



Vocal Fold Augmentation: Current Review

Choung-Soo Kim

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

성대 주입술: 현시점에서의 고찰

김청수

가톨릭대학교 의과대학 이비인후과학교실

Received June 24, 2022

Revised July 28, 2022

Accepted August 1, 2022

Address for correspondence

Choung-Soo Kim, MD, PhD
Department of Otolaryngology-
Head and Neck Surgery,
Daejeon St. Mary's Hospital,
College of Medicine,
The Catholic University of Korea,
64 Daeheung-ro, Jung-gu,
Daejeon 34943, Korea
Tel +82-42-220-9580
Fax +82-42-221-9580
E-mail drchoung@catholic.ac.kr

Glottic closure is essential for vocalization and airway protection. Several pathological conditions cause glottic insufficiency, such as vocal fold paralysis and presbylarynx, which is the age-related atrophy of laryngeal muscle. Injection laryngoplasty is common technique to treat glottic insufficiency, because it can be easily and inexpensively performed in an outpatient setting. Different injection material should be selected according to the purpose and patient condition before the procedure. Ideal material for injection laryngoplasty must be biocompatible, and the injected volume should be maintained for the desired duration without migration. Further, it will be better if it could be easily injected and removed. In this article, we reviewed the published research related to material for the injection laryngoplasty and tried to think about the limitations of current studies and the future direction of treatment.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2022;65(8):431-6

Keywords Biomaterials; Injection; Laryngoplasty; Tissue engineering; Vocal fold.

서론

후두의 주된 기능은 발성과 호흡, 그리고 연하이다. 이러한 기능은 직간접적으로 성대의 움직임에 의해서 도움을 받는다. 적절한 성대 접촉은 발성과 기도보호에 필요하다.¹⁾ 그러나 성대마비, 노화, 그리고 성대 위축이 있는 상태에서는 적절한 성대 접촉을 얻을 수 없다.²⁻⁴⁾ 음성치료는 이런 경우 가장 먼저 시도해볼 수 있지만, 대부분의 경우 추가적인 치료가 요구된다. 성대 주입술은 수술적 치료법에 비하여 외래에서 시행할 수 있고 비용도 저렴하여 많이 사용되는 시술 중의 하나이다.^{5,6)}

다양한 성분의 성대 주입물질이 소개되었고 현재에도 개발되고 있다. 이상적인 성대 주입물질은 우선 인체에 독성이 없어야 하며 생체에 적합하여 이물반응이 일어나지 않거나

거의 없어야 한다. 그리고 원하는 곳에 원하는 기간동안 주입된 양을 유지해야 하고 가능하면 작은 바늘로 주입이 되는 것이 좋다. 마지막으로 성대와 비슷한 물성(점탄성)을 가지는 물질이 주입 후에도 성대 진동을 방해하지 않아야 한다.⁷⁻⁹⁾ 여기서는 국내외에서 보고된 성대 주입물질의 종류와 특성을 정리하고, 현재 진행되고 또 앞으로 나아가야 할 방향에 대해 언급하고자 한다.

생체 조직

연골(cartilage)

연골은 다른 생체 조직에 비해서 흡수율이 낮아 부피변화가 적다. 연골 주사는 1995년 Arnold에서 처음 소개되었으며, 국내에서는 후이개에서 채취한 연골과 복부에서 채취한 지방을 19G (gauge) 바늘을 이용하여 성대에 주입하고, 12개월 그리고 추가로 3년까지 관찰한 실험이 보고되었다.^{10,11)} 그러나 작게 조각난 연골을 주입할 목적으로 사용하는 19G 바늘은

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.

정확한 위치에 주입하기에는 너무 굵고, 더욱이 작은 연골 조직일수록 조직 내 생존율이 높기 때문에 주입하는 연골 조직을 더 작게 만들기 위한 노력이 필요하다. 연골을 액화 질소로 동결하고, 분쇄하면 24G 바늘로 주입 가능한 크기로 만들 수 있음을 보고한 연구도 있다.¹²⁾ 최근에서는 연골세포(chondrocyte)를 피브린 젤(fibrin gel)과 함께 성대주위공간(paraglottic space)에 주입하여 연골을 생성하는 연구도 보고되고 있다.¹³⁾ 그러나 연골조각 주입 시에는 ‘주입한 연골이 얼마나 흡수되는가’가 관건이었다면, 연골세포와 피브린 젤 주입에서는 ‘연골이 어느 곳에 얼마나 생기는가?’라는 것이 관건이 되며, 이것을 조절하기 위한 노력이 이루어져야 한다.

