

Midazolam과 Baclofen 투여에 의한 난치성 딸꾹질 환자의 치료 경험

- 증례 보고 -

가톨릭대학교 의과대학 마취과학교실

양내윤 · 문동언 · 박철주 · 권오경
박종민 · 심재용 · 최종호

= Abstract =

Treatment of Intractable Hiccup with Midazolam and Baclofen

- A case report -

Nae Yun Yang, M.D., Dong Eon Moon, M.D., Cheol Joo Park, M.D.
Ou Kyoung Kwon, M.D., Chong Min Park, M.D., Jae Yong Shim, M.D.
and Jong Ho Choi, M.D.

Department of Anesthesiology, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

Hiccup is defined as an abrupt involuntary contraction of the diaphragm and intercostal muscles with sudden closure of the glottis 35 msec after onset. The term "intractable" is given to those hiccups with a duration ranging from 24 hours to more than 25 years. Short hiccup bouts are mostly associated with gastric distention or alcohol intake, resolved spontaneously or with simple remedies. In contrast, intractable hiccup is a rare but disabling condition which can induce depression, weight loss and sleep deprivation. Although the pathophysiologic mechanisms of hiccup are still poorly understood, wide variety of pathological conditions such as: brain tumor, abdominal tumor, myocardial infarction, renal failure, abdominal surgery etc., can cause intractable hiccup.

A 58-year-old male who had suffered from hepatocellular cancer was consulted from medical department due to intractable hiccup. Initial treatment modalities with administrations of metoclopramide and chlorpromazine and nerve blocks including phrenic nerve block, cervical epidural block and glossopharyngeal nerve block were not effective. Administration of midazolam and baclofen however achieved desirable effect.

Key Words: Pharmacology: midazolam; baclofen. Reflex: hiccup.

딸꾹질은 일생동안 누구나 경험하는 질환이며 대개 일시적인 증상으로 곧 소실된다. 그러나 수일 이상 지속되는 만성적인 경우, 환자의 심리적 신체적 고통은 어느 질병 못지 않게 심하다. 현재까지 딸꾹질의 발생에 대한 정확한 기전이 밝혀지지 않은 만큼 원인을 규명하기도 상당히 어려우며 다양한 치료방법이 시도되고 있으나 어느 것 하나 확실한 방법은 없다. 일단 기본적인 내과적 약물에 잘 반응하지 않으면 통증클리닉에 의뢰되어 신경차단을 시행

하기도 하지만 치료에 많은 어려움이 있다.

본 교실에서는 기본적인 약물투여 및 신경차단으로 효과를 보지 못한 난치성 딸꾹질 환자에서, midazolam 및 baclofen을 투여하여 만족스러운 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

증례

58세 남자환자가 3년전 간암으로 진단을 받고 내

과적 치료를 받아오던 중 10일전 혈관조영술을 시행받은 후 지속적으로 딸꾹질이 발생하여 본 통증 치료실로 의뢰되었다. 과거력상 위염이 있었고 3년 전부터 일년에 한 두번씩 딸꾹질이 있었으며 보통 2~3일 후에는 저절로 소실되었다고 하였으나, 1년 전에는 수면중에도 지속되는 딸꾹질이 수주간 지속되어 약물요법이나 민간요법을 시행하였으나 별 효과를 보지 못하다가 한달후 저절로 회복되었다고 하였다.

본과로 의뢰당시 딸꾹질은 분당 25회 정도의 양측성으로 복부가 심하게 흔들리는 크기를 보였으며, 환자는 수면중에도 지속되는 딸꾹질로 심각한 수면 및 영양장애가 있어 보였다.

