

항경직제의 최신 경향

Current Update of Antispastic Drug

김 덕 용 | 연세의대 재활의학과 및 재활의학연구소 | Deog Young Kim, MD

Department of Rehabilitation Medicine and Research Institute, Yonsei University College of Medicine

E-mail : kimdy@yumc.yonsei.ac.kr

J Korean Med Assoc 2007; 50(2): 161 - 169

Abstract

Spasticity is a velocity-dependent increase in tonic stretch reflexes (muscle tone) with exaggerated tendon jerks, resulting from hyperexcitability of the stretch reflex. As one component of the upper motor neuron syndrome, spasticity remains a vexing problem for both clinicians and patients. Although several medications have been approved for clinical use in patients with spasticity, the literature has yielded no clear standard of care. The aims of this article are to review the mechanisms of spasticity, factors to consider when choosing and starting antispastic drugs in clinical settings, and the typical characteristics and effects of commonly used agents. This review will focus only on enteral medications, not neurolytic or intrathecal therapy.

Keywords : Spasticity; Drug; Mechanism; Side effect

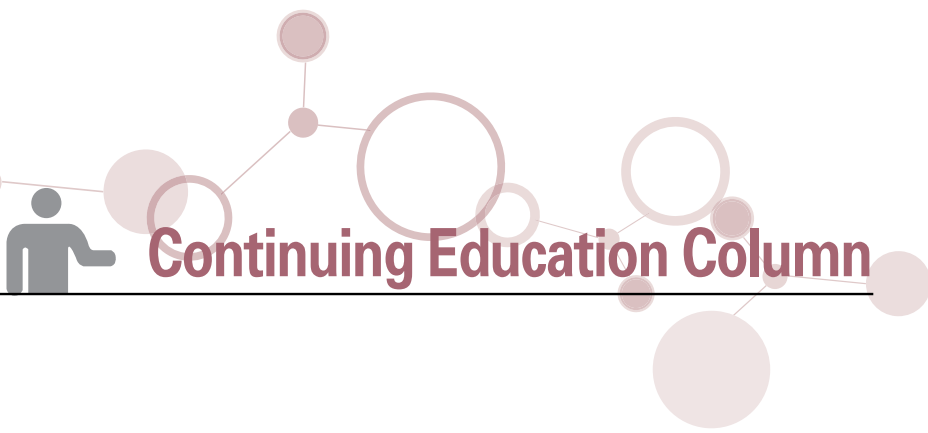
핵심용어 : 경직; 약물; 기전

서론

경직은 뇌나 척수 병변에 의한 여러 종류의 상부운동신경원 질환에 의해 나타나며, 상부신경계 증후군의 한 구성요소로서 신장반사의 과흥분성에 기인하는 심부건 반사의 항진과 속도에 비례하는 긴장성 신장반사의 항진으로 특징지어지는 운동 질환으로 정의된다(1). 이러한 경직은 뇌-척수 질환 환자를 치료하는 의료인이 다루어야 하는 대표적인 증상으로 뇌졸중이나 척수손상, 뇌성마비와 같은 상부운동신경원 질환 환자의 기능적 손실을 초래하고 성공적인 재활치료를 방해하므로 재활치료 과정에 있어서 경직의 조절과 치료는 중요한 부분을 차지한다. 경직 치료의 목표는 치료를 통해 경직을 감소시켜 기능 향상을 유도하고, 경

직으로 인한 동통을 경감시키며 이차적으로 발생할 수 있는 관절 구축이나 욕창을 예방하는 데 있다. 경직 치료의 방법 중에는 항경직제가 있으며 물리치료 방법으로는 관절운동, 냉요법, 전기자극요법 및 보조기를 이용할 수 있고 그 밖에도 페놀 또는 에틸알코올을 이용한 화학적 신경 차단 및 운동점 차단, 보툴리눔 독소 주사법, 선택적 척추 후근 절제술, 건 절제술과 연장술과 같은 수술적 방법이 있다(2). 이 중 약물치료는 용이하게 이용할 수 있어 우선적으로 시도되는데, 현재 FDA에 의해 공인된 약물은 Diazepam, Baclofen, Tizanidine, Dantrolene sodium 4종류만이 있다.

본 의학강좌에서는 항경직제의 기전을 소개하고, 약물요법 또는 약제를 선택하는 데 있어 고려해야 할 사항 및 대표적인 약물의 특성을 살펴보고자 한다.



항경직제의 기전

뇌로 내려오는 척수상부의 조절력이 없어지게 되면 척수 반사에 변화를 초래하게 된다. 그러한 변화는 경직이 있는 환자에게서 흔히 발견된다. 척수반사에 관여하는 대부분의 모든 신경 구조, 즉 말초 감각 수용기, 근육의 방추속 근육 섬유(intrafusal muscle fiber)에서 척수로 전해지는 일차 구심성 신경 섬유(primary afferent fiber)와 연접전 종말(presynaptic terminal), 흥분성 및 억제성 사이신경세포(interneuron), 근육을 지배하는 alpha 운동신경원 및 근육의 방추속 근육 섬유를 지배하는 gamma 운동신경원의 기능에 변화를 초래한다(3). 이러한 복잡한 신경계에 작용하는 대표적인 신경전달물질을 살펴보면 다음과 같다(4).

Glutamate는 흥분성 신경전달물질로 뇌척수로에 의해 분비되고, 근육에서 척수 내로 들어오는 Ia 감각 섬유(afferent fiber)에서 분비되고, GABA(Gamma-amino butyric acid)는 glycine과 함께 중추신경계의 주요한 억제성 신경전달물질(inhibitory neurotransmitter)로서 척수 내 배측 및 중간 사이신경세포에서 분비되어 Ia 감각 섬유(afferent fiber)의 작용을 연접전 억제(presynaptic inhibition)를 하여 피부나 근육 수용체로부터의 감각을 억제하며, Ia 감각 섬유(afferent fiber)에서 분비되는 glutamate를 억제한다. Acetylcholine은 뇌척수로에 의해 흥분되어 근육을 수축시키는 운동 신경원에서 분비되며, glycine은 Renshaw cell에서 분비되는 억제성 신경전달물질로 운동 신경원과 Ia 섬유의 상호 억제에 관여한다. Substance P, enkephalin은 작은 무수화 감각 섬유(unmyelinated sensory afferent fiber)에서 분비되어 동통과 경직의 상호작용에 역할을 한다. 또한 catecholamine과 serotonin은 하행 신경로(descending pathways)에서 분비되어 척수 반사(spinal cord reflex)의 조절에 관여하며, 감각 섬유로부터의 신호 전달 및 사이신경세포의 흥분도에 영향을 미친다. 항경직제는 이러한 복잡한 신경계에 있어 신경전달물질을 조절하여 근긴장을 감소시키는 방향으로 작용하게 된다. 이러한 과정에서 말초감각 신경 수용체의 민감도를 감소시키는 작용을 하는 약물은 Dantrolene sodium이며, 일차 구심성 신

