

일회 Donepezil 투약이 알츠하이머병 환자에 미치는 영향 및 반응군 예측 인자로서의 가능성

곽용태 · 양영순 · 노용우

Whether Alzheimer's Disease is Responsive to a Single Oral Dose of Donepezil and this Response is Predictive Factor in Alzheimer's Disease

Yong Tae Kwak, MD, Youngsoon Yang, MD, Yong Woo Noh, MD

ABSTRACT

Objectives : Though a proportion of Alzheimer's disease(AD) patients treated with donepezil have shown positive response on cognition, but the responders' characteristics are still uncertain. This study attempts to identify whether a single oral dose of donepezil(5mg) can change cognition and the relationship between single dose responder items and long-term responder are examined.

Methods : Twenty-three AD patients for single donepezil challenge study group and eleven AD patients for controls were participated in the study. Seven days after baseline study for neuropsychological test and EEG, same studies were rechecked after donepezil medication in study group. In donepezil study groups, 12 weeks after donepezil medication, neuropsychological test and EEG were rechecked.

Results : After single donepezil challenge, forward digit span, Rey-Osterrieth Complex Figure Test copy, SVLT delayed recall were significantly improved, and beta spectra power in anterior, theta spectra power in posterior field were significantly decreased. According to linear regression analysis, forward digit span after single donepezil challenge was significantly positive correlated with long-term responders.

Conclusions : This study suggests that single donepezil medication can significantly change cognitive functions and EEG in AD patients. Among these responsive items, forward digit span was significantly correlated with long-term responder.

KEY WORDS : Alzheimer's disease · Donepezil · Single dose · Responder · Electroencephalography.

Received : November 11, 2010 / Revised : November 25, 2010 / Accepted : January 10, 2011

Address for correspondence

Yong Tae Kwak, MD, Department of Neurology, Yongin Hyoja Geriatric Hospital, 33 Sangha-ri, Guseong-myeon, Yongin 446-914, Korea
Tel : 031-288-0602, Fax : 031-288-0539, E-mail : ytkwak@drkwak.com

효자병원 신경과

Department of Neurology, Hyoja Geriatric Hospital, Yongin, Korea

서 론

알츠하이머병은 대뇌피질의 위축을 동반하는 진행성 퇴행성 질환이다. 비록 알츠하이머병의 병태생리는 정확하게 알려져 있지 않지만 콜린신경계의 장애가 중요한 역할을 하고 있으며,¹⁻⁴⁾ 콜린분해효소 억제제가 알츠하이머병의 인지기능을 호전 시킨다.⁴⁾

콜린분해효소 억제제는 아세틸콜린을 분해하는 acetylcholinesterase나 butyrylcholinesterase 효소를 억제함으로써 뇌신경의 시냅스에서 아세틸콜린 양을 증가 시켜 알츠하이머병의 결핍을 부분적으로 교정한다. 하지만 콜린분해효소 억제제는 위장장애나 간독성과 같이 임상적으로 중요한 부작용을 보이며 또한 모든 환자에서 효과가 있는 것은 아니다.

콜린분해효소 억제제 중 하나인 donepezil은 acetylcholinesterase를 특이적으로 억제하는 약물로서 비교적 부작용이 적으며,⁵⁾⁶⁾ 임상적으로는 알츠하이머병 환자에서 15~58%에서 효과를 보이는 것으로 알려져 있고,⁷⁾ 장기적으로 치료를 할 경우 알츠하이머병 환자가 요양원으로 가는 시간을 지연시킨다.⁸⁾ 또한 신경전기생리학적으로는 donepezil 사용 시에 뇌파에서 mean frequency가 증가하고 서파가 감소하는 것으로 보고 되었다.⁹⁾ 하지만 donepezil을 포함한 콜린분해효소 억제제가 모든 알츠하이머병 환자에서 효과를 보이는 것은 아니며,⁶⁾¹⁰⁾ 어떤 환자에서 반응하고 어떤 환자에서는 반응하지 않는지 잘 알려져 있지 않다. 콜린분해효소 억제제가 임상적으로 중요한 부작용을 일으킬 수 있으며 가격이 고가인 것을 고려하면 알츠하이머병 환자 중에 어떤 환자가 약물치료에 반응할지 예측인자를 찾아내는 것이 중요하며 이에 대한 다양한 연구가 있어 왔지만 아직도 정확하게 알려져 있지 않다.¹¹⁻¹⁶⁾

또한 콜린분해효소 억제제들이 인지기능에 전반적인 영향을 주지만 정확하게 어떤 기간 안에 어떤 영역에 어느 정도 영향을 주는 지는 정확하지 않은데 초기에 연구된 tacrine의 경우에도 인지기능에 대한 긍정적인 효과가 기억력이나 공감각과 같은 증상 호전에 기인하는 것인지 아니면 다른 인지기능 영역의 호전에 기인하는지는 논란이 있다.¹⁷⁾¹⁸⁾

약물 반응군은 일반적으로 약물을 몇 달 사용한 후에 임상적인 기준에 의하여 정의한다. 그러나 한번의 투약

만으로도 인지기능이나 뇌파의 변화가 오는지는 잘 알려져 있지 않으며 만약 이런 변화가 있다면 장기적인 반응 즉 약물 반응군과 어떤 연관성이 있는지 정확하게 알려져 있지 않다. Tacrine의 경우 일회의 약물 투약만으로도 뇌파의 변화와 주의 집중변화를 관찰 한 연구가 있고¹⁹⁾ donepezil의 경우 특수한 연구 도구를 이용하여 일회 투약에서 인지기능의 변화를 보고한 바가 있으나²⁰⁾ 본 연구와 같이 donepezil 일회 투약 후 인지기능과 뇌파 변화 그리고 장기적 호전군과 연관성을 고찰한 연구는 없었다.

