

Noise-Induced Hearing Loss

Hyun Joon Shim

Department of Otolaryngology, Eulji Medical Center, Eulji University School of Medicine, Seoul, Korea

Noise-induced hearing loss (NIHL) is the second most common cause of permanent hearing impairment after age-related hearing loss. NIHL is influenced by environmental and genetic factors and the effects of noise can be exacerbated by the administration of ototoxic drugs or exposure to chemicals. The pathophysiology of NIHL is classified as either mechanical injury or metabolic (or biochemical) injury. Exposure of cochleae to intense sounds has been found to disrupt the stereocilia on the hair cells by separating the tip links and to depolymerize actin filaments, resulting in a disturbance in signal transduction. Major mechanisms of metabolic injuries include accumulation of reactive oxygen species enhanced by oxidative stress, cochlear ischemia followed by reperfusion injury, and excitotoxicity to auditory neuron induced by excessive release of the cochlear afferent neurotransmitter, glutamate. Many studies involving therapeutic or preventive trial with antioxidants, JNK inhibitors, and NMDA antagonists have shown partial effectiveness. However, protection from noise before cochlear injury occurs is very important because damaged hair cells and auditory neurons in the mammalian cochleae are unable to regenerate.

Key Words: Hearing Loss, Noise-Induced; Cochlea; Hair Cells, Auditory; Oxidative Stress; Apoptosis

Correspondence to: Hyun Joon Shim
우139-711, 서울시 노원구 한글비석로 68,
을지병원 이비인후과
Department of Otolaryngology, Eulji
Medical Center, Eulji University School of
Medicine, 68 Hangeulbiseok-ro, Nowon-
gu, Seoul 139-711, Korea
Tel: +82-2-970-8276
Fax: +82-2-970-8275
E-mail: eardoc11@naver.com

Received 25 February 2015

Revised 6 March 2015

Accepted 13 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

소음성 난청은 노화와 관련된 난청 다음으로 유병률이 높은 난청 유형으로 환경적 요인과 유전적 소인의 복합적인 작용으로 발생된다. 문헌에 따르면 전 인구의 약 1.7%가 소음성 난청에 의한 장애를 가지고 있는 것으로 알려져 있다[1]. 미국의 통계에 따르면 약 1,000만 명의 소음성 난청 환자가 있으며 약 3,000만 명이 소음에 노출되고 있다고 한다[2]. 그러나 산업 현장뿐 아니라 일상생활에서 노출되는 생활 소음도 꾸준히 축적될 경우 소음성 난청을 유발할 수 있기 때문에 정확한 유병률을 산정하는 것은 불가능하다. 소음성 난청은 난청 이외에 이명, 이충만감, 청각과민 등의 증상을 수반하기도 한다. 소음성 난청을 예방하기 위한 약제들에 대한 연구가 꾸준히 이루어지고 있고 인간에게 적용된 예도 있지만 근본적

으로 포유류의 유모세포는 일단 손상을 받아 사멸하고 나면 재생이 불가능하기 때문에 그 치료에는 한계가 있다. 또한 개인에 따라 소음에 대한 민감도가 다르다는 것은 알려져 있지만 그 민감한 정도를 미리 검사할 수 있는 도구는 아직 없는 실정이다. 그러므로 소음성 난청을 예방하기 위해서는 소음에 노출되지 않도록 노력하고 반드시 소음에 노출되어야 되는 현장에서는 소음 차폐를 위한 최선의 노력을 다하는 것이 가장 중요하다. 특히 산업 현장이나 총기류를 다루는 군대에서 소음성 난청에 대한 교육과 적절한 보호장구의 착용은 필수적이며 이를 위한 제도적 장치와 사회적 관심이 필요하다. 최근 들어 주변 소음이 80 dB A에 이를 수 있는 교통수단 내에서 개인용 음향기기의 빈번한 사용은 또 다른 유형의 위험인자로 부각되고 있다.

분 류

소음성 난청은 일시역치변동(temporary threshold shift), 영구역치변동(permanent threshold shift), 그리고 음향외상(acoustic trauma)으로 분류할 수 있다. 일시적으로 난청이 발생하였다가 회복되는 일시역치변동의 경우 중등도 크기의 소음에 노출되었다가 3-6 kHz 대역의 난청을 나타내고 회복은 수분에서 수일에 걸쳐 일어나는 청력 소실을 말한다. 이러한 일시역치변동 상태에서 추가적인 소음노출이 없음에도 회복되지 않고 난청이 지속되는 경우 영구역치변동이라고 진단하게 된다. 음향외상은 영구역치변동의 특별한 형태로 일시적이지만 강력한 소음에 의해 고막 또는 이소골 등 중이 구조와 난원창막, 정원창막 또는 Corti 기 등 내이 구조물이 기계적 손상을 받음으로써 발생하고, 더 흔한 유형의 영구역치변동은 강도는 약하지만 오랜 기간 소음에 지속적으로 폭로되어 와우 내 외유모세포와 내유모세포 등의 미세구조물이 서서히 파괴됨으로써 초래된다. 그러나 아직 일시역치변동과 영구역치변동의 연관성은 명확히 밝혀져 있지 않다. 지속적이고 반복적인 일시역치변동이 영구역치변동으로 진행될 것이라고 추정할 수 있겠지만 두 가지 조직 병리 사이에는 기본적인 차이가 있기 때문에 서로 다른 발생기전에 의해 발생된다고 생각되기도 한다. Nordmann 등은 chinchilla의 조직병리 소견에서 영구역치변동의 경우 유모세포의 결손과 해당 신경 말단의 변성 등 전형적인 와우 손상의 소견을 발견할 수 있는 반면 일시역치변동의 경우 손상받은 주파수 대역의 기둥세포(pillar cell)가 휘는 현상만 발견되었다고 하였고 지지세포들의 액틴(actin)이 부분 중합해체반응(partial depolymerization)되었다가 회복 되는 것으로 추정된다[3]. 또 다른 연구에서 일시역치변동은 유모세포 stereocilia의 잔뿌리가 짧아지고 부러지는 현상이 발견되고 48시간에 걸쳐 위에서 아래로 재생되는 것을 관찰할 수 있는 반면[4], 손상이 더 강력한 경우 달팽이관(cochlear duct) 구조에 균열이 발생하면서 내림프가 코르티(Corti)기 내부로 유입되고 외림프와 섞이면서 유모세포의 결손을 유발하게 되며 이러한 경우 영구역치변동이 발생하는 것으로 생각된다. 그 외에도 일시역치변동의 발생 기전은 덮개막(tectorial membrane)이 stereocilia tip에서 떨어졌다가 다시 붙으면서 회복되거나 내유모세포/청신경 시냅스의 excitotoxicity가 회복되는 경우로 설명하기도 한다[5].

