

botulinum toxin A(Botox[®])을 이용한 사각턱 및 얼굴주름치료

서울대학교 치과대학 구강악안면(턱얼굴)외과학교실

부교수 최진영

1-1. 서론

botulinum toxin type A 는 anaerobic bacterium clostridium botulinum 에서 유래된 poly peptide neurotoxin 으로서 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. 본 원고에서는 이 toxin의 역사적 배경, 약리 및 작용기전, 저자가 이용하는 각 부위별 주사부위 및 용량, 이를 적용한 증례등을 소개하고자한다

1-2. 역사적 배경

botulinum toxin 은 1829년 부패된 소시지에서

처음 발견되어 소시지 poison 으로 불려지기도하였는데 자극을 억제하는 효과가 있는 것으로 알려졌다. 의사이며 작가인 Justinus Kerner는 근육의 이완 목적으로 과자극된 motor syetem의 질환이 있는 경우에 의학적으로 이 toxin 의 사용가능성을 언급한 바 있다¹⁾. 1897년 벨기에의 미생물학자인 Evan Ermengen 은 부패된 소시지를 먹은 환자의 배변에서 병원균을 분리하는데 성공하였으며 이를 bacillus botulinus 라고 명명 하였다²⁾. 여기서 botulus 란 소시지의 라틴어 표현이다. Schantz는 많은 양의 toxin을 대량 생산하는데 성공하였다³⁾. Burgen 이 1949년 presynaptic acetylcholine inhibition 에 의해 botulinum toxin 이 작용한다는 사실이 밝혀짐으로서 이 toxin의 임상적 적용에 대한 토대가 마련 되었다고 할 것이다⁴⁾. 1973년 BT-A(Botulinum toxin A) 는 처음으로 strabismus 의 치료에 Alan Scott 에 의해 사용되었고 1979년 미국 식약청은 strabismus의 실험적 치료 목적으로 이 toxin을 사용하는 것을 허락하였다⁵⁾.

1985년 이 toxin 의 사용이 blepharospasm 으로 확대되었고 다른 group 들이 이 toxin의 사용에 대해 관심을 가지기 시작하였다. 1982년 캐나다의 Vancouver 대학의 안과 교수인 Jean Carruthers 는 strabismus 의 임상 시험에 참여하였다가 우연히 blepharospasm 환자에게서 BT-A 를 치료하는동안에 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 시작했다⁶⁻⁸⁾. 이 toxin의 임상적 성공으로 인해 미국에서 많이 이용되기 시작하였는데 피부과, 이비인후과, 안과, 성형외과, 턱얼굴외과 등에서 rejuvenation 치료와 병합하여 사용하여 좋은 결과를 얻고있다.

1-3. BT-A toxin 의 약리학적 기전

Clostridium 은 혐기성 박테리아로서 7가지의 serotype의 toxin 즉 botulinum toxins(BT) A-G 을 생산한다. BT-A 는 치료목적으로 사용되고 있고 BT-B(neuroblock)은 일부 신경학적 적응증에 사용되고있다. BT-F 는 현재 임상 시험중이고 BT-C 는 현재로서는 단지 실험중이다^{9,10)}.

BT-A 는 150kDa 의 분자량을 가지 단백질로 한 개의 disulphide 결합으로 연결된 두개의 subunit 으로 구성되어있다. 그러므로 toxin 이 비교적 불안정하고 기계적 혹은 열등의 stress를 받으면 쉽게 비활성화 상태로 된다. 147kDa 의 heavy chain이 cholinergic nerve ending의 plasma membrane에 있는 sialoglycoproteins 인 specific receptor에 강한 affinity 를 가지고있다 (비 가역적) 이것이 toxin 의 receptor mediated endocytosis 를 유도한다. Toxicity에 책임이 있는 light chain (52 kDa, Zn 2+ protease) 는 세포 내에서 갈라져 synapse-specific protein을 비활성화 시킨다. 이렇게 비활성화 됨으로서 acetylcholin 으로 찬 vesicle 이 plasma membrane 과의 융합(fusion)을 일어나지 못하게 방해한다¹¹⁾. (그림 1) neuromuscular block 는 skeletal muscle 에 있어서 atonic paralysis 를 일으키고 parasympathetic nerve ending 에 있어서는 평활근의 atonia 를 유발하여 부교감신경에 의해 지배받는 기관의 dysfunction 을 유발하고 hypohidrosis 와 anhidrosis 를 일으킨다.

