

성대주입물질의 최신지견

순천향대학교 의과대학 이비인후과학교실

이 승 원 · 김 재 욱

Materials for Injection Laryngoplasty

Seung Won Lee, MD, PhD and Jae Wook Kim, MD

Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Soonchunhyang University
College of Medicine, Bucheon, Korea

서 론

이상적인 성대주입물질의 조건

성대주입술이란 성대에 특정 물질을 주입함으로써 성대마비 등 성대부전에 인한 불완전한 성문의 폐쇄를 교정하는 기술로서 이상적인 성대 내 주입물질은 (1) 주입절차가 쉽고 간단할 것 (2) 이물반응 등 면역반응이 적거나 없을 것 (3) 주입한 물질이 흡수되거나 변성되지 말 것 (4) 주입위치가 잘못되거나 필요 이상으로 과량이 주입된 경우 이의 제거가 용이할 것 (5) 성대고유의 점성 및 탄성과 유사할 것 등의 특성을 갖추어야 한다.^{1,2)} 이외에도 성대 주입물질은 주로 국소마취 하에 경피적 또는 경구적으로 시행하는 경우가 많기 때문에 27게이지(gauge)의 바늘로도 쉽게 주사가 가능하면서, 외래에서 쉽게 사용할 수 있도록 복잡한 준비과정이 필요해서는 안된다.²⁾

지난 수십 년 동안 의사들은 그런 물질 혹은 그런 물질이라고 생각 되어지는 물질을 찾아왔었다. 처음 사용한 물질은 파라핀(paraffin)으로 이는 심각한 이물반응과 거부반응, 섬유화 등을 유발하였고, 그 후에 사용하였던 실리콘과 테플론(Teflon)역시 유감스럽게도 비슷한 부

작용을 보여 미국에서는 아직도 많은 환자들이 테플론 육아종(Teflon granuloma)으로 고통을 받고 있다.

지난 수십 년간 생명공학의 발달로(biotechnology) 좀더 안전하고, 점탄성(viscoelasticity)이 성대와 유사한 물질들이 많이 개발되었으며, 최근에는 cross linked hyaluronic acid(®Rofilan), polymethyl methacrylate(PMMA) microspheres suspended in a 3.5% collagen solution(®Artecoll), Calcium hydroxyapatite(CAHA ®Radiesse), polyacrylamide gel(®Aquamid) 등에 대한 관심이 증가하는 추세이다.

하지만 성대 주입물질의 선택에 있어서는 과거의 역사를 반면교사 삼아 다른 인체 내 주입물질보다 좀더 엄격하고, 까다로운 기준으로 선택을 하여야 할 것이다.

성대주입물질의 용도별 종류

일시적 성대주입물질(temporary injectable materials)(Table 1)

Collagen-based products

(®Zplast, ®Cosmoplast, ®Cosoderm, ®Cymetra, ®Sheba)

Hyaluronic acid gel(®Restylane, ®Hyalaforn, ®Reviderm, ®Rofilan)

Carboxymethylcellulose(®Radiesse voice gel)

Bovine gelatin(®Gelfoam, ®Surgifoam)

영구적 성대주입물질(long term/permanent injec-

교신저자 : 이승원, 420-767 경기 부천시 원미구 중동 1174
순천향대학교 의과대학 이비인후과학교실
전화 : (032) 621-5015 · 전송 : (032) 621-5016
E-mail : lsw0922@schmc.ac.kr

Table 1. 일시적 성대주입물질(Temporary injectable materials)

Material	Length of effect	Advantages	Disadvantages
Gelfoam	4-6 weeks	Long track record	Short duration
Radiesse voice gel	2-3 months	FDA approved No allergy testing	Not as long lasting as collagen/HA
Bovine collagen	3-4 months	20 yr track record	Allergy test required
Human derived collagen	3-4 months	No allergy testing	Limited experiences
Micronized alloderm (®Cymetra)	2-3 months	No allergy testing	More preparation time unpredictable duration
<i>Hyaluronic acids gels</i> (®Restylane, ®Rofilan)	4-6 months	No allergy testing	

이탤릭 체의 물질이 현재 국내에서 사용한 가능한 물질임

Table 2. 영구적 성대주입물질(Long term/permanent injectable materials)

Material	Length of effect	Advantages	Disadvantages
Calcium hydroxylapatite (®Radiesse)	2-5 yrs	FDA approved Long lasting	New product No long term track record
Autologous fat	Several years vs. 6-9 months (?)	Patient's own tissue	Time, morbidity from fat harvest, unpredictable duration
PMMA+bovine collagen (®Artecoll)	More than one year (?)	No migration	Limited experiences Off label use
Polyacrylamide gel (®Aquamid)	More than one year (?)	Good viscoelasticity	Limited experiences Off label use

이탤릭 체의 물질이 현재 국내에서 사용한 가능한 물질임

table materials)(Table 2)

Calcium hydroxylapatite(®Radiesse)

Autologous fat polymethylmethacrylate(PMMA) microspheres suspended in a 3.5% bovine collagen solution(®Artecoll)

Polyacrylamide hydrogel(®Aquamid)

*현재 국내에서 사용 가능한 물질은 이탤릭체로 표기하였음

성대주입물질(Injection materials)

Teflon(polytetrafluoroethylene)

성대마비의 환자에서 애성이나 흡인시 성대를 내향시키는 성대주입술의 방법으로 1911년 Bruening은 파라핀을 이용하여 최초로 성대주입술을 시행하였으나³⁾ 심한 이물반응으로 시행되지 않다가, 1962년 Arnold등이 테플론 반죽(Teflon paste)을 이용하여 마비된 성대에 주입하여 성공적으로 내전시킨 이래 성대 용적증가(volume augmentation)의 주재료로 지난 40년간 사용되어져 왔다.⁴⁾ 테플론은 일단 주입되면 흡수가 되지 않으면

서 이물반응, 육아조직형성, 성대의 경직, 비주기성(aperiodicity)을 야기한다. 또한 육아종의 완전한 수술적 제거(complete excision)가 어렵고, 제거 후에도 어려워 음성성이 오히려 더 나빠질 수 있다. 이런 문제 등으로 현재는 사용이 중단된 상태이다.

