

## 알츠하이默 및 혈관성 치매환자에서 L-Acetyl-Carnitine의 효과

계명대학교 의과대학 신경파학교실 및 의과학연구소

이 형 · 김태완 · 임정근 · 이상도 · 박영춘

### Effect of L-Acetyl-Carnitine in Patients with Alzheimer or Vascular Dementia

Hyung Lee, M.D., Tae Wan Kim, M.D., Jeong Geun Lim, M.D.,  
Sang Doe Yi, M.D. and Young Choon Park, M.D.

*Department of Neurology,*

*Keimyung University School of Medicine and Institute for Medical Science, Taegu, Korea*

#### = Abstract =

A open clinical trial was conducted in order to evaluated the clinical efficacy and safety of L-acetyl-carnitine in patients with Alzheimer or vascular dementia.

18 patients were enrolled into this trial.

The efficacy of the drugs was evaluated by itemized neurologic check list in each months.

The results were summarized as follows.

1. There were significant improvement of psychotic symptoms in 4 weeks and 12 weeks.
2. In Hasegawa dementia scale, the average scores of 12 weeks were significantly higher than the scores of base line and 4 weeks, respectively.
3. In MMSE-K, the average scores of 12 weeks were significantly higher than the scores of base line and 4 weeks, respectively.
4. The drug was safe but mild gastrointestinal disturbance was observed very rarely as adverse reaction.

The administration of L-acetyl-carnitine had significantly improvement of cognitive and psychotic symptoms of patients with Alzheimer or vascular dementia. The side effects were minor and transient.

**Key Words:** Dementia, L-acetyl-carnitine

## 서 론

L-acetyl-carnitine (이하 LAC로 약함)은 체내 미토콘드리아에서 LAC-transferase의 작용하에 생성되는 내인성 물질로서 장사슬 지방산 (long-chain fatty-acids)의 흡수과정에 관여하며 (Fritz, 1963; Morris & Carey, 1983), 실험 연구에 따르면 LAC는 acetyl-coA와 choline acetyltransferase (이하 ChAT로 약함)의 활성도를 증가시켜 (Imperato *et al.*, 1989) 콜린양 작용 (cholinomimetic activity)을 가지는 것으로 알려져 있다.

한편 아밀로이드 단백이 신경세포에 축적되어 다양한 인지 능력의 장애를 동반하는 대표적 퇴행성 질환이 알츠하이머 치매 (Alzheimer dementia; 이하 AD로 약함) 환자의 대뇌 피질에서 acetylcholine의 함량 및 ChAT의 활성도가 떨어져 있다는 사실은 잘 알려져 있으며 (Bowen *et al.*, 1983; Richter *et al.*, 1980) Wallin 등 (1989)은 혈관성 치매 (Vascular dementia; 이하 VD로 약함) 환자 9례에서 콜린성 신경전달계의 광범위한 장애를 보고하였으며 Yamamoto 등 (1989)은 Rat의 중뇌 동맥 폐색후 콜린성 약물을 투여하여 학습 기억장애가 개선되었다고 보고하였다.

이와같이 AD와 VD에 공존하는 콜린성 신경 전달계의 장애를 향상시킬려는 목적으로 많은 cholinergic 약물들이 활발히 연구, 개발되고 있으며 그중 하나가 LAC이다. 저자들은 LAC의 효과에 관한 보고 (Rossini *et al.*, 1985; Cucinotta *et al.*, 1988; Spagnoli *et al.*, 1991) 가 국내에서는 드물기에 AD 및 VD로 진단된 환자 18례에서 LAC가 어떤 효과가 있는지를 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

### 연구 대상 및 방법

계명대학교 동산의료원 신경과에서 AD와 VD로 진단된 환자 18례를 대상으로 open

trial 방식으로 연구하였으며 LAC 500 mg을 1일 3회 식후에 경구 투여하였다 (Table 1).

