

특발성 파킨슨병 환자에 대한 한의치료의 효과 : 후향적 연구

양승보¹, 김연진¹, 이형민¹, 이현중¹, 조승연², 박정미², 고창남², 박성욱²
¹경희대학교 대학원 한방순환신경내과학교실, ²경희대학교 한의과대학 순환·신경내과

Effects of Korean Medicine on Patients with Idiopathic Parkinson's Disease: A Retrospective Study

Seung-bo Yang¹, Yeon-jin Kim¹, Hyung-min Lee¹, Hyun-joong Lee¹
Seung-yeon Cho², Jung-mi Park², Chang-nam Ko², Seong-uk Park²

¹Dept. of Cardiology and Neurology of Clinical Korean Medicine, Graduate School, Kyung-Hee University

²Dept. of Cardiology and Neurology of College of Korean Medicine, Kyung-Hee University

ABSTRACT

Objectives: The purpose of this study was to investigate the effects of Korean medicine on patients with idiopathic Parkinson's disease.

Methods: The charts of 47 patients diagnosed with idiopathic Parkinson's disease in the Department of Internal Korean medicine, Stroke and Neurological Disorders Center, Kyung Hee University Hospital, Gangdong between August 2012 and July 2016 were reviewed. The Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) was administered before and after treatment with Korean medicine.

Results: The average UPDRS II + III, UPDRS II, and UPDRS III of the 47 patients decreased significantly from 22.26±15.15, 10.19±7.53, and 12.06±8.35, respectively, pretreatment to 16.96±13.63, 7.47±6.44, and 9.49±7.73, respectively, post-treatment. The average postural instability and gait difficulty (PIGD), tremor, and bradykinesia also significantly improved post-treatment.

Conclusions: These results provide evidence that Korean medicine can improve the activities of daily living and motor function of patients with idiopathic Parkinson's disease. In particular, Korean medicine may be effective for the treatment of PIGD, tremor, and bradykinesia.

Key words: idiopathic Parkinson's disease, Korean medicine, Unified Parkinson's disease rating scale, postural instability and gait difficulty, tremor, bradykinesia

1. 서 론

파킨슨병은 퇴행성 뇌질환으로, 운동기능 장애 뿐만 아니라 신경정신과적 증상 및 비운동성 징후들도 포함하는 복합적인 병태를 나타내는 질환이다¹.

파킨슨병의 운동성 증상으로는 tremor, bradykinesia, rigidity가 특징적이며, PIGD(postural instability and gait difficulty)는 질환의 후기에 나타나게 되는데, 이 증상들을 통틀어 파킨슨병의 4대 증상이라 한다².

파킨슨병 치료는 Levodopa, Dopamine agonists, Monoamine oxidase(MAO) B inhibitors, Anticholinergic agents, Amantadine, Catechol-O-methyl transferase (COMT) inhibitors 등의 약물치료법³과 운동요법^{4,6},

· 투고일: 2016.09.12, 심사일: 2016.09.24, 게재확정일: 2016.09.27

· 교신저자: 박성욱 서울시 강동구 동남로 892

강동경희대학교병원 중풍뇌질환센터 한방내과

TEL: 02-440-6217 FAX: 02-440-7171

E-mail: seonguk.kr@gmail.com

언어치료⁷, 식이조절 등의 비약물치료법 등이 있다. 하지만 파킨슨병 약물치료에 따른 운동성 합병증으로 dyskinesia와 wearing off 현상과 on-off 현상 등이 나타나기도 하며, 약물 자체의 부작용을 겪는 경우도 있고, 파킨슨병의 대표적인 치료 약제인 도파민제제가 PIGD를 개선시키지 못하는 한계^{8,9}가 있으므로 보완대체의학에 대한 수요가 늘고 이에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. Kim 등¹⁰의 보고에 따르면, 한국의 파킨슨병 환자의 76%가 보완대체의학 치료를 받고 있으며 70.0%는 한약, 62.8%는 침치료, 26.6%는 부항치료, 9.6%는 뜸치료, 2.1%는 수지침치료를 받는다고 하여 한의치료가 많이 사용되고 있음을 알 수 있다.

