

후두 접촉성 육아종의 치료

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 이비인후과학교실
고문희 · 손영익 · 장전엽 · 소운경 · 정만기

= Abstract =

Management of Laryngeal Contact Granuloma

Moon Hee Ko, MD, Young-Ik Son, MD, Jeon Yeob Jang, MD, Yoon Kyoung So, MD and Man Ki Chung, MD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Background : Laryngeal contact granuloma is an inflammatory hypertrophic granulation tissue arising at around the vocal process of arytenoid cartilage. Various approaches are currently used for the treatment, but a solid guideline has not been established.

Objectives : We aimed to compare the each treatment modality in the hope of suggesting a guideline for the successful management of laryngeal contact granuloma.

Method : Eighty-seven treatment cases of 56 patients were analyzed. Cases having recent intubation history were excluded from the study. All patients received vocal hygiene education. Proton pump inhibitors (PPI, N=33) or H2 receptor antagonists (H2RA, N=26) were used as a first-line treatment. Among the non-responders to H2RA, 11 cases received PPI as a second-line therapy. Eight cases received botulinum toxin injection and 9 cases had laryngomicrosurgical removal.

Results : As an initial therapy, response rate to PPI and H2RA was 60.6% and 38.5% respectively, which was not statistically different ($p=0.091$). Response rate of PPI as the second-line therapy was 36.3% ($p=0.162$ when compared to that of first-line PPI therapy). Response rate of Botulinum toxin injection was 75%. All cases of surgical removal recurred in a relatively short period (mean 1.9months).

Conclusion : In patients having laryngeal contact granuloma, combined therapy with vocal hygiene education and PPI medication would provide more than 60% of therapeutic response. Botulinum toxin injection is highly effective even in non-responders to antireflux therapy. The only indications of surgery are to resolve diagnostic doubt or to treat acute airway compromise.

KEY WORDS : Laryngeal granuloma · Treatment outcome · Gastroesophageal reflux.

서 론

후두 접촉성 육아종은 피열연골의 성대돌기 부위에 발생하는 양성 염증성 육아조직(Fig. 1)을 의미한다.¹⁾ 명확한 원인은 밝혀져 있지 않으나, 음성 남용, 기도 내 삽관, 수술적 손상 등의 기계적 요인과 만성 인후두 역류, 감염, 알러지 등의 염증성 요인이 후두 접촉성 육아종의 발생에 관여한다고 알려져 있다.¹⁻⁴⁾

후두 접촉성 육아종을 치료하기 위한 방법으로 음성 치

료, 기도 감염에 대한 치료, 스테로이드 흡입이나 주사, 또는 위식도 역류에 대한 치료로서 생활습관교정, 항역류 약물치료, 항역류 수술(Nissen fundoplication) 등이 이루어지고 있다.²⁾⁴⁻⁹⁾ 삽관 후 육아종을 포함한 후두 육아종 환자에서 음성 치료와 적극적인 항역류 약물 치료로서 91%의 치료율이 보고된 바 있으며,⁶⁾ 갑상피열근 및 외측윤상피열근에 보툴리눔 독소를 주사하는 방법으로 83~100%의 양호한 치료 결과가 보고되기도 하였다.¹⁰⁻¹²⁾ 접촉성 육아종을 후두 미세 현미경 하에 수술적으로 제거할 수 있으며, 레이저(CO₂ laser, pulsed dye laser)를 사용할 수도 있다.¹³⁾¹⁴⁾ 하지만 여러 연구에서 수술적 제거 이후 50~92%의 높은 재발률을 보고하였다.¹⁾⁶⁾¹⁵⁾ 치료에 잘 반응하지 않는 재발성 접촉성 육아종에 대해서 저용량 방사선 치료를 통해 재발을 막았다는 몇 건의 증례 보고가 있지만 보편적으로 쓰이고 있지는 않다.¹⁶⁾¹⁷⁾

논문접수일 : 2008년 10월 8일

심사완료일 : 2008년 11월 3일

책임저자 : 손영익, 135-710 서울 강남구 일원동 50

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 이비인후과학교실

전화 : (02) 3410-3577 · 전송 : (02) 3410-6987

E-mail : yison@skku.edu



Fig. 1. A representative case of laryngeal contact granuloma arising at the vocal process of left arytenoid cartilage.

