구기지황탕 투여 후 호전된 경도인지장애 환자 1례에 대한 증례보고

박미소^{1,2}, 강석만³, 유대원³, 채인철^{1,2}, 김경순³, 성현주³, 정광렬³, 유호룡^{1,2}

¹대전대학교 한의학과 심계내과학교실, ²대전대학교 대전한방병원 임상시험센터, ³명민한의원

A Case Report of a Patient with Mild Cognitive Impairment Treated with *Gugijihwang-tang*

Mi-so Park^{1,2}, Seock-man Kang³, Dai-won Yoo³, In-cheol Chae^{1,2},
Gyeong-soon Kim³, Hyun-joo Seong³, Kwang-yeol Chung³, Ho-ryong Yoo^{1,2}

¹Dept. of Cardiology and Neurology of Korean Medicine, College of Korean Medicine, Daejeon University,
²Clinical Trial Center, Daejeon Korean Medicine Hospital of Daejeon University, ³MyungMin Korean Medicine Clinic

ABSTRACT

Objective: Alzheimer's disease is characterized by progressive, irreversible brain damage and cognitive decline. Although the diagnosis and treatment of the prodromal symptoms of dementia are important, no treatment for mild cognitive impairment has been currently established. Herein, we report the case of an 80-year-old female patient with memory complaints treated with *Gugijihwang-tang*, a traditional Korean medicine herbal formula, as an add-on medication.

Case Presentation: The patient was diagnosed with mild cognitive impairment based on clinical examinations using the Mini-Mental State Examination (MMSE), the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD), Activities of Daily Living (ADL) Scale, Global Deterioration (GDR) Scale, and Clinical Dementia Rating (CDR) Scale. She was treated with *Gugijihwang-tang* bis in die for 12 months while continuing her original medications, including 5-mg donepezil and 590-mg acetyl-L-carnitine. The MMSE score in the Korean Version of the CERAD Assessment Packet increased from 21 to 27 during the 12-month treatment period, and the CERAD 2 score increased from 33 to 62. The instrumental ADL scale score improved from 11 to 5. Other clinical examination results also showed improvement. The patient was satisfied and experienced no significant adverse events related to the *Gugijihwang-tang* treatment.

Conclusion: This case suggests that *Gugijihwang-tang* could be considered as a treatment method for patients with mild cognitive impairment.

Key words: Korean medicine, herbal medicine, *Gugijihwang-tang*, case report, mild cognitive impairment

1. 서 론

알츠하이머병(Alzheimer's disease)은 점진적 일

화 기억 능력의 저하로 특징지어지는 퇴행성 뇌질환으로, 확진은 사후 부검을 해야 가능하지만, 최근에는 병력 청취, 신경심리학적 검사, 임상병리검사, 영상의학적 검사, 그리고 뇌척수액 검사 등을 통하여 생전에 약 95% 정도의 정확도로 진단하는 것이 가능하게 되었다¹. International Working Group (IWG)-2 criteria에 따르면 알츠하이머병은 6개월

· 투고일: 2021.09.17, 심사일: 2021.11.01, 게재확정일: 2021.11.01
· 교신저자: 유호룡 대전시 서구 대덕대로176번길 75
대전대학교 대전한방병원
TEL: +82-42-470-9131 FAX: +82-42-470-9005
E-mail: hryoo@dju.kr

이상 점진적으로 진행되는 일화 기억 능력의 손상과 함께 해마 유형의 기억상실증후군이 나타나면서, 뇌척수액 검사 시 아밀로이드-베타의 농도 감소와 함께 전체 타우단백질과 과인산화된 타우단백질의 농도 증가가 나타나며, 아밀로이드 Positron Emission Tomography(PET) 검사에서 추적자(tracer)의 잔류가 증가하고, PSEN1, PSEN2, APP와 같은 특이적인 상염색체 우성 유전자 변이가 존재하는 등의 검사를 통해 진단할 수 있다². 더불어, APOE (apolipoprotein E) 유전자의 ε4 변이는 지방 대사에 영향을 미치고 인터루킨-6(interleukin-6, IL-6)과 같은 염증성 사이토카인을 증가시키고, 미세아교세포를 활성화시키며, 혈뇌장벽의 삼투성을 증가시켜 인지장애를 초래할 수 있어 알츠하이머병의 위험 인자로 알려져 있다³. 한편, 질환이 갑작스럽게 발병하거나, 초기부터 보행장애, 발작, 행동의 변화, 추체외로 징후, 환각 등의 증상이 생기거나, 국소 신경학적 병변이 확인되거나, 인지기능이 변동성을 나타내는 경우 등은 모두 알츠하이머병의 배제기준에 해당한다².

