

뇌졸중 후유증에 대한 Idebenon(IBN-91)의 효과 : 위약을 사용한 이중맹검 연구

—Abstract—

Effects of Idebenon(IBN-91) in Patients with Cerebrovascular diseases : Double Blind Placebo Controlled Study.

연세대학교 의과대학신경과학교실

이병인(B. I. Lee) · 박수현(S. C. Park)

허지희(J. H. Huh) · 최영철(Y. C. Choi)

한림의대 신경과학 교실

이병철(B. C. Lee)

연세의대 정신과학 교실

이홍식(H. S. Lee) · 김만권(M. K. Kim)

연세의대 예방의학 교실

남정모(J. M. Nam)

연세대학교 간호대학

장승원(S. W. Chang)

Background :

Although the clinical efficacy of nootropics for patients suffering from neurological deficits caused by cerebrovascular diseases(CVA) is still controversial, idebenon has been claimed to be quite useful for those patients in Japan and also recently in Korea.

Methods :

We conducted a double blind placebo controlled study to evaluate the clinical efficacy of idebenon in patients suffering from CVA. The protocol consisted of baseline, 6th week and 12th week evaluation. Minimental state examination(MMES-K), modified Graded Neurological Scale(GNS), Barthel index, subjective symptoms, and the physician's global evaluation. In addition, formal neuropsychological tests battery and subjective symptom checklist-90-reversion(SCL-90-R) were conducted before and after the drug treatment.

Results :

A total of 60 patients (30 patients each for idebenon and placebo groups) finished the study. There were no significant differences between idabenon and placebo groups in MMSE-K and subjective symptom reports. However, idebenon group showed significant improvement in modified GNS ($P=0.01$) and Barthel index ($P=0.01$). For the physician's global evaluation, idebenon group showed more improvement (I:73%, P:53%) but was not statistically significant ($P=0.11$).

Formal neuropsychological tests battery revealed significant improvement in long term memory ($P=0.03$) and reduced the perseveration ratio ($P=0.037$). SCL-90-R showed significant improvement only in obsessive compulsion ($P=0.02$) among 9 items.

The incidence of adverse events and abnormalities of laboratory tests did not show any significant differences between idebenon and placebo groups.

Conclusion :

Administration of idebenon for 12 weeks showed significant improvement in some aspects of neurological function without any significant side effects.

서 론

한국에서 사망을 2위를 기록하고 있는 뇌졸증은 높은 사망률을 이외에도 이로 인한 감각 및 운동기능의 마비, 보행장애, 언어장애 및 인지기능 장애등의 다양한 후유증들이 환자 자신은 물론 가족과 사회에 매우 심각한 부담을 주고 있는 질병이다.

뇌졸증의 치료는 크게 급성기와 만성기의 치료로 대별될 수 있는데, 최근 기초의학의 발달로 급성기의 뇌세포 손상에 대한 기전이 점차 밝혀짐에 따라 조기치료의 중요성이 점점 강조되고 있으며, 일단 급성기가 지나서 환자의 상태가 안정된 이후에는 물리치료 및 작업치료를 포함하는 재활치료와 위험인자 조절 및 약물치료를 통한 뇌졸증 제발의 예방이 만성기 뇌졸증 치료의 근간을 이루고 있다.

일반적으로 뇌졸중에 의해 초래된 신경학적 장애 중 상들은 시간이 지남에 따라 서서히 호전되는 것이 원칙인데, 회복의 정도는 개인에 따라 크게 차이가 있으나 보통 발병후 3개월 이내에 대부분의 호전이 이루어지고 그 후부터는 회복의 정도와 속도가 경감되는 것으로 알려져 있다 (Skilbeck et al, 1993). 뇌졸중 후유증이 회복되는 기전은 아직 확실하지 않지만 손상된 뇌조직의 기능을 다른 뇌조직이 보상하는 적응반응 (adaptive response)과 axonal sprouting, ingrowth, 또는 pruning 등의 뇌세포 재배치

(neuronal rearrangement)가 그 중요한 기전으로 고려되고 있고 noradrenaline, acetylcholine, GABA 등의 여러 신경전달 물질들이 이에 관여할 것으로 추정되고 있다 (Goldstein and Davis, 1990). 뇌졸증 후에 손상된 뇌기능이 완전히 회복된 환자들을 대상으로 시행한 양자방출전산화 뇌촬영 (positron emission tomography : PET) 연구에서는 뇌경색이 초래된 부위의 주변 뇌조직이나 또는 손상된 뇌조직과 기능적으로 연관된 뇌조직에서의 뇌혈류가 정상보다 증가되어 있었으며 이러한 변화는 뇌세포의 기능적 재구성 (neuronal functional reorganization)이 뇌졸증 후유증의 회복에 중요한 역할을 한다는 것을 시사하고 있다 (Choller et al 1991; Weiler et al, 1993).

현재 임상에서는 뇌졸증 후유증의 치료를 위해 여러 가지 약제들이 사용되고 있는데 이들은 혼히 뇌대사개선제 (또는 Nootropics)라는 속명으로 분류되고 있고, 동물실험을 통해 뇌세포의 에너지 대사 증가, 뇌미세혈류의 증가, 지질, 단백질 및 RNA의 합성증가, 세포막의 구조 및 기능의 안정과 혈소판 응집억제 등의 매우 다양한 효과들이 관찰되어 있다 (Ward and Clissold, 1987; Nicholson and Wolthius, 1976). 그러나 뇌졸증 후유증의 회복기전이 아직 밝혀져 있지 않기 때문에 이들 약제들이 실제로 후유증의 회복에 도움을 주는지는 근본적으로 확실치 않고, 실제의 임상연구 결과들도 연구방법에 따라 크게 차이가 나서

아직 약제의 효과에 대한 논란이 많은 상태이다.

Idebenon은 일본의 Dakeda 社에 의해 개발된 뇌 대사개선제로서 일본에서 시행된 임상연구에서는 그 유용성이 입증되어 (Iyoda 등, 1985) 뇌졸중 후유증의 치료에 가장 널리 사용되고 있는 약물이며 최근에는 한국에서도 임상실험을 거쳐 (조기현 등, 1992; 양동원 등, 1992) "케다논"이라는 상품명으로 사용되고 있다.

