

한방신경정신과 영역의 Alzheimer형 치매 관련 연구현황

김태윤, 금창준, 오재우

자생한방병원 한방신경정신과

The Current Status about Alzheimer's Dementia in the Journal of Oriental Neuropsychiatry for Evidence Based Medicine

Tae-Yoon Kim, Chang-Jun Kum, Jae-woo Oh

Department of Neuropsychiatry, Jaseng Oriental Medical Hospital

Received: September 1, 2014
Revised: September 16, 2014
Accepted: September 17, 2014

Objectives: Alzheimer's Dementia is somewhat common in clinical stages, and there are many reports and papers regarding this subject. We explain the present state of Alzheimer's Dementia in JON (The Journal of Oriental Neuropsychiatry) for the benefits of clinical practice.

Methods: We searched for articles in JON from 1990 to 2014 and selected ones that were related to Alzheimer's Dementia; then, we analyzed the data and placed it in four categories, like experimental study, case study, Clinical Data-Analysis study, and clinical trial.

Results: 1) We found 47 articles relating to Alzheimer's Dementia in JON from 1997 to 2014: 41 experimental studies, 1 case study, 1 Clinical Data-Analysis study, and 4 Clinical trials. 2) There were Chung-kyung Acupuncture Method, Auricular acupuncture, and Cha-rak Acupuncture Method to treat Alzheimer's Dementia. 3) There were many additional treatments, like aroma therapy. 4) In the experimental study, they reported on several herbs, including herbal prescriptions that affected the suppression of related mRNAs and genes. 5) There were 4 clinical trials regarding herbal prescription that was effective for treating Alzheimer's Dementia.

Conclusions: In JON, regarding Alzheimer's Dementia, the majority dealt with experimental studies. Therefore, we also have to expand our sight into other fields of study. We need more clinical trials and case studies for the treatment of Alzheimer's Dementia in Oriental Neuropsychiatry.

Key Words: Alzheimer's Dementia, Dementia, Journal of Oriental Neuropsychiatry, Herbal Medicine, Current Status.

Correspondence to

Tae-Yoon Kim
Jaseng Oriental Medical Hospital, 635
Shinsa-dong, Gangnam-gu, Seoul,
Korea.

Tel: +82-1577-0007

Fax: +82-2-3445-6644

E-mail: pacifier9@naver.com

Acknowledgement

This work was supported by Jaseng
Oriental Medical Hospital.

I. 서론

1970년에 창립된 대한한방신경정신과학회는 한의사협회 산하 43개 주요 학회 중의 하나로 년 4회 동의신경정신과학회지를 발간하고 있다. 동의신경정신과학회지는 1990년 창간 이후, 2007년 18권 1호부터 한국연구재단(구, 대한학술진흥재단)에 등재되었고¹⁾, 2014년 현재까지 총 25권이 간행되었으며, 치매, 우울증, 수면장애 등을 포함하는 신경정신 영역의 논문을 다수 게재하고 있다.

한국표준질병사인분류 KCD-10에 의거, 알츠하이머형 치매는 알츠하이머병에서의 치매, 조기발병 알츠하이머병에서의 치매, 만기발병 알츠하이머병에서의 치매, 비정형 또는 혼합형의 알츠하이머병에서의 치매, 상세불명의 알츠하이머병에서의 치매 등으로 분류된다²⁾.

근거중심의학(Evidence Based Medicine)은 최신의 연구결과를 바탕으로 피시술자에게 가장 적합한 치료방법을 선택하여 시술하는 것으로 1991년 캐나다 임상역학자 Guyatt에 의해 등장한 이후로, 전 세계적으로 중요성이 높아지고 있는데, 우리나라에는 1997년 S. Richard의 강연에 의해 소개된 후³⁾ 각종 연구가 진행되고 있으며 관련 논문도 발간되고 있다. 한의학계에서도 이와 같은 흐름에 발맞추려는 노력이 진행되고 있다⁴⁻⁶⁾.

본자는 한방신경정신과 영역에서의 알츠하이머 형 치매 연구 현황을 확인하고, 현행의 연구결과물을 EBM 기준에 의거하여 살펴보고, 향후의 치매 관련 연구와 임상적 지향 방향을 찾아보고자, 한방신경정신과 학회지에 발표된 알츠하이머형 치매 관련 연구 현황을 세밀히 분석하여, 4가지 분야로 나누어 정리한 후 다소의 의견을 얻어 보고하는 바이다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상 및 방법

1990년 창간호부터 2014년 25권 2호까지 간행된 동의신경정신과학회지를 대상으로 하였다.

검색 가능한 논문 중 ‘알츠하이머형 치매’, ‘알츠하이머병’을 키워드로 하는 논문을 우선 수집하고, 2차로 323편의 논문 내용을 하나씩 확인하면서 알츠하이머형 치매와 관련

된 연구 총 46편을 확인하였다. 확인한 논문을 실험적 연구, 단일 혹은 소수 증례보고, 다중 증례 분석 연구, 임상 시험의 4가지 분야로 나누어 세부 정리하였다.

III. 결과

1. 알츠하이머형 치매 관련 논문의 전체적 현황

1990년부터 1996년까지 동의신경정신과 학회지에서 알츠하이머형 치매 관련 논문은 보고되지 않았으며, 1997년부터 매년 1~7편 정도가 수록되었다. 총 46편의 논문 중 40편이 실험 연구로 대부분을 차지했으며, 그 외 4편의 임상 연구, 1편의 소수 증례보고, 1편의 다중 증례 분석 연구가 나타났다(Table 1).

2. 알츠하이머형 치매 관련 실험 연구

알츠하이머형 치매와 관련한 실험 연구는 총 40편이 보고되었다. 그 중 한약 처방을 이용한 실험 연구는 27편, 단미(單味)를 이용한 실험 연구는 12편, 그리고 약침을 이용한 실험 연구는 1편이었다.

