

혈관성 치매 치료 약물에 대한 문헌 고찰 연구: 외국문헌을 중심으로

이영준¹⁾ · 한창현²⁾ · 전원경³⁾ · 백경민⁴⁾ · 전우현⁵⁾ · 최성훈^{6)*}

¹⁾대구한의대학교 한의과대학 예방의학교실, ²⁾한국한의학연구원 전통의학정보연구본부,

³⁾한국한의학연구원 한의융합연구본부, ⁴⁾대구한의대학교 한의과대학 심계내과,

⁵⁾대구한의대학교 한의과대학 신경과, ⁶⁾대구한의대학교 한의과대학 해부학교실

A review study of treatment effects for vascular dementia

Young Joon Lee,¹⁾ Chang hyun Han,²⁾ Jeon Won Kyung,³⁾ Kyung Min Baek,⁴⁾
Woo Hyun Cheon⁵⁾ & Seong Hun Choi^{6)*}

¹⁾Department of Preventive Medicine, College of Oriental Medicine, Daegu Haany University

²⁾TKM Information Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine

³⁾TKM Integrated Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine

⁴⁾Department of Neurology, College of Oriental Medicine, Daegu Haany University

⁵⁾Department of internal medicine, College of Oriental Medicine, Daegu Haany University

⁶⁾Department of Anatomy and Histology, College of Oriental Medicine, Daegu Haany University

Abstract

The average human life span has increased due to the development of modern medicine and science, resulting in prolonged life expectancy and increase in the population counts of the geriatric age group. In particular, a dramatic increase of elderly patients suffering from senile disorders including neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease(AD), and vascular dementia has become a serious social problem in public health. Thus, this study is aimed to summarize available clinical trial data on several commonly used medicines include donepezil, rivastigmine, galantamine, memantine and oriental medicine, and examine the effect of oriental medicine combined with western medicine in the treatment of patients with senile disorders using the data from literature reviews and survey studies.

Key words : Vascular dementia, Combination medication, Oriental medicine, Western medicine, Review study

· 접수: 2011년 8월 1일 · 수정접수: 2011년 8월 22일 · 채택: 2011년 8월 22일

* 교신저자: 최성훈, 대구 수성구 상동 165번지 대구한의대 한의과대학 해부학교실

전화: 053-770-2250 팩스: 053-768-6340 전자우편: ck0190@hanmail.net

I. 서론

19세기 말부터 20세기까지 뇌동맥의 협착이나 폐색이 퇴행성 정신장애를 동반하는 뇌혈관 질환에서 많이 발견되었으며 이것이 노인들에게서 치매의 주요 원인으로 생각되었다. 그러나 20세기 초 Alois Alzheimer가 알츠하이머병을 밝혀내므로해서 치매의 원인이 혈관성치매에서 알츠하이머병으로 옮겨갔다. 현재 서구를 중심으로 하는 의학계에서 치매에 대한 대부분의 연구 초점이 알츠하이머병에 맞추어져 있어 막대한 연구비가 알츠하이머병의 원인 규명 및 치료제 개발에 투입되고 있다. 반면 혈관성치매에 대한 연구는 초창기 치매연구에 비해 연구 규모와 자금 지원 등 모든 측면에서 축소되어 있어서 오랜 기간의 시도에도 불구하고 혈관성치매에 대한 효과적인 치료 방법은 현재까지 나와있지 않다.¹⁾

우리나라는 사상 유래없이 빠른 고령화가 진행되어왔으며, 향후 이러한 추세가 지속되어 고령인구가 급속히 증가할 전망이어서, 2006년 7월 1일 총 인구 중 65세 이상 인구가 차지하는 비율은 9.5%로 2005년 9.3%에 비해 한 해 동안 0.2%p 증가했고 2000년의 7.2%에 비해서는 2.3%p 증가하였으며,²⁾ 급속히 진행되고 있는 초고령화 현상은 치매 환자의 증가를 의미한다. 치매는 전세계적으로 65세 이상의 노인에게서 약 10~15%의 유병률을 보이고 있으며, 연령의 증가에 따라 매 5년마다 약 2배의 유병률 증가를 나타내고 있고, 80세 이상에서는 15~20% 정도가 심한 인지기능 장애로 입원 치료가 필요한 실정이다.³⁾

전체 치매 원인별 분포를 살펴보면 알츠하이머병이 약 50~60% 정도를 차지하고 그 다음으로 혈관성치매가 약 20~30%, 기타 원인으로 인한 치매가 약 10~20%로 혈관성치매가

알츠하이머병 다음으로 주요한 치매원인이 되고 있다. 특히 동양권에서는 알츠하이머병 못지않게 혈관성치매의 유병률이 높게 나타나고 있고, 노인성치매 임상연구센터에서 발표한 자료에 의하면 우리나라의 원인별 치매 분포 중 서양에 비해 혼합성, 혈관성치매 비율이 높은 것으로 조사되었다.⁴⁾ 또한 알츠하이머병도 혈관성에 기인하는 원인을 가지고 있다는 사실이 알려지면서 혈관성치매에 대한 중요성이 부각되고 있다. 2009년 원인별 사망자료에 의하면 65세 이상에서 뇌혈관 질환 사망률은 십만 명당 410.7명이었고 전체 사망자 수 169,902명 중 21,226명으로 약 12.5%의 비율을 보여 뇌혈관 질환의 위험이 높음을 알 수 있으며,⁵⁾ 거기에 따른 혈관성치매의 위험도 높다고 할 수 있다.

현대의학의 많은 연구 성과와 천문학적 비용의 투자에도 불구하고 아직 많은 한계를 갖고 있는 혈관성치매의 치료에 대해서 환자들의 관심은 대체의학에 집중되고 있는 실정이고 거기에 따른 한·양약 병용 치료법에 대한 관심이 고조되고 있다. 이러한 수요와 관심은 결국 이들을 진료하는 의료인들의 대체의학에 대한 진료 지침의 개발을 촉발하였고, 보다 객관적인 근거 확보를 위한 임상연구가 수행되고 있으며 특히, 한·양약의 병용투여의 임상적 유용성을 검증하기 위한 임상연구들이 서양에서도 많은 양적 질적 성장을 하고 있고, 그 중 아직까지 난제로 남아있는 혈관성치매의 치료와 관련한 임상연구들이 중요한 비중을 차지하고 있다. 이에 비하여 국내의 혈관성치매 관련 한·양약 병용 투여의 임상연구는 아직 활성화되어 있지 않은 실정이다. 따라서, 본 연구에서는 효과적인 혈관성치매 치료방법을 개발하기 위해 임상시험 문헌 고찰을 통한 한방, 양방 또는 한·양방 병용 치료의 효과를 국내 혈관성치매의 한·양약 병용 투여 관련 임상연구의 방향 설정 및 활성화를 위한 기초 자료를 제공하고자 한다.

II. 연구대상 및 방법

1. 문헌검색방법

혈관성치매 치료를 위한 임상연구 문헌 조사는 Pubmed database, Cochrane library database, Chinese academic journals database를 이용하였다. 문헌 검색 기간은 1999년부터 2010년 7월 까지 하였고, 검색어는 Pubmed database에서 clinical trial과 human subject로 제한을 두고 “vascular dementia”를 검색어로 검색하였고, Cochrane library database에서 “vascular dementia”로 검색한 결과에서 초록을 참고하여 양방약물, 한약제제(천연물 포함) 단독투여, 한·양방 약물 병용투여 논문으로 제한하였다. China academic journals database에서는 “血管性痴呆”를 검색어로 하여 검색한 후 결과 내 검색어로 “中西醫結合”을 검색어로 검색하였다. 천연물 단독 투여의 경우 중국논문 database는 제외시켰고, 한·양방약물 병용투여는 Pubmed와 Cochrane library database에서 검색 건수가 너무 적어서 중국논문 database 자료를 같이 분석하였다.

