



내이 질환 치료에서 고실 내 약물 주입술의 활용

이 현 진^{1,2} · 장 문 영^{1,3} · 문 석 균^{1,3}

¹중앙대학교 의과대학 이비인후과학교실

²중앙대학교 광명병원 이비인후과

³중앙대학교병원 이비인후과

Intratympanic injection for treatment of inner ear diseases

Hyun-Jin Lee, MD^{1,2} · Munyoung Chang, MD, PhD^{1,3} · Seog-Kyun Mun, MD, PhD^{1,3}

¹Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

²Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Chung-Ang University Gwangmyeong hospital, Gwangmyeong, Korea

³Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Chung-Ang University Hospital, Seoul, Korea

Background: Intratympanic injection has emerged as a novel approach to bypass the blood-labyrinth barrier and effectively deliver drugs into the inner ear. This technique is used for treatment of various inner ear diseases and overcomes the limitations of systemic drug therapy. In this paper, we provide an overview of the application of intratympanic injection using steroids and gentamicin and highlight the major diseases and summarize the reported efficacy of this approach.

Current Concepts: Intratympanic steroid injections have been used for treatment of various inner ear diseases, including sudden sensorineural hearing loss, Ménière disease, and tinnitus. Therapeutic effects of steroids include reducing inflammation, modulating the immune response, improving cochlear blood flow, and maintaining ion homeostasis. Intratympanic gentamicin injections are primarily used to minimize hearing loss and control vertigo symptoms in patients with Ménière disease. Gentamicin selectively injures vestibular hair cells with minimal ototoxicity compared with other aminoglycoside antibiotics.

Discussion and Conclusion: Intratympanic injections offer several advantages, including targeted drug delivery, minimal systemic adverse effects, and rapid action. Reportedly, intratympanic steroid injections used as primary or salvage treatment are associated with positive outcomes in patients with sudden sensorineural hearing loss. Ménière disease also shows positive outcomes following intratympanic steroid and gentamicin injections. However, studies have reported conflicting results, and further research is required to standardize dosing and administration protocols. Intratympanic injections are a promising therapeutic option, and ongoing research is essential to optimize their efficacy and safety.

Key Words: Intratympanic injection; Steroids; Gentamicins; Sudden hearing loss; Meniere disease

Received: July 17, 2023 Accepted: July 23, 2023

Corresponding author: Seog-Kyun Mun

E-mail: entdoctor@cau.ac.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

내이 질환의 치료를 위한 전신적인 약물 치료는 혈액미로장벽(blood-labyrinth barrier)에 의해 제한을 받게 된다. 혈액미로장벽은 내이의 혈관 내막을 구성하는 세포들로 이루어져 있으며, 혈액과 내이 사이의 미세한 구조적 장벽을 형

성하여 외부로부터의 유해물질이나 독성 물질이 내이로 침투하는 것을 막아주는 역할을 한다. 그러나 이러한 혈액미로장벽은 치료를 위한 약물이 내이까지 충분히 전달되는 것을 어렵게 만들어, 그 농도가 내이까지 충분히 전달되지 못하게 된다. 이를 극복하기 위해 혈액미로장벽을 우회하여 약물이 내이로 효과적으로 전달될 수 있도록 하는 고실 내 약물 주입술(intratympanic injection)이 고안되었으며, 현재까지 여러 내이 질환의 치료에 이용되고 있다.

근대적 의미의 고실 내 약물 주입술은 1956년 Schuknecht [1]가 메니에르병(Ménière disease) 환자에게 아미노글리코사이드(aminoglycoside) 계열 항생제인 스트렙토마이신(streptomycin)을 주입하여 그 효과를 처음 보고하였다. 이후 스테로이드(steroid)가 고실 내 주입술을 통해 내이에 높은 농도로 전달이 가능함이 알려지면서, 전신적 스테로이드를 사용하는 안면마비나 돌발성 난청(sudden sensorineural hearing loss)과 같은 질환에서 고실 내 스테로이드 주입술이 시도되었다[2,3]. 돌발성 난청에서는 1996년 Silverstein 등[4]에 의해 그 효과가 보고되면서 점차 사용이 증가하여 현재는 보편화된 치료로 자리잡고 있다. 고실 내 약물 주입술은 상대적으로 적은 용량으로도 내이에 효과적으로 약물을 전달할 수 있으며, 전신 약물치료에 비해 부작용이 적고 작용이 빠르다는 장점을 가진다. 현재 주로 사용되는 약물로는 스테로이드와 아미노글리코사이드 계열 항생제인 겐타마이신(gentamicin)이 대표적이다. 이 논문에서는 최근 스테로이드와 겐타마이신을 이용한 고실 내 약물 주입술이 적용되고 있는 주요 질환들을 소개하고, 현재까지 보고된 연구들을 중심으로 그 효과를 정리해보고자 한다.

