

Update of Research on Aminoglycoside Ototoxicity

Jae Yong Byun

Department of Otolaryngology-HNS, Kyung Hee University College of Medicine, Seoul, Korea

아미노글리코사이드 이독성 연구의 최신경향

변 재 용

경희대학교 의과대학 이비인후과학교실

Received December 19, 2011

Accepted January 9, 2012

Address for correspondence

Jae Yong Byun, MD

Department of Otolaryngology-HNS,

Kyung Hee University College

of Medicine, 892 Dongnam-ro,

Gangdong-gu, Seoul 134-727, Korea

Tel +82-2-440-6182

Fax +82-2-440-7135

E-mail otorhino512@naver.com

It has long been known that the major irreversible toxicity of aminoglycosides is ototoxicity. Among them, streptomycin and gentamicin are primarily vestibulotoxic, whereas amikacin, neomycin, dihydrostreptomycin, and kanamycin are primarily cochleotoxic. Cochlear damage can produce permanent hearing loss, and damage to the vestibular apparatus results in dizziness, ataxia, and/or nystagmus. Therefore the cellular mechanisms of aminoglycoside ototoxicity continue to be an active topic of research. Aminoglycosides appear to generate free radicals within the inner ear and activation of the c-Jun N-terminal kinase. These changes lead to the release of cytochrome-c from mitochondria, activation of caspases and nucleases and appearance of pyknotic nuclei in hair cells with subsequent permanent damage to sensory cells and neurons, resulting in permanent hearing loss. Also two mutations in the mitochondrial 12S ribosomal RNA gene have been previously reported to predispose carriers to aminoglycoside induced ototoxicity. Over the years, understanding of the antimicrobial as well as ototoxic mechanisms of aminoglycosides has increased. Nevertheless, proven clinical methods for the prevention of ototoxic injury are not yet available. I reviewed these mechanisms in regard to established and potential future targets.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2012;55:1-7

Key Words Aminoglycoside · Hair cell · Ototoxicity · Mechanism.

서 론

아미노글리코사이드(aminoglycosides)는 *Streptomyces griseus*에서 동정되어 결핵의 치료로 시작한 이래 그람 음성균 감염을 치료할 수 있는 매우 유용하고 효과적인 항생제로 널리 사용되어 왔다.¹⁾ 현재는 streptomycin, neomycin, tobramycin, kanamycin, paromomycin, spectinomycin, gentamicin, netilmicin, amikacin의 9종류의 아미노글리코사이드가 미국 Food and Drug Administration의 허가를 받아 임상에 사용되어지고 있다.²⁾ 아미노글리코사이드는 훌륭한 항생제이지만 신장과 내이에 치명적인 독성을 보이는데 대개의 경우 신독성(nephrotoxicity)은 가역적인 경우가 많지만 이독성(ototoxicity)의 경우 영구적으로 나타난다. 또한 흥미로

운 것은 일반적으로 각각의 아미노글리코사이드의 이독성은 청각계에 주로 영향을 미치는 경우와 전정계를 주로 파괴하는 특성을 보인다는 점인데 neomycin, amikacin, kanamycin 등은 주로 청각계를, gentamicin과 tobramycin은 전정계를 주로 파괴한다고 알려져 있다.³⁾ 와우독성(cochleotoxicity)의 주증상은 난청과 이명이 발생하며 주로 고음역을 담당하는 와우 기저부에서 시작해 첨단쪽으로 진행하여 회화음역의 손실을 초래한다. 이러한 청력소실은 주로 초기에 발생하므로 약제 투여를 중단하면 더 이상의 손상을 막을 수 있을 뿐 아니라 청력의 회복도 가능하므로 고주파 청력검사장비를 이용한 이독성의 감시가 매우 중요하다. 하지만 전정기능 장애의 경우는 청각의 변화에 비해 늦게 변화하므로 진단이 늦어져 영구적인 장애를 초래하는 경우가 많다.

이러한 신독성과 이독성에도 불구하고 아미노글리코사이드는 아직 가장 많이 사용되는 항생제 중 하나로 선진국에서는 약제내성을 보이는 결핵의 경우와 같이 제한적으로 사용되지만⁴⁾ 개발도상국의 경우는 낮은 비용과 유용한 항균력으로 인해 아직까지 가장 많은 처방을 보이고 심지어 중이염이나 기관지염 등의 1차 선택항생제로까지 처방되고 있는 실정이다.⁵⁾ 이러한 아미노글리코사이드의 이독성 부작용은 지속적으로 증가할 가능성이 있어 이비인후과 영역의 연구와 치료, 예방의 큰 주제가 되어왔고 현재 이에 대한 많은 이해가 이루어지고 있다. 본 종설에서는 이러한 아미노글리코사이드 항생제의 그 동안 알려진 이독성 기전을 정리하여 이해를 돕고 향후 진행될 이독성으로부터 와우 유모세포 보호를 위한 연구 방향에 도움이 되고자 한다.