Pubmed database에서 최초 검색된 문헌은 총 579건이었고, 제목과 초록을 분석하여 검색 조건에 맞지 않는 논문을 제외하고 양방약물의 유효성을 평가한 36건의 논문과 천연물약물의 유효성을 평가한 27건의 논문을 대상으로 2차 선별하였다. 양방 약물 단독 투여 문헌은 총 36건 중 수집 가능한 논문 33건을 대상으로 분석하였고, 천연물 단독 투여 문헌은 총 27건 중 수집이 힘든 논문 2편을 제외한 25편의 논문을 대상으로 고찰하였으며, 그 중 분자생물학적 생체지표 등을 이용하여 평가한 논문과 발생률 등을 결과 변수로 하여 치료효과가 아닌 예방효과를 평가한 논문을 제외하고 총 15편의 논문이 분석되었다. 한·양방 병용 약물 투여 문헌은 총 1편의

논문이 선정되어 분석되었다. Cochrane library database에서 검색조건으로 검색한 결과 총 5건의 약물투여 문헌이 검색되었으며, 양방 약물의 유효성 평가 고찰은 2건, 천연물 약물의 유효성 평가 고찰은 3건의 논문이 검색되었고, 검토 결과 Pubmed database에서 검색된 논문이 다수 포함되어 분석되어 있었다. China academic journals database에서 최초 검색된 문헌은 총 64건이었고, 제목과 초록을 대상으로 분석한 결과 비교 임상연구 논문인 40건을 선정하여 분석하였다.

2. 비교분석 변수

연구결과에서 문헌 결과 간 비교분석은 각 연구마다 사용된 도구 및 결과치가 서로 상이하여 동일한 기준으로 연구결과를 비교하기 위해 투여 전-후의 차이를 처치군과 비교군의 비(Mean difference ratio)로 환산하여 연구결과들에서 서로 비교가 가능한 Mini Mental State Examination(MMSE)를 기준으로 혈관성치매에 대한 효과를 비교분석하였다.

3. 통계분석

자료분석은 SPSS(ver 18.0) 프로그램을 이용하여 분석하였다. 통계적 유의성은 5% 유의수준에서 검정하였으며, ANOVA test를 시행하여 군간의 동질성을 검정하였다. ANOVA test 결과 군간 동질성이 확보가 되지 않은 경우 Least Significant Difference(LSD) 다중 분석 방법으로 사후검정을 실시하였다.

III. 연구결과

1. 양방약물 문헌 고찰 결과

양방약물 투여 임상 연구 결과 중 Rivastig-

mine 4건, Galantamine 6건, Donepezil 4건, Vitamin 1건, Nimodipine 1건, Memantine 1건, Naftidrofuryl 2건의 논문에서 수치화 된 측정 자료를 수집할 수 있었다. 그 중 본 연구에서 인지변화 비교변수로 선정된 MMSE 수치를 얻을 수 있는 논문은 Rivastigmine 4건, Donepezil 2건, Memantine 1건 이었다.

각 연구에서 공통적으로 사용한 피험자의 선정기준은 임상적 소견이나 방사선 소견 상 뇌혈관 질환의 기왕력이 있고, National Institute of Neurologic Disorders and Stroke - Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences(NINDS-AIREN)의 기준으로 혈관성치매로 분류된 환자를 대상으로

하였다.

제외기준은 정신분열증과 같은 정신과 질환을 가지고 있는 사람, 치매의 증상이 혈관성이 아닌 National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association(NINCDS-ADRDA) criteria에 의해 알츠하이머병으로 판정되거나 파킨슨씨병과 같은 다른 질환으로 인해 나타나는 사람, MMSE score가 26점보다 높거나 10점 미만인 경우, 최근 28일 이내에 뇌졸중이 발생한 경우와 최근 3개월 이내에 심근경색이 발생한 경우는 제외시켰다. 그 외에 간장질환, 폐질환, 위중한 질환이 있거나 임신 중, 약물이나 알코올 중독 기

Table 1. Summary of published data of Donepezil treatment against cognition disorder caused by vascular dementia

References	Subjects	Results
Black et al 2003 ⁶⁾	Placebo	199
	Donepezil 5mg	198
	Donepezil 10mg	206
Román et al 2005 ⁷⁾	Placebo	392
	Donepezil 5mg	406
	Donepezil 10mg	421

The figure consists of two bar charts. The top chart represents data from Black et al 2003, and the bottom chart represents data from Román et al 2005. Both charts plot the 'Mean (±SE) Change From Baseline Score at Week 24 (MMSE)' on the y-axis (ranging from 0 to 2) against three treatment groups on the x-axis: Placebo, Donepezil (5mg), and Donepezil (10mg). In both studies, the Donepezil 10mg group shows the highest mean improvement in MMSE score, followed by the Donepezil 5mg group, and the Placebo group shows the least improvement. Error bars representing standard error (SE) are included for each bar.

Study	Group	Mean Change (MMSE)
Black et al 2003	Placebo	~0.4
	Donepezil (5mg)	~1.0
	Donepezil (10mg)	~1.5
Román et al 2005	Placebo	~0.4
	Donepezil (5mg)	~1.3
	Donepezil (10mg)	~1.5

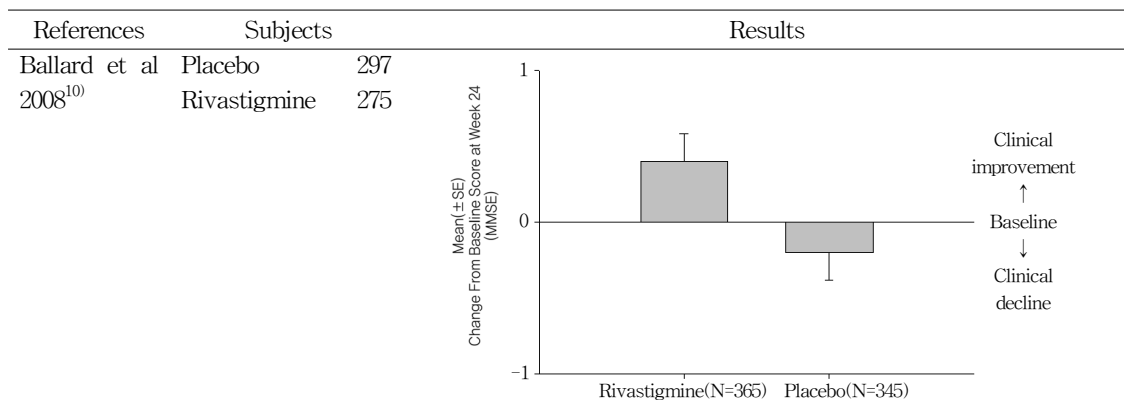
왕력자, Donepezil에 특이적 과민반응이 있는 경우도 제외기준으로 하였다.

