

# 이명의 약물치료

이 현 진

중앙대학교 의과대학 중앙대학교광명병원 이비인후과

## Pharmacologic treatment of tinnitus

Hyun-Jin Lee, MD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Chung-Ang University Gwangmyeong Hospital, Chung-Ang University College of Medicine, Gwangmyeong, Korea

**Background:** Tinnitus is one of the most frequent symptoms seen in otology practice. The pathogenesis of tinnitus has not yet been clearly explained, and no single hypothesis or theory is sufficient to explain the mechanisms involved in the development of this condition. Tinnitus is most commonly treated using pharmacologic methods. The aim of this study is to summarize the drugs used for the treatment of tinnitus based on previous research.

**Current Concepts:** Pharmacologic treatment of tinnitus depends on various mechanisms. Hyperactivity of the central auditory system, neurotransmitter imbalances in auditory pathways, and blood circulation may be involved. Symptoms such as anxiety, stress, sleep disturbance, and depression are also associated with tinnitus. Various medications have been used, including anxiolytics, anticonvulsants, antidepressants, *N*-methyl-*D*-aspartate antagonists, local anesthetics, ginkgo biloba extract, other pharmacologic agents, and nutritional supplements.

**Discussion and Conclusion:** Although pharmacologic treatments are frequently used in primary care, no medication is specifically indicated for tinnitus. Further studies are required to understand the mechanisms of tinnitus to ensure treatment safety. Appropriate medication may improve tinnitus, but efficacy is dependent upon patient comorbidities. To increase the success rate of pharmacologic treatment for tinnitus, both detailed history taking and physical examination are essential.

**Key Words:** Tinnitus; Drug therapy; Therapeutics

### 서론

이명은 외부 자극 없이 소리를 느끼는 증상으로, 발생 이전에 상관없이 신체 내부의 소리를 듣는 청각적 지각 증상으로

로 정의된다[1]. 유병률은 보고에 따라 다양하나 약 15% 이상으로 알려져 있으며, 최근 그 빈도는 증가하는 추세이다. 우리나라의 통계에 따르면, 약 20%의 인구에서 이명을 경험하였고, 이중 29.3%의 환자에서 일상 생활에 영향을 줄 수 있는 심한 이명을 호소하는 것으로 보고된 바 있다[2]. 이명은 모든 연령에서 발생이 가능하지만 상대적으로 노인에서 더 흔하며, 난청과도 깊은 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 또한 지속적인 이명은 심리적, 사회적인 생활에 문제를 일으키고, 불안과 집중력 저하, 수면의 질 저하 및 우울증 등의 문제를 야기한다.

이명의 여러 분류 중 혈관장애나 근육경련, 이관의 운동장

Received: October 20, 2022 Accepted: November 8, 2022

Corresponding author: Hyun-Jin Lee

E-mail: eenigma35@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.

**Table 1.** Studies of benzodiazepines

Drug	Study	Study design	Results
Clonazepam	Han et al. [4]	Open-label, randomized, crossover study	Significantly improved tinnitus loudness (74%), duration (63%), annoyance (79%), and tinnitus handicap inventory score (61%)
	Lechtenberg and Shulman [5]	Randomized controlled study	Substantially significant efficacy
	Bahmad et al. [6]	Randomized controlled study	Reduces tinnitus annoyance & intensity when compared with placebo
Alprazolam	Johnson et al. [7]	Prospective, placebo-controlled, double-blind study	76% had a reduction in the loudness of tinnitus
Diazepam	Lechtenberg and Shulman [5]	Randomized controlled study	No significant change in tinnitus
	Kay [8]	Double-blind triple crossover study	Did not appear effective in tinnitus management

애, 중이병변과 같이 그 발생 원인을 찾을 수 있는 경우는 원인 질환을 해결하여 증상의 호전을 기대할 수 있다. 그러나 대부분의 이명은 뚜렷한 원인이나 외부의 자극 없이 발생하는 주관적 이명에 해당한다. 주관적 이명의 원인은 주로 청각 경로의 기능 이상과 부조화에 의해 발생된다고 여겨지나, 그 범위가 넓고 작용이 다양하기 때문에 많은 연구에도 불구하고 아직 명확한 기전은 밝혀지지 않은 상태이다. 현재 이루어지고 있는 이명의 약물치료는 여러 연구에서 제시된 다양한 가설에 기인하며, 각각의 기전에 따른 여러가지 약제들이 제시되어 있고 점차 다양한 시도들이 이루어지고 있다. 이 논문에서는 최근까지 이명치료에 적용되고 있는 약제들을 소개하고, 통계적 검정력이 뒷받침된 연구들을 중심으로 그 효과를 정리해보고자 하였다.

