

## 뇌졸중 환자에서 Tizanidine의 경직치료 효과에 대한 정량적 평가

연세대학교 의과대학 재활의학교실 및 재활의학연구소

김덕용 · 박창일 · 나상일 · 박영선

### Quantitative Assessment of the Effect of Tizanidine on Spasticity in Stroke Patients

Deog Young Kim, M.D., Chang Il Park, M.D., Sang-il Na, M.D. and Young Sun Park, M.D.

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

**Objective:** The aims of this study were to evaluate quantitatively the effect of tizanidine on spasticity reduction and to evaluate the effective and tolerable dosage of it in stroke patients.

**Method:** A prospective, randomized controlled study was carried out. 24 stroke patients were included and randomly assigned to a control and experimental group. In experimental group, tizanidine was medicated from starting dose of 3 mg/day and titrated up by 3 mg/day increments every 3 days to a maximal dose of 15 mg/day. In both group assessment of spasticity was done by clinical and biomechanical-neurophysiological methods one day before medication (baseline), on 9th and 15th days after medication. Biomechanical-neurophysiological assessment was done through isokinetic dynamometer and BIOPAC system.

**Results:** In control group, no significant changes were found in the degree of spasticity between each assessment. In experimental group, most of the parameters that determine the degree of spasticity revealed the significant reduction of spasticity on the post-medication assessment compared with the baseline assessment ( $p < 0.01$ ). The degree of spasticity reduction was increased with the increase of dosage. The incidence of adverse effect was also increased with the increase of dosage, but tolerable within the dosage of 15 mg/day.

**Conclusion:** Tizanidine was effective in reducing spasticity in stroke patients. Its efficacy and adverse effects were dosage-related. (*J Korean Acad Rehab Med* 2003; 27: 471-479)

**Key Words:** Quantifying spasticity, Tizanidine, Stroke

### 서 론

뇌졸중 환자에서 흔히 관찰되는 임상증상으로서 적절한 재활치료를 저해하고 기능적 손실을 초래하는 주요한 운동장애 중 하나인 경직은 상부신경계 증후군의 한 구성요소로서, 신장반사의 과흥분성에 기인하는 심부건 반사의 항진과, 속도에 비례하는 긴장성 신장반사의 항진으로 특징지어지는 운동질환이라고 정의된다.<sup>14,26)</sup>

뇌졸중 환자의 재활치료 과정에 있어서 경직의 조절과 치료는 중요한 부분을 차지하게 되는데, 이에 대한 치료로는 운동치료, 물리치료, 신경근차단술, 수술적 치료 및 약물요법 등이 이용될 수 있다. 이 중 초기에 이용하고, 가장 많이 이용되는 것이 약물요법이다.

경직치료에 사용되는 약물로는 단트롤렌(dantrolene), 바클

로펜(baclofen), 벤조다이아제핀계(benzodiazepines), 클로니딘(clonidine), 티자니딘(tizanidine), 가바펜틴(gabapentine) 등이 효과가 입증되어 사용되고 있다. 이 중 바클로펜, 단트롤렌 및 벤조다이아제핀계가 가장 많이 사용되고 있지만, 이들 약제의 제한적인 효과와, 간독성·진정 등의 부작용으로 인하여 다른 약제의 선택 및 병합요법의 필요성이 대두되어 왔으며, 그 약제의 하나로서 티자니딘의 효과가 보고되어 왔다. 티자니딘은 이미다졸(imidazole) 유도체로서 중추신경계의 알파-2 아드레날린성 수용체( $\alpha$ -2 adrenergic receptor)에 작용하여 경직 감소를 나타내는 약제로 1980년대 초반부터 경직 감소에 대한 효과가 입증되어 다발성 경화증, 뇌졸중 및 척수손상환자에게 사용되고 있다.<sup>4,8,11,13,15-18,22-25)</sup> 또한 지금까지의 보고에 따르면 티자니딘은 용량증가에 따라 경직감소 효과 및 부작용의 증가를 보이며, 적정 투약용량으로는 2~36 mg/day가 추천되고 있다.<sup>6,9,13,20,24)</sup> 하지만 지금까지의 대부분의 연구는 경직치료에 대한 효과를 평가하기 위하여 환자의 주관적인 경직 증상의 호전 정도 및 애쉬워스 척도와 족관절 간대를 이용한 임상적 방법을 이용하였다.

이에 본 연구는 24명의 뇌졸중 환자를 대상으로 티자니딘의 경직감소에 대한 효과를 임상적 및 생역학적·신경생

접수일: 2003년 3월 17일, 게재승인일: 2003년 6월 26일  
교신저자: 나상일, 서울시 서대문구 신촌동 134  
☎ 120-752, 연세의료원 재활병원 재활의학과  
Tel: 02-361-7588, Fax: 02-363-2795  
E-mail: loup@mdhouse.com

리학적 평가를 통해 객관적이고 정량적으로 알아보고자 했으며, 또한 투약용량에 따른 경직감소와 부작용의 정도를 평가하고자 하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1) 연구대상

