

노인성 음성의 임상적 특징 및 치료

부산대학교 의학전문대학원 부산대학교병원 이비인후과학교실,¹ 양산부산대학교병원 이비인후과학교실²

임윤성¹ · 이윤세² · 이종길²

Clinical Features and Managements of Presbyphonia

Yune-Sung Lim, MD,¹ Yoon-Se Lee, MD² and Jong-Kil Lee, MD²

¹Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Pusan National University School of Medicine, Pusan National University Hospital, Busan; and ²Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Pusan National University Yangsan Hospital, Yangsan, Korea

서 론

소위 '베이비붐 세대' 들이 노령화에 접어들면서, 노화와 연관된 질환의 관심이 크게 증가되고 있다. 인구학적으로 노인은 65세 이상으로 정의되며 65세 이상 인구비율이 7%를 넘으면 '고령화사회', 14%를 넘게 되면 '고령사회'라고 칭한다. 2010년 통계청에서 발표한 자료에 따르면 현재 우리나라에서 전체 인구 중 65세 이상 인구가 차지하는 비중은 11%이며, 한국의 고령화는 매우 빠른 속도로 진전되고 있어, 18년에는 노인 인구 비율이 14.3%로 고령사회에 진입할 예정이라고 한다. 따라서 노인성 질환의 관심이 커지고 있다.

노인성 질환 중에서 음성장애는 12% 이상의 빈도로 존재할 것으로 예측되며, 많은 사람들이, 심지어는 의료진들조차 노인의 음성변화를 정상적인 노화과정으로 받아들여 적극적인 치료를 하지 않는 경우가 많다. '노인성 음성(presbyphonia)'은 후두의 노화로 인한 음성변화를 의미하며, 후두관련 질환이 없으면서 노화와 관련된 해부학적, 조직학적인 변화와 기능의 감소가 특징이다.¹⁾ 이들은 주로 점진적인 음성의 약화를 호소하게

되는데, 대표적인 음성 변화로 제한적인 음도 및 강도, 발생시간의 감소, 약한 음성(weak voice), 기식음(breathiness), 신소리(hoarseness) 등의 음성변화를 나타낸다. 이학적 소견상 궁형성대(vocal fold bowing), 성대 위축증(vocal fold atrophy), 불완전한 성문폐쇄(glottal incompetence)의 후두소견을 보이며, 후두스트로보스코프(videostroboscopy)에서 점막진동의 비대칭성이나 초고속디지털영상법 촬영시 성문개대기(open phase)의 증가 소견이 나타나기도 한다.^{2,3)}

여기서는 노화와 관련된 음성장애의 임상적인 특징 및 수술을 포함한 치료법에 대해 서술하고자 한다

본 론

노인성 음성과 삶의 질

노인을 대상으로 한 연구에서, 개개인의 삶의 질(육체적 활동 및 활력상태, 신체적인 건강상태, 정신적인 건강, 신체의 고통, 사회에서의 활동)이 음성의 질과 매우 유의한 상관관계가 있음이 밝혀져 있다.⁴⁾ 또한 음성의 조조성(roughness)이 증가된 노인들은 사회적 활동을 피하려는 경향을 보인다는 연구도 있다.⁵⁾ 이러한 보고들은 음성의 질과 활동력(사회적 및 육체적 의미를 포함한)이 매우 깊은 연관이 있음을 보여준다. 건강한 신체 상태를 가진 노인의 음성이 그렇지 않은 사람들에 비해 jitter, shimmer가 낮고, 발생범위가 넓었다는 연구도

교신저자 : 이종길, 626-770 경남 양산시 물금읍 범여리 양산부산대학교병원 이비인후과학교실
전화 : (055) 360-2132 · 전송 : (055) 360-2162
E-mail : conan7317@hanmail.net

있다.⁶⁾ 또한 전신상태가 좋지 않은 노인의 경우 모음의 spectral noise level이 증가되어 있었으며,⁷⁾ 이를 통해 실제 연령(chronological age)보다는 생리적 나이(physiologic age)가 음성의 질에 더 많은 영향을 미치는 것으로 생각된다.

