

# 알츠하이머병 환자의 이상행동심리증상(BPSD)에 대한 한약과 양약의 병용 효과에 대한 연구: 체계적 문헌 고찰

김만기, 장석주\*, 홍민호, 김근우, 구병수

동국대학교 한의과대학 한방신경정신과학교실, 한방소아청소년과학교실\*

## A Study on the Combination Effect of Herbal Medicine and Western Medicine on BPSD in Patients with Alzheimer's Disease: A Systematic Review

Man-Gi Kim, Seok-Joo Chang\*, Min-Ho Hong, Geun-Woo Kim, Byung-Soo Koo

Departments of Oriental Neuropsychiatry and \*Pediatrics, College of Korean Medicine, Dongguk University

Received: November 30, 2020

Revised: December 16, 2020

Accepted: December 18, 2020

### Correspondence to

Byung-Soo Koo

Department of Oriental  
Neuropsychiatry, Dongguk University  
Ilsan Medical Center, 27 Dongguk-ro,  
Ilsandong-gu, Goyang, Korea.

Tel: +82-31-961-9140

Fax: +82-31-961-9009

E-mail: [koobs1009@gmail.com](mailto:koobs1009@gmail.com)

### Acknowledgement

This study was supported by the  
Convergence of Conventional  
Medicine and Traditional Korean  
Medicine R&D Program funded by the  
Ministry of Health & Welfare through  
the Korea Health Industry  
Development Institute (KHIDI)  
(HI20C0866).

**Objectives:** The purpose of this study was to provide clinical evidence to support the use of herbal medicine combined with western medicine for BPSD.

**Methods:** Studies were identified by searching CNKI, Pubmed, EMBASE, Cochrane Library, SCIENCEON, RISS, KMBASE, KISS, OASIS. Literature searches of Chinese, English, and Korean databases were performed. Two authors independently extracted the data and evaluated the quality of each study.

**Results:** The literature search identified 203 articles. Of these, 7 were selected for the analysis. The risk of bias in most studies was unclear. The most frequently used diagnostic tools were the NINCDS-ADRDA and DSM-IV. The most commonly used results indicator was NPI. In 6 of the 7 papers, combination treatment (herbal & Western medicine) was statistically significantly more effective than single treatment (Western medicine alone) for BPSD. No significant adverse events were reported.

**Conclusions:** Herbal medicine in combination with Western medicine is more effective for treating BPSD than Western medicine alone. However, the quality of the studies used in this study was uncertain and the sample size was too small. Based on the findings of this study, more high-quality clinical trials are needed to confirm the efficacy of combination treatment.

**Key Words:** BPSD, Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia, Herbal medicine, Combined therapy.

## I. 서론

이상행동심리증상(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia, 이하 BPSD)은 치매 환자에게서 나타나는 지각, 사고, 정서, 행동 장애에 의해 발현되는 증상들을 말하며<sup>1)</sup>, 전체 알츠하이머병 환자의 90%에서 나타난다<sup>2)</sup>. 가장 흔한 증상으로는 무감동, 초조, 불안, 과민성 등이 있으며<sup>3)</sup> 환자를 직접 관찰하여 확인할 수 있는 불안, 우울, 망상 등과 가족 혹은 간병인에 의해 관찰되는 공격, 외침, 동요, 배회 등으로 구분할 수 있다<sup>2)</sup>. 이러한 증상들은 환자 본인 뿐 아니라 보호자 및 간병인의 고통을 증가시킬 수 있지만, 인지 저하에 대한 치료에 비해 상대적으로 치료 효과가 좋다고 알려져 있다<sup>4)</sup>.

세계적으로 알츠하이머 치매는 60세 이상 노인에서 1,000명당 40.2명, 즉 4.02%의 유병률을 보이며, 연간 1,000명당 30.4명, 즉 3.04%의 발생률을 보인다<sup>5)</sup>. 국내의 경우 2012년 기준 65세 이상 인구 치매 유병률은 약 9.2%로 집계되었다. 치매 환자 수는 2030년에는 127만명, 2050년에는 약 270만명으로 지속적으로 증가할 것으로 추정된다<sup>6)</sup>.

현대 의학에서 BPSD에 대한 약물 치료로는 항우울제 및 항정신약이 주로 사용된다. 우울(depression)에는 삼환계 항우울제(TCA), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 등이, 무감동(aphathy)에는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 콜린 분해효소 억제제(Cholinesterase inhibitors) 등이, 불안 및 동요(anxiety and agitation)에는 세로토닌 길항제(Serotonin antagonist), 벤조디아제핀계열(Benzodiazepines) 등이 사용되고 있으나 만족할 만한 수준의 증상 완화가 이루어지지 않을 때도 있으며, 많은 부작용이 보고되고 있다<sup>7)</sup>.

한의학에서는 치매를 치매(痴呆), 매병(呆病)이라고 하며, 병인으로 연로체허(年老體虛), 정지실조(情志失調), 음식실조(飲食失調), 중독외상(中毒外傷)을 제시하고 있다. 변증으로는 간신부족(肝腎不足), 기혈허(氣血虧虛), 담탁조귀(痰濁阻竅), 기체혈어(氣滯血瘀) 등이 있으며, 주요 처방으로 조위승청탕(調胃升清湯), 원지석창포산(遠志石菖蒲散), 성향정기산(星香正氣散), 우황청심환(牛黃清心丸)이 있다. 한의학에서는 한약 및 침구 치료를 이용하여 증상을 주로 관리하였으며, 예방적 측면에서 양생법도 이용하였다<sup>8)</sup>.

2020년에 발표된 이<sup>9)</sup>의 연구에 따르면 최근 10년간 국

내에서 한의학과 관련된 치매의 연구동향 및 문헌 고찰은 16편, 전향적, 후향적 치료 연구 6편, 예방 효과에 관한 연구 4편으로 활발하게 이루어지고 있음을 알 수 있다. 하지만 주로 치매의 인지 증상에 대한 분석 및 연구가 주를 이루고 있으며, 비인지 증상인 BPSD에 대한 연구는 소수의 증례 보고 외에는 미비한 실정이다.

한편 우리나라는 의료 이원화 체계 하에서 한의학이 독자적으로 존재하며, 최근 의과, 한의과 지역 간 협력을 활성화 하는 방안으로 국가 차원에서 협진을 지원하는 의한 협진 시범 사업이 이루어지고 있다. 실제 의료 현장에서도 치매 환자들이 한약만 단독으로 복용하는 경우보다 양약과 병용하여 복용하는 경우가 대다수이며, 이에 한약-양약 병용 투약시의 효과 및 안전성에 대한 근거 확보 필요성이 높아지고 있다<sup>10)</sup>.

따라서 본 연구에서는 현재까지 이루어진 BPSD에 대한 한약-양약 병용치료에 대해 체계적으로 고찰하여 그 효과를 알아보고 임상적 근거 자료를 마련하고자 한다.

