

## 레비티라세탐에 반응을 보인 지속적 딸꾹질

황인하 이슬기 윤운규 배희원 김두응 조은경 한정호 양영순 김승민 하상원

중앙보훈병원 신경과

### Persistent Hiccup Treated by Levetiracetam

Inha Hwang, MD, SulKi Lee, MD, UnKyu Yun, MD, Heewon Bae, MD, Doo Eung Kim, MD, Eun-Kyoung Cho, MD, Jeong Ho Han, MD, YoungSoon Yang, MD, Seung Min Kim, MD Sang-Won Ha, MD

Department of Neurology, Veterans Health Service Medical Center, Seoul, Korea

J Korean Neurol Assoc 35(4):257-260, 2017

**Key Words:** Hiccup, Myoclonus, Levetiracetam

딸꾹질은 갑작스러운 횡격막 및 늑간근의 수축과 이어지는 후두의 폐쇄로 특징적인 소리를 내는 것을 말한다. 보통은 경과가 양호하며 저절로 호전되거나 간단한 자극 또는 약물에 의해 중단된다.<sup>1</sup> 하지만 지속적이고 재발하는 딸꾹질은 환자에게 고통을 주며, 잘 치료되지 않을 수 있다. 지속적이고 재발하는 딸꾹질의 약물 치료에 대한 대형, 다기관 연구 데이터를 통해 제시된 치료지침은 없으며, 경험적으로 사용하는 약물에 대한 반응은 다양하다.<sup>2</sup> 저자들은 레비티라세탐(levetiracetam)에 좋은 반응을 보인 지속적 딸꾹질(persistent hiccup)을 경험하여 보고하고자 한다.

## 증 례

70세 남자가 내원 2시간 전 발생한 우측 중대뇌동맥경색으로 인근 병원에서 혈전용해제 투약 및 우측 경동맥스텐트삽입술 후 전원하였다. 과거력에서 고혈압, 당뇨병, 전립선비대증으로 약물 복용 중이었다. 신경학적 진찰에서 의식은 명료하였으며, 구음장애, 삼킴곤란 및 좌측 불안전마비(상지 근력 medical research council [MRC] grade 2, 하지 근력 MRC grade 1)가 관찰되었다. 삼킴곤

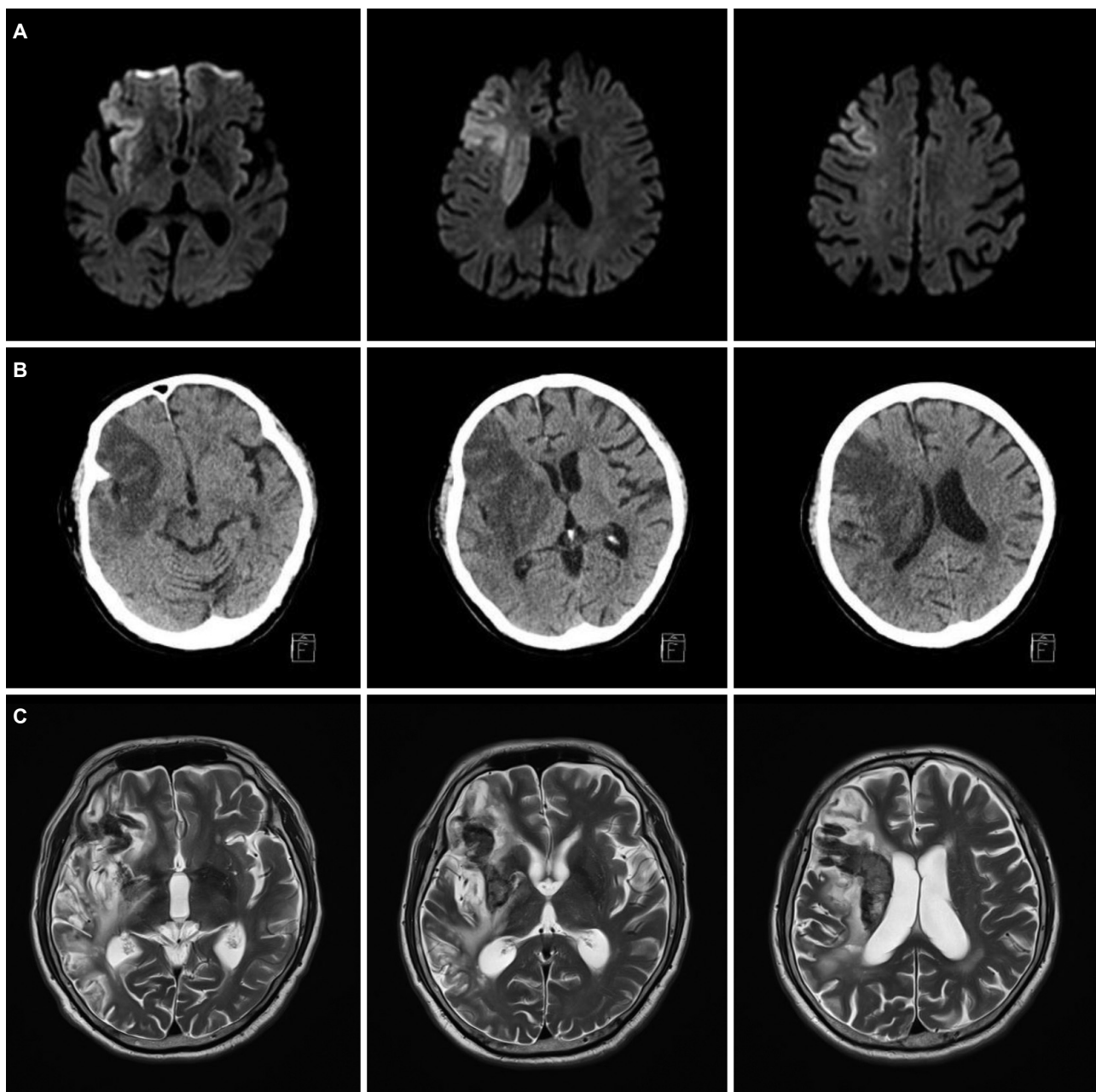
란으로 비위관 삽입 후 경관식을 진행하였다.