노인에서 애성의 원인

노화에 따른 성대의 변화에 대한 많은 연구가 진행되고 있는데, 연구에 따르면 단순한 노화로 인한 애성보다는 기저질환에 의하여 애성을 호소하는 경우가 압도적으로 많은 것으로 알려져있다. 60세 이상 환자에서 애성의 가장 많은 원인은 성대 용종과 같은 양성 성대 질환이며, 그 다음으로 악성종양, 성대마비, 기능성 발성 장애(functional dysphonia) 순이다. 파킨슨병(Parkinson's disease)이나 본태성 진전증(essential tremor)과 같은 신경퇴행성 질환에 의해 발생하는 애성도 인후두역류증에 의한 만성후두염과 같은 후두의 염증질환 들만큼 흔하다는 보고도 있다.^{8,9)} 대부분의 연구에 의하면 노인성 음성(presbyphonia)은 애성을 호소하는 노령 환자의 10%에 지나지 않는다고 한다.¹⁰⁾ 따라서 애성을 호소하는 노인 환자의 경우 기저질환의 가능성에 대한 철저한 평가가 필요하며, '노인성 음성'은 후두 및 기저질환들을 배제하여야 진단을 내릴 수 있다.

임상적 특징 : 음성의 질과 음향학적 특징

남성의 경우 기본주파수, 주파수 및 음량의 변동지표(perturbation index)의 증가, 잡음 지표(noise index)의 증가를 보이며 여성의 경우에는 기본주파수의 감소와 주파수 변동지표의 증가가 나타나지만 음량의 변동이나 잡음 지표의 변화는 뚜렷하지 않다. 공기역학적 검사는 남성에서 성대폐쇄부전으로 인한 평균호기율(mean flow rate)의 증가와 성문저항(laryngeal resistance)의 감소 소견을 보이는 것에 반해 성문하압(subglottic pressure)은 유지가 되는 것으로 알려져 있으나 여성에서는 뚜렷하지 않다. 전기성문파형검사(electroglottography)상 나이가 들면서 남자는 성문개대율이 증가하지만 여성은 큰 차이가 없었으며, 여자보다는 남자에서 음성의 기식성(breathiness)이 더욱 증가함이 알려졌다.¹¹⁾ 여성에서 노화와 관련된 음성의 변화 중 가장 뚜렷한

것은 기본주파수의 감소이며 이와 함께 최대발성지속시간, 폐활량의 감소 등과 같이 폐기능과 관련된 지표들의 감소가 나타난다.^{12,13)}

후두 검사 소견

노인성 후두는 후두내시경 검사상, 성대 접막과 근육의 위축으로 인해 궁형 성대(vocal fold bowing or concavity)의 형태로 관찰되며 이는 노인 남성의 67%에서 관찰된다.¹⁴⁾ 또한 피열연골의 성대돌기가 뚜렷해지며, 발성 시에 성대의 접촉 부전이 발생한다.¹⁵⁾ 외전된 성대의 bowing 정도와 발성시 glottal gap의 정도사이에는 서로 직접적인 연관성은 없는데, 이는 보상기전이 존재함을 시사하며,¹⁶⁾ vocal tremor나 접막 파형의 비대칭성이 저연령군에 비하여 상대적으로 흔히 나타난다.¹⁵⁾

'노인성 후두'에서의 분자 및 세포적 변화

노화과정과 함께 후두의 여러 가지의 구조, 조직, 세포 등의 변화가 발생하는데 이는 노인성 음성변화를 잘 반영한다.