경 섬유(primary afferent fiber)에서의 흥분성 신경전달물질 분비를 감소시키는 약물은 Baclofen, Benzodiazepine이다. 또한 Dantrolene sodium은 근육의 수축을 감소시킨다. 하행 신경로(descending pathways)에서 분비되며, 척수반사(spinal cord reflex)의 조절에 관여하는 catecholamine에 길항작용하는 약제는 Clonidine과 Tizanidine이다(3). Table 2에 대표적인 항경직제의 기전을 열거하였다.

Baclofen의 작용기전을 좀 더 자세히 살펴보면 GABA와 구조적으로 유사하여 GABA_B 수용체에 결합하여 GABA계 사이신경세포(interneuron)의 연접전 말단(presynaptic terminal)을 과분극(hyperpolarization)시켜 칼슘의 유입을 차단하며, 또한 Ia 감각 말단(afferent terminal)의 연접 후 결합(post-synaptic binding)을 통해 과분극을 일으켜 K 이온 전도(conductance)를 차단하여 연접전 억제(presynaptic inhibition)를 강화시키고, 감마운동신경원 활동도를 감소시키며, 감각 통증 섬유에서 substance P의 유리를 방해한다.

Benzodiazepine은 뇌간 망상체와 척수의 GABA_A 수용체와 결합하여 염소이온의 세포막 투과성을 증가시켜 항경직작용을 나타내는데, 이들은 직접적인 연접전 GABA와 비슷한 작용은 없지만 간접적으로 연접 후 효과를 나타내어 결과적으로 연접전 억제를 증가시켜 단연접성 및 다연접성 반사의 감소를 유발한다.

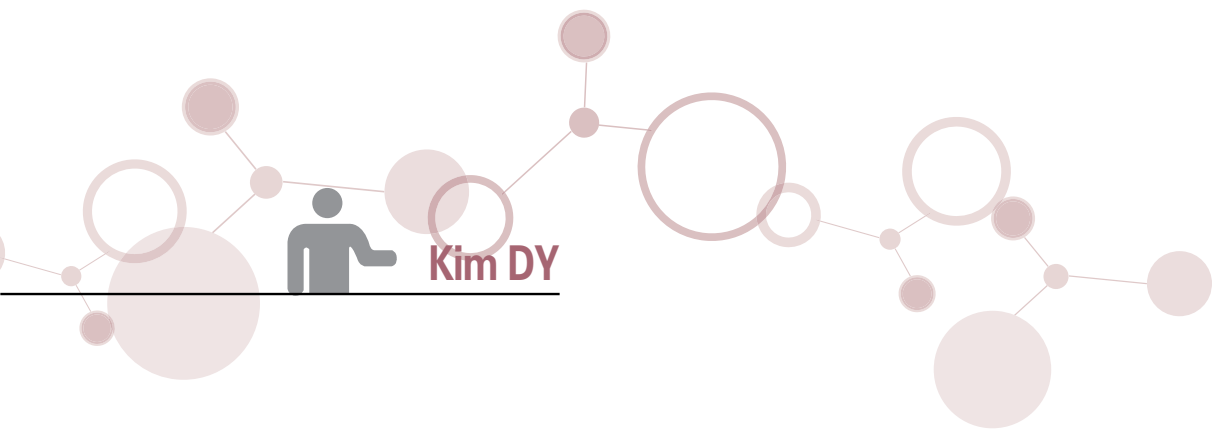
Monoamines에 작용하는 약물인 Tizanidine과 Clonidine은 imidazole 유도체로 alpha-2 noradrenaline 수용체에 작용하여 noradrenergic presynaptic inhibition을 강화 혹은 회복시켜 경직의 감소를 유도하는 것으로 여겨진다. Tizanidine은 imidazol 유도체로서 척수 및 척수상부의 알파-2 아드레날린성 수용체 및 이미다졸린 수용체에 결합하여 척수 사이신경세포(interneuron) 시냅스전 말단에서 흥분성 신경전달물질이 유리되는 것을 억제하고 억제성 신경전달물질의 작용을 항진시키게 되며, 그 결과 facilitatory coeruleospinal pathway을 억제하여 긴장성 신장 반사 및 다연접 반사의 활동도를 감소시키는 것으로 알려져 있다. 또한 항통각성(antinociceptive) 작용을 가진다. 이러한 특성으로 다발성 경화증, 뇌졸중 및 척수손상 환자에서 경직

의 치료 및 통증이 있는 근육연축의 치료에 널리 쓰이고 있다(5~7). 그 밖에 진동에 의해 억제되는 H-반사의 효과를 증강시키고 비정상적인 동시 수축(cocontraction)을 감소시키는 효과도 함께 보고되고 있다(8). 또한 이러한 시냅스전 작용 이외에도 시냅스 후 작용도 함께 있음이 보고되고 있다(9). Clonidine은 연수 내의 고립로핵(nucleus tractus solitarius)과 외측 망상핵(nucleus reticularis lateralis)과 흥부척수신경의 descending inhibitory intermediolateral column 연접 후 수용체에 작용하여 교감신경계를 억제하여 혈압을 강하시키며, 이로 인한 부교감신경계의 활성화가 보고되었다. Naftchi 등(10)은 동물실험에서 척수가 손상된 쥐의 척수횡절말단부에서 초기에 norepinephrine과 serotonin의 고갈현상이 나타난 후 7일째부터 정상보다 다시 증가하며, 운동신경의 다른 adrenergic transmitter, 즉 substance P, TRH에 의하여도 운동신경의 과흥분 현상으로 임상적 경직이 증가된다고 보고하여 α_2 교감신경 길항제가 항경직 작용이 있을 가능성을 제시하였다. Maynard 등(11)은 감마와 알파 운동신경의 반응도를 억제하여 경직이 조절된다고 하였다. 이 밖에 α_2 교감신경 수용체는 척수의 후각 내의 교질(substantia gelatinosa)에 있어서 Clonidine으로 과도한 구심성 감각전(sensory transmission)을 억제하여 경직을 감소시킨다고 하였다(12).

