동의신경정신과 학회지
J. of Oriental Neuropsychiatry
Vol. 16. No. 1, 2005

# 초기 알츠하이머형 치매환자에 대한 健腦湯의 효능
## - 12개월 임상 연구 -

**엄효진, 김종우, 박은혜*, 김현택*, 황의완**
경희대학교 한의과대학 한방신경정신과학교실 , 고려대학교 심리학과*

## The Effects on Kunneotang of Patients with Early Dementia of Alzheimer Type - 12 Months Clinical Study -

**Hoy Jin Eom, Jong Woo Kim, Eunhye Park*, Hyuntaek Kim*, Wei Wan Whang**
Dept. of Neuropsychiatry, college of Oriental Medicine, Kyung Hee University
Department of psychology, Korea University, Seoul, Korea*

**ABSTRACT**

**Object** : This study was designed to asses the protective effects of Kunneo tang on cognitive decline of the patients with early DAT.

**Method** : Before administered with Kunneotang, 16 patients with early DAT were measured by auditory ERP, MMSE-K and K-DRS. During 12 months the patients with early DAT were administered with Kunneotang. After 12months the patients were measured by the same examinations again.

**Result** :

1. The total score of MMSE-K decreased but it was not significant.
2. The total score of K-DRS increased but it was not significant. Among the five criteria(attention, memory, initiation/perseveration, construction, conceptualization), Initiation/perseveration score signifcantly decreased and there were no significant differences in the other scores. But, memory mean score had a tendency to increase.
3. The latency of ERP P300 component increased but it was not significant and the amplitude of ERP P300 component showed the significant difference

**Conclusion** : The results suggest that Kunneotang may have protective effects on cognitive decline in the patients with early DAT.

**Key Words** : Kunneotang, early DAT, ,auditory ERP, MMSE-K, K-DRS, clinical trial

---

◆ 투고 : 5/24 수정 : 6/9 채택 : 6/10
*본 연구는 보건복지부 한방치료기술 개발 사업의 지원에 의한 것임(HMP-00-CO-05-0005)
교신저자: 황의완, 서울특별시 동대문구 회기동 경희의료원 한방병원 신경정신과학교실,
Tel: 02-958-9188, Fax: 02-958-9104, E-mail: aromaqi@khu.ac.kr

# I 緖 論

의학과 과학기술의 발전으로 평균 수명이 늘어나면서 전체 인구 중 노인 인구가 차지하는 비율이 계속 증가하여 국내 65세 이상 노인 인구도 2000년 7.2%에서 2020년 15,1%로 증가할 것으로 추정된다[1].

주로 노년기에 많이 생기는 치매는 뇌의 만성적 진행성 변성질환에 의해 흔히 기억장애 및 기타 지적기능의 상실이 일어나는 임상 증후군으로 지적 황폐화 뿐 만 아니라 행동 이상 및 인격 변화를 초래하며, 정서적 기능 상실과 진행성인 지적 황폐화가 사회적 혹은 직업적 기능의 장애를 초래하게 되는 상태를 말한다[2,3].

Alzheimer Disease(이하 AD)는 1907년 Alois Alzheimer에 의해 기억장애, 지남력 상실, 그리고 고등기능의 전반적인 와해를 보이고 사망한 55세의 여성환자에게서 노인반과 신경섬유덩어리, 아밀로이드 혈관이 발견됨에 의해 처음으로 보고되었고, 이 조기치매를 AD라 하였다.

이후 발병 연령 이외에는 임상양상이나 병리소견의 차이가 없어 Alzheimer 조로기 치매와 노인성 치매를 합하여 Dementia of Alzheimer Type (이하 DAT)이라 부르게 되었다[4-6].

AD의 치료는 신경전달물질의 변화를 교정함으로서 증상을 호전시키거나 병의 진행을 막아보려는 연구가 있어 왔으며, 현재도 진행 중에 있으나 아직 그 결과는 불확실하고 만족스럽지 못한 실정이다[7,8].

한의학에서 치매는 健忘, 癲狂 등의 病證으로부터 시작하였으며[9-11] 呆病에 대한 최초 언급은 明代 張介賓의 [景岳全書·雜證謨][12]의 癲狂篇에 '痴獃'라는 병명으로 설명하고 있다.

치료에 있어서, 중의학에서 DAT는 주로 虛證과 實證으로 나누어 치료하고[13-19], 국내에서는 사상의학적 치료도 시행되고 있다[20,21].

치매의 진단에는 임상 양상과 경과를 진단 기준으로 하는 NINCDS-ADRDA[22], ICD-10[23], DSM-Ⅳ[24] 등이 있고, 진단방사선 검사로 CT, MRI, SPECT, PET 등이 있다[25]. 또한 신경심리검사로 CDR[26], MFQ[27], DS[28], MMSE-K[29], K-DRS[30,31]등이 있고, 뇌파와 동일한 방법으로 측정되는 ERP[32]도 있다.

치매에 대한 한약 실험연구는 in vitro 실험으로써 石菖蒲[33], 日黃連[34], 香附子[35], 天王補心丹[36], 加減固本丸[37]이 치매에 유효한 효과가 있다는 보고가 있고, 調胃升淸湯에 대해서는 동물실험에서 학습과 기억 증진 효과에 대한 보고[38,39]와 임상연구에서는 초기 DAT 환자의 인지기능 개선 효과에 대한 보고가 있다[40,41].

본 연구에 사용된 健腦湯은 調胃升淸湯 중 가장 유효성이 인정된 遠志에 石菖蒲, 神麴을 加한 처방으로 기존의 遠志石菖蒲散을 응용한 처방이다[42].

이에 저자는 健腦湯이 초기 DAT 환자에게 미치는 효과를 규명하고자, 단일군 사전사후 실험설계(one group pretest-posttest design)로 외래 방문 피험자군 중 초기 DAT 환자의 진단기준 및 조건에 부합하는 환자를 대상으로 12개월간 健腦湯을 투여하고 치료전후의 인지능력을 검사하기위해 약물의 효능을 검토하는데 유효하게 활용되고 있는 검사법인[40,43] MMSE-K, K-DRS 및 ERP를 시행하여 약간의 지견을 얻어 보고하는 바이다.

# II 硏究對象 및 方法

## 1. 被驗者

2003년 3월부터 2003년 7월까지 慶熙大學校 韓醫科大學 附屬 韓方病院 神經精神科에 외래 치매클리닉에 내원한 기억장해를 호소하는 환자중 초기 알츠하이머형 치매의 진단기준을 만족하는 환자를 22명을 대상으로 하였다.

경희대학교 한의과대학 부속 한방병원의 임상시험위원회(institutional review board)의 승인을 받아 진행되었다. 12개월간의 연구절차를 모두 수행한 환자는 16명 이었다. 16명중 남자가 6명, 여자가 10명으로 평균 교육시간은 8.00년 이었고, 평균 연령은 69.88세 이었다.(Table 1).

Table 1. Characteristic of Subjects

| Total | | n=16 |
|---|---|---|
| Sex | male | 6 |
| | female | 10 |
| Education(Mean±SD) | | 8.00(±5.59) |
| Age(Mean±SD) | | 69.88(±5.58) |

본 연구의 대상자는 60세 이상으로 임상시험 참가 동의서를 제출하였으며, DSM-Ⅵ, NINCDS-ADRDA 의 알쯔하이머형 치매의 진단기준을 만족하고, CDR상 치매의 초기에 해당하는 1점(mild), 2점(moderate)인자를 우선 선별한 후, Brain MRI(타 의료기관에서 촬영한 필름도 인정), 심전도, 일반생화학 검사(T/D- bilirubin, T-cholesterol, ALP, T-protein, AST/ALT, G-GT, Glucose, LD, CK, BUN, Creatinine, Uric acid, Phosphrous, Calcium, Triglyceride, Phospholipid, HDL-Cholesterol, Chloride, Potassium, Sodium)와 혈액 검사(WBC, RBC, Hgb, Hct,MCV, MCH, MCHC, RDW, PLT), 소변 검사(Occult Blood, Urobilinogen, Ketone, Protein, Nitrite, Glucose, pH, Specific Gravity), 내분비 검사(TSH, T3, T4), 면역혈청학적 검사(VDRL 정성, TPHA), 무기질 검사(Vitamine B12, folic acid), Virus 혈청 검사 (HBsAg, HBsAb, HBcAb(IgG)) 등을 실시하고, 환자 및 보호자를 대상으로 환자병력을 청취하여 뇌종양, 혈관성 치매, 갑상선 기능이상, 매독, 영양장애, 간기능 이상 등 기타 질환으로 인한 치매 환자들을 배제하고 초기 DAT의 임상증상에 부합되며 임상심리학자와 한방신경정신과 전문의의 소견에 부합되는 환자를 최종 피험자로 선정하였다.

그리고 알코올 또는 약물 남용/의존이 현재 있거나 과거력이 있는 경우, 다른 신경과적 질환의 과거력이 있는 경우, 시력 및 청각장애가 신경심리평가와 ERP측정에 방해가 될 만큼 심한 경우, 문맹자, 연구 참여를 거부한 환자들은 배제하였다.

동의서를 제출하고 일차 선별된 피험자들은 이후의 검사를 모두 무료로 실시하였고, 최종 피험자들은 시험 종료일까지 무료로 투여받았다.

## 2. 硏究 設計 및 節次

단일군 사전사후 실험설계(one group pretest-posttest design)로서, 외래방문 피험자군을 대상으로 12개월 간 시험약을 투여하는 임상시험이다. 참여한 피험자군을 대상으로 健腦湯을 총 12개월간 투여하였다.

치료 전의 인지능력을 검사하기 위해, MMSE-K, K-DRS를 시행하고 뇌파검사인 ERP를 측정하였다.

健腦湯을 복용하기 시작하여 2개월에 한 번씩 내원하게 하여 투약을 지속하였고, 내원시 마다 문진을 통해 약물의 순응도를 점검하고 이상반응의 유무를 파악하였다.

마지막으로 치료가 종료되는 12개월이 되는 시점에서 다시 MMSE-K, K-DRS를 시행하고 ERP를 재측정하였다. 22 명의 환자 중 각 검사에 모두 참여한 초기 DAT 환자 16명의 자료를 최종 분석에 사용하였다.

3명은 6개월간 복용량이 2/3이하여서, 1 명은 다른 정신장애가 병발하여, 1명은 낙상 사고로 요추 골절이 발생하여, 1명은 시험 초기에 보호자 사정으로 거부하여서 총 6명이 탈락하였다.

## 3. 藥材

본 연구에 사용된 처방은 [慶熙韓方處方集][44]에 수록되어 있는 HH343 健腦湯으로 초기 DAT 환자들을 대상으로 하루에 3회, 1회 6g을 12개월간 복용하도록 하였다. 健腦湯의 구성내용 및 분량은 Table 2와 같다.

Table 2. Contents of Kunnoetang

| Drug name | Botanical name | Dose |
|---|---|---|
| 石菖蒲 | Acori graminei Rhizoma | 2.0g |
| 遠志 | Polygalae Radix | 2.0g |
| 神麴 | Massa medicata Fermentata | 2.0g |
| Total amount | | 6.0g |

시험 전 투여하던 약물은 제한 없이 동일한 용법, 용량으로의 복용을 허용하였으며, 시험 도중에 병용 투여된 약물은 시험자에게 자세히 통보하도록 하였다.

### 4. MMSE-K 檢査

MMSE-K는 간이정신상태검사(MMSE : Mini-Mental State Examination)[45]를 한국 노인들에게 이용될수 있도록 한국어로 번안하고 수정하여 개발된 것으로, 시간 및 장소에 대한 지남력(각 5점), 기억 등록(3점), 주의력 및 계산 능력(5점), 기억 회상(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 30점이다[29].

### 5. K-DRS 檢査

K-DRS는 국내 치매 환자를 진단하기 위해서 Mattis의 Dementia rating scale[46]을 한국에서 재표준화한 것으로 검사의 타당도는 각 규준 집단별로 0.76-0.87이고 검사-재검사 신뢰도는 0.96이다[47]. K-DRS를 이용하여 치매환자의 진단에 중요한 인지기능들을 5개의 소검사로 측정하였다.

각 소검사는 주의(attention)는 8개, 관리기능(initiation & perseveration)은 11개, 구성(construction)은 6개, 개념화(conceptualization)는 6개, 기억(memory)은 5개로써, 모두 36개의 과제로 구성되어 있다[30]. 환자의 상태에 따라 검사 시간은 30-60분 정도 소요되었다.

MMSE-K와 K-DRS의 평가는 표준시행 훈련을 마친 한방신경정신과 전공의들이 실시하였다.

### 6. ERP 裝置 및 節次

뇌전도(EEG)는 GrassQP511 모델을 사용하여 기록하였다. 실험기기 배치는 Figure 1에 나타나 있다.

Ag/AgCl 전극을 국제표준 10-20 체계에 근거해 두피의 3위치(Fz, Cz, Pz)에 부착하였다(Figure 2). 눈 깜박임을 탐지하기 위해서 오른쪽 눈 위와 아래 약 2cm에 각각 전극을 부착하여 수직방향으로 안전도(EOG)를 측정하였다. 기준전극은 피험자의 오른쪽 귓불에 부착하고 접지전극은 이마의 중앙에 부착하였다.

피험자는 외부 소음이 차단된 전자기 차폐실의 안락한 의자에 앉은 후 나이, 시력, 청력 등에 관한 간단한 질문에 답하였고, 이어서 전극이 부착되었다. 5분 정도 EEG를 측정하면서 충분히 안정시킨 후 ERP 측정을 실시하였다.