위에 언급한 바와 같이 후두 접촉성 육아종에 대한 다양한 치료방법이 제시되고 있지만, 현재 뚜렷하게 정립된 치료방침이 없는 실정이다. 과거 수십 년간 음성 치료가 가장 기본적인 치료로 생각되어 왔으며,¹³⁾ 수술적 제거는 높은 재발률에도 불구하고 계속 시행되고 있다.²⁾⁶⁾ 위식도 역류와 접촉성 육아종간의 상관관계에 대한 연구가 진행되면서, proton-pump inhibitors를 이용한 항역류 약물치료가 널리 쓰이고 있지만, 아직 그 효과에 대한 객관적인 근거 또한 부족한 것이 사실이다.⁴⁾⁶⁾¹⁹⁾

이에 저자들은 지난 10년간 본원에서 접촉성 육아종을 진단받고 치료받은 환자들을 대상으로 각 치료 방법의 효과를 평가하여 바람직한 치료지침을 세워 보고자 본 연구를 계획하였다.

대상 및 방법

본원에서 1998년 3월부터 2007년 2월까지 약 10년간 후두 접촉성 육아종으로 진단받고 치료받은 환자 56명의 의무기록을 후향적으로 분석하였으며, 56명 중 52명이 남자, 4명이 여자이었고 진단 시 평균 연령은 49.2세(22~73세)였다. 후두내시경 또는 후두회선경 검사로 후두 접촉성 육아종으로 진단 받고 최소한 세 달 이상 치료 및 경과를 관찰한 환자들을 연구에 포함시켰으나, 최근 6개월 이내에 기도 내 삽관의 병력이 있는 삽관 후 후두육아종의 경우는 본

연구에서 제외하였다. 타 병원에서 약물치료 또는 수술을 받고 온 병력과 상관 없이 본원에서 치료를 시작한 시점을 기준으로 초치료로 정의하였다. 특정 치료 방법이 효과가 없다고 판단된 경우 치료 실패한 증례로 분류하였고, 이후 동일 환자에 다른 치료 방법을 적용한 경우에는 새로운 증례로 분류하여 총 87건의 증례에 대하여 각 치료 방법에 따른 치료 반응률, 재발률 등을 분석하였다.

모든 환자는 본격적인 치료에 앞서 성대남용 및 과대한 성대접촉을 피하는 방법과 그 중요성에 대한 음성위생(vocal hygiene) 교육을 받았다. 초치료로서는 주로 항역류 약물을 사용하였으며, ranitidine이나 famotidine 등의 H₂-receptor antagonists(H₂RA), 또는 rabeprazole, lansoprazole, omeprazole 등의 proton-pump inhibitors(PPI)를 투여하였다. 약물처방 후 그 반응을 2~4주 간격으로 외래에서 후두내시경을 이용하여 관찰하였으며 내시경 소견에서 50% 이상 크기가 감소된 경우를 반응군(responder), 크기가 감소한 정도가 50% 이내이거나 크기가 증가한 경우를 무반응군(non-responder)으로 정의하였다. 호전 정도에 따라 약물의 용량을 증감하면서 처방 지속 여부를 결정하였고, 한 달 이상의 동일 약물치료에도 증상의 호전이 전혀 없거나 오히려 악화되는 경우, 육아종의 크기가 커지거나 변함이 없는 경우, 또는 약물의 부작용이 관찰된 경우에는 약물의 종류를 변경하여 2차 치료를 시작하거나 수술적 제거, 양측 갑상피열근에 보툴리눔 독소(Botox®, Botulinum Toxin Type A, Allergan, Irvine, USA) 주사 등의 다른 치료법을 적용하였다.

전체 87건의 증례 가운데 H₂RA를 이용한 약물요법을 초치료로 사용한 경우는 26례이었고, PPI 제제를 이용한 치료 증례 총 44례 중 33례는 초치료로 사용된 경우이었으며, H₂RA를 초치료로 사용했으나 효과가 없어 PPI를 2차 치료로 사용한 경우가 11례이었다. 보툴리눔 독소를 주사한 경우는 8례, 성대미세현미경 수술을 시행 받은 경우는 9례이었다(Fig. 2).

