http://dx.doi.org/10.14368/jdras.2013.29.4.391 

# 보툴리눔 독소를 이용한 코골이 및 수면무호흡 치료

연세대학교 구강내과학교실

장재영 · 정아영 · 김성택

보툴리눔 독소는 사시, 안검경련, 뇌성마비, 경부근 근육긴장이상, 다한증, 얼굴의 주름 같은 미용 치료, 그리고 만성 편두통 치료에 미국 식약청의 승인을 받아 사용되고 있다. 이외에도 강직유발 통증, 포진후 신경통, 근막통증, 아프타성 구내염 등과 같은 통증을 조절하는 데 효과가 있을 것이라 기대되어 다양한 의료영역에서 연구가 진행되고 있는데, 최근 코골이 및 수면무호흡 치료에 있어서 보툴리눔 독소의 효과에 관한 연구들이 보고된 바 있어 그 유용성에 관해 고찰해 보고자 한다. (구강회복응용과학지 2013:29(4):391 - 398)

**주요어**: 구개수구개인두 성형술, 보툴리눔 독소, 수면관련 후두 내전근 근육 긴장, 코골이, 폐쇄성 수면 무호흡증

## 서 론

보툴리눔 독소(Botulimun toxin)는 혐기성 박테리아 Clostrium botulinum 에 의해 자연적으로 합성되는 강력한 신경마비물질로 독소의 면역학적 특이성에 의해 7가지의 타입으로 분류(A부터 G)[1]되는데 임상적으로 type A와 B가 주로 사용된다.[2]

보툴리눔 독소는 신경근접합부(neuromuscular junction)에서 운동신경말단(motor nerve ending)으로부터 아세틸콜린(Acetylcholine)의 분비를 억제하여 근육의 수축을 막는다. 또한, 감각신경(sensory nerve, C-fiber)로부터 substance P와 calcitonin gene related peptide (CGRP)와 같은 통증과 관련된 신경전달물질의 유리를 막아 감각 인지에도 영향을 미칠 것으로 여겨진다.[3-5]

미국 식약청의 승인을 받은 보툴리눔 독소의 치료 영역으로는 사시(strabismus), 안검경련(blepharospasm), 뇌성마비(cerebral palsy), 경부근 근육긴장이상 (cervical dystonia), 다한증(Hyperhydrosis), 얼굴의 주름(facial wrinkle)같은 미용 치료, 그리고 만성 편두통 (chronic migraine)이 있다.[3]

이외에도 강직유발 통증(spasticity-induced pain), 포진후 신경통(post-herpetic neuralgia), 근막통증(myofascial pain), 아프타성 구내염(aphthous ulcer) 등과 같은 통증을 조절하는 데 효과가 있을 것이라 기대되어 다양한 의료영역에서 연구가 진행

교신저자: **김성택**
연세대학교 치과대학 구강내과학교실
서울시 서대문구 연세로 50, 120-752, 대한민국
Tel: +82-42-2228-3110, Fax: +82-42-393-5673, E-mail: k8756050@yuhs.ac
원고접수일: 2013년 6월 20일, 원고수정일: 2013년 10월 13일, 원고채택일: 2013년 10월 30일

되고 있는데, 최근 코골이 및 수면무호흡 치료에 있어서 보툴리눔 독소의 효과에 관한 연구들이 보고된 바 있어 그 유용성에 관해 고찰해 보고자 한다.

## I. 보툴리눔 독소를 이용한 습관적 코골이의 치료 연구[1)]

코골이(snoring)는 남성의 40%, 여성의 20% 이상이 겪는 흔한 질환으로, 수면 중에 상기도(upper airway)를 이루는 근육들 특히, 연구개(soft palate), 구개수(uvula), 인두벽(pharyngeal wall) 부위의 부분적 폐쇄에 의한 진동으로 발생한 소리이다.[6)]

일차 코골이(primary snoring)의 외과적 수술 치료는 보통 진동하는 조직(vibratory tissue)의 안정화에 기초를 둔다. 하지만, 최근에 제시된 가설에 의하면 무호흡증(apnea)이 없는 코골이 환자의 일부에서 활동적인 과정(active process)이 연루되어 있고, 이러한 과정을 보툴리눔 독소 주사로 억제함으로써 코골이를 줄일 수 있다고 주장한다. 코골이 환자에서 연구개의 부분적인 마비를 통해 두 가지의 상반된 결과가 초래될 수 있다.

