

알츠하이머병의 고찰

대한생명보험 주식회사

최 봉 근

Review on the Alzheimer's disease

Bong Keun Choe, M.D.

Korea Life Insurance Co. Ltd., Seoul, Korea

I. 서 론

한 국가의 연령별 인구구조는 그 국가의 노동력 수급구조 및 부양비용 부담 등의 관점에서 매우 중요한 요소이다. 특히, 노인인구 비중이 증가하여 노령화가 심화되면 그 사회 전체 구성원의 노동생산성이 저하됨과 동시에 노인 인구에 대한 부양비용 및 의료비 부담이 증가되는 등 여러 가지 사회문제가 야기될 수 있다. 세계 주요 선진국의 노인 인구 비중을 살펴보면 1980년을 기준으로 일본을 제외한 모든 비교대상 국가에서 이미 10%를 넘어섰으며 이는 당시 우리 나라의 3~4배 수준이었다. 그러나 이후 주요 선진국의 노인 인구 비중은 완만하게 증가하는 데 반하여 우리나라와 일본은 급속한 증가추세를 보이고 있다.

우리나라의 경우에도 2010년에 이르면 이들 국가와 노령화 수준이 크게 좁혀지기 시작하여 2030년대에는 비슷한 수준이 될 것으로 예상된다.

우리 나라도 200년도 65세 이상 노인 인구의 구성비가 7%를 상회함으로써 이제 고령화사회(Aging Society)로 접어들었고, 2019년에는 노인

인구가 14%를 넘을 것으로 예상되어 고령사회(Aged Society)로 진입할 것으로 전망된다.

이와 같은 인구구조의 노령화는 우리 사회가 지금까지 경험하지 못했던 여러 가지 건강문제를 야기 시키고 있으며, 그 중 대표적인 질환이 치매라 하겠다. 따라서 향후 이 질환에 대한 사회적, 예방적 관리대책을 마련하는 것이 필수적이다.

현재 국민의 노후 건강과 생활안정을 보장하는 가장 중요한 사회적 시스템인 공적 건강보험과 연금보험은 그 실효성에 의문이 제기되고 있는 실정이다. 특히 장애 노인의 장기 간병에 대한 시설, 간병인력, 정부의 재정지원 수준 등은 후진 상태에 머물러 있다. 장기 간병 문제를 해결하기 위해서는 사회의 각 구성원이 이에 대하여 대책을 강구할 것은 물론이고, 국가차원에서 대처 방안을 모색할 것이 시급히 요청된다.

민간차원에서 생각해 볼 수 있는 대처방안 중의 하나가 장기 간병보험이 될 것이다. 현재 각 보험사에서 판매하고 있는 장기 간병보험이 그 좋은 예라 할 수 있다.

이에 본 논문에서는 인구 구조의 노령화와 이에 따른 장기 간병 수요의 확대에 영향을 미치는

Table 1. 65세 노인인구비중의 국가간 비교

	1960	1970	1980	1990	2000	2010	2020	2030
미 국	9.2	9.8	11.2	12.4	12.5	13.2	16.6	20.6
영 국	11.7	12.9	15.1	15.7	16.0	17.1	19.8	23.1
프 랑 스	11.6	12.9	14.0	14.0	15.9	16.6	20.1	23.2
독 일	11.5	13.7	15.6	15.0	16.4	19.8	21.6	26.1
일 본	5.7	7.1	9.0	12.0	17.1	21.5	26.2	27.3
유럽연합	10.6	12.2	13.9	14.7	16.4	18.3	21.2	25.2
한 국	2.9	3.1	3.8	5.1	7.2	10.7	15.1	23.1

Table 2. 노령화 속도의 국가간 비교

(단위:년)

	65세 이상 인구비중의 도달 연차			소요년수	
	7%	14%	20%	7→14%	14→20%
미 국	1942	2013	2028	71	15
영 국	1929	1976	2021	47	45
프 랑 스	1864	1979	2020	115	41
독 일	1932	1972	2012	40	40
스 웨 덴	1887	1972	2012	85	40
일 본	1970	1994	2006	24	12
한 국	2000	2019	2026	22	10

치매의 특성에 대하여 살펴 보고자 한다

II. 치매의 역학

우리 나라에서 수행된 지역 역학조사에 따르면 65세 이상 노인에서의 치매 유병률은 9.5~13.0%로 외국에서 동일한 진단기준으로 수행된 대부분의 연구 성적과 비교해 볼 때 상당히 높은 수준이라 할 수 있다.

전세계적으로 65세 이상 노인인구에서 치매 유병률은 2.2%에서 6.8%정도로 추정되며, 구미 지역은 5.2%~8.4%, 아시아 지역은 2.2%~6.8%

라고 알려져 있다.

서구의 유병률과 우리 나라의 유병률을 비교해 볼 때 유병률 조사가 많이 수행된 서구와 일본의 노인의 교육수준은 우리 나라에 비해 매우 높은 것으로 보고되고 있으며, 교육수준이 낮은 집단에서 치매 유병률이 높은 것으로 알려져 있다. 따라서 표 3에서 보는 유병률의 수치는 아시아 지역의 치매 유병 수준이 서구보다 낮다는 기존의 통념과는 달리 최소한 우리나라는 상당한 치매 위험지역일 수 있다는 경계의 필요성을 일깨워 준다고 할 수 있다. 우리 나라에서 치매 유병 수준은 남녀 공히 연령에 따른 증가 양상이 뚜렷하다. 이는 일찍이 Jorm 등이 치매 유병률은

65세를 지나면서 5.1년 간격으로 배로 증가한다고 하는 주장과 일치한다.

