

알츠하이머병의 최신지견

단국대학교 의과대학 정신건강의학교실,¹ 단국대학교병원 정신건강의학과²
이 정 재^{1,2} · 이 석 범^{1,2}

Recent Advances in Diagnosis and Treatment of Alzheimer's Disease

Jung Jae Lee, MD,^{1,2} Seok Bum Lee, MD^{1,2}

¹Department of Psychiatry, College of Medicine, Dankook University, Cheonan, Korea

²Department of Psychiatry, Dankook University Hospital, Cheonan, Korea

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder in which neuronal loss causes cognitive decline and other neuropsychiatric problems. It can be diagnosed based on history, examination, and appropriate objective assessments, using standard criteria such as the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders or the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA). Brain imaging and biomarkers are making progress in the differential diagnoses among the different disorders. The cholinesterase inhibitors, donepezil, rivastigmine and galantamine and N-methyl-D-aspartate receptors antagonist memantine are approved by the US Food and Drug Administration for AD. Recently some acetylcholinesterase inhibitors gained approval for the treatment of severe AD and became available in a higher dose formulation or a patch formulation. Optimal care in AD is multifactorial and it should include early diagnosis and multidisciplinary care with pharmacological and nonpharmacological interventions including exercise interventions, cognitive interventions and maintenance of social networks.

Key Words DSM-5 · NINCDS-ADRDA · Cholinesterase inhibitor · Disease modifying therapy · Non-pharmacological intervention.

Received: April 19, 2016 / Revised: April 27, 2016 / Accepted: May 17, 2016

Address for correspondence: Seok Bum Lee, MD

Department of Psychiatry, College of Medicine, Dankook University, 201 Manghyang-ro, Dongnam-gu, Cheonan 31116, Korea

Tel: +82-41-550-3795, Fax: +82-41-561-3007, E-mail: bumlee@dankook.ac.kr

서 론

알츠하이머병은 콜린성 신경세포수가 줄어들며 인지기능 저하를 보이는 만성 퇴행성 뇌 질환이다. 알츠하이머병은 전체 치매의 원인질환 중 가장 많은 비중을 차지하고 있어 치료 약물 임상시험 및 임상연구가 많이 이루어져 왔으며, 임상 현장에서 가장 많이 접하게 되는 질환이다. 그럼에도 불구하고 발병원인에 대해 아직 밝혀지지 않은 면이 많으며 진단기준에 대해서도 논의할 부분이 많은 것이 사실이다. 최근 알츠하이머병 치료제로 사용 중인 약물도 고용량 제제로 사용이 가능하게 되었으며, 몇몇 약물들은 중증의 알츠하이머병까지 적응증을 넓히거나 두 가지 약물의 복합제제가 시판되고 있다. 또한 알츠하이머병의 발병기전에 기반한 새로운 약

물들도 활발히 임상시험을 하고 있는 중이다.

본 논문은 알츠하이머병의 최근 진단적 변화와 그 의미에 대해 검토해보고 약물적, 비약물적 치료의 최신 동향에 대해 살펴 봄으로써, 진료현장에 도움이 되고 향후 연구 디자인을 위한 방향을 제시하고자 한다.

본 론

진단기준의 변화

일반적으로 알츠하이머병 진단은 임상적으로는 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(이하 DSM) 진단 기준을, 연구를 위해서는 the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Al-

zheimer's Disease and Related Disorders Association(이하 NINCDS-ADRDA) 기준을 주로 사용한다. DSM 기준은 2013년 발행된 DSM-5³⁾가 그리고 NINCDS-ADRDA는 2011년 발표된 International Working Group의 보고²⁾가 가장 업데이트된 기준이다. 또한 알츠하이머병을 포함한 치매의 전임상 단계(preclinical stage)에 대한 정의로서 Mild Cognitive Impairment(이하 MCI)의 개념³⁾이 널리 쓰이고 있다.

DSM-5 진단기준

DSM-5 진단기준은 이전의 DSM-IV-TR에 비해 많은 변화가 있었는데 인지장애를 인지 저하의 정도에 따라 Major Neurocognitive Disorder(이하 Major NCD)(Table 1)⁴⁾와 Mild Neurocognitive Disorder(이하 Mild NCD)(Table 2)⁴⁾ 2가지로 구분하였는데 Major NCD는 현저한 인지기능의 저하(표준화된 신경심리 검사에 의해 또는 다른 정량적 임상

평가에 의해 입증된 저하)와 이로 인해 독립적 일상생활(돈 계산, 투약 관리 등)에 장애를 초래하여 도움이 요구되는 수준으로, Mild NCD는 경미한 인지기능의 저하(표준화된 신경심리 검사에 의해 또는 다른 정량적 임상 평가에 의해 입증된 저하)와 이로 인해 독립적 일상생활을 방해하지 않을 정도의 인지 결손으로 정의하고 있다. 이는 최근 치매의 전 단계 또는 고위험군으로 연구되고 있는 MCI의 개념을 진단기준에 도입한 결과로 생각된다. 또한 Major NCD와 Mild NCD에 대해 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 혈관성 질환(vascular disease), 전측두엽 퇴화(frontotemporal lobar degeneration), 루이체 병(Lewy body disease) 등으로 원인에 대해 기술하도록 하였으며 인지장애에 있어서 복합주의집중력(complex attention), 실행기능(executive function), 학습 및 기억(learning and memory), 언어(language), 인식 및 운동(perceptual-motor), 사회적 인지(social cognition)로 6개

