

만성 치열에서 나이트로글리세린 연고 도포의 치료 효과

가톨릭대학교 의과대학 외과학교실, ¹충청외과, ²삼성외과, ³한강클리닉, ⁴이호외과, ⁵충남대학교 의과대학 외과학교실

김지연 · 김영일¹ · 김택규² · 윤창식³ · 이 호⁴ · 윤완희⁵

Treatment of Chronic Anal Fissure with Topical Nitroglycerin

Ji Yeon Kim, M.D., Young Eil Kim, M.D.¹, Taek Kyu Kim, M.D.², Chang Sik Yoon, M.D.³, Ho Lee, M.D.⁴, Wan Hee Yoon, M.D.⁵

Department of Surgery, College of Medicine, the Catholic University, ¹Chungcheong Surgical Clinic, ²Samsung Surgical Clinic, ³Hangang Surgical Clinic, ⁴Leeho Surgical Clinic, ⁵Chungnam National University, Daejeon, Korea

Purpose: Lateral partial internal sphincterotomy is considered as the best surgical procedure of the idiopathic chronic anal fissure. Because the aim of surgery is to relieve sphincter spasm, and occasional minor incontinence following surgery has been reported, alternative chemical means of spasmolysis could be considered. Nitric oxide (NO) is known to be a major inhibitory neurotransmitter of the internal anal sphincter, so we investigated the effect of topical nitroglycerin for chronic anal fissure.

Methods: Twenty nine patients (19 women, mean age 36 years) with chronic anal fissure were treated with 0.2% nitroglycerin ointment. Pain score was quantitated with Visual Analog Scale (VAS) in regular time interval. Manometry was performed in five patients and maximum anal resting pressure (MARP) was measured before and 30 minutes after topical application of nitroglycerin ointment. All patients were re-examined and questioned regarding pain relief and side effects 2 years after cessation of treatment.

Results: All had appearances of chronicity and pain. There were 25 posterior and 12 anterior fissures. Pain was significantly abolished within 5 minutes after application of nitroglycerin ointment. Mean pain score (VAS) was 6.03 before, 0.69 30 min after, 0.58 1 week after, and 0.53 3 weeks after application of nitroglycerin ointment ($P < 0.001$). MARP was markedly reduced 30 minutes after application of nitroglycerin from 166.2 ± 15.1 cmH₂O to 108.8 ± 20.9 cmH₂O ($P < 0.05$). The 57% of patients (13/23) were effective for 2 years and 22% of patients (5/23) had recurred their symptom after cessation of nitroglycerin ointment. Two patients (9%), whose fissures had not healed com-

pletely within 3 weeks were requested for surgery and the other 2 patients (9%) had been operate due to the side effect of the ointment. Mild headache (7%) and dizziness (10%) were occurred, but well tolerated when the dose was reduced.

Conclusions: Topical application of nitroglycerin ointment seems to be an effective and safe alternative in the treatment of chronic anal fissure. *J Korean Soc Coloproctol 2002;18:364-368*

