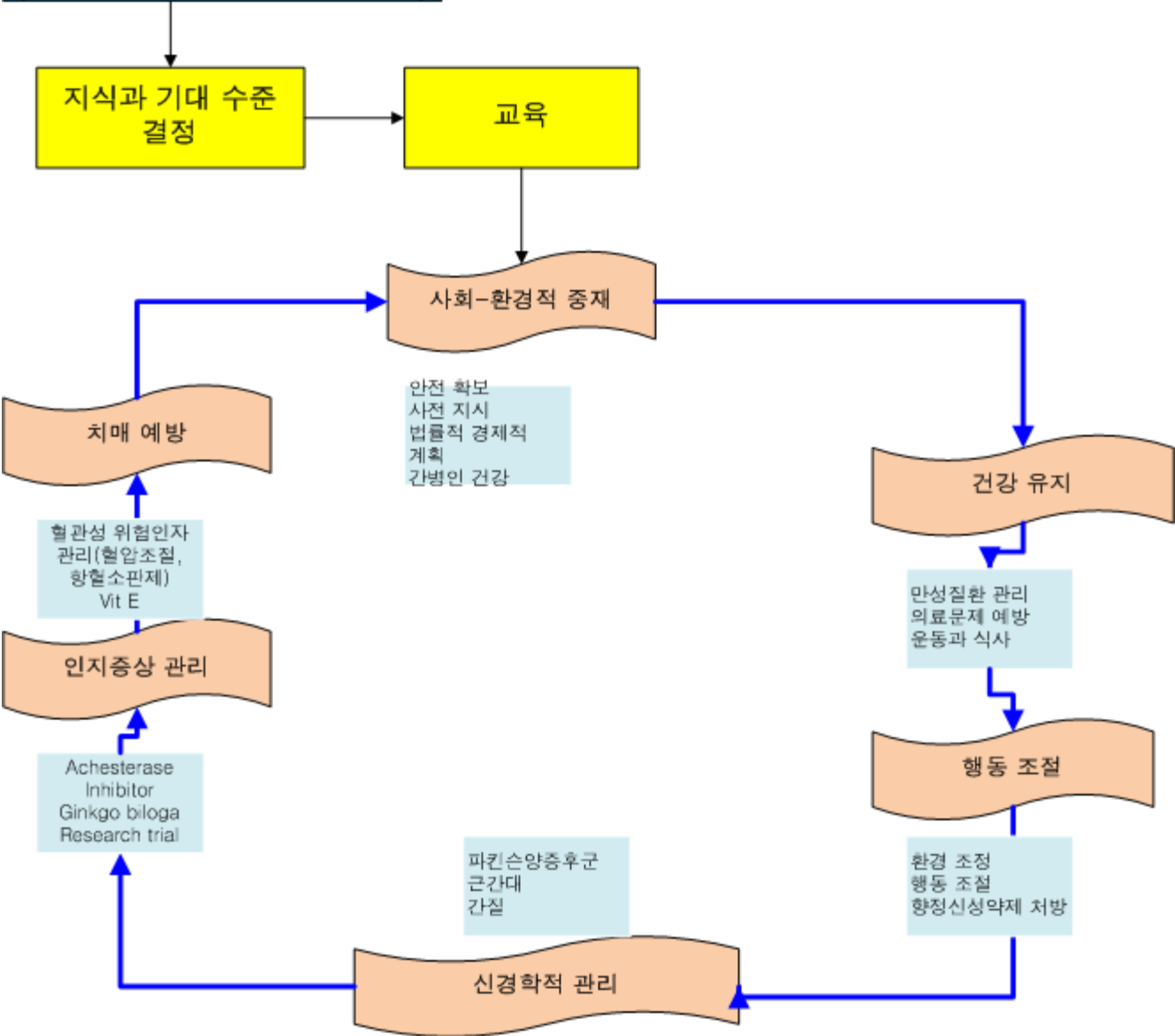


치매의 통합적 치료개념

충남의대 김정란

치매 진단 - 예후



치료 계획에서 확인해야 할 것 I

1. 진단이 무엇인가?

- 정확한 진단은 치매 관리에서 명확한 또는 목표가 정해진 접근을 찾아나가는 치료의 첫 단계이다
- 적절한 치매 환자 관리를 위해서는 일관성 있는 방식으로 치료 결과를 추적할 수 있도록 증상과 증후를 확실하게 초점을 잡아야 한다.

2. 환자의 근본적인 문제는 무엇인가?

- 치매 환자들의 문제가 어떤 증상군 인지 그리고 그 심한 정도는 어떠한지 기술한다.
- 예, 초기 AD 환자들은 비교적 다른 인지 영역은 보존된 채로 기억력 장애만 있고, 경한 기능 장애, 그리고 우울증이 있을 수 있다.
- 그러나, 전두측두 치매 환자들은 초기에 언어 유창성이 어느 정도 떨어지고, 탈억제 증상, 그리고 사회적 감각의 장애가 있을 것이다.
- 증상군에 대한 정확한 평가 : 언제 증상이 있는가? 얼마나 자주? 악화 시키거나 완화시키는 것은 무엇인가? 환자와 가족을 얼마나 괴롭히는가?
- 가장 중요한 원칙 : 핵심적이고 중요한 증상을 찾아서 일관성 있는 방식으로 추적하는 것

치료 계획에서 확인해야 할 것 II

3. 예후는 어떻게 되는가?

- 치매가 수명을 단축하는가?

- 대부분 치매는 서서히 발생하여 언제 발생하였는 지를 확인할 수 있는 실험적 검사 방법이 없기 때문에 치매의 기간이 얼마나 될 지 그리고 장기적으로 수명에 영향을 주는 지에 대하여 정확하게 예측하기가 어렵다.
- 예, 장기간의 전향적 연구 : 7년간의 치매 코호트 집단 연구에서 생존율이 낮은 것은 노령, 남자, 낮은 교육수준, 심한 기능 장애, 공존 질환의 수가 연관이 있었고 치매의 유형은 관련이 없었다.
- MCI (경도의 인지장애)를 4년간 추적하였을 때 48%가 치매로 진행되었다(Peterson, 1999)

- 언제 요양원이나 전문 시설의 필요성이 생길 것인가?

- 돌보는 사람들의 부담과 질환의 심한 정도에 달려있다, 그러나, 전향적 연구가 없어서 명확한 답을 주기는 어렵다.
- 의사가 보기에 예상보다 빨리 진행된다면?

