

지역약국 약사를 위한 치매 약료지침 소개

유주연, 김영미, 오유경, 장청윤, 차민철, 손서영, 유봉규*

가천대학교 약학대학

(2015년 4월 16일 접수 · 2015년 5월 30일 수정 · 2015년 6월 1일 승인)

A Proposal for Pharmaceutical Care Practice Guideline for Community Pharmacist in the Treatment of Dementia

Ju Yeon Ryoo, Yeong Mi Kim, Yoo Kyung Oh, Cheong Yun Jang, Min Chul Cha, Seo Young Son, and Bong Kyu Yoo*

College of Pharmacy, Gachon University, Incheon, 406-799, South Korea

(Received April 16, 2015 · Revised May 30, 2015 · Accepted June 1, 2015)

ABSTRACT

Keywords:

dementia

treatment options

community pharmacist

pharmaceutical care service

Dementia is a brain disease that causes multiple cognition disability as well as psychiatric and somatic dysfunction. Dementia is not a single disease and can be classified as progressive, preventable, and treatable disease. Treatment goals of the disease are to attenuate progression, to minimize cognitive and psychiatric symptoms, and to improve quality of life. Treatment options include prescription drugs, non-prescription drugs and supplements, and non-pharmacological options such as reminiscence therapy, nutritional therapy, music therapy, and exercise. Cholinesterase inhibitors are main stay of the treatment option although they failed to show evidence to revert progression of the disease. Community pharmacists should make every effort to assist the patients and care givers with various treatment modalities, especially with non-pharmacological treatment options. Pharmaceutical care service offered by community pharmacists may be overwhelmingly beneficial to not only care givers but health insurance and society.

서 론

지역약국 약사는 지역주민과 환자를 직접적으로 접촉하면서 건강관련문제를 찾고 그 문제를 현장에서 가장 효율적으로 해결할 수 있는 health professional이다. 이 점을 감안할 때 약국약사를 위한 약료지침을 개발하여 보급하는 것은 매우 중요한 일이다.

약료서비스(pharmaceutical care service)는 환자와 질병의 상태를 출발점으로 하고 therapeutic outcome을 달성하기 위한 약사의 전문직능이다. 현재 대한약사회에서 발행되어 전국 지역약국 약사에게 배포된 복약지도지침서는 약물별로 작성되어 있어 그 내용이 물질중심으로 되어 있고 환자

나 질병에 초점이 맞추어져 있지 않은 문제점이 있다. 때늦은 감이 있지만 이제라도 지역약국 약사는 복약지도의 늪에서 벗어나 약사 본연의 임무인 약료서비스와 국민건강증진을 향한 발걸음을 시작해야 할 것으로 사료된다.

복약지도는 약료를 수행하는 과정에서 수행되는 한 가지 업무일 뿐 약사의 전문직능을 총칭하는 용어는 아니다. 복약지도라는 행위가 약사법에서 법률용어로 등장하고 그 의미가 되는 정의되는 사이에 보건복지부와 의사협회는 각종 질병에 대한 진료지침을 개발하여 널리 보급하기 시작한지가 벌써 10년을 훌쩍 넘었다. 그동안 보급된 진료지침들을 보면서 안타까운 것은 수많은 진료지침의 대부분이 진단과 평가는 물론 약의 영역까지 다루고 있다는 점이다.

본 논문은 약사의 전문직능이 복약지도를 넘어 약료서비스를 지향해야 한다는 생각으로 치매를 주제로 하여 지역약국 약사를 위한 약료지침을 소개하고자 한다. 이 약료지침 소개를 시발점으로 하여 향후 약료서비스가 지역약국 약사의 전문직능으로 자리매김 될 수 있기를 바라며, 이를 계기로 지역약국 약사의 약료서비스가 보건의료서비스의 한 축이 되기를 간절히 희망한다.

지역약국 약사를 위한 치매 약료지침 소개

1. 치매의 정의

치매란 세계보건기구(WHO)의 국제질병분류 10개정(International Classification of Diseases; ICD-10)과 American Psychiatry Association에 따른 정의를 종합하면 후천적인 뇌질환에 따른 다발성 인지기능 장애가 일상생활이나 사회생활에 어려움을 초래하는 상태를 말한다. 여기서 다발성 인지기능장애란 기억장애에 추가로 한 가지 이상의 인지기능장애가 동반된 경우를 말한다. 기억장애가 없을 경우 언어장애, 시공간능력 장애, 성격 및 감정의 변화, 판단력을 포함한 전두엽 집행기능의 장애 중 3가지 이상의 인지기능장애가 있는 경우를 말한다.¹⁾

2. 치매의 분류

치매는 단일질환이 아니라 뇌에 영향을 주는 다양한 원인질환에 의해 발생하는 증후군(syndrome)이다. 치매는 임상경과에 따라서 진행성(퇴행성, 비가역성) 치매, 예방 가능한 치매, 치료 가능한 치매로 분류한다. 진행성 치매로는 알츠하이머 치매, 루이체 치매, 파킨슨병 치매, 전두측두 치매 등이 있는데, 알츠하이머 치매는 가장 대표적인 치매의 원인질환으로 전체 치매의 60~70%를 차지한다. 알츠하이머 치매 다음으로 흔한 진행성 치매는 루이체 치매로 약 8%를 차지하며 치매증상과 파킨슨증(parkinsonism)이 나타난다. 현재까지는 루이체 치매와 파킨슨병 치매의 관계는 파킨슨 증상과 인지장애 증상이 나타난 시간관계에 의해 결정되며, 인지장애 증상이 파킨슨 증상보다 선행하거나, 선행하지 않더라도 파킨슨 증상 발생 12개월 이내에 나타난다면 루이체 치매일 가능성이 높다. 그 밖의 경우는 파킨슨병 치매로 분류한다. 전두측두 치매(fronto-temporal dementia)는 세 번째로 흔한 진행성(퇴행성, 비가역성) 치매로서 약 6%를 차지한다. 이 질환은 기억장애보다 이상행동, 감정의 변화, 언어장애가 먼저 나타나며 평균 발병연령이 알츠하이머 치매보다 젊다. 전두엽과 측두엽을 침범하는 양상에 따라, 성격변화와 행동장애가 나타나는 전두

측두 치매와 언어장애가 나타나는 전두측두 치매로 구분한다. 그 밖의 진행성 치매에는 알코올 연관 치매, 인간면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV)에 의한 치매, 헌팅턴병, 크로이츠펠트-야콥병(Creutzfeldt-Jacob disease) 등이 있다(Table 1).

