

음성 장애 치료 연구의 최근 동향: 증거에 기초한 임상 치료 및 전이 생물학적 연구

Recent Trends in the Treatment of Voice Disorders: Evidence-based Practice and Translational Biology Research

최 성 희¹⁾

Choi, Seong Hee*

ABSTRACT

This study attempted to review the recent, high-quality evidence-based practical research related to the treatment effectiveness of voice disorders which focus on randomized controlled trials (RCTs) and translational research of vocal fold tissue engineering for vocal fold regeneration. Methodology including PICO (P; Populations or Patients, I; Interventions, C; Comparison group (control, placebo, gold standard), O; Outcomes or measures made) information for RCTs and animal models (species), regenerative therapy method, and outcomes of translational research for clinical application was summarized and discussed for future voice disorder research.

Keywords: Evidence-based practice, randomized controlled trials (RCTs), treatment effectiveness, translational research, tissue engineering, vocal fold regeneration

1. 서론

음성 장애 치료는 증상의 심각도, 예후, 치료에 대한 반응에 따라 약물 화학적 요법, 외과적 수술, 음성 치료와 같은 다양한 중재 방법이 사용되어 왔다. 특히, 음성 장애는 환자 개개인에 따라 질병의 증상과 치료 반응에 대한 다양성을 보이는 특성 때문에 임상적인 의사 결정에 있어서 많은 어려움이 있어 왔다. 최근 의학에서 치료의 효과에 대한 연구는 과학적인 방법에 의해 평가된 치료만이 인정됨에 따라 (Speyer,

2008), 의사소통장애분야에서도 치료 효과에 대하여 증거에 기초한 객관적인 평가가 요구되고 있다(Dollaghan, 2004). 따라서, 음성 장애의 치료적 접근법은 환자를 위한 최선의 치료 결과를 얻기 위해서 이제 단순히 임상가의 경험이나, 선호도에 따라 치료법을 선택하기 보다는 타당도나 신뢰도를 가진 연구 결과의 증거에 기초한 의사 결정이 필요하다. 이를 위하여 연구자나 임상가는 새로운 치료 방법이나 현재 적용되고 있는 치료 방법들에 대한 치료 효과 검증 및 체계적인 문헌 검토가 필요하다. 아울러, 치료 효과를 검증하기 위한 방법이 필요한데, 증거에 기초한 실제(Evidence-based practice: EBP)란, 체계적인 연구(systematic research)로부터 현재의 가장 이용 가능한 임상적 근거와 함께 개개인의 임상적인 전문 지식을 통합함으로써 환자 개개인의 치료에 대한 의사 결정 시, 현재에 이용 가능한 가장 명백하고 신중한 증거를 사용하는 것을 말한다 (Sackett et al., 1996). 증거에 기초를 둔 치료는 특히, 높은 수준의 증거를 가진 임상적 보고를 통하여 최상의 임상적 근거를 사용할 수 있는데, 증거의 수준을 측정하는 척도는 실험적인 연구가 측정이나 결과에 영향을 줄 수 있는 bias나 혼란 변수(confounding variables)를 얼마나 잘 통제하여

1) Address correspondence and reprint requests to Seong Hee Choi, Department of Surgery, Division of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, University of Wisconsin Medical School, 5118 Wisconsin Institute Medical Research, 1111 Highland Avenue, Madison, 53705. & 5745 MSC Laryngeal physiology lab

E-mail: choi@surgery.wisc.edu

접수일자: 2010년 1월 26일.

수정일자: 2010년 2월 22일.

게재결정: 2010년 3월 17일.

설계 되었는지를 평가하는 것이다.

Siwek 등(2002)의 분류에 의하면, 문헌에서 일반적인 증거의 점수화는 크게 3단계로 나눌 수 있다: Level A는 여러 연구의 결과를 통합하여 통계학적 연구를 한 Meta-analysis나 무작위로 배치되어 통제된 임상적인 실험 연구(Randomized Controlled Trials: RCT), 전향적 (prospective)이고 종단적인 (longitudinal) 연구 등이 이에 속한다. Level B는 후향적 코호트 (retrospective cohort) 연구, 생태학적 연구, 삶의 질, 기능적인 측정(functional measure)과 같이 환자 치료 실제의 결과들을 조사하는 outcome research, 통제된 사례연구(case-control study), 혹은 주어진 치료법과 유사한 치료를 한 환자들의 결과나 기록들을 추적하는 연구와 같은 case series 등이 이에 속한다. Level C는 명백한 비판적인 평가가 없는 전문가의 의견이나 동물 실험이나 세포 단계의 In vitro 연구와 같은 기초 과학 연구 등이 이에 속한다. 무작위로 배치된 통제된 실험 연구(RCT)는 이러한 점에서 증거의 최상의 단계이며, 치료의 효과와 증거의 정확성을 평가하기 위하여 가장 잘 구조화된 연구 실험 설계이다. 따라서, 이러한 연구 설계로 얻어진 연구 결과는 치료 효과에 대한 확신과 더불어 환자 치료를 위해 증거에 기초한 의사 결정을 내릴 수 있게 된다. 그러나, RCT 연구는 임상 실험 및 연구의 참여를 위해 다수의 환자를 대상으로 엄격한 포함 기준 (inclusion criteria) 및 제외 기준 (exclusion criteria)을 적용하고 이를 만족하는 환자들에 한해서만 연구의 효과를 검증하였으므로, 실제로 이러한 RCT 연구로부터 얻어진 결과를 음성 장애 치료에 적용할 때, 음성 장애와 같이 동일한 진단 내에서도 환자에 따라 병리 생리학적으로 이질적인 특성을 나타내거나, 다차원적인 요소를 포함하는 음성을 평가하고 치료 효과에 대한 증거를 판단할 때, 음성 장애 환자 개개인 모두에게 만족스러운 결과를 얻거나 치료법의 정확한 본질을 설명하기 어려운 제한점이 있다. 또한, 증거에 기초한 RCT 연구를 음성 장애의 치료를 위해 한 개인의 맞춤 의학에 적용할 때, 약물 화학적 치료나 수술적 치료와 같이 특정한 치료 방법의 적용은 치료 전 상태로의 완전 복귀가 불가능할 수 있고, 차후의 다른 치료 방법 적용에 영향을 줄 수 있다 (Li et al., 2009).

따라서, 최근에 들어 증거에 기초한 임상적 정의는 최상의 사용 가능한 증거에 기초할 뿐 아니라, 환자 개개인의 가치와 선호도가 최적의 치료를 위한 의사 결정에 포함되고 있다. 이러한 맥락에서 잘 통제된 동물 모델 연구는 다수의 환자를 대상으로 한 통계학적 양적 연구의 결과를 적용하는 RCT 연구의 한계에서 벗어나 복잡한 생물학적 체계의 장애의 본질을 직접적으로 모델링하고 조작함으로써 개인에 맞는 맞춤 의학으로의 실현을 위해 시도되고 있는 연구 설계 방법이다. 뿐만 아니라, 치료의 양상(modality)을 평가하기 위한 방법을 제공하며 동물에서 인간으로의 치료의 적용을 위해 질병의 메커니즘

을 규명하기 위해서도 이용되고 있다. 예를 들면, 전이 연구 (translational research; TR)는 질병의 치료와 예방을 위해 획기적인 접근을 탐색하거나, 질병의 병리생물학적 요인을 정의하기 위해 기초과학과 임상이 점점 되어 설계된 연구이다 (NIH Roadmap). 20세기의 치료 개념이 질병이 발생하거나 혹은 질병으로 인하여 정상 기능이 변화되었을 때, 이를 치료하는 것이었다면, 21세기의 치료의 개념은 정상적 기능을 보존하거나 질병의 발생을 예방하는 것이 치료 목표가 되었다(NIH Roadmap). 이러한 개념의 전환은 질병의 원인이 되는 분자 생물학적 메커니즘에 대한 이해가 제한되었었던 이전과는 달리, 전이 연구에 의한 질병의 위험 요소에 대한 발견 및 질병진단 단계에 대한 이해로 가능하게 되었다. 전이 연구는 크게 T1과 T2 연구로 나눌 수 있는데, T1 연구는 실험실에서 얻어진 질병의 메커니즘에 대한 새로운 해석을 질병의 진단, 치료, 예방을 위한 새로운 방법의 개발이나 이것을 사람에게 처음으로 시도해 보는 연구이다. T2 연구는 T1에서 얻어진 임상 연구의 결과를 매일 매일의 임상 실제와 치료를 위한 의사 결정으로의 전이를 위한 연구를 의미한다(Woolf, 2008).

최근 음성 장애 치료 분야도 성대의 구조와 기능에 대한 체계적인 생물학적 지식을 바탕으로, 성대의 정상적인 조직과 기능을 보존하고 재생하기 위한 연구들이 전이 연구를 통하여 활발히 이루어지고 있다. 현재 유전학 (genomics) 단백질체학 (proteomics), 유전자 이식 동물 모델 (transgenic animal models), 이미지 기술(imaging technology)과 같은 이전보다 진보적이고 복잡한 자원 (resource)과 새로운 연구 방법들의 발전은 실험실과 임상 현장(bench and bedside)에 모두 적용할 수 있는 강력한 도구가 되었다(Hood et al., 2004; Zerhouni, 2005).

