중추성 현훈 치료에서 은행엽엑스정(타나민정)의 유효성 및 안전성 평가에 대한 연구

김지수 · 이성현 · 김종민 · 이광우

= Abstract =

Studies on the Efficacy and Safety of Ginkgo Biloba Extract(Tanamin[®])
in the Dizziness of Central Origin

Ji-Soo Kim, M.D., Sung-Hyun Lee, M.D.,
Jong-Min Kim, M.D., Kwang-Woo Lee, M.D.

Department of Neurology, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

Background : Ginkgo biloba extract(EGb761) is composed of flavonoid glycosides and characteristic terpenes. It is said that EGb761 has the efficacy of improving dizziness, tinnitus, and other symptoms from cerebral and peripheral vascular impairments by inhibiting platelet activating factor(PAF) and scavenging free radicals.

Methods : The effect and safety of EGb761 was investigated in the patients with dizziness of central origin. The patients were randomized to the drug or the placebo group, which did not showed any significant difference in the clinical characteristics. Clinical assessment were performed by using the check-list before the trial and 1st, 2nd, 4th, 6th month after initiating the drug or the placebo.

Results : After 6 months of trial, they showed moderate improvement of dizziness in 28 out of 31 of the drug group(87.5%), and in 16 out of 26 of the placebo group(61.5%). The drug group showed significant statistical difference in improving dizziness and general subjective symptoms compared with those in the placebo group($p < 0.05$). 10 out of 61(16.49%) experienced trivial side effects, 5 in the drug group(15.2%) and 5 in the placebo group(17.9%), respectively. The most common side effect was abdominal discomfort associated with nausea and vomiting. The skin rash or nonspecific headache occurred in one of the drug group and in one of the placebo group. There were no significant abnormalities or changes in the physical and laboratory findings during and after the EGb761 medication.

Conclusion : The authors thought that EGb761 can be used safely in the patients with dizziness of central origin, as the drug revealed significant improvement of dizziness and showed trivial side effects, such as abdominal discomfort, headache, and skin rash.

KEY WORDS : Ginkgo biloba extract : Dizziness of central origin.

서울대학교 의과대학 신경과학교실
교신저자 : 이광우, 서울시 종로구 연건동 28 서울대학교병원 신경과학교실
TEL : 760-3215, FAX : 744-1785

서론

연령과 관련된 뇌기능의 손상은 대뇌피질의 퇴화, 다발성 뇌경색 등에 의해 발생할 수 있으며, 일반적 임상 증상으로는 기억력 감퇴, 현기증, 이명, 지적수행능력 장애, 집중력 장애 및 신경장애 등이 초래될 수 있다. 은행잎의 표준화된 제제인 Ginkgo biloba extract(EGb 761, 이하 은행엽엑스)는 주로 kaempferol, quercetin glucorhamnoside esters로 구성된 flavonoid glycosides와 ginkgolides, bilobalides의 characteristic terpenes를 함유하고 있으며(Fig. 1)¹⁾, 이들 생체활성 성분들은 복합적인 약리작용을 통하여 혈관막 손상뿐만 아니라 뇌부전에 관련된 혈관 긴장력의 파괴, 변형된 뇌대사이상 및 뇌신경전달물질 장애들을 개선하여^{2,3,4,5)} 뇌혈관 손상 및 말초혈관 손상에 기인한 각종 질환들에 뚜렷한 효과를 나타내는 것으로 알려졌다.^{6,7,8,9,10)}

은행잎 추출물은 1965년 Schwabe에 의해 처음 의약품

으로 도입되었고, 1966년 Peter등이 약리학적 작용에 대해 체계적 연구를 시작하였다. 초기에는 flavone aglycons, quercetin, isorhamnetin과 kaempferol등이 단독으로 연구에 이용되었으나, IPSEN, INTERSAN, SCHWABE등의 공동연구로 고도로 정제된 은행잎 추출물이 개발되어 EGb761로 명명되었으며, 많은 임상연구를 거쳐 현재 독일, 프랑스를 비롯한 30여개국에서 임상에 응용되고 있다. 은행엽엑스의 성분중 flavonoids는 유리기 포착제(free radical scavengers)로, ginkgolide B는 혈소판 활성화인자(platelet activating factor, 이하 PAF)의 강력한 억제제로 작용하여 유리기(free radical) 및 PAF에 의한 혈관막 손상을 방지하는 것으로 알려져 있으며¹¹⁾, 은행엽엑스는 특히 현훈 증상에 많은 효용성이 있음이 입증된 바 있다.^{12,13,14,15,16)}

