

치매의 약물치료의 실제

인제의대 상계백병원

이 동 우

치매란 ?

- DSM-IV : 신체질환의 직접적인 생리적 효과, 물질의 지속적 효과, 또는 다양한 뇌질환으로 인해 초래된 복합적인 인지결손(기억력장애를 반드시 포함)으로 인해 기능상태의 저하가 초래된 경우
- 인지기능의 후천적 저하로 인하여 일상생활에 장애를 초래하는 임상 증후군.

알쯔하이머형 치매의 진단 기준

- A. 복합적인 인지 결손이 다음의 두 가지 양상으로 나타난다.
- (1) 기억 장애 (새로운 정보에 대한 학습 장애 또는 병전에 학습한 정보의 회상 능력의 장애)
 - (2) 다음의 인지 장애 가운데 1개(또는 그 이상):
 - (a) 실어증(언어 장애)
 - (b) 실행증(운동 기능은 정상이지만, 운동 활동의 수행에 장애)
 - (c) 실인증(감각 기능은 정상이지만, 물체를 인지/감별하지 못함)
 - (d) 집행 기능의 장애(즉, 계획, 조정, 유지, 추상적 사고 능력)
- B. 진단기준 A1과 A2의 인지 장애가 사회적 또는 직업적 기능에 있어서 심각한 장애를 일으켜야 하고, 병전의 기능 수준보다 상당히 감퇴되어 있음을 나타낸다.
- C. 경과를 서서히 발병하고 지속적인 인지 감퇴를 보이는 특징이 있다.

D. 진단 기준 A1과 A2의 인지 장애가 다음 가운데 어떤 경우로 인한 것도 아니어야 한다.

(1) 점진적인 기억과 인지 장애를 일으키는 다른 중추신경계 상태 (예: 뇌혈관 질환, 파킨슨병, 헌팅턴 병, 경막하혈종, 정상압 수두증, 뇌종양)

(2) 치매를 일으키는 전신적 상태 (예: 갑상선 기능 저하증, 비타민 B12, 또는 엽산 결핍, 나이아신 결핍, 과칼슘혈증, 신경매독, 인간 면역결핍 바이러스 병)

(3) 물질로 유발된 상태

E. 장애가 섬망의 경과 중에만 나타나지 않는다.

F. 장애가 다른 축 1장애 (예: 주요 우울장애, 정신분열증)에 의해 잘 설명되지 않는다.

혈관성 치매의 진단 기준

- A. 복합적인 인지 결손이 다음의 두가지 양상으로 나타난다.
 - (1) 기억 장애 (새로운 정보에 대한 학습 장애 또는 병전에 학습한 정보의 회상 능력의 장애)
 - (2) 다음의 인지 장애 가운데 1개(또는 그 이상):
 - (a) 실어증(언어 장애)
 - (b) 실행증(운동 기능은 정상이지만, 운동 활동의 수행에 장애)
 - (c) 실인증(감각 기능은 정상이지만, 물체를 인지/감별하지 못함)
 - (d) 집행 기능의 장애(즉, 계획, 조정, 유지, 추상적 사고 능력)
- B. 진단기준 A1과 A2의 인지 장애가 사회적 또는 직업적 기능에 있어서 심각한 장애를 일으켜야 하고, 병전의 기능 수준보다 상당히 감퇴되어 있음을 나타낸다.
- C. 국소적 신경학적 징후와 증상(예: 심부건반사의 항진, 신전 족부반사 반응, 가성구 마비, 보행 장애, 사지의 무력) 또는 장애와 원인적인 연관성이 있다고 판단되는 뇌혈관 질환(예: 피질과 내재된 회백질의 복합형 경색)에 대한 검사의 증거가 있다.
- D. 장애가 섬망의 경과 중에만 나타나지 않는다.

