뇌혈관장애 후유증에 대한 Indeloxazine HCl(Elen)의 임상효과

이기형 · 김만호 · 노재규

= Abstract =

Clinical Trial of Indeloxazine for Sequelae of Ischemic Strokes

KH Lee, M.D., MH Kim, M.D., JK Roh, M.D.

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

Background : Indeloxazine hydrochloride(YM-08054), a kind of cerebral metabolic enhancer, is known to improve cerebral hypofunction by enhancing cerebral monoaminergic neurotransmission and increasing cerebral perfusion.

Method : The effect of indeloxazine hydrochloride(YM-08054) was investigated in a series of ischemic stroke patients who were from 4 to 12 weeks after their last stroke attacks. The patients were randomized to one of the drug group and the placebo group, which comprised 32 and 33 respectively. The clinical assessments were done by the check list before and 4, 8, 12 weeks after the initial trial.

Results : After 12 weeks of trial, both group showed significant improvements in the items of subjective symptoms, neurological symptoms and active daily living score, reflecting the natural course of the stroke. Those improvements had no significant statistical difference in both groups. But the mental symptom improved significantly in the drug group only.

There were five cases of trivial side effects of abdominal discomfort, dizziness, or headache in both groups of patients and they discontinued the drug or placebo.

Conclusion : Indeloxazine hydrochloride can be used safely for the improvement of the mental symptoms in the recovery phase of ischemic stroke patients.

KEY WORDS : Indeloxazine hydrochloride · Ischemic stroke · Mental symptoms.

서 론

뇌혈관장애나 두부외상 등의 기질성 뇌질환에서 신경학적 결손이외에 행동이상, 정서장애, 인지기능의 저하, 만성두통 등의 다양한 증상이 동반되는 것으로

서울대학교 의과대학 신경과학교실

교신저자 : 노재규, 서울시 종로구 연건동 28

알려져있다^{1,2)}. 이러한 증상은 신경세포의 직접적인 손상뿐만 아니라 뇌순환장애와 이에 동반된 뇌대사 기능의 장애와 관련이 있는 것으로 보고되고 있으며^{3,4)} 환자들의 회복을 느리게 함으로써 사회생활로의 복귀를 막는 중요한 요소가 되고있다. 이러한 환자들의 정서장애나 주관적인 증상에 대해서 뇌순환개선제⁵⁾ 나 뇌대사개선제²⁾, 그리고 항정신치료제¹⁾ 등으로 치료가 시도되고 있으나 그리 성적은 좋지 않은 편

이다.

Indeloxazine은 1965년도 전반, β -blocker에 항불안 작용이 있다는 일련의 연구결과가 보고됨으로 개발이 시작된 aryloxypropanolamine골격을 갖는 유도체로서 amitriptyline과 유사한 항우울 작용을 가지면서도 항콜린 작용을 하지않는 새로운 항우울제로 소개되었다. 그후 실험동물을 대상으로 시행한 연구에서 이 약물이 뇌내 synaptosome으로의 monoamine의 re-uptake를 저해하여 이들의 뇌내 함량을 증가시켜 neurotransmission을 촉진시키고, 뇌내 glucose, ATP 함량을 증가시키며, 그 이용을 증가시키는 등 뇌에너지 개선 작용을 하는 것을 보고하였다⁶⁾. 또한 N_2 gas에 의한 산소결핍증이 있는 백서와 전기축을 주어 건망증을 일으킨 생쥐에서 학습행동을 개선시킨다는 보고가 있었다.

한편 일본을 비롯한 여러 나라에서는 이미 뇌혈관 장애질환이나 두부외상환자들을 대상으로 임상실험을 거쳐 광범위하게 사용되고 있는 실정이다^{7,8)}. 국내에서는 1990년 이 등이 38명의 뇌혈관질환 후 1년 이상 지난 만성 후유증 환자들을 대상으로 한 임상 연구에서 다양한 정신증상의 개선을 보고하였고⁹⁾, 김 등이 두부외상과 뇌혈관질환 환자들을 대상으로 역시 정신증상의 개선을 보고한바 있다¹⁰⁾. 하지만 대조군을 통한 비교연구가 아니었고, 급성기와 아급성기에 이러한 정신증상이 더욱 흔한 점을 고려한다면, 연구 방법을 달리하여 아급성기환자(발병후 1개월 내지 3개월)를 대상으로 대조군과의 전향적인 비교 연구가 필요하다고 생각되었다.

본 연구에서는 이 약물의 임상적인 효과로서 알려진 뇌졸중 후유증, 특히 신경 및 정신증상에 대한 개선 효과 및 부작용의 점검을 통해, 이 약물의 임상에서의 유용성 및 안전성에 대하여 알아보고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

뇌경색(뇌혈전, 뇌색전)과 뇌동맥 경화증으로 인한 신경 및 정신증상을 나타내고 증상 발현 이후 1 내지 3개월 사이의 환자 60명(투약군 30명, 위약군 30명)을 대상으로 하였으며 임상적으로 뚜렷한 Alzheimer형

치매환자, 뇌졸중 발증후 1개월 이내로서 증상이 안정되지 않은 환자, 의식장애를 수반한 환자, 고도의 치매를 가진 환자(MMS에서 점수가 20점 이하이고 검사자의 지시를 이해하지 못하는 경우 등), 간, 신, 심, 혈류 등에 중대한 합병증이 보이는 환자, 임부 및 임신하고 있을 가능성이 있는 환자, 소아 환자 그리고 그의 담당의가 본 조사에 부적당하다고 인정한 환자는 대상에서 제외하였다.