지방(fat)

해부학적으로 성대와 갑상연골 사이는 성대주위공간으로 이루어져 있으며, 이 공간은 지방조직으로 채워져 있다. 이 부위가 지방을 이용한 성대 주입술의 주입 위치가 되는 곳이다. 자가 지방 조직을 사용할 경우, 성대주위공간의 지방 부피가 늘어나게 되며, 이로 인하여 마비된 성대를 내측으로 이동시킬 수 있다.

지방조직을 신체 이식물로 보고한 것은 1893년이지만,¹⁴⁾ 성대 주입물질로서는 1991년에 처음 소개되었다.¹⁵⁾ 이식된 지방은 흡수율을 예측하기 어렵다는 단점이 있다. 보통 주입술에서 20%~30% 더 많이 주입하지만, 지방의 경우 연구자에 따라 80%까지 흡수된다는 보고도 있어 첫 주입 양을 가늠하기 힘들다. 그리고 지방을 주입하기 위해서는 굵은 바늘이 필요한데, 굵은 바늘의 사용은 앞서 설명한 바와 같이 성대라는 작은 구조에서 정확한 위치에 주입하는 데 도움이 되지 않고, 주입물질이 주사 바늘이 들어간 곳으로 나오는 역류의 가능성도 높인다. 이러한 단점에도 불구하고 일단 자리 잡은 지방은 오래 유지되기 때문에 주입물질로 선택된다. 2021년 발표된 리뷰 논문에서 지방 주입술은 6-11개월 정도 효과를 지속한다고 보고하였다.¹⁶⁾ 지방이식에서 가장 문제가 되는 주입된 지방의 부피 변화를 최소화하기 위해서 지방 조직과 지방 줄기세포(adipose-derived regenerative stem cell)를 함께 이식한 임상 연구도 발표되었다.¹⁷⁾ 이식된 지방의 부피 변화를 일으키는 요인들은 아직 완전히 밝혀지지 않았으나, 이식된 지방에 신생혈관이 생성되지 못하는 것도 중요 원인들 중 하나로 고려되고 있으며, 이를 극복하기 위한 연구도 진행되고 있다.¹⁸⁻²⁰⁾

근막(fascia)

근막을 이용한 성대 주입술은 1990년대부터 이용되었다. 근막은 주입 후 단기적인 부피변화가 거의 없기 때문에 다른

물질과 달리 과주입을 필요로 하지 않다. 그러나, 근막을 주사기로 주입하기 위해서는 작게 조각내야 하고, 전달자(예를 들면 지방)와 같이 주입하기 때문에 약간의 과주입이 필요한 경우가 대부분이다.²¹⁾ 근막의 재료는 신체 어느 부위에서도 얻을 수 있지만, 이비인후과 의사는 접근이 용이한 측두근(temporalis muscle)에서 얻으며 일부는 대퇴근의 fascia lata에서 채취한다. 이렇게 얻은 근막은 19G 주사기를 이용하여 전신마취 혹은 국소마취로 성대에 주입한다. 일단 주입되면 3-10년 정도 효과가 지속된다고 보고되고 있다.⁶⁾

혈장(plasma)

혈장은 혈액에서 추출하기 때문에 생체물질 중 쉽게 얻을 수 있다. 일반적으로 혈액에서 백혈구(white blood cell)와 적혈구(red blood cell)를 제거한 혈장(platelet rich plasma), 혹은 연구자에 따라 추가적으로 혈소판(platelet)까지 제거(platelet poor plasma)하고 사용하기도 한다. 혈장을 성대 마비에 의한 성문폐쇄 부전에 사용한 논문도 있지만,²²⁾ 대부분의 연구는 상처나 노화에 따른 성문폐쇄 부전에 적용하였다.²³⁾ 이유는 성대 주입물질로서의 혈장은 부피를 유지하는 것보다 혈장 내에 있는 다양한 성장호르몬(growth factor), 사이토카인(cytokine) 등이 상처 치유나 성대근 손상에서 효과가 있다고 생각되기 때문이다. 그러나 혈장 내 어떤 성분의 역할인지는 확인하기 힘들다는 한계가 있다.^{24,25)}

