

비용종의 원인, 재발 및 치료

연세대학교 의과대학 이비인후과학교실, 기도점액연구소

박도양 · 김창훈

Pathophysiology, Recurrence and Treatment of Nasal Polyps

Do Yang Park, MD and Chang-Hoon Kim, MD, PhD

Department of Otorhinolaryngology, The Airway Mucus Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

비용종은 전체인구 중, 약 1~4% 정도의 유병율을 갖는 이비인후과영역에서 비교적 흔한 질환으로,¹⁾ 5000여년 전 고대 이집트에서 비용종에 대하여 ‘Grapes coming down the nose’라고 기술한 기록이 존재하며, 기원전 3세기경 히포크라테스는 비용종을 4가지 기질의 불균형에 의하여 발생하는 질환이라고 말하였을 만큼 오래 전부터 기술되어온 질환이다.²⁾ 이러한 비용은 비강 혹은 부비동 내의 부종성의 반투명한 소엽 종괴를 특징으로 하며 대부분은 중비도 혹은 사골동에서 발견된다. 비용종의 원인은 아직 명확히 밝혀져 있지 않으나, 질환 중에서는 만성 비부비동염과 가장 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 비용종은 약물적 치료 및 수술적 치료를 요하는 경우가 많으며, 비교적 잘 조절되는 질환이나, 때때로 지속적으로 재발되는 경우도 있어, 비용종의 특성 및 생리를 이해하고 이에 대한 올바른 치료계획을 정하는 것이 중요하다.

본 론

역 학

일반적으로 비용종의 유병율은 1~4%로 알려져 있으며,

모든 인종에서 발생한다.¹⁾ 주로 남자에서 더 높은 발병율을 보이며, 보통 40세 이상의 환자에서 호발하고, 15세 이하의 유소아의 경우 드물기 때문에 이런 경우 낭성 섬유증(cystic fibrosis)과 같은 질환과 감별진단이 필요하다.³⁾

비용종 발생 연관인자

일반적으로 비용종은 다양한 국소 혹은 전신 염증반응 상태에서 발생하나, 대부분은 비부비동염과 동반하여 나타나며, 비부비동염의 약 30%에서 비용종이 관찰된다. 비용종이 동반되지 않은 비부비동염과 비교하여 볼 때 비용종이 동반될 때에 더 증상이 심하고, 긴 약물 치료기간과 수술을 요하는 경우가 많다. 이외에 알레르기 진균성 비부비동염(allergic fungal rhinosinusitis), aspirin exacerbated respiratory disease(AERD), Churg-Strauss 증후군, 낭성 섬유증(cystic fibrosis), 원발성 섬모운동 이상증(primary ciliary dyskinesia), 천식, Young 증후군 등의 질환에서도 비용종과 동반되는 경우가 많다. 알레르기 비염에서도 동반되는 경우가 있으나, 비 알레르기 비염 및 인구전체에 비하여 알레르기 비염 환자군에서 더 높게 비용종이 동반되지는 않아 연관성에 대하여는 여전히 불분명한 상태이다.³⁾ 다만 아토피가 비용종에 동반되는 경우, 삶의 질과 밀접한 연관이 있음이 밝혀져 있으며, 천식의 발병과 깊은 연관을 갖는다.⁴⁾

비용종의 조직학적 소견

조직학적으로 비용종은 호흡기계 점막 상피(respira-

교신저자 : 김창훈, 120-752 서울 서대문구 연세로 50-1
연세대학교 의과대학 이비인후과학교실, 기도점액연구소
전화 : (02) 2228-3609 · 전송 : (02) 393-0580
E-mail : entman@yuhs.ac

tory epithelium)과 염증세포가 침윤된 부종성 기질로 구성된다. 비용종의 점막은 하비갑개의 점막과 비교하여 볼 때, 배상세포(goblet cell)수가 적으며 기저층이 비후되고 다양한 염증세포가 침윤된다.⁵⁾ 미국과 유럽의 경우, 비용종에서 호산구가 많이 관찰되는 것을 특징으로 하며, 이들 국가에서는 전체 비용종 환자의 약 80%까지 AERD에서 주로 관찰되는 양상의 호산구 침윤이 관찰된다. 반면에 아시아에서는 주로 낭성 섬유증(cystic fibrosis)에서 관찰되는 비호산구성 혹은 호중구성성 침윤과 Th1/Th17 cytokine의 왜곡이 일어난다.⁶⁾ 또한 비용종은 수분의 함유량이 많고 섬모운동이 저하되어 있으며, 기저부를 제외하고 자율 신경이 분포하지 않는다.