본 연구의 목적은 첫번째로 다양한 요소로 구성되어 있는 인지기능 구성 요소 중에는 단 한차례의 donepezil 투약 만으로도 반응하는 인지기능 요소와 전기생리적 변화가 있는지 확인하는 것이며 두번째는 만약 donepezil 한번 투약 만으로도 변화하는 요소가 있다면 이들이 장기적인 변화와 어떤 연관성이 있는지 확인하는 것이다.

방 법

연구 범위

2008년 4월부터 2010년 1월까지 용인효자병원에 내원한 donepezil을 복용한 적이 없는 23명과 donepezil을 복용 하고 있는 11명의 probable 알츠하이머병 환자를 대상으로 하였으며 환자가 입원할 당시 환자의 연령과 성별 등의 인구학적 정보와 병명, 유병기간, 발병연령 등을 기록하였다.

연구 대상군과 임상 척도

1) 연구 대상군은 성별과 연령을 고려한 donepezil을 복용하고 있는 NINCDS-ADRDA²¹⁾ 진단기준의 probable 알츠하이머병 대조군 11명(대조군)과 donepezil을 복용 한 적이 없는 probable 알츠하이머병 환자 23명을 (연구대상군) 대상으로 하였다. 약물중독의 경력, 과거나 현재 치매와 관계 없는 신경과적, 정신과적, 신경외과적 질환이나 두부 외상의 경력이 있는 환자 및 최근 3개월 사이에 뇌파에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용한 환자는 제외하였다.

2) 연구에 참여한 모든 환자들은 뇌 자기공명영상(MRI)이나 뇌 전산화단층촬영(CT) 중 적어도 한가지 이상의 검사를 하여 뇌졸중, 뇌종양, 외상과 같이 다른 기질적인 병변이 없음을 확인하였다.

3) 모든 연구 대상군에서 보호자의 서면동의를 획득하였다.

연구방법

신경심리검사 도구

모든 환자에서 일반적인 인지기능 척도로서 Korean Mini-Mental State Examination(이하 K-MMSE)²²⁾와 Clinical Dementia Rating Scale(이하 CDR)²³⁾을 사용하였다. 인지기능 검사로서 좀더 정확하고 다양한 인지 기능 평가를 위하여 Seoul Neuropsychological Screening Battery(이하 SNSB)²⁴⁾를 사용하였다(Table 1). SNSB는 인지기능 검사를 전두엽, 언어기능, 공감각 기능, 기억력, 구성실행 능력 등 다양한 인지기능 검사를 구조화한 것이다. 대조군은 이 연구의 인지기능 검사의 학습 효과를 배제하기 위하여 7일 간격으로 검사를 시행하였고 이 후 대조군은 더 이상 연구에 참여하지 않았다. 연구 대상군에서 이 SNSB를 포함한 모든 인지기능 검사를 처음 내원 당시와 첫 약물 투약 후 검사에서 사용하였다. Donepezil 12주 약물 투약 후에는 K-MMSE와 CDR 검사 만을 사용하였다. 연구에 사용한 모든 신경심리검사는 환자의 임상정보를 모르고 이 연구에 참여하지 않은 신경심리사에 의하여 시행되었다.

뇌파기록 및 스펙트럼 분석

뇌파검사는 오전 9시에서 11시 사이에 정상적인 수면을 취한 대상군에서 5분간 눈을 감고 시행하였다. 전극은 귀를 기준으로 하고 10~20 system에 의하여 고정하였으며 교류저항(impedance)을 10k Ω 이하로 하였다. Band pass filter는 1~64Hz이고 60Hz의 notch filter를 이용하였다. 뇌파신호는 Nyquist Theorem에 따라 128 sample/sec간격으로 구하였으며 이를 12-bit analog-to-digital conversion 하였다. 인공파(artifact)를 줄이고 생리적인 상태를 가장 잘 반영할 수 있는 상태에서 뇌파를 기록하고, 환자의 진단명을 모르는 신경과 전문의가 2초 간격의 적절한 뇌파 20 epoch를 선택하여 자료를 분석하였다. Fast Fourier Transforms(이하 FFT)의 algorithm을 이용하여 선택된 epoch에 대하여 spectral density function인 W(f)²⁵⁾를 구하여 1~4Hz(delta), 4~8Hz(theta), 8~13Hz(alpha), 13~30Hz(beta)의 4가지 주파수 영역을 분석하였다.

스펙트럼 분석

자료를 정상 분포화 하기 위하여 절대값(absolute value)을 로그 변환한 후 다음과 같이 세 영역으로 분류하여 이들의 평균값을 이용하여 분석하였다.

