

Botulinum Toxin : 기초과학과 이비인후과 영역에서의 임상적 사용

연세대학교 의과대학 이비인후과학교실, 음성언어의학연구소
최홍식 · 문인석 · 김한수 · 김현직

= Abstract =

Botulinum Toxin : Basic Science and Clinical Uses in Otolaryngology

Hong-Shik Choi, M.D., In Seok Moon, M.D.,
Han Soo Kim, M.D., Hyun Jik Kim, M.D.

*Department of Otorhinolaryngology, The Institute of Logopedics & Phoniatrics,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

The role of botulinum toxin as a therapeutic agent is expanding rapidly in otolaryngology. Botulinum toxin is a protease that blocks the release of acetylcholine from nerve terminals. Its effects are transient and nondestructive, and largely limited to the area in which it is administered. These effects are also graded according to the dose, allowing for individualized treatment of patients and disorders. Botulinum toxin has been used primarily to treat disorders of excessive or inappropriate muscle contraction. In the field of otolaryngology, these include spasmodic dysphonia, oromandibular dystonia, and blepharospasm, vocal tics and stuttering, cricopharyngeal achalasia, various tremors and tics, hemifacial spasm, temporomandibular joint disorders and a number of cosmetic applications. Botulinum toxin treatment has recently begun to show some benefit in the control of pain from migraine and tension headache. It may also prove useful in the control of autonomic dysfunction, as in Frey syndrome, sialorrhea, and rhinorrhea. In over 20 years of use in humans, botulinum toxin has accumulated a considerable safety record, and in many cases represents relief for thousands of patients unaided by other therapy.

KEY WORDS : Botulinum toxin · Dystonia · Spasmodic dysphonia · Laryngeal disease · Oromandibular dystonia · Cricopharyngeal spasm · Blepharospasm · Facial lines · Migraine · Frey syndrome · Facial synkinesis · Hemifacial spasm.

논문접수일 : 2002년 10월 24일

심사완료일 : 2002년 10월 30일

책임저자 : 최홍식, 135-720 서울 강남구 도곡동 146-92

연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 이비인후과학교실, 음성언어의학연구소

전화 : (02)3497-3461 · 전송 : (02)3463-4750 E-mail : hschoi@yumc.yonsei.ac.kr

서 론

1977년 치료목적으로서 사용되기 시작한 후 Botulinum toxin(BTX)은 다양한 임상 분야에서 사용되고 있으며 점차 그 영역을 넓혀 나가고 있다. 근육의 과다사용으로 인한 질환에서 유용하게 사용되어 왔고 최근에는 자율 신경계 이상에 사용되고 있다. 두경부 분야에서는 연축성 발성장애(spasmodic dysphonia), 음성경련(essential voice tremor), 말더듬(stuttering), 율상인두 이완 불능증(cricopharyngeal achalasia), 두통(headache), 이갈기(bruxism), 측두하악관절장애(temporomandibular joint disorder), 다한증(hyperhidrosis), 그리고 일부 미용 분야 등에서 사용되고 있다. Botulinum toxin(BTX)이 이처럼 광범위하게 사용되는 것은 그 작용이 일시적이고 비파괴적(nondestructive)이며 용량을 조절함에 따라 전신적 영향이 거의 없이 원하는 부위에만 적용할 수 있고 지난 20년간 안전하게 사용되어 왔기 때문이다. 이러한 독소(toxin)에서 치료제로의 전환은 그 특성과 작용에 대한 한세기동안의 헌신적 연구에 의한 결과이다. 본 논문에서는 문헌고찰을 통해 botulinum toxin(BTX)의 기초과학과 이비인후과 영역에서의 사용에 대해 기술하고자 한다.

역사적 배경

Botulism의 어원은 소시지란 뜻의 라틴어인 Botulus에서 유래된 것으로 독소(toxin)에 대한 기술이 있기 전까지는 상한 소시지를 섭취함으로써 나타나는 특이한 증상, 즉 Botulinum toxin(BTX)의 중독에 의한 임상증후군을 일컫는 말이었다. 1895년 Van Ermengem이 익히지 않은 햄을 먹은 환자에서 나타나는 치명적 식중독 증상 : 발열을 동반하지 않은 자율 신경계 이상(구갈증, 오심, 이완성 장마비, 기립성 저혈압)과 이완성 근마비(flaccid paralysis)를 관찰한 뒤 부검과 동물실험을 통해 이러한 증후군이 Clostridium botulism의 외독소(exotoxins)에 의한 것임을 기술했다.¹⁾ 제 2 차 세계대전 당시 미국정부는 이런 물질을 무기로 사용하기 위해 개발을 승인했고, 1946년 Dr. Edward J Schantz가 Botulinum toxin(BTX)을 정제 분리하는데 성공하였다. 1960년대 안과 의사 Dr. Edward Schantz가 사시환자에서 적

용에 대해 동물실험을 통한 연구를 한 뒤 1977년부터 지원자를 대상으로 BTX를 주사하여 1980년 인체에서의 BTX 사용에 대해 처음으로 보고하였다.²⁾³⁾ 1989년 미국 FDA에서 12세 이하의 사시(strabismus), 안검경련(blepharospasm), 안면신경 질환 등에 대해 사용을 승인하였다.⁴⁾ 임상적 사용이 증가하고 있지만, 현재 공식적으로 승인이 된 것은 이러한 용도뿐이며 미국 신경과 학회(American academy of neurology)와 이비인후과 학회에서(AAO-HNS)는 비공식적으로 Botulinum toxin을 연축성 발성장애(spasmodic dysphonia), 경부강직증(cervical dystonia), 구강하악장애(oro-mandibular disorder), 안면경련(hemifacial spasm), 그리고 미용 용도(cosmetic use) 등의 분야에서 안전하고 효과적인 것으로 인정하였다.⁵⁾

우리나라의 이비인후과 영역에서는 1995년 12월부터 영동세브란스병원에서 경련성 발성장애 환자를 대상으로 첫 주입을 시행한 이래로 경련성 발성장애, 말더듬, Frey syndrome, 식도발성장애 등 다양한 질환의 치료로서 시술 되어 왔다.