Dantrolene sodium의 작용기전은 근육세포질 세망(sarcoplasmic reticulum)에서의 칼슘이온 분비를 억제함으로써 Excitation-Contraction coupling을 방해하여 근력을 약화시킨다. 근력 약화 정도는 용량에 비례하며 긴장성 신장반사(tonic stretch reflex)보다는 위상성 신장반사(phasic stretch reflex)의 억제가 더 크다(13). 또한 주로 저빈도의 신경자극, 속근섬유(fast twitch fiber), 짧은 근육에서 작용이 더 크게 나타난다(14). 그러나 심근과 평활근에 대한 작용은 거의 없다. 또한 방추속 섬유(intrafusal fiber)와 방추외 섬유(extrafusal fiber) 모두에 영향을 미치기 때문에 spindle의 민감도 변화로 인한 경직 감소가 일어날 가능성도 배제할 수 없다. 방추(spindk)에 직접 작용하기 때문에 근전도 상에서의 변화는 없으며 최대 근력은 약 93% 수준으로 감소한다고 보고되었다.

항경직제 투여시 고려사항

항경직제를 투여하기 전에 여러가지 측면에서 신중히 고려해야 한다(Table 1). 첫 번째로 고려해야 하는 점은 경직 치료가 환자에게 도움이 될 것인가를 고려해야 한다. 즉 경직으로 인한 장점과 단점을 세밀히 살펴보아야 한다. 경직은 정상적인 근긴장도가 아닌 과긴장을 초래하지만 무조건 치료해야 하는 것은 아니다. 경직은 마비가 심한 경우에는 서거나 걸을 때 도움을 줄 수 있으며 수의적인 등척성(isometric)과 편심성(eccentric) 수축을 할 때 근력을 증강시키며 마비로 인한 근 위축을 방지하고, 골밀도를 유지하는데 도움을 주며 부종을 경감시킬 수 있고 심부정맥 혈전증(deep vein thrombosis)의 위험도를 감소시킬 수 있다. 반면, 마비가 심하지 않은 경우에는 기립 자세의 균형 유지를 방해하거나 비정상적인 보행을 초래하며, 빨리 수의적으로 관절을 움직일 때 제한을 초래한다. 또한 욕창이나 관절 구축을 유발하고, 경우에 따라 수면을 방해하며 회음부 관리에 어려움을 야기시키고, 성생활에 장애를 초래하며, 동통을 일으킬 수도 있다(15). 그러므로 경직을 치료함으로써 얻는 점과 잃는 점을 미리 고려하여 항경직제 투여 여부를 결정해야 하며, 약제의 용량 결정에도 이러한 점들을 고려해야 한다. 두 번째로 환자에게서 보인 근육의 과긴장이 약물로 조절가능한 것인가를 생각해야 한다. 근육의 과긴장은 근육이나 주위 연부 조직의 섬유화로 인한 관절 구축, 움직임에 대한 관성, 그리고 신장 반사의 과반사 등이 복합적으로 작용하여 나타나게 된다. 그러나 항경직제로는 관성이나 관절 구축으로 인한 부분은 조절할 수 없으며, 조절할 수 있는 부분은 단지 과신장 반사(stretch reflex)이다. 그러므로 관절 구축이 의심되거나 임상적으로 구축과 경직을 구분하기 어려운 경우에는 관절이 뻣뻣해지는 경우 움직임의 속도에 따른 근전도의 반응 정도를 확인하거나(16) Lidocaine과 같은 국소 마취제를 이용하여 진단적 목적으로 차단술을 시행해 볼 수도 있다(17). 세 번째로 고려해야 할 점은 경직이 국소적인가 아니면 전신적인가를 살펴보아 약물치료를 할 것인가를 결정해야 한다. 경직이 전신적인 경우에는 약물치료를 고려해야 하지만 국소적인 경우에는 보툴리눔 독소 주

**Table 1.** Considering factors for antispasticity drug selection

Expected benefits & detriments
Component of hypertonia
Distribution
Etiology of spasticity
Time since onset & recovery
Cognitive status
Adverse effects
Concurrent medical problem
Others

사나 알코올 또는 폐놀을 이용한 운동점 차단술이나 신경 차단술, 수술을 고려하는 것이 좋다(17). 네 번째로 고려해야 하는 점은 경직의 원인이 뇌질환 때문인지, 아니면 척수 질환 때문인지 구분해야 한다. 척수 질환의 경우 경직은 척수반사의 과다 때문으로 근육 과긴장의 원인은 경직 뿐만 아니라 굴곡회피반사(flexor withdrawal reflex)도 관여하며, 뇌질환의 경우에는 뇌간 및 척수반사(brainstem and spinal reflex)의 과다 때문으로 척수 질환에 비해 굴곡 연축(flexor spasm)이나 다른 피부근육 과반사(cutaneomuscular hyperreflexia)는 적게 나타나게 된다(18). 그러므로 사용하고자 하는 약제가 동반되는 과긴장의 원인에 효과가 있는지 미리 살펴보는 것이 좋다. 다섯 번째로는 사용하고자 하는 약제가 병의 회복에 도움이 되는지 살펴보아야 한다. 대부분의 항경직제는 회복에 도움이 되지 않는 것으로 알려져 있다. Benzodiazepine, Clonidine, Baclofen 계열 약물은 이미 동물이나 임상실험에서 회복에 부정적인 효과를 보이는 것으로 알려져 있으며(4), tizanidine은 아직 동물실험이나 임상연구에서 회복과의 관계가 정립되지는 않았으나 작용기전을 볼 때 회복에 부정적일 것으로 생각된다. 그러나 Dantrolene sodium은 동물실험에서 신경보호 효과가 있는 것으로 밝혀졌다(19). 회복에 도움이 되지 않는 약제를 선택해야 하는 경우에는 투여하고자 하는 약제를 선택함으로써 얻는 이득과 회복 방해로 인해 잃는 손해를 고려하여 선택해야 한다. 여섯 번째로는 항경직제에 의한 부작용을 고려해야 한다. 1966년부터 2003년까지의 101개의 무작위실험(randomized study)을 분석한 결과 항경직제에 의한 부작용으로 인해 투여를 중단해야 하는 경우가 Benzodiazepine은 최대 38%, Baclofen은 30%, Tizani-