Key Words: Chronic anal fissure, Nitroglycerin
만성치열, 나이트로글리세린

서 론

배변 시 매우 심한 통증을 유발시키는 치열은 흔한 항문 질환이다. 이러한 치열의 보존적 치료로서 좌욕, 배변 습관 조절, 국소 마취, 괄약근 이완술(sphincter stretch), 변 완화제 등의 보존적 방법이 있으나 통증, 괄약근 경련 및 그에 따른 허혈의 악순환 고리를 끊기 위해서는 대개 상기 보존적 치료로는 불충분한 경우가 많다. 최근 화학적 괄약근 절개술(chemical sphincterotomy)의 시도가 이루어져 botulinum toxin을 항문 외괄약근에 국소 주사하여 좋은 결과를 얻었다는 보고¹도 있지만 널리 대중화되지는 않았고, 현재까지 대부분의 외과의들은 간단하고 매우 유용한 측방 내괄약근 절개술을 선호하고 있다. 그러나 수술에 따른 합병증으로 경도의 변실금이 최고 30%에 이른다는 보고도 있어,² 가능한 한 괄약근 손상을 예방할 수 있는 비수술적 방법이 바람직하다고 생각한다. 최근 Nitric oxide (NO)가 항문 내괄약근에 억제 신경전달물질로 작용한다는 사실을 O'Kelly 등^{3,4}이 밝힌 이래, nitric oxide donor인 glyceryl nitrate를 사용하여 치열 등의 양성 동통성 항문 질환에 대해 좋은 효과를 얻었다는 보고들이 있었다. 이에 충남대학교병원 일반외과 교실 및 대장항문 클리닉을 개설하고 있는 4곳의 개원가가 공동으로 0.2% 나이트로글리세린 연고의 효과를 분석하기 위해 본 연구를 전향적으로 시행하였다.

책임저자: 윤완희, 대전광역시 중구 대사동 640번지
충남대학교병원 일반외과(우편번호: 301-040)
Tel: 042-220-7176, Fax: 042-257-8024
E-mail: whyoon@cnu.ac.kr

*이 논문은 1998년도 제 31차 대한대장항문학회 추계학술대회에서 구연 발표되었음.

방 법

1) 대상

1998년 7월부터 9월까지 만 3개월 동안 충남대학병원 일반외과 대장항문과 및 대장항문 클리닉을 개설하고 있는 대전의 네 곳의 병원에 항문부 동통을 주소로 내원한 환자 중 만성치열 환자 29예를 본 연구의 대상으로 삼았다. 본 연구에서의 만성치열은 최소 4주 이상의 병력을 갖고, 항문 후방 또는 전방 정중부에 이차성 병변 즉, 피부 꼬리나 비후성 항문 용종을 갖는 궤양으로 정의하였다.

2) 방법

초진 시 항문부 동통이 있는 환자에서 시진상 치열이 확인되면 검사자의 인지에 윤활제 대신 나이트로글리세린 연고를 바르고 직장 수지 검사를 시행하였으며 그 외의 통증을 유발시킬 만한 직장경 검사 등은 시행하지 않았다. 직장 수지 검사 시 발생된 통증을 나이트로글리세린 연고의 투약 전 통증으로 가정하여 기록하고 그 외 다른 동반된 이차성 변화의 유무 등을 검사하였다. 직장 수지 검사가 끝난 후 통증 소실 유무 및 통증 소실에 걸린 시간, 통증 소실 정도 등을 문진하였다. 그 후에는 나이트로글리세린 연고를 1일 3회 및 배변 후에 환자 스스로 항문연 및 항문관 하부에 바르도록 교육하였고, 최소 7일간 도포하는 것을 원칙으로 하였다. 약제의 정확한 효과를 평가하기 위해, 좌욕이나 진통제 등의 처방은 하지 않았다. 연고 도포 후 30분, 1일, 3일, 7일 및 3주째 추적 관찰하여 Visual analog scale (VAS), 항문 내압 측정, 창상 치유 및 부작용 유무 등에 대한 검사를 시행하였다. 계획된 추적 관찰에 응하지 않은 환자는 전화로 설문 조사하였다.

3) Visual Analog Scale (VAS)

환자가 느끼는 통증의 정도를 객관화하기 위해, 통증이 전혀 없을 경우를 0, 상상할 수 있는 최대의 통증

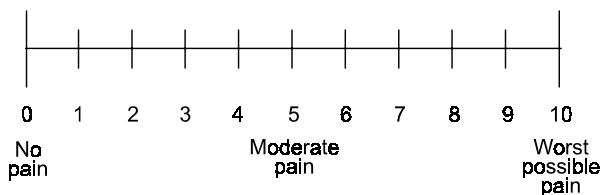


Fig. 1. Visual analog scale (0~10 numeric pain intensity scale).