전부(Anterior field) ; F3, F4, F7, F8

중심측두부(Centrotemporal field) ; C3, C4, T3, T4

Table 1. Demographic data of learning controls and patients of Alzheimer's disease

	Learning controls	Alzheimer's disease (AD)	p-value*
Numbers	11	23	
Sex			
Male	6	11	NS
Female	5	12	
Age (year)	70.1 \pm 5.1	74.1 \pm 4.1	NS
Onset age (year)	67.3 \pm 5.2	72.1 \pm 6.4	NS
Duration (month)	35.0 \pm 12.8	24.0 \pm 17.9	NS
Education	8.1 \pm 3.0	6.7 \pm 4.5	NS
K-MMSE	15.5 \pm 6.0	13.9 \pm 5.2	NS
CDR			
1	9	13	
2	2	8	
3	0	2	NS
GDS	18.7 \pm 8.1	15.4 \pm 7.6	NS
Barthel index	20.5 \pm 4.1	19.5 \pm 2.3	NS
Donepezil (mg)	5.0mg	5.0mg	NS

One person in AD study group was dropped out because of gastrointestinal trouble (CDR1, MMSE 14). * : p-value from Independent T-test, Chi-square test. NS : non-significant, K-MMSE : Korean Mini-Mental State Examination, CDR : Clinical dementia rating scale, GDS : Geriatric depression scale

후부(Posterior field) ; T5, T6, P3, P4, O1, O2

연구방법

연구는 2가지 단계로 나누어 시행한다. 첫 번째로 대조군을 대상으로 연구에 사용된 신경심리검사의 학습효과를 확인 하였고 두 번째로 연구대상군을 대상으로 donepezil 일회 투약의 효과 및 12주 donepezil 치료 후 반응군과의 관계를 확인하였다.

처음 내원 시 Donepezil을 복용 중인 대조군과 donepezil 복용하지 않은 연구군을 대상으로 오전 9시경에 뇌파검사를 시행하며 오전 10시에서 11시경에 신경심리검사(MMSE, CDR, SNSB)를 시행한다. 일주일 후에 donepezil을 복용하지 않은 알츠하이머병 연구군에서 donepezil 5mg을 아침 8시에 복용하고 오전 9시경에 뇌파검사를 시행하며 오전 10시에서 11시경에 인지기능 검사(MMSE, CDR, SNSB)를 시행한다. 반면 대조군은 donepezil 복용 없이 오전 9시 뇌파 검사 후 오전 10시에서 11시경에 인지기능 검사만 시행한다. 이러한 시간표는 donepezil 복용 후 약동학적으로 최고의 효과가 1~3시간 지난 후에 나타나는 것을 고려하였다.²⁶⁾ 이 후 대조군은 더 이상 검사를 진행하지 않고 새로이 donepezil을 복용한 군에서 12주 후에 MMSE, CDR과 뇌파 검사를 시행하였다(Fig. 1). 모든 연구의 통계적 평가는 연구계획에 참여하지 않은 신경과외사에 의하여 시행하였다.

Donepezil 투약에 대한 반응군 정의

1) Donepezil 첫 투약 후 의미 있는 변화의 정의 ; 첫 약물 투약 후 인지기능 영역 중에 한 개 이상 호전을 보이거나 뇌파의 변화를 보이는 경우 2) donepezil 약물 투

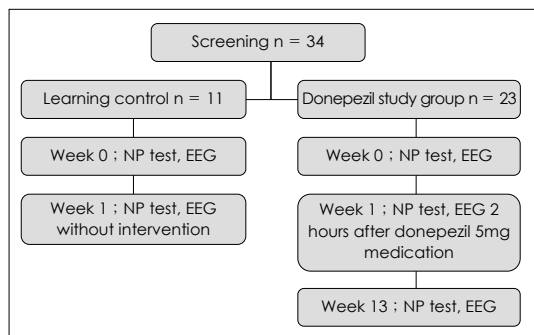


Fig. 1. Flow diagram of patient inclusion and timing of assessment according to donepezil medication. NP test : neuropsychological test.

약 3개월 후 의미 있는 변화 ; K-MMSE가 4점 이상 증가 하였거나 CDR 점수가 증가한 경우를 반응군으로 정의한다.²⁷⁾

Statistical analysis

SPSS 13.0 통계 프로그램을 이용하여 Mann-Whitney test 및 chi-square test를 이용하여 대조군과 연구군의 일반적인 특징을 비교하였으며, donepezil 치료 후 K-MMSE, CDR, GDS와 Barthel 변화는 repeated-measures analysis of variance를 사용하였다. 최종 반응군에 영향을 주는 요소를 확인하기 위하여는 multiple regression analysis를 사용하였다.

결 과

연구대상군의 인학적 및 임상적 특징

Table 1에서 보는 바와 같이 대조군과 연구대상군에서 인구학적 나이, 성별, 발병기간 등에 유의한 차이는 없었다. 이외에 임상 척도에서 처음 연구에 참여할 때 대조군의 K-MMSE 점수는 15.5, CDR은 1.18로 연구대상군의 K-MMSE 13.9와 CDR 1.52와 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 1). 다만 이중 연구대상군 중 1명이 약물 투약 중 위장장애로 연구에 탈락하였다(CDR1, MMSE 14).

대조군을 통한 신경심리 검사의 타당성

연구에 사용된 SNSB 검사의 학습효과를 배제하기 위하여 연구대상군과 임상적으로 유사한 특징을 가진 대조군에서 연구군과 마찬가지로 7일 간격으로 반복 검사를 시행하였다. 그 결과 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 2).