연구대상의 신경학적 추적 검사는 Table 2에 의거하여 약물투여 직전, 투여후 4주, 8주, 12주에 각각 실시하여 4주 및 12주의 성적을 투약 전과 비교하여 약효를 판정하였으며 12주후 주치의의 약물효과에 대한 평가를 악화, 불변, 경도개선, 중등도개선 및 현저한 개선 등 5단계로 구분하여 기록하였다.

Table 2의 조사항목 중 정신증상, 자각증상, 및 신경증상의 3 종상군을 구성하는 각개 증상의 중증도를 연구 개시시에 원칙적으로 5단계 (고도, 중증도, 경도, 약간증상있음, 정상)로 평가하였고 정신증상은 다시 감정장애, 자발성, 인지기능, 이상행동 및 수면장애 등의 5개 소항목으로 나누고 자각증상은 두통, 머리가 무겁다, 견강직, 전신무력감, 사지마비감, 오한, 어지러움 및 현훈 등의 8가지 항목으로 기록하였고 신경증상은 상·하지마비, 이상감각, 진전, 실조증 등 5가지 항목으로 기록하였고 일상생활동작은 Barthel index (Mahoney & Barthel, 1965)을 변형하여 7 가지 항목을 5단계 (불가능, 도와주지않으면 불가능, 대체로 스스로 가능, 거의 도움없이 가능 및 정상)로 평가하였다. 치매의 정도 및 인지기능의 평가를 위해서 Blessed dementia scale (Blessed *et al.*, 1968), Hasegawa dementia scale 및 한국판 mini-mental state examination (권용철과 박종한, 1989; 이하 MMSE-K로 약함)을 이용하였고 VD와 AD의 감별을 위하여 Hachinski score (Hachinski *et al.*, 1975)을 사용하였다.

전 대상 환자에서 뇌 전산화 단층촬영을 시행하여 진단에 활용하였고 부작용을 객관화하기 위하여 일반 혈액검사, 노검사, 간기능검사, 신장기능검사, 혈청 지질검사, 혈당 및 심전도를 투여후 4주, 8주 및 12주에 각각 실시하여 판정 하였다.

결과에 대한 통계적 처리는 paired t-test를 사용하였다.

Table 1. Inclusion and exclusion criteria

**A. inclusion criteria**

Age ≥ 60

Patients suffering from Alzheimer's or Vascular dementia  
diagnosed according to DSM-III R criteria

Brain atrophy or multiple infarction confirmed by CT or MRI

Education of at least 5 years, cooperated state

**B. exclusion criteria**

Concomitant severe neurological or psychiatric disorder

Drug or alcohol abuse

History of severe head trauma

Currently using other neuroprotective agents

Table 2. Study protocol

	Premedication	4wks	8wks	12wks
Psychotic symptoms	—○—	○—	○—	○—
Subjective symptoms	—○—	○—	○—	○—
Neurologic symptoms	—○—	○—	○—	○—
Activity of daily livings	—○—	○—	○—	○—
Hasegawa dementia scale	—○—	○—	○—	○—
Blessed dementia scale	—○—	○—	○—	○—
Hachinski score	—○—	○—	○—	○—
MMSE-K	—○—	○—	○—	○—
Global evaluation	—	—	—	○
Side effects	—	○—	○—	○—
Laboratory tests	—	○—	○—	○—

## 결 과

대상 환자는 총 18명이며 연령은 51-91세 (평균67세)로서 남자 13명, 여자5명이었다.

각 검사 항목에 의거하여 측정한 점수를 서로 비교한 결과 정신증상은 12주때  $19.4 \pm 15.3$ 로서 투약전 및 4주차의 성적인  $28.8 \pm 16.2$  및  $22.7 \pm 16.4$ 와 비교시 각각 유의한 호전을 보였으며 ( $P < 0.05$ ), Hasegawa dementia scale과 MMSE-K 점수는 12주 투여후 각각  $22.0 \pm 7.3$  및  $21.7 \pm 5.4$ 로서 투여전 점수인  $18.2 \pm 8.3$  및  $18.8 \pm 6.4$ 와 비교시 유의한 차이를 보였고 ( $p < 0.05$ ) 4주차의 성적인  $19.2 \pm$

$7.2$  및  $19.2 \pm 6.3$ 과 비교시에도 유의한 차이를 보였다 ( $p < 0.05$ ). 기타 검사 항목에서도 대체로 투약에 따른 개선 효과가 관찰되지만 통계적으로 유의하지는 않았다 (Table 3).

