

부비동 내시경 수술 후 발생한 점막의 폴립양 변화에 대해 트리암시놀론을 함유한 젤폼의 효과

순천향대학교 의과대학 부속 천안병원 이비인후-두경부외과학교실,¹

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 이비인후-두경부외과학교실²

류광희¹ · 조영상² · 홍상덕² · 김효열² · 정승규² · 동헌종²

The Effect of Triamcinolone-Soaked Gelfoam in Patients with Polypoid Mucosal Change after Endoscopic Sinus Surgery

Gwanghui Ryu, MD¹, Young Sang Cho, MD², Sang Duk Hong, MD, PhD²,

Hyo Yeol Kim, MD, PhD², Seung-Kyu Chung, MD, PhD², and Hun-Jong Dhong, MD, PhD²

¹Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan Hospital, Cheonan; and ²Departments of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Background and Objectives: Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) recurs frequently after endoscopic sinus surgery (ESS). The aim of study was to evaluate the efficacy of triamcinolone-soaked absorbable gelatin foam (gelfoam) as a treatment for recurrent polypoid changes after ESS.

Subjects and Method: A total of 35 patients and 57 nasal cavities was retrospectively reviewed. All patients underwent triamcinolone-infused gelfoam packing for 1 week under nasal endoscopic guidance. Endoscopic scores were evaluated at 1 week, 1 month, and 3 months. We analyzed clinical characteristics between success and failure groups.

Results: Endoscopic scores were significantly improved after triamcinolone-soaked gelfoam packing, and the effects were maintained at 3-month follow-up (1.85 ± 0.61 vs. 0.82 ± 0.77 , $p < 0.001$). Duration between surgery and gelfoam packing was shorter in the success group compared to the failure group (8.2 ± 6.9 vs. 13.7 ± 8.4 weeks, $p = 0.033$). Serum eosinophil cationic protein and tissue eosinophil counts were significantly higher in the failure group ($p = 0.025$ and $p = 0.010$, respectively).

Conclusion: Triamcinolone-soaked gelfoam packing is an effective and safe method for managing recurrent polypoid change in patients with CRSwNP after ESS. Early intervention contributed to a successful result, and eosinophilic inflammation was associated with poor outcomes.

KEY WORDS: Nasal polyp · Polypoid change · Triamcinolone · Gelfoam.

서 론

폴립(nasal polyp)을 동반한 만성 비부비동염(chronic rhinosinusitis)의 내시경을 이용한 수술법은 그 자체로 치료의

한 맥락으로 자리 잡게 되었으며, 수술의 목적은 병적 점막의 제거와 정상 점막의 보존이다.¹⁾ 또한 많은 술자들은 수술 자체도 중요하지만, 수술 후 관리를 통하여 반복적인 염증 반응과 폴립의 재발을 효과적으로 조절하는 것 역시 만성 부

논문접수일: 2019년 3월 21일 / 수정완료일: 2019년 4월 16일 / 심사완료일: 2019년 4월 18일

교신저자: 동헌종, 06351 서울 강남구 일원로 81 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 이비인후-두경부외과학교실

