

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

利用可攜帶式遠距測量系統評估腦性麻痺兒童接受臘腸桿菌毒素注射前後行走能量消耗之改變

Evaluation of walking energy expenditure for children with cerebral palsy before and after botulinum toxin injection using portable telemetry system

計畫編號：NSC 89-2320-B-002-072

執行期限：88年8月1日至89年7月31日

主持人：謝正宜 國立台灣大學醫學院附設醫院復健部

共同主持人：陳思遠、王亭貴、王崇禮¹、邵耀華² 台大醫院復健部、骨科部¹、台灣大學應力所²

一、中文摘要

本研究乃嘗試利用 K4 可攜帶式遠距測量系統來評估腦性麻痺兒童接受臘腸桿菌毒素注射前後行走能量消耗的改變。一共有 13 位痙攣型腦性麻痺兒童接受測試。他們的年齡介於 3 至 6 歲，都有獨自行走的能力。行走能量消耗的評估是讓患童在周長 80 米的走廊上行走，以自己覺得舒適的速度行走 6 分鐘，計算其步數、步頻、行走速度及步距，再由氣體分析計算其耗氧量(O₂ uptake)及能量效率參數(O₂ cost)。其中 7 位未接受注射前，每隔一個月測量一次。另外 6 位在注射前測量一次，注射後每隔一個月測量一次。注射 A 型臘腸桿菌毒素的部位皆在下肢，每塊肌肉每公斤體重使用 3-6 單位，總劑量不超過每公斤體重 10 單位。

研究結果顯示，未接受注射的 7 人，其行走參數穩定，經兩個月的追蹤並無改變。接受注射的 6 人，有 2 人出現步距增加；有 3 人出現步頻增加；有 3 人出現速度增加；有 3 人能量效率參數降低；耗氧量則各不相同，難以定論。

由以上結果推論，臘腸桿菌毒素確實會對行走參數產生影響，但其影

響未必在注射後立即可見。痙攣張力不是影響腦性麻痺兒童行走功能的唯一因素，或許有些患童改變不明顯的原因在此。後續的研究仍在進行中。

關鍵字：腦性麻痺、可攜帶式遠距測量系統、臘腸桿菌毒素、痙攣、行走能量消耗

二、英文摘要：Portable telemetry

system was used to evaluate walking energy expenditure for children with cerebral palsy before and after botulinum toxin injection. For the 7 children without injection, the walking parameters including speed, stride length, cadence, oxygen consumption and oxygen cost were stationary among 3 consecutive tests monthly. However, these parameters did change among the 6 children who underwent injections. The onset and magnitude of changes were different between subjects.

三、緣由與目的

腦性麻痺是造成兒童殘障常見的疾病之一[1,2]。它是因為未成熟的中樞神經系統，受到非進行性的傷害，日後導致動作或姿態的異常。造成傷害的時機，可以在子宮內，生產前後或是出生之後的嬰幼兒期。在過去由於周產期的照顧及早產兒加護照顧的影響，致病原因以周產前後為多。近年來的統計顯示，造成腦性麻痺的原因以早產居多[2]，而臨床表現則以兩下肢動作障礙較上肢明顯的痙攣型雙重麻痺(spastic diplegia)較多。

由於中樞神經系統受到傷害，患者在動作發展的表現上常出現下列四種問題[3]：(1)選擇性動作控制(selective motor control)喪失及異常的依賴原始反射(primitive reflex)；(2)異常的肌肉張力(如痙攣 spasticity)；(3)催動肌(agonist)與拮抗肌(antagonist)的不協調；(4)平衡失調(impaired balance)。這些問題直接或間接影響患者動作發展的進行及品質。所以對於這類患者的治療，可以利用下列方法：

- (1)針對選擇性動作控制喪失：可以利用物理治療、職能治療等方法。它們主要的原則是依照發展由頭至尾的順序，循序學習動作的控制。對於動作方式異常的依賴原始反射儘可能予以降低。如果正確的主動控制無法建立，可以考慮使用代償性的動作。
- (2)針對異常的肌肉張力：異常的高張力(痙攣)會使肌肉不易生長而短縮，同時也會影響主動動作的品質[4]。所以例行性的牽拉運動(stretching exercise)是很重要的。支架的使用對關節附近的痙攣張力有所助益。口服藥物，例如diazepam (Valium®)，baclofen (Lioresal®)或dantrolene (Dantrium®)也可以降低異常的高張力。局部注射的藥物，如酚(phenol)或臘腸桿菌毒素(botulinum toxin, Botox®)可以選擇

