

양성자펌프억제제, 스테로이드흡입제, 보툴리눔톡신 주사를 이용한 접촉성 육아종의 치료 결과

가천대학교 의과대학 이비인후과학교실
박형민 · 오나래 · 백민관 · 김동영 · 우주현

= Abstract =

Treatment Result of Proton Pump Inhibitor, Steroid Inhaler and Botulinum Tonxin Injection for Contact Granuloma

Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, School of Medicine, Gachon University, Gil Medical Center, Incheon, Korea

Hyoung Min Park, Na Rae Oh, Min Kwan Baek, Dong Young Kim and Joo Hyun Woo

Background and Objectives : This study evaluated the efficacy of combination therapy of proton pump inhibitor (PPI) and steroid inhaler (SI), with or without botulinum toxin injection (BTX) for contact granuloma. **Subjects and Methods** : Fourteen contact granuloma patients were enrolled in this study. Combination therapy of PPI and SI were used for the first line treatment. When combination therapy was not effective, BTX was performed as the second method. Treatment results were recorded as responsible or non-responsible. Farwell grade, size, history of voice abuse, gender, and reflux finding score (RFS) were compared between responsible group and non-responsible group. **Results** : Initial response rate was 28.6% after treatment of PPI and SI. BTX was performed on three un-responsible patients. After BTX injection, three patients had complete remission of granuloma. Final response rate was 50.0%. Un-responsible group had significantly higher RFS than responsible group. **Conclusion** : The efficacy of PPI and SI was limited for contact granuloma in this study. Botulium toxin injection was recommended in early phase when PPI and SI did not effective for contact granuloma. Prospective studies evaluating the effects of PPI and SI are warranted.

KEY WORDS : Granuloma · Vocal cords · Proton pump inhibitor · Steroid.

서 론

접촉성 육아종은 피열연골의 성대돌기 부분에 육아종이 형성되는 드문 질환으로 성대 돌기 부분의 점막 손상으로 인해 상피에 궤양이 발생하고 치유되는 과정에서 점막상피가 과형성되어 발생한다.^{1,2)} 기관삼관, 강한 성문의 발작, 음성남용, 지속적인 헛기침, 낮은 톤의 발성, 위산의 역류 등이 유발요인으로 알려져 있다.³⁾ 치료는 음성안정, 음성치료, 항생제, 스테로

이드 치료(후두내 주입법, 분무요법 또는 경구요법), 항역류치료, 레이저치료, 보톡스 주입 및 수술적 절제 등 다양한 방법들이 있으며, 난치성의 경우에는 저선량 방사선치료가 도움이 된다는 보고도 있다.⁴⁻⁷⁾ 최근의 대단위 다기관 연구에 따르면 음성치료와 항역류치료가 일차치료 방법으로 사용될 수 있으며 이에 반응이 없을 시 보톡스 주입이 이차치료로 효과가 있다는 치료지침이 소개되었다.⁸⁾ 하지만 대규모의 코호트 연구 또는 무작위 임상연구에 기반을 둔 치료 지침은 없는 실정이다. 실제 임상에서는 여러 치료법들을 동시에 사용되지만 앞서 소개한 대단위 연구도 각각의 단일치료법을 비교하였고 실제적인 복합 치료 효과를 반영하기는 한계가 있다. 이에 본 연구에서는 양성자펌프억제제, 스테로이드흡입제, 보툴리눔톡신을 이용한 접촉성 육아종의 치료 효과를 분석하고자 하였다.