보툴리눔 독소 주입은 환자를 양와위로 눕히고 목을 신전시킨 후 근전도(Multimode Program-Plus, Viking IV, Nicolet, USA)를 이용하여 갑상피열근을 확인하면서 양측에 각각 2.5 단위씩 주사하였다. 수술적 제거는 전신마취하에 육아종을 내측으로 견인하면서 후두수술용 미세기구(cold instruments)나 CO₂ laser(1.0 Watt, continuous mode, Sharplan 40C, Sharplan, UK)를 이용하여 육아종의 뿌리 부분을 절제하여 제거하였다. 최근 3년 이내에 수술한 4건의 증례에서는 재발을 방지할 목적으로 육아종 제거 후 육아종이 기원하였던 피열연골 성대돌기 부위의 점

막에 steroid(dexamethasone, Yuhan Co.)를 주사하거나 mitomycin C(0.4mg/mL, Kyowa Hakko Kogyo Co., Japan)를 거즈나 면 솜에 적서 4분 30초 동안 수술부위에 도포하였다.

육아종이 완전히 소실된 이후 경과 관찰 중 다시 발생한 경우를 재발로 정의하였고 수술적 치료를 한 경우는 수술 당시 육아종이 완전히 제거되었으므로 경과 관찰 중 다시 발생한 육아종은 재발로 간주하였다. 재발한 환자는 처음 본원에 방문한 접촉성 육아종 환자와 동일하게 H₂RA, PPI 등으로 치료를 다시 시작하고 새로운 증례로 간주하여, 그에 대한 치료 반응을 분석하였다. 각 치료방법에 따른 치료 반응률과 치료 반응을 보일 때까지의 투약 기간, 재발률을 분석하였으며 통계분석은 chi-square test와 Fisher's exact test를 이용하여 유의수준 0.05 미만일 경우 유의한 것으로 평가하였고, 통계 프로그램은 SPSS Version 13.0 (USA)를 사용하였다.

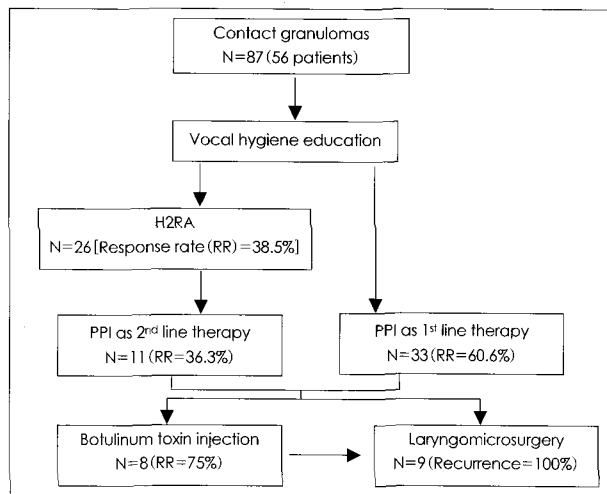


Fig. 2. Clinical pathway of eighty-seven treatment cases (56 patients) analyzed in this study. All patients received vocal hygiene education in conjunction with medical therapy. Proton pump inhibitors (PPI, N=33) or H₂ receptor antagonists (H₂RA, N=26) were used for the first line of treatment. Among the non-responders to H₂RA medication, 11 cases received PPI as the second-line therapy. Among the non-responders to H₂RA and/or PPI medication, 8 cases received botulinum toxin injection and 9 cases had laryngomicrosurgical removal.

