

인후두 역류질환에서 N-Acetyl Cysteine의 증상 개선 효과에 대한 다기관 평가

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 이비인후과학교실,¹ 서울대학교 의과대학 이비인후과학교실,²
이화여자대학교 의과대학 이비인후과학교실,³ 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 이비인후과학교실,⁴
경상대학교 의과대학 이비인후과학교실,⁵ 고려대학교 의과대학 구로병원 이비인후과학교실,⁶
순천향대학교 의과대학 부천병원 이비인후과학교실,⁷ 연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 이비인후과학교실,⁸
가톨릭대학교 의과대학 부천성모병원 이비인후과학교실,⁹ 부산대학교 의과대학 이비인후과학교실,¹⁰
울산대학교 의과대학 서울아산병원 이비인후과학교실,¹¹ 가톨릭관동대학교 의과대학 이비인후과학교실¹²
김소연¹ · 권택균² · 김한수³ · 손영익⁴ · 우승훈⁵ · 우정수⁶ · 이승원⁷
임재열⁸ · 정만기⁴ · 주영훈⁹ · 차원재¹⁰ · 최승호¹¹ · 홍현준¹² · 이상혁¹

= Abstract =

Multicenter Evaluation on the Efficacy of N-Acetyl Cystine in Relieving the Symptoms of Laryngopharyngeal Reflux Disease

So Yeon Kim¹, Tack Kyun Kwon², Han Su Kim³, Young Ik Son⁴, Seung Hoon Woo⁵,
Jeong-Soo Woo⁶, Seung Won Lee⁷, Jae Yol Lim⁸, Man Ki Chung⁴, Young Hoon Joo⁹,
Wonjae Cha¹⁰, Seung Ho Choi¹¹, Hyun Jun Hong¹² and Sang Hyuk Lee¹

¹Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; and ²Department of Otorhinolaryngology, Seoul National University College of Medicine, Seoul; and ³Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul; and ⁴Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; and ⁵Department of Otorhinolaryngology, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju; and ⁶Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Korea University College of Medicine, Seoul; and ⁷Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon; and ⁸Department of Otorhinolaryngology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul; and ⁹Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Bucheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Bucheon; and ¹⁰Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Pusan National University Hospital, Pusan National University School of Medicine, Busan; and ¹¹Department of Otolaryngology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; and ¹²Department of Otorhinolaryngology-Head & Neck Surgery, International St. Mary's Hospital, Catholic Kwandong University College of Medicine, Incheon, Korea

Background and Objectives : Laryngopharyngeal reflux disease (LPRD) is relatively common disease. N-acetyl cysteine (NAC) has both mucolytic and antioxidant effect, also may be beneficial in inflammatory airway diseases. The purpose of this study was to evaluate the efficacy and safety of inhaled NAC therapy in LPRD. **Materials and Method** : We retrospectively reviewed the medical records of 525 LPRD patients at 12 medical centers. Finally 401 patients subjected to inhaled NAC therapy for 2 months were enrolled in the study. We analyzed the change of Reflux Symptom Index (RSI) and Reflux Finding Score (RFS) after use of NAC for 4 weeks and 8 weeks in addition to the patient's compliance of the treatment. **Results** : The RSI score significantly decreased from 19.87 ± 6.34 to 12.78 ± 6.93 after 4 weeks and to 10.65 ± 7.47 after 8 weeks. The RFS score also significantly decreased from 9.29 ± 3.4 to 7.17 ± 3.41 after 4 weeks and to 6.1 ± 3.73 after 8 weeks ($p < 0.05$). During the treatment periods, 42 patients (10.4%) reported to have 80 episodes of discomfort. Throat discomfort (33%) and nausea (28%) were most common complaints, but the duration of discomfort was usually less than 4 weeks. **Conclusion** : Inhaled

NAC treatment is highly effective for the reduction of both subjective and objective findings in LPRD patients. This study will provide the evidence of new treatment option for patients with LPRD. However, further studies will be needed to assess the real effect of inhaled NAC therapy as a standard treatment regimen of LPRD.

KEY WORDS : Laryngopharyngeal reflux · N-acetyl cysteine · Inhalation · Treatment · Symptom..

서 론

인후두 역류 질환(laryngopharyngeal reflux disease, LPRD)은 위 속에 분비되어 있는 위산을 포함한 내용물이 식도를 거쳐 후두와 인두로 역류하여 유발되는 후두와 인두의 만성 염증 또는 점막의 손상으로 다양한 임상 증상과 인후두의 형태학적인 변화를 동반하는 경우를 말한다.¹⁾ 이비인후과 외래에서 접하는 가장 흔한 질환 중의 하나인 인후두 역류질환은 음성 및 후두 관련 증상을 호소하는 환자의 50% 이상에서 인후두 역류 질환과 관련있다는 보고가 있을 정도로 상당한 수의 환자들이 이에 대한 진단과 치료를 받고 있다.^{2,3)}