고실 내 약물 주입술의 약동학

1. 내이로의 약물 전달 과정

중이강 내로 주입된 약물은 확산을 통해 내이로 흡수되는 과정을 거쳐 작용을 하게 되며, 이러한 확산의 과정은 정원창(round window)과 난원창(oval window), 이낭(bony otic capsule)을 통해서 이루어진다. 이 중에서 정원창은 중

이와 내이 사이의 유일한 막성 구조로 고실 내 주입된 약물의 주된 통로인 동시에 내이 전달에 대한 물리적 장벽 역할을 하는 것으로 알려져 있다[5]. 이에 따라 정원창의 해부학적인 특성과 약동학에 대한 연구들이 주로 이루어져 왔으며, 현재까지 많은 연구에서 중이에 주입된 약물이 고실계(scala tympani)로 들어가 내이의 구조와 기능에 영향을 줄 수 있음이 정성적으로 입증되었다[5,6]. 정원창막은 중이점막과 연결된 바깥쪽 상피층, 중간 섬유층 및 고실계와 연결되는 내측 중피세포층으로 구성되어 있고, 이를 통해 선택적으로 약물을 흡수하게 되는데, 정원창막의 선택적 투과성은 분자량 및 화학적 특성과 같은 약물의 특성과 관련되어 있으며[7,8], 약물의 접촉시간과도 연관이 있어 약물과 정원창막의 접촉시간이 길어지면 내이의 약물 농도가 증가하는 것으로 나타났다[9].

2. 스테로이드의 작용기전

고실 내로 주입된 스테로이드는 주로 정원창을 통해 수분 이내에 빠르게 고실계로 전달되며, 이후 고실계와 코르티기관(organ of Corti), 나선신경절(spiral ganglion)의 소통 경로를 통해 유모세포와 신경세포로 전달된다. 내이로 전달된 스테로이드는 항염증 및 면역 억제 작용을 통해 내이의 염증반응을 줄이고 와우 혈류를 늘려 허혈을 방지하는 것으로 알려져 있다[10]. 더불어 염증성 사이토카인을 비롯한 염증 매개 물질의 생성과 방출을 억제하여 염증을 줄이고 내이 구조의 추가적인 손상을 방지한다. 또한 스테로이드는 이온 항상성 유지에 직간접적으로 관여하게 되어, 유모세포의 기능 유지에 필요한 이온 채널의 활동을 조절하여 안정성을 높이고 세포 손상을 유발하는 비정상적인 이온 흐름을 방지하는 역할을 한다[11]. 최근의 연구에서는 외림프(perilymph)로 전달된 스테로이드가 활성산소(reactive oxygen species) 및 세포자멸사의 감소와 관련이 있음이 보고된 바 있다[12].

3. 겐타마이신의 작용기전

고실 내 겐타마이신 주입술은 이독성이 전정독성에 비해 적은 아미노글리코사이드 계열 약물인 겐타마이신을 이용한 치료법으로, 보존적 치료에 반응이 없는 메니에르병에서 청

각의 손실을 최소화하면서 어지럼증을 조절하기 위해 주로 이용되고 있다. 고실 내로 주입된 젠타마이신은 주로 내림프를 통해 지지세포와 유모세포로 흡수되는데, 유모세포 내로의 이동경로로는 내포작용(endocytosis)과 외유모세포의 부동섬모 꼭대기에 위치한 mechano-electrical transducer channel의 통과가 제시되어 있다[13,14]. 흡수된 약물은 활성산소를 증가시키고, 미토콘드리아의 RNA 변성을 촉진하며, 부동섬모에 영향을 주어 세포자멸사를 유발하게 된다[15,16]. 일반적으로 외유모세포가 먼저 영향을 받고 이후 내유모세포와 지지세포의 손상으로 이어지며, 전정기관의 경우 신경절세포의 손실 없이 평형반(macula)과 팽대부릉(crista ampullaris)의 유모세포가 손상되는 것으로 알려져 있다[17].

고실 내 약물 주입술의 적용 질환

1. 돌발성 난청

1) 개요

돌발성 난청은 이과적 응급질환으로, 갑작스럽게 발생하여 순음청력검사 상에서 3일 이내에 3개의 연속된 주파수에서 30 dB 이상의 청력 손실이 있는 상태로 정의된다. 연간 유병률은 10만 명당 5-30명으로 추정되나, 연구에 따라서는 10만명당 160명의 유병률이 보고되기도 하였다[18]. 대부분의 경우 특발성으로 간주되며 약 10%에서 특정 원인을 찾을 수 있는데, 제시된 원인으로는 바이러스 감염, 혈관 손상, 자가면역질환, 청신경종양 등이 있다[19]. 성별과 귀의 방향에 따른 차이는 없으며, 나이와 상관없이 발생할 수 있지만 주로 30-50대에 가장 많이 발생한다. 대개 일측성으로 발생하지만, 환자의 4.9%는 양측성으로 발생하며, 이 경우 특발성보다는 전신병리와 관련이 있는 경우가 많고 일측성 발병에 비해 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있다[20]. 초기에 발견하여 치료하는 것이 예후에 많은 영향을 미치므로 빠른 진단이 중요하며, 치료로는 여러 방법이 제시되고 있지만 아직 검증이 부족하거나 이견의 여지가 있어, 현재까지 특발성 돌발성 난청의 치료 중 효과를 인정받은 약물은 스테로이

드가 유일하다고 볼 수 있다.