알츠하이머병은 콜린성 신경세포 및 대뇌피질과 해마의 글루타민계 신경이 소실되며 인지기능이 저하되는 것으로 알려져 있다. 따라서 현재까지 미국 식품의약청(Food and Drug Administration, FDA) 승인을 받아 치료제로 처방되고 있는 약물로는 donepezil과 같은 아세틸콜린분해효소 억제제, memantine과 같은 N-Methyl-D-aspartic acid(NMDA) 수용체 길항제가 있다. 하지만 이러한 약물들은 치료 시점과 중단 시점, 그리고 기대 약효 수준 등이 명확하게 설정되어 있지 않으며, 권장량을 투여하더라도 환자의 증상이 악화될 수 있다⁴. 알츠하이머병 치료가 쉽지 않은 현실에서 인지기능의 저하를 조기에 발견하기 위해 1996년 미국 메이요 클리닉(Mayo Clinic)의 연구진들이 정상적인 노화와 치매 사이의 과도기적 단계인 경도인지장애(mild cognitive impairment)의 개념을 제시하였다⁵. 경도인지장애 환자를 추적관찰 시 매년 약 10-15%가, 그리고 6년

이내에 약 80%가 치매로 이환하는 것으로 알려져 있다. 이는 정상 노인에서 매년 1-2%가 치매로 이환하는 것에 비하여 현저하게 높은 수치로, 경도인지장애 환자가 비가역적인 치매로 이환하기 이전에 적극적인 관리가 필요함을 시사한다⁶. 경도인지장애는 (1) 환자 본인, 보호자, 또는 의사로부터 기억력 저하의 근거가 있을 때, (2) 전반적인 인지능은 정상일 때, (3) 객관적 기억력 저하 또는 다른 인지 영역의 기능 저하가 동일 연령층 평균에 비해 1.5 표준편차 이상으로 저하된 경우, 그리고 (4) 임상치매척도(Clinical Dementia Rating, CDR) 점수가 0.5인 경우에 해당한다. 치매임상평가척도 박스총점(Clinical Dementia Rating Sum of Boxes, CDR-SB)의 경우 2점까지는 경계선으로 볼 수 있다. 일상생활 수행 평가는 경도인지장애와 알츠하이머병을 감별하는 데 있어 중요한 특징으로, (5) 인지 손상이 환자의 일상생활 수행의 기능을 방해하지 않는 경우 경도인지장애에 해당한다고 볼 수 있다⁵. 2021년 삼성서울병원 연구진들에 의하면 간이정신상태평가(mini-mental status examination, MMSE) 점수가 높아 인지기능 문제가 관찰되지 않는 노인들에게서도 수단적 일상생활 기능(instrumental-activities of daily living, I-ADL) 손상이 심한 경우 알츠하이머병 이환 가능성이 그렇지 않은 경우에 비하여 약 17.4% 높은 것으로 나타났다⁷.

최근 아세틸콜린분해효소 억제제 등으로 경도인지장애를 치료하고자 하는 시도가 여러 국가에서 진행되어 왔으나, 그 효과는 미미한 것으로 밝혀졌으며, galantamine과 같은 약물을 복용한 경우에는 예상하지 못한 사망률의 증가가 나타나는 등의 부작용이 나타나 보완적 접근이 필요한 상황이다⁸. 동아시아에서는 전통적으로 치매에 숙지황 등의 한약재를 사용하였으며, 근래의 한 동물 실험 연구에서는 trimethyltin(TMT, 8.0 mg/kg, i.p.)으로 중추신경계 손상을 유발한 쥐 모델에서 숙지황 등으로 구성된 구기지황탕(100 mg/kg, p.o.)을 2주간 투여했을 때 학습 및 기억 능력이 개선되었다는 보

고가 있었다⁹. 최근 한의계 연구에서는 전반적인 치매 환자 및 경도인지장애 환자에 대하여 침 치료 및 한약 치료의 효과를 연구하고자 하는 임상 연구들이 시행된 바 있으나, 한의 치료를 통해 개선되었으며, 다양한 평가척도를 활용하여 추적관찰을 진행한 경우에 대한 보고가 드물다¹⁰. 본 증례에서는 약 1년간 구기지황탕 복용 후 호전된 사례가 있어 이를 보고하는 바이다.

II. 증례

본 증례는 2019년 12월 30일부터 2021년 1월 12일까지 모 한의원에 내원한 환자 1례를 대상으로 하였으며 대전대학교 기관생명윤리위원회(IRB) 승인(번호: 040647-202108-HR-002-03)을 얻었다. 환자의 개인정보는 삭제하여 익명화하였고, 환자의 관점을 포함한 증례 논문의 출판에 대하여 환자동의서를 받은 후 CARE 체크리스트(CARE checklist of information to include when writing a case report)에 따라 연구를 진행하였다. 치료 및 경과를 아래 연대표로 정리하였다(Fig. 1).

Fig. 1. Timeline.

1. 환자정보 및 추정진단

본 증례의 환자는 중졸 학력의 80세, 156 cm, 53 kg의 여성 환자로, 문진 시 4-5년 전부터 기억력 저하가 시작되어 병원에서 치매 초기라는 이야기를 듣고 치매약을 복용하기 시작했다고 하였다. 또한, 환자는 본 한의원에 내원하기 약 1달 전인 2019년 11월 12일 모 병원에 내원하여 상세불명의 알츠하이머 병에서의 치매로 추정진단을 받았으며, Apolipoprotein E(APOE) 유전자형은 ε2/ε3로 확인되었다. 2019년 12월 20일 diffusion weighted magnetic resonance

imaging(DW-MRI, non-enhance) 촬영 시 광범위한 뇌 위축성 변화 및 소혈관 질환으로 의심되는 대뇌 백질 부위의 결절과 반점이 확인되었으며, 기타 뇌 병변은 확인되지 않았다.

