

## 내림프수종의 실험적 동물모델 개발의 역사

인하대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

김현지, 김규성

### A History for Experimental Animal Models of Endolymphatic Hydrops

Hyun Ji Kim, Kyu-Sung Kim

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea

• Received Aug 22, 2016  
• Revised Aug 28, 2016  
• Accepted Aug 29, 2016

• Corresponding Author:  
Kyu-Sung Kim  
Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Inha University College of Medicine, 27 Inhang-ro, Jung-gu, Incheon 22332, Korea  
Tel: +82-32-890-3620  
Fax: +82-32-890-3580  
E-mail: stedman@inha.ac.kr

• Copyright © 2016 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, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

It is known that endolymphatic hydrops is a pathophysiologic mechanism of Meniere's disease, while the detailed role is not fully clarified. Study for endolymphatic hydrops mainly represents a pathologic histologic finding found only in the post-mortem examination of temporal bone, so endolymphatic hydrops animal models have played important role in terms of understanding how hydrops affects the function of the inner ear. Numerous challenges with diverse animals and techniques have been tried to reveal the possible pathophysiology of endolymphatic hydrops and develop an effective treatment. This review shows historical background and technical advances in experimental animal model for endolymphatic hydrops and Meniere's disease.

**Res Vestib Sci 2016;15(3):65-69**

**Keywords:** Meniere disease; Endolymphatic hydrops; Animal model

## 서 론

1860년 Prosper Meniere가 이 질환에 대하여 기술한 이후, 병태생리로서 내림프수종이 인정받게 된 것은 1938년에 동시에 이루어진 Hallpike와 Yamakawa의 발표에 의한다. 두 연구 모두 메니에르병을 가진 사람의 측두골에 대한 연구로 메니에르병의 병태생리가 내림프수종이라는 것을 정립하였다.<sup>1</sup> 1871년에 Knapp은 메니에르병은 와우내암이 증가하여 발생하는 '이성녹내장(aural glaucoma)'라고 기술한 바 있고, 1926년에 Portman은 Guild가 주장한 내림프의 종적흐름가설을 근거로, 메니에르병의 치료에 경유양동 내

림프낭감압술을 시행한 바 있으며, 1938년의 발표를 계기로 1950년대 이후 내림프낭감압술이 메니에르병의 주요 치료 방법으로 인정되었다. 이후 사람 측두골 연구를 통하여 병리학적인 근거로서 내림프수종이 받아들여지고, Tonndorf의 압력설(pressure theory) 및 Schuknecht의 막파열설(membrane rupture theory) 등 병태생리학적 가설의 근거를 제시하였다. 하지만 생전 메니에르병의 병력이 없으나 내림프수종의 병리학적인 조건이 보이는 경우가 많고, 감염성 질환을 포함한 다른 원인의 내이질환에서도 내림프수종이 발생하므로, 이를 부수적 현상(epiphenomenon)으로 해석하는 주장도 있다.<sup>2</sup>

지금까지 메니에르병 연구는 측두골병리 소견상 보이는

내림프수종을 근거로 하였으나 이것이 병인(즉, 무엇이 어떻게 내림프수종을 만드는가)과 연관성이 불명확하고, 어지럼, 난청, 이명, 이충만감으로 나타나는 병태생리(즉, 형성된 내림프수종이 어떤 기전으로 증상을 발현하는가)를 충분히 설명하지 못하고 있으며, 측두골 병리 소견은 사람이 생존 시에는 연구 대상이 될 수 없다는 방법론적 한계가 있다. 따라서 이를 극복할 수 있는 수단으로 내림프수종 동물모델이 주목을 받고 있으며, 그간 연구의 발전과 현재 어디까지 연구가 진행되고 있는지 본 원고를 통하여 고찰하고자 한다. ‘메니에르병 동물모델’이라고 한다면 병리 소견상 내림프수종과 함께 증상으로서 어지럼(평형장애와 동반되는 안진 등), 난청, 이명 등이 나타나는 조건이 충족되어야 한다. 현재까지 동물모델은 증상보다는 내림프수종의 유발에 초점이 있으므로 ‘내림프수종 동물모델’이라고 하는 표현이 적당하다.

