

## 자가면역성 내이질환

인제대학교 의과대학 해운대백병원 이비인후과학교실  
백 무 진

### Autoimmune Inner Ear Disease (AIED) : Clinical Point of View

Moo-Jin Baek, MD, PhD

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Inje University, Haeundae Paik Hospital, Busan, Korea

#### 서 론

자가면역질환은 자신의 장기 혹은 조직에 대한 비정상적인 면역반응의 결과로 질환이 초래된 상태를 의미하며 신체의 모든 장기에 발생 가능하다. 장기별 발병률은 높지 않지만 전체적으로는 심장질환, 종양 다음의 3대 질환으로 분류되고 있다.<sup>1)</sup> 내이 질환을 포함하여 이비인후과 영역에서 발생하는 많은 질환들의 병인(pathogenesis)과 경과(natural course)에 면역반응이 중요한 역할을 수행함이 알려지면서 이과학(otology)에서도 이전까지는 다소 생소하였던 이면역학(Oto-immunology) 분야의 영역과 연구들이 활발히 진행되고 있다(Table 1).

내이 발생하는 자가면역질환은 전신적 자가면역질환에서 이차적으로 내이가 침범되기도 하고 내이에만 국한되어 발생하기도 한다. 상황에 따라 다소 차이는 있지만 Autoimmune sensorineural hearing loss (ASNHL), Autoimmune inner ear disease (AIED), Immune mediated inner ear disease (IMIED), Immune mediated sensorineural hearing loss (IMSHL), Immunorelated inner ear disease (IIED) 등으로 명명하여 사용되고 있다.<sup>2)</sup>

임상적으로 양측성의 감각신경성난청이 수주 혹은 수개월에 걸쳐서 비교적 빠르게 진행하며 침범된 양측 귀의 청력 역치가 비대칭적(asymmetric)이며, 양측성이지만 일측 귀를 침범한 후 일정기간 후에 반대측 귀를 침범하는(asynchronous) 것이 가장 특징적인 소견이다.<sup>3)</sup> 어지럼, 불균형, 운동실조 등과 같은 전정 증상도 동반하는 경우가 종종 있고 이 경우 환자는 메니에르 병의 진단 기준에 맞는 경우도 있다. 자연 경과는 호전과 악화를 반복하는 변동성의 난청이 점점 악화되어 영구적인 난청으로 고착되게 되는 특징이 있다. 초기 진단과 적절한 치료로 회복 가능한 감각신경성 난청으로 알려져 있으나 병의 특성상 양측성으로 발생할 가능성이 높아 적절한 치료가 되지 않은 경우 고도의 양측성 감각신경성 난청으로 인해 인공와우이식 수술이 필요한 경우도 있다.<sup>4)</sup>

발생 빈도가 매우 낮아 임상에서 접하기 힘들고 손상 받기 쉽고 재생이 불가능한 내이조직의 특성상 조직검사가 불가능한 점 등으로 실험동물 모델의 개발을 통한 연구들이 중요한 정보들을 제공하고 있다.

치료에서는 고용량의 스테로이드제 및 면역억제제들이 투여되고 있지만 사용하는 약제 및 사용방법 등 guideline 이 확립된 것이 없어 연구자들 사이에도 연구 결과를 비교하기가 힘들고 결과의 분석에서 많은 차이를 보이고 있어 어떤 치료가 효과적인 치료법인지, 새로운 약제가 효과가 있는지를 분석하는 데는 아직도 많은 어려움이 있다.

교신저자: 백무진, 612-030 부산광역시 해운대구 좌동 1435  
인제대학교 의과대학 해운대백병원 이비인후과학교실  
전화: (051) 797-1460 · 전송: (051) 797-2304  
E-mail: mjbaek@inje.ac.kr

**Table 1.** Ear diseases with immunologic features

Region of ear	Disease
External ear	Auricular chondritis
	Relapsing polychondritis
Tympanic membrane	Tympanosclerosis
Eustachian tube	Autoimmune salpingitis
Middle ear	Otosclerosis
	Secretory otitis media
	Necrotizing otitis media
	Cholesteatoma
Inner ear	Autoimmune sensorineural hearing loss
	Meniere's disease
	Otosclerosis
	Cochlear vasculitis
	Sudden hearing loss
Retrocochlear	Autoimmune CNS disease

## 병 인

자가면역성 내이질환의 병인은 내이 조직에 대한 인체의 자가면역반응으로 병이 발생하고 진행하게 된다. 이에 관여하는 반응으로는 자신의 내이 조직에 반응하여 감작된 T cell(Autoreactive T cell)에 의한 T-cell mediated response<sup>5-7)</sup> 혹은 내이 조직에 대한 자가항체(Autoantibody)를 형성하여 면역반응을 유발하는 B-cell mediated immune response<sup>8-15)</sup>가 관여하여 자가면역질환을 야기한다.