실험 연구에서 이용된 총명탕가미방, 천왕보심단, 형방사백산, 독활지황탕, 가미보양환오탕 등이 대표적이었으며, 이

Table 1. The Articles about AD in Journal of Oriental Neuropsychiatry

	ES	CS	CDA	CT	TOTAL
1990~1996					0
1997		1			1
1998	1		1		2
1999	5				5
2000	1				1
2001	1				1
2002	1				1
2003				2	2
2004	1			1	2
2005	6			1	7
2006	4				4
2007	1				1
2008	6				6
2009	5				5
2010	7				7
2011					0
2012	1				1
2013					0
2014					0
TOTAL	40	1	1	4	47

ES: Experimental Study, CS: Case Study, CDA: Clinical Data-Analysis, CT: Clinical Trial AD: Alzheimer Dementia.

Table 2. The Articles about Experimental Study of AD in Journal of Oriental Neuropsychiatry

	Data (N)	Remarks
Experiment using herbal medicine	28	25 Species including InSamYangYoung-tang (Renshenyangrongtang)
Experiment using herbs	12	12 Species including Gastrodia elata Blume (GEB)
Experiment using herbal-acupuncture solution	1	Hominis Placenta Herbal-Acupuncture Solution

AD: Alzheimer Dementia.

용된 본초의 종류에는 천마, 모과, 산사육, 목근피, 상산 등이 있었다. 약침을 이용한 실험 연구에는 자하거 약침이 이용되었다(Table 2).

총 40편의 실험 논문 중 2010년부터 2014년까지의 기간에 보고되어 최근의 연구 동향을 반영하고 있는 논문은 총 8편이었다(Table 3).

In vitro에서 β -site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 활성과 β -amyloid protein 생산에 대한 총명탕가미방(聰明湯加味方)의 효과에서는 BV2 세포주에 다양한 조합의 총명탕가미방(聰明湯加味方) CmTP-C1¹⁰의 추출물을 가하고 LPS와 β -amyloid(β A) 처리를 하여 APP, BACE의 유전자 발현과 효소활성, β A의 생산에 대해 실험적으로 관찰한 결과 CmTP-C⁹ 총명탕(聰明湯) 조합 추출물은 APP mRNA 와 BACE2 mRNA 유전자 발현을 가장 크게 억제하였고, β A의 생산과 BACE 효소활성을 억제하는 결과를 얻었다⁷.

β A로 유도된 Alzheimer's Disease 동물모델에 대한 형방사백산(荊防瀉白散)의 효과 논문에서는 형방사백산(荊防瀉白散) 추출물로 LPS+ β A를 처리한 BV2 미세아교 세포주에서 IL-1 β , IL-6, TNF- α 및 NOS-II mRNA 발현 억제 및 스킵라민으로 유도된 기억 소실 생쥐의 행동 변화에 대한 형방사백산(荊防瀉白散) 추출물 효과를 실험하였다. 그 결과 형방사백산(荊防瀉白散) 추출물은 LPS+ β A를 처리한 BV2 미세아교 세포주에서 IL-1 β , IL-6, TNF- α 및 NOS-II mRNA 발현을 억제하였고, β A 단백질 생성을 억제하였다. 그 외 형방사백산(荊防瀉白散) 추출물은 기억력 개선 효과를 보였으며, AD 병변 뇌 조직에서 세포내 IL-1 β 단백질과 TNF- α 단백질의 과발현을 억제하였고, AD 병변 뇌조직의 허혈 상태를 개선하였고, 허혈로 인한 뇌 조직 손상을 억제하였다. 또한 AD 병변 뇌 조직에서 tau 단백질과 GFAP 발현을 억제하였다⁸.

독활지황탕(獨活地黃湯)이 β A로 유도된 Alzheimer's

Disease 병태 모델에 미치는 영향에 관한 논문에서는 독활지황탕(獨活地黃湯) 추출물이 BV2 microglial cell line에서 IL-1 β , IL-6, TNF- α 및 NOS-II mRNA, 및 BACE, APP 염증 유전자 발현을 억제하고 Morris water maze를 통한 step-through latency, distance movement-through latency 측정에서 유의성 있는 기억력 개선 효과를 나타냈다⁹.

인삼양영탕(人蔘養榮湯)이 β A를 처리한 PC12 세포와 생쥐의 손상 뇌신경조직에 미치는 영향에 관한 논문에서는 인삼양영탕(人蔘養榮湯)이 β A를 처리한 PC12세포와 생쥐 해마조직의 dentate gyrus부위의 hilus 부위, CA3, CA1 pyramidal cell층 및 생쥐 대뇌피질의 신경세포에서 세포의 생존율을 향상시켰고, 세포의 형태를 정상세포와 유사하게 회복시켰다. 또한 세포의 자멸 유도 단백질인 caspase 3의 생성수준을 억제시켰으며, 세포의 생존에 관여하는 단백질인 phospho-Erk1/2의 생성 수준을 증가시켰다. 그리고 인삼양영탕의 손상 신경세포에 대한 효과는 양성대조군으로 이용된 galantamine 처리군과 유사한 양상을 나타냈다¹⁰.

뇌허마배양조직을 이용한 치매 뇌손상 모델에 대한 소풍순기원(疏風順氣元)과 황련해독탕(黃連解毒湯) 처방약재의 신경보호효과 연구에서는 기관형적 해마 절편 배양에서 황련해독탕(黃連解毒湯), 소풍순기원(疏風順氣元) 및 처방구성 약물을 처리하여 β A로 유발한 치매성 뇌세포 손상에 대한 보호효과를 살펴 본 결과 황련해독탕(黃連解毒湯)과 소풍순기원(疏風順氣元) 각각의 처방을 함께 처리하였을 때 72시간에서 단독처리한 군보다 소풍순기원(疏風順氣元)이 통계적으로 유의하게 세포 사멸이 적은 것으로 나타났으며 황련해독탕(黃連解毒湯)의 처방구성인 황금(黃芩), 황련(黃連), 황백(黃柏), 치자(梔子)와 소풍순기원(疏風順氣元)의 처방구성인대황(大黃), 차전자(車前子), 옥리인(郁李仁), 빈랑(檳榔), 마자인(麻子仁), 토사자(兔絲子), 우슬(牛膝), 산약(山藥), 산수유(山茱萸), 지각(枳殼), 독활(獨活)과 β A를 함께 처리하였을 때 72시간에서 β A를 단독 처리한 군보다 빈랑(檳榔), 산

