

Pharmacotherapy Today

치매(dementia) 치료의 약물요법

저자 권기정

BCNSP, KBCOP, KBCCP, KBCIDP

영남대학교병원 약제부

약학정보원 학술자문위원

개요

치매는 의식의 장애 없이 점진적으로 학습능력, 기억력, 판단력 등의 여러 영역에서 인지기능 장애와 불면, 초조, 불안, 우울, 충동, 망상, 환각 등의 정신병적 증상 및 이상 행동이 나타나는 뇌의 퇴행성 질환으로 후천적으로 뇌에 영향을 미치는 80~90여 가지 원인 질환에 의해 발생하는 증상과 징후로 구성된 신드롬이다. 치매 상태를 유발할 수 있는 질환 중 가장 대표적인 것이 알츠하이머병이며, 혈관성 치매, 루이체 치매, 전두측두엽 치매 순으로 유병률이 높다. 치매는 노인들이 가장 두려워하는 질병이며, 인구 구조의 고령화로 인하여 치매 환자는 더욱 늘어날 것으로 추정되고 있다.

치료제로는 알츠하이머병에 의한 치매에서 대증적 치료 약제로 승인받은 아세틸콜린분해효소 억제제와 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체 길항제인 memantine이 있다. 그 외 임상적 효용의 근거가 미약함에도 불구하고 스타틴 계열 약물, 항염증 약물, 은행잎 추출물, 비타민 등 보조적인 약제들이 사용되고 있으며 정신심리행동 증상의 치료 약물이 추가로 사용되고 있다. 질병의 경과를 변화시키고 병전 기능을 회복시키는 약제는 아직 많은 임상연구가 진행 중이다.

키워드

인지기능장애, 알츠하이머 치매, 아세틸콜린분해효소억제제, Memantine

치매 국내 현황

1. 치매현황

노인인구의 증가로 인해 치매 환자 수도 전 세계적으로 증가 추세에 있으며 치매 치료 관리 부담 또한 늘어나고 있다.

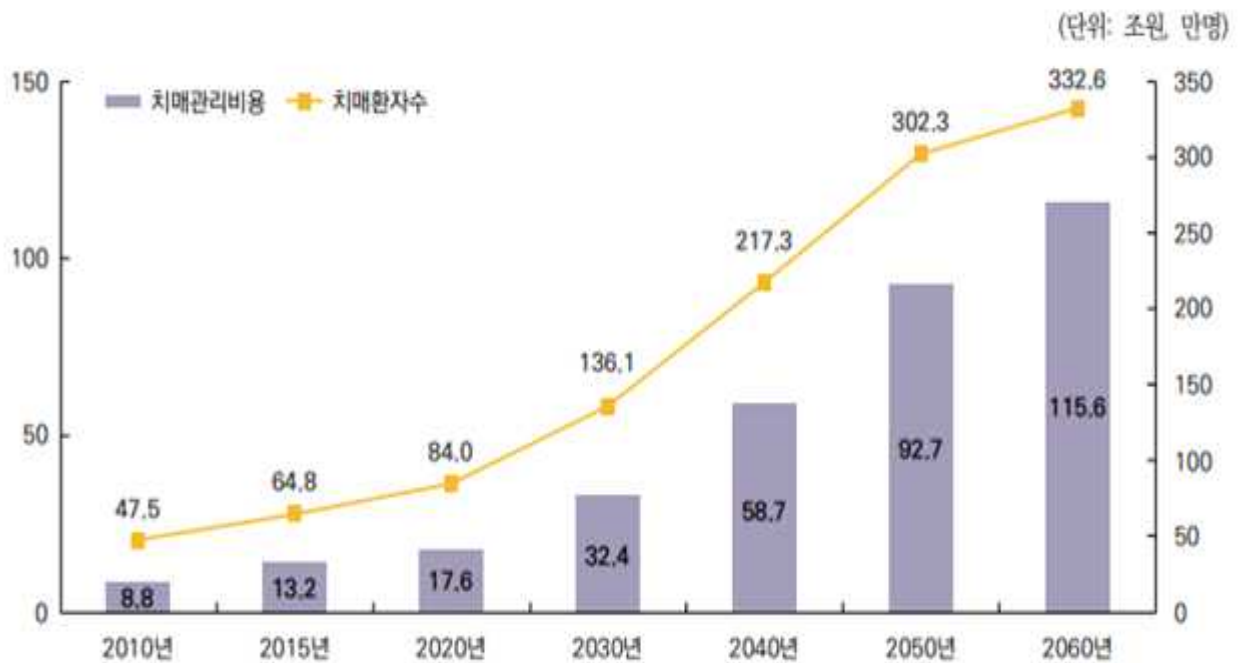


그림 1. 2010~2060년 국내 치매관리비용 및 치매환자 증가 추이
(출처. 중앙치매센터, 국제치매정책동향 2020)

