

# 삼차신경 손상에 의한 신경병증성 통증에서 보툴리눔 독소의 진통 효과

연세대학교 치과대학 구강내과학교실

김영건 · 김성택

보툴리눔 독소 주사는 이마, 눈가 주름치료 등 미용성형분야 뿐만 아니라 구강 악안면 분야에서는 만성 편두통 (chronic migraine), 근육긴장이상(dystonia), 경직(spasticity), 측두하악장애 (temporomandibular disorders, TMD)의 치료 등에 사용되어 왔다. 최근 보툴리눔 독소 주사가 운동신경에서 마비효과 뿐만 아니라 감각신경에서 말초감각과 신경원성염증과 관련되는 substance P, CGRP, glutamate 등 비콜린성 신경전달물질의 유리를 차단하여 통증신호를 차단하는 역할을 한다는 가설이 제기되고 있다. 따라서 본 연구는 쥐, 토끼 등 동물 신경 손상 모델에 대한 실험과 치과 치료 후 발생한 신경 손상 환자에서 보툴리눔 독소의 진통 효과 및 작용 기전을 살펴보고자 한다.

주요어: 보툴리눔 독소, 통증, 신경손상 (구강회복응용과학지 2012;28(2):171~178)

## 서 론

보툴리눔 식중독 (Botulism)은 밀폐된 용기의 부패된 소시지나 육류를 섭취한 후 발생하는 식중독의 하나로 1822년 독일 Württemberg 지방의 의사 Justinus Kerner에 의해 처음 증상이 설명되었다. 보툴리눔 식중독은 복통과 구토 뿐만 아니라 전신에 근육의 마비가 일어나고 호흡곤란을 야기하는데, 1895년 Emile Pierre Marie van Ermengem에 의하여 보툴리눔 식중독으로 사망한 사체에서 혐기성 간균 Clostridium botulinum을 발견하였다.

1920년대에 들어 미국 캘리포니아 대학의 Hermann Sommer에 의해 Botulinum toxin type A (BoNT-A)가 처음 분리되었고, 1949년 Burgen에

의하여 이 물질이 신경전달을 차단하는 것이 증명된 이후, 의학분야에서 사용가능성이 대두되었다. 1981년 Alan B. Scott에 의해 인간의 사시 (strabismus)치료에 처음 적용된 이후, 사시 (strabismus), 안검경련(blepharospasm), 얼굴의 주름(facial wrinkle), 뇌성마비(cerebral palsy), 경부근 근육긴장이상 (cervical dystonia), 다한증 (Hyperhidrosis) 등 많은 영역에서 치료목적으로 이용되고 있다.

한편, BoNT를 통증질환에 적용한 많은 수의 연구는 근막통증(myofascial pain)과 같은 근육기원성의 통증과 관련되며, 이러한 질환에서의 통증 감소효과는 BoNT-A가 신경근육접합부 (neuromuscular junction)에서 보이는 아세틸콜린 (acetylcholine)의 유리억제 및 이로 인한 근육마

교신저자: 김성택

연세대학교 치과대학 구강내과학교실, 서울시 서대문구 신촌동 134, 120-752, 대한민국

Tel: +82-2-2228-3110, Fax: +82-2-393-5673, E-mail: k8756050@yuhs.ac

원고접수일: 2012년 02월 10일, 원고수정일: 2012년 03월 07일, 원고채택일: 2012년 06월 25일

비(muscle paralysis) 작용을 배제하고 생각할 수 없다. 그러나, 동물실험에서 BoNT-A가 glutamate, substance P, 그리고 calcitonin gene related peptide와 같은 통증과 관련된 신경전달물질(neurotransmitter)이 신경세포로부터 유리되는 것을 억제한다는 것이 보고된 이후로, BoNT-A의 신경-근육성작용(neuromuscular function)외의 진통효과(analgesic effect)에 대한 연구가 이루어지고 있다.

