

중이염 병인의 최신지견

아주대학교 의과대학 이비인후과학교실
박 기 현

Recent Advances in Pathogenesis of Otitis Media

Keehyun Park, MD, PhD

Department of Otolaryngology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

—ABSTRACT—

The pathogenesis of otitis media is not clearly understood, and not much attention has been paid to it even though otitis media is one of the most common diseases in the otolaryngological field. Since Politzer (1862) first suggested that abnormal function of the eustachian tube appeared to be the most important factor in the pathogenesis of middle ear disease, there has been abundant epidemiological and clinical evidences in support of the idea that eustachian tube dysfunction is an important predisposing factor in the pathogenesis of otitis media. There are three requirements for otitis media to take place ; 1) bacterial adherence on nasopharynx ; 2) bacterial entry to the middle ear via the eustachian tube ; and 3) bacterial replication in the middle ear. To understand the pathogenesis of otitis media, it is important to understand the mucosal biology of the eustachian tube that is related to the protection of the middle ear. Numerous laboratory and clinical data support the notion that local defense mechanisms, in addition to systemic immunity, protect the middle ear and eustachian tube from invading organisms. In recent years, a special interest has been focused on the mucosal defense system of the middle ear and eustachian tube which is comprised of ; 1) mechanical defense (e.g., mucociliary transporting system) ; 2) biologic defense (e.g., mucins, aquaporins, surface active substances, molecules related to innate immunity) ; 3) immunodefense (e.d., humoral and cellular immune system) ; and 4) defense against invading organism (e.g., phagocytosis). In summary, when bacterial colonization on pharynx (or after viral infection) is done, mucociliary dysfunction and decreased innate immunity makes acute otitis media. Negative pressure in the middle ear cavity induces transudation, which makes otitis media with effusion. Formation of biofilm in the middle ear mucosa with or without eardrum perforation means the chronic state of otitis media. Disturbed mucosa gas exchange and impaired ventilation and pressure regulation of the middle ear makes retraction of the eardrum, which finally induces cholesteatoma. Sometimes it makes adhesion of the eardrum, which induces adhesive otitis media. (J Clinical Otolaryngol 2009;20:141-148)

KEY WORDS : E-tube dysfunction · Bacterial adherence · Mucociliary dysfunction · Innate immunity.

서 론

중이염의 병인은 아직 명확히 이해되지 않고 있으며 이

비인후과 영역에서 가장 흔한 질환임에도 불구하고 중이염 기초연구에 상대적으로 큰 관심을 가지지 못했던 질환이었다. 150년 전 Politzer가 이관기능의 장애가 중이염을 일으킨다는 것을 처음 지적한 이후 현재까지 이관의 장애에 의하여 중이염이 발병한다는 역학적, 임상적 증거가 많으며 특히 중이염발병에 중요한 요인인 이관의 기능적 형태학에 관한 연구가 지난 30년동안 세포생물

교신저자 : 박기현, 443-749 경기도 수원시 영통구 원천동 산5 아주대학교 의과대학 이비인후과학교실
전화 : (031) 219-5000 · 전송 : (031) 216-6380
E-mail : parkkh@ajou.ac.kr

학 및 분자생물학의 기법과 더불어 꾸준히 이루어져왔다. 최근 이관의 기능 중 중이를 감염으로부터 보호하고 중이 저류액을 생성하는 측면에서 이관 점막의 생리에 관하여 관심이 모아지고 있으며, 많은 실험적, 임상적 결과를 통하여 전신 면역체계와 더불어 국소적인 방어체계도 세균침범으로부터 이관고실을 보호함이 밝혀졌다. 즉 외부환경에 노출되어 있는 다른 점막과 같이 점막의 방어 체계에 의하여 보호된다는 것이다. 점막의 방어체계는 12 시간 이전에 일어나는 첫번째 방어기전으로 물리적인 방어체계(점액섬모막층, 섬모세포와 분비세포를 포함하는 점액 섬모 수송운동), 자연면역(innate immunity)에 관여하는 생물학적 방어체계(항세균 효소분비 등), 1일에서 5일 이내 일어나는 두 번째 방어기전인 면역 방어체계(후천 면역체계)로 구성된다. 전체 이관과 이관개구부 주위의 중이점막은 분비성 방어체계뿐 아니라 점액섬모운동을 통한 방어체계도 담당한다. 이러한 방어체계중 어느 한부분이라도 손상되면 중이염에 걸릴 가능성이 증가하는 것이다. 중이염이 발생하려면, 첫째 병원균이 비인강상피층에 유착(adherence)되어야 하고, 둘째 그병원균이 이관을 통과해서 중이강내로 들어가야하며, 셋째 중이강내로 들어간 병원균이 중이상피층의 방어기전과 면역체계를 파괴하고 증식할 수 있어야 한다. 그래서 중이염의 병인을 이해하려면 정상이관과 중이의 세포생물학적 기능을 알아야하고, 이관의 정상적인 방어기전은 점막섬모수송체계(mucociliary transporting system)와 상피세포에서 분비되는 자연면역물질들에 의해 이루어진다는 것을 이해하여야 하며, 이러한 기전은 mucin, aquaporin, surfactant, 항세균물질들 등으로 유지되어진다.¹⁾