12주간의 약물 투여후 주치의에 의한 전반적인 약물 효과에 대한 평가에서 경도 개선이 10례, 불변 5례 및 중등도개선 3례로서 전반적인 호전이 있다고 평가 (경도 이상이 전체의 72%)하였으나 모집단의 수가 적어서 통계적 의의는 찾을수 없었다 (Figure 1).

전체 환자 18례중에서 1명에서 4주차때 경미한 위장장애를 호소하였으나 검사실 소견상 뚜렷한 이상 소견없이 용량 감량 후 수일 뒤 회복되었다.

Table 3. Effect of drug administration according to check list

	Premedication	4wks	12wks
Psychotic symptoms	$28.8 \pm 16.2$	$22.7 \pm 16.4^a$	$19.4 \pm 15.3^a$
Subjective symptoms	$5.7 \pm 5.3$	$5.6 \pm 4.5$	$4.8 \pm 5.2$
Neurologic symptoms	$1.3 \pm 1.3$	$1.2 \pm 1.1$	$1.0 \pm 1.0$
Activity of daily livings	$4.1 \pm 4.8$	$3.6 \pm 4.2$	$2.8 \pm 4.3$
Hasegawa dementia scale	$18.2 \pm 8.3$	$19.2 \pm 7.2$	$22.0 \pm 7.3^{a,b}$
Blessed dementia scale	$9.8 \pm 4.0$	$8.9 \pm 4.0$	$9.3 \pm 4.4$
Hachinski score	$6.4 \pm 4.2$	$5.8 \pm 4.1$	$5.1 \pm 3.4$
MMSE-K	$18.8 \pm 6.4$	$19.2 \pm 6.3$	$21.7 \pm 5.4^{a,b}$

Values are given as mean  $\pm$  SD

a :  $P < 0.05$  vs. premedication score

b :  $P < 0.05$  vs. postmedication 4 week score

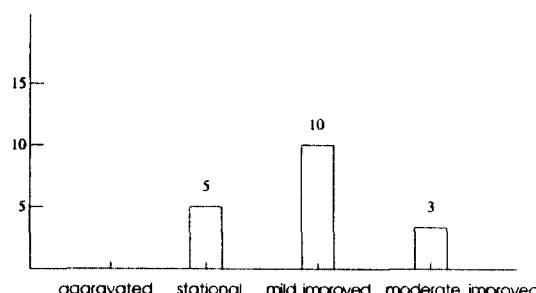


Figure 1. Evaluation of drug effect by doctor in charge

X - axis : drug effect after 12wks medication

Y - axis : the number of patients

## 고 찰

AD의 대표적 증상인 기억력 저하가 콜린성 신경전달 (cholinergic neurotransmission) 장애로 기인함이 잘 알려져 있으며 acetyl-choline 농도 및 cholinergic 활성도 감소가 주된 신경화학적 변화이다. 한편 전 세계적으로 AD 다음으로 혼한 치매로서 특히 일본을 비롯한 동남 아시아에서 유병율이 높은 (Ueda *et al*, 1992) VD는 뇌혈류의 감소와 다발성 뇌경색으로 인한 뇌실질의 감소가 주된 발병 기전 (Tomlinson *et al*, 1970; Rogers *et al*, 1986)으로서 세로토닌 및 콜린성 신경전달 체계의 광범위한 장애가 보고 (Wallin *et al*, 1989)된 이후 Yamamoto 등 (1989)은 Rat의 중뇌 동매 폐색후 콜린성 약물을 투여하여 뇌 경색후 생긴 학습 기억장애의 호전을 보고하면서 acetylcholine 신경 전달의 장애가 AD에서 중요한 발생 기전이듯이 뇌 혀 혈에 의한 학습 및 기억장애에도 중요하게 작용할 것으로 주장하였다. 이와같이 AD와 VD에 공존하는 콜린성 신경전달체의 장애를 향상시킬려는 목적으로 많은 cholinergic 약물들이 활발히 연구, 개발되고 있으며 그중 하나가 LAC이다. 이 약물은 미토콘드리아에서 LAC-transferase의 작용하에 생성되는 내인성 물질로서 LAC로부터 carnitine acetyltransferase의 작용하에 acetyl-coA가 만들어져 이것이 ChAT의 작용하에 choline과 결합하여 acetylcholine이 만들어지므로 acetylcholine의 전구물질이라 할 수 있다 (White & Scates, 1990) Imperato 등 (1989)에 따르면 LAC는 acetylcholine 분비를 촉진시키고 ChAT의 활성도를 증가시키며 또한 LAC는 장사슬 지방산의 흡수과정에 관여하며 (Fritz, 1963; Morris & Carey, 1983) 단백질 및 세포막성 인자질 합성을 유도한다 (Janiri & Tempesta, 1983). 이와같이 LAC