총 E게 기록 시간은 자극 제시 전 150ms를 포함하여 1200ms이었으며 각 시행의 ERP는 0.1-100Hz에서 대역 여파한 후 20,000배 증폭하였다.

ERP 측정중 EOG가 100㎶ 이상인 경우는 그 시행을 기각하였다. oddball paradigm의 경우, 85dB로 제시되는 1000Hz의 표준자극과 1,500Hz의 목표 자극이 사용되었으며, 각각의 자극 제시 시간은 100ms이었다.

자극의 순서는 무선적으로 배열하였다. 제시된 총 자극의 수는 200개이고, 이 중 목표 자극의 수는 15%였다. 피험자의 과제는 제시되는 청각자극을 듣고 목표자극인 1,500Hz의 소리를 구분하여 세는 것이었다.

### 7. 資料分析

MMSE-K와 K-DRS의 평가는 치료 전후의 자료들을 paired-t test로 분석하였으며 ERP의 평가는 회기와 전극위치를 반복 요인으로 두고, 반복측정 변량분석을 하였다.

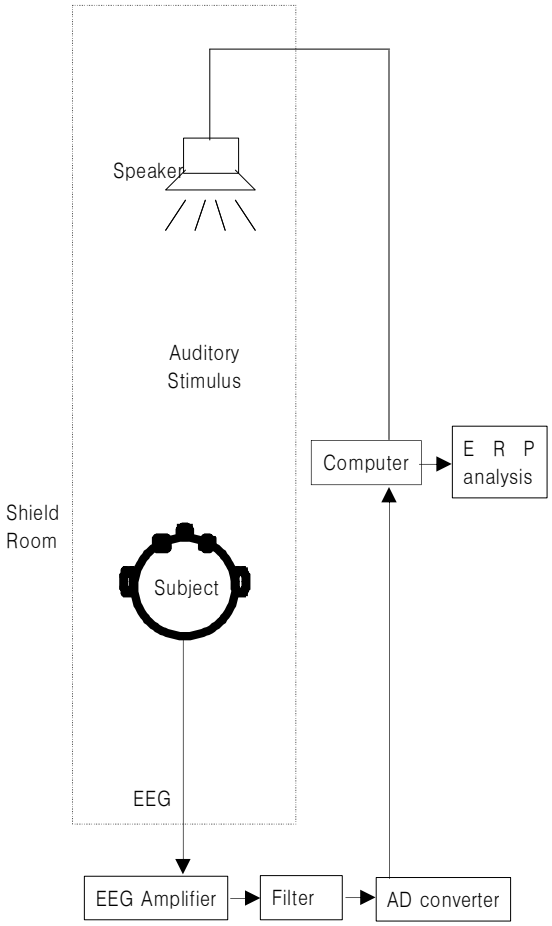



Figure 1. Arrangement of experimental equipment.

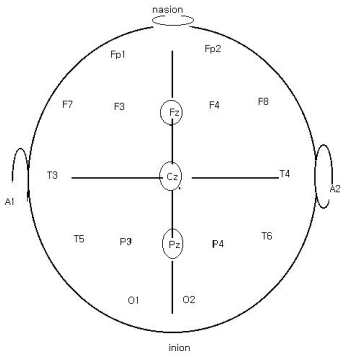



Figure 2. International standard the 10-20 system locations are shown.Note that left side locations have odd-numberd designations, while the right side locations are indicates by even numbers(F; frontal, C; central, P; parietal, O; occipital, T; temporal). The nasion refers to the bridge of the nose, and the inion is the occipital protuberance.

## Ⅲ 結 果

### 1. MMSE-K 檢査 結果

초기 DAT 환자들의 健腦湯 투여 전에 실시한 MMSE-K 검사의 평균 점수와 12 개월간 健腦湯 투여 후에 실시한 재검사 평균 점수를 t-test 한 결과 유의한 차이는 없었다(t= -1.638, p=.122) (Table 3).

**Table 3. MMSE-K Total Score**

| | Baseline | After 12 months |
|---|---|---|
| Mean(±SD) | 22.75±3.28 | 21.69±4.30 |

### 2. K-DRS 檢査 結果

K-DRS의 총점의 평균은 123.31±7.37이었고, 투약 12개월 후에는 122.38±10.35으로 투약 전후의 K-DRS의 평균 점수 사이에는 통계학적으로 유의미한 차이가 없었다(t=-.419 p=.681).

K-DRS의 하위 척도별 각 평균의 투약 전후 변화를 분석하면, 주의, 기억, 구성, 개념화 부분에서는 유의한 차이가 없었으며, 관리기능은 1.69점이 떨어져 유의한 차이를 보였다(t=-2.570, p=.021). 한편, 기억력 부분은 평균이 1.56점이 상승하여 유의한 변화는 아니지만(t=1.977 p=.067), 다소 상승한 경향을 관찰할 수 있었다(Table 4).

**Table 4. K-DRS Score**

| | Baseline | After 12 months |
|---|---|---|
| Attention | 34.50(±2.61) | 35.25(±1.88) |
| Memory | 12.50(±3.54) | 14.06(±3.38) * |
| Initiation/perseveration | 34.50(±2.66) | 32.81(±3.99) ** |
| Construction | 5.94(±0.25) | 5.94(±0.25) |
| Conceptualization | 33.96(±8.62) | 34.31(±3.86) |
| K-DRS total | 123.31(±7.37) | 122.38(±10.35) |

All values are Mean±SD
*p<.10
**p<.05

### 3. ERP 測定 結果

각 ERP 측정결과는 Fz, Cz, Pz에서 측정한 결과로 각 영역의 결과를 평균으로 처리하여 Figure 3-1, 3-2에 제시하였다.

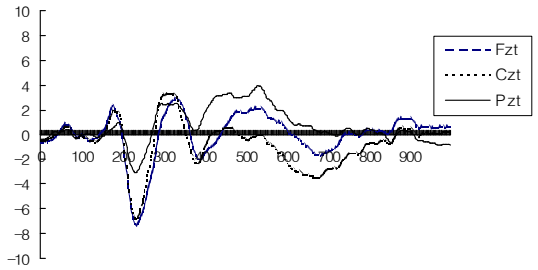



Figure 3-1. The grand average wave form on Fz, Cz, Pz electrode site in Baseline.

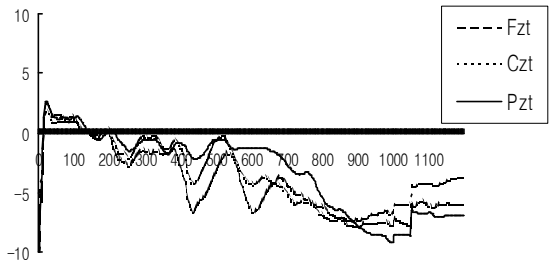



Figure 3-2. The grand average wave form on Fz, Cz, Pz electrode site after 12 months.

### 3. 1 P300 의 振幅

Fz, Cz, Pz 영역에서 진폭을 추출하여 회기와 전극위치를 반복요인으로 반복측정 변량분석하였다. 진폭에 있어서 12개월 후 측정 결과 진폭이 유의미하게 감소한 것으로 나타났다(F=6.847, p<.05)(Table 5).

**Table 5. P300 Component Amplitude**

| | Fz | Cz | Pz |
|---|---|---|---|
| Baseline | 7.90±10.54 | 8.42±10.84 | 9.12±7.47 |
| After 12 months | 2.65±6.58 | 3.44±7.59 | 3.42±5.49 |

All values are Mean±SD

### 3. 2 P300 의 潛在期

Fz, Cz, Pz 영역에서 잠재기를 추출하여 회기와 전극위치를 반복 요인으로 두고, 반복측정 변량분석을 하였다. 잠재기는 회기 간에 유의미한 차이가 발견되지 않았다(F=1.157, p>.05)(Table 6).

**Table 6. P300 Component Latency**

| | Fz | Cz | Pz |
|---|---|---|---|
| Baseline | 415.58± 56.40 | 421.10± 59.38 | 404.36± 62.67 |
| After 12 months | 440.49± 46.43 | 421.86±59.40 | 422.32± 62.25 |

All values are Mean±SD

## Ⅳ 考 察

AD 유병률의 정확한 수치는 연구자에 따라 다소 차이가 있으나[48,49] 남자보다 여자가 높고 연령에 따라 증가하는 것은 확실하며[50], Lovo[51]는 AD의 연령표준화 유병률이 4.4%이고 65-69세의 인구군에서는 약 0.6%가 AD이며 연령에 따라 증가하여 90세 이상의 인구군에서는 22.2%에 이른다고 하였고, Stevens[52]는 영국 Islington의 65세 이상 노인을 대상으로 한 연구에서 치매 유병율이 9.86%이고 이중 31,3%가 AD라고 하였으며, Alvarado-Esquivel[53]은 멕시코 Durango시의 요

양시설의 61세 이상 노인을 대상으로 한 연구에서 AD 유병율이 11.6%라고 하였고, Wang[54]은 베이징의 어느 한 도시 지역사회의 65세 이상 인구 중 AD 유병율은 1.85%라고 하였으며, Vas[55]는 인도 Bombay의 어느 한 도시 지역사회의 AD 유병율은 0.25%이고 65세 이상 인구 중 AD 유병율은 1.5%라고 하였다.

국내의 연구에 따르면 박[56]은 경북 영일군의 조사에서 AD의 유병률이 전체 8.8%, 남자 2.9%, 여자 11%라고 보고하였으며, 우[57]는 농촌지역 연구에서 AD의 유병률은 4.5% 였고, 남자가 3.5% 여자가 12.5%였으며 연령군별로는 65-69세에서 남녀 1.2%, 1.3%, 70-74세에서 남녀 2.3% 2.7% , 75-79세에서 남녀 6.4% 9.6%, 80 세이상에서 남녀 11.1% 16.0%라고 보고하였다. 곽[58]과 서[59]는 과천과 경기도 연천군의 조사에서 AD의 유병률을 8.0%, 4.17%라고 보고하였다. 김[50]은 우리나라 치매의 역학적 특징은 외국에 비해 유병수준이 높고, 혈관성 치매 대비 알쯔하이머병 초과현상이 농촌지역에서 높으며, 여자가 남자보다 유병수준이 높고 연령이 높을 수록 강화된다고 하였다.

AD는 단독으로나, 혹은 혈관계질환과 병합되어 나타나는 치매의 가장 흔한 유형으로[2,60,61], 주로 대뇌 피질 손상이 발생하며 대뇌기저핵 혹은 시상 등을 포함한 피질하 구조물에도 일시적, 영구적인 손상이 발생함으로써 사회적 기능이나 직업 활동 및 일상생활유지 등에 현저한 곤란을 초래할 정도의 기억장애, 언어장애, 인식장애, 실행장애를 포함한 주요 신경인지기능 장애 증상과 망상, 환각, 우울증을 포함한 다양한 행동 및 정신증상을 동반하는 질병군을 말하며[2,62,63] 또한 임상적으로 신경심리학적, 신경정신의학적, 신경학적 장애를 나타내면서 병리학적으로 조직학적, 신경화학적 변화를 보이는 만성 퇴행성 질환이다[64].

AD는 1907년 Alois Alzheimer에 의해 기억장애, 지남력 상실, 그리고 고등기능의 전반적인 와해를 보이고 사망한 55세의 여성환자에게서 노인반과 신경섬유덩어리, 아밀로이드 혈관이 발견됨에 의해 처음으로 보고되었고 초기에는 주로 65세 이전에 발생하는 경우만을 AD라하고 그 이후에 발생하는 경우는 노인성 치매(senile dementia)라 하여 이를 구별하였으나 발병 연령 이외에는 임상양상이나 병리소견의 차이가 없어 최근에는 이를 하나의 질환으로 간주하고 Dementia of Alzheimer Type(DAT)라 부르게 되었다[4-6].

AD의 병인론에 대하여는 아직 확실히 밝혀진 바는 없으나[65], 유전학적 가설, 아세틸 콜린 대사장애설, 면역기능 장애설, 알루미늄 중독설 등이 주로 받아들여지고 있다[2].

가장 유력한 가설은 유전학적 가설로서 세 가지 유전좌위(genetic locus)가 AD와 관련이 있고, 발병 연령에 따라 발현되는 유전자 부위가 다른 것으로 알려져 있다. 즉 60세 이전에 조기 발병되는 AD의 경우는 염색체 21번의 amyloid precursor protein 유전자와 염색체 14번의 AD3 유전자가 발병에 중요한 역할을 하며, 65세 이후에 발병되는 AD의 경우는 염색체 19번의 apolipoprotein E(apoE) 유전자와 관련이 있는 것으로 알려져 있다[6,66,67].

아세틸콜린 대사 장애설은 피질의 노인반(senile plaque)이 전뇌에서 기시되는 콜린계 신경섬유의 변성 때문에 생긴다는 가설이다. AD 환자들의 대뇌 피질에서 콜린계 활성이 크게 감소되어 있고 측두엽 신피질에서 가장 심하다. 특히 choline acetyltransferase의 활성도 감소는 인지기능의 저하소견과 상관성이 있으며 neuropeptide의 일종인 somatostatin의 결핍도 보고되고 있으며,[68] cholinergic계의 일관성 있는 결핍이 지속적으로 보고되고 있다[69].

