

뇌성마비 환아에서 Botulinum Toxin A의 치료효과

삼육재활병원 재활의학과

박 기 영

= Abstract =

Effects of Botulinum Toxin A Treatment in Cerebral Palsy

Gi-young Park, M.D.

Department of Rehabilitation Medicine, Samyook Rehabilitation Hospital

The purpose of this study is to evaluate the effects of intramuscular botulinum toxin A injection in cerebral palsy. We studied 25 children with cerebral palsy (age 3 to 20 years old). Among them, 14 children were spastic diplegia; 5 were athetoid quadriplegia; 3 were spastic hemiplegia; and 3 were mixed type (spasticity and athetosis). Botulinum toxin A was injected into the target muscle groups with electromyographic guidance. The dose was calculated in unit/body weight basis. Followup assessments were performed at 1 and 3 months after injection. After injection, 11 out of 16 children (68.8%) had a one-level improvement in ambulatory status. The passive range of joint motion increased significantly after injection. Modified Ashworth scale decreased significantly after injection. In 23 out of 25 children, there were a significant increase of the mean GMFM (gross motor function measure) total score and mean GMFM scores for all dimensions at three months after injection. There were the distant effects after injection in spastic diplegia. In conclusion, botulinum toxin A treatment would improve the motor function and ambulatory status in cerebral palsy by reducing hypertonicity, spasticity, dynamic contracture and athetoid movement.

Key Words: Botulinum toxin A, Cerebral palsy, Spasticity

서 론

Botulinum toxin은 *Clostridium botulinum*의 단백질 산물로서 콜린성 신경말단에서 세포내 이입에 의해 선택적으로 흡수되어 acetylcholine을 함유한 연접소포들의 분비를 차단한다. 이와 같은 차단효과는 수개월후 신경의 말단발아에 의해 새로운 신경근 접합이 형성됨으로서 감소하게 된다^{21,28}.

Botulinum toxin A는 임상적으로 안과적 질환인 사시와 안검연축에 처음으로 적용된 이후 반측안검

경련, 사경, 경련성 발성장애, 근긴장이상등과 같은 다양한 국소적 신경학적 질환에 사용되고 있다^{10,27,31}.

최근 들어 botulinum toxin A 주사는 뇌성마비, 뇌졸중, 외상성 뇌손상, 다발성 경화증, 배뇨괄약근 실조등에서 경직을 완화시키는 새로운 치료방법으로 이용되고 있다^{8,9,13,22,25,30}.

Botulinum toxin A는 뇌성마비 환아의 근육경직과 과긴장을 감소시켜 운동조절을 향상시킬 뿐아니라 근육의 종적 성장을 증대시켜 고정구축의 발생빈도와 정도를 줄일 수 있는 두 가지 효과를 나타낸다^{2,3}. 이와 같은 효과를 이용하여 뇌성마비 환아의 기능

및 보행향상을 위한 비수술적 치료방법의 하나로 사용되고 있다. 또한 정형외과적 수술을 위한 적절한 시기까지 수술적 치료를 연기하는데 도움이 될 뿐만아니라 근육연장 수술후 결과를 예측할 수 있는 진단적 목적으로 사용이 가능하다.^{3,17,18)} 그러나 국내에서는 뇌성마비 환아에 있어 botulinum toxin A의 치료에 대한 보고가 없는 상태이다.

이에 본 연구에서는 뇌성마비 환아를 대상으로 botulinum toxin A의 적절한 주사방법, 용량, 치료효과, 보행상태 및 운동능력에 미치는 영향 등을 조사하여 향후 뇌성마비 환아의 포괄적 재활치료에 도움을 주고자 한다.

연구대상 및 방법

1996년 1월 11일부터 1997년 1월 14일까지 삼육재활병원 재활의학과에 입원 또는 외래치료를 받은 뇌성마비 환아 중 botulinum toxin A를 주사 맞은 25명을 대상으로 하였다.

대상 환아들은 botulinum toxin A 주사전 병력, 이학적 검사, 보행상태 등을 조사하였다. 검사 결과를 바탕으로 표적근육을 선택한 후 체중에 따라 botulinum toxin A 적당량을 근전도검사 유도하에 근육주사하였다. 주사후 근육의 신장운동 및 포괄적 재활 치료를 시행하였으며 비복근에 주사한 경우 보조기 착용을 권장하였다.

