

# The prevention of mortality after botulinum toxin injection in oral maxillofacial region

Won-Kang Lee<sup>1</sup>, Young-Chan Choi<sup>1</sup>, Moon-Jong Choi<sup>2</sup>, Seong-Taek Kim<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Orofacial Pain & Oral Medicine, College of Dentistry, Yonsei University, Seoul, Republic of Korea

<sup>2</sup>Sarangmaeul Psychiatric Clinic, Seoul, Republic of Korea

Botulinum toxin (BoNT) has been used for a wide spectrum of therapeutic and cosmetic indications, and the range of indications is continually increased. Though BoNT is a powerful poison, the fact that not only the effect but also the adverse effect of it fader about 6 months after injection makes clinicians to neglect its dangerous property in clinical application. But Many reports about the adverse effects including death of BoNT injection have been reported, the FDA edited in additional warnings about hospitalizations and deaths. In this study, we intended to look through the metabolic process in human body, possible adverse effect, matters to be attended in application, and cases reports about deaths of BoNT by reviewing the previous studies. (**J Dent Rehabil Appl Sci 2014;30(4):299-306**)

**Key words:** botulinum toxin; metabolic process; adverse effects; death

## 서론

식중독균인 *clostridium botulinum* 에서 추출한 botulinum toxin type A (이하 보툴리눔 독소)는 ‘보톡스’ 라는 제품명으로 ‘주름 없애는 주사’ 로 널리 알려졌으나, 현재는 주름, 사각턱, 종아리 퇴축술과 같은 미용적인 치료뿐만 아니라 안검경련, 사시, 다한증, 편두통, 뇌성마비, 이갈이, 신경병성 통증의 치료 등 다양한 분야에서 사용되고 있다. 특히 구강악안면 영역에서는 잇몸이 드러나 보이는 웃음, 이갈이 그리고 교근비대증 등의 치료에 사용이 점차 늘어나고 있다.

지난 20년간 보툴리눔 독소는 임상 시술 시 약 6개월 정도 효과가 지속되다 사라지는 가역적인 치료방법으로, 약제로 인한 부작용 또한 6개월 정도 지나면 소실되는 안전한 치료방법으로 생각되어 왔다. 가역적이고 경미한

부작용으로는 주사부위 통증, 부종, 반상출혈, 건조한 피부 등이 있으며, 두통, 구강건조감, 독감과 비슷한 가벼운 권태감 등이 나타날 수 있다. 그런데, 2009년 4월 30일 미국 식품의약국(FDA)에서 미국내 16명의 환자가 보툴리눔 독소 시술 후 사망한 사고와 관련해 ‘보툴리눔 독소 제제’ 가 주입 부위에서 다른 부분으로 전이될 경우 예상치 못한 근무력증, 목 쉼 증상, 발음 문제, 실금, 호흡곤란, 연하장애, 복시, 시력저하, 안검하수 등 ‘보툴리눔 식중독(botulism)’ 과 유사한 증상을 유발할 수 있다고 발표하였다. 이에 따라 안전성 정보 내용을 포함하는 경고 사항 추가 등 설명서 변경이 필요하다고 발표하였다. 보고서에 따르면 인체의 다른 부분에는 거의 영향을 주지 않고 주사 부위의 근육만 부분 마비시킨다는 지금까지 학설과는 달리, 주사부위가 아닌 다른 부위에 근육마비 반응을 일으키는 심각한 부작용을 야기할 수도 있다고

\*Correspondence to: Seong-Taek Kim, DDS, PhD  
Department of Orofacial Pain & Oral Medicine, College of Dentistry,  
Yonsei University, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul, 120-752, Republic of Korea  
Tel: +82-2-2228-3110, Fax: +82-2-393-5673, E-mail: k8756050@yuhs.ac.kr  
Received: July 30, 2014/Last Revision: August 16, 2014/Accepted: August 20, 2014

Copyright© 2014 The Korean Academy of Stomatognathic Function and Occlusion.  
© It is identical to Creative Commons Non-Commercial License.