性的降低注射部位肌肉的張力[5-7]。至於侵襲性的方法，例如選擇性背神經根切除術(selective dorsal rhizotomy)也是另一種可行的方法[8]。

- (3)針對催動肌與拮抗肌的不協調：如果這種不協調已導致關節的攣縮(contracture)，手術矯正是較合適的方法。
- (4)針對平衡失調：由於平衡失調常源自於中樞神經系統的傷害，平衡的缺失往往必須藉由復健訓練或輔具來代償。

臨床上，治療腦性麻痺兒童重要的功能目標之一是步行(ambulation)。但是由於前述的原因，這些病童的步行能力發展常會有異常或遲緩發生。近年來，由於步態分析(gait analysis)的研究，腦性麻痺兒童行走時的異常表現逐漸為人所了解[9]。主要的問題有：
~ 站立期(stance phase)穩定度不足；TM 擺動期(swing phase)足離地不足；^S 擺動期足擺位(foot preposition)不當；[>] 步距(step length)不足；[∞] 能量消耗過大。兩種較常見的腦性麻痺類型各有不同的異常行走表現。

(A) 痙攣型半身麻痺(spastic hemiplegia)：其常見的異常有[10]：

~ 因腓腸肌(gastrocnemius)及比目魚肌(soleus)痙攣過強而導致之擺動期馬蹄足步態(equinus)。

TM 因腓腸肌、比目魚肌、後脛肌(tibialis posterior)及其他足屈肌(long toe flexor)靜態或動態攣縮而造成在整個步態過程中踝關節皆呈蹠屈姿勢(plantar flexion)。

^S 除TM的表現外，加上導因於股直肌(rectus femoris)及腿後肌(hamstring)不協調收縮造成之擺動期膝屈曲不足。

[>] 除^S的表現外，加上導因於髕

屈肌(hip flexor)及髖內收肌(hip adductor) 痙攣或攣縮造成之擺動末期腰椎過度前傾(lumbar hyperlordosis)。

(B) 痙攣型雙重麻痺(spastic diplegia)：常見的異常較為複雜，可以是下列之一或多項的組合[11]：

~ 因腓腸肌、比目魚肌及脛後肌痙攣過強而導致之馬蹄足步態。

™ 因腓腸肌、比目魚肌及脛後肌肌無力而導致之跟骨步態(calcanal gait)。

⊂ 因股直肌及腿後肌不協調收縮造成之擺動期膝屈曲不足。

> 因腿後肌痙攣所造成之站立期膝屈曲過多(crouch gait)。

∞ 因股直肌痙攣所造成之站立期膝過度伸直(genu recurvatum)。

∩ 因髖內收肌痙攣所造成之站立及擺動期剪刀步態(scissoring)。

j 因臀中肌(gluteal medius)肌力不足及髖屈肌痙攣所造成之骨盆不穩定。

正因為痙攣在步態中的干擾頗多，痙攣的處理廣被研究。由於口服藥容易引起全身反應(如嗜睡)，局部注射藥物對步態改善是一種可行的方法。近年來，利用臘腸桿菌毒素局部注射來減低痙攣成為一種新趨勢。臘腸桿菌毒素是一種由臘腸桿菌(*Clostridium Botulinum*)產生的外毒素[12,13]。該毒素於進入人體後會吸附在神經肌肉交接處神經末端的突觸前膽素激性纖維的終端(presynaptic cholinergic terminal)，因而抑制了乙醯膽素(acetylcholine)的分泌，使肌肉無法收縮而癱瘓。經由人工培養，可以獲得醫療上使用的臘腸桿菌毒素製劑。一般而言，一個單位(1U)的臘腸桿菌毒素製劑是等於可以殺死半數18-20克雌性 Swiss Webster 老鼠的劑

