

자가 콜라겐주입술을 이용한 성대구증환자의 치료

연세대학교 의과대학 이비인후과학교실, 음성언어의학연구소

최홍식 · 이준협 · 정유삼 · 임영창 · 김광문

Sulcus Vocalis Treated with Autologous Collagen Injection

Hong-Shik Choi, M.D., Jun-Hyup Lee, M.D., Yoo-Sam Chung, M.D.,

Young Chang Lim, M.D., Kwang-Moon Kim, M.D.

*Department of Otorhinolaryngology, The Institute of Logopedics and Phoniatrics,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Background and Objectives : Despite of numerous treatment modalities for glottic insufficiency, it still remains unresolved problem. Recently, autologous collagen injection was introduced as a new treatment for glottic insufficiency. This study was attempted to evaluate the efficacy of this treatment modality.

Materials and Methods : Ten patients diagnosed as symptomatic sulcus vocalis with glottic insufficiency and agreed with this procedure were selected. Injectable collagen was obtained from the patient's dermis. It was injected into the pathologic area of the vocal fold. After injection, 4 of 10 patients were followed up more than 5 months, and their voice were evaluated prior to injection and at 5 months after injection, using subjective, perceptual, aerodynamic, acoustic and videostroboscopic assessments.

Results : In the aerodynamic assessment, 2 of 4(50%) patients was improved in MFR(mean flow rate), but no change was noted in MPT(maximum phonation time). In the acoustic assessment, no definite improvement was noted. In the subjective and perceptual assessments, 2 of 4(50%) patients was improved. In the videostroboscopic assessment, chink was reduced but still remained. Serious complication was not noted.

Conclusion : Autologous collagen injection was reported as ideal treatment for glottic insufficiency, but our results were relatively unsatisfactory. But considering that our study is preliminary, it is too hasty to determine the efficacy of autologous collagen injection. We think that further study is required.

KEY WORDS : Autologous collagen injection · Sulcus vocalis.

서 론

기식성, 노력성 애성, 그리고 만성 흡인의 원인인 성문부폐쇄부전(glottic insufficiency)을 수술 적으로 치

료하기 위한 노력은 1911년 Brünings¹⁾가 파라핀을 진성대에 주입하는 치료를 시작으로 여러 형태(cartilage, silicone, hydrogen gel, teflon, etc.)의 성대이물주입술, 갑상성형술, 피열연골내전술등 다양하게 시도되어 왔다²⁾. 그러나, 이러한 노력에도 불구하고 성문부

폐쇄부전은 여전히 해결하기 어려운 문제로 남아있다.

여기에 1995년 Ford 등³⁾은 성대마비, 성대구증, 위축성성대염, 후두의상, 후두부분적출후 상태 등과 같이 성대근육의 위축이나 부분적 결손으로 인한 성문부폐쇄부전에 이은 음성장애치료의 새로운 접근방법으로 자가 콜라겐주입술(autologous collagen injection)을 소개하였다. 자가 콜라겐주입술이 소개되기전, 이미 소에서 추출된 여러 종류의 콜라겐들이 상품화(soluble bovine collagen products Zyderm Collagen Implants I and II and cross-linked bovine preparations Zyplast and Phonagel, Collagen Corporation, Palo Alto, Calif.)되어 성문부폐쇄부전의 치료에 사용되고 있었고, 성문부폐쇄부전의 치료에 성과가 있음이 발표된 바 있다⁴⁾. 그러나, 이들은 이종 단백질로서 알러지 반응, 아나필락시스(anaphylaxis), 주입물의 면역학적 파괴, 자가면역반응(autoimmune response)등의 염려로 사용에 제한이 있었다. 자가 콜라겐은 이러한 염려 없이 사용할 수 있을 뿐아니라, protease degradation에 저항성이 있어 보다 효과적인 것으로 알려져 있다³⁾.