2) 고실 내 스테로이드 주입술

오늘날 고실 내 약물 주입술이 가장 많이 활용되는 분야는 돌발성 난청의 치료로 시행하는 고실 내 스테로이드의 적용이다. 고실 내 스테로이드 주입술은 스테로이드가 거의 유일한 치료인 돌발성 난청에 있어서, 전신적인 문제 또는 부작용에 의해 경구 스테로이드를 사용하지 못하는 경우에 전신적 부작용을 최소화할 수 있는 대안으로 제시되고 있다. 또한 경구 스테로이드의 사용 용량이 제한적이기 때문에, 와우에서의 스테로이드 농도를 올려주기 위해 고실 내 스테로이드 주입술을 병행하는 경우도 늘어나고 있다. 스테로이드는 내이에서 항염 작용, 면역 억제작용과 함께 와우 혈류를 늘려 허혈을 방지하고 내이의 단백 합성을 조절하여 돌발성 난청 환자에서 청력 회복에 도움을 주는 것으로 알려져 있다[21].

주입의 시기는 초기치료(primary treatment)와 구제요법(salvage treatment)으로 구분할 수 있으며, 초기치료는 다시 고실 내 스테로이드 주입술 단독 시행과 전신적 스테로이드와의 병합요법(combined treatment)으로 나눌 수 있다. 단독 치료의 효용성에 대해서는 Rauch 등[22]이 250명의 환자를 대상으로 시행한 전향적 연구에서 초기치료로 고실 내 스테로이드 주입술 단독 시행과 경구 스테로이드의 효과에 차이가 없었음을 보고하였으며, 경구 스테로이드를 사용하지 못하는 환자에서 고실 내 주입술을 대안으로 제시하였다. 또한 Lim 등[23]은 고실 내 스테로이드 주입술과 경구 스테로이드, 병합요법의 세 가지 치료 방법의 효과에 차이가 없어 고실 내 스테로이드 주입술 단독 시행이 의미가 있음을 보고하였다. 치료를 하지 않은 위약 대조군과의 효과를 비교한 연구는 많지 않지만, Filipino 등[24]이 생리식염수를 주입한 대조군에 비해 스테로이드 주입시에 더 나은 치료 효과를 보고한 바 있다. 초기 병합요법의 경우에는 더 나은 치료 효과를 보고한 연구들이 있는 반면[25,26], 전신 치료만을 시행한 결과와 큰 차이가 없음을 보고한 논문들도 있어 다소 이견이 있는 상태이다[27]. 구제요법으로의 고실 내 스테로이드 주입술은 전신적 스테로이드 치료 이후 효과가 없는 경우에 사용하게 된다. 초기부터 가장 많은 연구가 이루어진 형태의 사용법으로, 대부분의 통계적 검

Table 1. Studies of intratympanic steroid injection in sudden sensorineural hearing loss

Therapy	Study	Study design	Study protocol	Results
Primary treatment	Rauch et al. [22]	Prospective, randomized, noninferiority study	IT vs. OS	IT for primary therapy was not inferior to OS treatment.
	Lim et al. [23]	Prospective, randomized, controlled study	IT vs. OS vs. IT+OS	Three different treatment protocols resulted in similar hearing recovery rates.
	Filipo et al. [24]	Prospective, randomized, triple-blind, controlled study	IT steroid vs. IT saline	IT steroid demonstrated a significant therapeutic action compared to the control.
Primary combined treatment	Gundogan et al. [25]	Prospective, randomized, controlled study	IT+OS vs. OS	Combination therapy showed significant hearing improvement and speech discrimination scores.
	Koltsidopoulos et al. [26]	Prospective, quasi-randomized, clinical study	IT+OS vs. IV+OS	IT+OS was more effective in patients with moderate to severe hearing loss.
	Ahn et al. [27]	Prospective, randomized, controlled study	IT+OS vs. OS	IT+OS did not result in significant improvements.
Salvage treatment	Lee et al. [28]	Prospective, case-control, randomized study	OS+salvage IT vs. OS	Salvage IT may be simple, effective second-line treatment of choice for the patients who show poor response to initial treatments.
	Wu et al. [3]	prospective, randomized, double-blind, controlled study	IV+OS+salvage IT steroid vs. IV+OS+salvage IT saline	IT steroid was beneficial as a salvage therapy.
	Zhou et al. [29]	Prospective, randomized study	IV+OS+salvage IT vs. IV+OS	Early salvage IT showed better outcome.

