

“ 인지장애의 예방/치료제 ”



김 광 일

서울의대 분당서울대학교병원



AT A GLANCE

치매는 노인 환자들과 그 가족들이 매우 두려워하는 질환이다. 치매는 단일 질환이 아니라 인지기능 저하로 인한 신체 기능제한 및 행동 증상 등이 문제를 특징으로 하는 증후군이기 때문에 치료제 개발이 쉽지 않다. 특히 질병 경과를 개선시키고 예후에 영향을 미치는 약제는 아직까지 개발되지 못한 상황이다. 하지만, 노년기의 대표적인 만성질환(고혈압, 당뇨병 등)을 효과적으로 잘 관리하고, 생활습관 교정(운동, 금연, 체중관리 등)을 성실하게 유지하면 치매의 발생위험을 줄인다는 근거가 많기 때문에 현재 실행 가능하고 효과적인 예방법을 잘 준수하는 것이 보다 더 중요하다.

서론

치매는 노인 인구의 증가로 인해 최근 가장 많은 관심을 받고 있는 질환이며, 일반인들이 가장 두려워하고 있기 때문에 노인 환자를 진료하는 임상 의들이 관심을 가져야 하는 질환이다. 알츠하이머병으로 대표되는 치매의 근본적인 치료제가 없는 현실에서 치매의 발생을 예방하거나 발병을 늦추는 방법에 대해 이해하고 노력해야 할 것이다.

본 원고에서는 현재 널리 사용되고 있는 인지장애의 예방, 치료제의 근거를 살펴보고, 새로운 약제의 개발에 관한 전망을 고찰해보고자 한다. 또한, 대표적인 내과질환인 고혈압, 당뇨병, 고지질혈증과 치매의 상관관계를 알아보고, 노인에서 치매의 발생을 예방하기 위한 만성질환의 관리전략에 대해 지금까지 밝혀진 근거를 중심으로 살펴해보도록 하겠다.

본론

가. 인지장애 치료제 현황

치매는 기억력, 판단력, 실행력, 추상적 사고력 등 다발성 인지기능의 장애로 일상생활 수행하는 능력의 장애를 초래하는 질환군이다. 알츠하이머 질환과 혈관성 치매 등 다양한 원인 질환이 치매를 일으킨다. 치매는 아직 완치 가능한 치료제가 없어, 체계적인 돌봄과 함께 약물치료를 보완할 수 있는 비약물 치료가 중요하다. 또한, 인지기능을 유지하고 저하를 예방할 수 있는 조치를 통해 치매를 예방하는 것이 매우 중요하다.

1) Cholinesterase inhibitor

Acetylcholinesterase(AChE)의 활성을 억제하여 acetylcholine의 분해를 억제함으로써 신경접합부의 아세틸콜린 농도를 증가 시켜 인지기능의 향상을 유도한다. 현재 donepezil (Aricept®), rivastigmine(Exelon®), galantamine(Reminyl®) 이 FDA 승인을 받고 전 세계적으로 사용 중에 있다. cholinesterase inhibitor는 오심, 구토, 식

욕감퇴, 복통 등의 소화기 계통의 부작용이 흔해 노인 환자에 서 사용할 때 순용도가 떨어지는 단점이 있다. 이들 약제는 치매의 진행속도를 저하시켜 요양 시설의 입소를 늦추고 돌봄 비용을 감소시키는 효과가 관찰되나 경도 인지장애 환자에서 치매를 예방하지는 못하는 것으로 알려져 있다.

2) NMDA 수용체 길항제

알츠하이머병에서 NMDA 수용체는 glutamate에 의해 활성화되어 흥분독성과 신경퇴행을 유발한다. 또한, 비정상적 과활성은 $A\beta$ 와 tau 단백질의 생성 증가에 관여한다. memantine(Ebixa®)은 비경쟁적 NMDA 수용체 길항제로서 glutamate의 과활성을 억제한다. 부작용은 cholinesterase inhibitor와 비교하였을 때 상대적으로 드물게 나타나지만, 두통, 기면, 피로, 불안, 초조 등이 있다. memantine은 경중-중증도(moderate-to-severe)에서 그 효과가 승인되었다.

