

알츠하이머 치매 의심 환자의 행동심리증상에 대한 복합한의치료 1례: 증례 보고

임혁빈, 조희근*, 김종환

청연한방병원 한방신경정신과, 청연중앙연구소*

Application of Complex Korean Medicine Therapy to a Patient with Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia from Suspected Alzheimer's Disease: Case Report

Hyeok Bin Im, Hee Geun Jo*, Jong Hwan Kim

Department of Oriental Neuropsychiatry, Chung-Yeon Korean Medicine Hospital, *Chung-Yeon Central Institute

Received: August 23, 2019
Revised: September 18, 2019
Accepted: September 19, 2019

Correspondence to

Hee Geun Jo
Chung-Yeon Central Institute, 64
Sangmujungang-ro, Seo-gu,
Gwangju, Korea.
Tel: +82-62-371-1075
Fax: +82-62-371-1074
E-mail: jho3366@hanmail.net

Acknowledgement

This work was supported by
Chung-Yeon Central Institute
Research Program.

Objectives: The purpose of this study was to report the clinical effectiveness of the complex Korean medicine therapy on a patient with BPSD (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia) due to suspected Alzheimer's disease.

Methods: We experienced an age 73 female who complained of a depressive mood, insomnia, and accompanying symptoms such as abnormal behavior. During treatment, the patient received acupuncture and herbal medicine. The clinical effects were evaluated through KGDS (Korean Form of Geriatric Depression Scale) and subjective statements of the patient.

Results: After the complex Korean medicine therapy, the treatments ameliorated overall symptoms that the patient complained about. The patient was more positive and slept better after the treatment. No specificities or adverse effects were reported during treatment.

Conclusions: This study suggests the possibility of treating patients with BPSD with complex Korean medicine therapy.

Key Words: Behavioral and psychological symptoms of dementia, Depression, Insomnia, Traditional Korean medicine, Ukgan-san (Yigan-san).

I. 서론

치매에서의 행동심리증상(behavioral and psychological symptoms of dementia, 이하 BPSD)은 환자가 보이는 인지와 사고, 기분, 행동 등에 장애가 발생하는 것을 지칭한다¹⁾. BPSD로 분류할 수 있는 주요 증상에는 우울증, 냉담, 반복적인 질문, 정신병, 공격성 및 다양한 형태의 사회 부적응 행동 등이 포함되는데, 이같은 소견은 대다수의 알츠하이머 치매 환자에게서 관찰할 수 있는 것으로 알려져 있다²⁾. 해외의 추산에 따르면 2030년의 시점에 전세계의 치매환자는 약 7,600만명에 달할 것이라고 한다³⁾. 장기간의 경과관찰이 필요한 치매의 특성상 BPSD가 환자뿐 아니라 환자의 가족등 보호자에 대한 정신사회적 영향이 미칠 것이라는 점은 예상하기 어렵지 않다⁴⁾. 따라서, 고령화 사회에서 점차 늘어날 것으로 예상되는 치매환자의 수를 고려하면 BPSD에 대한 의학적 접근은 환자 개인의 차원이 아닌 사회적 부담의 개선 차원에서 점차 중요해지고 있다.

BPSD는 다양한 원인에 의하여 발생하기 때문에 아직까지 참조표준의 지위를 확립한 단일한 치료방법은 없다. 인지행동요법이나 환경치료를 비롯한 다양한 비약물 요법이 BPSD에 대한 우선적 접근으로 권고되고 있으나, 개별 요법의 근거나 효용이 불명확하다는 논란도 지속되고 있다¹⁾. 한편, 약물 요법의 경우 항정신병약물(antipsychotic drug)이나 항우울제(antidepressants) 등이 널리 활용되고 있으나, 투약과 관련하여 보고되는 다양한 부작용을 넘어서는 효용이 뚜렷하게 제시되지는 않고 있는 상황이다^{5,6)}. 이외에도 고령 환자는 일반적으로 여러 약물을 복용하는 경우가 많기 때문에, 약물상호작용으로 인한 문제의 발생 가능성이 높아진다는 점도 별도로 제기되고 있는 기존 약물요법의 문제가 된다⁷⁾. 이같은 사정으로 BPSD 환자에 대한 보다 순응도가 높으면서도, 안전한 치료법의 개발이 필요한 상황이다.

