

Sensorineural Hearing Loss: Causes and Hearing Rehabilitation

Moo Jin Baek

Department of Otorhinolaryngology, Inje University, Haeundae Paik Hospital, Busan, Korea

Sensorineural hearing loss is one of the most common chronic clinical disorders that we can easily encounter. The etiology of sensorineural hearing loss is multifactorial: congenital, idiopathic, traumatic, noise-induced, head injury induced, infectious disease, drug induced, degenerative, immune disorder, vestibular schwannoma and Meniere's disease. Many people are living with the discomfort of hearing loss because fundamental treatment is has not yet been found. Also due to the progress of medical science, human life span has been extended. As the result, the number of patients suffering from hearing loss has increased. But the present situation does not measure up to the demand for recovery of hearing loss. Hearing loss has a great influence on the quality of life. To overcome this situation, neural prostheses such as the cochlear implant and auditory brainstem implant are helpful for the rehabilitation of total deaf patients. Recently, due to the advancement of studies related to hair cell regeneration and the field of gene therapy on the inner ear has made big progress during the last few years. The purpose of this study is to describe the latest known causes and rehabilitation of sensorineural hearing loss.

Key Words: Hearing Loss, Sensorineural; Correction of Hearing Impairment

Correspondence to: Moo Jin Baek
우612-896, 부산광역시 해운대구 해운대로
875, 인제대학교 해운대백병원
이비인후과학교실
Department of Otorhinolaryngology, Inje
University, Haeundae Paik Hospital,
875 Haeun-daero, Haeundae-gu, Busan
612-896, Korea
Tel: +82-51-797-1609
Fax: +82-51-797-2304
E-mail: mjbaek@inje.ac.kr

Received 26 February 2015
Revised 15 March 2015
Accepted 23 March 2015

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 론

감각 신경성 난청은 우리 일상에서 가장 흔하고 쉽게 접할 수 있는 만성질환 중의 하나이며 또한 가장 흔한 장애 중에 하나이다. 원인으로서는 선천성 난청, 돌발성 난청, 음향 외상 및 소음성 난청, 미로 누공을 포함한 두부외상 등에 의한 난청, 감염성 난청, 이독성 난청, 노인성난청, 청신경종양, 면역성난청, 메니에르병 등 다양한 요인들이 있다(Table 1). 난청은 언어 습득 및 발달에 장애를 초래하고 이는 인류의 최대의 장점인 언어를 통한 의사소통에 막대한 지장을 주므로 삶의 질에 큰 영향을 미치게 된다. 이를 극복하기 위한 신경 자극기(neural prosthesis)인 인공와우 이식기(Cochlear implant)와 청성뇌간이식장치(Auditory brainstem implant) 등으로 이전에 여러 가지 방법으로도 듣는 것이 불가능하였던 전농 환자

들의 청각 재활에 큰 도움을 주고 있다. 극히 제한적이었던 감각신경성 난청의 치료로서 내이유모세포(inner ear hair cell)의 재생에 대한 많은 연구가 진행되고 있다. 유모세포의 증식(proliferation)과 분화(differentiation)에 관여하는 신호경로에 대한 많은 기전들이 밝혀졌으며 내이에 유전자치료 혹은 세포이식(cell transplantation)을 할 수 있는 기술들이 개발되면서 최근 수년간 유모세포재생 영역에서 큰 진전을 이루어 냈다. 의학의 발달로 인해 수명이 연장되고 있지만 늘어만 가는 환경 소음, 약물, 감염, 외상 등으로 인해 청력에 결정적인 역할을 수행하는 유모세포의 수명은 오히려 줄어들고 있다. 따라서 난청으로 고통 받는 환자가 매년 늘어만 가고 있고 이에 대한 치료를 원하는 거대한 사회적 요구에 부응하지 못하고 있는 실정이다. 현대를 살아가는 의사로서 많은 관심을 가지고 환자들의 요구에 관심을 기울여야 할 것이다.

Table 1. Causes of sensorineural hearing loss

Noise-induced hearing loss
Infections of the labyrinth
Ototoxic drug
Age-related hearing loss
Trauma
Idiopathic sudden sensorineural hearing loss
Autoimmune inner ear disease
Genetic sensorineural hearing loss
Tumor
Systemic disease involving the inner ear

감각신경성 난청의 원인 및 치료

1. 소음성 난청 및 음향외상

소음에 의한 와우의 손상은 기계적 및 대사성 손상으로 발생하는데, 기계적 손상은 와우내막, 내외유모 세포 및 지지세포, 나선 신경절과 혈관조 등으로 이루어진 내이 구조의 물리화학적 손상과 내이 혈류의 변화 등이 나타난다. 대사성 손상은 최근 주목 받고 있는 소음성 난청의 기전으로, 소음에 의한 대사 활동으로 미토콘드리아에서의 활성산소(reactive oxygen species, ROS)나 활성질소(reactive nitrogen species, RNS) 같은 유리기의 과다생성으로 와우 혈류를 감소시키고 코르티기 세포의 자멸사(apoptosis)나 괴사(necrosis)를 야기한다[1]. 영구 난청과 세포의 소실은 발생한 유리기에 의해 이후 진행되는 세포 사멸 과정으로 인한다.

소음 충격 후 회복 여부에 따라서는 일과성 역치 변화(temporary threshold shift, TTS)와 영구 역치 변화(permanent threshold shift, PTS)로 나눌 수 있다. TTS의 경우 큰 소음 충격 후 난청이 나타나지만 대개 완전 회복되는 경우이며 이는 주로 유모세포 부동모의 경직성 소실 등 가역적인 변화로 설명되지만 구심성 신경 말단의 급성 소실과 와우신경의 지연성 퇴화를 야기할 수 있다[2]. PTS의 경우 소음 노출 후 시간이 지나도 난청이 회복되지 않는 경우로, 병리학적으로는 위에서 언급한 기전에 따라 유모세포 섬모의 융합 또는 소실로 나타난 것으로 생각된다.

소음성 난청은 아직까지 치료에 효과적이라고 알려진 방법이 없어 조기에 발견하여 소음 회피 및 청력보조장치에 대한 교육을 통하여 추가적인 내이손상을 예방하는 것에 주의를 기울여야 한다. 지금까지 임상적으로 널리 사용된 약물은 스테로이드제제인데 소음충격에 대한 청각 과민성을 조절하며[3] 항산화 효소의 활동증진, 내이 혈류의 증가, 항염증, 항-세포자멸사(anti-apoptosis) 등의 기전으로 내이를 보호한다. 경구 투여 외 고실 내 주입의 방법도 시도되고 있다. 또 다른 약물치료로는 위에서 언급한 소음성 난청의 기전 중 대사성 손상에 중점을 두어 소음 노출 후 나타나는 ROS나 RNS 같은 유리기 형성의 방지, 와우 혈류의 유지, 칼슘 채널의 회복,

caspase나 JNK 등 자멸사로 이르는 경로차단 등의 목적으로 항산화제, 혈관확장제, NTFs, calcineurin inhibitors, caspase inhibitors, JNK inhibitors 등이 연구되고 있다[10]. 그중 항산화제에 대한 연구가 활발한데 살리실산, 비타민 E 뿐 아니라 N-acetylcysteine, magnesium, ebselen, D-methionine, sodium thiosulfate, solid lipid nanoparticles 등의 다양한 항산화제들이 연구되고 있고 긍정적인 결과들이 발표되고 있지만[4,5] 비교 대조군을 통한 연구로 명확한 효과를 증명한 연구는 적어 추후 체계적인 많은 연구가 필요하다. 또한 최근 청각 전달 및 자멸사 과정에 관여하는 신경 펩타이드에 대한 수용체에 대한 여러 연구가 이루어지고 있으며 이는 향후 치료적 시도에 대해 도움을 줄 것으로 예상된다[6].