인후두 역류 질환의 치료는 역류를 유발할 수 있는 환자의 식사 형태와 생활 습관의 개선과 함께 증상의 경중에 따라 제산제, H2 수용체 차단제, 양자펌프 억제제 등이 선택될 수 있으며 현재는 양자펌프 억제제가 약물치료의 주를 이루고 있다.^{4,5)} 하지만 양자펌프 억제제의 효용성에 대한 다양한 이견이 존재하며 치료 효과를 보기 위해서 양자펌프 억제제의 사용 기간이 2달 이상으로 길기 때문에 장기 복용에 따른 골다공증, 변비, 설사 등의 부작용이 생길 수 있다.^{6,7)} 또한 많은 수의 환자에서 적극적인 양자펌프 억제제 치료에도 불구하고 증상의 개선을 보이지 않아 실제 임상 현장에서 환자 진료에 많은 어려움이 존재한다. 이는 양자펌프 억제제의 경우 위산 분비만을 억제 하기 때문에 위산에 의한 후두의 손상을 막을 수 있으나, 위산 이외의 다른 성분에 의한 후두의 만성적인 자극과 후두 점막의 염증, 이로 인하여 발생하는 후두 내의 끈적한 점액에 대한 치료 효과를 기대하기 어렵기 때문으로 추측한다.

N-acetyl cysteine(NAC)은 잘 알려진 진해 거담제로 가래를 동반한 다양한 호흡기 질환에서 널리 사용되고 있다. 많은 연구에서 NAC 약물 사용이 호흡기 계통의 염증성 질환에서 객담의 제거와 배출 능력의 개선과 함께 호흡기 점막에 발생한 염증을 감소시키는 효과가 보고되었다. 또한, 최근에는 염증반응을 유발하고 지속시키는데 중요한 사이토카인(cytokine)의 분비를 억제하고, 세포 내의 활성산소(ROS)를 제거하여 세포의 손상을 방지하는 항산화(antioxidant) 효과도 있는 것이 알려졌다.⁸⁾ 하지만 이러한 NAC의 다양한 효과가 인후두 역류질환에서 유발된 후두 점막의 염증과 후두 내

끈적한 점액에 얼마나 적용이 되어서 환자의 증상에 어느 정도의 개선 효과를 보일 지 아직 많은 연구가 이루어 지지 않았다.

이에 본 연구는 인후두 역류질환 환자에서 NAC의 사용으로 얻을 수 있는 환자 증상의 개선 정도를 파악하고, 또한, 약제 사용 시 동반될 수 있는 부작용을 평가함으로 향후 인후두 역류질환 환자의 치료에 도움을 주고자 하였다.

대상 및 방법

2017년 1월부터 12월까지 12개 연구 참여 의료 기관에서 인후두 역류 관련 증상을 주소로 내원한 환자 중 인후두 내시경 및 역류 증상 설문조사를 시행하여 측정된 역류증상지수(Reflux symptom Index, RSI)가 13점 이상이며 역류소견점수(Reflux Finding Score, RFS)가 7점 이상으로 인후두 역류질환으로 진단되어 흡입형 NAC인 Mucomyst[®](Acetylcysteine, 800 mg/4 mL)를 2개월 이상 처방받은 19세 이상의 환자 525명을 대상으로 후향적 의료기록 분석을 시행하였다. 과거력 상 후두의 악성 또는 양성 종양 환자, 과거 후두 수술이나 경부에 방사선 조사를 한 경력이 있는 환자, 또는 내원 한달 이내 인후두 역류질환 관련 약물 복용력이 있는 환자, 연구 관찰 기간 중에 양자펌프 억제제를 제외한 항생제, 소염제 및 경구스테로이드 등 다른 약제를 함께 복용한 대상자, 2개월 이상 치료를 지속하지 않았거나 연구 관찰 기간 중 추적 중단된 대상자는 연구에서 제외하여 총 401명의 환자를 최종 환자군에 포함하였다. 전체 401명의 대상 환자는 남자 198명 여자 203명, 평균 나이 61.40±11세이었다.

RSI는 인후두 역류질환과 관련된 환자의 임상 증상을 근거로 Belafsky 등이 제안한 9가지 증상(애성, 목 청소, 가래 혹은 후비루, 연하장애, 식후 혹은 누웠을 때 기침, 호흡곤란 혹은 질식증상, 참기 힘든 기침, 목안의 이물감, 흉통, 소화불량 혹은 신물 넘어움)을 환자 본인의 증상 정도에 따라 각 문항 당 0~5점으로 점수를 매겨 9문항의 점수를 합산하여 총점 0~45점으로 수치화하였다(Table 1).⁹⁾ RFS는 이비인후과 전문의에 의한 후두내시경 검사를 통해 Belafsky 등이 제안한 8가지 소견(성문하 부종, 후두실 폐쇄, 후두 발적, 성대 부종, 미만성 후두 부종, 후교련 비후, 후두 육아종, 후두 내 객담)을 0~4점까지 점수화하여 총점 0~26점으로 평가하였다(Table 2).¹⁰⁾

