

= 증례보고 =

다한증 치료로 B형 보툴리눔 독소 피하주사 후 발생한 일과성 조절장애 1예

이혜진 · 이선호 · 정진호

제주대학교 의학전문대학원 안과학교실

목적: 손과 발의 다한증을 치료하기 위해 B형 보툴리눔 독소를 피하주사 후 발생한 일시적인 조절장애를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례요약: 27세 여성이 내원 3주 전 양손과 발의 다한증 치료를 위하여 개인 피부과 의원에서 B형 보툴리눔 독소(Myobloc®)를 양 손바닥과 발바닥에 각각 3000 MU (mouse unit)의 용량으로 피하주사 치료를 받고 나서 다한증 증상은 완전히 호전되었으나, 시술 2주 후부터 가까운 것을 볼 때 흐리게 보이는 증상으로 내원하였다. 초진 시 시행한 굴절검사는 양안 각각 정시였고, 안구운동검사는 정상이었다. 조절근점은 우안 32 cm, 좌안 25 cm였고, 눈모음근점은 10 cm였으며, 단안 조절력은 우안 1.5 디옵터, 좌안 2.0 디옵터였고, 근거리 안경으로 1.0 디옵터의 안경을 필요로 하였다. 3주 후 내원 시 조절근점은 호전되었고, 근거리 작업의 불편 증상은 소실되었으며, 다한증은 재발하지 않았다.

결론: B형 보툴리눔 독소의 다한증 치료에 있어 자율신경계 관련 안과적 부작용으로 일시적 조절장애가 발생할 수 있으므로, 시술 전에 이에 대한 설명이 필요하다.

〈대한안과학회지 2013;54(2):387-390〉

다한증은 자율신경계 중 교감신경의 지배를 받는 땀샘의 과도한 활동에 의해 체온을 조절하기 위해 필요한 발한작용보다 지나치게 땀이 발생하는 질환으로, 유병률은 대략 0.5-2.8%이다.¹⁻³ 원발 다한증은 특별한 원인 없이 10대 중후반 발생하는데, 일반인이 하루에 흘리는 땀의 양보다 3-5배 많기 때문에 증상이 심할 경우 환자에게 정신적 스트레스를 주고, 심리적 및 사회적으로도 손실을 초래할 수 있어 치료가 필요하다.⁴

다한증에 대한 비수술적 치료로는 약물 치료 방법으로 발한억제제의 국소적 도포, 이온영동법(iontophoresis), 항콜린제 약물 복용 등이 있으나 발한 효과가 일시적이고, 치료 중단 시 재발하며, 오랜 기간 약물 사용에 따른 부작용이 있다.^{1,2} 영구적인 치료 효과를 나타내기 위해서는 액와 부소파술이나 내시경적 흉부교감신경 절단술, 제거술 또는 클리핑(clipping)과 같은 수술적 치료 방법이 필요하지만 상대적으로 침습적인 방법이고, 회복기간이 길고, 땀이 나지 않던 부위에서 땀이 과도하게 나게 되는 보상성 다한증

이 발생할 수 있으며, 폐손상이나 출혈 등의 합병증 유발의 가능성이 있다.^{1,5,6}

한편 보툴리눔 독소의 피하내 또는 진피내 주사 방법은 수술적 치료에 비해 덜 침습적이고, 외래에서 비교적 간단하게 시술할 수 있으며, 1회 주사로도 효과적으로 다한증 증상을 개선할 수 있어 장기간 약물치료가 어렵거나 수술적 치료를 원하지 않는 환자에게 최근 사용되어 왔다.^{1,4,7,8} 2000년도 중반까지는 A형 보툴리눔 독소(BT-A)인 보톡스(Botox®, Allergan Inc., Irvine, USA)가 주로 사용되었으나, B형 보툴리눔 독소(BT-B)인 마이아블록(Myobloc®, Solstice Neurosciences, California, USA, Neurobloc®과 동일)이 BT-A에 비하여 근육운동 억제보다는 자율신경계 증상을 억제하는데 좀더 우수한 효과를 나타내어, 다한증의 치료에서 BT-B의 사용이 증가하고 있다.^{7,8} 그러나 BT-B는 고용량을 주입하지 않더라도 입이나 목이 마르는 증상, 안구건조, 코나 생식기 점막 자극 증상, 일시적인 조절력 저하와 같은 자율신경계 부작용이 발생할 가능성도 높은 것으로 보고되고 있다.⁹⁻¹¹