만약 보툴리눔 독소를 연구개에 주사했을 때 수면 중에 지속적인 근육 긴장(muscle tone)이 감소하여 동시에 호흡 장애(repiratory disturbance)가 증가한다는 일반적인 가설이 맞다면, 결과적으로 코골이는 강화되고 무호흡으로까지 진행될 것이다. 역으로, 이러한 접근이 코골이를 감소시킨다면 부작용의 위험없이 비침습적으로 코골이가 조절될 수 있을 가능성을 제시한다.

### 1. 연구재료 및 방법

Kühnel 등은 다른 질병이나 상기도관 질환, 병적인 호흡저하(hypopnea)나 무호흡 등이 없는 8명의 습관적 코골이 환자를 대상으로 보툴리눔 독소 type A를 연구개에 근육내 주사하여 코골이에 대한 효과를 실험하였다. 환자들은 보툴리눔 독소 주사 전(적어도 3달 전)과 주사 후(적어도 한달 이내)에 수면다원검사(polysomnopraphy, PSG)를 시행해 코골이 지수(snoring index(events/hours)), 소음 신호(noise signal) 및 통상적인 변수들(frequency analysis, level[dB], sharpness, roughness, fluctuation strength)을 기록하였다. Analog signal recording은 치료 전후에 반영된 소리로 'blinded' 평가자들에게 들려져 코골이의 횟수와 기간, 주관적으로 거슬리는 정도에 대해 1부터 10까지 visual analog scale로 평가하게 하였다.

50 Mouse unit (MU)/ml 농도의 20 MU 보툴리눔 독소(Dysport, Speywood, Portons Downs, U.K.)를 경구개와의 경계에서 1 cm 후방, 치조골에서 1 cm 내측의 연구개에 주입하였다(Fig. 1). 주사는 편측(좌측)으로 입천장 올림근(levator veli palatini muscle)에 동일한 실험자에 의해서 행해졌다. 치료 3일 경과 후에 입천장의 거상이 비대칭으로 이루어지면 약물 반응이 적절하다고 간주하였다.

보툴리눔 독소 주사 1개월 후 환자와 bed partner의 심리측정평가, PSG, 독립적이고 blinded된 평가자에 의한 소리 평가, 음성 인지(psycho-acoustic) 평가가 이루어졌다.

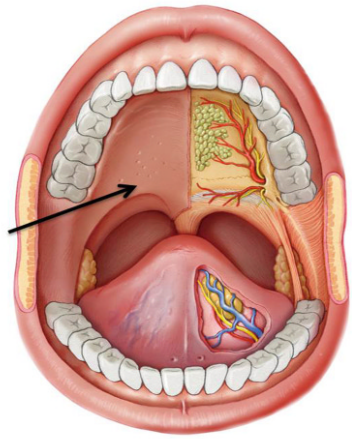


Fig. 1. Injection of botulinum toxin (20 MU, Dysport) into the soft palate.

### 2. 결과

보툴리눔 독소 치료 후 snoring index는 baseline과 비교 시 유의할만한 개선을 보였다. Partner의 평가에 따르면, 8 케이스 중 5명에서 만족스러운 코골이 감소(baseline의 59.4%)가 이루어졌다. 그러나 bed partner에 의한 코골이 소리 평가와 독립적인 평가자에 의한 소리평가 사이에 연관성은 낮았다. Bed partner에 의해 주관적으로 불만족스러운 반응을 보인 몇몇 환자들에서 독립적인 평가자들에 의해서는 객관적으로 매우 좋은 결과가 보고되었다. 보툴리눔 독소에 의한 근긴장 감소에 따른 폐쇄적 사건(obstructive event) 발생의 변화는 PSG에서 치료 전후 Respiratory disturbance index (RDI)와 apnea index의 비교를 통해 살펴보았는데, 두 가지 모두 주요한 변화를 보이지 않았다. 음성 인지 변수들에 대한 평가에 있어서 유의한 차이는 없었다. 주사 1-3주 동안에 환자의 절반에서 연구개의 멍한 느낌을 호소하였으나 심각한 부작용을 보고하지는 않았다.