혹은 더 이상 참을 수 있는 통증을 10으로 가정하고, 실선을 10등분하여 환자로 하여금 자신이 느끼는 통증의 정도를 숫자로 표현하게 하였다(Fig. 1).

4) 항문 내압 측정 검사(Manometry)

항문 내압 측정 검사는 측정이 가능한 대장 항문 클리닉 한 곳에서 5명을 대상으로 시행하였다. 환자를 측위위로 눕히고 무릎을 구부리게 한 뒤 항문관에 카테터를 거치하였다. 항문압은 8 channel water perfusion catheter로 정지견인법(PC Polygraf HR, Medtronic Synectics AB, Sweden)으로 측정하였다. 나이트로글리세린 연고 투약 전의 평균 최대 수축기압(maximum anal squeeze pressure)과 평균 최대 휴지기압(maximum anal resting pressure)을 측정한 후, 나이트로글리세린 연고를 환자의 항문부에 국소 도포하고, catheter 거치 상태에서 20분 이상 경과 후에 평균 수축기압과 평균 휴지기압을 각각 재측정하였다.

5) 통계

얻어진 결과는 SPSS 프로그램에서 paired t-test를 이용하여 평균치와 표준 편차를 구하고, P값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

총 29명의 환자 중 남자는 10명, 여자는 19명이었으며, 평균 연령은 34.1세(6~65세)였다. 모든 환자에서 배변 시 통증이 있었으며, 출혈은 72%, 변비는 55%에서 관찰되었다. 궤양 수는 평균 1.3개였으며 전방에 12개, 후방에 25개였다(Table 1). Visual analog scale의 평균치는 투약 전 6.0, 투약 후 30분에 0.69, 1일째 1.48, 3일째 0.75, 7일째 0.58, 3주째 0.53으로 투약 전에 비해

Table 1. Clinical feature of patients

No. of patient	29
Mean age	34.1 (6~65)
M : F	10 : 19
Ulcer	1.31
Anterior	12
Posterior	25
Symptom	
Pain	100%
Bleeding	72%
Constipation	55%

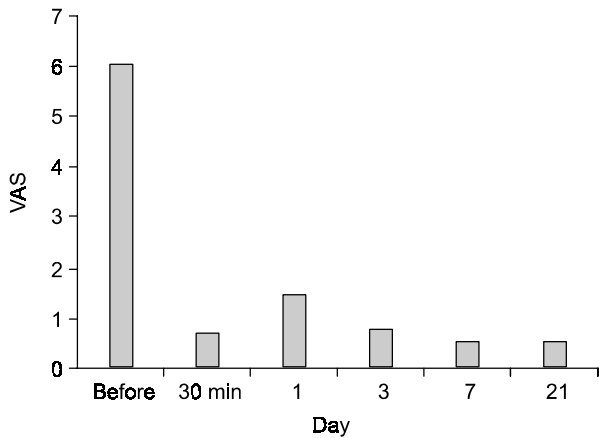


Fig. 2. Visual analog scale before and after application of 0.2% nitroglycerin ointment. P<0.001 (paired t-test).

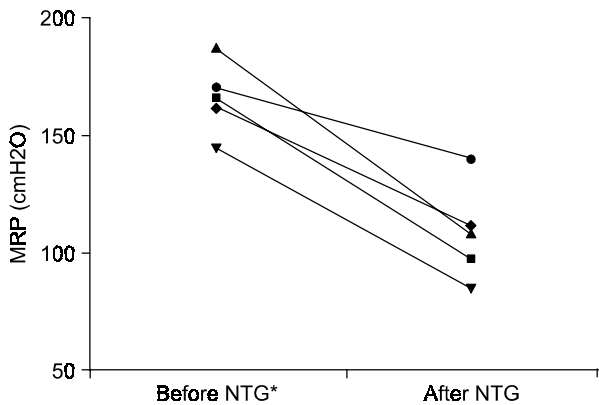


Fig. 3. Maximum resting pressure before and 30 min after topical application of 0.2% nitroglycerin ointment. *NTG: nitroglycerin ointment.