예방 가능한 치매로는 혈관성 치매가 있으며 전체 치매의 약 30%를 차지한다. 혈관성 치매는 뇌졸중이나 뇌허혈 등의 혈관손상에 의한 치매를 의미하지만 실제 임상에서는 알츠하이머병과 혈관성 치매를 감별하기 어려울 때가 많다. 이 질환은 적절한 치료를 통해 추가적인 뇌혈관 질환이 발생하지 않는다면 어느 정도의 증상호전을 기대할 수 있다.

치료 가능한 치매로는 정신질환에 의한 인지기능장애(우울증에 의한 치매 등), 공간점유 병변에 의한 치매(만성 경막하 출혈, 뇌종양 등), 약물이나 독극물에 의한 치매, 내분비 이상에 의한 치매(비타민 B₁₂ 저하, 갑상선 부종 및 갑상선 기능이상 등), 수두증에 의한 치매, 감염에 의한 치매(신경매독 등) 등이 있다. 특히 우울증과 치매의 관계가 중요한 이유는 우울증은 치매의 원인질환이 될 수 있지만, 반대로 알츠하이머 환자에서도 우울증상을 동반하는 경우가 많기 때문이며, 이때에는 알츠하이머뿐만 아니라 우울증상에 대한 치료를 병행해야 한다. 이러한 가역적 치매는 약 5% 정도를 차지하고 있으며, 초기에 진단하여 적절한 의약학적 개입을 실시하면 증상치료가 가능하다. 그 밖에 앞서 언급한 신체적 질환들은 치매를 일으키기 전인 초기진단으로 치료되는 경우가 많아 전체 치매에서 차지하는 비중은 크지 않다.

Table 1. 치매의 분류

진행성 치매	• 알츠하이머 치매
	• 루이체 치매
	• 파킨슨병 치매
	• 전두측 치매
	• 알코올연관 치매
	• HIV 연관 치매
	• 헌팅턴병 치매
	• 크로이츠펠트-야콥병 치매
예방 가능한 치매	• 혈관성 치매
치료 가능한 치매	• 정신질환에 의한 인지기능 장애
	• 공간점유 병변에 의한 치매
	• 약물이나 독극물에 의한 치매
	• 내분비 이상에 의한 치매
	• 수두증에 의한 치매
	• 감염에 의한 치매

3. 치매 약료의 목표

치매 약료의 목표는 (1)병 자체를 되돌려서 완치시키고, (2)인지기능 장애와 정신기능 장애 및 이상 행동증을 감소시키고 (3)정신증상을 예방하는 것이다.^{2,3)}

4. 치매 약료의 일반적 접근방법

치매환자의 약료는 환자상태에 따라 다양한 방법으로 접근해야 한다. 치매환자의 임상진료지침의 경우에도 많은 의사들은 진료지침을 알고리즘(algorithm)으로 정하는 것에 대해서 우려를 나타내는 것이 현실이다. 이는 진료지침 알고리즘에 따라서 환자를 치료했을 때 모든 환자에게서 효과를 얻을 수 있다는 보장이 없고, 또한 진료지침에서 권고되지 않는 방법으로 치료했을 때 효과가 없는 것은 아니기 때문이다. 따라서 약로지침의 경우에도 일반적 접근방법을 알고리즘으로 정하는 것은 무리가 있다. 그러나 치매의 종류, 환자의 상태, 기저질환 및 잠재질환, 선택가능한 약료의 종류 등은 약료를 선택할 때 반드시 고려해야 할 사항이다 (Table 2).^{4,6)}

5. 치매의 약물 요법

5.1. 일반의약품

치매의 약료에 일반의약품이 긍정적인 효과를 나타낼 수 있다. 하지만 다른 의약품과 마찬가지로 일반의약품의 사용은 의사나 약사와 상의한 후에 사용해야하며 환자의 임의 선택과 사용은 치료상의 효과나 부작용에 있어 좋지 않은 결과를 일으킬 수 있다. 따라서 지역약국 약사는 환자가 일반의약품을 사용하기 전에 적절한 의약품을 올바르게 사용하고 있는지 확인해야 하며 환자교육에 힘써야한다.

5.1.1. 은행(*Ginkgo biloba*)

*Ginkgo biloba*는 수세기 동안 동양에서 약용으로 사용되어 왔다. 치매에 사용되는 *Ginkgo biloba*의 효능에 대한 연구가 많지 않지만, 뇌의 기능부전, 치매와 같은 세포노화로

인해 발생하는 인지기능 장애와 같은 적응증에도 임상승인을 받아 사용되어 왔다. 일부 연구에서는 *Ginkgo biloba*의 사용이 긍정적 효과를 보이는 것으로 보고되었다.^{4,7,8)} 하지만 *Ginkgo biloba*에 대한 체계적 문헌고찰(systematic literature review)에 의하면, cholinesterase 저해제보다 낮은 효능을 나타내거나 placebo 효과에 불과하다고 보고되어 있다.

우리나라에서는 *Ginkgo biloba*가 함유된 일반의약품이 다수 허가되어 있으며 다양한 적응증에 사용된다. 일반적으로 말초동맥 순환장애(간헐성 파행증)의 치료, 어지러움, 혈관성 및 퇴행성 이명, 이명두통, 기억력 감퇴, 집중력장애, 우울감, 어지러움 등 치매증상을 수반하는 기질성 뇌기능장애를 적응증으로 승인받아 사용 중이다.⁹⁾

5.1.2. Salvia

Salvia는 salvinorin A를 효능물질로 갖는 식물이다. 보통 진정효과를 가진 것으로 알려져 있으며 인지기능 개선, 특히 기억력 증진에 효과가 있다고 알려진다. 그러나 salvia가 알츠하이머 치매의 치료에 긍정적인 효과를 보인다고 보고한 연구가 있지만 다른 연구에서는 이 식물의 치매치료에 대한 효능이 확실하지 않다는 보고도 있다.^{4,10,11)}

우리나라에서는 salvia가 함유된 일반의약품이 다수 허가되어 있으며 여러 가지 적응증에 사용된다. 일반적으로 불면, 불안, 초조, 목마름, 두근거림, 숨참, 신경쇠약, 건망, 변열(가슴이 답답하고 열기 나는 증상 등)을 적응증으로 승인되어 사용되고 있다.