면역반응에 관여하는 내이 조직 항원으로는 DEP-1/CD148(cell-density enhanced protein tyrosine phosphatase-1), type IX collagen, type II collagen, KHRI-3(Kresge Hearing Institute-3), Cochlin,  $\beta$ -tectorin,  $\beta$ -actin, myelin P0, Raf-1, Connexin 26 등이 있으며, 이들에 대한 자가항체가 자가면역성 내이질환들에서 확인된 바가 있다.<sup>16-22)</sup> 특히 원인 항원으로서 중요성이 강조되고 있는 Cochlin은 정상 내이 조직 단백질의 약 70%를 차지하는 가장 많이 발현되는 단백질이며 chromosome 14q12-13에 위치하는 COCH gene의 산물로서 autosomal dominant, nonsyndromic, progressive sensorineural hearing loss with vestibulopathy(DFNA9)라는 질환의 발생과 연관성이 있다. Cochlin에 감작된 T cell을 이용하여 실험동물에서 experimental autoimmune hearing loss가 유발됨으로써 pathogenicity를 가지는 것이

**Table 2.** Autoimmune diseases affecting hearing

Relapsing polychondritis
Systemic lupus erythematosus
Disseminated vasculitis
Rheumatoid arthritis
Sjogreen syndrome
Myasthenia gravis
Hashimoto's thyroiditis
Goodpasture's syndrome
Vogt-Kayanagi-Harade syndrome
Cogan's syndrome
Behcet's disease
Sarcoidosis
Wegener's granulomatosis

확인된바 있으며,<sup>6)</sup> 실제 환자의 혈액 내에서도 Cochlin-specific T cell의 수가 증가되어있고, Cochlin에 대한 항체기도 증가되어 있음이 보고되었다.<sup>7)</sup>

## 분 류

내이에 국한되어 발생한 경우를 Primary autoimmune sensorineural hearing loss라 하며 소아에서 성인에 이르기까지 전 연령층에서 발생할 수 있다. 청각 증상이 주된 증상이며 HSP70 항체 검사(Otoblot)에 양성으로 나오는 경우가 많고 혈청학적 marker 검사에는 약 60%가 음성을 보이고 약 70%에서 corticosteroid 치료에 반응을 보인다. 임상적으로 내이 증상 이외에 전신증상을 동반하지 않는 경우가 대부분이며 전신면역질환을 의심할 수 있는 marker 검사에도 대부분 발견되지 않는 것으로 본 질환은 내이에만 존재하는 내이 특이 항원에 대한 면역반응의 결과로 초래되었을 가능성이 높다.<sup>23)</sup>

전신을 침범하는 면역질환에 내이가 침범된 경우를 secondary autoimmune inner ear disease라 한다. Cogan's syndrome, SLE, polyarteritis nodosa, ulcerative colitis, rheumatic arthritis, systemic vasculitis 등에서 발생할 수 있고, autoimmune inner ear disease 환자 약 29%에서 이들 질환들이 동반됨이 보고되었다(Table 2). 이는 주로 성인에서 발생하며 Cogan's syndrome을 제외하고는 Otoblot test상 약 33%에서 positive, 혈청학적 marker 검사상 대부분 positive 소견을 관찰할 수 있으며 corticosteroid에 반응은 보이거나 쉽게 재발하는 경향이 있다.

감염 혹은 염증성 질환과 연관된 면역반응의 결과로 감각신경성난청을 초래할 수 있는 경우는 Lyme disease, Syphilis, post-vaccination, post-meningitis, post-radiation, Chronic Otis Media 등이 있으며 이 경우 Otoblot test상 negative, 혈청학적 marker의 경우 Lyme disease와 Syphilis에서는 나타난다. Corticosteroid 치료에 반응을 보인다.

## 진 단

자가면역질환을 증명하기 위한 3가지 방법이 있다. 첫째가 직접적인 증명법으로서 의심되는 autoantibody 혹은 autoreactive T cell을 인체에 직접 주입하여 target organ(inner ear)에 질환이 유발되는지를 확인하여 주입한 자가 항체 혹은 autoreactive T cell이 자가면역질환의 원인을 증명하는 것인데 가장 확실한 방법이지만 윤리적으로 건강한 사람에게 원인 항체 혹은 T cell을 주입하여 병을 유도하는 것 타당하지 못하고 사용할 수 없는 방법이다. 간접적 증명(indirect proof)은 동물 실험을 통하여 의심되는 자가항체 혹은 T cell을 직접 실험동물에 주입하여 내이의 기능 및 형태학적 변화를 관찰하여 병인에서의 역할을 규명하는 방법으로 이전부터 많은 연구자들이 시행해 오던 실험동물 모델을 이용한 방법이다. 그러나 인체와 동일하지 않고 주입 양 및 실제 인체에서 그대로 적용할 수 있을 지는 아직도 논란의 대상이 되고 있다. 이들 방법 외에는 원인 자가 항체나 T cell을 규명하는데 어려움이 많은 관계로 여러 가지 정황 증거(circumstantial evidence)를 이용하여 진단 방법으로는 청력장애 및 내이 증상이 다른 자가면역질환과 동반되는지, 실제 의심이 되는 장기에 대한 조직검사를 통해(내이에서는 영구적 손상을 초래할 가능성이 있어 불가능함) lymphocyte infiltration을 확인하는 것, 면역역제 요법에 대한 반응 등이 이 방법에 해당한다.

본 질환은 다양한 임상양상과 함께 확립된 진단 기준이나 검사법이 없어 AIED를 진단하는 데는 여전히 어려움이 많다. 진단에는 비교적 특징적인 환자의 병력과 임상양상, 환자의 혈액에 대한 면역학적 검사, 면역역제 요법에 대한 반응유무를 통하여 이루어진다(Table 3).