이에 저자들은 국외에서 많은 임상연구가 진행되어온 은행엽엑스 제제에 대하여 국내 환자들을 대상으로 뇌기능 장애의 중요한 증상인 중추성 현훈을 치료하는데 있어 이 약물의 유효성과 안전성을 평가하기 위하여 본 연

Fig. 1. Principal constituents of Ginkgo biloba extract(a). The glucorhamnoside esters of kaempferol(R = H) and quercetin(R = OH) ; (b) The ginkgolide and bilobalide.

구를 시행하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 1995년 4월 부터 1996년 2월까지 서울대 학교병원 신경과 외래를 방문한 40세 이상의 환자중, 뇌 순환 장애로 인한 중추성 현훈의 자각증상 및 신경증후를 호소하는 환자 72명을 대상으로 실시되었다. 모든 환자들은 동의를 받은 후 연구에 포함되었으며, 자세한 병력 청취 및 신경학적 검사상 중추성 현훈의 임상적 진단이 가능했던, 3-3-9도 방식으로 의식정도를 평가했을 때 의식장애 grade 0~10인 환자만이 포함되었다(부록 1). 그러나 말초성 현훈 내지 생리적 현훈 증상을 보이는 환자, 두개내 출혈, 위·십이지장 궤양 등 출혈성 소인 또는 출혈 증상이 있는 환자, 심한 간·신기능 및 심장 기능장애 환자, 심한 치매로 인하여 문진에 대하여 적절한 반응을 나타내지 못할 것으로 판단되는 환자, 임신부 또는 임신중일 가능성이 있는 환자, 감별진단이 불가능한 뇌졸중 후유증 환자, 기타 임상연구자에 의해 이 시험에 부적당하다고 판단되는 환자들은 연구대상에서 제외하였다. 또한 뇌 및 말초혈관 확장제, 뇌대사개선제, 뇌순환개선제, 혈소판응집억제제, 항혈액응고제, 섬유소용해제, 신경안정제, 수면제, 항우울제 등 본 시험

약물의 평가에 지장을 초래할 것으로 판단되는 약물들을 투여하고 있는 환자들도 제외되었으며, 상기 약물 이외의 약물을 시험전부터 투여한 경우에는 적어도 시험 개시 4주 이전부터 시험기간 동안 이들 약물들의 용법 및 용량을 변경하지 않고 계속 투여하도록 하였다.

2. 연구방법

대상 환자들은 단일맹검 대조연구 방법으로 사전에 임상연구의뢰자가 제공한 무작위 배정 계획표 (randomized plan)에 따라 각각 투약군(the drug group)과 위약군(the placebo group)으로 분류되어 시험약물과 위약을 1일 3회, 1회 1정씩 식후 투여하였다. 투여기간은 6개월로 하였으며, 신경과 전문의가 매 월 환자의 자각증상, 신경증후, 의식장애 및 중추성 현훈의 발작빈도 및 중증도, 부작용 여부를 평가하였고, 그외 맥박, 혈압측정, 안저검사, 일반혈액검사, 일반화학검사, 요검사, 심전도, 뇌간청각유발전위 검사, 뇌자기공명영상등의 검사등을 필요에 따라 시행하였다. 환자의 자각증상은 현훈, 두통, 두중감, 사지권태감등으로, 신경증후는 상하지 운동장애 및 감각이상, 구음장애, 연하곤란, 하부뇌신경장애등의 항목으로 나누어 조사하였다. 자각증상의 각 항목과 운동장애는 중증도를 5단계로 분류하였고, 감각이상, 구음장애, 연하곤란, 하부뇌신경장애는 장애유무로 분류한 후, 이것을 종합하

Table 1. Clinical profiles between the drug and placebo group

	Drug group (N = 31)	Placebo group (N = 26)
Age	43 - 79(mean = 60.8yr)	41 - 72(mean = 55.5yr)
Sex		
male	13	9
female	18	17
Diagnosis		
atherosclerosis	6	6
vertebrobasilar insufficiency	11	13
brainstem infarction	2	2
hemispheric infarction	12	5
Associated disease	18	21
hypertension	9	8
DM	5	4
heart disease	4	3
hyperlipidemia	3	0
others	4	11

여 전반중증도를 판정하였다(부록 2, 3). 의식장애의 중증도(severity)는 3-3-9도 방식으로 분류하였으며 증상의 개선도는 자각증상, 신경증후, 의식장애등의 중증도와 중추성 현훈의 발작빈도를 투여전의 상태와 비교하여, 현저한 개선(remarkably improved), 개선(improved), 불변(unchanged), 악화(aggravated)의 4단계로 나누어 평가하였다.