본 연구는 국내외에서 최근 10년간 발표된 음성 장애 치료 연구 중 치료의 효과를 평가하기 위하여 현재의 증거에 기초한 체제에서, 잘 설계된 무작위로 배치된 통제된 실험 연구 (randomized clinical trials: 이하 RCT, Level A) 문헌을 검토하고, 아직 임상 적용을 위한 증거의 단계는 낮지만, 최근 활발히 이루어지고 있는 전이 연구(Level C)의 동향을 분석하고자 시도하였다. 아울러, 이러한 분석을 토대로 국내에서 앞으로 음성 장애 연구가 나아가야 할 방향에 대해 논의하고자 한다.

2. 연구 방법

Siwek 등(2002)의 분류 중 Level A에 해당하는 높은 수준의 증거에 기초한 음성 장애 치료 연구의 문헌 분석은 RCT 논문을 그 대상으로 하였다. RCT 연구의 포함 기준은 치료 효과를 비교하기 위한 대안 치료법이나, 위약(placebo)군이나 치료 받지 않은 통제군이 있고, 치료 전에 환자들이 치료 집단과 비교 집단으로 무작위로 배치되고, 실험 측정이 맹검(blind) 되어진 전향적인(prospective) 연구 실험 설계를 대상으로 하였

다. 이를 위하여, 국내외에서 1999년부터 2009년까지 최근 10년간 발표된 음성 장애 치료 효과와 관련된 RCT연구들을 검색하였다. 국외 논문 검색을 위하여 PubMed 검색 엔진을 사용하여 MeSH 용어(“dysphonia”[MeSH Terms] OR “dysphonia” [All Fields]) AND (“voice disorders” [MeSH Terms] OR (“voice” [All Fields]) AND “disorders” [All Fields]) OR (voice disorders” OR (“voice”[All Fields] AND “ disorder” [All Fields]) OR “voice disorders” [All Fields]) AND (“therapeutics” [MeSH Terms] OR “therapeutics”[All Fields] OR “therapeutic” [All Fields]) AND (“randomized controlled trial”[Publication Type] OR “randomized controlled trials as topic”[MeSH Terms] OR “randomized controlled trials” [All Fields] OR “effectiveness” [All Fields])로 검색하였다.

Siwek et al. (2002)의 분류 중 Level C에 해당하는 음성 장애 치료의 translational biology 연구의 검색을 위해서 PubMed 검색 엔진을 사용하여 MeSH 용어(“vocal cords”[MeSH Terms] OR (“vocal”[All Fields] AND “cords”[All Fields]) OR “vocal cords”[All Fields] OR (“vocal”[All Fields] AND “fold”[All Fields]) OR “vocal fold”[All Fields]) AND (“animals”[MeSH Terms:noexp] OR animal[All Fields]) AND (“in vitro” [Publication Type] OR “in vitro”[All Fields]) AND (“therapy” [Subheading] OR “therapy”[All Fields] OR “treatment” [All Fields] OR “therapeutics”[MeSH Terms] OR “therapeutics”[All Fields])로 검색하였다. 국내 논문은 말소리와 음성과학(구 ‘음성과학회지’, 언어청각장애연구 및 대한음성언어의학회지에 음성장애치료와 관련하여 게재된 논문을 대상으로 하였다.

3. 연구 결과

3.1 무작위로 배치된 통제된 실험(RCT)연구

검색 엔진을 통하여 검색된 총 25개의 RCT 국외 논문 중, 10개의 systematic review를 제외한 총 15개의 논문을 분석하였다. 음성 장애 치료와 관련하여, 증거에 기초한 임상 연구를 위한 연구가 이루어진 분야는 주로 음성 치료(voice therapy)와 연축성 발성장애 (spasmodic dysphonia: SD)를 대상으로 한 보툴리눔독소주입 효과에 대한 연구가 주를 이루었다.

3.1.1 연구 설계의 방법론적 분석

음성 장애 치료 효과를 연구하기 위한 RCT연구의 방법론적 분석은 <표 1>과 같다. 음성장애 치료 효과를 분석하기 위하여, 환자를 무작위로 배치할 때, 치료를 받지 않은 통제군만을 사용하여 비교하거나 대안적 치료 방법과 치료를 받지 않은 통제군을 같이 사용하는 경우, 대안적 치료 방법과 비교한 경우가 있었다. 또한, 이중 맹검법(double-blind)로 치료 집단과 위약(placebo)군을 무작위로 배치한 뒤 치료 효과를 비교

한 연구가 있었다.

치료 효과를 비교하기 위하여 사용된 종속 변수 (dependent variables: DV)로는 임상가나 환자에 의한 청지각적 분석, 음향학적 검사, 음성과 관련된 삶의 질 평가, 환자에 의해 평가된 음성 실행(vocal performance) 설문지, 후두 내시경 검사, 음성장애지수 (VHI), 전기성문파형검사 등이 있었다. 독립 변수 (independent variable: IV)로는 음성 치료 (voice therapy)와 관련된 연구에서는 간접적 치료 혹은 음성위생, 성대기능훈련 (Vocal function exercise: VFE)이나 공명 음성 치료법 (resonance therapy), 액센트 기법(accent method) 과 같은 직접적 음성 치료, 복합적 치료(간접적 음성 치료와 직접적 음성 치료)가 있었고 호흡 훈련 치료, 음성 증폭기 사용, 후두미세수술 등이 있었다. 약물화학학과 관련된 연구로는 보툴리눔독소주입 형태(일측성 대 양측성), 보툴리눔독소 주입 절차 (비강을 통한 주입 대 피부를 통한 주입법), 보툴리눔독소 주입 용량, 침술 치료 등이 있었다.

통계학적 방법으로는 치료의 효과를 검증하기 위하여, 무작위로 배치된 집단 간에 치료 전 기초선에서 측정 하고자 하는 변수들에 차이가 있는 지 살펴보기 위하여 분산 분석(analysis of variance: ANOVA)을 실시하거나, 측정 결과에 영향을 미칠 수 있는 혼란 변수들(성, 연령, 교사 경력 혹은 교육 연수, 수업일수 등)에 대하여 기초선 단계에서 집단 간 차이가 있는 지 공분산 분석 (analysis of covariance: ANCOVA)을 실시하였다. 분석 결과, 무작위로 배치된 집단 간에 통계적으로 의미 있는 차이가 없었다. 연구 설계는 혼합 모형(mixed design)으로서, Type 2 error를 최소화하고, statistical power를 증가시키고, 치료 집단 간에 임상적으로 의미 있는 차이를 찾기 위하여 다수의 환자를 대상으로 하는 모수 통계를 사용하였다. 치료의 효과를 검증하기 위하여, 반복 측정 분산 분석 (repeated measures ANOVA)을 시행하였고, 집단 내 요인은 시간(치료 전, 치료 후) 및 종속 변수로 사용된 측정 parameter였고, 집단 간 요인은 집단(치료군, 통제군, placebo군 등)이었다.

3.1.2 음성 치료(Voice therapy) RCT연구

발표된 음성 치료 RCT논문의 PICO (P; Populations or Patients, I; Interventions, C; comparison group (control, placebo, gold standard, O; Outcomes or measures made) 정보는 <표 2>와 같다.

Carding 등(1999)은 비기질적인 음성 장애를 보이는 45명의 환자를 대상으로 치료를 받지 않은 통제군(N=15) 과 간접적인 음성치료 기법을 받은 집단(N=15), 간접적인 치료와 함께 직접적인 음성치료 기법을 받은 집단(N=15) 을 무작위로 배치한 후 치료 8주 후 음성치료 효과를 비교하였다.

MacKenzie 등(2001)은 적어도 두 달 동안 지속적인 애성의 증상을 호소하는 음성장애 환자 133 명을 대상으로 무작위로

음성치료를 받지 않은 통제군(N=63)과 음성치료군(N=70)으로 배치한 후, 주간 치료 후 14주 후, 음향학적 분석, 심리적 평가 및 후두 내시경 검사를 측정하였다.

Roy 등(2001; 2002; 2003)은 음성장애를 가진 교사들을 대상으로 음성 치료의 효과를 평가하기 위해 세 가지의 무작위로 배치된 통제된 실험 연구를 실시하였다. 첫 번째 연구는 58명의 음성 장애가 있는 교사들을 대상으로 음성 위생을 받는 집단(N=20)과 성대기능훈련(VFE) 치료군 (N=19), 아무런 치료를 받지 않은 통제군(N=19)을 무작위로 배치한 후 음성장애 지수(VHI)로 치료 전과 치료 후 6주 후 두 가지 치료 방법의 효과를 비교하는 전향적인 연구를 실시하였다(Roy et al., 2001). 두 번째 연구에서는 음성장애를 가진 총 44명의 교사들을 대상으로 두 가지 치료법 - 음성 위생과 마이크와 같은 음성증폭기 사용의 치료 효과를 평가하기 위하여 교사 들을 음성 위생 사용군 (N=15), 음성 증폭기 사용군(N=15), 아무런 치료를 받지 않은 통제군 (N=14) 으로 무작위로 배치한 후 치료 전과 치료 6주 후 음성장애지수(VHI) 음성의 중증도에 대한 환자 자가 평가, 음향학적 분석을 실시하였다(Roy et al., 2002). 같은 맥락에서, Roy 등(2003)은 총 64명의 교사를 대상으로 음성증폭기 사용군(N=25), 공명음성치료법(resonance voice therapy) (N=19), 호흡근육 훈련군 (N=20)을 무작위로 배치 한 후 치료 전과 치료 6주 후 음성장애지수(VHI)와 음성중증도 자가평가를 실시하였다.