중이염의 병인은 중이강 내에 세균감염에 의해서 혹은 세균감염 없이 일어날 수 있는 염증반응을 총칭해서 일컫는다. 현재까지 밝혀진 바에 따르면 세균이나 바이러스의 감염, 이관기능부전 및 구개파열 등의 해부학적인 구조이상, 알레르기, 환경적인 요소 그리고 각 개인의 면역기능장애, 유전적인 유소가 상호복합적으로 작용해서 중이염이 발병한다고 생각된다. 즉, 여러 감염체와 개체의 방어기전의 상호관계로 인하여 중이염이 발병하는 것이다. 따라서 중이염의 발병기전을 근본적으로 이해하기 위해서는, 감염체의 감염기전과 중이강 및 이관의 정상 방어기전을 이해하는 것이 필수적이다.

이관과 중이의 점막섬모 수송체계 (Mucociliary Transporting System of the Eustachian Tube and Middle Ear)

기능적인 점막섬모체계에는 섬모세포와 분비세포가 직접 관여하며 점액막층(mucous blanket)을 움직이기 위해서 섬모세포의 섬모는 일련의 연속적인 섬모운동인 계시상(metachronic fashion)으로 움직여야 한다. 점액막층은 비균질적인 다른 종류의 분비물의 혼합물로 점성과 탄력성의 물리적 특성을 지닌 젤상태로 존재한다.²⁾ 점액막층이 주로 분비된 점액으로 형성되어있는데 반해 장액은 섬모주위공간에 잠겨있어 자유로운 섬모운동을 가능하게 한다.^{3,4)} 점막섬모수송의 조절은 1) 섬모점액의 액체비율 2) 섬모에서 생산된 에너지양 3) 섬모운동을 점액흐름으로 바꾸는 에너지 변환정도에 달려있다.⁵⁾ 점막섬모결합은 수송효율에 중요하므로 점막을 통과하는 섬모의 길이와 섬모주위층의 두께는 점액과 섬모사이에서 활발한 섬모운동시에 기계적 결합정도를 조절한다(clutching effect).⁶⁾ 섬모의 끝부분은 효과가격기에 점막섬모막층의 0.5 μm 를 침투하고 있어 점액을 전방으로 밀어낸다.⁷⁾ 그러나 회복기 가격은 섬모주위액에서 일어난다. 만약 섬모주위 장액의 두께가 증가하여 섬모의 끝이 점액층까지 다다르지 못하면 점액이동은 일어나지 않는다. 또한 점막섬모층이 수분손실이나 감소된 분비로 두께가 감소하면 섬모가 눌러 완전한 섬모운동을 못하므로 점액방출이 되지 않는다. 이러한 개념은 점액뿐 아니라 장액의 중요성이 강조되는 것이며 이관고실의 상피분비세포에서도 생화학적, 형태학적 이질성(heterogeneity)의 의미를 갖는 것이다.^{8,9)} 기능적인 점막섬모 수송체계를 갖기 위해서는 장액이 국소적으로 생산되어야 하고, 기능적 점막섬모 수송체계는 이관의 끝부분만 아니라 혼합선이 존재하지 않는 중이를 덮고 있는 특정부위의 상피에도 존재하는 것으로 알려져 있다. 렉틴-금(lectin-gold) 세포화학기를 이용한 분석에서 상피의 암과립분비세포는 혈장타입의 당단백이 친칠라 이관의 끝부와 중이강에서 생산되며 친칠라 이관고실의 선점막세포와 배상세포의 명과립은 암심(dark core)에서 혈장타입의 당단백을 가진다.¹⁰⁾ 이러한 결과는 상피세포의 혈장타입 당단백의 생

산은 점액타입의 당단백과 같이 혈장을 생산하는 혼합선이 없는 상태에서 저점도의 점모주위액을 지지해주는 데 필요하다. 기능이 없거나 손상된 이관고실의 점모가 중이염을 일으키는 것은 점모 장애 증후군환자가 예외없이 재발성 또는 만성 중이염이나 부비동염이 생기는 것과 같다.

이관 및 중이분비물의 생물학적 기능 (Biological Function of the Tubal and Middle Ear Secretions)

Mucins

점액은 비강이나 기관지등에서 분비되거나 정상상태에서도 존재하여 점막을 보호하고 윤활작용을 한다. 현재까지 18개의 인간 점액유전자에 다양한 부위에서 발견됐으며 중이 및 이관내에서의 점액유전자로써 MUC2, MUC5AC, MUC5B를 발현시켰으며,^{11,12)} 최근 중이염이 있는 환자의 중이점막에 존재하는 점액유전자가 다양하다고 밝혀졌는데(MUC1, MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC7, MUC8), 이 연구를 통해 중이염환자의 점액유전자가 중이염의 병인에 중요한 역할을 할 가능성이 제시되었으며 일반적으로 염증과정에는 과도한 점액분비가 동반되며 이것이 중이염의 병인에 기여한다는 것이다.¹³⁾

Aquaporins(water channel proteins)

