

본태눈꺼풀연축 환자에서 디스포트와 보톡스 효과 비교

신재호¹ · 전 찬² · 우경인³ · 김윤덕³

경희대학교 의과대학 동서신의학병원 안과학교실¹, 한림대학교 의과대학 한강성심병원 안과학교실²,
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 안과학교실³

목적: 본태눈꺼풀연축 환자에서 보톡스 주사를 맞고 있던 환자를 대상으로 디스포트로 전환 후 기능장애척도를 이용하여 두 약물의 임상효능, 약효지속기간, 안정성의 차이를 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 2006년 9월부터 2007년 5월까지 본태눈꺼풀연축으로 보톡스(Allergan, USA)를 주사받고 있던 환자에게 보톡스 효과가 사라진 후 디스포트(Ipsen, UK)로 전환하여 주사한 후 두 약물 간의 차이를 비교하였다. 두 약물의 전환비율은 2.5:1(디스포트: 보톡스)로 하였다. 임상효능은 효과가 가장 좋았을 때를 기준으로 기능장애척도를 이용해 임상효능의 차이를 분석하였고 약효지속기간과 안정성을 비교하였다.

결과: 대상환자는 총 48명(남자 5, 여자 43)이었다. 기능장애척도 각 항목과 점수 평균에서 두 약물 간 유의한 차이는 없었다. 약효지속 기간은 보톡스 100.2±37.3일 디스포트 99.1±39.7일이었으며, 합병증 발생은 보톡스 13%, 디스포트 10%로 유의한 차이는 없었다.

결론: 보톡스 주사받고 있던 본태눈꺼풀연축 환자에서 전환비율 2.5:1을 사용하여 디스포트로 전환하였을 때 두 약물 간 임상효능, 약효지속기간, 안정성에 의미 있는 차이는 없었다.

〈대한안과학회지 2009;50(3):331-335〉

보툴리눔 독소 A형을 이용한 본태눈꺼풀연축에 대한 치료는 1989년 FDA에서 보툴리눔 독소 A형이 승인된 이후 최근에는 본태눈꺼풀연축 치료에서 가장 우선적인 치료방법으로 고려되고 있다. 현재 가장 많이 사용되고 있는 보툴리눔 독소 A형 제제로 보톡스(Allergan, USA)와 디스포트(Ipsen, UK)가 있다.

현재까지 임상에서 두 약물을 사용한 지 15년 이상이 되었지만 두 약물의 전환비율은 여전히 논란이 되고 있다. 지금까지 디스포트와 보톡스의 전환비율을 밝히고자 하는 많은 연구가 있었고 두 약물의 전환비율은 보고에 따라 6:1에서 1:1까지 다양하며(Table 1), 초기에 4:1 이상이 많았다가 최근엔 3:1 이하로 낮아지는 추세다.¹⁻⁹ 또한 전환비율 4:1을 이용해 디스포트와 보톡스 효과를 비교한 초기 보고들에서 두 약물의 약효지속기간, 임상효과는 유사했지만, 디스포트 사용 때 합병증 발생빈도가 유의하게 더 높았다고 보고되었다.

이에 저자들은 본태눈꺼풀연축으로 진단받고 보톡스 주

사를 맞고 있던 환자에서 전환비율 2.5:1(보톡스:디스포트)을 사용 디스포트로 전환하여 주사 후 기능장애척도를 통해 두 약물의 임상효능의 차이, 약효 지속기간의 차이, 안정성의 차이를 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2006년 9월부터 2007년 5월까지 삼성서울병원에서 본태눈꺼풀연축을 진단받고 보톡스를 주사 받고 있던 환자를 대상으로 이전 보톡스 효과가 없어진 후 디스포트로 전환하여 두 약물의 효과를 전향적으로 비교하였다. 환자는 어떤 약물이 주사되는지 모르는 단순맹검법을 이용하였고, 두 약물의 전환비율은 2.5:1 (디스포트:보톡스)을 사용하였으며, 보톡스와 디스포트는 동일한 위치와 깊이에 한 시술자에 의해 주사되었다. 보톡스는 환자 경련 정도에 따라 50 U (디스포트 125 U) 또는 35 U (디스포트 87.5 U)를 사용하였다. 보톡스 50 U를 주사하는 경우 보톡스 앰플에 생리식염수 2 mL를 희석하여 1 mL를 주사하였고, 35 U를 주사하는 경우엔 앰플에 3 mL를 희석하여 1 mL를 주사하였다. 디스포트 125 U의 경우 디스포트 앰플에 생리식염수 4 mL를 희석하여 1 mL를 주사하였고 87.5 U를 주사하는 경우 앰플에 생리식염수 6 mL를 희석하여 1 mL를 주사하였다.