### BoNT-A의 진통효과에 대한 연구

#### 1. BoNT-A를 이용한 동물에서의 통증 실험

BoNT-A가 통증 조절 물질이라는 연구들을 고려하여 통증에 대한 BoNT-A의 작용에 대한 동물실험이 시행되었다. 통증 유발 신경전달물질의 분비에 대한 BoNT-A의 효과에 관한 여러개의 동물 실험이 진행되었다. 쥐의 담낭에 0.3%의 acetic acid를 주입하여 통증을 유발한 결과 주입 전 BoNT-A를 주입한 실험군의 경우 대조군에 비하여 7일 후 CGRP의 분비량이 현저히 감소한 것으로 나타났다. 다른 시험에서는 쥐의 발바닥에 포르말린을 피하주사하여 통증을 유발하였을 때 BoNT-A의 효과를 연구하였다. 포르말린을 주입하는 경우 일차뉴런에서 glutamate가 분비되게 되며, 이로인하여 쥐가 발바닥을 핥는 통증행위(pain behavior)를 보이게 된다. 실험결과, BoNT-A를 먼저 주입 후 포르말린을 주입한 경우 대조군에 비하여 핥는 횟수의 감소를 보였다. 다른 실험에서는 carrageenan(1%)와 capsaicin(0.1%)를 주입하여 실험을 진행하였으며, BoNT-A를 1~6일 전에 먼저 주입한 경우 기계적인 자극 및 열자극에 대한 과민반응이 대조군에 비하여 현저히 감소하거나 나타나지 않았다. 체외에서 배양된 신경세포에 대하여 BoNT-A를 적용한 실험에서, BoNT-A는 glutamate, CGRP가 신경세포로부터 유리되는 것을 억제하였다.<sup>1)</sup> 2009년 Favre-Guilmarde 등<sup>2)</sup>은 carrageenan을 이용한 통증 모델과 paclitaxel을 이용한 통증모델에서 BoNT-

A의 통증 감소 효과를 보고하였다. 특히 paclitaxel을 이용한 모델에서는 양쪽 발에 말초신경병성 통증(peripheral neuropathy)가 유발되어 복합신경병성 통증(polyneuropathic pain)에 대한 BoNT-A의 효과를 함께 확인할 수 있었다. 이 과정에서 주사한 부위(ipsilateral)뿐만 아니라 반대쪽 부위(contralateral)에서도 진통효과가 관찰되었다. Bach-Rojecky 등<sup>3)</sup>은 쥐를 이용한 당뇨병성 신경병증 모델에서의 BoNT-A의 진통효과를 연구하였다. 이 연구에서 BoNT-A는 두가지의 방법으로 적용하였으며 말초에 적용한 경우 5U/kg, 7U/kg의 농도에서 기계적 자극 및 열자극에 대한 과민반응의 감소를 나타냈다. 척추강내로 적용한 경우 1U/kg의 농도에서 통증반응의 감소를 나타냈다. 한편, 악안면영역에서의 통증모델에 대한 연구도 진행되었는데, Kitamura 등<sup>4)</sup>과 Filipovic 등<sup>5)</sup>은 쥐의 하안와신경(infraorbital nerve)를 결찰(ligation)하여 유발한 악안면통증모델에서의 BoNT-A의 통증억제효과를 보고하였다.

이러한 연구 결과를 고려하였을 때, BoNT-A는 말초에서 일차신경세포로부터 substance P, CGRP 등의 antidromic flow를 억제하며, 이로 인하여 신경원성 염증(neurogenic inflammation)이 일어나는 것을 막아 말초신경의 감각을 감소시킨다. 다른 통증억제 기전으로는 감각신경핵 뉴런으로부터의 CGRP의 분비 억제 작용이 있다.

#### 2. BoNT-A를 이용한 인체에서의 진통효과 실험

최근 두가지의 실험이 사람을 대상으로 시행되었으며, 이 두가지의 연구결과는 서로 상충되는 결과를 보였다. 2002년의 실험에서는 50명의 건강한 성인을 대상으로 양측 전완부에 BoNT-A 100U과 placebo를 피하주사 후 통각인지 정도를 측정하였다. 주입 전과 주입 후 4주, 8주에 열과 냉자극에 대한 통각역치 검사를 시행하였다. BoNT-A 주입부는 열과 냉자극에 대한 통각역치가 술전에 비하여 4주에는 1.4도, 8주에는 2.7도의 상승이 있었으며, placebo는 4주에 1.1도, 8주

