

후각과 미각 이상의 치료

건국대학교 의학전문대학원 이비인후과교실
김진국

Treatments for Smell and Taste Disorders

Jin Kook Kim MD, PhD

Department of Otorhinolaryngology-Head & Neck Surgery, School of Medicine, Konkuk University, Seoul, Korea

– ABSTRACT –

The dysfunction to smell and taste, is estimated to afflict 3–20% of the population. Risk of chemosensory dysfunction increases with old age and may also result from chronic sinonasal diseases, severe head trauma, and upper respiratory infections, or neurodegenerative diseases. These disorders impair the ability to sense warning odors in foods and the environment, as well as hinder the quality of life related to social interactions, eating, and feelings of wellbeing. The primary concern of both patients and doctors with chemosensory dysfunction is to eliminate them and determine if they can be treated. Appropriate and direct treatment methods can be applied in cases of olfactory disorders involving oral, nasal or intracranial pathology. In cases where damage to the sensory pathways is secondary to chronic inflammatory disease, trauma, viral invasion, toxic exposure, or unknown causes, the direction for therapy is more challenging. However, in actual cases, many olfactory disorders are irreversible after a certain period of time, but in other cases, recovery without special treatment may occur. Therefore, despite many recent basic and clinical trials, effective treatment is limited. This review article attempts to find out the methods of the latest treatments proposed in the case of olfactory and taste disorders, and to find out the advantages and disadvantages of each. (J Clinical Otolaryngol 2020;31:139-147)

KEY WORDS: Smell · Taste · Disorders · Treatemnt.

서 론

후각 이상 치료의 시작은 어떤 원인에 의해 후각의 이상이 있었는지에 대해 파악하는 것이다. 따라서 치료 전략의 수립은 전체 후각 경로의 어떤 영역이 부정적인 영향을 주는지 아는데 달려 있다. 물론 중복되는 부분이 있지만 대부분의 후각 장애는 비강 기류 패턴의 변화, 점액의 건조 혹은 과도한 분비 또는 염증 과정에 의해 분자가 수용체에 도달하는 능력을 방해받거나(전도성), 후각 수용체 또는 후각 관련 중추 신경 구조 또는 과정이

손상되거나 변화되는 것(감각신경성)에 기인한다.

급성 상기도 감염은 일반적으로 비강 폐쇄 및 후각 기능 장애를 일으키며 대부분의 경우 적어도 환자가 만족할 정도로 회복이 된다. 그러나 급성 상기도 감염도 경우에 따라서는 만성 염증과 같이 후각 신경 상피 손상으로 인한 기능 장애를 초래할 수 있다. 섬모 수상 돌기가 후각 상피 위에 있는 점액으로 직접 투사되는 후각 수용체 세포는 특이하게 바이러스, 세균 및 이종 생물 환경의 노출에 취약한 구조이다. 기능 장애로부터 보호하기 위한 수단으로 고유층 근처에 위치한 줄기 세포는 손

상된 수용체와 지지 세포를 다시 채울 수 있지만, 때로는 줄기 세포 자체가 손상될 수 있다. 이런 경우의 후각 이상은 수용체 세포 교체 속도가 신경 세포 사망 속도와 보조를 맞추지 못할 때 발생한다.¹⁾

비강 폐쇄, 분비물, 안면 통증 및 후각 기능 장애와 같은 증상이 연속된 12주 이상 지속된 만성 부비동염에서, 후각 이상의 정도는 전체 비폐색의 양과 후열 혼탁의 양과 관련이 있다.^{2,3)} 또한 Kern은 림프구, 대식세포 및 호산구의 유입으로 표시되는 후각 점막 내의 염증 과정이 비부비동 질환에 존재함을 입증했고, 그로 인한 염증 과정의 정도가 후각 검사와 관련이 있다고 보고했다.⁴⁾ 이러한 관찰은 이후 다른 사람들에 의해 보고되었다. 따라서 만성 비부비동염에서 후각 부위의 호산구 존재^{5,6)} 및 나이, 알레르기, 천식, 흡연력, 아스피린 불내성⁷⁾ 등 다양한 동반 질환 변수와 관련이 있다는 것이 잘 알려져 있다.

대부분 바이러스에 의해 유발되는 급성 상기도 감염으로 인한 무후각증 환자의 비강 생검은 후각 상피의 광범위한 반흔화, 수용체 세포 수 감소, 나머지 수용체 세포에 섬모가 없거나 더 적으며, 감각 상피가 호흡 상피로 대체되는 특성을 보인다⁸⁻¹¹⁾. 따라서 누적된 손상으로 인한 상피의 축적된 결함은 경미한 호흡기 감염이 중년 및 고령자에게 심각한 후각 이상을 유발할 수 있는 원인을 부분적으로 설명한다. 임상에서 흔하게 관찰되는 장기적인 후각 상실의 주요 원인인 감기로 인한 후각 이상조차도 코 막힘 이상의 것을 반영할 수 있다. 감기의 여파는 후각 상피에 영향을 미치는 다른 장애와 마찬가지로 이상후각(dysosmia) 또는 환후각(phantosmia)을 발생시킬 수 있다. 이러한 현상은 서로 다른 종류의 수용체 유형에 대한 차별적 바이러스 손상으로부터 입력 패턴의 혼돈을 반영하는 것으로 추측할 수 있다.

후각과 비교할 때, 미각 장애에 대한 치료법은 상대적으로 거의 발표되지 않았지만, 이상 미각 및 환미각증의 증상 완화를 위한 수많은 접근법이 제안되었다. 변화된 미각 기능에 대한 대부분의 불만, 특히 왜곡 및 지속적인 미각 이상은 약물 부작용에 대해 이차적인 것으로 보인다.⁵⁾ 청결하지 못한 구강 위생, 구강 감염, 구심성 미각 신경 손상, 일부 비타민 및 미네랄 결핍도 관련되어 있다. 이 장에서는 미각장애 치료에 적용될 수 있는 보

편화 된 접근법을 소개하고자 한다.

