KISEP Otology Korean J Otolaryngol 1998;41(6):725-729

메니에르 환자에서 정원창을 통한 Streptomycin 국소투여의 치료효과

연세대학교 의과대학 이비인후과학교실,[1] 이화여자대학교 의과대학 이비인후과교실[2]
정운교[1] · 이원상[1] · 문상우[1] · 홍정표[1] · 엄준형[2]

Streptomycin Perfusion through the Round Window in Meniere's Disease

Woon Kyo Chung, MD[1], Won Sang Lee, MD[1], Sang Woo Moon, MD[1], Jung Pyoe Hong, MD[1] and Joon Hyung Eum, MD[2]

[1]Department of Otorhinolaryngology, Yonsei University College of Medicine Seoul, [2]Department of Otorhinolaryngology, College of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives: Many local application methods have been developed for preventing vertigo attacks while preserving hearing loss. Among them, ototoxicity of aminoglycosides has been used for the treatment of Meniere's disease. The etiology and pathophysiology of Meniere's disease remain unknown, however, intratympanic aminoglycoside infiltration has proved to be a very effective treatment method for Meniere's disease. Therefore, currently, variable modalities of intratympanic aminoglycoside inflitration have been attempted in patients with Meniere's disease. We attempted to evaluate streptomycin perfusion for the control of vertigo with the preservation of hearing in patients with Meniere's disease. **Materials and Methods**: Streptomycin powder was administered by filling up the round window niches in 15 patients with menere's disease from 1993 to 1996. Transmeatal approach was used for this technique and streptomycin infiltration was conducted for three consecutive days until patients developed spontaneous nystagmus or dizziness. **Results**: 13 (83%) patients had no episodes of vertigo, and 2 patients had decreased vertigo attack. The preservation or improvement of hearing was reported in 87% of the patients. We observed that tinnitus disappeared in 33.3% of patients, and ear fullness in 40% of patient. After the operation, all of the patients reported to have no problems in daily activity. **Conclusion**: The streptomycin perfusion is a safe and simple procedure that is effective in controlling the vertigo, tinnitus and earfullness; however, futher further studies must be done on the preservation of hearing. **(Korean J Otolaryngol 1998;41(6):725-729)**

KEY WORDS: Streptomycin · Meniere's disease · Ototoxicity.

서 론

Aminoglycoside 이독성을 이용한 어지러움증 환자의 치료는 1948년 Flower[1)]가 streptomycin 근육주사로 전신적 투여방법을 처음으로 시행하였다. 메니에르 환자에서는 1957년 Schuknecht[2)]가 처음으로 시도하였으며, 치료기전으로 전정계의 감각세포 파괴를 목적으로하여 청력의 소실과 양측 전정기능소실이 발생하는 문제점이 있었다. 이러한 단점을 보완하고자 여러 연구자들이 많은 투여방법을 고안하였다.

논문접수일 : 1997년 12월 15일 / 심사완료일 : 1998년 5월 23일
교신저자 : 정운교, 120 - 752 서울 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 이비인후과학교실
전화 : (02) 361 - 8483 · 전송 : (02) 393 - 0580
E - mail : WKChung@YUMC.Yonsei.ac.kr.

Aminoglycoside 국소처치를 이용한 메니에르병의 치료시도는 1956년 Schuknecht[3)]가 고실에 직접 streptomycin을 주입하여 치료효과를 보고하고 시술후에 청력의 소실과 전정기능의 전 소실을 초래하는 미로 절제술의 효과가 있다고 발표하였으나, 1978년 Beck[4)]는 내림프액 분비세포의 파괴를 목적으로 소량의 streptomycin이나 gentamicin을 중이강내로 투여하여 치료효과를 높이는 방법을 고안하여 청력 및 전정기능의 파괴없이 어지러움의 치료에 좋은 결과를 보고하였다. 그러나 다른 연구자들에 의하여 치료효과가 나쁘다는 반대 연구로 한동안 streptomycin 국소점적의 치료 방법이 활성화되지 못하였다. 그러나 주로 유럽이나 일본등에서 꾸준한 연구가 되어 최근 1990년 이후로 연구자마다 달리 고안된 투여방법을 이용하여 좋은 치료 효과들을 많이 보고하고 있다.[5)6)]

저자들은 메니에르 환자의 치료 방법인 streptomycoin

국소투여의 효과를 알아보고자 본 연구자들이 고안한 정원창으로 접근하여 직접 streptomycin의 투여방법을 시술하였으며 그 결과를 분석하였다.

