

Botulinum toxin의 작용기전과 다양한 치료적 사용

저자 송영천
삼육대학교 약학과 교수
약학정보원 학술자문위원

개요

식중독으로부터 botulinum neurotoxin 약물요법으로의 전이는 매우 괄목할 만한 것이며 질병의 영역에 있어서 이 독소의 사용은 매우 이례적이며 성공적이었다. 소시지 식중독이라고 불렸던 보툴리누스 식중독은 18세기 유럽 전역에 수많은 사람을 사망하게 하였다. 사실상 “botulus”라는 단어는 순대 또는 소시지라는 의미의 라틴어이다. 독일 의료행정가인 Justinus Kerner는 처음으로 정확하게 보툴리누스 식중독을 기술하였을 뿐만 아니라 그 치료학적 사용 가능성을 인지했다.

1897년 병원체가 확인되었고 그로부터 얼마 지나지 않아 두 번째 botulinum toxin의 serotype이 발견되었다. 1936년 botulinum toxin type E가 발견되었다. Botulinum toxin은 1973년 동물에서 처음 실험되었다. 인간에게는 1970년대 후반에 사시 치료로 처음 사용되었고 botulinum toxin은 궁극적으로 미국 FDA로부터 승인을 받았으며 이후 다른 질환의 치료에 승인을 받아오고 있다. 이 문헌에서는 off-label 사용을 비롯하여 다양한 질환에 있어서 botulinum toxin의 일반적인 비미용적 적용에 대해 Medscape 등 저널에서 확인된 정보를 중심으로 검토하고자 한다.

키워드

Botulinum toxin, Botox, acetylcholine, 보톡스

1. 개요

Botulinum toxin은 그람양성 혐기성 세균인 *Clostridium botulinum*에 의해서 만들어지는 독소이다. 통상 botulism이라고 하는 보툴리누스 중독증의 임상증상은 오염된 음식의 섭취를 통해 발생할 수 있으며 영·유아의 경우 위장관의 집락으로부터 또는 감염된 상처를 통해서도 발생할 수 있다.

Botulinum toxin은 7개의 신경독소로 나누어지는데, 항원성이나 혈청학적으로는 차이가 있으나 구조적으로는 유사하다. 인간의 보툴리누스중독증은 주로 type A, B, E와 드물게 F에 의해 야기되며, type C와 D는 동물에게만 독성을 일으키는 것으로 알려져 있다.

다양한 botulinum toxin은 각각의 역가를 가지고 있으며 올바른 사용이 요구되고 투약 오류가 발생하지 않도록 주의 기울여야 한다. 최근 FDA에 의해 확립된 약물 명칭 변경은 이들의 차이를 강조하였으며 약물 사용 오류를 예방하도록 하고 있다.¹

Botulinum toxin 분자는 150 kD에 해당하는 한 개의 chain으로 합성된 후 분해되어 disulfide 다리로 연결된 두 개의 chain 형태로 된다. 경쇄(50 kD, 1~448)는 N-terminal 말단에 위치하며 단백질 활성을 가지는 tetanus toxin (파상풍 독소)과 유사한 zinc endopeptidase로서 작용한다. 중쇄는 100 kD 정도로서 콜린신경 특이성을 부여하며 신경접합 전 수용체에 독소를 결합하게 한다. 또한 경쇄가 endosome 막을 가로질러 위치를 변경할 수 있도록 촉진한다.

2. 작용기전

Botulinum toxin은 혐기성 조건 하에서 *Clostridium botulinum*에 의해 생산되며 여기에는 A~G까지 7가지 종류의 혈청형이 존재한다. 일단 합성이 되면 활성이 없는 단쇄 polypeptide는 중쇄(heavy chain)와 경쇄(light chain)로 구성되는 독소로 분리된다. 이것을 섭취하거나 근육으로 주사하면 botulinum toxin은 신경근 접합부로 이동한다. Botulinum toxin은 콜린 신경말단에서 전시냅스 부분의 고친화력 인지부위에 결합하여 acetylcholine 방출을 감소시킴으로써 신경근 차단 효과를 야기한다. 이 기전은 치료학적 도구로서 botulinum toxin 개발의 기반을 제공하게 한다.



Fig 1. Botulinum toxin model²

Botulinum toxin의 작용은 다음의 4단계를 거친다.

