

## 후두기관협착증에 있어서 mitomycin 국소 도포 : 예비결과

전남대학교 의과대학 이비인후과학교실

임상철 · 조형호

=Abstract=

### Preliminary Results of Topical Mitomycin Application in Laryngotracheal Stenosis

Sang Chul Lim, MD, Hyong Ho Cho, MD

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,  
Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

**Background :** Restenosis frequently develops with granulation and overgrowth of scar following surgical treatment for laryngotracheal stenosis. Various methods such as stenting or CO<sub>2</sub> laser application have been used to prevent restenosis, but they were seldom unsatisfactory. Mitomycin is an antineoplastic antibiotics derived from *Streptomyces caespitosus*; it inhibits fibroblast proliferation and acts as an alkylating agent to inhibit DNA synthesis. This study was designed to evaluate effectiveness and determine indications of usage of topical mitomycin for laryngotracheal stenosis as a nonsurgical means of reducing postoperative granulation and scar tissue formation.

**Patients and Method :** A retrospective study was performed on eight cases of laryngotracheal stenosis with topical mitomycin application. The author analyzed clinical outcomes of operative treatment with topical mitomycin. Patients underwent laryngotracheal reconstruction, endoscopic granulation removal, or bronchoscopic bougienage followed by topical application of mitomycin (0.4 mg/ml, 4 minutes) on the lesion intraoperatively.

**Results :** Overall success rate of decannulation was 38% (3/8). Successful decannulation was possible in 75% (3/4) of laryngeal stenosis patients, 75% (3/4) of children, 60% (3/5) of the patients without previous surgery, and 75% (3/4) of bronchoscopic bougienage.

**Conclusion :** The topical application of mitomycin in laryngotracheal stenosis was effective in untreated pediatric laryngeal stenosis which underwent bronchoscopic bougienage. Our results show that the topical mitomycin application for laryngotracheal stenosis could be a effective adjuvant treatment.

**Key words :** Mitomycin, Tracheal stenosis, Laryngostenosis

### 1. 서 론

후두기관협착증은 치료가 힘든 질환중의 하나로서 다양한 치료방법이 소개되고있으나 수술적 치료는

수술 후 육아조직과 반흔의 과잉성장으로 재협착을 초래하는 경우가 흔히 발생한다. 이러한 술후 재협착을 막기위해 스텐트(stent) 삽입과 CO<sub>2</sub> 레이저를 시도 하지만 그 결과는 만족스럽지 못하다.

Mitomycin은 DNA 합성을 억제하는 알킬화 제제(alkylating agent)로서 작용하고 섬유아세포의 증식을 억제한다고 알려져 있다. 증례의 수가 적은 연구 이기는 하지만 수술 중 mitomycin 국소 도포가 기관

교신저자 : 임상철, 501-190, 광주광역시 동구 학1동 8번지  
전남대학교 의과대학 이비인후과학교실  
전화 : 062-220-6776 FAX : 062-228-7743  
E-mail : limsc@chonnam.ac.kr

협착의 치료 및 예방에 유용하였다고 보고되었으며<sup>1)</sup> 후두기관협착의 동물실험에서도 한번의 mitomycin 국소 도포가 협착의 정도를 현저하게 낮춘다고 보고하였다<sup>2)</sup>. 아직까지는 mitomycin이 후두기관협착증의 치료에 있어서 효과적인 보조수단인지에 대한 논란이 많은 시점이고<sup>3,4)</sup> 더욱이 mitomycin 국소 도포가 어떤 형태의 후두기관협착증에 효과적인지에 대한 연구 결과는 분명하지 않다.

이에 저자들은 수술 후 육아조직의 형성을 억제하고 반흔 형성을 억제하기 위해 섬유아세포의 증식을 억제하는 것으로 알려진 mitomycin을 후두기관협착증에서 국소 도포시의 치료결과와 적응증에 대해 알아보고자 하였다.

