

## Hyaluronan을 이용한 고막천공의 치료

인천기독병원 이비인후과

신성이 · 윤희영 · 조규종 · 홍승모 · 이상훈 · 김 훈

### Treatment of Tympanic Membrane Perforation with Hyaluronan

Sung Lee Shin, M.D., Hee Young Yoon, M.D., Gyu Jong Cho, M.D.,  
Seung Mo Hong, M.D., Sang Hoon Lee, M.D., Hoon Kim, M.D.

*Department of Otolaryngology, Incheon Christian Hospital*

= Abstract =

Glycosaminoglycan(1%, Hyaluronan) is a linear polysaccharide formed disaccharide units containing N-acetyl glucosamine and glucuronic acid, the mechanism of action of which on the healing pattern is not well known, but it contains water and also has a water attractive property by a colloid osmotic mechanism, and may thus serve as a water lubricant and a scaffold support for a marked hyperplasia of the outer squamous epithelium of the drum with an excessive keratin production.

15 unselected patients with tympanic membrane perforation of varying size, location and various duration from 10 days to over 10 years were treated by local application of the Hyaluronan, at the ENT department of Incheon Christian Hospital from July 1992 to March 1993.

The following treatment results were obtained :

- 1) No side effects of hyaluronan were seen during the course of treatment.
- 2) 8 cases(53%) were closed but 7 cases(47%) were not. The large perforations(4 cases) were not healed, although slightly reduced in size, but small and medium sized perforations(8 cases) were healed, although medium sized perforations(2 cases) were excluded with pulsation due to infection and small sized perforation(1 case) was also excluded with re-perforation after healing.

We might conclude that hyaluronic acid has a good effect in the healing of the perforated TM including traumatic ear drum perforation, perforation after AOM and COM, persistent perforation after extraction of ventilation tube and re-perforation after tympanoplasty.

KEY WORDS : Tympanic Membrane Perforation · Hyaluronic Acid.

서 론

고막은 외이도 내측 깊이 위치하여 잘 보호

되어 있으나 때때로 '여러가지 원인에 의하여 천공을 일으키는 경우를 볼 수 있다. 고막천공은 급성 및 만성 중이염 상태후 생길 수 있으

며 또한 외이도를 통한 높은 압력, 기구와 이물질에 의한 사고로 발생할 수 있는데 대부분의 경우 자연 치유되거나 종종 수술적 요법을 시행하게 된다. 수술적 요법으로 시행되어지는 고막성형술의 경우 피부, 근막, 연골과 연골막, 지방조직 및 정맥등을 이용한 이식술로써 좋은 결과를 얻을 수 있으나 슬후 반흔형성과 이소골 및 등골판의 경직 등으로 인한 청력결함과 신생고막의 질적 기능적 문제점을 고려하지 않을 수 없다. 최근 이러한 문제점을 개선하고자 많은 학자들이 새롭고 좀더 나은 방법을 모색해 왔다.

Glycosaminoglycan, hyaluronic acid는 사람 또는 여러 동물의 결합조직의 세포외 기질내에 폭넓게 포함되어 있는 생리화적인 물질로써 disaccharide units의 glucosidic bonds에 의해서 연결된 고분자 다당류로 구성되어 있으며 현재 안과수술에 자주 이용 되어지고 또한 외상성 고막천공의 동물 실험결과 뛰어난 효과가 증명된 바 있어 수술과 입원의 불편함을 덜고 환자의 회복기간을 최소화하며 고막의 정상적

재생 및 우수한 고막천공 치유의 또다른 방법으로 hyaluronic acid의 효과를 조사해 보고자 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

1992년 7월부터 1993년 3월까지 본원 이비인후과에 내원한 여러 원인의 고막천공환자 15례를 대상으로 Hyaluronan(HA)를 국소 적용하였다. 고막천공의 진단은 이경을 이용하여 그 크기와 부위를 정확하게 조사하였으며 이 루가 있는 고막은 제외시켰고 HA적용 전후 청력검사를 시행하여 청력변화 유무를 관찰하였으며 고막폐쇄후 고막운동성측정검사를 시행하였다. 고막천공의 원인, 부위, 크기 및 유병기간은 표 1에 기록하였다. 고막천공의 원인으로서는 10례에서 중이염으로 인한 고막천공으로 가장 많았으며 그의 고실 성형술 및 중이내 V-tube 삽입술후와 외상성 고막천공 등이었다. 고막천공의 크기는 대, 중, 소 3가지

Table 1. The cause, quadrant(s) of involved ear drum, size and duration of the perforations before treatment of patients with Hyaluronan.