적당한 수화현상(hydration)은 점막상피기능을 유지하는데 필수적이고 aquaporin은 호흡기상피의 생물학적 수액평형을 이루는데 절대적인 세포막단백질로서, 현재 백서 중이점막배양에서 밝혀진 aquaporin유전자는 7개(AQP 1, 3, 4, 5, 7, 8, 9)이다. 이관과 중이내에서 aquaporin의 역할은 밝혀지지 않았지만, 중이삼출액의 형성과 배설에 관여할 것으로 생각되는데, 이것은 점액막층 점모주위액의 조절에 관여하는 aquaporin의 이상으로 중이삼출액이 생길것이라고 추정되어진다.¹⁾

Surface active substances

점막점모막층이나 효소활동을 위한 분비이외에 이관 분비물로 표면활성물질(surface-active substance, SAS)이 있어 이관분비물의 표면장력을 낮추고 이관의 개구를

촉진한다. 이러한 설명은 이관의 직경이 너무 크고 폐포보다 너무 크다는 사실 때문에 반론의 여지가 있으나 정상 이관은 대부분 닫혀있는 때가 많고 또한 닫혀 있는 동안에는 직경이 매우 작다. 그러므로 이관과 중이점막은 표면활성물질로 덮여있어서 효과적인 이관기능을 촉진한다는 설명이 논리적이다. 그러나 이관강에 존재하는 표면활성물질이 이관개구를 촉진한다는 좋은 증거가 있지만 아직 생화학적 특징은 명확지 않다. 많은 연구자들이 이관의 표면활성물질(SAS)을 폐의 surfactant에 비유한다.¹⁴⁻¹⁷⁾ 쥐의 이관을 이용한 생체외실험을 통해 phosphatidyl choline의 합성이 연구되었으며 이 연구에서 이관과 폐는 대조군으로 사용된 같은 양의 간조직보다 phosphatidyl choline을 유의하게 많이 합성하여 이관이 생화학적으로 폐의 surfactant와 유사한 물질을 분비한다는 사실을 시사하였다.¹⁸⁾ 그러나 이관세척물의 표면활성이 일차적으로 지방보다는 물이 있는 곳(aqueous place)에서 일어남이 증명됐으며¹⁹⁾ 최근 친칠라(chinchilla)를 이용한 연구에서 이관의 표면활성물질은 생화학적으로 폐의 surfactant와 유사하기는 하나 동일하지는 않음이 밝혀졌다.²⁰⁾ 비록 초기의 세포화학적 연구에서 tricomplex flocculation과 반응하는 분비물과 암과립을 보기는 했지만 surfactant를 생산하는 폐포 타입 II 분비세포의 층상형 분비 과립을 닮은 분비과립이 항상 이관고실에서 발견되는 것은 아니다.²¹⁾ 이와같이 일치하지 않는 결과들이 종의 차이나 방법론적 차이인지는 알 수 없으므로 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 그 외로 표면활성물질이 이관고실에서 폐에서와 같이 대식세포의 식세포작용을 촉진하는 역할을 한다고 제안되었으며 졸(sol)층 상부의 젤(gel)층의 미끄럼운동을 강화하여 점막점모수송을 향상시킨다고도 한다. 또 다른 가설로 이관고실이 음압을 받을때 혈장이 이관고실로 빠져나가는 것을 방지한다는 설도 있다.

자연면역(Innate immunity)에 관여하는 물질들(Lysozyme, lactoferrin, defensin, collectin, toll-like receptor)

점막표면의 방어기전의 하나는 중이와 이관에 있는 것으로 증명된 항세균 효소의 활성이다.²²⁾ 이러한 항세균 효소는 중이의 면역 방어기전의 제일 선두에서의 역할을 하는 자연면역체계(innate immune system)에 관여한

