말소리와 음성과학 제2권 제2호 (2010)
pp. 101~108

β_2-촉진제 사용전후에 따른 만성폐쇄성폐질환/천식 환자의 음성 연구

A Study about Voice of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease/Asthma before & after β_2-agonist

강 영 애[1] · 김 세 훈[2] · 정 성 수[3] · 이 태 용[4] · 성 철 재[5]
Kang, Youngae · Kim, Sehun · Jong, Seongsu · Kang, Yuri · Lee, Taeyong · Seong, Cheoljae

ABSTRACT

An inhaled salbutamol and salmeterol for chronic obstructive pulmonary disease(COPD) and asthma have been used worldwidely. But there has been few study about the voice change evoked from the post-medicine effect. To evaluate the voice influenced of short-acting and long-acting β_2-agonists, two experiments were carried out: one was salbutamol experiment 1 with eight patients, the other was salmeterol experiment 2 with six patients. Experiment 1 was made of two stages: premedication & postmedication. Experiment 2 was four stages: stageⅠ was premedication, stageⅡ was postmedication & pregaggling, stageⅢ was postmedication & postgaggling(100 ml with water), and stageⅣ was postmedication & 30 minutes later. Measured parameters were F0, F0_SD, Jitter_rap, Shimmer_apq11, HNR, BW(1, 2, 3), Intensity, and H1-H2. The mean data collected from 3 repetitions each was statistically analyzed by Wilcoxon signed rank test for experiment 1 and repeated measures ANOVA for experiment 2. In experiment 1, significant differences were found in the Jitter_rap(Z= -2.10, p=0.036). The findings indicated that the postmedicated voice was worse than premedicated voice. In experiment 2, there wasn't significant difference, but values of parameters related to voice quality(Jitter_rap, Shimmer_apq11, HNR, and H1-H2) showed changes toward stageⅣ, that is, the voice quality was worse under medication.

Keywords: Voice, COPD, asthma, salbutamol, salmeterol

1. 서론

‘헐떡거리는’이라는 뜻을 가진 그리스어 기원의 Asthma(천식)는, 문헌에 따르면 2000년 전 히포크라테스가 발작적인 호흡곤란으로 묘사하기 시작하였고, 2세기 아레테우스에 의해서 임상적 기술이 이루어졌다[1]. 천식은 기도의 만성 염증성 기능장애로 많은 세포와 세포내 구성물(대식세포, 비만세포, 호구산, T- 림프구, 상피세포 등)이 주요하게 작용하여, 밤이나 새벽에 재발하는 쌕쌕거림, 호흡곤란, 흉부 압박감, 기침 등을 유발한다. 이런 증상은 기도 폐쇄와 연관되어 있고 염증반응은 다양한 자극에 대한 기도과민성을 증가시킨다[1][2].

기관지 천식의 진단은 가역적인 기도폐쇄(reversible airway), 기도의 과민반응(airway hyper-responsiveness) 및 염증소견(airway inflammation)이 관찰될 경우이고, 천식이 장기간 지속될 경우 기도폐쇄의 가역성이 감소되어 만성폐쇄성폐질환(COPD)과 구분이 어려워진다[3].

COPD는 만성 기침, 객담과 지속적 호흡곤란을 주소로 하는 만성 기도질환으로, 1990년 세계사망 원인 6위로 집계 되었고, 담배 소비증가, 세균감염, 대기 오염 등의 원인으로 2030년에는 사망원인 4위를 차지할 것으로 예상하고 있다. 우리나라의 경우 전인구의 3.9%가 천식으로 진단되었고, 성인대상으로 40세 이하에서는 2.0%, 40~54세 사이에서는 3.8%, 55-64세 사이에서는 7.7%, 65세 이상에서는 12.7%를 보여 연령증가에 따라 천식의 빈도가 증가함을 알 수 있다[3].

COPD/천식 치료법으로 기관지확장제(bronchodilator) 흡입법

1) 충남대학교 redoffice1@yahoo.co.kr, 제1저자
2) 건양대학교 sehkim@konyan.ac.kr
3) 충남대학교병원 jss24@cnuh.co.kr
4) 충남대학교 ttylee@cnu.ac.kr
5) 충남대학교 cjseong@cnu.ac.kr, 교신저자

접수일자: 2010년 4월 21일
수정일자: 2010년 5월 25일
게재결정: 2010년 6월 22일

이 널리 권장되고 있으며, 약물 사용가능성과 치료에 대한 반응에 따라, β-촉진제(β-agonist), 항콜린제(anticholinergic), 테오필린(theophylline) 또는 병용 치료(combination therapy)중에서 약물이 결정된다.

이중 β_2-촉진제(β_2 agonist)인 단독제 성분은 salbutamol, salmeterol 등이 있으며 이 약물은 분무제 형태로 널리 사용되고 있다. COPD/천식에 사용되는 분무제는 특정부위에만 적용하는 장점이 있어 다른 주사제나 경구제보다 빠른 기관지 이완을 나타내어 치료 효과가 높은 것으로 알려져 있다. 치료용 분무제 입자 크기의 공기 역학적인 지름은 0.5~35 ㎛로서, 입자의 크기가 10 ㎛ 보다 크면 구인두에 침착되며, 5~10 ㎛이면 기관과 대기도에 침착되고, 1~5 ㎛이면 하기도에까지 도달하며, 0.5 ㎛ 보다 작으면 가스로 활동하여 호기로 빠져나간다[1]. 결론적으로 천식 분무제 치료는 기도가 약물을 받아들이는 것이다.

