

## 노인성 음성에 대한 최신 연구동향

인하대학교 의과대학 이비인후과학교실

임 재 열

평균수명의 연장과 발성과 관련된 삶의 질에 대한 관심 증대에 의해 노인성 음성(aging voice)에 대한 관심과 연구가 증가하고 있다. 노인성 음성을 초래하는 후두의 구조적 변화에 대한 연구는 오래 전부터 있어 왔으며 이러한 형태 구조학적 변화를 동물모델을 통해 검증하거나 동물모델 및 세포배양 모델을 이용하여 성대내 주요 구성성분의 변화의 기전을 규명하고자 하는 연구가 시행되어 오고 있다. 최근에는 일본 Kyoto 대학을 중심으로 노인성 성대를 섬유아세포 성장인자(bFGF)나 간세포 성장인자(HGF)와 같은 생체활성인자를 이용하여 치료하고자 하는 비임상 및 임상시험 결과가 보고되고 있다. 이러한 최신 연구결과를 여러 문헌 보고와 함께 요약하고 향후 추구되어야 할 연구방향에 대해 모색하는 것은 향후 노인성 음성에 대한 새로운 지식 확립과 향후 치료방법 개발에 도움을 줄 것으로 기대한다.

### 형태구조학적 변화

노화와 연관된 성대의 조직학적인 변화는 인체 사체를 이용한 연구를 통해 1) 고유층내 type I 콜라겐의 증가, type III 콜라겐 감소, 2) 고유층 심층내 elastin 증가, 3) HA 생성의 감소, 4) 림프관의 생성, 5) 성대근의 위축 등의 특징을 보이는 것으로 알려져 있다. 이러한 변화는 20개월 이상의 mouse나 rat, 노화가 촉진된 mouse(senescence accelerated mouse) 모델에서도 유사하게 나타났으며 이는 노인성 성대 동물모델을 확립하는 계기가 되었다.

이러한 노인성 성대 동물모델에서 ECM 생성과 관련된 단백질 및 mRNA level을 연구한 결과 immature collagen 생성능의 감소와 콜라겐 분해능 (turn over)의 감소로 인해 노화와 함께 성대내 콜라겐이 상대적으로 증가하게 되며 HA synthase의 감소로 인해 HA 생성이 감소하는 것으로 보고되었다. Chen과 Thibeault는 노인성 성대에서 분리 배양한 성대 fibroblast를 연구한 결과 type I 콜라겐 생성능이 증가하는 반면에 조직의 회복과 성장에 관여하는 type III 콜라겐 생성능은 감소한다고 보고하였으며, 이는 성대 fibroblast의 세포외 기질 재생

능력이 노화에 따라 감소하는 것을 의미한다고 보고하였다. 노화에 따라 fibroblast의 수가 감소하는 것이 확인되었고, 동시에 세포내 골지체(golgi apparatus)와 소포체(endoplasmic reticulum)의 감소가 나타나 세포외 기질을 생성하는 능력이 저하되게 된다. 따라서 성대 노화를 치료하기 위해서는 fibroblast의 활성화와 세포외 기질 대사의 향상을 통해 콜라겐 축적을 줄이고, HA의 생성을 촉진하는 방향의 연구가 필요할 것으로 사료된다. 성대근의 위축의 기전에 대한 동물실험 결과, 성대근내 신경 지배의 감소, neuromuscular junction 및 myosin heavy chain의 변화가 주된 원인인 것으로 알려져 있다.

### 노인성 음성의 새로운 치료전략

Hirano 등은 10명의 환자군을 상대로 bFGF를 성대에 직접 주사하여 6개월간 추적관찰 후 주관적 증상, 내시경 소견 및 음향학적, 공기역학적 척도의 호전을 관찰하였고 이러한 효과가 1년까지 지속되는 것으로 보고하였다. 이러한 임상시험 결과가 공인된 비임상 시험을 통한 충분한 개념증명을 통해 시행되었다고는 볼 수 없으나, 일부 비임상 동물실험에서 bFGF가 HA synthase 생성을 증가시키고 콜라겐 분해를 촉진함으로써 유리한 조직학적 변화를 유도할 수 있음이 알려져 있어 잠재적 치료제로서의 가치는 있는 것으로 생각된다. Rousseau 그룹에서는 HGF를 이용한 비임상 시험을 통해 노화 성대에서 HGF 주입시 역시 유사한 효능을 보인다고 보고한 바 있다. 이러한 성장인자가 이미 몇몇 질환에서 이미 치료제로서 사용되거나 임상시험이 시행되고 있는 것은 사실이나 노인성 성대에 대한 치료제로 사용하기 위해서는 안전성과 유효성에 대한 보다 충분한 비임상 시험을 통한 개념 증명이 필요할 것으로 생각된다.

### 향후 연구방향

지금까지의 노인성 음성의 원인과 연관된 기초적인 형태학적 변화 및 기전연구를 바탕으로 성대 노화와 관련된 분자생

물학적 기전을 규명하고 노화와 관련된 중요 단백질 성대내 변화 등에 대한 연구를 통해 성대내 노화의 surrogate marker 나 치료제 개발을 위한 근거확립을 위한 노력이 동반되어야

하며 특히 이러한 노인성 음성을 치료하기 위한 조직공학적, 융합적 치료전략 수립에 대한 많은 연구가 수행되어야 할 것으로 생각된다.