Tel: +82-2-3410-3579, Fax: +82-2-3410-3879, E-mail: hjandy@gmail.com

비동염의 치료에 있어 큰 고려 사항임을 인지하게 되었다.²⁻⁴⁾

전신 스테로이드 요법은 재발한 점막의 부종과 재발한 폴립의 크기를 줄이는 데 효과적이다. 하지만 전신 스테로이드 요법은 대퇴골두의 괴사를 일으키거나 칼슘저하 등의 전해질 불균형을 유발하기도 하며 그 밖에도 백내장, 기분장애 등의 전신적 부작용으로 사용이 자유롭지 못하다.^{5,6)} 그러므로 환자 대부분에게 비강 세척과 국소 스테로이드 스프레이 요법을 시행한다. 국소 스테로이드 분무제는 부작용은 거의 없으면서 염증을 줄여주고 비 분비물 반응을 최소화하며, 만성 부비동염에서 항생제 사용을 줄여주는 것으로 나타났다. 하지만 술 후 국소 스테로이드 분무제 사용에 있어서 폴립의 재발을 줄여준다는 결과는 다양하게 보고되고 있으며, 최근 잘 디자인된 논문에서는 어떠한 임상적 효용성도 가지지 못한 것으로 나타났다.⁷⁾ 이러한 문제로 국소 스테로이드로 비강을 세척하는 방법 또는 증기로 흡입하는 방법 등이 연구되고 있으나 그에 대한 임상적 유용성이 완전히 밝혀지지 않았다.^{8,9)} 이러한 치료법에도 불구하고 만성 부비동염 수술 후 발생하는 재발성 폴립 또는 점막의 폴립양 변화(polypoid change)의 발생은 임상적으로 난문제로 남아있다.

이러한 이유에서 본 연구자들은 약물 투여를 위한 다른 경로를 생각해 보았고, 스테로이드의 직접적인 전달이 효과적인 것이라고 생각하였다. 이전 연구에서 트리암시놀론(triamcinolone, Tamceton®; Hanall Biopharma, Seoul, Korea)을 흡수성 제제(gauze)에 묻혀 비강에 패킹한 경우 국소 스테로이드 분무제를 사용한 경우보다 폴립의 재발률이 낮았다는 보고가 있었다.¹⁰⁾ 하지만 이는 2달동안 매주 방문하여 10분씩 패킹 하였으므로 환자가 매주 병원에 와야 하는 불편함이 있다. 트리암시놀론을 흡수성 제제(Nasopore®; Stryker Canada, Hamilton, Ontario, Canada)에 묻혀 수술 후 패킹한 경우 부종을 감소시키는 효과가 있었다는 보고도 있으나 대부분의 흡수성 제제는 비용이 비싸다는 단점이 있다.¹¹⁾ 이에 반해 젤폼(Spongostan Standard; Ethicon, Somerville, NJ)은 흡수성 제제로 비강내 유치시켰을 경우 장기간 남아 있으며 가격도 다른 흡수성 제제보다 저렴하여 치료제 매개체로 선택하기에 장점이 많은 물질이다.

트리암시놀론은 비강내 국소 스프레이로 사용되는 제제이며, 동물실험을 통해 트리암시놀론의 효과 및 조직학적으로 염증 변화를 확인한 논문이 발표된 바가 있다.^{12,13)} 이런 흡수성 충전물에 트리암시놀론을 묻혀 장기간 패킹하였을 경우 스테로이드의 전신적 영향이나 안전성 등에 대한 본 저자들의 연구 결과에 따르면, 이는 초기에 혈중 코티솔(cortisol) 수치를 낮추지만 점차적으로 10일 이후에는 정상화되는

것으로 확인되었다.¹⁴⁾ 이에 본 연구에서는 폴립을 동반한 만성 비부비동염 환자에서 수술 후 폴립이 재발한 환자를 대상으로 하여 트리암시놀론을 젤폼에 묻혀 패킹한 환자들의 결과를 후향적으로 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

2014년 1월부터 2015년 3월까지 폴립이 동반된 만성 비부비동염을 진단받고 부비동 내시경 수술을 시행 받은 환자 중, 경과관찰 기간 도중 비내시경 소견 상 편측 또는 양측의 비부비동 점막에 폴립양 변화가 관찰된 환자들을 대상으로 후향적 의무기록 분석을 시행하였다. 대상 환자들에 대하여 수술받은 비부비동 점막에 폴립양 변화가 관찰되는 경우 각 비강에 트리암시놀론(40 mg/1 mL) 20 mg씩을 도포한 젤폼을 패킹한 후 1주일 뒤 제거하였다. 모든 패킹은 비내시경(nasal endoscopy)하에 시행되었으며, 패킹이 되어있는 일주일 동안 비강 세척은 중단하였다. 모든 환자에 대해 젤폼 패킹 후 1주, 1개월, 3개월 시점에 각각 비내시경 촬영을 시행하였고, 점막의 폴립양 변화 정도는 0, 정상; 1, 부종; 2, 폴립양 변화; 3, 명확한 폴립의 형성으로 수치화 하여 비교 분석하였다. 환자의 수술 당시 시행하였던 폴립의 조직검사 상에서 호산구(eosinophils) 개수를 확인하였으며, 혈중 호산구 수치 및 혈청 호산구양이온단백질(eosinophil cationic protein, ECP) 수치도 함께 분석하였다.