보고 하고 있다. 보툴리눔 독소로 인한 사망자는 대부분 근육경직을 치료하기 위해 다리근육에 보툴리눔 독소를 주입한 어린이들이었으며, 약제가 체내의 다른 부위로 퍼져 나가면서 호흡 기능에 영향을 미쳐 사망한 것으로 파악되고 있다. 부작용은 빠르면 치료 후 몇 시간에서 늦으면 수주 후에도 보고되었다. 보툴리눔 독소의 부작용으로 ‘사망’이라는 심각한 사항이 추가된 것이다. 다행히 국내에서는 아직까지 보툴리눔 독소 주사 후 사망 사고가 보고된 바 없으나, 유사한 사고가 발생할 개연성이 있음에도 불구하고 이에 대한 연구가 미미한 게 사실이다. 또한 보툴리눔 독소에 대한 기존의 국내의 연구에서 밝혀진 많은 적응증에 비해 실제 임상 적용에 있어 최적의 주사부위나 주사용량은 명확히 확립되어 있지 않아, 임상가에 따라 주사방법이 다른 점 등 구체적인 사용방법에는 명확한 정립이 이루어지지 않은 실정이다. 따라서, 기능적, 심미적 장애를 일으키는 보툴리눔 독소의 부작용, 합병증을 예방하기 위해서는 좀 더 체계적인 연구가 필요하고 임상가들도 그 효과뿐 아니라 부작용에 대해서도 충분한 지식을 가지고 사용에도 좀 더 주의 기울여야 한다.

이에, 본 종설은 보툴리눔 독소의 약리학적 특징과 부작용, 사용 시 유의사항에 대한 정보를 제공하여 좀 더 안전한 보툴리눔 독소의 사용에 도움을 주기 위한 것으로 지금까지 보고된 문헌들을 토대로 자세히 검토해보고자 한다.

## 본론

### I. 보툴리눔 독소의 대사(metabolism of the botulinum toxin)<sup>1</sup>

보툴리눔 독소는 세상에 존재하는 독 중 가장 강력한 독소로 간주되고 있으며, 실제로 너무 강한 독성 탓에 세포에 파괴적 영향을 미치는 가장 최소 단위의 농도나 분자 수 등에 대해서 아직 정량화 되지 않고 있다.<sup>2</sup> 이런 이유로 생명체에 대한 실험 보다는 배양된 세포나 적출된 세포 등을 대상으로 많은 실험이 이루어졌고, 독소 자체의 특성이나 작용 기전 등에 대한 연구가 많이 이루어졌다.<sup>3</sup> 반면 인체 전반에 대한 독소의 흡수(absorption), 확산(distribution), 전신적인 대사과정(systemic metabolism), 제거(elimination) 등에 대해서는 상대적으로 연구가 적은 편이다. 하지만 인체에서의 안

전한 사용을 위해 약제의 체내 대사과정에 대한 충분한 지식이 반드시 필요하다.

보툴리눔 독소는 체내 유입, 분산, 대사 후 제거된다.

### 1. 유입(entry)

#### 1)보툴리눔 독소의 형태

보툴리눔 독소는 서로 다른 7개의 혈청형(A - G)을 가진다. 박테리아는 처음부터 단일 단백질 형태의 신경독소를 만드는 것이 아니라 전구 물질인 보조 단백질-균질 단백질로 형성된 신경독소 결합체를 만든다. 독소가 인체로 들어가는 유입에 중요한 역할을 하는 보조 단백질 분자는 3가지 종류의 hemagglutinin (HA)과 non toxicnon-hemagglutinin (NTNH)이다. 이들은 독소의 인체 내 유입에만 효과적으로 기여하고, 일단 일반순환으로 흡수되면 보조 단백질은 떨어져 나가고 더 독성이 강한 균질 단백질로 구성된 신경독소 형태로 바뀐다.<sup>4</sup>

#### 2)독소의 유입 경로

독소가 인체에 유입되는 경로는 크게 두가지다(Fig 1).

- ① 손상된 세포나 상처난 세포막을 통한 유입: 불법적인 약물사용이나 수술 혹은 사고로 인한 상처로 유입되거나, 어떤 증상에 대한 치료목적으로 표면세포막 안으로 인위적으로 바로 주입하는 경우
- ② 호흡이나 구강을 통한 섭취와 같이 손상되지 않은 세포나 막을 통해서 유입되는 경우: 상피세포 방어막을 통과하여 일반 순환계로 유입된다(이 과정을 흡수(absorption)라 한다).
  - 호흡기나 소화기 상피세포의 최상층표면에 부착하여 수용기를 통해 세포이물흡수(endocytosis) 과정을 거쳐 상피세포 안으로 들어간 후, 세포내부를 가로질러 반대쪽으로 이동(transcytosis)한 후 세포외부로 나온다(exocytosis). 이 과정을 통해 혈액이나 림프액에 도달한다.