3. 통계처리

연구결과의 통계처리 방법으로는 5%의 유의수준으로 Student's two sample t-test를 사용하였다.

결 과

1. 연구대상 선정

총 72명의 환자가 본 연구에 참여하였으며 투약군이 37명, 위약군이 35명이었다. 투약군 환자중 특별한 이유 없이 추적 관찰이 이루어지지 않았던 4명의 환자는 결과 분석에서 제외되었으며, 오심과 복통으로 투약을 중지한 2명의 환자는 부작용 집계에만 포함되었다. 위약군중 5명의 환자가 연구 도중 탈락하였으며, 이들에게서 부작용은 관찰되지 않았다. 2명의 위약군 환자에서 두통과 오심이 발생하여 위약 투여를 중지하였으며, 그외 2명은 계속해서 현훈 증상을 심하게 호소하여, 연구 시작 2개월 및 4개월에 위약에서 시험약물로 교체하여 이들 역시 결과 분석에서 제외되었다.

2. 연구대상의 임상적 특성

투약군 및 위약군 모두에서 여성의 비율이 높았으며, 평균연령은 각각 61.3, 54.3세였다.

환자의 진단은 투약군에서 뇌동맥경화가 6례, 추골기저허혈증(vertebrovascular insufficiency)이 11례, 대뇌경색(hemispheric infarction)이 12례이었고, 뇌간경색(brainstem infarction)과 대뇌경색이 동반되었던 경우가 2례였다. 위약군에서는 뇌동맥경화가 6례, 추골기저허혈증이 13례, 대뇌경색이 5례, 뇌간경색과 대뇌경색이 동반된 경우가 2례였다. 환자들의 동반질환은 투약군 31명중 18명에서 관찰되었으며 고혈압, 당뇨병, 심장질환 및 고지혈증의 순이었고 위약군에서도 고혈압 및 당뇨병이 가장 많은 비율을 차지하여 각군의 인구통계학적 특성 및 진단, 동반질환에는 차이가 없었다(Table 1). 치료전 환자들의 현훈 정도에 있어서는 본 연구 중증도 평가기준상 2에 해당하는 환자가 22명으로 가장 많은 비중을 차지하였고 그 다음으로 1, 3, 4의 순이었다. 위약군에서도 비슷한 분포를 보여 두군 사이에서 치료전 현훈의 정도 및 분포에는 차이가 없었다(Fig. 2).

3. 현훈 증세의 호전 여부

투약군 및 위약군 모두에서 현훈 자각증상의 모든 항목들이 본 연구개시 6개월 후 어느 정도 호전되었으며, 그 정도는 위약군에 비하여 투약군에서 뚜렷하게 관찰되었다($p < 0.05$). 신경증후나 의식장애에는 실험군과 위약군 사이에 의미있는 호전이나 차이를 보이지 않았다.

Table 2. Improvement of dizziness after 6 months of treatment

Improvement	Drug group (N = 31)	Placebo group (N = 26)
remarkably improved	11(35.5%)	2(7.7%)
improved	17(54.8%)	14(53.8%)
unchanged	3(9.7%)	9(34.6%)
aggravated	0	1(16.7%)

Table 3. Frequency of side effects

	Drug group (N = 33)	Placebo group (N = 28)
Incidence	5(15.2%)	5(17.9%)
Symptoms		
abdominal discomfort	3	2
nausea and/or vomiting	3	3
headache	0	1
skin rash	1	0

Fig. 2. There is no difference in the distribution of severity between the drug and placebo group before treatment.