소음성 난청의 청각학적 특성

소음성 난청의 대략적인 특성은 첫째, 외유모세포에서 시작되는 유모세포 손상 그리고 이러한 병리 소견과 동반되는 감각신경성 난청, 둘째, 90 dB A 이상의 소음에 하루 8시간 이상 지속적으로 노출된 병력 셋째, 소음노출 후 첫 5-10년 동안 점차적으로 청력이 떨어지야 하며 넷째, 3-8 kHz 주파수대역에서 2 kHz 이하보다 먼저 난

청이 발생하여야 하며 다섯째, 어음분별력이 난청의 정도에 합당하여야 하고 여섯째, 소음 폭로가 중단되면 난청도 진행하지 않아야 한다는 점이다[6].

Davis 등의 고전적인 연구에 의하면 1-20분 정도의 짧은 기간의 소음으로 일시역치변동을 유발시키면 4 kHz 소음의 경우에는 4 kHz의 1/2-1 octave 위에 난청이 집중되는 반면 0.5 kHz noise는 500-8,000 Hz 범위에 넓게 난청이 초래하는 것으로 나타났다[7]. 대규모 역학연구에서 광역대 소음이 4 kHz notch를 만드는 것은 널리 알려져 있는 사실이다. 4 kHz notch에 대해서는 여러 가지 가설이 있지만 청각학적 측면에서 볼 때 소리가 귓바퀴와 외이도를 통과하면서 그 공명주파수와 일치하는 3 kHz에 중심주파수를 가지는 band-pass noise로 변환되어 와우를 자극하게 되는데 이때 가장 큰 자극을 받는 부위는 3 kHz보다 1/2 octave 높은 4 kHz 부위이기 때문으로 생각한다[8].

소음성 난청은 이독성 약물을 동시에 투여하거나 이독성 화학물질에 동시에 노출되는 경우 그 손상이 배가되며 각각의 원인에 의해 발생하는 난청의 합보다 초과하게 된다. 대표적인 이독성 약물에는 aminoglycoside와 cisplatin과 같은 백금(platinum)계 항암제가 있다. 소음성 난청의 효과를 배가시킬 수 있는 화학물질로는 산업현장에서 생성되는 톨루엔, 헥센, 메틸 수은, 아세틸 납, 플라스틱 제조공정에서 나오는 trimethyltin chloride와 styrene, 고무제조 공정에서 나오는 polyurethane 등이 있고 일산화탄소나 시안화수소와 같은 대기오염 물질 등도 마찬가지로 역할을 할 수 있다. 소음에 특성에 따른 손상을 보면 일시적인 큰 소음과 그 이후 이어지는 지속적인 소음은 두 가지 소음 손상의 단순한 합보다 더 많은 손상을 야기시킨다는 보고가 있다[9]. 산업현장에서 착암기 등에 의해 유발되는 수완진동증후군(hand-arm vibration syndrome)과 소음성 난청 간에도 동반상승효과를 보이는 것으로 밝혀졌다[10].

병태 생리

1. 와우세포의 병리소견

외유모세포는 와우 내에서 가장 취약한 세포로 소음에 가장 먼저 손상받게 되는 것으로 알려져 있다. 소음은 먼저 stereocilia의 골절과 뒤틀림을 유발함으로써 덮개막과의 연결에 문제가 생겨 shearing force의 전달을 떨어뜨리고, stereocilia 사이의 tip link가 깨어지게 되면 mechanotransduction에 문제가 유발된다. Chinchilla의 경우 40 또는 50 dB까지 청력감소가 오면 외유모세포는 완전 소실되지만 내유모세포와 나선신경절 세포(spiral ganglion cell)는 외유모세포가 완전 유실되는 시점부터 유실되기 시작한다[11]. 이것은 외유모세포가 스스로 늘었다 줄었다 하면서 기저막을 끌어당겨만 들어내는 능동적 와우 증폭 과정(active cochlear amplification)이 40-50 dB 이득을 만들어 내는 사실에 부합되는 소견이다. Wang 등

의 연구에서 spiral ligament fibrocyte의 소실과 소음 노출량과의 상관관계가 매우 높은 것으로 나타났는데, 이것은 내림프에서 들어온 K^+ 이온이 Henson cell과 Claudius cell을 거쳐 spiral ligament fibrocyte를 통하여 혈관조(stria vascularis)로 들어가 재활용되는 이른바 K^+ cycling과 소음손상이 관련되어 있음을 시사하는 결과이다[12]. 소음은 감각세포뿐 아니라 지지세포에도 영향을 미치는데 강력한 소음은 코르티기의 지지역할을 하고 있는 기둥세포들을 기저막에서 떨어져 나오게 하여 기저부가 침부보다 200배 더 딱딱한 기저막의 임피던스 분포에 영향을 주어 소리에 대한 민감도와 주파수 분별력을 떨어뜨리게 된다. 유모세포의 결손은 소음노출 후 30일간 계속 지속되고[13], 외유모세포의 결손 부위는 수일 내로 기저부 방향으로 진행하면서 세포괴사(necrosis)와 세포자멸사(apoptosis) 두 가지 세포 사멸의 병리 형태를 모두 보이게 된다[14].