## II. 연구대상 및 방법

### 1. 논문의 검색

본 연구에서는 중국 데이터베이스 검색 사이트인 중국학술정보원(Chinese National Knowledge Infrastructure Database, CNKI), 영문 데이터베이스 검색 사이트인 Pubmed, EMBase, Cochrane Library, 국내 데이터베이스 검색 사이트인 과학기술지식인프라(SCIENCEON, 구 NDSL), 한국교육학술정보원(Research Information Sharing Service, RISS), 한국의학논문데이터베이스(Korean Medical Database, KMBase), 한국학술정보(Koreanstudies Information Service System, KISS), 전통의학정보포털(Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, OASIS) 등 총 9개의 데이터베이스에서 2020년 10월 11일에 검색을 시행 및 종료했으며, 2000년 1월 1일부터 2020년 10월 11일까지 출판된 모든 논문을 대상으로 하였다(Appendix 1).

2. 선정 및 배제 기준

1) 연구 설계

무작위대조 임상연구(Randomized Controlled Trial, RCT)로 한정하고, 언어에는 제한을 두지 않았다. 임상연구가 아닌 경우, 논평 및 회색 문헌, 학위 논문은 제외하였다.

2) 연구 대상

알츠하이머 치매로 진단 받은 자를 대상으로 한 연구를 포함하였다. 혼합형 치매는 포함하였으나, 혈관성 치매, 파킨슨병 치매, 루이소체형 치매 환자를 대상으로 한 연구는 제외하였다. 성, 연령, 인종, 중증도, 발병일로부터의 기간, 교육 수준에는 제한을 두지 않았다.

3) 연구 중재

시험군에서는 양약과 한약 중재를 동시에 시행한 경우를 대상으로 하였다. 한약은 탕제(decoction), 산제(powder), 환제(pill) 등 제형에 상관 없이 경구로 복용하는 약물을 사용했다면 모두 포함시켰다. 시험군에서 한약 중재가 이루어지지 않은 경우는 제외하였다.

4) 대조군 설정

대조군에서는 양약을 단독으로 복용하거나, 양약과 플라시보를 동시에 복용하는 경우 모두 포함시켰다. 대조군에서 아무 처치를 하지 않거나 플라시보만을 사용하는 경우는 제

외하였다.

5) 평가 지표

BPSD에 대해 정량적으로 비교 가능한 지표가 제시된 경우를 포함시켰다. BPSD가 아닌 인지 기능 개선과 관련된 평가 지표만 있는 연구는 제외하였다.

3. 논문의 선별

2명의 연구자(MGK, SJC)가 독립적으로 진행하였으며, 각자 검색한 결과를 서로 비교하여 누락되는 연구가 없도록 하였다. 의견이 불일치할 경우, 2명의 연구자 간 합의 혹은 제 3의 연구자(BSK)에게 자문을 구하여 최종 포함 여부를 결정하였다.

검색된 문헌을 서지관리 프로그램인 Endnote X 9.3을 활용하여 정리하였으며 중복제거 기능을 이용하였다. 문헌의 선정 과정은 PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta Analysis) 그룹의 Flow diagram으로 제시하였다(Fig. 1).

4. 자료 추출 및 분석

독립된 2명의 연구자(MGK, SJC)가 최종 선정된 연구들의 발행 년도, 연구 대상자 수, 진단 기준, 치매 유형 및 심각도, 중재 방법, 중재 기간, 평가 지표, 결과, 이상 반응 등에 대해 분석하였다. 검토한 내용이 불일치할 경우 제 3의 연구자(BSK)에게 자문을 구해 합의를 거쳐 최종 결정하였다.

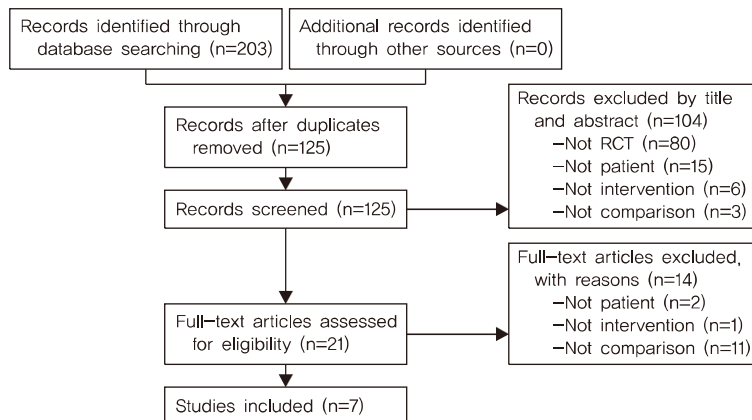


Fig. 1. Flow chart of the trial selection process.

## 5. 문헌의 질 평가

독립된 2명의 연구자(MGK, SJC)가 비뉘림 위험 평가 도구(Cochrane's Risk of Bias, RoB)를 사용하여 세부 항목을 평가하였으며, 의견이 불일치할 경우 제 3의 연구자(BSK)에게 자문을 구해 합의를 거쳐 최종 결정하였다.

## III. 결과

### 1. 문헌 선정

검색을 통해 CNKI에서 35편, Pubmed에서 48편, EMBASE에서 58편, Cochrane Library에서 36편, SCIENCEON(구 NDSL)에서 21편, RISS에서 1편, KMBASE에서 2편, KISS에서 0편, OASIS에서 2편으로 총 203편의 논문이 검색되었다. 먼저 중복된 논문 78편을 제외한 125편 중에서 제목(title)과 초록(abstract)을 확인하여 RCT가 아닌 연구(n=80), 연구 대상이 알츠하이머 치매 혹은 혼합형 치매가 아닌 연구(n=15), 시험군 중재에서 한약과 양약을 동시에 사용하지 않은 연구(n=6), 대조군이 양약 단독 혹은 양약, 플라시보 동시 사용이 아닌 연구(n=3)는 제외하여 총 21편의 논문을 1차 선별하였다.

이후 선별된 논문들의 원문을 검토하여 연구 대상이 알츠하이머 치매 혹은 혼합형 치매가 아닌 연구(n=2), 시험군 중재에서 한약과 양약을 동시에 사용하지 않은 연구(n=1), 대조군이 양약 단독 혹은 양약, 플라시보 동시 사용이 아닌 연구(n=11)를 제외하고 최종적으로 7편의 논문을 선정하였다(Fig. 1).

### 2. 선정된 문헌의 분석

연구들의 연도별 분포, 연구 설계, 연구 대상, 치료 개입 및 대조군, 평가 지표, 결과, 이상 반응 등에 대해 다음과 같이 서술하였다(Table 1).

#### 1) 연도별 분포

연구 발행 년도는 2018년에 1편<sup>11)</sup>, 2016년에 1편<sup>12)</sup>, 2014년에 1편<sup>13)</sup>, 2012년에 1편<sup>14)</sup>, 2010년에 1편<sup>15)</sup>, 2009년에 2편<sup>16,17)</sup>이었다.