한의학을 비롯한 동아시아 전통의학은 최근 축적된 각종 연구를 바탕으로 노인 환자의 인지기능 장애 등에 유효한 중재를 제안할 수 있을 것으로 기대되고 있다^{8,9)}. 또한, 한약의 효과를 분석한 최근의 메타분석에서는 몇몇 한약처방이 BPSD를 개선시킬 수 있다고 보고한 바 있으며, 다른 메타분석에서도 침과 한약의 동시 적용이 기존 약물요법과 비교할 때 치매 환자의 증상 개선에 더 나은 결과를 가져올 수 있다고 결론짓기도 하였다^{10,11)}. 저자들은 이같은 인식 하에 알츠

하이머 치매로 의심되는 환자의 BPSD 증상에 대하여 단기간의 한의치료를 통하여 증상이 개선된 증례를 하단과 같이 보고하여 관련 주제에 대한 추가적인 가설 형성에 보탬이 되고자 하였다.

II. 증례

1. Case presentation

증례의 환자는 정규 교육을 이수하지 못한 73세, 148 cm/55 kg 건장한 체격의 여자로서 전업 주부로 생활하며 농업을 병행하다가 약 5년 전 배우자를 사별하고 농업을 중단하였으며, 은퇴 이후 별다른 경제·사회 활동 없이 지내왔다. 환자는 오래 전부터 지속되어온 경향통 및 양측 슬통, 타박으로 인해 발생한 좌측 협부 통증을 주 증상으로 하여 본원에 내원하였으나 입원 당시 뚜렷한 기억력 및 지남력 저하, 기분부전 등 증상을 보여 적극적인 신경정신과적 접근이 필요한 상황으로 판단되었다. 구체적인 신경정신과적 소견으로써, 환자는 수 년 전부터 지속적으로 기억력의 저하를 증상으로 인지하고 있었으며, 타 병원 정신의학과 외래 진료 시 치매의증 진단 후 글리알포연질캡슐 1C#1, 환인도네페질정 10 mg 1T#1 약물을 수년째 복용하는 상태였다. 환자의 별도의 음주력 및 흡연력은 없었다. 환자는 단기 기억력 저하에 의한 일상생활 수행 장애가 분명하게 확인되는 상태였으며, 이 증상 이외에도 삽화 기억력 저하, 언어기능장애의 양상이 관찰되었다. 환자는 몇 가지 삽화만을 반복하여 얘기하였으나 그 사실을 스스로 인지하지 못하였고, 대화 도중 본인이 언급한 내용을 기억하지 못하여 수차례 반복해서 같은 삽화를 이야기하기도 하였다. 환자는 본인의 식사 및 치료 여부를 대부분 기억하지 못하는 등 새로운 정보를 잘 기억하지 못하는 모습을 보였다. 과거의 몇 가지 삽화 외에 유지되는 장기 기억 또한 거의 없는 상태였으며, 아들이 수십 년 전 결혼한 사실도 기억하지 못할 때가 있었다. 심한 기억력 저하에 따라 일상적인 의사소통 역시 큰 어려움이 있었는데, 일견 자연스럽게 보이는 대화가 이루어지나 몇 가지 삽화 내용이 반복될 뿐이고 다른 주제의 대화를 시도하면 짧은 몇 마디 대답 후에 다시 다른 삽화 내용을 반복해서 이야기하는 경향을 보였다. 주변 사람들이 본인을 무시하는 것 같다는 느낌에 의하여 간헐적인 공격성과 불안, 우울 증상을 보였으며, 보호자인 딸에 대한 태도에서도 동일한 경향성이

관찰되었다. 또한 환자는 02시 이후까지도 불면 상태를 유지하였으며, 약 3~4시간 이상 수면을 유지하지 못하는 불면 증상을 호소하였다. 잠에서 깨어 병실에서 혼자자고 말로 불안하다고 이야기하거나 병동을 배회하곤 하였다. 별도의 주요 과거력은 없었다.

