

뚜렛 증후군에서 보툴리눔 독신의 임상 효과 : 증례보고 및 고찰

현정근¹⁾ · 이준형²⁾³⁾ · 이창민⁴⁾ · 임명호²⁾³⁾

단국대학교 의과대학 재활의학교실,¹⁾ 단국대학교 의과대학 정신건강의학교실,²⁾
환경보건센터,³⁾ 단국대학교 의과대학 신경과학교실⁴⁾

The Clinical Effect of Botulinum Toxin in a Patient with Tourette's Syndrome: A Case Report and Review

Jung Keun Hyun, M.D.¹⁾, Jun Hyung Lee, M.D.²⁾³⁾, Chang Min Lee, M.D.⁴⁾ and Myung Ho Lim, M.D., Ph.D.²⁾³⁾

¹⁾Department of Rehabilitation, College of Medicine, Dankook University, Cheonan, Korea

²⁾Department of Psychiatry, College of Medicine, Dankook University, Cheonan, Korea

³⁾Environmental Health Center, Dankook University Medical Center, Cheonan, Korea

⁴⁾Department of Neurology, College of Medicine, Dankook University, Cheonan, Korea

Botulinum toxin, a neurotoxin, is known to be an inhibitor of cholinergic neuromuscular transmission. Recently, it was reported that the administration of botulinum toxin is effective for the treatment of focal neurological motor disorders such as cervical dystonia, blepharospasm, hemifacial spasm, spasmodic dysphonia, and writer's cramp. Several case studies reported that the botulinum toxin was administered for the treatment of motor tic or vocal tic. It was found that this toxin reduces the frequency and severity of the tic as well as the premonitory urge and symptoms. In our case study, a noticeable decrease of motor tic symptom was observed after an intramuscular injection of 300mg of botulinum toxin in an 18-year-old patient with Tourette's disorder who showed only a little improvement of motor tic and vocal tic symptoms after treatment with antipsychotic drugs for several years. This case is reported in our study and literature survey was undertaken for reviewing similar cases. In our study, an 18-year-old boy diagnosed with Tourette's disorder based on Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition presented with the following scores : the Clinical Global Impression scale, Yale Global Tic Severity Scale (motor/vocal/severity), Premonitory Urge Score, Korean Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Rating scale, and Kovac Depression scale which were performed prior to the treatment were 5, 21/5/50, 100, 17, and 18 points, respectively. Two weeks after the injection of botulinum toxin, the scores were 4, 17/5/40, 50, 16, and 19 points, respectively. Eight weeks after the injection of botulinum toxin, they had become 3, 15/5/30, 25, 16, and 20 points, respectively, which clearly indicates a noticeable decrease of motor tic symptom.

KEY WORDS : Tourette's Syndrome · Botulinum Toxin.

서 론

틱 장애는 갑자기 빠르고 반복적인 불규칙한 상동적 근육 운동이나 음성이 특징적으로 나타나는 질환이다.¹⁾ 단일 혹은 다양한 운동 틱이나 음성 틱으로 나타나는데 대체로 2년

이내에 자연적으로 사라지지만 1년 이상 근육 틱과 음성 틱이 지속적으로 나타나면 뚜렛 장애로 진행할 수 있다. 뚜렛 장애는 만성적인 예후를 나타내며 치료 받지 않을 경우에는 평생 동안 지속되기도 한다.²⁾ 외국 연구에서 틱 장애의 유병률은 6-12% 정도로 보고되고 있으며,^{3,4)} 우리나라의 경우는 아직 유병률에 대한 구체적인 역학연구 자료가 없다. 틱 장애는 발병연령이 5-7세경으로 대개 학습이 처음 이루어지는 시기에 호발하며, 오랜 역사에도 불구하고 의외로 그 근본적인 원인에 대해서는 잘 알려지지 않은 신경질환이다. 최근에 틱 장애와 관계된 뇌의 병리적 기전은 감각운동 대뇌피질-선조체-시상-피질 회로 등의 신경회로 이상이 제시되었다.^{5,6)}

보툴리누스균(*Clostridium botulinum*)이 생산하는 신경독

접수완료 : 2013년 4월 2일 / 수정완료 : 2013년 5월 13일

심사완료 : 2013년 5월 28일

Address for correspondence: Myung Ho Lim, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, College of Medicine, Dankook University, 359 Manghyang-ro, Cheonan 300-715, Korea

Tel : +82.41-550-3945, Fax : +82.41-561-3007

E-mail : paperose@dku.edu

소의 일종인 보툴리눔 독신은 100kD와 50kD의 두 종류의 아미노산 사슬로 구성되어 있으며 이황화결합으로 서로 연결되어 있는데 이 결합은 환경적인 영향에 취약한 것으로 알려져 있다.⁷⁾ 보툴리눔 신경독소는 근육에 투여되면 주로 콜린 신경말단부에 위치하고 있는 당단백질에 높은 친화성을 나타내며 이후에 50kD의 아미노산 사슬이 신경원 소포 재순환 기전에 의해서 세포 내로 함입된다. 결과적으로 보툴리눔 독신은 항콜린 효과를 주로 나타내게 된다.