투약 후 통계적으로 유의하게 감소하였다(Fig. 2, P<0.001). 연고 도포 후 통증 소실에 걸린 시간은 평균 약 5분으로 대상 환자 거의 전 예에서 5분 이내에 통증 소실을 보였다. 5예에서 항문내압을 측정하였는데 모든 예에서 항문내압의 감소를 보였으며(Fig. 3), 평균치는 투약전 166.2±15.1 cmH₂O에서 투약 후 30분에 108.6±20.9 cmH₂O로 약 34.7%의 감소율을 보였다(Fig. 4, P<0.05). 치료를 종결하고 약 2년 후에 전화 면담을 시행하였으며, 총 29명 중 6명을 제외한 23명이 추적관찰이 가능하였다. 그중 치료 종료 후 증상의 재발을 보이지 않았던 경우가 13예(57%)였으며, 치료 실패로 분류된 10예 중 나이트로글리세린 연고를 도포할 당시에는 효과가 있었지만 치료 중단 시 증상의 재발을 보이는 예가 5예(22%)였다. 그 외 연고의 부작용으로 수술적 치료(측방 내괄약근 절개술)로 전환한

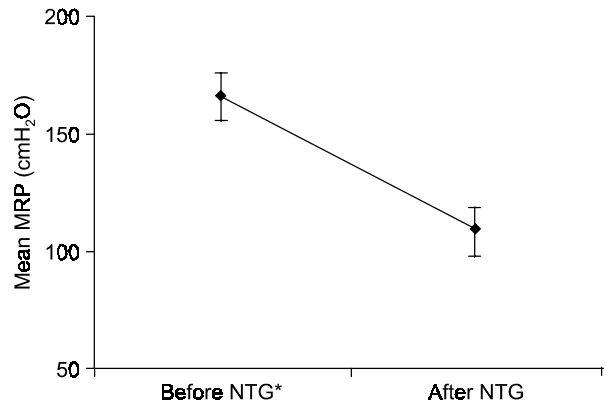


Fig. 4. Mean maximum resting pressure before and 30 min after topical application of 0.2% nitroglycerin ointment. P<0.05 (paired t-test). *NTG: nitroglycerin ointment.

경우가 2예(9%), 상기 연고의 효과가 없는 것으로 판단되어 수술을 시행한 경우가 2예(9%), 부작용으로 인해 환자 스스로 치료를 중단한 예가 1예(4%)의 분포를 보였다. 부작용으로는 2예(7%)에서 정도의 두통, 3예(10%)에서 어지럼증을 호소하였으나 연고의 투여량 감소로 즉각적인 증상의 호전이 있었다.

고 찰

치열의 원인은 불분명하지만 최대 항문부 휴지기압의 증가와 밀접한 관계가 있으며,⁵ 휴지기압을 감소시킴으로써 창상 치유가 촉진되고 궤양부로의 혈류량이 증가된다고 보고된 바가 있다.⁶ 이러한 치열의 궁극적 치료 목표는 염증, 통증 및 괄약근 경련의 악순환 고리를 끊는 것이다. 급성 치열의 경우 좌욕, 배변 습관의 조절, 좌약 사용 등의 보존적 요법이 쓰이기도 하지만,^{7,8} 대개는 측방 내괄약근 절단술을 이용하고 있다.⁹ 그러나 마취에 따르는 위험성, 입원을 해야 하는 불편함과 괄약근 절단술 후 올 수 있는 변실금의 가능성 등을 고려하지 않을 수 없다. 이러한 수술 후 변실금의 가능성은 대개 10% 내외로 여겨지지만 저자에 따라 많은 차이를 보여 일부 보고에서는 측방 내괄약근 절단술 후 약 30% 이상에서 가스에 실금을 보인다고 하였으며^{2,10} 후방 괄약근 절단 시에는 변실금의 비율이 40%까지 이른다고도 하였다.^{10,11} Vafai와 Mann 등¹²은 측방 괄약근 절단술을 시행하고 6개월 후에 696명의 환자를 추적 관찰하여 가스에 실금을 보이는 경우가 32.5%, 변실금을 보이는 경우가 24.1%라고 보고하였으며, Lewis 등¹³은 장기간 추적 관찰 결과 17%의 변실금을 보고하