Table 3. Recent Experimental Studies about AD in Journal of Oriental Neuro psychiatry (2010~2014)

Experimental study	Publish	Herb med	Type	Methods	Conclusion
Effect of Chongmyung-Tang Prescription Combination on the Production of Amyloid β protein and β -site amyloid precursor protein-cleaving enzyme Activity in vitro	2010	Chongmyung-tang	in vitro	The effect of CmTP-C1-10 extract on expression of APP mRNA, BACE2 CmTP-N in BV2 microglia cell line treated by lipopolysaccharide (LPS) and amyloid beta protein fragment were investigated.	CmTP-N is effective for therapy and prevention of AD.
The Effects of HyungBangSaBaek-San (JingFangXieBaSan) on the Alzheimer's Disease Model Induced by β A	2010	HyungBangSaBaek-San (JingFangXieBaSan)	in vivo	The effects of the HBSBS extract suppressed the expression of IL-1 β , IL-6, TNF- α and NOS-II mRNA in BV2 microglial cell line treated with LPS plus β A were investigated. The effects of the HBSBS extract on the behavior of the memory deficit mice induced by scopolamine were investigated.	HyungBangSaBaek-San (JingFangXieBaSan) can be considered as the medicine for AD therapy.
The Effects of Dokhwajihwang-tang (Duhouduihuang-tang) on the Alzheimer's Disease Model Induced by β A	2010	Dokhwajihwang-tang (Duhouduihuang-tang)	in vitro	The effects of the DHJHT extract on the pro inflammation cytokines mRNA expression and production of BACE APP and β A in BV2 microglial cell line treated by lipopolysaccharide LPS plus β A were investigated. The effects of the DHJHT extract on the behavior of the memory deficit mice induced by scopolamine were investigated.	DHJHT is effective for AD therapy.
The Neuroprotective Effects of InSamYangYoung-tang on A β -induced Damages in Mice	2010	InSamYang Young-tang	in vitro	The effects of the InSamYangYoung-tang (Renshenyangrongtang) extract on neural damages of cultured PC12cells and hippocampal and cortical neurons induced by β A were investigated.	InSamYangYoung-tang can affect the rehabilitation of cell neural cell damage in AD-related brain tissue.
Investigation of Neuroprotective Effect Using Herb Medicine against Dementia related Brain Damage in Organotypic Hippocampal Slice Culture	2010	Hwangryeonhaedoktang, Sopung soongiwon	in vitro	We induced dementia related brain damage in organo typic hippocampal slices by β A. Those slices were treated with 2 herb medicines. Using PI stain in g, the extents of cell death were assessed. After that , we selected the best effective one among those herb medicines and the major components of that medicine were studied to reveal neuro protective effects and related proteins by in PI staining.	Sopungsoongiwon is more effective medicine than Hwangryeonhaedoktang in terms of protecting cells from brain damage.
Protective Effect of Gastrodia Elata on Neuronal Cell Damage in Alzheimer's Disease	2010	Gastrodia elata Blume (GEB)	in vitro	As a result of assessing the rate of cell survival by employing MTT reduction assay, the treatment with β -amyloid at different concentrations caused cytotoxicity, which was inhibited by pre-processing GEB extract. After β -amyloid was processed with the cell SH-SY5Y, apoptosis progressed, which was reduced effectively by processing GEB extract.	GEB is effective to prevent apoptosis of brain cells and can be used in prevention and therapy of AD.
Up-and-Down Procedure (UDP) Determinations of Acute Oral Toxicity of LMK02-Jangwonhwan in SD Rats	2010	Jangwonhwan (LMK02)	in vivo	Quality control of tablet form of LMK02 was established by estimating indicative components, Ginsenoside Rg3. The toxicity of LMK02 was investigated in 6 week old, -specific pathogen free (SPF), Sprague-Dawley rats. 3 female rats received 5,000 mg/10 ml/kg of test substance and their death rate, clinical sings, weight changes and autopsy findings had been observed for 2 weeks.	No specific symptoms or death were resulted in this experiment. No significant changes in rats' weight. No significant differences in atopsy.
The Effects of Jeoreongchajeonja-tang (Zhulingjuanzitang) on the β A and LPS Induced BV2 microglial cell	2012	Jeoreongchajeonja-tang (Zhulingjuanzitang)	in vitro / in vivo	The effects of the JCT extract on IL-1 β , IL-6, TNF- α , COX-2, NOS-II mRNA, APP mRNA, BACE mRNA, Nitric oxide (NO), and β A protein production in the BV2 microglia cell lines treated with LPS and β A were investigated.	JCT is effective for AD therapy and can be considered for future medicine of AD.

AD: Alzheimer Dementia.

수유(山茱萸), 지각(枳殼), 차전자(車前子), 독활(獨活)은 통계적으로 유의하게 세포 사멸이 적은 결과를 나타냈다¹¹⁾.

치매 병태모델에서 천마(天麻)의 신경세포 손상 보호 효과에 관한 논문에서는 신경세포 독성 실험에 널리 활용되고 있는 SH-SY5Y 세포주에 사용하여, βA를 처리하였더니 아포토시스가 진행되었는데, 천마(天麻, GEB) 추출물 전처리로 아포토시스가 효과적으로 감소되었다. GEB의 항산화 효능을 관찰하기 위해 과산화수소로 세포 독성을 유발한 경우, GEB 추출물 전처리로 보호 효과가 나타났다. SNAP를 처리한 경우 과산화 질소 생성이 증가되었고, βA를 처리한 경우 iNOS 발현이 증가되었는데, 이는 모두 GEB 추출물에 의해 억제되었다. GEB 항산화 보호 효과의 메커니즘을 알아내기 위해 세포내 항산화 효소의 발현을 RT-PCR로 관찰한 결과, heme oxygenase-1, GAPDH 및 1-glutamate cysteine ligase의 발현이 증가되었다. 또한 GEB 추출물은 스크폴라민으로 유도된 기억력 손상에 대하여 보호 효과를 가졌다¹²⁾.