에 1.2도의 상승을 나타내었다. 유사한 실험결과가 전기자극을 이용한 통각역치 검사에서도 관찰되었으나 통계적인 유의성은 없었다. 실험자는 BoNT-A의 피하주사를 통한 직접적인 통증억제효과는 증명되지 않은 것으로 결론지었다. 2000년의 Barwood 등은, 16명의 경직성 뇌성마비 소아를 대상으로(평균연령 4.7세) 실험을 진행한 결과, placebo 에 비하여 BoNT-A주입군은 통증수치가 74% 감소하였다고 보고하였다. 하지만 정량적인 검사가 아니었으며, 이 연령대의 환자들에 대한 통증 측정의 정확도는 문제가 있을 것으로 보인다. Gazerani 등<sup>9)</sup>은 32명의 건강한 남성을 대상으로 BoNT-A의 통증억제효과에 대하여 실험을 진행하였다. 이 실험에서는 BoNT-A 150unit을 두경부 주위의 근육에 주사하고, 앞이마부위(frontal area)에 capsaicin 을 피하로 주사하여 통증을 유발하였다. 그 결과 VAS-time 곡선에서 BoNT-A를 주사한 군에서는  $9.16 \pm 0.86 \text{cm} \cdot \text{s}$  로 생리식염수를 주사한 군의  $15.41 \pm 0.83 \text{cm} \cdot \text{s}$ 에 비하여 감소된 결과를 보였으며, 작열감을 나타내는 부위(flare area)의 면적에서도 BoNT-A군에서  $29.81 \pm 0.69 \text{cm}^2$ 로  $39.71 \pm 0.69 \text{cm}^2$ 의 생리식염수군에 비하여 감소된 값을 나타냈다.

### 3. BoNT-A의 통증완화효과에 관한 과거의 연구

과거의 동물 및 인체 실험의 결과들을 살펴보면 BoNT-A가 통증 완화효과를 가지는 것으로 추정된다. 하지만 만성적인 악안면통증이 BoNT-A에 의하여 조절될 수 있는지는 알려져 있지 않다. 과거의 연구에 대한 고찰 결과, 경부기원두통에 대한 BoNT-A의 효과에 대한 두가지 연구가 관찰되었다. 하지만 이 두가지 연구 결과는 서로 상충되었다. 또한 두 가지의 만성 경부 통증에 대한 연구도 관찰되었으나 둘다 유의성있는 결과가 도출되지 않았다. TMD에 대하여는 1가지의 적은 수의 대상으로 시행된 연구만이 있었으나, 명확한 결론은 도출되지 않았다. 군집성 두통, 만성 발작성 편두통 등에 대한 연구 결과

는 없었다.

### BoNT-A를 실제 신경병증성 통증에 적용한 연구

#### 1. 대상포진후 신경통 (postherpetic neuralgia)

Liu 등<sup>7)</sup>은 2006년에 대상포진후 신경통(postherpetic neuralgia, 이하PHN)에 대한 BoNT-A의 진통효과에 대하여 보고한 바 있다. 이 증례에서는 약물치료와 경막외마취등 치료에 증상이 개선되지 않는 80세의 남성 PHN환자에게 BoNT-A 주사요법을 시행하였다. 100U 의 BoNT-A를 분할하여(총 4부위, 20개의 자입로) 감각이상 부위에 부채꼴 형태로 피하주사 하였으며, 주사 후 2일 뒤부터 VAS(visual analogue scale)는 10에서 1로 감소하였다. 통증 완화효과는 52일간 지속되었으며, 이후부터는 서서히 증가하기 시작하였다. 이후 amitriptyline 및 gabapentin을 투약하였으며, 투약 후 통증은 환자가 견딜만한 정도인 VAS 3에서 4정도로 유지되었다. 환자의 통증은 주사 후 마지막 경과 관찰이 시행된 9개월 후까지 감소된 상태로 유지되었다.