같은 날 시행한 간이정신상태평가(mini-mental status examination in the Korean Version of the CERAD Assessment Packet, MMSE-KC)에서는 총 30점 중 21점으로, 시간 지남력, 기억의 등록 및 회상 수행이 다소 저하되어 있었다. MMSE-KC는 전세계적으로 치매의 선별검사로 가장 많이 활용

되고 있는 MMSE의 한글판 중 하나로, 무학 및 문맹을 고려하여 '읽기와 쓰기' 문항을 '판단' 또는 '상식'을 측정하는 문항으로 대체한 검사이다. 점수가 낮을수록 인지기능의 손상이 심한 것으로 판단하며, 7년 이상의 교육을 받은 노인에서 평균 점수는 약 23.51점으로 나타났다¹¹. 또한, 한국판 CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) 평가집 종합신경인지검사(CERAD-K) 전체 총점에서 모두 손상 수준으로 기억력 및 집행 기능 영역에서의 저하가 두드러지는 것으로 나타났다. 또한, 점수가 높을수록 일상생활의 수행 능력에 심한 제한이 있음을 의미하는 일상생활수행능력(Seoul-Instrumental Activities of Daily Living, S-IADL)¹² 평가의 기본적 일상생활능력(S-ADL) 및 수단적 일상생활수행능력(I-ADL) 점수는 각각 총 24점 중 1점, 총 45점 중 10점으로, 환자가 10개 항목에서 부분적인 도움이 필요한 것으로 나타났다. 점수가 높을수록 신경정신과적 이상이 심함을 의미하는 신경정신행동검사(neuropsychiatric inventory, K-NPI)¹³ 점수는 총 144점 중 5점으로, 환자가 정도의 환각, 우울/낙담, 불안, 무감증/무관심 증상을 가지고 있는 것으로 확인되었으며, 점수가 높을수록 환자의 우울증 및 관련 신체 증상이 심함을 의미하는 Hamilton 우울증 평가척도(Hamilton depression rating scale, HAM-D)¹⁴ 검사 결과 총 52점 중 15점으로, 우울감이 느껴지고, 깊게 잠들지 못하며, 정신적 불안 증상, 무기력감, 건강에 대한 염려가 나타나는 등의 소견이 확인되었으며, 이는 약한 우울증에 해당하였다. 그 외에 점수가 높을수록 중증도 치매임을 의미하는 전반적퇴화척도(Global Deterioration Scale, GDS)¹⁵ 점수는 3점, CDR 0.5점, CDR-SB¹⁶ 2점으로 나타났다.

본 환자는 다음과 같이 정도인지장애의 진단기

준에 부합함을 확인할 수 있었다. (1) 환자 본인 및 보호자로부터 기억력 저하의 근거가 있었으며, (2) MMSE 점수가 21점으로, 학력 및 연령을 고려했을 때 전반적 인지기능은 정상에 가깝지만, (3) 한글판 CERAD 검사에서 기억력 및 집행 기능의 손상이 두드러지게 나타났으며, (4) 임상치매척도 점수가 0.5점, 치매임상평가척도 박스총점이 2점으로 경계선 수준으로 나타났다. (5) 또한, I-ADL 평가에서 환자가 특정 항목에서 부분적인 도움이 필요한 것으로 나타났으나, S-ADL 점수는 양호하여 인지 손상이 환자의 기본적 일상생활 수행의 기능을 크게 방해하지는 않는 것으로 확인되었다(Table 1). 이러한 근거들을 바탕으로 본 환자를 치매 사전 단계의 기억성 정도인지장애로 진단하였다.

환자는 2019년 12월 30일 한의원에 내원하였다. 보호자에 의하면 환자는 당뇨, 고혈압, 및 인지장애로 치료를 받고 있는 중이다. 기본적인 자기 관리 및 일상 기능은 대체로 독립적인 수행이 가능하나, 들었던 말을 금방 잊어버릴 때가 많으며, 요리 순서를 생각해내지 못한다고 하였다. 약 3년 전 짬 집을 못 찾아온 적이 여러 차례 있었으며, 이후 완화했으나 전반적인 신체 상태가 좋지 않을 때 의미 없는 말을 중얼거리거나 대화하는 듯한 모습을 보일 때가 있다고 하였다. 환자가 복용 중인 약물은 표(Table 1)와 같았다. 환자 면담 시 가까운 거리는 혼자 다닐 수 있고, 투약도 스스로 가능하나, 날씨가 자주 혼동되고 물건 둔 곳을 기억하지 못해 한참 동안 찾을 때가 많아졌다고 호소하였다. 환자의 설체(舌體)는 홍색이었고, 맥(脈)은 부삭(浮數)하였다. 환자가 신체적인 통증을 호소하지는 않았으며(NRS 0), 평소 소화는 잘 되는 편이라고 하였다.

Table 1. Composition of Medication

Product type	Product name	Ingredient (s)	Dose
Nootropic drugs	Aricept Evess Tab.	Donepezil Hydrochloride 5 mg	1Tab QD PC
	Carnitil Tab.	Acetyl-L-Carnitine Hydrochloride 590 mg	1Tab BID PC
Anxiolytic drug	Rivotril Tab.	Clonazepam 0.5 mg	1Tab QD HS
Antidiabetic treatments	Humalog Mix 25 Quick Pen Inj.	Insulin Lispro (25%)/Insulin Lispro Protamine (75%) 100 iu/ml	24U SC QD
	Thioctacid HR Tab.	Thioctic acid 600 mg	1Tab PO QD
Antianginal drug	Trizine Tab.	Trimetazidine Hydrochloride 20 mg	1Tab QD PC
Antithrombotic drug	Boryungbio Astrix Cap.	Aspirin 100 mg	1CAP PO QD
Antihypertensive drug	Candelotan Tab.	Candesartan Cilexetil 8 mg	1Tab PO QD
Antiarthritic drug	J Brex Cap.	Celecoxib 200 mg	1Cap QD PC
Osteoporosis drug	Calteo 40 Tab.	Calcium Citrate/Cholecalciferol 1020 mg	1Tab PO QD