Sprague-Dawley 랫트를 이용한 Up & Down 법 (UDP)에 의한 LMK02의 단회 경구투여 독성시험에 관한 논문에서는 장원환(LMK02) 독성 시험을 위해 6주령 Sprague-Dawley 랫트(specific pathogen free: SPF)를 사용하였다. 5,000 mg/10 ml/kg을 투여한 후 14일 동안 사망률, 이상 증상 및 체중변화를 측정하고, 그 후 Sprague-Dawley 랫트를 희생하여 부검소견을 관찰하였다. 그 결과 실험기간 동안 사망동물이나 이상 증상 및 체중변화가 관찰되지 않았으며, 이상소견이 관찰되지 않았다¹³⁾.

저령차전자탕(豬苓車前子湯)이 βA와 LPS로 처리된 BV2 microglial cell에 미치는 영향에 대한 논문에서는 LPS와 βA를 처리한 BV2 microglial cell에서 저령차전자탕(豬苓車前子湯) 추출물이 IL-β, IL-6, TNF-α, COX-2, NOS-II mRNA, APP mRNA, BACE mRNA, 산화질소(nitric ox-

ide:NO) 및 단백질 생성에 미치는 영향을 조사하였다. 실험 결과, 저령차전자탕(豬苓車前子湯) 추출물은 IL-β, IL-6, TNF-α, COX-2 및 NOS-II mRNA, BACE, APP mRNA의 발현을 억제하였으며, NO와 단백질 생성의 발현을 억제하였다¹⁴⁾.

3. 알츠하이머형 소수 증례 보고

소수증례에 대한 보고는 총 1편이며, Alzheimer 형 치매 환자 2례에 대한 임상적 고찰 논문이다¹⁶⁾. 이 논문에서는 침구치료와 한약치료, 뜸, 사혈요법, 향기요법, 미소팩, 레이저치료 등을 이용하여 치료하였다. 침구 치료시 체침과 이침, 그리고 구법을 사용하였으며 특정 부위의 경혈에 사혈요법도 이용하였다. 한약 치료는 사물안신탕, 안신청뇌탕, 귀원탕, 익기도담탕 등의 처방이 활용되었다. 치료 효과는 MMSE-K 진단도구를 이용해 측정되었다. 약 2개월의 치료 결과 MMSE-K 점수 상 유의할 만한 변화를 얻지 못했으나 증상의 측면에 있어서는 뚜렷한 호전을 보였다(Table 4).

4. 알츠하이머형 치매 관련 다수 증례 분석 연구

다수증례 분석 보고는 총 1편이며 Dementia of Alzheimer Type에 관한 한의학적 임상연구이다.

이 논문에서는 CT, MRI, SPECT의 검사소견이나 임상적으로 DSM-IV의 기준에 부합하는 환자 45명을 대상으로 사상체질을 분석하여 이에 합당한 사상체질별 약물치료 및 침 치료를 진행하였다. 침치료는 사상체질에 바탕을 둔 태극침법을 활용하였고, 약물치료로는 체질 감별진단을 거친 후 태음인에게 조위승청탕과 우황청심원, 소음인에게 향부자 팔물탕과 사향소합원, 소양인에게는 형방지황탕을 각각 복용토록 하였다. 치료를 받은 후에는 각각의 환자들에게 기억력, 지남력, 기명력, 주의 및 계산, 언어 및 구성능력을 기준으로 치료효과를 판단한 결과 치료효과에서 45명의 환

Table 4. The Case Studies about AD in Journal of Oriental Neuropsychiatry

Case	Clinical case study of 2 AD patients
Publish	1997
N	2
A-Tx. & Acupoint	Chung-kyung Acupuncture Method, Auricular acupuncture, and Cha-rak Acupuncture Method
H-med	Samuransin-tang, Anshinchungneo-tang, Gwiwon-tang, Ikgidodam-tang
Tools	MMSE-K
Remarks	Aroma therapy (rosemary, rosewood, peppermint)

AD: Alzheimer Dementia.

Table 5. The Clinical Data-Analysis about AD in Journal of Oriental Neuropsychiatry

Clinical Data-Analysis	A Clinical study on the effects of oriental medical treatment on Dementia of Alzheimer type
Publish	1998
Case (N)	45
A-Tx. & Acupoint	Acupuctural treatment based on Sasang constitutions (Taegeuk).
Herb-med	Herbal treatment based on Sasang constitutions.
Tools	Assessed by criteria for memory, orientation, registration, attention and calculation, language.
Remarks	Sasang constitutions

AD: Alzheimer Dementia.

Table 6. The Clinical Trials about AD in Journal of Oriental Neuropsychiatry

Clinical Trials	Type	Publish	Herbal medicine	Tools	Remarks
A Study of Gongjin-dan in patients with mild Dementia of Alzheimer type	CT	2004	Gongjin-dan	K-DRS	Evaluation f/u after 100 days
The effects on Jowiseungchungtang of patients with early DAT using auditory ERP and K-DRS	CT	2003	Jowiseungchung-tang	auditory ERP, K-DRS	Evaluation f/u after 9 months
The effects on Kunneotang of Patients with Early Dementia of Alzheimer Type - 12 Months Clinical Study -	CT	2005	Kunneo-tang	MMSE-K, K-DRS, ERP	Evaluation f/u after 12 months
A Study of Jowiseungchungtang in patients with mild Dementia of Alzheimer type	CT	2003	Jowiseungchung-tang	K-DRS	Evaluation f/u after 6 months

AD: Alzheimer Dementia, CT: Clinical Trial.

