J of Oriental Neuropsychiatry 2012:23(1):93-116
Original article http://dx.doi.org/10.7231/JON.2012.23.1.093

치매 치료용 한약 처방의 연구성과에 대한 정성평가

허은정, 강종석*, 강형원†, 전원경

한국한의학연구원 한의신약연구그룹, 한국과학기술정보연구원 정보분석본부*,
원광대학교 한의과대학 한방신경정신과교실†

Evaluation on the Quality of Research Field with Traditional Herbal Prescriptions for Dementia Therapy

Eun-Jung Heo, Jong Seok Kang*, Hyung-Won Kang†, Won Kyung Jeon

Herbal Medicine Research division, Korea Institute of Oriental Medicine
*Information Analysis Center, Korea Institute of S&T Information**
Dept. of Neuropsychiatry, College of Oriental Medicine, Won-Kwang University†

Abstract

Objective :
This study aimed to review the performance of traditional herbal prescriptions for treating dementia and present a strategy for research on dementia therapy utilizing herbal medicine.

Methods :
A definition was made to clarify the technology regarding the development of herbal prescriptions for treating dementia. The queries were compounded based on the initial keywords provided by experts in the field, then applied to the Web of Science database search engines from January 1986 to September 2011 to search related scientific articles. Before performing the analysis, papers were extracted from the initial search reviewed by experts and 80 articles were selected. Then, the selected papers were analyzed in terms of publish year, country, and type of herbal prescriptions. Furthermore, the research performance evaluation for treating dementia by herbal prescriptions was also created in terms of country and organization based on forward citation analysis. In addition to, for the evaluation regarding research quality, we classified and reviewed papers into two types: clinical studies and experimental studies.

Results :
According to the quantitative information analysis of 80 articles, the number of papers has increased by 21.9% per the yearly mean from 1995, and Japan had the largest portion within this research field. There were 34 kinds of traditional herbal prescriptions, among them Ukgansan had the highest number of studies followed by Jodeungsan, Dangkisoosan and so on. In addition, quality index as calculated by cites per paper is higher than average in Switzerland, Turkey and Japan. In the view of the evaluation on quality there were 12 clinical studies, 8 RCT reported that herbal prescriptions had efficacy at cognition, behavioral & psychological symptoms (BPSD) and activity of daily life (ADL) in various type of dementia. In experimental studies most of the studies were performed using animal models. The studies using Ukgansan were aimed at improving BPSD. The papers studied with Jodeungsan and Dangkisoosan targeted vascular dementia.

Conclusions :
In this study, research to develop traditional herbal prescriptions for treating dementia has the potential to improve symptoms since herbal medicines work as both multi-function and multi-target in dementia with multiple pathological or neurotoxic pathways. Therefore, the results of the research should be used in order to establish strategies to develop technology for treating dementia with traditional herbal prescriptions in the future.

Key Words :
Herbal medicine, Herbal prescriptions, Dementia, Qualitative analysis, Clinical study, Experimental study

투고일 : 2012.02.28 수정일 : 2012.03.05 채택일 : 2012.03.07

교신저자 : 전원경, 대전시 유성구 유성대로 1672 한국한의학연구원
Tel : 042-868-9505, Fax : 042-868-5800, E-mail : wkjeon@kiom.re.kr

이 연구는 교육과학기술부 기초기술연구회 협동연구사업(Kiom-2010-2)과 한국한의학연구원 기관사업(K12220)의 지원을 받아 수행되었음.

I. 서론

전 세계적으로 치매 환자는 2009년 기준으로 3,500만명으로 추정되고 있으며 2050년에는 1억 1,500만 명으로 예상된다[1]. 우리나라는 2000년도에 65세 이상 노인 인구의 구성비가 7%를 넘어 고령화 사회(Aging society)로 들어섰고 2022년에는 노인 인구가 전체의 14%가 넘는 고령 사회(Aged society)로 진입할 것으로 예측되는데[2], 이와 같이 노인 인구가 늘어나면서 노인성 질환이 국가적 문제로 대두되고 있고 그 중 치매는 증가폭이 가파르게 상승하여 우리나라에서 2004년 한 해 동안 치매환자가 사용한 공식적 의료비는 1,585억 원이고[3], 2008년에는 노인성 질환 중 1인당 총 진료비가 가장 높은 것으로 발표되었다[4].

치매는 후천적 뇌질환에 의한 다발성 인지장애가 일상생활의 장애를 일으키는 상태로 70여 가지에 이르는 원인들에 의해 유발되는 임상 증후군이다[5]. 하지만 아직까지 치매의 원인과 발병기전이 명확히 밝혀지지 않고 있어서 뚜렷한 질병경과변형치료법(disease modifying therapy)이 없는 실정이다. 최근까지 알쯔하이머형 치매(Alzheimer's disease, AD)의 약물치료는 콜린성 가설(cholinergic hypothesis)을 근거[6]로 한 대증치료제를 주로 사용해왔지만 제한적인 약효를 보이고 있을 뿐이다. 또한 혈관성 치매(Vascular dementia, VaD)의 약물 치료는 콜린에스테라제 억제제(cholinesterase inhibitor)인 donepezil, rivastigmine, galantamine 등과 비콜린성(non-cholinergics)인 menantine, nimodipine, hydergine, nicergoline, CDP-choline, folic acid, posatirelin, propentofylline, pentoxifylline 등이 사용되어 왔으나 현재까지 약효가 완벽하게 증명되지 않았다[7]. 이러한 약물들은 치매가 발병하는 특정 경로를 목표로 하여 개발되었으나 치료에 대한 뚜렷한 효과를 아직까지 입증하지 못하고 있는데, 이는 치매의 발병 기전이 복합적으로 작용하는 특성을 가지기 때문인 것으로 보고되었다[8].

한약 처방은 다수의 한약재로 구성되는데 한국(한의학), 중국(Traditional Chinese Medicine, TCM), 일본(Kampo Medicine)의 전통 의학에서 쓰이는 약물 요법이다. 『內經』에는 질병의 치법과 함께 組方에 대한 원론적인 내용이 논술되어 있는데 이미 戰國時代부터 처방 형태의 한약이 여러 의가들에 의해 사용되고 입증되어 왔다는 것을 의미한다[9]. 이러한 한약 처방들은 경험적으로 누적된 임상 자료를 확보할 수 있고 배합 처방의 안전성 및 다양성이 보장된다는 장점이 있으나, 서양의학의 약물에 비해 객관적 실험 모델 확립이 미비하다는 단점이 있다[9].

그러나 유효 성분을 분리하여 특정 표적을 치료하는 서양의학의 약물과 달리 한약물은 생체 기능의 조정을 기본 원리로 삼고 있어 단일 처방 안에서도 복합적인 효능을 나타낼 수 있다. 최근에는 발병기전이 복합적인 만성 질환군 분야에서 합성의약 개발전략이 실패하고 있어 다양한 작용점에 대한 조절작용이 효과적이라고 인정하는 추세인데[10], 한약 처방은 추출물 복합체로 여러 경로의 타켓에 동시에 작용할 수 있으므로 치매 치료 분야에서 가능성을 가지고 있다[11].

저자들은 최근 25년간 보고된 한약 처방을 이용한 치매 치료 연구를 분석하여 대상 한약 처방의 효과, 연구 동향 및 연구 수준을 살펴보고자 하였다. 이를 통해 치매 치료 분야에서 한약 처방을 이용한 약물개발의 발전 가능성을 예측해보고 이후 시행될 관련 연구들의 방향성을 제시하고자 하였다. 본 연구에서는 1986년부터 2011년 9월 검색한 시점까지의 치매 치료용 Herbal medicine 연구 분야에서 한약 처방만을 대상으로 연구한 논문을 대상으로 연구개발 성과분석을 위해 과학기술정보분석 방법론[12]의 통계적 방법을 이용하여 연구 동향과 한계를 파악하였다.

II. 연구방법

1. 분석대상 초기 자료 선정

본 연구에서는 한방처방의 치매 및 그에 동반된 증상에 대한 예방과 치료 효과에 대한 임상 연구들과 이러한 약물의 생체효능 및 독성평가를 시행한 실험 논문들을 대상으로 하였다. 이에 해당 분야에서 초기검색어를 추출하고 한방신경정신과 전문의 2인을 포함한 본 연구진의 검토를 거쳐 최종 검색어를 결정하였다.

