

만성 통증치료에서 보툴리눔 독소 A형의 역할

대구가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

이 동 국

Role of Botulinum Toxin Type A in Chronic Pain Management

Dong-Kuck Lee, MD

Department of Neurology, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

ABSTRACT

Botulinum toxin (Botox) is a potent neurotoxin that is produced by the gram-positive, spore-forming, anaerobic bacterium, *Clostridium botulinum*. There are 7 known immunologically distinct serotypes of Botox: A, B, C1, D, E, F, and G. Among them, type A is most useful in clinical field. Since its introduction in the late 1970s, clinical application for Botox has continued to expand. Its analgesic effect has been used in clinical practice with some satisfactory results. Significant side effects are uncommon in Botox therapy, but contraindications to treatment with Botox include pregnancy, the concurrent use of aminoglycoside antibiotics, myasthenia gravis, Eaton-Lambert syndrome, or known sensitivity to the toxins. And follow-up should be arranged for 4-6 weeks following the injections, and more than one series of injections may be required to achieve maximal analgesic response. This review summarizes the clinical therapeutic effects of Botox in different types of chronic pain and its potential prospects.

(J Pain Auton Disord 2015;4:6-12)

KEYWORDS

Botulinum toxin type A, Chronic pain

서 론

*Clostridium botulinum*이 생산하는 보툴리눔 독소(Botulinum toxin, Botox)는 현재까지 면역학적으로 7가지 형태가 알려져 있으나 그 중 A형이 임상에서 이미 가장 유용하게 이용되고 있고 요즈음은 B형도 이용되기 시작하였다. 이 독소는 신경독성 물질로 중추 및 말초신경에 작용하여 통증을 줄이는 효과가 있다. 또한 신경근육 접합부에 작용하여 acetylcholine 분비를 억제하므로 근육 과활동(hyperactivity)과 연축(spasm)을 막는다. 특히 신경근육 접합부에 작용하여

근력을 약화시키므로 근육의 국소 허혈을 막고 신경 말단부 압박을 줄여 통증 유발점을 억제한다. Botox는 일차 감각 신경원에서 통증 신경전달물질의 분비를 억제하므로 진통효과를 나타내며 척수와 척수 상부에도 작용한다. Botox는 경제적으로 비싸기는 하지만 적절하게 쓰면 근막통증증후군, 만성 근골격 통증 및 다양한 만성 통증치료에 도움이 될 수 있을 것으로 생각한다. 또한 Botox 주사치료는 약물치료나 수술치료에 비해 전신 약리 효과가 드물고 영구적인 조직파괴가 일어나지 않으며 대부분의 부작용이 일시적이고 만약 근력약화가 일어나도 서서히 회복되며 주사하는 용량에 따

Received: March 13, 2015 / Revised: March 16, 2015 / Accepted: March 16, 2015

Address for correspondence: Dong-Kuck Lee, MD

Department of Neurology, Catholic University of Daegu School of Medicine, 33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 705-718, Korea
Tel: +82-53-650-4267, Fax: +82-53-654-9786, E-mail: dklee@cu.ac.kr

라 예측 가능한 효과를 기대할 수 있다는 장점이 있으므로 임상적 이용이 점점 늘어나고 있다.^{1,4} Botox의 구조와 진통 기전은 Figure 1, 2와 같다.³

본 론

1985년 Tsui 등⁵이 경추 근육긴장이상(dystonia)에 의한 목과 어깨 통증에 Botox 주사치료를 한 다음 좋은 결과를 보고하면서 이 독소는 점차 다양한 신경병 통증, 두통, 강직통,

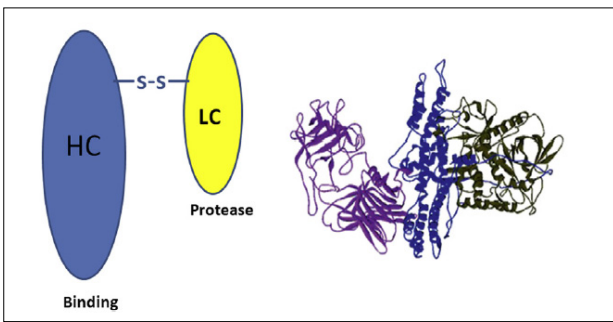


Figure 1. Botulinum neurotoxins consist of 3 domains. The NH₂-terminal domain (L-chain domain, LC) is a zinc endopeptidase that represents the catalytic domain expressing the protease activity. The other two domains (H-chain domain, HC) are the central domain, whose function is related to the membrane translocation of L-chain into the neuronal cytosol and the COOH-terminal domain (HC); which consists of two equally size subdomains and is for the neurospecific binding.