아직까지 국내에서 원발 다한증 치료로 BT-B를 주입 후 안과적으로 부작용이 발생하였다는 보고는 없었다. 또한 해외에서도 조절저하에 대한 보고는 있으나 구체적인 안과적 검사 수치를 제시한 바는 없었다. 이에 본 증례에서는 다한증으로 손과 발바닥에 마이아블록 피하주사 치료를 받은

■ 접수 일: 2012년 8월 31일 ■ 심사통과일: 2012년 10월 18일
■ 게재허가일: 2012년 12월 15일

■ 책임저자: 정진호

제주특별자치도 제주시 아란 13길 15
제주대학교병원 안과
Tel: 064-717-1362, Fax: 064-717-1102
E-mail: amario@naver.com

후 일시적인 조절장애 증상이 발생하였다가 호전된 1예를 보고하고자 한다.

증례보고

27세 여성이 1주 전부터 근거리 작업 시 침침하게 보이는 증상을 주소로 내원하였다. 환자는 과거력에서 원발 다한증으로 진단받고, 내원 3주 전 개인 피부과 의원에서 B형 보툴리눔 독소(Myobloc[®])를 양 손바닥과 발바닥에 각각 3000 MU (mouse unit)씩 총 12,000 MU의 피하주사 치료를 받았다. 이후 다한증 증상은 완전히 호전되었으나, 시술 2주 후부터 가까운 것을 볼 때 초점이 맞지 않는 증상이 발생하였다. 환자는 보툴리눔 독소 국소 주사 치료는 이번이 처음이었고, 이전 자율신경계 질환의 병력은 없었으며, 항콜린성 약물 치료를 받고 있지 않는 건강한 환자였다.

초진 시 환자의 나안시력은 우안 1.0, 좌안 1.0 이었고, 현성굴절검사서에서 우안 plano=-0.25Dcyl. \times 180° axis, 좌안 +0.25Dsph.=-0.25Dcyl. \times 180° axis이었다. 양안으로 보게 하여 측정한 근거리 나안시력은 0.5였다.

동공반응검사에서 직접대광반사는 정상이었고, 구심성 동공장애도 보이지 않았다. 세극등으로 측정한 동공크기는 명부 환경에서 양안 2 mm였고, 암순응 후 동공측정계 (Coulvard pupillometer[®], OASIS medical, Glendora, USA)로 측정한 동공크기도 각각 6.2 mm로 양안 동일하였다.

안구운동검사에서 제1안위에서 정위였고, 두눈운동과 한눈운동 모두 정상이었다.

조절근점(near point of accommodation)은 우안 32 cm, 좌안 25 cm였고, 눈모음근점(near point of convergence)은 10 cm였으며, 시력이 1.0에서 0.5로 떨어질 때까지 마이너스 구면렌즈를 추가하여 측정한 조절력은 우안 1.5 디옵터, 좌안 2.0 디옵터였고, 근거리 시력표에서 1.0을 읽게 하기 위하여 +1.00 디옵터의 안경을 필요로 하였다.

Pentacam[®] (Oculus Inc., German)으로 측정한 전방깊이는 우안 3.12 mm, 좌안 3.10 mm로 정상이고 양안 차이는 없었다. 세극등현미경검사, 안저검사에서도 특이소견은 관찰되지 않았으며, 안압, HESS검사, 시야검사 및 광간섭단층촬영검사 모두 정상이었다.

환자는 다른 자율신경계 증상인 빈비, 구강건조나 목마름의 증상은 없다고 하였고, 세극등현미경검사서 각막미란이나 결막이 충혈되는 소견도 보이지 않았으며, 눈물막높이(tear meniscus height)는 정상, 눈물막파괴시간은 우안 12초, 좌안 11초, 쉬르머 검사 결과 우안 8 mm, 좌안 10 mm로 정상으로 안구건조증의 소견도 관찰되지 않았다.

3주 후 조절근점은 양안 모두 15 cm로 호전되었고, 눈모

음근점은 10 cm로 동일하였으며, 단안 조절력은 우안 2.0 디옵터, 좌안 2.0 디옵터로 이전과 비슷하였고, 암순응 후 동공측정계로 측정한 동공크기는 양안 각각 6.1 mm로 3주 전과 거의 동일하였다. 가까운 것을 볼 때 흐리게 보이는 증상은 소실되었고, 다한증은 재발하지 않았다.