본 론

다음은 후각과 미각 이상을 해결하기 위해 문헌에 제안된 요법을 가나다 순서로 나열한 것이다.

1. 후각 이상의 치료

비타민 A

비타민 A(β - 카로틴 또는 레티놀)는 다양한 원인으로 인한 후각 손실에 대해 고려해볼 수 있는 치료법으로 알려져 있다. 화학감각에서 비타민 A의 초기 사용은 색소 상피가 후각 신경 전달에 중요하다는 생각에 기반을 두고 있으며, 비타민 A의 대사 산물인 레티노산은 후각계를 비롯한 많은 조직 내에서 조직 발달과 재생에 관여하는 전사 조절제이기 때문에 개념적으로 손상된 후각 조직의 재생에 도움이 될 수 있다.¹²⁾ Reden 등¹²⁾이 시행한 후각 소실환자의 이중 맹검 실험에서 3개월간의 경구 비타민 A 투여한 후 후각기능의 향상은 있었으나, 두 군 간의 차이는 없었다. 그러나 최근 Hummel 등¹³⁾은 상기도 감염 및 두부 외상으로 인한 후각 소실 환자를 대상으로 비강 내 비타민 A(10,000 IU/day)를 투여하고 후각 훈련을 추가하여 시행했다. 두 가지 원인에 의한 환자들 중 후각 훈련과 함께 비타민 A를 투여한 군이 후각 훈련만 한 그룹에 비해 의미 있게 호전이 있었고, 특히 상기도 감염 후 후각 소실 환자에서는 후각 역치 후각 식별이 좋아졌다고 보고했다. 하지만 역시 대조군이 없는 연구라는 한계가 있다.

수술

만성 비염의 증상이 약물적인 치료에 반응하지 않을 경우 비강 수술을 자주 시행하게 되고, 이후 일반적으로 국소 코르티코스테로이드를 계속 사용한다. 만성 부비동염과 비용종의 경우도 수술적인 치료를 고려하고, 이후 스테로이드 치료를 하게 된다. 비내시경 수술 전후 후각 기능 결과에 관한 많은 연구에서 다양한 결론이 있는데, Kohli 등¹⁴⁾은 비내시경 비강 수술 전후 후각 기능을 측정한 31건의 연구에 대한 메타 분석을 수행한 결

과, 측정하는 후각 기능 검사에 따라 차이가 있긴 하지만 상당한 수에서 수술 후 기능 향상이 있고, 개선의 정도는 수술 전 후각 기능의 정도에 따라 달라진다고 보고했다. 또한 최근 보고에는 수술 전 CT가 수술 후 후각 기능과 관련이 있다고 했고, 김 등¹⁵⁾은 수술 전 CT 상 후열의 혼탁도 정도가 수술 후 후각 기능의 결과를 예측할 수 있다고 보고했다. Rudmik 등¹⁶⁾은 내시경적 부비동 수술 후 후각의 향상은 수술 전에 후각 소실인 환자와 비용종이 동반된 만성부비동염 환자에서 수술 후 호전 정도가 더 좋다고 보고했고, 임 등¹⁷⁾은 특히 호산구성 비용종의 경우, 수술 후 후각 향상이 더 뚜렷하다고 하였다. 한편, 사골동의 호산구 침윤정도와 기저막의 두께가 후각의 상태를 반영하지만, 이것이 수술 후 후각 기능의 향상을 예측하지는 못한다고 하였다.¹⁸⁾ 반면, 비부비동염 이외의 원인에 대한 후각 이상에서의 수술의 유용성에 대해서는 아직 논란의 여지가 있고, Schriever 등¹⁹⁾은 비중격 성형술 1년 후 측정된 후각 기능은 개선 효과가 없었다고 보고했다.²⁰⁾ 아울러 비성형술이 후각에 미치는 영향은 아직 밝혀지지 않았으나, 기능 향상이 있을 수 있을 것이다.

스테로이드 요법

스테로이드 요법은 실제 임상들이 가장 많이 이용하는 방법인데, 경구 스테로이드 요법에 반응이 좋은 경우, 거의 예외 없이 비부비동 질환으로 인한 후각저하이다. 만성 부비동염과 비용종에 의해 이차적으로 발생한 후각 이상에 관하여 국소 스테로이드와 전신적인 스테로이드사용에는 근거가 있는데, 강력한 항염증작용으로 점막의 종창과 비용의 크기를 줄여주므로 비강의 통기성 및 후열의 개존도를 증가시킨다는 것이다. 그러므로 전도성 후각저하 환자에게는 전신적 스테로이드가 뛰어난 효과가 있다고 할 수 있다. 그러나 후각 이상의 원인이 만성 부비동염(염증성 원인)이 아닌 경우의 스테로이드 사용은 문헌상 근거가 부족하여 사용의 정당성을 결론 내기가 어렵다.

Schriever 등²¹⁾은 다양한 원인(52%가 비부비동질환에 의한 후각 이상)의 후각 이상환자에서 14일간의 메틸프레드니솔론(Methylprednisolone) 투여 전후 후각 검사 결과, 환자 중 27%에서 의미 있는 증가를 관찰하였다.

Jiang 등²²⁾은 외상 후 후각 소실환자에게 고농도 프레드니솔론을 투여하여 환자의 16.4%가 호전을 보였다고 보고했으나, 두 연구는 대조군이 없다는 한계를 가지고 있다.