논문투고일 : 2017년 3월 29일
논문심사일 : 2017년 5월 9일
게재확정일 : 2017년 6월 2일
책임저자 : 우주현, 21565 인천광역시 남동구 남동대로774번길 21
가천대학교 의과대학 이비인후과학교실
전화 : (032) 460-3765 · 전송 : (032) 467-9044
E-mail : woojh@gilhospital.com

대상 및 방법

본 연구는 2012년 9월부터 2016년 9월까지 한 명의 두경부 외과-후두 세부전문의에게 접촉성 육아종으로 진단되어 치료 받은 환자들을 대상으로 하였다. 연구는 임상윤리센터에서 허가를 받은 후(GAIRB2016-355) 후향적 의무기록 분석을 통해 이루어 졌으며 삼관병력이 있거나 다른 중양성 성대 질환이 동반된 경우는 연구에서 제외되었다. 육아종은 Farwell의 분류법에 따라 grade 1, grade 2, grade 3, grade 4로 분류되었으며, 크기에 따라 소형(small), 중형(medium), 대형(large)로 분류되었다(Fig. 1 and Table 1). 또한 육아종의 양상에 따라 육아종성(granulomatous), 궤양성(ulcerative), 섬유성(fibrous)로 분류 되었다. 인후두역류평가를 위해 역류관찰지수

(reflux finding score, RFS)를 기록하였다. 모든 환자는 일차 약물 치료로 양성자펌프억제제(lansoprazole 30 mg Qd)와 스테로이드 흡입제(ciclesonide 80 mcg 2 times a day)를 2개월간 사용하였으며 2개월의 약물치료에 반응하지 않는 경우 원하는 환자에 한하여 보툴리눔 주사를 시행하였다. 보툴리눔독신(clostridium botulinum toxin Type A, Allergen Inc)은 비인두경으로 성대를 관찰하면서 갑상선골막을 관통하는 경피적인 방법으로 병변측 갑상피열근에 주사 하였다. 보툴리눔 주사에도 반응하지 않는 경우 후두미세수술을 시행하였다. 이와 같은 치료 과정은 치료 시작 전 환자들에게 충분히 고지되었다. 치료 효과의 판정을 위해 육아종이 사라졌을 때, '완치'(complete remission, CR), 50% 이상 크기가 줄었을 때 '명확한호전'(marked improvement, MI), 50% 이하로 크기가 줄었을 때 '부분호전'(partial improvement, PI), 크기변

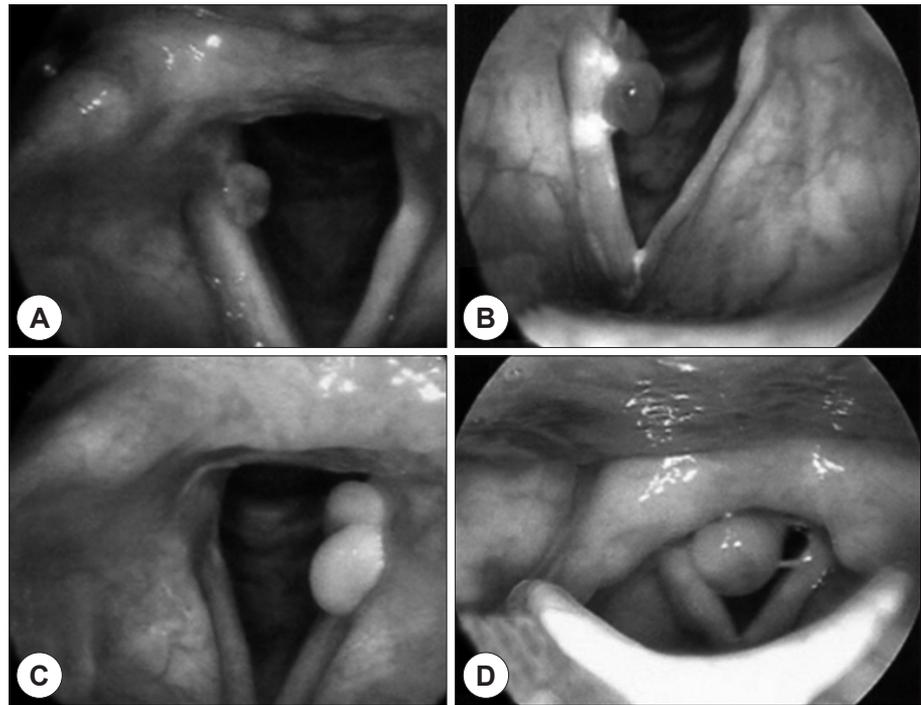


Figure 1. Classification for contact granuloma according to Farwell grade and size. A : Grade 1 and small size. B : Grade 2 and medium size. C : Grade 3 and large size. D : Grade 4 and large size.