치매 아형별로 유병수준을 보면, 대부분 국내 연구에서는 알츠하이머병이 혈관 치매의 유병률보다 2배 이상 높다고 하였으나, 김 등의 연구에서는 두 아형의 유병률이 크게 다르지 않음을 볼 수 있다(표 3). 이를 자세히 보면 각 연구간에 알츠하이머병의 유병률의 차이는 크게 보이지 않으나 김 등의 연구에서는 혈관성 치매의 유병률이 타 연구에 비하여 높게 보고되어 있다. 이는 혈관성 치매의 진단 기준이 연구간 서로 상이하다는 점 이외에도 조사지역이 도시와 농촌으로 다르다는 점을 고려해야 한다. 타 국가와 비교하여 보면 일본이나 중국의 여러 연구에서는 혈관성 치매의 유병수준이 알츠하이머병보다 높다고 하였고, Jorm 등은 1945년부터 1985년까지 발표된 논문을 종합하면서 유럽에서는 알츠하이머병의 유병수준이 혈관성 치매보다 높고, 미국이나 핀란드

의 경우는 두 질병의 유병수준이 차이가 없고, 일본이나 러시아의 연구에서는 오히려 혈관성 치매가 많은 것으로 보고하고 있다.

지역에 따른 치매 유병률의 차이는 아직 진행중이고, 일관된 결론을 얻고 있지는 못한 실정이다. 국내에서 알츠하이머병의 유병수준이 높은 것은 역학적으로 설명하자면 뇌졸중 등의 혈관성 치매환자의 높은 사망수준으로 인하여 노인인구에서 알츠하이머병 환자의 비중이 커진다고 해석하고 있다. 우리나라에서 여자의 치매 유병률이 남자에 비해 높게 보고 되고 있다. 이러한 여성우위는 연령이 증가할수록 강화되는데, 이는 주로 80세 이상의 고령에서 알츠하이머병이 급증하는데 그 원인이 있다. 결론적으로 역학적으로 치매는 남녀간 유병수준의 차이는 뚜렷하지 않고, 75세 이전까지는 남자가, 이후부터는 여자에서 다소 유병수준이 높다고 할 수 있다. 이는 여자 치매환자의 경우 남자에 비해 생존력이 강하기에

Table 3. 국내에서 수행된 치매 유병률 조사

	조사시기	조사지역	유병률	알츠하이머병	혈관성 치매
Park et al	1990	경북 영일군	전체 10.8	전체 6.5	전체 1.3
			남 7.2	남 2.9	남 1.4
			녀 14.5	녀 10.1	녀 1.2
Woo et al	1993	경기 연천군	전체 9.5	전체 4.5	전체 2.5
			남 8.4	남 3.2	남 3.1
			녀 10.3	녀 5.3	녀 2.1
조 등	1993	서울 상계동	전체 10.6		
			남 5.5		
			녀 13.5		
김 등	1997	경기 광명시	전체 13.0	전체 5.3	전체 4.8
			남 7.7	남 2.1	남 2.8
			녀 15.9	녀 6.7	녀 6.0
곽 등	1998	경기 과천시	전체 10.6	전체 8.0	전체 2.6
			남 7.3	남 5.5	남 1.8
			녀 12.2	녀 9.2	녀 3.0

고령으로 갈수록 유병률이 높게 나타난다고 해석하는 경우도 있으나 아직까지 명확하게 코호트 연구를 통하여 밝혀진 바는 아니다.

Ⅲ. 치매의 원인

치매의 원인은 매우 다양하고 그 분류방법도 여러 가지이다. 표 4는 치매의 가역성에 중점을 두어 분류한 것이다. 대부분의 치매가 많은 부분이 정체되거나 점차 진행되어 치매 상태로 영구히 남을 수 있지만 그 중 일부는 가역적이라 회복될 수도 있다. 가역성의 여부는 치매를 일으킨 원인질환의 근본적인 병리나 효과적인 치료방법이 가능한가에 달려 있다.

1. 알츠하이머병

1) 위험요인

알츠하이머병의 위험요인중 가장 확실한 요인은 연령의 증가, 치매의 가족력, 그리고 ApoE4 등이다. 그 외에 부모의 연령, Down 증후군의 가족력, 두부 외상, 우울증, 갑상선 질환 등이 위험요인으로 주장되고 있다.

2) 알츠하이머병의 원인론

(1) 아세틸콜린(acetylcholine)가설

아세틸콜린은 알츠하이머병에서 일관성 있게 감소되어 있으며 이것이 뇌의 기능부전, 특히 기억장애를 일으킨다. 알츠하이머병에서는 특히 측두엽에서 아세틸콜린을 합성하는데 중요한 choline acetyltransferase가 감소되어 있다. 또한 알츠하이머병에서는 Meynert 기저핵에서 나와 뇌피질로 가는 콜린성 신경이 선택적으로 파괴되어 있다. 이러한 관찰들은 아세틸콜린이라는 신경전달물질의 장애에 기인한다는 가설을 뒷받침한다. 그러나 아세틸콜린외에도 corticotripin releasing factor(CRF),

substance P, neuropeptide Y 등의 여러가지 신경전달물질이 알츠하이머병과 연관된다고 보고 되고 있다.

(2) 유전자설

유전적인 요인은 적어도 일부의 알츠하이머병 환자에서 중요한 원인으로 작용한다. 가족력을 가지고 있는 환자는 조기 발병의 알츠하이머병인 경우가 많고 대부분 상염색체 우성유전을 한다. 이제까지 알려진 바에 의하면 염색체 21, 19, 14, 1 이 그 원인이 된다고 알려져 있으며, 염색체 21, 14, 1 은 조기 발병의 알츠하이머병(early-onset Alzheimer's disease)과 염색체19는 만발성 알츠하이머병(late-onset Alzheimer's disease)과 각각 관계있다고 알려져 있다.