Donepezil 일회 투약 후 신경심리검사와 뇌파매개변수의 반응 항목 확인

연구대상군에서 donepezil 5mg 일회 투약 후 반응을 보이는 항목을 확인하기 위하여 투약 후 신경심리검사와 뇌파검사를 시행하였다. 신경심리 검사 항목 중에서는 forward digit span, Rey-Osterrieth Complex Figure Test(이하 RCFT) copy, SVLT delayed recall 이 유익하게 호전되었다(Table 3). 또한 정량적 뇌파검사에서도 전부의 베타파와, 후부의 세타파에서 유의한 변화가 관

Table 2. Baseline and repeated 7 days interval neurocognitive test in learning control group(mean ± standard deviation)

Domain		Baseline	After 7 days	p-value*
Attention	Forward digit span	4.9 ± 1.0	5.1 ± 1.6	NS
	Backward digit span	2.5 ± 0.6	2.7 ± 1.2	NS
Language and related function	KBNT	11.1 ± 1.2	12.0 ± 2.3	NS
	Fluency	73.2 ± 3.3	74.5 ± 4.7	NS
	Comprehension	67.7 ± 2.4	72.4 ± 5.5	NS
	Repetition	12.3 ± 3.1	12.3 ± 4.5	NS
Visuospatial	Calculation	5.3 ± 4.1	5.8 ± 3.2	NS
	RCFT copy	17.4 ± 10.3	16.2 ± 5.6	NS
Memory	Pentagon drawing	1.7 ± 0.8	1.6 ± 0.4	NS
	SVLT trial 1	3.2 ± 1.3	2.9 ± 2.4	NS
	SVLT trial 2	3.8 ± 1.7	3.6 ± 1.9	NS
	SVLT trial 3	4.7 ± 2.2	4.9 ± 2.9	NS
	SVLT delayed recall	1.5 ± 1.6	1.9 ± 2.2	NS
	RCFT immediate recall	3.8 ± 2.5	2.5 ± 3.9	NS
	RCFT delayed recall	2.7 ± 2.6	2.6 ± 3.0	NS
Frontal/Executive	COWAT animal	6.4 ± 2.7	6.9 ± 2.9	NS
	Supermarket	5.2 ± 3.0	5.0 ± 2.5	NS
	Letter	3.8 ± 1.9	3.9 ± 0.8	NS
K-MMSE		15.5 ± 6.0	16.0 ± 5.9	NS
CDR		1.5 ± 0.7	1.4 ± 0.7	NS
GDS		15.4 ± 7.6	13.9 ± 6.6	NS
Barthel index		19.5 ± 2.3	19.4 ± 2.4	NS

* : Independent T-test, Chi-square test was done. NS : non-significant, KBNT : Korean Boston Naming Test, RCFT : Rey-Osterrieth Complex Figure Test, SVLT : Seoul Verbal Learning Test, COWAT : Controlled Oral Word Association Task, K-MMSE : Korean Mini-Mental State Examination, CDR : Clinical dementia rating scale, GDS : Geriatric depression scale

찰되었다(Table 4).

Donepezil 복용 12주 후 K-MMSE와 CDR의 변화 및 반응군 확인

23명의 연구대상군 중 1명이 위장장애로 약물을 중단하였고 22명이 12주까지 추적되어 이들을 대상으로 통계 처리하였다. 처음 donepezil 투약 하기 전과, 투약 2시간 후, 투약 12주 후를 비교하였다. 결과적으로 donepezil 투약 전에 비하여 donepezil 투약 12주 후에 K-MMSE와 CDR 점수가 유의하게 호전되었으며($p < 0.05$), 22명의 환자 중에 11명이(50%) 반응군이였다(Table 5, 6).

또한 12주 donepezil 투약 후 반응군의 K-MMSE 평균 점수가 19.6 CDR이 0.61 인데 비하여 비반응군은 14.6, 1.25였다(Table 6).

Donepezil 첫번째 투약에서 반응을 보이는 검사와 donepezil 투약 12주 후 반응군과의 관계

Donepezil 첫 투약 후 반응을 보이는 신경심리검사 항목과 뇌파의 매개변수 항목을 확인한 후 multiple liner regression analysis를 이용하여 이들 항목이 donepezil 복용 12주 후 반응군과 연관성이 있는지를 확인하였다. Donepezil 첫 투약 후 시행한 forward digit span이 donepezil 복용 12주 후 반응군과 유의하게 연관이 있으며 정량적 뇌파 검사에서 후부의 세타파는 영향을 주는 경향은 있으나 통계적으로 유의하지는 않았다(Table 7).

고 찰

이 연구는 한번의 donepezil 투약 만으로도 인지기능이나 뇌파가 변화 하는지와 이러한 변화가 12주 약물 투

약 후의 약물 반응군과 연관성이 있는지를 확인하는 것
 이다. 약물 반응군은 연구자에 따라 다양하게 정의하는
 데 경우에 따라서는 ADAS-cog 점수가 나빠지지 않은
 경우부터 10점 이상 좋아지는 경우도 있다. 하지만 일반
 적으로 ADAS-cog 점수가 4점 이상 호전되거나²⁸⁾ 본
 연구와 같이 MMSE 4점 이상 호전되는 경우로 정의한다.

