상부식도조임근 기능장애에서 보툴리눔독소 주입 치료 결과에 대한 인두수축근 힘의 영향

임동인 · 서민수 · 황석준 · 이호준 · 박진우

동국대학교 일산병원 재활의학과

The Influence of Pharyngeal Strength on the Outcome of Botulinum Toxin Treatment for Difficulty in Relaxation of the Upper Esophageal Sphincter

Dong-In Yim, M.D., Minsu Seo, M.D., Seok Joon Hwang, M.D., Ho-Jun Lee, M.D., Ph.D., Jin-Woo Park, M.D., Ph.D.

Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Dongguk University Ilsan Hospital, Goyang, Korea

Objective: Botulinum toxin was used to treat patients with difficulty in relaxation of the upper esophageal sphincter (UES), but the treatment did not always yield good results. We, therefore, attempted to investigate if there was any other factor affecting the outcome and hypothesized that this could be caused due to pharyngeal constriction.

Methods: We conducted a retrospective study on a botulinum toxin injection treatment given to eleven patients with nasal backflow and pharyngeal stasis in the course of a videofluoroscopic swallowing study from August 2006 to December 2012. After the injection, the cases showing an esophageal passage of diluted barium regardless of aspiration were defined as "good", and the cases showing no passage were defined as "bad". Pharyngeal strength was measured using the pharyngeal constriction ratio (PCR), which was compared between the two groups using the Mann-Whitney U test for proving the hypothesis.

Results: Five of the eleven patients showed esophageal passage after the injection treatment and were assigned to the "good" group. The remaining 6 were assigned to the "bad" group. When comparing the average PCR of each group, the 'good' group's ratio was at 0.09 ± 0.03 and the 'bad' group was at 0.29 ± 0.16 , showing a statistically significant difference ($P < 0.05$).

Conclusion: The strength of pharyngeal constriction could be considered to be an important factor influencing the outcome after botulinum toxin treatment for the difficulty in relaxation of the UES. (JKDS 2022;12:45-49)

Keywords: Botulinum toxins, Deglutition disorders, Esophageal sphincter, upper, Outcome assessment

투고일: 2021년 5월 21일, 심사일: 2021년 5월 24일, 게재확정일: 2021년 7월 23일

책임저자: 박진우, 경기도 고양시 일산동구 동국로 27

(10326) 동국대학교 일산병원 재활의학과

Tel: 031) 961-7484, Fax: 031) 961-7488, E-mail: jinwoo.park.md@gmail.com

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Copyrights © The Korean Dysphagia Society, 2022.

서론

연하는 입안의 음식물을 식도로 이동시키는 것을 말하며 이는 중추 조절을 받는 혀, 연구개, 인두, 후두, 식도 등의 자발적, 비자발적 근육 활동에 의해 이뤄진다¹. 인두와 식도 사이에는 높은 압력 구역의 상부식도 조임근이 존재하는데, 하인두 수축근, 윤상 인두근, 경부식도로 구성되어 있고² 정상적인 삼킴을 위해서는 상부식도 조임근이 이완되는 과정이 필요하며³ 이 과정이 이루어지지 않으면 음식덩이의 통로를 막고 연하장애로 이어질 수 있다⁴. 이러한 상부식도 조임근의 기능장애는 뇌졸중, 운동신경세포병, 파킨슨병, 중증 근무력증, 봉입소체 근염 등 많은 신경학적 질환 등에서 보고되었다⁵.

임상적으로 상부식도 조임근 기능장애가 의심되는 환자에서 보툴리눔 독소 치료를 시행하고 있는데 결과가 항상 좋은 것은 아니었다. Moerman은 주사 후 50%의 개선율을 보고하였고 Atkinson 등은 20%의 낮은 개선율을 보고하였다^{6,7}. 결과에 영향을 줄 수 있는 여러 요인이 있겠지만 저자들은 인두 수축 능력 영향의 가능성을 추측했다. 즉, 인두 수축근 힘의 저하가 있을 경우 상부식도 조임근을 열어 주어도 그 결과가 좋지 않을 것이라고 가설을 세웠다. 이를 증명하기 위해 보툴리눔 독소 주입 후 결과가 좋은 군과 그렇지 않았던 군을 나누어 주입 전 두 군 사이의 인두 수축근의 힘의 차이를 알아보려 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구설계