4. 치료가 이점이 있을 가능성은 있는가?

- 치료의 이점을 평가하는 가장 중요한 척도는 삶의 질 (환자의 건강과 안녕감의 합)이다.
- 환자의 삶의 질이 향상된다면, 환자를 돌보는 모든 영역의 인력들도 그 이득을 자각할 수 있을 것이다.
- 인지기능 치료제의 이득: effect size 0.4-0.5 (Achesterase Inhibitor, Ginkgo biloba extract 등)
- 행동증상 치료 효과가 인지기능 치료효과보다 더 이점이 있다

치료 계획에서 확인해야 할 것 III

5. 환자와 가족의 기대는 무엇인가?

- 그 기대는 환자의 교육 수준, 사회 경제적 상태, 인지 및 행동 장애, 그리고 치매의 단계와 같은 여러 인자들에 따라 다르다.
- 치매 환자 치료 과정에서, 치료가 안 된다면, 환자와 가족에게 진단과 가능성있는 결과에 대한 가장 좋은 정보를 제공하는 것이 중요하다
- 결국, 이 정보를 통해서 결정을 내리는 것은 가족과 환자이며, 그 결정은 다를 수도 있다.

실제적인 임상적 결정에 작용하는 것 I

1. 치료에 대한 합리적 근거

- 임상 연구에서 나온 증거들을 내 환자에게 적용할 수 있는가?
- 약물 치료의 장기 치료 반응 또는 부작용뿐 아니라 치료 효능에 대한 증거들은 아직도 완전히 밝혀지지 않았다
- 만일 어떤 환자가 효과가 있다는 약으로 치료를 했는데, 효과가 없다면?

2. 집단 대 개인

- 치매 환자군을 대상으로 연구된 치료 효과를 한 개인 환자에게 적용할 때 과연 진짜 효과적인지는 불확실할 때가 있다

3. 특정한 치료의 적용

- 치매 치료를 시작할 때는 치료를 받는 환자와 가족의 지식과 기대를 철저히 이해하는 것과 함께 규명된 목표 증상에 대한 기초 평가가 필요하다
- 예, Acheesterase inhibitor – AD (O), mixed dementia (?)
- 예, AD, VaD, FTD에서 우울증 치료는 같은 방법이 될 수 있다
- 예, DLB에서 항정신병 약제는 부작용을 초래한다

실제적인 임상적 결정에 작용하는 것 //

4. 치매 치료에서 가족 또는 간병인

- 가족 또는 간병인을 교육하는 것은 어떤 치료 계획에서든지 중요한 부분이다
- 이용이 가능한 지역사회 자원으로 의뢰하는 것도 정보를 제공하고 가족을 지지할 수 있는 중요한 부분이 된다

5. 기분변화와 우울증 치료

- 환자의 정신 상태를 평가할 때 기분과 집중력 상태에 따라 다르게 보일 수 있으므로 우울증을 치료하는 것은 중요하다
- 주요 우울장애의 치료에 대해서는 이견이 없으나, 경한 우울 장애에 대해서는 확실하지 않다
- 항우울제의 선택은 항콜린성 부작용, 수면 효과 등이 영향을 준다

6. 행동 변화 치료

- 행동 증상에 대한 약물학적 치료의 시작은 어떤 것이 목표 증상이며 원하는 결과가 무엇인가를 확실하게 이해하는 것이 필요하다
- 대부분, 증상의 완전한 관해보다는 증상의 빈도 또는 심한 정도를 감소시키는 것이 실제적인 목표이다

실제적인 임상적 결정에 작용하는 것 III

7. 인지기능치료

- 인지 기능의 급성 변화는 약물 치료가 필요하고 진단에 정합한 치료를 해야한다.
- Acheesterase Inhibitors, Ginkgo biloba - AD

8. 예방적 치료

- 현재까지 예방적 치료에 효과가 있다고 입증된 치료는 없다
- 그러나, 뇌졸중과 연관된 VaD의 경우 aspirin 또는 항고혈압제와 같은 뇌졸중을 예방하는 치료가 VaD를 예방할 수 있다

9. 치료 원칙

- 기억력 개선 치료약의 경우 가능한 하루 1, 2회 복용하는 방법이 가장 순응도를 높일 수 있을 것이다
- 향정신성 약제의 경우, 노인에서 부작용에 민감하므로 '적은 용량으로 시작하여 서서히 증량하는 (start low, go slow)'의 방식이 적당할 것이다
- 새로운 약이 항상 좋은 것은 아니다

10. 치료효과 모니터링

- 일반적으로 치료 효과를 감시하는 유용한 방법은 일정한 간격으로 기능 상태를 평가하는 방법이다

통합적 치료 계획

- 치매는 만성 질환이기 때문에 치료 계획은 단계적 과정이라기 보다는 회로로 이해하는 것이 가장 좋다
- **궁극적인 목표는 기능을 최대한으로 사용하고 보존하는 것이다**
- 치료 회로의 시작은 정확한 치매의 진단과 동반된 증상들을 규명하는 것이다.
- **통합적 치료 계획에 포함되는 영역에는 7 가지가 포함된다**
- 교육적 : 지식적 기반을 확립하고 교육을 제공하고
- 사회-환경적 : 사회적 그리고 환경적 요구를 다루어주고
- 일반적 건강 : 적절한 건강 유지는 치매 환자에게 매우 중요한 목표이다. 실제로 인지 기능의 황폐화가 인식되지 않은 또는 잘 치료가 되지 않는 공존 신체 질환에 대한 이차적 변화일 수 있다고 생각하는 경향이 있다
- 행동학적 조절
- 신경학적 조절 : 파킨슨양 증후군, 근간대, 경련
- 인지적 : Ach-esterase Inhibitor 치료 외에 주머니 달력 가지고 다니기, 번호 저장 전화 사용하기
- 예방적 : 치매의 진행을 예방한다고 증명된 약물 치료나 생활 습관은 아직 없다. 다만, 환자의 건강 관리, 정신상태 기능을 최대화함으로써 이차적 예방 전략을 하는 데 초점을 맞추고 있다

치매의 인지기능 치료

약물치료의 개관

- 치매의 약물치료는 핵심 문제인 인지 기능에 대한 치료와 행동 심리 증상에 대한 약물 치료로 크게 분류할 수 있다.
- 그러나, 현재까지 인지 기능 치료제는 알츠하이머 병을 중심으로 연구되어 다른 아형의 치매에 적용할 때는 제한점이 있을 수 있다.
- 혈관성 치매의 경우, 알츠하이머 병의 병리를 공유하고 있는 경우가 대부분이라 현재에는 혈관성 치매에도 알츠하이머 병의 인지 기능 치료제로 알려진 약제들이 동일한 목적으로 처방되기도 한다. 루이체 치매의 경우, ACh-esterase Inhibitors가 인지 기능 치료제로 사용된다. 그러나, 전두측두 치매의 경우에는 현재까지 인지 기능 치료제로 개발되거나 효과가 입증된 것이 없다.
- 인지기능 치료제의 경우, 치매의 단계를 고려하여 선택할 수 있다.
- 행동심리 증상에 대한 약물 치료의 경우는 행동 문제를 분명하게 규명하고 치료의 정확한 목표를 정하여 치료를 하되 정기적인 모니터링을 하여야 한다.

