

외이도 진주종의 실험적 유발

아주대학교 의과대학 이비인후과학교실
박홍준 · 전영명 · 박기현

= Abstract =

Experimentally Induced Aural Cholesteatoma in the Gerbil

Hong-Joon Park, M.D., Young-Myoung Chun, M.D., Keehyun Park, M.D.
Department of Otolaryngology, Ajou University School of Medicine, Seoul, Korea

There have been several studies using experimental animal models to clarify the characteristics of human cholesteatoma. Among the methods, ligation of the external auditory canal in the gerbil was realized to be easy to induce the cholesteatoma and presented many similarities with human cholesteatoma.

In this study, we could induce the aural cholesteatoma by ligation of the external auditory canal in gerbils. The stages of cholesteatoma were closely related to the duration of ligation and significant bony destruction occurred with inflammation. (*Korean J Otolaryngol* 38 : 3, 1995)

KEY WORDS : Cholesteatoma · Canal ligation · Mongolian gerbil.

서 론

만성중이염에서 흔히 관찰할 수 있는 진주종은 대부분의 경우 병이 상당히 진행되어 이로 인한 증상이 나타나야 알 수 있기 때문에 그 발생이나 진행과정을 규명하기 위하여는 많은 제약이 따른다. 1981년 Chole 등이 gerbil에서 자발성 진주종을 관찰한 이래²⁾ 진주종의 실험동물모델에 대한 연구가 지속되어 왔으며 그중 gerbil의 외이도를 결찰하는 방법은 실험이 간편하고 진주종의 유발이 용이하다는 장점이 있다. 또한 발생된 진주종이 사람의 것과 유사하다는 점에서 진주종의 병인이나 특성을 이해하는데 많은 도움이 된다. 이에 저자들은 gerbil의 외이도를 결찰하고 시간의 경과에 따른 진주종의 형성과정을 관찰하여 진주종의 실험동물 모델로서 기본자료를 얻고자 본 실험을 계획하였다.

실험을 계획하였다.

재료 및 방법

실험동물은 체중 65~70g의 귀병이 없는 gerbil 18마리의 양측귀 36개를 사용하였다. 동물은 xylazine (상품명 Rompun, 8mg/kg)과 ketamine hydrochloride (상품명 Ketalar, 40mg/kg)으로 근육주사하여 마취한 후 귀 뒷쪽의 피부를 절개하고 외이도 연골이 확인될 때 까지 박리한 후 외이도가 손상받지 않도록 주의 하면서 검정실을 이용하여 양측 외이도를 결찰하였다⁶⁾. 실험후 1개월에서 6개월까지 사용하는 과정중 매 1개월 단위로 3마리 6귀를 대상으로 진주종의 생성 및 진행정도를 확인하고 유양돌기포를 박리하여 10% formaldehyde에 24시간 고정후 5% EDTA로 탈석회화하였다. 조직은 paraffine에 포매후 4 μ m의 두께로 절편을 만들어 hematoxylin-eosin 염색한 후 진주종의

논문접수일 : 1994년 10월 13일
심사통과일 : 1994년 12월 29일

진행 정도나 인접 골조직과의 관계를 보기 위하여 광학현미경하에 관찰하였다.

결 과

외이도 결찰로 유발된 진주종은 그 정도에 따라 stage I-V까지 구분할 수 있었다. Stage I은 고막의 위치 변화 없이 외이도에 케라틴의 축적을 관찰할 수 있는 경우이며(Fig. 1) stage II의 경우 고막이 와우와 접촉은 없으나 중이강내 내측으로 밀려들어와 있는 상태이고(Fig. 2) stage III는 고막과 와우점막이 붙어있으며(Fig. 3) stage IV는 골포 전체가 진주종으로 가득찬 상태이다(Fig. 4). 마지막으로 stage V는 진주종이 골포를 넘어서 두개강내까지 진행된 상태를 말한다²⁾(Table 1). 본 연구에서는 6개월까지 관찰한 결과 케라틴의 축적이 전혀 없었던 경우(stage 0)로부터 stage IV까지의 상태를 발견할 수 있었다. 외이도 결찰후 1개월에서는 6개의 귀중 2개에서는 아무런 변화를 관찰할 수 없었으나(stage 0) 4귀에서는 고