### 2) 연구 설계

연구는 중국에서 3편<sup>11-13)</sup>, 일본에서 2편<sup>15,16)</sup>, 미국에서 1편<sup>14)</sup>, 불가리아에서 1편<sup>17)</sup> 수행되었다. 3-arm study가 2편이었으며<sup>14,17)</sup> 2-arm study가 5편이었다<sup>11-13,15,16)</sup>. 한약-양약 병용 투여군과 양약 단독 투여군을 비교한 연구가 4편이었고<sup>11,12,15,16)</sup>, 한약-양약 병용 투여군과 플라시보-양약 병용 투여군을 비교한 연구가 2편이었으며<sup>13,14)</sup>, 한약-양약 병용 투여군과 한약 단독 투여군, 양약 단독 투여군을 비교한 연구가 1편이었다<sup>17)</sup>. 연구 대상자는 15명에서 94명까지 다양했으며, 평균 64명이었다.

### 3) 연구 대상

#### (1) 진단 및 변증 도구

4편에서<sup>14-17)</sup> NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association)을 이용하였고, 4편에서<sup>13-16)</sup> DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV)을 이용하였다. 또한 2편에서<sup>11,12)</sup> CCDM-3 (The Chinese Classification of Mental Disorder-3), 2편에서<sup>11,12)</sup> 중의 변증 도구를 진단에 사용하였다. 1편에서<sup>15)</sup> ICD-10 (International Statistical Classification 10th Revision), HIS (Hachinski Ischemic Score)를 이용하였다.

#### (2) 선정기준

선정 기준으로 MMSE (Mini Mental State Examination)를 포함한 연구는 5편<sup>11-14,16)</sup>이고, NPI (Neuropsychiatric Inventory)를 사용한 연구는 3편<sup>15-17)</sup>, BEHAVE-AD (Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease)<sup>12)</sup>, ADL (Activities of Daily Living)<sup>11)</sup>, HIS (Hachinski Ischemic Score)<sup>15)</sup>, TE4D (The Test for the early detection of dementia with differentiation from depression)<sup>17)</sup>, SKT (Short Cognitive Performance Test)<sup>17)</sup>, CDT (Clock-Drawing Test)<sup>17)</sup>, HAM-D (Hamilton Rating Scale for Depression)<sup>17)</sup>를 포함한 연구가 각각 1편이었다.

Table 1. Characteristics of the Randomized Controlled Studies

Author (Year)	Sample size (male/female)		Diagnosis		(A) Intervention treatment	(B) Control treatment	Treatment duration	Outcome measurements (Related to BPSD)	Results	Adverse events
	Intervention group	Control group	Diagnostic tool	Dementia type (Severity)						
Han <sup>11)</sup> (2018)	29 (18/11)	28 (16/12)	(1) CCMD-3 (2) pattern/syndrome of dual deficiency of qi and blood (氣血虧虛證)	AD ((1) MMSE 12~24 (2) ADL ≥23 (under age 75))	(1) HM Jianwei Yunao Decoction (bid) (2) WM Rivastigmine (bid)	(2) WM Rivastigmine (bid)	3 months (12 weeks)	NPI (A) > (B)*	NR	
Lin <sup>2)</sup> (2016)	46 (24/22)	46 (26/20)	(1) CCMD-3 (2) heart-kidney non-interaction & phlegm pattern/syndrome (心腎不交痰瘀滯證)	AD ((1) MMSE ≤24 (2) BEHAVE-AD ≥8)	(1) HM Fufang Haishe Capsule (tid) (2) WM Aripiprazole (qd)	(1) WM Aripiprazole (qd)	2 months (8 weeks)	BEHAVE-AD (A) > (B)*	(A) > (B)* (A) 17.07% nausea 2, dry mouth 3, constipation 1 (B) 37.21% dry mouth 6, narcolepsy 4, nausea 3, dizziness 2, insomnia 1	
Pan <sup>13)</sup> (2014)	45 (28/17)	46 (27/19)	DSM-IV	AD (MMSE: 10~24)	(1) HM Shen zhi ling (SZL) (tid) (2) WM previously described medicine	(1) Placebo soluble liquid (tid) (2) WM previously described medicine	5 months (20 weeks)	(1) NPI (2) BEHAVE-AD (1)(A) > (B)* (2)(A) > (B)*	None	
Ringman <sup>14)</sup> (2012)	(A-1) 12 (A-2) 12	(B) 12	(1) DSM-IV (2) NINCDS-ADRDA	mild to moderate AD (MMSE: 17~29)	(1) HM Curcumin C3 Complex 2 g qd (A-2) (2) WM Curcumin C3 Complex 4 g qd (A-1) (2) WM previously described medicine	(1) placebo 2 g qd (2) WM previously described medicine	6 months (24 weeks)	NPI (A-1), (B) < (A-2) (Statistically insignificant, p=0.35)	(A) 100% (*lower hematocrit, higher glucose levels) (A-1) Complaints attributable to the endocrine system (3%), Diarrhea (6%), Joint pain (6%) (A-2) Complaints attributable to the endocrine system (19%), Diarrhea (8%), Joint pain (8%) (B) 91.7% Complaints attributable to the endocrine system (17%), Diarrhea (4%), Joint pain (15%)	

Table 1. Continued 1

Author (Year)	Sample size (male/female)		Diagnosis		Intervention group	Control group	Diagnosis tool	Dementia type (Severity)	(A) Intervention treatment	(B) Control treatment	Treatment duration	Outcome measurements (Related to BPSD)	Results	Adverse events
	Intervention group	Control group	Diagnosis	Diagnosis										
Okahara <sup>15)</sup> (2010)	30	33	(1) ICD-10 (2) DSM-IV (3) NINCDS-ADRD (4) HIS ≤6	AD including mixed dementia (NPI ≥4 <sup>a</sup> )	(1) HM Yokukansan (tid) (2) WM Donepezil	(1) WM Donepezil	1 month (4 weeks)	NPI	(A) > (B)*	None				
Monji <sup>16)</sup> (2009)	10 (2/8)	5 (0/5)	(1) DSM-IV (2) NINCDS-ADRD	AD ((1) 6 ≤ MMSE ≤23 (2) NPI ≥6 <sup>b</sup> )	(1) HM Yokukansan (tid) (2) WM sulpiride (dompamine D <sub>2</sub> selective antipsychotic) (qd)	(1) WM sulpiride (dompamine D <sub>2</sub> selective antipsychotic) (qd)	3 months (12 weeks)	NPI	(A) > (B) (A) significantly improved *** (B) Not significantly improved	NR				
Yancheva <sup>17)</sup> (2009)	(A) 31 (10/21)	(B-1) 31 (14/17) (B-2) 32 (5/27)	NINCDS-ADRD	AD ((1) TE4D <36 (2) SKT.9 ~23 (3) CDT >6 (4) NPI ≥3 <sup>c</sup> (5) HAM-D <20)	(1) HM Ginkgo biloba extract EGb 761 (qd) (2) WM donepezil (qd)	(B-1) -Ginkgo biloba extract EGb 761 (qd) -Placebo (qd) (B-2) -donepezil (qd) -Placebo (qd)	(5 months and 2 weeks) 22 weeks	(1) NPI (2) HAM-D	(1) (B-1) < (B-2) < (A)* (2) (B-1) = (B-2) < (A)*	(B-1) > (A) > (B-2)** (A) headache 3, insomnia 2, fatigue 2 (B-1) headache 2, insomnia 4, diarrhea 1, fatigue 1, physical and mental deterioration 1 (d/t somatic disease) (B-2) headache 6, insomnia 4, diarrhea 5, fatigue 3				

qd: once daily, bid: twice a day, tid: three times a day, HM: Herbal Medicine, WM: Western Medicine, AD: Alzheimer Disease, NR: Not Reported, CDM-3: The Chinese Classification of Mental Disorders-3, DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV, NINCDS-ADRD: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, ICD-10: International Statistical Classification 10th Revision, \*p < 0.05, \*\*p < 0.01, \*\*\*p < 0.001, <sup>a</sup>at least one symptom score.