IT, intratympanic; OS, oral steroid; IV, intravenous.

중력이 있는 전향적 연구에서 긍정적인 효과가 보고된 바 있다[3,28,29]. 게다가 2019년 보고된 American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery Foundation (AAO–HNS)의 clinical practice guideline update에서는 증상 발현 6주 이내의 환자에서 구제요법으로 고실 내 스테로이드 주입술을 권고하고 있으며[30], 최근에 보고된 2022년 Cochrane database review에서도 근거는 다소 낮지만 구제요법으로의 사용이 의미가 있을 수 있음을 보고하였다 (Table 1) [3,22–29,31].

2. 메니에르병

1) 개요

메니에르병은 1861년 프랑스 의사 Prosper Ménière에 의해 처음 보고되었으며, 발작성 반복적인 어지럼증이 난청, 이명, 이충만감과 동반되어 나타나는 만성적 임상 증후군이다. 유병률은 10만 명당 3.5에서 513명까지 다양하게 보고되고 있고, 40–50대에서 가장 많이 발생하며 여성에서 더 높은 발생을 보인다. 또한 환자의 약 20% 전후에서는 양측성으로 발생하는 것으로 알려져 있다[32]. 메니에르병의 발병기전은 아직 명확하게 밝혀지지 않았으며, 여러가지 요소들이 복합적으로 작용한 결과로 여겨지고 있다. 가장 흔한 이론은 내이에 있는 말초 혈관의 혈액 공급 장애와 내림프수

중에 의한 내압 증가이며, 이 외에도 유전적 요인, 면역계 이상, 알레르기, 호르몬 변화 등 다양한 요인이 메니에르병의 발병에 영향을 미칠 수 있는 것으로 추정된다[33]. 메니에르병은 확정적인 진단 검사법이 없기 때문에 주로 임상양상을 통해 진단이 이루어지며, 현재 표준화된 진단 기준 역시 임상양상을 기준으로 확실한(definite) 메니에르병과 가능성이 높은(probable) 메니에르병으로 분류하고 있다[34].

2) 고실 내 스테로이드 주입술

메니에르병에서 고실 내 스테로이드 주입술은 스테로이드의 내이에서의 작용기전에 의한 치료 효과를 기대하는 것으로, 보존적 치료의 일환으로 볼 수 있다. 2020년 보고된 AAO–HNS clinical practice guideline에 따르면 고실 내 스테로이드 주입술은 비침습적 치료에 반응하지 않는 활동성 메니에르병 환자에게 고려해볼 수 있는 치료법으로 제시되어 있다. 어지럼증의 조절에 있어서는 고실 내 젠타마이신 주입술에 비해 효과가 떨어지는 것으로 보고되고 있으나, 치료에 관련된 청력저하 등의 부작용이 적기 때문에 상대적으로 안전하여 선행적 치료로 선택이 가능하다는 장점이 있다 [34]. 고실 내 스테로이드 주입술의 치료 효과에 대해서는 현재까지 많은 연구들이 이루어져 있으나, 통계적 검정력을 가진 연구 디자인이 많지 않고, 약제 및 용법, 비교 대상, 조사 방법 등의 다양성으로 표준화가 어려워 각기 다른 결과들이

Table 2. Studies of intratympanic injection in Ménière disease

Therapy	Study	Study design	Study protocol	Results
Steroid	Guardiño-Anaya et al. [36]	Prospective, randomized double-blind, controlled study	IT steroid vs. IT placebo	IT steroid showed better results in complete control of vertigo and improvement in other subjective symptoms.
	Albu et al. [35]	Prospective, randomized, double-blind study	IT steroid+PO placebo vs. IT saline+PO betahistine	high-dosage of betahistine achieved similar outcomes as IT steroid in the control of vertigo and hearing preservation.
	Silverstein et al. [38]	Prospective, randomized, double-blind, crossover study	IT steroid vs. IT placebo	IT steroid showed no benefit over placebo.
	Patel et al. [37]	Prospective, randomized, double-blind, comparative effectiveness study	IT steroid vs. IT gentamicin	No significant difference between gentamicin and methylprednisolone at controlling vertigo.
Gentamicin	Postema et al. [43]	Prospective, randomized, double-blind, controlled study	IT gentamicin vs. IT placebo	IT gentamicin resulted in a significant reduction of the score for vertigo complaints and the score for perceived aural fullness.
	Stokroos and Kingma [44]	Prospective, randomized, double-blind, controlled study	IT gentamicin vs. IT placebo	IT gentamicin causes a significant reduction in the number of vertiginous spells.
	Bremer et al. [41]	Prospective, randomized, double-blind, controlled study	IT gentamicin vs. IT placebo	No conclusions can be drawn concerning doses regimens, but new insights showed an apparent benefit of IT gentamicin.
	Casani et al. [42]	Open prospective, randomized, controlled study	IT gentamicin vs. IT steroid	IT gentamicin achieved better outcome than IT steroid in the control of vertigo attacks.

