Review
Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2024;67(7):371-80 / eISSN 2092-6529
https://doi.org/10.3342/kjorl-hns.2024.00227

The Clinical Utility of Botulinum Toxin in the Field of Otolaryngology

Min Seok Kang and Hyung Kwon Byeon

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Soonchunhyang University College of Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Seoul, Korea

이비인후과 영역에서의 보툴리눔 독소의 활용

강민석 · 변형권

순천향대학교 의과대학 이비인후과학교실, 순천향대학교 서울병원 이비인후과

Received April 18, 2024
Revised June 11, 2024
Accepted June 12, 2024

Address for correspondence
Hyung Kwon Byeon, MD
Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Soonchunhyang University College of Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital,
59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 04401, Korea
Tel +82-2-709-9360
Fax +82-2-795-3687
E-mail ewellcastle@gmail.com

Botulinum toxin, originally identified in relation to botulism, has evolved from being considered a perilous pathogen to an invaluable therapeutic agent. First utilized by Alan Scott in 1977 to treat strabismus under the commercial name, Oculinum, the toxin received Food and Drug Administration approval in 1989 and was subsequently rebranded as Botox. Its clinical applications have expanded notably, especially in the field of otolaryngology, proving effective in managing conditions such as spasmodic dysphonia, essential vocal tremor, and chronic salivary gland disorders. Moreover, botulinum toxin has shown promising results in treating persistent chronic rhinitis, objective tinnitus, and synkinesis following facial palsy, significantly improving involuntary facial movements. This paper details the diverse applications and methodologies of botulinum toxin across various ENT disorders, illustrating its growing scope and significance in medical practice.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2024;67(7):371-80

Keywords Botulinum toxin; Laryngeal disease; Objective tinnitus; Rhinitis; Salivary gland disease.

서 론

18세기 후반부터 19세기 초반에 걸쳐 독일의 비텐베르크(Württemberg) 지역에서는 비위생적인 육류 혹은 소시지 섭취로 인한 식중독이 많이 발생하였다. 이에 독일의 의사인 Justinus Kerner는 이 식중독에 대한 76명의 증례들을 모아 1820년 논문으로 보고하였으며, 1822년에는 실험 논문을 통하여 이 식중독을 일으키는 독소가 말초와 자율신경계의 신경전달에 장애를 일으키며, 추후에는 이 독소를 치료 목적으로 사용하는 것도 가능할 것임을 발표하였다(이러한 유래에 따라 19세기 중반에 이 질병의 이름은 라틴어에서 소시지를 부르는 단어인 botulus를 참고하여, 보툴리즘[botulism]으로 명명되었다). 그 뒤 1895년에는 겐트대학의 세균학 교수인 Émile van Ermengem이 이러한 신경 독소를 생성하는 클로스트리디움 보툴리눔(*Clostridium botulinum*)균을 분리하였으며, 1949년에는 Burgen이 보툴리눔 독소의 작용 기전(아세틸콜린 방출을 억제하여 신경근 전달을 차단함)을 발표하였다.[1)]

한편 보툴리눔 독소의 임상적인 사용은 1977년에 미국의 안과의사인 Alan Scott이 사시(strabismus)를 가지고 있는 실제 환자에게 보툴리눔 독소(Oculinum)를 사용하며 처음 시작되었다.[2)] 그 뒤 1989년에는 사시에 대해 보툴리눔 독소를 사용하는 것에 대한 Food and Drug Administration의 승

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

인이 이루어졌으며,[3] 안과적 질환 뿐만 아니라 여러 다른 질환에 대한 보툴리눔 독소의 임상적 사용 및 관련 연구가 활발해졌다. 그 과정에서 처음에 허가 받았던 Oculinum이라는 상품명은 판매사인 Allergan 사에 의해 'botulinum+toxin'의 합성어인 'Botox'라는 상품명으로 변경되어 다시 허가를 받게 되었다.

이비인후과 분야에서는 1984년 Blitzer 등이 연축성 발성장애(spasmodic dysphonia) 환자에게 보툴리눔 독소 주입을 하였을 때, 뛰어난 치료 효과가 있는 것을 발표하였으며,[4] 1990년 미국 신경학회와 미국 안과 및 이비인후과 학회가 보툴리눔 독소의 안전성과 효능을 인정하고, 관련 질환 치료에 사용할 것을 지지하였다. 그 뒤 본태성 성대 떨림(essential vocal tremor), 성대 육아종(vocal fold granuloma) 등 더 다양한 후두 질환에 대해서 보툴리눔 독소가 사용되기 시작하였으며, 만성 폐쇄성 타액선염에 대한 좋은 치료 효과와[5] first bite syndrome 환자에 대한 보툴리눔 독소 주사의 성공 사례가 보고되면서[6] 다양한 침샘 질환에 대해서도 사용 영역이 확장되었다.

또한, 위와 같은 두경부 질환뿐만 아니라 비과와 이과 질환에도 보툴리눔 독소 치료가 시행되고 있는데, 만성 비염(chronic rhinitis)의 경우, 표준 치료에 반응하지 않는 환자들에서 보툴리눔 독소의 치료 효과가 있는 것이 보고되었으며,[7] 객관적 이명이 있는 환자들에게 보툴리눔 독소를 사용하였을 때, 청력 임계값과 달팽이관 형태학에 유의한 변화를 일으키지 않으면서도 이명의 유의한 개선을 보였다는 연구 결과가 발표되었다.[8]

따라서 위와 같은 다양한 사례들을 종합해 보았을 때 보툴리눔 독소는 이비인후과의 여러 분야에서 현재 활발하게 사용되고 있으며, 응용 범위가 더욱 확장되고 있는 것을 확인할 수 있다(Fig. 1).

이 논문에서는 보툴리눔 독소의 종류 및 사용법을 정리한 뒤, 위에서 언급한 두경부, 비과, 이과 등 모든 이비인후과 영역에서의 보툴리눔 독소 치료에 대한 최신 연구 결과를 정리하고자 한다.

보툴리눔 독소의 종류 및 사용시 주의점

보툴리눔 독소가 1970년대에 처음 상품화된 후, 지난 몇십년에 걸쳐 여러 가지의 새로운 보툴리눔 독소 성분이 개발되었다. 예를 들어 자연적인 물질에서 추출한 독소도 있으며, 화학적으로 합성되거나, 유전 공학에 의해 만들어진 성분도 있다. 보툴리눔 독소는 혐기성 세균인 클로스트리디움 보툴리눔(*Clostridium botulinum*)이나, 클로스트리디움 바라티(*C. baratii*), 클로스트리디움 부티리쿰(*C. butyricum*) 등에 의해 생성된다. 아미노산의 시퀀스에 의해 구분되는 일곱 가지의 혈청형(serotype A-G)을 가지고 있으며,[9] 이 중 사람에게 보툴리즘을 가장 많이 일으키는 타입은 A, B, E형이다. 모든 타입의 혈청청에서 독소 단백질은 처음에는 150 kDa의 단일 단백질로 만들어지는데, 이것을 따로 보툴리눔 신경 독소(botulinum neurotoxin)로 부르기도 한다.