두통, 두중감, 사지 권태감의 호전 정도는 투약군과 위약군 사이에 의미있는 차이가 없었으나, 현훈 및 전반적인 자각증상에 있어서는 유의한 차이가 관찰되어($p < 0.05$), 은행엽엑스가 중추성 현훈 및 이로 인한 자각증상의 개선에 효과가 있음이 확인되었다(Fig. 3). 투약군에서는 6개월 치료 후 총 31례의 환자중 28례에서 증상의 호전을 보였으며, 특히 중증도 점수가 2점이상 낮아진 현저한 개선이 11례, 중증도 점수가 1점 낮아진 개선이 17례에서 관찰되었고 3례에서는 치료전후에 변화가 없었다. 반면에 위약군에서는 총 26례의 환자중 현저한 개선이 2례, 개선이 14례에서 관찰되었고, 9례에서는 치료 전후에 변화가 없었으며 1례에서는 오히려 증상이 악화되었다(Table 2). 특히 위약군중 연구기간 동안 계속 현훈 증상을 심하게 호소하여 위약에서 시험약물로 교체했던 2례에서 약물 교체후 1개월만에 증상의 개선이 관찰되었으며, 6개월간의 연구기간 동안 증상의 개선을 보이지 않았던 위약군 환자 7례에서 연구기간 후에 위약에서 시험약물로 교체하였을때 5례에서 현훈 증상이 호전되는 소견을 나타내었다.

4. 약물의 부작용

투약군 33명에서는 5명에서 부작용이 관찰되었다. 복통, 복부팽만감, 경미한 오심, 구토등의 증상을 호소한 환자가 4명으로, 이들 소화기계 증상이 부작용의 대부분

Fig. 3. The dizziness was improved in both groups after 6 months of treatment. The result showed much more improvement in the drug group(87.5%), compared with that in the placebo group(61.5%)($p < 0.05$).

을 차지하였으며, 1명에서는 피부발진이 발생되었다. 이중 2명은 별다른 치료없이 호전되었고, 피부발진이 있었던 1명은 투약중단 후, 호전되어 다시 투약하였으나 이후로 별다른 문제점은 관찰되지 않았다. 다른 2명의 환자는 복통 및 오심이 있었으나 약물의 일시적 중단 및 소화제의 투여로 곧 호전되었고, 이학적 검사, 혈액검사, 소변검사상 이상 소견은 관찰되지 않았다. 위약군에서는 5명에서 오심, 구토, 복부팽만감, 두통등의 부작용이 발생하였고, 이중 2명에서는 두통과 오심으로 약물 투여를 중단하였으며, 나머지 3명은 일시적 위약 중단 및 소화제 복용으로 증상이 완화되었다(Table 3). 이들에서도

역시 혈액학적 또는 신경학적 이상 소견은 관찰되지 않았다. 투약군과 위약군 모두 임상시험 전후에 실시한 혈액검사 및 일반화학 검사, 요검사서 유의한 이상 소견은 관찰되지 않았다.

고 안

은행잎추출물은 약 5000년전 중국의학에서 처음으로 치료에 도입된 이래 현재는 표준화된 제제인 EGb761이 의료에 이용되고 있다. EGb761은 주로 kaempferol과 quercetin glucorhamnoside ester로 구성된 flavonoid glycosides 24%와 ginkgolides와 bilobalide 6%로 이루어져 있다¹⁾. PAF는 세포막에서 phospholipase A₂와 acetyltransferase에 의해 유리되는 인지질 매개체로서 혈액응고, 동맥혈전생성, 알러지 반응 및 심혈관계에 작용하여 여러가지 영향을 일으키는 것으로 알려져 있는데¹⁷⁾, 은행잎엑스의 주요 활성성분인 terpene(ginkgolide)은 PAF 수용체에 대한 경쟁적 길항작용을 통하여 PAF에 의한 혈소판 응집을 억제하는 것으로 알려졌다¹¹⁾.

신체내에서 유리기는 내인성 효소인 superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase 등에 의해 불활성화 된다. 그러나 뇌혈관수축에 의한 허혈(ischemia) 상태에서는 신체내의 자연방어능력을 압도하는 유리기가 생성되어 세포지질의 과산화가 일어나 세포에 손상을 주게 되며, 이때 은행잎엑스의 flavonoid 배당체는 신체내의 유리기들을 포착하는 작용을 하게 된다¹⁸⁾. 또한 은행잎엑스는 신경전달물질에 대한 영향과 혈액학적인 영향을 통하여 혈류증가를 유도하는 것으로 알려져 있다. 이러한 작용은 동맥 및 정맥의 긴장성을 유지함으로써, 저산소부위의 혈관운동성 마비(vasomotor paralysis)를 예방하고, 동맥이완 효과를 나타내어 혈관성 경련을 억제함으로써 발생하는 것으로 생각된다²⁾. 이외에도 은행잎엑스는 신경전달물질에 영향을 미치는데, COMT(catechol-O-methyltransferase)에 의해 catecholamine이 파괴되는 것을 막고, 세포외막으로부터의 분비를 촉진함으로써 혈관에 대한 norepinephrine의 효과를 상승시킨다⁴⁾.

