

이명의 복합 약물치료 효과 비교

경희대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

정지현 · 이선규 · 이호윤 · 변재용 · 박문서 · 여승근

Comparison of the Efficacy of Combined Medical Therapy for Tinnitus

Ji Hyun Chung, MD, Sun Kyu Lee, MD, Ho Yun Lee, MD,

Jae Yong Byun, MD, Moon Suh Park, MD and Seung Geun Yeo, MD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

— ABSTRACT —

Background and Objectives : Little is known about the mechanism that causes tinnitus and there is no definite treatment. In practice, a combination of drugs is preferred over a single drug regimen. The aim of this study is to evaluate and compare the effectiveness of 3 kinds of combination regimen for tinnitus. **Subjects and Methods** : We reviewed the records of 128 patients (156 ears) with tinnitus. Fifty of these patients were treated with ginkgo biloba extract, anti-platelet and anxiolytics. Another 50 patients were treated with ginkgo biloba extract, anxiolytics and vasodilator. Twenty-eight patients were treated with anxiolytics and vasodilator. Pre and post-treatment of 2-3 month statuses were analyzed by tinnitus handicap inventory (THI), visual analog scale (VAS) and Beck depression inventory (BDI). **Results** : Subjective tinnitus was improved in all three groups with no significant difference in tinnitus handicap inventory scores between the three observed groups. There was no difference between the response group and the non-response group in age, sex and tinnitus characteristics. The response group had a tendency to have lower BDI and normal hearing level compared to the non-response group. **Conclusion** : Patients with lower BDI and normal hearing level have a tendency to improve tinnitus after combined medical therapy, though there were no significant differences according to treatment regimens. (J Clinical Otolaryngol 2012;23:63-69)

KEY WORDS : Tinnitus · Drug therapy.

서 론

이명은 외부의 자극 없이 일어나는 소리의 인식으로

논문접수일 : 2012년 3월 12일

논문수정일 : 2012년 4월 5일

심사완료일 : 2012년 5월 4일

교신저자 : 여승근, 130-702 서울 동대문구 회기동 1

경희대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

전화 : (02) 958-8474 · 전송 : (02) 958-8470

E-mail : yeo2park@yahoo.co.kr

와우 뿐만 아니라 뇌 청각 중추, 감정 및 신체 반응과 관련된 시상 변연부와 교감 신경계가 이명의 발생 및 인지에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져있다.¹⁾ 대략 전체 인구의 10~15% 정도가 이명을 경험하며, 약 1%는 일상 생활에 지장을 받을 만큼 심각한 불편감을 겪고 있다.²⁾ 실제 국내 보고에 따르면 국내 이명 유병률은 10.5%로 노인 인구의 증가와 소음 및 스트레스의 증가 등으로 이명의 발생률은 증가하고 있는 추세이다.³⁾ 그러나 아직까지 이명의 뚜렷한 원인과 그 기전에 대한 설명은 불명확하여 정확한 진단은 물론 적절한 치료가 어려운 상황

다. 이러한 이명의 치료에는 항경련제, 항우울제, 비타민제, 이노제, 은행잎 추출제 등과 같은 다양한 경험적 약물 치료 뿐만 아니라 이명 재훈련 치료, 전기 치료, 보청기 및 소리 발생기를 활용한 소리 치료, 수술적 치료 등이 다양하게 이용되고 있다.⁴⁾

이런 많은 방법 중에서 약물 치료는 간편하며, 시간 및 비용 측면에서 강점을 가지기 때문에, 흔히 이용되는 치료법 중 하나이지만, 실제로 현재 사용되고 있는 여러 약물들 중 미국 식품의약국이나 유럽연합 약품관리청에서 이명의 치료제로 승인을 받은 단일 약제는 없는 실정이다.

이명의 약물 치료는 와우 및 중추신경계에 작용하여 이명 자체를 없애는 것, 또는 이명과 관련된 괴로움을 없애고 적응을 잘하도록 도와주는 것 두 가지로 나누어 볼 수 있지만 그 구별이 명확한 것은 아니다.⁵⁾ 실제 임상에서는 다양한 원인과 기전으로 발생한 이명을 단일한 작용 기전을 가지는 한가지 약물로 치료하기 보다는 몇 가지 약물의 복합 처방을 경험적으로 사용하고 있지만,⁶⁾ 약물의 조합 방법이나 그 효과에 대해서는 연구된 바 없었다.