보툴리눔 독신은 1970년 후반에 소아 사시의 치료에 처음으로 사용되었다.⁷⁾ 그동안 보툴리눔 독신은 신경과, 이비인후과, 안과, 비뇨기과, 성형외과, 위장관 내과, 통증 클리닉 등에서 치료적 적응증을 갖게 되었으며 1990년대에 피부과·성형외과 의사들이 보툴리눔 독신을 투여한 환자들의 눈가에 주름이 없어지는 것을 발견하면서 미용 목적으로 광범위하게 사용되기 시작하였다. 또한 최근에 보툴리눔 독신은 경부 근육긴장이상, 안검경련증, 반얼굴연축, 경련성 발성장애, 서경 등의 국소 신경학적 운동장애에도 효과적인 것으로 보고되었다.

Scotte 등⁸⁾은 1996년 심한 외설증을 나타내고 강박증, 주

의력결핍 과잉행동장애를 동반한 뚜렛 환자에서 보툴리눔 독신의 성대 투여 후에 외설증의 현저한 감소 및 전조 충동의 감소를 나타내었다고 처음으로 보고하였다. 같은 해에 Krauss와 Jankovic⁹⁾은 심한 근육 틱 증상과 압박성 경부 척수증을 동반한 21세 뚜렛 환자와 경부 척수관 협착증 및 사지 무력증을 동반한 23세 만성 틱 환자에서 보툴리눔 독신 투여 후에 틱 증상의 감소를 나타내었다고 보고하였다. 이후에도 보툴리눔 독신을 투여하여 음성 틱 증상을 치료한 증례보고들이 있었으며 일부에서는 틱의 전조 증상 개선을 함께 보고한 경우가 있었다.^{10,11)} 또한 개방표지연구에서 보툴리눔 독신을 투여한 후에 근긴장증 혹은 근긴장증을 동반한 틱 증상의 개선을 보고하였던 경우가 있었다.¹²⁾

만성 틱 장애 혹은 뚜렛 증후군에서 보툴리눔 독신의 임상 효과에 대한 그간의 선행연구는 대부분이 증례보고였으며 10명 이상의 환자군을 대상으로 한 경우는 단지 3개의 연구가 있었다(Table 1). Kwak 등¹³⁾은 35명의 뚜렛 환자를 대상으로 21.2개월간 추후관찰한 임상연구에서 보툴리눔 독신이 틱 증상에 뚜렷한 효과가 있었다고 보고하였다. 보툴리눔 주사 후에 평균 70.6%에서 틱 증상의 감소를 나타내었으며 전조

Table 1. Prior studies and case reports of botulinum toxin injections for tics or Tourette's Syndrome

Authors	No. of patients, method of study	Site(s) of injection (No.)	Duration of response	Response of premonitory sensation	Complications (No.)
Jankovic (1994)	10, open study	Upper face (5), cervical (5)	2-20 wk	Abolished or decreased markedly	Transient ptosis (2), weakness (3)
Scott et al. (1996)	1, case report	Vocal cords	>5 wk	Decreased markedly	Hypophonia
Salloway et al. (1996)	1, case report	Vocal cords	9 wk	Not specified	Hypophonia
Trimble et al. (1998)	1, case report	Vocal cords	12-24 wk	Not specified	Hypophonia
Kwak et al. (1999)	35, open study	Cervical (17), upper face (14), lower face (7), vocal cords (4), other (3)	0.3 to >1 yr	Decreased markedly	Neck weakness (4), transient ptosis (2), mild dysphagia (2), nausea (1), fatigue (1), hypophonia (1), generalized weakness (1)
Maras et al. (2001)	18, double blinded crossover study	Upper face (10), lower face (6), neck and other (9)	12 wk	Decreased markedly	Subjective weakness (9), weakness on examination (12), neck discomfort (3), swallowing difficulty (2), motor restlessness (2), new tics to replace treated tic (2), blurred vision (1), increased urge to tic (1)
Porta et al. (2003)	30, open-label uncontrolled study	Vocal cords	12 mo	Decreased markedly	Hypophonia (80% of patients)