전신 스테로이드 요법에 아연, 비타민 B, Gingko biloba를 추가하기도 하는데, 그 효과에 대해서는 불분명하다. 최근에 여러 원인으로부터 비롯된 후각 장애 환자에게 Budesonide 스프레이 사용과 후각훈련을 같이 한 군이 후각 훈련만 한 군에 비해 후각 인지 검사 점수가 더 향상 되었다고 보고했다.²³⁾

현재까지 전신 스테로이드 요법의 적절한 용량과 횟수에 관한 근거 중심의 진료지침은 있지 않고 각 임상들의 신중하게 결정해야 한다. 특히 부비동염과 관련이 없는 후각 소실의 경우는 특히 신중함이 필요하다.

아연

아연은 많은 문헌에서 화학 감각 이상에 대해 가장 널리 인용되고 논란이 되는 치료제이다. 대부분의 연구가 미각에 초점을 맞추고 있지만, ZnSO₄가 후각 기능 장애를 개선한다는 주장이 있다.²⁴⁾ 그러나 화학 감각 장애가 있는 106명의 환자에게 위약과 ZnSO₄ 투여군을 비교한 이중 맹검 연구에서 아연이 미각 또는 후각 기능에 통계적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.²⁵⁾ 최근의 이중 맹검 연구에서도 아연이 일반적인 후각 또는 미각 문제에 대한 효과적인 치료법으로 입증되지 않았다.²⁶⁾

양압호흡기(Continuous positive air pressure)

폐쇄성 수면 무호흡증이 후각 기능에 부정적인 영향을 미칠 수 있다는 보고가 있다.^{27,28)} Walliczek-Dworschak 등²⁹⁾은 12주 연속 양압(CPAP) 치료 전후에 44명의 폐쇄성 수면 무호흡 환자의 후각 및 미각 기능을 평가했다. 치료 후 후각 역치와 인지 검사 점수의 개선이 있었으나, 비치료 대조군이 사용되지 않은 한계가 있다.

항생제

세균성 또는 바이러스성 비부비동염으로 인한 후각 기능에 대한 항생제의 효과는 제한된 수의 항생제에서만 평가되었기 때문에 명확하지는 않다. Videler 등³⁰⁾

시행한 무작위 대조 연구에서 29명의 만성 부비동염 환자(62%에서 비용종이 존재)에 대한 azithromycin(1주 동안 3일 동안 500 mg/일, 다음 11주 동안 500 mg/주)의 영향을 평가했다. 모든 피험자는 일반적인 기존의 치료에 반응이 없었으며, 92%는 비강 수술 과거력이 있었다(이전 수술의 평균 횟수=2.5). 후각 검사는 12개월 동안의 치료 기간의 시작, 중간 및 끝에서 이루어졌으나, azithromycin의 사용은 후각 검사 점수에 어떤 영향도 미치지 않았다. 비슷하게 상기도감염으로 인해 후각 이상이 발생한 환자를 대상으로 한 무작위 이중 맹검 위약 대조 연구에서 minocycline을 대상으로 진행했을 때에도(약물 n=26; 위약 n=29) 후각 역치, 식별, 인지 검사의 결과에 차이가 없었다.³¹⁾

수술 전 항생제 사용과 후각 기능과의 관계를 보면, Ramakrishnan 등³²⁾은 비내시경 수술 전 성인 만성 불응성 부비동염 환자의 수술 전 항생제 사용 기간에 관계 없이 후각 인지 검사의 점수와 관련이 있는지를 조사했는데, 수술 전 검사 점수는 항생제를 1~14일(n=102), 15~28일(n=69) 또는 29일 이상(n=100) 사용했거나(n=163) 사용하지 않은 사람 간에 차이가 없었다. 최근 Wang 등³³⁾은, 후각 기능 장애의 평가 및 치료를 위해, 후향적 연구를 시행하여 초기 감염 시점의 항생제 사용이 후각 인지, 식별 역치 기능에 이후 수 개월간 어떤 영향을 미치는지 조사했다. 상, 하기도 감염 또는 비부비동염에 이차적인 후각 기능 장애를 가진 280명의 환자를 대상으로 하였고, 상기도 감염 후 항생제를 복용한 후각 이상 환자가 복용하지 않은 환자보다 후각 역치가 낮았다. 또한 상기도 감염 후 후각 장애 환자와 비부비동 질환자의 경우, 정균 항생제보다 살균 항생제를 복용한 환자의 후각 역치가 더 낮았다. 후각 인지 검사의 결과에 대한 영향은 분명하지 않았다. 이 후향적 연구는 상당한 한계가 있으나, 살균 항생제 치료가 코 염증성 장애로 인한 후각 민감도의 만성적 감소, 최소한 어느 정도는 완화에 도움이 됨을 시사한다.

후각 훈련

특정분야의 장기간 또는 단기간의 지속된 훈련은 해당 뇌의 부위를 발달시키는 것으로 알려져 있다. Martin

등은 일반사람들과 비교 시 전문 조향가의 뇌 회백질 부피가 증가되어 있음을 확인했고, 증가된 anterior primary olfactory(piriform) cortex와 left GR/MOG의 양이 조향가의 숙련 정도와 양의 상관관계를 가진다는 사실을 규명했다.³⁴⁾ 아울러 그 동안 많은 연구에서 후각 수용 세포가 재생될 수 있음이 증명되었고, 이러한 사실들을 바탕으로 Hummel 등은 상기도 감염, 두부 외상 후 발생하거나 특발성으로 발생한 후각이상 환자를 대상으로 후각소를 이용한 후각 훈련을 통한 치료 방법을 제시하여 그 효과에 대한 임상적인 연구를 처음 발표하였고,³⁵⁾ 다기관 연구를 통하여 그 효과의 보편성에 대해서도 보고하였다.³⁶⁾ 후각 훈련은 아직 명확한 생물학적 기전은 밝혀져 있지 않으나, 신경가소성(neuroplasticity)을 기반으로 일정기간 지속적으로 후각소를 후각 신경에 노출시킬 경우, 기능을 잃었거나 저하된 후각 신경이 회복 또는 재생되는 것으로 보이며, 이러한 효과는 말초 후각 신경뿐만 아니라, 후각과 관련된 상위 중추 신경계에도 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 이후 냄새의 개수, 농도, 훈련 기간, 종류, 개수 등의 후각 훈련 방법의 변화를 통해 추가적인 효과와 표준화를 위한 시도가 있으나, 아직 더 많은 연구가 필요하다. 변화된 방법에 의한 결과를 보면 고농도 후각소에 의한,³⁶⁾ 더 많은(다양한) 후각소에 의한,³⁷⁾ 훈련 기간이 더 긴 후각훈련이³⁸⁾ 후각 기능 회복이 좋았다고 보고하고 있다. 최근 13개의 후각 훈련 연구에 대한 메타 분석에 따르면 후각 역치, 식별 및 인지 기능 모두 후각 훈련의 영향을 받았으며, 인지와 식별 기능이 가장 큰 효과가 있고 역치 기능이 중등도의 효과가 있다고 했다.³⁹⁾