Idebenon의 화학명은 6-(10-hydroxydecyl)-2,3-dimethoxy-5-methyl 1,4-benzoquinon으로서 뇌세포의 미토콘드리아에서 전자 전달체에 작용하여 세포호흡활성을 촉진시키고, 치질파산화를 억제하여 막기 등을 유지시키는 작용 (Okamoto 등, 1985; Sugiyama 등, 1985; Suno 등, 1985)과 뇌하ип에 의해 야기된 acetylcholine과 serotonin의 결핍을 효과적으로 억제하는 것으로 알려져 있다 (Kakihana et al, 1984; Narumi et al, 1985). 또한 Idebenon은 선천성 고혈압 쥐 (spontaneous hypertensive rats susceptible to cerebral apoplexy : SHRP)에서 뇌졸중의 반원 빈도를 감소시키고 (Nagaoka, 1984), 뇌졸중으로 유발된 신경학적 증세를 개선시키며 뇌의 포도당 이용률 증가시킨다 (Nagal 등, 1985; Kijota 등, 1985).

최근 한국의 O社에서는 일본의 Dakeda 社에서 사용하는 방법과는 다른 제조 방법을 사용하여 Idebenon을 합성하였으며, phase I과 phase II 연구를 거쳐 이의 임상적 유용성을 연구하기 위하여 본 실험을 시행하게 되었다.

대상 및 방법

대상환자(Subjects)

1993년 1월부터 1994년 6월까지 연세의대 부속세브란스병원 (신촌, 영동, 인천)과 한림의대 부속 한강성심병원에서 치료를 받고 있는 만성 뇌졸중 환자들 중에서 본 연구의 대상 환자 기준(표1)을 만족시키는 환자들을 포함하였으며, 연구전에 환자나 보호자의 연구동의서를 구하였다.

연구방법

본 연구는 위약(placebo)을 사용한 이중맹검 임상 연구 (double blind placebo controlled study)로서 연구간호사(S.W.C)와 통제학자 (J.M.N) 이외에는 환자와 의사들 모두가 투여하는 약물의 진위를 모르는 상태에서 진행되었다.

대상환자들의 위약군과 실험군으로의 분류는 난수표 방식의 무작위 표본 추출 방법을 통하여 시행되었으며, 본 연구에서 사용한 protocol은 약물투여전 (baseline), 6주차와 12주차의 3회 검사로 구성되었다. 각 회마다 주치의는 병력조사 및 신경학적 검사를 통하여 minimental state examination (MMSE-K), neurological scale, 생활동작능력 (Barthel index)과 자각증상 (Subjective symptom)을 작성하였으며 formal neuropsychological tests battery와 같이 정신건강 검사 (symptom checklist-90-Reversion: SCL-90-R)는 약물투여전과 12주간의 투여후에 trained neuropsychologist (J.M.K)에 의해

표 1. 대상환자 기준

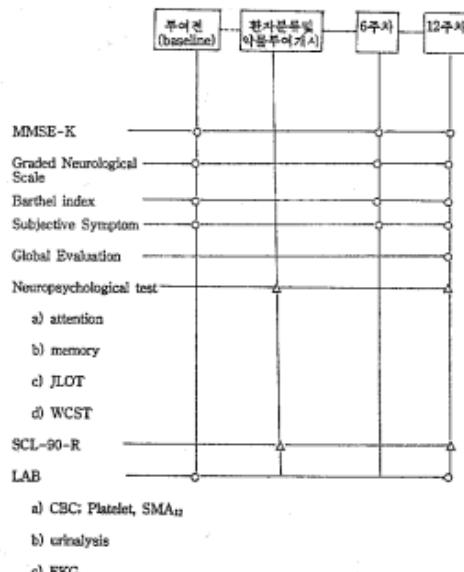
가. 포함기준

- 1) 45세 이상
- 2) CT 또는 MRI에 뇌졸증의 확실한 소견이 관찰된다.
- 3) 뇌졸중이 마지막으로 발병된 시기가 3개월 이전이다.
- 4) 국소성 뇌증상이 있거나 인지장애에 증가가 있다.
- 5) 환자와의 대화가 가능하다.
- 6) 환자가 규칙적인 의사방문을 할 수 있다.

나. 제외기준

- 1) 환자가 다른 뇌대사개선제를 복용하고 있다.
- 2) 뇌졸중 이외의 위중한 질병을 앓고 있다.
- 3) 약물 및 알코올중독이 있다.
- 4) 약을 잘 복용하지 않는다.
- 5) 위장기능의 저하로 약물흡수에 지장이 있다.

표 2. 이중 평점연구의 Protocol



실시되었다. CBC, platelet count, SMA₁₂, EKG, urinalysis는 투여전과 12주간의 약물투여 후에 시행하였다(표2).

가) 검사항목

1) Minimental State Examination (MMSE-K, 한국판)

MMSE-K(박종한, 권용철: 1989)는 약물투여전, 약물투여후 6주차와 12주차의 3회에 걸쳐 주치의에 의해 시행되었으며 약물투여전의 점수를 기준으로 하여 약물투여후의 변화를 관찰하였다. 개선도는 6주차, 12주차 MMSE-K의 점수를 각각 약물투여자의 점수와 비교하여 -10%~10%(불변), 10%~20%(경도개선), 20%~30%(중등도개선), 30%이상(저명개선)~10%이상(악화)로 구분하였다.

2) Neurological Scale

본 연구에서 사용한 neurological scale는 Adams 등(1987)에 의해 고안된 Graded Neurological

Scale을 본 실험에 맞게 변형 시킨 것으로서, section I (level of consciousness)과 section II (language function)는 생략하였고, section III의 다른 대뇌기능 및 뇌신경기능(other cortical functions and cranial nerves : 17점), section IV인 운동기능(motor function : 86점)과 section V인 감각기능(sensory function : 22점)의 세기능을 검사하여 0점에서 125점까지의 scale로 표시하였다.

3) 생활동작능력 (Daily Activities)

대상환자의 생활동작능력은 Barthel Index (Mahoney and Barthel, 1965)를 사용하여 10가지 항목의 생활동작능력을 조사하였으며 100점 만점을 기준으로 표시하였다.

4) 자각증상 (Subjective symptoms)

환자의 자각증상은 두통, 머리가 무겁다, 기억력 감소, 침중력 감소, 어지러움, 전신 무력증, 불안감, 우울증, 수면 장애, 이명(귀울림), 오심, 구토, 식욕부진, 소화불량, 사지 마비감, 보행장애, 언어장애, 연

하장에, 숨이 차다의 19가지의 항목을 열거하였으며 문전에 의거하여 각 항목의 증상이 없다, 약간 있다, 증등도 및 심하다의 네가지로 분류하여 기록하였다. 6주차와 12주차의 검사에서는 약물투여전의 상태와 비교하여 변화없음(0), 경도개선(+1), 중등도개선(+2), 저맹개선(+3), 완전소실(+4)과 악화(-1)로 구분하여 기술하였다.