2. 와우 혈류의 변화

음향외상과 같은 매우 큰 강도의 소음의 경우에는 혈관계의 작용이 일어나기 전에 심한 기계적 손상에 의해 세포가 대부분 사멸하게 되지만 오랜 기간 지속되는 소음 노출은 와우혈류량의 변화를 유발하고 이 변화가 세포의 사멸에 역할을 하게 된다. 소음에 의한 와우혈류량의 변화가 와우 세포들의 사멸에 영향을 주는지 반대로 와우세포들의 사멸에 의해 와우혈류량이 떨어지는지 분명하지는 않지만 소음에 의해 달팽이관 혈류가 감소하는 현상은 Laser-Doppler로 확인되었다[15]. 또한 소음 손상에 CO를 동시에 노출시켜 산소농도를 떨어뜨리는 경우 외유모세포 유실과 난청이 더욱 심해지는 현상은 와우혈류량의 감소가 미치는 영향을 보여주는 근거가 된다[16]. 와우혈류량은 소음의 매우 초기에는 다소 증가하였다가 시간이 흐르면서 떨어져 한동안 코르티기의 허혈을 가져오고 그 이후 다시 재관류(reperfusion)가 일어나는 일련의 과정을 겪게 되는데 허혈과 재관류 모두 활성산소(reactive oxygen species, ROS)를 다량 생성함으로써 세포 사멸을 유발하게 된다[17]. 또한 소음에 노출되었을 때 마그네슘을 투여하여 와우혈류량을 증가시킴으로써 소음성 난청을 감소시킬 수 있다는 연구 결과도 발표되었다[18; in guinea pig, 19; in human].

3. 소음에 의한 와우 손상 기전

소음 노출에 의한 와우의 손상기전은 크게 기계적(mechanical) 손상과 대사성(metabolic) 손상으로 설명되는데 소음성 난청의 종류에 따라 그 비중은 차이가 있는 것으로 보인다. 대개 음향외상의 경우에는 기계적 손상이 주로 작용하게 되는데, 155 dB pSP로 30분간 chinchilla에게 소음을 노출시킨 경우 코르티기가 기저막에서 탈출하고, 유모세포들은 코르티기에서 떨어지고, 외유모세포의 일열과 이열 사이에 균열이 생기면서 독성이 강한 내림프가 코르티기 내측을 들어와 세포내 삼투압 변화와 세포 사멸을 일으키는 것이

관찰되었다[20]. 일시역치변동의 경우에는 stereocilia에 국한된 회복 가능한 기계적 손상이 중요 기전으로 생각된다. 그러나 상당한 시간 동안 소음에 노출되면서 발생한 영구역치변동의 경우 기계적인 손상이 손상의 방아쇠 역할을 하고 거기에 이어지는 대사성 손상이 세포 사멸을 결정하는 것으로 보인다.

대사성 손상은 첫째, 미토콘드리아에서 ROS나 reactive nitrogen species (RNS) 같은 자유라디칼(free radical)의 과다 생성으로 인한 손상이다. 과다 생성된 ROS는 세포막에 축적되어 세포막을 lipid peroxidation 시키면서 4-hydroxy-2-noneal (4-HNE) 같은 phospholipids membrane peroxidation product가 DNA와 세포막에 직접 손상을 일으키면서 세포괴사를 일으키거나 세포자멸사를 유발한다[21]. 정상 반응에서 98%의 O_2 는 미토콘드리아에서 소비되어 ATP를 만들어 내고 나머지 2%는 소모되지 않고 미토콘드리아 또는 그 밖에서 superoxide (O_2^-)나 hydrogen peroxide (H_2O_2)로 변하게 되는데 소음 노출과 같은 병적인 상태에서는 와우의 대사를 매우 빠르게 하여 몇 배나 많은 양의 ROS가 미토콘드리아에서 생성되게 된다. 소음손상에 의해 와우혈류량이 줄어들면서 미토콘드리아 대사에 필요한 O_2 는 부족하게 되지만 ROS는 오히려 증가되는 결과를 초래한다. 와우혈류량 감소로 코르티기의 허혈이 오게 되고 뒤에 따라오는 재관류(reperfusion)는 또 다른 ROS 증가의 원인으로 작용할 수 있다[22]. 또한 세포손상으로 세포밖으로 나오게 되는 물질 중 Fe 성분은 Fenton reaction을 통하여 H_2O_2 를 highly reactive and toxic hydroxyl radical (OH^*)로 변화시킨다. 여러 연구에서 소음 노출 후 ROS가 유모세포 내에서 지속적으로 증가하는 것이 관찰되었다[14,23]. Cochlea에 O_2 를 O_2^* 로 전환시켜 자유라디칼을 증가시키는 paraquat를 주입하여 인위적으로 ROS 유발 세포 손상을 일으켜 그 양상을 소음 손상과 비교하였는데 외유모세포의 사멸이 진행되는 동안 내유모세포는 잘 유지되고 있는 점[24,25]. 그리고 고음역대 손상이 먼저 발생한다는 점에서 소음 손상과 매우 유사한 병리 조건을 보였다[24]. 이는 소음손상에서 발생하는 기계적 손상 없이 대사성 손상만으로도 거의 흡사한 병리 조건이 나타난다는 것을 의미하며 소음성 난청 발생에서 특히 ROS와 관련되는 대사성 손상이 중심적인 역할을 수행한다는 것을 의미한다고 볼 수 있다. 둘째로는 소음의 기계적 손상에 의해 외유모세포 사이에 균열이 생기거나 코르티기 골격의 어느 부위에 균열이 생긴 후 내림프가 코르티기 내부로 유입되면서 외림프와 섞이게 되어 세포 내 삼투압 변화가 일어나면서 세포가 사멸하게 되는 기전이다. 셋째로는 내유모세포/나선신경세포 시냅스에서 발생하는 excitotoxicity이다. 내유모세포에서 소리신호가 전기신호로 바뀌어 활동 전위가 I형 나선신경세포, 구심성 신경로를 통하여 중추각계로 전달되는 일련의 과정에서 내유모세포/나선신경세포 시냅스에는 글루탐산염(glutamate)이 신경전달 물질로 이용된다. 그런데 크고 지속적인 소리 자극이 들어오는 경우 시냅스에 과도한 글