보툴리눔 독소는 A와 B 혈청형이 주로 상품화되었는데, 수십 가지의 다양한 브랜드로 판매되며, 동물 유래 배지에서 독소를 배양한 후 인간 혈청 알부민을 포함한 조성물로 안정화한다. 독소는 바이알에 포장되기 전에 진공 건조되거나 동결 건조되어, 환자에게 투여하기 전에 멸균 생리 식염수를 혼

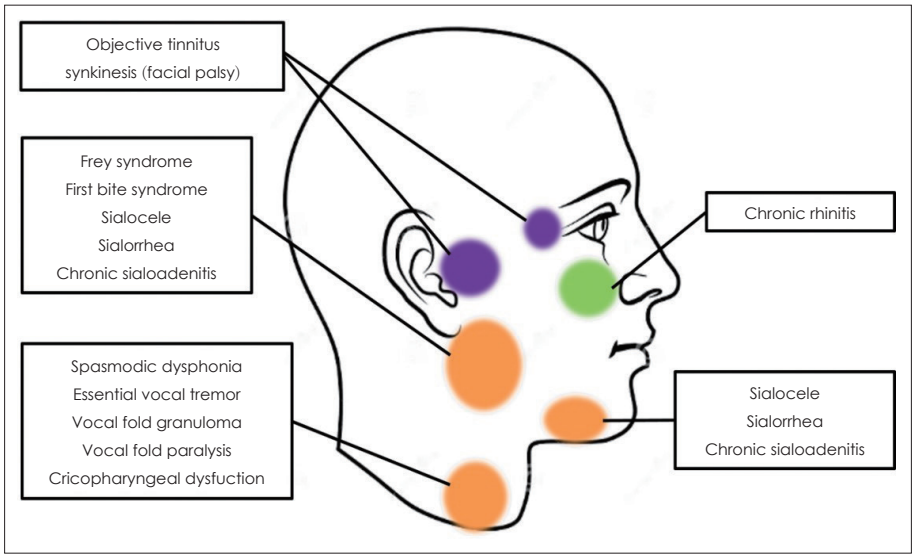

Fig. 1. Various otolaryngological disorders treated with botulinum toxin therapy.

Table 1. Characteristics of currently available botulinum toxin

Powder type				
Product name	Proprietary name	Manufacturer	Year of FDA Approval	Availability in Korea[10]
Botox/Vistabel/Vistabex	OnabotulinumtoxinA	Allergan	1989	O
Xeomin/Bocouture	IncobotulinumtoxinA	Merz	2010	O
Dysport/Reloxin/Azzalure	AbobotulinumtoxinA	Ipsen, Galderma	2009	O
Myobloc/Neurobloc	RimabotulinumtoxinB	Solstice	2009	X
Proscine/Lantox	Type A	Lanzhou	Not approved	O
Meditoxin/Neuronox/ Innotox/Coretox	Type A	Meditox	Not approved	O
Botulax/Letybo	LetibotulinumtoxinA	Hugel	2024	O
Liztox	Type A	Huons	Not approved	O
Nabota/Jeuveau	PrabotulinumtoxinA	Daewoong	2019	O
Bienox	Type A	BNC Korea	Not approved	O
Hinox	Type A	BMI Korea	Not approved	O
Daxxify	DaxibotulinumtoxinA	Revance	2022	X
Liquid type				
Product name	Proprietary name	Manufacturer	Phase of clinical trial	Availability in Korea
Innotox	NivobotulinumtoxinA	Meditox	2023 Phase III trial completion	O
(-)	RelabotulinumtoxinA	Galderma	2024 Phase III trial completion	X

FDA, Food and Drug Administration

합하여 사용하는데, 이러한 희석 및 재조합 과정에서 오염이나 부적절한 희석이 발생할 위험이 있다. 이에 최근에는 동물 유래 물질이 없는 배지를 사용해 제조된 액상 형태의 보툴리눔 독소를 희석이나 재조합 없이 바로 사용하기도 한다(Table 1).

보툴리눔 독소의 효능은 마우스 단위(MU)로 측정되는데, Allergan사의 보톡스 1 MU은 18-20 g의 암컷 Swiss-Webster 마우스의 복강에 독소가 주입된 후 3일 이내에 50%가 사망하는 독소의 양이다(LD50) (1 MU는 1 unit과 같다). 또한 70 kg 성인 남성의 50%가 보툴리눔 독소 A로 인해 사망하는 용량은 2500-3000 U (35-40 U/kg)이며, 시장에서 가장 일반적으로 사용되는 제품은 보통 50 U 또는 100 U의 용량을 가지고 있다.[11] 하지만 보툴리눔 독소의 농도는 제조 방식에 따라 다르므로, 제품 간 단위를 서로 변환하면 안된다.

일반적으로 성대 질환에는 사용하는 10 U 이하의 소량의 용량에서는 심각한 부작용이 드물지만, 침샘이나 경부 근육 등에 사용하는 50-100 U 정도의 용량에서는, 여러 가지 부작용이 발생할 수 있다. 국소 반응으로는 주사 부위의 통증, 당김, 부종, 열감 등이 있을 수 있으며, 독소가 확산될 경우에는 근력 약화, 방광 조절 상실, 발성장애, 연하곤란, 복시, 눈꺼풀 처짐 등의 장애가 발생할 수 있다. 또한 심하게는 아나필락시스나, 연조직 부종, 호흡곤란 등의 전신성 과민성 반응도 일어날 수 있다. 미국에서는 1989년부터 2003년 사이에 비미용 목적의 보툴리눔 독소 사용으로 인한 호흡부전으로 28건의 사망이 보고되었는데, 타액선, 입, 인두, 식도, 위와 같이 해부학적으로 취약한 구조물 주변에 보툴리눔 독소를 주입할 때는 더욱 주의하여야 한다.[12]

보툴리눔 독소의 안정성을 확보하는 방법은 독소가 주사 부위에 국소적으로 남아있도록 하는 것이다. 따라서 보툴리눔 독소 주사시에는 효과적인 한도 내에서 가장 적은 양의 보툴리눔 독소를 투여해야 한다. 또한 생리식염수 등을 이용하여 보툴리눔 독소를 희석할때, 희석액의 양이 적을수록 전체 주입액의 양이 줄어들고, 주변 조직으로의 확산이 줄어들어 안정성이 올라가는 것으로 여겨진다. 만성 편두통 환자를 대상으로 보툴리눔 독소 100 U을 각각 생리식염수 1 mL와 2 mL로 희석하여 효과와 안정성 등을 살펴본 연구 결과에 따르면, 100 U/mL로 진하게 희석한 그룹이 50 U/mL로 묽게 희석한 그룹에 비하여 안검하수가 적게 발생한 것을 보고하였다.[13] 또한 항체 저항성의 위험을 줄이기 위해 2, 3개월 미만의 간격으로는 추가 주사를 하지 않는 것이 권장된다.

본 문

이과 영역에서의 보툴리눔 독소의 사용

객관적 이명

객관적 이명이란 여러 가지 구조물에 의하여 발생하는 소리를 듣는 증상으로,[14] 증상의 발생 원인이나, 이명의 특성,

그리고 치료 전략에 따라 크게 3가지의 종류로 구분할 수 있다. 1) 박동성(pulsatile) 이명은 주로 혈관 구조물에 의해 발생하며, 2) 근육성 혹은 해부학적(muscular or anatomical) 이명은 근육의 비자발적인 수축으로 인해 발생하고, 3) 자발적(spontaneous) 이명은 내이의 자발적인 활동으로 인한 에너지 때문에 발생한다.[15]

일반적으로 객관적 이명은 약물 치료, 수술적 치료, 소리 발생 기구, 정신적 지지, 연구개 코블레이션 등의 치료 등이 시행되고 있지만, 어느 치료도 만족스러운 효과를 보이진 않는다. 보툴리눔 독소를 이용한 객관적 이명에 대한 치료는 1990년에 도입되었으나,[16] 치료 효과를 연구한 대부분의 논문은 증례 보고나 케이스 시리즈에 국한된다.