기초과학 : 구조와 약리학

Botulinum toxin(BTX)은 A, B, C1, C2, D, E, F, G의 8가지 항원형(serotype)으로 분류되며 모두 100 kD의 heavy chain과 50kD의 light chain이 disulfide bond로 연결된 비슷한 protease 구조를 가진다.⁶⁾ 이들 중 상품화되어 사용되는 것은 Botulinum toxin type A(BTX-A)로 Botox(Allergan, Inc, Irvine, CA)와 Dysport(Speywood pharmaceuticals, Maidenhead, England)가 판매되고 있다.

Botox는 근주 후 신경말단에서 아세틸콜린(acetylcholine) 분비를 방해하여 이완성 근마비(flaccid paralysis)를 유발하며 이것은 binding, internalization, membrane translocation, 그리고 protease activity의 단계를 거쳐 일어난다.⁷⁾ BTX는 heavy chain에 의해 특이적이고 비가역적으로 콜린 수용체에 결합하게 되고, 수용체 매개에 의하여 세포내로 들어가게 된다. 이런 과정을 거친 후 독소의 light chain은 endosome의 cytoplasmic side에서 아세틸콜린 분비에 관여하는 단백질 결합체를 분리하여 신경전달물질 분비를 억제함으로써 신경말단을 무력화시킨다. 각각의 항원형은 고유의 작용부위를 가지는

데 BTX-A는 SNAP-25라고 명명된 25kD의 단백질에 작용한다.⁸⁾

회복은 두 가지 과정으로 일어나는데 먼저 손상 받은 신경접합부를 가진 axon에서 부신경 말단(accessory nerve terminal)이 재생되어 근육을 자극한다. 28일 후 주말단(main terminal) 부위는 새로운 SNAP-25를 합성하여 신경전달물질을 분비할 수 있는 능력을 회복하게 되고 재생은 둔화되며, 90일 후 완전히 회복된다.

치료 : 용량, 술기, 독성

미국에서는 BTX-A를 건조 정제 유리 복합체로 사용 가능한 Botox로 상품화하여 100U vial 단위로 판매되고 있다(Fig. 1). 1 unit은 Swiss-Webster mice에 복강내(intraperitoneal)로 주사시 LD50에 해당하는 생화학적 작용을 가진 것으로 정의된다.⁸⁾ 그러나 유럽에서 생산되는 Dysport와 unit의 단위가 일치하지 않고 Botox 사이에서도 일련번호가 다른 묶음끼리 약효가 동등하지 않아서 1997년부터는 Botox 100u vial에 4.8ng의 신경독소를 포함하도록 생산하고 있다.

Botox는 방부처리되지 않은 생리식염수에 희석하여 사용한다. 방부제 첨가나 너무 세게 흔드는 것은 독소를 파괴할 수 있다. 농도는 사용자의 필요에 따라 다양하나 후두근육 같이 작은 근육에 사용시는 2.5U/0.1mL(생리식염수 4cc에 희석) 정도가 되게끔 희석하는 것이 유용하다. 양이 많으면 목표한 근육에 인접한 근육으로 확산(diffusion)되어 영향을 미치므로 고농도로 적은 부피로 사용하는 것이 좋은 효과를 나타낸다.⁹⁾

근전도(electromyographic guidance)를 이용하면

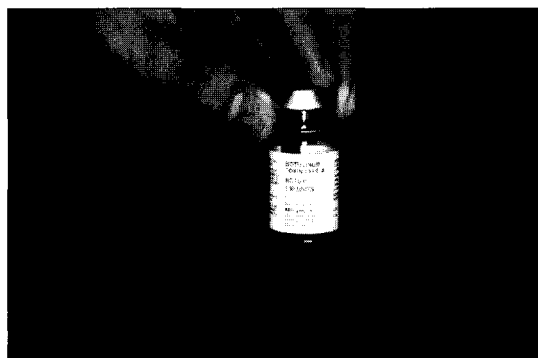


Fig. 1. Botox (Allergan, Inc., Irvine, CA). Botulinum toxin type A is available as crystalline complex of purified, vacuum-dried toxin, packaged in 100-U vials.

BTX를 정확히 주입하는데 도움이 된다. 표층에 위치한 근육은 촉진만으로 주입이 가능하나 깊은 곳에 위치한 근육에 BTX를 주사하거나 큰 근육의 가장 활동적인 위치에 주사할 경우에는 Teflon이 coating된 27-gauge의 바늘에 근전도(electromyogram) 전극을 부착하여 사용하면 유용하며(Fig. 2) 또한 내시경을 이용하여 윤상인두근(cricopharyngeus muscle)이나 후두근에 주입하는 방법도 보고되었다(Fig. 3).¹⁰⁻¹³⁾

BTX의 임상적 효과는 용량에 비례한다. 원하는 수준의 chemical denervation을 하기 위해 필요한 용량은 목표하는 근육의 용적(mass)에 따라 결정되나 성공적인 주입여부, 질환의 심각성 정도 등의 변수에 영향을 받는다. 이전에 치료받은 적이 없는 환자에서 BTX의 용량을 결정하기는 어려운 일이므로 각 질환에 대한 시술자의 경험에 의존하는 경우가 많다. 그러므로 각각의 환자에게 용량과 그에 따른 효과를 기록해야 한다. 또한 처음 시술시에는 저용량으로 사용하기 시작하여 처음 주입한 것이 최대 효과에 도달한 후(약 2주 후) 필요하다면 추가 주입하는 것이 바람직하다. 보통 1~3일 후 효과가 나타나기 시작하고 약 2주경 현저한 효과를 보이며 약