Table 1. DSM-5 diagnostic criteria for Major Neurocognitive Disorder

Major Neurocognitive Disorder
A. Evidence of significant cognitive decline from a previous level of performance in one or more cognitive domains (complex attention, executive function, learning and memory, language, perceptual-motor, or social cognition) based on : 1. Concern of the individual, a knowledgeable informant, or the clinician that there has been a significant decline in cognitive function ; and 2. A substantial impairment in cognitive performance, preferably documented by standardized neuropsychological testing or, in its absence, another quantified clinical assessment.
B. The cognitive deficits interfere with independence in everyday activities (i.e., at a minimum, requiring assistance with complex instrumental activities of daily living such as paying bills or managing medications).
C. The cognitive deficits do not occur exclusively in the context of a delirium.
D. The cognitive deficits are not better explained by another mental disorder (e.g., major depressive disorder, schizophrenia).
Specify whether due to : Alzheimer's disease, frontotemporal lobar degeneration, Lewy body disease, vascular disease, traumatic brain injury, substance/medication use, HIV infection, prion disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, another medical condition, multiple etiologies, unspecified

Table 2. DSM-5 diagnostic criteria for Mild Neurocognitive Disorder

Mild Neurocognitive Disorder
A. Evidence of modest cognitive decline from a previous level of performance in one or more cognitive domains (complex attention, executive function, learning and memory, language, perceptual-motor, or social cognition) based on : 1. Concern of the individual, a knowledgeable informant, or the clinician that there has been a mild decline in cognitive function ; and 2. A modest impairment in cognitive performance, preferably documented by standardized neuropsychological testing or, in its absence, another quantified clinical assessment.
B. The cognitive deficits do not interfere with capacity for independence in everyday activities (i.e., complex instrumental activities of daily living such as paying bills or managing medications are preserved, but greater effort, compensatory strategies, or accommodation may be required).
C. The cognitive deficits do not occur exclusively in the context of a delirium.
D. The cognitive deficits are not better explained by another mental disorder (e.g., major depressive disorder, schizophrenia).
Specify whether due to : Alzheimer's disease, frontotemporal lobar degeneration, Lewy body disease, vascular disease, traumatic brain injury, substance/medication use, HIV infection, prion disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, another medical condition, multiple etiologies, unspecified

의 핵심 인지영역을 정의하여 치매 진단을 위해 반드시 기억 장애를 포함하지 않아도 되도록 하였다. 이는 알츠하이머병을 제외한 다른 치매의 원인질환들이 초기에는 기억장애가 현저하지 않으며 다른 인지영역의 장애를 먼저 보인다는 점과 알츠하이머병의 경우에도 다른 치매 원인질환들과 공존하는 경우가 많이 있다는 기존의 연구성과를 반영한 결과로 생각된다. 또한 일상생활능력의 장애가 현저하지 않은 Mild NCD에 대해서도 알츠하이머병 등의 원인 질환을 기술하도록 한 것은 전 임상 단계(preclinical stage)부터 치료적 개입을 강조하고 있는 세계적인 치료 추세를 반영한 결과로 생각된다. DSM-5 Major or Mild NCD due to Alzheimer's disease (이하 AD)의 진단기준(Table 3)⁴⁾에는 NINCDS-ADRDA 진단기준에서 제시하였던 probable AD와 possible AD 개념을 도입하였다. Probable AD로 진단하기 위해서는 2가지 조건 중의 1가지 이상을 만족하여야 하는데 첫 번째는, 알츠하이머병의 유전 변이를 가족력 또는 유전자 검사를 통해 확인하였거나 두 번째는, 기억 및 학습능력의 장애와 최소 한 가지 이상의 인지 영역에 장애가 있는 것이 자세한 면담 또는 신경심리검사를 통해 확인되고, 인지 저하의 경과가 점진적 악화를 보여야 하고 다른 원인의 증거가 없어야 한다.

NINCDS-ADRDA 진단기준

NINCDS-ADRDA 진단기준은 1984년 발표된 이후,⁵⁾ 32년간 신뢰할 만한 진단기준으로서 여러 임상시험 및 연구에 사용되어 왔다. 이를 바탕으로 몇 차례의 개정 과정을 거쳐 2011년에 National Institute on Aging(NIA)과 Alzheimer's Association의 지원 하에 최신 개정판을 내게 되었다.²⁾ NINCDS-ADRDA work group에서는 우선적으로 모든 가능한 원인 질환에 의한 치매에 대해 정의(Table 4)한 후 이를 바탕으로 다시 1) probable AD dementia(Table 5), 2) possible AD dementia, 그리고 3) probable 또는 possible AD dementia with evidence of the AD pathophysiological process로 분류할 것을 제안하였다. 또한, probable과 possible AD dementia 진단기준은 임상상황에서 probable 또는 possible AD dementia with evidence of the AD pathophysiological process 진단기준은 연구목적으로 쓰여질 것을 제안하였다.²⁾ NINCDS-ADRDA의 치매에 대한 진단기준은 DSM-5의 major neurocognitive disorder 진단기준과 유사하게 1) 새로운 정보를 습득하고 기억하는 능력의 장애, 2) 추론 및 판단 능력과 복잡한 과제들을 처리하는 능력의 장애, 3) 시공간 능력의 장애, 4) 언어 기능의 장애, 그리고 5) 성격, 행동 또는

Table 3. DSM-5 Diagnostic Criteria for Major or Mild Neurocognitive Disorder due to Alzheimer's disease