치매의 원인

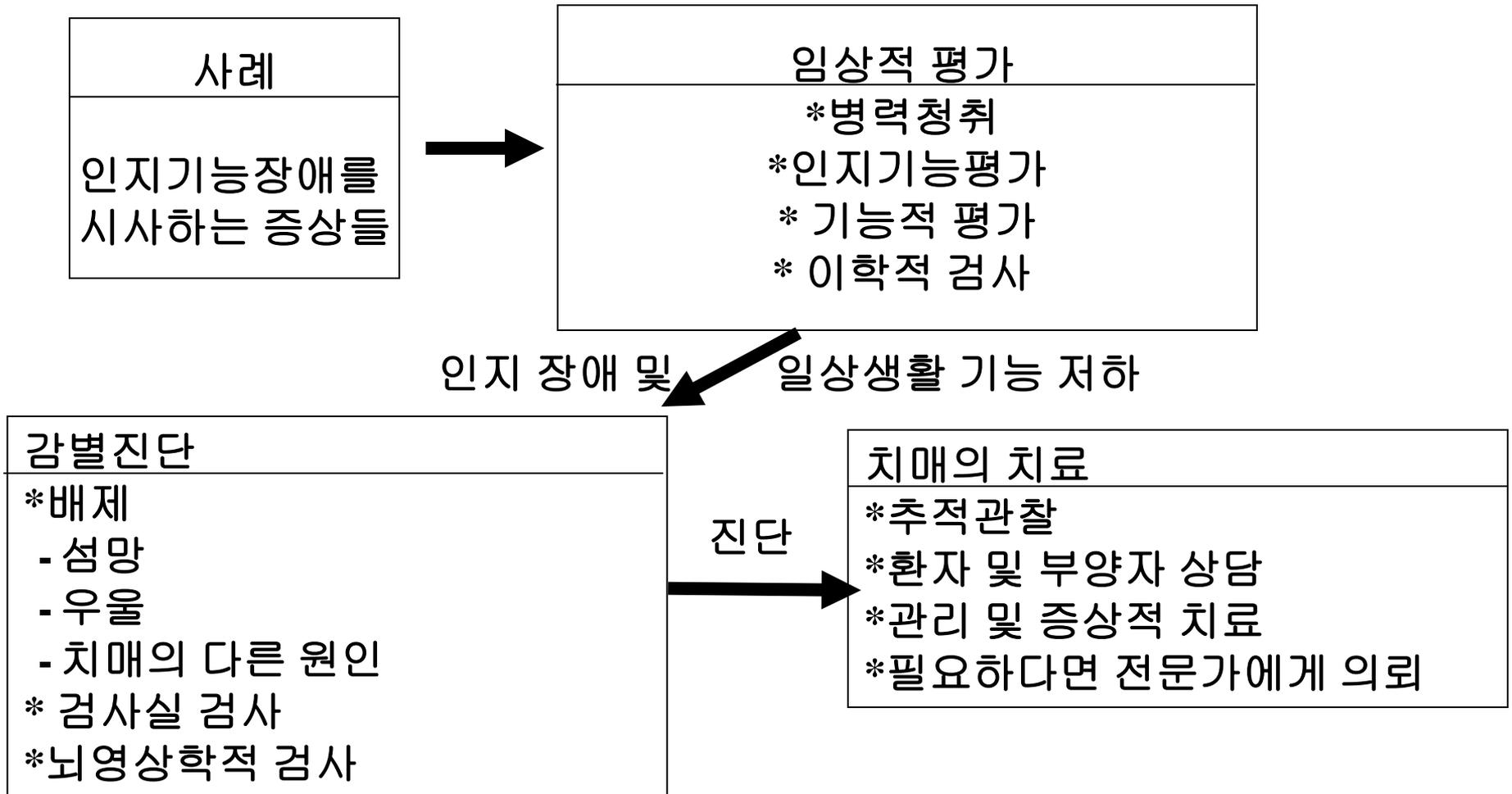
비가역성 치매

- 흔한 원인:
 - 알쯔하이머병(50%)
 - 혈관성 치매(20%)
 - 루이체 치매(10-20%)
- 드문 원인
 - 픽 병(전두엽성 치매)
 - 파킨슨 병

가역성 치매(10-15%)

- 흔한 원인:
 - (우울증)
 - 내분비 장애
 - 대사성 장애
 - 영양 결핍
 - 약물 독성
 - 정상뇌압수두증

치매의 진단과 치료



High index of suspicion is needed!