파킨슨병의 운동성 증상에 대한 침치료¹¹, 전침치료¹², 봉침치료¹³ 등의 효과는 여러 연구를 통해 보고되어 있다. 하지만 한국의 한의의료기관에서는 파킨슨병 치료에 주로 침, 약침, 봉침, 한약 투여 등의 복합치료를 시행하고 있으나, 복합치료의 구체적인 효과에 대한 연구는 부족한 실정이다. 따라서 본 연구에서는 특발성 파킨슨병 환자에게 복합 한의치료가 파킨슨병의 tremor, bradykinesia, PIGD 각각의 세부적 지표에 있어 어떤 효과가 있는지 알아보고자 강동경희대학교병원 중풍뇌질환센터 한방내과의 치료 사례들을 후향적으로 차트 분석했다.

II. 방 법

1. 연구대상

2012년 8월 1일부터 2016년 7월 31일까지 강동경희대학교병원 중풍뇌질환센터 한방내과에 내원하여 특발성 파킨슨병으로 치료받은 환자 중 초진 시 UPDRS를 평가를 하고 추후 UPDRS follow up 기록이 남아있는 환자를 선별하여 전자 의무 기록(electronic medical records, EMR)을 확인하였다.

본 연구는 강동경희대한방병원의 임상시험 심사위원회(institutional review board, IRB)의 승인을 받았다(KHNMC-OH-IRB 2016-09-014).

2. 치료방법

1) 침 치료

동방침구제작소 직경 0.25 mm, 길이 30 mm의 규격의 일회용 stainless steel 호침을 사용하여 15분간 유침하였다. 환자의 상태에 따라 자침을 하되, 주로 백회(GV20)와 양측 풍지(GB20), 합곡(LI4), 곡지(LI11), 족삼리(ST36), 양릉천(GB34), 삼음교(SP6), 태충(LR3) 등의 혈위에 자침하였다.

2) 봉침 치료

증류수에 1:20000으로 희석한 봉독(한국 유일농원산)을 1주일에 1회 양측 태충(LR3), 양릉천(GB34), 족삼리(ST36), 곡지(LI11), 풍지(GB20)에 인슐린 주사기로 각각 0.1 cc씩 주입하였다.

3) 한약 치료

환자의 상태에 따라 적합한 처방을 투여하였다. 주로 억간산, 청간소요산이나 체간 및 망문문질을 통해 사상체질을 변증하여 사상체질 처방을 사용하였다. 탕약의 경우 1일 기준으로 2첩을 3회로 나누어 120 cc씩 매 식후 2시간에 복용하였고, 제제약은 강동경희대한방병원에서 조제한 약을 복용하였다.

4) 기타 치료

환자의 주소증에 따라 필요 시 약침, 전침, 뜸, 부항 치료 등을 추가적으로 시행하였다.

5) 양약 치료

처음 치료 시 도파민 호현제, 도파민 제제 등의 양약이 투여되고 있었던 경우 변동없이 유지하였다.

3. 평가방법

파킨슨병을 평가하는데 있어 가장 보편적으로 많이 사용되는 지표는 UPDRS(unified Parkinson's disease rating scale)이다¹⁴. UPDRS는 I에서 VI 파트까지 있고, 이 중 II는 일상생활활동 능력을 평가하고, III는 운동기능을 평가하는 항목이다¹⁵. 초진 시 UPDRS 중 part II와 part III 평가를 하였고, 한의치료 시행한 후 평균 3-4개월 후 재진 시 UPDRS 재평가를 하였다. UPDRS를 통해 PIGD,

tremor, bradykinesia의 score를 계산하였다. PIGD score는 UPDRS II 13, 14, 15번 항목의 합과 UPDRS III 29, 30번 항목의 합으로 계산하고, tremor score는 UPDRS II 16번 항목과 UPDRS III 20, 21번 항목의 합으로 계산하고, bradykinesia score는 UPDRS III 23, 24, 25, 26번 항목의 합으로 계산하였다.