## II. Uvulopharyngopalatoplasty (UPPP) 후에 보툴리눔 독소 type A 주사의 효과에 대한 연구[7]

가끔의 코골이는 누구에게서나 발생할 수 있어 병적 의의를 가지지 않는다. 하지만, 수면 무호흡, 과도한 주간 졸림증을 동반한 빈번하고 시끄러운 코골이는 습관적 혹은 복잡한 rhonchopathy나 폐쇄성 수면 무호흡증의 증상이다. 만약 치료되지 않으면, 심각한 의학적, 사회적 문제들을 초래할 수 있다.

일차 코골이의 치료는 구개수절제술(uvulectomy), 구개수구개인두성형술(uvulopalatopharyngoplasty; UPPP), 레이저 구개수구개성형술(laser uvulopalatoplasty; LAUP), 그리고 최근에는 고주파 조직 용적 축소술(radiofrequency tissue volume reduction; RFTVR)나 코블레이션(coblation) 치료를 포함한다.

일차 코골이는 단지 사회적 장애에 지나지 않기 때문에 수술적 과정은 코골이 감소 뿐 아니라 수술후 통증과 같은 부작용에 관해서 비교 되어져야 한다. 따라서, 많은 약물들이 UPPP와 다른 수술적 치료 이후의 통증을 줄이기 위해 사용되는데, opioid는 진통효과가 있지만, 진정과 호흡억제의 우려가 있어 주의를 요하고, Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)는 수술 후 출혈을 증가시킬 수 있다.

이에 Yang 등은 UPPP 수술 후 통증이 근육 경직과 CGRP나 substance P와 같은 신경 전달물질에서 기인한 것이라면 보툴리눔 독소 type A로 감소시킬 수 있을 것이라 생각하여 그 효용성과 안정성을 밝히고자 했다.

### 1. 연구재료 및 방법

단순코골이로 UPPP나 LAUP 치료를 받은 74명의 환자들을 수술전에 무작위로 선정하여 A와 B 두 그룹으로 나눴다. 그 중 58명의 환자를 선택해서 평균 10개월 간 추적 관찰하였다. A그룹은31명으로(20명 UPPP, 11명 LAUP) 외과적 수술동안 보툴리눔 독소 type A (BOTOX, allergen Corp, Irvine, CA) 5 IU을 절제하고 남은 구개수 상부에 주사하였고, 그 후 5 IU 보툴리눔 독소 type A로 적신 코튼 볼을 편도절제부위에 봉합 전 4분 동안 적용하였다. B그룹은 27명의 환자(18명 UPPP, 9명 LAUP)로 구성된 대조군으로 0.2 cc 식염수를 동일한 방법으로 구개수 상부에 주사하고, 1 cc의 식염수로 적신 코튼 볼을 편도절제부위에 4분간 적용하였다.

모든 환자의 체질량지수(kg/m$^2$, BMI)가 산출되었고, 수술 전후 6개월에 코골이 점수(snoring score), 술 후 2일, 6일째에 통증의 강도, 6일동안 복용한 NSAIDs 의 양, 수술 6개월 후에 이물감 등이 조사되었다. 환자들은 5-point score 설문지의 0에서부터 4까지 정도를 평가했다(0 no symptoms, 1 little, 2 moderate, 3 moderate to severe, 4 severe). 또한 출혈, 구강건조, 연구개 협착, opened nasal sound, 구강비강역류 등과 같은 다른 합병증 발생 여부도 조사했다.