5.2. 한방제제

한방에서는 치매의 근본원인을 오장육부의 기능이상으로 보고 치매로 나타나지는 뇌의 이상은 이것의 결과로 본다. 즉, 간장(肝臟)기운에 울혈이 있을 경우 비위(脾胃)기능에 장애를 일으켜 음식섭생을 잘 하지 못하여 비위기능이 더욱 손상되면 습담(濕痰) 같은 병리적 물질이 발생하고 이러한 독성물질이 뇌에 장애를 준다는 것이다. 또한 한방에서는 기억과 망각을 주관하는 장기는 각각 심포, 삼초라고 하는데 치매는 심포기능의 저하, 삼초기능의 항진 때문에 발생한다고 보기도 한다. 따라서 치료는 내장의 균형을 잡아 주고 혈액을 맑게 하며 심장기능을 안정시키며 기혈을 보충하는 것을 목적으로 한다. 처방으로는 환자의 주치병증에 따라 역간산, 팔미지황환, 조등산, 가미온담탕, 당귀작약산, 보신억뇌탕, 조위승청탕, 원지석창포산, 열다한소탕 가감방, 산사충명탕 등을 응용한다(Table 3).¹²⁻¹⁴⁾

Table 2. 약료 선택시 일반적 고려사항

- 치매의 종류
- 환자의 상태(나이, 성별, 가족력, 병력, 사회력 등)
- 기저질환 및 잠재질환(우울증, 불안증, 환각, 수면장애, 고혈압, 당뇨병 등)
- 선택 가능한 약료의 종류
- 환자와의 면담
- 보호자 및 간병인과의 면담

5.3 전문의약품

치매약료에 있어 전문의약품의 사용은 환자의 상황과 전문가의 진단을 바탕으로 결정된다. 일반적으로 콜린 효능약, NMDA수용체 차단제, 뇌혈관질환 치료제, 에스트로겐, 소염진통제, 혈중지질 저하제, 항정신병약, 항우울제 등이 사용되며 각각의 약물은 아래에 설명되어 있다.

5.3.1. 인지증상 약물요법

5.3.1.1. 콜린효능약

콜린효능약은 치매치료의 근간을 이루고 있다. 이는 치매환자의 뇌에서 콜린성신경이 광범위하게 소실되어 있는 현상이 발견되면서 환자의 기억력과 인지능력을 개선하는데 cholinesterase 저해제가 치료효과를 나타낼 것이라는 가설에 근거하고 있다. Cholinesterase 저해제 계열 약물들은 소모된 신경, 수용체 및 다른 신경전달물질이 소실된 것을 보상할 수는 없으나, 시냅스에서 콜린성 신경전달을 증강시킴으로써 치매증상을 개선하는 데 효과가 있는 것으로 나타났다. 또한 이들 약물은 장기적으로 사용할 경우 치매와 관련된 증상이 악화되는 것을 방지할 뿐만 아니라 다른 신경계의 퇴화를 예방하며 생존기간을 연장하는 효과도 있는 것으로 밝혀졌다. 현재 이 계열의 약물로 치매치료에 사용되는 약물은 donepezil, rivastigmine 및 galantamine 등이 있다.

Donepezil은 피페리딘 계열에 속하는 cholinesterase 저해제로서 특히 acetylcholinesterase의 작용을 억제하여 신경간

극에서 acetylcholine의 양을 증가시킨다. 초기 및 중기의 치매에 걸려있는 일부 환자들에게서는 이 약에 의하여 인지기능이 향상되는 것을 볼 수 있다. 하지만, donepezil은 알츠하이머병 자체를 멈추거나 돌이킬 수는 없다. 이 약제는 비교적 경미한 알츠하이머 환자에게 사용하도록 허가되어 있다.¹⁴⁾ Donepezil의 butyrylcholinesterase에 대한 억제작용은 미약하기 때문에 오심, 설사, 피곤감 등의 부작용이 적으며 나타나더라도 심하지 않고 곧 없어지게 된다. 이 약제는 장기복용시 복약순응도와 약물이상반응에 있어서 유리한 약물로 알려져 있다.

이 약제는 초기용량을 1일 5 mg으로 하여 1일 1회 복용하고 환자가 약물에 잘 적응하면 4~6주에 걸쳐 점차적으로 증량하여 1일 10 mg을 목표용량으로 한다. 얼마나 오랫동안 환자들이 이러한 약들을 복용해야 하는지 또 얼마나 오랫동안 효과가 있는지에 대해서는 아직 명확하지 않다. Donepezil은 CYP3A4 효소계에 의해 대사되므로 이 효소계를 억제하거나 유도하는 다른 약물과 병용시 상호작용이 나타나지 않도록 주의해야 한다. 노인환자에게 흔히 처방되는 warfarin, digoxin 및 theophylline은 donepezil과 뚜렷한 약물상호작용은 보고되지 않았다.

Rivastigmine은 carbamate에 속하는 cholinesterase 저해제로서 donepezil과 달리 acetylcholinesterase와 butyrylcholinesterase를 비선택적으로 억제하여 신경간극에서 acetylcholine의 양을 증가시킨다. 이 약물은 두 가지의 cholinesterase를 모두 저해시키는 작용이 있기 때문에 다른 약물보

Table 3. 치매 약료에 응용되는 한방제제

처방명	구성약재	주치병증
• 역간산	감초, 목단피, 생지황, 시호, 연교, 적작약, 지골피, 창출, 천궁, 청피, 치차, 향부자	과거독음치병, 신경과민, 야뇨, 불면, 야제(夜啼), 감증(瘡症)
• 팔미지황환	목단피, 백복령, 부자, 숙지황, 육계, 택사, 산수유	명문화쇠(命門火衰)
• 조등산	감초, 서각, 인삼, 전갈, 첨마	천조(天鈞)
• 가미온담탕	감초, 굴홍, 길경, 맥문동, 반하, 백복령, 시호, 인삼, 죽여, 지실, 향부자	심담허겁증(心膽虛怯證), 촉사이경(觸事易驚), 심계이경(心悸易驚), 불안, 불면, 소화불량, 오심
• 당귀작약산	당귀, 백복령, 백작약, 백출, 천궁, 택사	기핍(氣乏), 심계항진, 빈혈, 임신복통, 혈갈(血渴), 피로손상(疲勞損傷), 하리(下痢)
• 보신익뇌탕	황기, 단삼, 숙지황, 천궁, 황정, 석창포, 담성, 옹골	간신음허(肝腎陰虛), 혈어조락(血瘀助絡), 건망, 불안, 경계, 정충
• 조위승정탕	견울, 길경, 나복자, 마황, 맥문동, 산조인, 석창포, 오미자, 용안육, 원지, 의이인, 천문동	식후비만(食後痞滿), 중소(中消), 퇴각무력(腿脚無力)
• 원지석창포산	조위승정탕에서 원지, 석창포 등 유효한 성분을 추출해 만든 것	알츠하이머형 치매환자의 인지장애
• 열다한소탕 가감방	열다한소탕 처방(갈근, 고본, 길경, 나복자, 백지, 승마, 황금)에서 뇌신경독성 약재와 치매증상개선 효과 약재를 일부 가감	퇴행성 뇌신경질환(알츠하이머, 파킨슨병)
• 산사총명탕	백복신, 원지, 석창포, 산사육	알츠하이머형 치매환자의 인지장애

다 부작용이 비교적 심한 편이며 오심 또는 구토 등 약물이 상반응이 나타나는 비율이 약 78%나 된다. 그러나 약 2주간 낮은 용량을 투여하여 신체의 적응을 유도하면서 점차적으로 증량하면 이 부작용을 줄일 수 있다. 식후 즉시 복용하는 것도 부작용을 줄이는 한 가지 방법이다.