2. 자료 검색

본 분석에서는 1986년부터 2011년 9월 검색시점까지 검색식으로 추출된 논문들을 대상으로, 그 중 처방을 다룬 연구들을 선별하였다. 논문 데이터베이스 검색은 Thomson Scientific사의 WoS 검색엔진을 이용하였다. 1차로 치매 치료용 천연약물을 대상으로 한 연구를 검색하는 것을 목적으로 TS=((((orient* OR chinese OR traditional OR herb*) AND (medi* OR treat*)) OR ((natur* OR botani* OR herb*) AND (produc* OR drug* OR mixt* OR extrac*))) AND (dementia* OR alzheimer))) AND Language=(English) AND Databases=SCI-EXPANDED Timespan=2010-2011 Document Types=(Article)을 최종 검색식으로 하여 총 1,740편을 추출하였다. 이를 대상으로 한방신경정신과 전문의 2인을 포함한 본 연구진의 리뷰를 통해 한방처방을 연구한 논문 최종 80편(전체의 4.6%)을 선별하였다.

3. 분석

80편의 논문을 대상으로 연도별, 국가별, 기관별로 집계 분석을 시행하고 연구개발 수준 분석을 시행하였는데 이는 분석 모집단의 소속기관 및 국적, 논문발행 연도를 추출하여 집계한 것이다. 연구개발 수준(Q-value)은 특정 기술 분야 전체 논문의 평균 피인용 수에 대한 특정 국가 발표 논문의 평균 피인용 수의 비로써 피인용 수에 기반을 둔 질적 수준 평가지표로 정의된다.

본 연구에서 수행된 국가별 연구개발 수준은 몇 가지 수학적 정의를 통해 평가되었으며 이는 전문가 리뷰 등의 내용과는 다소 차이가 발생할 수 있으나, 주관성을 배제하고 객관성을 확보할 수 있다[13].

III. 결과

1. 전체 논문

1) 연도별 논문 수

치매 연구 분야에서 한약 처방을 대상으로 한 논문을 집계 분석한 결과 1986년부터 1994년까지는 발표된 논문이 없었다. 1995년부터 관련 논문이 발표되기 시작하여 연평균 21.9%의 증가율을 보이며 증가했다. 2007년 이후의 연구가 전체의 68.75%를 차지하여 최근 5년간 전 세계적으로 이 분야의 연구가 활발히 진행되고 있다는 것을 알 수 있다. 한국 논문은 2000년도에 1편이 발표되기 시작하여 2010년 4편, 2011년 3편으로 나타났다(Fig. 1).

2) 국가별 분석

(1) 국가별 논문 수

저자의 소속기관 국적을 대상으로 중복 합계하여 분석한 결과 6개 국가에서 치매 분야에서 한약 처방을 대상으로 연구를 시행하였으며, 그 중 일본이 52편으로 전체의 65%로 가장 많은 비율을 차지하였고, 중국 20편(25%), 한국 12편(15%)의 순이었으며 터키, 대만, 스위스에서 각각 1편의 연구가 발표되었다(Table I).

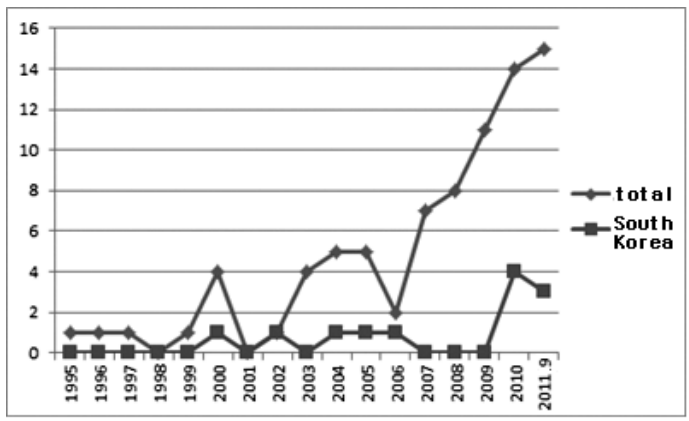


Fig. 1. Yearly paper publishing trend.

Table I. Paper Distribution by Nation

Nation	Number(Rate)
Japan	52(65%)
China	20(25%)
South Korea	12(15%)
Turkey	1(1.25%)
Taiwan	1(1.25%)
Switzerland	1(1.25%)

(2) 각국의 연도별 논문 수

한국, 일본, 중국의 논문 수는 1995년 이후 증가세에 있다. 일본은 1995년 1편을 시작으로 2003년 4편, 2007년 5편, 2009년부터 2011년 9월 검색 시점까지 각각 8편이 발표되었다. 중국은 2000년 2편을 시작으로 2008년은 5편으로 증감을 보이고 있으며, 한국은 2000년 1편을 시작으로 가장 적은 수의 논문을 발표하였는데 2010년 4편, 2011년 9월 검색시점까지 3편을 발표하여 증가추세를 보였다(Fig. 2).

(3) 국가별 논문 수준 분석

국가별 논문 수준 분석은 특정 기술 분야 전체 논문의 평균 피인용 수에 대한 특정 국가 발표 논문의 평균 피인용 수의 비로써 피인용 수에 기반

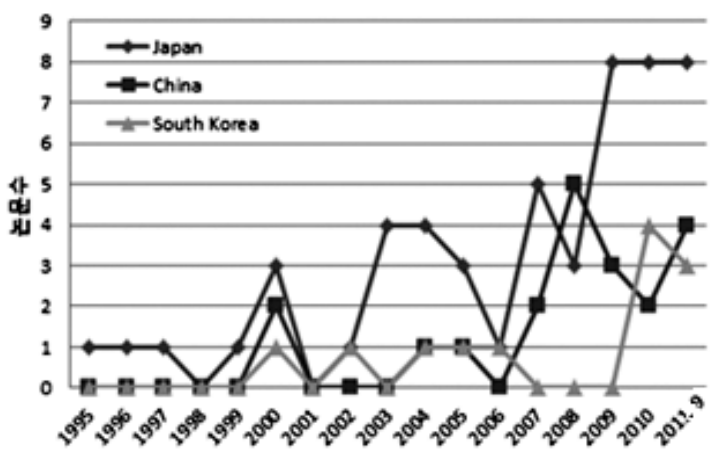


Fig. 2. Yearly paper publishing trend in South Korea, China and Japan.

Table II. Paper Quality Index by Nation

Nation	Number	Cites per paper	Quality Index
Switzerland	1	19	3.368
Turkey	1	10	1.772
Japan	52	7.453	1.321
South Korea	12	4.091	0.725
China	20	3.429	0.608
Taiwan	1	0	0

을 둔 질적 수준 평가 지표이다. 수준 지수가 1.0인 경우 특정 국가가 발표한 논문의 평균 피인용 수가 해당 분야 전체 논문의 평균 피인용 수와 같음을 의미하며 1.0을 초과하는 경우는 해당 분야의 평균 피인용 수에 비해 높으므로 논문의 질적 수준이 높음을 의미한다.

분석 결과 스위스가 수준 지수 3.368로 가장 높은 값을 보여 논문의 피인용 관점에서 가장 우수한 것으로 나타났고, 터키 1.772, 일본 1.321 순으로 나타났다. 한국은 수준 지수 0.725로 논문의 질적 수준이 낮았다(Table II).

3) 기관별 분석

(1) 기관별 논문 수 및 수준 지수

저자의 소속기관을 대상으로 중복 합계하여 분석한 결과 전 세계적으로 105개 기관에서 한약 처방의 치매 분야 연구를 수행하고 있는 것으로 나타났으며 그 중 Tsumura & Co가 11편(13.75%)의 논문을 발표하여 가장 많은 논문을 발표하였다. Tohoku University와 Toyama University가 각각 6편(7.5%), 경희대와 Toyama Medical & Pharmaceutical University가 각각 5편(6.25%)의 순이었고, 3편 이상 발표한 곳은 총 13개 기관이었다.

Table III. Paper Distribution and Quality Index by Organization

Organization	Number(Rate)	Cites per paper	Quality Index
Toyama Med & Pharmaceut Univ	5(6.17%)	18.6	3.297
Tohoku Univ	6(7.41%)	17	3.013
China Pharmaceut Univ	3(3.7%)	6.667	1.182
Juntendo Univ	4(4.94%)	5.5	0.975
Tsumura & Co	11(13.58%)	4.818	0.854
Fukuoka Univ	3(3.7%)	4	0.709
Wonkwang Univ	4(4.94%)	3.75	0.665
Natl Ctr Geriatr & Gerontol	3(3.7%)	2.667	0.473
Ewha Womans Univ	3(3.7%)	2	0.354
Kyung Hee Univ	5(6.17%)	1.4	0.248
Harbin Med Coll	3(3.7%)	1.333	0.236
Toyama Univ	6(7.41%)	0.667	0.118
Beijing Inst Pharmacol & Toxicol	4(4.94%)	0.5	0.089

기관별 논문의 수준 지수를 분석해보면 Toyama Medical & Pharmaceutical University가 3.297로 논문의 피인용 관점에서 가장 높은 수준을 보인 것으로 나타났다. 이외 해당 분야 평균 이상의 수준 지수를 보이는 기관은 Tohoku University(3.013)와 China Pharmaceutical University(1.182)로 분석되었다. 한국 기관의 수준 지수는 원광대 0.665, 이화여대 0.354, 경희대 0.248로 평균 이하의 수준을 나타냈다(Table III).