**Table 3.** Diagnosis of autoimmune inner ear diseases

Through history
Clinical findings
Organ non specific immunological laboratory test
1) ESR/CRP
2) Serum immunoglobulin (IgM, IgG, IgA, IgE)
3) Anti-thyroid antibodies
4) Antinuclear antibodies (ANA)
5) Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)
6) Antiendothelial cell antibody (AECA)
7) Anti-Phospholipid/anti-cardiolipin antibodies
8) Rheumatoid factor, FTA-ABS
9) Heat shock protein 70
10) C1q assay
Response to immunosuppressive medication

### 임상양상

본 질환은 난청을 일으키는 전체 원인 중 1% 미만으로 추정되는 매우 드문 질환이다. 다른 면역질환들처럼 여자에서 발생 빈도가 높고, 남자의 경우 20~50세 사이, 여자의 경우 17~42세 사이에 첫 증상이 발생하는 것으로 알려져 있다. 약 15~30%가 전신 자가면역질환을 동반하는 것으로 보고되고 있다.

증상으로는 감각신경성 난청이 단독 혹은 현훈, 이명, 이폐쇄감 등과 동반되어 나타나기도 한다. 난청의 특징적인 소견은 첫째 수 주 혹은 수개월에 걸쳐서(보통 3개월 이내) 비교적 빠르게 진행되는 감각신경성 난청이고, 둘째는 대부분 양측 귀가 침범되지만, 일측 난청이 발생한 후 수주 혹은 수개월의 시간 간격이 경과 후 반대측 난청이 생기며(asynchronous), 난청의 정도가 서로 다른 정도의 난청이(asymmetrical) 발생하고, 세 번째는 계속 난청이 진행되어 영구적인 청력장애가 남는 경우가 있지만 난청이 진행되는 과정에서 청력이 호전과 악화를 반복하는 것이(fluctuation) 병의 경과에서 나타나는 특징적인 소견들이다.

청각학적으로는 양측귀의 역치가 1개 이상의 주파수에서 30 dB 이상이고, 진행되는 난청이 청력 검사상 3개월 이내에 적어도 한 주파수 이상에서 15 dB 이상 혹은 2개의 연속하는 주파수에서 10 dB 이상의 역치 상승이 확인된 경우가 해당한다.

치료 반응은 연구자마다 약간의 차이는 있으나 보통

**Table 4.** Differential diagnosis of sensorineural hearing loss

Time course	Associated disorders		Distinguishing features	
Slowly progressive (> 3 months to years)	Meniere's disease	Yes	Episodic vertigo, unilateral hearing loss, tinnitus, aural fullness	
	Presbycusis	No	Symmetrical high frequency hearing loss	
	Latent or tertiary syphilis	Sometimes	FTA-ABS, RPR	
	Acoustic neuroma	Sometimes	Unilateral hearing loss, tinnitus ; enhancing lesion on MR	
Intermediate (days to 3 months)	IMIED primary secondary		Signs and symptoms of systemic inflammatory disorders	
	Drugs Aminoglycosides	Yes	Chronic dysequilibrium : signs of bilateral vestibular hypofunction (eg. oscillopsia)	
	Antimalarials Loop diuretics NSAIDs			
	Lyme disease	Sometimes		
	Latent or tertiary syphilis	Sometimes	FTA-ABS, RPR	
	Acoustic neuroma	Sometimes	Unilateral hearing loss, tinnitus ; enhancing lesion on MR	
	Sudden (hour to days)	Acoustic trauma	No	Recent intense noise exposure
		Barotrauma	Sometimes	Recent deep sea diving, barotrauma
Perilymph fistula		Yes	Forceful Valsalva, head trauma	
Labyrinthitis		Yes	Acute vertigo and/or hearing loss	
Early or secondary syphilis		Yes	FTA-ABS, RPR	
Acoustic neuroma		Sometimes	Unilateral hearing loss, tinnitus ; enhancing lesion on MR	

청력검사상 적어도 일측귀의 역치가 1개 이상의 주파수에서 15 dB 이상, 혹은 2개의 연속하는 주파수에서 10 dB 이상의 호전되거나, 어음명료도치가 12% 이상 호전된 경우로 판정한다.<sup>4,24)</sup>

감각신경성 난청을 유발하는 타 질환들을 배제하기 위한 감별진단에는 병의 진행 속도(rate of progression), 청력장애의 좌우 대칭성(degree of symmetry), 동반 증상 특히 평형에 대한 이상 소견의 동반 유무(relative effect on balance) 등이 중요한 감별 요소들이며 이를 이용하여 연령 증가, 외상, 종양, 감염, 이독성 약물 등에 의한 난청과 임상적으로 감별 진단한다(Table 4).

#### 혈청학적 검사

ESR/CRP는 염증에 대한 비특이적인 표식자(marker)

로서 일부 질환에서 진단기준에 포함되기도 하는데 특이도는 매우 낮으나 질환의 활성 정도(activity)와 연관성이 있으며 약물 투여에 대한 반응을 평가하는데 많이 사용하고 있다. complement activation test도 면역질환 환자를 진단하는데 도움을 주기도 한다. C3bc와 같은 보체가의 상승은 면역질환을 의심할 수 있는 있지만, 실제 자가면역 질환에서는 보체가는 질환의 경과에 따라 즉 혈청을 채취한 시기에 따라 다양하게 나타날 수 있다.