이에 저자들은 음성장애를 호소하는 성대구증(sulcus vocalis) 환자들중 다른 치료법에 적응이 되지 않는 환자를 대상으로 자가 콜라겐주입술을 시행하여, 이 새로운 치료법의 결과를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

기식성 애성을 주소로 연세의대 안이비인후과병원을 내원하여 성문부폐쇄부전을 동반한 성대구증으로 진단되고 다른 치료법에 적응이 되지 않는 환자들 가운데, 국내에서 처음 시술되어 아직 효과가 알려지지 않은 치료법에 대한 이해와 동의를 한 환자 10명을 대상으로 1997년 11월부터 1998년 9월까지 자가 콜라겐주입술을 시행하여 전향적 연구를 시행하였다. 이 중 1명의 환자에서는 미국 Collagenesis사내에서의 조직처리과정에서 콜라겐 추출에 실패하여 주입할 수 없었으며 나머지 9명에서는 성공적인 주입이 가능하였다(Table 1). 그리고, 이 가운데 주입후 평가를 실시하였던 4명의 결과를 분석하였다. 추적관찰기간은 5개월에서 11개월(평균 4.7개월)이었다.

Table 1. Patient's profile

Patient number	Gender	Age	Previous operation	Site	Anesthesia	Follow up (months)
1*	M	19	none	B	G	5
2*	M	28	none	R	G	11
3*	F	33	none	R	G	5
4*	M	15	LMS	B	G	11
5	M	62	LMS	B	L	4
6	F	30	none	R	G	1
7	M	24	none	B	G	3
8	M	30	none	B	G	1
9	M	25	Type I thyroplasty	B	G	1
10**	M	27	none			

M : male, F : female, LMS : laryngomicrosurgery, B : both, R : right, G : general, L : local, * : analyzed patients, ** : collagen process failure

2. 방 법

환자에게 자가 콜라겐주입술에 대한 정보와 시술방법에 대한 정보를 알려준 후, 시술에 대한 동의서를 받았다. 시술의 첫 단계로, 환자로부터 자가 콜라겐을 획득하기 위해, 국소마취 하에 좌하복부의 피부를 절개하여 피부와 피하조직을 획득하였다. 피부절개는 육각형 형태로 크기는 2.5×7.5cm으로 시행하였는데(Fig. 1), 이로부터 약 1cc의 주입 콜라겐(Vocalogen™)을 얻을 수 있다. 절개된 피부는 일차봉합하였다. 이 시술은 통원치료로 시행하였다. 획득된 피부는 살균 처리한 생리 식염수가 담긴 무균병에 넣은 후, Collagenesis사에서 보내온 냉동보관용 kit에 포장한 후, 회사로 우송하였고, 약 4주에서 6주후 약 1~1.5cc 보칼로겐이 본원으로 우송되었다.

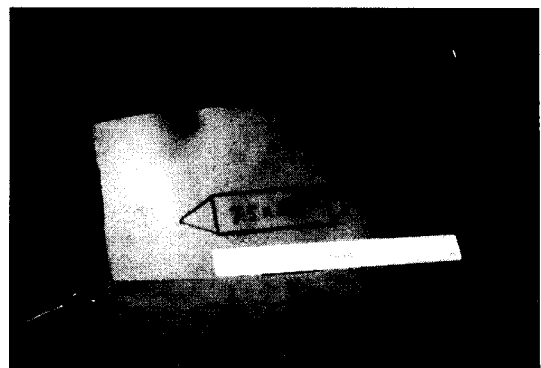


Fig. 1. Design for dermis harvesting on left lower quadrant abdomen.

두 번째 단계로, 획득된 보칼로젠을 성대구와 성대 결손부위에 주입하였는데, 저자는 환자의 보칼로젠이 도착한 2주 이내에 자가 콜라겐주입술을 시행하였다. 주입방법은 처음 1례는 Ford 등³⁾이 시행한 바와 같이, 4% lidocaine으로 후두점막표면을 도포 마취한 후, Orotracheal Injector[®](Xomed-Treace, Jacksonville, Fla.) curved delivery device(Fig. 2)를 사용하여 진성대에 주입하였는데 정확한 주입에 어려움이 있어, 이후의 8례는 진신마취 하에 Kleinssassor suspension laryngoscope(Type DN)으로 후두를 노출 시킨 후, Orotracheal Injector[®](Xomed-Treace, Jacksonville, Fla.) straight delivery device(Fig. 2)를 사용하여 진성대에 주입하였다(Table 1). 보칼로젠은 성대구부위와 이전의 수술로 인한 성대의 결손부위에 주입하였고, 진성대의 조직학적 층 가운데 성대인대층에



Fig. 2. Oro-tracheal Injector[®](Xomed-Treace, Jacksonville, Fla.) curved and straight delivery device.