5) 주치의의 평가

(Physician's Global Evaluation)

12주간의 약물투여가 끝났을 때, 주치의는 실험기간 동안 관찰된 환자의 상태를 종합하여 약물투여전의 상태와 비교하여 변화없음, 경도개선, 중등도 개선, 저맹개선, 악화의 5가지 단계로 구분하여 기록하였다.

6) 신경심리학 검사 (Neuropsychological Test)

본 연구에서 사용된 신경심리 검사는 주의력, 기억력, 사고력과 시지각력의 4가지 요인을 측정하는 소검사들로 구성되었으며 약물투여전과 투여후 12주차 검사를 시행하였다.

ㄱ. 주의력 검사 (Attention)

이 검사는 Benton 등(1983)에 의해 고안된 검사로서 1부터 9까지의 숫자를 우선적으로 배열한 후에 검사자가 따라 읽은 후 피검사자로 하여금 따라 외우게 하는 검사 (verbal sequencing span; VSS)와 검사자가 숫자를 지적한 순서대로 외우게 하는 검사 (nonverbal sequencing span; NVSS)로 구성되었으며 전체 총점은 72점 이었다.

ㄴ. 기억력 검사 (Memory)

이 검사는 10개의 단어를 각각 2초 동안 보여주고 이들을 회상함으로써 측정되는 단기 기억력 검사와 20여분후에 학습했던 단어들을 기억하는 정기 기억력 검사 (recall)로 구성되었으며, 재인 (recognition)은 제시하였던 단어와 제시하지 않았던 단어를 쌍으로 보여준 후 검사도중 보았던 단어를 지적하는 것으로 측정하였다.

ㄷ. 선방향 판단력 검사

(Judgement of Line Orientation Test)

이 검사는 시공간 지각력을 측정하는 것으로 우측후뇌반구(posterior right hemisphere)의 기능에 민감한 검사이다 (Lezak, 1983). 검사방법은 상부에 두개의 단절선 (line segment)이 제시되고, 하부에는 11개의 반원 형태의 반지름들이 제시되어 있어 피검자는

상부에 제시된 두선의 방향을 하부에 제시된 11개의 선의 방향과 비교하여 동일한 방향을 나타내는 두선을 지적한다. 이 검사는 30개의 문항으로 구성되어 있으며 각 문항당 1점으로 최고 30점이 된다.

ㄹ. 사고력 검사

(Wisconsin Card Sort Test; WCST)

WCST는 전두엽의 기능을 측정하는 검사로서 Heaton(1981)에 의해 고안된 검사법이다. 이 검사는 자극카드 4장과 64장의 반응카드 2쌍으로 이루어졌으며, 실시방법은 자극카드를 피검자 앞에 제시한 후, 검사자는 64개의 반응카드 중 한개를 피검자에게 제시하고, 이 때 피검사자는 제시한 카드와 관련성이 있다고 생각되는 자극카드 한장을 지적한다.

검사자는 단지 '맞았다'와 '틀렸다'로만 응답하고 체점을 하여 정답율(전체 반응수에 대한 정답수), 보속율(바꿔어야 하는데도 지속적으로 사용되는 개념법 주의 수와 전체반응수의 비율)과 범주수(완전히 알아낸 개념 범주의 수)를 구한다.

ㄱ. 간이 정신진단 검사

(Symptom Checklist-90-Reversion: SCL-90-R)

이 검사는 Derogatis(1977)에 의해 개발된 자기 보고식 다차원 증상목록 (multidimensional self-report symptom inventory) 검사로서 김광일 등 (1984)에 의해 표준화 되었다. 이 검사는 신체화 (Somatization SOM), 강박증 (Obsessive-Compulsive; OC), 대인민감성 (Interpersonal Sensitivity; IS), 우울 (Depression; DEP), 불안 (Anxiety; ANX), 적대감 (Hostility; HOS), 공포불안 (Phobia; PHOB), 펜집증 (Paranoid Ideation; PAR), 정신증 (Psychoticism; PSY)의 9개 증상과 관련된 90개 문항으로 구성되어 있으며, 각 문항은 각각 1개의 심적인 증상을 대표하고 있다. 피검자는 지난 7일 동안 경험한 증상의 정도에 따라 "전혀없다(0점)", "약간 있다(1점)", "웬만한 있다(2점)", "꽤 심하다(3점)"와 "아주 심하다(4점)"의 5단계로 구분하여 표시하였으며, 전체심도지수 (Global Severity Index; GSI), 표출증상합계 (Positive Symptom Total; PST), 표출증상심도 지수 (Positive Symptom Distress Index; PSDI) 등을 계산하였다.

나. 약물투여

대상환자가 실험군과 위약군으로 분류된 후 Idebenone (30mg/tablet)을, 위약군에서는 동일한 모양의 위약을 각각 1정씩 식후 3회 복용하도록 하였으며, 각각의 약제는 연구간호사가 6주씩의 분량을 환자

에게 직접 공급한 후 외래 방문시마다 pill count를 시행하여 약물의 복용여부를 조사하였고 또한 수시로 전화상담을 통해 약물의 정확한 복용을 교육하였다. 연구전부터 복용하였던 약물들은 실험기간동안 용량의 변화없이 그대로 복용토록 하였다.

표 3. 연구시작 시점에서 실험군과 대조군의 일반적 특성 비교

		실험군 (n=30)	대조군 (n=30)	유의화률 (P)
병원	신촌	23	21	1.00
	영동	1	4	
	인천	3	3	
	한강	3	2	
성별	남	22	21	1.00
	녀	8	9	
연령	45~49세	1	3	0.73
	50~59세	11	9	
	60~69세	11	10	
	70세이상	7	8	
	평균	62.7	62.3	
발병기간(개월)	3~6	7	6	1.00
	7~12	10	12	
	13~24	9	10	
	25이상	4	2	
	평균	12.6	13.6	
발병횟수	1회	14	15	0.47
	2회이상	16	15	
뇌경색	허혈성	24	28	0.47
	뇌출혈	3	1	
	허혈성+뇌출혈	3	1	
병변의 위치	Lt.	8	6	0.66
	Rt.	7	4	
	Bilateral	10	11	
	Infratentorial	1	1	
	Supra+Infra	4	8	
위험인자 수		1.77	1.57	0.40
고혈압(있음/없음)		26/4	18/12	0.04
흡연		11/19	10/20	1.00
당뇨		2/28	7/23	0.15
심장병		7/23	5/25	0.75
고콜레스테롤		6/24	6/24	1.00

