

## 노인성 음성에 대한 최신 연구동향

인하대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

임 재 열

= Abstract =

### Current Researches on Vocal Fold Aging

Jae-Yol Lim, MD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Inha University School of Medicine, Incheon, Korea

Aging causes a variety of changes in the structure of the vocal fold (VF), resulting in aging-induced dysphonia (presbyphonia). Several studies have investigated the structure of the VF of elderly people from autopsy as well as animal studies. There is an increasing evidence on correlation of structural changes of VF with deteriorated voice in elderly. Although the cellular mechanisms of aging VF have only partially been elucidated, there are many recent advances in biological treatment on aging VF using bioactive molecules such as growth factors. In this study, I'd like to address aging-related structural, biological, and physiological changes in previous literature about human and rodent aging VFs, to provide further insight into the mechanisms responsible for presbyphonia and to translate the basic researches for future clinical trials.

**KEY WORDS** : Vocal folds · Aging · Animal models · Basic research.

### 서 론

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<sup>1,2)</sup> 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 연구 방향에 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 이용

한 연구를 통해 1) 고유층내 type I 콜라겐의 증가, type III 콜라겐 감소, 2) 고유층 심층내 elastin 증가, 3) Hyaluronic acid (HA) 생성의 감소, 4) 림프관의 생성, 5) 성대근의 위축 등의 특징을 보이는 것으로 알려져 있다.<sup>3-8)</sup> 노화가 진행되면서 특히 성대 고유층 심층내 type I 콜라겐이 증가하는 것은 콜라겐의 remodeling 및 turn over 감소와 연관이 있고 이는 콜라겐의 disorganization을 유도하여 성대의 flexibility를 저해함으로써 발성에 많은 영향을 주게 된다. Elastic fiber 역시 성대 고유층 심층내에 밀도가 증가하여 성대의 pliability가 저하될 뿐만 아니라 표층에서는 오히려 감소함으로써 성대 자유연의 진동을 저해하는 원인이 되기도 한다.

이러한 성대내 섬유단백의 변화는 20개월 이상의 mouse나 rat, 노화가 촉진된 mouse(senescence accelerated mouse) 모델에서도 유사하게 나타났으며,<sup>9,10)</sup> 이는 노인성 성대 동물모델을 확립하는 계기가 되었다. Mouse aging 모델은 성대 고유층과 유사한 점막하층구조를 관찰할 수 있고 노화 모델을 만들기까지 상대적으로 시간과 비용이 적은 장점이 있으나 인체에서 보이는 것처럼 성대 고유층 깊이에 따른 차이를 관찰하거나 기능적인 검사 등을 수행하기 어려운 단점이 있다. 노화를 촉진시킨 mouse 모델은 지속적인 동종교배로 얻거나 제조된 동물을 구입할 수 있으며 일반 mouse에 비해 수명이 2배 짧은 것으로 알려져 있다. 그러나 생리적인 노화현상을 반영하

책임저자: 임재열, 400-711 인천광역시 중구 인항로 27  
인하대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실  
전화: (032) 890-3570 · 전송: (032) 890-3580  
E-mail: jyylim@inha.ac.kr

기 어렵고 상대적으로 많은 비용이 드는 단점이 있다.

대부분의 노화 성대에 관한 동물실험은 정상 노화과정을 통한 rat 모델에서 주로 이루어져 오고 있으며 특히 mouse 모델에 비해 성대 크기가 상대적으로 크기 때문에 보다 정확한 성대점막하층의 ECM 단백질 및 후두 구조물에 대한 정량적, 정성적 분석이 가능하다. 예를 들어 HA 생성량의 감소를 ELISA 나 HA synthase 유전자 분석을 통해 측정하거나,<sup>11,12)</sup> ECM 단백질 remodeling에 관여하는 다른 인자들과의 연관성을 확인할 수 있다.<sup>13,14)</sup> 아울러 rat 모델의 ultrasonic sound와 ECM 단백질과의 관련성을 분석하여 콜라겐의 증가, elastin 및 HA의 감소가 노화에 따른 frequency의 변화에 미치는 영향을 분석하기도 하였다.<sup>15)</sup> 이러한 동물모델에서의 ECM 단백질의 변화에 관한 연구결과가 인체의 그것과 반드시 일치하지는 않으나 성대 노화에 관련한 기초 연구를 통해 노인성 성대에 대한 병리기전, 치료약물 개발 등에 초석이 될 수 있을 것으로 기대한다.

