대한두경부종양학회지, 제32권 제1호, 2016. pp.1-5
Korean Journal of Head & Neck Oncology, Vol.32, No.1
http://dx.doi.org/10.21593/kjhno/2016.32.1.1
ISSN 1229-5183(Print)

이하선 절제술 후 요오드-녹말 검사를 이용한 Frey 증후군의 발생 빈도 및 임상 양상

강태욱 · 송창면 · 김홍대 · 고석화 · 장연일 · 지용배 · 태경+

한양대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

Incidence and Characteristics of Frey's Syndrome after Parotidectomy by Minor's Starch-Iodine Test

Tae Wook Kang, MD, Chang Myeon Song, MD, Hong Dae Kim, MD, Seok Hwa Ko, MD, Youn Il Jang, MD, Yong Bae Ji, MD, Kyung Tae, MD+

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

= Abstract =

Objectives: Frey's syndrome is an infrequent complication after parotidectomy and its incidence varies from 23.5% to 50.8% in the literature. The objective of this study was to evaluate the actual incidence and clinical characteristics of Frey's syndrome.

Methods: We analyzed 31 patients who underwent parotidectomy and serial Minor's starch-iodine test. The mean follow-up period was 66 ± 26.1 months (range, 24-118 months). The Frey's syndrome was analyzed using a questionnaire for the assessment of the subjective symptom and Minor's starch-iodine test for the objective measurement at 1, 3, 6, and 12 months after the surgery and then every 6 or 12 months. Minor's starch-iodine test was graded from 0 to 3 according to the area of discolorization.

Results: Frey's syndrome occurred in 11 patients (35.5%) on the Minor's starch-iodine test. The mean onset of Frey's syndrome on the starch-iodine test was 13.6 ± 10.4 months after parotidectomy. Sixteen patients (51.6%) complained about gustatory sweating and flushing. The onset of the subjective symptom was 11.27 ± 6.96 months after the surgery. There was a significant correlation between the grade of the starch-iodine test and the severity of subjective symptoms (P <0.001). Various factors including size and location of tumor, incision method, and extent of parotidectomy did not correlate with the Frey's syndrome.

Conclusion: The incidence of Frey's syndrome was 35.5% on the Starch-Iodine test, and the onset was about postoperative 13.6 months.

Key Words : Frey's syndrome · Auriculotemporal syndrome · Minor's starch iodine test · Parotidectomy.

서론

Frey 증후군은 이하선 절제술 후 미각성 자극에 반응하여 이개측두신경(auriculotemporal nerve) 또는 대이개신경(great auricular nerve)의 분포지역에 이상 발한, 안면홍조, 드물게는 통증이 발생하는 질환으로, 1923년에 Luice Frey가 이하선의 총상 환자에서 발한 증상이 생기는 것을 관찰하여 처음 보고하였으며,[1] 이개측두신경의 비정상적인 연결을 그 원인으로 제시하였다.[2] Frey 증후군은 이개측두신경 증후군(auriculotemporal nerve syndrome)이라고도 하며, 그 기전은 수술 중 이개측두신경의 손상으로 인한 절후 부교감신경섬유(postganglionic parasympathetic fiber)와 피부 한선의 절후 교감신경섬유(postganglionic sympathetic fiber)의 비정상적인 연결이

Received: March 29, 2016
Revised: April 20, 2016
Accepted: April 25, 2016

+Corresponding author: 태 경, 서울특별시 성동구 왕십리로 222 한양대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실
Tel: (02) 2290-8585 Fax: (02) 2293-3335
E-mail: kytae@hanyang.ac.kr

다.[3] 최근의 한 연구에서는 46구의 해부용 사체 중 14구에서 대이개신경(Great auricular nerve)이 이하선 내의 다른 신경과 연결되어 있다 보고하면서, Frey 증후군의 발생에 대이개신경이 관여될 수 있음을 제시하였다.[4]

이하선 절제술 후 Frey 증후군의 발생률은 5~40% 정도로 다양하게 보고되고 있으나,[5,6] 요오드-녹말 검사로 진단된 발생률에 대한 정확한 보고는 아직 많지 않으며, Frey 증후군이 나타나는 시기와 그 임상적 양상이 어떠한지에 대해서도 아직 보고가 부족하다. 이에 본 연구에서 저자들은 요오드-녹말 검사를 이용하여 이하선 절제술 후의 Frey 증후군의 실제 발생률을 알아보고 임상양상 및 Frey 증후군 발생과 관련된 인자들을 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

