

Gabapentin 단독요법을 이용한 지속적 딸꾹질의 치료 경험

-증례 보고-

순천향대학교 의과대학 마취통증의학교실, *정형외과학교실

유시현 · 김천숙 · 김병흠* · 서환주 · 강규식

= Abstract =

Treatment of Persistent Hiccups with a Single Session of Gabapentin Therapy

-A report of 2 cases-

Sie Hyun You, M.D., Chun Sook Kim, M.D., Bung Heum Kim, M.D.*,
Hwan Joo Seo, M.D., and Kyu Sik Kang, M.D.

Departments of Anesthesiology and Pain Medicine, *Orthopedics, College of Medicine,
Soonchunhyang University, Cheonan, Korea

Hiccups are due to an intermittent clonic spasm of the diaphragm. In most cases, hiccups are self-limiting disease, but persistent hiccups may be related to the presence of serious underlying systemic disease. Two patients who had persistent hiccups that were not controlled by conventional methods and medications were referred to the pain clinic. We administered a single oral medication of gabapentin, and then the hiccups disappeared in both cases. We concluded that gabapentin should be considered as an alternative therapy to control persistent or intractable hiccup. It could be particularly useful for those patients with solid malignancies, either alone or as an "add-on therapy" with other oral agents. (Korean J Pain 2005; 18: 222-225)

Key Words: gabapentin, persistent hiccups.

딸꾹질은 누구나 경험하며 대개 일시적이고 저절로 혹은 비약물적인 요법으로 낫는 질환이지만 지속성 혹은 난치성 딸꾹질은 수면 및 식사 등의 일상생활이 불가능할 정도로 심각한 장애를 초래할 수 있다. 딸꾹질을 일으키는 원인은 다양하며 지속성 혹은 난치성 딸꾹질은 심각한 기저질환과 동반될 수 있으므로 반드시 기저질환의 유무를 평가해야만 한다.

딸꾹질의 약물치료는 적절한 실험모델이 없는 관계로 대개의 약물치료가 경험적일 수밖에 없고 여러 가지 약제들이 딸꾹질의 치료에 쓰여지고 있다. 대부분의 경우 약물치료 전에 숨참기, 구역반사 등의 비약물적치료를 선행한 후 치료에 반응이 없을 경우 약물적 치료와 신경차단법을 시행하게 된다.

저자들은 지속성 딸꾹질 환자에서 다른 약제와의 병용투여 없이 gabapentin 단독요법으로 딸꾹질을 효과적으로 치료한 2예를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

증례 1

체중 54 kg, 19세 남자환자로 우측 견관절 습관성 탈구로 enflurane를 이용한 전신마취하에 관절경하 Bankart repair 수술을 좌위에서 시행 받은 후 2일째부터 분당 7회의 딸꾹질이 발생하였으며 하루 내내 지속되어 수면과 식사에 장애를 받아 딸꾹질 발생 3일째에 마취통증의학과로 의뢰되었다. 환자는 딸꾹질 발생 당일 정형외과에서 숨참기와 구역반사를 시도하였고 발생 2일째에 이비인후과에 의뢰되어 직접 후두경 검사를 시행하였으나 성대의 편마비현상 등은 없었고 metoclopramide 10 mg을 정주 받았으나 딸꾹질은 계속되었다. 본과에 의뢰된 후 바로 gabapentin 300 mg을 1회 경구투여하자 복용 후 2시간만에 완전히 딸꾹질이 소실되었다. 딸꾹질이 다시 재발될 것을 우려하여 퇴원 시까지 취

접수일 : 2005년 6월 28일, 승인일 : 2005년 9월 29일

책임저자 : 강규식, (330-721) 충남 천안시 봉명동 23-20, 순천향대학교 의과대학 천안병원 마취통증의학과

Tel: 041-570-2826, Fax: 041-573-3559, E-mail: ksjsk@schch.co.kr

Received June 28, 2005, Accepted September 29, 2005

Correspondence to: Kyu Sik Kang, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, College of Medicine, Soonchunhyang University, 23-20 Bongmyeong-dong,

Cheonan 330-721, Korea. Tel: +82-41-570-2826, Fax: +82-41-573-3559, E-mail: ksjsk@schch.co.kr

침 전에 한차례씩 gabapentin 300 mg을 이틀간 투여하였고 더 이상 재발하지 않아 딸꾹질 소실 3일째에 퇴원하였으며 정형외과 외래 추적조사결과 딸꾹질은 재발하지 않았다.