표 4. 실험군과 대조군의 검사항목에 따른 약물투여의 효과

구 분		실험군		유의확률
		평균±표준편차	평균±표준편차	
Minimental state	Baseline	23.00±7.24	23.30±6.13	0.86
	6주후 개선도	0.63±2.08	0.53±2.13	0.85
	12주후 개선도	0.80±2.09	1.00±2.49	0.74
Neurological scale	Baseline	12.99±12.73	9.17±8.94	0.18
	6주후 개선도	0.89±1.68	0.53±1.16	0.32
	12주후 개선도	2.59±2.89	1.08±1.46	0.01
생활동작능력	Baseline	87.67±18.19	96.0±8.14	0.09
	6주후 개선도	1.33±4.34	0.17±0.91	0.16
	12주후 개선도	3.50±6.18	0.17±0.91	0.01
자각증상	Baseline	65.55±5.70	65.74±6.46	0.95
	6주후 개선도	3.61±4.75	2.85±3.99	0.50
	12주후 개선도	5.51±4.75	4.18±4.37	0.23

주) MMSE-K : 30점 만점

Neurological Scale : 125점 만점, 점수가 낮을 수록 정상임.

생활동작능력 : 100점 만점

자각증상 : 76점 만점

다. 통계

MMSE-K, Neurological Scale, Barthel Index 및 자각증상의 호전여부는 약물투여전과 비교하여 투여후 6주차와 12주차의 첨수차이를 이용하여 분석하였고 Neuropsychological Test 및 SCL-90-R의 호전여부는 약물투여전과 비교하여 투여후 12주차의 첨수차이를 이용하였다.

통계분석은 chi-square test와 t-test를 사용하였고 결과분석시 t-test의 결과는 비모수 검정의 윌콕슨 순위합 검정 (Wilcoxon Ranksum Test) 결과와 큰 차이가 없어서 t-검정의 결과만 기술하였다.

결 과

본 연구의 대상환자기준으로 만족시킨 후 연구에 참여한 환자는 모두 70명이었으나, 이중 10명은 연구 도중 대상에서 제외되었으며 나머지 60명 (실험군 30명, 위약군 30명)이 12주간의 약물투여를 마쳤다. 연구에서 제외된 10명 중 실험군이 6명, 위약군이 4명이었는데, 제외한 이유는 약제의 부작용 때문이 6명 (실험군 3명, 위약군 3명), 약물복용의 비준응성 (non-compliance) 때문이 2명 (실험군 1명, 위약군 1명),

외국으로의 장기여행 때문에 추적관찰이 불가능하였던 경우가 1명 (실험군), 백내장수술 때문에 투약을 중지시하여야 했던 경우가 1명 (실험군)이었다. 약물투여전의 대상환자들의 일반적 특성은 표3에 나타난 바와 같이 난령, 성별, 병변의 종류 및 위치, 유병기간 등에서 실험군과 대조군간의 유의한 차이는 없었으며, 뇌출증의 위험인자 중에서는 고혈압만이 실험군과 위약군간에 유의한 차이가 있었다.

가. 약물의 효과

약물투여후 6주차와 12주차의 검사항목에 따른 변화는 표4, 표5와 표6에 요약되어 있다.

1) MMSE-K

약물투여전 MMSE-K의 1 점수는 실험군 23.0점, 위약군 23.3점으로 양군간에 별다른 차이가 없었고, 6주차 검사에서는 실험군이 0.63점, 위약군이 0.53점 증가하였으며 12주차 검사에서는 실험군이 0.8점, 위약군에서는 1.0점 증가하였는데 양군간의 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 실험군과 위약군 사이의 개선도 분포는 6주차에서 실험군에서는 27명이 불변, 2명이 경도개선, 1명이 중등도개선을 보였으며 위약군에서는 22명이 불변, 6명이 경도개선, 2명이 악화를 나타냈고, 12주차 검사에서는 투약전에 미해 불변은 실험군

에서 24명, 위약군에서 19명 이었으며 악화는 1명과 2명씩, 경도개선은 각각 5명과 9명으로 관찰되었는데 역시 유의성 있는 차이는 나타나지 않았다.

2) Neurological Scale

실험군과 대조군의 투약전 neurological scale의 점수는 각각 13점과 9.2점으로 유의한 차이가 없었으며 6주차 검사에서는 실험군에서는 9.89점, 위약군에서는 0.53점이 호전되어서 특별한 차이는 관찰되지 않았다. 그러나 12주차의 검사에서는 위약군에서는 1.08 점 밖에 호전되지 않은 반면 실험군에서는 2.6점이 호전되어 통계적으로 유의한 효과가 관찰되었다 ($P<0.01$).

3) 생활동작 능력

Barthel index를 사용한 생활동작능력의 평가는 악물투여전 위약군에서는 96점, 실험군에서는 89.7점으로 통계적으로 유의성 있는 차이는 없었다. 악물투여후 6주차 검사에서는 위약군과 실험군에서 각각 0.17점과 1.33점이 증가하였으나 유의한 차이는 없었으며, 12주차 검사에서는 위약군에서 0.17점 실험군에서 3.5점이 증가하여 매우 유의 있는 차이를 나타냈다 ($P<0.01$).

12주간의 악물투여기간중 생활동작능력이 악화된 경우는 양군에서 한명도 없었으며, 상당수의 환자들에서 악물투여전에 생활동작능력이 100점 만점 받았으며, 이러한 경우에는 악물투여에 의해 호전될 여지가 없었기 때문에 투여전 생활동작능력이 100점 미만인 환자들만 고려하여 다시 자료를 정리한 결과, 위약군에서는 7명이 100점 미만으로 이들의 평균점수는 83점이었고 실험군에서는 13명이 100점 미만으로 평균이 71.5점으로 나타났다. 이들을 대상으로 하여

$$6주차 개선도 = \frac{(6주 - \text{baseline value})}{(100 - \text{baseline value})} \times 100$$

$$12주차 개선도 = \frac{(12주 - \text{baseline value})}{(100 - \text{baseline value})} \times 100$$

으로 계산한 결과는 역시 6주차에서는 유의한 차이가 없었지만 12주차에는 실험군에서 위약군에 비해 통계적으로 매우 유의한 개선이 있는 것으로 나타났고 ($P=0.003$), 12주차 검사에서의 개선의 분포도 역시 마찬가지의 결과였다 ($P=0.02$).

