

타액선 질환 치료에서의 A형 보툴리눔 독소 주입

부산대학교 의학전문대학원 이비인후과학교실

이윤주 · 신성찬 · 차원재 · 이병주 · 왕수건

Botulinum Toxin Type A Injection as a Treatment of Salivary Gland Disease

Yoon-Ju Lee, BS, Sung-Chan Shin, MD, Won-Jae Cha, MD,

Byung-Joo Lee, MD, PhD and Soo-Geun Wang, MD, PhD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

서 론

보툴리눔 독소는 수세기 동안 치명적인 독소로 인식되어왔다. 보툴리눔 독소는 본래 제대로 멸균이 되지 않은 깡통 내용물이나 보존이 제대로 안 된 음식물에 클로스트리디움 보툴리눔(*Clostridium botulinum*)이 발육함으로써 생성되는 신경독소이다. 1822년 Justinus Kerner는 보툴리눔 독소증(botulism)의 임상 증상이 신경 마비 증세와 함께 식중독, 구토, 시각장애, 운동장애 등이 있다 보고하였다.¹⁾

1970 년대에 보툴리눔 독소를 과도하게 긴장된 외안근에 주사하여 사시를 치료하는 목적으로 처음 사용하였다. 1980년대에 들어서는 안검경련이나 사경 등 근육이 과도하게 수축되는 신경근육질환의 치료에 광범위하게 사용하게 됨으로써 1989년에 미국 FDA로부터 정식 허가를 받게 되었다. 최초로 미국 FDA의 허가를 받은 제품이 바로 미국 알러젠사의 A형 보툴리눔 독소(상품명 Botox[®])이고 현재는 거의 일반명사처럼 쓰이고 있다.

1990년대에 들어서는 주름제거 등 미용적인 목적으로

본격적으로 사용하게 되었고 국소 다한증에도 사용되고 있다. 이외에도 편두통이나 만성 통증, 중풍의 재활치료, 항문열상 등 광범위한 질환의 치료에 보툴리눔 독소가 사용되고 있다.

2000년도부터는 보툴리눔 독소 국소주입이 침샘분비를 감소시켜준다는 가설이 연구되어왔다.²⁻⁸⁾ 치료적 효과는 침샘세포의 콜린성 수용체에 작용하는 독소의 억제 작용에 근거하고 있다. 세포에서 콜린성 수용체를 자극 시킴으로써 액체가 분비되기 때문에, 보툴리눔 독소의 주입은 타액의 분비를 감소시킨다. 최근에 이러한 치료는 특히 이비인후과에서 많이 사용되고 있다. 특히 주로 호흡기관 및 상부소화기간의 종양 제거수술 후 발생하는 삼킴 장애에 의한 타액과다분비(drooling)와 타액저류이다. 또한 타액선낭종(sialoceles)이나 타액루(salivary fistulas)같은 침샘 조직 질환에도 적용이 된다.⁹⁾

본 연구는 타액선에 작용하는 보툴리눔 독소의 작용 기전에 대해 알아보고, 각 타액선 질환에서 보툴리눔 독소치료의 연구 결과와 부작용을 조사하여 보툴리눔 독소치료의 효용성에 대해 고찰하고자 한다.

보툴리눔의 작용 기전

운동신경 말단에서 탈분극되면, 아세틸콜린은 세포 기질(cytosol)에서 시냅스 간극으로 분비되게 된다. 아세틸콜린이 분비되는 과정은 시냅스 소포의 신경 기질막으

교신저자 : 이병주, 602-739 부산광역시 서구 구덕로 179
부산대학교 의학전문대학원 이비인후과학교실
전화 : (051) 240-7335 · 전송 : (051) 246-8668
E-mail : voiceleebj@gmail.com

로의 융합과정이 필요하고, 이러한 과정에는 시냅스 융합단백질을 형성하기 위한 여러 종류의 단백질이 필요하다. 이러한 단백질을 SNARE(soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor complex) 복합체라고 하는데, 이는 SNAP-25(synaptosome-associated proteins of 25 kDa), syntaxin과 VAMP2(synaptobrevin II)를 통칭한 것이다. VAMP2는 시냅스 소포막에 위치해있고, SNAP-25와 syntaxin는 기질막에 위치해있는 단백질이다. 칼슘이 분비되면 복합체형성이 되면서, 시냅스 소포를 기질막과 연결해주어 막융합이 가능하게 된다.¹⁰⁾