### 2. 분산(distribution)

#### 1)세포외 구획

말초 부위에서 혈액 구획과 세포 외 구획, 두 개의 구획으로 독소의 분산이 빠른 시간 내에 이루어진다. 세포외 구획은 독소에 취약한 말초의 콜린성 세포 같은 곳으로 독소가 이동하기 위해서 반드시 거쳐야 하는 부분

### Absorption of Botulinum Toxin

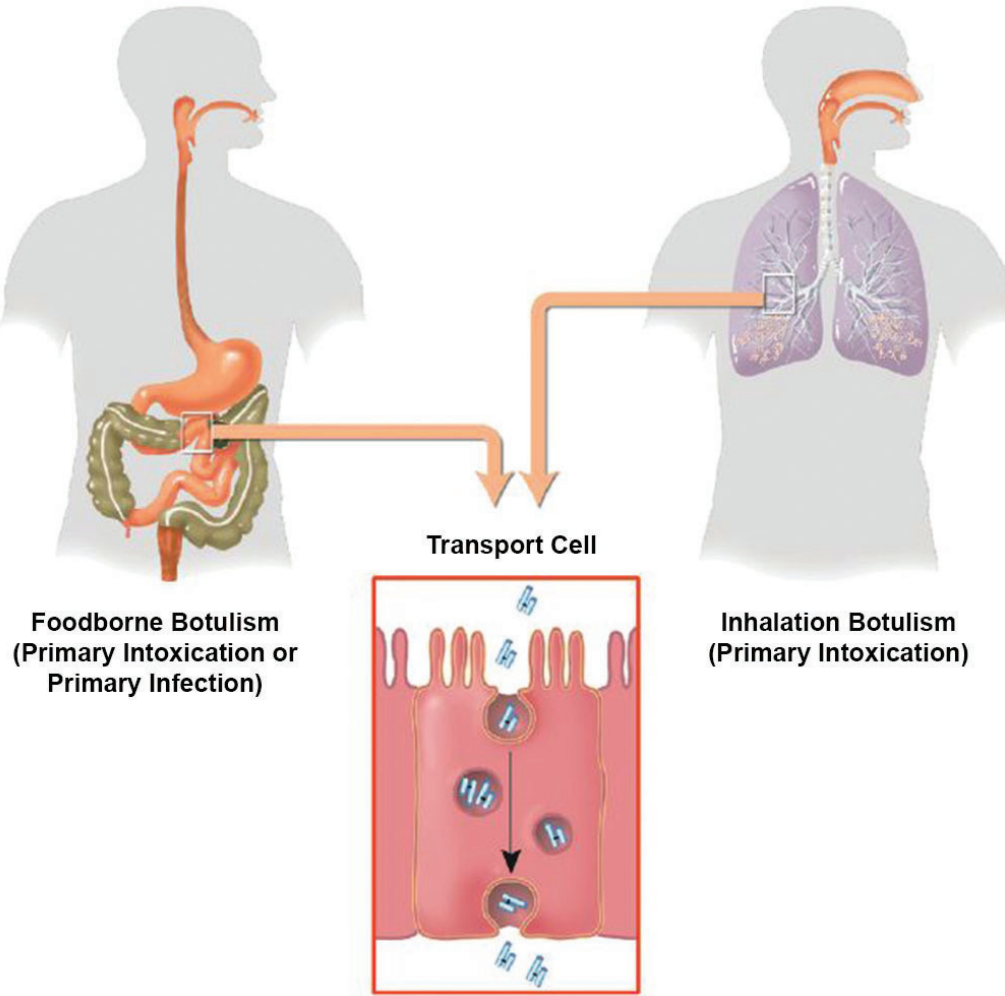


Fig. 1. Absorption pathways of botulinum toxin: the oral route and the inhalation route (Simpson L. 2013).<sup>1</sup>

이다. 쥐의 혈액구획으로 보툴리눔 독소를 직접 주입한 후 약동학에 대해 진행한 연구 결과를 보면,<sup>5,6</sup> 초기의 빠른 시간 내에 일반 순환계로 약제가 분산된다. 가안정기 (pseudo-steady state)에 도달하면 더 느린 과정의 독성 제거가 일어난다. 두 과정의 속도 상수는 독소의 농도와는 무관하다.<sup>7</sup>

혈액 내에서의 보툴리눔 독소는 오랜 시간 동안 대사 되지도 않고 굉장히 안정적으로 존재한다.<sup>5,6</sup> 보툴리눔 식중독에 걸린 환자의 혈액 내 분석에서도 11일 동안 활동성 있는 독소가 검출되었다는 보고가 있다.<sup>8</sup> 실험실과 인체 내에서의 이런 결과를 통해 짐작해 본다면, 보툴리

눔 독소가 흡수되어 일단 일반 순환계로 들어가면, 순환계 자체가 ‘보유 구간’ (holding compartment)으로 작용하여 표적기관에 작용하거나 몸에서 대사되지 않는 한, 구조적인 손상없이 생물학적 활성을 갖는 형태로 장기간 존재하게 된다.