2005년 3월부터 2013년 2월까지 이하선 종물로 이하선 절제술을 시행 받았던 환자 중 주기적으로 요오드-녹말 검사를 시행하고 추적 관찰이 가능하였던 31 명을 연구 대상으로 하였다. 이하선 악성 종양으로 수술하고 수술 후 방사선 치료를 받거나, 경부절제술을 시행 받은 경우, 재수술을 시행 받은 경우, 과거에 안면부 외상이나 두경부 수술을 받았던 경우는 본 연구에서 제외되었다.

수술 후 평균 추적 관찰 기간은 66 ± 26.1개월 (24 - 118개월)이였으며, 요오드-녹말 검사는 술 후 1, 3, 6, 12 개월에 시행하였으며, 그 후로는 6~12개월마다 시행하였다. 요오드-녹말 검사 방법은 먼저 80% 알코올로 이하선을 중심으로 안면과 경부 부위의 피부를 소독한 후 요오드를 도포하고 말린다. 이후 녹말 가루를 충분히 도포될 정도로 뿌린 후, 환자에게 레몬 사탕을 입에 물게 한 후 10 분 이상 충분히 관찰하여 이하선 부위에 어두운 남색 변색이 생기면 양성으로 판정하였다. 요오드-녹말 검사의 결과를 4 단계로 나누어 분석하였는데, 변색된 영역이 없으면 Grade 0, 변색된 영역이 이하선 부위의 1/3이하이면 Grade 1+, 변색된 영역이 이하선 부위의 1/3 이상 2/3이하이면 Grade 2+, 변색된 영역이 이하선 부위의 2/3이상이면 Grade 3+로 판정하였다(Fig. 1). 또한 요오드-녹말 검사와 함께 환자의 증상의 정도를 설문지를 통해 조사하였다. 증상의 정도는 0점에서 4점으로 분류하였으며, 증상이 없으면 0점, 증상의 정도가 심하여 일상생활이 힘들 정도이면 4점(very severe)으로 하였으며, 중간은 증상의 정도에 따라 1(mild), 2(moderate), 3(severe) 점으로 분류하였다.

요오드-녹말 검사 상 양성인 군과 음성인 군에서 성별, 나이, 종양의 크기와 위치, 수술 중 절개 방법, 수술 범위, 수술 시간, 술 후 배액량 등의 차이를 비교하였다.

통계분석은 SPSS version 21(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 Fischer exact test와 Mann-Whitney test를 사용하였으며, 특정 변수의 상관성 분석을 위해 Correlation test 이변량 상관계수 방법을 사용하였다. 통계학적 유의 수준은 p value<0.05으로 정하였다.

결과

이하선 절제술을 받고 요오드-녹말 검사를 시행한 31례의 평균 연령은 53.1 ± 15.9세이고, 성별은 남자 16 명(51.6%), 여자 15 명(48.4%)이었다. 종양의 크기는 평균 25.9±11.3 mm 이었으며, 위치는 안면신경을 기준으로 천엽에 위치한 종양이 19례(61.3%), 심엽에 위치한 5례(16.1%) 그리고 미부(tail)에 위치한 경우가 7례(22.6%)였다. 이하선 질환의 조직학적 분류 상 다형선종이 15례(48.4%), Warthin 종양이 12례(38.7%), 유육종증 2례(6.5%), 기타 염증소견이 3례(9.7%)였다.

평균 수술 시간은 150.6 ± 44.8 분이었고 수술 후 배액

Fig. 1. Grades of the Minor's starch iodine test. (A) Grade 1+; Positive area is less than1/3 of the parotid area. (B) Grade 2+; Positive area is 1/3 -2/3 of the parotid area. (C) Grade 3+; Positive area is larger than 2/3 of the parotid area.

량은 68.9 ± 42.3 mL이었다. 수술 절개방법은 Modified facelift incision을 시행한 경우가 27례(87%)였으며, Modified Blair incision이 4례(12.9%)였다. 이하선 수술의 범위에 따라 이하선 천엽부분절제술, 천엽 전절제술, 심엽 절제술으로 구분하였으며 각각 22례(71.0%), 5례(16.1%), 4례(12.9%)였다(Table 1).