Table 1. Classification of contact granuloma

Farwell	
Grade 1 :	Limited to vocal process, no ulcer, sessile
Grade 2 :	Limited to vocal process, ulcerated, or pedunculated
Grade 3 :	Extending beyond vocal process, not crossing midline of fully abducted vocal fold
Grade 4 :	Extending beyond vocal process, over midline of fully abducted vocal fold
	A unilateral ; B bilateral
Size	
Small :	Less than the width of the normal vocal fold
Medium :	One to two times the width of the normal vocal fold
Large :	Larger than two times the width of the normal vocal fold

화가 없을 때, '지속'(stationary, ST), 크기가 커졌을 때, '진행'(progression, PRO)으로 정의 하였다. 최종적으로 '완치', '명확한호전', '부분호전'은 치료에 반응한 것으로 판단하였으므로 '반응'(responsible)으로 기록하였다. 이에 반해 '지속'과 '진행'은 치료에 반응하지 않은 것으로 판단하여 '무반응'(un-responsible)로 기록하였다. 치료 결과와 함께 예후에 영향을 미칠 수 있는 요인을 알아보기 위해 반응군과 무반응군의 음성과용, 성별분류, Farwell 분류, 크기분류, 역류관찰점수 비교하였다. GraphPad Prism 5(GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA) 프로그램의 카이제곱과 Mann-Whitney 검사를 이용하여 두 의 차이를 검증하였으며, $p < 0.05$ 를 유의한 것으로 하였다.

결 과

연구기간 중 총 28명의 환자가 접촉성 육아종으로 진단되었으나 기도 삽관의 병력이 있었던 9명과 2개월 이상 추적관찰 되지 않은 5명의 환자는 제외되었다. 1명은 약물치료 및 보톡스에 반응하지 않아 수술을 시행하였으며 최종적으로 후두유두종으로 진단되어 자료분석에서 제외 되었다. 치료 과정 중 1명이 완치 후 8개월 뒤 재발하였으며 보톡스 주사 후 다시 완치 되었지만 재발한 자료는 분석에 포함되지 않았다. 최종적으로 14명의 환자의 자료가 분석에 포함되었다. 14명

중 남자는 12명 여자는 2명이었으며 평균 나이는 54세였다. 6명이 직업적 음성 사용자였으며 역류관찰지수는 평균 8.9 점 이 이었다. Farwell의 분류에 따라 1형이 7례, 2형이 3례, 3형이 4례였으며 4형은 없었다. 크기로 분류 하였을 때 소형이 8례, 중형이 3례, 대형이 3례였다. 종물의 양상은 육아종성이 11례, 궤양성이 3례였으며, 3례 모두 치료 과정 중 육아종형으로 변화하였다. 치료는 모든 환자에서 양성자펌프억제제와 스테로이드 흡입제가 사용되었으며 양성자펌프억제제의 평균 사용 기간은 3.4개월이었으며 스테로이드 흡입제의 평균사용 기간은 2.5개월이었다. 보툴리눔독소는 3명의 환자에서 사용되었으며 평균 주사량은 3.3 IU이었다. 환자들의 평균 추적관찰 기간은 4.6개월이었다(Table 2).