## 본 론

### 1. 사람에서 내림프수종의 분류

1938년 발표된 Hallpike와 Yamakawa의 논문에서 공통적인 소견은 ‘구형낭 및 와우 중간계의 확장, 라이스너막의 팽창 및 외림프계의 폐색’이며(내림프수종이라는 용어는 1947년 Williams에 의하여 처음 사용됨),<sup>1</sup> 이를 근거로 메니에르병의 발작적 증상의 원인이 내림프계 압력의 증가를 제시하였다. 또한 ‘염증 및 변성에 의한 내림프수종’과 달리 ‘비염증성 내림프수종’ 소견을 발견하여, 증상의 기전으로 미로의 마비가 아닌 ‘홍분성 내림프수종(Reizhydrops)’으로 해석한 바 있다.<sup>2</sup> 따라서 내림프수종의 동물모델을 이해하기 위해서는 사람 측두골에서 내림프수종이 어떻게 이해되고 분류되는 지 알아야 한다. 그 이유는 생전에 메니에르병의 병력이 없으나 사후 측두골에서 내림프수종의 병리 소견을 흔히 볼 수 있고, 다른 원인의 내이질환에서 내림프수종의 소견이 나타나기 때문에 이를 메니에르병의 내림프수

종과 구별하기 위해서이다.

1976년 Schuknecht는 사람 측두골 소견에서 보이는 내림프수종에 대하여 진행형 내림프수종에 대별한 비진행형 내림프수종으로 칭하였다(Table 1).<sup>3</sup> 비진행형 내림프수종은 감염, 외상, 독성물질 및 기타 염증성질환 등 특정한 자극에 의하여 유발되고, 그 결과물로 남아서 더 이상 어지럼 및 청각증상이 진행하지 않는 내림프수종이다. 반면 진행형 내림프수종은 내림프 흐름에 영향을 주는 질환에 의하여 유발되는 것으로 메니에르병, 선천성 매독, 지연성 내림프수종이 포함된다. 즉 비진행형 내림프수종의 전정청각 증상은 결과물, 후유증에 해당되고, 진행형 내림프수종의 증상은 진행되는 과정의 증상으로 설명하였다. Schuknecht와 Gulya<sup>4</sup>는 이러한 분류에 근거하여 메니에르병의 병태생리 메커니즘을 내림프액의 축적이 증상과 연관된 막미로의 파열로 설명하고, 진행형 내림프수종의 조건으로 (1) 내림프수종은 반드시 막미로의 파열을 일으킬 수 있도록 진행성 이어야 하고, (2) 진행형 내림프수종에 반응할 수 있도록 내이기능이 남아있어야 한다고 하였다. 반면 비진행형 내림프수종의 경우 (1) 내림프수종은 진행성이 아니거나, (2) 진행에 의하여 증상을 일으킬만한 내이기능이 남아있지 않거나, (3) 내림프와 외림프 사이에 영구적 누공을 형성하고 있어 막미로의 파열이 일어나기 어려운 경우로 설명하였다.

한편, Schuknecht는 생전 전정청각증상이 없는데도 불구하고 측두골병리 소견상 내림프수종이 있는 경우를 고려하여 증상형과 무증상형 내림프수종으로 분류하였다(Table 2).<sup>4</sup> 증상형 내림프수종의 경우 반복되는 어지럼과 변동성 청각증상을 나타내며 선천성, 후천성, 원인불명으로 나뉘며, 메니에르병은 세 번째에 해당된다. 이처럼 내림프수종은 여러 가지 원인에 의하여 유발되며, 내림프수종 자체가 결과물일 수도 있고, 시간의 흐름에 따른 변화과정일 수도 있는 반면, 사람의 측두골 병리 소견은 한 시점에서 유무만을 판정할 수 있다는 한계가 있기 때문에 이를 극복하기

**Table 1.** Classification of endolymphatic hydrops into nonprogressive and progressive types (Schuknecht, 1976)<sup>3</sup>

Nonprogressive hydrops	Progressive hydrops
Acute otitis media	Meniere's disease
Chronic otitis media	Labyrinthine syphilis
Traumatic or surgical fistulization	Delayed hydrops syndrome
Viral labyrinthitis	

**Table 2.** Classification of endolymphatic hydrops (Schuknecht and Gulya, 1983)<sup>4</sup>

Symptomatic	Asymptomatic
Congenital	Congenital
Acquired	Acquired
Postinflammatory	Postinflammatory
Posttraumatic	Posttraumatic
Idiopathic	Idiopathic

위한 동물모델의 중요성이 있다.