그 외에도 급성 음향외상의 응급조치로써 고압산소요법 또는 Carbogen의 혈관 확장효과로 소음에 의한 PTS를 예방할 수 있다는 보고가 있다. 기니피그에서 급성음향외상 직후 소음을 제거한 경우와 추가로 소음에 폭로된 경우를 비교한 결과 후자가 3배 더 심한 와우 손상을 보여[7] 음향 외상 후 소음제거의 중요성이 강조되고 있다. 항산화제 외에 스테로이드 사용에 관한 연구가 시도되고 있으며 중이 내 국소 투여 후 음향외상으로부터 보호효과가 있다고 보고되고 있다[8]. 스테로이드의 사용은 그 효과에 논란이 있지만 급기 질환이 없는 환자에서 단기간 동안 사용이 권해지고 있다. 또한 소음성 난청을 포함한 감각신경성 난청의 치료로 유모세포 또는 신경시냅스의 재생을 위한 유전자 치료 또는 줄기세포 치료도 시도되고 있다[9].

2. 이독성 난청

이독성 난청 또한 아직까지 치료에 효과적이라고 알려진 방법이 없으며, 최선의 방법은 예방이다. 이독성 약물로 인한 내이손상은 개인의 감수성 및 여러 요소와의 상호작용 때문에 약제의 위험성 예측에는 한계가 있다. 순음청력검사, 고주파 청력검사 및 이음향 방사 검사를 이용한 지속적인 청력의 감시를 통해 이독성의 초기에 감지하여 추가적인 청력손상을 예방하려 하고 있으나 실제로 그 유용성에는 미흡한 점이 많다. 현재 약물에 의한 이독성 난청을 예방하는 방법의 하나는 혈청 내 약물의 농도를 감시하면서 적절한 농도를 유지하는 방법이다. 혈청 내 약물 농도를 측정하는 방법은 radioenzymatic assay, radioimmunoassay, volume of distribution 등이 있으나 비용이 많이 들고 이독성 약물을 투여하는 모든 환자에게 적용하기에는 현실적으로 어려움이 있다[10]. 이독성 약물이 독성을 나타내는 대표적인 기전은 활성산소 유리기에 의한 손상이 있고, 그 외에 내이 내 이온 항상성의 파괴, 와우 내 전위의 변화 등이 있다. 이러한 손상기전을 차단하는 약제를 투여하여 이독성 난청을 예방하기 위한 연구가 진행되고 있고, 특히 아미노글리코사이드 항생제와 cisplatin 항암제에 의한 이독성 예방을 위하여 많은 연구가 있었다.

Cisplatin에 의한 이독성은 코르티기의 기저회전부에 있는 유모세포, 나선신경절, 혈관조와 나선인대 등을 포함한 코르티기 외벽 조직에 대한 독성의 결과로 나타난다[11]. 이독성의 기전으로는 유모세포 내로 유입된 Cisplatin과 그 Cisplatin에 의해 형성된 monohydrate complex (MHC)가 nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (NOX-3)를 활성화시키고 결과적으로 ROS에 의한 진행되는 세포사멸 과정에 의한다고 알려져 있다[10]. 이러한 기전에 따라 alpha-tocopherol, D-Methionine, 전신적인 나트륨 살리실산의 투여, L-N-Acetyl-cysteine, 그리고 neurotrophin-3를 포함한 바이러스 벡터의 와우 내 주입을 통한 실험들이 행해졌고 어느 정도 예방효과가 있다고 보고되었다[12].

아미노글리코사이드에 대한 이독성의 기전은 아미노글리코사이드-철 복합체에 의해 발생된 ROS로 인해 진행되는 세포 사멸 과정에 의한다[10]. 이러한 기전에 대해서 cyclosporine A, L-nitroarginine methyl ester (L-NAME), D-methionine, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), leupeptin, molecular hydrogen 등이 생체 내외의 연구에서 예방효과가 있는 것으로 보고되고 있다[10,11]. 이런 실험적인 연구가 많이 있지만 아직 사람에게서 효과적으로 보고된 약제는 없기 때문에 앞으로 더 많은 연구가 진행되어야 할 것이다.

그 밖에 아미노글리코사이드 이독성에 의한 난청모델에서 줄기세포나 유전자 치환술을 이용한 치료에 관한 연구가 진행 중인데, 특히 kanamycin에 의한 전농모델에 대한 최근 연구에 따르면 전사인자인 nuclear factor-kB와 Atoh1 유전자 치환에 의해 청력의 회복과 유모세포의 재생이 관찰되었다는 연구와[11], neomycin에 의한 이독성 초기에 코르티기의 편평화가 유발되나 지지세포들의 활발한 분열과 세포주기의 재진입이 일어나므로 치료적 개입을 위한 시점이 될 수 있다는 보고가 있다[13]. 그 외에 이독성 예방약물에 대한 연구들도 있지만, 아직은 임상에서 사용하기에 비용 효율적이면서 효과적인 방법은 개발되어있지 않다.

3. 노인성 난청

노인성 난청은 노화에 따른 퇴행성 변화에 의한 청력감소를 의미하며, 발생 연령과 진행 정도는 유전적요인과 주위환경에 의해 결정된다고 알려져 있다[14].

지금까지 연구된 원인 인자로는 와우 기저막의 경화, 나선 인대의 위축 등의 기계적성질의 변화와 글루탐산염(glutamate)에 의한 신경독성으로 코르티기의 손상이 발생하는 생화학적 기전도 작용하는 것으로 생각되고 있다[15]. 이외에도 노화에 따른 순환기계의 이상으로 와우로 가는 혈류의 감소, 환경인자와 소음노출, 난청 가족력의 유전적 인자, 알도스테론 호르몬의 변화, 와우 내 세포 자멸사의 변화, 고령에 따른 유전자의 돌연변이와 결손에 의한 세포 내 단백질의 이상발현에 따른 세포분열 이상 등이 있다[16,17].