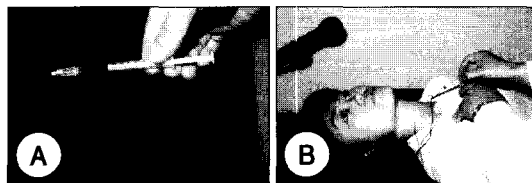


Fig. 2. A : 27-gauge Teflon-coated needle. Attached to an electromyogram (EMG), functioning as a monopolar electrode. B : EMG-guided Botox injection into thyroarytenoid muscle in adductor spasmodic dysphonia patient.



Fig. 3. Fiberoptic telescope-assisted Botox injection into thyroarytenoid muscle in adductor spasmodic dysphonia patient.

3개월 뒤 회복될 때까지 유지된다.

장기간의 BTX 사용은 가역적인 근위축을 일으킨다.¹⁴⁾ BTX가 기형을 유발하는지 또는 임신 중 안전한지에 대해서는 정립이 되어있지 않다. 뇌성마비 소아환자에서 오랜기간 사용한 결과 유용성(efficacy)과 부작용(adverse effect)은 어른에서와 비슷하게 나타남을 알 수 있었고,¹⁵⁾¹⁶⁾ 중증 근무력증(Myasthenia gravis), Charcot-Marie-Tooth disease 등 신경근 계통의 환자에서 성공적으로 사용되었다. Aminoglycoside 계통의 항생제는 신경근 전도를 방해하여 BTX효과를 증강시키므로⁸⁾ 동시 사용을 피하는 것이 좋다. 지난 23년간 BTX 사용에 있어 용량과다로 인해 사망한 예는 보고되지 않았으나 사람에게 있어서 약 2800U(40U/kg) 정도가 치사량에 해당한다.¹⁷⁾ 과다용량 사용시는 21시간 내에 항체를 이용하여 치료한다.

BTX 치료에 대한 후천적 내성(resistance)은 흔히 관찰되는 현상이다. 이는 저지항체(blocking antibody)의 생성 결과로 사료된다. 많은 경우에서 항체는 BTX 자체보다 비활동성의 단백질(inactive protein)에 저항하는 작용을 나타낸다. 짧은 간격으로 다량을 투여 받은 환자에서 더 흔히 내성이 나타나므로 최대한 치료 간격을 길게하고 원하는 효과를 나타낼 수 있는 가장 적은 용량을 투여하는 것이 바람직하다.¹⁸⁾ 또한 3개월 이내에 300U 이상은 사용하지 않는 것이 좋다.

임상적 사용

1. 근긴장이상

BTX는 이비인후과 영역에서 후두근의 강직에 의한 연축성 발성장애(spasmodic dysphonia) 분야에서 먼저 쓰이기 시작하였다. 근긴장이상(dystonia)은 특정행위에 의해 유발되는 근육연축을 특징으로 하는 중추신경계 질환이다. 이는 전신적으로 올 수도 있고 하나의 장기나 일련의 근육에 국한되어 올 수도 있다. 후두에 있어서는 두 가지 범주로 나뉘는데 성대의 개폐 여부에 따라 내전형(adductor)과 외전형(abductor)으로 분류된다.

1984년 4월 최초로 후두에 BTX를 주입하였고 증상의 현저한 경감을 가져왔으며 현재 연축성 발성장애에 널리 쓰이고 있다. 미국이비인후과 학회(AAO-HNS)에서는 이런 질환에 있어 BTX를 주된 치료법으로 승인하였다.⁵⁾

음성의 자가 측정방법으로 의사소통이 전혀 되지 않는 경우를 0점, 정상음성상태를 100점으로 설정하여 점수를 매기게 한 결과, 내전형에서는 치료전 평균 52점에서 치료후 90점으로 향상되었으며 유효기간은 약 15주였다.¹⁹⁾ 우리나라에서는 전국적으로 5~6개의 병원에서 간헐적으로 시술되고 있으며, 영동세브란스 병원 음성클리닉에 2002년 10월 현재 390명이 등록되어 있고, 매월 1~2회의 주입치료가 정기적으로 행하여지고 있다. 외전형에서도 유용하였으나 효과는 덜 하였으며(치료전 55점, 치료후 67점) 기간도 짧았다(10.5주). 이것은 술기(technique) 자체가 어렵고 후윤상피열근(posterior cricoarytenoid muscle)을 과도하게 denervation 시킬 경우 호흡기 계통의 합병증을 초래하므로 제한적일 수밖에 없기 때문이다. BTX는 연축성 발생장애뿐 아니라 Meige syndrome, 안검경련, 사경(torticollis), 구강하악 근긴장이상등의 다른 국소적 근긴장이상에도 유용하다.²⁰⁻²⁵⁾ 그러나 근긴장이상은 정형화된 질환이 아니며 환자에 따라 다른 양상을 보인다. 그러므로 시술자는 주입할 근육의 선택, 투여량, 주입 횟수등을 각각의 환자에 맞추어 개별화해야 한다.

