

본태눈꺼풀연축 환자에서 휴젤톡스와 보톡스 효과 비교

Comparative Study of Hugel-tox[®] versus Botox[®] for the Treatment of Essential Blepharospasm

이지혜 · 정수경 · 백지선 · 양석우

Jee Hye Lee, MD, Su Kyung Jung, MD, Ji Sun Baik, MD, Suk Woo Yang, MD, PhD

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 안과 및 시과학교실

Department of Ophthalmology and Visual Science, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose: To compare clinical efficacy and duration of Hugel-tox[®] (also known as Botulax[®]) and Botox[®] for the treatment of essential blepharospasm.

Methods: A total of 48 patients who were injected with Hugel-tox[®] (17 females, 7 males) or Botox[®] (18 females, 6 males) from February 2013 to October 2013 were enrolled in the present study. Changes in eyelid closing force and Scott grade before and after injection were analyzed. Adverse events were also evaluated.

Results: There were no significant differences between the Hugel-tox[®] and Botox[®] groups in clinical efficacy and duration. Before and after injection, changes in Scott grade (Hugel-tox[®]: -1.17 ± 0.70 , Botox[®]: -1.21 ± 0.72 , $p = 0.840$), changes in eyelid closing force (Hugel-tox[®]: -1.38 ± 0.58 , Botox[®]: -1.17 ± 0.56 , $p = 0.212$) and duration (Hugel-tox[®]: 116.08 ± 22.12 days, Botox[®]: 126.92 ± 38.94 days, $p = 0.242$) were shown. No serious adverse events were found in either group.

Conclusions: Hugel-tox[®] showed nearly equal efficacy and duration compared with Botox[®].

J Korean Ophthalmol Soc 2015;56(6):811-814

Key Words: Botox, Essential blepharospasm, Hugel-tox

본태눈꺼풀연축은 눈둘레근과 그 인접한 근육들의 과흥분으로 과도하게 계속 눈이 감기게 되는 증후군이다.¹ 미식 품의학국 승인 이후, 본태눈꺼풀연축에서 보툴리눔 독소 A형을 눈둘레근에 주사하는 방법이 우선적으로 고려되고 있다. 보툴리눔 독소 A형은 목표 근육의 신경 말단의 영구적인 조직변화를 만들지 않고 작용하여 안전성 면에서 확립

을 받아 왔다.² 본태눈꺼풀연축에 효과가 입증되어 사용되고 있는 보툴리눔 독소 A형의 상품명으로는 보톡스[®] (Botox[®], Allergan Inc., Irvine, CA, USA), 디스포트[®] (Dysport[®], Ipsen Ltd, Berkshire, UK), Xeomin[®] (Merz Pharmaceuticals, Frankfurt am Main, Germany), Prosigne[®] (Lanzhou Biological Products, Lanzhou, China), 메디톡신[®] (Meditoxin[®], Medy-Tox, Seoul, Korea)이 있다. 현재 국내에서 한국식품의약품안전처 허가 후 사용되고 있는 메디톡신[®]에 이어 휴젤사에서 휴젤톡스[®]를 개발하였으나 기존의 보툴리눔 독소 A 제제와 비교한 연구가 아직 발표되지 않은 상태로, 본고에서는 보톡스[®]와 휴젤톡스[®]의 임상효능 및 지속 기간을 비교해 보고자 하였다.

■ Received: 2014. 8. 29. ■ Revised: 2014. 12. 17.

■ Accepted: 2015. 4. 23.

■ Address reprint requests to Suk Woo Yang, MD, PhD
Department of Ophthalmology and Visual Science, Seoul St. Mary's Hospital, #222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea
Tel: 82-2-2258-2846, Fax: 82-2-599-7405
E-mail: yswoph@catholic.ac.kr

* This study was supported by funding from Hugel, Korea.