증례 2

체중 59 kg, 75세의 남자환자로 본원에 의뢰되기 한달 전에 직장암과 폐암을 진단받고 통원치료로 방사선 치료를 받던 중 딸꾹질이 발생하여 본원 내과와 이비인후과로 의뢰되었으나 특별한 방법이 없다는 소리 듣고 딸꾹질 발생 5일만에 통증클리닉으로 의뢰되었다. 환자는 과거력상 특이 소견은 없었고 신체검사와 검사실소견, 심전도 등에 이상이 없었다. 딸꾹질은 분당 25-30회로 수면 시에도 지속되어 환자는 거의 수면을 취하지 못하고 괴로워하였다. 통증클리닉으로 의뢰되자마자 일반적 내과약물의 투여를 생략하고 바로 gabapentin 300 mg을 경구 투여하였다. 환자는 1회의 gabapentin 투여로 완전히 딸꾹질이 소실되었고 정상적인 수면을 취할 수 있었다. 다음날 환자는 아침에 300 mg의 gabapentin 경구투여 후 저녁 무렵에 딸꾹질이 재발되어 다시 추가로 300 mg의 gabapentin을 복용하였고 딸꾹질은 사라졌다. 이후 환자는 하루 600 mg의 gabapentin을 2회 분할 복용하였고 딸꾹질의 재발 없이 2주간 유지 중이며 gabapentin 감량계획 중에 있다.

고 찰

딸꾹질은 누구나 흔히 경험하는 것으로 횡격막과 호흡근이 불수의적으로 수축하면서 돌발적인 흡기가 단번 성대에 부딪히면서 소리를 내게 되는 복잡한 신경호흡기 현상이다. 일반적으로 딸꾹질을 일으키는 원인으로는 위의 과팽창, 과식, 너무 빨리 식사를 했거나 알코올을 섭취했을 때 생기지만 대부분 별다른 치료 없이 사라지게 된다.¹⁾ 그러나 숨참기나 구역반사유도 등 대중적 요법으로 사라지지 않는 48시간 이상 한 달까지 지속되는 딸꾹질은 지속성으로 정의하고 한달 이상 지속될 때는 난치성 딸꾹질이라 하며 여성보다 남성에서 20 : 1로 많이 발생한다.²⁾ 지속성 혹은 난치성 딸꾹질은 임상 의들에게 진단에 어려움을 갖게 하며 다양한 종류의 광범위한 질환들과 연관된 것으로 알려져 있는데^{1,3)} 난치성 딸꾹질은 대개 심한 기저질환의 존재를 의미하며 딸꾹질 반사궁에 관여하는 신경에 직접적으로 손상을 주거나 염증을 유발함으로써 발생한다.^{1,2,4)} 따라서 지속성 혹은 난치성 딸꾹질이 발생하였을 때는 환자 상태의 광범위한 평가가 이루어져야 한다.¹⁾

딸꾹질의 반사는 3가지의 신경로로 설명할 수 있는데 1) 구심성 횡격막 신경과 미주신경, 흉부 교감신경절, 2) 뇌간의 딸꾹질 중추(hiccup center), 3) 원심성 횡격막신경, 미주신경, 경추신경, 흉추신경이다.⁵⁾ 따라서 딸꾹질은 내장성 구심섬유와 체성 원심섬유가 중추에서 시냅스를 하고 있는데