BTX 치료시 초기 수일간은 현저한 근육약화를 초래하며 그 후 조금 경미한 정도로 목적하는 치료효과가 수개월간 일정하게 지속된다. 이러한 이유로 내전형 연축성 발생장애에서 갑상피열근(thyroarytenoid muscle)에 주사 후 수일간 기식성 발성장애(breathy dysphonia)가 나타나며, 이를 최소화하기 위한 노력이 필요하다. 기식성 발성장애의 기간은 치료효과의 기간과 비례하므로 이 기간을 줄이기 위해선 치료효과의 지속기간도 단축될 수밖에 없다. 환자들의 기식성에 대해 내용력(tolerance)은 개인차가 있으나 대부분 주입의 빈도는 최소화하기를 원하므로 음성을 전문으로 사용하는 환자나 내용력이 낮은 환자에 한해서 자주 적은 용량으로 투여하는 것이 좋다. 외전형 연축성 발생장애의 치료에서 후윤상피열근의 약화는 호흡근관을 야기하므로 먼저 편측 성대 처치 후 2주 정도 경과한 뒤 최대효과가 지난후 반대쪽에 주사하는 것이 바람직하다.¹⁹⁾ BTX 처치의 합병증은 후두에 사용시 연하곤란(dysphagia)이 발생하는 것처럼 인접근육으로의 확산에 의해 의도하지 않은 독소의 효과가 나타나는 것이다. 이는 정확한 주입과 용량과 관련되므로 근전도나 내시경을 이용하여 정확히 주사하는 것이 용량을 최소화할 수 있다.

근긴장이상에 있어서 BTX의 성공적인 효과는 흥미로운 점이 있다. 많은 연구자들이 근강직의 기전이 근육으로의 비정상적인 신경 전도에 국한된 것이 아니라 중추신경계회로의 비정상적인 되먹임(feedback) 기전도 관여하는 것으로 보고하였다. 기전은 알려져 있지 않으나 연속성 발성장애에 환자가 껌을 씹거나(chewing) 웃을 때(laughing) 음성이 좋아지는 특징적인 증상에서 근강직에 있어 중추신경계로의 신호전달이 일어난다고 유추할 수 있으며 BTX도 근육약화 작용 뿐 아니라 이러한 회로(circuit)에 효과를 갖고 있다고 생각된다. 내전형 연속성 발성장애에서 표준치료법은 양측 갑상피열근에 BTX를 주입하는 것이나 편측에만 주입시에도 만족할 만한 결과가 얻어진다는 사실에서 BTX가 대뇌운동피질부위(motor cortex)의 억제와 흥분을 담당하는 회로의 재배열에 일시적으로 관여한다고 사료된다.²⁶⁾²⁷⁾

2. 후 두

근긴장이상에서의 성공적 치료는 후두근의 과도한 수축에 의한 다른 질환에서의 사용으로 확대되었다. 말더듬(stuttering block)은 강직성 연속과 비슷하게 특정행위에 의해 유발되며 호흡, 발성, 발음에 영향을 미친다. 성대가 관여한 경우에는 BTX 치료로 주관적, 그리고 객관적으로 측정시 유창해지나(fluent),²⁸⁾²⁹⁾ 일반적으로 말더듬은 연속성 발성장애와 달리 행동치료가 효과적이기 때문에 장기간의 BTX 사용은 선택되지 않는다.³⁰⁾

음성경련(voice tremor)은 성대 원인 또는 후두의 원인 모두에서 성공적으로 치료된다. 독소 주입으로 환자의 절반이상에서 성공적으로 치료되었는데, 비록 경련을 근절할 수는 없으나 강도를 경감시켜 음성방해 현상을 감소시킨다.³¹⁾ 음성경련은 성대근 뿐만 아니라 후두의 근육(extralaryngeal muscle)이 같이 관여하는 경우가 많으므로 성대근과 후두외근의 배열 모두를 숙지 하여야 한다.

BTX는 외설증(coprolaria)을 증상으로 하는 뚜레 증후군(Gille de la Tourette syndrome)에서 좋은 치료 효과를 나타내었다.³²⁻³⁴⁾ 이는 BTX가 중추신경계에도 영향을 미친다는 가정에 부합한다.

BTX는 상부식도 괄약근 연속(upper esophageal sphincter spasm)의 비수술적 치료를 가능하게 한다. 윤상인두근(cricopharyngeus muscle)은 경부 하부에서 휴식기(resting)에 유일하게 작용하는 근육으로 근전도

나 내시경을 이용하여 경피적으로 BTX 투여시 윤상인두 연속(cricopharyngeal spasm)에 의한 연하곤란 환자의 70%에서 100%까지 효과가 있었다.¹⁰⁾³⁵⁾³⁶⁾ 연하곤란이 뇌경색(stroke)이나 수술후 결손(postoperative defect)등과 관계없는 순수한 윤상인두 연속에 의한 것일 경우에 가장 효과적이며, BTX는 근절개술(myotomy) 시행 여부를 결정하기 위한 진단목적으로도 사용된다.³⁵⁾ 윤상인두 연속은 위상이 식도 역류에 의해 심해지므로 괄약근을 이완(relax)시키기 전에 이에 대한 치료가 선행되어야 한다. 윤상인두 연속이 후두 전적출술 환자에서 기관식도 발성(tracheoesophageal speech)을 방해할 수 있는데 이 때 BTX 사용이 도움이 된다(Fig. 4).³⁷⁻³⁹⁾

또한 접촉육아종(contact granuloma)의 치료목적으로 사용되기도 한다.⁴⁰⁾

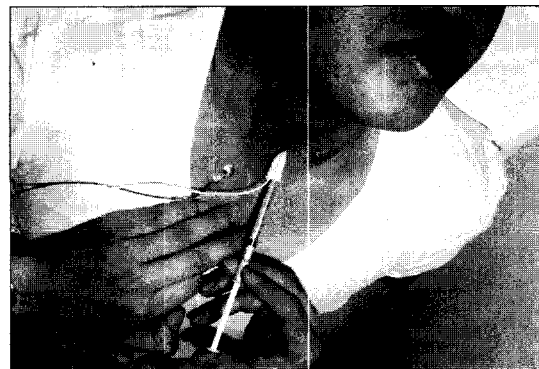


Fig. 4. Botox injection into cricopharyngeus muscle. Cricopharyngeal spasm has occasionally prevented the successful use of esophageal speech following laryngectomy. Botox has proved helpful to these patients.