이 연구는 후향적 연구로 2006년 8월부터 2012년 12월에 비디오 투시 삼킴 검사를 시행한 환자들을 대상으로 진행하였다. 연하장애를 호소하는 환자들에게 비디오 투시 삼킴 검사를 시행하였고 삼킴 동안 음식덩이가 비인두로 역류하는 비강 역류⁸, 인두에 잔류물이 남는 인두정체⁹의 연하장애 증상을 보이는 사람들에게 보툴리눔 독소 주입치료를 시행했다. 비강 역류는 상부식도 조임근의 열림과 밀접하게 연관되어 있으며⁸ 인두의 잔류물은 약한 인두의 힘, 상부식도 조임근의 이완 장애로 인한 결과로 알려져 있다¹⁰. 연구대상자들의 후두 거상은 양호했으며 치료 2주 후 비디오 투시 삼킴 검사를 재 시행 하였다.

치료한 환자들을 두 그룹으로 나누었다. 보툴리눔 독소 주입치료 후 흡인 유무에 관계없이 5 ml의 검사식의 일부 또는 전부가 식도 통과를 보이는 경우를 '좋은', 그렇지 않은 군을 '나쁨'으로 정의했다. 인두 수축근의 힘은 그 비

(Pharyngeal constriction ratio, PCR)를 측정하여 확인하였다.

2. 비디오 투시 삼킴 검사

비디오 투시 삼킴 검사는 삼킴 기능의 해부학적, 생리학적 평가를 위한 최적 표준 검사로써 일반적으로 사용되고 있다¹¹. 검사방법은 방사선 투시판과 x선 튜브(Sonial-vision-100, Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan) 사이에 환자를 앉히고 측면 영상에서 검사식을 삼키는 과정을 투시해 보며 그 과정을 녹화하였다. 검사식은 5 ml의 희석된 바륨(35% w/v)을 사용했다¹². 영상은 의료영상 저장 전송시스템(PACS)을 사용하여 녹화되었고 속도는 30프레임/초, 크기는 1021×1021 픽셀로 설정하였다.

3. 인두 수축 비(PCR)의 측정

인두 수축 비의 측정은 보툴리눔 독소 주입치료 전 픽셀 기반으로 시행되는 비디오 투시 삼킴 검사에서 5 ml의 희석된 바륨을 삼키는 동안 최대 인두 수축 지점에서의 인두 영역(PAmax)을 1 ml의 희석된 바륨을 입안에 물고 있을 때의 인두 영역(PAhold)으로 나누어 계산 하였다.

1 ml의 희석된 바륨을 입안에 물고 있을 때의 인두 영역의 후방 경계는 아틀라스 결절 중간 부분에서 모뎀 연골의 상단 높이까지의 후방 인두벽이며 하부 경계는 모뎀 연골의 상단의 앞쪽으로 연결되고 앞쪽 경계는 후두개, 후두계곡의 앞부분을 따라 연구개와 혀 기저가 접촉하는 지점과 후비극으로 이어진다. 상부 경계는 후비극에서 아틀라스 결절의 중간지점 사이의 직선이다. 삼킴 동안 최대 인두 수축 지점에서의 인두영역(PAmax)은 최대 수축 동안 동일한 구조의 윤곽으로 정의되었다. 윤곽선이 표시된 공간의 면적은 제곱 센티미터로 자동 계산되었다¹³.(Fig. 1)

Fig. 1. (A) Pharyngeal area when holding 1 ml of diluted barium in the mouth. (B) The same area at the point of maximum pharyngeal contraction while swallowing 5 ml of dilute barium. PA: Pharyngeal Area, PCR: Pharyngeal Constriction Ratio.

4. 보툴리눔 독소 주입

보툴리눔 독소 주입 방법으로 먼저 후두경을 윤상 연골 뒤에 위치시키고 윤상 인두근을 노출시키기 위해 앞쪽으로 회전 시켰다. 보툴리눔 독소(Allergen, Irvine, California, USA)를 식염수(100 units/ml)와 혼합하고 세 지점의 윤상 인두근에 주입 하였다. 40단위는 6시 방향(posterior wall)에 주입하고, 4시 방향과 8시 방향(both posterior lateral walls)에 각각 10단위씩 주입하였다^{14,15}.(Fig. 2)

5. 통계분석(statistical analysis)

앞서 정의했던 대로 실험대상의 환자들을 ‘좋은’군과 ‘나쁨’군으로 구분한 뒤 각 군의 인두 수축비의 평균을 구했다. 이후 환자들의 인두 수축비 점수는 맨-휘트니 U검정(Mann-Whitney U test)을 사용한 비모수적 통계 방법을 사용했고 유의수준(α) 0.05를 기준으로 두 군의 차이를 결정했다. 통계 분석에 SPSS (windows, version 12) 프로그램을 사용했다.