합성 물질

앞서 기술한 생체물질은 염증반응을 최소화하여 조직 안정성이 뛰어난 장점이 있지만, 재료를 얻기 위해서는 추가적인 시술과 시간을 필요로 한다. 그리고 개체 간 차이가 있어 얻을 수 있는 생체 재료의 질과 양에 차이가 있다. 이에 반해 합성 물질은 개체에 대한 시술없이 쉽게 얻을 수 있으며, 물질의 성상이 일정하다는 장점이 있다. 그러나 성대 주입술의 목적이 성문틈 개선을 목적으로 할 경우, 주입된 조직 내에서 원하는 기간 동안 유지되어야 하기에 조직 안정성이 가장 큰 문제가 될 수 있다.

히알루론산(hyaluronic acid)

히알루론산은 음성 전하를 띠는 선형의 글리코 아미노 글리칸으로 성대 고유층의 총 단백질에서 6.4 μg/mg의 농도로 분포한다.²⁶⁾ 히알루론산은 성대가 진동할 때 발생하는 충격을 흡수하며, 성대의 모양을 유지하고, 고유의 점탄성을 유지하는 데 중요한 역할을 한다.²⁷⁾ 체내에 존재하는 히알루론산은 분해효소(hyaluronidase)에 의해 3-5일에 분해된다.²⁸⁾ 이

에 화학적으로 변형시켜 분해되는 시간을 늘린 히알루론산이 성대 주입술에 사용된다.²⁹⁾ Kim 등³⁰⁾은 상업적으로 사용되는 히알루론산(Restylane 200 μm)보다 큰 히알루론산(300–500 μm)이 주입부피 유지에서 도움이 된다고 보고하였다.

히알루로산의 주입은 간편하고 부작용이 없으며 잘못된 곳에 주입되더라도 분해되기 때문에, 그 분해되는 시간만 견디면 추가 시술이 필요없어 성대 주입술에 대한 진입장벽을 매우 낮은 물질로 판단된다.

Calcium hydroxy apatite (CaHA)

CaHA, 상품명 Radiesse로 알려진 필러는 성대 주입을 목적으로 Food and Drug Administration (FDA)의 승인을 얻은 물질이다. 주입 시 조직 내에서 부피 확장을 담당하는 CaHA의 작은 입자($35 \pm 10 \mu\text{m}$)와 이를 조직 내로 운반하는 전달체인 carboxymethylcellulose로 구성된다. 많은 연구에서 12개월 이상의 효과를 보이고, 염증반응과 주입 후 조직 내 이동(migration)이 없다고 보고하고 있다.^{31,32)} 그러나 부피 담당자와 전달체로 이루어진 구성은 그 구성의 한계로 조직 내 이동이 발생할 수밖에 없고, 두 구성 물질의 물성의 차이로 인하여 분해 시간에도 차이가 있기에 주입 후 부피 변화가 발생한다.³³⁾ 따라서 많은 저자들이 전달자와 부피 담당물질의 분해력 차이와 이동을 고려하여 과교정(over-collection)을 해야 추후에 효과가 좋다고 발표하고 있으나, 정확히 어느 정도를 더 주입해야 하는가에 대한 지침은 없고, 각자의 경험에 의존해야 한다.

Polydimethylsiloxane (PDMS)

제 I형 갑상성형술에서는 성대의 내전을 위해서 실리콘 블록을 사용하기도 한다.

실리콘은 이비인후과뿐 아니라 다른 과에서도 의료용 재료로 많이 이용되고 있는 비교적 안전한 물질이다. 이런 실리콘을 주입 가능한 입자형태(approximately 200 μm)로 만들고, polyvinylpyrrolidone (PVP)을 전달체로 이용한 것이 PDMS (Vox Implants)이다.