QD : quaque die (once a day), PC : post cibum (after meals), BID : bis in die (twice a day), HS : hora somni (at bedtime), SC : subcutaneous injection, PO : per os (by mouth)

2. 치료 및 평가

환자가 기존에 복용하던 약은 계속 유지하도록 하였으며, 한약은 구기지황탕(농축액상제)을 처방하였다. 1 batch 기준, 지장수 15,000 cc에 표(Table 2)와 같은 용량의 한약재를 추가하여 1시간 동안 전침(煎沈)하고, 2시간 30분 동안 전탕 및 추출한 뒤 3시간 30분 동안 110 ℃에서 농축하여 총 230~240 포(1포당 13 g)를 생산하였다. 2020년 1월 8일부터 2021년 1월 12일까지 1일 2회 아침 및 저녁 식후 30분 뒤 1포를 복용하도록 하였다. 치료 경과를 확인하기 위한 평가도구로는 MMSE-KC, CERAD-K, ADL, NPI, HAM-D, GDS, CDR, CDR-SB를 사용하였다. 약 12개월간의 치료 기간 동안 총 4번의 평가(치료 전, 치료 3개월 및 6개월 후, 치료 종료 시점)를 진행하였으며, 환자 진술은 환자의 표현 그대로를 기록하고자 하였다. 한편, 환자가 오랜 당뇨가 있었고 이미 복용 중인 약 종류가 많았으므로 한약 치료의 안전성을 확인하고 경과를 관찰하고자 3개월마다 혈액 검사를 시행하였다. 또한, 환자가 2019년 12월, 2020년 7월, 2021년 1월 3차례 영상의학과 검사를 받은 기록이 있어 함께 보고하는 바이다.

3. 치료 경과 및 결과

1) 간이정신상태평가(MMSE-KC) 및 한국판 CERAD 평가집 종합인지검사(CERAD-K)

2019년 12월 30일 첫 내원 당시 환자의 MMSE-KC 점수는 총점 30점 중 21점으로, 이는 중졸 학력 및 연령을 고려하였을 때 평균 정도의 점수로 나타났다. 한방치료 시작 3개월 차 MMSE-KC 측정 시 26점으로, 지남력을 비롯한 대부분의 수행이 양호하게 발휘되는 것으로 평가되었으며, 6개월 차에 28점, 12개월 차에는 27점으로 호전을 보였다. 특히 한약 치료를 시작한 지 6개월 및 12개월 후에는 시간 및 장소 지남력, 주의력, 언어기능, 기억력 등이 대부분 양호하게 발휘되는 것으로 나타났다(Table 3).

Table 2. Composition of Herbal Medication

Pharmacognostic name	Dose/ 1 batch (g)	Dose/ 1 day (g)
枸杞子 (<i>Lycii fructus</i>)	640	5.5
熟地黃 (<i>Rehmanniae radix</i>)	640	5.5
山藥 (<i>Dioscoreae radix</i>)	320	2.7
山茱萸 (<i>Corni fructus</i>)	320	2.7
白茯苓 (<i>Hoelen</i>)	160	1.4
澤瀉 (<i>Alismatis radix</i>)	160	1.4
牡丹皮 (<i>Mountain cortex radices</i>)	160	1.4

Table 3. Result of MMSE-KC

Date		Before treatment 2019-12-20	After 3 months 2020-03-31	After 6 months 2020-06-30	After 12 months 2021-01-12
Item	Temporal orientation	4	5	5	5
	Spatial orientation	4	4	5	5
	Registration	2	3	3	3
	Attention and calculation	3	4	5	4
	Recall	0	2	2	2
	Language	6	6	6	6
	Comprehension	1	1	1	1
	Drawing	1	1	1	1
Total Score		21/30	26/30	28/30	27/30

MMSE-KC : mini-mental status examination in the Korean version of the CERAD assessment packet

CERAD 1, 2 점수는 내원 당시 각각 총점 100, 111점 중 31, 33이었으며 모든 영역에서 손상 수준으로 나타났는데 특히 기억력 및 집행 기능 영역에서의 저하가 두드러졌다. 구체적으로, 주의력 관련 영역에서 단순한 자극에 주의를 기울이고 유지하는 능력, 주의를 유지하며 정신적으로 조작하는 능력, 선택적 주의력, 시각적 탐색 능력이 모두 평균 수준으로 나타났으나, 기억력 영역에서 언어 자극에 대한 즉각 회상이 손상 수준으로 학습 능력이 제한되어 있었으며, 지연회상은 경계선 수준으로 언어 정보에 대한 인출능력이 저하되는 것으로 나타났다. 또한, 지연 재인은 손상 수준으로 언어 정보를 부호화하거나 저장하는 능력이 저하되어 있는 것으로 나타났다. 시각적 기억력 및 언어 관련 영역에서 기본적인 언어 이해, 읽기, 따라 말하기, 자발적 언어 표현의 유창성은 양호한 것으로 나타났으나, 시구성 영역에서 시각적 지각능력 및 3차원 시공간 구성능력이 경계선 수준으로 다소 저하된 것으로 나타났다. 전두엽 관련 실행기능 영역에서는 언어적 유창성이 손상 수준으로 저하되어 있었다. 3개월차 측정 시에는 CERAD 1, 2 점수가 52, 54점으로 환자의 인지기능이 모든 평가 영역에서 평균 수준으로 호전된 것으로 나타났다. 구체적으로, 주의력 영역은 양호한 상태로 나타났고, 기억력 영역에서는 언어 자극에 대한 즉각 회상이