인간의 폐는 성문(glottis)에서부터 시작되어 점점 가늘어지는 기도와 얇은 막을 가지고 있는 폐포로 이루어져 있다[3]. 성문은 성대사이의 공간을 의미하는 것으로 외부 공기는 구강과 비강을 통하여 인두와 후두 안에 위치한 성대를 지나 폐로 들어간다. 폐로 들어간 흡기를 바탕으로 폐로부터 나오는 호기는 성대에서 음을 생성하고 이 음은 인두를 지나면서 특정주파수에서 증폭을 하는 공명을 하게 된다. 이때 인두벽의 상태와 크기는 공명에 직접 영향을 주는 요인이 된다.

생명 연장 목적으로 사용하고 있는 분무제 약물이 인두를 통과하여 성대를 지나 폐에 영향을 준다. 해외 연구에서는 분무제 약물의 부작용으로 목쉰 소리(hoarseness, 1-5%), 두통(2-5%), 목걸림 현상(throat irritation, 1-4%), 구강 칸디다증(oral candidiasis, 1-4%)과[4], 8-57%에서 발성곤란(dysphonia)을 보고하였다[5]. 하지만 국내에서는 COPD/천식 환자가 많음에도 불구하고, 약물에 대한 음성변화의 부차적 영향에 대해서는 논의 자체가 적은 편이다. 생명 연장이라는 큰 목적에 사용되는 것을 음성 문제로 사용중지 여부를 논할 수 없지만, 다양한 전문적 지식이 모인다면 보다 나은 약물개발에 정보를 제공할 수 있다고 본다.

이에 본 연구는 우리나라에서 COPD/천식 환자에게 널리 사용되고 있는 천식 분무제인 salbutamol(제품명, Ventolin)과 salmeterol(제품명, Seretide, 흡입 스테로이드인 Fluticasone이 병합되어 있음) 사용 전후의 음성 변화를 음향학적으로 알아보고자 한다. 그 결과는 COPD/천식 환자들에게 약물 사용전후로 나타나는 음성적 변화에 대한 기초적인 자료로 제공될 수 있을 것이다.

두 약물을 선택한 이유는 두 약물 모두 국내에서 일반적으로 처방되는 것이며, 특별히 salbutamol은 속효성 β_2 촉진제로서 COPD/천식 증상을 즉시 완화시켜 주는 속효성 기관지 확장제인 반면, salmeterol은 지속성 β_2 촉진제와 스테로이드 병합제제로서 장기적으로 기도의 염증 반응을 억제하고, COPD/천식 발작을 예방하는 목적으로 매일 규칙적으로 일정하게 사용한다는 점에서 약물 속성에 대한 음성 차이까지 알아볼 수 있기 때문이다.

2. 연구 방법

약물에 대하여 각각의 실험 절차를 달리하여 <실험 1>은 속효성 β_2 촉진제인 salbutamol(제품명, Ventolin)로, <실험 2>는 지속성 β_2 촉진제인 salmeterol(제품명, Seretide)로 구성하였다

2.1 녹음 방법

음성녹음은 병원 내 조용한 장소에서 이루어졌으며, 녹음 장비는 카디오이드 다이나믹형 헤드셋 마이크(Shure WH20 XLR, USA)와 외장 사운드 카드(Creative Soundblaster LIVE 24 bit 5.1, USA)를 노트북에 연결하여 사용하였다. 음성은 Praat(ver. 5200, Amsterdam, The Netherlands)프로그램을 이용하여 22050 Hz 표본화율과 16 bit로 양자화 하였다. 녹음 절차는 <실험 1>과 <실험 2>에 동일하게 적용하였다.

2.2 실험 1: 속효성 β_2-촉진제(salbutamol)

2.2.1 대상자

2008년 6월부터 2009년 4월까지 COPD/천식으로 진단 받고, salbutamol(제품명, Ventolin)을 처방받은 환자를 대상으로, 사전에 개별적으로 연구 설명을 실시하여 연구 동의를 구하였다. 동의 표시를 해준 환자들만 녹음에 참여시켰다. 대상자는 총 8명(남:여, 4:4)이고, 녹음 당시 평균연령은 73.62±9.8 이다. 대상자 정보는 <표 1>에 제시하였다.

표 1. <실험 1> 대상자 정보
Table 1. Subject information of experiment 1

성명	성별	연령(년:개월)	진단명
S1	F	74:05	COPD
S2	F	58:10	COPD
S3	F	75:12	Bronchoppneumonia
S4	M	77:11	COPD
S5	M	80:11	COPD
S6	M	73:11	COPD
S7	F	73:11	Asthma
S8	M	79:08	COPD

2.2.2 연구 절차

환자의 salbutamol(제품명, Ventolin) 사용전후의 상태에서 /아/ 모음 연장발성을 3번씩 녹음하였다. 환자의 나이가 고령인 점을 감안하여 약물사용 전 충분히 임상가가 시현을 보여주었다. 녹음시료 첫 부분에 “저는 (이름)입니다”라는 문장을 두어 편안한 일상 발화수준의 음도를 유도하였다. 녹음은 총 2차에 걸쳐

서 이루어졌다. 1차는 약물사용 전이고, 2차는 약물사용 1분 경과 후이다. 1분 경과 후 2차 녹음을 바로 한 것은 약물이 속효성 기관지 확장제이므로 약물 효과가 즉시 나오기 때문이다. 또한 약물 분무(100 μg)는 1회로 제한하였으며, 분무 후 1분 동안 입술을 다물고 침묵한 것을 요구하였다. 실험에 대한 연구 흐름도는 <그림 1>에 나타내었다.