© 2015 The Korean Ophthalmological Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

대상과 방법

2013년 2월부터 2013년 8월까지 가톨릭대학교 서울성모병원에서 본태눈꺼풀연축으로 치료 받은 환자 48명을 대상으로 하였다. 환자군에는 이전 보톡스® 또는 디스포트®를 맞고 효과가 없어진 후 내원한 환자도 포함되었다. 검사자가 무작위로 배정하여 충분한 설명 후 동의하는 환자 24명에게 휴젤톡스®를 주사하였고 대조군으로 24명에게 보톡스®를 주사하였다. 한 사람당 휴젤톡스® 또는 보톡스® 50 IU가 들어있는 한 앰플에 1.0 mL 생리식염수를 섞어 주사하였다. 휴젤톡스®와 보톡스®는 모두 가쪽눈구석 주위 세 군데, 안쪽눈구석 주위 두 군데, 눈썹 위 안쪽 두 군데에 피

하주사하였고 약물의 전환비율은 1:1로 하였다.

검사자는 환자가 어떤 약물을 주사 받게 되는지 알고 있으며 주사 후 1개월, 4개월 되는 시기에 경과관찰하여 폐검력(Table 1) 및 스코트 점수(Table 2)를 각각 기록하였다. 주사 후 1개월이 지난 시점과 주사 전의 폐검력과 스코트 단계의 변화를 비교하는 방식으로 보톡스®와 휴젤톡스®의 임상효능 차이를 비교하였다. 약효 지속 기간은 주사 4개월 후 외래에서 환자의 문진을 통하거나 다음 번 재주사까지의 기간으로 유추하였다. 또한 보툴리눔 독소 주사 후 나타날 수 있는 합병증(Table 3)의 유무를 문진과 안과적 진찰을 통하여 확인하였다. 통계는 윈도우용 SPSS ver. 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 독립표본 *t*검정으로 처리하였고 *p*값이 0.05보다 작은 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

대상환자 총 48명 중 휴젤톡스®를 맞은 24명의 평균 나이는 64.00 ± 7.47 (48-73)세, 여자 17명, 남자 7명이었고 평균 발병기간은 3.33 ± 2.59 년이었다. 이 중에는 눈꺼풀 연축으로 기존에 보툴리눔 독소 주사를 평균 4.08 ± 4.42 회 맞고 잔효가 없어진 후 휴젤톡스®를 맞은 환자가 15명, 처음으로 휴젤톡스®를 맞은 환자가 9명이었다. 보톡스®를 맞은 24명의 평균 나이는 64.54 ± 9.73 (51-75)세, 여자 18명, 남자 6명이었고 평균 발병기간은 4.80 ± 3.80 년이었다. 이 중 기존에 보툴리눔 독소 주사를 평균 6.13 ± 5.42 회 맞고 잔효가 사라진 후 보톡스®를 맞은 환자는 22명, 처음으로 보톡스®를 맞은 환자가 2명이었다(Table 4). 동반한 안과질환으로 건성안이 휴젤톡스® 주사군에서 7명, 보톡스® 주사군에서 8명, 눈꺼풀처짐이 휴젤톡스® 주사군에서 2명, 보톡스® 주사군에서 2명 있었다. 이전 안검 수술을 시행 받은

Table 1. Scoring definition for eyelid closing force

Grade	Definition
1	Flaccid
2	Able to resist minimum resistance
3	Able to resist moderate resistance
4	Normal strength

Table 2. Scoring definition for Scott grade

Grade	Definition
0	No spasm
1	Mild spasm at stimulation only
2	Visible spasm with no disability
3	Apparent spasm, mild disability
4	High disability

Table 3. Numbers of patients with clinical adverse effects

	Hugel-tox®	Botox®
Lagophthalmos	10	8
Ptois	1	1
Ecchymosis at the injection site	2	2
Lid edema	1	1
Blurred vision	2	1

Table 4. Demographics and clinical characteristics of the patients

	Hugel-tox® (n = 24)	Botox® (n = 24)	<i>p</i> -value
Age (years)	64.00 ± 7.47	64.54 ± 9.73	0.830*
Female:male (n)	17:7	18:6	0.755†
Duration of blepharospasm (years)	3.33 ± 2.59	4.80 ± 3.80	0.104*
Number of previous botulinum injection (n)	4.08 ± 4.42	6.13 ± 5.42	0.160*

Values are presented as mean \pm SD unless otherwise indicated.