3) Choline alfoscerate

Choline alfoscerate는 뇌에 아세틸콜린의 전구체인 콜린을 증가시켜 인지기능을 개선시키고자 한다. 아세틸콜린은 기억력과 근육계를 조절하는 신경전달물질이지만 알츠하이머병 환자나 치매 환자에서는 그 농도가 낮아져 있어 외부에서 투여함으로써 아세틸콜린의 생성을 증가시켜 증상을 개선할 수 도모한다. Choline alfoscerate는 Blood Brain Barrier (이하 BBB)를 통과하여 뇌내로 들어가게 되는데 섭취되는 양 중 45% 정도가 이 BBB를 통과하여 뇌내로 유입된다. Choline alfoscerate의 대표적인 임상연구는 ASCOMALVA Trial인데 donepezil과 병합 사용 시 증상의 악화를 예방하는 것으로 보고된 바 있다. 최근 치매의 예방효과에 관한 논란으로 이전과 같이 광범위한 사용은 위축될 것으로 예상된다.

4) 기타 뇌기능 개선제

은행잎 추출물, 비타민 E, selegiline, cerebrolysin 등이 뇌기능을 개선시키고 치매 발생을 예방할 수 있을 것으로 기대하고 사용된다. 하지만 이들 약제가 실제 인지기능 저하 및 치매를 예방하는가에 대해서는 명확하게 밝혀진 바가 없고,

은행잎 추출물(*Ginkgo biloba*)의 경우 치매를 예방하지 못하였다.¹

나. 인지장애 예방 치료제 개발 전망

치매 치료제는 콜린성 신경계 조절, 신경보호 약물 등의 “증상개선 목적”으로 사용하는 약물이 있고, 아밀로이드 베타 생성/용집을 억제하거나, 아밀로이드 베타 백신, 타우 단백질 관련 치료제인 “질환 조절제”, 그리고 그 외 항산화제, 콜레스테롤 합성 저해제 등의 기타 치료제로 나눌 수 있다. 알츠하이머 치매의 새로운 치료제로 아밀로이드 이론에 따른 여러 약제가 개발되어 임상시험이 수행되었지만 아직까지 치매를 예방하고, 환자의 예후를 뚜렷하게 개선시키는 약제가 없었다. 이로 인해 아밀로이드 이론에 대한 의심이 제시되고 있지만, 질환이 발생하기 훨씬 이전부터 병적 상태가 진행된다는 점을 고려할 때는 아직까지 논란의 여지는 남아있다. 향후 알츠하이머 치매에 관한 병태생리 연구로 기전에 대한 명확한 규명이 진전되면 질환의 진행을 억제할 수 있는 약제 개발에 큰 도움을 받을 것이다(그림 1).

다. 내과 질환 관리를 통한 치매 예방

1) 고혈압

고혈압은 혈관성 치매의 원인이 되는 뇌혈관질환과 밀접하게 관련되어 있으며, 혈압을 조절하면 뇌혈관질환의 발생을 효과적으로 감소시킬 수 있기 때문에, 고혈압은 치매, 특히 혈관성 치매 발생의 유의한 위험인자이다. 특히 중장년기의 혈압 수치는 향후 치매의 발생 위험과 밀접하게 관련되어 있다는 사실이 잘 밝혀져 있는데, 흥미롭게도 혈관성 치매뿐 아니라 알츠하이머 치매의 발생과도 관련성이 보고되고 있다(그림 2).³

하지만, 아직까지 고혈압 치료, 특히 노인 환자에서 고혈압 치료가 치매의 발생을 감소시킬 수 있는가에 대해서는 명확하게 밝혀지지 않았다. HYVET-COG, SPRINT-MIND 연구 결과에서는 고혈압 치료군에서 치매 발생이 유의하게 감소하지 않았으나, 사망률의 이득이 관찰되어 연구가 조기에 중단된 점을 고려하면, 혈압 조절에 따른 이득이 추후에 관찰되는 측면을 고려해야 할 것이다. 한편 고혈압 치료와 치매 발생에 관