Donepezil은 cortical acetylcholine의 수준을 증가시켜줌으로 해서 알츠하이머병을 치료하는 치료제로 개발되었지만 혈관성치매에도 효과를 보여 혈관성치매 치료목적으로 사용되고 있다. 각 연구에서 사용된 Donepezil의 투여방법은 5mg/day로 4주간 투여 후 10mg/day로 증량하여 효과를 평가하고 있었고, 투여기간의 범위는 4~24주였으며 비교임상연구에서는 24주 투여를 기본으로 하고 있었다. 투여용량의 범위는 5~10mg/day이었고, 3개의 연구에서 각각 5mg/day, 10mg/day 용량에 따른 반응을 평가하였다. Donepezil 연구에 참가한 피험자의 연령 범위는 38~95세로 평균 74.5세이었다. 문헌고찰 결과 대부분의 연구에서 Donepezil은 모든 용량에서 위약군에 비해 Alzheimer's Disease Assessment Scale(ADAS-Cog)과 Mini-Mental State Examination(MMSE)에서 인지정도를 향상시키는 것으로 나타났으며,⁶⁻⁸⁾ Clinical Dementia Rating(CDR-SB)에서는 긍정적인 효과를 보이고 있었지만 모든 연구에서 유의한 결과를 보이지는 않았다.⁶⁻⁹⁾ 일상생활 수행능력 평가에서 Donepezil의 투여로 Instrumental Activity of Daily Living(IADL) scale이 향상되지만 낮은

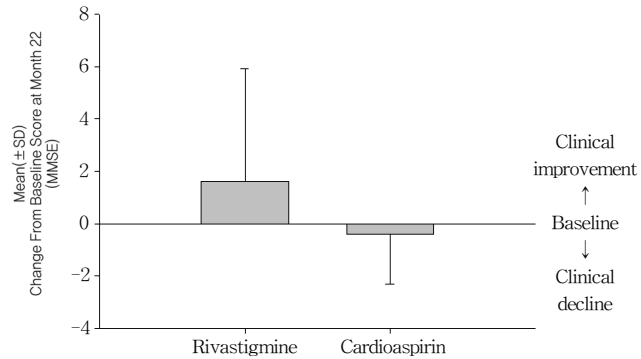
용량(5mg)에서는 항상 유의한 결과를 보이지는 않았으며, Alzheimer's Disease Functional Assessment and Change Scale(ADFACS)에서는 일상생활 정도를 향상시키는 것으로 나타나고 있었다.⁷⁻⁹⁾

Rivastigmine은 cholinesterase를 억제함으로써 경도와 중등도의 알츠하이머병과 파킨슨병(Parkinson's disease)과 관련된 치매를 치료할 목적으로 개발되었다. Rivastigmine의 투여방법은 3~6mg/day의 범위로 투여하였으며 일반적으로 1.5mg을 하루 두 번 투여하여 4주간 관찰한 후 용량을 2배로 증량하였다. 연구기간은 6~22개월의 관찰기간 범위를 보였다. 피험자들의 평균연령은 74.6세 이었으며, 대상자의 선정기준과 제외기준 역시 Donepezil과 유사하였다. 문헌고찰 결과 Rivastigmine은 인지장애 개선은 위약군에 비해서 향상되는 결과를 보이고 있지만 aspirin 계통 약물을 비교군으로 사용한 결과 인지장애를 향상시키지 못하는 것으로 나타났으며, 전반적인 일상생활 수행능력 또한 위약에 비해 긍정적인 결과가 나타나지만 active control에 비해서 향상되는 결과는 보이지 않고 있어서 혈관성치매에 도움은 되지만 효과가 있다고 결론내리기에는 어려움이 있다.¹⁰⁻¹³⁾

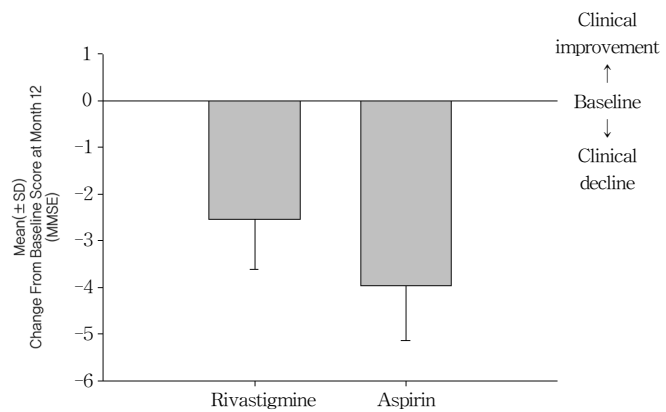
Table 2. Summary of published data of Rivastigmine treatment against cognition disorder caused by vascular dementia



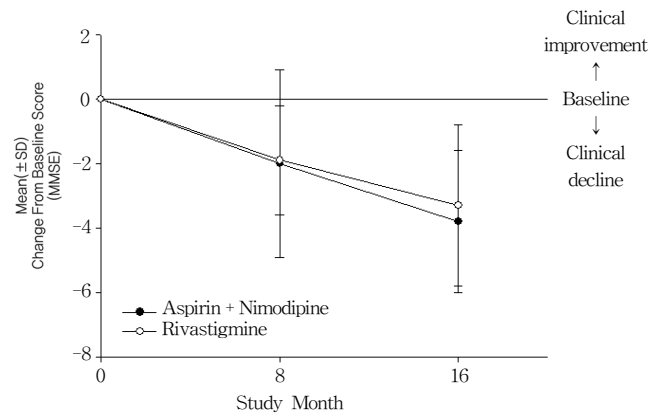
Moretti et al Cardioaspirin 8
2002¹¹⁾ Rivastigmine 8



Moretti et al Aspirin 104
2003¹²⁾ Rivastigmine 104



Moretti et al Aspirin + 32
2004¹³⁾ Nimodipine
Rivastigmine 32



Memantine은 N-methyl-D-aspartate(NMDA) glutamate receptor를 차단해서 glutamatergic system을 활성화시킴으로써 알츠하이머병을 치료하는 약물이다. Memantine의 투여방법은 하

루 10mg, 28주간 투여하였다. 대상자들의 평균 연령은 76.4세이었고, 대상자의 선정기준과 제외기준역시 Donepezil과 유사하였다. 연구결과 인지장애를 개선하는 효과는 보이고 있지만 일

상생활 수행능력과 같은 다른 증상들의 개선에는 유의한 효과를 보이지는 않는다.¹⁴⁾

Galantamine은 acetylcholinesterase(AChE)를 억제함으로써 경도에서 중등도의 알츠하이머병과 혈관성으로 기인하는 인지장애를 치료할 목적으로 개발되었다. Galantamine의 투여용량은 8~24mg/day까지 투여했으며 평균 6개월간 투여하였다. 피험자들의 연령은 40~97세의 범위를 보였고, 평균 74.5세이었다. 피험자 선정기준과 제외기준은 Donepezil의 기준과 유사하였다. Galantamine은 인지장애 개선을 목적으로 개발된 약이므로 모든 연구에서 혈관성치매에 대해 ADAS-Cog에서 대조군에 비해 유의한 향상을 보고하였고, 일반적인 증상의 향상을 측정하는 Clinician's Interview-Based Impression of Change-plus version(CIBIC-plus)에서는 긍정적인 결과를 보였으며, Activity of Daily Living (ADL) scale에서도 향상되었지만 모든 결과에서 유의한 증가를 보이지는 않았다.¹⁵⁻²⁰⁾