toxin 을 근육내 주사하고난 후 첫 임상적 효과는 24~72시간 후에 나타나고 1~2주후에 최고의 효과를 보여준다. 그 효과는 일반적으로 3~6개월간 지속되고 재 투여하게되면 그 효과가 7~9개월 지속될 수 있다¹¹⁾.

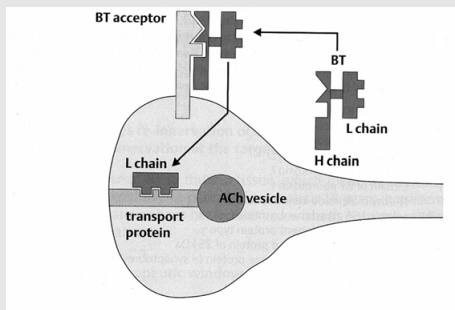


그림 1. botulinum toxin 의 작용 기전



그림 2. 상품화된 botulinum toxin과 주사에 사용되는 insulin 주사용 syringe 대표적으로 botox 와 dysport 가 있다.

이 기간 동안에 toxin 이 proteolysis에 의해 분해되고 SNP-25 가 새로이 만들어짐으로서 nerve ending의 최초의 기능이 회복된다. 이외에도 nerve ending 의 sprouting 와 새로운 synapsis 의 생성을 통해 재생이 일어날 수 있다. atrophy의 형태로의 근육에서의 변화 또한 동물실험에서 증명되었는데 4~6개월 후에는 완전히 회복되었다. 사람에게 있어서도 반복된 주사후에도 지속되는 atrophy 는 관찰되지 않았다.

용량에 책임이 있는 것은 분자량이 아니라 활동성이다. 생물학적 활성성을 mouse unit (MU)로 표시하는데 1 MU 는 복강내 주사하였을 때 50% 가 치사하는 양(50% lethal dose:LD50) 을 의미한다. 질병의 치료목적으로 사용하는 BT-A 의 양은 LD 50 보다 25배 혹은 100배 희석해서 사용하기 때문에 FDA 는 BT-A 를 치료시 안전한 약물로 분류하였다. 이 toxin은 blood brain barrier를 통과하지도 피부를 투과하지도 않는다. 그리고 toxin의 용량과 작용기간과는 dose related 하다고 되어있지만 확실치는 않다.

현재 BT-A 두 회사에서 상품화되었는데 하나는 프랑스 Beaufourd의 ipsen 회사에서 생산되는 dysport 이고 또 하나는 캐나다와 미국의 allergan 회사에서 생산되는 botox 이다(그림 2). 두 제품의 각 unit의 potency는 3배 정도 차이가난다. 즉 allergan 이 3배 정도 potent 하다. 두제품의 차이 중 특징적인 것은 botox는 냉동보관을 해야하고 dysport인 경우 냉장보관이 가능하고 보관기간이 botox 보다 다소 길어 약 1달 정도는 solution 상태로 보관이 가능하다.

I-4. 면 역

중성화시키는 항체(neutralizing antibody) 가 치료실패의 원인일 수 있는데 흔히 많은 용량의 BT-

A 를 반복 투여시에 잘 발생한다(2차성 치료 실패). 이 비활성화 항체가 부분적 혹은 완전한 효과의 상실을 일으킨다.이러한 immune resistance 를 예방하기위하여는 가급적 소량의 그러나 효과적인 양을 사용하는 것이 필요하다. 주사와 주사사이의 간격은 8~12주 이상이 적절하다. 문헌상으로는 3~10% 에서 항체의 생성이 보고되고 있다¹²⁾.

II-1. 환자 준비

다른 미용 수술에서와 마찬가지로 신경학적 rheological 질환 투약 allergy 등을 확인한다

주사는 semi seated 혹은 seated position 에서 시행하고 치료전에는 alcohol free disinfectant solution으로 세척한 후에 주사한다.

