



2022년 대한임상건강증진학회  
추계학술대회

치매 단계별 치료 전략

이상현(보험공단 일산병원)



대한임상건강증진학회  
Korean Society for Health Promotion and Disease Prevention





대한임상건강증진학회  
Korean Society for Health Promotion and Disease Prevention

CDR	MMSE	GDS
<b>0.5 (MCI)</b>	<b>20점대 중반</b>	<b>3</b>
1 (Mild)	20점대 초반	4
2 (Moderate)	10점대	5
3 (Severe)	<10점 미만	6-7

Global Deterioration Scale		
Stage	상태	사례
1	Normal	Super Normal
2	Subjective Memory Impairment (SMI)	건망증, 주관적 기억력 저하 (잘 알던 사람 이름 기억 못함) 건망증 노인
3	Mild Cognitive Impairment (MCI?)	객관적 (검사상) 기억력 저하 금방 소개 받은 사람 이름 기억 못함 MCI? Very mild D?
4	Early (mild) dementia	최근 일 기억? 단어 찾기 어려움? 주의력 및 계산? 사회생활? (사회생활 유지) 최근 기억? 단어? 사회생활?
5	Mild (to Moderate) dementia	중요한 기억? (주소, 전화번호 등) 언어 이해 및 표현? Independent! (주요 기억? 언어?) 장소 지남력? (길 잃음) (주요 장소?) => 일상생활? 타인의 도움, independence
6	Moderate (to severe) dementia	사람 지남력? Uncontrollable (배우자, 대소변, 망상?) 말하기 능력? (말하기 어려움)
7	(Very) Severe dementia	Bed ridden (누워 있음) 언어 능력 상실, 응얼거림

0.5 단계.  
건망증? *MCI*? 초기 치매?

	Normal Aging	Alzheimer's Disease
Memory Impairment	Retrieval deficit type	Amnestic type
Word finding	Minor delay	Anomia
Visuospatial function	Retained	Impaired
Insight	Retained	Loss
ADL	No change	Compromised
Social engagement	Retained	Apathy, withdrawal

Farlow MR. *AJM* 2007

5



## 경도인지장애 (Mild Cognitive Impairment)

- 주관적 기억력 저하 호소, 본인 또는 보호자
- 기억력 검사상 객관적 기억력 저하가 있어야 함
  - (같은 교육수준, 같은 나이에 비해 떨어짐  $<1.5\text{ SD}$  )
- 그 외 다른 인지기능저하 없음
- 일상생활수행능력은 정상
  - 따라서 치매는 아닌 경우

Cf: Amnestic MCI, Petersen, 2002

1 단계.  
치매 치료를 시작할 때

## Donepezil

- **어떻게 복용하나?**
  - 5 mg for 4wk => 10 mg hs
  - 취침 전 ( 위장관 부작용 감소)
  - 불면증, 악몽 있으면 아침 투여
- **효과**
  - ADAS-Cog 2-3점 증가.
  - 5년후에도 위약군과 차이
- **상대적 장점은?**
  - 위장관 부작용 / 체중감소 부작용 적다.
- **약물상호작용**
  - SSRI : donepezil 약물농도증가
  - 항경련제 : 약물농도감소



8

## Rivastigmine (patch)

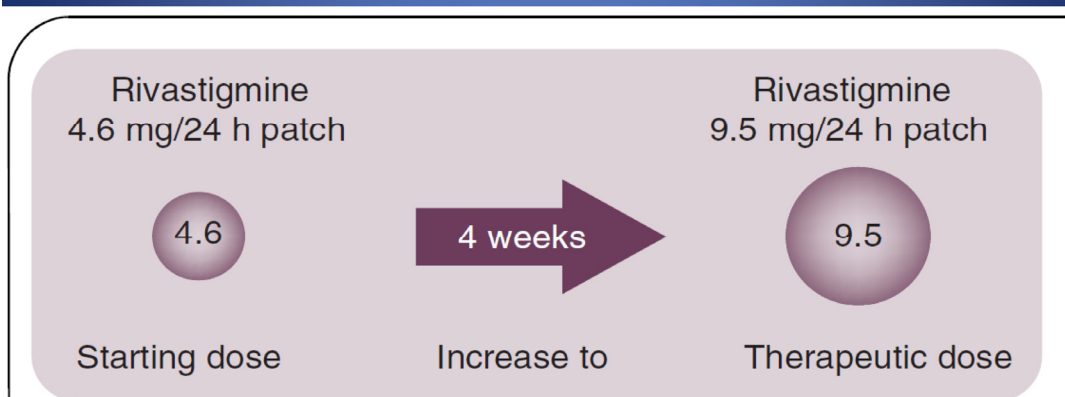


Figure 1. Achieving the target dose with rivastigmine patch: start with rivastigmine 4.6 mg/24 h patch and increase to the 9.5 mg/24 h patch target dose after 4 weeks.