결 과

초치료로 PPI를 사용한 33례 중 20례에서 호전 반응을 보여 60.6%의 반응률을 나타냈으며, 평균 치료기간은 2.7개월, 재발률은 20%였다. 한편 초치료로 H₂RA를 사용한 26례 중 10례에서 평균 2.6개월 정도에 치료 반응을 보여 38.5%의 반응률을 보였으며, 재발률은 20%로 동일하였다. 초치료로 PPI를 사용한 경우 H₂RA에 비해 치료반응이 더 좋은 경향을 보였으나(60.6% vs. 38.5%), 통계 분석 결과 유의한 차이는 없었다($p=0.091$). 초치료로 H₂RA를 사용하였으나 치료에 반응이 없던 군 중 11례에서 PPI를 이용한 2차 치료가 시행되었고 평균 2.3개월간 치료한 이후 4례에서 호전되어 36.3%의 치료 반응률을 보였고, 이 경우 재발률은 25%였다. PPI를 초치료로 사용한 경우에 비교하여 H₂RA 약물치료가 실패한 이후 2차 치료로 PPI를 사용한 경우에는 치료 반응률이 저하되는 경향을 보였으나, 통계 분석 결과 유의한 차이는 없었다(60.6% vs. 36.3%, $p=0.162$) (Table 1).

양측 갑상피열근에 보툴리눔 독소 주사를 시행 받은 8례 중 6례(75%)에서 평균 2.1개월 정도에 호전을 보였으며, 평균 4.3개월의 경과 관찰 기간 동안 재발은 관찰되지 않았다. 후두미세현미경 하 수술적 제거를 시행한 9례 모두에서 짧은 기간 내에(평균 1.9개월) 육아종의 재발이 관찰되었다.

고 찰

위식도 역류가 접촉성 육아종을 유발하는 중요한 원인 중의 하나로 작용한다고 알려져 있으며, 실제로 위식도 역류를 억제하는 약물치료는 음성치료와 함께 후두 접촉성 육아종의 치료에 있어 중요한 부분을 차지하고 있다.⁴⁾⁶⁾⁹⁾¹³⁾ 저자들의 경우에도 이를 바탕으로 하여 접촉성 육아종 환자에 대해 초기 치료로서 과도한 성대접촉을 피하도록 하는 음성위생 교육과 동시에 항역류 약물치료를 시작하고 있다.

Table 1. Response and recurrence rates of each treatment modality in patients with laryngeal contact granuloma

	Responders N(%)	Recurrence N(%)	p value
H2 receptor antagonist (H ₂ RA)	10/26 (38.5)	2/10 (20.0)	
Proton pump inhibitor(PPI) as the first-line therapy	20/33 (60.6)	4/20 (20.0)	0.091*
PPI as the second-line therapy after H ₂ RA failure	4/11 (36.3)	1/ 4 (25.0)	0.162 [†]
Botulinum toxin injection	6/ 8 (75)	0/ 6 (0.0)	
Laryngomicrosurgical removal	9/ 9 (100.0)	9/ 9 (100.0)	

p values are obtained from * : comparing the response rate of H₂RA with that of PPI as the first-line therapy, or [†] : comparing the response rate of PPI as the first-line therapy with that as the second-line therapy by chi-square test and Fisher's exact test respectively

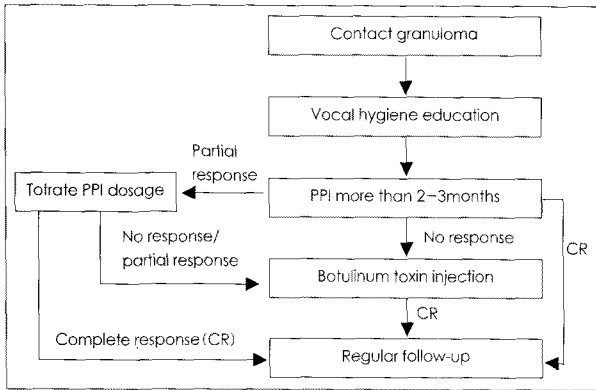


Fig. 3. A suggested treatment algorithm for laryngeal contact granulomas. In patients having laryngeal contact granuloma without a recent history of endotracheal intubation, combined therapy with vocal hygiene education and proton-pump inhibitor (PPI) medication for more than 2-3 months is recommended as the first-line therapy. According to the response, PPI dosage may be titrated and medication period may be adjusted. For the non-responders to PPI medication, botulinum toxin injections are preferred to surgical removal of granulomas. Even after complete resolution, regular follow-up is recommended because of possible recurrences.