(3) 미세소관(microtubule)가설

미세소관은 원래 염색체를 정렬시키고 세포의 이동을 조절하고 신경세포내에서 신경전달물질의 운반을 원활히 한다. 이 미세소관의 변화가 tau 단백질로 구성된 paired helical filament(PHF)를 생성하고 이것들이 조직학적으로 신경원섬유농축제(neurofibrillary tangle)로 보인다

(4) 알루미늄(aluminum)가설

알루미늄은 알츠하이머병의 원인 중 환경적 요인으로 남아 있다. 정상인의 뇌에서는 없는 알루미늄이 알츠하이머병에서 발견되며 특히 노인반(senile plaque)과 신경원섬유농축제(neurofibrillary tangle)등에서 알루미늄이 증가되어 있다고 한다.

이 외에도 slow virus 에 의한 감염, 자가 면역이론 등이 거론되고 있다.

3) 알츠하이머병의 신경병리

알츠하이머병의 초기의 뇌는 육안으로 보면 정상

Table 4. 치매의 원인

I. 뇌신경세포의 퇴행
Alzheimer 병
Pick 병
Parkinson 병
Huntington 병
II. 후천성 뇌질환(일부는 가역가능)
혈관성 치매; 다경색 치매, Binswanger병
다발성 경화증
뇌종양
외상(경막하 혈종 포함)
뇌수종
전염가능한 해면양 뇌증(예, Creutzfeldt-Jakob병)
III. 기타 가역 가능한 질병
대사질환; 갑상선 기능저하증, 신투석
독성/영양 장애; 만성 약물중독, 주정 중독증, 영양결핍(예, 비타민 B12 결핍)
감염; AIDS, 신경매독, 결핵성 또는 세균성 뇌막염, 효모균증, 급성 바이러스성 뇌염
주요 우울증

처럼 보이거나 병이 진행됨에 따라 뇌가 전반적으로 위축된다. 뇌조직에서 노인반(senile plaque)과 신경원섬유농축제(neurofibrillary tangle)를 보이는 조직병리학적 소견이 알츠하이머병의 특징적인 양상이다. 그 외에 과립공포변성(granulovacuolar degeneration)과 Hirano body 가 나타날 수 있다. 이러한 소견 중 어느것도 단독으로 알츠하이머병의 질병 특유한 것이라고 할 수는 없지만, 노인반과 신경원섬유농축제의 밀도, 결합, 분포 등은 환자의 연령과 밀접히 관련되어 있다. 노인반은 신경망에 일어나며 아밀로이드(amyloid)라고 알려진 단백질로 형성되어 있다. 신경원섬유농축제는 신경세포안에 있으며 비정상적인 tau 단백질과 한쌍의 나형배치(paired helical configuration)로 압축된 내인성 신경세사(neurofilament)로 구성되어 있다. 이러한 병변은 해마, 편도, 그리고 피질 중 하측두엽, 후중양 두정엽, 대상회전 후반부, 전전두엽 등에서 발견된다.

2. 혈관성 치매

혈관성 치매는 뇌졸중이 반복되어 일어남으로써 뇌의 여러 부위에 뇌경색이 생겨 인지기능의 장애를 초래하는 경우로 노인에서 나타나는 치매 중 두번째로 흔한 질환이다. 고혈압, 고지혈증, 당뇨, 심장질환, 흡연 등은 뇌혈관에 혈전증이나 색전증을 일으켜 뇌경색이 되기 쉽기 때문에 혈관성 치매의 위험요인으로 거론되고 있다. 임상적으로는 알츠하이머병과는 달리 갑자기 발병하고 치매가 나타나기 전에 한 번 이상의 뇌졸중을 경험하고 있으며, 갑자기 악화된 후 일정기간 안정세를 보이다가 갑자기 악화되는 계단식의 경과를 보이며 두통이나 어지러움, 기타 국소적인 신경과적 증상을 보이는 것이 특징적이다. 이러한 혈관성 치매의 특징적인 임상증상을 이용하여 알츠하이머병과 감별하기 위하여 Hachinski 허혈

Table 5. Hachinski 허혈지수

임상양상	점 수
갑작스러운 발병	2
계단식 악화	1
변동하는 과정	2
야간의 혼동	1
비교적 인격의 유지	1
우울	1
신체적 호소	1
정서적 부절제	1
고혈압의 병력	2
뇌졸중의 병력	1
동맥경화가 부수된 증거	2
국소적 신경학적 증후	2

Table 6. 알츠하이머병보다 혈관성 치매를 더 시사하는 소견

1. 치매나 인지장애가 갑자기 발생하였다.
2. 치매나 인지장애가 때에 따라 변동한다.
3. 발음장애가 있다.
4. 물을 마시거나 음식을 먹을 때 사례가 자주 들린다.
5. 얼굴이 빠뜨어진 적이 있다.
6. 한쪽 팔, 다리에 마비가 있다.
7. 자세가 앞으로 구부정하다.
8. 얼굴표정이 감소되었다.
9. 말을 걸지 않으면 말을 하지 않는다. 또는 말수가 줄었다.
10. 하루종일 누워서 잠만 자려고 한다.

지수가 개발되어 사용하고 있다(표5).

IV. 치매의 임상적 양상

1. 기억력 장애

기억력의 감퇴는 알츠하이머병과 같은 대뇌피질을 침범하는 치매에서 전형적으로 나타나는 두

드러진 초기 증상이다. 치매의 초기에는 기억력의 장애가 경미하여 다른 사람의 이름을 잊어버린다는지, 물건을 잃어버리는 등 기억력이 감퇴되었음을 자각 할 수 있으나 점차 최근에 일어난 사건들이나 다른 사람과 나누었던 대화 내용들을 잊어 버리게 된다.