4. 통계 분석

본 연구의 통계처리는 statistical program for social science(SPSS) v12.0을 이용하였으며, 모든 자료는 mean±standard deviation(SD)으로 나타내었다. 환자들의 한의치료 전후 UPDRS 변화는 paired t-test를 이용하여 분석하였다.

III. 결 과

1. 일반적 특성

2012년 8월 1일부터 2016년 7월 31일까지 강동경희대학교병원 중풍뇌질환센터 한방내과에 내원하여 파킨슨 증후군으로 치료받은 환자는 총 431명이었다. 이 중 초진 시 UPDRS를 평가를 한 환자는 189명이고 추후 UPDRS follow up 기록이 남아있는 환자는 92명이었다. 이들 중 다음과 같은 기준을 만족하는 환자들은 총 47명이었다.

- 1) 특발성 파킨슨병으로 진단받은 자
- 2) 초진 시 UPDRS 평가를 하고 10회 이상 진료 받은 후 UPDRS 재평가를 받은 자
- 3) UPDRS 재평가 기간이 8개월 이내인 자
- 4) 복용하는 양약의 변동이 없는 자

47명의 파킨슨병 환자들의 성별은 남자 21명, 여자 26명이었고, 대상자들의 평균 연령은 64.2±8.61세였다. 치료받은 기간은 102.81±42.03일, 치료받은 횟수는 19.36±7.33회였다(Table 1).

Table 1. General Characteristics of Idiopathic Parkinson's Disease Patients

Chacteristics	Patients (n=47)	
Mean of age (year)	64.2±8.61	
Sex (N)	Man	21
	Woman	26
Duration of treatment (day)	102.81±42.03	
Number of treatment	19.36±7.33	

Values are mean±standard deviation or number.

2. UPDRS II와 III의 변화

초진 시 파킨슨병 환자들의 평균 UPDRS II + III, II와 III는 각각 22.26±15.15, 10.19±7.53, 12.06±8.35이었으나, 치료 후에는 16.96±13.63, 7.47±6.44, 9.49±7.73로 유의하게 감소하였다(p<0.05, Table 2). 이는 각각 처음에 비하여 23.81%, 26.69%, 21.31% 감소한 수치이다.

Table 2. Changes in Unified Parkinson's Disease Rating Scale II and Unified Parkinson's Disease Rating Scale III after Treatment in Idiopathic Parkinson's Disease Patients

	Before	After	p-value*
UPDRS** II + III	22.26±15.15	16.96±13.63	0.00
UPDRS II	10.19±7.53	7.47±6.44	0.00
UPDRS III	12.06±8.35	9.49±7.73	0.00

Values are mean±standard deviation.

*p-value is calculated by paired t-test.

**UPDRS : unified Parkinson's disease rating scale

3. PIGD score의 변화

초진 시 파킨슨병 환자들의 평균 PIGD score는 4.13±3.65이었으나, 치료 후에는 3.00±3.26로 유의하게 감소하였다(p<0.05). 이는 처음에 비하여 27.36% 감소한 수치이다. PIGD의 세부항목으로는 falling, freezing, walking, gait가 치료 전후 유의하게 감소하였다(p<0.05, Table 3).

Table 3. Changes in Postural Instability and Gait Difficulty Related Unified Parkinson's Disease Rating Scale after Treatment in Idiopathic Parkinson's Disease Patients

	Before	After	p-value*
Total PIGD** score	4.13±3.65	3.00±3.26	0.00
Falling	0.47±0.80	0.17±0.64	0.00
Freezing	0.55±0.85	0.38±0.80	0.04
Walking	1.11±0.84	0.85±0.81	0.01
Gait	1.15±0.88	0.89±0.79	0.00
Postural stability	0.85±1.00	0.70±0.93	0.05

Values are mean±standard deviation.

*p-value is calculated by paired t-test.

**UPDRS : unified Parkinson's disease rating scale

4. Tremor score의 변화

초진 시 파킨슨병 환자들의 평균 tremor score는 2.49±1.67 이었으나, 치료 후에는 1.94±1.63 로 유의하게 감소하였다(p<0.05). 이는 처음에 비하여 22.09% 감소한 수치이다. Tremor의 세부항목으로는 tremor와 rest tremor가 치료 전후 유의하게 감소하였다(p<0.05, Table 4).