테플론 육아종(Teflon granuloma)는 주입 후 5~10년간 별 문제없이 지내다가 이물반응이 점차 심해지면서 점차 악화되는 목소리와 기도 압박 증세 호소하게 된다. 치료는 증세 호전을 위하여 후두미세현미경하에서 레이저(CO2 laser excision under LMS)를 이용하여 육아종을 절제(partial removal)하는 방법을 사용한다.⁵⁾ 하지만 육아종의 제거 후에도 성대는 오히려 육아종이 있던 공간의 결손으로 목소리는 악화되는 소견을 보인다.⁶⁾

Bovine gelatin(®Gelfoam, ®Surgifoam)

겔폼(gelfoam)은 원래 지혈물질(hemostatic materials)로 개발 되었으나, 생리식염수와 섞어서 반죽형태로서 성대주입술에 이용되기 시작되었다. 주입 후 염증반응이 적어 신경재생술(reinnervation technique)후 신경 재생을 기다리는 동안과 같이 일시적 증세 호전을 위

해 혹은 흡인(aspiration)이 되거나, 음성요구량(vocal demand)이 많은 경우에 사용되었으며, 장점으로 염증 반응이 적은 반면 평균 8~10주 정도 후 흡수되는 단점이 있어 현재는 그리 많이 사용되지 않는다.⁷⁾

최근 들어서는 새로 개발된 일시적 성대 주입물질들에 그 자리를 내준 상태이며, 국내에서도 귀 수술용의 스폰지 형태의 겔폼만이 생산이 되며, 성대주입술용의 분말(gelfoam powder)제형은 생산이 되지 않는다.

자가 지방(Autologous fat)

자가지방 주입(autologous fat vocal fold injection)은 지난 10~15년 가장 많이 사용 된 물질로 조직을 얻기가 쉽고, 비용이 안 들고, 성대조직과 유사한 점탄성(viscoelasticity)를 가지며, 자가 물질이라 이물반응이 없는 장점이 있다. 과거에는 매우 많이 사용되었으나, 전신마취하에서 시행하여야 하고, 지방을 얻기 위한 흡입(liposuction)이 필요한 점도 단점이지만 무엇보다도 지방은 성대주입술 후 흡수율(absorption rate)을 예측할 수 없는 문제점이었다. 현재는 과거에 비하여 그 역할이 많이 줄어들고 있는 상태이나, 아직도 자가 지방 고유의 장점이 있어 꾸준히 시행 되고 있다.

자가지방 성대주입술시에는 보통 20~30% 과교정(overcorrection)이 필요하기 때문에 반대측 성대(vocal fold)의 운동(motion)에 장애 있는 환자의 경우 기도 막힘(airway obstruction)을 유발할 수 있으므로 주의를 요한다.

자가지방 성대주입술의 주입방법은, 일부에서는 지방 흡수가 덜되게 하기 위하여 지방 덩어리를 성대 밑 공간에 직접 이식하는 방법도 사용되나(single fat block implantation), 주로 지방을 잘게 썰거나 지방흡인(lipoaspiration) 특수 주사기(Bruening syringe)를 이용하여 후두내시경하에서 주입하는 방법을 사용한다. 일측성 성대마비환자에서의 치료효과는 보고자마다 차이가 있으나 주입 후 약 52~80% 정도의 환자에서 음성 호전이 보고되며, 지방 세포의 흡수는 주입 후 첫 두 달 내에 약 30~50%정도가 흡수되며,⁸⁾ 그 후 술 후 4개월까지 흡수가 계속되다가 술 후 6개월부터는 지방세포가 안정화 되는 것으로 나타났다.⁹⁾

지방세포의 파괴를 최소화 하기 위하여 지방분해효소의 차단과 세포막의 안정화를 위해 저압력 지방흡입(low pressure lipoaspiration)과 채취된 지방에 인슐린(regular insulin 100 IU)처리 및 원심 분리 등의 방법이 시도되고 있으나, 아직까지 정립된 바는 없다(Fig. 1).¹⁰⁾

자가지방의 성대주입물질로서의 성격에 대하여 일부에서는 자가 지방을 영구적인 성대주입물질로 보는 시각이 있으며 이의 근거로서 자가 지방 성대주입술 후 2년