## 항불안제

### 1. 개요

항불안제(anxiolytics)인 벤조다이아제핀계 약물(benzodiazepines)은 이명의 치료를 위해 가장 많이 사용되는 약물 중 하나이다. 벤조다이아제핀은 중추신경계의 억제성 신경전달물질인 가바(gamma aminobutyric acid, GABA) 수용체에 작용하여 이를 활성화함으로써, 청각신경전달계의 과활성을 차단하고 이명을 억제하는 것으로 알려져 있다. 또한 이명 환자에서 흔히 동반되는 불면과 불안 증상을 완화시키는 데 도움이 된다[3]. 대표적인 약제로는 클로나제팜(clonazepam), 알프라졸람(alprazolam), 다이아제팜(diazepam) 등이 있으며, 이중 클로나제팜은 항경련제로 분류되기도 한다.

### 2. 효과

클로나제팜은 여러 연구를 통해 이명치료에 긍정적인 효과가 확인되었다. Han 등[4]은 38명의 참가자를 대상으로 한 무작위 교차 연구에서 대조군에 비해 이명의 크기와 지속시간, 불쾌감이 감소함을 보고하였으며, 다른 여러 연구에서도 클로나제팜의 효용성을 보고한 바 있다[5,6]. 알프라졸람의 경우에도 76%의 대상군에서 이명 크기가 감소되었음이 보고되었지만, 반감기가 짧은 속효성(short-acting) 항불안제로 오남용의 위험성이 높아 주의가 필요하다[7]. 다이아제팜은 시행된 몇몇 연구에서 효과가 없음이 보고되어, 이명에 대한 치료 효과는 상대적으로 적은 것으로 확인되었다(Table 1) [4-8].

### 3. 부작용

벤조다이아제핀계 약물의 가장 큰 부작용은 장기간 투여시 발생할 수 있는 약물 의존성 및 이에 따른 오남용의 문제이며, 이 밖에도 진정작용, 졸음, 어지러움, 두통과 기억력 장애, 운동실조 등의 부작용도 보고되어 있다. 반감기가 긴 지속형(long-acting) 항불안제인 클로나제팜은 상대적으로 오남용이 적은 것으로 알려져 있으나 이 또한 장기 투여시에는 문제가 될 수 있어, 이명의 치료에서 벤조다이아제핀계 약물은 단기적 목적으로 제한적으로 운용되어야 한다.

## 항경련제

### 1. 개요

이명에서 항경련제(anticonvulsants)의 사용은 중추 청

**Table 2.** Studies of carbamazepine

Study	Study design	Results
Hulshof and Vermeij [9]	Double-blind controlled study	Less effect than the placebo
Donaldson [10]	Randomized crossover study	No sufficient effect
Han et al. [11]	Comparative Study	All patients exhibited partial or complete response to carbamazepine, despite high relapse rate

**Table 3.** Studies of antidepressants

Drug	Study	Study design	Results
Amitriptyline	Bayar et al. [14]	Prospective, randomized, single-blind, placebo-controlled study	The severity of tinnitus decreased in the amitriptyline group by means of subjective and audiometric methods
	Podoshin et al. [15]	Prospective, randomized controlled study	27.5% of patients reported subjective improvement of tinnitus at rest
Nortriptyline	Sullivan et al. [16]	Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study	Nortriptyline decreases depression, functional disability, and tinnitus loudness associated with severe chronic tinnitus
	Dobie et al. [17]	Prospective, placebo-controlled, double-blind study	67% of nortriptyline patients versus 40% of placebo patients showed improvement
Sertraline	Zöger et al. [19]	Randomized, double-blind, placebo-controlled study	Significant correlations between reduction of tinnitus and improvements in depressive and anxiety symptoms

각계의 과활성이 이명의 발생과 연관되어 있다는 가설에 기인한다. 항경련제는 GABA의 활성화를 촉진시키고 흥분성 신경전달물질인 글루탐산염(glutamate)의 농도를 낮추는 작용을 한다. 또한 전압의존성 나트륨 채널을 차단하여 탈분극을 억제하는 것으로 중추 청각계의 활성도를 낮추게 된다. 이명치료에 사용되는 항경련제로는 대표적으로 카바마제핀(carbamazepine)에 대한 연구가 이루어져 있다.

## 2. 효과

카바마제핀에 대한 연구결과들을 살펴보면, 전반적으로 유의한 효과는 확인되지 않았다[9,10]. 그러나 패턴이 있는 간헐적인 이명, 특히 타자기 이명(typewriter tinnitus)에 효과가 있는 것으로 보고되어 이에 대한 적용을 고려해볼 수 있다(Table 2) [9–11].

## 3. 부작용

항경련제의 부작용으로 중추신경계 이상반응인 어지러움, 두통, 운동실조 및 졸음, 구역/구토 등 위장관계 이상과 알레르기성 피부반응 등이 보고되어 있다. 간수치를 증가시키거나 백혈구 감소증을 유발할 수 있어, 장기 복용 시 추적관찰이 필요하다.

## 항우울제

### 1. 개요

이명과 우울증이 상호작용하는 기전은 불분명하지만, 여러 연구를 통해 이명과 우울증이 높은 상관 관계를 가지고 있음이 보고되었다[12]. 이에 따라 이명의 치료에 항우울제(antidepressants)를 적용하는 많은 연구들이 이루어졌지만, 항우울제가 이명에 직접적인 역할을 하는지, 우울 및 불안 증상의 완화를 통하여 동반된 이명에 작용을 하는지 여부는 아직 논란의 여지가 있다. 대표적인 계열로 삼환성 항우울제(tricyclic antidepressants)와 선택적 세로토닌 재흡수 차단제(selective serotonin reuptake inhibitors)에 대한 연구들이 시행되었으며, 삼환성 항우울제의 항콜린, 항히스타민작용 및 아드레날린성 흥분작용이 이명의 호전에 영향을 준다는 보고가 있다[13].

