

접촉성 육아종에서 양성자 펌프 억제제의 치료 효과

한양대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

김동환 · 김건호 · 정선민 · 송창면 · 지용배 · 태 경

Effectiveness of Proton Pump Inhibitor in the Treatment of Contact Granuloma

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Dong Hwan Kim, Keon Ho Kim, Seon Min Jung, Chang Myeon Song, Yong Bae Ji and Kyung Tae

Background and Objectives : Contact granuloma is granulation tissue that occurs mainly in the vocal process of arytenoid cartilage. Among several etiological factors, gastric acid reflux is known to be an important cause. The aim of this study was to evaluate clinical characteristics of contact granuloma and analyze the effectiveness of proton pump inhibitor in the treatment of contact granuloma. **Materials and Methods** : We retrospectively reviewed the medical records of 40 patients who were treated with proton pump inhibitor (PPI) for contact granuloma from January 2011 to December 2015. Reflux finding score (RFS), reflux symptom index (RSI) and size of granuloma were evaluated before and after treatment serially to assess the effectiveness of proton pump inhibitor. **Results** : Of 40 patients, 25 patients (62.5%) and 10 patients (25%) showed improvement and partial improvement of granuloma, respectively. Five patients showed no response. The mean times of partial improvement and improvement were 2.08 ± 2.23 months and 4.60 ± 2.77 months, respectively and mean duration of PPI treatment was 6.8 ± 5.2 months. **Conclusion** : Proton pump inhibitors is effective in the treatment of contact granuloma.

KEY WORDS : Contact granuloma · Proton pump inhibitor · Laryngopharyngeal reflux · Gastroesophageal reflux.

서 론

접촉성 육아종(contact granuloma)은 흔하지 않은 질환으로 주로 피열연골의 성대돌기에 생기는 육아종을 뜻한다.¹⁻³⁾ 접촉성 육아종의 원인으로는 만성적인 기침, 헛기침, 기도 삼관, 인후두 역류 질환, 과도한 음성사용, 저음발성, 흡연, 후비루, 성대부전 등으로 다양하며 복합적이지만 위산역류가 중요한 원인으로 알려져 있다.⁴⁾ 치료법으로는 수술, 위산역류 억제제, 보톡스 주사, 스테로이드 흡인, 스테로이드 주입술, 방사선 치료 등등 매우 다양하나 명확한 진료 지침이 정해져 있지 않다.^{2,5)} 약물치료로는 대부분 양성자 펌프 억제제 단독 투여나 위장관 운동 촉진제 또는 점막염증 억제제를 같이 투여한다.^{5,6)}

논문투고일 : 2017년 10월 31일
논문심사일 : 2017년 11월 12일
게재확정일 : 2017년 11월 13일
책임저자 : 태 경, 04763 서울 성동구 왕십리로 222
한양대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실
전화 : (02) 2290-8585 · 전송 : (02) 2293-3335
E-mail : kytae@hanyang.ac.kr

본 연구에서는 접촉성 육아종의 임상적 특성을 알아보고 양성자 펌프억제제의 치료효과를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

기관생명윤리위원회 승인 후(GURI 2017-12-004)에 본 연구는 2011년 1월에서 2015년 12월까지 접촉성 육아종으로 양성자 펌프 억제제 치료를 시행 받은 환자 40명의 의무기록을 후향적으로 조사하였다.

환자의 성별, 나이, 내원 당시의 증상, 3개월 이내의 기관삼관의 기왕력 및 역류소견점수(reflux finding score, RFS), 역류 증상점수(reflux symptom index, RSI), 육아종의 위치와 크기 등을 분석하였다. 육아종의 크기는 육아종의 최대지름을 성대길이로 나눈 값으로 정의하였으며, 육아종 크기를 비교하여 양성자 펌프 억제제 치료에 대한 치료 반응을 판정하였다.

양성 후두 종양으로 진단되거나 세균성 또는 바이러스 인후염이 동반되어 있는 경우, 양성자 펌프 억제제 치료와 외래 추적관찰이 3개월 미만인 경우, 양성자 펌프 억제제 치료와 더불어 다른 치료를 함께 진행한 경우는 연구에서 제외하였다.