量(LD 50)。對人類而言，LD 50 約為3000U。已有許多報告討論用它注射在中風、頭部外傷、多發性硬化症(multiple sclerosis) 脊髓損傷的患者發生痙攣的肢體肌肉上，以達減低痙攣及增加功能的效果[14-18]。肌肉內注射量的決定通常是以肌肉大小為根據。這些文獻所使用的劑量離人類的致死劑量都很遠。使痙攣降低的效果大約在三天左右可以變得明顯，最大效果出現在第二到六週，效果約可持續三到六個月。被提及的併發症則包括注射部位局部紅腫、疼痛或短暫肌無力等，並未有重大的全身併發症發生。

利用臘腸桿菌毒素注射在腦性麻痺兒童的痙攣肌肉上，也有少數文獻報告[19-25]。Koman 等人在1993年曾對痙攣型腦性麻痺兒童實施痙攣肌肉的注射，注射劑量約是1-2U/kg，無效再增加到6U/kg，有效的定義是攣縮變形減緩、可以穿上支架或拮抗肌可以作用，結果顯示有效。其他人的研究也有類似的結果。然而這些文獻所研究的對象病情嚴重程度差異大，個案數目少，評估方式又多以靜態的敘述為主，例如肌肉痙攣程度降低，關節活動範圍增加，或某些日常生活指數改善等[26-28]，真正具體量化進步的方法不多。對於考慮以臘腸桿菌毒素注射來改善行走功能的腦性麻痺兒童，評估治療效果應考慮各項步態參數的改善，包括行走能量消耗(walking energy expenditure)的改變。重覆施行步態分析固然可以有效的比較治療前後的各項參數，然所需設備龐大昂貴，有些兒童使用的行走輔具會干擾分析，臨床使用上困難較多。能量消耗的研究是另一種可嘗試的評估方式。傳統的能量消耗研究使用的方法多半是藉由受試者自呼吸管(mouthpiece)呼出之空氣，連接管線到中央處理器分析其氧氣、二氧化碳分壓的變化及通氣量等等資料來換算其

攝氧量、二氧化碳產生量及能量消耗。由於機器多屬固定性質，患者往往需要藉由跑步機(treadmill)或固定式腳踏車來進行運動[29,30]。這種運動方式對於無法在跑步機上行動或使用固定式腳踏車的兒童仍然難以進行，需輔具才能行走的兒童也會有同樣的困難。所以，可攜帶式遠距測量系統(portable telemetry system)是一種較簡單而可行的方法[31]。這類儀器直接利用面罩將病人呼吸空氣的表現傳入背在身上輕便的小型分析器加以分析，完全不影響病患的動作方式。初步的研究顯示其信度效度可以被接受[32-34]。

本研究主要的目的，是希望利用可攜帶式遠距測量系統來評估腦性麻痺兒童在接受臘腸桿菌毒素注射前後，步態參數及行走能量消耗改變的情形。

四、結果與討論

在計劃執行期間，共有 13 名腦性麻痺兒童完成評估。其中 6 名在注射前利用可攜帶式遠距測量系統評估步數、步距、速度、耗氧量、能量效率參數一次，注射後每月評估一次。另 7 名兒童未接受注射前每月評估一次。這兩組兒童的基本資料請見表 1。結果請見表 2 及表 3。接受注射兒童的個別結果請見圖一至圖五。

初步結果顯示未接受注射的兒童在連續兩個月的追蹤下，各行走參數相當穩定。遠距測量系統確實可在腦性麻痺兒童身上完成。接受注射的兒童，在步數、步距、速度、耗氧量及能量效率參數上可見改變，顯示臘腸桿菌毒素確實會對行走參數發生影響。其影響的時機可以在 3 個月才出現，可能是身體在痙攣降低後重新調適的結果，不若一般藥效出現的快速。又有些個案注射前後改變不大，可能暗示痙攣只是影響行走參數的原因之一。