항역류 약물의 선택은 국내 보험급여 인정의 문제로 H₂RA를 초치료로 1~2개월 이상 사용한 이후에도 만족할 만한 반응이 없는 경우에 한해 2차 치료로 PPI를 사용하는 지침을 준수하였으나, 최근 들어 PPI 제재의 사용에 대한 법률적 제한이 완화되면서 현재는 초치료로 PPI 제재를 사용하고 있다.

문헌 고찰 결과 후두 접촉성 육아종에 대해 H₂RA의 효과를 PPI와 비교한 보고는 아직까지 없는 것으로 파악되었으며, 본 연구 결과 초치료로 PPI를 사용한 경우가 H₂RA를 사용한 경우에 비해 좀 더 좋은 치료반응을 보이는 경향은 있었지만 통계적인 유의성을 찾을 수는 없었다(60.6% vs. 38.5%, $p=0.091$). 하지만 PPI 제재가 위식도 역류에 대한 주된 약물치료제로 받아들여지고 있고, 또한 후두 접촉성 육아종의 약물 치료에 관한 대부분의 보고에서도 기본적으로 PPI를 중심으로 한 약물치료를 시행한 점¹⁾⁶⁾⁹⁾¹³⁾ 등을 고려할 때 후두 접촉성 육아종의 일차 약제로 PPI를 사용하는 것이 바람직할 것으로 생각된다.

항역류 약물치료를 호전을 보이는 경우 평균 2~3개월 정도 투약기간이 필요함을 확인할 수 있었으며, 이를 바탕으로 단기간의 약물 치료에 효과가 없다고 중단하는 것보다는 2~3개월 정도 꾸준히 사용하는 것이 바람직하다고 생각할 수 있다. 항역류 약물을 2~3개월 사용하여 부분적인 호전 이하의 만족스럽지 못한 반응을 보이는 경우 항역류 약물의 종류나 용량을 조절하며 추가적인 약물치료를 지속할 수도 있겠지만, 상대적으로 높은 치료 반응률(75%)을 보이는 보툴리눔 독소 주사를 이용한 적극적인 증재치료가 환

자의 증상을 조기에 해소하고 내원 횟수나 기간을 줄이는데 도움이 되리라 생각된다(Fig. 3).

성대 미세현미경 수술을 통한 육아종의 제거를 시행한 9례 모두에서 사용한 기구, 기계에 상관없이 또 절제부위에 steroid 주사나 mitomycin-C 도포 여부에 관계 없이 평균 2개월 미만의 짧은 기간 내에 재발함을 관찰하였다. 이는 후두 접촉성 육아종의 수술적 치료 이후 50~90% 이상의 높은 재발률을 보고한 다른 연구자들의 결과와⁶⁾¹⁵⁾ 일치하며, 따라서 육아종에 의해 기도폐쇄가 우려되거나, 조직학적인 진단이 필요한 경우 이외에는 수술적 제거는 가능한 삼가하는 것이 바람직할 것으로 생각된다.²⁾⁶⁾⁷⁾

한편 본원의 자료에 의하면(자료 제시 안함) 기관 삽관 후 발생한 육아종(intubation granuloma)의 경우는 기관 삽관 병력이 없는 접촉성 육아종에 비교할 때 수술적 제거를 포함하여 앞서 논의된 여러 치료방법의 종류에 상관없이 뚜렷하게 높은 치료 효과와 낮은 재발률을 보였기 때문에 다른 질병군으로 보는 것이 타당하다고 생각하여 본 연구 분석에서 제외하였으며 이는 향후 추가적인 비교 연구를 통하여 확인이 필요한 부분이라 생각되었다.

결론

기도 내 삽관의 병력이 없는 후두 접촉성 육아종 환자가 내원하였을 때 기본적으로 음성위생 교육을 시행하고, 3개월 내외의 proton pump inhibitors를 이용한 약물치료를 시행하며 경과를 관찰하는 것이 추천된다. 약물 치료에 부분적인 반응을 보이는 경우에는 약물 용량을 조절하며 치료를 좀 더 지속해 볼 수 있지만 충분한 약물 치료에도 반응을 보이지 않는 환자에서는 감상피열근에 보툴리눔 독소 주사를 고려할 수 있다. 약물 치료나 보툴리눔 독소 주사에도 불구하고 지속되는 접촉성 육아종의 경우라 하더라도 수술적 제거는 매우 높은 재발률을 보이므로 특별한 경우를 제외하고 고려하지 않는 것이 바람직하다.