Fig. 5. Botox injection into tensor veli palatini muscle for relief the clicking tinnitus in palatal myoclonus patient.

3. 구 강

구개근경련(palatal myoclonus)에 의한 이명의 경감을 위해 구개범장근(tensor veli palatini)에 BTX를 사용한다(Fig. 5).⁴¹⁾⁴²⁾ 개구시 근경련이 억제되어 근육의 정확한 국소화가 어려우므로 근전도의 사용이 도움이 된다.

구강하악 근긴장이상(oromandibular dystonia)은 BTX 치료로 큰 효과를 본다. 이는 3가지 군으로 분류되는데 jaw-opening, jaw-closing, jaw-deviation 또는 tongue protrusion dystonia 또는 이러한 것들의 복합으로 기술된다. 일련의 군들에 있어서는 BTX 주입으로 인해 기능장애가 초래되므로 치료가 제한된다. 설근에 주사할 경우 구어장애(dysarthria)나 연하장애(dysphagia)가 일어나며 구순주위에 주사시 구순부전증(labial incompetence)이 초래된다. 반면 저작근(masseter muscle), 측두근(temporalis muscle), 그리고 외측 익상돌기근(external pterygoid muscle)에만 병변이 있는 경우 다른 기능장애 없이 성공적으로 치료할 수 있다. 연하와 구음은 매우 복잡한 행위의 조합으로 이루어지므로 구강 내 BTX를 사용할 경우에는 많은 제약이 있다.

4. 안면과 경부

안륜근(orbicularis oculi muscle)의 근긴장이상으로 인한 안검경련은 미국 FDA의 승인을 받은 치료 적응증의 하나이다. 약 3분의 2의 환자에서 효과적이었으며 많은 환자에서 거의 정상기능을 회복하였다.⁴³⁾⁴⁴⁾ 연축의 감소뿐만 아니라 이물감이나 눈부심(photophobia) 같은 감각에 관련된 불편감도 감소하였다. 치료 후 안검하수(ptosis), 복시(diplopia), 누루(epiphora), 안면 중앙부 약화(midface weakness) 등이 유발될 수 있다. 그러

므로 안구내로의 확산을 막기 위해 안구 연(margin)에 너무 가깝지 않은 곳에 주사하여야 하며 눈물기관을 피하기 위해 하안검의 내측에 주사하는 것은 피해야 한다. 또한 안면 중앙부 약화(midface weakness)를 방지하기 위해 협부 융기(malar eminence) 아래쪽의 주사는 피해야 한다. 안검하수는 안외격막(orbital septum)을 통한 독소의 확산으로 상안검 거근(levator palpebrae superioris)의 약화에 의해 야기되나, Mueller's muscle의 손상을 피하면 a-아드레날린성 약물(a-adrenergic medication)을 사용하여 심각한 안검하수를 치료할 수 있다.

안면경련(Hemifacial spasm)은 두개강내 안면신경의 혈관 자극에 의한 것으로 신경이 지배하는 부위의 불수의적인 공동운동(synkinesis)을 일으킨다. 후두개와 접근(retrosigmoid approach)을 통한 안면신경 근부의 미세혈관 감압술이 효과적인 치료법이며 BTX가 비수술적 대체 치료법으로 사용된다. 거의 모든 환자에서 이런 방법으로 장기간 치료가 가능하나,⁴⁵⁻⁴⁷⁾ 안검경련 같은 안구 합병증이나, 근육약화로 인한 안면근육의 불균형이 야기되는 것이 단점이다.

안면신경마비에서 회복된 경우 종종 공동운동이 동반되며 불수의적인 안검 하수에 BTX가 큰 도움이 된다. 안면신경마비의 급성기에 각막의 보호를 위해 인위적인 안검하수를 유발시킬 수도 있다.⁴⁸⁾

경부강직(cervical dystonia) 또는 사경(torticollis)에 있어서도 다른 근긴장 이상에서처럼 흉쇄유돌근(sternocleidomastoid), 승모근(trapezius), 견갑거근(levator scapulae), 두관상근(splenius capitis), 그 외 척

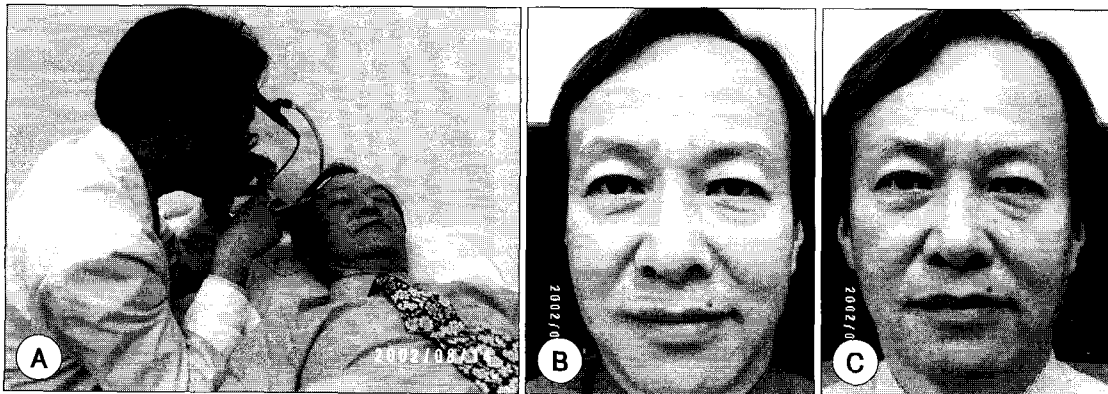


Fig. 6. A : Botox uses for cosmetic consideration. EMG-guided Botox injection into frontalis muscle. Forehead wrinkles are most effective in the improvement. B : Before Botox injection. Deep prominent forehead wrinkle lines was noted. C : Three weeks after Botox injection. Marked improvement of forehead wrinkle lines.