평균 수준으로 호전된 것으로 나타났다. 지연회상 및 재인, 시각적 지각능력 및 3차원 시공간 구성능력은 모두 평균 수준으로 향상되었으며, 시각적 기억력, 언어 관련 영역 또한 양호한 상태로 나타났다. 전두엽 관련 실행기능 영역에서는 억제 통제능력이 평균 수준으로 적절히 발휘되는 것으로 나타났으나, 다만 언어 유창성은 손상 수준으로 나타났다. 6개월차 측정 시에는 CERAD 1, 2 점수가 61, 63점으로 향상되었으며, 모든 평가 영역에서 평균 수준으로 양호한 상태가 유지되고 있는 것으로 나타났다. 단, 의미 관련 언어 유창성 및 정신적 체계 변형 능력은 손상 수준이 지속되는 것으로 나타났다. 12개월 차 측정 시에는 60, 62점으로, 모든 평가 영역에서 평균 수준으로 호전된 상태가 유지되고 있는 것으로 나타났다. 다만, 분리주의력 및 정신적 체계 변형 능력이 제한적인 것으로 나타났으며, 의미 관련 언어 유창성 또한 손상 수준으로 나타났다(Table 4).

2) 일상생활수행능력(ADL)

내원 당시 S-ADL 점수가 총점 24점 중 1점, I-ADL 점수가 총점 45점 중 10점으로, 환자가 계단 오르기, 전화사용, 음식 준비, 집안일, 대중교통 이용, 근거리 외출, 소지품 관리, 약속 지키기, 최근 일 이야기, 여가 취미 등의 항목에서 부분적으로 도움이 필요한 것으로 나타났다. 3개월 차 재측정

시에는 S-ADL 및 I-ADL 점수가 각각 0, 8점으로 호전되었다. 환자가 계단 오르기, 음식 준비 항목에서 독립적 수행이 가능하게 되었으며, 근거리 외출 또한 이전보다 수행이 수월해진 것으로 나타났다. 6개월 차 재측정 시에는 S-ADL, I-ADL 점수가 각각 0, 5점으로 재차 호전되었다. 구체적으로 환자가 집안일, 근거리 외출, 소지품 관리, 최근 일 이야기, 여가 취미 등의 활동 등을 독립적으로 수행할 수 있게 된 것으로 나타났으며, 한편 가전제품 이용 및 약속 지키기 항목에서는 부분적으로 도움이 필요한 것으로 나타났다. 12개월 차 측정 시에도 S-ADL, I-ADL 점수는 0, 5점으로 유지되었다. 구체적으로 가전제품 이용 및 약속 지키기의 경우 독립적으로 수행 가능한 것으로 나타났으며, 소지품 관리, 최근 일 이야기, 여가 취미 활동의 경우 부분적으로 도움이 필요한 것으로 나타났다(Table 4).

3) 신경정신행동검사(NPI)

NPI 점수의 경우 내원 당시 경도의 환각, 우울, 불안, 무감증 등이 나타나 총 144점 만점 중 5점이었는데, 3개월 및 6개월 차 측정 시에는 모두 0점으로 감소했다. 한편, 12개월 차 측정 시에는 경도의 우울, 불안, 그리고 수면 및 야간행동이 나타나 3점으로 평가되었다.

4) Hamilton 우울증 평가척도(HAM-D)

치료하기 전 HAM-D 점수는 총 52점 만점 중 15점으로 나타났는데, 환자가 때때로 우울감이 느껴지며 깊게 잠들지 못한다고 하였다. 환자가 경도의 정신적 불안 증상, 무기력감, 건강에 대한 염려 등을 가지고 있는 것으로 나타났다. 3개월 뒤 재평가 시에는 10점으로 다소 호전되었으나, 환자가 여전히 자발적 우울감, 경도의 무기력감과 신체적 증상을 보고하였으며, 잠들기가 어려워 약을 복용하기도 한다고 하였다. 6개월 뒤 재평가 시에는 8점으로, 환자는 여전히 자발적 우울감, 가벼운 무기력감, 신체적 증상을 보고하였으며, 수면은 신경과 처방 약을 복용하면 양호하다고 하였다. 12개월 뒤 재평가 시에는 11점으로, 환자가 자발적 우울감을 보고하지는 않았으나 무망감과 후회가 들 때가 종종 있다고 하였으며, 수면의 경우 입면난과 중도각성이 있다고 하였다(Table 4).

5) 기타 평가

초기 내원 시 GDS 점수는 총점 7점 중 3점, CDR 점수는 총점 3점 중 0.5점, CDR-SB의 경우 2점이었었다. 3개월 후에는 각각 3점, 0.5점, 1.5점이었으며, 6개월 및 12개월 뒤에는 각각 3점, 0.5점, 1점으로 유지되었다(Table 4).