자 중 상당호전 14명, 다소호전 13명, 별무변화 16명, 악화 2명으로 호전된 양상이 60%를 차지하였다(Table 5)¹⁷⁾.

5. 알츠하이머형 치매 관련 임상시험 연구

총 4편의 임상시험이 보고되었는데, 각 한방 처방이 알츠하이머형 치매 환자에 미치는 영향을 다룬 내용이 주를 이루었다. 연구에 사용된 처방은 공진단, 조위승청탕, 건뇌탕이었다(Table 6).

공진단이 알츠하이머형 치매 환자에게 미치는 영향에 관한 논문에서는 치료공고를 통하여 모집된 알츠하이머형 치매 환자 33명을 대상으로 100일간 공진단을 매일 저녁 수면 전에 하루 1환씩 복용케 하여 100일이 지난 후 K-DRS 척도의 변화 정도를 측정한 결과 100일 간의 공진단 투여가 치매 환자의 인지 기능을 향상시킴을 알 수 있었다¹⁸⁾.

알츠하이머형 치매환자에 대한 조위승청탕(調胃升清湯)의 효능-청각 ERP 및 K-DRS의 성적 변화를 통하여-에 관한 논문에서는 초기 DAT 환자 15명과 정상 노인 10명을 대상으로 K-DRS와 청각 ERP를 시행하고 DAT 환자 집단에

게 9개월간 조위승청탕을 복용토록 한 후 검사를 다시 실시하여 양 집단 간의 차이를 관찰한 결과, 조위승청탕이 초기 DAT 환자들에게 있어 인지기능의 저하를 방지할 수 있는 효과가 있음을 규명하였다¹⁹⁾.

초기 알츠하이머형 치매환자에 대한 건뇌탕의 효능-12개월 임상 연구-에 관한 논문에서는 외래에 내원한 환자 중 초기 DAT 환자의 진단기준 및 조건에 부합하는 환자 22명을 대상으로 12개월간 건뇌탕을 투여하고 MMSE-K, K-DRS 및 ERP를 시행한 결과, 건뇌탕이 초기 DAT 환자들에게 있어 인지기능의 저하를 방지할 수 있는 효과가 있다고 밝혔다²⁰⁾.

조위승청탕이 초기 Dementia of Alzheimer type 환자의 인지기능 변화에 미치는 효과에 관한 논문에서는 DAT로 진단받고 외래로 내원한 초기 치매 환자 31명을 대상으로 6개월간 조위승청탕을 일일 4회 복용시킨 결과, 조위승청탕의 복용이 치매환자의 인지기능 장애의 진행을 막아 준다는 것을 알 수 있으며, 나아가 치매 예방 효과에 대한 가능성을 제시하였다²¹⁾.

IV. 고찰

치매는 뇌의 만성적 진행성 변성질환에 의해 흔히 기억장애 및 기타 지적기능의 상실이 일어나는 임상증후군을 말한다²²⁾. 좀 더 넓은 의미로는 지적 황폐화 뿐 아니라 행동이상 및 인격 변화를 초래하며, 정서적 기능 상실과 진행성인 지적 황폐화가 사회적 혹은 직업적 기능의 장애를 초래하게 되는 상태로, 크게 알츠하이머형 치매와 혈관성 치매의 두 가지로 구분되고 있다^{23,24)}.

알츠하이머형(Alzheimer's disease: AD)은 퇴행성 치매의 대부분을 차지하는 신경정신질환으로 중추신경계 피질이나 대뇌기저핵 혹은 시상 등을 포함한 피질하구조물에 일시적, 영구적인 손상이 발생함으로써 사회적 기능이나 직업 활동 및 일상생활유지 중에 현저한 곤란을 초래할 정도의 주요 신경인지 기능 장애 증상과 다양한 행동 및 정신 증상을 동반하는 질병군을 말하며²⁵⁻²⁷⁾ 노인성 치매와 함께 알츠하이머형 치매(Dementia of Alzheimer type: DAT)로 불린다²⁸⁾.

최근 건강보험심사평가원이 2009~2013년까지의 '알츠하이머병에서의 치매(F00)'에 대해 분석 보고한 자료에 따르면, 진료 인원은 2009년 106,474명에서 2013년 238,882명으로 5년간 약 13만명이 증가(124.3%)하였고, 연평균증가율은 22.4%로 나타났으며, 총 진료비는 2009년 약 2511억원에서 2013년 약 7046억원으로 5년간 약 5,000억원이 증가(180.6%)하였고, 연평균증가율은 29.5%로 나타났다²⁹⁾.

알츠하이머형 치매는 한국질병사인분류 KCD-10에 의거하여 알츠하이머병에서의 치매, 조기발병 알츠하이머병에서의 치매, 만기발병 알츠하이머병에서의 치매, 비정형 또는 혼합형의 알츠하이머병에서의 치매, 상세불명의 알츠하이머병에서의 치매 등의 종류를 포함하고 있다³⁰⁾.

알츠하이머형 치매와 관련된 연구가 다양한 학회를 중심으로 이루어지고 있는데, 우리나라에는 대한치매학회 Korean Dementia Association, 고령자 치매작업치료학회 Society of occupational therapy for the aged and dementia, 대한신경과학회 Korean Neurological Association 등이 있다. 한의학계에서는 치매 관련 학회는 아직 결성되지 않았으나 대한한의학회 산하의 한방신경정신과학회, 한방내과학회 등을 통하여 연구 논문 등이 발표되고 있다.

대한한방신경정신과학회는 1970년대에 결성된 이후 꾸준한 학술활동이 있었고, 1990년도부터 정기학술지 <동의

신경정신과학회지> 간행을 시작하였으며, 2007년 <동의신경정신과학회지>는 대한학술진흥재단의 공식 등재지로 수록되었으며, 현재까지 25권이 발간되며 수면장애, 치매, 우울증 등의 전문영역에 대한 논문을 다수 게재하고 있다³¹⁾.

