

## 외래에서의 성대내주입술 : Cidofovir, 스테로이드, 보툴리눔독소

경북대학교 의과대학 이비인후과학교실

손 진 호

= Abstract =

### Office-Based Laryngeal Injection : Cidofovir, Steroid, Botulinum Toxin

Jin Ho Sohn, MD

Department of Otolaryngology, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

Various laryngeal injection techniques and materials have been introduced and widely used. In this section, office-base laryngeal injection with Cidofovir, Steroid and Botulinum toxin will be described including a suitable approach for the injection, treatment efficacy, side effects and its pitfalls.

**KEY WORDS** : Vocal fold · Injection · Botox · Steroid · Cidofovir.

최근 성대주입술식과 주입가능약제의 개발에 의해 외래에서 시행하는 성대주입술이 점차 증가하고 있는 추세이다. 사용되는 술식과 주입약제의 선택은 술자의 선호에 따라 차이가 있겠지만 현재 일반적으로 많이 사용되고 있는 Cidofovir, 스테로이드, 보툴리눔독소 3가지 약제의 성대주입에 대해 저자의 경험과 아울러 주입방법, 치료결과, 주의점 등에 대해 정리해 보고자 한다.

### 시도포비어 주입술

Cidofovir (Vistide, Gilead, Foster City, California)는 DNA에 작용하는 cytosine nucleotide analogue로서 항바이러스 약제이다. 현재는 후천성 면역결핍증(AIDS) 환자에서 거대세포바이러스 망막염(cytomegalovirus retinitis)에 대한 사용만이 미국 식약품안전청(FDA)의 인정을 받고 있다.<sup>1)</sup>

사람유두종바이러스(human papilloma virus)에 의해 발생하는 것으로 알려진 후두유두종에 대한 Cidofovir의 치료는 1988년 처음 발표된 이래로 여러 문헌에서 치료효과에 대한 긍정적인 결과를 보고하고 있다.<sup>2-4)</sup>

현재 후두유두종의 주된 치료는 수술이긴 하지만 이것만

으로 만족할 만한 결과를 얻지 못하는 경우가 많기에 새로운 치료법이 시도되어 왔으며 지금까지의 연구결과로는 cidofovir가 가장 인정받고 있는 보조적 치료법으로 알려져 있다.

보편적으로 인정되고 있는 Cidofovir의 적응증은 첫째, 연간 4회 이상의 수술이 필요한 경우, 둘째, 기관아래까지 침범하는 다발성 유두종, 셋째, 급속히 재발 혹은 성장하는 유두종 등이다.<sup>5)</sup>

투여방법은 정맥주사, 분무(nebulization), 국소주사의 3가지 방식으로 사용될 수 있는데, 정맥주사와 분무는 유두종이 후두 하방의 기관이나 기관지에 침범한 경우에 적용할 수 있으며 후두에 국한된 경우는 국소주사방법을 사용한다.

후두의 국소주사는 전신마취와 국소마취하 모두에서 가능한데, 저자의 경우, 유두종의 수술적 제거와 동시에 주사할 때는 전신마취하에 시행하고 그 이후의 주사는 협조가 불가능한 소아를 제외하고는 모두 국소마취하에 주입을 한다.

국소마취하의 주입술식은 경구강접근법(trans-oral approach), 경비강접근법(trans-nasal approach), 경피접근법(percutaneous approach) 등 현재까지 알려진 술식 어느 것이든 가능하지만, 술식에 따라 주입가능한 후두내 부위의 제한이 있다. 따라서 병변의 위치에 따라 사용술식의 선택이 중요하다. 저자의 경우는 경피접근법을 선호하는데 이 중 운상갑상막 접근법(cricothyroid approach)는 성문하부에 주입시 유용하고 갑상설골막 접근법(thyrohyoid approach)은 성문과 성문상부에 주입시 유용하다. 대부분의 후두유두종이 성문과 성문상부에 발생하므로 갑상설골막 접

논문접수일 : 2009년 5월 22일  
책임저자 : 손진호, 700-721 대구광역시 중구 동덕로 200  
경북대학교 의과대학 이비인후과학교실  
전화 : (053) 420-5781 · 전송 : (053) 423-4524  
E-mail : Sohnjh@knu.ac.kr