4) 치료 개입 및 대조군

(1) 치료 기간

치료 기간은 4주<sup>15)</sup>에서 24주<sup>14)</sup>까지 다양했으며, 4주가 1편<sup>15)</sup>, 8주가 1편<sup>12)</sup>, 12주가 2편<sup>11,16)</sup>, 20주가 1편<sup>13)</sup>, 22주가 1편<sup>17)</sup>, 24주가 1편으로<sup>14)</sup>, 평균 14.5주였다.

(2) 치료 내용

한약 치료는 7편의 연구에서 모두 사용하였고, 탕약(혹은 액체 형태)은 2편<sup>11,13)</sup>, 과립(혹은 추출물 형태)는 3편<sup>14-16)</sup>, 캡슐 형태는 2편이었다<sup>12,17)</sup>. 억간산(抑肝散)<sup>11)</sup>이 2편<sup>15,16)</sup>으로 가장 많이 쓰였으며, 건위유흉탕(健胃愈胸湯)<sup>11)</sup>, 복방해사교낭(復方海蛇蛟囊)<sup>12)</sup>, 신지령(神之靈)<sup>13)</sup>, 강황 복합물(Curcumin C3 Complex, 이하 CCC)<sup>14)</sup>, 은행 나무 추출물(EGb 761)<sup>17)</sup>이 각각 1편씩 쓰였다(Table 2).

(3) 대조군

4편에서는 양약이 단독으로 사용되었고<sup>11,12,15,16)</sup>, 2편<sup>13,14)</sup>에서는 양약과 플라시보가 병용 사용되었다. 1편<sup>17)</sup>은 양약과 플라시보, 한약과 플라시보를 모두 사용하였다. 도네페질(donepezil)이 2회<sup>15,17)</sup>, 리바스티그민(rivastigmine)<sup>11)</sup>, 아리피프라졸(aripiprazole)<sup>12)</sup>, 설피리드(sulpiride)가<sup>16)</sup> 각각 1회 사용되었다. 2편<sup>13,14)</sup>에서는 기존부터 복용해오던 양약을 대조군으로 설정하였다.

5) 결과 변수

연구에 사용된 결과 변수 중에 BPSD와 관련 있는 평가

변수들로 선별하여 평가하였다. NPI를 사용한 연구는 6편<sup>11,13-17)</sup>, BEHAVE-AD를 사용한 연구는 2편<sup>12,13)</sup>, HAM-D를 사용한 연구는 1편<sup>17)</sup>이었다.

6) 안전성-이상반응 보고

분석의 대상으로 한 7편의 연구 중 이상반응에 대해 언급한 연구는 총 5편<sup>12-15,17)</sup>이었다. 2편에서는 특별한 이상반응이 나타나지 않았다고 보고했으며<sup>13,15)</sup>, 1편<sup>12)</sup>에서는 병용투여군이 단독 투여군에 비해 이상반응이 적게 발생한다고 보고하였다. 1편<sup>14)</sup>에서는 단독 투여군이 병용 투여군에 비해 이상반응이 적게 발생했다고 보고했으며, 1편<sup>17)</sup>에서는 한약-양약 플라시보군, 병용투여군, 양약-한약플라시보군 순으로 이상반응이 적게 발생했다고 보고했다.

3. 개별 연구의 비뚤림 위험

1) 코크란 비뚤림 위험(Cochrane's Risk of Bias, RoB)를 이용한 평가

본 연구에서 선정된 7편의 연구에 대하여 RoB를 수행하였다(Fig. 2, 3).

(1) 선택 비뚤림

1편<sup>15)</sup>의 연구에서 무작위 배정 방법에 대한 설명이 없어 '불확실한 것으로 평가하였다. 4편<sup>11,12,13,16)</sup>의 연구에서는 난수표법(random number)을 언급하였고, 2편<sup>14,17)</sup>의 연구에서는 컴퓨터를 이용한 난수 생성을 언급하여 비뚤림 위험

Table 2. Composition of Herbal Medicine

First author (Year)	Name of herbal medicine	Dosage form	Ingredients
Han (2018)	Jianwei Yunao (健胃愈胸湯)	Decoction	Codonopsis pilosula (黨參) 6 g, Atractylodes lucidum (白朮) 10 g, Pinellia (半夏) 10 g, Citrus medica (陳皮) 15 g, Poria (茯苓) 10 g, Divine Comedy (神麴) 10 g, Suanzaoren (酸棗仁) 10 g, Rhodiola rosea (紅景天) 10 g, Gastrodia elata (天麻) 10 g, licorice (甘草) 6 g
Liu (2016)	Fufang Haishe (復方海蛇蛟囊)	Capsule	Lapemidis Caro Siccus (海蛇), Holothuria argus (海參), Polygala tenuifolia (遠志), Acorus gramineus (石菖蒲)
Pan (2014)	Sheng-Zhi-Ling (神之靈)	Oral liquid	Codonopsis pilosula (黨參), Cassia Twig (桂枝), Paeonia lactiflora (芍藥), honey-fried Licorice root (甘草), Poria Cocos (茯苓), Rhizoma Zingiberis (乾薑), Radix Polygalae (遠志), Acorus tatarinowii (石菖蒲), Ossa Draconis (龍骨), and Concha Ostreae (牡蠣)
Ringman (2012)	Curcumin C3 Complex(CCC)	Extracts	95% curcuminoids with 70% to 80% (comprised by curcumin), 15% to 25% demethoxycurcumin, 2.5% to 6.5% bisdemethoxycurcumin
Okahara (2010) Monji (2009)	Yokukansan (YKS)(抑肝散)	Extracts	Atractylodis Lanceae rhizoma (白朮), Poria (茯苓), Cnidii rhizoma (川芎), Angelicae Radix (當歸), Bupleuri Radix (柴胡), Glycyrrhizae Radix (甘草), Uncariae Uncis Cum Ramulus (鉤藤)
Yancheva (2009)	Ginkgo biloba extract (EGb 761)	Capsule	Dry extract from Ginkgo biloba leaves (35-67:1), extraction solvent: cetone 60% (w/w)

이 '낮다'고 판단하였다.

5편<sup>11-13,15,16</sup>의 연구에서 배정순서 은폐에 대해 언급하지 않았기 때문에 '불확실'한 것으로 평가하였고, 2편<sup>14,17</sup>의 연구에서 제 3의 관리기관에 의한 무작위 배정 통제 방법을 언급하여 비뚤림 위험이 '낮다'고 판단하였다.

