

# 액상형 보툴리눔 독소와 임상적 활용

동남권원자력의학원 이비인후과  
손 희 영

= Abstract =

## Practical Issue of Botulinum Toxin use Liquid Type, Storage and Reuse

Hee Young Son

Department of Otorhinolaryngology, Dongnam Institute of Radiological & Medical Sciences, Busan, Korea

Botulinum toxin (BTX) has been widely used to treat muscle spasms in many voice disorders. Most commercially available forms of BTX require reconstitution before use, which may increase the risk of contamination and requires careful titration. Recently, a liquid-type BTX type A (BTX-A) has been developed, which should simplify the procedure and enhance its efficacy. In this session, I will discuss about the differences of BTX-A from existing types and the practical issues associated with it.

KEY WORDS : Botulinum toxin · Dysphonia · Spasm.

### 서 론

보툴리눔 독소(Botulinum toxin)는 그람 양성 혐기성 세균인 clostridium botulinum에 의해 만들어지는 독소로, 1800년대 유럽을 강타한 소시지 식중독의 주 원인균으로 상당한 독성을 가진 것으로 알려져 있다. 1897년 병원체 발견 후 여러가지 혈청형이 추가로 알려졌으며, 1973년 처음으로 동물 실험에 사용되었다. 사람에게 적용된 것은, 1970년대 후반 사시 치료 목적으로 처음 사용된 후, 현재 미국 FDA에서 10가지 질병군에 허가를 받을 정도로 다양하게 활용되고 있다. 이비인후과 영역에서도 연축성 발성장애, 연하 장애 등 여러가지 질환에 보툴리눔 독소가 사용되고 있다. 현재 진료 영역에서 대부분 사용하고 있는 보툴리눔 독소는, 사용 전 희석(Dilution) 및 재조합(Reconstitution) 과정이 필요한 가루 형태이지만, 최근 이러한 준비 과정없이 바로 사용할 수 있는 제형인 액상형태의 보툴리눔 독소가 개발 출시되었다. 본 종설에서는 기존의 보툴리눔 독소 제형과 액상형 제형의 차이점과 후두 영역에서의 임

상적 적용에 대해 알아보하고자 한다.

### 본 론







#### 1. 보툴리눔 독소(Botulinum toxin)

보툴리눔 독소 분자는 약150 kD의 분자량으로 100 kD의 heavy chain과 50 kD의 light chain이 disulfide bridge로 연결된 형태로, 독소에 열을 가하게 되면 disulfide bridge가 끊어지면서 활성을 잃게 된다. 보툴리눔 독소는 포유류의 근신경계 접합부 말단 부위(presynaptic)막 단백질에 결합하여 세포막 안으로 endocytosis를 통해 들어가 SNARE(SNAP receptor : soluble N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein attachment protein receptor) 단백질의 active cleavage site에 작용한다. SNARE 단백질은 전시냅스막 신경접합부 소낭에서 융합 작용을 도와 신경전달물질의 방출을 유도하는 역할을 하는 것으로, 보툴리눔 독소는 운동 뉴런에서 SNARE 단백질을 절단하여 시냅스 간극으로 신경전달물질 방출을 억제하고 활동 전위가 근육 세포를 자극할 수 없도록 하여 이완성 마비를 야기한다. 특히 독소의 heavy chain이 콜린 특이성을 가지고 있어 acetylcholine의 방출을 억제하지만, 해당 신경전달물질의 합성, 저장에는 항을 주지 않는다.<sup>1-5)</sup>

보툴리눔 독소는 현재까지 7가지 혈청형이 발견되었으며, 주로 type A, B, E, F는 사람에게 독성을 유발하고, type C와 D는 동물에서만 독성을 일으키는 것으로 알려져 있다. 현

논문투고일 : 2018년 10월 28일  
논문심사일 : 2018년 11월 5일  
게재확정일 : 2018년 11월 27일  
책임저자 : 손희영, 46033 부산광역시 기장군 장안읍 좌동길 40  
동남권원자력의학원 이비인후과  
전화 : (051) 720-5287 · 전송 : (051) 720-5914  
E-mail : hyson79@gmail.com