대상 및 방법

대상환자는 1993년 2월부터 1996년 6월까지 연세대학교 이비인후과와 이화여자대학교 목동병원에서 메니에르병으로 진단받은 환자를 대상으로 진단은 1985년 AAO진단 criteria를[7] 이용하였다. 진단후에 저염식을 동반한 금연 및 금주의 식이요법과 적어도 6개월간의 이뇨제 및 혈액순환 개선제의 치료에도 불구하고 심한 현기증을 호소하는 환자 15명을 대상으로 하였다.

수술방법으로는 국소마취하에서 외이도를 통하여 tympanomeatal flap을 올린 뒤에 충분히 정원창을 노출시키고 정원창 입구를 가득 채울정도로 streptomycin 분말을 0.05 0.2 g을 국소투여한 뒤에 gelfoam을 이용하여 고정하였으며 tympanomeatal flap을 덮고, 수술후에 전기 안진기로 자발안진의 유무를 측정하여 자발안진이 발현되기 전까지 하루에 한차례씩 연속하여 3일 streptomycin 분말 국소투여를 시행하였으며 자발안진이나 어지러움의 자각증상이 있는 2례는 2회때 streptomycin 분말 국소투여를 중단하였다.

분석은 설문지를 이용하여 저자들이 직접 환자에게 질문을 하여 수술전후에 어지러움증의 발현 횟수를 평균하여 기록하였으며 이명과 이충만감의 변화를 개선된 경우, 변화가 없는 경우, 악화된 경우로 구분하여 기록하였으며 수술후의 사회활동에 지장을 주는 정도는 없다, 약간 있다, 어느정도 있다, 심하다의 4개 정도로 구분하여 측정하였다. 수술 후 청력의 변화는 수술 전후에 10 dB이상의 차이를 보이는 경우를 변화가 있는 것으로 간주하였으며 수술 후의 추적 기간은 최저 8개월에서 25개월이었다.

결　　과

환자의 연령은 최저 34세에서 최고 59세이었으며 남자 4명, 여자는 11명이었다. 대상 환자중에 5명은 지연성 내림프수종(delayed endolymphatic hydrops)이었으며 9명은 편측에 발생한 메니에르병이며 1명은 양측에 발생한 메니에르병이었다(Table 1).

Streptomycin 국소투여후에 어지러움 발작은 수술 후에 13명(86.7%)은 완전 소실되었으며 2명은 개선되어 대상 환자 모두에서 어지러움증의 호전을 볼 수 있었으며 발작빈도는 수술전 최대 월 25회에서 3회 정도이었으나 수술후 2례를 제외하고 모두 발작은 없었다(Fig. 1). 이명은 소실된 경우가 5명(33.3%)이고 개선된 경우는 6명(40%)이며 4명에서는 악화되어 73.3%에서 효과가 있었다. 이충만감은 소실된 경우가 6명(40%)이며 개선된 경우는 1명(6.7%)이었으며 변화없는 경우는 8명(53.3%)이었다(Table 2).

수술 후의 청력 변화는 변화없는 경우가 11명(73.4%)이며 10dB이상 좋아진 경우가 2명(13.3%)이고 10dB이

Table 1. Distribution of patients

Type	Sex	
	Male	Female
Delayed hydrops	2	3
Meniere's disease		
Unilateral	2	7
Bilateral		1
Total	4	11

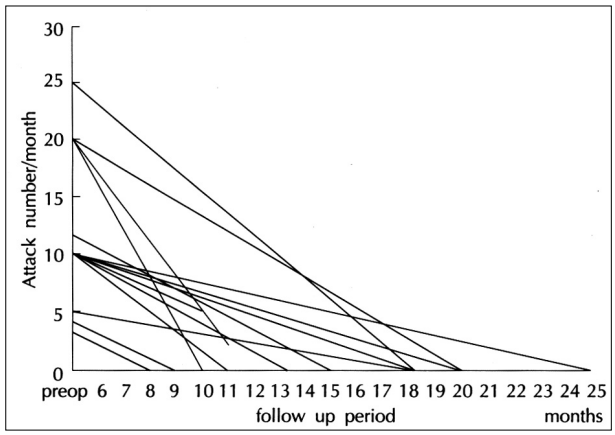

Fig. 1. Frequency of Vertigo attack. The preoperative frequency of vertigo was from 6 to 25 per month, after streptomcycin infusion there was no vertigo attack except two patients, but who had a decreased vertigo attack.