투약군과 위약군 모두에서 환자 본인이나 직계가족의 서면 동의를 얻은 후 연구에 참여시켰다.

2. 임상시험 약물

엘렌정 20mg(1정당 Indeloxazine HCl 20mg 함유) 및 동일한 성상의 위약(placebo)을 이용하였으며 검사자와 대상 환자 모두 위약여부를 알 수 없도록 하였다.

3. 약물투여 방법

대상환자 60명을 무작위로 추출하여 약물투여군 30명과 placebo군 30명으로 나눈다음 이중 맹검 실험을 실시하였다. 약물투여군은 엘렌 1일 60mg을 매식후 3회 분할 경구투여하고, placebo는 1일 매식후 3회 경구투여하되 투여기간은 3개월로 하였다.

또한 염산 pyridoxine, 염산 meorophenxate, GABA, citicoline, γ -amino- β -hydroxy butyric acid, dihydroergotoxin, 염산 amantadine, Iphenproxyl tartarate과 같은 뇌대사부활제나 뇌순환개선제와의 병용을 피하였다.

위의 약제를 새로 투여하는 것은 원칙상 피하도록 하되, 시험개시전부터 투여하고 있는 경우에는 될수 있는대로 투여량을 시험전의 용량과 동일하게 하여 계속 투여하였다.

4. 관찰 항목 및 방법

1) 관찰종목 및 방법은 표 1과 같다.

2) 관찰항목 내용

(1) 환자의 배경

시험 개시시에 환자명, 연령, 진단명, 현병력, 합병증 등에 관해 기입하였다.

표 1. 관찰 항목 및 방법

	시작시	1개월후	2개월후	3개월후
환자의 배경	○			
두부 MRI/CT	○			
증상별 중증도	○			
증상별 효과판정		○	○	○
지적기능검사	○			○
임상 검사	○			○
부작용 판정		○	○	○
종합효과				○
전반 안전도				○
유용도				○
약물의존성, 내성		○	○	○

(2) 두부 MRI/CT상

시험 개시전에 MRI/CT scan을 실시하고 그 소견을 기입하였다.

(3) 증상별 중증도

시험개시시에 정신증상(정서, 자발성, 지적정신기능, 문제행동전반, 수면)은 환자 혹은 보호자에게 설문지를 통해 평가하고, 자각증상, 신경증상, 일상생활 동작장애를 구성하는 각 증상(각각 21, 9, 8, 10항목)의 중증도를 극히 고도(4), 상당히 고도(3), 중등도(2), 경도(1), 무증상(0)의 5단계로 평가하였고(Appendix 참조) 투여 1, 2, 3개월후 임상시험 개시시의 증상과 비교하였다.

(4) 지적기능검사

Mini-mental status examination(MMSE)를 시험개시시와 투여 3개월 후(시험종료시 또는 중지시)에 실시하였다.

(5) 임상검사

혈액검사, 혈액생화학검사 및 뇨검사에 대해 투여전 및 투여종료후, 그리고 부작용을 호소하거나 의심되는 경우에 실시하고 각 검사치와 정상, 이상의 구별을 기입하였다. 이상으로 인정된 경우는 추적조사를 행하고 약제와의 관련성 유무를 평가하였다.

3) 부작용의 검토

시험기간을 통하여 부작용 혹은 수반증상의 유무를 Check하여, 출현한 경우는 그 종류, 기간, 정도, 처치, 종결 및 약제와의 관련성을 기입하였다.

그림 1. 투약군과 대조군에서 투약전 및 3개월후의 MMSE score의 변화. 투약군과 대조군 모두에서 유의미한 개선이 관찰되나 그 정도에 있어서 두군 사이의 차이는 없음(Wilcoxon Matched-pairs Signed-ranks Test, $p < 0.05$) (MMSE 0, 3-투약전 및 3개월 후의 minimal test score).

4) 시험중지 및 제외기준처리

(1) 투약중지기준

심각한 부작용의 발현, 중세의 악화 등으로 더이상 약물 투여가 곤란한 경우, 심각한 다른 질환이 병발한 경우, 환자의 복약여부가 있는 경우, 환자가 더 이상 내원하지 않아 시험을 계속하기 어렵다고 판단한 경우에는 투약을 중지하였다.

(2) 제외기준처리

2개월 미만에 중대한 부작용이 발생하거나 도중에 내원하지 않게된 경우 편지 또는 전화 등을 이용하여 추적조사를 행하고 부작용의 사유로 투약이 중지된 증례는 집계에 포함하지 않고 부작용기록에만 포함시켰다.

