

[경증 인지기능장애 노인을 대상으로 한 3개월간의 INM176 임상실험]
A Three Month, Placebo-Controlled Clinical Study of INM176 in the Old Aged Subjects
with Mild Cognitive Impairment

삼성서울병원 신경정신과 임상실험

임상책임자 : 김도관 교수 / 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원

paulkim@smc.samsung.co.kr

연구배경 : 치매는 후천적으로 지능의 여러 영역에 지속적이고 전반적인 감퇴가 오는 현상을 지칭한다. 치매를 앓는 환자는 기억 능력의 손상, 언어능력, 시공간지각의 능력, 계산능력, 추상적 사고능력, 문제해결을 할 수 있는 능력 등 광범위한 영역에 있어 기능을 상실한다. 또한 신경학적 이상을 동반하여 중독에 가서는 사고(accident)나 감염성 질환(폐렴, 욕창 등)과 같은 합병증으로 사망하게 된다. 알츠하이머형 치매는 전체 치매 환자들 중 50~70%정도를 차지한다. 알츠하이머형 치매는 뇌 세포의 퇴화로 인하여 기억, 언어 기능에 장애를 초래할 뿐만 아니라 방향 감각과 판단 능력이 상실되는 등의 치매증상을 일으킨다. 미국의 경우 치매는 성인의 사망 원인질환 중에서 심장질환, 암, 뇌졸중에 이어 네 번째를 차지하고 있다.

연구목적 : 본 연구에서는 INM176을 기억장애를 호소하는 노인들에게 경구 투여하여 기억 기능을 포함하는 인지기능에 미치는 효과와 이 물질의 안전도(safety)를 알아보고자 하였다. 즉, INM176을 기억장애를 호소하는 노인들에게 12주간 투여했을 때 인지기능 개선 효과 혹은 인지기능 감퇴를 억제하는 효과가 있는지를 신경 심리학적 도구들을 사용하여 검증해 보고, 이의 사용에 따르는 부작용을 조사해 보고자 하였다.

알츠하이머형 치매의 원인 : 의학적으로 신경퇴행성 질환의 하나로 질환의 하나로 분류되는 알츠하이머병은 대뇌 신경세포 외고가에 베타 아밀로이드 펩타이드가 쌓이면서 형성되는 노인반과 아밀로이드성 혈관 병변, 그리고 신경세포의 골격을 구성하는 주 단백질인 타우(tau)의 과인산화를 통해 형성되는 neurofibrillary tangle을 특징적인 병리소견으로 한다. 이러한 대뇌 조직의 변화는 신경세포의 점차적 소실로 이어져 기억력을 포함한 언어능력, 인식능력, 행위능력이나 수행능력 등 인지능력 전반의 손실을 초래하여 치매 증상을 일으키는 것으로 알려져 있다.

INM176 : INM176(K-1107)은 전통 한방식품의 抽出物로 강력한 항산화작용(antioxidative activity)과 소염작용(anti-inflammatory)을 나타내는 것으로 알려져 있다 (Fernandez 등 1998, Ozaki 1992). 이러한 작용들은 신경세포의 사망을 주 병인으로 하는 알츠하이머병과 같은 치매 환자들에게 유익한 효과를 나타낼 수 있는 가설을 가능하게 한다.

최근 한림대학교 생약 연구소의 송동근 박사팀은 동물 실험을 통하여 4주간 INM176을 복용한 백서군이 생수를 복용한 백서군에 비하여 신경독성 물질인 베타 아밀로이드(A 1-42)로 인한 인지기능 손상에 보다 저항성이 있음을 증명하였다(Yan 등 2001). 이러한 실험 결과는 INM176의 복용으로 베타 아밀로이드로 인한 대뇌 신경세포의 독성 작용이 보호될 수 있음을 시사하고 있다.

[연구방법]

= 연구대상 =

- 2001년 5월2일부터 8월20일까지 주관적 기억력 저하를 호소하는 노인 총 299명에 대해 선별 검사를 실시하였다.
- 선별 검사에서 K-MMSE 기준을 근거로 하여 25점 이하의 수행을 보이거나, 7분선별검사 결과 알츠하이머형 치매에 대한 고 위험군으로 분류된 사람들을 객관적인 장애를 가진 사람들로 보고 연구 대상자로 선정하였다.
- 위의 선정 기준을 충족시키는 107명을 위약(placebo) 집단과 INM176 처치 집단으로 무선 할당하였다.