주입²⁾하였다(Fig. 3). 성대구와 결손부위가 적절하게 퍼지는 정도를 관찰하며 주입하였다(Fig. 4). 그러나, 주입 시 성대구로 인하여 흡이 파여 있는 위치에 28 게이지 바늘을 사용하여 성대인대층에 정확하게 주입하였으나, 주입된 보칼로젠이 효과적으로 성대구를 부풀게 하지는 못하였으며 성대구의 상하 성대표면이 오히려 더 부풀어오른다는 느낌이 들었다. 양쪽을 주입한 경우 성대의 휨은 다소 개선됨을 확인할 수 있었다.

주입직후, 호흡곤란, 연하통, 연하곤란등의 유무를 수시간동안 관찰하였다. 술후 평가를 시행한 환자중 1명은 후두유두종으로 4차례 후두미세수술을 받았던 과거력이 있었고, 후두경막과 성대의 부분 결손이 함께 관찰되었다. 주입시, 후두경막에 대한 수술적 치료는 하지 않았다. 이 환자는 두 차례 자가 콜라겐주입술을



Fig. 4. Injecting Vocalogen[™] into the pathologic area on vocal fold through the 28 gauge needle. Injected area is swollen.

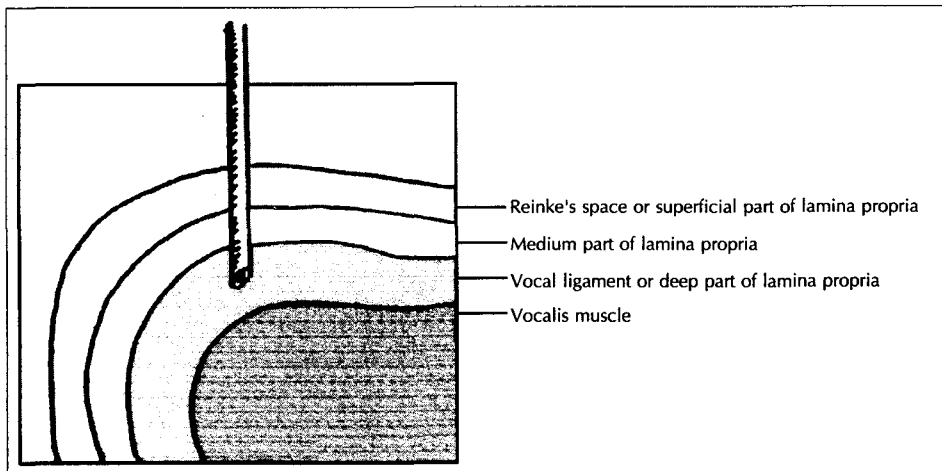


Fig. 3. Correct point of injection.

시행 받았다. 보칼로젠은 2~8℃에서 약 6개월간 보관이 가능하기에, 이 경우 본원에서 보관하고있던 그 환자의 1차 주입후 남은 보칼로젠을 사용하였다.

시술전, 음성평가로 성대화상술 검사, 공기역학적 검사, 음향분석학적 검사를 시행하였고, 수술후 처음 1달 동안은 1주 단위로 추적관찰하여 환자의 음성의 변화, 부작용의 여부와 성대의 변화를 관찰하였고 이후는 1달 내지 2달 간격으로 추적관찰하였다. 시술후 5개월에 다시 성대화상술 검사, 공기역학적 검사, 음향분석학적 검사와 언어치료사에 의한 목소리 평가를 시행하여 수술 전과 비교하였다. 그리고, 평가시, 환자의 만족도를 알아보기 위해 환자가 느끼는 음성변화에 대해 질문하였는데, 목소리의 질과 발성시 노력의 변화등을 고려하여 답변하도록 하였다. 결과는 전반적인 목소리의 변화에 대하여 향상, 무변화, 악화 세 가지로 답변하도록 하였다. 2차례 주입했던 환자의 평가는 두 번째 주입후 재평가가 아직 이루어지지 않아서 1차 주입후의 결과만을 분석하였다.