이 약물은 donepezil과 달리 반감기가 1.5시간 밖에 되지 않기 때문에 하루에 2회 복용해야 한다. 초기용량으로 1.5 mg을 1일 2회 복용하고, 약 2주에 걸쳐 최대용량인 6 mg을 1일 2회로 증량한다. 이 약의 대사과정은 주로 간의 esterase에 의한 가수분해이며 CYP효소계에 의한 영향은 거의 받지 않으므로 다른 약물과의 약물상호작용 면에서 유리한 장점을 가지고 있다. 또한 이 약은 단백결합율이 낮은 편이므로 warfarin과의 약물상호작용 가능성이 낮은 장점도 있다.

Galantamine은 phenylanthrene 계열의 3급 알칼로이드에 속하는 cholinesterase 저해제로서 donepezil과 마찬가지로 신경간극에서 acetylcholinesterase를 선택적으로 억제하여 acetylcholine의 양을 증가시킨다. 이 약물은 allosteric nicotine 수용체에도 효능적으로 작용하므로 절전섬유의 니코틴수용체에 allosteric change를 유도하여 acetylcholine의 분비량을 증가시키는 특징이 있다.

Galantamine의 부작용은 donepezil과 rivastigmine과 마찬가지로 오심, 구토, 설사 등 콜린효능과 관계되는 소화기 증상이 대부분이다. 낮은 용량에서 시작하여 점진적으로 용량을 증가하면 부작용을 줄일 수 있다. 이 약제는 간에서 대사된 후 대부분 소변으로 배설되므로 간기능이 저하되어 있거나 신부전증이 있는 환자는 이 약의 용량을 줄여야 한다.

Galantamine의 초기용량은 4 mg을 1일 2회 복용하는 것으로 시작하여 환자가 약물에 잘 적응하면 4주에 걸쳐 서서히 8~12 mg 1일 2회로 증량한다. 이 약제는 경구로 복용하며 소화관에서 신속히 흡수되어 1시간 이내에 최고혈중농도에 도달하며 흡수속도는 음식물에 영향을 받지 않는다. 또한, 이 약제는 CYP효소계에 의해 대사되는데, 주로 2D6와 3A4가 작용하므로 이 효소계에 영향을 미치는 다른 약물과의 상호작용에 주의를 기울여야 한다. 유전적으로 CYP2D6 효소가 결핍되어 있거나 적게 발현되어 있는 사람은 이 약의 복용에 있어서 특별히 신중을 기해야 한다. Digoxin과 warfarin은 galantamine의 약물동태학적 파라미터에 영향을 주지 않는다.

5.3.1.2. NMDA 수용체 차단제

NMDA수용체 차단제는 glutamate가 뇌의 인지기능 및 기억기능에 있어서 매우 중요한 역할을 하는 신경전달물질

이기에 사용되는 약물이다. Glutamate는 NMDA수용체에 결합하여 흥분적으로 작용하여 인지기능과 기억기능을 매개하지만 지나치게 많이 분비되면 오히려 신경독성을 야기한다. NMDA수용체 차단제는 glutamate의 과도한 흥분작용을 막아줌으로써 치매에 치료제로 사용된다. NMDA수용체 차단제로 치매치료에 허가된 약물로는 memantine이 있으며 중등도의 치매에 사용된다.^{2,15)}

Memantine은 세노관분비에 의해서 배설되기 때문에 세노관의 pH에 영향을 미치는 다른 약물과의 상호작용을 주의해야 한다. 세노관의 pH가 8.0까지 상승하게 되면 memantine의 배설이 80%까지 감소하게 되어 세노관 또는 심장에 영향을 미칠 수 있다. 또한 memantine은 혈액뇌관문을 쉽게 통과하여 중추신경계에 분포가 잘 되며 친화성이 강하므로 생체이용률이 100%에 이른다.³⁾

Memantine은 초기용량으로 5 mg, 1일 1회 요법으로 시작하여 환자가 약물에 잘 적응할 때 매일 5 mg씩 증량하여 사용한다. 약물의 최종 용량목표는 3~4주후 10~20 mg이다. 단 중등도의 신부전증(CrCl이 40~60 mL/min)이 있을 때 목표용량을 1일 10 mg으로 설정하는 것이 권장되며, 더 심한 신부전증(CrCl이 40 mL/min 이하)의 경우에는 memantine을 사용해서는 안 된다.³⁾

5.3.1.3. 뇌혈관질환 치료제

뇌혈관질환 치료제는 치매치료를 위한 약료에 직접적으로 적용된다고 하기 보다는 뇌혈관질환이 일으키는 인지장애를 치료함으로써 치매증상을 개선하는 약료라고 할 수 있다. 따라서 치매환자에 있어 뇌혈관질환의 치료는 중요한 의미를 갖는다. 뇌혈관질환을 일으키는 고혈압, 당뇨병 등의 기저질환을 보이는 환자들은 특별히 주의가 필요하다. Aspirin이나 clopidogrel과 같은 혈소판응집저해제들이 뇌혈관질환의 치료제 중 치매약료에 사용될 수 있다. Aspirin과 clopidogrel은 환자의 뇌내출혈 가능성을 높일 수 있기 때문에 치매환자의 약료에 사용될 경우에는 환자가 이전에 뇌졸중이나 허혈성 뇌혈관질환과 같은 질병을 보인 적이 있을 경우에만 사용한다.¹⁶⁾

이들 혈소판응집저해제는 뇌혈관질환이 있는 환자에게 복용하도록 권장된다. 이 때 aspirin은 저용량을 사용한다. 이렇게 사용된 aspirin과 clopidogrel은 환자의 뇌졸중이나 뇌혈관허혈, 말초동맥질환 등을 막아주는 2차적 예방목적을 갖는다. 또한 Cochrane systematic review통한 aspirin의 치매환자에 대한 효능확인 연구의 결과 긍정적인 효과를 보였으므로 약물의 사용에 대한 근거가 될 수 있다.