Amyloid precursor protein^{APP}

① β , γ -secretase

$A\beta$ peptide

② Oxygen free radical

③ Excitotoxicity

④ $A\beta$ peptide aggregation

⑤ Inflammation

⑥ Senile plaque

⑧ Cell death

⑨ Neurotransmitter deficit

⑩ Cognitive and behavioral abnormality

Tau protein

⑦ Tau hyperphosphorylation

Neurofibrillary tangle

① β -secretase, γ -secretase inhibitor

② Vitamin E, Ginkgo biloba

③ Memantine, nimodipine

④ β -sheet breaker

⑤ Anti-inflammatory drugs

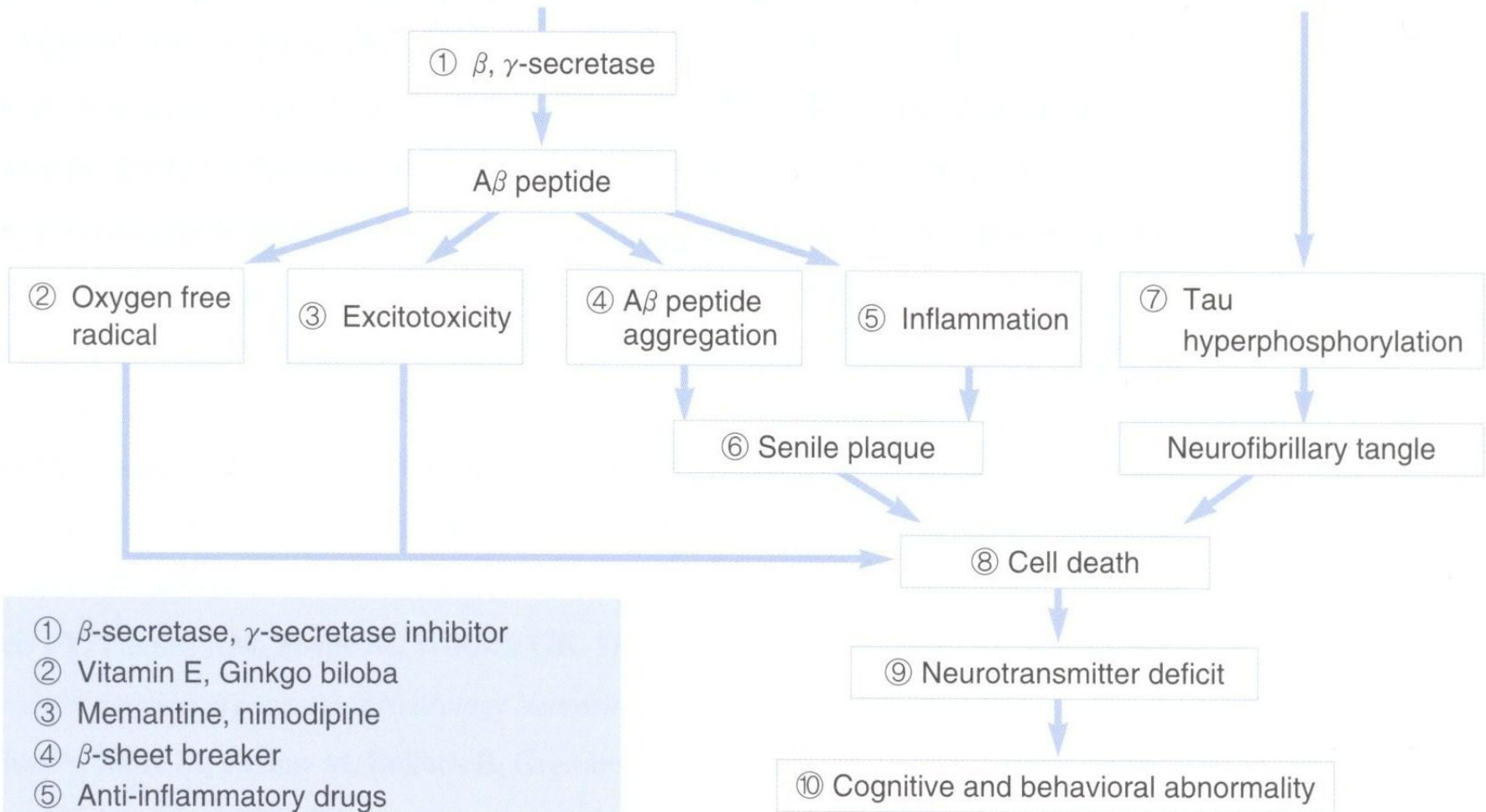
⑥ Vaccine

⑦ Tau kinase inhibitor (lithium, valproate)

⑧ Estrogen, nerve growth factor

⑨ Cholinesterase inhibitors

⑩ Others (Acetyl-L-carnitine, Piracetam)