면역기능 장애설은 AD 환자의 혈청단백에서 이상이 발견되었는데 이러한 면역학적 이상이 일차성인지 혹은 이차성인지는 잘 모르지만 아밀로이드(amyloid)가 면역계 장애의 산물이며, 특히 β-아밀로이드가 세포내외의 혈관에 침착되어 그 결과 뇌기능의 광범위한 장애가 온다는 가설이다. 아밀로이드 단백(amiloid protein)은 축삭성 반점의 중심부와 대뇌 혈관들에서 분리되며 이러한 단백을 A4 단백 혹은 베타 아밀로이드 단백(β-amiloid protein)이라 부르는데 이것의 cDNA는 복제되며 염색체 21번에 위치한다[70].

알루미늄 중독설은 AD 환자의 뇌조직에서 알루미늄의 농도가 높고 또한 알루미늄 농도는 신

경 섬유성 농축체(neurofibrillatory tangle)와 관련이 있으며, 대뇌의 알루미늄 농도의 증가가 신경계에 독성 작용을 한다는 가설이다[2].

AD를 진단하기 위한 단일 임상적 검사방법은 아직 없으며 확진은 뇌의 생검이나, 사후 부검을 통하여 세포수의 감소, 노인반, 신경섬유다발, 아밀로이드 단백의 침전을 확인하여야 한다[3,25].

AD의 발병은 모르는 사이에 서서히 진행하여 발병 시기를 정확히 평가하기란 불가능하고 환자 자신보다는 보호자에 의해 병원을 방문하게 되며 병력은 항상 보호자에 의해 주어지는데, 처음에는 기억에 사소한 장애가 있다가 점차 생산적인 활동에 지장이 오는 데 이러한 변화는 매우 느리게 진행되며 대개의 경우에 病識이 없다. 환자의 유병기간에 따라 증상의 심한 정도가 다르며 병이 진행되면서 기억장애를 비롯한 여러분야의 인지장애와 정서 및 행동장애, 인지장애 이외의 신경증상이 나타난다[62,71,72].

AD환자는 병이 진행되면서 모든 기억 분야에 이상이 나타나지만 초기에는 단기 기억, 명시 기억 그리고 삽화 기억에 영향을 받고[73,74] 장기 기억, 암묵 기억, 의미 기억은 비교적 후기까지 유지된다[75].

단기 기억은 즉각적인 자극에 대하여 계속적으로 유지될 수 있는 제한된 용량의 기억이며, 장기 기억은 단기 기억에 비해 상대적으로 길고 영속적인 기억형태로 흔히 우리가 가지고 있는 과거 경험에 대한 기억이나 다양한 지식들을 말하고, 명시 기억은 경험한 사실에 대한 의식적인 기억을 말하며, 암묵 기억은 도구를 사용한다든지 운동 기술을 배운다든지 하는 비의식적인 기억을 말하고, 삽화 기억은 최근 또는 오래 전에 일어난 일이나 사건에 대한 기억이며, 의미 기억은 사물 단어 사건 개념 등에 대한 의미에 대한 기억으로 언어 기능과도 밀접하게 연관되는데 특정한 사물을 인지하거나 듣고 읽는 것에 대한 의미를 알고 그 개념과 연관성을 만들어 내는 기억이다[72,76,77].

AD 초기에는 일상 생활에서의 언어 기능은 비교적 보존되는데, 유창하게 말하고 문법적인 기능과 타인의 언어 이해능력은 아주 복잡한 문장이 아니면 정상으로 유지되지만 적절한 단어 선택이 힘들어져서 일반적인 대화를 할 때 정확한 낱말을 사용하지 못하고 이것 저것이라고 표현하거나 우물쭈물 하고 질환이 진행하면서 착어증(paraphasia)이 심해지고 타인의 언어 이해 능력도 장애가 생기기 시작하며 신문이나 잡지의 내용을 읽고 파악하는 것도 어려워진다. 말기에는 말의 유창성이 떨어지고 내용 파악이 안되며, 한가지 단어만 계속 반복하거나(perseveration), 반향언어증(echolalia)이 나타나고, 결국에는 전혀 말을 하지 않고 의미 없는 소리만 반복하는 전실어증(global aphasia)으로 진행한다[62,72].

실행 능력(executive function)은 초기부터 떨어져서 일상사에 무관심(apathy)하고 융통성이 없어지며, 업무 능력이 떨어지고 사회적 활동이 원활하지 못하게 되는 현상이 나타나고, 초기보다 중기이후에 뚜렷하게 시공 인지(visuospatial cognition)의 장애, 구조적 실행증(constructional apraxia), 운동 실행증(ideomotor apraxia), 개념적 실행증(ideational apraxia), 착의 실행증(dressing apraxia) 등의 실행증(apraxia)과 자세인식불능증(autopagnosia), 동시실인증(simultagnosia), 양측성 입체감각실인증(bilateral stereognosia), 손가락 인식불능증(finger agnosia) 등의 실인증(agnosia)이 나타난다[62,72].

AD의 정서 장애와 행동장애는 경우에 따라서는 질환의 첫 증상으로 나타나기도 하며, 특히 중기 이후에 나타나서 환자뿐만 아니라 보호자에게도 견디기 힘든 원인이 된다. 인지 장애가 질환의 경과에 따라 영역이 넓어지고 심해지는 것에 비해, 정서 및 행동 장애는 일반적으로 비교적 빈도가 낮고 병의 경과와 반드시 일치하지는 않는다[62,71,72].

우울증은 초기에 동반되어 환자가 슬퍼하고 눈물이 많아지며 흥미 저하, 수면 장애, 체중 감소 등의 증상을 보이기도 하고[62,71], 망상은 모든 시기에 나타날 수 있으며[75] 질환의 진행이 빠른 경우 잘 나타나는데[78] 기억력의 감퇴나 자신감의 상실을 보상하려는 노력의 결과로 나타날 수도 있고, 환각은 심한 치매에서 시각적, 청각적인 환각이 흔하며 후각과 촉각에 대한 환각은 드물고[79] 환자의 45%에서 불면증을 보인다.[80]

인격장애는 대부분의 AD환자에게서 초기부터

나타나 시간이 지날수록 심해져서 무관심하고 수동적이며, 자기 중심적이고 무례하며, 자신을 억제하지 못하고 충동적이며 공격적인 성격으로 변화해 간다[72].

AD 환자의 운동 기능장애는 초기에는 뚜렷하게 나타나지 않고 신경학적 장애들도 중기까지는 잘 생기지 않으나 후기에 들어서면 파킨슨양 자세, 경직이나 불안정한 자세와 같은 신경학적 증상이나 징후들이 보인다. 그러나 수지진전은 드물고 최종적으로 함구증, 근육강직, 수지굴곡증 등의 자세로 몸져눕게 되는 데 이 상태에서 연하곤란으로 인한 기도 폐쇄나 체중 감소, 폐렴, 비뇨생식기계 감염, 욕창 등으로 사망하며 증상 발현 후 사망까지의 평균기간은 8-10년이며, 2년에서 15년의 범위를 지닌다[62,67,71].

현재 AD를 진단하는데 가장 많이 사용되는 진단 기준은 DSM-Ⅳ24), ICD-10[23] 그리고 NINCDS-ADRDA(National Institute of Neurological and Communitive Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Associatin)[22]의 기준으로, 공통적으로 채택하는 항목들은 다음과 같다. 첫째, 기억장애를 주 증상으로 나타내며, 기억 이외의 인지기능 영역에서 적어도 한 가지 이상 손상이 되는 치매 증상을 나타내어야 한다. 둘째, 치매를 초래할 수 있는 다른 원인 질환들이 배제될 수 있어야 한다. 셋째, 비록 섬망과 치매가 같이 나타날 경우는 있겠지만, 인지기능의 감퇴가 섬망 때문만은 아니어야 한다. 넷째, 발병양상이 서서히 시작되어서 임상경과가 서서히 진행되어야 한다.

임상치매척도(Clinical Dementia Rating; CDR)는 Hughes[26]가 치매도 아니고 정상노인에 비해 신경인지기능 이상 특히 기억력 장애를 주로 호소하나 이로 인한 일상 생활 수행이 심각하게 저해되지 않는 치매의심군(questionable dementia)의 진단적 평가도구로 개발한 것으로, 기억력(Memory), 지남력(Orientation), 판단력과 문제해결 능력(Judgment and problem solving), 지역사회활동 능력(Community affairs), 가정과 취미(Home and hobbies) 및 개인신상 관리 능력(Personal care)의 6가지 영역에 대한 평가이다. 각 영역에 대하여 심한 정도에 따라 0점에서 0.5, 1, 2, 3점으로 분류하고 종합적인 CDR 점수는 특히 기억력 영역에 가중을 두어 종합척도 점수를 결정하는데 0은 정상, 0.5는 치매의심, 1은 경도치매, 2는 중등도 치매, 3은 고도치매로 진단 평가한다.

대개의 경우 SPECT 및 PET에서 양측 측두두정엽의 뇌혈류량 감소와 당 대사의 감소가 나타나고 증상악화에 따른 혈류량 감소가 관찰되고[25,81-83], CT나 MRI에서 뇌위축이 나타나고[25,84], 정상적인 노화에서 보다 심한 피질구 확장과 확대된 뇌실이 보이게 되며[25,85,86], EEG의 검사 상 전반적으로 알파파와 베타파가 감소하며 쎄타파와 델타파는 증가하는 것으로 알려져 있다[87]. 또한 현미경 검사에서는 대개 노인반, 신경매듭섬유, 과립공포성 퇴행, 신경원 손실, 성상교세포성 신경교종, 그리고 아밀로이드혈관 등을 포함하는 조직병리학적 변화가 나타난다[88,89].

신경심리검사는 AD나 다른 인지기능장애를 진단하거나 평가하는데 중요한 도구로 그중 간이정신상태검사(MMSE : Mini-Mental State Examination)[45]는 비교적 단시간 내에 인지기능을 개략적으로 평가할 수 있는 대표적인 인지기능 선별검사 도구이다. MMSE는 임상적으로는 인지기능 손상을 확인하고 손상의 진행경과를 추적하거나 치료 반응을 평가하기 위해, 연구목적으로는 약물 임상시험의 효과 판정 또는 치매 역학 연구의 환자 일차선별 등에서 광범위하게 이용되어 왔다[43]. MMSE-K는 한국 노인들에게 이용될수 있도록 한국어로 번안하고 수정하여 개발된 것으로, 시간 및 장소에 대한 지남력(각 5점), 기억 등록(3점), 주의력 및 계산 능력(5점), 기억회상(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 30점의 점수로 평가 되고, 총점이 25점 이상을 확정적 정상, 21점에서 24점 사이를 치매의심, 20점 이하를 확정적 치매로 구분한다[90].

DRS는 치매를 평가하기 위해서 고안된 신경심리검사로[46] 검사 수행 시간이 짧고, 채점이 간

편하며, 난이도가 낮은 문항들로 구성되어 있다. 또 전반적인 인지기능들을 측정할 수 있는 종합적인 평가검사로 대뇌피질의 손상이 있는 사람들 특히 퇴행성 장애인 DAT에 민감한 것으로 알려지고 있으며[71,91,92] 임상과 연구에서 널리 사용되고 있다[67,93,94].

K-DRS는 DRS를 한국 언어와 문화에 맞게 번안하여 표준화한 것으로, 치매환자들에게 손상될 수 있는 인지기능들을 검사하기 위하여 주의력, 관리기능, 구성, 개념화, 기억 등의 5개 소검사로 구성되어 있으며, 각 소검사의 점수들과 총점으로 인지기능 쇠퇴여부를 계량적으로 평가한다. 총점은 144점으로 각각의 소검사 중, 주의력은 모두 8개의 과제로 구성되어 있으며, 총점은 37점으로 과제들은 청각이나 시각적으로 또는 언어나 비언어적으로 제시되는데, 숫자 외우기, 두 개의 연속된 지시, 단일 지시, 그리고 모방에 관련된 것들로 뇌의 전반적인 손상 정도를 살피기 위한 목적으로 구성되었다. 관리기능은 11개의 과제로 구성되어 있으며 37점을 차지하고 과제들은 복잡한 언어 유창성, 단순한 언어 유창성, 자음 보속성, 모음 보속성, 2가지의 양손 교대 동작, 번갈아 두드리기, 그리고 4가지의 그리기에 관한 것으로 대뇌의 전전두엽의 손상여부를 유추할 수 있다. 시지각기능과 손 운동 반응을 필요로 하는 구성 소검사 과제들은 6개의 도형을 그리는 것으로 총점의 6점에 해당된다. 기본적인 목적은 우뇌의 두정엽의 운동 영역 및 그 피질하 구조의 이상을 살피는 데 있다. 개념화는 동질성과 이질성, 유사성, 점화 이론 추론, 상이성, 유사성, 2가지의 언어적 회상 등 6개의 과제로 구성되어 있으며, 총점에서 37점을 차지한다. 고등 인지기능을 살피는 과제이므로 개념화의 능력 감퇴는 대뇌의 전전두엽은 물론 다른 대뇌 영역의 결함을 추론케 한다. 기억은 지남력, 간섭된 셈, 언어적 회상, 언어적 재인, 시지각, 시각적 기억 등 5개의 과제로 구성되어 있고, 총점에서 25점을 차지하며 대뇌의 내측 측두엽의 해마, 그 인접 부위 그리고 전두엽 체계의 활성화의 손상을 유추할 수 있는 소검사에 해당된다[30,31].