(2) 한국 기관의 논문 수

저자의 소속기관을 대상으로 중복 합계하여 분석한 결과 한국에서는 총 20개의 기관에서 관련 연구를 수행하였으며, 경희대 5편, 원광대 4편, 이화여대 3편, 동국대 2편의 순이었다(Table IV).

Table IV. Paper Publishing Trend in Organization of Korea

Korean Organization	Number
Kyung Hee Univ	5
Wonkwang Univ	4
Ewha Womans Univ	3
Dongguk Univ	2
Ajou Univ	1
Konkuk Univ	1
Chonnam Natl Univ	1
Chounbuk Natl Univ	1
Chungnam Natl Univ	1
Daejeon Univ	1
Daesung Korean Oriental Med Clin	1
Dongeui Univ	1
Hanpoong Pharm Res Ctr	1
KIST	1
Kookmin Univ	1
Korea Univ	1
Minist Sci & Technol Korea	1
Seoul Natl Univ Hosp	1
Seoul Natl Univ Technol	1
Sungkyunkwan Univ	1

4) 처방별 분석

전체 논문에서 사용한 처방의 종류는 총 34가지로 抑肝散 22편(27.5%), 釣藤散 7편(8.75%), 當歸鬚散 5편(6.25%), 加味溫膽湯, 當歸芍藥散 각각 4편(5%)의 순이었다. 임상 연구에서는 총 9가지의 처방이 사용되었으며 抑肝散 3편, 釣藤散 2편의 순으로 많았고, 실험 연구에서는 총 30가지의 처방이 사용되었고 抑肝散 20편, 當歸鬚散과 釣藤散 각각 5편, 加味溫膽湯 4편의 순이었다(Table V).

2. 임상연구

한약 처방의 치매 분야 연구 80편의 논문 중 임상 논문은 12편이었다. 연도별로는 1997년에 1편을 시작으로 2004년, 2005년 각각 2편씩, 2007년 3편, 2009년 2편, 2010년과 2011년에 각각 1편씩 발표되었다. 국가별로는 일본 10편으로 가장 많았고 한국과 중국이 각각 1편을 발표하였다.

연구 설계 방법별로는 RCT(Randomized Clinical Trial)가 8편으로 가장 많았고, Controlled before-and-after study, Before-and-after study, Cross-over study, Case study가 각각 1편씩 이었다. 대부분의 연구가 단일 기관에서 수행되었으나 다기관 연구도 3편이 발표되었다. 연구 수행 기간은 4주에서 12개월까지 다양하였으며 그 중에서 4주가 3편으로 가장 많았고 12개월과 12주가 각각 2편이 보고되었는데, 증상의 만성적 경과를 관찰하기 위해서는 장기간의 연구가 수행되어야 할 것으로 사료된다.

연구 대상 환자는 VaD만 대상으로 한 경우와 모든 치매 유형을 대상으로 한 연구가 각각 4편이었고, AD만 대상으로 한 경우가 2편, traumatic SDH(Subdural Hematoma)와 일반 대학생을 대상으로 한 연구가 각각 1편이었다. 대부분의 연구들에서 진단을 위해 MRI나 CT 등의 영상장비를 사용하였고, Routine Lab을 시행하였다. 이들의 진단 기준은 DSM-IV(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder-IV)가 4편으로 가장 많았고 DSM-III-R이 2편, ICD-10(International Statistical

Table V. Sort of Herb Medicine in Studies

Total		Clinical study		Experimental study	
Name	Number	Name	Number	Name	Number
抑肝散	22	抑肝散	3	抑肝散	19
釣藤散	7	釣藤散	2	當歸鬚散	5
當歸鬚散	5	康欣胶囊	1	釣藤散	5
加味溫膽湯	4	歸脾湯	1	加味溫膽湯	4
當歸芍藥散	4	當歸芍藥散	1	當歸芍藥散	3
夏智散	3	半夏厚朴湯	1	夏智散	3
黃蓮解毒湯	3	六君子湯	1	黃蓮解毒湯	3
歸脾湯	2	六味地黃湯	1	十全大補湯	2
十全大補湯	2	八味地黃丸	1	壯元丸	2
六味地黃湯	2			淸胸益智方	2
壯元丸	2			加味熱多寒少湯	1
淸胸益智方	2			是什么药	1
疏風順氣元	1			歸脾湯	1
加味熱多寒少湯	1			大乾中湯	1
康欣胶囊	1			桃核承氣湯	1
是什么药	1			三精丸	1
大乾中湯	1			生脈散	1
桃核承氣湯	1			續命湯	1
半夏厚朴湯	1			疏風順氣元	1
胸益康	1			蘇合香元	1
三精丸	1			六味地黃湯	1
生脈散	1			人蔘養榮湯	1
續命湯	1			靜神湯	1
蘇合香元	1			地黃飮子	1
六君子湯	1			天麻鉤藤飮	1
人蔘養榮湯	1			聰明湯	1
靜神湯	1			八物聰明湯	1
地黃飮子	1			彭祖延年栢子仁丸	1
天麻鉤藤飮	1			胸益康	1
聰明湯	1			還少丹	1
八物聰明湯	1				
八味地黃丸	1				
彭祖延年栢子仁丸	1				
還少丹	1				

* 각 국가별로 처방의 표기가 상이하여 중국식 영문 표기와 일치하지 않으므로 처방명을 한문표기함.

Classification of Diseases and Related Health Problems-10)이 1편으로, 아직까지는 치매 임상연구 분야에서 치매의 원인이나 진단기준이 통일되지 않은 단계임을 알 수 있었다. 또한 1편의 논문에서만 TCM의 변증 기준에 따른 kidney deficiency and blood stagnation type에 대한 연구가 시행되었다. 이는 한약 처방을 중재 약물로 사용한 연구 분야에서도 한의학적 이론이 반영된 연구가 미흡하다는 것을 알 수 있게 하는 부분이다.

평가 항목으로는 인지기능(8편)과 Activity of Daily Life(ADL)(8편), Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia(BPSD)(4편)를 병행하여 평가한 경우가 가장 많았고, 이외에 치매 환자의 식욕을 평가, 합병증으로 발생한 폐렴의 치사율, 면역 수치와 성호르몬 수치를 평가한 연구가 각각 1편씩 있었다. 평가 척도는 인지기능 평가의 MMSE(Mini-mental state examination)(7편), BPSD 평가의 NPI(Neuropsychiatric inventory)(2편), ADL 평가의 BI(Bathel index)(3편) 등 다양한 검사들이 시행되었다.

중재 약물로 쓰인 처방은 抑肝散이 3편으로 가장 많았으며 공통적으로 BPSD의 완화에 대한 평가를 포함하고 있었고, 釣藤散은 2편으로 인지기능의 평가를 공통적으로 시행하였다. 歸脾湯, 六味地黃湯, 八味地黃丸을 대상으로 인지기능 관련 연구가 각각 1편씩 시행되었으며, 六君子湯(식욕 관련 연구), 當歸芍藥散(ADL 관련 연구), 半夏厚朴湯(폐렴 합병증 관련 연구), 康欣胶囊(면역수치와 성호르몬 관련 연구)도 각각 1편씩 시행되었다.

중재약물 중 8편이 Tsumura & Co.의 약물을 사용하였고 나머지 3편의 연구에서도 제약회사의 약물을 사용하였으며(3편의 연구에서 중재 약물의 HPLC profile을 표기), 1편의 연구에서 중재약물의 출전이 불분명하게 표기되었다. 임상연구에 사용된 약물 중에서 한국 제약회사의 제품을 사용한 연구는 없었다.

보고된 모든 논문에서 중재약물이 유의성 있는 효과를 보였거나, 대조군이 악화되었을 때 중재 약물군이 증상 변화가 없다고 기술하여 치매 치료 약물 분야에서 한약 처방이 효과가 있는 것으로 나타났다(Table VI).

3. 실험연구

실험 논문은 모두 68편으로 30가지의 한약 처방을 대상으로 이루어졌으며 그 중 抑肝散이 19편으로 가장 많았고 當歸鬚散과 釣藤散이 각각 5편씩, 加味溫膽湯 4편, 當歸芍藥散, 夏智散, 黃蓮解毒湯이 각각 3편씩으로 많았다. 국가별로 중복합산하면 일본이 40편으로 가장 많았고 중국 18편, 한국 12편의 순이었고 그 밖에 스위스, 대만, 터키 등이 집계되었다(Table V).