증상 발생 당일 촬영한 확산강조영상에서는 대뇌부챗살, 기저핵, 뇌섬엽, 전두엽을 포함한 우측 중대뇌동맥 영역에 확산 제한이 관찰되었으며(Fig. A), 뇌졸중병변은 없었다. 본원 내원하여 시행한 뇌 computed tomography (CT)에서 해당 병변의 확장 및 국소 출혈변환이 확인되었다(Fig. B). 내원 20일째에 환자는 다른 신경학적 변화 없이 하루 종일 지속되는 딸꾹질이 발생하였다. 복용 중인 약물은 아스피린(aspirin) 100 mg, 아토르바스타틴(atorvastatin) 20 mg, 에스오메프라졸(esomeprazole) 20 mg, 메트포르민(metformin hydrochloride) 2,000 mg, 테네리글립틴(teneligliptin) 20 mg, 피오글리타존(pioglitazone) 30 mg, 피마살탄(fimasartan) 60 mg으로, 딸꾹질을 유발할 것이라고 판단되는 약물은 없었다. 메토클로프라미드(metoclopramide) 10 mg을 정맥 주사하였으나 딸꾹질은 호전되지 않았다. 딸꾹질을 시작한 지 2일째에 바클로펜(baclofen) 10 mg을 추가, 5일째 클로로프로마진(chlorpromazine) 50 mg을 추가, 6일째에는 클로로프로마진을 125 mg로 증량하였으나 딸꾹질은 지속되었으며, 각각의 약물에 진정(sedation) 되는 양상을 보였다. 그사이 시행한 동맥혈가스검사를 포함한 혈액검사, 단순 흉부 및 단순 복부 X-ray에서 이상 소견은 관찰되지 않았고, 뇌파검사에서는 우반구에서 서파가 관찰되었으나 뇌전증모양방전은 나타나지 않았다. 복부 또는 흉부의 기질적 원인을 감별하기 위해 시행한 복부 및 흉부 CT에서 이상 소견은 관찰되지 않았다. 딸꾹질을 시작한 지 7일째에 발프로산(valproic acid) 600 mg을 추가하였으나 증상이 지속되었다. 추적 뇌 자기공명 T2 강조영상 검사

Received June 28, 2017 Revised August 14, 2017

Accepted August 14, 2017

**Address for correspondence:** Sang-Won Ha, MD  
Department of Neurology, Veterans Health Service Medical Center, 53 Jinhwangdo-ro 61-gil, Gangdong-gu, Seoul 05368, Korea  
Tel: +82-2225-1324 Fax: +82-2-2225-1324  
E-mail: hippocam@naver.com



**Figure.** Brain images of the patient. Initial diffusion weighted image shows hyperintensity in the right middle cerebral artery territory including frontal lobe, insular, basal ganglia and internal capsule (A). Brain computed tomography taken 10 days later shows an infarct extension into posterior part of middle cerebral artery territory with edema and hemorrhagic conversion (B). T2-weighted magnetic resonance imaging performed after the development of hiccup shows extended range of ischemic lesion and hemorrhagic transformation (C).