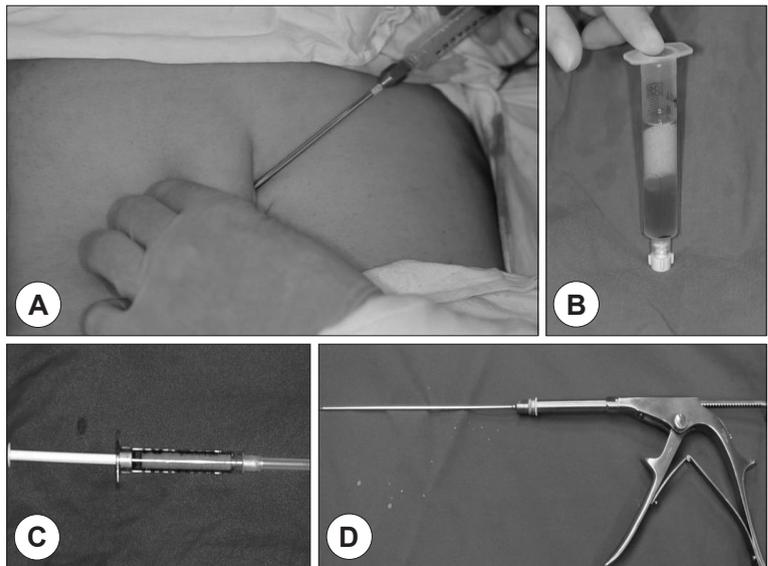


Fig. 1. 자가 지방 성대주입술 방법. A, B, C : 채취한 지방세포의 생존율을 높이기 위하여 저압력 지방흡인과 원심분리, 인슐린 처리한 자가 지방. D : 채취한 지방을 성대주입하기 위하여 19 게이지 Bruening syringe에 장착한 모습.

후에도 후두 자기공명영상(Larynx MRI)에서 상당한 양의 생존 지방세포가 보이는 소견을 제시하기도 하나,¹⁰⁾ 아직까지 거기에 대한 확고한 근거는 없는 실정이다.

McCulloch 등은 일측 성대마비환자에서 자가 지방 주입술 후 장기 추적관찰결과 처음 성대주입술 후 2년 뒤 70%, 4년 뒤에는 55% 환자만이 성공적인 음성호전을 보여 자가 지방을 일시적 성대주입물질로 보아야 하며, 영구적 성대주입 물질로 사용하기는 어렵다고 주장하였다.¹¹⁾ 현재 자가지방 성대주입술의 유효 효과기간은 약 6~9개월 정도로 보는 시각이 우세하다.

콜라겐 제제(Collagen)

콜라겐은 정상성대조직을 구성하는 단백질 중의 하나로서 1984년 Ford 등¹²⁾이 우형 콜라겐을 성대주입술에 처음 사용한 이후 국소마취 하에 주로 사용하며, 주입 후 6개월에서 12개월에 걸쳐 서서히 흡수가 일어난다. 시술 초기에는 1~2%에서 지연성 면역반응이 보고되기도 하였으나,¹³⁾ 현재는 과민반응이 보고되지 않아 피부반응 없이 사용되고 있다.

자가 콜라겐(Autologous collagen)

환자 자신의 피부를 채취하여 특수한 제작과정(processing)후에 성대 내에 주입하는 방법으로 우형콜라겐(bovine collagen)보다 성대 내 잔존기간이 긴 장점이 있으나, 0.5 mL의 자가콜라겐을 얻기 위해서는 2×2 cm의

피부를 잘라야 하고, 제작에 45일의 시간과 많은 비용이 드는 단점이 있어서 현재 거의 사용이 되지 않지 않다.¹⁴⁾

사체 콜라겐(Cadaveric collagen)

사체 추출 콜라겐은 기존의 자가 콜라겐의 단점인 공여부 합병증(donor morbidity)와 긴 콜라겐 제작기간(processing time) 등의 단점을 보완하기 위하여 사체의 피부에서 콜라겐을 추출하여 화학적 혹은 방사선 처리를 하여 면역학적 불활성 인체 진피콜라겐(acellular human dermis)을 주입형(injectable form)으로 만든 것이다. 이들 사체 콜라겐은 탄력소(elastin)와 콜라겐(collagen)의 복합체로 섬유아세포(fibroblast)가 자라 들어올 수 있도록 기질(matrix)의 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 또한 세포 성분(cellular component)이 없기 때문에 면역반응을 일으키지 않아, 피부반응 검사가 필요 없다. 이들은 성대주입술 후 약 2~3개월 정도 효과를 내는 것으로 보고 있다.¹⁵⁾ 하지만 시술 전에 건조된 분말형태인 제제를 생리식염수와 혼합하여 반죽(paste)을 만들어야 하므로 사용이 점차 줄어들고 있다. 현재 국내에서는 Micronized alloderm(®Cymetra, LifeCell Corporation, USA), ®Sheba(Hansbiomed, Korea) 등의 제품을 사용할 수 있다.

아테콜(®Artecoll)—동물성 콜라겐(Animal collagen)

콜라겐은 흡수가 되는 물질이므로 반복적인 재주입

Table 3. 상업용 동물성 콜라겐 제제(Commercially available animal collagen)

	Active ingredient	Pretest	Storage	Complications	Handling
Zyderm I	Noncross-linked collagen 35 mg/mL %	Yes	+2-10℃	1-2% allergic reactions	Serial inj. Overcorrection
Zyderm II	Noncross-linked collagen 65 mg/mL %	Yes	+2-10℃	1-2% allergic reactions	1. Serial inj. 2. Needle parallel to the wrinkle
Zyplast	Cross-linked collagen 35 mg/mL %	Yes	+2-10℃	1-2% allergic reactions	As above
Fibrel	Porcine I collagen	Yes	At room temp. powder plus plasma	1.8% allergic reactions	Linear or zig-zag technique
Atelogen	Bovine collagen 2% solution	Yes	+2-10℃	2.3% allergic reactions	1. Serial inj. 2. Needle parallel to the wrinkle
Atrecoll	Bovine collagen 35 mg/mL %	Yes	+2-10℃	Allergic reactions	As above
Resoplast	Bovine collagen 3.5, 6.5 mg/mL %	Yes	+2-10℃	Allergic reactions	As above