## 2. 내림프수종의 동물모델

이와 같이 내림프수종 자체는 다양한 원인에 의하여 발생될 수 있고, 메니에르병은 그 중에서 원인불명의 진행성 내림프수종에 해당되므로 메니에르병의 연구를 위한 내림프수종의 실험적 동물모델도 이러한 점을 고려하여야 한다. 즉, 비진행형 내림프수종은 동물에서도 감염, 외상 등에 의하여 유발될 수 있으며, 그 자체로 필요한 연구 대상이지만 이를 메니에르병의 동물모델로 삼을 수 없기 때문이다.

내림프수종의 동물모델 연구는 내림프계의 동물연구에서 시작된다. 19세기 후반에 들어와 내이해부생리연구의 진전을 보여 1869년 Boettcher가 정상 내림프낭의 현미경적 구조를 밝혀낸 이후, Hasse는 내림프낭이 내림프액의 생성에 관여할 것이라는 가설을 제시하였다.<sup>5</sup> 1920년대에는 Guild에 의하여 내림프의 종적흐름가설(longitudinal flow theory)가 발표되었고, 어류에서 체외에 노출되어 있는 내림프낭 폐색 실험을 근거로 1926년에 경유양동 내림프낭 감압술을 시행한 Georges Portmann 등의 연구는 1938년 Hallpike와 Yamakawa의 보고에 중요한 근거를 제공하게 된다. 내림프수종에 대한 체계적 연구는 1925년 함부르크대학의 Karl Wittmaack에 의하여 이루어졌다. 그는 내이의 염증이나 독성중독에 의하여 ‘수종성 변성(hydropische Degeneration)’이 발생되는 것을 보고하였다. 이 연구는 후에 Hallpike와 Yamakawa에 의한 비염증성 내림프수종 발표의 근거가 되었고, 그 기전으로 Hallpike는 내림프액의 흡수장애로, Yamakawa는 내림프액의 과다분비로 생각하였다.<sup>2</sup>

1940년대에 들어와 메니에르병 연구를 위한 내림프수종 동물모델을 만드는 연구가 시작되었다. 동물모델의 제작에 있어 비록 메니에르병은 원인을 알 수 없지만, (1) 기본적으로 병태생리 가설에 입각한 내림프계의 조작을 통하여 내림프관 및 낭을 통한 정상 흐름 및 흡수의 장애를 유발하거나, (2) 병인으로 추정되는 알레르기, 면역반영, 혈액순환 장애를 유발하는 수술 및 약물치료 등을 통하여 동물 모델 제작이 이루어진다.

### 1) 내림프액의 흐름 및 흡수장애 개념의 동물모델의 발전

이러한 개념의 동물모델은 1920년대 어류(*Leiobatis pastinacae*)의 내림프낭 연구를 통하여, 동물에서 내림프낭이 내이압조절에 일정한 역할을 할 것이라는 개념이 정립되

었고, 현재 메니에르병의 유력한 병태생리에 근거한 저류성 수종(retention hydrops)의 동물모델이다. 최초는 1947년 Lindsay에 의하여 시도되었고, 1954년에 Naito는 내림프낭을 폐색에 의한 내림프수종을 제작하고 동물 내림프낭에서 내림프 흡수 기능이 있다는 것을 확인하였다. 이후 60년대까지 Schuknecht, Lundquist 등에 의하여 변형된 방법의 내림프낭결찰을 통한 동물의 내림프수종에 대한 보고가 있었으나 최근까지 널리 활용된 것은 Kimura와 Schuknecht<sup>6</sup>에 의한 동물 모델이다. Kimura는 최초 기니픽에서 내림프낭을 파괴하고 내림프관을 결찰하는 방법으로 모든 예에서 내림프수종을 확인하여, 내림프낭만 파괴한 Naito의 모델에 비하여 높은 성공률을 보고하였다. 그러나 기니픽과 달리 같은 처치를 한 고양이에서는 내림프수종의 유발에 대하여 더 낮은 성공률을 보였으며, 특히 원숭이에서는 수술만으로 내림프수종이 유발되지 않는 등 종에 따른 차이를 보고하였다.<sup>6</sup>

내림프낭 또는 내림프관에 대한 수술적 처치 이외에, 기니픽에서 내림프낭에 질산은을 처리한 화학적 소작술로 높은 성공률을 보이고,<sup>7</sup> horseradish peroxidase의 전신감작 후 내림프낭에 국소투여하는 면역학적 방법<sup>8</sup> 및 기니픽 내림프낭에 herpes simplex virus (HSV) 감염을 일으켜 내림프수종을 일으키는 방법이 보고되었다.