Major or Mild Neurocognitive Disorder due to Alzheimer's disease
A. The criteria are met for major or mild neurocognitive disorder.
B. There is insidious onset and gradual progression of impairment in one or more cognitive domains (for major neurocognitive disorder, at least two domains must be impaired).
C. Criteria are met for either probable or possible Alzheimer's disease as follows : For major neurocognitive disorder : Probable Alzheimer's disease is diagnosed if either of the following is present ; otherwise, possible Alzheimer's disease should be diagnosed. 1. Evidence of a causative Alzheimer's disease genetic mutation from family history or genetic testing. 2. All three of the following are present : a. Clear evidence of decline in memory and learning and at least one other cognitive domain (based on detailed history or serial neuropsychological testing). b. Steadily progressive, gradual decline in cognition, without extended plateaus. c. No evidence of mixed etiology (i.e., absence of other neurodegenerative or cerebrovascular disease, or another neurological, mental, or systemic disease or condition likely contributing to cognitive decline). For mild neurocognitive disorder : Probable Alzheimer's disease is diagnosed if there is evidence of a causative Alzheimer's disease genetic mutation from either generic testing or family history. Possible Alzheimer's disease is diagnosed if there is no evidence of a causative Alzheimer's disease genetic mutation from either genetic testing or family history, and all three of the following are present : 1. Clear evidence of decline in memory and learning. 2. Steadily progressive, gradual decline in cognition, without extended plateaus. 3. No evidence of mixed etiology (i.e., absence of other neurodegenerative or cerebrovascular disease, or another neurological or systemic disease or condition likely contributing to cognitive decline).
D. The disturbance is not better explained by cerebrovascular disease, another neurodegenerative disease, the effects of a substance, or another mental, neurological, or systemic disorder.

태도의 장애 중 2가지 이상에 해당할 것을 요구하고 있다.²⁾ DSM-5 진단기준과의 차이점은 성격, 행동 및 태도의 장애를 언급한 것인데 이는 알츠하이머병 이외의 다른 치매 원인에 대한 진단 신뢰도를 높이기 위한 것으로 생각된다. NINCDS-

ADRDA의 probable AD dementia 진단기준의 가장 큰 특징은 알츠하이머병의 초기 및 주요 인지 저하를 정의하는 데 있어 기억장애뿐만 아니라 비 기억장애(언어, 시공간 능력, 집행 능력 등의 장애)도 인정하고 있는 점이다. 또한 1) 연속적

Table 4. NINCDS-ADRDA diagnostic criteria for all-cause dementia

Criteria for all-cause dementia : core clinical criteria
1. Interfere with the ability to function at work or at usual activities ; and
2. Represent a decline from previous levels of functioning and performing ; and
3. Are not explained by delirium or major psychiatric disorder ;
4. Cognitive impairment is detected and diagnosed through a combination of (1) history-taking from the patient and a knowledgeable informant and (2) an objective cognitive assessment, either a "bedside" mental status examination or neuropsychological testing. Neuropsychological testing should be performed when the routine history and bedside mental status examination cannot provide a confident diagnosis.
5. The cognitive or behavioral impairment involves a minimum of two of the following domains :
a. Impaired ability to acquire and remember new information—symptoms include : repetitive questions or conversations, misplacing personal belongings, forgetting events or appointments, getting lost on a familiar route.
b. Impaired reasoning and handling of complex tasks, poor judgment—symptoms include: poor understanding of safety risks, inability to manage finances, poor decision-making ability, inability to plan complex or sequential activities.
c. Impaired visuospatial abilities—symptoms include : inability to recognize faces or common objects or to find objects in direct view despite good acuity, inability to operate simple implements, or orient clothing to the body.
d. Impaired language functions (speaking, reading, writing)—symptoms include : difficulty thinking of common words while speaking, hesitations : speech, spelling, and writing errors.
e. Changes in personality, behavior, or comporment—symptoms include : uncharacteristic mood fluctuations such as agitation, impaired motivation, initiative, apathy, loss of drive, social withdrawal, decreased interest in previous activities, loss of empathy, compulsive or obsessive behaviors, socially unacceptable behaviors.
NINCDS-ADRDA : the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

Table 5. NINCDS-ADRDA diagnostic criteria for probable AD dementia

Probable AD dementia : core clinical criteria
Meets criteria for dementia described earlier in the text, and in addition, has the following characteristics :
A. Insidious onset. Symptoms have a gradual onset over months to years, not sudden over hours or days ;
B. Clear-cut history of worsening of cognition by report or observation : and
C. The initial and most prominent cognitive deficits are evident on history and examination in one of the following categories.
a. Amnesic presentation : it is the most common syndromic presentation of AD dementia. The deficits should include impairment in learning and recall of recently learned information. There should also be evidence of cognitive dysfunction in at least one other cognitive domain, as defined earlier in the text.
b. Nonamnesic presentations :
– Language presentation : the most prominent deficits are in word-finding, but deficits in other cognitive domains should be present.
– Visuospatial presentation : the most prominent deficits are in spatial cognition, including object agnosia, impaired face recognition, simultanagnosia, and alexia. Deficits in other cognitive domains should be present.
– Executive dysfunction : the most prominent deficits are impaired reasoning, judgment, and problem solving. Deficits in other cognitive domains should be present.
D. The diagnosis of probable AD dementia should not be applied when there is evidence of a) substantial concomitant cerebrovascular disease, defined by a history of a stroke temporally related to the onset or worsening of cognitive impairment ; or the presence of multiple or extensive infarcts or severe white matter hyperintensity burden ; or b) core features of dementia with Lewy bodies other than dementia itself ; or c) prominent features of behavioral variant frontotemporal dementia ; or d) prominent features of semantic variant primary progressive aphasia or non-fluent/agrammatic variant primary progressive aphasia ; or e) evidence for another concurrent, active neurological disease, or a non-neurological medical comorbidity or use of medication that could have a substantial effect on cognition.
NINCDS-ADRDA : the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, AD : Alzheimer's disease

