could be a heavier burden than the decline of cognitive function to the family and care givers. So it is very important for quality of life of family members and social costs to manage BPSD properly. The management of BPSD requires both pharmacological and non-pharmacological treatment. Pharmacological intervention should be considered for the patients with moderate to severe BPSD.

### Key Words

Dementia, Alzheimer Disease, Drug therapy

접수일 : 2013년 10월 16일

게재 승인일 : 2013년 10월 30일

교신저자 : 김용욱

주소 : 서울특별시 서대문구 성산로 50

연세의료원 재활병원 재활의학과

Tel : 82 2 2228 3716

Fax : 82 2 363 2795

e-mail : ywkim1@yuhs.ac

## 서론

치매는 의식의 장애 없이 점진적으로 지능, 학습능력, 기억

력, 문제 해결 능력, 지남력, 주의 집중력, 판단력 등의 인지 기능 장애와 불면, 초조, 불안, 우울, 충동, 망상, 환각 등의 정신병적 증상 및 이상행동이 나타나는 뇌의 퇴행성 질환으로 후천적으로 뇌에 영향을 미치는 70여 가지 원인질환에 의

해 발생하는 임상 증후군이다.<sup>1-3</sup> 치매는 임상경과에 따라서 진행성(퇴행성, 비가역성) 치매, 예방 가능한 치매, 치료 가능한 치매, 기타 치매로 분류가 되며 가장 흔한 원인 질환은 알츠하이머병으로 전체 치매의 60-70% 정도 차지하며 다음으로 혈관성 치매가 약 30%를 차지한다. 알츠하이머병은 지속적으로 진행되는 경과를 취하기 때문에 진행성(퇴행성, 비가역성) 치매로 분류되지만, 혈관성 치매는 뇌혈관 질환을 예방하면 발생이 방지되므로 예방이 가능하다. 따라서 이제까지의 치매에 대한 약물 치료는 알츠하이머병에 대한 약제 개발에 초점이 맞추어 졌다. 1990년대 이전에는 비인지장애 및 이상행동에 대하여 항정신병약제, 혹은 항우울제, 항불안제로 증상 조절을 했다면, 최근 알츠하이머 인지기능의 개선을 위해 아세틸콜린 신경전달 회로와 신경보호를 위한 글루타메이트(glutamate) 신경전달 회로에 작용하는 치매 치료제가 개발되어 시장에 판매되고 있으며, 예방을 목적으로 하는 약물 개발을 위한 연구도 진행 중에 있다.<sup>4</sup> 이에 본 저자는 알츠하이머병 치료제, 새롭게 제시되고 있는 예방치료제와 함께 비인지장애 및 이상행동치료제까지 아울러 기술하고자 한다.

## 본 론

### 1) 아세틸콜린 전구체

알츠하이머병은 아세틸콜린의 감소뿐만 아니라, 최근 연구를 통해 5-hydroxytryptamine,  $\gamma$ -aminobutyric acid, glutamate, somatostatin, neuropeptide도 감소됨이 확인되어 여러 신경전달물질의 불균형으로 발생하는 복합적인 질환으로 밝혀졌다. 알츠하이머병에서는 대뇌피질로 콜린성 신경지배의 주된 공급처인 Meynert 기저 신경핵이 주로 파괴되며, 알츠하이머병에서의 인지장애는 다른 신경전달 물질보다 먼저 아세틸콜린의 합성과 분비의 장애가 동반되어 있으며 또한 콜린 아세틸전이효소(choline acetyltransferase)가 낮은 것에 의해 발병된다고 여겨졌다.<sup>5</sup> 1980년대 이후로 약 20년간 초기 약물 개발은 파킨슨병에서 L-dopa를 투약하는 것처럼 부족한 아세틸콜린을 투여하거나 전구체를 개발하는 것에서 시작하였다.

그러나 임상시험에서 아세틸콜린 전구체(lecithin, choline, nicotine)가 치매 환자에서 효과적이라는 보고는 되지 않았으며,<sup>5</sup> 아세틸콜린 분비 촉진제로 알려진 약물인

besipridine, linopirdine도 생체실험에서는 큰 효과가 없었다. 아세틸콜린 효현제(agonist)도 부작용이 심하고 임상 실험시험에서 효과가 없다고 보고되었다.<sup>4</sup>

### 2) 아세틸콜린 분해효소 억제제(Acetylcholinesterase inhibitors; AChEIs)

우리 몸에는 구조적, 역학적으로 다른 두 가지 종류의 콜린 분해효소가 있는데 하나가 Acetylcholine esterase (AChE)이고 나머지 하나가 Butyrylcholinesterase (BuChE)이다. 정상 뇌에서의 비율은 AChE가 99%를 차지하고 나머지 1%를 BuChE가 차지한다. 그러나 알츠하이머병에서는 65%:35%로 상대적으로 BuChE의 활동성이 증가하고 진행된 알츠하이머병에서는 BuChE가 AChE를 거의 대체하게 된다.<sup>6</sup>

아세틸콜린 분해 효소 억제제는 아세틸콜린 전구체와 효현제와는 달리 인지기능 개선에 일정한 효과가 있다고 보고되고 있어, 알츠하이머병의 인지기능 개선의 약물요법의 표준으로 인정되고 있으며 FDA에서 처음으로 알츠하이머병 치료제로 승인받았다.<sup>4,7-8</sup> Tacrine (Cognex, 1993), donepezil (Aricept, 1997), rivastigmine (Exelon, 2000), galantamine (Reminyl, 2001) 네 종류의 AChEI가 미주, 유럽, 아시아, 오세아니아 각국에서 경도 및 중등도 알츠하이머병의 치료제로 널리 시판되고 있다.<sup>7</sup> Tacrine은 30주 동안 지속된 무작위 대조군 실험에서 약물의 용량에 따라 임상 증상이 호전된 것이 확인되어 가장 먼저 시장에 출시된 약물이었지만, 짧은 반감기, 간독성 및 콜린 부작용으로 현재는 사용이 제한적이다. 2세대 아세틸콜린 억제제 donepezil, galantamine, rivastigmine은 tacrine보다 부작용이 적고 반감기가 길고, 효과도 좋아 현재 널리 쓰이고 있다.