2001년 1월부터 2002년 7월까지 본원 재활의학과에 입원 중이거나 외래 통원 치료 중인 뇌졸중 환자에서 족관절 족저굴근의 경직이 임상적 검사상 수정 애쉬워스 척도(modified Ashworth scale)의 등급이 1+ 이상인 24명을 연구대상으로 하였다. 이들을 무작위로 대조군과 티자니딘 투약군으로 나누어 연구를 시행하였다. 현재 족관절 주위에 근골격계나 말초신경계의 질환을 앓고 있거나 과거에 그러한 병력이 있는지를 면담과 이학적 검사를 실시하여, 이러한 질환이 의심되는 경우는 본 연구에서 제외하였다. 또한 족관절의 수동적 관절운동범위의 제한이 있거나, 항경직성 약물을 비롯한 기타 경직에 대한 치료를 받은 병력이 있는 환자 및 심한 인지기능의 저하로 검사를 시행할 수 없는 환자들도 연구대상에서 제외하였다. 대조군의 평균 연령은 53.5세였고, 티자니딘 투약군의 평균 연령은 51.9세였으며, 대조군은 남자 9명, 여자 3명이었으며, 티자니딘 투약군은 남자 8명, 여자 4명이었다. 뇌졸중의 원인은 대조군에서 뇌경색이 6명, 뇌출혈이 6명이었고, 티자니딘 투약군에서는 뇌경색이 7명, 뇌출혈이 5명이었다. 대상자들은 모두 뇌졸중 발생 후 유병기간이 6개월 이상이었으며, 이들의 평균 유병기간은 대조군이 평균 12.1개월, 티자니딘 투약군이 평균 12.9개월이었다.

### 2) 연구방법

티자니딘 투약군은 초기 투약용량 3 mg/day로 시작하여 3일 간격으로 3 mg/day씩 증량하여 최대 15 mg/day까지 투약하였다. 경직의 평가 시기는 티자니딘 투약군은 투약 전 날에 기초 평가 후, 투약용량 9 mg/day로 투약한 지 3일째 및 15 mg/day로 투약한 지 3일째에 추적 평가하였고, 대조군에서의 평가도 이와 같은 간격으로 하였다. 평가는 임상적 및 생역학적·신경생리학적 방법으로 경직의 정도를 평가하였고, 이와 함께 티자니딘 투약에 따른 이상반응의 유무를 함께 관찰하였다. 또한 경직의 신경생리학적, 주위 환경 및 정서적인 영향에 따른 변화를 최소화하기 위하여 동일한 시간 및 장소에서 대상자를 충분히 안정시킨 후에 경직을 평가하였다.

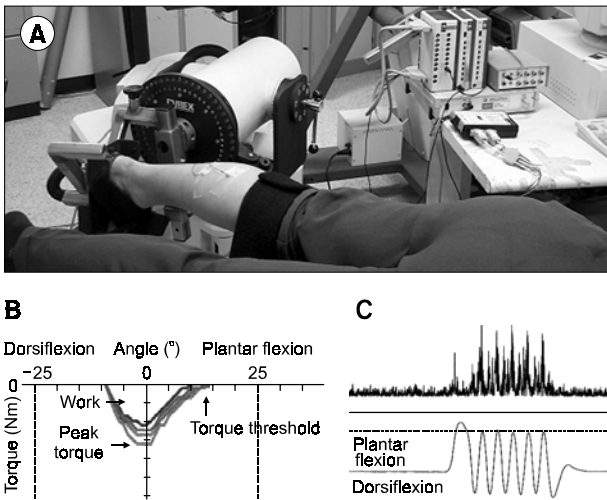
(1) 임상적 평가: 이학적 검사로 환측 족관절 족저굴근의 경직을 대상 환자를 충분히 이완시켜 수의적 근수축을 배제한 상태에서 검사자가 한 손으로 경골 내과 바로 위를 잡고 다른 한 손은 족장 원위부를 잡은 후 최대 척굴위에서 최대 배굴위까지 최대한 빨리 수동적 관절운동을 가하면서 느껴지는 저항에 따라 수정 애쉬워스 척도를 이용하여 정량화 하여 측정하였고, 또한 족관절 간대를 정량화하여 측정하였다(Table 1).

(2) 생역학적·신경생리학적 평가: Cybex 6000 (Cybex<sup>®</sup> Inc, USA) 등속성 근력계(isokinetic dynamometer)와 BIOPAC system (BIOPAC<sup>®</sup>, USA)을 이용하여 환측 족관절 족저굴근의 경직을 생역학적·신경생리학적으로 평가하였다. 대상 환자를 등속성 근력계 의자에 복외위를 취하게 한 후 검사하는 하지를 벨크로 테이프를 이용하여 고정하고, 족관절

Table 1. Scoring System for Clinical Assessment

Score	Description
By MAS <sup>1)</sup>	
0	No increase in muscle tone
1	Slight increase in muscle tone, manifested by a catch and release or by minimal resistance at the end of the range of motion when the affected part(s) is moved in flexion or extension
2	Slight increase in muscle tone, manifested by a catch, followed by minimal resistance throughout the remainder (less than half) of the range of motion
3	More marked increase in muscle tone through most of the ROM, but affected part(s) easily moved
4	Considerable increase in muscle tone, passive movement difficult
5	Affected part(s) rigid in flexion or extension
By AC <sup>2)</sup>	
0	None, normal
1	Non-sustained clonus
2	Sustained clonus
3	Spontaneous clonus

1. MAS: Modified Ashworth scale, 2. AC: Ankle clonus.



**Fig. 1.** Spasticity quantitative measurement by isokinetic dynamometer and BIOPAC system. A: Position of the subject and methods of quantitative spasticity measurement. B: Measurements of peak torque, torque threshold and work by isokinetic dynamometer. C: Integrated EMG activity by BIOPAC system.

