



Effect of Proton Pump Inhibitors, Mucolytics and Steroids on Voice Outcomes After Laryngomicrosurgery

Yeon Soo Choi and Ji Won Kim

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea

후두미세수술 후 양성자펌프억제제, 점액용해제, 스테로이드가 음성에 미치는 영향

최연수, 김지원

인하대학교 의과대학 이비인후과학교실

Background and Objectives Proton pump inhibitors (PPIs), mucolytics, and steroids were commonly recommended after phonomicrosurgery to prevent worsening of vocal fold (VF) scar formation and subglottal swelling. However, there is no consensus about whether laryngeal reflux and thick discharge are associated with the voice outcomes following phonomicrosurgery in benign VF lesions. The purpose of this study is to examine voice outcomes of use of PPIs, mucolytics, and steroids after phonomicrosurgery.

Materials and Method This randomized controlled study is performed with patients undergoing laryngomicroscopic surgery for VF polyp and cyst. Participants were randomly assigned to 1) no medication, 2) PPIs, 3) PPIs+mucolytics, and 4) PPIs+mucolytics+steroids for 2 months postoperatively. Grade, roughness, breathiness, asthenia, and strain (GRBAS) scale, stroboscopic examination, aerodynamic assessment, acoustic analysis, and Voice Handicap Index-10 (VHI-10) were performed pre- and post-operatively at 2 months. Parameters were compared among four groups.

Results Among 85 patients, a total of 50 patients were included. The VHI-10, perceptual and acoustic parameters improved in all groups after surgery. However, there was no significant difference in those parameters among all groups.

Conclusion PPIs, mucolytics, and steroids did not significantly influence voice outcomes after phonomicrosurgery in patients with benign VF lesions.

Keywords Proton pump inhibitors; Expectorants; Steroids; Microsurgery; Voice.

Received February 27, 2022

Revised March 25, 2022

Accepted April 6, 2022

Corresponding Author

Ji Won Kim, MD, PhD
 Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Inha University College of Medicine, 27 Inhang-ro, Jung-gu, Incheon 22332, Korea
 Tel +82-32-890-2817
 Fax +82-32-890-3580
 E-mail hopefuljw@gmail.com

ORCID iDs

Yeon Soo Choi
<https://orcid.org/0000-0002-3253-466X>
 Ji Won Kim
<https://orcid.org/0000-0003-1587-9671>

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 낭종, 폴립과 같은 성대 양성 병변은 일반적으로 음성 습관 변화, 약물 치료와 수술적 치료를 종합적으로 하여 치료한다[1]. 충분한 기간의 음성 휴식, 음성 치료 후에도 흡수되지 않은 성대 폴립 및 성대 낭종은 후두미세수술을 시행하며[2], 더 나은 음성 결과를 위해 수술 후 일정기간 동안 음성 휴식을 권고한다[3]. 뿐만 아니라, 더 나은 음성 결과를 피하기 위해 인후두역류와 양성 성대 병변과의 연관성[4,5]을 고려하여 후두음성수술 후 양성자펌프억제제 치료 등을 하기도 한다. 또한 성대 흉터 형성 및 성문하 부

종의 악화를 방지하기 위해 후두미세수술 후 스테로이드를 사용하기도 하며[2], 후두 위생을 호전시키기 위해 점액용해제를 사용하기도 한다[6]. 하지만, 현재 국내에서는 양성 성대 병변으로 수술을 받는 환자의 더 나은 음성 결과를 위해 수술 전후 기간 사용 약물에 대한 임상적 기준이 존재하지 않는다.

본 연구는 성대 폴립 및 낭종 환자의 후두미세수술 후 양성 자핍프억제제, 점액용해제, 스테로이드가 음성에 미치는 영향 효과를 확인하기 위해 전향적 무작위 연구로 진행되었다.