= 연구설계 =

- 선별 검사결과 연구 대상자 선정 기준에 적합한 노인들을 대상으로 I 집단(INM176 처치군)과 P집단(placebo 군)에 무선 할당하였다.
- 피험자는 12주간 INM176을 double blind placebo controlled 방법으로 복용하였다.
- 피험자는 첫 방문시 자세한 병력조사를 하였다. 또한 이학적, 신경학적 검사, 혈액 및 소변검사를 통해 신체질환에 대한 조사를 받았다. 이후 첫 방문을 포함 2,3,8,12주 총 5회 방문하여 INM176복용 여부를 확인하고 부작용에 대한 평가를 받았다. INM176효과 검증을 위한 신경심리학적 평가는 첫 방문 시점과 12주에 각각 시행하였다.

[평가도구]

= 선별 검사도구 =

- **K-Mini Mental State Examination(K-MMSE)** : 노인의 지남력, 주의력, 계산 능력, 언어 능력 등을 포함한 전반적인 인지기능을 평가하기 위해 Folstein 등 (1975)이 개발하고 강연욱 등 (1997)이 국내에서 타당화한 한국판 Mini Mental State Examination(K-MMSE)을 사용하였다.

- **7 Minute Neurocognitive Screening Battery** : Solomon(1998)이 개발한 검사로 알츠하이머형 치매 조기 선별에 민감하다고 알려진 지남력, 기억력검사, 시계 그리기, 언어 유창성으로 구성되어 있다. 4가지 항목의 검사 점수를 특수 제작된 계산기에 입력하면 ‘Hi-고위험군’, ‘Re-추후 재검사 요함’, ‘Lo-저위험군’으로 판별되어 화면에 나타난다.

= 평가도구 =

- **Geriatric Depression Scale(GDS)** : 인지 기능에 영향을 미친다고 알려진 우울 정도를 평가하기 위해 Yesavage 등(1983)이 개발하고 정인과 (1997)등이 국내에서 타당화한 GDS를 사용하였다. 총 30문항으로 구성되어 있으며 점수 범위는 0-30점이다.

- **Instrumental Activities of Daily Living(IADL)** : 노인의 도구적, 사회적인 생활기능의 수행 가능 정도를 평가하기 위해서는 Lawton과 Brody(1969)에 의해서 개발된 IADL을 사용한다. IADL은 전화 걸기, 이동하기, 물건사기, 식사준비, 집안일, 약 먹기, 돈 쓰기를 측정하는 8문항으로 구성되어 있으며 점수 범위는 0점에서 31점이다. 일상 생활 기능 수행이 떨어질수록 낮은 점수를 얻게 된다.

- **Korean Wechsler Intelligence Scale-Short Form(KWIS)** : 검사 수행에 영향을 미칠 수 있는 지능을 통제하기 위해 토막 짜기, 어휘 소검사를 통한 전체 지능을 추정하며 사전 검사에서만 실시하였다.

- **Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive section(ADAS-Cog.)** : Mohs 등 (1983)에 의해 개발된 검사로 알츠하이머형 치매를 특징적으로 감별하는 검사로 제작되었다. 단어 회상, 명령, 구성능력, 단어 지연회사, 사물/손가락 이름대기, 연속 행위, 지남력, 단어 재인, 검사지침 기억하기, 언어표현능력, 낱말 찾기 어려움, 알아듣기, 집중력/산만한 등 총 13개 영역으로 구성되어 있으며 각 영역의 오류 점수를 합산하여 평가하였다. 점수 범위는 0-70점이며 수행이 좋을수록 낮은 점수를 얻게된다.

= 분석방법 =

- 무선 할당된 두 집단이 사전 검사에 대해 동질적으로 구성 되어 있는지를 확인하였다.

- INM176투여군과 대조군 간의 인지기능 등의 치료 성적을 INM176/위약 군의 두 군간 치료 성적의 차이가 시간에 따라서 다른 것을 알아보기 위하여 치료 방법(INM176 투여/위약)과 시간간(0주와 12주) 교호작용을 검정하였다.

[연구결과-1]

I group : INM176 group

P group : Placebo group

= 인구학적 특성비교 =

INM176그룹의 나이가 Placebo 그룹 보다 낮았으나 수행에 영향을 줄 수 있는 교육연수에서는 두 그룹간의 차이가 없었다.

	I group (N=42) Mean(SD)	P group (N=38) Mean(SD)	t-value
age	69,52(7,87)	72,66(5,01)	4,386*
Education	5,64(5,17)	4,50(4,17)	1,169
sex(male:female)	3:39	6:32	
*,p<0,5			

= 두 그룹간 Screening test 성적 비교 =

INM176 투여 전 K-MMSE, 7분선별검사에서 두 그룹의 수행성적에는 유의한 차이가 없었다.