최근에는 cadherin 23 유전자(CHD23)의 돌연변이, DFNA 18

유전자 자리의 변이, γ -actin 유전자의 돌연변이, 와우신경과 막성미로의 사립체 DNA 결손변이(대표적으로 4,977 bp의 결손변이)와 점상 돌연변이 등이 노인성 난청과의 상관성이 있다는 연구들이 발표되었다[18,19]. 또한 Unal 등은 ROS의 대사와 해독작용에 관여된 N-acetyl transferase (NAT) 유전자의 돌연변이를 가진 환자군에서 정상인 대조군에 비해 노인성 난청의 빈도가 높다고 보고하였으며[20], 그 기전은 ROS가 사립체 결손변이를 일으키는 것으로 추정된다. 이렇게 노인성 난청의 발병원인은 다양하지만, 어느 한 가지가 아니라 앞의 원인들이 복합적으로 관여하는 다인자적 과정에서 발생한다.

현재까지 노인성 난청의 예방에 대해서는 이독성 약물이나 주위 소음 등 일반적인 난청의 위험인자를 피하는 것이 외에 특별한 방법은 알려져 있지 않다. 주위 환경과 노인성난청의 관련성에 대하여 남자에게는 담배, 술, 두부외상 등, 여성에게는 약물 복용력이 관련이 있다고 알려져 있으며 특히 베타아드레날린의 영향을 원인으로 추정하기도 한다[21].

최근 연구에 따르면 앞에서 언급된 노인성 난청에 영향을 주는 주된 기전의 하나로 생각되는 사립체 DNA의 결손을 막고자, 항산화제와 식이 제한에 대한 동물 연구에서 칼로리를 30% 줄인 그룹의 청력이 가장 좋다고 보고된 바 있다[22]. 또한 대뇌 청각 피질에서 억제성 신경전달물질에 관여하는 단백질인 parvalbumin과 노인성 난청의 발생 연관성이 있을 것이라는 보고와[23], 사립체(mitochondrial) DNA나 핵(nuclear) DNA의 변이가 미토콘드리아의 기능에 영향을 줘서 ROS에 의한 손상을 증가시킨다는 보고[24], 태아 흉선(thymus) 이식이 CD4(+) T cell의 IL-1 수용체에 영향을 줘서 노인성 난청을 예방시킬 수 있다는 보고들이 있다[25]. 이런 연구와 분자 생물학적 연구가 진행된다면 노인성 난청의 예방을 위한 새로운 방법의 출현을 기대할 수 있다.

노인성 난청의 치료는 현재까지 알려진 방법은 없으며 초기에 발견하여 보청기와 같은 재활을 시행하는 것이 최선이다. 최근에는 와우에 병변이 있으나 나선신경절이 비교적 손상되지 않은 양측의 고도난청환자에게 인공와우이식을 시행하는 경우도 있는데, 언어능력이 좋고 난청으로 지내온 기간이 짧은 경우 인공와우이식의 좋은 대상이 된다.

4. 외상성 난청

외상에 의해 드물게 외림프 누공 및 Pneumolabyrinth 등이 발생하여 감각신경성 난청의 원인이 되기도 한다. 이러한 경우 현훈, 전음성 또는 감각신경성 난청, 이명 등의 전정 및 와우 증상을 동반할 수 있고, 경우에 따라서 내림프액의 유출과 이로 인한 역행성 내이감염, 뇌막염, 뇌내감염 등을 유발할 수 있다[26].

Pneumolabyrinth의 위치에 따라 난청의 정도는 달라질 수 있는데, 전정부에 공기가 있는 것에 비하여 와우 내의 공기가 있는 경우

는 좀 더 심각한 결과를 초래할 수 있으며 감각신경성 난청의 비가역적 손상의 확률이 높다. Kobayashi 등의 연구에 의하면 미로 내 공기방울을 주입하여 감각신경성 난청을 일으킨 동물모델에서 와우 내에 주입된 공기방울이 기저막에서 발생하는 진행과의 전달을 방해하였다[27]. 또한, 와우 내에 침입한 공기로 인해 와우 내 전위가 변화되고 그 결과 와우 기능의 저하되어, 외림프 누공을 통한 pneumolabyrinth가 감각신경성 난청을 일으키는 기전으로 보았다.

지속적인 현훈과 함께 진행되는 청력감소가 있는 경우에는 현훈의 조기 회복과 감각신경성 난청의 예방을 위해 침상안정, 두부거상, 변완화제, valsalva법의 회피 등과 같은 보존적 치료와 함께 시험적 고실성형술을 실시하기도 한다[26]. 지속적인 전정 증상의 경우에는 수술적 요법의 강력한 적응증이 되고, 누공의 교정 이후 대부분 회복된다. 하지만 감각신경성 난청에 대한 수술적 효과에는 이견이 있다[26]. 몇몇 연구자들은 예방적 항생제와 함께 스테로이드를 권고하기도 하지만 이 또한 효과에 대해서 이견이 있다[28].

5. 감염성 난청

바이러스 감염에 의해서 감각신경성 난청이 올 수 있다는 것은 잘 알려져 있다. 지금까지 감각신경성 난청과 관련이 있다고 보고된 바이러스 중 선천성 바이러스 감염성 난청은 풍진 바이러스(rubella virus), 선천성 거대세포 바이러스(cytomegalovirus, CMV) 감염 후에 나타날 수 있으며 이러한 경우에는 청력회복을 기대하기 어렵다[29]. 하지만 볼거리, 홍역, 풍진 등에서는 백신의 사용으로 예방이 가능하다.

일반적으로 후천성 바이러스 감염성 난청은 유행성이하선염 바이러스(mumps virus), 홍역 바이러스(rubella virus), 대상포진 바이러스(varicella-zoster virus)에 의한 미로염의 형태로 나타나며, 난청이 고도인 경우에는 치료를 하여도 회복되는 않는 경우가 많으며, 경도인 경우에는 수주 내에 회복이 가능하다. 후천성 바이러스 감염성 난청은 급성 감염증에 대해서는 대증적 치료를 하고, 대개 단기간에 고도 난청으로 되므로 돌발성 난청에 준하여 치료를 시행하나 스테로이드가 청력회복에 효과가 있는지는 확실한 근거가 부족하다[30]. 특히 대상포진 바이러스에 의한 난청의 경우에는 스테로이드와 함께 항바이러스제인 Acyclovir가 사용되고 있으며 최근 famcyclovir, valacyclovir 등의 약제가 개발되어 사용되고 있다[31].

세균성 뇌막염의 경우 감각신경성 청력소실이 7-21% 정도에서 보고되고, 가장 흔한 균은 *Hemophilus influenzae*이다. 세균성 뇌막염으로 인한 감각신경성 난청에는 어떠한 치료도 난청의 예방이나 치료에 효과가 없는 것으로 알려져 있다. 항생제의 발달과 스테로이드의 병용투여로 뇌막염 이후 난청의 발생률이 낮아진다는 보고가 있으나, 그렇지 않다는 보고도 있다[32,33]. 최근의 연구들을 살펴보면 동물 실험에서 폐렴구균(pneumococcus)을 감염시킨 와

우 유모세포를 동정한 결과 아연을 투여하였을 때 외독소인 pneumolysin을 의미 있게 감소시켰다는 보고가 있다[34]. 항산화제의 투여가 세균성 뇌막염을 일으킨 동물 모델에서 의미 있는 난청의 감소가 있었다는 연구들도 있다[35]. 그러나 일단 난청이 발생하면 모든 주파수를 침범하여 고도의 영구적 난청을 일으키므로 어떠한 치료도 난청의 정도와 영구적 손상을 막지는 못한다. 최근에는 세균성 뇌막염으로 인한 난청이 발생한 경우에는 와우가 신생골로 폐쇄되기 이전에 조기에 와우 이식을 하는 경향이 있다[36].