후두내 근육(Laryngeal musculature)

궁형 성대는 일반적으로 성대의 근육의 위축에 의한 것으로 알려져 있으며, 노인에서 근육의 기능은 voice parameter와 유의한 상관관계가 있음이 알려져 있다. 근육의 위축의 원인은 아직 명확히 밝혀져 있지 않지만, 아마도 근육으로의 신경입력(neural input)의 변화에 따른 영향인 것으로 추측되고 있다. Connor 등은 rat의 이용한 연구에서, 청년층(younger), 노령층(older), 탈신경층(denervation) 세 군으로 분류하여, 갑상피열근의 신경근연접부(neuromuscular junction)의 구조를 조사하였는데, 청년층보다 노령층에서 축삭말단부(axon terminal area)의 현저한 감소와 시냅스이후 아세틸콜린 수용체의 증가소견이 관찰되었으며, 이러한 변화는 탈신경한 근육에서의 변화와 유사하였다.¹⁷⁾ 또한 외측 윤상피열근(lateral cricoarytenoid muscle)과 갑상피열근(thyroarytenoid muscle)에서 myosin heavy chain의 차이를 조사하였으며, 노화가 진행됨에 따라, type IIB myosin heavy chain이 근육에서 감소하고 type IIX(myosin heavy chain의 slower contraction isoform)가

증가함을 보고하였다.¹⁸⁾

고유층(Lamina propria)

고유층에는 두 가지의 서로 다른 collagen fiber들이 세 층으로 배열되어 있다. 상피층 바로 아래에는 두껍고, 강한 복굴절성(birefringent)의 type I collagen fiber 층이 분포하고 있다. 중간에는 약한 복굴절성의 type III collagen fiber 층이 위치하며, 그 아래층에 성대근(vocalis muscle)과 인접하여 type I collagen fiber 층이 분포한다. 각 층의 fiber들은 서로 뒤얽혀 있으며, 조직의 stretching 및 deformation을 가능하게 한다. 노화가 진행됨에 따라 고유층은 점차 얇아지고, 이를 덮고 있는 상피의 세포밀도가 감소한다. 노인에서 collagen matrix의 조직학적 형태의 변화로, type I collagen fiber가 상대적으로 증가하며, 고유층의 stiffness를 야기하게 된다. 서로 얽힌 다양한 크기의 collagen fibril에 의해 고밀도의 collagen bundle이 형성되고, 세포의 공간 및 기질(extracellular space and matrix)이 감소하며, collagen layer의 바스켓(basket)과 같은 구조가 흐트러져, 정상 층상 구조가 완전히 소실되기도 한다(Fig. 1).^{19,20)} 이러한 변화는 여성보다는 남성에서 두드러진다.^{20,21)}

고유층의 중간층과 심층은 주로 fibrous protein으로 구성된다, 고유층의 표층은 fibrous protein은 상대적으로 적으나 hyaluronic acid와 proteoglycan이 풍부하여, 성대의 viscosity를 유지하는데 중요한 역할을 한다. 성대의 viscoelastic property를 유지하기 위해서는 이러한 세포외기질의 구성요소간의 균형이 매우 중요하다. 노화된 성대의 세포외 기질에서는 collagen fiber가 상대적으로 증가하며 hyaluronic acid가 감소하게 되는데(Fig. 2), 이러한 fibrotic change로 인해 성대의 stiffness 및 위축성 변화가 야기되고, 결과적으로 약하고 기식적인 음성이 발생하게 된다.¹⁹⁻²²⁾