였다. 다른 여러 문헌 보고들도 측방 괄약근 절단술 후 평균 약 5~10%에서 변실금을 보고하고 있다. 따라서 이러한 괄약근 손상을 예방할 수 있는 비수술적 방법을 고려해 보는 것이 바람직하다고 생각한다.

최근 nitric oxide (NO)가 위장관 내에서 비아드레날린성, 비콜린성 신경매개 평활근 이완(nonadrenergic, noncholinergic (NANC) nerve-mediated smooth muscle relaxation)을 매개하는 중요한 억제 신경 전달 물질임이 밝혀졌다.¹⁴⁻¹⁸ O'Kelly 등³은 내괄약근 섬유를 분리하여 nitric oxide의 외부 공여자인 sodium nitroprusside를 첨가하여 약물 농도에 비례하여 근육이 이완되는 결과를 얻었다. 또한, 인체의 항문 내괄약근에 NO를 유리하는 신경이 분포하고 있음을 밝혔으며,⁴ 이 신경이 자극될 경우 NO란 화학적 매개체가 유리되어 항문 내괄약근을 이완시키는 것으로 생각한다. 나이트로글리세린 같은 exogenous organic nitrate를 사용하면 세포 대사에 의해 분해되어 NO를 생성하게 되며,¹⁸ 이를 항문에 국소 도포하여 정상인에서 항문 내괄약근의 압력을 낮추는 것으로 밝혀졌다.^{7,19} Loder 등⁷은 0.2% glyceryl nitrate 연고가 항문에 미치는 영향을 연구하여 평균 27%의 항문 휴지기 압력의 감소가 있었다고 보고하였고, Gorfine 등⁸은 혈전성 치핵 환자와 치열 환자들을 대상으로 0.5% 나이트로글리세린 연고를 투여하여 통증 소실이 모든 환자들에게서 있었고 치열의 창상 치유는 2주째 67%의 결과를 얻었다고 보고하였다. Shouten 등²⁰은 1% isosorbide-di-nitrate 연고를 사용하여 만성 치열 환자 16명 중 15명에서 궤양의 완전한 창상 치유와 manometry 및 Doppler flowmetry를 이용하여 항문 휴지기압의 감소 및 항문 상피로의 혈류 증가를 밝혔다. Watson 등²¹은 항문 휴지기압의 감소를 일으키는 나이트로글리세린 연고의 농도를 얻기 위해 0.2~0.8%의 나이트로글리세린 연고를 사용하여 연구를 시행하여 최소 25%의 항문 휴지기압 감소를 위해서는 0.2% 이상의 농도가 필요하다고 보고하였다. 본 연구에서는 29명의 환자를 대상으로 0.2% 나이트로글리세린 연고를 국소 투여하여 Visual analog scale의 현저한 감소 및 항문 내압이 평균 34.7% 감소하는 결과를 얻었다. 창상 치유에 대한 효과는 추적 관찰이 가능한 환자의 수가 너무 적어 통계적으로 유의한 결과를 얻지 못했지만, 전화 설문상으로 얻은 환자의 주관적 증상을 고려해 볼 때 상당수의 환자가 창상 치유를 얻었을 것으로 추정된다. 또한 0.2% 농도의 연고를 사용할 경우 올 수 있는 부작용으로는 경도의 두통이나 어지럼증이 올 수 있으나 투여량을 조절함으로써 쉽게

조절할 수 있을 것으로 생각한다.

결 론

만성 치열 환자에서 나이트로글리세린 연고의 국소 투여는 현재까지 만성 치열의 치료에 주로 시행되어 왔던 측방 내괄약근 절개술에 견줄만한 대체 방법으로 생각한다.