Donepezil, rivastigmine, galantamine은 같은 기전의 약제로 분류되지만, 약동학과 약력학은 각기 다르다. Donepezil은 piperidine 유도체로 비경쟁적으로, 또 가역적으로 AChE의 작용을 차단한다. Donepezil은 AChE에 상당히 선택적으로 결합하며, 96% 이상 혈청 단백질과 결합한다. Donepezil은 간에서 대사되며 반감기는 70시간이어서 하루에 한 번 복용이 가능하다.<sup>9</sup> Rivastigmine은 지속성, 가성 비가역적(pseudo-irreversible) 제제로 AChE와 BuChE의 작용을 차단한다. 혈청 단백질과는 40% 정도 결합하며 간에서 분해되는 것이 아니라 효소(esterase)에 의해 분해가 되며 반감기가 짧아서 하루에 두 번 복용을 해야 한다.

Galantamine은 가역적 경쟁적 AChEI로 현재는 합성제제로 개발되었지만, 원래는 수선화 구근(amaryllidacease, 서양 snow drop)에서 추출한 생약물질이었다.<sup>7</sup> 이 약물도 가역적 AchEI이며, 피라미드 신경의 니코틴 수용체의 양성 활성물질(positive allosteric modulator of nicotinic receptors)이다. 혈장 단백질 결합은 세 가지 약물 중 가장 낮으며, 간에서 대사가 되며 반감기가 5시간으로 하루에 두 번 복용해야 한다.

여러 임상연구에서 임상 증상이 경미하거나 중등증인 알츠하이머병의 진행을 어느 정도 지연시키고 치매로 인한 장애의 악화도 지연시킨다고 보고되었으며, 메타 연구나 체계적 고찰에서도 대조군에 비해서 신경심리 지표와 알츠하이머병 평가 지표, 일상생활동작 및 도구 사용 일상생활동작 지표가 향상되었으며 각 약물 간의 효능 차이는 없었다.<sup>8</sup> 아세틸콜린 분해 효소는 아밀로이드 β 반(plaque) 형성을 촉진시키고, 이것이 또한 아세틸콜린 분해효소의 파괴를 억제시킨다. 따라서 여러 연구를 종합하여 볼 때, 아세틸콜린 분해효소 억제제가 뇌조직 내의 아세틸콜린 농도를 상승시켜 인지기능개선뿐만 아니라 아밀로이드 전구 단백질 형성을 억제하여 신경보호작용도 있을 것으로 여겨진다.<sup>5,8</sup>

부작용을 살펴보면 아세틸콜린 분해 억제제의 말초에서 작용은 위장관증상을 유발하고, 중추에서는 오심, 구토, 체중감소, 수면장애가 나타날 수 있다. 위장관 증상으로 인한 이상 반응은 약물 증량 속도와 관계가 있어 서서히 증량하도록 한다.<sup>5</sup> 기타 약물 부작용은 궤양 및 천식의 악화 등이 있으나, 대부분의 이상 반응은 일시적으로 발생했다가, 시간이 경과하면서 곧 소실된다. 약물 부작용으로 인하여 약물을 중단할 수는 있지만, 갑작스럽게 중단 시 인지기능이 심하게 나빠질 수 있어 주의해야 한다.<sup>7</sup>

요약하자면 이제까지의 연구 결과를 볼 때, AChEI 제제는 초기에 지속적으로 투여할 때, 대조군에 비해서 인지 기능, 행동 장애, 기능 측면에서 유의미하게 효과가 있었다. Donepezil의 경우 1년동안 진행된 연구에서 대조군에 비해서 인지기능의 개선이 확인되었고, 나머지 두가지 약제에서는 최장 4.9년 동안 대조군에 비해서 효과가 관찰되었다. 치매 질환의 특성상 지속적으로 증상이 악화되기 때문에 치료 1-2년 후에 언제까지 써야 하는 것에는 논란이 있지만 donepezil에서 시행된 연구에서 지속적으로 약물 복용한 군에서 사회적 비용이 소모되는 시설 입소(Nursing Home) 시점이 지연된다고 보고되고 있어 중증 치매에서도 사용이 필요하다는

주장이 있다.<sup>10</sup>

### (1) Donepezil (Aricept)

Donepezil은 강력한 가역적 AChEI 제제로 음식 섭취에 영향을 받지 않으며, 반감기가 70시간이나 되어서 하루 한 번 먹을 수 있는 제제이다. 처음 5 mg을 투여하고 4-6주 경과 후에 10 mg으로 증량할 때 대조군과 비교해서 큰 부작용의 차이가 없었다. 5 mg보다 10 mg을 투여하는 것이 더욱 효과적이며, 부작용으로는 식후에 복용했을 때 오심, 구토, 설사와 같은 전형적인 콜린성 부작용이 나타나는데 드물게는 잠을 잘 때 꿈이 많아지거나 근육의 니코틴 수용체와 결합하여 근육경련이 발생할 수도 있다. 대조군과 비교하여 인지기능 개선은 1년 이상 지속된다고 보고되고 있으며, 장기간 약물명 표시(open labeled) 연구에서는 대조군에 비해 4.9년 정도 인지기능 개선 효과가 있다고 한다.<sup>4</sup> 무작위 대조 연구에 의하면 donepezil이 인지기능 개선뿐만 아니라 행동장애에도 효과가 있다고 보고되고 있다.<sup>11</sup>