또 다른 RCT연구로 Sellars 등(2002)은 애성을 보이는 204명의 음성 장애 환자를 대상으로 음성 치료를 받지 않는 통제군과 음성 치료군으로 무작위로 배치하여 치료의 효과를 검증 하였다. 이 실험 연구에서는 기존의 단일 음성 치료 기법을 사용하기 보다는 복합적이고 다방면에 걸친 직접적 치료 기법(예: 호흡의 지지, 호흡-발성 협응, 공명, glottal attack, 음도 조절, projection 등)과 간접적 치료 기법(예: 음성 위생, 음성 휴식, 자세 조절, 이완 기법 등)을 모두 사용하되, 환자의 증상과 임상가의 선호도에 따라 치료 시간을 조절하여 적용한 후 환자 와 임상가가 각각 치료의 효과를 측정하였다.

Gillivan-Murphy 등(2006)은 90명의 교사 중 음성 선별 검사(screening)후 20명의 음성장애가 있는 교사들을 대상으로 하였다. Block-design을 이용하여 음성 치료를 받지 않은 통제군(N=11)과 음성 치료군(N=9)으로 무작위로 배치한 후 음성위생과 성대기능훈련(VFE)을 실시한 후 음성과 관련된 삶의 질, 음질 평가 및 음성의 중증도를 평가하여 음성치료의 효과를 측정하였다.

Simberg등(2006)의 RCT 연구에서는 208명의 교사로 일하기 시작한 학생들을 대상으로 음성 선별 검사 실시 후 경도의 음성장애를 보이는 40명을 대상으로 하였다. 치료 받지 않은 군(N=20)과 음성치료 군(N=20) 으로 무작위로 배치한 후, 음성 치료 군에는 간접적인 치료법과 직접적인 치료 방법인 성

대기능훈련(VFE)이 함께 사용되었고, 음성 치료 효과는 음질에 대한 청지각적 평가와 음성 증상에 대한 설문지로 평가되었다.

Vertigan등(2008)은 만성기침(chronic cough)의 증상을 보이는 환자들을 대상으로 무작위로 음성치료군 (N=47)과 통제군으로 이완, 스트레스 해소, 운동, 다이어트와 같은 일반 보건 교육군 (N=50) 으로 배치하여 청지각적, 음향학적, 전기성문과형검사로 음성 치료의 효과성을 평가하였다.

한편, RCT 연구로서 기존의 직접적인 음성치료와 간접적인 음성치료를 병합한 관습적인 음성치료 방법과 transnasal flexible laryngoscopy를 보조로 이용하여 간접적 음성 치료와 직접적 음성치료를 실시한 집단 간에 효과를 비교하기 위한 연구가 있었다 (Rattenbury et al., 2004). 이 연구에서, 근긴장성 발성장애(Muscle tension dysphonia; MTD)로 진단 받은 환자는 두 개의 치료 집단으로 무작위 로 배치되었고, 치료 전·후 청지각적 음질 평가, 음성 실행에 대한 환자 설문지 및 전기성문과형검사가 사용 되었다.

음성치료와 약물화학요법 치료를 비교한 RCT연구로는 Pedersen 등(2004)이 증거에 기초한 연구를 실시하기 위하여, 20명의 기능적 음성장애 환자를 대상으로 약물을 포함한 의학 적 치료를 받은 군 (N= 10)과 액센트기법(accent method)을 포함한 음성위생교육 실시군 (N=10)으로 무작위로 배치한 뒤 후두내시경 검사와 삶의 질을 평가하였다.

한편, 국내에서 음성치료 효과를 연구한 논문으로 권순복 등(2001)은 성대 결절 환자를 대상으로 액센트 기법 음성 치료에 대한 효과를 측정하기 위하여, 액센트 기법 치료를 실시 하였던 환자 중 추적이 가능한 17명의 환자를 대상으로 후향적 연구를 실시하였으며, 치료 전후의 후두 내시경 검사 소견과 음향학적 분석, 최대발성시간을 비교하였다. 치료의 효과를 비교할 수 있는 통제군이나 대조군은 없었으며, 치료 후 추적 기간 은 치료 2회부터 14회로 다양하였다. 또한, 권순복 등 (2006)은 성대 결절로 진단 받은 환자를 대상으로 음성 위생 교육만 받은 집단(N=15)과 복식호흡 훈련과 자가음성피드백(self voice feedback)을 사용하여 음성 치료를 실시한 집단 (N=15)을 비교하여 치료의 효과를 비교하였다. 치료 전, 중간, 치료 후 후두내시경, 청지각적 평가, 음향학적 분석, 최대발성 시간 결과를 비교하였다.

서동일 등(2002)은 4명의 성대결절 환자와 6명의 음성 피로를 호소하는 환자를 대상으로 음성 치료를 실시한 후 치료 전 후 음향학적 분석을 실시하여 치료의 효과를 분석하였다. 치료를 받지 않은 통제군이나 대조 군은 없었다.

정성민 등(2002)은 기능성 음성장애의 음성 치료 효과를 조사하기 위하여 35명의 환자(15명의 제 1형 근긴장성 음성장애, 8명의 가성대 발성, 12명의 궁형 성대)를 대상으로 음성 위생 및 직접적 치료 방법으로 호흡 훈련, 횡경막 attack, 하품

요법, 음성 배치법, visi-pitch등을 사용하여 음성 치료를 실시한 뒤 치료 전과 후의 환자의 주관적 만족도, 임상가에 의한 청지각적 평가, 음향학적 검사, 최대 발생지속시간을 측정하여 비교하였다. 마찬가지로 통제군이나 대조군과 실험군과의 측정치 비교는 없었다.

신혜정 등(2003)은 궁형 성대(bowing)를 보이는 22명의 환자를 대상으로 음성치료를 실시한 후 치료 전과 후의 음향학적, 공기역학적 검사 결과를 비교하여 치료의 효과를 측정하였다. 통제군이나 대조군은 없었으며, 13개월 간 추적 관찰하였다. 남도현 (2005) 등은 성대 구증과 궁형성대를 보이는 환자를 대상으로 사례연구를 실시하였으며, 4명의 환자에게 음성치료를 실시한 후, 후두내시경, 음향학적, 공기역학적 검사 및 최대발생지속 시간을 측정하였다. 박성신 등(2004)은 음성장애를 가진 초등학교 30명의 여교사를 대상으로 음성위생효과를 측정하기 위해 음성 위생을 받은 집단(N=15)과 통제군으로 음성 위생을 받지 않은 집단(N=15)으로 구분한 뒤, 음성 위생교육 4주 후 음성장애지수(VHI)와 음향학적 분석을 실시하여 비교하였다.

김성태 등은 다중음성치료기법의 음성치료효과를 평가하기 위하여, 기존의 gold standard치료법과 비교하는 연구를 실시하였다. 첫번째로, 양측성 성대결절로 진단 받은 40명의 환자 중 다중음성 치료군 (N=20)과 대조군으로 액센트기법 치료군 (N=20)을 대상으로 음향학적, 공기역학적, 기본주파수 등을 측정하여 다중음성치료 기법의 효과를 분석하였다(김성태 등, 2004). 두번째로 김성태 등(2008)은 일측성 성대용종으로 진단 받은 37명의 환자를 대상으로 21명에는 다중음성치료기법을, 16명에는 후두미세수술을 실시하여 치료의 효과를 비교하였다. 치료를 받지 않은 통제군은 없었으며, 치료 결과는 청지각적, 음향학적, 공기역학적, 기본주파수 변화로 분석하였다. 최근 들어, 김성태 등(2009)은 성대결절과 성대용종으로 진단 받은 193명의 성인 환자 중 음성 치료가 중간에 중단되거나 다른 외과적 수술을 받은 환자를 제외하고 31명의 성대결절 환자와 33명의 성대 용종 환자를 대상으로 다중음성 치료기법으로 치료한 효과를 보고하였다. 치료 효과를 비교할 통제군이나 대조군은 없었으며, 치료의 효과는 음향학적, 공기역학적, 청지각적 평가, 후두내시경 검사를 통해 분석되었다.

임혜진 등(2009)은 8명의 성대결절 환자를 대상으로 통제 없이 성대기능훈련(VFE) 전 후 음성 치료의 효과를 살펴 보기 위하여 음향학적 검사, 음성장애지수 (VHI), 최대연장발생지속시간, GRBAS 검사를 시행 하였다.