비용종의 병태생리

비용종의 발생 기전에 대하여는 외부의 지속적인 염증반응에 대한 비점막의 이상반응으로써, 미생물(microorganism), 포도상 구균 초항원 가설(staphylococcal superantigen hypothesis), biofilms, 진균 가설(fungal hypothesis), 면역 장벽 가설(immune barrier hypothesis), 과도한 Th2 반응, eicosanoid pathway 결손 등이 가능할 것으로 연구되고 있으나,⁷⁾ 여전히 비용종의 발생을 유발시키는 initial trigger event는 모호한 상태이다.

미생물은 비용종의 발병에 부비동 microbiome, *S. aureus*의 superantigens, biofilms, fungus 등의 형태로 기여할 것으로 생각된다. 하지만 비용종이 동반되지 않은 비부비동염과의 비교에서 부비동 microbiome는 두 군간에 크게 차이가 나지 않으며, biofilm 역시 *S. aureus*의 colonization 및 이에 대한 Ig E의 생성과 연관이 있으나 그 역할이 아직 불분명하다. 다만 biofilm의 경우, biofilm이 존재한 환자는 그렇지 않은 환자에 비하여 더 심한 증상과 내시경 소견을 보이며, 이들은 대부분은 수술 후 더 긴 기간의 치료가 필요하다.

비용종의 발생에는 외부의 반복되는 염증은 비점막 혈관을 변화시켜 세포 내로의 수분 이동조절능력에 이상을 일으켜 부종으로 이어진다는 가설과, Bernouli 현상에 의하여 사골동 점막이 비기류에 의해 비강 내로 함입된다는 가설, 상피탈락이 결체조직과 분비선으로 대체되어 생긴다는 가설 등이 있다.⁸⁾ 비용종의 형태로는 부종형(60%), 낭종형(27%), 결체조직형(13%)으로 분류할

수 있으며, 부종형은 배상세포의 증식과 호산구 및 비만세포의 침윤, 세포기저막의 비후, 위낭포상의 변화를 특징으로 하며, 낭종형은 부종형에 비하여 더 많은 점액성 및 장액성 분비선과 도관이 증식하는 것을 특징으로 한다. 결체조직형은 조직부종이나 배상세포의 증식은 적고, 상피세포가 편평상피화 및 입방상피형을 특징으로 한다.⁹⁾

알레르기와의 연관성에 대하여는 증상이 비슷하고, 대

Table 1. 비용종과 유사한 형태의 병소

양 성	
해부학적 병소	
기포성 갑개(Concha bullosa)	
종 양	
상피성(Epithelial)	
유두종(Papilloma) :	inverted, everted, cylindric
소 타액샘(Minor salivary) :	다형선종(pleomorphic adenoma)
간엽성(Mesenchymal)	
신경성(Neurogenic) :	meningioma, schwannoma, neurofibroma
혈관성(Vascular) :	hemangioma, angiofibroma
섬유골성(Fibro-osseous) :	ossifying fibroma, muscular leiomyoma, angioleiomyoma
육아종 및 염증	
Wegener 육아종증(granulomatosis)	
Sarcoidosis	
Crohn's disease	
악 성	
상피성(Epithelial)	
편평 상피암(Squamous cell carcinoma)	
선암(Adenocarcinoma)	
선양 낭포암(Adenoid cystic carcinoma)	
선방 세포암(Acinic cell carcinoma)	
점액 표피양암(Mucoepidermoid carcinoma)	
후각 신경 아세포종(Olfactory neuroblastoma)	
악성 흑색종(Malignant melanoma)	
전이암(Metastatic tumors)	
미분화암(Undifferentiated carcinoma)	
간엽성(Mesenchymal)	
Lymphoreticular lymphoma and plasmacytoma	
횡문 근육종(Rhabdomyosarcoma)	
연골 육종(Chondrosarcoma)	
Ewing 육종(sarcoma)	

