전정질환의 측두골 조직병리

남성일

계명대학교 의과대학 동산의료원 이비인후과학교실

Vestibular Histopathology in Temporal Bone

Sung Il Nam

Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Keimyung University, Daegu, Korea

• Received Nov 27, 2018
Revised Dec 2, 2018
Accepted Dec 3, 2018

• Corresponding Author:
Sung Il Nam
Department of Otorhinolaryngology,
Dongsan Medical Center, Keimyung
University School of Medicine, 56,
Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 41931, Korea
Tel: +82-53-250-7715
Fax: +82-53-256-0325
E-mail: entnamsi@dsmc.or.kr
ORCID code:
https://orcid.org/0000-0002-4871-1755

• Copyright © 2018 by
The Korean Balance Society.
All rights reserved.
• This is an open access article distributed under the terms
of the Creative Commons Attribution Non-Commercial
License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>)
which permits unrestricted non-commercial use, dis-
tribution, and reproduction in any medium, provided the
original work is properly cited.

There are a number of reports on the pathologies of vestibular disorders. However, these studies included only a few examples, which were not quantitative but merely anecdotal or descriptive. However, a single tissue section may be relevant to a specific disease in multiple ways. The histopathological characteristics of common peripheral vestibulopathies, including benign paroxysmal positional vertigo, Ménière's syndrome, labyrinthitis, vestibular neuritis, and ototoxicity, have been described. A recent study validated a new quantitative method for determining vestibular otopathology. Detailed quantitative analyses of vestibular pathology are required to obtain a deeper understanding of the vestibular system. Such studies will likely reveal the pathophysiological causes of specific diseases by elucidating the correlations between structural and functional features. Therefore, histopathological studies of vestibular disorders should be performed.

Res Vestib Sci 2018;17(4):130-133

Keywords: Histopathology; Temporal bone; Vestibule

서 론

인간 측두골 연구는 20세기 초 유럽에서 시작되었으며, 초기 연구는 주로 이경화증, 중이염, 미로염과 같은 질병의 병리학으로 구성되었고, 특히 와우 병리학적 변화의 정량 분석과 관련된 연구에 집중되었다[1]. Politzer 등[2]은 우수한 카메라 lucida 드로잉을 이용한 교본을 집필하였으며, 그 후, Suga와 Lindsay [3]와 Schuknecht [4]와 그 제자들에게 의해 개발되고 발전되어 오고 있다.

와우 조직 절편 연구는 그래픽 재구성 및 정량적 조직

병리학적 기법이 비교적 간단한 편이다. 중간 와우축 측, 절개 표준 평면을 따라 완성된 조직절편은 달팽이관의 규칙적인 형태학적 변화를 용이하게 관찰할 수 있다. 반면에, 전정 조직 절편을 통한 연구는 불충분한 의료 기록 자료와 분석 기술의 어려움이 있다. 환자의 전정 증상을 설명하기 위한 임상적 언어가 제대로 개발되지 않았고, 전정 기능 검사가 너무 잘 표준화되지도 않아 일반화하기 쉽지 않다. 그리고, 말초 전정 기관은 복잡한 형태를 지니고 있어 단일 평면에서 다섯 개 장기의 형태를 한꺼번에 시각화하기 어려운 점이 있다. 대부분 보고된 전정 조직학적 연구 문헌은

정량적이라기보다 설명적으로 되어 있다. 그러나, 측두골의 조직 절편 자체는 전체 수명의 순간 스냅샷을 나타내며, 관찰되는 형태학적 변화는 병적인 과정과 신체의 반응이므로 질환의 본질을 연구 하는 데는 많은 도움을 줄 수 있다[5].

이 장에서는 지금까지 보고된 측두골의 흔한 말초 전정장애 질환의 문헌을 고찰하여 전정질환의 이해와 연구에 도움을 주고자 한다.

양성돌발두위현훈

두위 변환에 의한 어지럼 발생의 첫 기록은 1921년 Barany [6]가 관찰한 27세 여자 환자에서 돌발적 어지럼과 안진이 우측으로 누울 때 발생한다는 기술에서 찾아볼 수 있다. 1969년 Schuknecht [7]는 두위 현훈이 있었던 환자의 측두골 연구에서 조직학적으로 후반고리관 팽대부릉정에서 호염기성 침착물을 관찰하였다. 그는 양성돌발두위현훈의 병변이 탈락된 이석에 의한 후반고리관 팽대부릉정의 병태생리적 변화에 의해 발생한다고 생각하고 양성돌발두위현훈이 팽대부마루결석증에 기인한다고 보고하였다[8].

1992년에 Parnes와 McClure [9]는 양성돌발두위현훈 환자 수술 중에 관찰된 후반고리관의 내림프(endolymph)에서 부유 입자(free-floating particle)를 기술하였으며, 이들은 팽대부마루결석증(cupulolithiasis)보다는 이러한 입자가 반고리관 결석증(canalolithiasis) 증상을 잘 설명할 수 있다고 보고하였다.