뇌파와 동일한 방법으로 측정되는 ERP는 자발적으로 일어나는 전기적 활동인 뇌파와는 달리, 자극 혹은 사상(event)의 제시와 관련되어 일정 시간 동안 나타나는 뇌의 전기적인 활동으로, 제시된 자극이나 사상에 대한 반응으로 나타나는 전기적 활동을 의미한다. ERP를 측정하기 위해서는 피험자가 항상 깨어 있고, 제시되는 자극이나 사상에 주의를 주어야만 한다. 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 있다[32,95,96].

ERP는 내인성 전위(endogenous potentials)라고도 불리어 지는데 자극의 유형이나 물리적인 속성의 영향은 거의 받지 않는 반면에 피험자의 심리적 상태에는 크게 영향을 받기 때문이다. 즉 피험자의 주의, 동기, 기대, 이전의 학습 경험 등에 따라서 ERP는 피험자와 자극 및 사상간의 상호작용의 결과로서 나타나는 것으로 믿어진다[95].

ERP는 여러 개의 부적(negative) 혹은 정적(positive) 정점들로 구성되며 각각의 정점은 서로 다른 심리적 과정을 반영하는 것으로 알려져 있다. 정점은 나타나는 잠재시간(latency)과 극(polarity)에 따라서 이름이 붙여지는데, 예를 들면 자극 제시 후 대략 100msec 전후에 나타나는 부적 정점을 N100이라고 하고 300msec 전후에 나타나는 정적 정점을 P300이라고 한다. 여러 정점들 중에서 인지과정과 연관되어 가장 활발하게 연구된 것은 P300이다[32].

P300은 제시확률이 낮은 자극에서, 그 자극이 피험자의 과제와 관련이 있을 때, 그리고 피험자가 그 자극에 주의를 줄 때에만 나타난다[96]. P300의 구성성분은 한 자극이 다른 자극과 차이를 보일 때마다 생길 수 있으며 P300의 측정은 주로 'oddball paradigm'을 통해 이루어진다. Oddball paradigm에서는 적어도 두 종류의 자극들이 사용되며, 이 중에서 제시확률이 높은 자극을 표준자극(standard stimulus)이라 하고, 제시확률이 낮은 자극을 목표자극(target stimulus)이라 한다[9]. 피험자의 과제는 목표자극이 전체 시행 중에서 몇 번 제시되었는가를 세는 것으로 이

경우 피험자들은 드문드문 제시하는 자극이나 목표자극에 민감하게 반응하는 반면, 자주 제시되는 자극이나 표준자극에는 민감하게 반응하지 않게 된다. 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 이용되어왔다[97].

ERP P300은 특정 맥락에서 작업 기억의 유지가 필요할 때 일어나는 뇌 활동의 지표로 여겨져 왔으며[98], Donchin[99]은 P300을 유발하는 다양한 인지적 활동이 가지고 있는 공통적인 기능이 "정보 처리"라고 주장하였고 그의 맥락 최신화 가설(context updating hypothesis)에 의하면 새로 유입된 자극이 피험자가 작업 기억 안에 가지고 있는 환경 맥락에 대한 모델과 맞지 않으면 자신이 가지고 있는 환경 모델을 최신화(update)시켜야 하며 P300은 이 최신화 과정의 결과로 나타나며 P300의 잠재기는 이러한 과정이 처리되는데 걸린 시간, 즉 자극 평가 시간(stimulus evaluation time)을 나타낸다고 한다. 그리고 P300의 진폭은 작업기억과 관련된 뇌활동의 지표로 여겨져 왔고 주어진 과제에 관여하는 주의 자원의 양과 비례한다고 알려져 있다[98]. 신경심리검사들이 P300 잠재기와 부적 상관을 가지고 있는데 이것은 피험자가 주의 할당 능력을 비롯한 인지기능이 떨어질수록 P300의 잠재기가 증가한다는 것을 나타낸다. 그러므로 DAT와 같이 주의기능 및 인지기능의 결함을 나타내는 질환에 있어서는 인지기능과 정보처리기능의 감퇴와 더불어 P300의 잠재기는 증가할 뿐 만 아니라[100] 잠재기는 비록 요소의 크기(진폭)가 뇌손상 정도와 직접적으로 관계가 없더라도 치매정도가 심해짐에 따라 체계적으로 증가한다[101].

현재 AD의 치료는 신경전달물질의 변화를 교정함으로서 증상을 호전시키거나 병의 진행을 막아보려는 연구가 있어 왔으며, 현재도 진행 중에 있으나 아직 그 결과는 불확실하고 만족스럽지 못한 실정이다[6,7,102]. 대증치료로서 향정신성약물은 치매환자의 불안, 충동성, 과운동성, 우울 및 망상적 사고에 도움이 되며[3,61,103-105] 약물치료 이외에 정신과적 관리하에 행동 지향적인 치료, 자극 지향적인 치료, 감정 지향적인 치료, 그리고 인지 지향적인 치료 및 재활치료 등의 의학적 치료는 물론 지속적인 간호, 가족 치료와 아울러 국가가 사회 복지 차원에서의 개입이 필요하며 국가가 책임지는 모델이 개발되어야 한다[88,102].

內經106)에는 癡呆에 대한 기록은 없으나, 유사한 症狀으로 [素問·脈要精微論· 擧痛論·四時刺逆縱論·陰陽類論]에 "言而微 終日乃復言" "神無所歸 慮無所定", "人善忘", "罵詈忘行 癲疾爲狂" 등의 기록이 있으며 그 原因으로 奪氣, 驚, 經脈과 肌肉에 刺針, 精液少으로 보았고, [靈樞·天年篇·海論篇]에 "善憂悲 好臥 魄離 言善誤 神氣皆去 形骸獨居而終", "目無所見 懈怠安臥" 등의 기록과 原因으로 老衰와 髓海不足의 기록이 있다.

癡呆라는 病名은 張景岳의 [景岳全書·雜病謨][12]에서 처음 언급되었고, 이후 痴呆를 呆病, 健忘, 癲狂을 근거로 하여 변증시치를 하고 있다[9-11]. 먼저 呆病에 관하여 살펴보면 病因과 病理에 대해, 明代 張景岳은 [景岳全書·雜病謨]의 癲狂痴獃에서 呆病의 병인으로 "呆病證 凡平素無痰而或以鬱結 或而不遂 或而思慮 或而疑貳 惑而驚恐漸癡獃"라 하여 情緖상의 문제로 보았고, 병리로 "脈必惑弦惑數 惑大惑小 變易不常 此其逆氣在心 惑肝膽二經氣有不淸而然"라 하여 逆氣가 心에 있거나 肝膽二經의 氣不淸이 呆病을 일으키는 것으로 보았다. 淸代 陳士鐸의 [石室秘錄][107]에서는 "此等症雖有祟凭之 實亦胸腹之中 無非痰氣 故治呆無奇法 治痰卽治呆也"라 하여 胸中의 痰과, "呆病內鬱抑不舒 憤怒而成者有之 羞恚而成者有之"라 하여 정서의 불과급을 呆病의 원인으로 보았다. 또한 錢鏡湖의 [辨證奇聞][108]에서는 "呆病之成 必有其因 大略其始也 起於肝氣之鬱 其終也 由於胃氣之衰 肝鬱卽木剋土 而痰不能化 胃衰卽土制水而痰不能消 於是痰積於胸中 盤據於心外 使神明不淸 而成呆病矣 治法開鬱逐痰 健胃通氣 卽心志光明 呆病盡散也 方用洗心湯"이라 하여 肝氣의 鬱滯와 胃氣의 衰退가 원인이 되어 胸中의 痰이 積滯되는 병리를 언급하고, 또 "呆病成於鬱 鬱病必傷肝木 肝木火焚以傷心 則木爲心火所剋 肝中之血

盡燥 而木爲枯焦之木矣"라 하여 鬱症에서 呆病이 형성될 수 있음을 언급하였으며 "一時而成呆病者 … 誰知是起居失節 胃氣傷而痰迷之乎 … 則火且害土而成痰 痰成而復傷其胃土 則火且迷心 輕則成呆 而重則發闕矣"라 하여 환경의 악영향으로 痰이 생겨 呆病에 이르는 병리를 설명하였다.

呆病의 症狀에 대하여는, 張景岳은 "言辭顚倒擧動不經 惑多汗惑善愁 其證則天奇萬怪 無所不至"라 하여 인격의 변화 및 행동 이상에 대하여 언급을 하고 있으나 다만 기억장애에 대한 구체적인 언급은 없다. 陳士鐸은 症狀에 관하여 "呆病如痴 而默默不言也 如飢而悠悠如失也 意慾癲而不能 心欲狂而不敢 有時睡數日不醒 有時坐數日不眠 有時將己身衣服密密縫完 有時將他人物件深深將俺如人言卽無語而神游 背人言卽低聲而泣訴 與之食卽厭薄而不吞 不與食卽吞炭而若快……"이라 하여 치매 증상과 유사한 표현을 하였다. 錢鏡湖는 "人有終日不言不語 不飮不食 忽笑忽歌 忽愁忽哭 與之美饌卽不受 與之糞穢卽無辭 與之衣不服 與之草木枝葉卽反喜 因而爲此呆病 不必治也"라 하여 病前과 다른 성격과 인격의 변화에 대한 서술이 있고 "終日閉戶獨居 口中喃喃 多不可解 將自己衣服用鍼線密縫 與之飮食 時而用 時而不用 嘗有數日枵腹 而不呼飢餓者 見炭最善 食之如爽口之物 人皆棄之"라 하여 외부환경과의 소외, 언어곤란, 식사상태의 변화 등을 언급하였다.

呆病의 治法에 대하여는, 張景岳은 治法으로는 "但察其形體强壯 飮食不減 別無虛晩等證 則審宜服蠻煎治之 最穩最妙 然此證有可愈者 然不可愈者亦在乎胃氣元氣之强弱 待時而復 非可急也 凡此諸證 若以大驚悴恐一時偶傷心膽 而致失神昏亂者 此當以速扶正氣爲主 宜七福飮 惑大補元煎主之"라 하여 胃氣, 元氣의 强弱으로 可治와 不治로 나눌 수 있으며 大驚으로 인한 경우에는 신속히 元氣를 회복하여야 한다 하였고 그 치방으로 服蠻煎, 七福飮, 大補元煎을 제시하였다. 陳士鐸은 治法에 관하여는, "無非痰氣 故治呆無奇法 治痰卽治呆也 呆其最深 若以尋常二陳湯治之 安得效 方用逐呆仙丹"이라 하여 治痰의 중요성을 강조하였다. 錢鏡湖는 治法으로 開氣鬱結, 逐其痰, 健其胃의 방법으로 通氣시키는 洗心湯을 제시하였고, "一時成 呆者 乃痰迷于心脘之下 尙未直入于心包之中也 … 治法宜生其胃氣 而佐之消痰之品 卽痰迷可以再開 不必竟治其呆也"라고 하여 일시적으로 呆病이 나타난 경우에 生胃氣, 而佐之消痰의 치법으로 啓心救胃湯을 사용할 것을 제시하였다. 淸代 王淸任의 [醫林改錯][109]에서는 "靈機記性不在心在腦"라하여 精神思惟活動이 腦에 의해 이루어짐을 인식하였고 "小兒無記性者 腦髓未滿 高年無記性者 腦髓漸空"이라 하여 小兒先天不足이나 老年虛衰로 인해 腦髓가 空虛하게 되면 呆病에 걸릴 수 있음을 보다 자세하게 설명하였다.

이상의 문헌을 종합하면, 감정적 원인으로 인해 痰이 생겨 나타난 心 및 肝膽의 臟腑生理의 이상과 小兒先天不足이나 老年虛衰로 인한 腦髓의 空虛가 呆病의 유발요인으로 보았으며, 여기에 胃氣 元氣의 强弱이 病의 進退을 결정하는 것으로 보았고, 症狀은 言語顚到, 擧動不經, 默默不言, 終日閉戶獨居, 如飢而悠悠如失, 不飮不食, 有時睡數日不醒 有時坐數日不眠, 忽笑忽歌 忽愁忽哭 등으로 우울, 수면, 언어 및 부적절한 정동 등 정신병적 행동장애를 나타내며 치법으로는 去痰, 補心脾, 開鬱逐水, 健胃通氣 등을 소개하고 있다.