2. Assessment

환자의 우울 수준을 평가하기 위해 한국형 노인우울척도(KGDS: Korean Form of Geriatric Depression Scale)를 실시하였다. KGDS는 총 30개 문항에 환자가 직접 예/아니오로 응답하는 설문으로 문항 당 1점을 매겨 14~18점 사이는 가벼운 우울 경향, 19~21점 사이는 중등도의 우울증, 22점 이상은 심한 우울증으로 분류할 수 있다¹²⁾. 또한, 환자가 보인 우울-불안-불면 등 증상이 치매에 병발된 증상인지 확인하기 위해 표준화된 한국어판 간이정신상태 검사도구(MMSE-K: Mini-Mental State Examination-Korea)¹³⁾, 임상치매척도(Expanded Clinical Dementia Rating, CDR)를 활용하였다¹⁴⁾.

3. Treatment (Fig. 1)

상기 환자는 2019년 3월 4일부터 2019년 4월 4일까지 본원에서 한약 치료, 침 치료, 부항 치료, 뜸 치료를 시행하였다. 침치료는 1일 2회로 호침(동방침 0.20 mm×30 mm)을 사용하여 백회(GV20), 사신총(EX-HN1)에 자침하고 15분 간 전침 자극과 함께 유침하였다.

한약은 인지기능 개선 및 치매에 동반된 우울-불안 증상을 완화하기 위해 하루 3회 시후 투약하였다. 치료 1~3일차에는 1일분 용량 기준 맥아, 반하, 진피 각 12 g, 백출,

신곡 각 8 g, 복령, 인삼, 창출, 천마, 택사, 황기 각 4 g, 건강, 생강, 황백 각 2 g으로 구성된 반하백출천마탕을 투약하였으며, 이후 1일분 용량 기준 조구등, 반하, 당귀, 백출, 복령 각 32 g, 진피 24 g, 천궁 20 g, 시호, 감초 각 16 g으로 구성된 억간산 가미 2배방을 투약하였다. 환자가 부가 증상으로 호소하였던 불면 증상 개선을 위해 치료 2~18일차에는 1일분 용량 산조인초, 상삼자, 서장경, 야교등, 합환피 6 g, 단삼 3 g, 감초, 오미자 각 1.5 g으로 구성된 본원 처방 불면방을 하루 1회 취침 전 투약하였다.

입원 3일차에 MMSE-K, 입원 5일차에 CDR, KGDS를 시행하였으며, 퇴원 전 입원 31일차에 세 가지 설문을 다시 시행하여 경과의 변화를 관찰하였다. 입원 3일차에 시행한 MMSE-K 1차 측정 결과는 17점이었으나, 입원 31일차 퇴원 전 2차 측정 결과는 19점이었다. 입원 5일차에는 치매의 중증도 및 BPSD의 객관적 평가를 위해 CDR, KGDS를 시행하였는데 CDR 1차 측정 결과는 2점이었으며 KGDS 1차 결과는 24점으로 나타났다. 입원 31일차 시행한 2차 측정에서 CDR 결과는 2점이 유지되었고, KGDS 결과는 13점으로 감소하였다.

환자가 반복적으로 이야기하던 삽화의 양상에도 다소 변화가 있었다. 입원 초기, 환자는 유년 시절 정규 교육 과정을 이수하지 못한 서러움, 결혼식 당일 남편과 있었던 불화, 결혼 이후 시집살이의 고통, 과거에 한 동네 주민이 본인을 치매 환자라며 외면한 사건 등을 반복해서 이야기하며 타인에게 인정받지 못할 것이라는 불안감, 사회적 관계 형성에 대한 어려움을 표하였으나 치료가 진행됨에 따라 동네 잔치에서 20인분의 요리를 완벽히 해내 주민들의 칭찬을 받은 사건, 동네 노래 대회에서 우승하여 양은 대야를 받은 일, 교회