1997년에 Welling 등[10]은 난치성 양성돌발두위현훈 환자에서 후반고리관 폐쇄술을 받은 26명 환자 중 8명에서 반고리관 결석증을 관찰되었다고 보고하였다. 반고리관 결석증은 조직학적 처리 과정 중에 탈석회화(decalcification) 과정으로 인해 사후 조직 절편에는 관찰될 것 같지는 않다.

바이러스성미로염

거대세포바이러스 혹은 홍역 바이러스에 의해 발생할 수 있다. 조직 병리학적 소견은 와우 및 전정기관에 매우 다양하고 광범위하게 나타날 수 있다. 와우 내 Corti 기관, 나선형 신경절-구형낭 변성, 내림프수종 그리고 감각상피세포와 지지세포에서 다양한 정도의 심한 위축, 섬유증 또는 섬유-골성 증식 소견을 나타낸다. 그리고 감각 상피의 소실로 인한 심한 신경세포의 퇴행을 동반한다[11].

전정신경염

급성일측전정병증 환자군에서 병변의 부위가 신경절 세포가 아니라 신경섬유라는 증거가 나오면서 ‘전정신경염’의 용어를 사용하고 있는데, 전정신경염의 원인을 명확히 규명하기는 어렵다. 그러나 가능성 있는 기전으로는 바이러스감염에 의한 전정신경 및 전정신경절의 변성 그리고, 내이를 공급하는 혈관분지의 허혈이 발생해 일측전정기능 저하가 발생한다는 가능성이 제시됐다. 감염설을 뒷받침하는 병리조직학적 소견으로 상전정신경, 전정신경절, 전정신경상피의 퇴행, 신경섬유 숫자의 감소, 이성대상포진 바이러스감염에서 보이는 소견과 동일, 전자현미경에서 신경섬유의 탈수초화가 있다[12-15]. 한편, 감염설을 부정하는 근거는 병리조직학적 소견은 전정신경염으로 사망한 환자의 소견이 아니므로 감염과 조직 검사 사이에 상당한 시간차가 있음이 있다.

미로염인 경우는 병변이 넓은 범위에 걸쳐 나타난다면, 전정신경염은 와우에는 영향이 없으므로 병변이 없다. 전정신경염의 특징적인 조직학적 소견은 전정신경 분지의 분절 손실 소견이며, 전정신경절 감각상피세포의 퇴화는 있거나 없거나 한다. 혈관 구조는 정상적으로 대부분 보인다[16].

메니에르병

1938년에 영국의 Hallpike와 Cairns [17]와 일본의 Yamakawa [18]가 개별적으로 사람의 측두골 연구를 통하여 최초로 메니에르병의 내이 조직병리는 내림프수종 endolymphatic hydrops라고 발표하였다. 내림프수종은 내이에서 내림프공간이 외림프공간으로 확장되는 소견으로 주로 와우와 구형낭에서 흔히 발생하지만, 병이 진행하면서 난형낭과 세반고리관도 포함된다. 확장된 미로막과 otic capsule 벽 사이에 유착을 유발하는 섬유조직 증식이 종종 발생한다. 난형낭반과 등골 밑반 사이의 유착으로 인해 메니에르병의 30%에서 발생하는 Hennebert's 징후(위양성 누공검사)가 생길 수 있다. 메니에르병은 최종적으로 내림프수종 소견을 보이지만 그외 와우와 전정 내 신경세포들의 세포 화학적 변화들, 혈-내림프, 혈-외림프를 경계짓는 격막들의 변화들이 나타난다. 내림프수종은 메니에르병과 같이 측두골에서 원인으로 간주할만한 명확한 이상이 없는 경우인 idiopathic (원인미상)과 내이에 다른 병적인 변화가 같이

존재하는 secondary (이차성)으로 나뉜다. 이차성 내림프 수종을 나타내는 질환은 DFNA 9, Alport 증후군, 장애성 미로염, 화농성 미로염, 이성 매독, 측두골 황골절, 등골절제술, 인공와우이식술, 내림프낭 종양, 전정신경초종, 백혈병, 일차적 면역성내이질환, 결절성다발동맥염, Cogan 증후군, 궤양성대장염, 이경화증, Paget씨병이 보고되고 있다[19].

내림프수종의 형태학적 연구 외에 Ishiyama 등[20]은 메니에르병 환자의 조직병리학적 연구에서 전정 신경상피(유모 세포) 손상, 기저막 비후, 주위혈관 내피세포 손상, 미세혈관의 심한 손상이 관찰되었고, 흥미롭게도 이석막의 위축 및 퇴행 소견을 관찰했다고 보고하였다. 그리고 세포화학적 연구에서는 AQP4와 AQP6 발현, 미토콘드리아 translocase 발현과 코클린의 변질 소견을 관찰 하였으며, 변이된 aquaporin이 내림프수종을 일으킬 수 있다고 설명하고있다.