통계적 분석은 IBM SPSS Statistics 20(IBM Corp., Armonk, NY, USA) 프로그램을 이용하였으며 유의수준은 0.05로 하였다. 각 환자에서 처치 전후의 결과를 비교하기 위해 Wilcoxon 부호순위 검정을 사용하였으며, 호전 여부에 따른 각 군간의 비교는 Mann-Whitney U test를 이용하여 분석하였다.

결 과

총 35명의 환자에서 57개 비강에 대해 후향적으로 분석하였으며 이 중 남성은 22명, 여성은 13명이었다. 평균나이는 38.8세(11~76세)였으며, 재발성 부비동염으로 2회 이상 부비동 내시경 수술을 시행받았던 환자는 17명(48.6%)이었다. 혈청특이이뮤노글로블린E(serum specific immunoglobulin E) 검사 또는 피부단자검사(skin prick test)를 시행하였으며, 이 중 아토피 양성으로 판정된 환자는 13명(37.1%)으로 확인되었다. 환자들 중 천식 증상을 호소하거나 이전에 앓았던 기왕력이 있던 환자들을 대상으로 알레르기 내과에

의뢰하여 기관지 천식으로 확인된 환자는 총 2명(5.7%)이었다(Table 1).

모든 환자에서 패킹에 따른 감염이나 불편감 등의 합병증의 증거는 없었으며, 대부분의 환자에서는 패킹 전(Fig. 1A)과 비교하여 패킹 후 3개월째 점막의 폴립양 변화가 호전된 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 1B). 전체 비강(N=57)의 패킹 전 점막의 내시경 점수는 평균 1.85 ± 0.61 이었으며, 패킹 후 1주(N=57), 1개월(N=38, 66.7%), 3개월(N=23, 40.4%)째 내시경 점수는 각각 1.19 ± 0.58 , 0.97 ± 0.75 , 0.82 ± 0.77 으로 패킹 전에 비하여 모두 유의한 호전을 보였다(Wilcoxon 부

호순위 검정, $p < 0.001$)(Fig. 2). 1차 치료 후 점막 상태에 따라 추가 패킹이 필요 한 환자의 수는 7명, 총 11개의 비강이 있었고, 이들에게는 각각 1회에서 3회의 추가적인 패킹을 시

Table 1. Demographic data of patients

Variables	N=35
Mean age \pm SD (range)	38.8 \pm 15.6 (11–76)
Male sex, n (%)	22 (62.9)
Atopy, n (%)	13 (37.1)
Asthma, n (%)	2 (5.7)
Previous sinus surgery (≥ 2 times), n (%)	17 (48.6)

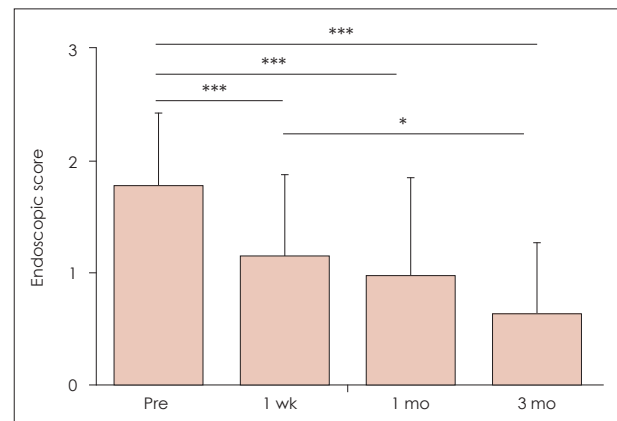


Fig. 2. Endoscopic scores (0: normal, 1: edema, 2: polypoid change, 3: polyp) were significantly improved after gelfoam packing and the effects were maintained until 3 months follow-up (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$).

