

기질성 뇌증후군에서 Oxiracetam의 임상적 효과에 대한 이중맹검 대조연구

이병철* · 권기환 · 김상윤 · 송홍기 · 김성민 · 유경호 · 이현미 · 강경수 · 윤여훈
한림대학교 의과대학 신경과학교실

(Received October 12, 1993)

The Clinical Effect of Oxiracetam in Patients with Organic Brain Syndrome -Double Blind, Placebo-Controlled Study

Byung-Chul Lee, Ki Han Kwon, Sang Yun Kim, Hong Ki Song,
Sung Min Kim, Kyung Ho Yoo, Hyun Mi Lee, Kyung Soo Kang and Yeo Hun Yoon
Department of Neurology, Hallym University College of Medicine, Seoul 150-020, Korea

Abstract—Previous experimental and clinical investigations suggest a possible role of new nootropic drug, oxiracetam, in improving cognitive performances in patients affected by organic brain syndrome. In this study, the cognitive and behavioral effects of oxiracetam treatment in patients with clinical symptoms of organic brain syndrome were evaluated. Sixty-six patients were enrolled and assigned to either oxiracetam or placebo, according to a randomized, double-blind design between two patient-groups. Either oxiracetam or placebo was orally given bid for 8 weeks; daily dose of oxiracetam was 1600 mg. All the patients, enrolled in this study, were diagnosed as having mild to moderate cognitive dysfunction as defined by a baseline Mini Mental State Examination-Korean version (MMSE-K) score between 14 and 25. The patients underwent, at baseline, 4 weeks and 8 weeks after, routine laboratory study (CBC, SMA12, U/A, EKG) and the following neuropsychological tests; MMSE-K, modified Korean Wechsler Intelligence Scale(MKWIS), Nurses' Observation Scale for Geriatric patients(NOSGER). Fifteen patients of whom were dropped out or excluded from the analysis because of poor compliance or violation of the protocol. Fiftyone patients (aged 54~78 years, male 25, female 26) were analyzed (vascular dementia, 30; senile dementia of Alzheimer type, 9; mixed type, 5; other cause, 7). Statistical analysis of the data demonstrated that the two groups were comparable at baseline. At the end of each study period the oxiracetam group scored significantly better on the majority of the tests evaluating cognitive function, psychometricity and the improvement rating scale of subjective symptoms than placebo group, in which worsening trends or no changes were seen on the whole. No side effects were noted during oxiracetam treatment. The present study, showing positive clinical findings after oxiracetam therapy, confirmed that this drug can be useful pharmacological treatment in organic brain syndrome.

Keywords □ Organic brain syndrome, oxiracetam, MMSE-K, MKWIS, NOSGER.

서 론

최근 의학을 비롯한 생명과학의 급속한 발전은 인간 수명의 연장과 노인 인구의 증대를 초래하게 되었고

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

이에 따라 노인성 질환의 빈도가 증가하고 있다. 한편 노인성 질환에 있어서는, 특히 기억력 장애, 행동장애, 성격 장애 및 전반적인 인지능력의 저하를 주증상으로 하는 뇌혈관성 치매 또는 퇴행성 신경계 질환의 대표적 질병인 알츠하이머병 등에 의한 기질성 뇌증후군에 대한 관심이 더욱 고조되고 있다. 지금까지 이들

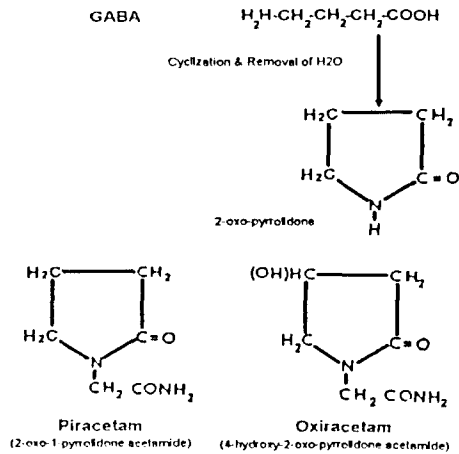


Fig. 1—Chemical Structures of Oxiracetam & Piracetam.

질환을 치료하고 예방할 수 있을 것으로 기대되는 수많은 약제들이 개발되고 동물 실험 및 임상 실험을 거쳐 환자에게 적용시켜 보고 있으나 아직까지 각각의 질환에 대한 뚜렷한 선택적 효과를 갖는 치료 약제는 없는 상태이며, 다만 전반적인 뇌대사 과정을 촉진시키는 “Nootropics(Noos= mind, Tropic=toward)”의 개발 등이 이루어지고 있는 실정이다. 이 계통 약물의 하나로 최근 새로이 개발된 pyrrolidone계열의 oxiracetam(Fig. 1)은 Cyclic-GABA의 유도체로, 동물 실험을 통하여 단백질의 합성을 촉진시켜 학습능력 및 전반적 인지기능을 향상시킨다는 사실이 보고되었으며, 또한 이 계열의 원조인 piracetam보다도 신경세포막의 구조 및 기능적 안정을 유지시켜 주는 작용이 뛰어난 것으로 밝혀졌다. 한편 외국에서는 이미 여러 임상 연구를 통하여 이 약제의 임상적 효과 및 안전성이 인정되어 기질성 뇌증후군 환자 치료에 널리 이용되고 있으나 국내에서는 현재까지 이 약제에 대한 연구나 임상적 자료가 전혀 없는 형편이다. 따라서 본 연구에서는 기질성 뇌증후군으로 인한 환자에서 본 약제를 투여하고 일정기간 동안 정기적으로 시행한 여러 임상 평가 기준 및 검사를 통하여 본 약제의 임상 효과 및 안정성을 확인하고자 하였다.