대상 환자 총 31명 중 요오드-녹말 검사 상 양성을 보여 Frey 증후군으로 진단 된 환자는 11명(35.5%)이였으며 음성은 20명(64.5%)이였다. 수술 후 요오드-녹말 검사 상 양성으로 나온 시기는 평균 13.6 ± 10.4 개월이었으며, 술 후 1개월에 1명, 술 후 6개월에 3명, 술 후 12개월에 4명, 12개월 이후에 양성으로 나온 환자는 3명이었다. 요오드-녹말 검사 상 양성인 11명 중 Grade 3은 2명, Grade 2는 1명, Grade 1은 8명이었다. 요오드-녹말 검사 상 일단 양성으로 나오면 그 후에 시행된 모든 요오드-녹말 검사에서 양성이었으며 음전된 경우는 없었다.

설문 조사에서 음식물 섭취 시 수술 받은 이하선 부위에서 이상 발한의 증상이 있었던 환자는 16명이었고, 이상 증상이 없었던 환자는 15명이었다. 증상이 있었던 환자 중 수술 후 1개월에 증상을 호소한 환자는 1명, 3개월 후는 1명, 6개월 후는 3명, 12개월 후는 6명, 12개월 이후 증상을 호소한 환자는 5명이었다. 호소하는 증상의 정도는 견디기 힘들거나 일상생활에 지장을 줄 정도인 4점은 1명(3.2%)이였으며 3점은 2명(6.5%), 2점은 4명(12.9%), 1점은 9명(29.0%)이었다. 요오드-녹말 검사 상 Frey 증후군으로 진단받은 환자들 중 호소하는 증상이 없었던 환자는 2명(18.2%)이였으며, 요오드-녹말 검사 상 음성인 환자 중에서는 7명(35.5%)에서 Frey 증후군 관련 증상이 있었다(Table 2). 환자의 주관적인 증상과 요오드-녹말 검사는 유의한 상관관계를 보였으며, 요오드-녹말 검사 상 양성 grade가 높을수록 호소하는 증상의 정도도 심하였다(p<0.001)(Fig. 2).

대상 환자 중 Frey 증후군 양성인 군이 음성인 군에 비해 평균 연령이 유의하게 높았으며(p = 0.049), 남녀 비는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 종물의 크기, 위치에 있어서도 두 군 간의 유의한 차이는 보이지 않았다. 절개 방법, 수술의 범위, 수술시간, 술 후 배액량 등도 Frey 증후군 양성 여부와 통계적으로 유의한 관계가 없었다(Table 3).

주관적인 증상을 호소하였던 16명 중 대부분 환자는 특별한 치료를 요하지 않았으나, 요오드-녹말 검사 상 Grade 3를 보였던 1례는 증상 또한 일상 생활에 지장을 줄 정도로 심하여(4점), 증상이 있는 이하선 부위에 Botox 피하주사 하였고 증상이 호전되었다.

고찰

Frey 증후군의 빈도는 수술 후 음식물 섭취 시 이하선

Table 1. Clinical characteristics and operative results of patients who underwent parotidectomy

Factors	
Age(year)	53.1 ± 15.9
Male : Female	16(51.6%) : 15(48.4%)
Tumor size(mm)	25.9
Tumor location	
Superficial	19(61.3%)
Deep	5(16.1%)
Tail	7(22.6%)
Incision method	
Modified facelift incision	27(87.1%)
Modified Blair incision	4(12.9%)
Extent of Parotidectomy	
Superficial partial parotidectomy	22(71.0%)
Superficial parotidectomy	5(16.1%)
Deep parotidectomy	4(12.9%)

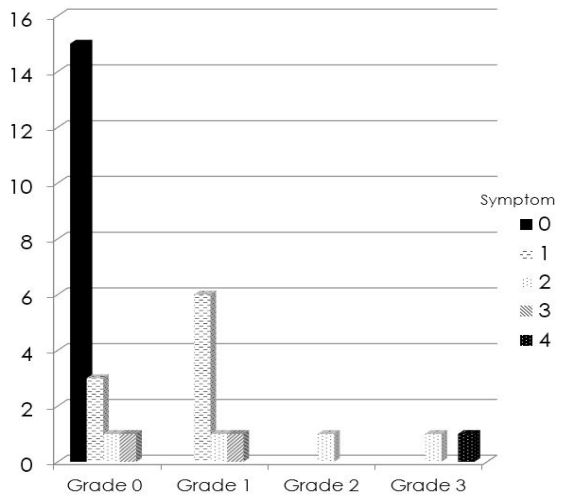

Fig. 2. Association between grade of Minor's starch iodine testand severity of subjective symptom (Correlation analysis, *p value*<0.001).

