

NECA - 주제공모연구

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

2009. 12. 31

연구 경과

연구시작일

2009년 5월 1일

연구 종료일

2009년 12월 31일

연구기획관리위원회 심의일

2010년 1월 18일

연구성과검토위원회 검토일

2010년 5월 26일

보고서 최종 수정일

2010년 8월 27일

주의

1. 이 보고서는 한국보건 의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 인용할 때에는 반드시 한국보건 의료연구원에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 합니다.

연구진

연구책임자	참여연구원
이희영 한국보건의료연구원 부연구위원	이윤재 한국보건의료연구원 의료기술분석팀 연구사
	최영철 한국보건의료연구원 의료기술분석팀 연구사
	황인선 한국보건의료연구원 의료기술분석팀 연구사
	손희정 한국보건의료연구원 의료기술분석팀 연구보조원
	김교현 을지과학대학 예방의학교실
	김록범 경상대학교 예방의학교실
	자문위원
	기 명 University College London

목차

Executive Summary	i
요약문	iii
1. 서론	1
1.1 연구배경	2
1.2 연구목적	6
2. 연구방법	7
2.1. 선별 검진	8
2.2 치매에 대한 약물·비약물 치료의 효과에 대한 체계적 문헌고찰	15
2.3 혈관성 치매에 대한 약물치료의 효과에 대한 체계적 문헌고찰	23
2.4 치매 관리 국가 전략	28
3. 연구결과	29
3.1 선별 검진	30
3.2 치매에 대한 약물·비약물 치료의 효과에 대한 체계적 문헌고찰	51
3.3 혈관성 치매에 대한 약물치료의 효과에 대한 체계적 문헌고찰	95
3.4 치매 관리 국가 전략	122
3.5 체계적 문헌 고찰에 포함된 문헌	137
4. 고찰	146
4.1 선별 검진	147
4.2 치매에 대한 약물·비약물 치료의 효과에 대한 체계적 문헌고찰에 대한 고찰 ..	148
4.3 혈관성 치매에 대한 약물치료 효과에 대한 체계적 문헌고찰 관련 고찰	157
4.4 치매 관리 국가 전략	161
5. 결론 및 정책제언	164
5.1 결과 요약	165
5.2 결론 및 정책 제언	168

6. 참고문헌	170
7. 부록	175
7.1 Cholinesterase inhibitor 및 memantine 검색전략	176
7.2 Ginkgo Biloba 관련 검색전략	190
7.3 컴퓨터 보조 인지 치료(CACI) 관련 검색전략	195
7.4 치매 선별 검진 관련 검색전략	200
7.5 치매 관련 Scale 정리	202
7.6 국내 치매 약물 심사 평가 기준	204
7.7 질평가도구	208
7.8 Abbreviation of screening tool	213

표 차례

표 1. 치매종류에 따른 치매의 주요 위험인자	4
표 2. U.S. Preventive Services Task Force Levels of Certainty Regarding Net Benefit	12
표 3. USPSTF Grade	13
표 4. USPSTF Recommendation Grid	13
표 5. 핵심질문에 대한 근거 검색 및 평가 방법	14
표 6. 각국 진료지침의 인구집단 대상 선별 검진 권고 내용	32
표 7. Effectiveness of Screening tests: Systematic Review	41
표 8. Grading of validity on each systematic review study and voting results ...	46
표 9. 핵심질문별 평가 결과	50
표 10. Man, 2008의 체계적 문헌 고찰 연구 특성	52
표 11. Chiappelli, 2006의 체계적 문헌 고찰 연구 특성	55
표 12. Santaguida, 2004의 체계적 문헌 고찰 연구 특성	58
표 13. Birks, 2008의 체계적 문헌 고찰 연구 특성	62
표 14. Wolfson, 2000의 체계적 문헌 고찰 연구 특성	66
표 15. Ernst, 1999의 체계적 문헌 고찰 연구 특성	68
표 16. 선택된 체계적 문헌고찰에 포함된 일차 연구 분포	71
표 17. AMSTAR 결과	73
표 18. EuroCoDe가 제안하는 치매와 보호자를 위한 정신사회적 치료의 질지표	82
표 19. Tárraga 2006 연구의 특성	87
표 20. Galante 2007 연구의 특성	88
표 21. Schreiber 1999 연구의 자세한 특성	89
표 22. Heiss 1994 연구의 특성	90
표 23. 12주/24주의 인지기능의 변화	92
표 24. TNP software를 이용한 인지치료 효과	93
표 25. 치료 전후 점수변화의 군간 비교	93
표 26. 치료 전후의 점수 변화	94
표 27. 선택된 체계적 문헌고찰에 포함된 일차 연구 분포	97
표 28. Cholinesterase 및 Memantine 체계적 문헌 고찰 AMSTAR 평가 결과	98
표 29. 포함된 일차 연구 특성 (Donepezil)	98

표 차례

표 30. 포함된 일차 연구 특성 (Galantamine)	108
표 31. 포함된 일차 연구 특성 (Rivastigmine)	113
표 32. 포함된 일차 연구 특성 (Memantine)	117
표 33. 연도별 치매관련 통계	123
표 34. 국가치매사업 추진단 조직 구성	126
표 35. 영국 보건부의 치매 관련 17개 핵심목표	129
표 36. 포함된 연구들의 특성	153
표 37. 유럽에서 알츠하이머 치료에 요구되는 검진 및 치료 결정	157
표 38. The authorized and reimbursement of Alzheimer treatments in Europe	158
표 39. Care Chain-Infrastructure 모형	163
표 40. Care Chain-Infrastructure 모형	166

그림 차례

그림 1. Austria에서의 치매 유병율	3
그림 2. USPSTF의 Key Question 구조	9
그림 3. 각 단계에서의 평가 방법	10
그림 4. 근거의 질 결정 Diagram (GRADE)	22
그림 5. GRADE 과정	22
그림 6. 체계적 문헌고찰 과정	24
그림 7. 치매 관리 국가 전략 연구 단계	28
그림 8. Ginkgo Biloba 검색 결과	51
그림 9. Ginkgo biloba 일차 연구 국가별 분포	72
그림 10. Ginkgo Biloba 일차 연구 출판연도별 분포	72
그림 11. 선택기준에 따른 문헌 선택	86
그림 12. Risk of bias 평가	91
그림 13. Cholinesterase inhibitor 및 memantine 검색 결과	96
그림 14. Donepezil 일차 연구 Risk of bias 평가	99
그림 15. Donepezil(5mg) vs placebo, ADAS-cog ITT-LOCF.	100
그림 16. Donepezil(5mg) vs placebo, MMSE-Completers	100
그림 17. Donepezil(5mg) vs placebo, CDR-SB ITT-LOCF	100
그림 18. Donepezil(5mg) vs placebo, ADFACS ITT-LOCF	101
그림 19. Donepezil(5mg) vs placebo, IADL ITT-LOCF	101
그림 20. Donepezil(10mg) vs placebo, ADAS-cog ITT-LOCF	101
그림 21. Donepezil(10mg) vs placebo, MMSE Completers	102
그림 22. Donepezil(10mg) vs placebo, CDR-SB ITT-LOCF	102
그림 23. Donepezil(10mg) vs placebo, ADFACS ITT-LOCF	102
그림 24. Donepezil(10mg) vs placebo, IADL ITT-LOCF	103
그림 25. Summary of Finding Table (Donepezil 5mg)	104
그림 26. GRADE evidence profile (Donepezil 10mg)	105
그림 27. GRADE evidence profile (Donepezil 5mg)	106
그림 28. Summary of Finding Table (Donepezil 10mg)	107
그림 29. Galantamine 일차 연구 Risk of bias 평가	109
그림 30. Galantamine vs placebo, ADAS-cog ITT or ITT-LOCF	109

그림 차례

그림 31. Galantamine vs placebo, NPI ITT-LOCF	110
그림 32. Galantamine vs placebo, CIBIC-plus (improved)	110
그림 33. Galantamine vs placebo, ADAS-cog/13	110
그림 34. Summary of Finding Table (Galantamine)	111
그림 35. GRADE evidence profile (Galantamine)	112
그림 36. Rivastigmine 일차 연구 Risk of bias 평가	113
그림 37. Rivastigmine vs placebo, MMSE	114
그림 38. Rivastigmine vs placebo, MMSE	114
그림 39. Summary of Finding (Rivastigmine)	115
그림 40. GRADE evidence profile (Rivastigmine)	116
그림 41. Memantine 일차 연구 Risk of bias 평가	117
그림 42. Memantine vs placebo, ADAS-cog	118
그림 43. Memantine vs placebo, NOSGER	118
그림 44. Memantine vs placebo, GBS	119
그림 45. Summary of Finding (memantine)	120
그림 46. GRADE evidence profile (Memantine)	121
그림 47. 중앙-권역-지역간 전달체계	127
그림 48. 영국 보건부의 the National Dementia Strategy	130
그림 49. IMIS 치료군의 12주, 24주 MMSE 추적관찰	150
그림 50. IMIS 치료군의 12주, 24주 ADAS-Cog 추적관찰	150
그림 51. 치매 약물에 대한 EU 국가의 정책 요약(EuroCoDe, 2006)	158

Executive Summary

Purpose

This study focused on providing the evidence for preventive strategy of dementia and proposing the basic direction for management of the disease by assessing the effectiveness of screening tests as well as pharmacological and non-pharmacological intervention.

Methods

In order to analyze the effectiveness of screening tests, adjusted USPSTF method was used. And a systematic review was performed to evaluate the effectiveness of Ginkgo Biologa and computer-assisted cognitive intervention. Also, the effectiveness of pharmacological interventions(Donepezil, Galantamine, Rivastigmine, Memantine) for vascular dementia was evaluated by means of systematic review methodology and Ginkgo Biloba treatment. Lastly, a model that compares various strategies in other countries was established for the national strategy of managing dementia.

Results

There were not enough evidence to either suggest or not suggest the population-based screening test for dementia. Ginkgo Biloba also had insufficient evidence to be conclusively evaluated, and the evidence for non-pharmacological intervention (computer-assisted cognitive intervention) showed low-quality. In terms of pharmacological intervention for vascular dementia, evidence for Donepezil and

Galantamine was evaluated more than moderate quality (GRADE standard), while Rivastigmine and Memantine showed low quality of evidence. However, only two studies per each of all four pharmacological interventions should be considered.

Discussion and conclusions

The increase of dementia's disease burden is extremely rapid and it needs attention not only from the area of public health but from the whole society, which means the national based strategy should be established.

This study focused on reviewing various management strategies of dementia in other countries and providing evidence on controversial interventions by means of systematic review. This evidence should be utilized throughout various professionals, stakeholders, and policy makers in order to be developed to a guideline that can be distributed and actually practiced.

요약문

목적

치매의 선별 검진의 효과 및 약물·비약물적 치료에 대한 의료기술평가를 통해 예방 전략의 근거를 제시하고, 국내 현실에 맞는 치매관리 전략의 기본 방향을 제시한다.

방법

치매에 대한 인구집단 대상 선별 검진의 효과를 분석하기 위해서는 USPSTF의 방법론을 일부 수정하여 진행하였다. 치매에 대한 Ginkgo Biloba 및 컴퓨터인지재활치료의 효과 평가를 위해서는 체계적 문헌 고찰을 수행하였다. 혈관성 치매의 약물치료(Donepezil, Galantamine, Rivastigmine, Memantine) 효과 평가는 체계적 문헌 고찰을 수행하였다. 치매 관리 국가 전략을 위해 국외의 전략을 영역별로 분석하여 모델을 수립하였다.

결과

치매에 대한 인구집단 대상 선별 검진을 권고할 것인가라는 질문에 대해 권고하거나 하지 않음을 결정할 수 있는 근거가 충분하지 않았다.

Ginkgo의 치매 치료효과는 불충분했으며, 비약물적 치료 중 컴퓨터 보조 인지 치료도 근거 수준이 낮았다.

혈관성 치매의 약물치료 효과에서는 Donepezil, Galantamine의 중등도 이상의 Quality of Evidence(GRADE 기준)를 보인 반면, Rivastigmine과 Memantine은 낮은 수준을 나타냈고 4가지 약물 모두 관련 연구수가 각각 2개씩으로 매우 적었다.

고찰 및 결론

치매는 질병부담의 증가율이 매우 빠르고, 보건의료만이 아닌 사회전반적인 중재가 필요한 질환으로 국가차원의 대책이 필요하다.

본 연구는 국가 치매관리전략 검토를 통해 기본 방향을 제시하고, 현재 국내에서 논란이

되고 있는 몇 가지 주제에 대해 의료기술평가 방법을 통해 근거를 정리하였다. 이렇게 정리된 근거 수준은 다양한 전문가·이해당사자·정책결정자들의 참여를 통해 실제 활용될 수 있는 권고안으로 만들어져야 할 것이다.

1. 서론

1.1 연구배경

1.1.1 뇌혈관성 치매(Vascular dementia)의 역학과 특성

가) 정의

본 연구의 대상은 일차적으로 뇌혈관성 치매이며, 뇌혈관성 인지장애는 보다 적극적인 3차 예방(재활)이 가능한 정도의 상태로 간주한다. 뇌혈관성 치매는 치매 중에서도 적극적인 중재를 통해 예방할 수 있는 요인이 많아 관리전략이 필요한 부분이다. 치매, 뇌혈관성 치매, 뇌혈관성 인지장애에 대한 정의는 다음과 같다.

치매(Dementia)란 뇌의 질환으로 인해 생기는 증후군으로 대개 만성적이고 진행성으로 나타나며, 기억력, 사고력, 지남력, 이해력, 계산능력, 학습능력, 언어 및 판단력 등을 포함하는 피질기능(higher cortical function)의 다발성 장애를 말한다(ICD-10).

뇌혈관성 치매(Vascular Dementia)란 기억력, 인지기능, 행동조절에 관여하는 대뇌 주요부분에 뇌혈관질환으로 인한 병변이 발생하여 치매가 초래된 경우로 다음의 충족 조건을 만족해야 한다¹⁾.

- ㉠ 치매를 앓고 있어야 함
- ㉡ 병력, 임상적 평가, 뇌 영상 자료에서 뇌혈관 질환의 증거가 있어야 함
- ㉢ 치매와 뇌혈관 질환 사이에 직접적인 인과관계가 있어야 함

뇌혈관성 인지장애 (Vascular cognitive impairment : VCI)는 보다 광범위한 개념으로 뇌혈관질환에 의해 발생하는 모든 경우의 인지기능장애로 Vascular cognitive impairment no Dementia와 뇌혈관성 치매를 합한 개념이다.

나) 유병률 및 질병부담

뇌졸중 과거력이 있는 대상자 중에서 치매의 유병률은 약 30%로 뇌졸중 과거력이 없는 대상자에 비해 3.6~5.8배의 비교위험도를 가진다. 70세 이상의 뇌졸중 입원 환자에서

1) 뇌혈관성 치매의 진단기준에서 “직접적인 인과관계의 증거”를 어디까지 확대해야 하는가에 대하여는 연구자마다 견해가 다름. ICD 10, DSM IV, ADDTC, NINDS-AIREN에서 각각 다른 진단기준을 제시하고 있음.

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

치매 유병률은 뇌졸중 후 1.5년 후에 28%로 대조군에 비해 4.7배의 비교위험도를 보이며, 입원한 뇌졸중 환자의 여러 코호트 연구에서 뇌졸중 후 치매의 유병률이 6.2~32%의 범위이다.

2008년 12월 보고된 한국의 치매 유병률에 따르면, 2005년 인구 센서스 노인 인구의 연령, 성별, 교육, 거주지역 표준화 치매 유병률을 기준으로 추산한 2008년 치매 유병률은 8.40%이며, 환자수는 421,387명(남성 163,450명, 여성 257,936명)으로 추정된다. 2005년 인구 센서스 노인 인구의 연령, 성별, 교육, 거주지역 표준화 치매 유병률을 기준으로 추산한 2008년 알츠하이머 치매 유병률이 5.94%로 전체 치매의 70.7%를 차지하였고, 혈관성 치매가 2.05%로 전체 치매의 24.4%를 차지하였다. 기타 치매의 유병률은 0.41%로 전체 치매의 4.9%였다. 치매 유병률은 연령이 증가할수록, 학력이 낮을수록, 남성보다는 여성에서 높았다. 최경도 치매, 경도 치매, 중등도 치매, 중증 치매는 각각 전체 치매의 28.8%, 39.2%, 18.5%, 13.5%로 최경도 및 경도 치매가 전체의 68%를 차지하였다.

전 세계적으로도 치매의 유병률은 계속 증가하는 추세로 최근 EuroCoDe의 발표에 의하면 총인구의 약 1.27%를 차지하고 있다.

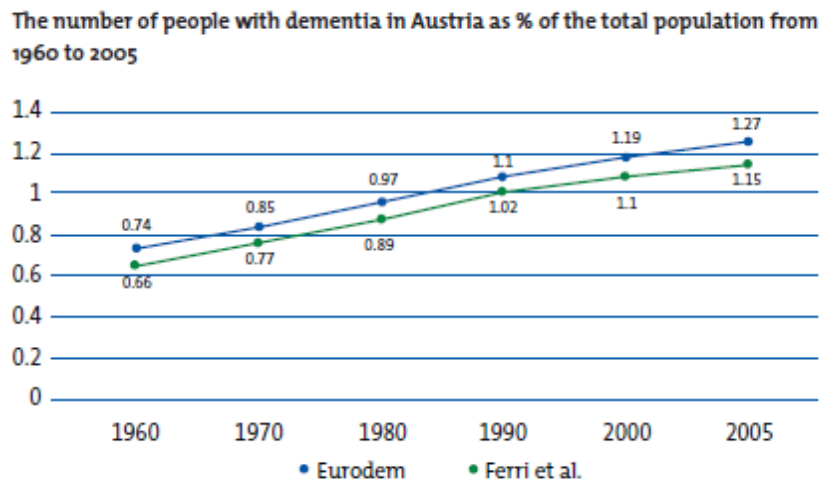


그림 1. Austria에서의 치매 유병률

급속한 고령화로 우리나라 65세 이상 노인 인구의 치매 유병률은 계속 상승할 것으로

전망되었으며, 환자 수도 2050년까지 20년 마다 2배씩 증가할 것으로 추정된다(2010년 약 47만 명, 2030년 약 114만 명, 2050년에는 213만명).

치매환자의 의료비가 증가하고 있으며, 치매환자로 인한 막대한 사회적 부담 예상된다. 치매 총 진료비는 2002년 561억원에서 2005년 1,306억원, 2007년 3,268억원으로 급격하게 증가되고 있는 추세이며, 치매로 인한 전체 사회경제적 비용이 추계방법에 따라 연간 3조4천억원~7조3천억원 추정된다.

알츠하이머병(F00)의 치매 질환은 2008년 건강보험지출 중 가장 빠른 증가율을 보였는데, 입원진료비는 2007년 919억에서 2008년 1637억으로 78.3%(718억) 증가했고 의료이용량은 2007년 1,742천일에서 2008년 2,913천일로 67.2% 상승하였다.

특히, 연령별로는 65세 이상에서 2007년 879억에서 2008년 1578억으로 79.5%(699억)상승하여 가장 많이 증가하였고, 종별로는 병원이 2007년 839억에서 2008년 1556억으로 85.5%(717억)상승하였다.

다) 위험인자

치매 종류에 따른 치매의 주요 위험인자는 표 1과 같다.

국내 연구에서는 고령, 여성, 저학력자가 치매 위험이 높았으며, 연령, 성별, 학력을 고려할 경우 도시와 농촌 간에는 치매 발병 위험에 차이가 없었다. 치매 위험 증가와 연관된 인자: 배우자 부재(사별, 이혼, 별거, 미혼 등) 2.4배, 흡연 1.5배, 두부외상 과거력 2배, 우울증 3배로 나타났다. 치매 위험 감소와 연관된 인자로는 소량의 음주(하루 알코올 3표준단위 이하) 0.5배 이하, 중강도 이상의 규칙적 운동 0.3배였다.

표 1. 치매종류에 따른 치매의 주요 위험인자

치매의 종류		주요 위험요인
비가역적 치매	퇴행성 뇌질환에 의한 치매: 알츠하이머병, 전측두엽치매, 루이체치매 등	고령, 가족력, 저학력, 우울증, 성별(여성), 두부 손상력, 흡연 등
반가역적 치매	뇌혈관성 치매	고혈압, 심장병, 당뇨병, 동맥경화, 고지혈증, 흡연 등
가역적 치매	대사성 치매, 뇌종양에 의한 치매, 영양결핍에 의한 치매 등	갑상선기능저하증, 경막하출혈, 정상압 뇌수종, 양성 뇌종양, 비타민 B12 결핍 등

라) 뇌혈관성 치매의 예방의 중요성

1차 예방은 위험 인자 관리를 의미하며, 뇌혈관성 치매에서는 뇌혈관성 질환, 즉 고혈압, 심장병, 당뇨, 동맥경화, 고지혈증, 흡연 등이 해당된다. 1차 예방은 크게 급성 뇌졸중의 적절한 치료, 뇌졸중의 재발 방지, 혈관성 위험 인자의 철저한 조절이라 할 수 있겠다.

2차 예방은 조기 검진이 될 수 있는데, 혈관성 인지장애의 조기 발견을 위해서는 인지기능에 대한 포괄적인 평가가 중요하다. 알츠하이머 질환에 비해 혈관성 인지장애는 기억력 장애보다는 집행능력이나 언어능력 등의 장애를 먼저 나타내는 경우가 많다. 따라서 조기 검진에 의한 예방과 치료가 가능성이 높아지면서 다양한 방법이 제시되고 있으나, 선별검사 방법이 전문가들 사이에도 논란이 많고 정확하지 못하기 때문에 일률적으로 적용하기 어려운 측면이 많다.

현재 국내에서 인구집단 대상 조기검진에 쓰이는 다양한 선별검사 방법에 대해 전문가 간의 공통된 합의는 없는 상태이며, 가장 핵심적인 정도와 기능장애의 구분을 할 수 있는 조기검진방법은 뚜렷이 확립되지 않은 상황이다.

3차 예방은 치매의 진행을 막거나 더디게 하기 위한 치료 및 재활 치료라 할 수 있다. 인지기능 저하가 초래된 분야와 양상을 파악하여 뇌손상의 진행을 방지하기 위한 여러 치료들과 병행하여 인지재활치료를 실시할 수 있고, 이를 통해 뇌혈관 질환으로 발생한 인지기능 장애가 중증의 치매로 변화하는 것을 예방할 수 있다.

1.2 연구 목적

본 연구의 목적은 다음과 같다.

첫째, 치매의 조기검진(2차 예방)에 관한 의료기술평가

뇌혈관성 치매의 2차 예방인 조기검진에 대한 의료기술평가를 통해 조기검진 방법의 효과를 밝혀, 치매의 사회적 질병부담 감소를 위한 2차 예방 전략의 근거를 제시한다.

둘째, 치매의 치료 및 재활치료(3차 예방)에 관한 의료기술평가

치매의 3차 예방방법인 약물 및 비약물적 치료·재활치료에 대한 의료기술평가를 통해 재활치료 방법의 효과와 비교효과를 밝혀, 치매의 사회적 질병부담 감소를 위한 3차 예방 전략의 근거를 제시한다.

셋째, 뇌혈관성 치매의 약물치료에 관한 의료기술평가

뇌혈관성 치매의 3차 예방방법인 약물치료에 대한 의료기술평가를 통해, 국내에서 많이 발생하는 뇌혈관성 치매의 3차 예방 전략의 근거를 제시한다.

넷째, 각국 치매 관리 전략을 검토하여, 국내 현실에 맞는 치매 관리 전략의 기본 방향을 제시한다.

연구의 기본적인 대상은 뇌혈관성 치매이나, 조기검진은 치매 전체를 대상으로 하였고, 3차 예방에서 Ginkgo Biloba와 비약물적 치료인 컴퓨터 인지재활의 경우는 치매 전체를 포함하였다.

2. 연구방법

2.1 선별 검진²⁾

본 연구에서 이용된 연구방법은 USPSTF 연구(Boutani, 2003)에 기반하여 일부 변용한 것이다. 첫째, 체계적인 문헌 검색을 통해 치매 선별 검진에 대한 체계적 고찰 논문 중에서, 선택기준을 충족하는 연구들을 일차적으로 선택하였으며, 둘째, 이들 각각의 논문들에 대해 내적 타당도와 외적 타당도를 평가하여 최종적인 평가에 포함할 논문을 선정하였다. 셋째, 이들 논문들에서 기반하여 개별 선별 검진 도구의 정확성과 효과를 평가하였다. USPSTF 연구와의 차이는 개별 일차 연구를 따로 검색하지 않고 본 연구에서는 체계적 고찰 논문만으로 한정하였다는 점으로 이는 USPSTF 연구 당시 보고된 체계적 고찰 논문의 수가 한 개에 불과했던 것에 반해, 본 연구 시점에는 추가적인 체계적 문헌고찰들을 찾아낼 것으로 기대했기 때문이다.

논문검색을 통해 치매진단 혹은 선별 검진과 관련한 체계적 문헌고찰 연구들을 모두 포함하였다. 고찰 논문들은 다음의 선택기준을 이용해 포함여부를 결정하였다. 첫째, 선별 검진 도구들은 가족이나 간병인과 같이 정보제공자(informant)에 의해 시행되기도 하고, 본인이 직접 작성하기도 하는 등 많은 종류가 존재한다는 점이다. 본 연구는 도구의 특성에 제한을 두지 않고 모든 선별 검진 도구를 대상으로 하였다. 그러나 MRI, CT, EEG, Neuroimaging, Genetic testing과 같이 선별 검진이 아니라, 진단 도구로 이용되는 치매검사에 관한 논문은 제외하였으며, 그러나 논문이 조기 진단과 연관될 때는 포함하였다. 두 번째는 선별 검진의 대상에 대한 측면이다. 여러 연구에서 선별 검진의 대상이 이미 경도 인지 장애(mild cognitive impairment)가 있는 군을 택하는 경우도 있으며, 때로는 지역회의 일반인구집단을 적용 대상으로 삼기도 한다. 이런 대상군의 차이는 선별 검진의 정확성 평가에 영향을 끼칠 수 있으므로, 여러 고찰 연구에서는 통상적으로 대상군을 분명히 정한다. 본 연구에서도 무증상 인구 집단(asymptomatic primary care or community population)을 대상으로 한 연구로 한정하였다. 이런 기준으로 대상 집단을 한정하는 것은 이전의 USPSTF 연구에서도 발견되는 것이다 (Boustani, 2002).

연구의 기본틀은 2003년 USPSTF의 기본 방법을 변형하여 진행하였다. USPSTF는

2) 본 연구에서 인용되는 치매 선별 검진 도구는 약자로 표기되며, 완전한 명칭은 부록에서 제시되었다 (부록 8)

Primary Care Setting에서 치매의 선별 검진을 권고할 것인가라는 질문에 대해 아래 그림과 같은 모형으로 핵심 질문 8가지를 답하는 방식으로 진행하였다. 본 연구에서도 8가지의 핵심 질문은 그대로 이용하였다.

Figure 1. Screening for Dementia: Analytic Framework

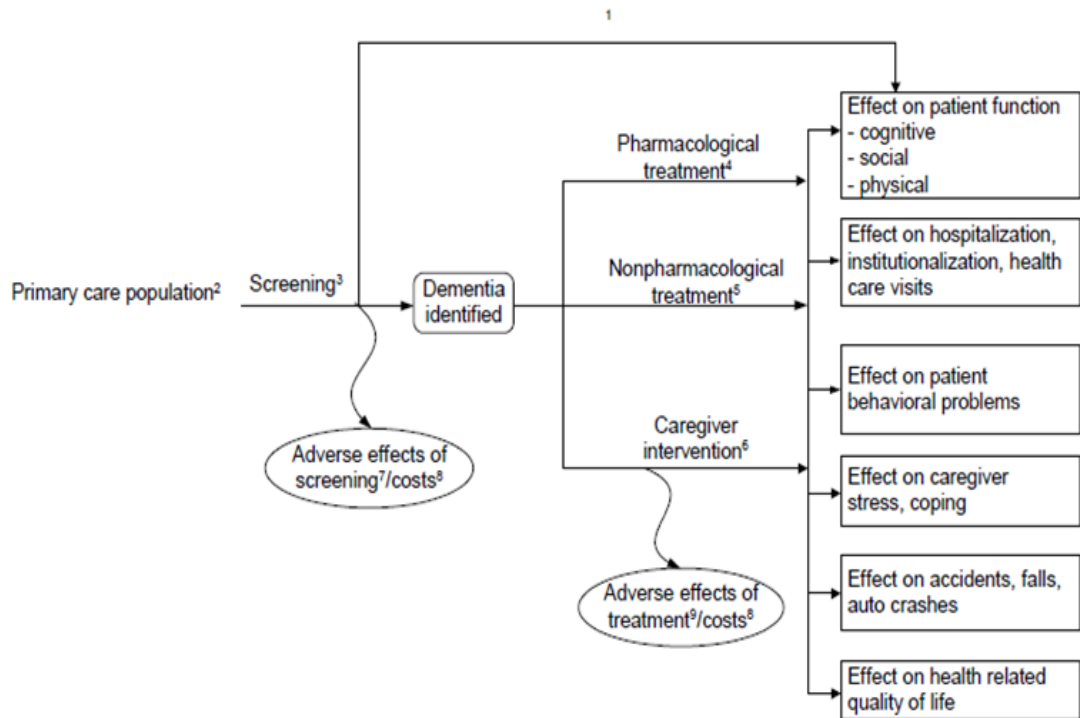


그림 2. USPSTF의 Key Question 구조

8개의 핵심질문에 대해 세단계의 평가를 통해 최종 결정을 내리게 되는데, 첫 단계는 각각의 핵심질문에 대한 근거문헌을 검색하여 각각의 문헌에 대해 내적 타당도(Internal validity)와 외적 타당도(External Validity)를 평가하는 것이다. 근거문헌은 체계적 문헌고찰과 그 이후에 출판된 무작위임상시험으로 제한하였다.

두 번째 단계는 핵심질문을 단위로 하여, 각 문헌 평가 결과를 기본으로 핵심질문에 대한 평가를 하는 것이다. 세 번째 단계는 8개의 핵심질문을 모두 고려하여 최종적으로 'Primary setting에서 치매의 선별 검진을 권고할 것인가'라는 질문에 답하는 것이다.

각각의 단계에 쓰인 평가 방법은 다음과 같다.

Table 4. Evaluating the quality of evidence at three strata

Level of evidence	Criteria for judging quality
1. Individual study	• Internal validity^a • External validity^b
2. Linkage in the analytic framework	• Aggregate internal validity^a • Aggregate external validity^b • Coherence/consistency
3. Entire preventive service	• Quality of the evidence from Stratum 2 for each linkage in the analytic framework • Degree to which there is a complete chain of linkages supported by adequate evidence to connect the preventive service to health outcomes • Degree to which the complete chain of linkages "fit" together^c • Degree to which the evidence connecting the preventive service and health outcomes is "direct"^d

^aInternal validity is the degree to which the study(ies) provides valid evidence for the population and setting in which it was conducted.

^bExternal validity is the extent to which the evidence is relevant and generalizable to the population and conditions of typical primary care practice.

^c"Fit" refers to the degree to which the linkages refer to the same population and conditions. For example, if studies of a screening linkage identify people who are different from those involved in studies of the treatment linkage, the linkages are not supported by evidence that "fits" together.

^d"Directness" of evidence is inversely proportional to the number of bodies of evidence required to make the connection between the preventive service and health outcomes. Evidence is direct when a single body of evidence makes the connection, and more indirect if two or more bodies of evidence are required.

그림 3. 각 단계에서의 평가 방법

1) 1단계 : 개별 문헌의 질 평가

A. 내적 타당도 (Internal Validity)

① 기준 (Criteria)

- 참조된 자료의 포괄성/사용된 검색 전략 (Comprehensiveness of sources considered/search strategy used)
- 포함된 연구의 표준적 평가 (Standard appraisal of included studies)
- 결론의 타당도 (Validity of conclusions)
- 최신성(Recency)과 적절성(Relevance)은 체계적 문헌 고찰에서 특히 중요함

② 결론 : Good / Fair / Poor

- Good: 포괄적인 자료와 검색 전략을 통한 최근의, 적절한 리뷰; 분명하고 적절한 선택 기준; 포함된 연구의 표준적인 평가와 타당한 결과를 가진 연구
- Fair: 분명하게 비몰림이 있는 최신의 적절한 리뷰는 아니나, 포괄적인 자료와 검색전략이 부족함
- Poor: 오래되었고, 적절하지 않거나 체계적인 검색, 분명한 선택 기준이나 표준적인

평가가 시행되지 않아 비돌림이 있는 연구

B. 외적인 타당도 (External Validity)

① 기준

- 연구대상자 : 절대적인 위험도, 위해, 인구통계 (연령, 성별, 인종, 교육, 수입), 병발 질환, 특수 선택/배제 기준, 거부율(적합한 피험자의 포함, 배제비율), 순응도 (시행 phase, 순응도를 위한 접촉 빈도): 질병의 자연경과 단계, 모집강도
- 상황 : 건강시스템, 국가, 참여센터 선택, 시간, 노력 및 중재를 위한 시스템 비용
- 제공자(provider) : 중재 개입 훈련, 지식, 개입 중재를 위한 기술, 보조 연구자

② 결론 : Good, Fair, Poor

- Good : 한국 일차 진료 환자/현황/의료공급자에서 거의 다르지 않아 결과에 영향을 미칠 가능성이 적음; 연구에서 관찰된 중재와 임상 경험이 한국 일차 의료에서 도입될 가능성이 높음(>90%)
- Fair : 한국 일차 의료 환자/현황/의료공급자와 연구가 약간의 측면에서 달라, 결과에 잠재적으로 영향이 있을 수 있음; 연구의 중재 관련된 임상 경험이 한국 일차 의료에 도입될 가능성이 중등도정도임(50-89%)
- Poor : 한국 일차 의료 환자/현황/의료공급자와 연구가 다양한 측면에서 달라, 임상 결과에 영향을 미칠 가능성이 높음; 연구에서 관찰된 중재 관련 임상 경험이 미국 일차 의료에 도입될 가능성이 낮음(<50%)

2) 2단계 : 각각의 핵심질문에 대한 평가

① 기준

- 핵심 질문에 대답할 만한 적절한 연구 디자인을 가진 연구가 있는가?
- 어느 정도 질 높은 존재하는 연구가 존재하는가? (예를 들어, 내적 타당도는 어떤가?)
- 연구결과가 일반적인 한국 일차 대상자 및 현황에 일반화할 수 있는가? (예를 들어, 외적인 타당도는 어떤가?)
- 핵심질문으로 수행된 얼마나 많은 연구가 있는가? 연구는 얼마나 큰가? (예를 들어, 근거의 정확성은 어떤가?)
- 일관성있는 연구 결과가 얼마나 있는가?

- 결론을 이끌어내는 추가적인 요인이 있는가? (예를 들어 용량 의존적 효과 있음/없음, 생물학적 모델에 맞는가?)

② 결론 : Convincing, Adequate, Inadequate

3) 3단계 : 전체 질문에 대한 결론

USPSTF는 전체 질문에 대한 결론을 내리기 위해 두 가지 영역으로 평가하는데, 하나는 Magnitude of Net Benefit이고 다른 하나는 Certainty of Net Benefit이다. 이를 토대로 하여 최종적으로 A, B, C, D로 등급화하는데 각각의 의미는 아래 표와 같다. 즉, A, B는 해당 중재를 시행할 것을 권고하는 것이고, C, D는 시행하지 않을 것을 권고하며, I(Insufficient)는 Net Benefit에 대한 확실성(Certainty)이 낮아 아직 어떠한 권고를 내리지 못함을 의미한다.

Net Benefit에 대한 확실성을 평가하는 기준은 표 2와 같다.

표 2. U.S. Preventive Services Task Force Levels of Certainty Regarding Net Benefit

Level of Certainty	Description
High	현재까지의 근거가 일반적으로 대표적인 일차 의료 대상 연구로 잘 디자인되고, 잘 수행된 연구에서 일관성있는 결과를 보임. 건강에 대한 예방서비스 영향을 평가하였고, 결론이 추후 연구 결과에 의해 영향받을 가능성이 적음.
Moderate	건강에 대한 예방서비스의 해당 효과를 확인할 근거가 충분하나, 측정된 신뢰도가 수, 크기 또는 개별 연구의 질, 비일관성 등으로 제한되어 일반화에 제약이 있음. 좀 더 많은 정보가 나온다면 관찰된 효과의 방향 또는 크기가 바뀔 수 있으며, 그 변화는 결론을 바꿀 수도 있음.
Low	현재까지의 근거가 건강 결과에 대한 효과를 측정하기에 불충분함. 근거의 불충분은 : 연구의 한정된 수나 크기와 연구디자인과 방법에 중요한 결함이 있고 개별 연구간에 간극이 있어 결과가 일관성이 없고 중요한 건강 결과에 대한 정보 부족으로 일차 진료 으로 일반화할 수 없음. 좀 더 많은 정보라면 건강 결과에 대한 영향을 평가할 수도 있겠음.

표 3. USPSTF Grade

Table 4. What the USPSTF Grades Mean and Suggestions for Practice

Grade	Grade Definitions	Suggestions for Practice
A	The USPSTF recommends the service. There is high certainty that the net benefit is substantial.	Offer/provide this service.
B	The USPSTF recommends the service. There is high certainty that the net benefit is moderate or there is moderate certainty that the net benefit is moderate to substantial.	Offer/provide this service.
C	The USPSTF recommends against routinely providing the service. There may be considerations that support providing the service in an individual patient. There is moderate or high certainty that the net benefit is small.	Offer/provide this service only if there are other considerations in support of the offering/providing the service in an individual patient.
D	The USPSTF recommends against the service. There is moderate or high certainty that the service has no net benefit or that the harms outweigh the benefits.	Discourage the use of this service.
I Statement	The USPSTF concludes that the current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of the service. Evidence is lacking, of poor quality or conflicting, and the balance of benefits and harms cannot be determined.	Read "Clinical Considerations" section of USPSTF Recommendation Statement. If offered, patients should understand the uncertainty about the balance of benefits and harms.

표 4. USPSTF Recommendation Grid

Table 3. U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Grid: Letter Grade of Recommendation or Statement of Insufficient Evidence Assessing Certainty and Magnitude of Net Benefit

Certainty of Net Benefit	Magnitude of Net Benefit			
	Substantial	Moderate	Small	Zero/negative
High	A	B	C	D
Moderate	B	B	C	D
Low	Insufficient			

이러한 방법을 기본으로 하여 본 연구에서는 각각 다음과 같은 방법으로 3단계를 평가하였다. Screening과 가장 직접적인 핵심질문 1과 3은 체계적 문헌고찰을 검색하였으나, 약물, 비약물 중재 등은 내용이 너무 방대하고 각국 임상진료지침에서 이미 권고안으로 정리한 바가 있어 이를 이용하였다. 따라서 1단계는 핵심질문 1,3에만 적용하였고 2단계는 모든 핵심질문에 적용했다.

표 5. 핵심질문에 대한 근거 검색 및 평가 방법

	핵심 질문	근거 검색	1단계-개별 문헌	2단계-핵심 질문	3단계-전체
1	일차 의료에서의 치매 선별 검진은 선택된 어떤 결과에 영향을 미칠 수 있는가?	체계적 문헌고찰	추가 SR 평가	USPSTF 방법	USPSTF 방법
2	일차 의료에서 진단받지 않은 치매 환자의 유병율은 어떻게 되는가?	국내 문헌	-	USPSTF 방법	
3	일차 의료에서 치매를 발견할 수 있는 확실하고 타당한 선별 검진 검사가 존재하는가?	체계적 문헌고찰	추가 SR 평가	USPSTF 방법	
4	약물학적 중재가 선택된 결과를 호전시키는가?	CPG 내용	-	USPSTF 방법	
5	비약물적 중재는 선택된 결과를 호전시키는가?	CPG 내용	-	USPSTF 방법	
6	보호자 중재는 보호자나 환자 결과를 호전시키는가?	CPG 내용	-	USPSTF 방법	
7	치매 선별 검진의 역효과는 무엇인가?	CPG 내용	-	USPSTF 방법	
8	치매 치료의 부작용은 무엇인가?	CPG 내용	-	USPSTF 방법	

2.2 치매에 대한 약물·비약물 치료의 효과에 대한 체계적 문헌고찰

2.2.1 Ginkgo Biloba의 치매 치료 효과에 대한 체계적 문헌 고찰

가) 목적

체계적 문헌고찰을 통하여 국내외 문헌의 결과를 종합하고, 이를 바탕으로 Ginkgo Biloba의 치매에 대한 임상적 효과성에 대해 최신의 근거를 제공하고자 하였다.

나) 개요

2009년 AHRQ(Agency for Healthcare Research and Quality)의 비교효과 고찰(comparative effectiveness reviews)을 위한 기존에 출판된 체계적 문헌고찰을 활용한 의료기술평가방법론을 도입하여 연구하였다. Ginkgo Biloba의 치매에 대한 효과에 대한 국외의 체계적 고찰논문들을 검색 고찰한 후, 가장 최근에 출판된 논문의 검색기간 이후에 출판된 관련 무작위임상시험연구 문헌을 추가로 검토하였다. 체계적 문헌고찰의 연구주제와의 관련성(relevance)에 대한 평가 후에 최종 선택된 체계적 문헌고찰에 대하여 질 평가를 실시하여, 그 결과 높은 수준의 고찰인 경우 기존에 출판된 체계적 문헌고찰 결과를 이용하는 체계적 문헌고찰(Compensated review using existing Systematic reviews)을 수행하였다.

다) 고찰을 위한 연구 고려 기준

(1) 연구 유형(Type of studies)

- ◆ 국외 체계적 문헌 고찰 연구
 - 체계적 문헌고찰 연구
- ◆ 국외 추가 검색
 - 무작위 임상시험연구(randomized controlled trials)

(2) 연구 대상(Type of participants)

- 치매 및 인지장애 환자(Dementia and cognitive impairment patients)

(3) 중재법(Type of interventions)

- Ginkgo Biloba

(4) 비교군(Type of comparison)

- 위약 (Placebo)

(5) 결과(Type of outcome measures)

- 인지 평가 (Cognition Assessment)
- 전반적 평가 (Global Assessment)
- 행동 평가 (Behavior Assessment)
- 기능 평가 (Function Assessment)

(6) 언어(Languages)

- 영어

라) 문헌검색

사용된 데이터베이스는 다음과 같으며 각 데이터베이스의 검색 내역은 부록 2. 검색전략에 자세히 기술하였다.

(1) 국외 체계적 문헌고찰 문헌 검색

국외 체계적 문헌고찰 검색은 출판된 체계적 문헌고찰과 의료기술평가보고서를 검색하는 과정으로 Medline, Embase, Cochrane library, CRD database에서 관련 검색어를 사용하여 검색하였다. 체계적 문헌고찰 문헌검색을 위하여 Embase에서는 SIGN의 체계적 문헌고찰 filter를 사용하였으며, Ovid-Medline는 DB의 체계적 문헌고찰 limitation 기능을 사용하였다. 검색일은 2009년 10월 19일이었다.

- | | |
|---------------------------|---|
| ▪ OvidMedline | http://ovidsp.tx.ovid.com/ |
| ▪ Embase | http://www.embase.com/ |
| ▪ Cochrane library | http://www3.interscience.wiley.com/ |
| ▪ CRD database(DARE, HTA) | http://www.york.ac.uk/inst/crd/ |

(2) 국외 추가 문헌 검색

포함된 가장 최신의 체계적 문헌고찰의 검색기간이 2007년 9월까지이었으므로 추가로 출판된 국외문헌을 확인하기 위하여, 2006년부터 현재까지로 제한하여 Medline, Embase, Cochrane library, PsycInfo에서 관련 검색어를 사용하여 무작위 임상시험연구를 검색하였다. 검색일은 2009년 12월 4일이었다. 또한 추가적으로 진행된 임상시험 연구를 확인하기 위해 clinicaltrial.gov를 검색하였다.

▪ OvidMedline	http://ovidsp.tx.ovid.com/
▪ Embase	http://www.embase.com/
▪ Cochrane Library	http://www3.interscience.wiley.com/
▪ PsycInfo	http://psycnet.apa.org/

마) 선택 기준 및 방법

(1) 연구선택기준

각 논문을 두 명 이상의 연구자(IS Hwang, YC Choi, YJ Lee)가 논문 제목과 초록을 검토하고, 사전에 정의된 선택 및 배제 기준에 따라 문헌을 선택하였다. 불일치된 선택결과는 내부 연구회의를 통하여 해결하였다. 국외 체계적 문헌 고찰의 경우 Ginkgo Biloba가 치매에 미치는 유효성을 살핀 체계적 문헌 고찰 및 의료기술평가보고서만을 포함시켰다. 리뷰 프로토콜만 발표된 경우 배제하였으며, 또한 질평가 도구인 Assessment of multiple systematic reviews(AMSTAR)에서 6번 the characteristics of the included studies provided 항목과 7번 the scientific quality of the included studies assessed and documented 항목에서 No인 경우는 체계적 문헌고찰이라 보기 힘들어 배제하였다. 그리고 다른 년도로 출판되었더라도 같은 저자가 같은 주제로, 같은 원저논문만을 포함하여 발표한 논문은 중복 출판된 것으로 보고 배제하였다.

바) 질평가

(1) 체계적 문헌고찰 문헌 질평가 도구

체계적 문헌고찰문헌의 질평가는 Assessment of Multiple Systematic Reviews (AMSTAR) 평가 도구를 사용하였다. 두 명의 연구자가 독립적으로 평가하였으며, 불일치 사항은 합의를 통하여 정리하였다.

사) 자료추출

선택된 체계적 문헌 고찰 연구에서 추출한 자료는 다음과 같다.

- 일반정보(general information): 저자, 출판연도, 연구국가
- 연구설계(study design)
- 환자군(participants): inclusion, exclusion criteria
- 중재방법 및 비교 (intervention and comparator)
- 의료결과(outcomes): 각 연구에서 평가한 고유지표
- 검색방법(search methods): 검색기간, source, 언어 제한, 검색식
- 포함된 연구 수(number of study)
- 질평가 방법(quality assessment)
- 데이터 분석 방법(data analysis)
- 결과(results)
- 결론(conclusions)
- funding 여부 등

한 명의 연구자가 독립적으로 추출한 후 다른 연구자가 검토하였다. 불일치된 결과에 대해 해당 문헌의 원문을 검토하고, 토의를 통하여 합의를 이루어 분석하였다.

2.2.2 비약물 치료에 대한 진료지침 분석

약물 치료와는 달리 비약물 치료의 영역은 방법이 매우 다양하고 그 사회의 사회문화적 성격과 보건의료시스템에 따라 달라진다. 때문에 특정 치료방법의 효과를 평가하기보다는 각국 진료지침이 제시하고 있는 비약물 치료 방법에 대해 분석해보고자 했다.

진료지침 검색은 1차 데이터베이스인 Pubmed와 2차 데이터베이스인 National Guideline Clearinghouse, NHS Evidence, Guideline International Network에서 진행하였다. 검색결과는 2인의 연구자가 치매의 비약물적·정신사회적 치료에 대한 내용을 포함하는지를 확인하여 독립적으로 선택하였다. 선택 후 최종 선정된 지침의 내용을 비교 분석하였다.

2.2.3 컴퓨터 보조 인지 치료(Computer Assistant Cognitive Intervention)의 치매 치료 효과에 대한 체계적 문헌 고찰

가) 목적

체계적 문헌고찰을 통하여 국내외 문헌의 결과를 종합하고, 이를 바탕으로 컴퓨터 보조 인지치료의 치매에 대한 임상적 효과성에 대해 최신의 근거를 제공하고, 근거의 질과 권고 강도를 결정하고자 하였다.