실험방법

실험재료—Oxiracetam 제품인 뉴로메드정

연구대상—본 연구의 대상은 1992년 10월 1일부터 1993년 9월 30일까지 한림대학교 의과대학부속 한강성심병원 신경과에 내원한 뇌졸중 후유증(뇌졸중 발생 후 3개월 경과) 또는 혈관성 치매 및 알츠하이머형 노인성 치매, 기타 퇴행성 신경계 질환으로 인한 기질성 뇌증후군 환자중 기억력 장애, 주의력 및 집중력 장애, 지남력 장애, 언어 능력의 장애, 계산 능력 장애, 의욕 및 자발성 결여, 행동 장애 중 최소 2가지 이상의 증상이 있으면서 DSM-III-R 기준¹⁾에 부합되는 치매를 보이고, MMSE-K(Mini Mental State Examination, 한국판)²⁾ 점수가 15점 이상이면서 24점 미만인 환자중 최소 2개월 이상 입원 또는 규칙적인 통원 및 외래 추적이 가능한 예를 포함시켰다. 또한 연구 시작 전 뇌전산화 단층촬영 또는 뇌핵자기 공명 촬영을 실시하여 기질성 뇌병변을 확인하였고 Hachinski ischemic score³⁾를 이용하여 4점 이하 경우를 알츠하이머형 노인성 치매(SDAT ; Senile Dementia of Alzheimer Type), 5점에서 12점까지를 혼란형, 그 이상인 경우를 다발성 뇌경색에 의한 치매(MID ; Multi Infarct Dementia), 다른 원인에 의한 경우는 기타로 분류하였다. 한편 대상 환자중 중증의 치매나 심한 신경학적 장애로 인하여 신경 심리학적 평가가 불가능하거나 MMSE-K 점수가 14점 이하인 경우, 중증의 심장질환, 또는 신장 및 간 기능의 장애, 기타 내과적 질환으로 인하여 약물 투여가 곤란한 경우, 항정신성 약물을 비롯한 본 약제의 효능을 검토하는 데 있어서 영향을 미칠 수 있는 기타 다른 약제를 투여하는 경우, 그의 연구자의 판단에 의해 연구 대상 환자로 부적절하다고 판단되는 경우는 제외하였다(Table 1). 이와 같은 연구대상 선정기준에 부합되는 경우 연구 시작 전 본 연구에 대한 목적과 취지, 투여 약물의 효과와 부작용의 가능성, 연구 참가의 자유를 충분히 설명하고 환자 또는 보호자로 부터 서면 또는 구두를 통해 동의를 구한 후 연구를 개시하였다.

약물 투여방법 및 투약기간—연구 대상 선정 기준에 부합되는 환자는 일주일 간의 휴약기를 거친 후 무작위로 oxiracetam투약군과 위약 투약군으로 나누어 각각 oxiracetam(800 mg/1정)과 위관상 oxiracetam과 감별이 어려운 위약을 1회에 1정씩 1일 2회, 8 주간 경구 투약하였다.

검사 항목 및 검사 방법—약제 투여 전의 기초

Table 1. 연구대상 선정기준

- (1) SM-III-R의 기준에 부합한 치매 환자로서 신경심리학적 평가가 가능한 대상으로 MMSE-K 점수가 15점 이상 24점 미만인 환자
- 다발성 뇌경색에 의한 치매
 - 알쯔하이머형 노인성 치매
 - 혼합형
 - 기타 원인에 의한 경우
- * a~c)는 Hachinski ischemic score에 따라 분류
- (2) 기질성 뇌증후군이라고 판단되는 경우 다음 중 2가지 이상의 증상을 가지고 있는 환자로서 신경심리학적 평가가 가능하고 MMSE-K 점수가 15점 이상인 환자
- 기억력 장애
 - 주의력 및 집중력의 장애
 - 의욕 및 자발성 결여
 - 지남력 장애
 - 계산능력 장애
 - 언어능력 장애(말하기, 이해하기, 따라하기 등) 및 행동장애
- (3) 제외 기준
- 인지능력의 장애가 심한 치매 또는 심한 신경학적 휴유증이 있는 환자로서 신경심리학적 평가가 불가능하며 MMSE-K 점수가 14점 이하인 경우, 전신적 중증 내과적 질환(당뇨, 고혈압, 심장병, 심한 대사장애 등)으로 인하여 투약이 어려운 경우
 - 항정신약물을 복용하고 있는 대상
 - 중증의 내인성 우울 증세를 보이고 있는 환자
 - 임신 또는 가임기 여성
 - 본 연구에 협조가 불가능하거나 연구대상으로 환자 또는 보호자의 동의가 없는 경우
 - 기타 연구자의 판단에 의해 부적절하다고 판단 되는 대상

자료로써 의욕 및 자발성 저하, 불안 및 초조, 우울, 성격 변화, 수면 장애, 섬망 등의 정신 증상과 두통 및 두중감, 어지러움, 전신 무력감, 소화 장애, 식욕 부진, 이명, 수족 냉증, 손발 저림의 자각 증상을 정도에 따라 5단계로(4, severe; 3, moderate; 2 mild; 1, minimal; 0, normal) 각각 분류하였고 약제 투여 후 4주와 8주 후 증상의 개선도는 증상의 호전 정도에 따라 5단계(++, remarkable improvement; +, moderate improvement; +, slight improvement; 0, no change; -, aggravation)로 각각 판정하였다. 신경 심리학적 검토를 위해서는 MMSE-K의 항목별 및 총점 점수와 MKWIS⁴⁾ 검사 항목중 언어성 인지검사 항목인 상식, 이해, 산수, 공통성 문제 및 숫자 문제를 발췌하여 전반적인 인지기능의 장애 정도를 약물 투여 전과 투여 4주 및 8주 후에 실시하여 비교 검토하였다. 또한 NOSGER(Nurses'observation scale for Geriatric patients)⁵⁾를 통하여 환자의 일상 생활 적응도 및 장애 정도를 평가 비교하였고 전리 생리학적 검사로는 뇌파(EEG)와 EREP(Event Rela-

ted Evoked Response)를 실시하여 각각 배경 율동과 잠복시간을 검토하였다. 한편 약제의 부작용 검토를 위하여 약제 투여 전에 기준 자료로써 혈압, 맥박, 체온 및 체중, 일반혈액검사(RBC, WBC, Hemoglobin, Hematocrit, Platelet), 혈액화학검사(혈당, 총단백, 알부민, 빌리루빈, 콜레스테롤, BUN, 크레아티닌, SGOT, SGPT, Alkaline phosphatase), 뇨화학 검사(단백, 당, 케톤, 혈구 등), 심전도 검사(EKG)를 시행하였고 약제 투여후 4주 및 8주 후에 반복 시행하여 정상 범주로부터의 변화 여부를 관찰 검토하였다.

