

Botulinum toxin A의 임상적 적용원리 및 기본원칙

서울대학교 치과대학 구강악안면외과학교실

조교수 최진영

botulinum toxin type A는 anaerobic bacterium clostridium botulinum에서 유래된 poly peptide neurotoxin으로서 사시, 안검연축, 수부다한증등에 치료목적으로 안정적으로 사용되어오다 최근에는 이마주름, 눈가주름등 주름살의 개선 목적으로 널리 사용되어 오고있다. 특히 턱얼굴외과 영역에서는 이러한 주름살의 개선이외에도 사각턱, 안면 신경의 이상으로 인한 안면 비대칭등 적용범위가 상당히 넓고 치료효과도 만족할 만하다고 하겠다. 이에 턱얼굴외과의사 나아가 치과의사들의 많은 사용을 기대하여 botulinum toxin 사용의 역사적 배경, 약리 및 작용기전, 가능한 합병증, 턱얼굴영역에서의 적용가능성 등에 대해 알아보하고자 한다.

1. 역사적 배경

botulinum toxin은 1829년 부패된 소시지에서 처음 발견되어 소시지 poison으로 불려지기도 하였는데 자극을 억제하는 효과가 있는 것으로 알려졌다. 의사이며 작가인 Justinus Kerner는 근육의 이완목적으로 과자극된 motor syetem의 질환이 있는 경우에 의학적으로 이 toxin의 사용가능성을 언급한 바 있다¹⁾. 1897년 벨기에의 미생물학자인 Evan Ermengen은 부패된 소시지를 먹은 환자의 배변에서 병원균을 분리하는데 성공하였으며 이를

bacillus botulinus라고 명명 하였다²⁾. 여기서 botulus란 소시지의 라틴어 표현이다. Schantz는 많은 양의 toxin을 대량 생산하는데 성공하였다³⁾. Burgen이 1949년 presynaptic acetylcholine inhibition에 의해 botulinum toxin이 작용한다는 사실이 밝혀짐으로서 이 toxin의 임상적 적용에 대한 토대가 마련되었다고 할 것이다⁴⁾. 1973년 BT-A(Botulinum toxin A)는 처음으로 사시(strabismus)의 치료에 Alan Scott에 의해 사용되었고 1979년 미국 식약청은 사시(strabismus)의 실험적 치료 목적으로 이 toxin을 사용하는 것을 허락하였다⁵⁾.

1985년 이 toxin의 사용이 안검경련(blepharospasm)으로 확대되었고 다른 그룹들이 이 toxin의 사용에 대해 관심을 가지기 시작하였다. 1982년 캐나다의 Vancouver 대학의 안과 교수인 Jean Carruthers는 사시(strabismus)의 임상 시험에 참여하였다가 우연히 안검경련(blepharospasm) 환자에게서 BT-A를 치료하는 동안에 미간(glabella) 부위(이마 가운데 미간 부위)의 주름이 감소한 것을 발견하였고 몇 달동안 피부가 팽팽하게 유지되는 것을 관찰하였고 이는 표정근육의 이완에 기인함을 확인하였다. 이어서 눈가 주름, 콧등, 턱 부위의 주름 치료에도 이용되어지기 시작했다⁶⁾. 이 toxin의 임상적 성공으로 인해 미국에서 많이

이용되기 시작하였는데 피부과, 이비인후과, 안과, 성형외과, 턱얼굴외과 등에서 항주름치료와 병합하여 사용하여 좋은 결과를 얻고 있다.

2. BT-A toxin 의 약리학적 기전

Clostridium은 혐기성 박테리아로서 7가지의 serotype의 toxin 즉 botulinum toxins(BT) A-G을 생산한다. BT-A는 치료목적으로 사용되고 있고 BT-B(neuroblock)은 일부 신경학적 적응증에 사용되고 있다. BT-F는 현재 임상 시험중이고 BT-C는 현재로서는 단지 실험중이다^{9,10)}.