## II. 대상 및 방법

2000년 6월부터 2002년 12월까지 전남대학교 의과대학 이비인후과에서 수술적 치료를 시행하고 mitomycin (0.4 mg/ml)을 국소 도포한 후두기관협착증 8예를 대상으로 후두기관협착증의 원인, 병변부위, 병변형태, Myer와 cotton의 분류<sup>5)</sup>에 따른 중증도, 치료방법 등 임상적 양상에 대해 분석하였으며 여러 임상인자에 따른 mitomycin의 국소 도포 효과에 대해 후향적으로 조사하였다.

수술방법은 술전평가 및 전신마취하에서 병변의 형태에 따라 선택되었다. 내시경적 육아조직제거술은 현수 후두경(suspension laryngoscope)으로 시

야를 확보한 후에 경성내시경을 삽입하여 육아조직을 겸자로 제거하였으며 후두기관 재건술(laryngotracheal reconstruction)은 전후방 운상연골 절개 및 늑연골 이식을 시행하였고, 기관지내시경적 확장술(bronchoscopic bougienage)의 경우 후두 미세칼로 후두 또는 기관 점막에 방사상의 절개를 가한 후 기관지내시경을 전진시켜 후두점막을 보존하면서 후두내강을 확장하였다. 수술 조작 후에 cottonoid 스펀지를 mitomycin 0.4 mg/ml에 적셔 수술부위에 4분간 국소적으로 도포한 뒤 수술창을 생리식염수로 충분히 세척하였다. 그리고 수술 및 mitomycin 국소 도포에 따른 치료결과와 판정은 기관개눌라를 발거한 후 일상생활이 가능했을 때를 치료성공으로 판정하였다. 술 후에는 위산역류에 대한 치료와 항생제 등 보존 치료를 시행하였다.

## III. 결 과

후두기관협착증의 연령은 3세에서 57세까지였고 소아 4예, 성인 4예였다. 후두기관협착증의 원인으로 는 기관절개술과 기관삽관술에 의한 것이 대부분이었으며 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis)과 화상에 의한 것이 각 1예였다. 협착부위는 후두협착 4예, 후두 및 기관협착 1예, 그리고 기관협착은 3예였으며, 병변의 형태는 후두협착의 경우는 성문하 점막 비후 5예, 그리고 후성문 협착 2예였고, 기관협착의 경우는 기관개구상부의 육아조직 및 연골염 2예,

Table 1. Patients data.

case	age	sex	site	cause	findings	grade*	Op Hx	Op	Outcome	TTD
1	57	M	T	tracheotomy	suprastomal granulation with perichondritis	III	none	EGR	Failure	
2	12	F	SG	Wegener's granulomatosis	mucosal thickening	III	none	BB	Success	6w
3	47	M	T	tracheotomy	suprastomal granulation with perichondritis	II	multiple	EGR	Failure	
4	9	M	PG,SG	burn	mucosal thickening & interarytenoid scar	III	none	BB	Success	3m
5	3	M	SG	intubation	mucosal thickening	III	none	BB	Success	6m
6	20	M	T	intubation	4cm concentric narrowing	III	none	BB	Failure	
7	10	m	PG,SG,T	tracheotomy	mucosal thickening & cartilage loss	IV	multiple	LTR	Failure	
8	34	m	SG	intubation	mucosal thickening	III	multiple	EGR	Failure	

\*: Myer and Cotton classification

T; trachea, SG; subglottis, PG; posterior glottis, EGR; endoscopic granulation removal, BB; bronchoscopic bougienage, LTR; Laryngotracheal reconstruction, Op; operation, Hx; history, TTD; time to decannulation

기관구상부의 내몰 1예, 그리고 기관의 분절성 협착 1예였다. 치료는 내시경적 기관육아조직 제거술 3예, 후두기관 재건술 1예, 그리고 기관지내시경적 확장술 4예를 시행하였다(Table 1). 기관 캐놀라 발거 성공률은 38%(3/8)였으며(Fig. 1), 후두협착증의 경우 75%(3/4)에서 성공하였고 후두협착 및 기관협착증 또는 기관협착증의 경우 전 예에서 실패하였으며, 소아 4예 중 3예, 과거 수술력이 없는 5예 중 3예에서 성공하였다(Table 2). Mitomycin로 인한 직접적인 합병증은 없었으며 수술과 mitomycin 국소도포 후 후두기관협착이 더 악화된 증례들이 있었으나 이는 술기상의 문제점으로 판단되었다(Fig. 2).