최종 자료 검토시 통계학적 검정은 Chi square test, Fisher's exact test, Paired t-test 및 Mann-Whitney의 U test를 이용했고 유의 수준은 양측 5%로 P<0.05인 경우를 통계학적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

본 연구 대상으로 선정되어 환자 또는 보호자의

동의를 얻은 총 66명의 환자가 참여하였다. 이중 15예가 도중 탈락되었는데 9예(시험약군 5예; 위약군 4예)에 있어서는 추적검사를 위한 외래 방문이 이루어지지 않았고 1예(시험약군 1예)에 있어서는 투약 후 무력감 및 수면장애로 투약을 자의로 중지하였으며 2예(시험약군 1예; 위약군 1예)는 시험약 효과 판정에 영향을 미칠 수 있는 약제를 병용함으로써 연구결과 분석과정에서 제외시켰으며, 1예(위약군 1예)는 연구 동의를 중도에 파기하였으며 나머지 2예(위약군 2예)에 있어서는 새로운 질환의 발병으로 투약을 중지함(Table 2)으로써 최종적 연구결과와 자료 분석이 가능한 예는 총 51예(시험약군 32예; 위약군 19예)였다.

양군의 평균연령은 시험약군이 65.5±5.70세, 위약군이 67.1±5.81세였으며 남녀의 비는 시험약군이 16:16였고 위약군이 9:10으로 통계학적 유의한 차이는 없었다. 원인 질환으로는 시험약군에서 다발성

뇌경색이 59%(19예), 알츠하이머형 노인성 치매가 19%(6예), 혼합형이 6%(2예), 기타 질환이 16%(5예), 위약군에서는 각각 58%, 16%, 16%, 10%로 분포상 양군의 유의한 차이는 없었다. 양군의 투약전 정신 증상 및 자각 증상의 정도는 시험약군에서 2.38±0.61 및 1.78±0.83였으며 위약군에서는 각각 2.00±0.94 및 2.05±0.78로 역시 유의한 차이를 보이지 않았다. 한편 투약전 MMSE-K, MKWIS 및 NOSGER점수는 시험약군에서 20.21±3.33, 44.21±12.18 및 112.58±21.78이었으며 위약군에서는 각각 20.42±2.41, 42.37±12.61, 114.21±19.29로 양군의 통계학적 유의한 차이는 없었다(Table 3).

투약 전 MMSE-K 총 점수의 평균치는 시험약군에서는 20.21±3.33점에서 4주 후 21.90±4.21점, 8주 후 23.16±3.80점으로 투약 전과 비교하여 투약 8주 후 통계학적으로 유의한 변화를 보인 반면 위약군에서는 뚜렷한 차이를 보이지 않았다(Fig. 2).

항목별 점수의 변화를 보면 시험약군에서는 지남력과 주의력 및 계산 능력이 투약 4주 및 8주 후에 유의한 차이를 보였으며 기명력과 언어능력에서는 투약 8주 후 투약전과 비교하여 유의한 변화를 보였으나 위약군에서는 단지 언어능력에 있어서만 투약 8주 후에 유의한 변화를 보였다(Table 4).

MKWIS검사 항목중 발체된 인지기능의 평가검사서 시험약군은 투약 전 점수의 평균치가 44.22±

Table 2. Summary of Dropped-Out or Excluded Cases

Item	Oxiracetam	Placebo	Total
Not being OPD Follow-Up	5	4	9
Side effect	1	0	1
Violation of the Protocol	1	1	2
Withdrawal the Consent	0	1	1
Development of New Disease	0	2	2
Total	7	8	15

Table 3. Characteristics of Patients in Oxiracetam group and Placebo group

	Oxiracetam(32)	Placebo(19)
Age	65.5±5.70	67.1±5.81
Sex		
	Male	9
	Female	10
Causes of OBS		
	MID	11
	SDAT	3
	Mixed	3
	Other	2
Psychiatric Sx	2.38±0.61	2.00±0.94
Subjective Sx	1.78±0.83	2.05±0.78
MMSEK	20.21±3.33	20.42±2.41
MKWIS	44.21±12.18	42.37±12.61
NOSGER	112.58±21.78	114.21±19.29

(): number of cases, OBS : Organic brain syndrome, MID : multiinfarct dementia

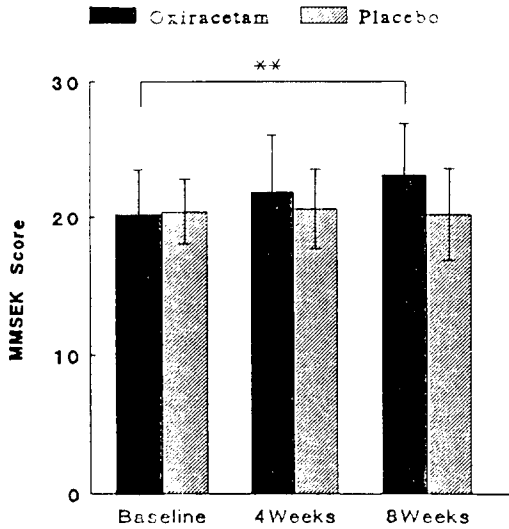


Fig. 2—Means of scores of MMSEK before, 4 weeks and 8 weeks after oxiracetam or Placebo with results of statistical analysis(** : P<0.01, Paired t-test).