**t*-test were used for statistical analysis; † χ^2 test were used for statistical analysis.

Table 5. Comparison of Scott grade between the Hugel-tox® and Botox® treatment groups

	Before injection	After injection	Difference
Hugel-tox®	2.88 ± 0.54	1.71 ± 0.62	-1.17 ± 0.70
Botox®	3.00 ± 0.66	1.79 ± 0.59	-1.21 ± 0.72
<i>p</i> -value	0.475	0.636	0.840

Values are presented as mean \pm SD unless otherwise indicated. *t*-test was used for statistical analysis.

Table 6. Comparison of eyelid closure force between the Hugel-tox[®] and Botox[®] treatment groups

	Before injection	After injection	Difference
Hugel-tox [®]	3.17 ± 0.64	1.79 ± 0.51	-1.38 ± 0.58
Botox [®]	3.08 ± 0.71	1.91 ± 0.58	-1.17 ± 0.56
<i>p</i> -value	0.672	0.433	0.212

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated. *t*-test was used for statistical analysis.

환자는 휴젤톡스[®] 주사군에서 5명, 보톡스[®] 주사군에서 11명이었으며 수술을 받은 기간이 모두 수년 지나 주사 효과에 영향을 주지 않을 것으로 추정하였다. 주사 후 1개월이 지난 시점의 스코트 점수와 폐검력을 이용한 임상 효능의 비교에서 두 약물은 차이를 보이지 않았다(Table 5, 6). 다음번 보툴리눔 독소 재주사까지의 기간은 휴젤톡스[®] 116.08 ± 22.12일, 보톡스[®] 126.92 ± 38.94일로 두 군 간 유의한 차이는 없었다(*p*=0.242). 합병증으로는 토안이 휴젤톡스[®]를 맞은 군에서 10명, 보톡스[®]군에서 8명 있었으며 그 외 안검하수, 주사부위 충혈, 눈꺼풀 부종, 시야 흐려짐 등이 비슷한 수에서 보였으나 모두 호전되었다(Table 3).

고 찰

본태눈꺼풀연축은 눈둘레근의 주기적인 불수의적 수축으로 인해 발생하는 것이다. 초반에는 햇빛, 매연, 바람, 소음, 머리의 움직임, 스트레스 등에 의해 한쪽 눈을 자주 깜빡이다가 양안으로 진행하고, 이에 강직성 눈꺼풀 수축을 동반하게 되면서 방아쇠 당기듯 눈꺼풀이 닫혀 눈을 뜨고 있는 시간이 줄어들게 된다. 이처럼 지속적인 눈 깜빡임 또는 눈을 잘 못 뜨는 증세는 직업 또는 일상생활에 제한을 가져오며 심할 경우 외적인 문제로 타인과의 접촉이 힘들어지고 운전 또는 혼자서 이동이 어려워지면서 사회적 고립까지도 초래할 수 있게 되므로 적극적 치료가 필요하다.³

본태눈꺼풀연축의 치료 방법으로 일차적으로는 보툴리눔 독소 주사를 고려하며 이 외에도 경구 약물복용, 수술적 방법이 있다. Carbamazepine, clonazepam 같은 항경련제 또는 근육이완제, diazepam 같은 안정제를 이용한 약물요법은 효과가 짧거나 약하고 종종 심각한 부작용이 있을 수 있어 일차적 치료방법으로 권유되지 않는다.⁴ 수술적 치료는 눈꺼풀연축으로 눈이 안 떠지는 경우, 수차례 보툴리눔 독소 주사 후 더 이상 보툴리눔 독소 A 주사에 반응이 없는 경우 생각해 볼 수 있다.

