

Disease Modifying Effects of Conventional Anti-Dementia Drugs



정지향

이화여대 의학전문대학원 신경과

Jee Hyang Jeong, MD, PhD

Department of Neurology, Ewha Womans University Mokdong Hospital, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

The modern era of drug development for Alzheimer's disease began with the proposal of the cholinergic hypothesis of memory impairment and the 1984 research criteria for Alzheimer's disease. Since then, despite the evaluation of numerous potential treatments in clinical trials, few drugs have shown sufficient safety and efficacy to allow marketing approval at an international level. Current approved drug treatments for Alzheimer disease (AD) include cholinesterase inhibitors (donepezil, rivastigmine, galantamine) and the NMDA receptor antagonist memantine. These drugs provide symptomatic relief but the effect on the progression of the disease is still debatable. The clinical measures to evaluate the disease-modifying effect of an intervention are readily confounded by any symptomatic benefit of the intervention. Inhibitors of the enzyme acetylcholinesterase (AChE) are presently used as long-term symptomatic treatments for patients with Alzheimer disease (AD), as they enhance central levels of synaptic acetylcholine. The accumulation of evidence implicating AChE in the pathogenesis of AD raises the question of whether, in addition to their palliative actions, inhibitors of this enzyme are able to act as disease-modifying agents. Memantine is an open-channel blocker NMDAR antagonist with clinical profile might also result from preservation of normal synaptic activity while inhibiting excitotoxicity. The effect might also contribute to its $\alpha 7$ nAChR inhibition results in attenuation of pathological processes associated with Alzheimer's disease, such as amyloid- β -induced tau-protein phosphorylation⁸⁴ and NMDAR-mediated excitotoxicity. The evidence for the use of these therapies and overview of drugs being investigated in clinical trials will be discussed.

Key Words: Acetylcholinesterase inhibitors; Disease modifying; Alzheimer's disease

서론

지난 25년간 세계인구는 건강한 삶에 대한 중요성의 인식과 함께 의학의 중대한 발전에 힘입어 53억에서 72억으로 증가하였다. 특히, 심장질환, 뇌졸중 및 암에 의한 사망률이 감소하였는데, 이와 동시에 살아남은 인구에게는 새로운 위험인 알츠하이머병의 증가가 발생하였다. 전세계적으로 36백만명의 알츠하이머병환자가 있으며, 매년 7백만명이 새로 발생하고 있다. 현재 알츠하이머병은 완치방법이나 예방방법은 없다. 현재 나와있는 치료약들은 1970년대에

basal forebrain cholinergic 신경세포들이 병의 초기에 특징적으로 감소된 것이 발견되면서 cholinergic 기능장애를 조절할 수 약물에 대한 개발에 대대적인 박차가 가해졌고, 결국 현재 상용되는 3가지 약물(도네페질, 리바스티그민 및 갈란타민)의 개발에 이르게 되었다.

이 약들은 신경세포의 접합부의 아세틸콜린의 분해를 억제하여 아세틸콜린의 작용을 증가시켜 기억력 및 인지능력을 증가시키는 가역적 콜린분해 효소억제제(reversible acetylcholinesterase inhibitor, AChEI)이다. 또한 비경쟁적 NMDA 길항제(noncompetitive NMDA antagonist)인 Memantine은 글루타메이트에 의한 세포 독성을 막아 비정상적으로 과흥분되어 있는 신경세포들을 조절함으로써 중기 이상의 알츠하이머치매환자의 인지기능을 호전시킨다. 최근 일련의 연구들에 의해 이 약제들의 질병경과변형의 근거로 제시되고 있는 연구결과에 대해 간략하게 살펴보고자 한다.