Table 4. Changes in Tremor Related Unified Parkinson's Disease Dating Scale after Treatment in Idiopathic Parkinson's Disease Patients

	Before	After	p-value*
Total tremor score	2.49±1.67	1.94±1.63	0.01
Tremor	1.11±0.70	0.83±0.73	0.01
Rest tremor	0.81±0.80	0.62±0.71	0.04
Action tremor	0.57±0.65	0.49±0.55	0.38

Values are mean±standard deviation.

*p-value is calculated by paired t-test.

5. Bradykinesia score의 변화

초진 시 파킨슨병 환자들의 평균 bradykinesia score는 3.83±3.18이었으나, 치료 후에는 3.02±3.12로 유의하게 감소하였다(p<0.05). 이는 처음에 비하여 21.15% 감소한 수치이다. Bradykinesia의 세부항목으로는 finger taps, hand movements, rapid alternating

movements of the hands가 치료 전후 유의하게 감소하였다(p<0.05, Table 5).

Table 5. Changes in Bradykinesia Related Unified Parkinson's Disease Rating Scale after Treatment in Idiopathic Parkinson's Disease Patients

	Before	After	p-value*
Total bradykinesia score	3.83±3.18	3.02±3.12	0.00
Finger taps	0.85±0.88	0.66±0.89	0.02
Hand movements	1.02±0.79	0.70±0.88	0.00
Rapid alternating movements of the hands	1.11±0.91	0.87±0.77	0.01
Leg agility	0.85±1.02	0.79±0.98	0.52

Values are mean±standard deviation.

*p-value is calculated by paired t-test.

IV. 고찰 및 결론

본 연구를 통하여 특발성 파킨슨병 환자에게 평균 약 3-4개월 동안 약 20회 정도의 한의치료 시 UPDRS II와 UPDRS III에서 유의한 효과가 있는 것을 확인할 수 있었다. 본 연구결과, 한의치료 후 UPDRS II+III, II와 III는 각각 5.30점, 2.72점, 2.57점 만큼 유의하게 호전되었다. UPDRS II+III는 5-8점, UPDRS III는 2.5-5점 정도 감소하는 것이 임상적으로 유효한 최소 변동폭(minimal clinically important change)으로 알려져있다¹⁶⁻¹⁸. 따라서 본 연구 결과를 통해 파킨슨병 환자의 UPDRS II+III, II와 III 개선에 있어 한의치료가 유효하다는 것을 확인할 수 있다.

Zhang 등¹⁹에 따르면, 12개의 연구에서 파킨슨병 환자에 TCM과 양약투여를 병용 시행한 군이 양약 단독 투여군보다 UPDRS II가 평균 2.14 호전이 된 것에 비해 본 연구에서는 2.72 호전되어 더 좋은 효과를 보였고, 14개의 연구에서 TCM과 양약 투여를 병용 시행한 군이 양약 단독 투여군보다 UPDRS III가 평균 2.45 호전이 된 것에 비해 본

연구에서는 2.57 호전되어 역시 더 좋은 효과를 보였다. TCM에서는 한약, 침, 뜸, 부항, 추나, 마사지, 기공 등을 시행하여 본 연구에 비해 추나, 마사지, 기공 등을 더 받는 경우가 있으나, 본 연구에서는 약침, 봉침 치료를 더 시행한 차이가 있다.