보툴리눔 독소는 신경근 접합부에서 신경전달물질의 분비를 억제하는 작용을 한다. 일단 독소가 주입되면, 보툴리눔 신경독소는 콜린성 신경 말단에 있는 당단백질과 높은 특이도를 가지면서 결합한다. 결합 후 보툴리눔 신경독소는 SNARE 복합체에 특이적으로 결합한다.¹¹⁾ 보툴리눔 독소는 A, B, C1, C2, D, E, F, G의 총 8가지 혈청형이 존재하는데, 혈청형에 따라 특이적으로 작용하는 목표 단백질이 다르다. A형 보툴리눔 독소의 경우 SNAP25에 작용하고, B형 보툴리눔 독소의 경우 VAMP2에 작용한다.^{11,12)} SNARE 복합체를 분해시킴으로써 아세틸콜린 소포가 세포막 내표면으로 결합되는 것을 막아서 아세틸콜린 소포융합을 억제하고 아세틸콜린 분비 억제가 일어난다. 결과적으로 작용 기관이 근육일 경우 화학적 탈신경화가 일어나서 마비가 되며, 작용 기관이 분비샘인 경우에는 샘 분비가 억제된다. 보툴리눔 독소에 의한 아세틸콜린 세포외배출(exocytosis) 억제는 SNARE 복합체가 새롭게 복구되면 끝난다.¹¹⁾

자율신경계에 미치는 보툴리눔 독소의 영향

보툴리눔 독소의 자율신경계 작용은 주로 항진된 평활근 또는 외분비샘에 치료 목적으로 적용될 수 있다. 항진된 평활근 치료의 예로는 식도이완 중후군의 원위부 식도괄약근 기능장애, 항문열창의 내항문 괄약근 기능장애, 요도괄약근의 조절이상 등이 있다. B형 보툴리눔 독소의 부작용으로는 평활근에 미치는 영향으로 속쓰림, 근 조절불능, 변비 등이 있을 수 있다.¹³⁾ 외분비샘에 작용하는 경우 다한증, 타액과다분비, 눈물과다분비 치료에 사용되며, B형 보툴리눔 독소의 부작용으로 눈이나 입 마

름 현상으로 나타나는 경우도 관찰된다.¹³⁾

Kerner 등은 보툴리눔 독소는 자율신경계의 원심성 섬유에 영향을 미친다고 기술하였다.^{14,15)} 그리고 지속기간에 있어서 A형 보툴리눔 독소의 효과는 신경침샘 접합부에서는 11~27개월로 신경근접합부의 3~5개월 보다 지속기간이 길다고 알려져 있다.¹⁶⁾

이밖에도 자율신경계에 미치는 작용에서 용량-효능, 용량-기간과의 관계, 그리고 자율신경계의 구심성 신경 전달에도 영향을 미치는지에 대해서도 추가적 연구가 필요하다.¹⁰⁾

본 론

침샘 질환에서의 임상적 적용

Frey syndrome

Frey syndrome은 처음 1757년 Duphenix에 의해 기술되었고 이후 1853년 Baillarger에 의해 이하선 손상으로 미각성 발한을 보인 증례에서 다시 보고되었다.¹⁷⁾ Frey는 1923년 이하선에 총상을 입은 환자에서 발생한 미각성 발한을 보고하였다.¹⁸⁾

Frey syndrome은 음식을 먹거나 씹을 때와 같이 타액분비가 항진되었을 때 전이개 부위나 이하선 절제 부위의 피부에서 발한, 홍조 및 열감, 불편감 등이 발생하는 질환이다. Frey syndrome은 이하선절제술 후 또는 이하선농양의 절개 또는 배농 후의 합병증으로 발생한다. 이에 대해 Hanna 등은 이하선절제술 후 약 35~60%에서 발생한다고 하였다.¹⁹⁾ 하지만 둔상이나 총상, 대상 포진, 이하선염, 관절구 골절 후에도 보고되고 있다. 또한 아무런 손상 없이 발생하는 경우도 보고되고 있다.^{20,21)}

이 질환의 기전은 이신경절로부터 오는 부교감신경계의 절후 섬유와 땀샘의 교감신경계 절후 섬유와 피부의 혈관 열기들 간의 비정상적인 문합에 의한 것으로 생각되고 있다. 이 시스템은 모두 콜린성이며, 아세틸콜린에 의해 매개된다.²¹⁾ Bushara 등²²⁾은 A형 보툴리눔 독소를 피내 주사하여 아세틸콜린의 신경전달을 막아서 다한증과 얼굴홍조 증상을 완화시킴으로써 병태생리에 대한 가설을 뒷받침하였다.

Frey syndrome은 정상적인 사회적인에 지장을 초래하

며, 보통은 국소적이고 때때로 특발성으로 일어난다. 치료로 시도되는 종류로는 약물적 치료, 수술적 처치, 국소용 크림, 전기적 장치들이 있다.²¹⁾

다한증은 종종 무증상 또는 작은 범위에만 국한되어 일어나기 때문에 국소적 치료제는 침습적 치료를 꺼려하는 환자들에게 행할 수 있는 우선적 치료이다. 20% 알루미늄 클로라이드가 가장 많이 쓰이는 국소치료제이며 그 외에 글리코피롤레이트와 메테나민과 같은 다른 국소적 치료제들도 또한 효과적이나, 평생기간 사용해야 하고 많은 양의 사용은 환자들을 번거롭게 한다. 국소적 치료제가 효과가 없거나 사용하기 힘들 경우에는 A형 보툴리눔 독소를 사용하거나 이온영동요법(iontophoresis)을 수술적 치료 전에 시도해보는 것이 추천된다.²¹⁾