상업적으로 사용되는 Vox Implants는 60%의 PVP와 40%의 PDMS의 조합으로 이루어져 있다. PDMS는 분해되지 않는다. 그러나 전달체로 사용되는 PVP는 주입 후 신장을 통해 배출되기 때문에 주입 후 단기간의 흡수가 일어날 수 있다.³⁴⁾ 그러나 PDMS가 과주입 되는 경우는 수술로 제거하는 방법밖에 없기 때문에, 정확한 위치에 정확한 양을 주입해야 한다. 이를 위해서 전신마취하에 미세현미경을 이용하여 20G 이상의 바늘을 이용하여 성대근 외측에 주입하도록 하고 있

다.³⁵⁾ 일단 정확히 주입이 되면 그 효과는 오래 지속된다. 2017년 Mattioli 등³⁶⁾은 26명의 환자를 관찰한 결과, 최소 3년 이상 평균 73개월(39–119개월)까지 효과가 있다고 보고하였다. PDMS는 장기간 효과를 낼 수 있는 만큼 잘못 주사한 경우는 부작용도 많다.³⁷⁾ PDMS는 환자의 선택에서부터 전신마취를 포함하는 시술까지 세심한 주의를 요구하기 때문에 대중적으로 널리 쓰이기에는 한계가 있다.

Polymethylmethacrylate (PMMA)

PMMA는 골시멘트로 널리 사용되어 왔던 물질로 흡수가 되지 않는다. 여기에 주입가능 하도록 우형콜라겐(bovine collagen)을 전달자로 사용한 것이 Artecoll (mean particle size 40 μm PMMA [25%] + collagen [75%])이다. 우형콜라겐은 흡수가 되므로 과주입이 필요하고 흡수되면 추가 시술이 필요하다. 그리고 우형콜라겐에 의한 과민반응이 있을 수 있기 때문에 사용 전 피부 반응 검사를 해야하는 번거로움이 있다.

Polyacrylamide hydrogel (PAAG)

PAAG 상품명 Aquamid (97.5% water and 2.5% cross-linked polyacrylamide)는 2001년부터 연조직 필러로 사용되어 온 영구적인 물질이다. 이름에서 알 수 있듯이 주입된 조직 내에서도 액체상태로 존재하기 때문에, 주입 후 주입물질의 이동이 문제가 될 수 있으며, 주입 후 수년이 지난 후에도 염증반응을 일으킬 수 있다.³⁸⁾ 성대 주입술로서 사용한 연구는 국내 보고된 경우를 제외하면 거의 없다. 2016년 Kang 등에 따르면 427명의 환자에서 PAAG를 주입하였고, 1명의 환자에서 주입부위의 육아종이 형성됨을 보고하였다.^{39,40)} 그러나 성대 주입물질 이외의 사용에서 합병증 보고가 많은 만큼 선택에 신중해야 한다.

실험적인 물질들 (Experimental Materials)

생체물질 중 환자의 몸에서 얻는 물질은 환자가 동의하면 거부반응 걱정없이 시술이 가능하다. 그리고 위에 언급한 합성물질은 어느 정도 검증을 거쳐 사용되고 있는 물질이다. 앞서 얘기한 것과 같이 임시적인 성대 주입물질로는 hyaluronic acid 제제가 적절한 성대 주입물질로 여겨지고 있으나, 장기간을 유지해야하는 물질의 경우 아직 이상적인 주입물질의 기준에 맞는 물질은 없다. 생체물질 중 비교적 오래 유지되는 근막, 지방, 그리고 연골의 경우도 얻는 과정에서 추가 시술이 필요하고, 조직의 크기로 인하여 굵은 바늘이 사용되어 정교

한 주입이 어렵다. 마지막으로 주입량에서 얼마나 흡수가 일어나는지에 대한 예측이 어렵다.

생체물질과 비교하여 합성물질은 얻기 위한 추가 기술이 필요없고 일정한 품질을 유지할 수 있다. 그러나 상당수의 합성물질이 부피를 유지하기 위한 물질과 이를 전달하는 물질로 구성되어 있다. 이와 같은 조성은 설명한 바와 같이 두 물질의 흡수율의 차이, 부피유지 물질의 이동 등의 부작용이 있을 수 있다. Polyacrylamide hydrogel은 단일 물질로 부피 변화가 거의 없지만 액체 형태로 존재하기 때문에 주입물질의 이동 문제가 있다. 이러한 상황에서 장기간 성대에 머무르는 물질의 개발에 다양한 연구가 진행되고 있다. CaHA는 성대 주입물질로서 FDA의 승인을 얻은 물질이고 임상에서 많이 이용되기 때문에, 새롭게 시도되는 물질은 CaHA와 비교하여 어떠한 우수한 점이 있는지를 보고하고 있다.