신경막에 결합 → Endocytosis → Membrane translocation → SNARE 단백질의 proteolysis
(SNARE: SNAP receptor: soluble N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein attachment protein receptor)

시냅스 소낭은 신경전달물질로 채워져 있고 이 경우에는 acetylcholine이 세포질에 저장된다. 다양한 botulinum toxin 이종들의 중쇄 부분은 다른 ganglioside 수용체에 결합해서 세포질내로 전체 분자를 흡수한다. 이어 중쇄와 경쇄 사이의 disulfide bond는 절단되고 7가지 형태의 botulinum toxin 경쇄는 각각 VAMP, SNAP25, syntaxin이라고 불리는 SNARE 복합체(complex)의 다른 단백질과 결합하여 절단시킴으로써 전시냅스 신경말단에서 acetylcholine의 방출을 차단한다. (Table 1)

Botulinum toxin의 목표 SNARE 단백질은 axon terminal의 안쪽에 있다. Botulinum toxin의 중쇄는 우선 target을 찾고 전시냅스 뉴런의 막 단백질과 ganglioside에 결합한다. 다음에 독소는 세포막 안으로 endocytosis를 통해 들어간다. 중쇄는 뉴런의 세포질내로 경쇄가 이동하는 데 중요한 구조적 변화에 착수한다. 마지막으로 botulinum toxin의 경쇄가 목표 뉴런의 세포질내로 들어간 후 중쇄로부터 방출되고 SNARE 단백질의 active cleavage sites에 도달할 수 있게 된다. 중쇄로부터의 경쇄 분리는 disulfide bond를 환원시킴으로써 이루어진다. 이 환원은 NADPH-thioredoxin reductase-thioredoxin system에 의해 매개된다. Botulinum toxin의 경쇄는 SNARE 단백질에서 metalloprotease로서 작용하는데 Zn(II) ion 의존적이다.

SNARE 분자는 전시냅스막 신경접합부의 소낭과 융합을 매개하는 것을 주된 기전으로 해서 신경전달물질의 방출을 야기하는데, botulinum toxin은 운동 뉴런에서 이 SNARE complex를 절단시켜 신경전달물질의 방출이 차단되도록 하는 기작이 시작되게 한다.

예를 들어 botulinum toxin-A, E의 경색은 특별히 신경전달물질을 포함하는 소낭의 융합에 필요한 전시냅스막 단백질인 25 kD의 synaptosome-associated protein (SNAP25)을 절단하여 신경전달물질 방출을 방지하게 된다.

Botulinum toxin-B, D, F, G는 vesicle-associated membrane protein (VAMP)인 synaptobrevin을 절단하는 것을 목표로 한다.

Botulinum toxin-C는 SNAP25와 syntaxin이라고 불리는 다른 plasma membrane-anchored SNARE 모 두를 분리한다.

SNARE complex 형성은 전시냅스 신경말단에서 acetylcholine을 방출하는 데 필수적이며, botulinum toxin들에 의한 이러한 방출 작용의 억제는 이완성 마비를 야기한다. 이들 각각의 경우에 있어서 botulinum toxin은 SNARE 단백질의 기능적 손상을 야기하며 중요한 생리적, 의학적 문제를 야기한다. SNARE 단백질의 손상에 의해서 toxin은 시냅스 소낭을 통해 시냅스막에서 신경전달물질이 시냅스 간극으로 방출되는 것을 방해한다. 즉 시냅스 간극으로 신경전달물질의 방출을 방해하는 것을 통해 활동 전위가 근육세포를 자극하는 것을 전파할 수 없게 하는 것이다. 이러한 것이 심각하게 된 경우 사망에 이르게 할 수도 있으나 의학적, 미용적 치료제로서 사용될 수 있기도 하다.³

Botulinum toxin은 모든 부교감신경계와 cholinergic postganglionic sympathetic neurons에서 acetylcholine 방출을 방해하기 때문에 과도하게 항진된 평활근과 선조직에 사용될 수 있는 것이다. Botulinum toxin 진통 작용의 일부는 acetylcholine 방출을 차단하기 때문이지만, 다른 기전으로 통각 수용체에 직접 효과, 매개자 감각의 영향, 근방추(muscle spindles)에서 유래한 구심성 신경의 변경, 반사 및 상승운동의 생리적 변화, 직접 또는 2차적인 자율신경효과, 신경축의 다양한 수준에서 구심성 체성감각 활성화 과정의 신경가소성 변화 등을 포함한다. Botulinum toxin들은 근 긴장을 이완시키기 때문에 통증 증후군에 효과적이다. 그러나 이러한 것이 근 긴장의 변화 없이 이루어진다는 근거가 있다.⁴