RFS는 인후두 내시경 소견에서 Belafsky 등이 제안한 8개

항목(성문하 부종, 후두실 폐색, 후두발적, 성대부종, 미만성 후두부종, 후교련 비후, 후두 육아종, 후두내 객담)에 따라 총 0점부터 26점까지로 평가하였으며 7점 이상인 경우 인후두 역류질환 환자로 진단하였다.⁴⁾

RSI는 Belafsky 등이 제안한 9가지 증상에 대하여 각 항목당 0~5점으로 평가하여 총 0점에서 45점으로 평가하였고 13점 이상인 경우 인후두 역류 질환 환자로 진단하였다.⁷⁾

양성자 펌프 억제제로는 Rabeprazole(20 mg), Esomeprazole(40 mg), Dexlansoprazole(60 mg) 및 Lansoprazole(30 mg)를 아침 식전에 하루 1회 투여하였으며, 처음 약물 투여 후 최소 3개월 이상 복용한 환자를 연구 대상으로 하였다.

치료 반응은 처음의 육아종 크기보다 80% 이상 감소하였거나 완전히 사라진 경우를 호전군(improvement)(Fig. 1), 30% 이상 80% 미만 감소한 경우를 부분 호전군(partial improvement, PI)(Fig. 2), 30% 미만 감소하였거나 크기변화가 없거나, 오히려 커진 경우를 반응 없음군(no response, NR)으로 정의하였다.

양성자 펌프 억제제 치료 전과 치료 후 1개월, 3개월, 6개월에 RSI와 RFS를 측정하였으며, 일부의 환자는 1년 또는 2년까지 추적하였고, 이들의 점수변화로 인후두 역류질환의 호전 여부를 판정하였다.

통계는 SPSS ver 20.0(SPSS Inc, an IBM Company, Chicago, IL)을 이용하여 ANOVA, Fisher 정확검정 및 독립표본 T 검정 방법을 실시 하였으며 통계학적 유의 수준은 95% 이상(p value<0.05)으로 하였다.

결 과

총 40명 환자 중 남성이 30명(75%), 여성이 10명(25%)이었으며, 평균 나이는 54.8±9.8세였다. 내원 당시 호소하는 주요 증상은 음성변화가 21명(52.5%)으로 가장 많았으며 인두이물감 15명(37.5%), 통증 4명(10%), 기침 2명(5%), 무증상 9명(22.5%) 등이었으며 3달이내 기관 내 삽관 기왕력이 있던 환자는 8명(20%)이었다(Table 1).

내원 당시 40명 모두 RFS가 7점이상으로 인후두 역류 질환으로 진단되었고 RSI 13점 이상은 설문에 응답한 23명 중 6명(26%)이었다. RFS와 RSI의 평균은 각각 12.9±3.3, 8.0±6.0이었다.

양성자 펌프 억제제의 평균 치료기간은 6.8±5.2개월(3~24개월)이었고 Rabeprazole을 투여 받은 환자는 15명(37.5%), Esomeprazole을 투여 받은 환자는 11명(27.5%), Dexlansoprazole을 투여 받은 환자는 8명(20%), Lansoprazole을 투

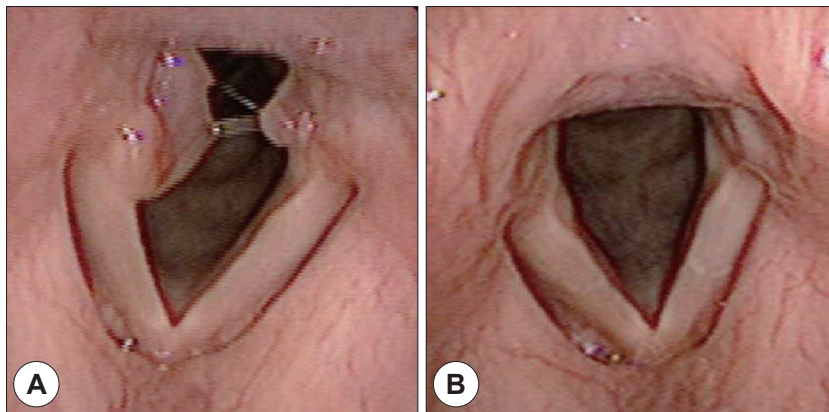


Figure 1. Complete improvement of contact granuloma ; Laryngoscopic view of pre-treatment (A) and post-treatment (B). Contact granuloma was improved completely.