2008년에는 Ruiz Huete C 등<sup>8)</sup>이 기존 약물치료를 지속적으로 재발하는 83세의 여성 환자에게 BoNT-A를 주사하여 2개월후까지 진통효과를 보임을 보고하였다.

Sotiriou 등<sup>9)</sup>은 3명의 PHN환자를 대상으로 BoNT-A 주사를 시행하였다. 환자의 연령은 63~70세로 2명의 남성과 1명의 여성으로 이루어져 있었으며, 통증의 지속기간은 2~3개월이었다. 이전에 국소도포마취제, NSAIDs, gabapentin, tricyclic antidepressant, codeine등을 이용하여 치료하였으나 증상의 완화가 없거나 미약하였다. 이환부위는 세 환자 모두 thoracic dermatome (T5, T6-7, T6-7)이었다. BoNT-A 100U을 분할하여 20개의 자입점에 주사한 뒤 12주까지 통증의 변화를 VAS (visual analogue scale)로 추적하였다. 그 결과 VAS score가 평균 8.3에서 주사 12주뒤까지

평균 4까지 감소하는 결과를 보였으며, 특히 주사된 2주~8주까지는 평균 2까지 감소하는 진통 효과를 보였다.

2010년에 Xiao<sup>10)</sup>은 60명의 PHN환자를 대상으로 randomized, placebo-controlled, double-blind test를 시행하였다. 환자는 각각 환자번호를 기반으로 무작위로 BoNT-A군, Lidocaine군, 생리식염수군으로 배정받아 통증부위에 주사가 시행되었다. 진통효과에 대해서는 VAS score의 변화, 수면시간(sleeping time)의 변화, 각 그룹내에서 주사치료를 추가적인 통증조절을 위하여 아편계진통제(opioids)를 요하는 환자의 비율등 세가지로 평가하였다. 그 결과 VAS score는 BoNT군에서 평균 4.5가 감소하여, Lidocaine군의 평균 2.6감소와 생리식염수군의 평균 2.9감소에 비하여 유의한 감소결과를 보였다. 각 환자군의 수면시간(sleeping time)에서도 BoNT군에서 유의할만한 증가를 보였으며, opioids를 요하는 환자의 비율에서도 주사후 7일, 주사후 3개월뒤의 평가 모두에서 BoNT군이 더 낮은 비율을 보였다.

## 2. 후두신경통 (occipital neuralgia)

Volcy<sup>11)</sup>은 2005년에 대후두신경통(greater occipital neuralgia)과 삼차신경통(trigeminal neuralgia)를 함께 가진 환자의 후두부에 15unit의 BoNT-A를 주사하여 10일간 지속적으로 통증이 감소하고 이후 2달간의 진통효과에 대하여 보고하였다. 이후 2007년에는 Kapural<sup>12)</sup>이 6명의 후두신경통(occipital neuralgia, 이하 ON) 환자를 대상으로 BoNT-A의 진통효과에 대한 연구를 시행하였다. 환자군은 평균 57.2세로, 5명의 여성과 1명의 남성으로 이루어져 있으며, 통증의 지속기간은  $3.5 \pm 1.4$ 년 이었다. 환자들은 모두 찌르는듯하거나 (stabbing), 쏘는듯한 (shooting), 타는듯한 (burning) 통증을 호소하였으며 평균 VAS score는  $8 \pm 1.8$  이었다. 통증부위에 50unit의 BoNT-A를 주사한 결과 통증의 감소를 보였으며 4주뒤 VAS score는  $2 \pm 2.7$ 로 감소하는 결과를 보였다.

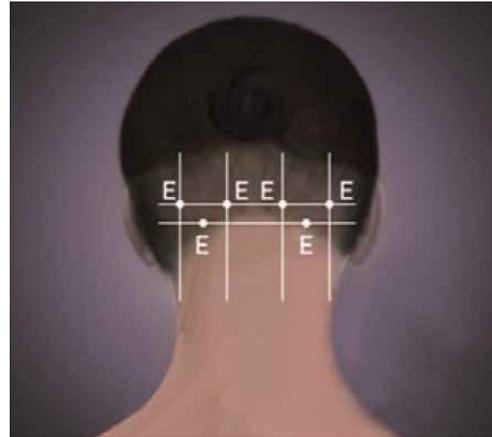


Fig. 1. Botulinum toxin injection area for occipital neuralgia

진통효과의 지속기간은  $16.3 \pm 3.2$ 주 였다.