dine은 12%, dantrolene sodium은 19% 정도로 보고되어 대략 10~30%에서는 투여 후 부작용에 의해 중단해야 한다는 점을 명심해야 한다(20). 항경직제의 여러가지 부작용 중에 특히 고려해야 하는 부작용은 인지기능 저하, 간 기능 저하, 잔존 근력 저하 및 내과적 동반 질환의 악화이다. 주간 졸림 및 피로감 호소 등의 인지기능 저하의 빈도는 Benzodiazepine의 경우 진정, 기억력 저하 등이 11~87%에서 발생하여 여러 종류의 항경직제 중 가장 인지기능 저하를 초래하며 이로 인해 주간에 이용하기에는 어려움이 있고, 수면 연축(nocturnal spasm) 등이 있는 경우 이용을 고려해 볼 수 있다. Baclofen은 진정, 혼미, 졸림 등의 증상이 14~70%에서 나타나 Benzodiazepine보다는 적거나 비슷한 정도로 나타난다. Tizanidine이나 Clonidine은 진정, 주간 졸림이 15~62% 정도 나타나 benzodiazepine보다는 적지만, Baclofen과는 비슷한 정도의 인지기능 저하를 초래할 수 있다(20). Dantrolene sodium은 어지러움이 약 31% 정도에서 나타나 다른 약제로 인해 진정 작용이 나타날 때 대체 약물로 고려해 볼 수 있다. 간기능 저하는 Dantrolene sodium은 약 1%에서 간독성을 나타낼 수 있는데, 특히 30세 이상의 여성은 하루에 300mg 이상의 투여, 2개월 이상 투여한 경우에서 잘 발생하는 것으로 알려져 있고(21) 0.1~0.2%에서 치명적인 약물에 의한 간염이 보고되고 있으므로(22), 특히 주의를 해야 하며 첫 몇 개월 동안은 매달 간기능 검사를 시행해야 하고, 그 이후에도 3개월마다 검사를 하는 것이 좋다. Tizanidine은 5~50%에서 간 효소 수치가 증가될 수 있으므로 투여 후 첫 6개월 간은 간기능 검사를 시행해야 하고, 간 효소치가 증가되며 약물을 중지하면 대부분 정상으로 돌아온다. 항경직제를 필요로 하는 대부분의 환자에서 운동 마비가 동반하게 되는데, 불행히도 항경직제는 마비된 근육의 근력 저하를 초래하게 된다. 특히 Dantrolene sodium은 근력 약화가 흔하게 초래되어 3명 중 2명에서 발생하는 것으로 보고되고 있다(20). 이러한 점을 고려해 볼 때 근력이 좋은 환자나 마비가 심해 운동기능 보존보다는 자세 및 회음부 관리를 요하는 중증 사지마비 환자에 투여를 고려하는 것이 좋다. Benzodiazepine은 18~76%로 다양한 근력 저하 빈도를 보이므로 주의깊게 관찰하는

Table 2. Comparison of Mechanism, Half life, Dose, Excretion

	Mechanism	Half life	Peak time	Starting Dose	Dose	Excretion
Baclofen	Activate GABA B receptor	3.5hrs	2~3hr	15mg#3	15~80mg	Kidney
Dantrolene sodium	Interferewith ca++ release from SR	8.7hrs	4hr	50mg#2	25~400mg	Kidney & Liver
Diazepam	Facilitate postsynaptic effect of GABA	27~37hrs	1hr	4mg#2, 5mg#1	4~60mg	Liver
Clonidine	Alpha-2 adrenergic antagonist	12~16hrs	3~5hrs	0.075mg#1	0.2~0.6mg	Kidney
Tizanidine	Central selective alpha-2 antagonist	2.5hrs	1~2hr	2~4mg qhs	4~36mg	Kidney

것이 좋고, Baclofen은 20~57% 정도로 Dantrolene sodium보다는 근력 저하가 적고, Tizanidine의 경우에는 0~33%에서 근력 저하가 관찰되어 기능적으로 볼 때 근력 약화가 심하지 않지만, 충분하지 않은 경우에 추천된다. 또한 다른 질환을 동반하고 있는 경우 동반 질환을 악화시킬 수 있으므로 주의하여 투여해야 하는데, Baclofen은 신장 질환이나 간 질환, Dantrolene sodium은 간 질환, Benzodiazepine은 녹내장, 호흡 부전, Clonidine은 저혈압, 우울 증, Tizanidine은 심한 간 질환, 저혈압 투여의 경우 특히 주의하여야 한다(4).

대표적인 항경직제 특성

1. GABA계에 작용하는 약물

(1) Baclofen

성인은 하루 15mg로 시작하여 하루 80mg까지 증량이 가능하나, 소아는 FDA 승인이 되지 않았으나, 하루 2.5~5mg으로 시작하여 7세 이하는 30mg까지, 8세 이상은 60mg 까지 증량할 수 있다. 혈중 최고농도 도달시간은 경구투여시 2~3시간 이내이며 효과는 3~4일 후에 나타난다. 최대효과 발현시간은 5~10일 후이고, 경구투여로 빠르게 흡수되며 위장관 흡수는 용량 의존적이다. 혈중에서 단백질 과 30% 정도에서 결합하고, 간 대사는 약 15%이며 경구용량의 85%가 소변, 대변을 통해 미변화체로 배설된다. 반감기는 3.5시간으로 짧은 편으로 하루 3회 이상의 투여가 필요하다(Table 2). 부작용(Table 3)으로 중추신경계 억제로 인한 졸음, 현훈(vertigo), 어지러움(dizziness), 정신장애, 불면, 언어장애, 운동실조, 저긴장증(hypotonia) 등이 유발되고 간질 발작을 악화시킬 수 있으며 갑작스런 중단은 경

련이나 혼돈, 환각, 반사적인 근긴장도의 증가를 유도할 수 있다(23). 중독이 되면 구토, 근육의 긴장 저하, 타액 분비, 졸음, 혼수, 발작, 호흡억제 등이 나타나며 이에 대한 치료는 호흡, 심박동수, 혈압, 체온을 개선시키기 위해 Atropine을 사용할 수 있다(Table 3). 대부분 척수 손상이나 척수 병변을 대상으로 한 연구에서 경직의 감소가 보고되고 있다(24). 다발성 경화증에 의한 과긴장은 투여 후 통증 감소가 유도되었고 척수 손상에서는 굴곡 연축(flexor spasm) 감소가 보고되었으며 장기간의 투여에 대해서도 안전하고 효과적인 것으로 알려져 있다(25). 그러나 가장 중요한 일상생활 동작수행이나 보행에 대해서는 뚜렷한 효과가 없는 것으로 보고되고 있다(26). 뇌졸중 환자에 대한 연구는 별로 없지만 다른 질환의 경우보다 효과가 적고 부작용은 큰 경향이 나타났다. 척수손상 환자의 경직에는 Baclofen을 가장 많이 사용하지만, 최대용량 투여시 중추신경 억제에 의한 부작용을 보일 수 있으며, 효과적으로 경직이 감소되지 않는 경우가 있다(2).