Modified from Table 1. Prior series and case reports of Botulinum Toxin Injections for Tics of Kwak et al.¹²⁾

충동을 보였던 25명의 환자 중에서는 주사 투여 이후 84%에서 증상의 감소를 나타냈다. Porta 등¹⁴⁾은 2004년에 30명의 음성 틱을 나타내는 환자를 대상으로 한 개방 임상연구에서 보툴리눔 독신을 성대 내에 주사 후에 93%의 환자에서 음성 틱 증상이 호전되었고 50%에서는 완전히 경감되었다고 보고하였다. Marras 등¹⁵⁾은 14명의 뚜렛 환자과 4명의 만성 틱 환자를 대상으로 유일하게 이중맹 연구를 시행하였다. 비디오 촬영 등의 객관적인 평가상 93%의 환자에서 틱 증상의 경감을 나타내었으며 전조 충동은 투여 전 53%에서 투여 후 20%로 감소되었다. 또한 틱 증상의 횡수에서 대조군은 8%의 감소인데 반해서 보툴리눔 독신 투여군은 42%의 감소를 나타내었다고 하였다.

저자는 만성 근육 틱 증상 및 음성 틱 증상으로 수년간 항정신약물 치료에도 반응이 매우 적었던 18세 뚜렛 장애에서 보툴리눔 독신 총 300units 근육 투여 이후에 현저한 근육 틱 증상의 감소효과를 경험하였기에 이를 보고하고 문헌과 함께 고찰하고자 한다.

증 례

환자는 18세 남자로 7년 전부터 얼굴을 반복적으로 찡그리는 운동성 틱과 간헐적으로 쿵쿵거리는 소리를 내는 음성 틱을 주소로 OO대학교병원 정신과 외래에 내원하였으며 당시에 소아정신과의사에 의해 정신 장애진단 및 통계편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition)¹⁾상 뚜렛 증후군으로 진단받았다. 틱 증상은 7세부터 눈을 깜빡이는 증상이 처음으로 나타났으며 별다른 치료를 받지 않고 지내다가 8세경에 초등학교에 진학하면서 눈을 깜빡이고 얼굴을 찡그리는 운동 틱 증상이 심해지면서 당시 인천에 있는 대학병원의 소아정신과 외래에 내원하여 약물치료 및 상담치료를 시작하였다. 이후 지속적으로 약물치료 및 상담치료를 받았으며 초등학교 4학년에 가족들이 천안 지역으로 이사를 하면서 OO대학교병원 정신과 외래에서 치료를 지속하였다.

환자는 1남 1녀의 장남으로 아동기 발달상의 특별한 문제는 없었다고 하였다. 지능검사에서 지능지수는 103점으로 양호한 정도였으며 혈액검사 등의 기본적인 이학적 검사상에서도 이상소견은 관찰되지 않았다. 환자는 체구가 비교적 큰 편으로 순하고 내성적인 성격으로 그동안 약물에 대한 순응도는 매우 좋은 편이었으나 지속적인 약물복용에도 불구하고 증상의 호전은 적은 편이었다. 환자는 지속적인 틱 증상 때문에 초등학교 5-6학년에는 친구들로부터 왕따를 당하기도 하였다. 환자의 아버지는 병에 대한 이해도가 낮아서 환자가 어

릴 때부터 자주 환자의 틱에 대해서 지적하고 혼내는 편이었으며 이 때문에 부자관계가 매우 악화되었다. 어머니는 초기에는 병에 대한 이해도가 높은 편이었으나 환자가 증상의 지속과 함께 학업의 저하가 나타나게 되자 환자를 혼내는 경우가 많아지게 되었다. 중고등학교에 진학하면서 환자는 학업에 대한 흥미가 점차로 적어지고 ‘메이플’ 등의 게임에 열중하는 모습이 많아졌다. 최근에는 얼굴을 찡그리고 목을 좌우로 흔드는 운동 틱이 특히 심해져서 친구들 앞에 나서기도 두려워하는 불안 증상도 관찰되었다. 운동 틱 증상에 비해서 목에 가래가 걸린 듯 소리를 내는 음성 틱 증상은 간헐적이었고 정도도 비교적 경한 편이었다. 대입 수험생인 고등학교 3학년이 되면서 학습량이 늘어나자 환자는 부적 학교에 가는 것에 대해서 힘들어 하였고 그동안 상용투여하였던 리스페리돈 1-1.5mg/day과 피모지드 1mg/day을 증량하면 진정 효과가 심해져서 학습의 심각한 어려움을 호소하였다. 이에 치료자는 일시적이거나 틱 증상을 경감할 수 있는 방법으로 대상 환자와 보호자에게 보툴리눔 독신에 대한 충분한 설명 및 상의를 하였으며 환자와 보호자의 동의를 얻어 치료를 시작하게 되었다. 기준평가일 3개월 이전부터 투여되었던 약물은 리스페리돈 1.5mg/day, 피모지드 1.0mg/day, 클로나제팜 0.5mg/day, 에스시탈로프람 20mg/day 등이었으며 보툴리눔 투여 이후에도 약물 구성 및 용량의 변화는 없었다.