대상 및 방법

2019년 8월부터 2020년 12월까지 cold knife를 사용한 후두미세현미경 수술을 받은 성대 용종 또는 낭종 환자를 대상으로 하였다. 성대암, 백반증, 라인케부종, 유두종 병변 및 레이저를 사용한 후두미세현미경 수술 사례를 제외하였다. 연구는 무작위 통제 연구로 디자인 되었으며 전체 연구흐름도는 Fig. 1과 같다. 음성 변화의 증상이 있고 내시경 검사에서 성대 병변이 확인된 환자로서, 이 연구에 등록하기로 동의한 성대 수술 후 환자는, 1) 대조군; 약물 없음(n=10), 2) 양성자핍프억제제(n=25), 3) 양성자핍프억제제+거담제(n=25), 4) 양성자핍프억제제+거담제+스테로이드(n=25) 그룹에 무작위로 할당하였고, 수술 전과 수술 후 2개월 약물 복용 후 음성 평가를 시행하였다(Fig. 2). 85명 환자 중 스트로보스코피 거부, 공기역학적 평가, 설문지 또는 추적 관찰 소실을 포함한 불완전

한 평가를 한 환자를 제외하고, 음성 평가의 주관적이고 객관적인 평가를 완료한 나머지 총 50명의 환자가 이 연구에 최종 포함되었으며, 본 전향적 연구는 인하대학교병원 임상시험심사위원회의 검토와 승인을 받아 진행되었다(No.INHAUH-NON2019-09-016).

음성 평가는 조용한 방에서 시행되었고, 환자의 목소리에 대한 청지각적 평가를 grade, roughness, breathiness, asthenia, and strain (GRBAS) scale을 통해 수치화 하였다. 컴퓨터음성분석(computerized speech lab, CSL, Model 4500, Kay-Pentax, Lincoln Park, NJ, USA)의 다면음성분석(multi-dimensional vocie program, MDVP)을 음성 분석에 사용하였다. 마이크는 환자의 입에서 5 cm 떨어진 곳에 배치하여 검사를 진행하였다. MDVP 검사를 통해 주파수변동률(Jitter), 진폭변동률(Shimmer), 잡음대배음비(noise to harmony ratio, NHR), 최대발성시간(maximum phonation time, MPT), 평균호기류율(mean flow rate, MFR), 성문접촉률(closed quotient)을 측정하였다. 또한 공기역학적 변수들을 확인하기 위해 발성공기역학검사(phonatory aerodynamic system, PAS, model 6600, Kay-Pentax)를 이용하여 MPT, MFR, 성문하압(subglottal pressure), 발성효율(vocal efficiency) 등을 측정하여 비교하였다. 한편, 각 환자별 치료 전후 인후두 역류질환 동반 여부를 확인하기 위해 후두내시경 검사를 시행하여 역류성 인후두염의 소견 점수(Reflux Finding Score, RFS)를 비교해 분석하였다.

