



A Case of Surgical Treatment of Intractable Vocal Fold Scar Using Basic Fibroblast Growth Factor and Collagen Scaffold

Hyun Tag Kang , Hyo Jun Kim , Ki Nam Park , and Seung Won Lee

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

기본섬유아세포 성장인자와 콜라겐 골격으로 치료한 난치성 성대 반흔 1예

강현택, 김효준, 박기남, 이승원

순천향대학교 의과대학 부천병원 이비인후-두경부외과학교실

Vocal fold scarring is an intractable phonosurgical condition. The number of patients with vocal fold scars is increasing with the aging of society and with the increasing application of laryngeal microsurgery. Many methods are available to treat these, including voice therapy, stem cells, regenerative scaffolds, and growth factors. However, no standard treatment strategy has yet been established, and novel techniques are required. Basic fibroblast growth factor has been shown to be effective for the treatment of mild chronic vocal fold scarring. The combined use of basic fibroblast growth factor and regenerative scaffolds is currently under investigation. Here, we report a female patient in whom vocal fold scarring developed after two laryngeal microsurgeries. We performed laryngeal microsurgery to remove the scar tissue and used basic fibroblast growth factor and a collagen scaffold to promote healing. The patient's voice quality was greatly increased, and she was content with her voice after 2 years of follow-up. This is the first report of this methodology in Korea and is presented along with a review of the literature.

Keywords Vocal fold; Scar; Regeneration.

Received January 21, 2019

Revised June 2, 2019

Accepted July 9, 2019

Corresponding Author

Seung Won Lee, MD, PhD
 Department of Otolaryngology-
 Head and Neck Surgery,
 Soonchunhyang University
 College of Medicine, Bucheon Hospital,
 170 Jomaru-ro, Bucheon 14584, Korea
Tel +82-32-621-5448
Fax +82-32-621-5016
E-mail lsw0922@schmc.ac.kr

ORCID iDs

Hyun Tag Kang
<https://orcid.org/0000-0003-4549-8079>
 Hyo Jun Kim
<https://orcid.org/0000-0002-3921-110X>
 Ki Nam Park
<https://orcid.org/0000-0001-6641-3981>
 Seung Won Lee
<https://orcid.org/0000-0002-0468-8143>

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 론

성대 반흔(vocal fold scar)은 난치성 질환이다. 고령화, 노인화, 후두미세수술(laryngeal microsurgery)의 증가에 따라서 성대 반흔도 증가하는 추세다.

성대 반흔을 치료하는 방법에는 음성치료, 줄기세포(stem cell), 재생 골격(regenerative scaffold), 성장인자(growth factor) 등 여러 방법이 있지만, 현재까지 정립된 치료법은 없어 혁신적 기술이 필요한 상황이다. 이들 중 기본섬유아세포 성장인자(basic fibroblast growth factor)를 이용한 방법이 경도의 만성 성대 반흔에 효과가 있다고 증명된 바 있다.¹⁾

두 차례 후두미세수술 후 성대 반흔이 생겨 생활에 지장이 생긴 여자 환자가 줄기세포

를 제외한 나머지 두 요소를 이용하여 반흔이 호전된 사례가 있어 이를 문헌 고찰과 함께 국내에서 최초로 보고하는 바이다.

증 례

34세 여자 환자가 목소리가 갈라지는 증상을 호소하며 내원하였다. 환자는 평소에 목소리를 많이 사용하는 수녀로 10년 전 우측 성대 결절(vocal fold polyp)과 좌측 성대 내 낭종(intracordal cyst)으로 후두미세수술을 시행하였고 재발하여 6년 전에도 같은 수술을 한 번 더 시행받았다. 굴곡성 후두내시경(flexible laryngoscope)과 스트로보스코프(stroboscope)로 이용하여 성대를 관찰하였을 때 이전 두 수술들에 의해 생긴 것으로 여겨지는 좌측 성대 반흔과 약간의 성문간극(glottic gap)이 관찰되었으며 성대 진동이 감소된 소견을 보였다(Fig. 1).