근법만으로 주입이 충분한 경우가 많다.<sup>6)</sup>

약제의 주입 위치는 유두종이 있는 부위 혹은 있었던 부위에 점막하에 주사한다. 약제의 적절한 농도, 주입간격, 주입횟수와 기간은 아직 정설화되어 있지 않아 연구자에 따라 차이가 있다. 약제는 희석하여 사용하며 술자에 따라 2.5~10 mg/mL의 농도를 사용하고 있으며 이 중 5 mg/mL와 7.5 mg/mL를 사용한 보고가 많다. 주입횟수는 일회성보다는 주기적으로 반복 주입하는 것이 치료효과가 높은 것으로 알려져 있다. 반복 주입하는 간격은 연구자에 따라 2~8주로 차이가 있는데 대개 2 혹은 4주마다 주입을 하는 경우가 많으며 주입기간은 대개 1년 이상 혹은 완전관해 후 2~3회 더 주입한다는 보고가 있다.<sup>4,7-9)</sup>

Cidofovir의 치료효과는 완전관해 혹은 재발시기를 연장시키는 효과가 있다고 알려져 있다. Chadha 등이 기존 발표된 17개 논문의 158명의 환자를 분석한 치료성적을 보면, 완전관해 57%, 부분관해(재발시기의 연장) 35%, 무반응 8% 이었다.<sup>10)</sup> 일부 연구결과에서는 완전관해가 되었다 하더라도 Cidofovir 주입을 중단하면 재발하는 경우가 있다는 보고가 있긴 하지만<sup>9)</sup> 지금까지 발표된 대부분의 연구결과에서는 비교적 우수한 치료효과를 보이고 있는데, 현재까지 발표된 연구들이 대부분 추적관찰기간이 2년 내지 5년으로 매우 짧고 약제의 효과 판단에 필요한 매우 중요한 연구기법인 randomized, double-blind, placebo control 등을 이용한 연구가 거의 없어 Cidofovir의 치료효과에 대한 명확성이 아직은 부족한 실정이다.

부작용으로는 동물실험상 15 mg/kg의 고용량 투여 후 악성종양이 발생하였고 Cidofovir로 치료한 후두유두종 환자 중 2~3%에서 후두암 혹은 형성이상(dysplasia)이 발생하였다는 보고가 있다.<sup>8)</sup> 그러나 인체에서 일반적인 사용용량이 1~2 mg/kg을 넘지 않으며 후두유두종이 자연적으로 2~5%가 악성화가 되는 점을 감안하면 적어도 저용량의 Cidofovir투여로는 악성 혹은 형성이상이 발생할 위험성이 없다고 결론 내릴 수 있다.<sup>11)</sup> 또 다른 부작용으로는 성대근육위축이 발생할 수도 있으나 이 또한 3 mg/kg 이하의 용량에서는 발생의 위험이 없다고 알려져 있다. 그 외에 성대에 반복 주입시 성대근육의 섬유화를 유발하여 음성의 질이 저하될 수 있다는 보고가 있다. 결론적으로 Cidofovir의 후두주입은 지금까지의 알려진 바로는 치명적인 주요 부작용은 없으며 비교적 안전한 약제라 할 수 있다.<sup>11)</sup> 다만, 임신부에서는 아직 안전성이 입증되어 있지 않으므로 가급적 피하는 것이 좋으며 정맥주사시에 신장 및 간독성과 백혈구 저하증의 부작용이 발생할 수 있다.<sup>1,12)</sup>

## 스테로이드 주입술

성대양성점막질환의 치료는 일차적으로 보존적 요법인 음성치료, 금연, 약물치료 등을 사용하며 이런 치료에 반응이 미미할 때 전신마취하 미세현미경수술을 시행하는 것이 보편적인 치료 방법이다.<sup>13)</sup> 스테로이드는 항부종과 항염증 그리고 콜라겐 섬유의 유입을 억제하는 작용이 있으며 비과영역에서는 비용종과 알레르기 비염 질환에 비내분무 및 국소주입으로 좋은 결과를 보여주었으며<sup>14,15)</sup> 후두질환에서는 베게너 육아종증과 육아종 그리고 전신홍반루프스에서 국소 주입의 효과가 보고되어 있다.<sup>16,17)</sup>

Yanagihara가 1964년에 수술 대신에 성대결절에 스테로이드 주입 후 좋은 결과를 보고하였고 최근에는 Tateya와 Mortensen 등이 성대의 양성점막 질환에 스테로이드 주입 후 좋은 결과를 보고하였다.<sup>13,18,19)</sup>

주로 사용되는 스테로이드 약제는 Triamcinolone acetate(Kenalog<sup>®</sup>), Methylprednisolone acetate(Depomedrol<sup>®</sup>), Dexamethasone phosphate(Dexamethasone<sup>®</sup>)이다. 약제의 역가는 Dexamethasone이 가장 높고 그 다음으로 Triamcinolone, Depomedrol 순이지만 약제에 따른 치료효과의 차이는 아직 명확히 연구된 바가 없다. 주입술식은 저자의 경우 갑상선골 접근법이나 윤상갑상 접근법을 선호하지만 성대에 접근 가능한 술식이면 어느 것이든 가능하다.