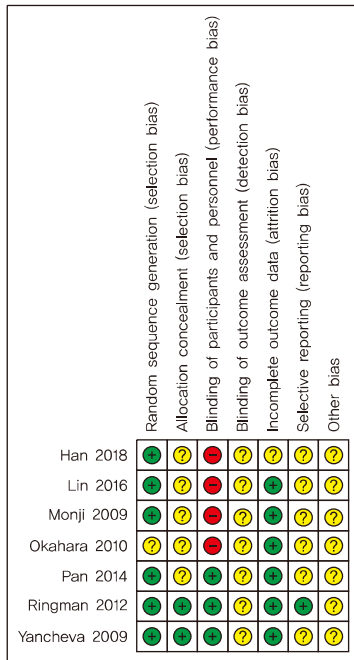


Fig. 2. Risk of bias graph.

(2) 실행 비뚤림

4편<sup>11,12,15,16</sup>의 연구에서는 위약을 사용하지 않았기 때문에 확연히 구별되는 증재의 특성상 비뚤림 위험이 '높다'고 판단하였고, 3편<sup>13,14,17</sup>의 연구에서는 위약을 사용했기 때문에 비뚤림 위험이 '낮다'고 판단하였다.

(3) 결과 확인 비뚤림

포함된 모든 연구에서 평가자의 눈가림에 대해 언급한 부분이 없어 '불확실'한 것으로 판단하였다.

(4) 탈락 비뚤림

2편<sup>12,16</sup>의 연구에서 결측치는 없는 것으로 보고되어 완전한 결과 자료에 대한 비뚤림 위험이 '낮다'고 평가하였다. 4편<sup>13,14,15,17</sup>의 연구에서 결측치가 발생한 것을 보고하였으나 두 군 간 결측치 차이가 크지 않으며, 발생 이유도 명확히 밝혀 비뚤림 위험이 '낮다'고 평가하였다. 1편<sup>11</sup>의 연구에서 결측치가 발생하였으나, 이유에 대해 명확히 밝히지 않아 '불확실'한 것으로 판단하였다.

(5) 보고 비뚤림

6편<sup>11-13,15-17</sup>의 연구에서 프로토콜에 따라 연구를 진행한 기록이 없기 때문에 '불확실'한 것으로 판단하였고, 1편<sup>14</sup>의 연구에서 프로토콜을 제시하여 비뚤림 위험이 '낮다'고 평가하였다.

(6) 그 외 비뚤림

데이터의 이질성, 기준선의 불균형 등을 고려하였다. 모든 연구에서 추가 비뚤림이 발생할 가능성은 있으나 정보가

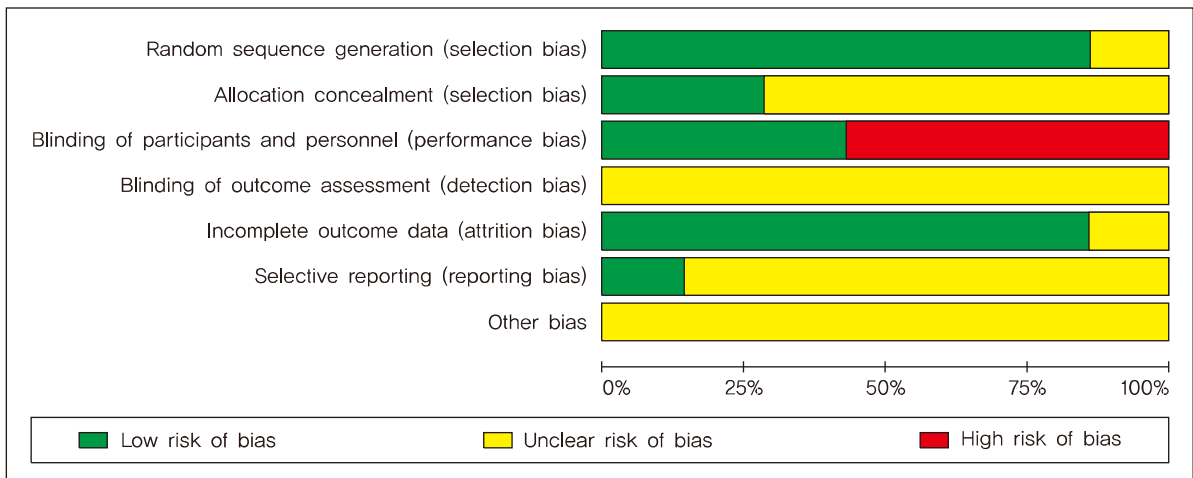


Fig. 3. Risk of bias summary.



충분히 제시되지 않은 경우가 많아 '불확실'로 평가하였다.

#### 4. 유효성 평가

Han (2018)의 연구에서는 건위유홍탕(健胃愈胸湯), 리바스티그민(rivastigmine) 병용투여군이 리바스티그민(rivastigmine) 단독투여군에 비해 NPI 점수가 유의미하게 감소하였으며( $p < 0.05$ ), Lin (2016)의 연구에서는 복방해사교낭(復方海蛇膠囊), 아리피프라졸(aripiprazole) 병용투여군이 아리피프라졸(aripiprazole) 단독투여군에 비해 NPI 점수가 유의미하게 감소하였으며( $p < 0.05$ ), Pan (2014)의 연구에서는 신지령(神之靈), 기존 양약 병용투여군이 양약 단독투여군에 비해 NPI, BEHAVE-AD 점수가 유의미하게 감소하였다( $p < 0.05$ ).

Ringman (2012)의 연구에서는 강황 복합물(CCC) 4 g과 양약 병용투여군이 강황 복합물(CCC) 2 g과 양약 병용투여군, 플라시보와 양약 병용투여군에 비해 NPI 점수를 감소시켰으나 유의미하지는 않았다( $p = 0.35$ ). Okahara (2010)의 연구에서는 억간산(抑肝散), 도네페질(donepezil) 병용투여군이 도네페질(donepezil) 단독투여군에 비해 NPI 점수가 유의미하게 감소하였으며( $p < 0.05$ ), Monji (2009)의 연구에서는 억간산(抑肝散), 설피리드(sulpiride) 병용투여군은 NPI 점수가 유의미하게 감소하였으나( $p < 0.001$ ), 설피리드(sulpiride) 단독투여군에서는 NPI 점수가 유의미하게 감소하지 않았다. Yancheva (2009)의 연구에서는 은행나무 추출물(EGb 761)과 도네페질(donepezil) 병용 투여군이 은행 나무 추출물(EGb 761)과 플라시보 병용 투여군, 도네페질(donepezil)과 플라시보 병용 투여군에 비해 NPI, HAM-D 점수가 유의미하게 감소하였다( $p < 0.01$ ).

## IV. 고찰

본 연구에서는 치매 환자의 BPSD 조절을 평가한 무작위 대조 임상연구(RCT) 중 한약, 양약 병용치료와 양약 단독 투여의 효과를 비교한 연구에 대해 체계적으로 고찰하고 임상적 근거 자료를 마련하고자 국내외 학술지에 발표된 논문을 정리, 분석하였다.