5.3.1.4. 에스트로겐

여성은 폐경기 이후 치매 발병율이 급격히 올라가게 되는

때 이때 감소하는 여성호르몬과 치매와의 연관성에 가능성을 두고 에스트로겐을 투여하여 치매를 예방 및 치료하고자 하는 여러 연구가 진행되고 있다. 16명을 대상으로 실시한 한 무작위 대조군 연구에서 에스트로겐 투여가 여성치매 치료효과가 있음이 입증되었으나¹⁷⁾ 170명으로 대상을 늘린 다른 연구결과에서는 반대로 효과가 없음이 입증되었다.¹⁸⁾ 2014년까지는 에스트로겐의 치매예방, 치료에 대한 전향적 연구결과가 없었기에 그 효과를 정확히 판단하기에는 증거가 불충분했다. 대부분의 선진국에서는 여성치매 치료약물로 에스트로겐을 언급하고 있지 않으며, 대표적으로 Scottish Intercollegiate Guidelines에서는 에스트로겐을 여성치매 치료약물로 권장조차하지 않고 있다.⁴⁾ 최근 2014년 5,644명을 대상으로 전향적 연구결과 에스트로겐 혈중 농도가 높은 경우 오히려 치매 위험율이 14배나 증가하는 것으로 밝혀졌다.¹⁹⁾ 앞으로 논의가 더 이루어져야 하지만 현재까지는 에스트로겐을 치매예방 및 치료목적으로 사용하는 것은 바람직하지 않다.

5.3.1.5. 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)

13,499명의 환자들을 대상으로 한 6건의 임상결과를 분석한 결과 NSAID가 알츠하이머 발병 위험을 현저히 낮춘다는 논문이 2008년 Neurology에 발표되었다.²⁰⁾ 하지만 이어진 다른 연구결과에서는 NSAID와 알츠하이머는 연관성이 없다는 것으로 밝혀져 아직까지 논란에 휩싸여 있다. 알츠하이머의 발병기전과 항염증작용과의 관계에 대해서는 아직 가설수준에 머물러 있다. 그 가설중 하나로 알츠하이머의 기전중 하나인 amyloid 생성 억제와 관련하여 NSAID의 연관성이 제시되고 있다. Amyloid는 β -secretase로 알려진 단백질분해효소인 β -site APP cleaving enzyme에 의해 A β precursor protein (APP)에서 A β 영역의 N-말단부가 절단되고, 이어서 세포막에 붙어있는 C-말단절편이 γ -secretase에 의해 세포막 안에 함입되어 있는 부위가 절단되어 생성된다. Ibuprofen, indomethacin, sulindac는 APP와 결합해 γ -secretase modulator로서의 역할을 한다. selective β -amyloid lowering agents로 알려진 tarenflurbil은 flurbiprofen의 R형 이성질체로서 γ -secretase modulator로서는 처음으로 임상시험 3상까지 진행되었으나 tarenflurbil 복용군과 위약대조군과 비교했을 때 유의미한 결과가 나오지 않아 개발이 중단되었다. 따라서 현재까지 소염진통제를 치매예방의 목적으로 사용하는 것은 바람직하지 않다.²¹⁾

5.3.1.6. 혈중지질 저하제

고지혈증 치료제를 복용하는 사람에게서는 치매 발병률이 현저히 낮은 것이 발견되었다. 특히 statin계열 약물은 혈

중 베타-아밀로이드 단백질(beta-amyloid peptide) 생성을 줄여줌으로써 치매발생을 예방하는 효과가 있는 것으로 나타났다.²²⁾ 또한, 지질대사가 뇌혈관 질환과 치매발생에 미치는 영향을 고려한다면, 이러한 약물은 확실히 혈관성치매 예방에 도움이 될 수 있을 것으로 보인다. Statin과 인지기능 연관성 연구결과, 단기간 사용 시에서는 유의한 차이가 없었으나, 장기적으로 사용시에는 치매발생률을 낮추는 것으로 나타났다.²³⁾ 또한, 대만의 국가기반연구를 통해 치매 예방효과를 규명한 결과, 고용량 statin이 고령환자의 치매를 예방할 수 있다는 결과를 제시했다. 다만 건강보험에 등록된 100만명 중 치매병력이 없는 65세 이상의 환자 57,699명을 무작위로 선별하여 4.5년을 관찰한 결과, 고용량 statin을 복용하나 환자군의 치매예방효과가 저용량 복용군 대비 최대 3배 더 높은 것으로 나타났다.²⁴⁾ 이 두 연구는 statin 복용기간과 용량에 대한 치매예방에 대한 효과를 평가했다는 점에서 의미가 있다. 따라서 고용량 statin을 장기적으로 복용할 시 치매예방 효과가 있을 것으로 보인다.

5.3.2. 정신증상 약물요법

치매의 주요 증상은 인지기능 장애이지만 불안, 초조, 우울뿐만 아니라 망상, 환청에 이르기까지 다양한 정신기능 장애 및 이상행동증을 보이는 경우가 많다. 이러한 치매환자의 행동, 정신증상은 여러 가지 문제점을 가져 올 수 있다. 첫째, 환자의 인지기능을 급속히 악화시켜 조기에 요양원이나 요양병원에 입원될 가능성이 있다. 둘째, 환자를 치료하는데 비용이 증가한다. 셋째, 환자와 보호자에게 삶의 질을 떨어뜨리게 되는 점이다. 따라서 치매 환자에 있어서 정신기능 장애나 이상행동증이 나타나면 이에 대한 효과적인 약료가 요구된다. 일반적으로 정신기능 장애나 이상행동 증상이 가벼울 때는 비약물적 치료가 우선되지만 심하면 이에 대한 약물치료를 반드시 실시해야 한다.²⁵⁾

콜린효능약과 memantine은 인지증상 약물요법에 사용되는 약물이지만 정신증상에도 미약하지만 효과가 있기 때문에 정신증상의 치료에 사용되기도 한다. 치매 정신증상 치료에는 항정신병약, 항우울제, 기분안정제, 벤조디아제핀 계열 진정제들이 사용된다.