3.1.3 약물화학적(pharmacological)치료법의 RCT연구

약물화학적 치료법의 RCT연구에 대한 PICO정보는 <표 2>와 같다. Bielamowicz 등(2001)은 15명의 외전형 연축성 발성장애 (Abductor Spasmodic dysphoia: ABSD) 환자를 대상으로

randomized crossover design으로 후윤상피열근 (posterior cricoarytenoid muscle; PCA)에 대한 보툴리눔독소주입 효과를 측정하였다. 이 연구에서는 서로 다른 주입 방법을 비교하기 위하여, 비강을 통한 transnasal fiberoptic injection과 기존의 침습적인 방법인 경피 주입 방법을 비교하기 위하여 치료 후 음질의 severity, 음성 떨림 정도 등을 평가하였다. Thomas 등 (2006)은 43명의 내전형 연축성 발성장애 (Adductor Spasmodic dysphoia: ADSD) 환자를 대상으로 냉동된 보툴리눔독소로 치료하는 집단과 상온에서 보관된 보툴리눔 독소로 치료하는 집단으로 무작위로 배치한 후 치료의 효과를 비교하기 위하여 환자의 자가 만족도 평가를 이용한 전향적인 crossover study를 시행하였다. 또한, Adler 등(2004)은 13명의 음성 진전 (voice tremor) 환자를 대상으로 서로 다른 보툴리눔독소의 용량 - 1.25U (N=5), 2.5U(N=5), 3.75U(N=3)을 주입하는 세 집단에 무작위로 배치한 뒤 주입 전과 주입 후 2, 4, 6주에서 각각 환자나 임상가에 의해 지각된 음성 떨림 정도, 환자에 의한 기능적 평가 및 음향학적 검사를 실시하여 그 효과를 비교하였다.

Yiu 등 (2006)은 양성성대질환 (benign pathological voice disorders)으로 진단받은 24명의 환자를 대상으로 double-blind로 침술치료를 받는 실험군 (N=12)과 placebo군 (N=12)으로 무작위로 배치한 후 치료 전과 치료 후 2주 뒤에 음향학적, 청지각적, 삶의 질 평가를 실시하여 효과를 비교하였다.

국내 음성 장애와 관련한 약물화학적 치료에 대한 연구로는 오재원 등(2005)이 41명의 일측성 성대마비 환자를 대상으로 Artecoll®의 주입의 효과 및 안전성을 연구하였다. 주입 전과 주입 후 3개월 뒤에 음향학적 분석, 공기역학적 검사, 청지각적 평가 및 후두내시경 검사를 실시하였다. 실험군과 비교할 치료를 받지 않은 통제군이나 대조군은 없었다.

3.2 조직 공학 치료(Tissue engineering therapy)를 위한 전이 생물학적 (translational biology) 연구

전이 생물학적 연구는 검색 엔진을 통하여 검색된 총 11개의 국외 논문 중, 1개의 review문헌을 제외한 총 10개의 논문을 검토하였다. 검색된 전이 연구로는 성대 반흔(vocal fold scarring)이나 성대나 후두신경 손상(vocal fold/ laryngeal nerve injury), 음성 외상 (phonotrauma), 노화된 성대 (presbylarynx)의 치료와 예방을 위한 연구가 주로 이루어 졌으며, 정상적인 성대와 근접한 점탄성 (viscoelasticity) 자질을 갖거나 in vivo에서 후두 수술에 사용될 수 있는 새로운 scaffold 개발이나 성대 주입에 사용될 수 있는 생체기능 재료(biomaterials)를 이용하는 재생 치료 (regenerative therapy) 연구가 주로 이루어 졌다. 이와 더불어, in vitro 체계를 이용하여 성대 점막의 유연성을 방해하는 섬유증(fibrosis)을 줄이기 위한 성장 요인 (growth factor)을 이용한 치료나 세포 이식과 같은 세포 치료

에 대한 연구들이 있었다.

3.2.1 동물 모델을 이용한 후두 이식 (transplantation) 연구

국내에서는 김영찬 등(1999)이 후두 이식의 동물 실험 모형으로서 개를 이용하여 후두수직절반(vertical hemilarynx) 이식에 대한 치료 효과를 연구하였다. 치료 효과를 판정하기 위하여, 비디오후두경술 및 근전도를 실시한 후 기록된 영상을 분석하여 후두의 기능을 평가하였다. 후두의 형태학적 검사로는 후두를 떼어낸 후, 연골, 근육, 점막을 육안으로 이식 후두의 상태를 검사하였다.

3.2.2 동물 모델을 이용한 성대 조직 재생 (remodeling/regenerative) 연구

국내에서는 정성민 등(2000)이 반회귀후두신경 (recurrent laryngeal nerve: RLN) 손상 후 만성적 전기 자극이 후두신경 기능회복에 미치는 효과를 연구하였다. 이를 위하여 20마리의 쥐를 이용하여 전기 자극을 주지 않은 통제군(N=10)과 만성적 전기 자극을 준 실험군(N=10)으로 구분한 뒤, 후유상피열근(Posterior Cricoarytenoid: PCA)의 근전도 및 후두내시경에 의한 호흡 시 성대의 외전 운동으로 후두기능회복 여부를 관찰하였고, 면역조직화학법 (immunohisto-chemistry)을 통하여 뇌에서 후유상 피열근의 운동신경핵의 염색 여부로 후두기능 회복 여부를 파악하였다. 또한, 정성민 등(2001)은 쥐모델을 사용하여 반회귀 후두신경 손상 후 기능 회복에 있어서 PEMS(Pulsed electromagnetic stimulation)의 효과를 연구하였다. 84마리의 쥐를 사용하여 편측 반회귀후두신경을 절단한 후 무작위로 PEMS (Pulsed electromagnetic stimulation)를 주고 후두기능회복을 유도한 군과 자연적 기능 회복을 유도한 군으로 배치한 후, 두 집단 간에 후두기능회복을 비교하였다. 후두의 기능 회복은 면역조직 화학법으로 nNOS (neural Nitric Oxide synthase)발현 정도를 측정하였다.

한편, 검색된 동물 모델을 이용한 국외의 전이 치료 연구에 대한 결과는 <표 3> 과 같다.

Hirano 등 (2005) 은 쥐모델을 이용하여, basic fibroblast growth factor를 쥐 성대의 lamina propria에 주입하여 노인 음성 치료의 위해 노화된 성대의 재생을 치료하는 연구를 시행하였다. 주입 후 성대의 콜라겐과 히알루론산(Hyaluronic acid: HA)의 변화를 측정하기 위해 조직학적 검사를 실시 하였다.

성대 반흔의 치료를 위한 연구로, 성장 요인을 이용한 또 다른 치료 연구는 Hirano 등(2003)이 5마리의 개의 성대에서 섬유아세포(fibroblast)를 채취한 후 HGF (Hepatocyte growth factor)나 transforming growth factor beta 1을 이용하여 배양하였다. Hepatocyte growth factor와 transforming growth factor beta 1이 성대의 extracellular matrix (ECM)를 만드는 데 얼마나

기여하는 지를 조사하기 위하여 ELISA를 이용하여, 섬유아 세포를 배양한 후, 섬유아 세포로부터 히알루론산 (Hyaluronic acid: HA), collagen1, 피브로넥틴(Fibronectin)을 조사하였다. 그 이외에, Hirano 등(2004)은 개 동물 모델에서 성대 반흔 치료를 위해 개 성대에 성대 상처를 만든 후, 식염수 치료군 (sham group), HGF 치료군, 자가 (autologous) 정상 성대에서 배양된 섬유아 세포와 함께 HGF를 이용한 치료군 (Fb/HGF)의 치료 효과를 비교하였다. HGF 치료법이 지나친 콜라겐의 축적과 조직의 수축을 예방하여 성대 반흔으로 인한 성대의 악화되었던 성대의 고유의 자질을 회복시킬 수 있는지 살펴보기 위하여, 조직학적 검사와 후두내시경 검사를 통하여 점막과동, 성대 진동의 대칭성, 성대 진동의 진폭, 성문폐쇄부전 정도를 측정 하였다. Welham 등 (2009)은 쥐모델을 이용하여, 만성 성대반흔의 basic fibroblast growth factor(bFGF)의 치료 효과를 평가하기 위하여, 치료 받지 않은 통제군, 식염수를 주입한 sham 치료군, bFGF 주입군으로 구분하여, 치료 전 후의 음향학적, 공기역학적, 성대진동 변화를 측정하였다.

또 다른 성대 반흔 및 성대 상처를 위한 재생 치료 연구로는 성대의 superficial lamina propria의 점성과 탄성을 지닌 scaffold를 개발함으로써, 치료의 효과를 검증하는 연구가 있었다. 예를 들면, Hansen 등 (2005)은 33마리의 토끼를 대상으로 한 동물 모델을 이용하여, 성대의 ECM 점탄성을 유지하고, 상처 회복을 용이하게 하는 두 가지 형태의 히알루론산 (HA)에서 유도된 Carbylan-SX와 HA-DTPH PEGDA의 hydrogel의 효과를 비교하였다. 조직의 점탄성 정도와 조직학적 검사로 섬유증의 정도와 유전자 분석을 실시하였다. 또한, Duflo 등 (2006)은 토끼 성대 상처 치료 모델에서, 성대 조직 재생을 위한 scaffold 물질로서 최적의 인위적으로 합성한 ECM 성분을 결정하기 위하여 40마리의 토끼 성대에 양측으로 상처를 낸 후, 편측 토끼 성대에 thiolated gelatin 과생물과 혼합된 히알루론산 에서 유도된 반합성 글루코사미노글리칸 (glycosaminoglycan: GAG)인 Carbylan-SX와 cross-linked HA인 poly(ethylene glycol) diacrylate와 혼합된 Carbylan-GSX를 주입하고, 다른 편측 성대 예는 식염수를 주입하여 통제군으로 비교하였다. 이러한 hydrogel 의 치료 효과를 분석하기 위하여 mRNA 분석과 조직의 점탄성 분석을 실시하였다.