기준평가일에 소아정신과 의사는 환자 및 부모에게 환자의 임신 및 영유아기, 발달력, 기왕력 등의 설문평가를 시행하였으며 전반적 임상인상 척도(Clinical Global Impression, CGI),¹⁶⁾ 예일 전반 틱 강도 척도(Yale Global Tic Severity Scale, YGTSS),¹⁷⁾ 코박 우울척도(Kovacs's Children's Depression Inventory, CDI),¹⁸⁾ 스피들버거 상태/특성 불안척도(State/Trait Anxiety Inventory, SAIC/TAIC),¹⁹⁾ 한국형 주의력결핍과잉행동장애 척도(Korean version of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale, K-ADHD)²⁰⁾ 등을 시행하였으며 재활의학과 외래에 방문하여 근전도 평가와 함께 보툴리눔 독신 일차 투여를 시작하였다.

보툴리눔 독신 주사는 본원 재활의학과 근전도검사실에서 재활의학과 전문의의 시술로 진행되었다. 투여 전 환자가 편안히 앉은 자세를 취하게 하고 얼굴과 목의 움직임을 관찰하였다. 이 당시에는 환자의 우측 입술이 외측 하방으로 간헐적으로 움직였고, 고개가 우측 혹은 좌측으로 기울어졌으며 우측으로 기울어지는 경우에는 좌측으로 고개가 돌아갔고 좌측으로 기울어질 때는 우측으로 고개가 돌아갔다. 근육의 움직임을 관찰한 후 각각의 움직임에 관련된 근육들에 침근 전도를 삽입하여 근육의 수축 여부 및 정도를 확인하였다. 침근전도 검사 결과, 우측 입술이 외측 하방으로 움직일 때

우측 입꼬리 내림근(depressor anguli oris muscle) 및 우측 넓은 목근(platysma muscle)의 수축이 가장 두드러지게 나타났으며, 고개가 우측으로 기울고 좌측으로 돌아가는 경우에는 우측 목빗근(Sterocleidomastoid muscle)이, 좌측으로 기울고 우측으로 돌아가는 경우에는 좌측 목빗근의 수축이 두드러지게 나타났다. 이러한 결과를 토대로 보툴리눔 독신(Botulinum toxin A, Botox[®])을 앉은 자세에서 침근전도의 유도 하에 우측 넓은 목근에 100units, 우측 입꼬리 내림근에 20units, 우측 목빗근에 50units, 좌측 목빗근에 30units씩 주사하여 총 200units를 주사하였다(Table 2). 주사제 투여 시 침근전도 검사를 동시에 진행하여 주사하는 근육의 수축 정도가 감소함을 확인하였다. 이후 환자와 보호자는 2주 후에 정신과 외래와 재활의학과 외래에 방문하여 정신과적 평가 및 보톡스 이차 투여를 시행하였다. 이차 투여 당시에는 환자의 반복적인 입술 움직임은 현저하게 줄어들었고 고개가 우측 혹은 좌측으로 기울여지는 증상은 개선되었지만 좌측으로 고개가 간헐적으로 돌아가는 증상은 다소 남아있었다. 일차 투여 시와 동일한 방법으로 침근전도 검사를 시행하였으며 좌측으로 고개를 돌릴 때 좌측 머리 널판근(splenius capitis muscle)과 머리 반가시근(semispinalis capitis muscle)의 수축이 두드러짐을 확인하였다. 확인 후 환자를 앉은 자세에서 침근전도 유도하에 보툴리눔 독신을 좌측 머리 널판근에 75units, 좌측 머리 반가시근에 25units 주사하여 총 100units를 주사하였다(Table 2). 평가기준일에서 8주 후에 환자와 보호자는 외래에 방문하여 정신과적 평가를 수행하였으며 외래 방문 때마다 소아 정신과 전문의와 재활의학과 전문의가 환자에 대한 개인 면담을 통하여 틱 증상 및

임상평가척도 그리고 부작용의 유무를 평가하였다.