Table 4. Results of Clinical Examinations

Date		Before treatment 2019-12-20	After 3 months 2020-03-31	After 6 months 2020-06-30	After 12 months 2021-01-12
CERAD	CERAD 1	31/100	52/100	61/100	60/100
	CERAD 2	33/111	54/111	63/111	62/111
ADL	S-ADL	1/24	0/24	0/24	0/24
	I-ADL	10/45	8/45	5/45	5/45
NPI	NPI	5/144	0/144	0/144	3/144
HAM-D	HAM-D	15	10	8	11
	GDS	3	3	3	3
Dementia scale	CDR	0.5	0.5	0.5	0.5
	CDR-SB	2	1.5	1	1

CERAD : consortium to establish a registry for Alzheimer's disease, ADL : activities of daily living, NPI : neuropsychiatric inventory, HAM-D : Hamilton depression rating scale, GDS : global deterioration scale, CDR : clinical dementia rating, CDR-SB : clinical dementia rating sum of boxes

6) 혈액 검사

환자가 오랜 당뇨를 앓고 있으며 복용 중인 약이 다양하므로 한약 치료의 안전성을 확인하고 경과를 관찰하고자 3개월마다 혈액 검사를 시행하였다. 2019년 12월 환자가 한약 치료를 시작하기 이전에는 공복혈당 112 mg/dl, 식후 2시간 혈당정량 340 mg/dl, 당화혈색소(HbA1C) 6.30%로 나타났다. 환자가 한약 치료를 시작한 후 6개월째 되는 2020년 6월 공복혈당 104 mg/dl, 식후 2시간 혈당정량 344 mg/dl, HbA1C 6.10%로 나타났다. 한약 치료 시작 후 3개월, 그리고 9개월 경과 시의 검사 결과도 이와 유사하게 나타났다. 12개월이 경과한

2021년 1월 검사를 하였을 때 공복혈당 132 mg/dl, 식후 2시간 혈당정량 360 mg/dl, HbA1C 7.10%로 나타났다(Table 5). 환자의 다른 약물력에 변화는 없었으나, 혈당 조절을 위해 투여하는 휴마로그믹스25퀵펜주(Humalog Mix 25 Quick Pen)의 경우 초기 24U를 투여하다가 2020년 6월 26U로 증량하였다. 치료 39주차에 환자가 저혈당 쇼크를 경험하고 응급실에 내원한 이후 18U로 조절하였다. 2021년 1월 검사 시 혈당 관련 수치에 변화가 있었는데, 상기 약물력의 변화가 이에 영향을 미쳤을 가능성이 있다.

Table 5. Results of Laboratory Examinations

	Before treatment 2020-01-06	After 3 months 2020-04-06	After 6 months 2020-07-09	After 9 months 2020-10-15	After 12 months 2021-01-07
FBG	112	152	104	103	132
2hrPG	340	346	344	272	360
HbA1C	6.30	6.30	6.10	6.40	7.10
TG	59	78	56	65	75
HDL-C	88	78	68	76	82
LDL-C	100	78	72	78	93
AST	23	31	29	27	38
ALT	17	25	22	19	37
TB	0.49	0.46	0.54	0.27	0.50
BUN	18.7	15.0	17.7	23.6	14.7
Creatinine	1.06	1.05	1.00	1.29	0.90
eGFR	50	50	53	40	60

FBG : fasting blood glucose (normal range : 74~99 mg/dl), 2hrPG : 2 hour postprandial glucose (normal range : ~140 mg/dl), HbA1C : Hemoglobin A1C (normal range : 3.5~6.4%), TG : triglyceride (normal range : 0~150 mg/dl), HDL-C : high density lipoprotein-cholesterol (normal range : 55~ mg/dl), LDL-C : low density lipoprotein cholesterol (normal range : ~130 mg/dl), AST : aspartate aminotransferase (normal range : 0~32 U/L), ALT : alanine aminotransferase (normal range : 0~33 U/L), TB : total bilirubin (normal range : ~1.2 mg/dl), BUN : blood urea nitrogen (normal range : 6~23 mg/dl), Creatinine : (normal range : 0.5~0.9 mg/dl), eGFR : estimated glomerular filtration rate (normal range : 60~ mL/min/1.73 m²)

7) 영상의학과 검사

2019년 12월 diffusion weighted magnetic resonance imaging(DW-MRI, non-enhance) 촬영 시 급성기의 뇌 병변은 없는 것으로 나타났으며, Brain MRI

T2 FLAIR에서 정도의 광범위한 뇌 위축성 변화 및 대뇌 백질 부위의 결절과 반점이 확인되었다(Fig. 2a). 2020년 7월에는 Brain PET-CT(Positron emission tomography-computed tomography, F-18

Flutemetamol) 검사를 시행하였는데, 양측 측두엽, 전두엽, 두정엽 피질, 선조체 및 설전부 및 후방 대 상구에서 뚜렷한 섭취 증가는 보이지 않아 알츠하이머병 음성으로 확인되었다(Fig. 2b). 2021년 1월 Brain MRI T2 FLAIR 촬영 시 뇌 실질의 경우 양

측 대뇌 백질 부위에 중등도의 백질병변(leukoaraiosis) 및 경도의 뇌 위축이 확인되었다. 뇌척수액 공간은 정상으로 나타났으며, 대뇌, 소뇌 반구, 뇌간, 측외 공간에서 수두증, 출혈, 경색, 종양 등의 병변은 나타나지 않는 것으로 확인되었다(Fig. 2c).

Fig. 2. Brain magnetic resonance imaging and positron emission tomography-computed tomography of the patient.