Table 1. Botulinum Toxin Types, Target Sites, Discoverers, and Year Discovered⁵

Type	Target	Discoverer	Year
A	SNAP-25	Landman	1904
B	VAMP	Ermengem	1897
C1	Syntaxin	Bengston and Seldon	1922
D	VAMP	Robinson	1929
E	SNAP-25	Gunnison	1936
F	VAMP	Moller and Scheibel	1960
G	VAMP	Gimenez and Ciccarelli	1970

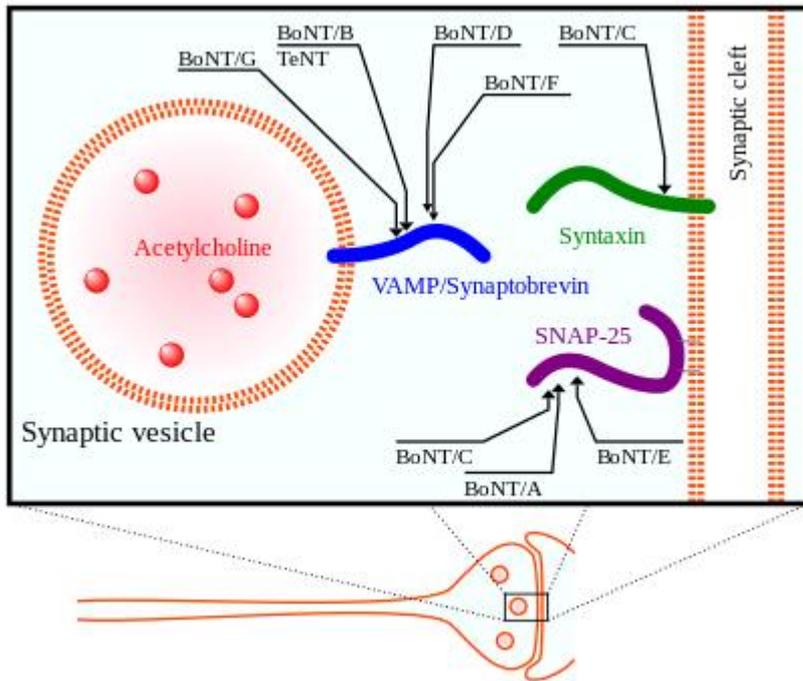


Fig 2. Target molecules of botulinum neurotoxin (BoNT) and tetanus neurotoxin (TeNT), toxins acting inside the axon terminal⁶

3. 제제들

다양한 botulinum toxin 제제가 다음과 같은 상이한 역할로 출시되어 있으며 허가 적응증은 다음과 같다.⁷

- OnabotulinumtoxinA: Botox[®], Botox Cosmetic[®]

Botox[®]: Allergan; Irvine, Calif

cervical dystonia (경부근긴장이상증)

severe primary axillary hyperhidrosis (중증 일차성 겨드랑이 다한증)

strabismus (사시)

blepharospasm (안검경련)

neurogenic detrusor overactivity (신경인성 배뇨근과활동성)

chronic migraine (만성 편두통)

upper limb spasticity (상지경직)

Botox Cosmetic[®]:

moderate to severe glabellar lines (중등~중증 미간주름)

moderate to severe lateral canthal lines, known as crow's feet (중등~중증의 외안각 인대주름: 눈가의 잔주름)

Dosage Forms and Strengths Available

Injection, powder for solution:

Botox: 100 and 200 units

Botox Cosmetic: 50 and 100 units

Route of Administration: IM, intradermal, intradetrusor

- AbobotulinumtoxinA: Dysport®; Ipsen; Paris, France

상지경직, 경부근긴장이상, 중등~중증 미간주름

Dosage Forms and Strengths Available

Injection, powder for solution: 300 and 500 units

Route of Administration : IM

- IncobotulinumtoxinA: Xeomin® ; Merz Pharmaceuticals, Frankfurt, Germany

상지경직, 경부근긴장이상, 안검경련, 중등~중증 미간주름

Dosage Forms and Strengths Available

Injection, powder for solution: 50 and 100, 200 units

Route of Administration: IM

- RimabotulinumtoxinB: Myobloc®

경부근긴장이상

Dosage Forms and Strengths Available

Injection, solution: 2,500 units per 0.5 mL; 5,000 units per 1 mL; 10,000 units per 2 mL

Route of Administration: IM

이 밖에 CS-BOT (Chiba Serum Institute; Chiba, Japan), and Chinese BTX-A (Prosigne®; Lanzhou Biological Products Institute, China) 등이 있다.