치료결과는 Tateya 등은 성대부종에서는 완전관해가 33%, 호전이 64%, 성대결절은 완전관해 63%, 호전 37%를 보여 전반적 호전율이 96%라 하였고,<sup>13,18)</sup> Mortensen 등은 성대폴립, 결절, 반흔, 육아종에서 전반적 호전율이 82%라 하였다.<sup>19)</sup> 저자의 연구에서는 성대폴립, 결절, 부종, 반흔에서 완전관해는 5%, 전반적 호전율은 80%로 다른 연구자의 결과보다는 다소 낮은 호전율을 보였다.<sup>20)</sup> 치료 후 재발은 대부분의 연구결과에서 호전된 환자 중 약 30% 내외에서 재발을 보였는데 이는 호전 후 음성남용 혹은 오용이 절대적 원인으로 나타나 있다.<sup>20)</sup> 따라서 스테로이드 시술과 함께 음성안정 혹은 음성치료를 병행하는 것이 중요하다.

주입된 스테로이드의 작용기간은 아직 명확하지 않으며 정형외과의 관절 내 주입의 경우에는 triamcinolone acetate에서 평균 2주정도 작용한다고 알려져 있으며<sup>21)</sup> Mortensen 등은 성대양성 질환에 주입 후에 4~12주 정도 효과가 있었다고 추정하였고 반복 주입은 2~3개월의 간격을 두고 시행할 것을 권고하고 있다.<sup>19)</sup>

스테로이드의 성대주입 후 발생 가능한 부작용은 성대근육의 위축인데, 이를 방지하기 위해 주입시 약제가 성대근육

층(lamina propria)에 국한되도록 주의가 필요하다.<sup>13,18,19)</sup> 그 외 Triamcinolone과 Depomedrol의 경우, 주입 후 약제의 분말성분이 점막하에 침착하여 백반(white plaque)을 형성하여 성대점막과동을 저해하는 경우가 발생하였다는 보고가 있으나<sup>22)</sup> 저자의 경험으로는 대부분에서 4주 내지 8주사이에 자연소실 된다.<sup>20)</sup>

### 보툴리눔독소 주입술

보툴리눔독소(botulinum toxin)는 클로스트리듐 보툴리눔(clostridium botulinum)에서 분비되는 신경독소이며 7가지의 아형이 있는데 현재 인체에 치료목적으로 주로 사용되는 독소는 신경독소 A형이다. 보툴리눔독소는 말초신경에서 신경전달물질인 아세틸콜린의 분비를 억제하여 신경과 연결된 근육에 마비를 유발시킨다. 현재 Botox®(USA)와 Dysport(UK)의 2개의 제품이 주로 사용되고 있으며 용량단위는 unit(1 unit=LD50 in mice)가 사용된다.

보툴리눔독소는 이비인후과 영역에서 말더듬, 연하장애, 발성장애 등 여러 질환의 치료에 사용될 수 있는데 본 장에서는 가장 많이 적용되는 대표적인 질환인 연축성발성장애(spasmodic dysphonia)에 대해 기술하고자 한다.

연축성발성장애에서 보툴리눔독소의 주입위치는 근육내이어야 하는데 내전형(adductor type) 연축성발성장애에서는 갑상피열근(thyroarytenoid muscle), 외전형에서는 후윤상피열근(posterior cricoarytenoid muscle)에 주입한다. 일부에서는 피열간근(interarytenoid muscle)이나 윤상갑상근(cricothyroid muscle)에 추가적으로 주입하면 증상의 호전도를 높일 수 있다는 보고도 있다.<sup>23)</sup> 약제의 주입은 일측 혹은 양측 근육에 주사할 수 있는데, 양측에 주사하면 증상호전도가 향상되고 치료효과지속기간이 길어진다는 장점이 있으나 동시에 부작용의 지속기간도 길어지는 경향이 있다.<sup>24-26)</sup>