나) 고찰을 위한 연구 고려 기준

(1) 연구 유형 (Type of studies)

- 무작위 임상시험연구(Randomized controlled trials)
- 비무작위임상시험연구(Non-randomized controlled clinical trial)

(2) 연구 대상(Type of participants)

- 치매 및 인지장애 환자(Dementia and cognitive impairment patients)

(3) 중재법(Type of interventions)

- Computer Assistant Cognitive Intervention
- 컴퓨터를 이용한 인지 치료는 모두 포함하였으며, 특별히 제한을 두지 않았다.

(4) 비교군(Type of comparison)

- 선택 및 배제에 제한을 두지 않았다.

(5) 의료결과(Type of outcome measures)

- 인지 평가(Cognition Assessment)
- 전반적 평가(Global Assessment)
- 행동 평가(Behavior Assessment)
- 기능 평가(Function Assessment)

(6) 언어(Languages)

선택 및 배제에 제한을 두지 않았다.

다) 문헌검색

사용된 데이터베이스는 다음과 같으며 각 데이터베이스의 검색 내역은 부록 3. 검색전략에 자세히 기술하였다.

(1) 국외 문헌 검색

국외 문헌은 Medline, Embase, Cochrane library, PsycInfo에서 관련 검색어를 사용하여 검색하였다. 무작위 임상시험연구(Randomized controlled trials) 검색을 위하여 Embase에서는 SIGN의 filter를 사용하였으며, OvidMedline에서는 Cochrane highly sensitive search strategy: sensitivity and precision maximizing version filter를 사용하였고, PsycInfo는 Eady의 연구에서 Best optimization of sensitivity and specificity filter를 참조하여 검색하였다(Eady, 2008). 검색일은 2009년 10월 14일-16일이었다.

- | | |
|--------------------|---|
| ▪ OvidMedline | http://ovidsp.tx.ovid.com/ |
| ▪ Embase | http://www.embase.com/ |
| ▪ Cochrane Library | http://www3.interscience.wiley.com/ |
| ▪ PsycInfo | http://psycnet.apa.org/ |

(2) 국내 문헌 검색

국내 문헌은 아래 5개 인터넷 데이터베이스를 이용하여 검색하였다. 검색일은 2009년 12월 14일이었다. 검색어는 각 DB 특성에 따라 검색어를 변용하여 검색하였다.

- | | |
|----------------|---|
| ▪ 코리아메드 | http://www.koreamed.org |
| ▪ 국회도서관 | http://www.nanet.go.kr |
| ▪ 의학논문데이터베이스검색 | http://kmbase.medric.or.kr/ |
| ▪ NDSL | http://scholar.ndsl.kr/index.do |
| ▪ 한국교육학술정보원 | http://www.riss4u.net/index.jsp |

라) 선택 기준 및 방법

(1) 연구선택기준

각 논문을 두 명 이상의 연구자(HJ Son, YC Choi, YJ Lee)가 논문 제목과 초록을 검토하고, 사전에 정의된 선택 및 배제 기준에 따라 문헌을 선택하였다. 불일치된 선택결과는 내부 연구회의를 통하여 합의하였다. 전향적 연구가 아닌 연구 및 비교군이 실험군과 같은 intervention을 쓴 연구 및 다른 컴퓨터 인지 치료 프로그램의 효과를 비교하여 컴퓨터 인지 치료 프로그램의 효과를 알기 힘든 연구는 배제하였다.

마) 질평가

(1) 질평가 도구

선택된 연구에 대하여 Cochrane group의 비돌림 위험 평가(Risk of bias)를 실시하였다. 두 연구자가 논문을 각각 독립적으로 평가하였으며, 불일치가 있는 경우 문헌 평가자 내부 합의 또는 제 3자의 개입을 통하여 해결하였다

(2) 자료추출

자료추출은 표준화된 자료추출 형식을 이용하여 한 명의 연구원이 독립적으로 추출한 후 다른 연구원이 검토하였다. 불일치된 결과에 대해 해당 문헌의 원문을 검토하고, 토의를 통하여 합의를 이루어 분석하였다.

바) 자료분석

인지관련도구, 기능관련도구 등에 대한 효과 지표 변화를 분석하였다. 연구디자인 및 중재법의 이질성(heterogeneity)로 인해 메타분석은 시행하지 않았다.

사) 근거의 질과 권고 강도 결정

연구진 회의에서 Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation(GRADE) Working Group에서 개발한 방법인 GRADE 방법론의 평가항목을 이용하여 근거의 질과 권고 강도를 평가하였다.

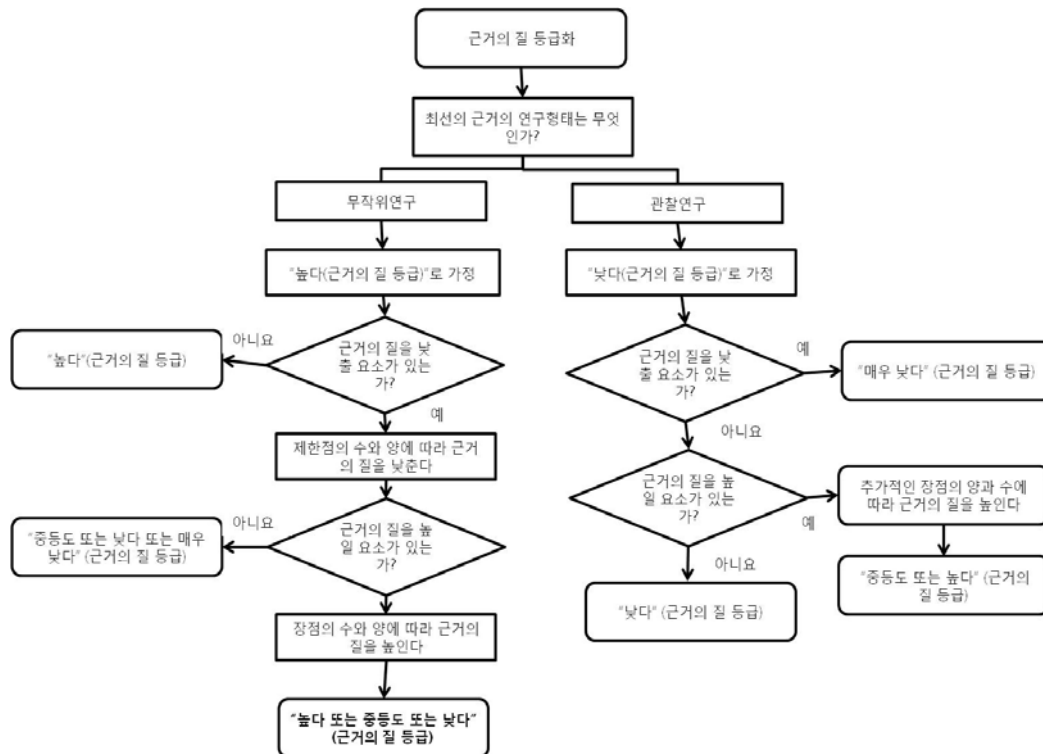


그림 4. 근거의 질 결정 Diagram (GRADE)

Step 1. Health Care Question

Step 2. 결과의 중요도 (Importance of outcomes)

Step 3. 근거의 질 결정 (Quality of evidence) 그림 3

• Downgrade

연구의 제한점 (Limitations in study design)

이질성 (Inconsistency of results)

비직접성 (Indirectness of evidence)

비정밀 (Imprecision)

출판 비뚤림 (Publication bias)

• Upgrade

효과의 크기가 클 때 (Large magnitude of effect)

교란변수 (All plausible confounding)

양-반응 관계 (Dose-response gradient)

Step 4 : 권고 강도 등급화

Step 5 : 권고 생성

그림 5. GRADE 과정

2.3 혈관성 치매에 대한 약물치료의 효과에 대한 체계적 문헌고찰

2.3.1 Cholinesterase inhibitor 및 memantine의 혈관성 치매 치료 효과에 대한 체계적 문헌고찰

가) 목적

체계적 문헌고찰을 통하여 국내외 문헌의 결과를 종합하고, 이를 바탕으로 cholinesterase inhibitor와 memantine의 혈관성치매에 대한 임상적 효과성에 대해 최신의 근거를 제공하고, 근거의 질과 권고 강도를 결정하고자 하였다.

나) 개요

2009년 AHRQ(Agency for Healthcare Research and Quality)의 비교효과 고찰(comparative effectiveness reviews)을 위한 기존에 출판된 체계적 문헌고찰을 활용한 의료기술평가방법론을 도입하여 연구하였다(그림 4). Cholinesterase inhibitor와 memantine의 혈관성치매에 대한 효과에 대한 국외의 체계적 고찰 논문들을 검색 고찰한 후, 가장 최근에 출판된 논문의 검색기간 이후에 출판된 관련 무작위임상 시험연구 문헌 및 국내문헌을 추가로 검토하였다. 체계적 문헌고찰의 연구주제와의 관련성(relevance)에 대한 평가 후에 최종 선택된 체계적 문헌고찰에 대하여 질 평가를 실시하여, 그 결과 높은 수준의 고찰인 경우 기존에 출판된 체계적문헌고찰 결과를 이용하는 체계적문헌고찰(Compensated review using existing Systematic reviews)을 수행하였다.

또한 근거의 질과 권고 강도를 결정하기 위해 Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation(GRADE) Working Group에서 개발한 방법인 GRADE 방법론을 이용하여 근거의 질과 권고 강도를 평가하였다(그림 4, 5).



그림 6. 체계적 문헌고찰 과정 (Compensated review using existing Systematic reviews)

다) 고찰을 위한 연구 고려 기준

(1) 연구 유형 (Type of studies)

- ◆ 국외 체계적 문헌 고찰 연구
 - 체계적 문헌고찰 연구(systematic review)
- ◆ 국내 및 국외 추가 검색
 - 무작위 임상시험연구(randomized controlled trials)

(2) 연구 대상(Type of participants)

- 혈관성 치매 및 인지장애 환자 (Vascular dementia and cognitive impairment patients)

(3) 중재법(Type of interventions)

- Cholinesterase inhibitor (donepezil, galantamine, rivastigmine) and memantine

(4) 비교군(Type of comparison)

- 위약 (Placebo)

(5) 결과(Type of outcome measures)

- 인지 평가 (Cognition Assessment)
- 전반적 평가 (Global Assessment)

- 행동 평가 (Behavior Assessment)
- 기능 평가 (Function Assessment)

(6) 언어(Languages)

- 영어 및 한국어

라) 문헌검색

문헌은 현재 접근 가능한 데이터베이스의 범위 내에서 국내와 국외로 나누어 수행되었다. 사용된 데이터베이스는 다음과 같으며 각 데이터베이스의 검색 내역은 부록 1. 검색전략에 자세히 기술하였다.

(1) 국외 체계적 문헌고찰 문헌 검색

국외 체계적 문헌고찰 검색은 출판된 체계적문헌고찰과 의료기술평가보고서를 검색하는 과정으로 Medline, Embase, Cochrane library, CRD database에서 관련 검색어를 사용하여 검색하였다. 체계적 문헌고찰 문헌검색을 위하여 Medline과 Embase에서는 SIGN의 연구유형 filter를 사용하였다. 검색일은 2009년 9월 24일이었다.

- | | |
|---------------------------|---|
| ▪ OvidMedline | http://ovidsp.tx.ovid.com/ |
| ▪ Embase | http://www.embase.com/ |
| ▪ Cochrane library | http://www3.interscience.wiley.com/ |
| ▪ CRD database(DARE, HTA) | http://www.york.ac.uk/inst/crd/ |

(2) 국외 추가 문헌 검색

포함된 가장 최신의 체계적 문헌고찰의 검색기간이 2006년 12월까지이었으므로 추가로 출판된 국외문헌을 확인하기 위하여, 2006년부터 현재까지로 제한하여 Medline, Embase, Cochrane library, PsycInfo에서 관련 검색어를 사용하여 무작위 임상시험연구를 검색하였다. 검색일은 2009년 12월 4일이었다. 또한 추가적으로 진행된 임상시험 연구를 확인하기 위해 clinicaltrial.gov를 검색하였다.

- OvidMedline <http://ovidsp.tx.ovid.com/>
- Embase <http://www.embase.com/>
- Cochrane Library <http://www3.interscience.wiley.com/>
- PsycInfo <http://psycnet.apa.org/>

(3) 국내 문헌 검색

국내 문헌은 아래 5개 인터넷 데이터베이스를 이용하여 검색하였다. 검색일은 2010년 1월 5일이었다. 검색어는 각 DB 특성에 따라 검색어를 변용하여 검색하였다.

- 코리아메드 <http://www.koreamed.org>
- 국회도서관 <http://www.nanet.go.kr>
- 의학논문데이터베이스검색 <http://kmbase.medric.or.kr/>
- NDSL <http://scholar.ndsl.kr/index.do>
- 한국교육학술정보원 <http://www.riss4u.net/index.jsp>

마) 선택 기준 및 방법

(1) 연구선택기준

각 논문을 두 명 이상의 연구자(IS Hwang, YC Choi, YJ Lee)가 논문 제목과 초록을 검토하고, 사전에 정의된 선택 및 배제 기준에 따라 문헌을 선택하였다. 불일치된 선택결과는 내부 연구회의를 통하여 해결하였다. 국외 체계적 문헌 고찰의 경우 약물이 혈관성 치매에 미치는 영향을 본 체계적 문헌 고찰 및 의료기술평가보고서만을 포함시켰다. 리뷰 프로토콜만 발표된 경우 배제하였으며, 또한 질평가 도구인 Assessment of multiple systematic reviews(AMSTAR)에서 6번 the characteristics of the included studies provided 항목과 7번 the scientific quality of the included studies assessed and documented 항목에서 No인 경우는 체계적 문헌고찰이라 보기 힘들어 배제하였다.

추가 검색의 선택 배제 또한 같은 방식으로 이루어졌으며, 포함된 SR의 선택배제 기준에 따라 선택 배제를 시행하였으며, 본 연구에서는 출판된 연구만을 포함하였다.

바) 질평가

(1) 체계적 문헌고찰 문헌 질평가 도구

체계적 문헌고찰문헌의 질평가는 Assessment of Multiple Systematic Reviews

(AMSTAR) measurement tool를 사용하였다. 두 명의 연구자가 독립적으로 평가하였으며, 불일치 사항은 합의를 통하여 정리하였다.

(2) 일차 연구의 질평가 도구

또한 선택된 체계적 문헌고찰에 포함된 모든 일차 연구에 대하여 Cochrane group의 비돌림 위험 평가(Risk of bias)를 실시하였다. 또한 검색된 추가 일차 문헌에 대하여 비돌림 위험 평가(Risk of bias)를 이용하여 평가하였다.

사) 자료추출

선택된 체계적 문헌 고찰 연구의 추출된 자료를 우선으로 하였으나, 포함되어 있는 일차 문헌의 원문과 비교하여 값에 오류가 있거나, ITT 값이 추출되지 않은 경우 등은 연구원 내부 회의를 거쳐 수정하였다. 추가 일차 문헌 자료 추출은 자료 추출 형식을 사용하여 한 명의 연구자가 독립적으로 추출한 후 다른 연구자가 검토하였다. 불일치된 결과에 대해 해당 문헌의 원문을 검토하고, 토의를 통하여 합의를 이루었다.

아) 자료분석

효과는 각 약물의 일차 연구에서 평가된 인지관련도구, 기능관련도구 등에 대한 각 효과 지표에 대해서 메타분석을 수행하여 그 경향을 평가하였다. 이분형 결과의 경우 ITT(intention-to-treat)분석법으로 분석한 결과를 우선적으로 분석하였다. Review manager (ver. 5) 프로그램을 이용하여 메타분석을 수행하였다.

자) 근거의 질과 권고 강도 결정

연구진 회의에서 Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation(GRADE) Working Group에서 개발한 방법인 GRADE 방법론을 이용하여 근거의 질과 권고 강도를 평가하였으며, 이후 임상외과의 자문회의를 통해 근거의 질과 권고 강도를 결정할 예정이다.

2.4 치매 관리 국가 전략

치매 관리 국가 전략을 분석하고 국내 실정에 맞는 전략의 기본 방향 제시를 위해 다음과 같은 단계를 진행하였다.



그림 7. 치매 관리 국가 전략 연구 단계

국가 치매 전략과 임상진료지침은 그 목적이 상이하나, 치매 전략이 명시적으로 공개되어 있는 국가가 많지 않아 임상진료지침 중 치매 관리 전체의 내용을 담고 있는 지침인 경우 포함하여 검토하였다. 일국 단위가 아니더라도, EuroCoDe와 같이 여러 국가의 공동 작업도 포함하였다.

분석대상을 선택한 후, 전략의 특징을 살펴보고 각각의 단위를 분류하여 영역별 Mapping을 진행하였다. 이를 통해 공통된 영역의 Framework을 설정하고 이를 기존의 국내 전략과 비교하였다.

치매는 질병이 성격상 사회문화적 지원체계와 Care giver의 역할이 매우 중요하며, 보건의료만의 영역만으로 포괄하지 못하는 경우가 많았다. 본 연구에서는 주로 보건의료분야를 중심으로 분석을 진행하였다.

3. 연구결과

3.1 선별 검진

3.1.1 근거 검색 결과

가) 핵심질문 1 : 일차 의료에서의 치매 선별 검진은 선택된 어떤 결과에 영향을 미칠 수 있는가?

2003년 USPSTF와 마찬가지로, 직접적으로 선별 검진의 효과에 대한 연구는 검색되지 않았다.

나) 핵심질문 2 : 일차 의료에서 진단받지 않은 치매 환자의 유병율은 어떻게 되는가?

핵심질문의 성격상 국내 연구 결과를 검색하였으나, 이 질문에 대한 정확한 근거는 발견할 수 없었다. 대신 2008년 치매 유병률 조사에서 치매로 진단된 환자들의 보호자들을 대상으로 한 설문 조사결과 중 일부를 이용하였다.

총 92명의 보호자가 답한 설문에서 66.3%가 치매증상으로 조호를 받고 있음에도 불구하고 치매 역학 연구 이전에는 치매에 대한 검사를 받은 적이 없었다고 응답하였다. 이 결과는 2003년 USPSTF에서 진단받지 않은 치매 환자를 1.8-5.7%로 보고한 것과는 매우 큰 차이가 있었다.

다) 핵심질문 3 : 일차 의료에서 치매를 발견할 수 있는 확실하고 타당한 선별 검진 도구가 존재 하는가?

근거 검색을 통해 7개의 체계적 고찰 논문이 최종 고찰에 포함되었다. 7편을 살펴보면 한 논문은 MMSE에 대한 평가이며(Mitchell, 2009), 한 논문은 clock drawing test (CDT)(Pinto & Peters, 2009), 한 논문은 11개의 computerized cognitive test에 대해 고찰하고 있으며(Wild, 2008), 한 논문은 functional assessment(Castilla-Rilo, 2007)에 대해 집중적으로 평가하고 있다.

이에 반해 나머지 세 논문은 여러 종류의 선별 검진 도구를 비교하는 논문으로, 한 연구는 보호자 같은 정보제공자(informant)가 기입하는 방식이거나 자기기입 방식(self-administered)으로 작성되고 평가(self-assessment) 될 수 있는 도구들을 중심으로 고찰하고 있으며 (Cherbuin, 2008), 두 연구는 일반적으로 자주 이용되는 치매

선별 검진 도구를 그 사용 환경에 따라, 일차의료 환경과 지역사회 환경으로 나누어 도구들의 특성을 동시에 비교하고 있었다(Milne, 2008; Cullen, 2007).

또한 각국 진료지침에서 선별 검진에 대한 권고안을 정리했다. 인구집단 수준의 선별 검진을 권고하는 국가는 하나도 없었고, 고위험군에서는 전문의에 의해 시행될 수 있다고 권고한 경우만 있었다. 2009년 출판된 국내 치매 진료지침에는 해당 내용이 언급되어 있지 않았다.

표 6. 각국 진료지침의 인구집단 대상 선별 검진 권고 내용

국가	연도	권고	등급	비고
Canada	1998	Insufficient Evidence	Grade C	2007년도 지침에는 관련내용이 포함되지 않음
US	2003	Insufficient	Grade I	
Scotland	2006	-	-	Screening여부에 대한 언급은 없음
UK	2007	Not recommend		General population screening for dementia should not be undertaken.
Italy	2004	Not recommend	Grade I	they are not sufficiently specific and, if they were to be applied to asymptomatic populations, they would lead to a high number of false positive results Among whom the prevalence of dementia is higher than among asymptomatic subjects, the use of screening instruments has a higher positive predictive value and a reduced risk of false positives results.
France	2008	-	-	
EFNS	2007	-	-	
EuroCoDe	2009	Not recommend		Systematic screening for cognitive impairment, either on a population basis or as part of systematic health checks for the elderly, is of unproven benefit. It is also potentially associated with significant harms. These include anxiety, stigma, restriction on driving and access to care homes, and societal costs. Nevertheless, where the prevalence of identified cases of dementia in a population is substantially less than the expected prevalence, then measures should be taken to improve the effectiveness of opportunistic case identification (III).
Australia	2003	Not recommend		Screening is different from case-finding as it refers to action to determine the presence of likely or possible disease in a person without problems or symptoms pointing to the possibility of dementia.

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

국가	연도	권고	등급	비고
New Zealand	2007	-		
Japan	2007	-		
Singapore	2007	Insufficient evidence	Grade C	Individuals who should be evaluated for dementia include those with progressive cognitive or behavioural complaints suggestive of dementia, as well as patients who arouse the physician's or caregiver's suspicion of cognitive impairment despite absence of complaints
Malaysia	2006	-	-	
한국	2009	-	-	

라) 핵심질문 4 : 약물학적 중재가 선택된 결과를 호전시키는가?

각국 진료지침에서 약물치료에 대해 권고하는 내용을 요약하면 다음과 같다.

(1) EFNS

① 알츠하이머병의 치료

- 기대 치료 효과와 잠재적인 안전성 이슈를 고려하여, 알츠하이머 환자는 진단시점부터 ChEIs(donepezil, galantamine, or rivastigmine)로 치료해야 한다. **(Level A)**
- 환자와 보호자들과 치료에 대한 실제 예상효과와 잠재적인 부작용이 논의되어야 한다. **(Good Practice Point)**
- 예상 치료 효과와 잠재적인 안전성 이슈를 고려하여, 중등도 및 심한 알츠하이머 환자들은 memantine 단독처방이나 ChEI와 함께 복합처방으로 치료해야 한다. **(Level A)**
- 환자와 보호자들과 치료효과에 대한 실제 예상과 잠재적인 부작용이 논의되어야 한다. **(Good Practice Point)**
- 현재까지 알츠하이머병의 예방이나 치료 목적으로의 ginkgo biloba, 소염제, 뇌순환개선헌제, selegiline, 에스트로겐, 비타민 E나 statin의 투여에 대한 근거는 불충분하다. **(Level A-C)**

② 혈관성 치매의 치료

- 경도 또는 중등도의 혈관성 치매의 진단 기준을 충족하는 환자들에게는 ChEIs (현재까지는 donepezil 근거만 존재함)가 고려될 수 있다. **(Level B)**
- 환자와 보호자들과 치료효과에 대한 실제 예상과 잠재적인 부작용이 논의되어야 한다. **(Good Practice Point).**
- 전체적인 환자의 장애가 인지 장애로 인한 것인지, 전체적인 환자 장애 인지 감각-운동 장애로 인한 것인지 추정한 것에 기반하여, 심한 국소 신경 결핍의 유무, 진단의 정확성, 예상 치료 효과가 주의깊게 고려되어야 한다. **(Good Practice Point)**
- 혈관성 치매 환자들에게 memantine 사용 고려는 근거가 불충분하다. **(Level B)**
- 혈관성 치매의 치료에서 아스피린, ginkgo biloba, 칼슘길항제, pentoxifylline 사용을 뒷받침할 근거는 불충분하다. **(Level A-C)**
- 혈관성 치매뿐만 아니라 다른 치매나 혈관성 질환이 동반된 환자에게 항혈전제를 포함한 혈관성 위험인자의 최적의 관리는 꼭 필요하다. **(Good Practice Point)**

③ 파킨슨병 치매와 레비소체치매(dementia with Lewy Bodies)의 치료

- 치료의 잠재적 효과와 잠재된 안전성 이슈를 고려하여 파킨슨병 치매와 레비소체치매에서 ChEIs(현재는 rivastigmine 근거 존재함) 치료를 고려할 수 있음. **(Level A)**
- 환자와 보호자들과 치료효과에 대한 실제 예상과 잠재적인 부작용이 논의되어야 한다. **(Good Practice Point)**
- 파킨슨병이나 레비소체치매(dementia with Lewy Bodies)에 memantine을 사용하는 것은 근거가 불충분하다. **(Level C)**

④ 권고 : 치매에서 행동 및 정신적인 증상의 치료

- 치매 환자를 치료하는 임상가는 환자와 보호자를 위한 잠재적인 이득과 행동 및 정신적인 증상의 치료 중요성을 알고 있어야 한다. **(Good Practice Point)**
- 증상의 원인을 알기 위해서는 신체적 동반질환도 고려해야만 한다. **(Level C).**
- 치매의 행동·정신적인 증상을 위한 비약물과 약물 중재는 효과적일 수도 있고, 목표 증상에 맞추어 적용되어야만 한다. 이러한 단기간부터 장기간까지의 중재 효과와 부작용이 규칙적으로 고찰되어야 한다. **(Level C).** 항정신병제, 고식적뿐만 아니라 비정형적인 것까지 부작용과 유의하게 연관되어 있을 수 있어서 주의깊게 사용되어야 한다. **(Level A)**

(2) 영국 (NICE-SCIE Guideline)

① 알츠하이머병의 인지 증상을 위한 약물 중재 :

- 특정 환경이거나 중등도 이상의 알츠하이머 증상(MMSE 10-20점 사이)의 관리 방법으로 donepezil, galantamine, rivastigmine 같은 세 가지 acetylcholinesterase inhibitor가 권고된다.
- 디자인이 잘된 임상연구의 일부 결과를 제외하고는, memantine은 중등도 및 심한 알츠하이머 환자 치료에 권고되지 않는다.

② 비알츠하이머 치매와 경도 인지 장애의 인지 증상을 위한 약물 중재 :

- 적절하게 디자인된 임상연구의 일부 결과를 제외하고는, 혈관성 치매 환자에서 acetylcholinesterase inhibitor와 memantine가 처방되어서는 안 된다.
- 적절하게 디자인된 임상연구의 일부 결과를 제외하고는, 경도 인지 장애 환자를 위해서 acetylcholinesterase inhibitors가 처방되어서는 안 된다.

③ 비인지적 증상과 행동 장애를 위한 약물 중재

- 비인지적 증상이나 행동장애가 진행중인 치매 환자에서는 우선 먼저 약물 중재가 시도되어야 하나, 심하게 고통받거나, 환자와 다른 사람에게 즉각적인 위험이 있을 때만 시행해야 한다.

④ 우울증이 있는 치매 환자의 약물 중재

- 주요 우울 장애가 있는 치매 환자는 항우울제가 제공되어야만 한다. 치료는 위험-이득을 주의깊게 평가 후 NICE 'Depression: management of depression in primary and secondary care' 임상 가이드라인을 따르는 전문 수련을 마친 스태프가 처방해야만 한다.

(3) SIGN 2006

① Cholinesterase inhibitors

- 하루 5mg 이상의 donepezil 을 알츠하이머 질환 환자의 인지 기능저하 치료에 사용할 수 있다. **(B)**
- donepezil 처방에 알츠하이머병의 연령과 중증도는 금기가 되지 않는다. **(GP)**
- 하루 5mg 이상의 donepezil은 알츠하이머 연관 증상 관리에 처방될 수 있다. **(B)**
- 매일 16mg 이상의 Galantamine은 알츠하이머 및 혼합 치매 환자의 인지 저하에 쓰일 수 있다. **(B)**
- Galatamine은 24mg까지 서서히 증량하여 사용해야 한다. **(GP)**
- 매일 16mg 이상의 Galantamine을 알츠하이머 연관 증상 관리에 쓰일 수 있다. **(B)**
- 매일 6mg 이상의 Rivastigmine을 알츠하이머 환자의 인지 기능저하 에 쓰일 수 있다. **(B)**
- 매일 6mg 이상의 Rivastigmine을 레비소체치매의 인지 기능 저하에 사용될 수 있다. **(B)**
- 매일 6mg 이상의 Rivastigmine을 알츠하이머병과 레비소체치매 환자와 관련된 증상 관리에 쓸 수 있다. **(B)**
- 치매 환자 관련 증상이나 치료에 memantine 사용을 권고하는 근거는 현재 부족하다.

② Ginkgo

- Ginkgo biloba를 쓰기를 원하는 치매 환자는 인증된 허브치료사와 상담해야 하며,

다른 처방 약물과 상호작용 가능성에 대해 주의해야 한다. **(GP)**

③ Salvia

- Salvia officinalis를 복용하기를 원하는 치매 환자는 인증된 허브 치료사에게 상담하여야 한다. **(GP)**

④ 항우울제

- 우울증이 병발한 치매환자에게 항우울제 사용은 각 환자에서 주의깊게 평가된다면 사용될 수 있다. **(D)**

⑤ 항정신병약제

- 필요하다면, 치매 관련 증상을 치료하기 위해 관련 부작용에 대해 주의한다면 고식적인 항정신병약제를 사용할 수도 있다. **(A)**
- 진정 및 추체외로의 부작용을 감소시킨 비정형적인 항정신병약제가 처방시에 유용할 수도 있으나, stroke같은 심각한 부작용의 위험성이 주의깊게 평가되어야 한다. **(GP)**
- 치매 환자의 초조 증상 관리는 개별적인 접근이 요구된다. **(GP)**
- 항정신병약제가 부적절할 때는 cholinesterase inhibitors를 고려할 수도 있다. **(GP)**
- 안정기의 환자들은 항정신병약제 용량 감소를 고려해야만 한다. **(GP)**

⑥ Trazodone

- Trazodone은 치매와 연관된 초조증상과 우울 증상에 고려될 수도 있다. **(GP)**

⑦ 임상적으로 비효과적인 중재

- 소염제
- Hydroxychloroquine
- Prednisolone
- Melatonin
- Estrogen
- Physostigmine
- Selegiline

⑧ 임상적 효과 근거가 부족한 중재

- Valproate는 치매 연관된 행동 증상 치료에 추천되지 않는다. **(A)**
- 항전간제는 치매와 연관된 간대성 근경련이나 발작의 증상적 치료에는 고려될 수 있으나, 치매의 다른 증상에는 권고되지 않는다. **(GP)**
- 아스피린은 혈관성 질환의 과거력을 가지고 있는 혈관성 치매 환자에게만 권고된다. **(GP)**
- 양극정서장애가 공존하지 않는다면, lithium은 치매의 행동 장애 감소에 추천되지 않는다. **(GP)**

(4) Singapore

① 근본적인 질환을 회복 또는 안정시키는 약물 중재

- 고용량의 Vitamine E (하루 2000 IU) 중등도나 심한 알츠하이머 질환의 진행을 늦추는 중등도의 효과가 있을 수도 있으나, Vitamine E의 하루 400 IU 과잉은 (특히 심질환 환자에게는) 안전성 자료가 있을 때까지 알츠하이머 치료 목적으로는 피해야 한다. **Grade B, Level 1+**
- 소염제(예를 들면 비스테로이드성 소염제와 cyclo-oxygenase 같은)는 알츠하이머 질환의 인지 기능 저하 예방 목적으로는 추천되지 않는다. **Grade A, Level 1++**
- Prednisolone은 알츠하이머 질환의 인지 기능 저하 예방 목적으로는 권고되지 않는다. **Grade B, Level 1+**
- Oestrogen은 치매가 있는 여성에서 인지 기능저하 예방 목적으로는 권고되지 않는다. **Grade A, Level 1++**

② 인지 증상을 호전시키는 약물 중재

- Acetylcholinesterase inhibitors는 경도에서 중등도 알츠하이머 모든 환자 관리에서 고려되어야 한다. **Grade A, Level 1++**
- Acetylcholinesterase inhibitors는 중등도에서 심한 알츠하이머 병의 관리에서 고려될 수 있다. **Grade B, Level 1+**
- Acetylcholinesterase inhibitors는 경도, 중등도 혈관성 치매의 관리에서 임상적인 효과를 보여주어, 관리에 고려될 수도 있다. **Grade A, Level 1+**
- Acetylcholinesterase inhibitors는 루이소체 치매와 파킨슨병 치매의 관리에 고려될 수 있다. **Grade B, Level 1+**
- 세 개의 모든 가용한 acetylcholinesterase inhibitors(donepezil,

- rivastigmine and galantamine)은 치매의 약물 관리에서 고려될 수 있다. 약물들 사이의 임상적 효과의 차이를 입증할 뚜렷한 근거는 없다. **Grade B, Level 1+**
- 적은 용량과 비교하여 좀 더 큰 이점을 보이도록 하기 위해 acetylcholinesterase inhibitors는 용량 권고가 적정해야만 하여야 한다(donepezil 5-10mg/일, rivastigmine 6-12mg/일, galantamine 16-24mg/일). **Grade A, Level 1++**

③ N-methyl D-aspartate (NMDA) 길항제

- Acetylcholinesterase inhibitors와 병용처방이나 memantine같은 N-methyl D-aspartate antagonists 단독처방은 중등도에서 심한 알츠하이머 질환에 고려할 수 있다. **Grade B, Level 1+**
- Memantine같은 N-methyl D-aspartate 길항제는 acetylcholinesterase inhibitor 치료에 금기이거나 순응도가 낮거나, 적절한 투여에도 질환이 지속된다면 경도에서 중등도까지의 알츠하이머 질환에 치료 옵션이 될 수 있다. **Grade B, Level 1+**
- N-methyl D-aspartate (NMDA) 길항제는 경도에서 중등도의 혈관성 치매에 임상적인 효과를 보여 혈관성 치매의 관리에 고려될 수도 있다. **Grade A, Level 1+**

④ 다른 종류의 치료

- ginkgo를 처방하는 임상가는 확립되지 않은 이점과 제제간에 실제 성분의 다양성, 잠재적인 약물 상호작용에 대해 인지하여야만 한다. **Grade B, Level 1+**
- Selegiline은 알츠하이머병과 연관된 증상이나 치료의 핵심을 위해서는 권고되지 않는다. **Grade A, Level 1++**
- 혈관성 위험 인자의 적절한 관리는 모든 환자들에게 권고된다. 그러나 무작위 대조 임상 연구로 보여지거나 관찰된 확실한 자료가 있어야만 한다. 예를 들면 뇌졸중의 2차 예방을 위한 혈압 감소나 항혈전제 치료같은 예방 전략이 혈관성 치매의 발병율을 감소시킬 수 있어야 한다. **GPP**

2-4) 치료 고려점

- Acetylcholinesterase inhibitors나 N-methyl D-aspartate antagonists 같은 치매의 증상관리 급여 결정은 기대 이익 규모, 부작용, 치료 비용, 병발질환, 치료 비용의 주의 깊은 고려 후 환자 및 가족 상담 후 결정되어야 한다. **GPP**
- Acetylcholinesterase inhibitors나 N-methyl D-aspartate antagonists

투여를 시작한 환자는 치료 반응과 부작용을 주의깊게 살펴야 한다. GPP

마) 핵심질문 5 : 비약물적 중재는 선택된 결과를 호전시키는가?

이에 대한 정리는 보고서의 비약물적 치료의 효과부분에 수록하였다.

바) 핵심질문 6 : 보호자 중재는 보호자나 환자 결과를 호전시키는가?

이에 대한 정리는 보고서의 비약물적 치료의 효과부분에 수록하였다.

사) 핵심질문 7 : 치매 선별 검진의 역효과는 무엇인가?

이를 밝히고자 연구된 결과는 찾지 못했으나, 선별검사와 관련되어 이득보다 위해가 많을 수도 있다는 논의 내용이 많았다.

아) 핵심질문 8 : 치매 치료의 부작용은 무엇인가?

이를 밝히고자 연구된 결과는 찾지 못했다.

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

표 7. Effectiveness of Screening tests : Systematic Review

	Outcome of interests	Search Strategy	Inclusion/Exclusion Criteria	Quality Appraisal	Tools	Population	Findings
Mitchell, 2009	Meta analysis of mini-mental state examination (MMSE) on 34 dementia studies and five mild cognitive impairment (MCI) studies	Search terms are given. Comprehensive search engines are used and they are listed.	Studies were excluded when sensitivity or specificity were neither stated nor calculable, modified the original MMSE, recruited less than 160 Patients, non-English versions of the MMSE, etc.	STARD criteria are used.	MMSE	Memory clinic settings Mixed specialist hospital settings Non-clinical community settings Purely in primary care	A pooled sensitivity (Se) of 79.8%, a specificity (Sp) of 81.3%, a positive predictive value (PPV) of 86.3%, and a negative predictive value (NPV) of 73.0% Se, Sp, PPV, and NPV were 71.1%, 95.6%, 94.2%, and 76.4% respectively Se, Sp, PPV, and NPV were 85.1%, 85.5%, 34.5%, and 98.5% respectively Se, Sp, PPV, and NPV were 78.4%, 87.8%, 53.6%, and 95.7% respectively MMSE offers modest accuracy with best value for ruling-out a diagnosis of dementia in community and primary care. For MCI, limited evidence was found with only five robust studies

	Outcome of interests	Search Strategy	Inclusion/Exclusion Criteria	Quality Appraisal	Tools	Population	Findings
Pinto & Peters, 2009	Systematic Review on Clock Drawing Test (CDT) of 41 studies to find differences in administration and utility of CDT.	Psychinfo, Medline, and EMBASE were used. Key words were listed.	Studies were selection if they meet the criteria: use of the CDT to assess cognitive function; inclusion of a well-defined control group, and use of standard criteria for the diagnosis of dementia	Blinded to the patient	Clock Drawing Test		All studies showed good interrater and test-retest reliabilities. The correlation with other standard screening tests was statistically significant in most studies. In studies that included patients with mild or questionable dementia, the CDT had a low sensitivity and variable specificity.
Wild, et al, 2008.	Systematic review of the status of computer-based cognitive testing.	PubMed, PsycInfo, and Cochrane databases were used. Key words and Mesh headings were listed.	Not well defined.	Not specified.	Eleven computerized cognitive test batteries		All test batteries exhibited some of the strengths of computerized cognitive testing. Sufficient variability exists that currently available computerized test batteries must be judged on a case-by-case basis.

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

	Outcome of interests	Search Strategy	Inclusion/Exclusion Criteria	Quality Appraisal	Tools	Population	Findings
Cherbuin, et al, 2008.	The aim of this review is therefore to identify existing or potential self- or informant-based assessment instruments that may be suitable for use inside or outside clinical environments.	Three data bases were used: PubMed (1950-2006), PsycInfo (1806-2006), and Cochrane Library. Search terms were listed.	Three stages: (1) study relevance; (2) study selection; (3) instrument assessment and selection	Appraisal about the test blinding and avoidance of verification bias.	24 instruments were included for further assessment.		The Concord Informant Dementia Scale (CIDS) and Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) were the only instruments meeting all selection criteria. Memory Impairment Screen (MIS) also met the criteria, although it lacks validation for self-administration.
Milne, et al, 2008.	Review on the utility, efficacy, and quality of dementia screening measures	MEDLINE, PsychINFO, PSYCHLIT and the Cochrane Library Database	Not specified	Not specified	AMT, CDT, GPCOG, MiniCog, MIS, MMSE, SPMSQ, 6CIT		GPCOG, MIS, and MiniCog were found to be brief, easy to administer, clinically acceptable and effective, similar to the MMSE.

	Outcome of interests	Search Strategy	Inclusion/Exclusion Criteria	Quality Appraisal	Tools	Population	Findings
Castilla-Rilo, et al, 2007.	SR and meta analysis on five studies for the efficiency of functional assessment as a method of screening dementia	Search terms are given. Comprehensive search engines are used and they are listed.	Studies are excluded; (a) do not fulfil the inclusion criteria; (b) do not have the necessary information to develop the statistical synthesis; (c) serious methodological faults.	Not specified	Instrumental activities of daily living scale(IADL) for the evaluation of functional capacity	Population study	When controlled for the number of subjects, the sensitivity and specificity (95% CI) were 90.12%-90.25% and 78.59%-78.98% respectively. A statistical Q*value a was 0.88 with standard error of 0.26.
Cullen, et al, 2007.	Review of screening tools currently available in a variety of populations.	Entrez-PubMed, CINAHL, PsycINFO and IngentaConnect. Key words were listed.	Studies were included if they: were the original paper presenting the content of the screen; presented data relating to the screening aspects of the test; presented data relating to the performance of the	How three authors involved towards final lists were well described.	39 screening tests were identified.	Doctor's office and large scale screening in the community	Firstly, as brief assessment tools in the clinical setting, particularly in primary care, the screening tests which expand on the MMSE (3MS, CASI, SASSI) were highly rated with regard to validation methods. Secondly, among the large scale

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

Outcome of interests	Search Strategy	Inclusion/Exclusion Criteria	Quality Appraisal	Tools	Population	Findings
		test as it stands alone; employed acceptable 'gold standard' diagnostic criteria				community screening tests, IQCODE is the most widely used and the SMQ shows promise as a accurate screen.

3.1.2 1단계 : Evaluation of validity and reliability

핵심질문 3에 대해서만 시행하였다.

가) 핵심질문 3 : 일차 의료에서 치매를 발견할 수 있는 확실하고 타당한 선별 검진 도구가 존재 하는가?

선정된 체계적 고찰 논문 각각에 대해 USPTF에서 제시한 평가들을 따라 전문가들 5인으로 구성된 팀이 개별 논문의 내적타당도(Internal validity)와 외적타당도(External validity)를 평가하였다. 이때 등급은 Good, Fair, Poor로 매겼으며, 이런 절차를 거쳐 내적 타당도와 외적타당도가 poor한 것으로 평가된 두 개의 논문 (Wild, 2008; Milne, 2008) 은 최종 고찰에서 제외하였다.

표 8. Grading of validity on each systematic review study and voting results

	Internal validity	External validity
Mitchell, 2009	Good	Fair
Pinto & Peters, 2008	Fair	Poor
Cherbuin, 2008.	Good	Fair
Castilla-Rilo, 2007.	Fair	Poor
Cullen, 2007.	Fair	Good

USPTF에서 제시하는 기준에 따라 평가하였고, 아울러 검색어(search term)를 밝히고 있지 않거나, 포함기준(inclusion criteria)이 불명확하고, 질 평가(quality appraisal)를 포함하지 않는 경우는 poor로 하였으며, 검색어와 검색 데이터가 포괄적으로 잘 제시되어 있으며, 반대로 두 명 이상의 외부 검토자에 의해 질 평가가 된 경우는 good으로, 그 중간 정도로 평가되면 fair로 하였다.

외적 타당도는 USPTF 연구방법과 유사한 방법으로, 연구결과를 국내환경에 적용할 수 있는지에(generalizability) 주안점을 두고 평가하였다. 여기에는 의료 제공자와 수요자로 구성되는 의료전달체계의 상이점, 동양인에서도 타당성이 검증되었는지 등이 고려되었다.

Wild 등의 연구와 Milne 등의 연구는 검색 방법을 기술하면서, 몇 개의 연구가 검색되었는지, 또 이 연구들로부터 고찰 대상이 되는 선별 검진 도구들로 어떤 과정을 통해 압축되었는지 기술하고 있지 않다. 이런 누락은 고찰논문에서 결정적인 것으로 이 두 논문은 최종고찰에서 배제되었다.

이상의 과정을 통해서 5개의 논문이 최종고찰에 포함되었으며, 따라서 치매 선별 검진 도구에 대한 고찰도 이들 논문이 다루고 있는 선별 검진 도구와 이슈들에 한정되었다. 결과적으로 MMSE(Mitchell, 2009)와 CDT (Pinto & Peters, 2009)의 선별 검진 도구로서의 평가, daily activity에 기반한 functional assessment의 치매 선별 검진 도구로서의 효능 평가 (Castilla-Rilo, 2007), 자가 기입(self-administration)과 자가 평가(self-assessment)가 가능한 선별 검진 도구(Cherbuin, 2008), 그리고 포괄적인 치매 평가도구 비교(Cullen, 2007), 치매의 조기 발견과 관련되는 MCI(Mild cognitive impairment) 선별 검진 도구(Mitchell, 2009)에 대한 주제들이 본 고찰 연구에서 포함되었다.

MMSE는 1975년 Folstein 등에 의해 인지장애 정도를 점수화하는 실용적인 도구로서 처음 개발된 후 30년 이상 지속적으로 사용되어왔다 (Folstein, 1975). Folstein 와 그의 동료들은 cut-off 값으로 8년 이상 교육을 받은 사람들에서 23과 24를 사용할 것을 권하고 있으나, 다양한 종류의 cut-off 값들이 특정 인구집단에 연령과 교육연한을 보정하여 사용되고 있다(Grigoletto, 1999).

MMSE는 현재도 가장 많이 이용되며, 가장 타당한 선별 검진의 도구로 알려져 있다. 특히 인지기능의 변화를 추적하는데 탁월한 장점을 지닌다. 이런 장점에도 불구하고, MMSE는 몇 가지 면에서 취약하다. 우선 검사에 소요되는 시간이 길며, 비영어권 인구집단에서 충분히 검증되지 않았고, 문화적인 차이에 영향을 받는다. 또한 언어 장애가 있거나, 읽고 쓰기에 문제가 있는 경우에 평가가 부정확하며, 연령과 교육정도에 따라 이상적인 cut-off가 다르다는 한계를 지닌다(Mitchell, 2009; Boustani, 2003). 이런 효용성과 한계를 고려하여, USPTF는 MMSE를 백인이면서 고등학교 졸업 수준의 교육을 받은 인구집단에서 가장 효과적이라고 밝히고 있다(Boustani, 2003).

USPTF에서는 2003년 당시까지 수집된 증거에 기반하여 MMSE가 good degree of evidence를 갖는다고 결론지은바 있으며(Boustani, 2002), Petersen 등도 또한

미국 신경과 학회 (American Academy of Neurology)에 MMSE를 타당하고 신뢰할 만한 검사로 추천하고 있다 (Peterson, 2001). 본 연구에 MMSE에 관한 체계적 고찰논문으로는 유일하게 포함된 Mitchell의 연구는 MMSE를 이용한 연구들을 크게 일차 (community settings, primary care)와 이차의료 환경(memory clinic settings, mixed specialist hospital settings)으로 나누어 검토하고 있다. 그는 메타분석 결과 MMSE는 다른 지표들에 비해 non-specialist setting에서 음성예측률이 높아 위음성(false negative)이 3/100으로 매우 낮게 나타난다. 이에 기초해서 그는 MMSE는 이차 의료환경에서 확진 목적(confirmation)으로 이용되기에는 부족하며, 그 가치가 가장 잘 발현되는 경우는 일차진료나 지역사회환경에서 치매환자가 아닌 사람을 배제(ruling-out)하는 목적으로 가장 타당하다고 결론짓고 있다 (Mitchell, 2009).

Cherbuin 등은 자가기입 (self-administration)과 자가평가(self-assessment)가 가능한 선별 검진 도구만을 대상으로 하는 체계적 고찰을 하고 있다. 논문들로부터 후보가 되는 도구를 남긴 후, 다시 고찰에 포함된 24개의 도구를 다음 다섯 가지 기준으로 평가하고 있다.