수술적 치료로는 이하선적출후의 결손부위를 흉쇄유돌근 유허피판(superiorly based sternocleidomastoid muscle flap)으로 덮어주어 이하선에 분포하는 부교감신경이 땀샘으로 잘못 연결되는 것을 차단하는 수술법이다. 왕 등²⁰⁾은 40명을 수술한 결과 피판을 이용한 수술의 경우 Frey syndrome의 발생율은 18%인 반면, 피판을 이용하지 않은 수술의 경우의 발생율은 56%로 유의한 차이를 보였다고 발표하였다. 그리고 비침습적인 치료로는 A형 보툴리눔 독소 주입술이 선호되고 있다. 그 이유는 증상 때문에 사회적 제약을 일으킬 수 있는 Frey syndrome의 좋은 치료는 장시간 지속되는 증상 억제와 높은 성공률, 최소한의 침습성, 그리고 최소한의 부작용등이 있어야 하기 때문이다.²¹⁾

처음에 보툴리눔 독소 주입 후 환자들은 증상이 호전되었고 증상억제는 지속될 것으로 생각되었다. 하지만 Laccourreye 등²³⁾은 환자들을 장기 추적해본 결과 이전보다는 약한 증상의 재발이 있다고 보고하였다. 재발하는 Frey syndrome은 A형 보툴리눔 독소를 재 주입함으로써 치료 될 수 있고, 반복되는 치료는 첫 번째 치료의 결과를 향상시켜준다.^{24,25)} 계속된 A형 보툴리눔 독소 치료를 받은 환자들에서, 효과가 있는 범위는 이전 치료 받았던 범위보다 좁아 졌다.²⁶⁾ Beerens 등²⁷⁾은 이차 치료의 효과가 있는 기간이 일차 치료의 기간보다 길어졌다는 것을 보고했다. 부교감신경의 재생능력은 아마 제한되어있을 것이고, 여러 번의 치료 이후에는 퇴화와 위축이 일어나기 때문이라고 생각된다.

이하선낭종(Sialoceles)

이하선낭종은 이하선에 관통상과 같은 외상이나 이하선절제술 후에 올 수 있는 비교적 흔한 합병증이다. 특히 부분 이하선 천엽절제술(partial superficial parotidectomy) 후에 흔하게 발생하지만, 이하선아전절제술(near-total parotidectomy) 후에는 거의 발생하지 않는다. 이는 부분 이하선 천엽절제술의 경우 남은 정상 타액선조직에서 침이 새어나오기 때문이다.^{28,29)}

대부분(80%)의 이하선종양은 이하선의 꼬리에 위치해 있고, 많은 양성 이하선종양들은 부분이하선 천엽절제술로 치료된다. 부분 이하선 천엽절제술은 1990년대에 대중화되었는데, 종양이 얼굴신경에 인접해있는 곳을 제외하고 정상 이하선 실질의 일부 포함하여 이하선 종양을 절제하는 수술이다.³⁰⁾ 부분 이하선 천엽절제술은 작고, 유동적이고, 이하선의 꼬리에 있는 양성 종양에 적합한 수술이다. 악성, 깊이 침범한 양성 종양 또는 만성 타액선염들의 케이스는 이하선전절제술 혹은 아전절제술로 치료해야 한다. 이하선전절제술 혹은 아전절제술은 Frey syndrome 발생과 일시적 또는 영구적인 얼굴신경 손상과 연관성이 있다.³¹⁾

이하선절제술 후에 오는 조기합병증들로는 일시적 또는 영구적 얼굴신경의 불완전마비 혹은 완전마비, 출혈, 혈종, 무감각 등이 있고, 후기합병증들은 종양의 재발, 표면적 기형, Frey 증후군이 있다. 이하선낭종은 중간시기에 오는 합병증에 속하는데, 남은 침샘조직에서 나온 침이 누출된 결과로 생긴다. 수술 후 경구식을 시작하면 일주일정도 후에 이하선낭종이 생길 수 있다.²⁹⁾

이하선 낭종의 치료는 보존적 치료가 우선 시도되며 반복적인 바늘흡인과 압박드레싱으로 치료하는 것이다.³²⁾ 바늘흡인 후 24시간 후에 대부분의 이하선낭종의 크기는 원래대로 돌아오는 경향이 많지만, 이하선 낭종은 보통 4~6주동안 관찰만으로도 자연 치유되는 경우가 많다. 이는 침샘실질의 절제된 가장자리 주위에 형성된 반흔 조직이 남아 있는 침샘실질로부터 분비되는 침을 막기 때문이다. 경우에 따라 항생제 치료가 필요할 수 있으며, 때로는 타액루가 발생하기도 하지만 자연 치유된다.²⁹⁾ 드물게 이하선낭종의 치료가 어려운 경우가 있는데, 경구 항콜린제, 고실신경절제술(tympanic neurectomy), 방사선치료, 그리고 이하선절제술까지도 고려

된다.³³⁾ 최근에는 이런 침습적 치료를 피하고, 경구 항콜린제의 부작용 때문에 A형 보툴리눔 독소주입이 이용되고 있다.