치매 환자는 새로운 자료를 습득하는 능력이 저하되어 있고, 이전에 습득한 자료를 잊어버린다. 대부분의 환자들은 두 가지 형태의 기억력의 장애를 모두 지니나 질병초기에는 이전에 습득한 자료에 대한 기억상실은 뚜렷하지 않을 수도 있다. 질병의 초기에는 단기 기억(short-term memory)의 감퇴가 주로 나타나지만 점차 장기 기억력(long-term memory)도 상실하게 된다. 환자들은 지갑이나 열쇠와 같은 귀중품을 잃어버리고, 가스레인지 위에 음식을 올려놓은 것을 잊어버리고, 친하지 않았던 사람을 몰라보며 질병이 더욱 진행되면 기억력의 장애가 심하여져 자신의 직업, 출신학교, 생일, 가족, 나중에는 자신의 이름조차 잊어버린다.

2. 지남력 상실

사람, 장소, 시간에 대한 지남력(Orientation)을 유지하는데에는 기억력이 필요하기 때문에 지남력은 치매의 진행과정중에 점차 영향을 받게 된다. 예를 들면 치매 환자는 화장실에 간 다음 어떻게 자기 방을 찾아오는지 잊어버린다. 처음에는 시간에 대한 지남력이 상실되며 점차 장소와 사람을 몰라보게 된다.

3. 언어의 장애

알츠하이머형 치매나 혈관성 치매와 같이 피질을 침범하는 치매는 환자의 언어능력에 영향을 준다. 환자의 언어는 모호하고 상동중적이며(stereotyped), 부정확하고 우회적이다. 특히 알츠하이머병 환자는 물체의 이름을 대는데 어려움을 느낄 수 있다. 반면 혈관성 치매는 그 병변의 위치에 따라 여러 종류의 실어증(aphasia)이 나타날 수 있다. 치

매가 진행되면서 환자는 말이 없어지고 반향언어증(echolalia), 또는 보속증(perserveration)을 보일 수 있다.

4. 실행증(Apraxia)

치매 환자는 실행증(운동능력, 감각 기능이 온전하고 주어진 작업에 대하여 이해하였음에도 불구하고 그 행위를 수행하지 못함)을 나타낼 수 있다. 이들은 물체를 사용하는 방법(머리 빗질하기)이나 잘 알려진 동작(안녕하며 손 흔들기)을 흉내내지 못한다. 치매 환자가 음식을 만들거나 옷을 입거나 그림을 그리지 못하는 데에는 실행증이 원인이 될 수 있다.

5. 실인증(Agnosia)

실인증이란 지각기능이 온전함에도 불구하고 물체를 알아보거나 인지하지 못하는 것을 말한다. 예를 들면 환자는 정상적인 시력을 가지고 있음에도 불구하고 의자나 연필 같은 물체를 지각할 수 있는 능력이 상실될 수 있다. 결국 환자들은 가족을 알아볼 수 없게 되고 거울 속에 있는 자신의 모습조차도 알지 못한다. 비슷하게 환자들은 정상적인 촉각을 가지고 있지만 손 안에 든 물체(예를 들면 동전이나 열쇠)를 알아내지 못한다.

6. 집행기능의 장애(Disturbance in executive function)

집행기능의 장애는 치매의 흔한 증상 중 하나이며 특히 전두엽이나 이와 연관된 피하질성 경로의 장애와 연관될 수 있다. 집행기능은 추상적으로 생각하고 복잡한 행동을 계획하고, 시작하고, 차례대로 진행하고, 감시하고, 그리고 중지할 수 있는 능력을 포함한다. 추상적 사고의 장애는 새로운 작업에 직면하는데 곤란을 느끼게 하며 새로운 복잡한 정보의 처리가 요구되는 상황을 회피하게 한다. 집행기능의 장애는 mental set 을

변경하고 새로운 언어적, 비언어적 정보를 산출하고 연속적인 운동 활동을 수행하는 능력의 감소로 나타난다.

7. 시공간 능력의 장애(Disturbance in visuospatial ability)

치매 환자들은 공간적인 지남력이 상실되고 공간적 작업을 수행하는데 어려움을 느낀다. 이들에게 기하학적인 이차원적 또는 삼차원적인 도형을 주고 똑같이 그리게 하면 매우 어려움을 느낀다. 치매 환자들이 집이나 병실에서 자신의 방이나 화장실을 못찾고 집을 나서서 다시 자기 집을 찾아오지 못하는 것은 이러한 시공간능력의 장애 때문이다.

8. 정신 증상

알츠하이머형 치매 환자의 약 20%내지 30%가 환각을 가지며, 30%내지 40%가 주로 편집증적 또는 체계적이지 못한 피해망상을 보인다. 모든 감각 형태의 환각이 나타날 수 있으나 그 중 환시가 가장 흔하다. 망상은 기억력의 장애와 연관되어 자기 소유물이 도둑맞았다는 등의 피해적인 주제가 많다. 공격적이고 난폭한 행동은 이러한 정신병적 증상을 지닌 치매 환자에서 흔하다.

진단 기준에 들어맞는 우울장애는 치매환자의 단지 10%내지 20%에 불과하지만 우울과 불안증상은 치매환자의 약 40~50%에서 나타나는 주요 증상이다. 또한 치매 환자는 아무런 명백한 자극이 없이도 병적으로 울거나 웃곤 한다.

9. 인격의 변화

치매 환자의 인격의 변화는 가족들을 가장 괴롭히는 양상이다. 환자가 본래 가지고 있던 성격이 치매가 진행되면서 강조되어 나타날 수 있다. 치매 환자는 내성적이 되고 자신의 행동이 다른 사람들에게 미치는 영향에 대하여 개의치 않는다. 편집증적인 망상을 가지고 있는 치매 환자는

전반적으로 가족들과 간호하는 사람들에게 적대적이다. 또한 전두엽이나 측두엽에 병변을 가지고 있는 환자들은 뚜렷한 인격의 변화를 일으키기 쉽고 쉽게 화를 내고 폭발적이다.