후두미세수술을 시행하였고 전신마취하에 현수 내시경으로 후두를 노출하였다. 병변에 대한 시야가 잘 확보되도록 현

미경을 조정하고, 좌측 성대의 반흔 부위를 확인한 후 라인케 공간에 생리식염수를 주입하여 수력박리(hydrodissection) 시켰다. 좌측 성대 반흔 부위에 upward microscissors를 이용하여 가측으로 절개선을 넣고 microscissors와 microdissector 및 triangular forceps 등을 이용해 반흔 박리(scar lysis) 후 성대 상피층과 성대 인대를 분리하여 상처 회복(wound healing)을 유도하고 상처 회복 중 반흔 형성 방지를 위해 절개부위에 gelfoam(absorbable gelatin sponges, Pfizer Inc., New York, NY, USA)을 삽입 후 기본섬유아세포 성장인자를 주입 후 수술을 마쳤다(Fig. 2). 술 후 보조적으로 1달간 4회 음성치료를 시행하며 경과를 관찰하였다.

수술 후 3개월째부터 주관적 및 객관적 음성 호전이 있었으며(Table 1), 스트로보스코프에서 성대 점막 파동성과 성문 폐쇄가 호전되었고 수술 부위에 반흔이 사라진 모습을 볼 수 있었다(Fig. 3). 음성분석평가에서 주관적 음성평가지표인 Voice Handicap Index와 grade, roughness, breathiness, asthenia, strain 점수에서 호전이 있었고, 객관적 음성평가지표

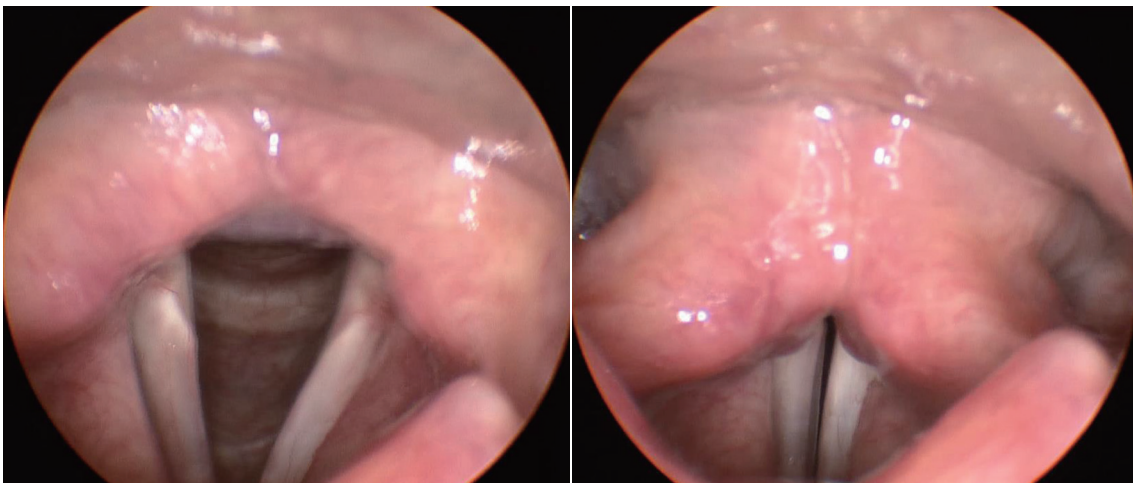


Fig. 1. Preoperative stroboscopic examination showing mild glottic gap with decreased left vocal fold vibration compared to the right side.

