

보툴리눔 독소 B형으로 성공적으로 치료한 손발바닥 다한증 1예

연세대학교 의과대학 피부과학교실 및 피부생물학연구소

박진모 · 김희정 · 김지현 · 이주희

A Case of Palmoplantar Hyperhidrosis Successfully Treated with Botulinum Toxin B

Jin Mo Park, M.D., Hee Jung Kim, M.D., Jihyun Kim, M.D., Ju Hee Lee, M.D., Ph.D.

Department of Dermatology and Cutaneous Biology Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Hyperhidrosis is an eccrine sweat gland disease that results from sympathetic hyperactivity, usually occurring on the axilla, palm, sole, or groin. It causes not only cosmetic problems, but also social stress in affected patients. Until now, several modalities have been used to treat focal hyperhidrosis, with variable clinical outcomes and complications, including skin irritation, neurological problems, and nonesthetic scar formation. Botulinum toxin type A has been used widely and successfully in the treatment of hyperhidrosis since 1981. Botulinum toxin type B has recently been introduced for off-label use after being approved by the Food and Drug Administration in 2000 for the treatment of cervical dystonia. However, there has been no report of Botulinum toxin type B treatment for palmoplantar hyperhidrosis in the Koreandermatologic literature. Herein, we report the first case of palmoplantar hyperhidrosis successfully treated with Botulinum Toxin B in Korea, along with a review of the literature. (**Korean J Dermatol 2009;47(4):447~451**)

Key Words: Botulinum toxin B, Hyperhidrosis

서론

다한증은 과도한 발한 증상이 잘 조절되지 않는 질환으로 겨드랑이 및 손발바닥에 잘 나타난다. 질병 자체가 생명을 위협하지 않으나, 심각한 경우 이차세균 감염을 동반한 피부이상 및 냄새 등으로 인하여 환자들은 사회생활은 물론 일상생활에까지 정신적 스트레스를 받게 되고 이러한 감정적인 변화는 질병을 더욱 악화시킨다. 현재까지 다한증 치료에 알루미늄 클로라이드와 같은 국소 도포제, 항콜린성 경구약물, 전기 영동법 및 수술적 방법 등이 각각도로 시도되었으나 그 효과와 부작용에 또한 다양하게 보고되고 있다¹.

그 중에서도 원발성 다한증에 보툴리눔 독소를 사용하여 높은 치료 효과를 보인 논문들이 다수 보고되고 있고 국외 문헌에서 보툴리눔 독소 A와 보툴리눔 독소 B의 다

한증에서의 치료 효과를 분석한 보고도 있다². 그러나 국내에서는 보툴리눔 독소 A를 사용한 손바닥 다한증 치료의 효과를 분석한 보고는 있지만 보툴리눔 독소 B의 다한증 치료 예나 보툴리눔 독소 A와 B의 치료 효과에 대한 비교에 대한 보고는 전무한 실정이다³.

저자들은 국내에는 보고되지 않은 보툴리눔 독소 B (Myobloc[®], Elan Pharmaceuticals, South San Francisco, Calif)를 이용하여 성공적으로 치료한 손발바닥 다한증 1예를 경험하고 보툴리눔 독소 A와 보툴리눔 독소 B의 효과에 대하여 문헌 고찰을 해보고자 한다.

증례

환자: 김○○, 27세, 여자

주소: 손발바닥의 과도한 발한 증상

현병력: 환자는 약 10년 전부터 국소적으로 양 손발바닥의 과도한 발한이 발생하였다. 증상은 특히 스트레스를 받거나 주변 환경의 온도가 상승할 경우 심해지는 경향을 보였다.

과거력 및 가족력: 특이사항 없음.

이학적 소견: 안정 상태에서 양 손발바닥에 땀이 많이 분비된 소견을 보였다.