고 찰

보툴리눔 독소를 이용한 치료는 부작용이 적고 일시적이며, 비교적 시술이 안전하고, 간단하며, 가역적이기 때문에 사시와 안검연축과 같은 안과적 질환 외에도 경부근긴장증(cervical dystonia), 반얼굴연축(hemifacial spasm) 등 신경과 질환, 소화기내과, 비뇨기과, 이비인후과, 미용 영역 등 여러 분야에서 활발하게 사용되고 있다.^{12,13}

보툴리눔 독소는 시냅스 전 종말(presynaptic terminal)에서 아세틸콜린의 분비를 막아 화학적 탈신경(chemical denervation)을 일으켜 신경근 흥분 전달을 억제할 뿐만 아니라 동시에 땀샘, 눈물샘, 침샘 등 분비선의 콜린성 자율신경 자극 또한 억제하여 다한증이나 침과다증과 같은 자율신경계 질환에서 치료제로 사용하게 되었다.¹⁴ 이 때 자율신경 말단에서의 친화력이 BT-A에 비해 BT-B가 더 높아 자율신경계 질환의 치료 영역에서는 BT-B가 더 효과적이다.¹⁵

BT-B 주사 후 효과는 2-3일 뒤에 나타나기 시작하여 2주 후 최대 효과가 나타나며, 수용체 친화력 차이 때문에 운동신경 억제는 2-3개월로 짧는데 비해, 자율신경 억제 작용은 6-9개월로 오랫동안 유지된다. 따라서 BT-B는 자율신경계에 대한 강력한 작용, 빠른 효과 발현 시간, 긴 지속 시간 외에도, 확산 범위가 넓어 1회 주사만으로도 더 넓은 범위를 치료할 수 있고, 액상이기 때문에 약효가 안정되고 보관이 용이하며, 가격도 상대적으로 저렴하여 BT-A에 비해 장점이 많다.¹³

보툴리눔 독소의 적정 용량은 다한증 부위마다 보톡스의 경우 50-100 MU (mouse unit), 마이아블록의 경우 2000-5000 MU의 용량으로 사용하는데 보톡스와 마이아블록의 전환비율은 1:40에서 1:50 이나 그 전환비율이 아직 확립된 바는 없다.¹⁶ 해당 용량에서 보툴리눔 독소의 합병증은 매우 미미한 것으로 알려졌다, BT-B의 경우 고용량을 주입하지 않더라도 입이나 목이 마르는 증상, 점막 자극 증상, 일시적인 조절력 저하와 같은 자율신경계 관련 부작용이 발생할 가능성도 더 높은 것으로 보고되었다. Dressler and Benecke⁹의 보고에 의하면 다한증 환자 6명에게 BT-B를 4000-10000 MU 주입 후 4명에서 조절장애가 발생하였다고 하였다. 그렇기 때문에 다한증 환자가 기존에 다른 자율신경계 질환의 병력이 있거나, 항콜린성 약물 치

료를 받고 있는 경우, 또는 항콜린성 약물의 사용이 금기 시 되는 경우에는 BT-B의 사용에 주의가 필요하다고 하였다.⁹⁻¹¹ 그러나 환자가 호소하는 조절장애를 부작용의 범주에 포함시켰으나, 발생 시점, 발생 당시의 조절력의 평가와 그 지속 시간, 호전 시기 등에 대한 안과적인 자세한 언급은 없었다.

본 증례에서는 환자가 구강건조나 변비와 같은 다른 자율신경계 증상은 호소하지 않았고, 안과 검사에서도 조절근 점과 단안 조절력만 저하되었는데, 독서, 컴퓨터 사용, 휴대폰 사용 등 근거리 작업 수행 시간이 긴 젊은 성인의 생활 특성 상 조절력 저하와 같은 증상이 가장 불편하다고 호소하였기 때문일 가능성이 높다. 또한 마이아블록의 손, 발바닥 피하주사 이후 2주가 경과한 시점에서 조절장애 증상을 자각하게 되었는데, 이는 피하에 국소적으로 축적된 마이아블록이 혈류에 흡수되어 전신적인 영향을 나타내는 데 소요되는 시간을 나타내는 것으로 생각한다. 다한증 치료에 있어 보툴리눔 독소의 국소 주사 후 팍팍비역제 효과가 나타나기 시작하는데 2-3일이 소요되며, 이러한 분비샘의 억제 효과는 주사 후 2주 경과 시 최대로 나타나게 되는데, 이는 본 증례에서 환자가 근거리 작업 수행의 어려움을 호소하게 된 시기와 일치하였다.