전신면역질환에 발현되는 조직 비특이적 항체들인 Anti-thyroid antibodies, Antinuclear antibodies(ANA), Antinuclear antibodies(ANA), Antineutrophil cytoplasmic antibody(ANCA), Antiendothelial cell antibody(AECA), Anti-Phospholipid/anti-cardiolipin antibodies, Rheumatoid factor, Heat shock protein 70 등은 자가면

역질환에서 표식자로서 이용되는데 정상인에서도 발견될 수 있을 뿐 아니라 자가항체가 있다고 해서 반드시 질환이 동반되는 것도 아니기 때문에 분석하는데 주위를 요한다. 그러나 전신을 침범하는 면역질환에서 초기에 내이 증상만 존재하는 경우 면역학적 표식자에 대한 검사를 시행하면 전신면역질환을 초기에 진단이 가능하므로 비록 내이증상만 있다 하더라도 이들 표식자에 대한 검사를 시행하는 것이 바람직하다. ANA는 정상인에서 약 5% 정도가 발견되고 노령층에서는 약 40%까지 발견될 수 있으며, SLE의 경우 99%, Sjogren syndrome 50~65%, rheumatoid arthritis 12~24%에서 발견됨이 보고되었다. ANA의 titer 상승은 더욱 진단적 가치가 있는데 보통 1 : 40 이하인 경우는 negative로 판정하며 보통 1 : 80 이상을 기준으로 하는 경우가 많다. Positive predictive value가 낮기 때문에 ANA의 결과는 환자의 증상과 다른 검사를 참고하여 이용하여야 한다.<sup>25)</sup>

HSP70에 대한 자가항체의 검출이 진단에서 특이도 90%, 양성예측도 81%, 민감도는 42%로 보고된 바 있어 임상에서 유용한 laboratory maker로서 중요한 의미를 가지고 있고 이를 이용한 검사법이 상품화되어 시판 중에 있다(HSP 70 ; OtoBlot™ ; IMMCO Diagnostics, Buffalo, NY) 조직 혹은 장기 특이적 검사를 임상에서 시행하는 것은 어려움이 많아서 대부분 실험실에서 research tool로서 사용되고 있는 실정이다. 현재 상품화된 검사법으로 Western blot technique인 Otoblot test (OTOimmune Diagnostics, IMMCO Diagnostics, Buffalo, NY, USA)와 최근 CTL 2 assay(IMMCO) 및 Cochlin을 이용한 Cochlin T cell reactivity assay(IMMCO) 등이 시판되고 있어 내이 특이항원에 대한 항체 혹은 autoreactive T cell을 검출할 수 있어 진단에 많은 도움을 주고 있으나 아직 국내는 도입이 되지 않고 있다.

## 치 료

치료의 원칙으로는 손상을 받기 쉽고 재생이 불가능한 내이 감각 세포의 특성상 발병 초기의 염증 반응으로 영구적인 감각신경성 난청이 발생할 수 있기 때문에 임상적으로 의심이 되는 경우 치료는 가능한 빨리 치료를 시작하여야 한다.<sup>26)</sup>

일반적으로 사용하고 있는 방법은 초기 치료로서 Prednisolon 60 mg을 약 4주간 투여하며 반응이 있는 경우 1~2개월간 동일량을 투여한 후 감량하고, 만일 스테로이드제에 반응이 없는 경우 Cyclophosphamide 혹은 Methotrexate, azathiopurine, IV r-globulin 등을 투여하기도 한다. 또한 스테로이드제의 치료 효과를 높이기 위해 plasmapheresis를 단독 혹은 동시요법을 사용하기도하며 이 경우 1개월에 총 10회 정도 실시하는 것이 권장된다. 전신적 합병증을 예방하고 효과를 극대화시킬 수 있는 국소치료법, endolymphatic sac obliteration과 같은 수술적 요법도 연구되고 있다.

이러한 약물의 투여 기준이 설정 되어있지 않은 관계로 각 병원 별 투여용량, 치료기간, 치료결과 분석 등이 다양하게 보고되고 있는 실정이다.

### 스테로이드 전신투여

Glucocorticoid는 치료에 가장 중요한 약제로 사용되어 왔지만 장기간 전신적 투여로 인한 부작용으로 인하여 약제의 국소투여법이나 면역조절약물(immunomodulation agent) 등 다른 치료법의 개발에 많은 동물실험 및 연구들이 이루어 졌다.

AIED에서 Corticosteroid의 작용 기전은 다양한 의견들이 있다. Glucocorticoid의 항염증작용(anti-inflammatory)과 면역억제(immune suppressive) 작용은 잘 알려져 있다. 그러나 glucocorticoid는 mineralocorticoid receptor와도 결합할 수 있고 이로 인하여 내이 전해질 균형을 조절하는 역할을 수행할 수 있어 AIED의 치료에 영향을 주기도 한다.

실험동물 MRL/lpr mouse에서 전신 면역질환을 유발시킨 후 aldosteron과 prednisolon의 투여 효과를 확인한 결과 청력을 회복시키는 정도가 aldosteron과 prednisolon이 동일 하였고, stria vascularis의 조직학적 변화가 aldosteron을 투여한 경우 정상으로 돌아왔지만 prednisolon을 투여한 군에서는 심한 부종과 혈관벽이 두꺼워지는 것을 관찰하였다. AIED에서 청력의 감소와 endocochlear potential의 변화가 일치하는 것은 AIED에서 glucocorticoid는 mineralocorticoid receptor를 통한 내이 electrochemical gradient를 조절함으로써 치료에 어느 정도 기여한다. 또한 aldosteron은 circulating anti-



body complex의 level에는 효과가 없지만 prednisolon의 투여는 이를 감소시키는 효과가 확인되었다. 따라서 AIED에서 corticosteroid의 효과는 immunosuppression과 혈중 antibody level을 감소시킴으로써 나타난다.<sup>27)</sup>

Corticosteroid therapy가 가장 중요한 치료 방법이지만 효과와 함께 전신적 부작용이 항상 문제점으로 지적되고 있다. 합병증으로 피부의 병변, 체중증가, 고혈당 등이 초래되며 이들은 가역적이며 잘 알려진 것들이다. 그러나 더 심각한 부작용으로 영구적인 손상을 초래하는 것들로는 osteoporosis, osteonecrosis, cataracts 등이 올 수도 있다.