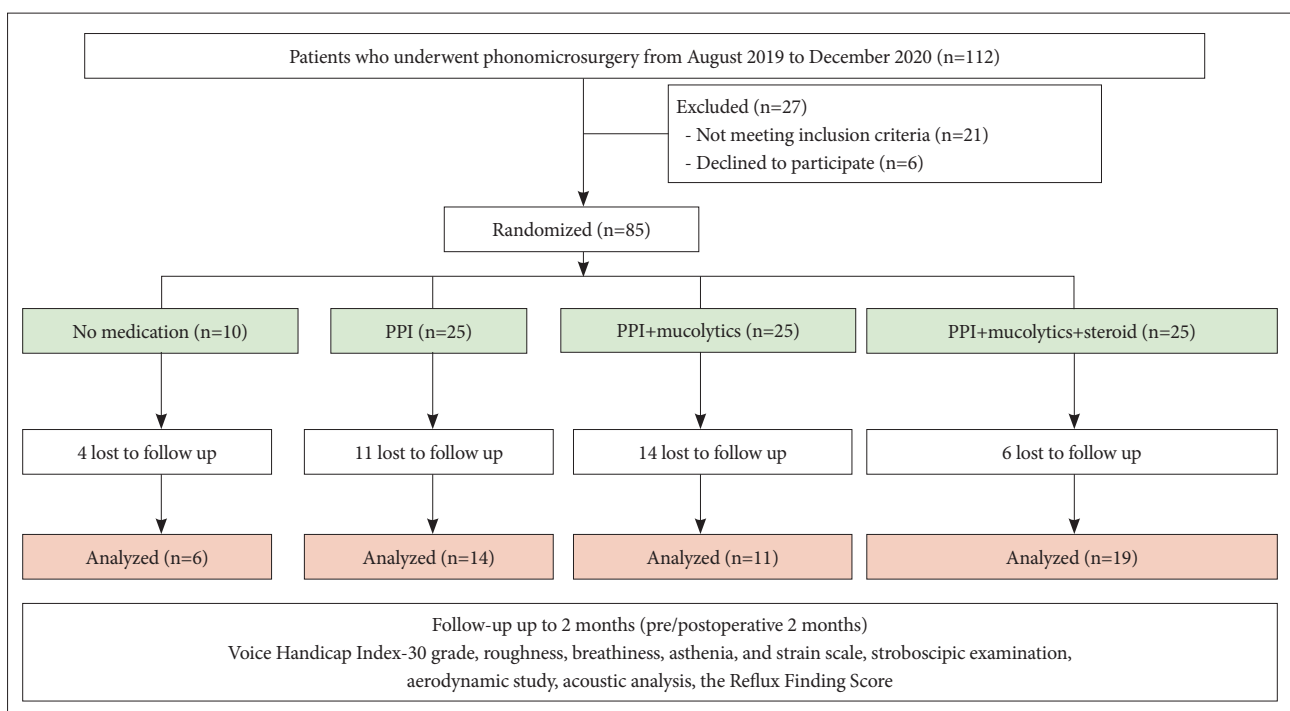


Fig. 1. Schematic study flow. PPI, proton pump inhibitor.

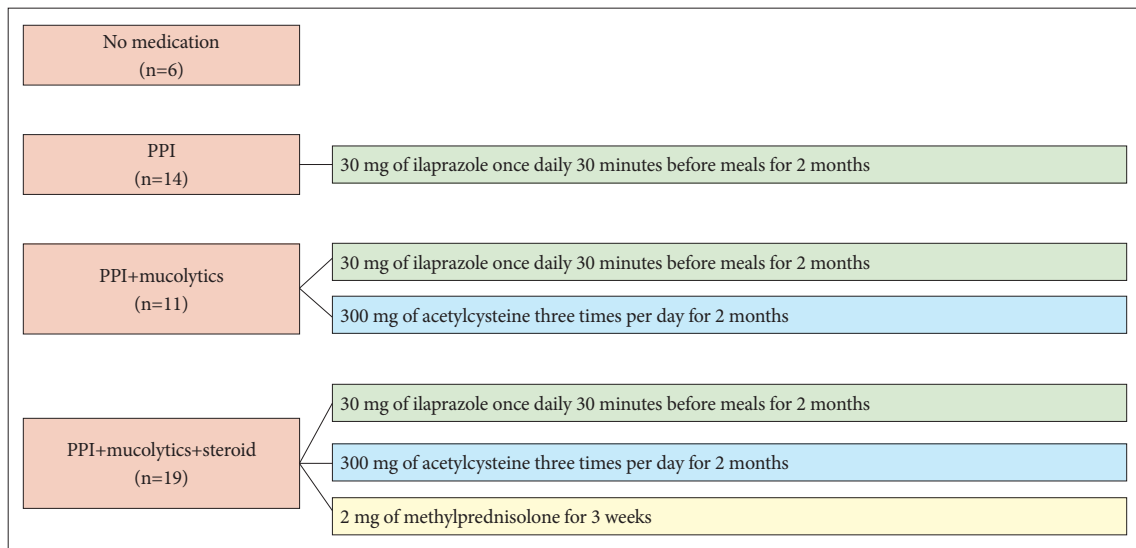


Fig. 2. Medications administered to each group. PPI, proton pump inhibitor.

환자가 느끼는 주관적인 음성 상태의 평가는 음성장애지수 (voice handicap index-30, VHI-30)를 사용하였다. 분석은 SPSS 22 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 사용하였고, 군간 분석은 ANOVA분석을 시행하였으며, 통계학적으로 유의한 것으로 판단하는 기준은 $p < 0.05$ 인 경우로 하였다.