Table 3. The changes of main neurocognitive profiles after single challenge of donepezil (mean \pm standard deviation)

Domain		Baseline	After single challenge	p-value*
Attention	Forward digit span	4.3 \pm 1.1	5.2 \pm 1.5	0.01
	Backward digit span	1.7 \pm 1.4	1.8 \pm 1.3	NS
Language and related function	KBNT	11.3 \pm 3.1	12.3 \pm 2.5	NS
	Fluency	72.2 \pm 3.1	74.1 \pm 4.1	NS
	Comprehension	65.7 \pm 4.7	72.1 \pm 6.4	0.15
	Repetition	11.2 \pm 3.4	12.3 \pm 4.5	NS
Visuospatial	Calculation	4.8 \pm 4.2	5.7 \pm 3.9	NS
	RCFT copy	10.5 \pm 10.6	14.3 \pm 11.3	0.03
Memory	Pentagon drawing	1.6 \pm 0.5	1.5 \pm 0.5	NS
	SVLT trial 1	2.2 \pm 1.7	2.4 \pm 1.7	NS
	SVLT trial 2	3.2 \pm 1.6	3.7 \pm 1.7	NS
	SVLT trial 3	3.5 \pm 1.7	3.9 \pm 2.0	NS
	SVLT delayed recall	0.4 \pm 0.6	1.6 \pm 0.8	0.03
	RCFT immediate recall	1.3 \pm 2.5	2.1 \pm 3.9	NS
Frontal/Executive	RCFT delayed recall	0.5 \pm 1.3	1.4 \pm 3.9	NS
	COWAT animal	5.3 \pm 2.5	5.2 \pm 1.9	NS
	Supermarket	4.6 \pm 2.1	4.1 \pm 2.0	NS
K-MMSE	Letter	2.7 \pm 0.9	2.8 \pm 0.8	NS
		13.9 \pm 5.2	15.0 \pm 4.6	NS
CDR		1.5 \pm 0.7	1.4 \pm 0.7	NS
GDS		15.4 \pm 7.6	13.9 \pm 6.6	NS
Barthel index		19.5 \pm 2.3	19.4 \pm 2.4	NS

* : Independent T-test, Chi-square test was done. NS : non-significant, KBNT : Korean Boston Naming Test, RCFT : Rey-Osterrieth Complex Figure Test, SVLT : Seoul Verbal Learning Test, COWAT : Controlled Oral Word Association Task, K-MMSE : Korean Mini-Mental State Examination, CDR : Clinical dementia rating scale, GDS : Geriatric depression scale

Table 4. Difference of absolute value of qEEG between Alzheimer's disease (AD) and normal controls

		Baseline	After single challenge	p-value*
Anterior field	Delta	0.98 \pm 0.13	0.99 \pm 0.11	0.23
	Theta	1.05 \pm 0.17	1.03 \pm 0.16	0.12
	Alpha	1.01 \pm 0.15	1.02 \pm 0.15	0.28
	Beta†	1.33 \pm 0.12	1.29 \pm 0.10	0.02
Centrotemporal field	Delta	0.97 \pm 0.17	0.96 \pm 0.14	0.21
	Theta	1.15 \pm 0.20	1.12 \pm 0.18	0.12
	Alpha	1.13 \pm 0.15	1.18 \pm 0.16	0.10
	Beta	1.42 \pm 0.14	1.39 \pm 0.13	0.13
Posterior field	Delta	1.05 \pm 0.19	1.04 \pm 0.17	0.20
	Theta†	1.26 \pm 0.21	1.23 \pm 0.19	0.04
	Alpha	1.29 \pm 0.19	1.30 \pm 0.19	0.17
	Beta	1.48 \pm 0.11	1.46 \pm 0.11	0.10

* : paired T test, † : Statistical significance was found between baseline and after donepezil single challenge

Table 5. Change of Korean Mini-Mental State Examination (K-MMSE) score after donepezil treatment

	Baseline	Single challenge	12 week	p-value*
K-MMSE [†]	13.9 ± 5.2	15.0 ± 4.6	17.1 ± 4.7	0.007
CDR [†]	1.5 ± 0.7	1.4 ± 0.7	0.9 ± 0.4	0.040
GDS	15.4 ± 7.6	13.9 ± 6.6	13.9 ± 8.4	NS
Barthel index	19.5 ± 2.3	19.4 ± 2.4	19.5 ± 1.2	NS

* : repeated measure of ANOVA test, † : statistical significance was found between baseline and 12 week. NS : non-significant, K-MMSE : Korean Mini-Mental State Examination, CDR : Clinical dementia rating scale, GDS : Geriatric depression scale

Table 6. K-MMSE and CDR score in responsive and non-responsive group after 12 weeks donepezil medication

	Number (%)	CDR	K-MMSE
Responsive group	11 (50)	0.61 ± 0.31	19.6 ± 5.1
Non-responsive group	11 (50)	1.25 ± 0.45	14.6 ± 2.9

K-MMSE : Korean Mini-Mental State Examination, CDR : Clinical dementia rating scale

Table 7. Influence of single challenge responsive cognitive items and EEG spectral parameters on 12 week clinical response

Parameters	B	SE B	T	R-square	p-value*
Forward digit span	0.542	0.585	3.653	0.849	0.035
RCFT COPY	0.135	0.151	0.959		0.408
SVLT delay recall	0.089	0.089	0.481		0.663
Anterior field beta	-0.063	-0.070	-0.397		0.718
Posterior field theta	0.510	0.571	2.674		0.075

* : Multiple regression analysis was used. RCFT : Rey-Osterrieth Complex Figure Test, SVLT : Seoul Verbal Learning Test