이 필요한 단점이 있다. 이런 문제를 해결하기 위하여 영구적인 목적으로 조직내의 유지기간을 늘린 polymethylmethacrylate(PMMA) microspheres suspended in a 3.5% collagen solution(®Artecoll)이 개발되었다(Table 3).¹⁶⁾

아테콜(®Artecoll Rofil Medical International, Netherlands)은 부분적으로 변성시킨 우형 콜라겐(bovine collagen)속에 PMMA 소체(microsphere)를 4 : 1의 부피 비율(20% PMMA+80% bovine collagen)로 섞어 놓은 현탁 용액(suspension)이다.¹⁷⁾ PMMA는 의학용으로 사용된 역사가 매우 긴 물질로, 대표적인 예가 골 시멘트(bone cement)로서 정형외과, 치과 등에서 수많은 환자에게 수십 년 동안의 적용결과 생체친화적인 안전한 물질로 밝혀졌다.

아테콜에서 콜라겐은 PMMA의 운반자(carrier)역할을 하면서 3개월 이내에 모두 분해되면서 그 자리는 환자 자신의 콜라겐(self collagen)으로 대체된다. 이 과정은 섬유아세포(fibroblast)가 PMMA주변으로 자라 들어오면서 섬유아세포에서 콜라겐을 합성하면서 이루어지며, PMMA는 입자(microsphere)의 크기가 일정하고(30~40 um) 표면이 매끄럽고, 대식세포가 포식할 수 없을 만큼 크기가 커서 주입 부위에 남아있게 되면서 성대내에서 부피를 유지할 수 있는 것이다.

아테콜은 2006년 미국 FDA로부터 같은 성분인 ®ArteFill(Artes Medical, Inc, San Diego, California)이 안면부 결손과 주름살교정에 사용 승인을 받았으며, 현재 국내에서도 매우 활발하게 사용되고 있다. 2008년 손영익 등¹⁸⁾ 98명의 일측성 성대부전(glottal insufficiency) 환자에서 아테콜 성대주입술 후 장기추적 관찰결과 1년 이상 지속되는 부작용 없는 주관적 객관적 음성호전 보고하였으며, 그 효과는 2년 이상상 지속됨을 보고하였다.

자가 근막(Autologous fascia)

자가근막(fascia lata)은 성대 고유층(lamina propria)에 비하여 다소 점탄성이 떨어지지만 안정성이 뛰어난 장점이 있다. 특히 자가 근막의 세포성분인 섬유아세포는 이식된 조직내에서도 안정적이며, 흡수가 적어 부피의 변화가 거의 없는 장점이 있다. 1998년 Rihkanen이 일측성 성대마비환자에서 대퇴부 근막(fascia

lata)을 이용한 자가근막 성대주입술을 처음 시도하였으며, 시술 후 이식물질의 흡수가 적으면서도 음성지표들이 호전됨을 보고 하였다.^{19,20)}

그 후 Reijonen 등은 성대 간격(glottal gap)이 좁은 성대마비환자에서 자가근막 성대주입술 후 3~10년간의 장기 추적관찰결과에서도 일관되게 안정된 결과를 보고하였다.²⁰⁾ 하지만 자가근막 성대주입술은 자가 지방에 비하여 점탄성이 좋지 못하고 대퇴근막(fascia lata) 채취 술식에 이비인후과의사가 익숙하지 않기 때문에 널리 보급되어 사용되지는 못하고 있다.

히알루론산 제제(Hyaluronic acid derivatives)

히알루론산(hyaluronic acid, HA)는 정상 세포외기질(extracellular matrix)의 구성물질이 되는 고분자 다당류로서 기본단위는 D-glucuronic acid와 N-acetyl-D-glucosamine이 glycoside라는 복합 탄수화물이다. 이는 진피의 연결 조직의 구성 성분이기도 하면서, 또한 인체의 여러 부위들, 피하지방, 관절 부위와 관절액, 탯줄과 안구 수정체의 구성 물질이기도 하다. 주로 섬유아세포와 대식세포(macrophage)에서 생성되고 조직의 점도(viscosity) 유지, 삼투압조절, 충격흡수, 창상치유, 조직충전물(space filling)로서 역할을 한다.

HA는 스웨덴, 네덜란드 등지에서 안면부 피부 함몰 부위를 용기시키는 물질(wrinkle space filler)로 개발된 후 그 안전성이 입증된 후에는 전세계적으로 광범위하게 사용되고 있으며 최근 국내에서도 사용량이 증가하는 추세이다.