II-2. toxin preparation

dysport 500U 에 noramal saline 2.5cc, epinephrine 50(g/ml)를 mix 하여 고농도로 주사

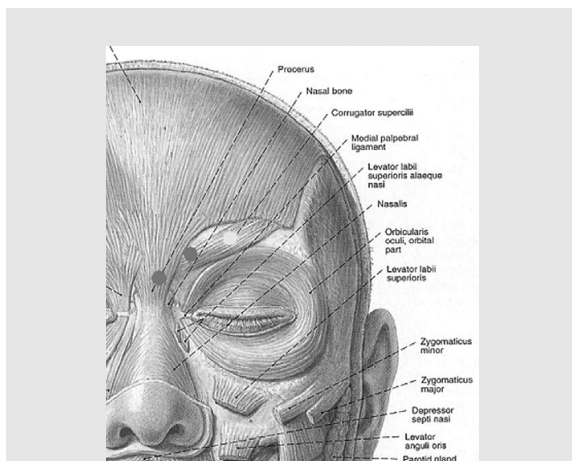


그림 3-1. 양미간과 콧등의 주름을 없애기 위해 주사하는 부위 (위의 두점이 미간주름 아래의 두점이 콧등주름을 제거하기위해 주사하는 지점)

임상가를 위한 특집 3

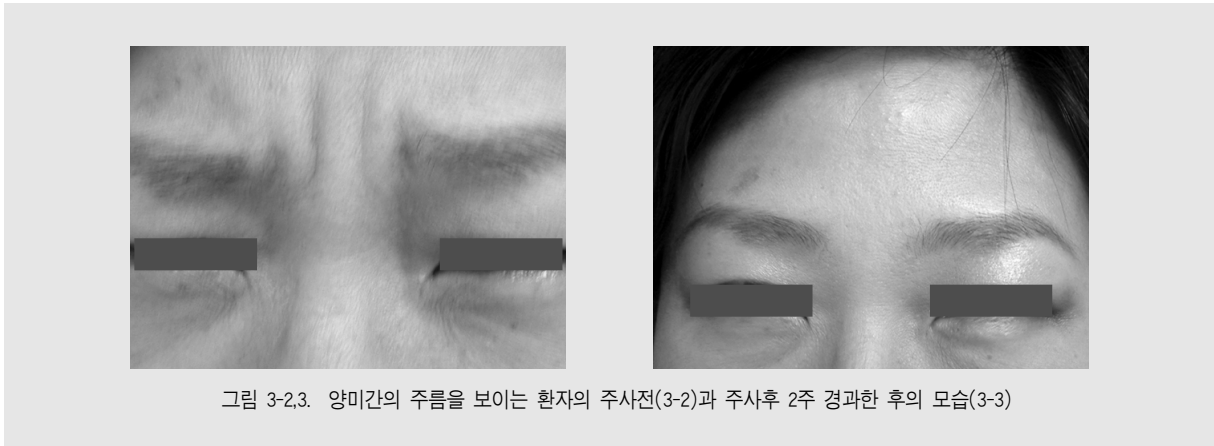


그림 3-2,3. 양미간의 주름을 보이는 환자의 주사전(3-2)과 주사후 2주 경과한 후의 모습(3-3)

할 경우 이상의 농도(0.01cc=2U)로 주사를 하고 보다 낮은 농도가 필요한 경우 사용시 사용될 toxin의 양만큼 normal saline 을 섞어 농도를 0.01cc 가 1U가 되도록해서 사용한다.

에 있게한 후 주사한다. 주사량은 한쪽에 10U /dysport 씩 주사한다(그림 3-1,3-2,3-3)¹¹⁾.