2016년 Slengerik-Hansen과 Ovesen[17]이 시행한 체계적 문헌 고찰에 의하면 보툴리눔 독소를 이용한 객관적 이명 치료와 관련하여 총 22개의 증례가 보고되었는데, 총 51명의 환자를 대상으로 분석하였을 때, 총 32명(62%)의 환자에서 이명의 중단이나 호전이 관찰되었다. 또한 특별한 가이드 없이 보툴리눔 독소를 주입하는 것보다 근전도를 이용하여 주입할 경우 주입 효과가 더 오래 지속되었다. 보툴리눔 독소 주입은 대다수의 경우는 특별한 기구 없이, 혹은 몇몇 경우에서는 근전도 안내하에 시행되었으며, 주입 위치는 연구개, 구개범장근(tensor veli palatini muscle), 구개거근(levator veli palatini muscle), 이관인두근(salpingopharyngeus muscle) 등이었다. 주입량은 10 U에서 80 U까지 다양하였으며, 가장 흔한 합병증은 일시적인 구개인두부전증으로 인한 연하곤란, 코를 통한 역류, 비음, 이충만감 등으로 총 51명 중 21명(41%)에서 보고되었다.

또한 2023년 Park 등[8]이 시행한 연구에서 근간대성 이명(myoclonic tinnitus) 환자 10명에 대하여 고막 내 보툴리눔 독소 주입을 시행하였을 때, 청력의 저하 소견이나 특별한 합병증 없이 이명이 호전되는 것을 보고하였다. 이 연구에서 보툴리눔 독소 고막 주입의 효과는 2주 내로 나타나서, 1달 내 최대치를 보였고, 3개월까지 효과가 지속되었다.

안면마비 후 연합운동

연합운동(synkinesis)이란 말초성 안면마비 후에 발생하는 수의적 운동과 동반되는 불수의적인 운동으로, 전체 안면마비 환자 중 9%-55% 정도에서 발생하는 것으로 알려져 있다.[18] 정적이거나 동적인 상황 모두에서 근육 긴장도가 증가되기 때문에, 이로 인하여 여러가지 기능적, 미용적, 심리적인 문제가 생길 수 있다. 이 질환에 대한 치료의 목적은 안면 근육을 통하여 여러 가지 표현을 더 잘 할 수 있도록 하는 것으로, 기능적 재활, 신경근 재활, 마임 치료(mime therapy), 수술 등의 치료법이 있다. 하지만 위 치료들은 여러가지 제한점과 합병증 발생 가능성이 있으며, 1990년대에 들어서 보툴리눔 독소를 이용한 치료가 도입되어 현재까지 활발하게 시행되고 있다.[19]

2017년 Cooper 등[20]이 시행한 체계적 문헌 고찰에 따르면, 총 3개의 논문과 105명의 환자를 대상으로 분석하였을 때, 안면 마비 후 발생하는 연합운동 환자에 대하여 보툴리눔 독소 주입을 하였을 때 주관적, 객관적 지표에서 치료의 효과가 있으며, 보툴리눔 독소 치료가 재활 치료와 동반될 경우 더 좋은 효과를 나타내는 것을 보고하였다.

아직 표준화된 치료 가이드라인은 없는데, 이와 관련하여 2023년 de Jongh 등[21]이 총 34개의 연구 및 1314명의 환자를 대상으로 메타 분석을 시행하였을 때, 보툴리눔 독소 주입 용량은 2 U에서 120 U까지 였으며, 대부분의 연구에서 보툴리눔 독소를 주입하는 위치는 입과 눈 근처의 근육이었다. 또한 주입 주기는 평균적으로 5.41개월이었으며, 가장 흔한 합병증은 주입 부위의 혈종, 통증, 근육 약화, 복시, 발성장애 등이었다.

비과 영역에서의 보툴리눔 독소의 사용

만성 비염

비염은 비점막의 염증으로 인해 발생하며, 코막힘, 콧물, 재채기, 코 간지러움 등의 증상을 유발한다. 알러지성 비염과 비알러지성 비염으로 나눌 수 있으며, 알러지성 비염이 가장 흔한 형태이며, 알러지 항원에 노출된 후 발생하는 immunoglobulin E 매개 반응으로 유발된다.[22] 비알러지성 비염은 혈관운동성 비염, 특발성 비염 등으로 더 나눌 수 있으며, 염증뿐만 아니라, 환경적 요인, 호르몬 변화, 감염, 자가면역질환, 혈관염 등 여러 원인에 의하여 유발된다. 알러지성 비염과 비알러지성 비염 모두 신경염증성 반응으로 인한 부교감 및 교감 신경의 불균형과 연관되어 있다.[23]

2021년 Rinzin 등[7]이 시행한 메타 분석에 따르면, 총 9개의 논문을 종합하여 340명의 만성 비염 환자를 대상으로 보툴리눔 독소 치료를 했을 때, 콧물, 재채기, 가려움증에서 모두 대조군에 비하여 통계적으로 유의미한 차이를 보였다. 위 연구들의 보툴리눔 독소 주입 용량은 8 U에서 200 U까지 다양하였으며, 주입 방법은 비중격에 보툴리눔 독소를 주입하는 것, 하비갑개나 중비갑개에 보툴리눔 독소를 주입하는 것, 보툴리눔 독소를 묻힌 스폰지를 비강내 삽입하는 방법 등이었다. 이러한 보툴리눔 독소 사용에 따른 심각한 합병증은 없었으며, 보툴리눔 독소와 cetirizine 치료 결과를 비교하였을 때는, 보툴리눔 독소를 사용할 때 합병증이 발생할 위험비

가 낮았으며, ipratropium bromide와 비교하였을 때는 합병증의 차이가 없었다.

또한 2022년 Huang 등[24]은 알러지성 비염에서 보툴리눔 독소와 스테로이드를 비중격에 주입하였을 때의 효과를 비교하였는데, 보툴리눔 독소 주입 후 3개월 동안 주관적인 비염 증상이 호전되었으며, 스테로이드에 비하여 치료 효과 기간이 더 길고 뛰어난 것을 확인하였다. 2023년 Ismail 등[25]이 시행한 연구에서는 알러지성 비염으로 과다 콧물 분비 증상을 보이며, 다른 방법으로 잘 치료되지 않았던 환자 30명을 대상으로 비강내 보툴리눔 독소를 주입했을 때, 과다 콧물 분비 및 재채기 증상이 호전되었으나, 코막힘 증상은 호전되지 않은 결과를 보고하였다.

코골이

한 연구에 따르면 성인 남성의 약 40%, 여성의 약 20%가 코골이 증상을 가지고 있는 것으로 알려져 있으며,[26] 이로 인해 심각한 사회적 문제 및 건강 문제가 야기된다. 코골이에 대한 기본적인 수술적 치료는 코골이가 발생할 때 진동이 심한 부분을 제거해주는 것이다. 따라서 이러한 경우에 보툴리눔 독소를 연구개에 주입할 경우, 근육의 긴장도가 하락하면서 코골이와 무호흡 증상이 심해질 수 있다.

하지만 2008년 Kühnel 등[27]은 무호흡이 동반되지 않은 소수의 환자들에서는 '근육 긴장성 코골이'에 대하여 보툴리눔 독소 치료가 효과가 있을 수 있다고 가정하였고, 이에 대하여 연구해보았다. 그 결과 총 8명의 무호흡이 동반되지 않은 코골이 환자를 대상으로 편측 연구개에 20 U의 보툴리눔 독소(Dysport)를 주입하였을 때, 1개월 후 무호흡이 심해지지 않으면서 주관적인 코골이 증상 및 snoring index가 유의미하게 감소한 것을 확인하였다.

따라서 코골이는 단순히 근육의 긴장도가 저하되는 것만으로 발생되지 않으며, 공기의 흐름이나 근육의 다양한 작용에 의해 발생하는 것으로 이해할 수 있다. 다만 코골이에 대한 보툴리눔 독소 치료는 위 연구 외에는 다른 의미 있는 연구가 더 진행되지 않아 아직 실제 치료에 적용하기에는 어려움이 있다.

