

## 메니에르병의 병인

계명대학교 의과대학 이비인후과학교실

남 성 일

## The Pathophysiology of Meniere's Disease

Sung-Il Nam, MD

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

• Corresponding Author:  
Sung-Il Nam, MD  
Department of Otolaryngology,  
Keimyung University School of  
Medicine, 194 Dongsan-dong, Jung-gu,  
Daegu 700-712, Korea  
Tel: +82-53-250-7715  
Fax: +82-53-256-0325  
E-mail: entnamsi@dsmc.or.kr

• Copyright© 2011 by  
The Korean Balance Society.  
All rights reserved.

Meniere's disease is a disorder of the inner ear characterized by intermittent episodic vertigo, fluctuating hearing loss, ear fullness and tinnitus. The pathophysiology is commonly explained by a distension of membranous labyrinth by the endolymph, equally called endolymphatic hydrops. Endolymphatic hydrops, found on post-mortem examination, is the histologic hallmark. The cause of Meniere's disease remains unclear. Numerous factors play a role in the development of hydrops related cochleovestibular dysfunction. Currently, there is no universally accepted theory on the underlying pathophysiology of this disease. On the basis of hisopathologic studies, it is assumed that endolymphatic hydrops is the pathologic feature most descriptive of Meniere's disease. This review highlights some of the recent advances in the understanding of the possible pathophysiology of endolymphatic hydrops and Meniere's disease.

Research in Vestibular Science 2011;10 Suppl 2:S95-S98

**Key Words:** Meniere's disease; Pathophysiology; Endolymphatic hydrops

### 서 론

메니에르병은 간헐적으로 반복되는 발작성 어지럼 episodic vertigo, 변동성의 감각신경성 난청 Fluctuating sensorineural hearing loss, 이명 tinnitus, 이충만감 ear fullness 의 4대 주 증상을 특징으로 하는 내이 질환으로, 발병률은 인구 10만 명당 7.5-150명으로 다양하게 알려져 있다.<sup>1,2</sup> 메니에르병이라는 명칭은 프랑스 의사인 Prosper Meniere (1799-1862)의 이름에서 유래된 것으로, 1861년 Prosper Meniere가 이러한 병의 원인이 뇌 brain origin에 있는 것이 아니라 내이 labyrinthine origin 전정기관의 장애라고 최초로 보고하였다. 이후 1938년에 영국의 Hallpike와 Cairns<sup>3</sup> 및 일본의 Yamakawa<sup>4</sup>가 개별적으로 사람의 측두골 연구를 통하여

최초로 메니에르병의 내이 조직병리는 내림프수종 endolymphatic hydrops라고 발표하였다. 측두골내 내림프수종의 원인으로 간주할 만한 뚜렷한 비정상 소견은 없어 “원인불명 idiopathic”이라 기술되고 있다. 오랜 기간이 지났지만 현재에도 여전히 메니에르병에 대한 정확한 병태 생리를 설명하는 데는 한계가 있다. 내림프수종을 일으키는 수많은 원인인들이 보고되고 있는데, 예를 들면 과도한 내림프생성, 내림프낭에서 내림프흡수장애, 이온 불균형, 유전적원인, 바이러스 감염, 자가면역성병인, 혈류 장애, 알레르기, 식생활 습관 등을 들 수 있다. 저자는 메니에르병의 특징적인 병리 소견인 내림프수종과 연관된 연구를 중심으로 지금까지 보고된 주요 병인에 대해 보고하는 바이다.

## 본 론

메니에르병의 병인을 설명할 때 항상 관련된 중심 가설은 측두골에서 일관적으로 관찰되는 내림프수종이기 때문에, 비록 내림프 수종을 일으키는 많은 원인인자들이 있지만, 내림프수종이 메니에르병의 증상을 일으킨다고 여겨져 왔다. 하지만 내림프수종이라는 병리학적 변화가 메니에르병 증상을 모두 설명하기에는 역부족이다. 이는 전형적인 메니에르 증상을 가지고 있었던 환자의 측두골 병리 연구에서 내림프수종의 병리 소견을 항상 관찰할 수 있었지만, 반대로 내림프수종의 병리 소견을 보였다고 해서 반드시 메니에르 증상을 보이지는 않았다는 소견을 통해 알 수 있다.<sup>5</sup> 측두골 병리 소견상 내림프수종을 나타내는 질환들로는 DFNA 9, Alport 증후군, 장액성 미로염, 화농성 미로염, 이성 매독, 측두골 횡골절, 등골절제술후, 인공와우이식술 후, 내림프낭 종양, 전정신경초종, 백혈병, 일차적 면역성내이질환, 결절성 다발 동맥염, Cogan 증후군, 궤양성 대장염, 이경화증, Paget씨병이 있다.<sup>6</sup>