대부분 콜린분해효소 억제제 연구들이 인지기능의 전체적인 점수가 어느 정도 호전이 되는지와 반응군이 몇 % 인지 국한되어 인지기능 중 어떤 항목이 어떤 시간 경과를 가지고 호전되는지에 대해서는 거의 연구된 바가 없다. 과거 tacrine 연구에서는 tacrin이 회상(recall), 이름대기(naming), 언어(language), 단어 찾기(word-finding) 등에는 효과가 있는데 비하여 재인(recognition), 이해(comprehension) 혹은 기억(remembering) 등에 대해서는 효과가 없다고 보고 하였다.²⁹⁾ 즉 인지기능의 호전이 전체적이고 전반적인 것이 아니라 국소적인 차이가 있으며 각 국소적인 인지기능이 언제부터 어떻게 좋아지는지는 정확하게 알려져 있지 않다. 또한 약물의 효과를 판정함에 있어서 언제까지 경과 관찰을 하고 판정을 해야 할지, 초기에 호전 가능한 예측인자가 있는지에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.

본 연구의 첫번째 목적은 다양한 요소로 구성되어 있는 인지기능 구성 요소 중에는 단 한차례의 donepezil 투약 만으로도 반응하는 인지기능 요소와 뇌파 변화를 확인하는 것이고 두번째 목표는 만약 한번 투약 만으로도

변화하는 요소가 있다면 이들이 장기적인 약물 호전군과 연관이 있는지 확인하는 것이다.

첫번째 목표를 확인하기 위하여 시행한 검사에서 집중력을 보는 forward digit span과 공감각 능력을 보는 RCFT copy, 언어기억력을 평가하는 SVLT delayed recall이 유의하게 호전되었다. 또한 뇌파검사에서는 전부에서 베타파 감소와 후부에서 세타파의 감소가 확인되었다.

다른 여러 연구에서 알려진 바와 같이donepezil 복용 12주 후에 시행한 인지기능 검사에서 유의한 호전이 관찰되었으며, 이를 호전군과 비호전군으로 분류하였다. 호전군은 전체 연구군의 50%이었으며, 호전군에 영향을 미치는 요소를 확인하기 위하여 donepezil 첫 투약 후 매 개변수를 포함하여 분석한 결과 forward digit span 검사가 통계적으로 유의하게 연관되어 있으며 이외 뇌파의 변화가 관련이 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

Forward digit span에는 주로 주의집중과 즉시기억(immediate memory) 기능이 관여하며 RCFT copy에는 전두엽기능 및 공감각 기능이, SVLT delayed recall에는 지연기억(delayed memory)에 관여하는 것을 고

려하면 일회의 donepezil 투약 만으로도 미묘하지만 여러 인지기능이 호전될 수 있는 것을 알 수 있으며 특히 forward digit span 만이 12주 약물 투약 후 호전군에 영향을 주는 것으로 보아 주의집중과 즉시기억 기능이 donepezil의 일회 복용에 가장 민감하게 반응할 뿐 아니라 이러한 반응이 12주 후 다른 반응의 예측에도 영향을 줄 수 있음을 보여 준다.³⁰⁾

또한 이러한 변화가 뇌파에서 전부의 베타파 감소와 후부의 세타파 감소를 동반하는 것으로 보아서 인지기능의 변화가 실제로 뇌파 변화와도 연관되어 있음을 보여준다.

주의집중 및 즉시 기억에는 콜린신경계가 중요한 역할을 한다.³¹⁾ Muscarinic antagonist 인 scopolamine이나 nicotinic antagonist 인 mecamylamine이 인지기능에 손상을 주며³²⁾ 또한 임상적으로 scopolamine에 의하여 형성된 장애가 한차례의 donepezil 투약 만으로도 호전될 수 있다.³³⁾ 특히 콜린분해효소 억제제를 투약 받지 않 았뜨하이머병 환자에서는 장기간 콜린결핍에 의한 콜린 신경계의 수용체가 up-regulation되어 있으며 이런 환자들이 콜린분해효소 억제제를 투약하면 콜린신경계와 밀접하게 연관된 주의집중에 민감하게 반응을 하며 이렇게 민감하게 반응하는 환자들이 12주 후 전체적인 인지기능의 호전에 예측인자가 될 수 있음을 보여준다. 이 결과는 donepezil이 집중, 공감각, 기억력 영역 등 다양한 방면에서 유의한 변화가 일어나지만 실제로 약물 반응에 영향을 주는 것은 콜린신경계와 밀접하게 연관된 주의집중이 중요함을 보여준다.

주의집중의 중요성은 같은 콜린분해효소 억제제인 tacrine study에서도 관찰되며,³⁴⁾ 이는 콜린신경계와 밀접한 연관을 가진 substantia innominata의 MRI나 단일광자방출컴퓨터단층촬영(single photon emission computed tomography, 이하 SPECT) 변화가 약물 반응에 영향을 준다는 보고와도 일치한다.¹⁵⁾ 결국 이는 콜린신경계의 손상이 있는 환자에서 donepezil의 효과가 있을 것이며 콜린신경계 손상의 가장 중요한 인지기능 요소는 주의집중이다.