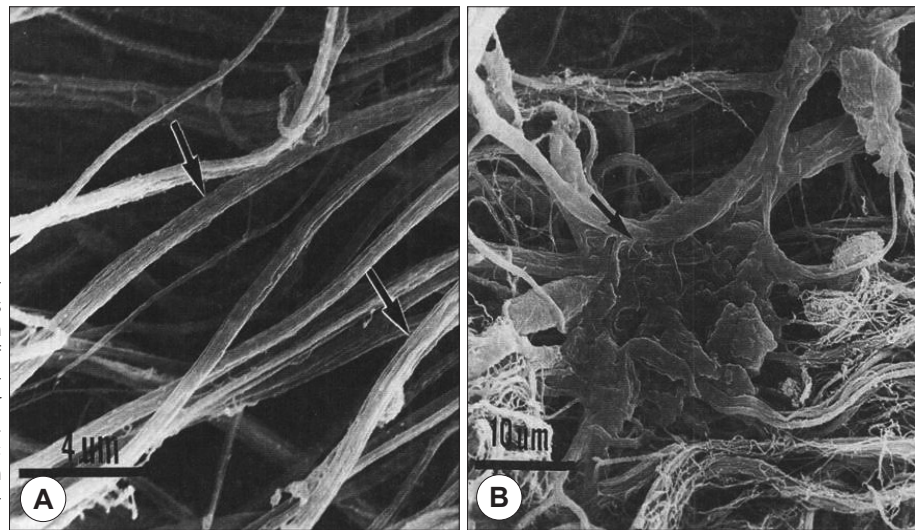
부하여, 성대의 viscosity를 유지하는데 중요한 역할을 한다. 성대의 viscoelastic property를 유지하기 위해서는 이러한 세포외기질의 구성요소간의 균형이 매우 중요하다. 노화된 성대의 세포외 기질에서는 collagen fiber가 상대적으로 증가하며 hyaluronic acid가 감소하게 되는데(Fig. 2), 이러한 fibrotic change로 인해 성대의 stiffness 및 위축성 변화가 야기되고, 결과적으로 약하고 기식적인 음성이 발생하게 된다.¹⁹⁻²²⁾

기타 요소들

일반적으로 타액과 점액의 분비는 연령증가와 함께 증가하여 노인들은 구강과 비강의 건조감을 호소하게 된다. 후두점막의 점액분비 역시 감소하게 된다. 노인 후두에서는 과립세포질세망(granular endoplasmic reticulum)과 Golgi체의 감소가 관찰된다. 장액분비세포(serous cell)의 전자현미경 관찰 시 분비과립(secretory granules)의 밀도가 감소한다. 점액소적(mucigen droplets)과 장액과립(serous granule)의 수 역시 감소된다. 이러한 변화는 성대점막의 점액분비 감소를 시사하고, 그 결과 후두표면의 irritant의 효과적인 제거를 저해하게 된다.²³⁾

후두연골은 연령에 따라 점진적으로 골화(ossification)의 과정을 밟게 되는데, 이러한 퇴행성 변화로 후두 및 성대진동구조의 viscoelasticity 및 목소리 특성의 변화가 야기된다. 피열연골은 성별과 관계없이 체부

Fig. 1. Scanning electron micrographs of elastic fibers in superficial layer of lamina propria of vocal fold. A : Younger adult. B : Aged adult. Arrow-some elastic fibers united to form sheet with rough surface.



(body)와 근육돌기(msucular process)에 국한된 골화를 보이게 된다. 운상연골 역시 20대 후반부터 골화가 시작되는데 내측, 외측 부위에서 골화가 발생하게 된다. 운상피열관절면의 골화 및 퇴행성 변화도 관절의 운동 범위를 제한시켜 노인성 음성을 야기할 수 있다.^{24,25)}

치 료

음성치료

대다수의 노인들은 음성의 변화를 자연스러운 현상으로 생각하고 받아들인다. 노인성 음성장애의 치료는 장애가 심각하거나 아니면 병리적인 질환과 연관되거나, 좋은 음성을 유지해야만 하는 사회적 활동을 하는 경우에서 적응이 된다. 노인성 변화가 기존의 음성 질환의 정

도를 더 크게 만드는 경우가 많은데, 예를 들어 일측성 성대마비의 경우 이미 위축되고 약해진 성대의 보상작용이 젊은 층에 비해 제한적일 수 밖에 없다. 더구나 폐 기능도 약화된 상태이므로 음성은 더욱 약해진다. 마비된 성대의 내전술 만으로는 미흡하여 견측 성대의 보강을 병행해야 하는 경우도 있다. 경련성 발성장애의 경우에도 감상피열근이 이미 위축되어 있으므로 보톡스의 주입으로 후두기능이 더욱 약화될 수 있음을 예상 할 수 있다.