딸꾹질 발생후 3일째 내과에서는 일차적인 약물 치료로 metoclopramide 10 mg을 하루 3회 3일간 정주하였으나 전혀 효과가 없자 chlorpromazine 50 mg을 하루 3회 3일간 복용하였고, 재채기 유도, 후두 개자극 등을 시행하였으나 증상은 개선되지 않았다고 하였다. 본과로 의뢰된 후 일반적인 내과적 약물 치료에 잘 반응하지 않을 것으로 사료되어 신경차단방법을 고려하였다. 우선 2% 염산 리도카인 3 ml로 편측 횡격막 신경차단을 시행하여 30분간 관찰하였으나 증상의 개선이 거의 없어 반대측에도 시행하였으나 딸꾹질의 크기가 일시적으로 약간 감소하였을 뿐 증상의 개선은 거의 없었다. 이어서 1% 염산 리도카인 7 ml를 이용하여 제 4와 제 5번째 경추간에서 경부 경막외차단을 시행하여 1시간 동안 관찰하였으나 역시 치료효과는 없었다. 다음날 1% 염산 리도카인 3 ml로 설인 신경차단을 시행하였으나 증상의 개선은 역시 없었다. 그러므로 신경차단 방법으로도 치료효과를 기대하기 어렵다고 판단되어 다음날 midazolam 3 mg을 정주하였다. Midazolam 정주 직후 각성중의 딸꾹질 크기는 다소 감소되었으나 그 횟수는 처음과 같았으며 환자가 잠이든 후 딸꾹질은 처음으로 완전히 소실되었다. 그러나 각성 후 다시 딸꾹질이 시작되었으며 음식물 섭취후 처음과 같은 강한 크기와 빈도로 재발하였다. 다음날 다시 midazolam 3 mg을 투여하자 딸꾹질은 각성상태에서도 처음으로 소실되었으며 수 시간 후 재발되었으나 그 크기와 횟수는 절반 정도 감소된 상태이었다. 이어서 외래치료의 목적으로 baclofen 10 mg을 1일간 2회로 분할 투여하자 딸꾹질의 크기가 더

욱 감소되어 복부의 움직임은 거의 소실되었으며, 다음날 baclofen의 용량을 20 mg으로 증가시키자 딸꾹질은 거의 소실되었고 음식물을 섭취한 후에만 성문하 부위(subglottic region)에서 약하게 수축이 있었다. 다음날 baclofen 30 mg을 1일 3회 분할투여시키며 퇴원시켰다. 3일후 본과 외래 방문시 딸꾹질은 완전히 소실되었으며 2개월이 지난 현재까지 재발은 없었다.

고 찰

딸꾹질은 횡격막 및 늑간근육 등 흡기근육의 불수이적인 수축으로 35 msec 이내에 후두가 갑자기 막히는 것을 말한다¹⁾. 소위 “난치성 딸꾹질(intractable hiccup)”이라 함은 딸꾹질이 24시간 이상 지속되는 경우를 말하며 “만성적(chronic)”, “지속적(persistent)” 혹은 “난치성(intractable)”이란 용어를 사용하기도 하며²⁾, 기네스북에 의하면 가장 오래 지속된 경우는 미국인으로 68년 동안 딸꾹질과 함께 생활하였다고 한다³⁾. 이러한 딸꾹질이 지속되는 기간의 정도는 주로 환자마다 크게 다르며, 원인이나 치료에 따라서 많은 차이가 난다. 딸꾹질은 보통 분당 20~60회 정도 일어나고, 심한 경우 100회까지 일어날 수 있으며 수면중이나 마취중에도 지속될 수 있다¹⁾. 횡격막의 수축은 양측으로 일어날 수 있으나 대개 한쪽에서 강하게 수축이 일어나므로 편측성으로 일어나는 경우가 많으며 좌측 횡격막이 주로 수축한다³⁾. 또한 근전도 검사를 시행하여 보면 횡격막 수축이외에 늑간근육과 호흡의 부속근육들이 함께 수축하는 것을 알 수 있다. 본 증례에서는 분당 25회 정도이었으며 양측성으로 관찰되었다.

딸꾹질의 병태 생리학적 기전은 아직 잘 알려져 있지 않으나 중추 뇌간의 불수이적인 반사활동으로 보고 있는데 그 반사궁의 구심성 경로는 미주신경, 횡격막신경 및 허부 흉부 교감신경절(T₆-T₁₂) 등으로, 원심성 경로로는 횡격막신경(C₃-C₅), 늑간근육(T₁-T₁₁) 및 미주신경의 반회후두신경(recurrent laryngeal portion of the vagus nerve) 등으로 보고되고 있다⁴⁾.