루탐산염이 분비되고 dendrite의 후시냅스 세포막의 투과성을 변화시켜 이온채널로 작용하는 수용체(α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazone-4-propionic acid [AMPA] receptor, N-methyl-D-aspartic acid [NMDA] receptor)들을 통해 다량의 양이온이 유입된다. 다량의 양이온 유입은 후시냅스 세포막의 지속적인 탈분극을 유도하고, 삼투압 불균형에 따른 Cl⁻와 물의 수동적인 유입으로 세포 부종이 일어나다가 결국 세포막이 터져버리는 세포괴사가 일어나게 된다[26,27]. 청신경 세포의 사멸이 내유모세포 소실에 의한 이차적인 현상인지 내유모세포 말단의 글루탐산염의 과다한 분비에 의한 excitotoxicity에 의한 것인지 아직 확실하지는 않지만 소음 손상에 의해 시냅스와 청신경 내부에 부종이 관찰되는 것은 excitotoxicity를 소음에 의한 청신경 사멸의 중대한 기전으로 볼 수 있는 근거가 된다[28].

4. 손상받은 와우세포의 사멸 과정

소음에 의한 손상 이후 회복되지 못하면 세포는 사멸의 과정을 겪게 되는데 세포괴사와 세포자멸사 두 가지 과정 모두 관여된다. 세포 괴사는 외부 자극에 의한 수동적 메커니즘으로 세포막 안으로 Ca²⁺가 유입되면서 물이 수동적으로 따라 들어와 세포가 팽창하다가 터지면서 일어나는 과정인 반면, 세포자멸사는 gene-directed self-destruction mechanism이다. 세포는 지속적인 외부 자극에 대해 세포를 생존시키거나 자멸시키는 두 가지 방향을 모색하다가 자멸 쪽으로 방향이 정해지면 여기에 관련되는 유전자에 의해 세포 자멸이 유도 된다. 세포자멸사에서 유전자에 의해 유도된 cell death signal은 궁극적으로 세포 내부에서 caspase라는 효소를 활성화시켜 핵분열, 세포의 수축, 염색질(chromatin) 응축, 세포막의 수포화를 일으키는데 초기에는 세포막 자체는 유지되다가 결국 DNA 가수분해가 되면서 세포가 apoptotic body들로 쪼개져서 대식세포에서 처리되는 과정을 겪게 된다[21,29]. 세포괴사의 경우 터져 나온 세포내부의 독성 물질들에 의해 인근 세포들에도 염증이 나 손상을 일으킬 수 있는 반면 세포자멸사는 그렇지 않은 특성을 가진다.

세포자멸사는 oxidative stress, hypoxia, radiation, cytokine 등의 의해 mitogene-activated protein kinase (MAPK, 예를 들면 c-Jun NH₂-terminal kinase [JNK], p38)의 활성화로 시작되는데 이는 MAPKK kinase, MAPK kinase, MAPK로 이어지는 연속적인 인산화 과정에 의한 kinase signaling cascade의 결과이다[21,29,30]. MAPK가 cell death signal을 가진 전사인자(transcription factor)인 c-jun, c-fos, ATF-2, EIK-1 등을 만들어 내면 이어서 pro-apoptotic protein (Bax, Bim, Bak)가 전사된다(Fig. 1)[21,30]. 그러면 세포 내에서는 caspase들이 활성화되는데 caspase-3 활성화가 최종 공통과정이고, 외부 자극제(stimulus ligand)가 세포막에 있는 death receptor (Fas/CD95, TNFR1/ CD120a)와 결합하여 활성화된 cas-

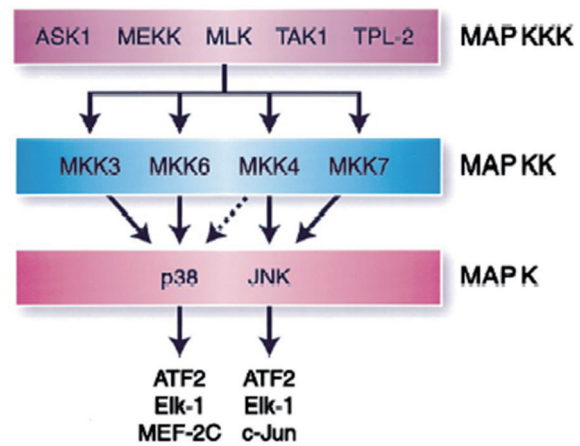


Fig. 1. Stress-activated MAPK signaling modules. The JNK and p38 MAPK are activated by dual phosphorylation on Thr and Tyr caused by members of the MAPKK group of protein kinases. The MAPKK are activated, in turn, by phosphorylation mediated by a group of MAPKKK. Stress-activated MAPK signaling modules can be created through the sequential actions of a MAPKKK, a MAPKK, and a MAPK. Ref. 30 with permission from Cell Press.

pase 8가 caspase 3를 활성화시키는 외인성 과정과 세포 내의 미토콘드리아 막전위가 떨어지면서 cytochrome c를 분비하여 Adaf-1, caspase 9, caspase 3를 차례로 활성화시키는 내인성 과정이 있다(Fig. 2)[30]. Cell survival signal은 neurotrophic stimuli에 의해서도 생길 수 있고 ROS등의 스트레스에 의해 보상적으로 생기기도 하며 neurotrophic factor (nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), neurotrophin-3, 4)들의 감소가 MAPK를 활성화시켜 세포자멸사를 유도할 수도 있다.