내장섬유를 통한 정보가 척수를 따라가서 체성신경이 위치한 분절에 증상을 나타내는 것이며 이는 연관통의 원리와 같다.⁵⁾ Samuels은⁶⁾ 딸꾹질의 중추가 상흉부척수에 존재한다고 하였다. 각 신경로는 흉강 내 병변을 감별진단하기 위해 자세한 과거력, 신체검사, 흉부 단순촬영 등으로 충분히 평가되어야 한다. 또 복강이나 뇌의 MRI나 진단적내시경술도 기저질환의 평가에 있어 시행되어야 한다. 임상 의들이 꼭 기억해야 할 것은 지속성 혹은 만성 딸꾹질이 발견되지 않은 기저질환과 연관되어 발생할 수 있다는 점이다. 그러나 모든 난치성 딸꾹질이 반드시 기저질환이 있는 것이 아니므로 기질적 원인을 배제했다면 심리적과 특발성으로 분류해야 할 것이다. 지속성 혹은 난치성 딸꾹질의 원인으로는 중추신경계의 구조적 원인(종양, 뇌수두증, 다발성 경화증 등), 혈관적 원인(동정맥기형, 뇌출혈, 동맥류 등), 외상, 감염 등이 있을 수 있고 발열, 요독증, 당뇨, 통풍, 저나트륨혈증, 저칼륨혈증 등의 대사적 원인이 있을 수 있다.^{4,7)} 그 외 횡격막과 미주신경을 자극하게 되는 경우(간비대, 횡격막 탈출, 심근경색, 식도암, 심내막염, 폐렴, 후두염, 위암, 장폐색, 흉부대동맥류 등)와 alpha methyl dopa, short-acting barbiturate, dexamethasone, chlordiazepoxide 등의 약물도 그 원인이 될 수 있다. 대상포진, 말라리아, 급성 류마티드 열, 장티푸스, 뇌막염 등의 감염질환과 피병, 거식증, 전환장애, 신경증에서도 지속성 딸꾹질이 나타날 수 있다.⁷⁾ 전신마취로 인한 딸꾹질의 원인으로는 부적절한 환기, 경부의 과도한 신전으로 인한 횡격막신경의 긴장, 장기의 견인, 정상적인 억제경로의 억압, 기관내 삽관으로 인한 성문의 자극 등을 들 수 있다.^{4,7)}

치료는 비약물적 치료, 약물적 치료, 신경블록 등이 있으며 기질적 원인이 밝혀지고 치료가 가능하면 먼저 기질적 원인을 치료하면서 동시에 딸꾹질을 없애는 시도가 이루어져야 한다.

비약물적치료로 흔히 시행되는 방법들로 미주신경의 구심성 섬유의 정보전달을 억제하는 방법들의 일환인 비경구 자극, 혀를 세계 잡아당기기, 구토시키기, 숨참기, 찬물을 마시거나 깜짝 놀라게 하기도 하며 이산화탄소나 에테르 같은 기체를 흡입시키기도 한다.⁸⁾ 그 외 경동맥 마사지나 눈두덩 누르기, 재채기 유도하기 등과^{4,9,10)} 기관 삽관 상태의 환자이면 20-25 mmHg의 호기 말 양압을 10-20초 정도 가하는 법도¹¹⁾ 효과적이며 술 후 환자라면 비강영양관의 삽입도 효과적이다.¹²⁾

딸꾹질에 대한 적절한 실험모델이 없는 관계로 대부분 딸꾹질에 대한 약제의 치료효과는 경험적일 수밖에 없다. 딸꾹질을 억제할 수 있는 약물들로는 chlorpromazine, haloperidol, phenytoin, valproic acid, metoclopramide, carbamazepine, amitriptyline, cisapride, baclofen 등이 있다.¹³⁾ Metoclopramide는 위평활근에 도파민에 의한 위장관 운동 억제효과를 길항시켜 위 내용물을 빨리 배출시키며 하부식도 괄약근의 힘을

증가시키고 위액분비를 감소시키거나 추체외로 장애를 일으킬 수 있다. 5-hydroxytryptamine-4 수용체 작용제인 cisapride는 위 배출을 촉진시키고¹⁴⁾ H₂ 수용체 차단제 혹은 양성자 펌프억제제(proton pump inhibitor)로 작용하는 omeprazol은 말초로부터 존재할 것이라 추정되는 고위척수 딸꾹질 중추(supraspinal hiccup center)로의 구심성 자극을 감소시키는 작용을 하여 딸꾹질을 치료하는 것으로 생각된다.¹⁵⁾ Guelaud 등은¹⁶⁾ 37명의 만성 딸꾹질 환자에서 baclofen을 투여하여 18명에서는 완전히 소실되었고 10명에서는 의미 있게 딸꾹질이 감소하였다고 보고하였으며 위식도질환의 유무와는 통계적으로 차이가 없었다고 하였다. Baclofen은 γ -aminobutyric acid (GABA) 유사체로서 연접전달의 차단작용으로 특발성 난치성 딸꾹질의 치료에 기본적인 약제로 사용되고 있다. Baclofen은 근육경직을 치료하는데 사용되는 GABA 작용제로서 주로 척수에서의 연접전달 차단작용으로 특발성 난치성 딸꾹질의 치료에 기본적인 약제로 사용되고 있다.¹⁷⁾ 그러나 최근 baclofen에 반응이 없는 만성 딸꾹질에 gabapentin을 대체 투여하거나 병용 투여함으로써 성공적으로 딸꾹질을 치료한 증례들이 보고되고 있다.^{13,18)}

