

비루관폐쇄 환자에서 보툴리눔 A 독소를 이용한 보존적 치료

이중호¹ · 김대윤² · 김광수¹

동국대학교 의과대학 안과학교실¹, 해남종합병원 안과²

목적 : 비루관폐쇄 환자에서 보툴리눔 A 독소를 이용하여 보존적 치료를 하고 그 결과를 알아보고자 하였다.

대상과 방법 : 비루관폐쇄 환자에서 보존적인 치료로 눈물샘에 보툴리눔 A 독소를 주사하고 3개월 이상 경과관찰이 가능했던 13명 13안을 대상으로 후향적으로 조사하였다. 국소마취 하에 결막을 통해 눈물샘의 눈꺼풀엽에 보툴리눔 A 독소 1~4 단위를 주사하고, 환자의 주관적인 눈물흘림 증상과 슈르머검사 점수를 주사 전, 주사 후 1, 4, 12주 후에 조사하였다.

결과 : 주사 3개월 후 경과관찰시 주관적인 눈물흘림증상 점수는 13명 중 10명(76.9%)의 환자에서 호전이 있었고 슈르머검사에서는 9명의 환자에서(69.2%) 눈물의 감소를 확인할 수 있었다. 2명의 환자에서 안검하수가 발생하였으나 1개월 이전에 모두 호전되었다.

결론 : 수술을 할 수 없는 비루관폐쇄 환자에서 보툴리눔 A 독소를 이용한 보존적인 치료는 비교적 간편하고 효과적이며 안전하게 시행할 수 있다.

〈한안지 48(10):1318-1322, 2007〉

성인의 후천성 비루관폐쇄는 비루관의 원인불명의 염증으로 인한 협착과 섬유증성식의 폐쇄로 인하여 발생하는 것으로, 고식적 피부절개를 통한 누낭비강문합술, 내시경적 누낭비강문합술, 실리콘관삽입술 등의 치료 방법이 있다.¹ 그러나 전신상태가 양호하지 못하거나 고령의 환자, 경제적인 이유나 혹은 다른 이유로 수술을 하지 못하는 환자에서는 외래에서 간단한 보존적인 방법으로 증상을 호전시켜 줄 수 있는 방법이 특별히 없는 경우가 많다. Lee et al²은 아직도 수술을 원하지 않는 환자를 대상으로 탐침법을 시행하고 있으나, 성인 환자에서의 탐침법은 효과가 거의 없으며 또한 여러번 탐침법을 시행할 경우 누소관 및 누낭의 손상으로 인해 협착이 발생할 수 있어 향후 누낭비강연결술을 시행할 경우 실패율이 높아지는 원인이 될 수 있다고 하였다.

최근 눈물샘내 보툴리눔 A 독소의 주사가 악어눈물 흘림 환자와 기능적인 누도폐쇄 환자에서 효과적이라는

보고가 있었으며,^{3,4} Tu and Chang⁵는 유방암 환자에서 docetaxel치료 후 발생한 누소관폐쇄에서도 보툴리눔 A 독소가 보존적인 치료로 효과가 있음을 보고한 바 있다.

저자들은 고령 등의 전신상태가 불량한 환자 혹은 경제적인 이유 등으로 수술을 하지 못하는 비루관폐쇄 환자에서 외래에서 보존적인 치료로 눈물샘내에 보툴리눔 A 독소를 주사하고 그 효과를 알아보았다.

대상과 방법

2005년 5월부터 2006년 4월까지 비루관폐쇄로 진단 받고, 전신 상태가 불량하거나 경제적인 이유 등으로 인해 수술을 하지 않고 보존적인 치료로 눈물샘내에 보툴리눔 A 독소를 주사한 13명 13안을 대상으로 하였다. 모든 환자에서 세극등현미경검사, 누도관류법, 진단 목적의 탐침법을 시행하였고 관류검사상 반대편 누점에서의 역류를 보이고 누소관 탐침법 시행시 hard stop을 보일 경우 비루관폐쇄로 진단하였다. 이전에 풍선관 비루관 성형술을 시행받았던 환자, 항히스타민 혹은 점액용해제 같은 눈물분비를 억제 혹은 증가시키는 약을 복용하는 환자, 안구운동장애나 안검하수가 있는 환자, 눈꺼풀테 혹은 안구표면에 심각한 이상이 있는 환자 등은 대상에서 제외하였다.