딸꾹질은 특별한 기질적인 병변없이 음식이나 음료의 섭취, 공기 흡입 등으로 갑자기 발생할 수 있는데 그 이유는 위의 팽창이 미주신경의 위신경가지(gastric branches of the vagus nerve)를 자극하거나 팽창된 위가 직접 횡격막을 자극하기 때문이다. 특

히 난치성 딸꾹질은 딸꾹질의 반사궁을 형성하는 어느 부분의 신경이 직접 손상되거나 혹은 어느 질환으로 인하여 그 신경이 손상, 흥분 혹은 염증이 있는 것으로 보고되고 있다⁴⁾. Friedman⁴⁾은 일반적으로 딸꾹질이 수면중에도 지속되면 기질적인 원인이며, 수면중에 소실되면 정신적인 원인이라 하였는데 본 증례의 양측성 딸꾹질은 기질적인 원인으로 사료된다.

난치성 딸꾹질의 원인으로는 말기 암환자에서 위 팽창에 의한 경우가 가장 흔한데 부위별로 그 원인을 보면 중추신경계 질환(뇌손상, 뇌종양, 감염, 뇌혈관 질환 등), 이비인후과적 질환(염증, 종양 등), 흉곽질환(심근경색, 심낭염, 흉막염, 종양, 폐렴, 식도염, 횡격막 탈장 등), 복부질환(복막염, 장마비, 장폐쇄, 위염, 위암, 간경화, 간암, 췌장암, 복부 대동맥류, 신장 감염 및 결석 등) 등이 있다. 그 외에 정신적인 압박이나 독물이 그 원인이 될 수 있다⁵⁾. 또한 난치성 딸꾹질은 약제에 의해서도 발생할 수 있는데 특히 corticosteroids(dexamethasone, methylprednisolone) 및 benzodiazepines 등은 가장 흔하게 딸꾹질을 유발하는 약제들이다^{6,7)}.

본 증례에서 환자의 과거력상 위염이 있었다는 것으로 보아 이것이 최근에 발생한 잦은 딸꾹질의 한 원인이 된 것으로 추정되나, 본 경우의 난치성 딸꾹질은 위염 자체외에도 간암 치료과정에서 반사궁을 형성하는 어느 신경의 손상이나 흥분 등에 의한 가능성이 가장 많다고 사료된다.

일단 딸꾹질이 일주일 이상 지속되는 경우에는 저절로 회복되는 경우는 거의 없으며, 난치성 딸꾹질은 여자보다 남자에서 더 흔하다⁸⁾. 난치성 딸꾹질은 대화의 장애를 일으키고, 영양장애, 수면장애 등으로 탈수와 체중의 감소를 일으킬 수 있으며, 우울증 및 심부정맥에 의한 사망에 까지 이르게 할 수 있다⁹⁾.

치료로는 심각한 질환이 원인이 되어 발생하는 경우라면 그 원인질환을 규명하고 치료하는 것이 중요하지만, 실질적으로 그 원인을 정확하게 발견하여 치료하는 데에는 상당한 어려움이 있으므로 대증적인 치료법이 필요할 수 있다. 치료방법으로는 비약물요법, 약물요법 그리고 신경차단법 등이 있다. 먼저 환자의 과거력과 이학적 검사를 충분히 시행한 후 원인이 될 수 있는 것을 가능한 제거한

다. 그후 시행될 수 있는 주요 비약물 요법으로는 재호흡(rebreathing), 탄산가스 흡입, 재채기 유도, 설견인(firm traction of tongue), 고농도의 설탕물 섭취, 고무카테터로 인두를 직접 자극하는 방법, 면봉으로 외이도를 자극하는 방법, 안구 압박, 경동맥 압박(carotid sinus compression), 구역질이나 구토 유도 및 위세척 등이 있으며 이들은 모두 미주신경을 자극 시킴으로써 미주신경의 억제를 유도시키는 기전을 이용하고 있다^{3,4)}.