의 축과 등속성 근력계의 축을 일치시킨 후 족부를 등속성 근력계의 족관절용 연결단자(adaptor)에 고정하였다. 동적 근전도 활성화도(rectified integrated EMG activity)를 측정하기 위하여 BIOPAC system과 연결된 근전도 표면전극을 검사하는 하지의 내측 가자미근에 부착하였다. 활성화 전극은 내측 가자미근의 근복 위에 부착하였으며, 참고 전극은 활성화 전극으로부터 6 cm 원위부에 부착하였고, 접지 전극은 두 전극의 중간부위에 부착하였다(Fig. 1). 대상 환자들을 동일한 자세로 Cybex 검사대에 위치시킨 후 충분히 안정시키고 족관절 족저굴근의 수의적 근수축을 배제한 상태에서 검사를 시행하였다. 검사는 각각 초당 60°, 180°, 240°의 각속도로 검사하는 하지의 족관절에 대하여 20° 척굴위에서 10° 배굴위까지 등속성 수동 배굴관절운동을 가하여 족관절 족저굴근을 신장시키면서 관절각 1° 이동 시마다 편심성 우력(eccentric torque)을 측정하였는데, 관절 운동범위는 중립위를 0°로 정하였고 척굴위를 음수 값으로, 배굴위를 양수 값으로 정하여 비교 분석하였다. 각각의 각속도마다 5회씩 반복하여 검사하여 첫번째 결과와 마지막 결과를 제외한 중간 3회의 결과의 평균을 구하였다. 이 때 족부 및 등속성 근력계의 연결단자 등에 의한 중력은 보정하여 검사하였다.

경직을 평가하기 위한 측정지표(parameter)로는 등속성 근력계로부터 최대 편심성 우력(peak eccentric torque), 우력 발생 역치각(torque threshold angle) 및 일(work) 값을 측정하였으며 BIOPAC system을 통하여 동적 근전도 활성화도를 측정하였다. 최대 편심성 우력은 수동적 관절운동 시 발생하는 편심성 우력치의 최대치로, 우력발생 역치각은 편심성

우력이 발생하기 시작하는 위치의 관절각으로, 일은 족관절의 관절범위내에서 발생한 모든 편심성 우력치의 합으로 정의하였다. 동적 근전도 활성화도는 수집률(sampling rate) 300 Hz, 주파수 범위(band pass) 10~5,000 Hz, 주파수 민감도(gain) 500으로 근전도 신호를 기록하여 수집률에 대한 근전도 신호의 진폭 단위(amplitude units)를 구한 후 단위시간(sec)에 대한 값(mV/sec)으로 환산하여 구하였다.

(3) 이상반응 평가: 티자니딘의 투약에 의한 이상반응의 평가는 문진을 통하여 구갈, 졸림, 근 위약, 어지러움, 환시 등의 증상이 티자니딘의 투약 후에 새로이 발생하였는지를 알아보았고, 또한 혈액검사로 간 기능을 평가하여 추적 관찰하였다.

### 3) 통계 처리

통계분석은 SPSS 10.0 for Windows® version을 이용하여 repeated measure ANOVA로 분석하였으며, p value가 0.05 미만인 것을 통계학적으로 유의 있는 것으로 정하였다.

## 결 과

### 1) 이학적 검사

(1) 수정 애쉬워스 척도의 변화: 대조 군은 초기 평가 및 2번의 추적 평가 사이에 수정 애쉬워스 척도 점수의 변화가 크지 않았다(Table 2). 티자니딘 투약군에서 수정 애쉬워스 척도 점수가 투약 전에는 2점이 6명, 3점이 6명에서 투여용량 9 mg에서는 0점이 3명, 1점이 7명, 2점이 2명으로, 15 mg에서는 0점이 5명, 1점이 5명, 2점이 2명으로 투약전과 비교하여 티자니딘 투약 후에 수정 애쉬워스 척도 점수가 감소하였다(Table 2).

(2) 족관절 간대: 대조 군은 초기 평가 및 2번의 추적 평가 사이에 족관절 간대 점수의 변화가 크지 않았다(Table 3). 티자니딘 투약군에서 족관절 간대 점수가 투약 전에는 1점이 4명, 2점이 8명에서 투여용량 9 mg에서는 0점이 1명, 1점이 8명, 2점이 3명으로, 15 mg에서는 0점이 4명, 1점이 6명, 2점이 2명으로 투약 전과 비교하여 티자니딘 투약 후에 족관절 간대 점수가 감소하였다(Table 3).