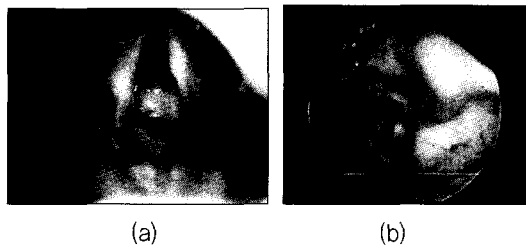


Fig. 1. Laryngeal photograph in preoperative subglottic stenosis (a) and postoperative 8 months follow-up after bronchoscopic bougienage and topical mitomycin application (b).

#### IV. 고 찰

Mitomycin은 *Streptomyces caespitosus*에서 생산되는 항생제로서 항종양성 및 항증식성 특성을 갖는

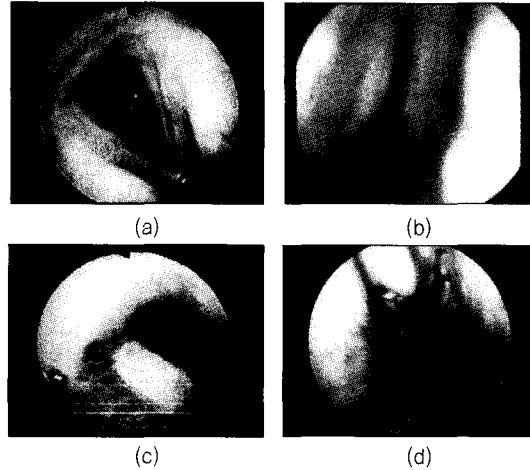


Fig. 2. Two cases with aggravation of stenosis after endoscopic granulation removal. Case 1. Laryngeal photograph shows preoperative granulation tissue caused by high tracheotomy (a) and postoperative subglottic stenosis caused by extensive endoscopic granulation tissue removal (b). Case 3. Laryngeal photograph shows preoperative tracheal granulation tissue (c), and postoperative suprastomal collapse caused by extensive endoscopic granulation tissue removal (d).

다. 항종양성특성은 DNA의 cross-linking을 초래해서 RNA와 단백질 합성을 억제하며 항증식성 특성은 섬유아세포 활성을 억제하여 섬유화와 반흔 형성을 억제한다.<sup>4)</sup>

Kunitomo 등<sup>6)</sup>은 mitomycin-C을 임상에 처음으로 도입하여 익상편(ptyerygium) 수술에서 반흔 형성의 예방과 치료에 사용하였다. Mitomycin은 주로

Table 2. Success rate by various factors.

factors		success rate
site of lesion	laryngeal	3/4(75%)
	laryngotracheal	0/1(0%)
	tracheal	0/3(0%)
endoscopic findings of lesion	mucosal thickening only	3/4(75%)
	granulation with perichondritis	0/2(0%)
	cartilage loss	0/2(0%)
age	pediatric	3/4(75%)
	adult	0/4(0%)
past history of operation	present	0/3(0%)
	absent	3/5(60%)
treatment method	endoscopic granulation removal	0/3(0%)
	cartilage augmentation LTR*	0/1(0%)
	bronchoscopic bougienage	3/4(75%)

\*LTR: laryngotracheal reconstruction

안과영역에서 사용되어오다 최근에는 이비인후과영역에서도 비루관 폐쇄, 후두기관 협착 등의 치료에 적용되고 있는데, 그 작용기전은 mitomycin이 섬유아세포를 억제해서 상피의 성장을 손상시키지 않고 반흔의 증식을 억제시키는 것이다.