아미노글리코사이드의 약물 역동학 및 항균작용 기전(Pharmacokinetics and Antimicrobial Mechanism of Aminoglycosides)

아미노글리코사이드는 aminocyclitol moiety와 두 개 이상의 amino sugar rings의 복합체로 이루어져 높은 양이온을 갖게 되어 장에서의 흡수가 떨어지므로 주로 주사제나 국소약으로 쓰이게 된다.⁶⁾ 투여 후 약 30분에서 90분 사이에 혈중 최고치에 이르게 되고 99% 이상이 신장에서 배설된다.²⁾ 반감기는 보통 1시간 30분에서 3시간 30분 정도이지만 영유아나 신장기능 저하자에서는 길어지게 된다.²⁾ 아미노글리코사이드는 알칼리 환경에서 좋은 항균작용을 보이는데 알칼리 환경이 세균막을 손상시키고 세균 내로 아미노글리코사이드가 침투하기 용이하게 만들어준다. 이때 세균의 세포벽에 구멍(hole)이 형성되는데,⁷⁾ 이러한 첫 번째 과정은 수동적이고 에너지가 필요 없는 과정(passive, non-energy-dependent phase)이지만 세균내막을 통과하는 과정은 산소의 소모(oxygen requiring)가 요구된다.⁸⁾ 따라서 아미노글리코사이드는 호기성 세균에서 뛰어난 항균력을 보인다. 침투 후 세포질 내에서 아미노글리코사이드는 세균 ribosome의 16s RNA의 30S subunit과 상호 작용하여 전사과정을 선택적으로 방해하고 단백질 형성을 저해하여 항균작용을 완성하게 된다.⁹⁾

이독성과 와우모세포 손상의 기전

아미노글리코사이드 이독성의 감수성(Suseptability)과 유전적 소인(genetic predisposition)

아미노글리코사이드의 주 target은 세균의 ribosome이지

만 내이와 신장의 손상도 동반되어 일어날 수 있다. 하지만 투여량과 방법에 따른 이독성의 발생률은 유의한 인과관계를 보이지 않는다.¹⁰⁾ 이러한 결과를 보이는 주요한 요인 중 하나는 유전학적 요인으로 전체 이독성 발생 환자의 17~33%에서 연관성이 보고되고 있다.¹⁰⁾ 이러한 유전학적 소인으로는 모계유전되는 미토콘드리아의 이상이 알려져 있다.¹¹⁾ 미토콘드리아의 돌연변이(mutation)가 아미노글리코사이드 이독성과 연관이 있음이 알려져 있는데 아미노글리코사이드와 미토콘드리아 내의 12S rRNA 접합부위와의 상호작용으로 RNA 전사에 이상을 일으킨다. 이 부위는 12S rRNA의 1555 핵산의 A-G 돌연변이로 알려져 있다.¹²⁾ 이 돌연변이는 세균의 rRNA와 미토콘드리아의 rRNA와의 구조적 유사성을 증가시켜 아미노글리코사이드의 미토콘드리아와의 결합을 더욱 촉진하게 된다.¹²⁾ 그 외에도 A1555G 돌연변이보다는 적지만 C1494T 돌연변이도 다양한 역할을 함이 보고되어 있다.¹³⁾ 이러한 미토콘드리아 돌연변이의 경우 아미노글리코사이드에의 노출은 미토콘드리아의 ATP 형성을 억제하고 결과적으로 이온펌프의 기능을 감소시킨다.¹⁴⁾ 혈관조(stria Vascularis)의 Intermediate 세포의 이온펌프 기능이 억제되면 지속적인 와우전압(endocochlear potential)의 감소를 가져오게 된다.¹⁴⁾ 미토콘드리아 이상 증후군에서 혈관조의 퇴화가 관찰되는 것이 이를 뒷받침한다고 하겠다.¹⁵⁾ 이러한 유전적 소인을 갖는 경우 단 한번의 투여로도 이독성을 보일 수 있다. 보다 높은 농도의 잦은 투여는 이러한 유전학적 소인의 유병률을 넘는 결과를 보일 수 있는데 *in vitro*에서는 아미노글리코사이드의 양과 세포손상이 인과관계를 갖지만 *in vivo*에서는 상관관계를 보이지 않아¹⁷⁾ 이에 대해서도 지속적인 연구가 필요하다고 하겠다.

Aminoglycosides의 hair cells 침입 경로

전신적 투여 후 아미노글리코사이드는 수 분내에 와우(cochlea) 내에서 검출된다. 형광물질을 붙인 gentamicin(GTTR)을 쥐에 주사하면 10분 뒤 혈관조에서 관찰된다.¹⁸⁾ 혈관조 내의 혈관에서 형광 염색한 gentamicin은 주로 marginal cell에서 시간이 지날수록 증가하였고, intermediate cell과 basal cells, fibrocytes에서도 관찰되었으며 3시간 뒤 최대정점을 보였다.¹⁸⁾ 이러한 연구 결과는 gentamicin이 혈관조의 marginal cell의 모세혈관을 통해 내이액으로 들어가는 것을 암시한다.¹⁸⁾ 쥐의 코르티시 기관에서 형광 염색한 gentamicin은 주사 1시간 후부터 증가하기 시작하고 hair cell에서는 주사 3시간 후부터 나타난다. 기니아피그에서는 gentamicin 주사 후 혈관조의 혈관과 외유모세포(outer hair cell)에서 gentamicin은 30분 후 관찰되었으며 6시간 뒤 정점을 나타냈다.¹⁹⁾ 이러한 연구 결과는 측정되는 시간의 차이는 있었지만, co-