### (2) Rivastigmine (Exelon)

이 약물은 physostigmine의 carbamate 유도체로 AChE를 일차적인 미립체 작용(mitochondrial activity)로 불활성화시키는 것이 아니라, AChE에 카르바밀 기(carbamyl residue)를 붙여 불활성화시킨다. 따라서 혈중 반감기는 2시간이지만 뇌속에서 AChE는 10시간까지 지속되며 이러한 약리작용으로 인해서 Rivastigmine은 지속성, 가성 비가역적(pseudo-irreversible) 제제로 분류된다.<sup>4</sup> 여러 연구에서 효과는 donepezil과 유사한 결과가 나타났지만, 단점으로 지적되는 것은 짧은 반감기로 인해서 하루에 두 번 복용해야 하는 점과 콜린 부작용을 최소화하기 위해서 1.5 mg에서 3 mg으로 증량하는 데 한 달 정도 시간이 소요된다는 점이다. 하지만 패취제의 개발로 인하여 경구제 복용으로 인한 혈청 약물 농도의 변화에 따른 부작용이 상당히 감소하였다.<sup>4</sup> 연구에 의하면 파킨슨병과 동반된 치매(Parkinson's Disease Dementia, PDD)와 루이소체치매(Dementia with Lewy bodies, DLB) 환자에서 비인지 증상 개선의 효과가 있다고 하지만, 연구대상 인원이 적어 비인지기능 행동장애 개선 효과는 의문시되지만 이는 이 약제가 다른 약제와 달리 BuChE 차단 작용에 의한 것으로 여겨진다.<sup>4</sup>

### (3) Galantamine (Reminyl)

이 약제 또한 AChE에 특이적인 가역적 억제제이다. Rivastigmine과 마찬가지로 반감기가 짧아 하루에 두 번 복용해야 한다. Galantamine은 4 mg, 8 mg, 12 mg의 세 가지 용량의 정제와 액체 제제로 100 mL 병(4 mg/ml)이 시판되고 있다. Galantamine 시작 용량은 하루에 두 차례 4 mg, 하루에 8 mg 투여하고 매 4주마다 8 mg씩 증량하는데 통상적으로 최대 용량은 하루 12 mg을 두 차례 투여하여 24 mg이지만, 16 mg을 두 번 복용하여 32 mg까지 복용할 수도 있다.<sup>7</sup>

하루 한 번만 복용할 수 있도록 작용시간이 연장된 Galantamine PRC (Prolonged Release Capsule)는 8 mg, 16 mg, 24 mg의 세 가지 용량의 정제가 시판되고 있어 부작용과 순응도를 높이고 있다.<sup>4</sup>

Galantamine PRC는 시작 용량은 하루 8 mg으로 투여하고, 매 4주마다 8 mg씩 증량하여 가능한 최대 용량은 하루 24 mg이다.

### 3) Memantine

아세틸콜린이 기억에 주된 뇌신경 전달물질이지만 glutamate는 뇌에 전반적으로 퍼져있는 가장 흔한 신경 전달 물질이며, 아밀로이드가 신경독성작용을 나타내는 기전이 바로 glutamate에 의한 신경독성작용과 칼슘항상성의 변화에 따른 것으로  $\beta$ -아밀로이드와 아밀로이드 혈관병증(amyloid angiopathy)이 구조적인 신경 연결과 혈관 내피 기능을 변화시켜 궁극적으로 혈액 뇌 차단(blood brain barrier)을 변화시켜 조직 내 허혈을 일으켜 흥분성 아미노산인 glutamate가 유리된다. glutamate는  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid와 N-methyl-D-aspartic acid (NMDA)의 각각 수용체를 흥분시켜 세포 내로 칼슘을 유입시켜 세포를 파괴시킨다.<sup>4</sup> Memantine은 비경쟁적 NMDA 수용체 길항제로 중증 및 고도 알츠하이머병의 적응증을 획득했으며 최근에 미국에서 진행된 연구에서도 초기 알츠하이머병에서도 치료적 효과가 있다고 보고되었다.<sup>12</sup> 부작용은 아세틸콜린 분해효소 억제제에 비해서 적으며, 특히 치매 환자 중 흥분을 감소시키고 언어 기능과 활동을 개선시키는 효과가 있다고 한다.<sup>4</sup> 이중맹검으로 donepezil 복용군에 memantine과 위약을 추가로 주었을 때 memantine과 donepezil 투여군이 효과가 있다고 보고되어, 단독 처방도 가

능하지만 AChEI와 복합처방을 통해 상승 작용을 기대해 볼 수 있다.

Memantine은 첫 일주일간은 하루 5 mg으로 아침에 1회 투여하고, 다음주에는 10 mg으로 증량하여 하루 2회, 셋째 주는 아침에 10 mg, 취침 전 5 mg, 넷째 주는 아침 및 취침 전 10 mg으로 유지 용량을 20 mg으로 한다. 연하 곤란이 있는 환자를 위하여 액상으로 된 약물도 출시되어 있다.<sup>7</sup>

### 4) 항아밀로이드 치료

아밀로이드 베타 전구 단백질( $A\beta$  precursor protein, APP)은 효소작용( $\beta$ -secretase,  $\gamma$ -secretases)으로 인하여 아밀로이드 베타 단백질이 형성된다. 아밀로이드 베타 단백질 중  $A\beta_{1-42}$  form이 아밀로이드 침착 반에 높은 농도로 침착하게 되며, 치매의 발병에 관한 아밀로이드 가설은 아밀로이드 반의 독성 작용으로 인해 치매 발병이 진행한다는 가설이었다. 그러나 최근 연구에서  $A\beta_{1-42}$  침착 반을 제거해도 알츠하이머병의 손상을 복구하거나 진행을 막을 수 없었다.<sup>13</sup> 따라서 아밀로이드 반과 아밀로이드 베타 단백질이 알츠하이머병의 발병에 중요한 원인인자인지 아니면, 발병의 결과물인지에 대해서는 밝혀진 바가 없지만 약물 개발에서는 주요한 이론적 배경이 되었다.