(2) Diazepam(Valium)

저녁에 5mg으로 시작하여 10mg까지 증량할 수 있고, 주간에는 2mg b.i.d.로 시작하여 총 60mg 또는 그 이상 투여할 수 있다. 소아는 0.12~0.8mg/kg/day로 투여한다. 경구투여로 85~100% 흡수되며, 투여 후 1시간에 최고 혈중농도에 도달하며 간에서 대사되어 N-desmethyl diazepam로 또다시 oxazepam으로 대사된다. Diazepam의 98%는 단백질과 결합하여 저알부민혈증이 있으면 부작용이 증가할 수 있다. 반감기는 27~37시간으로 매우 긴 편이므로 노인이나 신생아, 간 질환자에서는 더 증가할 수 있으므로 주의해야 한다(Table 2). 부작용으로 중추신경계 억제작용, 즉 졸음, 운동실조, 건망증, 언어장애(slurred speech), 역설적

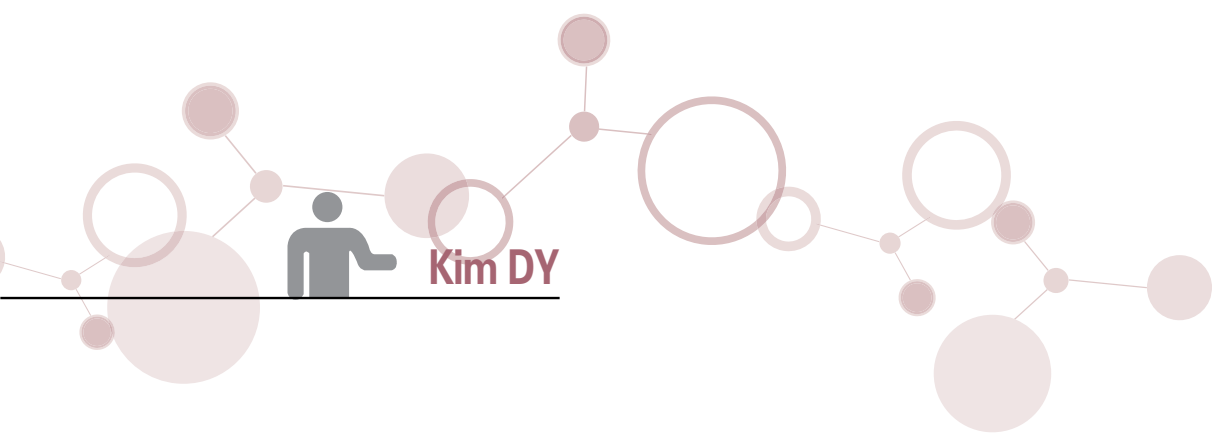


Table 3. Comparison of side effect, withdrawal symptoms, cautions

	Side effect	Withdrawal symptoms	Comments
Baclofen	Drowsiness, nausea, paresthesia, confusion, sedation, hypotonia, ataxia	rebound spasticity, hallucination and seizure	Adjusted with renal disease spinal origin: drug of choice
Dantrolene sodium	Malaise, nausea, vomiting, dizziness, diarrhea, hepatotoxicity(1%), fetal hepatitis(0.1~0.2%)		LFT is needed preferred for cerebral form
Diazepam	Sedation, memory impairment, reduced coordination, addiction, respiratory depression	Tremor, irritability, insomnia, headache	Very long half life
Clonidine	Syncope, postural hypotension, nausea, vomiting, sedation, depression		Primarily in SCI
Tizanidine	Hypotension, daytime sleepness, dry mouth, abnormal liver function(50%)		LFT is needed

인 흥분, 분노, 피로, 현기증(lightheadedness) 등이 나타날 수 있고 중독시 혼수가 발생하기도 한다(Table 3). 이러한 경우에는 Flumazenil 투여를 고려해 볼 수 있지만 호흡억제작용은 개선되지 않는 것으로 보고되고 있다(27). 갑작스럽게 중단하면 2~4일 후 신체적 의존성, 즉 불안, 초조, 안절부절, 과흥분성, 근육경련, 오심, 과민성, 불면, 악몽, 경련, 고열, 광란, 사망 등이 나타날 수 있다(Table 3)(28). Diazepam은 중추신경 억제제인 알코올, barbiturate, 마약을 병용하는 경우 진정효과와 호흡기계 억제를 증가시킬 수 있고, Cimetidine은 Diazepam의 대사를 감소시킬 수 있고, Cisapride는 Diazepam 농도를 현저히 증가시킬 수 있으며, So-dium Valporate는 진정효과를 증가시킬 수 있다.

Selective serotonin reuptake inhibitors인 Fluoxetine, Sertraline, Paroxetine 등을 병용투여시 Diazepam의 농도를 크게 증가시킬 수 있으므로 주의해야 한다. 척수 손상에 대한 항경직 효과가 많은 연구에서 보고되고 있으며, 뇌졸중에 의한 경우 효과가 떨어지거나 부작용으로 인해 단점이 더 많이 보고되고 있다(4). Baclofen과 비교해 볼 때 경직에 대한 효과는 비슷하지만 진정 효과에서 Diazepam이 높았다(29). Diazepam은 척수 병변보다는 척수 상부의 병변에 더욱 효과가 있으나 중추신경계 부작용으로 인한 진정 작용이 심하며 중독성 경향이 보고되어 있다(2).