PIGD score는 본 연구결과, 한의치료 후 4.13 ± 3.65 에서 3.00 ± 3.26 로 27.36% 감소하여 유의하게 호전되었다. PIGD에 한의치료가 유의한 효과를 보이는 것은 파킨슨병의 대표적인 치료 약제인 도파민 제제가 PIGD를 개선시키지 못하므로⁸⁹ 더욱 의미가 있다. PIGD 5개 항목 중 falling, freezing, walking, gait 등의 4개 항목에서 모두 유의한 개선 효과를 보였으나, postural stability는 유의한 차이를 보이지 않았다. 하지만 Cho 등¹³에 따르면 파킨슨병 환자에 침치료와 봉침치료를 통해 Berg balance scale 상에서 유의한 개선효과가 있음을 보고하였고, Toosizadeh 등¹²에 따르면 파킨슨병 환자에서 전침치료 시행 후 stabilogram으로 일반인에 비해 증가된 ratio of medial-lateral(ML) center of gravity(COG) sway to anterior-posterior(AP) sway($COG_{ML/AP}$)가 감소되어 전침치료가 postural stability에 유효하다는 것을 확인한 바 있고, 이 등²⁰에 따르면 한양방 복합치료를 통해 UPDRS III 중 postural stability가 개선됨을 보고한 바 있다. 따라서 본 연구에서 postural stability 단일 항목에 유의한 차이를 보이지 않았지만, 봉침, 전침 등의 치료를 통해서 postural stability를 개선할 수 있는 효과가 있을 것으로 예상되며, 향후 이에 대한 추가적인 효과 및 기전 연구가 필요할 것으로 사료된다.

Tremor score는 본 연구결과, 한의치료 후 2.49 ± 1.67 에서 1.94 ± 1.63 로 22.09% 감소하여 유의한 차이를 보였다. 특히 tremor 정도와 resting tremor를 감소시키는 것을 확인하였다. Shulman 등¹¹은 침치료가 파킨슨병 환자가 주관적으로 느끼는 떨림 증상을 개선한다고 보고하였고, Ishikawa 등²¹은 가미소요산 엑스제(TJ-24)가 약인성 파킨슨 증후군 환자의 떨림 개선에 유의한 효과가 있다고 보고하였다. 또

한 Wang 등²²은 전침치료가 파킨슨병 환자의 tremor 증상을 호전시킨다는 것을 보고하였다. 이를 통해 본 연구에서 사용된 침치료, 전침치료가 tremor 증상을 완화시키는데 기여했을 것으로 추정된다. 또한 향후 본 연구에서 사용된 약침, 봉침이 침치료와 어떤 차이가 있는지에 대한 효과 및 기전 연구가 필요할 것으로 사료된다.

Bradykinesia score는 본 연구결과, 한의치료 후 3.83 ± 3.18 에서 3.02 ± 3.12 로 21.15% 감소하여 유의한 차이를 보였다. Wang 등²²은 전침치료가 파킨슨병 환자의 bradykinesia 증상을 개선시켰는데, 특히 bradykinesia-rigidity type과 mixed type에서 더 좋은 효과를 보였다고 보고하였다. Wang 등²²은 파킨슨병 환자에게 전침치료를 2개월 동안 3일에 1번씩 시행하여 bradykinesia score(mean±SD)가 9.0 ± 6.3 에서 7.4 ± 5.9 로 감소하였다고 보고하였는데, 본 연구와 피험자 baseline severity에서 차이가 많이 나며, 본 연구는 전침을 선택적으로 시행하여 주로 자침만을 시행한 경우가 많았고, 치료기간 및 횟수도 본 연구에서 더 적은 등에서 차이가 있었다. 따라서 전침치료를 시행하고, 치료를 조금 더 높은 빈도로 시행한다면 더 좋은 효과가 있을 것으로 기대되며, 향후 파킨슨병의 type과 severity 등에 따른 치료 효과의 차이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

약 처방은 환자의 상태에 따라 투여하였다. Kim 등²³에 따르면 기존의 파킨슨병 연구는 다양한 처방 및 약제를 사용하여 한약치료에 따른 파킨슨병 치료효과에 대한 review를 하기 어려우며, 대조군과 비교하였을 때 한약치료에 따른 특이적인 효과를 명확하게 발견하기 어려웠다고 보고하였다. 억간산²⁴, 열다한소탕^{25,26}, 청심열다탕²⁷, 향사양위탕²⁸, 소합향원²⁹, 소속명탕³⁰ 등 다양한 복합처방과 여러 단일 한약재 추출물이나 한약재 성분 추출물에서의 신경보호 작용에 대한 연구는 이미 보고된 바 있는데, 한의의료기관에서는 단일 한약재보다는 한약 복합처방을 주로 사용하므로 향후 복합처방에

대한 연구가 더 많이 필요할 것으로 사료된다.