결 과

최종 50명의 환자에 대하여 대조군, 양성자펌프억제제 투여군, 양성자펌프억제제+진해거담제 투여군, 양성자펌프억제제+진해거담제+스테로이드 투여군의 총 4개 군으로 분류하였으며 각각 6명, 14명, 11명, 19명이었다. 성별, 나이는 군간 차이를 보이지 않았고, 전체 50명 중 성대 폴립이 42명, 성대 낭종이 8명 이었고, 군간 유의한 차이 없이 분포하였다(Table 1).

수술 전 주관적 음성 상태 평가인 VHI-30은 대조군, 양성자펌프억제제 투여군, 양성자펌프억제제+진해거담제 투여군, 양성자펌프억제제+진해거담제+스테로이드 투여군 사이의 유의한 차이를 보이지 않았고, 청지각적 평가 GRBAS 상 grade도 큰 차이를 보이지 않았다. 수술전 환자가 기질적으로 역류성 인후두염이 동반되었는지 대략적으로 평가하기 위해 시행한 RFS 평가에서도 객관적 인후두염류 소견은 보이지 않았다. 음향학적 변수인 Jitter와 Shimmer의 각각 평균값은 수술 전 대조군과 양성자펌프억제제 투여군에서 $4.6 \pm 8.8\%$, $0.5 \pm 0.2\%$ 으로 측정되었다. 양성자펌프억제제+진해거담제 투여군에서 $2.6 \pm 1.7\%$, $0.6 \pm 0.4\%$, 양성자펌프억제제+진해거담제+스테로이드 투여군에서 $2.8 \pm 2.1\%$, $0.6 \pm 0.3\%$ 였다. 주관적 음성장애 VHI-30의 수술 전 평균값은 대조군에서 43.4 ± 14.7 점, 양성자펌프억제제 투여군에서 34.9 ± 20.7 점, 양성자펌프억제제

제+진해거담제 투여군에서 38.8 ± 36.2 점, 양성자펌프억제제+진해거담제+스테로이드 투여군에서 38.6 ± 25.4 점으로 나타났다.

수술 2개월 후 각 그룹에 대해 음향학적 평가를 재시행하였으며, Jitter와 Shimmer 그리고 VHI-30을 다시 평가하여 전후 변화를 퍼센트로 표시하였다(Table 2). Jitter와 Shimmer의 경우 대조군과 각 실험군 모두에서 개선된 것을 확인할 수 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다. VHI-30의 경우도 대조군과 비교하여 실험군에서 더 호전된 것을 확인할 수 있었으나 이 역시 통계학적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다.

고 찰

본 연구에서는 성대 용종, 낭종 환자에게 후두미세수술 후 약물 치료를 하지 않은 군과 다양한 조합의 약물을 처방 받은 환자군의 수술 전과 후의 음향 분석과 청지각적 차이를 비교 분석하였다. 기존 연구에서 후두 수술 등과 같은 성대 점막의 손상 후 항역류 치료, 후두위생 관리, 스테로이드 사용 등이 음성에 미치는 영향에 대한 연구들이 있으나, 각각의 약물 조합에 따른 음성의 차이에 대한 전향적 무작위 연구가 없기에 수술 후 더 나은 음성의 질을 위한 수술 후 약물 조합을 조사하기 위해 진행하였다.

연구 결과, 수술 후 음향학적 지표와 청지각적 차이가 각 군에서 큰 차이를 보이지 않았다. 이는 수술적 전후의 음성 호전 정도가 약물의 사용 유무 또는 약물의 종류 간의 차이보다 더 값이 크기 때문인 것으로 사료되는데, 이와 같은 결과는 Kantas 등[7]이 인후두 역류증이 있는 환자에서 수술 전후 역류 억제 치료를 한 결과 보다 수술의 호전 정도가 더