Ward 등<sup>1)</sup>은 소아 5예의 재발성 기관 흉터 (recurrent tracheal cicatrix)에서 기관지내시경과 레이저 치료의 보조수단으로서 mitomycin을 사용하여 전례 모두에서 기관 케놀라를 발거할 수 있었다고 보고하였다. Rahbar 등<sup>4)</sup>은 소아 및 성인 후두 그리고 기관 협착증에서 mitomycin 국소 도포가 효과적이라고 보고하였고 또 다른 그들의 연구<sup>7)</sup>에서도 기도협착증 외에 후비공 폐쇄증, 하인두 협착, 식도 협착을 포함한 15예에서 67%가 크게 호전되었고, 7%(1예)가 호전이 없었다고 보고하여 mitomycin이 반흔의 예방에 유효하다고 주장하였다. 그러나 Hartnick 등<sup>3)</sup>은 무작위 이중맹 위대조군 검사(randomized, double-blind, placebo-controlled trial)에서 소아 후두기관 재건술 후 mitomycin 국소 도포가 효과적이지 않았다고 보고하였다. 이처럼 mitomycin의 효과에 대해서 이론이 많은 배경에는 연구에서 병변의 위치, 병변의 중증도, 수술방법의 차이 등 불균일한 환자의 구성에 기인한다고도 추론할 수 있다.

후두기관협착증의 치료는 일반적으로 연골이식편을 이용한 후두기관 재건술과 절제 후 문합술 두가지로 나뉘어진다. 수술방법의 선택은 병변의 위치 및 정도, 나이, 안전도 등을 따라 달라진다. 병변의 위치에 따르면 대개 후두 병변의 경우는 후두기관 재건술이 적용되고 기관의 경우는 기관절제 후 단단문합술(tracheal resection and end to end anastomosis), 후두기관 병변은 갑상기관 문합술(thyrotacheal anastomosis) 또는 연골이식편을 이용한 기관재건이 사용된다. 또 안전도를 고려할 때는 절제 후 문합술보다는 연골이식편을 이용한 재건이 선호된다. 이 두가지 방법 외에 내시경적 치료가 있는데 주로 CO<sub>2</sub> laser가 사용되고 경도 및 중증도의 후두기관 협착에 효과적이지만 환상의 협착(circumferential narrowing), 1 cm 이상의 수직 반흔, 피열 고정(arytenoid fixation)을 동반한 후방 반흔, 연골지지의 소실(loss of cartilaginous support)의 경우에는 높은 실패율을 보인다.<sup>8)</sup>

Mitomycin이 수술의 보조적인 수단으로서 유용하기 위해서는 그 적응증을 명확하게 하는 것이 매우 중요하다. Mitomycin의 치료효과를 부정하는 연구<sup>3)</sup>는 그 증례들이 모두 후두기관 재건술을 시행받은 환자인 반면, 효과적이었다고 주장하는 연구<sup>4,9)</sup>는 그 대상이 내시경적 치료를 시행한 경우였다. 따라서 mitomycin의 선택에 있어서 병변의 정도, 병변의 형태, 수술방법 등 여러 가지 인자를 고려해야지만 만족할 만한 치료결과를 얻을 수 있다고 생각된다. Mitomycin의 용량은 0.1-0.4 mg/ml, 기간은 1-5분으로 연구자에 따라 다양한데,<sup>3)</sup> 저자들은 후두기관협착증에 시도되어 좋은 결과를 얻었던 연구<sup>4,9)</sup>와 동일하게 0.4 mg/ml, 4분간으로 하였다.

저자들의 연구에서 전체적인 성공률(38%)은 낮았지만 국소 도포는 후두협착, 점막비후병변, 소아, 과거수술력이 없는 경우, 또는 기관지내시경적 확장술의 경우에는 좋은 결과를 보였다. 후두점막비후가 주병변인 후두협착의 경우는 수술 후 반흔 형성이 mitomycin에 의해 억제되어 성적이 양호한 것으로 추정되고 과거 수술력이 많은 경우는 점막의 반흔이 이미 성숙되어서 결과가 좋지 않았다고 생각된다. 방사상의 절개 및 기관지내시경적 확장술(radial incision and bronchoscopic bougienage)보다는 후두기관 재건술과 내시경적 육아조직 제거술이 더 나쁜 결과를 보였는데 후두기관 재건술은 기관지 내시경적 확장술에 비해 점막에 대한 외과적 외상이 많은 방법이기 때문이라고 생각되며 내시경적 육아조직 제거술은 기관개구창 주위의 감염이 있는 증례들이 포함되었기 때문이라고 사료된다. 기관지내시경적 확장술과 mitomycin 국소 도포는 효과적이었으며, 성공했던 증례들은 병변이 주로 점막 비후였고 연골막염 또는 연골소실이 없었던 것으로 볼 때 mitomycin은 연골의 병변을 동반한 경우는 적응증이 되지 않는다는 것을 알 수 있었다. Rahbar 등<sup>4)</sup>은 CO<sub>2</sub> 레이저를 이용한 절개와 확장술로서 후두 및 기관협착증환자의 93%에서 증상이 해소되었다고 하였는데 저자들은 점막에 대해 열손상을 줄이기 위해 레이저를 사용하지 않고 후두미세칼로 절개를 가하고 확장시켰으며 cold knife로 인한 문제점은 느끼지 못하였다. 기관지내시경적 확장술과 mitomycin 국소 도포 병행치료가 기관지내시경적 확장술 단독치료에 비해 치료 효과가 더