4) 자각증상

Baseline evaluation시에 19개 자각증상중 증상이 있다고 응답한 항목은 위약군에서 평균 7.27항목, 실험군에서는 6.73항목으로서 별다른 차이가 없었으며, 12주 투여후에는 위약군에서는 6.07항, 실험군에서는 5.87항으로 각각 줄었으며 항목사이에는 특별한 차이가 없고 또한 개선의 분포도에서도 위약군과 실험군간의 유의성 있는 차이는 없었다. 자각증상의 변화를 점수로 표시했던 경우에는 12주 투여후 위약군에서 4.18점이 증가 하였던 반면 실험군에서는 5.51점이 증가하여 실험군에서 약간 더 효과가 있었으나 통계적 유의성은 관찰되지 않았다. 자각증상 각각의 항목에 대한 개선도를 검사하였을 경우에도 보행장애의 항목에서만 약간의 개선효과가 실험군에서 관찰되었지만, 통계적으로는 유의하지 않았다 ($P=0.07$).

5. 주치의의 평가

12주간의 악물투여후 주치의의 전반적인 악물효과에 대한 평가에서 중등도개선이 위약군에서는 2명, 실험군에서는 3명, 경도개선은 위약군이 14명, 실험군이

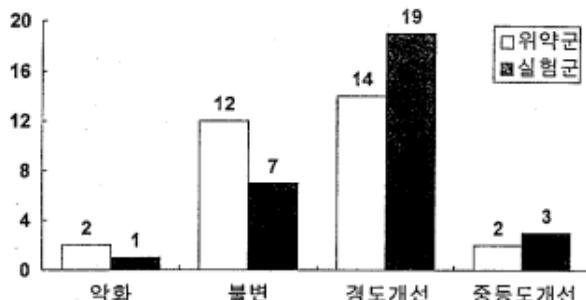


그림 1. 주치의의 악물효과에 대한 평가 (12주 투여후)

19명으로서 위약군의 경우 16명이, 실험군은 22명이 전반적인 증세의 호전이 있었다고 평가되었으며 변화 없음은 위약군이 12명, 실험군이 7명, 악화는 위약군 2명 실험군 1명이었다(그림 1). 따라서 전반적인 주 치의 평가는 실험군에서 더 효과가 있었으나 통계적 유의성은 없었다($P=0.11$).

6) 신경심리학 검사

대상환자 60명 중 57명(실험군:27명, 위약군:30명)이 무약전과 12주차의 약물투여후에 신경심리학 검사를 실시하였으며, 실험군에 속한 3명은 검사도중에 또는 검사전에 시행을 거부하였다. 자료분석은 먼저 소

검사들의 약물투여전 측정치와 약물투여후의 측정치간에 차이를 구하였으며, 그 차이점수를 가지고 실험군과 대조군을 비교하였다(표 5).

7. 주의력

청각적인 양식에 의한 주의력 검사(VSS)와 시각적인 양식에 의한 주의력 검사(NVSS)에서 양군간에 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다.

8. 기억력

a) 단기 기억력의 경우 실험군과 대조군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없는 것으로 나타났으며,

b) 장기 기억력의 경우에는 양군간에 통계적으로 유

표 5. 신경심리학검사의 약물투여전, 12주 후의 측정치에 대한 실험군과 대조군간의 차이결증

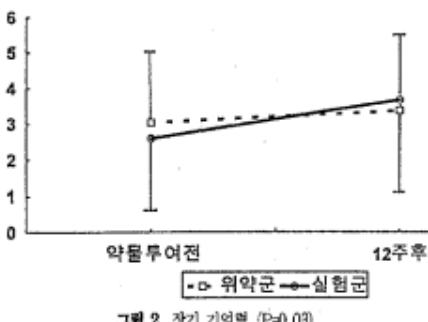
		실험군(27) 평균±표준편차	위약군(30) 평균±표준편차	유의확률(P)
Attention	VDS	약물투여전 28.59±8.00	29.40±6.89	
		12주 후 28.48±8.32	29.00±6.42	.79
	NVDS	약물투여전 31.00±6.31	29.63±9.46	
		12주 후 31.07±5.53	29.70±9.77	.99
Short-Term Memory		약물투여전 5.03±2.55	4.06±2.30	
		12주 후 5.42±2.37	5.03±2.35	.11
Recall		약물투여전 2.59±1.98	3.03±1.99	
		12주 후 3.66±2.23	3.36±2.12	.03
Recognition		약물투여전 7.40±2.89	7.93±3.23	
		12주 후 8.57±2.75	8.16±2.80	.33
JOLO		약물투여전 14.11±8.27	13.37±9.41	
		12주 후 13.34±8.01	13.37±9.51	.33
WCST	Correct(%)	약물투여전 39.04±16.18	44.59±20.67	
		12주 후 49.16±16.51	46.32±18.55	.10
Perseveration(%)		약물투여전 63.31±30.17	55.43±33.96	
		12주 후 30.05±25.65	47.14±31.96	.03
Category		약물투여전 1.31±1.95	1.64±1.95	
		12주 후 1.84±1.93	1.89±1.99	.38

* 실험군과 대조군간의 t-test는 신경심리검사의 약물투여전, 12주 후의 측정치간의 차이점수에 대한 것이다.

표 6. SCL-90-R의 약물투여전, 12주 후의 측정치에 대한 실험군과 대조군간의 차이검증

		실험군(27) 평균±표준편차	위약군(30) 평균±표준편차	유의확률(P)
Somatization	약물투여전	46.33(7.89)	46.67(7.30)	
	12주 후	44.89(8.13)	45.57(6.58)	.72
OC	약물투여전	44.48(6.81)	46.23(8.59)	
	12주 후	40.59(7.63)	45.77(11.03)	.02
IS	약물투여전	43.92(9.39)	43.70(8.65)	
	12주 후	42.33(9.19)	43.90(10.40)	.21
Depression	약물투여전	47.81(7.95)	49.93(8.96)	
	12주 후	46.14(8.70)	47.20(10.37)	.14
Anxiety	약물투여전	43.25(6.51)	45.10(9.31)	
	12주 후	41.26(4.17)	45.17(10.02)	.07
Hostility	약물투여전	43.51(4.80)	43.37(4.84)	
	12주 후	41.25(3.56)	42.57(5.55)	.24
Phobia	약물투여전	50.40(10.91)	52.73(13.19)	
	12주 후	48.85(11.75)	50.87(12.40)	.85
Paranoid	약물투여전	42.48(6.08)	43.06(7.89)	
	12주 후	40.92(4.30)	41.70(7.42)	.88
Psychiatry	약물투여전	46.44(6.92)	49.30(9.78)	
	12주 후	44.77(6.58)	47.70(8.64)	.96
GSI	약물투여전	43.96(7.64)	46.03(9.07)	
	12주 후	42.00(7.31)	44.23(10.38)	.88
PSDI	약물투여전	52.60(12.25)	53.53(11.35)	
	12주 후	55.67(14.58)	52.73(14.00)	.18
PST	약물투여전	41.04(8.84)	43.03(8.60)	
	12주 후	38.11(7.95)	41.13(9.63)	.35

* 실험군과 대조군간의 t-test는 SCL-90-R의 약물투여전, 12주 후의 측정치간의 차이점수에 대한 것이다.