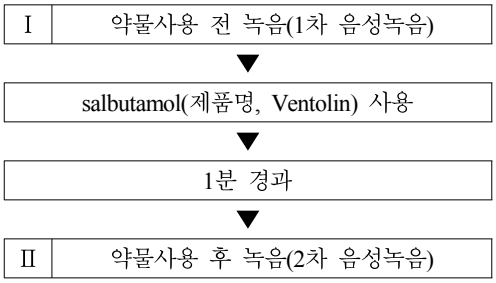

그림 1. <실험 1> 연구 흐름도
Figure 1. Study flow chart of experiment 1

2.3 실험 2: 지속성 β_2-촉진제(salmeterol)

2.3.1 대상자

2009년 3월부터 2009년 6월까지 COPD/천식으로 진단받아 salmeterol(제품명, Seretide)로 처방받고 입원중인 환자를 대상으로 연구의 동의를 구하였다. 동의를 표시한 환자들만 음성녹음에 참여하였다. 대상자는 총 6명(남:여, 5:1)이고, 평균연령은 66.16±5.6 이다. 대상자 정보는 <표 2>에 제시하였다.

표 2. <실험 2> 대상자 정보
Table 2. Subject information of experiment 2

성명	성별	연령(년:개월)	진단명
SS1	M	72:04	Asthma
SS2	M	80:01	COPD
SS3	M	71:11	COPD
SS4	M	27:07	Asthma
SS5	M	75:07	COPD/Asthma
SS6	F	72:04	Pneumonia unspecified

2.3.2 연구절차

환자의 salmeterol(제품명, Seretide) 사용 전후 4단계로 구분하여 /아/모음 연장발성을 3번씩 녹음하였다. Seretide는 병합된 스테로이드의 1회 흡입용량에 따라 500 mg, 250 mg, 100 mg으로 구분하여 처방되지만, 제형에 관계없이 salmeterol 1회 흡입용량은 50 mg으로 일정하므로, salmeterol 용량은 50 mg으로 일정하게 통제되었다. 환자의 나이가 고령인 점을 감안하여 약물사용 전 충분히 임상가가 시현해 주었고, 모든 단계에서 녹음시료 첫 부분에 “저는 (이름)입니다”라는 문장을 두어 편안한 일상 발화수준의 음도를 유도하였다. <실험 2>에서는 4단계(Ⅰ~Ⅳ)에 걸쳐서 음성녹음이 이루어졌다. Ⅰ단계는 약물사용 직전 상태이고, Ⅱ단계는 약물사용 후 1분 경과이면서 동시에 가글 전 상태이다. Ⅲ단계는 약물사용 후이면서 물로 가글 직후 상태이다. 물의 양은 100 ml로 통제하였다. Ⅳ단계는 약물사용 및 가글 후이면서 30분 경과 상태이다. 실험을 4단계로 나눈 이유는 약물이 지속성으로 약물 효과가 늦게 발현되기 때문이었다. 호흡기내과 전문의 자문을 통하여 4 단계의 30분이 결정되었다. 3단계에 가글을 넣은 이유는 약품 사용 설명서에 약물 사용후 가글을 권장하고 있기 때문이다. 실험에 대한 연구 흐름도는 <그림 2>와 같다.

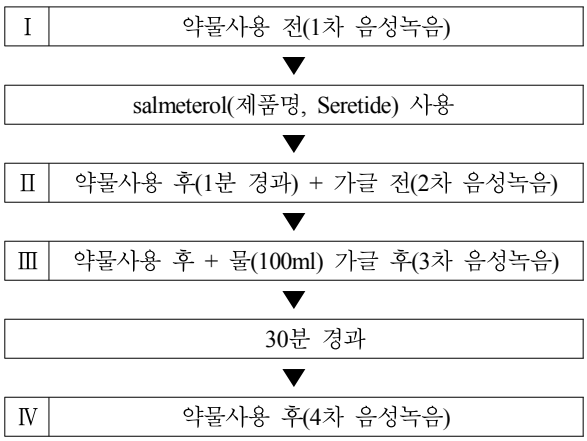

그림 2. <실험 2> 연구 흐름도
Figure 2. Study flow chart of experiment 2

2.4 파라미터 선정 및 분석 방법

<실험 1>과 <실험 2>에서 분석한 모든 수치는 모음/아/ 연장발성에서 추출한 모음 안정구간 400 msec 정도를 대상으로 구한 것이다. 통계 적용은 3회 음성 평균값을 사용하였다. 분석 파라미터로는 기본주파수(F0), 기본주파수의 표준편차(F0_SD), 주파수변동률(Jitter_rap), 진폭변동률(Shimmer_apq11), 소음 대비 조화음 비율(harmonic-to- noise ratio, HNR), 공명주파수대역(Bandwidth, BW)과 50 msec 프레임별로 추출된 스펙트럼의 첫째 조화음과 둘째 조화음의 진폭 차이인 H1-H2를 선정하였다. 이상의 선정 파라미터를 <표 3>에 정리하였다.

표 3. 파라미터 분류
Table 3. Parameter classification

source	F0, F0_SD, Jitter_rap, Shimmer_apq11, HNR, H1-H2, Intensity
filter	BW1, BW2, BW3,

음향 분석에 사용한 파라미터 구하기는 다음 과정으로 이루어졌다. F0는 음성분석에 최적화된 cross-correlation으로 세팅하여 측정하였으며 대역폭은 Praat의 권고에 따라 남성의 경우 나이퀴스트 주파수를 5, 000 Hz(resampling 10, 000 Hz), 여성의

경우 나이퀴스트 5, 500 Hz(resampling 11, 000 Hz)로 설정하고 각각 5개의 포먼트를 계산하도록 세팅한 후 측정하였다 (Gaussian window=50 msec). Jitter_rap과 Shimmer_apq11은 펄스 트레인을 보여주는 객체(object)인 pointprocess(cc)와 voice report 메뉴를 이용하여 구하였다.