국내에서는 2010년대 중반부터 후각 훈련이 시도되어 오다가 최근에 그 결과가 지상으로 발표되고 있는데, 아직 적응증, 훈련의 기간, 후각원의 종류, 한국인과의 친밀도 등에 대한 표준화된 방법은 없는 실정이다.⁴⁰⁻⁴²⁾ 최근 최 등⁴³⁾은 상기도 감염 후 발생한 후각 소실 환자에서 5가지의 후각소를 이용한 후각 훈련이 대조군에 비해 40% 정도의 후각 기능 향상이 있음을 보고하였다. 다만 후각 훈련에 관한 여러 보고는 이중 맹검과 명확한 대조군의 부재 등으로 후각 훈련 효과를 정확히 평가하는데 한계가 있다.

α -Lipoic acid (ALA)

α -Lipoic acid(ALA)는 높은 농도(600 mg/일)에서 당뇨병성 신경병증을 치료하거나 예방하는데 효과가 있는 것으로 알려져 있다⁴⁴⁾. Hummel 등⁴⁵⁾은 비맹검 연구에서 ALA(3~11개월 동안 600 mg/day)가 상기도감염 후 후각 장애 환자 23명의 후각기능에 미치는 영향을 평가했는데, 후각 역치, 식별 및 인지 검사 결과, 환자의 61%에서 호전을 보였다. 개별 검사의 분석에서는 후각 식별 검사에서 통계적으로 유의미한 개선을 보였다($P < 0.05$). 그러나 투여 기간(평균=4.6개월)에 대해 일관성이 결여되어 있고, 많은 수의 환자가 상기도 감염 후 후각 이상의 자발적인 회복을 경험한다는 점과⁴⁶⁾ 이후 결과를 뒷받침하는 다른 연구가 없었기 때문에 치료법의 효과에 대해서는 아직 의문점이 많다.

Caroverine

Quint 등⁴⁷⁾은 N-methyl-D-aspartate의 길항제이고, Quinoxaline 유도체인 caroverine이 후각 기능의 감각 신경 변화가 있는 환자의 치료에 효과적이지를 조사하였으며, 이는 달팽이관에서 Quinoxaline 유도체가 glutamate-mediated 흥분독성을 예방하고, 수지상 및 시냅스 복구 메커니즘을 유발한다는 근거로 같은 작용이 후각기능에도 영향을 준다는 가정하에 효과 여부를 알고자 했다⁴⁸⁻⁵⁰⁾. 비전도성 후각 장애 환자 77명 중 51명은 4주 동안 하루에 120 mg의 caroverine을 투여 받았고, 대조군은 같은 기간 동안 Zinc sulfate(400 mg/일)을 투여 받았다. 치료기간 전후에 후각 인지 및 n-부탄올 역치 검사는 시행되었고, 기준선에 비해, caroverine을 복용한 후각 소실 피험자는 후각 역치($P=0.005$) 및 인지($P=0.042$) 검사에서 치료 후 더 나은 성과를 보였다. Caroverine은 또한 후각 감퇴 피험자의 역치를 개선했지만, 인지 검사 점수는 개선하지 않았다. ($P=0.041$). 아연 복용군에서는 두 증상군에서 이러한 개선을 입증하지 못했다. 이 연구의 결과는 다른 병인의 구별이 없이 이루어진 점, glutamate 길항제의 장기간 복용으로 인한 부작용을 고려해야 한다는 점, 증상 호전의 효과가 크지 않았고 대조군이 없다는 단점이 있다.

Phosphodiesterase inhibitors

Phosphodiesterase 억제제는 세포 내 cAMP의 분해 방지를 통해 후각 기능을 개선할 수 있다고 알려져 있다. 시도된 약제는 Pentoxifylline과 theophylline이고 theophylline의 경구 투여와 비강 내⁵¹⁾ 분무 시 후각 및 미각의 향상이 있다고 보고했으나, 대조군이 없다는 한계가 있고, 많은 연구에도 불구하고 아직까지는 근거가 부족하다.