Jee Hyang Jeong, MD, PhD

Department of Neurology, Ewha Womans University Mokdong Hospital, Ewha Womans University School of Medicine, 1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu, Seoul 158-710, Korea
TEL: +82-2-2650-2776 FAX: +82-2-2650-2652
E-mail: jjeong@ewha.ac.kr

질병경과변형치료(disease modifying treatment)와 증상적 치료(symptomatic treatment)

이 약물들은 신경퇴행의 원인이 되는 아밀로이드단백질 축적이나 타우단백질병성에 의해 신경세포가 사멸하고 나면 효과를 볼 수 없는 증상치료약물(symptomatic drug)로 분류된다.¹ 증상적 치료 약물들의 특징은 치료가 가역적이므로 치료를 멈출 경우, 치료를 받지 않은 placebo 군과 치료를 받은 군간에 치료효과 차이가 없어 두 군의 증상적 정도가 구별할 수 없게 된다. 그에 반해 질병경과변형약물(disease modifying drug)은 퇴행성 뇌 질환의 구조적 손상을 늦추거나 보호해야 하며, 이러한 병리적 악화소견의 차이에 기인하여, 해당 약물치료를 멈추어도 치료 효과가 지속되어 placebo군과의 차이가 지속적으로 유지되어야 한다. 따라서 알츠하이머병에서 Disease modifying 약물이 되기 위해서는 아밀로이드 생성을 억제하거나, 아밀로이드가 집합되는 것을 억제하거나, 아밀로이드를 제거를 증가시키거나 타우

과인산화과정을 조절해서 신경세포의 손상을 막을 수 있는 약물들이어야 한다. 최근 일련의 연구들에 의해 증상적 치료제만으로 구분되던 현재 사용되고 있는 치매치료제에서 신경세포 보호효과를 입증하고 있고 또한 장기적으로 치료 받은 환자군들에서 치료를 멈춘 후에도 치료를 받지 않은 군에 비해 인지기능악화속도의 차이가 있다는 것이 보고되어 질병경과변형에 영향을 줄 수 있을 가능성이 제기 되고 있다.

콜린분해효소억제제(Cholinesterase Inhibitor)

1. 임상적 및 경제적 효능에 대한 근거자료

Donepezil은 뇌에 선택적으로 작용한다. 혈장 단백질과 결합을 많이 하므로 반감기가 70시간으로 길어져 하루 한번 복용할 수 있고 간의 cytochrome p450 효소를 통하여 대사된다. 상태가 비교적 진행된 중증도의 알츠하이머병 환자에서 위약군에 비하여 효과가 있음이 확인되어 최근 적응