중재 약물로 쓰인 한약 처방의 종류와 목표 작용 등이 다양하였고 대부분의 처방이 각각 1편 정도의 연구보고가 되어 있는 것으로 나타났다. 따라서 실험 논문의 42.6%(28편)를 차지하는 抑肝散, 當歸鬚散, 釣藤散을 중심으로 연구의 내용을 고찰하여 Table VII에 정리 하였는데 신경세포주 등을 이용한 in vitro 수준의 연구는 소수에 불과하고 대부분의 연구가 동물모델을 이용한 in vivo 수준의 실험 위주로 효능검증이 이루어졌다. 이는 다른 질환에서의 효능 평가와 다른 경향을 보인 것으로 치매에 유효한 천연약물 효능평가에는 치매동물모델을 이용하는 in vivo 수준의 효능평가를 통한 결과를 도출하는 것이 향후 임상적용에의 가능성을 높이는데 의의가 있다고 할 수 있겠다.

抑肝散의 효능에 대한 주요 타겟은 BPSD였으며 다양한 동물모델에 단기 또는 장기간 투여하였을 때 공격적인 행동이 감소하고 기억장애가 개선되었고 glutamate 등의 신경전달물질을 조절하였고 치매를 예방하는 효과가 있는 것으로 보고되었다. 釣藤散과 當歸鬚散의 경우는 抑肝散에 비하여 연구가 비교적 적었고 특히 抑肝散은 AD와 BPSD에 치료효능에 대해 집중적으로 실험적 연구가 이루어졌다는 것을 알 수 있었다. 釣藤散과 當歸鬚散

은 VaD를 주요 타겟으로 하여 실험적인 효능 평가가 이루어진 것으로 나타났다. 釣藤散의 경우 신경보호능과 학습과 기억에 관련한 아세틸콜린을 증가시키는 효능이 관찰되었다. 當歸鬚散은 신경독성을 억제하고 신경보호, 기억을 개선시키는 효능이 있는 것으로 보고되었다.

抑肝散과 釣藤散을 연구한 24편은 모두 일본에서 當歸鬚散을 연구한 5편은 모두 중국에서 시행되었고, 일본의 경우 2편을 제외한 모든 연구에서 Tsumura & Co의 약물을 이용하여 약물의 구성 및 성분분석이 명확하였으나, 중국의 논문은 연구자가 시료를 제작하여 사용하였다. 이와 비교하여 한국은 加味熱多寒少湯, 桃核承氣湯, 三精丸, 疏風順氣元, 蘇合香元, 壯元丸, 靜神湯, 聰明湯, 八物聰明湯, 彭祖延年栢子仁丸, 還少丹 등을 대상으로 각각의 연구가 이루어졌는데 각 처방마다 후속 연구가 미비한 것으로 파악되었다(Table VII).

IV. 고찰

전 세계적으로 치매는 심각한 국가적인 문제로 대두되고 있다. 전 세계에서 치매로 인한 사회적 비용은 2003년에 1,560억 달러에서 2005년 2,100억 달러로 증가하였고, 특히 아시아의 경우 같은 기간 동안 310억 달러에서 560억 달러로 상승하여 그 증가폭이 더 큰 것으로 보고되었다[54]. 우리나라에서 수행된 지역 역학조사에 따르면 65세 이상 노인에서의 치매 유병률은 9.5~13.0%로 구미 지역의 5.2~8.4%, 아시아 지역은 2.2~6.8%의 조사된 것과 비교하여 상당히 높은 수준이라 할 수 있다[55].

치매는 흔히 치료할 수 없는 질병이라고 인식하지만, 감별진단을 조기에 명확히 한다면 질병의 진행을 늦추거나 멈추게 할 수 있을 것이다. 하지만 현재로서는 치매를 완치시킬 약은 개발되지 못하였으며 대부분 대증요법으로 제한적인 약효를 보이고 있을 뿐이다. 치매 치료 약물은 1993년에 acetylcholinesterase inhibitor(AChEI)가 처음으로 승인된 이후 현재까지 5가지의 약물들만이 개발되었다[56]. 최근에는 이처럼 치매의 원인과 발병 기전은 아직까지도 명확히 밝혀지지 않고 있으므로 치매의 예방에 초점을 맞추어야 한다는 의견[57]이 설득력을 얻고 있다.

동아시아의 전통의학으로 대변되는 한국, 중국, 일본의 전통의학인 한의학은 치매와 건망 등의 증상의 원인을 대부분 'asthenia of blood of kidney essence(腎精不足)'와 'turbid phlegm blocking upper orifices(痰濁上竅)'로 간주하여 치료해왔다[58]. 그러나 한의학 특히 한약은 객관적 분석을 주요 방법으로 하는 현대과학의 테두리 안에서 그것의 본질, 작용기전, 약성 이론 등을 제대로 규명되지 못하고 있다.

본 저자들이 시행한 한약 처방의 치매 치료 분야의 연도별 논문을 집계한 결과에서 1995년에 한약 처방을 대상으로 한 치매 연구가 처음 보고된 후 매년 증가 추세에 있다. 그러나 전체 기간(1986년~2011년 9월 검색시점)에서 치매 치료 관련 천연약물 분야 연구를 모두 검색하면 총 1,740편이 추출되는데, 그 중 80편이 한약 처방을 대상으로 한 연구이므로 전체의 4.6%를 차지하여 단일약물에 비해서 한약 처방에 대한 연구가 매우 부진함을 알 수 있다. 이는 단일약물과 달리 한약 처방은 유효성분을 모두 다 밝혀내기 어렵고 실험 모델의 부재로 천연약물 분야에서 상대적으로 주목받지 못한 것으로 생각된다. 전[13] 등이 1986년부터 2010년까지 치매 치료용 천연약물 분야를 분석한 결과에서는 미국(28.4%), 중국(11.9%), 영국(8%), 일본(7%)의 순으로 집계된 것과는 달리 처방 분야에서는 일본, 중국, 한국이 대부분을 차지한 것은 한약 처방이 한중일의 전통의학을 기반으로 한 개념이기 때문에 접근이 용이했을 것으로 짐작된다.

Table VI. Summary of Clinical Study for Herbal Medicine

First author; Nation; Year of publication	Design	Sample and characteristics	Herbal intervention; Source	control	Diagnosis; Outcome measures	Results
Goto et al.14) Japan 2009	RCT; single center, randomized unclear; 12 m duration	31 post-stroke; age:81.4±8.2	Tokishakuyakusan(TS) (當歸芍藥散) extract Tsumura 7.5g/day tid	non-treatment	stroke history; SIAS, FIM	The results were that impairments according to SIAS and FIM did not significantly change in TS group. In contrast, SIAS and FIM significantly worsened in the control group.
Iwasaki et al.15) Japan 2007	RCT: single center, observer-blinded, controlled; 12 m duration	100 dementia and CVD, AD, or Parkinson's disease; age:83.5±7.8	Banxia Houpu Tang(BHT) (半夏厚朴湯) extract Tsumura 4.5±2.5g/day tid	lactose	ICD-10; MMSE, BI, occurrence of pneumonia, mortality due to pneumonia, daily amount of self-feeding	There was a significant difference between the two groups in pneumonia onset(P=.008), and a tendency toward significance in pneumonia-related mortality(P=.05). The BHT group was able to maintain self-feeding better than the control group.
Liu et al.16) China 2007	RCT; single center, double blind; 1 m duration	56 geriatric VaD(kidney deficiency and blood stagnation type); age:61.0±7.7(Kangsin), 62.4±6.6(control)	Kangxin capsule (康欣胶囊) pill Ping Shan Pharmaceutical Plant 2.7g/day tid	Piracetam	CT, MRI, DSM-IV, HIS, HDS-R, CSDD, syndrome differentiation criteria of TCM; HIS, MMSE, ADL, GDS, SASDTCM, ASBSD, endothelin, sex hormone, immunity and routine examination	MMSE and SASDTCM of Kanxin group is higher than that of control group. CD4 and CD8 rises after the treatment with Kangxin capsule. T level increases and estrodial. testosterone value decrease after the treatment(male group). Estrodial, estrodial · testosterone value increases than before(female group). Kangxin capsule can effectvely reduce the symptom accumulation score of TCM for geriatric VaD patients, enhance vlood serum T of male and decrease E2 · T-1 value, and advance the level of vlood serum E2 and E2 · T-1 value of female.