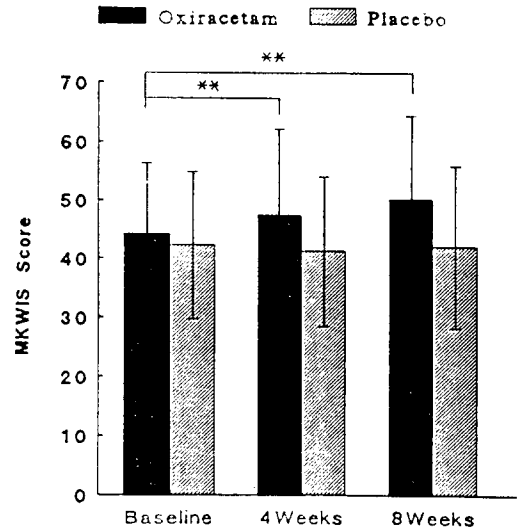


Fig. 3—Means of scores of MKWIS before, 4 weeks and 8 weeks after oxiracetam or Placebo with results of statistical analysis(** : P<0.01, Paired t-test).

Table 4. Changes of Mini-Mental State Examination

	Baseline	4 weeks	8 weeks
Oxiracetam			
Orientation	6.75 ± 1.93	7.34 ± 2.00**	7.72 ± 1.99**
Registrarion	2.82 ± 0.47	2.81 ± 0.47	*2.94 ± 0.25*
Attention & Calculation	2.06 ± 1.56	2.63 ± 1.83*	2.94 ± 1.79**
Recall	1.41 ± 0.95	1.53 ± 0.95	1.63 ± 0.87
Language & Judgement	7.13 ± 1.52	7.47 ± 1.34	*7.78 ± 1.26*
Total	20.21 ± 3.33	21.90 ± 4.21	23.16 ± 3.80**
Placebo			
Orientation	6.48 ± 1.76	6.89 ± 1.63	6.68 ± 2.03
Registrarion	2.89 ± 0.32	2.79 ± 0.42	2.84 ± 0.37
Attention & Calculation	1.95 ± 1.03	2.26 ± 1.41	2.21 ± 1.36
Recall	1.53 ± 1.07	1.16 ± 1.01	1.21 ± 1.03
Language & Judgement	7.58 ± 1.02	7.53 ± 0.90	*7.32 ± 1.00*
Total	20.42 ± 2.41	20.63 ± 2.95	20.21 ± 3.41

* : P<0.05, ** : P<0.01(Paired t-test)

12.18점이었으며 투약 4주 후 및 8주 후 점수가 47.53 ± 14.67 및 50.31 ± 14.13점으로 각각 뚜렷한 변화를 보인 반면 위약군에서 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 3).

NOSGER의 투약 전 총 점수의 평균치는 시험약 군에서 112.38 ± 21.78점, 4주 후 114.90 ± 17.15점, 8주

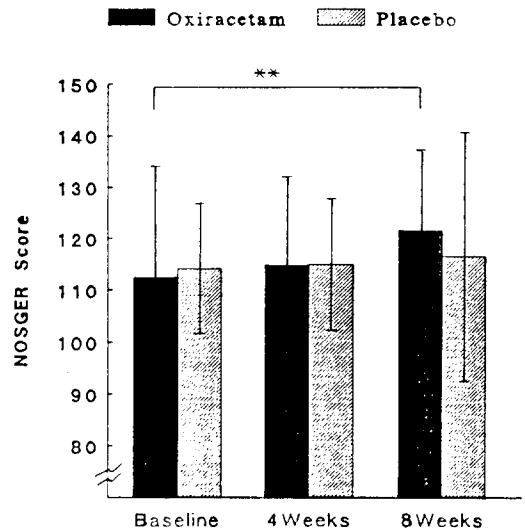


Fig. 4—Means of scores of NOSGER before, 4 weeks and 8 weeks after oxiracetam or Placebo with results of statistical analysis(** : P<0.01, Paired t-test).

후 121.59 ± 15.67점으로 투약 전에 비교하여 투약 8주 후 통계학적으로 유의한 차이를 보인 반면 위약군에서는 뚜렷한 변화를 나타내지 않았다(Fig. 4).

항목별 변화를 보면 시험약군에서는 self-care, mood 및 activity of daily living에서 유의한 변화를 보인 반면 위약군에서는 뚜렷한 변화를 보이지 않았다 (Table 5).

정신 증상의 개선도를 항목별로 분석하였을 때 의욕 및 자발성 저하, 불안 초조에서 투약 4주 후 중등도 이상의 개선을 보인 예의 빈도가, 또 수면 장애 및 성격 변화에 있어서 정도 이상의 개선도를 보인 예의 빈도가 위약군에 비해 시험약군에서 현저히 많았으며 투약 8주 후에서도 같은 양상을 보였다. 우울증에 있어서는 투약 8주후 중등도 이상 및 정도 이상의 개선도를 보인 예가 위약군에 비해 유의하게 많았다 (Table 6). 한편 총괄적인 정신 증상의 개선도는 투약 4주 후 정도 이상의 개선을 보인 예의 빈도가, 투약 8주 후에는 중등도 및 정도이상의 개선도를 보인 예의

Table 5. Changes of NOSGER

	Baseline	4 weeks	8 weeks
Oxiracetam			
Self Care	20.03± 5.68	21.28± 4.71*	22.25± 4.14**
Mood	17.66± 4.93	18.41± 3.90	19.50± 4.14*
Social Behavior	18.75± 4.70	18.03± 4.45	19.67± 4.08
Disturbing Behavior	21.53± 3.90	21.56± 2.84	22.53± 2.57
Activity of Daily Living	15.91± 5.43	16.31± 5.28	17.81± 5.00**
Memory	18.50± 5.08	19.59± 3.70	19.88± 3.51
Placebo			
Self Care	20.22± 5.19	20.89± 5.10	21.21± 4.81
Mood	17.89± 4.31	17.42± 4.46	18.00± 5.21
Social Behavior	19.16± 5.63	19.05± 5.31	19.21± 6.44
Disturbing Behavior	22.53± 3.53	22.63± 2.81	22.42± 2.83
Activity of Daily Living	15.05± 4.96	15.37± 6.04	15.63± 6.46
Memory	19.37± 3.59	19.63± 3.85	20.00± 4.26