성대 반흔 및 후두의 재건을 위한 치료로서 세포 이식을 통한 치료 연구로는 중간엽 줄기 세포 (mesenchymal stem cell), 자가섬유아세포(fibroblast)를 이용한 세포이식, 골수(bone marrow)에서 제공된 세포 이식에 대한 연구들이 있었다.

Huber 등(2003) 은 부분후두 절제술을 받은 개 후두 모형을 이용하여, 돼지의 decellularized bladder matrix를 이용하여 12 달 후 절제된 후두 부분의 갑상 연골(thyroid cartilage), 성대의 연결 조직들을 관찰하였다.

Ringel 등(2006) 은 개의 반후두적출술 (hemilarynx gectomy)

후 돼지의 ECM 에서 얻어진 scaffold를 이용하여 치료한 후에 통계군으로 standard strap muscle(STM)시술 방법과 비교하여 후두의 재건을 관찰하였다. 치료의 효과를 분석하기 위하여 현미경을 이용하여 해부학적 분석과 조직학적 검사를 실시 하였다.

Xu등(2007)은 사람의 성대의 섬유아세포(human vocal fold fibroblast; hVFF)를 acellular scaffold에서 배양한 뒤, ECM구성 성분에 중요한 콜라겐, 히알루론산(HA), 피브로넥틴(fibronectin), 데코린(decorin)의 발현 및 성대의 점탄성을 측정 하였다.

그 이외에, Ohno등 (2009)은 in vitro 연구로서 세포 이식을 통한 세포 치료법이 성대 반흔과 같은 성대 조직 재생에 효과가 있는 지 살펴보기 위하여, GFP(Green fluorescent protein) mice로부터 중간엽 줄기 세포를 포함한 골수에서 기인된 stromal cell을 얻어낸 후 Terudermis에서 배양하였다. ECM에서 면역조직학적 검사를 통하여 세포의 증식과 유전자 발현을 검사하였다.

4. 논의 및 결론

본 연구는 최근 10년간 국내외의 음성 장애의 치료에 대하여 증거에 기초한 높은 수준의 무작위로 배치된 실험 연구(RCT)와 체계적인 생물학적 지식을 기초로 최근 활발히 이루어지고 있는 전이 생물학적 연구를 분석함으로써, 음성 장애 치료 연구에 대한 동향을 분석하고자 시도하였다.

첫째, 증거에 기초한 국외의 RCT연구의 결과를 통하여, 음성 치료는 주로 기능적 음성 장애 환자를 대상으로 이루어 졌으며 (Carding et al., 1999; Mackenzie et al., 2001; Sellars et al., 2002; Rattenbury et al., 2004; Pedersen et al., 2004), 연구 결과의 측정을 위해 임상가와 환자 자가 평가 및 주관적이고 객관적인 평가를 포함하는 다차원적인 음성 평가 도구가 사용됨을 알 수 있었다. 연구의 결과, 음성 위생과 같은 간접적 음성 치료보다는 직접적 음성 치료법이 더 효과가 있는 것으로 나타났다. 아울러, 간접적인 치료와 직접적인 음성 치료를 병행하는 것이 일반적인 음성 치료 protocol로 사용되었다.

한편, 보툴리눔독소주입의 치료는 내전형 연속성 발생장애 환자에게 효과가 있는 것으로 나타난 반면, 외전형 연속성 발생 장애 환자에게는 치료의 효과가 없는 것으로 나타났다. 그러나, 각각 하나의 RCT논문에 대한 결과로서, 아직까지 국외의 논문도 연속성 발생 장애의 보툴리눔독소 주입 치료에 대한 증거가 불충분하였다. 일측성 주입과 양측성 보툴리눔독소 주입은 모두 통계군보다 효과가 있는 것으로 나타났으나, 두 가지 타입을 비교하는 연구는 이루어지지 않았다. 또한, 음성 진전 환자를 대상으로 서로 다른 보툴리눔독소 용량을 주입한 후 효과를 비교하였을 때, 세 용량 모두 치료 전에 비해 효과

가 있는 것으로 나타났으나 용량 간의 비교 연구는 이루어지지 않았다. 따라서, 현재 경련성 발생장애 및 성대진전의 치료로 가장 널리 사용되고 있는 보툴리눔독소주입에 대한 치료의 증거를 뒷받침 할 수 있는 더 많은 후속 연구가 필요하였다.

둘째, 국외의 RCT논문의 경우, 치료 효과에 대한 증거의 타당도를 최대화하기 위해 예측하지 못한 변수 들을 통제하는 방법으로 비교하는 집단 간에 일반적으로 발생하는 선택 편향(selection bias)을 방지하기 위한 무작위 배치(random assignment)나 환자나 임상가, 연구자 의 기대로 연구의 결과에 영향을 줄 수 있는 가능성을 최소화하기 위한 위약 효과(placebo)나 맹검(blinding)과 같은 연구 방법 등이 내적 타당도를 높이기 위해 사용되었다. 한편, 국내의 경우는 치료 효과의 측정을 위하여 RCT를 시도한 논문은 아직 없었고, 적은 수를 대상으로 하거나 무작위로 배치되지 않은 전향적 종단 연구나 후향적 연구, 사례 연구가 대부분이었다.

국내 음성 장애 치료 연구에서는 치료의 효과를 비교 하기 위하여 치료를 하지 않은 동일 진단의 환자군과 비교하거나 기존의 다른 치료법이나 위약(placebo)군과 비교하는 연구는 적었다. 즉, 동일 집단 내에서 치료 전후 만의 결과를 비교하거나, 치료 효과를 비교할 다른 치료법을 적용하는 집단이 있더라도 환자 대상자를 무작위로 배치하는 방법이 사용되지 않았다. 따라서, 앞으로 국내에서도 증거에 기초한 음성 장애 치료 연구가 이루어질 수 있도록, 보다 체계적인 연구 설계와 방법론을 바탕으로한 후속 연구들이 필요하겠다.

셋째, 국내에서는 동물 모델을 대상으로 하는 전이 연구는 아직까지 활발히 이루어 지지 않고 있으며, 개를 이용한 후두 이식 모델 연구 및 쥐를 이용한 후두신경 재생연구 실험이 이루어 졌다. 한편, 국외에서는 음성 장애 치료로 개, 토끼 및 쥐를 이용한 동물 모델로 성대 조직과 기능의 재생을 위한 조직 공학 치료 연구가 주로 이루어 졌다. 후두나 성대에 대한 병리 해부학적 지식을 바탕으로 성대의 점탄성 정도를 측정하는 유동학적 (rheological) 분석이나, 성대의 ECM (Extracellular Matrix) 성분의 변화로 인한 성대 진동 양상을 측정하는 기능적 분석, 성대 조직의 장애 양상에 따른 단백질 발현이나 biomarker의 위치나 분포를 측정하는 면역조직화학적 (immunohistochemistry, IHC) 분석, 특정 질병과 관련된 유전자 발현을 분석하는 유전자 분석 방법 등이 사용 되었다. 그러나, 이러한 동물 모델을 이용한 새로운 치료법에 대한 연구 결과들이 음성 치료 분야에서는 다른 임상 치료 분야에 비해 아직 T1단계의 전이 연구에 적용되지는 않았다. 따라서, 새로이 접근된 전이 연구 결과들은 증거에 기초한 의학(Evidence based medicine: EBM)을 시행하기 위해 치료의 효과를 평가하기 위한 RCT 연구들이 추후에 이루어 져야 할 것이다. 아울러, 국내에서는 국외에 비하여 전이 연구에 대한 연구 풍토가 아직 미흡한 것으로 여겨지며, 이러한 연구 풍토를 위해서는 기초

과학 연구자 및 이비인후과 의사, 음성 언어 치료사, 의공학자
 간에 다양한 연구 협력 관계가 요구 된다.