Table 1. Comparison result of voice parameters in each group

Variable	No medication (n=6)	PPI (n=14)	PPI+mucolytics (n=11)	PPI+mucolytics+steroid (n=19)	p value
Sex (male/female)	2/4	10/4	7/4	12/7	0.465
Age (yr)	47 (30-81)	43 (23-65)	58 (37-72)	59 (27-69)	0.262
Diagnosis					0.363
Polyp	3	11	10	18	
Cyst	3	3	1	1	
VHI score	43.4±14.7	34.9±20.7	38.8±36.2	38.6±25.4	0.811
RFS score	5.2±3.4	5.1±2.6	6.4±3.2	4.4±2.8	0.507
GRBAS					0.228
Grade	1.6±0.6	1.3±0.5	1.2±0.5	1.5±0.5	0.719
Roughness	1.2±0.6	1.0±0.5	1.2±0.6	1.1±0.4	0.496
Breathiness	0.9±0.8	0.6±0.9	0.2±0.4	0.3±0.4	0.364
Asthenia	0.1±0.9	0.2±0.6	0.1±0.3	0.1±0.2	0.806
Strain	0.3±0.6	0.4±0.5	0.5±0.5	0.4±0.6	0.711
Acoustic					
F0	180.2±55.9	148.2±56.9	125.2±25.9	147.2±50.9	0.398
Jitter (%)	3.6±1.4	4.6±8.8	2.6±1.7	2.8±2.1	0.866
Shimmer (%)	0.7±0.2	0.5±0.2	0.6±0.4	0.6±0.3	0.901
NHR	0.3±0.1	0.2±0.1	0.3±0.2	0.3±0.1	0.981
Aerodynamic					
MPT (sec)	3.6±1.8	3.2±1.2	3.8±1.3	3.6±1.1	0.879
MFR (mL/sec)	0.2±0.1	0.2±0.2	0.2±0.1	0.2±0.1	0.971
EGG					
CQ (%)	45.4±5.7	43.4±4.7	49.4±4.9	43.4±3.7	0.719

Values are presented as the median (range), or mean±SD, or n. PPI, proton pump inhibitors; VHI, Voice Handicap Index; RFS, Reflux Finding Score; GRBAS, grade, roughness, breathiness, asthenia, and strain; NHR, noise-harmony ratio; MPT, maximum phonation time; MFR, mean flow rate; EGG, electroglottogram; CQ, closed quotient; F, fundamental frequency

Table 2. Comparison of percent change before and after phonomicrosurgery among groups

Variable	No medication	PPI	PPI+mucolytics	PPI+mucolytics+steroid	p value
VHI score	65.1±20.7	64.9±23.7	71.8±36.2	70.6±25.4	0.567
RFS score	67.2±18.4	45.1±21.6	46.4±13.2	14.4±2.8	0.807
GRBAS					
Grade	95.1±2.7	91.1±20.7	96.1±3.7	89.1±10.7	0.891
Acoustic					
Jitter (%)	38.6±48.4	41.6±8.8	42.6±1.7	42.8±2.1	0.866
Shimmer (%)	28.7±30.2	41.5±20.2	42.6±28.4	46.6±31.3	0.401
Aerodynamic					
MFR (mL/sec)	41.6±18.8	40.6±24.8	31.6±21.8	33.6±24.8	0.971

Values are presented as the mean±SD. PPI, proton pump inhibitors; VHI, Voice Handicap Index; RFS, Reflux Finding Score; GRBAS, grade, roughness, breathiness, asthenia, and strain; MFR, mean flow rate

켰다고 하는 결과와 일치한다.

역류성 인후두염의 증상 또는 역류 증상을 환자가 호소하지 않더라도 항역류 치료가 손상된 점막의 회복에 조직학적으로 도움이 되므로 약가가 환자에게 큰 부담이 안된다면 후두미세수술 전과 수술 후 1-2개월 양성자펌프억제제를 사용할 수 있다는 연구가 있으나[8], 2011년 Ruiz 등[1]은 항역류 치료가 수술 후 음성 변화에 큰 영향을 미치지 않는다고 발

표하였고, 2016년 Lee 등[9]도 성대 폴립을 가진 환자에서 후두미세수술 후 항역류치료가 수술 후 음성 향상에 통계학적으로 유의미한 향상을 보이지 않았다고 보고하였다. 본 연구 결과에서도 대조군과 비교하여 약물사용군에서 음성 지표의 개선이 통계학적 유의한 차이가 나지 않았다.