Gabapentin은 구조적으로 GABA와 유사하지만 GABA로 대사되거나 GABA 작용제로 작용하지 않는 약제로 최근 들어 난치성 딸꾹질의 치료에 효과가 있는 것으로 대두되고 있다.^{13,18)} Gabapentin이 어떻게 딸꾹질을 감소시키는지에 대한 기전은 잘 밝혀져 있지 않으나 흥분성, 억제성 접합 전 신경말단부에서 전압작동칼슘통로(voltage-operated calcium channel)를 억제함으로써 선택적으로 칼슘의 유입을 막아 신경전달을 감소시키는 것으로 생각되고 있다.¹⁹⁾ 확실히 gabapentin은 내인성 GABA의 유리를 증가시켜 횡격막과 다른 흡기근육들의 흥분성을 조절할 수 있다.^{13,18,20)} Gabapentin으로 만성 딸꾹질을 치료하였던 8예의 문헌고찰에서^{3,13,18)} 환자들은 이미 전 처치로 metoclopramide, dexamethasone, chlorpromazine, baclofen 등의 치료를 받았으나 딸꾹질의 호전이 없었던 상태로 5예는 CO (cisapride, omeprazol)나 COB (cisapride, omeprazol, baclofen)와 병행하여 gabapentin을 사용하였고 3예는 전에 사용하던 약은 끊고 gabapentin만을 사용하였다. 4예의 환자들은 대장암, 위암, 췌장암, 폐암 환자였으며 역류성 식도염 환자가 3예였고 1예는 만성폐질환과 당뇨병을 가진 환자였다.^{3,13,18)} 또 딸꾹질의 치료시 gabapentin의 용량은 300-400 mg으로 비교적 소량이 사용되었으며 본 증례에서도 저용량에서 뚜렷한 효과를 볼 수 있었다.

본 증례 1의 경우 수술자세가 좌위로써 3시간정도 수술이 진행되었는데 이 과정에서 환측으로 어깨가 당겨지면서 목부분이 신전되어 장시간 지속되면서 경신경총이 신전된 것이 딸꾹질의 원인으로 작용되지 않았나 추정되어진다. 증례 2의 환자의 경우 가장 가능성 있는 딸꾹질의 원인으로 횡격막이나 횡격막 신경에의 양성 침윤에 의하여 간접 또는 직접적인 신경 손상이나 염증을 유발하여 딸꾹질 반사

궁을 자극함으로써 딸꾹질이 발생하였다고 추측할 수 있는데 gabapentin이 흥분성, 억제성 접합 전 신경말단부에서 전압작동칼슘통로를 억제함으로써 선택적으로 칼슘의 유입을 막아 신경전달을 감소시키고 내인성 GABA의 유리를 증가시켜 횡격막과 다른 흡기근육들의 흥분성을 조절함으로써 효과가 있었던 것으로 보인다. 이러한 이유로 Hernandez 등은³⁾ 종양의 직접 침윤으로 난치성 딸꾹질이 생기기 쉬운 고형 악성암환자에서 발생한 딸꾹질에 gabapentin이 효과적으로 사용될 수 있다고 하였다.

Baclofen에서 gabapentin으로 약을 대치하는 경우 대부분의 환자에서 증상이 악화되는데 이것은 baclofen 금단현상으로 보인다. 따라서 일부 환자의 경우 baclofen에 반응이 없으면서 baclofen 중단 시에 증상이 오히려 더 심해지는 것을 느낄 수 있으므로 Petroianu 등은¹³⁾ baclofen에서 gabapentin으로의 전환보다는 baclofen에 gabapentin을 첨가하는 것이 더 좋을 것이라고 하였다. 그러나 본 저자들은 초기에 baclofen의 투여 없이 단독으로 gabapentin을 투여하여 비교적 빠른 시간 내에 딸꾹질을 멈추게 하였으며 이것은 일반적인 약제를 번갈아 투여하는 동안 약에 대한 효과가 없을 경우 지속되는 딸꾹질로 인하여 겪을 수 있는 환자의 고통을 줄여 줄 수 있는 좋은 방법이라고 생각한다. 또 baclofen과 병용투여하지 않은 것은 지속적으로 약을 복용해야하는 경우 어떤 약이 효과가 있었는지 혼란을 초래할 수 있어 처음부터 gabapentin만을 투여하였다.