치료 전에 수행한 CGI, YGTSS(근육/음성/강도), 전조충동 점수, K-ADHD(부주의/과잉행동), CDI, SAIC/TAIC 척도는 각각 5점, 21/5/50점, 100점, 17점(11점/6점), 18점, 50점/37점이었고, 보툴리눔 독신 투여 2주후에는 각각 4점, 17/5/40점, 50점, 16점(10점/6점), 19점, 46점/36점으로 나타났으며, 보툴리눔 독신 투여 8주후에는 각각 3점, 15/5/30점, 25점, 16점(10점/6점), 20점, 46점/34점으로 나타나서 결과적으로 근육 틱 증상척도에서 현저한 감소를 보였다. 결과적으로 보툴리눔 독스 주사 이후에 CGI, YGTSS(근육/강도)상에서 척도점수의 감소를 보였다(Table 3).

토 론

보툴리눔 독신은 콜린 시냅스를 일시적으로 봉쇄하며 신경원의 구조적인 이상이나 기능적인 이상은 초래하지 않기 때문에 신경독소라기보다는 일시적인 신경조절자로 분류될 수 있다.²¹⁾ 보툴리눔 독신의 가역적인 생리작용은 안전성에서는 장점이 되지만 틱 증상의 완치효과에 대해서는 의문점이 될 수 있다. 보툴리눔 독신은 일차적으로 선조체 근육에 직접 작용하며 그 외에도 아직 알려지지 않은 구심성 근육 차단 기전이 있는 것으로 보고되고 있다. 보툴리눔 독신의 콜린성 효과는 2-3일 후부터 나타나기 시작하고 2주 후에 가장 크며 10주경부터 점차적으로 감소하기 시작한다. 작용효과는 6개월에서 9개월 간 지속되며 지속적으로 주사하여도 촉진(facilitation)되거나 습관화되지는 않는 것으로 알려져 있다.²²⁾ 35명의 만성 틱 장애를 대상으로 한 Kwak 등¹³⁾의 연구에서도 보

Table 2. Injection site, amount of botulinum toxin and clinical global impression of Tourette's Syndrome

Injection site of botulinum toxin	Injection amount of botulinum toxin	Characteristics of tic	Clinical global impression-severity		
			Baseline	2 weeks	8 weeks
Rt. platysma m.	100 units	Lower facial pull,	5	4	3
Rt. depressor anguli oris m.	20 units	Neck flexion/extension			
Rt. sterocleidomastoid m.	50 units				
Lt. sterocleidomastoid m.	30 units				
Lt. splenius capitis m.	75 units	Neck flexion/extension		4	3
Lt. semispinalis capitis m.	25 units				

Table 3. Clinical rating scales of Tourette's Syndrome

Rating scales	Baseline	2 weeks	8 weeks
Clinical Global Impression-Severity	5	4	3
Clinical Global Impression-Improvement		3	2
Yale Global Tic Severity Scale	21/5/50	17/5/40	15/5/30
Premonitory Urge Score	100	50	25
Korean Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Scale	17/11/6	16/10/6	16/10/6
Kovac's Depression Scale	18	19	20
Spielberger State/Trait Anxiety Scale	50/37	46/36	46/34

툴리눔 주사 투여 후에 효과가 나타나는 시간은 평균 3.8일이었고 평균 효과 기간은 14.4주였다. Marras 등의 연구¹⁵⁾에서는 효과가 나타나기 시작한 기간은 평균 5.8일이었으며 평균 지속기간은 102일이었다. 본 증례에서도 보툴리눔 독신주사를 투여한 다음날부터 운동 틱 증상의 호전을 보고하였으며 2주 이후에도 틱 증상의 호전이 지속되었다.