Sodium citrate

유리 칼슘은 후각 점막과 말초 후각계의 억제 처리에 관여한다. 즉, 코점막 점액층의 유리 칼슘이 후각 세포 내의 신호전달체계에 negative feedback inhibition역할을 한다는 개념에 따라 칼슘 완충제, 즉 구연산 나트륨을 사용하여 유리 칼슘을 고갈시키면 후각 신호가 증폭되고, 결과적으로 후각 기능이 향상된다는 것을 여러 연구에서 확인하고자 했다. Whitcroft 등⁵²⁾의 첫 번째 무작위 임상 시험에서 (2016), 57명의 후각 이상 환자(상기도 감염 후, 외상 후 또는 특발성)에게, 한쪽 비강에 구연산 나트륨(3.5 g/140 mL)을, 다른 비강에는 0.9% 염화나트륨을 점적하였고, 각각의 비강에서 독립적으로 후각 검사를 시행하였다. 상기도 감염 후 후각 소실 환자에서 위약을 투여한 쪽과 비교하여 구연산 나트륨을 투여한 쪽의 후각 인지 점수가 현저히 개선되었다. 이후 Whitcroft 등의 두 번째 임상 시험에서, 상기도 감염 후 후각 이상 환자 49명을 대상으로 한 콧구멍에 구연산 나트륨 치료(3.5 g/140 mL)를 다른 쪽에는 0.9% 염화나트륨을 처리한 후 각 비강의 후각 검사를 시행했고, 구연산 나트륨을 처리한 군에서 후각 역치의 향상이 있었다. 무작위 임상 시험에서, 31명의 후각 이상 환자 (상기도 감염 후, 외상 후 또는 특발성)에게 첫째 날은 생리식염수를 비강에 투여, 셋째 날 구연산 나트륨을 같은 방법으로 투여하여 투여 전후에 후각 검사를 시행하였다. 30명의 환자에서 구연산 나트륨 투여 후 1시간 이내에 후각 점수 향상이 있었다. Philpott 등⁵³⁾은 다양한 원인으로 발생한 후각 이상 환자를 대상으로 한 구연산 나트륨(3.5 g/140 mL) 비강 스프레이와 대조군인 멸균수 스프레이 분무를 이용한 무작위 이중 맹검 시험에

서 4 가지 냄새 물질(PEA, n- 부탄올 (BUT), 아세트산 (ACA), 유칼리톨(WC))에 대한 역치 민감도 평가를 분 무 후 15분 간격으로 2시간까지 측정했다. 4가지 냄새 중 3가지 냄새에 대해 구연산 나트륨 분무군에서만 유의한 차이가 있었고, 환자의 32%에서 역치 민감도의 향상이 있었다(ACA 역치에 대한 영향은 분명하지 않음). 그러나 효과는 적었고 부작용으로 콧물, 인후염, 코자극 등이 나타났다.

따라서 비강 내 구연산 나트륨 투여는 상기도 감염 후 후각 소실을 포함한 비전도성 후각 이상 환자에서 30~60분 정도 지속되는 치료 효과가 있는 것으로 보인다.⁵⁴⁾ 여러 연구를 종합해 보면 구연산 나트륨의 비강 주입이 일부 후각 이상 환자의 후각 기능을 향상시킬 수 있음을 시사하지만 효과의 정도와 지속 기간은 적다.

2. 미각 이상의 치료

구강 위생

불결한 구강위생은 특히 고령층에서 미각의 기능 감소와 연관되어 있다. Solemdal 등⁵⁶⁾은 고령자의 미각 기능은 불결한 구강 상태, 충치, 구강건조증이 있을 때 감소하고, 구강건조증이 있는 경우 단맛과 짠맛의 감별 능력이, 구강 내 세균수가 많은 경우는 신맛의 감별 능력이 감소한다고 했다. 또한 고령층에서 혀의 표면을 덮고 있는 음식물의 집합체, 혈액성분, 탈락한 상피세포, 세균 등을 제거할 경우에 미각 기능이 회복된다. 구강 칸디다증 및 기타 진균 감염을 제거하기 위한 Nystatin 사용 및 기타 치료는 일반적으로 악성 신생물에 대한 방사선 및 화학 요법 치료에 이차적으로 발생한 미각 장애 치료로 제안된다.

아연

알려진 대로 후각 및 미각 장애 치료에 경구 황산 아연(ZnSO₄)의 사용은 논란의 여지가 있다. 아연 복용이 미각의 향상에 도움이 된다는 연구와 위약군과의 이중 맹검 시험에서 미각기능에 차이가 없다는 논문이 있다. 또한 아연이 두경부암으로 방사선치료를 받는 환자의 미각 변화를 예방하지 못하는 것으로 보고되었고, 다만 신장질환 등의 아연 결핍 상황에서 아연의 보충은 미각

기능을 향상시킬 수 있다고 보고되었다.^{57,58)}

약물의 조정, 대체, 중단

미각장애의 치료는 원인을 철저히 조사하여 그에 맞는 치료를 시행하여야 한다. 비강질환으로 인한 후각장애가 원인인 경우, 내과적 치료와 필요한 경우 수술적 치료를 시행하여야 한다. 약물관련 미각 장애의 유병률이 높다는 것이 보고되었다.⁵⁹⁾ 일본에서 이루어진 연구에 의하면 후각 미각 장애를 호소한 2,000명의 환자 중 25% 이상에서 약물 관련 미각 이상을 호소했고, 이는 50세 이상에서, 어려서부터 약물을 복용할 때 더 흔하다고 보고했다.^{60,61)} Shinkai 등은 약물 복용 시에 가장 많은 부작용은 구강 건조(57%), 구강출혈(39%), 미각의 변화(33%)라고 보고했고⁶²⁾ 미국에서 처방되는 상위 200개 약제들이 잠재적으로 미각 변화를 유발할 수 있다고 했다.⁵⁹⁾

약물과 관련된 미각 저하, 왜곡 또는 환미각을 회복시키기 위해서는 약물 중단 또는 투여량을 조절해야 한다. 기존 질환의 치료에 꼭 필요치 않은 약인 경우 중단하거나 같은 치료효과를 가진 다른 약으로 바꾸어 본다. 원인이 되는 약을 중단하여도 증상의 호전이 약물이 가지는 반감기와 관련되어서 즉시 호전되지 않고 많은 경우에 중단 후 회복에 5개월에서 1년이 걸릴 수 있다.^{63,64)} 또한 나이, 성별 그리고 체질량지수와 관련이 있다. 약물 중단 후 미각 이상이 장기간 지속되는 이유는 첫째 약물의 표적, 효소 그리고 수송체가 약물 중단 후 바로 기준치로 돌아가지 않기 때문인데, 이 현상은 특히 drug clearance가 감소한 고령에서 더 나타난다. 두번째로 다수의 친지용성 약물의 조직내 축적이 천천히 순환되기 때문이다. 세번째로는 미각 소실이 미각 수용체의 회전율과 보충의 손상을 가져와서 생길 수 있기 때문이며, 이는 항암제가 세포분열을 중지하는 경우에 볼 수 있다.