이독성 약물에 의한 전정기관 변화

청력에 영향을 미치는 독성 약물은 여러 보고되고 있지만 균형에 영향을 주는 경우는 제한적인데 아미노글리코사이드와 루프 이뇨제가 대표적이다.

Ishiyama 등[21]은 난치성메니에르환자에서 고실내겐타마이신 주입 후에 전정기관의 조직 병리학적 소견을 처음으로 보고하였다. 세반고리관 팽대부능선의 전정감각상피세포의 완전한 파괴와 난형낭반의 I형 II형 유모세포의 고도 상실을 보여주었다. 신경감각상피세포의 손상 정도는 난형낭반 보다는 팽대부능선 부위에서 좀 더 심했다. 세반고리관 팽대부능선 간질의 섬유증과 위축 소견도 관찰된

다. 반면에 난형낭반에서는 전정 유모세포가 드문드문 관찰된다. 임상적으로 이 환자는 고실내겐타마이신 주입후 3년 동안 어지럼이 없었다고 한다[21].

아미노글리코사이드와는 달리 furosemide와 같은 루프 이뇨 독성은 감각상피의 세포간 부종과 전정미로의 어둡은 세포 영역과 와우의 혈관선조는 심각한 세포간 부종 소견을 보이지만 유모세포는 비교적 양호한 소견을 보였다 [22,23].

전정기관의 정량적 연구

기존의 광학현미경으로 조직 절편을 통한 전정 기관의 정량적 연구는 유모 세포와 지지 세포를 정확히 구별하기가 어려웠고 또한 I형 유모세포와 II형 유모세포구분이 어려워 제한적이었다. 최근에 Merchant [24]는 높은 출력의 Normarski 현미경으로 이러한 제한점을 극복해 표피판 cuticular plate와 부동섬유를 한눈에 볼 수 있고, I형 및 II형 유모세포를 분명하게 식별할 수 있게 되었다. 그래서 출생에서 100세까지의 정상 측두골의 5군데 전정감각 기관 각각에 대한 제1형, 2형 유모 세포의 총수를 측정하여 발표하여 전정 장애가 있는 질환 대상자들과 비교에 유용한 규범적 데이터베이스가 되고 있다[25].

결론

지금까지 흔한 전정장애 조직병리 소견들을 살펴보았다 (Table 1). 각 문헌들의 내용은 적은 예들이 포함되어 있는데, 정량적인 것이 아니라 일화적이거나 설명적이며, 환자

Table 1. Histopathological characteristic findings of human vestibular disease

Vestibular disease	Histopathological findings	Reference
Benign paroxysmal positional vertigo (cupulolithiasis)	A granular, basophilic staining homogeneous calculus measuring 350 μ m in greatest dimension is attached to the posterior surface of cupula of the posterior semicircular canal. All other vestibular sense organ appeared normal.	8
Measles labyrinthitis	Pathologic changes consist of severe degeneration of the organ of Corti, spiral ganglion, and vestibular sense organs. The saccular wall had collapsed on to the macula. There were large areas of hair cell loss and deposits of amorphous basophilic material. Distorted sustentacular cells were trapped between the collapsed wall and the stroma of the macula.	11
Vestibular neuritis	Severe atrophy of the superior division of the vestibular nerve and the degenerated ampullary branch were showed. The crista, including the sensory epithelium, appeared normal. The cochlea appeared normal.	16
Meniere's disease (vestibular fibrosis)	A dense layer of sparsely cellular noninflammatory and avascular fibrous tissue between the dilated saccular wall and stapes footplate was showed.	19

의 증상을 확인할 전정기능 검사가 동반되지 않아 제한적이라고 할 수 있다. 하지만 한 장의 조직 절편안에는 특정 질환의 많은 의미가 함유되어 있다. 최근에는 Normaski 현미경의 개발로 전정 질환에서의 전정 기관의 병적인 변화를 정량적 평가로 많은 정보를 얻을 수 있다. 향후 전정 시스템에 대한 더 깊은 이해를 얻기 위해서는 양적으로 전정 조직병리를 잘 평가하여야 한다. 이런 노력들로 인해 구조-기능 간의 상관관계가 밝혀지면 특정한 질환의 병리생리학적인 원인을 규명할 가능성이 크므로, 전정 질환의 조직병리 연구는 지속 발전되어야 한다.