근골격 통증, 관절통, 비뇨기 통증, 항문 통증, 및 골반통 같은 만성 통증 치료에 널리 쓰이게 되었다.⁴

1. 신경병 통증

Marinelli 등⁶은 수컷 쥐에서 만성 협착 손상을 준 좌골신경에 Botox를 주사한 결과 생리식염수를 준 대조군에 비해 신경병 통증을 줄이고 또한 행동과 면역조직화학/blotting 분석법 결과로 보아 손상된 말초신경 기능 회복을 향진시킨다고 보고하였다. 또한 Marinelli 등⁷은 실험동물의 말초신경에 Botox를 주사하면 간접적으로뿐만 아니라 직접 역행이동(retrograde transport)에 의해 중추성 신경병 통증에도 영향이 있다고 하였다. Fabregat 등⁸은 대상 포진후 신경통, 중추성 통증 증후군, 당뇨병성 신경병증, 복합 부분 통증 증후군, 삼차신경통 및 만성 안면 통증 및 후두부 신경통 같은 다양한 만성 신경병 통증에 Botox A형을 피하(subcutaneous)와 신경주위(perineural)에 소량씩 주사하면 유용하다고 했다. Vacca 등⁹은 동물실험상 신경병 통증을 만든 후 morphine을 주기 하루 전에 Botox A형을 주사하면 morphine의 진통효과가 증가함으로 morphine의 내성(tolerance) 발생을 줄일 수 있다고 했다.

1) 삼차신경통

Hu 등¹⁰은 삼차신경통에서 Botox를 주사하면 70-100%에

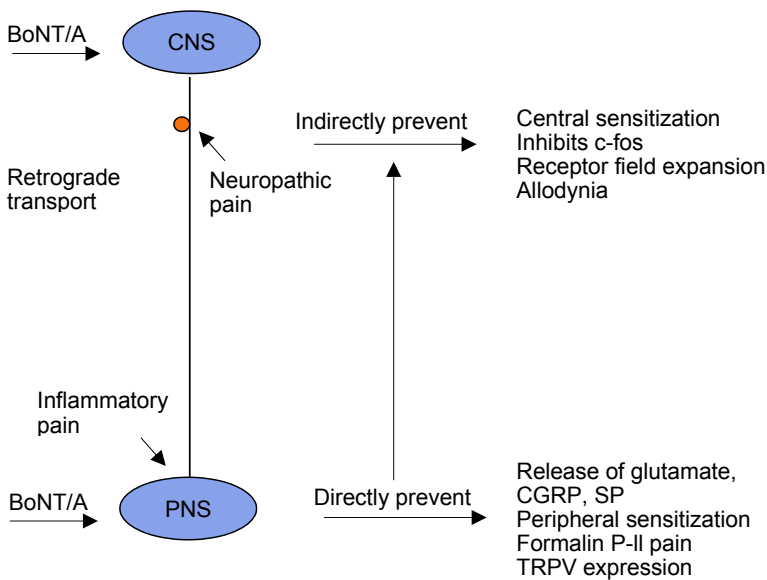


Figure 2. When we inject botulinum neurotoxin type A into the peripheral nociceptive neurons, its analgesic effect can be direct, peripherally and indirect, centrally because of the retrograde transport. When intrathecally injected, botulinum neurotoxin type A may inhibit the release of neurotransmitters from central terminals. The analgesic effect may occur in both peripheral and central level at the same time. BoNT/A, botulinum toxin type A; CNS, central nervous system; PNS, peripheral nervous system; CGRP, calcitonin gene-related peptide; SP, substance P; TRPV1, transient receptor potential vanilloid 1.