인공 타액

침분비의 감소는 구강 위생과 기능에 영향을 주는데, 이런 구강건조증은 미미한 정도의 침분비 저하에서부터 완전한 구강 건조증까지 범위가 넓으며, 발생, 저작, 연하 그리고 소화기능에도 영향을 줄 수 있다. 침에는 주성분인 수분 이외에도 200가지 이상의 단백질과 펩타이

드 등이 있어서 구강의 점막과 미각에 관여하는 상피층의 유지에 중요하다. Morris- Wiman 등⁶⁵⁾은 rat에서 설하, 악하선을 제거한 뒤 미뢰 소실을 확인하였고, 이후 섭취하는 물에 epidermal growth factor를 추가하여 미뢰가 다시 생성됨을 확인하였다.

미각 기능에 침분비의 저하가 영향을 미친다는 것은 Sjoren 증후군 환자, 폐경기, 환경오염, 방사선치료, 당뇨, 약제(항우울제, 항고혈압제, 항히스타민제 등)를 복용한 환자가 미각 이상을 호소하는 데서 관찰할 수 있는데, 이는 미각의 신호 전달과 직접적인 관계는 없다. 이외에도 항암제사용 환자가 구강건조증과 인후통보다 미각의 변화를 더 자주 호소하는 경우가 있는데, 이는 입마름이 미각 소실의 촉매제로 역할을 한 것으로 생각된다.⁶⁶⁾

인공 타액 및 보습제가 구강 건조증으로 고통받는 환자의 미각 기능을 향상시키는 정도는 알려져 있지 않다. 이런 인공제제에는 타액에 포함된 단백질, 호르몬, 펩타이드는 포함되어 있지 않다. 이런 인공제제들이 미각 기능에 어떤 영향을 미치는지에 대한 연구는 아직 이루어지지 않았으나, 아마도 구강 점막 기능의 향상과 안정에 도움이 될 거라 생각된다. 콜린성 부교감신경 자극제인 Pilocarpine이 타액 분비를 촉진시키는데, 이는 인공 타액보다 좀더 효과적이라고 알려져 있고,⁶⁷⁾ 다른 방법으로 신맛의 캔디나 껌 등으로 타액분비를 촉진시켜서 미각 이상이나 환미각을 호소하는 환자에게 유용할 수 있다.

철분 결핍

철분 결핍으로 발생한 미각 장애 환자에서 철분의 보충이 기능을 회복하게 할 수 있다.

결 론

이상에서 후각 또는 미각 장애에 대한 잠정적인 치료법의 효과에 대해 근거 중심으로 살펴보았다. 가장 널리 알려진 치료법 중에는 ALA, 후각 훈련, Phosphodiesterase inhibitors, 비타민 A 및 아연이 있었으나, 효능에 대한 강력한 증거는 대부분의 연구에서 부족하다. 이중 맹검 설계와 치료되지 않은 동시 대조군이 대부분의

경우 누락되었으며, 변화가 발생할 때 임상적 중요성에 대한 평가도 누락된 것이 대부분이었다. 이는 후각과 미각 질환에 대한 병태생리적인 상황을 정확히 파악하지 못함에서 비롯된 것이라고 생각되며, 앞으로 기초적인 연구를 기반으로 임상 연구를 연계하여 기존 연구의 약점이 보완되는 훌륭한 연구가 이어지리라 기대해 본다.

중심 단어 : 후각, 미각, 질환, 치료.

REFERENCES

- 1) Mackay-Sim A, St John J, Schwob JE, Hoo, gustation. Neurogenesis in the adult olfactory epithelium. 2015. p.133-56.
- 2) Soler ZM, Pallanch JF, Sansoni ER, Jones CS, Lawrence LA, Schlosser RJ, et al. Volumetric computed tomography analysis of the olfactory cleft in patients with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5(9):846-54.
- 3) Doty RL, Mishra A. Olfaction and its alteration by nasal obstruction, rhinitis, and rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2001; 111(3):409-23.
- 4) Kern RC. Chronic sinusitis and anosmia: pathologic changes in the olfactory mucosa. *Laryngoscope* 2000;110(7):1071-7.
- 5) Hauser LJ, Chandra RK, Li P, Turner JH. Role of tissue eosinophils in chronic rhinosinusitis-associated olfactory loss. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7(10):957-62.
- 6) Lavin J, Min JY, Lidder AK, Huang JH, Kato A, Lam K, et al. Superior turbinate eosinophilia correlates with olfactory deficit in chronic rhinosinusitis patients. *Laryngoscope* 2017; 127(10):2210-8.
- 7) Litvack JR, Fong K, Mace J, James KE, Smith TL. Predictors of olfactory dysfunction in patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2008;118(12):2225-30.
- 8) Douek E, Bannister LH, Dodson HC. Recent advances in the pathology of olfaction. *Proc R Soc Med* 1975;68(8):467-70.
- 9) Yamagishi M. [Immunohistochemical study of the olfactory epithelium in the process of regeneration]. *Nihon Jibiinkoka Gakkai kaiho* 1988;91(5):730-8.
- 10) Jafek BW, Hartman D, Eller PM, Johnson EW, Strahan RC, Moran DT. Postviral olfactory dysfunction. *American Journal of Rhinology* 1990; 4(3):91-100.
- 11) Yamagishi M, Fujiwara M, Nakamura H. Olfactory mucosal findings and clinical course in patients with olfactory disorders following upper respiratory viral infection. *Rhinology* 1994;32(3):113-8.
- 12) Rawson NE, LaMantia AS. A speculative essay on retinoic acid regulation of neural stem cells in the developing and aging olfactory system. *Exp Gerontol* 2007;42(1-2):46-53.
- 13) Hummel T, Whitcroft KL, Rueter G, Hachner A. Intranasal vitamin A is beneficial in post-infectious olfactory loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274(7):2819-25.
- 14) Kohli P, Naik AN, Farhood Z, Ong AA, Nguyen SA, Soler ZM, et al. Olfactory outcomes after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a meta-analysis. *Otolaryngol Head*