**2. 결과**

수술 전 BMI는 통계적으로 유의할 만한 차이가 없었다. 두 그룹의 평균나이는 26세였고 성별 분포 또한 차이가 없었다.

그룹 A에서 수술 후 6개월에 snoring score 는 3.48에서 0.9까지 향상되었고, 그룹 B에서는 3.5에서 1.67까지 향상되었으나 두 그룹 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 술후 통증 점수는 그룹 A에서 2일째에 3.61, 6일째에 0.3을 보였다. 이는 2일째와 6일째에 각각 3.45와 2.08을 보인 B 그룹보다 통계적으로 유의성 있게 통증이 완화되었음을 나타낸다. 술후 6일동안 사용된 NSAIDs (ketoprofen)의 양을 비교해보면, A그룹은 4.14 pills로서, 9.26 pills를 사용한 B그룹보다 더 적었다. 목의 이물감을 평가한 항목에서는 그룹 A는 0.58, 그룹 B는 1.48로 그룹 A에서 통계적으로 유의성 있게 낮았다.

다른 술후 합병증으로 출혈이 A그룹에서 2케이스 나타났고 단순한 전기소작술 (electrocautorization)로 지혈되었다. 그룹 B에서는 3케이스에서 출혈이 발생하여 두 명은 전기소작술로 치료받았으나 한 명은 수술실로 옮겨져 전신마취 하에 조절되었다. 수술 후 구강건조감은 그룹 A에서 2케이스, B그룹에서 1케이스 나타났다.

이는 아세틸콜린 분비 억제를 통한 타액분비의 감소로 인한 것으로, 두 그룹 사이에 유의할만한 차이는 없었다. 심각한 연구개 협착은 없었으나 수술 6개월 후 그룹 B에서 2 케이스의 약한 협착이 발견되었고 구강비강역류는 두 그룹 모두에서 발생하지 않았다.

### III. 수면 무호흡증을 야기하는 수면관련 후두 내전근 근육 긴장(Sleep-Related Adductor Laryngeal Dystonia): 수면 내시경 검사로 진단되고 보툴리눔 독소로 치료되는 수면관련호흡질환에 대한 연구[8]

폐쇄성 수면 무호흡증(obstructive sleep apnea syndrome; OSAS)은 수면 중에 발생하는 상기도의 부분적 또는 전체적 폐쇄의 재발로 특징지어지는 호흡질환이다. OSAS의 병태생리는 완전히 이해되지 않지만, 근신경과 해부학적 요소들이 상기도 폐쇄에 원인으로 작용하는 것으로 여겨진다. 진단은 PSG에 의하며 치료는 continuous positive airway pressure (CPAP), 하악전방유도장치 등이 있으나 가끔은 기도폐쇄의 해부학적 원인을 정확하게 찾기 어렵기 때문에 치료 실패가 따르기도 한다.

Rosario 등은 위와 같은 수면 내시경을 사용하여 수면관련 후두 내전근 근육 긴장을 감지하고 보툴리눔 독소를 성대에 주사함으로써 치료할 수 있다고 제안하였다.

## 증례 보고

수면 시 코골이 없이 주기적으로 높은 음의 심한 숨소리와 주간졸림증이 있는 68세 남자 환자의 3년 동안의 병력이 평가되었다.

환자는 전신적으로 건강했다. Epworth sleepness scale (ESS) 점수는 0-24 중 15에 해당하였고, 연하곤란(dysphagia), 발성장애(dysphonia), 인두후두역류(pharyngolaryngeal reflux) 기왕력은 없었다. 신경학적 검사와 뇌파전위기록술(electroencephalography)은 정상이었고, 기립성 저혈압이나 다른 심혈관, 자율신경계 질환은 없었다. 흉부의 호흡기능검사, 폐기능검사, 혈액학적 검사는 정상이었다. 뇌 CT와 contrast-enhanced MRI는 어떤 이상도 보이지 않았다. 신체검사에서, BMI는 24.6이었고 목둘레는 41 cm였다. 구강인두 검사에서는 정상 치열의 grade II Friedman palate position, 편도절제술의 후유증 없이 정상적인 결과를 나타냈다. 이비인후과 검사는 정상이었고, 영상 후두검사에서는 정상적인 후두의 움직임을 보였다. 경비 광섬유 내시경(transnasal fiberoptic endoscopy) 에서 정상적인 혀기저부, 후두, 성문상부(supraglottic area)가 관찰되었고, 앙와위(supine position)에서 Muller test는 연인두부위