다. 항세균 분비효소인 리소자임과 락토페린이 정상 친질라의 중이점막과 이관에서 분비됨이 증명되었다.⁹⁾ 중이 점막에서 리소자임은 대개 배상세포에서 생산되어 이행부위의 원주상피에 주로 분포하며 락토페린은 비점액성 분비세포(AB-PAS 음성인 암과립세포)에서 생산되어 이행부위의 입방상피세포에 주로 분포한다. 이관에서 리소자임은 주로 상피의 배상세포와 상피하선의 점액세포에서 생산되고 락토페린은 선의 장액세포에서 주로 분비된다. 이는 정상 귀나아 피그 이관의 AB-PAS 음성인 선의 선포세포에서 락토페린이 발견된다는 보고와 일치한다.²³⁾ 이러한 결과에 반하여 쥐의 경우에는 리소자임과 락토페린 모두 상피하 선의 장액세포에 분포한다는 연구가 있다.²⁴⁾ 인간의 상부호흡기에는 리소자임이 장액선과 혼합선의 장액선 부위에 분포한다.^{25,26)} 이러한 다른 결과들이 종의 차이에 의한 것인지 다른 원인인지는 알 수 없어 추가적인 연구가 필요하며, 이러한 항세균 물질을 생산하는 분비세포의 비율은 중이점막보다 이관에서 훨씬 높은 것을 알 수 있다. 이관이 미생물이 중이강으로 침입하는 주요 통로이기 때문에 중이강을 보호하기 위해서는 리소자임과 락토페린을 분비하는 세포가 전략적으로 이관에 위치한다고 보는 것이 합당할 것이다.²⁷⁾ 그리고 이러한 리소자임과 락토페린분비의 양은 유동적이어서 중이감염시에 현격히 증가한다. 리소자임과 락토페린 이외의 항세균성 펩타이드는 defensin과 collectin이다. defensin은 적어도 6개의 α -defensin과 2개의 β -defensin(BD-1, BD-2)이 인간에게서 발견되었고, β -defensin 1은 정상 중이점막에서 발현되는 것을 알 수 있었으며, β -defensin 2는 염증점막에서 발현이 증가하는 것을 알 수 있었다.²⁸⁾ 실험적으로 β -defensin은 항균작용이 입증되었기 때문에 중이염병인에서 자연면역의 일환으로 β -defensin의 역할을 추정할 수 있다. collectin은 보체활성작용(complement activation)과 옴소닌작용을 통한 자연면역에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있기 때문에 중이염의 병인에 관여할 것으로 추정되어 이에 보다 많은 연구가 앞으로 이루어 질 것으로 생각된다.^{1,29)} 그 외 자연면역체계에 관여하는 투과막 단백질(transmembrane protein)으로써 병원인식탐지자(pathogen recognition detector)인 toll-like receptor(TLR)가 있는데 이것 역시 중이염의 병인에 관여할 것으로 추정되어진다.^{30,31)}

중이염에서 바이러스 감염의 역할 (Role of Viruses in Otitis Media)

감기 후에 급성중이염이 온다는 사실과 중이저류액에서 30% 이상에서 세균배양이 안되고 항생제에 효과가 없다는 사실이 바이러스가 급성중이염의 발병에 관계가 있다는 사실을 의심케 한다. 또한 감기에 걸린 유소아에서 고막운동성계측검사(tympanometry)를 시행한 결과 75%에서 비정상조건(under pressure)을 보인다는 사실 또한 바이러스가 급성중이염의 병인에 관계가 있다고 할 수 있겠다.

상기도 감염이 중이염의 병인으로 생각되어져 왔지만 최근에서야 호흡기 바이러스등과 급성 중이염이 밀접한 관련성이 있다는 증거가 밝혀졌다. Henderson 등³²⁾이 respiratory syncytial virus, influenza A, adenovirus 같은 호흡기바이러스를 급성중이염에서 규명함으로써 사실화 되었다. 게다가 만성 중이염 저류액의 24%에서 호흡기 바이러스에 대한 분비성 바이러스 항체(secretory IgA)가 발견되었는데 이는 호흡기 바이러스가 중이염의 병인에 있어 장기적인 효과뿐 아니라 즉각적인 효과도 있음을 암시한다.³³⁾ 급성중이염의 병인에 influenza A의 역할에 대한 실험적인 증거는 Giebink 등에 의해 제시되었다.^{34,35)} 친질라(chinchilla)의 비인두강 입구에 폐렴구균(S. pneumoniae)을 집어넣으면 단지 13%만이 급성중이염이 생기나 폐렴구균과 influenza A를 같이 넣으면 67%가 생김을 보고하였다. 추가적인 연구결과는 influenza A가 이관점막상피를 즉각적으로 손상시키며 손상된 점막은 2주가 지나도 미세구조 수준에서 본래의 형태를 회복하지 못한다는 것이다. influenza A 바이러스 주입에 의한 조직병리적인 변화가 감소된 이관의 점액세포 활동과 수송기능을 반영함을 증명하였다.³⁶⁾ 섬모운동횟수와 색소이동능력은 바이러스 접종후 7일에서 14일 사이에 최대로 감소되며 28일이 지나서야 정상기능으로 돌아옴을 알 수 있었다.³⁷⁾ 그러므로 influenza A에 감염되었던 이관고실은 비인두를 통한 2차성 세균감염에 취약할 것으로 보인다. 비록 모든 호흡기 바이러스가 같은 병리결과를 일으킬지는 확실할 수 없지만 적어도 섬모상피의 일체성에 손상을 줄것이라는 것은 예상할 수 있다. 그

리고 호흡기 바이러스가 숙주의 상피세포 표면에 세균의 접착을 증가하여 세균감염의 기회를 증가시킬 것이라는 증거가 있다.³⁸⁾ 이는 바이러스가 유도하는 당단백질에 의해 매개될 것이라고 생각되고, 호흡기 바이러스에 의한 면역력 저하도 급성중이염 발병에 영향을 미칠 것으로 생각된다.^{39,40)}

최근 분자생물학적 기법의 발달로 중이저류액의 일반 배양검사에서는 세균과 바이러스가 같이 배양된 경우가 15%이던 것이, PCR로 한 중이저류액의 배양검사에서는 66%로 증가하였다는 사실은 바이러스와 세균의 상호작용이 중이염의 병인에 중요한 역할을 한다는 것을 지적할 수 있다.^{41,42)}

중이의 환기 및 압력조절(Middle Ear Ventilation and Pressure Regulation)