Botulinum toxin A의 치료효과를 조사하기 위하여 주사후 1개월, 3개월에 Ashworth scale, 도수 측각도계를 이용한 관절의 수동적 운동범위를 측정하였다. 보행상태는 주사전과 주사 3개월후 Cosgrove등³⁾의 분류에 따라 4 단계 즉 도움에 상관없이 보행이 불가능한 비보행자, 감독 혹은 도움을 받아서 보행이 가능한 비기능적 보행자, 보행기구에 상관없이 실내에서 독립적 보행이 가능한 기능적 보행자, 그리고 항상 실내외에서 보행이 가능한 지역사회 보행자로 나누어 평가하였다.

운동능력의 변화는 주사전과 주사 3개월후 Russel 등²⁶⁾이 고안한 GMFM(gross motor function measure) 도구를 이용하여 평가하였다. GMFM도구는 5세까지의 발달과정을 기초로 하여 5가지 영역(굽기와 뒤집기, 앉기, 네발 기기와 무릎서기, 서기, 걷기. 달리기. 뛰기)의 88문항으로 구성되어 있다. 각 문항들은 0점: 시도도 하지 않음, 1점: 시도는 함(그 항목을 약 10% 미만으로 수행시), 2점: 부분적으로 수행함(그 항목을 약 10%에서 90% 미만으로 수행시), 3점: 완전히 수행함으로 나누어 점수화 된다. 각 영역별 점수는 백분율로 환산되고 전체 운동능력 점수는 다섯 가지 영역의 백분율 환산점수의 합을 5로 나누어 나타낸다.

본 연구에서 얻은 결과들은 paired t-검정, Wilcoxon 부호순위 검정을 이용하여 통계학적 유의성을 검정하였다.

Patients' Clinical Data

Cases	Age(yrs)/Sex	Diagnosis	Muscles injected	Dose (U/kg/muscle)
1	3/M	Spastic diplegia	Adductor longus, gastrocnemius	4.0 4.0
2	3/M	Spastic diplegia	Gastrocnemius	3.0
3	3/M	Spastic diplegia	Gastrocnemius	4.0
4	4/M	Spastic diplegia	Adductor longus, medial hamstrings	4.0 4.0
5	4/M	Spastic diplegia	Medial hamstrings	3.0
6	5/M	Mixed	Gastrocnemius	3.5
7	5/F	Spastic hemiplegia	Gastrocnemius	3.5
8	5/F	Spastic diplegia	Gastrocnemius, medial hamstrings	4.5 4.5
9	6/F	Spastic hemiplegia	Gastrocnemius	3.0

10	7/F	Spastici diplegia	Gastrocnemius, peroneus longus	4.0 1.0
11	7/F	Spastic hemiplegia	Gastrocnemius, tibialis posterior	3.9 1.7
12	8/M	Spastic diplegia	Gastrocnemius, medial hamstrings	3.5 3.8
13	8/F	Spastic diplegia	Gastrocnemius	3.8
14	9/F	Spastic diplegia	Medial hamstrings	4.0
15	9/M	Mixed	Gastrocnemius, tibialis posterior, medial hamstrings	3.0 3.0 1.0
16	10/M	Athetoid quadriplegia	Gastrocnemius, tibialis posterior	2.5 1.0
17	10/M	Spastic diplegia	Gastrocnemius, peroneus longus	2.5 1.0
18	11/M	S/P Spastic diplegia	Gastrocnemius	3.5
19	11/M	Athetoid quadriplegia	Gastrocnemius, peroneus longus	3.0 2.0
20	11/M	Spastic diplegia	Gastrocnemius, peroneus longus	1.7 0.7
21	12/M	Athetoid quadriplegia	Tibialis posterior, medial hamstrings	1.5 3.0
22	12/F	Mixed	Gastrocnemius, peroneus longus	1.6 0.7
23	13/M	Spastic diplegia	Gastrocnemius	2.5
24	19/M	Athetoid quadriplegia	Gastrocnemius, peroneus longus	1.7 1.0
25	20/M	Athetoid quadriplegia	Gastrocnemius, tibialis posterior	2.0 1.0

결 과

1) 연령 및 성별 분포

주사시 연령분포는 3세에서 20세였고 평균연령은 8.6세로 6세 이상 10세 이하가 9명(36.0%)으로 가장 많았다. 성별분포는 남자 18명(72.0%), 여자 7명(28.0%)으로 남자가 많았다(Table 1).