Iwasaki et al.17) Japan 2005	RCT; multi-center observer-blind, controlled; 4 wk duration	30 AD, 9 VaD, 3 AD with CVD, 10 DLB; age:80.3±9.0	Yi-Gan-San(YGS) (抑肝散) extract Tsumura 4.5g/day tid	tiapride hydrovhloride	DSM-IV, NINDS-AIREN; BI, NPI, MMSE, EPS	Significant improvements in mean ±SD NPI(from 37.9±16.1 to 19.5±15.6) and BI(from 56.4±34.2 to 62.9±35.2) scores were observed in the YGS group, but not in the control group. MMSE results were unchanged in both groups. EPS were not observed in either group.
Park et al.18) Korea 2005	RCT; single center, double-blind, placebo-controlled; 6 wk duration	35 randomly recruited university students; age:21	Yukmijhwang-Tang(YMJd) (六味地黃湯) capsule Sun-Ten Pharmaceutical Company(Taiwan) HPLC profile 1.95g/day tid	starch capsule	Unclear; K-WAIS test, IQ test, P300 latency assessment of ERP	The K-WAIS mean scores of YMJd treatement group were significantly higher than those of the placebo group, and there mean P300 latency was substantially shorter.
Iwasaki et al.19) Japan 2004	RCT; single center; double-blind, placebo-controlled; 8 wk duration	30 AD with CVD, 3 AD; age:84.4±7.83 no adverse effect	Ba wei di huang wan(BDW) (八味地黃丸) pill Uchida Wakanyaku Co. 6g/day tid	black rice powder, sepia, and honey	DSM-III-R; MMSE, BI, pulsatility index using Doppler sonography	After the trial, MMSE and ADL scores in BI significaltly improved in the BDW group, but the placebo group's scores showed no signigicant change. 8 weeks after the end of the administration, MMSE and BI scores of the BDW group declined to the baseline level. The pulsatility index in the carotid artery significantly decreased in the BDW group but not in the placebo group.
Yamaquchi et al.20) Japan 2004	RCT; single center, randomized unclear; 12 wk duration	10 stroke patients; age:71.3±9.8	Choto-san (釣藤散) extract Tsumura 7.5g/day tid	unclear	MRI; MMSE, verbal fluency test, SDS, P3 ERP	Choto-san significaltly improved MMSE and verbal fluency test scores. P3 latency to target sounds was shortened in association with reduced reaction time to the sounds after drug administration and P3 amplitude to novel sounds was enlarged and its topography shifted from central to frontal sites.

Terasawa et al.21) Japan 1997	RCT; multi-center, double-blind, placebo-controlled; 12 wk duration	139 VaD; age:76.6±8.4, 5 withdrew adverse effect	Choto-san (釣藤散) extract Tsumura HPLC profile 7.5g/day tid	lactose, dextrin, maltose, cellulose, hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate, colorants and flavor	DSM-III-R, CT; HDS-R, Global severity rating	The Choto-san group's scores for overall improvement at psychiatric symptoms and ADL & HDS-R scores were significantly higher.
Keiko et al.22) Japan 2007	Controlled before-and-after study; single center, single blind; 3 m duration	75 AD; age:82.8±8.1(non-treatment), 84.2±6.4(GJG), 86.1±5.0(Kihito)	Kihito (歸脾湯) extract Tsumura 7.5g/day tid	Goshajinkigan (GJG) and non-treatment	DSM-IV; MMSE, cerebrovascular SPECT	MMSE scores were improved in the Kihito group. The scores remained unchanged in all groups at ADL and cerebral blood flow.
Mizukami et al.23) Japan 2009	Cross-over studies; multi-center, open-label; group A: 4 wk treatment period and 4 wk non-treatment period, group B: 4 wk non-treatment period and 4 wk treatment period	106 AD (including mixed-type),DLB; age:55-85	Yokukansan (抑肝散) extract Tsumura HPLC profile 7.5g/day tid	-	DSM-IV, NDNCDS/ADRDA; NPI, MMSE, IADL, BI	Yokukansan is an effective and well-tolerated treatment for BPSD and it did not show any effect on either cognitive function or ADL. The effects of Yokukansan persisted for 1 month without any psychological withdrawal symptoms in group A. No serious adverse reactions were observed.
Utumi et al.24) Japan 2011	Before and after study; single center; 4 wk duration	6 dementia(3 AD, 2 DLB, 1 VaD); age:77.7(SD)	Rikkunshi-to (六君子湯) extract Tsumura 7.5g/day tid	-	Unclear ; food intake, weight, total protein, albumin, porassium, side effect	Effect of Rikkunshi-to in improving food intake, weight, and albumin in elderly dementia patients and there are no serious side-effects.

Saito et al.25) Japan 2010	Case reports: single center; 45 days duration	1 SDH and Traumatic SAH; age:85	Yokukansan (抑肝散) 5 or 7.5g/day source unclear	-	CT; psychological symptoms(insomnia, shouting, use of violence)	The patients subsquently presented with psychiatric symptoms, showing markedly impulsive and aggressive behavior. The authors succeeded in controlling the symptoms, without adverse effects, by giving the patient yokukansan.

DLB : Dementia with Lewy bodies, SDH : Subdural hematoma, SAH : Subarachnoid hemorrhage, CVD : Cerebrovascular disease, IADL : Instrumental activities of daily living, SIAS : Stroke Impairment Assessment Set, FIM : Functional Independence Measure, SPECT : single photon emission computed tomography, ERP : Event-related potential, IQ : individual intelligence, K-WAIS : Korea - wechsler adult intelligence scale, EPS : extrapyramidal symptoms, SD : Standard Deviation, SDS : Zung self-rating depression scale, HDS-R : Revised Hasegawa's dementia scale, wk : week, HIS : Hachinski ischemia scale, TCM : Traditional Chinese medicine, CSDD : Cornell scale of depression in dementia, SASDTCM : symptom accumulation scores of dementia in traditional Chinese medicine, ASBSD : Accumulation scores of Blood Stagnation disease

* 처방명 표기는 해당 논문 내의 표기를 따름.

Table VII. Summary of Experimental Study for Herbal Medicine

Herbal name	Application	Experimental Model		Target	Effect	Study reference
Ukgansan (抑肝散)	AD	in vitro	PC12	neurotoxicity	cell survival rate ↑	Kawakami et al.26) Japan 2011
			SK-N-SH, Neuro-2a	neurotoxicity	inhibit neuronal death	Hiratsuka et al.27) Japan 2010
	AD, BPSD	in vivo	ddY mice	aggressiveness	aggressiveness ↓	Sekiguchi et al.28) Japan 2009 Liu et al.29) China 2011
			ddY mice	memory	ameliorated memory impairment	Yamada et al.30) Japan 2011
			ddY mice	aggressive behavior	modification of glutamatergic neuron activity	Tamano et al.31) Japan 2010
			F344/N aged rats	aggregan	aggrecan expression ↓	Tanaka et al. 32) Japan 2009
			F344/N aged rats	anxiety	improving serotonergic and dopaminergic transmissions	Mizoguchi et al.33) Japan 2010
			F344/N aged rats	memory	ameliorated working memory and reversal learning mediated by a dopaminergic mechanism	Mizoguchi et al.34) Japan 2011
			Thiamine - deficient rats	memory and behaviors	inhibit glutamate-mediated excitotoxicity	Yasushi et al.35) Japan 2009

			Thiamine - deficient rats	aggressive behavior	ameliorated aggressive behavior and degeneration of the cerebral cells	Iizuka et al.36) Japan 2010
			para - chloroamphetamine - injected rats	aggressive behavior	agonistic effect on 5-HT1A receptors	Kanno et al.37) Japan 2009
			Tg2576 mice	leaning and cognitive	a decrease in the anxiety and an increase in locomotor activity	Tabuchi et al.38) Japan 2009
			Tg2576 mice	memory and behavior	prevented the accumulation of cerebral Aβ improved the memory disturbance and abnormal social interaction	Fujiwara et al.39) Japan 2011
			Wister rats, ddY mice	behavior	induced aggressive behavior inhibited hyperlocomotion	Naoki et al.40) Japan 2009
			zinc - deficient rats	glutamate	suppressed the increase of glutamate	Takeda et al.41) Japan 2008
			4 - VO	behavior	anxiolytic effects	Nagami et al.42) Japan 2011
			SAMP8	leaning and memory	improves memory deficit caused by aging	Iizuka et al.43) Japan 2010
Jodeungsan (釣藤散)	VaD	in vivo	BCCAo rats	neuroprotective	M - CSF ↑	Obi et al.44) Japan 2007
			BCCAo mice	leaning and memory	Acetylcholine ↑	Murakami et al.45) Japan 2005

			ischemia/ reperfusion (i/rp) in gerbils	neuroprotective	delayed neuronal death	Yokoyama et al.46) Japan 2004
			ICR mice, SHR, SHR-SP, Wister - Kyoto rats	antidementia	antihypertensive, free radical scavenging and antiexcitotoxic effects	Watanabe et al.47) Japan 2003
			SAMP8	learning	memory-retention ability ↑	Mizushima et al.48) Japan 2003
Dangkisoosan (當歸鬚散)		in vitro	PC12	neurotoxicity	inhibited apoptosis	Qian et al.49) China 2007
		in vivo	aged rats	Unclear	melatonin ↑ enhance the function of the pineal gland	Qu et al.50) China 2008
	AD	-	aged mice	Neuroprotective	modulates neurotransmitters	Kou et al.51) China 2005
	VaD	-	MCAo rats	Pharmacokinetics	Differences between normal and VD rats in Pharmacokinetics of paeoniflorin	Liu et al.52) China 2010
	AD	-	Kunming mice	memory	LTP(long-term potentiation) ↑	Hu et al.53) China 2010