- Features suggesting dementia
 - forgets appointments, comes on the wrong day
 - repeatedly & unintentionally fails to follow instructions
 - defers to a caregiver ; a family member answers questions directed to patient
 - inattentive to appearance, or inappropriately dressed to weather

치매의 증상 : 인지기능장애

- 기억력 장애
 - 초기 : 최근에 일어난 사건들, 대화내용을 잊어버림.
 - 후기 : 먼 과거 기억의 장애 ; 주소, 인적 사항, 역사적 사건
- 지남력 장애
 - 오늘이 며칠인지(시간) → 여기가 어디인지(장소) → 주위 사람이 누구인지(사람) 모르게 됨
 - * 길을 잃음
- 언어장애
 - 물건 이름을 대지 못하거나 대화 도중 단어를 떠올리지 못함.
- 지각기능장애
- 실행기능장애
 - 초기: 기계, 기구(전화, 세탁기, 전기밥솥)사용의 장애
 - 후기: 옷 입기, 양치질, 수저로 밥 먹기의 장애
- 집행기능장애
 - 계산력장애
 - 이해력, 판단력 장애

치매의 진행단계별 증상

- 초기 치매
 - 최근 사건에 대한 기억력 저하
 - 고도의 도구적 일상생활기능(재산관리 등)장애
- 중기치매
 - 기억력 저하의 진행
 - 행동 및 정신증상 발생
 - 도구적 일상생활능력 저하의 확산
- 후기 치매
 - 먼 과거 기억의 상실
 - 신체적 일상생활기능(옷입기, 대소변가리기)상실

치매의 진단

병력 청취 : 기억력

- 기억력에 문제가 있습니까?
 - 약속을 잘 기억하십니까?
 - 소지품을 둔 곳을 잘 기억하십니까?
 - 최근의 대화내용을 잘 기억하십니까?
 - 최근에 있었던 일을 잘 기억하십니까?
 - 쇼핑거리와 같은 간단한 목록을 잘 기억하십니까?
- 언제부터, 어떻게 (갑작스럽게 / 서서히) 시작했나요?
- 증상이 점점 심해지고 있나요?
 - 계단식으로 ?/ 서서히 지속적으로?
- 증상이 호전되거나 기복이 있나요?

병력 청취 : 그외의 문제

- 지남력 및 시공간능력
 - 시간 감각이 어떻습니까?
 - 오늘이 며칠인지 잘 아십니까?
 - 몇 시인지(하루 중 어느때인지) 잘 아십니까?
 - 길을 찾는 능력은 어떻습니까?
 - 대중교통을 이용해서 먼 곳까지 잘 가십니까?
 - 익숙한 곳에서 길을 잃으신 적이 있습니까?
 - 과거에 쓰시던 도구들을 지금도 잘 사용하십니까?
- 언어 능력
 - 남의 말을 잘 이해하고 자신의 의사표현을 잘 하나요?
 - 대화도중 단어나 물건이름을 떠올리지 못하는 경우가 있습니까?
- 판단력/집행기능
 - 돈 관리나 간단한 업무처리를 잘 하십니까?
(한달 생활비 관리, 은행업무, 공과금 납부)
 - 돈 계산을 잘 하십니까?
 - 어떤 상황이나 설명을 잘 이해하십니까?

간이정신상태검사 MMSE-K

치매의 증상	MMSE-K의 문항
기억력 장애	물건 이름 세가지 → 즉각 회상 및 지연회상
지남력장애	오늘은 년 월 일 요일 계절(시간에 대한 지남력) 여기는 무엇을 하는 곳입니까?(공간에 대한 지남력)
언어기능장애	물건 이름 맞히기 오른손으로 종이를 집어서, 반으로 접어서 무릎 위에 놓기
실행기능장애	5각형 2개를 겹쳐 그리기 오른손으로 종이를 집어서 반으로 접어서
집행기능장애	길에서 남의 주민등록증을 주웠을 때.....? 웃은 왜 빨아서 입습니까?