Table 1. Reflux symptom index (RSI)

최근 한 달 간 환자분께 다음의 증상들이 얼마나 문제가 되었습니까?	0=전혀 문제가 되지 않는다. 1=약간 있지만 문제가 되지 않는다. 2=약간 있어서 가끔 문제가 된다. 3=중등도의 문제가 된다. 4=심하여서 생활에 지장을 준다. 5=아주 심하여 심각한 지장을 준다.					
1. 쉼소리나 목소리가 난다 Hoarseness or problem with your voice	0	1	2	3	4	5
2. 목청을 가다듬는다(헛기침을 한다) Clearing your throat	0	1	2	3	4	5
3. 후비루가 있다(코에서 목구멍으로 점액이나 분비물이 넘어간다) Excess throat mucous or postnasal drip	0	1	2	3	4	5
4. 음식물을 삼키기 어렵다 Difficulty swallowing food, liquid, or pills	0	1	2	3	4	5
5. 식사 후나 누우면 기침이 나온다 Coughing after you ate or after lying down	0	1	2	3	4	5
6. 숨쉬기 힘들거나 가끔 사래가 든다 Breathing difficulties or choking episodes	0	1	2	3	4	5
7. 성가시거나 문제가 되는 기침이 난다 Troublesome or annoying cough	0	1	2	3	4	5
8. 목구멍에 이물감을 느낀다 Sensation of something sticking or a lump in your throat	0	1	2	3	4	5
9. 소화가 안되거나, 위산이 넘어오는 것을 느낀다 Heart burn, indigestion, or stomach acid coming up	0	1	2	3	4	5

Table 2. Reflux Finding Score (RFS)

후두소견	Score
1. 성문하 부종(Subglottic edema)	0 : no, 2 : present
2. 후두실 폐쇄(Ventricular obliteration)	0 : no, 2 : present, 4 : complete
3. 후두 발적(Laryngeal erythema)	0 : no, 2 : arytenoid only, 4 : diffuse
4. 성대 부종(Vocal fold edema)	0 : no, 1 : mild, 2 : moderate, 3 : severe, 4 : polypoid
5. 미만성 후두부종(Diffuse laryngeal edema)	0 : no, 1 : mild, 2 : present, 3 : severe, 4 : obstructing
6. 후교련 비후(Posterior commissure hypertrophy)	0 : no, 1 : mild, 2 : moderate, 3 : severe, 4 : obstructing
7. 후두 육아종(Laryngeal granuloma)	0 : no, 2 : present
8. 후두 내 객담(Thick endolaryngeal mucus)	0 : no, 2 : present

본 연구에서는 역류 증상 지수가 13점 이상인 경우와 역류 소견 점수가 7점 이상인 경우를 인후두 역류증으로 진단하여 환자군에 포함하였다.^{11,12)}

모든 환자들은 양자펌프 억제제 투여와 병합하여 흡입형 NAC인 Acetylcystein(Mucomyst®, 800 mg/4 mL) 20% 용액과 생리식염수를 1:1 비율로 섞어서 네블라이저(nebulizer)에 넣은 후 증기를 흡입하도록 하는 분무 흡입 치료를 하루에 2차례 시행하도록 하였다.

매달 각 군의 RSI와 RFS의 점수변화로 인후두 역류증의 호전 여부를 확인하였다. NAC 분무 흡입 치료를 시행하기 전과 비교하여 치료 시행 후 1, 2개월 후 환자의 주관적인 증상 변화를 RSI의 개선 정도를 통하여 분석하고, 환자의 후두내시경 상의 변화를 RFS의 개선 정도를 통하여 분석하였다. RSI는 환자 본인에 의해 약물 복용 전 실시한 내용을 비교하면서 판단, 작성하도록 하였고, RFS는 동일한 검사자에 의해 반복 측정하였다. 또한 NAC 분무 흡입 치료 시 환자에게 발

생하였던 구강과 후두 내로 약물 투여에 따른 불편감을 확인하고, 불편감의 발생 시점과 지속기간, 호전 여부 및 치료의 순응도를 분석하였다.

치료 효과의 판정을 위해 RSI의 총점 및 8가지 세부 항목에 대한 점수와 RFS의 총점 및 9가지 세부 항목에 대한 점수를 조사하였으며 NAC 분무 흡입 치료 시작 전에 비해 총점의 감소가 50% 이상인 경우 good responder, 25~50% 사이로 감소한 경우를 partial responder, 25% 이하로 감소한 경우 poor responder로 구분하였다. 치료의 반응을 예측할 수 있는 후두역류 증상이 있는지 알아보기 위해 RSI를 식도 증상(위산역류, 연하곤란, 흉통)과 후두증상(만성적 기침, 잦은 목청소, 후두 이물감, 애성, 인후통증)으로 나눈 뒤 good responder 및 partial responder 사이에 의미있는 차이를 보이는 역류 증상이 있는지 분석하였다.