서 반응을 보이고 대부분에서 주사 후 4주일 지나면 60-100%에서 통증의 빈도와 강도가 줄어든다고 했다. 그러나 중요한 부작용은 없으므로 성인 삼차신경통에서 Botox를 피하나 점막으로 주사하는 것은 효과가 있다고 보고했다. Shehata 등¹¹은 약물치료를 반응하지 않는 삼차신경통에서 Botox를 피하로 주사하는 것은 효과가 있으나 그 진통기전에 대해서는 아직도 불명이라고 했다. 그러나 Verma¹²는 삼차신경통에서 Botox의 효과에 대해서는 아직도 과학적인 분석이 더 필요하다고 했다. 한편 Guardiani 등¹³은 삼차신경통 환자 중 일차적인 약물치료를 반응이 없거나 약물치료를 할 수 없는 경우에는 수술치료하기 전에 국소 Botox 주사가 안전하고 효과적인 치료라고 했다.

2) 당뇨병성 신경병 통증

Yuan 등¹⁴과 Apfel¹⁵은 이중 맹검(double blind) 상태에서 Botox A형을 피하주사 후 1, 4, 8 및 12주 동안 관찰한 결과 VAS 점수가 속임약(placebo)에 비해 의미있게 줄었다고 했다. Chen 등¹⁶은 통증이 있는 당뇨병성 말초신경병증에서 Botox A형을 주사하면 촉각(tactile)과 기계적 인지(perception)가 호전된다고 했다. 그러나 아직도 통증의 정확한 호전 기전, 적절한 주사량, 효과 발현 및 지속 시간, 안전성 및 좋은 효과를 보일 수 있는 적응증 등에 대해서는 모른다고 했다.

3) 대상포진 후 신경통

Ruiz Huete and Bermejo¹⁷는 Botox 주사 후 통증이 완전히 없어진 상태가 2개월 정도 지속되었지만 그 후에도 VAS 점수를 낮게 유지하기 위해서는 3개월마다 반복주사를 하는 것이 좋다고 했다. Piovesan 등¹⁸은 대상 포진 후 이질통증(allodynia)이 있는 부위에 피하주사를 하면 이틀째부터 서서히 호전되어 52일간 그 효과가 지속되었다고 했다. 한편 Apalla 등¹⁹은 Botox 주사 후 빠르게는 일주일 지나서부터 통증이 줄어 들고 그 효과는 16주까지 유지된다고 했다. 또한 통증이 줄어 들면서 동반된 수면장애도 호전되어 12주까지 그 상태가 지속되었다고 하였다.

4) 중추성 통증 증후군

Jabbari 등²⁰은 중양과 외상에 의한 척수 손상 후 발생한 불타는 듯한 통증과 이질통증에 Botox를 피하주사한 결과

진통효과가 적어도 3개월 지속되었으며 그 후 4개월마다 반복주사 한 결과 3-4년까지 안정상태를 보였다고 했다.

5) 복합 부분 통증 증후군

Carroll 등²¹은 난치성 복합 부분 통증 증후군에서 교감신경 차단 시 국소 마취제와 더불어 Botox를 추가한 결과 진통 기간이 더 연장되었다고 보고하였다.

6) 후두부 신경통

Kapural 등²²은 중증 후두부 신경통에서 Botox로 신경차단한 결과 4주일 내에 6명 가운데 5명이 호전되었다고 하였다. 한편 Taylor 등²³도 난치성 후두부 신경통에서 뒤통수뼈 용기(protuberance) 하부에 Botox를 주사한 결과 특히 날카롭고 쏘는 듯한 통증이 유의하게 줄었다고 하였다.