5. 통계학적 분석방법

각 검사항목별 점수를 두 집단간에 비교하기위하여 Mann-Whitney U Test를 채용하였고, 항목별 개선도를 평가하기위하여 Wilcoxon's signed rank test를 이용하였다.

결 과

1. 투약군과 위약군의 투약전 증상 및 특성의 비교

투약군과 위약군의 평균 연령은 각각 60.5세와 60.7

표 2. 투약군 및 위약군의 특성비교

항 목		투약군	위약군
성 별	남	27	26
	여	3	4
년 령	30-49	4	4
	50-59	10	9
	60-69	10	11
	70-79	6	6
진단명별	뇌혈전	18	17
	열 공	8	5
	심인성	2	3
	불 명	2	5
병변부위별 진단	대뇌피질경색증	11	10
	피질하 경색증	5	7
	뇌간경색증	12	10
	다발성경색증	2	3
치 매*	무	27	26
	유	3	4
합병증**	무	2	1
	유	28	29
	고혈압	18	20
	심질환	4	2
	고지혈증	12	9
	당뇨병	10	8
	기 타	4	2

*mini-mental status examination score가 24점 미만

**둘이상의 합병증을 가진 경우 각각의 항목에 따로 포함시킴

세로서 비슷하였고 CT와 MRI 상에서의 진단명은 투약군에서는 뇌혈전성 경색증이 18례, 열공성 경색증이 8례, 심인성 색전증이 2례, 원인이 확실하지 않은 환자가 2례 있었으며, 위약군에서는 뇌혈전이 17례, 열공이 5례, 심인성 색전증 이 3례, 원인이 확실하지 않은 환자가 5례 있었다. 각 군의 인구통계학적 특성 및 부위별 병변의 구성, 합병증의 빈도는 양군에서 차이가 없었다(표 2). 개략적인 지능수준의 지표로 시행한 Mini-mental status examination에서도 평균

점수가 각각 26.7점과 26.8점으로 거의 일치하였다. 또한 신경학적 증상 및 일상생활능력의 평가에 있어서도 비슷한 수준으로 나타나서 두 집단의 할당에 있어서 선택적 편차가 없었음을 알 수 있었다. 투약전 평가한 제증상 가운데 가장 두드러진 것은 정신증상(75%)이었으며 그 다음으로 주관적 증상(68%), 신경학적징후(63%)의 순으로 심하였다.

2. Indeloxazine HCl의 항목별 임상 효과

위약군은 조사한 5개 항목중에서 3개월후 투약 완료시에 정신증상을 제외한 4개 항목, 즉 MMSE score, 자각증상, 신경증상, 일상생활장애정도에서 유의미한 호전을 보였으며 투약군은 5개 항목 모두에서 유의미한 호전을 보였다(표 3).

투약군에서의 각 항목별 증상군별 점수는 투여기간이 길어짐에 따라 감소하는 경향을 보였다(그림 2, 3). 3개월후 증상군별로 1단계 이상 개선된 환자들을 기준으로 보았을 때는 자각증상이 개선된 환자들이 두군 모두에서 가장 많은 83.3%(25/30)와 80.0%(24/30)를 차지하였으며, 그 다음으로 신경증상과 정신증상, 일상생활장애정도의 개선의 순서로 나타났다. 위약군에서는 정신증상의 호전이 53.3%(16/30)로 나타났으나 반대로 증상이 악화된 환자가 30.0%(9/30)나 되어 투약 전후에 통계적으로 유의미한 호전을 보이지 않았다.

한편 정신증상을 세부항목별로 보았을때에는 자발성과 지적정신기능의 개선이 가장 두드러진 것으로 나타났다(표 4).

3. 부작용

투약군에서 약물 복용중 새로 발생한 증상은 32명중 1명이 복용 5주째에 어지러움증을, 1명이 복용 2주째에 위부불쾌감을 호소하여 투약을 중단하였으나 혈액 검사나 소변 검사상 이상은 관찰되지 않았으며, 투약중단후 이러한 증상은 경감되었다. 반면 위약군

표 3. 12주 투약후의 항목별 개선정도(각 증상의 중증도가 1단계 이상 호전된 경우)

	자각증상	신경증상	일상생활장애정도에	정신증상
위약군	80% (24/30)	60.0% (20/30)	33.3% (10/30)	53.3% (16/30)*
투약군	83.3% (25/30)	80.0% (24/30)	40.0% (12/30)	76.7% (23/30)

투약군은 모든 항목에서 유의미한 개선을 보였으나 위약군은 정신증상의 개선이 뚜렷하지 않음.

*Wilcoxon Matched-pairs Signed-ranks Test ; p-value<0.05

그림 2. 투약 기간에 따른 자각증상, 신경학적 이상, 일상생활장애 정도의 감소. 투약군과 위약군 모두 3개월 후 유의미한 호전이 관찰되나 그 정도에서 두군 사이의 차이는 없음(*Wilcoxon Matched-pairs Signed-ranks Test ; $p < 0.05$).

그림 3. 투약기간에 따른 정신증상 점수의 개선. 투약군에서만 3개월후에 유의미한 정신증상의 호전이 관찰됨(*Wilcoxon Matched-pairs Signed-ranks Test ; $p < 0.05$).