	I group (N=42) Mean(SD)	P group (N=38) Mean(SD)	F
K-MMSE	22,95(3,05)	22,63(3,93)	,638
7-Minute-Neurocognitive Screening Battery			
Directional orientation	11,45(25,42)	12,17(27,37)	,014
Memory test	13,34(2,81)	13,30(3,16)	,004
Clock drawing	3,40(2,59)	3,78(2,56)	,426
Language fluency	10,39(3,70)	10,73(3,86)	,055

= 두 그룹의 투여전 검사결과 비교 =

INM176 투여 전 측정된 신경심리학적검사(ADAS-Cog.)를 포함한 다른 특징치에서 두 그룹간 차이를 보이지 않았다.

즉, 연구 시작 시점에서 두 그룹은 기억력을 포함한 인지기능상에서 동일한 성적을 보이는 집단이었다.

	I group (N=42) Mean(SD)	P group (N=38) Mean(SD)	F
GDS	17,29(7,95)	13,95(7,42)	3,671
IADL	9,34(1,53)	9,32(1,58)	,002
Total intelligence	103,25(18,67)	101,39(17,51)	,204
ADAS-cog, (total error score)	2152(8,49)	20,21(6,84)	,572

[연구결과-2]

= 임상후 INM176그룹과 Placebo그룹간 기억력 향상 평가결과비교 =

INM176의 인지기능에 대한 효과 및 임상양상 변화를 측정하는 도구로서 GDS, IADL, ADAS-Cog. 등을 사용하였다. 이들 평가도구를 반복 측정하여, INM176그룹과 Placebo그룹 각각에서 관찰된 평가수치를 분석하였다. 아래의 도표는 임상 전, 임상 후 평가수치를 비교한 것이다. 인지기능을 측정하는 척도인 ADAS-Cog.의 경우, INM176의 기억력향상 효과는 통계적으로 의미가 있었다. 즉 INM176을 12주간 복용한 INM176그룹의 ADAS-Cog. 점수는 임상 후 상당히 감소한 반면, Placebo그룹에서는 오히려 ADAS-Cog. 점수가 소폭 상승했다. 이는 INM176이 기억력을 포함한 인지능력향상에 효과가 있다는 것을 의미한다.

I group : INM176 group

P group : Placebo group

= 두 그룹의 측정치 변화 비교 =

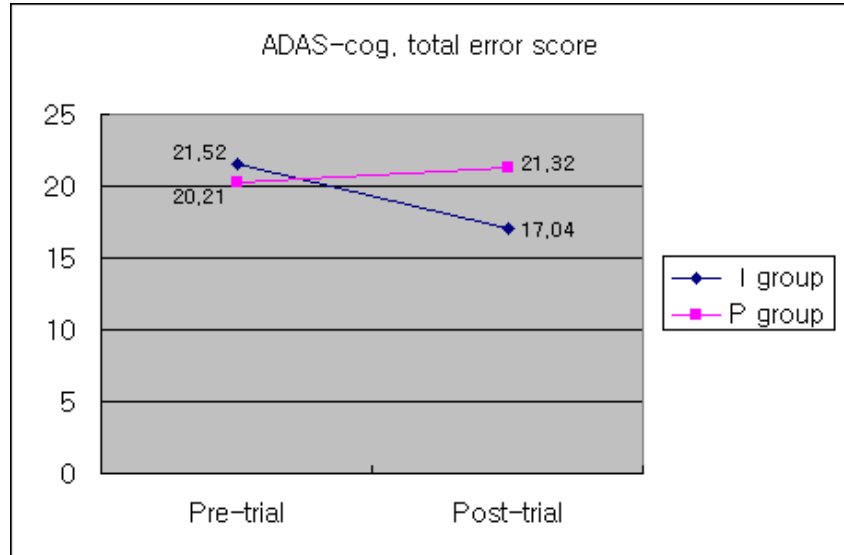
인지기능 성적 즉 ADAS-Cog. 점수에서 INM176그룹은 현저한 향상을 보였으나 Placebo 그룹은 변화를 보이지 않았다.