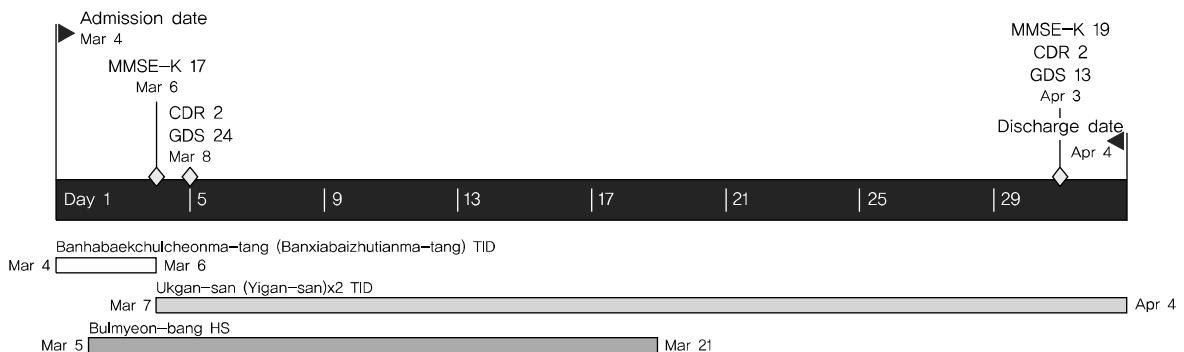


Fig. 1. Timeline of treatment course.

에서 찬송을 잘 한다며 인정받은 일, 남편이 살아있을 당시 목사로서 많은 주민의 인정을 받았던 일 등을 주로 이야기하며 삶에 대한 긍정적인 시각과 올곧은 신앙심을 바탕으로 퇴원 후 희망을 가지고 살아갈 것임을 몇 번이고 다짐하곤 하였다.

또한, 입원 초기에는 환자가 같은 병실 내 다른 여환의 속옷을 훔친다거나 이미 사용한 휴지, 파스 따위를 몇 장씩 구겨 바지 속에 숨기고, 보호자(딸)가 자신을 무시한다고 생각하여 공격적인 성향을 드러내는 등의 이상행동을 보였으나 치료가 진행됨에 따라 이러한 이상행동은 나타나지 않게 되었다.

환자는 입원 직후 약 3~4시간 수면을 취하였는데, 02시가 넘어 잠에 든 후 늦어도 06시 이전에는 잠에서 깨는 양상이 입원 전부터 지속되었다고 하였으며, 지속되는 경도의 두통과 두중감, 점심식사 직후 주간 졸림 증상을 호소하였다. 입원 2일차부터 불면 증상 개선을 위해 추가 처방된 불면방을 매일 22시에 복용한 후 입원 5일차에는 01시 이전에 잠들어 약 5시간 수면 취한 결과 두통은 호전되었으나 두중감은 잔존한 상태였다. 입면 시각이 순조롭게 당겨져 입원 6일차부터 총 수면 시간이 약 6시간까지 늘어났으며, 환자는 주간 졸림 증상이 지속되거나 그 정도는 다소 경감되었다고 진술하였다. 환자는 개선되고 있지만 다시 불면 증상이 재발할지 모른다는 불안감을 느끼고 있었으나 입원 기간 중 병실에 상주한 보호자는 입면이 입원 시 대비 현저히 순조로워져 잠자리에 들어 입면 전까지 환자가 혼잣말을 되풀이하며 보내는 시간이 입원 직후 30분 이상에서 10~15분 정도로 단축되었다고 표현하였다. 입원 8일차에 환자는 수면을 취했는지 기억이 잘 나지 않지만 기상 후의 느낌이 개운하다고 표현하였고, 입원 14일차부터는 입면 시각이 23시까지 당겨져 약 7시간의 총 수면 시간이 유지되는 양상을 보였으며 주간 졸림 증상도 호전되었다. 불면에 대한 불안감 또한 사라져 입원 19일차부터는 불면방 처방 없이 안정적인 수면 패턴이 유지되었다.

상기 환자의 입원진료를 진행하는 동안 별도의 위해반응(adverse event)은 관찰되지 않았다.

