

인지능력에 대한 항콜린 제제의 영향

저자 **최 선**

서울성모병원 약제부 UM
약학정보원 학술자문위원

개요

노인 환자들은 수면장애, 배뇨장애 등의 여러 기저질환으로 인해 항콜린성 약물들을 복용하는 경우가 많으며, 최근에는 이러한 항콜린성 약물들이 노인 환자에서의 인지능력장애 발생의 위험요소가 될 수 있다는 연구들이 보고되고 있다. 본고에서는 이러한 노인 환자들의 약물요법 중 특히 경증 인지능력장애(mild cognitive impairment; MCI) 또는 치매를 유발할 위험이 있는 것으로 보고되고 있는 항콜린 제제의 사용에 대한 최근 연구를 소개하고자 한다.

키워드

항콜린성 약물(anticholinergics), 치매, 인지능력장애

최근 인류가 극복해야 할 난치성 질환의 하나인 알츠하이머 질환에 대해 개발 중이었던 신약들이 잇달아 유효성 검증에 실패하였다는 소식이 전해지고 있다. 이러한 치매 또는 알츠하이머 질환에서는 무엇보다도 질병의 진행에 따라 심화되는 인지능력 장애가 환자 본인뿐 아니라 환자를 간병하는 가족이나 보호자에게도 가장 큰 문제가 되는 부분이다. 또한 알츠하이머 질환은 주로 65세 이후의 노령 인구에서 호발되며, 이 연령대의 환자들은 최소한 2가지 이상의 동반질환을 가진 경우가 많고 이에 따라 다중 약물 요법을 시행하고 있는 경우가 많기 때문에 항상 약물 이상 반응에 있어서 위험군으로 인지되고 있다.

항콜린성 약물들이 인지능력에 대해 부정적 영향을 미친다는 주장은 수년간 제기되어 오고 있으며, 여기에 대해서는 항상 논란의 여지가 있어왔다. 최근에는 알츠하이머 질환의 병리와 항콜린성 약물들의 노출이 상관관계가 있다는 의견이 제시되기도 하였으며, 이러한 주장은 파킨슨 질환을 가진 환자에서 아밀로이드성 플라크와 신경섬유다발(neurofibrillary tangle) 밀도가 증가한다는 사실과 함께 최근 동물 시험에서도 항콜린성 약물이 베타 아밀로이드 펩타이드의 발생에 영향을 준다는 결과가 발표되면서 더욱 지지를 받고 있다.

최근 발표된 Xueya Cai 등의 후향적 코호트 연구에서는, 이러한 항콜린성 약물이 인지능력장애의 위험인자로 작용할 수도 있다고 일부 시사되었는데 연구 내용을 간략히 살펴보면 다음과 같다.

해당 연구는 미국 인디애나 주에서 실시된 Indianapolis Dementia Screening and Diagnosis(IDSD) 시험에 참여하였던 65세 이상의 노인 환자와 이들의 1년간 약물 투여 기록을 병합하여 항콜린성 약물과 인지능력장애의 연관관계를 연구하기 위한 것으로 본 시험에 적합한 3,690명을 스크리닝하였다. 스크리닝된 대상자들은 다시 공식적인 Community Screening Instrument for Dementia(CSI-D)를 통해 인지장애가 없는 군

(n=3,128)과 인지 장애가 있는 군(n=562)으로 구분하였으며, 이들이 복용한 약물의 항콜린작용 활성 강도와 인지능력장애와의 상관관계를 분석하였다.

연구자들이 사용한 약물들의 항콜린성 인지장애 점수(Anticholinergic cognitive burden scoring) 목록은 <표 1>과 같다. 저자들은 혈청 아세틸콜린 활성 또는 실험실적 무스카린 수용체에 결합력은 있으나 임상적으로 연관된 인지장애가 없는 약물을 경증의 인지장애 유발 약물로 하여 1점을 배정하였으며, 임상적으로 아세틸콜린 활성이 입증되어 중증의 인지장애 유발 가능성이 있는 약물을 2 또는 3점으로 배정하여 분류하였다. 또한 저자들은 항콜린성 약물에 대한 노출을 노출기간, 동시에 노출된 약제의 숫자 및 항콜린성 인지장애 점수에 의해 결정된 항콜린성 약물의 영향 정도의 세 가지 측면에서 복합적으로 분석하였다.