Gulka 등⁸⁾은 silk를 hydrogel과 혼합한 성대 주입물질을 소개하였다. Silk protein microparticle-based filler는 CaHA에 비하여 주입압력이 작고, 점탄성에서 성대 고유층과 유사하며, 주입물질의 이동없이 18개월까지 silk protein을 조직 내에서 관찰할 수 있다고 보고하였다. 이와 같은 특징은 silk particle의 탄성과 입자 크기(390 μm)에 기인한다고 생각하였다. 그러나 silk와 hydrogel의 비율이 4:6으로 hydrogel의 분해속도가 silk에 비해 빠르기 때문에, 지속적인 효과를 보기에는 추가 기술이 필요할 것으로 판단된다. 실제로 canine model 실험에서 silk protein microparticle-based filler 주입 6개월 후의 내시경 검사를 보면 주입물질이 상당히 줄어들었음을 확인할 수 있다.

주입물질 중 부피를 담당하는 물질이 주사기를 통과하기 어려운 경우는 통과가 용이한 전달자와 함께 주입하게 된다. 그러나 두 물질 물성의 차이에 의한 부작용은 앞서 설명하였다. 주입물질이 액체인 경우에도 polyacrylamide hydrogel처럼 이동의 가능성이 높다.

주입하는 물질이 주입할 때는 액체 상태이지만, 주입 후에는 성대와 비슷한 점탄성을 가지는 물질로 변한다면, 앞서 소개한 물질들의 문제점을 해결할 수 있다. 이러한 개념은 1980년 Peppas 등⁴⁾에 의해서 소개되었다. 최근 Ravanbakhsh 등⁴²⁾은 carbon nanotube-based injectable hydrogel을 소개하고 물리적 특성과 세포 독성을 보고하였다. 그리고 Kwon 등⁷⁾은 click chemistry base의 polyethylene glycol hydrogel로 물성 뿐 아니라 동물실험을 통하여 조직안정성, 주입물질의 이동, 그리고 기능을 CaHA와 비교하였다. 그러나 4개월간의 결과만 보고하여 장기간 지속되는 주입물질로서의 효과에 대한 검증이 필요하다.

주입물질의 이동을 막기위한 다른 한 방법은 부피를 담당

하는 물질과 주입하는 곳의 조직 결합력을 높이는 것이다. Chung 등⁴³⁾은 앞서 소개한 hydrophobic한 PDMS에 hydrophilic 한 polypdopamin을 코팅하여 PDMS가 조직 내에서 이동하는 것을 억제하였다.

주입물질의 크기와 형태가 주입 후 물질의 이동과 염증반응에 영향을 미친다. 입자 크기가 20 μm 전후는 대식작용에 의해서 이동이 일어난다.⁴⁴⁾ 따라서 적어도 40 μm 이상의 크기를 가져야 하며, 보고자에 따라 다르지만 이동을 피할 수 있는 안전한 주입 입자의 크기 “critical particle size”를 65-85 μm 이상으로 보고 있다.^{44,45)}

평 가

사람을 대상으로 성대 주입술을 하는 경우, 음성검사나 음향학적 분석 그리고 환자 진료로 간단히 주입술의 효과를 판단할 수 있다. 그러나 동물 실험의 경우 음성 검사가 불가능하다. 따라서 거시적으로는 내시경을 통하여 성대 주입술로 인한 성대 내전을 확인하고, 하이 스피드 비디오 카메라를 이용하여 vibration 시 양측 성대의 중심에서 거리(amplitude)를 측정하거나 성문틈의 면적을 측정함으로써 간접적으로 기능을 평가할 수 있다.^{7,46)} 그리고 이미 알려진 물질이라도 화학적 변화를 주거나 조성을 바꾼 경우는 새로운 물질로 생각하여 조직 안정성 검사 및 주입물질의 이동 그리고 물성을 다시 실험하거나 측정해야 한다.

조직 안정성은 주입된 물질 주변조직의 염증으로 파악이 가능하다. 염증이 심한 경우는 육안으로 확인할 수 있는 육아종이 발생할 수 있고, 그렇지 않은 경우는 주입물질 주변조직을 현미경학적으로 검사하여 괴사, 신생혈관의 발생, plasma cell, giant cell과 같은 염증 세포의 증가 등으로 평가가 가능하다.⁹⁾ 주입물질 이동(migration)에 대한 평가는 주입물질 주변조직을 포함하여 림프절, 간, 비장과 같은 곳에서도 이루어져야 한다.