III. 고찰

본 증례는 치매에 수반된 행동심리증상을 보이는 환자에

대하여 침 치료 및 한약 치료를 적용해 환자의 정서 변화, 한국어판 간이정신상태 검사도구 점수 개선, 불면 증상 개선을 이끌어냈다는 점에서 의의를 갖는다. 수 년에 걸친 중추 신경계 약물 복용에도 지속적으로 증상이 악화되는 상황에서 적극적인 한의 치료를 바탕으로 경과의 개선을 이끌어냈다는 점은 향후 후속 연구와 관련한 가설 형성에 보탬이 될 것으로 생각된다. 이외에도 환자의 주관적인 반응을 상세히 기록하였다는 점을 본 증례보고의 가치로 볼 수 있다.

본 증례의 환자는 내원 당시 경동통 및 양측 슬통 등 일반적인 근골격계 증상과 함께 신경 인지 영역 중 학습과 기억, 지각-운동 2개 영역의 저하가 눈에 띄었다. 영상검사를 통하지 않았으나 문진을 통하여 증상이 수 년에 걸쳐 점진적으로 진행되었다는 사실을 확인하였고 뇌졸중 병력 및 확인된 뇌혈관 질환이 없다는 점, 신경학적 이상이 관찰되지 않았다는 점 등 전반적인 증상 양상을 토대로 혈관 질환, 루이소체 병, 전두측두엽 변성 가능성을 배제하였다. NIA-AA (National Institute on Aging-Alzheimer's Association)의 알츠하이머병 진단 가이드라인 및 DSM-5 진단 기준에 의해서도 알츠하이머병으로 인한 주요신경인지장애는 생체표지자(biomarker) 없이 임상 증상만으로도 진단 가능하며^{15,16)}, 본 증례의 환자는 타 의료기관에서 치매 의증 진단을 받고 관련 약물을 복용 중이었다는 점을 고려하여 '알츠하이머병으로 인한 주요신경인지장애'로 진단하였다.

현재 명확한 BPSD 진단 기준은 마련되어있지 않지만 IPA (International Psychogeriatric Association)에서 기술한 BPSD의 특성에 따르면 임상적으로 BPSD는 행동 증상(behavioral symptom)과 심리증상(psychological symptom)으로 분류되며 행동증상에는 공격성, 배회, 수면장애, 부적절한 식사행위, 부적절한 성행위 등이 포함되고, 심리증상에는 망상, 환각, 편집증, 우울증, 불안, 반복, 착오 등이 포함된다¹⁷⁾. 또한 증상의 빈도 및 괴로움의 정도를 정량화하여 1군(Most common & distressing), 2군(Moderately common & distressing), 3군(Less common & distressing)으로 분류하기도 한다¹⁸⁾. 본 증례의 환자는 입원 5일차에 시행한 KGDS 상 24점의 결과로 심도의 우울증에 해당하는 우울 증상을 보였으며, 두통과 주간졸림증을 동반한 일수면 시간 4시간 이하의 수면장애, 별다른 목적 없이 병동을 배회하는 행동 증상을 보였다. 또한 휴식 시간에는 안절부절 못하고 초조해하였으며 거의 항상 보호자를 따라다니고, 보

호자가 잠시라도 자리를 비우면 “자기를 두고 떠났다”며 불안해하는 등의 심리 증상을 보였다. 이와 같은 전반적인 증상들을 종합해보았을 때 2군 이상의 BPSD에 해당한다고 평가하였다.

입원 기간 중 실시한 MMSE-K, CDR 결과에는 큰 변화가 없었으나 환자의 우울-불안 경향과 불면 증상 및 사물과 사람에 대한 집착 경향, 이상행동은 치료가 진행됨에 따라 점차 호전되었다. 입원 14일차부터는 총 7시간 이상의 일 수면 시간이 안정적으로 유지됨에 따라 두통 및 간헐성 수면 부족에 따라 나타난 제반 증상들이 호전되었으며 환자는 비록 지금 자신의 기억력과 지남력이 온전치 못한 상태일지라도 올곧은 신앙심을 바탕으로 살아나갈 수 있다는 희망적인 태도를 보였다. 입원 31일차 실시한 KGDS 결과는 13점으로 우울 증상이 호전되어 정상 수준에 이른 것으로 나타났으며, 환자는 더이상 보호자에 전적으로 의지하지 않았고, 현재 자신이 처한 상황과 앞으로의 미래에 대해 긍정적인 태도를 보였으므로 복합한의치료를 통한 BPSD의 개선을 확인할 수 있었다. 일개 의료기관에서 Rivastigmine, Donepezil을 복용하는 치매 환자를 대상으로 인지 기능 및 심리 증상 등을 추적 관찰한 연구에서 12개월에 걸친 양약 투여에도 불구하고 GDS 수치는 개선되지 못한 선행 연구를 고려해보았을 때¹⁹⁾, 약 1개월의 단기 한의 치료를 통해 BPSD 전반의 변화를 이끌어냈을 뿐 아니라 우울 증상 개선 경과를 객관적·정량적으로 평가하였다는 점 또한 본 증례의 의의로 볼 수 있다.