이상의 내용을 종합하여 볼때 은행잎엑스의 약리학적인 작용은 다음과 같이 요약될 수 있다. 첫째, PAF를 억제

하여 혈소판응집, 내피투과성, 기관지 수축, 호산구(eosinophil)에 의한 염증반응을 저하시키며, 둘째, 산화된 유리기의 포착작용으로 인지질막의 손상을 방지하고, 세째, catecholamine의 유리를 자극하고 분해를 억제하여 동맥, 정맥의 혈관긴장도를 유지하며, prostacycline과 EDRF의 생산을 촉진시켜 동맥혈관 이완 효과를 나타낸다²⁴⁾. 네째, 허혈상태에서 포도당의 소비를 증가시키고, 전해질 불균형을 억제함으로써 뇌대사를 정상화시키고³⁾, 다섯째, 뇌의 무스카린 수용체를 증가시키며¹⁹⁾ norepinephrine의 turnover를 촉진시키는 것으로 요약될 수 있다⁵⁾.

은행잎엑스는 다양한 약리작용을 통하여 많은 질환에서 효과가 있음이 입증되었으며, 특히 뇌기능부전(cerebral impairment), 이명, 현훈, 말초혈관질환 및 일부 안과적 질환에서 그 효용성이 평가된 바 있고, 최근에는 우울증, 당뇨병성, 신경증, 만성 두통 및 혈관성 발기장애, 수술후 부종에 대해서도 연구가 진행되고 있다^{6, 7, 8, 9, 10)}. 현훈에 대한 은행잎엑스의 효과는 여러 보고를 통하여 증명된 바 있는데, 현훈 및 현기증 호소하는 환자를 대상으로 한 보고에 의하면 은행잎엑스를 1개월 내지 3개월간 투여했을때, 44~85% 정도 현기증 및 현훈의 증상이 개선되었으며 위약대조군에 비해 2배의 개선이 이루어졌다는 연구 결과가 있다^{12, 13, 14)}. 현훈은 전형적으로 메니에르병, 전정신경염, 감염 또는 외상의 원인으로 발병하나, 은행잎엑스는 원인을 알 수 없는 현훈에 대해서도 우수한 효과를 나타내는 것으로 보고되었다¹²⁾. Haguenaer 등은 은행잎엑스를 3개월간 투여함으로써 현훈이 약 75% 정도 감소하였으며, 위약대조군과 통계적으로 유의한 차이는 투여 1개월 후부터 나타났다고 보고하였다¹²⁾. 현훈의 발병빈도, 기간, 강도 등에 대한 측정은 객관적으로 electronystagmography(이하 ENG), 안진계, 청력측정법, 신경이학적 방법들을 통해 이루어지는데, Schwerdtfeger는 ENG상의 이상 소견이 은행잎엑스를 투여했을때 80% 정도 개선된다고 보고하였다¹⁴⁾.

또한 은행잎엑스는 현훈뿐만 아니라 현훈에 동반되는 증상인 구역, 구토, 청력장애 등의 증상도 개선시키며¹²⁾, 현훈을 유발하는 원인인 여행, 머리운동, 구부림 등의 영향을 저하시키고, 현훈의 지속시간도 감소시키는 것으

로 알려졌다¹⁵⁾. 이러한 효과는 다른 약물과의 비교연구를 통해서도 입증되었는데, Chesseboeuf등은 혈관성으로 생각되는 청력소실과 현훈, 이명등의 증상을 호소하는 환자들을 대상으로한 연구에서 은행엽엑스가 ergot derivative인 nicergoline보다 50% 정도 더 효과가 있으며, 증상의 완전한 관해도 은행엽엑스 투여군에서만 관찰되었다고 보고하였다¹⁶⁾.

본 연구에서도 은행엽 투여 6개월 후, 투약군 31명중 28명(87.5%)에서 현훈 증상의 호전이 관찰되었으며, 대조군과 비교해볼때 현훈 및 전반적인 자각증상의 개선에 있어 뚜렷한 효과가 있음이 확인되었다.