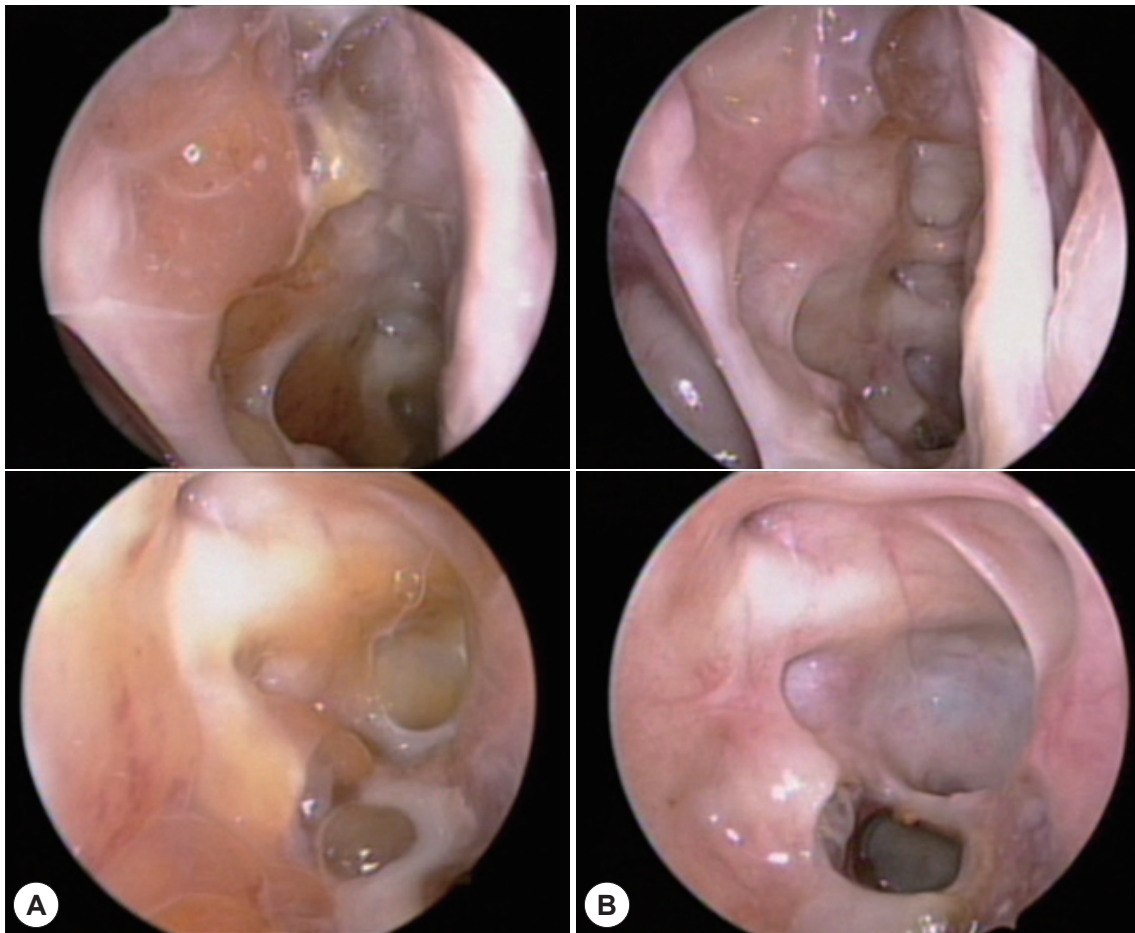


Fig. 1. Endoscopic findings before and after gelfoam packing. A: Polypoid sinonasal mucosa after endoscopic sinus surgery. B: Recovery state of polypoid edema 3 months after gelfoam packing.