박 등³¹은 파킨슨병이 한의학적으로 病因은 주로 風火痰瘀 및 肝脾腎心虛이고, 이에 따라 肝腎陰虛, 氣血兩虛, 痰熱內阻, 氣滯血瘀의 임상유형으로 분류할 수 있다고 하였다. 또한 이 등¹⁹은 파킨슨병 환자의 사상체질에 따른 사상체질처방 투여가 포함된 한양방복합치료를 시행한 치험례나 열다환소탕³², 지황백호탕³³을 투여한 치험례도 보고된 바있다. 향후 파킨슨병에 대한 사상체질 이론을 포함한 한의학적 변증증형과 처방 표준안을 확립하고 이에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다. 또한 파킨슨병의 비운동성 증상인 인지장애, 우울, 불안 등의 기분장애, 수면장애, 피로감, 자율신경장애 등의 증상에 대한 한의치료의 효과에 대한 연구도 필요할 것으로 사료된다.

본 연구를 통하여 파킨슨병의 tremor, bradykinesia, PIGD 증상 각각 대한 한의치료의 효과를 확인할 수 있었다. 향후 위에서 제시한 각 증상 및 치료법 별로 추가적인 연구를 위한 참고가 될 수 있도록 본 연구결과를 보고하는 바이다.

Acknowledgments

This research was supported by the Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea funded by the Ministry of Education, Science and Technology(NRF-2011-0021389).

참고문헌

1. Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol* 2006; 59(4):591-6.
2. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999;56(1): 33-9.

3. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA* 2014; 311(16):1670-83.
4. Shulman LM, Katzel L, Ivey FM, Sorkin JD, Favors K, Anderson KE, et al. Randomized clinical trial of 3 types of physical exercise for patients with Parkinson disease. *JAMA Neurol* 2013;70(2):183-90.
5. Li F, Harmer P, Fitzgerald K, Eckstrom E, Stock R, Galver J, et al. Tai Chi and Postural Stability in Patients with Parkinson's Disease. *NEJM* 2012;366(6):511-9.
6. Hirsch MA, Toole T, Maitland CG, Rider RA. The effects of balance training and high-intensity resistance training on persons with idiopathic Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84(8):1109-17.
7. Herd CP, Tomlinson CL, Deane KH, Brady MC, Smith CH, Sackley CM, et al. Speech and language therapy versus placebo or no intervention for speech problems in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;15(8):CD002812.
8. Kwakkel G, de Goede CJ, van Wegen EE. Impact of physical therapy for Parkinson's disease: a critical review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13:478-87.
9. Robert AH, Kelly EL, Rajesh P, Theresa AZ. A translation of Parkinson's disease: Questions and answers. 4th ed. Seoul: Panmun Book Co.: 2005, p. 99, 127.
10. Kim SR, Lee TY, Kim MS, Lee MC, Chung SJ. Use of complementary and alternative medicine by Korean patients with Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2009;111(2):156-60.
11. Shulman LM, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, Fishman PS, Reich SG, Weiner WJ. The clinically important difference on the unified