매독성 미로염은 선천성 감염이나 후천성 감염으로 인해 발생하고, 일측 또는 양측의 감각신경성 난청을 동반할 수 있다. 조기 선천성 매독은 치명적이며, 후기 선천성 매독의 경우 소아기에 돌발성 난청을 일으킨다. 후천성 매독 감염으로 인한 미로염은 2기나 3기 신경 매독기에 발생하며, 이에 이르기 전에 치료하면 난청을 예방할 수 있다. 치료는 Benzathin penicillin을 주당 240만 단위를 6주에서 3개월간 주사하는 방법이 효과적이며 이외에 다른 항생제들도 효과적이라는 보고들이 있다[37]. 스테로이드의 병용사용은 청력회전에 도움을 주고 Jarisch-Herxheimer 반응도 예방한다고 알려져 있고 프레드니손(prednisone) 30-60 mg을 2일에 한 번 3-6개월간 항생제와 같이 투여하며 서서히 감량한다. 내림프 수증으로 인한 현기증의 발작이 지속되면 내림프낭 압박술을 실시하여 현기증 발작을 경감하고 변동성 난청을 안정시킬 수 있다.

6. 메니에르병

메니에르병의 치료 목적은 발작성 어지럼의 재발을 억제하고 내이 기능장애의 진행을 억제하여 난청의 악화를 방지하는 데 있다. 메니에르병의 병태생리는 내림프액의 축적이 증상과 연관된 막미로의 파열과, 이 결과로 일어나는 내이감각 세포의 비가역적 변화가 영구적인 청력 및 전정기능 감소를 일으키는 것으로 알려져 있다. 메니에르병의 치료법은 첫째, 원인에 대한 해소로서 내림프수종의 진행을 중지시키거나 호전시키는 방법, 둘째로 내림프수종이 있더라도 증상을 일으키지 않게 하는 방법으로 나눌 수 있다. 현재 임상적으로 사용되는 방법 중 전자에 해당되는 것은 저염 식이요법, 이뇨제, 중이 가압치료 및 내림프낭 압박술이 있으며, 후자로는 고실내 아미노글리코시드 투여, 미로절제술, 전정신경절제술이 있다.

최근에는 미로절제술이나 전정신경절제술처럼 침습적이고 파괴적인 치료는 감소하고 있는 반면, 비교적 청력을 보존하면서 비침습적인 치료 방법인 고실 내 아미노글리코시드 투여에 대한 보고가 크게 증가하고 있어 임상적에서 선호되는 방법으로 생각된다. 따라서 최근 보고된 고실 내 약물 투여에 따른 난청을 예방하기 위한 방법으로 Shae 등은 저용량의 streptomycin과 고용량의 텍사메타손(dexamethasone)을 혼합하여 고실 내로 투여하고 텍사메타손의 혈관투여를 병용한 군과 고실 내 아미노글리코시드 투여만 실시한 군에 비해 청력보존에 효과적이라 보고하였다[38]. 또한, 미

토콘드리아 rRNA의 TFB1M 또는 MRPS12의 유전자 변형이 아미노글리코시드에 의한 난청의 위험성과 상관관계를 입증하기 위한 탐색연구(pilot study)도 시행되었으나 의미있는 결과를 도출하지는 못하였다[39].

위에서 나열된 치료방법들을 사용하면 현기증에 대해서는 많은 효과를 볼 수 있다고 많은 연구에서 증명되어 왔다. 하지만 동반되는 청력소실이나 이명은 현기증의 발생이 줄어들면 이차적으로 호전되는 경향이 있지만, 현재 사용하고 있는 현기증에 대한 치료법들이 장기적으로 볼 때 청력을 호전 또는 보전한다는 명확한 증거는 없으며, 저하되는 청력을 막을 효과적인 치료법은 아직까지 정립되지 않았다.

최근 메니에르 치료에 따른 청력 회복에 대한 연구들에서 경구 스테로이드 제제는 메니에르에서 효과가 없었다는 보고도 있고[40], 고실내 스테로이드 주입술은 난청성 메니에르병 환자에서 66.7%의 어지럼 개선효과를 얻었으며[41], 91%에서 증상의 호전을 보여 다른 치료를 대신할 수 있다고 하였다[42]. 그러나 다른 내과적 치료나 수술적 치료에 비해 뚜렷한 어지럼 개선효과는 아직 입증되지 않았고 청력의 회복에 명확한 증거가 있는 것은 아니지만 심각한 부작용 발생의 가능성이 적어 급성 청력의 소실이나 이명이 동반되어 있는 경우에 고려해볼 만한 술식으로 생각된다. 이처럼 아직 메니에르병에 동반된 난청의 치료와 예방에 있어 추가적인 임상연구와 논의가 필요하다고 생각된다.

7. 자가면역성난청(immune mediated sensorineural hearing loss; treatable sensorineural hearing loss)

자가면역질환(autoimmune disease)은 자신의 장기 혹은 조직에 대한 비정상적인 면역반응의 결과로 질환이 초래된 상태를 의미하며 신체의 모든 장기에 발생 가능하다. 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.

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. 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. 병의 경과가 호전과 악화를 반복하는 변동성의 난청이 점점 악화되어 영구적인 난청으

로 고착되게 되는 특징이 있다. 조기 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.

자가면역성 내이질환의 병인은 내이 조직에 대한 인체의 자가면역반응으로 병이 발생하고 진행하게 된다. 이에 관여하는 반응으로는 자신의 내이 조직에 반응하여 감각된 T세포(autoactive T cell)에 의한 T세포매개반응(T-cell mediated response)[43] 혹은 내이 조직에 대한 자가항체(autoantibody)를 형성하여 면역반응을 유발하는 B세포매개면역반응(B-cell mediated immune response) [44,45]이 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, β -tectorin, β -actin, myelin P0, Raf-1, Connexin 26 등이 있으며, 이들에 대한 자가항체가 자가면역성 내이질환들에서 확인된 바가 있다[46,47]. 특히 원인 항원으로서 중요성이 강조되고 있는 Cochlin은 정상 내이 조직 단백질의 약 70%를 차지하는 가장 많이 발현되는 단백질이며 염색체 14q12-13에 위치하는 COCH gene의 산물로서 autosomal dominant, nonsyndromic, progressive sensorineural hearing loss with vestibulopathy (DFNA9) 라는 질환의 발생과 연관성이 있다. Cochlin에 감각된 T세포를 이용하여 실험동물에서 experimental autoimmune hearing loss가 유발됨으로써 pathogenicity를 가지는 것이 확인된 바 있으며[43], 실제 환자의 혈액 내에서도 Cochlin-specific T cell의 수가 증가되어 있고, Cochlin에 대한 항체기도 증가되어 있음이 보고되었다.