인 정보제공자의 정보 또는 신경심리검사를 통해 기록될 만한 인지 저하(documented decline)를 보일 경우, 그리고 2) 유전적 변이(APP, PSEN1 또는 PSEN2)의 증거가 있을 때, probable AD dementia의 확실성이 높아지는 것으로 정의하였다. 그러나 apolipoprotein E gene은 확실성의 증거로는 불충분한 것으로 언급하였다.²⁾ Possible AD는 1) 인지장애의 급성 발병, 불충분한 병력, 인지 저하를 시사하는 객관적 신경인지검사의 부재 등과 같이 비특이적 경과를 보이는 경우, 그리고 2) 뇌혈관질환이 동반되거나 루이체 치매의 양상을 보이는 경우, 다른 신경학적 질환이나 비 신경학적 질환 그리고 약물에 의한 원인의 증거가 있는 경우 등 복합 원인을 시사하는 경우로 정의하였다.²⁾ Probable AD dementia with evidence of the AD pathophysiological process 진단기준은 2개의 카테고리로 나누어 제시하였는데 첫 번째는 brain amyloid-beta(이하 Aβ) protein 침착의 증거들[낮은 cerebrospinal fluid(이하 CSF) Aβ42 그리고 PET amyloid imaging 양성], 두 번째, 신경 퇴화 또는 손상의 증거들-1) CSF tau, 그리고 total tau와 phosphorylated tau(p-tau)의 증가, 2) ¹⁸Ffluorodeoxyglucose(FDG) PET 검사상 temporo-parietal cortex에서 uptake의 감소, 3) Brain MRI상 medial, basal, lateral temporal lobe, 그리고 medial parietal cortex의 위축-로 정의하였다.²⁾

약물적 개입의 최신 동향

알츠하이머병은 콜린성 신경세포수가 줄어들며 인지기능 저하를 보이는 만성 퇴행성 뇌질환이다. 최근 뇌영상 연구결과에 의하면 뇌내, 특히 기억과 학습과 관련된 영역의 콜린아세틸전이효소(choline acetyl transferase)의 활성도 역시 감소되어 있어⁶⁷⁾ 콜린성 기능장애가 알츠하이머병의 인지기능 저하와 관련이 있다. 이런 콜린성 신경계의 기능장애는 알츠하이머병의 원인이라기보다 결과로서 그 자세한 병태생리는 분명하지 않지만 알츠하이머병의 치료제로 US Food and Drug Administration(이하 FDA) 승인을 받은 아세틸콜린분해효소 억제제의 작용 근거가 된다.

알츠하이머병에서는 콜린계의 퇴행성 변화뿐만 아니라 대내피질과 해마의 N-methyl-D-aspartate(이하 NMDA)와 α-amino-3hydroxy-5-methyl-4-isoxanzolepropionic acid 수용체의 이상으로 인한 글루타민계 신경의 소실도 보인다.⁸⁹⁾ 남아 있는 글루타민 신경세포의 과활성은 후시냅스 신경세포막의 탈분극(depolarization)을 더 자주 일으키게 되어 NMDA 수용체에 의한 신경전달체계 기능 이상 및 그로 인한 세포독성 및 인지기능 저하를 초래한다. Memantine은 NMDA 수용체 길항제로 FDA 승인을 받았으며 글루타메이트에 의한

Table 6. Current FDA-approved medications for the treatment of AD

	Mechanism of action	Recommended dose	Indication
Donepezil	Specific, noncompetitive reversible inhibitor of AChE, mainly CNS active	5-23 mg once daily	Mild, moderate and severe AD
Rivastigmine	Brain-selective, carbamate-type "pseudo"-irreversible inhibitor of AChE and BuChE	Oral : 1.5-6 mg BID ; Patch 4.6 or 13.3 mg/24 h	Oral : mild to moderate AD ; Patch : mild, moderate and severe* AD
Galantamine	Potent, competitive and reversible inhibitor of AChE : enhances the action of acetylcholine on nicotinic receptors	IR : 4 or 12 mg BID ; ER : 8-24 mg once daily	Mild to moderate AD
Memantine	Noncompetitive NMDA receptor antagonist	IR : 5 or 10 mg BID ; ER : 7-28 mg once daily	Moderate to severe AD
Memantine ER+donepezil	Noncompetitive NMDA receptor antagonist, uncompetitive reversible inhibitor of AChE, mainly CNS	14 or 28 mg memantine ER once daily/10 mg donepezil once daily	Moderate to severe AD patients stabilized on memantine hydrochloride and donepezil hydrochloride

* : Approved in 2013 for the additional indication of the treatment of severe dementia of the AD by FDA. AChE : acetylcholinesterase, AD : Alzheimer's disease, BuChE : butyrylcholinesterase, CNS : central nervous system, ER : extended release, FDA : US Food and Drug Administration, IR : immediate release, NMDA : N-methyl-D-aspartate

세포독성을 줄여 줄 수 있는 것으로 보인다.