참고문헌

- [1] Sackett, D.L., Rosenberg, W.M.C., Gray, J.A.M., Haynes, R.B., Richardson, W.S. (1996). "Evidence-based medicine: What it is and what it isn't", *British Medical Journal*, Vol. 312, pp. 71-72.
- [2] Dollaghan, C.(2004). "Evidence-based practice in communication disorders: What do we know, and when do we know it?", *Journal of Communication Disorders*, Vol. 37, pp. 391-400.
- [3] Siwek, J., Gourlay, M.L., Slawson, D.C., Shaughbessy, A.F.(2002). "How to write an evidence-based practice clinical review article", *American Family Physician*, Vol. 65, No. 2, pp. 251-259.
- [4] Li, N.Y.K., Verdolini, K., Rosen C., Gary, A., Hebda, P.A., Vodovotz, Y. (2009). " Translational systems biology and voice pathophysiology", *Laryngoscope*, Epub ahead of print.
- [5] Hood, L., Heath, J.R., Phelps, M.E., Lin, B.(2004). " Systems biology and new technologies enable predictive and preventative medicine", *Science*, Vol. 306, pp. 640-643.
- [6] Zerhouni, E.A.(2005). "Translational and clinical science-Time for a new vision", *The New England Journal of Medicine*, Vol. 353, No. 15, pp. 1621-1623.
- [7] Woolf, S.H. (2008). "The meaning of translational research and why it matters", *The Journal of the American Medical Association*, Vol. 299, No. 2, pp. 211-213.
- [8] Rattenbury, H.J., Carding, P.N., Finn, P. (2004). "Evaluating the effectiveness and efficiency of voice therapy using transnasal flexible laryngoscopy: a randomized control trial ", *Journal of Voice*, Vol. 18, No. 4, pp. 522-33.
- [9] Gillivan-Murphy, P., Drinnan, M.J., O'Dwyer, T.P., Ridha, H., Carding, P. (2006). "The effectiveness of a voice treatment approach for teachers with self-reported voice problems", *Journal of Voice*, Vol. 20, No. 3, pp. 423-31.
- [10] Sellars, C., Carding, P.N., Deary, I.J., MacKenzie, K., Wilson, J.A. (2002). "Characterization of effective primary voice therapy for dysphonia", *Journal of Laryngology and Otolaryngology*. Vol. 116, No. 12, pp. 1014-8.
- [11] MacKenzie, K., Millar, A., Wilson, J.A., Sellars, C., Deary I.J.(2001). "Is voice therapy an effective treatment for dysphonia? A randomized controlled trial", *BMJ*, Vol. 323, pp. 1-6.
- [12] Roy, N., Gray, S.D., Simon, M., Dove, H., Corbin-Lewis, K., Stemple, J.C.(2001). "An evaluation of the effects of two treatment approaches for teachers with voice disorders: a prospective randomized clinical trial" , *Journal of Speech Language Hearing Research*, Vol. 44., No. 2, pp. 286-96.
- [13] Roy, N. Weinrich, B., Gray, S.D., Tanner, K., Toledo, S.W., Dove, H., Corbin-Lewis, K., Stemple, J.C.(2002). "Voice amplification versus vocal hygiene instruction for teachers with voice disorders: a treatment outcomes study", *Journal of Speech Language Hearing Research*, Vol. 45, No. 4, pp. 625-38.
- [14] Roy, N., Winrich, B. Gray, S.D., Tanner, K., Stemple, J.C., Sapienza, C.M.(2003). "Three treatments for teachers with voice disorders : a random clinical trial", *Journal of Speech Language Hearing Research*. Vol. 46, No. 3, pp. 670-88.
- [15] Carding, P.N., Horsley, I.A., Docherty, G.J. (1999). "A study of the effectiveness of voice therapy in the treatment 45 patients with nonorganic dysphonia", *Journal of Voice*, Vol. 13, No. 1, pp. 72-104.
- [16] Simberg, S., Sala, E., Tuomainen, J., Sellman, J., Ronnema, A.M.(2006). "The effectiveness of group therapy for students with mild voice disorders: a controlled clinical trial", *Journal of voice*, Vol. 20, No. 1, pp. 97-109.
- [17] Kwon, S.B., Kim, Y.J., Jo, C.W., Jun, K.R., Lee, B.J., Wang, S.Gn. (2001). "The effect of accent method in treating vocal nodule patients", *Speech Sciences*, Vol. 8, No. 4, pp. 87-98.
- [18] Kim, S.T. & Jeong, O.R. (2004). "The effects of SK-MVTT on voice improvement in vocal nodules patients; comparison with accent method", *Speech Science*, Vol. 11, No. 4, pp. 101-120.
- [19] Kim, S.T., Jeong, O.R., Ahn, C. M. (2008)."The effects of SKMVTT® on voice improvement in vocal polyp patients", *Speech Science*, Vol. 15, No. 2, pp. 157-168.
- [20] Kim, S.T, Jeong, G. E., Kim, S. Y., Choi, S.H., Lim, G. C., Han, J. H., Nam, S.Y.(2009). "The effect of voice therapy in vocal polyp patients", *Journal of the Korean Society of Speech Sciences*. Vol. 1, No. 2, pp. 43-49.
- [21] Kwon, S.B., Wang, S.G., Yang, B.G., Jeon, G.R. (2006). "Effects of abdominal respiration and self voice feedback therapy on the voice improvement of patients with vocal nodules", *Speech Science*, Vol. 13, No. 3, pp. 133-149.
- [22] Lim, H., Kim, J., Kwon, D.H., Park, J.Y. (2009). "The effect of vocal function exercise on voice improvement in patients with vocal nodules", *Journal of the Korean Society of Speech*

- Sciences*, Vol. 1. No. 2, pp. 37-42.
- [23] Kim, D.H., Jo, C.W., Baek, M.J., Wang, S.-G. (2000). "Analysis and comparison of acoustic characteristics of pathologic voice before and after surgery", *Speech Science*, Vol. 7, No. 3, pp. 285-94.
- [24] Park, S. S., Sim, H.S., Chung, S. M., Park, Y.H., Cho, S. H.(2004). "The effect of vocal hygiene for the female elementary school teachers", *The Journal of the Korean Society of Logopedics and Phoniatrics*. Vol. 15, No. 1, pp. 27-30.
- [25] Shin, H J., Chung, S. M., Kim, J. K., Kim, E. A., Go, Y. M., Park, K A. (2003). "The efficacy of voice therapy for the treatment of vocal fold bowing", *The Journal of the Korean Society of Logopedics and Phoniatrics*. Vol. 14, No. 2, pp. 94-97.
- [26] Nam, D. H., Choi, S. H., Choi, J. N., Choi, H.S.(2005). "Treatment effect of voice therapy for sulcus vocalis and vocal bowing; 4 case reports", *The Journal of the Korean Society of Logopedics and Phoniatrics*. Vol. 16, No. 1, pp. 68-75.
- [27] Seo, D.I, Yoo, J.Y., Choi, H.S., Jeong, O. R.(2002). "Efficacy of Seo Dong-II's technique as a method of improving voice quality in patients with phoasthenia and vocal nodule", *Speech Sciences*, Vol. 9 No. 3, pp. 77-86.
- [28] Oh, J.W., Lee, S.W., Kim, M.B., Yun, Y.S., Kim, K.M., Son, Y.I.(2005). "The effect of Artecoll® injection for the patients with unilateral vocal cord paralysis", *The Journal of the Korean Society of Logopedics and Phoniatrics*. Vol. 16, No. 2, pp. 129-134.
- [29] Pedersen, M., Beranova, A., Moller S.(2004). "Dysphonia: medical treatment and a medical voice hygiene advice approach. A prospective randomized pilot study", *European archives of oto-rhino-laryngology*. Vol. 261, No. 6, pp. 312-315.
- [30] Vertigan, A.E., Theodoros, D.G., Winkworth, A.L., Gibson, P.G. (2008). "A comparison of two approaches to the treatment of chronic cough: perceptual, acoustic, and electroglottographic outcomes", *Journal of Voice*. Vol. 22, No. 5, pp. 581-589.
- [31] Yiu, E., Xu, J.J., Murry, T., Wei, W.I., Yu, M., Ma, E., Huang, W., Kwong, Y.L.(2006). "A randomized treatment-placebo study of the effectiveness of acupuncture for benign vocal pathologies", *Journal of Voice*, Vol. 20, No. 1, pp. 144-156.
- [32] Bielamowicz, S., Bidus, K, Squire, S., Ludlow, C.(2001). "Assessment of posterior cricoarytenoid botulinum toxin injections in patients with abductor spasmodic dysphonia", *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. Vol. 110, pp. 406-412.
- [33] Adler, C.H., Bansberg, S.F., Hentz, J.G., Ramig, L.O., Buder, E.H., Witt, K., Edwards, B.W., Krein-dones, K., Caviness, J.N.(2004). Botulinum toxin type A for treating voice tremor. *Archives of neurology*. Vol. 61, No. 9, pp. 1416-1420.
- [34] Thomas, J.P., Siupsinskiene, N. (2006). "Frozen versus fresh reconstituted botox for laryngeal dystonia", *Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. Vol. 135, No. 2, pp. 204-208.
- [35] Welham, N.V., Montequin, D.W., Tateya, I., Tateya, T., Choi, S.H., Bless, D.M.(2009). "A rat excised larynx model of vocal fold scar", *Journal of Speech and Language and Hearing Research*. Vol. 52, No. 4, pp. 1008-1020.
- [36] Hirano, S., Nagai, H., Tateya, I., Tateya, T., Ford, C.N., Bless, D.M.(2005). "Regeneration of aged vocal folds with basic fibroblast growth factor in a rat model: a preliminary report", *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. Vol. 113, No. 1, pp. 144-148.
- [37] Hirano, S., Bless, D.M., Heisey, D., Ford, C.N.(2003). "Roles of hepatocyte growth factor and transforming growth factor beta1 in production of extracellular matrix by canine vocal fold fibroblasts", *Laryngoscope*. Vol. 113, No. 1, pp. 144-148.
- [38] Hirano, S., Bless, D.M., Nagai, H., Rousseau, B., Welham, N.V., Montequin, D.W., Ford, C.N.(2004). "Growth factor therapy for vocal fold scarring in a canine model", *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. Vol. 113, No. 10, pp. 777-785.
- [39] Ringel, R.L., Kahane, J.C., Hillsamer, P.J., Lee, A.S., Badylak, S.F.(2006). The application of tissue engineering procedures to repair the larynx. *Journal of Speech and Language and Hearing Research*. Vol. 49, No. 1, pp. 194-208.
- [40] Hansen, J.K., Thibeault, S.L., Walsh, J.F., Shu, X.A., Prestwich (2005). "In vivo engineering hyaluronic acid hydrogels: early effects on tissue repair and biomechanics in rabbit model". *The Annals of otology, rhinology and laryngology*. Vol. 114, No. 9, pp. 662-670.
- [41] Duflo, S., Thibeault, S.L., Shu, X.Z., Prestwich, G.D. (2006). "Vocal fold tissue repair in vivo using a synthetic extracellular matrix", *Tissue engineering*, Vol. 12, No. 8, pp. 2171-2180.
- [42] Xu, C.C., Chan, R.W., Tirunagari, N.(2007). "A biodegradable, a cellular xenogeneic scaffold for regeneration of the vocal fold lamina propria", *Tissue Engineering*, Vol. 13, No. 3, pp. 551-566.
- [43] Chung, S. M., Cho, Y. H., Hong, S. K., Byun, S. W., Kim E. A, Son, J. Y., Park, A. K.(2002). "The effect of voice