Cholinesterase inhibitors			
Drug	Starting dose	Maintenance dose	Comments
Donepezil	5 mg qd	10 mg/d (4-6주 후 증량 유지) cf. 23 mg/d 고용량 고려	불면, 악몽
Galantamine	8mg qd	24 mg/d daily (8mg씩 월간격 증량)	식사와 함께 투약 중등도 간장애/신장애는 최대 용량 16mg 심한 간장애/신장애는 금기
Rivastigmine	1.5 mg bid	6 mg bid (2-4주 간격 1.5mg bid 증량)	식사와 함께 투약 간장애/신장애 및 저체중 환자는 주의있게 천천히 증량
	4.6 mg/d 패치	9.5 - 13.3 mg/d (월 간격 증량)	피부 발진 부착 부위 교체

10

2 단계.  
ChEI 사용에 효과가 없을 때

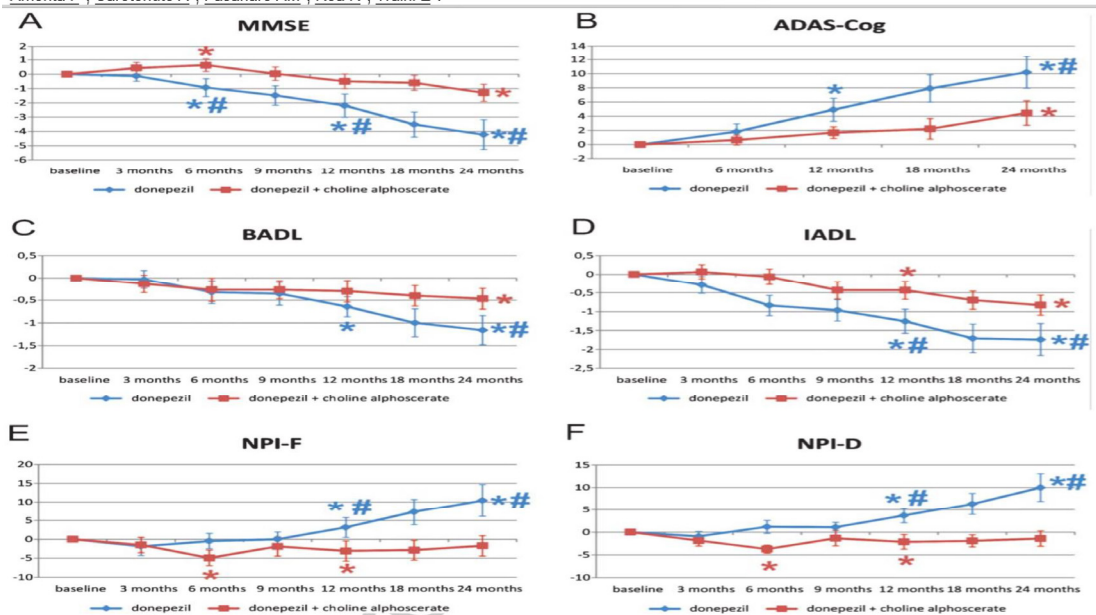
# (1) 재료를 많이 주면...

+ choline 전구체

J Alzheimers Dis. 2014;42 Suppl 3:S281-8. doi: 10.3233/JAD-140150.

## The ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alphoscerate in Alzheimer's Disease) Trial: interim results after two years of treatment.

Amenta F<sup>1</sup>, Carotenuto A<sup>1</sup>, Fasanaro AM<sup>2</sup>, Rea R<sup>1</sup>, Traini E<sup>1</sup>.





## 교체 기준

### A. 3개월째 인지기능 평가

- 좋아지거나 비슷하면 => 약물 효과
- 나빠지면 => 교체 고려
- (AD 평균 MMSE 점수 감소는 3.3점/년)

### B. 부작용

14

(2) 다른 기전의 약제를 병용하면...