10. 섬망(Delirium)

치매의 진행과정중에 섬망이 부가하여 나타날 수 있다. 이는 본래 지니고 있는 뇌 질환이 약물이나 또는 함께 수반된 내과적 질환에 의해 쉽게 혼돈 상태에 빠지도록 취약하게 만들기 때문이다. 치매 환자는 특히 질병이나 사소한 수술과 같은 신체적 스트레스나 다른 사람의 죽음에 대한 애도와 같은 정신적 또는 사회적 스트레스에도 취약하여 상태가 악화될 수 있다.

V. 치매의 진단

1. 병력

치매를 진단하는데 가장 중요한 것은 병력에 대한 조사이다. 치매 환자는 자신을 표현하기 어렵거나 치매를 부정하는 경향이 있으므로 환자의 가족이나 보호자의 관찰에 의한 정보가 매우 중요하다. 증상의 발현이 급성인지, 만성인지, 경과가 점진적으로 진행되는지, 계단식으로 악화되는지, 가족력이 있는지, 복용하고 있는 약물이 있는지, 알코올 남용이나 약물남용이 있는지, 후천성 면역결핍증 감염에 노출된 적이 있는지 알아보아야 한다.

Table 7. 치매를 의심할 수 있는 10가지 경고증상

1. 직업수행에 지장을 주는 건망증→단기 기억력 장애→장기 기억력 장애
2. 일상적인 업무 수행의 어려움(구두 끈 못맴)→식사, 옷 입기 못함
3. 적절한 언어 사용의 어려움→명칭 실어증, 착어증, 실어증, 반향어증, 보속증
4. 시간이나 장소에 대한 지남력 상실→집 못찾음→방, 화장실 못찾음
5. 저하된 판단력→필요 없는 물건 삼→법적인 문제 야기
6. 추상적 사고의 어려움
7. 물건을 올바르게 정돈하는데 어려움
8. 기분이나 행동의 부적절한 변화→배회, 수면장애, 불안, 초조→의심증, 망상, 환각, 충동적 행동, 남의 물건 훔치기
9. 성격의 변화→자기 중심적 태도, 은둔, 수동적 경향, 외부에 대한 관심 저하
10. 자발성의 상실

Table 8. 알츠하이머병과 혈관성 치매의 비교

알츠하이머병	혈관성 치매
여자에 많다	남자에 많다
점진적 진행	단계적 진행
전반적 인지 장애	부분적 인지 장애
인격장애가 크다	인격장애가 적다
병에 대한 인식이 없다	병에 대한 인식이 있다
유전적인 요인이 있다	우울증, 불안 등의 정서장애 고혈압, 동맥경화, 신체불편 호소

2. 신체 검사

치매는 여러 전신 질환에 의해 뇌기능 장애를 일으켜 올 수 있기 때문에 일반적인 신체검사를 반드시 수행하여야 한다.

3. 신경학적 검사

치매는 여러 가지 신경학적 증상을 수반하기 때문에 정밀한 신경학적 검사가 필요하다. 운동장애, 안구장애, 보행장애, 추체외로 증상과 함께 국소적인 신경학적 증상의 존재 여부를 파악함으로써 치매의 원인 질환을 밝히는데 도움이 된다.

4. 정신의학적 검사

정신의학적 검사 중에서 특히 인지기능에 대한 검사가 집중적으로 수행되어야 한다. 즉 환자의 지남력, 주의 및 집중력, 기억력, 언어기능, 시공간 능력, 문제 해결능력, 집행 능력 등과 함께 일반적인 기능이 평가되어야 한다. 이외에 환자의 감정과 기분 상태, 망상이나 환각, 착각과 같은 정신병적 증상의 유무도 파악하여야 한다.

5. 검사실 검사

혈액검사, 생화학검사, 소변검사 및 흉부 방사

선검사, 심전도 검사와 같은 기본 검사가 포함되어야 한다. 치매의 경우 많은 정보를 제시하여 주지는 않지만 뇌파검사도 보조적인 검사로 시행할 수 있다. 뇌영상화 검사는 치매환자를 진단하는데 반드시 필요한 검사이다. 자기공명촬영술이 뇌전산화단층촬영보다 값이 비싸기는 하지만 해상도가 좋기 때문에 많이 이용되고 있다. 단일광량자방출 전산화단층촬영과 양전자방출단층법은 뇌의 구조보다는 뇌의 혈류와 대사와 같은 뇌기능상의 결함을 감지할 수 있는 검사로 알츠하이머병이 의심이 될 경우 자기공명촬영술보다 더 많은 정보를 제공한다. 그 외에 뇌척수액 검사나 뇌피질 생검이 고려될 수 있다.

6. 신경심리학적 검사

치매 환자에게는 신경심리학적 검사를 실시하여 인지장애를 평가하여야 한다. 신경심리학적 검사를 통하여 인지장애의 유무를 알 수 있을 뿐만 아니라 장애의 정도와 장애를 일으킨 인지기능의 영역을 평가하여 뇌의 장애 부위를 결정하고 치매의 원인 질환을 파악하는데 도움이 된다. 치매환자가 치매를 가지고 있는지 알기 위하여 선별검사를 할 필요가 있다. 가장 널리 사용되는 선별검사로 Mini-Mental State Examination(MMSE)이 있으며 한국판으로 표준화되어 널리 실시되고 있다. 이 검사에서 19점 이하이면 확실한 치매, 20점에서 23점 사이는 치매 의심, 24점 이상은 정상으로 평가된다. 이외에도 알츠하이머병의 진단과

Table 9. 치매 진단에서 고려해야 할 4가지 항목

평가 항목	방법
1(C). 인지 기능평가	문진, 신경심리검사
2(A). 일상생활 수행능력(Activity of daily living) 평가	문진, 보호자가 작성하는 설문지 또는 면접을 통한 검사
3(B). 이상행동(abnormal behavior) 또는 문제 행동(problem behavior)에 대한 평가	문진, 보호자가 작성하는 설문지 또는 면접을 통한 검사
4(D). 치매의 원인질환	문진, 신경학적 검사, 혈액검사, 뇌촬영

평가를 위하여 많은 척도들이 개발되어 사용되고 있다.

