

내시경적 보툴리눔 독소 주입으로 치료한 윤상인두근이상증 1예

연세대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²재활의학교실

정교태¹ · 최홍규¹ · 이기병¹ · 유정환¹ · 김지현¹ · 박윤길² · 이상인¹

Endoscopic botulinum toxin injection in cricopharyngeal dysphagia

Kyo Tae Jung, M.D.¹, Hong Kyu Choi, M.D.¹, Ki Byung Lee, M.D.¹, Jung Hwan Yu, M.D.¹, Jie-Hyun Kim, M.D.¹,
Yoon-Ghil Park, M.D.², and Sang In Lee, M.D.¹

Departments of ¹Internal Medicine and ²Rehabilitation Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Botulinum toxin has been used to treat various gastrointestinal tract diseases such as achalasia, diabetic gastroparesis, sphincter of oddi dysfunction, and chronic anal fissures. Recently, it has also been used for the treatment of cricopharyngeal muscle dysfunction. Several studies have reported that botulinum toxin injections may be a safe and effective treatment. Previously, cricopharyngeal muscle dysfunction was treated by mechanical balloon dilation or cricopharyngeal myotomy. Here, we report a case of a 57-year-old man who presented with cricopharyngeal dysphagia due to cerebral infarction and who was successfully treated with endoscopic botulinum toxin injection. (Korean J Med 79:301-305, 2010)

Key Words: Botulinum toxin; Dysphagia; Cricopharyngeal muscle

서 론

상부식도 괄약근은 연하, 구토, 트림 시를 제외하고 긴장성 수축상태로 있으며, 위나 식도로부터 인두 내로의 역류를 방지하고 흡기시 공기가 식도 내로 들어가지 않게 하는 작용을 하고 있으며, 이의 가장 중요한 근육이 윤상인두근으로 알려져 있다¹⁾.

상부식도 괄약근 운동이상증이 있는 환자에서 연하곤란은 윤상인두근의 약화 또는 수축, 이완 및 운동조절 등의 기능이상에 의하여 발생하며 이중 윤상인두근의 약화는 주로 근육과 신경이상에서 기인하는 경우가 많은 것으로 알려져

있다. 임상증상으로는 연하곤란, 기침, 숨막힘, 음식물의 비강 내 역류를 호소하며 연하 시 주저함이 나타나거나 흡인성 폐렴이 발생하기도 한다¹⁾.

연하곤란에 대한 고식적 재활치료에 반응하지 않는 윤상인두근 과다긴장성 연하곤란 환자에서 내시경을 이용한 보툴리눔 주사가 수술적인 근절개술보다 낮은 위험도, 적은 비용 및 시술의 효율성이 있다고 보고되고 있다²⁻⁴⁾. 이에 저자들은 연하곤란으로 내원한 뇌경색 후 윤상인두근 장애 환자에서 내시경적 보툴리눔 독소 주입 후 증세의 호전을 경험하여 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

• Received: 2009. 9. 21

• Revised: 2009. 9. 28

• Accepted: 2009. 10. 9

• Correspondence to Jie-Hyun Kim, M.D., Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, 712 Eonjuro, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea E-mail: otilia94@yuhs.ac

증 례

환 자: 이○남, 남자, 57세

주 소: 연하곤란

현병력: 내원 2달 전 어지럼증, 복시, 구음장애, 왼쪽 감각 이상, 운동실조, 연하곤란 등을 주소로 타병원 내원하여 우측 소뇌경색 진단받았고, 재활 및 약물치료로 연하곤란 외의 증상은 호전되었다. 연하 곤란 증상 점수(dysphagia symptom score)⁹⁾는 4점으로 고형식 및 유동식을 전혀 섭취할 수 없는 상태였다. 비위관을 이용한 급식을 유지하면서 물리치료 및 윤상인두 확장술을 시행하였으나, 증세 호전되지 않아 본원 재활의학과로 전원되었다.

과거력: 2년 전부터 고혈압으로 약물 복용 중이었다.

가족력: 특이사항이 없었다.

이학적 소견: 입원 당시 생체 징후는 혈압은 120/70 mmHg, 맥박수 분당 78회, 호흡수 분당 12회, 체온 36.7°C였다. 흉부 청진시 심음은 규칙적이고, 잡음 또한 없으며 호흡음은 깨끗하였다. 복부진찰 소견에서 장음은 정상이었고, 간이나 비장은 촉진되지 않았으며 압통이나 반발 압통도 없었다. 신경학적 검사상 의식은 명료하였고, 안구운동장애, 복시, 시야이상은 없었고, 안면신경 마비나 감각이상은 모두 호전된 상태였다. 운동신경검사상 상, 하지 근력 약화는 없었고, 감각신경도 저하소견은 관찰되지 않았다. 소뇌기능검사상 직렬

보행 검사(tandem gait test)에 장애가 있었다.