에서 뇌졸중의 병변은 관찰되지 않았으나 중대뇌동맥영역 뇌경색의 확장 및 출혈변환의 범위가 확장된 것이 확인되었다(Fig. C). 딸꾹질 발생 9일째부터는 레비티라세탐 500 mg을 추가, 10일째 레비티라세탐을 1,000 mg으로 증량하였고, 이날부터 딸꾹질의 지

속시간은 10분 이내, 횟수는 5회로 빈도가 감소하였다. 11일째 딸꾹질은 완전히 멈추었다. 11일째부터는 발프로산, 클로로프로마진을 중단하였고, 12일째부터 바클로펜도 중단하고 레비티라세탐 1,000 mg만 유지하였고 딸꾹질은 재발하지 않았다.

## 고찰

딸꾹질은 횡격막과 호흡 근육의 근간대(myoclonic) 수축과 이어지는 후두의 폐쇄를 말하며, 그 기전으로는 횡격막, 미주신경, 교감 신경통로를 경유하는 구심신경경로 및 연수에서 중뇌에 걸친 딸꾹질 중추 그리고 횡경막신경(phrenic nerve), 되돌이후두신경(recurrent laryngeal nerve), 늑간신경(intercostals nerve)을 경유하는 원심신경경로(efferent nerve pathway)로 구성된 불수의적 반사작용이다.<sup>1</sup>

이 경로 중 어느 곳에든지 물리, 화학 요인, 염증, 신생물 등의 자극이나 손상이 주어지면 딸꾹질을 유발할 수 있다. 급성 딸꾹질은 보통 경과가 양호하며 저절로 호전되거나 간단한 자극 또는 약물로 의해 중단되는 반면, 딸꾹질이 48시간 이상 지속되면 지속성 딸꾹질(persistent hiccup), 2개월 이상 지속되면 난치성 딸꾹질(intractable hiccup)이라고 한다. 지속성 또는 난치성 딸꾹질의 치료를 위해서는 딸꾹질을 유발시키는 병변을 정확하게 진단하고 원인에 따라 치료하는 것이 가장 효과적이겠지만, 딸꾹질에 관여하는 구조가 많고 관련된 신경경로가 매우 길어서 종종 원인을 찾지 못하고 국소화가 어려운 경우가 많다.<sup>1,2</sup>

뇌경색에 의해 발생하는 딸꾹질은 대부분 연수를 침범하는 뇌줄기경색에서 발생하는 것으로 알려져 있다. 고양이 실험에서 후두 근육으로 이어지는 미주운동신경세포를 포함하는 모호핵과 가까운 연수망상체(medullary reticular formation)에 전기자극을 가한 경우 딸꾹질과 유사한 운동패턴이 유발되는 것이 확인되면서 임상 경험과 함께 딸꾹질 조절중추가 뇌줄기에 위치하는 것으로 추정할 수 있다.<sup>3</sup> 한편 드물게 천막상부, 전순환계 영역의 병변에 의해 딸꾹질이 발생하였다는 보고가 있다.<sup>4</sup> 하루 뇌줄기의 자율신경회로는 전뇌섬엽, 내측전두엽 및 띠다발피질(cingulate cortex)을 포함하는 피질구조의 네트워크에 의해 조절되는 것으로 생각된다. 우측 뇌섬엽피질을 포함한 뇌줄종 환자는 부정맥, 심근경색 등의 심장혈관합병증을 종종 일으키기도 하는데, 이러한 합병증은 피질하 자율신경계의 탈억제로 인한 교감신경기능의 조절장애로 인해 발생한다고 추정한다. 이러한 기전과 유사하게 천막상부, 전순환계의 병변이 딸꾹질 생성과 관련된 딸꾹질 중추에 대한 피질 조절의 중단을 일으키고, 이로 인해 교감신경계의 변화를 과잉활성화 시켜 딸꾹질을 유발한다고 이해할 수 있다.<sup>4</sup>

본 증례의 환자도 지속적인 딸꾹질의 원인을 찾기 위해 광범위한 검사를 시행하였으나 약물, 대사, 흉복부의 구조적 이상은 확인되지 않았다. 딸꾹질과 동반한 다른 신경학적 변화는 나타나지 않았고, 뇌영상검사에서 중추성 딸꾹질 생성과 관련된 뇌줄기 병변

은 관찰되지 않았다. 다만, 우측 뇌섬엽을 포함한 광범위한 뇌손상이 확인되었고, 딸꾹질 발생 이후 추적영상검사에서 뇌경색 병변의 악화가 확인되어 이로 인한 딸꾹질의 가능성이 있다.