이에 임상적으로 많이 쓰이고 있는 복합 약물치료에 대한 효과를 알아보고자 중추 신경계 및 와우에 작용하는 항혈소판제, 혈관확장제와 이명의 적응을 도와주는 항불안제를 복합 처방하여 치료효과를 비교하고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

2008년 4월부터 2011년 8월까지 본원 이비인후과 이명 클리닉에 내원한 주관적 이명 환자를 대상으로 하였으며 병력청취와 신경이과적 검사를 통해 염증성 질환 및 중양성 질환, 혈관성 병변이 의심되는 경우와 신경계 이상이 의심되는 환자는 본 실험 대상에서 제외하였다. 약물치료는 1명의 이과 전문의에 의해 무작위로 처방되었다. 이명 증상을 지닌 환자 중 Ginkgo biloba extract, 항혈소판제, 항불안제를 처방 받은 50명(57귀), Ginkgo biloba extract, 항불안제, 혈관확장제를 처방 받은 50명(59귀)과 항불안제, 혈관확장제를 처방 받은 28명(40귀)의 세 그룹으로, 총128명, 156귀를 대상으로

하였다. 모든 환자들은 첫 내원 시 이명 설문지 및 심리 척도 설문지를 작성하였으며, 2~3개월 간의 약물치료 후 이명 설문지를 다시 한번 작성하였다.

청각학적 검사

첫 내원 시 두부 외상, 이독성 약물 사용, 고혈압성 질환 등의 과거력과 청각과민, 수면장애 동반 여부 등에 대해 문진을 하였고 이학적 검사 이외에 순음청력검사, 이명 청력검사를 시행하였다. 중이의 병변을 배제하기 위해 임피던스 청력검사를 시행하였으며, 청성뇌간반응검사를 통해 청신경로의 종양 등 후미로성 병변의 가능성을 배제하였다. 순음청력 검사결과 500, 1,000, 2,000 Hz의 청력역치의 산술평균치를 구하였으며, ISO기준(1964)에 따라 난청 청력군(26 dB 이상)과 정상 청력군(26 dB 미만)으로 구분하였다.

이명 설문지 및 심리 척도 설문지 작성

이명 설문지는 이명으로 인한 괴로움, 이명의 크기, 이명으로 인한 생활의 불편함 및 이명을 느끼는 시간 등을 Tinnitus Handicap inventory(THI) 설문지의 평가 방법에 따라 모두 25개의 항목에 대하여 자주 그렇다는 4점, 가끔은 2점, 아니다는 0점으로 답하게 하였다. 최소 0점, 최대 100점으로 합계를 내어 치료 전후 점수가 10점 이상 감소한 경우를 치료효과가 있는 것으로 판정하였다.⁷⁾

또한 환자가 느끼는 현재의 주관적 이명 크기를 0~10 점 사이의 Visual analog scale(VAS)로 표현하게 하였으며, 심리 척도 설문지는 우울증의 측정을 위해 21개 항목으로 된 Beck 우울 척도(Beck depression inventory, BDI : 0~63점)를 이용하였다(Table 1).⁸⁾

복합 약물 요법

이명의 치료에 효과가 있다고 알려진 약물 요법을 3가지 조합으로 병합 치료하였다. Group 1, 2 두 그룹에는 모두 Ginkgo biloba extract인 Ginexin[®](Ginkgo biloba 40 mg, SK Chemicals Co., Ltd., Seoul, Korea)을 1일 3회 사용하였으며 Group 1에서는 항혈소판제로 Anplag[®](Sarpogrelate HCl 100 mg, Youhan Corporation, Seoul, Korea) 1일 3회, 항불안제인 Zanapam[®](Alpra-

Table 1. Korean-Beck Depression Inventory

다음 내용을 주의 깊게 읽으시고 각 번호의 4가지 문항 중 지난 일주일 동안(오늘을 포함해서) 자신의 상태를 가장 잘 나타낸다고 생각되는 문항을 골라 V표 해 주십시오. 하나도 빠뜨리지 말고 반드시 한 가지로만 답해주시기 바랍니다.