HA의 장점으로는 모든 종류의 생물에서 동일한 구조를 갖고 있기 때문에 다른 생물체에 주입을 하여도 동일한 물질로서 인식되고, 생체 내에서 물과 이산화탄소로 완전히 분해되므로 염증반응을 일으키지 않으며, 정상성대와 거의 비슷한 점탄성을 가지고 있기 때문에 성대주입물질로서는 매우 이상적이라 할 수 있다.²¹⁾ 성대 내에서는 주로 고유층(lamina propria)의 중간층(intermediate layer) 많이 존재하며 섬유아세포와 대식세포에서 생성되고 약 3~5일 정도의 반감기를 가진다.²²⁾ 하지만 반감기가 짧기 때문에 생체 내 분해를 지연시키기 위하여 가교화(polyethylene oxide/vinyl sulfide cross linking)공정을 거쳐 사용하고 있다(Fig. 2). 현

재 임상에서 사용하는 히알루론산 제제는 닭 벼슬에서 추출한 ®Hylaform(Biomatrix Inc. USA) 계열과 세균 발효과정에서(streptococcus natural strain)추출한 ®Restylane(Q-med, Sweden) 계열, HA의 조직내 흡수를 지연시키기 위하여 40~60 um 덱스트란(dextran) 미립자를 첨가한 ®Reviderm 으로 나눌 수 있다. 현재 미국에는 안면부 피부주입용으로 ®Restylane이 FDA 허가를 받았고 성대주입은 역시 허가외 사용이다(off-label use) 현재 국내에서는 주로 ®Restylane과 ®Rofilan을 주로 사용 하고 있다.

HA 성대주입술 치료결과는 현재 국내에서도 많은 경험이 축적된 상태이며, 2005년 손영익 등은 28명의 일측성 성대마비환자에서 HA 성대주입술 시행결과 부작용 없이 술 전에 비하여 통계학적으로 유의하게 술 후 3개월까지 주관적, 음성지표 호전을 보고 하였다. 현재 HA 제제는 시술 전 전처치가 필요 없고, 점탄성이 우수하면서 생체에서 완전히 흡수되기 때문에 회복가능성이 있는 일측성 성대마비 환자의 애성과 흡인을 일시적으로 완화시킬 때 주로 사용되며, 일반적으로 유효지속기간은 4~6개월 정도로 보고 있으며, 일부에서는 9개월까지 효과가 지속된다고도 한다.

HA제제 사용시의 주의점은, 정상성대의 점탄성에 가깝더라도 성대의 고유층에 주입할 경우(superficial layer of lamina propria, Reinke's space), 흡수도 느리게 되면서, 환자의 성대점막과동을 방해하게 되므로,

말할 때 힘든 소견을 보이게 된다(effortful voice). 따라서 성대구증(sulcus vocalis)과 성대반흔(vocal fold scar) 환자 에게 HA제제를 성대 라인케 공간(Reinke's space)에 주입하는 것은 매우 주의를 요한다.

Calcium hydroxylapatite(CaHA)

CaHA는 정상인의 뼈와 치아를 구성하고 있는 물질로 골조직의 재건이나 치과재료로 정형외과, 이비인후과 영역에서 수십 년간 사용하던 물질로서 오랜 임상 치료결과 매우 안정적인 이식물(stable implant)로서 독성이 없는 것으로 알려져 있다. CaHA는 초기에는 주로 요실금에서 방광 수축근(urinary sphincter)에 사용되다가, 최근에 성대주입물질로 개발되었다. 생체적합성이 높아 입자 자체가 크더라도 육아종 형성, 염증반응이 없으며, 우형 콜라겐을 사용하지 않으므로 과민반응이나 감염의 우려가 없고 25게이지 바늘로 경피적 주입(percutaneous injection)이 가능한 장점이 있다.

Calcium hydroxyapatite gel(Bioform Medical, Inc., San Mateo, CA)은 25~45 um의 입자와(small particles)와 운반체(gel carrier)인 물, 글리세린(glycerin), CMC(carboxymethylcellulose)로 구성되어 있으며, 운반체가 전체의 무게로는 45%, 용적(volume)으로는 75%를 차지하며, 25%가 calcium hydroxyapatite로 구성되어 있다.²³⁾

CaHA현재까지 미국 FDA에서 영구적 성대주입물질

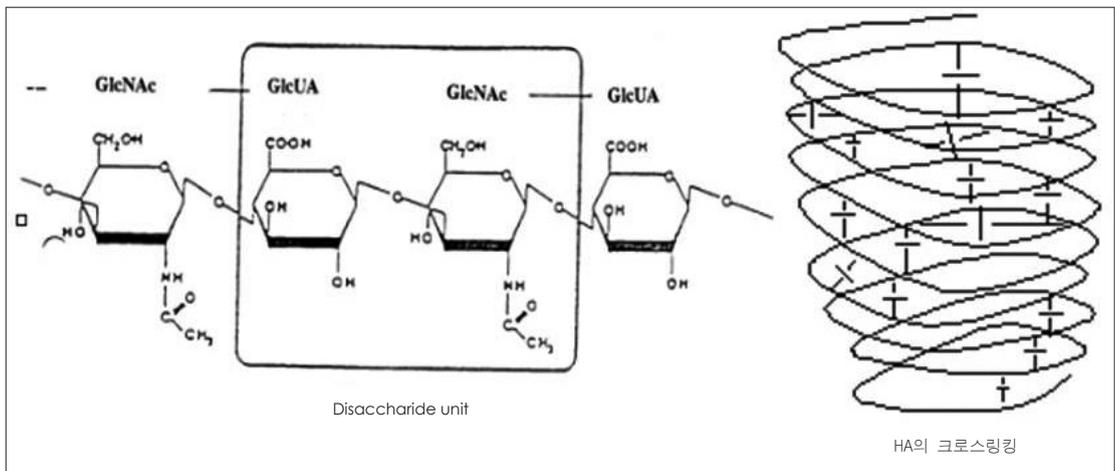


Fig. 2. 가교화된 히알루론산 제제의 분자구조-가교화를 통해 조직 내에서의 잔류기간을 증가시켰다.