- therapy for functional voice disorder”, *The Journal of the Korean Society of Logopedics and Phoniatics*, Vol. 13, No. 2, pp. 145-150.
- [44] Chung, S. M., Kim, J. Y., cho, S. H., Hann, H. J., Park, S. K., Shin, Y. R.(2000). “Effects of chronic electrical stimulation on functional recovery following laryngeal reinnervation in the rat”, *The Journal of the Korean Society of Logopedics and Phoniatics*, Vol. 11, No. 2, pp. 172-177.
- [45] Chung, S. M., Kim, S. S., Cho, Y. H., Koo, T. W., Park, S. K., Shin, Y. R.(2001). “The expression of neuronal Nitric Oxide Synthase in reinnervated recurrent laryngeal nerve”, *The Journal of the Korean Society of Logopedics and Phoniatics*, Vol. 12, No. 1, pp. 46-54.
- [46] Kim, Y. C., Choi, H.S., Chung, Y.S., Yang, H. D., Kim, T. M., Kang, S. S., Chung, H. J., Cho, W.W., Lee, S. M., Kim, H. J., Choi, Y.S.(1999). “Morphological and functional outcomes after vertical hemilaryngeal transplantation in the canine”, *The Journal of the Korean Society of Logopedics and Phoniatics*, Vol. 10, No. 2, pp. 102-118.
- [47] Adams, S.G., Hunt, E.J., Charles, D.A., Lang, A.E., durkin, L.C., Wong, D.L.H. (1995). “Comparison of botulinum toxin injection procedures in adductor spasmodic dysphonia”, *Journal of Otolaryngology*. Vol. 24, pp. 345-351.
- [48] Huber, J.E., Spievack, A., Simmons-Byrd, A., Ringel, R.L., Badylak, S.(2003). “Extracellular matrix as a scaffold for laryngeal reconstruction” , *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. Vol. 112, No. 5, pp. 428-433.
- [49] Ohno, S., Hirano, S, tateya, I., Kanemaru, S., Umeda, H., Suejiro, A., Kitani, Y., Kishimoto, Y., Kojima, T., Nakamura, T., Ito, J.(2009). “ Atecollagen sponge as a stem cell implantation scaffold for the treatment of scarred vocal folds”, *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. Vol. 118, No. 111, pp. 805-810.

• **최성희 (Choi, Seong Hee):** 교신저자

Address: Department of Surgery, Otolaryngology
 University of Wisconsin Medical School,
 5118 Wisconsin Institutes Medical Research,
 1111 Highland Avenue, Madison, WI, 53705 &
 5745a Medical Sciences Center, laryngeal physiology lab,
 1300 University Avenue, Madison, WI, 53706
 Telephone: 1-714-309-6012
 Email: choi@surgery.wisc.edu
 관심분야: 음성의학, 음성공학, dysphagia, tissue engineering

표 1. RCT연구의 방법론적 분석
Table 1. Methodology of Randomized controlled trials studying effect of a treatment

Reference	Designs	Randomization	IV (independent variables)	DV (dependent variables)
MacKenzie et al. (2001)	Mixed-effects design R O1 X O2	실험군 통제군	간접적 · 직접적 음성 치료	음향학적 분석, Vocal Performance Questionnaire (VPQ) by patient, 후두 내시경 검사
Sellars et al.(2002)	R O3 O4		간접적 · 직접적 음성 치료	청지각적 분석, 음성과 관련된 삶의 질
Gillivan-Murphy et Al. (2006)			간접적 · 직접적 음성 치료 (VFE: vocal function exercise)	Vocal Performance Questionnaire (VPQ) by patient, Buffalo III Voice Profile (rated by observer)
Simberb et al. (2006)			간접적 · 직접적 음성 치료 (VFE)	청지각적 평가, 음성 증증도 자가 평가, 음성 증상에 대한 설문지
Vertigan et al. (2008)			간접적 · 직접적 음성 치료	청지각적 평가, Vocal Performance Questionnaire (VPQ) by patient 전기성 문과형검사, 청지각적 분석, 음향학적 분석
Carding et al. (1999)	Mixed-effects design R O1 X1 O2	실험군 대안적 치료군 통제군	간접적 · 직접적 음성 치료 (VFE)	청지각적 분석, 음향학적 분석, Vocal Performance Questionnaire (VPQ) by patient
Roy et al. (2001)	R O3 X2 O4		간접적 · 직접적 음성 치료 (RV: resonance voice therapy)	후두내시경 검사
(2002)	R O5 O6		간접적 음성 치료, 음성 증폭기 사용	음성장애지수(VHI)
(2003)			직접적 음성치료, 호흡 훈련 치료, 음성 증폭기 사용	음성장애지수(VHI), 음향학적 분석, 음질 자가평가 음성장애지수(VHI), 음향학적 분석, 음질 자가평가
Pedersen et al. (2004)	Mixed-effects design R O1 X1 O2	실험군 대안적 치료군	간접적 · 직접적 음성 치료 (accent method), 후두미세 수술	음성과 관련된 삶의 질, 후두내시경 검사
Rattenbury et al. (2004)	R O3 X2 O4		간접적 · 직접적 음성 치료, 후두내시경을 이용한 음성치료	청지각적 분석, 전기성문과형검사, 음성실행 설문지
Bielamowicz et al. (2001)			Botox 주입 형태 (비강 대 피부를 통한 주입법)	음질 평가
Adler et al. (2004)			서로 다른 Botox용량 주입 (1.25U, 2.5U, 3.75U)	음질 평가(Tremor rating scale), 기능적 평가, 음향학적 검사
Thomas et al. (2006)			Frozen과 fresh Botox 주입	환자자가만족도
Yiu et al. (2006)	Mixed-effects design R O1 X1 O2	실험군 Placebo군	일측성과 양측성 Botox주입	음향학적 검사, 청지각적 분석, 삶의 질 평가
	R O3 Xp O4		침술 치료	

R= Randomization ; O 1, O 3, O5 = pre - observation or measurement ;
X= treatment ; O2, O4, O6 = post-observation or measurement; Treatment Group/ Control group

표 2. 음성 장애 치료 효과의 RCT논문에 대한 PICO정보

Table 1. PICO information of Randomized Controlled Trials in Voice treatment effectiveness research