* : P<0.05, ** : P<0.01(Paired t-test)

Table 6. Improvement of each Psychiatric Symptoms

Symptom	Week	Group	No. of Case						Total	Statistical Analysis			
			(+++)	(++)	(+)	0	(-)			(+++)	(++)	(+)	(-)
Reduced Spontaneity	4	O	2	16	10	4	0	32	6%	56%**	87%**	0%	
		P	1	0	7	11	0	19	5%	5%	42%	0%	
	8	O	6	14	8	4	32	32	19%	63%**	88%**	0%	
		P	0	0	8	10	1	19	0%	0%	42%	5%	
Anxiety	4	O	1	8	18	5	0	32	3%	28%*	84%**	0%	
		P	0	1	8	8	2	19	0%	5%	47%	11%	
	8	O	5	8	13	6	0	32	16%	41%**	82%**	0%	
		P	0	0	5	13	1	19	0%	0%	27%	5%	
Depression	4	O	1	7	17	7	0	32	3%	25%	78%	0%	
		P	0	2	8	7	2	19	0%	11%	53%	11%	
	8	O	5	8	13	4	2	32	16%	41%**	82%**	6%	
		P	0	1	6	7	5	19	0%	5%	37%	26%	
Personality Change	4	O	1	6	17	8	0	32	3%	22%	75%*	0%	
		P	0	1	7	10	1	19	0%	5%	42%	5%	
	8	O	5	9	9	9	0	32	16%	44%**	72%**	0%	
		P	0	0	5	14	0	19	0%	0%	26%	0%	
Sleep Disturbance	4	O	1	2	15	14	0	32	3%	9%	56%**	0%	
		P	0	0	2	17	0	19	0%	0%	11%	0%	
	8	O	4	2	13	13	0	32	12%	18%	59%	0%	
		P	0	0	4	14	1	19	0%	0%	21%	5%	
Delirium	4	O	0	2	7	23	0	32	0%	6%	28%	0%	
		P	0	0	4	14	1	19	0%	0%	21%	5%	
	8	O	0	3	4	24	1	32	0%	9%	22%	3%	
		P	0	0	6	11	2	19	0%	0%	32%	10%	

O : oxiracetam group, P; placebo group, *, P<0.05, **, P<0.01(Fisher's exact probability)

(+++); remarkable, (++) moderate, (+); slight, O; unchanged, (-)aggravated

빈도가 위약군에 비해 유의한 차이가 있음을 보였다 (Table 7).

자각 증상에 있어서 환자의 주관적 전체 개선도는 투약 4주에서는 위약군에 비해 뚜렷한 차이를 보이지 않았으나 투약 8주 후 정도 이상의 개선을 보인 예의 빈도가 위약군에 비해 유의하게 높았고 (Table 8) 항목별 분석 검토를 하였을 때 어지러움에서 투약 4주 이후 중등도 및 정도 이상의 개선을 보인 예의 빈도가 위약군에 비해 높았고 무력감에 있어서는 투약 8주 후 중등도 및 정도 이상의 개선도를 보인 예의 빈도가 위약군에 비해 유의하게 높았다 (Table 9).

일반 뇌파검사서 배경을동을 투약 4주 및 8주 후 비교 관찰하였을 때 양군 모두 뚜렷한 변화를 관찰할 수 없었으며 EREP검사에서는 양군에서 공히 투약전 P-300파의 형성이 잘 이루어지지 않거나 분석이 불가능한 예가 많아 투약 전후의 유의한 변화를 관찰 할 수 없었다.

한편 약제의 부작용 검토를 위하여 약제 투여 전에 기준 자료로써 시행한 혈압, 맥박, 체온 및 체중, 일반혈액검사(RBC, WBC, Hemoglobin, Hematocrit, Platelet), 혈액화학검사(혈당, 총단백, 알부민, 빌리루빈, 콜레스테롤, BUN, 크레아티닌, SGOT, SGPT, Alkaline phosphatase), 뇨화학 검사(단백, 당, 케톤, 혈구

등), 심전도 검사(EKG)의 소견과 약제 투여후 4주 및 8주 후에 추적 검사 결과의 이상 유무 여부를 관찰 검토하였을 때 시험약군이나 위약군 어느 군에서도 정상치를 벗어난 예는 없었다.

고 찰

노인성 질환에 있어서 특히 기억력 장애, 행동 장애, 성격 장애 및 전반적인 인지능력의 저하를 주증상으로 하는 치매 즉, 기질성 뇌중후군이 매우 흔하다. 이를 일으키는 대표적 원인 질환으로는 다발성 뇌경색과 퇴행성 신경계 질환의 대표적 질병인 알츠하이머병 등을 들 수 있다. 만성 뇌혈관 질환에서, 기질성 뇌중후군 또는 치매 증상은 허혈성 뇌졸중 뿐 아니라 뇌출혈에서도 올 수 있고 더우기 뇌출혈의 빈도가 비교적 높은 우리 나라의 경우에는 뇌혈관질환으로 인한 치매를 서구 국가에서처럼 다발성 뇌경색 치매라고 하기 보단 차라리 뇌혈관성 치매로 분류하는 편이 옳을지 모른다. 한편 노화 과정과 더불어 뇌혈관성 치매 또는 일차적 퇴행성 신경계 병변이 단독적 혹은 복합적으로 작용하여 나타나는 기질성 뇌중후군에 있어서 아직까지 각 원인 질환의 병태생리과정을 선택적으로 억제 또는 차단할 수 있는 치료 방법은