로 유일하게 공식 허가된 유일한 물질로 후두학(laryngology)에서의 사용이 급격하게 증가하고 있다. 또한 ®Radiesse에서 CaHA를 제거한 운반체인 carboxymethylcellulose만 분리하여 ®Radiesse voice gel도 임시적 성대주입물질로 미국 FDA 승인을 받았다.

현재까지의 CaHA의 임상 치료 결과는 매우 고무적으로 2009년 Rosen 등은 다기관 전향적 연구(multi-center prospective clinical trials)에서 63명의 일측 성대부전 환자(glottal insufficiency)에서 ®Radiesse 성대주입술 후 1년 뒤에 81% 환자에서 주관적, 객관적인 음성지표의 호전을 보였고, 단지 22%의 환자에서만 추가적인 시술-재 성대주입술 혹은 갑상성형술-이 필요하다고 보고 하였다. 이외에도 2010년 권택균 등은 17명의 노인성 발성장애(presbylaryngis)환자에게 ®Radiesse 성대주입술 후 1년 이상 추적관찰 결과 부작용 없이 성대접촉율(contact quotient) 최대발성시간(MPT maximal phonation time) 호전됨을 보고하였다.²⁴⁾ 2010년 박영학 등은 ®Radiesse 성대주입술 후 1년 후 시행한 3D phonation CT 결과 CaHA의 CT밀도(density)는 감소하지만, 성대의 용적(augmented vocal fold volume)은 유지하는 것으로 보고하였다.

하지만 2010 Rosen 등의 22명의 일측성 성대부전환자를 대상으로 36개월 이상 장기 추적관찰결과에서는 CaHA 성대주입술의 평균 유효지속기간은 18.6개월이었으며, 36개월째에는 64%의 환자가 성대주입술로 인한

효과(beneficial effect)가 없어지는 비관적 결과를 발표하였다. 이는 기존의 갑상성형술(thyroplasty)혹은 피열연골내전술(arytenoid adduction) 같은 기존의 영구적술식에 비하여서 성대주입술의 장기치료효과에 의문을 제기하는 결과라고 할 수 있다.

또한 CaHA는 비록 성대주입물질로서의 관련 합병증이 현재까지는 보고 되고 있지 않으나, 이 물질의 치명적 약점은 점탄성이 다른 주입 물질에 비하여 높기 때문에(rheology mismatch)(Fig. 3), 성대주입시 성대근육(vocalis muscle)이 아닌 그 보다 표층(superficial layer)에 주입을 하게 되면 환자는 성대의 점막과동이 소실되면서 장기간의 음성악화를 호소하게 되어 환자-의사 모두에게 재앙과도 같은 일이 생기게 된다는 점이다.

따라서 경험이 미숙하거나, 성대주입술 환자의 호응도(compliance)가 떨어지는 경우에 CaHA 성대주입술 시에는 너무 천층에 주입(superficial injection) 되지 않도록 주의하여야 한다. 만일 실수로 천층에 주입 시에는 조기에 전신마취 하 후두미세수술 및 국소 피판수술(LMS with microflap surgery)로 표층에 주입된 CaHA를 제거해 주어야 한다.

Polyacrylamide hydrogel(®Aquamid)

Polyacrylamide hydrogel(®Aquamid, Ferrosan AS, Denmark)은 다른 조직충전물질(space filler)보다 지속성이 가장 긴(long lasting) 물질로 알려져 있으며, 유럽 등지에서 10년간 약 40만 명 이상의 환자의 안면부(nasolabial fold, wrinkles) 조직충전물질로 사용되어 왔으며, 동물 실험결과 조직 내에서 안정적이면서 분해되지(non biodegradable) 않아 채로 수년이상 지속되는 것으로 보고 되었다.

Aquamid는 2.5% cross-linked polyacrylamide polymer와 97.5% 물(non-pyogenic water)로 구성되어 있으며, 각각의 물질이 내용물(component)과 운반체(carrier)로 따로 존재하는 것이 아니라, 물속의 acrylamide가 중합(polymerization)되면서 물과 acrylamide가 하나의 물질(component)로 존재하는 젤라틴성 물질(gelatinous material)이다(Fig. 4). 이런 이유로 ®Aquamid 다른 영구 성대주입물질보다 정상성대와 비슷한 점탄성을 가지게 된다. 또한 polyacry-

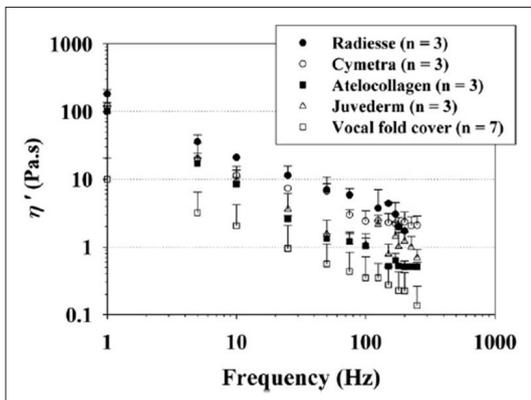


Fig. 3. 성대주입물질 별 점탄성(viscoelasticity) 비교 운동학 그래프(rheologic study)- 정상성대와와의 점탄성 유사성은 히알루론산 제제(®Juvederm) 콜라겐제제(®Atelocollagen, ®Cymetra), CaHA (®Radiesse) 순으로 가까운 소견을 보임.²⁵⁾