2. 치매에 대한 인식현황

많은 일반인들이 치매를 두려워하고, 미국인의 경우 22%가 치매에 걸리는 것을 두려워하는 것으로 나타났는데, 이는 암 다음으로 높은 수치이며 영국인의 경우 31%가 죽음이나 암보다 치매를 더 두려워하는 것으로 조사되었다. 2014년에 실시된 국내 치매 인식도 조사에서는 우리나라 노인들이 가장 두려워하는 질병은 치매(43%)로, 나이가 들수록 암보다 치매를 더 무서운 질병으로 인식하는 것으로 나타났다.

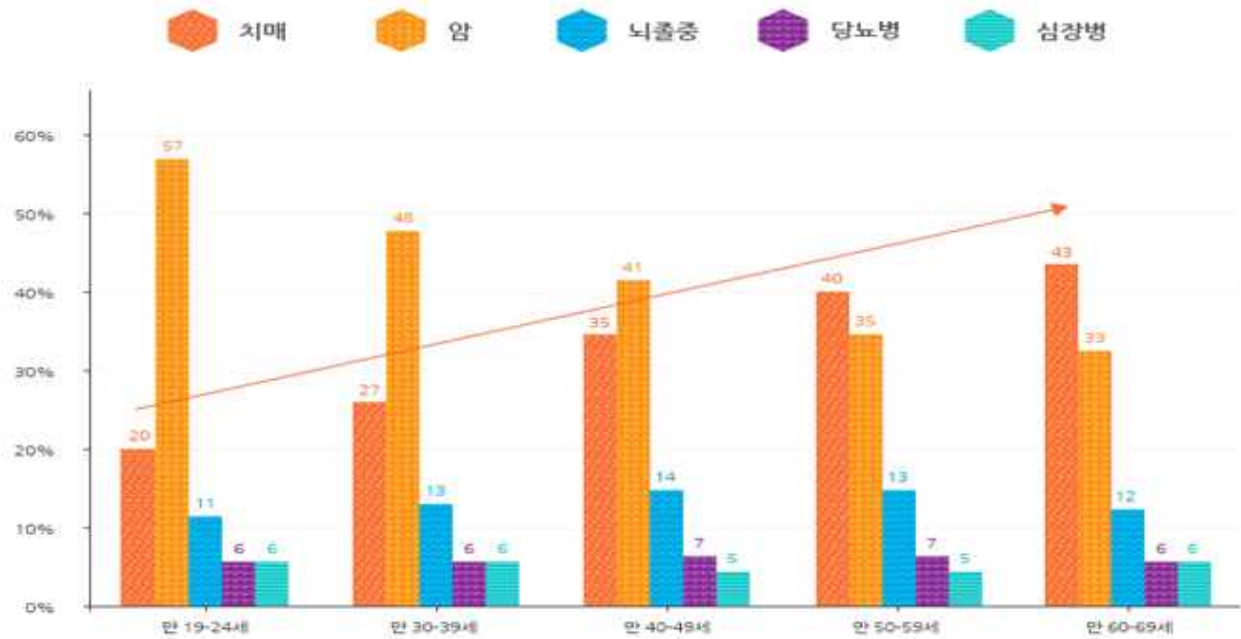


그림 2. 치매에 대한 두려움 (출처. 중앙치매센터)

국내 치매 약물사용 현황

2016년 건강보험심사평가원 표본자료를 바탕으로 한 연구에서 치매 진단 환자 중 알츠하이머 치매로 한 번이라도 진단 및 처방을 받은 적이 있는 환자 수 및 명세서 수는 각 12,620명, 74,411건으로 전체 환자의 0.9%, 처방 건수의 5.3%를 차지하였다. 처방을 받은 각 약물별 분포는 donepezil 8,855명, memantine 1,799명, rivastigmine 1,037명, galantamine 607명 순이었다. 알츠하이머 치매 치료제로 허가 받은 4가지 약물의 처방건수는 각각 donepezil 49,452건, memantine 9,726건, rivastigmine 4,339건, galantamine 2,952건이며, 이들 약물과 함께 처방된 choline alfoscerate는 17,655건으로 나타났다.