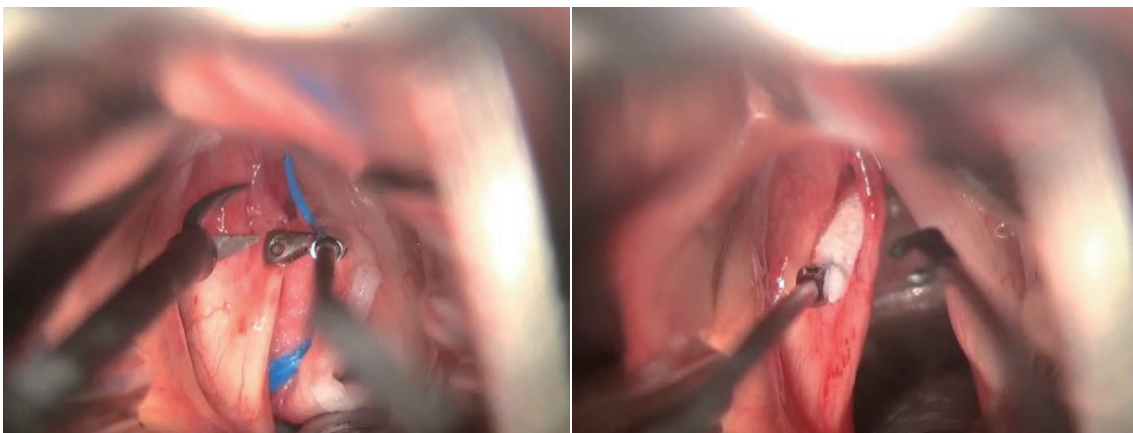


Fig. 2. Scar lysis using upward microscissors and triangular forceps was performed with subsequent insertion of gelfoam.

들인 mean phonation time, jitter, shimmer, noise to harmony ratio 등에서도 호전이 있었다. Mean phonation time 과 jitter의 경우 1년째 추적 관찰에서 악화 소견이 있었으나, 수술 후 2년째의 추적 관찰에서 음성평가지표들 모두 큰 이상 없이 음성 호전 중이고 노래가 가능하며 현재 수녀 생활에 지장 없이 살게 되었다(Fig. 4).

고찰

성대 반흔은 난치성 질환으로 외상이나 성대 수술, 약물, 음성의 과용 및 오용을 하게 되면 성대 상처가 생기게 된다. 이 상처가 치유됨으로써 남게 되는 결과는 반흔이다. 성대 반흔이 생기게 되면 콜라겐(collagen)이 증가하고 엘라스틴(elastin)과 히알루론산(hyaluronic acid)이 감소하며 고유층의 강

Table 1. Preoperative, 3-month, 1-year, and 2-year postoperative voice parameters

	VHI	GRBAS	MPT (s)	Jitter (%)	Shimmer (%)	NHR	Mucosalwave	Glottic closure
Pre	35	6	10.75	2.875	6.659	0.157	1	2
Post 3 m	12	1	13.92	0.879	4.700	0.118	2	3
Post 1 yr	13	1	11.47	3.937	4.542	0.118	2	3
Post 2 yr	11	1	14.16	0.769	3.282	0.089	2	3

Mucosal wave and glottic closure were evaluated using an independent four-point scale: where 0=severe glottis gap, no wave; 1=moderate glottis gap, obvious decreased mucosal wave; 2=mild glottis gap, slightly decreased mucosal wave; and 3=complete closure, full wave. VHI: Voice Handicap Index, MPT: mean phonation time, NHR: noise-to-harmony ratio, GRBAS: grade, roughness, breathiness, asthenia, strain