중이강은 음을 전달하는 역할을 하므로 항상 환기 및 압력조절이 필요하며 이를 위해서 이관과 점막가스교환이라는 이중의 환기 및 압력 조절기구를 갖는다. 이관은 삼킴 등으로 외부와 소통하게 되어 중이의 환기 및 압력 조절을 하며, 그 작용은 능동적이고 즉각적이며 중이압력이 정확하게 대기압과 일치하는 압력조절 역할을 할 수 있으나, 상기도염 등으로 쉽게 기능장애를 일으키는 등의 단점이 있다. 점막가스교환은 중이점막을 통한 수동적 가스이동에 의하여 중이의 환기 및 압력조절을 하며, 그 작용은 느리고 급격한 압력변화에 대응하지 못하는 단점이 있다. 또한 중이염 등으로 점막부종이 있으면 기능이 저하되고 저류액이나 육아조직 등에 의해 중이에 공간이 없어지면 기능이 중단된다. 중이환기 및 압력조절에 대한 이관과 점막가스교환의 역할분담은 명확하지는 않으나 이관은 환기 이외에 배설, 방어 등의 기능도 하므로 중이의 환기 및 압력 조절기능은 이관 보다는 주로 점막 가스교환에 의존할 가능성이 있다. 이와 같은 두 가지 중이환기 및 압력 조절기구의 병태생리를 항상 고려하면서 중이염의 병태생리 분석과 치료를 시행하는 것이 중요하다.⁴³⁾

중이열(middle ear cleft)은 고실격막(tympanic diaphragm)을 중심으로 후상방부는 상고실, 유양동구(mastoid ad antrum), 유양동 및 함기세포를 포함하고, 전하

방부는 중고실, 하고실, 이관골부(protympaanum)를 포함한다. 후상방부의 점막은 단순편평상피이고 전하방부의 점막은 섬모원주상피와 더불어 분비세포가 있는 호흡기상피이다.⁴⁴⁾ 후상방부의 점막의 결체조직은 전하방부보다 더 느슨하고 점막기저막과 혈관과의 위치도 더 가까워서 가스교환이 기능적으로 더 원활하게 일어날 수 있다.⁴⁵⁾

전하방부의 점막의 염증반응은 점액성분이 많아지고 점막 섬모 수송체계를 파괴하며, 추가적인 감염이 되어 최종적으로는 점막자체가 고실경화병변(tympanosclerosis)을 일으키게 된다. 후상방부의 점막의 염증반응은 점막가스교환의 문제를 일으켜 환기 및 압력조절의 이상으로 나아가서는 고막의 함몰, 최종적으로 진주중의 가능성을 만들 수 있다.

Biofilm 질환으로서의 중이염

최근 만성 염증성 질환의 보편적인 원인으로써 세균 biofilm을 지적하고 있는데 이것은 세균이 조직표면에 침투하여 일반적인 항생제 치료에 반응을 하지 않는 경우를 말한다. 이러한 biofilm은 통상적인 균배양검사에서는 잘 나타나지 않고 PCR에 의한 세균 mRNA에 의해서 입증되고 있다.

세균 biofilm이라는 것은 세균세포자체가 형성한 중합체 기질로 이루어져 불활성 혹은 생체조직의 표면에 유착 되어있는 세균세포의 덩어리로 정의할 수 있다. 이러한 상태에서는 조직의 산소공급과 영양상태가 감소되어 항생제 치료의 내성이 증가된다. 최근 항생제에 반응하지 않는 중이염 특히 만성 삼출성중이염이 증가되고 있고 실제로 균배양이 되지 않은 중이삼출액에서 세균이 합성한 단백질이 규명 되었으며, 이러한 사실들이 중이염이 biofilm 질환으로서의 가능성을 시사한다.⁴⁶⁾

Post⁴⁷⁾는 hemophilus influenzae로 중이염을 만든 친칠라의 중이점막에서 주사형 전자현미경으로 biofilm을 확인했으며, 뿐만아니라 이루가 치료되지 않는 중이환기 튜브의 표면에서도 biofilm을 입증하였다. 감염된 인공심장판막에서도 이미 biofilm이 확인되었지만, teflon, plastic, latex, silicone같은 소수성(hydrophobic)의 인공삽입물이 glass나 metal같은 친수성(hydrophilic)의 인공

삽입물 보다 biofilm 형성을 더 빨리 형성한다고 한다.

만성 삼출성 중이염에서의 중이환기튜브의 효과는 중이점막의 산소장력을 증가시켜 간접적으로 biofilm 출현을 변화시키고, 삼출액을 배출해냄으로써, biofilm을 기계적으로 감소시키며, 나아가서는 중이점막의 방어기전을 정상화 시키는데 있다.⁴⁸⁾ 그러나 항생제에 반응하지 않고 이루가 치료되지 않는 중이환기튜브는 biofilm이 형성된 것으로 생각하고 병소제거 목적으로 반드시 제거하여야 한다.

중이염의 대부분은 치유되는 질환이지만 일부 치유되지 않고 만성으로 진행되는 경우는 biofilm에 의한 것으로 생각할 수 있으며 앞으로 biofilm의 퇴치가 중이염 치료의 전략 중의 하나가 되리라고 생각된다.