Table 2. Clinical characteristics between success and fail groups evaluated at 3 months

Variables	Success (N=14)	Fail (N=9)	p-value
Age (years)	41.4±16.3	30.6±13.7	0.184
Duration (weeks)	8.2±6.9	13.7±8.4	0.033*
Blood eosinophils (%)	2.5±1.1	2.7±1.7	0.874
Serum ECP (μg/L)	14.0±13.8	33.3±25.4	0.025*
Tissue eosinophils (n/HPF)	10.2±13.9	23.9±13.5	0.010*

*: Statistically significant at p-value<0.05. ECP: eosinophil cationic protein, HPF: high power field

행하였다. 이들도 3개월째 내시경 점수 평균 0.90으로 유의한 호전을 보였다.

환자들의 결과 분석을 위해, 내시경 점수상 1점이라도 호전된 그룹을 성공으로, 호전되지 않거나 오히려 악화된 환자들은 실패 그룹으로 나누어 1주, 1개월, 3개월째 효과와 이에 미치는 요소들을 분석하였다. 분석결과 수술 후 점막의 부종이나 폴립양 변화가 관찰된 평균 주 수는 11.3주로 패킹 후 성공군은 수술 후 평균 9.5주, 실패군은 평균 13주로 수술 후 패킹을 시행한 시점에 따라 양 군간에 유의한 차이를 보였다 (Mann Whitney U test, p=0.03). 그 외에 패킹 시행 후 1주 및 1개월째 양 군간의 결과에 영향을 미치는 유의한 요소는 없었다. 하지만 수술 3개월째 분석결과 패킹 기간이 1주째와 마찬가지로 짧을수록 패킹 후 성공확률이 유의하게 높았으며, 수술 시 폴립 조직의 호산구 개수가 많거나, 혈청의 호산구양이온단백질 수치가 높을수록 실패할 확률이 높았다 (Table 2). 이 밖에도 나이, 아토피 유무, 천식 유무 및 수술 전 컴퓨터 단층 촬영 상 Lund-Mackay 점수는 패킹 후 경과관찰 한 비 내시경 소견에서 이에 따른 유의한 차이는 보이지 않았다.

고 찰

본 연구는 폴립을 동반한 만성 비부비동염을 진단받고 비부동 내시경 수술을 받은 후 경과관찰 중 비부비동 점막의 폴립양 변화를 보인 환자만을 대상으로 하여 진행되었으며, 트리암시놀론을 함유한 젤폼의 비강 내 패킹이 비부비동 점막의 폴립양 변화를 유의하게 줄일 수 있음을 보여주었다. 특히 후향적 연구 결과임에도 불구하고 처치 후 1주, 1개월, 3개월까지 일련의 결과를 분석하였으며, 그 효과가 지속되는 것을 알 수 있었다.

경구 스테로이드 제제의 사용에 따른 전신 부작용을 줄이기 위해 만성 비부비동염, 알레르기성 비염 등에서의 비강 스테로이드 분무제에 대한 연구는 다양하게 진행되어 이미 그 안전성 및 효과가 입증된 상태이다. 하지만 이들 대부분의 연

구는 증상이나 폴립의 완전한 관해 보다는 일부 증상의 호전을 연구 성과로 보여주고 있다.¹⁵⁾¹⁶⁾ 또한, Dijkstra 등이 시행한 한 연구에서는 비부동 내시경 수술 후 비강 스테로이드 분무제의 사용이 수술 후 만성 비부비동염이나 폴립의 재발을 막지 못한다는 결과를 보여주기도 했다.¹⁷⁾