에서는 33명중 2명이 두통을, 1명이 시력저하를 호소하였으나 역시 검사실 성적이나 이학적 검사상, 약물투여전과 비교하여 특별한 이상소견이 관찰되지 않았다.

투약군과 위약군 모두에서 임상시험 전후에 혈액 검사, 생화학검사 및 뇨검사 등에서 약물 투여후 유의한 이상은 관찰되지 않았다.

고 안

뇌혈관장애질환의 정신증상은 자발성저하, 무표정,

표 4. 투약군및 위약군에서 정신증상의 세부항목별 개선도

항 목	투약군	위약군
정 서 장 애	66.7 % (20/30)	56.7 % (17/30)
자 발 성	86.7 % (26/30)	46.7 % (14/30)
지적정신기능	80.0 % (24/30)	46.7 % (14/30)
문 제 행 동	76.7 % (23/30)	60.0 % (18/30)
수 면 장 애	73.3 % (22/30)	50.0 % (15/30)

자발성및 지적정신기능에서 가장 뚜렷한 차이를 보임

수면장애 및 우울증으로 나타나며, 뇌신경세포의 직접적 손상뿐 아니라 뇌혈류장애와 이에 수반된 뇌대사장애 등과 관련이 있는 것으로 보고되고 있다⁴⁾. 뇌혈관장애질환 환자들 중 뚜렷한 국소신경후유증이 없는데도 불구하고 사회적인 복귀를 하지 못하거나 회복이 늦어지는데 이러한 증상들이 기여를 하는 것으로 생각되며, 일반적인 뇌혈관확장제, 뇌대사부활제에 대해서 거의 반응을 하지않는 것으로 알려져 있다.

Indeloxazine HCl(Elen)은 일본에서 처음 개발될 당시 항콜린 작용이 없는 항우울제로서 알려졌다나 그후 다양한 동물실험 및 임상실험을 통해서 저산소보호작용, 학습행동촉진작용, 행동장애개선작용 등이 있는 것으로 보고되고있다. 우선 Harada와 Maeno⁶⁾는 Indeloxazine HCl이 백서의 뇌에서 14C-NE과 14C-

HT의 synaptosome에서의 재흡수를 막는다는 보고를 하였으며, 이어서 reserpine-induced hypothermia를 막는데도 효과가 있음을 발표하였다. 1985년 Yamamoto등¹¹⁾은 Indeloxazine HCl투여로 저산소증후의 뇌파상의 회복, 학습행동의 촉진 등의 효과가 있었다고 하였고, 아울러 저산소증 자체에 대해서도 예방적인 효과가 있다고 하였다. 이러한 작용을 설명하기 위하여, Yamamoto등¹⁷⁾은 이 약이 생쥐의 뇌에서 glucose와 ATP의 양을 증가시킨다는 실험결과를 발표하였고 아울러서 백서의 4-vessel occlusion model에서 ATP의 감소를 막는다고 보고하였다. 즉 Indeloxazine이 central monoaminergic system에 관여할 뿐만 아니라, 뇌대사개선제로서도 작용한다는 것이다. 이러한 동물실험의 결과를 바탕으로 임상실험이 여러 곳에서 시행되었는데, 1985년 大友英一 등⁷⁾은 정신증상을 갖는 뇌혈관장애 환자 33명을 대상으로 한 연구에서 정신증상의 개선과 항우울작용, 지적정신기능의 개선이 유의하게 나타났다고 하였고, 또한 안전성에 있어서도 임상증상으로서의 부작용이나 임상검사상 비정상소견도 없었다고 하였다. 한편 이미 뇌혈관장애의 정신증상에 대한 유효성이 확립되어 널리 응용되고 있는 뇌대사부활제인 Calcium hopantenate를 대조약으로 하는 이중맹검검사에서 임상효과가 Calcium hopantenate와 동등하거나 상회하는 약제임이 인정되었다¹²⁾. 그외에 두부외상후유증이나 노인성치매에서도 비슷한 연구결과가 보고되고있다¹³⁾.

본 연구에서는 뇌졸중의 회복기의 후유증으로서 나타나는 제반 증상 및 징후에 대한 Indeloxazine HCl의 안전성과 임상적 유용성을 확인하기 위하여 뇌경색이 발생한지 1 내지 3개월 사이의 환자를 대상으로 위약군과 투약군을 무작위 추출하여 이중맹검연구를 시행함으로써 뇌경색의 자연경과 및 기존 투약약물에 의한 간섭변수를 없애고, 순수히 약물에 의한 임상효과를 알아보고자 하였다.