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

일반적으로 사용하고 있는 방법은 초기 치료로서 프레드니손 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 혈장분리교환술(plasmapheresis)를 단독 혹은 동시요법으로

사용하기도하며 이 경우 1개월에 총 10회 정도 실시하는 것이 권장된다. 이러한 약물의 투여 기준이 설정되어 있지 않은 관계로 각 병원별 투여용량, 치료기간, 치료결과 분석 등이 다양하게 보고되고 있다. 면역조절제는 장기간 스테로이드 사용으로 인한 전신 부작용을 줄이기 위해 사용한다. 가장 많이 연구된 제제는 TNF- α 이며 이는 혈관내피세포(vascular endothelial cell)에 부착분자(adhesion molecule)의 발현을 유도하여 단핵구(monocyte)의 혈관 외 유출을 촉진시켜 일정부위에 염증 반응이 일어나도록 한다. 이런 역할로 인하여 TNF- α 는 양자면역반응(adoptive immune response)을 강화하는 데 필수적인 역할을 한다. 따라서 이에 대한 TNF- α antagonist (anti-TNF agent)는 자가면역성 질환에서 스테로이드와 병용치료 약제로 최근 임상에서 Etanercept (Enbrel®)[48], infliximab, adalimumab, Rituximab [49] 등이 사용되고 있다. 최근 고실내 주사요법은 전신적 약제 투여에 비해 국소치료는 부작용이 적어 임상에서 사용이 증가하고 있다. 고막 내 주입은 스테로이드제뿐만 아니라 다양한 약제들이 이용되고 있다. Infliximab (human TNF- α monoclonal Ab)의 local perfusion의 효과에 대한 연구에서 내이의 지속적인 염증 반응을 감소시켜 청력이 호전된다고 보고하였다. 그러나 intratympanic steroid injection의 효과를 보고한 결과는 연구자들마다 매우 다양한데 이는 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. Intratympanic steroid injection의 시기는 조직이 영구적인 손상을 받기 전에 시행하는 것이 효과적이다[50].

8. 유전성 난청

신생아에서 난청을 가지고 태어날 빈도가 1,000명당 1-3명으로 알려져 있다. 국내 연간 신생아 출생이 약 50만 명 정도라면 해마다 약 500명에서 1,500명 정도의 청각 장애아들이 태어나고 있으며 이는 페닐케톤뇨증이나 갑상선 기능저하증 등과 같은 유전성 대사 질환의 빈도보다 약 30배 이상 높은 발생률이다. 난청 환자의 약 50%는 유전성이지만 나머지 50%의 환경적 요인에 의한 난청도 상당 부분 유전적인 영향을 받고 있다. 또한 환경적 요인에 의한 난청은 감소추세에 있어 유전성 난청의 부분이 60% 이상 증가하는 추세이다.

유전성 난청은 동반 증상에 따라서 증후군과 비증후군으로 구분하는데 대부분은 청각장애만 가지고 있는 비증후군 난청에 해당한다. 가계 내 유전의 형태에 따라 약 75-80%는 상염색체 열성, 20% 상염색체 우성, 미토콘드리아 유전이 약 1% 정도 차지하며 단일 유전자의 이상에 의해 발생된다. 현재까지 알려진 난청의 원인 유전자 좌위는 120개 이상인 것으로 추정되며 새로운 좌위가 계속적으로 보고되고 있다. 유전성 난청은 인종마다 주요 원인 유전자가 다르며 동일한 유전자라 하더라도 돌연변이의 종류가 상당히 다양한

형태로 나타나는 이질성(allelic heterogeneity)을 보이고 있다.

비증후군성 난청의 경우는 대개 언어습득 전의 아동에서 발생하여 대개 대칭적인 고도 난청이 나타나는데 난청의 정도가 경하거나 비대칭적인 경우도 있다. 난청의 정도는 변하지 않는 것이 대부분이나 가벼운 두부외상 등에 의해 청력이 떨어지거나 변동성 난청이 발생하는 경우도 있다. 변동성인 경우는 스테로이드 등에 의해 청력의 회복이 되기도 하지만 점차적으로 감소하는 양상을 보이며 저하된 청력은 회복되지는 않는다. 측두골 컴퓨터단층촬영에서 전정도수관 확장증이 동반하는 경우가 많다. 치료는 고도 난청환자가 대부분이므로 결국에는 인공와우이식술이 필요하며 청신경의 이상을 동반하는 경우가 드물기 때문에 예후가 비교적 좋은 편이다.

감각신경성 난청의 재활법

대부분의 감각신경성 난청은 전음성 난청과 달리 비가역적 변화가 초래되어 약물 및 수술적 요법으로 청력을 회복하기는 불가능하여 잔존 청력 혹은 반대측 청력 유무에 따라 청각을 보완해 주는 청각 재활법들이 많이 시도되고 있고 특히 최근 청각 생리, 전자공학 발전으로 인하여 이전에 보청기로 도움을 받지 못하였던 심한 난청, 전농 등의 환자에서도 청각에 많은 도움을 받고 있다. 현재 사용되고 있는 청각재활의 방법으로는 잔존 청력을 이용하여 난청이 있는 곳에 착용을 하는 보청기가 가장 널리 이용되고 있으며 일측 혹은 양측의 잔존 청력이 없을 때 사용 가능한 방법으로 청각 장치 이식하는 방법이 있다. 이들 방법에는 골-전도형 보청기(bone anchoring hearing aid), 중이 이식형 보청기(middle ear implant), 와우이식(cochlear implant), 청각뇌간이식(auditory brainstem

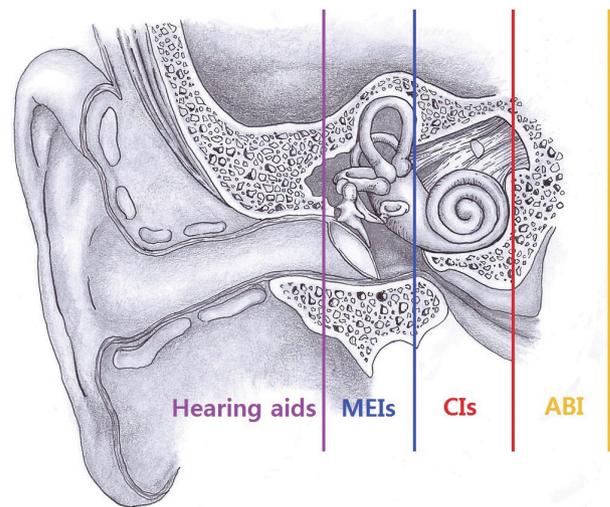


Fig. 1. Various anatomical locations of hearing rehabilitation methods from hearing aid (peripheral) to auditory brainstem implant (central). MEI, middle ear implant; Cis, cochlear implant; ABI, auditory brainstem implant.

implant) 등이 현재 사용되고 있다(Fig. 1).