많은 노인성 발성장애 환자에게서 성대의 위축을 보상하기 위해서 과도한 움직임 보이는 경우가 있다. 이러한 경우 성대근을 이완시키게 되면 음성의 약화가 더욱 심해지므로 치료가 어렵게 된다. 따라서 노인성 발성장애의 음성치료는 긴장 완화와 함께 음성의 강화훈

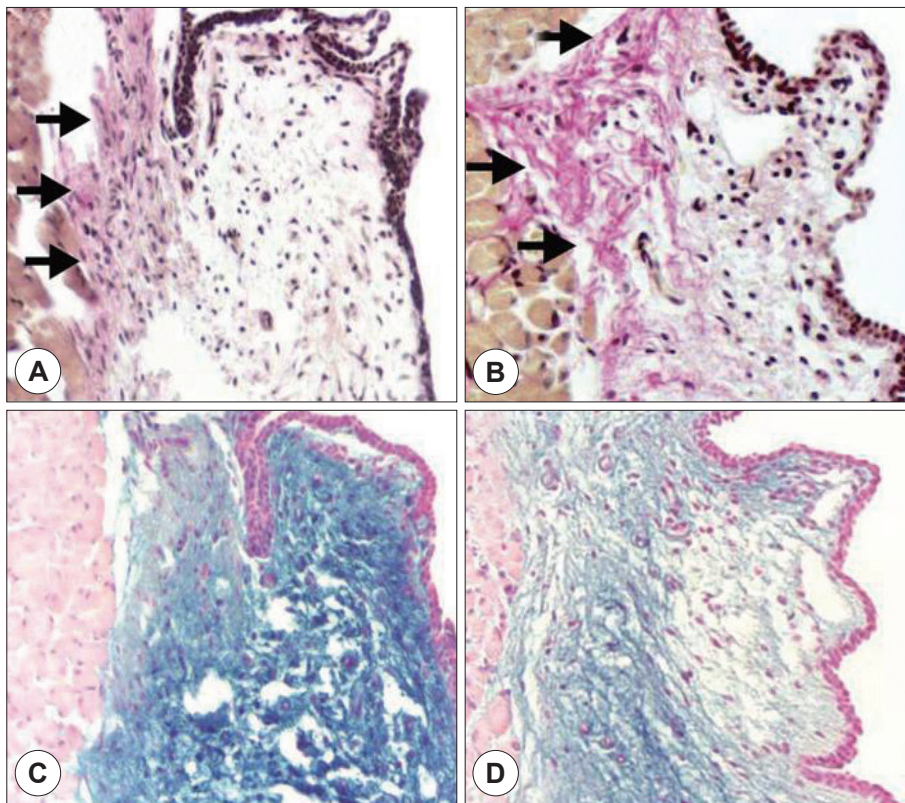


Fig. 2. Histological findings in coronal plane of the vocal folds. (A and B) Elastic-van Gieson stain (original magnification 20) shows more dense deposition of collagen (red stain as indicated by arrows) in the lamina propria of aged rats (B) than in that of young rats (A). (C and D) Alcian blue stain (original magnification 20) shows decreased hyaluronic acid (blue stain) density in the superficial layer of the lamina propria in aged rats (D) as compared with young rats (C).

련을 병행하여 치료하여야 한다. 성대근을 강화시키기 위한 음성치료는 성대위축의 주요한 치료방법 중 하나이다. 일반적으로 30대에서 80대에 걸쳐 fat-free body mass(즉 근육의 부피)는 15%정도 감소하게 되는데, 주당 3~4회 근육의 강도를 최대로 유지하는 훈련을 6~12주 시행하면 근육의 부피를 100% 늘릴 수 있다는 근육운동의 원칙을 성대에도 적용할 수 있다. 짧은 loud phonation을 시키는 Lee Silverman Voice Treatment는 음성을 강화하는데 효과적인 것으로 알려져 있으며, 이 치료는 짧은 기간, 16회의 치료를 3~4주에 걸쳐 시행하게 된다.^{26,27)}

수술적인 치료

실제로 수술의 적응이 되는 노인성 음성장애 환자는 그다지 많지 않으며, 수술을 하기 위해서는, 적절한 정도의 갑상피열근의 운동이 있어야 하며, 충분한 호기압의 유지가 되어야 좋은 음성으로의 회복을 기대할 수 있으리라 생각된다. 적절한 음성치료에 반응이 없을 경우 수술적인 치료를 고려할 수 있지만, 현재까지 성대근 위축의 수술적 교정에 대한 성공적인 결과를 보고한 문헌은 많지 않다.