은행엽엑스는 비교적 부작용이 적은 약으로 알려져 있으며, 은행엽엑스를 투여받았던 환자 8,505명을 대상으로 한 후향적 연구에 의하면 이들중 33명만이 부작용을 보였다는 연구결과가 있다⁸⁾. 이들이 보인 부작용중 가장 흔한 것이 소화기계 증상이었으며, 이들 증상은 대부분 경미하고 일시적이었으나^{9,20,21)}, 약물을 중단해야 할 정도로 심한 오심, 구토등을 보인 경우도 있었다⁶⁾. 은행엽엑스는 혈관에 대한 영향으로 인해 혈압을 감소시키고 이로 인해 뇌순환에 장애를 가져올 위험성이 있으나 은행엽엑스 120mg을 6개월 내지 12개월간 투여했을때 평균 혈압에는 변화가 없는 것으로 밝혀졌다^{8,9,22)}. 또한 혈청 중성지방과 콜레스테롤, transaminase, 빌리루빈, 포도당은 은행엽 엑스의 투여에 의해 영향을 받지 않는 것으로 알려졌다^{9,22,23)}. 본 연구에서는 투약군중 5명의 환자에서 부작용이 발견되었으며, 이중 4명에서 오심, 구토, 복부팽만감 등의 증상을 호소하여 역시 소화기계 증상이 가장 흔한 부작용임을 확인할 수 있었다. 또한 이러한 부작용 대부분이 저절로 소실되었거나, 약물투여를 중지함으로써 특별한 치료없이 호전되었고, 치료전후에 실시한 이학적 검사 및 일반혈액검사, 일반화학검사, 요검사상 유의한 이상 소견이 관찰되지 않아 은행엽엑스가 비교적 안전한 약물인 것으로 판단되었다.

요 약

연구배경 :

은행엽엑스는 고도로 정제된 은행잎 추출물로서 혈관 막 손상뿐만 아니라 뇌부전에 관련된 혈관 긴장력의 파

괴, 변형된 뇌대사이상 및 뇌신경전달물질 장애들을 개선하여 뇌혈관 손상 및 말초혈관 손상에 기인한 각종 질환에 효과가 있는 것으로 알려져있으며, 특히 중추성 현훈에 탁월한 효과가 있는 것으로 입증된 바 있으나, 아직까지 국내에서는 이 약물의 유효성과 안정성이 밝혀지지 않았다.

방 법 :

1995년 4월부터 1996년 2월까지 서울대학교병원 신경과 외래를 방문한 중추성현훈 환자 72명을 대상으로 6개월간 전향적인 단일맹검대조연구를 통해 은행엽엑스에 의한 임상증상의 개선 및 부작용여부를 관찰하였다.

결 과 :

투약군에서는 총 31명의 환자중 28례에서, 위약군에서는 총 26명의 환자중 16례에서 현훈 증상의 개선이 관찰되어 두군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$). 이러한 결과는 전반적인 자각증상에 있어서도 비슷하게 나타났으며, 치료전후의 신경증후 및 의식장애에 있어서는 투약군 및 위약군 모두에서 변화를 보이지 않았다. 투약군 33명중 5명에서 복통, 복부팽만감, 경미한 오심, 구토, 피부발진등의 부작용이 관찰되었으나, 특별한 치료없이 호전되었고, 이학적 소견 및 검사실 소견상 특별한 이상소견은 관찰되지 않았다.

결 론 :

은행엽엑스는 EGB761제제로 중추성 현훈 환자의 증상을 의미있게 개선함으로써, 이들 환자들의 일상생활 및 사회활동 수행에 뚜렷한 도움을 주었다. 그외 이들 약물은 치료 경과중 심한 부작용이 관찰되지 않았으며, 경미한 부작용도 일시적 약물 중단등으로 회복되어 비교적 안전한 약물인 것으로 판단되었다.