보툴리눔독소 주입은 근전도하(EMG-guided) 혹은 내시경하(endoscope-guided)에서 시행하는데 두 가지 방식 사이에 치료효과의 차이는 없는 것으로 알려져 있으며,<sup>27,28)</sup> 주입술식은 경피접근법, 경구강접근법, 경비강접근법 어느 것이든 가능한데, 연축성발성장애의 종류(내전형 혹은 외전형)에 따라 혹은 술자의 선호도나 경험에 따라 선택되어진다. 내전형의 경우는, 저자의 경험상 근전도하에서 주입하는 것 보다는 내시경하에서 하는 것이 신속·간편하다고 생각되며 최근에는 갑상선골접근법이나 윤상갑상접근법 등의 내시경하의 경피접근법이 선호되는 경향이 있다.<sup>6)</sup> 외전형에서는 측면접근법인 후윤상접근법(retrocricoid ap-

proach)이나 전방접근법인 경윤상접근법(transcricoid approach)이 주로 사용되며, 경구강 혹은 경비강접근법이 사용되기도 한다.<sup>28,29)</sup> 후윤상피열근은 내시경으로 확인하기가 어려운 곳에 위치하므로 초심자에게는 근전도하에 시술을 하는 것이 정확한 주입에 도움이 될 수 있다.

주입용량은 치료효과와 부작용을 함께 고려하여 결정되어야 한다. 용량이 증가할수록 부작용의 발현률이 높아지므로<sup>25)</sup> 일반적으로 처음에 작은 용량으로 시작하여 치료효과가 부족할 경우 차츰 용량을 늘려나가는 방식을 권하고 있으며 내전형은 1.25U, 외전형은 2.5~3.75U로 시작하는 것을 권유하고 있다.<sup>23)</sup> 그러나 보툴리눔독소에 대한 감수성이 개인마다 차이가 있기 때문에 주입용량이나 일측 혹은 양측 근육 주입의 선택은 환자에 따라 개별화되어야 한다.

보툴리눔독소의 연축성발성장애의 치료효과는 증상이 심한 환자일수록 치료에 대한 증상의 호전정도는 높으나 치료효과지속기간은 짧은 경향이 있다.<sup>25,30)</sup> 내전형의 경우, 대부분의 연구결과에서 호전율이 80~90%, 치료효과의 지속기간이 13~16주이고,<sup>25,27)</sup> 외전형은 호전율 50~70%, 치료효과지속기간 10주 정도로 보고되고 있다.<sup>28)</sup> 호전율과 효과지속기간이 내전형에 비하여 외전형이 저조한데, 이는 외전형에서 약제주입이 기술적으로 어렵기 때문으로 추정하고 있다.

부작용은 독소주입에 의한 성대의 부종과 마비로 인해 나타나며 이로 인한 증상은 애성, 흡인, 호흡곤란 등이 있다. 애성은 가장 흔히 발생하는 부작용이며 주입 후 첫 1~2주간 지속되며<sup>27)</sup> 호흡곤란은 두 개 이상의 근육에 주사시 특히 양측 후윤상피열근에 주사시 발생할 확률이 높아진다.<sup>23)</sup> 보툴리눔독소는 임신부에 주입시 미성숙아 출산의 위험성이 있으며 중증근육무력증(myasthenia gravis)와 같은 근육질환자에게는 호흡장애, 연하장애 등의 위험성이 있으므로 금기시 되고 있고 아미노글리코시드 항생제와 함께 사용하면 예기치 않은 보툴리눔독소의 효과상승이 유발될 수 있으므로 주의가 필요하다.<sup>31)</sup>

현재, 보툴리눔독소 주입술은 가장 우수한 연축성발성장애의 치료법으로 인정받고 있다.<sup>32)</sup> 그러나 주기적인 반복 주사가 필요하고 치료효과의 예측이 어렵고 동일환자에서 반복 주사시 치료효과가 일정하지 않으며 높은 부작용 발현율과 지속기간 등으로 사용에 제한점과 불편함이 있다.