요약하면 gabapentin은 지속적 혹은 난치성 딸꾹질의 치료에 있어 치료방법 중의 하나로서 사용될 수 있으며 기존 약제들이 효과가 없는 경우는 물론 일차 선택제로 투여하여 환자를 되도록 빨리 딸꾹질의 불편함에서 벗어나도록 하는데 도움이 되리라 생각한다.

참 고 문 헌

- Pollack MJ: Intractable hiccups: a serious sign of underlying systemic disease. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 272-3.
- Shin CH, Seo SJ, Choi HG, Kim DS, Ryu SJ, Jang TH: Management of intractable hiccups: a report of 3 cases. *Korean J Pain* 2004; 17: 88-91.
- Hernandez JL, Pajaron M, Garcia-Regata O, Jimenez V, Gonzalez-Macias J, Ramos-Estebanez C: Gabapentin for intractable hiccup. *Am J Med* 2004; 117: 279-81.
- Friedman NL: Hiccups: a treatment review. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 986-95.
- Davis JN: An experimental study of hiccup. *Brain* 1970; 93: 851-72.
- Samuels L: Hiccup; a ten year review of anatomy, etiology, and treatment. *Can Med Assoc J* 1952; 67: 315-22.
- Lewis JH: Hiccups: causes and cures. *J Clin Gastroenterol* 1985; 7: 539-52.
- Lee JH, Kim JI, Min BW: Persistent hiccups treatment with cervical epidural block: case reports. *Korean J Pain* 1997; 10: 241-5.
- Choi JH, Lee JY, Lee JY, Sung CH: Persistent hiccup after epidural steroid injection case reports. *Korean J Pain* 2004; 17: 312-4.

10. Yang NY, Moon DE, Shim JY, Park CJ, Kwon OK, Park CM, et al: Treatment of intractable hiccup with midazolam and baclofen: case report. *Korean J Pain* 1997; 10: 246-9.
 11. Kolodzik PW, Eilers MA: Hiccups (singultus): a review and approach to management. *Ann Emerg Med* 1991; 20: 565-73.
 12. Karian JM, Buchheit WA: Intractable hiccup as a complication of ventriculo-peritoneal shunt: case report. *Neurosurgery* 1980; 7: 283-4.
 13. Petroianu G, Hein G, Stegmeier-Petroianu A, Bergler W, Rufer R: Gabapentin "add-on therapy" for idiopathic chronic hiccup (ICH). *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 321-4.
 14. Duffy MC, Edmond H, Campbell K, Fulton JD: Hiccough relief with cisapride. *Lancet* 1992; 340: 1223.
 15. Mayo CW: Hiccup. *Surg Gynecol Obstet* 1932; 55: 700-8.
 16. Guelaud C, Similowski T, Bizec JL, Cabane J, Whitelaw WA, Derenne JP: Baclofen therapy for chronic hiccup. *Eur Respir J* 1995; 8: 235-7.
 17. Ramirez FC, Graham DY: Treatment of intractable hiccup with baclofen: results of a double-blind randomized, controlled, cross-over study. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1789-91.
 18. Porzio G, Aielli F, Narducci F, Varrassi G, Ricevuto E, Ficarella C, et al: Hiccup in patients with advanced cancer successfully treated with gabapentin: report of three cases. *N Z Med J* 2003; 116: 605-7.
 19. Van Hooft JA, Dougherty JJ, Endeman D, Nichols RA, Wadman WJ: Gabapentin inhibits presynaptic Ca (2+) influx and synaptic transmission in rat hippocampus and neocortex. *Eur J Pharmacol* 2002; 449: 221-8.
 20. Priebe MM, Sherwood AM, Graves DE, Mueller M, Olson WH: Effectiveness of gabapentin in controlling spasticity: a quantitative study. *Spinal Cord* 1997; 35: 171-5.
-