表 1. The Demographic Information, Gait

Parameters, and Energy Expenditures of Walking at the Beginning of Study

	Botox injection (n=6)	Control (n=7)	P value*
Age (y)	5.0±1.0	4.9±0.8	0.52
Male in gender	3	6	0.27
Height (cm)	105.9±8.7	105.4±7.3	0.94
Weight (kg)	17.9±4.3	16.7±2.2	0.72
Speed (m·min ⁻¹)	32.9±10.2	41.9±11.0	0.22
Cadence (step·min ⁻¹)	107±17	115±14	0.28
Stride length (m)	0.60±0.11	0.73±0.14	0.13
Heart rate (beats·min ⁻¹)	158±14	148±17	0.25
\dot{V}_E (L·min ⁻¹)	17.9±6.0	14.1±2.8	0.17
\dot{V}_{O_2} (mL·min ⁻¹)	454±126	395±44	0.43
(mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	25.6±4.4	24.1±3.5	0.62
\dot{V}_{CO_2} (mL·min ⁻¹)	436±140	348±55	0.35
O ₂ cost (mL·kg ⁻¹ ·m ⁻¹)	0.89±0.50	0.61±0.19	0.22
R	0.96±0.05	0.88±0.08	0.04†
\dot{V}_E/\dot{V}_{O_2}	39.3±3.0	35.6±4.7	0.10
\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}	41.2±1.7	40.3±2.5	0.72

For continuous variables, data are presented as mean±SD

\dot{V}_E : minute ventilation; \dot{V}_{O_2} : oxygen uptake; \dot{V}_{CO_2} : carbon oxide production; R: respiratory exchange ratio; \dot{V}_E/\dot{V}_{O_2} : ventilatory equivalent for oxygen; \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} : ventilatory equivalent of carbon dioxide

*P value by Wilcoxon rank sums test (continuous variables) or Fisher's exact test (categorical variable)

†P < 0.05

表 2. Serial Studies of Gait Parameters and Energy Expenditures of Walking in 7 Cerebral Palsy Children without Botox Injection

	Beginning of study (n=7)	1 month later (n=7)	2 months later (n=7)
Height (cm)	105.4±7.3	106.6±7.4	106.0±7.0
Weight (kg)	16.7±2.2	16.8±2.4	16.4±2.4
Speed (m·min ⁻¹)	41.9±11.0	49.7±14.0	47.2±10.0
Cadence (step·min ⁻¹)	115±14	122±15	123±9
Stride length (m)	0.73±0.14	0.81±0.18	0.76±0.11
Heart rate (beats·min ⁻¹)	148±17	146±14	148±19
\dot{V}_E (L·min ⁻¹)	14.1±2.8	15.7±2.4	15.2±2.6
\dot{V}_{O_2} (mL·min ⁻¹)	395±44	398±48	370±50
(mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	24.1±3.5	24.0±2.8	22.7±4.8
\dot{V}_{CO_2} (mL·min ⁻¹)	348±55	373±48	356±68
O ₂ cost (mL·kg ⁻¹ ·m ⁻¹)	0.61±0.19	0.51±0.13	0.50±0.17
R	0.88±0.08	0.94±0.06	0.96±0.09
\dot{V}_E/\dot{V}_{O_2}	35.6±4.7	39.6±4.2	41.4±5.0
\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}	40.3±2.5	42.1±2.9	43.0±3.4

Data are presented as mean±SD

\dot{V}_E : minute ventilation; \dot{V}_{O_2} : oxygen uptake; \dot{V}_{CO_2} : carbon oxide production; R: respiratory exchange ratio; \dot{V}_E/\dot{V}_{O_2} : ventilatory equivalent for oxygen; \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} : ventilatory equivalent of carbon dioxide

表 3. Serial Studies of Gait Parameters and Energy Expenditures of Walking in 6 Cerebral Palsy Children After Botox Injection