임상효능의 차이는 보톡스 주사 후 효과가 가장 좋은 시기를 기준으로 설문지를 통해 기능장애척도(Table 2)를 이용

■ 접수 일: 2008년 6월 23일 ■ 심사통과일: 2008년 9월 24일

■ 통신저자: 김 윤 덕

서울시 강남구 일원동 50
성균관대학교 삼성서울병원 안과
Tel: 02-3410-3568, Fax: 02-3410-0074
E-mail: ydkimoph@skku.edu

* 본 논문의 요지는 2008년 대한안과학회 제99회 춘계학술대회에서 구연으로 발표되었음.

Table 1. Comparison of published studies

Study	Method	Equivalence
Ruban et al, 1993	Animal study	6:1
Nüssgens et al, 1996	Randomized, double blinded study	4:1
Sampaio et al, 1997	Randomized, multi-center, single blind study	4:1
Marchetti et al, 2005	Multi-center, cross-over study	3:1
Dressler et al, 2006	Animal study	3:1
Karsai et al, 2007	Randomized, double blinded study	Less than 3:1
Dewandre et al, 2003	Half face study (clinical observation)	2.5:1
Lowe et al, 2006	Randomized, double blinded study	2.5:1
Wohlfarth et al, 1997	Animal study	1:1

하여 기능장애척도의 평균점수와 각 항목 평균의 차이를 비교하였다.

약효 지속기간의 차이는 주사 후 약효가 나타나는 시기, 환자가 느끼는 가장 편안한 시기, 효과 지속기간의 차이를 비교하였다.

안정성의 차이는 두 약물 주사 후 합병증발생률의 차이를 비교하였다. 합병증은 눈꺼풀치짐, 심한 주사부위출혈, 복시, 시력저하, 입술치짐, 눈부심 등이 주사 후 발생하면 환자절

문을 통해 발생 시기, 기간, 호전된 시기를 조사하였다.

통계는 윈도우용 SPSS 15.0을 이용하여 독립표본 *t* 검정과 카이제곱검정으로 처리하였으며 *p*값이 0.05보다 작은 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

대상환자는 총 48명(남자 : 5명, 여자 : 43명)이었고, 평균

Table 2. Functional disability score¹¹

Type of activity	Disability	Score
Reading	No disability	0
	Mild disability, but no limitation over time	1
	High disability, limited to newspaper page	2
	Very high disability, limited to newspaper headlines	3
	Activity impossible	4
Watching television	No disability	0
	Mild disability, limited to one film (about 2 hours)	1
	High disability, limited to news and one sitcom (30 minutes environ)	2
	Very high disability, "Listen more than watch"	3
	Activity disability	4
Household activities (cleaning, etc.)	No disability	0
	Mild disability, Household activities with no time limit	1
	High disability, Household activities with time limit	2
	Very high disability, household activities reduced to the minimum	3
	Activities impossible	4
Mobility	No disability	0
	Mild disability, no space limit	1
	High disability, difficult to cross the road	2
	Very high disability, difficult to leave usual residence	3
	Activities impossible	4
Driving	No disability	0
	Moderate disability, but driving not restricted	1
	High disability, driving restricted short inter-urban journeys	2
	Very high disability, driving restricted to the minimum	3
	Activities impossible	4
Work	No disability	0
	Moderate disability, professional activities with no time limit	1
	High disability, professional activities with time limit	2
	Very high disability, activities reduced to the minimum	3
	Activities impossible	4

Table 3. Comparison of clinical efficacy

	Botox	Dysport	<i>p</i> value
Mean FDS*	10.85±4.66	10.96±4.68	0.95 [†]
Reading	1.90±0.90	1.91±0.92	0.91 [†]
Watching television	1.67±0.86	1.71±0.85	0.81 [†]
Household activities	1.65±0.81	1.67±0.81	0.90 [†]
Mobility	1.60±0.79	1.58±0.79	0.90 [†]
Driving	2.15±1.13	2.15±1.15	1.0 [†]
Work	1.90±0.83	1.94±0.86	0.81 [†]

* FDS=functional disability score; [†] *p* value analysed by independent-samples T test.