II-3. 부위별 주사위치 및 용량

양미간 주름

Glabellar region(frown lines)

주사부위는 medial canthus 의 수직 연장선과 superior orbital margin 이 만나는 지점이며 주사침이 orbicularis oculi muscle 을 관통하여 미간쪽으로 향하게하여 needle 끝이 bony insertion 부위

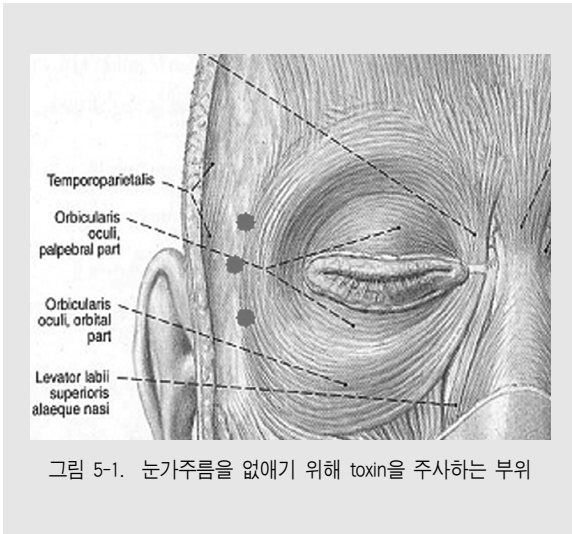
이마주름 forehead region (thinker's wrinkles)

horizontal forehead wrinkle 은 직접 수평선을 따라 muscle 의 frontal belly 내로 직접 4-10 지점을 주사하였으며 1~1.5cm 간격으로 4-6 지점을 middle horizontal forehead 내로 주사한다. 눈썹 상방 2cm 하방으로는 주사하지않으며 Spock's sign 을 방지하기위하여 눈썹의 외측 경계선 상방까지 주사한다. injection point 당 5 U (dysport) 를 주사한다(그림 4-1,2,3).



그림 4-1,2,3. 이마 주름을 없애기위해 toxin을 주사하는 부위(4-1). 이마의 toxin 주사전 (4-2) 과 주사후 2주후의 모습(4-3)

눈가주름 periorbital fold(crow's feet)



lateral eye fold 에서 주사부위는 outer canthus 로부터 1~1.5cm 떨어져서 2~4지점을 zygomatic bone 상방에 주사한다. injection point 당 3U dysport를 주사한다(그림 5-1,2,3)¹¹⁾.

콧등 주름 nasal lines (bunny lines)

콧잔등의 transverse line 을 말하는 것으로 procerus muscle가 target muscle 이고 nasal root 부위에 3U 씩 두군데 injection 한다(그림6-1,2,3)^{11,13)}.

사각턱 교정

교근 근육당 100U dysport 를 4-8 point 로 나

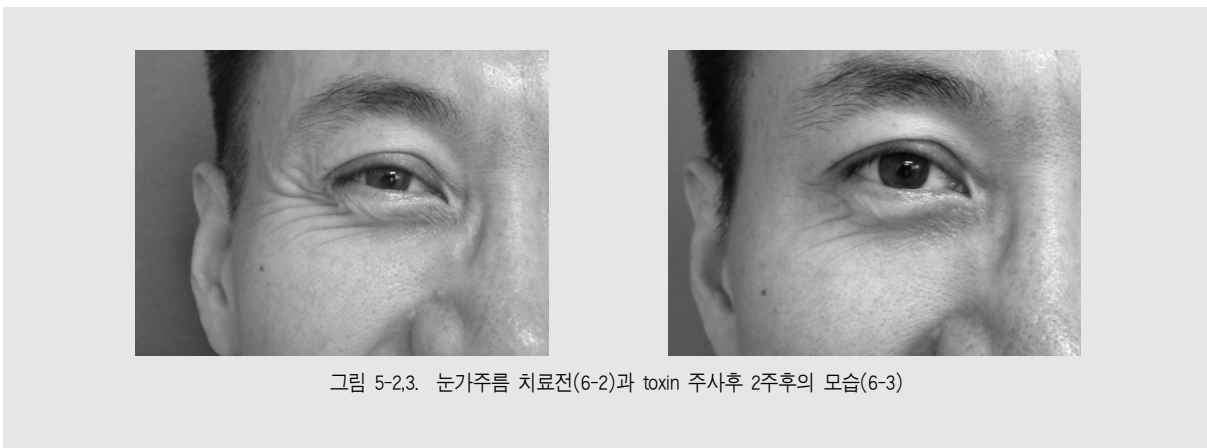




그림 7-1,2,3. 사각턱 교정을 위한 toxin 의 주사부위(7-1) 주사전(7-2) 주사후 3주후의 모습(7-3) 교근 비대환자에서의 주사전(7-4) 후(7-5)