우수할 것인가에 대해서는 대조연구가 필요하다고 사료되지만 후두기관협착의 치료로서 적용될 만한 충분한 가치가 있다고 판단된다.

한편, 술기에 있어서도 주의를 기울여야하는데 내시경적 육아조직 제거술을 시도한 증례 1번의 경우는 높은 기관절개술(high tracheotomy)후 발생한 육아조직을 과도하게 제거하여 술후 후두협착을 초래하였고 증례 3번의 경우는 지나친 기관육아조직의 제거로 인해 연골염이 발생하고 연골의 손실을 초래하여 증상이 악화되었다. 이러한 예들에서 볼 때 육아조직의 제거시 점막의 손상을 최소화하고 연골의 노출을 피하여서 연골염의 발생을 방지해야 할 것으로 생각된다. 저자들의 견해로는 육아조직이 주 병변일 경우에는 연골막염의 존재 유무가 성공의 관건이라고 생각하며 특히, 기관절개창에 발생한 육아조직은 mitomycin 국소 도포에 반응하지 않았는데 이는 육아조직을 제거하여도 기관연골의 염증이 지속되면 다시 육아조직이 생기고 또 다시 육아조직을 제거해야하는 악순환이 반복되고 결국, 연골의 소실로 인해 기관의 함몰이나 성문하협착을 초래하게 되기 때문이다.

## V. 결 론

후두기관협착증에 있어서 mitomycin 국소도포는 과거 수술력이 없었던 소아의 후두협착증에 있어서 기관지내시경적 확장술을 시행했던 경우 효과적이었다. Mitomycin 국소도포는 후두협착증의 치료에 있어서 유용한 보조수단이 될 수 있을 것으로 보이나 더 많은 증례에 대한 대조연구가 필요할 것으로 사료된다.

## References

1. Ward RF, April MM : Mitomycin-C in the treatment of tracheal cicatrix after tracheal reconstruction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1998;44:221-6.
2. Eliashar R, Eliachar I, Esclamado R, Gramlich T, Strome M : Can topical mitomycin prevent laryngotracheal stenosis? *Laryngoscope*. 1999;109:1594-600.
3. Hartnick CJ, Hartley BE, Lacy PD, et al. : Topical mitomycin application after laryngotracheal reconstruction: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127:1260-4.
4. Rahbar R, Shapshay SM, Healy GB : Mitomycin: effects on laryngeal and tracheal stenosis, benefits, and complications. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001;110:1-6.
5. Myer CM 3rd, O'Connor DM, Cotton RT : Proposed grading system for subglottic stenosis based on endotracheal tube sizes. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1994;103:319-23.
6. Murakami M, Mori S, Kunitomo N : Studies on the pterygium. V. Follow-up information of mitomycin C treatment. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1967;71:351-8.
7. Rahbar R, Jones DT, Nuss RC, et al. : The role of mitomycin in the prevention and treatment of scar formation in the pediatric aerodigestive tract: friend or foe? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128:401-6.
8. Simpson GT, Strong MS, Healy GB, Shapshay SM, Vaughan CW : Predictive factors of success or failure in the endoscopic management of laryngeal and tracheal stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1982;91:384-8.
9. Rahbar R, Valdez TA, Shapshay SM : Preliminary results of intraoperative mitomycin-C in the treatment and prevention of glottic and subglottic stenosis. *J Voice*. 2000;14:282-6.