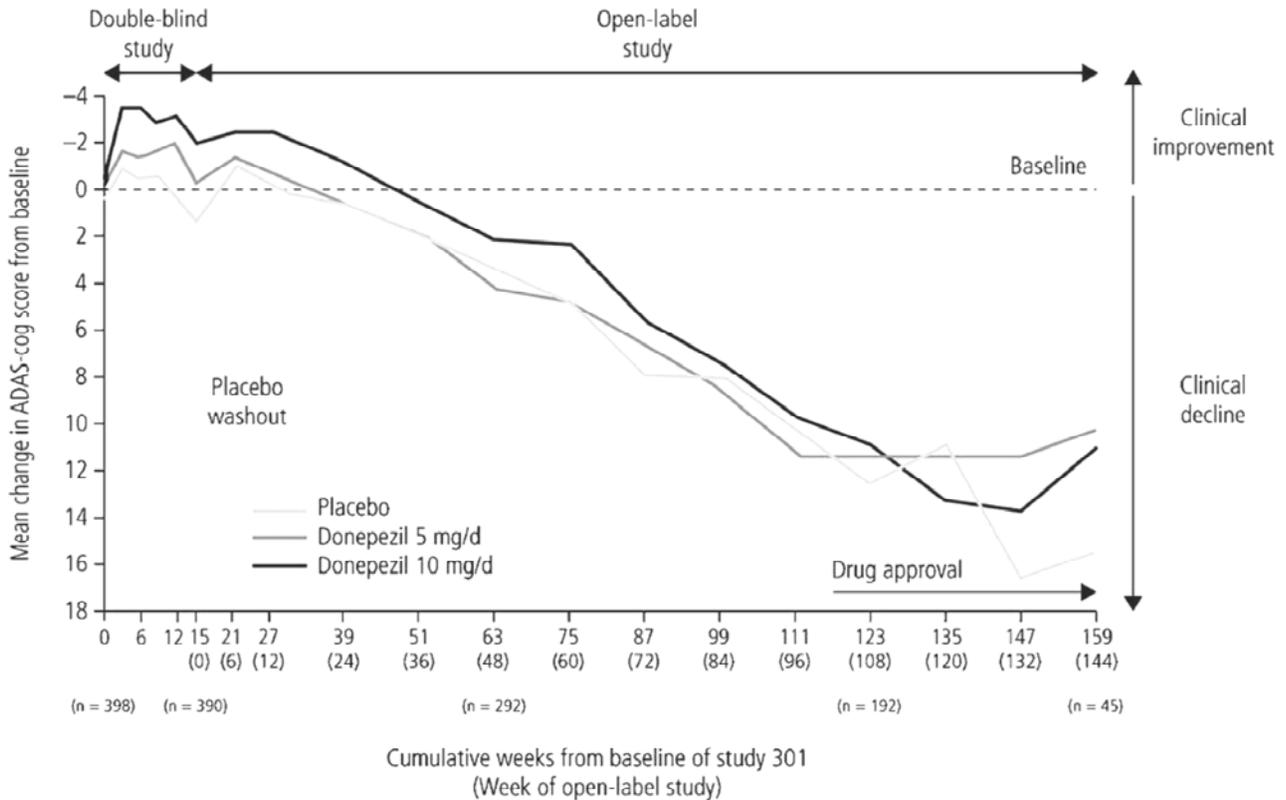


Figure 1. Clinical evidence of disease-modifying effect of donepezil from a randomized start design study. Donepezil-associated benefits were lost after the 6-week placebo washout, and scores decreased below original baseline values for all patient groups. Although scores improved relative to the new open-label study baseline scores after drug use was restarted, patients remained below original baseline values.⁷

증이 중증까지 확대되었다. Rivastigmine은 아세틸콜린분해 효소뿐 아니라 부틸콜린분해효소(butyrylcholinesterase)를 동시에 억제하는 것으로 알려져 있다. 또한 해마와 대뇌 신피질에만 선택적으로 작용한다고 한다. Galantamine은 시냅스의 아세틸콜린분해효소를 억제하는 한편 전시냅스(presynapse)의 신경세포막에 위치한 니코틴 수용체를 직간접적으로 자극하는 allosteric modulation기능을 가지고 있다고 한다.

각기 다른 약물이지만, 인지기능 개선 효과는 비슷하다. 메타분석 연구에 의하면 세가지 약제가 인지기능, 일상생활

능력 및 행동에서 경도의 효과(mild effect)를 가지고 있으며, 투약 이전과 비교해, 투약 후 약 8개월까지는 뚜렷한 인지 기능 개선 효과가 유지되며(평균 MMSE 1-2점, ADAS-Cog 2-3점), 그 이후에도 위약 군에 비해 인지기능의 차이를 유지하는 것으로 나타났다.² 25개월 간의 치료를 유지할 경우, 요양시설로 입원하는 위험률을 20% 정도 감소시켜 주는 것으로 분석되었다.

알츠하이머병에서 질병경과변형에 대한 임상적 근거는 withdrawal design의 약물임상연구를 통해 일부 제시되었다(Fig. 1).