Table 1. Currently marketed botulinum toxins

	IN*** <sup>®</sup> 	BO*** <sup>®</sup> 	Dy*** <sup>®</sup> 	Xe*** <sup>®</sup> 	Bo*** <sup>®</sup> 	Na*** <sup>®</sup> 
Manufacturer	MedyTox (Korea)	Allergan (USA)	Ipsen (UK)	Merz (Germany)	Hugel (Korea)	Daewoong (Korea)
Excipients	L-methionine, Polysorbate20 5.625 mg NaCl	HSA NaCl	HSA lactose	HSA sucrose	HSA NaCl	HSA NaCl
Finishing		Vacuum dried	Freeze dried	Lyophilized	Lyophilized	Lyophilized
Storage once reconstituted		2-8°C for 24 h	2-8°C for several hours	2-8°C for 24 h	2-8°C for 24 h	2-8°C for 24 h

재 약제로 상용화된 것은 type A와 B로, 혈청형에 따라 주로 공격하게 되는 SNARE 단백질이 다르다. 주로 사용하는 type A는 synaptosome-associated protein(SNAP25), type B는 vesicle-associated membrane protein(VAMP)인 synaptobrevin에 작용한다.<sup>2,5)</sup>

현재 임상에서 활발하게 사용되고 있는 보툴리눔 독소인 type A는 여러 나라에서 다양한 제품으로 출시되고 있지만, 대부분 비슷한 제조과정을 거친다. 독소는 Clostridium botulinus균의 hall strain을 gelatin 등이 포함된 동물 유래성 배지에서 배양, 발효 과정을 통해 제조되며 정제 과정을 거친 후 인간 혈청 알부민이 포함된 제재로 안정화시켜 만들어지고 있다. Vial에 충전하기 전, 저온감압(Vacuum dried)이나 동결건조(Freeze dried, Lyophilized) 방식으로 가루 형태로 만들어서 제품화된다. 환자에게 투여하기 직전, 멸균 처리된 주사기를 사용하여 보존제가 없는 생리식염수를 독소가 담긴 vial에 천천히 넣고 조심스럽게 흔들어 주고 필요한 양 만큼 멸균 주사기를 이용해 vial 내에 거품이 생기지 않은 부분에서 천천히 뽑아내어 사용해야 한다. 이러한 희석과 재조합 과정은 각 단계마다 감염의 위험성과 잘못된 희석액의 사용 및 부정확한 희석액의 용량의 가능성이 있으며, 이로 인해 주사 부위의 부분적 감염이나 심한 경우 패혈증 등 감염성 질환이 발생할 수 있으며, 희석액의 용량에 따라 매 시술 주기 마다 적정 농도를 유지하지 못할 가능성도 있다. 동물 유래성 배지와 혈청 알부민 등의 사용으로 인해 드물지만, 예기치 않은 면역 이상 반응이나 전염성 질환 가능성도 있다.<sup>2,5,6)</sup>

보툴리눔 독소의 역가는 mouse unit(MU)로 측정하는데, 1 MU는 20 g 체중의 Swiss-Webster mice에 복강내 주사 시 3일 이내 50%가 죽는 독소의 양(LD50)과 같다. 70 kg 성인 남성에게 있어서 보툴리눔 독소 type A의 LD50은 2,500~3,000 U 35~40 U/kg)이다. 현재 많이 출시되고 있는 독소(type A)는 대부분 50 U, 100 U 단위이다. 제조사에 따라 다양한 제품이 출시되고 있으며, 임상적으로 제품에 따라 역가는 다소 차이가 있다(Botox<sup>®</sup> 1 U는 Dysport<sup>®</sup> 3 U과 대략적으로 동일)(Ta-

ble 1). 미국 Allergan사의 Botox<sup>®</sup>는 현재 전세계적으로 가장 많이 쓰이는 제재로 미국 FDA에서 10가지 질병군에 대해 승인을 받았으며, 프랑스 Ipsen사의 Dysport<sup>®</sup>는 유럽보토스로 많이 알려진 제재로 소아에서도 많이 처방되고 있다. 독일 Merz사의 Xeomin<sup>®</sup>은 보툴리눔 독소의 문제점인 내성 발생을 줄이기 위해 독소 주위의 단백질을 단순화한 것으로 알려져 있다. 그 외 우리나라에서 개발된 Medytox사의 Medytoxin, Hugel사의 Botulex<sup>®</sup>, 대웅제약의 Nabota<sup>®</sup> 등도 우수한 효과를 보이며 임상에서 많이 사용되고 있다. Type B는 한 가지 제품으로 출시되어 있으며, type A와 달리 희석과 재조합 없이 바로 사용할 수 있는 액상형 제재로 2,500 U, 5,000 U, 10,000 U의 3가지 단위로 판매되고 있다. Type A에 비해 치료 효과 시작 시기는 빠르지만, 유지기간이 다소 짧은 것으로 알려져 있다.<sup>4-6)</sup>