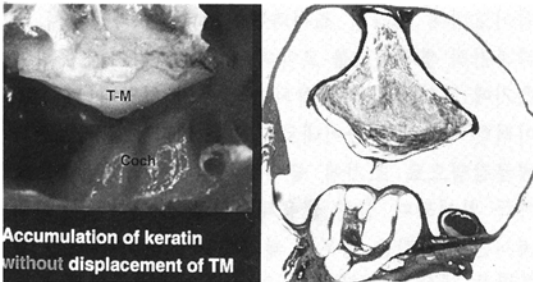


Fig. 1. Stage I of aural cholesteatoma. Accumulation of keratin debris was observed behind the intact tympanic membrane without any displacement of drum.

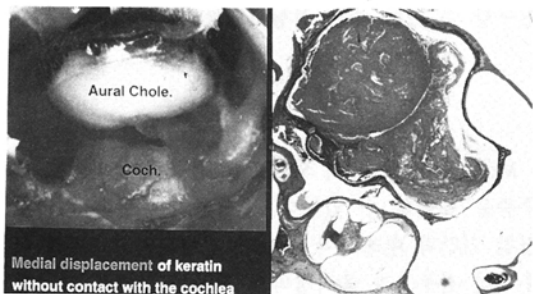


Fig. 2. Stage II of aural cholesteatoma. Medial displacement of tympanic membrane was observed due to excessive collection of keratin debris.

막의 내측 밀림없이 외이도에 케라틴만 축적되었다(stage I). 2개월째부터는 케라틴의 축적으로 고막이 내측으로 밀리기 시작하였으며(stage II)(6귀중 4귀에서) 3개월 이후에는 고막과 와우가 맞닿는 경우를 관찰할 수 있었다(stage III). 경우에 따라서는 초기에 고막의 천공으로 케라틴의 중이내 유입이 관찰되는 경우도 있었다(Fig. 5). 마지막으로 5~6개월째에서는 stage II에서 IV까지 여러 단계의 진주종을 관찰할 수 있었다(Fig. 6).

고 찰

사람의 진주종은 초기에 임상적인 증상의 동반없이

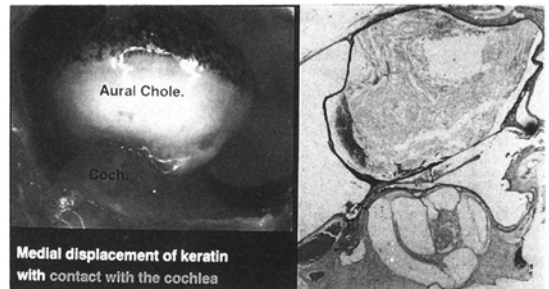


Fig. 3. Stage III of aural cholesteatoma. Aural cholesteatoma came in contact with the cochlea.

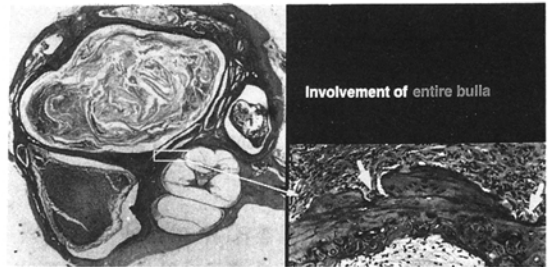


Fig. 4. Stage IV of aural cholesteatoma. Cholesteatoma filled the entire bulla.