결과의 분석은 t-test를 이용하였다.

결 과

성대화상술 검사에서 모든 환자에서 술전에 비해 chink의 크기가 감소되어 관찰되었지만 여전히 chink는 관찰되었다. chink의 정량적 분석은 시행하지 못했다.

공기역학적 검사 결과, 평균호기류율(mean flow rate, MFR)에서는 2명(50%)에서 임상적으로 의미 있게 감소되어 호전되었고 2명에서는 변화가 없었다(Table 2). 최장발성지속시간(maximum phonation time, MPT)은 모든 환자에서 변화가 없었다(Table 2).

음향분석학적 검사 결과, Jitter percent에서는 2명

(50%)에서 향상되었고 나머지 환자에서는 각각 무변화와 악화되었고, Shimmer percent에서는 1명(25%)에서 향상, 2명(50%)에서 무변화와 1명에서 악화(25%)되었다(Table 2). noise to harmonic ratio에서는 모두 변화가 없었다(Table 2). 각각의 요소들의 합산 값에서는 2명(50%)에서 향상, 1명(50%)에서는 무변화, 1명(50%)에서는 악화되었다(Table 2).

수술후 목소리 변화에 대한 환자의 주관적인 평가의 결과에서는 2명이 향상되었다고 평가하였고, 나머지는 각각 무변화와 악화로 평가하였는데(Table 2), 악화로 평가한 환자는 기식성 호흡이 더 심해진 것 같다고 평가하였다. 언어치료사에 의한 술후 목소리 평가에서는 4환자의 경우를 제외하고는 환자의 주관적인 평가의 결과와 비교적 일치하였다(Table 2).

모든 환자에서 주입후, 후두경련, 호흡곤란 등의 심각한 부작용은 관찰되지 않았으나, 1명에서 경미한 정도의 후두이물감을 호소하였다(Table 2).

고 찰

Ford 등⁴⁾은 기존의 치료에 효과가 없었던 성대위축, 성대구증, 성대부분결손, 성대의 반흔등으로인한 성문부폐쇄부전의 치료로 bovine 주입 콜라겐주입술을 시행하였고, 심각한 부작용 없이 좋은 결과를 얻었다고 보고하였다. bovine 주입콜라겐 치료는 성대에 존재하는 콜라겐과 구조적으로 유사하여 이를 대체할 수 있다는 점⁵⁾, 27~30 게이지 바늘 사용이 가능하여 정확히 병소에 주입 가능하다는 점⁶⁾, 반흔 조직(scar tissue)을 부드럽게 할 수 있다는 장점⁷⁾을 가지고 있어 주목을 받았다. 그러나, 이들이 사용하였던 bovine 주입콜라겐(soluble bovine collagen products Zyderm Colla-

Table 2. Assessment measures indicating postoperative changes in four collagen injected patients

Patient number	Aerodynamic		Acoustic			Net	Objective assessment*	Subjective assessment**	Complication
	MFR	MPT	Jitter	Shimmer	NHR				
1	0	0	+1	+1	0	+2	improved	improved	none
2	+1	0	-1	0	0	0	no change	no change	F.B. sensation
3	+1	0	+1	0	0	+1	improved	improved	none
4	0	0	0	-1	0	-1	no change	worsen	none

+1 : clinically significant positive change, 0 : no change, -1 : negative change

clinically significant refers to changes greater than 1 standard deviation based on observed variability of normal speakers
MFR : mean flow rate, MPT : maximum phonation time, NHR : noise to harmonic ratio, Net : the net positive and negative changes across parameters, * : voice evaluation by voice therapist, ** : patient's subjective judgement for their voice, F.B. : foreign body

gen Implants I and II and cross-linked bovine preparations Zyplast and Phonagel, Collagen Corporation, Palo Alto, Calif.)은 이종단백질로서, 과민 반응으로 인한 호흡곤란등 부작용의 잠재성이 있었다. 이로 말미암아 미국 FDA의 공인을 받지 못하고 있고 사용에도 제한이 있었다.

