

# COVID-19 감염 후 알츠하이머 치매증상의 악화에 대한 억간산 가미 치험 1례

이효정<sup>1</sup>, 권선우<sup>1</sup>, 권이재<sup>1</sup>, 손정민<sup>2</sup>, 박충현<sup>1</sup>, 이지윤<sup>3</sup>, 이정은<sup>1</sup>

<sup>1</sup>동수원한방병원 한방내과, <sup>2</sup>동수원한방병원 침구의학과, <sup>3</sup>동수원한방병원 한방재활의학과

## A Case Report of Worsening Alzheimer's Disease Symptoms after COVID-19 Infection That Were Treated with *Yigan-san-gami*

Hyo-jeong Lee<sup>1</sup>, Sun-woo Kwon<sup>1</sup>, Yi-jae Kwon<sup>1</sup>, Jung-min Son<sup>2</sup>,  
Choong-hyun Park<sup>1</sup>, Ji-yoon Lee<sup>3</sup>, Jung-eun Lee<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Internal Korean Medicine, Dongsuwon Korean Medicine Hospital

<sup>2</sup>Dept. of Korean Acupuncture & Moxibustion Medicine, Dongsuwon Korean Medicine Hospital

<sup>3</sup>Dept. of Rehabilitation Medicine of Korean Medicine, Dongsuwon Korean Medicine Hospital

### ABSTRACT

**Introduction:** In this case report, we describe the clinical effectiveness of *Yigan-san-gami* in improving symptoms in a patient with worsening Alzheimer's dementia after COVID-19 infection.

**Case presentation:** Symptoms of dementia worsened in a patient with Alzheimer's disease after COVID-19 infection. Western medicines were added following neurological consultation. However, there was no medicinal effect. The patient was treated with Korean medicine (*Yigan-san-gami*) three times a day. We used daily charts, the Korean Mini-Mental State Examination-2 (K-MMSE-2), Clinical Dementia Rating (CDR), and Short Version Geriatric Depression Scale (SGDS) to assess the patient's symptoms. Cognitive decline and behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) improved following the treatment with *Yigan-san-gami*.

**Conclusion:** The results suggest that *Yigan-san-gami* may be effective in improving symptoms of Alzheimer's disease that worsen after COVID-19 infection.

**Key words:** case report, Alzheimer's disease, Coronavirus disease 2019, *Yigan-san*

## 1. 서 론

알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)은 치매의 60-80%를 차지하는 가장 흔한 원인질환이다<sup>1</sup>. 알츠하이머병은 기억력 저하가 가장 흔한 초기증

상이며 병이 진행하며 지남력 손실, 언어기능 및 판단력 저하 등 여러 인지기능장애가 나타난다. 또한 공격성, 배회, 불면, 욕설 등 이상행동과 불안 및 초조, 우울증, 환각, 망상 등 심리증상인 행동심리증상(Behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD)이 흔히 동반된다.

코로나바이러스감염증-19(Coronavirus disease 2019, COVID-19)의 원인 바이러스인 제2형 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스(Severe acute respiratory

· 투고일: 2024.04.12, 심사일: 2024.05.29, 게재확정일: 2024.05.29

· 교신저자: 이정은 경기도 수원시 팔달구 권광로 367번길 77  
동수원한방병원 한방2내과

TEL: 031-210-0226 FAX: 031-210-0146

E-mail: leeje0116@gmail.com

syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 감염은 호흡기 증상뿐만 아니라 감염자의 중추신경계로 침입하여 신경손상 및 신경병리적 증상을 유발하며, 추가로 지연된 신경학적 합병증을 유발할 수 있다<sup>2</sup>. 감염자의 약 36%가 신경학적 증상을 보인다<sup>3</sup>. COVID-19 급성기에는 불면, 불안, 기억력 장애, 우울, 섬망 등의 증상이 나타날 수 있으며<sup>3</sup>, 급성기 회복 후에도 12-27%의 환자에서 집중력 저하, 기억력 저하, 불안 및 우울 등의 증상이 나타났다<sup>4</sup>.

COVID-19감염은 알츠하이머병 환자의 상태를 악화시킬 수 있다. SARS-CoV-2는 산화 스트레스를 증가시켜 베타 아밀로이드 신경독성을 증가시킨다<sup>5</sup>. 한 연구에선 중증 증상이 있는 SARS-CoV-2 감염 환자에서 알츠하이머병의 바이오마커인 총 타우(Total tau, T-tau), 인산화 타우(Phosphorylated tau)181, 미세신경섬유 경쇄(Neurofilament light chain, NfL) 및 교섬유산성단백질(Glial fibrillary acidic protein, GFAP)의 수치가 상승하였다<sup>6</sup>. 바이러스 감염 외에도 격리로 인한 사회적 상호 작용의 부족, 증가된 정신적, 심리적 스트레스 등의 원인이 알츠하이머병 환자의 인지기능 저하 및 행동심리 증상을 가속화 할 수 있다<sup>7</sup>.