1. 보청기(Hearing Aids)

유모세포 혹은 청신경의 손상으로 야기된 난청에서 잔존하는 청력이 있을 때 이를 이용하여 소리를 크게 증폭하여 들려 줌으로써 환자의 청력을 도와주는 방법으로, 청각 재활법 중에서 가장 간편하고 추가적인 수술이 필요 없기 때문에 현재 가장 많이 사용되고 있다. 그러나 귀를 막아야 하는 불편함과 여러 환경에서 불편함이 효과적으로 소리를 증폭하는 데는 한계가 있는 제한 점이 있다. 특히 소음 환경에서도 어음 분별력을 잘 유지하여 대화에 지장이 없도록 하는 것이 큰 목표이다.

이전의 보청기 증폭기는 analog 방식을 사용하여 환자의 청력 정도에 맞추어 조절하는 것이 어려웠다. 그러나 최근 디지털 보청기에 사용되는 digital signal processing 기법은 보청기의 흔한 문제점을 해결하였다. 디지털 회로 중 되울림 감소회로(feedback reduction circuit, FRC), 소음감소회로(noise reduction circuit), 방향성 마이크로폰(directional microphone) 등으로 소리의 되울림이나 소음 속에서 어음청취력을 높일 수 있다. 소음환경에서 어음청취력을 높이기 위해서는 양측 보청기를 착용한다. 인간의 뇌는 어떤 보청기 알고리즘(hearing aid algorithm)보다 더 정교한 신호검출기(signal detector)이고, 양측 귀를 통하여 뇌간(brainstem)으로 전달된 신호를 뇌에서 소음과 구분할 수 있다.

감각신경성 난청 환자는 양측 보청기를 착용하여도 주파수(frequency) 및 시간적인 선명도 문제(temporal resolution problem)로 인하여 소음 환경하에 대화가 힘들며 이는 음의 증폭만으로는 해결하지 못한다. 따라서 방향성 마이크로폰(directional microphone)이나 소음 감소회로를 이용한 신호대 잡음비(signal to noise ratio)의 조절 및 청각보조기구(assistive listening devices) 등을 이용하는 것이다. 청각보조기구는 소음환경에서 잘 듣지 못하는 환자에게 가장 이상적인 해결책으로 마이크로폰을 음원 근처에 두고 FM 수신기를 이용하여 듣는 방식이다.

환자의 청력상태, 귀 모양 등을 고려하여 가장 효과적인 보청기를 선택해야 하는데, 고려사항으로는 첫째, 귀의 모양이다. 외이도의 크기, 귓바퀴의 모양과 형태에 따라 보청기 종류를 결정한다. 둘째는 보청기를 다룰 수 있는 능력이다. 혼자서 보청기의 삽입과 제거 혹은 음량조절기의 사용이 자유롭지 않다면 크기가 작은 귓속형 보청기는 사용할 수 없다. 셋째, 청력 손실의 정도를 고려하여야 한다. 청력 손실이 큰 경우는 증폭이 많이 되는 보청기를 선택하여야 한다. 그 외 환자의 연령, 육체적 정신적 등 일반적인 건강상태, 경제적 여건 등이다.

고막형 보청기(completely in the canal, CIC)는 외이도 안에 완전히 들어가 외이도 입구 안쪽 1-2 mm에 위치 한다. 마이크로폰이 고막 전방 5 mm 내에 위치하므로 고막에 도달하는 음압 수준이 증가

하여 고음의 이득과 출력이 증가되는 효과가 있다. 보청기에 의한 폐쇄효과가 적고 되울림이 감소하며 바람소리도 덜하다. 미용상 가장 이점이 많고 경도, 중등도 난청이 있는 성인에 주로 사용한다. 외이도형(in the canal, ITC)은 외이도에 부분적으로 위치하며 고막형만큼 들어가지 않는다. 외부에서 잘 보이지는 않지만 구조상 되울림이 많아 증폭에 한계가 있다. 경도, 중등도 난청에 사용한다. 이갑개형(in the ear, ITE)은 경도에서 고도 난청까지 사용가능한데 노출이 되어 눈에 보이며 바람소리가 들릴 수 있다. 귀걸이형(behind the ear, BTE)은 모든 구조물이 귀 뒤에 있고 외이도에 위치한 이용형기로 소리를 전달한다. 모든 종류의 난청과 연령대에 사용가능 하다. 개방형(open fit)은 매우 작은 귀걸이형 보청기로 가는 튜브나 전선을 통해 소리가 외이도의 스피커로 전달된다. 귀를 개방한 채로 착용하므로 이폐쇄감이 없으며 경도 및 중등도의 고음역 난청이 있고 다른 음역에는 정상일 때 최적이다.

양측 보청기를 착용하는 것은 양측 난청이 있는 경우 권장하는데 장점으로는 청력향상 효과, 소리 방향성 개선, 머리가림 효과의 감소, 소음환경에서 청취력 증가 등이 있으나 경제적인 이유로 일측 보청기를 하는 경우에 보청기를 착용하는 귀의 선택은 양측 귀 모두 55 dB보다 좋은 경우에는 청력이 더 나쁜 쪽을 선택, 양측 귀 모두 80 dB보다 나쁠 경우에는 청력이 더 좋은 쪽을 선택, 한 측이 55 dB보다 좋고 다른 쪽이 80 dB보다 나쁠 때는 청력이 좋은 쪽을 선택, 일반적으로 어음 이해도가 더 좋은 쪽, 가청 음압 범위가 더 넓은 쪽에 착용하는 것이 바람직하다. 향후 전자공학 및 디지털 기술의 개발로 인하여 많은 향상된 기법들이 보청기 제작에 사용될 것으로 생각되며 소음환경에서도 활발하게 대화에 참여할 수 있고 음악 등을 왜곡 없이 감상할 수 있는 제품들이 개발되어 가장 많은 장애 중에 하나인 난청으로 인해 불편해 하는 환자들에게 큰 힘이 되었으면 하는 바람이다.

2. 인공와우 이식(cochlear implant)

인공와우이식은 이식기를 와우(cochlea) 내 전극을 삽입하여 음향에너지를 전기적 에너지로 변화하여 신경질을 자극하는 방법으로 보청기를 이용하여도 효과가 없는 고도 이상의 난청 환자들에서 효과적인 청각재활을 할 수 있는 유용한 방법이다. 특히 소아에서는 청각의 유무가 언어 및 지능 발달과 교육에 막대한 영향을 미치기 때문에 소아기의 난청은 이들 발달에 심각한 장애를 초래하며 사회 생활에 큰 지장을 유발한다. 따라서 이를 해결할 수 있는 방법으로 중요성이 커져가고 있다. 현재 세계적으로 이용되고 있는 이식기는 Nucleus, ABC, MedEL사의 제품들이 널리 이용되고 있으며 우리나라에서 개발된 기기도 있다. 와우 이식의 적응은 양측 귀에 고도(70 dBHL 이상) 이상의 난청이 있고 보청기 착용 후 3개월 이상 청각 재활교육을 받아도 효과가 없는 경우 이다. 우리나라에서는 2005년 1월 15일부터 보험 적용이 되어 시행하고 있고 2009

년 10월 15일부터는 15세 미만에서는 양측 와우이식도 보편적용이 되고 있다.

