

□ 증 례 □

# Steroid 약제 투여에 의한 Intractable Hiccup

— A Rare Side Reaction —

한양대학교 의과대학 내과학교실

임 병 성 · 최 완 영 · 최 진 원  
신 동 호 · 박 성 수 · 이 정 희

= Abstract =

## A Case of Steroid Induced Intractable Hiccup

— A Rare Side Reaction —

Byung Sung Lim, M.D., Wan Young Choi, M.D., Jin Won Choi, M.D.,  
Dong Ho Shin, M.D., Sung Soo Park, M.D. and Jung Hee Lee, M.D.

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

Corticosteroid has been extensively used for the treatment of many medical diseases caused by immune and inflammatory response. And recently it becomes the first choice of treatment for bronchial asthma in a point of its anti-inflammatory effects.

However, this therapy has been associated with many well-known complications including truncal obesity, diabetes mellitus, exacerbation of hypertension, delayed wound healing, easy bruising, atrophy of proximal muscles, psychotic symptoms, and/or osteoporosis.

We report a case of patient with bronchial asthma who developed an uncommon side reaction, intractable hiccup persisting longer than 48 hours after treatment with oral corticosteroid.

### 서 론

최근 내과적 질환의 치료에 부신 스테로이드제의 적용 범위는 매우 넓다. 그러나 이 약제들을 장기간 복용할 때에는 동체 비만(truncal obesity), 당뇨병, 고혈압, 상처 회복 지연 및 쉽게 멍이 들(delayed wound healing & easy bruising), 사지 근위부 근위축, 정신 병적 증상 및 골다공증 등의 부작용이 발생할 수 있다는 사실은 잘 알려져 있다.

최근 저자들은 중증의 기관지 천식 환자에서 경구 스테로이드제의 투여후, 매우 드문 부작용 증상인, 심하게 계속되는 hiccup(딸국질)을 경험 하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증 례

환 자 : 하○승 남자/51세.

수개월 전부터 악화된 기침 및 호흡곤란증을 주소로 1991년 2월 입원하였다. 환자는 입원 3년전 간헐적인 천명과 마른기침 및 호흡곤란증이 발생하여 시내 ○○병원에서 기관지 천식으로 진단 후 간헐적인 베타 아드레날린성 흡입제를 사용하였었다. 입원 3주전부터 기침 및 호흡곤란증이 발생하여 theophylline제의 경구투여 및 베타 아드레날린성 동조 흡입제를 사용중 증세가 더욱 악화되자 응급실을 통하여 입원하였다. 내원당시 혈압은 130/90 mmHg, 맥박수 110회/min, 호흡수 24회/min, 체온 36.8°C였다. 의식은 명료하였고, 경부 정맥의 확장소견은 없었다. 흉부 청진소견상 양측 흉부에서

Table 2. Characteristics of Hiccups Induced by Corticosteroids

No. of Patients	Age/ Sex	Disease	Drug induced	Onset of Hiccups	Duration of Hiccups	Associated Symptoms	Drug therapy	Reference
1	27/M	Brain	Dexamethasone 10 mg po, followed by 4 mg given every 6 hours	within 12 hrs	Several hours	No	Antiacids	8
2	49/M	SLE	Methylprednisolone 1 gram iv for 3-4 days	4-5 hrs after end of first dose	3-4 days	Nausea Malaise	Metoclopramide	
3	53/M	Rheumatoid arthritis	Methylprednisolone 1 gram iv for 3-4 days	less than 24hrs after end of third dose	7 days	Difficult sleeping	Promethazine Chlorpromazine Metoclopramide	9
4	28/M	Reiter's syndrome	Methylprednisolone 1 gram iv for 3-4 days	12hrs after end of third dose	3 days	Difficult sleeping Chest & abdominal discomfort	Promethazine	
5	57/M	Hypertrophic lichen planus	Methylprednisolone 1 gram iv for 3-4 days	3-4 hrs after end of third dose	3-4 days	Nausea, Vomiting Malaise	No effect by any drugs	
6	51/M	Bronchial asthma	Hydrocortisone 800 mg iv, Prednisolone 40 mg po, for 4 days	5 hrs after first dose of prednisolone	6 days after last dose of prednisolone	Difficult sleeping Nausea & Vomiting	No effect by any drugs	our case

SLE : Systemic Lupus Erythematosus.