- Parkinson's disease rating scale. *Arch Neurol* 2010;67(1):64-70.
12. Toosizadeh N, Lei H, Schwenk M, Sherman SJ, Sternberg E, Mohler J, et al. Does integrative medicine enhance balance in aging adults? Proof of concept for the benefit of electroacupuncture therapy in Parkinson's disease. *Gerontology* 2015;61(1):3-14.
 13. Cho SY, Shim SR, Rhee HY, Park HJ, Jung WS, Moon SK, et al. Effectiveness of acupuncture and bee venom acupuncture in idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(8):948-52.
 14. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17(5):867-76.
 15. Leon Shargel. Comprehensive pharmacy review. 6th edition. New York: Lippincott-Raven Publishers; 2007. p. 998.
 16. Schrag A, Sampaio C, Counsell N, Poewe W. Minimal clinically important change on the unified Parkinson's disease rating scale. *Mov Disord* 2006;21(8):1200-7.
 17. Shulman LM, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, Fishman PS, Reich SG, Weiner WJ. The clinically important difference on the unified Parkinson's disease rating scale. *Arch Neurol* 2010;67(1):64-70.
 18. Hauser RA, Auinger P. Determination of minimal clinically important change in early and advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26(5):813-8.
 19. Zhang G, Xiong N, Zhang Z, Liu L, Huang J, Yang J, et al. Effectiveness of traditional Chinese medicine as an adjunct therapy for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(3):e0118498.
 20. Lee YE, Lee DH, Lee JH, Lu HY, Cho SY, Park JM, et al. Three Case Reports of Postural Instability and Gait Difficulty in Parkinson's Disease Patients Treated with Korean and Western Medicine. *Korean Journal of Acupuncture* 2014;31(1):40-7.
 21. Ishikawa T, Funahashi T, Kudo J. Effectiveness of the Kampo kami-shoyo-san(TJ-24) for tremor of antipsychotic-induced parkinsonism. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000;54(5):579-82.
 22. Wang F, Sun L, Zhang XZ, Jia J, Liu Z, Huang XY, et al. Effect and Potential Mechanism of Electroacupuncture Add-On Treatment in Patients with Parkinson's Disease. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015;2015:692795.
 23. Kim TH, Cho KH, Jung WS, Lee MS. Herbal medicines for Parkinson's disease: a systematic review of randomized controlled trials. *PLoS One* 2012;7(5):e35695.
 24. Doo AR, Kim SN, Park JY, Cho KH, Hong J, Eun-Kyung K, et al. Neuroprotective effects of an herbal medicine, Yi-Gan San on MPP+/MPTP-induced cytotoxicity in vitro and in vivo. *J Ethnopharmacol* 2010;131(2):433-42.
 25. Bae N, Ahn T, Chung S, Oh MS, Ko H, Oh H, et al. The neuroprotective effect of modified Yeoldahanso-tang via autophagy enhancement in models of Parkinson's disease. *J Ethnopharmacol* 2011;134(2):313-22.
 26. Go GY, Kim YH, Ahn TW. Neuroprotective Effects of Modified Yuldahanso-tang(MYH) in a Parkinson's Disease Mouse Model. *J of Sasang Constitutional Medicine* 2015;27(2):270-87.
 27. Li H, Park G, Bae N, Kim J, Oh MS, Yang HO. Anti-apoptotic effect of modified Chunsimyoldatang, a traditional Korean herbal formula, on

- MPTP-induced neuronal cell death in a Parkinson's disease mouse model. *J Ethnopharmacol* 2015; 176:336-44.
28. Go GY, Kim YH, Ahn TW. Neuroprotective Effects of Hyangsayangwi-tang in MPTP-induced Mouse Model of Parkinson's Disease. *J of Sasang Constitutional Medicine* 2014;26(2):165-79.
29. Kim IJ, Lee JH, Song KJ, Koo BS, Kim GW. Neuroprotective effects of Sohaphwangwon essential oil in a Parkinson's disease mouse model. *J of Oriental Neuropsychiatry* 2012;23(1):129-43.
30. Woo C, You JY, Jang CY, Kim HR, Shin YJ, Moon AJ, et al. Protective Effects of Sosokmyoung-tang Against Parkinson's Model in Human Neuroblastoma SH-SY5Y Cells. *J Int Korean Med* 2014;35(3):298-308.
31. Park SM, Lee SH, Yin CS, Kang MK, Chang DI, Kang SK, et al. Literature Review on Parkinson's Disease in Oriental Medicine. *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Society* 2004;21(1):202-10.
32. Choi JS, Jang MH, Ahn TW. A Case Study of Parkinson's Disease Patient Treated with Yuldahanso-tang gagam. *J of Sasang Constitutional Medicine* 2012;24(3):104-13.
33. Lee JH, Jeong SH, Shin GC, Lee WC. A clinical report on the mild case of Parkinson's disease improved with Soyangin-Gihwangbeakho-tang. *J of Sasang Constitutional Medicine* 2002;14(3): 153-9.