추 주위근의 해부학적 구조와 신경생리에 대한 지식을 가지고 사용시 BTX의 효과를 볼 수 있다. 한 근육의 약화는 반대편 근육에 의한 견인에 대한 저항을 감소시키므로 부주의한 사용시 반대방향으로의 경부 편위를 일으킨다.

안면 경련과 안검경련의 치료 도중 BTX가 미용적으로 안면부 피부주름을 감소시키는 것이 관찰되었다.⁴⁹⁾ 안면부 피부주름은 피하근육의 작용방향에 수직으로 형성되며 이러한 피하근육을 약화시킴으로 이러한 주름을 감소시키거나 제거할 수 있다(Fig. 6). BTX는 위약(placeholder)-대조군 이중맹검(double-blind)연구에서 유효함이 입증되었다.⁵⁰⁾ 주름의 향상은 이마(forhead)주름, 미간(glabella)주름, 눈꼬리(lateral orbits) 주름, 비순(nasolabial)주름의 순으로 효과가 있다.⁵¹⁾⁵²⁾

5. 자율신경계

말초 부교감신경계(peripheral parasympathetic nervous system)의 주된 신경전달물질도 운동계와 마찬가지로 아세틸콜린이기 때문에 부교감 신경계의 자극을 조절하는데 BTX가 응용되고 있다. 현재 Frey 증후군(Frey syndrome)과 다한증(hyperhidrosis)에서 쓰이고 있다. Frey 증후군에서 발한(sweating) 부위에 BTX를 주사할 경우 지속적인 denervation으로 인해 땀샘(sweat gland)이 위축(atrophy)된다.

Amyotrophiclateral sclerosis, 파킨슨씨 병(Parkinson's disease), 그리고 뇌성마비(cerebral palsy) 환자에게서 나타나는 유타증(sialorrhea)에 대한 치료도 시행하고 있으며 비루(rhinorrhea)의 치료에도 사용될 것으로 기대한다.⁵³⁾

고 찰

Botulinum toxin은 신경-근접합부에서의 아세틸콜린 분비를 억제하여 효과를 나타내며 그 효과는 일시적이고 비과격적이다. 신경이 회복되는데 약 90일 정도의 시간이 소요되며 임상적 효과도 그 정도이다. 투여 용량과 빈도에 따라 효과가 달라지며 아직까지 표준화된 치료 지침이 확립되지 않은 상태로 환자 개개인에 맞는 치료가 필요하다. 지난 20년간의 사용을 통해 안전성이 입증되었다. 현재 주된 사용범위는 근긴장이상, 경련, 팔약근연축등의 근육의 과다 사용으로 인한 질환이며 자율

신경계이상이나 통증치료에도 사용범위를 넓혀가고 있다. Botulinum toxin의 사용은 이전까지 효과적인 치료 방법이 없었던 많은 환자에서 도움을 주고 있으며 향후 botulinum toxin type B의 FDA 승인이나 type A의 약리작용에 대한 좀 더 깊은 연구를 통해 그 사용범위가 확대되어 갈 것이다.

우리나라에서는 성형외과나 피부과에서 미용목적으로 많이 사용하고 있으나 대부분이 근전도 유도 없이 경험적인 주입이 행해지고 있다. 앞으로 이 약제에 대한 보다 많은 기초적 혹은 임상적 연구가 이루어져야 할 것이며, 이비인후과 분야 적용 질환에 대한 치료 술기를 익힐 수 있는 워크숍(workshop) 등이 개최된다면 외래 및 개원가에서도 널리 사용될 수 있을 것이다.

중심 단어 : Botulinum toxin · 근긴장 이상 · 연축성 발성장애 · 후두질환 구강하악 근긴장이상 · 윤상인두 이완불능증 · 안검경련 · 안면선 편두통 · Frey 증후군 · 안면공동운동 안면 경련.

References

- 1) van Ermengem E : *Ueber einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus. Zeitschrift fur Hygiene und Infektionskrankheiten. 1897 ; 26 : 1-56 (translation reprinted in Rev Infect Dis. 1979 ; 1 : 701-719)*
- 2) Scott AB : *Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. Ophthalmology. 1980 ; 87 : 1044-1049*
- 3) Scott AB : *Foreword. In : Jankovic J, Hallett M, eds. Therapy With Botulinum Toxin. New York : Marcel Dekker, 1994 : vii-ix*
- 4) *BOTOX (Botulinum toxin type A) purified neurotoxin complex. Package insert, 1995*
- 5) American Academy of Otolaryngology-Head & Neck Surgery : *Policy statement : Botulinum toxin. Revised April 9, 1997 ; reaffirmed March 1998 : 1*
- 6) Brin MF : *Botulinum toxin : chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. Muscle Nerve. 1997 ; Suppl 6 : S146-168*
- 7) Pellizzari R, Rossetto O, Schiavo G, Montecucco C : *Tetanus and botulinum neurotoxins : mechanism of action and therapeutic uses. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1999 ; 354 : 259-268*
- 8) Brin MF : *Botulinum toxin therapy : basic science and*