LeJeune 등은 갑상연골 전방에 하 기저 피판(Inferior based flap)을 만들어 ant. commissure advancement를 시행하였으며,²⁸⁾ Tucker는 이를 상 기저 피판(superior based flap)으로 변형 발표하였다.²⁹⁾ 갑상연골의 아래쪽이 더 두꺼우므로 advancement 효과가 더 뛰어날 것을 기대하였으나, 이들 술식에 대한 장기적인 효과는 불명하다. 하지만, 술 후 성대의 지속적인 신장으로 시간이 지나며 궁형성대가 다시 발생하는 현상이 보고되어, 더 이상 이러한 술식은 사용되지 않고 있다.³⁰⁾

Isshiki 등은 양측갑상연골성형술(bilateral thyoplasty type I)을 시행하여 좋은 효과를 보았으며, 음질의 개선보다는 용이한 발성이 가능하다고 보고하였다. 이는 일측성 성대마비 치료를 위한 성대내전술의 하나인 갑상연골성형술을 양측에 시술함으로써 성대폐쇄부전을 교정하는 원리를 가지고 있다.^{31,32)}

성대의 위축은 단지 후두경으로 관찰할 때처럼 관상면의 2차원에서만 glottic gap이 나타나는 것이 아니

며, 성대 전체의 부피의 감소이므로 시상면을 포함한 3차원적인 감소도 있을 수 있음을 고려해야 하며, 따라서 양측성 내전술로 성대의 위치를 중앙으로 교정하고, 부피와 형태를 교정하기 위한 지방주입술 등의 병행도 고려할 수 있을 것이다.

성대주입술(injection laryngoplasty)은 이물질을 성대 내에 주입함으로써 성대부피를 복원시키고 성대의 접착을 증가시키며 피열연골의 운동에 영향을 끼치지 않으므로 그 작용기전상 성대위축증에 가장 이상적인 치료로 생각할 수 있다. 다양한 주입물질의 개발로 매우 활발한 임상적용을 하고 있지만 아직까지 영구적인 성대주입술은 장기추적연구의 미비로 그 적용에 주의를 기해야 한다. 최근 권 등은 노인성 음성환자를 대상으로 Calcium hydroxylapatite를 주입하여 주관적 증상의 호전, 최대 호기시간 및 성문개대율의 증가를 보고하였다. Synthetic gel carrier가 첨가된 Calcium hydroxylapatite(Radiesse ; Bio-Form Medical, San Mateo, CA)는 작은 게이지의 needle을 통해 주입할 수 있으며, 부피의 감소가 타물질이 비해 적어 효과가 비교적 오래 지속 될 수 있다. 그러나 고유판의 superficial layer로 주입된 경우에는 심각한 합병증을 유발할 수 있으며, 이러한 경우에는 미세피판술등을 통해 주입한 물질을 제거해야 한다.³³⁾

최근 주목받고 있는 Basic fibroblast growth factor(bFGF)나 Hepatocyte growth factor(HGF)는 Matrix metalloproteinases(MMPs)와 같이 섬유화를 억제하고, 세포외기질을 줄이는 효소의 분비를 촉진시키는 유발 인자이다. 노령화된 rat의 성대에 HGF를 주입하여 hyaluronic acid와 collagen의 비율을 비교해보니, 대조군에 비해 MMP-2와 MMP-9가 유의하게 증가하였다. MMP-2와 MMP-9는 상처 회복과 조직의 재형성에 중요한 역할을 하는 효소로 세포외기질에서 collagen을 분해시키는 데 중요한 역할을 한다. 또한 조직학적으로도 HGF를 처치한 군에서 hyaluronic acid의 침착이 더 많았으며 collagen의 침착은 줄어 든 것으로 볼 때 HGF는 노화된 성대의 재생에 도움이 될 수 있을 것으로 생각되며, 향후 인체를 대상으로 한 추가적인 연구가 필요하리라 생각된다.^{34,35)}