혈액검사 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 5,140/mm³, 혈색소 12.8 g/dL, 혈소판 318,000/mm³였다. 혈청생화학 검사에서 혈당 174 mg/dL, 총 단백량 5.7 g/dL, 알부민 3.3 g/dL, A-ST 9 IU/L, ALT 9 IU/L, ALP 61IU/L, r-GT 16 IU/L, total-Bilirubin 0.7 mg/dL, PT는 12.7 sec (0.97 INR)였으며, 소변검사 및 전해질검사는 정상이었다.

방사선 소견: 처음 증상 발현시 시행한 뇌 자기공명영상 소견상 T2-강조 축 방향 영상에서 우측전하부 소뇌 및 연수(medulla oblongata) 부위에 경색 및 우측 원위부 척추동맥의 완전한 폐색 소견이 보였다.

치료 및 경과: 입원 7일 전 외래에서 시행한 비디오연하조영검사(VFSS)상 구강기에서 혀의 후방 운동 및 연하반사는 정상소견 관찰되었다. 조롱박오목(pyramiform sinus)에 잔류물이 관찰되며, 이중 삼킴(double swallowing)으로도 제거되지 않아 윤상인두근 기능부전에 합당한 소견이었다(그림 1). 이어서 S-B Tube (Sengstaken Blakemore Tube)를 이용한 윤상인두 확장술을 3회 시행하였으나 증세 호전되지 않아 소화기내과로 전과하여 내시경적 보툴리눔 독소주입술을 시행하기로 하였다.

Midazolam 4 mg을 정맥투여하고 의식하 진정하에 내시경을 삽입하였다. 내시경선단에 투명캡을 장착한 후 상부식도 조임근 부위를 확인하였으며, 보툴리눔 독소(Botox® Allergan, USA) 100 U를 생리식염수 1 cc로 희석하여 3부위에-후벽에 0.5 cc, 측벽에 각각 0.25 cc씩-주입하였다(그림 2). 시술 후

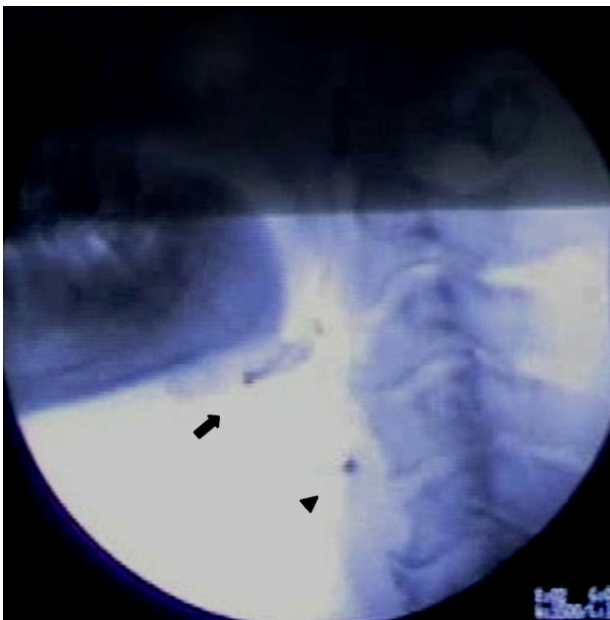


Figure 1. Video-Fluoroscopic Swallowing Study shows residual barium in the valleculae (arrow) and pyriform sinuses (arrowhead).

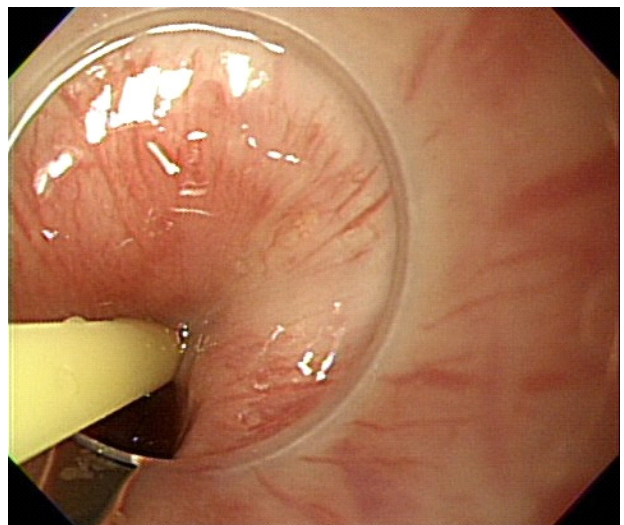


Figure 2. Botulinum toxin is injected under endoscopy with transparent cap via needle catheter into upper esophageal sphincter.