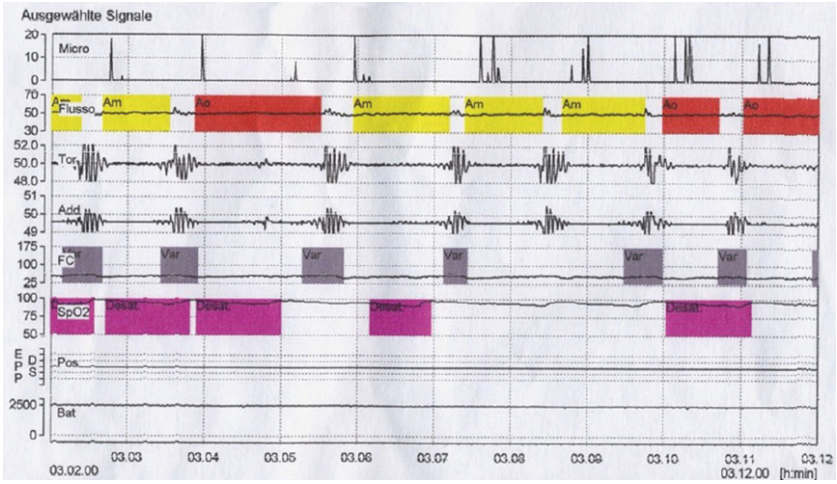



Fig. 2. This 10-minute epoch cardiorespiratory sleep study shows the temporal relation between the periodic high-pitched spikes recorded in the snore trace and the obstructive events. Paradoxical breathing is seen in the chest and abdominal leads. (Marchese-Ragona R, et al. Sleep-related adductor laryngeal dystonia causing sleep apnea: a sleep-related breathing disorder diagnosed with sleep endoscopy and treated with botulinum toxin. *Laryngoscope*. Jun 2013;123(6):1560-1563.)

(velopharyngeal region)에서 circumferential collapse (75% 이상)를 보였고, 구강인두(oropharyx)와 하인두(hypopharyx) 부위에서 더 제한적인 dynamic collapse를 보였다.

PSG를 시행한 결과, 환자는 apnea-hypopnea index (AHI) 43, 최저산소포화도가 75%에 달하는 심각한 OSAS를 가졌다고 평가되었다. 주기적인 높은 음의 코골이는 포화도 저하(desaturation)에 앞서 나타났다(Fig. 2).

CPAP 치료가 제안되었으나 실패하여, 수면 내시경으로 상기도의 평가가 이뤄졌는데, 코골이나 인두 폐쇄의 증거는 없었고 반복적인 후두 내전근 폐쇄(laryngeal adductor closure)가 관찰되었다(Fig. 3). 후두 내전근 폐쇄는 흉골상 절흔(suprasternal notch)과 상쇄골와(supraclavicular fossae)의 수축(retraction)과 후퇴(recession)와 관련되었으며, 이와 동반하여 산소 포화도가 78%에 이르렀고 검사 기간 내내 유지되었다. 최종진단은 수면관련

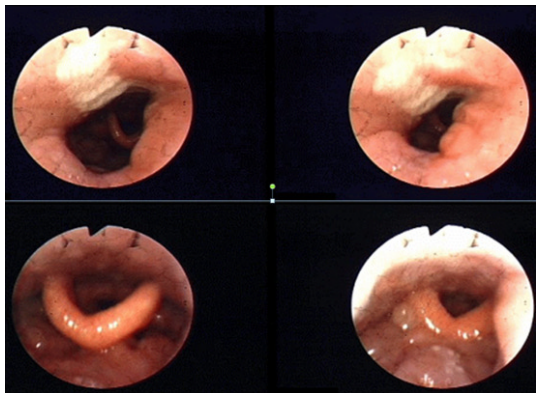


Fig. 3. Endoscopic video sequence of sleep-related adductor laryngeal dystonia.