본 증례에서 침 치료에 사용된 백회(GV20)혈과 사신총(EX-HN1)혈은 수면의 질 개선²⁰⁾ 및 우울 증상 개선을 위해 사용되었다. 침 치료는 전전두엽 피질의 NF- κ B, iNOS, NO 수준을 억제하여 우울 증상을 개선할 수 있으며²¹⁾, 우울 증에 동반된 불면 증상의 개선을 위해 활용되었을 때 양약 단독 처치 대비 우수한 치료 효과를 보이기도 하였다²²⁾. 환자에 투약한 한약으로는 입원 당시 인지기능 개선에 초점을 맞추어 반하백출천마탕을 우선 선택하였으나²³⁾, 치매에 동반된 우울, 불면 등 BPSD를 보다 중점적으로 치료하기 위해 입원 4일차부터는 억간산 가미방으로 한약 처방을 변경하였다. 억간산은 BPSD 치료를 위해 활용될 수 있는 다양한 기전이 보고되었다. 억간산은 용량 의존적으로 5-HT_{1A} 수용체에 부분 작용제(partial agonists)로 작용하는데, 이는 억간산 구성 약물 중 하나인 조구등이 주요한 역할을 담당하는

것으로 추정된다²⁴⁾. 또한 전전두엽 피질에서의 세로토닌 분비를 촉진하기도 하고²⁵⁾, 과도한 스트레스로 분비된 코티솔의 세포 독성 활성을 억제하기도 하므로²⁶⁾ 우울 증상 개선에 활용될 수 있었다. 억간산에 가미된 진피의 주요 성분 중 하나인 hesperidin이 선택적 세로토닌 억제제인 fluoxetine과 유사한 약리 효과를 발휘할 수 있다는 선행 연구가 있으며²⁷⁾, 억간산에 진피, 반하를 가미한 처방이 benzodiazepine 계열 약물과 유사하게 성인의 수면의 질을 개선할 수 있다는 선행연구가 있다²⁸⁾. 본원에서 기질적 질환으로써 신경안정제 수준의 약물이 필요로 하지 않는 수준의 모든 불면을 적응증으로 활용하는 불면방에 포함된 산조인 및 야교등은 불면 증상 개선에 유의한 효과가 있음이 보고되었으며²⁹⁾, 특히 산조인은 γ -aminobutyric acid type A (GABA_A) Benzodiazepine (BDZ) 수용체에 상대적으로 높은 친화도를 가져 부분 작용제로 기능하므로 불면 증상 개선에 활용될 수 있다는 선행 연구 결과가 있다³⁰⁾. 억간산 또한 GABA_A 수용체에 대한 다른 자리 입체성 조절(Allosteric modulator) 등 간접적인 경로를 통해 GABA 작용에 영향을 줄 수 있는 것으로 알려져 있으므로³¹⁾ 해당 약물이 이같은 측면에서 불면 증상 개선에 긍정적으로 작용하였을 것으로 생각된다.