선정된 연구는 총 7편이었다. 그 중 진단 기준으로 4편에서 NINCDS-ADRDA, DSM-IV를 이용하였고, 2편에서 CCDM-3, 중의 변증 도구를 이용하였고, 1편에서 ICD-10,

HIS를 이용하였다. 국제적으로 통용되며 흔히 쓰이는 기준은 ICD-10, DSM이지만, 본 논문에서는 중국 논문이 다수 포함되어 CCDM-3도 비교적 많이 제시되어 있다.

연구 설계는 한약-양약 병용 투여군과 양약 단독 투여군 비교가 4편, 한약-양약 병용 투여군과 플라시보-양약 병용 투여군을 비교한 연구가 2편이었으며, 한약-양약 병용 투여군과 한약 단독, 양약 단독 투여군을 비교한 연구가 1편이었다.

시험군 중재로 가장 많이 사용된 한약은 총 2회 쓰인 억간산(抑肝散)이며, 건위유홍탕(健胃愈胸湯), 복방해사교낭(復方海蛇膠囊), 신지령(神之靈), 강황 복합물(CCC), 은행 나무 추출물(EGb 761)이 각각 1편씩 쓰였다. 억간산(抑肝散)은 당귀, 조구등, 천궁, 백출, 복령, 시호, 감초로 구성되며<sup>18)</sup>, 명대에 소아 경련을 치료하기 위해 창방되었지만 최근 다수의 임상 연구를 통해 치매 환자의 BPSD에 효과적이라고 알려져 있다<sup>15,16,18)</sup>. 일본 치매질환진료 가이드라인에서는 초조, 흥분, 환각과 같은 양성 BPSD 증상에 사용할 수 있는 약으로 제시하고 있다<sup>19)</sup>. 은행 나무 추출물(EGb 761) 역시 최근 치매 분야에 활발히 연구되고 있는 약초로서, 한 실험 연구에 따르면 신경 보호 및 항산화 효과가 있다고 하며<sup>20)</sup>, 최근 수행된 한 메타 분석에 따르면 치매 환자에서 나타나는 망상, 환각, 다행감 등을 제외한 대부분의 NPI 하위 증상 점수를 유의미하게 개선시키는 것으로 알려져 있다<sup>21)</sup>.

7개의 논문에서 공통적으로 많이 사용된 한약재에는 원지, 석창포, 당삼, 백출 등이 있으며, 이 중 특히 원지와 석창포는 기존부터 치매 치료에 활발히 이용되어왔다. 한 실험 연구에 따르면 원지와 석창포는 신경 세포 사멸 억제 및 신경 모세포종 세포 퇴화에 대한 복구 효과를 나타낸다<sup>22)</sup>. 중의 변증 도구를 진단 기준에 사용한 연구로는 2편이 있었으며, Han (2018)은 기혈허형 환자군을 모집하여 건위유홍탕(健胃愈胸湯)을 사용하였고, Lin (2016)은 심신불교경담탁증 환자군을 모집하여 복방해사교낭(復方海蛇膠囊)을 사용하였다.

모든 연구에서 대조군 중재로 양약을 사용하였으며, 도네페질(donepezil)이 2회, 리바스티그민(rivastigmine), 아리피프라졸(aripiprazole), 설피리드(sulpiride)가 각각 1회 사용되었다. 2편에서는 기준에 복용하던 양약을 대조군으로 설정하였다. 도네페질(donepezil), 리바스티그민(rivastigmine)은 콜린성 가설에 따른 아세틸콜린 분해효소 억제제로, 기억

에 관여하는 신경전달물질인 아세틸콜린을 보존하는 작용을 한다<sup>23)</sup>. 아리피프라졸(aripiprazole), 설피리드(sulpiride)는 항정신성 약물으로, 환각, 망상 등과 같은 정신병 증상에 효과를 보이는 계열의 약물이다<sup>24)</sup>.

중재 결과 평가를 위해 사용된 도구를 살펴보면, NPI가 6번, BEHAVE-AD가 2번, HAM-D가 1번 사용되었다. 치매 환자의 BPSD를 측정하는 평가 도구로는 NPI (Neuro-Psychiatric Inventory), BEHAVE-AD, BRSD (Behavior Rating Scale for Dementia), CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease), CUSPAD (Columbia University Scale for Psychopathology in Alzheimer's disease) 등이 있으며, 진료 현장에서는 NPI와 BEHAVE-AD가 가장 흔하게 쓰인다<sup>25)</sup>.

분석에 포함된 7개의 논문을 살펴보면, NPI는 6편에서 모두 병용 투여군이 단독 투여군에 비해 더 좋은 효과를 보였으나, 5편은 통계적으로 유의했고, 1편에서는 통계적으로 유의하지 않았다. BEHAVE-AD는 2편에서 모두 병용 투여군이 단독 투여군에 비해 더 좋은 효과를 보였으며, 모두 통계적으로 유의했다. HAM-D가 사용된 1편에서는 병용 투여군이 단독 투여군에 비해 더 좋은 효과를 보였으며, 통계적으로도 유의했다.

RoB를 사용하여 연구의 질을 평가한 결과, 실행 비뮌림에서 과반 이상이 비뮌림 위험이 높았으며, 결과 확인 비뮌림, 보고 비뮌림에서 대다수의 연구가 불확실로 평가되었다. 따라서 향후 연구 설계 시 위약 설정, 결과 평가자에 대한 눈가림, 사전 프로토콜 등록 등이 보완되어야 할 것으로 보인다.

안전성 평가와 관련하여 7편의 연구 중 5편에서 언급이 있었다. 구체적으로 언급된 3편을 보면, Lin (2016)에서는 병용 투여군에서는 오심 2명, 구강 건조 1명, 변비 1명으로 총 17.07%이 발생했으며, 단독 투여군에서는 구강 건조 6회, 기면 4회, 오심 3회, 어지러움 2회, 불면 1회 총 37.21% 나타나서 병용 투여군에서 유의하게 적게 발생하였다. Ringman (2012)에서는 강황 복합물(CCC) 2 g과 양약 병용 투여군에서는 내분비계 기인 문제 3%, 설사 6%, 관절통 6%가 나타났으며, 강황 복합물(CCC) 4 g과 양약 병용 투여군에서는 내분비계 기인 문제 19%, 설사 8%, 관절통 8%가 나타났으며, 플라시보와 양약 병용 투여군에서는 내분비계 기인 문제 17%, 설사 4%, 관절통 15%로 나타나서 강황 복

합물(CCC) 2 g과 양약 병용 투여군, 플라시보와 양약 병용 투여군, 강황 복합물(CCC) 4 g과 양약 병용 투여군 순으로 부작용이 적게 나타났다. Yancheva (2009)에서는 은행 나무 추출물(EGb 761)과 플라시보 병용 투여군에서 두통 2회, 불면 4회, 설사 1회, 피로 1회, 육체적 정신적 악화가 1회 나타났으며, 도네페질(donepezil)과 플라시보 병용 투여군에서 두통 6회, 불면 4회, 설사 5회, 피로 3회 나타났으며, 은행 나무 추출물(EGb 761)과 도네페질(donepezil) 병용 투여군에서는 두통 3회, 불면 2회, 피로 2회 나타나서 은행 나무 추출물(EGb 761)과 플라시보 병용 투여군, 은행 나무 추출물(EGb 761)과 도네페질(donepezil) 병용 투여군, 도네페질(donepezil)과 플라시보 병용 투여군 순으로 부작용이 적게 나타났다. 나머지 2편에서는 부작용이 특별히 나타나지 않았다고 보고하였다.