COVID-19와 알츠하이머병과 같은 퇴행성신경 질환의 상관관계 및 그 후유증에 대한 연구는 꾸준히 발표되어 왔으나 이에 대한 한방치료 증례는 미미한 실정이다. 현재 COVID-19 감염 후 신경병리적 증상에 대한 한방치료 증례는 없으며 국내에서 발표된 COVID-19 감염 후 후유증에 대한 증례는 인후부 이물감<sup>8</sup>, 기능성 소화불량<sup>9</sup> 등 총 2례가 있다. 이에 본 연구는 COVID-19 감염 후 알츠하이머 치매 증상이 악화된 환자에게 역간산가미를 투여한 결과 증상의 호전을 보여 CARE 가이드라인에 따른 증례를 하단에 보고하는 바이다.

## II. 증례보고

본 연구는 후향적 증례보고 1례로서 공용기관생명윤

리위원회의 심의를 승인받았다(P01-202402-01-027).

### 1. 증례

본 환자는 82세의 여자 환자로 X년 8월 28일 침대에서 낙상 후 우측 둔부 통증이 발생하여 ○○병원 응급실로 내원하였고 X-ray상 우측 대퇴골전자간 골절을 진단받아 당일 ○○병원 정형외과에 입원하였다. 입원 중 8월 31일 우측 대퇴골전자 개방정복내고정술을 받았고 9월 28일에 퇴원하였다. 퇴원 후 자택가료 중 10월 초부터 식욕부진과 소화불량이 발생하였고, 10월 8일부터 야간에 섬망이 발생해 한방치료를 받기 위하여 X년 10월 11일에 간병인 동행 하 휠체어로 내원하여 XX한방병원에 입원하였다.

과거력은 알츠하이머병, 협심증, 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 부신기능저하증, 신경인성 방광, 위궤양으로 양약 복용 중(Table 1)이며 협심증으로 관상동맥 중재술, 요추 1번, 3번 압박골절으로 경피적 척추성형술의 수술력이 있었다. 알츠하이머병은 X년 5월에 섬망이 발생하여 ○○병원 신경과에서 진료 및 치매 선별검사 후 진단받았다. 치매 선별검사는 K-MMSE ~2 21점, CDR 1점, SGDS 9점이었다. 음주력, 흡연력, 가족력은 없었다. 사회력 상 무직이며 기혼으로 자녀가 있다. 학력은 교육년수 6년인 초졸으로 문해자이다.

한방병원 입원 시 COVID-19 PCR 검사가 음성이었으며 COVID-19 감염력은 없었다. 환자의 입원 시 활력징후는 정상범위 내였으며, 생화학 및 혈액검사도 정상이었다. 환자는 치매와 섬망에 대해 병식이 있었고 간병인 도움 없이 주소증과 과거력을 혼자 진술할 수 있었다. 장기간 환자와 거주한 간병인에 의하면 알츠하이머병 진단 및 약 복용 후 인지기능이 잘 유지되고 있다고 하였다. 섬망은 알츠하이머병 약 복용 후 사라졌으나 10월 8일부터 재발한 것으로 약 오후 11시부터 1~2시간 지속되며 2~3일에 1번 발생하였다. 주로 가족들을 찾으며 조용히 중얼거리는 양상으로 증상이 경미

하여 경과 관찰하였다.

환자는 입원 후에도 호흡기증상 없고 활력징후 정상범위 내였으나 10월 15일 체온 38.2도로 상승하며 신체통 및 객담 호소하여 COVID-19 PCR 검사를 하였고 양성으로 확진되어 10월 15일부터 24일까지 격리하였다. 격리 중 호흡기증상 치료 위해 ○○병원 호흡기내과와 협진하여 10월 20일부터 11월 19일까지 약약을 추가로 투여하였고 11월 12일경 완해되었다.

COVID-19 감염 후 점차 인지기능장애가 악화되어 10월 19일부터는 시간과 장소에 대해 알지 못하며 최근 기억력과 오래된 기억력도 저하되었다. 증상에 대한 질문 시 대답을 하지 않거나 엉뚱한 대답을 하였고 치매 및 섬망에 대한 병식이 사라졌다. 또한 행동심리증상도 악화되어 이유 없이 화

를 잘 내며 간병인에게 시비를 걸고 때리려고 하는 등 공격적인 행동을 하였다. 왜 병원에 입원해있는지 의문을 제기하며 불안해하거나 우울해하였다.

낮에도 섬망이 나타나며 야간에는 매일 오후 5-6시경부터 새벽까지 지속되어 섬망 발생 빈도와 시간이 증가하였고 밤낮 수면패턴이 바뀌었다. 양상은 집에 보내달라며 크게 소리치거나 침대에서 내려오려고 하고 사별한 배우자에게 말을 거는 등 환각 증세도 나타났다. 격리 해제일인 10월 25일 ○○병원 신경과에 치매증상 악화 및 섬망증상에 관해 협진 의뢰하여 약약이 추가되었다. 10월 25일부터 매일 Agomelatine 50 mg을 저녁 식후 30분 후 복용, Quetiapine fumarate 14.39 mg을 자기 전 복용하였으나 10일이 경과하여도 증상에 큰 변화가 없었다.