양성자펌프억제제와 스테로이드 흡입제를 이용하여 약물치료를 시행 하였을 때 14명의 환자 중 4명(28.6%)에서만 치료에 반응하였다. 그 중 3명은 완치 되었으며, 1명은 명확한 호전을 보였다. 10명은 무반응으로 나타났으며 그 중 9명은 지속, 1명은 진행으로 관찰되었다. 약물치료에 반응한 군과 무반응 군을 비교하였을 때 음성남용, Farwell 등급, 크기분류, 성별에 따는 차이는 없었다. 하지만 두 군의 평균 RFS를 비교하였을 때 반응군(7.25±0.96)이 무반응군(9.50±1.78)에 비해 유의하게($p=0.045$) 낮게 나타났다(Table 3). 무반응 10명 중 보툴리눔독소 주사를 동의한 3명에게서 주사가 시행되었으며 주사

Table 2. Demographic characteristics of the patients

Gender, M/F (N)	12/2
Age (mean±SD)	54.1±13.8
Voice abuse (N)	6
RFS (mean±SD)	8.9±1.9
Farwell grade (N)	
Grade 1	7
Grade 2	3
Grade 3	4
Grade 4	0
Size (N)	
Small	8
Medium	3
Large	3
Character (N)	
Granulomatous	11
Ulcerative	3
PPI (month, mean±SD)	3.4±1.9
Inhaler (month±SD)	2.5±1.0
Botulium toxin injection (N)	3
Amount (IU, mean±SD)	3.3±1.5
Follow-up (month, mean±SD)	4.6±2.8

RFS : reflux finding score, PPI : proton pump inhibitor

Table 3. Predictive factor analysis

	Responsible	Un-responsible	p-value
Result (n=14)	CR 6 MI 1 PI 0	ST 6 PRO 1	
Total	7 (50.0%)	7	
Voice abuse (N)			
Yes	2	4	0.7327
No	2	6	
Farwell grade (N)			
1	4	3	N/A
2	0	3	
3	0	4	
4	0	0	
Size (N)			
Small	4	4	0.1225
Medium	0	3	
Large	0	3	
Gender (N)			
Male	3	9	0.4687
Female	1	1	
RFS (mean±SD)	7.25±0.96	9.50±1.78	0.045*

* : $p < 0.05$ in Mann-Whitney test. CR : complete remission, MI : marked improvement, PI : partial improvement, ST : stationary, PRO : progressive, N/A : non available, RFS : reflux finding score

Figure 2. A case of botulinum toxin injection. A : Before botulinum toxin injection. B : 4 month after botulinum toxin injection.

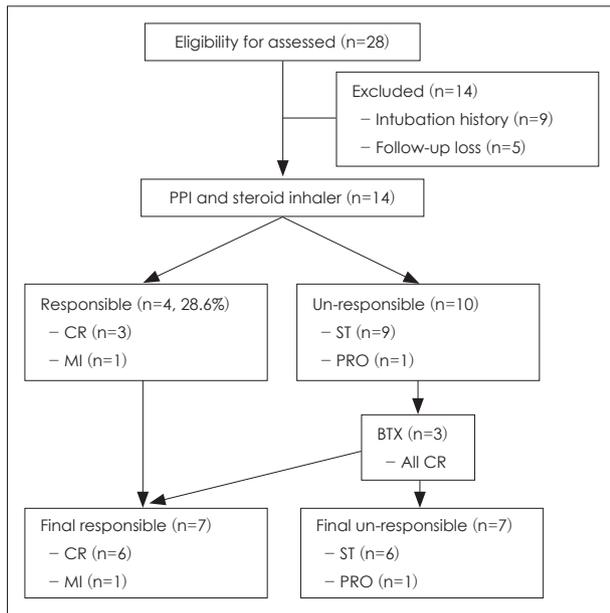
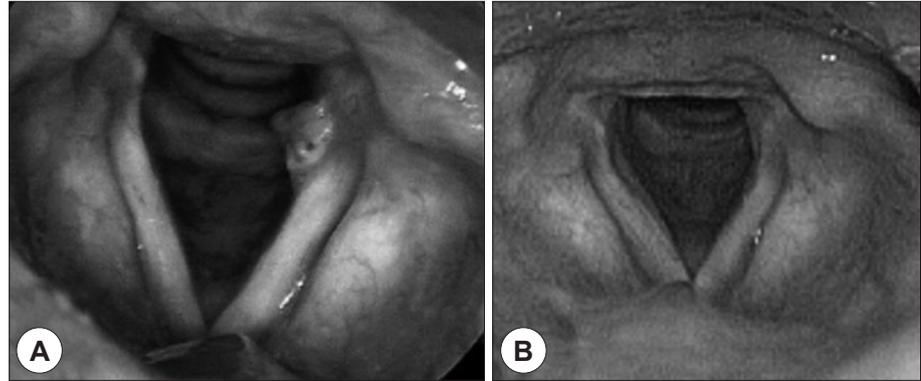


Figure 3. Participants flow diagram with treatment result. BTX : botulinum toxin injection, CR : complete remission, MI : marked improvement, ST : stationary, PRO : progressive.