이처럼 다양한 방법으로 내림프낭 및 관의 생리적 기능을 저하시켜 진행형 내림프수종을 일으키므로써 메니에르병의 병태생리에 입각한 ‘진행형 동물모델’을 만들기 위한 활발한 시도가 있었으나, 병리학적 소견의 내림프수종 외에 실제 증상으로 연결되는 것을 확인하지 못하고, 안정적으로 유발되지 않거나 동물의 종에 따라 유발률 차이를 보이는 점은 해결되지 못하였다.

한편 중간계에 내림프액의 직접적 미세주입에 의한 내림프수종의 유발은, 비록 만성 동물모델과 달리 급성수종의 모델이지만, 메니에르병의 주요 병태생리가설인 압력설과 칼륨독성설에 대한 직접적인 증명을 하는 실험이 된다. 내림프액의 직접 주입으로 라이즈너막의 팽창은 확인되었으나, 주입 중 일시적으로 증가된 내림프강 내 압력은 주입 종료 직후 빨리 저하되어 평형을 이루고 결과적으로 내, 외림프강의 유의한 압력차이는 발생하지 않아서 내림프압의 증가 및 이로 인한 물리적 자극을 통한 동물모델의 형성은 이루어지지 못하였다.<sup>9,10</sup> 한편 중간계에 내림프액의 주입 시 양을 증가시키면 수종의 관찰과 함께 외림프계의 칼륨 농도 증가를 확인하여 이를 메니에르병의 병태생

리 가설이 된다고 보고하였다.<sup>11</sup>

### 2) 병인에 입각한 처치를 통한 내림프수종 동물 모델

병인에 입각한 내림프수종의 동물모델은 전신 또는 국소면역, 약물, 염증 및 물리적 자극 등 여러 가지 방법이 이용되었으나, 상대적으로 수종의 발생빈도가 낮고, 염증 세포의 침윤이 심하게 발생하는 등 진정한 메니에르병의 동물모델로서 상대적으로 부적합한 측면이 있지만 메니에르병의 병인 및 병태생리가 불명확한 현시점에서 연구적 가치가 있다고 볼 수 있다.

Yoo 등<sup>12</sup>은 기니픽에서 제2형 콜라겐의 전신감작을 통한 항원항체 반응으로 46%에서 내림프수종의 발생을 보고하였다. Harada 등<sup>13</sup>은 토끼혈관조를 기니픽에 전신투여하여 36%에서 내림프수종을 유도하고, 내림프액 내에 면역글리블린 및 보체를 확인하였다.

한편 약물 또는 독소반응에 의한 내림프수종의 유도에서, Roheim과 Brusilow<sup>14</sup>는 아데닐 시클라아제(adenylate cyclase) 자극제인 콜레라독소(cholera toxin)를 기니픽의 와우 내에 투여하여 염증에 의한 내림프액 분비의 항진 및 내림프수종을 보고하였다. Naito는 토끼 및 기니픽의 미로동맥에 아세틸콜린, 필로카르핀 등의 약물을 투여하여 환측에 일시적 자극성안진을 동반한 내림프수종을 보고하였고, 1952년에 기니픽에 말혈청 및 투베르쿨린에 감작한 항원을 기니픽의 중이강에 주입하여 내림프수종의 유발을 보고한 바 있다. 또한 기니픽에서 알도스테론에 투여에 의하여 혈관조 내 Na-K ATPase 항진을 유발하여 내림프액 분비의 증가와 이에 의한 내림프수종 유발의 보고도 있다.<sup>15</sup>

### 3) 내림프수종 동물 모델에서 증상의 유발

단순한 자발 안진을 확인하거나 조직학적 검증을 통해 와우 상태를 확인하는데서 나아가 내림프수종 동물 모델의 기능적 상태를 확인 하고자 하는 여러 시도들 또한 진행되고 있다. Kakigi 등<sup>16</sup>은 전기 소작술을 통한 내림프 수종 모델에서 시간 변화에 따른 전정안반사 이득 변화를 8주에 걸쳐 관찰한 결과를 보고하였고, 전정유발근전위 변화에 대해 보고한 연구,<sup>17</sup> 전기 생리학적 검사를 통해 와우 기능을 평가한 연구보고도 있었다.<sup>18</sup>

최근에는 메니에르병 병태 생리의 역동성을 더욱 잘 반영하기 위해서 기존의 내림프 수종 모델에 바소프레신을 주입하여 일시적인 내림프 수종 악화를 유도한 새로운 모델이 제시되었다.<sup>19</sup> 새로운 동물 모델에서 시간의 변화에

따른 조직학적 변화 및 내림프액의 정량적 변화를 분석하고 일시적인 전정기능저하를 확인한 결과가 발표되었고 이에 대한 다양한 후속 연구들이 진행되고 있다.