비부동 내시경 수술을 한 환자에게 고용량의 스테로이드를 국소적으로 전달하기 위한 시도는 다양한 방법으로 이미 보고된 바 있다. Kang 등¹⁰⁾이 시행한 연구에서는 트리암시놀론을 적신 거즈를 수술 후 환자의 비강에 패킹하고 2개월 동안 매주 치료를 하며 경과관찰을 하였으며 폴립의 재발은 유의하게 억제하였으나 환자들의 주관적 증상과 비 내시경 소견과는 연관관계가 없음을 보고한 바 있다. Pletcher 등¹⁸⁾의 연구는 총 8명의 비내시경 수술을 받고 폴립이 재발한 환자들을 대상으로 흡수성 패킹 물질(carboxymethylcellulose foam)에 트리암시놀론을 적서 패킹 하였으며 치료 시작 1주 및 1개월째 비내시경 소견과 증상 점수를 종합하였다. 연구 결과 주관적인 증상과 비내시경 소견 모두 유의하게 호전되었음을 보고 하였다. 최근에는 약물 분출 스텐트(steroid-eluting stent) 등을 이용한 비강내 패킹이 수술 후 협착 및 폴립형성의 방지와 상처의 재생에도 도움을 주는 것으로 밝혀졌으나 비용이 비싼 단점이 있다.¹⁹⁾

이 연구에서는 한곳의 대학병원에서 폴립을 동반한 만성 비부비동염으로 수술받은 35명의 환자, 57비강을 대상으로 내시경 소견을 후향적으로 분석하여 기존 연구에 비해 연구 대상의 수를 크게 늘렸으며, 3개월까지 경과관찰한 결과를 종합하였다. 또한 이미 안전성이 입증된 젤폼을 활용하였고 모든 환자에서 패킹에 따른 합병증의 증거는 전혀 없었다. 점막 상태에 따라 6명의 환자에서는 1회에서 3회의 추가적인 패킹을 하였고 이후 내시경 소견상 유의한 호전을 보여주었으며 역시 추가 패킹에 대한 합병증은 없었다.

젤폼 패킹의 효과적인 측면에서 수술 후 점막의 부종이나 폴립양 변화가 빨리 나타나 패킹을 초기에 할수록 효과가 좋았으며, 폴립 조직의 호산구 수치 및 혈청 호산구양이온단백질 수치가 높을수록 패킹에 반응하지 않을 확률이 높아 이 들로서 패킹 후 성공 여부를 예측할 수 있었다. 만성 비부비동염에서 호산구성 폴립(eosinophilic polyp)은 이미 재발을 자주 하고 치료하기가 어려운 것으로 알려져 있다.²⁰⁾²¹⁾ 특히 천식이나 아스피린 유발성 호흡기 질환이 동반된 경우에는 재발할 확률이 매우 높다.²²⁾ 본 연구결과를 통하여 수술 시 시행한 폴립의 조직검사에서 호산구성 폴립으로 진단된 경우, 수술 이후 점막에 폴립양 변화를 보일때에는 초기에 트리암시놀론을 문힌 젤폼 패킹과 같은 처치를 시행하면 병변

의 악화 및 재발을 예방하는데 도움을 줄 수 있을 것이다.

이 연구는 무작위 대조군 연구가 아닌, 후향적 분석을 시행하여 환자들의 임상적 특성이 다양하고 대조군과의 비교 분석이 이루어지지 않았다. 또한 환자의 주관적 증상은 배제하고 비 내시경 소견만으로 치료 효과에 대한 분석이 시행된 한계점이 있다. 따라서 저자들은 현재 무작위 대조군을 설정하여 이중맹검법으로 트리암시놀론을 묻힌 젤폼 패키징에 대한 효과를 연구를 계획하고 있다.

결론

본 연구는 폴립을 동반한 만성 비부비동염 환자에서 수술 이후 재발한 점막의 폴립양 변화에 대하여 트리암시놀론을 묻힌 젤폼 패키징의 효과를 분석하였고, 그 결과 점막 상태의 유의한 호전을 확인하였다. 호산구성 폴립에서는 그 효과가 미미하지만, 폴립양 변화 후 처치를 빨리 시행할수록 점막의 회복 정도가 좋은 것을 알 수 있었다.