2. 두통

1) 만성 편두통

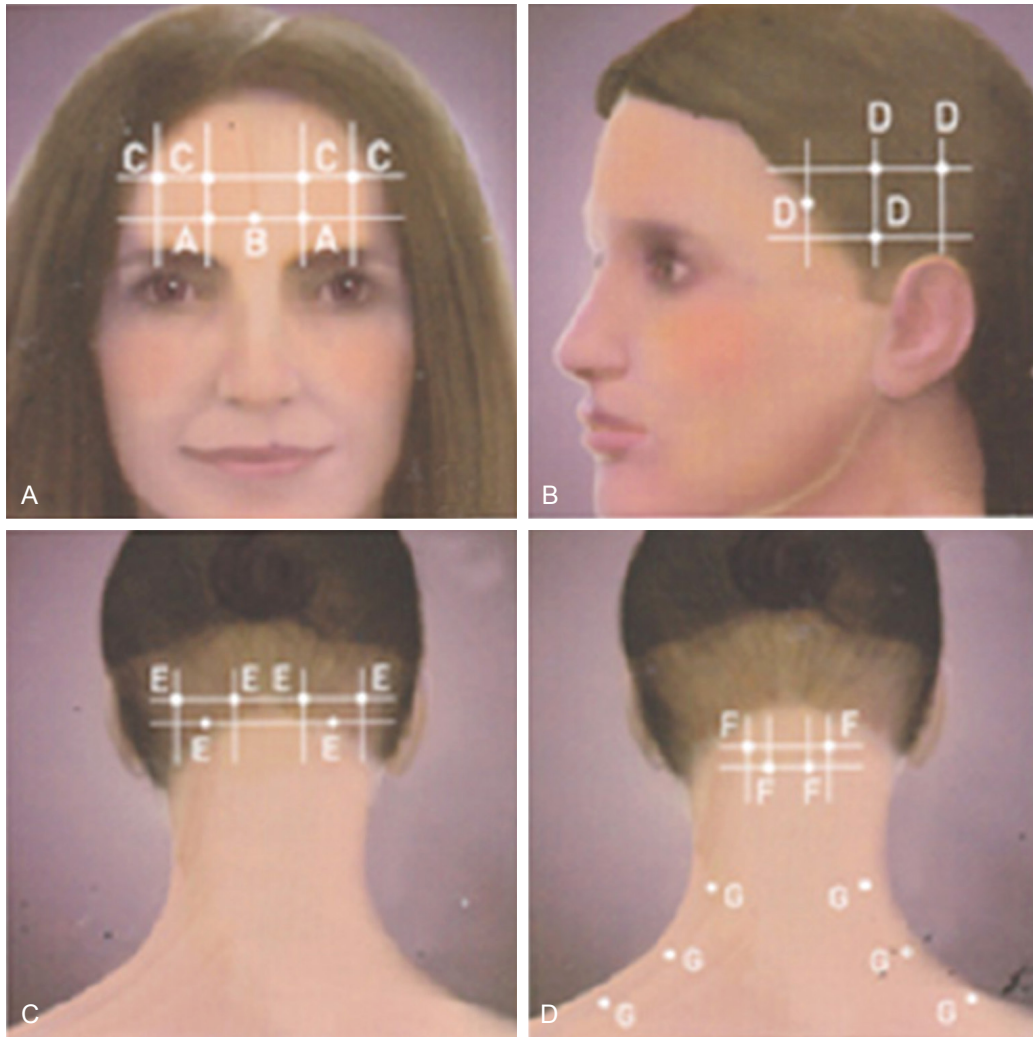
Grogan 등²⁴은 편두통의 두통방향(direction)과 전조 증상으로 rimabotulinumtoxin B 주사의 반응 여부를 알 수 있으며 특히 눈 주위와 안으로 파열하는 듯한(imploding) 편두통과 전조 증상이 있는 경우에 치료반응이 좋다고 했다. 한편 Ashkenazi and Blumenfeld²⁵는 만성 편두통에서 약물 복용이 힘든 경우에 onabotulinumtoxin A가 유용하다고 했다. 만성 편두통에서 Botox 주사치료의 위치와 용량은 Figure 3과 같으며 특수한 근육에서 Botox 주사 용량은 Table 1과 같다.⁴

2) 지속 반두통(hemicrania continua)

Khalil and Ahmed²⁶는 지속 반두통 환자 중 indomethacin에 위장 부작용이 생기고 다른 약물치료를 반응이 없는 경우에 Botox A형을 주사하여 완치시킨 경우를 보고하였다.