한편, 흔히 후두미세수술 후 후두 위생이 유지되고, 점액을 용해하는 약물을 함께 사용하여 후두 점막을 촉촉하게 유지

하면 더욱 음성에 이득이 될 것으로 추정하고 처방을 하게 되는데[10,11], 본 연구 결과 양성자펌프억제제와 점액용해제를 사용한 경우에서도 그렇지 않은 군간 음성의 질에서는 큰 차이를 보이지 않았다. 이는 2018년 인후두역류증 환자에서 점액 용해제와 양성자펌프억제제 병합 사용군과 양성자펌프억제제 단독 사용군을 비교하는 전향적 무작위 연구 결과 역류 증상의 주관적, 객관적 지표에 큰 차이를 보이지 않았다는 Chae 등[12]의 연구 결과와 일치한다.

스테로이드는 의학적 영역에서 다양하게 쓰이는 약물로 염증 억제효과 및 부종 감소 효과가 탁월하기 때문에 이비인후과 영역에서 흔히 쓰인다[13]. 스테로이드가 후두미세수술 후 생길 수 있는 점막의 염증성 반응에 의한 부적절한 반흔의 형성을 억제할 수 있을 것으로 기대하고 경험적으로 사용하기도 하며, 국소 주입의 경우 부작용이 거의 없어 2015년 Yoo 등[14]은 성대 용종 환자에서 후두미세수술 시에 수술 후 수술 부위에 스테로이드 국소주입이 음성에 미치는 영향에 대한 연구도 진행하였는데, 그 결과 스테로이드의 국소주입한 환자군에서 술 후 음성의 질을 개선하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다. 본 연구에서는 경구 스테로이드를 술 후 복용한 군과 복용하지 않은 군에 비해 수술 후 음성 질의 큰 차이를 보이지 않았다. 스테로이드의 경구 사용 또는 국소적 사용이 후두미세수술 후 음성의 질에는 큰 영향을 미치지 않음을 알 수 있다. 본 연구의 한계는 많은 경우에서 후두미세수술을 통하여 성대 용종, 낭종을 제거하면 Jitter, Shimmer, NHR 등 음성지표들이 정상치 이하로 떨어지게 되었고, 음향지표가 정상치 이하로 떨어졌기 때문에 군간의 대소 비교가 큰 의미가 없다고 볼 수도 있다. 또한, RFS 점수의 경우 양성자펌프억제제를 사용한 군보다 수술 후 약제를 사용하지 않은 대조군에서 더 크게 호전된 것으로 나타났는데, 이는 대조군 수가 상대적으로 너무 적고, 비교하는 환자군의 수가 적어 발생한 것으로 사료된다. 또한, Lee 등[15]은 역류성인후두질환 환자에서 양성자펌프억제제 사용 후 RFS의 호전은 치료 3개월 후 의미있게 호전된다고 보고하였는데, 본 연구에서는 RFS 평가를 수술 후 2개월 후 하였기 때문에 약물의 성대 창상의 만성적인 치유과정에서 후두 전반적인 변화의 영향이 반영되지 않아 RFS 등에 군간 차이 차이를 보이지 않았을 가능성이 있다. 향후 보다 장기간으로 충분한 환자 수의 증례의 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결론

후두미세수술 후 양성자펌프억제제, 점액용해제, 스테로이드 치료는 수술 후 VHI-30, 음향학적 평가, 청치각적 평가로

대변되는 음성 결과에 유의한 영향을 미치지 않는다. 이는 수술 전후 병변 점막의 변화로 일어나는 음성의 변화보다 약물간의 차이로 인한 변화 정도가 미미하기 때문이라 사료된다. 비록 통계적 의의는 없으나 약물 종류와 무관하게 약물 사용군에서 음향학적 지표들은 약물을 사용하지 않은 군보다 좀 더 많이 변화한 것으로 보이며, 본 연구의 결과는 후두미세수술 후 약물을 선택함에 있어 도움이 될 것이라 사료된다.