그 결과 위약군과 투약군 모두에서 인지기능, 주관적 증상, 신경학적 증상 및 일상생활척도 등은 시일이 지남에 따라 호전을 보이거나 그 호전 정도에 있어서 투약군이 더 빨리, 그리고 많이 호전되는 경향을 보였으며, 정신증상은 투약군에서만 유의미한 호전을

보이는 것을 알 수 있었다. 이는 대상선정에 있어서 아급성기의 환자를 택함으로써 자연경과에 의한 회복력을 감안할 때, 어느정도 예상되었던 결과로서 생각되나 반면 대조군에서와 달리 투약군에서만 정신증상의 유의미한 호전이 있었다는 점은 주목할만한 사실이라고 하겠다. 또한 정신증상의 세부항목별 개선도를 살펴 보면 단순한 항우울작용에 의한 것이라기 보다는 지적정신기능이나 자발성의 개선이 두드러진 것으로 나타나 이 약물의 약리기전이 기존의 삼환계 항우울제와는 다르다는 점을 시사한다고 하겠다.

한편 부작용은 투약군에서 32명중 2명이 발생하여 투약을 중단하였으나 2명 모두 검사실 성적상 뚜렷한 이상소견이 보이지 않았고, 약물 복용후 각각 2주 및 5주가 지난 상태에서 환자 자신의 결정에 따라 투약을 임의로 중단한 상태로 내원하여 그 인과관계를 알기 어려웠다. 투약을 모두 마친 30명의 환자 모두에서는 어떠한 생화학적, 혈액학적 이상도 관찰되지 않았다. 또한 일반적으로 삼환계 항우울제의 부작용으로 알려져 있는 구갈증이나 배뇨장애, 기면증 등의 증세는 아무도 호소하지 않았다.

상당수의 뇌졸중 환자들에서 발병후 우울증이 심하거나 자발성이 감소되어, 환자들의 물리치료 및 재활에 악영향을 줌으로써 이들의 사회복귀를 늦게 하며 병원 입원 기간을 연장시키는 중요한 원인이 되고 있다^{14,15)}. 이러한 정신증상의 개선을 위하여 지금까지는 주로 삼환계 항우울제를 사용하였으나 그 약리작용으로 말미암아, 구갈증, 배뇨장애, 기면증 등의 부작용이 많아 장기간 사용하기가 어려웠다¹⁶⁾. Indeloxazine HCl은 이와 같은 부작용을 보이지 않으면서 환자들의 정신증상, 특히 우울증 및 자발성의 저하 등을 개선시키는 것으로 판단되며, 아울러 인지기능의 향상에도 도움이 되는 것으로 생각된다.

본 연구는 비록 전향적인 이중맹검대조연구로 실시하여 기존의 연구의 단점들을 보완하고자 하였지만, 환자 선정에 있어서 비교적 언어 소통이 가능하고 일상생활이 가능한 정도의 가벼운 증상을 보이는 제한적인 환자들을 대상으로 함으로써 연구대상환자수가 적었고, 추적기간이 3개월로 길지 않았다는 한계를 가지고 있다. 또한 연구 방법상 환자들 자신 및 보호자의 주관적인 평가가 포함됨으로써 어느 정도의

위약효과를 감안해야 할 것으로 생각되며, 향후 양전자방출단층 촬영법(PET) 등을 이용하여 객관적인 뇌기능향상 및 대사항진 등의 소견이 관찰되는지의 여부에 대한 연구가 따라야 할 것으로 보인다. 아울러 이 약물의 정확한 작용기전에 대해서도 연구가 뒤따라야 할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

뇌 단가아민신경전달계의 촉진제로서 개발된 Indeloxazine HCl이 뇌혈관질환의 회복기에 나타나는 다양한 정신증상 및 인지기능의 장애를 치료하는데 도움이 된다고 알려져 있으나 아직 국내에서는 이 약물의 유효성과 안전성이 이중맹검대조연구를 통해 밝혀지지 않았다.

방 법 :

1994년 5월부터 1994년 11월까지 서울대학교 병원 신경과에서 뇌경색 및 뇌동맥경화증으로 진단받고 1내지 3개월이 경과한 환자 60명을 대상으로 전향적인 이중맹검대조연구를 시행하였다.

결 과 :

투약군과 위약군 모두에서 자연경과 및 약물, 재활치료에 따라 MMSE score, 자각증상, 신경증상, 일상생활동작장애의 호전이 관찰되었으나, 우울증, 자발성 저하 등의 제반 정신증상은 투약군에서만 호전되었다. 또한 이러한 정신증상의 호전이 다른 장애의 개선에도 영향을 미치는 것으로 생각되었다. 투약중 임상적, 혹은 실험실 성적상 인과관계를 입증할 수 있는 부작용은 나타나지 않았으나 32명중 2명에서 가벼운 어지러움증이나 위부불쾌감을 호소하였다. 이러한 부작용 호소는 위약군 33명중 3명에서도 있었다.