Table 2. Changes of vertigo, tinnitus, and ear fullness after streptomycin perfusion (n=15)

	Vertigo	Tinnitus	Ear fullness
Disappear	13 (86.7%)	5 (33.3%)	6 (40.0%)
Improved	2 (13.3%)	6 (40.0%)	1 (6.7%)
Unchanged	0	4 (26.7%)	8 (53.3%)

Table 3. Changes of postoperative hearing threshold (n=15)

Hearing change	n=15
Unchanged	11 (73.4%)
Improved (decreased PTA >10 dB)	2 (13.3%)
Worse (incerased PTA >10 dB)	2 (13.3%)

PTA : pure tone average

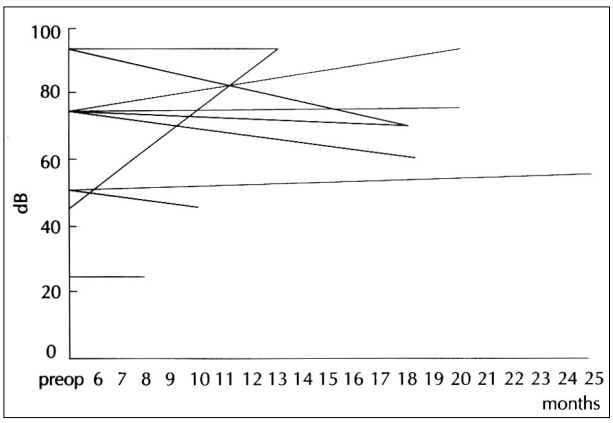

Fig. 2. Changes of hearing threshold. There were no interval changes in 11 of the patients. Postoperative hearing threshold was improved (more than 10 dB) in two patients, but two-patients had a hearing loss after streptomycin infusion.

Table 4. Changes of disability after streptomycin perfusion

Disability	Preoperative	Postoperative
No	0	9 (60%)
Mild	0	6 (40%)
Moderate	12 (80%)	0
Severe	3 (20%)	0

상 나빠진 경우도 2명(13.3%)이었다(Table 3 and Fig. 2). 사회생활의 지장정도는 수술전에 심한 경우가 3명(20%)이었으며 12명은 어느 정도 있었으나 수술 후에는 사회생활에 지장이 없는 경우가 9명(60%)이었으며 6명은(40%) 약간 있게 나타났다(Table 4).

고 찰

Aminoglycoside 전신투여에 의한 어지러움증 환자의 치료 방법은 전정계의 감각세포 파괴를 목적으로 시행하기 때문에 청력의 소실과 양측 전정기능소실이 발생하는 문제점이 있었으며, 이러한 단점을 보완하고자 최소 적정양의 약물 투입방법의 개발이 필요하게 되었다. 그예로 Graham 등[8]은 streptomycin의 전신투여량을 titration하는 방법을 고안하여 이러한 치료 방법의 해당자는 only hearing ear에 발생한 메니에르병과 양측 메니에르 환자의 경우로 제안하였으나 치료 효과나 부작용의 방지를 위한 방법이 객관화되지 못하였다.

Aminoglycoside 국소투여를 이용한 치료시도는 1957년 Schuknecht[3]가 transtympanic streptomycin을 이용하여 치료효과를 보고하고 시술 후에는 청력의 소실과 전정기능의 전 소실을 초래하는 미로 절제술의 효과가 있다고 하였다. 그러나 1978년 Beck[4]는 내림프액 분비세포의 파괴를 목적으로 소량의 streptomycin이나 gentamicin을 중이강내로 투여시키는 방법을 고안하여 좋은 치료 효과를 보고하였으며 최근에는 Shea[5]가 외측반규관을 통한 국소투여 결과를 발표하였다. 또한 1989년 Lange[9]은 92명의 환자에서 20년간 추적 관찰한 결과를 보고하면서 aminoglycoside 국소 중이강내의 투여가 메니에르 환자에서 어지러움의 치료에 90% 이상의 효과가 있다고 발표하였다. 더욱이 aminoglycoside 국소투여의 치료에 대한 연구 결과는 1990년 Norris[10]와 Hellstrom 등[11]이 어지러움에 90%이상 치료효과가 있으며 그외에 75%이상에서 청력에 나쁜 효과를 주지 않고 이명과 귀의 압박감을 호전시킨다고 하였다. 이들은 aminoglycoside 투여의 시술 목적은 내림프액 분비 세포의 파괴에 있다고 하였으나, 이러한 치료 방법을 선호하지 않는 연구자들은 시술 환자의 50%에서 청력의 소실이 있으며 수술 후에 어지러움이 계속 남고 심한 경우에는 치료가 안되며 원래의 일에 복귀하지 못한다고 하여 국소투여의 수술을 나쁘게 평가하고 있다.[12]

본 연구에서는 대상 환자 모두에서 어지러움이 개선되었으며 86.7%에서는 어지러움이 완전 소실되었다. 이는 streptomycin이나 aminoglycoside를 고실내 직접 주입하여 좋은 치료 효과를 보고한 Lange의 결과를 상회하지만 추적기간이나 대상 환자의 수에 차이가 있기 때문에 좀더 많은 연구가 필요하다고 사료된다.