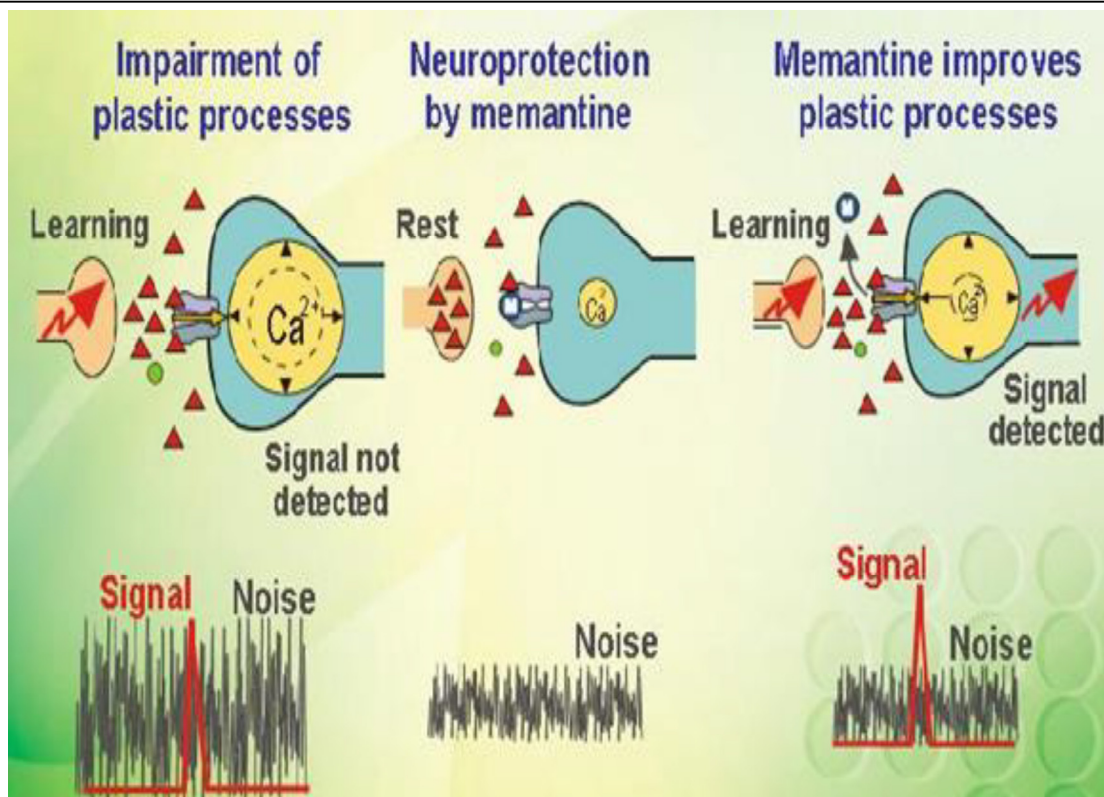
+ Memantine?

## Memantine (Ebixa 등)

- 어떻게 투여?
  - 5mg (1<sup>st</sup> wk) => 5mg bid(2<sup>nd</sup> wk)
  - ⇒ 10mg / 5mg(3<sup>rd</sup> wk) => 10mg bid (4<sup>th</sup> wk)
  - 1 pump : memantine 5 mg (과거 10방울)
- 특징
  - Cytochrome P450과 무관
- 부작용
  - 어지러움증, 환각, 두통 (5-6%)