Table 1. Stages of cholesteatoma(Chole, 1981)

Stage 0	No keratin accumulation
Stage I	Accumulation of keratin without displacement of TM
Stage II	Medial displacement of keratin without contact with the cochlea
Stage III	Medial displacement of keratin with contact with the cochlea
Stage IV	Involvement of entire bulla
Stage V	Out of the bulla into the cranial fossa

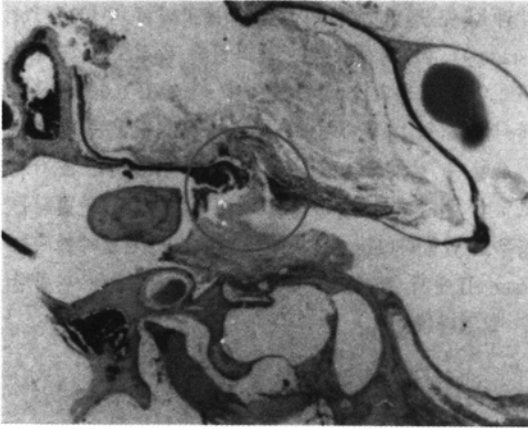


Fig. 5. Early perforation of tympanic membrane. Keratin debris was observed in the bulla cavity along the perforation site.

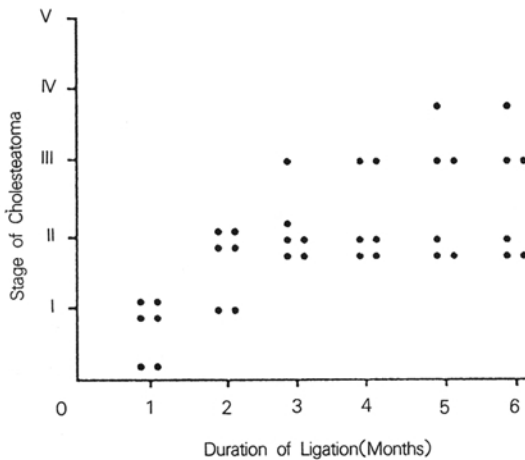


Fig. 6. Stages of aural cholesteatoma related to the duration of ligation.

장기간에 걸쳐 서서히 진행된다. 따라서 대부분의 경우 병이 상당히 진행된 후에 세균감염이나 난청등의 증상을 유발하여야 발견되므로 병의 발생이나 진행 과정을 연구하기가 쉽지 않다. 동물에서 실험적으로 진주종을 유발하는 방법으로는 중이강내에 propylene glycol이나³⁾⁴⁾⁹⁾¹⁰⁾ chemical irritant를⁸⁾¹²⁾ 투여하여 진주종을 만들거나 이관을 폐쇄하여⁷⁾¹¹⁾ 고막 함몰을 유발시켜 진주종을 형성시키는 방법이 있다. 그러나 이러한 방법은 진주종 형성율이 그다지 높은 편이 아니다. 이에 반하여 외이도를 폐쇄하는 방법¹⁾⁵⁾⁶⁾ 앞에서 언급한 방법보다 진주종의 형성율이 월등히 높아 실험의 결과를 얻기가 용이하다. Mongolian gerbil은 그 자체가 자발성 진주종을 유발할 수 있는 동