### 1. 내림프 종적 순환(longitudinal flow)의 폐쇄

내림프수종을 유발할 수 있는 대표적인 기전으로는 와우에서 내림프낭까지 내림프의 종적순환(longitudinal flow)의 폐쇄가 널리 알려져 있다. 1965년 Kimura와 Schuknecht<sup>7</sup>가 기니피그에서 수술로 내림프관 폐쇄를 함으로써 일관된 내림프수종을 일으킨다고 보고하였으며,<sup>8</sup> 이 가설은 내림프수종을 설명하는 믿음만한 동물 모델로서는 처음으로 알려졌다.

또한 Paparella<sup>9</sup>는 내림프 수종의 발생원인에 대해 “호수-강-연못, lake-river-pond” 모델을 제시하였다. 이 모델에서는 내림프를 호수 lake로 전정수도관을 강 river로 그리고 내림프낭을 연못 pond로 비유하였다(Figure 1). 보통의 경우 내림프의 흐름에 장애가 없지만 river나 pond가 막힐 경우 흐름의 장애로 인해 내림프 수종이 발생하게 된다고 보고하였다. 내림프의 생성 및 흡수, 흐름에 대해서는 많은 주장들이 보고되고 있는데, 와우의 혈관조에서 생성된 내림프가 연합관을 지나 내림프낭에서 흡수된다는 종적 순환설(longitudinal flow theory)과 전정미로 내의 검은 세포와 반월면에서 내림프가 국소 생성 및 흡수 된다는 방사상 순환설(radial flow theory)이 있다. 이는 실험적으로 와우내에 색소를 주입할 때 색소가 내림프낭 내로 침착되는 것,<sup>8</sup> 내림프낭의 파괴나 내림프관의 폐쇄시 내림프수종이 유발된다

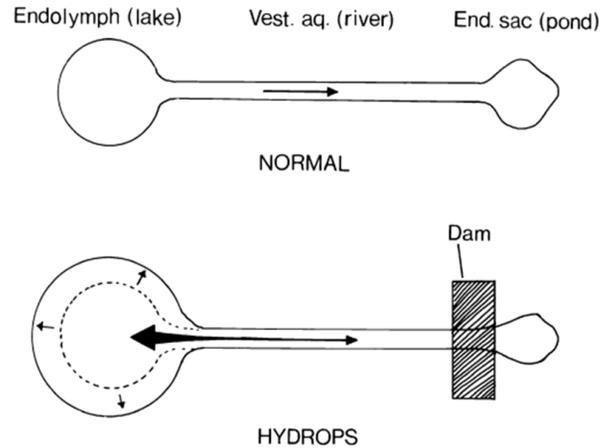


Figure 1. A simplified schema of the pathogenesis of Meniere's disease.<sup>8</sup>

는 간접적 증거를 통해 설명되고 있다. 그리고 이러한 기전은 메니에르병에서 수술적 치료인 내림프낭 감압술의 이론적 근거가 되고 있다.

Salt는 동물(guinea pig) 실험에서 내림프 순환 속도를 측정하였는데 내림프의 종적 순환 속도가 무시할 정도로 아주 늦기 때문에 guinea pig 모델에서 내림프수종을 설명하기에는 역부족이며 새로운 흐름으로 미로 막을 가로지르는 ‘확산과정(diffusion process)’ 설을 보고하고 있다.<sup>10,11</sup> 더군다나 영장류(靈長類)에서 수개월의 짧은 기간 동안의 림프관과 림프낭의 폐쇄는 림프수종을 일으키지 않는다고 하였으며,<sup>12</sup> 5년 동안의 림프낭의 폐쇄는 경도의 비 진행성 수종을 일으킨다고 보고하였다.<sup>13</sup> 또 다른 기전으로 내림프낭과<sup>14</sup> 다른 구조물<sup>15</sup>과 연관된 과다분비 기전이 있지만 여전히 결정적인 증거는 부족한 실정이다.