통계 분석은 Statistical Package for the Social Sciences (SPSS version 12.0 ; SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용

하였으며 RSI와 RFS는 normality plot test를 통하여 정규 검정을 하고, 정규분포를 따르지 않는 경우는 비모수 검정을 시행하였다. Paired t-test를 통하여 각 군의 치료효과에 대해서 판정하며 p-value는 0.05 미만을 유의 하다고 판정하였다. 본 연구는 연구가 진행된 12개 기관의 기관별 임상시험심사위원회(Institutional review board)의 승인을 받아 이루어 졌다.

결 과

NAC 분무흡입치료를 8주 간 지속한 환자에서 치료 전 RSI는 19.87 ± 6.34 에서 4주 사용 후 12.78 ± 6.93 로 감소, 8주 간 사용 후 10.65 ± 7.47 로 감소하였으며 RSI 총합의 감소는 통계적으로 유의하였다. 8주 간 NAC 분무흡입치료 후 RSI 9개 항목 중 잦은 목청소와 목구멍의 이물감은 중등도에서 경미한 정도로 유의하게 호전되었고 애성과 후비루, 만성적 기침은 경미함에서 거의 없는 정도로 유의하게 호전되었다(Fig. 1). RFS 점수의 평균 및 표준 편차의 경우 NAC 분무흡입치료 전 9.29 ± 3.4 에서 4주 간 치료 후 7.17 ± 3.41 , 8주 간 치료 후 6.1 ± 3.73 로 감소하였으며 RFS 총합의 감소는 통계적으로 유의하였다(Fig. 2).

RSI 호전 정도에서 치료 시작 전에 비해 치료 후 총점이 50% 이상 감소하여 good responder로 분류된 환자는 전체 401명 중 235명(58.1%), 총점이 25~50% 사이로 감소한 partial responder는 73명(18.4%), 총점이 25% 이하로 감소한 poor responder는 93명(23.4%)이었다. RFS 호전 정도에서도 good

responder는 전체 401명 중 139명(34.2%), partial responder는 108명(27.1%), poor responder는 154명(38.6%)이었다(Table 3).

치료 시작 전에 환자가 호소하는 식도 증상(위산 역류, 연하 곤란)이나 후두 증상(애성, 잦은 목청소, 만성적 기침, 목구멍의 이물감)의 정도에 따라 치료 결과의 차이가 있는지 파악하기 위한 분석에서 식도 증상 점수의 평균은 good responder군이 치료 전 8.61 ± 3.43 에서 치료 후 3.74 ± 1.89 로, partial/poor responder군이 치료 전 8.67 ± 3.51 에서 치료 후 7.18 ± 3.76 로 각 군에서 통계적으로 유의한 호전을 보였으나 두 군 간 치료 시작 전 식도 증상 점수는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(p value=0.075). 후두 증상 점수의 평균은 good responder군이 치료 전 10.98 ± 3.79 에서 치료 후 3.74 ± 2.35 로, partial/poor responder군이 치료 전 11.89 ± 3.94 에서 치료 후 10.02 ± 4.34 로 각 군에서 통계적으로 유의한 호전을 보였으며 두 군 간 치료 시작 전 후두 증상 점수는 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p value<0.001)(Table 4).

NAC 분무흡입치료를 8주 간 지속한 환자에서 총 42명(10.4%)에서 약제 사용 중 불편감이 있었다고 응답하였다. 42명의 환자에서 80건의 불편감이 보고되었고, 인후두 불편감(26건, 33%)과 구역감(22건, 28%)을 가장 흔하게 호소하였다. 이외에 식욕 부진(9건, 11%), 구토(7건, 9%), 호흡곤란(3건, 4%), 천명, 흉통, 기침(각 1건) 등이 있었으며 흡입 치료의 특성으로 인해 장시간 사용이나 흡입 기구 사용으로 인한 어려움(10건)도 확인되었다(Table 5). 불편감의 지속기간은 1주 미만(33%)이 가장 큰 비율을 차지하였으며 4주 이상 지속되는 경우는 9%로 확인되었다(Table 6).