결 론

성대 주입물질은 분해되는데 걸리는 시간 즉, 작용 기간에 따라서 단기, 장기간 효과를 나타내는 물질로 나눌 수 있다.

단기 주입물질은 현재 부작용이 적고, 쉽게 적용할 수 있는 hyaluronic acid 제제가 널리 쓰이고 있다. 그러나 장기간 지속되는 주입물질의 경우는 CaHA 제제가 임상에 적용되기는 하지만, 환자와 치료자 모두 만족시키지는 못하는 상황이다. 따라서 이상적인 주입물질을 만들기 위한 다양한 접근법이 시도되고 있다(Table 1). 기존에 사용되던 생체 재료의

Table 1. Brief characteristics of the injection materials

Materials	Current		Experimental study	
	Purpose	Problem	Method	Purpose
Autologous tissue				
Fat	Long action	- Unpredict absorption rate - Need additional procedure - Thick needle	- Stem cell therapy - Improve angiogenesis	- Decrease absorption rate
Facia	Long acting	- Need additional procedure - Thick needle		
Cartilage	Long acting	- Need additional procedure - Thick needle	- Chondrocyte injection - Freezing and grinding method	- Cartilage formation - Thin needle
Biomaterial				
Hyaluronic acid	Short acting	- Short acting	- Chemical transformation - Increase particle size	- Increase acting time
PDMS	Long acting	- Thick needle - General anesthesia - PVP absorption		
CaHA	Long acting	- Migration - CMC absorption	- One composition with intralesional gelation	- Prevent migration and fast absorption

PDMS, polydimethylsiloxane; PVP, polyvinylpyrrolidone; CaHA, calcium hydroxyapatite; CMC, carboxymethylcellulose

적절한 가공, 세포 이식 및 성장인자, 그리고 조직적합 물질의 개발과 같은 연구가 활발히 이루어진다면, 이상적인 성대 물질에 조금 더 가까이 갈 수 있을 것으로 생각된다.

Acknowledgments

This work was supported by the Basic Research Program (2020R1G1A1004280) through the National Research Foundation of Korea (NRF) and funded by the Korean government (Ministry of Science, ICT, & Future Planning).

ORCID

Choung-Soo Kim <https://orcid.org/0000-0002-9551-9571>

REFERENCES

- 1) Onwordi LN, Al Yaghchi C. Airway glottic insufficiency. Treasure Island: StatPearls Publishing;2022.
- 2) Angerstein W. [Vocal changes and laryngeal modifications in the elderly (presbyphonia and presbylarynx)]. *Laryngorhinootologie* 2018;97(11):772-6.
- 3) Santos M, Freitas SV, Dias D, Costa J, Coutinho M, Sousa CA, et al. Presbylarynx: Does body muscle mass correlate with vocal atrophy? A prospective case control study. *Laryngoscope* 2021; 131(1):E226-30.
- 4) Takano S, Kimura M, Nito T, Imagawa H, Sakakibara K, Tayama N. Clinical analysis of presbylarynx-vocal fold atrophy in elderly individuals. *Auris Nasus Larynx* 2010;37(4):461-4.
- 5) Rosen CA, Amin MR, Sulica L, Simpson CB, Merati AL, Courey MS, et al. Advances in office-based diagnosis and treatment in laryngology. *Laryngoscope* 2009;119 Suppl 2:S185-212.
- 6) Mallur PS, Rosen CA. Vocal fold injection: Review of indications, techniques, and materials for augmentation. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2010;3(4):177-82.
- 7) Kwon S, Choi H, Park C, Choi S, Kim E, Kim SW, et al. In vivo vocal fold augmentation using an injectable polyethylene glycol hydrogel based on click chemistry. *Biomater Sci* 2021;9(1):108-15.
- 8) Gulka CP, Brown JE, Giordano JEM, Hickey JE, Montero MP, Hoang A, et al. A novel silk-based vocal fold augmentation material: 6-month evaluation in a canine model. *Laryngoscope* 2019;129(8): 1856-62.
- 9) Walimbe T, Panitch A, Sivasankar PM. A review of hyaluronic acid and hyaluronic acid-based hydrogels for vocal fold tissue engineering. *J Voice* 2017;31(4):416-23.
- 10) Lee BJ, Wang SG, Goh EK, Chon KM, Lee CH, Lorenz RR. Histologic evaluation of intracordal autologous cartilage injection in the paralyzed canine vocal fold at two and three years. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134(4):627-30.
- 11) Arnold GE. Vocal rehabilitation of paralytic dysphonia. I. Cartilage injection into a paralyzed vocal cord. *AMA Arch Otolaryngol* 1955; 62(1):1-17.
- 12) Park YM, Lee WY, Lim YS, Lee JC, Lee BJ, Wang SG. New technique for preparing cartilage for intracordal injection: The freezing and grinding method. *J Voice* 2014;28(4):508-11.
- 13) Stefanie Buchberger AM, Nitii R, Pinther M, Graf S, Skodacek D, Regn S, et al. Fibrin gel suspended autologous chondrocytes as cell-based material for long-term injection laryngoplasty. *Laryngoscope* 2021;131(5):E1624-32.
- 14) Neuber F. Fettransplantation. *Chir Kongr Verhandl Dsch Geselch Chir* 1893;22:66.
- 15) Koufman JA. Lipoinjection for vocal cord paralysis. *Laryngoscope* 1991;101(12 Pt 1):1385.
- 16) Haddad R, Ismail S, Khalaf MG, Matar N. Lipoinjection for unilateral vocal fold paralysis treatment: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2022;132(8):1630-40.
- 17) Lasso JM, Poletti D, Scola B, Gómez-Vilda P, García-Martín AI, Fernández-Santos ME. Injection laryngoplasty using autologous fat enriched with adipose-derived regenerative stem cells: A safe therapeutic option for the functional reconstruction of the glottal gap after unilateral vocal fold paralysis. *Stem Cells Int* 2018; 2018:8917913.
- 18) Lin J, Zhu S, Liao Y, Liang Z, Quan Y, He Y, et al. Spontaneous browning of white adipose tissue improves angiogenesis and reduces macrophage infiltration after fat grafting in mice. *Front Cell Dev Biol* 2022;10:845158.
- 19) Dong X, Premaratne I, Gadjiko M, Berri N, Spector JA. Improving