2) 뇌성마비 분류에 따른 분포

뇌성마비 분류에 따른 분포는 경직형 양마비가 14명(56.0%), 무정위 운동형 사지마비가 5명(20.0%), 경직형 편마비 및 혼합형이 각각 3명(12.0%)이었다 (Table 2).

Table 1. Age and Sex Distribution

Age(yrs)	No. of cases(%)		Total(%)
	Male	Female	
0~ 5	6	2	8(32.0)
6~ 10	5	4	9(36.0)
11~ 15	5	1	6(24.0)
16≤	2	0	2(8.0)
Total	18(72.0)	7(28.0)	25(100.0)

3) 주사전후 보행상태

보행상태는 주사전 지역사회 보행자가 9명(36.0%),

기능적 보행자가 6명(24.0%)이었으나 주사 3개월후 지역사회 보행자 및 기능적 보행자는 각각 11명(44.0%)으로 변화하였다. 주사전 지역사회 보행자를 제외한 16명중 11명(68.8%)에서 주사 3개월후 보행상태가 한 단계 향상되었다(Table 3).

Table 2. Types of Cerebral Palsy

Types	No. of cases(%)
Spastic diplegia	14(56.0)
Athetoid quadriplegia	5(20.0)
Spastic hemiplegia	3(12.0)
Mixed	3(12.0)
Total	25(100.0)

Table 3. Ambulatory Status before and after Injection

Ambulatory status	No. of cases(%)	
	Before	After 3 months
Non-ambulator	3(12.0)	1(4.0)
Non-functional ambulator	7(28.0)	2(8.0)
Functional ambulator	6(24.0)	11(44.0)
Community ambulator	9(36.0)	11(44.0)
Total(%)	25(100.0)	25(100.0)

Table 4. End Positions in Passive Range of Motion before and after Injection

Passive range of motion	No. of degree		
	Before	After 1 month	3 months
Hip abduction(n=4)			
with extension	36.3 ± 7.5	55.0 ± 5.8	50.0 ± 5.8
with flexion	50.0 ± 5.8	65.0 ± 5.8	60.0 ± 5.8
Popliteal angle(n=10)	39.5 ± 9.8	18.0 ± 6.7*	19.5 ± 7.6*
Ankle dorsiflexion(n=28)			
with extension	3.9 ± 10.5	16.8 ± 9.5*	18.4 ± 9.8*
with flexion	22.9 ± 13.2	33.2 ± 14.0*	35.5 ± 13.8*

Values are mean ± SD.

*p < 0.01

4) 주사전후 각 관절의 수동적 관절운동 범위 중 최대 위치

수동적 관절운동 범위 중 최대 위치는 장내전근에 주사한 4예의 고관절 신전시 최대 고관절 외전 각은 주사전 36.3 ± 7.5 , 주사 1개월 후 55.0 ± 5.8 , 3개월 후 50.0 ± 5.8 로 주사후 증가하였다. 내측 슬와부근육군에 주사한 10예의 슬와각은 주사전 39.5 ± 9.8 , 주사 1개월 후 18.0 ± 6.7 , 3개월 후 19.5 ± 7.6 로 주사후 통계학적으로 유의하게 감소하였다. 또한 비복근에 주사한 28예의 슬관절 신전시 최대 족관절 배측굴곡각은 주사전 3.9 ± 10.5 , 주사 1개월 후 16.8 ± 9.5 , 3개월 후 18.4 ± 9.8 로 주사후 통계학적으로 유의하게 증가하였다(Table 4).

5) 주사전후 Ashworth scale

경직 및 혼합형 뇌성마비 환아 20명의 평균 Ashworth scale은 주사전 2.7이었으나 주사 1개월 및 3개월후 각각 1.5로 주사후 통계학적으로 유의하게 감소하였다(Table 5).

6) 주사전후 전체 운동능력 점수의 분포

주사전 GMFM 도구로 측정된 25명의 환자 중 전체 운동능력 점수의 분포는 61~70점이 9명(36.0%), 81~90점이 7명(28.0%)이었으나 주사 3개월후 91점 이상이 8명(32.0%), 71~80점이 7명(28.0%)으로 25명 중 2명을 제외한 모든 환자들에서 전체 운동능력

Table 5. Ashworth Scale before and after Injection

	No. of scale		
	Before	After 1 month	3 months
Ashworth scale(0~4)	2.7±0.4	1.5±0.6*	1.5±0.6*

Values are mean ± SD.