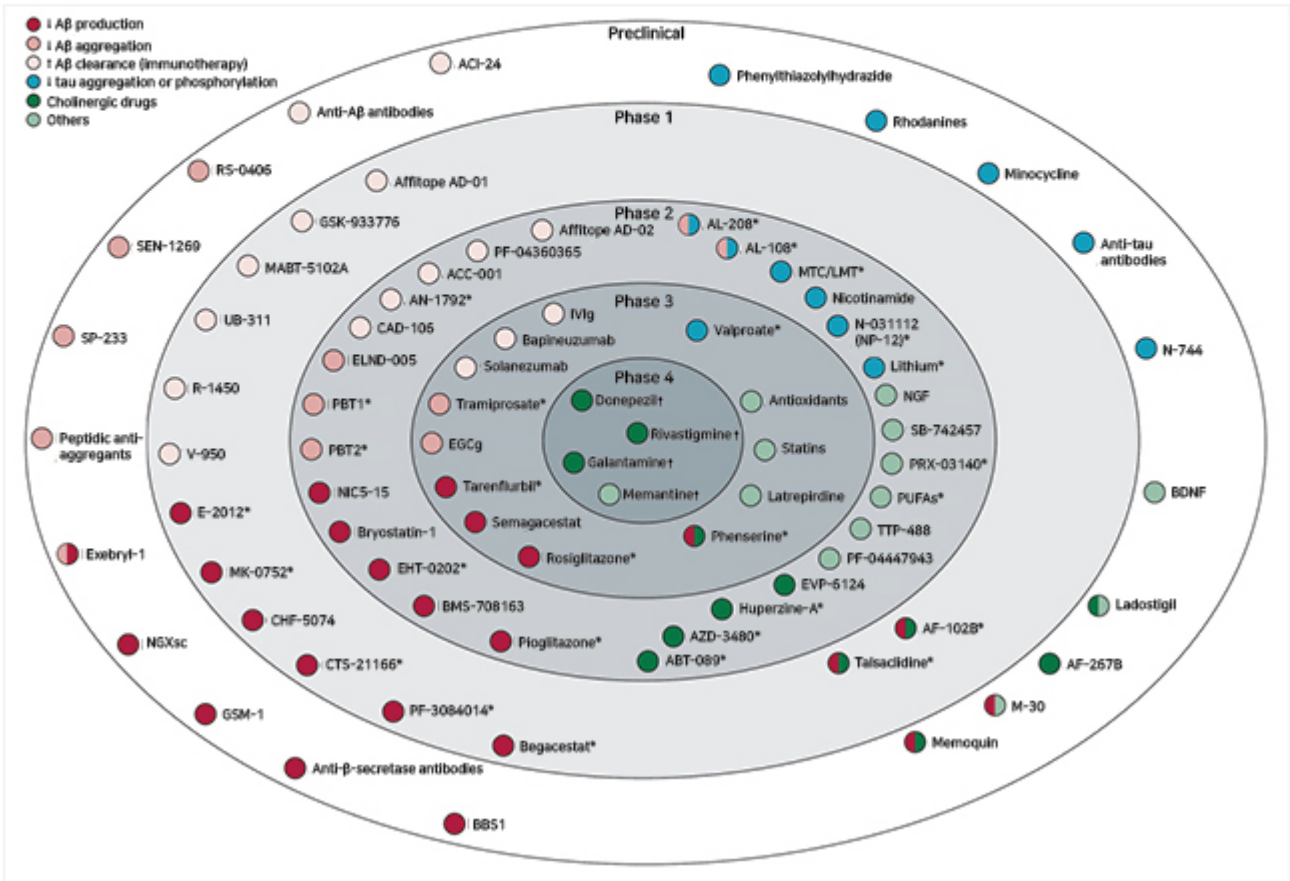


그림 1. 알츠하이머 치매의 치료제 개발 현황²

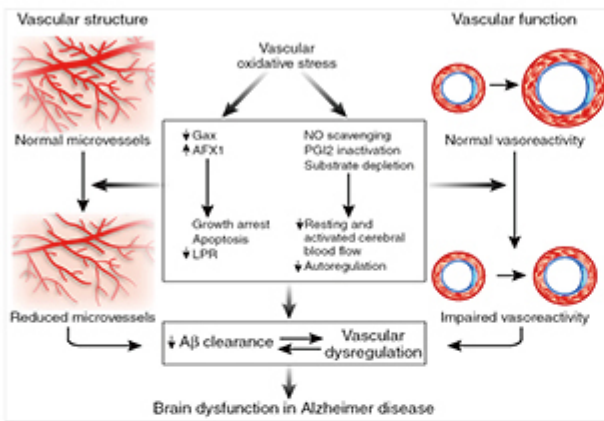


그림 2. 알츠하이머 치매 환자에서 관찰되는 혈관의 변화와 이로 인한 뇌기능 저하

한 연구를 메타분석 하면 수축기 혈압을 10mmHg 감소시킬 때 치매 발생위험은 12% 감소한다. 따라서 치매 예방을 위해서는 적극적인 혈압 관리가 매우 중요하다.

2) 당뇨병과 치매

당뇨병도 혈관합병증 발생으로 인해 혈관성 치매의 발생위험을 증가시킨다(그림 4). 한편, 당뇨병 환자에서도 알츠하이머 치매 등의 퇴행성 뇌질환에 의한 치매 발생이 증가되는 것으로 알려져 있는데 특히 고혈압과 마찬가지로 중장년기의 당뇨병은 노년의 치매 발생 위험을 증가시키는 것으로 알려져 있다.

한 가지 흥미로운 사실은 치료받는 당뇨병 환자에서는 고혈당뿐 아니라 저혈당도 치매의 발생위험을 증가시킬 수 있기 때문에 과도한 혈당 저하는 오히려 치료받는 노인 당뇨병 환자에서는 위험할 수도 있겠다. 이러한 이유로 최근 발표되는 진료지침에서는 환자의 건강 상태를 고려하여 혈당의 목표치를 제시해주고 있어, 획일적인 접근방식보다는 노인의 여명과 건강 상태, 그리고 동반 질환을 고려한 치료가 필요하겠단다(그림 5).