포괄적 신경인지기능검사

- 다음 영역을 포함하는 포괄적 신경인지기능검사를 시행
 - 기억력
 - 언어기능
 - 실행기능/시공간 기능
 - 지각기능
 - 집행기능
- 널리 쓰이는 도구로 CERAD 신경심리검사, SNSB 신경심리검사 등이 있다.

치매 약물치료의 실제

: Choline Esterase Inhibitor 를 중심으로

Pathogenesis of Alzheimer's ds & Choline Esterase Inhibitor

- Amyloid cascade hypothesis
- Tau phosphorylation
- **Cholinergic hypothesis**

Neurofibrillary tangles and plaques may lead to loss of cholinergic neuronal function and cholinergic deficit in cerebral cortex

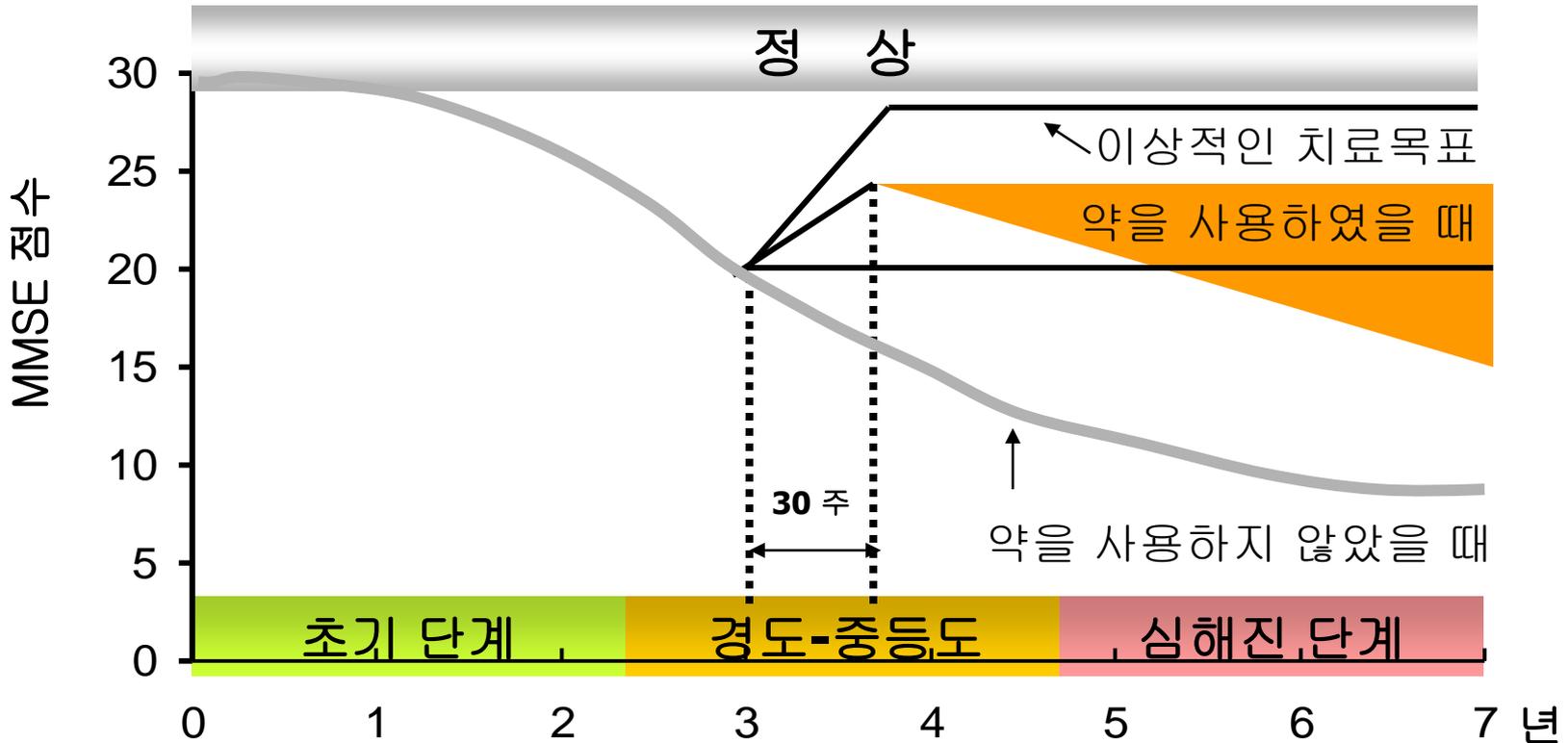
→ Treat AD by increasing cholinergic level with Choline esterase inhibitor