중심 단어 : 후두 육아종 · 치료 · 위식도 역류질환.

REFERENCES

- Hoffman HT, Overholt E, Karnell M, McCulloch TM. Vocal process granuloma. *Head Neck* 2001;23 (12):1061-74.
- Jaroma M, Pakarinen L, Nuutinen J. Treatment of vocal cord granuloma. *Acta Otolaryngol* 1989;107 (3-4):296-9.
- Miko TL. Peptic (contact ulcer) granuloma of the larynx. *J Clin Pathol* 1989;42 (8):800-4.
- Ylitalo R, Ramel S. Extraesophageal reflux in patients with contact granuloma: a prospective controlled study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111 (5 Pt 1):441-6.
- Leonard R, Kendall K. Effects of voice therapy on vocal process gran-

- uloma: a phonoscopic approach. *Am J Otolaryngol* 2005;26 (2):101-7.
- 6) Havas TE, Priestley J, Lowinger DS. A management strategy for vocal process granulomas. *Laryngoscope* 1999;109 (2 Pt 1):301-6.
 - 7) Jaroma M, Pakarinen L, Rouhiainen P, Nuutinen J. How to handle vocal cord granuloma. *Acta Otolaryngol Suppl* 1988;449:29.
 - 8) Roh HJ, Goh EK, Chon KM, Wang SG. Topical inhalant steroid(budesonide, Pulmicort nasal) therapy in intubation granuloma. *J Laryngol Otol* 1999;113 (5):427-32.
 - 9) Tsunoda K, Ishimoto S, Suzuki M, Hara M, Yamaguchi H, Sugimoto M, et al. An effective management regimen for laryngeal granuloma caused by gastro-esophageal reflux: combination therapy with suggestions for lifestyle modifications. *Acta Otolaryngol* 2007;127 (1):88-92.
 - 10) Nasri S, Sercarz JA, McAlpin T, Berke GS. Treatment of vocal fold granuloma using botulinum toxin type A. *Laryngoscope* 1995;105 (6):585-8.
 - 11) Orloff LA, Goldman SN. Vocal fold granuloma: successful treatment with botulinum toxin. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121 (4):410-3.
 - 12) Pham J, Yin S, Morgan M, Stucker F, Nathan CA. Botulinum toxin: helpful adjunct to early resolution of laryngeal granulomas. *J Laryngol Otol* 2004;118 (10):781-5.
 - 13) Emami AJ, Morrison M, Rammage L, Bosch D. Treatment of laryngeal contact ulcers and granulomas: a 12-year retrospective analysis. *J Voice* 1999;13 (4):612-7.
 - 14) Clyne SB, Halum SL, Koufman JA, Postma GN. Pulsed dye laser treatment of laryngeal granulomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;114 (3):198-201.
 - 15) Ylitalo R, Lindestad PA. A retrospective study of contact granuloma. *Laryngoscope* 1999;109 (3):433-6.
 - 16) Harari PM, Blatchford SJ, Coulthard SW, Cassady JR. Intubation granuloma of the larynx: successful eradication with low-dose radiotherapy. *Head Neck* 1991;13 (3):230-3.
 - 17) Mitchell G, Pearson CR, Henk JM, Rhys-Evans P. Excision and low-dose radiotherapy for refractory laryngeal granuloma. *J Laryngol Otol* 1998;112 (5):491-3.
 - 18) Holinger PH, Johnston KC. Contact ulcer of the larynx. *J Am Med Assoc* 1960;172:511-5.
 - 19) de Lima Pontes PA, De Biase NG, Gadelha EC. Clinical evolution of laryngeal granulomas: treatment and prognosis. *Laryngoscope* 1999;109 (2 Pt 1):289-94.