고용량 corticosteroid therapy의 부작용에 대한 116명을 대상으로 동일한 protocol을 적용하여 치료 효과 및 부작용을 조사하였다. 치료 protocol은 2단계로 이루어졌으며 첫 단계는 prednisolon challenge 단계로 초기 고용량(60 mg/day)을 약 1개월 동안에 투여하고, 반응이 있는 경우는 두 번째 MTX를 병용하면서 steroid는 약 18주에 걸쳐서 감량하며 총 24주 동안 일 평균 30 mg의 steroid를 복용하게 된다. 이 연구에서 나타난 스테로이드 부작용으로는 116명 중 16명(14%)이 1개월 동안 즉 첫 단계 치료기간 중에 나타났으며 부작용은 고혈당(7.8%)이 가장 많았고 nausea(1.7%), abdominal pain(1.7%) 등의 순이었으며 7명(6%)의 환자가 부작용 심하여 치료를 계속할 수 없었다.<sup>28)</sup>

고혈당(Hyperglycemia)이 가장 흔한 부작용이며 혈당의 상승은 대개 심한 정도는 아니고 dose dependant 하면서 약을 중단 한 후는 호전된다. 혈당이 정상이었던 환자에서도 steroid 투여 후 상승하였고 대부분 postprandial period에 상승하였다. 이전에 당뇨가 있었던 환자에서는 steroid 투여를 시작하면서 혈당의 조절이 어려워 지는 것을 관찰할 수 있는데 이는 세포 내 glucose metabolism, insulin production, gluconeogenesis의 변화가 초래되어 유발하는 것으로 알려져 있다. Mild hyperglycemia의 경우는 식이요법 및 운동 요법으로 조절이 가능하다. 비약물요법으로 치료에 실패한 mild to moderate hyperglycemia는 sulfonylurea와 같은 rapid-acting oral agent가 효과 적이며 심한 경우는 insulin을 투여하거나 약제 투여를 중단하는 것이 필요할 수도 있다. 보통은 steroid를 중단한 후 48시간 후 회복된다.<sup>28)</sup>

## 면역조절제

장기간 스테로이드 사용으로 인한 전신 부작용을 줄일 수 있는 여러 종류의 면역조절약제(immunomodulatory agent)들이 연구되었다. 가장 많이 연구된 제제는 TNF- $\alpha$ 이다. 이는 vascular endothelial cell에 adhesion molecule의 발현을 유도하여 leukocyte와 monocyte의 혈관 외 유출을 촉진 시켜 일정부위에 염증 반응이 일어나도록 한다. 이런 역할로 인하여 TNF- $\alpha$ 는 adoptive immune response를 강화하는데 필수적인 역할을 한다. 따라서 이에 대한 TNF- $\alpha$  antagonist(anti-TNF agent)는 자가면역성 질환에서 스테로이드와 병용치료 약제로 최근 임상에서 Etanercept, infliximab, adalimumab, Rituximab 등이 사용되고 있다.

Etanercept(Enbrel<sup>®</sup>)는 수용성은 TNF receptor와 결합하는 IgG1의 Fc의 recombinant human fusion protein으로 cochlear fibrosis와 cellular infiltration을 억제하는 효과가 있다. KLH labyrinthitis animal model에서 adoptive immune response를 유발하기 위해서는 endolymphatic sac내 면역세포들이 모여야 하는데 TNF- $\alpha$ 가 이들 반응을 증폭시키는 중요한 역할을 수행하고 etanercept의 투여로 이 반응이 억제됨으로 cochlear inflammation을 억제하여 청력이 떨어지는 것을 효과적으로 막을 수 있었다. KLH 내이염 동물모델을 통한 연구에서 전신적으로 투여한 methylprednisolone과 etanercept는 대조군에 비해 의미 있는 청력역치의 감소를 보였고 이들 두 약제간에는 유의한 차가 없었다. 최근의 연구에서 Infliximab의 고실 내 주사 효과적이라는 보고가 있어 연구가 계속되고 있는 실정이다. Infliximab을 치료에 반응이 없었던 autoimmune sensorineural hearing loss 8명의 환자에서 320~600 mg을 IV로 4~12주 간격으로 투여한 결과 청력의 개선이 없었는데 대상이 steroid, MTX 등의 치료에 반응이 없었던 군이라 이 약제의 효율성에 대해서는 평가하기가 어렵다. 아직 이 약제를 first line therapy로 시작한 연구는 없어 약제의 효과에 대한 것은 향후 더 많은 연구가 필요할 것 같다.<sup>29)</sup>

비교적 새로운 약제인 Rituximab(Rituxan)은 B cell의 표면에서 발견되는 CD20 antigen과 반응하는 chimeric murine/human monoclonal antibody이다. Rituximab으로 치료한 결과 circulating and tissue B cell이 감소하