<접수: 2009년 1월 20일, 게재허가: 2009년 3월 7일>

교신저자: 이주희

주소: 120-752 서울시 서대문구 신촌동 134

연세대학교 의과대학 피부과학교실 및 피부생물학연구소

전화: 02)2228-2080, Fax: 02)393-9157

E-mail: juhee@yuhs.ac

검사실 소견: 일반 혈액검사, 간 기능 및 신 기능, 소변 검사에서 모두 정상이었다.

Starch iodine test: 진단 및 다한증 부위를 확인하기 위하여 손발바닥에 2% iodine 용액을 바르고 5분 후에 전



Fig. 1. Before the Botulinum toxin B injection. Iodine-starch test is used to outline the area of excessive sweating. Iodine-starch test showing a diffuse dark purplish color change on the both (A) palms and (B) the medial sides of the soles



Fig. 2. Nine weeks after Botulinum toxin B injection. Iodine-starch test showing no dark color changes on the both (A) palms and (B) soles

Table 1. Questionnaires about the quality of life and changes in the scores of severity index and the MDLQI* before and 4 weeks after the injection of Botulinum toxin B

No.	Questionnaires about the quality of life	Severity index	
		Before	After
1	Amount of sweat	10	0
2	Occurrence of embarrassing episodes due to sweating	10	0
3	Interference caused by sweating for looking after home	0	0
4	Influence by sweating on the selection of clothes	10	0
5	Influence by sweating on any social or leisure activities	10	0
6	Difficulty by sweating in doing any sports	5	0
7	Prevention from working or studying by sweating	10	0
8	Difficulty by sweating for interpersonal relations	10	0
9	Sexual difficulty by sweating	0	0
10	Difficulty in treating the sweating skin	10	0
MLDQI (Total score)		75	0
Satisfaction after the treatment with botulinum toxin injection			

*The MDLQI denotes the Modified Dermatology Life Quality Index.

분(starch)을 균일하게 도포한 결과, 손발바닥에서 짙은 보라색 및 검은색으로 변색되는 양성 반응을 관찰할 수 있었다(Fig. 1).

치료 및 경과: 환자의 양 손발바닥에 국소 마취연고제인 EMLA[®] Cream (Astrazeneca Pharmaceuticals, Sweden)을 이용하여 1시간 동안 밀폐요법을 시행한 후, 보툴리눔 독소 B (Mybloc[®], Solstice Neurosciences, USA)를 주사하였다. 확산 양상과 중복을 고려하여 주사부위를 약 1.5~2 cm 간격으로 한쪽 손바닥이나 발바닥에 각각 1,000 unit씩, 총 4,000 unit를 진피 내 주사하였다.

치료 1주 후, 보툴리눔 독소 B의 치료 효과를 관찰하기 위하여 iodine starch test를 재 시행하였고, 치료 전처럼 변색되는 양상은 보이지 않았다. 치료 9주 후 시행한 iodine starch test 결과 역시 음성이었다(Fig. 2). 환자는 치료 1일 후부터 현저한 발한의 감소가 있었다고 하였고, 손발바닥의 일시적인 건조함 외에는 다른 부작용을 호소하지 않았다. 아울러 환자의 주관적 증상 호전을 알아보기 위한 지표로 삶의 질을 평가하는 10가지 항목으로 이루어진 설문지(Modified Dermatology Life Quality Index, MDLQI)를 각각 치료 전과 치료 4주 후에 시행하여 환자의 만족도를 평가하였다(Table 1). 평가에서 매우 많음을 10점, 거의 없음을 0점으로 하였고 점수가 높을수록 삶의 질에 지대한 영향을 끼침을 의미하였다. MDLQI는 치료 전 75점에서 치료 후 0점으로 감소하여 뚜렷한 삶의 질 향상을 나타내었고 환자의 만족도 또한 매우 높았다. 환자는 치료 8개월째인 현재까지 추적 관찰 중으로 지속적으로 현저한 발한 감소를 보이고 있다.