요 약

급성중이염이나 삼출성중이염의 치유과정은 90%는 치료유무에 관계없이 완치되며 10% 정도는 후유증 혹은 합병증을 일으키게 된다(Fig. 1). 고막이 위축(atrophy)되는 경우는 고막천공이 일어나서 염증이 없는 채로 단순 천공으로 남아있거나 반복되는 염증으로 소위 만성중이염의 형태로 나타날 수도 있다. 고막이 함몰되는 경우는 어떠한 이유이든지 계속적으로 이관이 폐쇄되면 중이강내의 기압이 떨어져 음압이 유지되고, 유양동내의 점막도 염증반응 후 정상적인 기능을 못하게 된다. 결과적으로 이런 경우 유양동내 산소분압이 정맥혈 분압보다 낮아져 가스교환의 장애로 전체적인 중이강내에 음압이 가중되

므로 고막함몰이 더 심하게 되어 소위 잠재성 중이진주종(precholesteatoma ; potential cholesteatoma)을 형성하고 나아가서는 상고실진주종(attic cholesteatoma), 고실동진주종(sinus cholesteatoma), 긴장부함몰진주종(tensa retraction cholesteratoma)을 이루게 된다. 물론 고막함몰 과정에서 고막천공이 일어나 진주종의 형태가 아닌 만성중이염의 형태로도 진행될 수도 있다. 고막이 초기 함몰되면서 전체적으로 유착이 되는 경우는 유착성중이염(adhesive otitis media)으로 만성화 되어 전음성 청력장애를 일으키기도 한다. 마지막으로 중이점막이 염증반응후 부분적으로 석회화 현상(tophi)을 일으킨 후 정상적인 점막기능 회복과 더불어 이관기능이 정상화 되었을 경우 중이염의 증상은 없고, 단순히 고막에만 석회화현상(myringosclerosis)이 있는 경우는 청력장애가 별로 없지만, 이소골 주위에 석회화 현상이 생겨 이소골 고정현상, 특히 등골고정이 오면 전음성 난청을 일으키는, 소위 고실경화성 이소골고정증(tympanosclerotic ossicular fixation)은 중이염의 합병증 중의 하나이다.

결론적으로, 중이염이 발생하려면 병원균이 비인강상피층에 유착(adherence)되어 그 병원균이 이관을 통하여 중이강내로 들어가 중이상피층의 방어기전과 면역체계를 파괴하고 증식해야 된다. 이관과 중이의 점막섬모수송체계와 자연면역(innate immunity)이 파괴됨으로 급성중이염이 발생한다.

아울러 점막의 가스교환이 이루어지지 않아 중이의 환기장애와 압력조절의 이상으로 중이강내에 음압이 되고 삼출액이 생김으로 삼출성중이염이 되기도 한다.

이관과 중이의 점막섬모수송체계와 자연면역의 파

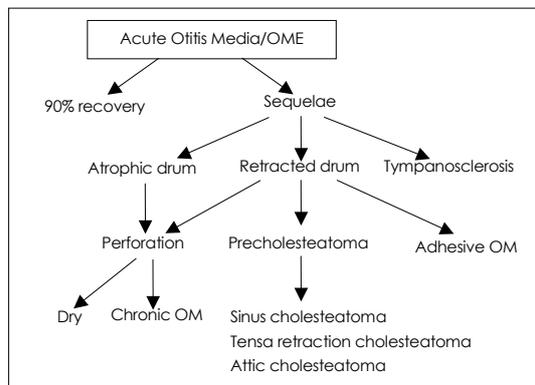


Fig. 1. Natural course of otitis media.

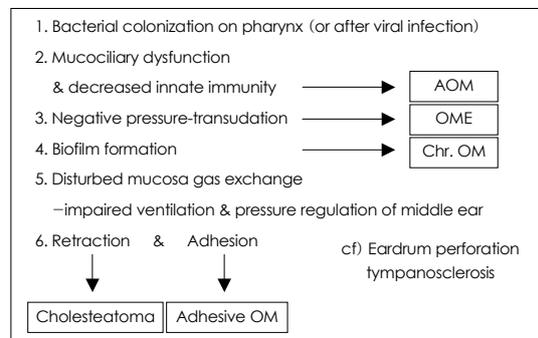


Fig. 2. Pathogenesis of otitis media and its sequelae.

과가 장기화 되면 증식된 박테리아가 점막에 biofilm을 형성하여 만성중이염의 형태를 이룬다. 만성화된 병적 점막, 특히 유양동 및 상고실 점막에서 가스교환이 이루어지지 않으면 환기장애와 압력조절의 이상은 이관의 기능이 정상이라 할지라도 후상방 고막 및 고막이완부의 함몰을 초래하고 나아가서는 진주종을 형성하게 된다. 경우에 따라서는 중고실 점막의 만성병적상태는 유착성 중이염을 만들기도 한다(Fig. 2).

중심 단어 : 이관기능장애 · 병원균유착 · 점막섬모수송체계이상 · 자연면역.