국내에 시판된 제품은 상기 제품 중 Botox®, Dysport®, Myobloc®, Xeomin®과 다음과 같은 제품들이 있다.

한울 BITI XA® inj. (100 U): type A

메디톡스 Meditoxin® inj. (100 U, 200 U): type A

휴젤 Botulax® inj. (100 U, 200 U): type A

상기 제품들 중 보험급여가 되는 제품은 Dysport® 500 U, Botox® 100 U, Meditoxin® 200 U, Xeomin® 100 U이다.

Botulinum toxin-A는 *C. botulinum* 배양균의 실험실적 발효에 의해 제조된다. 원 botulinum toxin은 약 190,000 D의 단백질이다. 정제 후에 독소는 인간 혈청 알부민으로 희석하고 vial에 충전 및 동결건조 하여 밀봉했다. 각각의 동결건조한 100 unit botulinum toxin-A는 사용하기 직전에 1~5 mL의 보존제가 없는 생리식염수로 재구성한다. 제조업자는 재구성 후 4시간 이내에 사용하도록 권장하고 있다.

Botulinum toxin-A의 역가는 mouse unit (MU)으로 측정하는데, botulinum toxin-A 1 MU은 20 g 무게의 Swiss-Webster mice에 복강내 주사 시 3일 이내 50%가 죽는 독소의 양(LD50)과 같다. 한 보고서에 따르면 toxin 1 ng은 대략 20 U의 Botox[®] (ie, 1 U of Botox[®] is equal to approximately 0.05 nanogram of the toxin)를 포함한다고 한다. Median paralysis unit (MPU)은 botulinum toxin에 의한 생물학적 활성을 나타내는데 상대적으로 보다 적절한 약리학적으로 단위로 사료된다. Dysport[®]와 Botox[®]의 MPU value에 기초한 역가비율을 비교한 결과, 이들 제제들 간의 역가가 2.44배 차이나는 것으로 나타났다.⁸ 70 kg 성인 남성에게 있어서 botulinum toxin-A의 LD50은 2,500~3,000 U (35~40 U/kg)으로 계산되었다. 원숭이에 있어서 botulinum toxin-B의 최소 치사량은 2,400 U/kg이다. 임상적으로 botulinum toxin-A에 있어서 Botox[®] 1 U은 Dysport[®] 3 U과 대략적으로 동일하다.⁹

Botulinum toxin-B는 RimabotulinumB (MyoBloc[®])로 출시되었다. 이 제제는 재구성의 필요 없이 용시 사용이 가능하도록 만들어진 제제로서 2,500 U, 5,000 U, 10,000 U의 3가지 단위로 판매되고 있으며 냉장 보관으로 21개월 안정하다.



4. 치료적 사용

Botulinum toxin 주사의 치료학적 사용은 다음과 같다

1) 국소성 근긴장이상증(focal dystonias)

- 불수의적, 지속적, 경련성 패턴의 근육운동
- 목의 근육긴장이상(연축성사경) Cervical dystonia (spasmodic torticollis)
- 얼굴떨림(안검경련) Blepharospasm (eyelid closure)
- 사지긴장이상(사경) Limb dystonia (writer's cramp)
- 체부 근육긴장이상 Truncal dystonia

2) 경직(spasticity)

- 속도의존적 근긴장도 증가
- 뇌졸중, 뇌손상, 뇌성마비, 다발성경화증, 척수손상 등으로 인한 경직

3) 비근긴장이상성 불수의적 근육운동 질환(non-dystonic disorders of involuntary muscle activity)

- 반측안면경련 Hemifacial spasm
- 진전 Tremor s
- 틱 Tics
- 근육 잔떨림과 안면마비의 연합운동 Myokymia and synkinesis
- 사시와 안구떨림(안구진탕) Strabismus and nystagmus

4) 만성통증

5) 평활근 과활동성 질환

신경인성 방광 Neurogenic bladder - Detrusor hyperreflexia
 배뇨근-괄약근 협동장애 Detrusor-sphincter dyssynergia
 식도이완 불능증 Achalasia cardia