Table 7. Final Global Improvement Rating of Psychiatric Symptoms

Week	Group	No. of Case						Total	Statistical Analysis			
		(+++)	(++)	(+)	0	(-)	(-)		(+++)	(++) \leq	(+) \leq	(-)
4	O	0	7	22	3	0	32	0%	22%	90%**	0%	
	P	0	1	8	9	1	19	0%	6%	47%	6%	
8	O	4	10	14	4	0	32	13%	44%**	87%**	0%	
	P	0	1	5	12	1	19	0%	5%	32%	5%	

O : oxiracetam group, P; placebo group, *, P<0.05, **, P<0.01(Fisher's exact probability)

(+++); remarkable, (++) moderate, (+) slight, 0; unchanged, (-)aggravated

Table 8. Final Global Improvement Rating of Subjective Symptoms

Week	Group	No. of Case						Total	Statistical Analysis			
		(+++)	(++)	(+)	0	(-)	(-)		(+++)	(++) \leq	(+) \leq	(-)
4	O	2	3	16	11	0	32	6%	16%	66%	0%	
	P	0	1	9	8	1	19	0%	6%	53%	6%	
8	O	3	9	15	5	0	32	10%	38%	84%**	0%	
	P	0	3	4	11	1	19	0%	16%	37%	5%	

O : oxiracetam group, P; placebo group, *, P<0.05, **, P<0.01(Fisher's exact probability)

(+++); remarkable, (++) moderate, (+) slight, 0; unchanged, (-)aggravated

Table 9. Improvement of each Subjective Symptoms

Symptom	Week	Group	No. of Case						Total	Statistical Analysis			
			(+++)	(++)	(+)	0	(-)	(+++)		(++)	(+)	(-)	
Headache	4	O	0	8	13	11	0	32	0%	25%	66%	0%	
		P	0	1	9	8	1	19	0%	5%	53%	5%	
	8	O	2	10	8	11	1	32	6%	37%	62%	3%	
		P	1	2	7	9	0	19	5%	16%	53%	0%	
Dizziness	4	O	0	4	16	12	0	32	0%	13%*	63%*	0%	
		P	0	0	6	11	2	19	0%	0%	32%	10%	
	8	O	1	6	11	13	1	32	3%	22%*	56%*	3%	
		P	0	0	5	11	3	19	0%	0%	26%	16%	
Energy loss	4	O	1	5	13	12	1	32	3%	19%	60%	3%	
		P	0	2	7	9	1	19	0%	11%	48%	5%	
	8	O	3	6	18	5	0	32	9%	28%*	84%**	0%	
		P	0	1	7	6	5	19	0%	5%	42%	26%	
Indigestion	4	O	0	3	9	19	1	32	0%	9%	37%	3%	
		P	0	0	4	15	0	19	0%	0%	21%	0%	
	8	O	0	4	10	17	1	32	0%	13%	44%	3%	
		P	0	0	5	14	0	19	0%	0%	26%	0%	
Appetite	4	O	0	3	11	17	1	32	0%	9%	44%	3%	
		P	0	0	6	12	1	19	0%	0%	32%	5%	
	8	O	0	6	12	13	1	32	0%	19%	56%	3%	
		P	0	1	4	13	1	19	0%	5%	26%	5%	
Tinnitus	4	O	0	0	9	23	0	32	0%	0%	28%	0%	
		P	0	0	3	16	0	19	0%	0%	16%	0%	
	8	O	0	0	9	22	1	32	0%	0%	28%	3%	
		P	0	0	3	14	2	19	0%	0%	16%	10%	
Coldness of extremities	4	O	0	2	13	17	0	32	0%	6%	47%	0%	
		P	0	2	8	8	1	19	0%	11%	53%	5%	
	8	O	1	6	9	16	0	32	3%	22%	50%	0%	
		P	0	1	8	8	2	19	0%	5%	47%	11%	
Numbness of extremities	4	O	0	4	10	17	1	32	0%	13%	44%	3%	
		P	0	0	8	9	2	19	0%	0%	42%	11%	
	8	O	1	5	12	14	0	32	3%	19%	56%	0%	
		P	0	2	6	9	2	19	0%	11%	42%	11%	

O : oxiracetam group, P; placebo group, *, P<0.05, **, P<0.01(Fisher's exact probability)
 (+++); remarkable, (++) moderate, (+); slight, O; unchanged, (-)aggravated

아직 요원한 상태로 현재까지는 각각 다른 작용 기전을 가진 여러 가지 다양한 뇌대사기능 촉진제가 개발되고 임상에 적용되고 있으나 뚜렷한 치료 효과를 기대하긴 어려운 실정이다.⁶⁾

Oxiracetam은 GABA-GABOB 유도체 중의 하나로 1986년 이태리 ISF 및 Ciba-Geigy, SK & F와의 공동연구로 개발되어 발매된 새로운 뇌대사기능 촉진제이다. 같은 계통의 약물로서 이미 잘 알려진 piracetam은 기존에 알려진 dehydrogenated ergot alka-

loid나 뇌혈관 확장제의 전형적인 약물학적 특성을 가지지 않으면서 만성 뇌혈관 증후군에 효과적인 약물로, 실험적 연구를 통하여 학습장애의 개선, 대뇌 반구내 및 반구간 신경전달의 활성화와 대뇌 피질하구조의 피질조절의 향상작용을 갖고 있다.⁷⁾ 또한 고차적 종뇌구조에 대해 간접적으로 작용하는 일반적인 정신작용 약물과 달리 종뇌에 대한 고차적 뇌종합활성작용으로 종뇌의 기능을 증진시키고 부분적으로는 종뇌의 결핍을 보완하므로 기질성 뇌증후군 환자

에서 치료효과를 나타내는 것으로 믿어진다.⁸⁾ 생화학적으로는 ATP 형태의 뇌에너지 전환율 가속화,⁹⁾ 포도당 이용율 증가, 지질과 단백질, RNA 등의 거대분자의 생합성 증가¹⁰⁾ 등이 관련되며 여러 이중 맹검 대조 임상연구에서 노화나 기타 여러 원인에 의한 만성 기질성 뇌중후군 환자의 증상을 개선시킨다고 보고되었다.¹¹⁻¹⁴⁾