두경부 영역에서의 보툴리눔 독소의 사용

대한후두음성언어의학회는 2023년 11월에 보툴리눔 독소의 사용에 관한 임상 지침을 발표한 바가 있다.[11] 이 가이드라인에서는 두경부 주요 질환에 대한 보툴리눔 독소 치료의 권고 수준을 제시하였다.

후두 질환

후두 질환에 대한 보툴리눔 독소 치료는 이비인후과 영역에서 가장 먼저 시작되었으며, 가장 활발하게 보툴리눔 독소 치료가 시행되는 영역이다. 자세히 살펴보면 연축성 발성장애(spasmodic dysphonia)에 대한 증상 조절 목적으로 가장 많이 사용되고 있으며, 이 외에도 성대육아종(vocal fold granuloma), 변성기 발성장애(mutational falsetto), 양측 성대마비(bilateral vocal fold paralysis), 본태성 성대진전(essential vocal tremor), 피열연골 탈골의 정복(chemical reduction for arytenoid dislocation) 등 많은 후두 질환에서 보툴리눔 독소가 사용되고 있다.[28] 이에 위의 질환들의 증상, 특징, 치료법, 보툴리눔 독소의 효과 등은 어떠한지 정리해 보고자 한다.

연축성 발성장애는 성대의 과도한 비자발적 수축으로 인한 국소적인 근긴장이상으로, 영향을 받는 성대 내전근의 종류에 따라 내전형(adductor), 외전형(abductor), 혼합형(mixed)으로 분류된다. 이 중 대부분을 차지하는 내전형 연축성 발성장애는 ㅂ, ㅁ, ㄷ, ㄱ, ㅈ 등의 유성자음이 많은 문장에서 심해지는 노력형 음성(strained voice)과 갑작스러운 발성 중단(voice break)을 특징으로 하는데, 이는 불수의적인 갑상피열근(thyroarytenoid muscle)의 경련으로 인해 갑작스러운 성문 폐쇄가 발생하기 때문이다.

내전형 연축성 발성장애의 치료는 환자의 증상을 조절함으로써 삶의 질을 유지하는 것을 목표로 하는데, 언어 치료, 약물 치료, 보툴리눔 독소 주입술, 수술 등의 치료 방법이 있다. 반복적인 보툴리눔 독소 주입술을 시행할 경우, 근육의 화학적 탈신경을 유도하여 비자발적 수축을 억제하기 때문에, 이러한 치료가 연축성 발성장애에 대한 가장 안전하고 효과적인 치료 방법으로 간주된다.[29] 굴곡형 후두경 혹은 근전도 안내하에 보툴리눔 독소를 갑상피열근에 주입하게 되며, 주입 용량은 주로 1 U에서 3.5 U 사이이다. 다만 성대 양측에 주입을 할지, 혹은 편측에만 주입을 할지, 시술 주기는 어느 정도가 효과적인지에 관련해서는 아직 표준화가 이루어지지 않았다. 이와 관련하여 2024년 Liu 등[30]이 총 9개의 연구와 854명의 환자를 대상으로 시행한 메타 분석에서는, 양측 성대 주입을 할 경우에 치료 효과가 더 오래 지속되는 장점이 있지만, 숨쉬는 듯한 목소리와 삼킴 장애 등의 합병증 비율이 더 증가함을 보고하였다.

외전형 연축성 발성장애는 전체 연축성 발성장애 환자의 10%에서 17%를 차지하며,[31] 후두를 여는 작용을 하는 후윤상피열근(posterior cricoarytenoid muscule)의 불수의적인 경련으로 인해 발생한다. 이 환자들은 속삭이는 듯한, 숨쉬는 듯한, 약한 발성을 보인다. 외전형 연축성 발성장애에 대한 보툴리눔 독소 주입술의 효과는 내전형 연축성 발성장애와 비

교하였을 때는 일관성이 부족한데, 2001년 Bielamowicz 등[32]은 15명의 환자에서 제한된 효과만 나타났음을 보고하였으며, 67%의 환자만 보툴리눔 독소 주입 후 목소리가 정상화되었다는 연구 결과도 있다.[31]

본태성 성대 진전은 발성 시 그리고 휴식시 생리적인 호흡 중에도 규칙적인 떨림을 보이는 것이 연축성 발성장애와의 주된 차이점으로, 약 60%의 본태성 진전 환자들이 본태성 성대 진전을 겪으며, 이 때 외부 후두, 인두, 그리고 구개 근육의 불수의적 진전이 동반된다.[33] 본태성 성대 진전의 약물 치료는 효과가 덜한 경우가 많지만, 보툴리눔 독소 주입술의 경우에는 50%-65%의 환자에서 주관적 증상이 개선되는 결과는 보인다.[34] 하지만 이러한 결과는 연축성 발성장애에 대한 보툴리눔 독소의 효과보다 좋지 않은 효과로, 이는 보툴리눔 독소 주입 시 진전이 발생하는 벡터 방향에 따라서 여러 근육에 주입을 해야 하기 때문이다. 본태성 성대 진전에서 보툴리눔 독소는 주로 갑상피열근에 주입하며, 이외에도 윤상갑상근이나 갑상설골근 등에 주입하는데, 주입용량은 갑상피열근에는 1 U에서 2.5 U까지, 윤상갑상근이나 갑상설골근에는 7.5 U에서 10 U까지 주입한다.[35]

성대 육아종은 위산의 화학적 자극이나 과도한 성대 사용, 만성 기침, 기관튜브 삽입으로 인한 물리적 접촉으로 발생하는 질환이다.[36] 이로 인해 발생하는 성대의 과도한 접촉과 자극을 줄이기 위해 다양한 치료 방법이 존재하며, 여기에는 음성 치료, 위산분비억제제 사용, 스테로이드 주사, 후두 미세수술, 그리고 보툴리눔 독소 주입술 등이 포함된다.

성대 육아종에 대한 보툴리눔 독소 치료는 1995년 Nasri 등[37]에 의해 처음 보고되었으며, 성대 접촉을 감소시키기 위해 성대 내전근을 마비시키는 방식으로 작용한다. 따라서 주된 주입 부위는 갑상피열근이지만, 필요에 따라 외측윤상피열근(lateral cricoarytenoid muscle) 또는 피열근(interarytenoid muscle)에도 주입한다.[38] 보툴리눔 독소 주입량은 정해진 바가 없으나, 1.5 U에서 30 U까지 다양하며,[39] 일반적으로 후두경을 통하여 보툴리눔 독소를 투여하는 것이 선호되지만, 근전도를 사용하기도 한다. 또한 보툴리눔 독소 주입에 음성 치료를 병행하면 치료 효과를 더욱 높일 수 있다.

성대 육아종에 대한 보툴리눔 독소 주사 후의 증상 완화율은 연구마다 차이가 있다. Lee 등[40]이 보고한 한국의 18개 기관의 590명의 환자를 대상으로 한 연구에 따르면 보툴리눔 독소는 74%의 증상 완화율을 보여, 다른 치료법보다 우수한 치료 효과를 보였다(단순 관찰 20.5%, 스테로이드 주사 31.6%, 위산분비억제제 투여 44.0%, 음성 치료 60%). 다만 성대 육아종은 약물 치료만으로 6개월 이내에 50% 정도의 호전을 보이기 때문에,[41] 약물 치료를 먼저 시행하는 것이 권고되며, 다른 치료가 실패한 지속적인 성대 육아종의 경우 보툴리눔 독소 주사를 대안적 치료 옵션으로 고려할 수 있다.

양측성 성대마비는 수술로 인한 양쪽 후두 되돌이 후두신경 손상, 종양의 압박이나 침범, 외상, 염증성 질환, 진행성 신경성 질환 등으로 발생하는 질환이다. 발성 시의 후두 사이의 간격에 따라, 정상 목소리가 나오기도 하고, 쉰 목소리, 심한 호흡곤란 등 다양한 증상이 발생한다.