痴呆에 대한 類似證候로써 健忘에 대하여 살펴보면, 宋代 趙佶은 [聖濟總錄·心健忘][110]에서 "健忘之病 本於心虛 血氣衰少 精神昏憒 故志動亂而多忘也 蓋心者 君主之官 神明出焉 苟爲怵惕思慮所傷 惑愁憂過損 驚懼失志 皆致是疾 故曰愁憂思慮則傷心 心傷則善忘"이라 하여 원인을 心虛와 七情의 過極으로 보았고, 정신이 혼미하여 잘 잊어버리는 증상을 언급하였는데 이는 기억장애와 혼동을 보이는 치매와 유사하다 하겠다. 宋代 嚴用和는 [濟生方][111]에서 "夫健忘者 常常意忘是也 蓋脾主意與思 心亦主思 思慮過度 意思不淸 神宮不職 使人健忘 …"라 하여 健忘의 정의와 원인에 관하여 논하였다. 元代 朱震亨은 [金匱鉤玄][112]에서 "健忘者 爲事有時無終 言談不知首尾 此以爲病之名 非此生成之憂頑 不知世事者"라 하여 행동에 시작과 끝이 애매하고 언동의 수미를 조리있게 하지 못하는 증상을 언급하여 치매에 가까운 접근을 하였다. 明代 李中梓는 [醫宗必讀][113]에서 "按內經健忘之原 俱責之心腎不交 心不下交于腎濁火亂其神明 腎不上交于心 精氣因而不用 火居上則因而爲痰 水居下則因而生燥 擾擾紜紜 昏而不

寧…"이라하여 心腎不交를 주된 병리로 보았다. 明代 王肯堂의 [證治準繩][114]에서는 "得氣之淸 則心之知覺者明 得氣之濁 則心之知覺者昏 … 心之昏者 精神氣短 … 不能追憶其事矣"라고 하여 원인을 淸氣와 濁氣의 不同과 그로 인한 心氣의 明昏에서 찾았다. 明代 龔廷賢의 [壽世保元][115]에서는 "此有思慮過度 傷心則血耗散 神不守舍 傷脾則胃氣衰憊 而疾有深 二者皆主人事 則卒然而忘也"라 하여 思慮過度로 인한 傷心과 傷脾가 健忘의 원인이라 하였다. 淸代 錢鏡湖의 [辨證奇聞][108]에서는 "人有年老而健忘者 近事多不能記憶 誰人述其前事 猶若茫然 此眞健忘之極也 … 誰知是腎水之竭乎 … 必須補心而兼補腎 使腎經不乾 自然上通於心而生液 …"이라 하여 최근의 일을 잘 잊어버리는 것이 眞健忘이라 하였고 老年健忘은 腎水不足으로 인한 心血不足이 원인이므로 補心兼補腎을 해야 한다 하였다.

이상을 종합하면 健忘은 思慮過度, 心腎不交, 心虛, 痰이 원인으로, 常常喜忘 所過之事轉盼遺忘, 事有始無終, 言談不知首尾 등의 증상을 유발한다 하였으니 이는 기억장애가 주증이며 치료에 있어서는 養血理脾, 氣血大補, 心腎交通의 治法을 제시하였다. 健忘이 비록 인지기능의 저하 없이 증상이 나타나므로 치매와 같다고 말할 수는 없으나 치매의 임상증상이 기억장애를 주증으로 한다는 점에서 健忘과 치매와의 상관성을 유추해 낼 수 있다.

痴呆에 대한 類似證候로써 癲狂에 대하여, [難經][116]에서는 "狂疾之始發 少臥而不飢 自高賢也 自辨智也 自倨貴也 妄笑好歌樂 忘行不休是也 癲疾始發 意不樂 僵仆直視"라 하여 癲狂을 비교적 명확히 감별하였고 陰證에 속하는 癲의 증상이 痴呆의 증상에 가깝다고 볼 수 있는 근거를 제시하였다. 唐代 孫思邈은 [備急千金要方][117]에서는 "惑有默默而不聲 惑復言而多言 惑歌惑哭 惑吟惑笑 惑眠坐溝梁 噉食糞穢 惑裸形體 惑晝夜遊走 惑嗔罵無度 惑蜚虫精靈 手亂目急 如斯種類癲狂之人"이라 하여 정동의 부적절한 상태를 표현하였다. 元代 朱震亨은 [丹溪心法][118]에서 "癲屬陰狂屬陽 癲多喜而狂多怒 大率多因痰結於心胸間 治當鎭心開痰 … 蓋爲世所謂重陰者癲 重陽者狂是也 大概是熱"이라 하여, 痰結于心胸를 원인으로 보았고, "鎭心神하고 開痰結" 위주로 치료해야 한다는 설은 淸代에 나타난 呆病의 치료 원칙에 비교적 근접해 있다. 明代 王肯堂의 [證治準繩][114]에서는 "癲者惑狂惑愚 惑歌惑笑 惑悲惑泣 如醉如癡 言語有頭無尾 穢潔不知"라 하여 癲의 증상으로 감정과 행동의 부적절함, 사고 진행의 장애 등을 표현하였다. 明代 李梴은 [醫學入門][119]에서 "癲者異常也 平日能言 癲則沈默 平日不言 癲則呻吟 甚則僵仆直視 心常不樂 此陰虛血少 心火不寧"이라 하여 평소와 다른 인격의 변화를 서술하였다. 淸代 程國彭의 [醫學心悟][120]를 보면 "癲者痴呆之狀"이라 하여 陰的인 癲이 狂과 구분됨을 서술하였고, "惑笑惑泣 如醉如夢 言語無序 穢潔不知"로 癲의 症狀을 呆病와 연결하였으니 이 때에 이르러 呆病의 증상과 癲의 증상이 명확히 연결되어지고 있다. 病理와 治法에 관하여서는 "此志願太高而不遂所欲者多得之 安神定志丸主之"라 하였다.

이상을 종합하면 癲狂의 범주 중 癲證의 주요 증상은 平日能言 癲則沈默 平日不言 癲則呻吟 甚則僵仆直視 心常不樂 등으로 주로 정신장애 중 저하된 행동, 우울, 사고진행의 장애로 요약할 수 있고 치매의 증상 중 이상행동 양상과 유사하다 하겠다.

현대 중의학에서는 치매에 대하여 陳[121]은 年老以後 氣血虧損, 心神失養, 惑肝腎不足, 腦髓不充 등을 주요 병인병기로 보았고, 또 陳[13]도 稟賦不足, 肝腎虧虛, 情志所傷, 痰濁阻竅, 瘀阻腦臟으로 분류하고 있다. 黃[122]은 병인병기를 각각 稟賦不足, 痰濁瘀阻, 肝腎不足으로 분류하였는데 특히 "年老人病痴呆者 當有久病血虧氣藥 心神失養 惑肝腎不足 腦髓不充而成也"라 하여 肝腎不足을 老年痴呆의 주요한 원인으로 보았다. 張[123]은 腦髓不足(稟賦不足), 痰濕閉阻(脾虛痰濕), 氣血瘀滯(血瘀氣滯), 氣鬱血弱, 肝腎虧虛 (感脾腎陽虛 ) 등으로 辨證論治 하였고, 閔[124]은 痴呆의 病症類型을 虛實로 분류하였는데 實證에는 濕痰症, 肝脾不和症이 虛證에는 肝腎陰虛症, 精氣不足症 등으로 기술하였고, 郭[125]은 年老氣衰, 久病, 惑은 內風卒中, 外傷頭腦, 惑은 邪毒內竄 등으로 腦絡이 痰瘀로 凝結되면 善忘, 痴呆 등의 증상을 발한다고 하였다.

치료에 있어서 노인성 치매의 경우에는 實證과

虛證으로 변증시치하여, 實證은 痰迷心竅 瘀血內阻 등이 原因으로 豁痰開竅 化濁醒神 活血化瘀通竅 등의 치법을 활용하고 虛證은 肝腎陰虛 心脾兩虛 腎精虧虛 脾腎陽虛 등이 原因으로 補益肝腎滋陰養血 健脾養心 益氣補血 補益腎精 塡精生髓溫補脾腎 등의 治法을 活用하고 있다[13-19]. 하지만 국내에서는 기존의 증치의학 뿐 아니라 사상의학적 치료도 응용되고 있다[20,21].

국내 한의학의 치매연구를 보면, 益精地黃湯[126], 補益淸腦湯[127], 加減固本丸[37], 天王補心丹[36], 日黃連34), 巴戟天[128], 香附子[35]가 PC-12 cell에서 AchE, NOsⅡmRNA, APP, PS-1 PS-2의 발현과 AchE의 활성을 억제하고, scopolamine으로 유도된 기억력 감퇴 백서의 혈청 glucose 증가, uric acid의 감소, AcheE 활성도 감소 및 Morris water maze에서 기억력 개선 효과가 있음이 보고 되었고, 채[129]는 山査肉이 PC-12 cell 에서 AchE, IL-1β, IL-6, APP, GFAP mRNA 의 발현과 AChE의 활성을 억제하고, CT105로 유도된 Alzheimer's Disease 병태 모델 흰쥐의 기억력을 개선하고 Micoglial cell에서 IL-1β, TNF-α의 발현과 ROS, NO의 생산을 억제하였으며 뇌조직의 허혈상태를 개선하고 허혈로 인한 뇌조직 손상을 억제하는 효과가 있음을 보고하였고, 박[130]은 신생 흰쥐의 뇌 성상세포와 소교세포를 분리 배양한 후 substance P(SP)와 Lipopolisaccharide (LPS)에 의한 TNF-α의 분비량을 측정한 후 뇌 성상세포에서 星香正氣散加蒲公英에 의한 SP와 LPS 유도성 TNF-α와 IL-1의 억제효과 및 Aβ와 IL-1β 유도성 TNF-α와 IL-1의 억제효과를 보고하였으며, 강[131]은 孔子大聖智枕中方 의 물추출물이 수동회피시험에서 기억증진효과가 있으며 acegylcholine esterase억제효과가 있음을 보고하였다.

한편, 調胃升淸湯 에 대하여는 동물실험에서 우[38]는 방사형미로 학습에 있어 흰쥐의 학습과 기억에 대한 증진 효과를 보고하였고, 이[39]는 AD 모델 흰쥐에게 학습과 기억을 증진시키는 효과가 있음을 보고하였으며, 임상실험에서는 조[41]와 김[40]이 초기 DAT환자에게 6개월과 9개월간 調胃升淸湯을 투여하고 치료전과 치료후에 K-DRS, ERP를 측정한 연구에서 調胃升淸湯 의 유효성이 입증하였다.

調胃升淸湯 의 동물실험 및 임상실험을 통한 DAT에 대한 유효성을 바탕으로 다음의 과정[42]을 거쳐 健腦湯을 제조하였다.

調胃升淸湯 의 치매개선 효과를 지지하는 활성을 조사하기 위해서 調胃升淸湯을 구성하는 10가지 단미제 추출물을 대상으로 산화적 스트레스(oxidative stress)에 대한 신경세포보호 효과, 신경줄기세포의 분화 및 세포생존에 대한 보호 효과를 스크리닝하였다.

산화적 스트레스에 대한 실험을 한 이유는, amyloid precursor protein으로부터 생성되는 Aβ 42의 침착에 의한 cytotoxic effect는 알츠하이머병에서 나타나는 신경세포 소실의 주요 원인으로 추정되고 있으며, Aβ42 침착의 cytotoxic effect는 주로 산화적 스트레스에 의해 매개되기 때문이다. 또한 산화적 스트레스는 치매의 주요 발병인자 가운데 하나로 관심을 끌고 있으며, 산화적 스트레스에 의해 생성되는 활성산소종 (reactive oxygen species) 및 유리 라디칼(free radical metabolites)은 세포의 여러 구성성분들에 영향을 미쳐, 지질 및 단백질, 당류 또는 DNA에 구조변화나 산화를 일으킨다.

4-Hydroxyl-2-noneral(HNE)등의 지질 과산화 산물들은 세포의 죽음 또는 손상을 초래하며 독성 매개체로 알려져 있다. 또한 이 물질들은 노화, 치매 등의 환자들로부터 임상적으로 검출된다[132].

실험의 과정은 신경세포인 SH-SY5Y 세포에 각각 調胃升淸湯을 구성하는 단미제들의 water extract 추출물을 40 μg/ml 농도로 5시간 처리한 후 H2O2를 150 μM농도로 30분간 처리한 후 세포의 생존률을 검사하였고, PC12 세포에 같은 단미제 추출물을 같은 시간 처리한후 HNE를 100 μM 농도로 24시간 처리한후 세포의 생존률을 검사하였다. 이 두가지 실험결과 단미 추출물 중 遠志 만이 각각 10%, 20%의 생존율증가를 보였다.

성인의 뇌에도 신경줄기세포가 존재하여 손상된 신경세포를 대체하는 것으로 밝혀졌다. 예를 들어 해마의 dentage gyrus (DG) 부위의 subgranular zone과 rostral subventricular zone

(CA1) 부위에 존재하는 신경줄기세포는 focal cerebral ischemia에 의해 손상을 가하면 그 증식 및 분화가 크게 증가한다[133]. 따라서 調胃升淸湯의 치매 개선효과는 신경줄기세포의 증식 및 분화 촉진에 의해서도 나타날 수 있는 가능성을 조사하기 위해 신경줄기세포주인 HiB5 세포의 증식 및 분화에 대한 단미제 추출물의 효과를 조사하였다[134].

in vitro 배양 상태에서 신경 줄기세포는 분화과정에서 다량의 apoptotic cell death를 유발하는데 이러한 cell death로부터 신경세포를 보호하고 분화과정을 촉진하는 신경세포 보호활성물질을 탐색하기위해, 신경줄기세포주인 HiB5를 대상으로 증식조건인 growth medium, 33℃에서 분화조건인 N2 medium, 39℃에서 72시간 배양하였고, 분화 유도 후 24시간에 약물농도 40 ㎍/ml으로 약물처리하고 세포생존율과 분화정도를 측정하였다. 그 결과 遠志의 경우 세포생존율이 5% 증가하였고, 분화정도를 4배 증가시켰다.