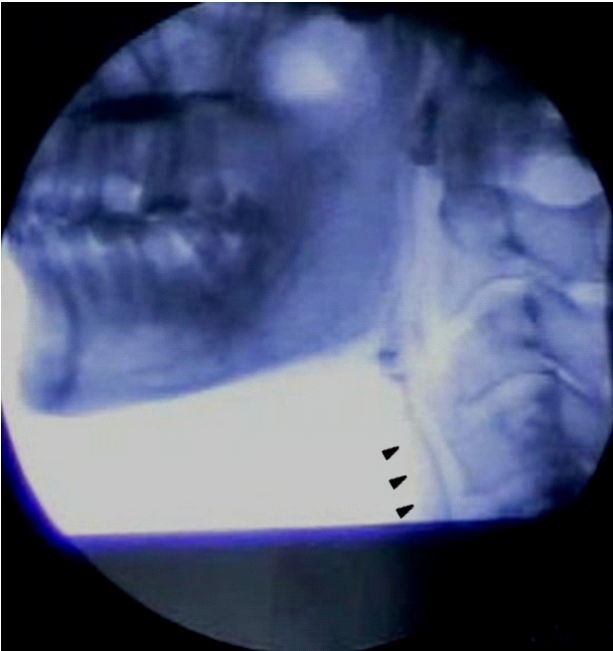


Figure 3. Video-Fluoroscopic Swallowing Study shows improvement of swallowing and no residual barium (arrowheads).

흡인이나 출혈 등의 부작용은 없었다.

입원 7일째부터 유동식 섭취에도 흡인이나 구토 등의 증세 없었고, 입원 9일째 연식 섭취도 가능한 상태로 호전되었다. 입원 10일째 비디오연하조영검사를 다시 시행하였고, 고형 및 반고형 식이에서 모두 조롱박오목에 잔류하였으나 이전 검사와 비교하여 호전된 소견 보였으며, 유동식에서는 바륨의 잔류물이 남지 않았다(그림 3). 연하 곤란 증상 점수는 시술 전 4점에서 2점으로 호전되어 퇴원 후 2달째 외래에서 경과관찰 중이다.

고 찰

보툴리눔 독소는 1973년 사시 치료에 처음 사용되었고, 사시, 안경련, 안면 반쪽 마비 등의 치료로 1989년 FDA의 승인을 받았다. 그 후 주름 제거 등 미용목적으로 사용되면서 2002년 미용 목적의 주름치료에 대해 FDA의 승인을 받았다⁶⁾.

보툴리눔 독소는 A, B, C1, C2, D, E, F, G의 면역학적으로 다른 8가지의 항원형으로 분류되며, 생물학적으로 가장 치명적인 Botulinum toxin (BT) type A가 국소적으로 근육 내로 주사되었을 때 여러 경련성 질환에 치료적으로 사용될 수 있다는 것이 알려졌다⁷⁾.

BT type A는 heavy (분자량 100 kD)와 light (분자량 50 kD)

폴리펩티드 사슬(polypeptide chain)로 구성되어 있다. 두 개의 사슬 형태의 독소는 비가역적으로 시냅스 전 콜린성 신경 말단에 결합하고 세포내 이입(endocytosis)으로 세포막을 통과하여 아세틸콜린이 분비되는 과정에 필수적인 시냅스 단백질인 SNAP-25를 분해한다⁸⁾. 이와 같은 아세틸콜린 분비의 억제는 점진적으로 아세틸콜린 수용체의 감소로 이어지고, 이어서 연관된 근육의 마비로 나타 난다. 그 효과는 새로운 시냅스를 형성하는 말단 축삭(axon)이 재생되면서 신경-근 차단 효과는 사라지게 된다⁹⁾. 따라서 지속적인 효과를 위해서는 일정한 간격으로 재투여를 하여야 한다.

소화기 내과 영역에서의 보툴리눔 독소는 아칼라지아의 치료에 사용되고 있고, 그 외에도 당뇨병성 위마비증, 오디 팔약근 장애, 만성 치열의 치료 및 위장관 평활근 질환의 진단에 사용되고 있으며⁸⁾, 상부식도 팔약근의 운상인두근 기능 장애 환자에서도 보툴리눔 독소의 이용이 보고되고 있다^{2,3,10)}.