결과

연구에 참여한 환자들의 평균 나이는 46.3 ± 21.1 세였으며 남자 9명, 여자 2명이었다. 삼킴 장애의 원인은 뇌졸중 4명, 외상성 뇌손상 3명, 뇌성마비 1명, 파킨슨질환 1명, 단순 헤르페스 바이러스 뇌염 1명, 경추 척수병증 1명이었다.(Table 1)

11명 중 5명의 환자들이 보툴리눔 독소 주입 후 흡인 유무에 관계없이 검사식의 식도 통과를 보여 ‘좋은’ 군에, 나머지 6명은 ‘나쁨’ 군에 배정되었다. 각 군의 평균 인두 수축비 비교 시, ‘좋은’ 군은 0.09 ± 0.03 , ‘나쁨’ 군은 0.29 ± 0.16 으로 통계적으로 유의미한 차이를 보였다($P < 0.05$). (Fig. 3) 치료 전후의 PCR 변화를 비교하였을 때 두 군 모두 통계적인 차이를 보이지 않았다.

Fig. 2. (A) Laryngoscope was placed behind the cricoid cartilage and rotated anteriorly to expose the cricopharyngeal muscle. (B) Forty units of the botulinum toxin were injected toward the 6 o'clock direction, while ten units were injected toward the 4 o'clock and 8 o'clock directions to avoid diffusion around the recurrent laryngeal nerve.

Table 1. General characteristics of study participants.

	Is there esophageal passage after injection treatment?		Total
	Yes ("Good", n=5)	No ("Bad", n=6)	
Age (years)	47.8 (9-68)	45 (28-77)	46.3±21.1 (9-77)
Gender			
Male	3	6	9
Female	2	0	2
Etiology			
Stroke	3	1	4
Traumatic brain injury	0	3	3
Cerebral palsy	1	0	1
Parkinsonism	1	0	1
Infection (HSV encephalopathy)	0	1	1
Cervical myelopathy	0	1	1

Fig. 3. PCR values of 'Good' and 'Bad' groups. The mean PCR of 'Good' was 0.09 ± 0.03 which was significantly different from that of 'Bad' (0.29 ± 0.16) ($P < 0.05$). PCR: Pharyngeal Constriction Ratio.

고찰

연하는 근육들의 자발적, 비자발적 근육 활동으로 음식물을 식도로 이동시키는 것이며 이 과정에서 상부식도 조임근이 주요한 역할을 한다. 연하장애가 있는 상부식도 조임근 기능장애의 유병율은 상부식도 조임근의 정의, 연구된 신경학적 집단의 이질성, 사용된 평가방법에 따라 달라지기 때문에 문헌에 따라 다양하며 그 예로 파킨슨 질환은 21%에서 43%, 뇌졸중은 15%에서 44%에 해당했다⁵.

일정하게 높은 압력으로 수축하고 있는 상부식도 조임근이 열리기 위해서는 세 가지 요소가 필요하다. 긴장성 내인성 조임근 수축의 신경억제, 후두상승에 의한 기계적 열림, 음식물이 지나갈 때 괄약근의 수동적 신장이다¹⁶. 윤상 인두근은 상부식도 조임근의 주요소로서 연하 시에 윤상 인두근의 이완이 상부식도 조임근이 열리는 데에 중요한 역할을 한다. 결과적으로 윤상 인두근은 상부식도 조임근에 영향을 미치는 질환들의 치료에 중요한 목표가 된다¹⁷.