이상의 실험에서, 遠志 추출물에서 산화적 스트레스에 대한 보호효과는 일관되게 관찰되었으나 그 정도는 크지 않은 반면 HiB5 세포의 생존 및 분화에 대한 촉진 효과는 보다 명확하게 관찰되었다. 따라서 遠志의 주요 효능이 신경줄기세포의 증식을 증가시켜 치매 개선 효과를 나타낼 것이라는 가설을 실험동물에서 직접 검증하기로 하였다. 집쥐 중 정상 쥐와 ibotenate 손상 모델 쥐를 대상으로 遠志 watter extract를 14일간 복강주사 또는 경구 투여하고 양쪽 뇌를 분리 적출한 후 증식하는 신경줄기세포를 BrdU로 염색 측정하고, phosphate buffer saline(PBS)을 주사한 위약대조군과 비교하였다. 그 결과 정상 쥐와 ibotenate 손상 모델 쥐에서 遠志 추출물을 복강주사하거나 경구 투여하였을 경우 모두에서 해마의 rostral subventricular zone (CA1) 부위에 존재하는 신경줄기세포의 증식이 대조군에 비하여 2배 정도 증가하였다. 그러나 dentate gyrus의 subgranular zone에 존재하는 신경줄기세포의 증식에서는 큰 변화가 관찰되지 않았다. 이 결과는 遠志 추출물에 CA1 부위에 존재하는 신경줄기세포의 증식만을 특이적으로 증가시키는 효능이 존재함을 알았다.

이상의 모든 결과로 調胃升淸湯을 구성하는 단미제들 중에서 遠志를 선택하고, 遠志와는 四象醫學的으로 흔히 같이 사용하고[135], 임상에서 腦의 작용을 활발하게 하고 의식장애를 제거할 목적으로 배합하여 널리 활용되고 있으며[136], 두 종류의 효능이 서로 비슷한 약물을 함께 사용하여 상호작용을 증강하는 相須의 대표적인 혼합배합인 石菖蒲를 배합하여[137] 遠志石菖蒲를 만들었다.

遠志石菖蒲의 치매에 대한 효과를 검증하기 위한 동물실험을 다음과 같이 실행하였다.

immunotoxin 192 IgG-saporin을 내측 중격(medial septum: MS)에 주입하여 해마의 콜린성 뉴런이 손상된 192Sap-MS AD모델의 쥐에게 매일 일정한 시간에 전탕추출후 동결건조시킨 遠志石菖蒲를 생리식염수에 녹여(100mg/kg, p.o.) 3주 동안 경구 투여 또는 복강 투여(100mg/kg/day)하고 통제동물에게는 saline을 동량 투여한 후 행동검사 및 전기생리학적 검사를 실시하였다. 행동 실험과 신경활동 기록 실험이 모두 끝난 직후 실험동물의 뇌를 적출하여, 뇌 조직을 배측(dorsal)과 복측(ventral)의 해마, 내측 중격 부위에서 30㎛의 두께로 coronal 절편으로 잘랐다. ChAT(choline acetyl Transferase) 유전자 발현 연구에 가장 널리 사용되고 있는 primary sheep polyclonal ChAT antibody(Cambridge Research Biochemicals, Wilmington, DE, USA)를 사용하여 내측 중격과 해마에서 ChAT-immunoreactive 신경세포의 수를 측정하였다.

그 결과 행동실험 중 대표적인 해마-의존적 학습인 Morris water maze learning에서 遠志石菖蒲가 치매동물의 공간학습 습득 능력저하를 방지하는 유의미한 효과를 나타냈으며, 파지검사에서도 파지결함을 방지하는 효과를 나타내었고, 뇌조직 검사에서 해마 CA3부위에서 遠志石菖蒲 투여집단의 ChAT 발현의 손상정도가 유의하게 회복되었다.

이상의 동물실험에서 遠志石菖蒲의 AD에 대한 치료효과의 유효성이 입증되어, 일단 임상에서 스스로 자각하는 경도의 기억력 감퇴를 호소하는 환자들에게 사용하였다. 그러나 임상적으로 위장장애를 보이고, 동물을 이용한 독성 실험으로, SD계열의 쥐를 이용하여 遠志石菖蒲 추출물

을 체중에 따른 비율로 acute의 경우 용량을 증가하여 5일 동안, 장기효과는 4주와 8주 동안 투여 후 각기 간과 혈청을 분석하였는데, 그 결과 혈액단백질상 염증반응 계열의 단백질이 유도되고 간손상지표의 상승과 심각한 체중증가억제가 관찰되었다. 따라서, 독성을 줄이기 위하여 神麴을 첨가하고 遠志를 전통적인 한의학적 수치방법에 따라 수치하여, 遠志와 石菖蒲와 神麴을 1:1:1의 비율로 하는 健腦湯을 만들고 독성실험을 한 결과 안정성이 입증되었다. 이에 제조비용이 저렴하고 안정성이 확보됨으로서 장기 치료가 필요한 DAT환자에게 장기간 투여할수있게 되었다[42].

健腦湯은 遠志, 石菖蒲, 神麴으로 구성된 처방으로, 이중 遠志는 性은 微溫 無毒하고 味는 苦辛하며 肺, 心經에 들어가 寧心安神, 祛痰利竅, 消散癰腫의 效能으로 心神不安, 失眠多夢, 健忘驚悸, 神志恍惚, 咳痰不爽, 瘡瘍腫毒, 乳房腫痛의 증상에 응용한다. 苦泄辛散溫通의 효능이 있어 心陽을 輔助하고 心氣를 補益하며 痰濕을 祛하게하여 腎氣로 하여금 上部의 心과 交通케하여 安神益智의 효능으로 痰濕이 內阻되어 나타나는 神昏과 驚悸, 健忘, 失眠 등 症에 모두 적용하여 치료한다. 石菖蒲는 性은 溫 無毒하고 味는 苦辛하며 心, 胃經에 들어가 化濕開胃, 開竅豁痰, 醒神益智의 효능으로 脘痞不飢, 噤口下痢, 神昏癲癎, 健忘耳聾의 증상에 응용한다. 辛溫한 藥에 속하나 芳香을 이용하여 그 性이 走竄하고 능히 濕濁의 邪를 化하여 豁痰宣壅하고 開竅通閉의 효능이 있고, 淸陽의 氣를 振暢시키므로 耳目을 聰明하게 하여 醒神健腦하며, 아울러 능히 和中開胃하므로 痰濕이 蒙蔽하였다든가 淸陽의 氣가 不升 하여 나타나는 神識昏迷와 耳聾不聰, 頭目不淸, 精神遲鈍, 記憶模糊, 癲狂, 痴呆 및 濕濁이 중저하여 나타나는 脘痞不飢와 噤口下痢 등 症에 常用하는 要藥이 된다. 神麴의 性은 溫 無毒하고 味는 甘辛하며 脾, 胃經에 들어가 健脾和胃, 消食調中하는 效能으로 飮食停滯, 胸痞腹脹, 嘔吐瀉痢, 産後瘀血腹痛, 小兒腹大堅積의 증상에 응용한다. 多種의 解表藥과 麵粉이 醱酵 해서 이루어진 것으로 醱酵藥品은 健脾胃, 助消化하는 效能이 있으므로 穀食을 잘 消化시키고 또한 健脾和中하며 解表作用을 한다. 이와 같이 傷食積滯와 더불어 外感 또는 泄瀉의 증상에 적용 된다[138].

遠志와 石菖蒲의 실험적 연구로는 遠志가 利尿效果와 中樞神經抑制效果[139], 뇌 성상세포에서 TNF-α 생성 및 TNF-α mRNA의 발현을 억제하는 효과에 대한 보고가 있고[140], 石菖蒲가 국소 뇌혈류량을 농도 의존적으로 증가시킨다는 보고가 있다[141]. 특히 강[33]은 遠志와 石菖蒲를 단독 및 혼합투여하고 N2 및 CO2 가스로 무산소 부하상태를 만들었을때, 이들 약물이 유산의 생성을 억제하고 뇌세포의 sodium-potassium pump가 정지하는 것을 지연시켜 세포손상을 막아 생존시간을 연장하여 뇌손상 보호기능을 가진다는 유의성 있는 결과를 보고하였고, 이[142]는 遠志와 石菖蒲 혼합 추출물이 pCT105로 유도된 신경세포암 세포주의 세포사를 효과적으로 억제하고 신경세포를 보호한다고 보고하였다.

본 임상연구에는 健腦湯의 효능을 검토하기 위하여 약물의 효능검사에 유용하게 활용되는 검사도구인 MMSE-K, K-DRS, ERP가 사용되었다.

본연구의 결과 환자들이 약물 치료 전에 실시한 MMSE-K의 평균점수는 22.75±3.28으로 분류기준상 치매의심군에 해당하는 점수로 이는 박[143]의 연구결과로 볼때 초기 알쯔하이머 환자를 시사하여 본 연구의 환자 선정기준에 부합한다. 12개월간 健腦湯 치료를 받은후에 실시한 평균점수는 21.69±4.30으로 치료 전과 비교하여 유의미한 차이는 없었다. DAT 노인들의 인지기능 장애의 진행을 조사한 연구들[144,145]에서 MMSE 점수는 1년 동안에 평균 2.1/30 - 3.5/30점 감소했다는 보고를 볼 때 본 연구의 결과는 健腦湯이 초기 DAT의 진행을 억제하는 효과가 있음을 간접적으로 시사한다.

K-DRS의 총점의 평균은 健腦湯 투여전이 123.31±7.37이었고, 투약 12개월 후에는 122.38±10.35으로 투약 전후의 K-DRS의 평균 점수 사이에는 통계학적으로 유의미한 차이가 없었다(t=-.419 p=.681). 이는 김[40]의 調胃升淸湯을 이용한 연구의 결과에 상응하는 것으로 초기 DAT 환자에게서 健腦湯이 인지기능 감퇴 방지 효과를 간접적으로 시사하는 것이다. K-DRS의 하위 척도별 각 평균의 투약 전후 변화를 분석하면, 주의, 기억, 구성, 개념화 부분에서는 유의한 차이가

없었으며, 관리기능은 1.69점이 떨어져 유의한 차이를 보였다(t=-2.570, p=.021). 한편, 기억력 부분은 평균이 1.56점이 상승하여 유의한 변화는 아니지만(t=1.977 p=.067), 다소 상승한 경향을 관찰할 수 있었다. 기억력 척도가 다소 상승하였고 관리기능 외 다른 하위척도들은 유의한 차이가 없었다는 것은 초기 DAT환자의 인지적 특성이 기억과 주의의 손상으로 볼 때 健腦湯이 초기 DAT환자의 인지기능이 떨어지는 것을 억제하고 기억부분에 유익한 효과가 있음을 예상할 수 있다.

Polich[101]는 P300이 치매 증세가 심해지는 것에 비례하여 특정한 유형을 가지고 길어진다고 하였고 Goodin[146]은 노인성 치매 환자들을 대상으로 ERP를 측정하여 환자들의 P300이 동일 연령대의 정상인에 비해 늦게 나타난다고 보고하였다. 이런 결과들은 치매환자들의 P300이 나타나는 잠재기가 정상인에 비해 더 길다는 것을 보여주는 것으로, 치매 환자들에서 P300과 관련되는 인지적 정보처리가 느려졌음을 시사한다. 다양한 유형의 노인성 치매와 청각 ERP간의 관련성을 탐구한 한 연구에서는 연구된 모든 노인성 치매에서 P300의 진폭이 감소된다고 하였다[147]. 정보 처리 과정을 반영하는 P300의 잠재기는 연령이 증가함에 따라 진폭은 감소하고 잠재기는 증가하는 것으로 알려져 있다[148]. 또한 박[95]은 청각ERP에서 P300은 초기 DAT를 구분해 낼 수 있는 지표로 고려될 수 있다 하였다. Yan[149]은 智靈湯을 복용한 노인성 치매 환자에게서 P300의 잠재기와 파장은 짧아지고 진폭은 증가하였다 보고하였고, Gao[150]는 노년 혈관성 치매환자의 임상연구에서 四神總, 人中, 內關, 三陰交, 豊隆 등에 針 자극을, 百會, 神門, 神闕, 足三里 등에 灸자극을 가한 치료 후 P300의 잠재기가 짧아지고 진폭은 증가하였다고 보고 하였다.

본 연구에서 P300의 잠재기에서 健腦湯의 치료전의 측정과 12개월 약물 복용후의 측정에서 유의한 차이가 없는 것은, 김[40]의 연구에서 정상노인 집단의 경우 1차 측정 9개월 후 2차 측정시 P300의 잠재기가 증가한 것에 비하여 調胃升淸湯을 복용한 초기 DAT 집단이 9개월 후 P300의 잠재기가 증가하지 않았다는 결과와 같다. 본 연구에서 초기의 DAT 환자에게 있어서 P300의 잠재기가 더 이상 증가하지 않은 것은 한약물의 복용에 의해서 정보처리 효율성의 감퇴가 방지된 것으로 해석할 수 있으며 이는 健腦湯의 복용이 초기 DAT의 진행저지에 긍정적인 효과를 나타낸다는 것을 시사한다. P300의 진폭에서 유의미한 차이를 나타낸 것은 뇌에서 가용한 자원의 감소를 일부 반영하는 것이라고 할 수 있고, 健腦湯의 약물효능상의 특성일 수 있으며 추후 연구가 필요한 부분이라 생각한다.

이상의 연구 결과로 보아 健腦湯의 치료가 초기 DAT환자의 MMSE-K, K-DRS, ERP 검사에 있어서 긍정적인 효과를 나태내는 것으로 사료된다.

이번 연구는 장기간의 약물 복용 문제로 같은 기간동안 약물을 투여하지 않은 치매환자 집단인 대조군 연구가 윤리적인 면에서 불가하였기 때문에 환자집단의 약물효능을 직접적으로 검증하기 어려운 한계점이 있었다. 하지만 12개월 이라는 장기간의 임상 연구를 수행했고, 새로운 치매치료 약물의 가능성을 제시하였으며, 기존의 약보다 경제적 부담이 적어 장기치료에 사용할수있는 약물을 개발했다는데 이번 연구의 의의가 있다.