#### (1) $\beta$ -secretase, $\gamma$ -secretase 억제제

제2형 당뇨약제인 thiazolidinedione 계열의 약제인 rosiglitazone (Avandia)과 pioglitazone (Actos)은 nuclear peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )의 자극으로 인하여,  $\beta$ -secretase inhibitor로 작용한다. Pioglitazone은 혈액 뇌 장벽을 통과하나 rosiglitazone은 통과 여부가 불명확하다. 수용체의 활성화는  $\beta$ -secretase와 아밀로이드 전구 단백질을 활성화를 억제한다.<sup>14</sup> 이러한 약리 기전을 배경으로 하여 경증 알츠하이머병에 대해서 대규모 대조군 실험이 실행되었으나 효과가 없다고 밝혀졌고, 심장에 대한 독성으로 rosiglitazone이 시장에서 퇴출 당한 뒤로 추가적인 연구는 없는 상태이다.<sup>14</sup>

$\gamma$ -secretase inhibitor는 아밀로이드  $\beta$  단백질 형성에 최종 단계에 작용하는 효소로 아밀로이드 전구 단백질만 아니라 다른 신경 단백질 대사에도 반응을 한다. 현재 임상 실험 단계에 있는 물질로 semagacestat (LY-450139), MK-0752, E-2012, BMS-708163, PF-3084014, begacestat

(GSI-953), NIC5-15이 있다. Semagacestat는 혈장의 아밀로이드  $\beta$ 의 농도를 낮추고 뇌조직 내에서 아밀로이드  $\beta$ 의 생성을 억제한다. 2008년부터 각각 대규모 임상 시험을 하였으나 2013년에 보고된 자료에 의하면 인지 기능 개선에 효과가 없다고 밝혀졌다.<sup>15</sup> 나머지 물질들은 현재 임상 실험 중으로 최종 결과는 아직 나오지 않았다.

## (2) 아밀로이드 $\beta$ 응집 억제 약물

아밀로이드  $\beta$  소중합체(oligomer)가 신경독성이 있다고 밝혀져, 아미로이드  $\beta$  소중합체의 응집과 분해를 촉진하는 약물을 연구 중에 있다. 이 계통의 약물은 여러 종류가 있으며, 약리기전 및 화학 구조도 다양하다. 초기 실험 약물인 tramiprosate은 임상실험에서 효과가 없다고 밝혀졌으나, 미국에서는 건강식품으로 시판되었다. 현재 임상 실험 약제로는 Clioquinol (PBT1), PBT2, Scyllo-inositol (scyllo-cyclohexanehexol, AZD-103, ELND-005), 녹차 추출물에서 분리한 Epigallocatechin-3-gallate (EGCG)가 현재 임상 실험 중이다.<sup>14</sup>

## (3) 아밀로이드 $\beta$ 단백질 제거 약물

아밀로이드  $\beta$ 의 응집을 막기 위해서 능동적 및 수동적 면역 치료가 연구되고 있다. 아밀로이드  $\beta$ 의 응집을 막기 위한 기전으로는 아밀로이드  $\beta$  단백질에 항체가 붙어서 소교세포(microglia)가 포식을 해서 제거하는 방법과 혈장 항체로 바로 가라앉히는 방법(the 'sink' hypothesis)이 제시되고 있다.

## (4) 능동적 면역치료(Active immunotherapy)

항아밀로이드  $\beta$ 의 예방접종으로 AN-1792 (QS-21)가 경증 및 중등증 알츠하이머 환자에서 임상 실험이 진행되었으나, 일부 환자에서 무균성 뇌수막뇌염이 발생하여 중단된 상태이다. 자가 면역 반응을 줄이기 위한 방법으로 adenovirus, DNA vaccine, single chain antibody 방식으로 우회하여 면역 생성 방법이 연구되고 있다. CAD-106은 A $\beta$ -1-6 peptide에 작용하는 백신으로 동물실험에서 A $\beta$ -특이 항체를 생산하여 아밀로이드 축적을 억제하지만 T-세포를 활성화시켜 미세 출혈을 일으키지 않았다. 경미하거나 중증도의 알츠하이머병 환자에서도 특이 부작용이 없어<sup>16</sup> 현재 제2 임상 시험이 진행 중에 있다.

ACC-001과 V-950은 B 세포 항원 결정인자를 가진 아밀로이드  $\beta$  N-terminal을 기반으로 한 백신으로 현재 제1 임

상 시험 중에 있으며, ACI-24, UB-311도 경미하거나 중등증인 알츠하이머병에서 제1 임상 시험 중이다.