Praat의 Jitter_rap는 상대적 평균 변동률(relative average perturbation)이며, MDVP(multi-dimensional voice program)의 RAP[6]와 상응한다. Jitter_rap 유도 공식은 다음 (1)과 같다[6].

$$Jitter_{-rap} = \frac{\frac{1}{N-2}\sum_{i=2}^{N-1}\left|\frac{T_{i-1}+T_i+T_{i+1}}{3} - T_i\right|}{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} T_i} \quad (1)$$

여기서 T_i는 추출된 F0의 주기 길이(period length)이며 N은 추출된 F0 주기의 수를 의미한다. 공식 (1)은, 한 주기 T_i와 이웃하는 두 주기 T_{i+1}과 T_{i-1}의 평균에서 T_i 를 뺀 절대값을 전체 주기의 평균으로 나눈 값으로 해석할 수 있다.

Shimmer_apq11은 MDVP의 APQ[7]에 상응하며 그 유도 공식은 다음 (2)와 같다[6].

$$Shimmer_{-apq11} = \frac{\frac{1}{N-10}\sum_{i=1}^{N-1}\left|\frac{1}{11}\sum_{r=0}^{10} A_{i+r} - A_{i+5}\right|}{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} A_i} \quad (2)$$

이 공식에서 A_i는 추출된 피크 대 피크 진폭(peak-to-peak amplitude)이며 N은 추출된 impulse의 수이다. 이 공식은 서로 이웃한 11개 진폭의 평균값으로부터 가운데 위치한(시작부분에서 6번째) 진폭값을 뺀 절대값의 평균을 구한 뒤 다시 이것을 전체 진폭 평균값으로 나눈 값으로 정의할 수 있다.

H1-H2는 필터 특성과 방출 특성을 제거한 후 남은 최종 음원 스펙트럼으로부터 측정한다. 분석 순서는 분석 모음 /아/의 파형과 F0 곡선을 관찰하여 피치검출이 정상적으로 이루어진 부분의 대략 400 msec 정도를 추출한 뒤 추출된 사운드 개체에 대해 50 msec Gaussian 윈도우를 씌우고, 25 msec 간격으로 피치 포인트 값을 측정하여 기본주파수를 측정하였다. 이때 피치 세팅에서 cross-correlation을 선택하여 성대진동 특성을 더 효율적으로 나타내도록 하였다. 잘못된 피치 주기 계산으로 인한 피치반감(pitch halving)이나 배증(doubling)을 없애기 위하여 측정된 피치포인트 값에 대해 3/4을 곱한 값을 F0 하한값으로 설정하고 3/2를 곱한 값을 F0 상한 값으로 설정하여 다시 F0를 측정하였다[7].

의외의 스펙트럼 피크(peak)의 발생으로 인한 부정확성을 차단하기 위해 재표본추출(re-sampling, male: 10, 000 Hz, female: 11, 000 Hz, order 10)을 시행하고 그 결과로 나온 객체파일과 LPC 분석결과로 나온 객체를 동시에 선택하여 역여과(inverse filtering)를 실시하였으며 입술에서의 방출(radiation) 특성을 제거하기 위해 역여과의 결과 스펙트럼에 대해 고주파수대감폭(de-emphasis)을 실시하였다.

각 프레임 별로 스펙트럼 변환 후 조화음 피크만 추출하여 그 주파수를 측정된 F0로 나누고 이렇게 측정된 스펙트럼 피크 수가 20을 넘으면 20개만 선택하고 그렇지 않은 경우 측정된 수만큼의 피크만 선택하여 최종 조화음의 개수로 삼았다. 각 조화음에 대해 실제 기록된 값(self)과 측정된 피치와 조화음번호를 곱한 값(iharmonic*pitch)의 차이를 계산하고 그 절대값을 출력한 다음 그 중에서 가장 작은 값을 가진 것을 각 조화음 주파수로 잡았다. 이렇게 해서 구한 첫 번째 조화음과 두 번째 조화음의 진폭을 각각 H1과 H2로 삼고 두 스펙트럼 피크의 진폭차를 H1-H2로 계산한다[7][8].[8]

주파수변동률과 진폭변동률, 그리고 H1-H2를 파라미터로 선정한 이유는 약물이 성문을 지나면서 성대의 움직임에 영향을 줄 수 있다는 전제에서 성대의 불규칙한 진동과 진폭을 대표할 수 있다고 판단하였기 때문이고, 공명주파수대역은 약물 흡수가 인두강에서 이루어진다면 인두강 공명에 영향을 줄 것으로 판단하였기 때문이다. H1-H2는 첫 번째 조화음과 두 번째 조화음의 진폭차로, 발성 유형과 관련된 중요한 매개 변수로 설명되고 있다. 큰 H1-H2는 숨새는 소리(breathy voice)와 관계가 있으며, 작은 H1-H2는 쥐어짜는 소리(creaky voice)와 관계있다고 보고되어 있다[9].

통계분석은 한글판 SPSS 12.0(SPSS Inc., USA)을 이용하였고, <실험 1>은 약물사용 전후의 짝을 이룬 비교이므로 윌콕슨 부호 순위 검정(Wilcoxon signed rank test)을, <실험 2>는 4단계의 반복측정이므로 반복 측정 분산분석(Repeated measures ANOVA)을 실시하였다. <실험 2>에 대해서 대상자의 수가 적으므로 비모수 검정이 고려되지만 연속 변수를 처리하는 비모수 검정이 없는 관계로 약물사용 전후 총 4단계에 대한 반복측정 분산분석을 적용하였다. 통계에 입력한 모든 테이타는 피험자 당 3번 발성을 평균 처리하여 적용하였다.