Oxiracetam은 piracetam과 마찬가지로 인지질합성에 있어서 lecithine과 phosphatidylethanolamine의 전환율을 증진시키며 특히 이 두 가지 인지질 합성에 있어서는 phospholipase A₁에 대한 작용이 더욱 강한 것으로 알려졌다.¹⁵⁾ 이와 같은 신경 세포막 주요 성분의 활발한 재생성은 신경세포 활성 증가작용의 전제 조건으로 볼 수 있다. 또한 생체내 및 생체의 실험을 통한 phosphatidyl choline과 phosphatidyl ethanolamine 합성, phospholipase와 인지질 염기 치환 등에 대한 연구결과에서, piracetam과 다른 점은 oxiracetam이 체내에서 대사되어 일반적으로 활성 화합물로 여겨지는 대사체로 변화된다는 사실이다. 즉 생체내 외에서 phosphatidylcholine과 phosphatidylethanolamine 합성경로(CDP-choline or CDP-ethanolamine + diglyceride → Pt-choline or Pt-ethanolamine + CMP)중 율속 단계(rate-limiting)가 아니라 최종 단계에서도 작용을 나타내며 인지질 염기 치환을 억제하는 작용을 가지는데 이는 세포막의 구조 및 기능적 특성의 유지와 안정을 의미한다. 또한 포도당 이용에 대한 oxiracetam의 촉진작용이 뇌조직 손상이 있는 경우에 있어서도 그 효과를 나타낸다는 점은 매우 흥미로운 사실인데 저산소증 회복기에서 뇌에너지 균형 즉 ATP/ADP ratio가 상승된다.¹⁶⁾ 또한 고친화성 choline의 재흡수를 증가시켜 해마에서 acetylcholine 이용률을 향상시킨다.¹⁷⁾ oxiracetam은 진정, 흥분 및 진통 작용이 없고 심혈관 계통이나 자율신경계에 대한 활성이 없으며 안전성에 있어서도 oxiracetam은 독성이나 이화학적 부작용은 없다.¹⁸⁾

1989년 Mania 등¹⁹⁾은 본 연구에서와 거의 유사한 환자 289예를 대상으로 IPSC-E(Inventory of Psychic and somatic complains in elderly), Blessed dementia scale, NMICS(Newcastle Memory, Information and Concentration Scale) 및 일반적 이화학 검사를 시행하여 oxiracetam의 임상적 효과와 안정성을 위

약군과 비교 검토하였다. 그 결과 oxiracetam군에서 투약 후 IPSC-E점수의 유의한 감소를 보인 반면 위약군에서는 전혀 변화를 보이지 않았고 항목별 개별 분석에 있어서도 활력감소, 불안 및 초조, 우울, 기억력, 혼란에 있어서 위약군에 비해 유의한 증상 개선이 있었다. 또한 NMICS 점수와 치매 척도에서도 두 군간의 유의한 차이가 있었다. 한편 내약성에 대한 임상적 평가나 이화학적 평가에 있어서 두 군 공히 각각의 유의한 변화는 없었고 부작용으로 극히 소수에서 위장관 장애 및 혼돈 상태가 있었으나 증상이 경미하여 투약을 중단할 정도는 아니었다. 따라서 oxiracetam은 다발성 경색에 의한 치매 환자와 알츠하이머형 노인성 치매 환자에 있어서 모두 효과가 있다고 보고하였다. 이 연구 결과를 본 연구와 비교하는데 있어서 평가 척도가 서로 달라 직접적 비교는 무리가 있으나 대체로 유사한 결과라 할 수 있다. 또한 본 연구에서는 기질성 뇌중후군의 각 원인 질환의 병리병태에 따른 호전 정도를 관찰하는 것이 연구목적이지 아니라 공통된 신체 자각 증상 및 전반적 인지 기능을 포함한 신경 심리적 증상의 개선 정도를 관찰한 연구이므로 평가척도에 있어서도 원인 질환별 증상 개선 정도에 따른 oxiracetam의 효과는 분석하지 않았다. 그러나 Baumel 등²⁰⁾이나 Ferreo²¹⁾의 연구에 의하면 뇌경색에 의한 치매에서, Mangoni 등²²⁾과 Disken 등²³⁾은 알츠하이머형 노인성 치매 환자에 있어서 공히 효과가 있었다고 보고하였다.

부작용면에 있어서는 이전 임상 연구를 통하여 두중감, 위장관 장애, 수면장애, 무기력 등이 보고되었으나 대개 매우 경미해서 투약을 중단할 정도는 아니며 이러한 부작용들은 위약군에서도 나타날 수 있다.²⁴⁾ 본 연구에서는 시험약군 중 오직 1예에서 무력감과 수면장애로 자의로 투약을 중지한 예가 있었다. 중등도 이상의 기질성 뇌중후군에서 뇌파의 특성은 대개 전반적 서파의 증가와 후부 배경 율동의 완서인데 oxiracetam이 뇌파에 미치는 영향은 알파파의 활성을 향진시키고 서파의 감소를 보인다.¹⁶⁾ 그러나 이는 일반 뇌파 검사로는 양적 변화를 관찰하기 어렵고 진산을 이용한 특수 양적 뇌파 검사를 통하여 얻은 결과인데 본 연구에서 일반 뇌파를 시행하고 시각적 단순 분석을 하였으므로 양군에서 대개의 경우 정상에 가까운 예가 대부분이었고 투약 후 뇌파의

양적 변화는 관찰할 수 없었다. 또한 EREP검사에 있어서도 대부분의 경우에서 파형 형성이 잘 이루어 지질 않았는데 이는 기술적인 미숙이나 혹은 검사 당시 환자의 협조가 잘 되지 않았을 가능성이 있다. 이화학적 검사에서 투약 후에 정상 범주를 벗어나는 예는 없었는데 이는 이전에 보고된 안정성 자료와 일치하여 비교적 안전하게 투여할 수 있음을 확인할 수 있다.