6) 미용

얼굴주름(미간 곡선, 눈가의 잔주름): glabellar frown lines, crow's feet

7) 발한, 타액, 알레르기 질환

겨드랑이, 손바닥 과다발한 Axillary and palmar hyperhidrosis
 뇌성마비나 다른 뇌신경 손상으로 침을 흘리는 것

5. Botulinum toxin의 임상 성과

Botulinum toxin과 관련된 대표적인 몇 가지 질환에 있어서 임상시험 및 성과에 대해서 살펴보면 다음과 같다.¹⁰

1) Neurological Disorders

Cervical dystonia

국소 근긴장이상증의 상이한 형태들 간에 botulinum toxin-A의 사용에 대해서는 연구가 잘 이루어져 왔으며 매우 효과적인 것으로 입증되었다. Botulinum toxin은 다른 약리학적 치료 방법보다 부작용이 적으며 안검경련, 반측안면경련, 경부근육긴장이상, 경구하악 근육긴장이상, 국소성 사지 근긴장이상, 후두근긴장이상, 틱 등을 포함한 특정 운동질환 치료에 안전하고 효과적인 것으로 알려져 있다

경부근육긴장이상(cervical dystonia)은 국소성 근육긴장 이상증의 가장 일반적인 형태로서 (국소성 근육긴장이상: 인체의 한 부분에 국한된 불수의적이고 지속적인 근육의 수축으로 신체의 뒤틀림과 반복적 운동 및 비정상적인 자세를 보이는 근육운동장애를 말함) 비정상적인 머리 자세와 운동을 하며 종종 통증과 관계되어 있기도 하다.

경부근육긴장이상의 치료에 있어서 botulinum toxin-A의 편익은 1986년 처음 증명되었으며 FDA는 2000년에 경부근육긴장이상에 botulinum toxin-A의 사용을 승인하여 이 약은 이 질환의 1차 치료제로 사용된다. 치료 실패는 20%의 환자에서 보고되고 있다. 연하곤란, neck weakness, 구강건조, 발성장애, 주사 부위 통증 등이 있는데 대개 경증이며 일시적이다.

Blepharospasm

안검경련(blepharospasm)은 눈 주위 근육의 과도한 불수의적 수축으로 특징지어지는 것으로, 수년 전부터 botulinum toxin으로 치료되어 오고 있다. 주사제를 과민한 쪽의 안륜근에 적용해서 치료한다. 이 적응증에 대하여 1989년도에 FDA 승인을 받았으며 이는 대규모 공개연구를 기초로 하였지만 그 개선이 매우 뚜렷하여 무작위대조연구(randomized controlled trial, RCT)를 할 필요가 없었다. 그럼에도 불구하고 class I 연구가 수행되었고 이의 효과를 확인하였다.

Oromandibular dystonia (OMD)

경구하악 근육긴장이상은 저작기관이나 얼굴, 혀 근육의 수축과 관련이 있는데 반복적이고 때때로 지속적인 턱의 개폐를 야기한다. 소규모 RCT에서 초기에 botulinum toxin 사용 시 37.5% 환자에서 개선이 있었다. 추가적인 공개임상에서 이러한 편익을 확인하였다. Botulinum toxin A로 치료한 162명의 OMD 환자를 10년간 추적 관찰한 결과, 하악 개폐근육긴장이상에 있어 좋은 반응을 보였고 안전하고 효과적인 치료로 확인되었다.

Other forms of dystonia

Botulinum toxin은 연속성 발성장애와 사지 근긴장 이상을 효과적으로 치료할 수 있다. 내전형 연속성 발성장애(adductor spasmodic dysphonia: ADSD), 외전형 연속성 발성장애(adductor spasmodic dysphonia) 그리고 내전형 호흡성 발성장애(adductor breathing dysphonia)를 위해 botulinum toxin으로 치료한 900명의 환자를 포함해 12년간에 걸쳐 후향적 분석이 이루어졌다. 그 결과, ADSD 환자에 있어서는 평균적으로 정상기능의 90% 정도의 편익이 평균 15.1주 지속되었고, 외전형 환자의 경우 정상기능의 66.7%가 평균 10.5주 지속된 것으로 확인되었다.

서경(writer's cramp, 글씨를 많이 써서 생기는 손의 통증)의 치료를 위한 botulinum toxin의 조기 편익에 대한 근거는 이중맹검 위약대조연구(double-blind placebo-controlled trial)에서 치료된 20명의 환자를 통해 나타났다. 1년 동안 추적조사(follow up, f/u)한 39명의 환자가 포함된 RCT에서 위약군의 31.6%에 비하여 botulinum toxin A를 받은 사람들의 70%에서 개선이 보고되었다. 부작용은 손의 힘이 빠지는 것이 일반적이지만 일시적이었고 botulinum toxin 투여 환자의 18~20명에서 보고되었다.