- Neck Surg 2016;155(6):936-48.
- 15) Kim DW, Kim JY, Kim SW, Jeon SY. Postoperative olfactory results in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis according to wound healing status. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2013;6(3):146-51.
 - 16) Rudmik L, Smith TL. Olfactory improvement after endoscopic sinus surgery. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;20(1):29-32.
 - 17) Im D, Yang YS, Choi HR, Han K, Hong S-C, Cho JH, et al. Do eosinophilic polyps act as a reliable predictor of olfactory dysfunction and postoperative recovery in chronic rhinosinusitis? *Korean Journal of Otorhinolaryngology-Head Neck Surgery* 2018;61(6):300-7.
 - 18) Soler ZM, Sauer DA, Mace JC, Smith TL. Ethmoid histopathology does not predict olfactory outcomes after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24(4):281-5.
 - 19) Schriever VA, Gupta N, Pade J, Szweczyńska M, Hummel T. Olfactory function following nasal surgery: a 1-year follow-up. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270(1):107-11.
 - 20) Kilicaslan A, Acar GO, Tekin M, Ozdamar OI. Assessment the long-term effects of septoplasty surgery on olfactory function. *Acta Otolaryngol* 2016;136(10):1079-84.
 - 21) Schriever VA, Merkonidis C, Gupta N, Hummel C, Hummel T. Treatment of smell loss with systemic methylprednisolone. *Rhinology* 2012;50(3):284-9.
 - 22) Jiang RS, Twu CW, Liang KL. Medical treatment of traumatic anosmia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;152(5):954-8.
 - 23) Nguyen TP, Patel ZM. Budesonide irrigation with olfactory training improves outcomes compared with olfactory training alone in patients with olfactory loss. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8(9):977-81.
 - 24) Henkin RI, Patten BM, Re PK, Bronzert DAJAoN. A syndrome of acute zinc loss: cerebellar dysfunction, mental changes, anorexia, and taste and smell dysfunction. 1975; 32(11):745-51.
 - 25) Henkin RI, Schechter PJ, Friedewald WT, Demets DL, Raff M. A double blind study of the effects of zinc sulfate on taste and smell dysfunction. *Am J Med Sci* 1976;272(3):285-99.
 - 26) Lyckholm L, Hedding SP, Parker G, Coyne PJ, Ramakrishnan V, Smith TJ, et al. A randomized, placebo controlled trial of oral zinc for chemotherapy-related taste and smell disorders. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2012;26(2):111-4.
 - 27) Shin DH, Ahn SH, Yang Y, Choi S, Cho JH, Hong SC, et al. The effect of sleep disordered breathing on olfactory functions: analysis by apnea-hypopnea index. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2017;10(1):71-6.
 - 28) Salihoglu M, Kendirli MT, Altundag A, Tekeli H, Saglam M, Cayonu M, et al. The effect of obstructive sleep apnea on olfactory functions. *Laryngoscope* 2014;124(9):2190-4.
 - 29) Walliczek-Dworschak U, Cassel W, Mittendorf L, Pellegrino R, Koehler U, Guldner C, et al. Continuous positive air pressure improves orthonasal olfactory function of patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2017;34:24-9.
 - 30) Videler WJ, Badia L, Harvey RJ, Gane S, Georgalas C, van der Meulen FW, et al. Lack of efficacy of long-term, low-dose azithromycin in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Allergy* 2011;66(11):1457-68.
 - 31) Reden J, Herting B, Lill K, Kern R, Hummel T. Treatment of postinfectious olfactory disorders with minocycline: a double-blind, placebo-controlled study. *Laryngoscope* 2011;121(3):679-82.
 - 32) Ramakrishnan VR, Mace JC, Soler ZM, Smith TL. Examination of high-antibiotic users in a multi-institutional cohort of chronic rhinosinusitis patients. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7(4):343-51.
 - 33) Wang JJ, Chen J, Doty RL. Impact of antibiotics on smell dysfunction. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2018;4(1):33-8.
 - 34) Delon-Martin C, Plailly J, Fonlupt P, Veyrac A, Royet JP. Perfumers' expertise induces structural reorganization in olfactory brain regions. *Neuroimage* 2013;68:55-62.
 - 35) Hummel T, Rissom K, Reden J, Hahner A, Weidenbecher M, Huttenbrink KB. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope* 2009;119(3):496-9.
 - 36) Damm M, Pikart LK, Reimann H, Burkert S, Goktas O, Haxel B, et al. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: a randomized, controlled, multicenter study. *Laryngoscope* 2014;124(4):826-31.
 - 37) Altundag A, Cayonu M, Kayabasoglu G, Salihoglu M, Tekeli H, Saglam O, et al. Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope* 2015;125(8):1763-6.
 - 38) Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Constantinidis J. Long term effects of olfactory training in patients with post-infectious olfactory loss. *Rhinology* 2016;54(2):170-5.
 - 39) Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, Hummel T. Effects of olfactory training: a meta-analysis. *Rhinology* 2017; 55(1):17-26.
 - 40) Kim BG, Kim BY, Shin JH, Kim SW, Kim SW. The effect of olfactory training using Korean version odorants: a preliminary study. *Korean Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery* 2018;61(10):522-7.
 - 41) Kim DY, Ha JH, Lee JH, Kim HJ, Park DY. Comparing the effectiveness of olfactory training, according as type and preference of odorant. *J Rhinol* 2019; 26(2):92-8.
 - 42) Jung YD, Kim DS, Kang BJ, Shin SH, Ye MK. The effects of olfactory training with intranasal corticosteroid spray in Korean patients with olfactory dysfunction. *J Rhinol* 2019; 26(2):106-22.
 - 43) Choi BY, Jeong H, Noh H, Park JY, Cho JH, Kim JK. Effects of olfactory training in patients with postinfectious olfactory dysfunction. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2020. ceo.2020.00143.
 - 44) Cakici N, Fakkal TM, van Neck JW, Verhagen AP, Coert JH. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 2016;33(11):1466-76.
 - 45) Hummel T, Heilmann S, Hüttenbriuk K-B. Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. *Laryngoscope* 2002;112(11):2076-80.
 - 46) London B, Nabet B, Fisher AR, White B, Sammel MD, Doty RL. Predictors of prognosis in patients with olfactory distur-