부분의 비용이 알레르기과 관련이 깊은 호산구를 많이 포함하고 있으며, 천식과 동반하여 발견된다는 것을 근거로 하고 있으나, 실제로 이에 대한 연구를 보면, 비용은 비알레르기 및 알레르기 군에서 유병율에 차이가 없거나, 오히려 비알레르기 군에 비하여 더 낮은 유병율을 보인다. 비용종 환자의 경우에 항원에 대한 피부반응 검사

결과 양성율이 더 높으나, 비용의 형성에 Ig E 매개 알레르기 반응의 역할은 아직 모호한 상태이다.^{10,11)}

Arachidonic acid의 비정상적 대사는 AERD환자의 15~23%에서 관찰되는 비용종 발생에 관여하게 되는데, 이는 Aspirin 및 NSAIDs가 cyclooxygenase pathway를 억제하여 arachidonic acid가 prostaglandin으로 대사되는 것을 억제하여 alternative pathway로써 lipoxygenase pathway를 증진시켜 이들 대사물에 의하여 비증 과분비 및 점막 부종, 호중구 및 호산구가 증가하는 과정을 거쳐 비용이 발생하게 된다.^{12,13)}

Table 2. 유소아의 비용종 감별진단

선천성
뇌류(Encephalocele)
신경 교종(Glioma)
유피 낭포(Dermoid cyst)
비루관 낭종(Nasolacrimal duct cyst)
종양(Neoplasia)
양 성
두개인두종(Craniopharyngioma)
혈관종(Hemangioma)
신경 섬유종(Neurofibroma)
악 성
횡문 근육종(Rhabdomyosarcoma)

비용종의 감별진단

양측성의 비용은 악성일 가능성이 약 1% 미만으로 드물지만, 일측성의 비용은 반전성 유두종(inverted papilloma), 혈관 섬유종(angiofibroma), 신경 섬유종(neurofibroma), 혈관종(hemangioma), Wegener 육아종증, 편평상피암(squamous cell cancer) 등을 의심할 수 있으며, 실제로 다양한 병소에서 비용이 동반되어 관찰될 수 있다

Table 3. Treatment evidence and recommendations for adults with CRS c NPs

약물 제제	근거수준	등 급	권고사항
국소 스테로이드 제제	Ia	A	적절
전신 스테로이드 제제	Ia	A	적절
단기간 경구 항생제(<4 wk)	Ib and Ib (-)	C	적절, 적은 효과
장기간 경구 항생제(>12 wk)	III	C	적절, 특히 Ig E level이 낮은 경우에 사용가능
캡사이신(Capsaicin)	II	C	부적절
Proton pump 억제제	II	C	부적절
Aspirin 탈감작 치료	II	C	불분명
이뇨제(Furosemide)	III	D	부적절
면역 억제제	IV	D	부적절
생리 식염수 세척	Ib	D	적절, 대증치료 목적
국소 항생제	없음	D	부적절
항 IL-5 제제	없음	D	불분명
Phytotherapy	없음	D	부적절
국소 및 전신 비강 수축제	단일제제 연구 없음	D	부적절
점액 용해제	없음	D	부적절
알레르기환자의 항히스타민 제제 사용	없음	D	부적절
국소 항진균제	Ia (-)	A (-)	부적절
경구 항진균제	Ib (-)	A (-)	부적절
항 leukotriene 제제	Ib (-)	A (-)	부적절
항 Ig E 제제	Ib (-)	A (-)	부적절

Ia (-) : 치료 효과가 없는 근거 등급 Ia를 의미함, Ib (-) : 부정적인 치료효과가 있었던 근거등급 Ib를 의미함, A (-) : 사용이 금지되는 등급 A를 의미함