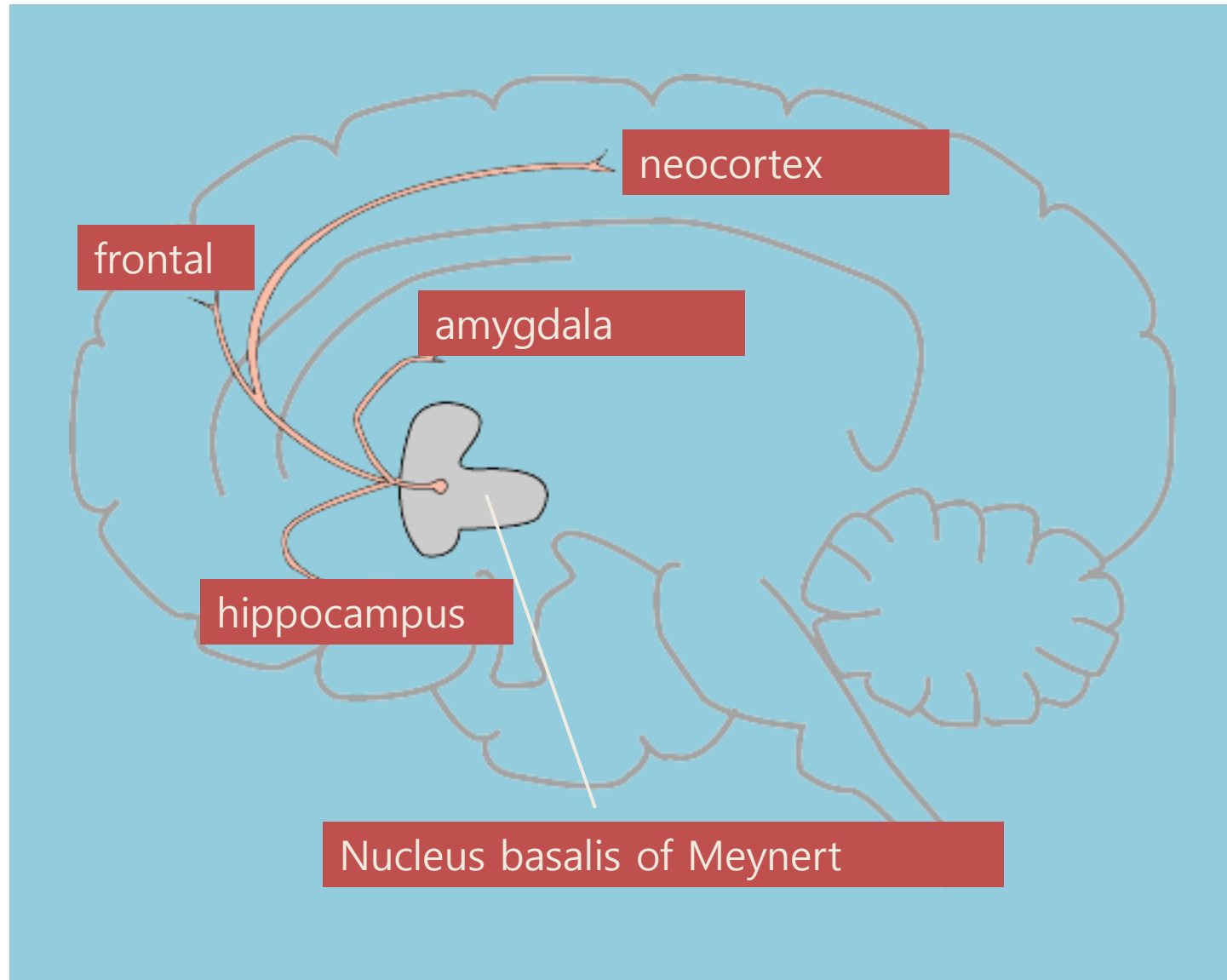


인지기능 치료제

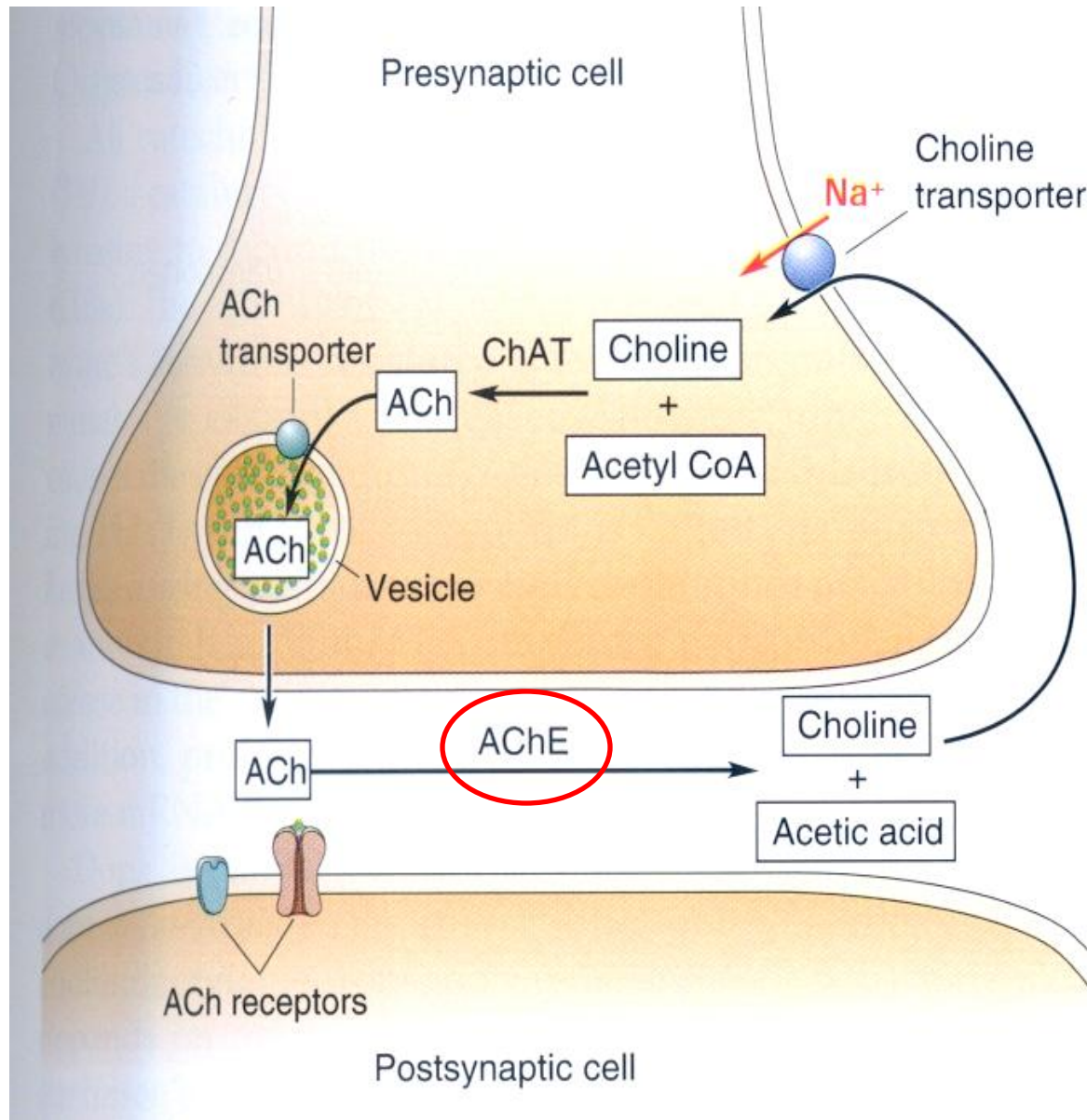
1. 콜린분해효소억제제- *Ach-esterase Inhibitors* (AChIs)