의한 차이가 있는 것으로 나타났다 ($P<0.05$). 그림 2에서 보는 바와 같이 양군 모두 약물투여 후의 수행이 증가하였음을 알 수 있으나 그 증가된 정도에 있어 실험군이 대조군보다 훨씬 더 크다는 것을 알 수 있으며, Idebenon이 장기 기억력에 유의성 있는 호전효과를 초래하였다는 것을 의미한다.

c) 개인은 양군 모두 약물투여전 보다 약물투여후에 수행이 증가하였으나 증가정도에 있어서는 양군간에 통계적으로 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다.

d. 시지각력
시지각력의 경우, 양군간에 통계적으로 유의한 차이 없는 것으로 나타났다.

e. 사고력
a) 정답률 (% correct)
양군 모두에서 약물투여전에 비해 약물투여후의 정답률이 증가하였으나 증가된 양에 있어서 양군간에 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다.

b) 보속율 (% perseveration)
그림 3에서 보듯이 양군 모두 약물투여전에 비해 약물투여후의 보속율이 감소하였으며, 그 감소된 정도에 있어서도 양군간에 통계적으로 의미 있는 차이가 있었다 ($P<0.05$). 이러한 결과는 실험군이 대조군에 비하여 보속율이 감소하였음을 의미하며 Idebenon이 사고의 경직성을 감소시키는데 도움이 된다는 것을 의미한다.

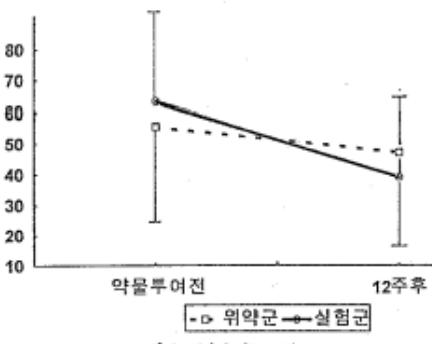


그림 3. 보속율 ($P<0.03$)

c) 범주수 (category)

양군 모두 약물투여전에 비해 약물투여후에 수행이 증가하였으나 수행증가 정도에 있어서는 양군간에 통계적으로 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다.

7) SCL-90-R

간이 정신건강 검사의 결과는 9가지 임상증상 중 강박증증에서만 양군간에 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 나타났으며 ($P=0.02$), 그 외에는 통계적으로 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다. 불안증의 경우는 실험군에서 약간 호전되는 경향을 보였으나 의미 있는 차이는 아니었다 ($P=0.07$).

8. 약물의 안정성

전체환자 70명 중에서 약물의 부작용에 의해 약물투여를 중지하였던 경우는 모두 6명 이었는데, 실험군과 위약군이 각각 3명으로서 차이가 없었다. 부작용의 종류는 실험군에서는 어지러움증, 피부발진과 이명이 각각 1례씩 이었고, 위약군에서는 두통, 어지러움증과 소화불량이 각각 1례씩 보고 되었다. 12주간의 투여를 마친 60명의 환자 중에서는 일시적인 부작용의 증상이 나타난 경우가 위약군에서는 7명, 실험군에서는 2명이었는데, 이러한 증세들은 약물투여를 계속하는 중에 모두 소실되었다.

혈액검사상에서 CBC와 platelet counts의 의미있는 변화는 관찰되지 않았으며, total cholesterol의 경우는 실험군에서 3명, 위약군에서 6명이 12주차의 검사에서 투여전에 비해 10%이상 증가하였고, SGOT의 경우는 실험군에서 1명 위약군에서는 2명이, SGPT는 실험군에서 3명, 위약군에서 3명이 각각 12

주차에서 약간 증가되었다 (범위: 35~79 IU). Urinalysis에서는 실험군에서 2명, 위약군에서 1명이 각각 약물투여후 단백질이나 blood가뇨에서 관찰되었으나 이에 따른 임상증세가 관찰되지 않았으며 양군 모두에서 약물투여후의 EKG 변화는 관찰되지 않았다.

고 찰

뇌졸중의 치료에서 뇌대사개선제 (또는 nootropics)의 임상적 적용은 급성기에 일어나는 뇌세포 괴사의 빙지 보다는 뇌졸중 후유증의 회복촉진에 있다고 할 수 있으며, 현재까지 외국을 비롯하여 국내에서도 여러 가지 종류의 뇌대사개선제를 대상으로 한 임상연구들이 진행되어 왔다.

그러나, 국내에서 시행된 대부분의 임상연구들은 open trial 이었으며, 위약을 사용한 이중 맹검연구는 최근 치매 환자를 대상으로 시행된 이병철 등(1993)의 연구가 유일하며, 조기현 등(1992)에 의해 단순 맹검 연구가 실시 되었을 뿐이므로 발표된 연구들에서 관찰된 약제의 호전 효과중 상당부분이 위약효과 (placebo effect)에 기인했을 것이라는 가능성을 배제 할 수 없다. 특히 신경계 증상들은 신체적이나 정서적 변화에 매우 민감하기 때문에 위약효과의 가능성성이 다른 장기의 질병보다도 더욱 심각한 것이 사실이므로 약제의 효과를 정확히 판정하기 위해서는 이중맹검 연구방법이 필수적이라고 할 수 있다. 또한 뇌졸중 환자에서 관찰되는 신경학적 후유증은 그 종류가 매우 다양하므로 한두 가지의 검사항목으로는 그 효과를 파악하기 힘들며, 이를 증세들은 일반적으로 시간의 경과에 따라, 호전하는 경향을 보이고 그 최복의 정도는 개인에 따라 차이가 매우 심하기 때문에 연구방법을 결정하는데에 많은 주의가 요구되는 분야라고 할 수 있다.