	Beginning of study (n=6)	1 month later (n=6)	2 months later (n=6)	3 months later (n=5)	4 months later (n=4)
Height (cm)	105.9±8.7	106.4±7.5	107.0±8.0	109.6±7.1	109.4±8.1
Weight (kg)	17.9±4.3	18.1±4.4	18.4±4.6	19.7±4.6	19.1±4.9
Speed (m·min ⁻¹)	32.9±10.2	34.0±12.6	35.7±12.2	38.6±12.6	38.5±15.2
Cadence (step·min ⁻¹)	107±17	113±22	113±22	122±25	123±31
Stride length (m)	0.60±0.11	0.58±0.13	0.61±0.11	0.62±0.14	0.61±0.17
Heart rate (beats·min ⁻¹)	158±14	157±20	165±18	162±12	150±11
\dot{V}_E (L·min ⁻¹)	17.9±6.0	17.0±6.0	19.2±5.7	20.2±4.2	18.0±4.8
\dot{V}_{O_2} (mL·min ⁻¹)	454±126	434±137	490±143	534±156	470±142
(mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	25.6±4.4	23.7±4.6	27.2±7.3	27.1±5.8	24.2±3.2
\dot{V}_{CO_2} (mL·min ⁻¹)	436±140	406±153	466±146	487±148	436±140
O ₂ cost (mL·kg ⁻¹ ·m ⁻¹)	0.89±0.50	0.84±0.54	0.91±0.57	0.77±0.28	0.71±0.31
R	0.96±0.05	0.93±0.07	0.95±0.06	0.92±0.04	0.93±0.06
\dot{V}_E/\dot{V}_{O_2}	39.3±3.0	39.2±4.0	39.6±4.7	38.8±4.0	38.6±1.4
\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}	41.2±1.7	42.3±2.6	41.6±3.1	42.0±2.8	41.6±2.0