본 증례에서 환자는 우측전하부 소뇌 및 뇌간 부위에 발생한 경색 후에 이차적으로 발생한 운상인두근 과다긴장으로 인해 연하곤란증이 발생하였다. 뇌졸중 후 45%까지 흡인이 발생하며 궁극적인 폐 흡인의 원인은 연하장애이며 연하 반사작용의 지연, 혀의 조절작용 저하, 약화된 후두-인두근 등에 의한다¹¹⁾. 연하장애는 대부분 피질성 뇌졸중(cortical stroke)보다 뇌간 뇌졸중(brain stem stroke) 후 발생하며 이런 경우 특히 연하장애가 심하다.

뇌간에 병변이 있을 때에는 후두상승근의 기능약화 및 경직으로 인두의 연동 운동과 후두상승 자체가 충분히 되지 않아 후두개가 덮이지 못하고, 운상인두근의 이완부전으로 인해 식도로 넘어가지 못해 저류된 식과가 기도로 넘어가 흡인이 발생하게 된다¹¹⁾.

운상인두근 기능이상의 진단은 병력 및 이학적 검사와 식도바륨조영술 및 비디오연하조영검사(VFSS) 등의 방사선 검사 등으로 진단할 수 있다¹⁾. 식도내압검사(esophageal manometry)에서 상부식도 팔약근(UES)의 압력의 증가가 관찰된다고 하나, 인두 및 UES의 비대칭성과 골격근으로 구성된 해부학적 구조 때문에 정확하고 재현성 있는 측정이 어렵고 측정기구의 위치나 방향에 따른 압력차가 크다고 한다¹⁴⁾. 또한 운상인두근 기능이상에서 UES의 압력이 연하곤란의 중증도와 관련되지 않는다는 보고¹⁵⁾도 있어 본 환자에서는 시행하지 않았다.

연하곤란에 대한 물리적 치료로는 구강, 후두와 인두의 신경운동을 대치할 수 있는 기술 즉, 자세 조정(postural adjustment), 이중 연하(double swallowing), 상성문 연하(supra-

glottic swallowing), 멘델슨 방법(mendelsohn maneuver) 등이 있다. 이러한 재활치료 외에 기계적 확장술(mechanical bougienation)을 시행하고 반복된 시술에 효과가 없을 때 윤상인두근 절개술을 시행하는 것으로 되어 있으나, Brouillette 등은 윤상인두근 절개술을 시행받은 205명의 환자에서 감염(5.3%)이나 누공형성(1%) 등 수술 후 합병증이 있음을 보고하였고¹²⁾, C. Brigand 등도 253명의 수술 환자 중 15.8%에서 하나 이상의 합병증이 있다고 하였다¹³⁾.

Schneider 등¹⁰⁾이 최초로 윤상인두근 과다긴장성 연하곤란 환자에서 윤상인두근에 보툴리눔 독소를 투여하는 치료를 시행한 이후 몇몇 연구들에서 치료 이후 임상적 증상과 검사상 호전이 있음을 보고하였다^{2,3)}.

이전 보고^{3,10)}에서는 보툴리눔 독소를 전신 또는 국소마취 상태에서 경피적으로 투여하였으나, 본 증례가 보여 주듯이 내시경 시행을 위한 의식하 진정으로도 충분한 시술시간 및 환자의 안정을 기대할 수 있을 것으로 보인다. 또한 본 증례는 재활치료 및 풍선확장술과 같은 기존 치료에 반응이 없을 경우에도 보툴리눔 독소 주입술이 효과적일 수 있음을 시사한다고 하겠다. 내시경적 보톡스 시술은 간단하고 합병증의 빈도는 비교적 적으나, 충분한 시작용량을 윤상인두근의 수평부분에 주입하는 것이 성공적 시술을 위하여 중요한 것으로 되어 있다⁴⁾.

보툴리눔 독소의 주사는 상대적인 윤상인두근의 과긴장의 경우로 연하 후 윤상인두근의 이완의 장애, 윤상인두 부위의 저류, 흡인 등의 위험이 있을 때 고려되어야 한다²⁾. 효과는 대부분 7일 이후에 나타나고 적어도 4개월간 지속되며, 장기간의 안전한 연하 증가 및 흡인의 감소, 비경구적 영양 급식의 감소를 가져올 수 있다³⁾. Chiu 등¹⁶⁾은 윤상인두근 장애환자에게 보툴리눔 독소를 투여한 5개의 보고를 분석하였는데, 대개 3~5개월 후 재투여가 필요하였고, 투여용량은 치료효과나 증상호전기간과는 연관이 없었다. 또한 나이가 많을수록 기간이 짧았고, 시술 후 증상호전의 정도가 좋을수록 그 기간도 더 길었다. 장기적으로는 2년까지도 추가적인 주사 없이도 흡인이나 임상적인 합병증이 없었던 보고도 있다³⁾.