이 윤상 인두근의 기능장애는 근절개술, 윤상 인두근 확장술, 그리고 보툴리눔 독소 주입과 같은 기술로 치료해왔다. 근절개술은 수술 중 되돌이 후두신경을 손상시킬 가능성이 있고 전신마취 하에 진행되어야 하는 단점이 있다. 윤상 인두근 확장술은 시술 중 점막 손상의 가능성이 있고 강력히 추천하기에는 연구 수가 적어 자료가 불충분하다^{18,19}. 보툴리눔 독소 시술은 근절개술과 비교하여 신경 손상 등의 합병증 발생률이 작고 국소 마취제 사용이 가능함에도 근절개술과 유사한 효율성을 보이며 x선을 이용한 윤상 인두근 확장술에 비해 시술동안 x선 노출이 없다는 장점이 있다¹⁴.

본 연구에서는 11명 중 5명의 환자들이 보툴리눔 독소 주입 후 흡인 유무에 관계없이 검사식의 식도 통과를 보여 '좋은'군, 나머지 6명은 '나쁨'군에 배정되었고 시술 전 PCR 비교 시 두 군 사이에서 통계적으로 유의미한 차이를 보였다. 따라서 인두수축근의 저하가 있을 경우 보툴리눔 독소 주입을 통해 상부식도 조임근을 이완 시키더라도 음식 덩이의 식도 통과가 향상되지 않을 수 있는 가능성을 확인하였다.

Terre 등²⁰은 인두 수축능력이 보존 되어있는 사람 중 상부식도 조임근 열림에 이상 있는 환자들을 대상으로 보툴리눔 독소 주입 이후 압력측정을 했을 때 상부식도 조임근의 이완이 평균 98%로 크게 개선되어 어느 정도 인두 추진력이 있는 경우, 연하장애 환자에게 보툴리눔 독소 주입 치료가 효과가 있다고 보고했다. Moerman⁶은 보툴리눔 독소 주입치료의 가장 효율적인 적응증은 윤상 인두근의 단독 장애라고 보고하고 있어 보툴리눔 독소 주입 치료를 통해 상부식도 조임근을 이완시키더라도 다른 원인으로 인해 식도 통과를 안보일 수 있다고 하였다.

상부식도 조임근의 기능을 평가하는 다른 방법으로써 압력측정은 인두의 삼킴 힘을 정량화하고 상부식도 조임근의 이완과 인두 수축의 상대적인 조화를 감지할 수 있으나¹ 방사형 비대칭을 나타낼 수 있고 압력 센서의 일부가 삼키는 동안 움직일 수 있기 때문에 압력 측정 결과를 해석하기 어려울 수 있으며 비용이 많이 드는 단점이 있다². 따라서 본 연구에서는 압력측정 없이 비디오 투시 삼킴 검사로부터 직접 유도된 인두 수축비를 사용했다. 이전 연구에서 이 측정 방법으로 65세 미만의 환자와 노인의 정상 범위 데이터를 보고했다. 65세 미만에서 인두수축비는 대략 0 ($0.03-0.04$) 이었고, 노인에서는 0.13 정도 더 높게 측정되어 삼킴 동안 감소한 인두 수축과 인두 청소 기능이 증가된 인두 수축비에 반영되는 것으로 확인됐다²¹. 또 다른 연구에서 압력측정 방법을 통해 측정된 인두 압력과 인두 수축비의 상관관계를 확인하였고 인두 압력이 증가할수록 인두 수축비가 감소하는 역상관관계가 있는 것으로 보고했다²².

본 연구에 몇 가지 한계가 있다. 첫째로는 표본 크기가 작아 통계적 검정력이 부족하여 결과의 증거력이 약하다는 매우 큰 단점을 가지고 있다. 둘째로 후향적 연구라는 점에서 디자인적인 약점 또한 작용하고 있다. 따라서 이 연구만으로는 결정적인 결론을 내리는 데에 어려움이 있어 향후 대규모의 전향적 장기 추적연구가 필요할 것으로 보인다.

결론

상부식도 조임근의 이완에 어려움이 있는 환자의 치료로 보툴리눔 독소 치료를 하였을 때 치료 결과가 좋지 않은 경우 인두수축근의 약화로 인한 가능성을 추측해 볼 수 있었다. 따라서 보툴리눔 독소 치료 전 인두 수축근 기능을 파악하고 진행하는 것이 환자들에게 좀 더 이로움을 줄 것으로 사료된다.

CONFLICT OF INTEREST

모든 저자 자신과, 소속기관, 가족의 연구에 대한 재정적/비재정적 이해상충관계 없음.