- overview of other therapeutic applications. In : Blitzer A, Binder WJ, Boyd JB, Carruthers A, eds. *Management of Facial Lines and Wrinkles*. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2000 : 279-302
- 9) Borodic GE, Pearce LB, Smith K, Joseph M : *Botulinum A toxin for spasmodic torticollis : multiple vs. single injection points per muscle*. *Head Neck*. 1992 ; 14 : 33-37
 - 10) Schneider I, Thumfart WF, Pototschnig C, Eckel HE : *Treatment of dysfunction of the cricopharyngeal muscle with botulinum A toxin : introduction of a new, noninvasive method*. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1994 ; 103 : 31-35
 - 11) Ford CN, Bless DM, Lowery JD : *Indirect laryngoscopic approach for injection of botulinum toxin in spasmodic dysphonia*. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990 ; 103 : 752-758
 - 12) Green DC, Berke GS, Ward PH, Gerratt BR : *Point-touch technique of botulinum toxin injection for the treatment of spasmodic dysphonia*. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1992 ; 101 : 883-887
 - 13) Rhew K, Fiedler DA, Ludlow CL : *Technique for injection of botulinum toxin through the flexible nasolaryngoscope*. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994 ; 114 : 787-794
 - 14) Borodic GE, Ferrante R : *Effects of repeated botulinum toxin injections on orbicularis oculi muscle*. *Journal of Clinical Neuro-Ophthalmology*. 1992 ; 12 : 121-127
 - 15) Koman LA, Mooney JF, Smith BP, Goodman A, Mulvaney T : *Management of spasticity in cerebral palsy with botulinum A toxin : report of a preliminary, double-blind trial*. *J Pediatr Orthop*. 1994 ; 14 : 299-303
 - 16) Denislic M, Meh D : *Botulinum toxin in the treatment of cerebral palsy*. *Neuropediatrics*. 1995 ; 26 : 249-252
 - 17) Scott AB, Suzuki D : *Systemic toxicity of botulinum toxin by intramuscular injection in the monkey*. *Mov Disord*. 1988 ; 3 : 333-335
 - 18) Greene P, Fahn S, Diamond B : *Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis*. *Mov Disord*. 1994 ; 9 : 213-217
 - 19) Blitzer A, Brin MF, Stewart CF : *Botulinum toxin management of spasmodic dysphonia (laryngeal dystonia) : a 12-year experience in more than 900 patients*. *Laryngoscope*. 1998 ; 108 : 1435-1441
 - 20) Blitzer A, Brin MF, Greene PE, Fahn S : *Botulinum toxin injection for the treatment of oromandibular dystonia*. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1989 ; 98 : 93-97
 - 21) Grillone GA, Blitzer A, Brin MF, Annino DJ, Saint-Hilaire MH : *Treatment of adductor laryngeal breathing dystonia with botulinum type A*. *Laryngoscope*. 1994 ; 104 : 30-32
 - 22) Hermanowicz N, Truong DD : *Treatment of oromandibular dystonia with botulinum toxin*. *Laryngoscope*. 1991 ; 101 : 1216-1218
 - 23) Jankovic J : *Blepharospasm and oromandibular-laryngeal-cervical dystonia : a controlled trial of botulinum A toxin therapy*. *Adv Neurol*. 1988 ; 50 : 583-591
 - 24) Brin MF, Fahn S, Moskowitz C, et al : *Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm*. *Mov Disord*. 1987 ; 2 : 237-254
 - 25) Boghen D, Flanders M : *Effectiveness of botulinum toxin in the treatment of spasmodic torticollis*. *Eur Neurol*. 1993 ; 33 : 199-203
 - 26) Gilio F, Curra A, Lorenzano C, Modugno N, Manfredi M, Berardelli A : *Effects of botulinum toxin type A on intracortical inhibition in patients with dystonia*. *Ann Neurol*. 2000 ; 48 : 20-26
 - 27) Byrnes ML, Thickbroom GW, Wilson SA, et al : *The corticomotor representation of upper limb muscles in writers cramp and changes following botulinum toxin injection*. *Brain*. 1998 ; 121 : 977-988
 - 28) Brin MF, Stewart C, Blitzer A, Diamond B : *Laryngeal botulinum toxin injections for disabling stuttering in adults*. *Neurology*. 1994 ; 44 : 2262-2266
 - 29) 최홍식 · 김영호 · 표화영 · 홍원표 : *말더듬 (Stuttering) 환자에 대한 보툴리눔독소의 주입효과*. *대한 음성언어의학회지*. 1997 ; 8 (2) : 193-198
 - 30) Stager SV, Ludlow CL : *Responses of stutterers and vocal tremor patients to treatment with botulinum toxin*. In : Jankovic J, Hallett M, eds. *Therapy With Botulinum Toxin*. New York : Marcel Dekker, Inc, 1994 : 481-490
 - 31) Hertegard S, Granqvist S, Lindestad P : *Botulinum toxin injections for essential voice tremor*. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2000 ; 109 : 204-220
 - 32) Salloway S, Stewart CF, Israeli L, et al : *Botulinum toxin for refractory vocal tics*. *Mov Disord*. 1996 ; 11 : 746-748
 - 33) Scott BL, Jankovic J, Donovan DT : *Botulinum toxin injection into vocal cord in the treatment of malignant coprolalia associated with Tourettes syndrome*. *Mov Disord*. 1996 ; 11 : 431-433
 - 34) 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
 - 35) Blitzer A, Brin MF : *Use of botulinum toxin for diagn-*