BT-A는 150kDa의 분자량을 가지 단백질로 한 개의 disulphide 결합으로 연결된 두개의 subunit으로 구성되어 있다.(그림 1) 그러므로 toxin이 비교적 불안정하고 기계적 혹은 열등의 자극(stress)을 받으면 쉽게 비활성화 상태로 된다. 147kDa의 heavy chain이 cholinergic nerve ending의 plasma membrane에 있는 sialogly-coproteins 인 특수수용

기(specific receptor)에 강한 친화성을 가지고 있다 (비가역적) 이것이 toxin의 수용체매개 endocytosis를 유도한다. 독성에 책임이 있는 light chain(52 kDa,Zn²⁺ protease)는 세포내에서 갈라져 synapse-specific protein을 비활성화 시킨다. 이렇게 비활성화 됨으로서 acetylcholin으로 찬 vesicle이 plasma membrane과의 융합(fusion)을 일어나지 못하게 방해한다¹¹⁾.(그림 2)

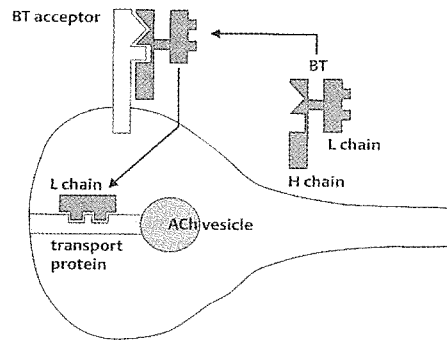


그림2. botulinum toxin의 작용기전을 설명하는 모식도

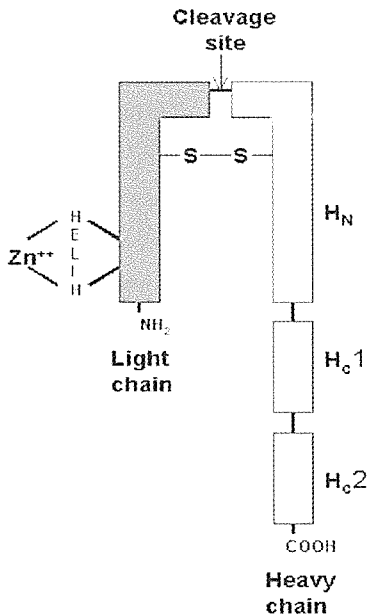


그림1. botulinum toxin의 화학구조

neuromuscular block는 골격근에 있어서 무긴장성마비(atonic paralysis)를 일으키고 부교감신경말단(parasympathetic nerve ending)에 있어서는 평활근의 atonia를 유발하여 부교감신경에 의해 지배 받는 기관의 기능장애(dysfunction)를 유발하고 저한증(hypohidrosis)과 무한증(anhidrosis)를 일으킨다.

toxin을 근육내 주사하고난 후 첫 임상적 효과는 24-72 시간 후에 나타나고 1-2 주후에 최고의 효과를 보여준다. 그 효과는 일반적으로 3-6개월간 지속되고 재 투여하게되면 그 효과가 7-9개월 지속될 수 있다¹¹⁾. 이 기간 동안에 toxin이 proteolysis에 의해 분해되고 SNP-25가 새로이 만들어짐으로서 신경말단(nerve ending)의 최초의 기능이 회복된다. 이외에도 nerve ending의 sprouting와 새로운 synapsis의 생성을 통해 재생이 일어날 수 있다. 근

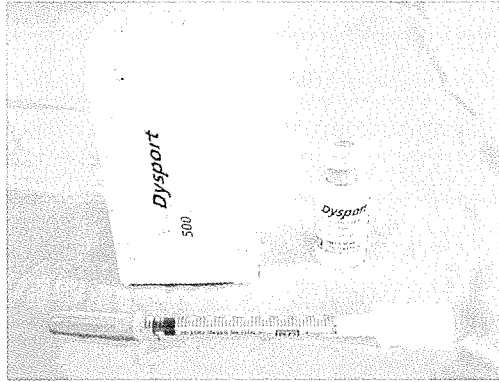


그림3. 상품화되어 공급되고 있는 Oysport와 주사에 사용하는 인슐린 주사용 syringe

위축(atrophy)의 형태로의 근육에서의 변화 또한 동물실험에서 증명되었는데 4-6개월 후에는 완전히 회복되었다. 사람에게 있어서도 반복된 주사후에도 지속되는 근위축은 관찰되지 않았다.