chlear 조직으로 흡수되는 경로는 대략적으로 일치하는 것을 알 수 있다.^{18,19} 유모세포(hair cell) 내로 아미노글리코사이드의 이동경로로는 endocytosis²⁰와 외유모세포의 부동섬모 꼭대기에 위치한 mechano-electrical transducer(MET) channel의 통과가 제시되고 있다.²¹ 먼저 endocytosis 경로는 기니아피그에 아미노글리코사이드 전신 주사 후 유모세포의 피내봉합(subcuticular) 부분에서 vesicle이 관찰되는 것을 통해 발견되었는데 이 vesicle들은 모두 막으로 덮혀있어(coating) endocytic vesicle로 생각된다.²² 또한 Hashino와 Shero²⁰는 닭에 kanamycin을 주사하고 27시간 후 유모세포 내 vesicle에서 kanamycin이 관찰되는 것을 발견하였다. 유모세포의 끝부분에 vesicle이 많이 모여 있는 pericuticular necklace라고 알려진 부분에 Myosin7a가 집중되어 있고 Myosin7a⁶ 변이 쥐에서는 아미노글리코사이드가 흡수되지 않아 이 또한 endocytosis가 침투경로임을 설명해 준다.²² 또한 아미노글리코사이드는 부동섬모의 꼭대기에 있는 MET channel을 통해 유모세포로 들어가는 것으로 알려져 있는데, 아미노글리코사이드는 MET 통로의 open channel 차단제 역할을 한다.²³ 처음에는 MET 통로의 구멍이 더 작기 때문에(0.6 nm) AG는 투과성이 없다고 생각되었으나²⁴ Gale 등²⁵의 연구에 의해 더 큰 입자도 MET 통로를 투과할 수 있는 것으로 밝혀지고 Farris 등²⁶은 아미노글리코사이드도 통과할 수 있는 1.25 nm의 새로운 구멍을 발견하였다. 흥미롭게도 이러한 차단은 외부로 향하는 아미노글리코사이드보다 내부로 향하는 AG에 대해 대폭 감소되어 있어 이러한 차이는 MET 통로가 단방향 valve 역할을 하게 하여, 유모세포 내 아미노글리코사이드의 축적을 촉진하며 다른 세포에 비해 유모세포가 아미노글리코사이드에 대한 감수성이 높은 것을 설명할 수 있다.²¹ 또한 소음에 노출되면 이독성이 더 악화되는데²⁷ 음향 자극은 MET 통로의 개방성을 높이는 것으로 밝혀져 아미노글리코사이드의 흡수를 증가시켜 소음노출에 의해 이독성이 더 악화되는 현상을 설명할 수 있어 아미노글리코사이드의 침투경로로 MET 통로가 역할을 함을 간접적으로 증명해준다.²⁷ 또한 와우 침부에서 기저부로 갈수록 유모세포의 감수성이 높아져 발생하는 이독성 손상의 분포는, cochlea에서 꼭대기에 비해 기저부에서 전달 전류(transduction current)가 더 큰 것과 일치한다. 이러한 결과들은 아미노글리코사이드 이독성에서 MET channel의 역할을 뒷받침하는 연구결과라 할 수 있다. 그 외에도 몇몇 다른 이온 통로가 아미노글리코사이드의 흡수에 기여하는 것으로 알려져 있다.

또 다른 통로로는 신장에서 아미노글리코사이드의 이동 경로로 알려진 TRPC3, TRPV4, TRPA1, TRPML3와 같은 transient receptor potential(TRP) 종류의 통로가 와우 내에도 존

재한다.²⁸ 당단백인 megalin도 AG 흡수의 매개체로, megalin은 신장의 proximal tubule에 우세하게 분포하며 아미노글리코사이드와 결합할 수 있는데 내이 안에도 분포하고 있어 이를 통한 침투도 가능할 것으로 보인다.²⁹