현재까지 알츠하이머병 치료약물로 FDA 승인을 받아 처방되고 있는 약물은 아세틸콜린분해효소 억제제인 donepezil, rivastigmine, galantamine과 NMDA 수용체 길항제인 memantine이다(Table 6). Tacrine는 1993년 아세틸콜린분해효소 억제제로 가정 먼저 개발되었으나 간독성 문제로 2013년 이후로 시장에서 퇴출되었다. 이런 약물들은 상당 기간 알츠하이머병 치료에 사용되어 왔으나 약물치료를 시작하고 중단할 시점과 어느 정도의 약물치료 효과를 기대할 것인지에 대한 명확한 기준은 없는 실정이며 최대 권장 용량의 약물을 투여하고도 환자의 증상이 지속적으로 악화되거나 말기에 이르는 경우 환자와 가족과 상의하여 약물 중단을 고려할 수 있다.

Donepezil

1996년 5~10 mg의 용량으로 경도 및 중등도의 알츠하이머병의 치료에 승인을 받아 사용되다가 최근 고용량 및 중증의 알츠하이머병에서의 효과성에 대한 연구 결과를 바탕으로 치료 적응증이 확장되었다. Winblad 등¹⁰⁾은 장기요양 시설에 입소 중인 중증의 알츠하이머병을 대상으로 실시한 이중맹검 위약대조군 연구(double-blind, parallel-group placebo-controlled study)에서 donepezil이 인지기능을 호전시키고 환자의 일상생활 기능을 유지시킨다고 보고하였으며 이 연구를 근거로 2006년 donepezil은 추가적으로 중증의 알츠하이머병에도 승인을 받게 되었다.

Farlow 등¹¹⁾은 donepezil 10 mg을 복용 중인 중등도에서 중증 알츠하이머병 환자를 대상으로 donepezil 23 mg으로 증량했을 경우 효과와 안정성에 대한 연구를 수행하였으며 Severe Impairment Battery(SIB)로 측정된 인지기능과 환자의 전반적인 기능(Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input, CIBIC-Plus)으로 약물 효과를 확인하였다. 저자들은 24주 후 인지기능을 측정하였을 때 memantine의 병용여부와 관계 없이 10 mg 복용군보다 23 mg 복용군에서 통계적으로 유의한 이득이 있었으며 부작용은 memantine을 병용하는 23 mg군이 병용하지 않은 23 mg 복용군이나 10 mg 복용군에 비해 다소 높은 빈도를 보였다고 보고하였다. 가장 흔한 부작용은 오심(donepezil 23 mg : 11.8% ; donepezil 10 mg : 3.4%), 구토(donepezil 23 mg : 9.2% ; donepezil 10 mg : 2.5%), 설사(donepezil 23 mg : 8.3% ; donepezil 10 mg : 5.3%)였으며 복용 중단의 가장 큰 원인은 구토 증상이었다.¹²⁾ Donepezil 저용량으로 기대한 효과를 얻지 못하거나 약물치료 초기 효과가 지속되지 않는 경우 부작용의 발현을 유의하며 고용량으로 증량을 고

려할 수 있다.

Rivastigmine

Rivastigmine은 2000년 미국 FDA에서 경도 및 중등도의 알츠하이머병에 치료 적응을 받았으며 그 효과는 donepezil과 비슷하다. Rivastigmine은 아세틸콜린분해효소뿐만 아니라 부티릴콜린분해효소를 동시에 억제하며 해마와 대뇌 신피질에만 선택적으로 작용하는 것으로 알려져 있다(Table 1). 2007년에 패치 제제도 추가적인 승인을 받았으며 이전 tablet 제제에 비해 적은 부작용을 보였다. 2013년 미국에서는 중증의 알츠하이머병 치료에 추가적인 승인을 받았으나 우리나라에서는 아직 경도 및 중등도의 알츠하이머병 치료에만 인정을 받은 상태이다.

중증의 알츠하이머병 환자를 대상으로 13.3 mg/24 h와 4.6 mg/24 h 패치 제제의 효과와 안정성을 검증한 24주 무작위 이중맹검 위약대조군 연구에서 13.3 mg/24 h 패치 제제가 인지기능과 일상생활 기능에서 4.6 mg/24 h 패치 제제보다 좀 더 효과적이었다고 보고하였다.¹³⁾ 부작용은 고용량의 패치 제제를 사용한 군에서 좀 더 높은 빈도를 보이는 경향이 있었다. 패치 제제를 쓴 환자의 약 25%가 피부자극 증상을 경험하였으며 흔한 위장관계 부작용은 donepezil과 마찬가지로 오심(13.3 mg/24 h : 6.2% ; 4.6 mg/24 h : 2.5%), 구토(13.3 mg/24 h : 7.0% ; 4.6 mg/24 h : 2.8%), 설사(13.3 mg/24 h : 6.5% ; 4.6 mg/24 h : 5.3%)로 나타났다. 저자들은 부작용의 위험성과 인지기능 및 일상생활개선의 효과를 둘 다 고려하였을 때 중증의 알츠하이머병 환자의 치료에 고용량의 패치 제제가 유용하다고 제안하였다.¹³⁾

Galantamine

2001년 galantamine tablet 제제가 경도 및 중등도의 알츠하이머병의 치료에 승인을 받았으며 2006년도에는 서방형 제제(extended-release formulation)를 추가적으로 승인을 받았다. Galantamine은 아세틸콜린분해효소 억제제의 효과뿐만 아니라 전시냅스(presynapse)의 nicotine 수용체를 자극하여 allosteric modulation 기능도 가졌다고 보고되고 있다. 인지기능에 대한 효과는 donepezil, rivastigmine과 비슷하다고 보고되고 있다.