REFERENCES

- 1) Lim DJ, Chun YM, Lee HY, Moon SK, Chang KH, Li JD, et al. Cell biology in relation to pathogenotitis media-a review. *Vaccine* 2000;19suppl:s17-25.
- 2) Verdugo P. Mucociliary function in mammalian epithelia. In: Brokaw CJ, Verdugo P, editors. *Mechanism and control of ciliary movement*. New York. Alan R Liss:1982. p.1-5.
- 3) Lucas AM, Douglas LC. Principles underlying ciliary activity in the respiratory tract. *Arch Otolaryngol* 1982;20:518-41.
- 4) Sade J. The mucociliary system in relation to middle ear pathology and sensorineural hearing loss. In: Wolstenholme GEW, Knight J, editors. *Sensorineural hearing loss*. London. Churchill;1970. p.79-99.
- 5) Park K, Lim DJ. Development of the mucociliary system in the eustachian tube and middle ear: murine model. *Yonsei Med* 1992;33 (1):64-71.
- 6) Verdugo P. Ca²⁺-dependent hormonal stimulation of ciliary activity. *Nature* 1980;283 (5749):764-5.
- 7) Sleight MA. Movement and coordination of tracheal cilia and the relation of these to mucus transport. In: Brokaw CJ, Verdugo P, editors. *Mechanism and control of ciliary movement*. New York. Alan R Liss:1982. p.19-24.
- 8) Lim DJ, Shimada T. Secretory activity of normal middle ear epithelium: scanning and transmission electron microscopic observations. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1971;80 (3):319-29.
- 9) Hanamure Y, Lim DJ. Normal distribution of lysozyme and lactoferrin secreting cells in the chinchilla tubotympanum. *Am J Otolaryngol* 1986;7 (6):410-25.
- 10) Ueno K, Lim DJ. Heterogeneity of glycoconjugates in the secretory cells of the chinchilla middle ear and eustachian tubal epithelia: a lectin-gold cytochemical study. *J Histochem Cytochem* 1991;39 (1):71-80.
- 11) Lin J, Tsuprun V, Kawano H, Paparella MM, Zhang Z, Anway R, et al. Characterization of mucins in human middle ear and eustachian tube. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;280 (6):1157-67.
- 12) Moon SK, Lim DJ, Lee HK, Kim HN, Yoo JH. Mucin gene expression in cultured human middle ear epithelial cells. *Acta Otolaryngol* 2000;120 (8):933-9.
- 13) Kawano H, Paparella MM, Ho SB, Zhang Z, Schachern PA, Morizono N, et al. Identification of mucin gene (MUC5B) in middle ear mucosa of patients with chronic otitis media. In: Lim DJ, editor. *Abstracts of the Twenty first Midwinter Research Meeting, St. Petersburg Beach, Fla. Association for Research in Otolaryngology*:1998. p.123.
- 14) Brookler KH, Birken EA. Surface tension lowering substance of the eustachian tube. *Laryngoscope* 1971;81 (10):1671-3.
- 15) Hagan WE. The mucous blanket of the eustachian tube: a morphologic and surface property demonstration. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1977;84 (2):242-68.
- 16) Hagan WE. Surface-tension lowering substance in eustachian tube function. *Laryngoscope* 1977;87 (7):1033-45.
- 17) Rapport PN, Lim DJ, Weiss HS. Surface-active agent in eustachian tube function. *Arch Otolaryngol* 1975;101 (5):305-11.
- 18) Wheeler SL, Pool GL, Lumb RH. Rat eustachian tube synthesize disaturated phosphatidylcholine. *Biochem Biophys Acta* 1984;794 (2):348-9.
- 19) Maves MD, Patil GS, Lim DJ. Surface-active substances of the guinea pig tubotympanum: a chemical and physical analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981;89 (2):307-16.
- 20) Coticchia JM, Heiselman FA, Gharbo R, DeMaria TF, Lim DJ. Surface active substances in the chinchilla tubotympanum. A biochemical study. *Acta Otolaryngol* 1991;111(6):1097-104.
- 21) Lim DJ. Functional morphology of the lining membrane of the middle ear and eustachian tube: an overview. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1974;83 (Suppl 11):5-18.
- 22) Lim DJ, Liu YS, Birck H. Secretory lysozyme of the human middle ear mucosa. *Immunohistochemical localization*. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1976;85 (1Pt1):50-60.
- 23) Mogi G, Maeda S, Watanabe N. The development of mucosal immunity in guinea pig middle ears. *Int J Ped Otolaryngol* 1980;1 (4):331-49.
- 24) Park KH, Park HJ, Choung YH, Song JW. Distribution of lysozyme-secreting cells in eustachian tube of normal BALB/c mouse. *Korean J Otolaryngol* 1999;42 (7):811-5.
- 25) Vn den Oord JJ, De Wolf-Peeters C, Desment V. Immunohistochemical localization of lysozyme in the nasal respiratory mucosa. *Arch Otorhinolaryngol* 1982;237:1-5.
- 26) Matsune S, Fukami K, Hanamure Y, Ohyama M. Distribution of lysozyme in the upper airway. In: *Glycoconjugates in Medicine*. Ohyama M, Muramatsu T, editors:1988. p.138-42.
- 27) Park K, Chun YM, Kang JW, Chung MH. Normal distribution of lysozyme-secreting cells in eustachian tube of mongolian gerbil. *Korean J Otolaryngol* 1996;39 (8):1283-9.
- 28) Moon SK, Lee HY, Li JD, Nagura M, Kang SH, Chun YM, et al. Activation of a Src-dependant Raf-MEK1/2-ERK signaling pathway is required for IL-1-induced upregulation of -defensin 2 in human middle ear epithelial cells. *Biochimica et Biophysica Acta* 2002;1590 (1-3):41-51.
- 29) Paananen R, Sormunen R, Glumoff V, Van Eijk M, Hallman M. Surfactant proteins A and B in eustachian tube epithelium. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;281 (3):L660-7.
- 30) Hirano T, Kodama S, Fujita K, Maeda K, Suzuki M. Role of toll-like receptor 4 in innate immune responses in mouse model of acute otitis media. *FEMS Immunol Med Microbiol*