결 론 :

이상에서 Indeloxazine hydrochloride는 회복기 뇌경색 환자의 정신증상을 개선하는데 도움을 줌으로써, 전체적인 환자의 재활이나 사회복귀를 촉진시키는데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

References

- 1) Wood JH. *Cerebral blood flow physiologic and clinical aspects*. New York, McGraw-Hill Book Company, 1988, pp593-678
- 2) Ohtomo U. *Clinical evaluation of Hopa in the treatment of cerebrovascular disorders(in Japanese)*. Clin Eval 1981 ; 9 : 673-710
- 3) Jellinger K, Riederer P, Kothbassere P. *Brain monoamines in human brain infarct*. Acta Neuropath 1978 ; 41 : 173-176
- 4) Bes A, Jauzac P, Guell A, Braak L, Geraud G. *Hemodynamic and metabolic factors in human cerebral ischemia*. Eur Neurol 1978 ; 17 : 17-26
- 5) Roubicek J, Geiger CM, Abt K. *An ergot alkaloid preparation in geriatric therapy*. J Am Geriatr Soc 1972 ; 20 : 222-229
- 6) Harada M, Maeno H. *Biochemical characteristics of a potential antidepressant, 2-((7-indenylloxymethyl)morpholine hydrochloride(YM-08054-1) and its derivatives with potential antidepressant properties*. Biochem Pharmac 1979 ; 28 : 2645-2651
- 7) 大友英一ほか. 脳血管障害および老年に對する YM-08054 の臨床效果. 臨床研究 1985 ; 62(6) : 1980-1990
- 8) 原田正富ほか. *Effects of Indeloxazine HCl on neuropsychiatric symptoms due to C.V.D sequelae*. Progress in Medicine 1989 ; 9(11) : 2866-2874
- 9) 이상도 · 박영춘 · 유경무. 뇌졸중 만성기에서의 indeloxazine hydrochloride의 효과. 계명의대 논문집 1990 ; 9(3) : 336-339
- 10) 김수한 · 강삼석 · 이무석. 두부손상과 뇌혈관장애 후유증에 대한 Indeloxazine HCl의 유효성에 관한 임상적 연구. 전남의대잡지. 1990 ; 27(1)
- 11) Yamamoto M, Shimizu M, Harada M, Terai M, Yamaguchi T. *Pharmacological and biochemical studies on indeloxazine hydrochloride(YM-08054), a new cerebral activator*. Clin Rep 1985 ; 19 : 193-213
- 12) Yamamoto M, Shimizu M. *Effects of indeloxazine hydrochloride(YM-08054) on anoxia*. Archs Int Pharmacodyn Ther 1987 ; 272-281

- 13) Tachikawa S, Harada M, Maeno H. *Pharmacological and biochemical studies on a new compound, 2-(7-indenylloxymethyl) morphine hydrochloride(YM-8054-1) and its derivatives with potential antidepressant properties.* Arch Int Pharmacodyn 1979 ; 238 : 81-95
- 14) Robinson RG, Starr LB, Kubos KL, et al. *A two year longitudinal study of post-stroke mood disorders ; findings during the initial evaluation.* Stroke 1983 ; 14 : 736-744
- 15) Skilbeck CE, Wade DT, Hower RL, et al. *Recovery after stroke.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1983 ; 46 : 5-8
- 16) Redinig MJ, Orto LA, Winter SW, et al. *Antidepressant therapy after stroke.* Arch Neurol 1986 ; 43 : 763-765

Appendix

Appendix 1. 정신증상 설문서

I. 감정장애의 중증도 평가기준

1) 감정표현부족

0. 감정기능의 장애가 없음 ; 여러가지 상황에 적절히 대처할 수 있음. 즉 슬픔, 기쁨, 증오, 두려움, 분노등을 느낄 수 있음.
1. 간혹 감정정서가 나타남 ; 환자의 감정기능이 대체로 정상이나 무특징적인 반응이 나타나는 것이 두드러짐.
2. 아직 감정적 분별능은 있으나 예전과 같은 환자성격상의 미묘한 특징이 사라짐.
3. 기쁨, 슬픔 등의 감정을 나타내기도 하나 거칠고 피상적임.
4. 감정기능이 완전히 사라짐, 즉 슬픔, 기쁨, 증오, 두려움, 분노 등을 나타내지 못함.

2) 불안정, 흥분

0. 운동불안 증상도 없고 휴식기의 활동도 정상적임.
1. 경미한 불안증세, 즉 대화도중 여러번 자리를 바꾸고 손이나 다른 사물을 만지작거리는 경향이 있음.
2. 불안과 흥분의 증상이 뚜렷이 나타나고 대화도중 잠자코 있지 못함.
3. 흥분한 태도가 역력하여 앉아있지 못하고 대화도중 손을 비튼다거나 사물을 끊임없이 집는 등의 일정한 행동을 함.
4. 거의 쉬지 않고 이리저리 배회하고 잠시도 앉아있지 못함.

3) 우울감

0. 환자의 기분이 정상임.
1. 가끔씩 기운이 없어 보이거나 자책감을 갖지만 밝은 기분인 기간이 훨씬 많음.
2. 자책감과 무기력이 자주 나타난다. 밝은 기분인 때보다 우울한 기분인 때가 더 잦음.
3. 환자가 명백히 우울에 빠져있음이 말씨에서만이 아니라 그의 얼굴표정, 태도에서도 드러남(예를 들어 환자는 가족, 친구들로부터 버려졌다고 느끼거나 통증, 피로, 이른기상, 수면장애 등을 호소함).
4. 환자가 극도의 우울상태에 빠져 거의 대부분의 상황에서 적절히 기능을 수행할 수 없음.