본 증례는 다음과 같은 한계점을 갖는다. 먼저, 단일 사례에 대한 증례보고라는 점은 결과물을 BPSD 환자 전반에 대하여 일반화할 수 없는 이유가 된다. 또한, 임상 현장의 한계로 인하여 구체적으로 특정 중재가 특정한 효과를 이끌어냈는지에 대한 검토는 이루어지지 못하였다. 그리고, 보다 정량적으로 환자의 경과를 평가할 수 있는 NPI, BEHAVE-AD 등의 지표가 활용되지 못하였으나 환자의 구체적인 행동 양태를 정성적으로 기술하고자 노력하였다. 이외에도, 장기간에 걸쳐 완만히 진행되는 치매 및 BPSD의 특성에도 불구하고 치료 종료 이후, 증상에 대한 추적관찰이 이루어지지 않아 치료 효과의 유지 여부에 대한 관찰 또한 이루어지지 않았다는 한계가 있다. 본 증례에서는 현실적인 진료 기간 상의 한계로 32일에 걸친 단기간 한의 치료가 이루어졌으나, 치매에 병발된 행동심리 증상의 호전과 MMSE-K 점수의 개선을 통해 보다 긴 기간 중재 적용이 허용되었다면 MMSE-K 및 CDR 등 치매 인지기능 평가 척도 상에도 긍정적인 변화가 생길 가능성을 발견할 수 있었다. 향후 본 증례의 한계를 보완한 추가적인 임상연구를 통하여 한의진료의 적용

이 BPSD 환자에 갖는 유효성 및 안전성을 검증할 가치가 있을 것으로 생각된다.

IV. 결론

본 증례는 몇 가지 한계점에도 불구하고 알츠하이머 의심 환자의 BPSD에 대한 한의복합치료 개선 경과를 관찰하였다는 점에서 의의를 가지며, 이는 인지기능 저하와 더불어 다양한 임상 증상을 보이는 치매에 대한 보다 적극적인 한의 치료의 가능성을 제시한다. 다만 유사한 임상 경과에 대해 동일한 증재를 통해 재현 가능한 결과를 만들 수 있을 것인지 검증하기 위한 후속 연구가 필요할 것으로 보인다.

REFERENCES

1. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ*. 2015 Mar 2;350:h369.
2. Lyketsos CG, Carrillo MC, Ryan JM, Khachaturian AS, Trzepacz P, Amatniek J, Cedarbaum J, Brashear R, Miller DS. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 Sep;7(5):532-9.
3. Prince M, Guerchet M, Prina M. Policy brief for heads of government : the global impact of dementia 2013-2050. London:Alzheimer's Disease International, 2013.
4. Van Den Wijngaart MA, Vernooij-Dassen MJ, Felling AJ. The influence of stressors, appraisal and personal conditions on the burden of spousal caregivers of persons with dementia. *Aging Ment Health*. 2007 Nov;11(6):626-36.
5. Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, Chiang C, Kavanagh J, Schneider LS, Kales HC. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. *JAMA Psychiatry*. 2015 May;72(5):438-45.
6. Wang C, Gao S, Hendrie HC, Kesterson J, Campbell NL, Shekhar A, Callahan CM. Antidepressant Use in the Elderly Is Associated With an Increased Risk of Dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2016 Apr-Jun;30(2):99-104.
7. Wallace J, Paauw DS. Appropriate prescribing and important drug interactions in older adults. *Med Clin North Am*. 2015 Mar;99(2):295-310.
8. Kumar H, More SV, Han SD, Choi JY, Choi DK. Promising therapeutics with natural bioactive compounds for improving learning and memory—a review of randomized trials. *Molecules*. 2012 Sep 3;17(9):10503-39.
9. Kumar H, Song SY, More SV, Kang SM, Kim BW, Kim IS, Choi DK. Traditional Korean East Asian medicines and herbal formulations for cognitive impairment. *Molecules*. 2013 Nov 26;18(12):14670-93.
10. Hyde AJ, May BH, Dong L, Feng M, Liu S, Guo X, Zhang AL, Lu C, Xue CC. Herbal medicine for management of the behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD): A systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2017 Feb;31(2):169-83.
11. Zhou S, Dong L, He Y, Xiao H. Acupuncture plus Herbal Medicine for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Chin Med*. 2017;45(7):1327-44. doi: 10.1142/S0192415X17500732.
12. Jung IK, Kwak DI, Joe SH, Lee HS. A Study of Standardization of Korean Form of Geriatric Depression Scale (KGDS). *Journal of Korean geriatric psychiatry*. 1997;1(1):61-72.
13. Kwon YC. Korean version of mini-mental state examination (MMSE-K). *Journal of the Korean Neurological Association*. 1989;1:123-35.
14. Hee-Jin Kim, So Young Moon, Sangyoon Kim, Seol-Heui Han. Assessment of the Quality of Life in Patients With Alzheimer's Disease. *Journal of the Korean Neurological Association*, 2008;26(4):308-13.
15. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):263-9.
16. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association. 2013.
17. The International Psychogeriatric Association, IPA Complete Guides to Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD), 2012.
18. Luxenberg JS. Clinical issues in the behavioral and psychological symptoms of dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2000;15:S5-8.
19. Kosuke M, Kota S, Syoichiro K, Nozomi H, Yasuyuki O, Toru Y, Kentaro D, Yumiko N, Koji A. Clinical Benefits of Rivastigmine in the Real World Dementia Clinics of the Okayama Rivastigmine Study (ORS). *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015;48(3):757-63.
20. Yeung WF, Chung KF, Poon MM, Ho FY, Zhang SP, Zhang ZJ, Ziea ET, Wong Taam V. Prescription of chinese herbal medicine and selection of acupoints in pattern-based traditional chinese medicine treatment for insomnia: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:902578. doi:10.1155/2012/902578
21. Pu R, Shao RH, Lu J, Jin SY, Tu Y. Acupuncture Alleviated Depressive-like Behavior by Down-regulating NF- κ B,