- | | |
|--|--|
| <p>01. <input type="checkbox"/> 나는 슬픔을 느끼지 않는다.
 <input type="checkbox"/> 나는 슬픔을 느낀다.
 <input type="checkbox"/> 나는 항상 슬픔을 느끼고 그것을 떨쳐버릴 수 없다.
 <input type="checkbox"/> 나는 너무나도 슬프고 불행해서 도저히 견딜 수 없다.
 <input type="checkbox"/> 나는 다른 사람에 대해 전혀 흥미가 없다.</p> <p>02. <input type="checkbox"/> 나는 앞날에 대해 별로 걱정하지 않는다.
 <input type="checkbox"/> 나는 앞날에 대해 별로 기대할 것이 없다고 느낀다.
 <input type="checkbox"/> 나는 앞날에 대해 기대할 것이 하나도 없다고 느낀다.
 <input type="checkbox"/> 나는 앞날이 암담하고 전혀 희망이 없다고 느낀다.</p> <p>03. <input type="checkbox"/> 나는 실패감 같은 것은 느끼지 않는다.
 <input type="checkbox"/> 나는 다른 사람에 비해 실패의 경험이 많다고 느낀다.
 <input type="checkbox"/> 살아온 과거를 되돌아보면 항상 많은 일에 실패했다.
 <input type="checkbox"/> 나는 한 인간으로서 완전히 실패했다고 느낀다.</p> <p>04. <input type="checkbox"/> 나는 전과 다름없이 일상 생활에 만족하고 있다.
 <input type="checkbox"/> 나는 일상생활은 예전처럼 즐겁지 않다.
 <input type="checkbox"/> 나는 무엇을 해도 만족스럽지 않다.
 <input type="checkbox"/> 나는 만사가 불만스럽고 짜증이 난다.</p> <p>05. <input type="checkbox"/> 나는 특별히 죄책감을 느낀다.
 <input type="checkbox"/> 나는 때때로 죄책감을 느낀다.
 <input type="checkbox"/> 나는 자주 죄책감을 느낀다.
 <input type="checkbox"/> 나는 항상 죄책감에 빠져 있다.</p> <p>06. <input type="checkbox"/> 나는 내가 벌을 받고 있다고는 느끼지 않는다.
 <input type="checkbox"/> 나는 내가 벌을 받을지도 모른다고 느낀다.
 <input type="checkbox"/> 나는 내거 벌을 곧 받을 것이라고 느낀다.
 <input type="checkbox"/> 나는 현재 벌을 받고 있다고 느낀다.</p> <p>07. <input type="checkbox"/> 나는 나 자신에 대해 실망하지 않는다.
 <input type="checkbox"/> 나는 나 자신에 대해 실망할 때가 많다.
 <input type="checkbox"/> 나는 나 자신에 지긋지긋하게 느껴진다.
 <input type="checkbox"/> 나는 자신을 증오한다.</p> <p>08. <input type="checkbox"/> 나는 내가 다른 사람보다 못하다고 생각하지 않는다.
 <input type="checkbox"/> 나는 나의 약점이나 실수를 가끔 내 탓으로 돌린다.
 <input type="checkbox"/> 나는 내가 잘못하는 것은 항상 내 탓이라고 생각한다.
 <input type="checkbox"/> 나는 잘못된 일은 모두 내 탓이라고 생각한다.</p> <p>09. <input type="checkbox"/> 나는 가끔 주고 싶다는 생각을 해 본 적이 없다.
 <input type="checkbox"/> 가끔 죽고 싶은 생각이 들지만 실행은 못 할 것이다.
 <input type="checkbox"/> 나는 죽고 싶다는 생각을 할 때가 많다.
 <input type="checkbox"/> 나는 기회만 있다면 자살할 것이다.</p> <p>10. <input type="checkbox"/> 나는 요사이 평소보다 더 울거나 하지 않는다.
 <input type="checkbox"/> 나는 요사이 전보다 더 자주 우는 편이다.
 <input type="checkbox"/> 나는 요즈음은 항상 울고 있다.
 <input type="checkbox"/> 나는 울고 싶어도 나를 눈물조차 없다.</p> <p>11. <input type="checkbox"/> 나는 요즈음 전보다 더 짜증을 내지는 않는다.
 <input type="checkbox"/> 나는 전보다 더 쉽게 짜증을 낸다.
 <input type="checkbox"/> 나는 요사이 항상 짜증이 난다.
 <input type="checkbox"/> 나는 짜증을 내기에도 지쳤다.</p> | <p>12. <input type="checkbox"/> 나는 다른 사람들과 여전히 잘 어울린다.
 <input type="checkbox"/> 나는 다른 사람과 어울리지 못할 때가 가끔 있다.
 <input type="checkbox"/> 나는 거의 대부분 다른 사람들과 어울리지 못한다.
 <input type="checkbox"/> 나는 다른 사람과 어울리지 못할 때가 가끔 있다.</p> <p>13. <input type="checkbox"/> 나의 결단력은 전과 다름없다.
 <input type="checkbox"/> 나는 전보다 결단력이 다소 약해졌다.
 <input type="checkbox"/> 나는 전보다 결단력이 훨씬 약해졌다.
 <input type="checkbox"/> 나는 어찌할 바를 몰라 아무것도 결단을 내릴 수가 없다.</p> <p>14. <input type="checkbox"/> 전보다 내 모습이 못하지는 않는다.
 <input type="checkbox"/> 내가 늙어 보이거나 매력 없어진 것 같아 걱정이다.
 <input type="checkbox"/> 내 모습이 변해 매력이 없어진 것이 분명하다.
 <input type="checkbox"/> 내 모습은 확실히 추해져 남들이 불쾌히 생각한다.</p> <p>15. <input type="checkbox"/> 나는 전과 같이 일을 잘 할 수 있다.
 <input type="checkbox"/> 나는 전처럼 일을 하려면 조금 힘이 든다.
 <input type="checkbox"/> 나는 무슨 일이든 시작하려면 무척 힘이 든다.
 <input type="checkbox"/> 나는 너무 지쳐서 아무 일도 할 수가 없다.</p> <p>16. <input type="checkbox"/> 나는 평소처럼 잘 잘 수 있다.
 <input type="checkbox"/> 나는 평소처럼 잠을 잘 자지 못한다.
 <input type="checkbox"/> 나는 평소보다 1-2시간 일찍 깨 다시 잠들기 어렵다.
 <input type="checkbox"/> 나는 평소보다 몇 시간 일찍 깨 다시 잠들기 어렵다.</p> <p>17. <input type="checkbox"/> 나는 별로 피곤한지 모르고 지낸다.
 <input type="checkbox"/> 나는 전보다 쉽게 피로해 진다.
 <input type="checkbox"/> 나는 사소한 일에도 곧 피로해 진다.
 <input type="checkbox"/> 나는 너무 피로해서 아무 일도 할 수 없다.</p> <p>18. <input type="checkbox"/> 나는 입맛은 평소와 같다.
 <input type="checkbox"/> 나의 입맛이 전과 같이 좋지는 않다.
 <input type="checkbox"/> 나는 요사이 입맛이 매우 나빠졌다.
 <input type="checkbox"/> 나는 너무 피로해서 아무 일도 할 수 없다.</p> <p>19. <input type="checkbox"/> 나의 몸무게는 변함이 없다.
 <input type="checkbox"/> 근래와서 몸무게가 3 kg 가량 줄었다.
 <input type="checkbox"/> 근래와서 몸무게가 5 kg 가량 줄었다.
 <input type="checkbox"/> 근래와서 몸무게가 7 kg 가량 줄었다.</p> <p>20. <input type="checkbox"/> 나는 건강에 관한 걱정은 별로 하지 않는다.
 <input type="checkbox"/> 나는 신체적 건강에 대해 걱정이 많다.
 <input type="checkbox"/> 나는 신체적 건강에 대한 걱정 때문에 제대로 무엇을 할 수 없다.
 <input type="checkbox"/> 나는 신체적 건강에 대한 걱정 때문에 아무 일도 할 수 없다.</p> <p>21. <input type="checkbox"/> 성(섹스)에 대한 관심이 전보다 떨어진 것 같지는 않다.
 <input type="checkbox"/> 성(섹스)에 대한 관심이 전보다 약간 떨어졌다.
 <input type="checkbox"/> 성(섹스)에 대한 관심이 확실히 줄어들었다.
 <input type="checkbox"/> 성(섹스)에 대한 전혀 흥미를 느끼지 않는다.</p> |
|--|--|