Taylor<sup>13)</sup>은 6명의 ON환자를 대상으로 BoNT-A의 진통효과에 대하여 연구하였다. 평균  $40.38 \pm 10.13$ 세의 2명의 남성과 4명의 여성을 대상으로 BoNT 50unit을 주사한 결과, 전체적으로 VAS score가 감소하는 결과를 보였다. 그러나 통증의 종류에 따라, dull/aching pain과 pin/needle pain의 경우 통계적으로는 유의하지 않은 감소를 보였고, sharp/shooting pain에 대한 VAS score에서만 통계적으로 유의한 감소결과를 보였다.

## 3. 삼차신경통 (Trigeminal neuralgia)

삼차신경통(Trigeminal neuralgia, 이하 TN)에 대한 BoNT-A의 효과에 관한 여러 연구들이 진행되었다. 하지만 이러한 연구들은 모두 open-label, uncontrolled study 이다. Turk<sup>14)</sup>에 의하여 2005년에 시행되었던 TN환자에 대한 연구에서는 8명의 환자를 대상으로 하였으며, 통증부위의 관골궁(zygomatic arch)의 상하방에 2개의 자입점으로 50unit의 BoNT-A를 주사하였다. 주사이전, 주사후 1주, 1개월후, 6개월후의 통증변화에 대하여 VAS score와 하루동안의 통증빈도를 기록

하여 통증의 변화를 관찰하였다. 그 결과 6개월 후 주사이전과 비교하여, VAS score는 평균 4에서 1.19로 감소하였으며 하루동안의 통증빈도 또한 평균 4에서 1.25로 감소함을 보고하였다. Piovesan<sup>15)</sup>의 연구에서는 13명의 TN환자를 대상으로 하였으며, 통증이 나타나는 삼차신경 분지 영역에 따라 6.45~9.11unit의 BoNT를 주사하였다. 그 결과 60일후 VAS score와 pain area의 너비 모두 감소하는 양상을 보였다. 진통효과는 주사 시행 후 20일째에 가장 강한 것으로 보고되었다. Zuniga<sup>16)</sup>의 연구에서는 12명의 TN환자를 대상으로 20-50unit의 BoNT-A 주사를 시행한 결과 10명의 환자에서 진통효과를 보였으며, VAS score는 평균 8.83에서 평균 4.08로 감소하였고 통증발작의 횟수 또한 평균 23.42회에서 8.67회로 감소하였다고 하였다. 이외에도 1명에서 13명의 환자를 대상으로 한 몇몇의 다른 연구들에서는 10U~100U의 BoNT-A를 주사한 결과 모든 증례에서 통증의 경감을 보였으며, 2~6개월간 효과가 지속되었다. 비록 이러한 연구 결과들이 흥미롭기는 하지만, 삼차신경통에 대한 BoNT-A의 효과를 추천할 수 있을 만큼 충분한 퀄리티를 가진 것은 아니다. 연구에 따라 주사가 시행된 BoNT-A의 양이 다양하고, 주사가 자입된 깊이 또한 피하주사에서 근육내주사까지 다양하며 효과가 지속되는 기간 및 통증의 평가척도가 다르기 때문에 정확한 효과를 예측하기는 어렵다.

#### 4. 국소적 만성 신경병증성 통증 (Focal chronic orodental neuropathic pain)

약물의 약동학 및 동물실험 결과를 고려하였을 때, BoNT-A는 신경손상에 의한 국소적인 삼차신경병변에 의한 통증(비정형치통, 환상통, 신경종 등)에 효과적일 것으로 보인다. 비록 BoNT-A의 효과에 대한 증거자료는 되기 어려우나, 신체절단 후 통증에 대한 BoNT-A의 효과에 관한 연구가 진행되었다. 3년 이상 지속된 만성 환상통 환자를 대상으로, BoNT-A를 4개의 근육의 발

통점에 주사하였다. 모든 발통점은 주입전 압통이 존재하였으며, 1개 이상의 발통점에서 환상통의 전이가 발생하였다. BoNT-A의 주입 후 모든 환자에서 환상통의 발생이 60~80%정도 감소하였다. 현재까지는 비정형치통, 환상통, 삼차신경종에 의한 통증에 대한 BoNT-A의 사용에 관하여 연구가 진행되지 않았기 때문에, BoNT-A가 이러한 질환들에 도움이 되는지에 대한 평가를 내리기는 어렵다.