표 1. The number of prescribed by ingredient and the number of prescriptions in AD patients [출처. Korean J Clin Pharm, Vol. 29, No. 1, 2019]

Characteristics	Donepezil	Rivastigmine	Galantamine	Memantine	Total	Choline alfoscerate
Patients(%)	8,855(72.0)	1,037(8.4)	607(4.9)	1,799(14.6)	12,298(100.0)	3,806(30.9)*

Prescription(%)	49,452(74.4)	4,339(6.5)	2,952(4.4)	9,726(14.6)	66,469(100.0)	17,655(26.6)
-----------------	--------------	------------	------------	-------------	---------------	--------------

* 치매 치료제로 허가받은 4개 약물(donepezil, rivastigmine, galantamine, memantine) 등의 약물과 함께 처방된 choline alfoscerate 처방 건수(%)

국내 치매 약물 보험인정기준

국내 치매치료제 보험인정(2022년 5월 기준)은 다음과 같다.

표 2. Acetylcholinesterase inhibitors와 memantine의 보험인정기준

	Donepezil	High dose donepezil	Rivastigmine	Rivastigmine (Patch)	Galantamine	Memantine
Dose	5~10 mg	23 mg	6~12 mg	5~15 cm ²	8~24 mg	5~20 mg
MMSE	≤26	≤20	10-26	≤26	10-26	≤20
CDR	1-3	2-3	1-2	1-3	1-2	2-3
GDS	3-7	4-7	3-5	3-7	3-5	4-7

- AChEI와 Memantine 병용용법: 중등도·중증 치매증상으로 허가사항 범위내 급여 인정
- Ginkgo biloba extract제제 병용 시 각 약제의 허가사항 범위 내에서 투약 비용이 저렴한 1종의 약값 전액은 본인부담

MMSE, Mini Mental State Exam; CDR, Clinical Dementia Rating; GDS, Global Deterioration Scale

치매 약물치료 목표

치매의 약물치료는 경증의 치매를 가능한 한 오래 유지하고 일상생활에서 보호자의 지속적인 도움이 필요한 말기 치매의 시기를 늦추어 환자의 기능 저하를 최소화하고 사회, 경제적 부담을 줄이는 것을 주요 목표로 한다. 현재 상용화된 약물치료로 질병의 완치가 아닌 질병의 진행 완화를 목표로 한다는 점과 증상의 호전을 기대하기보다는 기능의 감소를 늦춰 준다는 사실을 반드시 환자와 보호자들에게 인식시키는 것이 복약 순응도를 증가시킬 수 있다.

치매 약물요법

치매 약물요법은 인지기능 약물치료, 정신심리행동증상 약물치료로 나눌 수 있다.

1. 인지기능 약물치료

1) 아세틸콜린분해효소 억제제 (Acetylcholinesterase inhibitor, AChEI)

아세틸콜린은 인지기능과 관련이 깊은 뇌의 신경전달물질이다. 아세틸콜린분해효소 억제제(AChEI)는 치매 환자에서 기저핵 내의 신경 퇴행 뇌 및 신경세포 소실로 인해 해마, 대뇌피질 등 신경세포 말단이 있는 뇌 영역에서 아세틸콜린 결핍이 나타나 기억력 저하를 일으킨다는 가설에 기반하여 아세틸콜린 분해를 억제하고 뇌에서 사용가능한 아세틸콜린을 증가시키는 작용을 하는 약물이다.

주로 알츠하이머 치매에 사용되며 FDA승인을 받지는 않았지만 혈관성 치매에서도 효과가 있다고 알려져 있다. 아세틸콜린분해효소 억제제(AChEI) 중 일부 약제는 파킨슨 병 치매에 승인을 받아 사용되고 있다. 전두측두측엽 치매에서는 유의한 효과가 입증되지 않았고 부작용으로 인해 정신심리행동 증상이 악화될 가능성이 있어 추천되지 않는다.