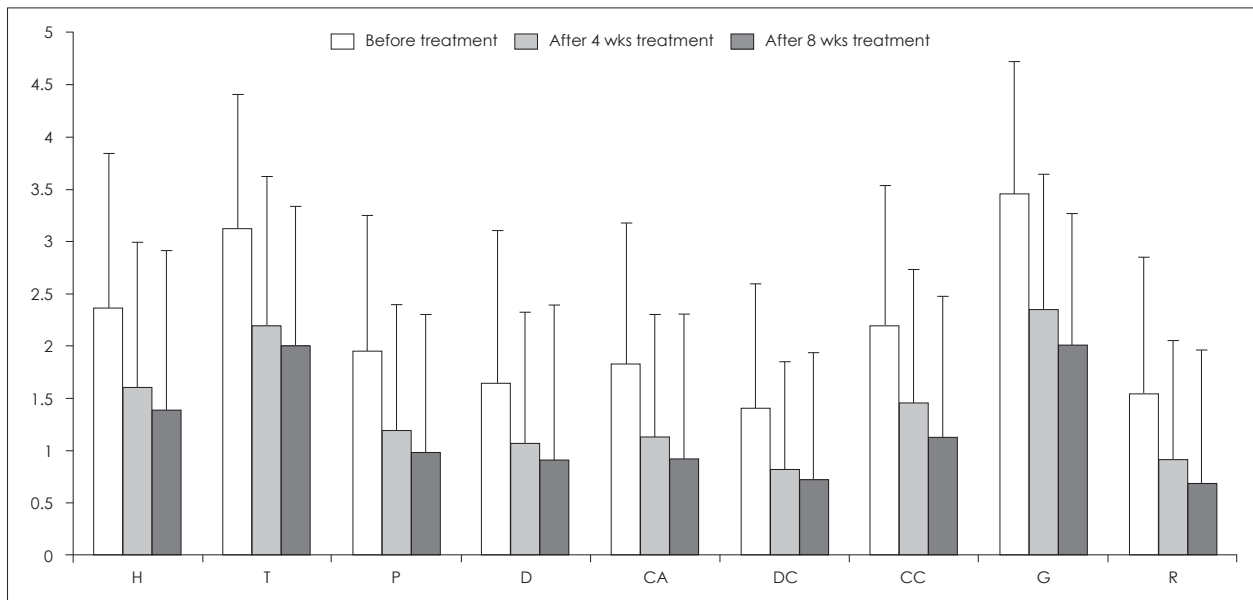


Figure 1. Reflux symptom index before and after 4 weeks, 8 weeks of inhaled NAC therapy. H : Horseness, T : Throat clearing, P : PND, D : Dysphagia, CA : Cough after eating/lying, DC : Dyspnea/Choking, CC : Chronic cough, G : Globus, R : Reflux. $p < 0.001$

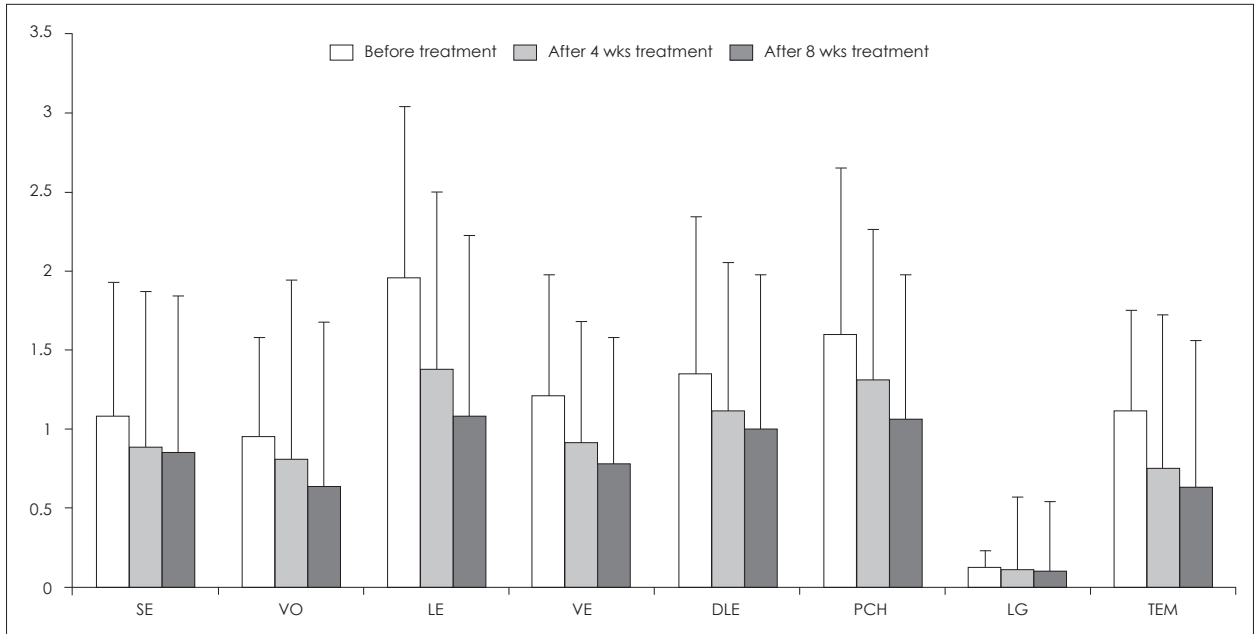


Figure 2. Reflux finding score before and after 4 weeks, 8 weeks of inhaled NAC therapy. SE : Subglottic edema, VO : Ventricular obliteration, LE : Laryngeal erythema VE : Vocal fold edema, DLE : Diffuse laryngeal edema, PCH : Posterior commissure hypertrophy, LG : Laryngeal granulation, TEM : Thick endolaryngeal mucus. p<0.001