검색 결과 총 47편의 알츠하이머형 치매 관련 논문을 검토하였고, 1990년부터 1996년까지 동의신경정신과 학회지에서 알츠하이머형 치매 관련 논문은 보고되지 않았으며, 1997년부터 매년 1~7편 정도가 수록되었다. 총 47편의 논문 중 41편의 실험 연구 논문이 대부분을 차지했으며, 실험 연구 논문은 크게 한방 처방을 이용한 실험 연구, 단미(單味)를 이용한 실험 연구, 그리고 약침을 이용한 실험 연구로 분류할 수 있었다. 그 외 4편의 임상 연구는 공진단, 조위승청탕, 건뇌탕 등의 처방을 이용하여 알츠하이머형 치매 환자에 미치는 영향을 고찰하는 형식으로 이루어졌고, 1편의 소수 증례 보고, 1편의 다중 증례 분석 연구 또한 찾아볼 수 있었다.

연구에서 주로 사용된 평가도구 중 MMSE-K는 간이 정신상태 검사(MMSE: Mini-Mental State Examination)³²⁾를 한국노인들에게 이용될 수 있도록 한국어로 번안하고 수정하여 개발된 것으로, 시간 및 장소에 대한 지남력(각 5점), 기억 등록(3점), 언어 기능(7점), 이해력 및 판단(각 1점) 등의 소척도로 구성되어 있으며, 교육 유무에 따라 무학자의 경우 시간에 대한 지남력 1점, 주의 집중 및 계산에 2점, 언어기능에 1점씩 가산하되 각 항목에서 만점을 초과하지 않도록 교정되며 최고 점수는 30점이다³³⁾.

K-DRS는 국내 치매 환자를 진단하기 위해서 Mattis의 Dementia rating scale³⁴⁾을 한국에서 재표준화 한 것으로 검사의 타당도는 각 기준 집단 별로 0.76~0.87이고 검사-재검사 신뢰도는 0.96이다³⁵⁾. K-DRS를 이용하여 치매환자의 진단에 중요한 인지기능들을 5개의 소검사로 측정하였다.

각 소검사는 주의(attention)는 8개, 관리기능(initiation & preservation)은 11개, 구성(construction)은 6개, 개념화(conceptualization)는 6개, 기억(memory)은 5개로써, 모두 36개의 과제로 구성되어있다³⁶⁾.

알츠하이머형 치매 관련 임상시험 연구 결과들을 검토함에 있어, 연구의 질에 관한 평가 또한 추가적으로 이루어져야 할 것으로 사료된다. 현재 연구된 방법과 같이 일정기간 후 각 scale의 개선 정도를 evaluation하는데 그치지 않고 JADAD scale 등을 활용하여 연구된 결과의 quality를 평가

하여 제시하는 것이 요구되는 바이다. JADAD scale은 옥스퍼드 질 점수시스템으로도 알려져 있으며, 무작위배정비교 임상시험의 방법론적 질을 독립적으로 평가하는 방법이다³⁷⁾.

뇌파와 동일한 방법으로 측정되는 ERP는 자발적으로 일어나는 전기활동인 뇌파와는 달리, 자극 혹은 사상(event)의 제시와 관련되어 일정 시간 동안 나타나는 뇌의 전기적 활동으로, 제시된 자극이나 사상에 대한 반응으로 나타나는 전기적 활동을 의미한다. 인지과정의 결과만을 측정하는 행동적 평가와는 달리 ERP는 인지과정이 진행되고 있는 동안에 뇌의 전기적 활동을 측정하기 때문에 행동적 평가보다는 더 직접적으로 인지작용을 연구할 수 있다는 장점이 있으며 이러한 이유 때문에 ERP는 기억, 언어, 학습 및 정서 등 인지심리학의 여러 분야에서 사용되고 있다³⁸⁻⁴⁰⁾.

대부분의 임상연구는 P300 ERP를 발생시키기 위하여 청각자극을 사용하고 있다. 청각자극은 상대적으로 쉽게 만들 수 있고 과다한 눈동자의 움직임이 포함되는 뇌파가 아닌 가공물에 의존하지 않고 지속적으로 피험자의 주의집중을 모을 수 있기 때문에 P300 현상에 관한 대부분의 기초자료를 수집하는데 이용되어 왔다⁴¹⁾.

치매의 치료에 대한 과거의 문헌 자료를 종합하면 감정적 원인으로 인해 담(痰)이 생겨 나타난 심(心) 및 간담(肝膽)의 장부생리의 이상과 소아 선천부족(先天不足)이나 노년허쇠(老年虛衰)로 인한 뇌수(腦髓)의 공허(空虛)가 치매의 유발요인으로 보았으며, 여기가 위기(胃氣) 원기(元氣)의 강약(強弱)이 병의 진퇴(進退)를 결정하는 것으로 보았고, 그에 따른 치법으로는 거담(去痰), 보심비(補心脾), 개울축수(開鬱逐水), 건위통기(健胃通氣) 등을 소개하고 있다⁴¹⁾. 이러한 치료 원리에 근거하여 최근의 치료에서는 각각 약물요법으로서 총명탕, 천왕보심단, 형방사백산, 독활지황탕, 가미보양환오탕, 고진음자, 사향소환입, 인삼양명탕, 소풍순기원, 익지지황탕, 건뇌탕, 녹용대보탕, 조기해어탕, 칠복음가미방, 향부자팔물탕, 저령차전자탕을 활용하고, 침구요법으로서 백회, 신정, 인당, 인중, 합곡, 태충 등의 혈위를 선용하는 체침과 이침 등을 활용하고 있다.