2. 천연물 문헌고찰 결과

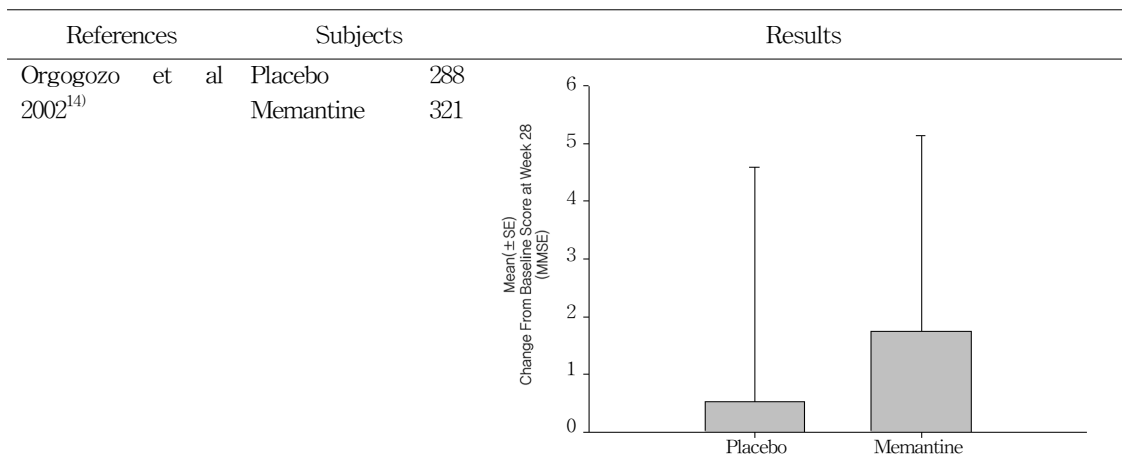
천연물 투여 문헌고찰 결과 일반적으로 한의

학이나 중의학에서 처방되는 방제에 대한 효과를 평가한 문헌은 Pubmed database나 Cochrane library database에서 검색되는 결과가 극히 드물었으며 대부분이 중의약을 원료로 중국에서 제품화 된 약물을 투여한 논문이었다.

약물투여 방법은 먼저 대조군으로 1건만이 위약군을 이용하여 비교평가 하였고,²¹⁾ 나머지 연구에서는 치매나 뇌혈관질환과 관계가 없는 약물을 양성대조군으로 사용하였다. 사용한 약물은 duxil, hydergine, piracetam, naofukang을 주로 사용하였으며 그 중 hydergine 5건으로 가장 많이 사용하고 있었다. 약물투여는 각 약물의 1일 복용량에 맞게 투여하였으며, 투여기간은 1~3개월간 투여하여 평가하였고 그 중 60일 투여기간이 가장 많았다. 대상 피험자들의 연령분포는 47~86세의 범위를 가지고 있었으며 평균 66.6세이었다.

대상자를 선정함에 있어 선정기준은 45~80세, CT나 MRI 소견 상 뇌출혈이나 경색으로 손상이 있거나 기왕력이 있는 경우, 뇌졸중 발병 6개월 이내에 치매증상이 나타나고 그 증상이 3개월 이상 지속되고 있는 경우, DSM-III-R 기준에 혈관성치매로 진단된 경우, CDR

Table 3. Summary of published data of Memantine treatment against cognition disorder caused by vascular dementia



score 상 경도(CDR=1)나 중등도(CDR=2)에 해당하는 경우, Hachinski score 7 이상의 경우는 연구에 포함시켰고, 중의변증 진단지침에 의해 변증이 가능한 경우도 포함시켰다.

제외기준으로는 여러 가지 진단도구에 의해 혈관성치매가 아닌 다른 질환으로 인한 치매, 언어장애 등과 같은 엄중한 신경결손이 있는 경우, 심혈관계, 간장, 신장, 조혈기관에 엄중한 원발성 질환을 가지고 있는 경우, 정신분열과 같은 정신과 질환이 있는 경우, 우울증약, 중추 신경흥분제와 같은 정신과 약을 장기간 복용하고 있으며 4주 이내에 약을 중지하지 못하

는 경우, 혈관성치매가 중한 경우(CDR=3)와 시험약에 과민반응이 있는 경우를 제외기준으로 선정하였다.

분석결과 중의약을 원료로 한 약물은 대체적으로 처치 전에 비해서 혈관성치매에 효과가 있는 것으로 나타났으며, 약물에 따라 인지장애 개선, 일상생활 수행능력 등 각각의 증상을 개선시키는데 효과가 있거나, 전체적인 치매증상을 개선시키는 것으로 나타났다. 그러나 활성대조약을 투여한 대조군에 비해 대부분의 천연물 약물의 유의한 차이는 보이지는 않았다.

Table 4. Summary of published data of vascular dementia treatment clinical trials using natural products

Treatment	Subjects	Duration	Benefit	Reference	
Choto-san (釣藤散)	Placebo Treatment	28 31	12 week	Improvement : Global rating	Itoh et al 1999 ⁽²¹⁾
Kangxin capsule	Piracetam* Treatment	27 29	1 month	Improvement : Clinical symptom(HIS, GDS, SASDTCM, ASBSD) Cognition(MMSE) No change : ADLs(ADL)	Liu et al 2007 ⁽²²⁾
Yishen uangnao capsule (頤神養腦膠囊)	Duxil* Treatment	64 20	3 month	No change : Cognition(MMSE) ADLs(ADL) Chinese medicine syndrome	Xu et al 2007 ⁽²³⁾
平肝熄風復方 顆粒劑	Duxil* Treatment	50 70	2 month	Improvement : Cognition(MMSE) Behavior(BBS) Not significane vs control group : Cognition(MMSE) Behavior(BBS)	Zhu et al 2006 ⁽²⁴⁾
Tianzhi granule (天智顆粒)	Duxil* Treatment	100 100	2 month	Improvement : Cognition(MMSE) Behavior(BBS) Not significane vs control group : Cognition(MMSE) Behavior(BBS)	Du et al 2003 ⁽²⁵⁾
Jian Nao Ning (健腦寧)	Duxil* Treatment	15 25	9 week	Improvement : Memory(HVLT) No change : Cognition(MMSE) Mental state(MEAMS)	Tian et al 2002 ⁽²⁶⁾

Modified sanjiasan decoction (改良三甲散)	Piracetam* Treatment	31 37	3 month	Improvement : Cognition(HDS, MMSE) Not significane vs control group : Cognition(HDS, MMSE)	Liu et al 2005 ²⁷⁾
Dishengzhu decoction (地經珠水煎制)	Cerebrolysin* Treatment	30 32	6 week	Improvement : Cognition(HDS, MMSE) ADLs(IADL)	Liu et al 2004 ²⁸⁾
Shuizhitong capsule (水蛭通膠囊)	Piracetam* Treatment	34 51	8 week	Improvement : Cognition(HDS) Social activity(FAQ)	Fan et al 2004 ²⁹⁾
Yuantong capsule (元通膠囊)	Hydergine* Treatment	29 54	2 month	Improvement : Cognition(MMSE) ADLs(ADL) Chinese medicine syndrome	Huang et al 2003 ³⁰⁾
Baisuifang (百歲方)	Piracetam* Treatment	28 37	3 month	Improvement : Cognition(MMSE) ADLs(ADL) Chinese medicine syndrome	Xia et al 2001 ³¹⁾
Tongmai yizhi capsule (通脈益智膠囊)	Hydergine* Treatment	20 30	2 month	Improvement : Cognition(MMSE, HDS) Behavior(BBS) Not significane vs control group : Cognition(MMSE, HDS) Behavior(BBS)	Yan et al 2001 ³²⁾
Jiannaoyizhi granule (健腦益智顆粒)	Placebo Hydergine* Treatment	47 106 89	2 month	Improvement : (vs control group, but not active control group) Cognition(MMSE-R) Chinese medicine syndrome	Zhang et al 2002 ³³⁾
Xianlong capsule (仙龍膠囊)	Hydergine* Treatment	22 24	2 month	Improvement : Cognition(HDS, MMSE) Not significane vs control group : Cognition(HDS)	Zhao et al 1999 ³⁴⁾
Huancongdan capsule (還聰丹膠囊)	Hydergine* Treatment	35 37	2 month	Improvement : Cognition(HDS, MMSE) Not significane vs control group : Cognition(HDS)	Cheng et al 1998 ³⁵⁾

* Active control group

HIS: Hachinski ischemia scale, GDS: Geriatric depression scale, SASDTCM: Symptom accumulation scores of dementia in Traditional Chinese Medicine, ASBSD: Accumulation scores of blood stagnation disease, MMSE: Mini-mental examination scale, ADL: Activities of daily living, BBS: Blessed behavior scale, HVLIT: Hopkins verbal learning test, MEAMS: Middlesex elderly assessment of mental state, HDS: Hasegawa's dementia scale, IADL: Instrumental activities of daily living, FAQ: Social activity questionnaire.