다른 능동적 면역 치료 방법으로 아밀로이드  $\beta$ 1-42와 유사하지만 서열이 동일하지 않은 짧은 단백질(affitopes)에 대한 항체를 생성하는 방법이다. 여기에 해당하는 약물이 AD-01, AD-02가 있으며, 동물 실험에서는 안전하다고 보고되었다.<sup>17</sup>

## (5) 수동적 면역 치료(Passive immunotherapy)

수동적 면역 치료는 아밀로이드  $\beta$ 를 목표로 하는 단일 클론 항체나 다형 클론 면역 글로블린으로 아밀로이드  $\beta$ 를 제거하는 것을 말한다. 현재 임상 시험을 완료했거나 시험 중인 약물로는 bapineuzumab (AAB-001), solanezumab (LY-2062430), PF-04360365, GSK-933776, R-1450 (RO-4909832), MABT-5102A 등이 있으며, 동물 실험에서는 효과가 있다고 보고되었다.<sup>14</sup>

Bapineuzumab은 현재 제3 임상 시험이 끝난 상태이며, 234명을 대상으로 한 제2 임상 시험에서는 12명의 환자가 혈관성 뇌부종이 나타났다. 기타 대조군에 비해서 9예의 부작용이 나타났지만 경미한 정도였다. 제2 임상 시험결과에서는 인지 기능의 일부 호전, ApoE  $\epsilon$ 4의 보인자보다 비보인자에서 상대적으로 인지 기능의 호전이 보여 제3 임상 시험에서 보인자와 비보인자를 대상으로 시험이 지속되었으나 인지 기능 개선과 증상의 호전이 보이지 않아 제4 임상 연구는 중단되었다.<sup>18</sup>

Solanezumab은 용해성 아밀로이드  $\beta$  단백질과 결합하여 뇌조직으로부터 아밀로이드  $\beta$  단백질의 배출을 촉진하는 약물로 알츠하이머 환자에게 약물 투여 시 아밀로이드  $\beta$ 1-42 단백질이 PET 검사에서 감소됨을 확인할 수 있었고, 뇌척수액에서도 감소됨을 확인할 수 있었다.<sup>14</sup> 제2 임상 시험에서 아주 경미한 환자에서 인지 기능 감소가 저하된 것을 확인하여, 초기 치료 시 예방이 가능할 것을 시사하고 있지만, tau 단백질, 인산화 tau (phospho-tau) 단백질, 해마(hippocampus)의 부피, 전 뇌 용량, 아밀로이드 단백질의 축적에는 변화가 없었다.<sup>19</sup> 현재 제2 임상 시험에서 효과에 고무되어 제3 임상 시험이 진행 중에 있다.

단일 클론 항체인 bapineuzumab과 solanezumab의 효과가 떨어지는 데 비하여, 치매 환자에서는 아밀로이드  $\beta$ 에 대한 자가 면역 항체가 정상인에 비해 떨어져 있는 데서 착안,<sup>20-21</sup> 경미한 알츠하이머 8명에게 면역 글로블린을 투여

했을 때 6개월 후 인지 기능을 호전을 확인하였으며,<sup>22</sup> 후향적 연구에서도 정맥으로 면역 글로불린을 투여한 집단에서 알츠하이머병 발병률이 낮을 것으로 볼 때<sup>23</sup> 향후 수동면역요법은 단일클론항체 제제보다는 다형클론항체로 옮겨질 가능성이 크다. 현재 제2 대조군 실험에서 인지기능에 호전이 확인되어서 제3 상 임상 시험이 진행 중이다.<sup>14</sup>

## 5) Tau 단백질에 작용하는 약물

Tau 단백질은 세포내의 있는 단백질로 tubulin이 중합할 때 결합하여 미세관(microtubule)을 안정화시키는 역할을 한다. 알츠하이머병에서는 이 tau 단백질이 비정상적으로 인산화(phosphorylation)되어 신경원 섬유매듭(neurofibrillary tangle)을 형성하여 신경에 독성작용을 나타나게 된다.

인산화 tau 단백질을 조절하는 방법에는 먼저 인산화 작용 효소를 차단하는 법과 인산화 tau의 응집을 억제하는 물질이나 응집된 인산화 tau 단백질을 제거하는 제거하는 방법이 있다.

Tau 단백질과 신경원 섬유매듭은 단백 인산화(protein kinase) 효소들(glycogen-synthase-kinase-3; GSK3, phosphatase PP2A) 간 작용 불균형으로 인해 발생하며, GSK3의 과다 작용이 알츠하이머병 발생에 주요한 역할을 하고 있다고 여겨진다. 동물 실험에서는 lithium과 valproate가 GSK3의 작용을 억제하고, 인산화 tau 단백질에 의한 독성을 제거하는 데 효과적이며 또한 항세포자살 물질(Anti-apoptotic factor)인 BCL2를 증강시켜 세포보호작용이 있다고 보고되었지만, 인체를 대상으로 한 실험에서 두 물질 모두 효과가 없었다.<sup>14</sup>

그렇지만 현재 GSK3 억제를 하는 물질 (NP-12), Tau 단백질 응집 억제를 하는 물질로 methylene blue, davunetide (AL-108, NAP)이 임상 시험 중이다.<sup>14</sup>

조효소(coenzyme) NAD+의 전구체인 nacin (Vitamin B3)도 미세관의 중합을 억제하여 인산화 tau 형성을 줄이는 역할을 하여 동물실험에서는 인지기능 개선에 효과적이라는 보고가 되어 현재 경미한 알츠하이머 환자를 대상으로 제2 임상 시험 중이나 특별한 부작용은 보고되지 않았다.<sup>14</sup>

## 6) 미토콘드리아 기능 장애에 작용하는 약물

알츠하이머병에서는 미토콘드리아의 장애가 동반되는데,

미토콘드리아의 장애로 인하여 신경 연결이 손상 받고 세포 자살로 이어져 신경퇴행의 중요한 기전으로 설명되고 있다. 아밀로이드 전구 단백질과 아밀로이드  $\beta$  단백질도 또한 미토콘드리아 내부에 축적되는데, 이로 인해 ATP 생성에 장애가 생기고 세포 내 산화 독성이 증가한다.<sup>14</sup>

Latrepirdine은 안전한 비선택적 항히스타민 제로 안전한 약으로 경미하거나 중등증인 알츠하이머병 환자를 대상으로 한 제2 임상 시험 결과가 인지 기능에 효과적이며 부작용이 적어 제3 임상 시험이 진행 예정에 있다.