3. 강직 통증(spasticity pain)

Baker and Pereira²⁷는 Botox A 주사는 성인 상하지의 강직 완화에는 도움이 되지만 통증에는 효과가 미미하다고 했다. Bhide 등²⁸은 강직에 의한 골반 하부 연축(spasm) 통증에 Botox A 주사가 유용하다고 했다. 한편 Fu 등²⁹은 교모세포



Order	Muscle	Total recommended dosage, number of sites ^a
A	Corrugator ^b	10 Units divided in 2 sites
B	Procerus ^b	5 Units in 1 site
C	Frontalis ^b	20 Units in 4 sites
D	Temporalis ^b	40 Units in 8 sites
E	Occipitalis ^b	30 Units divided in 6 sites
F	Cervical paraspinal ^b	20 Units divided in 4 sites
G	Trapezius ^b	30 Units divided in 6 sites
Total dose		155 Units divided in 31 sites

Figure 3. BOTOX injection protocol for chronic migraine patients: dosing by muscle(s). BOTOX, Botulinum toxin. ^aEach intramuscular (IM) injection site = 0.1 mL = 5 units BOTOX; ^bDose distributed bilaterally.

종(glioblastoma) 수술 후 더 이상 치료가 힘든 인생 말기에서 강직성 사지 부전마비와 통증이 심한 경우에 phenol 신

경차단과 더불어 Botox를 주사한 결과 통증 완화에 도움이 되었다고 했다.

Table 1. Guidelines for headache treatment: Botox dosing of specific muscles

Common injection sites		Botox dose (U) per site	Botox dose (U) per muscle (each side)	Number of injection (sites per side)
Muscle	Abbreviation			
Fixed site method. Characteristic injection sites				
Procerus	P	2.5	2.5-10	1-2 ^a
Corrugator supercilii				
Medial	Mcs	2.5	2.5	1
Lateral	Lcs	2.5	2.5	1
Frontalis	f1, f2	2	20	2-6
Temporalis	t1, t2	2.5	30	4-6
Occipitalis	O	10	20	1-2
Follow the pain method. Common injection sites				
Splenius capitis	c2	5-7.5	5-15	1-2
Cervical paraspinal	c1	5-7.5	5-15	1-2
Masseter	M	10-50	10-50	1-2
Trapezius	z1, z2	5-10	15-50	3-4

Botox, Botulinum toxin.

^aMidline vertical or horizontal relationship.

4. 근골격 통증(musculoskeletal pain)

만성 근막통증증후군 및 척수 통증 증후군 같은 다양한 근골격 통증이 임상에서 흔히 나타나지만 대부분 난치성이어서 환자와 의료진들을 힘들게 한다. Desai 등³⁰은 경부-흉부 근막통증증후군 환자에서 Botox 치료 결과를 발표한 문헌 7개를 분석한 결과 주사치료 후 5주일 내에 통증이 완화되었다는 문헌 한 개를 제외하고는 모두 효과가 없었다고 보고하였다. 그러나 Botox는 만성 난치성 통증 치료에서는 매력적인 치료 대안 중 하나이므로 현재까지의 결과는 아직도 미흡하지만 앞으로도 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.⁴

5. 관절 통증

Singh and Fitzgerald³¹는 만성 난치성 통증을 호소하는 어깨 관절염 환자에게 Iodocaine과 함께 Botox를 관절 내에 주사한 결과 한 달 내에 속임약에 비해 유의한 진통효과를 보이면서 삶의 질이 개선되는 결과를 보였다고 했다.

6. 비뇨기 통증

Zermann 등³²은 만성 전립선 통증이 심한 환자에게 요도

를 통해 괄약근 주위에 Botox를 주사한 결과 통증이 호전되었다고 했다. Giannantoni 등³³은 빈뇨가 있으면서 통증이 심한 난치성 방광증후군 환자에게 방광을 통해 Botox를 주사한 결과 정도의 차이는 있으나 반복주사 후 결국 모두 효과는 있었다고 했다. 그러나 Russell 등³⁴은 난치성 방광 통증 증후군과 간질성 방광염(interstitial cystitis)에서 Botox를 주사한 문헌을 탐색한 결과 통증 감소 효과가 일정하지 않았으므로 앞으로 더 많은 연구가 필요하다고 하였다.