Table 1. Pulmonary Function Test on Admission by Spirometry

	VC (L)	VC% (%)	FVC (L)	FEV1 (L)	FEV1% (%)
Before Inhalation of Bronchodilator	3.31	89.5	3.05	1.75	57
After Inhalation of Bronchodilator	3.51	92.6	3.48	2.14	61

정상 호흡음이 감소되었으며, 호기시 천명이 들렸고, 호기가 흡기보다 길어져 있었다. 이외에 다른 장기의 이상 소견은 관찰되지 않았다. 입원 당시 산소 흡입(nasal catheter : 3 L/min) 중에 시행한 동맥혈 가스검사는 pH 7.42, PaO<sub>2</sub> 102 mmHg, PaCO<sub>2</sub> 35 mmHg, SaO<sub>2</sub> 98%, HCO<sub>3</sub> 23 mmol/L였으며, aminophylline의 혈청농도는 11.64 µg/ml, 흉부 X선은 과팽대(hyperinflation) 소견을 보였다. 입원 후 기관지확장제 흡입 전후의 폐기능 검사는 흡입 후 FEV<sub>1</sub>이 약 22%의 증가를 보이는 폐쇄성 폐질환 소견을 보였다(Table 1). 다른 혈청 생화학적 검사, 전해질 검사 등은 모두 정상범위내에 있었다.

입원 1일 동안 산소흡입, 수액공급, aminophylline의 정맥내 투여, 베타 아드레날린성 동조제의 경구 및 흡입 투여를 하였으나 증상의 호전은 없었다.

#### Hiccup의 발생 및 과거력

입원 2일째 hydrocortisone (Solu-cortef : 한국 Upjohn)을 정맥내로 200 mg씩 6시간 간격으로 4번 투여한 후, 입원 3일부서는 prednisolone (한국 Schering) 40 mg을 아침 공복시에 경구 투여하였다. 이날 점심때부터 hiccup이 발생하여 비강이나 구강을 자극하여 재채기나 구역질을 유발시키는 등의 치료를 하였으나 일시적으로 멈춘 후 수분후 다시 재발되었고, antacid, chlorpromazine, diazepam, atropine, metoclopramide, buscopan, nifedipine 등의 약물 투여와 직장 자극등으로도 전혀 효과가 없었다. 입원 5일까지는 이 증상이 수면시에는 멈추었으나, 이후부터는 수면시에도 계속되는 심한 hiccup으로 환자는 수면부족, 식욕부진, 구역질, 구토 등의 임상증세가 발생하였다. 식도 및 위에 대한 X-선적 검사, 초음파 검사 및 단층촬영상에서도 식도, 위, 횡격막, 및 뇌등에 원인이 될만한 소견은 관찰되지 않았으며, 연속적인 혈청 전해질 검사, 간기능 검사, 혈청

aminophylline 치등도 이상소견이 없었다.

환자는 입원 6일째에야 “과거에도 2차례의 심한 hiccup을 경험하였는데, 20년전 steroid로 추정되는 약물 복용후 hiccup이 약 2주간 지속되었으며, 3년전 결막염으로 스테로이드제를 경구사용 후에도 hiccup이 발생하여, 약물 중단 후 수일후에 자연적으로 없어졌다”고 하였다.

입원 7일부터는 경구 스테로이드제의 사용을 금지하였고 경과 관찰을 하던 중, 입원 10일부터는 수면시 hiccup은 없어졌으며, 입원 12일후부터는 완전히 멈추어 퇴원을 하였으며, 퇴원 1주후부터는 조심스럽게 steroid 흡입제인 Pulmicort<sup>®</sup> (Budesonide)를 1일 2회씩 흡입(usual dose : 400 µg/day)하였던 바, 더이상의 hiccup의 발생은 없이 현재까지(퇴원후 5개월)외래추적 중이다.

## 고 찰

정상적인 사람에서도 발생하는 hiccup은 횡격막의 규칙적인 불수의적 수축에 따라 발생하는 흡기에 의하여 성문(glottis)이 닫힐때 나는 소리를 말하며, 대부분은 보통 발생 후 수분내에 사라지므로 환자의 주증세로 되는 경우는 드물다. 이러한 일시적인 hiccup은 생리학적인 대성 근경련증(physiologic myoclonus)의 한 형태로 추정된다<sup>1)</sup>. 한편 태아에서는 이러한 운동이 호흡근을 발달시켜 출생후 공기중에서의 호흡운동을 준비하는 필수조건으로 생각되고 있으며<sup>2)</sup>, 영아기에는 어른에 비해 딸국질의 발생률이 3000배나 된다고 한다<sup>3)</sup>.