Hemifacial spasm

편측성 안면경련(안면경련)은 대개 안면신경에 인접한 비정상동맥에 의해서 야기된다. 증상을 완전히 해결할 수 있는 미세혈관 수술은 잠재적인 합병증으로 인해 제한된다. 그러므로 botulinum toxin으로 실시하는 증상 치료는 이 질환의 1차 치료방법이다. Cochran review에서는 우수한 질의 통제된 자료가 부족함에도 불구하고 가용한 연구의 근거가 효과적이고 안전하다고 제안하기에 충분하다고 결론을 내렸으며 미국 FDA에서 1989년에 승인을 받았다. 일시적인 안면 무력이 가장 일반적이며 견딜 만한 부작용이었다.

Spasticity

경직(spasticity)은 척수 손상, 뇌졸중, 다발성경화증, 뇌성마비 등을 포함한 다양한 병인에 의해 발생할 수 있다. 경직 치료를 위한 botulinum toxin의 사용을 지지하는 풍부한 class I 연구가 있다. 뇌졸중으로 인한 상지 근경직을 가지고 있는 58명 환자를 대상으로 한 무작위 이중맹검, 위약대조 시험에서 botulinum toxin A 총 1,000 unit 용량의 효과를 평가했다. 위약 대조군에서 50%에 비해 치료군에서는 92.3%에서 개선 효과를 보였다. 효과는 적어도 16주간 지속되었으며 또한 용량 의존적인 개선의 근거도 있었다. 그러나 연구의 대부분은 뇌졸중 후 경직과 뇌성마비(cerebral palsy) 환자를 포함한다. 소수의 RCT에서만 다발성경화증으로 인한 경직 치료에 botulinum toxin이 효과가 있는 것으로 나타났다.

미국 FDA는 상지 근경직이 있는 성인에서 팔꿈치, 손목, 손가락 근육의 증가된 근육긴장에 botulinum toxin 사용을 승인했다. 영국의 경우 하지 근경직에는 Botox만 사용되는데 비해 상지 근경직에는 Botox, Xeomin, Dysport 제품 모두 판매 허가를 받았다. NICE는 뇌졸중과 관련된 상, 하지 근경직의 치료에 botulinum toxin A 사용 승인 평가를 진행 중이다.

Chronic Migraine

고도의 손상을 일으키는 질환인 만성 편두통은 1~2%의 인구 집단에서 발생하는 질환이다. 편두통에 있어서 botulinum toxin의 편익은 주름살의 미용적 치료가 이루어진 초기부터 부각되었다. 편두통의 예방에 있어서 botulinum toxin의 효과는 이후 몇몇 임상시험에서 증명되었다. 만성 편두통의 치료에 있어서 botulinum toxin의 역할과 효과는 PREEMPT trial (Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy)에서 확인되었다. 치료군에 있던 환자들은 두통 일수, 편두통 일수, 두통과 편두통 빈도에 있어 통계적으로 유의한 감소를 경험하였다. 미국 FDA와 영국 Medicine and Healthcare Product Regulatory Agency (MHRA)에서는 2010년 만성 편두통 예방에 botulinum toxin의 사용을 승인하였고 2012년에 영국의 NHS에서 승인하였다.

PREEMPT program에서는 5 cycle을 모두 받은 환자들의 추적 자료를 통해 시간 경과에 따른 축적된 편익을 볼 수 있었으며 치료는 안전하고 효과적이었던 것으로 나타났다. 만성 편두통의 예방에 있어서 botulinum toxin은 효과적이다. 대개의 부작용은 일시적이고 안검하수, 근력저하, 목의 통증, 경부 강직 정도가 있다.

2) Disorders of Secretion

Hyperhidrosis (다한증)

일차성 다한증은 통제되지 않는 발한을 특징으로 하고 전체 인구의 3% 정도에서 발병하고 있다. 겨드랑이, 손바닥, 발바닥, 얼굴에 주로 발병하기 때문에 심각한 사회적 문제를 야기하기도 한다. 전신투여 약물은 효과가 제한적인 반면, 수술적 시도는 합병증의 위험이 있기 때문에 극단적인 경우를 위해 제한적으로 사용된다.

겨드랑이 다한증에 botulinum toxin A를 사용한 두개의 class I 연구와 수개의 class II 연구가 있었으며, 임상시험 결과 치료군이 유의한 발한 감소와 함께 우수한 내약성을 보였다. 가장 일반적인 부작용은 감기와 독감 유사 증상이었다.