IT, intratympanic; PO, peroral.

보고되어 있다(Table 2) [35–38]. 추후 주입 방법 및 용량 등의 표준화가 이루어지면 그 효과를 보다 정확히 판단할 수 있을 것으로 보인다.

3) 고실 내 젠타마이신 주입술

보존적 치료에도 불구하고 조절되지 않은 현훈(현기증, vertigo)이 있는 경우에는 고실 내 젠타마이신 주입술을 적용할 수 있다. 고실 내 주입술에 가장 먼저 시도되었던 아미노글리코사이드 계열 항생제인 스트렙토마이신은 높은 와우 독성 및 난청의 발생으로 사용에 제한이 있었지만, 이후 와우 독성이 적은 젠타마이신을 사용하게 되면서 어지럼증을 효과적으로 조절할 수 있는 방법으로 알려지게 되었다. 젠타마이신을 투여하는 방법은 고정용법(fixed-dose protocol)과 적정법(titration method)으로 나뉘게 되는데, 고정용법은 1회 투여량 및 기간을 정해서 시행하게 되며 적정법은 1회 시행 후 전정기능저하 및 증상 조절 여부에 따라 추가 주사를 결정하게 된다. 초기에는 말초 전정기를 손상시키는 화학적 절제술(chemical ablation)의 개념에 의거하여 높은 농도의 젠타마이신을 여러 번 주입하는 경우가 대부분이었지만, 이에 따라 난청이 유발되는 비율도 30%까지 높은 편이었다[39]. 이후 많은 연구들을 통해 고실 내로 주입된 젠타마이신이 세포 내에서 축적되어 약물 효과가 오래 지속되는

것이 밝혀지고 아미노글리코사이드가 말초 전정기의 기능을 변화시켜(chemical alteration) 내림프 부종을 완화시키는 작용을 한다는 것이 알려지면서, 점차적으로 저용량의 젠타마이신을 단일 투여하거나, 투여 간격을 늘려서 주입하는 방법이 주류를 이루는 추세이다[40]. 현재까지 여러 연구에서 고실 내 젠타마이신 주입술의 긍정적인 효과가 보고되었으며(Table 2) [41–44], 2020년 AAO-HNS guideline에서도 치료에 반응하지 않는 메니에르병에서 고실 내 젠타마이신 주입술의 사용을 권고한 바 있다[34]. 그러나 아직 젠타마이신의 내이 독성 작용은 명확하지 않은 면이 있고, 청력 손상의 위험성을 항상 고려해야 하기 때문에 적절한 적응증 및 용량, 주입 방법에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

3. 이명

이명(tinnitus)은 난청, 어지럼증과 더불어 가장 흔한 내이 질환 중 하나로, 우리나라에서는 12세 이상 인구 중 약 20%에서 이명을 가지고 있고, 이중 29.3%가 일상 생활에 영향을 주는 정도의 이명을 호소하는 것으로 조사된 바 있다[45]. 이명의 발생 원인은 아직 명확하지 않지만, 말초성 와우 손상에 의한 초기 변화와 이에 따른 중추신경계의 신경생리학적 변화가 복합적으로 작용하는 것으로 여겨지고 있으며, 이

Table 3. Studies of intratympanic steroid injection in tinnitus

Study	Study design	Diagnosis	Study protocol	Results
Topak et al. [47]	Prospective, randomized, controlled, single-blinded study	Refractory tinnitus	IT steroid vs. IT saline	IT steroid has no benefit, compared with placebo.
Choi et al. [48]	Prospective, randomized, double-blind, controlled study	Refractory tinnitus	IT steroid vs. IT saline	IT steroid may not be effective for refractory tinnitus.
Shim et al. [50]	Prospective, randomized, double-blind, controlled study	Acute subjective idiopathic tinnitus	Alprazolam vs. alprazolam+IT steroid	Alprazolam+IT steroid is the best treatment choice for acute tinnitus within 3 months of development.
Albu et al. [49]	Prospective, randomized, double-blind, controlled study	Acute idiopathic tinnitus	Melatonin vs. melatonin+IT steroid	Melatonin+IT steroid is efficient in improvement of idiopathic unilateral tinnitus developed within 3 months.

IT, intratympanic.