#### 2)신경계 구간

표적세포로 분산되어 세포질안으로 들어간 독소에서는 즉각적인 대사성 변화가 일어난다. 엔도솜막을 통과하는 이동이 일어나는 동안 독소를 구성하는 H-사슬 (heavy chain)과 L-사슬(light chain)의 결합이 깨어지고

L-사슬은 세포질 내에서 촉매로 작용한다.<sup>9</sup> 분리된 H-사슬과 L-사슬은 설혹 세포 밖으로 나간다 하더라도 더 이상 강직을 유발하는 독소로서의 기능을 할 수 없다. 완전 독소(완전체)만이 독소로서의 기능을 할 수 있다(Fig. 2).

### 3. 대사와 제거(metabolism and elimination)

가령 아주 치사량의 독소가 인체 내로 유입되었다 하더라도, 체내 축적 유해물질의 최소량만 신경세포 내로 들어가고 나머지는 모두 세포 외 구획에 존재한다. 이러한 현상은 아직까지 세포 외 구획에 대해서 뿐만 아니라 세포 내 구획에 대해서도 완전히 설명되거나 이해하지 못하고 있다.

### 1) 전신적 처리

인체가 외부 단백질을 처리하는 방법은 여러가지가 있는데 만약 일반 순환계에 외부 단백질이 존재하는 경우(보툴리눔 독소) 혈관 세포벽을 구성하는 세포에 결합되거나, 혈액 내에 존재하는 단백질 분해 효소에 의해서 대사되는 것을 기대할 수 있으나, 오랜 시간 동안 혈액 내에서도 독소가 안정적으로 존재하는 것으로 볼 때 큰 역할을 하는 것 같지는 않다.

신장에서 정화처리하여 배설할 수도 있는데, 이것 또한 큰 역할을 하는 것 같지는 않다. 포유류는 신장에서 처리할 수 있는 분자량의 한계가 5만인데 반해 보툴리눔 독소는 15만이므로 인간의 신장은 보툴리눔 독소를 처리해서 소변으로 내보낼 수 없다. 일단 독소가 분할되