였지만 stem cell이나 plasma cell에는 영향이 없었다. 1997년 relapsed, 혹은 refractory low-grade or follicular CD20+, B cell non Hodgkin lymphoma의 치료제로 FDA 승인을 받았고, 2006년 moderate to severe RA에 MTX와 병합 치료제로 승인 받았다. 또한 SLE, immune thrombocytopenia, autoimmune anemia, autoimmune neuropathy, relapsing remitting multiple sclerosis, dermatomyocytis 등에서 병의 경과를 완하 시켰다. Rituximab의 작용 기전은 정확히 알 수는 없지만 B cell을 감소시켜 항체 형성을 억제 하거나 antigen presentation과 같은 B cell 기능을 변화 시킴으로써 치료 효과를 나타낸다면 자가면역성 내이질환을 치료하는 효과적인 방법이 부족한 상황에서 새로운 치료법으로서 이용될 수 있다.<sup>30)</sup>

### 치료 효과

McCabe에 의한 AIED 환자의 치료는 cyclophosphamide 60 mg(2 mg/kg) 2회/day+prednisolon 30 mg 1회/2day 요법으로 cyclophosphamide의 사용에 중점을 두었다.<sup>2)</sup> 첫 치료로서 가장 많이 사용하는 방법은 고용량 corticosteroid를 투여하는 것으로 prednisolon 60 mg or 1 mg/kg/day을 2~4주 사용하는 것이다. AIED에서 신속한 치료를 필요로 하는 것은 3개월 이내에 irreversible damage을 초래할 수 있기 때문이다. 치료 기간이 결과에 중요한데 청력의 유의한 변화가 오기까지는 보통 약 4주간의 고용량 스테로이드 투여가 필요하다. 반면 다른 종류의 autoimmune vasculitis의 경우 active disease가 개선된 이후 약 1년간의 면역억제치료가 필요하다.

AIED의 치료에는 고용량(1 mg/kg/day)의 스테로이드 4주간 투여하고 개선된 청력을 유지하기 위한 최소한의 용량까지 감량한 다음 유지하면서 경과 중 청력이 악화되면 다시 고용량 스테로이드 투여를 반복한다. 7일간 고용량을 투여한 경우는 약 44%에서 반응이 있었고 4주간 치료한 경우는 53%에서 치료 반응이 있었다.<sup>27)</sup>

스테로이드에 반응이 있는 환자에서 청력을 유지하고 스테로이드의 부작용을 줄이기 위해서 면역조절치료제(immunomodulator)의 사용이 필요하다. 이들 약제의 효과에 대한 최근의 연구에서는 Infliximab이 autoimmune sensorineural hearing loss에 효과적이라는 보고들이 있고 Etanercept는 대부분 효과가 없다는 보고가

많아 여전히 논란의 소지가 있고 특히 최근 자가면역성 관절질환 환자에서 adalimumab을 투여한 후 irreversible sensorineural hearing loss가 발생한 것이 보고되고 있어 이들 anti-TNF agent의 사용에 각별한 주의가 요한다.

기타 azathioprine, mycophenolate mofetil과 prednisone를 병합하여 사용할 수 있지만 아직 효과에 대한 검증이 되지 않은 상태이다. Plasmapheresis에 대한 치료의 효과는 6~7년간 장기간 추적 관찰을 통한 연구결과 약 50%에서 청력이 개선 혹은 안정됨을 보여주었고 25%에서는 면역억제치료가 필요하였다.

소아에서의 autoimmune inner ear disease는 2011년 Huang NC 등의 보고에 의하면 난청을 주소로 내원하여 자가면역성 내이 질환으로 진단된 8명의 소아에서 7명(85.7%) steroid and/or cytotoxic medication으로 청력이 개선되었고 소아에서 이들 약제의 사용은 주위를 요하지만 단지 어리다는 이유로 사용을 못할 이유는 없다고 하였다.<sup>31)</sup>

### 고실 내 주사

최근 고실 내 주사요법은 전신적 약제 투여에 비해 국소치료는 부작용이 적어 임상에서 사용이 증가하고 있다. 정원창(round window)은 Outer epithelial layer/Inner layer of connective tissue/Inner epithelium의 3개의 layer로 구성되어있다. Blood-brain과 Blood-labyrinthine barrier는 perilymph 내의 전해질 균형을 유지하기 위해 선택적으로 물질을 투과시킨다. Round window의 투과도(permeability)는 물질의 크기, electric charge에 의해 결정되며 이는 histamine과 같은 약물에 의해서 이동이 촉진된다.<sup>32)</sup>

IT injection의 효과를 검증 위해서 hydrocortisone, methylprednisolone, dexamethasone 등 3가지 약제를 경구투여(po), 정맥주사(IV), 고실 내 주사(IT) 등 3가지 방법으로 투여한 후 내이에서의 농도를 측정하였다. IT로 투여한 약물이 내이 perilymph에서 가장 높았으며 약제 중에는 methylprednisolone이 가장 높은 농도로 장기간 지속하였다.

Histamine은 IT injection시 약제의 투과도를 높여서 단독 투여 시 보다 내이에 높은 농도를 유지하게 하였다.

IT dexamethasone injection 시 전신흡수는 미미하였다.