- iNOS and NO Levels in Prefrontal Cortex of Depression Rats. 2018 Apr 25;43(4):226-30.
22. Dong B, Chen Z, Yin X, Li D, Ma J, Yin P, Cao Y, Lao L, Xu S. The Efficacy of Acupuncture for Treating Depression-Related Insomnia Compared with a Control Group: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:9614810.
 23. Yoshiharu N, Yukie K, Takaaki K. The Effectiveness of Hangebyakujutsutemmato for Alzheimer's Type Dementia. *Kampo Medicine*. 2013;64(2):104-7.
 24. Terawaki K, Ikarashi Y, Sekiguchi K, Nakai Y, Kase Y. Partial agonistic effect of yokukansan on human recombinant serotonin 1A receptors expressed in the membranes of Chinese hamster ovary cells. *J Ethnopharmacol*. 2010;127:306-12.
 25. Mizoguchi K, Tanaka Y, Tabira T. Anxiolytic effect of a herbal medicine, yokukansan, in aged rats: involvement of serotonergic and dopaminergic transmission in the prefrontal cortex. *J Ethnopharmacol*. 2010;127:70-6.
 26. Nakatani Y, Tsuji M, Amano T, Miyagawa K, Miyagishi H, Saito A, Imai T, Takeda K, Ishii D, Takeda H. Neuroprotective effect of yokukansan against cytotoxicity induced by corticosterone on mouse hippocampal neurons. *Phyto-medicine*. 2014;21:1458-65.
 27. Aya I, Noriyuki S, Takashi T, Toshiki O, Hisayoshi N. Antianxiety-Like Effects of Chimpi (Dried Citrus Peels) in the Elevated Open-Platform Test, *Molecules* 2013;18:10014-23.
 28. Rika A, Takashi K, Yasushi S, Yuriko O, Tomonari S, Tsuyoshi K, Yoshihiko K, Masahito A, Tetsuo S. Effects of Yoku-kan-san-ka-chimpi-hange on the sleep of normal healthy adult subjects, *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2002;56:303-4.
 29. Zhou QH, Zhou XL, Xu MB, Jin TY, Rong PQ, Zheng GQ, Lin Y. Suanzaoren Formulae for Insomnia: Updated Clinical Evidence and Possible Mechanisms. *Frontiers in Pharmacology*. 2018 Feb 9;9:76.
 30. Rodríguez Villanueva J, Rodríguez Villanueva L. Experimental and Clinical Pharmacology of Ziziphus jujuba Mills. 2017;31(3):347-65.
 31. Yasushi I, Kazushige M. Neuropharmacological efficacy of the traditional Japanese Kampo medicine yokukansan and its active ingredients. *Pharmacology & Therapeutics*. 2016;166:84-95.