### 2. 효과

이명과 우울증의 높은 연관성을 바탕으로, 이명의 치료에서 항우울증의 사용은 주로 우울증이 동반된 이명의 치료 분야에 대한 연구가 이루어졌다. 삼환성 항우울제인 아미트립타일린(amitriptyline)은 이명의 강도를 유의하게 감소하는 효과가 보고된 바 있으며[14,15], 노트립타일린

**Table 4.** Studies of *N*-methyl-*D*-aspartate (NMDA) antagonists

Drug	Study	Study design	Results
Acamprosate	Azevedo and Figueiredo [22]	Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study	High index of success for tinnitus relief of 86.9%, with >50% relief observed in 47.8% of cases
	Sharma et al. [23]	Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study	Statistically significant improvement in reducing the tinnitus score in 92.5% of the patients
Caroverine	Denk et al. [24]	Prospective, randomized, placebo-controlled blind study	63.3% responded to therapy immediately after the infusion in the caroverine group
	Domeisen et al. [25]	Prospective, randomized, placebo-controlled blind study	Caroverine did not demonstrate any significant therapeutic effects
Memantine	Figueiredo et al. [27]	Prospective, randomized, double-blind crossover study	No significant improvement of THI score after memantine treatment compared with placebo
Neramexane	Suckfüll et al. [28]	Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study	At higher dosage, THI scores were significantly better than those of the controls

THI, tinnitus handicap inventory.

(nortriptyline)은 심한 우울 증상이 동반된 이명 환자에서 우울 증세의 호전과 함께 이명의 심각도와 크기가 호전되었고, 우울증이 없는 환자에서는 효과가 없었음이 보고되었다[16,17]. 선택적 세로토닌 재흡수 차단제의 경우 삼환성 항우울제보다 이명의 치료에 이점이 있는 것으로 알려졌으며[18], 이 중 세트랄린(sertraline)은 우울증과 동반된 이명에 효과가 있는 것이 확인된 바 있다[19]. 이러한 연구결과를 토대로 우울증 또는 우울 증상이 동반된 이명 환자에서 항우울제의 치료 효과를 기대할 수 있다(Table 3) [14-17,19].

### 3. 부작용

알려진 부작용으로는 기립성 저혈압 및 저혈압, 빈맥, 구역/구토, 진정 및 추체외로증상 등이 있다. 또한 항우울제를 중단하는 경우 이명 증상도 다시 악화되었다는 연구결과가 있어 사용에 주의를 요한다.

## 글루탐산염 대항제

### 1. 개요

청각 경로의 흥분성 및 억제성 신경전달물질의 불균형은 이명 발생의 원인 중 하나로 제시되어 있다. 주관적 이명은 주로 내유모세포와 그 구심성신경의 접합부에서 발생하는 것으로 알려져 있는데, 여기에는 흥분성 신경전달물질

인 글루탐산염이 관여하여 글루탐산염 수용체를 통한 과도한 신호 전달이 유모세포의 세포 자연사를 유발하는 것으로 관찰되었다[20]. 이에 따라 글루탐산염 대항제(glutamate antagonist)를 통해 이명을 억제하기 위한 시도들이 이루어져왔고, 이 중 대표적인 글루탐산염 수용체인 *N*-methyl-*D*-aspartate (NMDA) 수용체를 억제하는 NMDA 대항제에 대한 연구들이 진행되었다. 동물실험에서는 이명을 발생시킨 후 와우 내에 NMDA 수용체의 발현이 확인되었으며, 이에 대한 NMDA 대항제를 와우에 적용하였을 때 이명이 차단되었음이 보고된 바 있다[21]. 대표적인 NMDA 대항제로는 아캄프로세이트(acamprosate), 카로베린(caroverine), 메만틴(memantine) 및 그 유사체인 네라멕산(neramexane)이 있다.

### 2. 효과

아캄프로세이트는 50명의 이명 환자를 대상으로 한 연구에서 86.9%의 높은 호전율을 보였고, 이중 50% 이상의 호전을 보인 환자가 47.8%였다[22]. 또 다른 연구에서는 333 mg의 아캄프로세이트를 하루 세 번씩 90일 이상 사용하였을 때, 위약군의 효과(12.5%)에 비해 높은 호전율(92.5%)을 보인 것이 확인되었다[23]. 카로베린은 정맥 주사를 하였을 때 급성기 이명 증상의 호전을 보였으나[24], 같은 방법으로 시행된 다른 연구에서는 호전이 없는 것으로 보고되었다[25]. 메만틴 또한 진행된 동물실험에서 이명에 대한 긍정적인 효과가 제시되었으나[21,26], 임상 시험에서는 호전이 없