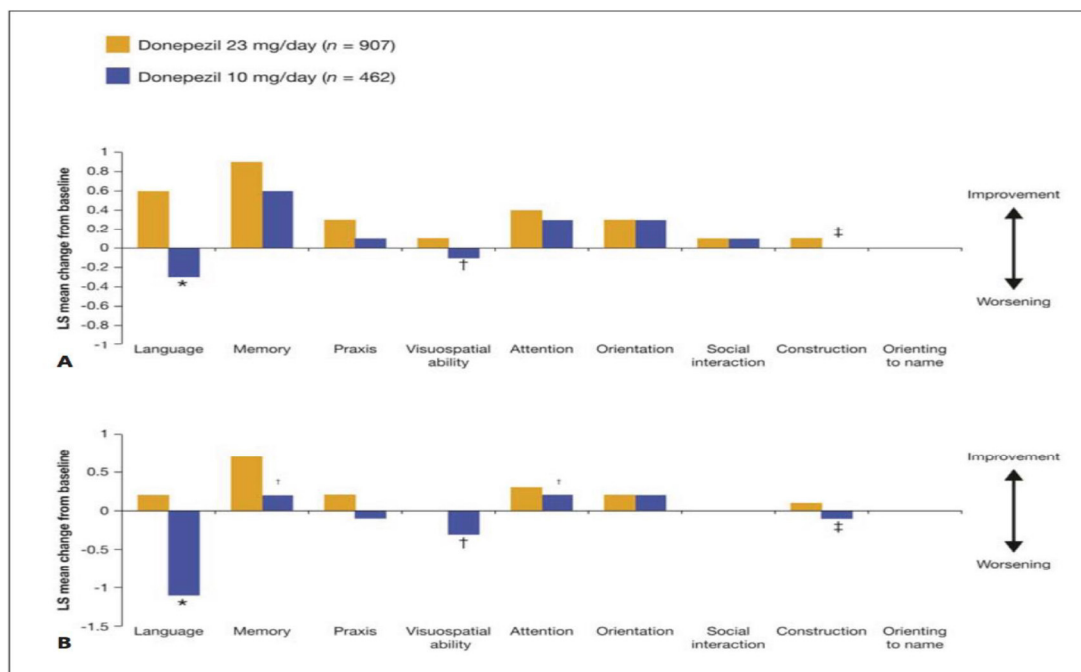


20m



### (3) 용량을 증량하면....

Donepezil 23mg



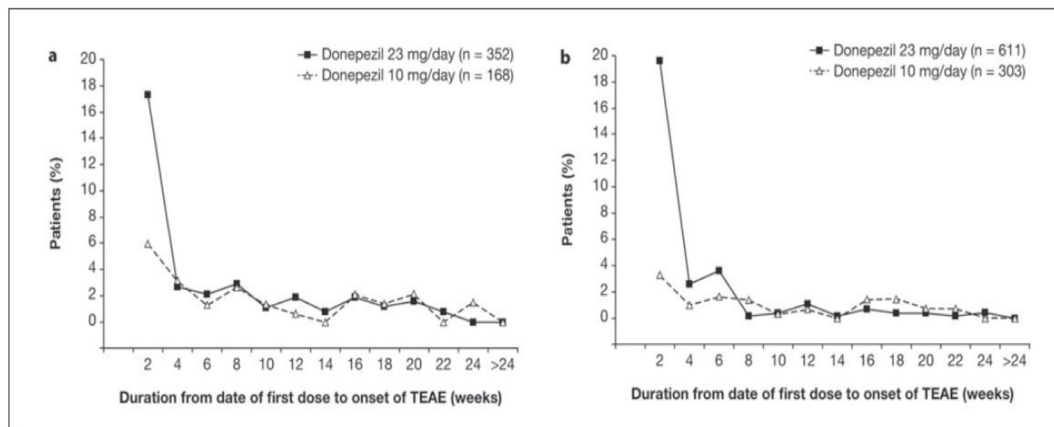
**Fig. 2.** Change from baseline in SIB subdomain scores at week 24. **A** Overall population (MMSE 0-20). **B** MMSE 0-16. \*  $p < 0.001$ ; †  $p < 0.05$ ; ‡  $p < 0.01$ . LS = Least square; MMSE = Mini Mental State Examination; SIB = Severe Impairment Battery. **A, B** Reprinted from Ferris et al. [28] (Copyright© Ferris et al.; licensee BioMed Central Ltd., 2013).

**Table 1.** TEAEs in study 326 and in the Asian subanalysis [10, 23]

Parameter	Study 326 [10]		Asian subanalysis [23]	
	Donepezil 23 mg/day (n = 963)	Donepezil 10 mg/day (n = 471)	Donepezil 23 mg/day (n = 145)	Donepezil 10 mg/day (n = 78)
Patients with at least 1 TEAE	73.7	63.7	82.1	71.8
TEAEs				
Nausea	11.8	3.4	15.9	6.4
Vomiting	9.2	2.5	15.2	3.8
Diarrhea	8.3	5.3	6.9	3.8
Anorexia	5.3	1.7	10.3	2.6
Dizziness	4.9	3.4	8.3	6.4
Weight decrease	4.7	2.5	5.5	3.8
Headache	4.3	3.2	6.9	3.8
Patients who discontinued due to TEAEs	18.6	7.9	21.4	10.3
Most common TEAEs leading to discontinuation				
Vomiting	2.9	0.4	4.1	1.3
Nausea	1.9	0.4	2.1	0

Values are percentages.