의 작용기전은 cholinergic 신경계의 활성화에 있다고 할 수 있다 (Spagnoli *et al*, 1991).

본 연구에서 약물 사용후 주관적 증상의 항목별 호전도를 비교하면 타 항목에는 투여 후 유의한 변화가 없으나 정신증상의 개선효과가 뚜렷하였으며 이는 투여기간과 비례하게 나타났다. 정신증상을 구성하는 5가지 소항목 중 어느 항목에서 유의한 차이가 있는지는 알 수 없으나, 이러한 사실은 본 약제가 정신장애를 개선시켜 치매환자의 임상 경과를 호전 시킴을 알수 있다. 하지만 본 연구 방법이 open trial 방식이므로 관찰된 약제의 위약 효과 (placebo effect)의 가능성도 있으므로 이중맹검 연구를 통한 추후의 평가가 필요하다고 하겠다.

주관적 증상 척도 만으로는 치매 환자들의 다양한 인지 기능장애의 정도를 파악 할 수 없으며 객관적 검사 항목으로 MMSE-K와 Hasegawa dementia scale과 같은 각종 치매 검사 및 다양한 신경 심리검사 등이 있다. MMSE-K는 MMSE의 단점인 사용 언어에 따른 인종적 차이와 교육 수준에 따른 차이를 보완하여 국내 실정에 맞게 고완한 것으로서 치매 진단의 감수성과 특이성이 매우 높으며 (박종한과 고효진, 1990), Hasegawa dementia scale은 치매 진단의 대표적 스크리인 검사법으로서 전 세계적으로 널리 이용되고 있다.

본 연구에서 MMSE-K 및 Hasegawa scale 항목에서 투여전보다 4주 투여시 유의한 호전이 없었으나 12주 투여후 유의한 호전을 관찰할수 있으므로 이 약물은 최소한 12주 이상 투여함으로 임상적으로 인지기능 개선효과가 나타남을 알수 있었다. LAC는 acetyl-choline의 분비 촉진, ChAT의 활성도 증가와 같은 콜린양 작용을 가지므로 본 연구에서 나타난 인지기능 개선효과는 아마도 상기 서술한 LAC의 약리기전에 의한 것으로 생각되며 acetylcholine 농도 및 ChAT의 활성도

와 같은 신경화학적 변화들에 대한 추후의 연구가 필요하겠다.

주치의에 의한 전반적인 평가에서 경도 이상의 개선효과가 13례로서 전체의 72%를 차지하나 모집단의 숫자가 적어서 통계적 유의성을 알 수는 없었다.

LAC는 매우 안정한 약물로서 연구에도 단지 1례에서 경미한 위장장애만 관찰되었으며 이 경우 투여를 중단하거나 별도의 투약이 필요없이 용량 감량후 증상이 소실되고 각종 검사상에서도 이상 소견이 없었다.