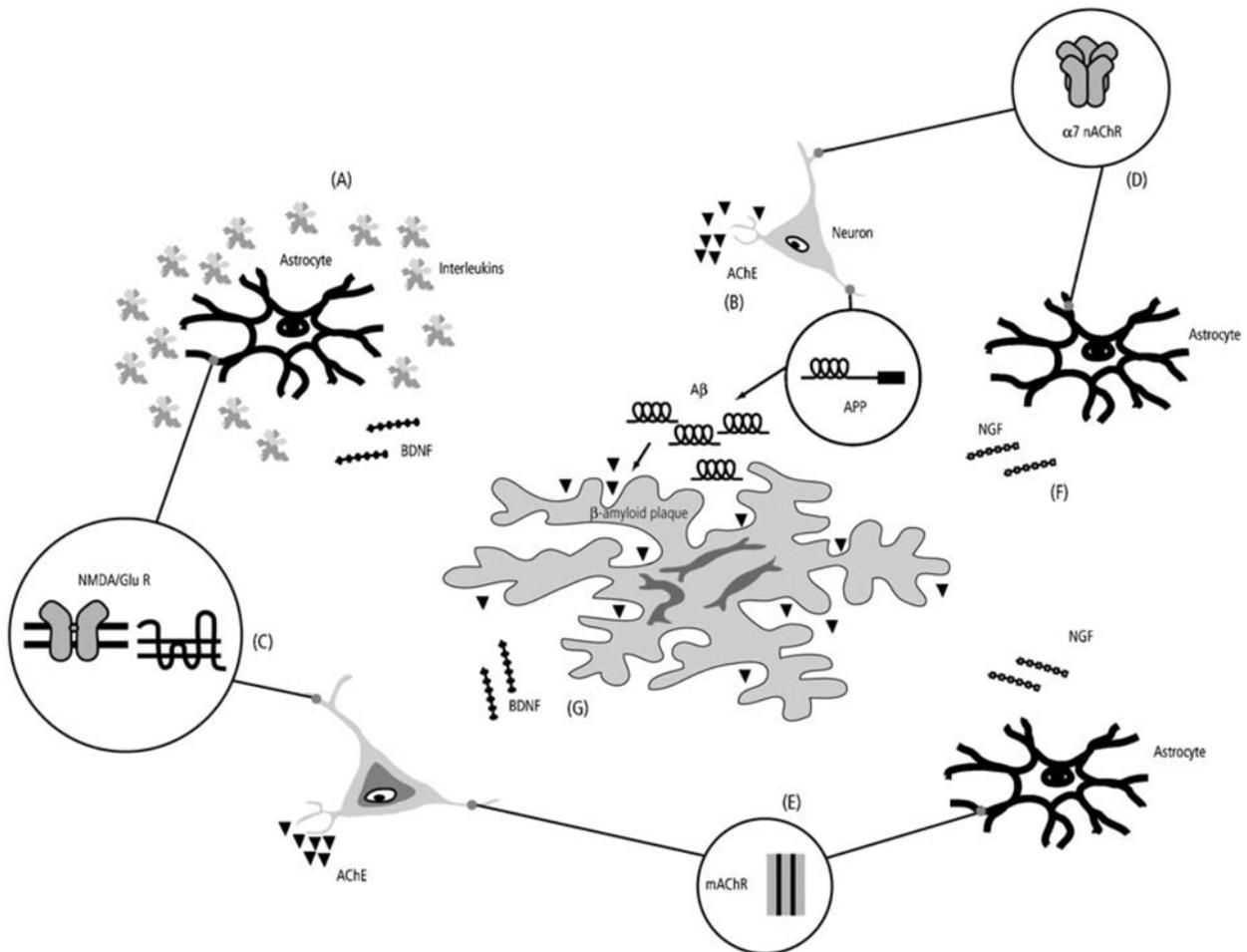


Figure 2. Schematic diagram of a β amyloid plaque and potential targets for pharmacologic intervention. Astrocytes are closely associated with amyloid plaques and mediate immune reactions through cytokines such as interleukins (A), providing attractive targets for anti-inflammatory therapeutics. APP and AChE contribute to the pathogenesis of AD through their role in plaque formation (B). AChE inhibitors might mediate their putative disease-modifying actions by decreasing β amyloid formation and aggregation through interactions with these proteins. Receptors, such as the glutamatergic N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA/ Glu R) (C) and the nicotinic (D) and muscarinic (E) acetylcholine receptors (nAChR and mAChR) are present on astrocytes and neurons surrounding the plaque. There is evidence that AChE inhibitors can restore the altered expression of nicotinic acetylcholine receptors, have been shown to occur in the Alzheimer diseased brain. Loss of support from neurotrophic factors such as nerve growth factor (NGF) (F) and brain-derived growth factor (BDGF) (G) has been implicated in the degeneration of cholinergic basal forebrain neurons that is so characteristic of AD.⁷

15주-이중맹검무작위배정 약물중단 연구에서 기저상태 및 위약투여군과 비교시 치료군의 ADAS-cog 평균점수의 변화가 3주부터 나타났는데, 중단시점인 10주에서부터 15주까지 약물을 끊은 기간 동안에도 약물치료군과 위약투여군의 차이가 유지된 것으로 보고하고 있다.³ 다른 무작위배정연구에서, 3개월간 위약투여된 군에게 12개월동안 Donepezil active treatment를 시작한 Delayed start 그룹이 15개월간 투여된 그룹에 비해 지속적으로 인지기능점수가 낮았다. Rivastigmine 26주 이중맹검무작위배정연구에서 26주간 extension 연구에 참여한 위약투여군이나, Galantamine 24주 이중맹검무작위배정연구에서 6개월간의 위약투여군은 이후 6개월 가까이 약물투여를 하여도 처음부터 active treatment를 한 군과의 인지기능차이를 회복할 수 없었다.^{4,5}