앞서 언급한 바와 같이 원인이 확인되지 않거나 근본적 교정이 어려운 딸꾹질의 경우 딸꾹질 반사통로에 작용하는 약물을 시도해 볼 수 있다. 그러나 어떤 약물이 효과적인지에 대한 대형, 다기관 연구 자료는 현재 없으며, 일련의 증례 및 임상경험을 기반으로 한 권고들뿐이다.<sup>2</sup> 몇 가지 실험과 약물에 대한 반응 등을 통해 세로토닌(serotonin), 도파민(dopamine), 감마아미노부티르산(gamma aminobutyric acid), 히스타민(histamine) 등 여러 신경전달물질의 작용에 대한 기전이 제시되고 있으나 이러한 신경전달물질에 작용하는 약물들의 효과가 일정하지 않고 반응에 대한 예측이 어렵다.<sup>5</sup>

한편 딸꾹질을 현상학적으로만 보았을 때 횡격막과 호흡근을 침범하는 근육간대경련(myoclonus)으로 생각해 볼 수 있다.<sup>1,2,5</sup> 근육간대경련은 돌발적이며 짧고, 전기충격과 같은 형태의 순간적인 근육의 수축 또는 근긴장도가 저하되는 현상으로, 발생기전을 명확히 알지 못하며 다양한 원인에 의해 발생할 수 있다. 근육간대경련의 치료는 그 원인과 발생원에 따라 분류하여 시도해 볼 수 있는 약물들이 제시되고 있는데, 최근에는 레비티라세탐이 원인이나 생성원에 관계없이 광범위하게 효과 있는 약물로 제시된다.<sup>6</sup> 레비티라세탐의 정확한 작용기전은 밝혀지지 않았으나, 시냅스 소포체 당단백질인 Synaptic vesicle glycoprotein 2A를 묶어 시냅스 전 칼슘채널을 막고, 이것이 시냅스 간 신경충격을 억제하는 것으로 여겨진다.<sup>7</sup>

본 증례의 환자의 경우 딸꾹질 반사경로에 작용한다고 알려져 있는 여러 가지 약물을 시도하였음에도 딸꾹질은 지속되었다. 대체 약물을 고려하던 중 딸꾹질의 현상학이 근육간대경련과 같다는 점에 착안하여 레비티라세탐을 투약하였고, 비로소 딸꾹질이 멈추었다. 본 증례를 통해 레비티라세탐을 지속성 또는 난치성 딸꾹질의 치료로 고려할 수 있다고 생각하나, 레비티라세탐이 어떠한 기전으로 딸꾹질을 멈추게 하였는지는 명확히 알 수 없다. 저자들이 확인한 바로는 현재까지 딸꾹질의 치료로 레비티라세탐을 시도한 문헌보고가 없어 추가적인 증례 및 연구를 통해 검증이 필요한 바이다.

## REFERENCES

1. Chang FY, Lu CL. Hiccup: mystery, nature and treatment. *J Neurogastroenterol Motil* 2012;18:123-130.
2. Steger M, Schneemann M, Fox M. Systemic review: the pathogenesis and pharmacological treatment of hiccups. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:1037-1050.

3. Arita H, Oshima T, Kita I, Sakamoto M. Generation of hiccup by electrical stimulation in medulla of cats. *Neurosci Lett* 1994;175:67-70.
4. Lee MH, Pritchard JM, Weiner WJ. Clinical reasoning: a 44-year-old man with a 3-month history of hiccups. *Neurology* 2011;77:e145-e148.
5. Nausheen F, Mohsin H, Lakhani SE. Neurotransmitters in hiccups. *Springerplus* 2016;5:1357.
6. Levy A, Chen R. Myoclonus: pathophysiology and treatment options. *Curr Treat Options Neurol* 2016;18:21.
7. Vogl C, Mochida S, Wolff C, Whalley BJ, Stephens GJ. The synaptic vesicle glycoprotein 2A ligand levetiracetam inhibits presynaptic Ca<sup>2+</sup> channels through an intracellular pathway. *Mol Pharmacol* 2012;82:199-208.