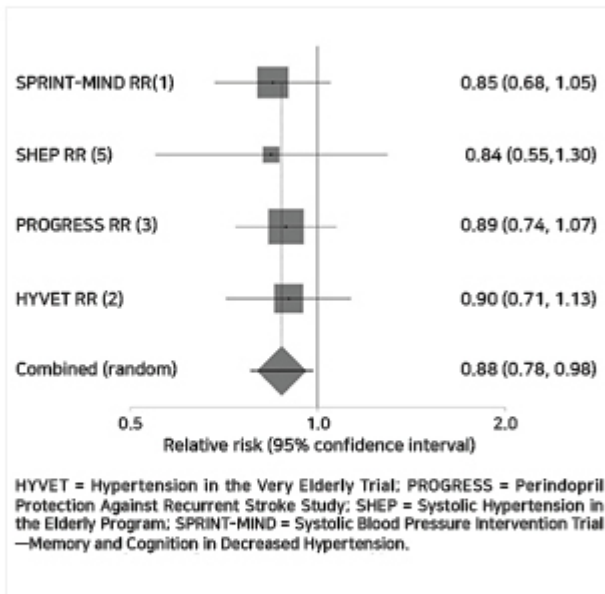


그림 3. 혈압 조절이 치매 발생에 미치는 영향

3) 고지혈증과 치매

노인환자에게서도 스타틴을 사용하여 콜레스테롤 수치를 조절하는 것이 뇌혈관질환 예방을 통한 혈관성 치매 발생위험을 낮출 수 있을 것으로 기대된다. 하지만 과도하게 LDL 콜레스테롤을 저하시킨 경우에 출혈성 뇌혈관 질환의 발생위험이 증가한다는 결과가 보고되고 있어, 특히 혈압이 잘 조절되지 않거나, 이전에 출혈성 뇌혈관질환의 병력이 있는 환자에서 과도하게 콜레스테롤 수치를 낮추는 것은 주의가 필요하겠다. 한편, 스타틴은 Amyloid- β 생성 또는 수용체 결합과정을 억제하고, 항염증, 항산화 기전을 통해 알츠하이머 치매의 발생을 감소시킬 수 있을 것으로 기대되었다(그림 6). 하지만 심바스타틴 및 아토르바스타틴을 이용한 임상시험에서 스타틴 사용이 치매의 발생을 유의하게 줄이지는 못하였다. 하지만 단기간에 효과를 평가하기에는 제한이 있고, 특히 이미 치