- 2007;49 (1):75-83.
- 31) McCoy SL, Kurtz SE, Macarthur CJ, Trune DR, Hefenerder SH. *Identification of a peptide derived from vaccinia virus A52R protein that inhibits cytokine secretion in response to TLR-dependent signaling and reduces in vivo bacterial-induced inflammation.* *J Immunol* 2005;174 (5):3006-14.
 - 32) Henderson FW, Collier AM, Sanyal MA, Watkins JM, Fairclough DL, Clyde WA Jr, et al. *A longitudinal study of respiratory viruses and bacteria in the etiology of acute otitis media with effusion.* *N Engl J Med* 1982;306 (23):1377-85.
 - 33) Yamaguchi T, Urasawa T, Kataura A. *Secretory immunoglobulin A antibodies to respiratory viruses in middle ear effusion of chronic otitis media with effusion.* *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984;93 (1Pt):73-5.
 - 34) Giebink GS, Ripley ML, Wright PF. *Eustachian tube histopathology during experimental influenza A virus infection in the chinchilla.* *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987;296 (2Pt1):199-206.
 - 35) Giebink GS, Berzins IK, Marker SC, Schiffman G. *Experimental otitis media after nasal inoculation of Streptococcus pneumoniae and influenza virus A in chinchillas.* *Infect Immun* 1980;30 (2):445-50.
 - 36) Lim DJ, Ohashi Y, Chung MH, DeMaria TF. *Ultrastructural pathology of the tubotympanum following experimental influenza A virus induced otitis media.* In: Lim DJ, Bluestone CD, Klein JO, Nelson JD, editors. *Recent Advances in otitis media.* Toronto. BC Decker; 1988. p.436-8.
 - 37) Park K, Bakaletz LO, Coticchia JM, Lim DJ. *Effect of influenza A virus on ciliary activity and dye transport function in the chinchilla eustachian tube.* *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993;102 (7):551-8.
 - 38) Fainstein V, Musher DM, Gate TR. *Bacterial adherence to pharyngeal cell during viral infection.* *J Infect Dis* 1980;141 (2):172-6.
 - 39) Friedman H, Spector S, Bendinelli M. *Viruses and immune response.* In: Falcone G, Campa M, Smith H, Scott GM, editors. *Bacterial and viral inhibition and modulation of host defenses.* London. Academic Press; 1984. p.119-33.
 - 40) Yamanaka T, Bernstein JM, Cumella J, Ogra PL. *Lymphocyte-macrophage interaction in otitis media with effusion.* In: Lim DJ, Bluestone CD, Klein JO, Nelson JD, editors. *Recent advances in otitis media with effusion.* Toronto. BC Decker; 1984. p.173-7.
 - 41) Heikkinen T, Chonmaitree T. *Importance of respiratory viruses in acute otitis media.* *Clin Microbiol Rev* 2003;16:230-41.
 - 42) Ruohola A, Meurman O, Nikkari S, Skottman T, Salmi A, Waris M, et al. *Microbiology of acute otitis media in children with tympanostomy tubes: prevalences of bacteria and viruses.* *Clin Infect Dis* 2006;43(11):1417-22.
 - 43) Takahashi H. *Middle ear physiology: ventilation and pressure regulation.* In: Takahashi H, editor. *The middle ear: the role of ventilation in disease and surgery.* Tokyo. Springer-Verlag; 2001. p.1-19.
 - 44) Sade J. *Middle ear mucosa.* *Arch Otolaryngol* 1966;84 (2):137-43.
 - 45) Ars B, Wuyts F, Van de Heyning P, Miled I, Bogers J, Van Marck E. *Histomorphometric study of the normal middle ear mucosa: preliminary results supporting the gas exchange function in the postero-superior part of the middle ear cleft.* *Acta Otolaryngol* 1997;117 (5):704-7.
 - 46) Fergie N, Bayston R, Pearson JP, Birchall JP. *Is otitis media with effusion a biofilm infection?* *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2004;29:38-46.
 - 47) Post JC. *Direct evidence of bacterial biofilms in otitis media.* *Laryngoscope* 2001;111 (12):2083-94.
 - 48) Bothwell MR, Smith AL, Phillips T. *Recalcitrant otorrhea due to pseudomonas biofilm.* *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129 (5):599-601.