(3) Gabapentin

원래 항경련제로 개발된 약으로 현재는 그 외에 신경병변성 통증에 이용되는 약물로 경직에도 사용이 시도되고 있

다. 본 약물의 구조는 GABA와 유사하나 GABA의 대사에 미치는 영향은 거의 없고 GABA 수용체에 결합하지 않고 GABA 신경원의 고유한 수용체에 결합하는 것으로 알려져 있으며 다발성 경화증을 대상으로 시행한 연구에서 근긴장도의 감소, 신장반사의 감소, 통증의 완화, 경직성의 감소가 보고되었다(30). 어지러움, 두통, 피로감, 실조증 등이 나타날 수 있으며 20%에서 졸음이 나타난다.

(4) 기타 Benzodiazepine 계열 약물

Ketazolam은 다발성 경화증, 뇌경색, 뇌손상에서의 경직에 대한 효과는 Diazepam과 거의 같고 진정효과는 약간 적은 것으로 보고되고 있다(31). 소발작이나 이긴장증에 많이 쓰이는 약제인 Clonazepam은 Baclofen과 비교한 연구에서 항경직성은 비슷했으나 진정, 혼돈, 피로감 등의 부작용이 흔히 나타나 Clonazepam이 Baclofen에 비해 중단율이 높다(32).

2. Monoamines에 작용하는 약물

(1) Tizanidine

성인에서의 투여량은 취침 전 2~4mg로 시작하여 아주 서서히 최대 효과가 나타나는 용량까지 올리며 최대 36mg/day까지 증량할 수 있다. 경구투여로 잘 흡수되며 생체내 이용률은 약 40%이고 반감기는 속방형 정제는 약 3~4시간, 서방형 정제는 13~18시간이고 혈중 최고농도 도달시간은 속방형 정제 1~2시간, 서방형 정제 6~8시간이다. 거의 대부분 간에서 대사되어 배출은 약 60%가 주로 대사체로서 소변을

통해 약 20%는 대변을 통해 배설된다(Table 2).

Tizanidine의 부작용(Table 3)은 타 항경직제와 마찬가지로 용량 의존적이며, 용량 적정에 의해 경감될 수 있다. 가장 많이 발생하는 것은 구갈과 진정, 졸음, 피곤, 어지러움 증, 간효소치의 이상이다. 하지만 다른 항경직제에 비하여 그 정도가 약하며 Clonidine과 비교해 볼 때 저혈압은 드물게 나타난다. 특히 심한 진정작용 및 심혈관계 이상반응이 없고 내성력도 좋은 것으로 보고되고 있다(8). Smolenski 등(33)은 다발성 경화증 환자를 대상으로 한 Tizanidine과 Baclofen의 경직 치료 효과 및 부작용에 대한 비교실험에서 경직 감소 효과는 비슷하였으나, Tizanidine 투여군에서 이상반응이 적었으며 그 하루 투여용량은 8mg에서 36mg 사이에서 효과가 있었다고 보고하였다. 또한 Medici 등(34)은 30명의 뇌졸중 환자를 대상으로 한 Tizanidine과 Baclofen의 비교실험에서도 Tizanidine 투여군에서 효과 및 내성력이 좋았다고 보고하였고, Nance 등(7)은 척수손상 환자에서 Tizanidine의 경직 경감 효과가 있다고 보고한 바 있다.

(2) Clonidine

Clonidine은 α_2 교감신경 길항제인 imidazole 유도체로서 고혈압 치료제와 마약의 금단증세에 사용하던 약물이다(12). 용량은 0.075mg으로 시작하여 아주 천천히 증량하여 0.6mg까지 사용할 수 있으며, 경구투여로 75~95%의 생체 내 이용률을 나타내며 효과발현시간은 0.5~1시간이고 최대 혈중농도는 3~5시간에 도달하며 작용지속시간은 6~10시간이다. 반감기는 성인에서 12~16시간이고 간에서 반정도가 대사되고 소변으로 65%가 배출되며 22%는 대변으로 배출된다(Table 2).

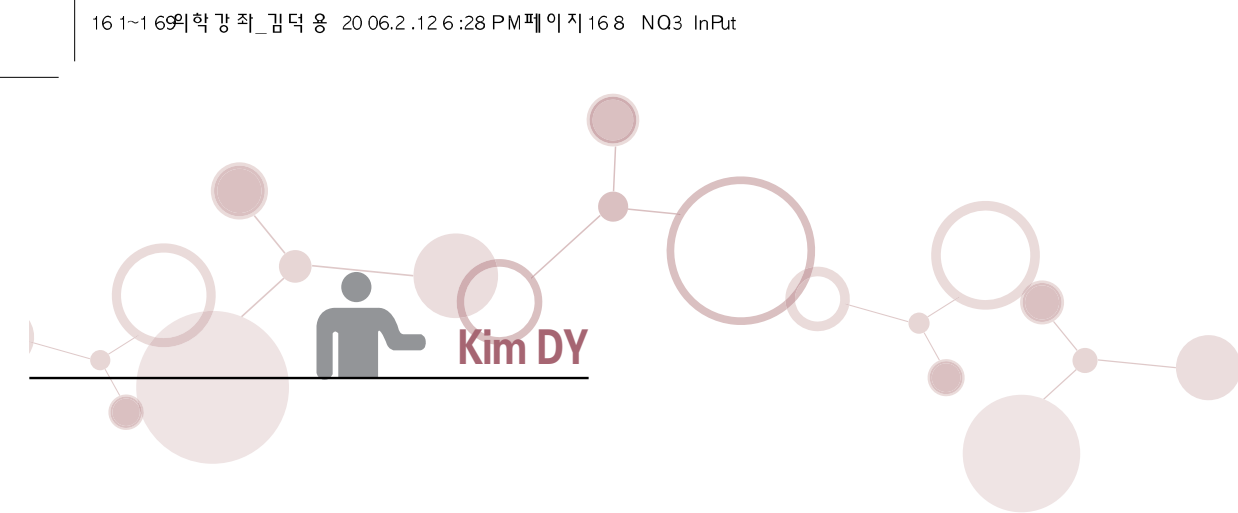
부작용으로는 흔히 가벼운 두통, 기립성 저혈압, 구갈, 현기증, 어지러움, 진정작용과 불면증 등이 보고되고 있으며, 이 중 서맥과 저혈압, 우울증이 주요한 부작용이다(Table 3). 약물의 부작용으로 Maynard 등은 12명의 대상군 중 7명에서 부작용이 발생되었으며, 이 중 3명이 기립성 저혈압이 발생하였다고 보고하였다(11). 또한 α_2 교감신경 수용체가 혈소판에 존재하여 드물게 뇌혈관질환으로 일과성 허혈 발작, 심부 정맥 혈전증이 발생할 수 있고, syncope, 시각이