고 찰

보툴리눔 독소는 1895년 van Ermengem에 의해서 혐기성 세균인 *Clostridium botulinum*에서 처음 발견되었으며, 이후 Bruke에 의하여 type A와 type B로 구분되었다⁴. 보툴리눔 독소는 현재까지 A, B, C, D, E, F, G의 7가지 종류의 혈청형이 알려져 있고 피부과 영역에서 미용 치료를 위하여 사용되는 보툴리눔 독소로는 보툴리눔 독소 A인 Botox[®]와 Dysport[®], 보툴리눔 독소 B인 Myobloc[®]이 있다. 보툴리눔 독소 A는 아세틸콜린 분비에 필수적인 SNAP-25 (synaptosome-associated protein of molecular weight 25 kD)를, 보툴리눔 독소 B는 synaptobrevin으로 알려진 VAMP (vesicle associated membrane protein)을 각각 분해함으로써 에크린선의 postganglionic sympathetic fiber에서의 아세틸콜린 분비를 저해하여 발한을 억제한다^{5,6}.

보툴리눔 독소 A는 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)에서 1989년 안검 경련과 사시에, 2000년 경부 근 긴장 이상증에, 2002년에는 미간 주름 치료제로 승인되었으며, 이미 1981년부터 인정된 적응증은 아니지만 안면주름 및 다한증 치료에 널리 사용되어 왔고 겨드랑이 및 손바닥 다한증 치료 효과에 대해서는 많은 연구들이 보고되어 있다⁷⁻⁹. 보툴리눔 독소 B는 2000년 경부 근 긴장 이상증 치료제로 FDA 승인을 받은 이후 다한증을 비롯한 여러 질환에 그 치료 효과에 대한 문헌들이 보고되고 있으며 최근 보툴리눔 독소 B에 대한 관심이 높아지고 있다.

보툴리눔 독소는 각 혈청형에 따라 민감도에 차이가 있어서 보툴리눔 독소 A와 보툴리눔 독소 B의 1 unit은 그

역가가 같다고 할 수 없다. 그러나 아직까지 생물학적 활성도에 따른 정확한 역가의 차이는 밝혀지지 않은 상태이다. 손발바닥의 다한증 치료에서 보툴리눔 독소 A는 한 손바닥 당 100~120 unit 정도가 효과가 있는 것으로 알려져 있는데 보툴리눔 독소 B는 보툴리눔 독소 A에 비하여 치료 보고가 적어서 적절한 용량은 아직 알려져 있지 않다. Glogau¹⁰는 한 손바닥 당 각각 보툴리눔 독소 A와 보툴리눔 독소 B를 주사한 후 치료 8일째 iodine starch test를 시행하여 보툴리눔 독소 B를 주사한 쪽이 더 빠르고 균등한 분포를 보임을 관찰하였고, 다한증에서 보툴리눔 독소 A는 한 손바닥 당 100~120 unit을 50~60회로 주사하고, 보툴리눔 독소 B는 7,500~9,000 unit을 30~35회로 주사할 것을 권장하였다. 따라서 보툴리눔 독소 B가 보툴리눔 독소 A보다 더 균등하고 빠르게 확산되기 때문에 주사 횟수를 줄일 수 있는 장점이 있을 것으로 생각된다. 본 증례에서는 한 손바닥 및 발바닥 당 2,500~7,500 unit 정도를 사용한 외국 문헌과 달리, 1,000 unit씩 총 4,000 unit만을 사용하였는데, 1,000 unit 정도의 저 농도에서도 높은 치료 효과를 보이면서도 부작용으로는 약한 손발바닥 건조증만 보였다^{11,12}. 향후 많은 수의 환자에서 다양한 농도의 보툴리눔 독소 B를 사용하여 최적의 농도를 찾는 연구가 필요할 것으로 생각된다.