fat transplantation survival and vascularization with adenovirus E4+ endothelial cell-assisted lipotransfer. *Cells Tissues Organs*. In press 2022.

- 20) Niu X, Lai Z, Chen X, Lu F, Gao J, Yuan Y. A short-term high-fat diet improved the survival of fat grafts in mice by promoting macrophage infiltration and angiogenesis. *Front Cell Dev Biol* 2022;10:856839.
- 21) Kinnari TJ, Pietarinen P, Geneid A. Vocal fold augmentation under local anaesthesia using autologous fascia. *Clin Otolaryngol* 2018; 43(3):989-91.
- 22) Woo SH, Kim JP, Park JJ, Chung PS, Lee SH, Jeong HS. Autologous platelet-poor plasma gel for injection laryngoplasty. *Yonsei Med J* 2013;54(6):1516-23.
- 23) Woo P, Murry T. Short-term voice improvement after repeated office-based platelet-rich plasma PRP injection in patients with vocal fold scar, sulcus, and atrophy. *J Voice*. In press 2021.
- 24) Suresh A, Balouch B, Martha VV, Sataloff RT. Laryngeal applications of platelet rich plasma and platelet poor plasma: A systematic review. *J Voice*. In press 2021.
- 25) Stavrakas M, Karkos PD, Markou K, Grigoriadis N. Platelet-rich plasma in otolaryngology. *J Laryngol Otol* 2016;130(12):1098-102.
- 26) Hahn MS, Kobler JB, Starcher BC, Zeitels SM, Langer R. Quantitative and comparative studies of the vocal fold extracellular matrix. I: Elastic fibers and hyaluronic acid. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006;115(2):156-64.
- 27) Gaston J, Thibeault SL. Hyaluronic acid hydrogels for vocal fold wound healing. *Biomater* 2013;3(1):e23799.
- 28) Fraser JR, Laurent TC, Laurent UB. Hyaluronan: Its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med* 1997;242(1):27-33.
- 29) Kim CS. Vocal fold regeneration: Current review. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2018;61(6):275-80.
- 30) Kim YS, Choi JW, Park JK, Kim YS, Kim HJ, Shin YS, et al. Efficiency and durability of hyaluronic acid of different particle sizes as an injectable material for VF augmentation. *Acta Otolaryngol* 2015;135(12):1311-8.
- 31) Mes SD, Smajlović E, Heijnen BJ, Hendriksma M, Jansen JC, Langeveld APM, et al. Multidimensional assessment of voice quality after injection augmentation of the vocal fold with autologous adipose tissue or calcium hydroxylapatite. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2022;279(4):1967-78.
- 32) Carroll TL, Rosen CA. Long-term results of calcium hydroxylapatite for vocal fold augmentation. *Laryngoscope* 2011;121(2):313-9.
- 33) DeFatta RA, Chowdhury FR, Sataloff RT. Complications of injection laryngoplasty using calcium hydroxylapatite. *J Voice* 2012;26(5): 614-8.
- 34) Schwarz W. PVP: A critical review of the kinetics and toxicology of polyvinylpyrrolidone (povidone). Boca Raton: CRC Press;1990.