이독성 유모세포의 세포고사 경로

유모세포 내에서 아미노글리코사이드는 직접 또는 간접적으로 손상을 일으키는데, 가장 먼저 부동섬모의 배열을 뒤섞고(disarray) 결국 세포사멸(apoptosis)을 일으킨다.³⁰ 유모세포 내의 아미노글리코사이드는 활성 산소와 유리기(free radicals)를 증가시킨다.³¹ 활성 산소 생성의 일반적 기전은 Fenton 반응으로 철염기(iron salt)가 존재해야 한다. Gentamicin이 철염기와 결합하여 gentamicin-iron complex를 형성하면 철의 산화 촉매 작용이 향상되어 활성 산소의 형성이 촉진된다.³¹ 활성 산소는 단백질과 핵산에 영향을 줄 수 있으며 효소와 이온 통로, 수용체의 활성을 방해하는데 정상적으로 세포는 glutathione과 같은 산화 방지제를 통해 치명적인 활성 산소의 축적으로부터 자신을 보호한다. 그러나 활성 산소의 형성이 이러한 고유 방어 체계를 넘어서는 경우 세포는 세포사멸을 거치게 된다.³² 또한 아미노글리코사이드에 노출되면 미토콘드리아에서 RNA 전사가 손상되고 단백질 합성이 방해되어³³ ATP의 감소를 야기한다.³³ 에너지 생성의 감소로 미토콘드리아가 불안정해지고 cytochrome C의 결핍을 초래하며 결국 세포사멸이 일어나게 된다. 게다가 아미노글리코사이드에 의한 미토콘드리아 RNA의 변이로 활성 산소가 증가하고 세포사멸에 의한 소멸(apoptotic cell death)은 더욱 촉진된다.³³ 이러한 세포사멸의 경로는 외부, 내부 세포사멸 경로가 각각 독립적으로 존재하며 외부 경로는 tumor necrosis factor와 같은 괴사 수용체에 의해 중재된다. 자극을 받으면 괴사 수용체는 caspases라고도 알려진 cysteine 의존성, aspartate-특이 단백질 분해효소가 활성화된다. 괴사 수용체의 원형은 FAS (CD95/APO-1) 수용체로 caspase-8를 활성화한다. Caspase-8는 단계적으로 caspase-3, caspase-6, caspase-7을 활성화하고 궁극적으로 세포사멸을 야기한다.³⁴ 이와 대조적으로, 내부 경로는 아미노글리코사이드 이독성의 주요 세포사멸 경로로 cytokine 박탈, DNA 손상, 세포 독성 자극과 같은 수용체를 거치지 않는 자극에 의해 활성화된다.³⁵ 내부 세포사멸 경로의 특징은 미토콘드리아 외막의 투과성을 변형시켜 세포괴사 전구 물질을 미토콘드리아의 막간 공간에서 세포질 내로 누출되도록 한다. 미토콘드리아 막의 온전한 형태의 유지(integrity)와 내부 경로에 관여하는 요소는 B-Cell Lymphoma-2(Bcl-2) 단백질에 의해 조절된다.³⁵ 이 Bcl-2는 세포사멸을 중재하는 주요 매개체로 caspase를 활성화시키는 것

으로 알려져 있다.³⁶⁾ Bcl-2는 세포사멸을 촉진할 수도 있고 억제할 수도 있는데 세포 고사를 억제하는 Bcl-2는 Bcl-2와 Bcl-X_L이고,³⁷⁾ 세포 고사를 촉진하는 Bcl-2는 Bax, Bak, Bcl-X_s, Bid, Bad, Bim이다.³⁷⁾ 세포 고사가 유발되는 방향으로 균형이 기울면, 세포 사멸을 촉진하는 Bcl-2인 Bax가 미토콘드리아로 이동하여 미토콘드리아 막에 구멍을 만들고 미토콘드리아의 막간 에너지를 잃게 만들며 활성 산소를 만들고 cytochrome c가 세포질로 빠져나가게 한다.³⁶⁾ 유모세포의 고사를 매개하는 다른 요인으로 mitogen-activated protein (MAP) kinases를 포함한 stress-activated protein kinases가 있다.³⁸⁾ 대표적인 MAP kinase인 JNK가 활성화되면 활성화된 핵 내부의 전사인자인 c-Jun, c-Fos, ELK-1, activated transcription factor와 미토콘드리아 내의 Bcl-2가 활성화된다.³⁸⁾ 또한 JNK 활성화는 미토콘드리아의 cytochrome c 방출을 촉진하며 caspases를 촉진한다.³⁹⁾ 이 caspases는 세포 사멸 과정에서 세포 죽음을 일으킨다.³⁵⁾ Caspase-9은 upstream caspase로 미토콘드리아의 세포괴사 신호에 의해 활성화되고 세포사멸을 야기하는데 활성화된 caspase-9은 아미노글리코사이드 투여 후 와우와 난형낭(utricle)의 유모세포에서 관찰된다.³²⁾ Caspase-3는 downstream caspase로 세포생존(cell survival)에 필수적 단백질인 Bcl-2와 같은 단백질을 분열시켜 세포 고사를 수행하며 이 효소는 아미노글리코사이드 주사 후 활성 산소에 의해 유모세포 내에서 활성화되는 것이 관찰되었다.³²⁾ 아미노글리코사이드에 의한 세포괴사의 다른 기전으로 NF- κ B, calpains 등의 활성화도 알려져 있다.⁴⁰⁾ 아미노글리코사이드 노출에 의한 유모세포의 고사는 복잡한 과정으로 많은 부분이 여전히 잘 알려지지 않아 지속적인 연구가 필요하다고 하겠다.