AIED에서 고실 내 스테로이드 주사(ITSI)에 대한 임상연구는 부족한 실정이다. 46명의 다양한 내이질환 환자를 대상으로 ITSI를 시행한 결과에서 AIED 환자 5명 중 4명에서 어음분별력이 8~20% 개선되었다. Corticosteroid에 반응이 없는 16명의 환자를 대상으로 8명은 ITSI(methylprednisolone 0.3~0.5 mL at 40 mg/mL 주 2회), 5명은 MTX(주 1회 15 mg), 3명은 MTX with ITSI를 시행하였다. MTX 단독 투여한 군에서는 10명 중 5명은 stable hearing, 4명은 악화, 1명은 호전되었다. 5명은 전정증상도 완화되었다. ITSI를 시행한 8명 중 5명은 청력개선, 2명은 악화, 1명은 변화가 없었다. ITSI와 MTX를 병용한 경우 3명 중 2명은 변화가 없었고 1명은 청력이 개선되었다.<sup>32)</sup> 이 연구결과는 ITSI를 치료에 반응을 하지 않는 refractory AIED의 first line treatment로 사용할 수 있고 스테로이드 전신투여에 치료 반응이 없어 cytotoxic therapy를 해야 하는 경우와 재발-악화-완화-재발을 반복해서 경우가 많고 이 때마다 전신 스테로이드의 투여는 여러 부작용을 유발할 가능성이 높아 이 경우의 대체 치료법으로 유용하게 사용할 수 있을 것이다.

고막 내 주입은 스테로이드제뿐만 아니라 다양한 약제들이 이용되고 있다. Infliximab(human TNF- $\alpha$  monoclonal Ab)의 local perfusion의 효과에 대한 연구에서 내이의 지속적인 염증 반응을 감소시켜 청력이 호전된다고 보고하였다. 그러나 ITSI의 효과를 보고한 결과는 연구자들 마다 매우 다양하게 나타난다.

사용된 steroid의 양과 종류의 차이가 있다. Dexamethasone도 용량이 4~20 mg/mL까지 다양하고 methylprednisolone인 경우는 40 mg/mL이다. 약제의 종류에서 Methylprednisolone이 고실 내 주사 시 더 고농도로 내입프에 존재하지만 세포내로의 흡수는 dexamethasone이 더 빨라 세포 내에서 약물의 효과가 더 효율적이어서 고실 내 주사 시 더 효과적인 것으로 약제의 종류에 따라 결과에 차이가 날수 있다.

중이 내로 약제의 투여방법의 차이가 결과에 영향을 줄 수 있다. 직접 주사기로 주입하는 경우, microcatheter나 microwick을 이용하는 방법 등이 있고 현재 직접 주사하는 방법을 선호하고 있다. 고막 주사 후 10분 후 다시 추가로 하는 경우도 있는 등 아직 정해진 guideline이

없어 결과에도 영향을 미친다.

치료를 하는 시점에서의 질환의 stage 즉 활성도가 다른 경우 결과가 달라질 수 있다 조기 진단으로 조기 치료를 시행한 경우는 결과가 좋게 보고될 수 있다. 따라서 언제 치료를 시작하였는지도 결과에 영향을 미칠 수 있다. IT injection의 시기는 조직이 영구적인 손상을 받기 전에 시행하는 것이 효과적이다.<sup>32)</sup>

## 요 약

많은 동물실험, 임상 실험에도 불구하고 AIED의 치료는 여전히 high-dose corticosteroid이다. 연구와 치료에 진보는 AIED의 발생 기전이 확실히 규명되지 않았고 확실하고 객관적인 검사 방법이 없음으로 보다 나은 새로운 치료법의 개발을 어렵게 하고 있다. 특히 여러 가지 원인들이 난청과 같은 동일한 증상을 유발하고 스테로이드에 반응을 하는 질환, 대표적인 것이 AIED의 경우 임상적으로 연구하는데 상당한 어려움이 있다.

향후 질환의 원인 혹은 원인 항원의 규명, 전신질환에 속발한 secondary AIED와 다른 부위의 침범 없이 내이에만 발생한 primary AIED의 발생기전의 차이점, 객관적인 진단 검사법의 개발 및 고막 내 국소치료법에서 치료를 위한 최적의 용량 및 횟수 등에 많은 진보가 있을 것으로 생각되며 병이 진행이 수개월에 양측성으로 난청이 초래 되어 인공와우 이식까지 시행 받게 되는 경우가 있지만 조기에 발견하여 적절한 치료를 하면 청력이 회복되는 드문 reversible 한 질환임을 상기하고 임상사로서 조기 진단과 신속하고 적절한 치료법의 개발에 주목할 필요가 있다.

**중심 단어** : 자가면역 · 청력장애.

본 논문은 2009년도 인제대학교 학술연구조성비 보조에 의한 것임.

## REFERENCES

- 1) Rose NR. *anisms of autoimmunity. Semin in Liver Dis* 2002;22(4):387-94.
- 2) McCabe BF. *Autoimmune sensorineural hearing loss. Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979;88(5 Pt 1):585-9.
- 3) Harris JP, Moscicki RA, Hughes GB. *Immunologic disor-*