Donepezil의 치료에 호전과 관계된 예측 요인 중에 하나는 K-MMSE점수가 18점이나 20점 이하로 대변되는 중등도의 치매 환자이다.²⁷⁾³⁵⁾ 이는 너무 초기의 환자는 충분히 콜린신경계의 손상이 있지 않기 때문에 콜린신경계를 향진시키는 약물이 도움이 되지 않고 너무 진행된 경우는 콜린신경계 자체의 손상으로 콜린신경계 물질

을 보강하는 약물 투약에 영향이 적을 수 있다는 것을 간접적으로 보여 준다. 하지만 K-MMSE와 같은 인지기능 검사가 비록 뇌신경계의 변화를 일부 반영할 수는 있지만 여러 가지 변수에 의해서 이를 정확하게 보여 줄 수 없을 수도 있다. 그러므로 좀더 객관적인 뇌혈류검사나 MRI와 같은 검사로서 콜린신경계의 변화를 관찰하지만 아직 이러한 검사들이 가격에 비해서는 효용성에서 문제가 있을 수 있다. 그러나 donepezil의 일회 투약은 비교적 저렴하며 그 반응이 약물에 대한 직접적인 반응을 보는 것이기 때문에 donepezil 치료 예측인자로서 비용대비 효과가 크다.

다만 본 연구에서 forward digit span 만이 12주 후에 약물효과와 연관성이 있었고 다른 검사와는 연관성이 뚜렷하지 않았는데 이것이 어떤 의미인지는 정확하지 않다. 기억력이나 공감각도 주의 집중의 요소와 관계가 있기 때문에 이와 연관되어 호전이 있었는지 아니면 기억력은 특정시기에 일시적으로만 호전이 있는지는 정확하지 않다. 하지만 이전 연구에서 기억력이 첫 4주에서만 호전이 있는 것으로 보아 donepezil의 효과가 시간에 따라 인지기능 영역별로 다르게 나타나며 이는 donepezil에 의한 뇌기능호전이 국소적일 수 있음을 시사한다.

이전에도 콜린분해효소 억제제의 예측 인자에 대한 연구가 있었다. 초기에 알뜨하이머병 치료제로서 사용된 tacrine에서는 자세에 따른 혈압 감소나 고령의 환자가 tacrine에 반응하는 경향을 보인다고 보고 된 반면,¹⁴⁾³⁶⁾ 이와 상반된 주장도 있었다.³⁷⁾ 또한 SPECT 검사에서 전두엽의 혈류가 유지된 경우가 tacrine이나 donepezil에 반응을 보이는 것으로 보아 심한 전두엽 장애가 있는 환자에서는 약제의 효과가 없거나 진단에 문제가 있을 가능성도 있다.¹⁶⁾¹⁷⁾

또한 MRI에서 substantia innominata에 위축이 있는 경우에 donepezil에 반응이 있다고 보고 하였다.¹⁵⁾ 이는 콜린신경계가 변화가 있는 경우에 donepezil에 효과가 있음을 시사한다. 하지만 본 연구는 몇 가지 제한점이 있다. 첫 번째로 대조군을 이용하여 양군을 비교하는 이중맹검 연구를 시행하여야 하나 알뜨하이머병 환자에서 약물을 투약하지 않고 하는 이중맹검 연구가 최근 윤리적인 문제 때문에 제한점이 있어 시행하지 못하여 최종 결과 해석에 일부 제한이 있을 수 있다. 본 연구에서는 다만 인지기능 검사의 학습효과를 배제하기 위하여 기존에 donepezil을 복용하는 환자를 대조군으로 연구하여 약물 효

과가 아닌 학습효과 때문에 호전될 가능성을 배제하려고 하였지만 이들 역시 약물을 복용중인 환자이기 때문에 정확하게 약물을 복용하지 않은 대조군은 아니다. 두 번째로는 이 연구가 비교적 연구대상이 소수이며 약물 투약 전, 직후에 시행하였던 SNSB를 12주 후에는 시행하지 않고 전반적인 인지기능 검사만을 하여 12주 후 각 영역별 변화를 확인하지 못하여 좀더 세밀한 변화를 중장기적으로 확인하지 못한 제한점이 있다.

결론적으로 donepezil 일회의 투약 만으로도 알츠하이머병 환자에서 임상적, 전기 생리화학적 변화가 올 수 있으며 이는 장기적인 치료 효과와도 연관성이 있다. 특히 주의 집중이 초기부터 비교적 예민하게 donepezil에 반응하며 이는 다방면적인 인지기능에도 영향을 줄 가능성이 있으며 이에 대한 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 알츠하이머병 · Donepezil · 일회 투약 · 반응군 · 뇌파.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