소음 노출 후 caspase-8와 caspase-9가 발현되고 pro-apoptotic protein이 증가하는 것은 세포자멸사가 소음손상에 의한 세포 사멸 과정의 일부라는 명백한 증거이다[31,32]. Hu 등의 연구에 의하면 1시간의 소음노출 후 불과 5분만에 외유모세포의 세포자멸사가 관찰되고 30분이 지나게 되면서 병변이 기저부 방향으로 확장되는데 세포자멸사와 세포괴사 두 가지 병리소견이 함께 관찰되었다고 하였다[14]. 또한 소음의 정도에 따라 유전자 발현에 의해 생성되는 Bcl-2 family protein의 종류에 따라 일시억치변동과 영구억치변동이 결정될 가능성도 제기되었다. Vincente-Torres 등은 일시억치변동에서는 anti-apoptotic protein (Bcl-2FP, Bcl-x)이 외유모세포에서 발현되는 반면 영구억치변동을 유발하는 강력한 소음에서는 pro-apoptotic protein (Bak, Bad)이 발현되는 것을 관찰하였다[32].

5. 중추청각로의 변화

유모세포의 결손과 청신경섬유의 퇴화는 중추청각로에도 이어지는 axonal degeneration을 일으킨다. Chinchilla에서 와우핵(cochlear nucleus)의 손상은 주로 복측 와우핵(ventral cochlear nu-

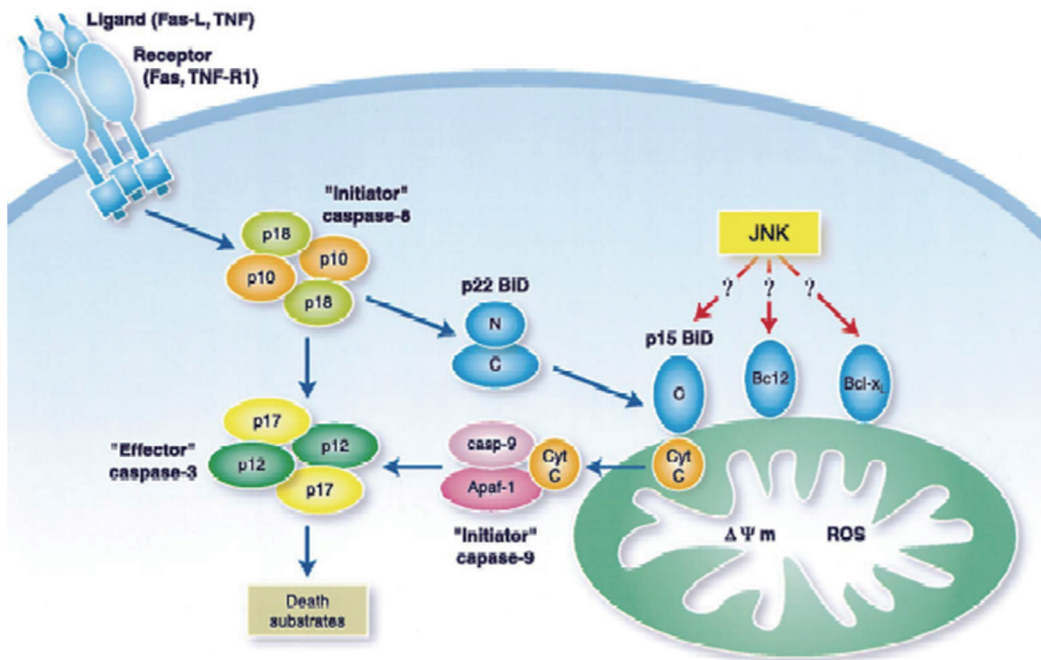


Fig. 2. Role of the JNK signaling pathway in stress-induced apoptosis. The caspase apoptotic machinery is illustrated in a simplified cartoon. Effector caspases, including caspase-3, are activated by initiator caspases that are activated by cell surface death receptors (caspase-8) and by the mitochondrial pathway (caspase-9). JNK is not required for death receptor signaling, but is required for caspase-9 activation by the mitochondrial pathway. Potential targets of JNK include members of the Bcl2 group of apoptotic regulatory proteins. Ref. 30 with permission from Cell Press.

cleus)에서 일어나는데 이 부분에서는 유모세포 결손 위치와 부합하는 tototopy를 보이는 반면 경미한 배측 와우핵(dorsal cochlear nucleus)의 손상은 tototopy와 무관한 특성을 보였다[33,34]. 중추 청각신경로 각 부위의 역치 변화를 비교한 연구에서 하구(inferior colliculus)의 신경이 와우핵의 경우보다 더 큰 역치 변화를 보였다[35]. 또한 청신경과 와우핵과는 달리 하구와 청각 피질(auditory cortex)에서는 소음 노출 전보다 evoked potential이 증가하는 현상이 발견되었으며 이것은 손상 받은 주파수 영역 인근에서 일어나는 탈억제 메커니즘에 의해 설명될 수 있다[36,37]. 소음손상 2-30일 후에 하구에서 글루탐산염 decarboxylase의 감소가 측정되는 것도 같은 원인으로 추정된다[38].