7. 항문 통증

Singh 등³⁵은 치핵절제(hemorrhoidectomy) 후 Botox를 주사하였으나 수술 후 통증에는 도움이 되지 않았다고 했다. 그러나 Patti 등³⁶은 수술을 거부하는 외치질 환자에게 항문 괄약근에 Botox를 주사한 결과 통증이 줄었다고 했고 Hollingshead 등³⁷은 기능적 항문 통증에서 항문 괄약근에 Botox를 주사한 결과 3개월 내에 반에서 통증이 줄었고 3년 지나서 통증이 없어진 환자도 있었다고 하였다.

8. 골반 통증

Rao and Abbott³⁸는 골반 바닥 근육 연축, 매일 골반통, 및 성교통증(dyspareunia) 등에 Botox가 유용하다고 했고 Nesbitt-

Hawes 등³⁹은 성교통증과 월경과 상관 없는 골반통에 Botox를 반복주사하면 효과가 있다고 했다.

9. 기타

1) 암에 대한 방사선 치료 및 박리(dissection) 후 생긴 경부 통증

두경부 암에서 경부 박리 수술과 방사선 치료 후 만성 통증이 잘 생긴다. Vasan 등⁴⁰은 박리 후 생긴 만성 통증에 Botox를 주사한 후 만성 통증과 쏘는 듯 함(shooting)이 줄었다고 했고 Wittekindt 등⁴¹은 경부 박리 후 생긴 만성 신경병 통증에서 Botox 주사치료가 도움이 되었다고 했다.

2) 난치성 홍색사지통증(erythromalgia)

Lin 등⁴²은 폐암이 있는 중년 여자에서 발생한 난치성 홍색사지통증에 Botox를 반복 주사한 결과 극적인 증상 호전을 보였으며 특별한 부작용이나 합병증 없이 그 효과는 1개월 지속되었다고 하였다.

3) 동통성 하지 발가락 운동(painful legs moving toes) 증후군

Rodriguez and Fernandez⁴³는 약물에 대해 난치성인 상기 병에서 Botox를 주사한 결과 통증도 줄고 불수의적 운동의 강도도 감소되었다고 했다.

4) 유방절제술 후 통증 증후군

Dessy 등⁴⁴은 유방고정술(mastopexy) 후 발생한 유방절제(mastectomy) 후 통증 증후군에서 Botox를 주사하여 안전하고 효과적으로 치료하였다고 했다.

결론

Botox 주사치료는 다양한 만성 난치성 통증에 대한 새로운 치료방법으로 임상에서 그 영역이 점점 확장되고 있는 중이다. 특히 이 치료는 약물치료나 수술치료에 비해 전신 약리 효과가 드물고 영구적인 조직파괴가 일어나지 않으며 대부분의 부작용이 일시적이면서 만약 근력약화가 일어나도 서서히 회복되며 주사하는 용량에 따라 예측 가능한 효