그러나 hiccup이 48시간 이상 지속될때 난치성(intractable) hiccup 혹은 만성 hiccup 이라고 하는데<sup>4)</sup>, 이때는 미주신경(vagus nerve)과 횡격신경(phrenic nerve)을 포함하는 구심성 감각신경(afferent sensory fiber), 연수 호흡 중추(medullary respiratory center), C3~5 척수로 가는 하행신경, 원심성 운동성 횡격신경 등으로 구성되는 소위 딸국질 반사궁(hiccup reflex arc)의 지속적인 장애에 의하며, 그 원인으로는 상기 반사궁에 관계되는 모든 신경의 어느 곳이든지 자극이 가해질 때 발생한다고 한다<sup>1,5)</sup>. 즉, 경련성 질환, 뇌종양, 뇌혈관 장애, 외상, 감염성 질환, 뇌신경의 퇴행성 질환들 및 대사성 질환등의 뇌를 직접 자극할 수 있는 질환들과 흉부 및 복부의 질환 혹은 이 부위의 수술시

미주신경이나 횡격신경을 자극하여 올 수 있다<sup>1,4,6,7</sup>). 그러나 glucocorticoids제의 투여후에 hiccup 발생에 대한 보고는 매우 드물어 문헌상 5예의 보고만이 있을 뿐이었다(Table 2).

LeWitt등<sup>8)</sup>은 27세 남자에서 뇌의 좌측 전두엽에 발생한 신경교종의 수술전 처치로 두개압을 낮출 목적으로 dexamthasone을 10 mg 경구로 투여후 6시간마다 4 mg을 투여하였는데, 처음에는 12시간내에, 이 후의 투여에는 30분 내에 hiccup이 발생하여 수시간동안 지속하였다고 하였다. 이 hiccup은 호흡을 멈춘다든지, 과도호흡, 설당물을 마심등 일반적인 치료에는 전혀 반응을 하지 않았으며, 제산제의 투여시에는 hiccup의 심한 정도가 약간은 완화되었다고 하였다.

Baethge등<sup>9)</sup>은 류마치스 센터에서 methylprednisolone을 정맥주사 후 24시간 이상 지속되는 hiccup이 발생한 4예의 환자들을 보고하였다. 이때 hiccup은 평균 3~4일 동안 지속되었고, 최고 7일까지 지속된 예도 있다. 장기간 hiccup의 부작용으로 수면장애, 구역질 및 구토등이 발생하였다고 하며, 이들 hiccup에 확실한 효과를 나타낸 약물은 없었다고 하였다.

스테로이드제 사용으로 인한 hiccup의 발생기전은 알려지지 않았지만, 이 약물이 중추신경에 미치는 영향은, 동물실험에서는 중뇌(midbrain)의 말초부에서 유발시킨 자극 전위차의 진폭(amplitude of peripherally stimulated evoked potential)을 증가시켜 신경접합부(synaptic transmission)의 역치(threshold)를 낮춘다고 하고<sup>10)</sup>, 또 쥐에서는 뇌의 neurotransmitters의 대사에 조절작용이 있다고 하는데<sup>11)</sup>, 이러한 효과들이 스테로이드제 사용시에 발생하는 hiccup과 관련이 있을 것으로 추측된다.

hiccup의 일반적인 치료로는 호흡을 일시적으로 멈춤(breathing holding), 소금이나 마른 과일설탕을 먹음으로 후인후벽을 자극하는 방법, 설암자를 사용하여 구역반사(gag reflex)를 유발하는 방법, nasogastric tube를 삽관하는 방법, 직장자극(rectal irritation)등이 있으나, 본 증례에서는 이러한 방법에 의하여는 일시적으로는 멈출 수 있었지만 곧 재발되어 완전한 치료는 되지 않았다. 상기와 같은 고식적인 방법으로 치료가 안 되는 경우 약물치료를 시행하게 된다.

약물로는 항경련제, 항정신성 약물, dopamine 길항제, 근육이완제, 진정제, 최면제, 항울제, 마취제,

GABA 동조제, calcium channel 차단제등이 사용된다<sup>12~16)</sup>. 이 중 많이 쓰이는 약물로는 chlorpromazine, haloperidol이나 metoclopramide가 많이 쓰이고 있다.

본 증례에서는 처음 hiccup의 발생시에는 별로 문제시 되지 않는 일시적인 현상으로 생각되어졌으나, 일반적인 치료나 약물치료에 의하여도 없어지지 않았으며 나중에는 기관지 천식에 의한 증상보다도 더 심한 증세로 진행되어 환자의 병력을 재확인하여 본 결과, 이미 스테로이드제에 의한 hiccup 발생의 병력이 2차례나 있었음을 확인한 후, 이의 사용을 중지하고서야 서서히 hiccup이 없어졌다.