결론

노화가 후두 및 성대에 미치는 영향 및, 노화로 인한 조직의 변화가 목소리에 미치는 영향에 대해서는 아직 연구해야 할 사항이 많이 남아있으나, 근래들어 많은 새로운 사실들이 밝혀지고 있다. 임상적으로 노화로 인한 후두 및 성대의 남녀간 변화의 차이가 알려졌고, 노화로 인한 후두근육의 변화가 탈신경으로 인한 근육의 변화와 유사한 점도 알려졌다. 고유층의 fibroblast 주입이 조직의 마모 손상을 복구시켜 줄 가능성이 있음이 확인되었고 많은 연구가 시행되고 있다. 성대 폐쇄부전을 교정하기 위한 새로운 치료법들도 소개되고 있다. 여러 가지 치료 방법 중에서, 노인이라는 특성상 다른 부위의 동반 질환을 고려한 적절한 치료를 선택하여 시행하는 것이 중요하다.

중심 단어 : 노인성 음성 · 수술.

본 연구는 2010년도 부산대학교병원 임상연구비 지원으로 이루어졌음.

REFERENCES

- 1) Cannito MP, Johnson JP. *Spasmodic dysphonia: a continuum disorder. J Commun Disord* 1981;14(3):215-33.
- 2) Pontes P, Brasolotto A, Behlau M. *Glottic characteristics and voice complaint in the elderly. J Voice* 2005;19(1):84-94.
- 3) 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.
- 4) Costa HO, Matias C. *Vocal impact on quality of life of elderly female subjects. Braz J Otorhinolaryngol* 2005; 71(2):172-8.
- 5) Verdonck-de Leeuw IM, Mahieu HF. *Vocal aging and the impact on daily life: a longitudinal study. J Voice* 2004; 18(2):193-202.
- 6) Ramig LA, Ringel RL. *Effects of physiological aging on selected acoustic characteristics of voice. J Speech Hear Res* 1983;26(1):22-30.
- 7) Ramig LA. *Effect of physiological aging on vowel spectral noise. J Gerontol* 1983;38(2):223-5.
- 8) Kandogan T, Olgun L, Gultekin G. *Causes of dysphonia in patient above 60 years of age. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2003;11(5):139-43.
- 9) Woo P, Casper J, Colton R, Brewer D. *Dysphonia in the aging: physiology versus disease. Laryngoscope* 1992;102(2):139-44.
- 10) Hagen P, Lyons GD, Nuss DW. *Dysphonia in the elderly: diagnosis and management of age-related voice changes. South Med J* 1996;89(2):204-7.
- 11) Winkler R, Sendlmeier W. *EGG open quotient in aging voices: changes with increasing chronological age and its perception. Logoped Phoniatr Vocol* 2006;31(2):51-6.
- 12) Makiyama K, Yoshihashi H, Park R, Shimazaki N, Nakai M. *Assessment of phonatory function by the airway interruption method: age-related changes. Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134(3):407-12.
- 13) Awan SN. *The aging female voice: acoustic and respiratory data. Clin Linguist Phon* 2006;20(2-3):171-80.
- 14) Honjo I, Isshiki N. *Laryngoscopic and voice characteristics of aged persons. Arch otolaryngol* 1980;106(3):149-50.
- 15) Pontes P, Yamasaki R, Behlau M. *Morphological and functional aspect of the senile larynx. Folia Phoniatr Logop* 2006;58(3):151-8.
- 16) Bloch I, Behrman A. *Quantitative analysis of videostroboscopic images in presbylarynges. Laryngoscope* 2001; 111(11 Pt 1):2022-7.
- 17) Connor NP, Suzuki T, Lee K, Sewall GK, Heisey DM. *Neuromuscular junction changes in rat thyroarytenoid muscle. Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111(7 Pt 1):579-86.
- 18) Suzuki T, Connor NP, Lee K, Bless DM, Ford CN, Inagi K. *Age-related alterations in myosin heavy chain isoforms in rat intrinsic laryngeal muscles. Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111(11):962-7.
- 19) Madruga de Melo EC, Lemos M, Aragão Ximenes Filho J, Sennes LU, Nascimento Saldiva PH, Tsuji DH. *Distribution of collagen in the lamina propria of the human vocal fold. Laryngoscope* 2003;113(12):2187-91.
- 20) Sato K, Hirano M. *Age-related changes of elastic fibers in the superficial layer of the lamina propria of vocal folds. Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106(1):44-8.
- 21) Ximenes Filho JA, Tsuji DH, do Nascimento PH, Sennes LU. *Histologic changes in human vocal folds correlated with aging: A histomorphometric study. Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112(10):894-8.
- 22) Hirano S, Bless DM, del Rio AM, Connor NP, Ford CN. *Therapeutic potentials of growth factors for aging voice. Laryngoscope* 2004;114(12):2161-7.
- 23) Sato K, Hirano M. *Age-related changes in the human laryngeal glands. Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107(6): 525-9.
- 24) Paulsen F, Kimpel M, Lockemann U, Tillmann B. *Effects of ageing on the insertion zones of the human vocal fold. J Anat* 2000;196(Pt 1):41-54.
- 25) Casiano RR, Ruiz PJ, Goldstein W. *Histopathologic changes in the aging human cricoarytenoid joint. Laryngoscope* 1994;104(5 Pt 1):533-8.
- 26) Ramig LO, Countryman S, O'Brien C, Hoehn M, Thompson L. *Intensive speech treatment for patients with Parkinson's disease: short-and long-term comparison of two techniques. Neurology* 1996;47(6):1496-504.
- 27) Ramig LO, Countryman S, Thompson LL, Horii Y. *Com-*