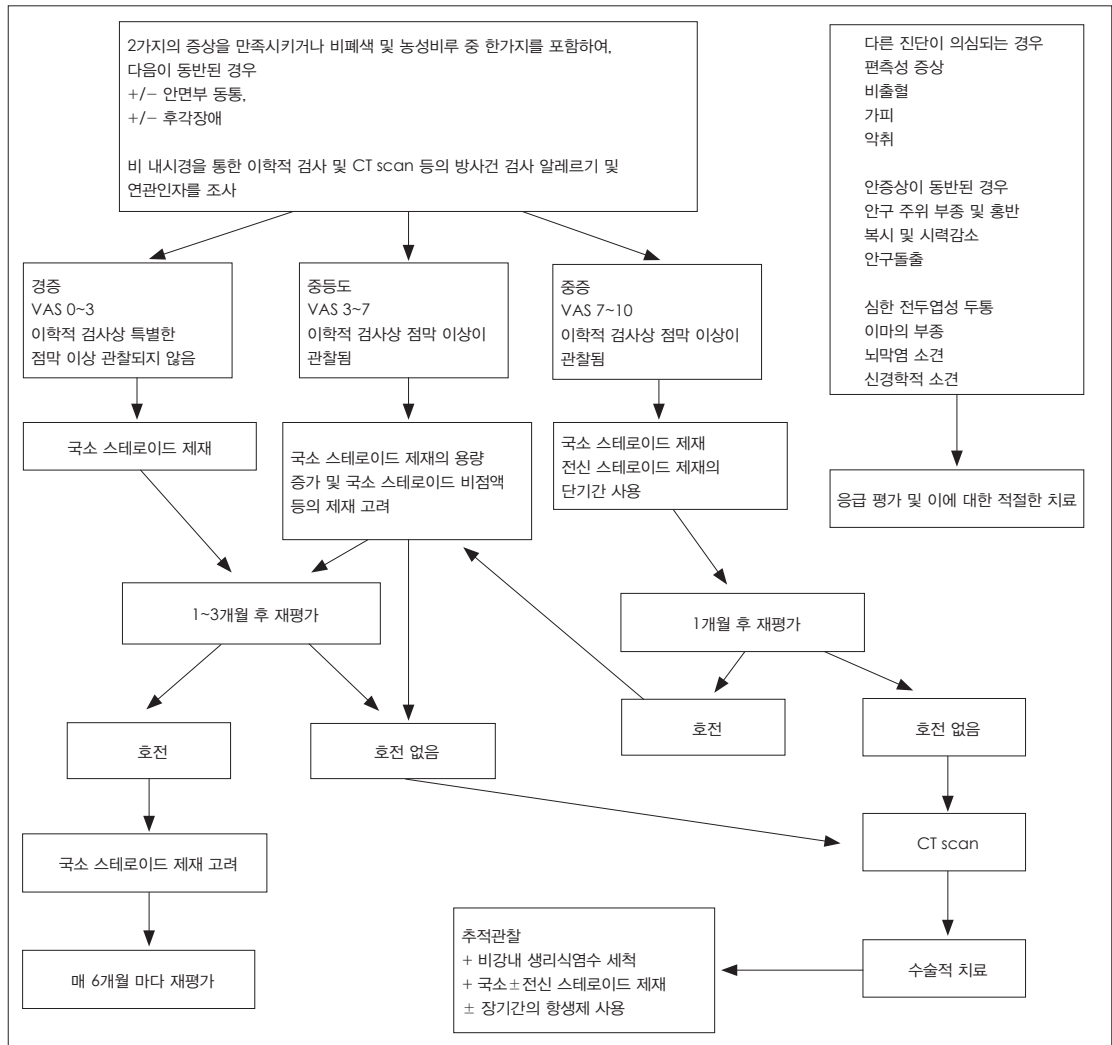


Fig. 1. 비용종의 치료 계획.