- able to be self-administered or administered by an informant on behalf of a person at risk
- able to be rated without professional assistance (either by the person, who completes it or by a computer)
- administration time= $\leq$ 20 minutes
- misclassification rate= $\leq$ MMSE
- Negative predictive value (NPV)= $\leq$ MMSE

우선 misclassification rate $\leq$ MMSE (15%) 이면서, 음성예측도(NPV) $\leq$ MMSE (0.90) 두 가지 조건을 다 만족하는 도구는 CIDS, IQCODE, MIS였다. 이 세 도구는 민감도와 특이성 또한 MMSE와 유사한 정도로 조사되었고, 모두 지역사회 대상집단에서 주되게 사용되는 특성이 있다. 검사에 걸리는 시간은 MIS가 5분 미만으로 가장 짧았으며, CIDS의 단축버전(SCIDS)이 6-11분 정도, IQCODE는 13-24분 정도이며, 마지막으로 CIDS는 15-29분이 소요되었다. 이런 결과를 바탕으로 Cherbuin 등은 MIS가 자가평가(self-assessment)라는 측면에서 아직 타당도 평가가 충분하지 않은 점을 고려하여, CIDS 와 IQCODE 두 도구를 전문가에 의존하지 않는 자가 평가와 정보원을 활용한 평가에 적합한 것으로 결론 내리고 있다.

기능평가(Functional assessment)는 고령인구에서 통합적이고 다면적인 평가의 한 단면을 구성해왔다. 기능평가는 보통 위생, 옷 입는 행위, 식사, 이동과 관련되는 일상생활 활동(Basic Activities of Daily Living, BADL)과 좀더 복잡한 가사일, 재정관리, 전화이용과 같은 필수생활활동 (Instrumental Activities of Daily Living, IADL)로 구분하여 평가한다. 노화에 동반되는 점차적인 기능적인 저하(functional decline)는 일상생활활동에도 영향을 미친다는 것이 알려져 있으며, 몇몇 연구들은 인지 저하와 기능저하 사이의 직접적인 연관성을 밝히기도 하였다(Perry & Hodges, 2000). 현재 기능평가는 읽고 쓰기가 어려운 인구집단에서 치매 선별 검진의 대체도로 여겨지고 있으며, 일정 정도의 교육 수준을 갖춘 인구집단에서는 단지 보완적으로 특이도를 증가시킬 뿐으로 받아 들여진단(Castilo, 2007).

Castilo 등은 체계적 고찰을 통해 치매 선별 검진 도구로서의 기능평가의 유의미성을 평가하였다. 그들의 연구에서 최종적으로 포함된 연구들의 결과로부터 Q*value를 산출하고, 그 값이 $[0.88(SE=0.26)]$ 상당히 높게 나타남을 밝혔다. 그러나 포함된 연구가 다섯 개로 소수이고, 연구간에 연령 폭 등 이질성이 크다는 점을 들어 자신들의 결과를 기능평가가 치매 선별 검진 도구로 유효하다고 선불리 결론짓는 것을 경계하고 있다. 다만 기능평가가 전통적인 치매 평가도구들과 병용되었을 때는 일반인구집단에서 치매 조기진단 가능성을 높일 수 있다고 언급하고 있다.

경도인지장애(Mild cognitive impairment, MCI)는 정상적인 노화와 경등도의 치매 사이의 상태를 지칭한다. Isolated memory impairment, incipient dementia, dementia problem과 같은 용어에 의해 대신되기도 한다. 2001년 Petersen 등이 미국 신경과 학회에 제출한 가이드라인에서 MCI는 치매로 진행되는 경향이 매우 높으며, 따라서 MCI 상태의 환자들에서 인지와 기능저하를 지속적으로 모니터 할 필요가 있음을 권고하고 있다(Petersen, 2001).

지금까지 경도인지장애 조기발견과 관련되는 확정적인 결론을 제시하는 연구는 없었다. Mitchell은 5개의 MMSE를 이용하여 경도인지장애를 선별 검진한 논문을 리뷰한 후, MCI 선별 검진에 대해 잠정적으로 회의적인 결론을 내렸다(Mitchell, 2009). 그의 연구에서 MMSE는 MCI 진단에서 한계가 분명하며, 또한 중등도의 음성예측도를 가지는 것으로 조사되었다. 이러한 결과에 기초해서, MCI 진단 목적으로 MMSE를 사용하는 것은 좋은 선택이 아니며, 현재로서는 이 목적에 맞춰 추천할 만한 적절한 도구는 없다고 밝히고 있다.

3.1.3 2단계 : 핵심 질문별 평가

표 9. 핵심질문별 평가 결과

핵심 질문		평가 결과
1	일차 의료에서의 치매 선별 검진은 선택된 어떤 결과에 영향을 미칠 수 있는가?	Inadequate
2	일차 의료에서 진단받지 않은 치매 환자의 유병율은 어떻게 되는가?	Inadequate
3	일차 의료에서 치매를 발견할 수 있는 확실하고 타당한 선별 검진 도구가 존재 하는가?	Adequate
4	약물학적 중재가 선택된 결과를 호전시키는가?	Adequate
5	비약물적 중재는 선택된 결과를 호전시키는가?	Inadequate
6	보호자 중재는 보호자나 환자 결과를 호전시키는가?	Inadequate
7	치매 선별 검진의 역효과는 무엇인가?	Inadequate
8	치매 치료의 부작용은 무엇인가?	Inadequate

3.1.4 3단계 : 전체 질문에 대한 결론

핵심 질문 8개에 대한 평가 결과 Adequate가 2개, Inadequate가 6개로 나타났다. 따라서 연구진 내부 토론의 결론은 ‘불충분한 근거’ Grade I로 결정되었다.

노인 인구 증가율이 매우 빠르고, 사회문화적 특징상 진단받지 못한 치매 환자가 외국에 비해 많을 것으로 예상되는 것과 점점 더 조기 치료에 의한 이득이 증가한다는 점은 Net Benefit의 크기를 증가하는 쪽으로 작용하였다.

그러나 여전히 인구 집단을 대상으로 하는 선별 검진이 갖는 진단의 정확성과 조기 진단 이후 제공할 서비스에 대한 인프라가 충분하지 않다는 점이 최종 결론에 더 많은 영향을 미쳤다.

연구진 내부의 토론에 이어 향후 관련 전문가들과의 토론자리를 마련하여 결론을 도출할 예정이다.

3.2 치매에 대한 약물·비약물 치료의 효과에 대한 체계적 문헌고찰

3.2.1 Ginkgo Biloba에 대한 체계적 문헌고찰

가) 검색결과

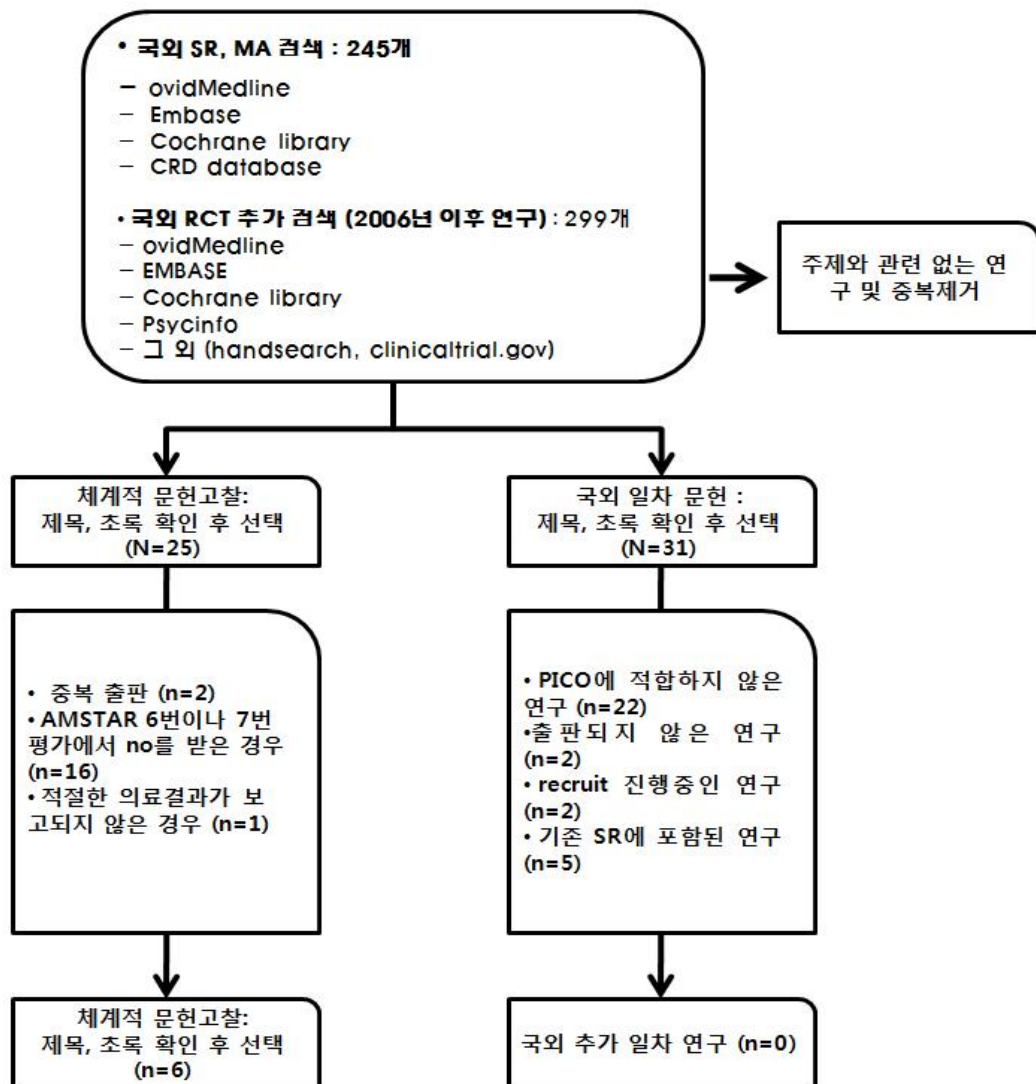


그림 8. Ginkgo Biloba 검색 결과

나) 기존의 체계적 문헌고찰 문헌의 특성

포함된 6개의 체계적 문헌고찰의 선택/배제 요건, 검색방법 등을 아래 표 10과 같이 정리하였다.

표 10. Man, 2008의 체계적 문헌 고찰 연구 특성

Study		Man et al, 2008
Publish		published data only
Country		Brazil (Primary Article : Germany 2, Italy 1, USA 1)
Types of Study		• Crossover studies were also accepted if the first phase fulfilled the above criteria. • Randomized; single or double-blind and controlled (with a control group and a treatment group) studies.
Patients	Inclusion Criteria	All published studies reporting randomized controlled trials(RCTs) comparing HM, as monotherapy or adjuvant therapy, with placebo or OM as controls were included. • Participants were required to have had a diagnosis of AD according to the conductor of the trials. • There was no restriction on the ethnicity, gender, age, or disease duration of the participants in the trials. • The HM interventions could have been either: 1) extract(s) from a single herb; 2) preparation(s) containing multiple herbs; or 3) proprietary herbal product(s). • They had to have been used alone or co-administered with conventional medications (OM). • Trials of all durations were welcomed. • The control intervention had to have been either a placebo or OM.
	Exclusion Criteria	• Trials with participants possessing other forms of dementia were excluded.
Interventions		• EGb761 40mg • EGb761 80mg • EGb761 160mg/120mg • EGb761 60mg
Comparisons		• Placebo or Donepezil 5mg od. Or Placebo(Italy)
Outcome Measure		• Outcome measures of interest were: 1) Mini-Mental Status Examination(MMSE); 2) Alzheimer's Disease Assessment Scale(ADAS); 3) Activities of Daily Living Scale(ADL); 4) Hasegawa Dementia Scale (HDS, the standard Japanese instrument similar to MMSE);

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

Study		Man et al, 2008
Search Methods		5) Syndrome Kurtz Test(SKT);or 6) other scores specified by the author. • The safety profile could have been represented in: 1) adverse effect count; 2) biochemical indications; or 3) number of withdrawals due to adverse events
	Period	May-07
	Source	• We searched the following electronic databases: 1) OvidMEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations and OvidMEDLINE; 2) CINAHL; 3) EMBASE; 4) EBM Reviews; 5) AMED; 6) Cochrane Central Register of Controlled Trials; 7) Cochrane Database of Systematic Reviews; 8) Chinese Scientific Journal Database; 9) China Academic Journal Full Text Database; and 10) Traditional Chinese Medicine Database. • In addition to the electronic databases, we searched the Hong Kong Baptist University library for the latest journals in Chinese and English. We also used the reference lists of relevant papers to identify other potentially eligible studies.
	Language	No restriction on the language of publication was imposed.
	Strategies	• The search was conducted in May 2007 and followed a strategy (Table1) developed with reference to a Cochrane review on herbal medicine, regardless of language and publication status. • The English databases were searched using the strategy as below. For Chinese Database, we modify the search using a similar strategy.
Number of study		4 (649 patients) 1. Hofferberth 1994 : Germany,40명,age 50-75, 입원환자 2. Maurer 1997 : Germany, 20명,age 50-80, 외래환자 3. Mazza 2006 : Italy,76명, age 50-80, 외래환자 4. Schneider 2005: USA, 513명, age 56-98, 외래환자 44명 포함
Quality Assessment		• Two independent reviewers (Cheng CF & Man SC) assessed the trials for their eligibility. The inclusion of trials was confirmed upon consensus of reviewers. • Quality assessment of the trials was performed quantitatively with the instrument developed by Oremus et al., which is a modified version of the original Jadad scale to suit the specific

Study		Man et al, 2008
		characteristics of AD. In addition to the original five questions about randomization, double-blind, dropouts, and appropriateness of the relevant procedures, three more questions concerning inclusion/exclusion criteria, adverse events and statistical analysis were added • One point was awarded for each affirmative response; thus each study could have a maximum of eight points. At least six points were needed for a study to be labeled as high quality. Disagreement between reviewers was settled by discussion. • Double-blind - method not mentioned • Mazza et al. 만 ITT 적용
Data Analysis	Meta-Analysis	not mentioned
	Heterogeneity	not mentioned
	Subgroup Analysis	not mentioned
Results		• Herbal medicine as a monotherapy Three studies compared the Ginkgo biloba extract EGb761 against placebo, with daily doses ranging from 120 to 240mg. Except for Schneider et al, the other two confirmed the efficacy of EGb761. Schneider et al. suggested that the lack of decline of the placebo patients may have compromised the sensitivity of the trial to detect a treatment effect of EGb761. Mazza et al. compared EGb761 with donepezil in a placebo-controlled trial, and found no difference in efficacy. They justified the use of both substances in mild to moderate AD patients. • Adverse events and withdrawals They reported HM to be safe for AD patients. According to Schneider et al, though adverse events such as upper respiratory tract infection, dizziness, tinnitus, nausea, agitation, weight loss and headache were reported, when compared to placebo, EGb761 was safe and well tolerated [Schneider 연구]. No remarkable laboratory results were observed. There was one dropout in both the EGb761 group and placebo group in the study by Maurer et al.. Mazza et al. reported 4/5/6 dropouts in the EGb761/Donepezil/placebo group respectively, and one participant died during the study. The drop out rates in the study by Schneider et al, for EGb761 120mg/240mg/placebo were 34/30/39 respectively, with the highest rate in the placebo group. Dropout due to adverse events was low [Schneider 연구].

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

Study	Man et al, 2008
Author's Conclusions	Currently available RCTs suggested that HM can be more effective and safer than OM for treatment of AD. However, they have a number of weaknesses, mainly due to their methodological insufficiencies. Among the various HMs, the safety and tolerability of EGb761 was best established. With regard to the reports that did meet our selection criteria, the results indicated that HM, in some instances, can be superior to OM and useful in the treatment of AD. Further multi-center trial with large sample size, high methodological qualities and standardized HM in gradients are necessary for clinical recommendations on the use of HM in treating AD.

표 11. Chiappelli, 2006의 체계적 문헌 고찰 연구 특성

Study	Chiappelli et al, 2006
Publish	published
Country	Germany 3, USA 1
Types of Study	Double-blind, randomised placebo-controlled trials in human patients.
Patients	In brief, it stated that 'in a patient population over the age of 45 with moderate AD, are antioxidants more effective in increasing the quality-of-life than no treatment?' An initial screening was carried out based on the following inclusion criteria: (i) The study was a clinical trial published in the English language. (ii) Patients met the criteria for AD-associated dementia [DSM-IV] (iii) Patients were older than 45. (iv) Treatment fell in either one of the two categories: acetylcholinesterase inhibitors or NMDA antagonists. (v) Quality-of-life was assessed in one or more of the three given domains of AD—cognitive function, global performance and activities of daily living. Men and women were included, as well as patients of any race and/or ethnicity.
	Exclusion Criteria
Interventions	80 mg daily (1) daily, 240 mg (3) daily, 120 mg (1) daily
Comparisons	

Study		Chiappelli et al,2006
Outcome Measure		(i) Cognitive function, (ii) Global performance and (iii) Activities of daily living.
Search Methods	Period	
	Source	The search was restricted to articles relevant to the PICO question within the PubMed Database.
	Language	Only articles in English were considered, and authors were not contacted regarding original data. Review articles, abstracts, unpublished reports and publications in press were not considered.
	Strategies	The search used a combination of the search terms 'moderate Alzheimer's disease', 'Alzheimer's disease', 'acetylcholinesterase inhibitors', 'daily living', 'quality of life', 'NMDA antagonist', 'tacrine', 'donepezil', 'rivastigmine', 'galantamine', 'memantine' and 'treatment'. The search was limited to clinical trials, and to subjects between the ages of 45-64. The titles and abstracts of all published articles obtained from this search were examined in order to determine if it were applicable to the study's purpose/PICO question.
Number of study		4
Quality Assessment		• Critical Evaluation—Reports were evaluated for quality of methodology, design and data analysis by the Wong Scale-Revised, and the data analyzed statistically • This scale is based on reviewer responses of nine questions concerning there search quality of each individual paper; with a score of 1,2 or 3 (best) provided for each query, as well as a comprehensive total score ranging from 9 to 27. Papers falling under a total Wong score of 18 indicates that the quality of the methodology, design and data analysis fail to support there liability of the author's conclusions and were thus omitted from the evidence supporting a consensus statement. This 'acceptable sampling' approach aims to determine whether the papers examined are acceptable, based on the features posed by the Wong Scale-Revised.
Data Analysis	Meta-Analysis	• Meta-analyses were conducted (using data from the Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subset(ADAS-cog) and Syndrom-Kurz test, also known as the Short Cognitive Performance Test(SKT). • The Syndrom-Kurz test focuses on the patient's cognitive performance as well. This test has been shown to be validated to measure attention and memory functions. • The literature shows that the effect of antioxidant treatment for mild to moderate AD on cognitive function, as it was assessed by

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

Study		Chiappelli et al,2006
		the ADAS-cogscale and SKT, support the use of antioxidants. Moreover, from these results, there is promising evidence to speculate the potential benefits of Ginkgo biloba as a treatment option. More clinical trials need to be performed on both Ginkgo biloba and idebenone to determine their advantages and treatment effects.
	Heterogeneity	In order to test for homogeneity. To test this assumption, the Q or the I ² statistics often ensure that the population difference is the same across all the studies. Neither test was applied in the analyses described above, thus ignoring potential differences among the studies, such as population differences that may not be constant across the studies (i.e.,random-model).
	Subgroup Analysis	-
Results		From the view point of CAM , the best case study presented here in the context of complementary and alternative intervention in patients with AD attempts to present the overall reliability of the best available evidence related to treating AD with the use of antioxidants. This approach is more complementary when compared with the more traditional pharmacological therapies (acetylcholinesterase inhibitors and NMDA antagonists). It is important to note so that other substance having antioxidant activity do exist, and have been studied in relation to AD, but simply have not been included due to the criteria of this study. Furthermore, there is an extensive area of treatments categorized as CAM such as, massage, acupuncture, trans-cutaneous electric nerve stimulation, music therapy, counseling, psychotherapy and exercise that were not studied in this best-case study. The effect of antioxidant treatment compared with no treatment is beneficial; as based on the ability of this therapy approach to increase the quality-of-life in the three domains of cognition, global performance and daily living functioning. The meta-analyses conducted supports the use of antioxidants compared with no treatment in terms of data obtained from the SKT, as well as when examining data from the ADAS-cognitive scale It is important to note though that the studies included in the meta-analyses examined the effects of Ginkgo biloba in four reports, versus idebenone, which constituted data from one report. This difference potentially creates a selection bias in the analysis of the data. Moreover, a large number of the studies using antioxidants as a form

Study	Chiappelli et al,2006
	of complementary and alternative medicine assessed a sample of patients with a wide range of dementia, and thus were not included in this best-case study as determined by the inclusion/exclusion criteria. Taking the results from both approaches utilized, the CAM best-case study suggests that anti oxidant treatment for individuals with mild to moderate AD does have the potential to beneficially increase quality-of-life, although there are some reports that disagree. Evidence also revealed that the side effects observed were minor: mainly consisting of headaches, nausea, insomnia and anxiety. Furthermore, no detrimental consequences such as a decrease in the quality-of life occurred as a result of antioxidant administration. The use of antioxidant treatment appears to have a positive outcome, although it is clear that more clinical trials need to be carried out in order to fully support the use of antioxidants as a primary treatment for AD. Other concerns that must be addressed by clinical trials should also examine its potential reaction with other modes of interventions, including already established pharmaceuticals.
Author's Conclusions	Moreover, from these results, there is promising evidence to speculate the potential benefits of Ginkgo biloba as a treatment option. More clinical trials need to be performed on both Ginkgo biloba and idebenone to determine their advantages and treatment effects.

표 12. Santaguida, 2004의 체계적 문헌 고찰 연구 특성

Study	Santaguida(AHRQ)_2004
Publish	
Country	US,(AHRQ : Primary article (Germany 2, USA 1)
Types of Study	Parallel design randomized control trials (RCT) in the English language of any sample size.
Patients	Inclusion Criteria Studies were included that met the following criteria: - Populations included dementia patients who were 18 years or older in age. - Diagnosis of dementia using criteria of International Classification of Diseases(ICD) 9 or 10, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)III,III-RorIV, National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke(NINCDS), Neurological and Communication Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

Study		Santaguida(AHRQ)_2004
		Disorders Association(NINCDS-ADRDA), or Neurological and Communication Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences(NINCDS-AIREN). • Potential populations at high risk of dementia conversion in order to address the issue of delay in onset. These populations included: Mild Cognitive Impairment(MCI), Cognitive Impairment not Dementia(CIND), Cognitive Loss No Dementia(CLoND). • Interventions were restricted to pharmacological agents, including food supplements(as defined by the FDA) administered for at least 1day. • Parallel design randomized control trials(RCT) in the English language of any sample size. • Score of 3 or greater on the modified Jadad quality scale. All types of instruments were considered for this review within the outcome domains.
	Exclusion Criteria	• Populations of dementias caused by toxic agents(e.g.alcohol) and temporary dementia (e.g.side effect of anesthesia)were excluded. • Cross over trials and studies with a quality score<3 on the Jadad Scale were excluded.
Interventions		• Ginkgo biloba extract Egb 761(Tebonin) 1. 120mg 2 times a day(240mg)-24weeks(6months) 2. 40mg 3 times a day(120mg)-52weeks(12months) 3. 80mg 3 times a day(240mg)-12weeks(3months)
Comparisons		Placebo
Outcome Measure		1. General Cognitive Function Measure : ADAS-Cog 2. Specific Cognitive Function Measure : Syndrome Kurz test(SKT) 3. Global Assessment : CGI, GERI, BCRS 4. Behavior/Mood : Nurnberger-Alters-Beobachtungs-Skala (NAB) 5. Quality of Life/ADL : 없음 6. Caregiver/Burden : 없음 7. Other : 없음
Search Methods	Period	
	Source	Studies were identified by searching the Cochrane Central trial registry, MEDLINE, PreMedline, EMBASE, AMED, CINAHL, Ageline, and PsycINFO. Database searched : Search date-Period searched Cochrane Central : February 3,2003-1st Quarter 2003

Study		Santaguida(AHRQ)_2004
		MEDLINE & PreMedline : February 4, 2003 - 1998 to 2003 week 4 EMBASE : February 6, 2003-1998 to 2003 week 5 AMED : March 4, 2003-1985 to 2003 February CINAHL : March 5, 2003-1982 to February 2003 week3 Ageline : March 6, 2003-1978 to 2002 December PsycINFO : March 7, 2003-1967 to 2002 December
	Language	Only English language
	Strategies	Expert opinion was sought on the most efficient search strategies to minimize noise in the collection of citations. Some of the medical subject headings(MeSH) used to select RCTs yielded a large number of non-RCT literature due to misclassification of the study design terms. For example, in previous indexing, terms like 'longitudinal study' or 'comparative study' were applied to RCTs ; conversely, the MeSH terms 'random' or 'randomized' in the title or abstract were not consistently used. However, some recent methodological work has suggested that more specific search term approaches can be used, which increases the sensitivity and specificity of the search results. 40 The Cochrane Central Trial Registry contains correctly re-classified RCT/Controlled Clinical Trial(CCT) trials that were misclassified in MEDLINE and EMBASE from 1966 to 1998. All published RCTs to 1998 are contained within this database. Hence we commenced our search with the Cochrane Central Trial Registry database. For this reason, MEDLINE and EMBASE were searched from 1998 forward for relevant studies, and all the other databases from their inception. Specific drug names and manufacturer brands were considered as potential search terms. However, the local research team was in agreement that listing specific drug names would bias the yield to include only those pharmacological agents searched and would not capture newer drug therapies. Thus there commendation was to not restrict the search to known pharmacological agents but to include whatever agents were in the literature. In addition to the electronic databases, the bibliographies of retrieved papers were retrieved. Any citations recommended by the local research team, the TEP, or the peer reviewers were retrieved and screened.
	Number of study	3(563patients) 1. Kanowski 1996: Germany, 41 centers, 216명-외래환자, Mean age 70.1 2. LeBars 1997: USA,6 centers, 327명, 외래환자, Mean age 69 3. Maurer 1997 : Germany,1 Centers, 20명, 외래환자, Mean age 64.5

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

Study		Santaguida(AHRQ)_2004
Quality Assessment		Score of 3 or greater on the modified Jadad quality scale. <u>Validity assessment</u> The quality of the RCTs was assessed using a modified version of the Jadad scale (maximum score 8points), and a summary check list(developed for the review)was used to assess the quality of the reporting of adverse events. Two reviewers independently performed the quality assessment; any disagreements were resolved by consensus. Evaluating the methodological quality of studies and rating the strength of the evidence. Quality of the RCT: The methodological quality of the primary studies was assessed using the modified Jadad scale for RCTs. Quality of reporting adverse events: The potential for risk, or adverse events, was an important component to consider with respect to efficacy. The Jadad scale for quality does not take into account factors associated with adequate collection and reporting of adverse events as detailed by Ioannidis and Lau(2002). Therefore, a summary checklist was developed to determine the potential quality in the collection and reporting of adverse events. This score was used to evaluate the relative quality of the adverse events reported.
Data Analysis	Meta-Analysis	not mentioned
	Heterogeneity	not mentioned
	Subgroup Analysis	not mentioned
Results		- Three trials evaluated Ginkgo biloba, in a total of 563 subjects with mixed dementias of mild to moderate severity. All were recruited from the community. - The largest trial had the longest treatment duration but the lowest daily dosage and reported a statistically significant impact for general cognitive function but had mixed findings for global assessment. - A second large trial found positive changes for neuropsychological tests, global assessment, and behavior/mood outcomes with double the dosage of the previously described trial and half the treatment interval. In this RCT, clinical efficacy was assessed by using a sponder analysis, with therapy response being defined as response in at least two of the three variables: CGI-global function, Syndrome Kurz test(SKT)-special cognitive function, and Nurnberger-Alters-Beobachtungs-Skala(NAB)-ADL. - A single trial evaluated behavior / mood and the result was not

Study	Santaguida(AHRQ)_2004
	statistically significant. No trial evaluated caregiver burden or quality of life / ADL. • All three trials scored 3 or greater on the quality scale for rating adverse events. • Two studies had no withdrawals due to adverse events, and one trial had a withdrawal rate of 6 percent for both placebo and treatment groups. Two studies reported no adverse events. One study reported a statistically significant difference between the treatment and the placebo group for skin disorders. The same study reported gastrointestinal and headache adverse effects, but did not test for statistical differences between the placebo and the treatment group.
Author's Conclusions	Pharmacotherapy for dementia can improve symptoms and outcomes. Adverse events should be more systematically reported. Few studies evaluated delay in either disease onset or progression, but there was some evidence suggesting delay in progression. Few studies compared drugs with other drugs. Due to poor evaluation, data was limited to consider efficacy of pharmacotherapy in different subgroups of patients. Some agents have been shown to be effective in VaD patients.

표 13. Birks, 2008의 체계적 문헌 고찰 연구 특성

Study	Birks(Cochrane), 2008
Publish	published only
Country	UK (primary article : Germany 19, France 5, UK 3, Netherlands 2, USA 2, Ukraine 1)
Types of Study	All relevant, unconfounded, randomized, double-blind placebo-controlled studies.
Patients	Inclusion Criteria
	Types of studies : All relevant, unconfounded, randomized, double-blind placebo controlled studies Types of participants : Included studies involve patients with dementia of any severity or cognitive impairment. Types of interventions : The mode of administration of Ginkgo biloba may be oral or intravenous (infusion or injection). All doses and dosing schedules have been considered. Types of Outcomes : cognitive function, functional performance (activities of daily living), behavioural disturbance, global

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

Study		Birks(Cochrane), 2008
		impression, quality of life, dependency, acceptability of treatment, safety.
	Exclusion Criteria	not mentioned
Interventions		The mode of administration of Ginkgo biloba may be oral or intravenous (infusion or injection). All doses and dosing schedules have been considered.
Comparisons		placebo
Outcome Measure		ADAS-Cog, ADAS-Noncog, BDI, CGIC, ADCS-CGIC, CGBS, EQ-VAS, EMCT, GBS, GDS(Geriatric Depression Scale), GERRI, GDS(Global Deterioration Scale), ModHach, HAMD, MMSE, NPI-12, NPI-D, NAI-NAA, NAI, NAB, NAI-WL, NAI-ZN-G, NAI-ZVT-G, PDS, QOL-AD, Rey, SCAG, SKT, WDT, WL, ZN-G, ZVT-G, ZBI, WMS 1. Cognitive function : ADS-Cog, Expanded Mental Control Test (EMCT), MMSE, ZVT-G, WMS 2. Functional performance (activities of daily living) : ADLs, NAI, NAI-NAA, CRS(Crichton Geriatric Scale), PDS(Progressive Deterioration Scale), GERRI(Geriatric Evaluation by Relative's Rating Instrument), NAI-NAB, GBS-ADL subscore 3. Behavioural disturbance (Mood and emotional function) : ADAS-Noncog, HAMD(Hamilton Depression Scale), BDI, NPI-12, NPI-D, NAB, 4. Global impression : CGIC, ADCS-CGIC, GBS, GDS(Global Deterioration Scale), GERRI, SCAG, 5. Quality of life : QOL-AD 6. Adverse event : dizziness, tinnitus, headache, angina pectoris, increased blood pressure.
Search Methods	Period	on 20 September 2007
	Source	The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL and LILACS, and many ongoing trial databases and other grey literature sources.
	Language	not mentioned
	Strategies	The Cochrane Library:(2006,Issue1); • MEDLINE (1966 to 2006/07, week5); • EMBASE (1980 to 2006/07); • PsycINFO (1887 to 2006/08,week1); • CINAHL (1982 to 2006/06); • SIGLE (Grey Literature in Europe)(1980to2005/03);

Study		Birks(Cochrane), 2008
		- ILACS: Latin American and Caribbean Health Science Literature(http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IisScript=iah/iah.xis&base=LILACS&lang=i&fo(last searched 29 August 2006)). *The CDCIG Specialized Register contains records from all major health care databases as well as from many trials databases and grey literature sources.
Number of study		36 (4,423 patients)
Quality Assessment		- Selection of studies : Abstracts of the references retrieved by the search were read by two reviewers in order to discard those that are clearly not eligible for inclusion. The two reviewers studied the full text of the remaining references and they independently selected studies for inclusion. Any disparity in the final lists was resolved by discussion in order to arrive at the final list of included studies. - Quality assessment : The selection criteria ensured that the blinding and randomization of the included studies are adequate. Two reviewers assessed the quality of other aspects including design, assessment of outcomes and completion rate.
Data Analysis	Meta-Analysis	- For the meta-analyses results for doses below 200mg/day and above were analysed separately, before combining all doses. The meta-analyses attempted to pool all studies regardless of the diagnoses of the patients. The length of treatment was considered important and for the meta-analyses the data were divided into those relating to treatment of less than 12 weeks, of 12 weeks, 24 weeks and 52weeks. - Comparison 1 : Ginkgo biloba vs placebo = Dropouts, Global(CGIC), Global(SCAG), Cognition(12주-ADAS-Cog, SKT, EMCT, &22-26주) ADL, Mood and Emotional Function (ADAS-Noncog, NPI-12), Scale(Hamilton Depression Scale, QOL, NPI-D, ZARIT Burden), Adverse event (Serious, URI, Dizziness, tinnitus, Weight Loss, Nausea/vomiting, agitation, headache, angina pectoris, back pain, diarrhoea, cough, hypertensive crisis, increased blood pressure)
	Heterogeneity	- The meta-analysis of cognition included data from 4 trials of less than 12 weeks, using 4 different tests - There is significant heterogeneity between the trials($I^2=92.1\%$). There is no significant difference between Ginkgo biloba and placebo. - The removal of Hofferberth 1989 from the meta-analysis reduces the measure of heterogeneity($I^2=0\%$). Hofferberth 1989 has a

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

Study		Birks(Cochrane), 2008
		significant treatment effect but the other three trials do not. • The meta-analysis of data at 12 weeks included 5 trials. There is significant heterogeneity between the trials ($I^2=76.6\%$). There is a significant difference between Ginkgo biloba and placebo in favour of Ginkgo biloba (SMD -0.65, 95% CI -1.22 to -0.09, $P=0.02$). • The treatment effect is very variable. The removal of the trial with the largest treatment effect (Vorberg 1989) reduces the measure of heterogeneity ($I^2=46.5\%$)
	Subgroup Analysis	• Comparison 2 (Subgroup analysis) : Ginkgo biloba vs placebo (Alzheimer's disease subgroup) (925 patients) Dropouts, Global (CGIC), Cognition-ADAS-Cog, Cognition-SKT, Activities of Daily Living, Number of patients experiencing an adverse event
Results		• Of the four most recent trials to report results three found no difference between Ginkgo biloba and placebo, and one reported very large treatment effects in favour of Ginkgo biloba. There are no significant differences between Ginkgo biloba and placebo in the proportion of participants experiencing adverse events. • 36 trials were included but most were small and of duration less than three months. Nine trials were of six months duration (2016 patients). These longer trials were the more recent trials and generally were of adequate size, and conducted to a reasonable standard. Most trials tested the same standardised preparation of Ginkgo biloba, EGb 761, at different doses, which are classified as high or low. The results from the more recent trials showed inconsistent results for cognition, activities of daily living, mood, depression and carer burden. Of the four most recent trials to report results three found no difference between Ginkgo biloba and placebo, and one reported very large treatment effects in favour of Ginkgo biloba. There are no significant differences between Ginkgo biloba and placebo in the proportion of participants experiencing adverse events. • PLAIN LANGUAGE SUMMARY : There is no convincing evidence that Ginkgo biloba is efficacious for dementia and cognitive impairment. Ginkgo biloba appears to be safe in use with no excess adverse effects compared with placebo. Many of the early trials used unsatisfactory methods, were small, and publication bias cannot be excluded. Overall, evidence that Ginkgo has predictable and clinically significant benefit for people with dementia or cognitive impairment is inconsistent and unreliable. Of the four

Study	Birks(Cochrane), 2008
	most recent trials to report results, three found no difference between Ginkgo biloba and placebo, and one reported very large treatment effects in favour of Ginkgo biloba.
Author's Conclusions	• Implications for practice : Ginkgo biloba appears to be safe in use with no excess adverse effects compared with placebo. The evidence that Ginkgo biloba has predictable and clinically significant benefit for people with dementia or cognitive impairment is inconsistent and unreliable. • Implications for research : Further conventionally designed clinical trials of Ginkgo biloba in the treatment of acquired cognitive impairment would be unlikely to prove useful. Further studies restricted to people with neuropsychiatric features of dementia are needed.

표 14. Wolfson, 2000의 체계적 문헌 고찰 연구 특성

Study	Wolfson(CCHOTA),2000
Publish	
Country	CANADA
Types of Study	Clinical trials. The authors do not state any further criteria for study design a priori, however only data from randomised controlled trials (RCTs) were presented
Patients	Inclusion Criteria Individuals with Alzheimer's disease(AD). Only studies that used NINCDS/ADRDA diagnostic criteria were included in the review. Study selection : how were decisions on the relevance of primary studies made? The authors do not state how the papers were selected for the review, or how many of the reviewers performed the selection. However, one of the inclusion criteria stated that studies should have a quality score of at least 5 points and three reviewers assessed study quality independently.
	Exclusion Criteria -
Interventions	Ginkgo biloba extract(Tebonin) 40mg 3 times a day (120mg) Ginkgo biloba extract(Tebonin) 120mg 2 times a day (240mg) Ginkgo biloba extract(Tebonin) 80mg 3 times a day (240mg)
Comparisons	Placebo
Outcome Measure	The authors do not state any a priori criteria for outcome

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

Study		Wolfson(CCHOTA),2000
		measures. Outcome measures reported in the review included measures of cognitive performance and patient quality of life as assessed by rating scales (e.g. Alzheimer's Disease Assessment Scale(ADAS-cog), Clinical Global Impression of Change (CGIC) scale, Mini Mental State Examination(MMSE), Activities of Daily Living Checklist(ADLC), Neuropsychiatric Inventory(NPI), Clinical Global Improvement Scale(CGIS)). Adverse events and dropouts were also assessed.
Search Methods	Period	
	Source	PERSUE-McGill University (a search engine providing access to several databases including Applied Science and Technology CINAHL, Core Biomedical Collection, Core Biomedical Collection III, HealthSTAR, MEDLINE and PsycINFO) and the Cochrane Library were searched for trials published after 1986 (search terms reported). In addition, review articles were handsearched and multi-media (newspapers, press clippings and popular magazines) were searched for additional references. Unpublished material and studies reported only as abstracts were excluded from the review.
	Language	No language restrictions were reported.
	Strategies	?
Number of study		Ginkgo Biloba (n=3 studies, 493 participants) cf; cochrane = 563patients 1. USA, 6 centers, 327명, 외래환자, Mean age 69 2. Germann,1center, 20명, 외래환자, Mean age 64.5 3. Germany,41centers, 216명, 외래환자, Mean age 70.17
Quality Assessment		- Study selection : how were decisions on the relevance of primary studies made? The authors do not state how the papers were selected for the review, or how many of the reviewers performed the selection. However, one of the inclusion criteria stated that studies should have a quality score of at least 5points and three reviewers assessed study quality independently. Validity assessment - Criteria according to Jadad were used. For each of the six Jadad criteria used, one point was awarded for an affirmative response and zero points for a negative response. The maximum possible total score was therefore 6 points. Three reviewers independently assessed blinded copies (i.e. with authors names, journal and study

Study		Wolfson(CCHOTA),2000
		location details removed) of the studies. Discrepancies were resolved in a consensus meeting. Studies with a quality score of less than 5points were excluded from the review.
Data Analysis	Meta-Analysis	Methods of synthesis: How were the studies combined?-A narrative synthesis was used. How were differences between studies investigated? Some differences between the studies were discussed in the text of the review. Studies were subgrouped according to the treatment type.
	Heterogeneity	None
	Subgroup Analysis	None
Results		Jadad score = 7 points. The trials differed in duration, treatment regimens, outcome measures and sample size. In addition, only one of the trials was restricted to participants with AD and presented data on adverse effects and drop outs. Overall, there was little or no impact of treatment on global impairment.
Author's Conclusions		The efficacy of ginkgo biloba as a treatment for AD appears to be less than that of any of the above AChE inhibitors.

표 15. Ernst, 1999의 체계적 문헌 고찰 연구 특성

Study		Ernst et al, 1999
Publish		The manufacturers of Ginkgo biloba preparations were asked to contribute published and unpublished material.
Country		Primary Article : Germany 7, USA 1, Italy 1
Types of Study		Double-blind, randomised placebo-controlled trials in human patients.
Patients	Inclusion Criteria	Patients with dementia (Alzheimer type, multi-infarct dementia or mixed types).
	Exclusion Criteria	Patients with 'cerebral insufficiency' were excluded.
Interventions		Oral standardised Ginkgo biloba extract(Egb761 or LI1370)at a dose of 120 to 140mg or placebo daily. One study gave 4 times weekly infusions of Ginkgo biloba extract.
Comparisons		
Outcome Measure		The following scales were used to assess change in dementia: Alzheimer's disease assessment scale; geriatric evaluation; clinical

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

Study		Ernst et al, 1999
		global impressions; Syndrom Kurz Test; Nurenberg Geriatric Observation Scale; Self-rating scale; Crichton's Geriatric scale; Sandoz Geriatric scale; Symptom score; Grunberger Verbal Memory Test; Figure connection test; symptom evaluation score; Short Test for General Intelligence.
Search Methods	Period	-
	Source	MEDLINE, EMBASE, BIOSIS Previews, and the Cochrane Library were searched from inception to March 1998. The search terms used were 'ginkgo', 'gingko', 'Ginkgo biloba','dementia' and 'Alzheimer'. Additional references were found by examining the bibliographies of the identified studies, and by scanning the authors files and books related to the topic.
	Language	Studies reported in any language were considered.
	Strategies	Study selection: how were decisions on the relevance of primary studies made? The authors do not state how the papers were selected for the review, or how many of the authors performed the selection.
Number of study		9 (1,497patients)
Quality Assessment		Validity assessment: The validity scoring system of Jadad et al.(see Other Publications of Related Interest)was used to assess methodological quality. This assessed the randomisation, blinding and description of withdrawals. Two reviewers independently assessed validity using a stand-alone scoring system. The authors met to agree consensus on the assessed data.
Data Analysis	Meta-Analysis	The available data were too heterogeneous for statistical pooling and so a qualitative analysis was conducted.
	Heterogenity	The available data were too heterogeneous for statistical pooling and so a qualitative analysis was conducted.
	Subgroup Analysis	Intervention Period : less than 6 month or 6 months and longer:
Results		• Nine studies were included in the review. These studies related to a total of 1,497patients. • In 2 of the studies, the patients took the intervention for longer than 6months (1year and 24weeks), in the remaining 7 studies, the patients took the intervention for less than 6months(4 to 12weeks). • Four of the 9 studies scored the maximum of 5 points on the Jadad score and the remaining 5 scored at least 3 points. Intervention of 6 months and longer:

Study	Ernst et al, 1999
	• Two trials were conducted for longer than 6months. Both studies showed statistically significant improvements in dementia symptoms in the Ginkgo biloba group compared to placebo, using both a per protocol and intention to treat analysis. For one of these studies at the end of the treatment 28% of the ginkgo group and 10% of the placebo group had responded to treatment, the authors do not report figures for the other trial. Both trials found a greater response in Alzheimer patients than in multi-infarct dementia patients. • There did not appear to be an association with adverse effects and Ginkgo biloba in either of the studies. In one of the studies 16% and 12% of patients attributed adverse effects to Ginkgo biloba or placebo respectively. In the other study a causal relationship between Ginkgo biloba and serious adverse effects was ruled out by the authors with the exception of a patient who suffered a suspected acute stroke. Intervention of less than 6months: • 7 studies with a duration of less than 6 months assessed the effect of Ginkgo biloba on dementia. All 7 studies suggested a greater benefit of Ginkgo biloba compared to placebo and this difference was statistically significant in 6 of the 7 studies. Two of the studies reported on adverse effects and neither of these studies found a greater incidence of adverse effects in the Ginkgo biloba group.
Author's Conclusions	• The majority of randomised controlled trials available to date support the notion that Ginkgo biloba is efficacious in delaying the clinical deterioration of patients with dementia or in bringing about symptomatic improvement. • Unfortunately none of the current studies is flawless and ultimately convincing. • The tolerability profile of Ginkgo biloba is reassuring.

다) 기존의 체계적 문헌고찰에서 포함된 일차 연구들의 분포

2008년의 Cochrane review(Birks, 2009)만이 충분한 수의 일차 연구를 포함하였을 뿐, 이전의 체계적 문헌고찰에 포함된 일차연구의 숫자는 적었다. 이는 그림 9에서 보듯이 일차 연구의 50%이상이 독일에서 이루어졌고, 프랑스 등의 논문이 있어 기존 체계적 문헌고찰에서 포함되지 못했을 가능성이 있다고 할 수 있다. 2008년 Birks의 연구를 제외하고는 제한적인 결과를 반영한다고 볼 수 있겠다.

표 16. 선택된 체계적 문헌고찰에 포함된 일차 연구 분포

	Primary article	Birks et al. 2008	Man et al. 2008	Chiappelli et al. 2006	Santaguida et al. 2004	Wolfson et al. 2000	Ernst et al. 1999
1	Arrigo 1985	√					
2	Arrigo 1986	√					
3	Augustin 1976	√					
4	Brautigam 1998	√					
5	Brüchert 1991	√					
6	Chartres 1987	√					
7	DIGGER 2008	√					
8	Eckmann 1982	√					
9	Eckmann 1990	√					
10	Graessel 1992	√					
11	Haase 1996	√					√
12	Halama 1988	√					
13	Halama 1991	√					√
14	Hartmann 1991	√					√
15	Hofferberth 1989	√					√
16	Hofferberth 1991	√					
17	Hofferberth 1994	√	√	√			
18	Israel 1987	√					
19	Kade 1993	√					
20	Kanowski 1996	√		√	√	√	√
21	Le Bars 1997	√		√	√	√	√
22	Mancini 1993	√					√
23	Maurer 1997	√	√	√	√	√	√
24	Mazza 2006	√	√				
25	Napryeyenko 2005	√					
26	Oswald 1997	√					
27	Pidoux 1983	√					
28	Rai 1991	√					
29	Schmidt 1991	√					
30	Schneider 2005	√	√				
31	Taillandier 1986	√					
32	VanDongen 2000	√					
33	Vesper 1994	√					
34	Vorberg 1989	√					
35	Weitbrecht 1985	√					√
36	Wesnes 1987	√					
합계		36	4	4	3	3	9

(1) Ginkgo biloba 일차 연구 국가별 분포

체계적 문헌고찰에 포함된 일차 연구가 진행된 국가를 살펴보면, 독일연구가 가장 많았으며, 프랑스, 이탈리아, 영국 등이 뒤를 이었다.

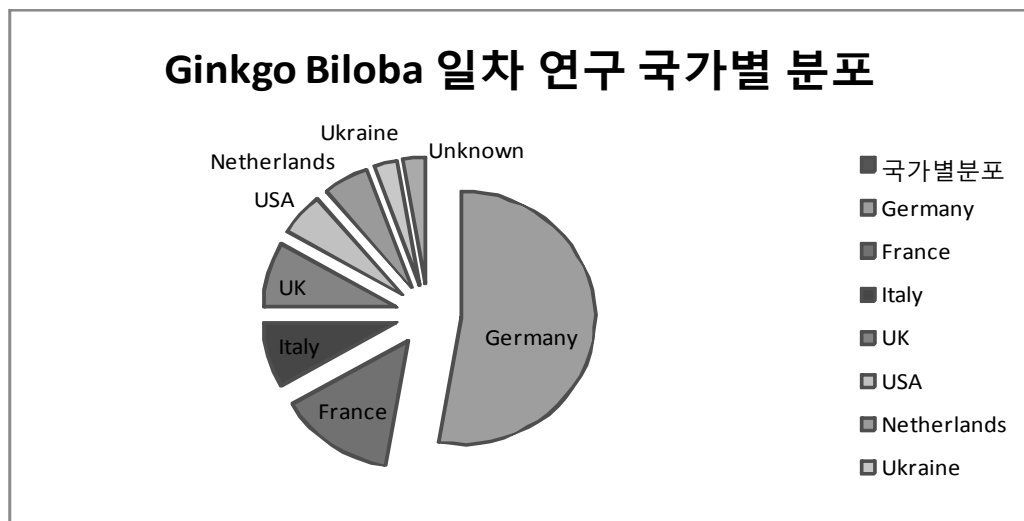


그림 9. Ginkgo biloba 일차 연구 국가별 분포

(2) Ginkgo biloba 일차 연구 출판 연도별 분포

Ginkgo biloba 체계적 문헌 고찰에 포함된 일차 연구의 출판 연도를 분석해보았을 때 1990년대에 연구가 가장 활발히 출판되어 18편으로 가장 많았다. 1980년대부터 증가하여 1990년대에 많은 논문이 출판되다가, 2000년대에는 감소하는 추이를 보였다.