### 2. 내림프 압력의 증가

Tonndorf<sup>16,17</sup>는 내림프와 외림프사이의 압력차이에 의해 내림프 고혈압(endolymphatic hypertension)이 발생하여 내림프 수종이 생긴다고 보고하면서 이러한 소견은 메니에르병 시 나타나는 청력손실의 기전으로 설명하고 있다. 그러나 guinea pig 실험에 의하면 급성 내림프수종과 만성 내림프수종 시 내림프와 외림프액 사이에 압력 차이가 나타나긴 하지만 무시해도 될 정도의(<0.5 mm Hg)의 변화가 생기고, 내림프 구조물들간에 압력에 매우 잘 순응하는 기계적 순응도가 높기 때문에 ‘내림프 고혈압’ 설은 옳바르지 않다고 기술하고 있다.<sup>18-20</sup>

### 3. 내림프 용량과 조성에 대한 조절

내림프 용량과 조성의 조절기전에 대해서 현재 많은 연구가 진행되어 오고 있지만 아직 충분한 이해가 부족한 실정이다. 내이의 수분 환경은 내이의 기능 유지에 중요하며, 내이액은 내림프와 외림프로 나뉜다. 내림프는 세포내액과 그 성분이 비슷하고 외림프액에 비해 고장성이다. 평형을 담당하는 전전기 및 청각을 담당하는 Corti기는 내림프로 채워졌으며 내림프의 항상성이 유지되지 못한 상황은 내림프수종을 초래할 수 있다. 만약 내이 항상성 균형이 깨져 내림프액이 외림프액에 비해 정상보다 높은 고장액이 되면, 결과적으로 삼투압에 의해 내림프내로 물의 이동이 일어나고 이로 인해 내림프 용량이 증가되어 궁극적으로 내림프수종이 생길 수 있다.

내림프 조절에 관한 연구는 수분 통로 당백(aquaporin, AQP)이 발견된 후 내림프에서의 수분 이동 및 조절에 관심이 증가되고 있다. 특히, AQP 수분통로 가운데 AQP2는 신장의 집뇨세관에 존재하면서 항이노 호르몬(arginine vasopressin)의 조절하에 수분 재흡수를 담당하고, 체액량 감소에 반응하여 수분 항상성을 유지한다. 또한 vasopressin은 urea transporter의 발현을 조절하는 것으로 보고되고 있다.<sup>21</sup> 그래서 urea는 삼투 차이를 일으키는 물질이며, 특히 신집합관에서 물의 흐름을 조절하는 삼투질로 알려져있다. 내이와 신장은 그 미세구조 및 기능면에서 흡사한 면이 많아 내이의 수분 조절에도 AQP2가 밀접히 관련되어 있을 것으로 추정되며, 여러 연구에서 내림프의 주 조절기관인 내림프낭에서 vasopressin receptor와 AQP2가 발현됨이 보고되었고,<sup>22</sup> 이러한 소견을 바탕으로한 동물 모델에서 vasopressin을 주입해서 내림프수종을 만든 연구가 있는데 이는 내림프액 용량이 신장에서와 유사한 기전으로 조절 받는 것으로 추정된다.<sup>23</sup> Urea transporter도 또한 내이에 존재하는 것으로 보고되고 있다.<sup>24</sup> AQP2가 vasopressin 주입에 의하여 발현이 조절됨이 알려져, 내이의 내림프 조절에도 vasopressin-AQP2 시스템이 관여하고 있을 것으로 추정되지만 직접적으로 연관을 짓기에는 아직 연구가 부족한 실정이다.

수분통로 단백질외에 일반적으로 내이에서 세포내의 이온 채널과 이온 항상성의 변화가 내림프수종과 메니에르병의 증상을 발생시키는 역할을 한다.<sup>5</sup> 특히  $K^+$  이온은 와우의 항상성과 와우내 전위 endocochlear potential를 생성하고 유지하는데 중요한 역할을 하는데,  $K^+$  이온의 재순환 recirculation은 이온채널, gap junction을 통해 능동과 수동 수송

으로 이루어지며 채널들의 기능장애는 와우내 전위와 내이 기능장애로 직결된다.<sup>25</sup> 메니에르 치료에 사용되고 있는 이온 수송 변화에 관여하는 약물들이 있는데 대표적인 것으로 이노제가 있다.

## 결론

내림프수종은 메니에르병의 조직학적으로 일관된 전형적인 특징이지만 이런 소견은 세포화학적 이상으로 인해 생길 것으로 여겨져 최근 들어 실험적 관찰에 진전이 있었지만 여전히 명확한 원인을 설명하기에는 부족한 실정이다. 메니에르병의 병인을 밝히는데 가장 중요한 것은 충분한 정상 내이 생리가 밝혀져야 이해할 수 있을 것으로 여겨지며, 앞으로 좀 더 발전된 연구 결과들이 보고될 것으로 기대해 본다.