후 3명 모두 완치되었다(Fig. 2). 최종적으로 치료 반응군과 치료 무반응군은 각각 7명(50%)으로 동일하게 나타났다(Fig. 3).

고 찰

음성치료, 양성자펌프억제제, 스테로이드, 보툴리눔독신, 수술 등 다양한 방법들이 접촉성 육아종의 치료를 위해 사용되고 있으며 여러 연구에서 접촉성 육아종에 대한 일차적인 치료 방법으로 음성치료 및 양성자펌프억제제를 추천하고 있다.^{8,9)}

성대돌기 육아종 환자의 76%에서 위산역류가 동반된다는 보고가 있으며,¹⁰⁾ 위산역류에 의한 성대돌기 점막손상을 억제하거나 손상 이후의 치유 과정에서 염증 반응을 경감 시키기 위해 양성자펌프억제제가 접촉성 성대육아종의 치료를 위해

널리 쓰이고 있다. 이전의 연구들에서 양성자펌프억제제 단독 사용만으로 각각 87%, 88%의 높은 완치율이 보고 되었다.^{2,11)} 하지만 이들 연구의 모집단에는 접촉성 육아종 뿐만 아니라 삼관 육아종이 혼재 되어 있으며, 양성자펌프억제제의 사용 기간이 일정치 않다. 특히 Wani 등¹¹⁾의 연구에서는 1개월에서 20개월까지 평균 10개월 이상 양성자펌프억제제를 사용하였다고 보고하였다.

스테로이드 분무는 성대돌기의 국소염증을 감소시킬 수 있으며, 삼관성 육아종 에서 부데소나이드 흡입제 단독 치료로 대부분의 환자가 치료되었다는 보고가 있다.⁵⁾ 접촉성 육아종에 대한 스테로이드 단독 치료는 한계가 예상되지만 양성자펌프억제제와 스테로이드 흡입치료의 혼합요법은 서로 다른 두 개의 기전을 통해서 접촉성 육아종을 치료할 수 있을 것으로 기대할 수 있다. 이런 배경으로 진행된 Hillel 등¹²⁾의 연구에 따르면 양성자펌프억제제와 스테로이드 흡입제(triamcinolone acetoneide 300 microg 3 times a day)의 혼합치료를 이용하여 54명의 환자에서 발생한 62례의 육아종 중 57례(69%)가 완치 되었다고 보고하였다. 하지만 54명의 환자 중 19명(24%)이 삼관 병력을 가지고 있으며 치료 기간 또한 평균 11 개월(1개월 미만에서 48개월 이상)로 다양한 범위의 오랜 기간에 걸쳐 약물치료가 이루어졌다. 즉 기존 연구들에서는 연구집단의 비균질성, 약물치료 기간의 다양성 및 장기간의 약물치료 등으로 인하여 접촉성 육아종에 대한 양성자펌프억제제나 스테로이드 흡입제의 초기 반응을 분석하기에는 한계가 있다. 초기에는 약물치료에 반응하지 않던 육아종이 1년 이상의 치료 후 줄어들었다는 것은 약물치료 이외의 요인에 의해 치료되었을 가능성이 있으며 이러한 것을 고려하면 기존 연구들에 의한 양성자펌프억제제의 치료효과가 부풀려졌을 가능성을 배제할 수 없다.