연령은 64.6±8.4 (50~89)세였다. 본태눈꺼풀연축 발병기간은 평균 8.2±4.5년이었고, 이전 보톡스 주사 맞은 횟수는 평균 12.5±9.9회였다. 주사량은 보톡스 50 U (디스포트 125 U)를 사용하는 환자가 43명, 35 U (디스포트 87.5 U)를 사용하는 환자가 5명이었다.

동반된 안과질환으로는 건성안이 25명, 안검염 2명, 눈꺼풀속말림 1명, 눈꺼풀처짐 1명이었으며 이전에 눈꺼풀성형술 시행 받았던 환자가 12명, 눈꺼풀올림근절제술 시행 받았던 환자가 1명이었다.

기능장애점수의 평균과 기능장애척도 각 항목의 평균을 이용한 임상효능의 비교에서 두 약물은 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

약효지속기간은 보톡스 100.2±37.3일, 디스포트 99.1±39.7일이었으며, 주사 후 효과가 나타나는 시기는 보톡스 5.6±3.6일, 디스포트 5.9±3.7일이었다. 환자가 느끼는 가장 편안한 시기는 보톡스 28.9±13.2일 디스포트 28.1±13.7일이었으며 두 약물 간에 유의한 차이는 없었다.

환자 설문을 통하여 조사한 합병증(Table 4)에는 눈꺼풀 처짐, 주사부위출혈반, 눈꺼풀부종 등이 있었으며 발생한 합병증은 모두 1달 이내에 소실되었다. 또한 합병증 발생률은 보톡스 13%, 디스포트 10%로 두 약물 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

고 찰

보톡스는 1989년 사시와 본태눈꺼풀연축의 치료로 FDA에서 처음 승인이 된 이후 현재 본태눈꺼풀연축 치료에서 가장 우선적인 치료방법으로 사용되고 있다. 항원성에 따라

8가지 분류가 가능하며 임상적으로 사용되고 있는 보톡스는 A형과 B형이 있다. 현재 사용되고 있는 B형 독소에는 Myobloc® (Solstice Neurosciences, USA)이 있으며 A형에 비해 작용시간은 빠르나, 효과 지속기간이 짧고 합병증의 발생빈도가 높아서 A형 독소에 내성이 생긴 환자들을 대상으로 제한적으로 사용되고 있다. 현재까지 시판된 보톡스 A형 중 상업적으로 가장 많이 사용되고 있는 형태로는 보톡스와 디스포트가 있다. 현재까지 보톡스와 디스포트의 전환비율에 대해 많은 연구가 있었다. 연구방법에는 첫째로 동물실험을 통해 치사량, digital abduction score 등의 지표를 이용하는 방법이 있고, 둘째는 임상연구로 임상효능, 효과지속기간, 부작용의 차이 등을 비교하는 방법, 셋째 동물실험 혹은 임상연구에서 전기생리검사를 이용하는 방법이 있다. 이런 연구방법을 통해 지금까지 보고된 두 약물의 전환비율은 1:1에서 6:1까지 다양하다.¹⁻⁹ 이렇게 다양한 전환비율이 보고되는 이유로는 실제 두 약물이 병에 표시된 용량과의 오차, 실험동물을 이용해 여러 지표를 구할 때 발생할 수 있는 오차, 임상효능을 비교하기 위한 적절한 비교기준 선정의 어려움, 다른 약물로 교차할 때 발생하는 잔효, 약제에 포함된 단백질과 전해질의 차이로 인해 발생한 주사 부위로 확산되는 독소의 차이 등을 들 수 있다.^{9,10}