## 부작용은 주로 언제?



**Fig. 3.** Time of onset of first gastrointestinal event after initial donepezil dose date for patients receiving donepezil with (a) or without (b) concomitant memantine. Data represent the timing of onset of the first gastrointestinal TEAE in each patient; subsequent episodes of the same event or of different gastrointestinal events in the same patient are not reflected in these data.

- Most of the 1st onset of GI TEAEs during the 1st month of treatment in both subgroups

Doody et al. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorder* 2012;33:164-173



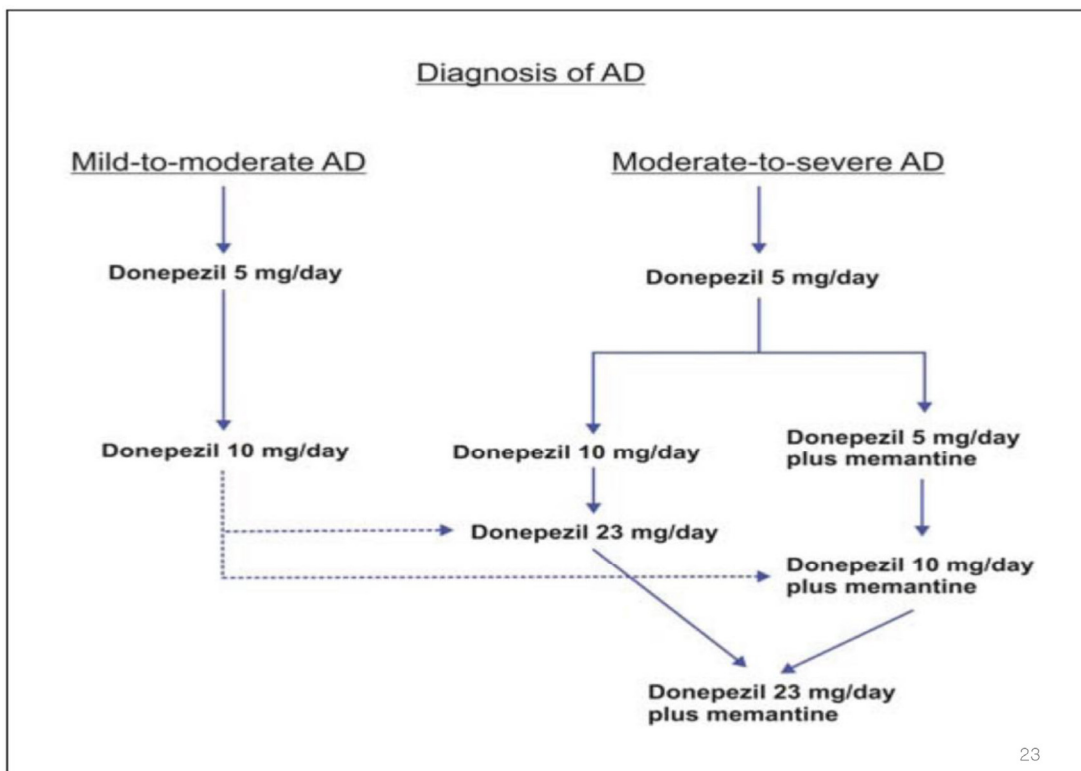
## donepezil 고용량 부작용은 누구에게 심할까?

Multivariable Analyses by Cox Proportional Hazard Model for the Factors Associated With TEAEs (n = 166)

	Estimates	SE	HR (95% CI)	P
Age	-0.02	0.01	0.98 (0.96-1.01)	0.198
Sex, female	0.40	0.27	1.50 (0.89-2.53)	0.130
Education, >9 y	0.13	0.26	1.14 (0.68-1.90)	0.629
BMI	0.60	0.20	1.83 (1.25-2.68)	0.002
Diabetes	0.27	0.25	1.32 (0.81-2.13)	0.267
Hypertension	-0.24	0.20	0.78 (0.53-1.17)	0.231
Cardiac disease	0.07	0.45	1.08 (0.45-2.59)	0.872
Duration of pretreatment of donepezil IR 10 mg/d (in weeks)	0.00	0.00	1.00 (1.00-1.00)	0.590
Concurrent memantine use	-0.27	0.34	0.76 (0.39-1.48)	0.425

(J Clin Psychopharmacol 2017 Aug;37(4):401-404)<sup>22</sup>

### Diagnosis of AD



23

## 치매치료약제 보험 인정기준

Med	MMSE	GDS	CDR
Donepezil 5, 10mg	26 이하	3-7	1-3
Rivastigmine <u>patch</u>			
Donepezil 23mg	20 이하	4-7	2-3
Memantine			

\* 6-12 개월마다 재평가

\*\* ChEI & memantine 병용요법 인정

\*\*\* Donepezil 23mg 증량시 10mg 3개월 이상 24

3 단계.  
이상 행동이 나타나면?