	I group		P group	
	Pre-trial	Post-trial	Pre-trial	Post-trial
	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)
GDS	16,74(7,95)	12,32(7,53)	14,28(7,24)	13,14(7,36)
IADL	9,37(1,53)	9,28(2,16)	9,32(1,58)	8,86(1,42)
ADAS-cog. (total error score)	21,52(8,49)	17,04(7,27)	20,21(6,84)	21,32(7,32)

= IM176그룹과 Placebo그룹간 임상 전, 임상 후 교호작용 검증 =

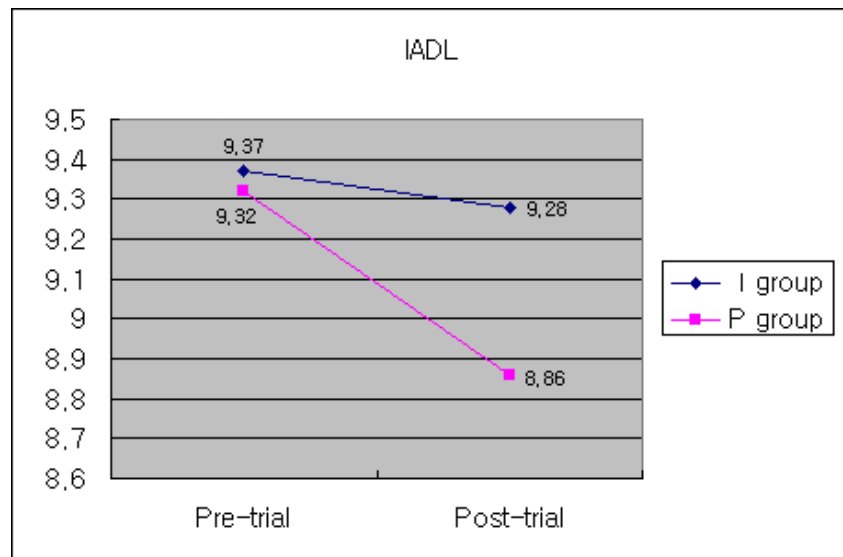
GDS	F		
	Within subjects	Between subjects	Interaction
IADL	12,068**	,275	4,205*
ADAS-cog. (total error score)	2,182	,46	,901
	7,124	,894	19,531***
*, p<.05, **, p<.01			

= INM176그룹과 Placebo그룹간 임상 전, 임상 후 ADAS-Cog. 변화 비교 =
 ADAS-Cog.로 측정된 인지기능 성적에 있어서 INM176을 복용한 그룹은 현저한 향상을 보였으나 Placebo그룹은 변화를 보이지 않았다.



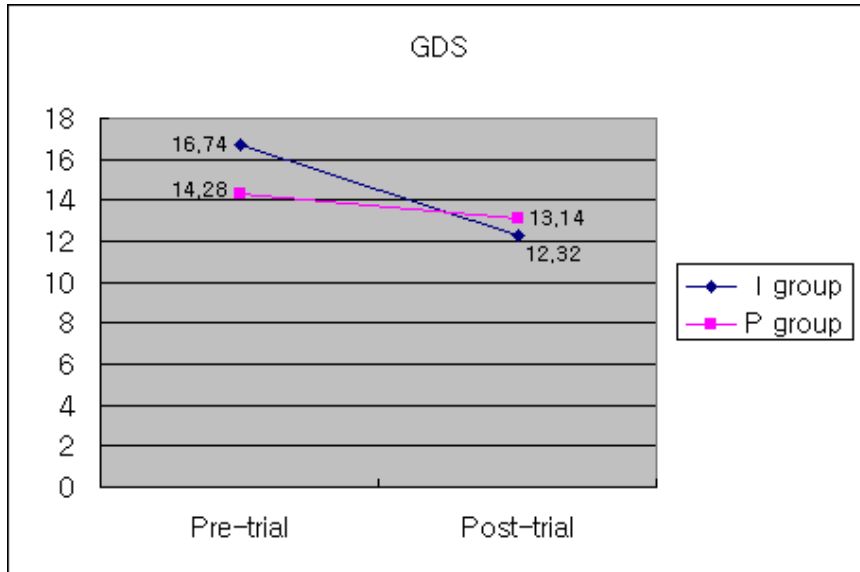
= 두 그룹의 IADL 변화 양상 =

대상그룹의 일상 생활정도가 높아 두 그룹 모두 연구시작 전후로 IADL의 큰 변화를 볼 수 없었다.



= 두 그룹의 GDS 변화 양상 =

우울정도가 INM176그룹에서 현저하게 감소하였으나 아직 이에 대한 설명은 명확하지 않다.



“3개월간의 제한적인 임상실험이었지만, INM176은 기억력 및 인지기능향상에 인상적인 효과를 보였습니다. 장기간의 임상실험에서 같은 결과가 얻어진다면 기억력 향상 및 치매치료제로서의 개발 가능성이 충분하다는 것을 확인했습니다 ”

삼성서울병원 신경정신과 김도관 교수

[결론]

INM176은 인지능력 특히 기억력 향상에 효과가 있다.

INM176은 언어성 기억력 중 기연회상에서 향상 효과를 보였다.

임상 대상군에서 INM176의 복용을 중단할 만한 부작용은 거의 발견되지 않았다.