누어서 주사한다. 주사하는 부위는 환자에게 이를 악물게해서 교근의 위치를 파악한 후 주로 우각부위에 국한해서 1cc syringe needle 을 피부에 수직으로 주사하여 하악골의 외측면에 닿을정도로 깊이 자입하여 주사한다. 이때 너무 얇게 주사하면 안면신경의 marginal mandibular branch 가 마비되어 합병증이 발생할 수 있으므로 주의가 필요하다(그림 7-1,2,3,4,5).

안면 신경마비 및 신경과활성

안면신경의 손상이나 안면신경의 hyperactivity 의 경우에 표정을 지을 때 안면 비대칭이 올 수 있다.

안면신경손상에 의한 안면 비대칭의 경우 손상이 없는 쪽의 근육이 toxin을 주사해야할 부위이다. 주사를 통해 안면의 non paretic side 의 부분적인 마비를 일으켜 좌우안면의 대칭을 유도한다. 5-10U/dysport 을 주사한다. 안면신경의 hyperactivity 를 보이는 경우hyperactivity 를 보이는 부위에 동량의 toxin을 주사한다(그림 8-1,2,3)¹⁴⁾.

III. 경과, 합병증 및 맺는 말

항주름치료의 경우 대부분의 환자에서 주사후 2~3



그림 8-1.2.3. 안면 신경마비에 의한 안면 비대칭환자의 주사전(8-1) 주사후 2주후의 모습(8-2)

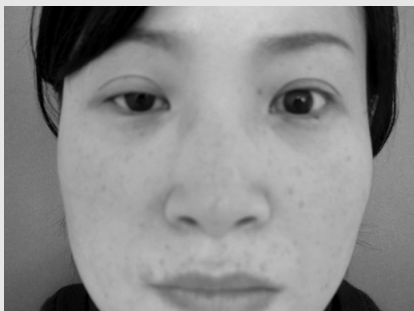


그림 9. 미간 주름치료시 발생한 오른쪽 눈의 안검하수

일이 경과하면서 효과가 나타나기 시작하며 그 효과는 대개 4~6개월 정도 지속된다. 환자의 연령분포로 보아 30대 후반에서 40대 초반의 환자에서 즉 잔주름이 있는 환자에서 시술하면 만족할 만한 효과를 볼 수 있다. 50,60대의 환자의 경우에서처럼 깊게 주름이 패인 경우 botulinum toxin 주사요법은 크게 효과를 보지 못한다. 이러한 경우에는 안면거상술이나 filler와 같은 물질을 주입하는 것이 도움이 될 수 있다. 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 migration 되어서는 안되는 경우 이러한 경우에는 고농도의 toxin을 사용하고 비교적 범위가 광범위하고 주위로 toxin이 migration되어도 큰 합병증을 초래하지 않는 부위에는 낮은 농도의

toxin을 사용한다³⁾.

이마, 양미간, 눈가, 눈밑주름, 콧등주름에 사용하면 합병증의 우려없이 사용할 수 있는 부위이고 윗입술주름, 턱주름, 활경근주름(platysma folds) 등에도 효과를 볼 수 있다¹¹⁾. 그러나 입술주위에 시술시에도 주름개선 효과라는 장점과 함께 발음시 입술모양의 어눌함이나 음식섭취시 불편감등이 있을 수 있기 때문에 특별한 주의를 요한다.

합병증으로는 이마와 양미간 주름치료시 eye brow ptosis 와 eyelid ptosis (그림 9)가 발생가능하므로 환자에게 미리 가능성에 대하여 설명하고 혹시 이러한 합병증이 발생하더라도 합병증 또한 일시적임을 설명하여 환자를 안심시키는 것이 필요하다. 합병증이 발생한 경우 adrenergic agent 인 0.5% ipodine 점안액을 사용함으로써 치료할 수 있다¹³⁾.