2009년 Burns 등¹⁴⁾은 중증 알츠하이머병 환자를 대상으로 galantamine의 효과에 대한 무작위 이중맹검 위약 대조군 연구를 실시하였는데 이 연구에서는 이전에 복용 중인 아세틸콜린분해효소 억제제나 memantine을 3개월간 중단한 후 약물과 위약을 무작위 배정하였으며 24주 후 인지기능과 일상생활 기능을 평가하였다. Galantamine이 위약에 비해 인

지기능 개선은 통계적으로 유의하였으나 일상생활 기능은 유의한 차이가 없었으며 부작용 역시 두 군의 차이가 없었다. 저자들은 galantamine이 중증의 알츠하이머병 환자에서 유용하다고 주장하였으나 현재까지 미국과 우리나라 모두 경도 및 중증도의 알츠하이머병 환자의 치료에만 승인을 받은 상태이다.

Memantine

2003년 memantine은 중등도 및 중증의 알츠하이머병의 치료에 적응을 받았으며 2010년에는 하루 한 번 복용이 가능한 서방형 제제(Nameda XR[®], Forest Pharmaceutica, Inc., St. Louis, MO, USA)가 미국 FDA 승인을 받았다. 하루 한 번 복용하는 memantine 28 mg 서방형 제제는 아세틸콜린 분해효소 억제제를 복용 중인 중등도 및 중증의 알츠하이머병 환자의 인지기능 및 일상생활 기능에 효과적이며 흔한 부작용은 두통(5.6%), 설사(5.0%), 어지럼증(4.7%)으로 보고되었다.¹⁵⁾ Memantine과 아세틸콜린분해효소 억제제를 병용할 경우 단독요법보다 인지기능 및 일상생활 기능에서 더 나은 결과를 보인다는 연구가 있으나¹⁶⁾ 다른 연구에서는 일관된 결과를 보이지 않았다.¹⁷⁾ 최근에는 중등도 및 중증의 알츠하이머병 환자를 대상으로 donepezil 유지, memantine 변경, donepezil과 memantine 병용투여의 효과를 비교하기 위해 52주 무작위 배정 이중맹검 위약대조군 연구가 수행되었다(Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease, DOMINO-AD).¹⁸⁾ Donepezil 유지군과 memantine 변경군은 위약에 비해 인지기능 및 일상생활 기능에 있어 통계적으로 유의한 효과가 있었으나 memantine과 donepezil 병용투여는 donepezil 단독요법에 비해 유의한 차이를 보이지 않았다. 따라서 중등도 이상의 알츠하이머병 환자를 대상으로 한 아세틸콜린분해효소 억제제와 memantine 병용투여의 효과에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다. 우리나라에서는 2014년부터 donepezil과 memantine을 병용투여할 경우 두 약제 모두 보험적용이 가능한 것으로 인정되었다. 2014년 memantine 서방형과 donepezil 10 mg의 복합형 제제(Namzaric[®], Adamas Pharmaceuticals, Inc., Emerville, CA, USA)가 미국에서 FDA 승인을 받고 시판되기 시작하였으나 복합형 제제 역시 아직 우리나라에서는 시판되지 않고 있다.

임상시험 중인 약물

최근 분자생물학의 발달 및 알츠하이머병의 발병기전에 대한 이해가 진전되면서 그 발병기전에 기반하여 알츠하이머병을 예방하거나 병의 경과를 바꿀 수 있는 치료제가 개발되고 있으며 주로 아밀로이드베타(Aβ)에 대한 능동 및 수동면

역치료, γ -secretase와 β -secretase inhibitors, 타우 단백질(tau protein)에 대한 면역치료를 많은 관심이 집중되고 있다.

그동안 경도 및 중증도의 알츠하이머병 환자를 대상으로 Aβ를 타깃으로 한 대규모 3상 연구가 상당수 진행되었으나 그 결과는 다소 실망적이다.¹⁹⁾ 이런 부정적인 결과는 늦은 치료시작 시점, 진단에서 아밀로이드 생체표지자(amyloid biomarker)의 사용 여부, 진단의 부정확성 등과 관련이 있을 것으로 보이며 이는 알츠하이머병의 기본적인 병리생태 및 병리생태를 잘 반영할 수 있는 생체표지자 및 진단기법 개발을 위한 추가적인 연구가 필요함을 시사한다. 하지만 긍정적인 결과는 solanezumab이 경도 및 중등도 알츠하이머병 환자를 대상으로 한 3상 연구의 일차 분석에서는 효과가 검증되지 않았으나 경도 알츠하이머병 환자만을 대상으로 한 이차 분석결과 인지기능 저하에 대한 효과가 있는 것으로 밝혀져²⁰⁾ 추가적인 임상연구가 진행 중이다. 또한 aducanumab의 임상 시험 phase 1b단계 중간분석에서 용량의존적으로 amyloid uptake와 인지 및 전반적 기능의 감퇴속도를 느리게 한다는 것이 밝혀지면서 초기 알츠하이머병 환자를 대상으로 3상 연구가 진행되고 있다. 아밀로이드를 타깃으로 하는 면역요법이 생성된 Aβ를 줄이는 전략이라면 Aβ 생성에 작용하는 β -secretase를 억제하는 것은 알츠하이머병의 치료뿐만 아니라 예방도 가능한 전략이며 β -secretase 억제제가 2상 및 3상 연구 중에 있다.