zolam 0.25 mg, Myung In Pharmaceutical Co., Ltd., Seoul, Korea)을 1일 3회 복용하였으며. Group 2에서는 Zanamam[®]과 함께 혈관확장제인 Vastinan[®](Trimetazidine dihydrochloride 35 mg, Servier Korea Ltd., Seoul, Korea)을 1일 2회 복용하도록 하였다. Group 3은 Ginexin[®]을 제외한 혈관확장제인 Pirxane[®](Buflomedil pyridoxal phosphate 200 mg, Whan In Pharm. Co., Ltd., Seoul, Korea) 1일 3회와 함께 항불안제로 Valium[®](Diazepam 5 mg, Roche Korea Co., Ltd., Seoul, Korea)을 1일 2회 복합 처방하였다.

통계적 분석

세 군에서의 치료 전후 이명 설문지상의 점수 변화를 비교 분석하기 위해 Paired T-test를 이용하였고, 약물 치료에 효과를 보인 군과 그렇지 않은 군의 임상적 특성 비교를 위해서는 Student t-test, Chi-square test를 이용하였다. 또한 세 그룹간의 동시 비교에는 Oneway ANOVA를 적용하였다. 통계분석 프로그램은 Statistical Package for Social Science 18.0(SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A)을 이용하였고 유의수준 0.05 이하일 때 통계학적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

전체 이명 환자는 총 128명, 156귀로 남자 63명, 여자 65명이었으며, 평균 연령은 56.0±12.5세(범위 : 25~79세)였다. 평균 이명 이환 기간은 33.9±54.8개월(범위 : 3주~30년)이었고, 기간에 따라 급성 이명과 만성 이명으로 분류하였을 때, 128명 중 31명의 환자(24%)가 유병기간 3개월 미만의 급성 이명에 속했으며, 97명의 환자(76%)는 만성 이명에 해당되었다. 평균 약물 투여 기간은 2.5

±1.4개월이었으며, 삼분법에 의한 평균 순음청력 역치는 31.6±20.1 dBHL이었다(Table 2).