References

- 1) Drieu K : Preparation and definition of Ginkgo biloba extrat. In Funfgeld EW ed. Roka(Ginkgo biloba). Recent results in pharmacology and clinic, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1988 ; 32-36, 1988
- 2) Defeudis FV, Auguet M, Delaflotte S, Hellegouarch A, Baranes J, et al : Some in vitro and in vivo actions of an extract of Ginkgo biloba(GBE 761)

- In Agnoli A et al. eds. *Effects of Ginkgo biloba extract on organic cerebral impairment*. John Libbey Eurotext Ltd, Paris, 1985 : 17-28
- 3) Rapin JR, Le Poncin-Lafitte M : Cerebral glucose consumption - effect of Ginkgo biloba extract. In Funfgeld EW ed. *Rokan(Ginkgo biloba). Recent results in pharmacology and clinic*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1988 : 98-102
 - 4) Auguet M, Delafloffe S, Hellegouarch A, Clostre F : The pharmacological bases for the vascular impact of Ginkgo biloba extract. In Funfgeld EW ed. *Rokan(Ginkgo biloba). Recent results in pharmacology and clinic*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1988, 169-179
 - 5) Racagni G, Burnello N, Paoletti R : Variations in neuromediators in cerebral aging. In Funfgeld EW ed. *Rokan(Ginkgo biloba). Recent results in pharmacology and clinic*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1988 : 98-102
 - 6) Boudouresques G, Vigouroux R, Boudouresques J : Value of Ginkgo biloba extract in cerebrovascular pathology. *Medicine Practicienne* 1975 ; 598 : 75-78
 - 7) Choussat H, Belousoff T, Dartenuc JY, Emeriau JP : Clinical trial of a concentrated vegetable extract in geriatrics. *Geriatrics* 1977 ; 2 : 370-375
 - 8) Stalleicken D, Ihm P. Continuous observation of cognitive deficits : Results of a multicenter study conducted on the basis of psychological tests. *Therapiewoche(Suppl. 2)* 1988 : 1-8
 - 9) Vorberg G : Ginkgo biloba extract(GBE) : A long-term study of chronic cerebral insufficiency in geriatric patients. *Clinical Trials Journal* 1985 ; 22 : 149-157
 - 10) Thomson GJL, Vohra RK, Carr MH, Walker MG : A clinical trial of ginkgo biloba extract in patients with intermittent claudication. *International angiography* 1990 ; 9 : 75-78
 - 11) Braquet P : The ginkgolides : potent platelet-activating factor antagonists isolated from Ginkgo biloba L. : chemistry, pharmacology and clinical applications. *Drugs of the Future* 1987 ; 12(7) : 643-688
 - 12) Haguenaier JP, Cantenot F, Koskas H, Pierart H : Treatment of disturbed equilibrium with Ginkgo biloba extract - multicenter double-blind study versus placebo. *Press Medicale* 1986 ; 15 : 1569-1572
 - 13) Hamann KF : Physical treatment of vestibular vertigo in relation with Ginkgo biloba extract. *Therapiewoche* 1985 ; 35 : 4586-4590
 - 14) Schwerdfeger F : Electromyographically and clinically documented therapy experience with Rokan^R in symptoms of dizziness. *Therapiewoche* 1981 ; 31 : 8658-8667
 - 15) Claussen E, Claussen CF : Comparative study on the treatment of dizziness and tinnitus with Rokan^R. *Proceedings dem Gesellschaft Fur Neurootologie und Aequilibrimetric* 1981 ; 7 : 471-485
 - 16) Chesseboeuf L, Herard J, Trevin J : Comparative study of two vasoregulators in syndromes of deafness and vertigo. *Medicine du Nord et de l'Est* 1979 ; 5 : 534
 - 17) Kroegel C : The potential pathophysiological role of platelet-activating factor in human diseases. *Klinische Wochenschrift* 1988 ; 66 : 373-378
 - 18) Chatterjee SS, Effects of Ginkgo biloba extract on cerebral metabolic processes : In Agnoli A, et al eds. *Effects of Ginkgo biloba extract on organic cerebral impairment*, John Libbey Eurotext Ltd, Paris, 1985 : 5-15
 - 19) Taylor JE : The effects of chronic, oral Ginkgo biloba extract administration on neurotransmitter receptor binding in young and aged Fisher 344 rats. In Agnoli A, et al eds. *Effects of Ginkgo biloba extract on organic cerebral impairment*, John Libbey Eurotext Ltd, Paris, 1985 : 31-34
 - 20) Dieli G, la Mantia V, Saetta M, Costanzo E : Double-blind clinical trial with Tanakan in chronic cerebral insufficiency. *Lavoro Neuropsiatrico* 1981 ; 68 : 1-10
 - 21) Taillandier J, Ammar A, Rabourdin JP, Ribeyre JP, Pichon J, et al : Treatment of cerebral disorders due to aging with Ginkgo biloba extract. Longitudinal, multicenter, double-blind study versus placebo. *Presse Medicale* 1986 ; 15 : 1583-1587
 - 22) Augustin P : Tanakan in geriatrics. Clinical and psychometric study of 189 patients in an institution. *Psychologie Medicale* 1976 ; 1 : 123-130
 - 23) Eckmann F, Schlag H : Controlled double-blind study on the effectiveness of Tebonin Forte in patients with cerebrovascular insufficiency. *Fortschritte der*