- 아세틸콜린은 인지기능과 관련이 깊은 신경전달물질이다.
- 알츠하이머병 환자에서 아세틸콜린과 관련된 소견은 다음과 같다
 - 뇌척수액 아세틸콜린 양 감소
 - 콜린성 신경세포의 숫자 감소
 - 신경세포 표면의 니코틴 수용체 기능 저하
 - 콜린성 신경세포의 콜린 흡수 및 아세틸콜린 흡수 능력 감소
- 콜린분해효소 억제제는 아세틸콜린 분해를 억제하여 뇌에서 사용가능한 아세틸콜린을 증가시키는 작용을 한다
- 미국 식품의약청(FDA)에서 승인 : 도네페질 (Aricept), 리바스티그민(Exelon), 갈린타민(Reminyl), 타크린 등이다.
- 모두 경도 및 중등도 알츠하이머병에서 처방이 인정된다

Acetylcholine Pathways



아세틸콜린의 합성 분해 과정



Cholinesterase inhibitor의 특성

	Donepezil	Rivastigmine	Galantamine
음식에 의한 흡수영향	없음	있음	있음
혈장 반감기	70시간	1-2시간(12시간 약 효지속)	6시간
용량	5mg, 10mg	1.5mg, 3mg, 4.5mg, 6mg	4mg, 8mg, 12mg
치방법	매일 5mg, 매일 10mg	1.5mg 하루두번/ 6mg 하루 두번 최근 patch	4 mg 하루 두번/ 12mg 하루 두번 서방형
약물 상호작용 가능성	있음	적음	중간 정도
대사	간		간
배설	소변/대변	소변	소변
부작용	위장관(오심, 구토, 설사) 불면, 악몽, 생생한 꿈	위장관(오심, 구토) 체중감소	위장관 부작용 체중감소

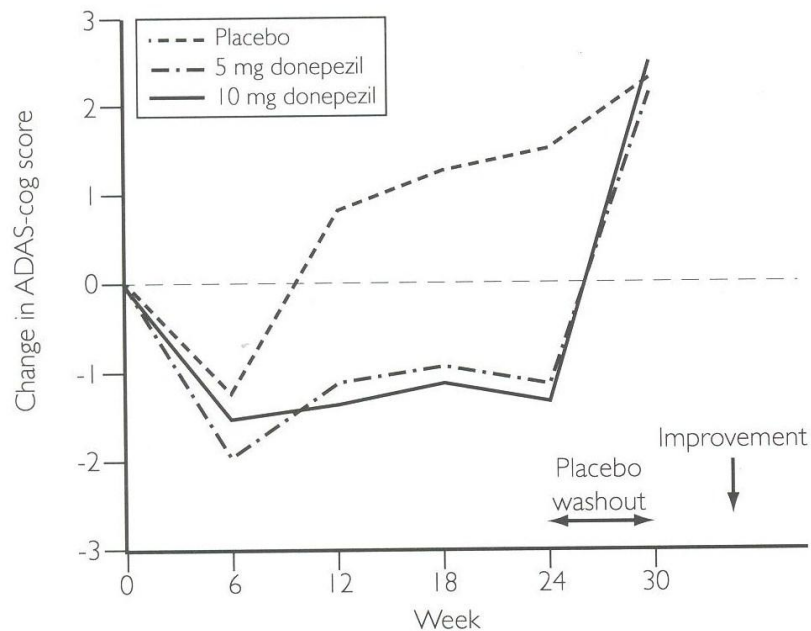


Figure 43.2 ADAS-cog change from baseline in patients completing 30 weeks of donepezil study (Rogers and Friedhoff, 1998).

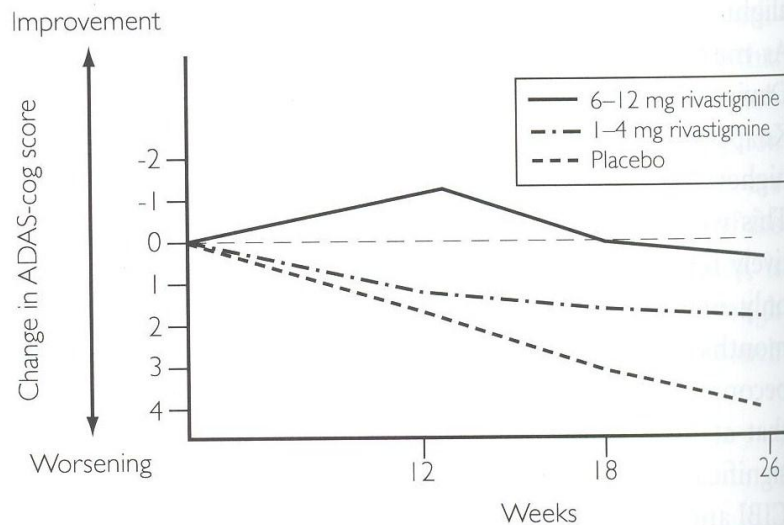
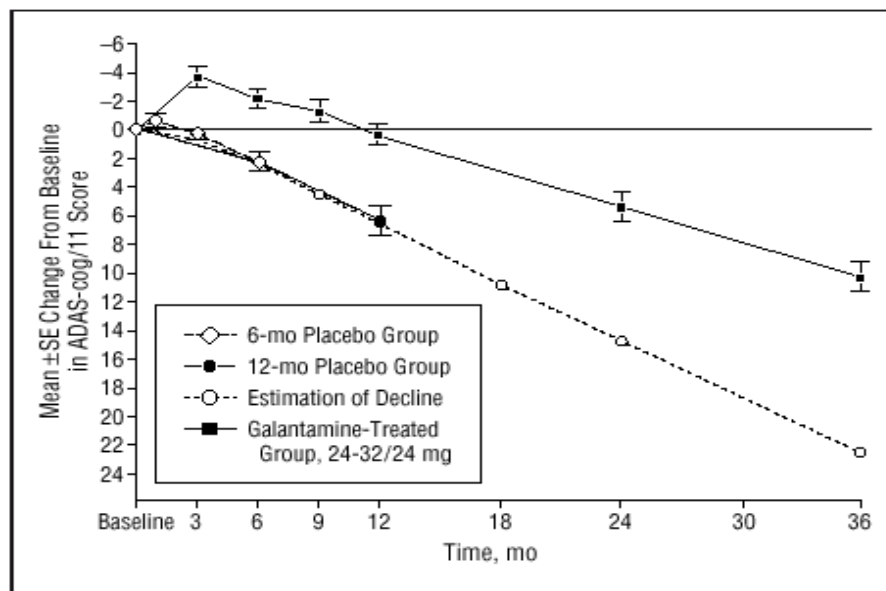