Table 1. Western Medicine

Date	Component	Usage
10/11 ~12/01	Clopidogrel 75 mg	0.5 T* qd <sup>†</sup> pc <sup>‡</sup>
	Diltiazem HCl 90 mg	1 T qd pc
	Candesartan cilexetil 16 mg	1 T qd pc
	Fenofibrate 160 mg	1 T qd pc
	Rosuvastatin 20 mg	1 T qd pc
	Sitagliptin phosphate hydrate 128.5 mg	1 T qd pc
	Hydrocortisone 10 mg	0.5 T qd pc
	Calcium 100 mg Cholecalciferol 1000 iu	1 T qd pc
	Naftopidil 75 mg	1 T qd s <sup>§</sup> pc
	Mirabegron 50 mg	1 T qd spc
	Choline Alfoscerate 400 mg	1 C <sup>  </sup> tid <sup>¶</sup> pc
	Donepezil hydrochloride 5 mg	0.5 T qd pc
	Itopride HCl 50 mg	1 T tid pc
	lafutidine 10 mg	1 T bid <sup>**</sup> pc
	Dextrose 450 mg, Sodium Chloride 200 mg	1 T tid pc
Rebamipide 100 mg	1 T qd pc	
Celecoxib 100 mg	1 T qd spc	
10/20 ~11/19	coptidis rhizoma butanol dried ext. (4.5~7→1) 0.875 mg	1 P <sup>**</sup> tid pc
	Ivy leaf 30% ethanol dry ext. (5~7.5→1) 2.625 mg	
	Ammonium Chloride 1000 mg Chlorpheniramine Maleate 15 mg	1 P tid pc
	Dihydrocodeine Tartrate 50 mg D1-methylephedrine HCl 131 mg	
10/25 ~12/01	Acetylcysteine 200 mg	1 C tid pc
	Agomelatine 25 mg	2 T qd spc
	Quetiapine fumarate 14.39 mg	1 T qd hs <sup>††</sup>

\*T : tablet, †qd (quaque die) : once a day, ‡pc (post cibum) : after meals, §s (supper) : dinner, ||C : capsule, ¶tid (ter in die) : thrice a day, \*\*bid (bis in die) : twice a day, ††P : Pack, ††hs (hora somni) : before sleep

## 2. 증례에 대한 증재 및 평가

본 증례의 주소증인 COVID-19 감염 후 알츠하이머 치매증상의 악화와 개선 여부를 평가하기 위해 환자의 주관적 증상 호소와 인지변화, 기억력과 지남력은 SOAP 차트 참조하며, COVID-19 감염 전 후 및 억간산가미 투여 시의 평가기준은 K-MMSE~2, CDR, SGDS를 통해 평가한다.

첫째, SOAP 차트에서 매일의 환자와 보호자의 주관적인 호소와 상황을 구체적으로 기록했다. 또한 매일 아침 7시 30분에 시간(Time), 장소(Place), 사람(Person), 즉각기억력(Immediate memory), 최근기억력(Recent memory), 오래된 기억력(Remote memory)을 확인했다. 시간(T)은 계절과 연도를 확인하였고 장소(P)는 병원의 이름, 사람(P)은 의료를 가리키며 누군지 질문하였다. 즉각기억력(I)은 매일 다른 3가지 상이한 단어를 듣고 따라 하게 하였고 최근기억력(R)은 어제 저녁 식사 메뉴를 말하게 하였고 오래된 기억력(R)은 고향을 말하게 했다. 6개 항목을 맞으면 +, 틀리면 -로 표기하였고 +당 1점으로 점수를 매겼다.

둘째, K-MMSE~2(Korean Mini-Mental State Examination~2)는 간편 인지선별검사인 MMSE의 한국어 버전이며 개정판(2판)이다. 구성은 기억 등록 3점, 시간지남력 5점, 장소지남력 5점, 기억회상 3점, 주의집중 및 계산 5점, 언어 6점(이름 대기(2점), 따라 말하기(1점), 이해(3점), 읽기(1점), 쓰기(1점)), 그리기 1점으로 총 30점 만점이다. 24점 이상은 인지기능 정상, 20~23점은 경도의 인지손상, 20점 미만은 중등도 이상의 인지 손상으로 평가한다.

셋째, CDR(Clinical Dementia Rating)은 치매 환자의 전반적인 기능 정도를 측정하는 대표적인 평가도구다. 보호자와 환자 양쪽 모두에게 해당하는 워크시트를 통해 기억력, 지남력, 판단력과 문제해결 능력, 사회활동, 집안 생활과 취미, 그리고 위생 및 몸치장의 여섯 가지 세부 항목을 평가한

다. 0점은 치매가 아니며(none) 0.5점은 치매 의심(questionable), 1점은 경도(mild), 2점은 중등도 치매(moderate), 3점은 심한 치매(severe), 4점은 매우 심함(profound), 5점은 말기 치매(terminal)로 평가한다.

넷째, SGDS(Short Version Geriatric Depression Scale)은 노인우울척도인 GDS(Geriatric Depression Scale)가 축소 제작된 단축형 노인 우울척도이다. 총점의 범위는 0~15점으로 구성되어있다. 5점 이하의 정상, 6~9점은 중등도의 우울증상, 10점 이상은 우울증으로 판단할 수 있다.