- parison of two forms of intensive speech treatment for Parkinson disease. J Speech Hear Res 1995;38(6):1232-51.*
- 28) LeJeune FE, Guice CE, Samuels PM. *Early experiences with vocal ligament tightening. Ann Otol Rhinol Laryngol 1983;92(5 Pt 1):475-7.*
- 29) Tucker HM. *Anterior commissure laryngoplasty for adjustment of vocal fold tension. Ann Otol Rhinol Laryngol 1985;94(6 Pt 1):547-9.*
- 30) Rosen CA, Murry T, Woodson GE. *Migration of the anterior segment following anterior commissure advancement: a case report. J Voice 1996;10(4):405-9.*
- 31) Isshiki N, Shoji K, Kojima H, Hirano S. *Vocal fold atrophy and its surgical treatment. Ann Otol Rhinol Laryngol 1996;105(3):182-8.*
- 32) Netterville JL, Stone RE, Luken ES, Civantos FJ, Ossoff RH. *Silastic medialization and arytenoid adduction: the Vanderbilt experience. A review of 116 phonosurgical procedures. Ann Otol Rhinol Laryngol 1993;102(6):413-24.*
- 33) Kwon TK, An SY, Ahn JC, Kim KH, Sung MW. *Calcium hydroxylapatite injection laryngoplasty for the treatment of presbylaryngis: long-term results. Laryngoscope 2010; 120(2):326-9.*
- 34) Hirano S, Nagai H, Tateya I, Tateya T, Ford CN, Bless DM. *Regeneration of aged vocal folds with basic fibroblast growth factor in a rat model: a preliminary report. Ann Otol Rhinol Laryngol 2005;114(4):304-8.*
- 35) Ohno T, Yoo MJ, Swanson ER, Hirano S, Ossoff RH, Rousseau B. *Regeneration of aged rat vocal folds using hepatocyte growth factor therapy. Laryngoscope 2009; 119(7):1424-30.*