References for evidence of treatment efficacy	Patients(or Populations)	Interventions	Comparison group (controls, placebo, gold standard)	Outcomes
Carding et al. (1999)	45명 비기질적 음성장애 환자	1명의 음성언어치료사에 의해 8주간 간접적인 음성치료 (N=15) 간접적인 치료법과 직접적인 음성치료 (N=15)	음성 치료를 받지 않은 통제군 (N=15)	- 음성실행에 대한 환자 설문조사, 청지각적 음질 평가, 음향학적 평가(jitter, shimmer, SNR)에서 간접적, 직접적 치료를 함께 한 음성 치료 집단(T3)에서 통계적으로 가장 큰 개선을 보임. - 후두내시경 검사에서 간접적 음성치료군은 치료 전 상태와 비슷한 검사 소견을 보인 반면, 간접 및 직접적 음성 치료를 병행한 음성치료군은 12명이 개선됨.
Mackenzie et al. (2001)	133명의 음성장애 환자 (성대결절, 후두염, 과기능적 음성 장애 환자)	1명의 음성언어치료사에 의한 6주간 음성 치료 (N=70)	음성 치료를 받지 않은 통제군 (N=63)	- 치료 후 환자에 의한 음질의 평가 설문지(voice profile questionnaire)와 전문가에 의한 음질 평가(Buffalo overall rating)에서 통계적으로 의미있는 개선을 보임. - 심리학적 검사: 두 집단 간에 차이를 보이지 않음.
Roy et al. (2001)	58명의 음성 장애를 가진 교사	11명의 음성언어치료사에 의해 6주간 음성 위생 교육을 받은 집단(N=20) 성대기능운동(Vocal function exercise)을 받은 집단(N=19)	음성 치료를 받지 않은 통제군 (N=19)	- 음성장애지수(VHI)는 성대기능운동 후 통계적으로 의미있는 감소를 보인 반면, 음성 위생 집단과 치료를 받지 않은 집단은 치료전 · 후 차이를 보이지 않았음.
Roy et al. (2002)	44명의 음성장애를 가진 교사	11명의 음성언어치료사에 의해 6주간 음성증폭기 사용교육을 받고 사용한 집단 (N=15), 음성 위생을 받은 집단(N=15)	음성 치료를 받지 않은 통제군 (N=14)	- 음성 증폭기를 사용한 집단에서만 통계적으로 유의하게 음성장애 지수, 환자의 평가에 의한 음성중증도, 음향학적 수치(jitter, shimmer)가 감소하였음.
Roy et al. (2003)	64명의 음성장애를 가진 교사	29명의 음성언어치료사에 의해 6주간 음성증폭기 사용집단 (N=25) 공명음성치료(resonance voice therapy)집단(N=19) 호흡근육훈련 집단(N=20)		음성증폭기 사용 집단과 공명음성치료 집단에서 통계적으로 유의 하게 VHI 점수가 감소하였음. 환자가자가평가설문지에서 음성증폭기 사용 집단이 다른 집단에 비해 통계적으로 유의하게 개선되었다고 보고하였음.
Sellars et al. (2002)	74명의 음성장애 환자 (functional dysphonia, Laryngitis, small nodule, MTD)	1 명의 음성언어치료사에 의해 6주간 직접적 음성 치료와 간접적 음성치료(N=74)	음성 치료를 받지 않은 통제군 (N= 보고되지 않음)	환자 자가 평가와 임상가에 의한 음질 평가(buffalo scale)에서 음성치료 집단에서 더 통계적으로 의미 있는 개선을 보임.
References for evidence of treatment efficacy	Patients(or Populations)	Interventions	Comparison group (controls, placebo, gold standard)	Outcomes

Rattenbury et al. (2004)	50명의 근긴장성 발성 장애 환자	1명의 음성언어치료사에 의해 전통적인 음성치료(간접적+직접적 음성치료) (N=26) Transnasal flexible laryngoscopy를 보조로 이용한 음성 치료(간접적+직접적 음성치료)(N=24)		- 청지각적 평가, 환자 설문지 측정, 전기성문과형검사에서 두 집단 모두 치료 후 의미 있는 개선을 보임. - Transnasal flexible laryngoscopy를 이용한 음성 치료 집단에서 음성치료에 걸리는 시간이 의미 있게 감소하였음.
Pedersen et al. (2004)	20명의 기능적 음성장애 환자	의학적 치료를 받은 집단(N=10) 음성 위생을 포함한 accent method 치료를 받은 집단(N=10)		후두내시경 검사에서 치료 후 두 집단 모두 의미 있는 개선을 보였으나, 음성과 관련된 삶의 질 평가에서는 두 집단 모두 치료 전후 차이가 없었음.
Simberg et al. (2006)	40명의 정도의 음성장애를 가진 학생 교사	1명의 음성언어치료사에 의해 7주간 간접적 음성 치료와 직접적 음성 치료(N=20)	음성 치료를 받지 않은 통제군 (N=20)	청지각적 평가에서 음성 치료 집단이 치료 후 음질이 유의하게 개선되었음. 후두내시경 검사에서 성대의 상태는 두 집단 간에 의미있는 차이가 없었음.
Gillivan-Murphy et al. (2006)	20명의 음성장애를 가진 교사 (nodule, edema, laryngitis, thickening)	1명의 음성언어치료사에 의해 8주간 음성위생교육과 성대기능운동(vocal function exercise) (N=9)	음성 치료를 받지 않은 통제군 (N=11)	환자에 의해 보고된 음성과 관련된 삶의 질 평가(VRQOL: Voice-Related Quality of Life))에서는 두 집단 간에 유의한 차이가 없었음. 환자에 의해 보고된 음질 평가(voice Symptom Severity Scale: VoiSS)에서는 치료집단에서 치료 후 의미 있는 개선을 보였음.
Yiu et al. (2006)	24명의 양성성대질환으로 진단받은 음성장애 환자(N=24)	20일간 10번의 침술 치료를 받은 집단(N=12)	Placebo 군 (N=12)	침술치료를 받은 집단이 치료 후 음향학적 분석, 청지각적 평가, 음성과 관련된 삶의 질 평가에서 통계적으로 의미 있는 개선을 보임.
Vertigant al. (2008)	82명 만성 기침 환자	여러 명의 음성언어치료사에 의해 음성 위생을 포함한 직접적인 음성치료 (N=40) 이완, 스트레스 해소, 식이섭취 등을 포함한 보건교육(N=42)		치료집단에서 음향학적 검사 중 최대발성 시간, jitter, HNR과 청지각적 검사에서 breathy, rough, strain, glottal fry quality가 의미있게 개선되었으나, 전기성문과형검사에서는 두 집단 간에 의미있는 차이를 보이지 않음.
Bielamowicz et al.(2001)	15명의 외전형 연속성 발성장애로 진단받은 음성장애 환자	Randomized crossover treatment 비강을 통한 보툴리눔독소주입 (N=15) 경피를 통한 보툴리눔독소주입 (N=15)		청지각적 평가와 음성의 떨림 정도는 치료 후 두 집단 모두 의미 있는 차이를 보이지 않았음.
Adler et al. (2004)	13명의 음성진전(voice tremor)로 진단받은 음성장애 환자	서로 다른 보툴리눔독소 용량 주입 1.25U (N=5), 2.5U (N=5), 3.75U (N=3)		모든 보툴리눔독소 용량에서 모든 환자들이 음질, 기능적 측면에서 개선을 보였으나, 동시에 모든 용량에서 주입 2주후 음질의 기식성(breathiness) 및 삼킴장애(dysphagia)의 부작용을 보였음.
Thomas & Siupsinskiene (2006)	43명의 내전형 연속성 발성 장애로 진단받은 음성장애 환자	Randomized crossover treatment Frozen(N=43) Fresh(N=43)		주입 후 환자 만족도, 치료 반응 시간, breathiness나 dysphagia에 차이가 없었음.

표 3. 음성 장애 치료의 전이 연구 결과에 대한 정보
 Table 2. Information of translational biology research in voice disorder treatment

References	Animal(or Species)	Treatment methods (growth factors, scaffolds, cell therapy)	Outcomes
Hirano et al.(2005)	Rat	HGF	Procollagen III감소, HA synthase 2 mRNA증가
Hirano et al.(2003)	Dog	HGF, TGF B-1	fibrosis감소, 성대진동 패턴 개선
Hirano et al.(2004)	Dog	HGF, HGF+Fibroblast	HGF치료 집단에서 정상 수준의 collagen과 개선된 성대 진동 패턴을 보였음.
Welham et al. (2009)	Rat	bFGF	bFGF치료 집단에서 PTP(phonation threshold pressure)와 성대진동 패턴의 개선을 보였음.
Hansen et al.(2005)	Rabbit	Scaffold 로서 두 종류의 hydrogel비교 (HA-DTPH PEGDA와 Carbylan-SX)	Carbylan-SX 에서 성대의 점탄성이 의미 있게 개선되었음.
Duflo et al.(2006)	Rabbit	Scaffold로서 Carbylan-SX와 Carbylan-GSX 비교	두 종류 모두 성대조직의 점탄성이 개선되었으나, Carbylan-GSX에서 더 나은 개선을 보였음.
Huber et al.(2003)	Dog	Porcine-derived xenogeneic extracellular matrix (ECM)사용	3달 후 squamous epithelial lining, submucosa, thyroid cartilage, skeletal muscle이 재건됨.
Ringel et al.(2006)	Dog	Porcine-derived xenogeneic extracellular matrix (ECM)사용	24주 후 성대의 ECM(extracellular matrix)와 STM (strap muscle)이 모두 remodeling됨.
Xu et al. (2007)	Rabbit	hVFF사용	성대의 basement membrane과 ECM이 remodeling됨. 성대 조직의 점탄성이 모두 개선됨.
Ohno et al. (2009)	In vitro	mesenchymal stem cells이 포함된 bone marrow-derived stromal cells 사용	부착된 세포는 성대 조직 재건에 필요한vimentin, desimin. Fibronectin의 유전자 발현을 보였고, atelocollagen fibers에 잘 부착되었음.

HGF; Hepatocyte growth factor, TGF B-1; Transforming growth factor beta 1, bFGF; basic fibroblast growth factor, hVFF; human vocal fold fibroblast