- bance. *Ann Neurol* 2008;63(2):159-66.
- 47) Quint C, Temmel AF, Hummel T, Ehrenberger K. The quinoxaline derivative caroverine in the treatment of sensorineural smell disorders: a proof-of-concept study. *Acta Otolaryngol* 2002;122(8):877-81.
 - 48) Ehrenberger K. Clinical experience with caroverine in inner ear diseases. *Adv Otorhinolaryngol* 2002;59:156-62.
 - 49) Nohl H, Bieberschulte W, Dietrich B, Udilova N, Kozlov AVJB. Caroverine, a multifunctional drug with antioxidant functions. *Biofactors* 2003;19(1-2):79-85.
 - 50) Duan M, Chen Z, Qiu J, Ulfendahl M, Laurell G, Borg E, et al. Low-dose, long-term caroverine administration attenuates impulse noise-induced hearing loss in the rat. *Acta Otolaryngol* 2006;126(11):1140-7.
 - 51) Henkin RI, Schultz M, Minnick-Poppe L. Intranasal theophylline treatment of hyposmia and hypogeusia: a pilot study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;138(11):1064-70.
 - 52) Whitcroft KL, Ezzat M, Cuevas M, Andrews P, Hummel T. The effect of intranasal sodium citrate on olfaction in post-infectious loss: results from a prospective, placebo-controlled trial in 49 patients. *Clin Otolaryngol* 2017;42(3):557-63.
 - 53) Philpott CM, Erskine SE, Clark A, Leeper A, Salam M, Sharma R, et al. A randomised controlled trial of sodium citrate spray for non-conductive olfactory disorders. *Clin Otolaryngol* 2017;42(6):1295-302.
 - 54) da Costa KVT, Carnaúba ATL, Rocha KW, de Andrade KCL, Ferreira SMS, Menezes PdL. What to propose to treat post-viral non-conductive smell disorder in COVID-19: a systematic review with meta-analysis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2020;86(6):781-92.
 - 55) Schiffman SS, Zervakis J, Graham BG, Westall HL. Age-related chemosensory losses: effect of medications. *ACS Publications*; 2002.
 - 56) Solemdal K, Sandvik L, Willumsen T, Mowe M, Hummel T. The impact of oral health on taste ability in acutely hospitalized elderly. *PLoS One* 2012;7(5):e36557.
 - 57) Burge JC, Schemmel RA, Park HS, Greene JA. Taste acuity and zinc status in chronic renal disease. *Journal of the American Dietetic Association* 1984;84(10):1203-6, 9.
 - 58) Sprenger KB, Bundschu D, Lewis K, Spohn B, Schmitz J, Franz HE. Improvement of uremic neuropathy and hypogeusia by dialysate zinc supplementation: a double-blind study. *Kidney Int Suppl* 1983;16:S315-8.
 - 59) Schiffman SS. Influence of drugs on taste function. *Handbook of Olfaction and Gustation*; 2015. p.911-26.
 - 60) Hamada N, Endo S, Tomita HJAO-L. Characteristics of 2278 patients visiting the Nihon University Hospital Taste Clinic over a 10-year period with special reference to age and sex distributions. *Acta Otolaryngol Suppl* 2002;(546):7-15.
 - 61) Tomita H, Yoshikawa T. Drug-related taste disturbances. *Acta Otolaryngol Suppl* 2002;(546):116-21.
 - 62) Shinkai RS, Hatch JP, Schmidt CB, Sartori EAJSCiD. Exposure to the oral side effects of medication in a community-based sample. *Spec Care Dentist* 2006;26(3):116-20.
 - 63) Schiffman SS. Taste and smell in disease (first of two parts). *N Engl J Med* 1983;308(21):1275-9.
 - 64) Stricker BH, Van Riemsdijk MM, Sturkenboom MC, Ottervanger JP. Taste loss to terbinafine: a case-control study of potential risk factors. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42(3):313-8.
 - 65) Morris-Wiman J, Segó R, Brinkley L, Dolce C. The effects of sialoadenectomy and exogenous EGF on taste bud morphology and maintenance. *Chem Senses* 2000;25(1):9-19.
 - 66) Sozeri E, Kutluturkan S. Taste alteration in patients receiving chemotherapy. *J Breast Health* 2015;11(2):81-7.
 - 67) Cifuentes M, Del Barrio-Diaz P, Vera-Kellet C. Pilocarpine and artificial saliva for the treatment of xerostomia and xerophthalmia in Sjogren syndrome: a double-blind randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2018;179(5):1056-61.