*p < 0.01

Table 6. Distribution of Gross Motor Function Measure Score before and after Injection

Score	No. of cases	
	Before	After 3 months
≤60	1(4.0)	1(4.0)
61~70	9(36.0)	3(12.0)
71~80	4(16.0)	7(28.0)
81~90	7(28.0)	6(24.0)
91≤	4(16.0)	8(32.0)
Total(%)	25(100.0)	25(100.0)

점수의 증가를 나타내었다(Table 6).

7) 주사전후 각 영역별 운동능력 점수

전체 운동능력 점수가 증가한 23명의 전체 운동능력 평균점수는 주사전 76.3±13.3점, 주사 3개월 후 82.0±12.1점으로 주사후 통계학적으로 유의하게 증가하였다. 각 영역별 운동능력 점수 변화는 모든 영역에서 주사후 통계학적으로 증가하였고 특히 서기영역에서 가장 크게 증가하였다(Table 7).

8) 경직형 양마비 환아에서 주사후 원격효과

두 명의 경직형 양마비 환아의 장내전근과 내측 슬와부 근육군, 장내전근과 비복근 주사후 주사를 맞지 않은 족관절과 슬관절 근육에서 원격효과를 나타내었다(Table 8).

Table 7. Gross Motor Function Measure Score in 5 Dimensions before and after Injection

Dimension	Score	
	Before	After 3 months
Lying and rolling	94.7± 6.8	97.8± 3.7*
Sitting	94.5±12.2	97.2± 8.7*
Crawling and kneeling	92.8± 7.3	94.8± 5.7*
Standing	57.0±24.6	68.0±22.2*
Walking, running, jumping	41.3±29.3	50.0±29.0*
Total(%)	76.3±13.3	82.0±12.1*

*p < 0.01

Table 8. Distant Effect after Injection in Spastic Diplegia

Angle(n=2)	No. of degree		
	Before	After 1 month	3 months
Popliteal	27.5	20.0	20.0
Ankle dorsiflexion			
with extension	20.0	30.0	30.0
with flexion	40.0	52.5	50.0

Values are mean.

고 찰

뇌성마비 환아에서 나타나는 경직과 관절구축을 감소시키기 위하여 물리치료, 경구약물 제제, 알코올이나 페놀을 이용한 신경차단, 신경절단술 및 선택적 후근절제술, 보조기 그리고 정형외과적 수술 등이 사용되어 왔다. 최근 들어 botulinum toxin A 주사는 경직 및 동적 구축을 완화시키는 새로운 치료방법의 하나로 연구되어지고 있다.

Botulinum toxin A의 약리작용은 신경근 접합부위에서 아세틸콜린을 함유한 연결소포의 분비를 억제하여 신경전달을 차단시킨다. 그러나 현재까지 아세틸콜린 분비를 억제시키는 정확한 기전은 규명되지 않았지만 3가지 가설들, 즉 첫째 신경 자극시 Ca 이온의 유입억제, 둘째 Ca 이온의 유출유도, 셋째 신

경 말단에서 아세틸콜린 유리에 직접 작용이 제한되고 있다²⁸⁾.

관절 구축은 경직형 뇌성마비 환아에서 골 성장에 비하여 근육의 과긴장과 경직으로 인한 연부조직 성장이 상대적으로 부족하여 발생하게 된다^{4,14)}. Cosgrove와 Graham⁴⁾의 동물실험에서 경직형 쥐들은 장단지 근육의 종적 성장에 심각한 장애를 나타냈으나 botulinum toxin A를 주사받은 쥐들은 정상적 성장을 회복하였다. 이상의 결과로 botulinum toxin A는 과도한 경직을 감소시켜 근육의 정상적 종적 성장을 회복하고 관절의 구축을 예방할 수 있을 것이라고 보고하였다.

Botulinum toxin A 주사위치 선정시 저자에 따라 다양한 방법이 사용되고 있다. O' Brien²³⁾은 먼저 적절한 주사 부위를 찾기 위하여 우선 근육을 정확히 확인해야 하는데 표피근육은 단순 촉진으로 확인이 가능하나 심부근육은 근전도 기계를 이용함으로써 정확하게 찾을 수 있다고 하였다. 그러나 운동점을 찾는 것이 필요한지에 대하여는 명백하지 않다고 보고하였다. Dengler⁵⁾은 근전도 검사상 지속적 전기적 활동을 나타내는 위치 혹은 전기적 활동을 보이지 않는 경우 근육의 신장에 의해 반사적 전기활동이 야기될 수 있는 위치에 주사하였다고 보고하였다. Sharri와 Sanders²⁹⁾는 쥐의 전경골근을 이용하여 주사위치, 용량, 용적이 마비에 어떤 영향을 미치는지 조사한 실험에서 근육의 운동점에 직접 주사하는 것이 가장 중요하다고 보고하였다. 본 연구에서 근육의 주사위치 선정시 환아의 협조가 가능한 경우에는 근전도 기계를 이용하여 운동점을 찾아서 주사하였고 협조가 되지 않는 경우에는 경구 진정제 복용후 운동점을 찾지 않고 근전도 기계 유도 하에 정확한 근육을 확인한 후 주사하였다.