눈둘레근에 주사하는 보툴리눔 독소 A는 눈꺼풀 연축 증상을 호전시킨다는 것이 입증된 이후 20년 이상 눈꺼풀 연축 치료에 효과적으로 쓰여 왔다.⁵ 중쇄와 경쇄가 이중 황결합으로 연결되어 있는 구조를 가진 보툴리눔 독소는 목표가 되는 근육 부위에 주입되면 중쇄가 콜린성 신경말단

세포막의 수용체와 결합하면서 신경세포로 세포내 이입한다. 세포 내 pH가 점점 낮아지면서 독소의 구조를 변하게 해 경쇄의 말단이 세포 밖으로 나오게 되고 이것이 신경세포말단에 있는 아세틸콜린 수용체를 세포 외 유출시켜주는 Soluble NSF Attachment Protein Receptor (SNARE) 단백질을 분해한다. 이러한 기전에 의해 보툴리눔 독소는 아세틸콜린이 시냅스 이전 부위 신경말단에서 배출되는 것을 막아 근육이 수축하지 못하게 하는데 이는 일시적이며 시간이 지나면 다시 회복된다.⁶

대표적으로 사용되는 보툴리눔 독소 A에는 abobotulinumtoxin A (Dysport[®]), incobotulinumtoxin A (Xeomin[®]), onabotulinumtoxin A (Botox[®])가 있다.

현재 사용되고 있는 보툴리눔 독소 A 제제의 효과를 서로 비교하는 연구에서는 Dysport[®]가 보톡스[®]와 전환비율 4:1로 했을 때, Prosigne[®]이 보톡스[®]와 전환비율 1:1로 했을 때, Xeomin[®]이 보톡스[®]와 전환비율 1:1로 했을 때 각각 임상적 효과에 차이가 없음을 밝혔다.⁷⁻¹⁰ 서로 다른 보툴리눔 독소 A 제제끼리의 전환비율을 포함하여 1회 주사되어야 하는 양, 근육당 주사되는 양 등은 아직까지 정해진 바가 없다. 지금까지 한국에서 개발된 보툴리눔 독소 A로 Meditoxin[®]이 있는데 한국 메디톡스에서 개발되어 현재 한국에서 눈꺼풀연축, 주름개선, 안면수축에 사용되고 있다. 메디톡신[®]도 보톡스[®]와 1:1 전환비율로 진행한 연구에서 효과와 안전성이 보톡스[®]에 비해 떨어지지 않음을 보였다.¹¹

이번 연구는 새로 개발되어 사용되고 있는 휴젤톡스[®]를 눈꺼풀연축에서의 기존의 보톡스[®]와 비교하여 약효 및 지속력을 알아보고자 한 국내 첫 번째 연구로 보톡스[®]와 휴젤톡스[®] 전환비는 1:1로 하였다. 환자의 문진 및 재주사까지의 기간으로 유추한 약효 지속 기간은 약 4개월로 두 약물이 유의한 차이를 보이지 않음을 알 수 있었다. 임상적 효과는 주사 전과 주사 후 1개월 후의 스코트 점수와 폐검력을 비교하였는데 스코트 점수는 휴젤톡스[®]에서 약 1.17, 보톡스[®]에서 약 1.21 감소함으로써 통계적으로 유의한 차이가 없었고 폐검력도 휴젤톡스[®]에서 약 1.38, 보톡스[®]에서 약 1.17 감소함으로써 통계적으로 유의한 차이가 없어 두 약물의 임상적 효과에 차이가 없음을 알 수 있었다.