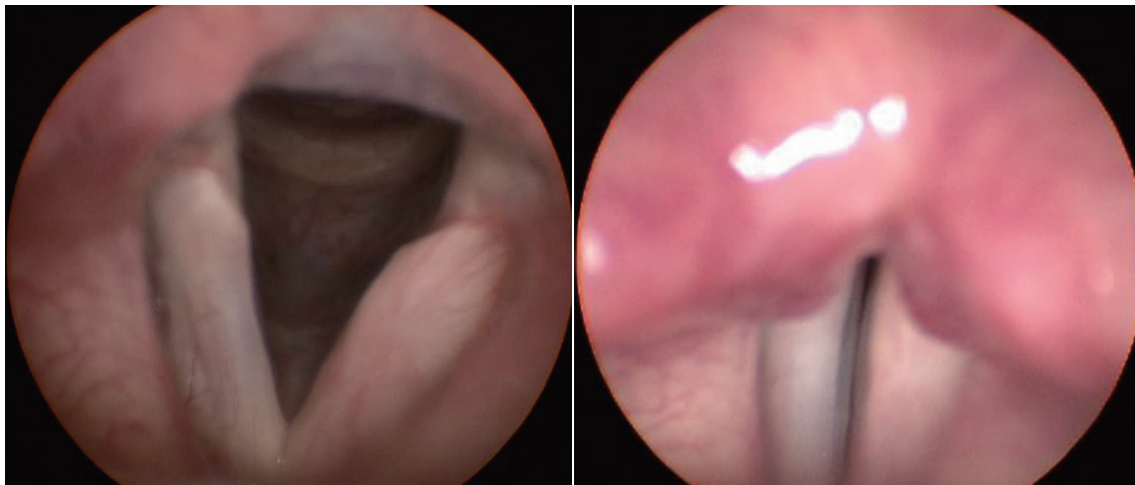


Fig. 3. Postoperative stroboscopic examination after 3 months showing an improvement of mucosal wave and glottic gap.

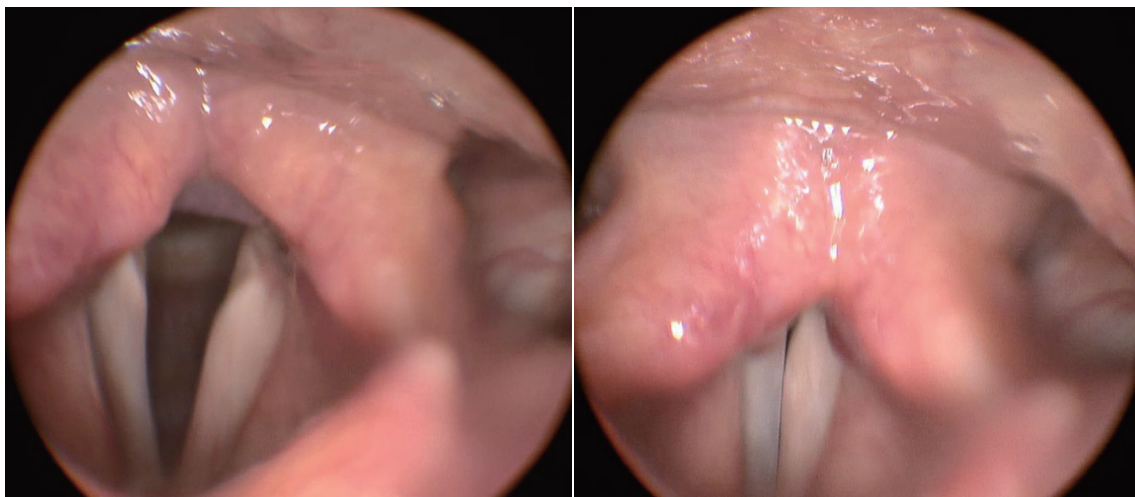


Fig. 4. Postoperative stroboscopic examination after 2 years showing maintained improvement of mucosal wave and glottic gap.