## Major Steps in Toxin Action

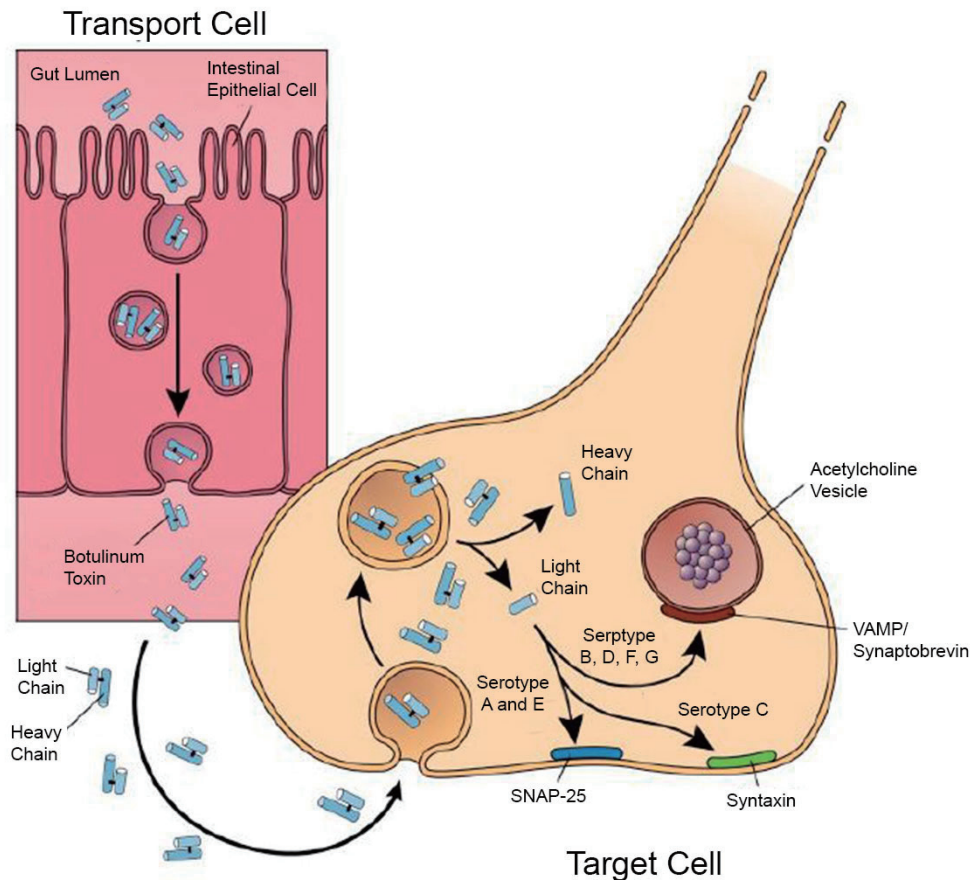


Fig. 2. The action mechanism of the botulinum toxin (Simpson L. 2004).<sup>3</sup>

고 접합되면 비활성형태로 바뀌는데 이것은 제거되기 전 단계로 간주할 수 있다.

간에서 생체내 변화를 통해 제거되는 것이 가장 적절한 대사형태로 여겨지나 지금까지의 발표들 중에서 이를 정확히 설명한 보고는 없어 확신할 수는 없다. 다만 확실한 것은 치명적 독성을 나타내는 보툴리눔 독소의 농도가 너무 낮아서 인체 내 해독을 담당하는 간 같은 기관에서 감지되기 어려우며, 보툴리눔 독소 자체가 인체 내에서 안정적이기 때문에 상당히 오랜 기간 동안 인체 내에 존재할 것이라는 사실이다.

## 2) 표적기관(신경세포 말단)에서의 처리

표적기관인 신경세포 말단으로 흡수된 독소의 H-사슬에 대한 정확한 대사 기전은 밝혀진 바가 없다(독소의 기능을 나타내는 부위가 아니어서 충분한 연구가 이루어지지 않음).

L-사슬의 경우 외부로 배출되거나 상대적으로 더 큰 부피를 가지는 신경세포 본체 쪽으로 확산된다거나, 단백질 분해 효소에 의해 분해된다는 등의 가설이 있으나, 명확히 밝혀진 사실은 없다.

## II. 독성 (toxicity)

보툴리눔 독소는 매년 300만 명이 이상이 시술 받을 정도로 대중화 되었지만 그 부작용에 대한 인식이 부족하다. 이 부작용의 심각성은 2008년 Dr. Sidney Wolf, Public Citizen의 편집장, 소비자 대표 등이 FDA에 제출한 보고서를 통해 대두되었다. 보고서에 따르면, 보툴리눔독소에 대해 180가지 이상의 부작용이 보고되었으며, 1997 - 2006년까지 총 16명이 사망하였다. 이 보고서를 계기로 보툴리눔 독소 약재에는 그 효능뿐만 아니라 부작용에 대해서도 상세하게 설명된 경고가 포함되게 되었다.

1988년 이후에 발표된 문헌을 토대로 살펴보면, 독소의 부작용은 크게 두 가지 종류로 나눌 수 있다. (1) 일시적이고 심각하지 않은 증상; 혈종형성, 주사부위의 통증, 두통, 안검하수, 복시, 국소적인 길항근의 과활성 등 (2) 심각한 잠재성을 가진 증상; 독소가 전신적으로 퍼지면서 부작용이 나타나는데, 처음에 눈이 건조하고 붉어지는 현상을 시작으로, 조절 장애, 구강건조증, 변비와 같은 장관계 질환, 연하 곤란, 목숨 현상 등이 나타나며 최종적으로 호흡곤란이 나타날 수 있다.

## 1. 사용시 유의사항(warnings and precautions)

### 1) 전신적 유의사항

보툴리눔 독소 주사 전에 주사할 부위와 민감한 주변 해부학적 구조물에 대한 이해를 정확히 해야 한다. 타액선, 구강-혀-인두, 식도, 위 부위에 직접적으로 주사되는 경우 사망과 같은 심각한 부작용이 생길 수 있으므로 주의해야 한다. 시술 전에도 연하곤란이나 너무 쇠약한 환자는 피하는 것이 좋다. 흉부 근처에 주사하는 경우 기흉을 만들 수 있으니 유의한다. 주사할 부위가 폐첨부에 가까울 경우 특히 주의해야 한다. 주사할 부위가 이미 쇠약해져 있거나, 염증이 있는 경우에는 피하는 것이 좋다.