## 3. 치료 방법

한약치료는 인지 개선 및 행동심리증상을 완화시킬 목적으로 X년 11월 3일부터 11월 14일까지 억간산가진피반하(抑肝散加陳皮半夏)를 1일 2첩 3회, 매 식후 1시간, 1회당 100 cc씩 투여하였다. 11월 15일부터 12월 1일까지는 식욕부진과 소화불량의 호전이 미진하여 소도지제를 가감하여 억간산(抑肝散)가 산사(山査), 신곡(神麴), 맥아(麥芽), 오미자(五味子)를 같은 방법과 용량으로 투여하였다(Table 2).

호침치료는 치료 기간 동안 식욕부진 및 치매증상 치료를 위해 0.20×30 mm 일회용 호침(동방침구제작소, stainless steel)을 사용하였다. 치료 혈위는 GV20(百會), EX-HN1(四神聰), EX-HN5(太陽), CV12(中脘), CV4(關元), BL24(氣海), LI4(合谷), HT7(神門), ST36(足三里), SP6(三陰交), LR3(太衝)으로 하였다. 치료는 양와위로 매회 15분으로 토요일, 일요일에는 1일 1회, 그 외에는 1일 2회를 시행하였다. 호침을 유치하는 동안 복부에 적외선 조사기(대경전자, INFRALUX 300)로 경피적적외선조사요법을 시행하였다.

구술치료는 입원 기간 동안 1일 1회 30분간 기기구(동방쑤탄)를 중완에 시행하였다.

Table 2. The Prescription of *Yigan-san-gami*

Date	Herbal name	Botanical name	Amount (g)
11/03~12/01	白茯苓	Hoelen	4
	白朮	Atractylodis Rhizoma Alba	4
	當歸	Angelica gigas Nakai	3
	鈎鈎藤	Uncaria sinensis	3
	川芎	Cnidium officinale Makino	3
	柴胡	Bupleurum falcatum Linne	2
11/03~11/14	甘草	Glycyrrhizae Radix	1.5
	加 陣皮	Citri Nobilis Pericarpium	4
	加 半夏	Pinelliae Tuber	4
11/15~12/01	加 山査	Crataegii Fructus	2
	加 神麩	Massa Medicata Fermentata	2
	加 麥芽	Hordei Fructus Germinatus	2
	加 五味子	Schizandrae Fructus	1

#### 4. 경 과

11월 3일부터 인지 저하 및 행동심리증상, 섬망 증세 개선을 목표로 억간산가진피반하를 투약하였다. 새로운 증세가 도입된 2일 차인 11월 4일에는 간병인이 어제보다 좀 잠전한 것 같다고 진술하였다. 치료 5일 차인 11월 7일은 간병인이 “치매증상은 이제 아침에는 거의 정상이에요, 때리거나 나가려는 행동도 줄었어요. 하지만 오후로 갈수록 인지가 떨어져요.”라고 진술했다. 치료 7일 차인 11월 9일까지 일주일간 야간 섬망이 주 3회로 감소하였다. 낮잠 시간이 감소하며 야간 수면 시간이 증가하였다. 치료 9일 차인 11월 11일에는 환자가 “내가 좀 오락가락해요.”라고 진술하며 치매와 섬망에 대한 병식이 다시 생겼다. 치료 11일 차인 11월 13일부터 야간에 섬망이 사라지고 수면패턴이 회복되었다. 치료 13일 차인 11월 15일 식욕부진과 소화불량의 개선이 미진하여 억간산가진피반하에 진피, 반하를 거하고 신곡, 산사, 맥아, 오미자를 가했다. 치료 14일 차 11월 16일에는 COVID-19 이후 간병인이 식사를 먹었으나 당일 아침 환자가 직접 식사를 하였고 평소보다 덜 답답하고 기분이 좋다고 진술하였다. 치료 16일 차 11월 18일 식사량이 10% 이하에서 30%로 증가하였고 치료 21일 차 11월 23일

에는 50% 이상으로 증가하였다. 치료 25일 차인 11월 27일에는 환자가 이제 다 나아서 집에 가도 될 것 같다고 하였고 간병인이 입원했을 때보다 인지가 더 좋아진 것 같다고 진술하였다. 퇴원일인 12월 1일까지 지남력과 기억력이 향상된 채 유지되었으며 퇴원약으로 억간산 가 산사, 신곡, 맥아, 오미자를 15일 치 처방받았다. 12월 19일 퇴원 후 첫 외래 내원 시 인지기능이 잘 유지되고 있음을 확인하였다.

지남력과 기억력은 입원 시 5점이었으나 COVID-19 감염 후 5일째인 10월 19일부터 2점으로 하락했고 10월 21일부터 11월 3일까지는 오래된 기억력만 유지되어 1점으로 저하되었다(Table 3). 11월 3일 억간산가미를 투여 후 2일 차인 11월 4일부터 3점으로 상승하였으며 9일 차인 11월 11일은 6점으로 입원 시 보다 향상되었다. 11월 12일부터 14일까지 4점으로 떨어졌으나 11월 15일 한약 변경 후 5점으로 올랐고 11월 23일부터 퇴원 시까지 6점으로 유지되었다.