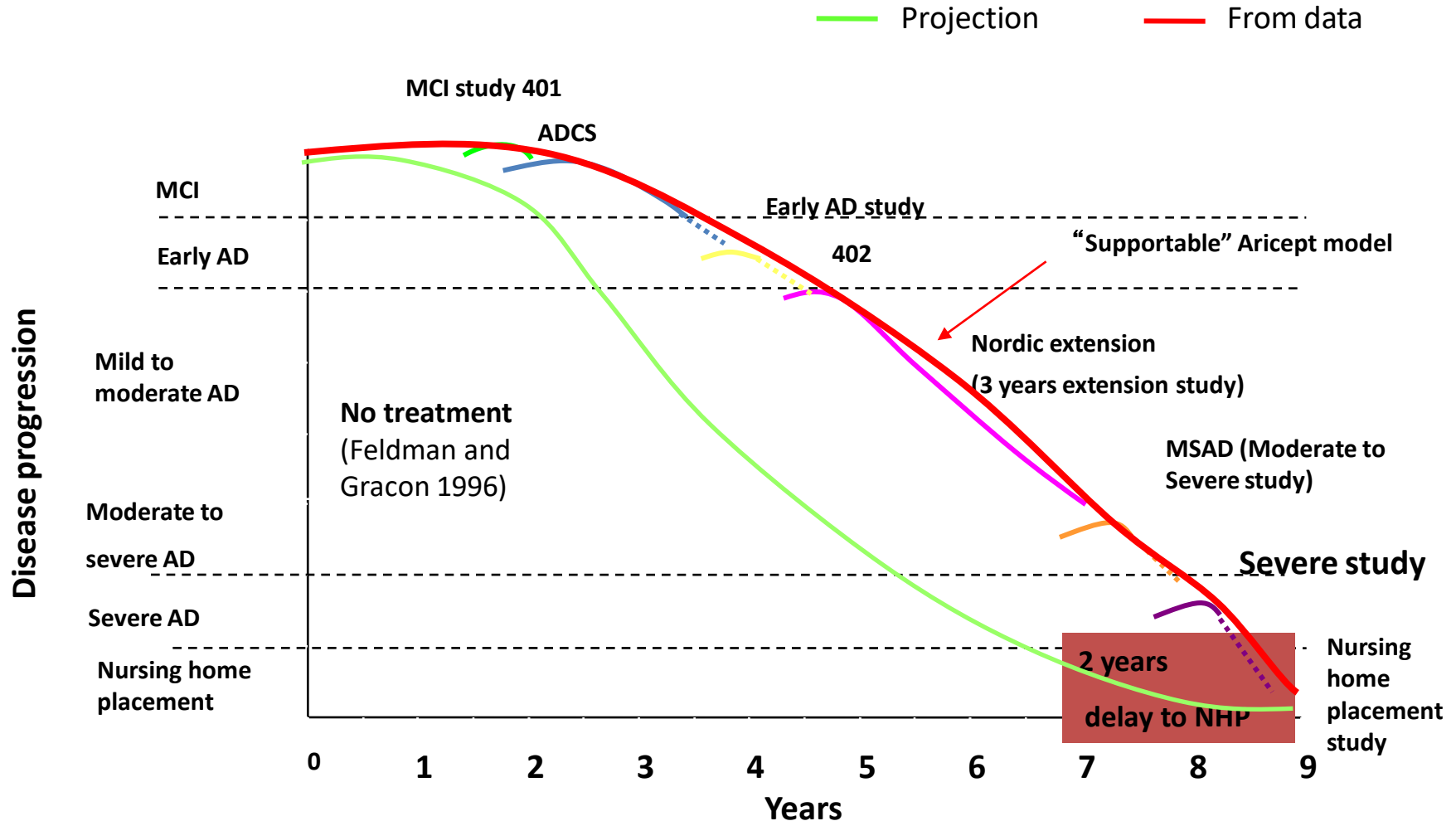
Figure 43.3 ADAS-cog change from baseline (ITT) in patients completing 26 weeks of rivastigmine study (Corey-Bloom et al., 1998).



Cholinesterase inhibitor의 효과

- 현재 FDA 허가를 받고 판매되는 Cholinesterase inhibitor 중 어느 약제의 효과가 더 우수한지에 대한 직접적인 비교 연구가 적어 효과 판정이 어렵지만, 자료를 종합하면 대부분 비슷한 약효를 보인다
- 약제를 투여하면 초반에는 인지 기능이나 일상 생활 활동의 호전을 보이다가 1년을 전후로 그 효과가 적어지면서 치매의 진행 과정을 따르게 된다.
- 이것은 Cholinesterase inhibitors가 병을 근본적으로 치료하지 못하고 증상을 개선시키는 약물이기 때문이다.
- 한 가지 Cholinesterase inhibitors를 투여하다가 효과가 없다고 판단되면 (인지기능 점수가 처음보다 나빠지면) 다른 약제로 교체할 수 있다
- 한 가지 Cholinesterase inhibitors에 처음부터 반응이 없거나, 쓰면서 차츰 반응이 없어질 때, 부작용으로 인해 사용하지 못할 때 다른 약제로 변경하는 것을 권장한다
- 언제까지 Cholinesterase inhibitors를 투여하는가? – 장기간 투여받은 환자들이 인지 기능이나 일상 생활 수행능력에서 더 나은 것으로 보아 지속적으로 투여하는 것이 도움이 될 것으로 보인다