Table 3. Response ratio according to the interval changes of Reflux Symptom Index (RSI) and Reflux Finding Score (RFS) before and after 8-week treatment

	RSI		RFS	
	N	(%)	N	(%)
*Good responder	235	58.1	139	34.2
**Partial responder	73	18.43	108	27.1
***Poor responder	93	23.4	154	38.6
Total	401	100	401	100

* : Good responder : decrease in RSS greater than 50%, ** : Partial responder : decrease in RSS between 25-50%, *** : Poor responder : decrease in RSS less than 25%

고찰

인후두 역류 질환의 치료는 일반적으로 항역류장벽(anti-reflux barrier)의 강화, 위산도 감소, 식도 내 산 제거 능력(esophageal clearance) 및 위 내용물 배출(gastric emptying) 능력 향상 등을 통해서 인후두 역류를 억제하려는 것이다. 이를 위한 치료방법은 역류를 조장하는 잘못된 식사나 생활 습관을 교정하는 것과 더불어 적절한 약물 치료를 함께 병행하게 된다.¹³⁾ 인후두 역류질환의 약물 치료를 정립하고자 Ford¹⁴⁾는 인후두 역류질환의 접근과 치료 알고리즘을 제안하였고, 국내에서는 2011년 대한이비인후과학회에서 인후두 역류질환 표준 진료지침서를 발표하였다.¹⁾ 과거에는 증상에 따라 H2 수용체 차단제나 위장관 운동촉진제, 위점막 보호제 등 다양한 약물과 치료가 권장되기도 하였으나 최근에는 양자

펌프 억제제를 경험적으로 투여하고 치료반응을 보는 방법이 주로 권장된다.³⁾ 양자펌프억제제의 작용 기전에서 위벽세포내의 위산 분비를 완전히 차단하여 전체 위산분비를 감소시키므로 다른약제에 비하여 근본적인 치료효과를 얻을 수 있다고 알려져 있다. 많은 연구에서 양자펌프억제제 치료로 역류증상의 호전을 보여 현재 인후두 역류질환의 초치료로 널리 사용되고 있는 추세이다.¹⁵⁾ 양성자 펌프 억제제를 3개월 간 투여하여 후두내시경 소견과 인후두 역류 증상이 유의하게 개선되었다는 보고가 있으며,¹⁶⁾ 이러한 치료에 반응이 없는 경우 양자펌프억제제를 두 배로 증량하거나 치료 기간을 늘리는 것이 추천된다.¹⁷⁾

하지만 양자펌프 억제제의 효용성에 대한 다양한 이견도 존재하며, 치료 효과를 보기 위해서 양자펌프 억제제의 사용 기간이 2달 이상으로 길기 때문에 비용 문제, 장기 복용에 따른 골다공증, 변비, 설사 등의 부작용이 생길 수 있다. 또한 많은 수의 환자에서 적극적인 양자펌프 억제제 치료에도 불구하고 증상의 개선을 보이지 않아 실제 임상 현장에서 환자 진료에 많은 어려움이 존재한다.

본 연구에서는 인후두 역류증에서 위산 이외의 다른 성분의 역류에 의한 후두의 만성적인 자극과 후두 점막의 염증, 이로 인하여 발생하는 후두 내의 끈적한 점액의 용해 효과에 주목하였다. NAC는 기관폐질환에서 기도 점액 용해제로 객담의 점도를 낮춰 객담 배출을 용이하게 하는 능력 및 아세트아미노펜에 의한 간독성의 해독제로 폭넓게 사용되는 약물이다.^{18,19)}

Table 4. Esophageal (heart burn, chest pain, indigestion, or stomach acid coming up) and laryngeal symptoms (hoarseness, throat clearing, cough, globus sensation) scores based on RSI in good responder and partial/poor responder of inhaled NAC therapy (mean±standard deviation)

	Esophageal Sx			Laryngeal Sx		
	Before	After	p-value	Before	After	p-value
*Good responder	8.61±3.43	3.74±1.89	<0.001	10.98±3.79	3.74±2.35	<0.001
**Partial+poor responder	8.67±3.51	7.18±3.76	<0.001	11.89±3.94	10.02±4.34	<0.001

Table 5. Type of patient's discomfort during inhaled NAC therapy. Among 401 patients, 42 patients (10.4%) complained discomfort. Multiple response available

Type of discomfort	Episode (case)	(%)
Throat discomfort	26	33
Nausea	22	28
Loss of appetite	9	11
Vomiting	7	9
Dyspnea	3	4
Stridor	1	1
*Others	12	15
Total	80	100