아미노글리코사이드 이독성을 막기 위한 연구

이독성 세포고사에 대한 연구가 진행되면서, 세포 고사의 억제, 활성화 산소의 중화, 항신경 물질 등 유모세포를 보호하기 위한 많은 시도와 연구가 있어왔다.

세포 고사 효소의 억제

투과력 있는 caspase 억제 요소인 z-Val-Ala-Asp(O-Me)-CH₂F-fluoromethyl ketone(zVAD) caspase의 활성화 부위에 비가역적 결합을 하여 caspase를 억제하는데 이러한 caspase 억제제는 *in vitro*와 *in vivo* 모두에서 유모세포의 모양과 기능을 유지시키며, 유모세포 손상을 억제하였다.⁴⁰⁾ D-JNKI-1[protease-resistant peptide inhibitor of JNK(c-Jun NH₂-terminal kinase)]은 3종류의 JNK 모드와 결합하는 단백질로 JNK에 의해 활성화되는 c-JUN을 억제한다. Neo-

mycin 치료 전 D-JNKI-1으로 먼저 MAP-JNK 경로를 억제하는 것은 *in vitro* 실험에서 유모세포의 손상을 억제하였으며, *in vivo* 실험에서는 청력 손상을 예방하였다는 보고가 있다.⁴¹⁾ 아미노글리코사이드의 이독성을 예방하는 다른 JNK 억제 요소로 CEP-1347, CEP 11004, 17 β -Estradiol 등이 있다.⁴²⁾ Bcl-2를 목표로 하는 경우에도 아미노글리코사이드에 의한 유모세포 손상을 막을 수 있다. *In vitro*와 *in vivo* 실험 모두에서 Bcl-2 과다 증식된 유전자 이식(transgenic) 쥐는 아미노글리코사이드 노출 후 유모 세포 손상 및 청력 손상이 대조군에 비해 적었다.⁴³⁾ 다른 종류의 stress-activated 단백질인 heat shock proteins(HSPs)는 단백질 집합을 예방하고 세포 사멸을 억제하는 것으로 알려져 있는데 HSP-70가 과다 발현된 유전자 이식 쥐는 *in vitro*에서 neomycin 처치에 의한 유모 세포 손상이 유의하게 감소하였고, 14일간 kanamycin 주사에 의한 청력 손상이나 유모세포의 손상이 보호를 받았다.⁴⁴⁾ 이러한 항 세포사멸 약물의 보호 효과는 몇 가지 문제가 있는데 단기간의 치료효과만 보인다는 점으로 아미노글리코사이드가 유모세포 내에서 수개월간 지속된다는 점을 고려하면²⁾ 지속 가능한 장기간 약물 요법이 필요하다. 또 한 가지는 세포 사멸을 억제하는 약물의 장기 복용은 발암성 위험이 있어 사람에게 대한 적용이 불가능하다는 점이다.

활성화 산소 중화

Fenton 반응 억제는 산화적 손상을 줄여줄 수 있어 아미노글리코사이드의 유모세포 손상을 막기 위한 연구들은 철의 감쇠에 초점을 맞추고 있다. *in vivo* 실험에서, 아미노글리코사이드 노출 전 철착제(iron chelator)인 deferoxamine과 2,3-dihydroxybenzoate 투여시 청력 손상이 적고 유모세포 손상이 감소하는 결과를 보였다.⁴⁵⁾ Acetylsalicylate(ASA)는 또 다른 철환제로 직접적 항산화 작용도 가지고 있어 amikacin 노출에 의해 활성화되는 NF κ B의 주요 조절 인자인 PKC zeta의 분열을 막아 기니아피그에서 gentamicin에 의한 청력 손상을 효과적으로 감소시켰다.⁴⁶⁾ ASA는 오랜 기간 입증되고 임상적으로 처방되어온 약으로, 사람에게 대한 적용이 가능하다. 그러나 ASA 자체가 이독성을 가지며 이명, 현기증, 청력 손상을 유발할 수 있다.⁴⁶⁾ 이러한 증상들은 가역적이라고 알려져 있지만 ASA는 장기적으로 복용해야 하므로 아미노글리코사이드와 ASA의 이독성에 대한 연구는 장기적으로 평가되어야 한다. 최근 연구 결과 장기간의 치료는 청신경의 활성을 감소시키는 것으로 밝혀졌고⁴⁷⁾ ASA는 Reye 증후군을 유발할 수 있어 소아에 금기가 된다는 점도 생각해 볼 문제이다.

N-Acetylcysteine(NAC)도 환자들에게 흔히 처방되는 약으로 인해 거담 효과 이외에도 항산화 효과가 있는 것으로 알

려져 있다. NAC와 glutathione, salicylate를 함께 주입할 경우 기저 외모세포의 생존율은 상당히 향상되었다.⁴⁸⁾ 균혈증(sepsis)으로 gentamicin 치료를 받는 투석 환자 중, NAC를 함께 처방 받은 경우 gentamicin만 단독으로 사용한 경우보다 고주파에서의 청력 손상이 의미 있게 낮았다는 보고가 있다.⁴⁸⁾ 또한 ASA와 비교하여, NAC는 이독성의 부작용을 보이지 않는다.