### 2) 과민반응

아나필락시스 반응이나 혈청병과 같은 심각한 과민반응은 거의 보고되지 않는다. 두드러기, 연조직부종, 호흡곤란 같은 과민반응이 생길 경우에는 추가적인 주사는 피하고 즉시 의학적 치료를 시행하는 것이 좋다.

### 3) 이미 존재하는 신경성 질환

말초 운동 신경성 질환, 신경근 접합성 질환 등을 가지고 있는 환자의 경우 주사 시 특별한 주의가 필요하다. 신경-근 접합성 질환을 가진 환자는 보툴리눔 독소를 주사할 때 보통의 용량에서도 연하곤란이나 호흡의 문제가 생길 위험이 증가된다. 심각한 경우 연하곤란이 수 개월동안 지속되어서, L-tube의 삽입이 필요할 수도 있다. 이런 신경성 질환을 가진 환자가 고용량의 독소에 노출되는 경우에는 위험이 더 증가된다.

### 4) 주사부위와 먼 부위에서의 부작용

주사 부위와 상관없는 동떨어진 부위에 근육 약화, 안검하수, 복시, 몽롱, 연하 혹은 발음의 곤란, 변비, 흡인성 폐렴, 호흡곤란, 호흡 부전 등의 문제가 생길 수 있다. 이러한 증상의 위험성은 어린이들에게 근육의 강직을 치료하기 위해 보툴리눔 독소를 주사하는 경우 더욱 더 증가된다. 어른의 경우에도 근 경직 등을 포함하는 전신 질환이 있는 경우, 고용량으로 치료할 때 발생할 수 있다. 연하나 호흡의 곤란은 생명을 위협하여 사망에 이를 수도 있는 심각한 사안이나, 보툴리눔 독소와 연관된 명백한 인과관계에 대한 규명은 이루어지지 않은 상태이다.

따라서 이러한 연하곤란이나 호흡의 문제가 발생할 경우에는 즉시 의학적 조치를 취하여야 한다.

5) 심혈관계 주의사항

보툴리눔 독소 적용 후 드물기는 하지만 부정맥, 심근 경색 등과 같은 심각한 심혈관계 질환의 발생이 보고되고 있다. 이러한 환자들은 시술 전 심혈관계의 기왕력이 있는 환자였다. 보툴리눔 독소와 심혈관계 질환과의 관계는 아직 정확히 규명된 바가 없다.

6) 발작

발작이 유발되거나, 재발작되는 것이 보고된 경우가 있지만 대부분의 환자의 경우 발작에 대한 기왕력이 존재하였으며, 서로에 대한 정확한 관계규명은 되어 있지 않다. 발작이 일어난 환자의 경우 어른, 아이 모두 뇌성마비환자인 경우가 많았다.

7)면역원성

보툴리눔 독소내에는 인체에 존재하지 않는 단백질 성분이 있기 때문에 인체 내로 들어올 경우 항체로 작용하여 인체 내 항원 생성을 유도하게 된다. 중화항체 혹은 비중화항체 두가지 타입의 항체가 생기게 되는데<sup>10</sup> 중화 항체는 독소의 작용을 방해하며, 비중화 항체는 생체내의 독소의 작용을 방해하지 않는다.<sup>11</sup> 이렇게 면역원성을 유발하는 여러 인자들 가운데 술자가 조절할 수 없는 제조상의 원인이나, 독소 자체의 원인을 제외한 치료술식상의 원인을 살펴보면, 수 년간 축적된 주사 용량이 많거나 단일 치료 시에 주사하는 독소의 양이 많을수록 면역원성이 생길 확률이 증가된다.<sup>12</sup> 2개월 이내의 짧은 주사 간격도 면역원성의 형성에 영향을 준다.<sup>11</sup> 보툴리눔 독소의 여러 가지 항원형 중에서는 A형이 면역원성 형성을 덜 유발하는 안전한 타입이다. 되도록이면 적은 용량으로 주사 간격은 가능한 길게 적용하는 것이 좋다.<sup>13</sup>

8) 비적응증(contraindications)

보툴리눔 독소 자체 혹은 그 첨가물에 대한 과민반응이 있거나, 주사 부위에 염증이 있는 경우에는 사용을 금한다. 또한 임신 중이거나 수유중인 여성의 경우에는 실험상의 어려움으로 명확한 자료는 나온 바는 없으나, 사용하지 않는 것이 좋다.