1999년 Ragona 등²⁸⁾은 보존적 치료가 실패한 환자들에서 A형 보툴리눔 독소의 주입은 성공적인 치료결과를 보였다고 보고하였고, 안전하고 효과적인 치료방법임을 밝혔다. 독소 주입 후 효과가 지속되는 기간이 얼마나 지속적인지에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

이하선낭종으로 겪는 불편감은 무증상부터 중증도의 압박감까지 개인마다 다르다. 평균나이, 성별, 종양의 평균크기, 종양의 병리는 이하선낭종이 발생한 환자와 발생하지 않은 환자 간에 유의한 차이는 없었다.²⁹⁾

정리하면, 이하선낭종은 부분 이하선 전엽절제술 후의 흔한 합병증이고 이하선전절제술 후에는 발생하지 않는다. 수술 후 이하선낭종은 보통 1개월 내에 완치되는 것을 기대하고 경과관찰 한다. 미세바늘흡인은 선택적으로 행해지고, 치료가 어려운 경우가 있는데 이때 침습적 치료를 피할 수 있고 안전하고 효과적인 A형 보툴리눔 독소 주입이 이용되고 있다.²⁹⁾

타액과다분비(Drooling)

정상아는 하루에 1~5 L의 타액을 형성하는데, 이러한 타액 형성은 악하선, 설하선, 그리고 이하선 주로 3쌍의 타액선에서 일어난다. 악하선에서는 총 타액량의 65~70%에 해당하는 양의 휴식상태에서 분비되는 묽은 양상의 타액을 형성하고, 설하선에서는 소량의 두꺼운 층의 타액을 형성한다. 이하선에서는 씹거나 삼킬 때 분비되는 20%의 묽은 타액을 형성한다. 이러한 타액의 성질은 신경학적으로 자율신경계 지배를 받는데, 부교감신경은 타액의 분비과다를, 교감신경은 타액의 점성을 조절하고, 이 신경계는 시각, 후각, 미각과 같은 외부의 자극에 의해 조절된다.³⁴⁾ 타액을 삼키는 행동은 성인기준으로 보통 깨어있을 때 1분마다 한번씩 이루어진다.³⁴⁾ 이러한 무의식적인 타액을 삼키는 행동은 25쌍 이상의 연수근육의 조화로 일어나는 삼킴반사로, 종합적이고 복잡한 인간의 운동기능 중의 하나이다. 타액과다분비는 타액이 입술 가장자리를 넘어서까지 존재하는 것인데, 아기 때에는 정상적인 현상이다. 혀와 연수근육에 대한 신경학적인 조절이 발달되면서, 타액은 자연적으로 억

제되는데 그 시기는 15~18개월이다. 하지만 정상아의 상당수가 3세가 될 때까지 먹거나 마실 때 계속 타액이 분비된다. 타액 분비를 조절할 수 있는 능력은 정상적 식사를 하고 구강운동의 조절을 하게 됨에 따라 발달하게 된다. 4세 이후에도 조절을 하지 못한다면 확실히 이상이 있다는 증거가 된다. 즉, 4살 이상에서 타액분비과다가 나타날 경우 신경발달적으로 이상이 있는 것으로 간주된다.³⁵⁾

급성 타액과다분비는 구강이나 치아의 염증이나 감염과 연관되어있는 경우가 많고, 만성적인 타액분비과다는 비정상적 구강 감각과 운동 조절이 있는 환아에게서 보이고, 타액생성이 과다하게 일어날 때는 더 자주 일어난다.³⁵⁾ 파킨슨병, 연수근육을 포함한 운동신경질환, 뇌성마비, 뇌졸중, 외상성 뇌병증 등 여러 신경학적 질환들과도 연관될 수 있다.³⁴⁾ 이밖에 클로나제팜, 클로바잠 같은 항경련제도 타액 생성을 증가시킬 수 있다.

실제로 만성적인 타액과다분비는 아이들에서 0.6%를 차지한다. 가장 심하고 지속되는 증상을 보이는 집단은 사지 뇌성마비를 가진 환아들이고, 유병율은 30~53%이다.³⁶⁾ 치료로는 보존적 치료, 구강운동 훈련, 구강내 장치, 약제, 수술적 치료 등이 있다.³⁵⁾

비침습적인 이유로 약제 치료가 주로 이루어지는데 경구 항콜린약제는 비효과적이고 시야흐림, 뇨저류, 그리고 심부정맥같은 부작용을 일으키고 특히 노인의 경우 심하게 나타날 수 있다.³⁷⁾ 반면, A형 보툴리눔 독소는 대체로 다른 치료들보다 우수한 효과를 보이는 것으로 증명되었다. 타액과다분비는 각성장애와 인식쇠퇴, 구부정한 자세 등에 의해 영향을 받고 연수 기능장애 정도에 따라서도 영향을 받는다. 이러한 다양성들 때문에, A형 보툴리눔 독소의 효능성에 대해 양적으로 정확하게 평가하는 것은 어렵다.