圖 1、

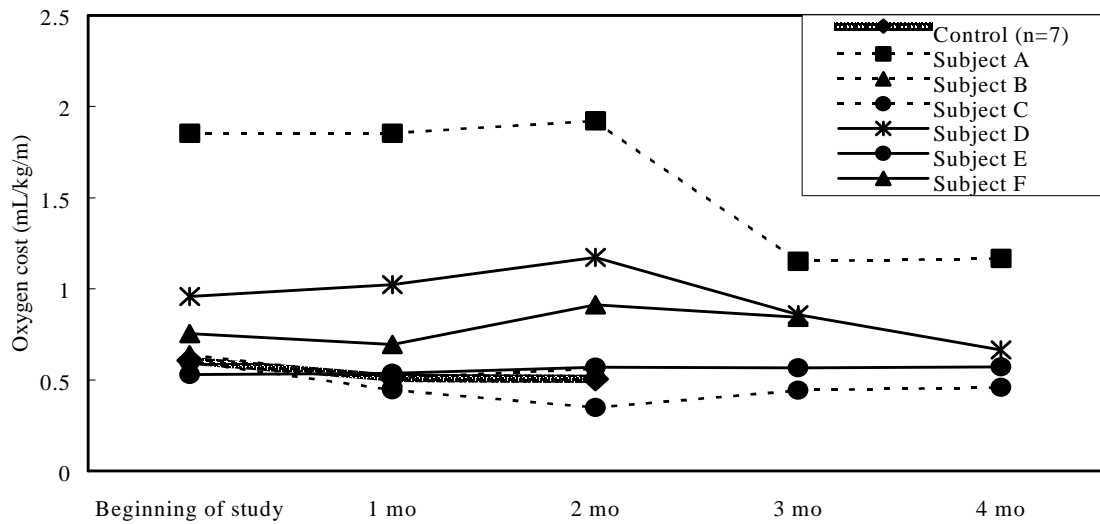


圖 2、

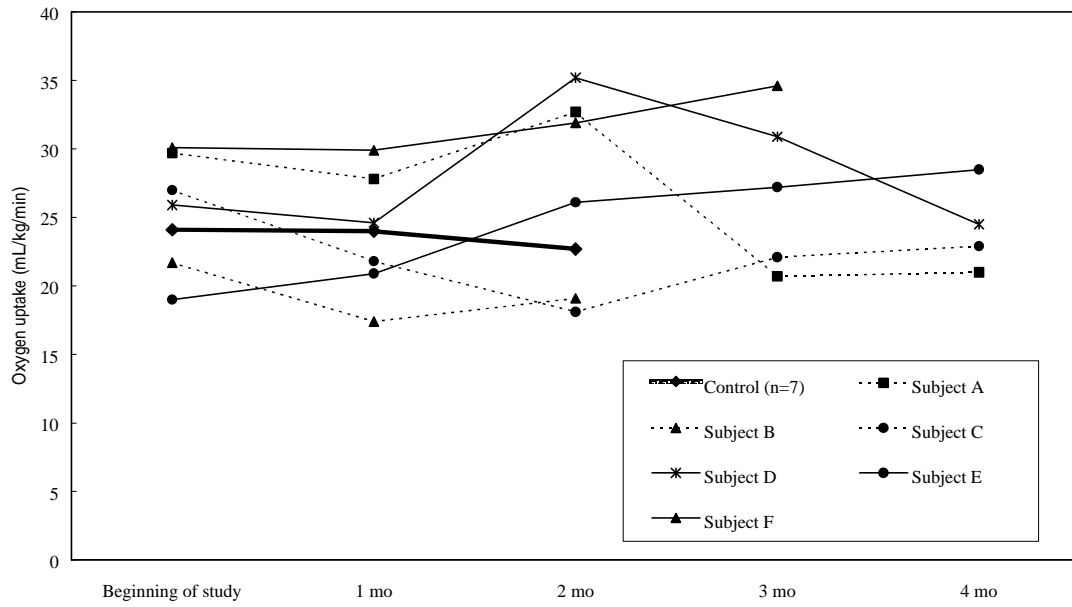


圖 3、

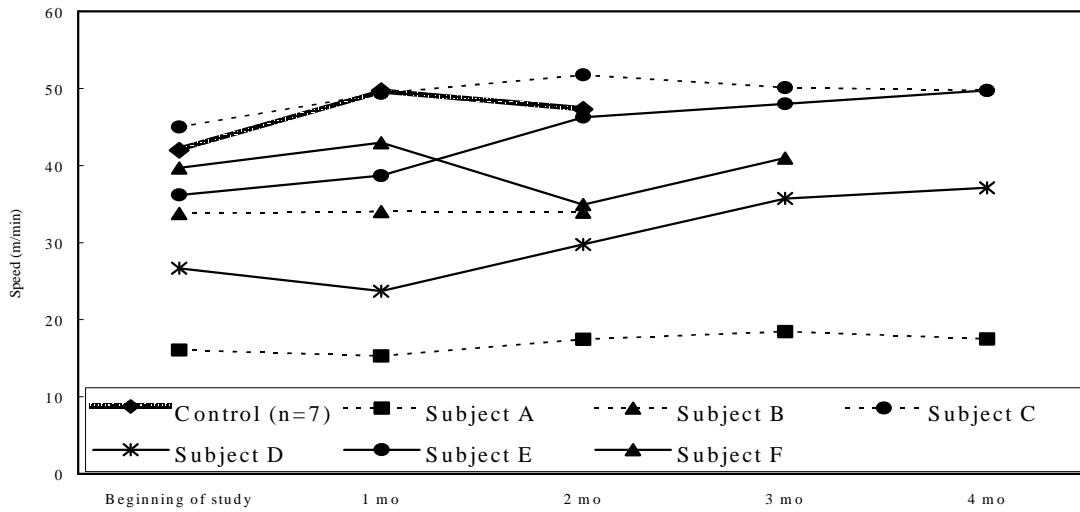


圖 4、

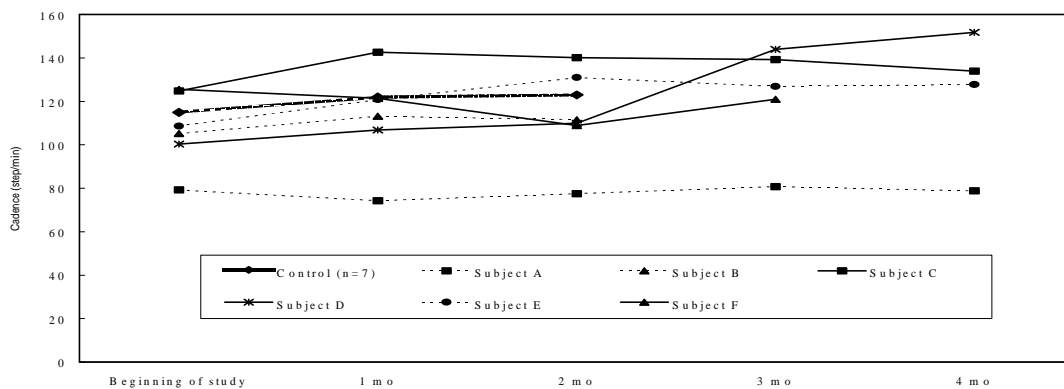
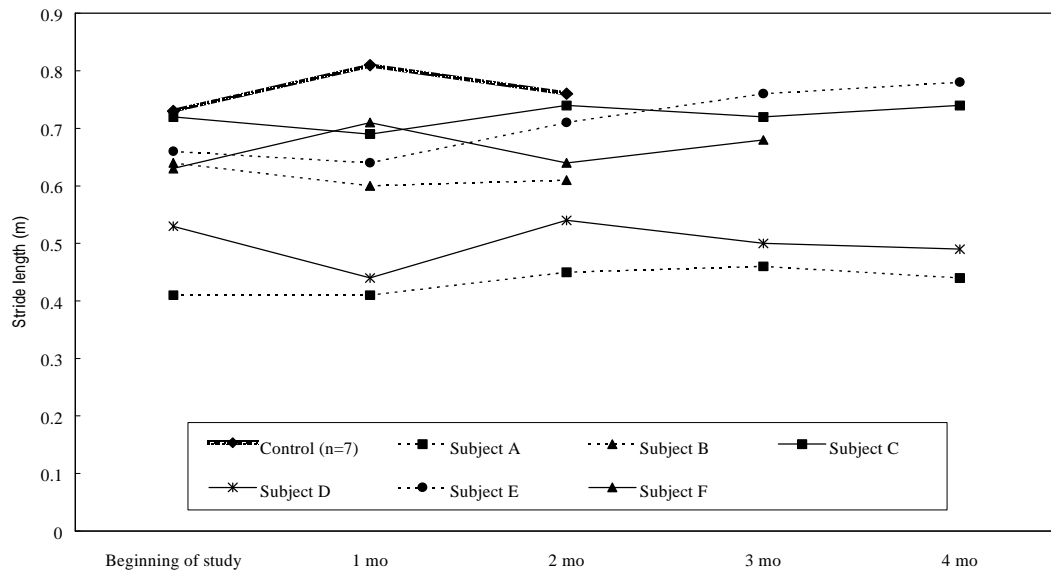


圖 5、



五、計劃成果自評

本計劃因兒童病患合作度較難掌握，故個案較少。但在腦性麻痺兒童能成功使用可攜帶式遠距測量系統，已為將來的研究奠下基礎。

六、參考文獻

1. Nelson KB, Ellenberg JH : Epidemiology of cerebral palsy. *Adv Neurol* 1978; 19: 421-35.
2. Molnar GE : Cerebral palsy, in Molnar GE (ed) : *Pediatric Rehabilitation*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1985, pp420-67.
3. Russman BS, Tilton A, Gormley ME Jr : Cerebral palsy: a rational approach to a treatment protocol, and the role of botulinum toxin in treatment. *Muscle Nerve* 1997; 20(suppl 6): S181-93.
4. Little JW, Massagli TL : Spasticity and associated abnormalities of muscle tone, in DeLisa JA, Gans BM (eds) : *Rehabilitation Medicine: Principles and Practice*. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1998, pp 997-1014.
5. Gracies J-M, Nance P, Elovic E, et al : Traditional pharmacological treatments for spasticity part I : local treatments. *Muscle Nerve* 1997; 20 (suppl 6): S61-91.
6. Skeil DA, Barnes MP : The local treatment of spasticity. *Clin Rehabil* 1994; 8:240-6.
7. Badell A : The effects of medications that reduce spasticity in the management of spastic cerebral palsy. *J Neuro Rehab* 1991; 5(Suppl 1): S13-4.
8. Kasdon DL, Abramovitz JN : Neurosurgical Approaches, in Glenn MB, Whyte J (eds) : *The Practical*