5.3.2.1. 항정신병약

정신증상 및 공격적 행동에 기존에는 haloperidol이 사용되어 왔지만, 최근에는 비전형적 항정신병 약물로 알려진 clozapine, risperidone, olanzapine 사용이 권장된다. Risperidone의 초기용량은 0.5 mg/day, 유지용량은 1~2 mg/day이며, olanzapine의 초기용량은 2.5 mg/day, 유지용량은 5~7.5 mg/day로 제시된다. 심한 흥분시는 haloperidol

및 lorazepam 근육주사가 권장될 수 있다. 단, 루이체 치매에는 chlorpromazine, haloperidol과 같은 전형적 항정신병 약물은 환자의 상태를 더 악화시킬 수 있으므로 사용해서는 안 된다. 이 경우 cholinesterase 저해제인 donepezil, galantmine, rivastigmine의 사용이 권장된다.²⁶⁾

항정신병약은 여러 가지 부작용이 많을 뿐만 아니라 특히 인지능력을 저하시키는 부작용도 있기 때문에 사용에 주의를 기하여야 한다. 제 2세대 항정신병약은 제 1세대 약물에 비하여 안전성 측면에서 유리하지만 항콜린 작용, 추체외로 작용, 보행장애 등 부작용이 전혀 없는 것은 아니다.²⁷⁾ 특히, 중등도 내지 중증의 치매환자는 음식물 섭취에 문제가 있어 건강상태가 매우 불량한 경우가 많은데, 이런 환자에게 항정신병약 투여시 부작용이 더욱 잘 발생된다. 뿐만 아니라 보행장애 부작용으로 인한 낙상과 골절은 이차감염 증으로도 이어질 수 있다. 따라서 환자와 보호자 모두 항정신병 약물의 부작용을 제대로 인지하는 것이 중요하다.

5.3.2.2. 항우울제

치매환자의 우울증 치료에는 세로토닌에 선택성이 높은 SSRI를 사용한다. SSRI는 우울증 이외의 정신증상에도 어느 정도 효과가 있는 것으로 밝혀졌다. SSRI계열의 여러 가지 약물 중에서도 citalopram과 sertraline은 치매환자의 정신증상에 대하여 가장 많이 연구된 약물이다. Citalopram의 부작용으로는 출혈이 일어날 가능성이 있으며 치명적인 심장박동장애(ECG에서 QT 연장)가 발생할 수도 있다. 또한 일부 환자에서 안구통증, 시력 변화 등의 문제가 일어날 수 있으므로 주의해야 한다. Sertraline의 부작용으로는 뼈가 부러질 확률이 높아지며 citalopram과 마찬가지로 출혈과 안구문제가 발생할 가능성이 있다. 치매환자의 정신증상에 사용되는 citalopram의 초기용량은 10 mg/day이며 유지용량은 10~20 mg/day이다. Sertraline의 초기용량은 25 mg/day이며 유지용량은 75~100 mg/day를 사용하도록 한다.

삼환계 항우울제는 항콜린작용으로 인해 치매환자의 인지장애를 악화시킬 수 있기 때문에 사용하지 않는다. 또한 이 계열의 약물은 donepezil 등의 콜린효능약의 작용을 억제시키기 때문에 인지증상치료를 방해 할 수 있다.

5.3.2.3. 기타

치매환자에서 나타나는 괴상한 행동과 정신증을 효과적으로 치료할 수 있는 약물은 현재까지 증명되지 않았고, 보호자가 감당할 수 없을 정도로 증상이 심해지면 항정신병약을 사용하는 경우가 많다. 만약 항정신병약이나 항우울제로 조절이 되지 않는 경우에는 기분안정제와 BDZ(benzodiazepine)계열 약물이 대체약물로 사용된다.

기분안정제 중에서는 carbamazepine, valproic acid,

gabapentine이 고려되는데, 이 약물들은 양극성질환이나 간질에 사용하지만 중추신경계에 작용하여 수면을 유도하는 등의 강한 진정효과가 있기 때문에 치매에도 사용된다. 하지만 치매환자의 정신증에 대한 치료적 유효성은 아직 증명되지 않았다.

BDZ계열 약물도 기분안정제와 마찬가지로 환자가 지나친 공격성을 보일 때 일시적으로 사용하는 약물이다. 이들 약물은 장기간 사용할 경우 인지능력을 저해하는 것은 물론 고용량에서 보행장애와 호흡기능부전을 일으킬 수 있기 때문에 필요시에 단기간 사용해야 한다.

6. 치매의 비약물요법

6.1. 회상요법

회상요법이란 의미있는 과거 경험을 고찰하면서 자신을 돌이켜 성찰하는 것으로, 특히 노인들에게 과거를 돌이켜 보게 함으로써 시간의 흐름에 따른 개인의 발달과정을 이해하게 해주고 추억, 감정에 대한 자아성찰, 함께 이야기 나누기를 통해 내적인 연속적 자원을 제공하여 자신의 독자성과 가치를 발견하도록 돕는 치료법이다.²⁸⁾

치료는 개인 또는 집단별로 실시할 수 있으며 장기건강관리 집단이나 노인시설 등에서는 집단회상요법이 효과적이다. 회상추진을 위한 의사소통을 위해 경청, 회상유도 질문하기, 강화, 수용 등의 과정을 거친다. 경청을 통해 환자의 이야기를 잘 들어야 하며 회상을 유도하기 위해서 “당신의 생활 중에서 생각나는 추억을 말씀해주세요”, “가장 행복하게 느끼는 추억은 어떤 것인가요”, “어린 시절에 살던 고장에 대해서 말씀해주세요”, “어린 시절에 같이 지낸 가족에 대하여 말씀해주세요”와 같은 질문을 한다. 강화과정은 면담자가 환자의 회고과정에 대해 언어적 논평을 제공하여 회고행위를 격려 또는 지지하는 것이다. 강화를 위한 언어적 논평으로 “당신의 과거를 저와 나누게 된 것에 대하여 감사드립니다”, “지금까지 회상한 것은 현재를 보다 편히 느끼도록 도울 것입니다” 등이 있고 비언어적 행동으로 접촉, 손잡기, 가까이 앉기, 미소짓기 등이 있다. 수용은 회고과정을 통해 환자가 표출한 부정적, 긍정적 감정을 면담자가 인지하고 수용하는 것으로 “고통스런 사건을 회상하는 것은 매우 힘들 것입니다”, “멋진 추억을 가지신 당신은 정말 행복하시군요”, “어려운 시절에도 당신은 인생에 대하여 긍정적으로 생각하셨군요” 등을 통해 가능하다.

지역약국 약사는 회상요법을 실시하는 면담자의 역할과 자세를 취하는 것이 중요하다. 이때 개방적이고 친근한 태도를 가져 회상이 자연스럽게 이루어지도록 하여야 하며 대상자에게 민감한 내용의 회상을 나누는데 도움이 될 수

있도록 관계형성을 잘 해야 한다.