현재 우리나라에서 허가되어 처방되는 약은 donepezil, rivastigmine, galantamine의 세 가지 종류가 있다.

2) NMDA 수용체 길항제

정상적인 기억회로에서 NMDA는 tau-FYN단백결합에 관련하여 기억의 형성에 관여한다. 알츠하이머 치매에서 NMDA 수용체는 glutamate에 의해 활성화되어 흥분성 독성(excitotoxicity)과 신경 퇴행을 유발한다. 또한 비정상적인 과활성은 amyloid β 와 tau 단백질생성 증가와 관련이 있다는 보고도 있다.

NMDA 수용체 길항제는 glutamate가 작용하는 NMDA 수용체가 비정상적으로 활성화되는 과정을 억제하는 기전으로 뇌의 학습 및 기억능력을 증진하고 병의 진행을 막는 데 작용하며 memantine가 사용되고 있다.

3) 치료효과 및 치료기간

인지기능 개선 약제의 복용 기간에 대해 분명하게 규명된 연구는 없지만, 장기간 투여 받은 환자가 인

지능이나 일상생활 수행능력에서 더 나은 것으로 보아 지속적으로 투여하는 것이 도움이 되는 것으로 판단하고 있다.

현재 FDA허가를 받은 아세틸콜린분해효소 억제제(AChEI) 중 어느 약제의 효과가 우수한 지에 대한 직접적인 비교연구가 적다. 하지만 자료를 종합하면 대부분 비슷한 약효를 보인다고 할 수 있으며 한 가지 아세틸콜린분해효소 억제제(AChEI)를 투여하다가 효과가 없다고 판단되면 다른 약제로 교체할 수 있으며 변경 시 따로 휴약기간(washout period)은 필요하지 않다.

4) 기타 보조 약물

Vitamin E, selegiline과 같은 항산화제는 대규모 임상연구를 통해 효과가 밝혀져 임상에서 일부 사용되고 있으나, 논란이 있어 추가 연구가 필요하다. 그 외 뇌 대사기능 개선제, 고지혈증 치료제, 소염제, 에스트로겐 등 여러 가지 약제들이 일부 연구에서 치료 효과가 있다고 시사되기도 하였으나 부작용이 심하거나 일관된 치료 효과가 입증되지 못해 현재 임상에서 별로 사용되지 않고 있다.

2. 정신심리행동증상(Behavior and Psychological symptoms of Dementia, BPSD) 치료

약 60~98%의 치매환자에서 불안, 초조, 공격성, 우울, 망상, 환각 등을 동반한 행동심리증상이 동반된다고 알려져 있다. 약물치료로 항정신병 약물, 항불안제, 항우울제 등 여러 약물의 시도가 있어 왔으나 아직 정립된 치료방법은 없는 실정이다. 우선 비약물치료를 고려하고 그 치료에 효과가 적을 시 약물치료를 고려하는 것을 원칙으로 하고 있으며 우울증에는 SSRI 사용을, 신경정신 증상(환각, 망상, 공격, 흥분)에 대해서는 risperidone, olanzapine, aripiprazole 등의 약물 사용을 고려할 수 있다.

약물별 정보

1. 아세틸콜린분해효소 억제제(AChEI): donepezil, rivastigmine, galantamine

1) Donepezil

Donepezil(도네페질)은 piperidine 유도체로 비경쟁적, 가역적으로 acetylcholinesterase의 작용을 차단한다. 1996년 FDA에 승인되었으며 경도~중등도 알츠하이머형 치매 증상 치료에 사용되며 70시간의

긴 반감기를 가지고 있어 1일 1회 용법이 가능하며 보통 취침 전에 복용한다. Donepezil의 농도가 투여 15일 후 정상상태에 도달하고 이상반응의 빈도가 증량 속도에 의해 영향을 받을 수 있으므로 초기용량은 5 mg로 4~6주간 투여 후 임상반응을 평가 후 10 mg으로 증량하여 투여한다. 불면이나 생생한 꿈 등의 수면장애가 많이 나타나는데 이러한 경우에는 취침 시가 아닌 주간 투약으로 바꾸어 투약할 수도 있다.