A형 보툴리눔 독소 치료의 효과를 양적으로 평가하는 방법들로는 관찰자가 임상적으로 관찰한 시각적 점수(1~10점), 하루동안 쓰인 일정한 규격의 화장지 개수, 짧은 시간 입안에 넣어놓았던 거즈롤의 무게 측정하기, 타액선 신티그래피 등이 있다. 이들 중 완벽한 방법은 없기 때문에 종종 다각적으로 측정한다. 대부분의 연구에서 A형 보툴리눔 독소 치료의 혜택은 전반적으로 상당한 것으로 보고되고 있다.³⁸⁾ 몇몇 케이스에서는 A형 보툴리

눔 독소는 경피적으로 이하선으로 주입하고, 몇몇 케이스에서는 이하선과 악하선에 모두 주입한다.³⁹⁾ 대부분의 논문에서는 기구 없이 주입하지만, 한 논문에서는 혈관구조와 얼굴신경가지들을 피하기 위해서 초음파 감시를 이용하여 주입하였다.³⁹⁾

성인의 A형 보툴리눔 독소 주입의 용량과 치료효과는 많이 보고되었지만, 환자의 주입 용량에 대한 정보는 충분하지 않다. 이에 대해 Hassin-Baer 등³⁹⁾은 환자들은 다양한 이하선의 깊이와 크기, 그리고 혈관분포를 보이기 때문에, 초음파 감시하에 A형 보툴리눔 독소를 주입하였고, 양쪽 이하선에 총 10~25 IU를 주입하였다. 부작용은 발견되지 않았지만, 9명 중 8명의 환자들은 반응이 미비하여 1개월 후에 부스터 주입술을 해야 했고, 결과 측정은 객관적 자료로는 9명 중 7명에게서 효과를 보였지만, 주관적 측정으로는 3명에서만 효과를 보였으며, 뚜렷한 증상완화는 1명의 환자에게서만 발견되었다. 그리고 Fairhurst 등³⁵⁾은 시판하는 종류 'Botox'[®] (IU)을 기준으로 각 이하선은 7.5~10 max, 각 악하선은 10~15 max으로 총 사용가능한 용량은 최대 30~40의 용량으로 보고하였다.

인두근육 약화, 자발적 삼킴의 감소 또는 무력화로 발생하는 연하곤란의 결과로써 나타나는 타액분비과다는 보호자부담과 환자의 열악한 생활수준의 발생을 초래할 수 있는 질환이다.³⁴⁾ 따라서 다른 치료들보다 부작용이 적고 우수한 치료효과를 보이는 A형 보툴리눔 독소는 초음파 감시를 이용하여 정확한 위치에 주입하고,⁴⁰⁾ 규정지어진 최소한의 농도로 조심스럽게 치료하는 것이 타액분비 환아들에게 중요하고 효율적인 치료가 될 것이다.

첫 저작 증후군(First bite syndrome)

첫 저작 증후군은 인두주위강 종양 제거 후에 보일 수 있는 작은 합병증이다. 1986년에 Haubrich⁴¹⁾는 처음 첫 저작 증후군을 기술하였고, 첫 저작 증후군의 증상은 식사를 시작할 때 침샘의 경련으로 인해 침샘과 턱, 그리고 귀로 이어지는 방사통을 보인다. 통증은 특징적으로 몇 초간 지속되고, 하루 중 처음 씹을 때 가장 심한 통증을 호소하며 씹을 때마다 통증은 호전된다.^{41,42)} 몇몇 환자들은 먹는 것을 생각하며 침을 흘릴 때조차도 통증을 느끼기도 한다.⁴³⁾ Netteville 등⁴⁴⁾은 부인두강 종양 제거

후에 발생한 첫 저작 증후군을 연구하였고, 이비인후과 외과의들에게 알려지기 시작했다.

Linkov 등⁴⁵⁾은 499명의 인후부 수술을 받은 환자들을 대상으로 첫 저작 증후군 발병을 추적 관찰한 결과, 그 원인으로 교감신경절단(sympathetic chain sacrifice)이 48.6%로 가장 높은 빈도를 보였고, 이하선 심엽 절제술(isolated deep lobe parotid resection)이 38.4%, 부인두강 종양 제거술이 22.4%, 그리고 이하선전절제술이 0.8%에 해당하였다고 보고하였다.