소음성 난청의 조기진단

Psychophysical tuning curves라든가 frequency discrimination tasks와 같은 음향심리검사로 미세한 청력의 변화를 측정할 수 있지만 시간이 오래 걸리고 검사방법이 까다로워 임상적으로 적용하기는 어렵다. 임상에서 적용할 수 있는 검사도구로는 이음향방사(otoacoustic emission) 검사가 가장 유력하다. 소음에 가장 민감하게 먼저 반응하는 세포가 외유세포이므로 이 세포에서 나오는 반사를 이용하는 이음향방사 검사는 일반적으로 순음청력검사보다 먼저 소음성 난청에 변화를 보이는 것으로 알려져 있다. 또한 검사

가 비교적 간단하고, 비침습적이며 객관적 청력검사라는 장점 때문에 임상적으로 널리 사용되고 있다[39].

외유모 세포는 소음에 가장 민감하게 손상받는 세포이기도 하지만 소음에 대한 생체 방어 기전으로 알려진 원심성 신경로를 주로 받아들이는 세포이기도 하다. 반대측 귀에 소리자극을 주고 동측의 OAE의 감소를 측정하는 방법은 medial olivocochlear reflex를 측정하는 대표적인 방법이다. 소음에 지속적으로 노출된 경우에는 피로현상으로 반대측 음자극에 의한 동측 OAE 감소현상이 잘 나타나지 않는 특성을 이용하여 와우의 초기 손상을 예측할 수 있다는 해석도 있으며 또한 medial olivocochlear reflex의 정도로 소음에 대한 개인간의 민감도의 차이를 예측할 수 있다는 해석도 있다[40,41].

소음성 난청의 예방

1. 자연 방어기전

소음에 대한 자연 방어기전으로 중이강 내 등골근 반사와 superior olivary complex에서 기원하는 원심성신경이 외유모세포에 작용하는 medial olivary reflex 등 두 가지 반사 작용이 있다. Medial olivary reflex는 II형 나선 신경절 세포/외유모세포 시냅스 내로 GABA와 acetylcholine를 분비시키고 외유모세포 내로 Ca^{2+} 내입을 감소시켜 큰소리에 대한 감수성을 떨어뜨린다[42]. 대사성 손상

에 대하여도 자연 방어기전이 발생하는데 natural ROS scavenger라고 일컫는 glutathione과 γ -glutamy cysteine synthetase, 그리고 anti-apoptotic protein인 heat shock protein, bcl-2들이 이 코르티기에서 발현되는 것이 관찰된다[43,44].

2. 조건화

적은 강도의 소음에 지속적으로 노출시키게 되면 나중에 큰 소음이 들어왔을 때 손상이 덜하다는 개념이다. 원래 preconditioning은 뇌허혈에 대하여 활발하게 연구되던 주제로 약한 자극을 지속적으로 주면 HSP70, NF- κ B, CREB 등이 증가되고 JN, Bim 등이 감소되면서 cell death보다는 cell survival에 유리한 분자생물학적 환경이 조성된다는 원리를 가지고 있다[45]. 지속적인 소음 노출이 hypothalamic-pituitary-adrenal axis에 영향을 주어 혈중 glucocorticoid 농도를 올리고 와우의 glucocorticoid 수용체를 상향 조절함으로써 큰 소음에 의한 손상을 줄일 수 있다는 이론도 있다[46]. 또 다른 이론으로는 적은 강도의 소음으로 원심성 신경로를 단련시킴으로써 큰 소음에 대한 손상을 줄일 수 있다는 주장도 있다. 그러나 윤리적인 문제로 인간을 대상으로 한 연구에서는 한계가 있다.

3. 약물

동물실험들을 통하여 여러 가지 약제들을 소음과 같이 투여하였을 때 역치 변동을 줄이는 예방적 효과가 있음이 밝혀졌다. 대표적인 약제들로 1) 미토콘드리아의 기능을 유지시켜줄 수 있는 acetyl-L-carnitine, 2) 항산화제로서 glutathione (GSH), superoxide dismutase, N-acetyl L-cysteine (L-NAC), methionine, ebselen, salicylate [47], 3) RNS 길항제인 L-N^o-Nitroarginine methyl ester (L-NAME) [48], 4) NMDA 수용체 길항제로서 excitotoxicity에 의한 손상을 막을 수 있는 carbamathione, caroverine [49], 5) 세포자멸사의 주요 경로인 JNK 길항제인 CEP-1347, D-JNKI-1 등이 있고 [50], 그 밖에 magnesium, caspase inhibitor, transforming growth factor β 1 inhibitor [51] 등에 대한 연구가 이루어져 있다. 하지만 대부분의 연구들은 소음과 약제를 동시에 투여하여 약제의 예방적 효과를 본 것이지 소음성 난청 발생 이후 치료적인 효과를 본 연구는 극히 드물다. Yamashita 등은 기니피그를 이용한 실험에서 소음 노출 후 ROS 축적이 서서히 증가하여 7일에서 10일경 절정에 달하고 항산화제를 소음 노출 3일 이내에 투여하기 시작하였을 때는 역치 변동을 줄일 수 있어 3일을 “time window”로 제시하였다[23]. 이 연구는 소음노출 직후에 국한되지만 항산화제에 의한 예방효과가 아닌 치료효과를 보여주는 것으로 평가할 수 있다. 이 밖에도 다른 약제로 소음 노출의 매우 직후부터 약제를 투여하여 일부 소음성 난청을 일부 경감시킨 연구들은 있으나 치료제라고 하기에는 한계가 많은 것으로 보인다. 인간을 대상으로 한 임상실험으로 마그네슘, L-NAC, Ebselen을 군인들에게 복용시키고 총기류 훈련을 시

킨 후 소음성 난청의 유병률과 정도를 조사한 이중맹검 실험들이 있었고 일부 의미 있는 효과를 보이는 것으로 나타났다[19,52].