- ders of the inner ear. In: Hughes GB, Pensak ML, editors. *Clinical Otolaryngology*. Thieme Medical, New York;1997. p.381-91.
- 4) Loveman DM, de Comarmond C, Cepero R, Baldwin DM. Autoimmune sensorineural hearing loss: clinical course and treatment outcome. *Semin Arthritis Rheum* 2004;34(2):538-43.
  - 5) Lorenz RR, Solares CA, Williams PM, Sikora J, Pelfrey CM, Hughes GB, et al. Interferon-gamma production to inner ear antigens by T cells from patients with autoimmune sensorineural hearing loss. *J Neuroimmunol* 2002;130(1-2):173-8.
  - 6) Solares CA, Edling AE, Johnson JM, Baek MJ, Hirose K, Hughes GB, et al. Murine autoimmune hearing loss mediated by CD4+ T cells specific for inner ear peptides. *J Clin Invest* 2004;113(8):1210-7.
  - 7) Baek MJ, Park HM, Johnson JM, Altuntas CZ, Jane-wit D, Jaini R, et al. Increased frequencies of cochlin-specific T cells in patients with autoimmune sensorineural hearing loss. *J Immunol* 2006;177(6):4203-10.
  - 8) Moscicki RA, San Martin JE, Quintero CH, Rouch SD, Nadol Jr JB, Bloch KJ. Serum antibody to inner ear proteins in patients with progressive hearing loss. Correlation with disease activity and response to corticosteroid treatment. *JAMA* 1994;272(8):611-6.
  - 9) Glottschlich S, Billings PB, Keithley EM, Weisman MH, Harris JP. Assessment of serum antibodies in patients with rapidly progressive sensorineural hearing loss and Meniere's disease. *Laryngoscope* 1995;105(12 Pt 1):1347-52.
  - 10) Hughes GB, Moscicki R, Barna BP, San Martin JE. Laboratory diagnosis of immune inner ear disease. *Am J Otol* 1994;15(2):198-202.
  - 11) Billings PB, Keithley EM, Harris JP. Evidence linking the 68 kilodalton antigen identified in progressive sensorineural hearing loss patients sera with heat shock protein 70. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104(3):181-8.
  - 12) Shin SO, Billings PB, Keithley EM, Harris JP. Comparison of anti-heat shock protein 70 and anti 68 kDa inner ear protein in the sera of patients with Meniere's disease. *Laryngoscope* 1997;107(2):222-7.
  - 13) Hirose K, Wener MH, Duckert LG. Utility of laboratory testing in autoimmune inner ear disease. *Laryngoscope* 1999;109(11):1749-54.
  - 14) Billings PB. Autoimmunogens, autoantigens, autoantibodies and autoimmune diseases: one to one or many to many relationships? *Asian Pac J Allergy Immunol* 1987;5(1):67-79.
  - 15) Billings PB, Shin SO, Harris JP. Assessing the role of anti-hsp 70 in cochlear impairment. *Hear Res* 1998;126(1-2):210-3.
  - 16) Lunardi C, Bason C, Leandri M, Navone R, Lestani M, Millo E, et al. Autoantibodies to inner and endothelial antigens in Cogan's syndrome. *Lancet* 2002;360(9337):915-21.
  - 17) Yoo TJ, DU X, Kwon SS. Molecular mechanism of autoimmune hearing loss. *Acta Otolaryngol Suppl* 2002;(548):3-9.
  - 18) Helfgott SM, Moscicki RA, San Martin J, Lorenzo C, Kivala R, McKenna M, et al. Correlation between antibodies to type II collagen and treatment outcome in bilateral progressive sensorineural hearing loss. *Lancet* 1991;337(8738):387-9.
  - 19) Nair TS, Kozma KE, Hoefling NL, Kommareddi PK, Ueda Y, Gong TW, et al. Identification and characterization of cochlin transporter-like protein 2, an inner ear glycoprotein 68 and 72kD that is the target of antibody-induced hearing loss. *J Neurosci* 2004;24(7):1772-9.
  - 20) Boulassel MR, Tomasi JP, Deggouj N, Gersdorff M. Identification of b-actin as a candidate autoantigen in autoimmune inner ear disease. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2000;25(6):535-41.
  - 21) Boulassel MR, Tomasi JP, Deggouj N, Gersdorff M. Inner ear autoantibodies and their targets in patients with autoimmune inner ear diseases. *Acta Otolaryngol* 2001;121(1):28-34.
  - 22) Passali D, Damiani V, Mora R, Passali FM, Passali GC, Bellussi L, et al. P0 antigen detection in sudden hearing loss and Meniere's disease: a new diagnostic marker? *Acta Otolaryngol* 2004;124(10):1145-8.
  - 23) Ruckenstein MJ. Autoimmune inner ear disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12(5):426-30.
  - 24) Harris JP, Weisman MH, Derebery JM, Espeland MA, Gantz BJ, Gulya AJ, et al. Treatment of corticosteroid-responsive autoimmune inner ear disease with methotrexate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290(14):1875-83.
  - 25) Garcia-Berrocal JR, Trinidad A, Ramirez-Camacho R, Lobo D, Verdaguer JM, Ibanez A. Immunologic work-up study for inner ear disorders: looking for a rational strategy. *Acta oto-laryngologica* 2005;125(8):814-8.
  - 26) Billings P. Experimental autoimmune hearing loss. *J Clin Invest* 2004;113(8):1114-7.
  - 27) Buniel MC, Hansen KG, Weber PC, Touhy VK. Immunosuppressive therapy for autoimmune inner ear disease. *Immunotherapy* 2009;1(3):425-34.
  - 28) Alenxander TH, Weisman MH, Derebery JM, Espeland MA, Gantz BJ, Gulya AJ, et al. Safety of high-dose corticosteroids for the treatment of autoimmune inner ear disease. *Otol Neurotol* 2009;30(4):443-8.
  - 29) Liu YC, Rubin R, Sataloff RT. Treatment-refractory autoimmune sensorineural hearing loss: response to infliximab. *Ear Nose Throat J* 2011;90(1):23-8.
  - 30) Cohen S, Roland P, Shoup A, Lowenstein M, Silverstein H, Kavanaugh A, et al. A pilot study of rituximab in immune-mediated inner ear disease. *Audiol Neurootol* 2011;16(4):214-21.
  - 31) Huang NC, Sataloff RT. Autoimmune inner ear disease in children. *Otol Neurotol* 2011;32(2):213-6.
  - 32) Hamid M, Trune D. Issues, indications, and controversies regarding intratympanic steroid perfusion. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;16(5):434-40.