중 말초성 와우 손상은 와우내 신경수용체의 이상 과민과 신경전달물질의 과활성, 외유모세포의 손상에 따른 흥분도 증가를 통해 이명을 유발하는 것으로 알려져 있다[46]. 따라서 이명에서 고실 내 스테로이드 주입술은 내이의 면역 체계 기능 장애로 인한 염증 감소, 와우 유모세포 손상으로 인한 과민성 억제, 혈류 개선 및 내이 신경 상피에 대한 직접적인 작용 등을 통해서 증상을 개선하는데 도움을 줄 것으로 기대되어 왔다. 그러나 현재까지 시행된 대부분의 연구에서는 고실 내 스테로이드 주입술이 이명의 조절에 큰 효과가 없는 것으로 보고되고 있어, 이명 단일증상의 치료 효과에 대해서는 아직 이견이 있는 상태이다[47,48]. 다만 그 기전에 따라 초기 말초성 와우 손상을 억제하는 효과를 확인하기 위해 급성기 이명을 대상으로 한 연구들에서는 일부 긍정적인 효과를 나타내었고[49,50], 메니에르병과 같은 다른 내이 질환에 동반된 이명의 조절에 효과가 있음이 보고된 바도 있어[36], 이명에서 고실 내 스테로이드 주입술의 활용에 대해서는 보다 세부적인 연구가 요구된다(Table 3) [47-50].

결론

내이 질환에는 감각신경성 난청, 어지럼증, 이명 등 다양한 질환이 포함된다. 이러한 질환은 삶의 질에 큰 영향을 미칠 수 있으며, 아직까지 치료의 선택지가 제한적인 경우가 많다. 특히 고실 내 주입술에 이용되는 약물들은 전신 부작용을 초래할 가능성이 높기 때문에, 고실 내 약물 주입술은 기존 치료법에 반응하지 않거나 전신 약물투여가 금지인 환자에게 유용한 내이 질환 치료법으로 부상하고 있으며 그 적

용 범위도 점차 넓어지고 있다.

고실 내 약물 주입술은 비교적 간단한 술기를 통해 빠르고 효과적으로 약물을 내이에 전달할 수 있다는 장점이 있는 반면, 어지럼증이나 주입부 통증 및 작열감, 이명과 이충만감 등의 부작용이 생길 수 있고, 혀의 감각이상이나 고막 천공이 발생하는 경우도 보고되고 있다. 또한 이러한 부작용은 고실 내 약물 주입술의 횟수가 증가할수록 상대적으로 그 빈도가 증가하는 것으로 알려져 있다. 따라서 부작용을 최소화하고 최대의 효과를 얻기 위해서는 정확한 술기의 시행이 중요하며, 추후 약물의 적합한 용량 및 횟수, 시기와 관련된 추가적인 연구의 진행이 필수적일 것으로 판단된다.

찾아보기말: 고실 내 주사; 스테로이드; 젠타마이신; 돌발난청; 메니에르병

ORCID

Hyun-Jin Lee, <https://orcid.org/0000-0001-7472-830X>

Munyoung Chang, <https://orcid.org/0000-0003-0136-3893>

Seog-Kyun Mun, <https://orcid.org/0000-0001-8624-2964>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

References

- Schuknecht HF. Ablation therapy for the relief of Ménière's disease. *Laryngoscope* 1956;66:859-870.
- Chung JH, Park CW, Lee SH, et al. Intratympanic steroid injection for Bell's palsy: preliminary randomized controlled