## V 結 論

단일군 사전사후 실험설계로서, 2003년 3월부터 2003년 7월까지 慶熙大學校 韓醫科大學 附屬韓方病院 神經精神科에 내원한 초기 DAT환자 중, 60세이상으로, DSM-Ⅵ, NINCDS-ADRDA의 알쯔하이머형 치매의 진단기준을 만족하고, CDR상 치매의 초기에 해당하며, 진단방사선 검사, 이학적 검사 및 면담을 통해 초기 DAT환자로 진단된 22명을 대상으로 하였다. 12개월간 健腦湯을 투여하였고 투여전과 투여후에 각각 MMSE-K, K-DRS 검사를 시행하였으며 ERP를 측정하였고, 모든 검사에 참여한 16명의 자료를 최종 분석에 사용하였다.

1. MMSE-K 검사의 健腦湯 투약전의 평균

점수와 12개월간 투여 후에 실시한 재검사 평균 점수를 t-test 한 결과 유의한 차이는 없었다. 이는 健腦湯이 AD의 진행을 억제하는 효과가 있음을 간접적으로 시사한다.

2. K-DRS 총점의 健腦湯 투약 전후의 평균 점수 사이에는 통계학적으로 유의미한 차이가 없었다. 이는 초기 DAT 환자에게서 健腦湯이 인지기능 감퇴 방지 효과를 간접적으로 시사하는 것이다.

K-DRS의 하위 척도별 각 평균의 투약 전후 변화를 분석하면, 주의, 기억, 구성, 개념화 부분에서는 유의한 차이가 없었으며, 관리기능은 1.69점이 떨어져 유의한 차이를 보였다(t=-2.570, p=.021). 한편, 기억력 부분은 평균이 1.56점이 상승하여 유의한 변화는 아니지만(t=1.977 p=.067), 다소 상승한 경향을 관찰할 수 있었다. 이는 초기 DAT환자의 인지적 특성이 기억과 주의의 손상으로 볼때 健腦湯이 초기 DAT환자의 인지기능이 떨어지는 것을 억제하고 기억부분에 유익한 효과가 있음을 알 수 있다.

3. ERP 검사에서, Fz, Cz, Pz 영역에서 잠재기를 추출하여 회기와 전극위치를 반복 요인으로 두고 반복측정 변량분석을 한 결과, 잠재기는 회기 간에 유의미한 차이가 발견되지 않았다. 이는 健腦湯이 환자집단의 인지기능 감퇴방지에 긍정적인 역할을 했다는 것을 시사하는 것이다.

진폭에 있어서 12개월 후 측정 결과 진폭이 유의미하게 감소한 것으로 나타났으나 진폭에서 유의미한 차이를 나타낸 것은 뇌에서 가용한 자원의 감소를 일부 반영하는 것이라고 할 수 있다. 본 결과는 健腦湯의 약물효능상의 특성을 고려하여 추후 연구가 필요한 부분이라 생각한다.

이러한 결과들은 健腦湯이 초기 DAT 환자들에게 있어 인지기능의 저하를 방지할 수 있는 효과가 있음을 보여 준다.

## 參 考 文 獻


1. 통계청 : 장래인구추계, 2001
2. 곽동일 : 노인성 치매, 노인정신의학 1(1):3-15, 1997
3. 정영조, 이승환 : 치매의 예방과 관리, 仁濟醫學 21(1):11-19, 2000
4. 김창윤, 우종인, 이명철 : 조기발병 알츠하이머형 치매 1례, 神經精神醫學 29(2):507-513, 1990
5. 장대일 : 치매, 경희의학 13(1):20-23, 1997
6. Selkoe DJ : Alzheimer Disease: Genes, Proteins, and Therapy, Physological Reviews 81(2):741-766, 2001
7. 우행원 : Alzheimer병의 약물치료, 啓明醫大論文集 16(3):365-374, 1997
8. 최웅 : 알쯔하이머 병의 약물치료, 충북의대학술지 9(1):1-7, 1999
9. 金賢兒, 鄭智天, 李源哲 : 老人性痴呆에 對한 文獻的 考察, 대한한방내과학회지 16(2):57-69, 1992
10. 鄭仁哲, 李相龍 : 痴呆에 對한 文獻的 考察, 동의신경정신과학회지 7(1):77-94, 1996
11. 崔用德, 李光揆, 姜亨沅, 柳泳秀 : 痴呆 의 病理에 대한 東·西醫學的 考察, 대한동의병리학회지 13(1):36-46, 1999
12. 張介賓 : 景岳全書, 서울, 一中社, p.846, 1992
13. 陳貴廷·楊思澍 : 實用中西醫結合診斷治療學, 北京, 中國醫藥科技出版社, pp.824-826, 1990
14. 蔡蕊 外 : 神經內科中醫治療全書, 北京, 華夏出版社, pp.455-463, 1994
15. 杜曦 : 滌痰化痰湯治療老年癡呆38例臨床觀察, 浙江中醫學院學報 19(1):5, 1995
16. 徐仕珍 : 24例老年性痴呆臨床觀察, 上海中醫藥雜志 5:5, 1995
17. 李曉玲 : 百家論醫, 老年性痴呆從肝論治, 陝西中醫 16(9):431, 1995
18. 張覺人 :呆從痰治, 上海中醫藥雜志 3:20-21,

1995
19. 許曉蓉 : 淺談老年痴呆症的治療, 浙江中醫學院學報 19(3):2, 1995
20. 김보균, 현경철, 김종우, 황의완 : Dementia of Alzheimer Type에 關한 韓醫學的 臨床硏究, 동의신경정신과학회지 9(1):25-43, 1998
21. 裵昨星 : 老人性 痴呆에 關한 體質醫學的 硏究, 大韓韓醫學會誌 13(2):101-106, 1992
22. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM : Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease, Neurology 34:939-943, 1984.
23. 세계보건기구 : 국제질병분류 - 제10판 정신 및 행태장애, 서울, 일조각, pp.65-68, 1998
24. 미국정신의학회 : 정신장애의 진단 및 통계 편람 제 4판, 서울, 하나의학사, pp.191-196, 1997
25. 김희태, 김명호 : 치매의 감별진단, 한양의대학술지 21(1):25-34, 2001
26. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL : A new clinical scale for the staging of dementia, Br J Psychiatry 40:566-572, 1982
27. Gilewski MJ, Zelinski EM : Memory Functioning Questionnaire, Psychopharmacology Bulletin 24:665-670, 1988
28. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M : The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral gray matter of elderly subjects, Br J Psychiatry 114:797-811, 1968
29. 권용철, 박종한 : 노인용 한국판 Mini-mental state examination(MMSE-K)의 표준화 연구, 神經精神醫學 28(1):125-135, 1989
30. 최진영 : 한국판 치매 평가 검사 K-DRS 전문가 요강, 서울, 학지사, 1998
31. 최진영, 이소애 : 한국판 치매 평가 검사 (K-DRS)의 규준 연구, 한국심리학회지 : 임상 16(2):423-433, 1997
32. 김명선 : 사상관련전위(Event-Related Potentials: ERPs)의 임상적 활용, 한국심리학회지: 임상 14:253-263, 1995
33. 康永祿 : 원지와 석창포의 단독 및 혼합투여가 백서의 뇌손상에 미치는 영향, 대전대학교 대학원, 1997
34. 박지운, 정인철, 이상룡 : 日黃連이 치매병태 모델에 미치는 영향, 동의신경정신과학회지 15(1):87-99, 2004
35. 윤상학, 정인철, 이상룡 : 香附子가 치매병태 모델에 미치는 영향, 동의신경정신과학회지 14(1):59-74, 2003
36. 이준영, 정인철, 이상룡 : 天王補心丹이 치매병태 모델에 미치는 영향, 동의신경정신과학회지 13(2):149-171
37. 하수영, 정인철, 이상룡 : 加減固本丸이 치매병태 모델에 미치는 영향, 동의신경정신과학회지 13(1):53-77, 2002
38. 우주영, 김종우, 황의완, 김현택, 박순권 : 調胃升淸湯이 흰쥐의 방사형 미로 학습과 기억에 미치는 影響, 동의신경정신과학회지 8(1):69-79, 1997.
39. 이응석, 황의완, 김현택, 박순권 : 調胃升淸湯이 Alzheimer's disease 모델 白鼠의 학습과 기억에 미치는 影響, 경희한의대논문집 21(1):479-501, 1998
40. 김보균, 김종우, 김현택, 정경천, 황의완 : 알츠하이머형 치매환자에 대한 조위승청탕의 효능-청각 ERP 및 K-DRS의 성적 변화를 통하여, 동의신경정신과학회지 14(2):36-43, 2003
41. 조성훈, 김종우, 김현택, 정경천, 황의완 : 調胃升淸湯이 초기 Dmentia of Alzheimer type 환자의 인지기능 변화에 미치는 효과, 동의신경정신과학회지 14(1):17-26
42. 황의완 : 치매에 대한 한약제제 개발; 한방치료기술연구개발사업 최종보고서, 보건복지부, 2004

43. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF : Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level, JAMA 269:2386-2391, 1993
44. 경희대학교 한의과대학 부속한방병원 편 : 경희한방처방집, 서울, 경희대학교 한의과대학 부속한방병원, p.211, 2003
45. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR : 'Mini-Mental State' : a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 12:189-198, 1975
46. Mattis S : Dementia Rating Scale (DRS) : Professional Manual. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, 1988.
47. 박선희, 박은희, 최진영, 나덕렬 : 한국판 치매 평가 검사의 타당도와 신뢰도 연구, 한국심리학회지 임상 17(1):247-258, 1998
48. 박종한, 고효진 : 치매에 대한 어느 역학적 연구에서 진단의 일치도, 神經精神醫學 32(5):818-825, 1993
49. 서국희 : 치매의 역학적 변천 - 알쯔하이머병과 혈관성 치매 관련 지표의 횡국가적 비교, 노인정신의학 4(2):173-185, 2000
50. 김동현 : 우리나라 치매의 역학, 대한의사협회지 45(4):356-360, 2002
51. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al : Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Disease in the Elderly Research Group. Neurology 54(5):4-9, 2000
52. Stevens T, Livingston G, Kitchen G, et al : Islington study of dementia subtypes in the community, Br J Psychiatr 180:270-276, 2002
53. Alvarado-Esquivel C, Hernandez-Alvarado AB, Tapia-Rodriguez RO et al : Prevalence of dementia and Alzheimer's disease in elders of nusing homes and a senior center of Durango City, Mexico, BMC Psyciatry 4(1):3, 2004
54. Wang W, Wu S, Cheng X, et al : Prevalence of Alzheimer's disease and other dementing disorders in an urban community of Beijing, China, Neuroepidemiology, 19:194-200, 2000
55. Vas CJ, Pinto C, Panikker D, et al : Prevalence of dementia in an urban Indian population, Int Psychogeriatr 13:439-450, 2001
56. 박종한, 고효진 : 경북 영일군 어느 면지역 노인들에서 치매의 원인적 분류 및 주요 치매의 상대적 유병율, 神經精神醫學 30(5):885-891, 1991
57. 우종인, 이정희, 유근영, 홍진표, 김창엽, 김용익, 이강욱 : 한국의 한 농촌 지역에 거주하는 노인에서의 치매의 유병율, 神經精神醫學 36(1):92-101, 1997
58. 곽동일, 최윤경, 정인과, 이민수 : 한국 어느 도시지역의 치매 역학조사, 노인정신의학 3(1):44-52, 1999
59. 서국희, 김장규, 연병길, 박수경, 유근영, 양병국, 김용식, 조맹제 : 노년기 치매와 우울증의 유병율 및 위험인자, 神經精神醫學 39(5):809-824, 2000
60. Breteler MMB, Claus JJ, Duijn CM, Launer LJ, Hofman A : Epidemiology of Alzheimer's Disease, Epidemiologic Reviews 14:59-82 1992.
61. Cummings JL, Cole G : Alzheimer Disease, JAMA 287(18):2335-2338, 2002.
62. 한일우, 곽동일 : Alzheimer병의 증상, 啓明醫大論文集 16(3):339-347, 1997
63. Pratico D : Alzheimer's Disease and oxygen radicals, Biochemical Pharmacology 63:563-567, 2002.
64. Marin DB, Sewell MC, Schlechter A : Alzheimer's Disease Accurate and early diagnosis in the primary care setting, Geratrics 57(2):36-40, 2002.
65. Torre JC : Alzheimer Disease as a Vasc