6) Relative Average Perturbation measures the short term(cycle-to-cycle with smoothing factor of 3 periods) irregularity of the pitch period of the voice. The smoothing reduces the sensitivity of RAP to pitch extraction errors[6].

7) Amplitude Perturbation Quotient measures the short-term(cycle-to-cycle with smoothing factor of 11 periods) irregularity of the peak-to-peak amplitude of the voice. The smoothing reduces the sensitivity of APQ to pitch extraction errors[6].

8) 본 연구에 적용한 Praat script는 F0 검출시 cross-correlation으로 설정한 부분을 제외하고는 [8]의 알고리즘을 발전한 [7]에 적용한 것과 근본적으로 동일하다.

3. 연구 결과

3.1 실험 1: 속효성 β2-촉진제(salbutamol)

약물사용 전후 음성에 대하여 윌콕슨 부호 순위 검정을 5% 유의수준에서 실시한 결과, Jitter_rap만 유의미한 결과를 보였다(Z= -2.10, p=0.036)(표 4). 약물 전보다 약물 후에 음성에 대한 주파수변동률이 더 심해졌다는 것이 통계적으로 검증되었다고 할 수 있다. 하지만 약물 사용 전후에서 나온 수치는 역치(a threshold for pathology) 안에 존재한다. 기술통계량 기반으로 볼 때, 약물 전보다 약물 후에서 진폭변동률 Shimmer_app11 상승과 HNR 하락을 알 수 있다.

표 4. <실험 1> 파라미터 약물흡입 전후 비교
Table 4. Comparison about parameters before & after inhaled medication of experiment 1

파라미터	약물전		약물후		p 값§
	M	SD	M	SD	
F0	180.4	33.0	177.8	42.0	.327
F0_SD	4.7	2.7	5.6	4.0	.263
Jitter_rap	0.2	0.2	0.5	0.3	.036*
Shimmer_apq11	4.2	1.6	5.7	3.6	.263
HNR	19.7	4.4	17.0	4.8	.263
H1-H2	9.7	5.3	8.9	6.3	.674
Intensity	72.7	7.0	70.7	8.1	.268
BW1	180.5	101.4	219.4	183.5	.779
BW2	260.5	108.3	307.7	187.1	.674
BW3	616.1	803.3	929.4	1077.8	.123

F0, F0_SD & BW - Hz; Jitter_rap & Shimmer_apq11 - %; intensity, HNR & H1-H2 - dB
Wilcoxon signed rank test *p<0.05

3.2 실험 2: 지속성 β2-촉진제(salmeterol)

통계결과는 10개 파라미터 중 8개 파라미터(F0, F0_SD, Jitter_rap, Shimmer_aqp11, HNR, BW2, BW3, Intensity)에서 구형성 가정(Mauchly's test of Sphericity)이 충족되었지만([F0, p= 0.051], [F0_SD, p=0.232], [Jitter_rap, p=0.783], [Shimmer_apq11, p=0.412], [HNR, p=0.719], [BW2, p=0.52], [BW3, p=0.96], [Intensity, p=0.548]), 개체내 통계적으로 유의미한 차이는 없었다. 2개 파라미터(BW1, H1-H2)에서는 구형성 검정이 충족되지 못하였고, 개체내 유의미한 차이도 없었다. 각 단계별 파라미터 평균과 표준오차 그리고 개체내 유의확률은 <표 5>에 제시하였다.

Ⅳ단계에서 음질 과련 파라미터 Jitter_rap, Shimmer_apq11, H1-H2는 상승하였고, HNR은 하강하였다. salmeterol 약물이 지속성 β2-촉진제임을 감안할 때, Ⅳ단계인 30분 경과에서 나타나는 것이 약물 효과로 볼 수 있다<그림 3, 4, 5, 6>.

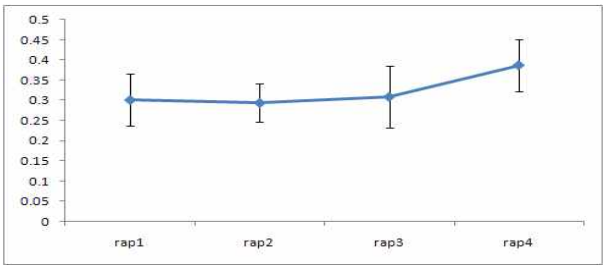

그림 3. 단계별 Jitter_rap 평균
Figure 3. mean of Jitter_rap

표 5. <실험 2> 파라미터 반복 측정 결과
Table 5. Repeated measured result about parameters of Exp.2

	평균±표준오차				p 값§
	Ⅰ 단계	Ⅱ 단계	Ⅲ 단계	Ⅳ 단계	
F0	160.60±12.25	158.40±12.76	161.09±11.77	160.23±14.01	0.622
F0_SD	3.12±0.72	2.29±0.42	2.13±0.39	2.77±0.44	0.157
Jitter_rap	0.30±0.06	0.29±0.04	0.30±0.07	0.38±0.06	0.592
Shimmer_apq11	4.86±4.86	5.88±0.63	4.79±0.87	5.83±0.92	0.418
HNR	16.73±1.76	16.44±1.84	16.89±1.39	15.47±3.84	0.693
H1-H2	8.92±1.60	8.51±1.99	8.09±1.69	9.80±2.33	0.069
Intensity	49.73±3.65	48.34±2.83	49.57±3.81	47.24±3.33	0.458
BW1	224.51±55.00	232.18±101.11	195.91±47.59	204.48±45.94	0.975
BW2	302.96±73.94	223.24±74.13	477.50±255.76	301.78±43.53	0.381
BW3	373.22±94.19	522.72±191.25	405.38±117.20	675.13±273.55	0.752