이후 환자의 피부 및 피하조직에서 콜라겐을 추출하여 주입 가능한 형태의 콜라겐의 생산이 가능하게 되었고, 1995년 Ford 등³⁾은 새롭게 자가 콜라겐을 성대에 주입하는 자가 콜라겐주입술을 소개하였다. 자가 콜라겐은 bovine 주입콜라겐의 이종단백질로서의 단점을 보완할 뿐만 아니라, 획득과정에서 콜라겐입자가 bovine 주입콜라겐에 비해 콜라겐 원래상태에 가깝게 보존된다는 점에서 주입된 부위에서의 지속성 면에서도 장점이 있다³⁾. 콜라겐입자에서 항원성을 띄는 역할을 하는 nonhelical portion인 telopeptides⁸⁾는 bovine 주입콜라겐 정제 시에는 항원성을 소실시키기 위해 이를 분열시키게 되는데, 이 입자는 콜라겐 섬유질의 quarter-stagger formation에 중요한 역할을 할 뿐만 아니라, 주위의 콜라겐입자와 cross-links에도 중요한 역할을 하기에 이를 보존한 상태로 정제된 자가콜라겐의 경우 장점이 있다³⁾고 할 수 있다.

저자들은 비록 아직 많은 결과가 보고되지 않았고 국내에서도 처음 시도되는 자가 콜라겐주입술의 이러한 장점과 가능성을 기대하여 본 연구를 시작하게 되었다.

본 연구에서 어려웠던 점은 본원에서 처음 시도되고 아직 보유하고 있는 결과가 없는 자가 콜라겐주입술을 환자에게 시술하는데 있어서 시술에 대한 동의서를 받는 과정이었는데, 환자에게 반복 주입의 가능성과 목소리가 오히려 나빠지거나 변화가 없을 수 있는 가능성에 대하여 충분히 설명한 후 시행하였다. 본 연구의 제한점은 표본의 수가 적고 아직 충분한 추적관찰이 되지 않은 점이다. 추적관찰기간이 가장 긴 예가 11개월이었는데, 이 기간은 주입콜라겐에 의해 반흔조직이 생리적으로 연화되기에는 불충분한 기간으로 생각되며 또한 반복주입의 기회를 가지기에도 불충분한 기간이기에⁶⁾ 주입콜라겐의 결과를 분석하기에 부적절하다고 볼 수 있다는 점이다. 그러나, 환자의 목소리가 비교적 일정한 상태가 되고 Ford 등⁴⁾의 연구를 참고하여 평가를 시작하였다. 수술후 평가를 술후 약 다섯 달째 시행하였는데, 이는 Ford 등⁴⁾의 연구에서 술후 처음 3개월간

은 음성평가결과가 불안정한 경향이 상당히 관찰되었다고 보고를 참고하여 시기를 결정하였다. 본 연구에서도 처음 1~2개월간은 목소리의 변동이 관찰되었다.

공기역학적 검사에서 평균호기류율에서 다소 호전을 보였을 뿐, 최장발성지속시간에서는 변화가 없었다. 음향분석학적 검사 결과에서도 전반적으로 볼때, 향상의 결과로 볼 수는 없었다. Ford 등³⁾의 연구에서 가장 의미 있는 향상으로 보였던 noise to harmonic ratio에서도 변화가 없었다. 그러나, 환자별로 살펴보면 환자 1과 3의 경우, 분석 값의 전반적 향상이 있었다. 환자 4의 경우는 오히려 나빠졌다. 이 결과는 환자 4의 경우를 제외한 나머지 환자의 경우, 목소리에 대한 환자의 주관적 평가 및 언어치료사에 의한 객관적 평가와 비교적 일치한다. 환자 4의 경우, 성대화상술 검사에서는 술전에 비해 chink의 크기가 감소하였으나, 공기역학적 검사, 음향분석학적 검사, 주관적 평가 모두에서 악화되었고 자가 콜라겐을 재주입하였다. 이러한 결과는 수술 전후의 음성평가를 한번씩 시행하였기에 검사자체가 가지는 한계로 생각할 수 있고, 환자의 주관적 평가라는 부분에서 기인한다고 생각할 수 있다. 환자 4의 경우에는 여러 차례의 후두미세수술로 인한 반흔과 부분결손, 성대경막이 결과에 영향을 주었으리라 생각된다. 이전의 수술 등으로 인해 반흔이 심한 경우 1차 주입으로 반흔을 연화시킨 후, 2차 주입이 도움이 될 것으로 생각된다. 본 연구에서는 차이가 두드러지지는 않았지만 병변의 정도 즉 양측성 혹은 일측성의 차이도 결과에 영향을 주리라고 생각된다. 결과처리에 있어서 chink의 정량적 분석이 없었던 점은 아쉬운 부분이다.