(Table 1).^{14,15)}

비용은 보통 40세 이상의 남성에서 주로 발생하게 되는데, 유소아에서 비용이 관찰되는 경우 뇌척수막(meningoencephalocele), 뇌류(encephalocele), 교종(glioma), 유피낭(dermoid cyst) 등과 감별하여야 하며, CT/MRI 등을 이용 할 수 있다(Table 2).⁵⁾

비용종의 약물적 치료

비용종의 약물적 치료로서 과거부터 현재까지 다양한 약물들이 시도되어 왔다. 근거에 기반한 치료로서, 가장 최

근에 개정된 'European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012'에 따르면 현재까지 국소 혹은 전신 스테로이드 제재의 사용에 관하여는 많은 부분이 확립되어 있으나, 다른 약물적 치료의 근거는 충분하지 않다(Table 3). 또한 비용의 치료는 증상의 심한 정도에 따라 치료계획을 수립하게 된다(Fig. 1).

이들 근거에 기반한 비용종의 약물적 치료로서 권고 Grade A는 비강내 국소 스테로이드 제재와 전신 스테로이드 제재이다. 3,624명을 포함하는 40개의 연구를 통한 최근의 Cochrane review를 보면, 국소스테로이드는 증

상완화 및 비용의 크기감소 효과가 있었으며, 수술 후 비용의 재발방지에도 효과가 있었다.¹⁶⁾ 따라서 수술 전에 염증 치료 목적으로 수개월간 시도할 수 있으며, 수술 후 재발 방지를 위하여 장기간 사용 가능하다. 증상이 심하거나 후각감소가 동반된 환자의 경우, 비용의 크기를 줄이기 위해 단기간의 경구 전신스테로이드 제제를 사용할 수 있다.¹⁷⁾ 이들 스테로이드는 T 림프구 및 호산구의 감소 및 cytokine의 생성감소, 혈관 유출의 감소 등의 효과를 통하여 비용의 크기를 감소시킨다.

비용종에 대한 항생제의 사용은 스테로이드와 비교하여 볼 때, 비교적 낮은 권고 Grade C에 해당한다. 하지만 급성 세균성 비부비동염의 양상으로 비부비동염이 악화되는 경우 단기(4주 미만)으로 사용 가능하다.¹⁸⁾ Ig E 수치가 낮은 경우, 장기간의 macrolide계 항생제의 사용(12주 이상)을 고려해 볼 수 있다.¹⁹⁾ 하지만 이러한 항생제의 사용은 이들 약제 사용에 따른 이득과 위험을 잘 고려하여 판단하여야 하며, 항생제의 장기간 사용은 clostridium difficile colitis, quinolone계 약물로 인한 부정맥, macrolide계 약물로 인한 심혈관계 이상을 일으킬 수 있으므로 주의하여야 한다.^{20,21)} 이외 국소항생제는 권고 Grade D로써 크게 추천되지 않으며, 이외 항진균제의 국소 혹은 전신적 사용은 가끔적 급하고 있다.

비용종의 수술적 치료

비용종에 대한 수술적 치료는 심한 증상을 보이거나, 반복되는 비부비동염 및 약물치료에 반응이 없는 환자를 대상으로 적용할 수 있다. 최근의 대부분의 1차 수술적 치료는 내시경 하 비부동 수술을 사용하게 된다. 비용을 제거하고 염증성의 mucin과 biofilm의 제거, ostium 폐쇄를 해결함으로써 비부비동 내로의 약물 전달을 도울 수 있으며, 수술적 치료의 효용성에 대하여는 높은 수준의 근거를 갖고 시도한 연구는 없으나, 대부분의 연구에서 증상을 호전시키고 삶의 질을 향상 시키는 것으로 보고되고 있다.^{3,22)} 술 후 치료로 단기 항생제 및 충분한 기간의 국소 스테로이드를 사용 가능하다.

약물적 혹은 수술적 치료가 실패하는 이유로는 병의 정도와 천식, AERD, 낭성 섬유증(cystic fibrosis), biofilm 등이 관여한다. 알레르기, 흡연 등과의 인과관계는 불분명하며, 성별을 영향을 미치지 않는다.