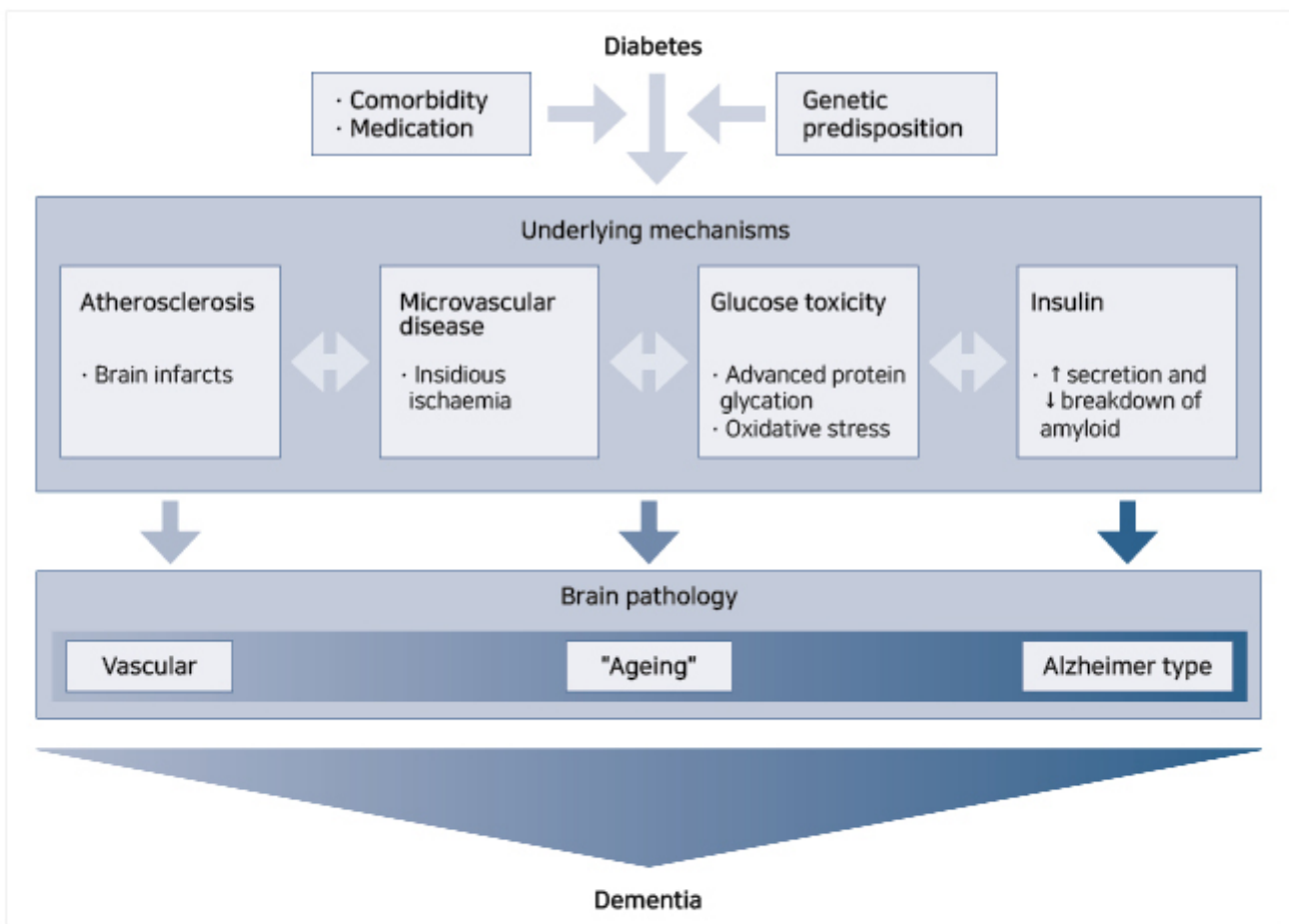


그림 4. 당뇨병에 의한 인지기능 저하의 병태생리기전*

	Independent or robust	Frail or mild disability	Moderate or severe disability or cognitive impairment	End of life
HbA _{1c} concentration	Range 7-7.5% (53-59 mmol/mol)	Range 7-8% (53-64 mmol/mol)	<8.5% (<69 mmol/mol)	Avoid symptomatic hyperglycaemia
Systolic/diastolic blood pressure	<140/90 mm Hg	<140/90 mm Hg	<150/90 mm Hg	Avoid short-term life-threatening blood pressure levels
LDL cholesterol	<2 mmol/L; individualised in people aged ≥80 years	Individualise	Not necessary	Not necessary
HDL cholesterol	>1 mmol/L	Individualise	Not necessary	Not necessary