Table 2. Correlation between Minor's iodine test and subjective symptoms after parotidectomy (Linear by linear association, *p value<0.014*).

	Iodine test positive	Iodine test negative	Total
Presence of Symptom	9 / 11 (81.8%)	7 / 20 (35.0%)	16
Absence of Symptom	2 / 11 (18.2%)	13 / 20 (65.0%)	15
Total	11	20	

Table 3. Factors related with Frey's syndrome

	Frey's syndrome (+) (n=11)	Frey's syndrome (-) (n=20)	P value
Age(year)	60.18 ± 14.89	49.25 ± 15.03	0.049
Gender(F:M)	4 : 7	11 : 9	0.883
Size of tumor	28.09 ± 14.93	24.70 ± 8.36	0.877
Tumor Location			0.828
Superficial	8 / 11 (72.7%)	11 / 20 (55.5%)	
Deep	1 / 11 (9.09%)	4 / 20 (20.0%)	
Tail	2 / 11 (18.18%)	5 / 20 (25.0%)	
Incision method			0.618
Modified facelift	8 / 11(72.7%)	19 / 20 (95.0%)	
Modified Blair	3 / 11(27.3%)	1 / 20 (5.0%)	
Extent of surgery			0.315
Superficial partial	8 / 11 (72.7%)	14 / 20 (70.0%)	
Superficial	2 / 11 (18.2%)	3 / 20 (15.0%)	
Deep	1 / 11 (9.1%)	3 / 20 (15.0%)	
Operation time(min)	165.91 ± 34.10	142.25 ±47.74	0.205
Amount of drainage(mL)	69.09 ± 31.77	68.75 ± 48.85	0.762

부위의 발한 증상으로 진단하였을 때는 23.5%~97.6%이며, 요오드-녹말 검사로 진단하는 경우는 38%~96%로 매우 다양하게 보고된다.[6,7] 국내에서도 일찍이 1960년대부터 Frey 증후군 환자에 대한 논문이 보고되었으며[8] 최근의 연구들은 이하선 수술을 받은 환자의 약 3~55%에서 Frey 증후군의 증상이 생겼다고 보고하였다.[9-11]

Frey 증후군의 중상이 나타나는 시기는 1개월에서 늦게는 36개월까지 환자마다 다양하게 보고된다.[1] 본 연구에서는 12개월 이내로 증상이 생긴 환자는 5례(16.1%)이며, 12개월 이후에 생긴 환자는 12례(38.7%)였다.

요오드-녹말 검사를 이용하여 Frey 증후군의 발생률을 조사한 한 연구의 결과에 따르면 수술 3개월 후 38%, 12 개월 후 96%에서 Frey 증후군이 발생한다 보고하였고,[12] 다른 연구에서도 술 후 18개월에 시행한 요오드-녹말 검사 상 Frey 증후군의 발생 빈도는 42.8%이었고, 14.3%만이 임상적 증상을 호소하였다고 보고하였다.[13] 본 연구에서도 요오드-녹말 검사 상 11례(35.5%)에서 Frey 증후군 양성으로 진단되어 다른 연구 결과와 큰 차이는 없었으며, 요오드-녹말 검사 상 Frey 증후군이 진단된 시기는 평균 13.6 ± 10.4 개월이었으며, 최소 1개월에서 최대 33개월로 환자들에 따라 큰 차이를 보였으며, 1년 후 처음 Frey 증후군 양성 소견을 보인 경우가 7례(22.6%)였다. 이는 술 후 1~2년이 지난 후에도 요오드-녹말 검사를 시행하는 것이 지연된 형태의 Frey 증후군 진단에 도움이 될 수 있음을 시사하며, 이는 절후 부교감신경섬유가 절후 교감신경으로 연결되기까지 시간이 걸리기 때문인 것으로 생각된다.[4] 따라서 수술 후 수 개월이 지나서도 Frey 증후군이 나타날 수 있음을 환자에게 설명하여야 할 것으로 사료된다.