이상의 결과를 종합하여 볼 때, 한약-양약 병용 투여군이 양약 단독 투여군에 비해 BPSD 개선에 효과가 유의하게 높았으며, 심각한 이상 반응도 대부분 나타나지 않았다. 하지만, 분석에 포함된 논문의 개수가 7편으로 적고, 포함된 연구의 질이 불확실하며, 연구 특성이 이질적이어서 메타 분석을 시행하지 못했으며, 연구들에 대한 추적 관찰이 보고된 바 없는 것이 한계점이라고 생각된다.

치매는 환자 개인에게 고통을 줄 뿐만 아니라, 보호자, 간병인에게도 극심한 스트레스를 가져다주며, 사회적으로도 막대한 비용을 초래하는 질환이다. 하지만 기존 의학계에서 사용되는 치매 치료제들이 질병 진행 과정 자체를 역전시킬 수는 없으며, 여러 부작용들이 보고되고 있다<sup>26)</sup>. 이를 보완할 대안으로 복합 처방인 한약이 제시될 수 있으며 다중 타겟을 가지고 작용하여 비교적 부작용이 적으며, BPSD 한약 치료 효과에 대한 임상 근거가 지속적으로 축적되고 있다<sup>27)</sup>.

한편 우리나라와 같이 전통 의학이 서양 의학과 공존하는 중국, 대만에서는 중서결합의, 중서결합병원 등의 별도 면허 및 기관을 운영하거나 의료기관 내에 중의학 관련 부서 설립을 장려하는 등 양, 한방 협진을 국가 차원에서 지원하고 있다<sup>28)</sup>. 우리나라에서도 의한 협진 시범 사업 시행으로 양, 한방 협진이 활발해지고 있으며, 이에 따라 한약, 양약 병용 사용에 대한 안전성, 유효성 근거 확보 필요성이 높아지고 있다. 하지만 국내에서 시행된 한약, 양약 병용 투여 논문 동향 분석에 따르면<sup>29)</sup>, 병용 사용에 대한 in vivo, in vitro, 일부 사례 보고 등의 분석이 주를 이루며, 체계적 방법론을

갖춘 임상 연구의 시행은 미비한 실정이다. 따라서 본 연구 결과가 차후 BPSD 치료를 위한 한약, 양약 병용 사용에 대한 기초 자료로 활용되어 양질의 임상 연구들이 활발히 이루어지길 기대한다.

## V. 결론

본 연구에서는 치매 환자의 BPSD (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia, 이상행동심리증상)에 대한 한약, 양약 병용 치료의 효과에 대하여 파악하기 위해 2000년 1월 1일부터 2020년 10월 11일까지 발표된 연구 논문을 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 총 7편의 무작위대조임상연구(RCT)가 선정되었다.
2. 진단 기준으로는 NINCDS-ADRDA, DSM-IV가 4편으로 가장 많이 사용되었다.
3. BPSD에 대한 평가 도구로는 NPI가 6편으로 가장 많이 사용되었다.
4. 7편 중 6편에서 한약, 양약 병용 투여군이 양약 단독 투여군에 비해 치매 환자의 BPSD에 유의하게 더 높은 효과가 있었다.
5. 포함된 논문들의 연구의 질은 비교적 낮았으며, 비플럼의 위험이 상당 부분 불확실하다고 판단되었다.

## REFERENCES

1. Chakraborty S, Lennon JC, Malkaram SA, Zeng Y, Fisher DW, Dong H. Serotonergic system, cognition, and BPSD in Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*. 2019;21:36-44.
2. Han SH. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: An Overview. *Dementia and Neurocognitive Disorders*. 2004;3:1-4.
3. Kim CH. Behavioral Disturbances in BPSD. *Korean Association for Geriatric Psychiatry*. 2000;4(1):17-23.
4. Korean Neuropsychiatric Association. *Textbook of neuropsychiatry*. iMiS COMPANY. 2016;581.
5. Fiest KM, Roberts JL, Maxwell CJ, Hogan DB, Smith EE, Frolkis A, Cohen A, Kirk A, Pearson D, Pringsheim T, Venegas-Torres A, Jette N. The Prevalence and Incidence of Dementia Due to Alzheimer's Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2016;43(Suppl 1):S51-82.
6. Park UJ. Trends Analysis of Characteristics in Patient with Dementia. *Journal of the Korea Academia-Industrial cooperation Society*. 2017;18(1):202-9.
7. Bessey LJ, Walaszek A. Management of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Current Psychiatry Reports*. 2019;21(8):66.
8. The Textbook Compilation Committee of Neuropsychiatry of Oriental Schools in Nation. *The Neuropsychiatry of Oriental Medicine 3rd Edition*. Jipmoondang. 2018;319-27.
9. Lee DH. Analysis of Clinical Korean Medicine Studies on Dementia : Focused on Korean Literatures for 10 Years. *Journal of Society of Preventive Korean Medicine*. 2020;24(1):37-48.
10. Yoon KJ, Lee AY, Kim HS, Choi JH, Lee JA, Kim NK, Hwang DK, Lee SY. Evaluation and study of the 2nd stage pilot project in collaboration with western medicine and oriental medicine. *Korea Institute for Health and Social Affairs*. 2018;3-10.
11. Han M. Clinical Observation on Jianwei Yunao Decoction in Treating for Alzheimer's Disease with Qi and Blood Deficiency Syndrome. *Acta chinese medicine*. 2018;33:878-81.
12. Lin Y, Chu W, Tang Y. Clinical Observation of Aripiprazole Combined with Fufang Haishe Capsule in Treating Alzheimer's Disease. *Journal of New Chinese Medicine*. 2016;48(12):26-7.
13. Pan W, Wang Q, Kwak S, Song Y, Qin B, Wang M, Yamamoto Y. Shen-Zhi-Ling Oral Liquid Improves Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Alzheimer's Disease. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2014:1-6.
14. Ringman J, Frautschy S, Teng E, Begum A, Bardens J, Beigi M, Gyls K, Badmaev V, Heath D, Apostolova L, Porter V, Vanek Z, Marshall G, Hellemann G, Sugar C, Masterman D, Montine T, Cummings J, Cole G. Oral curcumin for Alzheimer's disease: tolerability and efficacy in a 24-week randomized, double blind, placebo-controlled study. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2012;4(5):43.
15. Okahara K, Ishida Y, Hayashi Y, Inoue T, Tsuruta K, Takeuchi K, Yoshimuta H, Kiue K, Ninomiya Y, Kawano J, Yoshida K, Noda S, Tomita S, Fujimoto M, Hosomi J, Mitsuyama Y. Effects of Yokukansan on behavioral and psychological symptoms of dementia in regular treatment for Alzheimer's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2010;34:532-6.
16. Monji A, Takita M, Samejima T, Takaishi T, Hashimoto K, Matsunaga H, Oda M, Sumida Y, Mizoguchi Y, Kato T, Horikawa H, Kanba S. Effect of yokukansan on the behavioral and psychological symptoms of dementia in elderly patients with Alzheimer's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2009;33:308-11.
17. Yancheva S, Ihl R, Nikolova G, Panayotov P, Schlaefke S, Hoerr R. Ginkgo biloba extract EGb 761, donepezil or both combined in the treatment of Alzheimer's disease