다른 논문과 달리 본 증례에서는 조절력 평가를 시행하였으며, 초진 시 조절근점은 우안 32 cm, 좌안 25 cm로 이를 디오퍼터로 환산하면 우안 3.1 디오퍼터, 좌안 4.0 디오퍼터에 해당한다. 28세 일반인의 조절근점의 최저치는 7.0 디오퍼터이고, 최고치는 11 디오퍼터이며, 평균 조절근점은 9.0 디오퍼터인데, 환자의 조절근점은 일반인의 최저치에 비해서도 저하된 소견을 보였다.¹⁷ 환자의 단안 조절력은 우안 1.5 디오퍼터, 좌안 2.0 디오퍼터로 좌우 0.5 디오퍼터의 차이를 나타냈고, 28세 평균 단안 조절력인 8.5 디오퍼터에 비해 현저히 저하된 소견을 보였다.¹⁸ 눈모음근점은 10 cm로 정상범위였고, 안구운동검사에서 정상소견이었던 것은 마이아블록이 외안근의 콜린성 신경근 전도에는 영향을 주지 않고, 모양체근에만 선택적으로 영향을 준 것 때문으로 보인다. 또한 조절장애 증상은 3주 후 특별한 치료 없이 저절로 소실되었지만, 다한증 증상은 호전된 상태로 유지되는 것으로 볼 때, 이는 보툴리눔 독소의 항체형성으로 인한 치료실패(antibody-induced therapy failure, ABTF)일 가능성은 떨어지는 것 같고 특정 조직에 대한 친화력 차이 또는 조직에 도달한 독소의 양 차이에 기인하는 것으로 보인다.

다만 원거리에 국소 주사한 마이아블록이 혈류를 타고 전신 순환되어 안구조직에 작용하여 부작용이 발생하였을 것인데, 쉬르머 검사, 눈물막파괴시간과 눈물피높이가 정상이었던 것으로 보아 눈물 분비에는 영향을 주지 않고 오로지 모양체근 그것도 조절근점에만 선택적으로 작용하였다

는 것이 주목할 만한 점이다. 또한 모양체근에 선택적으로 작용하였다면 BT-B가 모양체근 신경말단부의 특정 수용체에 친화력이 높아 조절마비를 초래하였으나, 근거리 작업을 수행하는 시간이 많아 조절에 대한 필요가 많았기 때문에 신경종말(nerve ending)에서 새로운 신경 재생(sprouting)이 유도되어 조절마비가 호전되는데 한달 정도 소요되었을 것으로 생각한다. 또는 모양체근 신경말단부에 BT-B에 대한 수용체 수가 눈물샘에 비해 많기 때문인 것으로도 추정한다. BT-B의 주사 부위가 안구에서 멀리 떨어진 손, 발바닥이어서 모양체근까지 전신 순환하여 도달하는 독소의 양이 적기 때문에 팍팍의 기능 억제 작용 시간에 비해 조절마비 시간이 짧은 것으로도 생각해 볼 수 있다.

단안 조절력이 우안 1.5 디오퍼터, 좌안 2.0 디오퍼터로 비슷한 연령대인 28세 평균 단안 조절력인 8.5 디오퍼터에 비해 현저히 저하되었으나 초진 시 측정된 조절력에 비해 3주 후 측정된 조절력이 크게 호전되지 않은 점, 단안 조절력의 호전보다는 조절근점의 호전이 두드러진 이유를 밝히지 못한 것은 본 논문의 한계이며, 이에 대해서는 좀더 장기적인 경과관찰과 더 많은 증례 연구, 동물실험을 통한 BT-B수용체와 친화력 연구를 통해 앞으로 밝혀내야 할 것이다.

결론적으로 다한증 치료로 B형 보툴리눔 독소를 피하주입 한 후 조절력 저하와 같은 자율신경계 관련 증상이 나타날 수 있는데, 이는 시술 2주 후 발생하고, 시술 한달 후에 저절로 소실되므로 시술 전에 이에 대한 설명이 필요하다. 조절장애가 발생하더라도 일시적이어서 일정 기간 경과 후 조절장애 증상은 소멸되지만 다한증 증상은 발생하지 않으므로 조절력 회복이 다한증에 대한 치료실패를 의미하는 것은 아니었다. B형 보툴리눔 독소를 안구에서 멀리 떨어진 부위에 국소 주사 후 발생하는 자율신경계 증상 중 조절력 저하와 같은 안과적 부작용 대한 증례는 국내에 보고된 적이 없어 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Atkins JL, Butler PE. Hyperhidrosis: a review of current management. *Plast Reconstr Surg* 2002;110:222-8.
- 2) Hornberger J, Grimes K, Naumann M, et al. Recognition, diagnosis, and treatment of primary focal hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:274-86.
- 3) Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, Stang PE. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:241-8.
- 4) Heckmann M, Ceballos-Baumann AO, Plewig G. Botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis (excessive sweating). *N Engl J Med* 2001;344:488-93.
- 5) Adar R, Kurchin A, Zweig A, Mozes M. Palmar hyperhidrosis and