### 2) 생역학적 · 신경생리학적 평가

(1) 최대 편심성 우력: 초기 최대 편심성 우력 평가에서 두 군 사이에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 대조군은 초기 평가 및 2번의 추적 평가 사이에 모든 각속도에서 최대 편심성 우력은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 4). 티자니딘 투약군에서 최대 편심성 평균 우력은 각속도 60°/sec에서는 투약 전 3.75 Nm에서 하루 투여용량 9 mg에서는 2.98 Nm, 15 mg에서는 2.58 Nm로 감소하였고, 각속도 180°/sec에서는 3.67 Nm, 2.81 Nm, 2.42 Nm로, 각속도 240°/sec에서는 3.94 Nm, 2.92 Nm, 2.56 Nm로 각각 감소

**Table 2.** Results of MAS<sup>1)</sup> Score

Group	MAS score (0~5)	No. of cases		
		Baseline	1st follow-up <sup>2)</sup>	2nd follow-up <sup>3)</sup>
Control (n=12)	0	n=0	n=0	n=0
	1	n=0	n=0	n=0
	2	n=5	n=7	n=4
	3	n=7	n=5	n=8
	4	n=0	n=0	n=0
With tizanidine (n=12)	5	n=0	n=0	n=0
	0	n=0	n=3	n=5
	1	n=0	n=7	n=5
	2	n=6	n=2	n=2
	3	n=6	n=0	n=0
	4	n=0	n=0	n=0
	5	n=0	n=0	n=0

1. MAS: Modified ashworth scale, 2. 1st follow-up assessment: 3rd day with 9 mg/day in tizanidine group and 9th day after baseline evaluation in control group, 3. 2nd follow-up assessment: 3rd day with 15 mg/day in tizanidine group and 15th day after baseline evaluation in control group.

**Table 3.** Results of AC<sup>1)</sup> Score

Group	AC score (0~3)	No. of cases		
		Baseline	1st follow-up <sup>2)</sup>	2nd follow-up <sup>3)</sup>
Control (n=12)	0	n=0	n=0	n=0
	1	n=4	n=5	n=5
	2	n=8	n=7	n=7
	3	n=0	n=0	n=0
With tizanidine (n=12)	0	n=0	n=1	n=4
	1	n=4	n=8	n=6
	2	n=8	n=3	n=2
	3	n=0	n=0	n=0

1. AC: Ankle clonus, 2. 1st follow-up assessment: 3rd day with 9 mg/day in tizanidine group and 9th day after baseline evaluation in control group, 3. 2nd follow-up assessment: 3rd day with 15 mg/day in tizanidine group and 15th day after baseline evaluation in control group.

하였다. 각속도 60°/sec에서는 투약 전과 비교하여 하루 투여용량 15 mg으로 증량했을 시에만 최대 편심성 우력이 통계학적으로 유의하게 감소하였으며(p<0.05), 각속도 180°/sec에서는 투약 전과 비교하여 하루 투여용량 9 mg 및 15 mg으로 증량함에 따라 최대 편심성 우력이 모두 통계학적으로 유의하게 감소하였다(p<0.05). 각속도 240°/sec에서는 투약 전과 비교하여 하루 투여용량 9 mg 및 15 mg에서 통계학적으로 유의하게 최대 편심성 우력이 감소하였으나(p<0.05), 하루 투여용량 9 mg과 15 mg 사이에는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4).

(2) 우력 발생 역치각: 초기 우력 발생 역치각 평가에서

두 군 사이에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 대조군은 초기 평가 및 2번의 추적 평가 사이에 모든 각속도에서 우력 발생 역치각은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다 (Table 5). 티자니딘 투약군에서 우력 발생 평균 역치각은 각속도 60°/sec에서는 투약 전 -13.00°에서 하루 투여용량 9 mg에서는 -11.33°, 15 mg에서는 -9.60°로 증가하였고. 각속도 180°/sec에서는 -15.92°, -15.56°, -13.97°로, 각속도 240°/sec에서는 -17.06°, -16.22°, -15.47°로 각각 증가하여, 모든 각속도에서 투약 전과 비교하여 하루 투여용량 9 mg에서는 통계학적으로 유의한 증가를 보이지 않았으나, 하루 투여용량 15 mg의 경우 투약 전 및 하루 투여용량 9

**Table 4.** Results of Peak Torque Value

Group	Angular velocity (o/sec)	Peak torque (Nm)		
		Baseline	1st follow-up <sup>1)</sup>	2nd follow-up <sup>2)</sup>
Control	60	3.50±0.80	3.70±0.71	3.68±0.56
	180	3.70±1.11	3.78±1.06	3.81±1.06
	240	4.33±1.07	4.19±1.12	4.17±0.94
With tizanidine	60	3.75±1.29	2.98±1.21	2.58±0.90*
	180	3.67±1.37	2.81±1.20*	2.42±1.16*†
	240	3.94±1.15	2.92±1.00*	2.56±1.02*

Values are mean±standard deviation.

1. 1st follow-up assessment: 3rd day with 9 mg/day in tizanidine group and 9th day after baseline evaluation in control group, 2. 2nd follow-up assessment: 3rd day with 15 mg/day in tizanidine group and 15th day after baseline evaluation in control group.

\*p<0.05: Difference between baseline and follow-up, † p<0.05: Difference between 1st follow-up and 2nd follow-up.

**Table 5.** Results of Torque Threshold Angle Value

Group	Angular velocity (°/sec)	Torque threshold angle (°)		
		Baseline	1st follow-up <sup>1)</sup>	2nd follow-up <sup>2)</sup>
Control	60	-12.89±3.03	-13.11±3.11	-12.92±3.18
	180	-15.84±2.27	-15.69±2.21	-15.67±2.55
	240	-17.06±0.93	-16.83±1.18	-16.83±1.15
With tizanidine	60	-13.00±3.20	-11.33±2.70	-9.60±2.10*†
	180	-15.92±2.34	-15.56±2.60	-13.97±2.19*†
	240	-17.06±0.93	-16.22±1.52	-15.47±1.41*†

Values are mean±standard deviation.

