덴탈 프리스케일로 평가한 보툴리눔 A형 독소 반복 주사 후 근육의 약화

연세대학교 치과대학 구강내과학교실

변영섭 · 송지희 · 최영찬 · 김성택

A형 보툴리눔 독소(botulinum toxin type A, BTX-A)는 교근 비대의 치료에 성공적으로 적용되어 왔지만 주사 부위 근육의 약화를 초래한다. 이 연구는 BTX-A를 사람 교근에 주사한 후 최대 교합력(Maximum Bite Force, MBF)의 변화를 측정하고, 반복 주사의 효과를 평가하기 위해 시행되었다. 30명의 자원자들을 18주간 추적 관찰하고, 최대 교합력을 측정하였다. 1차 주사로부터 18주가 경과한 후 시술에 만족한 16명은 제외하고 나머지 14명에게 반복 주사를 시행하였고, 다시 18주간 측정하였다. 평균 최대 교합력은 주사 2주 후 20% 감소하였다가 4주부터 점차 회복되었으며, 12주 뒤에는 주사 이전 수준으로 회복되었다. 최대 교합력은 주사 전과 주사 2주, 4주, 8주 후에서 유의한 차이를 보였다(p<.05). 반복 주사군(n=14)의 최대 교합력은 6주에 두드러진 감소를 보였다가(p<.05) 12주간 점차 회복되었다. 실험군이 경험한 불편감의 수준은 일반적인 저작에는 거의 영향을 미치지 않았다.

주요어: 근육약화, 보툴리눔 A형 독소, 교근, 반복 주사 (**구강회복응용과학지** 2010:26(1):69~75)

서 론

근신경 접합부에서 아세틸콜린 유리를 가역적으로 차단하는 강력한 신경독소인 A형 보툴리눔 독소(botulinum toxin type A, BTX-A)는 안검경련, 사시, 초점이상, 경련성 언어장애, 이완불능같은 안면부 경련상태를 치료하는데 성공적으로 사용되어 왔다[1,2]. 1992년 성형분야에 처음 보고된 이래[3], 눈꼬리주름, 이마주름, 입가주름, 미간주름 등 다양한 종류의 운동 과잉성 안면부 주름 치료에 성공적으로 사용되어오고 있다[4-6].

구강안면 영역에서 교근 및 안면 근육 경련, 심한 이갈이, 안면부 틱 장애, 교근 비대의 치료에 사용되고 있는데[7], 1994년 교근 비대 치료에 관하여 처음 보고된 이후로[8], 초음파, 근전도(electromyography, EMG), 전산화 단층촬영(computed tomography, CT), 3차원 재구성 전산화 단층촬영(three-dimensional reconstruction of CT) 등을 사용하여 알려지지 않았던 효과들에 대한 조사가 이루어졌다[9-15].

한편, 구강 안면 영역에서 BTX-A와 연관된 대부분의 부작용은 경미하고 일시적인데, 주사부위 주변의 멍, 부종, 통증 및 두통, 저작근의 약화가 여기 포함된다[14,16]. 근육 약화에 관하여, 본 연구진은 먼저 BTX-A 주사 후 최대 교합력의 변화를 연구하였으나[17], 적은 환자수(n=7), 짧은 조

교신저자: **김성택**
연세대학교 치과대학 구강내과학교실, 서울시 서대문구 신촌동 134, 120-752, 대한민국
전화 : +82-42-2228-3110, 팩스 : +82-42-393-5673, 전자우편 : K8756050@yuhs.ac
원고접수일: 2010년 02월 05일, 원고수정일: 2010년 03월 09일, 원고채택일: 2010년 03월 25일

사기간(12주) 그리고 구치부의 교합력만을 측정했다는 한계를 가지고 있었다. 이에 본 연구는 더 많은 실험군, 장기간의 추적조사, 교합력의 측정에 신뢰도와 재현성이 높은 방법을 이용하여 이전의 연구를 보완하였으며, 교근 비대를 치료하기 위한 반복 주사의 효과 또한 평가하였다.