## 시간이 지나며 어떤 약들을 사용하게 될까?

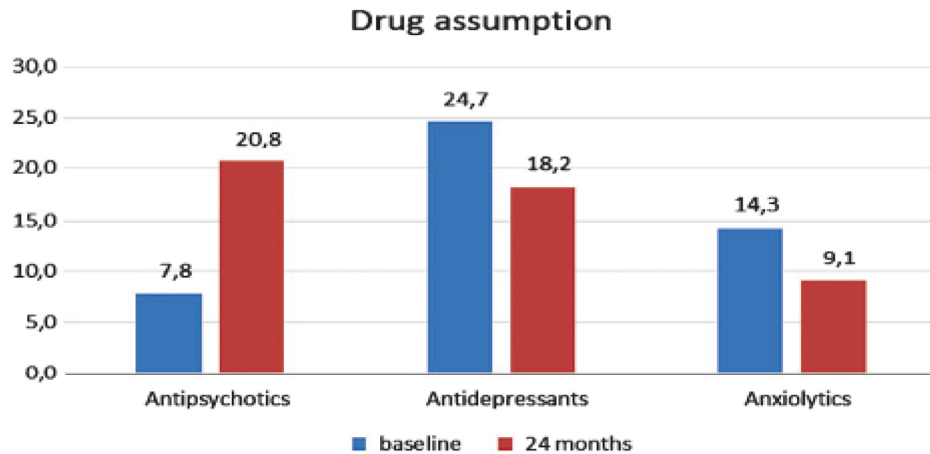


Fig. 5. Drug consumption from global sample at baseline and after 24 months of treatment.

26

## Antipsychotics for agitation in dementia

Medication	Starting dose	Maximum dose
Aripiprazole	2-5mg qd	15mg /d
Clozapine	12.5 mg once to twice /d	150mg /d
Haloperidol	0.5mg /d	3mg /d
Risperidone	0.5mg /d	2mg /d
Quetiapine	25mg hs	75mg bid
Olanzapine	2.5mg /d	5mg bid

27

## Benzodiazepine

- 목표 증상
  - 초조(agitation), 수면장애, 불안
  - 섬망, BPSD 에서 가능한 단기간만 사용
- 사용 약물과 사용법
  - Lorazepam : 초기 0.5 mg로 하여 일일 0.5~4.0 mg 이내
  - Alprazolam: 초기 0.25mg 하여 일일 0.25-2.0mg 투여
  - Clonazepam: 초기 0.125mg 로 하여 일일 0.25-2.0mg로 투여  
램수면행동장애(RAM sleep Behavior disorder)에서 사용
- 부작용
  - 진정, 인지장애, 호흡억제
  - 역설적으로 탈억제행동 및 공격성증가

28

## 언제까지 사용할 것인가?

- 연구결과들 (AchI)
  - 초기 : 인지기능/ 일상생활 활동 호전
  - 9-12개월 : 위약군보다는 중지만 투여전 상태
  - 5년 추적결과 : 치료군이 상대적 차이를 보임
- 결론
  - 지속적 투여가 도움
  - 언제까지?
    - 치매알기
      - 한두 단어 말, 대소변 식사 전적 의존, 운동기능 상실
  - Cf: 약 끊고서 급속히 악화되면 재투약 고려

29



## 치매 단계별 평가/치료 전략

Stage	CDR	GDS	MMSE	Evaluation	Treatment
건강증	0	2	20점대 후반	주기적 평가	안심
MCI	0.5	3	20점대 중반	단기적 인지기능 평가 우울	운동
경도 치매	1	4	20점대 초반	단기/장기 기억	Donepezil Rivastigmine patch
중등도 치매	2	5	10점대	Independent Life (IADL)	+ Memantine + Choline alphocerate(?) 고용량 Donepezil
중증 치매	3	6	10점 미만	Uncontrollable Symptom (BPSD)	BPSD 치료 저용량 antipsychotics
치매 말기	3	7	Uncheckable	Basic Life (ADL)	식사, 배뇨/배변 등 통합 돌봄 약물 재검토하여 감량/지속 여부 평가