주사시 고려사항들은 회색액의 양과 각 근육의 주사 횟수 등이 있다. Dunne³⁾은 20 U/ml 정도의 많은 회색액을 사용하여 큰 근육 주사시 확산 및 마비지역을 최소화할 뿐 아니라 낭비를 줄일 수 있다고 하였고, Pierson²⁵⁾은 각 근육에서 2 내지 3곳에 주사할 것을 권장하였다. 본 연구에서 주사시 25 U/ml 정도의 회색액을 사용하였으며 비복근 4곳, 내측 슬와부 근육군 3곳, 장내전근 2곳에 각각 주사하였다. Botulinum toxin A의 치료용량은 뇌성마비에 있어 표준이 정해지지 않은 상태로 뇌성마비의 형

태, 표적근육의 종류, 경직 및 동적 구축의 정도 등에 따라 다양하다. 본 연구에서 경직형인 경우 비복근에 1.7~4.0 U/kg, 내측 슬와부 근육군에 3.0~4.0 U/kg, 장내전근에 4.0 U/kg를 각각 주사하였고 무정위 운동형인 경우 비복근에 1.6~3.0 U/kg를 주사하였다. 그러나 용량을 적게 사용한 경우 치료 효과가 기대보다 적게 나타났다. 그러므로 경직형인 경우 경직 및 구축의 정도에 따라 비복근에 3.5~4.0 U/kg, 내측 슬와부 근육군에 3.5~4.0 U/kg, 장내전근에 4.0 U/kg를 주사하고 무정위 운동형인 경우 비복근에 2.5~3.0 U/kg를 주사하는 것이 적절하다고 생각한다. 이와 같이 경직형에서 무정위 운동형보다 많은 용량을 사용하는 이유는 경직형인 경우 어느 정도의 근정지성 구축이 존재하기 때문이다.

Botulinum toxin A의 약효기간은 저자마다 다양하게 보고하고 있으나 대개 3개월 부터 6개월 이내이다. 근육긴장의 감소는 주사후 1일 부터 4일 사이에 나타나기 시작하여 2주째 최대 효과를 나타내고 6 내지 16주 동안 정적인 상태를 유지한 후 2개월 동안 서서히 주사전 상태로 회복된다^{3,6,8,17,25)}. 그러나 Cosgrove³⁾은 보행이 불가능한 경직형 뇌성마비 환아에서 슬와부 근육군 주사후 향상된 보행상태는 18개월후에도 지속되었다고 보고하였다.

약효기간에 영향을 미치는 인자들은 주사용량, 주사근육, 나이, 근육의 활동성, 물리치료의 역할 및 보조기 착용여부등이 있을 수 있다. 약효기간은 경직형 및 비활동적 뇌성마비 환아보다 무정위 운동형 및 활동적인 환아에서, 경직형 뇌성마비 환아의 비복근 주사시보다 슬와부 근육군 주사시 작용기간이 더욱 길게 나타났으나 만성 환자와 급성 혹은 아급성 환자 사이에는 차이가 없었다^{3,17,25)}. 본 연구에서 약효는 정확한 운동점 주사시 주사후 1일 이내에 바로 나타났으나 운동점을 찾지 않은 경우에는 다른 연구 결과와 같이 주사후 1일부터 4일 사이에 나타났고 3개월까지 지속되었다. 이 연구 초기에 주사한 환아들에서 운동능력 및 보행상태의 향상은 약효가 소실된 6개월 이후에도 지속되었다. 이와 같이 약효가 소실된 이후에도 향상된 기능이 유지되는 것은 약효기간동안 습득된 기능이 자라나는 뇌에 engram으로 형성되기 때문으로 생각된다. 향후 약효기간 및 기능적 향상의 지속에 대한 장기간 추적관찰이 요구되고 약효기간을 최대한 연장시키기

위하여 이에 미치는 다양한 인자에 대한 연구가 필요하다고 생각한다.