Pat. No.	Causes	Quadrant* of involved	Height	Width	Estimated size	Duration of perforation
1	Post-tympanoplasty	Both inf	0.9	1.3	Large	>10 years
2	Otitis media	Ant-inf	0.3	0.4	Small	>2 years
3	Traumatic	Ant-inf	0.2	0.2	Small	52 days
4	Post-tympanoplasty	Ant-inf	0.4	0.3	Small	15 days
5	Otitis media	Ant-inf	0.5	0.6	Medium	20 days
6	Otitis media	Ant-inf	0.6	0.5	Medium	>1 year
7	Otitis media	Both inf	1.1	1.2	Large	>2 years
8	Otitis media	Post inf	0.8	0.7	Medium	>1 years
9	After v-tube	Ant-inf	0.4	0.3	Small	>1 years
10	Otitis media	Both inf	1.5	1.2	Large	>3 years
11	Otitis Media	Post inf	0.4	0.3	Small	>1 years
12	Post-tympanoplasty	Ant-inf	0.2	0.2	Small	10 days
13	Otitis media	Ant-inf	0.3	0.4	Small	10 days
14	Otitis media	Both inf	1.0	1.3	Large	>2 years
15	Otitis media	Ant-inf	0.4	0.6	Medium	>1 years

\* ant : anterior, inf : inferior, post : posterior

크기로 분류하였는데, 추골병(1.0=높이)과 고막제에서 고막건륜까지의 거리(1.0=폭)를 기준으로 고막을 4등분하여 고막의 1/4을 넘었을 때, 고막의 1/4보다는 작고 1/8보다는 클 때 중, 그리고 고막의 1/8보다 작은 경우를 소로 정하였다.

다양한 위치 및 10일에서 10년 이상의 유병기간을 갖은 환자들을 대상으로 HA의 적용을 시도하였다. 현미경하에서 2% lidocaine을 외이도 내에 주사하여 외이도 및 고막을 국소마취한 후 천공된 고막의 변연부위를 가능한한 적게 sharp pick을 이용하여 제거한 후 HA 약 0.1~0.2ml를 22 gauze cannule을 통하여 고막의 천공된 부위가 완전히 덮힐 수 있도록 주입한 후 고막의 크기가 조금이라도 줄어들 때까지 2일 간격으로 주입하였다.

HA의 적용횟수, 천공폐쇄까지의 시간, 순음청력검사, 고막운동성계측검사 및 폐쇄고막의 상태를 표 2에 기록하였다. HA의 적용횟수는

4~13회까지 다양하였으며 고막이 조금이라도 줄어들기 시작할 때부터 매일 환자를 외래로 방문하게 하여 고막의 폐쇄진전 여부를 검사함으로써 천공폐쇄까지의 기간을 측정하였다.

고막 폐쇄후 고막상태는 현미경을 이용하여 주관적인 그 양상을 판단 기록하였고 HA적용 후 순음청력검사와 고막운동성계측검사는 마지막 HA적용후 2개월후에 기록하였다.

## 결 과

고막천공의 크기와 대상수, 치유고막, 치유되지 않은 고막, HA 적용 평균 횟수 및 천공폐쇄까지의 평균기간을 표 3에 요약하였다.

이루가 없는 고막천공 15례중 소 7례(47%), 중 4례(27%), 대 4례(27%)을 대상으로 HA를 적용한 결과 소천공에서는 6례(86%), 중천공에서는 2례(50%)에서 고막폐쇄를 보였으나

Table 2. Number of applications and time until closure of the perforation, pre-and post-operative hearing, tympanogram and status of the tympanic membrane two months after the last application in patients treated with Hyaluronan

Pat. No.	NO. of app.	Duration until closure(days)	PTA(dB) ; preop/postop	Tympanogram	Status of the TM
1	13	-	32/30	B	Still perforated
2	7	7	15/10	As	Atrophic scar
3	4	3	9/5	A	Normal
4	10	7	14/8	A	Normal
5	8	10	20/10	As	Atrophic scar
6	5	-	25/23	B	Still perforated
7	10	-	35/42	B	Still perforated
8	9	-	30/30	B	Still perforated
9	8	14	10/10	A	Normal
10	12	-	30/28	B	Still perforated
11	8	7(-)	13/17	B	Closed but re-perforated
12	4	2	15/12	A	Normal
13	10	10	5/10	A	Normal
14	12	-	32/27	B	Still perforated
15	9	14	25/15	As	Tympanosclerotic