상, 서맥이 발생할 수 있다고 보고되어(12), 최근에는 피부 도포로 일정한 혈중 농도를 장시간 유지하고 천천히 배설되게 함으로써 과용량 혹은 급격한 투여의 중단으로 인한 부작용을 줄이려는 시도가 있었다(35). 척수 손상의 경우 사지 마비 환자에서 더욱 효과가 있다고 보고된 바 있으며(12), Stewart 등(36)은 척수손상 환자를 대상으로 0.15mg 이상의 용량에서 경직이 감소하였고 0.3mg에서 환자의 보행 능력이 호전되어 0.3 mg을 임상적 치료용량으로 제시하였다. 척수 손상에서의 경직 경감 효과는 뇌손상 환자에서도 증상 호전됨이 보고된 바 있다(37).

3. 이온 통로에 작용하는 약제

(1) Dantrolene sodium

항경직제 중 유일하게 근섬유 자체에 작용한다. 성인은 하루 25mg으로 시작하여 서서히 증량하여 최대 400mg까지 올릴 수 있고, 소아는 0.5mg/kg b.i.d로 시작하여 최대 3mg/kgq.i.d. 또는 100mg q.i.d.까지 쓸 수 있다. 경구투여로 70% 정도가 소장에서 흡수되어 3~6시간만에 최고 혈중농도에 도달하고 활성형 대사체인 5-hydroxy dantrolene은 4~8시간에 최고혈중농도에 도달한다. 반감기는 경구투여시 15시간 정도이다. 대부분 간에서 대사되고 소변에서 15~25%가 배설되며 45~50%는 담즙을 통해 대변으로 배설된다. 자주 일어나는 부작용은 근력약화, 경등도 설사, 오심, 구토, 졸음, 어지러움, 피로감 등이다. 그러나 Diazepam이나 Baclofen에 비해 무력증이나 인지 장애는 덜하다(20). Dantrolene의 가장 심각한 부작용은 간독성으로 투여 후 간독성은 1.8%였고 증상이 있는 간염이 0.6%, 치명적인 간염이 0.3%였다는 보고가 있었고, 특히 여성, 30세 이상, 하루 복용량 300mg 이상, 60일 이상 복용한 경우, 그리고 간에서 대사되는 다른 약물을 투여하는 경우에 간독성이 더 빈발하게 나타나는 것으로 알려져 있다(21~22). 그러므로 특히 활동성 간질환, 급성 간염, 간경화가 있는 경우는 금기이며, Dantrolene 투여 전과 투여중에 정기적인 간기능 검사를 하며 간효소치가 증가하면 약물을 줄이거나 중단해야 한다. 중독시 중추신경계 억제, 저혈압, 오심, 구토 등이 나타날 수 있고, 치료로는 위 세척과 활성탄을 하제와 함께 투



여한다. Dantrolene에 대한 대부분의 연구에서 근긴장도의 감소, 건반사의 감소, 간대성 경련의 감소와 관절운동범위의 증가가 관찰되었으나 일상생활 동작수행 기능의 향상을 보고한 경우는 드물었다(22). 뇌경색 환자를 대상으로 한 연구에서는 Dantrolene 사용의 부작용으로 나타나는 근력의 감소 및 계단오르기의 어려움이 경직 감소로 인한 장점보다 더 크다고 보고한 바 있다(38). Dantrolene은 중추신경계 병변으로 인해 나타나는 모든 경우의 경직에 사용할 수 있지만 특히 뇌병변에 의한 경직에 사용하는 것을 권장하는 경우가 많으나 이에 대해서는 다른 의견도 있다. 뇌성마비를 대상으로 한 연구에서는 Dantrolene이 위약에 비해 효과가 있었고 어른에서보다 효과가 더 큰 것으로 나타났다(39).

Dantrolene은 척수 상방의 병변에 의한 경직에 사용하는 것이 바람직해 보이며 척수 손상의 경우는 대부분 baclofen, diazepam에 이어 이차 약으로 사용하는 경우가 많다. 부작용으로 근력 약화가 발생하므로 근력이 비교적 좋은 경우나 단지 완전 의존 생활(bed-ridden state)을 하는 환자에게 전신 이완 목적으로 주로 사용되며, 또한 조절 능력 장애나 인지 기능장애가 있는 경우에 선호된다.