§ Repeated Measures ANOVA

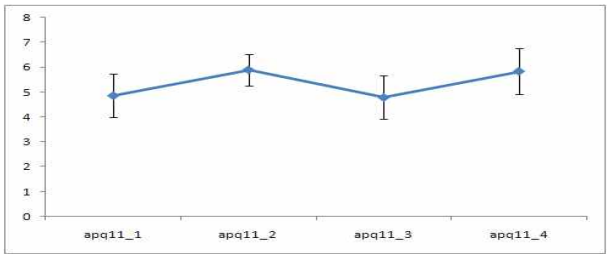

그림 4. 단계별 Shimmer_apq11 평균
Figure 4. mean of Shimmer_apq11

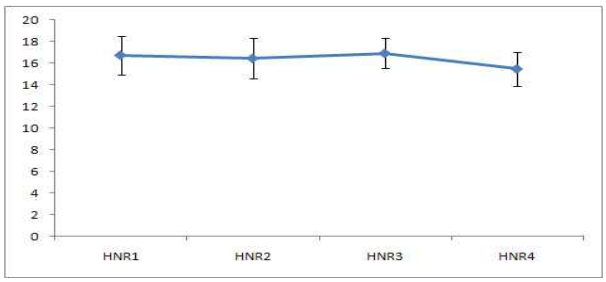

그림 5. 단계별 HNR 평균
Figure 5. mean of HNR

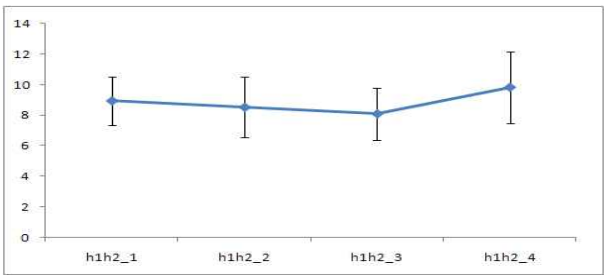

그림 6. 단계별 H1-H2 평균
Figure 6. mean of H1-H2

4. 결론 및 고찰

COPD/천식 환자들이 현재 널리 사용하고 있는 β_2-촉진제 약물로 속효성 β_2-촉진제(salbutamol)와 지속성 β_2-촉진제(salmeterol) 사용과 관련하여 약물 사용 전후 음성 변화를 음향학적으로 살펴보았다.

<실험 1> 속효성 β_2-촉진제의 연구결과는 다음과 같다.

첫째, 약물사용 전후의 음성에서 주파수변동률(Jitter_rap)이 통계적으로 유의미한 차이를 보였다. 약물사용 전보다 약물사용 후 음성에서 Jitter_rap 수치가 상승하였다.

둘째, Jitter_rap을 제외한 다른 9개의 파라미터에서는 통계적으로 유의미한 차이는 없었으나 기술통계량에서 약물 후에 진폭변동률(Shimmer_apq11) 수치가 상승하였고, 소음 대 조화음비(HNR) 수치는 하락하는 경향을 보였다.

<실험 2> 지속성 β_2-촉진제의 연구결과는 다음과 같다.

첫째, 약물 전후의 음성 파라미터에서 통계적으로 유의미한 차이는 없었다.

둘째, 기술통계량을 기반으로, 약물 효과가 나타나는 Ⅳ단계에서 Jitter_rap, Shimmer_apq11 수치는 상승하고, HNR은 하강하는 경향이 있음을 확인하였다.

셋째, 기술통계량을 바탕으로, 약물 효과가 나타나는 Ⅳ단계에서 H1-H2 수치가 상승하였고, 이는 선행연구[7][8][9]의 견해로 본다면, 약물 사용 전 보다 사용 후에 발성 유형(type of phonation)이 숨새는 소리가 된다고 할 수 있다. 그러나 통계적으로 유의미한 결과가 아니므로 추후 보충연구가 더 요구된다.

이상의 결과에 대하여 음성에 미치는 약물 효과에 대하여 생각해 볼 수 있다.

정상적인 호흡생리현상은 기관지 확장과 수축의 조화로 볼 수 있다. 폐의 자율신경계는 미주신경에 부교감섬유와 흉곽의 신경절에서 일어나는 교감신경섬유를 통해서 전달된다. 미주신경을 직접 자극하면 goblet cell분비가 증가되고, 폐의 혈관이 확장되며 기관, 기관지 및 거대세기관지 수축으로 이러지며 기관지 수축은 경련과 점액 분비 증가를 초래한다. 인두와 하기도의 기침 receptor가 활성화 되면, 부교감신경의 흥분을 초래, 기침반사와 기관지 수축을 초래한다. 결과적으로 공기 출입이 줄어든다.