그림 5. 노인 당뇨병 환자의 건강상태에 따른 치료목표⁵

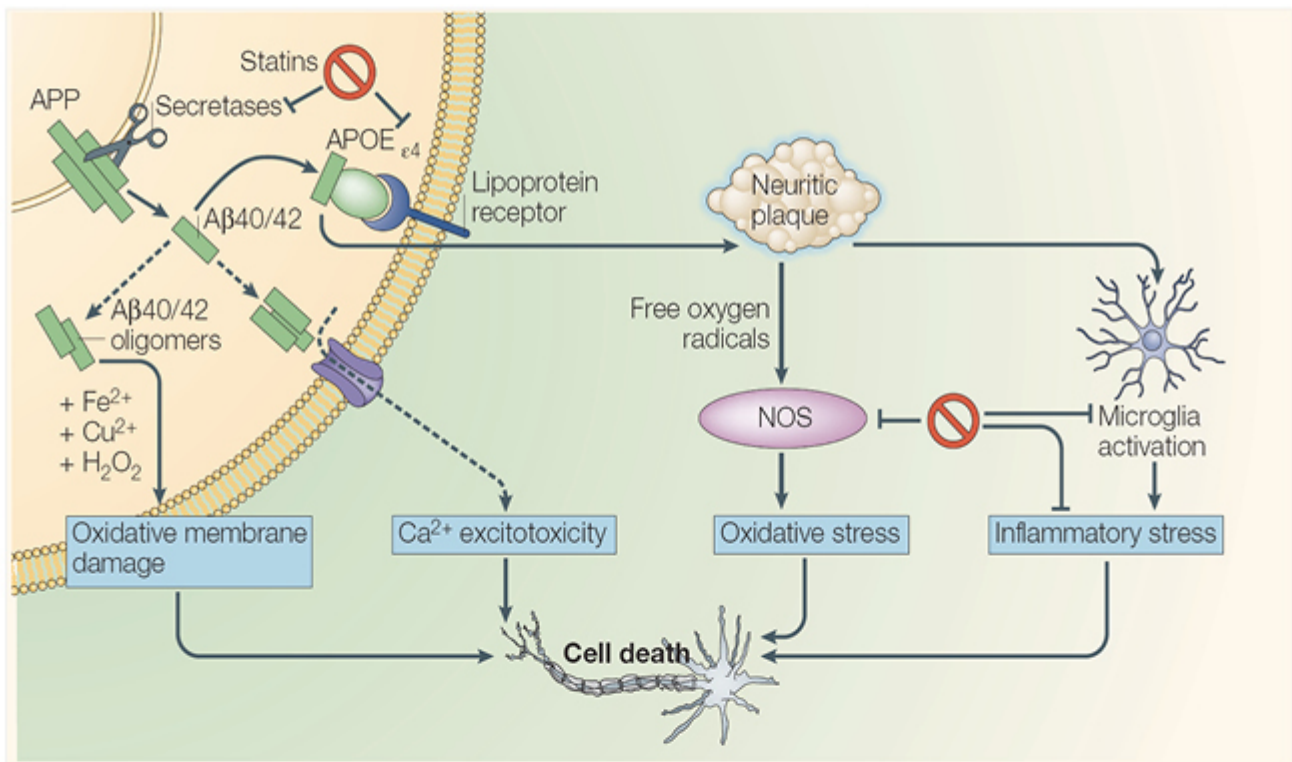


그림 6. 스타틴이 알츠하이머 치매의 발생에 미치는 영향⁶

매의 증상이 발생한 환자에서 약제를 사용하기 시작하는 것은 질병의 경과를 효과적으로 예방할 수 없다고 생각되기 때문에 보다 일찍, 질병의 증상이 발생하기 이전, 고위험군을 대상으로 연구가 수행되면 스타틴의 치매 예방 효과에 대해 더욱 확실하게 알 수 있을 것으로 생각된다.

결론

치매는 노년기 건강 및 삶의 질에 큰 영향을 미치며, 개인뿐 아니라 가족과 사회의 돌봄 부담을 증가시키는 질환이다. 아직까지 치매를 예방하는 데 효과적인 약제가 개발되어 있지

는 않으나 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 등을 잘 관리하고 운동, 사회적 관계유지, 금연, 적정 체중 유지 등을 통해 치매 발생을 줄일 수 있다는 근거가 있다.^{7,9} 건강한 노년 생활을 위해서는 중장년기부터 이들 만성질환에 대한 효과적인 관리를 통해 인지기능 저하를 예방하려는 시도가 더 효과적이고 많은 이득을 가져올 수 있을 것으로 생각된다. **HeartBit**.

참고문헌

1. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Mes DG, Saxton JA, Lopez OL, Burke G, Carlson MC, Fried LP, Kuller LH, Robbins JA, Tracy RP, Woolard NF, Dunn L, Snitz BE, Nahin RL, Furberg CD and Ginkgo Evaluation of Memory Study I. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *Jama*. 2008;300:2253-62.
2. Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, Mecocci P and Kivipelto M. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol*. 2010;9:702-16.
3. Iadecola C. Rescuing troubled vessels in Alzheimer disease. *Nat Med*. 2005;11:923-4.
4. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C and Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006;5:64-74.