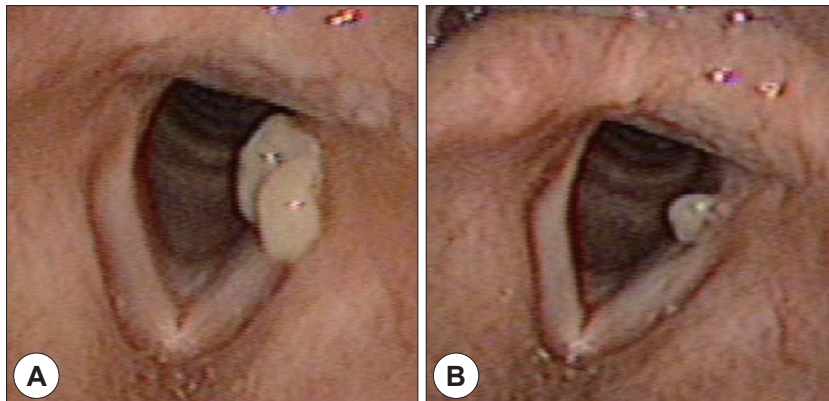


Figure 2. Partial improvement of contact granuloma ; Laryngoscopic view of pre-treatment (A) and post-treatment (B). The size of conimptact granuloma decreased up to about 50%.

여 받은 환자는 6명(15%)이었다.

육아종의 위치는 우측이 16명, 좌측이 17명이었으며, 양측성은 7명이었다. 육아종의 크기의 평균은 0.28 ± 0.14 이었다. 기

Table 1. Characteristics of patient with contact granuloma (n=40)

Variable	N (%)
Gender	
Male	30 (75)
Female	10 (25)
Age (years)	54.8 ± 9.8
Symptom	
Voice change	21 (52.5)
Globus	15 (37.5)
Sore throat	4 (10)
Cough	2 (5)
Incidental finding	9 (22.5)
Patient with Intubation history	8 (20)
Mean Reflux finding score	12.9 ± 3.3
Mean Reflux symptom index	8.2 ± 6.0
Reflux finding score ≥ 7	40/40 (100)
Reflux symptom index ≥ 13	6/26 (26)
Location of granuloma	
Right	16 (40)
Left	17 (42.5)
Both	7 (17.5)

Table 2. Mean size of granuloma according to history of intubation

Variable	Size	p value
Size of granuloma	0.28 ± 0.14	0.02*
Patient with Intubation history	0.40 ± 0.15	
Patient without intubation history	0.25 ± 0.11	

* : p value < 0.05. Size of granuloma = long diameter of granuloma/vocal cord length

Table 3. Pre- and post-treatment RFS and RSI scores

	RFS	RFS ≥ 7 (%)	p value	RSI	RSI ≥ 13 (%)	p value
Pretreatment	12.9 ± 3.3	40/40 (100)		8.2 ± 5.5	6/23 (26.1)	
Post-treatment						
1 month	9.9 ± 2.3	39/33 (87.9)	0.00*	5.9 ± 5.2	1/14 (7.1)	0.10*
3 months	8.5 ± 3.2	18/26 (69.2)	0.00*	3.2 ± 3.1	0/16 (0)	0.00*
6 months	8.1 ± 3.1	7/17 (41.2)	0.00*	3.8 ± 3.8	0/12 (0)	0.00*

* : p value < 0.05. RFS : reflux finding score, RSI : Reflux symptom index

Table 4. Treatment outcome with proton pump inhibitor in contact granuloma

Variable	Total (n=40)	Patient with Intubation history (n=8)	Patient without intubation history (n=32)	p value
Improvement	25 (62.5%)	7 (87.5%)	18 (56.2%)	
Partial improvement (PI)	10 (25%)	1 (12.5%)	9 (28.12%)	
Improvement+PI	35 (87.5%)	8 (100%)	27 (84.3%)	0.56*
No response	5 (12.5%)	0 (0%)	5 (15.63%)	