Cholinesterase inhibitors

- FDA : tacrine (1993), donepezil (1997), rivastigmine (2000), galantamine (2001)
- ACh 가설에 근거: 시냅스로 분비된 ACh의 분해를 억제하여 시냅스의 가용 ACh를 증가시킴
- Symptomatic benefit
- AD, VaD, DLB, PDD, mild to severe

치매 조기 치료의 효과

조기 발견, 조기치료가 중요



알츠하이머병의 약물반응 예측 그래프

Choline Esterase Inhibitors

Side Effects

- Nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhea, dizziness
- A/w tx initiation and early dose increase ; often transient
- Should be used with caution in patients with cardiac conduction problems, asthma, COPD, or in patients at risk for GI ulcers

Donepezil (Aricept[®])

- 1996년 미국 FDA로부터 알쯔하이머병 치료제로 공인
- 혈관성 치매 및 **severe AD**에서도 사용 가능
- 경쟁적-비경쟁적 혼합 방식으로 아세틸콜린에스테라아제를 선택적으로 억제
- 경구 투여 후 잘 흡수, 평균 5.2 ± 2.8 시간 내에 최대혈장농도에 도달, 대부분 혈장 단백질과 결합, 주로 간에서 대사
- 반감기가 50-72시간: 하루 한번 투여
- 투여 용량: 하루 5mg으로 시작하여 4 주 후 최고 하루 10mg 까지 증량
- 인지기능 개선 효과는 용량-의존적
- **GI trouble** 에의 대처 : 식사와 함께 복용하거나 일시적으로 감량하였다가 다시 증량

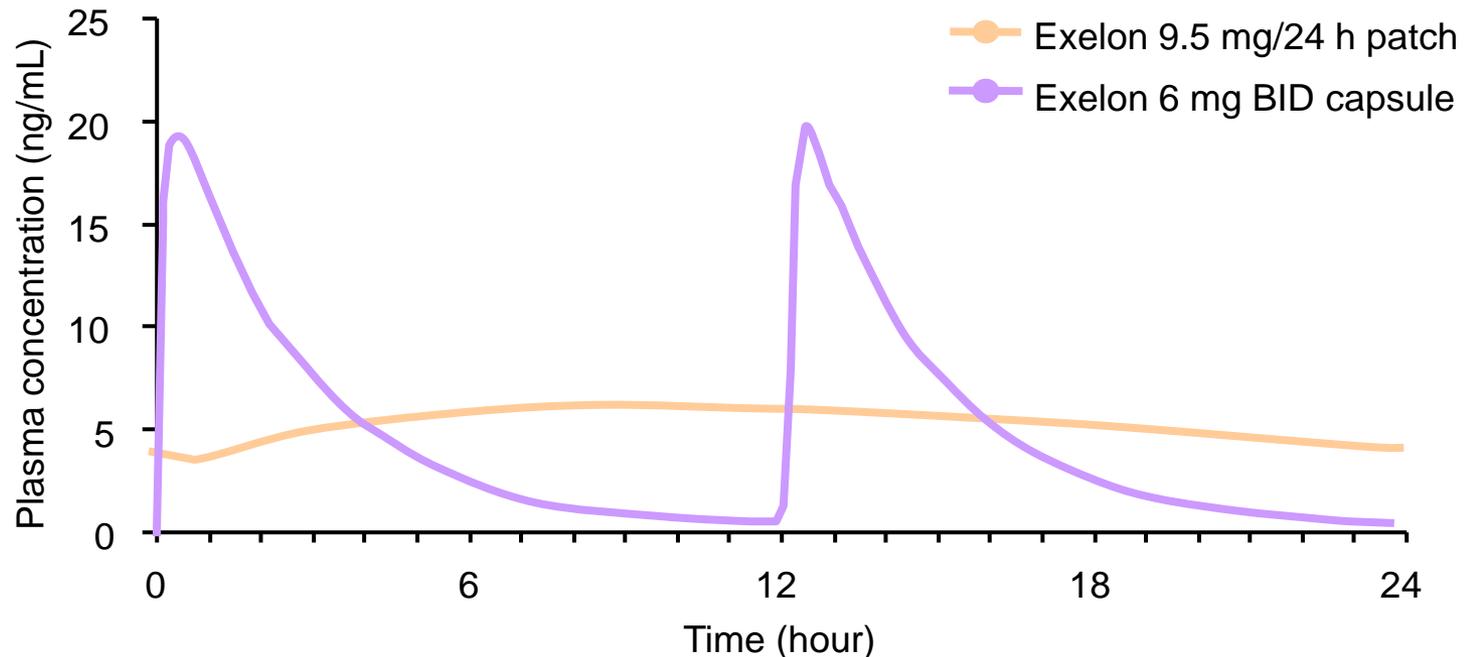
Rivastigmine (Exelon[®])