1. 1st follow-up assessment: 3rd day with 9 mg/day in tizanidine group and 9th day after baseline evaluation in control group, 2. 2nd follow-up assessment: 3rd day with 15 mg/day in tizanidine group and 15th day after baseline evaluation in control group.

\*p<0.05: Difference between baseline and follow-up, † p<0.05: Difference between 1st follow-up and 2nd follow-up.

mg에 비해 통계학적으로 유의하게 우력 발생 역치각이 증가하였다(p<0.05)(Table 5).

(3) 일: 초기 일 값의 평가에서 두 군 사이에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 대조군은 초기 평가 및 2번의 추적 평가 사이에 모든 각속도에서 일 값은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 6). 티자니딘 투약군에서 평균 일 값은 각속도 60°/sec에서는 투약 전 61.48 Joule에서 하루 투여용량 9 mg에서는 45.72 Joule, 15 mg에서는 33.53 Joule로 감소하였고. 각속도 180°/sec에서는 78.38 Joule, 57.17 Joule, 44.35 Joule로, 각속도 240°/sec에서는 89.65 Joule, 67.36 Joule, 53.98 Joule로 각각 감소하여, 모든 각속도에서 투약전과 비교하여 하루 투여용량 9 mg 및 15 mg에서 모두 통계학적으로 유의하게 일 값이 감소하였으며(p<0.05), 또한 모든 각속도에서 하루 투여용량 9 mg보다 15 mg의 경우 통계학적으로 유의하게 일 값이 감소하였다

(p<0.05)(Table 6).

(4) 동적 근전도 활성화도: 초기 동적 근전도 활성화도 평가에서 두 군 사이에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 대조군은 초기 평가 및 2번의 추적 평가 사이에 모든 각속도에서 동적 근전도 활성화도는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 7). 티자니딘 투약군에서 평균 동적 근전도 활성화도는 각속도 60°/sec에서는 투약 전 4.91 mV/sec×10<sup>-3</sup>에서 하루 투여용량 9 mg에서는 2.84 mV/sec×10<sup>-3</sup>, 15 mg에서는 2.24 mV/sec×10<sup>-3</sup>로 감소하였고, 각속도 180°/sec에서는 7.30 mV/sec×10<sup>-3</sup>, 4.57 mV/sec×10<sup>-3</sup>, 3.90 mV/sec×10<sup>-3</sup>으로, 각속도 240°/sec에서는 10.58 mV/sec×10<sup>-3</sup>, 7.02 mV/sec×10<sup>-3</sup>, 6.26 mV/sec×10<sup>-3</sup>으로 각각 감소하였다. 모든 각속도에서 투약 전과 비교하여 하루 투여용량 9 mg 및 15 mg에서 통계학적으로 유의하게 동적 근전도 활성화도가 감소하였으나(p<0.05), 하루 투여용량 9 mg과 15 mg 사이

**Table 6.** Results of Work Value

Group	Angular velocity (°/sec)	Work (Joule)		
		Baseline	1st follow-up <sup>1)</sup>	2nd follow-up <sup>2)</sup>
Control	60	58.77±20.59	57.47±20.38	57.53±20.64
	180	73.74±28.92	73.11±27.51	74.09±27.51
	240	89.09±29.84	87.38±26.71	88.00±29.40
With tizanidine	60	61.48±20.25	45.72±18.89*	33.53±14.09*†
	180	75.38±29.28	57.17±27.85*	44.35±24.05*†
	240	89.65±30.02	67.36±26.89*	53.98±25.20*†

Values are mean±standard deviation.

1. 1st follow-up assessment: 3rd day with 9 mg/day in tizanidine group and 9th day after baseline evaluation in control group, 2. 2nd follow-up assessment: 3rd day with 15 mg/day in tizanidine group and 15th day after baseline evaluation in control group.

\*p<0.05: Difference between baseline and follow-up, † p<0.05: Difference between 1st follow-up and 2nd follow-up.

**Table 7.** Results of Integrated EMG Activity Value

Group	Angular velocity (°/sec)	Integrated EMG activity (mV/sec×10 <sup>-3</sup> )		
		Baseline	1st follow-up <sup>1)</sup>	2nd follow-up <sup>2)</sup>
Control	60	4.92±3.02	4.74±2.90	4.87±2.81
	180	6.89±3.74	6.95±3.61	6.88±3.42
	240	9.67±5.17	9.44±4.89	9.78±5.31
With tizanidine	60	4.91±3.09	2.84±2.21*	2.24±1.53*
	180	7.30±4.27	4.57±2.87*	3.90±2.69*
	240	10.58±5.61	7.02±4.29*	6.26±4.44*

Values are mean±standard deviation.

1. 1st follow-up assessment: 3rd day with 9 mg/day in tizanidine group and 9th day after baseline evaluation in control group, 2. 2nd follow-up assessment: 3rd day with 15 mg/day in tizanidine group and 15th day after baseline evaluation in control group.

\*p<0.05: Difference between baseline and follow-up.