## REFERENCES

1. **Stahle J, Friberg U, Svedberg A.** Long-term progression of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 1991;485:78-83.
2. **Watanabe Y, Mizukoshi K, Shojaku H, Watanabe I, Hinoki M, Kitahara M.** Epidemiological and clinical characteristics of Meniere's disease in Japan. *Acta Otolaryngol Suppl* 1995;519:206-10.
3. **Hallpike CS, Cairns H.** Observations on the pathology of Meniere's syndrome. *J Larungol Otol* 1938;53:625-54.
4. **Yamakawa K.** Uber die pathologische Veranderung bei eim Meniere-Kranken. *J Otorhinolaryngol Soc Jpn* 1938;4:2310-2.
5. **Merchant SN, Adams JC, Nadol JB Jr.** Pathophysiology of Meniere's syndrome: are symptoms caused by endolymphatic hydrops? *Otol Neurotol* 2005;26:74-81.
6. **Nam SI.** Endolymphatic hydrops: pathophysiology and etiology. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2011;54:509-18.
7. **Kimura RS, Schuknecht HF.** Membranous hydrops in the inner ear of the guinea pig after obliteration of the endolymphatic sac. *Pract Otorhinolaryngol* 1965;27:343-54.
8. **Guild SR.** The circulation of the endolymph. *Am J Anat* 1927;39:57-81.
9. **Paparella MM.** Pathogenesis and pathophysiology of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 1991;485:26-35.
10. **Salt AN.** Regulation of endolymphatic fluid volume. *Ann N Y Acad Sci* 2001;942:306-12.
11. **Salt AN, Thalmann R, Marcus DC, Bohne BA.** Direct measurement of longitudinal endolymph flow rate in the guinea pig cochlea. *Hear Res* 1986;23:141-51.
12. **Lindsay JR.** Effect of obliteration of the endolymphatic sac and duct in the monkey. *Arch Otolaryngol* 1947;45:1-13.
13. **Swart JG, Schuknecht HF.** Long-term effects of destruction of the endolymphatic sac in a primate species. *Laryngoscope*

- 1988;98:1183-9.
14. **Rask-Andersen H, Danckwardt-Lilliestrom N, Linthicum FH Jr, House WF.** Ultrastructural evidence of a merocrine secretion in the human endolymphatic sac. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991;100:148-56.
  15. **Schuknecht HF.** Pathology of the ear. 1st ed. Cambridge (MA): Harvard University Press; 1974.
  16. **Tonndorf J.** The mechanism of hearing loss in early cases of endolymphatic hydrops. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1957;66:766-84.
  17. **Tonndorf J.** Endolymphatic hydrops: mechanical causes of hearing loss. *Arch Otorhinolaryngol* 1976;212:293-9.
  18. **Takeuchi S, Takeda T, Saito H.** Pressure relationship between perilymph and endolymph associated with endolymphatic infusion. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991;100:244-8.
  19. **Long CH 3rd, Morizono T.** Hydrostatic pressure measurements of endolymph and perilymph in a guinea pig model of endolymphatic hydrops. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;96:83-95.
  20. **Bohmer A.** Hydrostatic pressure in the inner ear fluid compartments and its effects on inner ear function. *Acta Otolaryngol Suppl* 1993;507:3-24.
  21. **Fenton RA.** Essential role of vasopressin-regulated urea transport processes in the mammalian kidney. *Pflugers Arch* 2009;458:169-77.
  22. **Takeda T, Taguchi D.** Aquaporins as potential drug targets for Meniere's disease and its related diseases. *Handb Exp Pharmacol* 2009:171-84.
  23. **Takeda T, Takeda S, Kitano H, Okada T, Kakigi A.** Endolymphatic hydrops induced by chronic administration of vasopressin. *Hear Res* 2000;140:1-6.
  24. **Kwun YS, Yeo SW, Ahn YH, Lim SW, Jung JY, Kim WY, et al.** Immunohistochemical localization of urea transporters A and B in the rat cochlea. *Hear Res* 2003;183:84-96.
  25. **Wangemann P.** K<sup>+</sup> cycling and the endocochlear potential. *Hear Res* 2002;165:1-9.