Table 5. Studies of lidocaine

Study	Study design	Results
Savastano [30]	Prospective clinical trial	Significant improvement in level of disturbance and tinnitus loudness was observed
O'Brien et al. [31]	Pilot, prospective efficacy trial	Significant improvement on the tinnitus functional index scores in participants
Elzayat et al. [32]	Prospective, randomized, controlled double-blinded study	The effectiveness rates were 74.5% in the intratympanic lidocaine+dexamethasone group, and 50.0%, 50.5%, and 40.0% in dexamethasone alone group

음이 보고되어 그 효과에 대한 근거는 아직 불충분하다[27]. 메만틴 유사체인 네라백산은 비교적 최근에 소개된 약제로, 431명의 이명 환자를 대상으로 한 연구에서 50 mg/day의 용량으로 투여했을 때 대조군에 비해 유의한 호전이 보고된 바 있다(Table 4) [22-25,27,28].

### 3. 부작용

어지럼증이 가장 흔한 부작용이며, 그 외 두통과 혈압 상승, 피로감 및 불면증 등의 부작용이 보고되어 있다. NMDA 대항제의 부작용은 대부분 용량의존적으로 나타나는 것으로 알려져 있어, 적정 용량의 사용이 필요하다.

## 리도케인

### 1. 개요

Bárány [29]에 의해 리도케인(lidocaine) 비강 패킹이 이명의 감소에 효과가 있음이 보고된 이후, 리도케인과 이명의 관련성에 대한 연구들이 진행되어 왔다. 국소마취제인 리도케인은 와우와 중추신경계에 작용하여 비정상적인 과활성을 억제하는 역할을 하며, 혈관 확장과 혈류 개선 작용을 통해 와우의 활동전위를 감소시키는 것으로 알려져 있다. 리도케인의 투여 방법은 정맥 내, 경피, 경구 또는 고실 내 투여 등으로 다양하지만, 정맥내 투여는 주로 일시적인 효과에 한정되고 전신적 부작용의 가능성이 있어 최근 잘 시행되지 않는 추세이며, 이명의 치료 목적으로는 주로 리도케인 패치나 외이도 또는 후이개의 경피 주입술, 고실 내 주입술을 통한 방법이 이루어지고 있다. 과거부터 여러 보고들이 있어왔으며, 상당히 최근까지도 연구가 시행되어 긍정적인 효과들이 보고되었다.

### 2. 효과

Savastano [30]는 외이도 경피 주입술을 통해 리도케인을 적용하였을 때, 대조군에 비해 유의하게 이명의 크기와 불편감이 감소되었음을 보고하였다. 리도케인 패치를 이용한 연구에서도 만성적인 주관적 이명에 긍정적인 효과가 보고되었으나, 모집 인원이 작아 추가적인 검증이 요구된다[31]. Elzayat 등[32]은 이명의 치료에서 고실 내 주입술이 보이는 효과를 연구하였으며, 리도케인과 텍사메타손(dexamethasone)을 함께 투여한 그룹과 텍사메타손만 투여한 그룹의 차이를 비교하였다. 그 결과, 리도케인을 함께 주입한 그룹에서 더 높은 이명 호전 효과를 보임이 확인되었지만, 위약군이 따로 설정되어 있지 않은 점에 대한 고려가 필요하다(Table 5) [30-32].

### 3. 부작용

리도케인을 전신적으로 주입하는 경우 부정맥과 같은 심혈관계 부작용이나 중추신경계 부작용인 두통, 졸음, 불안, 심한 경우 경련, 혼수 및 호흡 억제가 유발될 수 있는 것으로 알려졌다. 리도케인 패치를 이용하면 전신적 부작용의 위험은 줄어들지만, 부착부위의 자극 및 피부반응이 문제가 될 수 있으며, 고실 내 주입을 하는 경우 일시적인 저주파 감각신경성 난청, 현기증 및 구토, 미각 장애 등의 가능성이 보고된 바 있다. 전신적 부작용의 발생 가능성에 대한 우려로 최근에는 정맥 내 투여를 시행하지 않는 추세이며, 이와 관련된 문헌은 인용하지 않았다. 다른 투여 방법에 의한 연구들에서도 리도케인의 이명치료에 대한 긍정적인 효과가 보고되었지만, 보다 높은 통계적 검정력을 가지는 연구 설계를 기반으로 한 추가적인 연구들이 필요하다.

**Table 6.** Studies of ginkgo biloba extract

Study	Study design	Results
von Boetticher [35]	Systematic review	EGb 761, a standardized Ginkgo biloba extract, is an evidence-based treatment option in tinnitus
Morgenstern and Biermann [36]	Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study	Significant superiority of EGb 761 over placebo was demonstrated
Drew and Davies [37]	Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study	No significant difference in all outcome measures

## 은행잎 추출제

### 1. 개요

은행잎 추출제(Ginkgo biloba extract)의 주요 구성성분인 플라보노이드(flavonoids)와 터페노이드(terpenoids)는 혈액순환 개선 및 점도의 변화, 신경세포 대사 변화 및 항산화작용을 하는 인자로 알려져 있다[33]. 따라서 와우의 말초 혈액순환 개선을 통해 이명의 호전을 기대할 수 있으며, 이명 이외에도 말초순환장애, 감각신경성 난청의 예방이나 어지럼증 및 청각과민 등의 증상에도 효과가 있는 것으로 알려져 임상적으로 이명의 치료에 흔히 사용되고 있다.