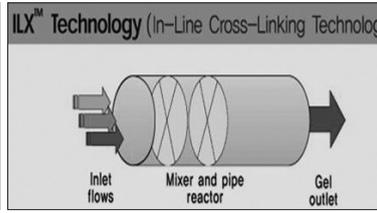
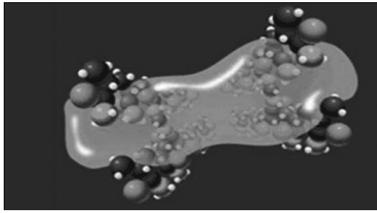


Fig. 4. 97.5%의 물과 2.5%의 polyacrylamide gel이 가교화(cross linking)되어 하나의 성분(component)으로 존재하는 모습-친수성의(hydrophilic) polyacrylamide gel이 물 분자를 감싸고 모습.

lamide polymer의 입자 크기가 커서 대식세포에 포식되지 않고, 주입된 조직에서(no migration) 용적을(volume) 수년간 유지한다.

®Aquamid는 이미 유럽, 아시아, 남미, 오스트리아, 중동 등에서는 안정성이 입증되어 안면부 충전물질로 사용되고 있으며, 2001년 유럽 FDA로부터 안면부 충전물질로 승인을 받았고, 2011년 미국 FDA로 안면부 충전물질로 승인을 기다리고 있다.

2007년 이승원 등은 말기암으로 인한 일측성 성대마비환자에서 ®Aquamid 성대주입술 시행 후 1년 이상 추적관찰이 가능 했던 16명을 대상으로 분석결과 이물반응과 육아종 같은 부작용 없이 주관적, 객관적 음성지표 호전됨을 보고하였다.²⁶⁾

그러나 ®Aquamid는 점탄성이 성대와 비슷한 영구적 성대주입물질이지만, 이는 아테콜과 마찬가지로 사용 승인을 안면부에서 받은 물질이라 성대에서의 사용은 허가의 사용(off label use)이며, 아직까지 성대에서의 동물실험 데이터가 없는 단점이 있어, 이에 대한 연구가 시급한 실정이다.

Polydimethylsiloxane gel(PDMS)

Polydimethylsiloxane gel(PDMS, Bioplastique, Bioplasty, Geleen, Netherlands)은 1989년에 처음으로 성대에 시험적으로 사용되었던 물질이다. PDMS는 실리콘 입자(silicone particle)와 polyvinylpyrrolidone hydrogel의 혼합물로서 입자의 크기는 100~200 μm정도이며 현재 상품화된 PDMS는 노란색 액체반죽(a thick yellow paste)형태의 ®Vox implant로 시판되고 있다. 2009년 Bergamini 등은²⁷⁾ 일측 15명의 일측 성대마비 환자에서 PDMS 성대주입술 후 평균 21.7개월 추적관찰결과 부작용 없이 주관적 객관적 음성 호전을 보고하였다. 현재 PDMS는 일부 국가를 제외하고

는 성대주입물질로 광범위하게 사용되고 있지는 않다.

현재 국내 성대주입물질의 사용현황 및 문제점

성대주입물질의 역사는 피부 미용 특히 주름살 제거와 관계된 조직 충전물질(space filler)의 개발에 전적으로 의존하고 있으며, 이는 이들 미용성형 시장(market)의 크기가 성대주입물질 시장에 비할 바 없이 크기 때문에 개발 회사입장에서는 새로운 물질의 개발, 허가, 마케팅 등 모든 면에서 피부과 성형외과에 집중할 수 밖에 없다. 따라서 이들 물질의 공식 사용승인(FDA, KFDA)도 안면부 피부주입에만 받은 상태로 성대주입물질로의 사용은 허가의 사용(off label use)으로 엄밀하게 말하면 정식 허가 사항이 아니다. 현재 국내에서 미국 및 한국 FDA 승인을 받아 성대에 사용할 수 있는 유일한 성대주입물질은 ®Radiesse가 있으나, 2009년 생산회사인 미국의 Bioform회사가 독일의 MERZ회사에 인수 합병되면서 현재 국내에서는 사용이 불가능하다.

현 상황에서 국내에서 사용할 수 있는 있는 영구적 성대주입물질 후보군은 아테콜과 polyacrylamide hydrogel(®Aquamid) 만이 가능하다. 하지만 이들은 전에도 언급하였듯 안면부에서만 허가를 받은 조직 충전물질이므로, 조직학적인 구조가 서로 다른 성대와 안면부에서의 사용은 충분한 검증이 필요할 것으로 사료된다.

따라서 국내 연구진에 의한 이들 물질에 대한 성대에서의 안전성에 대한 동물실험 연구가 시급한 실정이다.

성대 주입물질의 미래

현재까지 다양한 성대주입물질들이 개발되었고, 앞으로도 계속될 것으로 예상된다. 현재 섬유아세포 및 지방줄기세포 등 자가조직 및 줄기세포를 이용하고자 하

는 시도 및 새로운 물질 개발 연구가 세계적으로 꾸준히 진행되고 있으며 이중에서도 가장 주목할 만한 연구는 줄기세포를 이용하여 손상된 성대를 재생시키면서 성대 용적을 증가시키는 물질에 대한 연구이다. 아직까지는 초보적인 연구단계이나 성대주입물질로서 충분한 가능성을 보여 주고 있다.

중심 단어 : 성대주입술 · 성대마비 · 조직충전물질.