약침요법은 침구요법과 약물요법을 결합한 신침요법의 일종이다. 중국에서는 1950년경에 마취제를 경혈에 주입하여 통증성 질환을 치료하는 ‘공혈봉폐요법(孔穴封閉療法)’이 일부 병증에 유효하다는 보고가 이루어진 후 연구가 활성화되었으며, 현재는 ‘수침요법(水鍼療法)’, ‘공혈주사요법

(穴位注射療法)’이라고 불리고 있다⁴²⁾. 약침치료는 고전적 한방 치료에서는 찾아볼 수 없는 특수한 치료법이며 현재까지의 임상연구 및 치험례의 수가 부족하므로 앞으로 연구가 활발하게 이루어져야 할 것이라고 생각된다. 알츠하이머형 치매를 치료하는데 있어서도 실험연구에서 자하거 약침이 채택된 예가 있을 뿐 임상적으로 약침요법이 알츠하이머형 치매를 치료하는데 있어 미치는 영향 등에 대해 거의 연구 결과가 없어 앞으로의 추가 연구가 요구된다.

알츠하이머형 치매 치료를 위해 추가적으로 사용된 치료법은 향기요법(香氣療法) 및 He-Ne Laser 치료법 등의 방법이 있었다. 상기 치료법들은 치매의 기질적인 원인을 해소하기 보다는 증상 개선에 도움이 되는 보조요법으로 시행된 것으로 보이며, 이들이 임상에 활용됨으로써 고전적 한방치료의 범주를 확장시켰다는 점에서 주목할 만 하다.

전체적으로 한방신경정신과학회지에 게재된 알츠하이머형 치매 관련 보고는 대부분 실험 연구에 치중되어 있었으며 한의학 임상에서 사용되어지는 다양한 치료 방법들의 효과에 대해서는 연구된 바가 적었다. 따라서 근거중심의학의 관점에서 보았을 때 근거의 수준은 대개 약한 편이었으며, 현재까지의 자료를 토대로 하여 체계적 리뷰나 메타 분석과 같은 2차 문헌이 나오기는 어려울 것이라고 판단된다. 이를 보강하기 위해서는 지금까지 시행되지 않은 문헌 연구나, 다중 증례 분석 연구, 증례 보고 연구, 리뷰 연구 등의 자료가 더 많이 필요할 것으로 사료되는 바이다.

V. 결론

1990년부터 2014년까지 발간된 동의신경정신과 학회지 25권에 수록된 논문 중 알츠하이머형 치매 관련 논문을 검색하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 동의신경정신과 학회지의 총 47편의 알츠하이머형 치매 관련 논문을 찾았으며, 41편의 실험 연구, 1편의 소수 증례 보고, 1편의 다중 증례 분석연구, 4편의 임상 시험 연구가 있었다.
2. 1990년부터 1996년까지 한방신경정신과학회지에서 알츠하이머형 치매 관련 보고는 나타나지 않았으며, 그 후 매년 1~7건 정도 보고되고 있는 추세이며, 발표된 대부분의 논문은 실험 연구 논문이었다.
3. 알츠하이머형 치매의 침구치료에는 백회, 신정, 인당,

인중, 합곡, 태충, 후계, 임읍 등의 혈자리(정경침법)가 사용되었으며, 이침 또한 활용되었다. 그 외 사혈요법(자락침법 혹은 자락요법) 등을 이용한 예도 있었다.

4. 알츠하이머형 치매의 치료에 이용된 한방 처방에는 공진단, 조위승청탕, 건뇌탕, 향부자팔물탕, 사향소합원, 형방지황탕 등이 있었으며, 이는 실험 연구에서 이용된 다수의 처방들과 같거나 비슷한 방의를 가진 경우가 많았다.

5. 알츠하이머형 치매의 임상 치료에는 약침이 사용된 예가 보고되지 않았으며, 관련 실험 연구에서는 자하거 약침을 이용하여 연구가 진행된 예가 있었다.

6. 알츠하이머형 치매의 진단과 치료 효과 검증에 사용되는 정량적 도구로는 K-DRS와 MMSE-K가 주로 사용되었다.