III. 보툴리눔 독소에 의한 사망 보고

부작용 중에서도 가장 심각하고 치명적인 것은 주사 부위에서 먼 곳으로 독소가 퍼져, 연하곤란이나, 근육약화, 호흡곤란, 흡입성폐렴 등이 나타나는 것으로 심할 경우 사망에 이르기기도 한다. 2005년 Coté 등이 발표한 논문에 의하면,<sup>14</sup> 1989년에서 2003년까지 조사한 결과 총 28건의 사망보고가 있었다. 이 중 26건이 치료적 보툴리눔 독소 주사에 의한 사망보고였으며, 그 중 2건은 피부과적 사용이기는 하나 다한증의 치료를 위해서 많은 양의 주사를 한 경우였고, 순수하게 미용적 목적으로만 시행된 치료에서 사망보고는 없었다. 치료적 목적으로 사용 후 사망한 26건 모두 기존에심각한 전신 질환이 동반되어 있었다. 심각한 부작용들은 미용적 목적보다는 치료적 목적으로 사용 시, 더 많이 발생하였고, 고용량일수록, 기존에 전신질환이 존재하는 경우에서 많이 나타났다.

또한 2008년 FDA에 제출된 탄원서에는 총16명의 사망보고가 있었는데, 이 중 9명이 어린아이였으며, 대부분 뇌성마비에 의해 야기된 근육강직 치료를 위해 보툴리눔 독소를 사용한 경우였다. 이 보고서에는 ‘피부 주름’ 치료를 위해 사용이 승인된 미간부위뿐만 아니라 승인되지 않은 눈가와 이마 부분에도 동시에 독소를 주사한 1건의 사망보고도 포함되어 있었다.

심각한 부작용은 주로 미용적 치료목적이 아니라 근긴장이상증, 다한증, 사시 등에 처방된 경우로 보툴리눔 독소 식중독과 유사한 증상이 보고되었다. 하지만 이런 것들도 독소를 주사한 것 때문에 야기되었다기 보다는 이미 존재하던 근무력증 같은 전신적인 근신경성 질환에 영향을 받은 것은 보인다.

결론

부작용의 예방

여러 가지 근신경계 질환에 대한 치료제로 보툴리눔 독소를 사용할 때는 물론이고, 미용적 목적으로 소량을 사용하는 경우에서도, 독소의 안전한 사용을 위해 각별한 주의를 기울여야 한다.

보툴리눔 독소를 사용하기 전에 미리 약물의 작용기전과 특성에 대한 정확한 지식을 습득하고, 치료받을 환자의 전신적 상태와 주사할 부위의 상태를 정확히 파악

해야 한다. 또한 주사할 부위의 해부학적 구조물을 반드시 숙지하여, 중요한 해부학적 구조물을 피하면서 목적인 부위의 근육 내에 주사해야 한다.

과도한 용량이 사용되거나, 너무 많이 희석하여 희석한 용액의 용량이 과도하게 증가되는 것도 피해야 한다. 재 주사할 경우 적어도 2개월 이상의 간격을 가지고 주사해야 안전하고 효과적으로 사용할 수 있다.

만 12세 미만의 소아의 경우, 체액의 양이 상대적으로 적은 만큼 인체 내 독소의 농도가 급격히 높아질 수 있으므로 용량이 많아지지 않도록 유의해야 하며, 되도록이면 투여하지 않는 것이 좋다.

이와 같이 보툴리눔 독소 주사가 비록 가역적인 치료 방법이라고는 하더라도 그 부작용이 발생할 경우 심각할 수도 있다는 것을 기억하여 보툴리눔 독소의 사용시 신중을 기해야 할 것이다.

## Acknowledgements

본 연구는 연세대학교 치과대학 2013년도 교수연구비에 의하여 이루어졌음(6-2013-0086).