VI. 치매의 감별진단

1. 건망증(Forgetfulness)

많은 노인들이 건망증을 호소하며 기억력이 감퇴 되었다고 한다. 그러나 즉각적 회상이나 장기 기억능력이 정상이며 관련없는 단어 목록을 학습할 수 있는 능력도 보존되어 있다. 노인들은 단어 목록을 배우는데 다소 오래걸리기는 하지만 다시 검사하면 젊은 사람과 마찬가지로 새로 학습한 정보를 잘 보존하고 있다. 노인이 되면서 달라지는 기억력의 가장 큰 변화는 학습하고 배우는 능력이 감소하는 것이 아니라 이미 학습된 정보를 검색하는 능력이 감퇴되어 있는 것이다. 문자 그대로 기억한 것을 잊어버리는 것이다. 과거에는 나이가 들면서 나타나는 기억의 변화를 표현하기 위하여 양성 노쇠성 건망증(benign senescent forgetfulness)과 연령과 관련된 기억손상(age-associated memory impairment)이라는 용어를 사용하였다.

2. 가성치매

노인에서 나타나는 우울증의 특징 중 하나는 겉으로 보아서는 마치 치매와 같이 보인다는 점

이다(표 10). 그러나 알츠하이머병이나 혈관성 치매에서도 우울증을 수반하는 경우가 많기 때문에 감별하는데 조심을 하여야 한다.

VII. 치 료

알츠하이머병 환자의 기억력이나 계산능력 등의 인지기능을 개선시키기 위하여 현재까지 여러 치료제가 연구, 개발되고 있는데 대부분은 원인 치료제가 아닌 병의 진행을 느리게 하고 증상을 호전시키는 약제들이다. 알츠하이머병이 진행되면 뇌 속에서 여러가지 신경전달물질의 변화가 일어나는데 그 중에서도 인지기능과 가장 관계가 깊은 물질은 아세틸콜린이다. 뇌의 Basal forebrain에 있는 nucleus basalis of Meynert의 콜린성 신경세포는 대뇌피질, 해마, 편도체(amygdaloid body)등과 연결되어 인지기능에 관여한다.

알츠하이머병에서 아세틸콜린 기능이 떨어진 여러 증거들이 있는데, 뇌 속의 아세틸콜린의 양이 정상인에 비해서 많이 떨어져 있고, 콜린성 신경세포는 대뇌피질, 해마, 편도체(amygdaloid body)등과 연결되어 인지기능에 관여한다. 알츠하이머병에서 아세틸콜린 기능이 떨어진 여러 증거들이 있는데, 뇌속의 아세틸콜린의 양이 정상인에 비해서 많이 떨어져 있고, 콜린성 신경세포의 숫자가 감소하고, 신경세포 표면의 니코틴 수용체의 기능도 떨어진다. 한편 콜린성 신경세포의 콜린 흡수와 아세틸콜린의 분비 능력도 떨어

Table 10. 가성 치매와 치매를 구별하는 특징

치 매	가 성 치 매
잠행성, 결정하기 어려운 발병	갑작스런 발병
보통 장기간의 증상	짧은 기간의 증상
감정과 행동이 변동	감정이 일관성있게 우울
근접한 대답	모르겠다고 대답
무능을 감춤	무능을 강조
인지 손상의 수준이 비교적 안정	인지 손상의 수준이 변동

진다고 한다. 콜린성 신경세포 수의 감소 정도와 아세틸콜린의 감소가 환자의 인지기능 저하 정도와 관계가 깊은 것으로 알려져 있고, 정상인에서도 항콜린성 약제를 투여하면 부작용으로 집중력, 기억력이 떨어진다고 밝혀져 아세틸콜린의 인지기능에 중요한 역할을 함을 알 수 있다.

콜린계의 기능을 강화시키는 방법들에는 무스카린(M1) 콜린수용체 작용제, 니코틴(nicotinic) 수용체 작용제, 아세틸콜린 전구물질의 투여 등 여러 가지가 있으나 현재까지는 아세틸콜린 분해효소(acetylcholinesterase: AChE)를 억제시켜 아세틸콜린의 양을 증가시키는 약제들이 가장 좋은 효과를 나타내고 있다. 그러나 이 약물의 효과는 인지기능을 일시적으로 호전시키고 병의 경과를 느리게 할 수는 있지만 병의 진행을 근본적으로 막지는 못한다. 현재까지 알려진 알츠하이머병의 치료약물들은 다음과 같다.

1. 아세틸콜린 분해효소 억제제 (Acetylcholinesterase Inhibitor)

현재 FDA에서 공식적으로 그 효과가 인정되고 있는 약물은 아세틸콜린 분해효소 억제제들이다. 현재까지 발매된 약물들 중에는 타크린, 도네페질, 리바스티그민, 갈라타민이 있는데, 모두 mild, moderate (MMSE 점수 10~26점)의 알츠하이머병에서 효과를 인정받고 있다. 이보다 심한 경우는 아직 적응증을 받지 못하고 있지만 moderate이상의 환자에서도 약물의 효과가 있는 것으로 알려져 있다.

1) 타크린(Tetrahydroaminoacridine, THA, Tacrine, Cognex)

타크린은 1993년 미국식품안전위생국(FDA)에서 최초로 알츠하이머병의 치료제로 공인된 AChE 억제제이다. 약의 반감기가 2~4시간으로 짧아서 하루에 4번 투여를 해야 하므로 치매 환자들이 복용하기가 번거롭고, 약 반수의 환자에서 간 독성을 보여 현재 사용량이 크게 줄고 있는 약물이다.