연구재료 및 방법

이 연구는 1975 헬싱키 선언의 2004 도쿄 개정판에 따라 시행되었다. 연구에 동참시키기에 앞서, BTX-A의 특성과 승인된 사용, 가능한 부작용에 대하여 충분히 설명한 후 사용에 각각의 자원자로부터 서명이 포함된 동의서를 받았다. 자원자들은 2004년에 교근 비대에 대한 불편감을 호소하던 연세대학교 치과대학병원의 교직원과 치과대학생들로 구성되었으며, 원한다면 어느 시기에도 자유롭게 치료 종료를 요구할 수 있었다. 18주간의 측정이 완료된 35명의 자원자 중 30명(86%)이 이 연구에 포함되었다(Fig. 1). 평균 연령은 28.1세로 29명은 여성이었으며, 임신, 약물 알러지, 다른 심각한 질환이 있는 사람은 실험에서 제외하였다.

동결건조분말로 제조된 BTX-A®(Lanzhou

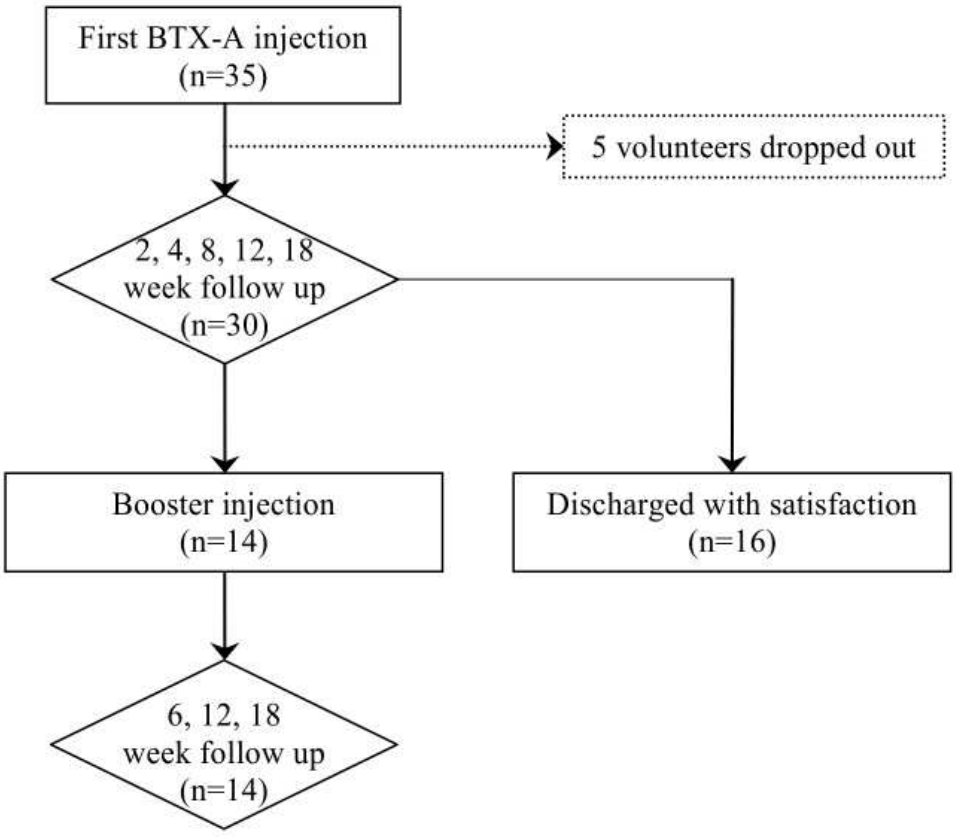


Fig. 1. 실험군의 수

Institute of Biological Products, Lanzhou, China) 100유닛(units, U)을 일반 생리식염수 2ml를 사용하여 5U/0.1ml 농도로 희석하였다. 촉진으로 양측 교근을 확인하여, 각 25U(총 50U)의 BTX-A를 하악각에서 가장 두드러진 부위에 두 군데로 나누어 주사하였다.

각각의 실험군에 대한 교합력은 주사 전과 주사 후 2주, 4주, 8주, 12주 그리고 18주 후에 측정하였다. 1차 주사 후 18주에 16명의 환자에 대한 치료가 종료되었으며, 반복 주사를 요청한 나머지 14명에게 1차 주사와 같은 용량 및 방법으로 주사를 시행한 후 6주, 12주, 18주에 측정을 시행하였다.