D-Methionine, α -lipoic acid, α -tocopherol(vitamin E), vitamin C, 은행잎 추출물 등 다른 많은 항산화 물질들이 이독성에 대한 보호 효과를 지니는지 연구가 진행되어 왔고 유모세포의 사멸을 감소시킬 수 있는 것으로 알려졌고 멜라토닌도 항산화 작용을 가지며 아미노글리코사이드의 이독성에 대한 보호 효과를 갖는다.⁴⁹⁾

이독성으로부터 유모세포를 보호할 수 있는 잠재적 가능성

아미노글리코사이드의 이독성에 대한 잠재적 보호 가능성을 지닌 다른 방법들이 있다. 한 가지 흥미로운 시도는 내이의 항산화 메카니즘을 증가시키기 위해 적절한 이독성 자극을 주는 것으로, 낮은 용량의 amikacin이나 gentamicin을 30일간 준 뒤 10~12일간 연속적으로 높은 용량의 치료를 해도 유모세포의 모양과 기능의 손상이 상당히 낮게 나타났다.⁵⁰⁾ 또한 적당한 소음의 노출도 gentamicin의 이독성을 줄여주는 것으로 나타났다.⁵¹⁾ 다른 연구들은 청신경을 보호하기 위해 NMDA 수용체를 주제로 하였는데 NMDA 수용체의 길항제인 dizocilpine과 ifenprodil은 말레인산염이나 주석산염으로 존재하고 금속이온을 봉쇄하는 작용을 한다.⁵²⁾ NMDA 수용체의 길항제를 운송하는 dimethyl sulfoxide는 유리기를 제거하는 역할도 한다. 아미노글리코사이드는 청신경과의 직접적 상호작용을 함이 알려져 향신경성 성장 인자의 치료 효과도 기대할 수 있다. Ciliary neurotrophic factor, glial-cell-line-derived neurotrophic factor, brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin 3은 아미노글리코사이드의 이독성에 부분적으로 보호 효과가 있는 것으로 입증되었다.^{53,54)} 그러나 이러한 향신경성 성장 인자의 효과 역시 단기간 지속된다.

결 론

결론적으로, 아미노글리코사이드 노출 후 발생하는 유모세포의 사멸을 막기 위해 연구가 이상과 같이 다양한 방면에서 진행되었으나 안정성 및 장기간 사용에 대한 문제를 해결하지 못했으며 이에 대한 보다 많은 연구가 필요하다. 아미노글리코사이드는 효과적인 항생제이지만 그 부작용 때문에 사용

이 제한적이다. 아미노글리코사이드의 이독성 문제가 해결되기 전까지 명확한 임상적 적응에 제한하는 신중한 처방이 필요하다. 또한 유전적 변이에 의해 이독성의 감수성이 증가할 수 있다는 것을 기억해야 하지만, 무분별한 유전적 검사는 비용-효율이 높지 않다. 대신 항생제 관련 이독성에 대한 환자의 과거력과 가족력을 조사해야 하며, 아미노글리코사이드 사용시 전 고주파를 포함한 청력 검사가 필요하다고 하겠다.