**중심 단어** : 성대주름 · 주사 · 보툴리눔독소 · 스테로이드 · Cidofovir.

### REFERENCES

1) Hoffman VF SD. Therapeutic developments in cytomegalovirus ret-

- initis. *Expert Opin Investig Drugs* 20009:207-20.
- 2) Bielasowicz S, Villagomez V, Stager SV, Wilson WR. Intralesional cidofovir therapy for laryngeal papilloma in an adult cohort. *Laryngoscope* 2002;112:696-9.
  - 3) Chung BJ, Akst LM, Koltai PJ. 3.5-Year follow-up of intralesional cidofovir protocol for pediatric recurrent respiratory papillomatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70:1911-7.
  - 4) Lee AS, Rosen CA. Efficacy of cidofovir injection for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *J Voice* 2004;18:551-6.
  - 5) Derkay C. Use of cidofovir for treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135:198-201.
  - 6) Sohn JH, Park JH, Park JS. Clinical Results and Technical Tips of Thyroid Approach. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:240.
  - 7) Shi ZP, Wang CH, Lee JC, Lin YS. Cidofovir injection for recurrent laryngeal papillomatosis. *J Chin Med Assoc* 2008;71:143-6.
  - 8) Pudszuhn A, Welzel C, Bloching M, Neumann K. Intralesional Cidofovir application in recurrent laryngeal papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007;264:63-70.
  - 9) Milczuk HA. Intralesional cidofovir for the treatment of severe juvenile recurrent respiratory papillomatosis: long-term results in 4 children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:788-94.
  - 10) Chadha NK, James AL. Antiviral agents for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review of the English-language literature. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:863-9.
  - 11) Broekema FI, Dikkers FG. Side-effects of cidofovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265:871-9.
  - 12) Gilead Science Inc. *Vistide (cidofovir) package insert*. Foster City, CA 2000.
  - 13) Tateya I, Omori K, Kojima H, Hirano S, Kaneko K, Ito J. Steroid injection for Reinke's edema using fiberoptic laryngeal surgery. *Acta Otolaryngol* 2003;123:417-20.
  - 14) Katz E. Intranasal steroid injection. *J Otolaryngol* 1985;14:136-8.
  - 15) Klossek JM, Laliberte F, Laliberte MF, Mounedji N, Bousquet J. Local safety of intranasal triamcinolone acetonide: clinical and histological aspects of nasal mucosa in the long-term treatment of perennial allergic rhinitis. *Rhinology* 2001;39:17-22.
  - 16) Teitel AD, MacKenzie CR, Stern R, Paget SA. Laryngeal involvement in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992;22:203-14.
  - 17) Gulati SP, Sachdeva OP, Sachdeva A, Singh U. Wegener's granulomatosis: a case with laryngeal involvement. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1997;39:125-8.
  - 18) Tateya I, Omori K, Kojima H, Hirano S, Kaneko K, Ito J. Steroid injection to vocal nodules using fiberoptic laryngeal surgery under topical anesthesia. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004;261:489-92.
  - 19) Mortensen M, Woo P. Office steroid injections of the larynx. *Laryngoscope* 2006;116:1735-9.
  - 20) Sohn JH, Park JH, Ahn DB, Lee HR, Park JS. The Effect of Steroid for Treatment of Benign Mucosal Diseases of Vocal Fold. presented in Korean Society Otolaryngol Head Neck Surg 2008.
  - 21) Caldwell JR. Intra-articular corticosteroids. Guide to selection and indications for use. *Drugs* 1996;52:507-14.
  - 22) Andrade Filho PA, Rosen CA. Vocal fold plaque following triamcinolone injection. *Ear Nose Throat J* 2003;82:908, 11.
  - 23) Blitzer A. Botulinum Toxin Therapy. *Operative Techniques in Otolaryngolgy Head and Neck Surgery* 2004;15.
  - 24) Brin MF, Blitzer A, Stewart CF, Diamond B, Pogoda JM. Botulinum toxin type A for adductor spasmodic dysphonia (laryngeal dystonia): double blind placebo controlled assessment of dose and technique. *Neurology* 2001;56 (suppl 3):A346.
  - 25) Lundy DS, Lu FL, Casiano RR, Xue JW. The effect of patient factors on response outcomes to Botox treatment of spasmodic dysphonia. *J Voice* 1998;12:460-6.
  - 26) Chang CY, Chabot P, Thomas JP. Relationship of botulinum dosage to duration of side effects and normal voice in adductor spasmodic dysphonia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:894-9.
  - 27) Choi HS, Kim HJ, Kim HY, Kim SC, Kim KM. Effect of Botulinum Toxin Injection in Patients with Adductor Spasmodic Dysphonia. *Korean J Otolaryngol* 1997;40:475-80.
  - 28) Bielasowicz S, Squire S, Bidus K, Ludlow CL. Assessment of posterior cricoarytenoid botulinum toxininjections in patients with abductor spasmodic dysphonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:406-12.
  - 29) Bielasowicz S, Stager SV, Badillo A, Godlewski A. Unilateral versus bilateral injections of botulinum toxin in patients with adductor spasmodic dysphonia. *J Voice* 2002;16:117-23.
  - 30) Cannito MP, Woodson GE, Murry T, Bender B. Perceptual analyses of spasmodic dysphonia before and after treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:1393-9.
  - 31) Blitzer A. Botulinum toxin: Basic science and clinical uses in otolaryngology. *Laryngoscope* 2000;111:218-26.
  - 32) Blitzer A, Brin MF, Stewart CF. Botulinum toxin management of spasmodic dysphonia (laryngeal dystonia): a 12-year experience in more than 900 patients. *Laryngoscope* 1998;108:1435-41.