중심 단어 : 비강폴립 · 폴립양 변화 · 트리암시놀론 · 젤폼.

REFERENCES

- 1) Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012;50:1-12.
- 2) DeConde AS, Mace JC, Levy JM, Rudmik L, Alt JA, Smith TL. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Laryngoscope* 2017;127:550-5.
- 3) Stein NR, Jafari A, DeConde AS. Revision rates and time to revision following endoscopic sinus surgery: A large database analysis. *Laryngoscope* 2018;128:31-6.
- 4) Wynn R, Har-El G. Recurrence rates after endoscopic sinus surgery for massive sinus polyposis. *Laryngoscope* 2004;114:811-3.
- 5) Bachert C, Watelet JB, Gevaert P, Van Cauwenberge P. Pharmacological management of nasal polyposis. *Drugs* 2005;65:1537-52.
- 6) Head K, Chong LY, Hopkins C, Philpott C, Schilder AG, Burton MJ. Short-course oral steroids as an adjunct therapy for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:Cd011992.
- 7) Kalish LH, Arendts G, Sacks R, Craig JC. Topical steroids in chronic rhinosinusitis without polyps: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;141:674-83.
- 8) Wang C, Lou H, Wang X, Wang Y, Fan E, Li Y, et al. Effect of budesonide transnasal nebulization in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:922-29.e6.
- 9) Smith KA, French G, Mechor B, Rudmik L. Safety of long-term high-volume sinonasal budesonide irrigations for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:228-32.
- 10) Kang IG, Yoon BK, Jung JH, Cha HE, Kim ST. The effect of high-dose topical corticosteroid therapy on prevention of recurrent nasal polyps after revision endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 2008;22:497-501.
- 11) More Y, Willen S, Catalano P. Management of early nasal polyposis using a steroid-impregnated nasal dressing. *Int Forum Allergy Rhinol* 2011;1:401-4.
- 12) Kim SW, Kim DW, Khalmuratova R, Kim JH, Jung MH, Chang DY, et al. Resveratrol prevents development of eosinophilic rhinosinusitis with nasal polyps in a mouse model. *Allergy* 2013;68:862-9.
- 13) Chang DY, Joo YH, Kim SJ, Kim JH, Jung MH, Kim DW, et al. Therapeutic effects of intranasal cyclosporine for eosinophilic rhinosinusitis with nasal polyps in a mouse model. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:e29-32.
- 14) Hong SD, Kim JH, Dhong HJ, Kim HY, Chung SK, Chang YS, et al. Systemic effects and safety of triamcinolone-impregnated nasal packing after endoscopic sinus surgery: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:407-10.
- 15) Bonfils P, Nores JM, Halimi P, Avan P. Corticosteroid treatment in nasal polyposis with a three-year follow-up period. *Laryngoscope* 2003;113:683-7.
- 16) Small CB, Hernandez J, Reyes A, Schenkel E, Damiano A, Stryczak P, et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1275-81.
- 17) Dijkstra MD, Ebbens FA, Poulblon RM, Fokkens WJ. Fluticasone propionate aqueous nasal spray does not influence the recurrence rate of chronic rhinosinusitis and nasal polyps 1 year after functional endoscopic sinus surgery. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1395-400.
- 18) Pletcher SD, Goldberg AN. Treatment of recurrent sinonasal polyposis with steroid-infused carboxymethylcellulose foam. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:451-3.
- 19) Rudmik L, Smith TL. Economic Evaluation of a Steroid-Eluting Sinus Implant following Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;151:359-66.
- 20) Van Zele T, Holtappels G, Gevaert P, Bachert C. Differences in initial immunoprofiles between recurrent and nonrecurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy* 2014;28:192-8.
- 21) Hull BP, Chandra RK. Refractory Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis. *Otolaryngol Clin North Am* 2017;50:61-81.
- 22) Tokunaga T, Sakashita M, Haruna T, Asaka D, Takeno S, Ikeda H, et al. Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC Study. *Allergy* 2015;70:995-1003.