중심 단어: 양성자펌프억제제; 점액용해제; 스테로이드; 미세수술; 음성.

Acknowledgments

This study was supported by INHA UNIVERSITY Research Grant and IL-YANG Pharmaceutical Co., Ltd.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

Authors' Contribution

Conceptualization: Ji Won Kim. Data curation: Yeon Soo Choi. Formal analysis: Ji Won Kim. Investigation: Yeon Soo Choi, Ji Won Kim. Methodology: Ji Won Kim. Validation: Ji Won Kim. Visualization: Yeon Soo Choi. Writing—original draft: Yeon Soo Choi, Ji Won Kim. Writing—review & editing: Yeon Soo Choi, Ji Won Kim. Approval of final manuscript: Ji Won Kim, Yeon Soo Choi.

REFERENCES

- Ruiz R, Achlatis S, Sridharan S, Wang B, Fang Y, Branski RC, et al. The effect of antireflux therapy on phonosurgical outcomes: A preliminary retrospective study. *J Voice* 2014;28(2):241-4.
- Lee SH. Non-surgical management for benign vocal fold lesions. *J Korean Soc Laryngol Phoniatr Logop* 2015;26(2):97-100.
- Seo IH, Moon JH, Chung PS, Lee SJ. Role and effectiveness of postoperative voice therapy in laryngeal microsurgery. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2018;61(4):200-7.
- Kuhn J, Toohill RJ, Ulualp SO, Kulpa J, Hofmann C, Arndorfer R, et al. Pharyngeal acid reflux events in patients with vocal cord nodules. *Laryngoscope* 1998;108(8 Pt 1):1146-9.
- Chung JH, Tae K, Lee YS, Jeong JH, Cho SH, Kim KR, et al. The significance of laryngopharyngeal reflux in benign vocal mucosal lesions. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;141(3):369-73.
- Yun CB, Kim YM, Choi JS, Kim JW. Predictive factors for the efficacy of voice therapy for pediatric vocal fold nodule. *J Korean Soc Laryngol Phoniatr Logop* 2021;32(3):130-4.
- Kantas I, Balatsouras DG, Kamargianis N, Katotomichelakis M, Riga M, Danielidis V. The influence of laryngopharyngeal reflux in the healing of laryngeal trauma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266(2):253-9.
- Holmberg EB, Doyle P, Perkell JS, Hammarberg B, Hillman RE. Aerodynamic and acoustic voice measurements of patients with vocal nodules: Variation in baseline and changes across voice therapy. *J Voice* 2003;17(3):269-82.
- Lee YC, Na SY, Kim HJ, Yang CW, Kim SI, Byun YS, et al. Effect of postoperative proton pump inhibitor therapy on voice outcomes following phonosurgery for vocal fold polyp: A randomized controlled study. *Clin Otolaryngol* 2016;41(6):730-6.
- Patel RR, Walker R, Sivasankar PM. Spatiotemporal quantification of vocal fold vibration after exposure to superficial laryngeal dehydration: A preliminary study. *J Voice* 2016;30(4):427-33.

11. Sivasankar M, Leydon C. The role of hydration in vocal fold physiology. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;18(3):171-5.
12. Chae M, Jang DH, Kim HC, Kwon M. A prospective randomized clinical trial of combination therapy with proton pump inhibitors and mucolytics in patients with laryngopharyngeal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2020;129(8):781-7.
13. Shaikh S, Verma H, Yadav N, Jauhari M, Bullangowda J. Applications of steroid in clinical practice: A review. *Int Sch Res Notices* 2012; 2012:985495.
14. Yoo J, Oh KH, Yoon HC, Lee DY, Woo JS, Baek SK, et al. The effect of triamcinolone injection on the vocal cord during laryngeal microsurgery in the patient of the vocal polyp. *J Korean Soc Laryngol Phoniatr Logop* 2015;26(2):122-6.
15. Lee YS, Choi SH, Son YI, Park YH, Kim SY, Nam SY. Prospective, observational study using rabeprazole in 455 patients with laryngopharyngeal reflux disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268(6):863-9.