K-MMSE~2는 알츠하이머병 진단 시인 5월 17일 검사 상 21점으로 정도의 인지장애가 있었다(Table 4). 한방병원 입원 시 검사를 진행하지 않았으나 일상적인 대화가 가능하였다. COVID-19 감염 후 18일째인 11월 1일에 검사를 시행하였고 각 질문에 반응을 하지 않거나 상황에 맞지 않는 말을 하고

그만하라고 간병인을 때리는 등 공격적인 행동을 보여 0점으로 고도 인지장애로 측정되었다. 11월 3일 억간산가미 투약 후 7일째인 11월 9일 재검사를 하였고 시간지남력과 장소지남력, 언어에서 득점하여 13점으로 측정되었다. 11월 17일 억간산가미 투약 후 15일째 검사는 11월 9일에 비해 기억 등록과 기억회상 항목에서 득점하여 17점이었다.

알츠하이머병 진단 시 CDR은 6가지 항목에서 모두 1점으로 합계 6점, CDR 1점으로 측정되었다. COVID-19 감염 후 11월 1일 재검사 하였으나 환자가 검사에 순응하지 않아 검사 실패하였다. 억간

산가미 투여 후 11월 17일 검사 상 지남력 1점, 이외 나머지 항목은 2점으로 합계 11점 CDR 2점으로 COVID-19 감염 전에 비해 악화되었다.

SGDS는 알츠하이머병 진단 시 9점으로 중등도의 우울증상이 있었다. COVID-19 감염 후 11월 1일은 검사 시도하였으나 불가하여 실패하였다. 억간산가미 투여 후 11월 17일에 SGDS 4점으로 정상범위로 호전되었다.

진료 시작 시점부터 퇴원 시까지 사용한 모든 중재에 대하여 환자의 투약에 대한 이상반응은 관찰되지 않았다.

Table 3. Orientation and Memory

		T*	P*	P*	I <sup>§</sup>	R <sup>  </sup>	R <sup>¶</sup>	SUM	
Admission	10/11 ~ 10/14	+	+	+	-	+	+	5	
	10/15 ~ 10/18	+	+	+	-	+	+	5	
	COVID-19 Infection (Confirmed on 10/15)	10/19 ~ 10/20	-	-	+	-	-	+	2
	10/21 ~ 10/23	-	-	-	-	-	+	1	
	10/24 ~ 11/02	-	-	-	-	-	+	1	
Administration of <i>Yigan-san-gami</i> ( <i>Yigan-san</i> with <i>Citri ericarpium</i> And <i>Pinelliae Rhizoma</i> )	11/03	-	-	-	-	-	+	1	
	11/04 ~ 11/06	+	-	+	-	-	+	3	
	11/07 ~ 11/08	+	+	+	-	-	+	4	
	11/09 ~ 11/10	+	-	+	-	-	+	3	
	11/11	+	+	+	+	+	+	6	
	11/12 ~ 11/14	-	+	+	-	+	+	4	
( <i>Yigan-san</i> with <i>Crataegii Fructus</i> , <i>Massa Medicata Fermentata</i> , <i>Hordei Fructus Germinatus</i> and <i>Schizandrae Fructus</i> )	11/15 ~ 11/22	+	+	+	-	+	+	5	
	11/23 ~ 12/01	+	+	+	+	+	+	6	

\*T : time, †P : place, ‡P : person, §I : immediate memory, ||R : recent memory, ¶R : remote memory

Table 4. Change of Scale

Date	X.05.17	X.11.01	X.11.09	X.11.17
Registration	3	0	0	3
Orientation to Time	2	0	2	1
Orientation to Place	5	0	3	4
Recall	3	0	0	1
Attention & Calculation	0	0	0	0
Language	8	0	8	8
Drawing	0	0	0	0
Sum	21	0	13	17
CDR	1 (Sum 6)	fail	not conducted	2 (Sum 11)
SGDS	9	fail	not conducted	4

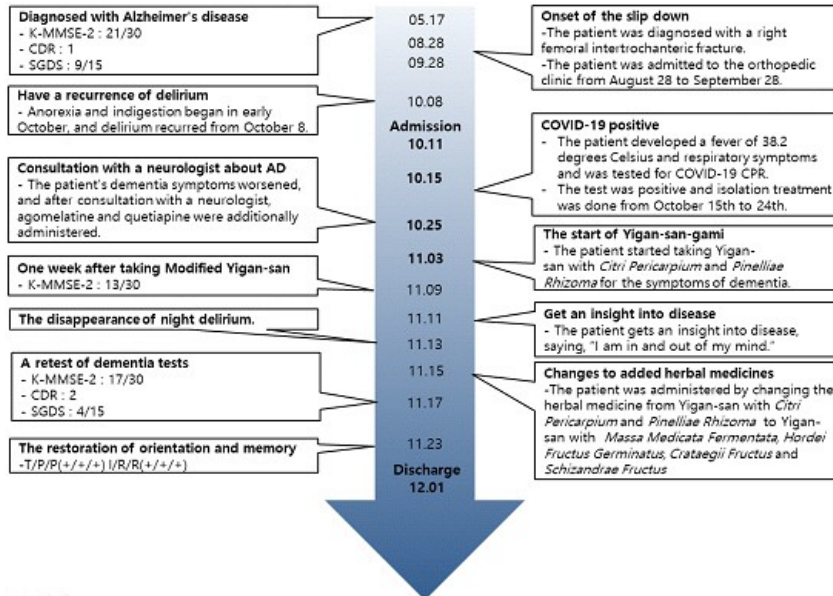


Fig. 1. Timeline of interventions and outcomes.