과를 기대할 수 있다는 장점이 있으므로 임상적 이용이 용이하다. 금기증으로는 임신, aminoglycoside 항생제 사용 중, 중증 근무력증, Eaton-Lambert 증후군 및 독소에 대한 과민증이 있는 경우 등이다. 일단 주사치료 후에는 4-6주 동안 경과 관찰이 필요하며 적절한 진통효과를 얻기 위해서는 반복하여 주사치료가 필요할 수도 있다. 그러나 아직도 Botox가 통증에 효과적인 정확한 기전은 모르는 상황이다. 앞으로 임상에서 Botox의 적응증, 주사 용량, 주사 방법, 및 추적조사 기간 등에 대한 연구가 더 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Aoki KR. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology* 2005;26:785-793.
2. Casale R, Tugnoli V. Botulinum toxin for pain. *Drugs R D* 2008; 9:11-27.
3. Guo BL, Zheng CX, Sui BD, Li YQ, Wang YY, Yang YL. A closer look to botulinum neurotoxin type A-induced analgesia. *Toxicol* 2013;71:134-139.
4. Wheelera A, Smith HS. Botulinum toxins: mechanisms of action, antinociception and clinical applications. *Toxicology* 2013;306:124-146.
5. Tsui JK, Eisen A, Mak E, Carruthers MJ, Scott A, Calne DB. A pilot study on the use of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Can J Neurol Sci* 1985;12:314-316.
6. Marinelli S, Luvisetto S, Cobianchi S, Makuch W, Obara I, Mezzaroma E, et al. Botulinum neurotoxin type A counteracts neuropathic pain and facilitates functional recovery after peripheral nerve injury in animal models. *Neuroscience* 2010;171:316-328.
7. Marinelli S, Vacca V, Ricordy R, Ugenti C, Tata AM, Luvisetto S, et al. The analgesic effect on neuropathic pain of retrogradely transported botulinum neurotoxin A involves schwann cells and astrocytes. *PLoS one* 2012;7:e47977.
8. Fabregat G, De Andrés J, Villanueva-Pérez VL, Asensio-Samper JM. Subcutaneous and perineural Botulinum Toxin type A for neuropathic pain: a descriptive review. *Clin J Pain* 2013;29:1006-1012.
9. Vacca V, Marinelli S, Luvisetto S, Pavone F. Botulinum toxin A increases analgesic effects of morphine, counters development of morphine tolerance and modulates glia activation and μ opioid receptor expression in neuropathic mice. *Brain Behav Immun* 2013;32:40-50.
10. Hu Y, Guan X, Fan L, Li M, Liao Y, Nie Z, et al. Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia: a systematic review. *J Headache Pain* 2013;14:72.
11. Shehata HS, El-Tamawy MS, Shalaby NM, Ramzy G. Botulinum toxin-type A: could it be an effective treatment option in intractable trigeminal neuralgia? *J Headache Pain* 2013;14:92.
12. Verma G. Role of Botulinum Toxin type-A (BTX-A) in the