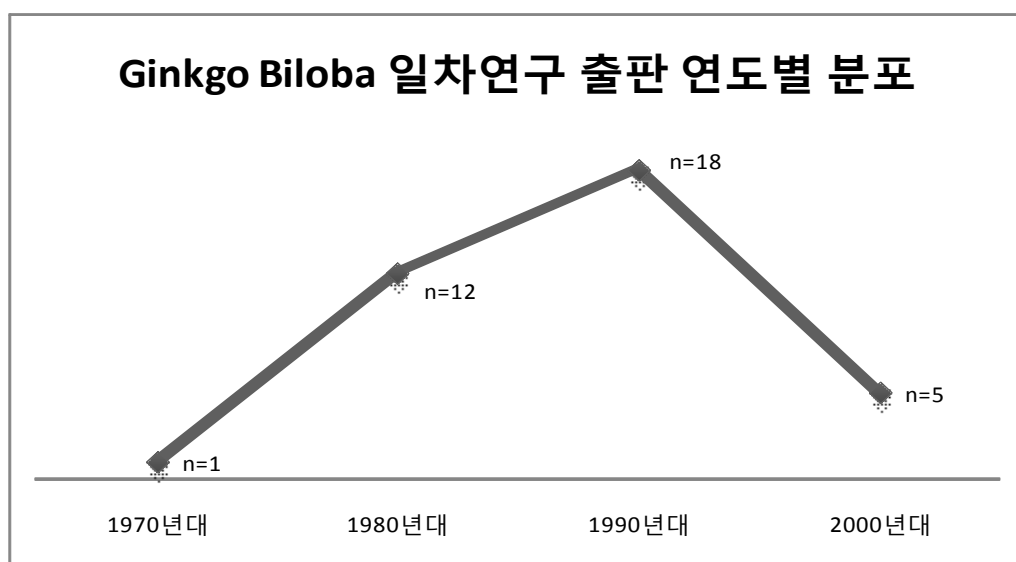


그림 10. Ginkgo Biloba 일차 연구 출판연도별 분포

라) 체계적 문헌고찰 질평가결과 (AMSTAR)

AMSTAR 평가 결과 모든 항목에서 yes를 받은 연구는 Santaguida, 2004(AHRQ)였으며, 한 항목에서 no를 받은 연구는 Birks, 2008(Cochrane)이었으며, 두 항목 이상에서 no나 NA를 받은 연구는 Man, 2008과 Ernst, 1999 등으로 다음 기준을 적용하였을 때, 전반적으로 우 high한 경향을 보였다(ERIC institute, 2009).

- High: 대부분(적어도 8개 이상)이 Yes인 연구
- Moderate: Yes, No, Can't answer가 혼합되어 있는 연구(Yes가 4-7개인 경우)
- Low: 대부분(적어도 8개 이상)이 No인 연구

표 17. AMSTAR 결과

Study	AMSTAR										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Birks et al. 2008	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Man et al. 2008	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	NA	No	Yes
Santaguida et al 2004	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Wolfson et al. 2000	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Ernst et al. 1999	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Can't answer	NA	Yes	Yes
Chiappelli et al. 2006	Yes	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

마) 포함된 체계적 문헌고찰 문헌의 결과 및 결론

선택된 체계적 문헌고찰 중 가장 오래된 연구인 Ernst, 1999에서 총 9개의 일차 연구를 포함하고 있음에 비해, Birks, 2008을 제외하고는 이후에 이루어진 연구에서 포함하고 있는 연구가 더 적었다. 그러한 이유때문인지 각 연구마다 다른 결론을 내리고 있음을 알 수 있다.

Ernst, 1999, Chiappelli, 2006에서는 ginkgo biloba의 효과에 대해 긍정적으로

결론내리고 있으나, Wolfson, 2000과 Birks, 2008 등에서는 Ginkgo Biloba의 치매 및 인지장애에 대한 효과에 회의적이다. 특히 가장 많은 연구를 포함하였고, 질평가에서 좋은 결과를 보이면서 최근에 이루어진 연구인 Birks, 2008에서는 치매에 대한 효과 근거가 뚜렷하지 않다고 결론내리고 있다.

3.2.2 치매의 비약물치료에 대한 진료지침 내용 분석

가) Non-pharmacological treatment

(1) England (NICE-SCIE Guideline)

① 인지 증상치료와 기능 유지를 위한 비 약물적 치료 :

- 모든 종류의 경도, 중등도 치매 환자는 인지 강화 프로그램에 참여할 기회가 제공되어야 한다. 이 프로그램은 적절한 교육과정을 거친 거강관리 및 사회서비스 인력들에 의해 수행되어야 하며, 현재 처방받는 약물의 종류와 관계없이 제공되어야 한다.

② 비인지 증상과 행동장애에 대한 비 약물적 치료

- 비인지증상이나 행동장애를 겪는 치매 환자에게는 행동을 악화, 또는 호전시킬 수 있는 여러 요소들에 대해 조기 평가가 이루어져야 한다.
- 불안증상을 동반하거나 중증의 치매환자의 경우 환자의 선호도, 기술, 능력에 따른 맞춤형치료를 고려해야 한다. 환자들마다 잘 반응하는 치료가 다를 수 있기 때문에 매 치료방법마다 결과를 모니터하여 적절한 계획을 수립하여야 한다.

다음과 같은 치료법을 고려할 수 있다 :

아로마치료 (aromatherapy)

다감각 자극법 (multi-sensory stimulation)

치료목적의 음악 그리고/또는 춤

동물 보조 치료

마사지

③ 우울증 그리고/또는 불안을 가진 치매 환자의 약물적 치료

- 치매 환자를 위한 치료에는 우울증 그리고/또는 불안을 감시 및 평가를 포함해야 한다.
- 우울증 그리고/또는 불안증을 가진 치매 환자를 위해 활발한 보조자와 함께할 수도

있는 인지 행동 치료가 치료의 일부로 고려될 수도 있다.

- 회상 치료, 다감각 자극법(multi-sensory stimulation), 동물 보조 치료와 운동같은 맞춤 중재는 우울증 그리고/또는 불안증을 가진 치매 환자에게 쓸 수 있어야 한다.

(2) SIGN 2006

① 행동 치료(Behavior management)

- 행동치료는 치매환자의 우울증상을 감소시킬 수 있다. (B)
- 다수준 행동 치료(Multilevel behavioral management)는 개별치료보다 치매 환자의 행동증상을 호전시키고 삶의 질을 증진하는데 더 효과적일 수 있다. (GP)

② 보호자 중재 프로그램

- 보호자는 치매 환자에게 효과적인 중재에 대한 포괄적인 훈련을 받아야 한다. (B)

③ 인지 자극치료

- 치매환자는 인지 자극치료를 이용할 수 있어야 한다. (B)

④ 환경 디자인

- 치매 환자를 위한 환경을 디자인할 때 고려되어야 할 평가사항은
 - 작은 거주단위로 편재
 - 비인지 장애 거주자와 치매 환자의 분리
 - 가정 간호를 보완하는 휴식 서비스 제공
 - 필요한 경우 개인별보다 단위별로 거주자 재배치
 - 시설 전반에 걸쳐, 특히 식사공간의 경우 비 시설적 디자인도 고려
 - 적당한 레벨의 자극
 - 높은 수준의 조명 통합
 - 의도치 않은 외출을 줄이기 위한 비상탈출구와 문 손잡이에 뚜껑을 덮어놓을 것
 - 야외 공간도 치료환경으로 디자인
 - 실금을 줄이기 위해 눈에 잘 띄는 화장실 만들기
 - 목욕 중에 스트레스를 증가시킬 수 있는 요소 제거 (GP)

⑤ 다감각 자극법(Multisensory stimulation)과 결합 치료

a. 아로마요법

- 치매 환자 향정신 약물 사용에도 불구하고 행동 장애를 보이는 환자는, 아로마요법이 행동에 영향을 줄 수도 있으나 향정신 약물의 직접적인 대체 목적으로 권고되지 않으며 특정 행동 문제의 감소용으로도 권고되지 않는다. (GP)
- 치매와 연관된 증상을 감소시키려는 목적의 아로마 치료는 금기이다. 인증된 아로마 치료사와 상의해야만 한다. (GP)
- b. 광선 요법(Light therapy)
 - 밝은 광선 요법은 인지 장애 치료, 수면 장애나 불안 증상 치료로는 권고되지 않는다. (GP)
- c. 음악 치료 (Music therapy)
- d. 다감각 자극법(Multisensory stimulation)
 - 견딜 수 있는 중등도의 치매에게는 다감각 자극법이 임상적으로 유용한 중재일 수도 있다. (GP)
 - 다감각 자극법은 중등도에서 심한 치매의 신경정신적인 증상의 안정을 위해서는 권고되지 않는다. (GP)

⑥ 신체적 활동

- 치매환자의 활동력을 유지하기 위해서는 운동과 대화의 병합요법이 도움이 될 수 있다.

⑦ 현실 지남력 치료(Reality orientation therapy)

- 현실 지남력치료는 시간, 장소, 사람에 대한 지남력을 잃은 사람의 개별 상태에 따라 숙련된 전문가에 의해 시행되어야만 한다. (D)

⑧ 레크레이션 활동

- 레크레이션 활동은 치매 환자에게 삶의 질과 행복 강화를 위해 도입되어야만 한다. (B)
- 개인별 맞춤형 활동은 잔존 능력을 극대화하고 이전의 취미를 기반으로 포괄적인 활동보다 좀 더 이점이 될 수도 있다. (GP)

⑨ 가상의 존재 (Simulated presence)

⑩ Validation 치료

(3) 싱가포르(Singapore)

- ① 치매의 행동 및 정신적인 증상의 관리
- ② 약물학적 방법 고려 이전에 비약물적 방법이 행동 및 정신적 증상을 관리할 수 있다.
(GPP)

(4) 말레이시아(Malaysia)

- ① 치료가 시작되기 전에 비약물 중재는 항상 약물과 함께 고려되어야만 한다. (C)
- ② 치매의 비약물 관리 전략은 행동, 자극, 감정 치료 접근을 포괄하고 있다.
- ③ 간병 계획은 개별적으로 만들어져야 한다.

(5) 프랑스 (HAS)

비약물 치료의 다양한 형태가 고려될 수 있다. 환자가 독립적으로 거주하거나 요양기관에 있는지 상관없이 환자 치료의 한 부분이다. 그러나 연구를 수행하는 방법론적인 어려움 때문에 그 효과에 대해서는 근거가 없다. 이러한 치료는 훈련된 스태프에 의해 시행되어야 하고 재활 프로그램이나 치료의 한 부분을 형성한다.

- ① 삶의 질과 연관된 중재
- ② 언어 능력 치료
- ③ 인지 중재
- ④ 운동 능력과 연관된 중재
- ⑤ 행동과 관련된 중재

음악 치료, 아로마치료, 다감각 자극법, 지남력 재활, 회상치료, 동물 보조 치료, 마사지 치료, 가상치료 (환자 가족의 비디오) 및 광선요법은 행동의 어떠한 측면을 호전시킬 수 있다.

나) 보호자 중재 (Caregiver intervention)**(1) EFNS**

- ① 보호자 상담 및 지지
 - 치매 진단은 지역사회 공중 보건 의료 지원 프로그램 요구로 위임된다. (Good Practice Point).
 - 전문의들은 질병의 경과에서 정기적으로 보호자의 고통과 필요를 평가해야 한다. (Level C)
 - 보호자는 지지와 상담을 제공받아야 한다. (Level B)

- 이는 환자 체계화에 대한 정보를 포함한다. This includes information about patient organizations (Good Practice Point)

(2) 영국 (NICE-SCIE Guideline)

① 보호자 요구의 평가

- 건강 및 사회 관리자는 법령(Carers and Disabled Children Act 2000 and the Carers Act 2004,23)에 의한 필요에 대한 평가를 받을 보호자의 권리를 보장해야 한다.

② 중재법

- 보호자 평가 수행은 보호자의 심리사회적 충격과 정신적인 고통을 확인해야만 한다. 이는 치매환자가 거주 간병을 받은 이후 어떤 기간에라도 지속적인 과정으로 지속해야 한다.
- 치매 환자의 보호자를 위한 요양 계획은 맞춤형 중재의 범주를 포함해야 한다.
- 치매 환자 보호자를 위한 정신교육, 지지, 다른 모임을 포함한 고려가 이루어져야 한다.
- 건강 및 사회 관리 전문가는 교통이나 짧은 휴식 서비스같은 지지를 보호자가 중재에 참가할 수 있도록 할 수 있게 제공해야 한다.
- 심리적 고통과 부정적인 심리적 충격을 경험한 치매 환자 보호자는 전문가에 의한 인지 행동 치료를 포함한 정신 치료를 받아야 한다.

③ 실질적인 지원과 서비스

- 건강 사회 관리자는 치매 환자의 보호자가 종합적 범위의 유예/짧은 휴식 서비스에 접근할 수 있도록 해야 한다.
- 짧은 휴식의 어떠한 종류라도 치매 환자 개인별로 의미있고 치료적인 활동으로 특성화되어야 하며 필요를 충족하는 환경이 제공되어야 한다. 그 사람 고유의 집에서의 제공이 가능하다면 고려되어야 한다.

(3) 싱가포르

① 가족 보호자 - 근거 및 치매 관리에서의 역할

- 다면적인 접근을 통한 보호자 중재는 치매 환자의 전체 관리에서 고려되어야 한다. Grade A, Level 1+
- 가족 보호자에 대한 요양 부담을 줄여주기 위해 적절, 일시적인 관리가 제공될 수 있다. GPP

② 커뮤니티 자원

- 치매 환자 요양 수요 그/그녀의 보호자, 치매 환자의 욕구에 상응하는 커뮤니티 자원 위탁은 항상 고려되어야 한다. GPP

다) EuroCoDe의 정신 사회적 중재에 대한 권고

Set of 17 key recommendations

A. 일반사항 (General)

- ① 치매의 치료는 항상 개인의 독특한 자질을 강조하고 환자의 개인적이고 사회적인 욕구를 인식하는 모든 단계를 포함한다. 다른 종류의 지지, 개인에게 잘 맞는 지지, 상황을 결합하는 것이 한 종류의 지지나 일반화된 관리 패키지를 제안하는 것보다 선호된다.
- ② 의료 전문가들은 치매를 가진 많은 사람들이 진단에 대해 이해할 수 있게 하고, 정보를 주고, 의사결정에 참여하게 해야 한다.

B. 우울 그리고/또는 불안이 병발한 환자를 위한 정신사회적인 중재

- ③ 우울이 병발한 환자를 포함한 치매 환자 관리 계획은 삶, 사회와 가족의 환경, 선호도(식이, 성욕, 종교 등)에 기초하여 세워져야 한다. 활동은 환자의 제한점을 고려하여 달성할 수 있도록 조정되어야 한다.
- ④ 치매환자에서 우울 그리고/또는 불안 측정 및 모니터링
- ⑤ 동요, 우울, 불안 병발을 감소시키기 위해 비약물 중재가 고려되어야 하고, 개인의 선호, 기술, 능력에 맞춰져야 한다. 필요시 반응과 관리 계획을 모니터한다.

C. 행동장애

- ⑥ 행동 장애 진행중인 환자나 비인지 증상의 진행으로 뚜렷하게 고통받는 환자는 그러한 행동을 호전시키거나 악화시키거나 발생시킬 수 있는 인자 확립 평가 기회를 제공받아야 한다. 이 평가에는 전문가에 의한 환자의 신체적 건강상태와 행동 및 기능 평가가 포함되며 보호자에 대한 평가도 수행되어야 한다. 평가의 결과를 토대로 개인별 맞춤형 서비스가 제공되어야 하고 이 또한 주기적으로 재검토해야 한다. 재검토를 얼마나 자주 할 것인가는 보호자와 서비스 제공자가 공동으로 결정하며 그 결과는 문서화 하도록 한다.

- ⑦ 행동장애를 동반한 치매환자가, 망상, 공포발작, 환각, 공격적 행동 등 정신과적 위기상황을 겪을 때 이를 포용하고 존중해야 한다. 행동이상을 유발하고 환자를 혼란스럽게 하는 심리상태가 무엇인지 규명해야 한다. 환자 본인에게 망상상태임을 고지하지 말아야 한다. 공격적인 행동을 치료하기 위해서 점진적 점감 전략 De-escalation strategies 사용을 고려한다. 결박 등 신체적 구속은 최후의 수단으로서만 사용한다.

D. 통증 완화

- ⑧ 원인을 알 수 없는 행동변화나 고통의 징후가 나타날 경우, 도움이 된다면 통증평가 관찰도구를 이용하여 측정되지 않는 통증에 대해 평가하도록 한다.
- ⑨ 중증 치매의 경우에는 약물적, 비약물적 치료방법을 모두 이용하여 통증을 치료한다. 비약물적 치료를 시도하는 경우에는 개인의 병력과 기호도 등을 고려하여 방법을 선택한다.

E. 보호자를 위한 지지

- ⑩ 보호자들에게 환자보호의 부담에서 일시적으로 벗어날 수 있는 휴식을 제공해야 한다. 주간 보호, 주야간 돌봄서비스, 단기체류, 혹은 단기 주거시설 등이 그 예이다.
- ⑪ 환자의 문제행동 등으로 인해 보호자들이 불안, 우울을 겪지 않는지 평가, 관찰한다. 보호자가 우울증상을 보일 경우, 사회복지사나 간호사가 이를 미리 예측해야 하고 과도한 부담이 보호자에게 지워지지 않도록 나서야 한다.
- ⑫ 보호자들을 위한 서비스계획은 개별 혹은 집단정신치료교육, 치매의 치료와 복지에 관한 교육프로그램, 그리고 치매보호 문제해결과 같은 맞춤형이어야 한다. 의사 등 치매 전문가들은 가족과 보호자들에게 지역사회 상황을 알려주어야 한다.

F. 치료의 관리와 조정

- ⑬ 치료 관리자, 혹은 코디네이터는 환자와 보호자의 수요 변화에 기반하여 건강서비스 및 사회적 서비스가 적절히 협력하고 조화되도록 해야 한다. 환자 및 보호자와 정기적인 접촉을 하는 사례관리자가 환자 및 보호자 지원계획에 참여하여야 한다.
- ⑭ 치료계획은 일상활동기능의 유지와 회복을 목표로 하여 독립적 일상생활을 극대화하고 기능을 향상하며 생활에 필요한 기술을 익히고 적용하는 능력을 배양하여 다른 이의 도움을 최소화해야 한다.

G. 서비스 제공자 훈련

- ⑮ 건강서비스와 사회적 서비스 관리자들은 모든 의료, 사회복지 영역의 직원들과 자원

봉사자들이 그들의 직무에 걸맞는 치매관리 교육훈련을 받을 수 있도록 해야 한다.
이 교육과정에는 치매환자에 대한 포괄적인 서비스 내용들이 다 포함되어야 한다.

- ⑩ 직원들은 치매환자와 일하거나 대화할 때 환자를 인정하고 존중하는 태도를 견지하여야 한다.

H. 치료원칙

- ⑪ 다음에 열거한 장애들에 기반하여 필요사항을 정한다.

- 감각이상
- 의사소통 장애
- 건강상태 저하

표 18. EuroCoDe가 제안하는 치매와 보호자를 위한 정신사회적 치료의 질지표(Quality Indicator) (2008)

Quality indicators for people with dementia		
Recommendation	Numerator	Denominator
A care plan for people with dementia, should be drawn up on the basis of the life history, social and family circumstances, and preferences (such as diet, sexuality and religion) of the person with dementia.	Number of people with dementia with <u>registration</u> of a care plan, including: Life history, social and family circumstances, preferences (diet, sexuality, religion).	<u>Total number</u> of people with dementia at service
Treatment of dementia always involves at all stages emphasising the unique qualities of the individual with dementia and <u>recognising the patients' personal and social needs</u> . The combination of different types of support, each <u>tailored to the person and the situation</u> is preferable over offering one type of support or a standard care package.	A. Number of people with dementia with <u>registration of personal and social needs in care plan</u> and/or medical record B. Number of people with dementia with <u>registration of a personalized shared care plan</u> between the informal carer and care professional	A. <u>Total number</u> of people with dementia at service B. <u>Total number</u> of dementia patients that are offered support at service
<u>Identify specific needs</u> , including those arising from: sensory impairment communication difficulties ill health	Number of people with dementia who <u>receive a periodical needs assessment</u> including: sensory impairment communication difficulties ill health	<u>Total number</u> of people with dementia at service
Care plans should address the activities of <u>daily living (ADL)</u> that maximise independent activity, enhance function, adapt and develop skills, and minimise need for support. Activities should include recreational, social, leisure and structured	Number of people with dementia whose <u>care plan includes both ADL and recreational, social, leisure and structured day activities</u> .	Number of people with dementia <u>at service</u>

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

day activities should be adjusted to ensure that they are achievable with the limitations the patient has.		
Healthcare professionals <u>should be aware</u> that many people with dementia can understand their diagnosis, receive information and be involved in decision making.	Number of people with dementia who have registered that diagnosis is <u>discussed</u> and that they were <u>asked</u> whether they wanted to hear explicit diagnosis and prognosis	<u>Total number</u> of people with dementia at service
Assess and monitor people with dementia for <u>depressions and/or anxiety</u> .	Number of people with dementia that are assessed periodically for <u>depression and/or anxiety</u>	<u>Total number</u> of people with dementia at service
People with dementia who develop <u>non-cognitive symptoms</u> that cause them significant distress or who develop challenging behaviour should be offered an assessment at an early opportunity to establish the factors likely to generate, aggravate or improve such behaviour.	Number of people with dementia who show <u>noncognitive symptoms</u> that cause them significant distress or who develop challenging behaviour that have a tailored care plan based on an assessment conducted by professionals including:	Total number of people with dementia who show <u>non-cognitive symptoms</u> that cause them significant distress or who develop challenging behaviour at service
<u>Psychosocial interventions</u> should be considered and should be tailored to the person's preferences, skills, and abilities. Monitors response and adapt the care plan as needed.	A. Number of people with dementia whose care plan says that they <u>receive psychosocial interventions</u> , tailored to the person's preferences, skills, and abilities. B. Number of people with dementia for whom a <u>psychosocial intervention was instituted for behavioural problems before pharmacological treatment was started</u>	A. <u>Total number</u> of people with dementia at service B. Total number of people with dementia at service, <u>receiving pharmacological interventions for behavioural problems</u>

Care managers/coordinators should ensure that there is <u>coordinated delivery</u> of health and social care services, including a combined care plan, agreed by health and social services, that takes into account the changing needs of the person with dementia and the carers. A case manager, one or two assigned people who would maintain regular contact with the patient and the main caregiver should be involved in aiding patients with dementia and their caregivers.	Number of people with dementia who have an <u>assigned professional who maintains regular contact with the patient and the main caregiver and ensures coordinated delivery</u> of health and social care services	Number of people with dementia <u>at service</u>
Quality indicators for informal carers of people with dementia		
<u>Respite or short-break services</u> should be available and include, for example, day-care, day and night sitting, adult placement and shortterm and/or overnight residential care.	Number of carers of people with dementia for whom it is registered that <u>respite or shortbreak</u> care is offered to them	Total number of carers of people with dementia <u>at service</u>
Assess and monitor carers of people with dementia for <u>anxiety and/or depression</u> .	Number of carers of people with dementia that are <u>periodically assessed for anxiety and/or depression</u>	Total number of carers of people with dementia <u>at service</u>
Care plans for carers should include interventions <u>tailored to carers' needs and preferences</u> such as individual or group psycho-education and training courses about dementia, services and benefits, and dementia- care problem solving. The general practitioner and/or other professionals should inform the family and caregivers of the local situation.	Number of carers of people with dementia who are offered <u>psychosocial interventions, tailored to their needs and preferences</u>	<u>Total number</u> of carers of people with dementia

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

Quality indicators for formal carers of people with dementia

Health and social care managers should ensure that all staff working with older people in the health, social care and voluntary sectors have access to dementia-care training (skill development) that is consistent with their roles and responsibilities. This should include comprehensive training on interventions that are effective for people with dementia.

Number of staff at care service/facility that receive specific dementiacare training at a regular basis, at least once a year

Number of staff at care service/facility

3.2.3 컴퓨터 보조 인지 치료(Computer Assistant Cognitive Intervention)에 대한 체계적 문헌 고찰

가) 검색결과

각 DB에서 검색된 결과는 다음 그림 11과 같았다. 국제적으로 공인되거나 공통적으로 사용되는 컴퓨터 보조 인지 치료가 아직 없다고 판단되었기 때문에, 광범위한 검색어를 설정하였고, 총 7279개가 검색되었다. 연구 기준에 적합하지 않은 연구들을 배제한 후 총 4개의 문헌이 확인되었다.

국내 검색 또한 시행하였으나, 검색어의 한계와 국내에서 쓰는 컴퓨터 보조 인지 치료 명칭의 다양성 등으로 인해 ‘치매’, ‘인지’, ‘컴퓨터’ 등의 검색어를 이용하여 민감도를 높인 검색을 한 후 레코드를 두 사람이 독립적으로 각각 확인 후 배제하였다. 그 결과 국내에서 치매에 컴퓨터 보조 인지 치료를 적용한 임상 연구는 찾을 수 없었다.

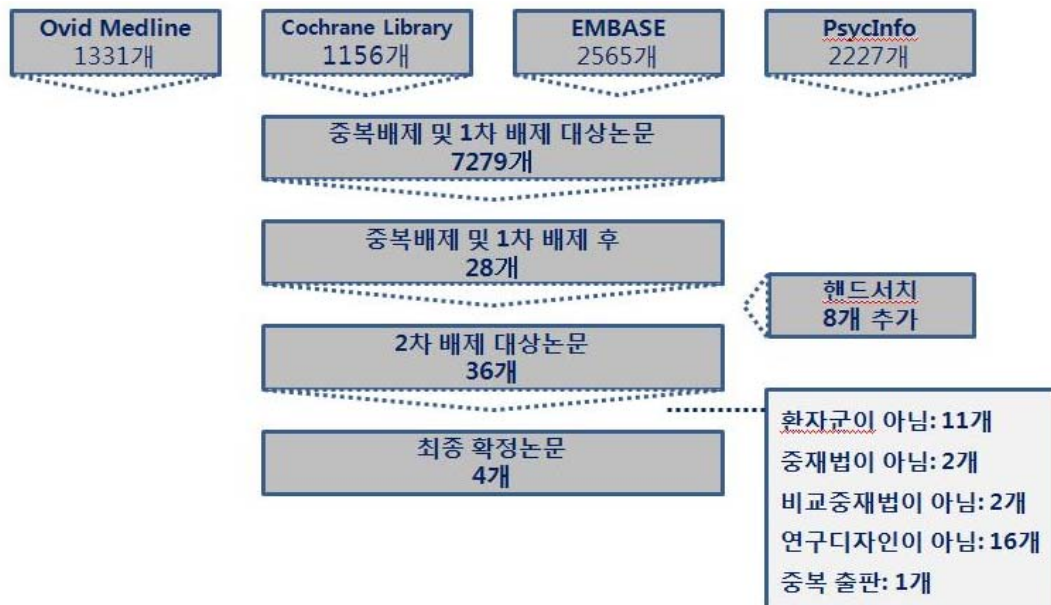


그림 11. 선택기준에 따른 문헌 선택

나) 포함된 문헌들의 일반적 특성

(1) Tárraga 2006

Tárraga 2006은 총 46명(실험군 18, 대조군1 16, 대조군2 12)을 대상으로 24주간 치료한 후 12주와 24주에 결과를 측정하였다. 환자들은 3군에 무작위 배정되었는데

실험군은 IMIS(Interactive multimedia internet-based system) + IPP(Integrated psychostimulation program) + ChEI(Cholinesterase inhibitor) 의 복합치료를 받았으며, 대조군1은 IPP와 ChEI를, 대조군2는 ChEI 단독 요법으로 치료받았다. 결과측정은 MMSE, ADAS-Cog, SKT, BNT, Verbal fluency, RBMT, RDRS-2를 이용하였다. Tárraga 2006의 자세한 특성은 표 19와 같다.

표 19. Tarraga 2006 연구의 특성

			대상군	대조군1	대조군2
연구설계	연구유형		RCT		
	연구기관수 (다기관만 언급)		Single		
	연구국가		Spain		
연구대상	연구대상 (환자수)		18	16	12
	대상 특성	남녀 비율	M : 28% (5) F : 72% (13)	M : 12% (2) F : 88% (14)	M : 0% (0) F : 100% (12)
		평균연령(SD)	75.8(5.9)	77.4(4.7)	76.9(4.5)
선택기준	선택기준		Alzheimer's disease, treated with ChEIs for at least 1 year, >65 years of age, at least 3 years of education, MMSE score between 18 and 24, GDS score of 3 or 4, absence of uncontrolled disruptive behaviors, absence of major depression, current or partial remission, absence of uncontrolled disruptive behaviours, absence of structural lesions in the CT or MRI, absence of history of alcohol or other substance abuse, absence of severe auditory, visual or motor deficits that may interfere with cognitive testing		
	배제기준		NA		
중재방법(treatment arm)			IMIS+IPP+ChEIs	IPP+ChEIs	ChEIs
추적검사	탈락률(명, %)		대상군에서 3명(17%) 탈락, d/t progression or institutionalisation		
	추적기간		12, 24 weeks		
	결과 확인	결과 측정도구	ADAS-Cog, MMSE, SKT, BNT, verbal fluency, RBMT(the story recall subtest from the Rivermead Behavioral Memory Test), RDRS-2(Rapid Disability Rating Scale-2), GDS		

(2) Galante 2007

Galante 2007은 12명(실험군 7, 대조군 5)의 알츠하이머 의심환자와 경도 인지기능 저하 환자를 대상으로 4주간 치료한 결과를 치료직후(T1)와 3개월 후(T2), 9개월 후(T3)에 각각 평가하였다. 실험군은 TNP software (Training Neuropsychologico by Tonetta, 1998)를 이용하여 치료받았고 대조군은 비슷한 시간, 빈도, 횟수의 준구조적 상담(semi-structured interview)을 받았다. Galante 2007 연구의 자세한 특성은 표 20와 같다.

표 20. Galante 2007 연구의 특성

			대상군	대조군
연구설계	연구유형		RCT (single blind)	
	연구기관수 (다기관만 언급)		Single Center	
	연구국가		Italy	
연구대상	연구대상 (환자수)		7	5
	대상	남녀 비율	NA	NA
	특성	평균연령(SD)	76.0 (6.0)	
선택기준	선택기준		i) diagnosis of probable AD according to NINCDS-ADRD criteria ii) mild cognitive impairment ; i.e. score between 19 and 26 at the Mini Mental State Examination (MMSE) (28) and between 70 and 90 at the Milan Overall Dementia Assessment (MODA) iii) pharmacological treatment with acetylcholinesterase-inhibitor (AChE-I) at a stable dose for at least three months.	
	배제기준			
중재방법(treatment arm)			computer-based cognitive intervention	semi-structured interviews
추적검사	탈락률(명, %)		1 (8.3%) (대조군, d/t poor compliance)	
	추적기간		총 4 weeks intervention 9 months (결과는 3 months F/U임)	
	결과 확인	결과 측정도구	MMSE, the Milan overall dementia assessment (MODA), Bisyllabic Word Repetition Test, Prose memory, Corsi's block tapping test, Digit cancellation test, Raven's Coloured Progressive Matrices, Semantic and phonemic verbal fluency, Denomination, Constructional apraxia and Ideomotor apraxia for superior limbs. Neuropsychiatric Inventory(NPI), Geriatric Depression Scale(GDS), Basic Activities of Daily Living (BADL), Instrumental Activities of Daily Living (IADL)	
	ITT 분석여부		미시행	

(3) Schreiber 1999

Schreiber 1999는 14명(대조군 7, 실험군 7)의 알츠하이머형, 혹은 혈관성 치매환자를 대상으로 2주간 치료를 시행하여 15일째에 결과를 평가하였다. 실험군은 MULTITASK computer software를 이용하여 치료받았고 대조군은 상담자와 담소(chat)를 나누었다. 결과측정은 Rivermead Behavioural Memory Test(RBMT)와 Nürnberger Alters Inventar (Nuremberg Aging Inventory: NAI)에서 추출한 기억력 테스트를 이용하였다. Schreiber 1999 연구의 자세한 특성은 표 21와 같다.

표 21. Schreiber 1999 연구의 자세한 특성

			대상군	대조군
연구설계	연구유형		Non-randomized controlled trial	
	연구기관수(다기관만 언급)		Single Center	
	연구국가		Germany	
연구대상	연구대상(환자수)		7	7
	대상 특성	남녀 비율	F: 72% (5) M:28% (2)	F: 86%(6) M:14%(1)
		평균연령(SD)	80.86 (4.6)	78.86 (6.72)
선택기준	선택기준		1) Non-hospitalized, right-handed 2) Alzheimer disease or vascular dementia selecting criteria: DSM-III-R*, medical assessment including CT scans 3) 65≤ years old 4) Mildly to moderately cognitively impaired MMSE score ranges 14 to 26 (mean 21, SD 3.9)	
	배제기준		Patients suffering from sensory dificits or other psychiatric and/or neurological diseases	
중재방법(treatment arm)			MULTITASK	A chat with a psychologist
추적검사	탈락률(명, %)		NA	
	추적기간		Intervention : 2 weeks, F/U : about 15 days	
	결과 확인	결과 측정도구	NAI (Nurember Aging Inventory), RBMT (Rivermead Behavioral Memory Test)	
ITT 분석여부			미시행	

(4) Heiss 1994

Heiss 1994는 70명의 환자를 4개 군에 무작위 배정하여 6개월간 치료한 결과를 고찰하였다. 17명의 환자는 사회적 지지 social support 만을, 18명의 환자는 주2회 인지치료를, 17명은 인지치료와 pyritinol 2*600mg/day를, 18명은 인지치료와 phosphatidylserine 2*200mg/day로 치료받았다. 이 가운데 본 연구의 목적에 부합하는 두 군만의 결과만을 추출하여 인지치료를 받은 군을 실험군으로, 사회적 지지를 받은 군을 대조군으로 취하였다. 결과는 Neuropsychological Test Battery 와 Quantitative EEG Analysis, Positron Emission Tomography (PET)로 측정 한 regional cerebral metabolic rate of glucose(rCMRglu)를 사용하여 측정하였다. Heiss 1994 연구의 자세한 특성은 표 22와 같다.

표 22. Heiss 1994 연구의 특성

			대상군	대조군 1	대조군 2	대조군 3
연구설계	연구유형		RCT			
	연구기관수(다기관만 언급)		Single Center			
	연구국가		Germany			
연구대상	연구대상(환자수)		18	17	18	17
	대상 특성	남녀 비율	M: 50%(9) F: 50%(9)	M: 47%(8) F: 53%(9)	M: 56%(10) F: 44%(8)	M: 59%(10) F: 41%(7)
		평균연령(SD)	65.95 (6.28)	67.18 (8.51)	66.74 (6.93)	66.63 (10.17)
선택기준	선택기준		i) diagnosis of probable AD according to NINCDS-ADRDA criteria ii) mild cognitive impairment; i.e. score between 19 and 26 at the Mini Mental State Examination (MMSE) (28) and between 70 and 90 at the Milan Overall Dementia Assessment (MODA) iii) pharmacological treatment with acetylcholinesterase-inhibitor (AChE-I) at a stable dose for at least three months.			
	배제기준					
중재방법(treatment arm)			computer-based cognitive intervention	computer-based cognitive intervention + pyritinol	computer-based cognitive intervention+ phosphatidyl serine	semi-structured interviews
추적검사	탈락률(명, %)		10 dropouts (initial 80 to 70, "technical insufficiencies of PET, EEG data or side effects)			
	추적기간		6 months (intervention 6개월 적용 전후)			

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

결과 확인	결과 측정도구	Neuropsychological test battery - a verbal and pictorial selective reminding paradigm with a delayed recognition tasks (memory) - Corsi's tapping task (visuospatial short-term memory), a modification of Gollin's incomplete - picture test (perceptual memory and priming), verbal fluency test (language capacity and subtest of token test) - go/no go paradigm (reaction time measurement) - concentration test for elderly people (concentration capacity) - a modified questionnaire after Oldfield and tapping task (handedness and psychomotoric speed) - items on orientation and praxia
----------	---------	---

다) 포함된 문헌들의 질 평가

(1) 질평가 방법

최종 포함된 4개 문헌에 대한 질 평가를 시행하였다. 질 평가 도구는 코크란 그룹의 RCT 질 평가 방법인 Risk of bias (ROB)를 이용하였다. 질 평가에는 YJ Lee, HJ Sohn과 YC Choi 3인이 참여하였으며 개별적인 질 평가 후 토론을 통해 합의를 도출하였다.

(2) 질 평가 결과

4개 문헌 각각의 질 평가 결과는 그림 12와 같다.

	Adequate sequence generation?	Allocation concealment?	Blinding?	Incomplete outcome data addressed?	Free of selective reporting?	Free of other bias?
galante 2007	●	●	+	+	+	●
Heiss 1994		●	●	●	+	+
Schreiber 1999	●	●	●	+	+	+
Tárraga 2006		●	+	+	+	

그림 12. Risk of bias 평가

라) 각 문헌들의 결과

(1) Tárraga 2006

MMSE와 ADAS-Cog는 12주와 24주에 측정되었으며 다른 도구들은 12주에서만 평가되었다. 12주에 ADAS-Cog 도구로 평가했을 때 실험군과 IPP대조군 모두에서 ChEI 대조군보다 우수한 것으로 나타났다. MMSE상에서는 세 그룹 모두 유의한 차이를 보였다. 24주의 평가결과 ADAS-Cog로 측정했을 때 실험군이 ChEI 대조군에 비해 우수한 결과를 보였으며 실험군과 IPP 대조군 모두에서 MMSE상 ChEI 대조군보다 우수한 것으로 나타났다.

RDRS-2로 측정한 기능평가에서는 24주 후에 유의한 변화가 없는 것으로 나타났다. GDS 상에서도 모든 환자가 4등급으로 치료 전후 변화를 보이지 않았다. Tárraga 2006 연구의 결과는 표 23과 같다.

표 23. 12주/24주의 인지기능의 변화

		실험군	IPP 대조군	ChEI 대조군
MMSE	Baseline	0	0	0
	Week12	1.93	0.50	-1.08
	Week24	1.47	0.13	-1.50
ADAS-Cog	Baseline	0	0	0
	Week12	-2.54	-2.44	1.08
	Week24	-1.07	1.12	1.83
SKT	Baseline	0	0	0
	Week12	0.20	-1.74	0.75
	Week24	0.27	-0.81	1.33
BNT	Baseline	0	0	-
	Week12	0.54	2.32	-
	Week24	0.67	0.94	-
Semantic fluency	Baseline	0	0	-
	Week12	0.26	0.82	-
	Week24	-1.07	0.44	-
Phonetic fluency	Baseline	0	0	-
	Week12	0.53	-0.25	-
	Week24	0.33	0	-
Story recall subtest	Baseline	0	0	-
	Week12	0.47	0.12	-
	Week24	0.40	0.12	-

(2) Galante 2007

Galante 2007 연구는 시간의 경과에 따른 변화를 보는 시간효과와 시간경과와 치료 효과를 동시에 고려하는 시간*치료 효과를 분석하였다. MMSE로 평가한 결과 9개월째 (T3)에는 오직 비특이적 치료(semi-structured interview)를 받은 군에서 MMSE 점수가 감소하였고 특이적 치료(TNP software)를 받은 군에서는 호전되었다. 다른 도구들은 9개월까지 추적관찰하지 않았고 3개월(T2)까지의 결과만이 제시되었다. MMSE 결과표는 표 24와 같다.

표 24. TNP software를 이용한 인지치료 효과

Test	Group	Pre(T0)	Post(T1)	3mon(T2)	9mon(T3)	P
		Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	
MMSE	TNP	22.9(3.1)	23.0(3.9)	21.6(4.6)	21.4(3.8)	0.10
	Control	23.1(1.8)	24.9(2.8)	24.4(2.3)	18.4(2.9)	

(3) Schreiber 1999

치료 전후 점수 변화의 군간 비교에서는 NAI Picture Test와 RBMT Route delayed에서 치료군과 대조군간의 유의한 차이가 있었다. 이 결과는 표 25와 같다.

표 25. 치료 전후 점수변화의 군간 비교

	치료군	대조군	P-value
NAI Figure	0.86	0.57	0.752
NAI Picture	0.57	-0.14	0.006
RBMT Picture	0.72	-0.14	0.163
RBMT Route immediate	1.42	0.29	0.128
RBMT Route delayed	-1.71	-0.43	0.025

각 군들의 치료 전후 점수를 비교한 분석에서는 NAI Picture Test와 RBMT Route immediate 항목에서 유의한 변화가 있었다. 그 결과는 표26과 같다.

표 26. 치료 전후의 점수 변화

		치료전	치료후	P-value
NAI Figure	치료군	6.00(1.29)	6.86(1.07)	0.188
	대조군	5.86(1.46)	6.43(1.72)	0.344
NAI Picture	치료군	2.57(0.79)	4.14(1.07)	0.031
	대조군	2.57(0.79)	2.43(0.98)	1.000
RBMT Picture	치료군	7.57(0.79)	8.29(2.14)	0.438
	대조군	7.00(3.11)	6.86(3.93)	1.000
RBMT Route immediate	치료군	3.29(0.95)	4.71(0.76)	0.063
	대조군	2.71(1.60)	3.00(0.82)	0.750
RBMT Route delayed	치료군	3.00(1.15)	4.71(0.76)	0.063
	대조군	2.57(1.40)	2.14(1.35)	0.375

(4) Heiss 1994

Heiss 1994 연구의 신경정신의학적 검사결과는 각 군간 비교와 각 군 내에서 치료 전후의 비교, 각 군의 치료에 대한 응답률의 3가지로 제시되어 있다. 각 군간 비교에서는 인지치료를 받은 치료군과 사회적 지지를 받은 대조군의 직접 비교를 제시하지 않았다.

각 군의 치료 전후 결과점수 비교에서 인지치료를 받은 군은 모든 검사도구에서 치료 후에 유의한 점수개선을 보이지 않았다. 응답률 면에서 인지치료를 받은 군은 11%의 응답률을 보여 네 군 중 가장 낮은 빈도를 보였다. 다른 군들의 응답률은 사회적 지지군 18%, 인지치료+phritinol군 24%, 그리고 인지치료+phosphatidylserine 군 50% 이었다.

3.3 혈관성 치매에 대한 약물치료의 효과에 대한 체계적 문헌고찰

3.3.1 Cholinesterase inhibitor 및 memantine에 대한 체계적 문헌고찰

가) 검색결과

1) 국외 검색 결과

국외 체계적 문헌 고찰 연구 검색 및 국외 일차 문헌 추가 검색 결과는 그림 13과 같았다. 검색 때 총 111개가 검색된 체계적 문헌 고찰은 일차 선택배제 및 이차 선택배제를 거쳐 총 7개가 선택되었으며, 선택된 7개의 체계적 문헌고찰은 2004년부터 2008년까지의 연구로 비교적 최근의 연구가 많았다. 이는 혈관성 치매에 대한 개념이 뒤늦게 정립되었고, 약물 또한 최근 약물이 많아 이러한 결과가 나온 것으로 생각된다.

2) 국내 검색 결과

국내 검색 DB를 활용한 검색 결과, 이번 연구의 포함 기준에 적합한 국내환자를 대상으로 혈관성 치매 및 경도 인지 장애에 cholinesterase inhibitor 및 memantine을 활용하여 위약과 비교한 무작위임상시험은 검색되지 않았으나, 국내 혈관성 치매 및 경도 인지장애에 관련 약물을 적용한 연구는 찾을 수 있었다. 뇌졸중을 포함한 뇌질환 후 인지 장애 환자에게 donepezil을 적용한 효과를 보고한 연구가 있었으며(김연희, 2002), cholinesterase inhibitor를 투여한 혈관성 치매 환자와 투여하지 않은 치매 환자의 경과를 비교한 연구가 있었다(곽용태, 2008). 또한 뇌졸중 후 치매 환자에서 donepezil 투여 후 전후 효과를 비교한 연구(이상열, 2008) 및 아급성기 뇌졸중 환자에 donepezil을 투여하여 효과를 관찰 연구(김덕용, 2008)가 있어 여러 약물 중 donepezil이 국내에서 혈관성 치매 및 인지장애에 가장 많이 투여되고 것이라 추정할 수 있었다. 그러나 혈관성 치매 환자에게 rivastigmine, galantamine, memantine를 투여한 임상 연구는 검색되지 않았으며, 혈관성 치매가 아닌 치매 환자에게 memantine 과 rivastigmine 패치를 적용한 연구만을 찾을 수 있었다(안인숙, 2007; 나해리, 2009).

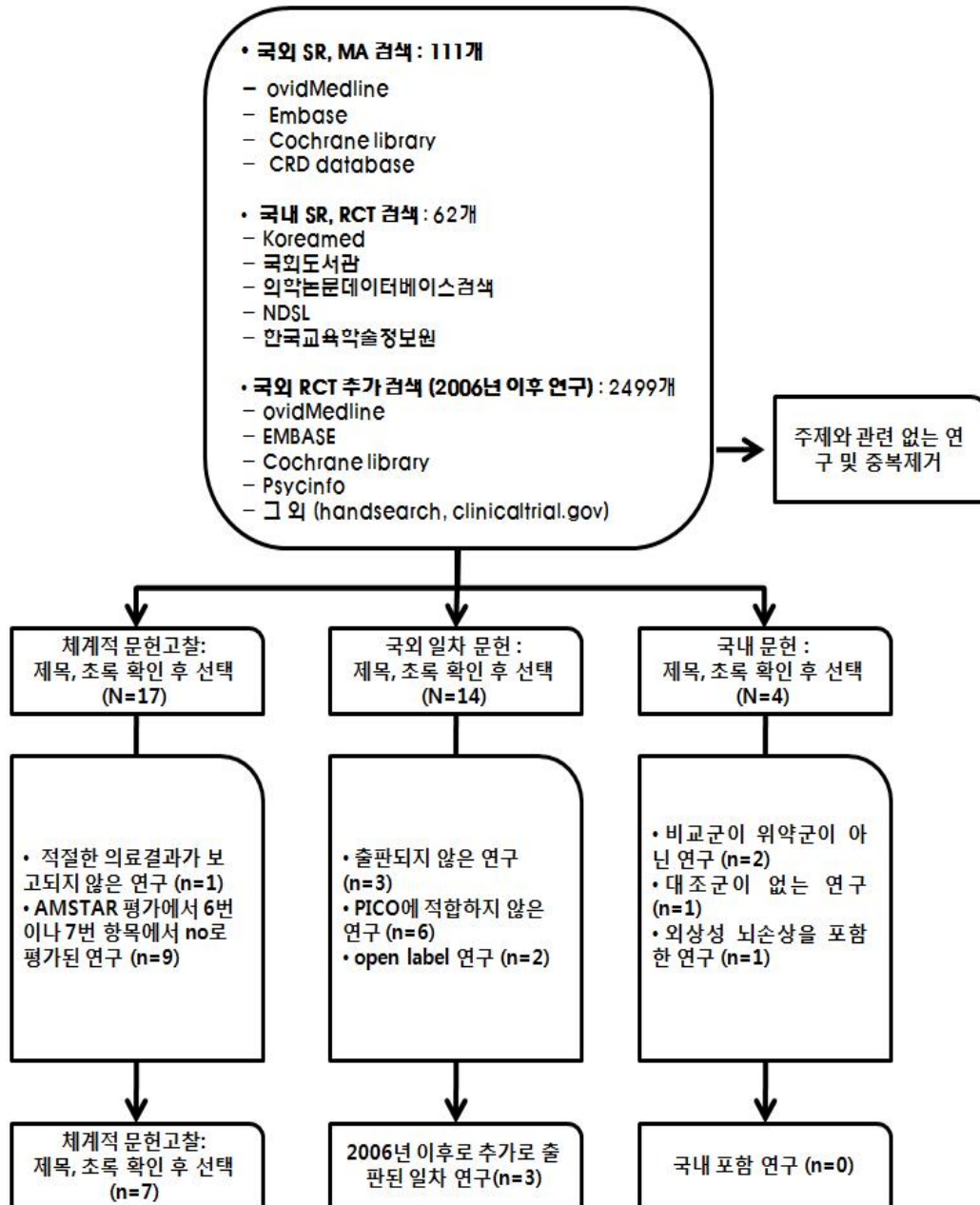


그림 13. Cholinesterase inhibitor 및 memantine 검색 결과

나) 기존의 체계적 문헌고찰의 특성 및 포함 일차 연구들의 분포

체계적 문헌 고찰의 출판 연도와 관련 약물 및 일차 연구의 분포는 다음의 표 27에서 알 수 있다.