- 35) Sittel C, Echternach M, Federspil PA, Plinkert PK. Polydimethylsiloxane particles for permanent injection laryngoplasty. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006;115(2):103-9.
- 36) Mattioli F, Bettini M, Botti C, Busi G, Tassi S, Malagoli A, et al. Polydimethylsiloxane injection laryngoplasty for unilateral vocal fold paralysis: long-term results. *J Voice* 2017;31(4):517.e1-7.
- 37) Sandre C, Gil H, Castellanos PF, Atallah I. Transoral laser microsurgery for polydimethylsiloxane (VOX Implant®) explantation. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2021; 138(3):183-5.
- 38) Yamauchi PS. Emerging permanent filler technologies: Focus on Aquamid. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2014;7:261-6.
- 39) Lee SW, Son YI, Kim CH, Lee JY, Kim SC, Koh YW. Voice outcomes of polyacrylamide hydrogel injection laryngoplasty. *Laryngoscope* 2007;117(10):1871-5.
- 40) Kang KY, Lee SA, Lee SK, Seon SW, Jung JH, Park KN, et al. Persistent vocal fold granuloma following superficial PAAAG injection laryngoplasty: A case report. *J Voice* 2016;30(6):769.e19-21.
- 41) Peppas NA, Benner RE Jr. Proposed method of intracordal injection and gelation of poly (vinyl alcohol) solution in vocal cords: Polymer considerations. *Biomaterials* 1980;1(3):158-62.
- 42) Ravanbakhsh H, Bao G, Latifi N, Mongeau LG. Carbon nanotube composite hydrogels for vocal fold tissue engineering: Biocompatibility, rheology, and porosity. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2019;103:109861.
- 43) Chung EJ, Jun DR, Kim DW, Han MJ, Kwon TK, Choi SW, et al. Prevention of polydimethylsiloxane microsphere migration using a mussel-inspired polydopamine coating for potential application in injection therapy. *PLoS One* 2017;12(11):e0186877.
- 44) Laeschke K. Biocompatibility of microparticles into soft tissue fillers. *Semin Cutan Med Surg* 2004;23(4):214-7.
- 45) Lemperle G, Morhenn VB, Pestonjamas V, Gallo RL. Migration studies and histology of injectable microspheres of different sizes in mice. *Plast Reconstr Surg* 2004;113(5):1380-90.
- 46) Kwon SK, Kim HB, Song JJ, Cho CG, Park SW, Choi JS, et al. Vocal fold augmentation with injectable polycaprolactone microspheres/pluronic F127 hydrogel: Long-term in vivo study for the treatment of glottal insufficiency. *PLoS One* 2014;9(1):e85512.

정답 및 해설

답 ④

해설 만성침습성진균성부비동염(chronic invasive fungal sinusitis)로 급성전격성진균성부비동염에 비하여 진행이 느리고 괴사가 덜한 것이 특징이다. *Aspergillus fumigatus*가 가장 흔한 균주로, 진균의 점막 침범과 림프구, 거대세포, 육아종이 침윤 등이 관찰되며, 주위 골조직을 미란시켜 안구나 두개강 내로 감염을 확산시키기도 한다. 치료는 병변부위의 광범위제거 및 전신적인 항진균제인 amphotericin B를 수주간 사용하는 것이며, 급성의 경우에 비하여 예후는 양호하나 재발이 드물지 않아 주기적인 단층촬영과 내시경검사를 요한다.

참고 문헌: 대한이비인후과학회. 이비인후과학:비과. 파주: 군자출판사;2018. p.311.