### 2. 효과

동물실험을 포함한 여러 연구에서 이명 증상을 호전시키는 역할을 하였음이 보고된 바 있다[34-36]. 그러나 이와는 반대로 효과가 없거나 근거가 불충분함을 보고한 연구도 있어[33,37], 정확한 효과를 확인하기 위한 추가적인 임상 연구가 필요하다(Table 6) [35-37].

### 3. 부작용

혈액응고에 영향을 주기 때문에, 수술이 예정되어 있는 경우 2주간의 중단이 권고되고 있다. 이밖에 다른 알려진 부작용으로는 위장관 불편감이나 변비, 두통 및 심계항진, 알레르기성 피부반응 등이 있다.

## 기타 약제

### 1. 스테로이드제제

스테로이드의 항염증작용은 와우 감각세포의 과민성을 억

제하고 면역 매개 반응 또는 내이의 직접적인 영향에 의한 염증반응을 개선하는 것으로 알려져 있다[32]. 이러한 기전을 기반으로 스테로이드를 이용하여 이명을 호전시키고자 하는 노력이 진행되어 왔으며, 이명의 치료에서 스테로이드의 사용은 주로 고실 내 주입술을 이용한 연구들이 이루어져 있다. 그러나 시행된 대부분의 연구에서 스테로이드 고실 내 주입술 단독으로는 이명치료에 큰 효과가 없는 것으로 보고되었다[38,39].

### 2. 멜라토닌

멜라토닌(melatonin)은 송과체에서 분비되는 자연 발생 호르몬으로, 수면주기를 조절하는 주요 생체리듬 호르몬이다. 멜라토닌의 항산화 효과와 혈압 조절 기능이 이명의 호전에 영향을 줄 가능성이 제시되어 있으며, 이명 환자에서 흔히 동반되는 수면 장애의 호전에도 도움이 되는 것으로 알려져 있다. 시행된 연구들을 살펴보면, Megwalu 등[40]은 멜라토닌이 이명과 수면에 미치는 효과를 분석하였으며, 모두에서 유의한 호전을 보고하였다. 이보다 최근에 시행된 연구에서도 멜라토닌이 이명의 강도를 줄이고 수면의 질을 향상시키는 데 통계적으로 유의한 연관성이 보고된 바 있다 [41].

### 3. 근이완제

근이완제인 바클로펜(baclofen)은 GABA 수용체 작용제(agonist)로, 이명 발생에 중요한 청각 경로로 알려진 와우 핵(cochlear nucleus)과 중뇌 하구(inferior colliculus)에 억제성 자극을 주어 이명을 호전시킬 수 있을 것으로 기대되었다. 과거 시행된 연구에서는 3주간 바클로펜을 투여하였을 때 위약군과 비교하여 효과에 큰 차이가 없음을 보고된 바 있다[42]. 그러나 이후 시행된 동물실험에서 바클로펜이

**Table 7.** Studies of other pharmacological agents

Drug	Study	Study Design	Results
Steroid	Topak et al. [38]	Prospective, randomized, placebo-controlled, single-blinded study	Intratympanic methylprednisolone has no benefit, compared with placebo
	Choi et al. [39]	Prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study	No statistically significant differences between dexamethasone and saline injection group
Melatonin	Megwalu et al. [40]	Prospective open-label study	Melatonin use is associated with improvement of tinnitus and sleep
	Hurtuk et al. [41]	Prospective, randomized, double-blind, crossover study	Statistically significant decrease in tinnitus intensity and improved sleep quality in patients with chronic tinnitus
Baclofen	Westerberg et al. [42]	Prospective, randomized, double-blind placebo-controlled study	Subjective improvement occurred in only 9.7% of the baclofen versus 3.4% of the placebo
Misoprostol	Yilmaz et al. [44]	Prospective, placebo-controlled, double-blind study	Improvement rates based on subjective tinnitus scoring were 64% (experimental group) and 36% (control group)
	Akkuzu et al. [45]	Double-blind, randomized, placebo-controlled study	tinnitus loudness decreased in 46% (experimental group) and 14% (placebo group)

**Table 8.** Studies of other nutritional supplements

Drug	Study	Study Design	Results
Vitamin B12	Singh et al. [47]	Prospective, randomized, double-blind pilot study	Patients with vitamin B12 deficiency showed significant improvement after vitamin B12 therapy
Zinc	Arda et al. [48]	Randomized, prospective, placebo-controlled study	Clinical and subjective improvement can be achieved by oral zinc medication
	Coelho et al. [49]	Randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled study	No significant evidence that patients treated by zinc improved better than those treated by placebo

용량의존적으로 이명 동물모델의 행동 반응을 감소시킨다는 것이 확인되어, 이명치료에 관한 가능성을 제시하였다[43]. 바클로펜의 효과를 검증하기 위해서는 추가적인 임상 연구가 필요하다.