#### 5. 삼차지울신경 두통 (Trigeminal Autonomic Cephalalgia)

군집성두통, SUNCT, 만성 발작성 편두통 등의 삼차지울신경 두통에 대한 BoNT-A의 효과에 관한 실험이 현재까지는 진행되지 않고 있다. 이러한 이유로 삼차지울신경 두통에 대한 BoNT-A의 효과의 평가는 현재까지는 어렵다.

#### 삼차신경의 손상으로 인한 신경병증성 통증에 BoNT-A를 사용한 증례<sup>17)</sup>

62세 여성이 좌측 하순 및 이부의 감각 저하 및 전기가 통하는 것 같은 불편감을 주소로 연세치대병원 구강내과에 내원하였다. 환자에 의하면 약 2개월 전 양측 하악 전치부 및 견치부에 치과 임프란트를 매식한 후 증상이 발생하였으며, Vitamin-B 및 gabapentin을 2개월 간 투약한 뒤 증상이 다소 호전되었으나 더 이상의 개선은 없다고 하였다. 내원 후 gabapentin 및 amitriptyline을 6개월 간 투약 하였으나 잔존 증상이 개선되지 않아 보툴리눔 주사 요법을 시행하였다.

안면비대칭 등의 부작용을 피하기 위하여 10U의 보툴리눔 독소를 이부 중심에 주사한 뒤, 술전 및 술후에 전류인지역치검사(Current perception threshold, CPT)를 시행하여 감각의 개선 정도를 평가하였다. 주사 후 환자는 이환 범위 및 증상의 감소를 호소하였으며, 주사부와 대조군인 비이환측의 역치 차이가 현저히 감소하였다(Table 1,

Table I. measured Current Perception Threshold

	Before injection	1-month follow-up	2-month follow up
	2000Hz / 250Hz / 5Hz	2000Hz / 250Hz / 5Hz	2000Hz / 250Hz / 5Hz
Right side	150 / 83 / 37	168 / 93 / 68	172 / 52 / 26
Left side	281 / 188 / 172	190 / 114 / 87	187 / 73 / 40

Table II. comparison of Current Perception Threshold value

	2000 Hz	250 Hz	5 Hz
Before	131	105	135
1 month	22	21	19
2 month	15	21	14



Fig. 2. botulinum toxin injection on neuropathic pain after trigeminal nerve injury

II). 2달 후 재평가 시에도 역치의 차이는 감소된 상태로 유지되었다.

#### 연구비 지원 및 사의

본 연구는 연세대학교 치과대학 2011년도 교수 연구비(6-2011-0035)의 지원을 받아 이루어졌음.

#### 참 고 문 헌

1. Murinson BB. Botulinum toxin type A treatment of painful focal neuropathies: new evidence for efference of afferents. *Ann Neurol.* Sep 2008;64(3): 236-238.
2. Favre-Guilhard C, Auguet M, Chabrier PE. Different antinociceptive effects of botulinum toxin type A in inflammatory and peripheral polyneuropathic rat models. *Eur J Pharmacol.* Sep 1 2009; 617(1-3):48-53.
3. Bach-Rojecky L, Salkovic-Petrisic M, Lackovic Z. Botulinum toxin type A reduces pain supersensitivity in experimental diabetic neuropathy: bilateral effect after unilateral injection. *Eur J Pharmacol.* May 10 2010;633(1-3):10-14.
4. Kitamura Y, Matsuka Y, Spigelman I, et al. Botulinum toxin type a (150 kDa) decreases exaggerated neurotransmitter release from trigeminal ganglion neurons and relieves neuropathy behaviors induced by infraorbital nerve constriction. *Neuroscience.* Apr 10 2009;159(4):1422-1429.
5. Filipovic B, Matak I, Bach-Rojecky L, Lackovic Z. Central action of peripherally applied botulinum toxin type A on pain and dural protein extravasation in rat model of trigeminal neuropathy. *PLoS One.* 2012;7(1):e29803.
6. Gazerani P, Staahl C, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. The effects of Botulinum Toxin type A on capsaicin-evoked pain, flare, and secondary hyperalgesia in an experimental human model of trigeminal sensitization. *Pain.* Jun 2006;122(3): 315-325.