23 mg 투여는 10 mg을 적어도 3개월 이상 사용한 이후 증량을 고려하게 되는데 중등도에서 중증 알츠하이머 치매에서 효과가 있는 것으로 보고되어 2010년 FDA에서 승인을 받았으나 부작용이 많이 보고되므로 사용에 주의가 필요하다. Donepezil은 구강 내 봉해형 제제가 있어 삼키기 어려운 환자나 경장 영양 공급을 하는 환자에게 사용하기 편리하다.

2) Rivastigmine

Rivastigmine(리바스티그민)은 physostigmine의 carbamate 유도체로 acetylcholinesterase에 carbamyl residue를 붙여 불활성화시킨다. Acetylcholinesterase 와 butyryl cholinesterase을 동시에 억제하며 경도~중등도의 알츠하이머병 및 파킨슨병과 관련된 치매 증상 치료에도 사용되며 2000년 FDA에 승인된 약제이다. 초기용량은 1일 3 mg이며 2주 이상 간격을 두고 권장용량인 1일 12 mg으로 증량하여 투여하는데 반감기가 짧아 일반적으로 하루 2회 복용한다. Acetylcholinesterase에 의해 바로 대사되기 때문에 다른 약물과의 상호작용이 적다는 장점이 있다.

또한, 하루 한번 부착하는 제제가 있다는 장점이 있는데 많은 약물을 복용하거나 순응도가 낮은 노인에게 특히 도움이 된다. 동전 모양의 패치형은 1일 1회 부착하며 patch 5(rivastigmine 4.6 mg)를 4주 유지하다가 patch 10(rivastigmine 9.5 mg)으로 증량한다. Patch 10을 투여하는 동안 의미 있는 인지능 및 기능의 저하를 보인 환자는 이 용량을 6개월 이상 투여하고, 좋은 내약성을 보인 경우에 한해 patch 15(rivastigmine 13.3 mg)까지 증량할 수 있다. 1일 6 mg 미만 용량의 경구용을 복용하던 환자는 patch 5으로, 1일 6~12 mg 용량의 경구용은 patch 10으로 전환할 수 있고 경구용 약물을 마지막으로 투여한 다음 날부터 패치를 사용하도록 한다.

특히 몸의 상부(상박, 등, 흉부)에 부착 시 체내 약물농도가 더 높다고 알려져 있으며 피부 발적, 가려움증 등의 부작용이 생길 수 있어 2주 이내에 동일한 부위에 부착하는 것은 피해야 한다.

3) Galantamine

Galantamine(갈란타민)은 2001년에 FDA 승인을 받았으며 acetylcholinesterase을 억제하는 작용 이외에도 nicotinic receptor에 작용하여 acetylcholine, glutamate, serotonin의 농도를 증가시킬 수 있다. 경도~중등도의 알츠하이머 치매에 사용되며 1일 초기용량은 8 mg으로 4주 동안 투여 후 16 mg으로 증량하여 최소 4주 이상 투여하며 최대 1일 24 mg까지 증량 투여할 수 있다. 반감기가 짧아 2회로 나누어 투약하지만 서방형 제제의 경우에는 하루 한번 복용이 가능하다. 소화기 부작용이 있는 경우에는 식사와 함께 투여하면 도움이 될 수 있다.

4) 아세틸콜린분해효소 억제제(AChEI)의 부작용에 대한 일반적인 지침

아세틸콜린분해효소 억제제(AChEI)의 부작용으로 오심, 구토, 설사, 식욕감퇴, 복통과 같은 소화기계 부작용이 일반적이며 약물의 증량을 천천히 하거나 감량 후 다시 증량하면 부작용 발생이 줄어 들 수 있다.

약물 부작용은 대부분 경미하여 약물투여를 중단하면 1~2일내에 회복되는 것이 일반적이지만 일부에서는 심한 위장관 질환 등으로 인해 약물투여를 중단해야 하는 경우도 있다. 심장 미주신경의 활성이 증가하여 서맥과 저혈압 부정맥, 실신 등이 생길 수 있으므로 심장전도장애나 서맥이 있는 환자에서는 아세틸콜린분해효소 억제제(AChEI) 투여에 신중을 기하여야 한다.