치료 전 THI 점수는 전체 환자에서 평균 52.5±24.0점, Group 1에서 평균 53.3±23.7점, Group 2는 51.5±21.5점, Group 3는 52.9±28.1점으로 세 군간의 유의한 차이는 보이지 않았다. 치료 후 THI 점수는 전체 환자에서 평균 42.9±27.4점, Group 1에서 44.7±26.2점, Group 2에서 43.8±24.4점, Group 3에서 38.9±33.1점이었으며, Paired T-test를 이용하여 치료 전 후 THI점수 변화를 살펴본 결과, 세 군 모두 의미 있는 감소를 보였다. 하지만 군에 따른 THI 점수 변화 정도를 비교했을 때, Group 3의 THI 점수 변화 정도가 가장 컸지만 세 그룹 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 1).

이명의 크기 변화를 나타내는 VAS score차이는 세 그룹에서 모두 약물 치료 후 감소하는 경향을 보였는데, Group 1은 치료 전 5.5±2.3점에서 치료 후 5.3±2.4점으

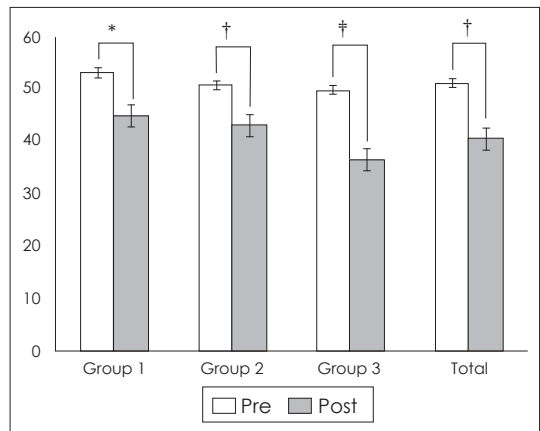


Fig. 1. Changes of Tinnitus handicap score. Group 1 : Ginexin+Anplag+Zanamam, Group 2 : Ginexin+Vastinan+Zanamam, Group 3 : Pirxane+Valium. *: p=0.001, † : p=0.000, ‡ : p=0.003.

Table 2. Clinical characteristics of the patients

	Total	Group 1	Group 2	Group 3	p-value
Age (Mean ± SEM)	56.0 ± 12.5	56.0 ± 12.6	57.2 ± 12.9	54.4 ± 12.0	0.55
Sex (M : F)	62 : 66	24 : 26	27 : 23	11 : 17	0.65
Hearing level (dB)	31.6 ± 20.1	31.8 ± 23.1	32.3 ± 18.1	30.4 ± 19.0	0.90
Duration of tinnitus (month)	33.9 ± 54.8	36.8 ± 60.9	33.7 ± 49.2	29.9 ± 54.5	0.83
Duration of medication (month)	2.5 ± 1.4	2.3 ± 1.1	2.5 ± 1.6	2.5 ± 1.0	0.59

Group 1 : Ginexin+Anplag+Zanamam, Group 2 : Ginexin+Vastinan+Zanamam, Group 3 : Pirxane+Valium

로, Group 2는 5.9±2.0점에서 5.4±2.1점, Group 3의 경우 치료 전 5.8±2.8점에서 치료 후 5.1±2.3점으로 통계적으로 의미 있는 차이는 보이지 않았다. 치료 전후 세 그룹간의 VAS score 또한 유의한 차이를 보이지 않았다

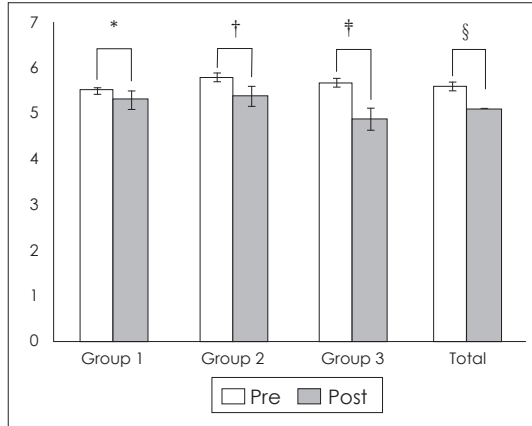


Fig. 2. Changes of Visual analog scale. Group 1 : Ginexin +Anplag+Zanapam, Group 2 : Ginexin+Vastinan+Zanapam, Group 3 : Pixane+Valium. * : p=0.5, † : p=0.08, ‡ : p=0.04, § : p=0.01.

(p=0.19)(Fig. 2).