성(stiffness) 및 점도(viscosity)가 변화되어 음성을 변화시킨다.²⁾

성대의 반흔을 치료하는 방법은 현재로서 여러 가지가 시도되고 있다. 우선적으로 시행해 볼 수 있는 것은 음성치료로 대부분에서는 음성의 유창성과 크기에만 약간의 호전이 있고 음역의 향상은 거의 없어 보조적으로만 시행된다.²⁾ 수술적 치료로는 세포외간질의 구성이 정상으로 바뀌지 않아 성대점막 파동성이 복원되지 않아서 만족스러운 결과를 보이지 않는다.³⁾ 이것을 해결하기 위해 여러 조직 공학적 접근과 연구가 이루어지고 있다. 세포 조직이나 기관이 재생되기 위해서는 인공 골격(scaffold), 세포(cells), 조절인자(regulatory factors) 등의 3가지 요소가 필요하다.⁴⁾ 그중 하나인 세포치료에는 다양한 종류의 줄기세포(stem cell), 섬유아세포, 근육아세포 등을 사용할 수 있고, 이 중 줄기세포를 이용한 치료법은 Kanemaru 등⁵⁾에 의해 처음 보고되었으나, 아직 임상적으로 적용이 잘 되지 않으며, 만성 성대 반흔에 효과가 입증되지 않았다. 2010년 Kishimoto 등⁶⁾은 성대 반흔 조직 제거 후, ter-udermis를 인공 골격으로 성대에 이식하는 방법으로 성대 반흔이 치료되는 것을 보고하였다. Ban 등¹⁾은 2017년 토끼 성대 반흔 모델에서 기본섬유아세포 성장인자가 hyaluronic acid synthetase 2와 matrix metalloproteinase 2와 같은 target mRNA의 발현을 증가시켜 성대 반흔 치료에 효과가 있는 것을 입증했다.

본 증례에서는 반흔 박리를 통해 성대 상피와 성대 인대를 분리하여 상처 회복을 유도하였으며, 기본섬유아세포 성장인자와 재생골격을 이용하여 상처 회복률을 높였다. 재생 골격으로는 gelfoam을 사용하였으며, 기본섬유아세포 성장인자와 결합하여 젤라틴이 자연적으로 분해될 때까지 기본섬유아세포 성장인자의 효과가 지속될 수 있도록 한다.⁷⁾ 이를 통해 주변 세포를 반흔 부위로 유도하여 성대 반흔을 성공적으로 재생시켰다. 아직까지는 해당 술기로 성대반흔을 재생한 사례

가 드물지만 본 증례 환자의 경우 음성의 악화 없이 경과 관찰 중으로 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 성대, 반흔, 재생.

Acknowledgments

None.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

Authors' Contribution

Conceptualization: Seung Won Lee. Data curation: Hyun Tag Kang. Formal analysis: Hyun Tag Kang, Hyo Jun Kim. Investigation: Hyun Tag Kang, Seung Won Lee. Methodology: Hyun Tag Kang, Seung Won Lee. Project administration: Hyun Tag Kang, Seung Won Lee. Resources: Ki Nam Park, Seung Won Lee. Software: Hyun Tag Kang, Seung Won Lee. Supervision: Seung Won Lee. Visualization: Hyun Tag Kang, Hyo Jun Kim, Seung Won Lee. Writing—original draft: Hyun Tag Kang, Hyo Jun Kim, Seung Won Lee. Writing—review & editing: Ki Nam Park, Seung Won Lee. Approval of final manuscript: all authors.

REFERENCES

1. Ban MJ, Park JH, Kim JW, Park KN, Lee JY, Kim HK, et al. The efficacy of fibroblast growth factor for the treatment of chronic vocal fold scarring: from animal model to clinical application. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2017;10(4):349-56.
2. Sohn JH. The concept and management of vocal fold scarring. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2005;48(4):426-34.
3. Kim CS. Vocal fold regeneration: current review. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2018;61(6):275-80.
4. Lee BJ. Trend of basic research for vocal fold scar. *J Korean Soc Laryngol Phoniater Logop* 2012;23(1):28-32.
5. Kanemaru S, Nakamura T, Omori K, Kojima H, Magruffov A, Hiratsuka Y, et al. Regeneration of the vocal fold using autologous mesenchymal stem cells. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112(11):915-20.
6. Kishimoto Y, Welham NV, Hirano S. Implantation of atelocollagen sheet for vocal fold scar. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 18(6):507-11.
7. Tabata Y, Nagano A, Ikada Y. Biodegradation of hydrogel carrier incorporating fibroblast growth factor. *Tissue Eng* 1999;5(2):127-38.