본 연구에서 Frey 증후군 양성인 11명 중 9명이 음식물 섭취 시 불편한 증상을 호소하였으며, Frey 증후군 음성인 20명 중 13명은 불편한 증상을 느끼지 못했다. 대부분 주관적인 환자의 증상과 요오드-녹말 검사 결과가 일치하는 양상을 보였으며, 이는 다른 연구 결과에서도 비슷하였다.[14] 반대로 평소 식사를 하거나 음식물에 의한 자극에 의해 증상이 있었음에도 불구하고 요오드-녹말 검사에서 결과가 음성인 환자들은 검사 시 자극을 위해 사용한 레몬 사탕이 Frey 증후군의 증상을 일으키기에 충분하지 않았기 때문이라고도 생각할 수 있다. 또한, Frey 증후군 양성인 환자들 중 주관적인 증상을 느끼지 않은 환자들도 있었는데, 이는 환자가 증상을 크게 자각하지 못하기 때문일 것으로 생각할 수 있다. 한 연구에서는 요오드-녹말 검사상 Frey 증후군의 빈도가 50%인데 반해 환자들이 증상으로 인해 불편감을 호소한 경우는 10%에 불과해 Frey 증후군의 발생률은 진단 방법이나 증상 정도의 판정에 의해 차이가 있을 수 있다 보고하였다.[15]

본 연구에서 Frey 증후군 발생과 연관된 인자의 분석에서 종물의 크기, 수술 절개법, 이하선 수술 범위 등 모든 인자에서 유의한 연관 관계는 없었다. Modified facelift incision은 27례(87.1%)에서 이용되었는데, 이 절개법은 환자의 주관적 미용 만족도가 높기 때문에 이하선 종양의 크기, 위치, 성별이나 연령에 상관없이 적용할 수 있는 유용한 절개법이며, 본 연구에서 Modified facelift incision과 Modified Blair incision 간에 Frey 증후군

발생률의 차이는 없었다.

수술 중 Frey 증후군을 예방하기 위한 방법은 피판을 두껍게 들어올리거나, 흉쇄유돌근 피판, 측두두정근막 피판, 표층근건막층 피판 등을 이용하는 방법이나, 진피 또는 진피-지방 이식법, 인공물질(Alloderm®, Lyophilized dura 등)을 삽입하는 방법 등이 있다.[16,17] 본 연구에서는 주로 수술 중 피판을 가능한 두껍게 들어 올리는 방법을 사용하였다. Frey 증후군에 대한 다양한 예방법이 제시되고 있지만 그 효용성과 안정성에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.[18]

본 연구에서는 Frey 증후군으로 진단된 11례 중 요오드-녹말 검사상 Grade 3이며 증상의 정도가 4점이었던 1례에서 지속적인 식사 시의 발한으로 많은 불편감을 호소하여, Botox 50U를 생리식염수 5mL와 희석하여 1U/0.1mL 농도의 용액을 만들어서 녹말검사상 양성인 부위에 1cm 간격으로 0.1mL씩, 총 1.3mL를 피하주사 하였고 증상이 호전되었다. 그러나 4개월 후 증상이 다시 나타나 같은 방법으로 총 1.2mL를 피하주사 하였다. 다른 환자들은 모두 Grade 2+ 이하이며 증상의 정도가 심하지 않아 대부분 경과 관찰을 하였다. Botox 주사 치료는 여러 연구에서 그 효과와 안정성이 입증되었는데,[19] 어떤 연구에서는 Botox 주사가 4-7일 안에 증상을 호전시켰으며 평균 9.2개월 간 효과가 유지되었다고 하였다.[20]

결론적으로 이하선 절제술 후 요오드-녹말 검사에 의한 Frey 증후군의 객관적 발생률은 35.5%였으며, 평균 발현 시기는 13.6개월이었다. 요오드-녹말 검사의 양성 정도와 환자의 주관적 증상 정도가 유의하게 상관 관계를 보여 요오드-녹말 검사가 Frey 증후군의 진단 뿐만 아니라 증상의 정도를 예측할 수 있는 유용한 방법이라 사료된다.

중심 단어 : Frey 증후군・이개측두신경증후군・요오드-녹말검사・이하선절제술.