3. 한·양방 병용투여 문헌고찰 결과

한·양방 병용투여연구의 경우 특정 방제를 사용하여 혈관성치매 치료효과를 비교, 평가한 문헌은 드물었고, 대부분의 연구가 양방약물군에 중의증상에 따라 변증하여 본초를 가감, 조합하여 투여하는 식의 연구결과이어서 특정 방제나 약물에 대한 효과를 평가하기에는 한계가 있고, 동일 약물에 대해 중복되는 연구결과도 드물어서 연구결과를 병합하여 분석하였다. 분석방법은 각 문헌에서 측정된 관찰항목의 실험 후의 대조군에 비해 실험군의 비로 변환하여 평가하였다.

한·양방 병용약물 투여 방법은 증상에 따른 증상개선약물을 투여하거나 한방약물 단독 투여 연구와 같이 duxil, hydergine 등의 약물을 사용하였고, 치매치료제로 사용되고 있는 nimodipine, citicoline, donepezil을 투여하여 비교평가 하였다. 한방약물은 변증에 따라 여

러 방제를 선택하여 투여하거나 活血益智方,³⁶⁾ 益智通絡湯,³⁷⁾ 補腎益智活血湯,³⁸⁾ 化痰健腦湯,³⁹⁾ 補腎逐瘀湯,⁴⁰⁾ 補陽還五湯加減^{41, 42)} 등의 단일 방제 투여 연구도 있었으며, 변증에 따라 단일 본초들을 조합하여 투여한 연구 등 다양한 방법이 사용되었다. 치매에 대한 대표적인 변증은 髓海不足, 肝腎虧虛, 脾腎兩虛, 心肝火盛, 痰濁阻竅, 氣滯血瘀로 진단하였으며, 각각의 변증에 따라 본초를 선정하여 투여약물을 구성하였다. 약물투여 기간은 10일~6개월로 다양하게 조사되었으며 30일과 60일을 단위로 평가한 연구가 가장 많았다. 연구에 참여한 피험자들의 연령은 39~90세의 분포를 보였고 평균 연령은 67.2세이었다. 대상자 선정기준과 제외 기준은 한방약물 단독투여 연구와 유사하였다.

대부분의 문헌에서 비교군인 양방약물 단독 투여군 보다 중약 병용투여군에서 각 항목별 또는 혈관성치매 개선에 긍정적이거나 유의한 효과가 있는 것으로 분석되고 있었다.

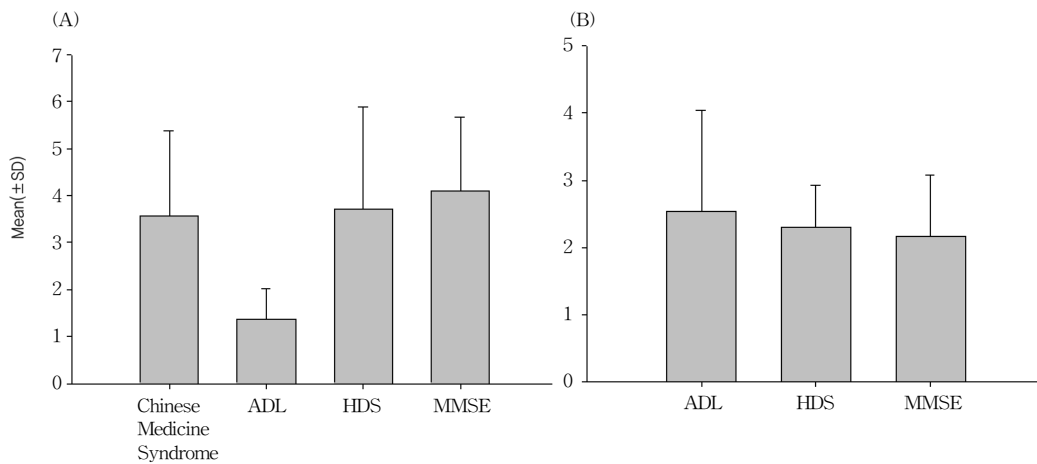


Figure 1. Pooled results of (A) treatment/control ratio and (B) mean change from baseline score in treatment group using combined treatment of Chinese drug and Western drug against vascular dementia. ADL : Activities of daily living, HDS : Hasegawa's dementia scale, MMSE : Mini-mental examination scale

4. 문헌자료 비교분석 결과

비교가 가능한 MMSE의 평균값의 차이를 대조군에 비해 처치군의 비로 계산한 결과 Rivastigmine은 1.88, Donepezil 5mg은 2.96, Donepezil 10mg은 3.79, Memantine은 0.93, 중약 단독 투여 결과^{22, 24, 25, 27, 28, 30, 31-35)}를 모두 병합하여 계산한 결과는 1.55, 중·서약 병용투여 자료를 병합한 결과^{39, 43-55)}는 2.17로 나타났다. 이러한 결과를 볼 때 혈관성치매에 대해서 인지기능 장애의 개선효과는 Donepezil이 가장 높은 것을 알 수 있으며, 중·서약 병용투여는 Donepezil에 비해 효과가 떨어지는 것으로 해석할 수 있다. Memantine을 제외한 MMSE 항목에 대한 평균차이비의 통계분석 결과 같은 Donepezil 5mg 투여군을 제외한 다른 모든 약물 투여군에 비해 Donepezil 10mg 투여군의 개선 정도가 가장 높게 나타났다.

IV. 고찰

본 문헌고찰 연구결과에서 보면 혈관성 치매를 치료하기 위해 사용된 양방약물의 경우 Donepezil의 효과가 가장 뛰어남을 알 수 있었으며, 천연물 약물의 경우에는 투약 전에 비해 투약 후에 인지기능이나 정신상태, 생활능력, 삶의 질 등을 향상시키는 것으로 조사되었으나 대부분의 연구에서 활성대조군에 비해 유의하게 치료효과를 보이지 못하고 있었다. 한·양방 약물 병용 투여에서는 투약 전이나 대조군에 비해 유의하게 차이가 남을 보여주고 있었다. 처치방법에 따른 비교분석 결과 Donepezil의 인지개선 효과가 월등하게 뛰어남을 알 수 있었다.