첫 저작 증후군의 원인으로 경부 교감신경에 손상이나 제거로 타액선으로 가는 교감신경이 손상되었기 때문이라고 알려져 있다.⁴⁴⁾ 이러한 손상으로 근상피세포를 조절하는 교감성 수용체에서 탈신경 후의 과민성을 일으키고, 저작운동을 할 때 발생하는 부교감신경 전달물질 분비에 의해 교차자극이 일어난다.⁴⁶⁾

아직까지 첫 자극 증후군의 명확한 치료법이 개발되어 있지 않다. 흔히 비스테로이드성 항염제 또는 카바마제핀계 약물이 사용되지만 둘 다 좋은 효과는 내지 못한다. 모든 외과적 치료도 성공적이지 못했다.⁴⁵⁾ 따라서, 첫 자극 증후군의 발병을 예방하는 것이 중요하다. 수술을 시행하는 외과의는 수술 후 첫 자극 증후군 합병증의 발병 가능성을 인지하고 가능하면 경부 교감신경 줄기와 외경동맥을 보존할 수 있도록 신경을 써야 할 것이다. 하지만 A형 보툴리눔 독소 주입은 시냅스에서 아세틸콜린의 분비를 막아서 타액선의 병적 움직임과 분비를 억제시켜줄 수 있다. Lee 등⁴³⁾은 수술 후 첫 저작 증후군이 발생한 5명의 환자에게서 A형 보툴리눔 독소 주입 후 통증의 정도와 삶의 질 향상성을 측정한 결과, 치료 전 저작 활동시 평균 통증정도는 8.20±1.48 점에서 치료 1개월 후 3.40±1.51점으로 감소하였고, 3개월 후에는 2.20±1.09점까지 유의하게 감소하였다. 일상생활에서의 수행능력 방해도도 치료 전에는 4.80±1.78점이었고, 1개월 후에는 3.60±1.14점, 3개월 후에는 0.00점으로 매우 유의하게 감소하는 결과를 보였다. 그 밖의 다른 연구에서도 3명의 환자를 대상으로 A형 보툴리눔 독소 주입을 시행한 결과 2명은 4~6개월 내에 완전한 증상완화를 보였고 1명은 유의한 통증 감소를 보였다는 보고가 있다.⁴⁷⁾ 따라서 침샘에 A형 보툴리눔 독소 주입은 첫 저작근 증후군 질환의 중증도를 감소시키고, 환자의 전반적인 삶의

의 질을 개선시킨다고 볼 수 있다.

부작용

일반적으로 20년 이상 보툴리눔 독소 치료를 해왔으나 부작용 사례는 드물기 때문에 A형 보툴리눔 독소 주입에 대한 안전성은 이비인후과뿐만 아니라 다른 과에서도 인정하고 있다.⁴⁸⁾ 한 논문에서는 B형 보툴리눔 독소로 치료한 경부 근긴장이상증 환자에서 입마름 발생률이 증가하였다.⁴⁹⁾ A형 보툴리눔 독소치료의 안전성과 효용성에 대해 연구한 다른 논문에서는, 국소적 디스토니아, 국소적 다한증, 피부미용 총 16가지 적응증에 해당하는 1,000명의 환자를 대상으로 A형 보툴리눔 독소치료를 시행한 케이스를 조사하였다. 약 1.3%가 작은 부작용을 보였지만 모두 가역적이고 인접한 근육의 마비로 생긴 현상이었고 심각한 부작용은 없었다.⁵⁰⁾

A형 보툴리눔 독소에서 나타날 수 있는 주요 부작용은 연하곤란인데 이는 독소가 근처의 연수근육으로 확산되기 때문이다. 이러한 이유에서 교근의 비의도적인 약화로 저작활동도 약해질 수 있다. 이러한 작용들은 A형 보툴리눔 독소의 주입 위치와 용량에 관련되어 나타난다. 근전도검사 감시를 이용하여 시행하는 독소 주입은 교근으로의 주입을 예방할 수 있고, 역으로 스텐슨 관을 통해 독소를 주입함으로써 정확히 주입하는 것이 연구 중에 있고 유용한 기술로 생각되어지고 있다. 다른 가능한 부작용들로는 얼굴신경이나 동맥의 손상, 충치, 이하선 감염 등이 있다.⁵⁰⁾ 심각한 연하장애의 부작용을 예방하기 위해서 'Botox'®는 저용량으로 치료를 신중하게 시작해야 한다. 만일 임상적 효과가 부족하다고 생각된다면, 2주 후에 재치료 할 수 있다.

이러한 드문 사례를 제외하고 안전한 용량과 위치에 적절하게 A형 보툴리눔 독소를 주입하여 치료한다면 믿음만하고 부작용이 없는 안전한 치료 약제라고 생각된다.