이런 미주신경 효과에 반대로, 기관지 확장은 β_2-adrenergic 자극을 통해 이루어진다. 기관지의 평활근에 존재하는 β_2-adrenergic 수용체 흥분은 교감신경 말단에서 분비되는 신경전달물질인 norepinephrine으로 자극을 받아 평활근을 이완시킨다. 평활근이 이완되면 기관지 확장, 폐활관 수축, 선분비 억제가 이루어진다[2]. 하지만 COPD/천식 환자들은 기관지 확장이 잘 이루어지지 못하여 호기시 쌕쌕 거리는 천명(wheeze)을 보인다. COPD/천식 환자들에게 사용되는 본 연구 약물은 β_2-촉진제로 β_2-adrenergic 수용체에 작용하여 cAMP(cyclic adenosine monophosphate)를 증가시켜 기관지확장을 하면서 기관지연축(bronchospasm)을 예방하는 기능이 있다[3]. 하지만, β_2-촉진제 약물에서만 주파수변동률의 악화를 보이는 것은 아니다. 고혈압과 협심증에 사용하는 프로프라노롤(propranolol) 약물은 오히려 β_2-adrenergic blacker로 본 연구 약물과는 반대 기능인 기관지 수축에 관여하는 약물이다. 이 약물사용 전후 주파수변동률과 말 속도(speaking rate)에서 유의미한 차이를 보고한 연구와[10] 비교하면 β_2-adrenergic 수용체 관련 약물에 대한 음성 변화는 주파수변동률의 변화라고 할 수 있다. 기관지에 미치는 약물효과는 수축과 이완이라는 반대의 기능임에도 불구하고, 음성에 나타나는 변화는 동일하였다. 그러므로 약물이 기관지를 수축, 이완시킬 수 있는 만큼 기관지 상부에 위치한 성대 근육에도 영향을 줄 수 있다는 판단의 여지가 있다. 즉, 주파수변동률은 성대의 주기적 운동성을 나타내는 파라미터이므로 β-수용체 관련 약물이 성대 근육에도 작용을 하였다고 보인다.

<실험 2>의 Ⅲ단계는 가글(100 ml) 후 측정 수치와 가글 전인 Ⅱ단계 수치 비교시 큰 차이는 보이지 않았다. 평균을 보면

Shimmer_apq11과 H1-H2의 경우, Ⅱ단계보다 오히려 Ⅲ단계에서 수치 하락을 보였으며, Jitter_rap와 HNR에서는 약간의 상승을 보였다. 이는 가글로 인한 일시적 음질 안정으로 말할 수 있지만, Jitter_rap의 변화가 오히려 계속적 상승을 보이므로 음질 변화는 구강의 습기상태 보다는 성대 상피세포의 상태를 고려해야 할 것으로 보인다. 천식 분무제 사용 후 음성에 미치는 부작용을 막기 위하여 취한 후속조치인 가글은 결국 음성증상(vocal symptoms) 개선에는 영향이 없다는 보고[11]에서와 같이, 약물사용 후 가글이 입안의 건조증을 덜어주는 일시적인 효과는 있을지라도, 성대 점막에까지의 영향이 없다고 볼 수 있다.

연구세팅에서 '가글'을 준 <실험 2>와 '가글'이 없는 <실험 1>의 결과와는 큰 차이가 없었으며, 두 실험 모두 음질 관련 파라미터 수치 하락이 있었으므로 그 원인으로는 약물 사용으로 인하여 구강 건조와 함께 성대 상피층의 탈수현상(dehydration)으로 생각해 볼 수 있다. COPD/천식 환자의 호흡을 관찰해 볼 때, 잦은 기침과 주기적인 구강 분무제 사용으로 평상시에 비강호흡보다는 구강호흡을 하는 것을 알 수 있다. 이로 인해 발성 시 성대의 건조가 발생할 수 있다고 판단되며, 이런 구강호흡을 하는 행동적 특성으로 인해 성대 점막의 건조가 주파수변동률 상승 원인이 될 수 있다고 보여진다. 하지만 주파수 변동률인 Jitter_rap의 수치 상승 원인은 단순히 한 가지 원인에서만 나오는 결과가 아니므로, 성대근의 불규칙한 진동, 생리적 상태, 그리고 공기역학적 변동 등 다양한 관점에서 확인되어야 한다. 하지만 본 연구에서는 공기역학 검사와 후두 검사를 실시하지 않았기에 정확한 원인 고찰에 미진함이 있다. 천식환자의 성대주기 불규칙성을 음성 변화의 원인으로 보고하고[12], 주파수변동률과 진폭변동률이 두드러지게 나타남을 보고한 선행연구[13][14]를 참고로, 본 연구에서도 Jitter_rap 상승을 성대주기의 불규칙성과 연관하여 생각해 볼 수 있다.

<실험 2>의 H1-H2 파리미터 수치를 확인하여 보면 이는 약물이 음성 발성 유형에 영향을 주었다고 볼 수 있다. 즉, 약물이 기관지를 이완 혹은 수축시키는 작용을 하면서, 진동하는 성대근의 탄력성에도 영향을 주었다고 생각할 여지가 있다. 노년에 발생하는 천식은 후두염, 상후두의 과기능, 후두 낭종 및 접촉성 유두종, 성대 휘어짐, 성대구증 등 다양한 이상 소견의 동반을 보여주는 연구[15]에서처럼 성대근의 탄성력에 영향을 주는 여러 소견이 존재할 것으로 보여진다.

COPD/천식 환자는 단지 유병으로 인하여 음성의 질이 나빠짐을 환자 스스로 인식하고 있다는 것을 설문연구를 통하여 알 수 있다[13]. 달리 말하면, 환자들은 치료제 사용 전부터 음성의 피로도가 높고 음성에 질적인 변화를 겪는다.

본 연구기간 동안 전 세계적으로 신종플루유행으로 인하여 부득이 2009년 6월 이후에 연구가 중단되었다. 또한 장비 부족과 이비인후과와의 공동연구 여건 부족으로 공기역학 검사와 후두검사를 실시하지 못하였다. 결과적으로 COPD/천식 환자에 대한 정밀하고 다각적인 관찰을 하지 못한 아쉬움이 있다.

하지만, 이런 악조건 속에서도 약물사용 전후 직접적인 상황을 음향적으로 분석하려는 노력이 있었던 보고라고 판단하며, 후속 연구에서는 더욱 철저하고 완성도 높은 연구가 이루어지길 바란다.

감사의 글

연구에 참여해주신 모든 환자분들과 유성웰니스요양병원 강유리 원장님, 충남대학병원 호흡기내과 병동 박희선 교수님, 그리고 담당주치의 선생님들께 감사를 드립니다. 또한 <실험 2>의 환자음성 녹음을 도와준 조소형 선생님께도 깊은 감사를 드립니다.