용량을 결정하는 것은 분자량이 아니라 활동성이다. 생물학적 활동성을 mouse unit(MU)로 표시하는데 1 MU는 복강내 주사하였을 때 50%가 치사하는 양(50% lethal dose : LD50)을 의미한다. 질병의 치료목적으로 사용하는 BT-A의 양은 LD 50 보다 25 혹은 100배 희석해서 사용하기 때문에 FDA는 BT-A를 치료시 안전한 약물로 분류하였다. 이 toxin은 혈액뇌 장벽(blood brain barrier)을 통과하지도 피부를 투과하지도 않는다. 그리고 toxin의 용량과 작용기간과는 dose related 하다고 되어있지만 확실치는 않다.

현재 BT-A는 크게 두 회사에서 상품화하여 공급하고 있는데(현재 중국에서 개발되어 시판되고 있는 것도 있지만 그리 사용량이 대중화 되지는 않은 상태임)되었는데 하나는 영국 Wrexham의 Ipsen 회사에서 생산되는 dysport이고 또 하나는 캐나다와 미국의 Allergan 회사에서 생산되는 botox이다.(그림3) 두 제품의 각 unit 의 potency는 3배 정도 차이가 난다. 즉 Allergan이 3배 정도 potent 하다. 그러므로 botox 1U는 dysport 3-5U에 해당

한다. 두 제품의 차이중 특징적인 것은 botox는 냉동보관을 해야하고 dysport인 경우 냉장보관이 가능하고 보관기간이 botox 보다 다소 길어 많은 임상가들이 약 1달 정도는 용액상태로 보관하여 사용 하여도 효과에는 큰 차이가 없다.(표1)

표1) botox와 dysport의 비교

| | Botox | Dysport |
|-----------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| component | Clostridium botulinum toxin | Clostridium botulinum toxin |
| vial | Type A 100 U | Type A 500 U |
| Other component | Human albumin 0.5mg | Human albumin 0.125mg,lactose |
| storage | Dry:<-5(C) Frozen-solution:2-8(C | Dry: 2-8(C) Refrigerator sol:2-8(C |
| Shelf life | Dry:24 months Solution:4h | Dry:1 year Solution:8h |
| disposal | 0.9%sodium hypochlorite | 0.9%sodium hypochlorite |
| Manufacturer | Allergan,Irvine,CA,USA | Ipsen Ltd, Wrexham,UK |

3. Migration factors

Toxin을 사용함에 있어서 염려가 되는 것은 toxin의 이동에 대한 위험이다. 즉 toxin이 주사한 부위에서 원치않는 곳으로 이동하여 합병증을 유발할 수 있다. 특히 3곳이 migration의 위험이 큰 부위이다. 눈썹위 corrugator muscle로 주사시 toxin이 아래로 이동되면 안검하수가 올 수 있다. 주사 부위와 levator palpebrae muscle 사이의 이동거리는 2cm 이다. 안륜근의 외측부위에 주사시 역시 levator palpebrae muscle로 toxin이 이동할 수 있다. 역시 migration distance는 2cm 이다. frontal muscle에 주사시 frontal muscle 하방으로 이동하여 눈썹이 아래로 처질 수 있다. Toxin의 이동에는 toxin의 주사량, 주사방향, 주사시 출혈이 영향을 미친다¹³⁾.

1) 주사량 : migration시 합병증이 우려되는 부위에는 가급적 소량의 고농도의 toxin을 주사함으로써 migration 가능성을 줄일 수 있다. 그렇지 않은 부위에는 저농도의 toxin(전체양은 일정하나 부피는 많

음)을 주사함으로써 원하는 부위에 골고루 퍼지는 것을 기대할 수 있다.