결과에 큰 영향을 줄 수 있는 또 하나의 요소로 생각할 수 있는 것은 자가 콜라겐을 병소에 정확히 주입하는 기술적인 측면이다. 첫 번째 자가 콜라겐주입술은 국소마취를 통해 시행하였는데, 호흡시 성대의 움직임으로 인해 정확한 주입에 상당한 어려움이 있었다. 이 환자의 경우, 시행후 전혀 목소리의 향상이 없었고 상당기간의 이물감을 호소하였다. 추적관찰에도 실패하였다. 결국 전신마취의 부담은 있으나 이후의 환자들은 전신마취를 통해 시행하게 되었다. 주입 깊이는 진성대의 점막을 통과시 느끼는 저항이후 다음 저항이 느껴질 때 주입하였다. 이 부위가 성대인대층으로 생각할 수 있다.

자가 콜라겐주입술후 처음 1주동안은 환자가 달라진 후두의 구조에 적응하기 위해 발성 시에 나쁜 습관이

생길 수 있다고 하여, 주입후 초기에는 음성치료가 주입술의 효과를 높이는데 도움이 된다는 보고⁶⁾가 있다. 본 연구에서는 음성치료를 병행하지 않았는데, 앞으로의 연구에는 음성치료를 병행하는 것을 고려해야 할 것이다.

합병증은 1례에서 술후 수일간의 경미한 이물감 외에는 관찰되지 않았다. 콜라겐을 획득한 복부의 수술부위에서도 합병증은 없었다. 1례에서 발생하였던 콜라겐 추출의 실패에 대한 가능성은 시술전 환자에게 설명하여야 할 부분이다.

결 론

자가 콜라겐주입술은 성문부폐쇄부전의 이상적인 치료법의 하나로 보고되고 있다. 그러나, 본 연구에서는 부작용 없이 4명중 2명에서 다소 호전된 결과를 얻었지만, 자가 콜라겐주입술이 크게 도움이 되지는 못하였다. 하지만, 본 연구가 아직 진행중인 단계이고, 이번 연구의 한계점인 짧은 추적관찰기간과 적은 표본을 고려할 때, 이번 결과만으로 자가 콜라겐주입술의 효과를 판단하기에는 이르다고 생각된다. 앞으로도 계속적인 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 자가 콜라겐주입술 · 성대구증.

References

- 1) Brünings W : *über eine neue behandlungsmethode der rekurrenslähmung. Verh Ver Laryngol.* 1911 ; 18 : 93-151
- 2) Ford CN : *Phonosurgery : Assessment and surgical management of voice disorders. Laryngeal injection techniques.* New York : Raven Press, 1991 : 123-141
- 3) Ford CN, Staskowski PA, Bless DM : *Autologous collagen vocal fold injection : A preliminary clinical study.* *Laryngoscope.* 1995 ; 105 : 944-948
- 4) Ford CN, Bless DM, Loftus JM : *Role of injectable collagen in the treatment of glottic insufficiency.* *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1992 ; 101 : 237-247
- 5) Ford CN : *Histologic studies on the fate of soluble collagen injected into canine vocal folds.* *Laryngoscope.* 1986 ; 96 : 1248-1257
- 6) Ford CN, Bless DM : *A preliminary study of injectable collagen in human vocal fold augmentation.* *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1986 ; 94(1) : 104-112
- 7) Ford CN, Bless DM : *Collagen injection in the scarred vocal fold.* *J Voice.* 1987 ; 1 : 116-118
- 8) Stenzel KH, Miyata T, Rubin AL : *Collagen as bio-material.* *Annu Rev Biophys Bioeng.* 1974 ; 3 : 231-253