본 연구에서는 이러한 점들을 고려하여 우선적으로 이중맹검의 연구방법을 실시하였으며 비교적 대상환자수가 적었던 관계로 아급성기에 있는 환자들보다는 발병후 3개월이 지나서, 신경학적 결손 상태가 비교적 안정되어 있다고 생각되는 환자들을 대상으로 하였다. 또한 검사항목으로는 신빙성이 매우 높다고 인정되는 MMSE-K, Graded Neurological Scale, Barthel index를 채택하였고 인지기능 및 정서적인 변화를 관찰하기 위해서 formal neuropsychological tests battery와 SCL-90-R를 사용하였으며 주관적인 검사

항목으로 자각증상 list와 주치의의 전반적인 평가를 지표로 삼아서 다각적인 측면에서의 약물효과를 평가하고자 하였다.

본 연구에서 관찰된 Idebenon의 효과는 MMSE-K와 자각증상 list에서는 통계적으로 유의성 있는 변화가 없었던 반면에 예우 객관적인 검사 항목인 neurological scale과 Barthel index에서 위약군에 비해 통계적으로 유의한 호전이 관찰되었으며, 신경심리 검사에서는 장기 기억력과 WCST의 보속률에서 유의성 있는 호전효과가 있었고 정신진단검사 (SCL-90-R)에서 강박증의 척도에서 유의성 있는 호전효과를 나타내었다.

주치의에 의한 전반적인 평가에서는 실험약이 위약보다 효과가 있는 경향이 있었으나 (경도개선이상; 실험군 73%, 위약군 53%) 통계적 유의성은 관찰되지 않았다 ($P=0.11$).

동일 약제를 사용하여 조기현 등(1992)이 시행한 단순평가연구에서는 환자의 20%가 저명개선, 50%가 중등도개선, 30%가 경도개선을 나타냈으며 위약군에서는 저명개선을 보인 경우가 없었던 반면에 중등도 개선이 15%, 경도개선이 80%, 악화가 5%로서 통계적으로 유의한 약제의 효과를 보고하였고 양동원 등(1992)에 의한 open trial에서는 Idebenon 투여후 환자의 30%가 저명개선, 20%가 중등도개선, 45%가 경도개선을 나타내어 Idebenon이 임상적 유용한 약제라고 보고하여 약제의 임상적 유용성에 대한 결론은 본 연구와 일치하였다. 그러나 이를 연구에서 관찰된 Idebenon의 임상적 효과는 자각증상 list와 정서적인 증상의 척도에서 보다 더 유의성 있는 효과가 있었으므로 본 연구 결과와는 서로 다른 척도에서의 효능이 관찰되었다. 이러한 차이점은 우선 연구방법이 차이에 기인하는 것으로 생각되는데, 본 연구가 이중평가 연구방법을 사용하였다는 것 이외에도, 본 연구에서 사용한 neurological scale이 사용된 훨씬 세분화 되어 있었으므로 경도의 변화를 쉽게 파악하기에 유리하였을 것으로 생각되며, 또한 약물의 투여기간이 다른 연구에서는 8주에 지나지 않았던 반면에 본 연구에서는 12주간을 투여 하였다는 점도 간과 할 수 없다. 실제로 본 연구에서 관찰된 Idebenon의 개선효과는 6주차 보다는 12주차 검사에서 유의하게 나타났는데 이러한 결과는 일본에서의 임상결과 (門田一郎 등, 1985)와 일치하였다.

본 연구에서는 발병후 3개월 이상 경과 된 환자들을 대상으로 하였는데 일반적으로 뇌졸중 후유증의 회복은 발병후 3개월 이내에 대부분 이루어지기 때문에 뇌대사개선제의 투여도 이 기간내에 시행하는 것이 더 효과적인 것으로 생각되며 다른 연구와 달리 본 연구에서는 저명개선의 경우가 전혀 관찰되지 않았던 이유를 설명할 수 있다. 그러나, 뇌졸중 후의 회복정도는 개인에 따라 차이가 심하고 여러가지 요소가 회복에 영향을 미치기 때문에 (Jongbleod, 1986) 이러한 변수들을 조절하기 위해서는 대상환자수가 최소한도 수백명 이상이 되어야 할 것이고 이러한 대규모의 임상 연구를 실시하는데에는 현실적으로 애로점이 많을 것으로 생각된다.

본 연구의 대상환자들은 뇌졸중 후유증이 매우 안정된 상태에 있었음에도 불구하고 객관적 척도인 Neurological scale과 Barthel index에서 유의성 있는 호전효과를 나타내었는데, 이러한 결과는 환자의 연령, 성별, 유병기간, 약물투여전 중세 및 위험인자의 유무 등을 고려하였을 경우에도 차이가 없었으며 신경심리학적 검사상에서는 장기 기억력과 보속률의 척도에서 유의한 호전효과가 관찰 되었음은 Idebenon이 정신심리학적인 효과 보다는 실제로 뇌기능에 대한 개선효과가 있다는 것을 시사하므로써 임상적으로 유용한 약제인 것으로 간주되어 향후에는 아급 성기에 있는 있는 뇌졸중 환자들을 대상으로 하는 대규모의 임상연구가 기대된다.

Idebenon의 안정성은 이미 다른 연구들에 의해서도 증명이 된 바 있으며 약제의 부작용으로는 과민반응으로 인한 피부발진, 오심, 식욕부진, 설사, 복통 등의 소화기장애 증상과 홍분, 전진, 간질, 불면증 등의 신경계 증상, 겸사설 소견으로는 백혈구의 감소, SGOT/SGPT, ALK-P, LDH, BUN, cholesterol의 증가 등이 알려져 있다 (Iyoda 등, 1985; Otomo 등, 1985 19856; Yamamoto 등, 1985; Yoshijima 등, 1985).

본 연구에서는 부작용 때문에 약물투여를 중지한 경우가 6례 있었는데 실험군과 위약군에서 각각 3례씩이었다. 실험군 3례중에서 1례는 피부발진 및 어지러움증이 발생하였으며, 어지럼 1례, 어지러움증이 1례였으며, 대조군에서는 두통, 소화불량과 어지러움증이 각각 1례씩이었다.