최대 교합력은 pressure sensitive sheet(Dental Prescale, Fuji Film, Tokyo, Japan)(Fig. 2)와 분석용 컴퓨터(Occluzer, GC, Tokyo, Japan)를 이용하여 측정하였다. 각각의 실험군은 프랑크포르트 수평면에 직각으로 앉아, 최대 이악물기를 하도록 교육되었다. 모든 측정은 머리를 수직으로, 눈은 전방을 주시하며, 지지가 이루어지지 않은 자연스러운 자세에서 이루어졌다. 교합력은 각 실험군의 상하치아간 접촉면적을 측정하여 얻은 압력의 평균값으로 정의했다. 통계는 Paired *t*-test를 이용하여 최대 교합력의 변화를 평가하였으며, SAS version 8.1 software(SAS Institute, Inc., Cary, NC)가 사용되었다.



Fig. 2. Dental Prescale film (30H type-R, medium size, Fuji Film, Japan)

결 과

처음 18주간 30명의 실험군을 대상으로 교합력을 측정하였다. 최대 수의적 이악물기의 평균 교합력을 Fig. 4에서 볼 수 있다. 주사 이전에 비하여 주사 2주 후의 평균 최대 교합력은 정확히 20%가 저하되어 있었으나, 4주 후부터 점차 회복되어 12주에는 주사 이전 수준으로 회복되었다. 최대 교합력은 주사 전과 주사 2주, 4주, 8주 후에서 유의한 차이를 보였으나(p<.05), 12주, 18주 후에서는 그렇지 않았다.

Fig. 5는 BTX-A를 반복 주사한 군(n=14)에서 최대 수의적 이악물기의 평균 교합력을 36주에 걸쳐 보여주고 있다. 최대 교합력은 반복 주사 6주 후에 두드러지게 감소되었으나(p<.05), 12주



Fig. 3. Dental Prescale film을 이용한 교합력 측정

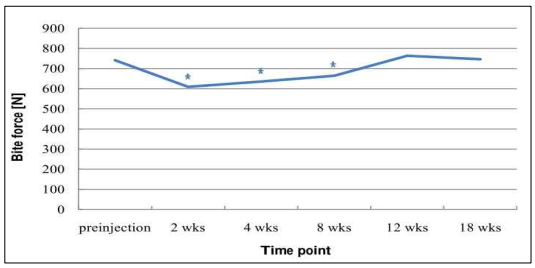


Fig. 4. 1차 주사 환자군의 최대 수의적 이악물기의 평균 교합력 (n=30; p<.05)

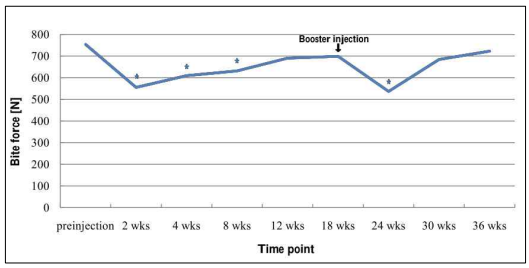


Fig. 5. 1차 및 반복 주사 환자군의 최대 수의적 이악물기의 평균 교합력 (n=14; p<.05)

와 18주 후에는 주사전과 유의한 차이가 없을 정도로 점차 회복되었다.

총괄 및 고안

아시아 사람들은 일반적으로 정방형의 넓어 보이는 얼굴을 좋아하지 않기 때문에, 하안모의 외형 변화는 아시아에서 가장 대중적인 심미 치료 중 하나가 되었다. BTX-A는 수술에 비해 비침습적이고 더 안전하기 때문에, 그 치료 영역이 교근 비대를 가진 정방형의 안모에까지 확대되었다.

이전의 연구들에서는 근육의 부피 감소를 평가하기 위한 다양한 영상 기법을 사용되었다. 초음파영상을 사용하여 보고된 부피 감소는 31%였다[9,11]. 김 등[12]은 CT를 이용하여 22%의 근육량 감소를 보고하였다. 박 등[13]은 초음파영상과 CT를 이용하여 측정한 일련의 결과를 보고하였으며, 초음파영상에서는 근육의 부피가 저평가되는 반면, CT에서는 부피가 과평가되는 경향이 있음을 발견하였다. 유 등[15]은 3D CT를 사용하여 교근의 부피 감소를 30%로 추정하였다.

BTX-A의 주된 효과는 근신경 연접에서 아세틸콜린을 차단하여 유발된 화학적-신경차단에 따르는 일시적인 근위축이다. 근섬유의 위축은 보통 4~6개월 내에 회복되는 가역적인 현상이다[18,19]. 근위축이 오래 지속되지 않을 때 반복 주사를 고려해볼 수 있다. 심미의학에서 945명의 안면 주름환자를 대상으로 한 BTX-A 반복주사의 효과가 보고되었으며, 높은 만족률을 보였고 부작용에 대한 증거는 없었다[20].