보툴리눔 독신의 일반적인 부작용으로는 주사부위가 넓어지면 주변 근육의 약화가 나타날 수 있으며 콜린성 신경의 차단으로 나타나는 입마름, 각막 자극감, 안구조절 부전, 비장 점막 혹은 생식기 점막의 자극감 등이 나타날 수 있고 드문 부작용으로는 급성 면역성 기관지 신경총병증(plexopathy)과 자가면역반응이 보고된 바 있다.^{23,24)} 임신부에서의 보툴리눔 독신의 사용은 금기이며 근위축성 측색경화증, 근육병, 근육성 말초신경병증 등의 부전마비와 중증근 무력증, Lambett Eaton 증후군 등의 신경근육 전달손상환자에서의 사용은 주의가 필요하다.²⁵⁾ Kwak 등¹³⁾의 연구에서는 보툴리눔 주사부위가 각각 경부 혹은 상부 흉부 17명, 얼굴 상단 14명, 얼굴 하단 7명, 성대 4명, 어깨 혹은 상부 배측 부위 3명, 두피, 전완부, 하지, 복근 등이 각각 1명이었으며 주사 이후에 나타난 부작용으로는 대표적으로 4명에서 나타난 경부근 약화감으로 보툴리눔 독신 투여 후 평균 23일간 지속되었으며, 그 외에 연하곤란 2명, 안검하수 3명, 메스꺼움, 발성 저하, 피로, 전신 무력감 등이 각각 1명이었다. Marras 등¹⁵⁾의 연구에서 주요 증상은 눈 깜박임이 8명으로 가장 많았으며, 목 돌리기가 4명이었고, 눈 치켜뜨기, 얼굴 하단 찡그리기, 머리 혹은 목 돌리기 등이 각각 2명, 그리고 어깨 움츠리기 등의 증상이 있었으며 이 연구에서 부작용으로는 보툴리눔 독신 투여 이후 환자의 80%에서 발성저하가 유일하게 관찰되었다. 본 증례에서는 보툴리눔 독신 투여 후에 나타난 부작용으로 환자가 다음 날부터 잠자리에서 머리를 상향으로 들 때에 목근육의 힘이 약화되었다는 증상을 호소하였으나 환자는 이 때문에 주간 생활에서 불편감을 호소하지는 않았으며 4주 후부터는 이러한 부작용을 호소하지 않았다.

35명의 만성 틱 환자를 대상으로 한 대표적인 연구인 Kwak 등¹³⁾의 연구에서 환자군의 틱 증상 평균이환기간은 15.3년이었고 평균 투여용량은 119unit이었으며 치료기간 중에 총 102회의 주사 투여가 있었는데 이 중에서 76.5%에서 주사효과가 나타났다. 이 중에 5명에서는 1년 이상 효과가 지속되었으며 증상의 완전관해를 보였다. 유일한 이중맹 연구인 Marras 등¹⁵⁾의 연구에서 대상군은 평균연령은 31세, 남자는 13명, 여자는 3명이었으며 연구 당시에 10명은 약물치료를 받지 않고 있었다. 약물치료를 받고 있었던 환자는 항정신병약물 4명, 클로니딘 2명, 클로나제팜 1명, 메틸페니데이트 1명이었

다. 보툴리눔 독신 투여용량은 2.5unit이었으며 12개월간 추적관찰되었다. 그러나 이 연구에서는 틱 증상 및 전조충동의 경감에도 불구하고 치료에 대한 총체적 효과에 대한 환자의 보고에서는 유의한 차이를 나타내지 않았다. 본 연구에서는 예일 전반 틱 강도 척도에서 근육 틱 증상이 21점에서 8주 후에 15점으로 증상완화가 29%에서 나타난 것으로 평가하였다. 그러나 만성 틱 증상은 자연적인 경과에서도 증상의 관해가 나타날 수 있으므로 반드시 보툴리눔 독신에 의해서 증상의 관해가 나타났다고 확신할 수는 없을 것이다. Shapiro 등²⁶⁾은 틱 장애의 7-19% 정도가 자연관해된다고 보고하였으며 Erenberg 등²⁷⁾은 58명의 15-25세 틱 장애 환자를 대상으로 한 연구에서 72%가 후기 청소년기 및 초기 성인기를 거치면서 틱 증상이 현저히 감소한다고 보고하였다. Bruun과 Budman²⁸⁾은 뚜렛 증후군 아동의 2/3에서 틱 증상의 현저한 감소 혹은 거의 완전한 감소를 자연경과상에서 보인다고 하였다.