물일 뿐만 아니라 외이도를 수술적으로 폐쇄시키면 외이도내에 케라틴의 축적이 가속화되어 진주종이 형성되며 더욱 진행되어 고막이 내측으로 밀리게 된다. 이러한 현상을 고양이나 햄스터 기니피크, 생쥐, 흰쥐 등의 다른 유사한 종에서는 관찰할 수 없는데 이는 gerbil에서 외이도의 케라틴 생성도가 매우 높은 이유도 있으며 다른 종의 경우 초기의 케라틴 축적이 그 이상의 케라틴 생성을 억제하기 때문에 gerbil과는 다르게 고막의 내측이동과 같은 현상을 관찰할 수 없다⁶⁾. 본 실험에서도 실험 당시 자발성 진주종을 보이는 경우를 관찰할 수 있었으나 이러한 경우는 실험군에서 제외시키고 외이도내에 케라틴 축적이 없는 경우에만 실험에 사용하여 모든 경우에서 stage 0에서 시작하였다. McGinn등은 외이도결찰후 6개월까지는 stage III을 관찰하였고 8개월 이후부터 stage IV가 나타났으며 stage V는 16개월 이후에 진행되었다고 보고하였다⁶⁾. 본 실험에서는 외이도결찰후 1달 경과한 군에서는 6귀중 4귀의 경우에서 외이도내 케라틴축적을 관찰할 수 있었으며 2개월 이후부터는 전례에서 외이도 진주종을 관찰할 수 있었다. 결찰된 외이도내에 케라틴 조직파편이 쌓이는 과정에서 조직파편의 생성속도를 고막의 팽창이 따라가지 못하여 초기에 고막천공이 관찰되는 경우가 있었다(Fig. 5). 이러한 경우에는 중이내로 유입된 케라틴 조직파편과 세균감염으로 초기에 중이강 전체가 염증반응으로 가득 차게되며 심한 골용해현상을 보인다. 본 실험에서는 이와같은 경우는 제외하고 고막이 온전한 경우만을 대상으로 하였다. 외이도 결찰후 3개월이 지나서 부터 진주종의 첨단면이 중이점막과 접하는 상태가 관찰되기 시작하였다. 이러한 접한면에서는 세균과 염증세포의 침착을 관찰할 수 있으며 인접부위의 골 미란도 나타나 본실험이 진주종의 골용해특성을 연구할 수 있는 좋은 실험모델로 생각되었다.

결 론

Mongolian gerbil의 외이도를 결찰하여 외이도 진주종을 유발할 수 있었다. 발생한 진주종은 외이도 결찰 기간과 비례하여 stage가 진행되었고 3개월 이후부터 진주종과 중이점막의 접하는 상태를 관찰할 수 있었다. 이러한 결과 gerbil은 외이도 진주종의 특성을 연구하기 위한 좋은 실험모델임을 확인하였다.

References

- 1) Aberg B, Edstrom S, Bagger-Sjoberg D, Kindblom L-G : *Morphologic development of experimental cholesteatoma*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 119 : 272-275, 1993
- 2) Chole RA, Henry KR, McGinn MD : *Cholesteatoma : spontaneous occurrence in the mongolian gerbil, meriones unguiculatus*. Am J Otol 2 : 204-210, 1981
- 3) Huang CC, Shi GS, Yi ZX : *Experimental induction of middle ear cholesteatoma in rats*. Am J Otolaryngol 9 : 165-172, 1988
- 4) Masaki M, Wright CG, Lee DH, Meyerhoff WL : *Experimental cholesteatoma : epidermal ingrowth through tympanic membrane following middle ear application of propylene glycol*. Acta Otolaryngol (Stockh) 108 : 113-121, 1989
- 5) McGinn MD, Chole RA, Henry KR : *Cholesteatoma induction*. Acta Otolaryngol (Stockh) 97 : 297-304, 1984
- 6) McGinn MD, Chole RA, Henry KR : *Cholesteatoma : experimental induction in the mongolian gerbil, meriones unguiculatus*. Acta Otolaryngol (Stockh) 93 : 61-67, 1982
- 7) Steinbach E : *Experimental studies on cholesteatoma formation*. Acta Otorhinolaryngol (Belg) 34 : 56-61, 1980
- 8) Steinbach E, Gruninger G : *Experimental production of cholesteatoma in rabbits by using non-irritants (skin tolerants)*. J Laryngol Otol 94 : 269-279, 1980
- 9) Vassalli L, Harris DM, Gradini R, Applebaum EL : *Inflammatory effects of topical antibiotic suspensions containing propylene glycol in chinchilla middle ears*. Am J Otolaryngol 8 : 1-5, 1988
- 10) Vassalli L, Harris DM, Gradini R, Applebaum EL : *Propylene glycol-induced cholesteatoma in chinchilla middle ears*. Am J Otolaryngol 9 : 180-188, 1988
- 11) Wolfman DE, Chole RA : *Experimental retraction pocket cholesteatoma*. Ann Otol Rhinol Laryngol 95 : 639-644, 1986
- 12) Wright CG, Meyerhoff WL, Burns DK : *Middle ear cholesteatoma : an animal model*. Am J Otolaryngol 6 : 327-341, 1985