교근비대로 인한 BTX-A 주사의 다양한 부작용들이 보고되어오고 있다. 교합력의 변화, 발음의 불편, 근육통, 안면 비대칭, 튀어나온 광대뼈 등이 여기에 포함된다[12,14,21]. 교합력의 변화는 보통 일시적이나, 근위축으로 인한 피할 수 없는 부작용이다.

본 연구진은 BTX-A 주사 후의 최대 교합력의 변화에 대한 선행 연구[17]를 수행하였으나, 적은 환자 수(n=7), 짧은 조사기간(12주), 그리고 단지 구치부에서만 교합력을 측정했다는 한계를 가지고 있다. 이번 연구에서는 더 많은 실험군(n=30), 더 긴 측정 기간(36주), 그리고 교합력을 측정하기 위한 더 믿을 수 있고 재현 가능한 방법(모든 치아의 교합력을 측정함)의 사용으로 이전의 연구를 보완했다. 또한 사람 교근에 대한 반복 주사의 영향도 평가했다.

본 연구에서 최대 교합력은 BTX-A 주사 2주 후에 최대 감소를 보였고 12주 동안 점차 회복되었다. 최대 교합력의 회복 양상은 이전의 연구에서와 동일했다. 이전의 연구에서 교합력은 BTX-A 주사 2주 후 40%가 감소하였으나, 본 연구에서는 같은 측정시기에 20%의 감소만을 나타냈다. 이 차이는 아마도 두 연구에 사용된 교합력

측정 방법의 차이 때문인 것으로 생각된다.

반복 주사를 시행한 후, 최대 교합력의 회복 양상은 1차 주사 이후의 양상과 유사했다. 위축 변화에 따른 근력의 저하로 인하여, 몇몇 실험군은 단단한 음식을 저작할 때 불편감을 호소하였으나, 연한 음식에 대해서는 그렇지 않았다.

결 론

사람 교근에 BTX-A를 주사한 경우와 반복 주사를 시행한 경우, 최대 교합력은 유의하게 감소하였으나 점차 예측 가능한 양상으로 회복되었으며, 실험군이 경험한 불편감의 수준은 일반적인 저작에는 거의 영향을 주지 않았다.

연구비 지원 및 사의

이 논문은 2009년 연세대학교 치과대학 학술연구비(6-2009-0030)의 지원을 받아 수행된 연구임.

참 고 문 헌

1. Jankovic, J., Brin, M. F. Therapeutic uses of botulinum toxin. *NEnglJMed* 1991;324:1186-1194.
2. Simpson, L. L. Botulinum toxin: a deadly poison sheds its negative image. *AnnInternMed* 1996;125: 616-617.
3. Carruthers, J. D., Carruthers, J. A. Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum-A exotoxin. *JDermatolSurgOncol* 1992;18:17-21.
4. Blitzer, A., Brin, M. F., Keen, M. S., et al. Botulinum toxin for the treatment of hyperfunctional lines of the face. *ArchOtolaryngolHeadNeckSurg* 1993;119:1018-1022.
5. Carruthers, J. A., Lowe, N. J., Menter, M. A., et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of glabellar lines. *JAmAcadDermatol* 2002;46:840-849.
6. Blitzer, A., Binder, W. J., Aviv, J. E., et al. The management of hyperfunctional facial lines with botulinum toxin. A collaborative study of 210 injection sites in 162 patients. *ArchOtolaryngolHead-NeckSurg* 1997;123:389-392.
7. Clark, G. T. The management of oromandibular motor disorders and facial spasms with injections of botulinum toxin. *PhysMedRehabilClinNAm* 2003;14: 727-748.
8. Moore, A. P., Wood, G. D. The medical management of masseteric hypertrophy with botulinum toxin type A. *BrJOralMaxillofacSurg* 1994;32:26-28.
9. To, E. W., Ahuja, A. T., Ho, W. S., et al. A prospective study of the effect of botulinum toxin A on masseteric muscle hypertrophy with ultrasonographic and electromyographic measurement. *BrJPlastSurg* 2001;54:197-200.
10. Choe, S. W., Cho, W. I., Lee, C. K., et al. Effects of botulinum toxin type A on contouring of the lower face. 2005;31:502-507;discussion507.
11. Kim, N. H., Chung, J. H., Park, R. H., et al. The use of botulinum toxin type A in aesthetic mandibular contouring. *PlastReconstrSurg* 2005;115:919-930.
12. Kim, H. J., Yum, K. W., Lee, S. S., et al. Effects of botulinum toxin type A on bilateral masseteric hypertrophy evaluated with computed tomographic measurement. 2003;29:484-489.
13. Park, M. Y., Ahn, K. Y., Jung, D. S. Botulinum toxin type A treatment for contouring of the lower face. 2003;29:477-483.
14. Kim, J. H., Shin, J. H., Kim, S. T., et al. Effects of two different units of botulinum toxin type a evaluated by computed tomography and electromyographic measurementsted tuman masseter muscle. *PlastReconstrSurg* 2007;119:711-717.
15. Yu, C. C., Chen, P. K., Chen, Y. R. Botulinum toxin a for lower facial contouring: a prospective study. *AestheticPlastSurg* 2007;31:445-451;discussion452.
16. Alam, M., Dover, J. S., Klein, A. W., et al. Botulinum a exotoxin for hyperfunctional facial lines: where not to inject. *ArchDermatol*2002;138:1180 -1185.
17. Ahn, K. Y., Kim, S. T. The change of maximum bite force after botulinum toxin type a injection for treating masseteric hypertrophy. *PlastReconstrSurg*