## References

1. Simpson L. The life history of a botulinum toxin molecule. *Toxicon* 2013;68:40-59.
2. Lamanna C. The most poisonous poison. *Science* 1959;130:763-72.
3. Simpson LL. Identification of the major steps in botulinum toxin action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004;44:167-93.
4. Elias M, Al-Saleem FH, Ancharski DM, Singh A, Nasser Z, Olson RM, Simpson LL. Evidence that botulinum toxin receptors on epithelial cells and neuronal cells are not identical: implications for development of a non-neurotropic vaccine. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;336:605-12.
5. Ravichandran E, Gong Y, Al-Saleem FH, Ancharski DM, Joshi SG, Simpson LL. An initial assessment of the systemic pharmacokinetics of botulinum toxin. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;318:1343-51.
6. Al-Saleem FH, Ancharski DM, Ravichandran E, Joshi SG, Singh AK, Gong Y, Simpson LL. The role of systemic handling in the pathophysiologic action of botulinum toxin. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;326:856-63.
7. Al-Saleem FH, Nasser Z, Olson RM, Cao L, Simpson LL. Identification of the factors that govern the ability of therapeutic antibodies to provide postchallenge protection against botulinum toxin: a model for assessing postchallenge efficacy of medical countermeasures against agents of bioterrorism and biological warfare. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;338:503-17.
8. Sheth AN, Wiersma P, Atrubin D, Dubey V, Zink D, Skinner G, Doerr F, Juliao P, Gonzalez G, Burnett C, Drenzek C, Shuler C, Austin J, Ellis A, Maslanka S, Sobel J. International outbreak of severe botulism with prolonged toxemia caused by commercial carrot juice. *Clin Infect Dis* 2008;47:1245-51.
9. Koriazova LK, Montal M. Translocation of botulinum neurotoxin light chain protease through the heavy chain channel. *Nat Struct Biol* 2003;10:13-8.
10. Dolimbek BZ, Aoki KR, Steward LE, Jankovic J, Atassi MZ. Mapping of the regions on the heavy chain of botulinum neurotoxin A (BoNT/A) recognized by antibodies of cervical dystonia patients with immunoresistance to BoNT/A. *Mol Immunol* 2007;44:1029-41.
11. Göschel H, Wohlfarth K, Frevert J, Dengler R, Bigalke H. Botulinum A toxin therapy: neutralizing and non-neutralizing antibodies-therapeutic consequences. *Exp Neurol* 1997;147:96-102.
12. Lange O, Bigalke H, Dengler R, Wegner F, deGroot M, Wohlfarth K. Neutralizing antibodies and secondary therapy failure after treatment with botulinum toxin type A: much ado about nothing? *Clin Neuropharmacol* 2009;32:213-8.
13. Naumann M, Boo LM, Ackerman AH, Gallagher CJ. Immunogenicity of botulinum toxins. *J Neural Transm* 2013;120:275-90.
14. Coté TR, Mohan AK, Polder JA, Walton MK, Braun MM. Botulinum toxin type A injections: adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic case. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:407-15.

## 구강 악안면 영역에서 보툴리눔 독소 주사 후 사망 부작용의 예방

이원강<sup>1</sup>, 최영찬<sup>1</sup>, 최문종<sup>2</sup>, 김성택<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>연세대학교 치과대학 구강내과학교실

<sup>2</sup>사랑마을 정신과의원

보툴리눔 독소는 여러 영역에서 치료적 목적으로 사용되어 왔으며, 그 사용량과 적용범위가 점차 커지는 추세이다. 보툴리눔 독소가 강력한 독성 물질임에도 불구하고, 그 효과가 6개월이면 사라지는 가역적 치료방법이라는 인식이 강해져서, 부작용이나 사용시 주의사항을 중요하게 생각하지 않는 경향이 있었다. 하지만 미국에서 부작용으로 사망하는 사례가 발생하여, 사용시 사망에 대한 주의사항이 추가되었다. 이에 본 종설은 보툴리눔 독소가 인체 내에서 대사되는 과정과, 발생 가능한 부작용, 사용시 유의사항, 사망 부작용 사례 등에 대해 지금까지 보고된 문헌들을 토대로 자세히 검토하고자 한다.

(구강회복응용과학지 2014;30(4):299-306)

주요어: 보툴리눔 독소; 대사과정; 부작용; 사용시 유의사항; 사망

\*교신저자: 김성택

(120-752)서울시 서대문구 연세로 50 연세대학교 치과대학 구강내과학교실

Tel: 02-2228-3110 | Fax: 02-393-5673 | E-mail: k8756050@yuhs.ac.kr

접수일: 2014년 7월 30일 | 수정일: 2014년 8월 16일 | 채택일: 2014년 8월 18일