- management of trigeminal neuralgia. *Pain Res Treat* 2013;2013:831094.
13. Guardiani E, Sadoughi B, Blitzer A, Sirois D. A new treatment paradigm for trigeminal neuralgia using Botulinum toxin type A. *Laryngoscope* 2014;124:413-417.
 14. Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM, Chen WT, Tseng IJ, Chang HH, et al. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial. *Neurology* 2009;72:1473-1478.
 15. Apfel SC. Botulinum toxin for neuropathic pain? *Neurology* 2009;72:1456-1457.
 16. Chen WT, Yuan RY, Chiang SC, Sheu JJ, Yu JM, Tseng IJ, et al. Onabotulinumtoxin A improves tactile and mechanical pain perception in painful diabetic polyneuropathy. *Clin J Pain* 2013;29:305-310.
 17. Ruiz Huete C, Bermejo P. Botulinum toxin type A in the treatment of neuropathic pain in a case of postherpetic neuralgia. *Neurologia* 2008;23:259-262.
 18. Piovesan EJ, Teive HG, Kowacs PA, Della Coletta MV, Werneck LC, Silberstein SD. An open study of botulinum-A toxin treatment of trigeminal neuralgia. *Neurology* 2005;65:1306-1308.
 19. Apalla Z, Sotiriou E, Lallas A, Lazaridou E, Ioannides D. Botulinum Toxin A in postherpetic neuralgia: a parallel, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled trial. *Clin J Pain* 2013;29:857-864.
 20. Jabbari B, Maher N, Difazio MP. Botulinum toxin A improved burning pain and allodynia in two patients with spinal cord pathology. *Pain Med* 2003;4:206-210.
 21. Carroll I, Clark JD, Mackey S. Sympathetic block with botulinum toxin to treat complex regional pain syndrome. *Ann Neurol* 2009;65:348-351.
 22. Kapural L, Stillman M, Kapural M. Botulinum toxin occipital nerve block for the treatment of severe occipital neuralgia: a case series. *Pain Pract* 2007;7:337-340.
 23. Taylor M, Silva S, Cottrell C. Botulinum toxin type A in the treatment of occipital neuralgia: a pilot study. *Headache* 2008;48:1476-1481.
 24. Grogan PM, Alvarez MV, Jones L. Headache direction and aura predict migraine responsiveness to Rimabotulinumtoxin B. *Headache* 2013;53:126-136.
 25. Ashkenazi A, Blumenfeld A. Onabotulinumtoxin A for the treatment of headache. *Headache* 2013;53 Suppl 2:54-61.
 26. Khalil M, Ahmed F. Hemicrania continua responsive to Botulinum Toxin type A: a case report. *Headache* 2013;53:831-833.
 27. Baker JB, Pereira G. The efficacy of Botulinum Toxin A for spasticity and pain in adults: a systematic review and meta-analysis using the Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation approach. *Clin Rehab* 2013;27:1084-1096.
 28. Bhide AA, Puccini F, Khullar V, Elneil S, Digesu GA. Botulinum neurotoxin type A injection of the pelvic floor muscle in pain due to spasticity: a review of the current literature. *Int Urogynecol J* 2013;24:1429-1434.
 29. Fu J, Ngo A, Shin K, Bruera E. Botulinum Toxin injection and phenol nerve block for reduction of end-of-life pain. *J Palliat Med* 2013;16:1637-1641.
 30. Desai MJ, Shkolnikova T, Nava A, Inwald D. A critical appraisal of the evidence for botulinum toxin type A in the treatment for cervico-thoracic myofascial pain syndrome. *Pain Pract* 2014;14:185-195.
 31. Singh JA, Fitzgerald PM. Botulinum toxin for shoulder pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(9):CD008271.
 32. Zermann Dh, Ishigooka M, Schubert J, Schmidt RA. Perisphincteric injection of botulinum toxin type A. A treatment option for patients with chronic prostatic pain? *Eur Urol* 2000;38:393-399.
 33. Giannantoni A, Mearini E, Del Zingaro M, Proietti S, Porena M. Two-year efficacy and safety of botulinum a toxin intravesical injections in patients affected by refractory painful bladder syndrome. *Curr Drug Deliv* 2010;7:1-4.
 34. Russell A, Kavia R, Dasgupta P, Sahai A. The use of botulinum toxin for the treatment of urologic pain. *Curr Opin Urol* 2013;23:570-578.
 35. Singh B, Box B, Lindsey I, George B, Mortensen N, Cunningham C. Botulinum toxin reduces anal spasm but has no effect on pain after haemorrhoidectomy. *Colorectal Dis* 2009;11:203-207.
 36. Patti R, Arcara M, Bonventre S, Sammartano S, Sparacello M, Vitello G. Randomized clinical trial of Botulinum toxin injection for pain relief in patients with thrombosed external haemorrhoids. *Br J Surg* 2008;95:1339-1343.
 37. Hollingshead JR, Maeda Y, Brown T, Warusavitarne J, Vaizey CJ. Long-term outcome of the use of botulinum toxin injection for functional anal pain. *Colorectal Dis* 2011;13:e293-e296.
 38. Rao A, Abbott J. Using botulinum toxin for pelvic indications in women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009;49:352-357.
 39. Nesbitt-Hawes EM, Won H, Jarvis SK, Lyons SD, Vancaillie TG, Abbott JA. Improvement in pelvic pain with botulinum toxin type A - Single vs. repeat injections. *Toxicon* 2013;63:83-87.
 40. Vasan CW, Liu C, Klussmann JP, Guntinas-Lichius O. Botulinum toxin type A for the treatment of chronic neck pain after neck dissection. *Head Neck* 2004;26:39-45.
 41. Wittekindt C, Liu WC, Preuss SF, Guntinas-Lichius O. Botulinum toxin A for neuropathic pain after neck dissection: a dose-finding study. *Laryngoscope* 2006;116:1168-1171.
 42. Lin KH, Wang SJ, Fuh JL, Chen SP. Effectiveness of botulinum toxin A in treatment of refractory erythromelalgia. *J Chin Med Assoc* 2013;76:296-298.
 43. Rodriguez RL, Fernandez HH. Sustained benefit of painful legs moving toes syndrome with botulinum toxin type A. *J Clin Neurosci* 2013;20:1031-1032.
 44. Dessy LA, Maruccia M, Mazzocchi M, Scuderi N. Treatment of post mastectomy pain syndrome after mastopexy with botulinum toxin. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014;67:873-874.