- osis and management of cricopharyngeal achalasia. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997 ; 116 : 328-330
- 36) Ahsan SF, Meleca RJ, Dworkin JP : Botulinum toxin injection of the cricopharyngeus muscle for the treatment of dysphagia. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000 ; 122 : 691-695
- 37) Blitzer A, Komisar A, Baredes S, Brin MF, Stewart C : Voice failure after tracheoesophageal puncture : management with botulinum toxin. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995 ; 113 : 668-670
- 38) Hoffman HT, Fischer H, VanDenmark D, et al : Botulinum toxin injection after total laryngectomy. *Head Neck.* 1997 ; 17 : 92-97
- 39) Zormeier MM, Meleca RJ, Simpson ML, et al : Botulinum toxin injection to improve tracheoesophageal speech after total laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999 ; 120 : 314-319
- 40) 최홍식 · 오종석 · 전희선 · 윤현철 : A형 보툴리눔 독소로 주입치료한 성대 육아종 1예. 대한음성언어의학회지. 2000 ; 11 : 185-187
- 41) Saeed SR, Brooks GB : The use of clostridium botulinum toxin in palatal myoclonus : a preliminary report. *J Laryngol Otol.* 1993 ; 107 : 208-210
- 42) Bryce GE, Morrison MD : Botulinum toxin treatment of essential palatal myoclonus tinnitus. *J Otolaryngol.* 1998 ; 27 : 213-216
- 43) Elston JS : Botulinum toxin for blepharospasm. In : Jankovic J, Hallett M, eds. *Therapy With Botulinum Toxin.* New York : Marcel Dekker, Inc, 1994 : 191-197
- 44) Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA : Botulinum toxin A injection as a treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol.* 1985 ; 103 : 350-374
- 45) Savino PJ, Sergott RC, Bosley TM, Schatz NT : Hemifacial spasm treated with botulinum toxin injections. *Arch Ophthalmol.* 1985 ; 103 : 1305-1306
- 46) Brin MF, Fahn S, Moskowitz C, et al : Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. *Mov Disord.* 1987 ; 2 : 237-254
- 47) Borodic GE : Hemifacial spasm : evaluation and management, with emphasis on botulinum toxin therapy. In : Jankovic J, Hallett M, eds. *Therapy With Botulinum Toxin.* New York : Marcel Dekker, Inc, 1994 : 331-351
- 48) Elston JS : Idiopathic blepharospasm, hemifacial spasm and therapeutic ptosis induction. In : Moore P, ed. *Handbook of Botulinum Toxin Treatment.* London : Blackwell Science, 1995 : 90-100
- 49) Blitzer A, Brin MF, Keen MS, Aviv JE : Botulinum toxin for the treatment of hyperfunctional lines of the face. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993 ; 119 : 1018-1023
- 50) Keen MS, Blitzer A, Aviv JE, et al : Botulinum toxin A for hyperkinetic facial lines : results of a double-blind, placebo-controlled study. *Plast Reconstr Surg.* 1994 ; 94 : 94-99
- 51) Blitzer AB, Binder WJ, Aviv JE, Keen MS, Brin MF : The management of hyperfunctional facial lines with botulinum toxin. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997 ; 123 : 389-392
- 52) Blitzer A, Binder WJ, Brin MF : Botulinum toxin injection for facial lines and wrinkles : technique. In : Blitzer A, Binder WJ, Boyd JB, Carruthers A : eds. *Management of Facial Lines and Wrinkles.* Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2000 : 303-313
- 53) Shaari CM, Sanders I, Wu BL, Biller HF : Rhinorrhea is decreased in dogs after nasal application of botulinum toxin. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995 ; 112 : 566-571
- 54) 최홍식 · 문형진 · 김상균 · 이준협 · 안성윤 · 김광문 : 연속성 발성장애의 임상적 고찰. 대한음성언어의학회지. 1997 ; 8 (1) : 54-58
- 55) 최홍식 · 정유삼 · 김원석 · 표화영 · 이경아 : 설골상근의 과도수축을 동반한 변성발성장애환자에 대한 보툴리눔독소 주입 치료 1례. 대한음성언어의학회지. 1997 ; 8 (1) : 65-68
- 56) 최홍식 · 문형진 · 서진원 · 김성국 · 김광문 : 연속성 발성장애 환자에서 후두근전도를 이용한 보툴리눔독소 주입술의 효과. 대한음성언어의학회지. 1997 ; 8 (2) : 204-209
- 57) 최홍식 : 보툴리눔독소 주입에 의한 음성장애 및 언어장애의 치료. 한국음성과학회지. 1998 ; 3 : 5-17
- 58) 최홍식 · 이주환 · 김인섭 · 고윤우 · 오종석 · 배정호 · 윤현철 · 최성희 : 연속성 발성장애 환자의 음향학적 및 공기역학적 양상. 대한음성언어의학회지. 2000 ; 11 : 98-103
- 59) 최홍식 · 문형진 · 김홍윤 · 김시찬 · 김광문 : 내전형 연속성 발성장애 환자에서 보툴리눔독소 주입술의 효과. 한이인지. 1997 ; 40 (4) : 475-480
- 60) 최홍식 · 정유삼 · 김원석 · 표화영 · 이경아 : 설골상근의 과도수축을 동반한 변성발성장애환자에 대한 보툴리눔독소 주입 치료 1례. 대한음성언어의학회지. 1997 ; 8 (1) : 65-68
- 61) 최홍식 · 서진원 · 문형진 · 이주환 · 김광문 : 보툴리눔독소를 이용한 연속성 발성장애의 치료에 있어 연성비인두경법과 *Teletaryngoscope*법의 비교. 대한음성언어의학회지. 1997 ; 8 (2) : 199-203