7. Liu HT, Tsai SK, Kao MC, Hu JS. Botulinum toxin A relieved neuropathic pain in a case of post-herpetic neuralgia. *Pain Med.* Jan-Feb 2006; 7(1):89-91.
8. Ruiz Huete C, Bermejo PE. [Botulinum toxin type A in the treatment of neuropathic pain in a case of postherpetic neuralgia]. *Neurologia.* May 2008; 23(4):259-262.
9. Sotiriou E, Apalla Z, Panagiotidou D, Ioannidis D. Severe post-herpetic neuralgia successfully treated with botulinum toxin A: three case reports. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(2):214-215.
10. Xiao L, Mackey S, Hui H, Xong D, Zhang Q, Zhang D. Subcutaneous injection of botulinum toxin a is beneficial in postherpetic neuralgia. *Pain Med.* Dec 2010;11(12):1827-1833.
11. Volcy M, Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell FD, Bigal ME. Botulinum toxin A for the treatment of greater occipital neuralgia and trigeminal neuralgia: a case report with pathophysiological considerations. *Cephalalgia.* Mar 2006;26(3):336-340.
12. Kapural L, Stillman M, Kapural M, McIntyre P, Guirgius M, Mekhail N. Botulinum toxin occipital nerve block for the treatment of severe occipital neuralgia: a case series. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain.* Dec 2007; 7(4):337-340.
13. Taylor M, Silva S, Cottrell C. Botulinum toxin type-A (BOTOX) in the treatment of occipital neuralgia: a pilot study. *Headache.* Nov-Dec 2008;48(10):1476-1481.
14. Turk U, Ilhan S, Alp R, Sur H. Botulinum toxin and intractable trigeminal neuralgia. *Clin Neuropharmacol.* Jul-Aug 2005;28(4):161-162.
15. Piovesan EJ, Teive HG, Kowacs PA, Della Coletta MV, Werneck LC, Silberstein SD. An open study of botulinum-A toxin treatment of trigeminal neuralgia. *Neurology.* Oct 25 2005;65(8):1306-1308.
16. Zuniga C, Diaz S, Piedimonte F, Micheli F. Beneficial effects of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia. *Arq Neuropsiquiatr.* Sep 2008;66(3A):500-503.
17. Yoon SH, Merrill RL, Choi JH, Kim ST. Use of botulinum toxin type A injection for neuropathic pain after trigeminal nerve injury. *Pain medicine.* Apr 2010;11(4):630-632.

## **Analgesic Effect of Botulinum Toxin on Neuropathic Pain after Trigeminal Nerve Injury**

**Young-Gun Kim, DDS, Seong-Taek Kim, DDS, PhD.**

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

Botulinum toxin type A (BoNT-A) has been applied successfully to treat chronic migraine, dystonia, spasticity and temporomandibular disorders(TMDs) as well as frontal wrinkle and glabella wrinkle. Recently it has been reported that BoNT-A, reversibly blocks presynaptic acetylcholine release, also inhibits the release of substance P, CGRP(calcitonin gene related peptide) and glutamate related to peripheral sensitization and neurogenic inflammation in sensory nerve, In this study we reviewed animal nerve injury model such as rat and rabbit and identify the analgesic effect and mechanism of nerve injury pain after dental treatment.

**Key words:** botulinum toxin, pain, nerve injury

---

**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: +82-2-2228-3110, Fax: +82-2-393-5673, E-mail: k8756050@yuhs.ac

Received: February 10, 2012, Last Revision: March 07, 2012, Accepted: June 25, 2012