MRI를 이용한 volumetric 연구에서도 1년간 donepezil 투여를 받은 군(3.82%)에서 hippocampal atrophy의 annual rate가 치료받지 않은 군(5.04%)과 차이를 보였다. 또한 두 군은 ADAS-cog 점수에서도 치료받지 않은 군(3.6 points)이 치료를 받은 군(0.8 points)에 비해 점수의 증가를 보여 치료를 받은 군이 해마의 위축에 대해 보호영향을 통해 인지기능의 악화를 지연시켰다는 것을 보고하였다.⁶

2. 질병경과변형에 대한 근거자료

알츠하이머병리로 변화될 경우, nicotinic receptor의 subtype들의 변화가 발생한다(Fig. 2). 대뇌피질부 중 해마의 nicotinic receptor의 기능저하가 알츠하이머병의 기억력 저하와 연관성이 보고된다. 특히 신경세포의 $\alpha 4$ receptor 감소와 신경교세포의 $\alpha 7$ receptors 증가가 관찰된다. 아세틸콜린분해효소억제제들의 처치시 $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor를 증가한다고 한다.⁷

또한 아세틸콜린분해효소들은 $A\beta$ 와 결합하여 $A\beta$ 의 fibril 형성을 증가시켜 $A\beta$ 독성을 증가시킨다.

Donepezil은 α -secretases와 APP의 trafficking을 증가시켜 APP 대사를 증진해서 $A\beta$ 관련 독성을 감소시키는 효과가 있다는 연구결과도 있다. 최근에는 개량된 bis-tacrine을 이용하여 $A\beta$ oligomerization을 감소시키고 응집(aggregation)된 fibril을 분해하였다는 연구보고도 있다.⁸

NMDA 길항제(NMDA receptor antagonist)

1. 임상적 및 경제적 효능에 대한 근거자료

글루타메이트는 흥분성 신경전달물질로서 N-methyl-D-aspartate

(NMDA) receptor를 활성화 시키며, 과도하게 자극될 경우 뇌신경세포 내에 지나친 칼슘 유입을 통해 세포를 파괴한다고 알려져 있다.⁹ 알츠하이머병의 병리원인 중에 글루타메이트 신경전달(glutamatergic neurotransmission)의 이상이 관여한다는 보고들이 있으며, Memantine은 비경쟁적 NMDA 길항제(noncompetitive NMDA antagonist)로서 글루타메이트에 의한 흥분성독성을 조절하여 인지기능을 호전시킨다. 1960년경 혈당강하제로 합성되었으나 1980년경부터 독일에서 NMDA receptor (NMDAR) 길항효과가 알려지면서 치매 치료제로 쓰이기 시작되었다. 현재 중등도-중증의 알츠하이머병에 적응증이 있다.

최근의 체계적문헌연구보고에 의하면 단독으로 사용할 경우에는 위약군에 비해 인지기능과 clinician's global impression scale의 도움이 된다고 보호하였다.¹⁰ 중등도-중증의 알츠하이머환자에서 아세틸콜린분해효소억제제와 사용시에 대한 체계적문헌연구보고에 의하면 인지능력개선, global 점수, 행동 및 정서에 도움이 되나 기능적 면에서는 도움이 되지 않는다고 한다.¹¹ 그러나 Post-hoc meta-analysis의 연구에 의하면 donepezil과 24주간 병용할 경우, 병의 진행을 늦추고 안정화시켜며 인지력, 기능적 측면 및 포괄적 측면에서 호진된다고 보고되었다.¹²

2. 질병경과 변형에 대한 근거자료

Memantine은 NMDAR에 낮은 affinity로 결합하기 때문에 빠르게 결합한 후, 쉽게 분리된다. 또한 voltage dependency가 크기 때문에 정상생리적 활성화상태인 강한 시냅스 후탈분극(postsynaptic depolarization)시에는 분리되나, 만성 흥분성독성(excitotoxic)상태인 중증의 지속성탈분극(long-lasting depolarization)이 있을 경우에는 channel을 차단하기 때문에 정상시냅스는 보호하면서 글루타메이트에 의한 활성화 독성을 막아준다. 또한 $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs)를 억제하여 $A\beta$ 에 의해 유발되는 타우단백질의 인산화를 막아 $A\beta$ 관련 독성을 감소시켰다는 보고와 NMDAR 관련한 활성화독성도 막아준다는 연구결과도 있다.¹³