두 약물이 처음 소개되었을 때 두 약물의 전환비율은 4:1 이상으로 가정되었고 현재도 일부에서 사용되고 있다. 이런 초기보고들에서 디스포트 사용 시 유사한 약효지속기간과 임상효과를 보였지만 디스포트 사용 시 합병증의 발생빈도가 더 높았다고 보고되었다. 하지만 이후 연구에서 디스포트를 사용할 때 높은 합병증 발생빈도는 전환비율이 높게 사용되었기 때문이며 전환비율 3:1을 사용하는 것이 더 효과적이라는 보고가 있었고, 최근에는 미용 분야에서 두 약물의 전환비율을 2.5:1 이하로 보고하는 연구들도 있다.

본태눈꺼풀연축 환자에서 치료효과 비교에는 환자의 자가평가가 들어가기 때문에 객관적이고 재현성이 높은 비교기준이 필요하다. 본 연구에선 효과적인 치료효과 판정을 위해 기능장애척도를 이용하였다. 기능장애척도는 일상생활에서 흔히 수행하는 독서, TV 시청, 가사, 보행, 운전, 직업의

Table 4. Numbers of patients with clinical adverse effects

	Botox	Dysport
Ptosis	1	3
Severe ecchymosis at the injection site	3	1
Lid edema	1	1
Blurred vision	1	0

6항목으로 구성되며, 각 항목에서 장애 정도에 따라 5단계로 점수화하여 쉽고 정확한 정량적 평가가 가능한 것이 장점이다.¹¹ 약물을 교차할 때 발생할 수 있는 잔효를 없애기 위해 보톡스 효과가 완전히 없어진 후에 디스포트를 주사하였고, 부형제 차이에 의한 오차를 줄이기 위해 대부분의 환자에서 동일한 양의 보툴리눔 독소를 주사하였다.

본 연구결과 전환비율 2.5:1을 사용하여 본태눈꺼풀연축 환자에서 보톡스를 디스포트로 전환했을 때 두 약물의 임상효능, 약효지속기간, 안정성은 거의 동일한 것으로 나타났다. 디스포트 사용 시 합병증이 높았다는 이전 보고와 달리 이번 연구에서 두 약물의 합병증 발생은 유의한 차이를 보이지 않았으며 이것은 이번 연구에서 더 낮은 전환비율을 사용했기 때문으로 생각된다. 하지만 눈꺼풀처짐의 경우 디스포트에서 6% (3/48)로 보톡스 2% (1/48)에 비해 유의하게 높았다. 이것은 약물의 확산과 관련이 있는 것으로 생각된다. 약물의 확산을 결정하는 요인으로 주사하는 약물의 양, 농도, 주사 후 마사지, 단백질의 양, 주사하는 근육 등이 있다.^{12,13} de Almeida and De Boule¹⁴가 보고한 바에 의하면 보톡스, 디스포트, Myobloc의 확산비교에서 Myobloc>디스포트>보톡스 순으로 확산이 잘되고, 보툴리눔독소 사용 시 확산이 잘되는 약물일수록 눈꺼풀처짐이나 주사 후 무표정 등의 합병증 위험에 주의해야 한다고 보고하였다.

본 연구는 향후 본태눈꺼풀연축을 포함한 다양한 질환에서 두 약물 사용에 있어 비용효과 측면에서 참고가 될 수 있을 것으로 생각되며, 두 약물의 생물학적동등성을 밝히기 위한 다양한 방법의 연구가 여러 질환에서 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