표 27. 선택된 체계적 문헌고찰에 포함된 일차 연구 분포

	Malouf et al. 2004 (Donepezil)	Craig et al. 2006 (Galantamine)	Kavirajan et al. 2007 (Cholinesterase inhibitor and memantine)	Raina et al. 2008 (Cholinesterase inhibitor and memantine)	Mcshane et al. 2006 (Memantine)	Sink et al. 2005 (Pharmacologic treatment)	Santaguida et al. 2004 (Pharmacologic treatment)
Black(2003)	√ (D)		√ (D)	√ (D)			√ (D)
Wilkinson (2003)	√ (D)		√ (D)	√ (D)			
Roman(2006) (Unpublished)			√ (D)				
Erkinjuntti (2002)		√ (G)	√ (G)	√ (G)		√ (G)	
Auchus (2007)		√ (G)*	√ (G)*				
Ballard (2008)			√ (R)*				
Orgogozo (2002)			√ (M)	√ (M)	√ (M)		√ (M)
Wilcock (2002)			√ (M)	√ (M)	√ (M)		√ (M)
MRZ-9206 (2003) (unpublished)					√ (M)		

Abbreviation : D:donepezil, G:galantamine, M:memantine, R:rivastigmine

* : 당시 미출판 연구로 포함되었음

표의 왼쪽은 혈관성 치매 또는 인지장애 체계적 문헌고찰로 시행된 연구이며, 표의 오른쪽은 모든 종류의 치매 관련 체계적 문헌고찰로 시행된 연구임.

다) 질평가결과 (AMSTAR)

AMSTAR 평가 결과는 다음 표 28과 같았다. AMSTAR 항목 내용은 부록 7에서 확인할 수 있다.

표 28. Cholinesterase 및 Memantine 체계적 문헌 고찰 AMSTAR 평가 결과

Reference 정보	AMSTAR										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Raina et al. 2008.	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Kavirajan et al. 2007.	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes
McShane et al. 2006	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Craig et al. 2006	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes
Sink et al. 2005	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	Yes
Santaguida et al. 2004	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Malouf et al. 2004	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes

라) 포함된 일차 연구 목록 (Donepezil)

선택된 체계적 문헌고찰에서 포함하고 있는 출판된 일차 연구는 2편이었으며, 추가된 연구는 없었다. 포함된 일차 연구의 목록은 3.5.장에서 확인할 수 있다. Kavirajan 2007에서 포함하고 있는 Roman 2006 연구는 미출판 연구로 확인되었으며, 추가검색에서도 미출판연구(포스터 발표 등)으로만 확인되어 이번 연구 결과에서는 배제하였다. clinical trial 검색 또한 진행중인 임상연구만이 확인되어 추가된 연구는 없었다.

마) 포함된 일차 연구 특성 (Donepezil)

포함된 두 편의 일차 연구의 연구방법, 피험자, 중재법, 결과 등은 다음 표 29와 같다.

표 29. 포함된 일차 연구 특성 (Donepezil)

	Black, 2002	Wilkinson, 2003
Methods	Randomized double-blind parallel-group placebo-controlled multinational 24 weeks follow-up	Randomized double-blind parallel-group placebo-controlled, Multinational (USA, Europe, Canada, and Australia) 24 weeks follow-up

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

Participants	VD (probable VaD(70%) and 30% with possible VaD according to NINDA-AIREN (MMSE 10-26)	probable VaD and 24% with possible VaD according to NINDS-AIREN criteria (MMSE: 10-26)
Interventions	donepezil 3-10 mg/day	donepezil 3-10 mg/day
Outcomes	1-ADAS-cog 2-CIBIC-plus 3-MMSE 4-CDR-SB 5-ADFACS	1-ADAS-cog 2-CIBIC-Plus 3-MMSE 4-CDR-SB 5-ADFACS

바) 비돌림 위험(Risk of bias) 평가 결과 (Donepezil)

Risk of bias로 평가한 결과는 다음 그림 14와 같았다. Allocation concealment를 제외하고는 다른 모든 항목에서 비돌림 위험이 낮은 것으로 나타났다.

	Adequate sequence generation?	Allocation concealment?	Blinding?	Incomplete outcome data addressed?	Free of selective reporting?	Free of other bias?
Black, 2002	+	?	+	+	+	+
Wilkinson, 2003	+	?	+	+	+	+

그림 14. Donepezil 일차 연구 Risk of bias 평가

사) Meta analysis 결과 (Donepezil)

Donepezil 관련 두 임상 연구 모두 5mg, 10mg group으로 나누어 진행되었는데, 두 연구에서 모두 다 관찰된 outcome은 ADAS-cog, MMSE, CDR-SB, ADFACS, IADL였으며, 각각 fixed effect model로 meta 분석을 시행하였다. 이질성이 관찰되고 그 결과 경향이 다른 IADL을 제외하고 5mg, 10mg에서 모두 위약보다 효과가 있는 것으로 분석되었다.

(1) Donepezil(5mg)과 위약비교 : ADAS-cog ITT-LOCF

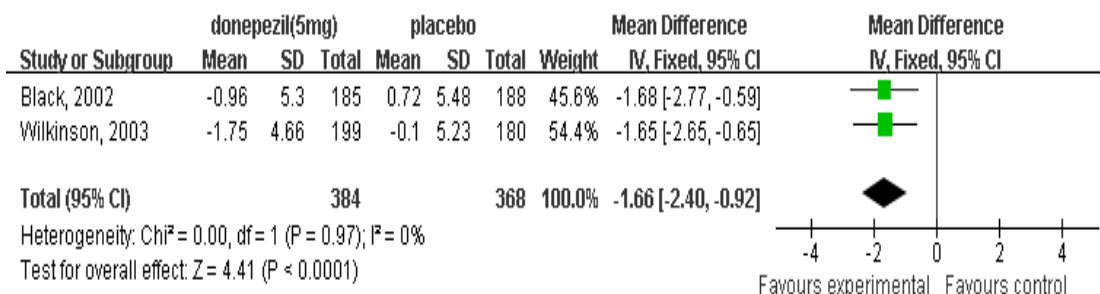


그림 15. Donepezil(5mg) vs placebo, ADAS-cog ITT-LOCF.

(2) Donepezil(5mg)과 위약비교 : MMSE-completer

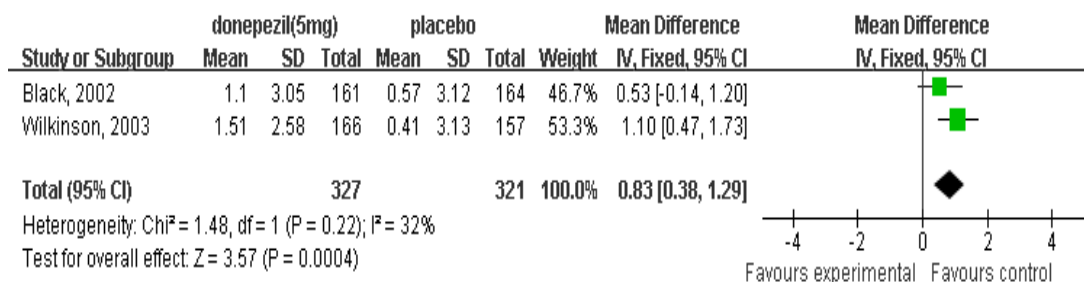


그림 16. Donepezil(5mg) vs placebo, MMSE-Completers

(3) Donepezil(5mg)과 위약비교 : CDR-SB ITT-LOCF

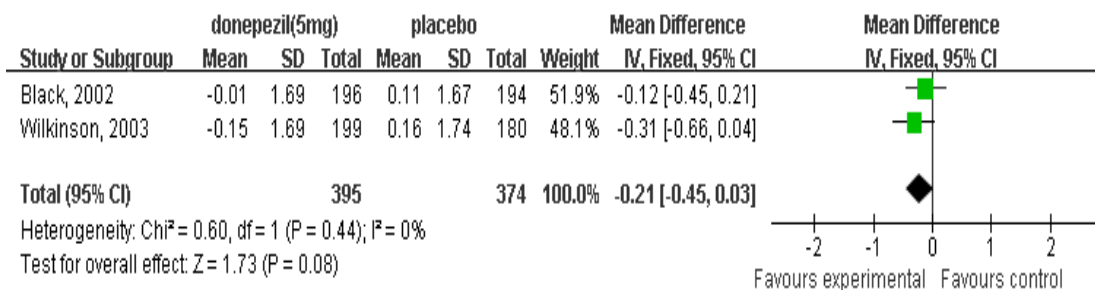


그림 17. Donepezil(5mg) vs placebo, CDR-SB ITT-LOCF

(4) Donepezil(5mg)와 위약비교 : ADFACS ITT-LOCF

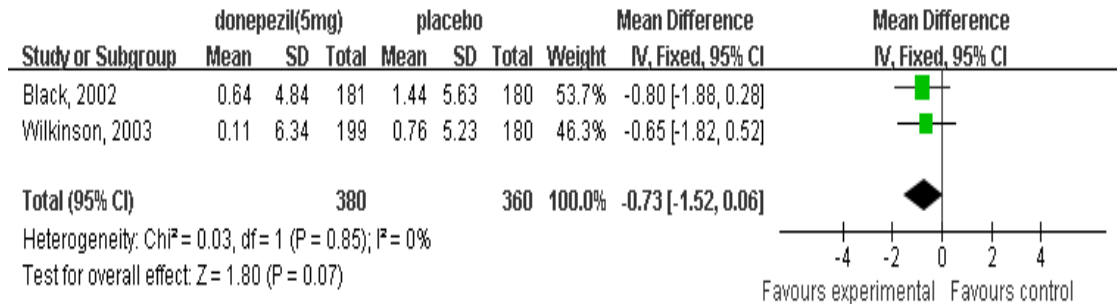


그림 18. Donepezil(5mg) vs placebo, ADFACS ITT-LOCF

(5) Donepezil(5mg)와 위약비교 : IADL ITT-LOCF

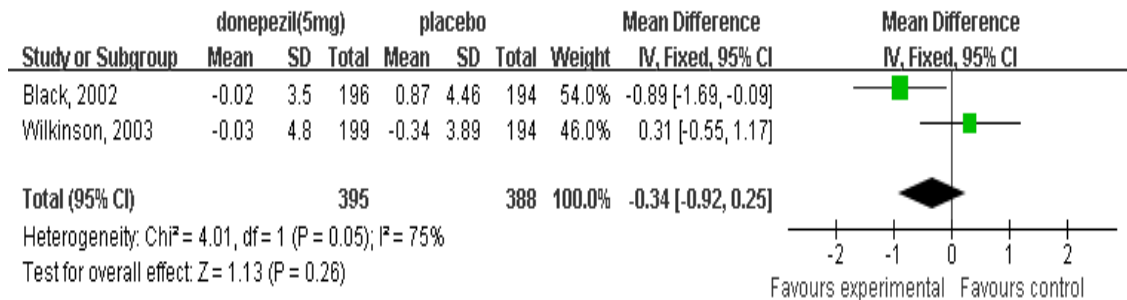


그림 19. Donepezil(5mg) vs placebo, IADL ITT-LOCF

(6) Donepezil(10mg)와 위약비교 : ADAS-cog ITT-LOCF

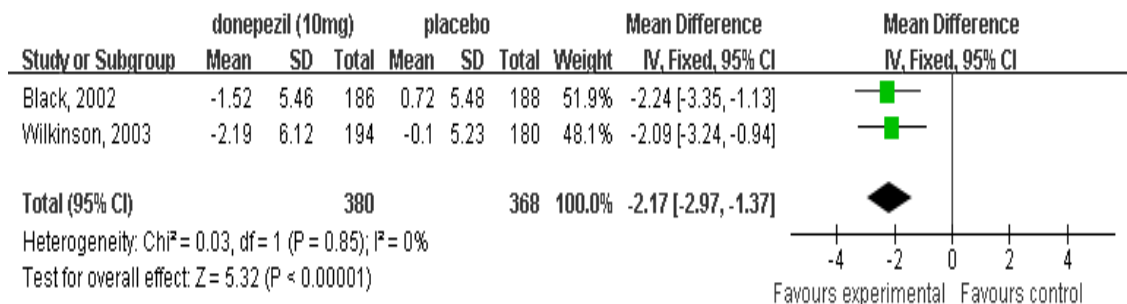


그림 20. Donepezil(10mg) vs placebo, ADAS-cog ITT-LOCF

(7) Donepezil(10mg)와 위약비교 : MMSE Completers

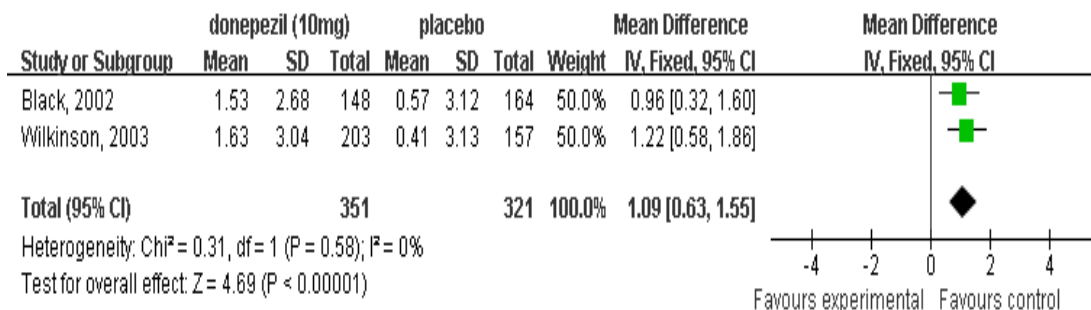


그림 21. Donepezil(10mg) vs placebo, MMSE Completers

(8) Donepezil(10mg)와 위약비교 : CDR-SB ITT-LOCF

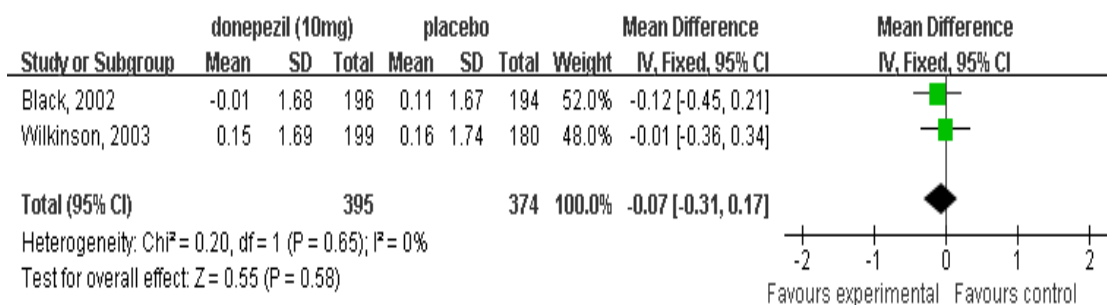


그림 22. Donepezil(10mg) vs placebo, CDR-SB ITT-LOCF

(9) Donepezil(10mg)와 위약비교 : ADFACS ITT-LOCF

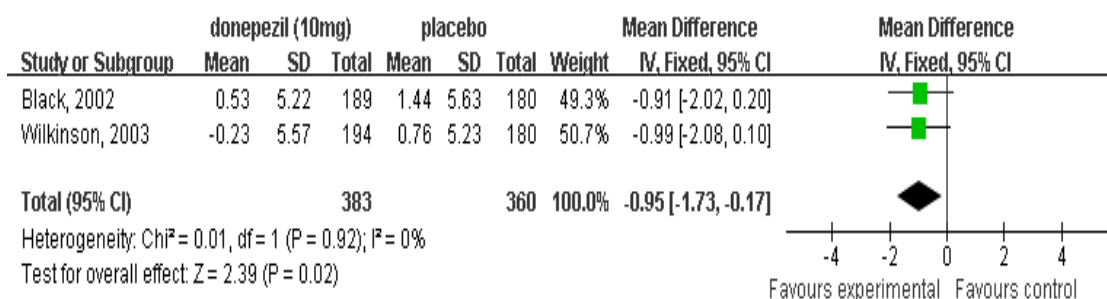


그림 23. Donepezil(10mg) vs placebo, ADFACS ITT-LOCF

(10) Donepezil(10mg)와 위약비교 : IADL ITT-LOCF

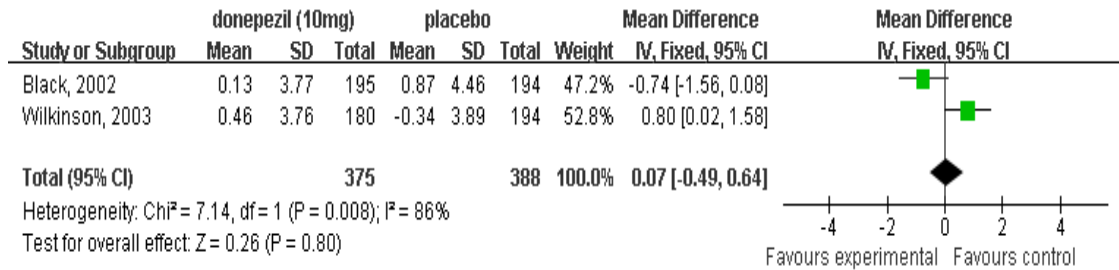


그림 24. Donepezil(10mg) vs placebo, IADL ITT-LOCF

아) GRADE 평가 결과 (Donepezil)

Comparison 1 Donepezil(5mg) compared to placebo for vascular cognitive impairment and dementia						
Patient or population: patients with vascular cognitive impairment and dementia						
Settings:						
Intervention: Comparison 1 Donepezil(5mg)						
Comparison: placebo						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	placebo	Comparison 1 Donepezil(5mg)				
ADAS-cog ITT-LOCF ADAS-cog. Scale from: 0 to 70.		The mean ADAS-cog ITT-LOCF in the intervention groups was 1.66 lower (2.4 to 0.92 lower)		776 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ moderate ¹	
MMSE Completers Scale from: 0 to 30. Follow-up: mean 24 weeks		The mean MMSE Completers in the intervention groups was 0.87 higher (0.43 to 1.31 higher)		720 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ moderate ¹	
CDR-SB ITT-LOCF Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes. Scale from: 0 to 18. Follow-up: mean 24 weeks		The mean CDR-SB ITT-LOCF in the intervention groups was 0.21 lower (0.45 lower to 0.03 higher)		776 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ moderate ¹	
ADFACS ITT-LOCF Alzheimer's Disease Functional Assessment and Change Scale. Scale from: 0 to 60. Follow-up: mean 24 weeks		The mean ADFACS ITT-LOCF in the intervention groups was 0.72 lower (1.51 lower to 0.08 higher)		776 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ moderate ¹	
IADL ITT-LOCF		The mean IADL ITT-LOCF in the intervention groups was 0.34 lower (0.92 lower to 0.25 higher)		790 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ low ^{1,2}	
*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).						
CI: Confidence interval;						
GRADE Working Group grades of evidence						
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.						
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.						
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.						
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.						
¹ small studies(only 2 studies)						
² unexplained heterogeneity						

그림 25. Summary of Finding Table (Donepezil 5mg)

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

Author(s):

Date: 2010-01-07

Question: Comparison 1 Donepezil(5mg) vs placebo for vascular cognitive impairment and dementia

Settings:

Bibliography: . donepezil for vascular cognitive impairment and dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

Quality assessment							Summary of findings					Importance
							No of patients		Effect		Quality	
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Comparison 1 Donepezil(5mg)	placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
ADAS-cog ITT-LOCF (measured with: ADAS-cog; range of scores: 0-70; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	397	379	-	MD 1.66 lower (2.4 to 0.92 lower)	⊗⊗⊗○ MODERATE	CRITICAL
MMSE Completers (follow-up mean 24 weeks; range of scores: 0-30; Better indicated by higher values)												
2	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	364	356	-	MD 0.87 higher (0.43 to 1.31 higher)	⊗⊗⊗○ MODERATE	CRITICAL
CDR-SB ITT-LOCF (follow-up mean 24 weeks; measured with: Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes; range of scores: 0-18; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	397	379	-	MD 0.21 lower (0.45 lower to 0.03 higher)	⊗⊗⊗○ MODERATE	CRITICAL
ADFACS ITT-LOCF (follow-up mean 24 weeks; measured with: Alzheimer's Disease Functional Assessment and Change Scale; range of scores: 0-60; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	397	379	-	MD 0.72 lower (1.51 lower to 0.08 higher)	⊗⊗⊗○ MODERATE	IMPORTANT
IADL ITT-LOCF (Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ^{1,2}	none	397	393	-	MD 0.34 lower (0.92 lower to 0.25 higher)	⊗⊗○○ LOW	IMPORTANT

¹ small studies(only 2 studies)² unexplained heterogeneity

그림 26. GRADE evidence profile (Donepezil 5mg)

Author(s):

Date: 2010-01-07

Question: Donepezil(10mg) vs placebo for vascular cognitive impairment and dementia

Settings:

Bibliography: . donepezil for vascular cognitive impairment and dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

Quality assessment							Summary of findings				Importance	
							No of patients		Effect			Quality
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Donepezil (10mg)	placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
ADAS-cog ITT-LOCF (follow-up mean 24 weeks; measured with: ADAS-cog; range of scores: 0-70; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	400	379	-	MD 2.17 lower (2.97 to 1.37 lower)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
MMSE Completers (follow-up mean 24 weeks; measured with: MMSE; range of scores: 0-30; Better indicated by higher values)												
2	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	409	385	-	MD 1.16 higher (0.73 to 1.59 higher)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
CDR-SB ITT-LOCF (follow-up mean 24 weeks; measured with: Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes; range of scores: 0-18; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	400	379	-	MD 0.36 lower (0.6 to 0.13 lower)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
ADFACS ITT-LOCF (follow-up median 24 weeks; measured with: alzheimer's Disease Functional Assessment and Change Scale; range of scores: 0-60; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	400	379	-	MD 0.95 lower (1.73 to 0.17 lower)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
IADL ITT-LOCF (Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ^{1,2}	none	386	393	-	MD 0.02 lower (0.58 lower to 0.53 higher)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT

¹ small number of studies (only 2 studies)² unexplained heterogeneity

그림 27. GRADE evidence profile (Donepezil 10mg)

Donepezil에 대한 근거의 질과 권고 강도를 각 outcome별로 GRADE를 통해 살펴보았다. donepezil의 혈관성 치매에 대한 효과를 본 두 연구의 연구디자인, outcome 등이 상당히 유사하였다. 또한 피험자 숫자가 많은 편이고 연구 결과도 같은 방향을 보이는 경우가 많았다. 그러나 관련 연구가 두 개밖에 없고 IADL 등은 이질성(heterogeneity)가 있어내부 회의에서 ADAS-cog, MMSE, CDR-SB, ADFACS의 근거의 질은 moderate로, IADL은 low로 평가하였다.

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

Donepezil(10mg) compared to placebo for vascular cognitive impairment and dementia						
Patient or population: patients with vascular cognitive impairment and dementia						
Settings:						
Intervention: Donepezil(10mg)						
Comparison: placebo						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	placebo	Donepezil(10mg)				
ADAS-cog ITT-LOCF ADAS-cog. Scale from: 0 to 70. Follow-up: mean 24 weeks		The mean ADAS-cog ITT-LOCF in the intervention groups was 2.17 lower (2.97 to 1.37 lower)		779 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ moderate ¹	
MMSE Completers MMSE. Scale from: 0 to 30. Follow-up: mean 24 weeks		The mean MMSE Completers in the intervention groups was 1.16 higher (0.73 to 1.59 higher)		794 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ moderate ¹	
CDR-SB ITT-LOCF Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes. Scale from: 0 to 18. Follow-up: mean 24 weeks		The mean CDR-SB ITT-LOCF in the intervention groups was 0.36 lower (0.6 to 0.13 lower)		779 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ moderate ¹	
ADFACS ITT-LOCF alzheimer's Disease Functional Assessment and Change Scale. Scale from: 0 to 60. Follow-up: median 24 weeks		The mean ADFACS ITT-LOCF in the intervention groups was 0.95 lower (1.73 to 0.17 lower)		779 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ moderate ¹	
IADL ITT-LOCF		The mean IADL ITT-LOCF in the intervention groups was 0.02 lower (0.58 lower to 0.53 higher)		779 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ low ^{1,2}	
*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).						
CI: Confidence interval;						
GRADE Working Group grades of evidence						
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.						
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.						
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.						
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.						
¹ small number of studies (only 2 studies)						
² unexplained heterogeneity						

그림 28. Summary of Finding Table (Donepezil 10mg)

자) 포함된 일차 연구 목록 (Galantamine)

선택된 체계적 문헌고찰에서 포함하고 있는 출판된 일차 연구는 2편이었으나, 한 편은 미출판 연구였다. 추가 검색 결과 2007년에 출판된 것으로 확인되어 포함하여 분석하였다 (Auchus, 2007). 포함된 일차 연구의 목록은 3.5.장에서 확인할 수 있다. clinical trial 검색을 진행하였으나 추가 연구는 없었다.

차) 포함된 일차 연구 특성 (Galantamine)

포함된 두 편의 일차 연구의 연구방법, 피험자, 중재법, 결과 등은 다음 표 30과 같다.

표 30. 포함된 일차 연구 특성 (Galantamine)

	Auchus, 2007	Erkinjuntti 2002
Methods	Randomised, placebo-controlled, multi-center, double blind 26 weeks follow-up	Randomised, placebo-controlled, multi-center, double blind
Participants	VaD as defined by the National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (AIREN)	188 patients with vascular dementia (subgroup)
Interventions	Galantamine (8mg-24mg/day, 26 weeks)	Galantamine (24mg/day) versus placebo for 6 months
Outcomes	ADAS-Cog/11 ADCS-ADL CIBIC-plus NPI EXIT-25	ADAS-cog CIBIC-Plus MMSE CDR-SB ADFACS

카) 비뚤림 위험(Risk of bias) 평가 결과 (Galantamine)

Galantamine 일차 연구에 대해 비뚤림 위험(Risk of bias) 평가를 시행하였다. 그림 29에서 볼 수 있듯이, allocation concealment를 제외하고는 비뚤림 위험이 낮은 것으로 평가되었으며, Auchus 2007 연구의 경우에는 무작위화 방법이 뚜렷하지 않아 비뚤림 위험 가능성이 있어서 unclear로 평가하였다.

	Adequate sequence generation?	Allocation concealment?	Blinding?	Incomplete outcome data addressed?	Free of selective reporting?	Free of other bias?
Auchus 2007	?	?	+	+	+	+
Erkinjuntti 2002	+	?	+	+	+	+

그림 29. Galantamine 일차 연구 Risk of bias 평가

타) Meta analysis 결과 (Galantamine)

Erkinjuntti 연구의 경우, subgroup으로 혈관성 치매 환자에 대한 효과를 다루고 있는데, 기존 Cochrane review (Craig, 2006)에서는 혈관성 치매 subgroup 분석에서도 모든 환자군을 포함하여 분석하였다. 이번 연구에서는 Galantamine의 혈관성 치매에 대한 효과를 분석하기 위해 혈관성 치매 환자의 outcome만을 이용하여 분석하였다. 이질성이 관찰된 NPI를 제외한 ADAS-cog/11, CIBIC-plus, ADAS-cog/13 등은 위약에 비해 효과가 있는 것으로 나타났다.

(1) Galantamine과 위약비교 : ADAS-cog ITT or ITT-LOCF

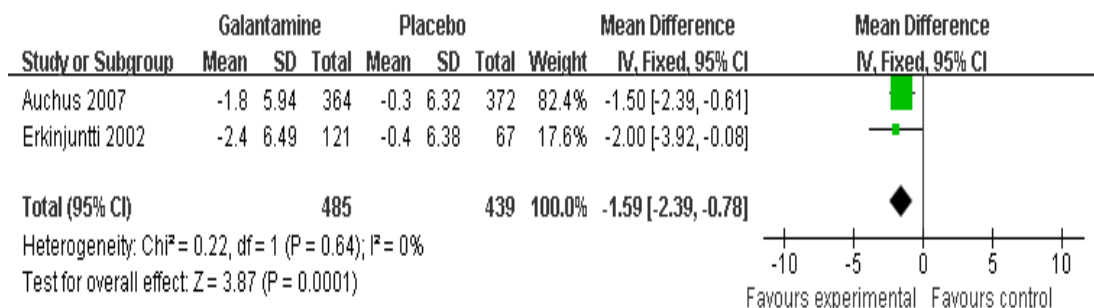


그림 30. Galantamine vs placebo, ADAS-cog ITT or ITT-LOCF

(2) Galantamine과 위약비교 : NPI ITT-LOCF

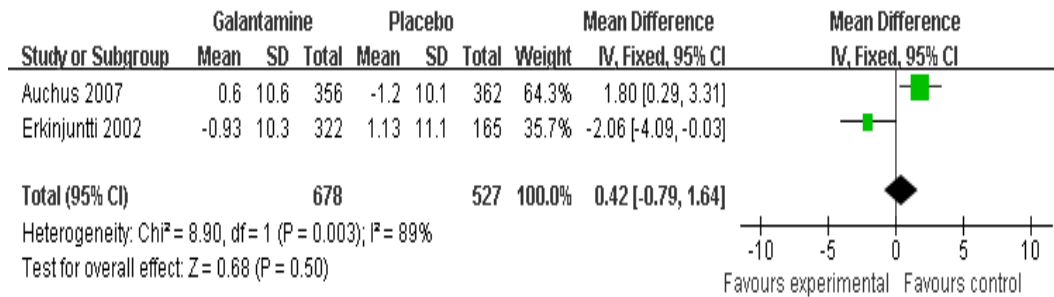


그림 31. Galantamine vs placebo, NPI ITT-LOCF

(3) Galantamine과 위약비교 : CIBIC-plus (improved)

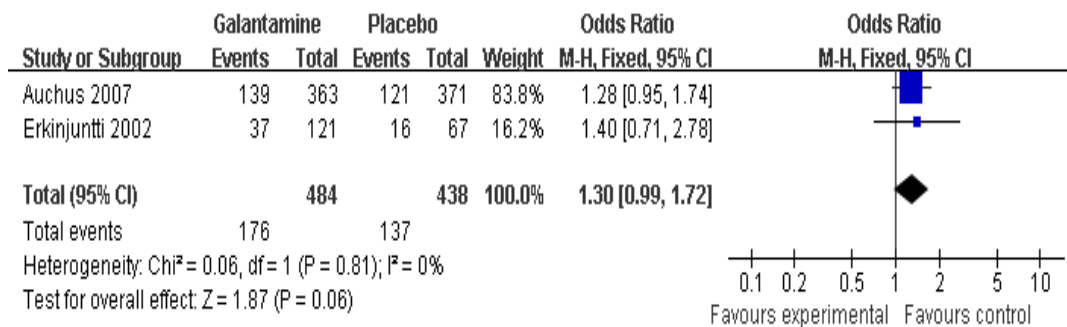


그림 32. Galantamine vs placebo, CIBIC-plus (improved)

(4) Galantamine과 위약비교 : ADAS-cog/13

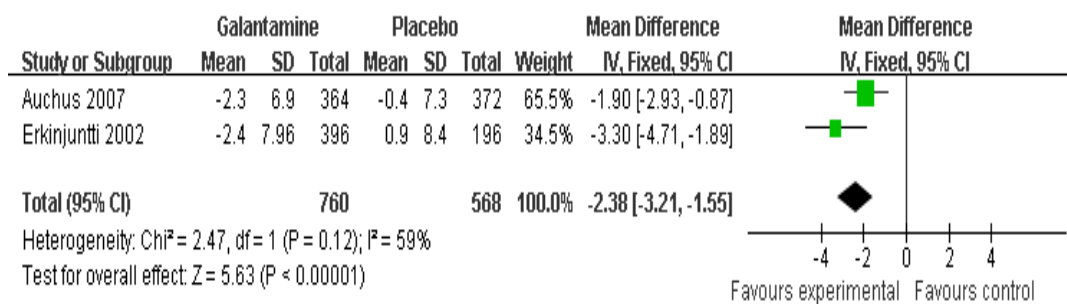


그림 33. Galantamine vs placebo, ADAS-cog/13

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

파) GRADE 평가 결과 (Galantamine)

Galantamine에 대한 근거의 질과 권고 강도를 각 outcome별로 GRADE를 시행하였다. galantamine의 혈관성 치매에 대한 효과를 본 두 연구 중 한 연구가 subgroup으로 혈관성 치매를 다루고 있었다. 그러나 연구디자인 등이 유사하였고, 피험자 숫자가 많았고 outcome의 연구 결과도 같은 방향을 보였다. 그러나 관련 연구가 두 개밖에 없어 내부 회의에서 ADAS-cog, CIBIC-plus의 근거의 질을 moderate로 평가하였다.

Author(s):

Date: 2010-01-05

Question: Galantamine vs Placebo for Vascular cognitive impairment and dementia

Settings:

Bibliography: . Galantamine for Vascular cognitive impairment and dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

Quality assessment							Summary of findings				Importance	
							No of patients		Effect			Quality
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Galantamine	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
ADAS-cog/11(ITT or ITT-LOCF) (follow-up 24-26 weeks; measured with: ADAS-cog/11; range of scores: 0(best)-70(Worst); Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	485	439	-	MD 1.59 lower (2.39 to 0.78 lower)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
CIBIC-plus (improved) (CIBIC-plus (0-7))												
2	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	176/484 (36.4%)	137/438 (31.3%)	OR 1.3 (0.99 to 1.72)	59 more per 1000 (from 2 fewer to 126 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
								28.3%		56 more per 1000 (from 2 fewer to 121 more)		

¹ small number(n=2)

그림 34. GRADE evidence profile (Galantamine)

Galantamine compared to Placebo for Vascular cognitive impairment and dementia

Patient or population: patients with Vascular cognitive impairment and dementia

Settings:

Intervention: Galantamine

Comparison: Placebo

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Galantamine				
ADAS-cog/11(ITT or ITT-LOCF) ADAS-cog/11. Scale from: 0(best) to 70 (Worst). Follow-up: 24-26 weeks		The mean ADAS-cog/11(ITT or ITT-LOCF) in the intervention groups was 1.59 lower (2.39 to 0.78 lower)		924 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ moderate ¹	
CIBIC-plus (improved) CIBIC-plus (0-7)	Study population		OR 1.3 (0.99 to 1.72)	922 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ moderate ¹	
	313 per 1000	372 per 1000 (311 to 439)				
	Medium risk population					
	283 per 1000	339 per 1000 (281 to 404)				

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ small number(n=2)

그림 35. Summary of Finding Table (Galantamine)

하) 포함된 일차 연구 목록 (Rivastigmine)

선택된 체계적 문헌고찰에서 포함하고 있는 출판된 일차 연구는 1편이었는데, 미출판 연구였다. 추가 검색 결과 2008년에 출판된 것으로 확인되어 출판된 문헌으로 분석하였으며 (Ballard, 2008), 추가로 일차 문헌을 검색한 결과 한 편의 추가 연구가 확인되었다 (Mok, 2007). 포함된 일차 연구의 목록은 3.5.장에서 확인할 수 있다. clinical trial 검색을 진행하였고, 추가 진행된 것으로 확인된 연구는 있었으나(RIVIVE study), 아직 출판되지 않아 배제되었다.

거) 포함된 일차 연구 특성 (Rivastigmine)

포함된 두 편의 일차 연구의 연구방법, 피험자, 중재법, 결과 등은 다음 표 31과 같다.

표 31. 포함된 일차 연구 특성 (Rivastigmine)

	Ballard, 2008	Mok, 2007
Methods	Randomised, placebo-controlled, multicenter, double-blind, parallel group, 24 weeks duration	Randomised, placebo-controlled, single-center, double blind, 26 weeks follow-up
Participants	VaD according to DSM-IV and probable VaD according to the NINDS-AIREN criteria	Subcortical vascular dementia patients, 3<MMSE<24
Interventions	rivastigmine capsule (3-12mg/day, 24 weeks)	Rivastigmine (6mg/day, 26 weeks)
Outcomes	VaDAS, ADCS-CGIC, ADAS-cog, ADCS-ADL, NPI, MMSE, GDS	MMSE, FAB(frontal assessment battery), NPI, IADL, CDR

너) 비돌림 위험(Risk of bias) 평가 결과 (Rivastigmine)

Rivastigmine 두 연구의 비돌림 위험은 다음 그림 36과 같이 평가되었다.

	Adequate sequence generation?	Allocation concealment?	Blinding?	Incomplete outcome data addressed?	Free of selective reporting?	Free of other bias?
Ballard 2008	?	?	+	+	+	+
Mok 2007	+	?	+	+	+	+

그림 36. Rivastigmine 일차 연구 Risk of bias 평가

더) Meta analysis 결과 (Rivastigmine)

Rivastigmine의 두 연구에서 공통적인 outcome이 많지 않았다. 두 연구를 fixed effect model로 메타 분석하였을 때, MMSE 평가에서 위약에 비해 강한 효과는 아니나, 효과가 있는 것으로 분석되었다. NPI의 경우 이질성이 있고, 두 연구의 방향이 다르게 분석되어 결론을 내리기 어려웠다.

(1) Rivastigmine과 위약비교 : MMSE

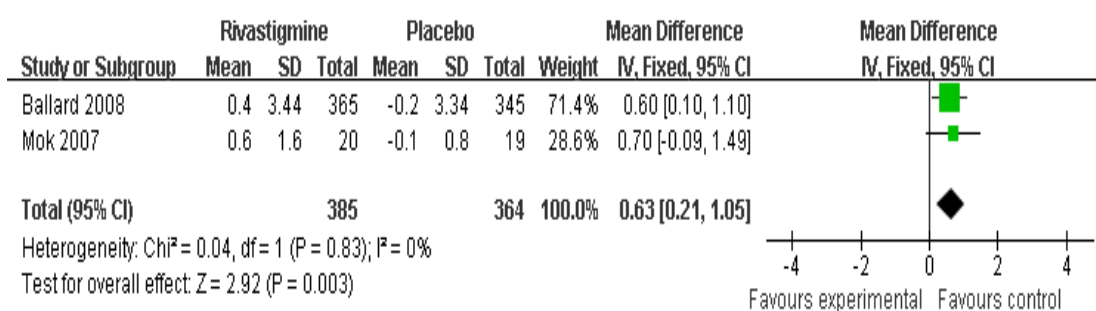


그림 37. Rivastigmine vs placebo, MMSE

(2) Rivastigmine과 위약비교 : NPI

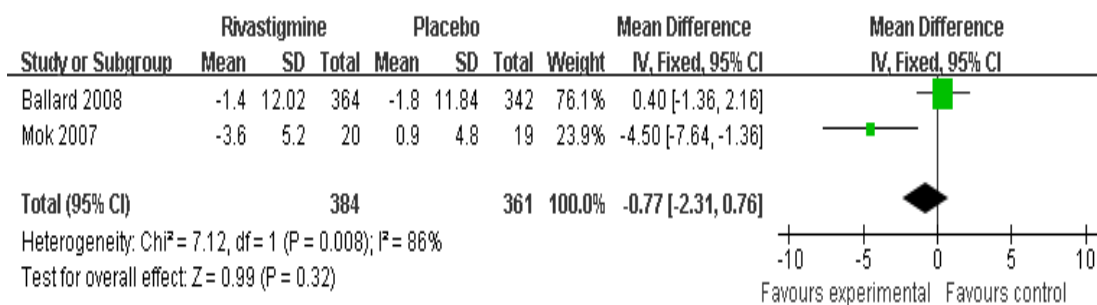


그림 38. Rivastigmine vs placebo, MMSE

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

러) GRADE 평가 결과 (Rivastigmine)

Rivastigmine에 대한 근거의 질과 권고 강도를 결정하기 위하여 각 outcome별로 GRADE를 시행하였다. Rivastigmine의 혈관성 치매에 대한 효과를 본 두 연구 중 한 연구가 40명을 대상으로 한 소규모 연구였고, 측정된 outcome의 차이가 있고 연구디자인에서 차이를 보였다. 또한 관련 연구가 두 개밖에 없고 위의 상황을 고려하여 내부 회의에서 MMSE와 NPI의 근거의 질을 very low로 평가하였다.

Cognition for vascular cognitive impairment and dementia					
Patient or population: patients with vascular cognitive impairment and dementia					
Settings:					
Intervention: Cognition					
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Assumed risk	Corresponding risk			
	Control	Cognition			
MMSE MMSE. Scale from: 0 to 30. Follow-up: 24-26 weeks		The mean MMSE in the intervention groups was 0.63 higher (0.21 to 1.05 higher)		749 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2,3}
NPI (neuropsychiatric inventory) NPI. Scale from: 1 to 144. Follow-up: 24-26 weeks		The mean NPI (neuropsychiatric inventory) in the intervention groups was 0.77 lower (2.31 lower to 0.76 higher)		745 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ very low

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Population number inconsistency

² need to consult(Race, MMSE score)

³ lack of number

그림 39. Summary of Finding (Rivastigmine)

Author(s):

Date: 2009-12-30

Question: Cognition for vascular cognitive impairment and dementia

Settings:

Bibliography: . Rivastigmine for vascular cognitive impairment and dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

Quality assessment							Summary of findings					Importance
							No of patients		Effect		Quality	
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cognition	control	Relative (95% CI)	Absolute		
MMSE (follow-up 24-26 weeks; measured with: MMSE; range of scores: 0-30; Better indicated by higher values)												
2	randomised trials	no serious limitations	serious ¹	serious ²	serious ³	none	385	364	-	MD 0.63 higher (0.21 to 1.05 higher)	⊖000 VERY LOW	CRITICAL
NPI (neuropsychiatric inventory) (follow-up 24-26 weeks; measured with: NPI; range of scores: 1-144; Better indicated by higher values)												
2	randomised trials	no serious limitations	serious	serious	serious	none	384	361	-	MD 0.77 lower (2.31 lower to 0.76 higher)	⊖000 VERY LOW	IMPORTANT

¹ Population number inconsistency

² need to consult(Race, MMSE score)

³ lack of number

그림 40. GRADE evidence profile (Rivastigmine)

머) 포함된 일차 연구 목록 (Memantine)

선택된 체계적 문헌고찰에서 포함하고 있는 출판된 일차 연구는 2편과 미출판 연구 1편이었다. 추가 검색 결과 확인된 연구는 없었다. 포함된 일차 연구의 목록은 3.5.장에서 확인할 수 있다.

버) 비돌림 위험(Risk of bias) 평가 결과 (Memantine)

혈관성 치매에 대한 memantine의 효과에 대한 두 편의 일차연구에 대해 비돌림 위험을 평가한 결과는 다음 그림 41과 같았다.

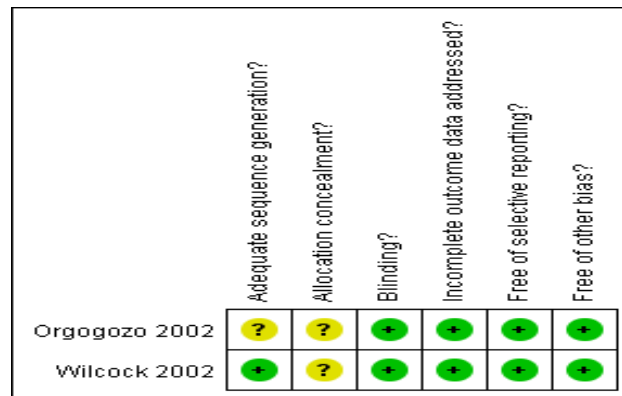


그림 41. Memantine 일차 연구 Risk of bias 평가

서) 포함된 일차 연구 특성 (Memantine)

포함된 두 편의 일차 연구의 연구방법, 피험자, 중재법, 결과 등은 다음 표 32와 같다.

표 32. 포함된 일차 연구 특성 (Memantine)

	Orgogozo, 2002	Wilcock, 2002
Methods	Randomized double-blind parallel-group placebo-controlled (28 weeks, France, Belgium and Switzerland)	Randomized double-blind parallel-group placebo-controlled (28 weeks, UK)
Participants	VaD (probable vascular dementia by NINDS-AIREN and HIS ≥ 5 .)	VaD (vascular dementia according to the NICDS-AIREN criteria.)
Interventions	memantine 20 mg/day	memantine 20 mg/day

Outcomes	ADAS-Cog CIBIC-PLUS MMSE GBS(Gottsfries-Brane-Stein) scale CBIC NOSGER	ADAS-cog CGI-C NOSGER II GBS MMSE
----------	---	---

여) Meta analysis 결과 (Memantine)

두 연구에서 모두 측정하고 있는 outcome은 ADAS-cog, NOSGER, GDS였다. 그런데 ADAS-cog의 경우 이질성(heterogeneity)이 관찰되었으며, ADAS-cog, NOSGER, GBS에서 두 연구의 효과의 방향이 달라 혈관성 치매에 대해 memantine의 효과가 아직은 근거가 부족한 것으로 생각된다.