\* - indicates that perforated TM was not closed

\*(-) indicates re-perforation of TM after healing

\* TM : tympanic membrane

Table 3. Results of Hyaluronan applications in the view of size of perforation

Size of perforation/ Number of cases	Closed (%)	Not-closed (%)	Average no. of HA application	Average duration of TM closure(days)
Small(n=7)	6(86)	1( 14)	7.3	7.1
Medium(n=4)	2(50)	2( 50)	7.8	12.0
Large(n=4)	0( 0)	4(100)	11.8	
Total	8(53)	7( 47)	9.0	9.6

대 천공에서는 전혀 효과를 보지 못했다. 소천공 7례중 1례에서는 폐쇄후 감염으로 인하여 이루를 동반한 고막 채천공조건을 보였으며 중천공 4례중 2례에서는 사용 cannule의 불결, 환자의 부주의 및 상기도감염 등으로 추정되는 이루를 동반한 감염으로 인하여 더 이상 치료법을 진행할 수 없었던 경우였다.

HA의 평균적용 횟수 및 천공폐쇄까지의 평균기간 다소 차이를 보여 소천공에서 작았다.

폐쇄된 8례의 고막의 상태는 5례에서는 정상이었으나 3례에서는 불투명한 반흔조직을 볼 수 있었다.

청력은 술전보다 술후 대부분 주관적으로 환자 자신의 청력개선을 인지하였다(표 2).

술후 고막운동성계측 검사에서 치유된 8례중 정상적인 모양을 보여주는 5례에서는 type A였고, 반흔조직을 보여준 3례에서는 type As였다(표 2).

## 고 찰

고막천공은 임상적으로 여러가지 원인들에 의해서 초래될 수 있으며 대부분의 경우 자연적 치유되지만 일부 경우 자연폐쇄되지 않고 계속적으로 남아 있는 경우 여러가지 이식조직을 이용한 고막성형술을 이용하여 좋은 결과를 보여왔으나<sup>10)</sup>, 여러 단점들도 있어 좀더 쉽고 나은 방법을 모색하고자 많은 연구가 시도되어 왔다.

HA는 1934년 Mayer와 Palmer에 의하여 발견되었으며, 임상에서는 1972년 사람의 안구내에 처음으로 사용한 이후 여러가지 안과수술시에 안구내조직, 세포 보호를 목적으로 사용하게 되어 특별한 관심을 끌게 되었다<sup>11)</sup>. HA는 세포의 기질에 존재하는 다당류의 일종으로 조직에서 임프를 통하여 임프질로, 일부는 전신순환후 간의 sinusoid에서 파괴되는데, 섬유아세포의 세포막에서 주로 합성되어 결합조직에 다량 존재한다. 혈청에서의 정상 농도는 10  $\mu\text{g/L}$ 이하로서 보통 30~40  $\mu\text{g/L}$ 로 존재하고 순환되는 양은 10~100mg/24h, 혈청에서의 반감기는 2~5분이다. 이는 연골이나 여러조직과 결합하여 세포의 기질의 형성에 구조적인 영향을 미쳐 세포분화의 과정에서 조직의 삼투팽윤을 일으키고 세포간 연결을 방해하여 세포의 분리와 이동을 용이하게 하며, 결체조직 세포의 전위, 세포기관의 변화등이 야기되며 세포주위막을 형성하며 세포접촉에 대한 방어벽의 기능도 가지는 것 같다. 또한 파립구, 대식세포, 면역계 세포와 상호작용하여 이들의 기능을 조절하기도 한다<sup>4,7,12,13)</sup>.

Laurent 등<sup>6)</sup>과 Laurent<sup>7)</sup>는 HA의 분자량에 관계없이 농도에 비례하여 창상부위의 섬유아세포의 증식을 도모하고 변연부에서 지지대 역할을 하여 각화성 편상상피의 이동속도에 영향을 주고 편상상피의 이동방향은 정상고막의 이동방향과는 달리 고막건윤에서 고막계 쪽으로의 중심방향으로 진행되며<sup>5,9)</sup> 반흔조직의 구조에 영향을 미쳐 섬유아세포가 적은 밀

립된 형태의 방향성을 가진 교원질 섬유를 형성시킴을 보고하였다. 그리고 임상에서 여러 원인의 고막천공을 이득성 없이 치유시키며, 세균감염으로 인하여 HA의 분해가 야기되면 오히려 창상치유가 지연됨을 보고하였다. 고막의 치유과정에서 사람과 유사한 구조를 가지고 있는 guinea pig<sup>24)</sup>, rat<sup>25)</sup>, 고양이<sup>26)</sup> 등을 이용한 많은 동물실험에서 HA의 뛰어난 효과가 증명된 바 있으며, Stenfors 등<sup>13,14)</sup>과 Laurent 등<sup>4)</sup>은 이환기간이 오래 경과한 고막천공에 HA를 국소 점적하여 부작용 없이 대부분의 경우에서 천공의 크기가 줄거나 폐쇄되었음을 보고하면서 중등도 크기의 천공에는 고실성형술의 대체방법으로 시행할만한 방법이라고 하였다.