보툴리눔 독소 A와 B의 평균 치료 효과 지속기간은 거드랑이 다한증 치료 시 약 16~17주 정도 지속되는 것으로 알려져 있다¹³. Dressler와 Benecke¹⁴은 거드랑이 다한증의 치료 효과 지속기간은 보툴리눔 독소 A는 11.7 ± 1.5 주, 보툴리눔 독소 B는 12.7 ± 2.3 주로 보툴리눔 독소 B의 치료 효과가 다소 오래 지속되고, 손바닥 다한증도 보툴리눔 독소 A는 9.3 ± 1.5 주, 보툴리눔 독소 B는 11.7 ± 3.1 주로 보툴리눔 독소 B가 지속 시간이 다소 길다고 보고한 바 있다.

보툴리눔 독소 B를 이용한 손발바닥 다한증 치료 시 주사 시에 보툴리눔 독소 B가 약한 산성을 띄기 때문에 보툴리눔 독소 A 주사 시보다 통증을 더 많이 유발하는 것으로 알려져 있다¹⁰. 주사 시 통증을 줄이기 위하여 정중신경 마취 및 척골신경마취를 시도할 수 있고 pH를 맞추기 위해 sodium bicarbonate를 몇 방울 첨가할 수 있으나 독소를 불안정화할 수 있어서 논란의 여지가 있다¹⁰. 본 증례에서는 EMLA[®] Cream을 이용한 국소 마취제 밀폐요법을 사용하여 보다 간편하게 주사로 인한 환자의 긴장감을 완화하였고, 환자는 보툴리눔 독소 B 주사 시 국소 마취제 밀폐요법 만으로도 통증이 견딜 만 하다고 하였다.

보툴리눔 독소로 치료 시 가장 흔하게 발생하는 자율신경계 부작용으로는 구강건조증 및 주사 부위 피부건조증 이외에도 연하곤란, 소화불량, 각막 자극 증상이 일어날 수 있다. 이러한 부작용은 보툴리눔 독소 B에서 더 흔히 나타나는데, 이는 보툴리눔 독소 B가 보툴리눔 독소 A에 비하여 특히 자율 신경 말단에 더 높은 친화성을 보이기 때문으로 생각된다. 보툴리눔 독소 B의 경우 시각조절 장애, 각막자극, 땀 분비 저하, 연하곤란, 속 쓰림, 변비, 배뇨 곤

란 등 다양한 자율신경계 부작용을 나타낸다. 하지만 이와 같은 자율신경계 부작용은 경부 근 긴장 이상증과 같이 평균 10,000 unit을 사용하는 경우에 발생한다. 4,000~10,000 unit를 사용한 거드랑이, 손발바닥 다한증에서는 시각조절 장애 및 구강건조, 각막 자극증상만이 나타나고 시간 경과에 따라 호전되며 호흡억제와 같은 심각한 부작용에 대한 보고는 없다¹⁴. 이와 같이 보툴리눔 독소 B에 의한 부작용은 사용량과 상관 관계가 있으므로 환자에서 효과를 나타내면서도 부작용을 나타내지 않는 최적의 농도를 찾는 것이 중요할 것이다^{11,14}. 외래에서 보툴리눔 독소 B를 사용에 의한 부작용을 최소화하기 위해서는 적은 양으로 주사를 시작하여 환자의 전신상태를 주의 관찰하면서 시행하는 것이 중요하겠다. 또한 보툴리눔 독소 B는 보툴리눔 독소 A에 비하여 상대적으로 근육 신경 말단에는 낮은 친화성을 보여 근 이완 등의 부작용은 보툴리눔 독소 A보다 적을 것으로 생각된다¹⁴.

한편 보툴리눔 독소 A로 치료 받은 환자의 경우 보툴리눔 독소 A에 대한 항체가 형성되어 환자의 약 5~10% 정도에서 향후 치료에 저항성을 보이는 것으로 보고되고 있다¹⁵. 보툴리눔 독소 A의 항체 형성 시 보툴리눔 독소 B의 사용을 고려해 볼 수 있겠다.