4) 불안/초조

0. 지나친 불안이나 초조함이 나타나지 않음.
1. 때때로 초조해하고 어떤 일에 불필요하게 자극을 받지만 아직 자신의 감정을 통제할 수 있음.
2. 쉽게 초조해지고 종종 어떤 일에 대해 불필요하게 불안해 하나 아직까지는 자신의 감정을 통제할 수 있음.
3. 항상 초조해하고 사소한 일에도 현저히 불안해하며 고민하지만 이 기분이 나아질 수 있음.
4. 모든일에 불안해 하고 이상태가 지속적으로 계속되어 다른 사람과 만나기를 꺼림.

5) 감정실조

0. 정상적인 감정반응을 보임
1. 강하게 감정이 자극되어 과장되게(혹은 억누르지 못하고) 울거나 웃음.
2. 강한 감정자극 및 때때로 경미한 감정자극으로도 과장되고 억제하지 못하는 반응을 보임.
3. 경미한 감정자극으로도 억제되지 않는 반응을 나타냄.
4. 감정조절능력이 완전히 사라짐.

6) 전반적인 감정장애

0. 정상적인 감정반응을 보임.

1. 미약한 감정이상을 보이거나 아직 대개의 감정을 조절할 수 있음.
2. 뚜렷한 감정능의 장애를 보이거나 아직은 감정의 조절이 가능함.
3. 감정장애가 일상생활에 영향을 줄 만큼 심각하고 환자 스스로 자신의 감정을 조절하기 어려움.
4. 감정조절능력을 상실함.

II. 자발성의 증증도 평가기준

1) 주변의 자극에 대한 반응저하

0. 누군가가 다가왔을때 정상적으로 인사하고 화제에 반응함.
1. 일반적으로 화제나 질문에 반응할 수 있지만 완전하지 못함.
2. 반응이 다소 느리고 이 반응을 유도하려면 상당한 자극이 필요함.
3. 대체로 반응이 적음.
4. 자극에 반응이 없음.

2) 일상활동에 대한 의욕저하

0. 매일 일상적 활동을 자발적으로 수행함.
1. 일상생활에서 종종 솔선함.
2. 일상생활에서 가끔 솔선함.
3. 대부분의 일상생활에서 솔선하지 않음.
4. 일상생활을 영위할 수 없음.

3) 가사, 오락, 취미에 대한 관심저하

0. 가사, 오락, 취미에 대해 정상적인 관심을 갖고 있으며 자신의 관심을 자발적으로 표현함.
1. 가사, 오락, 취미에 대해 적절한 관심을 갖고 있고 이를 행할 수 있지만 자발적으로 행하지 않는 경우가 자주 있음.
2. 가사, 오락, 취미에 대해 관심이 적으나 타인이 물어 보는 경우에 관심을 보임.
3. 자발적 관심은 없으나 타인이 물어보는 경우에 가끔 관심을 보임.
4. 가사, 오락, 취미에 전혀 관심이 없음.

4) 대화 감소

0. 정상적이고 자발적으로 말을 하고 대화에 능동적으로 참여함.
1. 대화중에 수동적이지만 종종 자발적으로 말을 함.
2. 타인이 질문하는 경우에만 말을 함.
3. 강한 자극이 있을 때에만 말을 함.
4. 전혀 말을 하지 않음.

5) 전반적 자발성 저하

0. 정상적인 운동기능과 자발적 활동력을 가짐 : 예를 들어 동전투입 공중전화부스에서 전화를 걸고 상점이나 매점에서 물건을 살 수 있음.
1. 정상적인 운동기능과 자발적 활동력을 가지나 때때로 활력이 없고 더디게 반응함.
2. 정상으로 여겨지는 것보다 활동력이 적으나 단순한 자극으로 자발적 활동이 유도됨.
3. 친지가 방문한다든지의 강력한 자극이 있을시에만 자발적임.
4. 자발적인 활동을 전혀 하지 않음. : 예를 들어, 식사하러 가거나 잠자리 갈때도 직접적인 권유에 의해서만 움직이고, 생리적 요구(예 : 화장실에 갈때)에만 반응함.

III. 지적기능의 증증도 평가기준

1) 지남력의 장애

0. 환자 자신의 이름, 직업, 나이, 생년월일을 정확히 알고 있음.
1. 환자 자신의 이름과 그의 인적사항을 기억함.
2. 환자 자신의 이름은 기억하나 다른 인적사항을 기억하려면 도움이 필요함.
3. 환자가 자신의 이름을 기억할때도 도움을 요청함.
4. 환자 자신의 인적사항에 대해 완전히 지남력을 상실함.

2) 기명력 저하

0. 어떤 이야기를 환자에게 자세히 말하고 환자가 주의 깊게 들은 후에 그 내용을 정확히 되살릴 수 있음.
1. 환자가 대화를 경청하나, 그의 기억은 대화와 현저한 차이가 있음.
2. 환자가 대화에 집중하지 못하고 그 내용을 설명할 때 큰 차이가 있음.
3. 환자가 대화에 주의를 기울이지 않고 그 내용을 극히 일부만, 대부분 부정확하게 기억함.
4. 대화내용이 무엇이든간에 전혀 그 내용을 인식하지 못함.

