

## 당뇨병성 위마비증 환자에서 유문륜내 보툴리눔독소의 주사 치험 4예

연세대학교 의과대학 내과학교실

김민수 · 이용찬 · 박효진 · 이정은 · 정연수 · 박종관 · 안철우 · 이현철

### Pyloric Injection of Botulinum Toxin for Treatment of Diabetic Gastroparesis: A Report of Four Cases

Min Su Kim, M.D., Yong Chan Lee, M.D., Hyojin Park, M.D., Jung Eun Lee, M.D., Yon Soo Jeong, M.D.,  
Jong Kwan Park, M.D., Chul Woo Ahn, M.D. and Hyun Chul Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

당뇨병 환자들에 있어서 위마비증은 50% 이상에서 보고될 정도로 흔한 질환이며 오심, 구토 등의 증상을 호소하는 증후군이다. 아직까지 이 질환의 병태생리는 확실하지 않지만 위저부의 수용성 이완의 장애, 위-십이지장 압력 경사의 소실, 전정부 운동의 저하와 함께 유문부의 연축(pyloric spasm)과 같은 여러 운동이상들이 복합되어 반복적인 오심과 구토의 원인으로 작용하리라 생각되며 실제로 많은 환자에서 위배출능의 장애가 관찰된다. 현재 일반적인 치료로는 소량씩 자주 식사하는 식이변형 요법과 metoclopramide, levosulpiride, erythromycin, domperidone, mosapride와 같은 위장관운동 촉진 약물요법이 있다. 저자들은 최근 4명의 난치성 당뇨병성 위마비증 환자들에게 내시경적으로 유문륜내 보툴리눔독소를 주사하여 이 중 3명에서 위배출능의 호전 및 증상의 개선을 관찰하였기에 이를 보고한다.

색인단어: 당뇨병성 위마비증, 유문륜, 보툴리눔독소

### 서 론

당뇨병성 위마비증은 당뇨병 환자의 50% 이상에서 보고될 정도로 잘 알려진 흔한 합병증 중의 하나로서 오심, 구토, 조기포만감, 복부팽만감 등의 증상과 함께 위배출능의 장애가 나타나는 증후군이다.<sup>1</sup> 1958년 Kassander 등<sup>2</sup>이 일부 당뇨병 환자에서 위운동 무력증, 위배출 지연에 따른 위기능장애를 관찰하고 이를 일컬어 당뇨병성 위마비증으로 처음 기술하였다. 이는 제1형 당뇨병과 제2형 당뇨병 모두에서 관찰할 수 있으며

제1형 당뇨병의 경우 50%, 제2형 당뇨병의 경우 30%까지 관찰된다.<sup>3</sup> 아직까지 이 질환의 병태생리는 확실하지 않지만 위저부의 수용성 이완의 장애, 위-십이지장 압력 경사의 소실, 전정부 운동의 저하와 함께 유문부의 연축과 같은 여러 운동이상들이 복합적으로 발생되어 반복적인 오심과 구토의 원인으로 작용하리라 생각되며 실제로 많은 환자에서 위배출능의 장애가 관찰된다.<sup>4,5</sup> 당뇨병성 위마비증의 치료로는 특히 칼륨 등의 전해질 불균형과 고혈당증의 교정, 위장관운동을 지연시키는 약물의 금지, 식이습관의 변형, 위장관운동 촉진 약물의 투여 등을 들 수 있다.<sup>6</sup> 이런 치료에도 불구하고 증상의 호전이 없어 일부 환자에서는 만성 비경구 영양요법이나 공장문합배액관을 요할 수도 있고 가끔은 위전절제술이 필요할 때도 있다. 그러나 이런 시술은 침습적일 뿐 아니라 결과 또한 만족스럽지 못하다. 최근에는 보툴리눔독소를 국소 주입하여 시냅스 접

접수 : 2004년 3월 18일, 승인 : 2004년 7월 1일  
연락처 : 박효진, 서울시 강남구 도곡동 146-92  
우편번호: 135-270, 영동세브란스병원 내과  
Tel: 02-3497-3318, Fax: 02-3463-3882  
E-mail: hjpark21@yumc.yonsei.ac.kr

합부에서 시냅스 소포로부터 아세틸콜린 분비를 차단함으로써 결국 기능적인 신경차단이 일어나 근육마비가 발생하는 기전을 이용하여 횡문근의 여러 경련성 질환의 치료 및 소화관의 평활근 질환-식도이완불능증, 미만성 식도경련, 오디괄약근 기능장애, 만성 치열 등의 치료에 이용이 점차 늘고 있다.<sup>7</sup> 이에 저자들은 4명의 난치성 당뇨병성 위마비증 환자들에게 내시경적으로 유문륜에 보툴리눔독소를 주사하였고, 그 치료성적을 보고한다.