1995년 Nasri 등에 의해서 접촉성 육아종의 치료로서 보툴리눔독신 주사가 소개 되었으며,¹³⁾ Damrose 등¹⁴⁾은 경피적 보툴리눔독신 주사가 난치성 성대돌기 육아종의 치료에 안전

하며 효과적이라고 보고하였다. 원리는 보툴리눔독소에 의한 일시적 성대마비로 인해 성문의 조임이 완화되고 반대편 피열연골과의 접촉을 피하게 됨으로써 육아종이 회복된다. 본 연구에서 약물치료에 반응이 없었던 3명의 환자가 보툴리눔독신 주사를 시행 받은 후 모두 완치 되었다. 다른 여러 연구들에서도 음성치료, 수술적 제거, 양성자펌프억제제, 스테로이드 등에 비해 보툴리눔독신 주사가 가장 좋은 효과를 보였으며, 재발성 접촉성 육아종에서도 좋은 치료 결과가 보고되었다.^{8,15,16)} 하지만 보툴리눔독신 주사 후에는 음성악화와 연하곤란이 발생할 위험성이 있다. 더욱이 이러한 합병증에 대한 조절된 연구가 없어 음성변화, 연하장애의 정도와 지속기간에 대해 예측하기 어렵다. 이러한 문제는 사회활동을 활발히 하고 있는 환자에는 중대한 문제가 될 수 있으며, 특히 전문적 음성사용자에게는 보툴리눔독신 주사를 꺼리게 되는 주된 요인이 될 것이다. 본 연구에서는 모든 환자들에게 치료 전 보툴리눔독신 주사에 의해 발생할 수 있는 효과와 합병증에 대한 정보를 제공하였으며, 결과적으로 약물치료에 반응이 없었던 10명의 환자 중 3명만이 보툴리눔독신 주사 시행에 동의하였다. 보툴리눔독신 주사를 거부한 7명 중 3명은 전문적 음성사용자로서 목소리가 더 나빠지는 것을 받아 들일 수 없었고 다른 3명은 목소리 불편감이 없었기에 주사를 거부하였다. 따라서 접촉성 육아종에 대한 일차 치료로 보툴리눔독신 주사가 가장 효과적이라는 주장도 있지만, 그로 인한 합병증이나 증상에 대한 효용성을 생각한다면 보툴리눔독신 주사에 시행하는데 신중할 필요가 있을 것으로 판단된다. 추후 보툴리눔독신 주사 후 발행 할 수 있는 합병증에 대한 객관화된 정보가 주어진다면 향후 임상적 적용에 도움이 될 것이다.

이번 연구에서 양성자펌프억제제나 스테로이드 흡입제의 효과를 분석해 보았을 때 14명의 환자 중 4명(28.6%) 만이 초기 약물 치료에 반응하는 것으로 나타났다. 이는 양성자펌프억제제를 기본으로 한 치료에서 접촉성 육아종이 60% 이상에서 완치되었다는 기존의 보고들과는 크게 차이가 나는 결과이다.⁸⁻¹²⁾ 비록 이번 연구가 환자 군이 작고, 추적관찰 기간이 짧으며, 기존의 연구와 마찬가지로 후향적으로 자료 분석이 이루어졌다는 단점이 있다. 그러나 한 명의 두경부외과-후두세부전문의에 의해 전향적 코호트가 시행되었으며, 전향적 치료 계획에 따라 양성자펌프억제제와 스테로이드 흡입제를 이용한 2개월 간의 약물 치료 후 반응에 따라 보툴리눔 독신 주사가 권유되었다. 또한 삼관성 육아종을 제외한 접촉성 육아종 환자만을 대상으로 하여 연구집단의 균질성을 확보하였기에 기존의 연구들에 비해 명확한 치료 반응을 보고 한 것으로 자평한다. 따라서 접촉성 육아종에 대한 양성자펌프억제제 또는 스테로이드 흡입제의 치료 효과를 확인하기 위

한 대단위 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다. 치료에 효과를 예측 할 수 있는 인자들을 분석해 보았을 때 역류관찰 지수 만이 치료반응군에서 치료무반응군에 비해 유일하게 낮게 나타났다. 역류관찰지수가 높을수록 약물치료에 반응이 낮을 수 있을 것으로 예상되며, 이런 경우 좀더 일찍 보툴리눔독신 주사가 고려되어야 할 것으로 판단된다.