## 7) 기타 약물 치료

Vitamin E (tocopherol)이 실험상에서 신경 세포 보호효과가 있어, 알츠하이머 환자에게 한 임상 시험에서는 큰 효과가 없었다. 항산화제인 vitamins C, E, B6, B12, folate, 불포화 지방 섭취와 알츠하이머병 발병에 대한 관계에 대한 결과는 보고자에 따라 결과가 일관적이지 않다. 파킨슨병 환자의 진행을 멈추고 신경보호 효과가 있었다는 selegiline도 알츠하이머 환자에서는 인지기능 개선의 효과가 없었다. NSAIDs도 항염증작용과  $\gamma$ -secretase 억제작용이 있어 환자를 대상으로 임상시험을 하였으나, 큰 효과는 없었다.<sup>24,25</sup> 은행잎 추출물, atorvastatin, simvastatin에도 효과가 없다고 밝혀졌다. 폐경 후 여성에게 에스트로겐 투여가 뇌대사를 활발히 하고 일부 연구에서 에스트로겐 투여 받은 군에서 알츠하이머병의 발병률이 낮다고 보고되어, 알츠하이머 환자에게 투여했으나 효과가 없었으며, 오히려 에스트로겐과 프로게스테론 병합 요법에서는 뇌졸중과 치매의 위험도가 상승하였다.<sup>25</sup> 여자를 대상으로 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(Selective Estrogen Receptor Modulator, SERM)는 현재 임상시험 중에 있다.<sup>24</sup>

## 8) 치매의 비인지 장애 및 이상 행동의 치료

치매의 행동 및 심리적 증상(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia, BPSD)이란 치매 환자에서 흔히 발생하는 불안, 초조 배회 등의 행동장애나 지각(perception), 사고(thought), 정서 등의 정신장애에 의해 발현되는 증상을 말한다.<sup>26</sup> 인지 기능 장애보다 이런 치매의 행동 심리 장애가 문제가 되는 것은 치매 환자를 보호 시설에 조기 수용하게 되어 사회 경제적 비용이 증가하고, 환자의 인지기능이 더욱 저

하되며, 가족의 삶의 질이 떨어 지기 때문이다. 따라서 이런 행동 및 심리적 증상을 잘 조절할 경우 치매 환자와 보호자의 삶의 질을 개선하게 된다.

알츠하이머병에서는 정신병적 증상의 이환율은 30-40%이며 말기로 갈수록 많아진다.<sup>2</sup> 알츠하이머병에서는 행동, 정신 증상의 심한 정도와 인지기능 저하간의 관련이 적으나, 혈관성 치매에서는 행동 정신 증상의 심한 정도와 인지 기능 저하 간에는 관련이 있다.

행동 정신 증상의 치료에 사용되는 약물치료는 항정신병약제(conventional neuroleptics, newer antipsychotic), 항우울제(trazodone, selective serotonin reuptake inhibitor, tricyclic antidepressant, moclobemide), 항불안제(benzodiazepine), 항경련제(anticonvulsants) 등으로<sup>27,28</sup> 환자의 증상 및 양상에 따라 다음과 같이 다양하게 사용될 수 있다.

### (1) 정신 증상 및 공격적 행동의 치료

정신 증상 및 공격 파괴적 행동은 정신분열병의 증상과 비슷하여 기존에는 haloperidol을 주로 사용하는데, 효과가 좋기는 하지만 인지기능의 악화와 추체외로 증상이 나타나기 때문에 최근에는 최근에는 비전형적 항정신병 약물로 알려진 clozapine, risperidone, olanzapine의 사용이 권장되고 있다. Risperidone의 초기 용량은 0.5 mg/day, 유지 용량은 1-2 mg/day이며, olanzapine의 초기 용량은 2.5 mg/day, 유지 용량은 5-7.5 mg/day로 제시된다. 심한 흥분 시는 haloperidol 단독 혹은 및 lorazepam과 같이 근육주사로 투여될 수 있다.<sup>2,26</sup>

Risperidone은 초기에 일일 0.25 mg으로 시작하여 일일 2 mg 정도까지 사용한다. 특히 다른 비전형적 항정신병약물에 비해서는 가격이 저렴한 편으로 섬망과 치매 환자에서 haloperidol의 대체약물로 많이 사용된다. 부작용으로는 고용량에서 추체외로 증상 발생이 가능하며, 어지러움, 졸림, 오심, 운동항진 등이 있으며, olanzapine과 함께 몇몇 연구에서는 심혈관질환의 위험성이 높은 환자에서 사망률을 높였다는 보고도 있다.<sup>29</sup>

Quetiapine은 초기에 일일 12.5-25 mg으로 시작하고 50-100 mg 정도 사용할 수 있다. 추체외로 증상은 적은 편이며 진정효과가 잘 나타나서 수면장애가 있을 경우 사용이 용이하다. 하지만 체위성 저혈압이 발생할 수 있다. Olanzapine은 초기에 일일 2.5 mg에서 시작하여 일일 5-10

mg까지 사용한다. 부작용으로 추체외로 증상 및 졸림증상이 있으며 특히 노인 환자는 1일 5 mg 정도에서도 발생하는 경우가 있으므로 유의해야 한다. Clozapine은 경련(seizure)과 무과립구증(agranulocytosis)을 발생할 수 있어 현재는 잘 사용하지는 않는다.