SAMP8 : senescence-accelerated mouse-prone 8, BCCAo : bilateral common carotid artery occlusion, ICR : imprinting control region, SHR : spontaneously hypertensive rat, SHR-SP : spontaneously hypertensive stroke prone rat, MCAo : middle cerebral artery occlusion

*처방명 표기는 해당 논문 내의 표기와 다르며 처방명 국제 기준이 없어 한국 발음 기준으로 영문 표기함.

한약 처방의 치매 치료 분야의 국가별 분석에서는 일본이 65%로 가장 많은 비율을 차지하였는데, 일본의 연구 기관인 Tsumura & Co(13.75%), Tohoku University와 Toyama University(각각 7.5%), Toyama Medical & Pharmaceutical University(6.25%) 등의 연구 기관이 대부분을 차지하였다. 이들 연구에서는 대부분 Tsumura & Co의 과립제를 중재 약물로 선택하였는데, 이 약물들은 HPLC(high-performance liquid chromatography)분석을 통해 처방의 지표물질이 표준화되었으므로[17] 연구 대상으로 적합하여 연구 설계 및 수행에 더 용이하였음을 알 수 있다. 우리나라도 이들 기관과 연계하여 국제 연구를 수행한다면 더 높은 수준의 근거를 제시할 수 있을 것이다.

발표된 총 34가지의 처방 약물 중 가장 많이 연구된 약물은 抑肝散과 釣藤散이다. 抑肝散은 실험 연구와 임상 연구에서 공통적으로 BPSD의 완화에 대한 평가를 주요 타겟으로 하여 수행되어 유의적인 효과가 있는 것으로 보고되었고[17,23,25,29-43], 釣藤散을 대상으로는 실험연구에서 학습과 기억에 관련한 아세틸콜린의 변화에 관한 연구와 임상연구에서 인지기능의 변화에 대한 연구를 수행하여 효과가 있는 것으로 보고하였다[44-48].

현재까지는 동일한 약물을 대상으로 실험연구에서 임상연구로 연계되는 모습을 보여주는 것은 抑肝散과 釣藤散 두 가지뿐으로 한국과 중국에서 수행된 연구들은 이러한 연관성을 나타내지 않고 있으며 산발적으로 각각의 한약 처방을 이용한 단발적인 연구를 보이고 있어 처방의 효능에 대한 근거로 삼기에는 부족한 수준이다. 또한 아직까지 동일한 처방을 지칭하는 영문 표기법이 통일되지 못하였고, 해당 처방의 구성 물질에 대한 표준화가 이루어지지 않아 같은 약물을 대상으로 하는 연구들이 매우 부족하므로 국제적인 기준을 세우는 것이 바람직할 것이다. 그리고 아직까지는 인지기능의 향상 및 인지기능저하 예방과 관련된 약물들보다는 치매와 동반한 다른 증상들을 대상으로 연구가 많이 이루어졌으므로 좀 더 다양한 처방들을 연구해야 한다.

저자들이 분석한 12편의 임상 연구 중에서 RCT는 8편으로 이들 연구의 피험자 수와 연구 수행방법이 다양하여 직접적인 비교는 어려웠다. Man 등[7]은 각기 다른 종류의 한약물을 대상으로 47개의 혈관성 치매 관련 연구를 분석하였으나 각 연구마다 한약의 종류, 복용량, 복용 기간 등이 매우 상이하여 정량적인 분석이 어렵다고 하였다. 또한 치매 환자의 임상 양상은 다양하고 복합적이므로 이에 대한 치료 및 평가도 세분화되어야 한다. 현재까지는 연구가 많이 이루어지지 않아서 몇몇 처방에서 한정된 증상만 평가되고 있었으나 앞으로 관련 연구가 지속적으로 이루어져야 하며 이들을 메타 분석하여 치매 치료에 근거로 삼을 수 있도록 수준 높은 임상연구 설계가 선행되어야 할 것이다.

한약 처방을 대상으로 한 임상 연구임에도 불구하고 변증을 적용한 연구는 단 1편이었다. 변증은 한의학적인 이론을 바탕으로 환자의 증상, 설진, 맥진 등을 기반으로 하여 진단 내릴 수 있으며, 기존의 표준질병사인분류와 병행하여 사용할 수 있다. 이를 기반으로 biomedicine과 한의학의 연관성을 연구한다면 의학계에 새로운 발전을 불러올 수 있을 것이다[59].

치매 치료제로 한약물을 이용한 연구는 긍정적인 효과의 가능성을 보이지만 아직 본격적으로 개척되지 않은 분야이다. Man 등은 AD를 대상으로 한약물의 효능과 안정성에 대해 연구한 15편의 연구들 중 13편에서 한약의 효능이 기존의 약물(orthodox medications)이나 위약군보다 높다고 보고하였다[60]. AD의 기전은 아직 명확하게 밝혀지지 않았고, 기존의 one-drug, one-target 패러다임은 AD의 치료방법으로는 실패하였다. AD는 병리기전과 신경독성을 일으키는 과정이 복잡하게 진행되는데, 다양한 작용점에 대한 조절작용을 특성으로 가지는 한약물이 AD의 치료에 잠재적인 가능성을 가지고 있다고 하였다[11].

또한 Man 등은 VaD를 대상으로 한 한약물의 효능과 안정성에 대해 보고한 47편의 연구들을 대상으로 체계적 고찰을 시행한 결과 한약물만 단독 사용한 43편의 연구 중 37편이 기존의 약물이나 위약군보다 효과가 있다고 하였고 나머지 6편에서는 한약과 기존의 약물이 유사하다고 하였다[7]. 이는 한약물이 VaD 치료에 있어서 새로운 대안으로 제시될 수 있다는 가능성을 시사하는 것이므로 관련 후속 연구들을 통해 새로운 효능을 찾아내야 할 것이다. VaD와 AD의 감별은 쉽지 않으며, 최근에 혈관성 신경병리가 AD의 신경퇴행에도 관여한다[61]고 하여 뇌혈관에서의 병리과정이 더욱 주목받고 있다. 본 연구팀에서는 치매 치료를 위해 뇌혈관질환의 노화를 예방하고 치료하는 한약물을 도출하는 연구를 시행중인데 이는 한국한의학연구원을 중심으로 하여 다기관이 연계되어 후보 유효 한약재 선정, 다양한 치매 동물 실험 모델의 구축, VaD 임상 연구를 위한 변증 관련 연구 등을 수행 중이다.

치매는 그 증상의 원인이 다양하고 질병의 발생과정이 모두 규명되지 않아 명확히 진단을 내리기도 어려운 질환이므로 이를 치료하기 위한 방법도 확정된 것이 없다. 전 세계적으로 수많은 연구자들이 치매의 원인 규명 및 치료를 위해 노력하고 있는데 그 중에서 한약물을 대상으로 한 연구들에서 가능성이 엿보이고 있다. 한약 처방은 한의학적인 이론을 바탕으로 운용되며 치매의 복합적인 병리 기전에 효과적으로 적용될 수 있을 것으로 기대된다. 따라서 향후 치매 관련 연구를 수행할 때 본 연구결과를 참고로 하여 한약 처방을 적극적으로 활용할 것을 제안하는 바이며, 수많은 후속연구를 통해 한약 처방의 치매 예방 효과 및 치료 효과에 대해 규명해야 할 것이다.