치매는 65세 이상의 노인 연령층에서 약 5~

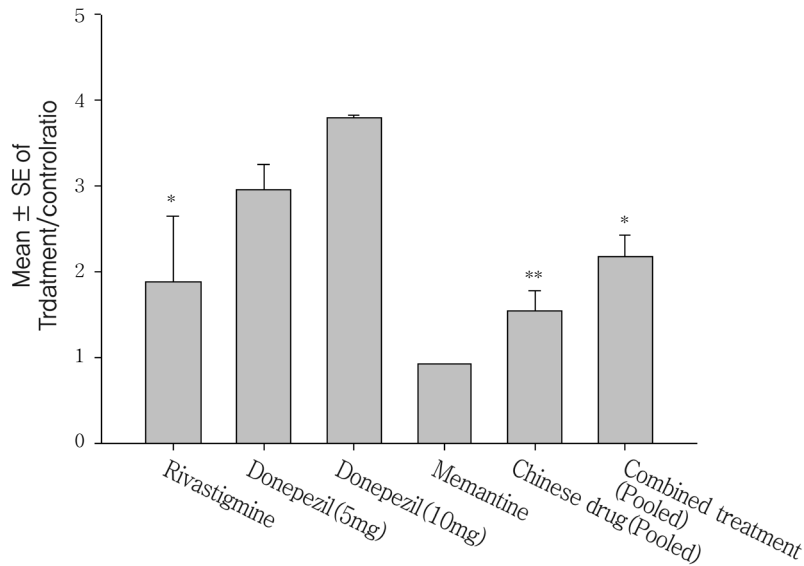


Figure 2. Comparative analysis of MMSE improvement in vascular dementia patients according to the treatment drug.

*: p<0.05, **: p<0.01 compared with Donepezil 10mg group in ANOVA test.

10%의 유병률을 보이고 있으며, 연령이 5세 증가할 때마다 치매의 유병률이 약 2배씩 증가하는 것으로 보고되고 있다.⁵⁶⁾ 우리나라의 경우 치매 유병률이 약 8.2-10.8%로 추정하고 있지만 이들 중 적극적인 치료를 받고 있는 환자는 전체의 약 30%정도도 안되는 것으로 추정하고 있다.⁵⁷⁾ 치매는 알츠하이머병이 약 50~60% 정도를 차지하고 그 다음으로 혈관성치매가 약 20~30%, 기타 원인으로 인한 치매가 약 10~20%로 알츠하이머병 다음으로 주요한 치매원인으로 혈관성치매가 차지하고 있다. 혈관성치매는 혈관성 원인, 허혈성 뇌병변의 유형, 뇌병변의 위치 등에 따라 다양하게 구분이 되고 거기에 따른 치료방법 또한 다양한 방법들을 통해 접근이 이루어진다.⁵⁸⁾

혈관성치매는 뇌혈관의 출혈이나 경색과 같은 뇌혈관 질환에 의해 뇌혈류 장애가 발생함에 따라 신경세포가 손상되어 기억력, 인지기능, 그리고 행동조절에 관여하는 대뇌의 주요 부분이 제 기능을 하지 못하게 되어 발병하고,^{59, 60)} 기억력 감퇴, 마비, 그리고 발음장애 등의 증상을 동반하며 보행장애, 운동장애, 자세 불안정, 반복적인 넘어짐, 빈뇨 혹은 요실금, 성격과 감정의 변화, 실행능력의 이상 등의 초기 임상증상을 나타낸다. 현재까지 알려진 혈관성 치매의 위험요인으로는 동맥경화, 고혈압, 당뇨병, 뇌졸중, 고지혈증, 심장질환, 비만 등과 같이 혈액순환의 병리적 요인이 주 요인이며,⁶¹⁾ 이 중 고혈압과 뇌졸중이 가장 큰 위험요인으로 알려지고 있다. 혈관성 치매는 뇌질환으로 인해 도파민, 카테콜라민, 세로토닌, 그리고 아세틸콜린 등의 신경전달물질과도 밀접한 관계를 갖고 있으며, 알츠하이머병과 혈관성치매의 병리학적 기전을 비교 관찰한 연구결과에서 혈관성치매의 치료를 위해서는 cholinesterase 억제제를 사용하는 것이 더 이롭다는 결과를 도출하였다.⁶²⁾

Donepezil은 cortical acetylcholine의 수준을

증가시켜줌으로 해서 알츠하이머병을 치료하는 치료제로 개발되었지만 선택적으로 뇌의 acetylcholinesterase(AChE)를 억제시킴으로써 해서 혈관성치매에도 효과를 보여 혈관성치매 치료 목적으로 사용되고 있다.⁶³⁾ Rivastigmine은 cholinesterase를 억제함으로써 경도와 중등도의 알츠하이머병과 파킨슨병(Parkinson's disease)과 관련된 치매를 치료할 목적으로 개발되었지만, 역시 혈관성치매 환자와 뇌혈관위험 요소를 가지고 있는 알츠하이머병 환자에게서도 유효성이 입증되므로 해서 혈관성치매 치료를 위해 사용되고 있다.^{64, 65)} Galantamine은 AChE를 억제함으로써 경도에서 중등도의 알츠하이머병과 혈관성으로 기인하는 인지장애를 치료할 목적으로 개발되었으며 임상연구를 통해 혈관성치매와 뇌혈관 질환과 병발한 알츠하이머병으로 인한 인지장애 등을 개선시키는 유효성이 입증되었다.⁶⁶⁾ Memantine은 N-methyl-D-aspartate(NMDA) glutamate receptor를 차단해서 glutamatergic system을 활성화시켜 long-term potentiation(LTP)을 연장시킴으로써 해서 기억과 학습능력을 향상시키는 효능이 밝혀지면서 알츠하이머병과 혈관성치매 치료에 사용되는 약물이다.^{67, 68)} 혈관성치매 치료를 위해 사용되는 약물 중 cholinesterase inhibitor에 해당하는 Donepezil, Galantamine, Rivastigmine의 경우 혈관성치매의 진행을 저하시키고 행동에서 나타나는 문제를 개선시키는 효과가 입증되었으며, N-methyl-D-aspartate(NMDA) antagonist인 Memantine도 혈관성치매 치료에 효과가 있는 것으로 조사되었다. 반면에 대부분의 혈관 확장제는 혈관성치매에 대해 유효성을 보이지 않았다.⁶⁹⁾ 본 연구결과에서도 cholinesterase 억제 작용이 있는 약물들에 대한 연구들이 많이 이루어졌으며 그 중 Donepezil의 효과가 가장 좋은 것으로 나타났다.

한의학에서 치매는 健忘, 呆病, 癡狂, 虛勞 등의 범주로 분류하고 있으며, 張景岳이 『景岳

『全書·雜證謨』에서 痴獸證이라 하여 오늘날 치매와 유사한 증상을 처음 언급하였다.⁷⁰⁾ 치매 발생의 원인으로는 음식과 攝生의 부적절로 인한 濕痰阻竅, 情志의 抑鬱이나 정신적 shock 또는 타박손상으로 인한 氣滯血瘀, 大病後와 衰弱으로 인한 肝腎陰虛, 先天不足의 虛弱이나 유전적 결함으로 인한 髓海不足 등으로 정리하고 있다.^{71, 72)} 본 연구에서도 살펴 본 문헌들에서도 혈관성치매에 대한 변증을 髓海不足, 肝腎虧虛, 脾腎兩虛, 心肝火盛, 痰濁阻竅, 氣滯血瘀로 하여 변증에 맞는 약물을 조합하여 유효성을 평가하고 있었다. 연구결과에서 한약을 포함한 천연물 약물이나 한·양방 약물의 병용 투여의 경우 변증에 따른 임상증상들은 개선되는 결과를 보여주고 있었으나 양방약물 단독 투여 결과와 비교하였을 때 혈관성치매의 주요 증상인 인지나 정신상태의 개선이나 생활장애에 대한 개선이 뛰어나게 나타나지 않았다. 이러한 결과를 보인 이유는 혈관성치매의 치료를 위한 한의학적 접근은 단순 혈관성치매 치료를 위해 약물이 구성된 것이 아니라 환자에 대한 전반적인 증상 개선을 목적으로 한의학적 변증에 따른 치료법이 세워진 결과라 생각되고, 또 다른 이유는 활성대조군에 투여된 몇몇 약물은 multiinfact dementia(MID)와 기억이나 행동장애에 단기간 효과가 있는 약물을 사용하였으므로 정확한 비교를 위한 대조군이 사용되지 못하였다 할 수 있다.⁶⁹⁾

본 연구의 한계점은 양방 약물의 경우 동일 약물에 대한 연구가 많이 이루어져 있어서 투여 약물별로 일관성이 있는 결과를 얻을 수가 있었다. 그러나 한약을 포함하는 천연물 약물이나 한·양방 약물 병용 투여 연구의 경우 동일 방제나 약물의 반복적인 연구 결과를 얻기 힘들어서 직접적인 비교가 어려워 연구결과를 병합하여 직접적으로 비교한 점에 있다. 향후 동일 방제나 약물에 대한 반복 연구 결과가 많이 도출되어 혈관성 치매 치료 효과에 대한 확

실한 근거 마련과 양방 약물에 대한 효과의 직접 비교가 필요하다 판단된다.