2) 주사방향 : 대개 주사시에는 insulin 주사용 주사기를 이용하게 되는데 이때 바늘의 bevel진 곳이 목적인 부위를 향하도록한다. 예를들어 corrugator muscle에 주사시 바늘의 bevel진 부위가 levator palpebrae muscle의 반대편을 향하게한다.

3) 주사시 출혈 : 주사시 가끔 미세한 출혈을 야기하여 경우에 따라서는 반상출혈(ecchymosis)을 야기하기도 한다. 이것이 중력으로 인해 아래로 이동하면서 toxin을 이동시킬 수 있다. 이러한 경우에는 즉시 손가락으로 피가나는 부위를 눌러줌으로서 어느정도 예방할 수 있다.

4. 면역

중성화시키는 항체(neutralizing antibody)가 치료실패의 원인일 수 있는데 흔히 많은 용량의 BT-A를 반복 투여시에 잘 발생한다(2차성 치료 실패). 이 비활성화 항체가 부분적 혹은 완전한 효과의 상실을 일으킨다. 이러한 면역저항(immune resistance)을 예방하기 위하여는 가급적 소량의 그러나 효과적인 양을 사용하는 것이 필요하다. 주사와 주사사이의 간격은 8-12주이상 이 적절하다. 문헌상으로는 3-10%에서 항체의 생성이 보고되고 있다.¹²⁾

5. 환자 준비

다른 미용 수술에서와 마찬가지로 신경학적, 혈류학적 질환, 투약 allergy 등을 확인한다

주사는 semi seated 혹은 seated position에서 시행하고 치료전에는 무알코올성 소독용액으로 세척한 후에 주사한다.

6. Toxin의 사용전 준비

toxin의 농도나 용량은 주름의 정도, 근육량에

따라 또한 의사의 경험정도에 따라 달라질 수 있다. 그러나 기본적인 것은 근육이 두껍고 작은 경우 그리고 주위에 이 toxin이 이동(migration)되어서는 안되는 경우 이러한 경우에는 고농도의 toxin을 사용하고 비교적 범위가 광범위하고 주위로 toxin이 이동(migration)되어도 큰 합병증을 초래하지 않는 부위에는 낮은 농도의 toxin을 사용한다¹³⁾.

참고로 저자의 경우 dysport 500U에 주사용 식염수 (injectable noramal saline) 2.5CC, epinephrine 50g/ml(혈관 수축 효과를 기대)를 혼합하여 고농도로 주사할 경우 이상의 농도(0.01CC=2U)로 주사를 하고 보다 낮은 농도가 필요한 경우 사용시 사용될 toxin의 양만큼 주사용 식염수를 섞어 농도를 0.01cc가 1U가 되도록 해서 사용하고 있다.

7. 턱얼굴영역에서의 적용가능성

턱얼굴영역 또는 치과영역에서의 이 toxin의 적용가능성은 이마주름, 눈가주름, 양미간주름, 콧등주름 등의 주름제거에 탁월한 효과를 보이고 교근 비대증(masseter muscle hypertrophy)을 보이는 사각턱 치료에 효과적으로 이용되고 있으며 골성 사각턱(prominent mandibular angle)인 경우에도 환자가 수술을 원치않는 경우 이 toxin을 주사함으로써 만족할만한 결과를 얻을 수 있다.

이외에도 안면신경마비(marginal mandibular branch paralysis) 또는 안면신경과활성인 경우 정상 또는 과활성된 신경에 주사함으로써 입술운동의 대칭을 유지할 수 있으며 안면 비대칭인 경우 증대된 부위에 toxin을 주사함으로써 대칭을 찾아줄 수 있다. 또한 최근에는 전통적인 치료법에 듣지않는 이갈이 근육긴장성 동통을 동반한 TMD(temporomandibular disorder)에 적용하여 만족할만한 결과를 얻고 있다. 앞으로도 이의 치과에서의 적용가능성은 더욱 늘어날 것으로 생각된다.