증 례

증례 1

29세 여자 환자가 10년 전 제2형 당뇨병을 진단받고 경구 혈당강하제로 외래에서 혈당조절을 받던 중 1개월 전부터 심해지는 오심 및 구토로 입원하였다. 환자는 위장관운동 촉진제를 복용하고 있었으나 증상은 지속되었다고 한다. 입원시 시행한 상부위장관내시경검사서 궤양이나 협착 등의 병변은 없었으며, 방사선 동위원소를 사용한 위배출검사서 심한 위배출능의 장애가 관찰되었고(반위배출시간(T1/2)=414.9 min), 위전도검사서 식전 위빈맥, 식후 위서맥 소견을 보였다. 저자들은 보툴리눔 A독소(Botox<sup>®</sup>) 100 unit를 4 cc의 생리 식염수에 희석하였고, 일반적인 경화요법 시 이용되는 카테터를 이용하여 유문륜 주위 4방향에 각 1 cc (25 unit)씩을 차례로 주입하였다. 주입 시에는 카테터를 깊게 천자하여 약물이 점막하 주입이 되지 않고 충분히 근육 내에 주입이 되도록 시술하였다. 시술 이후 환자는 임상적으로 위마비증 증상의 현격한 호전을

을 보였으며 시술 후 5일째 시행한 위배출 검사에서도 위배출능의 현저한 호전(T1/2=134.7 min)이 관찰되었다(Fig. 1). 당화혈색소도 시술 당시 6.7%에서 시술 후 4개월째 5.8%로 호전 양상을 보였다. 환자는 시술 후 6개월째 약물복용 없이도 특별한 증상 호소 없이 외래에서 추적관찰 중이다.

증례 2

17년 전 제1형 당뇨병 진단 후 현재 인슐린 펌프로 조절 중인 35세 남자 환자가 오심 및 구토를 주소로 입원하였다. 환자는 수 년간에 걸쳐 1회/월 정도의 빈도로 오심 및 구토로 인해 입원한 적이 있었다. 과거력에서 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 신경증이 있었으며 고혈압, 간염 등의 다른 과거력은 없었다. 입원 시 시행한 위배출 동위원소검사서 반위배출시간이 3,594 min으로 현저히 증가된 소견을 보였으며 당시 시행한 상부위장관내시경검사에서는 다발성 위미란의 소견을 보였다. 같은 방법으로 유문륜에 보툴리눔독소를 주입하였다. 7일 후 환자는 증상이 완화되었으며 위배출능 검사결과 반위배출시간이 637 min으로 호전되었다. 그러나 6개월 후 환자는 다시 반복적인 구토, 오심을 호소하여 보툴리눔독소 치료를 다시 받았으며 재치료 2주 경과 후 증상이 호전되었고 현재 특별한 증상 호소 없이 외래에서 추적관찰 중이다.

증례 3

30세 남자 환자가 오심 및 구토를 주소로 응급실에 내원하였다. 그는 16년 전 제1형 당뇨병 진단받고 현재 인슐린 펌프로 조절 중이며 당뇨병성 신증 및 당뇨병

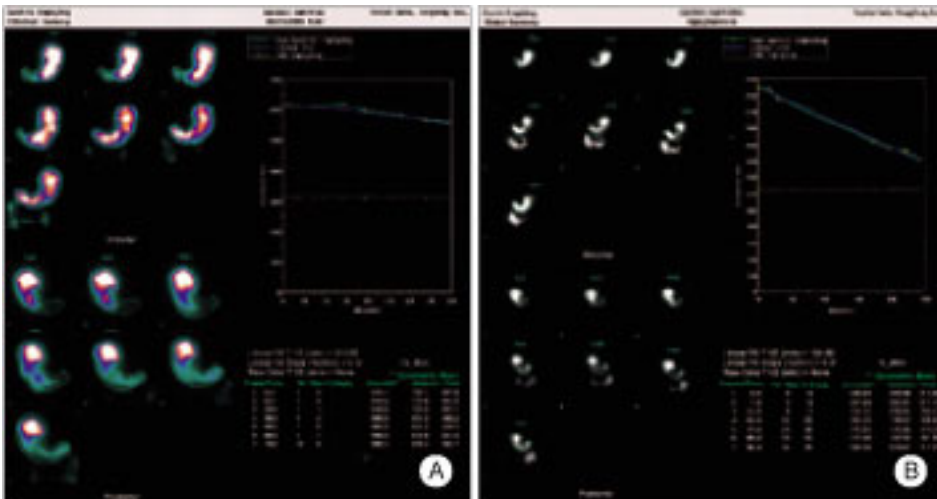


Figure 1. Initial (A) and post Botox injection (B) gastric emptying scan. It shows marked improvement of gastric emptying time after intra-sphincteric injection of Botox<sup>®</sup>.