이후 주로 호흡기에 국소적 작용을 하면서 전신적인 부작용은 거의 없는 steroid제(Pulmocort®)의 흡입치료시에는 이의 재발이 없었던 바, 이 약제는 1) 폐조직 내에서는 거의 대사되지 않으며 혈장내로의 흡수가 아주 더디게 이루어지므로 흡입된 약제의 대부분이 호흡기의 glucocorticoid 수용체에 결합하여 항염증 반응을 일으키며, 2) 폐에서 혈장으로 흡수된 일부 약물이던, 흡입시 구강에 남아 삼킨 약물이던, 간에서 cytochrome P-450 system에 의한 oxidative metabolism으로 90% 이상이 first-bypass 대사에 의하여, glucocorticoid 수용체에 대한 친화력이 거의 없는, 불활성 대사 산물인 16 $\alpha$ -OH prednisolone과 6 $\beta$ -OH budesonide로 전환되어 24시간 이내에 소변으로 배출되며, 3) 또 최대 흡입투여량(1.6 mg)으로도 plasma cortisol치에는 아무런 영향이 없으며 hypothalamic-pituitary axis에도 거의 영향을 미치지 않는다고 한다<sup>17~19)</sup>.

대개의 경우 hiccup은 임상적 중요 증상으로는 취급되지는 않기 때문에, 최근 내과적 질환에서 많이 사용되는 스테로이드제의 투여에 의한 hiccup의 발생빈도는 잘 알려진 바가 없지만, LeWitt등<sup>8)</sup>은 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center에서 상당수의 환자들 이, 비록 문헌상에는 발표되지는 않았지만, 대량의 전신적인 dexamethasone의 투여후 부작용으로 hiccup이 발생함을 경험하였다는 보고를 주시하면, 실제로는 스테로이드제 유발성 hiccup은 더 많은 빈도를 차지할 것으로 기대된다.

## 결 론

최근 기관지 천식환자에서 경구 steroid 사용후에, 문헌상 매우 드문, 오랫동안 계속되는 hiccup을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## REFERENCES

- 1) Davis JN: An experimental study of hiccup. *Brain* 93:851, 1970
- 2) Dunn PM: Fetal hiccups [letter]. *Lancet* 2:505, 1977
- 3) Brouillette RT, Thach BT, Abu-Osba YK, Wilson SL: Hiccups in infants; characteristics and effects on ventilation. *J Pediatr* 96:219, 1980
- 4) Souadjian JV, Cain JC: Intractable hiccup: etiologic factors in 220 cases. *Postgrad Med* 43:72, 1968
- 5) Nathan MD, Leshner RT, Keller AP: Intractable hiccups (singultus). *Laryngoscope* 90:1612, 1980
- 6) Shay SS, Myers RL, Johnson LF: Hiccups associated with reflux esophagitis. *Gastroenterology* 87:204, 1984
- 7) LeWis PJ, Trudinger B: Fetal hiccups [letter]. *Lancet* 3:355, 1977
- 8) LeWitt PA, Barton NW, Posner JB: Hiccup with dexamethasone therapy [letter]. *Ann Neurol* 12:405, 1982
- 9) Baethge BA, Lidsky MD: Intractable hiccups associated with high-dose intravenous methylprednisolone therapy. *Ann Intern Med* 104:58, 1986
- 10) Feldman S, Todt JC, Porter RW: Effect of adrenocortical hormones on evoked potentials in the brain stem. *Neurology* 11:109, 1961
- 11) Rastogi RB, Singhal RL: Adrenocorticoids control 5-hydroxytryptamine metabolism in rat brain. *J Neurol Transm.* 42:63, 1978
- 12) Bhalotra R: Baclofen therapy for intractable hiccups [letter]. *J Clin Gastroenterol* 12:122, 1990
- 13) Burke AM, White AB, Brill N: Baclofen for intractable hiccups [letter]. *N Engl J Med* 319:1354, 1988
- 14) Yaqoob M, Prabhu P, Ahmad R: Baclofen for intractable hiccups [letter]. *Lancet* 2:562, 1989
- 15) Mukhopadhyay P, Osman MR, Wajima T, Wallace TI: Nifedipine for intractable hiccups [letter]. *N Engl J Med* 314:1256, 1986
- 16) Lipps DC, Jabbari B, Mitchell MH, Daigh JD, Jr: Nifedipine for intractable hiccups. *Neurol* 40:531, 1990
- 17) Adersson P, Ryrfeldt A.: Biotransformation of the topical glucocorticoids. Budesonide and beclomethasone 17 $\alpha$ , 21-dipropionate in human liver and lung homogenate. *J Pharm Pharmacol* 36:763, 1984
- 18) Ryrfeldt A, Andersson P, Edsbäcker S, et al: Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid. *Eur J Respir Dis* 63(Suppl 122):86, 1982
- 19) Edsbäcker S, Joensson S, Lindberg C, et al: Metabolic pathways of the topical glucocorticoid budesonide in man. *Drug Metab Dispos* 6:590, 1983