### III. 고찰

알츠하이머병은 이상단백질이 뇌에 쌓이며 발생하는 퇴행성 신경질환이다<sup>1</sup>. 알츠하이머병의 위험 인자는 연령, 여성, 치매 가족력, 낮은 교육 수준, 뇌졸중 이력, 동형 접합성 대립유전자 아포지단백질 E4유전자(Apolipoprotein E4, ApoE4) 등이 있다<sup>10</sup>. 우울증 또한 알츠하이머병과 밀접한 관련이 있다. 우울증은 알츠하이머병에서 20-30% 정도로 가장 흔한 증상 중 하나이며, 노년기에 처음 발생하는 우울증은 알츠하이머병의 전구증상이거나 주요 위험인자일 가능성이 있다<sup>11</sup>. 일반적으로 경도-중등도 알츠하이머병 치매의 치료를 위한 일차 약제는 Donepezil, Rivastigmine, Galantamine 등의 아세틸콜린분해효소 억제제(Acetylcholinesterase inhibitor, AChEIs)이다.

COVID-19 감염 후 신경인지증상의 발생 기전으로 주된 기전은 혈액뇌관문 파괴를 통한 직접적인 바이러스 침입이며 이외에도 면역 조절 장애,

자가 면역으로 인한 진행 중인 전신 염증, 뇌 미세출혈 등이 제안되었다<sup>12</sup>. COVID-19 감염 후 많은 알츠하이머병 환자들에게서 인지저하 및 섬망, 우울증 등 신경정신증상이 나타나거나 악화되었다<sup>13</sup>. COVID-19 후 인지저하를 치료하기 위해 Udo A. Zifko 등은 Ginkgo biloba(EGb 761®)를 투여하여 인지장애를 개선시킨 사례가 있고<sup>14</sup> Myeong-II Han 등은 COVID-19 후 나타나는 섬망의 치료에 대해 Melatonin과 melatonin 수용체 작용제, Dexmedetomidine 등의 Alpha-2 작용제, Aripiprazole, Olanzapine, Quetiapine 등의 항정신병 약물, Valproic acid (VPA) 등의 사용을 제시하고 있다<sup>15</sup>.

본 증례의 환자는 SGDS 9점으로 중등도의 우울증세가 있으나 관련 약물은 복용하지 않았고 알츠하이머병으로 Donepezil 2.5 mg을 아침 식후 30분, Donepezil 5 mg을 저녁 식후 30분에 복용 중이며 인지기능이 잘 유지되고 있었다. 하지만 COVID-19 감염 후 인지기능이 저하되고 우울증, BPSD가 악화되어 신경과 협진 하 Agomelatine 50 mg(저녁 식후 30분 복용)과 Quetiapine fumarate 14.39 mg

(자기 전 복용)이 추가되었다. Agomelatine은 멜라토닌성 항우울제로서, 멜라토닌 수용체인 MT1, MT2 수용체에 대한 선택적 촉진작용과 5-HT2C 수용체에 대한 억제 작용을 통해 항우울 효과와 수면 구조 개선 효과를 가진다<sup>16</sup>. Quetiapine은 비정형 항정신병제로 조현병, 섬망, 정신분열증 등 다양한 적응증에 사용되고 있다<sup>17</sup>.

억간산은 중국 명대 의학자 설기가 저술한 《보영촬요(保嬰撮要)》가 원전으로 알려져 있다<sup>18</sup>. 억간산은 주로 알츠하이머병, 루이소체 치매, 경계성 인격 장애 환자 등의 BPSD에 쓰인다<sup>19</sup>. 외상성 뇌손상 후 공격적인 행동을 보이는 환자<sup>20</sup>와 정신분열증 환자<sup>21</sup>가 억간산 복용 후 인지기능이 향상되었다는 결과도 있다. 또한 실험연구에서 억간산이 뇌 세포의 변성을 억제하고 여러 G 단백질 결합 세로토닌 수용체와 도파민 수용체에 친화성을 보여 심리적 증상을 개선 효과가 있었다<sup>19</sup>. 억간산가진피반하는 억간산에 진피와 반하를 가한 일본의 경험방으로 허중의 신경증에 쓴다. 진피는 理氣健脾, 燥濕化痰하고 반하는 化痰止嘔, 燥濕降逆하여 소화작용을 도울 수 있다<sup>22</sup>. 또한 진피는 세로토닌성 신경전달 경로를 통한 약리학적 작용에서 플루옥세틴과 유사한 불안 완화 효과를 갖고 있다<sup>23</sup>.