최근에는 알츠하이머병의 새로운 약물 치료 타깃으로 타우 단백질(tau protein)에 대한 관심이 높아지고 있다. 타우 단백질은 신경세포 골격을 유지하는 데 필요한 microtubule을 이루는 단백질 중 하나이다. 알츠하이머병에서는 타우 단백질이 과인산화(hyperphosphorylation)되고 그로 인해 microtubule과 친화성이 떨어져 신경세포 내에서 해리된다. 해리된 과인산화 타우 단백질(hyperphosphorylated tau protein)은 신경세포 내에서 응집되어 neurofibrillary tangles를 형성하게 되면서 신경세포 독성을 야기한다. 타우 단백질에 대한 능동면역치료²¹⁾와 수동면역치료²²⁾²³⁾의 효과성에 대한 연구 결과가 2007년과 2010년에 처음으로 보고된 후 타우 단백질을 타깃으로 하는 많은 약물들이 개발되고 있고 임상 시험 중에 있다.

비약물적 개입의 최신 동향

운동 및 신체 활동

운동 및 신체 활동은 심혈관계를 통한 간접적인 기전과 신경가소성에 직접적인 영향을 주는 기전을 통해 신경보호 효과를 얻게 된다.²⁴⁾²⁵⁾ 치매 환자를 대상으로 운동이 미치는 인

지기능에 관한 연구는 연구방법이 매우 다양하며 일차 효과 측정치도 다양하게 디자인되어 있어 연구 결과를 직접적으로 비교하는 것은 어려운 현실이다. 최근 무작위 배정연구(randomized controlled trial)의 메타분석 결과를 보면 운동은 알츠하이머병 환자에서 전반적인 인지감퇴의 속도를 느리게 하는 효과가 있다고 보고하였다.²⁶⁾ 운동과 지역사회 활동을 병행할 경우 경도 및 중등도의 치매 환자의 인지기능감을 완화시키고 삶의 질을 향상시켰다는 보고가 있다.²⁷⁾

인지적 개입

인지훈련(cognitive training)은 단기 기억 또는 집중력 같은 특정 인지 영역을 향상시키기 위해 디자인된 훈련을 말하며 인지자극치료(cognitive stimulation therapy, CST)는 현실 감각훈련(reality orientation)을 통해 현재 장소와 시간에 대한 감각훈련을 통해 인지활동과 사회기능을 자극하고 증진시키는 치료를 말한다. 최근 11개의 인지훈련에 관한 무작위 대조연구들의 Cochrane review 결과 치매 환자를 대상으로 한 인지훈련은 긍정적인 효과를 확인할 수 없었으나²⁴⁾ 인지자극치료의 Cochrane review 결과는 치매 환자의 인지 기능 삶의 질, 사회관계 기술에 유의한 긍정적 효과가 있다고 보고하였다.²⁸⁾ 영국에서는 NICE 가이드라인을 통해 알츠하이머병의 심리 치료 중 인지자극치료를 유일하게 추천하고 있다.²⁹⁾

사회적 유대관계

사회적 관계 없이 혼자 사는 사람은 치매의 위험률이 높다고 알려져 있으나³⁰⁾ 이런 사회적 유대관계가 알츠하이머병의 예후에 미치는 영향에 대한 연구는 거의 없다. 치매 환자를 대상으로 사회, 심리, 신체, 환경적 영역에서 필요한 것 중 충족되지 않는 것(unmet needs)을 조사한 결과 낮 활동(day-time activities) 다음으로 친구관계가 두 번째로 높은 빈도로 보고되었다.³¹⁾ 초기 알츠하이머병 환자에게 지지그룹을 만들어주면 환자의 삶의 질, 우울 증상 및 문제행동을 줄일 수 있으며³²⁾ 요양시설에 입소해 있는 치매 환자를 대상으로 적절한 사회적 유대관계를 유지하게 도와줌으로써 불안증상을 줄일 수 있다.³³⁾ 사회적 유대관계가 알츠하이머병 환자에게 미치는 영향에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

결론

인간의 기대수명이 늘어나면서 노년기 치매의 대부분을 차지하고 있는 알츠하이머병으로 인한 사회, 경제적 부담은 급격히 증가하고 있다. 알츠하이머병 초기에 진단을 하고 적절

한 치료가 이루어진다면 환자 및 가족의 삶의 질이나 신체적, 경제적, 정신적 부담도 경감될 수 있을 것이다. 하지만 현재까지 알츠하이머병의 완치방법은 없으며 증상에 따른 대중 요법과 인지기능저하 속도의 완화에 치료중점을 두고 있다. 약물치료를 시작하고 첫 6개월에서 12개월 내에 나타나는 치료 효과의 정도는 개인마다 다양하다. 최근 알츠하이머병의 발병기전에 기반한 많은 약물 후보군이 연구되고 있으며 새로운 약물개발을 위해 많은 제약회사들이 임상시험을 시도하고 있다. 현재까지는 콜린계와 NMDA 수용체에 작용하는 약물을 일차 치료제로 고려할 수밖에 없으나 멀지 않은 미래에 다양한 기전의 약물을 사용할 수 있을 것으로 기대한다.