보툴리눔 독신이 어떠한 기전으로 틱 증상을 완화하는지에 대한 정확한 연구보고는 아직 없다. 일차적으로 수축되어 있었던 근육에 보툴리눔 독신의 투여 후에 근육의 이완효과로 인해서 틱 증상이 감소한 것으로 추정할 수 있겠다. 또 하나의 가설로는 보툴리눔 독신이 틱 증상의 전조충동을 완화함으로써 이후의 이상 근육 운동을 감소시키는 효과를 추정해 볼 수 있다. 전조충동 혹은 전조감각은 아직 그 기전이 명확히 설명되지는 않았지만 틱 증상의 발생 및 뇌의 감각 되먹임 기제와 연관이 있는 것으로 알려져 있다.^{29,30)} 60명의 틱 장애를 대상으로 한 연구에서는 93%의 환자가 “억제할 수 없는 그러나 목적이 있는 실행” 감각을 갖고 있으며 불수의적인 내적 감각 혹은 강박 증상 이후에 수의적인 근육운동이 나타난다고 설명하였다.³¹⁾ Kwak 등¹³⁾은 틱 장애 대상군 35명 중에서 25명이 전조충동 증상을 갖고 있었고 보툴리눔 독신 투여 후에 21명(84%)에서 전조충동 증상이 감소되었으며 3명에서는 완전히 관해되었다고 보고하였다. 또한 Marras 등¹⁵⁾은 충동 점수에서 대조군은 0.4점 감소한데 반해서 보툴리눔 독신 투여군은 0.57점 감소하여 유의한 차이가 나타났다고 보고하였다. 본 증례에서도 환자의 주관적인 전조충동 자가평가에서 2주 이후에 50%, 그리고 8주 이후에 75% 정도의 충동 감소를 나타내었다(Table 2).

어느 부위의 틱 증상이 더 효과적인지 혹은 근육 틱 증상과 음성 틱 증상 중에서 어떤 증상이 보툴리눔 독신에 더 효과적인지에 대한 연구도 아직 없었다. 다만 Kwak 등¹³⁾은 임상적 연구에서 주관적인 의견으로는 눈을 깜박이는 틱 증상이 가장 효과가 좋았으며 경부 근육 틱 증상보다는 음성 틱이 더 효과적이었다고 보고하였다. 본 증례에서는 18세의 학생이었지만 85kg의 큰 체격이었으며 경부 근육 틱 증상을 주요 치

료목표로 하였으며 임상적인 치료효과는 매우 뚜렷하였다. 경부 관련근육 및 하악 관련근육에 총 300units가 투여되었는데 이는 얼굴이나 하악 등의 미용성형에 사용되는 일반적인 용량보다는 다소 많은 용량이다. 임상적으로 보툴리눔 독신의 투여용량은 매우 넓은 것으로 알려져 있으며 경직 및 근육긴장이상에서 사용되는 투여용량은 5unit에서 850unit이었다.³²⁾ 본 증례에서는 근육 틱 증상만을 치료대상으로 하였기 때문에 음성 틱에 대한 임상효과를 알 수 없었다.

본 증례는 근육 틱에 한정된 치료목표를 갖고 있었으나 추후 음성 틱 증상에서의 투여도 시행되어야 할 것으로 생각된다. 또한 2004년 이후 다수의 환자군을 대상으로 충분한 치료기간을 수행한 대조군 연구가 보고되지 않았는데 추후 이러한 잘 고안된 연구에서 뚜렛 증후군에 대한 보툴리눔 독신의 투여효과가 입증된다면 고가의 비용 및 효과의 가역성 등의 단점에도 불구하고 틱 장애의 주된 치료방법인 인지행동 치료 및 약물치료 외에 보조적인 치료방법으로 충분히 활용 가능할 수 있을 것으로 기대한다. 현재 우리나라 소아정신과의 임상에서 주로 사용되고 있는 항정신병약제는 진정효과 및 급성 추체외로 부작용, 체중증가 등의 부작용으로 학생에게는 지속적으로 투여하는 데 어려움이 있는 실정이다. 이 환자의 경우에서 보는 것처럼 보툴리눔 독신은 치료적인 이점을 나타낼 수 있을 뿐만 아니라 병용치료 시에 항정신약물의 용량을 감소시킬 수도 있을 것으로 기대한다.

중심 단어: 뚜렛증후군 · 보툴리눔 독신.

References

- 1) American Psychiatric Association Committee on Nomenclature and Statistics. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Text Revision 4th. ed. Washington, DC: American Psychiatric Association Press;2002.
- 2) Singer HS. Tourette's syndrome: from behaviour to biology. *Lancet Neurol* 2005;4:149-159.
- 3) Kurlan R, McDermott MP, Deeley C, Como PG, Brower C, Eapen S, et al. Prevalence of tics in schoolchildren and association with placement in special education. *Neurology* 2001;57:1383-1388.
- 4) Gadow KD, Nolan EE, Sprafkin J, Schwartz J. Tics and psychiatric comorbidity in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:330-338.
- 5) George MS, Belmaker RH. Transcranial Magnetic Stimulation in Clinical Psychiatry. Washington, DC: American Psychiatric Publishing;2007.
- 6) Mink JW. Neurobiology of basal ganglia and Tourette syndrome: basal ganglia circuits and thalamocortical outputs. *Adv Neurol* 2006; 99:89-98.
- 7) Truong DD, Jost WH. Botulinum toxin: clinical use. *Parkinsonism Relat Disord* 2006;12:331-355.
- 8) Scott BL, Jankovic J, Donovan DT. Botulinum toxin injection into vocal cord in the treatment of malignant coprolalia associated with Tourette's syndrome. *Mov Disord* 1996;11:431-433.
- 9) Krauss JK, Jankovic J. Severe motor tics causing cervical myelop-