에는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 7).

### 3) 이상반응의 평가

티자니딘을 투여한 12명의 대상자 가운데 졸림은 가장 흔한 부작용으로 하루 투여용량 9 mg에서는 2명, 15 mg에서는 5명에서 나타났고, 이외에도 구갈, 근위약, 어지러움 등이 증상이 나타났으며, 투여용량이 증가함에 빈도가 증가했고 정도도 심해졌다. 그러나, 하루 투여용량 15 mg 이내에서 투약을 중단할 정도로 심한 증상을 보인 대상자는 없었다(Table 8).

### 고 찰

티자니딘은 이미다졸 유도체로서 중추신경계의 알파-2 아드레날린성 수용체에 작용하여 근육 이완 작용을 나타내

**Table 8.** Adverse Effects in Tizanidine Group

Adverse effects	No. of subjects (%)	
	1st follow-up <sup>1)</sup>	2nd follow-up <sup>2)</sup>
Dry mouth	0 (0.0)	1 (8.3)
Muscle weakness	0 (0.0)	1 (8.3)
Somnolence	2 (16.7)	5 (41.7)
Dizziness	1 (8.3)	2 (16.7)
Hallucination	0 (0.0)	0 (0.0)
AST/ALT elevation	0 (0.0)	0 (0.0)

1. 1st follow-up assessment: 3rd day with 9 mg/day in tizanidine group and 9th day after baseline evaluation in control group, 2. 2nd follow-up assessment: 3rd day with 15 mg/day in tizanidine group and 15th day after baseline evaluation in control group.

며, 또한 항통각성(antinociceptive) 작용을 가진다. 이러한 특성으로 다발성 경화증, 뇌졸중 및 척수손상 환자에서 경직의 치료 및 통증이 있는 근육연축의 치료에 널리 쓰이고 있다.<sup>4,5,11,15-18,22,23,25)</sup>

약동학적으로 티자니딘은 척수 및 척수상부의 알파-2 아드레날린성 수용체 및 이미다졸린 수용체에 결합하여 척수 중간뉴런의 시냅스전 말단에서 흥분성 신경 전달물질이 유리되는 것을 억제하고, 억제성 신경전달 물질의 작용을 항진시키게 되며, 그 결과 facilitatory coeruleospinal pathway을 억제하여 긴장성 신전 반사 및 다연접 반사의 활동도를 감소시키는 것으로 알려져 있다. 또한 이러한 작용은 항통각성 효과에 의해 증강되는 양상을 보이며, 이외에 진동에 의해 억제되는 H-반사의 효과를 증강시키고 비정상적인 동시 수축(cocontraction)을 감소시키는 효과도 함께 보고된다.<sup>6,13,24)</sup> 또한 티자니딘은 이러한 시냅스전 작용 이외에도 시냅스후 작용도 함께 있음이 보고되고 있다.<sup>7,8)</sup>

티자니딘의 이상 반응은 타항경직제와 마찬가지로 용량의존적이며, 용량 적정에 의해 경감될 수 있다. 구갈, 어지러움, 졸림 등이 가장 흔하게 보고되는 이상반응이나, 다른 항경직제에 비하여 그 정도가 약하며, 특히 심한 진정작용 및 심혈관계 이상반응이 없고 내성력도 좋은 것으로 보고되고 있다.<sup>6,13,24)</sup> 이외 드물게 환시(3%) 및 간독성(5%)이 보고되었으나, 이는 용량 감량에 의해 치료된다.<sup>7,13)</sup>

항경직 효과에 사용되는 티자니딘의 유효 혈장 농도는 개인에 따라 상당한 변이를 보이게 되며, 적정 투여 용량에 이르기까지 초기 하루 투여용량 2 mg에서 최대 36 mg까지 용량 적정이 필요하게 된다.<sup>9,13,20,24)</sup> 본 연구에서는 초기 하루 투여용량 3 mg부터 시작하여 3일 간격으로 3 mg씩 증량하여 적정용량을 구하고자 하였다.

Somelenski 등<sup>23)</sup>은 다발성 경화증 환자를 대상으로 한 티자니딘과 바클로펜의 경직치료효과 및 부작용에 대한 비교 실험을 통하여, 두 그룹에서 경직 감소 효과는 비슷하였으나, 티자니딘 투여 그룹에서 이상반응이 적었으며, 그 하루 투여용량은 8 mg에서 36 mg 사이에서 효과가 있었다고 보고하였다. 또한 Medici 등<sup>17)</sup>은 30명의 뇌졸중 환자를 대상으로 한 티자니딘과 바클로펜의 경직 치료효과 및 내성력에 대한 이중맹검법의 비교실험을 통하여, 티자니딘 투여군에서 효과 및 내성력이 좋았다고 보고하였고, Nance 등<sup>18)</sup>은 척수손상 환자에서 티자니딘의 경직치료에 대한 효과를 보고하였다. 이외에도 티자니딘의 경직치료에 대한 효과 및 내성력이 좋은 것으로 보고한 연구는 많다.<sup>4,5,11,15,16,22,23,25)</sup> 본 연구에서도 티자니딘을 투약한 군에서 대조군과 비교 시 통계학적으로 유의한 경직 감소 효과가 있음을 이학적 검사 및 생역학적·신경생리학적 평가를 통해 확인할 수 있었다. 기존 대부분의 연구에서는 경직치료에 대한 효과를 평가하는 방법으로 환자의 주관적인 경직 증상의 호전 정도 및 임상적 평가를 이용하였는데, 본 연구에서는 보다

객관적이고 정량적으로 경직을 평가하기 위하여 수정 애쉬워스 척도와 족관절 간대를 이용한 임상적 평가 외에도 등속성 근력계와 동적 근전도 활성도를 이용한 생역학적·신경생리학적 방법을 활용하였다.