양측 성대마비의 주요 치료 목표는 환자의 기도를 유지하여, 가벼운 활동이나 경미한 상기도염에서도 안정적인 기도를 유지하는 것이다. 경미한 호흡 곤란을 겪는 환자의 경우, 산소 공급과 같은 보존적 치료로 충분하지만, 심한 호흡 곤란을 겪는 환자에서는 후두 폐색을 우회하거나, 후두를 넓히는 수술이 필요할 수 있다.[42] 다만 이러한 수술을 진행할 경우에 음성 변화 및 흡인 등이 발생할 수 있으므로 주의하여야 한다.

보툴리눔 독소는 경도에서 중등도의 호흡 곤란을 겪는 환자의 기도를 확보하기 위한 좋은 치료 방법으로, 운동시 호흡곤란이 발생하지만 평소에는 불편함이 거의 없거나 전혀 없는 환자에게 가장 적합하다. 보툴리눔 독소 주사의 장점은 비가역적인 수술을 피할 수 있고, 잠재적인 신경 기능 회복을 위한 시간을 제공한다는 점이다.

양측성 성대마비에 대한 보툴리눔 독소 주사는 주로 갑상피열근 또는 외측윤상피열근을 대상으로 편측 또는 양측에 투여하며, 이를 통해 성대의 내전을 감소시키고, 성대의 톤을 낮추며, 성대 외전근을 강화한다. 보툴리눔 독소의 효과는 약 3개월 동안 지속되지만, 반복적인 보툴리눔 독소 주사는 갑상피열근의 위축을 유발하며,[43] 기도 확보에 영향을 줄 수 있으므로 주의하여야 한다. 주입 용량은 발성장애와 삼킴장애를 예방하기 위하여 최소 용량(Zealear 등[44]의 경우, 2.5 U)으로 시작해야 하며, 그 후 환자의 증상을 면밀히 관찰하며 주사 용량을 조절해야 한다.

침샘 질환

침샘 질환에 대한 보툴리눔 독소 치료는 1995년 Drobik과 Laskawi[45]이 Frey 증후군 환자에게 보툴리눔 독소를 주입한 것에서 시작되었다. 그 뒤 타액분비과다(sialorrhea), 침샘류(sialocele), 만성 타액선염(chronic sialadenitis), first bite 증후군 등에 대한 보툴리눔 독소의 좋은 치료 효과가 보고되면서, 현재는 많은 침샘 질환에 대하여 보툴리눔 독소 치료가 대안적인 치료 혹은 표준적인 치료로 사용된다.

Frey 증후군은 Lucie Frey에 의해 1923년에 처음 기술되었으며, 타액선 부위의 외상이나 수술 후에 음식을 먹거나 씹을 때, 발한, 홍조, 따끔거림, 열감 등이 나타나는 질환이

다.[46] Frey 증후군은 타액선과 혈관의 부교감신경이 땀샘에 비정상적으로 재신경화되면서 발생하며, 타액선 절제술 후 약 7%-30%의 환자에서 나타나는 것으로 알려져 있다. Frey 증후군은 Minor 요오드 전분 검사(Iodine-Starch test)를 통해 확인할 수 있으나, 대부분의 경우 환자의 임상 병력을 바탕으로 진단할 수 있다.

Drobik과 Laskawi[45]는 1995년에 피부 내 보툴리눔 독소 주사를 통한 Frey 증후군의 성공적인 치료를 처음 보고하였으며, 2015년 시행한 체계적 문헌 고찰에서는 Frey 증후군 환자에게 보툴리눔 독소 치료를 시행하였을 때 98.5%의 환자에서 증상 개선 효과를 있음을 보고하였다.[47]

피부 내 보툴리눔 독소 주사의 작용 기간은 연구마다 다양하게 보고되었으나, 대략 3개월에서 17.3개월 사이이다. 또한 반복 주사는 효능과 유효 기간을 모두 향상시킬 수 있는데, 이 현상의 기전은 지속적인 신경 종말의 차단으로 인한 신경과 땀샘의 퇴행 및 위축과 관련이 있을 것으로 추정된다.[48] 주사 부위의 간격은 10-20 mm이며, 각 부위에 대한 주사량은 2 U에서 5 U까지 다양할 수 있지만, 총 용량은 380 U를 초과해서는 안 된다고 알려져 있다. 합병증은 상대적으로 드물며, 가장 흔한 합병증은 주사 부위 인근 근육의 일시적 마비로, 보통 3개월 이내에 해결된다.[49]

침샘류은 타액선 수술의 합병증으로 주로 발생하는데, Lee 등[50]에 의하면 이하선 절제 수술을 받는 환자의 6.4%에서 침샘류가 발생한다. 침샘류는 압통은 없으나, 부종이 있는 경우가 많고, 누공 형성으로 인하여 감염원이 되기도 한다. 침샘류에 대한 보존적 치료로는 반복적인 흡인과 압박 드레싱, 타액 분비 억제제, 그리고 보툴리눔 독소 치료 등이 있으며, 수술적 치료로는 타액선관의 재건, 타액선관 결찰, 또는 전체 타액선 절제술 등이 있다.

이 중 보툴리눔 독소는 아세틸콜린의 방출을 억제하여 타액 분비량을 줄임으로써, 침샘류를 조절할 수 있기 때문에, 다른 치료가 실패한 환자들에게 사용할 수 있는 좋은 보존적 치료 방법이다. Vargas 등[51]은 2000년에 부분 이하선 절제술 후 침샘류가 있는 네 명의 환자에서 보툴리눔 독소 주사의 성공적인 치료 효과를 처음 보고하였으며, 2021년 Lee 등[52]이 수행한 전향적 연구에서도 부분 이하선 절제술을 시행한 뒤, 수술 필드에 보툴리눔 독소를 주입할 경우, 침샘류의 발생률을 감소시키는 것을 보고하였다. 또한 Laskawi 등[53]은 이하선 절제술 후 발생한 누공에서 6주 내에 보툴리눔 독소를 사용했을 때, 누공 폐쇄의 성공률이 약 90%였음을 보고하였다.

Maharaj 등[54]이 시행한 메타분석에 따르면 침샘류의 증상을 호전시키기 위한 보툴리눔 독소 주사 용량은 약 10 U에서 200 U이며, 치료 성공률은 약 70%-100%이다.

타액분비과다증의 주요 원인에는 파킨슨병, 뇌성마비, 근위축성 축삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis)과 같은 중추신경계 질환, 감염, 약물 부작용, 타액선 수술 중 안면신경의 하악가지 손상 등이 있다. 타액분비과다증은 개인 위생을 나쁘게 하고, 일상 활동을 방해하여 삶의 질을 저하시킬 수 있으며, 특히 신경학적 장애가 있는 환자나 노인에서는 감염, 영양 불균형, 호흡기 질환의 위험을 높일 수 있다.[55]

타액분비과다증 치료에 일반적으로 사용되는 보툴리눔 독소의 용량은 악하선에 5-30 U, 이하선에 5-75 U이지만, 환자의 체중과 나이에 따라 효과적이면서도 안전한 용량이 달라질 수 있다. 2023년 Heikel 등[56]은 소아 타액분비과다증 환자에 대한 보툴리눔 독소 치료에 대하여 메타 분석을 시행하였는데, 양쪽 악하선에 총 50 U을 주입하는 것은 안전하며, 양쪽 악하선과 이하선 모두에 주입할 경우에는 60 U에서 100 U까지의 용량이 안전하면서도 효과적인 것을 보고하였다. 그리고 악하선에만 주입하는 것보다는 악하선과 이하선 모두에 주입하는 것이 더 효과적인 것으로 나타났다. Gonzalex-L 등[57]은 18세 이상의 뇌성마비 환자의 타액선에 100 U의 보툴리눔 독소를 주입하였을 때 타액 분비량이 30% 이상 감소하여, 대조군에 비하여 확실한 증상 개선 효과가 있었음을 보고하였다.