4. 기타

그 밖에 저출력 레이저 요법(low level laser therapy)을 이용하여 실험동물에서 산화성 손상과 세포자멸사를 억제하여 소음성 난청을 예방할 수 있었다는 보고가 있으며[53], 내측 올리브와우각 반사(medial olivocochlear reflex)를 강화하여 소음 손상을 줄이려는 시도가 있다[54].

결론

소음성 난청은 환경적 요인과 유전적 소인에 의해 발생하는 매우 흔한 난청 유형이다. 소음은 와우 내부 구조에 기계적 손상과 대사성 손상을 일으키게 되고 ROS, 와우혈류 감소, 내림프액의 유입, 시냅스 내의 excitotoxicity 등으로 요약되는 대사성 손상과정을 거치면서 와우 내 세포들을 사멸시키게 된다. 외유모세포는 가장 취약하고 먼저 손상되는 세포이고 외유모세포의 소실이 모두 일어난 후 내유모세포와 나선신경절 세포의 손상도 동반된다. 소음은 감각 세포뿐 아니라 지지세포와 spiral ligament fibrocyte에도 손상을 일으키게 되고 와우 내 구성 세포들의 손상으로 인하여 주파수 분별력의 악화와 청력 역치의 상승을 초래하게 된다. 소음에 의한 와우의 손상을 예방하거나 치료하기 위한 방법에 대한 연구가 활발히 진행되고 있지만 아직 임상에 적용할 수 있는 단계는 아니며 현재로서는 소음성 난청이 발생하기 전에 소음을 차단하는 것이 최선의 방법이다.

REFERENCES

- Phaneuf R, Hetu R. An epidemiological perspective of the causes of hearing loss among industrial workers. *J Otolaryngol* 1990;19:31-40.
- Brink LL, Talbott EO, Burks JA, Palmer CV. Changes over time in audiometric thresholds in a group of automobile stamping and assembly workers with a hearing conservation program. *AIHA J (Fairfax, Va)* 2002;63:482-7.
- Nordmann AS, Bohne BA, Harding GW. Histopathological differences between temporary and permanent threshold shift. *Hear Res* 2000;139:13-30.
- Liberman MC, Dodds LW. Acute ultrastructural changes in acoustic trauma: serial-section reconstruction of stereocilia and cuticular plates. *Hear Res* 1987;26:45-64.
- Zheng XY, Henderson D, Hu BH, McFadden SL. Recovery of structure and function of inner ear afferent synapses following kainic acid excitotoxicity. *Hear Res* 1997;105:65-76.
- Lonsbury-Martin BL, Martin GK. Noise-induced hearing loss. In Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, Richardson MA, Robbins KT et al. eds. *Cummings Otolaryngology Head & Neck surgery*. 5th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010:2140-52.