약물투여를 계속한 60례중에서는 일시적인 변비, 설

사 증세가 실험군에서 각각 1례 발생한 반면 위약군은 7례에서 설사, 변비, 어지러움 등, 속쓰림 가슴답답, 두통, 소화불량, 이명 등의 일시적인 증세가 발생하였다. 따라서, 피부발진 1례를 제외하고는 관찰된 증세가 Idebenone 두예에 의한 부작용이라고 생각하기 어려웠으며, 또한 이들 증세들은 오히려 위약군에서 많이 발생하였다. 혈액 및 소변검사와 심전도검사상에서는 특별한 변화나 실험군과 위약군간의 특별한 차이가 관찰되지 않았으므로 다른 연구들에서 보고된 약제의 안정성을 확인할 수 있었다.

따라서 본 이증명검 연구는 Idebenone이 안전성이 매우 우수하고 만성 뇌졸중 환자에서 신경학적 결손상태와 생활동작능력 및 인지기능을 호전시키는 효과를 가진 임상적으로 유용한 뇌졸중 후유증 치료제임을 확인하였다.

REFERENCES

- 김광일, 김재환, 원호택 (1984) : 간이정신건단검사 실시요강 중앙적성출판사.
- 박종현, 권용철 (1989) : 노인용 한국판 Mini-mental state Examination (MMSE-K)의 표준화연구. 대한신경정신과 학회지 28:508-513.
- 양동원, 정성우, 이충수, 김범석 (1993) : 뇌혈관 장애 환자에 대한 Idebenone (CV-2619)의 임상 연구. 최신의학 36:59-66.
- 이병철, 권기한, 김상웅 등 (1993) : 기질성 증후군에서 Oxiracetam의 임상적 효과에 대한 이증명검-대조연구. 악학 회지 37:442-452.
- 조기현, 김병재, 김요식 등 (1992) : 뇌혈관 장애 환자에 대한 아데베논(아빈®상)의 효과와 안전성에 관한 연구. 대한정신 약물학회지 : 제3권 제2호 133-143.
- 門田一郎, 松岡賢光, 白川惠俊, 遠野博之 (1985) : 脳血管障害患者に對する CT-2619 長期投與の有用性, 基礎と臨床 19(No.3):247-265.
- Adams RJ, Meador KJ, Sethi KD et al (1987) : Graded Neurologic Scale for use in acute hemispheric stroke treatment protocols. Stroke 18:665-669.
- Benton AL, Hamsher KdeS, Varney NR, Spreen O (1983) : Contributions to neuropsychological assessment. New York, Oxford University Press.
- Choller F, Dipiero V, Wise RJS et al (1991) : The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography. Ann Neurol 29:63-71.
- Derogatis LR (1977) : SCL-90 (Revised) Manual I Clinical Psychometrics Research Unit, Baltimore, Jhon's Hopkins University School of Medicine.
- Goldstein LB, Davis JN (1990) : Restorative neurology: drugs and recovery following stroke. Stroke 21:1636-1640.
- Heaton RK (1981) : Wisconsin Card Sorting Test Manual. Odessa, Fla, Psychological Assessment Resources.
- Iyoda K, Iwasa H, Seda K, et al (1985) : clinical study of CV-269 (idebenone) in cerebrovascular disease Japanese Pharmacology & Therapeutics 13:2255-2265.
- Jongbleed L (1986) : Prediction of function after stroke: a critical review. Stroke 17:765-776.
- Kakihana M, Yamazaki N, Nagao A (1984) : Effects of Idebenone (CV-2619) on the concentrations of acetylcholine and choline in various brain regions of rats with cerebral ischemia. Japan. J. Pharmacol 36:357-363.
- Kiyota Y, Hamajo K, Miyamoto M, et al (1985) : Effect of idebenone (CV-2619) on memory impairment observed in passive avoidance task in rats with cerebral embolization. Japan J Pharmacol 37:300.
- Lezak MD (1983) : Neuropsychological Assessment, ed 2 Oxford University Press, New York.
- Mahoney FI, Barthel DW (1965) : Functional evaluation: The Barthel index. Maryland State Medical Journal 24:61-65.
- Nagai Y, Shibata M, Narumi S et al (1985) : Acceleration effect of Idebenone (CT-2619) on cerebral glucose metabolism. Japan Pharmacol Therapy 13:13.
- Nagaoka A, Shino A, Kakihana M, Iwatsuka H (1984) : Inhibitory effect of Idebenone (CT-2619), a novel compound on vascular lesions in hypertensive rats. Japan J. Pharmacol 36:291-299.
- Narumi S, Nagai Y, Kakihana M, et al (1985) : Effects of Idebenone (CV-2619) on metabolism of

- monoamines, especially serotonin, in the brain of normal rats and rats with cerebral ischemia. *Japan J. Pharmacol* 37:235-244.
- Nicholson VJ, Wolthius OL (1976) : Effect of the acquisition enhancing drug piracetam on rat cerebral energy metabolism. Comparison with naftidrofuryl and methamphetamine. *Biochem Pharmacol* 25:2241-2244.
- Okamoto K, Matsumoto M, Watanabe M, et al (1984) : Effect of 6-(w-substituted alkyl)-2,3-dimethoxy-5-methyl-1,4-6-(w-substituted alkyl)-benzoquinone and related compounds on mitochondrial succinate and NADH oxidase system. *J. Dakeda Res. Lab.* 43:116-123.
- Otomo E, Ito E, Abe H (1985) : Efficacy, safety and clinical dosage of CV-2619 tablets in treatment of cerebrovascular disorders, etc; non-blind controlled trial in comparison with calcium hopantenate. *Therapeutic Research* 3:117-136.
- Skilbeck CE, Wade DT, Hewer RL, Wood VA (1983) : Recovery after stroke. *J. Neurol Neurosurg Psych* 46:5-8.
- Sugiyama Y, Fujita T (1985) : Stimulation of the respiratory and phosphorylation activities in rat brain mitochondria by idebenone (CV-2619). A new agent improving cerebral metabolism. *FEBS Letters* 184:49-55.
- Suno M, Nagaoaka (1985) : Inhibition of mitochondrial swelling and lipid peroxidation by a novel compound idebenone (CV-2619). *Basic Pharmacology & Therapeutics*, 13:675-678.
- Ward A, Clissold SP (1987) : Pentoxyfylline : a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic efficacy. *Drugs*, 34:50-97.
- Weiller C, Ramsay SC, Wise RJS, et al (1993) : Individual patterns of functional reorganization in the human cerebral cortex after capsular infarction. *Ann Neurol* 33:181-189.
- Yoshijimas, Sebe A, Ban M, et al (1985) : Use of idebenone (CV-2619) tablets in patients with sequelae of cerebral apoplexy. *Therapeutic Res.* 2:319-334.