## 2. 액상형 보툴리눔 독소

기존의 보툴리눔 독소의 가루 형태와 다르게 희석과 재조합 필요없이 바로 사용할 수 있는 액상형 보툴리눔 독소가 개발, 출시되었다. 균주는 기존 제재와 동일하지만 제조 과정에서 동식물유래성 물질이 미포함된 배지에서 배양하고 정제 후 약제 안정화 단계에서 기존의 인간 혈청알부민 대신 미국 FDA에서 안전성을 인정받은 L-methionine과 polysorbate을 첨가하여 동결건조 과정 없이 액상형 제재 상태로 바로 vial에 충전되는 형태이다. 배양 및 약제 안정화 단계에서 동물유래 물질을 배제함으로써 예기치 않은 면역이상 반응이나 감염성 질환 가능성을 낮추고, 희석-재조합 과정 없이 바로 멸균 주사기로 적정 용량을 취하여 사용할 수 있어 편의성과 함께 매 시술 때마다 일정한 농도를 유지할 수 있는 장점이 있다. 그리고 기존 제품들의 최소 용량인 50 U에 비해 더 작은 25 U도 출시되어 적은 용량이 필요한 환자에서 경제적인 이점과 함께 최근 사회적 문제로 대두된 분할 사용도 줄일 수 있다.<sup>6-8)</sup>

액상형 보툴리눔 독소와 관련된 연구는 제한적이지만, 미간주름(glabellar frown lines) 치료에서 기존의 제형과의 비

교 연구에서 비슷한 양상의 효과와 환자 만족도를 보였다. 특히 약물 주입 4주와 16주째 미간 주름 호전도를 비교했을 때 4주에는 기존의 제형과 액상형에서 반응 정도가 비슷했지만 16주에서는 액상형에서 반응정도가 높음이 확인되어 기존 제형보다 조금 더 오랜 기간 약효가 지속된다고 발표하였고, 이 결과를 토대로 미간 주름 치료에 대해 KFDA 승인을 받았다. 이비인후과 영역에서는 보툴리눔 독소가 가장 활발하게 사용되는 연축성 발성 장애 환자를 대상으로 기존 제형과 액상형 독소 사용 후 약제 용량, 효과 발생 시점 및 유지 기간 등 여러 가지 항목에 대해 비교 분석한 연구가 있으며, 해당 연구에서도 액상형 보툴리눔 독소가 연축성 발성장애 환자에서 기존 제형과 비슷한 효과와 안전성을 보인다는 결론을 발표하였다.<sup>7,8)</sup>

### 3. 후두 영역에서 보툴리눔 독소의 사용

보툴리눔 독소의 임상적 활용 범위는 상당히 다양하며, 근긴장 이상, 경직 등 근신경계 질환에서는 한 부위당 최소 5 U 부터 많이 필요한 경우 50 U 이상을 주입한다. 그러나 후두 영역에서 보툴리눔 독소를 가장 활발히 사용하는 연축성 발성장애의 경우, 증상의 정도와 시술자의 경험 등에 따라 작게는 0.1 U부터 3 U까지 다양하지만 상대적으로 상당히 소량의 독소를 주입하게 된다. 기존의 독소 제품은 최소 용량이 50 U으로 반드시 보존제가 없는 생리식염수로 희석 및 재조합 과정이 필요하였고 1 cc 주사기를 사용해 성대의 적절한 위치에 주입하기 위해 일정한 양의 주입 물질의 부피를 유지하는 것도 중요하였다.<sup>8,9)</sup> 이런 과정에서 고가의 독소가 상당량 폐기되거나 여러 환자에게 분할 사용되는 사례도 있었다. 필요한 경우, 희석한 독소를 일정 기간 냉장 보관 후 사용하는 경우도 있었다. 이러한 사례는 2011년 미국 피부과 의사를 대상으로 한 설문 조사와 관련 논문에서도 비슷한 결과를 보였으며, 4~6주 정도 냉장 보관하면서 치료에 적용해도 독소의 효과에는 큰 차이가 없었다고 발표하였다.<sup>9,10)</sup>