환자들이 부작용에 대한 증상을 제대로 표현하지 못하는 경우가 많으므로 부작용 여부 및 심각도에 대한 정보를 보호자에게 충분히 알려주고 보호자가 주의 깊게 관찰하는 것이 중요하다.

2. NMDA 수용체 길항제: memantine

Memantine(메만틴)은 비경쟁적 NMDA 수용체 길항제로 2003년에 FDA에 의해 승인되었다. 중등도~중증의 알츠하이머 치매에 사용하며 1일 2회 복용하며 초기용량은 5 mg으로 첫 주에는 1일 5 mg, 둘째 주에는 1일 10 mg, 셋째 주에는 1일 15 mg, 4주째부터는 유지용량 1일 20 mg을 투여할 수 있다.

초조 증상이 나타날 수 있고 심하면 환각도 나타날 수 있지만 용량 조절로 완화될 수 있다. 그 외 흔한 부작용으로는 공격성, 요실금, 설사, 변비, 불면, 현기증, 두통 등이 있다.

3. Anti-Amyloid β monoclonal antibodies: aducanumab

Aducanumab(아두카누맙)은 2003년 memantine 이후 18년 만에 처음으로 FDA에 승인을 받은 알츠하이머 치매 약물이다. 기존 인지기능 개선제와 달리 amyloid β 표적약물로 질병을 개선시키는 근원적 치료제이자 최초의 DMD (disease modifying drug) 이다. FDA에 의해 시판 후 효능과 안전성을 확인하는 임상 4상 시험을 한다는 조건부 승인을 받았으나 여전히 논란 중에 있는 약물로 우리나라에는 아직 도입되지 않았다.

매 4주마다 정맥주사(IV infusion)로 투여하며 투여 1회, 2회차에는 1 mg/kg, 3회, 4회차에는 3 mg/kg, 5회, 6회차에는 6 mg/kg를 투여한 후 7회차 이후부터는 10 mg/kg을 투여한다. 60분 동안 투여하며 투여 시 low-protein binding 0.2 또는 0.22 micron in-line filter를 사용하여 투여한다.

뇌에 축적된 아밀로이드를 제거하는 면역매개 청소(immune-mediated clearance) 과정에서 혈액뇌장벽이 손상되어 amyloid-related imaging abnormalities-edema (ARIA-E), amyloid-related imaging abnormalities-hemorrhage (ARIA-H)의 심각한 부작용이 있어 투여에 있어 주의가 필요하다.

약사 Point

- 치매는 기억, 언어, 판단력 등 인지기능이 후천적으로 악화되어 그로 인한 일상생활의 장애를 보이는 상태이다.
- 치매 환자에서 질환의 진행을 늦추고 기능을 최대한 유지하며 동반증상을 완화시키기 위해 약물치료는 필수적이라고 할 수 있다.
- 약물치료로 인지기능을 개선시키는 아세틸콜린분해효소 억제제(AChEI)와 NMDA 수용체 길항제가 있으며 정신심리행동 증상의 경우 증상에 따라 항정신병약물과 선택적 세로토닌 재흡수억제제 사용을 고려해 볼 수 있다.
- 아세틸콜린분해효소 억제제(AChEI)와 NMDA 수용체 길항제는 천천히 투여용량을 증량하면 부작용 발생을 감소시킬 수 있다.
- 심장 질환을 가진 환자는 아세틸콜린분해효소 억제제(AChEI) 투여 시 주의해야 한다.

참고문헌

1. Pharmacotherapy for Dementia. Geriatric Rehabilitation.2013;3:42-50
2. Pharmacological Treatment of Dementia. Brain & NeuroRehabilitation Vol. 8, No. 1, March. 2015
3. Pharmacotherapy for dementia. J Korean Med Assoc 2018 December; 61(12):758-764
4. An Analysis on Prescribing Patterns of Alzheimer's Dementia Treatment and Choline Alfoscerate using HIRA Claims Data. Korean J Clin Pharm, Vol. 29, No. 1, 2019
5. 중앙치매센터. <https://www.nid.or.kr>
6. 제품별 허가사항
7. Lexicomp. <https://online.lexi.com/>
8. 건강보험심사평가원 고시 제2019-21호, 고시 제2019-153호