2) 도네페질(Donepezil hydrochloride, Aricept)

1996년 두번째로 FDA에서 공인된 AChE 억제제로서 뇌에 선택적으로 작용한다. 혈장 단백질과 결합을 많이 하므로 반감기가 70시간으로 길어져 하루 한번 복용할 수 있고 위장관 부작용을 줄이기 위하여 주로 취침 전에 투여한다. 처음 투여량을 5mg으로 시작하여 4~6주 후에 10mg까지 증량을 한다. 간 독성이 없어 비교적 안전하고 편리하게 투여할 수 있다. 하루 5mg투여시 위약군에 비하여 인지기능 검사도구인 Alzheimer's Disease Assessment Scalecognitive Subscale (ADAS-Cog)의 점수가 1.5~2.5점 향상하고, 10mg 투여시에는 2.9점정도 향상된다. 약제 투여시 약 25%의 환자가 임상양상이 호전된다고 하고(위약군 11~14%) 약 4.5년간의 추적 관찰시에 투약 전에 비하여 인지기능이 떨어지기는 하지만 위약군과 비교할 때 인지기능의 향상 효과를 지속적으로 나타낸다.

최근에는 상태가 비교적 진행된 moderate to severe(MMSE 점수 5~17점) 알츠하이머병 환자에서 효과가 있음이 확인되어 적응범위를 넓혀나가고 있다.

3) 리바스티그민(Rivastigmine, Exelon)

리바스티그민은 기억력이나 기타 인지기능과 관계된 해마와 대뇌 신경질에만 선택적으로 작용한다고 알려져 있고, 약 자체의 반감기는 짧으나 위가역적(pseudoreversible)으로 아세틸콜린 분해효소와 결합하면서 구조를 변형시켜 아세틸콜린의 분해를 느리게 하여 약효가 12시간 이상 지속된다. Cytochrome p450과 관계 없고, 간에서 분해되지 않아 간 독성이 없으며, 혈장 단백질과의 결합이 낮아 노인 환자들이 투여하는 다른 여러 약물들과 상호작용이 적은 것으로 알려져 있다.

리바스티그민은 acetylcholinesterase 뿐 아니라 butyrylcholinesterase (BuChE)를 동시에 억제하여 치료효과가 증가된다고 알려져 있다. 알츠하이머병 환자에서 AChE는 병이 진행되면서

지속적으로 줄어들고 반대로 BuChE는 증가함이 밝혀졌다. BuChE는 신경 독성이 있는 베타아밀로이드 단백질 형성에도 관여 한다고 알려져 있는데 BuChE의 단백질 분해작용이 이에 관여할 것으로 생각된다. 리바스티그민 투여시 아밀로이드 전구단백질과 베타 아밀로이드 단백질의 형성을 억제하여 뇌에서 노인반의 형성을 줄인다는 연구도 있다. PET을 이용한 연구에서 리바스티그민 투여 후 투여 전보다 뇌 포도당의 대사능력과 혈류량이 늘어나 약제의 효과가 뇌세포의 생리기능을 향상시킴을 보여 준다.

약제의 투여량이 늘어날수록 효과는 좋으나 상대적으로 부작용도 늘어나 하루 12mg 투여시 40~50%정도의 환자가 구역감이나 구토 증상을 보인다. 또한 24%의 환자에서 체중 감소(7%)가 나타난다

4) 갈라타민(Galantamine, Reminyl)

가장 최근에 FDA의 사용승인을 받은 약물로 원래 스위스 지방에서 자생하는 galantus nivalis라는 수선화과 식물에서 추출한 생약 성분으로 생합성이 가능해져 대량생산되면서 치매 약물로 판매되었다. 신경 연접의 AChE를 억제시키는 한편 presynaptic 신경세포막에 위치한 니코틴 수용체를 직접 자극하는 기능을 가지고 있는데 이를 allosteric modulation이라고 한다. 이렇게 되면 신경말단에서 분비되는 아세틸콜린의 분비량을 더욱 증가시키는 효과가 있다고 알려져 있다. 고용량(24~32mg/day) 투여시 초기 3개월까지 ADAS-Cog를 1.9~3.2점 향상시키고, 이후로 병의 진행에 따라 인지기능이 점차 떨어지나 1년까지도 약물 투여 전의 상태를 유지하는 것으로 알려져 있다.

2. 신경세포 보호효과가 있는 약물들

1) 비타민 E (Vitamin E, Alpha-tocopherol)

비타민 E의 주 작용은 유해산소를 제거하여 세포를 보호하는 것으로 생각이 된다. 하루 2000U를

복용하면 알츠하이머병 환자들의 증상이 심해지는 것을 늦추어 수용시설에 들어가는 시간을 연장할 수 있다고 알려져 있다. 부작용으로는 출혈위험과 위장장애를 일으킨다.

2) 은행잎 추출제(Ginkgo biloba)

은행잎은 예로부터 혈류순환 개선제와 치매 치료제로 한방에서 이용되었다. 약리작용은 아직 잘 알려져 있지 않으나 혈소판의 응집을 억제하고, 염증을 줄이고, 유해산소를 제거하여 신경 보호작용이 있다고 한다. 약물 투여시 위약군에 비하여 인지능력이 호전되나 그 정도가 크지 않은 것으로 알려져 있다. 하루 120~240mg을 투여하고 비교적 안전하게 투여 가능하다. 부작용으로는 위장관 자극 증상과, 항응고제와 동시에 투여시 혈소판 응집억제효과로 인한 출혈 경향이 일부의 환자에서 보고되고 있다.