추적관찰 기간이 2개월로 짧아 경과관찰이 더 필요할 것으로 사료되나, 본 증례를 통하여 윤상인두근 장애에서의 내시경적 보툴리눔 치료 적용을 확인할 수 있었고, 안전하고 효과적인 보툴리눔 독소의 투여시기와 투여방법, 장기성적에 대해서는 더 많은 연구와 고찰이 필요할 것이다.

요 약

보툴리눔 독소는 아칼라지아, 당뇨병성 위마비, 오디팔약근 장애, 만성 항문치열 등 다양한 소화기 질환에 사용되고 있다. 윤상인두근 기능이상은 이전에는 기계적 풍선 확장술이나 윤상인두근 절제술로 치료하였으나, 최근 윤상인두근 내 보툴리눔 독소 주입에 의해 안전하고 효과적으로 치료될 수 있음이 보고되고 있다. 본 환자는 뇌졸중에 의한 윤상인두근 장애로 연하곤란을 호소하였으며, 내시경적 보툴리눔 독소주입 이후 호전을 보였기에 이를 보고하는 바이다.

중심 단어: 연하곤란, 보툴리눔 독소, 윤상인두근

REFERENCES

- 1) 서정기, 박효진, 이두연, 김기황, 오세창, 전재운, 박인서. 윤상인두근 운동이상증 치험 1예. 대한소화기학회지 29:247-251, 1997
- 2) Murry T, Wasserman T, Carrau RL, Castillo B. Injection of botulinum toxin A for the treatment of dysfunction of the upper esophageal sphincter. *Am J Otolaryngol* 26:157-162, 2005
- 3) Masiero S, Briani C, Marchese-Ragona R, Giacometti P, Costantini M, Zaninotto G. Successful treatment of long-standing post-stroke dysphagia with botulinum toxin and rehabilitation. *J Rehabil Med* 38:201-203, 2006
- 4) Moerman MB. Cricopharyngeal Botox injection: indications and technique. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 14:431-436, 2006
- 5) Vakil N, Norris AI, Marcon N, Segalin A, Peracchia A, Bethge N, Zuccaro G, Bosco JJ, Jones WF. A prospective, randomized, controlled trial of covered expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal obstruction at the gastroesophageal junction. *Am J Gastroenterol* 96:1791-1796, 2001
- 6) 박현정. 보툴리눔 독소 시술. 가정의학회지 23:1181-1187, 2002
- 7) Mandal A, Robinson RJ. Indications and efficacy of botulinum toxin in disorders of the gastrointestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 13:603-609, 2001
- 8) Blasi J, Chapman ER, Link E, Binz T, Yamasaki S, De Camilli P, Sudhof TC, Niemann H, Jahn R. Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. *Nature* 365:160-163, 1993
- 9) Pamphlett R. Early terminal and nodal sprouting of motor axons after botulinum toxin. *J Neurol Sci* 92:181-192, 1989
- 10) 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 103:31-35, 1994

- 11) 이청기, 김정아. 뇌졸중 환자에서 뇌 병변 위치에 따른 연하곤란의 양상. *대한재활의학회지 25:193-201, 2001*
- 12) Brouillette D, Martel E, Chen LQ, Duranceau A. *Pitfalls and complications of cricopharyngeal myotomy. Chest Surg Clin N Am 7:457-475, 1997*
- 13) Brigand C, Ferraro P, Martin J, Duranceau A. *Risk factors in patients undergoing cricopharyngeal myotomy. Br J Surg 94:978-983, 2007*
- 14) 김효정, 송치욱, 정록선, 김윤배, 이정환, 진윤태, 전훈재, 엄순호, 김창덕, 류호상, 현진해. 인두성 연하곤란 환자에서 구강인두의 운동기능 장애. *대한소화기학회지 38:9-14, 2001*
- 15) Ahsan SF, Meleca RJ, Dworkin JP. *Botulinum toxin injection of the cricopharyngeus muscle for the treatment of dysphagia. Otolaryngol Head Neck Surg 122:691-695, 2000*
- 16) Chiu MJ, Chang YC, Hsiao TY. *Prolonged effect of botulinum toxin injection in the treatment of cricopharyngeal dysphagia: case report and literature review. Dysphagia 19:52-57, 2004*