#### 4. 프로스타글랜딘

여러 동물 모델을 통해 와우에서 프로스타글랜딘의 합성이 확인되었으며, 신경조절제로 작용하는 프로스타글랜딘이 와우의 구심성 경로에 영향을 미치고 와우 미세순환의 조절 역할을 하는 것으로 나타났다. 미소프로스톨(misoprostol)은 프로스타글랜딘 E<sub>1</sub> 유사체로 혈소판 응집을 억제하고 혈관을 확장하여 내이 순환을 개선시킴으로써 이명을 호전시킬 수 있는 것으로 알려져 있다. Yilmaz 등[44]은 40명의 이명 환자를 대상으로 한 연구에서, 미소프로스톨을 사용한 군에서 대조군보다 통계적으로 유의한 이명의 호전을 보고하였다. 또한 다른 연구에서도 이명이 동반된 고혈압 및 당뇨 환자에서 위약군에 비해 이명의 크기가 유의하게 감소하였음을 보고한 바 있다[45]. 그러나 두 연구 모두 연구의 대상

군이 많지 않았기 때문에, 그 효과를 명확하게 하기 위해서는 더 많은 대상군을 통한 연구의 진행이 요구된다(Table 7) [38-42,44,45].

## 기타 영양보조제

### 1. 비타민

비타민 B12의 결핍은 축삭 변성, 탈수초화 및 이에 따른 신경세포의 손상과 관련이 있으며, 와우 신경세포의 탈수초화와 혈관조 미세혈관의 파괴로 청력소실과 이명을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다. 한 연구에 따르면, 만성 이명과 소음성 난청이 있는 그룹에서 유의하게 높은 비타민 B12 결핍이 발견되었고, 이에 대한 대체 요법을 시행한 후 증상의 호전이 관찰되었다[46]. 또 다른 연구에서는 비타민 B12이 결핍된 환자들에게 이를 보충하였을 때 이명이 유의하게 호전되었음을 보고하며 이명과 비타민 B12 결핍의 연관성을 제시하기도 하였다[47]. 더 많은 검증이 필

요하겠지만, 주관적 이명이 있는 환자에서 다른 검사와 더불어 비타민 B12의 수치를 확인하는 것을 고려해 볼 수 있다.

## 2. 아연

아연(zinc)은 신경전달에 영향을 줄 수 있는 필수 영양소이며, 와우에서 높은 농도로 존재하고 이명과 연관된 주요 중추 청각계인 배측 와우핵(dorsal cochlear nucleus)을 포함한 청각 경로에도 넓게 분포하고 있는 것으로 알려져 있다. 이에 따라 아연이 이명의 발생과 연관되어 있을 가능성이 제시되었으나, 아직 이에 대해서는 이견이 있다. 관련된 연구들에 따르면 긍정적인 효과를 보고한 연구가 있는 반면[48], 상대적으로 최근의 보고에서는 이명의 치료에 효과가 없다는 결과가 주를 이루고 있다(Table 8) [47-50].

## 결론

현재까지 이명의 치료를 위해 많은 약제들이 시도되고 있지만, 아직 그 효과가 뚜렷하게 입증된 약제는 없다. 이는 이명의 발생 원인에 서로 다른 여러 기전이 복합적으로 관여하고 있음을 시사한다. 그럼에도 불구하고 이명의 기전을 밝히려는 노력은 계속되고 있으며, 이러한 노력을 바탕으로 이루어진 많은 연구는 이명의 약물치료에 대한 유용한 정보를 제공해준다. 비록 이명의 치료제로 선택할 수 있는 단일제제는 없지만, 상황에 따라 적절한 약제의 사용이 이명의 호전에 도움을 줄 수 있다. 불면과 불안 증상이 동반된 환자에서는 항불안제의 사용을 고려할 수 있고, 우울 증세가 있는 이명 환자에서는 항우울제를 사용할 수 있다. 다른 이과적 질환이 동반된 경우 고실 내 스테로이드 주입술을 사용하거나, 수면 장애의 개선을 위해 멜라토닌을, 시행한 검사에서 결핍이 확인되는 경우 비타민이나 아연의 보충을 고려해볼 수 있다. 이를 위해 이명 환자를 진료할 때에는 자세한 병력 청취와 이학적 검사가 반드시 선행되어야 하며, 이를 바탕으로 환자에게 가장 도움이 되는 약제를 선택해야 약물치료의 성공률을 높일 수 있을 것이다.