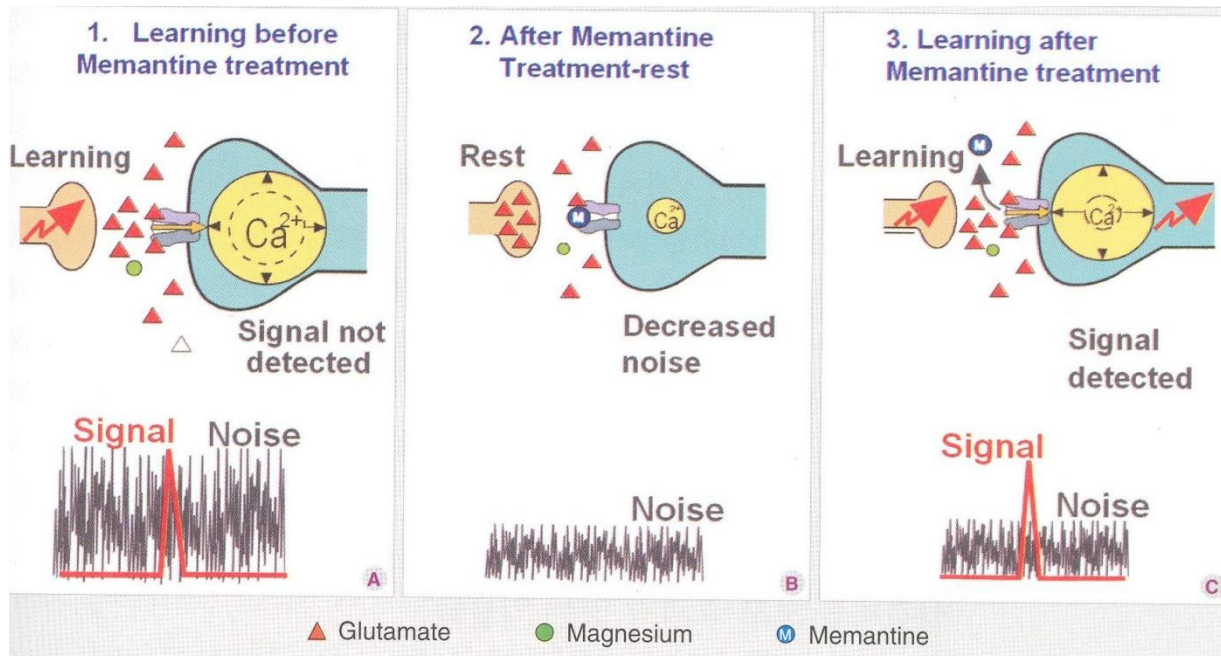
Proven efficacy of AchE through all dementia course



인지기능 치료제 II

2. NMDA 수용체 차단제 : 메만틴(Memantine)

- Glutamate는 뇌의 흥분성 신경전달물질이다.
- Glutamate가 과량분비되면 신경세포의 손상을 일으킨다
- Glutamate는 정상적으로 기억이나 학습에 관련된다
- 알츠하이머병에서는 glutamate가 과량 분비되어 안정기에도 항상 NMDA 수용체의 칼슘 이동 통로가 열려 세포 내로 칼슘이 과량 유입이 되는데, memantine 은 칼슘의 이동을 정상화시킨다



인지기능 치료제 //

3. 기타

- 이외에 신경세포 보호 효과가 있을 가능성이 있는 약제들은 항산화제, 은행잎 추출제, 신경보호제, 칼슘차단제, 여성호르몬, 스타틴제제 등이 있다
- 알츠하이머 백신은 동물 연구에서 아밀로이드 반 제거 효과가 입증되었으나 인간을 대상으로 한 연구에서 부작용이 있어서 연구를 중단하였다

치매의 정신행동증상 치료

BPSD(Behavioral and Psychological
Symptoms of Dementia)

행동심리증상에 대한 치료 I

1. 행동심리증상의 분류

- 행동증상
 - 환자에 대한 관찰을 바탕으로 규명된 증상들
 - 신체적 공격성, 소리지르기, 안절부절 못함, 초조, 배회, 부적절한 행동, 성적 탈억제, 모으기(hoarding), 저주하기, 따라 다니기
- 심리증상
 - 주로 가족과 환자를 면담하여 평가된 증상들
 - 불안, 우울 기분, 환각, 망상

2. 행동심리증상의 치료 원칙

- 면밀하게 평가하여 문제가 되는 증상(특정한 행동 문제)을 규명한다
- 현재 내과적 상태를 파악한다
- 정신과적 진단을 확립한다
- 행동 문제를 교정시키거나 악화시킬 수 있는 요인을 평가한다
- 특정한 인지 결함에 적응시킨다
- 관련된 심리적 요인을 찾는다
- 간병인을 교육한다
- 행동 조절 방법을 적용한다
- 특정한 정신과적 증상에 대하여 항정신성 약제를 사용한다
- 문제가 해결되지 않을 때는 대증적 약물 치료를 한다 : 행동심리증상 군에 경험적으로 효과가 있는 약제 사용, 저용량으로 천천히 증량, 독성을 피하여, 가장 낮은 효과적 용량을 처방, 적절한 시기에 중단, 주기적으로 관찰
-

행동심리증상에 대한 치료 //

3. 치료 전에 고려해야 할 점

1) 연령 및 질환에 연관되어 변화된 약역학 및 약 동학

- 영양 결핍 : 혈청 알부민 저하 -> 약제의 활성형 혈액내 증가
- 신장 및 간 기능 변화 - 약물의 대사 및 청소율 저하 -> 독성과 부작용 증가
- 지방 축적 증가 -> 대부분 항정신성 약제는 지용성 -> 약제의 반감기 증가
- 치매 환자의 뇌는 부작용에 더 민감하다
- 벤조디아제핀, TCA의 항콜린성 부작용
- 특히, 루이체 치매는 항정신병약제에 대하여 특히 민감하다

2) 약물 치료의 필요성, 치료 약제 선택, 그리고 유지 문제

- 이 증상 또는 행동이 약물 치료를 해야하는 것인가? 그렇다면, 왜?
- 증상 또는 행동문제가 약물 반응이 있을까?
- 이 증상 또는 행동문제에는 어떤 분류의 약제가 가장 적합한가?
- 특정 약물로 치료했을 때 예상되는 그리고 가능성 있는 부작용은 무엇인가?
- 얼마나 치료를 지속할 것인가?