〈접수일 : 2007년 2월 6일, 심사통과일 : 2007년 5월 15일〉

통신저자 : 김 대 윤
전라남도 해남군 해남읍 해리 182-1
해남종합병원 안과
Tel: 061-530-0114, Fax: 061-535-4117
E-mail: daeyun115@hanmail.net



Figure 1. Exposure of the palpebral portion of the right lacrimal gland using a Desmarres retractor.

보툴리눔 A 독소(BTXA®, 한울제약)는 4 unit/0.1 ml의 농도로 준비하고 점안 마취 하에 Desmarres retractor로 상안검을 견인하여 눈물샘을 노출시킨 후 환자에게 하비측으로 주시하게 한 다음 1 ml 인슐린 주사기로 결막을 통해 눈물샘에 1-4 unit를 주사하였다(Fig. 1).

환자의 주관적인 증상의 정도와 객관적인 쉬르머검사를 주사 전, 주사 후 1, 4, 12주 후에 조사하였다. 주관적인 증상은 Munk's scale⁶로 grade 0: 유루증상 없음, grade 1: 하루에 유루가 2회 미만으로 있는 경우, grade 2: 하루에 유루가 2회에서 4회 있는 경우, grade 3: 유루가 하루 5회에서 10회 미만으로 있는 경우, grade 4: 유루가 하루 10회 이상 있는 경우, grade 5: 항상 유루가 있는 경우로 하였다. 쉬르머검사는 점안마취를 하지 않은 상태에서 시행하였다.

결 과

13명의 환자 중 남자는 7명, 여자는 6명이었고, 나이는 67세부터 82세까지로 평균 73세였다. 유루기간은 2년에서 22년으로 평균 8.2년이었다. 2명의 환자에서는 양안의 비루관폐쇄가 있었으나 증상이 심한 쪽에만 보툴리눔 A 주사를 맞았다. 첫 환자에서는 4 unit를 주사하였는데 안검하수가 발생하여 나머지 환자에서는 용량을 줄여서 1~2.5 unit의 용량을 주사하였다.

12주 후의 경과 관찰시 13명의 환자 중 10명에서 (76.9%) 주관적인 증상의 호전이 있었으며, 쉬르머검사에서는 9명의 환자에서 (69.2%) 눈물의 분비 감소를 확인할 수 있었다. 그러나 쉬르머검사는 변이도가 크고 재현성이 좋지 않아서 검사시마다 조금씩 다른 결과를 나타내는 경향을 보였다. 대부분의 환자들은 주사 후 약 1주일 이내에 증상의 호전을 경험하였다고 하며, 이



Figure 2. Right upper lid ptosis following botulinum A toxin injection

후 약 2주일부터는 최대효과가 나타났다고 하였다. 증상의 호전 기간은 3~4개월이었으며 6개월 후에는 모든 환자에서 증상의 호전이 소실되었다. 2명의 환자에서 주사 후 안검하수가 나타났는데(Fig. 2), 한명은 보툴리눔 A 독소를 4 unit를 주사한 경우였고, 또 한명은 내측 결막 바로 하부에 주사를 하여 안검거근의 마비가 발생한 경우이었다. 2명의 환자 모두 약 1개월 후 안검하수는 회복되었다. 2명의 환자에서는 1 unit의 보툴리눔 A 독소를 주사하였는데, 한 환자는 증상의 호전이 없었고, 한 환자는 증상의 호전은 있었으나 12주 후에는 경미한 증상의 호전만 관찰되었다. 복시나 안구 운동장애 등의 다른 합병증은 관찰 되지 않았다.

고 찰

보툴리눔 A 독소는 1973년 Dr. Allan Scott가 실험적으로 유발된 사시가 있는 원숭이(Rhesus monkey)에서 외직근의 마비를 유발시키기 위해 처음으로 사용되었으며, 1978년 임상에 처음 적용하였다.⁷ 현재는 사시 이외에도 치료적 안검하수, 사경, 본태성 눈꺼풀연축, 반쪽 얼굴연축, 얼굴주름 등에 광범위하게 사용되어지고 있다.⁸ 보툴리눔 A 독소는 Clostridium botulinum에서 생성된 것으로, 시냅스전 콜린성축삭종말(presynaptic cholinergic nerve terminals)에서 calcium ion metabolism을 방해하여 아세틸콜린(acetylcholine)의 유리를 억제하게 되어 근육을 마비시킨다.⁹ 보툴리눔 독소는 주사 6시간 후 중판전위의 억제가 일어나고 임상적인 효과는 48시간이 지나면 서서히 효과가 나타나기 시작하여 약 2주가 지나면 완전한 효과가 나타나게 되는데 이렇게 효과가 지연되는 것은 소포에 의하지 않은, 자발적인 아세틸콜린의 분비에 의한 것으로 추정된다. 독소가 주입된 근육은 신경 지배가 제거된 후 근위축이 일어나고 독소에 의한 근육 마비 효과는 대개 3개월에서 4개월 정도 유지되며 간혹 6개월까지 지속되는 경우가 있다. 그 후에 근육은 새로운 신경의 발아를 형성하여 주변 다른 근육에 접합되면