## 요 약

알츠하이머 및 혈관성 치매 환자에서 LAC를 투약한 결과 12주 투여후 정신증상의 유의한 호전을 보였으며, 인지기능의 정도를 파악하는 MMSE-K 및 Hasegawa dementia scale에서도 유의한 호전을 12주 투여후 관찰하였고 단지 1례에서 경미한 일시적인 위장장애만 관찰되었다.

따라서 본 연구에서 LAC가 안정성이 매우 우수하고 치매환자에서 정신증상과 인지기능을 호전시키는 효과를 가진 임상적으로 유용한 치료제임을 확인하였다.

## 참 고 문 헌

권용철, 박종한: 노인용 한국판 Mini-Mental state Examination (MMSE-K)의 표준화 연구 제1편: MMSE-K의 개발. *신경정신의학* 1989;28(1):125-135.

박종한, 고효진: 경북 영일군 어느 면지역 노인들에서 치매의 원인적 분류 및 주요 치매의 상대적 유병률. *신경정신의학* 1991; 30(5):885~891.

Blessed G, Tomlinson BE, Roth M: The association between quantitative measures of dementia and of senile change

in the cerebral gray matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* 1968;114:797-811.

Bowen DN, Allen SJ, Benton JS: Biochemical assessment of serotonergic and cholinergic dysfunction and cerebral atrophy in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1983;41:261-272.

Cucinotta D, Passeri M, Ventura S: Multicenter clinical placebo controlled study with acetyl-L-carnitine(LAC) in the treatment of mildly demented elderly patients. *Drug Rev Res* 1988;14:213-216.

Fritz IB: Carnitine and its role in fatty acid metabolism. *Adv Lipid Res* 1963; 1:285-334.

Hachinski VC, Iliff LD, Zilkha E, et al: Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975;32:632-639.

Imperato A, Ramacci MT, Angelucci L: Acetyl-L-carnitine enhances acetylcholine release in the striatum and hippocampus of awake freely moving rats. *Neurosci Lett* 1989;107:251-255.

Janiri L, Tempesta E: A pharmacological profile of the effects of carnitine and acetylcarnitine on the central nervous system. *Int J Clin Pharmacol* 1983;3: 295-306.

Mahoney FI, Barthel DW: Functional evaluation: The Barthel index. *Maryland State Med* 1965;24:61-65.

Morris AJ, Carey EM: Postnatal changes in the concentration of carnitine and acetylcarnitine in rat brain. *Brain Res* 1983;284:381-384.

Richter JA, Perry EK, Tomlinson BE: Acetylcholine and choline level in post-mortem brain tissue: Preliminary obser-

- vations in Alzheimer's disease. *Life Sci* 1980;26:1683-1689.
- Rogers RL, Meyer JS, Mortel KF: Decreased cerebral blood flow precedes multi-infarct dementia, but follows senile dementia of Alzheimer's disease. *Neurology* 1986;36:1-6.
- Rossini PM, Stefano Di, Febbo A: Effects of intravenously administrated L-acetylcarnitine on somatosensory-evoked potentials: Studies of healthy and diseased volunteers with focal cerebral lesions. *Eur Neurol* 1985;24:262-271.
- Spagnoli A, Lucca U, Menasce G: Long term acetyl-L-carnitine treatment in Alzheimer's disease. *Neurology* 1991;41: 1727-1732.
- Tomlinson BE, Blessed G, Roth M: Observations on the brains of demented old people. *J Neuro Sci* 1970;11:205.
- Ueda K, Kawano H, Hasuo Y: prevalence and etiology of dementia in a Japanese community. *Stroke* 1992;23:798-803.
- Wallin A, Alafuzoff I, Carlsson A: Neurotransmitter deficits in a non multi-infarct category of vascular dementia. *Acta Neurol Scand* 1989;79:397-402.
- White HL, Scates PW: Acetyl-L-carnitine as a precursor of acetylcholine. *Neurochem Res* 1990;15(6):597-601.
- Yamamoto M, Tamura A, Asano T: Effects of a new thyrotropin-releasing hormone derivative on behavioral changes after focal cerebral ischemia in rats. *Stroke* 1989;20:362-366.