결 론

본래 보툴리눔 독소는 신경근 접합부에서 신경전달물질 분비를 억제하여 수의근의 과도한 수축을 억제시켜주는 작용을 하는 물질로, 2000년도부터 같은 원리로 자율신경, 즉 타액선의 타액분비를 감소시켜준다는 내

용으로 연구가 시작되었다. 그리고 현재 Frey 증후군, 이하선낭종, 타액과다분비, 첫 저작 증후군 및 타액루 같은 여러 타액선 질환에 쓰일 수 있는 효과적인 치료법으로 주목 받고 있다. 보툴리눔 독소 주입의 장점은 비침습적일 뿐만 아니라, 효과적이고 안전하다는 점으로 여러 연구결과들이 이를 뒷받침해주고 있다. 드물지만 발생할 수 있는 부작용 대해서는, 증상이 심각하지 않고 독소의 잘못된 주입위치와 용량에 관련된 것이어서 의사는 치료기술을 숙지하여 처음에 최소한의 용량으로 치료를 시작하고 정확한 위치에 주입할 수 있도록 해야 할 것이다.

중심 단어 : 타액선 질환 · A형 보툴리눔 독소 · 주입술.

이 논문은 부산대학교 자유연구과제 학술 연구비(2년)에 의하여 연구되었음.

REFERENCES

- 1) Erbguth FJ. *Botulinum toxin, a historical note. Lancet* 1998; 351(9118):1820.
- 2) Bhatia KP, Munchau A, Brown P. *Botulinum toxin is a useful treatment in excessive drooling in saliva. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67(5):697.
- 3) Jost WH. *Treatment of drooling in Parkinson's disease with botulinum toxin. Mov Disord* 1999;14(6):1057.
- 4) Giess R, Naumann M, Werner E, Riemann R, Beck M, Puls I, et al. *Injections of botulinum toxin A into the salivary glands improve sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69(1):121-3.
- 5) O'Sullivan JD, Bhatia KP, Lees AJ. *Botulinum toxin A as treatment for drooling saliva in PD. Neurology* 2000;55(4):606-7.
- 6) Porta M, Gamba M, Bertacchi G, Vaj P. *Treatment of sialorrhoea with ultrasound guided botulinum toxin type A injection in patients with neurological disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;70(4):538-40.
- 7) Pal PK, Calne DB, Calne S, Tsui JK. *Botulinum toxin A as treatment for drooling saliva in PD. Neurology* 2000;54(1):244-7.
- 8) Jongerius PH, Rotteveel JJ, van den Hoogan F, Joosten F, Huls V, Gabreels FJ. *Botulinum toxin A: a new option for treatment of drooling in children with cerebral palsy. Presentation of a case series. Eur J Paediatr* 2001;160(8):509-12.
- 9) Ellies M, Gottstein U, Rohrbach-Volland S, Arglebe C, Laskawi R. *Reduction of salivary flow with botulinum toxin: extended report on 33 patients with drooling, salivary fistulas, and sialadenitis. Laryngoscope* 2004;114(10):1856-60.
- 10) Dressler D, Saberi FA. *Botulinum toxin: mechanisms of action. Arq Neuropsiquiatr* 2005;63(1):180-5.