- with neuropsychiatric features: A randomised, double-blind, exploratory trial. *Aging&Mental Health*. 2014;13(2):183-90.
18. Cho KH, Kim TH, Jin C, Lee JE, Kwon SW. The Literary Trends of Herbal Prescription Ukgan-san and its Application in Modern Traditional Korean Medicine. *Journal of Korean Medicine*. 2018;39(3):17-27.
  19. Japanese Society of Neurology. Clinical Practice Guidelines Containing Kampo Product in Japan. Task Force for Clinical Practice Guidelines(CPG-TF) Committee for EBM. 2019.
  20. Singh S, Srivastav S, Castellani R, Plascencia-Villa G, Perry G. Neuroprotective and Antioxidant Effect of Ginkgo biloba Extract Against AD and Other Neurological Disorders. *Neurotherapeutics*. 2019;16(3):666-74.
  21. Savaskan E, Mueller H, Hoerr R, Gunten A, Gauthier S. Treatment effects of Ginkgo biloba extract EGB 761 on the spectrum of behavioral and psychological symptoms of dementia: meta-analysis of randomized controlled trials. *International Psychogeriatrics*. 2018;30(3):285-93.
  22. Han WJ, Kim HS, Kim ST, Kim TH, Lee YS, Kang HW. Comparative effects of Radix Polygalae and Rhizoma Acori Graminei on CT105-induced neuroblastoma cell lines. *Journal of oriental neuropsychiatry*. 2003;14(2):95-105.
  23. Korean Neuropsychiatric Association. Textbook of neuropsychiatry. iMiS COMPANY. 2016;588-9.
  24. Korean Neuropsychiatric Association. Textbook of neuropsychiatry. iMiS COMPANY. 2016;795.
  25. Choi SH. Assessment Scale for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Dementia and Neurocognitive Disorders*. 2004;3:9-13.
  26. Lin S, Tsai Y, Lai J, Wu C. Demographic and medication characteristics of traditional Chinese medicine users among dementia patients in Taiwan:A nationwide database study. *Journal of Ethnopharmacology*. 2015;23:108-15.
  27. Hyde A, May B, Dong L, Feng M, Liu S, Guo X, Zhang A, Lu C, Xue C. Behavioural and psychological symptoms of dementia(BPSD): A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychopharmacology*. 2017;31(2):169-83.
  28. Yoon KJ, Lee AY, Kim HS, Choi JH, Lee JA, Kim NK, Hwang DK, Lee SY. Evaluation and study of the 2nd stage pilot project in collaboration with western medicine and oriental medicine. *Korea Institute for Health and Social Affairs*. 2018;30-36.
  29. Kim JH, Kim SK, Han JM, Yea SJ, Kim C, Jang HC, Song MY. Analysis of Studies on Combined Medication of the Oriental and the Western Medicines. *The Journal of Oriental Medical Preventive*. 2009;13(3):1-18.

## Appendix 1. Search strategy

### CNKI (n=35)

((SU=痴呆+阿尔茨海默+AD+“Alzheimer disease”+Dementia) OR (TI=痴呆+阿尔茨海默+AD+“Alzheimer disease”+Dementia) OR (AB=痴呆+阿尔茨海默+AD+“Alzheimer disease”+Dementia)) AND ((SU=中药+汤+散+丸+方+颗粒+胶囊+自拟+Powder+Pill+Herb+Plant+Capsule+Decoction) OR (TI=中药+汤+散+丸+方+颗粒+胶囊+自拟+Powder+Pill+Herb+Plant+Capsule+Decoction) OR (AB=中药+汤+散+丸+方+颗粒+胶囊+自拟+Powder+Pill+Herb+Plant+Capsule+Decoction)) AND ((SU=NPI+BEHAVE-AD+BRSD+CERAD+CUSPAD) OR (TI=NPI+BEHAVE-AD+BRSD+CERAD+CUSPAD) OR (AB=NPI+BEHAVE-AD+BRSD+CERAD+CUSPAD))

### Pubmed (n=48)

((dementia[MeSH Terms]) OR (Alzheimer disease[MeSH Terms]) OR (dementia[All fields]) OR (Alzheimer disease[All fields]) OR (AD[All fields])) AND ((herbal medicine[MeSH Terms]) OR (medicine, traditional[MeSH Terms]) OR (drugs, chinese herbal[MeSH Terms]) OR (herbal medicine[All fields]) OR (traditional medicine[All fields]) OR (herb[All fields]) OR (plant[All fields])) AND ((NPI[All fields]) OR (BEHAVE-AD[All fields]) OR (BRSD[All fields]) OR (CERAD[All fields]) OR (CUSPAD[All fields]))

### EMBase (n=58)

(“dementia/exp” OR “dementia” OR “Alzheimer disease/exp” OR “Alzheimer disease” OR “AD”) AND (“herbal medicine/exp” OR “herbal medicine” OR “traditional medicine/exp” OR “traditional medicine” OR “herb” OR “plant”) AND (“NPI” OR “BEHAVE-AD” OR “BRSD” OR “CERAD” OR “CUSPAD”)

### Cochrane Library (n=36)

#1 (AD): ti, ab, kw

#2 (Alzheimer disease): ti, ab, kw

#3 (Dementia): ti, ab, kw

#4 #1 OR #2 OR #3

#5 MeSH descriptor: [Drugs, Chinese Herbal] explode all trees

#6 MeSH descriptor: [Herbal Medicine] explode all trees

#7 MeSH descriptor: [Medicine, East Asian Traditional] explode all trees

#8 (herbal medicine): ti, ab, kw

#9 (traditional medicine): ti, ab, kw

#10 (herb): ti, ab, kw

#11 (plant): ti, ab, kw

#12 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11

#13 (NPI): ti, ab, kw

#14 (BEHAVE-AD): ti, ab, kw

#15 (BRSD): ti, ab, kw

**314** A Study on the Combination Effect of Herbal Medicine and Western Medicine on BPSD in Patients with AD: A Systematic Review

#16 (CERAD): ti, ab, kw

#17 (CUSPAD): ti, ab, kw

#18 #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17

#19 #4 AND #12 AND #18

SCIENCEON (구 NDSL) (n=21), RISS (n=1)

(치매|알츠하이머|AD|Alzheimer disease) (한의|한방|한약|탕|환|中药|herbal medicine|traditional medicine|herb|plant) (NPI|BEHAVE-AD|BRSD|CERAD|CUSPAD)

KMbase (n=2), KISS (n=0), OASIS (n=2)

(치매 OR 알츠하이머 OR AD OR Alzheimer disease) (한의 OR 한방 OR 한약 OR 탕 OR 환 OR 中药 OR herbal medicine OR traditional medicine OR herb OR plant) (NPI OR BEHAVE-AD OR BRSD OR CERAD OR CUSPAD)