초음파를 사용할 경우 더욱 정교한 보툴리눔 독소 주입을 할 수 있으며,[58] 치료 효과는 주사 후 3-6개월 동안 지속되고, 1-8주 사이에 최고 효과가 관찰된다. 다만 주사의 횟수와 간격에 관한 가이드라인이 없기 때문에, 반복 주사의 필요성은 주관적 증상, 객관적인 상태 평가, 부작용 발생 가능성 등을 기준으로 결정해야 한다. 부작용은 드물지만 감염, 구강 건조, 충치, 미각 변화, 어지러움, 수면장애, 시력 문제 등이 발생할 수 있다.[59]

만성 타액선염은 타석증, 방사선 동위원소 치료, 자가면역 질환, 반복적인 감염 등 타액선관의 폐색을 유발하는 여러 가지 원인에 의해 발생하며, 타액선의 반복적인 통증과 압통, 그리고 식사 후 발생하는 부종 등의 증상을 나타낸다.[60]

만성 타액선염 증상 완화에 대한 보툴리눔 독소의 효과를 평가하는 무작위 대조 시험은 없으나, Kwon 등[61]이 수행한 다기관 연구에서는 만성 타액선염을 겪는 14명의 환자들에게 보툴리눔 독소 주사를 했을 때, 통증과 부종을 줄이는 효과가 있음을 보고하였다. 또한 Strohl 등[5]이 11개 연구를 검토한 체계적 문헌 고찰에서는 35명 중 34명의 환자가 보툴리눔 독소 치료를 받았을 때, 재발성 타액선염 증상의 완전 또는 부분적 개선되었음을 보고하였는데, 대부분의 연구 대상 환자들이 보툴리눔 독소 주사를 받기 전에 약물적 치료나

타액선내시경술을 받고도 증상이 지속된 경우였기 때문에, 보툴리눔 독소 주사가 다른 치료법에 비해 증상 해결에 더 우수할 수 있음을 시사한다. 또한 2023년 Nieri 등[62]은 3기와 4기 두경부암 환자에서, 방사선 치료 전에 악하선에 보툴리눔 독소를 주입할 경우, 대조군인 생리식염수 주입에 비하여, 방사선 치료 종료 6주 후에 타액 분비량이 더 적게 감소한 것을 발표하였다. 이러한 연구 결과는 방사선 치료로 인해 유발되는 타액선염에서도, 보툴리눔 독소의 활용도가 있을 수 있음을 시사한다.

만성 타액선염 증상 완화를 위한 보툴리눔 독소 주사의 평균 용량은 60 U였으며, 용량 범위는 22.5 U에서 100 U였다. 또한 평균 주사 횟수는 1.8회였으며, 1회에서 9회까지의 범위였다.[5] 대부분의 경우에서 부작용이 발생하지 않았으나, 12%의 환자에서는 구강 건조증이 발생했으며, 안면 마비 사례는 보고되지 않았다.

First bite 증후군은 식사를 처음 시작할 때 이하선에서 통증이 느껴지고, 이후 음식을 더 먹을 때 통증이 사라지는 증상을 일컫는 용어로, 주로 이하선의 자율신경계 조절 불균형에 의해 발생한다.[63] 일반적인 원인은 이하선 또는 부인두 부위 수술이며, 이러한 수술 후 최대 18%까지 발병률이 보고된다.[64] 보툴리눔 독소 주사는 부교감신경 전달 물질을 차단함으로써 이하선 내 근상피세포의 자극에 의한 수축을 감소시키며, first bite 증후군의 증상을 완화한다.

First bite 증후군에 대한 보툴리눔 독소 치료에 관한 보고는 제한적이며, 대부분의 연구는 개별 증례 보고 또는 케이스 시리즈이다. Lee 등[65]은 5명의 환자 중 가장 통증이 심한 부위에 총 33 U의 보툴리눔 독소를 세 번에 걸쳐 주입하였을 때, 치료 효과가 있음을 확인하였다. 또한 Steel과 Robertson[66]은 8개의 연구를 검토하였을 때, 24명 중 20명의 환자가 이하선 내 보툴리눔 독소 주사 후 부분적 또는 완전한 통증 완화를 경험했다고 보고하였다.

보툴리눔 독소는 이하선에서 가장 통증이 심한 부위에 여러 번 주사하며, 총 주사 용량은 22.5 U에서 75 U 사이이다. 다만 상대적으로 소량의 보툴리눔 독소 주사를 받은 환자들은 증상이 약간만 완화되거나, 4-6개월 후 재발을 하는 경우가 있었다. 주사 시 불편감을 제외하고는 합병증에 대한 보고는 없었다.[66]

기타 질환

윤상인두근 기능 장애

상부 식도 괄약근을 이루는 두 근육은 윤상인두근(cricopharyngeal muscle)과 갑상인두근(thyropharyngeus muscle)으로, 이 중 윤상인두근이 더 우세한 역할을 한다. 윤상인두근 기능 장애의 흔한 원인은 뇌졸중, 근위축성 축삭 경화증, 근무력증, 다발성 경화증, 파킨슨병 등의 신경학적 질환이며, 두경부 종양, 섬유화, Zenker 게실 등도 원인이 될 수 있다. 이러한 원인에 의해 윤상인두근, 혹은 상부 식도 괄약근의 문제가 발생할 경우, 연하곤란과 흡인이 발생한다.[67]

윤상인두근 기능 장애를 위한 치료는 우선 기저 질환에 대한 치료가 진행되어야 하며, 보툴리눔 독소 주사, 근절개술, 그리고 풍선 확장술 등이 있는데,[68] 이중 보툴리눔 독소 주사가 가장 선호되는 방법이다. 1994년 Schneider 등[69]은 윤상인두근 기능 장애가 있는 두 명의 환자에게 처음으로 보툴리눔 독소 주사를 투여했으며, 주요 합병증 없이 환자의 연하곤란을 효과적으로 해결했다고 보고했다. 이후 많은 연구가 시행되었으나, 대부분 10명 미만의 작은 샘플로 수행되었다는 한계가 있으며, 성공률은 20%에서 100%까지 넓은 범위로 보고되었다. 2016년 수행된 체계적 문헌 고찰에 따르면 보툴리눔 독소 주사의 전체 성공률은 69%였으며, 내시경 확장은 73%, 근절개술이 78%였다.[70]

직접 후두경을 이용하여 주사하는 방법과, 근전도, 조영술, 컴퓨터단층촬영의 안내하에 간접적으로 주사하는 방법이 있다. 보툴리눔 독소 주사 용량은 2.5 U에서 300 U까지 다양하지만, 임상에서 가장 일반적으로 사용되는 용량은 50 U에서 100 U 사이이다.[71] 보툴리눔 독소 주사는 윤상인두근 경련이나 이완에 어려움을 겪는 환자에게 가장 적합하며, 효과는 일반적으로 4-7개월 지속되므로 반복 투여가 필요할 수 있다.

결 론

이비인후과 영역에서 보툴리눔 독소의 사용은 1980년대 연축성 발성장애에 대한 치료로 시작되었으며, 점차 여러 가지 후두 질환과 침샘 질환에 대한 치료로 확장되었다. 또한 만성 비염 및 객관적 이명에 대한 치료와 안면마비 후 재활에도 보툴리눔 독소가 많이 사용된다. 보툴리눔 독소는 최소 침습적이며, 효과가 3개월 정도만 지속되는 특성을 가지고 있어 사용이 편리하고 안전하기 때문에, 위와 같은 치료적 목적의 보툴리눔 독소 적용은 앞으로도 계속 늘어날 것으로 보인다.