ular disorder, Stroke 33:1152-1162, 2002.
66. Gearing M, Mori H, Mirra SS : A β-Peptide Length and Apolipoprotein E Genotype in Alzheimer's Disease, Ann Neurol 39:395-399, 1996.
67. Kertez A : Neuropsychological Deficits in Vascular Dementia vs Alzheimer's Disease, Arch Neurol 51:1226-1231, 1994
68. 김영훈, 이상경, 김성수 : 알쯔하이머 질환의 신경신호전달계 이상소견, 생물치료정신의학 3(2):218-229, 1997
69 Terry RD, Masliah E, Salmon DP, Butters N, DeTeresa R, Hill R, Hansen LA, Katzman R : Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease:Synapse loss is the major correlate of cognitive impairment, Ann Neurol 30:572-580, 1991.
70. Hardy J, Selkoe DJ : The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics, Science 297:353-356, 2002.
71. 김도관, 노주선 : Alzheimer병의 진단적 평가, 啓明醫大論文集 16(3):348-364, 1997
72. 이영주, 김주한 : 치매의 임상 양상, 한양의대학술지 21(1):17-23, 2001
73. Fillenbaum GG, Wilkinson WE, Welsh KA et al : Discrimination between stages of Alzheimer's disease with subsets of Mini-Mental State Exatmination items. An analysis of Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Data, Arch Neurol 51:916-921, 1994
74. Peterson RC, Smith GE, Ivnik RJ et al : Memory function in very early Alzheimer's disease, Neurology 44:867-872, 1994
75. Moscovitch M, Winocur G, McLachlan D : Memory as assessed by recognition and reading time in normal and memory impaired people with Alzheimer's disease and other neurological disorders. J Exp Psychol 115:331-347, 1986
76. Graf P, Schacter DL : Implicit and explicit memory for new association in normal and amnesic subjects. J Exp Psychol 11:501-518, 1985
77. Tulving E : Episodic and semantic memory. In Tulving E, Donaldson W(eds) : Organization of Memory. Academic Press. New York, pp 381-403, 1972
78. Cummings JL, Victoroff JI : Noncognitive neuropsychiatric syndromes in Alzheimer's disease, Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 3:140-158, 1990
79 Drevets WC, Rubin EH : Psychotic symptoms and the longitudinal course of senile dementia fo the Alzheimer's type, Biol psychiatry 25:39-48, 1988
80. Merriam AE, Aronson MK, Gaston P et al : The psychiatric symptoms of Alzheimer's disease, J Am Geriatr Soc 36:7-12, 1988
81. 곽용태, 한일우, 방오영, 박찬희, 구민성 : 알쯔하이머병의 단일 광전자 방출 뇌전산화 촬영에서 전형적인 유형과 관계를 보이는 요인, 神經精神醫學 40(3):496-502, 2001
82. Pietrini P, Alexander GE, Furey ML, Dani A, Mentis MJ, Horwitz B, Guazzelli M, Schapiro MB, Rapoport SI : Cerebral metabolic response to passive audiovisual stimulation in patients with Alzheimer's disease and healthy volunteers assessed by PET, J Nucl Med 41:575-583, 2000.
83. Pietrini P, Furey ML, Alexander GE, Mentis MJ, Dani A, Guazzelli M, Rapoport SI, Schapiro MB : Association between brain functional failure and dementia severity in Alzheimer's disease:Resting versus stimulation PET study, Am J Psychiatry 156:470-473, 1999.
84. Stout JC, Jernigan TL, Archibald SL, Salmon DP : Association of dementia severity with cortical gray matter and abnormal white matter volumes in dementia of the

Alzheimer type, Arch Neurol 53:742-749, 1996.
85. 박종한, 전석길 : Alzheimer형 노인성 치매의 뇌전산화 단층 촬영 소견, 啓明醫大論文集 3(2):187-192, 1984
86. 최우석 : 치매의 자기공명영상 진단, 경희의학 13(1):24-31, 1997
87. 고효진, 김형래, 김대진, 김수용, 박성종 : 알쯔하이머형 치매환자 뇌파의 시공간적 패턴분석 - Karhunen-Loeve 방법을 통한 뇌파분석의 임상적용을 위한 예비연구, 神經精神醫學 39(2):402-411, 2000
88. 연병길, 박종한 : Alzheimer병, 啓明醫大論文集 16(3):301-305, 1997
89. 손윤경 : Alzheimer병 신경병리학적 소견과 분자생물학적 연구동향, 啓明醫大論文集 16(3):323-338, 1997.
90. 박종한, 고효진 : 노인 집단에서 한국판 Mini-Mental State Examination의 진단능력, 신경정신의학 29:933-942, 1990
91. Monsch AU, Bondi MW, Salmon DP, Butters N, Thal LJ, Hansen LA, Wiederholt WC, Cahn DA, Klauber MR : Clinical validity of the mattis dementia rating scale in detecting dementia of the Alzheimer type, Arch Neurol 52:899-904, 1995.
92. 이은희, 윤가현 : 한국판 치매평가검사(K-DRS)의 일반화 가능성, 韓國老年學硏究 8:17-35, 1999
93. Connor DJ, Salmon DP, Sandy TJ, Galasko D, Hansen LA, Thal LJ : Cognitive profiles of autopsy-confirmed Lewy body variant vs pure Alzheimer disease, Arch Neurol 55:994-1000, 1998.
94. Rascovsky K, Salmon DP, Ho GJ, Galasko D, Peavy GM, Hansen LA, Thal LJ : Cognitive profiles differ in autopsyconfirmed frontotemporal dementia and AD, Neurology 58:1801-1808, 2002.
95. 박은혜 : 알츠하이머형 치매환자에서 관찰된 청각사상관련전위 P300 요소의 특징, 고려대학교 석사학위 논문, 2001
96. Polich, J, Herbst KL : P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. International Journal of Psychophysiology 38:3-19, 2000.
97. 안한숙 : 임상적 응용을 위한 P300 구성성분의 측정방법, 한국심리학회지 : 생물 및 생리 (9):1-13, 1997
98. Kramer AF, Strayer DL : Assessing the development of automatic processing; an application of dual-track and event-related brain potential methodologies. Biol. Psychol. 26:231-267, 1988.
99. Donchin E, Coles MGH : Is the P300 component a manifestation of context updating, Behavioral and Brain Science 11:357-374, 1988.
100. O'Donnell BF, Friedman S, Swearer JM, Drachman D : Active and passive P300 latency and psychometric performance : influence of age and individual differences, Int. J. Psychophysiol. 12:185-187, 1992
101. Polich J, Ehlers CL, Otis S, Mandell AJ, Bloom FE : P300 latency reflects the degree of cognitive decline in dementing illness. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol 63:138-144, 1986.
102. 허윤석、남정현 : 치매의 치료대책, 한양대학술지 21(1):35-42, 2001
103. 이정현, 오병훈, 유계준 : 치매 환자에서 동반된 행동·정신증상에 대한 새로운 항정신병약물의 치료 효과, 대한정신약물학회지 11(3):232-237, 2000
104. Cohen GD : Alzheimer's Disease managing behavioral problems in patients with progressive dementia, Geriatrics 57(2):53-54, 2002.
105. Mega MS, Masterman DM, O'Connor SM, Barclay TR, Cummings JL : The Spectrum of Behavioral Responses to Cholinesterase Inhibitor Therapy in Alzheimer Disease, Arch Neurol
56:1388-1393, 1999.

106. 홍원식 편 : 精校黃帝內經, 서울, 東洋醫學硏究院, p.37, 79, 124, 196, 269, 301, 1981
107. 陳士鐸 : 石室秘錄(下), 서울, 書苑堂, pp.316-317, 1984
108. 錢鏡湖 : 辨證奇文全書, 臺北, 甘地出版社, pp.222-225, 233-235, 1980
109. 王淸任 : 醫林改錯, 台北, 中國醫藥叢書, pp.22-25, 1975
110. 趙佶 : 聖濟總錄 43卷, 北京, 人民衛生出版社, pp.822-825, 1987
111. 嚴用和 : 濟生方, 中國醫學大系 中 11卷, 서울, 麗江出版社 影印, p.487, 1980
112. 朱震亨 : 金匱鉤玄, 서울, 鼎談出版社, p.727, 1992
113. 李中梓 : 醫宗必讀, 上海, 上海科學技術出版社, pp.323-324, 1987
114. 王肯堂 : 證治準繩, 北京, 人民衛生出版社, pp.446-461, 1992
115. 龔廷賢 : 壽世保元, 上海, 上海科學技術出版社, p.290-293, 1995
116. 凌耀星 : 難經校注(中醫古籍整理叢書), 서울, 一中社 影印, p.42, 106, 1992
117. 孫思邈 : 備急千金要方, 서울, 大成文化社, p.261, 1989
118. 朱震亨 : 丹溪醫集 중 丹溪心法, 北京, 人民衛生出版社, pp.359-363, 1993
119. 李梴 : 醫學入門(全五卷中二), 서울, 大星文化社, p.183, 1980
120. 程國彭 : 醫學心悟, 北京, 中國醫藥出版社, pp.168-169, 1996
121. 陳輝 外 : 實用中醫腦病學, 北京, 學苑出版社, pp.242-251, 784-791, 1993
122. 黃大東 外 : 實用中醫內科學, 上海, 上海科學技術出版社, pp.378-381, 1989
123. 張明准 : 心-胸-神志病辨證論治, 黑龍江科學技術出版社, pp.108-112, 1988
124. 민순실 : 동의내과증상의 감별과 치료, 평양, 평양의학출판사, pp125-127, 1991
125. 郭宇鵬 外 : 謝海洲治療腦萎縮經驗, 中醫雜誌 38(10):586-587, 1997
126. 최병만, 이상룡 : 益精地黃湯이 痴呆病態모델에 미치는 영향, 동의신경정신과학회지 11(2):23-42, 2000
127. 고태준, 이상룡 : 補益淸腦湯이 치매병태 모델에 미치는 영향, 동의신경정신과학회지 12(1): 151-167, 2001
128. 김현수, 정인철, 이상룡 : 巴戟天이 치매병태 모델에 미치는 영향, 동의신경정신과학회지 14(1):45-58, 2003
129. 채종걸, 정인철, 이상룡 : 山査肉이 CT105로 유도된 Alzheimer's Disease 병태 모델에 미치는 영향, 동의신경정신과학회지 13(1):79-115, 2002
130. 박진성, 강형원, 유영수 : 생체외 알츠하이머병 실험 모델에서 星香正氣散加蒲公英의 효과에 관한 연구, 동의신경정신과학회지 12(2):157-171, 2001
131. 강연숙, 장미경, 김근우, 구병수 : 孔子大聖智枕中方의 기억증진효과에 관한 실험적 연구, 동의신경정신과학회지 14(1):75-84, 2003
132. Kruman I, Bruce-Keller AJ, Bredesen D, Waeg G, Mattson MP : Evidence that 4-hydroxynoneral mediates oxidative stress-induced neuronal apoptosis. J. Neurosci. 17;5089-5100, 1997
133. Jin J, Minami M, Lan JQ, Mao XO, Batteur S, Simon RP, Greenberg DA : Neurogenesis in dentate subgranular zone and rostral subventricular zone after focal cerebral ischemia in the rat. Pro. Natl. Acad. Sci. USA 98; 4710-4715, 2001
134. Renfranz P, Cunningham M, McKay RDG : Region-specific differentiation of hippocampal stem cell line HiB5 upon implantation into the developing mammalian brain. Cell 66;713-729, 1991
135. 김형태 譯 : 김형태 도해 동의수세보원, 서울, 도서출판 정담, p.181, 1999
136. 辛民敎 編著 : 임상본초학, 서울, 행림사, pp.646-647, 604-606, 2000
137. 전동의학연구소 편 : 동양의학대사전, 서울, 성보사, p.1083, pp. 1682-1683, 2000

138. 이상인 편 : 本草學, 서울, 영림사, pp. 370-371, 496-497, 523-524, 1991
139. 朴大圭 : 원지 Saponin의 이뇨효과 및 중추억제 작용에 관한 연구, 성균관대학교 대학원, 1983
140. 황시영, 강형원, 유영수 : 遠志에 의한 뇌성상세포로부터 염증성 세포활성물질 분비의 억제 효과에 관한 연구, 동의신경정신과학회지 10(1):95-108, 1999
141. 이금주, 정현우, 강성용 : 石菖蒲가 白鼠의 뇌연막동맥의 직경에 미치는 기전연구, 대한본초학회지 15(2):1-7, 2000
142. 이성률, 강형원, 김상태, 류영수 : 遠志와 石菖蒲 혼합추출액의 pCT105로 유도된 신경세포암 세포주에 대한 항치매 효과, 동의생리병리학회지 17(4):1037-1049, 2003
143. 박종한, 김창수, 추동호, 오창기, 백운수 : Alzheimer형 치매 의심, 경도 Alzheimer형 치매 및 대조군과의 인지 기능의 비교, 神經精神醫學 36:267-273, 1997
144. Burns A, Jacoby R, Levy R : Progression of cognitive impairment in Alzheimer's disease, J Am Geriatr Soc 39:39-45, 1991
145. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, Mellits ED, Clark C : The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease(CERAD), Part I, Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease, Neurology
39:1159-1165, 1989
146. Goodin DS, Aminoff MJ : Electrophysiological differences between demented and nondemented patients with Parkinson's disease. Ann. Neurol
21:90-94, 1987.
147. Attias J, Huberman M, Cott E, Pratt H. : Improved detection of auditory P3 abnormality in dementia using a variaty of stimuli, Acta Neurol. Scand 92:96-101, 1995.
148. Picton TW, Stuss DT, Champagne SC ,Nelson RF : The effect of age on human event-related potemtials, Psychophysiology 21:312-325, 1984.
149. Yan L, Liu B, Guo W, Li G, Li Y, Gao H, Cui H, Sun L, Wang M : A Clinical Investigation on Zhi Ling Tang for Treatment of Senile Dementia, Journal of Traditional Chinese Medicine 20(2):83-86, 2000
150. Gao H, Yan L, Liu B, Wang Y, Wei X, Sun L, Cui H : Clinical Study on Treatment of Senile Vascular Dementia by Acupuncture, Journal of Traditional Chinese Medicine 21(2):103-109, 2001