**찾아보기말: 이명; 약물치료; 치료**

## ORCID

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

## Conflict of Interest

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

## References

- Jastreboff PJ. Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception. *Neurosci Res* 1990;8:221-254.
- Park KH, Lee SH, Koo JW, Park HY, Lee KY, Choi YS, Oh KW, Lee A, Yang JE, Woo SY, Kim SW, Cho YS. Prevalence and associated factors of tinnitus: data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2011. *J Epidemiol* 2014;24:417-426.
- Salvi R, Lobarinas E, Sun W. Pharmacological treatments for tinnitus: new and old. *Drugs Future* 2009;34:381-400.
- Han SS, Nam EC, Won JY, Lee KU, Chun W, Choi HK, Levine RA. Clonazepam quiets tinnitus: a randomised crossover study with Ginkgo biloba. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:821-827.
- Lechtenberg R, Shulman A. Benzodiazepines in the treatment of tinnitus. *J Laryngol Otol* 1984;98(S9):271-276.
- Bahmad FM Jr, Venosa AR, Oliveira CA. Benzodiazepines and GABAergic in treating severe disabling tinnitus of predominantly cochlear origin. *Int Tinnitus J* 2006;12:140-144.
- Johnson RM, Brummett R, Schleuning A. Use of alprazolam for relief of tinnitus: a double-blind study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119:842-845.
- Kay NJ. Oral chemotherapy in tinnitus. *Br J Audiol* 1981;15:123-124.
- Hulshof JH, Vermeij P. The value of carbamazepine in the treatment of tinnitus. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1985;47:262-266.
- Donaldson I. Tegretol: a double blind trial in tinnitus. *J Laryngol Otol* 1981;95:947-951.
- Han JS, Park JM, Park SY, Vidal JL, Ashaikh HK, Kim DK, Park SN. Typewriter tinnitus: an investigative comparison with middle ear myoclonic tinnitus and its long-term therapeutic response to carbamazepine. *Auris Nasus Larynx* 2020;47:580-586.
- Geocze L, Mucci S, Abranches DC, Marco MA, Penido Nde O. Systematic review on the evidences of an association between tinnitus and depression. *Braz J Otorhinolaryngol* 2013;79:106-111.



13. Mihail RC, Crowley JM, Walden BE, Fishburne J, Reinwall JE, Zajtchuk JT. The tricyclic trimipramine in the treatment of subjective tinnitus. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1988;97(2 Pt 1):120-123.
14. Bayar N, Böke B, Turan E, Belgin E. Efficacy of amitriptyline in the treatment of subjective tinnitus. *J Otolaryngol* 2001;30:300-303.
15. Podoshin L, Ben-David Y, Fradis M, Malatskey S, Hafner H. Idiopathic subjective tinnitus treated by amitriptyline hydrochloride/biofeedback. *Int Tinnitus J* 1995;1:54-60.
16. Sullivan M, Katon W, Russo J, Dobie R, Sakai C. A randomized trial of nortriptyline for severe chronic tinnitus: effects on depression, disability, and tinnitus symptoms. *Arch Intern Med* 1993;153:2251-2259.
17. Dobie RA, Sakai CS, Sullivan MD, Katon WJ, Russo J. Antidepressant treatment of tinnitus patients: report of a randomized clinical trial and clinical prediction of benefit. *Am J Otol* 1993;14:18-23.
18. Robinson S. Antidepressants for treatment of tinnitus. *Prog Brain Res* 2007;166:263-271.
19. Zöger S, Svedlund J, Holgers KM. The effects of sertraline on severe tinnitus suffering: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:32-39.
20. Sheets L. Excessive activation of ionotropic glutamate receptors induces apoptotic hair-cell death independent of afferent and efferent innervation. *Sci Rep* 2017;7:41102.
21. Ralli M, Troiani D, Podda MV, Paciello F, Eramo SL, de Corso E, Salvi R, Paludetti G, Fetoni AR. The effect of the NMDA channel blocker memantine on salicylate-induced tinnitus in rats. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2014;34:198-204.
22. Azevedo AA, Figueiredo RR. Tinnitus treatment with acamprosate: double-blind study. *Braz J Otorhinolaryngol* 2005;71:618-623.
23. Sharma DK, Kaur S, Singh J, Kaur I. Role of acamprosate in sensorineural tinnitus. *Indian J Pharmacol* 2012;44:93-96.
24. Denk DM, Heinzl H, Franz P, Ehrenberger K. Caroverine in tinnitus treatment: a placebo-controlled blind study. *Acta Otolaryngol* 1997;117:825-830.
25. Domeisen H, Hotz MA, Häusler R. Caroverine in tinnitus treatment. *Acta Otolaryngol* 1998;118:606-608.
26. Jang CH, Lee S, Park IY, Song A, Moon C, Cho GW. Memantine attenuates salicylate-induced tinnitus possibly by reducing NR2B expression in auditory cortex of rat. *Exp Neurobiol* 2019;28:495-503.
27. Figueiredo RR, Langguth B, Mello de Oliveira P, Aparecida de Azevedo A. Tinnitus treatment with memantine. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;138:492-496.
28. Suckfüll M, Althaus M, Ellers-Lenz B, Gebauer A, Görtelmeyer R, Jastreboff PJ, Moebius HJ, Rosenberg T, Russ H, Wirth Y, Krueger H. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of neramexane in patients with moderate to severe subjective tinnitus. *BMC Ear Nose Throat Disord* 2011;11:1.
29. Bárány R. Die Beeinflussung des Ohrensausens durch intravenös injizierte Lokalanästhetica. Vorläufige Mitteilung. *Acta Oto-Laryngologica* 1936;23:201-203.
30. Savastano M. Lidocaine intradermal injection: a new approach in tinnitus therapy: preliminary report. *Adv Ther* 2004;21:13-20.
31. O'Brien DC, Robinson AD, Wang N, Diaz R. Transdermal lidocaine as treatment for chronic subjective tinnitus: a pilot study. *Am J Otolaryngol* 2019;40:413-417.
32. Elzayat S, Ragab S, Eisa M, Amer M, Mandour MF, Mehrzaz M. Evaluation of adding lidocaine to dexamethasone in the intra-tympanic injection for management of tinnitus: a prospective, randomized, controlled double-blinded trial. *Int Tinnitus J* 2018;22:54-59.
33. Hilton MP, Zimmermann EF, Hunt WT. Ginkgo biloba for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(3):CD003852.
34. Krauss P, Tziridis K, Buerbank S, Schilling A, Schulze H. Therapeutic value of Ginkgo biloba extract EGb 761\* in an animal model (*Meriones unguiculatus*) for noise trauma induced hearing loss and tinnitus. *PLoS One* 2016;11:e0157574.
35. von Boetticher A. Ginkgo biloba extract in the treatment of tinnitus: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011;7:441-7.
36. Morgenstern C, Biermann E. The efficacy of Ginkgo special extract EGb 761 in patients with tinnitus. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002;40:188-197.
37. Drew S, Davies E. Effectiveness of Ginkgo biloba in treating tinnitus: double blind, placebo controlled trial. *BMJ* 2001;322:73.
38. 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.
39. Choi SJ, Lee JB, Lim HJ, In SM, Kim JY, Bae KH, Choung YH. Intratympanic dexamethasone injection for refractory tinnitus: prospective placebo-controlled study. *Laryngoscope* 2013;123:2817-2822.
40. Megwalu UC, Finnell JE, Piccirillo JF. The effects of melatonin on tinnitus and sleep. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134:210-213.
41. Hurtuk A, Dome C, Holloman CH, Wolfe K, Welling DB, Dodson EE, Jacob A. Melatonin: can it stop the ringing? *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2011;120:433-440.
42. Westerberg BD, Roberson JB Jr, Stach BA. A double-blind placebo-controlled trial of baclofen in the treatment of tinnitus. *Am J Otol* 1996;17:896-903.
43. Zheng Y, Vagal S, McNamara E, Darlington CL, Smith PF. A dose-response analysis of the effects of L-baclofen on chronic tinnitus caused by acoustic trauma in rats. *Neuropharmacology* 2012;62:940-946.
44. Yilmaz I, Akkuzu B, Cakmak O, Ozlüoğlu LN. Misoprostol in