REFERENCES

- Hila A, Castell JA, Castell DO. Pharyngeal and upper esophageal sphincter manometry in the evaluation of dysphagia. *J Clin Gastroenterol*. 2001;33:355-61.
- Singh S, Hamdy S. The upper oesophageal sphincter. *Neurogastroenterol Motil*. 2005;17 Suppl 1:3-12.
- Sivarao DV, Goyal RK. Functional anatomy and physiology of the upper esophageal sphincter. *Am J Med*. 2000;108 Suppl 4a:27S-37S.
- Cook IJ. Cricopharyngeal function and dysfunction. *Dysphagia*. 1993;8:244-51.
- Regan J, Murphy A, Chiang M, McMahon BP, Coughlan T, Walshe M. Botulinum toxin for upper oesophageal sphincter dysfunction in neurological swallowing disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;CD009968.
- Moerman MB. Cricopharyngeal Botox injection: indications and technique. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;14:431-6.
- Atkinson SI, Rees J. Botulinum toxin for cricopharyngeal dysphagia: case reports of CT-guided injection. *J Otolaryngol*. 1997;26:273-6.
- Park JW, Kwon BS, Chang JH, Sim KB. Nasal backflow and the difficulty of relaxation in the upper esophageal sphincter. *Laryngoscope*. 2013;123:966-8.
- Drozdz DR, Costa CC, Jesus PR, Trindade MS, Weiss G, Neto AB, et al. Pharyngeal swallowing phase and chronic cough. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2012;16:502-8.
- Rommel N, Borgers C, Van Beckevoort D, Goeleven A, Dejaeger E, Omari TI. Bolus Residue Scale: An Easy-to-Use and Reliable Videofluoroscopic Analysis Tool to Score Bolus Residue in Patients with Dysphagia. *Int J Otolaryngol*. 2015;2015:780197.
- Lee JW, Randall DR, Evangelista LM, Kuhn MA, Belafsky PC. Subjective Assessment of Videofluoroscopic Swallow Studies. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;156:901-5.
- Paik NJ, Han TR, Park JW, Lee EK, Park MS, Hwang IK. Categorization of dysphagia diets with the line spread test. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85:857-61.
- Leonard RJ, Kendall KA, McKenzie S, Goncalves MI, Walker A. Structural displacements in normal swallowing: a videofluoroscopic study. *Dysphagia*. 2000;15:146-52.
- Jeong SH, Kim YJ, Kim YJ, Park KD, Kim EJ, Chung JW, et al. Endoscopic botulinum toxin injection for treatment of pharyngeal dysphagia in patients with cricopharyngeal dysfunction. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53:1201-5.
- Parameswaran MS, Soliman AM. Endoscopic botulinum toxin injection for cricopharyngeal dysphagia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002;111:871-4.
- Kocdor P, Siegel ER, Tulunay-Ugur OE. Cricopharyngeal dysfunction: A systematic review comparing outcomes of dilatation, botulinum toxin injection, and myotomy. *Laryngoscope*. 2016;126:135-41.
- Kuhn MA, Belafsky PC. Management of cricopharyngeal muscle dysfunction. *Otolaryngol Clin North Am*. 2013;46:1087-99.
- Chuah SK, Wu KL, Hu TH, Tai WC, Changchien CS. Endoscope-guided pneumatic dilation for treatment of esophageal achalasia. *World J Gastroenterol*. 2010;16:411-7.
- Chandrasekhara V, Koh J, Lattimer L, Dunbar KB, Ravich WJ, Clarke JO. Endoscopic balloon catheter dilatation via retrograde or static technique is safe and effective for cricopharyngeal dysfunction. *World J Gastrointest Endosc*. 2017;9:183-8.
- Terre R, Valles M, Panades A, Mearin F. Long-lasting effect of a single botulinum toxin injection in the treatment of oropharyngeal dysphagia secondary to upper esophageal sphincter dysfunction: a pilot study. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43:1296-303.
- Leonard R, Belafsky PC, Rees CJ. Relationship between fluoroscopic and manometric measures of pharyngeal constriction: the pharyngeal constriction ratio. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006;115:897-901.
- Leonard R, Rees CJ, Belafsky P, Allen J. Fluoroscopic surrogate for pharyngeal strength: the pharyngeal constriction ratio (PCR). *Dysphagia*. 2011;26:13-7.