3) 최근 일의 기억

0. 최근의 일을 기억하는데 장애가 없음. 즉, 지난 24시간동안 발생한 모든 일을 기억함.
1. 자세히 물어보아야 발견할 수 있을 만큼, 경미하게 최근일의 기억에 장애가 있음.
2. 최근일의 기억에 보다 심한 장애가 있으나 이는 피상적인 대화만으로는 발견하기 어려움.
3. 최근 일의 기억에 심각한 장애가 있어서 매우 피상적인 대화에서도 나타남.
4. 최근일에 대한 기억을 완전히 상실하여 어느 한순간부터 그 다음까지를 전혀 기억하지 못함.

4) 오래된 일의 기억

0. 오래된 일을 기억하는데 장애가 없어서 상세한 대화중에 그에게 중요한 사람들의 이름을 기억하고 있고, 그의 유년기, 청년기에 일어난 정치적 사건 및 기타 사건들을 기록함.
1. 오래된 일을 거의 기억하여 초년기 이후의 중요한 인물이나 역사적 사건 대부분을 기억함.
2. 초년기 이후의 중요한 인물이나 역사적 사건을 기억하기 어려움.
3. 환자의 오래된 일에 대한 기억이 매우 저해되어 피상적인 대화에서도 명백히 드러남.
4. 오래된 일을 전혀 기억하지 못함.

5) 계산능력저하

0. 간단한 식들을 정상적으로 계산할 수 있음.
1. 간단한 식들을 대부분 계산할 수 있으나 때때로 부정확함.
2. 초년기 이후의 중요한 인물이나 역사적 사건을 기억하기 어려움.
3. 환자의 오래된 일에 대한 기억이 매우 저해되어 피상적인 대화에서도 명백히 드러남.
4. 오래된 일을 전혀 기억하지 못함.

6) 전반적인 지적기능저하

0. 지적 기능에 손상이 없음.
1. 1가지나 2가지의 기능이 경미하게, 혹은 매우 경미하게 손상됨.
2. 2-3가지의 기능이 경미하거나 중등도로 손상됨.
3. 1-2가지의 기능이 중등도이상으로 손상됨.
4. 여러 기능들이 심각하게 손상됨.

IV. 비정상적 행동의 증증도 평가기준

1) 전반적인 이상행동

0. 이상행동을 하지 않음.
1. 경미한 불안 증상

— 이기형 등 : 뇌혈관장애 후유증에 대한 Indelxazine HCl(Elen)의 임상효과 —

2. 규칙적으로 이상행동을 보이나 아직 이성에 의한 통제가 가능하고 사회에 융화될 수 있음.
3. 종종 이상행동(현저한 과잉행동, 자제되지 않은 행동)을 하고 이 비정상적인 행동들때문에 사회에 융화하는데 문제가 됨.
4. 심각하게 비정상적이고 자제되지 않은 행동을 보임.

V. 수면장애의 중증도 평가기준

1) 수면 상태

0. 평상시와 같이 잘 잠.
1. 가끔 잠이 들기가 어렵고 종종 자고난 후에도 피로함.
2. 대체로 잠이 들기가 어렵고 불규칙적으로 잠.
3. 보통 늦게까지 잠을 못 이루고 단시간 수면을 취하기 전에도 여러번 몸을 뒤척임.
4. 전혀 규칙성 없이 한 차례씩 잠이 들고 매우 괴로운 상태임.

2) 주간수기

0. 낮시간에 계속 깨어 있음.
1. 종종 낮시간에 졸림.
2. 가끔 낮시간에 각성이 어려움.
3. 대체로 낮동안 각성이 어려움.
4. 밤낮을 구분할 수 없음.

3) 전반적인 수면장애

0. 수면에 아무런 장애 없음.
1. 대체로 수면에 아무런 문제가 없으나 때때로 잠들기 힘들. 가끔씩의 수면장애.
2. 중등도의 수면 장애.
3. 심각한 수면 장애.
4. 취침/기상 리듬의 완전한 상실.

Appendix 2. 자각증상, 신경증상, 일상생활동작장애

항 목		증 상 정 도			
		투약전	1개월후	2개월후	3개월후
자각증상	두통				
	머리가 무겁다				
	이명				
	어지러움				
	어깨 결림				
	사지감각이상				
	피로감				
	오심, 구토				
	자각증상전반				
신경증상	실어증				
	구음장애				
	건반사이상				
	진전				
	경직				
	운동마비(좌, 우)				
	지각장애				
	신경증상전반				
일상생활 동작장애	안기				
	서기				
	보행				
	식사				
	세면				
	의복착용				
	용변				
	목욕				
	요실금				
	일상생활 동작장애전반				

자각증상및 신경증상판정 기준

0. 무증상 1. 경증 2. 중등도 3. 약간 중증 4. 중증

일상생활동작에서의 판정 기준

0. 정상 1. 거의 혼자서 함 2. 약간의 도움이 필요 3. 도움없이는 못함 4. 불가능