이러한 노인성 성대 동물모델에서 성대노화의 분자생물학적 수준에서의 변화, 즉 ECM 생성과 관련된 단백질 및 mRNA level을 연구한 결과들이 보고되고 있다. 특히, 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.<sup>14,16)</sup> 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 의미한다.<sup>17)</sup> 노화에 따라 fibroblast의 수가 감소하는 것이 확인되었고, 동시에 세포내 골지체(golgi apparatus)와 소포체(endoplasmic reticulum)의 감소가 나타나 세포외 기질을 생성하는 능력이 저하된다. 따라서 성대의 활성화와 세포외 기질 대사의 향상을 통노화를 치료하기 위해서는 fibroblast내 콜라겐 축적을 줄이고, HA의 생성을 촉진하는 방향의 연구가 필요할 것으로 사료된다.

노화된 성대내 근육의 변화 역시 노인성 발성장애에 많은 영향을 미치게 되며 주로 근섬유의 수 및 크기의 감소가 관찰된다.<sup>18)</sup> 또한 신경근접합부내에 acetylcholine 수용체, axon, Schwann cell의 밀도가 감소하고 end plate의 형태 변화를 통해 신경전달기능이 감소됨을 확인하였다.<sup>18,19)</sup> 따라서 이와 같은 성대근내 신경 지배의 감소, neuromuscular junction 및 myosin heavy chain의 변화가 성대근 위축으로 인한 발성장애의 주된 원인인 것으로 알려져 있다. 이와 같은 결과들을 요약하면 Table 1과 같다.

**Table 1.** 노화 성대의 형태학적 변화 및 임상적 의의

Components	Changes in larynx	Implications
Collagen	↑↑ Type I ↓ Type III	Stiffness ↑ flexibility↓ remodeling ↓
Elastin	↓ (SLP) ↑↑ (ILP, DLP)	Elasticity ↓ pliability ↓
Hyaluronic acids	↓↓	Viscosity ↑ pliability ↓
Muscle fibers	↓↓ Number & diameter	Atrophy ↑

SLP : superficial lamina propria, ILP : Intermediate lamina propria, DLP : Deep lamina propria

## 노인성 음성의 새로운 치료전략

Hirano 등은 10명의 환자군을 상대로 basic fibroblast growth factor(bFGF)를 성대에 직접 주사하여 6개월간 추적관찰 후 주관적 증상, 내시경 소견 및 음향학적, 공기역학적 척도의 호전을 관찰하였고 이러한 효과가 1년까지 지속되는 것으로 보고하였다.<sup>20)</sup> 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.<sup>12,21)</sup> Rousseau 그룹에서는 HGF를 이용한 비임상 시험을 통해 노화 성대에서 HGF 주입시 역시 유사한 효능을 보인다고 보고한 바 있다.<sup>22)</sup> 이러한 성장인자가 이미 몇몇 질환에서 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.

## 결론

지금까지의 노인성 음성의 원인과 연관된 기초적인 형태학적 변화 및 기전연구를 바탕으로 성대 노화와 관련된 분자생물학적 기전을 규명하고 노화와 관련된 중요 단백질의 성대내 변화 등에 대한 연구를 통해 성대내 노화의 surrogate marker나 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.

**중심 단어 :** 성대·노화·동물실험·기초연구.

## REFERENCES

1) Thomas LB, Harrison AL, Stemple JC. *Aging thyroarytenoid and limb skeletal muscle: lessons in contrast. Journal of voice: Official*