중심 단어: DSM-5·NINCDS-ADRDA·콜린에스테라제 억제제·질병변경치료·비약물적 중재.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) **American Psychiatric Association.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association;2013.
- 2) **McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al.** The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:263-269.
- 3) **Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al.** The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:270-279.
- 4) **Kwon JS, Kim J, Namkoong K, Bahk W, Shin M, Yu B, et al.** Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition. Seoul: Hakjisa;2015.
- 5) **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 Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
- 6) **Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, Ivancov LS, Lopresti B, Davis JG, et al.** Cognitive correlates of alterations in acetylcholinesterase in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2005;380:127-132.
- 7) **Herholz K, Carter SF, Jones M.** Positron emission tomography imaging in dementia. *Br J Radiol* 2007;80 Spec No 2:S160-S167.
- 8) **Morrison JH, Hof PR.** Life and death of neurons in the aging brain. *Science* 1997;278:412-419.
- 9) **Wakabayashi K, Narisawa-Saito M, Iwakura Y, Arai T, Ikeda K, Takahashi H, et al.** Phenotypic down-regulation of glutamate receptor subunit GluR1 in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1999; 20:287-295.
- 10) **Winblad B, Kilander L, Eriksson S, Minthon L, Båtsman S, Wetterholm AL, et al.** Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet* 2006;367:1057-1065.
- 11) **Farlow MR, Salloway S, Tariot PN, Yardley J, Moline ML, Wang Q,**

- et al.** Effectiveness and tolerability of high-dose (23 mg/d) versus standard-dose (10 mg/d) donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease: a 24-week, randomized, double-blind study. *Clin Ther* 2010;32:1234-1251.
- 12) **Farlow M, Veloso F, Moline M, Yardley J, Brand-Schieber E, Bibbiani F, et al.** Safety and tolerability of donepezil 23 mg in moderate to severe Alzheimer's disease. *BMC Neurol* 2011;11:57.
 - 13) **Farlow MR, Grossberg GT, Sadowsky CH, Meng X, Somogyi M.** A 24-week, randomized, controlled trial of rivastigmine patch 13.3 mg/24 h versus 4.6 mg/24 h in severe Alzheimer's dementia. *CNS Neurosci Ther* 2013;19:745-752.
 - 14) **Burns A, Bernabei R, Bullock R, Cruz Jentoft AJ, Frölich L, Hock C, et al.** Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Neurol* 2009;8:39-47.
 - 15) **Grossberg GT, Manes F, Allegri RF, Gutiérrez-Robledo LM, Gloger S, Xie L, et al.** The safety, tolerability, and efficacy of once-daily memantine (28 mg): a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease taking cholinesterase inhibitors. *CNS Drugs* 2013;27:469-478.
 - 16) **Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I, et al.** Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:317-324.
 - 17) **Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT; Memantine MEM-MD-12 Study Group.** Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res* 2008;5:83-89.
 - 18) **Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al.** Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;366:893-903.
 - 19) **Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, et al.** Alzheimer's disease. *Lancet* 23 2016 Feb [Epub ahead of print]. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01124-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01124-1).
 - 20) **Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al.** Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014;370:311-321.
 - 21) **Asuni AA, Boutajangout A, Quartermain D, Sigurdsson EM.** Immunotherapy targeting pathological tau conformers in a tangle mouse model reduces brain pathology with associated functional improvements. *J Neurosci* 2007;27:9115-9129.
 - 22) **Boutajangout A, Ingadottir J, Davies P, Sigurdsson EM.** Passive immunization targeting pathological phospho-tau protein in a mouse model reduces functional decline and clears tau aggregates from the brain. *J Neurochem* 2011;118:658-667.
 - 23) **Boutajangout A, Quartermain D, Sigurdsson EM.** Immunotherapy targeting pathological tau prevents cognitive decline in a new tangle mouse model. *J Neurosci* 2010;30:16559-16566.
 - 24) **Beason-Held LL, Moghekar A, Zonderman AB, Kraut MA, Resnick SM.** Longitudinal changes in cerebral blood flow in the older hypertensive brain. *Stroke* 2007;38:1766-1773.
 - 25) **Kirk-Sanchez NJ, McGough EL.** Physical exercise and cognitive performance in the elderly: current perspectives. *Clin Interv Aging* 2014;9:51-62.
 - 26) **Farina N, Rusted J, Tabet N.** The effect of exercise interventions on cognitive outcome in Alzheimer's disease: a systematic review. *Int Psychogeriatr* 2014;26:9-18.
 - 27) **Arkin S.** Language-enriched exercise plus socialization slows cognitive decline in Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2007;22:62-77.
 - 28) **Aguirre E, Woods RT, Spector A, Orrell M.** Cognitive stimulation for dementia: a systematic review of the evidence of effectiveness from randomised controlled trials. *Ageing Res Rev* 2013;12:253-262.
 - 29) **NICE.** Dementia: supporting people with dementia and their carers in health and social care [Internet]. UK: NICE; 2006 [updated 2016 May]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg42>.
 - 30) **Fratiglioni L, Wang HX, Ericsson K, Maytan M, Winblad B.** Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet* 2000;355:1315-1319.
 - 31) **Miranda-Castillo C, Woods B, Galboda K, Oomman S, Olojugba C, Orrell M.** Unmet needs, quality of life and support networks of people with dementia living at home. *Health Qual Life Outcomes* 2010; 8:132.
 - 32) **Logsdon RG, McCurry SM, Teri L.** Evidence-Based Interventions to Improve Quality of Life for Individuals with Dementia. *Alzheimers Care Today* 2007;8:309-318.
 - 33) **Cohen-Mansfield J, Werner P.** Management of verbally disruptive behaviors in nursing home residents. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997;52:M369-M377.