Acknowledgments

None

Author Contribution

Conceptualization: Min Seok Kang, Hyung Kwon Byeon. Data curation: Min Seok Kang, Hyung Kwon Byeon. Formal analysis: Min Seok Kang, Hyung Kwon Byeon. Investigation: Min Seok Kang. Methodology: Min Seok Kang. Project administration: Hyung Kwon Byeon. Resources: Min Seok Kang. Software: Min Seok Kang. Su-

pervision: Hyung Kwon Byeon. Validation: Min Seok Kang. Visualization: Min Seok Kang. Writing—original draft: Min Seok Kang. Writing—review & editing: Hyung Kwon Byeon.

ORCIDs

Min Seok Kang https://orcid.org/0000-0002-7147-900X
Hyung Kwon Byeon https://orcid.org/0000-0003-3709-2028

REFERENCES

1) Erbguth FJ. From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. J Neural Transm (Vienna) 2008;115(4):559-65.
2) Anandan C, Jankovic J. Botulinum toxin in movement disorders: an update. Toxins (Basel) 2021;13(1):42.
3) Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. Ophthalmology 1980;87(10): 1044-9.
4) Hyodo M, Hirose K, Nagao A, Nakahira M, Kobayashi T. Botulinum toxin therapy for spasmodic dysphonia in Japan: the history and an update. Toxins (Basel) 2022;14(7):451.
5) Strohl MP, Chang CF, Ryan WR, Chang JL. Botulinum toxin for chronic parotid sialadenitis: a case series and systematic review. Laryngoscope Investig Otolaryngol 2021;6(3):404-13.
6) Ali MJ, Orloff LA, Lustig LR, Eisele DW. Botulinum toxin in the treatment of first bite syndrome. Otolaryngol Head Neck Surg 2008; 139(5):742-3.
7) Rinzin K, Hoang MP, Seresirikachorn K, Snidvongs K. Botulinum toxin for chronic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. Int Forum Allergy Rhinol 2021;11(11):1538-48.
8) Park JM, Kim MJ, Han JS, Park SY, Park SN. Intratympanic botulinum toxin injection as a new therapeutic modality for middle ear myoclonic tinnitus. Otolaryngol Head Neck Surg 2023;169(2): 348-57.
9) Smith TJ, Hill KK, Raphael BH. Historical and current perspectives on Clostridium botulinum diversity. Res Microbiol 2015;166(4):290-302.
10) Rho NK, Han KH, Kim HS. An update on the cosmetic use of botulinum toxin: the pattern of practice among Korean dermatologists. Toxins (Basel) 2022;14(5):329.
11) Ban MJ, Ryu CH, Woo JH, Lee YC, Lee DK, Kwon M, et al. Guidelines for the use of botulinum toxin in otolaryngology from the Korean Society of Laryngology, Phoniatrics and Logopedics guideline task force. Clin Exp Otorhinolaryngol 2023;16(4):291-307.
12) Lee SW. [Botulinum toxin for other head and neck lesions]. J Korean Soc Laryngol Phoniatr Logop 2012;23(2):104-10. Korean
13) Tereshko Y, Lettieri C, Belgrado E, Pez S, Gigli GL, Valente M. Efficacy and safety of two different botulinum toxin type A dilutions in chronic migraineurs. Toxicon 2023;227:107096.
14) Slengerik-Hansen J, Ovesen T. Botulinum toxin treatment of objective tinnitus because of essential palatal tremor: a systematic review. Otol Neurotol 2016;37(7):820-8.
15) Lockwood AH, Salvi RJ, Burkard RF. Tinnitus. N Engl J Med 2002; 347(12):904-10.
16) Le Pajolec C, Marion MH, Bobin S. [Objective tinnitus and palatal myoclonus. A new therapeutic approach]. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 1990;107(6):363-5.
17) Slengerik-Hansen J, Ovesen T. Botulinum toxin treatment of objective tinnitus because of essential palatal tremor: a systematic review. Otol Neurotol 2016;37(7):820-8.
18) Celik M, Forta H, Vural C. The development of synkinesis after facial nerve paralysis. Eur Neurol 2000;43(3):147-51.
19) Roggenkämper P, Laskawi R, Damenz W, Schröder M, Nüssgens Z. [Botulinum toxin treatment of synkinesia following facial paralysis]. HNO 1990;38(8):295-7.
20) Cooper L, Lui M, Nduka C. Botulinum toxin treatment for facial palsy: a systematic review. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2017; 70(6):833-41.
21) de Jongh FW, Schaeffers AWMA, Kooreman ZE, Ingels KJAO, van Heerbeek N, Beurskens C, et al. Botulinum toxin A treatment in facial palsy synkinesis: a systematic review and meta-analysis. Eur Arch Otorhinolaryngol 2023;280(4):1581-92.
22) Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008. Allergy 2008;63(Suppl 86):8-160.
23) Jaradeh SS, Smith TL, Torrico L, Prieto TE, Loehrl TA, Darling RJ, et al. Autonomic nervous system evaluation of patients with vasomotor rhinitis. Laryngoscope 2000;110(11):1828-31.
24) Huang CC, Chen KW, Twu CW, Huang HM, Hsu HC. Comparison between botulinum toxin and steroid septal injection in the treatment of allergic rhinitis. Laryngoscope Investig Otolaryngol 2022;7(1):12-21.
25) Ismail M, Nasr M, Abdelhak B, Awad OG, Hamead K. Comparing the effects of botulinum toxin-A and multiple surgical parasympathectomy on treatment of allergic rhinitis. Am J Otolaryngol 2023;44(4):103893.
26) Norton PG, Dunn EV, Haight JS. Snoring in adults: some epidemiologic aspects. Can Med Assoc J 1983;128(6):674-5.
27) Kühnel TS, Schulte-Mattler W, Bigalke H, Wohlfarth K. Treatment of habitual snoring with botulinum toxin: a pilot study. Sleep Breath 2008;12(1):63-8.
28) Lee SW. [Clinical application of botulinum toxin to contact granuloma and vocal nodule]. J Korean Soc Laryngol Phoniatr Logop 2019;30(2):82-6. Korean
29) Troung DD, Rontal M, Rolnick M, Aronson AE, Mistura K. Double-blind controlled study of botulinum toxin in adductor spasmodic dysphonia. Laryngoscope 1991;101(6 Pt 1):630-4.
30) Liu Y, Chen F, Liang F, Wang C, Chen D, Zhou J, et al. Comparison of the efficacy and adverse effects of unilateral or bilateral botulinum toxin injections for adductor spasmodic dysphonia: a systematic review and meta-analysis. Eur Arch Otorhinolaryngol 2024;281(3): 1357-69.
31) Blitzer A, Brin MF, Stewart CF. Botulinum toxin management of spasmodic dysphonia (laryngeal dystonia): a 12-year experience in more than 900 patients. Laryngoscope 1998;108(10):1435-41.
32) Bielamowicz S, Squire S, Bidus K, Ludlow CL. Assessment of posterior cricoarytenoid botulinum toxin injections in patients with abductor spasmodic dysphonia. Ann Otol Rhinol Laryngol 2001; 110(5 Pt 1):406-12.
33) Haubenberger D, Hallett M. Essential tremor. N Engl J Med 2018; 378(19):1802-10.
34) Sharma S, Pandey S. Treatment of essential tremor: current status. Postgrad Med J 2020;96(1132):84-93.
35) Hertegård S, Granqvist S, Lindestad PA. Botulinum toxin injections for essential voice tremor. Ann Otol Rhinol Laryngol 2000;109(2): 204-9.
36) Hoffman HT, Overholt E, Karnell M, McCulloch TM. Vocal process granuloma. Head Neck 2001;23(12):1061-74.
37) Nasri S, Sercarz JA, McAlpin T, Berke GS. Treatment of vocal fold granuloma using botulinum toxin type A. Laryngoscope 1995; 105(6):585-8.
38) Yılmaz T, Kayahan B, Günaydın RÖ, Kuşçu O, Sözen T. Botulinum toxin A for treatment of contact granuloma. J Voice 2016;30(6):741-3.
39) Orloff LA, Goldman SN. Vocal fold granuloma: successful treatment with botulinum toxin. Otolaryngol Head Neck Surg 1999;121(4):410-3.
40) Lee SW, Hong HJ, Choi SH, Sun DI, Park YH, Lee BJ, et al. Comparison of treatment modalities for contact granuloma: a nationwide multicenter study. Laryngoscope 2014;124(5):1187-91.