중심 단어: 조직병리소견, 측두골, 전정

이해관계(CONFLICT OF INTEREST)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

REFERENCES

1. **Merchant SN.** Methods of removal, preparation and study. In: Merchant SN, Nadol JB Jr, editors. Schuknecht's pathology of the ear. 3rd ed. Shelton (CT): PMPH-USA, Ltd.; 2010. p. 1-9.
2. **Politzer A, Ballin MJ, Heller CL.** A text-book of the diseases of the ear. 4th ed. London: Baillière & Co.; 1902.
3. **Suga F, Lindsay JR.** Temporal bone histopathology of osteopetrosis. Ann Otol Rhinol Laryngol 1976;85(1 Pt 1): 15-24.
4. **Schuknecht HF.** Techniques for study of cochlear function and pathology in experimental animals; development of the anatomical frequency scale for the cat. AMA Arch Otolaryngol 1953;58:377-97.
5. **Rauch SD.** Vestibular histopathology of the human temporal bone. What can we learn? Ann N Y Acad Sci 2001;942:25-33.
6. **Barany R.** Diagnose von Krankheitserscheinungen im Bereiche des otolithenapparates. Acta Otolaryngol (Stockh) 1921;2: 434-7.
7. **Schuknecht HF.** Cupulolithiasis. Arch Otolaryngol 1969;90: 765-78.
8. **Nadol JB Jr.** Disorders of unknown or multiple causes. In: Merchant SN, Nadol JB Jr, editors. Schuknecht's pathology of the ear. 3rd ed. Shelton (CT): PMPH-USA, Ltd.; 2010. p. 609-12.
9. **Parnes LS, McClure JA.** Free-floating endolymph particles: a new operative finding during posterior semicircular canal occlusion. Laryngoscope 1992;102:988-92.
10. **Welling DB, Parnes LS, O'Brien B, Bakaletz LO, Brackmann DE, Hinojosa R.** Particulate matter in the posterior semicircular canal. Laryngoscope 1997;107:90-4.
11. **Nadol JB Jr.** Infections. In: Merchant SN, Nadol JB Jr, editors. Schuknecht's pathology of the ear. 3rd ed. Shelton (CT): PMPH-USA, Ltd.; 2010. p. 321-3.
12. **Friedmann I, House W.** Vestibular neuronitis. Electron microscopy of Scarpa's ganglion. J Laryngol Otol 1980;94:877-83.
13. **Hemenway WG, Lindsay JR.** Postural vertigo due to unilateral sudden partial loss of vestibular function. Ann Otol Rhinol Laryngol 1956;65:692-706.
14. **Hirata Y, Sugita T, Gyo K, Yanagihara N.** Experimental vestibular neuritis induced by herpes simplex virus. Acta Otolaryngol Suppl 1993;503:79-81.
15. **Schuknecht HF, Kitamura K.** Second Louis H. Clerf lecture. Vestibular neuritis. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl 1981;90(1 Pt 2):1-19.
16. **Merchant SN.** Neural disorders. In: Merchant SN, Nadol JB Jr, editors. Schuknecht's pathology of the ear. 3rd ed. Shelton (CT): PMPH-USA, Ltd.; 2010. p. 691-7.
17. **Hallpike CS, Cairns H.** Observations on the Pathology of Ménière's Syndrome: (Section of Otolology). Proc R Soc Med 1938;31:1317-36.
18. **Yamakawa K.** Über die pathologische Veränderung bei einem Ménière -Kranken. J Otorhinolaryngol Soc Jpn 1938;44: 2310-2.
19. **Nadol JB Jr.** Disorders of unknown or multiple causes. In: Merchant SN, Nadol JB Jr, editors. Schuknecht's pathology of the ear. 3rd ed. Shelton (CT): PMPH-USA, Ltd.; 2010. p. 583-7.
20. **Ishiyama G, Lopez IA, Sepahdari AR, Ishiyama A.** Meniere's disease: histopathology, cytochemistry, and imaging. Ann N Y Acad Sci 2015;1343:49-57.
21. **Ishiyama G, Lopez I, Baloh RW, Ishiyama A.** Histopathology of the vestibular end organs after intratympanic gentamicin failure for Meniere's disease. Acta Otolaryngol 2007;127: 34-40.
22. **Schuknecht HF.** Disorders of intoxication. In: Schuknecht HF. Pathology of the ear. 2nd ed. Philadelphia (PA): Lea & Febiger; 1993. p. 255-70.
23. **Arnold W, Nadol JB Jr, Weidauer H.** Ultrastructural histopathology in a case of human ototoxicity due to loop diuretics. Acta Otolaryngol 1981;91:399-414.
24. **Merchant SN.** A method for quantitative assessment of vestibular otopathology. Laryngoscope 1999;109:1560-9.
25. **Merchant SN, Velázquez-Villaseñor L, Tsuji K, Glynn RJ, Wall C 3rd, Rauch SD.** Temporal bone studies of the human peripheral vestibular system. Normative vestibular hair cell data. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl 2000;181:3-13.