- Management of Spasticity in Children and Adults. Philadelphia, Lee & Febiger, 1990, pp259-67.
9. Gage JR : Gait Analysis in Cerebral Palsy. London, MacKeith Press, 1991, pp101-17.
 10. Gage JR : Gait Analysis in Cerebral Palsy. London, MacKeith Press, 1991, pp132-50.
 11. Gage JR : Gait Analysis in Cerebral Palsy. London, MacKeith Press, 1991, pp151-72.
 12. Jankovic J, Brin MF : Therapeutic uses of botulinum toxin. N Engl J Med 1991a; 324: 1186-94.
 13. Brin MF : Botulinum toxin : chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. Muscle Nerve 1997; 20(suppl 6): S146-68.
 14. Borg-Stein J, Pine ZM, Miller JR, et al : Botulinum toxin for the treatment of spasticity in multiple sclerosis : new observations. Am J Phys Med Rehabil 1993; 72: 364-8.
 15. Das TK, Park DM : Botulinum toxin in treating spasticity. BJCP 1989; 43: 401-3.
 16. Das TK, Park DM : Effect of treatment with botulinum toxin on spasticity. Postgrad Med J 1989; 65: 208-10.
 17. Dengler R, Neyer U, Wohlfarth K, et al : Local botulinum toxin in the treatment of spastic drop foot. J Neurol 1992; 239: 375-8.
 18. Snow BJ, Tsui JKC, Bhatt MH, et al : Treatment of spasticity with botulinum toxin : A double blind study. Ann Neuro1 1990; 28: 512-5.
 19. Koman LA, Mooney JF, Smith B, et al : Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin : preliminary investigation. J Pediatr Orthop 1993; 13: 489-95.
 20. Calderon-Gonzalez R, Calderon-Sepulveda RF, Rinconreyes M, et al : Botulinum toxin A in management of cerebral palsy. Pediatr Neurol 1994; 10: 284-8.
 21. Chutorian A, Root L, BTA Study Group : A multicentered, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of botulinum toxin type A in the treatment of lower limb spasticity in pediatric cerebral palsy. Mov Disord 1995; 10: 364(Abstract).
 22. Corry IS, Cosgrove AP, Walsh EG, et al : Botulinum toxin A in the hemiplegic upper limb: a double-blind trial. Dev Med Child Neurol 1997; 39: 185-93(Abstract).
 23. Cosgrove AP, Graham HK : Botulinum toxin A in the management of spasticity with cerebral palsy. Br J Surg 1992; 74-B: 135-6.
 24. Koman LA, Mooney JF, III, Smith BP : Botulinum toxin: potential role in the management of cerebral palsy during childhood, in Jankovic J, Hallett M (eds): Therapy with Botulinum Toxin. New York, Marcel Dekker, 1994, pp511-22.
 25. Wall SA, Chait LA, Temlett JA, et al : Botulinum A chemodenervation:

- a new modality in cerebral palsied hands. *Br J Plast Surg* 1993; 46: 703-6.
26. Bower E, McLellan DL : Measuring motor goals in children with cerebral palsy. *Clin Rehabil* 1994; 8: 198-206.
 27. Pierson SH : Outcome measures in spasticity management. *Muscle Nerve* 1997; 20(suppl 6): S36-60.
 28. Russell DJ, Rosenbaum PL, Cadman DT, et al : The gross motor function measure: a means to evaluate the effects of physical therapy. *Dev Med Child Neurol* 1989; 31: 341-52.
 29. Rose J, Gamble JG, Burgos A, et al : Energy expenditure index of walking for normal children and for children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32:333-40.
 30. Rose J, Gamble JG, Medeiros J, et al : Energy cost of walking in normal children and in those with cerebral palsy: comparison of heart rate and oxygen uptake. *J Pediatr Orthop* 1989; 9:276-9.
 31. Corry IS, Duffy CM, Cosgrave AP, et al : Measurement of oxygen consumption in disabled children by the Cosmed K2 portable telemetry system. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38:585-93.
 32. Lucia A, Fleck SJ, Gotshall RW, et al : Validity and reliability of the Cosmed K2 instrument. *Int J Sports Med* 1993; 14:380-6.
 33. Peel C, Utsey C : Oxygen consumption using the K2 telemetry system and a metabolic cart. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:396-400.
 34. Crandall CG, Taylor SL, Raven PB : Evaluation of the Cosmed K2 portable telemetric oxygen uptake analyzer. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26:108-111.