2007;120:1662-1666.
18. Borodic, G. E., Ferrante, R., Pearce, L. B., et al. Histologic assessment of dose-related diffusion and muscle fiber response after therapeutic botulinum A toxin injections. *MovDisord* 9:31-39,1994.
19. Borodic, G. E., Ferrante, R. Effects of repeated botulinum toxin injections on orbicularis oculi muscle. *JClinNeuroophthalmol* 1992;12:121-127.
20. Rzany B,Dill-Müller D,Grablowitz D,Heckmann M,Caird D;German-Austrian Retrospective Study Group. Repeated botulinumtoxin A injections for the treatment of lines in the upper face: a retrospective study of 4,103 treatments in 945 patients. 2007;33:S18-25.
21. Oshima, M., Middlebrook, J. L., Atassi, M. Z. Antibodies and T cells against synthetic peptides of the C-terminal domain (Hc) of botulinum neurotoxin type A and their cross-reaction with Hc. *ImmunolLett* 1998;60:7-12.

Muscle Weakness after Repeated Injection of Botulinum Toxin Type A Evaluated by Dental Prescale.

Young-Sub Byun, DDS, MSD, Ji-Hee Song, DDS, Young-Chan Choi, DDS, Seong-Taek Kim, DDS, PhD.

Department of Oral medicine, college of dentistry, Yonsei University, Seoul, Korea

Botulinum toxin type A(BTX-A) has been applied successfully to treat masseteric hypertrophy. However it can cause muscle weakness. This study was designed to measure the change in maximum bite force(MBF) after BTX-A injection into human masseter muscle and to evaluate the influence of a booster(repeated) injection. Thirty volunteers completed 18-week follow-up and MBF was measured. At 18 weeks after the first injection, a booster injection was given to 14 patients and they were followed up until 18 weeks from the booster injection. The mean MBF was approximately 20% lower at 2 weeks than before the injection, and it recovered gradually after 4 weeks to return to the preinjection level at 12 weeks. The MBF differed significantly between before the injection and at 2, 4, and 8 weeks after the injection($p<0.05$). In booster injection group($n=14$),the MBF decreased markedly at 6 weeks($p<0.05$),and it recovered gradually in 12 weeks. The MBF was significantly reduced after booster injection of BTX-A into the human masseter muscle. The degree of discomfort experienced by the subjects had little effect on normal mastication.

Key words: muscle weakness, botulinum toxin type A, masseter muscle, booster injection

Correspondence to : Seong Taek Kim, D.D.S, Ph.D.
Department of oral medicine, college of dentistry, Yonsei University,
120-752, 134 Shinchon-Dong, Seodaemun-ku, Seoul, Korea
TEL: +82-42-2228-3110, FAX: +82-42-393-5673, E-mail: K8756050@yuhs.ac
Received: February 05, 2010, Last Revision: March 09, 2010, Accepted: March 25, 2010