### (2) 우울증의 치료

치매 환자에서 치매 환자에서 흥미 저하, 사고나 집중력의 저하, 무감동증, 정신운동 지연, 수면장애 등의 증상이 흔한데 이런 우울증은 인지기능을 더 악화시킨다. 치매 환자에서 동반된 우울증은 삼환계 항우울제, 단가아민산화효소 억제제, 전기경련요법에 반응을 보였다고 보고되었다.<sup>2</sup> 삼환계 항우울제는 우울한 기분, 일상 활동력을 증가시킨다는 보고가 있지만 항콜린성 작용과 인지기능 악화로 현재는 많이 사용하지 않는다. 인지단가아민 효소제는 항콜린성 부작용은 없지만 음식의 제한이 필요하다. 따라서 현재 치매환자의 우울증에는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)로 fluoxetine (Prozac), sertraline (Zolofut), paroxetine (Paxil), escitalopram (Lexapro)이 처방되고 있다.<sup>30</sup> 그러나 특히 fluoxetine은 다른 약물에 비해서 식욕감퇴 등의 부작용이 심한 것으로 알려져 있으며, paroxetine은 진정 효과가 강하여 야간에 투여하는 것이 좋다. 최근에 개발된 venlafaxine (Efexor)은 노인 우울증 환자에서 항콜린성 부작용이나 저혈압을 유발시키지 않아 비교적 안전하다고 보고되었으며, escitalopram은 다른 약물과 상호작용이 없어 다약제 복용하는 노인에게 유리하다.<sup>29</sup>

### (3) 불안 및 수면 장애

치매환자에서 불안 및 초조, 수면장애가 있을 때 벤조디아제핀 계열의 약물을 사용한다. 일반적으로 노인환자에서는 반감기가 짧고 활동성 대사 산물이 없는 lorazepam, midazolam, oxazepam 등을 사용하는 것이 바람직하다. Lorazepam은 초기 용량은 0.5 mg로 하여 필요에 따라서 4시간마다 사용 가능하며 일일 0.5-4.0 mg이내에서 사용할 수 있다. Midazolam은 특히 말기환자에서 나타나는 심한 착란 증상에서 효과적이다. 항불안 작용을 목적으로 alprazolam은 0.25 mg에서 시작하여 0.25-2.0 mg 투여하기도 하며 clonazepam은 0.125 mg에서 시작하여 0.25-2.0 mg 투여하는데 특히 파킨슨병이나 루이체 치매에서 발생하는 램수면 행동장애 소견(REM sleep behavior disorder)에

서 사용한다. 그러나 벤조디아제핀계의 지속적 사용은 인지 기능 저하, 진정, 의존 및 내성의 부작용 때문에 가급적 피하는 것이 좋으며 수면장애 환자에는 zolpidem 5 mg, stilnox 6.25-12.5 mg이 비교적 안전하게 사용될 수 있다.<sup>26</sup>

Buspiron은 벤조디아제핀계열 약물과는 달리 진정 효과가 뚜렷하지 않으며 인지기능을 감소시키지 않기 때문에, 불안을 호소하는 노인 환자들에게 보다 안전하게 사용할 수 있다. 단, 투약 후 2주 정도 지나야만 효과가 발생한다는 점과 신체적인 불안증상을 해소하는 데는 효과가 부족하다는 단점이 있다. 초기 용량은 일일 10-15 mg으로 시작하며, 유지 용량은 약 40-60 mg까지 사용 가능하다.<sup>2,29,30</sup>

#### (4) 조증 및 공격성

항경련제는 보통 치매환자에서 항정신병 약물로 잘 조절되지 않는 공격성이나 조증 경향의 행동이 있을 때 사용한다.<sup>2</sup> carbamazepine의 초기 일일 용량은 100-200 mg으로 시작하고, 1일 100 mg씩 증량하여 300-800 mg 정도를 유지하는 것이 바람직하다.<sup>29</sup> Valproic acid는 일일 125 mg으로 시작하여 일반적으로 400-600 mg 정도 유지하며, gabapentin은 300-600 mg이 권장된다.<sup>26</sup>

## 결론

알츠하이머병에 대한 약물 치료는 행동 장애 조절을 위한 항정신병 약물 치료부터 신경전달 물질조절을 통한 인지 기능 개선 치료제 방향으로 발전되어 왔다. 현재 인지 기능 개선과 질병 진행지연의 효과에 치료제로 승인 받은 약물은 현재까지는 AChEI 제제인 약물(donepezil, rivastigmine, galantamine)과 memantine에 국한되어 있다. 그럼에도 불구하고 많은 연구자들이 뇌의 퇴행성 기전에 따라 약물 시험을 진행 중에 있어, 향후에는 알츠하이머 진행을 중지시키거나, 면역 요법을 통해 발병 자체를 막는 약물이 개발될 것으로 예상된다.

치매를 바라볼 때, 전문가는 병의 특성뿐만 아니라, 병이 가진 사회적 특수성에 대해서도 이해를 해야 한다. 치매는 인지 기능 외에 여러 행동장애 및 정신신경병증 장애가 동반되기 때문에, 환자보다는 오히려 가족의 삶이 저하되는 경우를 목격하게 된다. 따라서 치매 환자를 진료하는 데 있어 병이

가진 일반적인 특성으로 접근하기 보다는 한 환자와 환자의 가족으로 개별화하고, 또 병을 치료하는 데에만 목표를 두는 것이 아니라, 환자와 가족까지도 치료 대상이어야 한다. 치매는 조기 진단하에 적합한 약물 치료 시작과 유지가 중요하지만, 이와 동등하게 비약물적 치료-인지 치료, 운동 요법, 거주 환경 조정, 사회적 지지 체계가 동반되어야 하며, 결론적으로 볼 때 치매의 행동 정신 증상의 적절한 대처는 환자의 인권 보호와 가족의 삶의 질 회복에 필수적이다.