결 론

본 연구에서는 양성자펌프억제제와 스테로이드 흡입제가 접촉성 육아종의 치료에 제한점이 있다는 것을 확인할 수 있었다. 보툴리눔 독신 주사의 경우 양성자펌프억제제와 스테로이드 흡입제에 반응하지 않는 접촉성 육아종의 초기 단계에서 시행해 볼 것을 권장하며, 추후 접촉성 육아종에 대한 양성자펌프억제제 또는 스테로이드 흡입제의 치료 효과를 확인하기 위한 대단위 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 육아종 · 성대 · 양성자펌프억제제 · 스테로이드.

REFERENCES

- 1) Ylitalo R, Linestad PA. *Laryngeal findings in patients with contact granuloma: a long-term follow-up study. Acta Otolaryngol* 2000;120:655-9.
- 2) Emami AJ, Morrison M, Rammage L, Bosch D. *Treatment of laryngeal contact ulcers and granulomas: a 12-year retrospective analysis. J Voice* 1999;13:612-7.
- 3) Carroll TL, Gartner-Schmidt J, Statham MM, Rosen CA. *Vocal process granuloma and glottal insufficiency: an overlooked etiology? Laryngoscope* 2010;120:114-20.
- 4) Orloff LA, Goldman SN. *Vocal fold granuloma: successful treatment with botulinum toxin. Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121:410-3.
- 5) Roh HJ, Goh EK, Chon KM, Wang SG. *Topical inhaled steroid (budesonide, Pulmicort nasal) therapy in intubation granuloma. J Laryngol Otol* 1999;113:427-32.
- 6) Clyne SB, Halum SL, Koufman JA, Postma GN. *Pulsed dye laser treatment of laryngeal granulomas. Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;114:198-201.
- 7) Mitchell G, Pearson CR, Henk JM, Rhys-Evans P. *Excision and low-dose radiotherapy for refractory laryngeal granuloma. J Laryngol Otol* 1998;112:491-3.
- 8) Lee SW, Hong HJ, Choi SH, Sun DI, Park YH, Lee BJ, et al. *Comparison of treatment modalities for contact granuloma: a nationwide multicenter study. Laryngoscope* 2014;124:1187-91.
- 9) Lee JC, Wang SG. *Management of vocal process granuloma. Korean J Otolaryngol* 2005;48:70-3.
- 10) Havas TE, Priestley J, Lowinger DS. *A management strategy for vocal process granulomas. Laryngoscope* 1999;109:301-6.
- 11) Wani MK, Woodson GE. *Laryngeal contact granuloma. Laryngoscope* 1999;109:1589-93.
- 12) Hillel AT, Lin LM, Samlan R, Starmer H, Leahy K, Flint PW. *Inhaled triamcinolone with proton pump inhibitor for treatment of vocal process granulomas: a series of 67 granulomas. Ann Otol Rhinol Laryngol* 2010;119(5):325-30.
- 13) Nasri S, Sercarz JA, McAlpin T, Berke GS. *Treatment of vocal fold granuloma using botulinum toxin type A. Laryngoscope* 1995;105

- (6):585-8.
- 14) Damrose EJ, Damrose JF. *Botulinum toxin as adjunctive therapy in refractory laryngeal granuloma. J Laryngol Otol* 2008;122(8):824-8.
- 15) Yilmaz, T, Kayahan B, Gunaydin RO, Kuscü O, Sozen T. *Botulium toxin A for treatment of contact granuloma. J Voice* 2016;30(6):741-3.
- 16) Yilmaz T, Suslu N, Atay G, Ozer S, Gunaydin RO, Bajin MD. *Recurrent contact granuloma. JAMA Otolaryngology Head Neck Surg* 2013;139(6):579-83.