후두 내전근 근육 긴장으로 내려졌다.

추천되는 치료법에 따라, 보툴리눔 독소 주사를 계획하였다. 근전도검사에서 후두근육의 이상은 보이지 않았고, 6 units (2.5 ml dilution, 0.9%

saline)의 보툴리눔 독소(Dysport, Speywood, Portons Downs, U.K.)를 EMG control 하에 각각 갑상피열연골 근육(thyroarytenoid muscle)에 피부를 통해 주입하였다.

환자는 치료 후 1주 이내에 주간졸림증의 완벽한 해결(ESS 2)을 보임으로써, 임상적으로 호전되었다. 유일한 부작용은 숨소리가 섞인 목소리였는데 이는 2주 이내에 해결되었다. 2개월 후, 재시행된 PSG에서 AHI 9, 높은 음의 코골이 소리의 소실 등의 호흡 양상의 유의할만한 개선을 보였다. 치료 약 5달 후, 예상했듯이 약간의 무호흡 에피소드가 재발되어 보툴리눔 독소 이차 주사를 성공적으로 시행하였다. 이러한 결과를 바탕으로 수면관련 후두 내전근 근육 긴장 의 재발 어느 단계에서든 매 4-6개월 마다 반복적인 보툴리눔 독소 주사를 계획할 수 있겠다.

## 결 론

첫 번째 연구에서, 무호흡이 없는 코골이환자에서 보툴리눔 독소 주입 시 특별한 부작용 없이 코골이 감소 효과를 나타냄이 증명되었다. 주사로 인한 호흡 기도를 열도록 유지하는 근육의 근긴장 감소에 따른 폐쇄 사건의 발생 변화는 없었다. 이와 유사하게 구개의 근대성 근경련(palatal myoclonus)을 가진 환자에서도 보툴리눔 독소 주사가 효과적으로 사용될 수 있으리라고 기대된다. 이 연구에서는 연구대상이 8명으로 작아 한계를 가진다. 앞으로 보툴리눔 독소 주사 치료에 관한 적절한 환자 선택과 용량 결정을 위해서는 더 큰 환자범위에서의 randomezied, double-blind, placebo-controlled 연구가 필요할 것이다.

두 번째 연구에서, 코골이의 외과적 수술(UPPP, LAUP)후 보툴리눔 독소 type A 주입이 특정한 부작용 없이 술후 통증을 경감시키고 협착과 이물감을 방지하는 효과가 있음이 증명되었다.

보툴리눔 독소 type A가 어떻게 통증 조절에 관여하는지를 설명하는 4가지의 가능한 mechanism이 있다.

(1) snare protein (신경전달물질 방출과 관련된 중요한 역할을 하는 세포막 융합 단백질) 차단을 통한 근육 이완
(2) 혈액순환 개선
(3) C-fiber sensory nerve에서 CGRP, substance P 등과 같은 통증 조절 물질의 유리 억제
(4) 말초 자극 양상에 따른 중추 통각수용체 반응의 변경

이 연구에서 수술후 2일째와 6일째의 통증을 비교한 이유는 통증이 6일째에 가장 심하고 보툴리눔 독소 type A의 효과가 주입 후 적어도 3일째에 시작되기 때문이다. 합병증으로 연하곤란과 연인두폐쇄부전을 걱정했으나 발생하지 않았고, 보툴리눔 독소 type A가 인두 협착의 발생을 방지하는 것으로 추정되나 정확한 기전은 알려지지 않았다. 이는 동물실험을 통해 입증할 필요가 있다. 이 연구의 한계는 대부분의 환자가 젊고, 보툴리눔 독소 type A 주사 전후에 PSG가 시행되지 않아서 객관적으로 확인되지 않았다는 것이다. 더 나아간 연구에서는 보툴리눔 독소 type A 주입이 통증과 협착 방지에 얼마나 영향을 주는지 확인하고 실제 메커니즘을 설명하는 것이 요구된다.