성 신경증 등은 없었다. 환자는 위장관운동 촉진 약물 등에 반응하지 않았으며 주로 오심 및 구토를 호소하였고 조기포만감, 상복부 동통 등의 다른 증상들은 없었으며 1~2회/월 빈도의 증상을 호소하였다. 위배출 동위원소검사에서 반위배출시간이 191 min였으며 같은 방법으로 유문륵에 보툴리눔독소를 주입하였다. 한달 반 후에 시행한 위배출 동위원소검사에서 반위배출시간이 132 min으로 호전되는 소견을 보였으나 환자는 위배출 동위원소검사 결과에 비해 증상의 호전은 크게 없었다. 그러나 이후 점차적으로 증상 호전되어 현재는 특별한 증상 호소 없이 외래에서 추적관찰 중이다.

#### 증례 4

24세 남자 환자가 5년 전 제1형 당뇨병으로 진단받고 인슐린으로 혈당조절을 하였으며 8개월에 걸친 심한 오심과 식욕부진을 주소로 입원하였다. 입원 시 시행한 상부위장관내시경에서는 특이 소견이 없었으며, 위배출 검사에서 배출능의 장애가 관찰되었고(반위배출시간=282 min), 위전도 검사에서 정상 위서파 소견을 보였다. 본 증례 역시 동일한 방법으로 유문륵내 보툴리눔독소 주입술을 시행하였으나, 시술 후 환자는 증상의 별다른 호전을 경험하지 못하였으며 시술 후 시행한 위배출 검사에서도 유의한 호전이 나타나지 않았다.

## 고 찰

위마비증은 기질적인 폐쇄 없이 위에서 소장으로 정상적인 음식물 배출이 지연되는 위 운동성 질환이다.<sup>8</sup> 이는 당뇨병, 위절제술의 기왕력, 교원 혈관성 질환, 바이러스성 질환 등에 의해 발생할 수 있는데 1/3 이상은 특발성으로 생긴다고 하며<sup>8,9</sup> 오심, 구토, 조기 포만감, 복부 팽만감, 체중 감소 등의 증상을 호소한다. 현재 사용되는 치료로는 증상이 경할 경우 소량씩 자주 식사하는 식이변형 요법과 metoclopramide, levosulpiride, erythromycin, domperidone, mosapride와 같은 위장관운동 촉진 약물요법이 있고 약물의 부작용이 있거나 약물에 효과 없을 경우 공장문합 배액관 설치, 위전절제술, 인공 위운동 조율기 등 침습적인 방법이 고려될 수도 있다.<sup>8,10,11</sup> 그러나 불행히도 많은 환자들이 위장관운동 촉진 약물을 복용함에도 불구하고 증상이 남아 있고 오히려 약물 부작용이 생겨 약물 복용에 제한점이 있으며 침습적인 방법 또한 만족할 만한 증상호전보다는 심각한 합병증 병발 가능성이 높은 것이 사실이다.

위배출능은 위저부의 긴장도와 전정부 수축력에 의

해 형성되는 추진운동 및 유문부 저항과의 조화를 통해서 조절된다.<sup>11</sup> 유문부 저항을 극복할 수 있는 위-십이지장 사이의 충분한 압력 경사가 존재할 경우 위배출이 이루어지며 따라서, 유문부 저항을 감소시키는 것이 위배출을 용이하게 하는 것이다. Mearin 등<sup>5</sup>은 당뇨병성 위마비증 환자들에 있어서 유문부의 긴장도와 압력이 증가하여 유문부 기능부전을 보인다는 사실을 증명한 바 있다. 이는 당뇨병성 위마비증에서 보툴리눔독소의 유문륵내 주사요법이 유문부 저항을 감소시키고 위배출능 호전을 가져와 궁극적으로 증상호전에 효과가 있을 것이라는 이론적 배경의 기초를 이루고 있다.