Memantine의 신경세포보호효과에 대해서는 다양한 연구 보고들이 있다. 항노화효과로 활성화 caspase-3와 활성화 caspase-9 증가시켜 caspase-dependent apoptosis를 호전시키며, GDNF를 증가시켜 neurotrophic 효과를 통해 microglia 과활성화를 막아 신경세포를 보호한다고 한다.¹⁴ 이러한 다양한 신경세포보호 관련 효과로 현재 알츠하이머병외에 전두측두엽치매, 파킨슨성치매, 헌팅턴병 및 근위축성측삭경

화중의 치료제로 연구되고 있다.

결론

알츠하이머병의 진행과정을 변형시키거나 억제할 수 있는 수 많은 방법들이 연구되고 있으며 실제로 많은 제약산업체들이 이 병의 질병 경과를 변화시킬 수 있는 새로운 약제 개발을 위해 많은 노력을 하고 있다. 현재 유일한 치료약들인 아세틸콜린분해효소억제제와 NMDAR길항제는 알츠하이머병의 근본적 치료제가 될 수는 없으나, 효과가 입증된 질병경과변형치료법(disease modifying therapy)이 없는 상황에서는 콜린계를 표적으로 하는 대증치료가 유일한 선택일 수 밖에 없다. 장래에는 여러 표적을 동시에 치료하는 복합요법이 주류를 이룰 것으로 기대된다.

References

1. New pharmacological strategies for treatment of Alzheimer's disease: focus on disease modifying drugs. Salomone S, Caraci F, Leggio GM, Fedotova J, Drago F. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Apr;73(4):504-17
2. Hyde C, Peters J, Bond M, Rogers G, Hoyle M. Evolution of the evidence on the effectiveness and cost-effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: systematic review and economic model. *Age and Ageing* 2013; 42: 14-20
3. Doody RS, Geldmacher DS, Gordon B, et al. Open-label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2001;58:427-433.
4. Farlow M, Anand R, Messina J Jr, et al. A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Eur Neurol*. 2000;44:236-241
5. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, et al. Galantamine in AD: a 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The galantamine USA-1 study group. *Neurology*. 2000;54:2261-2268.
6. Hashimoto M, Kazui H, Matsumoto K, et al. Does donepezil treatment slow the progression of hippocampal atrophy in patients with Alzheimer's disease? *Am J Psychiatry*. 2005; 162:676-682
7. Nordberg. Mechanisms Behind the Neuroprotective Actions of Cholinesterase Inhibitors in Alzheimer Disease *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006; 20, Suppl1:S12-S18
8. Brogi S, Butini S, Maramai S, Colombo R, Verga L. Disease-Modifying Anti-Alzheimer's Drugs: Inhibitors of Human Cholinesterases Interfering with b-Amyloid Aggregation *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2014 (20) 624-632
9. Kalia, Kalia, Salter NMDA receptors in clinical neurology: excitatory times ahead. *Lancet Neurol* 2008; 7: 742-55
10. Yang, Zhou, Qi Zhang Effectiveness and Safety of Memantine Treatment for Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 36 (2013) 445-458
11. Farrimond LE, Roberts E, McShane R. Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease: a systematic review. *BMJ Open* 2012;2:e000917
12. Atri A, Molinuevo JL, Lemming O, Wirth Y, Pulte I, Wilkinson D. Memantine in patients with Alzheimer's disease receiving donepezil: new analyses of efficacy and safety for combination therapy. *Alzheimers Res Ther*. 2013 Jan 21;5(1):6
13. Song MS, Rauw G, Baker GB, Kar S. Memantine protects rat cortical cultured neurons against beta-amyloid-induced toxicity by attenuating tau phosphorylation *Eur J Neurosci*. 2008 Nov;28(10):1989-2002
14. Karolczak, Sawicka E, Dorszewska J, Radel A, Bodnar M. Memantine-neuroprotective drug in aging brain. *Pol J Pathol*. 2013 Oct;64(3):196-203.