Table 1. Details of patients included in the study

Case	Age	Sex	BTX A dose	Cx.	Munk's scale		
					Preinjection	Week 4	Week 12
1	67	M	4	ptosis	4	1	1
2	74	M	1		3	3	3
3	77	F	2		4	2	2
4	73	F	2	ptosis	4	2	2
5	69	M	1		4	2	3
6	73	F	2		4	3	4
7	82	M	2		4	4	4
8	77	M	2		4	0	0
9	71	M	2.5		4	1	1
10	70	F	2.5		4	1	2
11	70	F	2.5		4	2	1
12	72	F	2.5		4	2	2
13	74	M	2.5		4	1	2

Table 2. Results of improvement in subjective scores and Schirmer test value following botulinum toxin injection

Total no. of patients	Patients with improved subjective scores (%)	Patients with improved Schirmer test values (%)
13	10 (76.9%)	9 (69.2%)

서 서서히 기능이 돌아오게 된다.^{10,11}

주눈물샘은 안와부와 눈꺼풀부의 두 부분으로 구성되는데 안와부는 안와상벽의 전외측외부에 위치하며, 눈꺼풀부는 상원개부의 외측위에 앞 경계가 위치한다. 눈물샘은 주로 상타액핵(superior salivatory nucleus)에서 유래하는 부교감신경의 지배를 받는데, 부교감신경은 분비세포막을 탈분극시켜 분비세포 세포질을 분비시키고 분비관을 수축시켜 눈물을 분비한다. 그래서 필로카르핀(pilocarpine) 같은 부교감신경 자극제는 눈물의 분비를 증가시키며 아트로핀(atropine)같은 부교감신경억제제는 눈물의 분비를 감소시킨다. 눈물샘에는 교감신경 섬유도 또한 분포하는데, 그 역할은 아직 정확히 밝혀지지 않았지만 눈물의 성분을 변화시키는 것으로 알려져 있다.¹²

눈물흘림의 원인은 눈물의 과다분비(hyperlacrimation)와 유루(epiphora)로 나누어 진다. 눈물의 과다분비는 감정적, 정신적 문제, 중추신경계 질환에 의한 다리뇌(pons)와 눈물핵(lacrimal nucleus)의 자극이 눈물을 분비시키는 핵위(supranuclear)인자, 흥채염, 녹내장, 각막이나 결막의 질환, 이물질, 콘택트렌즈 착용 또는 다른 원인들에 의한 통증이나 자극에 의해 유발되는 반사적 눈물흘림(reflex lacrimation), 소뇌 뇌교각(cerebellopontine angle)의 종양에

의한 중간신경(nervus intermedius)의 자극이나 7번 뇌신경의 이상방향, 이상재생으로 인한 악어눈물 등의 핵아래(infranuclear)인자, 염증이나 종양에 의한 눈물샘의 직접적 자극 등이 있다. 유루의 원인으로는 결막이완증이나 눈꺼풀의 형태 이상 등에 의한 눈물막의 이동 장애, 7번 신경마비 등에 의한 눈물펌프의 이상, 눈물점 질환, 눈물소관폐쇄, 비루관폐쇄 등이 있다.¹³