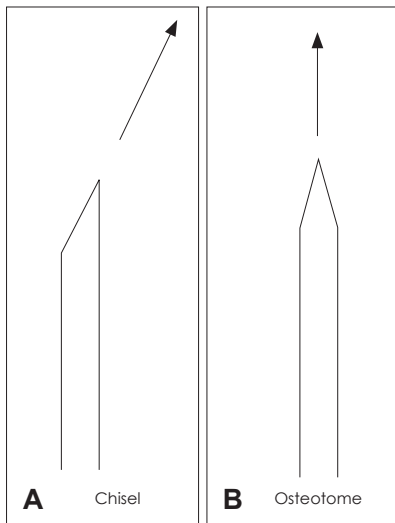
REFERENCES

- Schatz A, Bugie E, Waksman SA. Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against gram-positive and gram-negative bacteria. 1944. Clin Orthop Relat Res 2005;(437):3-6.
- Drew RH. Aminoglycosides 2011, <http://www.uptodate.com>.
- Matz GJ. Aminoglycoside cochlear ototoxicity. Otolaryngol Clin North Am 1993;26(5):705-12.
- Durante-Mangoni E, Grammatikos A, Utili R, Falagas ME. Do we still need the aminoglycosides? Int J Antimicrob Agents 2009;33(3):201-5.
- Schacht J. Biochemical basis of aminoglycoside ototoxicity. Otolaryngol Clin North Am 1993;26(5):845-56.
- Silva JG, Carvalho I. New insights into aminoglycoside antibiotics and derivatives. Curr Med Chem 2007;14(10):1101-19.
- Kadurugamuwa JL, Lam JS, Beveridge TJ. Interaction of gentamicin with the A band and B band lipopolysaccharides of Pseudomonas aeruginosa and its possible lethal effect. Antimicrob Agents Chemother 1993;37(4):715-21.
- Bryan LE, Van Den Elzen HM. Effects of membrane-energy mutations and cations on streptomycin and gentamicin accumulation by bacteria: a model for entry of streptomycin and gentamicin in susceptible and resistant bacteria. Antimicrob Agents Chemother 1977;12(2):163-77.
- Cox EC, White JR, Flaks JG. Streptomycin action and the ribosome. Proc Natl Acad Sci U S A 1964;51:703-9.
- Fischel-Ghodsian N. Genetic factors in aminoglycoside toxicity. Pharmacogenomics 2005;6(1):27-36.
- Hu DN, Qui WQ, Wu BT, Fang LZ, Zhou F, Gu YP, et al. Genetic aspects of antibiotic induced deafness: mitochondrial inheritance. J Med Genet 1991;28(2):79-83.
- Prezant TR, Agopian JV, Bohlman MC, Bu X, Oztas S, Qiu WQ, et al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. Nat Genet 1993;4(3):289-94.
- Chen J, Yang L, Yang A, Zhu Y, Zhao J, Sun D, et al. Maternally inherited aminoglycoside-induced and nonsyndromic hearing loss is associated with the 12S rRNA C1494T mutation in three Han Chinese pedigrees. Gene 2007;401(1-2):4-11.
- Cortopassi G, Hutchin T. A molecular and cellular hypothesis for aminoglycoside-induced deafness. Hear Res 1994;78(1):27-30.
- Lindsay JR, Hinojosa R. Histopathologic features of the inner ear associated with Kearns-Sayre syndrome. Arch Otolaryngol 1976;102(12):747-52.
- Pandya A. Nonsyndromic Hearing Loss and Deafness, Mitochondrial. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. SourceGeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle;1993.
- Dulon D, Aran JM, Zajic G, Schacht J. Comparative uptake of gentamicin, netilmicin, and amikacin in the guinea pig cochlea and vestibule. Antimicrob Agents Chemother 1986;30(1):96-100.
- Wang Q, Steyger PS. Trafficking of systemic fluorescent gentamicin into the cochlea and hair cells. J Assoc Res Otolaryngol 2009;10(2):