*Others : Chest pain (n=1), Cough (n=1), Disturbing due to long usage time or medical devices (n=10)

Table 6. Duration of patient's discomfort during inhaled NAC therapy

Duration of discomfort	Episode (case)	(%)
Less than 1 week	26	33
2 weeks	22	28
3 weeks	12	15
4 weeks	9	11
Longer than 4 weeks	7	9
Total	80	100

경구 흡입 또는 기관내 점적 후 투여된 아세틸시스테인은 대부분은 황화수소-이황화물(sulfhydryl-disulfide) 반응에 관여하여 유리 황화수소기가 이황화물 결합을 개방하여 점액의 점성도를 낮추는 점액 용해작용을 하게된다.²⁰⁾ NAC는 또한 강력한 항산화제로서 활성 산소로 인한 조직 손상의 해독제로 오래 전부터 사용해 왔으며 최근 COPD, 궤양성 장염 등의 만성 염증 치료에 있어 조직 내 염증 유발 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)을 비롯한 IL-1 β , IL-6 및 TNF- α 생산을 감소시키는 항염증 작용 기전이 있음을 보고하고 있다.²¹⁾ 또한 Dabirmoghaddam²²⁾은 Omereazole과 NAC 경구 복합 투여를 3개월 이상 지속한 인후두 역류증 환자군에서 Omeprazole 단독 투여군에 비해 RSI와 RFS의 월등한 향상이 통계적으로 유의하게 있음을 보고하였다.

인후두 역류질환은 상부 기관 식도의 모든 구조물에 영향을 미치며, 광범위하게 다양하고 비특이적인 증상을 나타낼 수 있다. 지금까지 인후두 역류증의 치료는 위산의 분비를 억

제하는 데에 그쳐있고 치료에도 불구하고 일부에서는 주요 증상이 지속되는 등 여전히 인후두 역류의 효과적인 진단과 치료법의 정립의 필요성이 요구되고 있다. 다행히 인후두 역류증의 분자 수준에서의 발생 기전과 병태 생리에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으며 이를 토대로 역류된 위 내용물 중 비산성 물질들이 후두 병변의 발생에 어떤 역할을 담당하는지에 대한 부분도 규명되어야 할 것이다.²³⁾ 객관적인 후두 경 이상 소견을 보이는 많은 수의 인후두 역류증 환자가 식도 염이나 위식도 역류의 증상을 호소하지 않는 점에서도 객관적인 인과 관계가 밝혀져야 할 것이다.

해부학적으로 인후두는 소화기관으로의 이행부에 위치한 까닭에 위 내용물의 역류 등 내부적 자극에 영향을 받을 뿐 아니라, 상기도에 위치하여 외부의 다양한 자극에도 쉽게 영향을 받는다. 따라서 인후두 역류증이 있는 환자가 호소하는 다양한 증상들이 단지 역류에 의한 인후두 점막의 손상에 의한 것만이라고는 단정하기 어렵다는 의견도 제기되었다.²⁴⁾ 따라서 임상적으로 인후두 역류증 환자의 보다 효과적인 증상 개선을 위해서는 위산 분비를 억제하는 데에만 그칠 것이 아니라 후두 점막의 염증성 반응을 완화할 수 있는 다양한 접근법을 시도해 보는 것도 의미가 있을 것으로 사료된다. NAC는 다양한 약물 작용 메커니즘을 통해 점액 용해제의 기능 뿐 아니라 항산화 및 항염증 효과가 있음이 다수의 연구¹⁸⁾를 통해 입증되어 만성 폐쇄성 폐질환 등 만성 하부기도 염증질환에서의 치료제로 오래 전부터 사용해 왔으며 인후두 역류로 인한 만성 염증에도 그 효과가 기대되고 있다.

본 연구에서는 인후두 역류증 환자에서 NAC의 분무 흡입 치료를 8주 간 시행하였을 때 유의할 만한 주관적 증상 개선과 후두내시경 검사 역류 소견의 호전을 확인하였다. 향후 보다 많은 환자에서 무작위 대조시험 및 전향적인 연구를 통하여 NAC 분무 흡입치료의 효과를 정확히 검증할 필요가 있을 것으로 사료된다. 더불어 인후두 역류로 인한 점막의 염증 반응을 막기 위해 유효한 NAC투여 용량과 최적화된 투여 경로가 밝혀진다면, 양자 펌프 억제제로는 호전되기 어려운 비특이적 증상들을 조절할 수 있는 약제로 임상적 유용성을 기대해 볼 수 있겠다.

결 론

본 연구에서 인후두 역류증 환자에서 NAC의 흡입치료는 환자의 주관적 증상 개선과 함께 후두 내시경을 통해 관찰한 객관적 치료에 개선에 매우 효과적인 것으로 나타나, 새로운 부가적인 치료로 활용될 수 있을 것으로 생각한다. 하지만 표준화된 용법에 대해서는 추가적인 비교 연구가 필요할 것으로 여겨진다.