- study. *Otol Neurotol* 2014;35:1673-1678.
3. Wu HP, Chou YF, Yu SH, Wang CP, Hsu CJ, Chen PR. Intratympanic steroid injections as a salvage treatment for sudden sensorineural hearing loss: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Otol Neurotol* 2011;32:774-779.
 4. Silverstein H, Choo D, Rosenberg SI, Kuhn J, Seidman M, Stein I. Intratympanic steroid treatment of inner ear disease and tinnitus (preliminary report). *Ear Nose Throat J* 1996;75:468-471, 474, 476.
 5. Goycoolea MV. Clinical aspects of round window membrane permeability under normal and pathological conditions. *Acta Otolaryngol* 2001;121:437-447.
 6. Plontke SK, Mynatt R, Gill RM, Borgmann S, Salt AN. Concentration gradient along the scala tympani after local application of gentamicin to the round window membrane. *Laryngoscope* 2007;117:1191-1198.
 7. Chelikh L, Teixeira M, Martin C, Sterkers O, Ferrary E, Couloigner V. High variability of perilymphatic entry of neutral molecules through the round window. *Acta Otolaryngol* 2003;123:199-202.
 8. Salt AN, Plontke SK. Pharmacokinetic principles in the inner ear: influence of drug properties on intratympanic applications. *Hear Res* 2018;368:28-40.
 9. Plontke SK, Salt AN. Simulation of application strategies for local drug delivery to the inner ear. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2006;68:386-392.
 10. Tabuchi K, Oikawa K, Murashita H, Hoshino T, Tsuji S, Hara A. Protective effects of glucocorticoids on ischemia-reperfusion injury of outer hair cells. *Laryngoscope* 2006;116:627-629.
 11. Gabashvili IS, Sokolowski BH, Morton CC, Giersch AB. Ion channel gene expression in the inner ear. *J Assoc Res Otolaryngol* 2007;8:305-328.
 12. Jung JW, Hwang YJ, Suh MW, Han D, Oh SH. Intratympanic steroid treatment can reduce ROS and immune response in human perilymph investigated by in-depth proteome analysis. *Proteomics* 2023;23:e2200211.
 13. Hashino E, Shero M. Endocytosis of aminoglycoside antibiotics in sensory hair cells. *Brain Res* 1995;704:135-140.
 14. Waguespack JR, Ricci AJ. Aminoglycoside ototoxicity: permeant drugs cause permanent hair cell loss. *J Physiol* 2005;567(Pt 2):359-360.
 15. Priuska EM, Schacht J. Formation of free radicals by gentamicin and iron and evidence for an iron/gentamicin complex. *Biochem Pharmacol* 1995;50:1749-1752.
 16. Forge A. Outer hair cell loss and supporting cell expansion following chronic gentamicin treatment. *Hear Res* 1985;19:171-182.
 17. Tsuji K, Velázquez-Villaseñor L, Rauch SD, Glynn RJ, Wall C 3rd, Merchant SN. Temporal bone studies of the human peripheral vestibular system: aminoglycoside ototoxicity. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2000;181:20-25.
 18. Schreiber BE, Agrup C, Haskard DO, Luxon LM. Sudden sensorineural hearing loss. *Lancet* 2010;375:1203-1211.
 19. Chau JK, Lin JR, Atashband S, Irvine RA, Westerberg BD. Systematic review of the evidence for the etiology of adult sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 2010;120:1011-1021.
 20. Sara SA, Teh BM, Friedland P. Bilateral sudden sensorineural hearing loss: review. *J Laryngol Otol* 2014;128 Suppl 1:S8-S15.
 21. Nagura M, Iwasaki S, Wu R, Mizuta K, Umemura K, Hoshino T. Effects of corticosteroid, contrast medium and ATP on focal microcirculatory disorders of the cochlea. *Eur J Pharmacol* 1999;366:47-53.
 22. Rauch SD, Halpin CF, Antonelli PJ, et al. Oral vs intratympanic corticosteroid therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a randomized trial. *JAMA* 2011;305:2071-2079.
 23. Lim HJ, Kim YT, Choi SJ, et al. Efficacy of 3 different steroid treatments for sudden sensorineural hearing loss: a prospective, randomized trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;148:121-127.
 24. Filipo R, Attanasio G, Russo FY, Viccaro M, Mancini P, Covelli E. Intratympanic steroid therapy in moderate sudden hearing loss: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *Laryngoscope* 2013;123:774-778.
 25. Gundogan O, Pinar E, Imre A, Ozturkcan S, Cokmez O, Yigiter AC. Therapeutic efficacy of the combination of intratympanic methylprednisolone and oral steroid for idiopathic sudden deafness. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;149:753-758.
 26. Koltsidopoulos P, Bibas A, Sismanis A, Tzonou A, Seggas I. Intratympanic and systemic steroids for sudden hearing loss. *Otol Neurotol* 2013;34:771-776.
 27. Ahn JH, Yoo MH, Yoon TH, Chung JW. Can intratympanic dexamethasone added to systemic steroids improve hearing outcome in patients with sudden deafness? *Laryngoscope* 2008;118:279-282.
 28. Lee JB, Choi SJ, Park K, Park HY, Choo OS, Choung YH. The efficiency of intratympanic dexamethasone injection as a sequential treatment after initial systemic steroid therapy for sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268:833-839.
 29. Zhou Y, Zheng H, Zhang Q, Campione PA. Early transtympanic steroid injection in patients with 'poor prognosis' idiopathic sensorineural sudden hearing loss. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2011;73:31-37.
 30. Chandrasekhar SS, Tsai Do BS, Schwartz SR, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss (update). *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;161(1_suppl):S1-S45.
 31. Plontke SK, Meisner C, Agrawal S, et al. Intratympanic corticosteroids for sudden sensorineural hearing loss. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;7:CD008080.
 32. Alexander TH, Harris JP. Current epidemiology of Ménière's syndrome. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43:965-970.
 33. Hallpike CS, Cairns H. Observations on the pathology of Ménière's syndrome: (section of otology). *Proc R Soc Med*