결론

비용종은 지속적인 전신 혹은 국소 염증상태에서 비강 혹은 부비동내에 생기는, 비교적 유병율이 높은 질환이다. 비용종은 약물적 혹은 수술적 치료 단 한가지 만으로 완벽히 치료되기 어려우나, 이 둘의 적절한 사용을 통하여 관리 가능하다. 근거에 기반한 치료로서, 국소 혹은 전신 스테로이드의 사용과 함께, 필요한 경우 내시경하 비부동 수술을 고려할 수 있으며, 수술 전후 적절한 약물적 치료와 관리가 필요하다.

중심 단어 : 비용종 · 만성 비부비동염 · 재발 · 치료.

REFERENCES

- 1) Bateman ND, Fahy C, Woolford TJ. Nasal polyps: still more questions than answers. *J Laryngol Otol* 2003;117(1):1-9.
- 2) Brain DJ. Historical background Nasal Polyps. In: Guy AS, Valerie JL, Joel B, Mirko T, editors. *Epidemiology, pathogenesis and treatment*. OceanSide Publications, Inc;1997. p.7-15.
- 3) Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012*. *Rhinol Suppl* 2012;(23):3 p preceding table of contents, 1-298.
- 4) Kennedy JL, Borish L. Chronic sinusitis pathophysiology: the role of allergy. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27(5):367-71.
- 5) Settipane RA, Peters AT, Chiu AG. Chapter 6: Nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27 Suppl 1:S20-5.
- 6) Cao PP, Li HB, Wang BF, Wang SB, You XJ, Cui YH, et al. Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(3):478-84, 484.e1-2.
- 7) Hsu J, Peters AT. Pathophysiology of chronic rhinosinusitis with nasal polyp. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25(5):285-90.
- 8) Tos M, Mogensen C. Pathogenesis of nasal polyps. *Rhinology* 1977;15(2):87-95.
- 9) Kakoi H, Hiraide F. A histological study of formation and growth of nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 1987;103(1-2):137-44.
- 10) Jankowski R. Eosinophils in the pathophysiology of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol* 1996;116(2):160-3.
- 11) Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59(1):17-21.
- 12) Bavbek S, Dursun B, Dursun E, Korkmaz H, Sertkaya Karasoy D. The prevalence of aspirin hypersensitivity in patients with nasal polyposis and contributing factors. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25(6):411-5.
- 13) Chang JE, White A, Simon RA, Stevenson DD. Aspirin-ex-

- acerbated respiratory disease: burden of disease. Allergy Asthma Proc* 2012;33(2):117-21.
- 14) Harvey RJ, Dalgorf DM. *Chapter 10: Sinonasal malignancies. Am J Rhinol Allergy* 2013;27 Suppl 1:S35-8.
 - 15) Hennessey PT, Reh DD. *Chapter 9: Benign sinonasal neoplasms. Am J Rhinol Allergy* 2013;27 Suppl 1:S31-4.
 - 16) Kalish L, Snidvongs K, Sivasubramaniam R, Cope D, Harvey RJ. *Topical steroids for nasal polyps. Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD006549.
 - 17) Poetker DM, Jakubowski LA, Lal D, Hwang PH, Wright ED, Smith TL. *Oral corticosteroids in the management of adult chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3(2):104-20.
 - 18) Soler ZM, Oyer SL, Kern RC, Senior BA, Kountakis SE, Marple BF, et al. *Antimicrobials and chronic rhinosinusitis with or without polyposis in adults: an evidenced-based review with recommendations. Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3(1):31-47.
 - 19) Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Greiff L, Cervin A. *A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. Laryngoscope* 2006;116(2):189-93.
 - 20) Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. *Azithromycin and the risk of cardiovascular death. N Engl J Med* 2012;366(20):1881-90.
 - 21) van der Linden PD, Sturkenboom MC, Herings RM, Leufkens HM, Rowlands S, Stricker BH. *Increased risk of Achilles tendon rupture with quinolone antibacterial use, especially in elderly patients taking oral corticosteroids. Arch Intern Med* 2003;163(15):1801-7.
 - 22) Smith TL, Kern R, Palmer JN, Schlosser R, Chandra RK, Chiu AG, et al. *Medical therapy vs surgery for chronic rhinosinusitis: a prospective, multi-institutional study with 1-year follow-up. Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3(1):4-9.