뇌기능촉진제에 대한 여러 임상연구를 검토하는데 있어서는 때로 다소 상반된 결과를 보이는 경우가 있어 자료 분석에 있어서 세밀한 주의가 필요하지만 본 이중 맹검 위약 대조 연구에서도 외국의 이전 연구결과와 거의 상응한 결과를 얻었다. 따라서 oxiracetam이 기질성 뇌증후군 환자의 증상 개선에 있어서 안전하게 투여할 수 있는 매우 유효한 치료제가 될 것으로 사료된다.

결 론

기질성 뇌증후군에서 새로운 뇌대사 기능 촉진제인 oxiracetam의 임상적 효과와 안정성을 검토하기 위해 1992년 10월 1일부터 1993년 9월 30일까지 한림의대부속 한강성심병원 신경과에 내원한 기질성 뇌증후군 환자중 연구대상기준에 맞는 총 66예를 대상으로 무작위로 시험약군과 위약군으로 분류하고 투약 전과 투약 4주 및 8주 후의 자각증상 및 정신증상, 신경심리 검사, 임상 및 이화학적 검사의 결과를 비교 분석하여 oxiracetam이 기질성 뇌증후군 및 치매 환자의 증상 호전에 안전하게 투여할 수 있는 유효한 치료제의 하나임을 확인하였다.

문 헌

- 1) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, ed. 3 revised, Washington, APA (1980).
- 2) 박종환, 권용철: 노인용 한국판 Mini-Mental State Examination(MMSE-K)의 표준화 연구. 대한 신경정신과학회지 28: 508-513 (1989).
- 3) Hachinski VC, Iliff LD, Zilkha E et al: Cerebral blood flow in dementia. Arch Neurol 32: 632 (1975).
- 4) 전용신, 서봉연, 이창우: KWIS실시요강. 중앙교육연

- 구소 (1963).
- 5) Dartigues JF: The role of assessment of dementia in epidermiology and treatment evaluation, the proceeding of 4th congress of the international psychogeriatric association, Tokyo (1989).
- 6) Gaitz CM, Varner RV: Pharmacotherapy of age-associated brain syndromes. In: 'Interdisciplinary Topics in Gerontology, Vol 15'Basel: Karger, pp. 169-178 (1979).
- 7) "Nootropil, Basic scientific and clinical data." Brussels: UCB Scientific (1977).
- 8) Guirgea C, Mouravieff-Lesuisse F: Pharmacological studies on an elementary model of learning. The fixation of an experience at spinal level. Part I Pharmacological activity of the spinal cord fixation time. Arch Int Pharmacodyn Ther 191: 279-291 (1971).
- 9) Nicholson VJ, Wolthius OL: Effect of the acquisition enhancing drug piracetam on rat cerebral energy metabolism. Comparison with naftidrofuryl and methamphetamine. Biochem Pharmacol 25: 2241-2244 (1976).
- 10) Burnotte RE, Gobert JG and Temmerman JJ: Piracetam induced modifications of the brain polysome pattern in aging rats. Biochem Pharmacol 22: 811-814 (1973).
- 11) Stegink AJ: The clinical use of piracetam, a new nootropic drug. Arzneimittel-Forsch 22: 975-977 (1972).
- 12) Feruglio FS, Macchione C and Molaschi M: piracetam nella sindrome psicoorganica senile. Clinica Terap. 51-52 (1974).
- 13) Eckman F: Klinische Untersuchungen mit Piracetam. Munch Med Wschr 118: 957-958 (1976).
- 14) Guilmot PH, Van Ex R: Effets due piracetam sur certains symptomes-cibles de la senescence. Ars Med 30: 791-803 (1975).
- 15) Carpi C, Meyer E: ISF-2522 Report No. 301, 15 11 (1976).
- 16) Itil TM, Menon GN, Bozak M, Songar A: The effects of oxiracetam in patients with organic brain syndrome: Double blind Controlled study with piracetam. Drug Dev Res 2: 447-461 (1982).
- 17) Spignoli G, Pedata F, Giovannelli L et al: Effect

- of oxiracetam and piracetam on central cholinergic mechanisms and active avoidance acquisition. *Clin Neuropharmacol* 9: suppl. 3, 39-47 (1986).
- 18) Banfi S, Dorigotti L: Experimental behavioral studies with oxiracetam on different types of chronic cerebral impairment. *Clin Neuropharmacol* 7,supp 1: 768-769 (1974).
- 19) Mania G, Fiori L, Torta R et al: Oxiracetam in the treatment of primary degenerative and multi-infarct dementia: a double-blind, placebo controlled study. *Neuropsychobiology*, 21: 141-145 (1989).
- 20) Baumel B, Eisner L, Karukin M et al: Oxiracetam in multi-infarct dementia: Preliminary study. 41st Annual Meeting of the society of Biological Psychiatry, Pavia, p.268 (1986).
- 21) Ferreo E: Controlled clinical trial of oxiracetam in the treatment of chronic cerebrovascular insufficiency in the elderly. *Curr Ther Res* 36: 298-308 (1984).
- 22) Mangoni A, Perin C, Smirne S et al: A double blind, placebo controlled study with oxiracetam in demented patients administered the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery. *Drug Dev Res* 14: 217-222 (1988).
- 23) Disken MW, Anton-Johnson S, Klein M et al: CI-911: A placebo controlled study in patients with primary degenerative dementia. *Drug Dev Res* 12: 267-270 (1988).
- 24) Moglia A, Sinforiani E, Zandrini C, Gualtieri S et al: Activity of Oxiracetam in patients with organic brain syndrome: a Neuropsychologic study. *Clin Neuropharmacol* 9: supp 3: 73-78 (1986).