참고문헌

[1] Medicine school of Chung-Ang University(trans). Joseph T. Dipiro, PhamD, FCCP et al., (2007). *Pharmacotherapy a pathophysiologic approach,* 6th ed. Seoul:JoyunCommunication. pp. 755.
(중앙대학교 의과대학 학술연구모임(번역). (원저 Joseph T. DiPiro, PharmD, FCCP 외 다수). (2007). 임상 약물 백과사전, 6판, 서울:조윤커뮤니케이션, pp. 755)

[2] Korean college of clinical pharmacy, (2006). Pharmaco- therapy, Seoul: shinnil publisher, pp. 196-218.
(한국임상약학회(2006). 약물치료학, 도서출판: 신일북스, pp. 196-218)

[3] Medicine School of Seoul University (trans). (2005) *Respiratory Disease,* Seoul University publisher, pp. 331-340.
(서울대학교 의과대학 편저. (2005). 호흡기학, 서울대학교 출판부, pp. 331-340)

[4] Mirza N, Kasper SS, & Antin-Ozerkis D.(2004). "Laryngeal findings in users of combination corticosteroid and bronchodilator-therapy", *Laryngoscope*, 114, pp. 1566-1569.

[5] Williamson IJ, Matusiewicz SP, Brown PH, Greening AP, & Crompton GK. (1995). "Frequency of voice problems and cough in patients using pressurized aerosol inhaled steroid preparations", *The European respiratory Journal, 8*, pp. 590-592.

[6] Raymon D. K., Martin J. B., (2000). *Voice quality measurement,* Singular Thomson Learning. pp. 139-158.

[7] Choi E. A. (2010). *The acoustic characteristics on the speech of profound hearing-impaired adults and children*, PhD. Dissertation, Chungnam national university.

(최은아(2010). “심도 청각장애 성인과 아동음성의 음향학적 특성”, 충남대학교 박사학위논문)

[8] Park H. S. (2007). "An acoustic study of phonation types in vowels following consonant clusters in Korean", *Malsori, 64*, pp. 53-76.
(박한상 (2007). “한국어 자음군의 후행모음에 나타난 발성유형의 음향음성학적 연구”. 말소리, 64, pp. 53-76)

[9] Ladefoged, P. (1983). “The linguistic use of different phonation types”. *Vocal folds physiology: Contemporary research and clinical issues* (D. M. Bless and J. H. Abbs, editors), San Diego: College Hill Press. pp. 351-360.

[10] Cheryl, L. G., Kirk, W. B., Keith, F. C., & William, D. W. (2009). "Beta-adrenergic blockade and voice: a double-blind, placebo- controlled trial", *Journal of Voice*, [Epub ahead of print] pp. 1-13.

[11] Toogood, J. H., Jennings, B., Greenway, R. W., & Chuang, L. (1980). "Candidiasis and dysphonia complicating beclomethasone treatment of asthma", *The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 65*, pp. 145-153.

[12] Lavy, J. A., Wood, G., Rubin, J. S., & Harries, M. (2000). "Dysphonia associated with inhaled steroids", *Journal of Voice, 14*, pp. 581-588.

[13] Dogan, M., Eryuksel, E., Kocak, I., Celikel, T., & Sehitoglu MA. (2007). "Subjective and objective evaluation of the voice quality in patients with asthma". *Journal of Voice, 21*, 2, pp. 224-230.

[14] Dehqan, A., Ansari, H., & Bakhtiar, M. (2010). "Objective voice analysis of Iranian speakers with normal voices", *Journal of Voice, 24*, 2, pp. 161-167.

[15] Han, M. W., Kim, S. T., Choi, S. H., Kim, S. Y., & Nam, S. Y. (2009). "Voice quality in patientts with asthma", *The Journal of the Korean Society of Logopedics and Phoniatrics, 20*, 1, pp. 63-67.)
(한명월, 김성태, 최승호, 김상윤, 남순열(2009). “천식환자에서의 음성의 질”, 대한음성의학회지, 20, 1 pp. 63-67)

• **강영애 (Kang, Youngae)**, 제 1저자
충남대학교 대학원 언어병리학과
대전광역시 유성구 궁동 220
Email: redoffice1@yahoo.co.kr
관심분야: 신경 언어장애, 음성장애
현재 충남대학교 언어병리학과 박사수료
원광대학교 자연치료요법학과 임상언어치료전공 초빙교수

• **김세훈 (Kin, Sehun)**
건양대학교 의과대학 생리학교실
대전광역시 서구 가수원동 685
Email: sehkim@konyan.ac.kr
관심분야: 신경전달, Ca2+ 통로 연구
현재 건양대학교 의과대학 생리학 교수

• **정성수 (Jong, Seongsu)**
충남대학교병원 호흡기내과
대전광역시 중구 대사동 640
Email: jss24@cnuh.co.kr
관심분야: 간질성폐질환, 결핵, 만성폐쇄성폐질환, 폐종양
현재 충남대학교병원 호흡기내과 교수

• **이태용 (Lee, Taeyong)**
충남대학교 의과대학 예방의학과
대전광역시 중구 대사동 640
Email: ttylee@cnu.ac.kr
관심분야: 역학, 보건 통계
현재 충남대학교 의과대학 예방의학과 교수

• **성철재 (Seong, Cheoljae)**, 교신저자
충남대학교 인문대학 언어학과
대전광역시 유성구 궁동 220
Email: cjseong@cnu.ac.kr
관심분야: 운율분석, 장애음성분석
현재 충남대학교 인문대학 언어학과 교수