Botulinum toxin A 주사의 적응증은 경직형 뇌성마비 환아에서 경직이 국한된 부위에 존재하거나 근육의 동적 구축으로 인하여 자세 혹은 보행에 방해가 되는 경우이다.^{3,14} 또한 주사시 사지위치의 향상, 보조기의 맞춤형 및 착용 가능성, 위생상태의 향상, 통증감소 및 조화근과 길항근의 균형향상 등을 고려하여야 한다.²⁵ 본 연구에서 주사의 적응증은 경직형인 경우 하지 근육중 국한된 부위에 심한 경직과 더불어 동적 구축 존재시, 무정위형인 경우 국한된 부위의 과도한 무정위 운동으로 인하여 보행 및 자세에 방해가 되는 경우로 정하였다. 그 외 과거에 아킬레스건 연장술을 받은 후 재발한 환아에서도 치료효과를 볼 수 있었다. 그러나 관절의 고정구축을 가진 환아에서는 주사후 기능적 향상을 보이지 않았다. 향후 치료효과에 대한 여러 가지 요인들을 비교 분석하여 가장 적절한 적응증을 찾기 위한 연구가 뒤따라야 하겠다.

경직형 뇌성마비 환아에서 botulinum toxin A 주사는 경직 및 동적 구축을 감소시켜 환아의 자세, 보행 및 운동능력의 향상 등을 나타낸다.^{2,3,8,17,30} Koman 등¹⁷은 중증의 경직형 및 혼합형 사지마비 환아에서 척추주위 근육주사후 모든 환아에서 경직이 감소되었고, 하지에 자세 및 위생간호에 방해가 될 정도의 경직을 가진 환아에서 주사후 경직의 감소와 자세의 향상을 보고하였다. 또한 보행이 가능한 경직형 편마비와 양마비 환아에서 근긴장의 감소와 보행의 향상을 보고하였다. Denislic과 Meh⁶는 무정위 운동형 뇌성마비 환아에서 손 동작 및 발모양을 개선하여 기능적 장애의 호전을 보고하였다. 본 연구의 경직형 및 혼합형 뇌성마비 환아에서 주사후 관절의 수동적 관절 운동범위의 증가, 경직의 감소, 보행상태의 향상 및 운동능력의 향상을 나타내었다. 무정위 운동형에서도 주사한 근육의 무정위 운동을 감소시켜 운동능력의 향상 및 보행상태를 향상시켰다. 그러나 주사후 전체 운동능력 점수가 증가하지 않은 2명의 환아 중 1명은 관절의 고정구축을 가지고 있었고 다른 한명은 치료 용량 이하로 주사하였다.

Gooch와 Sandell¹²은 botulinum toxin A의 장점들은 첫째 효과가 국소적이고, 둘째 phenol 운동점 차단보다 환자가 쉽게 수용하고, 셋째 치료효과가 일시적

이고 가역적이라고 하였다. Pierson 등²⁵은 botulinum toxin A는 페놀과 유사하게 경구약물 투여시 나타나는 전신적 역효과를 피하면서 경직의 부분적 완화를 얻을 수 있으며 페놀 치료로 실패한 경우나 페놀을 이용한 신경차단후 이상감각을 경험한 환아에서 유용하게 사용할 수 있다고 보고하였다. 본 연구에서 경직과 더불어 동적 구축을 보이는 경직형 뇌성마비 환아의 경골신경에 페놀 신경차단을 시행한 후 경직은 감소하였으나 동적 구축은 개선되지 않았고 주사후 이상감각이 발생되었다. 그 후 botulinum toxin A를 장단지 근육에 주사한 후 동적 구축은 감소하였다. 또한 botulinum toxin A는 과거 동적 구축을 가진 장단지 근육의 운동점에 페놀 주사후 효과가 없었던 환아에서 치료효과를 나타내었다. 그러므로 경직과 더불어 동적 구축 존재시 혹은 환아의 협조가 부족할 때에는 페놀보다는 botulinum toxin A를 사용하는 것이 좋을 것으로 생각한다.