참고문헌

- Young RR. Spasticity: a review. *Neurology* 1994;44:S12-20.
- Rice GP. Pharmacotherapy of spasticity: some theoretical and practical considerations. *Can J Neurol Sci* 1987;14:510-512.
- Davidoff RA. Antispasticity drugs: mechanisms of action. *Ann Neurol* 1985;17:107-116.
- Zafonte R, Lombard L, Elovic E. Antispasticity medications: uses and limitations of enteral therapy. *Am J Phys Med Rehabil* 2004;83:S50-58.
- Bes A, Eyssette M, Pierrot-Deseilligny E, Rohmer F, Warter JM. A multi-centre, double-blind trial of tizanidine, a new antispastic agent, in spasticity associated with hemiplegia. *Curr Med Res Opin* 1988;10:709-718.
- Eyssette M, Rohmer F, Serratrice G, Warter JM, Boisson D. Multi-centre, double-blind trial of a novel antispastic agent, tizanidine, in spasticity associated with multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 1988;10:699-708.
- Nance PW, Bugaresti J, Shellenberger K, Sheremata W, Martinez-Arizala A. Efficacy and safety of tizanidine in the treatment of spasticity in patients with spinal cord injury. *North American Tizanidine Study Group. Neurology* 1994;44(11 Suppl 9):S44-51;discussion S51-52.
- Coward DM. Tizanidine: neuropharmacology and mechanism of action. *Neurology* 1994;44(11 Suppl 9):S6-10;discussion S10-11.
- Delwaide PJ, Pennisi G. Tizanidine and electrophysiologic analysis of spinal control mechanisms in humans with spasticity. *Neurology* 1994;44(11 Suppl 9):S2-27;discussion S27-28.
- Naftchi NE, Kirschner AK, Demeny M, Viau AT. Alterations in norepinephrine, serotonin, c-AMP, and transsynaptic induction of tyrosine hydroxylase after spinal cord transection in the rat. *Neurochem Res* 1981;6:1205-1216.
- Maynard FM. Early clinical experience with clonidine in spinal spasticity. *Paraplegia* 1986;24:175-182.
- Donovan WH, Carter RE, Rossi CD, Wilkerson MA. Clonidine effect on spasticity: a clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil* 1988; 69(3 pt 1):193-194.
- Herman R, Mayer N, Mecomber SA. Clinical pharmacophysiology of dantrolene sodium. *Am J Phys Med* 1972;51: 296-311.
- Flewellen EH, Nelson TE, Jones WP, Arens JF, Wagner DL. Dantrolene dose response in awake man: implications for management of malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1983; 59:275-280.
- Bishop B. Spasticity: its physiology and management. Part IV. Current and projected treatment procedures for spasticity. *Phys Ther* 1977;57:396-401.
- Lin JP, Brown JK, Brotherstone R. Assessment of spasticity in hemiplegic cerebral palsy. II: Distal lower-limb reflex excitability and function. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:290-303.
- Little J. Spasticity and associated abnormality of muscle tone. In: DeLlisa J, ed. *Rehabilitation Medicine: Principles and Practice*, 3rd ed, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:997-1013.
- Burke D. Spasticity as an adaptation to pyramidal tract injury. *Adv Neurol* 1988;47:401-423.
- Nakayama R, Yano T, Ushijima K, Abe E, Terasaki H. Effects of dantrolene on extracellular glutamate concentration and neuronal death in the rat hippocampal CA1 region subjected to transient ischemia. *Anesthesiology* 2002;96:705-710.
- Francis HP, Wade DT, Turner-Stokes L, Kingswell RS, Dott CS, Coxon EA. Does reducing spasticity translate into functional benefit? An exploratory meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1547-1551.
- Utili R, Boitnott JK, Zimmerman HJ. Dantrolene-associated hepatic injury. Incidence and character. *Gastroenterology* 1977; 72:610-616.
- Pinder RM, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Dantrolene sodium: a review of its pharmacological properties and the-

- rapeutic efficacy in spasticity. *Drugs* 1977;13:3-23.
23. Terrence CF, Fromm GH. Complications of baclofen withdrawal. *Arch Neurol* 1981;38:588-589.
 24. Duncan GW, Shahani BT, Young RR. An evaluation of baclofen treatment for certain symptoms in patients with spinal cord lesions. A double-blind, cross-over study. *Neurology* 1976;26:441-446.
 25. Taricco M, Adone R, Pagliacci C, Telaro E. Pharmacological interventions for spasticity following spinal cord injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001131.
 26. Gracies JM, Nance P, Elovic E, McGuire J, Simpson DM. Traditional pharmacological treatments for spasticity. Part II: General and regional treatments. *Muscle Nerve Suppl* 1997;6:S92-120.
 27. Stahl MM, Saldeen P, Vinge E. Reversal of fetal benzodiazepine intoxication using flumazenil. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:185-188.
 28. Nance P. Spasticity management. In: RL Braddom, ed. *Physical Medicine and Rehabilitation*, 3rd ed, China: Saunders Elsevier, 2006:651-665.
 29. Roussan M, Terrence C, Fromm G. Baclofen versus diazepam for the treatment of spasticity and long-term follow-up of baclofen therapy. *Pharmatherapeutica* 1985;4:278-284.
 30. Dunevsky A, Perel AB. Gabapentin for relief of spasticity associated with multiple sclerosis. *Am J Phys Med Rehabil* 1998;77:451-454.
 30. Basmajian JV, Shankardass K, Russell D, Yucel V. Ketazolam treatment for spasticity: double-blind study of a new drug. *Arch Phys Med Rehabil* 1984;65:698-701.
 32. Cendrowski W, Sobczyk W. Clonazepam, baclofen and placebo in the treatment of spasticity. *Eur Neurol* 1977;16:257-262.
 33. Smolenski C, Muff S, Smolenski-Kautz S. A double-blind comparative trial of new muscle relaxant, tizanidine(DS 103-282), and baclofen in the treatment of chronic spasticity in multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 1981;7:374-383.
 34. Medici M, Pebet M, Ciblis D. A double-blind, long-term study of tizanidine ('Sirdalud') in spasticity due to cerebrovascular lesions. *Curr Med Res Opin* 1989;11:398-407.
 35. Weingarden SI, Belen JG. Clonidine transdermal system for treatment of spasticity in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1992;73:876-877.
 36. Stewart JE, Barbeau H, Gauthier S. Modulation of locomotor patterns and spasticity with clonidine in spinal cord injured patients. *Can J Neurol Sci* 1991;18:321-332.
 37. Dall JT, Harmon RL, Quinn CM. Use of clonidine for treatment of spasticity arising from various forms of brain injury: a case series. *Brain Inj* 1996;10:453-458.
 38. Mandac BR, Hurvitz EA, Nelson VS. Hyperthermia associated with baclofen withdrawal and increased spasticity. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74:96-97.
 39. Joynt RL, Leonard JA Jr. Dantrolene sodium suspension in treatment of spastic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1980;22:755-767.



Peer Reviewer Commentary

나 은 우 (아주의대 재활의학과)

본 논문은 뇌손상 및 뇌질환, 척수손상, 뇌성마비의 재활치료에서 주요한 과제인 경직 치료에 사용하고 있는 항경직제의 최신 경향에 대하여 기술하고 있다. 필자는 경직의 치료목표와 치료방법을 간략하게 소개하면서 경직의 치료방법 중 특히 최근에 많이 사용하고 있는 항경직제를 중심으로 기술하면서 먼저 항경직제의 복잡한 작용기전을 알기 쉽게 풀이하여 정리하였다. 또한 필자는 항경직제 투여시 고려해야 할 사항들을 비롯하여 항경직제의 약물역동학, 적응증, 처방원칙, 그리고 부작용 등에 대하여 항경직제를 처방해야 하는 독자들이 반드시 알고 있어야 할 사항을 자세하면서도 한눈에 쉽게 이해할 수 있도록 정리하고 있으므로 이러한 사실들을 잘 숙지하고 있으면 손쉽게 항경직제를 선택할 수 있을 것이다. 단지 아쉬운 것은 항경직제의 작용기전에 대한 설명 그림이 추가되었으면 하는 점이다.