the treatment of tinnitus: a double-blind study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:604-610.

45. Akkuzu B, Yilmaz I, Cakmak O, Ozluoglu LN. Efficacy of misoprostol in the treatment of tinnitus in patients with diabetes and/or hypertension. *Auris Nasus Larynx* 2004;31:226-232.
46. Shemesh Z, Attias J, Ornan M, Shapira N, Shahar A. Vitamin B12 deficiency in patients with chronic-tinnitus and noise-induced hearing loss. *Am J Otolaryngol* 1993;14:94-99.
47. Singh C, Kawatra R, Gupta J, Awasthi V, Dungana H. Therapeutic role of vitamin B12 in patients of chronic tinnitus: a pilot study. *Noise Health* 2016;18:93-97.
48. Arda HN, Tuncel U, Akdogan O, Ozluoglu LN. The role of zinc in the treatment of tinnitus. *Otol Neurotol* 2003;24:86-89.
49. Coelho C, Witt SA, Ji H, Hansen MR, Gantz B, Tyler R. Zinc to treat tinnitus in the elderly: a randomized placebo controlled crossover trial. *Otol Neurotol* 2013;34:1146-1154.
50. Person OC, Puga ME, da Silva EM, Torloni MR. Zinc supplementation for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD009832.

## Peer Reviewers' Commentary

이 논문은 증가하는 이명 환자의 약물 치료에 관한 많은 연구 결과들을 정리하여 효과적인 약물들의 약리학적 기전과 효과, 부작용을 일목요연하게 정리하여 기술하고 있다. 이명은 증상이 주관적이고 다양한 청각계 및 중추신경계의 원인에 의해 발생하며, 심리적 상관관계도 있어 치료에 어려움이 있다. 따라서, 의료진은 약물치료, 보청기, 훈련 치료, 자극 및 물리적 방법 등 다양한 접근법을 사용하게 된다. 아직 완벽히 공인된 이명 치료 약제는 없으나 이명 증상을 감소시켜 환자에게 도움을 줄 수 있는 약제들이 있으며, 이들의 적절한 사용이 중요하다. 이 논문은 이명의 치료에 사용되는 약물들의 부작용, 의존이나 중독, 금단, 내성 가능성 등에 대한 이해뿐 아니라, 자세한 병력 청취와 이학적 검사를 선행해야 함도 잘 강조하고 있다. 이 논문은 이명 환자를 진료하는 임상 현장에서 적절한 치료 약제를 선택하는 데 좋은 길잡이가 될 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]