10월 25일부터 10일간 Agomelatine 50 mg과 Quetiapine 14.39 mg을 추가 투여하였지만 큰 호전이 없어 11월 3일부터 11월 14일까지 기존 약물 복용을 유지하며 억간산가진피반하를 투여하였다. 본 증례의 환자는 고령이며 식욕부진과 소화불량의 증세도 동반되어 상기 한약을 투여하였고 치매증상이 호전되는 경과를 보였다. 하지만 식욕부진과 소화불량을 여전히 호소하여 11월 15일부터 억간산에 산사, 신곡, 맥아, 오미자를 가한 한약으로 변경하였다. 산사, 신곡, 맥아는 消食藥으로 소화불량으로 인한 胸腹脹滿, 食慾不振, 噯氣吞酸 등에 적용한다<sup>22</sup>. 오미자의 산미는 침과 위산분비를 촉진하는 益氣生津의 효과가 있다<sup>22</sup>. 변경된 억간산가미 복용 후 식욕부진과 소화불량도 점차 개선되어 퇴

원 시에는 본래 식사량으로 회복하였다.

본 논문의 고찰점은 첫째, 환자의 치매증상 개선에 Agomelatine과 Quetiapine이 미치는 영향이다. Agomelatine은 중등도~중증의 우울증 환자를 대상으로 한 임상 연구에서 치료 1주 후부터 우울증 증상 평가 지표인 HAM-D(Hamilton Rating Scale for Depression) 점수를 유의하게 감소시킨 바 있다<sup>15</sup>. 다른 연구에선 Agomelatine 투약 후 1주일 만에 CGI-I(Clinical Global Impression Scale-Improvement)로 평가한 우울증 증상이 의미한 개선을 보였다<sup>24</sup>. Quetiapine은 환각, 혼란스러운 사고, 망상은 처음 1~2주 내에 개선될 수 있다고 한다<sup>16</sup>. 따라서 두 약물은 빠르면 1주 내, 늦어도 2주 내에 반응이 나타난다. 하지만 투약 후 10일 동안 차도가 없었고 새로운 증재인 억간산가미가 투약되고 나서 주소증의 호전을 보였으므로 억간산가미의 치매증상 개선 효과가 유효하며 Agomelatine과 Quetiapine보다 호전에 미친 영향이 컸음을 유추할 수 있다.

둘째, 선행연구에서 알츠하이머병에서 Donepezil 단독치료와 억간산과 Donepezil의 병행치료의 효과를 비교했을 때, 투여 4주 후 억간산을 병행치료한 환자군이 단독치료 환자군보다 Neuropsychiatric Inventory(NPI)의 점수가 유의하게 더 많이 향상되었다<sup>25</sup>. 하지만 MMSE는 실험군과 대조군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 본 증례의 환자는 Donepezil 복용 중 억간산을 4주간 투여하였고 COVID-19 감염 후에 비해 억간산 복용 후 7일째와 15일째에 행한 MMSE 점수에서 점진적인 향상이 있었다. 본 증례는 1례라 더 많은 증례가 필요하겠지만 급속히 악화된 알츠하이머 치매증상에 Donepezil과 억간산을 병용 시 인지기능 개선에도 유효할 수 있다는 가능성을 제시할 수 있다.

본 연구는 다음과 같은 한계점을 가진다. 첫째, 환자의 입원 시 알츠하이머 치매에 대한 평가가 이루어지지 않아 당해 5월에 시행한 검사를 이용하였으므로 COVID-19 감염 전 환자의 정확한 상태를 정확하게 평가하기 어렵다. 둘째, BPSD의 주



요 평가 도구인 NPI 검사를 시행하지 않아, 차트에만 의존하여 경과를 파악할 수 있었다. 셋째, 퇴원 시 치매증상에 대한 평가를 시행하지 않아 11월 17일 검사 이후에도 약간산가미를 2주 더 복용하였고 차트 상 호전이 있었으나 정량적인 평가를 할 수 없다. 넷째, 5월 CDR 평가 시엔 거동이 자유로웠으나 COVID-19 감염 후 CDR 점수는 환자가 대퇴전자간 골절로 거동 및 일상생활이 불편하여 사회활동, 집안 생활과 취미, 위생 및 몸치장 등의 항목점수에 영향을 줬을 것이다.

본 증례는 COVID-19 후 악화된 알츠하이머 증상에 대해 약간산가미가 효과가 있었음을 보고한 최초의 증례로서 의의가 있다. 치매환자의 COVID-19 후 신경정신적 증상의 악화에 대한 적절한 한방치료를 시행할 수 있는 지침을 마련하기 위해서는 지속적인 증례 수집과 여러 연구가 이루어져야 할 것이다.

#### IV. 결 론

알츠하이머병 환자가 COVID-19 감염 후 인지 기능장애와 행동심리증상 등 치매증상의 급속한 악화를 보여 한약 및 침구치료로 증상을 개선하고자 하였고 29일 동안 약간산가미 투여 및 한방치료를 한 결과 임상증상의 호전을 확인하였기에 본 증례를 보고한다.