V. 결론

혈관성 치매 치료를 위한 약물요법 문헌 고찰 연구를 통해 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 혈관성 치매 치료를 위해 사용되고 있는 양방약물 중 Donepezil의 효과가 가장 우수하였으며 한약을 포함한 천연물 약물이나 한·양방 약물 병용 투여에 비해 인지기능을 유의하게 개선시킴을 알 수 있었다.

2. 한약을 포함한 천연물 약물의 경우 투여 전에 비해 투여 후에 인지기능이나 생활능력, 삶의 질을 개선시키는 효과는 있었으나 대부분의 연구에서 활성 대조 약물과 비교한 경우에는 효과의 차이는 나타나지 않았다.

3. 한·양방 약물 병용 투여의 연구는 대부분 중국 내에서 많이 이루어지고 있으며 효과에 대한 평가방법과 결과에 대한 기술이나 부작용에 대한 정보가 극히 제한적으로 제공되고 있어 신뢰성을 가지고 있는 결과를 제공하지 못하고 있다고 판단된다.

감사의 글

한국한의학연구원 “노인성 정신질환에 대한 한·양방 협진 연구”와 한의학연구원 기관사업(과제번호: K11222) 과제의 지원을 받아 수행되었습니다.

참고문헌

1. 이재홍, 혈관성치매의 치료. 대한신경과학회지. 2003; 21(5): 445-454.
2. 김용원, 고령자 고용촉진방안에 관한 연구:

- 대구경북지역을 중심으로. 한국경제통상학회. 2008; 26(2): 107-137.
3. 한국치매협회. http://www.silverweb.or.kr/test/html/m1_03.asp
 4. 헬스코리아뉴스. 한국인, 혈관성 및 혼합성 치매 비율 높아. 2010.10.25 Available URL; <http://www.hkn24.com/news/articleView.html?idxno=58417>
 5. 통계청. 연령별 사망원인. 2009.
 6. Black S, Román GC, Geldmacher DS, Salloway S, Hecker J, Burns A, Perdomo C, Kumar D, Pratt R; Donepezil 307 Vascular Dementia Study Group. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke*. 2003; 34(10): 2323-2330.
 7. Román GC, Wilkinson DG, Doody RS, Black SE, Salloway SP, Schindler RJ. Donepezil in vascular dementia: combined analysis of two large-scale clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005; 20(6): 338-344.
 8. Paci C, Gobbato R, Carboni T, Sanguigni S, Santone A, Curatola L. P300 auditory event-related potentials and neuropsychological study during donepezil treatment in vascular dementia. *Neurol Sci*. 2006; 26(6): 435-437.
 9. Wilkinson D, Doody R, Helme R, Taubman K, Mintzer J, Kertesz A, Pratt RD; Donepezil 308 Study Group. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology*. 2003; 61(4): 479-486.
 10. Ballard C, Sauter M, Scheltens P, He Y, Barkhof F, van Straaten EC, van der Flier WM, Hsu C, Wu S, Lane R. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with probable vascular dementia: the VantagE study. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24(9): 2561-2574.
 11. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: an open 22-month study. *J Neurol Sci*. 2002; 203-204: 141-146.
 12. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: a randomized, controlled, open 12-month study in 208 patients. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2003; 18(5): 265-272.
 13. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Griggio S, Ukmar M, Bava A. Rivastigmine superior to aspirin plus nimodipine in subcortical vascular dementia: an open, 16-month, comparative study. *Int J Clin Pract*. 2004; 58(4): 346-353.
 14. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöfler A, Möbius HJ, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial(MMM 300). *Stroke*. 2002; 33(7): 1834-1839.
 15. Auchus AP, Brashear HR, Salloway S, Korczyn AD, De Deyn PP, Gassmann-Mayer C; GAL-INT-26 Study Group. Galantamine treatment of vascular dementia: a randomized trial. *Neurology*. 2007; 69(5): 448-458.
 16. Thavichachart N, Phanthumchinda K, Chankrachang S, Praditsuwon R, Nidhinandana S, Senanarong V, Pongvarin N. Efficacy study of galantamine in possible Alzheimer's disease with or without cere-

- brovascular disease and vascular dementia in Thai patients : a slow-titration regimen. *Int J Clin Pract.* 2006 ; 60(5) : 533-540.
17. Kurz AF, Erkinjuntti T, Small GW, Lilienfeld S, Damaraju CR. Long-term safety and cognitive effects of galantamine in the treatment of probable vascular dementia or Alzheimer's disease with cerebrovascular disease. *Eur J Neurol.* 2003 ; 10(6) : 633-640.
 18. Small G, Erkinjuntti T, Kurz A, Lilienfeld S. Galantamine in the treatment of cognitive decline in patients with vascular dementia or Alzheimer's disease with cerebrovascular disease. *CNS Drugs.* 2003 ; 17(12) : 905-914.
 19. Erkinjuntti T, Kurz A, Small GW, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV ; GAL-INT-6 Study Group. An open-label extension trial of galantamine in patients with probable vascular dementia and mixed dementia. *Clin Ther.* 2003 ; 25(6) : 1765-1782.
 20. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease : a randomised trial. *Lancet.* 2002 ; 359(9314) : 1283-1290.
 21. Itoh T, Shimada Y, Terasawa K. Efficacy of Choto-san on vascular dementia and the protective effect of the hooks and stems of *Uncaria sinensis* on glutamate-induced neuronal death. *Mech Ageing Dev.* 1999 ; 111(2-3) : 155-173.
 22. Liu X, Du J, Cai J, Liu X, Xu G, Lin A, Teng Q. Clinical systematic observation of Kangxin capsule curing vascular dementia of senile kidney deficiency and blood stagnation type. *J Ethnopharmacol.* 2007 ; 112(2) : 350-355.
 23. Xu WJ, Li ZH, Shi YM, Zou YH. Clinical research of effect of Yishen Yangnao capsule on vascular dementia. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2007 ; 32(8) : 732-735.
 24. Zhu AH, Tian JZ, Zhong J, Yang CZ, Shi J, Yin JX. A clinical study on a randomized, double blind control of Chinese medicine granules in treatment of vascular dementia. *China Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2006 ; 31(20) : 1722-1725.
 25. Du GY, Zhu XC, Zhao JJ, Wang J, Tian JZ, Liu XF, Zhi HP, Zhao Y, Cao CY, Cui HF, Wang XR, Zhang CY. Clinical Study of Effect of Tianzhi Granule on Senile Vascular Dementia. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2003 ; 28(1) : 73-77.
 26. Tian JZ, Yin JX, Liu H, Yang CZ, Wang YY. Jian Nao Ning for treatment memory impairment in patients with mild or moderate multi-infarct dementia. *J Tradit Chin Med.* 2002 ; 22(4) : 247-251.
 27. Liu T, Wang CH, Yang J. Modified san-jiasan decoction in regulating intelligence state of patients with vascular dementia. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 2005 ; 25(6) : 492-495.
 28. Liu Y, Wei H, Shan B, Liu Q. Clinical observation on effect of dishengzhu decoction in treating vascular dementia. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 2004 ; 24(9) : 837-838.
 29. Fan XZ, Yang BL. Clinical study of shui-zhitong capsule in treating senile vascular dementia. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 2004 ; 24(8) : 694-697.
 30. Huang JS, Lin QC, Huang RZ. Clinical study on effect of yuantong capsule in treating vascular dementia. *Zhongguo Zhong*