41) Boyce C, Schmidt KL, Gilbert MR. Management of idiopathic vocal process granuloma: a survey of academic laryngologists. Laryngoscope 2024;134(2):795-802.
42) Czesak MA, Osuch-Wójcikiewicz E, Niemczyk K. Methods of surgical treatment of bilateral vocal fold paralysis. Endokrynol Pol 2020;71(4):350-8.
43) Ongkasuwan J, Courey M. The role of botulinum toxin in the management of airway compromise due to bilateral vocal fold paralysis. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2011;19(6):444-8.
44) Zealear DL, Billante CR, Courey MS, Sant'Anna GD, Netterville JL. Electrically stimulated glottal opening combined with adductor muscle botox blockade restores both ventilation and voice in a patient with bilateral laryngeal paralysis. Ann Otol Rhinol Laryngol 2002;111(6):500-6.
45) Drobik C, Laskawi R. Frey's syndrome: treatment with botulinum toxin. Acta Otolaryngol 1995;115(3):459-61.
46) Marchese MR, Bussu F, Settimi S, Scarano E, Almadori G, Galli J. Not only gustatory sweating and flushing: signs and symptoms associated to the Frey syndrome and the role of botulinum toxin A therapy. Head Neck 2021;43(3):949-55.
47) Xie S, Wang K, Xu T, Guo XS, Shan XF, Cai ZG. Efficacy and safety of botulinum toxin type A for treatment of Frey's syndrome: evidence from 22 published articles. Cancer Med 2015;4(11):1639-50.
48) Beerens AJ, Snow GB. Botulinum toxin A in the treatment of patients with Frey syndrome. Br J Surg 2002;89(1):116-9.
49) Hartl DM, Julieron M, LeRidant AM, Janot F, Marandas P, Travagli JP. Botulinum toxin A for quality of life improvement in post-parotidectomy gustatory sweating (Frey's syndrome). J Laryngol Otol 2008;122(10):1100-4.
50) Lee YC, Park GC, Lee JW, Eun YG, Kim SW. Prevalence and risk factors of sialocele formation after partial superficial parotidectomy: a multi-institutional analysis of 357 consecutive patients. Head Neck 2016;38(Suppl 1):E941-4.
51) Vargas H, Galati LT, Parnes SM. A pilot study evaluating the treatment of postparotidectomy sialoceles with botulinum toxin type A. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000;126(3):421-4.
52) Lee DJ, Lee YM, Park HJ, Lee JW, Cha W. Intraoperative botulinum toxin injection for superficial partial parotidectomy: a prospective pilot study. Clin Otolaryngol 2021;46(5):998-1004.
53) Laskawi R, Winterhoff J, Köhler S, Kottwitz L, Matthias C. Botulinum toxin treatment of salivary fistulas following parotidectomy: follow-up results. Oral Maxillofac Surg 2013;17(4):281-5.
54) Maharaj S, Mungul S, Laher A. Botulinum toxin A is an effective therapeutic tool for the management of parotid sialocele and fistula: a systematic review. Laryngoscope Investig Otolaryngol 2020;5(1):37-45.
55) Mazlan M, Rajasegaran S, Engkasan JP, Nawawi O, Goh KJ, Freddy SJ. A double-blind randomized controlled trial investigating the most efficacious dose of botulinum toxin-A for sialorrhea treatment in Asian adults with neurological diseases. Toxins (Basel) 2015;7(9):3758-70.
56) Heikel T, Patel S, Ziai K, Shah SJ, Lighthall JG. Botulinum toxin A in the management of pediatric sialorrhea: a systematic review. Ann Otol Rhinol Laryngol 2023;132(2):200-6.
57) Gonzalez-L MD, Martinez C, Bori Y Fortuny I, Suso-Vergara S. Factors in the efficacy, safety, and impact on quality of life for treatment of drooling with botulinum toxin type A in patients with cerebral palsy. Am J Phys Med Rehabil 2017;96(2):68-76.
58) Wu KP, Ke JY, Chen CY, Chen CL, Chou MY, Pei YC. Botulinum toxin type A on oral health in treating sialorrhea in children with cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Child Neurol 2011;26(7):838-43.
59) Chinnapongse R, Gullo K, Nemeth P, Zhang Y, Griggs L. Safety and efficacy of botulinum toxin type B for treatment of sialorrhea in Parkinson's disease: a prospective double-blind trial. Mov Disord 2012;27(2):219-26.
60) Gillespie MB, O'Connell BP, Rawl JW, McLaughlin CW, Carroll WW, Nguyen SA. Clinical and quality-of-life outcomes following gland-preserving surgery for chronic sialadenitis. Laryngoscope 2015;125(6):1340-4.
61) Kwon SY, Chun KJ, Kil HK, Oh KH, Kim C, Jang SJ, et al. Botulinum toxin injection for chronic parotitis: a multi-center and prospective trial. Laryngoscope 2021;131(6):E1903-9.
62) Nieri CA, Benaim EH, Zhang YH, Garcia-Godoy F, Herr MJ, Zhang W, et al. Botox for the prevention of radiation-induced sialadenitis and xerostomia in head and neck cancer patients: a pilot study. Head Neck 2023;45(9):2198-206.
63) Netterville JL, Jackson CG, Miller FR, Wanamaker JR, Glasscock ME. Vagal paraganglioma: a review of 46 patients treated during a 20-year period. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998;124(10):1133-40.
64) Cohen SM, Burkey BB, Netterville JL. Surgical management of parapharyngeal space masses. Head Neck 2005;27(8):669-75.
65) Lee BJ, Lee JC, Lee YO, Wang SG, Kim HJ. Novel treatment of first bite syndrome using botulinum toxin type A. Head Neck 2009;31(8):989-93.
66) Steel SJ, Robertson CE. First bite syndrome: what neurologists need to know. Curr Pain Headache Rep 2021;25(5):31.
67) Abdel Jalil AA, Katzka DA, Castell DO. Approach to the patient with dysphagia. Am J Med 2015;128(10):1138.e17-23.
68) Kuhn MA, Belafsky PC. Management of cricopharyngeus muscle dysfunction. Otolaryngol Clin North Am 2013;46(6):1087-99.
69) Schneider I, Thumfart WF, Pototschnig C, Eckel HE. Treatment of dysfunction of the cricopharyngeal muscle with botulinum A toxin: introduction of a new, noninvasive method. Ann Otol Rhinol Laryngol 1994;103(1):31-5.
70) Kocdor P, Siegel ER, Tulunay-Ugur OE. Cricopharyngeal dysfunction: a systematic review comparing outcomes of dilatation, botulinum toxin injection, and myotomy. Laryngoscope 2016;126(1):135-41.
71) Moerman MB. Cricopharyngeal botox injection: indications and technique. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2006;14(6):431-6.

정답 및 해설

답 ②

해설 ③ 대법원 판결에 의해 청구기간 제한이 없어졌다.
④ 연령증가에 따라 난청이 증가하므로 노인성 부분을 배제하기 위해 소음성 난청을 연령 보정 해야 한다.
참고 문헌: Song JJ, Kim D, Chae SW. Noise-induced and age-related hearing loss in Korea. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2024;67(4):197-205.