치료 전후의 THI상 10점 이상의 변화를 기준으로 호전 여부를 판정했을 때, 약물의 종류와 상관없이 치료에 효과가 있는 경우는 총 54명, 68귀(43%)로 Group 1의 경우 19명, 22귀(38%), Group 2는 19명, 22귀(38%), Group 3은 16명, 24귀(57%)에서 약물치료를 효과 있었다.

이러한 치료 효과 여부와 관련이 있는 요소를 확인하고자 하였으며, 먼저 이명 주파수에 따른 차이를 확인하였다. 이명 주파수를 0.25~2 kHz와 4~8 kHz의 두 군으로 분류하여 비교했을 때, 모든 군에서 주파수에 따른 약물 치료 효과의 차이는 통계적 유의성이 없었다 (Table 3).

다음으로, 호전 유무에 따른 역학적, 청각적 특성의 차이를 확인하였다. 호전을 보인 68귀와 호전되지 않은 88귀를 비교한 결과, 연령 및 성별은 두 군간 유의한 차이가 없었다. 호전 여부에 따른 고혈압, 당뇨, 뇌출혈과 같은 동반 질환의 차이를 확인했을 때, 고혈압의 경우에만 군에 따른 유의한 차이가 있었다. 약물치료를 효과를 보인 군의 27%(16명)가 고혈압이 동반된 반면, 약물치료를

Table 3. Difference of pitch of tinnitus according to the effect of 3 types of combined medical treatment

Pitch of thinnitus	Effect	Group 1	Group 2	Group 3
0.25~2 kHz -0	+	12	11	9
	-	18	22	5
4~8 kHz -1	+	10	11	15
	-	17	15	11
p-value		0.81	0.48	0.68

Group 1 : Ginexin+Anplag+Zanapam, Group 2 : Ginexin+Vastinan+Zanapam, Group 3 : Pixane+Valium, Effect+ : Ears which responded to medical treatment, Effect - : Ears which didn't respond to medical treatment

Table 4. Factor analysis according to the effect of combined medical treatment

	Effect (+) (n=54)	Effect (+) (n=74)	p-value
Age (Mean ± SEM)	55.2 ± 10.6	56.8 ± 13.4	0.44
Sex (M : F)	26 : 28	37 : 37	0.83
HTN	16	35	0.04
DM	6	8	0.56
CVA	0	2	0.21
BDI	8.0 ± 9.0	11.7 ± 9.2	0.03
Duration of medication (month)	2.7 ± 1.5	2.1 ± 1.2	0.02
Hearing disturbance	32	55	0.05
Acute : Chronic	16 : 38	15 : 59	0.22

BDI : Beck Depression Inventory

효과가 없었던 군에서는 42%(35명)에서 고혈압이 동반되어 있었으며, 이러한 차이는 통계적으로 유의했다($p=0.04$). 하지만, 다른 동반 질환의 경우 군에 따른 유의한 차이를 보이지 않았다($p>0.05$).

이명 기간에 따라 비교했을 때, 발생 3개월 미만의 급성 이명에 해당하는 31명과 3개월 이상이 지난 97명의 만성 이명 환자의 호전 여부에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.22$).

난청 동반 여부에 따른 호전 여부를 살펴보면, 호전을 보인 68귀 중 32귀(47%)에서 난청을 동반했으며, 호전을 보이지 않은 88귀 중에서는 55귀(62%)에서 난청을 동반한 것으로 조사되었다($p=0.05$).

마지막으로, 치료 전 시행한 BDI 결과 약물 치료 후 호전된 환자에서는 평균 8.0 ± 9.0 으로, 호전을 보이지 않은 환자들의 11.7 ± 9.2 에 비해 유의하게 낮은 결과를 보였다($p=0.03$)(Table 4).

고 찰

이명은 외이, 중이, 내이 및 후미로를 포함함 전체 청각계 중 어느 부위의 장애에 의해 야기되는 현상으로 신경의 과활동(hyperactivity) 또는 과민반응(oversensitivity)에 의해 생기는 중추신경계의 비정상적 활동의 결과로 알려져 있다.⁹⁾ 이러한 불명확하고 복합적인 원인으로 인해 치료방법이 뚜렷하게 정립되어 있지 않으며, 약물요법 외에도 이명재훈련치료, 보청기 및 소리발생기를 활용한 소리 치료, 전기 치료, 수술적 치료 등 다양한 치료가 시도되고 있다. 실제로 비용과 처방의 용의성을 고려했을 때 약물 치료는 임상에서 가장 활용도가 높은 치료 중 하나임을 부인하기는 어렵다.