REFERENCES

- Jung JH, Ha JW, Kim BK, The Current Status about Sleep Disorder in the Journal of Oriental Neuropsychiatry for Evidence Based Medicine, Journal of Oriental Neuropsychiatry. 2012;23(4);11-36.
- <http://www.kcdcode.co.kr/browse/main>
- Park JY. A study on Introducing of Evidence-Based Medicine(EBM) Information Services:Based on the Clinical residents' Information Seeking Behavior and the Perception of EBM. Department of Library & Information Science
- Jim JH, Lee JK, Shin HK Analysis of studies on Bojungkigtang (BuZhong yiqi-tang) to establish the fundament for Evidence Based medicine (EBM):Korea Journal of Oriental Medicine. 2011;17(2):135-67.
- Kim JH, Lee JK, Ha HK, Seo CS, Lee MY, Lee HY, Lee DY, Jung DY, Lee NH, Lee JA, Huang DS, Shin HK. Analysis of studies on Guibi-tang (Guipitang) for Fundamental Establishment of Evidence Based Medicine(EBM). Journal of Oriental Neuropsychiatry. 2009;20(3);205-16.
- Baek SM, Lee SH, Kim JE, Liu Y, Park HJ, Kim BY, Choi SM. Traditional Korean Medicine Practitioners' Awareness and Attitudes toward Evidence Based Medicine. Korean Journal of Acupuncture. 2011;28(3);99-111.
- Lim JH, Jung IC, Lim JS, Lee SY. Effect of Chongmyung - Tang Prescription Combination on the Production of Amyloid β protein and β -site amyloid precursor protein - cleaving enzyme Activity in vitro. Journal of Oriental Neuropsychiatry. 2010;21(2);191-200.
- Yoon JC, Lee SR, Jung IC. The Effects of HyungBang-SaBaek-San (Jing FangXieBaiSan) on the Alzheimer's Disease Model Induced by β A. Medicine of Oriental Neuropsychiatry, 2010;21(2);71-89.
- Jeon MY, Lee SR. The Effects of Dokhwaljihwang-tang (Duhuodihuangtang) on the Alzheimer's Disease Model Induced by β A. Journal of Oriental Neuropsychiatry. 2010;21(1);71-88.
- Jang YJ, Jung IC, Lee SR. The Neuroprotective Effects of InSamYang Young-tang(Renshenyangrongtang) on A β -induced Damages in Mice, Journal of Oriental Neuropsychiatry. 2010;21(1);109-24.
- Chu CN, Kim JW, Chung SY, Park JH. Investigation of Neuroprotective Effect Using Herb Medicine against Dementia related Brain Damage in Or ganotypic Hippocampal Slice Culture, Journal of Oriental Neuropsychiatry. 2010;21(1);43-57.
- Jung YS, Kang JH, Park SH, Kwon YM, Kim GW, Koo BS. Protective Effect of Gastrodia Elata on Neuronal Cell Damage in Alzheimer's Disease. Journal of Oriental Neuropsychiatry. 2010;21(2);125-40.
- Kang HW, Kwon YM, Lee SW, Kim JH, Lee HG, Jang HH, Park BR, Lyu YS. Up-and-DownProcedure(UDP)Determinations of Acute Oral Toxicity of LMK02-Jangwonhwan in SD Rats. Journal of Oriental Neuropsychiatry. 2010;21(3);87-93.
- Ryu CH, Jung IC, Lee SR. The Effects of Jeoreongcha-jeonja-tang (Zhu lingjuqianzi-tang) on the β A and LPS Induced BV2 microglial cell, Journal of Oriental Neuropsychiatry. 2012;23(1);145-59.
- Park DM, Lee SR, Lim JS, Kim SH, Jung IC. A Thirteen Week Repeated Oral Dose Toxicity Test and A Four Week Recovery Test of ACM(Added Chongmyung-tang) in Sprague-Dawley Rats, Journal of Oriental Neuropsychiatry. 2012;23(3);143-60.
- Kim BG, Jung IC, Lee SR, Kim WJ. Clinical Study of Two Patients With Dementia of Alzheimer's Type. 1997;8(2);97-106.
- Kim BG, Hyun KC, Kim JW, Whang WW. A Clinical Study on the Effects of Oriental Medical Treatment on Dementia of Alzheimer type, Journal of Oriental Neuropsychiatry. 1998;9(1);25-43.
- Jung HC, Jang HJ, Sung WY, Lee SH, Son JH, Han SH. A study for Gongin-dan in patients with mild dementia of Alzheimer type, Journal of Oriental Neuropsychiatry. 2004;15(2);141-48.
- Kim BG, Kim JW, Kim HT, Jung KC, Whang WW. The effects of Jowiseungchungtang of patients with early DAT using auditory ERP and K-DRS. Journal of Oriental Neuropsychiatry. 2003;14(2);43-59.
- Eom HJ, Kim JW, Park EH, Kim HT, Whang WW. The Effects on Kunneotang of Patients with Early Dementia of Alzheimer Type - 12 Months Clinical Study-. Journal of Oriental Neuropsychiatry. 2005;16(1);43-66.
- Cho SH, Kim JW, Kim HT, Chung KC, Whang WW. A Study of Jowiseungchungtang in patients with mild Dementia of Alzheimer type. Journal of Oriental Neuropsychiatry. 2003;14(1);17-26.
- Na DR. Clinical Approach of Dementia. Journal of Korean Medical Association. 2002;45(4);361-7.

23. Kwak DI. Senile Dementia, *Psychiatry of Older Age*. 1997;1(1);3-15
24. Guy MC, David D, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34;939-44.
25. Oh BH. Treatment of Senile Mental Disorder - Pharmacotherapy of AD patients with Cognitive Disorder. *Journal of Korean College of Neuropsychopharmacology*. 1996; 7(2);134-40.
26. Woo HW. Pharmacotherapy of Dementia. *Psychiatry of Older Age*. 1997;1(1);48-55.
27. IW Han, DI Kwak. Symptoms of Alzheimer's Disease. *Papers of Kemyung University of Medicine*. 1997;16(3); 339-47.
28. Cummings JL, Cole G. Alzheimer Disease. *JAMA*. 2002; 287(18); 2335-8.
29. <http://www.hira.or.kr/dummy.do?pgmid=HIRAA070001000410>
30. <http://www.kcdcode.co.kr/browse/main/>.
31. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State" : a Practical Mthod for Gading the Cognitive State of Patients for the Clinician. *J Pshychiatry Res*. 121995, 189-98.
32. Kwon YC, Park JH. A Study for standardization of Korean Senile Mini-Mental State Examination (MMSE -K), *Medicine of Neuropsychiatry* 28 (1);1989,125-35.
33. S Mattis. *Dementia Rating Scale (DRS) : Professional Manual*. Odessa, FI : Psychological Assessment Resources, 1988.
34. Park SH, Park EH, JY Choi, Na DR. Study About Validity and Reliability of K-DRS, *Journal of Korean Psychology*. 1998;17(1);247-58.
35. Choi JY. *The Professional Outline of K-DRS,1998*,Seoul Hakjisa.
36. Kim MS. Clinical Management of Event-Related Potentials. *Journal of Korean Psychology*. 1995;14;253-63
37. Kang YG. Terms for HIRA EBM, EBH department of HIRA. 2012, 37.
38. Park EH. The characteristics of P300 factor(ERP) seen in AD patients, *Papers from masters in Korea University*, 2001.
39. Polich J, Herbst KL. P300 as a clinical assay : rationale, evaluation, and findings, *International Journal of Psychophysiology*;2000;38;3-19.
40. Ahn HS. Measurement of P300 factor for Clinical Use, *Journal of Korean Psychology: Biology and Physio logy*. 1997;(9);1-13.
41. Kim BG, Kim JW, Kim HT, Jung KC, Whang WW. The effects of Jowiseungchungtang of patients with early DAT using auditory ERP and K-DRS. *Journal of Oriental Neuro psychology*. 2003;14(2);43-59.