행동심리증상에 대한 치료 III

4. 비약물학적 치료

- 비약물학적 중재는 경한 BPSD를 다루는 데에는 보통 일차적인 방법이다
- 비약물학적 중재에 대부분 반응하는 증상들 (Teriet al, 2000)
 - 우울증/무감동, 배회/걷기, 반복질문/mannerisms
- 치매 환자를 위한 이상적인 환경은 스트레스가 적고, 일정하고 친숙한 환경이다
- 어떤 중재든지 시작하기 전에, BPSD의 원인이 되는 내과적 상태를 확인하고 치료를 하는 것이 결정적이다
- 치료 프로그램은 환자 각 개인에게 가장 효과적일 수 있도록 수정해야 하며, 문제 해결을 위해 방법을 변형하고 적응하도록 하는 것을 지속적으로 해야한다
- 비약물학적 중재 예,
 - 난폭한 경우 - 다른 곳으로 관심을 돌리거나 껴안아 주거나 혹은 무시할 수도 있다.
 - 망상 또는 환각 - 동의하거나 그것으로 장난치려고 하지 마라. - 긍정도 부정도 하지 마라
 - 반복 언어 - 주의를 다른 곳으로 돌린다.
 - 안절부절 못하기, 방황 - 자극시키는 원인을 먼저 찾는다. 일상적인 일거리를 주거나 위험하지 않는 것으로 바꾸게 한다. 과로하지 않는지 살펴야한다.
 - 물건 숨기고 쌓아두기 - 해가 되지 않는다면 인내하는 것이 낫다. 중요한 물건은 미리 치워두도록 한다.
 - 부적절한 성행위 - 모두다 성적인 의미를 지니지는 않는다.

행동심리증상에 대한 치료 IV

5. 약물 분류와 목표 증상

1) 항정신병 약제 (Antipsychotics)

- 전통적 항정신병약제 및 새로운 항정신병약제
- 저역가 : 고역가
- 정신증(망상, 환각), 적대성, 공격성, 초조, 폭력적 행동, 수면 각성 주기 장애

2) 항우울제

- Trazodone, SSRI, TCA, moclobemide
- 수면각성주기 장애, 초조, 공격성, 불안, 우울증, 우울증과 연관된 초조

3) 항불안제 : Benzodiazepine

- 불안, 초조, 긴장, 불면

4) 항경련제

- 초조, 공격성, 적대성, 수면 각성 주기 장애, 조증 행동

항정신병약제의 처방 지침

- 중등도에서 심한 정도의 BPSD 에서만 처방한다
- 비약물학적 중재를 우선 시도하고 그 다음에 약물 치료를 조합한다
- 특정 증상을 목표로 한다
- 항정신병 약제의 민감도가 있는지를 확인하고 루이체 치매인지를 확인하다
- 항정신병약제의 중단을 고려한다
- 저용량으로 시작하고 천천히 증량한다
- 각 환자에 맞도록 처방한다
- 치료와 연관된 부작용을 면밀하게 관찰한다
- 치료 기간을 설정하고 결과를 모니터한다 : 12 주
 - 한 가지 약제를 4-6 주 유지해보고 반응이 없으면 다른 약제로 교체한다

항정신병 약제의 추천 용량

Drug	Starting done (mg)	Maximal daily dose(mg)
Haloperidol	0.25-0.5	2-4
Thiothixene	0.5-1	2-4
thioridazine	12.5-25	50-100
Risperidone	0.5	1-2
Clozapine	6.25-12.5	25-100
Olanzapine	2.5	5-10
Quetiapine	25	50-100

- 항불안제
 - 벤조디아제핀
 - 두번째로 흔히 처방되는 약제
 - 반응하는 증상들 : 불안, 긴장, 자극과민, 불면
 - 부작용 : 과도한 진정, 실조증(ataxia), 기억상실(amnesia), 혼동(confusion), 낙상 위험 (장시간 작용 약제)
 - 추천 약제: oxazepam, lorazepam (0.5-2 equivalent mg/day)
 - Buspirone – serotonin 5-HT_{1a} partial agonist
- 항경련제
 - Carbamazepine : 300-800mg/일
 - 부작용 : 진정, 피부 발진, 두통, 백혈증감소증, 간 효소 상승
 - Valproic acid : 400-1000mg/일
 - 약물-약물 상호작용의 가능성은 적다
 - 부작용 : 진정, 설사, 진전, 오심, 체중 증가, 탈모, 간 효소 상승
- 항우울제
 - Trazodone : sedative properties
 - Sleep disturbance, 50-600mg/d(최대 200-300mg/d)
 - S/E : 졸리움, 기립성 저혈압
 - TCA
 - 문제가 되는 부작용과 흔히 연관된다
 - 2차 아민계 (nortriptyline, desipramine) 가 추천된다.
 - SSRIs (
 - 우울 기분, 감정반응, 불안, 초조, 사회적 상호작용
 - 부작용 : 위장관 증상, 좌불안석증, 안절부절 못함, 불면, 체중 감소, 저나트륨증
 - 그 외 항우울제 : mirtazapine, nefazodone, maprotiline , moclobemide

항우울제 처방 요약

Drug	Initial dose(mg/d)	Target dose(mg/d)
Paroxetine	10	20-30
Fluoxetine	10	20-30
Sertraline	25	50-100
Nortriptyline	10	20-60
Moclobemide	150	150-600
Mirtazapine	15	15-45

혈관성 치매의 약물치료에서 고려할 점

1. 혈관성 인지 장애 (VCI)

- 뇌혈관질환에 의한 인지 장애를 소위 혈관성 인지 장애(vascular cognitive impairment)라고 하며, 이것은 세 단계로 나누어볼 수 있다.
 - 위험성 있는 뇌 단계 (brain-at-risk stage)
 - 전치매 단계 (predementia stage)
 - 치매 단계(dementia stage)

2. 혈관성 치료의 단계

- 혈관성 치매가 발병하기 전의 예방 :
 - 뇌졸중의 1차 예방을 통한 혈관성 치매의 예방
 - 뇌졸중후 경도의 혈관성 인지 장애가 치매로 진행을 예방
- 혈관성 치매가 발병한 후의 치료

3. 뇌졸중 예방

- 혈관성 질환의 위험 인자들이 알츠하이머병의 위험 인자로 작용할 수 있다
- 뇌졸중의 위험 인자들 중 교정 가능한 것들에는 고혈압, 심방세동, 당뇨병, 고지혈증, 흡연, 음주, 운동부족 등이 있다.

4. 뇌졸중 환자에서 혈관성 치매의 예방

- 급성 뇌졸중의 적절한 치료를 통한 신경 세포 손상의 최소화
- 뇌졸중의 재발 방지
- 혈관성 위험 인자의 조절을 통한 신경 세포 손상의 진행을 차단 또는 최소화