중심 단어 : 인후두 역류증 · N-acetyl cysteine · 흡입 · 치료 · 증상.

REFERENCES

- 1) Lee YJ, Kwak MK, Eom JH, Ji YB, Song CM, Tae K. *Optimal Regimen and Period for the Treatment of Patients with Laryngopharyngeal Reflux Disease. Korean Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery* 2014;57(10):698-702.
- 2) Tae K, Lee YS, Kim SY, Jung JH, Lee SH, Park YW, et al. *The diagnosis of laryngopharyngeal reflux: the role of esophageal mucosal biopsy. Korean Journal of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2006;49(1):79-84.
- 3) Oh JH, Ji YB, Song CM, Jung JH, Jin BJ, Tae K. *Correlation between ambulatory 24 hour dual probe pH monitoring and reflux finding score, reflux symptom index in the laryngopharyngeal reflux. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2013;56(11):706-10.
- 4) Berardi R. *A critical evaluation of proton pump inhibitors in the treatment of gastroesophageal reflux disease. The American Journal of Managed Care* 2000;6(9 Suppl):S491-505.
- 5) Karkos P, Benton J, Leong S, Karkanavatos A, Badran K, Srinivasan V, et al. *Trends in laryngopharyngeal reflux: a British ENT survey. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2007;264(5):513-7.
- 6) Yang Y-X, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. *Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. Jama* 2006;296(24):2947-53.
- 7) des Varannes SB, Coron E, Galmiche J-P. *Short and long-term PPI treatment for GERD. Do we need more-potent anti-secretory drugs? Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2010;24(6):905-21.
- 8) Masoompour SM, Anushiravani A, Norouz AT. *Evaluation of the effect of nebulized N-acetylcysteine on respiratory secretions in mechanically ventilated patients: randomized clinical trial. Iranian Journal of Medical Sciences* 2015;40(4):309.
- 9) Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. *Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). Journal of Voice* 2002;16(2):274-7.
- 10) Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. *The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). The Laryngoscope* 2001;111(8):1313-7.
- 11) Belafsky PC, Postma GN, Amin MR, Koufman JA. *Symptoms and findings of laryngopharyngeal reflux. Ear, Nose & Throat Journal* 2002;81(9):10.
- 12) Kwon K-H, Ban J-H, Lee K-C. *Reevaluation of Reflux Finding Score (RFS) in Laryngopharyngeal Reflux (LPR). The Journal of the Korean Society of Logopedics and Phoniatrics*;15.
- 13) Lee SH, Huh SH. *Recent trends of laryngopharyngeal reflux disease. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2011;54(8):519-25.
- 14) Ford CN. *Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. Jama* 2005;294(12):1534-40.
- 15) Lee JY, Chae R, Hong SJ, Lee SH, Jin SM. *Clinical Analysis of High Resolution Manometry (HRM) in Patients with Laryngopharyngeal Reflux Disease. Korean Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery* 2013;56(10):637-41.
- 16) Reichel O, Dressel H, Wiederänders K, Issing WJ. *Double-blind, placebo-controlled trial with esomeprazole for symptoms and signs associated with laryngopharyngeal reflux. Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2008;139(3):414-20.
- 17) Park W, Hicks DM, Khandwala F, Richter JE, Abelson TI, Milstein C, et al. *Laryngopharyngeal reflux: prospective cohort study evaluating optimal dose of proton-pump inhibitor therapy and pretherapy predictors of response. The Laryngoscope* 2005;115(7):1230-8.
- 18) Sadowska AM, Verbraecken J, Darquennes K, De Backer W. *Role of N-acetylcysteine in the management of COPD. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2006;1(4):425.
- 19) Prescott L, Ballantyne A, Proudfoot A, Park J, Adriaenssens P. *Treatment of paracetamol (acetaminophen) poisoning with N-acetylcysteine. The Lancet* 1977;310(8035):432-4.
- 20) Mitchell J, Jollow D, Potter W, Gillette J, Brodie B. *Acetaminophen-induced hepatic necrosis. IV. Protective role of glutathione. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1973;187(1):211-7.
- 21) Uraz S, Tahan G, Aytekin H, Tahan V. *N-acetylcysteine expresses powerful anti-inflammatory and antioxidant activities resulting in complete improvement of acetic acid-induced colitis in rats. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 2013;73(1):61-6.
- 22) Dabirmoghaddam P, Amali A, Langroudi MM, Fard MRS, Hejazi M, Razavi MS. *The effect of N-acetyl cysteine on laryngopharyngeal reflux. Acta Medica Iranica* 2013;51(11):757-64.
- 23) Lee SH, Jin SM, Johnston N. *The role of pepsin in laryngopharyngeal reflux. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2015;58(8):529-33.
- 24) Woo J-S. *Ultra-Structural and Molecular Aspects of Laryngopharyngeal Reflux. Korean Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery* 2009;52(5):394-400.