(1) Memantine과 위약비교 : ADAS-cog ITT-OC or ITT-LOCF

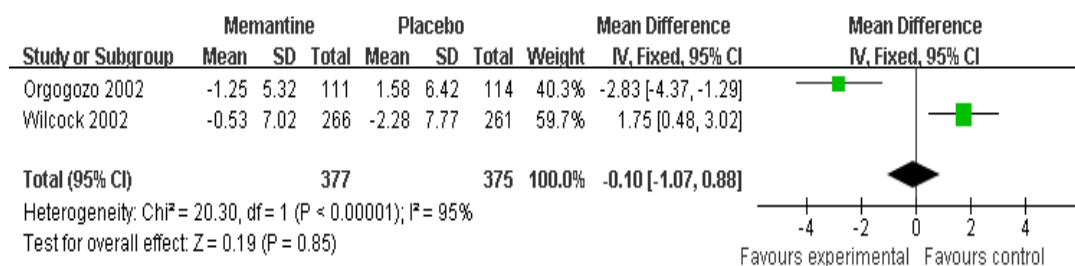


그림 42. Memantine vs placebo, ADAS-cog

(2) Memantine과 위약비교 : NOSGER ITT or TPP

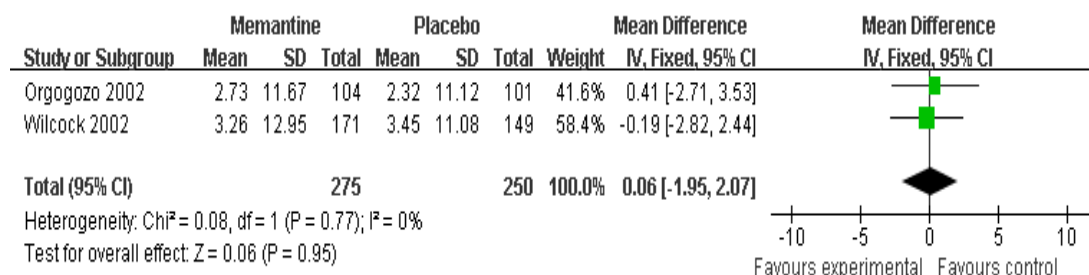


그림 43. Memantine vs placebo, NOSGER

(3) Memantine과 위약비교 : GBS ITT or TPP

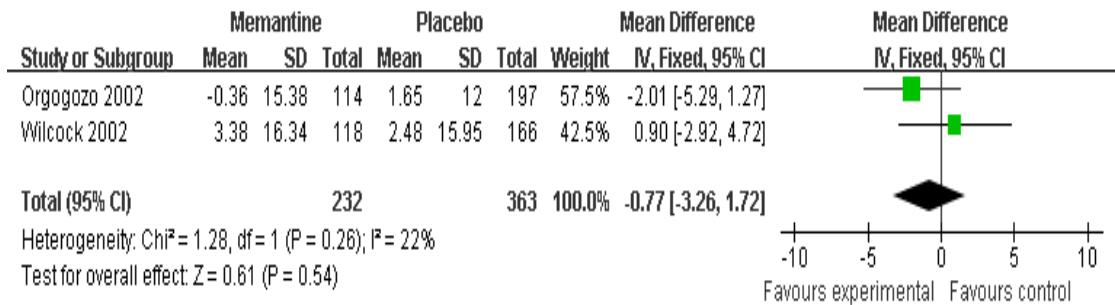


그림 44. Memantine vs placebo, GBS

저) GRADE 평가 결과 (Memantine)

Memantine에 대한 근거의 질과 권고 강도를 각 outcome별로 GRADE를 시행하였다. Memantine의 혈관성 치매에 대한 효과를 본 두 연구가 연구 디자인 등이 상당히 유사하였고, 측정된 outcome도 유사하였다. 그러나 관련 연구가 두 개밖에 없고, 두 연구의 결과가 다른 방향을 보이는 점 등을 감안하여 내부 회의에서 근거의 질을 low로 평가하였다.

Comparison 1 Memantine compared to placebo for vascular cognitive impairment and dementia						
Patient or population: patients with vascular cognitive impairment and dementia						
Settings:						
Intervention: Comparison 1 Memantine						
Comparison: placebo						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk placebo	Corresponding risk Comparison 1 Memantine				
ADAS-cog ADAS-Cog. Scale from: 0 to 70. Follow-up: mean 28 weeks		The mean ADAS-cog in the intervention groups was 0.1 lower (1.07 lower to 0.88 higher)		752 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ low ^{1,2}	
NOSGER Nurses Observation Scale for Geriatric Patients. Scale from: 5 to 25. Follow-up: mean 28 weeks		The mean NOSGER in the intervention groups was 0.06 higher (1.95 lower to 2.07 higher)		525 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ low ^{1,2}	
GBS Gottfries-Bråne-Steen total score. Scale from: 0 to 156. Follow-up: mean 28 weeks		The mean GBS in the intervention groups was 0.77 lower (3.26 lower to 1.72 higher)		595 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ low ^{1,2}	
*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).						
CI: Confidence interval;						
GRADE Working Group grades of evidence						
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.						
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.						
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.						
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.						
¹ unexplained heterogeneity						
² small studies (n=2)						

그림 45. Summary of Finding (memantine)

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

Author(s):

Date: 2010-01-07

Question: Comparison 1 Memantine vs placebo for vascular cognitive impairment and dementia

Settings:

Bibliography: . Memantine for vascular cognitive impairment and dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

Quality assessment							Summary of findings					Importance
							No of patients		Effect		Quality	
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Comparison 1 Memantine	placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
ADAS-cog (follow-up mean 28 weeks; measured with: ADAS-Cog; range of scores: 0-70; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ^{1,2}	none	377	375	-	MD 0.1 lower (1.07 lower to 0.88 higher)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
NOSGER (follow-up mean 28 weeks; measured with: Nurses Observation Scale for Geriatric Patients; range of scores: 5-25; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ^{1,2}	none	275	250	-	MD 0.06 higher (1.95 lower to 2.07 higher)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
GBS (follow-up mean 28 weeks; measured with: Gottfries-Bråne-Steen total score; range of scores: 0-156; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ^{1,2}	none	232	363	-	MD 0.77 lower (3.26 lower to 1.72 higher)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT

¹ unexplained heterogeneity² small studies (n=2)

그림 46. GRADE evidence profile (Memantine)

3.4 치매 관리 국가 전략

정부는 1996년부터 2005년까지 치매특별대책 10개년 계획을 추진하여 시·군·구 보건소에 ‘치매상담센터’를 설치하고 치매상담요원을 배치하여 치매노인을 등록, 관리하는 활동을 펼쳐 온 바 있다(오병훈, 2008). 2008년 보건복지가족부는 다시 ‘치매 종합관리대책’을 발표하였다. 이 대책안은 당시의 현황과 문제점을 파악하고 조기발견과 예방, 치료를 강화하기 위해 마련된 포괄적 대책이다. 이 장에서는 보건복지가족부가 현재 추진하고 있는 ‘치매 종합관리대책’을 중심으로 치매관리를 위한 국가 전략이 갖추어야 할 요소들이 무엇인지 살펴보고 각국의 치매관리전략 사례를 통해 우리나라가 취해야 할 시사점이 무엇인지 살펴보았다.

3.4.1 우리나라 치매질환의 사회적 부담의 특징

가) 유병률, 의료 이용량, 진료비지출의 급속한 증가

우리나라는 인구의 급속한 고령화와 함께 치매 관련 사회경제적 부담도 빠른 증가추세를 보이고 있다. 표 33은 2002년부터 2007년까지 치매가 환자수, 의료 이용, 진료비 측면에서 얼마나 지속적이고 가파르게 증가하고 있는지 잘 보여준다. 이런 가파른 상승세는 출산율 저하와 동반하여 노인 부양지수의 급격한 변화를 초래한다. 2000년 생산인구 10인당 1명이던 노인인구는 2020년에는 5인당 1명으로 늘어날 전망이어서 더욱 심각한 문제를 초래할 뿐 아니라 점점 소규모 핵가족화되는 가족문화의 변화에 의해 치매는 사회의 안정성에 큰 위협이 될 수 있다(조맹제, 2009).

장래의 치매환자와 유병률 추이도 가파른 상승세일 것으로 예상된다. 2005년 인구센서스를 기준으로 한 표준화 치매 유병률에 따르면 2009년 치매환자수 459,568명, 유병률 8.85%에서 2020년에는 환자수 772,537명, 유병률 10.03%에 이를 것으로 전망된다(조맹제, 2009).

표 33. 연도별 치매관련 통계

(단위 : 명, 천만원)

노인성질환	연도	진료실인원	총진료비	공단부담금	1인당 총진료비(원)	2002년 대비 진료실인원
치매 (F00~F03, G30)	2002	47,747	5,608	4,561	1,174,443	1.00
	2003	56,539	7,138	5,799	1,262,569	1.18
	2004	68,386	8,913	7,275	1,303,358	1.43
	2005	83,646	13,060	10,742	1,561,367	1.75
	2006	105,172	20,481	16,771	1,947,392	2.20
	2007	135,219	32,675	26,362	2,416,452	2.83

(건강보험정책연구원. 2002-2007 노인성 질환 진료추이에서 발췌)

나) 후기고령자 증가로 인한 진료비 상승

인구구조의 급속한 고령화가 나은 또 하나의 특징은 노인인구 (65세 이상) 중에서도 후기고령인구(older elderly)의 비율이 더욱 늘어난다는 점이다. 후기고령인구는 전기고령인구(younger elderly)에 비해서 치매 유병률이 증가하고, 일인당 의료비도 더 높은 것이 일반적이다. 또한 노인요양시설에 입소하는 비율도 상대적으로 증가한다. 인구의 고령화가 심화될수록, 후기고령인구가 늘어날수록 치매치료에 소요되는 의료비용은 더욱 크게 늘어나 심각한 문제를 야기하게 된다(강임옥, 2005). 일례로 2004년 전체 치매환자 중 12.6%를 차지하는 85세 이상의 노인은 총 공식적 비용의 17.0%를 사용한 것으로 나타났다. 또한 60대 후반의 노인 치매환자는 평균 143만원 정도를 지출하지만 80세가 넘는 환자의 경우 210만원이 넘는 비용을 지출한 것으로 나타났다(강임옥, 2005).

다) 치매에 대한 사회적 인식의 부족

치매 예방, 관리를 위한 인프라가 꾸준히 개선되고 있는 상황에 비해 치매환자, 보호자, 일반인들의 치매에 대한 인식은 여전히 개선되어야 할 점이 많다고 할 수 있다. 치매에 대한 인식이 바람직하게 정립되어 있지 않으면 예방, 조기검진, 조기치료 등을 통해 사회적, 경제적 부담을 줄일 수 있는 기회를 잃게 될 가능성이 더욱 커진다. 또한 치매 환자에 대한 선입관으로 인해 불필요한 사회적 구분과 인권문제가 발생할 가능성도 있다.

그러나 2008년에 시행한 조사에 따르면 노인들의 치매에 대한 인식도 수준은 100점 만점에 약 60점으로 매우 낮은 것으로 조사되었다. 특히 학력이 낮고 연령이 높을수록, 그리고 농촌거주자일수록 인식도가 낮아 정보의 불균형이 심한 것으로 나타났다. 특히 조사

대상자의 93.7%가 치매에 대한 교육을 받은 적이 없고 비전문가들로부터 지식을 습득하고 있다는 사실은 치매에 대한 인식을 개선하기 위한 교육, 홍보활동이 시급히 필요함을 보여주고 있다(조맹제, 2009).

치매에 대한 적절한 대책 강구를 방해하는 잘못된 인식으로는 1) 불치병이라는 인식, 따라서 치료가 의미 없다는 인식 2) 자연스러운 노화 - 나이가 들면 누구나 치매에 걸린다 3) 부정적인 사회적 낙인 등을 꼽을 수 있다(DH, 2009).

라) 치매보호자에 대한 지원정책 미비

치매의 질병부담이 다른 질환의 그것과 다른 특징이라면 보호자들에게 미치는 영향이 매우 크다는 점이다. 주로 배우자와 자녀 등 직계가족이 담당하게 되는 보호자의 역할은 환자의 인지능력 저하, 생활기능 저하 등으로 인해 다른 질환들에 비해 보호부담의 범위가 넓고 강도도 더 센 것이 일반적이다. 시설입소, 치매환자용 물품 구입 등으로 발생하는 직접적인 경제적 부담 뿐만 아니라 치매의 행동정신증상(Behavioral and psychological symptoms of dementia)으로 인해 보호자들의 경제활동과 일상생활에 큰 지장이 발생함으로써 사회적인 어려움도 따른다. 장기간에 걸쳐 점차 심화되는 치매의 특성, 그리고 사회적 낙인 등으로 인해 받는 심리적인 고통도 보호자들이 겪게 되는 질병부담이다. 또한 대부분의 가족 보호자들은 치매에 대한 전문적 지식과 정보가 결여되어 있어 적절한 돌봄 서비스가 이루어지지 않고 있는 실정이다.

3.4.2 치매 종합관리대책 분석

제1회 치매극복의 날로 지정된 2008년 9월19일, 보건복지가족부는 치매 종합관리대책을 발표하였다. 이 대책안은 잘못된 사회적 인식과 치료지연으로 인해 치매환자들이 방치되고 악화되고 있다고 분석하면서 치매검진율과 치매의료관리비율을 끌어 올리는 것을 골자로 하고 있다. 치매 종합관리대책의 내용을 간략히 살펴보면 다음과 같다.

가) 추진배경

- 1) 치매환자의 급증과 사회적 부담 증가
 - ① 고령화로 인한 치매환자 급증
 - ② 가정 부양능력 약화
 - ③ 의료비증가로 막대한 사회적 부담

2) 사회적 인식 부족

- ① 질병이라는 인식 부족 – 자연스런 노화현상
- ② 호전가능성에 대한 인식 부족

나) 현황 및 문제점

1) 치매에 대한 오해 및 부정적 인식

- ① 기대여명이 길지 않아 치료가치 느끼지 못하는 경향
- ② 부정적인 사회적 낙인

2) 예방 및 조기발견 미흡

- ① 예방가능성, 진행 지연 가능성에 대한 인식 부족
- ② 치매조기검진사업 시행 보건소 및 치매거점병원 부족
- ③ 타 건강검진 서비스와의 연계부족
- ④ 일반인대상 치매예방프로그램 활성화되지 못함

3) 치료 및 관리체계 미비

- ① 치매환자 중 의료기관 진료받는 비율 낮음
- ② 치매환자 DB 미비
- ③ 전문인력 부족
- ④ 전문화, 특성화된 요양, 재가시설 부족
- ⑤ 예방, 치료에 대한 연구개발 미흡

4) 종합적, 체계적 치매 예방, 관리시스템 부재

- ① 중앙-지역사회간 유기적, 체계적인 치매관리 시스템 미비
- ② 정부의 치매정책이 단편적이고 분절적임
- ③ 중앙정부의 전담조직 부재 및 예산투자 미흡

다) 목표 및 기본방향

1) 목표

- ① 조기검진율: 3.7% → 60%
- ② 의료관리비율: 34% → 70%
- ③ 전문인력 양성: 1,000명 → 6,000명

2) 기본방향

- ① 건강증진사업과의 연계추진
- ② 치매 유형별 맞춤형 관리
- ③ 종합적, 체계적 치매관리체계 구축(기본조직, 인력 활용)

라) 추진 내용

1) 치매 조기발견 및 예방 강화

- ① 치매조기검진 확대: 전국 모든 보건소에서 치매조기검진사업 시행, 보건기관 통합 평가 지표에 반영, 검진수가상향조정, 국민건강보험 건강검진 및 생애전환기 건강검진, 지자체 노인건강진단사업 등 타 건강검진 프로그램과 연계
- ② 치매발생 위험요인 관리: 만성질환 및 심,뇌혈관 질환자 집중 예방, 관리
- ③ 인지건강 프로그램 개발, 보급: 보건소와 노인종합복지관 등 관련기관에 순차적으로 보급

2) 종합적, 체계적인 치매 치료, 관리

- ① 바우처 지원: 저소득계층을 대상으로 약제비 등 지원
- ② 국가치매등록관리 DB 구축 및 지원
- ③ 인지재활 프로그램 개발 및 보급
- ④ 재가서비스 확대: 주간보호서비스, 단기보호서비스
- ⑤ 실종방지 및 찾아주기 사업
- ⑥ 치매시설 전문화, 특성화
- ⑦ 치매 예방, 치료 등에 대한 연구개발 강화

3) 효과적 치매관리를 위한 인프라 구축

- ① 국가치매사업추진단 설치, 운영

표 34. 국가치매사업 추진단 조직 구성(안)

- 소속: 보건복지가족부 장관
- 위원장: 보건복지가족부 차관 및 민간 대표 1인(공동위원장)
- 위원: 치매 관련 분야 학계·실무 전문가 등으로 구성(15인 내외)
- 3개 분과
· 보건의료분과(정신의학, 신경의학, 가정의학, 예방의학, 내과학, 노인간호학, 지역사회간호학, 보건학 등)
· 복지재활분과(노인복지분야, 작업치료분야 등)
· 조정분과(건축분야, 법률분야, 식품영양분야 등)

② 중앙-권역-지역간 전달체계 구축

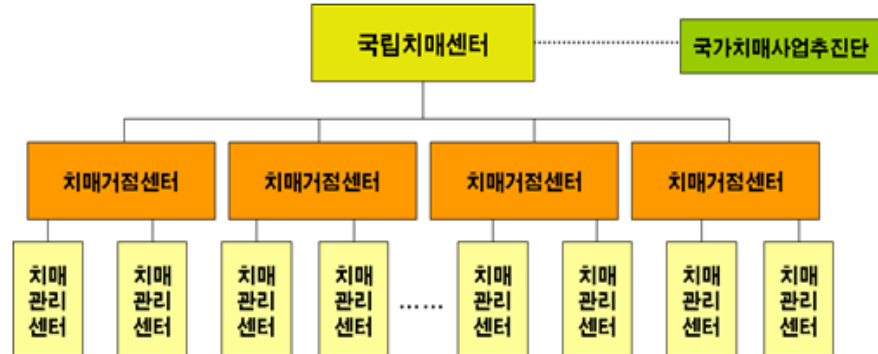


그림 47. 중앙-권역-지역간 전달체계

- * 국립치매센터: 국립의료원 등에 기능 부여
- * 권역별 치매거점센터: 4개 국립병원(경북대학병원, 강원대학병원, 전북대학병원, 충남대학병원)에 설립예정인 노인보건의료센터에 기능부여
- * 치매관리센터: 현행 지역보건소의 치매상담센터를 치매관리센터로 확대 개편

③ 중앙정부에 치매 전담부서 설치: 노인보건과 신설 또는 노인정책과 확대개편

④ 치매전문인력 양성

⑤ 치매 실태조사 등 연구 강화

4) 치매환자 부양 부담의 경감 및 부정적 인식 개선

- ① 장기요양보험 대상자 확대: 2008년 17만명에서 2012년 26만명으로 단계적 확대
- ② 치매가족 지원사업 강화
- ③ 치매 질환의 다양성과 예방, 치료, 관리 가능성 홍보
- ④ 부정적 인식 전환을 위한 사회분위기 개선

마) 추진 전략

- 1) 치매 예방 및 조기검진의 중요성에 대한 사회 의제화
- 2) 국민 스스로 치매 예방, 관리가 가능한 시스템 활용 및 저소득층 치매 치료, 관리 부담 경감
- 3) 기존 인프라의 활용 극대화를 통한 비용부담 완화 및 효율성 제고
- 4) 이해 관계자의 참여를 통한 추진

3.4.3 각국의 치매전략

인구 고령화와 이로 인한 사회경제적 부담 증가를 경험한 국가들에서는 치매질환의 예방, 관리가 중요함을 인식하고 국가 전략 차원에서 치매관리에 나서고 있다. 이들의 상황에 대해 이해하고 그 대책을 살펴보는 것은 급속한 인구 고령화를 겪고 있는 우리나라에 좋은 선례가 될 수 있다. 그러나 각 나라들의 결론을 열거하는 것만으로는 우리에게 필요한 시사점을 놓칠 수 있다. 각 나라들이 과학적이고 효과적인 대책을 수립하기 위해 어떤 근거들에 바탕을 두고 있는가, 그 근거를 생산하고 공유하는 과정은 어떠한가, 수립된 대책이 사회적 파급력을 갖기 위해 어떤 합의와 확산과정을 거쳤는가에 대한 이해를 중심으로 분석해야 한다. 각국의 경험이 보여주는 문제의식과 그들이 이를 해결해온 방식과 과정에 주목함으로써 우리나라에 중요한 의제를 추려내고 효과적인 관리 모델을 개발하는 것이 목표라 하겠다.

이 장에서 살펴볼 국가들의 치매전략은 잉글랜드, 프랑스, 네덜란드, 노르웨이이다. 잉글랜드는 보건부 Department of Health 의 [Living well with dementia: A National Dementia Strategy] 2009 를, 프랑스는 [Natinati plan for "Alzheimer and related diseases" 2008-2012] 2008 를, 네덜란드는 Ministry of Health, Welfare and Sports의 [Dutch Dementia Strategy 2008]을, 노르웨이는 Norwegian Ministry of Health and Care services의 [Dementia Plan 2015] 2008 을 기초로 하였다.

가) 영국 보건부 Department of Health

영국(잉글랜드, 웨일스, 스코틀랜드, 북아일랜드)은 현재 약 700,000명의 치매환자가 있고 연간 치매에 소요되는 사회비용은 약 170억 파운드에 달한다. 30년 후에는 환자수는 두배, 비용은 500억 파운드에 이를 것으로 전망되고 있다. 영국 보건부가 2009년 발한 국가치매전략 Living well with dementia: A National Dementia Strategy 은 3가지 핵심영역 key areas 에서 17개의 핵심목표 key objectives 를 두고 있다. 세 가지 핵심영역은 1) 사회적 인식 개선 2) 조기발견과 조기치료 3) 서비스의 질향상으로 이루어져 있고 17개의 핵심목표는 다음과 같다.

표 35. 영국 보건부의 치매 관련 17개 핵심목표

1) 일반인들과 전문가들의 치매에 대한 인식 및 이해도를 개선한다
① 일반인들을 위한 대중적 치매 바로 알기 캠페인 전개
② 심혈관계 질환 관리를 통한 치매예방 가능성 홍보
③ 지역단위의 캠페인
④ 공공사업, 민원업무종사자, 학교, 문화, 종교단체와의 연계를 통한 홍보활동
2) 모든 이들에게 양질의 진단 및 치료서비스를 제공한다
① 모든 환자들이 조기에 치료단계에 돌입할 수 있도록 한다
② 전문가들에 의한 정확한 진단이 요구된다
③ 환자와 보호자들에게 치매사실을 고지할 때 배려가 필요하다
④ 거주지역 내에서 치료가 이루어질 수 있어야 한다
3) 환자와 보호자 모두에게 양질의 정보를 제공한다
① 현존하는 정보들을 검토, 고찰한다
② 진단에서부터 질병경과 전체에 단계별로 이용할 수 있는 정보를 생산, 유포한다
③ 지역별 맞춤형정보들을 생산한다
4) 치매진단 후 치료, 지원, 상담 등의 서비스를 쉽게 이용하도록 한다
① 환자와 보호자에게 적절한 치료와 상담을 제공하는 길잡이 역할을 담당할 단일 창구가 필요하다
5) 환자 및 보호자들의 네트워크를 체계화한다
① 실생활에 도움을 주고 정서적인 지지를 제공한다
② 사회적 고립감을 완화한다
③ 자가 돌봄 self-care 기능을 강화한다
④ 상호간에 정보를 교류한다
6) 개별 재가환자들을 위한 지역사회의 지원을 강화한다
① 환자와 보호자들의 변화하는 서비스 수요에 따라 유연하게 대처한다
② 기본적인 훈련을 받은 인력들에 의한 신뢰할 수 있는 재가서비스를 제공한다
③ 각각의 환자에게 맞는 맞춤형서비스를 제공한다
④ 재가환자와 보호자들도 치매네트워크나 전문적 진료를 이용할 수 있어야 한다
⑤ 응급상황에도 대처할 수 있는 체계를 갖춘다
⑥ 환자와 보호자들에게 휴식기를 제공한다
7) 보호자들을 위한 전략을 수립한다
① 보호자들 돌봄서비스를 제공하는데 필요한 요구들에 기반한다
② 돌봄서비스를 강화하는데 기여하여야 한다
③ 보호자들에게 양질의 휴식을 제공할 수 있어야 한다
④ 보호자가 어린이일 경우 특별한 고려가 필요하다
8) 일반의료기관들의 치매환자 진료의 질을 개선한다
① 병원의 상급 의료진들이 치매환자 진료의 질 개선에 앞장서야 한다
② 입원치매환자에 대한 명확한 치료지침을 마련한다
9) 조기치료 후 회복, 재활치료로의 연결을 강화한다
10) 재가환자들을 위한 주택개량, 보조기구, 원격진료 등의 서비스를 확립한다

① 환자와 보호자의 의견을 기반으로 주거모형을 개발한다
② 효과성이 입증된 기술은 즉시 도입할 수 있는 체계를 갖춘다
11) 요양시설 환자들에 대한 서비스 질을 개선한다
① 시설의 운영진들이 서비스의 질향상에 앞장서야 한다
② 항정신성 약물의 사용에 신중을 기한다
③ 전문가들의 진료를 받을 수 있어야 한다
④ 일차의료, 약국, 치과진료 등에도 쉽게 접근할 수 있어야 한다
12) 생애 말 End of life 환자에 대한 서비스를 개선한다
① 환자들 각자의 선호도에 따른 생애 말 서비스를 제공한다
② 통증경감과 수발지원의 질 향상을 추구한다
③ 생애 말 서비스에 대한 지침을 수립한다
13) 서비스 제공자들의 역량을 강화한다
① 치매환자 서비스 인력들의 필요역량이 무엇인지에 대한 정립과 합의를 이룬다
② 서비스 인력들의 사전, 사후 교육프로그램과 직업훈련을 시행한다
③ 의료서비스와 사회적 서비스의 표준안을 마련한다
④ 필요 교육프로그램이 무엇인지 정립한다
⑤ 지속적 교육을 강화한다
14) 변화하는 환자의 필요에 부응하도록 협력, 연계에 기반한 전략을 수립한다
15) 치매환자와 보호자에 대한 서비스의 질평가와 감독을 강화한다
① 환자의 실생활에서의 필요에 기반하여 결과를 평가한다
② Care Quality Commission를 가동하여 질평가를 시행한다
16) 치매연구현황과 연구수요를 파악한다
17) 국가치매전략의 원활한 실행을 위해 국가와 지방정부가 지원한다

Figure 1: Delivering the National Dementia Strategy – joint commissioning of services along a defined care pathway to enable people to live well with dementia

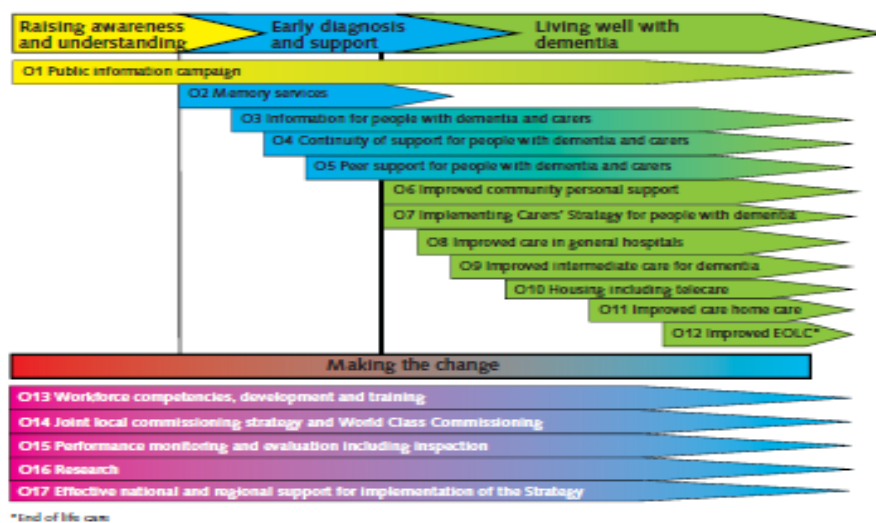


그림 48. 영국 보건부의 the National Dementia Strategy

나) 프랑스

2008년도에 발표된 프랑스의 2008-2012년 국가치매계획 National plan for “Alzheimer and related diseases” 2008-2012 은 11개의 목표를 설정하고 이를 달성하기 위한 44가지 방안을 기술하고 있다. 또한 이 방안들 가운데 다시 10개를 추려서 핵심 방안들로 제시하고 있으며 이는 다음과 같다.

1) 진단기능 강화

방안8 : 진단과 상담제공을 위한 시스템 구축

- ① 진단과정에 다양한 전문가들이 협력하여 참여한다
- ② 진단과정을 질병에 대한 정보와 향후의 치료과정에 대한 정보를 제공하는 장으로 이용한다

방안13: 치매센터 memory units 의 기능강화

- ① 허가받은 치매센터를 지원하여 대기시간을 줄이고 진단의 질을 높인다

2) 치료와 지원의 질 향상

방안4: 단일한 창구에 의한 치매서비스: single desk 혹은 single point of contact 을 통해

- ① 복잡한 치매환자의 상황을 종합적으로 판단하고 환자와 보호자의 요구를 청취하고
- ② 치매가정을 지원하기 위한 자원들을 종합하고
- ③ 다양한 지원영역을 조정하며
- ④ 환자치료에 대해 다학제적으로 접근하고
- ⑤ 활동평가를 강화한다

방안5: 코디네이터의 역할 강화

- ① 개별 환자와 보호자들에게 적합한 지침을 제공하기 위해 치매 서비스의 다양한 전문영역을 조정하고 통합하는 기능을 강화한다

방안6: 훈련된 인력들에 의한 재가서비스 질향상

- ① 재가서비스를 강화하기 위해 노인간병사(gerontological assistants), 작업치료사(occupational therapists), 정신운동치료사(psychomotor therapists) 등이 참여하는 특수 치료팀 운영

- ② 이 팀에서 치료와 더불어 환자 생활보조 역할도 수행
- ③ 2009년부터 2012년 사이에 500개의 특수 치료팀 구성

방안16: 행동장애를 보이는 시설 내 환자들을 위한 담당체계 마련

- ① 행동장애의 중증도에 따라 구별되는 치료 제공
- ② 30,000개소의 시설에 담당부서 마련
- ③ 증상이 심각한 환자들의 별도의 강화된 소규모 시설에서 치료와 활동 제공

방안19: 조기치매 환자들을 위한 국가 의뢰센터를 지정하여 상대적으로 중요성이 부각되지 못한 조기치매에 대한 치료전략 실행

3) 치매전략의 효과 극대화

방안1: 다양한 요양시설 개발을 통해 가정과 시설입소 사이에 선택의 폭을 확대한다

- ① 현존 시설들에 대한 평가를 시행한다
- ② 요양서비스의 혁신적인 모델을 실험하고 널리 확산되도록 장려한다
- ③ 요양시설들이 치료기능을 수행하는데 필요한 요건을 정립한다
- ④ 주간센터와 요양시설 개설 지침을 마련한다

방안35: 전화와 인터넷을 통한 적절한 정보제공과 지역사회 지원 강화

4) 치매연구 활성화

방안 21: 연구활동을 활성화하고 조율하기 위한 치매연구협력재단 설립

다) 네덜란드 (Ministry of Health, Welfare and Sports)

네덜란드의 치매 국가전략에 대한 검토는 EU 회원국들의 조직인 Alzheimer Europe에 수록되어 있는 [Dutch Dementia Strategy 2008]을 토대로 하였다. 네덜란드는 2004년부터 2008년까지 국가 치매프로그램 National Dementia Programme을 실행하였으며 이 보고서는 그 경험을 통해 작성된 국가전략이다.

1) 2004-2008 국가 치매프로그램의 교훈

네덜란드는 국가치매프로그램의 경험에서 얻은 교훈을 다음과 같이 열거하고 있다.

- ① 환자 및 환자 주변인들이 치매사실을 인정하지 않으려는 경향을 보이고 적절한 정보를

얻기가 힘들

- ② 증상이 진행되고 난 이후에야 진단을 받기 때문에 조기 단계에서의 진단과 치료가 어려움
- ③ 각 지역과 각 프로그램들에서 개발한 혁신적인 치매대책이 공유되지 못하고 있음
- ④ 다수의 보호자들이 적절한 지원을 받고 있지 못함
- ⑤ 환자나 서비스제공자 모두 요구 needs를 분석하고 재평가하는 작업을 불필요한 것으로 여기고 있음
- ⑥ 5개년간의 국가 치매프로그램이 체계적으로 정착되지 못한 지역들이 있음
- ⑦ 치매환자 및 보호자에 대한 서비스가 협조에 기반하지 못하고 단편적으로 이루어짐

2) 국가 치매전략의 목표

네덜란드 치매 국가전략은 1) 치매환자와 보호자의 삶의 질 향상과 2) 전문가들에게 서비스에 필요한 정확한 도구 제공을 목표로 삼고 있다. 이를 위해

- ① 환자와 보호자들의 요구에 부응하도록 다양한 영역의 서비스를 조율하고 통합함
- ② 환자와 보호자들이 이용할 수 있는 충분한 지침을 제공함
- ③ 매년 서비스 질평가를 시행함

3) 국가 치매전략 활동

- ① 환자와 보호자의 요구에 부응하는 통합적 서비스
 - 보험자들이 통합적 서비스를 구매하도록 ‘Coordinated Dementia Care’ programme 시행
 - 각 지역의 사례를 수집, 확산하고 Best practices를 수립한다
 - 환자와 보호자들의 요구를 수용하는 과정을 체계화한다
- ② 환자와 보호자들에게 충분한 지침 제공
 - 관련 정보제공
 - 사례관리 (Case management)
- ③ 질평가
 - 환자들에게 정보에 기반한 선택을 할 기회를 제공할 뿐만 아니라 보험자들에게는 급여 및 수가계약의 토대를 제공한다
 - 진료, 입소시설, 주간보호 등의 서비스에 대한 질 평가 실시
 - 환자조직, 전문가조직, 기업 등이 질 평가 과정에 참여
 - 질 평가 지표 개발

라) 노르웨이 (Norwegian Ministry of Health and Care Services)

노르웨이의 Dementia Plan 2015는 Ministry of Health and Care Services의 장기 건강전략이 Care Plan 2015의 한 부분으로 2008년에 작성되었다. 노르웨이의 국가 치매전략은 5가지의 기본 원칙 위에 현황을 분석하고 5가지 전략을 상술하고 있다. 개별 전략들 마다 장, 중, 단기의 단계별계획을 제시하였다.

1) 기본원칙

- ① 치매관리는 모든 이들의 행복을 위한 것이다 – 치매의 적절한 관리는 환자뿐만 아니라 그 가족과 지역사회에도 보탬이 된다.
- ② 치매에 대한 사회적 관용 – 사회적 낙인과 구분을 반대하며 열린 마음과 관용에 기반한다
- ③ 전인적인 접근에 기반하여 치매 서비스의 각 단계와 영역을 조율, 통합한다
- ④ 입소시설의 규모는 되도록 작게 유지한다
- ⑤ 치매환자의 존엄성과 인격을 존중한다

2) 현황과 문제점

- ① 단편적인 치매관리
 - 진단과 치료의 연계 미비
 - 주간보호 프로그램의 미비
 - 재가 보호자에 대한 지원 부족
 - R&D 의 영역별 불균형
- ② 치매환자 거주에 적절치 않은 요양시설의 하드웨어와 소프트웨어
- ③ 유병률의 급속한 증가

3) 전략

- ① 서비스의 질 향상과 연구 활성화
 - <장기> (~2015)
 - 연구활동을 통해 적절한 치매대책방안 생산을 위한 자료와 지식기반 생성,
 - 지역단위의 일상적인 치매대책 기획 및 재정유치
 - <중기> (2006~2010)
 - 5개의 지역별 R&D 센터 개설
 - <단기> (2008)

- 2008년 보건분야 연구예산 증액 분 천5백만 크로네(NOK) 중 5백만 크로네를 치매에 투여,
- 환경 치료법 강화
- 조기치매 관련 대책 마련

② 치매환자 거주에 적합한 시설 증설과 종사인력의 질 향상

<장기>

- 입소시설의 신규 건설 및 기존 시설 현대화
- 통합적 서비스의 주요인 주간 프로그램 강화
- 시설 종사자에 대한 기본 교육 제공
- 대학학력 이상의 종사자들에 대한 노인학 및 치매 교육 시행

<중기>

- 2009년 말까지 10,000 man-year 신규 제공
- 전문가 양성

<단기>

- 너싱 홈과 다른 수발시설들에 대한 지원투자 확대
- 보호자, 시설종사자, 자원봉사자에 대한 교육프로그램 운영
- 시설종사자 대상의 노인학, 치매교육 시행

③ 서비스의 연속성과 통합성 강화

<장기>

- 치매가 의심될 때는 언제든지 진단받을 수 있는 체계확립
- 지역 공공보건기관과 전문진료체계의 연계 강화
- 너싱 홈의 진료서비스기능 강화

<중기>

- 지역단위에서의 노인진료 서비스 강화
- NOKLUS(Norwegian Quality Improvement of Primary Care Laboratories)를 지역단위까지확대

<단기>

- 지역단위 노인진료 서비스 강화

④ 능동형 서비스 시행

<장기>

- 모든 지방정부들이 치매환자들에게 재가환자이건 시설입소자이건 관계없이 주간 프로그램을 제공한다
- 좀더 다양하고 전문적인 서비스를 제공한다
- 문화, 삶의 질 향상, 양질의 음식섭취, 생활기능향상에 중점을 둔다

<단기>

- 시설들마다 능동형 서비스를 시행할 수 있는 공간 확보를 위한 투자지원

⑤ 가족 및 지역사회와 협력

<장기>

- 가족 보호자들과 지원조직을 위한 학교 개설
- 시설종사자, 자원봉사자, 가족, 일반인을 위한 정보제공 체계 확립
- 지역 내 자원봉사활동과의 연계 강화

<중기>

- 보호자들과 지원조직을 위한 학교
- 사회인식을 개선하고 정보접근성을 강화하기 위한 캠페인 전개
- 자원봉사활동 활성화

<단기>

- 자원봉사자 교육 강화

3.5 체계적 문헌 고찰에 포함된 문헌

3.5.1 Ginkgo Biloba에 대한 체계적 문헌고찰

(1) 선택된 Ginkgo Biloba의 체계적 문헌 고찰 목록

- Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia.[update in Cochrane Database Syst Rev.] 2009;(1):CD003120
- Man SC, Durairajan SSK, Kum WF, Lu JH, Huang JD, Cheng CF, et al. Systematic review on the efficacy and safety of herbal medicines for Alzheimer's disease. Journal of 's Disease. 2008;14(2):209-23.
- Santaguida P, Raina P, Booker L, Patterson C, Baldassarre F, Cowan D, et al. Pharmacological treatment of dementia. Report. 2004.
- Wolfson C, Moride Y, Perrault A, Momoli F, Demers L, Oremus M. Drug treatments for Alzheimer's disease. I. A comparative analysis of clinical trials. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment/Office Canadien de Coordination de l'Evaluation des Technologies de la Sante (CCOHTA); 2000.
- Ernst E, Pittler MH. Ginkgo biloba for dementia: a systematic review of double-blind, placebo-controlled trials (Structured abstract). Clinical Drug Investigation [serial on the Internet]. 1999; (4):
- Chiappelli F, Navarro AM, Moradi DR, Manfrini E, Prolo P. Evidence-based research in complementary and alternative medicine III: Treatment of patients with Alzheimer's disease. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine. 2006;3(4):411-24.

(2) 체계적 문헌 고찰에서 포함된 일차 연구 목록

- Arrigo 1985: Arrigo A, Cattaneo S. Clinical and psychometric evaluation of Ginkgo biloba extract in chronic cerebro-vascular diseases. In: Agnoli A, Rapin JR, Scapagnini V, Weitbrecht WV editor(s). Effects of Ginkgo

biloba extract on organic cerebral impairment. John Libbey Eurotext Ltd, 1985:85–9

- Arrigo 1986: Arrigo A. Behandlung der chronischen zerebrovaskulären Insuffizienz mit Ginkgo-biloba-Extrakt. Therapiewoche 1986;36:5208–18.
- Augustin 1976: Augustin P. Le Tanakan en geriatrie. Etude clinique et psychometrique chez 189malades d'hospice. PsychologieMedicale 1976;8:123–30.
- Brautigam 1998 : BrautigamMRH, Blommaert FA, Verleye G, Castermans J, Jansen Steur ENH, Kleijnen J. Treatment of age-related memory complaints with Ginkgo biloba extract: a randomized placebo-controlled study. Phytomedicine 1998;5(6):425–34.
- Brüchert 1991: Brüchert E, Heinrich SE, Ruf-Kohler P. Wirksamkeit von LI 1370 bei älteren Patienten mit Hirnleistungsschwäche. Multizentrische Doppelblindstudie des Fachverbandes Deutsche Allgemeinärzte. Münch Med Wochenschr 1991;133:S9–S14.
- Chartres 1987: Chartres JP, Bonnan P, Martin G. Dosage reduction in psychotropic medications administered to aged institutionalized patients: A double-blind study with Ginkgo Biloba extract 761 and placebo [Reduction de posologie de medicaments psychotropes chez des personnes agees vivant en institution. Etude a double-insu chez des patients prenant soit de l'extrait de Ginkgo biloba 761 soit du placebo]. Psychologie-Medicale 1987;19(8):1365–75.
- DIGGER 2008 : McCarney R, Fisher P, Iliffe S, van Haselen R, Griffin M, van der Meulen J, Warner J. Ginkgo biloba for mild to moderate dementia in a community setting: a pragmatic, randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled trial. International Journal of Geriatric Psychiatry 2008.
- Eckmann 1982: Von Eckmann F, Schlag H. Kontrollierte Doppelblind-Studie zum Wirksamkeitsnachweis von Tebonin forte bei Patienten mit zerebrovaskulärer Insuffizienz. Fortschr. Med. 1982;100:1474–8.
- Eckmann 1990 : Von Eckmann F. Cerebral insufficiency--treatment with

Ginkgo biloba extract. Time of onset of effect in a double-blind study with 60 inpatients. [Hirnleistungsstörungen—Behandlung mit Ginkgo-biloba-Extrakt. Zeitpunkt des Wirkungseintritts in einer Doppelblindstudie mit 60 stationären Patienten.]. Fortschr Med 1990;108(29):557-60.

- Graessel 1992 : Graessel E. Effect of Ginkgo-biloba extract on mental performance. Double-blind study using computerized measurement conditions in patients with cerebral insufficiency [Einfluss von Ginkgo-biloba-Extrakt auf die geistige Leistungsfähigkeit. Doppelblindstudie unter computerisierten Messbedingungen bei Patienten mit Zerebralinsuffizienz.]. Fortschr Med 1992;110(5):73-6.
- Haase 1996 : Haase J, Halama P, Horr R. Effectiveness of brief infusions with Ginkgo biloba Special Extract EGb 761 in dementia of the vascular and Alzheimer type [Wirksamkeit kurzdauernder Infusionsbehandlungen mit Ginkgo-biloba-Spezialextrakt EGb 761 bei Demenz vom vaskulären und Alzheimer-Typ]. Z Gerontol Geriatr 1996;29(4): 302-9.
- Halama 1988 : Halama P, Bartsch G, Meng G. Cerebrovascular insufficiency - placebo-controlled, randomized, double blind-trial on the effect of Ginkgo biloba-extract. Fortschritte der Medizin 1988b; Vol. 106, issue 19:54-60.
- Halama 1991 : Halama P. [Ginkgo biloba. The effectiveness of a special extract for patient with cerebral insufficiency] [Ginkgo biloba. Wirksamkeit eines Spezialextrakts bei Patienten mit zerebraler Insuffizienz]. Munch med Wschr 1991;133:190-194.
- Hartmann 1991 : Hartmann A, Frick M. [The effectiveness of a Ginkgo special extract on psychometric parameters for patients with vascular dementia]
- [Wirkung eines Ginkgo-Spezial-extraktes auf psychometrische Parameter bei Patienten mit vaskulär bedingter Demenz]. Münch. Med. Wochenschr. 1991;133:S23-S25.
- Hofferberth 1989 : Hofferberth B. The effect of Ginkgo biloba extract on

neurophysiological and psychometric measurement results in patients with psychotic organic brain syndrome. A double-blind study against placebo [Einfluss von Ginkgo biloba-Extrakt auf neurophysiologische und psychometrische Messergebnisse bei Patienten mit hirnorganischem Psychosyndrom. Eine Doppelblindstudie gegen Plazebo]. Arzneimittelforschung 1989;39(8):918–22.

- Hofferberth 1991 : Hofferberth B. Ginkgo-biloba-Spezialextrakt bei Patienten mit hirnorganischem Psychosyndrom. Pruefung der Wirksamkeit mit neurophysiologischen und psychometrischen Methoden [Ginkgo biloba Special Extract treatment in patients with cerebro-organic syndrome. Study on the efficacy with neurophysiological and psychometrical methods]. Munch. Med. Wochenschr. 1991;133:S30–S33.
- Hofferberth 1994 : Hofferberth B. The efficacy of EGb 761 in patients with senile dementia of the Alzheimer type, a double-blind, placebo-controlled study on different levels of investigation. Human Psychopharmacology 1994;9(3):215–22.
- Israel 1987 : Deberdt W. Interaction between psychological and pharmacological treatment in cognitive impairment. Life Sciences 1994;55(26/26): 2057–66.
- Kade 1993 : Kade F, Miller W. Dose-dependent effects of Ginkgo biloba extract on cerebral, mental and physical efficiency - a placebo controlled double blind study. British Journal of Clinical Research 1993;4:97– 103.
- Kanowski 1996: Horr R, Kieser M. Ginkgo biloba special extract EGb 761--an antidementia drug [Ginkgo-biloba-Spezialextrakt EGb 761--ein Antidementivum]. Fortschritte Der Medizin 1998;116(3):39–40.
- Le Bars 1997 : Haan J, Horr R. Delay in progression of dependency and need of care of dementia patients treated with Ginkgo special extract EGb 761. Wien Med Wochenschr 2004;154:511–4.
- Mancini 1993 : Mancini M, Agozzino B, Bompani R. Clinical and therapeutic effects of Ginkgo biloba extract (Egb) compared to placebo in the treatment of patients affected by senile psychorganic dementia

on an arteriosclerotic basis [Effecti clinico-terapeutici dell'estratto di Ginkgo biloba (Egb) in confronto a placebo, affetti da demenza psicorganica senile su base arteriosclerotica]. Gazzetta Medica Italiana - Archivio per le Scienze Mediche 1993;152(3):69-80.

- Maurer 1997 : Maurer K, Ihl R, Dierks T, Frolich L. Clinical efficacy of Ginkgo biloba special extract EGb 761 in dementia of the Alzheimer type. Journal of Psychiatric Research 1997;31(6):645-55.
- Mazza 2006 : Mazza M, Capuano A, Bria P, Mazza S. Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study. European Journal of Neurology 2006;13:981-985.
- Napryeyenko 2005 : Napryeyenko O, Borzenko I, for the GINDEM-NP Study Group. Ginkgo biloba special extract in dementia with neuropsychiatric features. A randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. Arzneimittel Forschung / Drug Research 2007;57:4-11.
- Oswald 1997 : Oswald WD, Horr R, Oswald B, Steger W, Sappa J. Increase of fluid cognitive factors with Ginkgo biloba special extract EGb 761 in elderly patients with mild to moderate organic brain syndrome [Zur Verbesserung fluiden, kognitiven Leistungen mit Ginkgo-biloba-Spezialextrakt EGb 761(R) bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Hirnleistungsstörungen im Alter]. Zeitschrift-Für-Gerontopsychologie-und-Psychiatrie 1997;10(3):133-46.
- Pidoux 1983 : Pidoux B, Bastien C, Niddam S. Clinical and quantitative EEG double-blind study of Ginkgo biloba extract (GBE). J Cerebral Blood Flow and Metabolism 1983;3(Suppl 1):S556-7.
- Rai 1991 : Rai GS, Shovlin C, Wesnes KA. A double-blind, placebo controlled study of Ginkgo biloba extract ('Tanakan') in elderly out-patients with mild to moderate memory impairment. Current Medical Research and Opinion 1991;12(6):350-355.
- Schmidt 1991 : Schmidt U, Rabinovici K, Lande S. Einfluss eines Ginkgo-Spezialextraktes auf die Befindlichkeit bei zerebraler Insuffizienz [Effect of a Ginkgo biloba Special Extract on well-being in cerebral

- insufficiency]. Munch. Med. Wochenschr. 1991;133(Suppl 1):S15–S18.
- Schneider 2005 : Schneider LS, DeKosky ST, FarlowMR, Tariot PN, Hoerr R, Kieser M. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Two Doses of Ginkgo Biloba Extract in Dementia of the Alzheimer's Type. Current Alzheimer Research 2005;2:541–51.
 - Taillandier 1986 : Taillandier J, Ammar A, Rabourdin JP, Ribeyre JP, Pichon J, Niddam S, Pierart H. Treatment of cerebral aging disorders with Ginkgo biloba extract. A longitudinal multicenter double-blind drug vs. placebo study [Traitement des troubles du vieillissement cerebral par l'extrait de Ginkgo biloba. Etude longitudinale multicentrique a double insu face au placebo]. Presse Med 1986;15(31):1583–7.
 - Van Dongen 2000 : Barry H. Is ginkgo biloba effective in managing memory problems in the elderly?... commentary on van Dongen MCJ, van Rossum E, Kessels AGHet al. The efficacy if [sic] ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: new results of a randomized controlled trial. J AM GERIATR SOC 2000;48:1183-94. Evidence Based Practice 2001; Vol. 4, issue 2:4.
 - Vesper 1994 : Vesper J, Hansgen K-D. Efficacy of Ginkgo biloba in 90 outpatients with cerebral insufficiency caused by old age. Results of a placebocontrolled double-blind trial. Phytomedicine 1994;1:9–16.
 - Vorberg 1989 : VorbergG, SchenkN, SchmidtU. Wirksamkeit eines neuen Ginkgo biloba-Extraktes bei 100 Patienten mit zerebraler Insuffizienz. Herz + Gefäße 1989;9(7):396–401.
 - Weitbrecht 1985 : Weitbrecht von W-U, Jansen W. Primary degenerative dementia: therapy with Ginkgo biloba extract. Placebo-controlled double-blind and comparative study [Primär degenerative Demenz: Therapie mit Ginkgo–biloba–Extrakt. Plazebo–kontrollierte Doppelblind–und Vergleichsstudie.]. Fortschr Med 1986;104(9):199–202.
 - Wesnes 1987 : Wesnes K, Simmons D, Rook M, Simpson P. A double-blind placebo-controlled trial of Tanakan in the treatment of idiopathic cognitive impairment in the elderly.. Human-Psychopharmacology-Clinical-and-Experimental 1987;2(3):159–69.