7. Davis H. Neuroanatomy and neurophysiology in the cochlea. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1952;56:630-4.
8. Sellick PM, Patuzzi R, Johnstone BM. Measurement of basilar membrane motion in the guinea pig using the Mossbauer technique. *J Acoust Soc Am* 1982;72:131-41.
9. Henderson D, Hamernik RP. Impulse noise: critical review. *J Acoust Soc Am* 1986;80:569-84.
10. Turcot A, Girard SA, Courteau M, Baril J, Larocque R. Noise-induced hearing loss and combined noise and vibration exposure. *Occup Med (Lond)* 2015;65:238-44.
11. Cody A, Russell I. Outer hair cells in the mammalian cochlea and noise-induced hearing loss. *Nature* 1985;315:662-5.
12. Wang Y, Hirose K, Liberman MC. Dynamics of noise-induced cellular injury and repair in the mouse cochlea. *J Assoc Res Otolaryngol* 2002;3:248-68.
13. Bohne BA, Clark WW. Growth of hearing loss and cochlear lesion with increasing duration of noise exposure. In: Hamernik RP, Henderson D, Salvi RJ (eds) *New Perspectives on Noise-Induced Hearing Loss*. New York: Raven Press; 1982:283-302.
14. Hu BH, Henderson D, Nicotera TM. Involvement of apoptosis in progression of cochlear lesion following exposure to intense noise. *Hear Res* 2002;166:62-71.
15. Thorne PR, Nuttall AL. Laser Doppler measurements of cochlear blood flow during loud sound exposure in the guinea pig. *Hear Res* 1987;27:1-10.
16. Chen GD, Fechter LD. Potentiation of octave-band noise induced auditory impairment by carbon monoxide. *Hear Res* 1999;132:149-59.
17. Ohinata Y, Miller JM, Schacht J. Protection from noise-induced lipid peroxidation and hair cell loss in the cochlea. *Brain Res* 2003;966:265-73.
18. Scheibe F, Haupt H, Ising H, Cherny L. Therapeutic effect of parenteral magnesium on noise-induced hearing loss in the guinea pig. *Magn Res* 2002;15:27-36.
19. Attias J, Sapir S, Bresloff I, Reshef-Haran I, Ising H. Reduction in noise-induced temporary threshold shift in humans following oral magnesium intake. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2004;29:635-41.
20. Henderson D, Hamernik RP. Impulse noise: critical review. *J Acoust Soc Am* 1986;80:569-84.
21. Huang T, Cheng AG, Stupak H, Liu W, Kim A, Staecker H, et al. Oxidative stress-induced apoptosis of cochlear sensory cells: otoprotective strategies. *Int J Dev Neurosci* 2000;18:259-70.
22. Greijer A, Van der Wall E. The role of hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) in hypoxia induced apoptosis. *J Clin Pathol* 2004;57:1009-14.
23. Yamashita D, Jiang HY, Schacht J, Miller JM. Delayed production of free radicals following noise exposure. *Brain Res* 2004;1019:201-9.
24. Nicotera TM, Ding D, McFadden SL, Salvemini D, Salvi R. Paraquat-induced hair cell damage and protection with the superoxide dismutase mimetic m40403. *Audiol Neurotol* 2004;9:353-62.
25. Bielefeld EC, Hu BH, Harris KC, Henderson D. Damage and threshold shift resulting from cochlear exposure to paraquat-generated superoxide. *Hear Res* 2005;207:35-42.
26. Puel JL, Ruel J, Gervais d'Aldin C, Pujol R. Excitotoxicity and repair of cochlear synapses after noise-trauma induced hearing loss. *Neuroreport* 1998;9:2109-14.
27. Ogita K, Matsunobu T, Schacht J. Acoustic trauma enhances DNA binding of transcription factor AP-1 in the guinea pig inner ear. *Neuroreport* 2000;11:859-62.
28. Pujol R, Puel JL, Gervais d'Aldin C, Eybalin M. Pathophysiology of the glutamatergic synapses in the cochlea. *Acta Otolaryngol* 1993;113:330-4.
29. Ylikoski J, Xing-Qun L, Virkkala J, Pirvola U. Blockade of c-Jun N-terminal kinase pathway attenuates gentamicin-induced cochlear and vestibular hair cell death. *Hear Res* 2002;166:33-43.
30. Davis RJ. Signal transduction by the JNK group of MAP kinases. *Cell* 2000;103:239-52.
31. Nicotera TM, Hu BH, Henderson D. The caspase pathway in noise-induced apoptosis of the chinchilla cochlea. *J Assoc Res Otolaryngol* 2003;4:466-77.
32. Vicente-Torres M, Schacht J. A BAD link to mitochondrial cell death in the cochlea of mice with noise-induced hearing loss. *J Neurosci Res* 2006;83:1564-72.
33. Kim J, Morest DK, Bohne BA. Degeneration of axons in the brainstem of the chinchilla after auditory overstimulation. *Hear Res* 1997;103:169-91.
34. Morest DK, Bohne BA. Noise-induced degeneration in the brain and representation of inner and outer hair cells. *Hear Res* 1983;9:145-51.
35. Salvi R, Henderson D, Hamernik R. Auditory fatigue: retrocochlear components. *Science* 1975;190:486-7.
36. Salvi RJ, Saunders SS, Gratton MA, Arehole S, Powers N. Enhanced evoked response amplitudes in the inferior colliculus of the chinchilla following acoustic trauma. *Hear Res* 1990;50:245-57.
37. Syka J, Rybalko N. Threshold shifts and enhancement of cortical evoked responses after noise exposure in rats. *Hear Res* 2000;139:59-68.
38. Szczepaniak WS, Moller AR. Evidence of decreased GABAergic influence on temporal integration in the inferior colliculus following acute noise exposure: a study of evoked potentials in the rat. *Neurosci Lett* 1995;196:77-80.
39. Stamper GC, Johnson TA. Auditory function in normal-hearing, noise-exposed human ears. *Ear Hear* 2015;36:172-84.
40. Brown MC, de Venecia RK, Guinan JJ, Jr. Responses of medial olivocochlear neurons. Specifying the central pathways of the medial olivocochlear reflex. *Exp Brain Res* 2003;153:491-8.
41. Reiter ER, Liberman MC. Efferent-mediated protection from acoustic overexposure: relation to slow effects of olivocochlear stimulation. *J Neurophysiol* 1995;73:506-14.
42. Dallos P, He DZ, Lin X, Sziklai I, Mehta S, Evans BN. Acetylcholine, outer hair cell electromotility, and the cochlear amplifier. *J Neurosci* 1997;17:2212-26.
43. Yoshida N, Kristiansen A, Liberman MC. Heat stress and protection from permanent acoustic injury in mice. *J Neurosci* 1999;19:10116-24.
44. Niu X, Canlon B. Protective mechanisms of sound conditioning. *Adv Otorhinolaryngol* 2002;59:96-105.
45. Gidday JM. Cerebral preconditioning and ischaemic tolerance. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:437-48.
46. Tahera Y, Meltser I, Johansson P, Salman H, Canlon B. Sound conditioning protects hearing by activating the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neurobiol Dis* 2007;25:189-97.
47. 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.
48. Ohinata Y, Miller JM, Schacht J. Protection from noise-induced lipid peroxidation and hair cell loss in the cochlea. *Brain Res* 2003;966:265-73.
49. Chen Z, Ulfendahl M, Ruan R, Tan L, Duan M. Protection of auditory function against noise trauma with local caroverine administration in guinea pigs. *Hear Res* 2004;197:131-6.
50. Pirvola U, Xing-Qun L, Virkkala J, Saarna M, Murakata C, Camoratto AM, et al. Rescue of hearing, auditory hair cells, and neurons by CEP-1347/KT7515, an inhibitor of c-Jun N-terminal kinase activation. *J Neurosci* 2000;20:43-50.
51. Murillo-Cuesta S, Rodríguez-de La Rosa L, Contreras J, Camarero G, Rivera T, Varela-Nieto I. Transforming growth factor β 1 inhibition protects

- from noise-induced hearing loss. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2015; 7:32.
52. Kramer S, Dreisbach L, Lockwood J, Baldwin K, Kopke R, Scranton S, et al. Efficacy of the antioxidant N-acetylcysteine (NAC) in protecting ears exposed to loud music. *J Am Acad Audiol* 2006;17:265-78.
53. Tamura A, Matsunobu T, Mizutari K, Niwa K, Kurioka T, Kawauchi S, et al. Low-level laser therapy for prevention of noise-induced hearing loss in rats. *Neurosci Lett* 2015;595:81-6.
54. Tong H, Kopp-Scheinflug C, Pilati N, Robinson SW, Sinclair JL, Steinert JR, et al. Protection from noise-induced hearing loss by Kv2.2 potassium currents in the central medial olivocochlear system. *J Neurosci* 2013;33: 9113-21.