■ **감사문**

성균관의대 손영익 교수님께 감사드립니다.

REFERENCES

- 1) Rosen CA. Phonosurgical vocal fold injection: procedures and materials. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33(5): 1087-96.
- 2) Kwon TK, Buckmire R. Injection laryngoplasty for management of unilateral vocal fold paralysis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12(6):538-42.
- 3) Bruning W. *Über eine neue Behandlungsmethode der Rekurrenslähmung. Ver Dtsch Laryngol* 1911;18.
- 4) Arnold GE. Restoration of the Voice after recurrent nerve paralysis by intrachord injection. *Monatsschr Ohrenheilkd Laryngorhinol* 1963;97:94-100.
- 5) Nakayama M, Ford CN, Bless DM. Teflon vocal fold augmentation: failures and management in 28 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;109(3 Pt 1):493-8.
- 6) Dedo HH. Injection and removal of Teflon for unilateral vocal cord paralysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101(1): 81-6.
- 7) Schramm VL, May M, Lavorato AS. Gelfoam paste injection for vocal cord paralysis: temporary rehabilitation of glottic incompetence. *Laryngoscope* 1978;88(8 Pt 1): 1268-73.
- 8) Hartl DM, Hans S, Vaissiere J, Riquet M, Laccourreye O, Brasnu DF. Objective voice analysis after autologous fat injection for unilateral vocal fold paralysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110(3):229-35.
- 9) Shindo ML, Zaretsky LS, Rice DH. Autologous fat injection for unilateral vocal fold paralysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996;105(8):602-6.
- 10) Shaw GY, Szweczyk MA, Searle J, Woodroof J. Autologous fat injection into the vocal folds: technical considerations and long-term follow-up. *Laryngoscope* 1997;107(2): 177-86.
- 11) McCulloch TM, Andrews BT, Hoffman HT, Graham SM, Karnell MP, Minnick C. Long-term follow-up of fat injection laryngoplasty for unilateral vocal cord paralysis. *Laryngoscope* 2002;112(7 Pt 1):1235-8.
- 12) Ford CN, Martin DW, Warner TF. Injectable collagen in laryngeal rehabilitation. *Laryngoscope* 1984;94(4):513-8.
- 13) Takayama E, Ikeda M, Tsuru S, Ogura M, Kitahara S, Inouye T, et al. Is injectable collagen truly safe? *J Laryngol Otol* 1992;106(8):704-8.
- 14) Ford CN, Staskowski PA, Bless DM. Autologous collagen vocal fold injection: a preliminary clinical study. *Laryngoscope* 1995;105(9 Pt 1):944-8.
- 15) Karpenko AN, Dworkin JP, Meleca RJ, Stachler RJ. Cy-metra injection for unilateral vocal fold paralysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112(11):927-34.
- 16) McClelland M, Egbert B, Hanko V, Berg RA, DeLustro F. Evaluation of artecoll polymethylmethacrylate implant for soft-tissue augmentation: biocompatibility and chemical characterization. *Plast Reconstr Surg* 1997;100(6):1466-74.
- 17) Lemperle G, Gauthier-Hazan N, Lemperle M. PMMA-Microspheres (Artecoll) for long-lasting correction of wrinkles: refinements and statistical results. *Aesthetic Plast Surg* 1998;22(5):356-65.
- 18) Min JY, Hong SD, Kim K, Son YI. Long-term results of Artecoll injection laryngoplasty for patients with unilateral vocal fold motion impairment: safety and clinical efficacy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134(5):490-6.
- 19) Tsunoda K, Baer T, Niimi S. Autologous transplantation of fascia into the vocal fold: long-term results of a new phonosurgical technique for glottic incompetence. *Laryngoscope* 2001;111(3):453-7.
- 20) Reijonen P, Tervonen H, Harinen K, Rihkanen H, Aaltonen LM. Long-term results of autologous fascia in unilateral vocal fold paralysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266(8):1273-8.
- 21) Gray SD, Titze IR, Chan R, Hammond TH. Vocal fold proteoglycans and their influence on biomechanics. *Laryngoscope* 1999;109(6):845-54.
- 22) Butler JE, Hammond TH, Gray SD. Gender-related differences of hyaluronic acid distribution in the human vocal fold. *Laryngoscope* 2001;111(5):907-11.
- 23) Rosen CA, Gartner-Schmidt J, Casiano R, Anderson TD, Johnson F, Remacle M, et al. Vocal fold augmentation with calcium hydroxylapatite: twelve-month report. *Laryngoscope* 2009;119(5):1033-41.
- 24) Kwon TK, An SY, Ahn JC, Kim KH, Sung MW. Calcium hydroxylapatite injection laryngoplasty for the treatment of presbylaryngis: long-term results. *Laryngoscope* 2010;120(2):326-9.
- 25) Kimura M, Mau T, Chan RW. Viscoelastic properties of phonosurgical biomaterials at phonatory frequencies. *Laryngoscope* 2010;120(4):764-8.
- 26) Lee SW, Son YI, Kim CH, Lee JY, Kim SC, Koh YW. Voice outcomes of polyacrylamide hydrogel injection laryngoplasty. *Laryngoscope* 2007;117(10):1871-5.
- 27) Bergamini G, Alicandri-Ciuffelli M, Molteni G, Villari D, Luppi MP, Genovese E, et al. Therapy of unilateral vocal fold paralysis with polydimethylsiloxane injection laryngoplasty: our experience. *J Voice* 2010;24(1):119-25.