6.2. 영양치료

Eicosapentanoic acid (EPA)는 음식물을 통해 섭취해야 하는 불포화지방산(오메가-3 지방산)으로 콩치, 고등어와 같은 등푸른생선에 많이 함유되어 있으며, 심혈관계질환의 예방과 치료에 효과가 있는 것으로 밝혀지면서 치매환자의 인지기능 향상에도 도움이 될 것이라 예상하였다. 그러나 치매의 복잡한 발병원인과 함께 아직까지 밝혀지지 않은 부분들로 인하여 치매환자에 대한 치료효과는 증명되지 않았다.

Dehydroepiandrosterone (DHEA)는 부신에서 생성되는 스테로이드계 호르몬의 한 종류로 콜레스테롤로부터 만들어지며 참마(산약의 일종)에 풍부하게 함유되어 있다. 20~30대에서 가장 높은 수치를 보이고 나이가 들수록 점차 감소한다. 그동안 DHEA가 노화방지와 수명연장, 면역기능 강화 등의 기능이 있다고 알려져 왔으나 실제로는 노인의 인지기능, 삶의 만족도 향상에는 아무런 효과가 없는 것으로 밝혀졌다.

Carnosine은 척추동물의 골격근에 있는 dipeptide이며 골격근과 뇌에 존재하지만, 그 생리적 역할은 분명하지 않다. 주로 육류에 포함된 이 물질은 알츠하이머 환자의 뇌에서 발견되는 물질인 beta-amyloid를 저해하여 세포손상을 감소시키고 신경조직을 보호하는 기능이 있다. 또한 산화적 세포손상과 관련된 alpha-, beta-unsaturated aldehyde acrolein 으로부터 뇌세포를 보호하는 역할을 한다.²⁹⁾

Phosphatidylserine은 인지질의 일종으로서 뇌에서 신경 전달물질을 분비하는 신경세포막의 구성성분의 일종이며 주로 콩에 많이 함유되어 있다. 노화가 진행될수록 생체내의 phosphatidylserine의 농도는 감소하게 되는데, 이러한 현상은 알츠하이머, 우울증과 같은 정신질환과 관련 있다. 한 연구에 따르면, 알츠하이머 환자가 phosphatidylserine을 3개월 동안 100 mg 복용한 후에 인지능력이 향상된 결과를 보였다.³⁰⁾

6.3. 운동치료

운동치료는 치매환자의 불안과 초조를 감소시키는데 도움이 된다. 걷기와 같은 간단한 유산소 운동이나 치매환자의 기분을 전환시키는 신체자극운동으로 이뤄진다. 걷기 프로그램과 신체자극운동을 실시한 결과, 치매 위험인자인 LDL-C, β -amyloid 수치가 감소하였으며, 또한 치매관련인자인 K-MMSE 점수와 HDL-C, 인슐린 그리고 DHEAs 수치가 유의하게 개선되는 것으로 나타났다.³¹⁾ 운동치료는

치매환자의 심폐기능을 향상시키는 효과뿐만 아니라 인지기능의 증진에도 효과를 기대할 수 있으므로 지역약국 약사는 환자가 개인적 신체수준에 적합한 유산소훈련을 꾸준히 할 수 있도록 조언해야 한다.

6.4. 음악치료

음악치료는 치료적인 목적, 즉 정신과 신체건강을 복원 및 유지시키며 향상시키기 위해 음악을 사용하는 것이다. 이것은 치료적인 환경 속에서 치료 대상자의 행동을 바람직한 방향으로 변화시키기 위한 목적으로 음악치료사가 음악을 단계적으로 사용하는 것이다. 목적은 건강증진, 스트레스관리, 통증완화, 기억력 향상, 대화능력 향상이다.³²⁾ 따라서 치료목적에 따라 치료방법 또한 다르다. 기본적으로 음악은 긴장과 이완의 두 부분을 가지고 있다. 그래서 이완시키는 음악은 사람에게 휴식과 안정을 증진시키기 위해 사용되고 긴장시키는 음악은 그와는 반대의 반응을 일으킨다. 그러나 같은 음악이라도 개인에 따라 그 반응이 다르다. 따라서 개인적인 특성을 고려하여 치료가 이루어져야 한다.³³⁾

치료순서는 크게 4단계로 이루어진다.³⁴⁾ 1단계는 과거의 노래를 들려주어 환자가 좋아하는 음악을 찾는 것이다. 콘서트장, 연주회, 여러 실내장소에서 다양한 종류의 음악을 들려준다. 이때 환자가 부정적인 반응을 보인다면 당장 중단한다. 2단계로는 그렇게 모인 음악들을 노래방기계나 악보를 통해 따라 부른다. 3단계에선 음악을 틀어놓은 상태에서 가벼운 걷기를 통해 균형감각과 걸음걸이를 향상시킨다. 취침 전에는 친숙하고 잔잔한 음악을 통해 환자가 쉽게 수면에 들게 한다. 마지막 4단계에서는 음악을 이용하여 다양한 활동을 진행한다. 드럼치기, 율동에 기반한 가벼운 춤 다양하다. 특히 악기를 연주할 때는 큰 진동을 내는 리듬악기를 고르는 것이 환자의 참여를 유도하기에 좋다. 이러한 활동들을 할 때 환자의 표정에 감정이 묻어나도록 유도하도록 한다.

치료시 한 가지 주의할 점이 있다. 음악치료는 약물적 접근처럼 기계적인 알고리즘에 따른 치료법이 아니다. 환자와 주변 사람간의 감정, 경험, 추억, 희망을 나누는 인간적 활동이다. 치매의 특성과 낮은 완치율 때문에 치료 종국엔 모든 활동들이 기계적이고 의무감에 행해질 수 있다. 약사는 이렇게 오랜 치료로 지친 환자와 보호자에게 보다 정신적으로 안정을 주면서 즐거움을 찾는 음악치료를 권하여 치료 활동의 전환점이 될 수 있도록 한다. 이 치료의 가장 큰 장점은 환자 본인뿐만 아니라 보호자 또한 음악을 통해 정신적인 안정을 되찾아 다른 치료활동을 더 효과적으로 해나갈 수 있다는 점이다.

결론

치매는 원인과 치료법이 아직까지 명확히 밝혀지지 않은 부분이 많다. 또한 치매는 인지기능 장애뿐만 아니라 정신기능 및 신체기능 장애를 동반하고 남은여생 전반에 걸쳐 지속적으로 악화되기 때문에 환자 본인은 물론 가족과 사회에 미치는 경제적 부담이 매우 큰 질환이다. 지역약국은 환자와 지근거리에 위치한 요양기관이므로 의료인에 비하여 접근성이 매우 좋은 장점이 있다. 우리나라 약학교육은 6년제로 전환하여 임상약학을 교과과정의 중심에 배치하는 팜디(Pharm.D.) 교육으로 전환하였고 약사면허시험제도 역시 임상약학이 가장 큰 비중을 차지하도록 전환된 만큼 전문성 또한 과거에 비하여 크게 향상되었다. 따라서 이제부터 지역약국 약사는 전문의약품을 사용하는 약물요법은 물론 일반의약품, 건강기능식품 및 비약물요법 등을 활용하여 적극적인 치매약료서비스를 실천하고 이를 통하여 환자의 삶의 질을 제고하고 사회적 부담을 최소화하는 데 힘써야 할 것이다.