* : The number of patient who showed improvement or partial improvement were compared between the Intubation group and non-intubation group

관 삽관 기왕력이 있는 환자의 육아종 크기는 평균 0.40 ± 0.15 이었고 기관삽관 기왕력이 없는 환자는 0.25 ± 0.11 로 통계적으로 유의한 차이가 있었다(p=0.02)(Table 2).

양성자 펌프 억제제 치료 1개월, 3개월, 6개월 후 치료전과 비교하여 RFS와 RSI 모두 통계학적으로 유의하게 호전되었다(Table 3). 치료 1개월 후 RFS 평균은 9.9 ± 2.3 , RSI 평균은 6.0 ± 5.0 이었으며, 3개월 후는 RFS 평균은 8.5 ± 3.2 , RSI 평균은 3.0 ± 4.0 , 치료 6개월 후 RFS 평균은 8.1 ± 3.1 , RSI 평균은 4.0 ± 4.0 이었다.

전체 환자 중 육아종이 호전된 환자는 25명(62%)이었으며, 부분 호전군은 10명(25%)로, 87.5%에서 양성자 펌프 억제제 치료에 반응이 있었다. 그러나 5명(12.5%)은 치료에 반응을 보이지 않았다. 기관삽관 기왕력 여부에 따라 분석한 치료 성적은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 4).

양성자 펌프 억제제 치료 후 부분 호전 되기까지 평균 기간은 2.08 ± 2.23 개월(0.5~12개월)이었고, 많이 호전 되기까지 평균 기간은 4.60 ± 2.77 개월(1~12개월)이었다.

양성자 펌프 억제제의 종류에 따른 결과는 Rabeprazole의 경우 15명의 투여환자 중 8명(53.3%)이 호전되었고 4명(26.6%)이 부분 호전되었으며 3명(20%)이 반응 없음군에 해당하였다. Esomeprazole은 총 11명의 투여환자 중 6명(54.5%)이 호

Table 5. Treatment outcome with various proton pump inhibitors (p=0.095)

Proton pump inhibitor	Improvement+ Partial improvement	No response
Rabeprazole (n=15)	12 (80.0%)	3 (20.0%)
Esomeprazole (n=11)	9 (81.8%)	2 (18.2%)
Dexlansoprazole (n=8)	8 (100%)	0 (0.0%)
Lansoprazole (n=6)	6 (100%)	0 (0.0%)

전, 3명(27.3%)이 부분 호전, 2명(18.2%)이 반응이 없었으며, Dexamethasone은 8명이 투여하였으며 6명(75.0%)이 호전, 2명(25.0%)이 부분 호전, 반응 없음 군은 없었다. Lansoprazole은 총 6명이 투여하였으며 5명(83.3%)이 호전, 1명(16.7%)이 부분 호전으로 나타났고 반응 없음 군은 없었다. 이상의 결과상 양성자 펌프 억제제의 종류에 따른 치료 결과는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 5).

고 찰

접촉성 육아종은 만성기침, 헛기침, 기관내 삼관, 수술, 음성남용 등에 의한 기계적 외상과 위산의 역류, 감염, 성대 기능부전 등 다양한 원인에 의해 발생한다.^{2,4,5)} 지금까지 정확한 발생기전이 밝혀진 않았으나 물리적 자극으로 성대돌기 부분의 연골을 싸고 있는 점막과 연골막에 염증이 발생하고 역류한 산이 염증을 가중시켜 육아종이 발생하는 것으로 생각된다.⁸⁾ 또한, 후두 내시경 검사상 많은 접촉성 육아종 환자에서 후인두의 염증소견이 있고 높은 역류 소견 점수를 보인다.⁹⁾