Stenfor 등<sup>14)</sup>은 무작위로 선별한 25명의 환자를 대상으로 HA적용을 시도한 대천공 고막에서는 전혀 HA 적용효과를 볼수 없었으나 소천공 고막 10례중 9례와 중천공 고막 9례중 6례에서 고막폐쇄 효과를 보였다고 하였으며, 이 등<sup>3)</sup>은 rat를 이용한 실험적 고막천공에 있어서 HA의 효과에 대한 연구에서 대조군의 천공폐쇄는 약 9.7일 소요되는데 비하여 HA 투여군에서는 약 4.6일로 월등히 그 기간이 짧았고 반흔조직도 정상에 가까웠다고 하였다. 본 연구에서도 대천공 고막에서는 모두 효과를 볼 수 없었지만 소천공 고막 7례중 6례(86%)와 중천공 고막 4례중 2례(50%)에서 고막폐쇄효과를 볼 수 있었다. 저자의 실험결과 많은 연구와 경험을 바탕으로 임상에서 사용된다면 안전하고 간단하게 외래에서 시행할 수 있고 현재까지 약제의 부작용이 보고되지 않아 수술적 요법을 시행하기 전 시행해 볼만한 방법으로 사료되었다.

## 결 론

1992년 7월부터 1993년 3월까지 내원한 15명의 고막천공 환자들을 대상으로 hyaluronic acid(1%, Hyaluronan)를 국소적용하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 감염 없이 잘 마른 중천공과 소천공고

막에서는 HA 적용효과가 아주 좋았으나 대천공 고막에서는 전혀 효과를 볼수 없었다.

2) 수술과 입원의 불편함을 덜고 외래에서 간단하게 시행할수 있으며, 환자의 회복기간을 최소화하고 고막의 정상적 재생을 위한 고막성형술의 대체방법으로 시행할만한 방법이라 사료되었다. 그러나 의미있는 통계학적 결과를 얻기 위하여 HA 적용에 대한 더 많은 경험과 연구를 해야 할것으로 생각된다.

## References

- 1) 고건성 : 양막의 실험적 이식에 의한 천공고막 치유과정에 관한 병리조직학적 연구. 한이인지 28 : 119~131, 1985
- 2) 김흥기 · 김중선 : 백서고실골포의 상피세포 분포에 관한 연구. 한이인지 24 : 3~5, 1986
- 3) 이동훈 · 고의경 · 전경명 : 실험적 고막천공에 있어서 Hyaluronic acid의 효과. 한이인지 35 : 862~871, 1992
- 4) Abatangelo G, Martelli M, Vecchia P : Healing of hyaluronic acid-enriched wound : Histological observation. J of Surg Res 35 : 401~416, 1983
- 5) Alberti PWRM : Epithelial migration on the tympanic membrane, J Laryngol 78 : 808~830, 1964
- 6) Laurent C, Hellström S, Fellenius E : Hyaluronan improves the healing of experimental tympanic membrane perforation. Arch Otolaryngol Head & Neck 114 : 1435~1441, 1988
- 7) Laurent TC : Biochemistry of hyaluronan. Acta Otolaryngol(Stockh) Suppl. 442 : 7~24, 1987
- 8) Laurent C, Sderberg O, Anniko M, et al : Repair of chronic tympanic membrane perforations using applications of hyaluronan or rice paper prosthesis. Otolaryngol 53 : 37~40, 1991

- 9) Litton WB : Epithelial migration over the tympanic membrane and external canal. Arch Otolaryngol 77 : 254~257, 1963
- 10) Mendel L, Kuylenstierna R : A Clinical Comparison of the results of two different methods of closing tympanic membrane perforation. J Laryngol Otol 99 : 339~342, 1985
- 11) Polack FM : Healon (Na Hyaluronate). A Review of the literature. Cornea 5(2) : 81~93, 1986
- 12) Stenfors LE : Repair of traumatically ruptured tympanic membrane using hyaluronan. Acta Otolaryngol Suppl(stockh) 422 : 88~91, 1987
- 13) Stenfors LE, Carls B, Salen B, et al : Repair of experimental tympanic membrane perforations. Acta Otolaryngol 90 : 332~342, 1980
- 14) Stenfors LE : Treatment of tympanic membrane perforations with hyaluronan in an open pilot study of unselected patients. Acta Otolaryngol suppl(stockh) 442 : 81~87, 1987