참고문헌

- 1) 보건복지부지정 노인성치매임상연구센터. 치매임상진료지침. available at <http://www.cpg.or.kr/files/guideline/1304415222722.pdf> (accessed on June 9, 2015).
- 2) 약물치료학, 알츠하이머병 p1252-64, 신일북스, (2014).
- 3) 대한치매학회. <http://www.dementia.or.kr/info/outline/drug.html> (accessed on June 9, 2015).
- 4) Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN). Management of patients with dementia. available at <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/86/> (accessed on June 9, 2015).
- 5) National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Dementia: Supporting people with dementia and their carers in health and social care. available at <http://www.nice.org.uk/guidance/cg42/resources/guidance-dementia-pdf> (accessed on June 9, 2015).
- 6) MOH Clinical Practice Guidelines 1/2-13: Dementia. available at https://www.moh.gov.sg/content/dam/moh_web/HPP/Doctors/cpg_medical/current/2013/Dementia/Dementia%2010%20Jul%202013%20-%20Summary%20Card.pdf (accessed on June 9, 2015).
- 7) MedlinePlus. Ginkgo. available at <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/333.html> (accessed on June 9, 2015).
- 8) Kurz A, Van Baelen B. Ginkgo biloba compared with cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia: a review based on metaanalyses by the cochrane collaboration. Dement Geriatr Cogn Disord 2004;18:217-26.
- 9) 일양약품. 일양은행업엑스연질캡슐. available at https://www.ilyang.co.kr/product/product01_view.asp?idx=189&page=11&txt_search=&sel_2nd_idx=&sl=&s_gubun= (accessed on June 9, 2015).
- 10) NIH National Institute on Drug Abuse. Drug Facts: Salvia. available at https://d14rmgtrwzf5a.cloudfront.net/sites/default/files/drugfacts_salvia.pdf (accessed on June 9, 2015).
- 11) Akhondzadeh S, Noroozian M, Mohammadi M, et al. Salvia officinalis extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomized and placebo-controlled trial. J Clin Pharm Ther 2003;28:53-9.
- 12) Okahara K, Ishida Y, Hayashi Y, et al. Safety and efficacy evaluation of Long-Term Treatment with A Traditional Japanese Medicine, Yokukansan on Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. Dementia Japan 2012;26:196-205.
- 13) Koo JS, Seo, BI, Park JH, et al. Analysis of papers on Oriental herbal medicines (prescriptions and herbs) for dementia. Kor J Herbology 2010;25:131-7.
- 14) 대한치매학회. available at <http://www.dementia.or.kr/info/outline/drug.html> (accessed on June 9, 2015).
- 15) Areosa SA, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia. Cochrane Database Syst Rev: CD003154 (2005).
- 16) Williams PS, Spector A, Orrell M, et al. Aspirin for vascular dementia. Cochrane Database Syst Rev: CD001296 (2000).
- 17) Kyomen HH, Hennen J, Gottlieb GL, et al. Estrogen therapy and noncognitive psychiatric signs and symptoms in elderly patients with dementia. Am J Psychiatry 2002;159:1225-7.
- 18) Wang PN, Liao SQ, Liu RS, et al. Effects of estrogen on cognition, mood, and cerebral blood flow in AD: a controlled study. Neurology 2000;54:2061-6.
- 19) Carcaillon L, Brailly-Tabard S, Ancelin ML, et al. High plasma estradiol interacts with diabetes on risk of dementia in older postmenopausal women. Neurology 2014;82:504-1.
- 20) Vlad SC, Miller DR, Kowall NW, et al. Protective effects of NSAIDs on the development of Alzheimer disease. Neurology 2008;70:1672-7.
- 21) Lee KS, Suh HS. Alzheimer's Disease: Clinical Trials and Future Perspectives. Kor J Psychopharmacol 2012;23:131-5.
- 22) 이재홍. 혈관성치매의 치료. J Kor Neurol Assoc 2003;21(5):445-54.
- 23) Swiger KJ, Manalac RJ, Blumenthal RS et al. Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short-and long-term cognitive effects. Mayo Clin Proc 2013;88:1213-21.
- 24) Wu CK, Yang YH, Lin TT et al. Statin use reduces the risk of

- dementia in elderly patients: a nationwide data survey and propensity analysis. *J Intern Med* 2015;277:343-52.
- 25) 이정현, 오병훈, 유계준. 치매 환자에서 동반된 행동·정신증상에 대한 새로운 항정신병약물의 치료 효과. *대한정신약물학회지* 2000;11:232-7.
- 26) 오병훈. 치매의 행동·정신 증상 진단 및 관리. *J Kor Med Assoc* 2009;52:1048-54.
- 27) 김광수, 배치운. 기질성 정신장애의 비정형 항정신병약물 치료. *대한정신약물학회지* 2000;11:203-215.
- 28) 중앙치매센터. 고령화 사회를 이끌어갈 청소년 치매에 관한 진실을 파헤쳐라. available at http://www.nid.or.kr/partner/leader/teaming/board_view.asp?seq=3131&page=1&leader_seq=130&cardinal=2&list_num=10&schType=&schWord=&schDisplay= (accessed on June 9, 2015).
- 29) Brownrigg TD, Theisen CS, Fibuch EE, et al. Carnosine protects against the neurotoxic effects of a serotonin-derived melanoid. *Neurochem Res* 2011;36:467-75.
- 30) Gary Null PhD. *Ultimate Anti-Aging Program*. page 183
- 31) 이강옥. 고령 여성들의 신체자극 운동과 걷기 프로그램 병행이 신체조성, 우울증 및 치매 위험 인자에 미치는 영향. *한국체육과학회지* 2009;18:1011-26.
- 32) Brotons M, Kroger, S.M. The impact of music therapy on language functioning in dementia. *J Music Ther* 2000;37:183-95.
- 33) Brotons M, Marti P. Music therapy with Alzheimer's patients and their family caregivers: a pilot project. *J Music Ther* 2003;40:138-50.
- 34) 채경수. 노인복지에 대한 음악치료의 접근. *한국노인복지학회* 2004년 춘계학술대회자료집 p5-18, (2004).