- its surgical treatment: a report of 100 cases. *Ann Surg* 1977;186:34-41.
- 6) Lee JK, Kim JH, Kwak HJ, et al. Uniportal endoscopic thoracic sympathectomy for primary hyperhidrosis. *J Korean Neurosurg Soc* 2002;31:16-20.
- 7) Glaser DA. The use of botulinum toxins to treat hyperhidrosis and gustatory sweating syndrome. *Neurotox Res* 2006;9:173-7.
- 8) Frasson E, Brigo F, Acler M, et al. Botulinum toxin type A vs type B for axillary hyperhidrosis in a case series of patients observed for 6 months. *Arch Dermatol* 2011;147:122-3.
- 9) Dressler D, Benecke R. Autonomic side effects of botulinum toxin type B treatment of cervical dystonia and hyperhidrosis. *Eur Neurol* 2003;49:34-8.
- 10) Kern U, Kohl M, Seifert U, Schlereth T. Botulinum toxin type B in the treatment of residual limb hyperhidrosis for lower limb amputees: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil* 2011;90:321-9.
- 11) Tintner R, Gross R, Winzer UF, et al. Autonomic function after botulinum toxin type A or B: a double-blind, randomized trial. *Neurology* 2005;65:765-7.
- 12) Brin MF, Fahn S, Moskowitz C, et al. Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. *Mov Disord* 1987;2:237-54.
- 13) Dressler D. Clinical applications of botulinum toxin. *Curr Opin Microbiol* 2012;15:325-36.
- 14) Girlanda P, Vita G, Nicolosi C, et al. Botulinum toxin therapy: distant effects on neuromuscular transmission and autonomic nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:844-5.
- 15) Lagalla G, Millevolte M, Capecci M, et al. Long-lasting benefits of botulinum toxin type B in Parkinson's disease-related drooling. *J Neurol* 2009;256:563-7.
- 16) Dressler D, Adib Saberi F, Benecke R. Botulinum toxin type B for treatment of axillary hyperhidrosis. *J Neurol* 2002;249:1729-32.
- 17) Von Noorden GK, Campos EC. Binocular vision and ocular motility: theory and management of strabismus, 6th ed. St. Louis: Mosby, 2002;85-6.
- 18) Duane A. Studies in monocular and binocular accommodation, with their clinical application. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1922;20:132-57.

=ABSTRACT=

Temporary Accommodation Difficulties after Botulinum Toxin Type B Injection for the Treatment of Hyperhidrosis

Hye Jin Lee, MD, Sun Ho Lee, MD, Jin Ho Jeong, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Purpose: To report a case of temporary accommodation difficulties after botulinum toxin injections for the treatment of palmar and plantar hyperhidrosis.

Case summary: A 27-year-old woman presented with difficulties performing near work that had begun 1 week prior. She underwent injections of botulinum toxin type B (Myobloc®) for the treatment of both palmar and plantar hyperhidrosis 3 weeks earlier. The patient had subdermal injections of 3000 MU (mouse unit) of Myobloc® on each palm and sole. On manifest refraction, the patient was emmetropic. Near point of accommodation was 32 cm in the right eye and 25 cm in the left eye, near point of convergence was 10 cm, and the monocular accommodative power measured with minus lenses was 1.5 diopter (D) in the right eye and 2.0 D in the left eye. After 3 weeks, accommodation difficulties were completely resolved and hyperhidrosis symptoms did not recur.

Conclusions: Ophthalmologic adverse effects related to the autonomic nervous system such as accommodation difficulties may occur with injections of botulinum toxin type B for the treatment of hyperhidrosis. These symptoms should be explained carefully to the patient before the botulinum toxin injection procedure.

J Korean Ophthalmol Soc 2013;54(2):387-390

Key Words: Accommodation difficulty, Adverse effect, Botulinum toxin type B, Hyperhidrosis, Myobloc

Address reprint requests to **Jin Ho Jeong, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Jeju National University Hospital
#15 Aran 13-gil, Jeju 690-767, Korea
Tel: 82-64-717-1362, Fax: 82-64-717-1102, E-mail: amario@naver.com