기관내 삽관이 되어 있는 환자에서는 지속적으로 폐팽창을 30~40 cmH₂O로 10~20초 동안 유지하는 것이 대부분의 마취중 환자에서 딸꾹질을 제거할 수 있는 가장 좋은 방법이라고 한다¹⁰⁾.

약물치료 방법으로는 지금까지 가장 많이 사용되어 온 것은 chlorpromazine¹¹⁾, metoclopramide¹²⁾이며 이들은 주로 수술후에 발생한 딸꾹질에서 상당한 효과가 있다. 특히 metoclopramide는 바이러스성 간염이나, 식도염, 위염 등에 의한 딸꾹질에서 매우 좋은 효과가 있다고 한다. 그러나 이들의 약제가 직접적으로 중추신경계에 작용하는 것인지 혹은 위-식도 역류에 작용하는 것인지에 대해서는 아직 분명하지 않으나 dopamine 수용체와 관계되어 그 효과가 있는 것으로 보고 있다. 그러나, 본 증례에서는 이들 약제의 효과는 전혀 없었다.

뇌혈관질환이나 간질환자에서 동반된 딸꾹질은 amitriptyline의 치료가 매우 효과적이는데 이것은 뇌에서 amine계통에 작용하여 뇌파의 활동을 안정화시켜 주기 때문으로 생각하고 있다¹³⁾. 그 외에 nifedipine 등의 calcium channel 차단제 및 중추신경 억제제로 ketamine, morphine 등이 사용될 수 있으며, 항경련제로 carbamazepine, benzodiazepine, phenytoin, valproic acid 등이 사용된다⁴⁾. 일반적으로 수차례 약물을 투여하여도 딸꾹질이 전혀 멈추지 않는 경우 그 약제에 대해서는 치료효과를 기대하기 어렵다.

통증치료실에서 딸꾹질의 치료에 이용될 수 있는 신경차단 방법으로는 횡격막 신경차단, 경부 경막의 신경차단^{14,15)}, 설인 신경차단¹⁶⁾, 접형구개신경절(sphenopalatine ganglion)차단¹⁷⁾ 등이 있으며 환자에 따라서 상당한 치료효과가 있을 수 있다.

본 환자의 경우는 간암의 치료과정에서 발생한 난치성 딸꾹질로서 일반적으로 내과에서 사용하는 약제인 metoclopramide와 chlorpromazine에 거의 반응

하지 않았다. 이에 본 통증클리닉에서는 신경차단법을 고려하여 먼저 횡격막 신경차단을 시행하였으나 딸꾹질의 크기가 일시적으로 약간 감소되었을 뿐 효과가 없었다. 다음으로 Sato 등¹⁴⁾ 및 이경진 등¹⁵⁾의 보고처럼 경부 경막외 신경차단을 시행하였으나 그 효과가 없었다. Gallacher 와 Martin¹⁶⁾은 수술후 발생한 딸꾹질이 여러 약물치료에 전혀 반응하지 않은 환자에서 설인 신경차단후 완전하게 치료되었다고 보고하였는 바 본 증례에서도 설인 신경차단을 시행하였으나 딸꾹질의 크기가 일시적으로 감소되었을 뿐 효과는 없었다. 이는 시술의 부정확성을 완전히 배제할 수는 없으나, 본 증례의 경우 그 원인이 말초적인 것보다는 중추적인 것에 있음을 추정할 수 있고, 신경차단술은 딸꾹질의 원인이 중추적인 것에 의할 때보다는 말초적인 것에 기인할 때 훨씬 효과적일 수 있음을 추측할 수 있다.