이명치료에 효과가 있는 것으로 알려진 약물은 주로 항경련제, GABA 유사물질 등 중추신경계의 반응을 조절하여 신경 반응에 영향을 주는 것과 혈관확장제, 칼슘길항제, 이노제 등 와우 내에서 반응을 조절하는 약물, 그리고 환자가 이명에 잘 적응할 수 있도록 도와주는 항우울제, Benzodiazepine 등이 있다.¹⁰⁾

본 연구에서 두 그룹의 환자에게 처방된 Ginkgo biloba extract는 다양한 물질로 구성된 복합체로 각 구성 성분의 약물학적 특성, 작용기전, 효과 등에 대해 정확히 규

명되지는 않았으나 혈류량의 증가, 혈소판 활성인자의 길항작용, 자유기 제거를 통한 수축된 혈관 이완 작용, 칼슘 이온 안정 효과 등이 있는 것으로 알려져 있어 이비인후과 영역에서는 이명, 난청, 전정신경계 장애 등의 개선에 사용이 시도되고 있다.^{11,12)} 은행잎 추출물이 와우 내 혈류 개선을 향상시켜 이명개선 및 청력향상 효과가 있다는 의견이 많지만,¹³⁾ 대규모의 객관적 연구를 통해 그 치료효과가 확실히 증명된 사실은 없다.

Zanapam[®](Alprazolam)은 Benzodiazepine계 약물로 항불안, 진정효과가 있으며 이명에 대한 환자의 내성을 도와주는 것으로 알려져 이명 환자에게 많이 처방되고 있다. 이명 환자 치료에 대한 임상 연구 결과 76%에서 효과가 있는 것으로 보고된 바 있으며,¹⁴⁾ GABAergic 효과를 보이고 의존 및 중독 가능성이 있는 것으로 알려져 있다. 다른 부작용으로는 위장장애, 졸림, 구강건조 등이 있으며, 본 예의 경우 졸림을 호소하는 경우가 다소 있어 환자 상태에 따라 용량을 감소시켰다.

Valium[®](Diazepam)의 경우 GABA의 억제 효과를 촉진시켜 대뇌 변연계와 망상체를 포함한 중추 신경계를 억제시켜 이명 환자의 적응을 도와주는 것으로 졸림, 불안, 우울 등의 부작용이 보고되기도 하였다.^{15,16)} 본 연구에서 졸림 증상 이외에 특별한 부작용은 나타나지 않았다.

Vastinan[®](Trimetazidine dihydrochloride), Pirxane[®](Buflomedil pyridoxal phosphate)과 같은 혈관확장제는 대뇌 혈류개선 효과가 있으며 와우의 순환을 향상시키는 효과가 있다. 이명이 와우와 뇌의 혈류장애로 발생한다는 이론 하에 사용되었으며, 기존 연구 결과 Vastinan[®]은 50% 정도의 이명 호전효과가 보고되었다.⁴⁾ Vastinan[®]의 경우 드물게 위장관 장애를 유발한다고 알려져 있으나 본 연구 과정에서 나타나지는 않았다.

항혈소판제제인 Anplag[®](Sarpogrelate HCl)는 혈소판 및 혈관 평활근에 특이적으로 길항하여 혈관확장제와 비슷한 작용을 기대할 수 있다. 간 기능 장애, 위장 장애, 출혈 경향 등이 부작용이 알려져 있으나 본 연구에서는 관찰되지 않았다.

이번 연구에서 저자들은, 앞에 기술한 바와 같이 이명을 초래하는 다양한 상황을 해결하기 위해, 여러 약리 기전을 고려하여 복합 처방에 따른 치료 효과에 차이가 있는지 확인해보고자 하였다. 하지만, 연구에 이용된 세 군

의 경우 유의한 치료 효과의 차이를 보이지 않았다. 이러한 치료 방법에 따른 비교 외에 호전을 보인 환자군과 호전이 없던 환자군 간의 차이를 후향적으로 분석했을 때, 호전을 보인 환자에서 우울 성향이 낮으며, 난청이나 고혈압을 동반하지 않는 경향을 확인했다.

기존 연구에서도 이러한 이명과 우울증의 관련성을 비교했는데, 이명은 환자에게 부정적 정서를 일으켜 심한 경우 우울증을 유발할 수 있으며, 우울증 환자에서 이명의 발생률이 높다는 보고도 있어, 우울감과 이명은 원인과 결과를 구분하기 어려운 공통되는 발병 기전을 가지는 것으로 유추되고 있다.¹⁷⁾ 또한 고혈압, 비만, 고지단백혈증, 당뇨 등과 같은 대사질환이 내이장애를 일으켜 이명을 유발한다는 보고가 있으며,¹⁸⁾ 이러한 대사질환의 교정으로 내이 증상이 호전되었다고 보고하고 있다.¹⁹⁾

이번 연구의 주된 한계점으로는 대조군의 부재를 들 수 있다. 효과를 검증하기 위해서는 복합 투여군과 위약군, 복합 투여군과 단일 투여군을 비교하는 것이 필요하지만, 이번 연구에서는 복합 약물을 사용한 환자들끼리만 비교한 한계점을 지닌다.