희석과 재조합 과정이 필요없는 액상형 보툴리눔 독소가 출시되어 후두 영역에서도 이전보다 편리하면서 정확한 농도 유지에 도움을 받을 수 있게 되었다. 그러나 전연한 바와 같이, 후두 영역에서 필요한 독소의 양은 극히 소량이기 때문에, 액상형 독소를 사용하는 경우에도 희석 과정은 불가피하다. 기존의 제형과 동일하게, 보존제가 없는 생리식염수를 희석액으로 사용하고 보관 방법도 2~8도 이내의 냉장 보관이며 수 시간 내 사용을 권장한다. 그러나 상대적으로 출시 용량이 25 U

으로 작고 약제 가격이 저렴하여, 여러 환자에게 분할 사용하거나, 장기간 희석 후 냉장 보관의 필요성이 줄어들게 되었다. 그리고, 25 U의 액상형 제제로 정확한 양의 희석액을 사용할 경우, 매 시술 주기마다 일정한 농도의 독소 역가를 유지할 수 있는 장점도 있다.<sup>8)</sup>

## 결 론

보툴리눔 독소는 연축성 발성장애를 비롯 다양한 분야에서 활용되고 있으며, 액상형의 새로운 제형이 출시되면서 시술자의 선택의 폭이 넓어졌다. 액상형 보툴리눔 독소는 기존의 제형과 같은 균주에서 배양 조제되어 투약 효과에서는 큰 차이 없으며, 감염이나 역가 변동 등 기존의 제한점들을 일부 보완한 제형으로, 제품 용량을 줄이면서 가격적인 장점을 갖추어 임상 영역에서 더 활발히 사용될 것으로 생각된다.

**중심 단어 :** 보툴리눔·독소·액상형.

## REFERENCES

- 1) Erbguth FJ. *Historical Notes on Botulism, Clostridium botulinum, Botulinum Toxin, and the Idea of the Therapeutic Use of the Toxin. Mov Disord* 2004;19:S2-6.
- 2) Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS. *Pharmacology of botulinum toxin. J Am Acad Dermatol* 2000;43:249-59.
- 3) Wheeler A, Smith HS. *Botulinum toxins: mechanisms of action, antinociception and clinical applications. Toxicology* 2013;306:124-46.
- 4) Brin MF, James C, Maltman J. *Botulinum toxin type A products are not interchangeable: a review of the evidence. Biologics* 2014;8:227-4.
- 5) Song YC. *The mechanism of action of Botulinum toxin and various therapeutic uses. Korea pharmaceutical information center*;2016.
- 6) Andy P. *Botulinum Toxin as a Clinical Product: Manufacture and Pharmacology In Clinical Applications of Botulinum Neurotoxin: K. A. Foster, Current Topics in Neurotoxicity 5. Springer Science+Business Media New York*;2014.
- 7) Kim JE, Song EJ, Choi GS, Lew BL, Sim WY, Kang H. *The efficacy and safety of liquid-type botulinum toxin type A for the management of moderate to severe glabellar frown lines. Plast Reconstr Surg* 2015;135(3):732-41.
- 8) Cha W, Jang JY, Wang SG, Kang JH, Jo MG. *Liquid-type Botulinum Toxin Type A in Adductor Spasmodic Dysphonia: A Prospective Pilot Study. J Voice* 2017;31(3):378.e19-378.e24.
- 9) Barrow EM, Rosen CA, Hapner ER, Smith S, Hatcher JL, Simpson B, et al. *Safety and efficacy of multiuse botulinum toxin vials for intralaryngeal injection. Laryngoscope* 2015;125(5):1149-54.
- 10) Liu A, Carruthers A, Cohen JL, Coleman WP 3rd, Dover JS, Hanke CW, et al. *Recommendations and current practices for the reconstitution and storage of botulinum toxin type A. J Am Acad Dermatol* 2012;67(3):373-8.