(a) Brain MRI T2 FLAIR, axial view, (b) Brain PET-CT, axial view, (c) Brain MRI T2 FLAIR, axial view

III. 환자의 관점

1. 기억력

1) 치료 전 : “한 4~5년 전쯤부터 치매 증상이 생긴 것 같아요. 외출했다가 집을 못 찾아서 집에 왔는데 우리 집이 아닌 거예요. 몇 번 그래서 이상해서 병원에 갔는데 치매 초기래요. 그 이후로 약 먹기 시작하니 지금은 좀 나아졌어요. 요즘에는 집은 찾아오는데 아직 길을 헤맬 때는 많아요. 그리고 판단력, 기억력이 떨어지는 것 같아요.”

2) 치료 1주차 : “아직 큰 변화를 느끼지 못했어요.”

3) 치료 2주차 : “정신이 맑아진 것 같아요.”

4) 치료 4주차 : “길을 헤매지 않고 잘 찾을 수 있어서 혼자서 목욕탕에 다녀왔어요.”

5) 치료 5주차~24주차 : “요즘은 건망증이 없고 기억력이 또렷한 것 같아요. 길을 헤매지 않고

잘 찾을 수 있어서 혼자 병원에 가거나 산책하고 나서도 집을 잘 찾아왔어요. 혼자 집 청소도 하고, 장도 보고 은행 업무도 할 수 있어요. 가족과 친구를 만나고, 통화도 하고, 요양보호사와 옛날이야기를 하며 대화를 많이 나누었어요.”

6) 치료 25주차 : “최근 인지기능 검사를 했는데 호전되었다고 해서 기분이 좋아요.”

7) 치료 26주차~51주차 : “기억력은 이상 없이 잘 유지하고 있어요.”

8) 치료 52주차 : “그동안 신경약, 고혈압약, 당뇨약, 정형외과 약과 한약을 계속 함께 복용했어요. 치료를 받으며 기억력이 많이 좋아졌어요. 여름 지나면서부터는 기억력이 확실히 좋아진 것 같아요. 요즘은 건망증도 없고 일상생활에 지장이 없어요. 혼자 식사를 챙기는 데 무리가 없고, 요양보호사와 장을 보고 가벼운 동네 산책을 하고 있어요. 특히 옛날에는 길을 많이 헤맸는데 지금은 길을 덜 헤

매니까 좋아요. 집에서 깜박깜박하는 것은 여전한 것 같은데, 나가면 덜 해매거든요.”

2. 건강 상태

1) 치료 전 : “당뇨가 심해서 저혈당 쇼크가 자주 있었어요. 아침에 저혈당 쇼크로 쓰러지면 저녁에 깨어나는데 그냥 누워있어요. 길에서 쓰러지기도 했어요.”

2) 치료 3주차 : “소화는 잘 되는 편이고, 밤에 깊이 잘 수 있었어요.”

3) 치료 8주차 : “전체적인 건강 상태가 좋아진 것 같아요.”

4) 치료 13~19주차 : “식사를 잘 챙기고 있고, 가벼운 실내 운동을 하고 있어요. 건강 상태는 양호합니다.”

5) 치료 22~23주차 : “교통사고 후유증 때문에 다리가 조금 불편하지만, 건강 상태는 양호합니다.”

6) 치료 26주차 : “실내 운동을 하고 있고, 식사도 잘 챙기고 있어요.”

7) 치료 30주차 : “병원에 갔는데 혈당관리는 이상 없다고 하네요.”

8) 치료 39~43주차 : “최근 저혈당 쇼크로 병원 응급실에 갔어요. 이후 내분비내과에 다녀와서 인슐린을 조정했어요. 계속 안정을 취하면서 혈당을 조절하고 있어요. 쇼크 후에도 기억력에는 이상 없어요.”

9) 치료 45~47주차 : “가벼운 산책을 하고 있고, 혼자 식사를 챙겨먹는데 무리가 없어요.”

IV. 고찰 및 결론

본 환자는 지병인 당뇨병으로 저혈당 쇼크를 자주 경험하였으며, 약 4~5년 전부터 기억력 저하가 시작되어 병원에서 치매 초기라는 이야기를 듣고 치매약을 복용하던 중, 적극적 한의 치료를 원하여 내원하였다. 본원에 내원하기 전 환자는 모 병원에서 영상의학과 검사 및 MMSE, CERAD, ADL, NPI,