#### 참고문헌

1. Korean Neurological Association. Textbook of NEUROLOGY. Seoul: PanMun Education: 2017, p. 552-3.
2. Al-Sarraj S, Troakes C, Hanley B, Osborn M, Richardson MP, Hotopf M, et al. Invited Review: The spectrum of neuropathology in COVID-19. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2021;

- 47(1):3-16.
3. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77(6):683-90.
4. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021;11(1):16144.
5. Chiricosta L, Gugliandolo A, Mazzon E. SARS-CoV-2 Exacerbates Beta-Amyloid Neurotoxicity, Inflammation and Oxidative Stress in Alzheimer's Disease Patients. *Int J Mol Sci* 2021;22(24):13603.
6. Frontera JA, Boutajangout A, Masurkar AV, Betensky RA, Ge Y, Vedvyas A, et al. Comparison of serum neurodegenerative biomarkers among hospitalized COVID-19 patients versus non-COVID subjects with normal cognition, mild cognitive impairment, or Alzheimer's dementia. *Alzheimers Dement* 2022;18(5):899-910.
7. Boutoleau-Brettonnière C, Pouclet-Courtemanche H, Gillet A, Bernard A, Deruet AL, Gouraud I, et al. The Effects of Confinement on Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease During the COVID-19 Crisis. *J Alzheimers Dis* 2020;76(1):41-7.
8. Hong JH, Kim YS, Park JY, Seok EJ, Rhee YJ, Ahn L, et al. Case Report of Korean Medicine Treatment for Post-COVID-19 Globus Sensation *J Int Korean Med* 2023;44(2):244-51.
9. Oh JH, Song WS, Oh EJ, Lee SH, Park MJ, Lee YJ, et al. A Case Report on a Patient with Aggravated Functional Dyspepsia due to COVID-19 Improved by Korean Medicine Treatment. *J Int Korean Med* 2023;44(5):875-84.
10. Go SA, Yun JY, Jeong JH. Gender Differences in

- Risk Factor Prevalence and Cognitive Functions in Alzheimer's Disease : Experience of Ewha Dementia Clinic. *Dementia and Neurocognitive Disorders* 2007;6(2):34-7.
11. Devanand DP, Sano M, Tang Mx, Taylor S, Gurland BJ, Wilder D, et al. Depressed mood and the incidence of Alzheimer's disease in elderly living in the community. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(2):175-82.
  12. Szabo MP, Iba M, Nath A, Masliah E, Kim C. Does SARS-CoV-2 affect neurodegenerative disorders? TLR2, a potential receptor for SARS-CoV-2 in the CNS. *Exp Mol Med* 2022;54(4):447-54.
  13. Joo SH, Hahn CT, Lee CU. The Impact of the COVID-19 Pandemic and Social Distancing on Cognition of Alzheimer's Disease Patients. *Psychiatry Investig* 2022;19(11):973-80.
  14. Zifko UA, Yacob M, Braun BJ, Dietz GPH. Alleviation of Post-COVID-19 Cognitive Deficits by Treatment with EGb 761®: A Case Series. *Am J Case Rep* 2022;23:e937094.
  15. Han MI, Kim Y, Kim CE, Choi MR. A Short Review of Delirium in Patients With COVID-19. *Journal of Korean Geriatric Psychiatry* 2021; 25(2):65-9.
  16. Gupta K, Gupta R, Bhatia MS, Tripathi AK, Gupta LK. Effect of Agomelatine and Fluoxetine on HAM-D Score, Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor, and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Level in Patients With Major Depressive Disorder With Severe Depression. *J Clin Pharmacol* 2017;57(12):1519-26.
  17. The National Alliance on Mental Illness (NAMI). Available from : [https://www.nami.org/About-Mental-Illness/Treatments/Mental-Health-Medications/Types-of-Medication/Quetiapine-\(Seroquel\)](https://www.nami.org/About-Mental-Illness/Treatments/Mental-Health-Medications/Types-of-Medication/Quetiapine-(Seroquel)).
  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. Lee DY, Kim JB, Ha DJ, Kwon CY. Classical, Non-Clinical, and Clinical Evidence of Yokukansan for Alleviating Aggression: Scoping Review. *J of Oriental Neuropsychiatry* 2021;32(2):111-27.
  20. Kan'o T, Han JY, Nakahara K, Konno S, Shibata M, Kitahara T, et al. Yokukansan improves distress of medical staff, and cognitive function and motivation in patients with destructive and aggressive behaviors after traumatic brain injury. *Acute Med Surg* 2014;1(2):88-93.
  21. Sakamoto S, Ujike H, Takaki M, Mizuki Y, Okahisa Y, Kodama M, et al. Adjunctive yokukansan treatment improved cognitive functions in a patient with schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2013;25(3):E39-40.
  22. Kang BS, Kim IR, Kim HC, Guk YB, Park YG, Seo BI, et al. Bonchohak. Seoul: Yeongnimsa; 2004, p. 390, 411-5, 684.
  23. Ito A, Shin N, Tsuchida T, Okubo T, Norimoto H. Antianxiety-like effects of Chimpi (dried citrus peels) in the elevated open-platform test. *Molecules* 2013;18(8):10014-23.
  24. Kennedy SH. Agomelatine: efficacy at each phase of antidepressant treatment. *CNS Drugs* 2009;23 Suppl 2:41-7.
  25. Okahara K, Ishida Y, Hayashi Y, Inoue T, Tsuruta K, Takeuchi K, et al. Effects of Yokukansan on behavioral and psychological symptoms of dementia in regular treatment for Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34(3):532-6.