본 연구는 대상 수가 적고 비무작위연구이며 맹검법을 이용하지 않은 한계가 있으나 두 약물 사용에 있어 한국에

서 새로 개발된 휴젤톡스[®]가 기존 보톡스[®] 효과를 대체할 수 있음을 알게 해 줌으로써 비용효과 참고에 도움이 될 수 있을 것이며, 추후 두 약물의 생물학적 동등성을 밝히기 위한 연구가 다른 질병에서도 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Kenney C, Jankovic J. Botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neural Transm* 2008;115:585-91.
- 2) Naumann M, Albanese A, Heinen F, et al. Safety and efficacy of botulinum toxin type A following long-term use. *Eur J Neurol* 2006;13 Suppl 4:35-40.
- 3) Biuk D, Karin AA, Matić S, et al. Quality of life in patients with blepharospasm. *Coll Antropol* 2013;37:29-33.
- 4) Streitová H, Bareš M. Long-term therapy of benign essential blepharospasm and facial hemispasm with botulinum toxin A: retrospective assessment of the clinical and quality of life impact in patients treated for more than 15 years. *Acta Neurol Belg* 2014;114:285-91.
- 5) Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA. Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol* 1985;103:347-50.
- 6) Dutton JJ, Fowler AM. Botulinum toxin in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 2007;52:13-31.
- 7) Sampaio C, Ferreira JJ, Simões F, et al. DYSBOT: 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.
- 8) Rieder CR, Schestatsky P, Socal MP, et al. A double-blind, randomized, crossover study of prosigne versus botox in patients with blepharospasm and hemifacial spasm. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:39-42.
- 9) Pagan FL, Harrison A. A guide to dosing in the treatment of cervical dystonia and blepharospasm with Xeomin(R): a new botulinum neurotoxin A. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:441-5.
- 10) Shin JH, Jeon C, Woo KI, Kim YD. Clinical comparability of Dysport and Botox in essential blepharospasm. *J Korean Ophthalmol Soc* 2009;50:331-5.
- 11) Yoon JS, Kim JC, Lee SY. Double-blind, randomized, comparative study of Meditoxin(R) versus Botox(R) in the treatment of essential blepharospasm. *Korean J Ophthalmol* 2009;23:137-41.

= 국문초록 =

본태눈꺼풀연축 환자에서 휴젤톡스와 보톡스 효과 비교

목적: 본태눈꺼풀연축 환자에서 현재 시중에서 흔히 사용되는 보툴리눔 독소 A형 중 보톡스[®]와 한국 휴젤사에서 개발되어 현재 보툴렉스[®]라는 변경된 상품명으로 사용되고 있는 휴젤톡스[®]의 임상적 효과와 지속 기간을 비교해 보고자 한다.

대상과 방법: 2013년 2월부터 2013년 8월까지 본태눈꺼풀연축으로 보툴리눔 독소 A형 주사가 필요한 48명을 대상으로 휴젤톡스[®] (여자 17명, 남자 7명) 또는 보톡스[®] (여자 18명, 남자 6명)를 주사한 후 환자가 느끼는 임상효과 및 약효 지속 기간을 비교하였고 합병증 유무를 확인하였다.

결과: 주사 전과 후 스코트 점수의 변화(휴젤톡스[®]: -1.17 ± 0.70 , 보톡스[®]: -1.21 ± 0.72 , $p=0.840$), 폐검력의 변화(휴젤톡스[®]: -1.38 ± 0.58 , 보톡스[®]: -1.17 ± 0.56 , $p=0.212$)를 통해 휴젤톡스[®]와 보톡스[®]의 임상효과를 비교했을 때 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 약효 지속 기간 또한 휴젤톡스[®]는 116.08 ± 22.12 일, 보톡스[®]는 126.92 ± 38.94 일($p=0.242$)로 유의한 차이를 보이지 않았다. 두 군 모두 심각한 후유증은 보이지 않았다.

결론: 본 연구 결과 본태눈꺼풀연축에서 휴젤톡스[®]와 보톡스[®]의 약효 및 지속력은 유의한 차이가 없었다.
(대한안과학회지 2015;56(6):811-814)