손바닥 다한증에 botulinum toxin 적용에 관한 class I 임상시험은 없었으며 단지 2개의 소규모 위약대조군 임상시험인 class II 연구가 있었다. Lowe 등의 연구에서 19명 환자를 무작위 배정하여 위약 대조군 botulinum toxin A에 대한 분석을 실시한 결과, 위약이 단지 12% 성공적이었던 반면 치료군은 100% 성공적인 것으로 보고되었다. 이러한 결과들은 또한 땀의 양 측정 결과에 의해서도 지지되었다.

식음료 섭취로 인한 과도한 발한은 미각다한증(gustatory hyperhidrosis)이라 하는데 이에 대한 botulinum toxin의 사용을 지지하는 근거는 제한적이다.

Sialorrhea (타액 분비 과다)

타액 분비 과다 또는 침 흘림은 구강내 과도한 타액 분비 과다로 발생한다. 이것은 별도의 질병으로 볼 수 있거나 뇌성마비, 근위축가쪽경화증(amyotrophic lateral sclerosis, ALS; 루게릭병), 파킨슨병(Parkinson's disease, PD)과 같은 질병의 한 부분으로 볼 수도 있다. 뇌성마비 소아의 타액 분비 과다 치료에 있어 botulinum toxin의 효과를 평가한 3개의 무작위 위약대조 임상시험이 있으나 모두 규모가 작았다. 연구들에서는 뇌성마비로 인해 2차성으로 발생한 침 흘림이 있는 소아, PD, ALS로 인한 2차성으로 발생한 침 흘림 환자에서 타액 생성의 유의한 감소가 있었다.

3) Disorders of the Pelvic Floor (골반저근 질환)

Neurogenic detrusor overactivity (신경성배뇨 과활동성)

비뇨기 질환에 있어서 botulinum toxin을 가장 보편적으로 적용하는 경우는 빈뇨와 절박성 요실금 (urinary frequency and urge incontinence)으로 특징지어지는 배뇨근 과다 활동의 치료이다. 배뇨근에 botulinum toxin A를 주사하는 class I 임상시험을 근거로 볼 때 botulinum toxin A가 신경인성 배뇨근 과다 활동의 정상화와 요실금 감소, 삶의 질 개선에 효과적인 것으로 보고되었다.

Idiopathic detrusor overactivity

전체 인구의 12~17%에서 발병하는 특발성 배뇨근 과활동(과민성방광)의 관리에 있어서 botulinum toxin을 사용하는 것은 class I 임상 근거가 있다.

대규모 무작위 위약대조 시험에서 항콜린제로 효과가 만족스럽지 않은 557명의 특발성 배뇨근 과활동성 환자가 onabotulinumtoxinA와 위약에 1:1로 할당되었다. 치료군에서 60.8%가 요실금의 유의한 감소를 보였다(위약은 29.2%). 게다가 위약군의 6.5% 정도가 배뇨를 자제할 수 있었던 데 비해 치료군의 경우 22.9%가 배뇨를 자제할 수 있었다. 249명의 환자를 대상으로 항콜린요법(solifenacin or trospium)과 비교하는 head to head 임상시험을 실시했을 때, 6개월에 걸쳐 일당 요실금 빈도의 평균적인 감소와 삶의 질 개선이 유사했다. 그러나 배뇨 자제는 항콜린제 투여군이 13%였던 데 반해 onabotulinumtoxinA 투여군이 27%였다($p=0.003$). 다른 하부요로질환에 있어서 botulinum toxin의 off-label 사용은 배뇨근-괄약근 협동 장애와 방광통증증후군이다. 그러나 이 적응증들에 대한 근거는 부족하고 추가적인 임상이 필요하다.

4) Ophthalmological Disorders

Strabismus (사시)

A. Scott는 인간에게 botulinum toxin을 사용한 개척자로서, 그 첫 번째 시도가 수술에 대한 대체요법으로 사시 교정 치료에 대한 임상 적용이었으며 이에 대해 미 FDA 승인을 받았다. 2012년 Cochrane review는 botulinum toxin이 편차각도 감소에 있어서 효과적이나, 다양한 형태의 사시에 대한 수준 높은 임상이 필요한 것으로 결론을 내렸다. 그럼에도 불구하고 반복된 주사의 필요성 때문에 수술이 바람직하지 않은 경우를 위해 존재한다.

Dry eye disease

건성각막염(keratitis sicca, dry eye syndrome)은 비록 눈 주위 botulinum toxin 시술 시 부작용으로 발생하지만, 역설적으로 botulinum toxin은 안구건조질환에 유용하다는 근거가 있다.