사각턱의 경우 주사후 효과가 나타나는 기간이 환자에 따라 다소 다르지만 약 2주에서 3주정도 지나면서 효과가 나타나며 대부분의 경우 3~4개월까지 지속적으로 조금씩 살이 빠지는 효과를 느끼며 그 이후 다시 원상태로 돌아오는 경향을 보였으나 6개월 경과할 시에도 완전히 원상태로 돌아오지는 않는다. 대부분의 환자들의 진술에 의하면 6개월이 지난 후 원래상태의 80~90%가 된다고 하였다. 이론적으로는 6개월 간격으로 계속 toxin 주사를 맞아야 효과가 지속되지만 실제적으로는 5개월 정도 간격(interval)으로 3~4

차례 정도 주사하면 사각턱치료효과가 지속된다. 물론 이때 환자에게 오징어라든지 질기고 딱딱한 음식을 먹는 것을 삼가할 것을 주문할 필요가 있다. 주사후 1주와 2주사이 교근 부위의 약간 이상한 느낌을 호소할 수 있다. 주사시 주사바늘의 깊이가 너무 얕으면 안면 신경의 가지에 주사되어 안면 신경마비가 올 수 있고, 주사시 교근의 가장 풍성한 부위에 주사하지않고 교근의 경계부위에 주사할 경우 사각턱이 더욱 두드러져 보일 수 있으므로 주의를 요한다.

사각턱 목적으로 주사후 약간의 저작력 감소가 있을 수 있으나 음식을 섭취하는데 어려움을 느낄 정도의 교합력 감소는 나타나지않는다.

botulinum toxin 은 비교적 안전하고 사용방법이 간단한 물질로 얼굴주름, 사각턱, 안면 신경이상에 의한 안면 비대칭등 치과에서의 적용범위가 아주 넓다. 많은 치과의사들이 이 글을 통해 이 toxin에 대한 이해를 넓혀 임상적으로 환자를 진료함에 있어서 많은 도움이 되었으면 하는 바람이다.

참 고 문 헌

1. Kerner JC: Vergiftung durch verdorbene Wuerste. Tuebinger Blaetter Naturwissenschaften Arzneykunde3:1,1817
2. Van Ermengen E: Ueber einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehung zum Botulismus. J Hyg Infektionskrankh26:1,1897
3. Schantz EJ and Johnson EA: botulinum toxin the story of its development of human disease. Perspectives Biol Med 40:317, 1997
4. Burgen A, Dickens F and Zatman LJ: The action of botulinum toxin on the neuromuscular junction. J Physiol 109:10,1949
5. Scott AB, Rosenbaum A and Collins CC: Pharmacologic weakening of extraocular muscles. Invest Ophthalmol 12:924,1973
6. Scott AB: Clostrial toxins as therapeutic agents In: Simpson LL,ed. Botulinum Neurotoxin and tetanus toxin.new York :Academic press,1989: p399.
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, 13,1991
8. Carrhthers J and Carruther A: Treatment of glabellar frawn lines with C. botulinum-A exotoxin. J Dermatol Surg Oncolo 18: 17,1992
9. Greene PE and Fahn S: Response to botulinum toxin F in seronegative botulinum toxin A resistant patients Mov Disord 11: 181,1996
10. Das Gupta BR and Sugiyama H: biochemistry and pharmacology of botulinum and tetanus neurotoxins. In: Bernheimer AW,ed. Perspectives in toxicology New York:Wiley,1977: 87
11. Becker-Wegerich P,Rauch L and Ruzicka T: Botulinum toxin A in the therapy of mimic facial lines Clinical and experimental dermatology 26:619,2001
12. Borodic G, Johnson E, Goodnough M and Schantz E Botulinum toxin therapy,immunologic resistance, and problems with available materials. Neurology 46: 26,1996
13. Claude Le Louarn: Botulinum Toxin A and Facial Lines: The variable concentration Aesth Plast Surg 25:73,2001