세 번째 연구에서, 수면관련 후두 내전근 근육 긴장은 드문 질환이나, OSAS 환자에서는 보다 흔하다고 여겨진다. 수면 내시경이 중요한 진단적 역할을 할 수 있다. 이러한 환자에게서 갑상피열연골 근육(thyroarytenoid muscle)에 보툴리눔 독소 주사는 일시적이나 효과적인 치료방법이 될 수 있을 것으로 여겨진다. 증상 재발과 관련하여 주기적인 경과 관찰이 요구된다.

결론적으로 보툴리눔 독소를 이용한 코골이 및 수면무호흡 치료는 아직까지 임상에 적용하기에는 동물 모델을 통한 기전 연구와 다수의 환자를 대상으로 한 임상연구가 상당 기간 필요할 것으로 사료되기에 조심스러운 접근이 필요하다.

## 연구비 지원 및 사의

본 연구는 2012년 연세대학교 치과대학 학술연구비의 지원으로 이루어졌음(6-2012-0063).

## REFERENCES

1. Kuhnel TS, Schulte-Mattler W, Bigalke H, Wohlfarth K. Treatment of habitual snoring with botulinum toxin: a pilot study. Sleep Breath. Mar 2008;12:63-68.
2. Jabbari B, Machado D. Treatment of refractory pain with botulimun toxins-an evidence-based review. Pain Med. 2011;12:1594-1606.
3. Gerwin R. Botulinum toxin treatment of myofascial pain: a critical review of the literature. Curr Pain Headache Rep. Oct 2012;16:413-422.
4. Chalkiadaki A, Rohr UP, Hefter H. [Early pain reduction in the treatment of spasticity after a single injection of botulinum A toxin]. Dtsch Med Wochenschr. Nov 30 2001;126:1361-1364.
5. Cui M, Khanijou S, Rubino J, Aoki KR. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. Pain. Jan 2004;107: 125-133.
6. Attanasio R, Bailey DR. Dental management of sleep disorders: Blackwell; 2010.
7. Yang TY, Jang TY. The effects of one botulinum toxin type A (BTX-A) injection after UPPP. Eur Arch Otorhinolaryngol. Oct 2008;265:1269-1273.
8. Marchese-Ragona R, Vianello A, Restivo DA, et al. Sleep-related adductor laryngeal dystonia causing sleep apnea: a sleep-related breathing disorder diagnosed with sleep endoscopy and treated with botulinum toxin. Laryngoscope. Jun 2013;123:1560-1563.

# Treatment of Snoring and Sleep Apnea with Botulinum Toxin

**Jae-Young Jang, A-Young Chung, Seong-Taek Kim**

Department of Orofacial pain and Oral medicine, College of Dentistry, Yonsei University

Botulinum toxin has been used for treating strabismus, blepharospasm, cerebral palsy, cervical dystonia, hyperhydrosis, facial wrinkle and chronic migraine under US Food and Drug administration approval. Also it has been tried spasticity-induced pain, post-herpetic neuralgia, myofascial pain and aphthous ulcer as off-label use.

In this study, we reviewed recent studies that suggested effects of botulinum toxin on snoring and sleep apnea. (J Dent Rehab App Sci 2013:29(4):391 - 398)

**Key words:** Botulinum toxin, Obstructive sleep apnea syndrome, Sleep-related adductor laryngeal dystonia, Snoring, Uvulopalato-pharyngoplasty

Correspondence to: Seong Taek Kim
Department of Orofacial pain & Oral medicine, College of Dentistry Yonsei University
Yonseiro 50, Seodaemun-ku, Seoul, 120-752, Korea
Tel: +82-42-2228-3110, Fax: +82-42-393-5673, E-mail: k8756050@yuhs.ac
Received: June 20, 2013, Last Revision: October 13, 2013, Accepted: October 30, 2013