Cosgrove 등³은 치료효과와 지속과 근정지성 구축의 개선을 위하여 주사후 근육의 신장운동(stretching exercise)이 뒤따라야 한다고 하였고, Dengler 등⁹은 주사후 경직성 족하수종의 호전은 botulinum toxin A의 국소적 항경직성 효과 외에 추가된 물리치료의 효과일수도 있다고 하였다. 본 연구에서 동적 구축의 향상과 치료효과와 연장을 위하여 주사후 근육의 지속적 신장운동과 더불어 보조기 착용을 권장하였고 기능의 습득을 위하여 최소 1개월간의 포괄적 재활치료를 시행하였다.

주사후 부작용에 관하여 이제까지 심각한 전신적 부작용은 보고되지 않고 있다. Koman 등¹⁷은 흔한 부작용들은 통증(45%), 전신적 피로(13%), 주사한 근육의 일시적 약화(6%) 등이었다고 보고하였다. Borodic 등¹은 사경환자에서 흉쇄유돌근 주사후 국소적 확산에 따른 인두수축근의 마비로 인하여 발생한 연하곤란을 보고하였다. 장기적 부작용은 반복주사시 botulinum toxin A에 대한 항체형성으로 인하여 내성이 생기는 것이다. 항체형성 빈도는 저자에 따라 0에서 23%까지 다양하게 보고되고 있다.^{8,11,15,32} 항체형성의 위험인자로 Jankovic과 Schwartz¹⁵는 나이가 어리거나 매 주사시 평균용량 및 전체 누적용량이 많은 경우, Zuber 등³²은 한 번에 50 ng 이상 주사하거나 주사간격이 짧은 경우라고 보고하였다. 본 연구에서도 다른 저자와 마찬가지로 심각한 전신적

부작용은 발생하지 않았고 2명의 환자에서 재주사 시 내성을 나타내지 않았다.

Botulinum toxin A의 원격효과는 여러 저자에서 보고되고 있으나 이에 대한 정확한 기전은 밝혀지지 않고 있다^{10,19,20,23,24}. 본 연구에서 2명의 경직형 양마비 환자에서 주사를 맞지 않은 근육에 치료효과를 나타내어 앞으로 이에 대한 연구가 필요하다고 생각한다.

결 론

1996년 1월 11일부터 1997년 1월 14일까지 삼육재활병원 재활의학과에 입원 또는 외래치료를 받은 뇌성마비 환자 중 botulinum toxin A를 주사 맞은 25명을 대상으로 주사 후의 치료효과를 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 지역사회 보행자를 제외한 16명의 환자 중 11명(68.8%)에서 보행상태가 향상되었다.
- 2) 각 관절의 수동적 관절운동 범위 중 최대 위치는 주사후 모든 관절에서 증가하였다.
- 3) 경직 및 혼합형 뇌성마비 환자 20명에서 주사 후 Ashworth scale이 감소하였다.
- 4) 주사전후 전체 운동능력 점수를 비교한 결과 25명 중 23명에서 증가하였고 23명의 각 영역별 운동능력 평균점수는 모든 영역에서 주사 전에 비해 증가하였다.
- 5) 두 명의 경직형 양마비 환자에서 주사를 맞지 않은 근육에 약효를 나타내었다.

이상의 결과로 보아 botulinum toxin A는 뇌성마비 환자에서 근육의 경직 및 과긴장, 동적 구축 그리고 무정위 운동을 감소시켜 보행 및 운동능력 향상에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다. 그리고 향후 추적관찰을 통하여 주사후 습득된 운동능력 향상이 장기간 지속되는지를 조사하고 치료효과에 대한 여러 가지 요인들을 비교 분석하여 가장 적절한 적응증에 대한 연구가 필요하다고 생각한다.

참 고 문 헌

1) Borodic GE, Joseph M, Fay L, Cozzolino D, Ferrante RJ: Botulinum toxin A for the treatment of spasmodic torticollis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 98: 93-97

2) Calderon GR, Calderon SR, Rincon RM, Garcia RJ, Mino AE: Botulinum toxin A in management of cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 1994; 10: 284-288

3) Cosgrove, AP, Corry IS, Graham HK: Botulinum toxin in the management of the lower limb in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 386-396

4) Cosgrove AP, Graham HK: Botulinum toxin A prevents the development of contractures in the hereditary spastic mouse. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 379-385

5) Dengler R, Neyer U, Wohlfarth K, Bettig U, Janzik HH: Local botulinum toxin in the treatment of spastic drop foot. *J Neurol* 1993; 239: 375-378

6) Denislic M, Meh D: Botulinum toxin in the treatment of cerebral palsy. *Neuropediatrics* 1995; 26: 249-252