- 1) Durif F. Clinical bioequivalence of the current commercial preparations of botulinum toxins. *Eur J Neurol* 1995;2:17-8.
- 2) Nüssgens Z, Roggenkämper P. Comparison of two botulinum-toxin preparations in the treatment of essential blepharospasm. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;235:197-9.
- 3) Sampaio C, Ferreira J, Simões F, et al. DYSPOT: a single-blind, randomized parallel study to determine whether any differences can be detected in the efficacy and tolerability of two formulations of botulinum toxin type A--Dysport and Botox--assuming a ratio of 4:1. *Mov Disord* 1997;12:1013-8.
- 4) Marchetti A, Magar R, Findley L, et al. Retrospective evaluation of the Dose of Dysport and Botox in the management of cervical dystonia and blepharospasm: The REAL DOSE study. *Mov Disord* 2005;20:937-44.
- 5) Dressler D. Pharmacological aspects of therapeutic botulinum toxin preparations. *Nervenarzt* 2006;77:912-21.
- 6) Karsai S, Adrian R, Hammers S, et al. A randomized double-blind study of the effect of Botox and Dysport/Reloxin on forehead wrinkles and electromyographic activity. *Arch Dermatol* 2007; 143:1447-9.
- 7) Dewandre L, Voloshchenko A, Trembach IV. Pilot study to compare the efficacy and the duration of activity of Dysport vs Botox in classical esthetic indications (forehead, glabella, crow's feet). *J Med Esth et Chir Dermatol* 2003;118:101-7.
- 8) Lowe P, Patnaik R, Lowe N. Comparison of two formulations of botulinum toxin type A for the treatment of glabellar lines: a double-blinded, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:975-80.
- 9) Wohlfarth K, Göschel H, Frevert J, et al. Botulinum A toxins: units versus units. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1997;355:335-40.
- 10) Sampaio C, Costa J, Ferreira JJ. Clinical comparability of marketed formulations of botulinum toxin. *Mov Disord* 2004; 19:129-36.
- 11) Grivet D, Robert PY, Thuret G, et al. Assessment of blepharospasm surgery using an improved disability scale: study of 138 patients. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2005;21:230-4.
- 12) Foster KA, Bigalke H, Aoki KR. Botulinum neurotoxin from laboratory to bedside. *Neurotox Res* 2006;9:133-40.
- 13) Rosales RL, Bigalke H, Dressler D. Pharmacology of botulinum toxin: differences between type A preparations. *Eur J Neurol* 2006;13:2-10.
- 14) De Almeida AT, De Boule K. Diffusion characteristics of botulinum neurotoxin products and their clinical significance in cosmetic applications. *J Cosmet Laser Ther* 2007;9:17-22.

=ABSTRACT=

Clinical Comparability of Dysport and Botox in Essential Blepharospasm

Jae Ho Shin, MD¹, Chan Jeon, MD², Kyung In Woo, MD, PhD³, Yoon Duck Kim, MD, PhD³

Department of Ophthalmology, East-West Neo Medical Center, KyungHee University College of Medicine¹, Seoul, Korea

Department of Ophthalmology, HanKang Sacred Heart Hospital, Hallym University, College of Medicine², Seoul, Korea

Department of Ophthalmology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University College of Medicine³, Seoul, Korea

Purpose: To compare the clinical efficacy, duration of effect, and safety of Dysport and Botox for patients with essential blepharospasm using functional disability scale.

Methods: Patients with a confirmed diagnosis of essential blepharospasm who had received Botox (Allergan, USA) from September 2006 to May 2007 were enrolled in this study. We switched from Botox to Dysport (Ipsen, UK) after the botulinum effect of previous injection had disappeared and compared the clinical efficacy of two drugs. We used a 2.5:1 Dysport:Botox conversion ratio. The clinical efficacy of the drugs treatment was evaluated using a functional disability scale. We compared the duration of the effect and the safety of the two drugs.

Results: The study included 48 patients (43 women, 5 men). There was no significant difference in mean functional disability scores or in any item of the functional disability scale. There was no significant difference in duration of effect between Botox (100.2 ± 37.34 days) and Dysport (99.1 ± 39.7 days). There was also no significant difference in frequency of adverse reaction between Botox (13%) and Dysport (10%).

Conclusions: When a dose conversion of 2.5:1 Dysport:Botox was used for essential blepharospasm patients, the two drugs displayed almost identical clinical efficacy, duration of effect, and safety.

J Korean Ophthalmol Soc 2009;50(3):331-335

Key Words: Botulinum neurotoxin A, Conversion ratio, Essential blepharospasm

Address reprint requests to Yoon Duck Kim, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Samsung Medical Center, School of Medicine Sungkyunkwan University

#50 Ilwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

Tel: 82-2-3410-3568, Fax: 82-2-3410-0074, E-mail: ydkimoph@skku.edu