- Xi Yi Jie He Za Zhi. 2003; 23(11): 815-818.
31. Xia X, Shen XH, Liu YJ. Clinical observation on effect of baisuifang oral liquid in treating vascular dementia. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 2001; 21(8): 569-572.
32. Yan XP, Wang H, Zhang TZ. Clinical observation of effect on tongmai yizhi capsule in treating vascular dementia. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 2001; 21(8): 573-575.
33. Zhang BL, Wang YY, Chen RX. Clinical randomized double-blinded study on treatment of vascular dementia by jiannao yizhi granule. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 2002; 22(8): 577-580.
34. Zhao Y, Zhou W, Gao P. Clinical study on effect of xianlong capsule on senile vascular dementia. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 1999; 19(10): 585-588.
35. Cheng W, Zhou W, Chen K. Clinical study on effect of huancongdan capsule in treating senile vascular dementia. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 1998; 18(2): 81-84.
36. 黃堅紅. 中西醫結合治療血管性痴呆22例. 中國臨床康復. 2002; 6(13): 1932-1933.
37. 林巍巍. 中西醫結合治療血管性痴呆31例臨床觀察. 河南中醫. 2004; 24(11): 59-60.
38. 馬瑞蓮, 王靜, 許東, 馬風琴. 中西醫結合治療血管性痴呆病臨床研究. 寧夏醫學雜誌. 2007; 29(4): 321-322.
39. 潘少驊, 劉鳳英, 彭小南. 中西醫結合治療血管性痴呆症36例觀察. 實用中醫藥雜誌. 2005; 21(12): 732-733.
40. 歐陽真理. 中西醫結合治療血管性痴呆療效觀察. 深圳中西醫結合雜誌. 2005; 15(4): 235.
41. 吳婷婷, 王慶月. 中西醫結合治療老年血管性痴呆40例臨床觀察. 實用心腦肺血管病雜誌. 2004; 12(5): 292-293.
42. 杜秦川, 馬瑞蓮, 王靜. 中西醫結合治療老年血管性痴呆45例療效觀察. 山西中醫. 1997; 13(6): 23-24.
43. 申羅英, 劉英斌. 中西醫結合治療血管性痴呆. 浙江中西醫結合雜誌. 2009; 19(2): 93-94.
44. 王鳳香. 中西醫結合治療血管性痴呆32例臨床觀察. 河北中醫. 2008; 30(12): 1291-1292.
45. 張連城, 張玉蓮, 郭家奎, 王立存, 張靜. 中西醫結合治療血管性痴呆35例臨床觀察. 河北中醫. 2007; 29(11): 1000-1002.
46. 郭會軍. 中西醫結合治療血管性痴呆48例. 中醫研究. 2005; 18(6): 38-39.
47. 錢仁義. 中西醫結合治療血管性痴呆60例. 山西中醫. 1999; 15(4): 25-26.
48. 錢仁義, 杜玉玲. 中西醫結合治療血管性痴呆60例臨床觀察. 江蘇中醫. 2000; 21(2): 16.
49. 馬瑞蓮, 王靜, 許東, 馬風琴. 中西醫結合治療血管性痴呆病臨床研究. 寧夏醫學雜誌. 2007; 29(4): 321-322.
50. 于文亞. 中西醫結合治療血管性痴呆的療效觀察. 河北中醫. 2008; 30(4): 396-397.
51. 邊曉東. 中西醫結合治療血管性痴呆療效觀察. 實用中醫藥雜誌. 2008; 24(5): 294.
52. 周強, 蔡軍, 庄玉蘭. 中西醫結合治療血管性痴呆臨床觀察. 中醫藥學刊. 2006; 24(12): 2347-2348.
53. 侯永翠, 黃旺惠. 中西醫結合治療老年血管性痴呆臨床觀察. 實用中醫藥雜誌. 2006; 22(7): 432-433.
54. 吳效普. 中西醫結合治療輕中度血管性痴呆的臨床研究. 中國民族民間醫藥. 2009; 4: 19-20.
55. 劉向敏, 東冉, 劉柏. 老年血管性痴呆中西醫結合治療研究. 現代中西醫結合雜誌. 2002; 11(23): 2317-2318.

56. Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand.* 1987; 76: 465-479.
57. 강임옥, 박종연, 이용갑, 서수라, 김경하, 최숙자. 치매환자의 사회경제적 비용 분석. 서울. 건강보험연구원. 2005.
58. 이재홍. 혈관성 치매의 임상 특성과 유형. *대한뇌졸중학회지.* 2000; 2(2): 121-125.
59. Román GC. Vascular dementia revisited: Diagnosis, pathogenesis, treatment and prevention. *Med Clin North Am.* 2002; 86: 477-499.
60. Gustavo C, Román MD. Vascular dementia: Distinguishing characteristics, treatment, and prevention. *J Am Geriatr Soc.* 2003; 51(5): S296-S304.
61. Thomas VS, Hageman PA. A preliminary study on the reliability of physical performance measures in older daycare center clients with dementia. *Int Psychogeriatr.* 2002; 14(1): 17-23.
62. Kalaria RN, Ballard C. Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1999; 13(S3): 155-123.
63. Sugimoto H, Iimura Y, Yamanishi Y, Uamatsu K. Synthesis and structure-activity relationships of acetylcholinesterase inhibitors: 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-oxoindan-2-yl)-methyl]piperidine hydrochloride and related compounds. *J Med Chem.* 1995; 38: 4821-4829.
64. Kumar V, Anand R, Messina J, Hartman R, Veach J. An efficacy and safety analysis of Exelon in Alzheimer's disease with concurrent vascular risk factors. *Eur J Neurol.* 2000; 7: 159-169.
65. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: A comparison trial on efficacy and tolerability for 12 months follow-up. *Eur J Neurol.* 2001; 8: 361-362.
66. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1283-1290.
67. Barnes CA, Danysz W, Parsons CG. Effects of the uncompetitive NMDA receptor antagonist memantine on hippocampal long-term potentiation, short-term exploratory modulation and spatial memory in awake, freely moving rats. *Eur J Neurosci.* 1996; 8: 565-571.
68. Zajaczkowski W, Quack G, Danysz W. Infusion of (+)-MK-801 and memantine: Contrasting effects on radial maze learning in rats with entorhinal cortex lesion. *Eur J Pharmacol.* 1996; 296: 239-246.
69. Román RC. Perspective in the treatment of vascular dementia. *Drugs Today.* 2000; 36: 641-653.
70. 전국한의과대학 신경정신과 교과서 편찬위원회 편. 증보판 한의신경정신과학. 파주: 집문당. 2010: 333.
71. 김은선, 박치상, 박창국. 痴呆에 對한 文獻的 考察. 경산대학교 제한동의학술원 논문집. 1998; 3: 366-367.
72. 고병일, 고정수, 변기원, 손인철. 痴呆의 原因 및 治法에 對한 研究. 한국전통의학지. 2000; 10(2): 147.