Anticholinergic cognitive burden scoring of drugs		
Score 1	Score 2	Score 3
Alimemazine	Amantadine	Amitriptyline
Alverine	Belladonna alkaloids	Amoxapine
Alprazolam	Carbamazepine	Atropine
Atenolol	Cyclobenzaprine	Benztropine
Brompheniramine maleate	Cyproheptadine	Brompheniramine
Bupropion hydrochloride	Empracet	Carbinoxamine
Captopril	Loxapine	Chlorpheniramine
Chlorthalidone	Meperidine	Chlorpromazine
Cimetidine hydrochloride, Ranitidine	Methotrimeprazine	Clemastine
Clorazepate	Molindone	Clomipramine
Codeine	Oxcarbazepine	Clozapine
Colchicine	Pethidine hydrochloride	Darifenacin
Coumadin	Pimozide	Desipramine
Diazepam		Dicyclomine
Digoxin		Dimenhydrinate
Dipyridamole		Diphenhydramine
Disopyramide phosphate		Doxepin
Fentanyl		Flavoxate
Furosemide		Hydroxyzine
Fluvoxamine		Hyoscyamine
Haloperidol		Imipramine
Hydralazine		Meclizine
Hydrocortisone		Nortriptyline
Isosorbide		Olanzapine
Loperamide		Orphenadrine
Metoprolol		Oxybutynin
Morphine		Paroxetine
Nifedipine		Perphenazine
Prednisone		Procyclidine
Quinidine		Promazine
Risperidone		Promethazine
Theophylline		Propenthrine
Trazodone		Pyrilamine
Triamterene		Quetiapine
		Scopolamine
		Thioridazine
		Tolterodine
		Trifluoperazine
		Trihexyphenidyl
		Trimipramine

<표 1> 약물별 항콜린성 인지장애 점수

이들의 연구 결과에서, 대상자들의 연령, 인종, 성별, 기저 질환을 보정하여 항콜린성 약물에 대한 노출이 없었던 노인 환자와 비교하였을 때, 최소 90일 동안 최소 3가지의 항콜린성 약제를 복용하였던 노인 환자들에서 경증의 인지 장애 진단을 받을 오즈비(odds ratio)가 2.73배 높은 것으로 나타났다(95% 신뢰구간, 1.27-5.87). 반면 치매를 보일 오즈비는 0.43(95% 신뢰구간, 0.10-1.81)으로 나타나 항콜린성 약물에 의해 치매가 유발되는지에 대해서는 다소 상반된 결과가 나타났다.

또한 이러한 약인성 인지능력장애는 해당 약물 사용을 중단하는 경우 1년 이내에 정상으로 회복된다는 보고도 있기 때문에, 이러한 증상이 나타나는 경우 해당 약제의 지속 사용에 대한 신중한 고려가 필요하다. 또한 가능하다면, 항콜린성 약물을 선택할 때 이러한 위험도가 낮은 약물이나, 또는 비약물요법을 우선적으로 사용할 것도 고려해 보아야 한다.

따라서 특히 노인 환자들의 경우 항콜린성 약물로 치료하는 경우에는 처방된 약제의 이익과 이러한 인지능력에 대한 위험도를 고려하여야 하며, 이러한 약제가 2개월 이상 사용되는 경우에는 특히 더 신중한 결정이 필요할 것으로 사료된다.



약사 Point

- 1) 노인환자에서 항콜린성 약물은 신중하게 사용되어야 하며, 항콜린 효과가 없는 대체 약물이나 비약물 요법의 사용을 우선적으로 고려해보아야 한다.
- 2) 노인환자에서 항콜린성 약물을 3종 이상, 90일 이상 복용하는 경우 경증 인지장애가 유발될 가능성이 높다.

참고문헌

Cai X, Campbell N, Khan B, Callahan C, Boustani M. Long-term anticholinergic use and the aging brain. *Alzheimers Dement.* 2012;22:p11: S1552-5260(12)00081-7.