- Journal of the Voice Foundation* 2008;22:430-50.
- 2) Kersing W, Jennekens FG. Age-related changes in human thyroarytenoid muscles: a histological and histochemical study. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology-Head and Neck Surgery* 2004;261:386-92.
  - 3) Roberts T, Morton R, Al-Ali S. Microstructure of the vocal fold in elderly humans. *Clinical anatomy (New York, NY)* 2011;24:544-51.
  - 4) Sato K, Hirano M, Nakashima T. Age-related changes of collagenous fibers in the human vocal fold mucosa. *The Annals of Otolology, Rhinology, and Laryngology* 2002;111:15-20.
  - 5) Sato K, Hirano M, Nakashima T. Age-related changes in vitamin A--storing stellate cells of human vocal folds. *The Annals of Otolology, Rhinology, and Laryngology* 2004;113:108-12.
  - 6) Hammond TH, Gray SD, Butler JE. Age- and gender-related collagen distribution in human vocal folds. *The Annals of Otolology, Rhinology, and Laryngology* 2000;109:913-20.
  - 7) Ishii K, Yamashita K, Akita M, Hirose H. Age-related development of the arrangement of connective tissue fibers in the lamina propria of the human vocal fold. *The Annals of Otolology, Rhinology, and Laryngology* 2000;109:1055-64.
  - 8) Tomita H, Nakashima T, Maeda A, Umeno H, Sato K. Age related changes in the distribution of laryngeal glands in the human adult larynx. *Auris, Nasus, Larynx* 2006;33:289-94.
  - 9) Abdelkafy WM, Smith JQ, Henriquez OA, Golub JS, Xu J, Rojas M, et al. Age-related changes in the murine larynx: initial validation of a mouse model. *The Annals of Otolology, Rhinology, and Laryngology* 2007;116:618-22.
  - 10) Kolachala VL, Torres-Gonzalez E, Mwangi S, Kelly P, Brigham KL, Pavlath GK, et al. A senescence accelerated mouse model to study aging in the larynx. *Otolaryngology--head and neck surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2010;142:879-85.
  - 11) Ramos HV, Neves LR, Martins JR, Nader HB, Pontes P. Influence of aging on hyaluronic acid concentration in the vocal folds of female rats. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 2012;78:14-8.
  - 12) Hirano S, Bless DM, del Rio AM, Connor NP, Ford CN. Therapeutic potential of growth factors for aging voice. *The Laryngoscope* 2004;114:2161-7.
  - 13) Ding H, Gray SD. Senescent expression of genes coding tropoelastin, elastase, lysyl oxidase, and tissue inhibitors of metalloproteinases in rat vocal folds: comparison with skin and lungs. *J Speech Lang Hear Res* 2001;44:317-26.
  - 14) Ding H, Gray SD. Senescent expression of genes coding collagens, collagen-degrading metalloproteinases, and tissue inhibitors of metalloproteinases in rat vocal folds: comparison with skin and lungs. *The Journals of Gerontology Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 2001;56:B145-52.
  - 15) Peterson JR, Watts CR, Morris JA, Shelton JM, Cooper BG. Laryngeal aging and acoustic changes in male rat ultrasonic vocalizations. *Developmental Psychobiology* 2013;55:818-28.
  - 16) Ohno T, Hirano S, Rousseau B. Age-associated changes in the expression and deposition of vocal fold collagen and hyaluronan. *The Annals of Otolology, Rhinology, and Laryngology* 2009;118:735-41.
  - 17) Chen X, Thibeault SL. Characteristics of age-related changes in cultured human vocal fold fibroblasts. *The Laryngoscope* 2008;118:1700-4.
  - 18) Nishida N, Taguchi A, Motoyoshi K, Hyodo M, Gyo K, Desaki J. Age-related changes in rat intrinsic laryngeal muscles: analysis of muscle fibers, muscle fiber proteins, and subneural apparatuses. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology-Head and Neck Surgery* 2013;270:975-84.
  - 19) Suzuki T, Connor NP, Lee K, Bless DM, Ford CN, Inagi K. Age-related alterations in myosin heavy chain isoforms in rat intrinsic laryngeal muscles. *The Annals of Otolology, Rhinology, and Laryngology* 2002;111:962-7.
  - 20) Hirano S, Tateya I, Kishimoto Y, Kanemaru S, Ito J. Clinical trial of regeneration of aged vocal folds with growth factor therapy. *The Laryngoscope* 2012;122:327-31.
  - 21) Ohno T, Yoo MJ, Swanson ER, Hirano S, Ossoff RH, Rousseau B. Regenerative effects of basic fibroblast growth factor on extracellular matrix production in aged rat vocal folds. *The Annals of Otolology, Rhinology, and Laryngology* 2009;118:559-64.
  - 22) Suehiro A, Wright H, Rousseau B. Optimal concentration of hepatocyte growth factor for treatment of the aged rat vocal fold. *The Laryngoscope* 2011;121:1726-34.