V. 결론

본 연구의 계량적 정보 분석에 따르면 일본, 중국, 한국을 중심으로 한약 처방을 이용한 치매 치료 약물 연구가 시작되어 점차 그 범위를 넓혀가고 있는 중임을 알 수 있다. 그러나 대부분의 연구가 실험 논문이고, 아직까지 임상 연구 단계는 초보 단계이다. 연구 대상인 한약 처방도 몇 가지에 국한되어 있다. 그러나 치매 연구는 아직 개척할 분야가 무수히 많으며 그 안에서 한약물의 치료 효과에 대한 가능성을 확인하였다. 따라서 앞으로 치매 치료용 한약 처방 약물 분야의 연구 계획을 수립할 때에 본 연구를 통해 얻은 이러한 정보들을 참고로 하여 향후 많은 후속 연구들을 수행하면 다양한 한약 처방의 치매 예방 및 치료 효과를 규명하여 치매 치료 분야에 많은 기여를 할 수 있을 것으로 사료된다.

감사의 글

이 연구는 교육과학기술부 기초기술연구회 협동연구사업(Kiom-2010-2)과 한국한의학연구원 기관사업(K12220)의 지원을 받아 수행되었습니다.

References

1. Prince M, Jackson J. World Alzheimer report. London:Alzheimer's disease international. 2009:1-14.
2. Kim DH. Epidemiology of dementia in Korea. J Korean Med Assoc. 2002;45(4):356-60.
3. Kang IO, Park JY, Lee YK, Seo SR, Kim KH, Choi SJ. The socioeconomic cost analysis-oriented to the dementia patients using medical service. Seoul:National Health Insurance Cooperation. 2005.
4. National Health Insurance Corporation. 2010 Key statistics for health insurance. Seoul:National Health Insurance Corporation. 2010:1-92.
5. Mayeux R, Ottman R, Tang MX, Noboa-Bauza L, Marder K, Gurland B, Stern Y. Genetic susceptibility and head injury as risk factors for

Alzheimer's disease among community-dwelling elderly persons and their first-degree relatives. Ann Neurol. 1993;33:494-501.
6. Roberson MR, Kolasa K, Parsons DS, Harrell LE. Cholinergic denervation and sympathetic ingrowth result in persistent changes in hippocampal muscarinic receptors. Neuroscience. 1997;80:413-18.
7. Man SC, Chan KW, Lu JH, Siva Sundara Kumar Durairajan, Liu LF, Li M. Systemic review on the efficacy and safety of herbal medicines for vascular dementia. Evi-Based Com and Alt Med. 2012:22.
8. Han SH. Novel pharmacotherapies for Alzheimer's disease. J Korean Med Assoc. 2009;52(11):1059-68.
9. Yoon YK. Explanation for traditional herbal formula. Seoul:Esungdang. 2004:3-17.
10. Fønnebø V, Grimsgaard S, Walach H, Ritenbaugh C, Norheim AJ, MacPherson H, Lewith G, Lausø L, Koithan M, Falkenberg T, Boon H, Aickin M. Researching complementary and alternative treatments-the garekeepers are not at home. BMC Med Res Methodl. 2007;7:7.
11. Kim HG, Oh MS. Herbal medicines for the prevention and treatment of Alzheimer's diseases. Current Pharm. Disign. 2012;18(1):57-75.
12. Lee WH. Analysis of science and technology for method of new technology and develop for index. Seoul:Sciece & technology policy institute. 2005:1-88.
13. Jeon WK, Han CH, Kang JS, Heo EJ, Man JS, Lee YJ. Research performance evaluation based on quantitative information analysis in the field of herbal medicine for dementia treatment. J of Oriental Neuropsychiatry. 2011;22(3):101-3.
14. Goto H, Satoh N, Hayashi Y, Hikiami H, Nagata Y, Obi R, Shimada Y. A Chinese herbal medicine, Tokishakuyakusan, reduces the worsening of impairments and independence after stroke:A 1-year randomized, controlled trial. Evi-bas Comple and Alt Med. 2011;doi:10.1093/ecam/nep026.
15. Iwasaki K, Kato S, Monma Y, Niu K, Ohrui T, Okitsy R, Hiquchi S, Ozaki S, Kaneko N, Seki T, Nakayama K, Furukawa K, Fujii M, Arai H. A pilot study of banxia houpu tang, a traditional Chinese medicine, for reducing pneumonia risk in older adults with dementia. J Am Geriatr Soc. 2007;55(12):2035-40.
16. Liu X, Du J, Cai J, Liu X, Xu G, Lin A, Teng Q. Clinical systematic observation of Kangxin capsule curing vascular dementia of senile kidney deficiency and blood stagnation type. J Ethnopharmacol. 2007;112(2):350-5.
17. Iwasaki K, Satoh-Nakaqawa T, Maruyama M, Monma Y, Tomita N, Tanji H, Fujiwara H, Seki T, Fujii M, Arai H, Sasaki H. A randomized, observer-blind, controlled trial of the traditional Chinese medicine Yi-Gan San for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia patients. J Clin Psychiatry. 2005;66(2):248-52.
18. Park E, Kang M, Oh JW, Jung M, Park C, Cho C, Kim C, Ji S, Lee Y, Choi H, Kim H, Ko S, Shin M, Park S, Kim HT, Hong M, Bae H. Yukmijihwang-Tang Derivatives Enhance Cognitive Processing in Normal Young Adults: A Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. Am J Chin Med. 2005;33(1):107-15.
19. Iwasaki K, Kobayashi S, Chimura Y, Taquchi M, Inoue K, Akiba T, Arai H, Cyong JC, Sasaki H. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of the chinese herbal medicine "Ba Wei Di Huang Wan" in the treatment of dementia. J Am Geriatr Soc. 2004;52(9):1418-21.
20. Yamaguchi S, Matsubara M, Kobayashi S. Event-related brain potential changes after Choto-san administration in stroke patients with mild cognitive impairments. Psychopharmacology. 2004;171(3):241-9.
21. Terasawa K, Shimada Y, Kita T, Yamamoto T, Tosa H, Tanaka N, Saito Y, Kanaki E, Goto S, Mizushima N, Fujioka M, Takase S, Seki H, Kimura I, Ogawa T, Nakamura S, Araki G, Maruyama I, Maruyama Y, Takaori S. Choto-san in the treatment of vascular dementia: a double-blind, placebo-controlled study. Phytomedicine. 1997;4(1):15-22.
22. Keiko H, Hiromi R, Hisahiro Y, Atsushi M, Takahiro S, Toshio O. Effect of kihito extract granules on cognitive function in patients with Alzheimer's-type dementia. Geriatr Gerontol Int.

2007;7:245-51.