눈물샘에 보툴리눔 A 독소를 주사하면, 눈물의 분비에 필요한 시냅스전 콜린성 축삭종말의 아세틸콜린의 분비를 억제하게 되는데, Riemann et al³은 이를 이용하여 악어눈물흘림 환자에서 눈물샘내에 보툴리눔 A 독소를 주입하여 약 6개월간 눈물흘림 증상이 나타나지 않게 치료하였으며, Whittaker et al⁴은 기능적 누도 폐쇄 환자에서 보툴리눔 A 독소를 이용한 보존적인 치료에 관한 연구에서, 보툴리눔 A 독소의 눈물샘내 주사가 시행하기 쉽고, 모든 환자에게서 쉽게 받아들여지며 부작용도 흔하지 않고 일시적이어서 효과적이라고 보고 한 바 있다. Tu and Chang⁵는 유방암 환자에서 docetaxel치료 후 발생한 누소관폐쇄에서도 보툴리눔 A 독소가 보존적인 치료로 효과가 있음을 보고한 바 있는데, 이로 보아 보툴리눔 A 독소의 눈물샘내의 주입은 눈물흘림의 원인인 과다분비와 유루 모두에서 효과가

있는 것을 알 수 있다.

비루관폐쇄의 치료로는 피부절개를 통한 누낭비강문합술, 내시경적 누낭비강문합술, 실리콘관삽입술 등의 수술적 치료방법 등은 흔히 시행되고 있으나 외래에서 비교적 간편하게 할 수 있는 보존적인 치료방법은 잘 알려진 것이 없다. 아직도 수술을 원하지 않는 환자를 대상으로 탐침법을 시행하고 있으나, Lee et al²은 성인 환자에서의 탐침법은 효과가 거의 없으며 또한 여러 번 탐침법을 시행할 경우 누소관 및 누낭의 손상으로 인해 협착이 발생할 수 있어 향후 누낭비강연결술을 시행할 경우 실패율이 높아지는 원인이 될 수 있다고 하였다.

저자들은 성인에서 가장 흔하게 비루관폐쇄를 일으키는 원발성 후천성 비루관폐쇄 환자 중 전신상태가 양호하지 못하거나 고령의 환자, 경제적인 이유나 혹은 다른 이유로 수술을 하지 못하는 환자를 대상으로 보존적인 치료로서 눈물샘내 보툴리눔 A 독소를 주입하여 그 결과를 조사하였는데, 특별히 어려운 기술과 비용부담의 필요 없이 외래에서 점안 마취만으로 간단하게 시행하여 75%의 환자에서 약 3개월 동안의 유루증상의 호전을 확인할 수 있었으며, 쉬르머검사에선 약 66.7%의 눈물분비의 감소를 확인할 수 있었다. 쉬르머검사는 검사시 변이도가 높아서 주관적인 유루증상점수와 정확히 일치하지는 않았다. 비루관폐쇄 환자는 바람이 부는 등의 외부 자극시 증상이 악화되므로 쉬르머검사도 점안마취를 하지 않은 상태에서 시행하여 그 변이도가 더 높았다고 생각되어지며, 점안마취 하에서 쉬르머검사를 하면 좀더 정확한 검사가 될 것으로 사료되며 또한 더 정확한 객관적인 검사로 눈물 오스몰 농도를 측정하는 방법이 사용되어질 수 있다.

Whittaker et al⁴의 연구에서 눈물샘내 보툴리눔 독소 주사의 부작용으로 안검하수 및 수직 복시가 보고되었는데, 안검하수는 5 unit의 보툴리눔 독소를 주입시 나타났고, 그 이하의 용량에서는 나타나지 않았고 4주 후에는 모두 호전되었다고 하였다. 본 연구에서도 시행초기에 보툴리눔 A 독소를 4 unit 주사한 1예에서 안검하수가 나타났으며, 1예에서 주사부위 선택의 시행착오로 인한 안검하수 1예가 나타났으며, 이후 2.5 unit이하의 용량에서는 안검하수가 나타나지 않았으며, 복시는 나타나지 않았다. 한 환자(case 4)에서는 1 unit의 보툴리눔독소를 주사하였는데, 증상의 호전이 경미하여 이후는 2 unit이상의 용량을 주사하였다.

대부분의 눈물흘림 환자들은 실내에서 보다는 추운 날씨나 찬 바람 앞에서 더욱 심해지는 경우가 많은데 눈물샘내에 보툴리눔 독소의 주사는 이런 반사성 눈물

흘림에서 더 효과가 있을 것으로 생각되나 본 연구에서는 실내에서의 실외에서의 눈물흘림 증상의 호전 유무를 조사하지는 않았으며 추후 이런 연구가 필요할 것으로 사료되며, 모든 환자에서 눈물분비의 억제에 따른 안표면합병증 유무를 조사하였으나 특별한 부작용은 관찰되지 않았다.