접촉성 육아종의 치료로는 수술적 치료, 음성치료, 스테로이드 흡입과 주사, 보톡스 주입, 양성자 펌프 억제제 치료 등 매우 다양하다. 수술적 치료는 약 20여년 전까지만 해도 주된 치료법이었으나 현재는 수술 후 재발율이 매우 높아 우선적 치료로 고려해서는 안되며 육아종의 크기가 커서 기도 폐쇄 증상을 일으키거나 종양과 감별할 필요가 있는 경우에 시행된다.^{3,5,8,10)} 최근 연구에서 보톡스 치료가 효과가 있다고 알려져 있으며 다른 치료에 반응이 없거나 재발한 환자를 대상으로 보톡스 치료를 하였을 경우 85%의 호전율을 보인다 보고되었다.^{2,3,11)} 또한 레이저 수술, 스테로이드 흡인, 스테로이드 주입술 등이 이루어 지고 있으나 재발율이 높으며 아직 그 효과에 대하여는 논란의 여지가 많다.^{10,12-14)} 따라서 양성자 펌프 억제제 치료가 일차 치료법으로 여겨지며, 이에 반응이 없는 경우 다른 치료가 고려될 수 있으며 또한, 재발률을 줄이기 위하여 양성자 펌프 억제제 치료는 동반되어야 한다.

본 연구에서는 총 40명의 접촉성 육아종 환자가 평균 6.8개월 동안 양성자 펌프 억제제로 치료하였는데, 치료 후 87.5%에 해당하는 35명이 호전 또는 부분 호전군으로 양성자 펌프 억제제의 치료 효과가 좋았다. 이전의 한 연구에서 접촉성 육아종에서 12개월간 양성자 펌프 억제제 치료를 하였을 때 91%의 호전율을 보고 하였으며, 또 다른 다기관 연구에서는 양성자 펌프 억제제 단독치료로 44%의 호전율을 보였는데 이는 충분한 기간 동안 단독 치료를 유지하지 않은 채 호전되지 않았다 판단하고 다른 치료로 전환하거나 복합치료를 시행하였고, 추적관찰이 소실된 경우가 다수 포함 된 것으로

생각된다.^{2,5)}

본 연구에서 양성자 펌프 억제제 치료를 시작한 후 RFS와 RSI의 평균은 모두 호전되었으며 40명 중 38명의 환자에서 (95%) RFS점수가 호전되었고 호전되지 않은 2명은 부분 호전군 환자였다. RSI는 설문에 응한 23명 중 5명이 호전되지 않거나 오히려 악화되었는데 이중 2명은 부분 호전군, 3명은 호전군 이었고, RSI가 호전된 18명 중 4명은 육아종이 치료 후 호전되지 않았다.

접촉성 육아종 환자에서 인후두역류를 명확히 진단하기 위해서는 24시간 이중 탐침 산도검사가 필요하며, Lee 등의 연구에서 이중 탐침 산도검사를 시행하여 환자를 인후두 역류증이 있는 군과 없는 군으로 분류하였으며 두 군 모두 H2 억제제 또는 양성자 펌프 억제제 치료에 모두 효과가 좋았으며, 각각 90.5%, 81.2%의 호전율을 보여 인후두 역류가 동반된 환자에서 치료성적이 더 좋다 보고하였다.^{17,18)}

본 연구는 양성자 펌프 억제제의 차이에 따라서 관해율의 차이를 확인하기 위하여 Rabeprazole, Esomeprazole, Dexamethasone, Lansoprazole 등 총 4가지 약제에 대한 차이를 분석하였으나 통계학적인 차이를 보이지 않고 모든 약제가 치료에 효과적이었다.