HAM-D, GDS, CDR 등의 임상 검사를 받았다. 검사 소견을 종합하면 환자는 치매 바로 전 단계의 경도인지장애에 해당하는 것으로 판단되었다. 치매에 대한 한의표준임상진료지침에 의하면 이 같은 경우 강하게 고려할 수 있는 B등급의 치료로는 육미지황환, 지황음자, 역간산, 보양환오탕, 통규활혈탕 등이 있다. 본 환자는 평소 소화에는 문제가 없으며, 설체(舌體)가 홍색이며, 맥(脈)은 부삭(浮數)하고, 골다공증 치료제를 오랜 기간 복용 중인 점 등을 고려하여 간신음허(肝腎陰虛)로 인한 인지기능 저하로 판단, 환자가 기존에 복용하던 치매약(donepezil, acetyl-L-carnitine)을 포함한 약물(Table 1)은 유지하면서 본원에서 경도인지장애에 상용적으로 사용하는 처방 중 하나인, 육미지황탕에 구기자를 추가한 구기지황탕을 병용 투여하도록 하였다^{17,18}. 영상의학과 MRI 검사 소견상 과거의 소혈관질환으로 인한 뇌의 퇴행성 병변이 나타났다. 약간의 뇌 위축이 관찰되었으나 구기지황탕을 약 1년간 복용하며 인지기능이 향상된 것을 통해 유의미한 치료 결과를 얻었다고 사료된다. 내원 당시 MMSE-KC 21점, CERAD 1 33점, CDR 0.5점, CDR-SB 2점으로 경도인지장애에 해당하였으나, 치료 12개월 후 MMSE-KC 27점, CERAD 2 62점, CDR 0.5점, CDR-SB 1점으로 개선되었다. 치료 후 6개월 시점부터 인지기능이 크게 향상되어 경과 확인 차 Brain PET-CT 검사를 시행한 결과 알츠하이머 음성으로 확인된 바 있다. 알츠하이머병은 대개 비가역적으로 진행하므로 경도인지장애 단계에서 적극적 조기 진단과 치료가 필요하다고 알려져 있다. 본 증례의 환자는 한약 치료 후 인지장애가 개선되었기 때문에 질환이 가역적인 경도인지장애 단계였다고 볼 수 있을 것이다. 이미 인지장애, 당뇨, 고혈압, 협심증 등과 관련하여 약을 복용 중이었음에도 변화가 없던 중 구기지황탕을 병용 투여하여 효과가 나타났다는 점에 있어 한의 치료가 본 환자의 인지기능 개선에 유의미한 효과가 있었다고 보인다. 단, 증례 1레이프로 이 결

과만을 바탕으로 구기자황탕이 경도인지장애 환자에게 확실한 효과가 있다고 볼 수는 없다. 인지장애에 대한 구기자황탕의 효과의 근거 수준을 높이기 위하여 추가적인 후속 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

- Mucke L. Alzheimer's disease. *Nature* 2009;461(7266):895-7.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014;13(6):614-29.
- Ripshagen JM, Ramakers IH, Freeze WM, Pagen LH, Hanseeuw BJ, Verbeek MM, et al. Linking APOE-ε4, blood-brain barrier dysfunction, and inflammation to Alzheimer's pathology. *Neurobiol Aging* 2020;85:96-103.
- Lee JJ, Lee SB. Recent Advances in Diagnosis and Treatment of Alzheimer's Disease. *Korean J Biol Psychiatry* 2016;23(2):48-56.
- Smith GE, Petersen RC, Parisi JE, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG, et al. Definition, course, and outcome of mild cognitive impairment. *Aging Neuropsychol Cogn* 1996;3(2):141-7.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2004;10(1):9-28.
- Woo SK, Bae S, Kim JH, Kim DK. Predicting Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease Transition: Role of Instrumental Activities of Daily Living. *J Korean Geriatr Psychiatry* 2021;25(1):1-7.
- Cooper C, Li R, Lyketsos C, Livingston G. Treatment for mild cognitive impairment: systematic review. *Br J Psychiatry* 2013;203(4):255-64.
- Jung EY, Lee MS, Ahn CJ, Cho SH, Bae H, Shim I. The neuroprotective effect of gugijihwang-tang on trimethyltin-induced memory dysfunction in the rat. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013:542081.
- Seo YK, You DK, Kim H, Kim S, Kim SH, Kang HW, et al. A survey of the recognition on the practice pattern, diagnosis, and treatment of Korean medicine of dementia and mild cognitive impairment-focusing on the differences between neuropsychiatrists of Korean medicine and general physicians. *J of Oriental Neuropsychiatry* 2017;28(3):263-74.
- Jhoo JH, Kim KW, Lee DY, Youn JC, Lee TJ, Choo IH, et al. Comparison of the performance in two different Korean versions of Mini-Mental State Examination: MMSE-KC and K-MMSE. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2005;44(1):98-104.
- Ku HM, Kim JH, Kwon EJ, Kim SH, Lee HS, Ko HJ, et al. A study on the reliability and validity of Seoul-Instrumental Activities of Daily Living (S-IADL). *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2004;43(2):189-99.
- Choi SH, Na DL, Kwon HM, Yoon SJ, Jeong JH, Ha CK. The Korean version of the neuropsychiatric inventory: a scoring tool for neuropsychiatric disturbance in dementia patients. *J Korean Med Sci* 2000;15(6):609-15.
- Yi JS, Bae SO, Ahn YM, Park DB, Noh KS, Shin HK, et al. Validity and reliability of the Korean version of the Hamilton Depression Rating Scale (K-HDRS). *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2005;44(4):456-65.
- Won CW, Paik JW, Park KC, Kim SY, Park KW, Lee DW, et al. Development of global deterioration scale staging algorithm. *J Korean*

- Geriatr Soc* 2011;15(2):80-9.
16. Choi SH, Na DL, Lee BH, Hahm DS, Jeong JH, Yoon SJ, et al. Estimating the validity of the Korean version of expanded clinical dementia rating (CDR) scale. *J Korean Neurol Assoc* 2001;19(6):585-91.
 17. Korean society of oriental neuropsychiatry. Korean Medicine Clinical Practice Guideline for Dementia. Seoul: Guideline center for Korean Medicine: 2017.
 18. Lee SG, Kwon YK, Kim KJ, Kim WH. Effect of Samultang and Yukmizihwangtang on Osteoporosis induced by Ovariectomy of the Rats. *J of Jaehan Oriental Medical Academy* 1995;1(1):31-48.