경직의 유무 및 정도를 정량적으로 평가하는 것은 경직의 치료 및 치료효과의 평가에 있어서 필수적이고 중요한 요소이며, 이의 평가에는 임상적 평가, 신경생리학적 평가 및 생역학적 평가 등 3가지 형태의 평가 방법이 알려져 있다. 이 중 임상적 평가 방법 중의 하나인 수정 애쉬워스 척도가 전통적으로 손쉽게 널리 사용되고 있으나, 정확도 및 객관성이 부족하며 경직의 적은 변화를 효과적으로 반영하지 못하는 등의 문제점을 가지고 있다. 이를 극복하고자 보다 객관적이고 정량적인 경직 평가를 위한 연구가 지속되고 있으나 아직까지 만족할 만한 기준검사가 제시되고 있지는 않다. 근래에 들어 여러 연구에서 생역학적 방법 및 근전도를 이용한 신경생리학적 방법으로 경직을 평가하려는 노력이 있었다.<sup>1-3,10,12,19,21)</sup> 이러한 생역학적인 방법의 도입으로 경직의 병태 생리 및 정량적인 평가에 새로운 접근이 이루어지고 있다. Firoozbakhas 등<sup>12)</sup>은 경직이 있는 22명과 정상인 6명을 대상으로 등속성 근력계를 이용하여 경직을 정량적으로 평가하고자 한 연구에서 각속도 60°/sec 이상에서의 우력의 합이 경직의 유무를 감별할 수 있는 민감하고 객관적인 척도라고 보고하였고, Perell 등<sup>19)</sup>은 등속성 근력계를 이용한 경직의 평가가 경직의 정량화에 유용한 평가 방법이며, 임상적 용도에서는 각속도 120°/sec가 적절하고, 최대 편심성 우력이 유용한 지표라고 하였다. 또한 이 등<sup>3)</sup>은 편마비 환자에서 등속성 근력계를 이용한 경직의 정량적 평가에 관한 연구에서 최대 편심성 우력 및 우력 발생역치각의 평가가 등속성 근력계를 이용한 경직의 평가에 유용한 지표일 것이라고 보고하였다. 본 연구에서는 60도/sec, 180도/sec, 240도/sec의 각속도로 시행하였으며, 최대 편심성 우력, 우력발생 역치각 및 일을 평가 지표로 하였는데 모든 각도에서 통계학적으로 상기 지표들의 유의한 의미를 관찰할 수 있었다. 한편 Skold 등<sup>21)</sup>은 15명의 척수손상 환자를 대상으로 하여 수정 애쉬워스 척도 및 근전도를 이용하여 신경생리학적으로 경직을 각각 평가하였으며, 이 두 평가는 서로 상관관계가 있음을 보고하였다. 본 연구에서도 동적 근전도 활성도를 이용하여 경직을 평가하였는데, 유의한 의미를 관찰할 수 있었다.

하지만 이러한 생역학적 방법 및 신경생리학적 방법을 이용한 경직의 평가 역시 아직 그 검사 방법이나 측정지표 등이 표준화되지 못하였고, 또한 각 개인의 생역학적 특성을 고려하여야 하는 문제점이 있다. 본 연구에서는 동일한 검사 방법과 측정지표를 이용하였고, 또한 각 개인의 경직 평가 결과들을 비교 분석하였기 때문에 개인간에 고려하여야 할 생역학적 특성을 배제할 수 있었다. 그 결과 각각의 개인에 대한 경직의 변화를 보다 객관적이고 정량적으로

측정, 비교 분석하여 유의한 결과를 얻을 수 있었다. 따라서 생역학적 방법 및 신경생리학적 방법을 이용한 경직의 평가는 편마비 환자에서 양측을 비교하여 분석할 때 또는 경직 환자의 경직 치료에 대한 효과를 판정할 때에 더 유용하게 사용될 수 있으리라 생각된다.

본 연구에서는 티자니딘 최대 투여용량을 15 mg까지로 제한하여 연구하였는데, 이는 졸림 등의 부작용이 용량이 증가함에 따라 그 빈도가 증가하였고, 15 mg 이상의 용량 투여시에 상기 부작용으로 인하여 약물에 대한 순응도가 떨어졌기 때문이다. 본 연구의 제한점으로는 경직의 평가 외에 기능적 수준의 변화 여부를 비교하지 않았고, 장기 추적관찰이 이루어지지 않았다. 추후 기능적 수준의 변화를 포함한 장기 추적관찰이 필요하며, 이를 통해 티자니딘의 장기적인 효과, 내성력 및 기능적 수준에 미치는 영향을 평가할 수 있을 것으로 생각한다.

## 결 론

본 연구는 티자니딘의 경직 감소에 대한 효과를 알아보기 위하여 24명의 뇌졸중 환자를 각각 실험군과 대조군 12명씩으로 나누어 임상적 및 생역학적, 신경생리학적 방법으로 경직을 평가하였다.