- 1999년 미국 FDA로부터 AD 치료제로 승인, PDD
- Dual EI: AChEI and BuChEI
- 경구 투여 후 빠르게 흡수, 최고혈장농도에 30분 이내에 도달, 40% 정도가 혈장 단백질과 결합
- 반감기는 6-8시간으로 하루 2회 투여
- Donepezil이나 galantamine과는 달리 AchE에 의해 바로 대사되어 다른 약물과의 상호작용이 없음
- 투여 용량은 하루 6-12mg, 인지기능 개선 효과는 용량-의존적
- 하루 3mg(1.5mg 2회)에서 시작하여 치료 효과가 있을 때까지 적어도 2주 간격을 두고 최대 6mg bid (총 12mg)까지 증량
- New formulation: Exelon transdermal patch

Exelon Patch



Rivastigmine mean (SD) plasma concentration 9.5 mg/24 (10 cm² patch) *versus* 6 mg BID



- Efficacy of Exelon : dose dependent and Total exposure (AUC)
 - Mean C_{max} is consistently lower than capsule
- Exelon 9.5 mg/24 h patch delivered comparable average concentrations (AUC) to those provided by an oral dose of 6 mg BID (12 mg/day)*
But wearing period : approximately 50% of the drug load

*Model-predicted analysis based on actual patient data corrected for body weight (Novartis, data on file).

Galantamine (Reminyl PR[®])

- 2001년 미국 FDA로부터 알쯔하이머병 치료제로 승인
- 경구로 투여 시 30분 이내에 AchE를 최대한 억제
- Presynaptic nicotinic receptor의 allosteric modulator이기 때문에 이론상 약효가 장기간 유지될 가능성이 있음
- 경구 투여 후 빠르게 흡수, 18% 정도만 혈장 단백질과 결합, 간에서 대사
- 반감기는 약 5-7시간으로 하루 2회 투여하지만 PRC (prolonged release capsule) 형은 하루에 한번 투여
- 투여 용량은 하루 8mg에서 시작하여 매 4주마다 8mg씩 증량하여 하루 최고 24mg까지 투여
- 콜린성 위장관계 부작용이 가장 흔하며, Donepezil이나 rivastigmine 보다 집중력 개선에 좀 더 효과적이라는 보고가 있음

Memantine (Ebixa[®])

- 비경쟁적 NMDA 수용체 길항제 (1-amino-3,5-dimethyl adamantadine)
- 2002년 EMEA, 2003년 FDA에서 중등도 및 중증 알츠하이머병의 치료제로 승인
- 인지기능 증상, 정신행동증상에 효과
- 20mg/day가 권장용량, 하루 2회 혹은 1회 투여
- 시작용량: 5mg/d 오전, 둘째 주에 5mg bid, 셋째 주 10mg 오전 /5mg 오후, 넷째 주 10mg bid로 투여 혹은 등가 1회로 처방
- 부작용: 가장 흔한 부작용은 초조 증상