이상의 결과로 보아 비루관 폐쇄 환자에서 눈물샘내 보툴리눔 A 독소의 주입은 외래에서 간편하게 시행할 수 있는 새로운 보존적인 치료로 사용될 수 있으며, 최적의 보툴리눔 A 독소의 용량, 장기적인 효과와 안정성, 반복적인 주사에 대한 연구가 추후 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

- 1) Lee TS, Kim DY, Cho SH. The surgical results of balloon catheter dacryocystoplasty in both children and adults. J Korean Ophthalmol Soc 2003;44:794-9.
- 2) Lee SH, Kim SD, Kim JD. Silicone intubation for nasolacrimal duct obstruction in adult. J Korean Ophthalmol Soc 1997;38:185-9.
- 3) Riemann R, Pfennigsdorf S, Riemann E, Naumann M. Successful treatment of corcoile tears by injection of botulinum toxin into the lacrimal gland. Ophthalmology 1999;106:2333-4.
- 4) Whittaker KW, Matthews BN, Fitt AW, Sandramouli S. The use of botulinum toxin A in the treatment of functional epiphora. Orbit 2003;22:193-8.
- 5) Tu AH, Chang EL. Botulinum toxin for palliative treatment of epiphora in a patient with canalicular obstruction. Ophthalmology 2005;112:1469-71.
- 6) Munk PL, Lin DT, Morris DC. Epiphora: treatment by means of dacryocystoplasty with balloon dilatation of the nasolacrimal drainage apparatus. Radiology 1990;177:687-90.
- 7) Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. Ophthalmology 1980;87:1044-9.
- 8) Munchau A, Bhatia KP. Uses of botulinum toxin injection in medicine today. Br Med J 2000;320:161-5.
- 9) Simpson LL. The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. Pharmacol Rev 1981;33:155-88.
- 10) Kao I, Drachman DB, Price DL. Botulinum toxin : mechanism of presynaptic blockade. Science 1976;193:1256-8.
- 11) Stanley EF, Drachman DB. Botulinum toxin blocks quantal but not nonquantal release of Ach at the neuromuscular junction. Brain Res 1983;261:172-5.
- 12) Lamberts DW. Physiology of the tear film. In : Smolin G, Thoft RA, eds. The Cornea, 3rd ed. Boston: Little, Brown and Company 1994; v. 1. chap. 13
- 13) McCord CD, Tanenbaum M, Nunery WR. Oculoplastic Surgery, 3rd ed. Vol. 1. New York : Raven press, 1995;341-4

=ABSTRACT=

Botulinum Toxin for Palliative Treatment of Epiphora in Patients with Nasolacrimal Duct Obstruction

Jung Ho Lee, M.D.¹, Dae Yune Kim, M.D.², Kwang Soo Kim, M.D.¹

Department of Ophthalmology, Dongguk University Gyeongju Hospital¹, Gyeonbuk, Korea

Department of Ophthalmology, Haenam Hospital², Jeonnam, Korea

Purpose: To describe the use of botulinum toxin injection of the lacrimal gland for palliative treatment of epiphora secondary to nasolacrimal duct obstruction.

Methods: A prospective non-comparative interventional case series study was designed to include 13 patients with nasolacrimal duct obstruction. Under topical anesthesia botulinum toxin A (1-4unit) was injected into the palpebral lobe of the lacrimal gland via a transconjunctival approach. Patients underwent a Schirmer test and a subjective evaluation of their epiphora symptoms was performed at 0 (baseline), 1, 4 and 12 weeks after injection.

Results: Subjective epiphora scores improved in 10 out of the 13 patients (76.9%). Schirmer test results showed objective reduction in tearing from baseline but did not strongly correlate with the subjective epiphora scores. Transient ptosis were experienced by two patients.

Conclusions: Botulinum A toxin injection for palliative treatment of epiphora secondary to nasolacrimal duct obstruction is a simple, effective and safe treatment.

J Korean Ophthalmol Soc 48(10):1318-1322, 2007

Key Words: Botulinum A toxin, Lacrimal gland, Nasolacrimal duct obstruction

Address Reprint requests to **Dae Yune Kim, M.D.**

Department of Ophthalmology, Haenam Hospital

#948-1 Hae-ri, Haenam-eup, Haenam-gun, Jeonnam 506-807, Korea

Tel: 82-61-530-0114, Fax: 82-61-535-4117, E-mail: daeyun115@hanmail.net