그 결과 티자니딘은 뇌졸중 환자의 경직 치료에 효과적 인 것으로 생각되며, 용량이 증가함에 따라 경직 감소 정도는 증가하지만, 이상반응의 빈도가 증가하므로 이에 대한 고려가 필요하리라 생각한다. 따라서 티자니딘은 뇌졸중 환자의 경직 치료에 쓰이고 있는 타 약제의 효과가 적거나 이상반응 시에 단독으로 혹은 타 약제와 병합되어 사용된다면 뇌졸중 환자에서 경직 감소 효과를 보일 수 있으리라 생각된다. 또한 생역학적 방법 및 신경생리학적 방법을 이용한 경직의 정량적 평가는 뇌졸중 환자의 경직 치료에 대한 효과를 객관적으로 판정하는 데 유용하리라 생각한다.

## 참 고 문 헌

- 1) 이성재, 권범선, 박승태: 등속성 편심성 우력 측정을 이용한 경직의 정량적 평가. 대한재활의학회지 1999; 23: 828-834
- 2) 이성재, 박중현: 족관절 저축굴근 근긴장도의 정량적 평가. 대한재활의학회지 1998; 22: 1324-1328
- 3) 이성재, 한태륜: 편마비 환자에서 등속성 근력계를 이용한 경직의 정량적 평가. 대한재활의학회지 1998; 22: 784-792
- 4) Anonymous: A double-blind, placebo-controlled trial of tizanidine in the treatment of spasticity caused by multiple sclerosis. United Kingdom tizanidine trial group. Neurology 1994; 44(suppl 9): S70-S78
- 5) Bes A, Eyssette M, Piettot-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
- 6) Coward DM: Tizanidine: neuropharmacology and mechanism of action. Neurology 1994; 44(suppl 9): S6-S11
- 7) Curtis DR, Leah JD, Peet MJ: Spinal interneurone depression by DS103-282. Br J Pharmacol 1983; 79: 9-11
- 8) Delwaide PJ, Pennisi G: Tizanidine and electrophysiologic analysis of spinal control mechanisms in humans with spasticity. Neurology 1994; 44(suppl 9): S21-S28
- 9) Emre M, Leslie GC, Muir C, Part NJ, Pokorny R, Roberts RC: Correlations between dose, plasma concentrations, and antispastic action of tizanidine (sirdalud). J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57: 1355-1359
- 10) Engsberg JR, Olree KS, Ross SA, Park TS: Quantitative clinical measure of spasticity in children with cerebral palsy. Arch Phys Med Rehabil 1996; 77: 594-599
- 11) Eyssette M, Rhomer 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
- 12) Firoozbakhsh KK, Kunkle CF, Scremin AM, Moneim MS: Isokinetic dynamometric technique for spasticity assessment. Am J Phys Med Rehabil 1993; 72: 379-385
- 13) Gracies JM, Nance P, Elovic E, McGuire J, Simpson DM: Traditional pharmacological treatments for spasticity. part II: general and regional treatments. Muscle Nerve 1997;(supple 6): S92-S120
- 14) Lance JW: Symposium synopsis. In: Feldman RG, Young RR, Koella WP, editors. Spasticity: disordered motor control, Chicago: Yearbook Medical, 1980, pp485-494
- 15) Lapierre Y, Bouchard S, Tansey C, Gendron D, Barkas WJ, Francis GS: Treatment of spasticity with tizanidine in multiple sclerosis. Can J Neurol Sci 1987; 14: 513-517
- 16) Lataste X, Emre M, Davis C, Groves L: Comparative profile of tizanidine in the management of spasticity. Neurology 1994; 44(suppl 9): S53-S59
- 17) 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
- 18) 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. Neurology 1994; 44(suppl 9): S44-S52
- 19) Perell K, Scremin A, Scremin O, Kunkel C: Quantifying muscle tone in spinal cord injury patients using isokinetic dynamometric techniques. Paraplegia 1996; 34: 46-53
- 20) Roberts RC, Part NJ, Pokorny R, Muir C, Leslie GC, Emre M: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tizanidine. Neurology 1994; 44(suppl): S29-S31
- 21) Skold C, Harms-Ringdahl K, Hultling C, Levi R, Seiger A: Simultaneous Ashworth measurements and electromyographic recordings in tetraplegic patients. Arch Phys Med Rehabil 1998; 79: 959-965

- 22) Smith C, Birnbaym G, Carter JL, Greenstein J, Lublin FD: Tizanidine treatment of spasticity caused by multiple sclerosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. US tizanidine study group. *Neurology* 1994; 44(suppl 9): S34-S43
  - 23) Smolenski Ch, Muff S, Smolenski-Kautz S: A double-blind comparative trial of a 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
  - 24) Wagstaff AJ, Bryson HM: Tizanidine: a review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of spasticity associated with cerebral and spinal disorders. *Drugs* 1997; 53: 435-452
  - 25) Wallace JD: Summary of combined clinical analysis of controlled clinical trials with tizanidine. *Neurology* 1994; 44(suppl 9): S60-S69
  - 26) Young RR: Spasticity: a review. *Neurology* 1994; 44(suppl 9): S12-S20
-