5. Sinclair A, Dunning T and Rodriguez-Manas L. Diabetes in older people: new insights and remaining challenges. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2015;3:275-285.
6. Menge T, Hartung HP and Stuve O. Statins--a cure-all for the brain? *Nat Rev Neurosci*. 2005;6:325-31.
7. Brasure M, Desai P, Davila H, Nelson VA, Calvert C, Jutkowitz E, Butler M, Fink HA, Ratner E, Hemmy LS, McCarten JR, Barclay TR and Kane RL. Physical Activity Interventions in Preventing Cognitive Decline and Alzheimer-Type Dementia: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2018;168:30-38.
8. Fink HA, Jutkowitz E, McCarten JR, Hemmy LS, Butler M, Davila H, Ratner E, Calvert C, Barclay TR, Brasure M, Nelson VA and Kane RL. Pharmacologic Interventions to Prevent Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Clinical Alzheimer-Type Dementia: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2018;168:39-51.
9. Fink HA, Linskens EJ, MacDonald R, Silverman PC, McCarten JR, Talley KMC, Forte ML, Desai PJ, Nelson VA, Miller MA, Hemmy LS, Brasure M, Taylor BC, Ng W, Ouellette JM, Sheets KM, Wilt TJ and Butler M. Benefits and Harms of Prescription Drugs and Supplements for Treatment of Clinical Alzheimer-Type Dementia. *Ann Intern Med*. 2020;172:656-668.