3) 여성호르몬(Estrogen)

에스트로젠은 폐경기 이후에 발생하는 여러 신체적 증상을 줄이고 골다공증을 예방하기 위해 많이 투여하고 있다. 역학조사에서 에스트로젠의 효과를 나타내는 증거가 많이 나왔는데 폐경기 이후의 여성들에게 장기간 투여시 투여하지 않은 여성에 비해 알츠하이머병의 발병률이 4~5배 적었고 알츠하이머병 환자의 혈중 에스트로젠 함량이 낮다고 알려졌다. 그러나 최근에 발표된 에스트로젠의 효과에 대한 여러 연구에서 폐경기 이후 투여시에 알츠하이머병의 발생을 막거나 진행을 느리게 하는 효과가 없는 것으로 발표되어 좀 더 대규모의 조사가 필요하다. 부작용으로는 유방암, 자궁내막 증식, 황달, 유방암 등이 있다.

3. 알츠하이머 백신(Vaccine for AD)

2000년 미국 엘란 제약회사 약품연구소의 Dale Schenk 박사는 알츠하이머병의 치료를 위한 백신을 개발하고, 이를 환자에게 투여하여 특

별한 부작용이 없었다고 발표했다. 데일 박사는 이미 1999년 7월 Nature에 동물실험 결과를 발표했었다. 이 논문에서 알츠하이머병과 유사한 병리소견을 보이는 형질변형쥐(transgenicmouse)에게 백신을 투여한 경우, 투여하지 않은 군에 비하여 18개월 후 뇌조직에서 노인반(amyloid plaque)과 다른 여러가지 알츠하이머병에서 볼 수 있는 병리소견이 현저하게 줄어든 것을 보고하였다. 그리고 이미 노인반이 형성된 후에 투여하여도 비슷한 효과가 나타난다는 것이 밝혀져 이미 병이 발병한 경우에도 치료의 가능성을 시사하였다. 사람에게 투여한 백신은 AN-1792라고 불리는 합성 베타 아밀로이드 단백질로서 생체에 투여하면 베타 아밀로이드 단백질에 대한 항체가 생성되어 베타 아밀로이드 단백질과 결합하고, 이것이 혈액의 탐식세포에 해당하는 microglia를 작그하면 활성화된 microglia가 뇌에 침착된 노인반을 제거하는 것으로 알려졌다. 사람을 대상으로 한 2상 연구에는 미국과 영국의 200여명의 알츠하이머병 환자들이 참가하였다. 그러나 치료에 새 희망을 줄 것으로 예상되었던 이 연구에서 최근 백신의 이상 면역반응으로 인한 것으로 추정되는 뇌염 환자들이 발병하여 현재 연구가 중지된 상태이다.

4. 소염제(Anti-inflammatory Drugs)

역학조사에서 관절염 등으로 소염 진통제를 장기간 복용한 사람들에서 알츠하이머병의 발병률이 낮다는 보고가 있다. 실제로 알츠하이머병 환자의 뇌에는 a-1 antichymotrypsin이나 a-2 macroglobuline 등의 급성 염증기에 나타나는 단백질들과 활성화된 보체(complement), microglia 등이 노인반에 존재한다. 이들의 역할은 염증반응을 통해 세포를 손상시키는 것으로 생각되므로 염증반응을 줄이면 병의 진행을 지연시킬 수 있을 것이라는 생각으로 여러 가지 약제를 이용한 연구가 실시되었다. 1년간 prednisone 10mg을 투여했을 때 치매의 치료효과가 없고 오히려 증상을 악화시키는 것으로 나타났다. Indomethacin,

diclofenac등의 소염제는 부작용으로 위장관의 자극 증상이 심하여 연구가 조기에 중단되었다. 위장관에 대한 부작용이 적은 COX-2효소 억제제인 Celecoxib(Cerebrex)가 개발되어 알츠하이머병 환자들에게 1년간 투여되었으나 효과가 없는 것으로 나타났다. 현재는 다른 COX-2 억제제인 rofecoxib(Vioxx)를 이용한 약물 투여가 진행되고 있다.

참 고 문 헌

1. UN Population Division, *World Population Prospect, 1998*.
2. 통계청, 장래인구추계, 2001.
3. World Health Organization. International Classification of Disease and Related Health Problems. 10th revision, Vol. 1: Tabular List, 2: Instruction Manual 3: Index. 1992; Geneva, World Health Organization.
4. 조맹제, 함봉진, 주진형, 배재남, 권준수. 도시 지역사회 노인들의 인지기능장애와 우울증상의 유병률. 신경정신의학 1998;37(2):352-62.
5. 곽동일, 최윤경, 정인과, 이민수. 한국 어느 도시 지역의 치매 역학조사. 노인정신의학 1999;3(1):44-52.
6. 김동현, 나덕렬, 연병길, 강연옥, 민경복, 배상수 등. 도시지역 노인들의 치매유병률에 관한 단면조사 연구. 예방의학회지 1999;32(3)306-16.
7. 박종한, 고효진: 경북 영일군 어느 면 지역 노인들에서의 치매의 원인적 분류 및 주요 치매의 상대적 유병률. 신경정신의학 1991;30:885-891.
8. 우종인, 유근형, 홍진표, 이정희: 한국 노인인구의 치매의 역학적 특성에 관한 연구, 서울대학교병원 대형 공동과제 보고서 1994;1-9.
9. Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. Acta Psychiatr Scand 1987;76:465-79.
10. Mckhann G, Drachman D, Folstein M, et al:

- Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report for the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Service Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
11. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, et al: A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982;140:566.
 12. Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR: Minimental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189.
 13. 권용철, 박종한: 노인용 한국판 Mini-Mental State Examination(MMSE-K)의 표준화 연구. *신경정신의학* 1989;28:125-135.
 14. Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66(2):137-47.
 15. Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gayther L, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56(9):1154-66.
 16. Kim BS. Pharmacologic treatment of cognition in Alzheimer's dementia. *J Korean Neurol Assoc* 1999;17(sup. 2):21-8.
 17. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology* 1998;50(1):136-45.
 18. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57(4):613-20.
-