이에 최근 보고되고 있는 midazolam의 투여를 고려하였다. Midazolam은 딸꾹질을 유발할 수 있는 가장 흔한 약제중의 하나라는 보고⁶⁾가 있으나, 중추신경계에 작용하여 근이완을 유도할 뿐만 아니라 항경련 및 진정효과로 신경세포의 흥분을 억제시킴으로써 다른 약제에 반응하지 않는 난치성 딸꾹질의 치료에 이용될 수 있다¹⁸⁾. 본 증례에서는 midazolam을 정주하여 일차적 효과를 보았으나 계속적으로 midazolam을 투여시 간암으로 인한 환자의 전신상태를 고려할 때 호흡 및 혈압의 감소가 우려되었으며 외래치료로는 적합하지 않다고 생각되었다. 그러므로 baclofen이 뇌에서 국소의 중간뉴론전달을 차단하여 근이완을 유도함으로써 딸꾹질을 차단한다는 Guelaud 등¹⁹⁾의 보고처럼 baclofen을 경구 투여하여 만족스러운 결과를 얻을 수 있었다. 본 증례에 투여된 midazolam과 baclofen의 치료효과는 중추신경계에 대해 서로 상승적으로 작용하여 근이완을 유도했을 가능성이 많다.

따라서 난치성 딸꾹질 환자에서 그 원인을 규명하기 어렵고, 지금까지의 일반적 치료방법에 그 효과를 기대하기 어려운 경우 신경차단에 앞서 midazolam이나 baclofen을 일차적으로 투여해 보는 것이 바람직한 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1) Davis JN: An experimental study of hiccup. Brain

1970; 93: 851-72.
 2) Kozik M, Owsianowska L: Persistent hiccoughs as the predominant symptom with a tumour of the medulla oblongata. J Neurol 1976; 212: 91-3.
 3) Launois S, Bizec JL, Whitelaw WA, Cabane J, Derenne JP: Hiccup in adults: an overview. Eur Respir J 1993; 6: 563-75.
 4) Friedman NL: Hiccups: A treatment review. Pharmacotherapy 1996; 16: 986-95.
 5) Samuels H: Hiccup: a ten year review of anatomy, etiology and treatment. Can Med Assoc J 1952; 67: 315-22.
 6) Thompson DF, Landry JP: Drug-induced hiccups. Ann Pharmacotherapy 1997; 31: 367-9.
 7) de Mendonca MJ: Midazolam-induced hiccoughs. Br Dent J 1984; 157: 49-51.
 8) Fisher CM: Protracted hiccups: a male malady. Trans Am Neurol Assoc 1967; 92: 231-3.
 9) Swan H, Simonson L: Hiccups complicating myocardial infarction. N Engl J Med 1952; 247: 726-8.
 10) Baraka A: Inhibition of hiccup by pulmonary inflation. Anesthesiology 1970; 32: 271-3.
 11) Friedgood CE, Ripstein CB: Chlorpromazine in the treatment of intractable hiccup. J Am Med Assoc 1955; 157: 309-10.
 12) Madanagopalan N: Metoclopramide in hiccup. Curr Med Res Opin 1975; 3: 371-4.
 13) Parvin R, Milo R, Klein C, Arlazoroff A: Amitriptyline for intractable hiccup. Am J Gastroenterol 1988; 83: 1007-8.
 14) Sato S, Asakura N, Endo T, Naito H: Cervical epidural block can relieve postoperative intractable hiccups. Anesthesiology 1993; 78: 1184-6.
 15) 이경진, 박완선, 전태완, 김찬, 남용택: 경부 경막외 신경차단을 이용한 2주간 계속된 딸꾹질의 치료경험. 대한통증학회지 1995; 8: 131-4.
 16) Gallacher BP, Martin L: Treatment of refractory hiccups with glossopharyngeal nerve block. Anesth Analg 1997; 84: 229.
 17) Peterson JN, Schames J, Schames M, King E: Sphenopalatine ganglion block: a safe and easy method for the management of orofacial pain. Cranio 1995; 13: 177-81.
 18) Wilcock A, Twycross R: Midazolam for intractable hiccup. J Pain Symptom Manage 1996; 12: 59-61.
 19) Guelaud C, Similowski T, Bizec JL, Cabane J, Whitelaw WA, Derenne JP: Baclofen therapy for chronic hiccup. Eur Respir J 1995; 8: 235-7.