- 11) Rizo J, Südhof TC. *Mechanics of membrane fusion. Nat Struct Biol* 1998;5(10):839-42.
- 12) Blasi J, Chapman ER, Link E, Binz T, Yamasaki S, De Camilli P, et al. *Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. Nature* 1993;365(6442):160-3.
- 13) Dressler D, Benecke R. *Autonomic side effects of botulinum toxin type B treatment of cervical dystonia and hyperhidrosis. Eur Neurol* 2003;49(1):34-8.
- 14) Kerner J. *Neue beobachtungen über die in württemberg so häufig vorkommenden tödlichen vergiftungen durch den genuss geräucherter würste. tübingen, Osiander;1820.*
- 15) Kerner J. *Das fettgift oder die fettsäure und ihre wirkungen auf den thierischen organismus, ein beytrag zur untersuchung des in verdorbenen würsten giftig wirkenden stoffes. Stuttgart, Cotta;1822.*
- 16) Laskawi R, Drobik C, Schönebeck C. *Up-to-date report of botulinum toxin type A treatment in patients with gustatory sweating (Frey's syndrome). Laryngoscope* 1998;108(3):381-4.
- 17) Dulguerov P, Marchal F, Gysin C. *Frey syndrome before Frey: the correct history. Laryngoscope* 1999;109(9):1471-3.
- 18) Frey L. *Le syndrome du nerf auriculotemporal. Rev Neurol* 1923;2:97-104.
- 19) Hanna EY, Suen JY. *Neoplasm of the salivary glands. Otolaryngology-Head and neck surgery. 3rd ed: St. Louis Mosby year book;1998. p.1255-302.*
- 20) Wang SG, Lee BJ, Baek MJ. *Effect of sternocleidomastoid muscle flap in the prevention of frey syndrome after parotidectomy. J Clinical Otolaryngol* 2000;11(2):104-8.
- 21) Clayman MA, Clayman SM, Seagle MB. *A review of the surgical and medical treatment of Frey syndrome. Ann Plast Surg* 2006;57(5):581-4.
- 22) Bushara KO, Park DM. *Botulinum toxin and sweating. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57(11):1437-8.
- 23) Laccourreye O, Muscatelo L, Naude C, Bonan B, Brasnu D. *Botulinum toxin type A for Frey's syndrome: a preliminary prospective study. Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107(1):52-5.
- 24) Dulguerov P, Marchal F, Gysin C. *Frey syndrome before Frey: the correct history. Laryngoscope* 1999;109(9):1471-3.
- 25) Bouman HD, Grunewald Lentzer EM. *The treatment of hyperhidrosis of hands and feet with constant current. Am J Phys Med* 1952;31(3):158-9.
- 26) de Bree R, Duyndam JE, Kuik DJ, Leemans CR. *Repeated botulinum toxin type A injections to treat patients with Frey syndrome. Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135(3):287-90.
- 27) Beerens AJ, Snow GB. *Botulinum toxin A in the treatment of patients with Frey syndrome. Br J Surg* 2002;89(1):116-9.
- 28) Marchese Ragona R, Blotta P, Pastore A, Tugnoli V, Eleopra R, De Grandis D. *Management of parotid sialoceles with botulinum toxin. Laryngoscope* 1999;109(8):1344-6.
- 29) Witt RL. *The incidence and management of sialoceles after parotidectomy. Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;140(6):871-4.
- 30) Yamashita T, Tomoda K, Kumazawa T. *The usefulness of partial parotidectomy for benign parotid gland tumors. A retrospective study of 306 cases. Acta Otolaryngol Suppl* 1993;500:113-6.
- 31) Witt RL. *The significance of the margin in parotid surgery for pleomorphic adenoma. Laryngoscope* 2002;112(12):2141-4.
- 32) Chow TL, Kwok SP. *Use of botulinum toxin type A in a case of persistent parotid sialoceles. Hong Kong Med* 2003;9(4):293-4.
- 33) Vargas H, Galati LT, Parnes SM. *A pilot study evaluating the treatment of postparotidectomy sialoceles with botulinum toxin type A. Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126(3):421-4.
- 34) Misra VP. *Botulinum toxin as a treatment for drooling of saliva. ACNR* 2002;2:11-2.
- 35) Fairhurst CB, Cockerill H. *Management of drooling in children. Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2011;96(1):25-30.
- 36) Tahmassebi JF, Curzon ME. *Prevalence of drooling in children with cerebral palsy attending special schools. Dev Med Child Neurol* 2003;45(9):613-7.
- 37) Lew KM, Younis RT, Lazar RH. *The current management of sialorrhoea. Ear Nose Throat J* 1991;70(2):99-105.
- 38) Pal PK, Calne DB, Calne S, Tsui JK. *Botulinum toxin A as treatment for drooling saliva in PD. Neurology* 2000;54(1):244.
- 39) Hassin-Baer S, Scheuer E, Buchman AS, Jacobson I, Benz-Zeev B. *Botulinum toxin injections for children with excessive drooling. Child Neurol* 2005;20(2):120-3.
- 40) Koischwitz D, Gritzmann N. *Ultrasound of the neck. Radiol Clin North Am* 2000;38(5):1029-35.
- 41) Haubrich WS. *The first-bite syndrome. Henry Ford Hosp Med J* 1986;34(4):275-8.
- 42) Chiu AG, Cohen JI, Burningham AR, Andersen PE, Davidson BJ. *First bite syndrome: a complication of surgery involving the parapharyngeal space. Head Neck* 2002;24(11):996-9.
- 43) Lee BJ, Lee JC, Lee YO, Wang SG, Kim HJ. *Novel treatment of first bite syndrome using botulinum toxin type A. Head Neck* 2009;31(8):989-93.
- 44) Netterville JL, Jackson CG, Miller FR, Wanamaker JR, Glasscock ME. *Vagal paraganglioma: a review of 46 patients treated during a 20-year period. Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124(10):1133-40.
- 45) Linkov G, Morris LG, Shah JP, Kraus DH. *First bite syndrome: incidence, risk factors, treatment, and outcomes. Laryngoscope* 2012;122(8):1773-8.
- 46) Gardner WJ, Abdullah AF. *Parotid pain following superior cervical ganglionectomy: a clinical example of the antagonistic action of the parasympathetic and sympathetic systems. Am J Med Sci* 1955;230(1):65-9.
- 47) Sims JR, Suen JY. *First bite syndrome: case report of 3 patients treated with botulinum toxin and review of other treatment modalities. Head Neck* 2013;35(9):288-91.
- 48) Blitzer A, Sulica L. *Botulinum Toxin: basic science and clinical uses in otolaryngology. Laryngoscope* 2001;111(2):218-26.

- 49) Factor SA. *Review of clinical efficacy studies with Botulinum toxin type B (Myobloc) for cervical dystonia. In: Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxin. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia;2002. p.371-81.*
- 50) Helmstaedter V, Wittekindt C, Huttenbrink KB, Guntinas-Lichius O. *Safety and efficacy of botulinum toxin therapy in otorhinolaryngology: experience from 1,000 treatment. Laryngoscope 2008;118(5):790-6.*