최근에 안구건조증 환자 60명이 포함된 무작위 비대조 임상시험에서 botulinum toxin 치료군 모두 눈물 분비 증가를 보였으나 의미 있는 결론을 내리기 위해서는 더 큰 규모의 통제된 임상시험이 필요하다. 또한 botulinum toxin이 갑상선기능부전성 상안검퇴축, 안검내반 등에 유효하다는 근거가 있기도 하다.

5) Gastrointestinal Disorders

Achalasia

분문 무이완증(식도 이완 불능증)은 연동운동 손상과 하부식도괄약근의 이완 실패를 특징으로 하는 연동운동 장애이다. 분문 무이완증의 치료는 주로 수술적인 근절개술, 괄약근 내 botulinum toxin 주사, 공기풍선 확장술에 의존하며 약물적인 치료는 비효과적이다.

임상시험에서 botulinum toxin의 치료가 하부식도괄약근(LES) 압력 감소와 관계가 있었고 하부식도괄약근 열림의 확장과도 관련이 있었다. 그러나 공기풍선확장술과 비교했을 때 botulinum toxin 주사는 관해기간을 더 짧게 한다. 게다가 반복된 투여가 필요한 점은 공기풍선확장술보다 덜 비용효과적이도록 하다. 그러므로 두 가지 질환이 공존하거나 확장술과 관련된 위험이 높은 것으로 고려되는 경우 가장 효과적이다.

위장관질환에 있어서 botulinum toxin의 다른 off-label 사용은 항문열창, 경증위아토니, 오디괄약근 기능 장애를 포함한다. 이러한 질환의 효과와 안전성을 평가하기 위한 추가적인 시험이 필요하다.



약사 Point

Botulinum toxin은 현재까지 알려진 독소 중 가장 위험한 것으로, 전략자원으로 사용되기도 하는 세균의 부산물이다. 이 독소는 전시냅스의 세포막에서 신경전달물질인 acetylcholine의 정상적인 방출을 차단하여 작용하는 것으로, 심하면 근육 마비와 사망을 초래하게 된다. Botox로 가장 많이 알려진 botulinum toxin은 사실 최근에 미용적인 목적으로 많은 양이 소모되고 있으나, 사실 그 치료학적 가치에 많은 가능성을 예상할 수 있다. Botox의 미용적 용도는 사실 근신경계 경련성 질환 치료를 목적으로 사용하다 발견된 부작용의 하나였다. 이외에도 FDA에 보고된 botulinum toxin 주사의 치료학적, 미용적 사용으로 인한 부작용으로는 호흡기계 부작용, 연하곤란, 경련, 독감유사증상, 안면 및 근육 연약, 안검하수, 피부 및 주사부위 부작용 등이 있다. FDA에 보고된 botulinum toxin의 치료학적 사용과 관련된 임상적 사례와 미용적 사용과 관련된 사례의 특징이 상이하다. 부작용의 대부분은 botulinum toxin의 국소조직 확산과 관련된 것이다. 약물의 용량, 희석, 조작, 보관, 주사부위에 대한 세심한 주의와 관찰이 적정한 치료성과 부작용 최소화를 위해서 필요하다.

■ 참고문헌 ■

1. Frank J. Erbguth, MD, PhD. Historical Notes on Botulism, Clostridium botulinum, Botulinum Toxin, and the Idea of the Therapeutic Use of the Toxin. *Mov Disord.* 2004 Mar;19 Suppl 8:S2-6.
2. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Botulinumtoxin_model.png
3. Montecucco C and Molgó J. Botulinum neurotoxins: revival of an old killer. *Current Opinion in Pharmacology.* 2005 Jun;5(3):274-9.
4. Rubesh Gooriah and Fayyaz Ahmed. Therapeutic Uses of Botulinum Toxin. *J Clin Toxicol.* 2015;5:1.
5. <http://emedicine.medscape.com/article/325451-overview#a3>
6. https://en.wikipedia.org/wiki/Botulinum_toxin#cite_note-Barr2005-27
7. Lexicomp, Botulinum Toxin Products (Lexi-Drugs Multinational)
8. Pearce LB, Borodic GE, Johnson EA, First ER, MacCallum R. The median paralysis unit: a more pharmacologically relevant unit of biologic activity for botulinum toxin. *Toxicon.* 1995 Feb;33(2):217-27.
9. Wohlfarth K, Schwandt I, Wegner F, Jürgens T, Gelbrich G, Wagner A et al. Biological activity of two botulinum toxin type A complexes (Dysport and Botox) in volunteers: a double-blind, randomized, dose-ranging study. *J Neurol.* 2008 Dec;255(12):1932-9.