본 증례에서는 특이하게 보툴리눔 독소 B 주사 2일 후부터 치료 효과를 보였고, 치료 8개월째인 현재까지 증상이 재발하지 않고 있다. 이와 같이 보툴리눔 독소 B는 보툴리눔 독소 A에 비하여 작용시간이 빠르고 흡수가 잘 되며 작용기간이 길다는 점을 알 수 있었다. 이에 보툴리눔 독소 A에 항체를 가지는 환자군, 빠른 효과를 기대하는 환자 군에서 유용한 치료법이 될 것이다. 아울러 보툴리눔 독소 A보다 작용시간이 빠르고 치료 효과가 현재 8개월 이상 지속될 수 있다는 점에서 보툴리눔 독소 B가 손발바닥 다한증 치료에 있어 일차 치료제로의 가능성을 제시해 본다.

본 저자들은 현재 국내 문헌에 보고 되지 않은 보툴리눔 독소 B를 이용한 손발바닥 다한증 치료 1예를 경험하고 매우 흥미로운 증례로 생각하여 문헌 고찰과 함께 보고한다.

참 고 문 헌

1. Togel B, Greve B, Raulin C. Current therapeutic strategies for hyperhidrosis: a review. *Eur J Dermatol* 2002;12:219-223
2. Yamauchi PS, Lowe NJ. Botulinum toxin types A and B: comparison of efficacy, duration, and dose-ranging studies for the treatment of facial rhytides and hyperhidrosis. *Clin Dermatol* 2004;22:34-39
3. Ahn SW, Kim YJ, Kim BJ, Kim MN, Lee DH, Huh CH. Comparative study of 20% aluminum chloride solution and Botulinum toxin A injection in the treatment of patients

- with primary palmar hyperhidrosis. *Korean J Dermatol* 2008;46:334-340
4. Bruke GS. Notes on *Bacillus botulinus*. *J Bacteriol* 1919;4: 555-565
 5. Blasi J, Chapman ER, Link E, Binz T, Yamasaki S, De Camilli P, et al. Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. *Nature* 1993;365:160-163
 6. Schiavo G, Benfenati F, Poulain B, Rossetto O, Polverino de Laureto P, DasGupta BR, et al. Tetanus and Botulinum-B neurotoxins block neurotransmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin. *Nature* 1992;359:832-835
 7. Heckmann M, Ceballos-Baumann AO, Plewig G. Botulinum toxin type A for axillary hyperhidrosis (excessive sweating). *N Engl J Med* 2001;344:493-499
 8. Goldman A. Treatment of axillary and palmar hyperhidrosis with Botulinum toxin. *Aesthetic Plast Surg* 2000;24:280-292
 9. Holmes S, Mann C. Botulinum toxin in the treatment of palmar hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:1040-1041
 10. Glogau RG. Review of the use of Botulinum toxin for hyperhidrosis and cosmetic purposes. *Clin J Pain* 2002;18: 191-197
 11. Baumann LS, Halem ML. Systemic adverse effects after Botulinum toxin type B (myobloc) injections for the treatment of palmar hyperhidrosis. *Arch Dermatol* 2003; 139:226-227
 12. Baumann L, Slezinger A, Halem M, Vujevich J, Mallin K, Charles C, et al. Double blind, randomized, placebo-controlled pilot study of the safety and efficacy of Myobloc (Botulinum toxin type B) for the treatment of palmar hyperhidrosis. *Dermatol Surg* 2005;31:263-270
 13. Dressler D, Adib Saberi F, Benecke R. Botulinum toxin type B for treatment of axillary hyperhidrosis. *J Neurol* 2002;249:1729-1732
 14. Dressler D, Benecke R. Autonomic side effects of Botulinum toxin type B treatment of cervical dystonia and hyperhidrosis. *Eur Neurol* 2003;49:34-38
 15. Nelson L, Bachoo P, Holmes J. Botulinum toxin type B: a new therapy for axillary hyperhidrosis. *Br J Plast Surg* 2005;58:228-232