현재까지 알려진 이식기와 관련된 주요 예후 인자로는 전극 디자인, 배열방법, 전극 수, 자극 빈도, 소리처리 정책 등이다. 환자와 관련된 주요 예후 인자로는 선천성 혹은 언어습득 전 난청 아동에서는 난청 발생 연령에 따른 이식연령, 내이 기형, 대화방법, 재활교육 방법 등이며, 이식 연령은 언어습득기와 뇌의 가연성이 활발한 시기인 3-5세 이전에 이식술을 시행한 예와 수술 전후에 청각 및 언어 재활교육을 받은 예에서 언어발달과 청각 수행능력이 우수하다. 언어습득 후 난청 아동 및 성인에서는 난청기간이 약 20년 이하인 예에서 청각 수행 능력이 우수하다. 그리고 와우이식기 사용 기간으로 언어 습득 후 아동 혹은 성인에서는 약 1년까지, 선천적 혹은 습득 전 아동에서는 약 2년까지 청각 수행능력이 빠르게 증가하고 이후에는 언어발달이 서서히 증가한다. 이는 중추 청각계와 이와 관련된 뇌의 가연성과 관련이 있다. 따라서 좋은 결과를 얻기 위해서는 전문적인 언어청각 재활을 충분한 기간 받아야 하고 뇌의 가연성을 극대화하는 교육방법의 적용이 필요하다.

지속적으로 발전하고 있는 인공와우 이식기들은 공통적으로 외상, 자석 등에 대한 안전성이 확보되는 재질이 개발되어야 하고 또한 소형화하여 완전 이식형 기기가 가능하도록 공학적 발전과 전기 자극으로 인한 중추 신경계의 반응과 뇌의 가소성에 대한 생리학적 연구도 뒷받침 되어야 할 것이다

3. 청성뇌간이식술(auditory brainstem implant, ABI)

청신경 종양 등 중추성 병변으로 인한 난청이나 질환으로 인해 와우의 구조적 이상으로 인하여 인공와우 이식술을 할 수 없는 경우 대안으로 할 수 있는 재활법으로는 청성뇌간이식술이 있다. 와우 이식기를 와우 내로 삽입하여 신경절 세포를 자극하는 것처럼 뇌간에 있는 와우핵 부위에 이식기를 삽입 혹은 표면에 장착하여 음 자극을 전기자극으로 변환하여 자극하는 방법이다. 전극을 삽입하는 위치는 Pontomedullary junction의 lateral recess에 있는 ventral cochlear nucleus인데 인공와우 이식기 삽입과는 달리 삽입 부위가 뚜렷하게 확인되지 않아서 전극 삽입 후 test electrode를 이용하여 수술 중 evoked auditory brainstem response (EABR)의 파형을 확인하고 최종 이식부위를 선정한다. 이 술식의 시작은 인공와우 이식술과 거의 비슷하게 시행되었으나 시술은 극히 제한적이었다.

현재 미국 FDA에서는 12세 이상의 양측 청신경 종양을 가지고 있는 NF-2 (neurofibromatosis type 2) 환자에 승인을 하고 있고 유럽에서는 다양한 질환들이 적용되고 있다. 청성뇌간이식술의 적응증은 인공와우 이식이 불가능한 선천성질환으로 cochlear agenesis, cochlear nerve agenesis 등이며 인공와우 이식 후 예후가 불량할 것으로 생각되는 cochlear nerve hypogenesis, common cavity,

cochlear hypoplasia, severe cochlear ossification, traumatic cochlear nerve avulsion 등이나 이들 질환에 대한 청성뇌간이식술을 시행한 참고할 만한 결과가 없는 실정이므로 대상자 선정에 각별히 유의하여야 한다.

결론

감각신경성난청을 일으키는 원인질환에 따라 난청의 예방 또는 치료가 필요할 수 있으므로 감각신경성난청 환자를 진찰할 때 항상 그 원인을 추적하여 해결하고자 노력해야 한다.

또한 청력의 비가역적인 손실이 초래된 경우는 상황에 맞도록 적절한 재활법을 선택하여 시행하고 시술 전후 언어치료를 지속적으로 수행하여 효과를 최대한으로 높여 삶의 질을 높일 수 있도록 하여야겠다.

REFERENCES

1. Yamane H, Nakai Y, Takayama M, Iguchi H, Nakagawa T, Kojima A. Appearance of free radicals in the guinea pig inner ear after noise-induced acoustic trauma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995;252:504-8.
2. Kujawa SG, Liberman MC. Adding insult to injury: cochlear nerve degeneration after "temporary" noise-induced hearing loss. *J Neurosci* 2009; 29:14077-85.
3. Canlon B, Meltser I, Johansson P, Tahera Y. Glucocorticoid receptors modulate auditory sensitivity to acoustic trauma. *Hear Res* 2007;226:61-9.
4. Gao G, Liu Y, Zhou CH, Jiang P, Sun JJ. Solid lipid nanoparticles loaded with edaravone for inner ear protection after noise exposure. *Chin Med J (Engl)* 2015;128:203-9.
5. Kopke R, Slade MD, Jackson R, Hammill T, Fausti S, Lonsbury-Martin B, et al. Efficacy and safety of N-acetylcysteine in prevention of noise induced hearing loss: A randomized clinical trial. *Hear Res*. 2015;323:40-50.
6. Yamashita D, Sun GW, Cui Y, Mita S, Otsuki N, Kanzaki S, et al. Neuroprotective effects of cutamesine, a ligand of the sigma-1 receptor chaperone, against noise-induced hearing loss. *J Neurosci Res* 2015;93:788-95.
7. Voldrich L. Noise-noise effect upon the spreading of the posttraumatic progressive necrosis in the organ of Corti. *Arch Otorhinolaryngol* 1979; 222:169-73.
8. Chi FL, Yang MQ, Zhou YD, Wang B. Therapeutic efficacy of topical application of dexamethasone to the round window niche after acoustic trauma caused by intensive impulse noise in guinea pigs. *J Laryngol Otol* 2011;125:673-85.
9. Cunningham LL, Tucci DL. Restoring synaptic connections in the inner ear after noise damage. *N Engl J Med* 2015;372:181-2.
10. Rybak LP, Ramkumar V. Ototoxicity. *Kidney Int* 2007;72:931-5.
11. Jiang H, Sha SH, Schacht J. NF-kappaB pathway protects cochlear hair cells from aminoglycoside-induced ototoxicity. *J Neurosci Res* 2005;79: 644-51.
12. Sha SH, Schacht J. Antioxidants attenuate gentamicin-induced free radical formation in vitro and ototoxicity in vivo: D-methionine is a potential protectant. *Hear Res* 2000;142:34-40.
13. Kim YH, Raphael Y. Cell division and maintenance of epithelial integrity in the deafened auditory epithelium. *Cell Cycle* 2007;6:612-9.
14. Yamasoba T, Lin FR, Someya S, Kashio A, Sakamoto T, Kondo K. Cur-