## REFERENCES

1. Ku BD, Kim SG, Lee JY, Park KH, Shin JH, Kim KK, et al. Clinical practice guideline for dementia by Clinical Research Center for Dementia of South Korea. J Korean Med Assoc 2011;54:861-875
2. Woo HY. Pharmacological approach to demented patients. J Korean Geriatr Psychiatry 1997;1:48-55
3. Korean Guideline Clearing house. Seoul: Clinical Practice Guideline for Dementia. Available from: www.cpg.or.kr/files/guideline/1304415222722.pdf.
4. Wilkinson D. Pharmacotherapy of Alzheimer's disease. Psychiatry 2008;7:9-14
5. Shah RS, Lee HG, Xiongwei Z, Perry G, Smith MA, Castellani RJ. Current approaches in the treatment of Alzheimer's disease. Biomed Pharmacother 2008;62:199-207
6. Greig NH, Lahiri DK, Sambamurti K. Butyrylcholinesterase: an important new target in Alzheimer's disease therapy. Int Psychogeriatr 2002;14 Suppl 1:77-91
7. Suh G-H. Drug Therapy for Alzheimer's Disease. J Korean Med Assoc 2007;50:369-374
8. Standridge JB. Pharmacotherapeutic approaches to the treatment of Alzheimer's disease. Clin Ther 2004;26:615-630
9. Scarpini E, Scheltens P, Feldman H. Treatment of Alzheimer's disease: current status and new perspectives. Lancet Neurol 2003;2:539-547
10. Geldmacher DS, Provenzano G, McRae T, Mastey V, Ieni JR. Donepezil is associated with delayed nursing



- home placement in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:937-944
11. Holmes C, Wilkinson D, Dean C, Vethanayagam S, Olivieri S, Langley A, et al. The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. *Neurology* 2004;63:214-219
  12. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, Ott BR, Graham SM, Olin JT, et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:704-715
  13. Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Tadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, et al. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 2008;372:216-223
  14. Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, Mecocci P, Kivipelto M. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol* 2010;9:702-716
  15. Doody RS, Raman R, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2013;369:341-350
  16. Winblad B, Andreasen N, Minthon L, Floesser A, Imbert G, Dumortier T, et al. Safety, tolerability, and antibody response of active Abeta immunotherapy with CAD106 in patients with Alzheimer's disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, first-in-human study. *Lancet Neurol* 2012;11:597-604
  17. Schneeberger A, Mandler M, Ottawa O, Zauner W, Mattner F, Schmidt W. Development of AFFITOPE vaccines for Alzheimer's disease (AD) from concept to clinical testing. *J Nutr Health Aging* 2009;13:264-267
  18. Khorassani F, Hilas O. Bapineuzumab, an Investigational Agent For Alzheimer's Disease. *PT* 2013;38:89-91
  19. Moreth J, Mavoungou C, Schindowski K. Passive anti-amyloid immunotherapy in Alzheimer's disease: What are the most promising targets? *Immun Ageing* 2013;10:18
  20. Dodel RC, Du Y, Depboylu C, Hampel H, Frölich L, Haag A, et al. Intravenous immunoglobulins containing antibodies against beta-amyloid for the treatment of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1472-1474
  21. Weksler ME, Relkin N, Turkenich R, LaRusse S, Zhou L, Szabo P. Patients with Alzheimer disease have lower levels of serum anti-amyloid peptide antibodies than healthy elderly individuals. *Exp Gerontol* 2002;37:943-948
  22. Relkin NR, Szabo P, Adamiak B, Burgut T, Monthe C, Lent RW, et al. 18-Month study of intravenous immunoglobulin for treatment of mild Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2009;30:1728-1736
  23. Fillit H, Hess G, Hill J, Bonnet P, Toso C. IV immunoglobulin is associated with a reduced risk of Alzheimer disease and related disorders. *Neurology* 2009;73:180-185
  24. Sabbagh MN. Drug development for Alzheimer's disease: where are we now and where are we headed? *Am J Geriatr Pharmacother* 2009;7:167-185
  25. Silvestrelli G, Lanari A, Parnetti L, Tomassoni D, Amenta F. Treatment of Alzheimer's disease: from pharmacology to a better understanding of disease pathophysiology. *Mech Ageing Dev* 2006;127:148-157
  26. Oh BH. Diagnosis and treatment for behavioral and psychological symptoms of dementia. *J Korean Med Assoc* 2009;52:1048-1054
  27. Beier MT. Pharmacotherapy for behavioral and psychological symptoms of dementia in the elderly. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64(2 Suppl 1):S9-17
  28. Hattori H. Behavioral and psychological symptoms of dementia--diagnosis and treatment. *Nihon Rinsho* 2013;71:981-987
  29. Park YM. Advice about the medications for behavior and psychiatric disorders of the elderly. Seoul: Korean Academy of Clinical Geriatrics; 2010 [cited 2013 Oct 30]. Available form : [http://www.koreangeriatrics.or.kr/journal/pds\\_view.asp?bid=4&uid=541&page=9&SearchType=&SearchStr=](http://www.koreangeriatrics.or.kr/journal/pds_view.asp?bid=4&uid=541&page=9&SearchType=&SearchStr=)
  30. Won WY, Lee CU. Pharmacological treatment of psychiatric disorders of the elderly. *J Korean Med Assoc* 2010;53:972-983