대부분의 접촉성 육아종의 분류에서 원인별로 구별하는 경우가 많으나 명확한 경우를 제외하고는 원인을 감별하는 것이 쉽지 않다. 특히 많은 연구에서 기관 삼관 이후 발생한 육아종에서 치료 성적이 좋다고 알려져 있으나 일부 연구에서는 치료 성적에 차이가 없다는 결과도 있고, 치료 기간만 조금 짧았다는 연구도 있어 기도 삼관 유무와 치료 성적과는 명확한 관계가 밝혀지지 않았다. 본 연구에서 기관 삼관 기왕력이 있는 환자의 호전율을 100%로 기관 삼관 기왕력이 없는 환자에 비하여 호전율이 높으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.^{15,16)}

본 연구의 제한 점으로는 첫째, 후향적 연구로 이에 따른 bias가 있을 수 있으며 둘째, 접촉성육아종이 비교적 드문 질환이고 추적 관찰 중 소실된 경우도 있고 하여 대상 환자의 수가 적은 것이며, 셋째, 약제의 복용기간이 모든 대상 환자에서 일정하지 않아 치료 판정을 명확히 하는데 한계점이 있는 것이다. 향후 더 많은 환자들을 대상으로 한 전향적 연구가 접촉성 육아종에서 양성자 펌프 억제제의 치료 효과를 명확히 규명하는데 필요하리라 생각된다.

결 론

접촉성 육아종 환자의 대부분에서 인후두 역류 질환이 있으며 양성자 펌프 억제제 치료에 따라 인후두 역류 점수가

호전되고 접촉성 육아종이 호전되는 것을 확인할 수 있었다. 따라서 접촉성 육아종과 인후두 역류증은 서로 밀접히 연관되리라 생각되며 양성자 펌프 억제제가 접촉성 육아종의 유용한 치료법이라 사료된다.

중심 단어 : 접촉성 육아종 · 양성자 펌프 억제제 · 인후두 역류 · 위식도 역류.

REFERENCES

- 1) Hoffman HT, Overholt E, Karnell M, McCulloch TM. *Vocal process granuloma*. *Head Neck* 2001;23(12):1061-74.
- 2) Lee SW, Hong JH, 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.
- 3) Ylitalo R, Lindestad PA. *A retrospective study of contact granuloma*. *Laryngoscope* 1999;109:433-6.
- 4) Carroll TL, Gartner-Schmidt J, Statham MM, Rosen CA. *Vocal process granuloma and glottal insufficiency: an overlooked etiology?* *Laryngoscope* 2010;120:114-20.
- 5) Havas TE, Priestley J, Lowinger DS. *A management strategy for vocal process granulomas*. *Laryngoscope* 1999;109:301-6.
- 6) Shin T, Watanabe H, Oda M, Umezaki T, Nahm I. *Contact granulomas of the larynx*. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1994;251:67-71.
- 7) Belafsky PCI, Postma GN, Koufman JA. *The validity and reliability of the reflux finding score (RFS)*. *Laryngoscope* 2001;111(8):1313-7.
- 8) 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.
- 9) Ylitalo R, Lindestad PA. *Laryngeal Findings in Patients with Contact Granuloma: a Long-Term Follow-Up Study*. *Acta Otolaryngol* 2000;120:655-9.
- 10) Roh HJ, Goh EK, Chon KM, Wang SG. *Topical inhalant steroid (budesonide, Pulmicort nasal) therapy in intubation granuloma*. *J Laryngol Otol* 1999;113:427-32.
- 11) Yilmaz T, Suslu N, Atay G, Ozer S, Gunaydin RO, Bajin MD. *Recurrent contact granuloma: experience with excision and botulinum toxin injection*. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139:579-83.
- 12) Clyne SB, Halum SL, Koufman JA, Postma GN. *Pulsed dye laser treatment of laryngeal granulomas*. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;114:198-201.
- 13) 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.
- 14) 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;119:325-30.
- 15) Jin YJ, Lee SJ, Lee WY, Jeong WJ, Ahn SH. *Prognostic factors for prediction of follow-up outcome of contact granuloma*. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271:1981-5.
- 16) Wang CP, Ko JY, Wang YH, Hu YL, Hsiao TY. *Vocal process granuloma - A result of long-term observation in 53 patients*. *Oral Oncol* 2009;45:821-5.
- 17) Lee JC, Wang SG. *Management of Vocal Process Granuloma*. *Korean J Otolaryngol* 2005;48:70-3.
- 18) Shin T, Watanabe H, Oda M, Umezaki T, Nahm I. *Contact granulomas of the larynx*. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1994;251:67-71.