보툴리눔독소는 혐기성 세균인 *Clostridium botulinum*이 생성하는 독소로 근육마비를 일으키는 치명적인 독소이다. 면역학적으로 A형부터 G형까지 7가지 종류가 있는데 A형 독소가 가장 치명적인 생물학적 독소로 국소 주입되어 횡문근의 여러 경련성 질환의 치료 및 최근에는 소화관의 평활근 질환의 치료에도 효과적인 것으로 알려져 이용이 점차 늘고 있다.<sup>7</sup> 식도이완불능증, 미만성 식도경련, 오디괄약근 기능장애, 치열과 같은 소화관의 평활근 질환에서 보툴리눔독소가 성공적으로 이용되기 시작하여 새로운 하나의 치료법으로 자리잡고 있으며,<sup>7,12,13</sup> 따라서 이론적으로 식도이완불능증 환자에서 보툴리눔독소를 하부식도 괄약근에 주사했을 때와 유사한 결과로 보툴리눔독소의 유문륵내 주사요법도 유문부 긴장도와 수축성의 감소를 가져올 수 있을 것이다. 이러한 배경으로 최근 위마비증에서 보툴리눔독소의 유문륵내 주사에 관한 몇몇 그룹의 연구 결과가 보고되었다. Lacy 등<sup>8</sup>과 Ezzeddine 등<sup>10</sup>은 당뇨병성 위마비증 환자를 대상으로 각각 보툴리눔독소 200 unit과 100 unit을 주사하여 위배출능과 증상 모두에서 호전이 있음을 보고하였고, Miller 등<sup>11</sup>은 특발성 위마비증 환자 10명을 대상으로 하여 보툴리눔독소 80~100 unit을 주사하여 역시 통계적으로 유의하게 효과적이었음을 보고하였다.

저자들은 4명의 난치성 당뇨병성 위마비증 환자들에게 내시경적으로 유문륵내 보툴리눔독소를 주사하여 위배출능의 호전으로 인한 증상의 개선을 시도하였는데, 한 환자는 임상적으로 위마비증 증상의 호전을 보였으며 시술 후 시행한 위배출 검사에서도 위배출능의 현저한 호전이 관찰되었다. 또 한 환자는 증상 호전 후 비록 증상이 재발하여 보툴리눔독소 재치료를 받긴 했지만 현재는 특별한 증상의 호소가 없고 시술 후 시행한 위배출능 검사에서도 현저한 호전이 관찰되었다. 그러나 한 환자는 시술 후 그 당시에는 증상의 별다른 호

전을 경험하지 못하였지만 현재는 특별한 증상의 호소가 없고 시술 후 시행한 위배출능 검사에서는 유의한 호전이 나타났다. 또 다른 한 환자는 증상과 위배출능 검사 모두에서 유의한 호전이 나타나지 않았다. 이렇게 모든 환자에게서 일률적인 반응을 보이지 않았던 이유를 생각해 보면 충분한 양을 정확히 주사했다는 전제하에 기술적인 문제를 제외하였을 때 병태생리의 차이를 고려해야 한다.<sup>12</sup> 서두에서 기술한 것처럼 당뇨병성 위마비증은 여러 운동이상들이 복합적으로 발현되어 증상 유발을 하는 것으로 이해되고 있는데 같은 당뇨병성 위마비증 환자라고 하더라도 증상을 유발하는 주된 병태생리가 다를 수 있다는 점이다. 예를 들어 흔하게 볼 수 있는 조기 포만감은 주로 위저부의 수용성 이완의 장애 때문으로 알려져 있는데 이 때 보툴리눔독소의 유문륜내 주사는 위배출능을 호전시켰을지라도 조기 포만감을 호전시키지는 못한다는 것이다.

보툴리눔독소의 유문륜내 주사는 내시경으로 유문륜에 직접 주사할 수 있어서 외래에서도 시행할 수 있는 간편한 시술이며 비교적 덜 침습적인 방법이다. 또한 적절한 용량을 사용시에는 매우 안전한 약으로서 사람에서 치사량은 40 unit/kg로 알려져 있어 소화기 질환에서 사용하는 용량인 100 unit 정도는 혈관으로 주사할지라도 전신마비가 발생하기는 어렵다. 반면에 신경근육 차단효과는 새로운 시냅스가 형성되므로 지속시간이 짧아 효과가 단기적이고 지속성이 없으며 주기적으로 반복 투여해야 하는 단점이 있다.<sup>7</sup> 그러나 보편적 치료에 반응이 없는 증상이 심한 일부 당뇨병성 위마비증 환자에서 증상 완화 및 삶의 질 향상을 가져올 수 있고 잦은 입원에 따른 의료비 절감 효과도 기대할 수 있다. 현재 보툴리눔독소의 유문륜내 주사에 관한 여러 그룹의 보고들이 이루어지고 있지만 위마비증의 표준 치료로 자리잡기에는 좀 더 진행되어야 할 과제들이 있다.<sup>11</sup> 첫째, 위배출 기전에 있어서 유문부의 역할에 대한 부분이 좀 더 연구되어야 한다. 둘째, 효과를 나타낼 수 있는 보툴리눔독소의 적정용량에 관한 것이다. 셋째, 기술적인 문제로서 유문부에 주사된 보툴리눔독소가 전정부까지 확산되어 전정부 수축력을 감소시킬 수 있다는 것이다. 이것은 오히려 위배출능을 지연시켜 환자의 증상을 악화시킬 수도 있는데 이러한 부작용을 방지하기 위해서는 주사 주입시 내시경 초음파를 이용하는 방안도 강구되고 있다. 넷째, 위마비증은 다양한 병태생리가 복합적으로 작용하므로 일부 환자에서는 효과를 보이지 않는다는 것이다.