References

1) Rustemeyer J, Eufinger H, Bremerich A. *The incidence of Frey's syndrome. J Craniomaxillofac Surg. 2008;36:34-37.*
2) Gooden EA, Gullane PJ, Irish J, Katz M, Carroll C. *Role of the sternocleidomastoid muscle flap preventing Frey's syndrome and maintaining facial contour following superficial parotidectomy. J Otolaryngol. 2001;30:98-101.*
3) Laccourreye H, Laccourreye O, Cauchois R, Jouffre V, Menard M, Brasnu D. *Total conservative parotidectomy for primary benign pleomorphic adenoma of the parotid gland: a 25-year experience with 229 patients. Laryngoscope. 1994; 104:1487-1494.*
4) Toure G. *Intraparotid Location of the Great Auricular Nerve: A New Anatomical Basis for Gustatory Sweating Syndrome. Plast Reconstr Surg. 2015;136:1069-1081.*
5) Govindaraj S, Cohen M, Genden EM, Costantino PD, Urken ML. *The use of acellular dermis in the prevention of Frey's syndrome. Laryngoscope. 2001;111:1993-1998.*
6) Laage-Hellman JK. *Gustatory sweating and flushing. Aetiological implications of latent period and mode of development after parotidectomy. Acta Otolaryngol. 1958;49:306- 314.*
7) Lindner TE, Huber A, Schmid S. *Frey's syndrome : a preliminary prospective study. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1998;107: 52-55.*
8) Jung YJ , Kim JT , Yoo AU , Lee KJ. *Two cases of Gustatory sweating. Korean J Otolaryngol. 1967;10(3):21-25.*
9) Kim HJ, Choi JH, Sohn JH. *Modified Blair Incision versus Modified Facelift Incision Combined with Sternocleidomastoid Muscular Flap in Parotidectomy. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg. 2015;58(1):37-43.*
10) Kim MK, Ji YB, Song CM, Lee SH, Kim KR, Tae K. *Comparison of Modified Blair Incision and Modified Face left Incision in Parotidectomy. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg. 2015;58(5):337-340.*
11) Hwang JH, Yang JM, Hong SK, Kim BH, Park IS, Park BJ, et al. *The Effectiveness of Sternocleidomastoid Muscle Flap in Preventing Frey's Syndrome Following Parotidectomy. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg. 2005;48(6):778-782*
12) Linder TE, Huber A, Schmid S. *Frey's syndrome after parotidectomy: a retrospective and prospective analysis. Laryngoscope. 1997;107:1496-1501.*
13) Farrell M, Kalnins I. *Frey's syndrome following parotid surgery. Aust N Z J Surg. 1991;61:295-301.*
14) Choi HG, Kwon SY, Won JY, Yoo SW, Lee MG, Kim SW, et al. *Comparisons of Three Indicators for Frey's Syndrome: Subjective Symptoms, Minor's Starch Iodine Test, and Infrared Thermography. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2013; 6:249-253.*
15) Tuncel A, Karaman M, Sheidaei S, Tatlipinar A, Esen E. *A comparison of incidence of Frey's syndrome diagnosed based on clinical signs and Minor's test after parotid surgery. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg. 2012;22:200-206.*
16) Sood S, Quraishi MS, Jennings CR, Bradley PJ. *Frey's syndrome following parotidectomy: prevention using a rotation sternocleidomastoid muscle flap. Clin Otolaryngol Allied Sci. 1999;24:365-368.*
17) Wang S, Li L, Chen J, Li X, Yin J, Liu K, et al. *Effects of free fat grafting on the prevention of Frey's syndrome and facial depression after parotidectomy: A prospective randomized trial. Laryngoscope. In press 2016.*
18) Li C, Wu F, Zhang Q, Gao Q, Shi Z, Li L. *Interventions for the treatment of Frey's syndrome. Cochrane Database Syst Rev. In press 2016.*
19) Xie S, Wang K, Xu T, Guo XS, Shan XF, Cai ZG. *Efficacy and safety of botulinum toxin type A for treatment of Frey's syndrome: evidence from 22 published articles. Cancer Med. 2015;4(11):1639-1650.*
20) Pomprasit M, Chintrakarn C. *Treatment of Frey's syndrome with botulinum toxin. J Med Assoc Thai. 2007;90:2397-2402.*