- rent concepts in age-related hearing loss: epidemiology and mechanistic pathways. *Hear Res* 2013;303:30-8.
15. Pujol R, Rebillard G, Puel JL, Lenoir M, Eybalin M, Recasens M. Glutamate neurotoxicity in the cochlea: a possible consequence of ischaemic or anoxic conditions occurring in ageing. *Acta Otolaryngol Suppl* 1990; 476:32-6.
 16. Alam SA, Oshima T, Suzuki M, Kawase T, Takasaka T, Ikeda K. The expression of apoptosis-related proteins in the aged cochlea of Mongolian gerbils. *Laryngoscope* 2001;111:528-34.
 17. Tadros SF, Frisina ST, Mapes F, Frisina DR, Frisina RD. Higher serum aldosterone correlates with lower hearing thresholds: a possible protective hormone against presbycusis. *Hear Res* 2005;209:10-8.
 18. Garringer HJ, Pankratz ND, Nichols WC, Reed T. Hearing impairment susceptibility in elderly men and the DFNA18 locus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:506-10.
 19. McHugh RK, Friedman RA. Genetics of hearing loss: allelism and modifier genes produce a phenotypic continuum. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2006;288:370-81.
 20. Unal M, Tamer L, Dogruer ZN, Yildirim H, Vayisoglu Y, Camdeviren H. N-acetyltransferase 2 gene polymorphism and presbycusis. *Laryngoscope* 2005;115:2238-41.
 21. Rosenhall U, Sixt E, Sundh V, Svanborg A. Correlations between presbycusis and extrinsic noxious factors. *Audiology* 1993;32:234-43.
 22. Seidman MD. Effects of dietary restriction and antioxidants on presbycusis. *Laryngoscope* 2000;110:727-38.
 23. Martin del Campo HN, Measor KR, Razak KA. Parvalbumin immunoreactivity in the auditory cortex of a mouse model of presbycusis. *Hear Res* 2012;294:31-9.
 24. Han C, Someya S. Mouse models of age-related mitochondrial neurosensory hearing loss. *Mol Cell Neurosci* 2013;55:95-100.
 25. Iwai H, Inaba M. Fetal thymus graft prevents age-related hearing loss and up regulation of the IL-1 receptor type II gene in CD4(+) T cells. *J Neuroimmunol* 2012;250:1-8.
 26. Prisman E, Ramsden JD, Blaser S, Papsin B. Traumatic perilymphatic fistula with pneumolabyrinth: diagnosis and management. *Laryngoscope* 2011;121:856-9.
 27. Kobayashi T, Sakurada T, Ohyama K, Takasaka M. Inner ear injury caused by air intrusion to the scala vestibuli of the cochlea. *Acta Otolaryngol* 1993;113:725-30.
 28. Woo HJ, Song SY, Kim YD, Bai CH. Pneumolabyrinth without temporal bone fracture: different outcomes for hearing recovery. *Laryngoscope* 2008;118:1464-6.
 29. Kadambari S, Williams EJ, Luck S, Griffiths PD, Sharland M. Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV. *Early Hum Dev* 2011;87:723-8.
 30. Sabella C. Measles: not just a childhood rash. *Cleve Clin J Med* 2010;77: 207-13.
 31. Nalamachu S, Morley-Forster P. Diagnosing and managing postherpetic neuralgia. *Drugs Aging* 2012;29:863-9.
 32. Ozen M, Kanra G, Kara A, Atas A, Seçmeer G, Ceyhan M, et al. Long-term effects of dexamethasone on hearing ability in children with pneumococcal meningitis. *Turk J Pediatr* 2008;50:23-9.
 33. Coimbra RS, Loquet G, Leib SL. Limited efficacy of adjuvant therapy with dexamethasone in preventing hearing loss due to experimental pneumococcal meningitis in the infant rat. *Pediatr Res* 2007;62:291-4.
 34. Franco-Vidal V, Beurg M, Darrouzet V, Bébér JP, Skinner LJ, Dulon D. Zinc protection against pneumolysin toxicity on rat cochlear hair cells. *Audiol Neurootol* 2008;13:65-70.
 35. Klein M, Koedel U, Kastenbauer S, Pfister HW. Nitrogen and oxygen molecules in meningitis-associated labyrinthitis and hearing impairment. *Infection* 2008;36:2-14.
 36. Durisin M, Büchner A, Lesinski-Schiedat A, Bartling S, Warnecke A, Lenarz T. Cochlear implantation in children with bacterial meningitic deafness: the influence of the degree of ossification and obliteration on impedance and charge of the implant. *Cochlear Implants Int* 2014;17.
 37. Kingston M, French P, Goh B, Goold P, Higgins S, Sukthankar A, et al. UK National Guidelines on the Management of Syphilis 2008. *Int J STD AIDS* 2008;19:729-40.
 38. Shea PF, Richey PA, Wan JY, Stevens SR. Hearing results and quality of life after streptomycin/dexamethasone perfusion for Meniere's disease. *Laryngoscope* 2012;122:204-11.
 39. Pacheu-Grau D, Pérez-Delgado L, Gómez-Díaz C, Fraile-Rodrigo J, Montoya J, Ruiz-Pesini E. Mitochondrial ribosome and Ménière's disease: a pilot study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269:2003-8.
 40. Fisher LM, Derebery MJ, Friedman RA. Oral steroid treatment for hearing improvement in Ménière's disease and endolymphatic hydrops. *Otol Neurotol* 2012;33:1685-91.
 41. Shea JJ Jr. The role of dexamethasone or streptomycin perfusion in the treatment of Meniere's disease. *Otolaryngol Clin North Am* 1997;30:1051-9.
 42. Boleas-Aguirre MS, Lin FR, Della Santina CC, Minor LB, Carey JP. Longitudinal results with intratympanic dexamethasone in the treatment of Ménière's disease. *Otol Neurotol* 2008;29:33-8.
 43. 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;113:1210-7.
 44. Billings PB, Keithley EM, Harris JP. Evidence linking the 68 kilodalton antigen identified in progressive sensorineural hearing loss patient sera with heat shock protein 70. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104:181-8.
 45. Hirose K, Wener MH, Duckert LG. Utility of laboratory testing in autoimmune inner ear disease. *Laryngoscope* 1999;109:1749-54.
 46. Nair TS, Kozma KE, Hoefling NL, Kommareddi PK, Ueda Y, Gong TW, et al. Identification and characterization of choline transporter-like protein 2, an inner ear glycoprotein of 68 and 72 kDa that is the target of antibody-induced hearing loss. *J Neurosci* 2004;24:1772-9.
 47. Passali D, Damiani V, Mora R, Passali FM, Passali GC, Bellussi L. P0 antigen detection in sudden hearing loss and Ménière's disease: a new diagnostic marker? *Acta Otolaryngol* 2004;124:1145-8.
 48. Liu YC, Rubin R, Sataloff RT. Treatment-refractory autoimmune sensorineural hearing loss: response to infliximab. *Ear Nose Throat J* 2011;90: 23-8.
 49. 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;16:214-21.
 50. Hamid M, Trune D. Issues, indications, and controversies regarding intratympanic steroid perfusion. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;16:434-40.