따라서 반응이 좋을 것으로 예상되는 환자들을 선별

하여 시행할 경우 유문륜내 보툴리눔독소의 주입술은 당뇨병성 위마비증의 치료에 있어 새롭고 유용한 방법이 될 수 있겠으며 이러한 치료에 적응이 되는 환자들의 선별이나 치료의 보편화를 위해서는 더욱 많은 연구가 필요하리라 생각한다.

## ABSTRACT

Gastroparesis is a disorder of gastric motility that results in delayed gastric emptying. Up to 58% of patients with diabetes mellitus may have diabetic gastroparesis, a syndrome characterized by nausea, vomiting, early satiety, and bloating. The pathophysiology of this disorder is not completely understood, but it is believed to include fundic dysaccommodation, a decrease in gastroduodenal pressure gradient and antral hypomotility. In addition to antral and fundic dysfunction, patients with diabetes may typically have pyloric dysfunction or spasm. Treatment consists of a change in diet to small volume, frequent meals and the use of the prokinetic agents. This case report describes the four patients with severe diabetic gastroparesis whose symptoms persisted despite of dietary changes and the use of prokinetic agents in high doses. All of them were treated with pyloric injection of botulinum toxin and three had significant symptomatic and scintigraphic improvement. (Korean J Gastrointest Endosc 2004;29:70-74)

**Key words:** Diabetic gastroparesis, Pylorus, Botulinum toxin

## 참 고 문 헌

1. Verne GN, Sninsky CA. Diabetes and the gastrointestinal tract. *Gastroenterol Clin North Am* 1998;27:861-874.
2. Kassander P. Asymptomatic gastric retention in diabetics (gastroparesis diabetorum). *Ann Intern Med* 1958;48:797-812.
3. Horowitz M, Harding PE, Maddox AF, et al. Gastric and oesophageal emptying in patients with type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989;32:151-159.
4. Malagelada JR. Diabetic gastroparesis. *Semin Gastrointest Dis* 1995;6:181-186.
5. Mearin F, Camilleri M, Malagelada JR. Pyloric dysfunction in diabetics with recurrent nausea and vomiting. *Gastroenterology* 1986;90:1919-1925.
6. Malagelada JR, Rees WD, Mazzotta LJ, Go VL. Gastric motor abnormalities in diabetic and postvagotomy gastroparesis: effect of metoclopramide and bethanechol. *Gastroenterology* 1980;78:286-293.

7. 류지곤. 소화기 질환에서 보툴리눔 독소의 적용 및 치료효과. 대한소화관운동학회지 2003;9:1-5.
  8. Lacy BE, Zayat EN, Crowell MD, Schuster MM. Botulinum toxin for the treatment of gastroparesis: a preliminary report. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1548-1552.
  9. 양대현, 김미정, 류종선, 윤종만. 인슐린 비의존형 당뇨병 (NIDDM) 환자에서 신경계 합병증이 위배출 시간에 미치는 영향에 관하여. 대한내과학회잡지 1989;37:311-321.
  10. Ezzeddine D, Jit R, Katz N, Gopalswamy N, Bhutani MS. Pyloric injection of botulinum toxin for treatment of diabetic gastroparesis. *Gastrointest Endosc* 2002;55:920-923.
  11. Miller LS, Szych GA, Kantor SB, et al. Treatment of idiopathic gastroparesis with injection of botulinum toxin into the pyloric sphincter muscle. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1653-1660.
  12. Zhao X, Pasricha PJ. Botulinum toxin for spastic GI disorders: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2003;57:219-235.
  13. Pasricha PJ, Rai R, Ravich WJ, Hendrix TR, Kalloo AN. Botulinum toxin for achalasia: long-term outcome and predictors of response. *Gastroenterology* 1996;110:1410-1415.
-