- 1938;31:1317-1336.
34. Basura GJ, Adams ME, Monfared A, et al. Clinical practice guideline: Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;162(2_suppl):S1-S55.
 35. Albu S, Chirtes F, Trombitas V, et al. Intratympanic dexamethasone versus high dosage of betahistine in the treatment of intractable unilateral Meniere disease. *Am J Otolaryngol* 2015;36:205-209.
 36. Garduño-Anaya MA, Couthino De Toledo H, Hinojosa-González R, Pane-Pianese C, Ríos-Castañeda LC. Dexamethasone inner ear perfusion by intratympanic injection in unilateral Ménière's disease: a two-year prospective, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:285-294.
 37. Patel M, Agarwal K, Arshad Q, et al. Intratympanic methylprednisolone versus gentamicin in patients with unilateral Ménière's disease: a randomised, double-blind, comparative effectiveness trial. *Lancet* 2016;388:2753-2762.
 38. Silverstein H, Isaacson JE, Olds MJ, Rowan PT, Rosenberg S. Dexamethasone inner ear perfusion for the treatment of Meniere's disease: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. *Am J Otol* 1998;19:196-201.
 39. Hiel H, Bennani H, Erre JP, Arousseau C, Aran JM. Kinetics of gentamicin in cochlear hair cells after chronic treatment. *Acta Otolaryngol* 1992;112:272-277.
 40. Quaranta A, Scaringi A, Aloidi A, Quaranta N, Salonna I. Intratympanic therapy for Ménière's disease: effect of administration of low concentration of gentamicin. *Acta Otolaryngol* 2001;121:387-392.
 41. Bremer HG, van Rooy I, Pullens B, et al. Intratympanic gentamicin treatment for Ménière's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial on dose efficacy - results of a prematurely ended study. *Trials* 2014;15:328.
 42. Casani AP, Piaggi P, Cerchiali N, Seccia V, Franceschini SS, Dallan I. Intratympanic treatment of intractable unilateral Meniere disease: gentamicin or dexamethasone?: a randomized controlled trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;146:430-437.
 43. Postema RJ, Kingma CM, Wit HP, Albers FW, Van Der Laan BF. Intratympanic gentamicin therapy for control of vertigo in unilateral Meniere's disease: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Acta Otolaryngol* 2008;128:876-880.
 44. Stokroos R, Kingma H. Selective vestibular ablation by intratympanic gentamicin in patients with unilateral active Ménière's disease: a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Acta Otolaryngol* 2004;124:172-175.
 45. Park KH, Lee SH, Koo JW, et al. Prevalence and associated factors of tinnitus: data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2011. *J Epidemiol* 2014;24:417-426.
 46. Sahley TL, Nodar RH. A biochemical model of peripheral tinnitus. *Hear Res* 2001;152:43-54.
 47. Topak M, Sahin-Yilmaz A, Ozdoganoglu T, Yilmaz HB, Ozbay M, Kulekci M. Intratympanic methylprednisolone injections for subjective tinnitus. *J Laryngol Otol* 2009;123:1221-1225.
 48. Choi SJ, Lee JB, Lim HJ, et al. Intratympanic dexamethasone injection for refractory tinnitus: prospective placebo-controlled study. *Laryngoscope* 2013;123:2817-2822.
 49. Albu S, Chirtes F. Intratympanic dexamethasone plus melatonin versus melatonin only in the treatment of unilateral acute idiopathic tinnitus. *Am J Otolaryngol* 2014;35:617-622.
 50. Shim HJ, Song SJ, Choi AY, Hyung Lee R, Yoon SW. Comparison of various treatment modalities for acute tinnitus. *Laryngoscope* 2011;121:2619-2625.

Peer Reviewers' Commentary

이 논문은 돌발성 난청, 메니에르병, 이명과 같은 각종 내이 질환에서 사용되고 있는 고실 내 약물 주입술의 약동학과 각 질환에서의 효과를 체계적으로 정리하여 소개하고 있다. 내이 질환에서 전신 약물치료는 혈관-내이 장벽으로 인하여 충분히 와우 속으로 약물이 전달되지 못하는 경우가 많으므로 이를 극복하기 위해 고실 내 약물 주입술이 이용되고 있다. 돌발성 난청, 메니에르병, 이명은 점차 그 빈도가 늘고 있으며 환자의 삶의 질을 크게 낮출 수 있는 질환으로, 이러한 질환을 대상으로 스테로이드나 젠타마이신을 사용한 고실 내 약물 주입술은 기존의 치료에 실패하였거나 전신 상태 등의 문제로 인하여 다른 치료가 불가능한 경우에 사용하고 있다. 이 논문은 이비인후과적 질환을 진료하는 임상 현장에서 고실 내 약물 주입술을 활용하는 데 좋은 지침을 제공할 것으로 판단한다.

[정리: 편집위원회]