- 205-19.
- 19) Imamura S, Adams JC. Distribution of gentamicin in the guinea pig inner ear after local or systemic application. *J Assoc Res Otolaryngol* 2003;4(2):176-95.
 - 20) Hashino E, Shero M. Endocytosis of aminoglycoside antibiotics in sensory hair cells. *Brain Res* 1995;704(1):135-40.
 - 21) Waguespack JR, Ricci AJ. Aminoglycoside ototoxicity: permeant drugs cause permanent hair cell loss. *J Physiol* 2005;567(Pt 2):359-60.
 - 22) Richardson GP, Forge A, Kros CJ, Fleming J, Brown SD, Steel KP. Myosin VIIA is required for aminoglycoside accumulation in cochlear hair cells. *J Neurosci* 1997;17(24):9506-19.
 - 23) Kroese AB, Das A, Hudspeth AJ. Blockage of the transduction channels of hair cells in the bullfrog's sacculus by aminoglycoside antibiotics. *Hear Res* 1989;37(3):203-17.
 - 24) Corey DP, Hudspeth AJ. Ionic basis of the receptor potential in a vertebrate hair cell. *Nature* 1979;281(5733):675-7.
 - 25) Gale JE, Marcotti W, Kennedy HJ, Kros CJ, Richardson GP. FM1-43 dye behaves as a permeant blocker of the hair-cell mechanotransducer channel. *J Neurosci* 2001;21(18):7013-25.
 - 26) Farris HE, LeBlanc CL, Goswami J, Ricci AJ. Probing the pore of the auditory hair cell mechanotransducer channel in turtle. *J Physiol* 2004;558(Pt 3):769-92.
 - 27) Ricci AJ, Kennedy HJ, Crawford AC, Fettiplace R. The transduction channel filter in auditory hair cells. *J Neurosci* 2005;25(34):7831-9.
 - 28) Cua Jungco MP, Grimm C, Heller S. TRP channels as candidates for hearing and balance abnormalities in vertebrates. *Biochim Biophys Acta* 2007;1772(8):1022-7.
 - 29) Moestrup SK, Cui S, Vorum H, Bregengård C, Bjørn SE, Norris K, et al. Evidence that epithelial glycoprotein 330/megalin mediates uptake of polybasic drugs. *J Clin Invest* 1995;96(3):1404-13.
 - 30) Forge A. Outer hair cell loss and supporting cell expansion following chronic gentamicin treatment. *Hear Res* 1985;19(2):171-82.
 - 31) Priuska EM, Schacht J. Formation of free radicals by gentamicin and iron and evidence for an iron/gentamicin complex. *Biochem Pharmacol* 1995;50(11):1749-52.
 - 32) Cheng AG, Cunningham LL, Rubel EW. Mechanisms of hair cell death and protection. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;13(6):343-8.
 - 33) Guan MX. Mitochondrial 12S rRNA mutations associated with aminoglycoside ototoxicity. *Mitochondrion* 2011;11(2):237-45.
 - 34) Peter ME, Krammer PH. The CD95(APO-1/Fas) DISC and beyond. *Cell Death Differ* 2003;10(1):26-35.
 - 35) Brenner D, Mak TW. Mitochondrial cell death effectors. *Curr Opin Cell Biol* 2009;21(6):871-7.
 - 36) Borner C. The Bcl-2 protein family: sensors and checkpoints for life-or-death decisions. *Mol Immunol* 2003;39(11):615-47.
 - 37) Lindsten T, Zong WX, Thompson CB. Defining the role of the Bcl-2 family of proteins in the nervous system. *Neuroscientist* 2005;11(1):10-5.
 - 38) Rybak LP, Whitworth CA. Ototoxicity: therapeutic opportunities. *Drug Discov Today* 2005;10(19):1313-21.
 - 39) Liu X, Kim CN, Yang J, Jemmerson R, Wang X. Induction of apoptotic program in cell-free extracts: requirement for dATP and cytochrome c. *Cell* 1996;86(1):147-57.
 - 40) Caelers A, Radojevic V, Traenkle J, Brand Y, Bodmer D. Stress and survival pathways in the mammalian cochlea. *Audiol Neurootol* 2010;15(5):282-90.
 - 41) Wang J, Van De Water TR, Bonny C, de Ribaupierre F, Puel JL, Zine A. A peptide inhibitor of c-Jun N-terminal kinase protects against both aminoglycoside and acoustic trauma-induced auditory hair cell death and hearing loss. *J Neurosci* 2003;23(24):8596-607.
 - 42) Sugahara K, Rubel EW, Cunningham LL. JNK signaling in neomycin-induced vestibular hair cell death. *Hear Res* 2006;221(1-2):128-35.
 - 43) Pfannenstiel SC, Praetorius M, Plinkert PK, Brough DE, Staecker H. Bcl-2 gene therapy prevents aminoglycoside-induced degeneration of auditory and vestibular hair cells. *Audiol Neurootol* 2009;14(4):254-66.
 - 44) Taleb M, Brandon CS, Lee FS, Lomax MI, Dillmann WH, Cunningham LL. Hsp70 inhibits aminoglycoside-induced hair cell death and is necessary for the protective effect of heat shock. *J Assoc Res Otolaryngol* 2008;9(3):277-89.
 - 45) Song BB, Schacht J. Variable efficacy of radical scavengers and iron chelators to attenuate gentamicin ototoxicity in guinea pig in vivo. *Hear Res* 1996;94(1-2):87-93.
 - 46) Sha SH, Schacht J. Salicylate attenuates gentamicin-induced ototoxicity. *Lab Invest* 1999;79(7):807-13.
 - 47) Chen GD, Kermany MH, D'Elia A, Ralli M, Tanaka C, Bielefeld EC, et al. Too much of a good thing: long-term treatment with salicylate strengthens outer hair cell function but impairs auditory neural activity. *Hear Res* 2010;265(1-2):63-9.
 - 48) Feldman L, Efrati S, Eviatar E, Abramsohn R, Yarovoy I, Gersch E, et al. Gentamicin-induced ototoxicity in hemodialysis patients is ameliorated by N-acetylcysteine. *Kidney Int* 2007;72(3):359-63.
 - 49) Kim JB, Jung JY, Ahn JC, Rhee CK, Hwang HJ. Antioxidant and anti-apoptotic effect of melatonin on the vestibular hair cells of rat utricles. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2009;2(1):6-12.
 - 50) Maudonnet EN, de Oliveira JA, Rossato M, Hyppolito MA. Gentamicin attenuates gentamicin-induced ototoxicity - self-protection. *Drug Chem Toxicol* 2008;31(1):11-25.
 - 51) Suryadevara AC, Wanamaker HH, Pack A. The effects of sound conditioning on gentamicin-induced vestibulocochlear toxicity in gerbils. *Laryngoscope* 2009;119(6):1166-70.
 - 52) Scaduto RC Jr. Oxidation of DMSO and methanesulfinic acid by the hydroxyl radical. *Free Radic Biol Med* 1995;18(2):271-7.
 - 53) Kawamoto K, Yagi M, Stöver T, Kanzaki S, Raphael Y. Hearing and hair cells are protected by adenoviral gene therapy with TGF-beta1 and GDNF. *Mol Ther* 2003;7(4):484-92.
 - 54) Huth ME, Ricci AJ, Cheng AG. Mechanisms of aminoglycoside ototoxicity and targets of hair cell protection. *Int J Otolaryngol* 2011;2011:937861.

정답 및 해설

답



답 명칭: Haller cell

의의: 독립된 배출구가 없을 수 있고 상악동으로 통하는 통로를 좁게 만들거나 폐쇄시키므로 수술시 반드시 제거해야 하는 구조물이 된다.

해설 참고문헌: 코 임상해부학 p.112-118