(3) 결과가 보고되지 않아 포함되지 않은 연구

- GuidAge study : Andrieu, S., et al., GuidAge study: A 5-year double blind, randomised trial of EGb 761 for the prevention of Alzheimer's disease in elderly subjects with memory complaints. I. Rationale, design and baseline data. Current Research, 2008. 5(4): p. 406-415.

3.5.2 Cholinesterase inhibitor 및 memantine에 대한 체계적 문헌고찰

(1) 선택된 체계적 문헌 고찰 목록

- Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. Annals of Internal Medicine. 2008;148(5):379-397.
- Kavirajan H, Schneider L. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet neurology. 2007;6(9):782-92.
- Aersa Sastre A, McShane R, Sherriff F. Memantine for dementia, The Cochrane database of systematic reviews 2004, Issue 4.
- Craig D, Birks J. Galantamine for vascular cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev. 2006;1.
- Sink K, Holden K, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. JAMA. 2005;293(5):596-608.
- Santaguida P, Raina P, Booker L, Patterson C, Baldassarre F, Cowan D, et al. Pharmacological treatment of dementia. Report. 2004.
- Malouf R, Birks J. Donepezil for vascular cognitive impairment. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2004(1).

(2) 체계적 문헌 고찰에서 포함된 일차 연구 목록

- Donepezil

- Black S, Roman G, Geldmacher D, Salloway S, Hecker J, Burns A, et al. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke*. 2003;34(10):2323-2330
- Wilkinson D, Doody R, Helme R, Taubman K, Mintzer J, Kertesz A, et al. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology*. 2003;61(4):479-486

- Galantamine

- Auchus A, Brashear H, Salloway S, Korczyn A, De Deyn P, Gassmann-Mayer C. Galantamine treatment of vascular dementia: a randomized trial. *Neurology*. 2007;69(5):448-458.
- Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju C. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *The Lancet*. 2002;359(9314):1283-90.

- Rivastigmine

- Ballard C, Sauter M, Scheltens P, He Y, Barkhof F, van Straaten E, et al. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with probable vascular dementia: the VantagE study. *Current Medical Research and Opinion®*. 2008;24(9):2561-74.
- Mok V, Wong A, Ho S, Leung T, Lam W, Wong K. Rivastigmine in Chinese patients with subcortical vascular dementia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2007;3(6):943-948.

- Memantine

- Orgogozo J, Rigaud A, Stoffler A, Mobius H, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke*.

2002;33(7):1834-1839.

- Wilcock G, Mobius H, Stoffler A. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). International clinical psychopharmacology. 2002;17(6):297-305.

(3) 결과가 보고되지 않아 포함되지 않은 연구 (not published)

- RIVIVE(RIVastigmine In Vascular cognitivE impairment) : Narasimhalu, K., S. Effendy, et al. RIVIVE: a randomized placebo controlled trial of rivastigmine in ischemic stroke patients with cognitive impairment without dementia. International Journal of Stroke 2008;136-137
- Donepezil 319 : Eisai, C. (2006) Eisai Reports Results from Latest Donepezil Study in vascular dementia. <http://www.eisai.co.jp/enews/enews.200609.html>.
- MRZ-9206 : NDA safety review-August 2003. http://fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3979B1_04_FDA_Safety%20Review.pdf.

4. 고찰

4.1 선별 검진

인지 선별 검진의 기본적인 목적은 인지장애 가능성이 높은 사례를 찾아내는 것이다. 만약 장애점수가 매우 높다면, 의사로 하여금 추가 진단 없이도 확진을 내릴 수 있을 것이다; 점수가 경계영역에 머문다면 전문가의 평가를 받도록 환자를 회송할 수 있을 것이다. 이런 성공적인 선별 검진 도구가 될지의 여부는 역시 높은 민감도와 특이도, 양성예측도와 같은 지표에서 통계적으로 확인되어야 할 것이다.

2001년 Petersen 등은 미국 신경과 학회에 보고한 가이드라인에서는 “일반적인 인지 선별 검사 도구 (예, MMSE)는 인지장애가 의심되는 개인에서 치매의 발견을 위해 사용이 고려되어야 한다”고 조심스럽게 결론을 내리고 있다(Petersen, 2001). 그 후 USPTF의 리뷰(Boustani, 2003) 또한 새로운 선별 검진이 일차 진료에서 시행될 경우 치매로 진단되는 환자수는 두 배로 급증할 수 있으며, 따라서 위양성의 증가로 인한 곤란이 증가하고, 효과적인 치료법이 소수에 불과한 사정, 그리고 조기 발견이 환자들의 상태를 현저히 개선했다는 증거가 부족한 상황에서, 치매 선별 검진의 전면적인 도입을 옹호하지 않았다. 그럼에도 불구하고, 치매 치료효과가 가장 확실하게 드러나는 것은 초기단계에서이며, 따라서 조기발견은 관건이 되는 중요한 문제이다 (Solomon & Murphy, 2005).

치매검사를 일반(routine) 선별 검진으로 할지 표적(targeted) 선별 검진으로 할지에 대한 논쟁은 현재까지도 지난하다. 대체로 동의가 되는 추세는(적어도 일차 진료환경에서는) 환자의 연령이 75세 이상인 경우와 그 보다 연령이 낮을 경우라도 인지 장애가 의심될 때는 선별 검진을 반드시 시행해야 한다는 것이다 (Brodaty, 1998).

국내에서도 치매 선별 검진에 대한 논란이 있어왔는데, 2009년 윤종률은 선별검사 도구 적용을 통한 치매 조기검진 사업의 타당성에 대해 다음과 같이 몇가지 문제점을 지적하고 있다(윤종률, 2009). 첫째, 검진항목 선정의 조건에서 부적절하다는 것이 가장 큰 문제점이다. 둘째, 조기진단으로 예방과 치료가 가능한 부분이 있다고 하지만, 이것은 혈관성 치매 또는 대사성 치매에 국한되는 것에 불과하며 진정한 치매를 의미하는 알츠하이머병에는 해당하지 않는다. 셋째, 알츠하이머병에 대하여 검증된 예방법은 아직까지 제시되지 못하고 있다. 넷째, 알츠하이머병의 약물치료 측면에서도 현재까지의 연구 결과에서 사망률을

줄이지는 못하고 의존적 기능저하시기를 6개월-1.5년 정도 지연시킬 수 있는 것으로 확인되고 있으나, 이것도 비용-효과적인 방법이라고 할 수는 없다. 다섯째, 인지기능 저하 확인을 위한 선별검사 방법이 전문가들 사이에서도 논란이 많고 정확하지 못하기 때문에 일률적으로 적용하기 어려운 측면이 많다. 여섯째, 치매의 조기검진이라면 가장 핵심적인 것이 경도인지기능장애의 확인이라고 할 수 있는데, 현재의 조기검진 체계로는 경도인지기능장애의 확인은 더욱 불가능한 상태이다. 일곱째, 보다 정확한 치매 조기검진을 위해서는 더 구조화된 복잡한 검사도구를 적용하거나 치매전문가에 의한 판단이 바람직하지만 이것은 고비용과 비효율의 문제로 조기검진 사업에 적용하는 것이 불가능하다. 여덟째, 비록 조기검진을 통해서 조기진단이 가능하더라도 하더라도, 근거에 기반한 치매치료방법이 없는 상황에서, 또는 약물치료를 비롯한 각종 기능보호서비스를 제공해줄 수 있는 체계가 정립되지 못한 상황에서는 단지 '치매에 걸렸다'는 낙인을 찍음으로 오히려 환자나 가족에게 더 큰 불안감과 무기력감만 제공하는 결과를 초래할 위험이 있다. 아홉째, 선진외국의 수많은 다양한 지역사회 적용 노인건강증진 프로그램에서도 치매조기검진을 통한 인지기능 향상을 목표로 하는 프로그램은 찾아보기 어렵다.

윤종률의 지적은 그 동안 선별 검진과 관련된 논의에서 계속 지적되어왔던 바이며, 본 연구에서도 동일한 문제를 논의하였다. 뇌혈관성 치매에서 일부 예방가능한 부분이 있으나 이를 위해 특정 연령이상의 일반 인구집단을 대상으로 선별 검진을 시행하는 것은, 아직 충분한 근거가 없으며 이에 대해서는 국내 상황을 반영할 수 있는 연구가 진행되는 것이 절실히 필요하다고 할 수 있다.

4.2 치매에 대한 약물·비약물 치료의 효과에 대한 체계적 문헌고찰에 대한 고찰

4.2.1 Ginkgo Biloba의 치매 치료 효과에 대한 체계적 문헌 고찰에 대한 고찰

가장 최근에 시행되었으면서, 가장 많은 일차 연구를 포함하고 있는 2008년의 Ginkgo Biloba에 대한 Cochrane review에서 살펴보면, 포함된 대부분의 일차 연구

가 대상군의 숫자가 작고, 연구기간이 짧은 경우가 대부분이다. 가장 최근의 4개의 임상연구 중 3개에서 위약과 차이가 없는 결과를 보였고, 한 연구는 매우 큰 효과를 보고하였다. 부작용은 위약과 차이가 없었다. 이러한 결과 및 이전의 연구들을 종합해 볼 때 Ginkgo가 치매 및 인지 장애에 미치는 영향에 대한 근거는 부족하고 신뢰할 수 없다고 결론을 내리고 있다.

그러나 이전의 체계적 문헌고찰에서는 다른 결론을 찾아볼 수 있는데, 2008년 Cochran review 연구 전에 출판된 논문들은 Ginkgo가 치매 치료에 효과적이라고 결론내리고 있는 경우가 대부분이었다.

포함된 일차 연구의 수도 연구별로 많은 차이를 보이는데, 이는 포함되어 있는 체계적 문헌 고찰의 특성과 일차 연구의 특성에서 찾아볼 수 있다. 포함된 체계적 문헌 고찰 중 Birks, 2008와 Ernst, 1999를 제외하고는 Ginkgo와 치매 또는 인지장애로 한정하여 체계적 문헌고찰을 시행한 연구가 많지 않으며, 허브나 보완대체의학 등의 일부로 Ginkgo biloba를 연구하였기 때문이라 생각된다. 또한 Birks, 2008에서 포함된 36개의 일차 연구의 많은 수가 독일, 프랑스 등에서 연구되어, 언어 제한으로 인해 검색되지 않았을 가능성이 높다. 영어로 제한한 2004년 AHRQ의 연구나, 2000년 CCOHTA의 연구에 같은 수의 연구만이 포함된 것이 이를 뒷받침한다고 볼 수 있다. 또한 1980년대 논문이 많아 전자 검색 DB의 한계로 지적할 수 있을 것이다.

따라서 가장 많은 일차연구를 포함하면서 가장 최근의, 질평가에서 좋은 평가를 받은 논문에서, 이전의 체계적 문헌고찰과 달리 Ginkgo biloba의 치매에 대한 효과에 근거가 뚜렷하지 않다는 결론을 내린 것은 의미가 있다고 볼 수 있겠다. 물론 이 체계적 문헌 고찰 또한 출판 비폴림(publication bias)에서 자유로울 수 없으며, 일차 연구에 대한 질평가 결과 등이 제시되지 않은 점 등은 한계로 지적할 수 있겠지만, 현재까지의 근거를 종합해 볼 때 치매에 대한 Ginkgo biloba의 효과의 근거는 뚜렷하지 않다고 볼 수 있겠다.

4.2.2 컴퓨터 보조 인지 치료(Computer Assistant Cognitive Intervention)의 치매 치료 효과에 대한 체계적 문헌고찰의 문헌별 고찰

가) Tárraga 2006

Tárraga 2006의 결과는 이 연구의 주제인 IMIS와 고전적인 인지치료 프로그램인

IPP 모두 ChEI로 약물치료를 받는 환자들에서 효과가 있는 것으로 나타났다. 동시에 IMIS는 고전적인 치료에 비해 효과가 우수한 것도 이 연구의 결론 중 하나이다. 이러한 효과는 총 추적관찰 기간인 24주 동안 지속되었으며 실제 인지기능 측정점수가 증가하기도 하였다.

ChEI 단독요법을 시행한 군에서의 24주간 경과를 경증 알츠하이머형 치매의 통상적인 치매기능 저하 경로와 크게 다르지 않았다. 이 연구에서는 컴퓨터 인지치료의 단독 치료효과는 검증할 수 없었지만 적어도 약물이나 고전적인 정신자극치료와 병용했을 경우 이들의 효과를 증강시킨다는 결론을 얻을 수 있다.

이 연구의 가장 큰 한계는 추적관찰기간이 24주로 제한되어있어 장기적인 컴퓨터 인지치료의 time*treatment 효과를 입증하기 힘들다는 점이다. 그림 49와 그림 50에서 보는 바와 같이 MMSE와 ADAS-Cog 모두에서 12주 이후의 점수가 뚜렷이 감소하는 경향을 보이고 있기 때문에 baseline 점수와 24주 점수를 단순 비교하는 것으로는 실제적인 치료효과를 파악하기 힘들다.

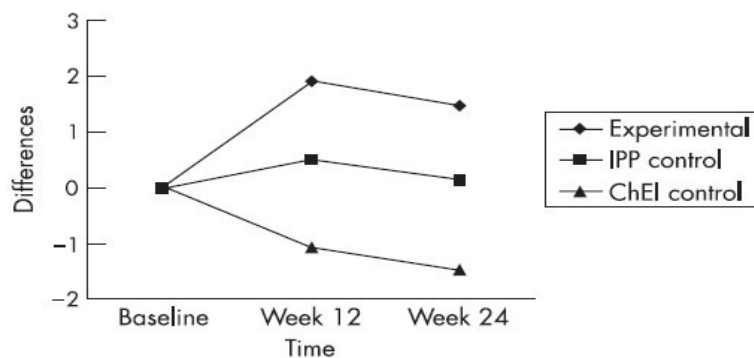


그림 49. IMIS 치료군의 12주, 24주 MMSE 추적관찰

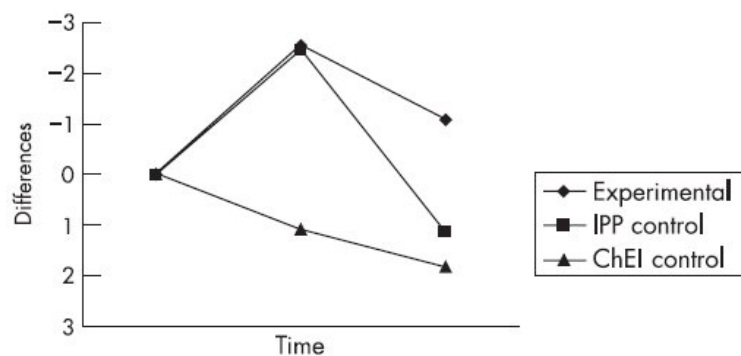


그림 50. IMIS 치료군의 12주, 24주 ADAS-Cog 추적관찰

나) Galante 2007

Galante 2007 연구의 결과는 비특이적 치료를 받은 대조군의 9개월째(T3) MMSE 점수가 3개월째(T2)나 baseline 보다 낮아지고 있는 반면, TNP software를 이용한 치료군의 MMSE 점수는 9개월동안 안정적으로 유지된다는 것을 보여준다. TNP 치료가 MMSE 점수를 호전시키지는 못하였으나 치매가 진행성, 퇴행성 질환이라는 점을 고려하면 점수가 안정적으로 유지된다는 점만으로도 긍정적인 결과라 할 수 있다.

이 연구의 가장 큰 한계는 대상환자의 표본수가 치료군과 대조군 모두 너무 적어서 통계적으로 의미있는 결과가 얻어지지 않았다는 점이다. MMSE를 비롯해 다른 모든 도구에서도 가설 기각역에 해당하는 p-value 값을 얻을 수 없었다.

또한 치료군, 대조군 모두 약물을 복용하고 있는 환자들이기 때문에 이 결과를 TNP치료의 단독효과로 결론내리기 보다는 병용요법의 결과, 혹은 TNP치료가 약물치료 효과를 증강하는 것으로 결론내리는 것이 타당할 것이다.

다) Schreiber 1999

Schreiber 1999는 기억력의 특정 영역 개선에 초점을 맞춘 연구로서 예상된 바의 결론을 보여주고 있다. MULTITASK는 환자에게 익숙한 (meaningful) 시각적 형상을 가진 대상물을 기억해내거나 지형을 기억해내는 능력을 향상시키는 능력에 긍정적인 효과를 지닌 반면, 생소한(meaningless) 시각적 정보를 습득하는 능력에는 영향을 미치지 못한다는 결론을 제시한다. 결론적으로 적어도 초기단계의 치매환자에게서 이 컴퓨터인지치료가 효과를 보일 수 있음을 이 연구는 보여주고 있다.

그러나 환자모집과정의 어려움 때문에 무작위 배정을 하지 못한 점이나 표본수가 너무 적은 점은 이 연구의 한계로 지적될 수 있다.

라) Heiss 1994

Heiss 1994 연구에서는 다양한 중재를 비교하였기에 4개의 연구대상군 중 컴퓨터 인지 재활치료를 받은 군과 사회적 지지를 받은 군만을 추출하여 비교하였다. 컴퓨터 인지 재활 치료를 받은 군에서 치료 전후의 Neuropsychological test는 전 항목에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 컴퓨터 인지 재활 치료를 받은 군과 사회적 지지를 받은 군 간의 치료전후 인지 기능 점수의 차이도 유의하지 않았다. 치료에 대한 응답률도 매우 저조했다.

이 연구의 결과는 컴퓨터 인지재활 치료의 단독시행으로는 사회적 지지에 비해 더 뛰어난 효과를 얻기 힘들다는 결론을 제시하고 있다.

반면 컴퓨터 인지재활치료와 함께, 비타민 B6의 유사물질로 뇌기능개선을 위한 보조제로 사용되는 pyritinol을 병용했을 때나 phosphatidylserine과 병용하였을 때에는 within group, between group, 응답률 면에서 모두 유의한 차이를 보였다. 약물과 컴퓨터 인지재활의 병용요법이 인지기능 개선에 효과가 있음을 보여주는 결과라 할 수 있다.

마) 연구간 이질성(Heterogeneity)

(1) 연구대상

4개 연구는 모두 알츠하이머형 치매를 대상으로 하고 있으며 혈관성 치매를 대상군에 포함한 연구는 Schreiber 1999가 유일하다. 이는 본 연구의 선택기준이 광범위한 치매유형을 포괄하고 있기 때문이다. 포함된 일차연구 대상군의 중증도는 다소의 차이가 있지만 모두 경도, 혹은 중등도에 국한되어 있다.

(2) 중재

4개 연구 모두에서 각기 다른 컴퓨터 인지치료 프로그램을 이용하였다. 이는 컴퓨터 인지치료의 표준이 정립되어 있지 않기 때문일 것으로 판단된다. 또한 컴퓨터 인지치료만 단독으로 시행한 경우, 컴퓨터 인지치료와 약물치료를 병행한 경우, 고전적 인지치료와 병행한 경우 등 병용 측면에서도 각기 다른 치료방법을 보여주고 있다. 더 나아가 병용하는 약물 또한 일치하지 않기 때문에 연구간 중재의 이질성은 매우 크다고 할 수 있다.

(3) 비교군

대조군 또한 4개 연구에서 서로 다른 환자군을 설정하여 비교 연구하였다. social support나 semi-structured interview와 같이 정형화되어 있지 않은 치료를 받은 대조군들이 있는가 하면 약물치료, 약물치료와 고전적 인지치료의 병용요법을 받은 대조군들도 있다. 중재와 마찬가지로 비교군 또한 연구간 이질성이 매우 크다.

(4) 결과변수(Outcome)

연구주제의 초점이 저마다 다르므로 인해서 결과측정도구 또한 매우 상이하다. Tárraga 2006, Galante 2007, 그리고 Heiss 1994에서 MMSE를 공통적으로 사용하는 것을 제외하고는 일치하는 결과측정 도구가 존재하지 않는다. 동일한 인지기능 장애도 측정도구에 따라 결과값이 달라진다는 점을 감안할 때 각 연구들을 동일하게 비교하는데 다소 무리가 따를 것으로 판단된다.

각 연구들의 특성은 표 36과 같다.

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

표 36. 포함된 연구들의 특성

Study	Country	Types of Study	Patients	Interventions	Comparisons	Outcome Measure	General Comments	Funding 여부
Taraga et al. 2006	Spain	RCT (single blind)	Alzheimer's disease, treated with ChEIs for at least 1 year, >65 years of age, at least 3 years of education, MMSE score between 18 and 24, GDS score of 3 or 4	IMIS(컴퓨터인지재활)+IPP+ChEIs	IPP+ChEIs, ChEIs	ADAS-Cog, MMSE, SKT, BNT, verbal fluency, RBMT(the story recall subtest from the Rivermead Behavioral Memory Test), RDRS-2 (Rapid Disability Rating Scale-2), GDS		None
Galante et al. 2007	Italy	RCT (Single blind)	1) AD 2) MCI-MMSE 19~26 3) Patients with pharmacological treatment with AchE	computer-based cognitive intervention	semi-structured interviews	MMSE, the Milan overall dementia assessment (MODA), Bisyllabic Word Repetition Test, Prose memory, Corsi's block tapping test, Digit cancellation test, Raven's Coloured Progressive Matrices, Semantic and phonemic verbal fluency, Denomination, Constructional apraxia and		Unknown

Study	Country	Types of Study	Patients	Interventions	Comparisons	Outcome Measure	General Comments	Funding 여부
						Ideomotor apraxia for superior limbs. Neuropsychiatric Inventory(NPI), Geriatric Depression Scale(GDS), Basic Activities of Daily Living (BADL), Instrumental Activities of Daily Living (IADL)		
Schreiber et al. 1999	Germany	NRT	Non-hospitalized, right-handed, Alzheimer disease or vascular dementia selecting criteria: DSM-III-R, medical assessment including CT scans, 65 ≤ years old, Mildly to moderately cognitively impaired MMSE score ranges 14 to 26	MULTITASK	A chat with a psychologist	NAI (Nuremberg Aging Inventory), RBMT (Rivermead Behavioral Memory Test)		Unknown

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

Study	Country	Types of Study	Patients	Interventions	Comparisons	Outcome Measure	General Comments	Funding 여부
Heiss et al. 1994	Germany	RCT	48≤age≤79 years old, Meet the NINCES-ADRDA criteria for Alzheimer disease, Mild to moderately demented, scoring 13 to 26 on MMSE, A score of 3 or less on the modified Hachinski socore*	Cognitive training	Social support	Neuropsychological test battery		supported by BMFT

이상에서 서술한 연구들간의 이질성을 고려할 때 각 연구의 결과들이 공유하는 공통의 결론과 근거를 도출하는 데는 어려움이 따른다. 이와 같은 이질성의 중요한 이유는 광범위하게 사용되고 있는 컴퓨터 기반 인지치료 프로그램이 존재하지 않는다는 점이며 이는 다시 임상에서 아직 컴퓨터기반 인지치료를 많이 도입하고 있지 않기 때문이다. 임상현장에서의 도입이 활발해지고 관련 자료들이 쌓이게 되면 치료의 근거를 제공해줄만한 연구들이 진행될 것으로 전망된다.

바) 근거의 질 평가

본 연구는 4개의 임상시험연구에 대한 체계적 문헌고찰을 통해 컴퓨터기반 인지치료의 효과성을 파악해 보는데 그 목적이 있다. 본 연구는 다음과 같은 특징을 지니고 있다.

- (1) 고찰에 포함된 각 일차연구문헌들의 전반적인 내적 타당도가 높지 않아 비돌림의 위험이 크다.
- (2) 일차연구문헌들 간의 이질성이 매우 높아서 결론을 종합하기가 용이하지 않다.
- (3) 대상군의 표본수가 너무 적어 - 4개 연구 합산 105명 - 일반화하기 어렵다.
- (4) 그럼에도 불구하고 컴퓨터기반 인지치료는 고전적인 인지치료에 비하여 환자들에게 적용하기 편하고 다양한 종류의 프로그램을 유연하게 시도할 수 있다는 장점을 지니고 있기 때문에 임상에서의 도입이 확대될 것으로 예상되며 software들도 더욱 정교해질 것으로 전망된다.

4.3 혈관성 치매에 대한 약물치료 효과에 대한 체계적 문헌고찰 관련 고찰

4.3.1 Cholinesterase inhibitor 및 memantine에 대한 고찰

표 37. 유럽에서 알츠하이머 치료에 요구되는 검진 및 치료 결정 (EuroCoDe Year Book 2006)

Country	Initial treatment Decision	Continuing treatment decision	Special examination required	Upper and lower MMSE (ACHI)	Upper and lower MMSE (memantine)
Austria	Specialist doctors	Specialist doctors	MMSE	26-10	14-3
Belgium	Specialist doctors	Specialist doctors	Diagnostic protocol	>10	15-0
Bulgaria	No reimbursement				
Cyprus	No information				
Czech	Specialist doctors	Specialist doctors	MMSE	20-13	16-6
Denmark	No restrictions	No restrictions	Diagnostic protocol	None	None
Estonia	No information				
Finland	No restrictions	No restrictions	None	None	None
France	Specialist doctors	Specialist doctors	None	26-10	15-0
Germany	No restrictions	No restrictions	None	None	None
Greece	Specialist doctors	No restrictions	None	None	None
Hungary	Specialist doctors	Specialist doctors	Diagnostic protocol	26-10	18-0
Iceland	No restrictions	No restrictions	Diagnostic protocol	None	None
Ireland	No restrictions	No restrictions	None	None	None
Italy	Alzheimer Evaluation Unit	Alzheimer Evaluation Unit	Diagnostic protocol	26-10	NA
Latvia	No information				
Lithuania			MMSE	None	20-0
Luxemburg	No restrictions	No restrictions	Diagnostic protocol	26-10	15-0
Malta	No reimbursement				
Netherlands	Specialist doctors	Specialist doctors	Diagnostic protocol	26-10	14-3
Norway	No restrictions	No restrictions	MMSE	>12	NA
Poland	No restrictions	No restrictions	MMSE	26-10	NA
Portugal	Specialist doctors	Specialist doctors	None	None	None
Romania	Specialist doctors	Specialist doctors	Diagnostic protocol	>12	>12
Slovakia	Specialist doctors	Specialist doctors	MMSE	24-13	24-13
Slovenia	Specialist doctors	No restrictions	MMSE	26-10	26-10
Spain	Specialist doctors	Specialist doctors	MMSE	None	None
Sweden	No restrictions	No restrictions	None	None	None
Switzerland	No restrictions	No restrictions	MMSE	>10	>3
Turkey	Specialist doctors	No restrictions	None	None	None
UK	Specialist doctors	No restrictions	MMSE	30-12	NA

가) EU 국가 약물 허가 및 급여

그림 51은 2005년 조사된 EU 각 국가의 약물 허가 및 급여 여부를 보여주고 있고, 표 37은 약물 처방의 결정을 누가 하는가와 처방기준에 대한 내용이다. 이를 한눈에 보여주는 것이 표 38인데, 대부분의 경우 Specialist doctor가 첫 치료 결정과 지속 여부를 결정하고, MMSE를 이용하여 처방여부를 결정함을 알 수 있다.

	Donepezil	Rivastigmine	Galantamine	Memantine
Reimbursement	Yes	Yes	Yes	Yes
Initial treatment decision	Specialist doctors	Specialist doctors	Specialist doctors	Specialist doctors
Continuing treatment decision	Specialist doctors	Specialist doctors	Specialist doctors	Specialist doctors
Required examinations	MMSE	MMSE	MMSE	MMSE
MMSE limits	26-10	26-10	26-10	14-3
People living alone	No restrictions	No restrictions	No restrictions	No restrictions
People in nursing homes	Nursing home budgets	Nursing home budgets	Nursing home budgets	Nursing home budgets

그림 51. 치매 약물에 대한 EU 국가의 정책 요약(EuroCoDe, 2006)

표 38. The authorized and reimbursement of Alzheimer treatments in Europe (EuroCoDe Year Book 2006)

Country	Donepezil		Rivastigmine		Galantamine		Memantine	
	A	R	A	R	A	R	A	R
Austria	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Belgium	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Bulgaria	Yes	NO	Yes	NO	Yes	NO	NO	NO
Cyprus	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Czech	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Denmark	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Estonia	Yes	Yes	Yes		Yes	Yes	Yes	Yes
Finland	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
France	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Germany	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Greece	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Hungary	Yes	Yes	Yes	Yes	NO	NO	Yes	Yes
Iceland	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

Country	Donepezil		Rivastigmine		Galantamine		Memantine	
	A	R	A	R	A	R	A	R
Ireland	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Italy	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	NO
Latvia	Yes	NO	Yes	NO	Yes	NO	Yes	NO
Lithuania	Yes	Yes	NO	NO	Yes	NO	Yes	Yes
Luxemburg	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Malta	Yes	NO	Yes	NO	Yes	Yes	Yes	NO
Netherlands	NO	NO	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Norway	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	NO
Poland	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	NO
Portugal	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Romania	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	NO	Yes	Yes
Slovakia	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Slovenia	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Spain	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Sweden	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Switzerland	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Turkey	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
UK	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	NO*

A : Authorized R: Reimbursement

* 영국 NICE는 2009년 재차 알쯔하이머 약물의 효과 및 경제성 평가를 통해 memantine의 reimbursement하지 않겠다고 밝힘

나) Cholinesterase inhibitor 및 memantine 효과 고찰

Cholinesterase inhibitor 및 memantine의 체계적 문헌 고찰은 Ginkgo Biloba와 달리 검색된 체계적 문헌 고찰에 포함된 일차 연구를 이용하여 새로운 메타 분석을 시도하였는데, 그 이유는 다음과 같았다.

선택된 체계적 문헌 고찰 논문이 총 7편이었으며, 그 중 3편이 Cochrane Review였으나 각각 2004, 2006년에 이루어졌으며, 비돌림 위험이 일부 항목만 평가되어 질평가를 반영하여 결과를 판단하는 것에 무리가 있었다. 또한 가장 최신의 체계적 문헌고찰인 Kavirajan 논문이 2008년 출판되었는데, 이후에 출판된 일차 문헌이 있었으며

Kavirajan의 체계적문헌고찰의 경우 미출판 연구를 포함하여 본 연구의 목적에 적합하지 않음을 고려하여 새롭게 메타분석을 시행하였다. 체계적 문헌 고찰 연구가 비교적 최근에 이루어졌다고 생각하여, AHRQ의 방법론을 사용하였으나, update된 연구들이 있어 새롭게 메타분석을 시행하였다. 또한, 기존의 체계적 문헌고찰에서 일부 항목만 비돌림 위험이 평가되거나, 부정확한 미출판 연구가 포함되는 점 등이 있어 새롭게 메타분석을 시행해 볼 필요가 있었다. donepezil과 memantine의 경우에는 새롭게 추가되는 연구가 없어 기존의 메타분석과 그 결과가 크게 다르지 않으나, 질평가를 새롭게 하여 질평가 결과와 견주어 결과를 해석할 수 있는 점이 새로운 분석의 특징라고 할 수 있겠다.

또한 galantamine의 경우 기존의 연구에서 혈관성 치매가 병합된 알츠하이머 환자 등이 포함되어 분석되었으나, 새로운 연구와 함께 혈관성 치매 환자군만 분석하였다. 또한 rivastigmine의 경우 기존 코크란 리뷰에서 연구기준에 적합한 연구가 검색되지 않았으나, 이번 연구에서는 2개의 논문이 포함되어 새롭게 결과를 도출해낸 것이 의의가 있다.

메타분석 결과, 혈관성 치매 환자의 인지 기능 호전 관련하여, donepezil, galantamine, rivastigmine 등은 위약에 비한 효과가 관찰되었다. mamantine의 경우 효과가 뚜렷하지 않았으며, 다른 약물 또한 global assessment, Functional assessment 등에서는 효과가 엇갈리는 결과를 보였다. 포함된 일차 연구의 비돌림 위험 및 연구 디자인과 결과 등 여러 사항을 감안하여 GRADE를 시행한 결과, donepezil과 galantamine은 moderate로 근거의 수준을 평가하였으나, memantine과 rivastigmine의 low, very low의 평가를 받았다.

그러나 혈관성 치매 환자를 대상으로 한 일차 연구가 많지 않아, 각 약물별로 포함된 일차 연구가 2개로 적은 숫자를 보여 좀 더 많은 임상연구가 이루어져야 근거의 질과 권고 등급을 결정할 수 있을 것이라 생각된다.

4.4 치매 관리 국가 전략

4.4.1 국가치매전략 수립 방향 제안

우리나라를 비롯한 각국의 국가 치매전략이 갖고 있는 공통적인 상황인식과 의제를 꼽아 보면 여러 가지 부분에서 유사하다는 사실을 알 수 있다. 비슷한 목표와 실행계획을 제시 하였다 하더라도 효과성에서 차이를 보이는 이유는 전략이 얼마나 현실을 잘 반영하고 있는가, 얼마나 근거에 기반하고 있는가, 얼마나 실현 가능한 것인가에서 차이가 나기 때문이다. 본 연구진들은 각국의 전략검토에 기초하여 연구자들의 토론을 통해 다음과 같은 제 안사항을 추려내었다.

가) 우리나라 치매 현황과 환자 및 보호자의 필요에 기반해야 한다

- 1) 치매의 유병률과 환자들의 인구학적 특성과 중증도를 파악할 수 있는 지속적인 조사 작업이 이루어져야 한다.
- 2) 치매환자와 보호자들의 요구를 수집하고 국가 치매관리대책에 반영할 수 있는 형태의 자료를 생산한다.
- 3) 특히 보호자들의 사회경제적 부담과 요구를 수집하여 전략수립의 근거로 삼는다
- 4) 자료와 근거에 기반하여 장단기 의제를 설정한다.
- 5) 환자등록사업을 통해 지속적 서비스 제공을 위한 기반을 마련한다.

나) 치매환자의 치료에 대한 윤리적 기반이 필요하다

- 1) 치매를 질병으로 인식하고 치매환자를 사회의 일원으로 이해하는 지침이 필요하다.
- 2) 치매전략의 목표를 설정함에 있어 우선순위를 결정하는 윤리적 기반이 필요하다
- 3) 요양시설, 재가서비스, 사회적 지원서비스, 전문가들의 교육프로그램 등을 수립하는 데 있어서 이 윤리적 지침이 지켜지도록 한다.

다) 치매전략의 명확한 지향점과 목표를 설정한다

- 1) 치매전략의 최종 목적을 명확히 한다.
- 2) 우리나라의 현 상황에 맞는 치매관리 목표를 수립한다.
- 3) 시기별, 단계별 목표를 나누어서 효과적인 전략을 수립한다

라) 근거에 기반한 치매전략을 수립한다

- 1) 임상적, 정책적 효과성에 대한 검증을 통해 대책을 마련한다
- 2) 목표치와 그 달성방안을 근거에 입각하여 제시한다
- 3) 각각의 대책방안의 도출과정을 제시한다
- 4) 근거에 대한 모든 참여자들의 합의를 이룬다

마) 통합적인 치매관리전략을 지향한다

- 1) 현재의 가용자원(하드웨어, 소프트웨어)을 정확히 파악하고 이들과의 연계방안을 강구한다
- 2) 다양한 서비스와 사업들을 유기적으로 통합하고 협력을 강화한다
- 3) 환자와 보호자들의 용이함을 위해 단일 서비스창구 시스템을 마련한다
- 4) 예방-조기진단-조기치료-재가서비스-지역사회지원-요양시설이용-생애 말 지원서비스 등으로 이어지는 지원사슬체계(care chain)의 연속성을 확립한다

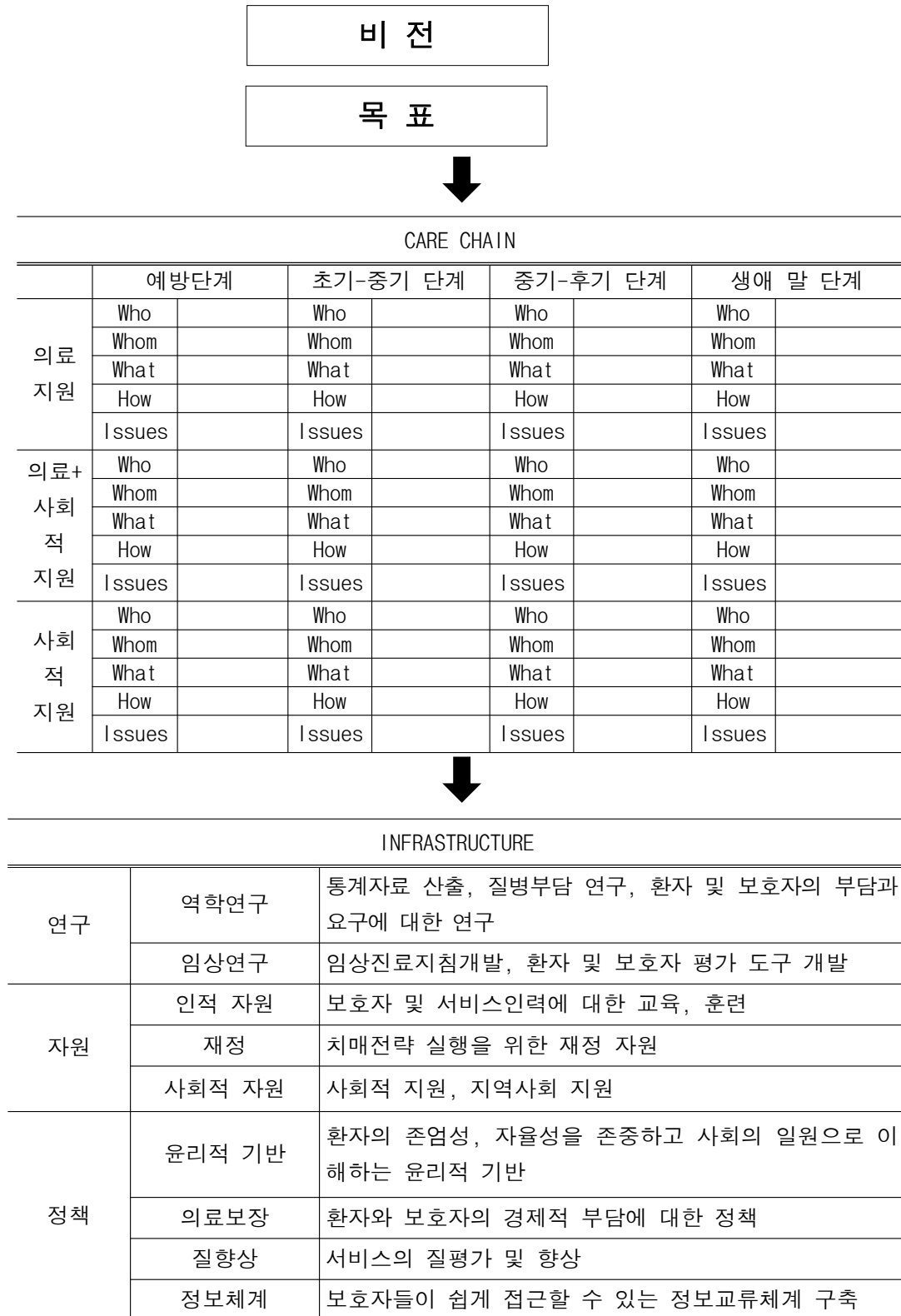
바) 지속 가능한 치매전략을 수립한다

- 1) 시설, 인력, 예산의 측면에서 실현 가능한 전략을 수립한다
- 2) 정기적인 실행평가제도를 마련하여 효과성을 지속적으로 파악하고 개선한다
- 3) 환자와 보호자의 삶의 질 향상을 평가하는 도구를 개발한다

4.4.2 국가치매전략의 모형 제안

이상에서 우리나라의 치매 종합관리대책과 각국의 국가 치매전략을 개략적으로 살펴보았으며 이로부터 몇 가지 시사점을 정리하였다. 근거에 기반한 국가 치매전략을 수립하기 위해서는 복잡한 치매관리의 여러 분야를 포괄할 수 있는 모형을 토대로 하는 것이 효과적이다. 모형에 기반하지 않을 경우 전략의 주요요소가 누락되거나 단편적인 정책들로 흐를 위험이 있다. 여기에서 제시하는 모형은 위에서 제안한 원칙들을 반영하여 만들어졌으며 다른 국가 모형들의 장점을 반영하여 수립되었다.

표 39. Care Chain-Infrastructure 모형



5. 결론 및 정책제언

5.1 결과 요약

5.1.1 선별 검진

치매에 대한 인구집단 대상 선별 검진을 권고할 것인가라는 질문에 대해 USPSTF의 2003년 모델에 따라 진행해본 결과, 권고하거나 하지 않음을 결정할 수 있는 근거가 충분하지 않았다. 이는 연구진 내부에 의한 평가였으며, 2003년 USPSTF의 결과나 몇몇 국가의 지침 권고안과 일치하였다. 향후 임상전문가들과 본 연구 결과에 대하여 관련 논의를 진행할 예정이다.

5.1.2 치매의 약물·비약물치료 효과

가) 치매에 Ginkgo Biloba의 효과

Ginkgo Biloba의 치매 치료 효과에 대한 체계적 문헌고찰을 비교 검토한 결과, 포함된 논문과 결론이 다양했다. 가장 최근에 발표된 코크란 리뷰이전까지 거의 효과가 긍정적이라고 결론냈었으나, 가장 많은 연구를 포함하고 방법론적으로 충실한 코크란 리뷰는 반대의 결론을 도출했다. 추가 검색으로 더해진 RCT가 없어 2008년 논문의 결과가 가장 타당하다고 할 수 있다.

나) 치매에 컴퓨터 보조 인지 치료의 효과

포함된 4개의 연구간 이질성이 매우 크고, 대상자수가 적어서 통합된 결론을 내리기 어려웠다. 각각의 연구의 질이 높지 않고, 효과크기가 크지 않아 컴퓨터 보조 인지 치료의 인지기능 향상 효과는 낮다고 할 수 있겠다.

5.1.3 혈관성 치매의 약물치료 효과

가) 혈관성 치매에 Donepezil의 효과

총 2개의 연구가 있었고, 인지기능과 관련된 ADAS-Cog, MMSE 등에서 moderate의 Quality of the Evidence를 보였으며(GRADE기준), IADL은 Low로 평가되었다.

나) 혈관성 치매에 Galantamine의 효과

총 2개의 연구가 있었고, ADAS-Cog, CIBIC-plus에서 moderate의 Evidence Quality를 나타냈다.

다) 혈관성 치매에 Rivastigmine의 효과

총 2개의 연구가 있었고, MMSE와 NPI에서 very low의 Evidence Quality를 나타냈다.

라) 혈관성 치매에 Memantine의 효과

총 2개의 연구가 있었고 인지기능과 관련된 ADAS-cog, NOSGER, GBS가 모두 low 의 Evidence Quality를 보였다.

5.1.4 치매 관리 국가 전략

국가 치매 관리 전략은 다음과 같은 기본 방향을 가지고, 비전과 목표에 맞는 Care Chain-Infrastructure의 모형으로 구성될 수 있다.

국가 치매 관리 전략의 기본 방향

- 우리나라 치매 현황과 환자 및 보호자의 필요(Needs)에 기반해야 한다.
- 치매환자의 치료에 대한 윤리적 기반이 이루어져야 한다.
- 치매 관리 전략의 명확한 지향점과 목표를 설정해야 한다.
- 근거에 기반한 치매 관리 전략을 수립한다.
- 통합적인 치매 관리전략을 지향한다.
- 지속 가능한 치매 관리 전략을 수립한다.

표 40. Care Chain-Infrastructure 모형

CARE CHAIN				
	예방단계	초기-중기 단계	중기-후기 단계	생애 말 단계
의료지원				
의료+사회적 지원				
사회적 지원				

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

INFRASTRUCTURE		
연구	역학연구	통계자료 산출, 질병부담 연구, 환자 및 보호자의 부담과 요구에 대한 연구
	임상연구	임상진료지침개발, 환자 및 보호자 평가 도구 개발
자원	인적 자원	보호자 및 서비스인력에 대한 교육, 훈련
	재정	치매전략 실행을 위한 재정 자원
	사회적 자원	사회적 지원, 지역사회 지원
정책	윤리적 기반	환자의 존엄성, 자율성을 존중하고 사회의 일원으로 이해하는 윤리적 기반
	의료보장	환자와 보호자의 경제적 부담에 대한 정책
	질향상	서비스의 질평가 및 향상
	정보체계	보호자들이 쉽게 접근할 수 있는 정보교류체계 구축

5.2 결론 및 정책 제언

치매는 질병부담의 증가율이 매우 빠르고, 보건의료만이 아닌 사회전반적인 중재가 필요한 질환으로 국가차원의 대책이 필요하다. 본 연구는 국가 치매관리전략 검토를 통해 기본 방향을 제시하고, 현재 국내에서 논란이 되고 있는 몇 가지 주제에 대해 의료기술평가 방법을 통해 근거를 정리해 보았다. 이렇게 정리된 근거 수준은 실제 활용될 수 있는 권고안으로 만들어져야 하며, 그 과정에는 다양한 전문가 및 이해당사자의 참여가 필수적이다.

본 연구의 결과에 기반하여 향후 진행되어야 할 내용에 대해 제언하고자 한다.

첫째, 치매는 환자 뿐 아니라 환자 보호자에 대한 생활 전반의 Care Plan이 필요한 질환이다. 또한 다른 건강위험요인이나 질환과 관련성이 높으며 사망보다 유병상태의 질병 부담이 큰 대표적인 만성질환이다. 따라서 치매에 대해 국가차원의 치매관리 전략은 근거 중심적이고 지속가능한 통합 모델이어야 한다. 현재의 국가 전략은 그러한 원칙하에 꾸준히 수정·개선되어야 할 것이다.

둘째, 외국의 경우 대부분 권고하고 있지 않거나 판단을 유보하고 있는 인구집단 대상 치매 선별 검진을 국내에서 적극적으로 실시하는 것은 국내에서 치매가 매우 방치된 (neglected) 질병이기 때문일 수 있다. 그러나 선별 검진 사업은 성과지표로서의 검진 수행뿐 아니라 명확히 긍정적인 성과를 내야하는 만큼, 선별 검진의 이득과 위해에 대해 다양한 측면을 고려하여 평가가 이루어져야 한다.