참고문헌

- Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, Clark AW, Coyle JT, DeLong MR. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 1982;215:1237-1239.
- Whitehouse PJ, Price DL, Clark AW, Coyle JT, DeLong MR. Alzheimer disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol* 1981;10:122-126.
- Giacobini E. Pharmacotherapy of Alzheimer disease: new drugs and novel strategies. *Prog Brain Res* 1993;98:447-454.
- Davis RE, Doyle PD, Carroll RT, Emmerling MR, Jaen J. Cholinergic therapies for Alzheimer's disease. Palliative or disease altering? *Arzneimittelforschung* 1995;45:425-431.
- Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, Friedhoff LT. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15-week, double-blind, placebo-controlled study. Donepezil Study Group. *Arch Intern Med* 1998;158:1021-1031.
- 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;50:136-145.
- Cummings JL. Use of cholinesterase inhibitors in clinical practice: evidence-based recommendations. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11:131-145.
- Schneider LS, Qizilbash N. Delay in nursing home placement with donepezil. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1024-1026.
- Kwak YT, Han IW, Bang OY. Changes of quantitative EEG after donepezil treatment in Alzheimer's disease. *J Korean Neurol Assoc* 2001;19:245-250.
- Giacobini E. Cholinesterase inhibitor therapy stabilizes symptoms of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000;14 Suppl 1:S3-S10.
- Wilcock GK. The treatment of Alzheimer's disease with anticholinesterase drugs. *Alzheimer Rev* 1993;4:73-77.
- Byrne EJ, Arie T. Tetrahydroaminoacridine and Alzheimer's disease. *BMJ* 1994;308:868-869.
- Winker MA. Tacrine for Alzheimer's disease. Which patient, what dose? *JAMA* 1994;271:1023-1024.
- Schneider LS, Lyness SA, Pawluczyk S, Gleason RP, Sloane RB. Do blood pressure and age predict response to tacrine (THA) in Alzheimer's disease? A preliminary report. *Psychopharmacol Bull* 1991;27:309-314.
- Kanetaka H, Hanyu H, Hirao K, Shimizu S, Sato T, Akai T, et al. Prediction of response to donepezil in Alzheimer's disease: combined MRI analysis of the substantia innominata and SPECT measurement of cerebral perfusion. *Nucl Med Commun* 2008;29:568-573.
- Hanyu H, Shimizu T, Tanaka Y, Takasaki M, Koizumi K, Abe K. Regional cerebral blood flow patterns and response to donepezil treatment in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;15:177-182.
- Riekkinen P Jr, Riekkinen M, Soininen H, Kuikka J, Laakso M, Riekkinen P Sr. Frontal dysfunction blocks the therapeutic effect of THA on attention in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 1997;8:1845-1849.
- Sahakian BJ, Owen AM, Morant NJ, Eagger SA, Bodington S, Crayton L, et al. Further analysis of the cognitive effects of tetrahydroaminoacridine (THA) in Alzheimer's disease: assessment of attentional and mnemonic function using CANTAB. *Psychopharmacology (Berl)* 1993;110:395-401.
- Alhainen K, Partanen J, Reinikainen K, Laulumaa V, Soininen H, Airaksinen M, et al. Discrimination of tetrahydroaminoacridine responders by a single dose pharmacology-EEG in patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1991;127:113-116.
- Pietrzak RH, Maruff P, Snyder PJ. Methodological improvements in quantifying cognitive change in clinical trials: an example with single-dose administration of donepezil. *J Nutr Health Aging* 2009;13:268-273.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Ser-

- vices Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34: 939-944.
22. Kang Y, Na DL, Hahn S. A validity study on the Korean Mini-Mental State Examination (K-MMSE) in dementia patients. *J Korean Neurol Assoc* 1997;15:300-308.
 23. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982;140:566-572.
 24. Kang Y. Samsung Neuropsychological Screening Battery. In: *Current research in dementia*. Seoul: The Korean Dementia Association 1998;99-107.
 25. Bendat JS, Piersol AP. *Random Data Analysis and Measurement Procedures*. 2nd ed. New York: Wiley Interscience Press;1986. p.121-132.
 26. Jann MW, Shirley KL, Small GW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:719-739.
 27. Kwak YT, Han IW, Kim J, Lee YS. The change of K-MMSE following donepezil medication in patients with Alzheimer's disease and small vessel dementia, and the characteristics of Alzheimer's disease with meaningful K-MMSE change. *Korean J Biol Psychiatry* 2005;12: 98-106.
 28. Doraiswamy PM, Kaiser L, Bieber F, Garman RL. The Alzheimer's Disease Assessment Scale: evaluation of psychometric properties and patterns of cognitive decline in multicenter clinical trials of mild to moderate Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001;15: 174-183.
 29. Farlow M, Gracon SI, Hershey LA, Lewis KW, Sadowsky CH, Dolan-Ureno J. A controlled trial of tacrine in Alzheimer's disease. The Tacrine Study Group. *JAMA* 1992;268:2523-2529.
 30. Jahanshahi M, Saleem T, Ho AK, Fuller R, Dirnberger G. A preliminary investigation of the running digit span as a test of working memory. *Behav Neurol* 2008;20:17-25.
 31. Callaway E, Halliday R, Naylor H. Cholinergic activity and constraints on information processing. *Biol Psychol* 1992;33:1-22.
 32. Sunderland T, Tariot PN, Newhouse PA. Differential responsivity of mood, behavior, and cognition to cholinergic agents in elderly neuropsychiatric populations. *Brain Res* 1988;472:371-389.
 33. Snyder PJ, Bednar MM, Cromer JR, Maruff P. Reversal of scopolamine-induced deficits with a single dose of donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor. *Alzheimers Dement* 2005;1:126-135.
 34. Almkvist O, Jelic V, Amberla K, Hellstrom-Lindahl E, Meurling L, Nordberg A. Responder characteristics to a single oral dose of cholinesterase inhibitor: a double-blind placebo-controlled study with tacrine in Alzheimer patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001;12:22-32.
 35. McLendon BM, Doraiswamy PM. Defining meaningful change in Alzheimer's disease trials: the donepezil experience. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999;12:39-48.
 36. Egger SA, Levy R. Serum levels of tacrine in relation to clinical response in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1992;7:115-119.
 37. Pomara N, Deptula D, Singh R. Pretreatment postural blood pressure drop as a possible predictor of response to the cholinesterase inhibitor velnacrine (HP 029) in Alzheimer's disease. *Psychopharmacol Bull* 1991;27:301-307.