- athy in Tourette's syndrome. *Mov Disord* 1996;11:563-566.
- 10) Trimble MR, Whurr R, Brookes G, Robertson MM. Vocal tics in Gilles de la Tourette syndrome treated with botulinum toxin injections. *Mov Disord* 1998;13:617-619.
- 11) Salloway S, Stewart CF, Israeli L, Morales X, Rasmussen S, Blitzer A, et al. Botulinum toxin for refractory vocal tics. *Mov Disord* 1996; 11:746-748.
- 12) Jankovic J. Botulinum toxin in movement disorders. *Curr Opin Neurol* 1994;7:358-366.
- 13) Kwak CH, Hanna PA, Jankovic J. Botulinum toxin in the treatment of tics. *Arch Neurol* 2000;57:1190-1193.
- 14) Porta M, Maggioni G, Ottaviani F, Schindler A. Treatment of phonic tics in patients with Tourette's syndrome using botulinum toxin type A. *Neurol Sci* 2004;24:420-423.
- 15) Marras C, Andrews D, Sime E, Lang AE. Botulinum toxin for simple motor tics: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Neurology* 2001;56:605-610.
- 16) Guy W. ECDU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised. Bethesda: US Department of Health, Education, and Welfare;1976.
- 17) Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT, Ort SI, Swartz KL, Stevenson J, et al. The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28:566-573.
- 18) Kovacs M. The children's depression inventory: a self-rated depression scale for school-aged youngsters. Unpublished manuscript. Pittsburgh, PA: University of Pittsburgh;1983.
- 19) Cho SC, Choi JS. Development of Korean form of the State-Trait Anxiety Inventory for children. *J Seoul Psychiatr* 1989;14:150-157.
- 20) Kim YS, So YK, Noh JS, Choi NK, Kim SJ, Ko YJ. The reliability and validity of Korean Parent and Teacher ADHD Rating Scale. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2002;41:283-289.
- 21) Brin MF, Dressler D, Aoki R. Pharmacology of botulinum toxin therapy. In: Jankovic J, Comella C, Brin MF, editors. *Dystonia: Etiology, Clinical Features, and Treatment*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2004. p.93-112.
- 22) Dressler D. Clinical applications of botulinum toxin. *Curr Opin Microbiol* 2012;15:325-336.
- 23) Probst TE, Heise H, Heise P, Benecke R, Dressler D. Rare immunologic side effects of botulinum toxin therapy: brachial plexus neuropathy and dermatomyositis. *Mov Disord* 2002;17(Suppl 5):S49.
- 24) Burguera JA, Villaroya T, López-Alemayn M. Polyradiculoneuritis after botulinum toxin therapy for cervical dystonia. *Clin Neuropharmacol* 2000;23:226-228.
- 25) Erbguth F, Claus D, Engelhardt A, Dressler D. Systemic effect of local botulinum toxin injections unmasks subclinical Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56:1235-1236.
- 26) Shapiro AK, Shapiro ES, Bruun RD, Sweet RD. Gilles de la Tourette Syndrome. New York: Raven;1998. p.146-149.
- 27) Erenberg G, Cruse RP, Rothner AD. The natural history of Tourette syndrome: a follow-up study. *Ann Neurol* 1987;22:383-385.
- 28) Bruun RD, Budman CL. The course and prognosis of Tourette syndrome. In: Jankovic J, editor. *Tourette Syndrome: Neurologic Clinics*. Philadelphia: WB Saunders;1997. p.291-296.
- 29) Leckman JF, Peterson BS, Anderson GM, Arnsten AF, Pauls DL, Cohen DJ. Pathogenesis of Tourette's syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 1997;38:119-142.
- 30) Bliss J. Sensory experiences of Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:1343-1347.
- 31) Lang A. Patient perception of tics and other movement disorders. *Neurology* 1991;41(2 (Pt 1)):223-228.
- 32) Dressler D, Adib Saberi F. First high dose use of complex free botulinum toxin type A. *Mov Disord* 2006;21(Suppl 15):S640.