셋째, 치매 환자의 급증과 장기요양보험의 도입으로 과거 집에서 보살핌을 받던 많은 치매 노인들이 의료기관을 이용하게 되었다. 이로 인해 의료기관에서 제공하는 치료 및 재활 서비스의 효과에 대한 평가가 더욱 중요해졌다. 치매에 대한 약물치료는 다른 질환에 비해 그 효과가 입증된 경우가 많지 않다. 어떤 원인에 의한 치매에 어느 시기에 어떤 방법으로 약물치료를 하느냐가 핵심 이슈이며, 약물치료에 의한 이득이 사라지는 시기 또는 subgroup이 있을 수 있다는 것이다. 약물치료에 대한 국내 보험기준은 본 연구에서 검토한 임상적 효과결과나 외국 진료지침의 권고안과 일치하지 않는 부분이 있었다. 치료비용에 대한 바우처 사업까지 도입된 시점에서 어떠한 치료가 효과적인지에 대한 체계적인 검토가 필요하다. 본 연구에서 시행한 네 가지 약물과 Ginkgo외에도 현재 국내 임상현장에

서 쓰이고 있는 다양한 약물에 대한 의료기술 평가가 진행되어야 할 것이다.

넷째, 치매는 환자와 보호자에 대한 비약물적 치료 및 사회적 기반 마련이 치료에 중요한 역할을 한다. 국내에서도 치매 환자들 중 많은 수가 요양병원을 이용하게 되면서 비약물적 치료를 통합적으로 시행할 수 있는 기반이 마련되었다고 할 수 있다. 서비스를 제공할 의료인력과 인프라가 병원과는 다르기 때문이다. 그럼에도 불구하고 공통된 지침이 부재하고 효과가 검증되지 않은 방법들이 이용되고 있는 것이 현실이다. 따라서 Care Chain의 틀에서 예방부터 말기 치매환자까지 필요한 비약물적 치료 및 사회적 기반을 위한 포괄적인 계획이 필요할 것이다. 또한 이와 관련된 한국형 근거개발을 위한 연구도 필요하며, 이를 위해 현재 국내 임상현장에서 쓰이고 있는 비약물적 치료의 현황을 파악하고, 근거평가가 필요한 주제를 도출하는 것이 중요하다.

다섯째, 본 연구의 결과는 관련 임상 학회 및 전문가들과 폭넓게 논의되어야 한다. 특히 최근 개발된 치매 임상진료지침과 연계하여, 본 연구의 근거 평가 결과를 공유하는 작업이 필수적으로 수행되어야 한다. 치매의 검진 및 치매 약물의 평가 결과 관련하여 유관기관과의 논의가 필요할 것이라 생각된다.

6. 참고문헌

Boustani M, Peterson B, Hanson L, et al. Screening for dementia in primary care: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force.[see comment][summary for patients in Ann Intern Med. 2003 Jun 3;138(11):160; PMID: 12779314]. Annals of Internal Medicine 2003;138:927-37.

Boustani M, Peterson B, Hanson L, Harris R, Krasnov C. Screening for Dementia. A Systematic Evidence Review. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2002. Available at <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/prevent/pdfser/dementser.pdf>

Brodaty H, Clarke J, Ganguli M, et al. Screening for cognitive impairment in general practice: toward a consensus. Alzheimer Dis Assoc Disord 1998;12:1-13.

Castilla-Rilo J, Lopez-Arrieta J, Bermejo-Pareja F, et al. Instrumental activities of daily living in the screening of dementia in population studies: A systematic review and meta-analysis. International Journal of Geriatric Psychiatry 2007;22:829-36.

Cherbuin N, Anstey KJ, Lipnicki DM. Screening for dementia: A review of self- and informant-assessment instruments. International Psychogeriatrics 2008;20:431-58.

Cullen B, O'Neill B, Evans JJ, et al. A review of screening tests for cognitive impairment. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2007;78:790-9.

DH. Living well with dementia: A National Dementia Strategy. Department of Health; 2009.

Eady A, Wilczynski N, Haynes R. PsycINFO search strategies identified

- methodologically sound therapy studies and review articles for use by clinicians and researchers. *Journal of clinical epidemiology*. 2008;61(1):34-40.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatry Research* 1975;12:189-98.
- Grigoletto F, Zappala G, Anderson DW, Lebowitz BD. Norms for the mini-mental state examination in a healthy population. *Neurology* 1999;53(2):315-20.
- Milne A, Culverwell A, Guss R, et al. Screening for dementia in primary care: A review of the use, efficacy and quality of measures. *International Psychogeriatrics* 2008;20:911-26.
- Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *Journal of Psychiatric Research* 2009;43:411-31.
- Perry RJ, Hodges JR. 2000. Relationship between functional and neuropsychological performance in early Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 14(1): 1-10.
- Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, et al. Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1133-42.
- Pinto E, Peters R. Literature review of the Clock Drawing Test as a tool for cognitive screening. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;27:201-13.

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

Solomon PR, Murphy CA. Should we screen for Alzheimer's disease? A review of the evidence for and against screening Alzheimer's disease in primary care practice. *Geriatrics* 2005;60:26-31.

Wild K, Howieson D, Webbe F, et al. Status of computerized cognitive testing in aging: a systematic review.[see comment]. *Alzheimer's & Dementia* 2008;4:428-37.

강임옥 등. 치매환자의 사회경제적 비용 분석. 2005.

건강보험정책연구원. 2002-2007 노인성질환 진료추이: 국민건강보험공단2007.

곽용태, 한일우, 석승한, 김경환. 콜린분해효소 억제제의 사용 유무에 따른 소혈관성 치매 환자의 임상경과. *J Korean Neurol Assoc.* 2008;26(3):209-215

김덕용, 박창일, 온석훈, 양은주, 안소영, 나상일. 아급성기 뇌졸중 환자의 인지 기능 저하에서 donepezil의 효과. *Brain&NeuroRehabilitation.* 2008;1(1):1-6

김연희, 신승훈, 박성희, 고명환. 뇌질환 후 인지 장애 환자에서 Donepezil이 인지 기능에 미치는 효과. *대한재활의학회지.* 2002;26(4):374-378

나해리, 강현석, 김상석, 한설희. 한국인 치매환자에서의 리바스티그민 패취 사용 경험; 예비 연구. *대한치매학회지.* 2009;8(1):61-6

안인숙, 황태영, 김선우, 윤지혜, 송미선, 정재원, 김도관. 중등도 이상의 치매 환자에서 Memantine의 치료 효과와 안전성 평가. *대한정신약물학회지.* 2007;18(3):163-170

오병훈. 치매의 조기발견 및 위험인자관리. *대한임상노인의학회 추계학술대회* 2008.

윤종률. 노년기 선별검진의 의미와 우리나라 치매검진의 문제점 및 방향. *가정의학회지.* 2009;30(3) S8-11

참고문헌

이상열, 장혁, 송재은, 조성옥, 류정미, 이미경, 조진호, 신용일. 뇌졸중 후 치매환자에서 도넬
페질이 인지기능 및 일상생활 수행능력, 삶의 질에 미치는 효과. 원광의과학.
2008;23(1):33-38

조맹제. 치매유병률 조사: 서울대학교병원 2009.

7. 부록

부 록 1

Cholinesterase inhibitor 및 memantine 검색전략

가) 국외 체계적 문헌고찰 검색 전략

1) ovidMedline Systematic Review 검색 전략

연번	검색어	검색결과
#1	Meta-Analysis as Topic/	9740
#2	meta analy\$.tw.	26482
#3	metaanaly\$.tw.	900
#4	Meta-Analysis/	23124
#5	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	19648
#6	exp Review Literature as Topic/	4503
#7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	56210
#8	cochrane.ab.	12558
#9	embase.ab.	10133
#10	(psychlit or psyclit).ab.	801
#11	(psychinfo or psycinfo).ab.	2966
#12	(cinahl or cinhal).ab.	3992
#13	science citation index.ab.	1063
#14	bids.ab.	278
#15	cancerlit.ab.	458
#16	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	19278
#17	reference list\$.ab.	4999
#18	bibliograph\$.ab.	8024
#19	hand-search\$.ab.	2229
#20	relevant journals.ab.	396
#21	manual search\$.ab.	1235
#22	17 or 18 or 19 or 20 or 21	15172
#23	selection criteria.ab.	12070
#24	data extraction.ab.	5536
#25	23 or 24	16678
#26	Review/	149824
#27	25 and 26	11226
#28	Comment/	398425
#29	Letter/	669087
#30	Editorial/	247397
#31	animal/	4518625
#32	human/	11064433
#33	31 not (31 and 32)	11699
#34	28 or 29 or 30 or 33	991875

연번	검색어	검색결과
#35	7 or 16 or 22 or 27	73461
#36	35 not 34	68884
#37	vascular dementia.mp. or exp Dementia, Vascular/	5595
#38	Dementia, Multi-Infarct/ or multi infarct.mp.	1648
#39	37 or 38	6058
#40	donepezil {Including Related Terms}	1411
#41	e2020 {Including Related Terms}	79
#42	aricept {Including Related Terms}	1411
#43	galantamine {Including Related Terms}	1156
#44	galanthamine {Including Related Terms}	347
#45	reminyl {Including Related Terms}	1156
#46	rivastigmine {Including Related Terms}	706
#47	exelon {Including Related Terms}	706
#48	sdz ena 713 {Including Related Terms}	18
#49	memantine {Including Related Terms}	1388
#50	d-145 {Including Related Terms}	87
#51	dmaa {Including Related Terms}	397
#52	drg 0267 {Including Related Terms}	9668
#53	ebixa {Including Related Terms}	1388
#54	axura {Including Related Terms}	5
#55	namenda {Including Related Terms}	1388
#56	or/40-55	14142
#57	39 and 56 and 36	27

2) EMBASE Systematic Review 검색 전략

연번	검색어	검색결과
#1	'meta analysis'/exp	44,801
#2	meta*analy*:ab,ti OR metaanalys*:ab,ti	1,645
#3	systematic*:ab,ti AND review*:ab,ti OR (systematic*:ab,ti AND overview*:ab,ti)	37,867
#4	1 or 2 or 3	76,910
#5	cancerlit:ab	528
#6	cochrane:ab	14,661
#7	embase:ab	11,613
#8	psychlit:ab OR psyclit:ab	852
#9	psychinfo:ab OR psycinfo:ab	2,877
#10	cinahl:ab OR cinhal:ab	4,398

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

연번	검색어	검색결과
#11	'science citation index':ab	1,219
#12	bids:ab	331
#13	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	21,661
#14	'reference lists':ab	5,185
#15	bibliograph*:ab	10,280
#16	hand*search*:ab	1,010
#17	manual AND search*:ab	3,266
#18	'relevant journals':ab	465
#19	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	18,490
#20	'data extraction':ab	7,367
#21	'selection criteria':ab	13,725
#22	20 or 21	20,025
#23	review:it	1,552,254
#24	22 and 23	12,983
#25	letter:it	667,685
#26	editorial:it	327,815
#27	'human'/exp	11,433,450
#28	'animal'/exp	1,579,078
#29	28 NOT (28 AND 27)	1,203,043
#30	25 or 26 or 29	2,186,814
#31	4 or 13 or 19 or 24	99,512
#32	31 not 30	95,152
#33	'vascular dementia'/exp OR 'vascular dementia'	6,763
#34	multi*infarct AND ('dementia'/exp OR dementia)	5,678
#35	33 or 34	6,817
#36	'donepezil'/exp or donepezil	5,461
#37	'e2020'/exp OR e2020	5,352
#38	'aricept'/exp OR aricept	5,356
#39	'galantamine'/exp OR galantamine	3,593
#40	'galanthamine'/exp OR galanthamine	3,567
#41	'reminyl'/exp OR reminyl	3,536
#42	'rivastigmine'/exp OR rivastigmine	3,318
#43	'exelon'/exp OR exelon	3,249
#44	'sdz ena 713'/exp OR 'sdz ena 713'	3,245
#45	'memantine'/exp OR memantine	3,662
#46	'd 145'/exp OR 'd 145'	3,595
#47	dmaa	257
#48	'drg 0267'	2

연번	검색어	검색결과
#49	'ebixa'/exp OR ebixa	3,558
#50	'axura'/exp OR axura	3,558
#51	'namenda'/exp OR namenda	3,559
#52	36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51	10,552
#53	32 and 35 and 53	64

3) Cochrane library Systematic Review 검색전략

연번	검색어	검색결과
#1	MeSH descriptor Dementia, Vascular explode all trees	245
#2	MeSH descriptor Dementia, Multi-Infarct explode all trees	61
#3	1 or 2	245
#4	(donepezil):ti,ab,kw	598
#5	(E2020):ti,ab,kw	39
#6	(aricept):ti,ab,kw	36
#7	(galantamine):ti,ab,kw	303
#8	(galanthamine):ti,ab,kw	35
#9	(reminyl):ti,ab,kw	28
#10	(rivastigmine):ti,ab,kw	296
#11	(Exelon):ti,ab,kw	41
#12	(SDZ-ENA-713):ti,ab,kw	9
#13	(memantine):ti,ab,kw	250
#14	(D-145):ti,ab,kw	3
#15	(DMAA):ti,ab,kw	4
#16	(DRG-0267):ti,ab,kw	1
#17	(ebixa):ti,ab,kw	10
#18	(axura):ti,ab,kw	3
#19	(namenda):ti,ab,kw	4
#20	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 18	1282
#21	1 and 20 limit to review	15

4) CRD database

연번	검색어	검색결과
#1	MeSH Dementia, Vascular/Exp	15
#2	donepezil	78
#3	E2020	4
#4	aricept	8
#5	galantamine	48
#6	galanthamine	5
#7	reminyl	6
#8	rivastigmine	55
#9	Exelon	6
#10	SDZ-ENA-713	2
#11	memantine	34
#12	D-145	0
#13	DMAA	0
#14	DRG-0267	0
#15	ebixa	2
#16	axura	0
#17	namenda	0
#18	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	130
#19	18 and 1	5

나) 국외 추가 검색 전략

1) ovidMedline RCT 검색 전략

연번	검색어	검색결과
#1	exp dementia/ or exp cognition disorders/	120437
#2	(dementia* or cognit* or alzheimer*).mp.	252065
#3	randomized controlled trial.pt.	294195
#4	controlled clinical trial.pt.	83649
#5	randomized.ab.	198731
#6	placebo.ab.	121430
#7	drug therapy.fs.	1398870
#8	randomly.ab.	143002
#9	groups.ab.	972453
#10	trial.ab.	206064
#11	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	2564662
#12	(animals not (humans and animals)).sh.	3432406
#13	11 not 12	2177961
#14	1 or 2	263310
#15	donepezil {Including Related Terms}	1494
#16	e2020 {Including Related Terms}	84
#17	aricept {Including Related Terms}	1494

연번	검색어	검색결과
#18	galanthamine {Including Related Terms}	355
#19	galantamine {Including Related Terms}	1187
#20	reminyl {Including Related Terms}	1187
#21	rivastigmine {Including Related Terms}	740
#22	sdz ena 713 {Including Related Terms}	18
#23	memantine {Including Related Terms}	1445
#24	d-145 {Including Related Terms}	90
#25	dmaa {Including Related Terms}	405
#26	drg 0267 {Including Related Terms}	9823
#27	ebixa {Including Related Terms}	1445
#28	axura {Including Related Terms}	6
#29	namenda {Including Related Terms}	1445
#30	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28	14481
#31	#13 and #14 and #29	2130
#32	limit 36 to yr="2006 -Current"	885

2) Embase RCT 검색 전략

연번	검색어	검색결과
1	'cognitive disorder'/exp OR 'cognitive disorder'	54,610
2	'cognitive impairment'/exp OR 'cognitive impairment'	60,071
3	'dementia'/exp OR 'dementia'	156,908
4	'mild cognitive impairment'/exp OR 'mild cognitive impairment'	3,794
5	'cognitive defect'/exp OR 'cognitive defect'	54,510
6	'alzheimer disease'/exp OR 'alzheimer disease' OR 'alzheimer'	80,045
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	198,960
8	'controlled clinical trial'/exp OR 'controlled clinical trial'	349,431
9	randomized:ab	218,844
10	placebo:ab	133,674
11	randomly:ab	162,587
12	trials:ab	237,363
13	groups:ab	1,102,803
14	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	1,669,641
15	#14 AND [humans]/lim	1,156,564
16	#16 AND [embase]/lim	902,958
17	'donepezil'/exp OR 'donepezil'	5,622
18	'e2020'/exp OR 'e2020'	5,512
19	'aricept'/exp OR 'aricept'	5,516

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

연번	검색어	검색결과
20	'galanthamine'/exp OR 'galanthamine'	3,653
21	'galantamine'/exp OR 'galantamine'	3,677
22	'reminyl'/exp OR 'reminyl'	3,621
23	'rivastigmine'/exp OR 'rivastigmine'	3,406
24	'sdz ena 713'/exp OR 'sdz ena 713'	3,333
25	'memantine'/exp OR 'memantine'	3,798
26	'd-145'/exp OR 'd-145'	3,728
27	'dmaa'	263
28	'drg 0267'	2
29	'ebixa'/exp OR 'ebixa'	3,691
30	'axura'/exp OR 'axura'	3,691
31	'namenda'/exp OR 'namenda'	3,692
32	17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31	10,853
33	7 and 14 and 32	1725
34	#33 and [2006-2010]/py	782

3) Cochrane Library RCT 검색 전략

연번	검색어	검색결과
1	MeSH descriptor Dementia explode all trees	2377
2	MeSH descriptor Cognition Disorders explode all trees	1634
3	(dementia* or cognit* or alzheimer*)	22318
4	donepezil	521
5	e2020	31
6	aricept	28
7	galanthamine	25
8	galantamine	241
9	reminyl	20
10	rivastigmine	213
11	sdz ena 713	9
12	memantine	223
13	d-145	2
14	dmaa	2
15	drg 0267	0
16	ebixa	3
17	axura	2
18	namenda	3
19	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	1164
20	1 or 2 or 3	22393
21	19 and 20	996
22	21 from 2006	276

4) PsycInfo

연번	검색어	검색결과
1	MeSH Dementia	17009
2	MeSH Cognitive Impairment	11577
3	dementia* OR cognit* OR alzheimer*	425477
4	1 or 2 or 3	425477
5	donepezil	775
6	e2020	16
7	aricept	32
8	galanthamine	219
9	galantamine	325
10	reminyl	8
11	rivastigmine	351
12	sdz ena 713	6
13	memantine	467
14	d-145	3
15	dmaa	6
16	drg 0267	1
17	ebixa	2
18	axura	1
19	namenda	6
20	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	1625
21	4 and 20 limit to journal	1282
22	21 from 2006	556

다) 국내 검색 전략

각 DB의 특성에 따라 아래 검색어를 변경하면서 검색하였다. donepezil, galantamine, rivastigmine, memantine과 cognitive, cognition(인지), dementia(치매)를 검색어로 사용하였다.

1) Koreamed

연번	검색어	검색결과
#1	dementia	619
#2	cognitive	1211
#3	cognition	285
#4	#1 or #2 or #3	1695

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

#5	donepezil	16
#6	aricept	3
#7	#5 or #6	136
#8	#4 and #7	8

연번	검색어	검색결과
#1	dementia	619
#2	cognitive	1211
#3	cognition	285
#4	#1 or #2 or #3	1695
#5	Rivastigmine	4
#6	#4 and #5	3

연번	검색어	검색결과
#1	dementia	619
#2	cognitive	1211
#3	cognition	285
#4	#1 or #2 or #3	1695
#5	memantine	11
#6	#4 and #5	6

연번	검색어	검색결과
#1	dementia	619
#2	cognitive	1211
#3	cognition	285
#4	#1 or #2 or #3	1695
#5	galantamine	5
#6	galanthamine	1
#7	#5 or #6	6
#8	#4 and #7	3

2) 국회도서관

연번	검색어	검색결과
#1	donepezil	18
#2	도네페질	5
#3	아리셉트	3
#4	돈페질	1
#5	#1 or #2 or #3 or #4	20
#6	치매	1420
#7	인지	10909
#8	#6 or #7	12125
#9	#5 and #8	9

연번	검색어	검색결과
#1	rivastigmine	2
#2	레미닐	0
#3	reminyl	0
#4	#1 or #2 or #3	2
#5	치매	1420
#6	인지	10909
#7	#5 or #6	12125
#8	#4 and #7	1

연번	검색어	검색결과
#1	galantamine	5
#2	galanthamine	1
#3	#1 or #2	6
#4	치매	1420
#5	인지	10909
#6	#4 or #5	12125
#7	#3 and #6	2

연번	검색어	검색결과
#1	memantine	13
#2	메만틴	4
#3	#1 or #2	15
#4	치매	1420
#5	인지	10909
#6	#4 or #5	12125
#7	#3 and #6	4

3) 한국의학논문데이터베이스검색

연번	검색어	검색결과
#1	aricept	4
#2	아리셉트	2
#3	donepezil	29
#4	도네페질	3
#5	#1 or #2 or #3 or #4	30
#6	치매	71273
#7	인지	4499
#8	#6 or #7	74222
#9	#5 and #8	7

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

연번	검색어	검색결과
#1	rivastigmine	12
#2	레미닐	0
#3	reminyl	1
#4	#1 or #2 or #3	12
#5	치매	71273
#6	인지	4499
#7	#6 or #7	74222
#8	#4 and #7	3

연번	검색어	검색결과
#1	galantamine	9
#2	galanthamine	6
#3	#1 or #2	15
#4	치매	71273
#5	인지	4499
#6	#4 or #5	74222
#7	#3 and #6	2

연번	검색어	검색결과
#1	memantine	21
#2	메만틴	3
#3	#1 or #2	21
#4	치매	71273
#5	인지	4499
#6	#4 or #5	74222
#7	#3 and #6	2

4) NDSL

연번	검색어	검색결과
#1	donepezil	1989
#2	도네페질	2
#3	돈페질	1
#4	aricept	167
#5	아리셉트	1
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	2063
#7	치매	412
#8	인지	3998
#9	#7 or #8	4350
#10	#6 and #9	3

연번	검색어	검색결과
#1	rivastigmine	893
#2	레미닐	0
#3	reminyl	61
#4	#1 or #2 or #3	946
#5	치매	412
#6	인지	3998
#7	#5 or #6	4350
#8	#4 and #7	0

연번	검색어	검색결과
#1	galantamine	832
#2	galanthamine	529
#3	#1 or #2	1351
#4	치매	412
#5	인지	3998
#6	#4 or #5	4350
#7	#3 and #6	0

연번	검색어	검색결과
#1	memantine	1578
#2	메만틴	1
#3	#1 or #2	1578
#4	치매	412
#5	인지	3998
#6	#4 or #5	4350
#7	#3 and #6	1

5) 한국교육학술정보원

연번	검색어	검색결과
#1	donepezil	14
#2	돈페질	1
#3	아리셉트	2
#4	aricept	4
#5	#1 or #2 or #3 or #4	15
#6	치매	1403
#7	인지	18108
#8	#6 or #7	19229
#9	#5 and #8	4

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

연번	검색어	검색결과
#1	Rivastigmine	4
#2	Reminyl	0
#3	레미닐	0
#4	치매	1403
#5	인지	18108
#6	#4 or #5	19229
#7	#6 and #1	1

연번	검색어	검색결과
#1	Memantine	10
#2	메만틴	1
#3	치매	1403
#4	인지	18108
#5	#3 or #4	19229
#6	#1 or #2	11
#7	#5 and #6	3

연번	검색어	검색결과
#1	galantamine	0
#2	galanthamine	4
#3	#1 or #2	4
#4	치매	1403
#5	인지	18108
#6	#4 or #5	19229
#7	#3 and #6	0

부 록 2

Ginkgo Biloba 검색전략

가) 국외 체계적 문헌고찰 검색 전략

1) Ovid Systematic Review 검색 전략

연번	검색어	검색결과
#1	exp dementia/ or exp cognition disorders/	117639
#2	(dementia* or cognit* or alzheimer*).mp.	245381
#3	ginkgo*.mp.	2974
#4	gingko*.mp.	215
#5	tanakan.mp.	57
#6	egb761.mp.	77
#7	1 or 2	256382
#8	3 or 4 or 5 or 6	3059
#9	7 and 8	449
#10	limit to systematic reviews	40

2) EMBASE Systematic Review 검색 전략

연번	검색어	검색결과
1	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis'	55947
2	'systematic review'/exp OR 'systematic review'	39537
3	review*:ti	214,663
4	overview*:ti	26,728
5	cancerlit:ab OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR psyclit:ab OR psychinfo:ab OR PsycInfo:ab OR cinahl:ab OR cinhal:ab OR science:ab AND citation:ab AND index:ab OR bias:ab	49,885
6	'data extraction' OR 'selection criteria':ab	21,214
7	review:it	1,558,236
8	letter:it OR editorial:it	999,502
9	6 and 7	13471
10	'animals'/exp	1,583,720
11	'humans'/exp	11,471,639
12	'animals'/exp NOT ('animals'/exp AND 'humans'/exp)	1,206,102
13	#8 OR #12	2,193,843
14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #9	351,605
15	#14 NOT #13	334,660
16	ginkgo*	7,093
17	gingko*	336
18	'tanakan'/exp OR 'tanakan'	4,432
19	'egb761'/exp OR 'egb761'	4,416
20	'cognitive disorder'/exp OR 'cognitive disorder'	53,383

연번	검색어	검색결과
21	'cognitive impairment'/exp OR 'cognitive impairment'	58,612
22	'dementia'/exp OR 'dementia'	154,384
23	'mild cognitive impairment'/exp OR 'mild cognitive impairment'	3,545
24	'cognitive defect'/exp OR 'cognitive defect'	53,285
25	'alzheimer disease'/exp OR 'alzheimer disease' OR 'alzheimer'	92,286
26	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	204,336
27	#16 OR #17 OR #18 OR #19	7,140
28	#15 AND #26 AND #27	158

3) Cochrane library

연번	검색어	검색결과
1	MeSH descriptor Dementia explode all trees	2965
2	MeSH descriptor Cognition Disorders explode all trees	1795
3	(dementia* or cognit* or alzheimer*)	25244
4	(ginkgo*)	585
5	(gingko*)	81
6	(tanakan)	25
7	(egb761)	25
8	(#1 OR #2 OR #3)	25334
9	(#4 OR #5 OR #6 OR #7)	639
10	(#8 AND #9) limit to Cochrane Reviews or Other Reviews	30

4) CRD database

연번	검색어	검색결과
1	MeSH Dementia EXPLODE 1 2	521
2	MeSH Cognitive Therapy EXPLODE 1	377
3	dementia* OR cognit* OR alzheimer*	1800
4	ginkgo*	32
5	gingko*	14
6	tanakan	2
7	egb761	2
8	#1 or #2 or #3	1973
9	#4 or #5 or #6 or #7	39
10	#8 and #9	17

나) 추가 국외 문헌 검색 전략

1) Ovid RCT 검색 전략

연번	검색어	검색결과
#1	exp dementia/ or exp cognition disorders/	120437
#2	(dementia* or cognit* or alzheimer*).mp.	252065
#3	ginkgo*.mp.	3040
#4	gingko*.mp.	225
#5	tanakan.mp.	57
#6	egb761.mp.	78
#7	1 or 2	263310
#8	3 or 4 or 5 or 6	3131
#9	7 and 8	460
#10	randomized controlled trial.pt.	294195
#11	controlled clinical trial.pt.	83649
#12	randomized.ab.	198731
#13	placebo.ab.	121430
#14	drug therapy.fs.	1398870
#15	randomly.ab.	143002
#16	groups.ab.	972453
#17	trial.ab.	206064
#18	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	2564662
#19	(animals not (humans and animals)).sh.	3432406
#20	18 not 19	2177961
#21	9 and 20	304
#22	limit 21 to yr="2006 -Current"	92

2) EMBASE RCT 검색 전략

연번	검색어	검색결과
1	'cognitive disorder'/exp OR 'cognitive disorder'	54,606
2	'cognitive impairment'/exp OR 'cognitive impairment'	60,071
3	'dementia'/exp OR 'dementia'	156,899
4	'mild cognitive impairment'/exp OR 'mild cognitive impairment'	3,794
5	'cognitive defect'/exp OR 'cognitive defect'	54,506
6	'alzheimer disease'/exp OR 'alzheimer disease' OR 'alzheimer'	94,038
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	207,947
8	'controlled clinical trial'/exp OR 'controlled clinical trial'	349,404
9	randomized:ab	218,821
10	placebo:ab	133,661

11	randomly:ab	162,572
12	trials:ab	237,336
13	groups:ab	1,102,700
14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	1,669,490
15	#14 AND [humans]/lim	1,156,509
16	#15 AND [embase]/lim	902,903
17	'egb761'/exp OR 'egb761'	4,487
18	'tanakan'/exp OR 'tanakan'	4,502
19	ginkgo*	343
20	ginkgo*	7,191
21	17 OR #18 OR #19 OR #20	7,239
22	#7 and #16 and #21	333
23	#22 AND [2006-2010]/py	128

3) Cochrane library

연번	검색어	검색결과
1	MeSH descriptor Dementia explode all trees	2377
2	MeSH descriptor Cognition Disorders explode all trees	1634
3	(dementia* or cognit* or alzheimer*)	22318
4	(ginkgo*)	521
5	(gingko*)	58
6	(tanakan)	19
7	(egb761)	19
8	(#1 OR #2 OR #3)	22393
9	(#4 OR #5 OR #6 OR #7)	639
10	(#8 AND #9) limit to 2006-2010	28

4) PsycInfo

연번	검색어	검색결과
1	MeSH Dementia	17009
2	MeSH Cognitive Impairment	11577
3	dementia* OR cognit* OR alzheimer*	425477
4	ginkgo*	266
5	gingko*	45
6	tanakan	2
7	egb761	71
8	#1 or #2 or #3	425477
9	#4 or #5 or #6 or #7	564
10	#8 and #9	181
11	#10 limit to Journal	173
12	#10 from 2006	51

부 록 3

컴퓨터 보조 인지 치료(CACI) 관련 검색전략

가) 국외 문헌 검색 전략

1) Psychinfo (1806-)

연번	검색어	검색결과
1	exp dementia/	36868
2	exp Cognitive Impairment/	11890
3	(dementia* or cognit* or alzheimer*).mp. [mp=title, abstract, heading word, table of contents, key concepts]	332206
4	exp Internet/	11923
5	exp Computers/	9326
6	exp online therapy/	525
7	exp Microcomputers/	1115
8	exp Computer Software/	8685
9	(Com-Cog or ComCog or Reha-Com or RehaCom or PSSCogREHab).mp.	3
10	(internet* or online* or microcomputer* or software* or computer*).mp.	88275
11	8 or 6 or 4 or 7 or 10 or 9 or 5	89188
12	1 or 3 or 2	332450
13	11 and 12	14700
14	double-blind.tw.	14050
15	random: assigned.tw.	17909
16	control.tw.	230504
17	14 or 15 or 16	253055
18	17 and 13	2227

2) Ovid-medline (1950-)

연번	검색어	검색결과
1	exp dementia/ or exp cognition disorders/	117639
2	(dementia* or cognit* or alzheimer*).mp.	245381
3	1 or 2	256382
4	exp Internet/ or exp Online Systems/ or exp Microcomputers/ or online.mp. or exp Computers/	112738
5	(Com-Cog or ComCog or Reha-Com or RehaCom or PSSCogREHab).mp.	4
6	exp Software/	78061
7	(internet* or online* or microcomputer* or software* or computer*).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier]	509983
8	4 or 5 or 6 or 7	516038

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

연번	검색어	검색결과
9	randomized controlled trial.pt.	284107
10	controlled clinical trial.pt.	81063
11	randomized.ab.	192009
12	placebo.ab.	116733
13	clinical trials as topic.sh.	147275
14	randomly.ab.	139041
15	trial.ti.	83643
16	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	659998
17	(animals not (humans and animals)).sh.	3377684
18	14 not 15	611986
19	3 and 8 and 18	1331

3) Embase

연번	검색어	검색결과
1	'cognitive disorder'/exp OR 'cognitive disorder'	53,381
2	'cognitive impairment'/exp OR 'cognitive impairment'	58,610
3	'dementia'/exp OR 'dementia'	154,376
4	'mild cognitive impairment'/exp OR 'mild cognitive impairment'	3,545
5	'cognitive defect'/exp OR 'cognitive defect'	53,283
6	'alzheimer disease'/exp OR 'alzheimer disease' OR 'alzheimer'	92,279
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	204,326
8	'internet'/exp OR 'online system'/exp OR 'computer'/exp OR 'microcomputer'/exp OR 'computer program'/exp	209,115
9	'com-cog' OR 'comcog' OR 'reha-com' OR 'rehacom' OR 'psscogrehab'	7
10	internet* OR online* OR microcomputer* OR software* OR computer* OR 'computer program'/exp OR 'computer program'	1,279,226
11	#8 OR #9 OR #10	1,279,227
12	'controlled clinical trial'/exp	342,570
13	randomized:ab	214,389
14	placebo:ab	131,622
15	randomly:ab	159,871
16	trials:ab	232,395
17	groups:ab	1,086,765
18	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	1,643,646
19	#21 AND [humans]/lim	1,142,678
20	#22 AND [embase]/lim	891,266
21	#7 AND #11 AND #20	2,565

4) Cochrane Library

연번	검색어	검색결과
1	MeSH descriptor Dementia explode all trees	2965
2	MeSH descriptor Cognition Disorders explode all trees	1795
3	(dementia* or cognit* or alzheimer*)	1454
4	MeSH descriptor Internet explode all trees	706
5	MeSH descriptor Computers explode all trees	792
6	MeSH descriptor Software explode all trees	1175
7	MeSH descriptor Online Systems explode all trees	335
8	MeSH descriptor Microcomputers explode all trees	261
9	(Com-Cog or ComCog or Reha-Com or RehaCom or PSSCogREHab)	2
10	(internet* or online* or microcomputer* or software* or computer*)	23922
11	1 or 2 or 3	25334
12	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	24250
13	#11 and #12	2523
14	#13 restrict by Clinical Trials	1156

나) 국내 문헌 검색 전략

데이터베이스	검색어	검색결과
Koreamed	computer dementia	8
	alzheimer computer	3
	cognitive computer	18
	cognitive rehabilitation	131
	dementia rehabilitation	16
	alzheimer rehabilitation	2
	소계	178
국회도서관	치매 컴퓨터-학술지	0
	알츠하이머 컴퓨터	0
	알츠하이머 컴퓨터	0
	인지 컴퓨터	11
	인지 재활	55
	알츠하이머 재활	0
	알츠하이머 재활	0
	치매 재활	6
	소계	72
Kmbase	치매 and 컴퓨터	53

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

데이터베이스	검색어	검색결과
	인지 and 컴퓨터	10
	인지 and 재활	29
	알쯔하이머 컴퓨터	1
	알츠하이머 컴퓨터	0
	알쯔하이머 재활	0
	알츠하이머 재활	0
	치매 재활	202
	소계	295
NDSL	TI:(치매 컴퓨터)	0
	TI:(알쯔하이머 컴퓨터)	0
	TI:(알츠하이머 컴퓨터)	0
	TI:(인지 재활)	11
	TI:(치매 재활)	0
	TI:(알쯔하이머 재활)	0
	TI:(알츠하이머 재활)	0
	TI: (인지 컴퓨터)	10
한국교육학술 정보 원(KERIS)	소계	21
	TI:(인지 재활)	30
	TI:(치매 컴퓨터)	1
	TI:(알쯔하이머 컴퓨터)	0
	TI:(알쯔하이머 컴퓨터)	0
	TI:(치매 재활)	7
	TI:(인지 컴퓨터)	49
	TI:(알쯔하이머 재활)	0
	TI:(알츠하이머 재활)	0
	소계	87

부 록 4

치매 선별 검진 관련 검색전략

가) 국외 문헌 검색

1) ovidMediline 검색 전략

연번	검색어	검색결과
#1	exp dementia/ or exp cognition disorders/	120437
#2	(dementia* or cognit* or alzheimer*).mp.	252065
#7	1 or 2	263310

2) EMBASE RCT 검색 전략

연번	검색어	검색결과
1	'cognitive disorder'/exp OR 'cognitive disorder'	53,357
2	'cognitive impairment'/exp OR 'cognitive impairment'	58,581
3	'dementia'/exp OR 'dementia'	154,334
4	'mild cognitive impairment'/exp OR 'mild cognitive impairment'	3,541
5	'cognitive defect'/exp OR 'cognitive defect'	53,259
6	'alzheimer disease'/exp OR 'alzheimer disease' OR 'alzheimer'	92,149
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	204,326

부 록 5

치매 관련 Scale 정리

1. 치매 관련 Scale 정리³⁾

Outcome Measure Index				
Acronym/ Abbreviation	Test name	Level of Impairment with higher score	Domain	Score
ADAS-Cog	Cognitive Sections	High	General cognitive function	0-70
ADCS-ADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study -Activities of Daily Living	Low	Function	0-30
ADFACS	Alzheimer's Disease Functional Assessment and Change Scale	High	Function	0-60
CDR-NH, CDR-SB	Clinical Dementia Rating-NursingHomeVersion, Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (간이인지기능검사)	High	Global assessment	0-18(CDR-SOB)
CGIC	Clinical Global Impression of Change	High	Global assessment	1-7
CIBIC+	Clinician's Interview Based Impression of Change plus Caregiver	High	Global assessment	1-7
GBS	Gottfries-Brune-Steen, Total Score, Motor function subscale, Intellectual subscale, Emotional function subscale, Symptoms subscale	High	Global assessment, Function, General cognitive function Behavior	0-156
MMSE	Mini-Mental Status Exam,	Low	General cognitive function	0-30
NOSGER	Nurses Observation Scale for Geriatric Patients	High	Global assessment	5-25
NPI(NPI-4, NPI-10)	Neuropsychiatric Inventory Subscores 4,10	Low	Behavior	1-144
EXIT-25	The Executive interview	High	General cognitive function	0-25

3) 이 연구에서 meta 분석에 이용된 관련 scale만 정리하였음

부 록 6

국내 치매 약물 심사 평가 기준

1. Ginkgo Biloba Extract 경구제(품명 : 기넥신에프정 등)

허가사항 범위내에서 아래와 같은 기준으로 투여시 요양급여를 인정하며, 허가사항 범위이지만 동 인정기준 이외에 투여한 경우에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.

- 아 래 -

가. 인지기능 장애를 동반한 치매(알츠하이머형, 혈관성)에 인지기능 개선목적으로 투여한 경우

단, Ginkgo Biloba Extract제제를 아세틸콜린분해억제제(아리셉트, 레미닐, 엑셀론 등) 나 memantine제제(에빅사 등)와 병용시 1종은 요양급여(본인일부부담)하고 병용 약제 중 투약비용이 저렴한 약제의 약값 전액은 환자가 부담함.

나. 중추성 어지러움에 투여한 경우(시행일 : 2009.12.1)

2. Donepezil

- 다음 진단기준(가, 나.목 모두)에 해당되면서 아래와 같은 상병에 투여시 인정하되 6-12개월 간격으로 재평가하여 계속 투여 여부를 결정하여야 함.

가. MMSE(mini mental state exam)는 26점 이하이면서

나. CDR(clinical dementia rating)은 1~3 또는 GDS(Global Deterioration Scale)는 stage 3~7에 해당되는 경우

- 아 래 -

㉠ 알츠하이머 형태의 경등도, 중등도, 중증치매증상(뇌혈관 질환을 동반한 알츠하이머 포함)

㉡ 혈관성 치매 증상

- 전략적 뇌경색(strategic cerebral infarction)치매와 피질의 큰 뇌경색 후 발생한 혈관성 치매인 경우에는 급여를 인정하지 아니함.

- 급성기 뇌졸중 이후 발병한 치매는 3개월 이후에 실시한 평가가 치매의 상기 진단기준에 합당할 경우 인정함

㉢ 동제제와 memantine경구제나 ginkgo biloba extract제제와 병용시 각 약제의

허가사항 범위내에서 필요·적절히 투여시 아래와 같이 요양급여를 인정함.

- 아 래 -
- 1종만 요양급여하고 병용 약제 중 투약비용이 저렴한 약제의 약값 전액을 환자가 부담토록 함.

3. Memantine

아래와 같은 진단기준(가, 나.목 모두)에 해당되면서 알츠하이머 형태(뇌혈관 질환을 동반한 알츠하이머 포함)의 중등도에서 중증의 치매증상에 투여시 인정하되 6-12개월 간격으로 재평가하여 계속 투여 여부를 결정함.

- 아 래 -

가. MMSE는 20이하 이면서

나. CDR은 2~3 또는 GDS는 stage 4~7에 해당되는 경우

동 제제와 acetylcholinesterase inhibitor제제 (donepezil, galantamine, rivastigmine 등)나 Ginkgo Biloba Extract제제와 병용시 각 약제의 허가사항 범위내에서 필요·적절히 투여시 아래와 같이 요양급여를 인정함.

- 아 래 -

- 1종만 요양급여하고 병용 약제 중 투약비용이 저렴한 약제의 약값 전액을 환자가 부담토록 함.

4. Galantamine

아래와 같은 진단기준(가, 나.목 모두)에 해당되면서 알츠하이머 형태(뇌혈관 질환을 동반한 알츠하이머 포함)의 경등도, 중등도 치매증상에 투여시 인정하되 6-12개월 간격으로 재평가하여 계속 투여 여부를 결정함.

- 아 래 -

가. MMSE(mini mental state exam)는 10~24 이면서

나. CDR(clinical dementia rating)은 1~2 또는 GDS(Global Deterioration Scale)는 stage 3~5에 해당되는 경우

② 동제제와 memantine 경구제나 ginkgo biloba extract제제와 병용시 각 약제의 허가사항 범위내에서 필요·적절히 투여시 아래와 같이 요양급여를 인정함.

- 아 래 -

- 1종만 요양급여하고 병용 약제 중 투약비용이 저렴한 약제의 약값 전액을 환자가 부담토록 함.

5. Rivastigmine

아래와 같은 진단기준(가, 나.목 모두)에 해당되면서 알츠하이머 형태(뇌혈관 질환을 동반한 알츠하이머 포함)의 경등도, 중등도 치매증상에 투여시 인정하되 6-12개월 간격으로 재평가하여 계속 투여 여부를 결정함.

- 아 래 -

가. MMSE(mini mental state exam)는 10~26 이면서

나. CDR(clinical dementia rating)은 1~2 또는 GDS (Global Deterioration Scale)는 stage 3~5에 해당되는 경우

② 동제제와 memantine 경구제나 ginkgo biloba extract제제와 병용시 각 약제의 허가사항 범위내에서 필요·적절히 투여시 아래와 같이 요양급여를 인정함.

- 아 래 -

- 1종만 요양급여하고 병용 약제 중 투약비용이 저렴한 약제의 약값 전액을 환자가 부담토록 함.

부 록 7

질평가도구

1. AMSTAR

1. Was an ‘a priori’ design provided? The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.	☐ Yes ☐ No ☐ Can’t answer ☐ Not applicable
2. Was there duplicate study selection and data extraction? There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.	☐ Yes ☐ No ☐ Can’t answer ☐ Not applicable
3. Was a comprehensive literature search performed? At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.	☐ Yes ☐ No ☐ Can’t answer ☐ Not applicable
4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion? The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.	☐ Yes ☐ No ☐ Can’t answer ☐ Not applicable

5. Was a list of studies (included and excluded) provided? A list of included and excluded studies should be provided.	☐ Yes ☐ No ☐ Can't answer ☐ Not applicable
6. Were the characteristics of the included studies provided? In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.	☐ Yes ☐ No ☐ Can't answer ☐ Not applicable
7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented? 'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.	☐ Yes ☐ No ☐ Can't answer ☐ Not applicable
8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions? The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.	☐ Yes ☐ No ☐ Can't answer ☐ Not applicable
9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?	☐ Yes ☐ No

뇌혈관성 치매의 2,3차 예방에 대한 의료기술평가

For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, I²). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).	☐ Can't answer ☐ Not applicable
10. Was the likelihood of publication bias assessed? An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).	☐ Yes ☐ No ☐ Can't answer ☐ Not applicable
11. Was the conflict of interest stated? Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.	☐ Yes ☐ No ☐ Can't answer ☐ Not applicable

2. Risk of Bias

Domain	Description	Review author's judgement
Sequence generation	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups	Was the allocation sequence adequately generated?
Allocation concealment	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen in advance of, or during, enrolment.	Was allocation adequately concealed?
Blinding of participants, personnel and outcome assessors Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes)	Describe all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Was knowledge of the allocated intervention adequately prevented during the study?
Incomplete outcome data Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized participants), reasons for attrition/exclusions where reported, and any re-inclusions in analyses performed by the review authors.	Were incomplete outcome data adequately addressed?
Selective outcome reporting	State how the possibility of selective outcome reporting was examined by the review authors, and what was found.	Are reports of the study free of suggestion of selective outcome reporting?
Other sources of bias	State any important concerns about bias not addressed in the other domains in the toll. If particular question/entries were pre-specified in the review's protocol, response should be provided for each question/entry.	Was the study apparently free of other problems that could put it at a high risk of bias?

부 록 8

Abbreviation of screening tool

ACS=Assessment of Cognitive Skills
ADRDA=Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
AMT=Abbreviated Mental Test
B-ADL=Bayer Activities of Daily Living scale
BDRS=Blessed Dementia Rating Scale
BNT=Boston Naming Test
BSCI=Brief Screening for Cognitive Impairment
CADS=Computer-Automated Dementia Screening
CAMCOG=Cambridge Cognitive Examination
CAMDEX=Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly Examination
CAST=Cognitive Assessment Screening Test
CDR=Clinical Dementia Rating
CDT=Clock Drawing Test
CERAD=Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CTS=Computerised Test System
DECO=Deterioration Cognitive Observee
DQ=Dementia Questionnaire
DRS=Dementia Rating Scale
DSM-III(R)=Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders III (revised)
EASI=Early Assessment Self Inventory
EMSQ=Extended Mental Status Questionnaire
GPCOG=General Practitioner Assessment of Cognition
IADL=Instrumental Activities of Daily Living
ICD-10=World Health Organization's International Classification of Diseases codes
IQCODE=Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly
MCAS=Minnesota Cognitive Acuity Screen
MIS=Memory Impairment Screen
MMSE=Mini-Mental State Examination
MoCA=Montreal Cognitive Assessment

NINCDS=National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke

PCL=Prueba Cognitive de Leganes

PGCDMT=Philadelphia Geriatric Center Delayed Memory Test

R-CAMCOG=CAMCOG revised

RI48=Extended version of the MIS

RUDAS=Rowland Universal Dementia Assessment Scale

SDS=Symptom of Dementia Screener

SIS=Six-Item Screener

SISCO=score from the cognitive test component of the Structured Interview for the diagnosis of Dementia of the Alzheimer type (SIDAM)

SMI=Subjective Memory Impairment Scale

(S)CIDS=(Short) Concord Informant Dementia Scale

SPMSQ=Short PortableMental Status Questionnaire

ST=Self Test; STIDA=Structured Telephone Interview for Dementia Assessment

TCT=Time and Change Test

TE4D-Cog=Cognitive tests of the Test for the Early Detection of Dementia from Depression

TELE=self-report interview used to screen for cognitive impairment over the telephone

TICSm=Telephone Interview for Cognitive Status modified

VF=verbal fluency

3MS=Modified Mini-Mental State Examination

6CIT=Six-Item Cognitive Impairment Test

7MS=Seven Minute Screening Test.

[Cherbuin, et al, 2008]

발행일 2010. 8. 31
발행인 허대석
발행처 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.
한국보건의료연구원의 승인없이 상업적인 목적으로
사용하거나 판매할 수 없습니다.