단일 약제의 이명 치료효과는 이미 활발한 연구가 이루어지고 있으며, 위약의 효과도 많게는 30%까지 보고된 바 있다.²⁰⁾ 비록 각각의 치료효과를 검증할 수 없다는 한계가 있으나, 이번 연구에서는 기존의 단일 약제에 대한 연구와 달리 임상에서 흔히 처방되는 경험적 복합약물 치료의 효과를 알아보고자 한데 의의가 있다. 추후 좀더 많은 환자를 대상으로 복합약물 투여와 단일요법의 효과를 비교하는 연구가 계속되어야 할 것으로 사료된다.

결 론

복합약물 처방의 조합에 따른 치료 효과는 유의한 차이를 보이지 않았지만, 우울증이나 다른 기저 질환 및 난청이 동반되지 않은 주관적 이명 환자에서 그 치료효과를 더 기대해 볼 수 있을 것으로 사료된다.

중심 단어 : 이명 · 복합 약물 치료.

REFERENCES

1) Jastreboff PJ. *Phantom auditory perception (tinnitus): mech-*

anisms of generation. Neurosci Res 1990;8(4):221-54.
 2) Coles RR. *Epidemiology of tinnitus: (1) prevalence. J Laryngol Otol Suppl 1984;98:7-15.*
 3) Chon KM. *Diagnosis and treatment of tinnitus. J Clinical Otolaryngol 1996;7(2):326-39.*
 4) Shulman A. *Medical methods, drug therapy and tinnitus control strategies. In: Shulman A, editor. Tinnitus: diagnosis/treatment. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger;1997. p.453-89.*
 5) Park CW. *Pharmacologic therapy for tinnitus. Tinnitus basics and clinical management;1999. p.49-60.*
 6) Park CW. *Pharmacologic treatment for tinnitus. Korean J Audiol 2010;14(1):1-7.*
 7) Han JM, Yum TH, Shin YH, Kim KH, Yoon DJ, Jung KJ. *A clinical study of depressive trends in medically ill patients with the beck depression inventory. J Korean Neuropsychiatr Assoc 1986;24(1):487-502.*
 8) Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB. *Development of the tinnitus handicap inventory. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996;122(2):143-8.*
 9) Bartels H, Staal MJ, Albers FW. *Tinnitus and neural plasticity of the brain. Otol Neurotol 2007;28(2):178-84.*
 10) Choung YH, Park HJ, Song JW, Ryu SJ, Moon SK, Park K. *Treatment effects of glutamate antagonist for tinnitus. Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg 2003;46(11):935-9.*
 11) Lee MH, Nam BH, Park CI. *An effect of ginkgo extract on salicylate ototoxicity in guinea pigs. Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg 1997; 40(7):970-5.*
 12) Kleijnen J, Knipschild P. *Ginkgo biloba. Lancet 1992;340(8828):1136-9.*
 13) Plath P, Oliver J. *Results of combined low-power laser therapy and extracts of ginkgo biloba in cases of sensorineural hearing loss and tinnitus. Adv Otorhinolaryngol 1995;49:101-4.*
 14) Johnson RM, Brummett R, Schleunig A. *Use of alprazolam for relief of tinnitus. A double-blind study. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1993;119(8):842-5.*
 15) Dobie RA. *A review of randomized clinical trials in tinnitus. Laryngoscope 1999;109(8):1202-11.*
 16) Lechtenberg R, Shulman A. *Benzodiazepines in the treatment of tinnitus. J Laryngol Otol 1984;98(9 Suppl):S271-6.*
 17) Mangabeira-Albernaz PL. *Metabolic aspects of labyrinthine disease-A progress report. In: Claussen CF, Kirtane MU, K Schlitter, editors. Vertigo, Nausea, Tinnitus and Hypoacusia in Metabolic Disorders. Amsterdam: Elsevier Science;1998. p.135-8.*
 18) Rosen S, Olin P, Rosen HV. *Diary prevention of hearing loss. Acta Otolaryngol 1970;70(4):242-7.*
 19) Malouff JM, Schutte NS, Zucker LA. *Tinnitus-related Distress: a review of recent findings. Curr Psychiatry Rep 2011;13(1):31-6.*
 20) Newman CW, Sandridge SA, Jacobson GP. *Psychometric adequacy of the tinnitus handicap inventory (THI) for evaluating treatment outcome. J Am Acad Audiol 1998;9(2):153-60.*