REFERENCES

1. Jost WH. One hundred cases of anal fissure treated with botulinum toxin: early and long-term results. *Dis Colon Rectum* 1997;40:1029-32.
2. Khubchandani IT, Reed JF. Sequelae of internal sphincterotomy for chronic fissure in ano. *Br J Surg* 1989;76:431-4.
3. O'Kelly TJ, Brading A, Mortensen NJ. Nerve mediated relaxation of the human internal anal sphincter: the role of nitric oxide. *Gut* 1993;34:689-93.
4. O'Kelly TJ, Davies JR, Brading AF, Mortensen NJ. Distribution of nitric oxide synthase containing neurons in the rectal myenteric plexus and anal canal. Morphologic evidence that nitric oxide mediates the rectoanal inhibitory reflex. *Dis Colon Rectum* 1994;37:350-7.
5. Farouk R, Duthie GS, MacGregor AB, Bartolo DC. Sustained internal sphincter hypertonia in patients with chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum* 1994;37:424-9.
6. Klosterhalfen B, Vogel P, Rixen H, Mittermayer C. Topography of the inferior rectal artery: a possible cause of chronic, primary anal fissure. *Dis Colon Rectum* 1989;32:43-52.
7. Loder PB, Kamm MA, Nicholls RJ, Phillips KS. "Reversible chemical sphincterotomy" by local application of glyceryl trinitrate. *Br J Surg* 1994;81:1386-9.
8. Gorfine SR. Treatment of benign anal disease with topical nitroglycerine. *Dis Colon Rectum* 1995;38:453-7.
9. Eisenhammer S. The internal anal sphincter: its surgical importance. *S Afr Med J* 1953;27:266-70.
10. Abcarian H. Surgical correction of chronic anal fissures: results of lateral internal sphincterotomy vs. fissurectomy-midline sphincterotomy. *Dis Colon Rectum* 1980;23:31-6.
11. Bennett RC, Goligher JC. Results of internal sphincterotomy for anal fissure. *BMJ* 1962;2:1500-3.
12. Vafai M, Mann CV. Closed lateral internal anal sphincterotomy as an office procedure for the treatment of anal fissures. *Coloproctology* 1987;9:49-53.
13. Lewis TH, Corman ML, Prager ED, Robertson WG. Long-term results of open and closed sphincterotomy for anal fissure. *Dis Colon Rectum*. 1988;31:368-71.

14. Lynn RB, Sankey SL, Chakder S, Rattan S. Colocalization of NADPH-diaphorase staining and VIP immunoreactivity in neurons in opossum internal anal sphincter. *Dig Dis Sci* 1995;40:781-91.
 15. Chakder S, Rattan S. Release of nitric oxide by activation of nonadrenergic noncholinergic neurons of internal anal sphincter. *Am J Physiol* 1993;264:G7-12.
 16. Rattan S, Sarkar A, Chakder S. Nitric oxide pathway in rectoanal inhibitory reflex in opossum internal anal sphincter. *Gastroenterology* 1992;103:43-50.
 17. Rattan S, Chakder S. Role of nitric oxide as a mediator of internal sphincter relaxation. *Am J Physiol* 1992;262:G107-12.
 18. Fung HL, Chung SJ, Bauer JA, Chong S, Kowaluk EA. Biochemical mechanism of organic nitrate action. *Am J Cardiol* 1992;70:4B-10B.
 19. Guillemot F, Leroi A. Action of in situ nitroglycerine on upper anal canal pressure of patients with terminal constipation: a pilot study. *Dis Colon Rectum* 1993;36:372-6.
 20. Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJ. Relationship between anal pressure and anodermal blood flow. The vascular pathogenesis of anal fissures. *Dis Colon Rectum* 1994;37:664-9.
 21. Watson SJ, Kamm MA, Nicholls RJ, Phillips RK. Topical glyceryl trinitrate in the treatment of chronic anal fissure. *Br J Surg* 1996;83:771-5.
-