7) Dolly JO, Black J, Williams RS, Melling J: Acceptors for botulinum neurotoxin reside on motor nerve terminals and mediate its internalization. *Nature* 1984; 307: 457-460

8) Dunne JW, Heye N, Dunne SL: Treatment of chronic limb spasticity with botulinum toxin A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 232-235

9) Dykstra DD, Sidi AA: Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum A toxin: a double-blind study. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71: 24-26

10) Filippi GM, Errico P, Santarelli R, Ragolini B, Manni E: Botulinum A toxin effects on rat jaw muscle spindles. *Acta Otolaryngol(Stockh)* 1993; 113: 400-404

11) Gonnering RS: Negative antibody response to long-term treatment of facial spasm with botulinum toxin. *Am J Ophthalmol* 1988; 105: 313-315

12) Gooch JL, Sandell TV: Botulinum toxin for spasticity and athetosis in children with cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77: 508-511

13) Grazko MA, Polo KB, Jabbari B: Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasm, and rigidity. *Neurology* 1995; 45: 712-717

14) Jankovic J, Hallett M: *Therapy with botulinum toxin*, 1st ed, New York: Marcel Dekker, 1994, pp511-522

15) Jankovic J, Schwartz K: Response and immunoresistance to botulinum toxin injections. *Neurology* 1995; 45: 1743-1746

16) Jankovic J, Schwartz K, Donovan DT: Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonia and hemifacial spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 633-639

17) Koman LA, Mooney JF III, Smith B, Goodman A, Mulvaney T: Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin: preliminary investigation. *J Pediatr*

- Orthop 1993; 13: 489-495
- 18) Koman LA, Mooney JF III, Smith BP, Goodman A, Mulvaney T: Management of spasticity in cerebral palsy with botulinum-A toxin: report of a preliminary, randomized, double-blind trial. *J Pediatr Orthop* 1994; 14: 299-303
 - 19) Lange DJ, Brian MF, Warner CL, Lovelace RE, Fahn S: Distant effects of local injection of botulinum toxin. *Muscle Nerve* 1987; 10: 552-655
 - 20) Lange DJ, Rubin M, Greene PE, Kang UJ, Moskowitz CB, Brin MF, Lovelace RE, Fahn S: Distant effects of locally injected botulinum toxin: a double-blind study of single fiber EMG changes. *Muscle Nerve* 1991; 14: 672-675
 - 21) Melling J, Hambleton P, Schone CC: Clostridium botulinum toxins: nature and preparation for clinical use. *Eye* 1988; 2: 16-23
 - 22) Neville B: Botulinum toxin in the cerebral palsies. *BMJ* 1994; 309: 1526-1527
 - 23) O' Brien C, Yablon S, Graham HK, Rawicki B: Management of spasticity with botulinum toxin, Colorado: Postgraduate Institute for Medicine, 1995, pp 3-6
 - 24) Olney RK, Amninoff MJ, Gelb DJ, Lowenstein DH: Neuromuscular effects distant from the site of botulinum neurotoxin injection. *Neurology* 1988; 38: 1780-1783
 - 25) Pierson SH, Katz DI, Tarsy D: Botulinum toxin A in the treatment of spasticity: functional implications and patient selection. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77: 717-721
 - 26) Russell D, Rosenbaum PL, Codman DT, Gowland C, Hardy S, Jarvis S: Gross motor function measure: a means to evaluate the effects of physical therapy. *Dev Med Child Neurol* 1989; 31: 341-352
 - 27) Scott AB: Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmol* 1980; 87: 1044-1049
 - 28) Sellin LC: The action of botulinum toxin at the neuromuscular junction. *Med Biol* 1981; 59: 11-20
 - 29) Sharri CM, Sanders I: Quantifying how location and dose of botulinum toxin injections affect muscle paralysis. *Muscle Nerve* 1993; 16: 964-969
 - 30) Snow BJ, Tsui JKC, Bhatt MH, Varelas M, Hashimoto SA, Cakne DB: Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double-blind study. *Ann Neurol* 1990; 28: 512-515
 - 31) Tusi JKC, Fross RD, Calne S, Calne DB: Local treatment of spasmodic torticollis with botulinum toxin. *Can J Neurol Sci* 1987; 14: 533-535
 - 32) Zuber M, Sebald M, Bathien N, de Recondo J, Rondot P: Botulinum antibodies in dystonic patients treated with type A botulinum toxin: frequency and significance. *Neurology* 1993; 43: 1715-1718
-