23. Mizukami K, Asada T, Kinoshita T, Tanaka K, Sonohara K, Nakai R, Yamaguchi K, Hanyu H, Kanaya K, Takao T, Okada M, Kudo S, Kotoky H, Iwakiri M, Kurita H, Miyamura T, Kawasaki Y, Omori K, Shiozaki K, Odawara T, Suzuki T, Yamada S, Nakamura Y, Toba K. A randomized cross-over study of a traditional Japanese medicine (kampo), yokukansan, in the treatment of the behavioural and psychological symptoms of dementia. Int J Neuropsychopharmacol. 2009;12(2):191-9.
24. Utumi Y, Iseki E, Murayama N, Nozawa M, Kumagai R, Matsubara Y, Ichimiya Y, Arai H. Effect of Rikkunshi-to on appetite loss found in elderly dementia patients: a preliminary study. Psychogeriatrics. 2011;11(1):34-9.
25. Saito S, Kobayashi T, Osawa T, Kato S. Effectiveness of Japanese herbal medicine yokukansan for alleviating psychiatric symptoms after traumatic brain injury. Psychogeriatrics. 2010;10(1):45-8.
26. Kawakami Z, Kanno H, Ikarashi Y, Kase Y. Yokukansan, a kampo medicine, protects against glutamate cytotoxicity due to oxidative stress in PC12 cells. J Ethnopharmacol. 2011;134(1):74-81.
27. Hiratsuka T, Matsuzaki S, Miyata S, Kinoshita M, Kakehi K, Nishida S, Katayama T. Tohyama M. Yokukansan inhibits neuronal death during ER stress by regulating the unfolded protein response. PLoS One. 2010;5(10):e13280.
28. Sekiguchi K, Yamaguchi T, Tabuchi M, Ikarashi Y, Kase Y. Effects of yokukansan, a traditional Japanese medicine, on aggressiveness induced by intracerebroventricular injection of amyloid beta protein into mice. Phytother Res. 2009;23(8):1175-81.
29. Liu J, Wang JS, Kong LY. Comparative pharmacokinetics of paeoniflorin in plasma of vascular dementia and normal rats orally administrated with Danggui-Shaoyao-San or pure paeoniflotin. Fitoterapia. 2011;82(3):466-73.
30. Yamada M, Hayashida M, Zhao Q, Shibahara N, Tanaka K, Miyata T, Matsumoto K. Ameliorative effects of yokukansan on learning and memory deficits in olfactory bulbectomized mice. J Ethnopharmacol. 2011;135(3):737-46.
31. Tamano H, Kan F, Oku N, Takeda A. Ameliorative effect of Yokukansan on social isolation-induced aggressive behavior of zinc-deficient young mice. Brain Res Bull. 2010;83(6):351-5.
32. Tanaka Y, Mizoguchi K. Influence of aging on chondroitin sulfate proteoglycan expression and neural stem/progenitor cells in rat brain and improving effects of a herbal medicine, yokukansan. Neuroscience. 2009;164:1224-34.
33. Mizoguchi K, Tanaka Y, Tabira T. Anxiolytic effect of a herbal medicine, yokukansan, in aged rats: Involvement of serotonergic and dopaminergic transmissions in the prefrontal cortex. J of Ethnopharmacol. 2010;127:70-76.
34. Mizoguchi K, Shoji H, Tanaka Y, Tabira T. Ameliorative effect of traditional Japanese medicine Yokukansan on age-related impairments of working memory and reversal learning in rats. Neuroscience. 2011;177:127-37.
35. Yasushi I, Seiichi I, Sachiko I, Takuji Y, Kyoji S, Hitomi K, Zenhi K, Mitsutoshi Y, Yoshio K, Shuichi T. Effects of Yokukansan, a traditional Japanese medicine, on memory disturbance and behavioral and psydhological symptoms of dementia in thiamine-deficient rats. Biol Pharm Bull. 2009;32(10):1701-9.
36. Iizuka S, Kawakami Z, Imamura S, Yamaguchi T, Sekiguchi K, Kanno H, Ueki T, Kase Y, Ikarashi Y. Electron-microscopic examination of effects of yokukansa, a traditional Japanese medicine, in degeneration of cerebral cells in thiamine- deficient rats. Neuropathology. 2010;30:524-36.
37. Kanno H, Sekiguchi K, Yamaguchi T, Terawaki K, Yuzurihara M, Kase Y, Ikarashi Y. Effect of yokukansan, a traditional Japanese medicine, on social and aggressive behaviour of para-chloroamphetamine-injected rats. J Pharm Pharmacol. 2009;61(9):1249-56.
38. Tabuchi M, Yamaguchi T, Iizuka S, Imamura S, Ikarashi Y, Kase Y. Ameliorative effects of yokukansan, a traditional Japanese medicine, on learning and non-cognitive disturbances in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. J of Ethnopharmacol. 2009;122:157-62.

39. Fujiwara H, Takayama S, Iwasaki K, Tabuchi M, Yamaguchi T, Sekiguchi K, Ikarashi Y, Kudo Y, Kase Y, Arai H, Yaeagshi N. Yokukansan, a traditional Japanese medicine, ameliorates memory disturbance and abnormal social interaction with anti-aggregatio effect of cerebral amyloid beta proteins in amyloid precursor protein transgenic mice. Neuroscience. 2011;180:305-13.
40. Uchida N, Egashira N, Iwasaki K, Ishibashi A, Tashiro R, Nogami A, Manome N, Abe M, Takasaki K, Mishima K, Takata J, Oishi R, Nishimura R, Fujiwara M. Yokukansan inhibits social isolation-induced aggression and methamphetamine-induced hyperlocomotion in rodents. Biol Pharm Bull. 2009;32(3):372-75.
41. Takeda A, Itoh H, Tamano H, Yuzurihara M, Oku N. Suppressive effect of Yokukansan on excessive release of glutamate and aspartate in the hippocampus of zinc-deficient rats. Nutritional neuroscience. 2008;11(1):41-6.
42. Nogami A, Sakata Y, Uchida N, Yamaguchi K, Kawasaki C, Shindo T, Kubota K, Katsurabayashi S, Takasaki K, Mishima K, Nishimura R, Fujiwara M, Iwasaki K. Effects of yokukansan on anxiety-like behavior in a rat model of cerebrovascular dementia. J Nat Med. 2011;65(2):275-81.
43. Seiichi I, Zenji K, Sachiko I, Takuji Y, Kyoji S, Hitomi K, Toshiyuki U, Yoshio K, Yasushi I. Electron-microscopic examination of effects yokukansan, a traditional Japanese medicine, degeneration of cerebral cells in thiamine-deficient rats. Neuropathology. 2010;30:524-36.
44. Obe R, Tohda M, Zhao Q, Obi N, Hori H, Murakami Y, Goto H, Shimada Y, Ochiai H, Matsumoto K. Chotosan enhances macrophage colony-stimulating factor mRNA expression in the ischemic rat brain and C6Bu-1 glioma cells. Biol Pharm Bull. 2007;30(12):2250-56.
45. Murakami Y, Zhao Q, Harada K, Tohda M, Watanabe H, Matsumoto K. Choto-san, a Kampo formula, improves chronic cerebral hypoperfusion-induced spatial learning deficit via stimulation of muscarinic M1 receptor. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 2005;81(3):616-25.
46. Koichi Y, Yutaka S, Etsuro H, Nobuyasu S, Hirozo G, Owao S, Hisao N, Katsutoshi T. Protective effects of Choto-san and hooks and stems of Uncaria sinesis against delayed neuronal death after transient forebrain ischemia in gerbil. Phytomedicine. 2004;11:478-89.
47. Watanabe H, Z haoQ, Matsumoto K, Tohda M, Murakami Y, Zhang SH, Kang TH, Mahakunakorn P, Maruyama Y, Sakakibara I, Aimi N, Takayama H. Pharmacological evidence for antidementia effect of Choto-san(Gouteng-san), a traditional Kampo medicine. Pharmacol Biochem Behav. 2003;75(3):635-43.
48. Mizushima Y, Kan S, Yoshida S, Irie Y, Urata Y. Effect of Choto-san, a Kampo medicine, on impairment of passive avoidance performance in senescence accelerated mouse(SAM). Phytotherapy research. 2003;17:542-45.
49. Qian YF, Wang H, Yao WB and Gao XD. Aqueous extract of the Chinese medicine, Danggui-Shaoyao-San, inhibits apoptosis in hydrogen peroxide-induced PC12 cells by preventing cytochrome c release and inactivating of caspase cascade. Cell Biol Int. 2008;32(2):304-11.
50. Qu HG, Cheng SW, Tian RB, Li ZL, Lei WL, Wang HQ, Yao ZB, He HW. Effects of the aqueous extract of the Chinese medicine Danggui -Shaoyao-San on rat pineal melatonin synthesis. Neuro Endocrinol Lett. 2008;29(3):366-72.
51. Kou J, Zhu D, Yan Y. Neuroprotective effects of the aqueous extract of the Chinese medicine Danggui-Shaoyao-san on aged mice. Journal of Ethnopharmacology. 2005;97(2):313-18.
52. Liu J, Wang JS, Kong LY. Comparative pharmacokinetics of paeoniflorin in plasma of vascular dementia and normal rats orally administrated with Danggui-Shaoyao-san or pure paeoniflorin. Fitoterapia;2011:82:466-73.
53. Hu ZY, Liu G. YUan H. Yang S. Zhou WX, Zhang YX, Qiao SY. Danggui-Shaoyao-san and its active fraction JD-30 improve Aβ-induced spatial recognition deficits in mice. J of Ethnopharm. 2010;128:365-72.
54. Wimo A, Winblad B, Jonsson L. An estimate of the total worldwide social costs of dementia in 2005. Alzheimers Dement. 2007;3:81-91.
55. Kim DH. Epidemiology of dementia in Korea. J

Korean Med Assoc. 2002;45(4):356-60.
56. Cavalli A, Bolognesi ML, Minarini A. Multi-target-directed ligands to combat neurodegenerative diseases. J Med Chem. 2008;51:347-72.
57. Zahs KR. Ashe KH. 'Too much hood news' - are Alzheimer mouse models trying to tell us how to prevent, not cure, Alzheimer's disease? Trends Neurosci. 2010;33(8):381-9.
58. Liu P, Zhang SL, Xiang JZ. Modified wendan decoction can attenuate neurotoxic action associated with Alzheimer's disease. Evid-Based Compl Alt. 2009:6;325-30.
59. Lu AP, Chen KJ. Chinese medicine pattern diagnosis could lead to innovation in medical science. Chin J Integr Med. 2011;17(11):811-17.
60. Man SC, Siva Sundara Kumar Durairajan, Kum WF, Lu JH, Huang JD, Cheng CF, Chung V, Xu M, Li M. Systemic review on the efficacy and safety of herbal medicines for Alzheimer's disease. J of Alz dis. 2008;14(2):209-23.
61. Roman GC. Facts, myths, and controversies in vascular dementia. J Neurosurg Sci.2004;226:49-52.