8. 합병증

botulinum toxin 사용의 부작용으로는 너무 빈번하게 이 toxin을 사용할 때 immunization이 발생할 수 있다. 이의 예방을 위해서는 최소한의 유효용량을 사용하고, 가능하면 주사하는 간격을 3개월 이상으로 간격을 두며 booster injection 빈도를 줄이는 것이라 할 수 있다. 또한 가끔 볼 수 있는 합병증으로 주사한 toxin이 주위로 이동되어서 이마하수(brow ptosis), 안검하수(blepharoptosis), 토안(lagophthalmia), 안검외반증(ectropion), 안면신경마비(facial nerve paralysis) 등이 올 수 있다. 이외에도 아주 드물지만 턱이나 경부에 주사시에 연하곤

란(dysphagia)이 발생하거나 안구건조증(dry eye syndrome)이 악화될 수 있다¹³⁾.

9. 요약

botulinum toxin은 비교적 안전하고 사용방법이 간단한 물질로 얼굴주름, 사각턱, 안면 신경이상에 의한 안면 비대칭, 이갈이, TMD 등 턱얼굴 또는 치과 영역에서 적용범위가 아주 넓다. 이에 이 toxin의 작용기전 및 사용 방법, 용량, 턱얼굴영역에서의 적용가능성, 합병증 등에 대해 알아보았으며 앞으로 턱얼굴외과 그리고 치과에서 많은 사용이 있기를 기대한다.

참 고 문 헌

1. Kerner JC Vergiftung durch verdorbene Wuerste. Tuebinger Blaetter Naturwissenschaften Arzneykunde 1817;3:1-45
2. Van Ermengen E Ueber einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehung zum Botulismus. J Hyg Infektionskrankh 1897;26:1-56
3. Schantz EJ and Johnson EA. botulinumtoxin the story of its development of human disease. Perspectives Biol Med 1997;40:317-327
4. Burgen A, Dickens F and Zatman LJ. The action of botulinum toxin on the neuromuscular junction. J Physiol 1949;109:10-24
5. Scott AB, Rosenbaum A and Collins CC Pharmacologic weakening of extraocular muscles. Invest Ophthalmol 1973;12:924-927
6. Scott AB Clostrial toxins as therapeutic agents In: Simpson LL,ed. Botulinum Neurotoxin and tetanus toxin.new York:Academic press,1989:399-412
7. Carruthers J and Carruthers A. Botulinum toxin use on Glabells wrinkles. Presented at the annual meeting of the American Society for dermatologic surgery Orlando florida. March,1991 13-17
8. Carrhthers J and Carruther A. Treatment of glabellar frawn lines with C. botulinum-Aeoxotoxin. J Dermatol Surg Oncolo 1992;18: 17-21
9. Greene PE and Fahn S. Response to botulinum toxin F in seronegative botulinum toxin A resistant patients Mov Disord 1996; 11: 181-184
10. Das Gupta BR and Sugiyama HL: biochemistry and pharmacology of botulinum and tetanus neurotoxins. In: Bernheimer AW,ed.Perspectives in toxicology New York:Wiley,1977: 87-119
11. Becker-Wegerich P,Rauch L and Ruzicka T: Botulinum toxin A in the therapy of mimic facial lines Clinical and experimental dermatology 2001; 26:619-630
12. Borodic G, Johnson E, Goodnough M and Schantz E Botulinum toxin therapy, immunologic resistance, and problems with available materials. Neurology 1996;46: 26-29
13. Claude Le Louarn: Botulinum Toxin A and Facial Lines: The variable concentration Aesth Plast Surg 2001; 25:73-84,
14. Dressler D: Clinical application of botulium toxin therapy. Facial asymmetries 108-109 In: Botulinum toxin therapy
15. Moore AP and Wood D: The medical management of masseteric hypertrophy with botulinum toxin type A. Br J Oral max fac Surg 1994;32: 26-28
16. Smyth AG botulinum toxin treatment of bilateral masseteric hypertrophy Br J Oral max fac Surg 1994;32:29-33