## 결 론

메니에르병은 환자의 삶에 미치는 영향뿐 아니라 내이 생리 및 질환의 연구 역사와 함께해온 대표적인 질환이지만, 병태의 역동성과 연구의 난이도로 인하여 병인 및 병태생리가 아직 밝혀지지 않은 바, 내림프수종과 메니에르병의 관계에 대한 적절한 이해와 최적의 동물모델을 만들고 연구하는 노력이 필요하다.

중심 단어: 메니에르병, 내림프수종, 실험적 동물 모델

## CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by the Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded in part by the Ministry of Education (2010-0020163) and in part by the Ministry of Science, ICT & Future Planning (NRF-2016R1C1B2014826).

## REFERENCES

1. Kim KS. Meniere's disease. J Korean Bal Soc 2004;3:75-87.
2. Kim KS. The history of Meniere's disease: until the discovery of endolymphatic hydrops (1862-1938). J Korean Bal Soc 2005;4:35-41.
3. Schuknecht HF. Pathophysiology of endolymphatic hydrops. Arch Otorhinolaryngol 1976;212:253-62.
4. Schuknecht HF, Gulya AJ. Endolymphatic hydrops: an overview and classification. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl 1983;106:1-20.
5. Lustig LR, Lalwani A. The history of Meniere's disease. Otolaryngol Clin North Am 1997;30:917-45.
6. Kimura RS, Schuknecht HF. Membranous hydrops in the inner ear of the guinea pig after obliteration of the endolymphatic sac. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 1965;27:343-54.
7. Yazawa Y, Kitano H, Suzuki M, Kitanishi T, Kitajima K.

- Effects of endolymphatic-perilymphatic fistula on endolymphatic hydrops in guinea pig. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:119-23.
8. **Sawada I, Kitahara M, Kitajima K, Yazawa Y.** Induction of experimental endolymphatic hydrops by immunologic techniques. *Am J Otol* 1987;8:330-4.
  9. **Takeuchi S, Takeda T, Saito H.** Pressure relationship between perilymph and endolymph associated with endolymphatic infusion. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991;100:244-8.
  10. **Salt AN, DeMott J.** Longitudinal endolymph flow associated with acute volume increase in the guinea pig cochlea. *Hear Res* 1997;107:29-40.
  11. **Kakigi A, Salt AN, Takeda T.** Effect of artificial endolymph injection into the cochlear duct on perilymph potassium. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2009;71 Suppl 1:16-8.
  12. **Yoo TJ, Yazawa Y, Tomoda K, Floyd R.** Type II collagen-induced autoimmune endolymphatic hydrops in guinea pig. *Science* 1983;222:65-7.
  13. **Harada T, Matsunaga T, Hong K, Inoue K.** Endolymphatic hydrops and III type allergic reaction. *Acta Otolaryngol* 1984;97:450-9.
  14. **Roheim PS, Brusilow SW.** Effects of cholera toxin on cochlear endolymph production: model for endolymphatic hydrops. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1976;73:1761-4.
  15. **Dunnebie EA, Segenhout JM, Wit HP, Albers FW.** Two-phase endolymphatic hydrops: a new dynamic guinea pig model. *Acta Otolaryngol* 1997;117:13-9.
  16. **Kakigi A, Taguchi D, Takeda T, Takeda S, Nakatani H.** Time course of vestibular function changes of experimental endolymphatic hydrops in guinea pigs. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2010;71 Suppl 1:19-25.
  17. **Sheykholeslami K, Megerian CA, Zheng QY.** Vestibular evoked myogenic potentials in normal mice and Phex mice with spontaneous endolymphatic hydrops. *Otol Neurotol* 2009;30:535-44.
  18. **Brown DJ, Chihara Y, Curthoys IS, Wang Y, Bos M.** Changes in cochlear function during acute endolymphatic hydrops development in guinea pigs. *Hear Res* 2013;296:96-106.
  19. **Egami N, Kakigi A, Sakamoto T, Takeda T, Hyodo M, Yamasoba T.** Morphological and functional changes in a new animal model of Meniere's disease. *Lab Invest* 2013;93:1001-11.