Medizin 1982 ; 100(31-32) : 1474-1478

- 24) Reuse-Blom S, Drieu K : *Effect of Ginkgo biloba extract on arteriolar spasm in rabbits. In Funfgeld EW*

ed. Roka(Ginkgo biloba). Recent results in pharmacology and clinic, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1988 ; 162-168, 1988

부 록

표 1. 의식장애의 분류 기준

○ 명료한 의식 상태

I. 각성 상태

- 1 전체적으로 명료한 상태이나 때로 의식 혼탁 동반 가능
- 2 지남력 장애(시간, 장소, 사람)
- 3 이름과 생일을 말할 수 없음

II. 자극에 의한 각성 가능 상태

- 10 불렀을때 눈을 뜸
- 20 큰 소리나 몸을 흔들었을 때 눈을 뜸
- 30 반복해서 부르거나 통증을 가했을때 겨우 눈을 뜸

III. 자극에 의한 각성 유도 불능 상태

- 100 통증을 가했을때 피할 수 있음
- 200 통증을 가했을때 손,발이나 머리를 약간 움직임
- 300 통증을 가했을때 반응이 없음

표 2. 신경증후 평가기준

신 경 증 후	평 가 기 준
상.하지 운동장애	4: 움직일 수 없음. 3: 도움없이 움직일 수 없음. 2: 약간의 도움으로 움직일 수 있음. 1: 어느 정도 혼자서 움직일 수 있음. 0: 통상 혼자서 움직일 수 있음.
감각이상, 구움장애, 연하곤란	Yes: 신경학적 장애를 나타냄.
하부뇌신경장애	No: 신경학적 장애를 나타내지 않음.

표 3. 자각증상의 증중도 평가기준

자각 증상	평 가 기 준
현 훈	4 : 정지시에도 증심을 잡을 수 없거나 심한 지속성 발작을 나타내며 오심. 구토를 수반한다. 3 : 몸을 움직일 경우 발작이 유발되고 사회적인 활동에 지장을 받는다. 2 : 반복적으로 증상이 나타나지만 사회적으로 비교적 정상생활을 할 수 있다. 1 : 단발성 증상이 존재하더라도 가벼우며 약간 불안정한 정도이다. 0 : 증상이 전혀 나타나지 않는다.
두 통	4 : 심한 두통이 빈번하고 장기에 걸쳐 일어나며 오심, 구토 및 발열을 수반한다. 3 : 야간시에도 두통이 나타나며 발작시 쉽게 회복되지 않는다. 2 : 매일 한두차례 두통을 느끼지만 누워있거나 앉아있으면 회복된다. 1 : 가끔 경미한 두통을 느끼며 휴식을 취하면 단시간내 회복된다. 0 : 증상이 전혀 나타나지 않는다.
두 중 감	4 : 머리가 무거워 들고 있지를 못하며 지속시간이 길고 야간에도 발작한다. 3 : 머리가 빠근하고 무딘 통증이 낮시간에 주기적으로 나타나며 회복되기 어렵다. 2 : 머리가 빠근하고 무딘 통증이 간헐적으로 나타난다. 1 : 가끔 경미한 두중감을 느끼며 휴식을 취하면 단시간내 회복된다. 0 : 증상이 전혀 나타나지 않는다.
사지권태감	4 : 환자가 극도의 권태감에 빠져 대부분의 일상행동을 수행할 수 없다. 3 : 뚜렷한 권태감이 자주 나타나며 일상생활을 수행하기 어렵다. 2 : 무기력감이 자주 나타나지만 아직까지는 일상생활을 수행할 수 있다. 1 : 간혹 미약한 피로감을 느끼지만 일상행동에는 영향을 주지 않는다. 0 : 증상이 전혀 나타나지 않는다.