1989년 Lange[9]은 aminoglycoside 국소투여 치료를 말초 전정신경의 파괴 보다는 내림프분비의 기능을 감소시킨다는 개념하에서 최소 용량의 aminoglycoside를 국소투여하는 방법으로 치료한 효과를 발표하여 좋은 결과를 보고하였으며 국소투여로 치료한 결과 청력의 악화가 대상 환자에서 90%이상에서 나빠지지 않음을 보고하고 더욱이 어지러움의 발작도 없어지는 것으로 보아 이독성의 말초 전정신경의 파괴효과이외에 내림프분비기능의 변화도 있으리라 추측하였다. 이에 대한 뒷받침 연구[13]는 stretomycin이 내림프액의 생성 세포인 dark cell에 영향을 주어 내림프의 생성과다를 억제할 수 있으며 이러한 효과는 streptomycin이 전정말초신경 수용체에 와우수용체보다 강한 접착력을 지닌점과 전정계는 negative charge를 지닌 반면에 와우는 positive charge를 지니고 있으므로 streptomycin이 positive charge를 가지고 있어 와우보다는 전정계에 쉽게 부착되는 특성으로 와우의 효과를 최소한으로 전정계의 변화를 유도할 수 있으리라 추측한 연구가 뒷받침한다.[14] 더욱이 streptomycin의 치료 효과가 미로절제술의 개념이 아닌 최소 용량의 주입에 의한 이독성의 치료

효과를 기대하여 1991년 Magnusson과 Padoan에[15] 의하여 최소 용량의 사용으로 어지러움을 방지할 만큼의 전정계 소실을 유발하면서 청력의 변화를 일으키지 않는 합리적인 이유를 보고하였다.

Aminoglycoside 국소투여의 방법은 여러 연구자들에 의하여 최소 와우 독성을 발생시키면서 어지러움의 치료효과를 최대로 높이기 위하여 많은 방법이 시도되고 있다. 그러나 이들 방법은 중이강내에 catheter를 고막을 통하여 넣고 계속 주입시키는 방법[16]이나 고막절제술을 시행하여 주사기로 넣고 환자의 머리 위치를 변화시키는 방법,[3] 또는 본 연구자와 같이 gelfoam을 이용하는 방법[17] 등이 고안되었으나 주입양이나 횟수의 표준화가 되지못하고 언제까지 어느 정도의 aminoglycoside를 넣어야 하는지에 대한 연구는 부족하다. 최근 Shea는 hyrulonan이라는 용매를 이용하여 고막절개후에 주사기로 주입하는 방법[17]을 보고하였으나, 본 연구자들은 streptomycin을 분말로 이용하였다. 이는 최근까지 여러 연구자들이 사용하는 약제가 gentamicin 같은 액체를 이용하거나 용매에 녹여서 사용하는 것과는 달리 분말이므로 정원창 부위에 분말로 입구를 쉽게 채울 수가 있으며, gelfoam을 이용하여 쉽게 고정할 수 있는 장점이 있으며 녹여서 사용하는 경우 중이강내로 주입한 약제의 대부분이 이관을 통하여 빠져나가는 문제가 없어 시술후에 환자의 머리의 위치를 고정할 필요가 없는 장점이 있다.

Aminoglycoside를 이용한 국소투여의 치료 방법은 와우 독성을 유발하여 청력의 저하를 발생시키는 것이 가장 큰 문제이므로 아직까지 serviceable hearing이하로 청력이 나쁜 환자와 전신마취하에서 내림프낭 감압술이나, 전정신경 절단술을 시행할 수 없는 경우에 수술 대상으로 하는 것이 일반화 되어있다.[18] 그러나 본 연구자들이 이용한 streptomycin의 분말 국소투여방법은 부분마취하에서 20분내의 수술 시간으로 쉽게 시행할 수 있는 장점이 있으며, 전정신경 절단시에 발생할 수 있는 두개내 합병증 등의 위험이 없다. 그러므로 streptomycin의 주입 용량의 조절 및 주입 방법의 개선이 와우독성을 최소화하거나 예방할 수 있다면 메니에르 병의 가장 좋은 치료방법이 될 것이라고 믿는다.

본 연구의 대상 환자중에서 2명은 수술전보다 청력의 호전을 볼 수 있었으며 청력이 정상인 1례의 경우 완전히 어지러움이 조절되었음에도 청력의 저하가 발생하지 않았다. 이는 streptomycin 이독성을 이용한 Meniere's disease의 치료에 청력의 변화없이 효과적으로 어지러움을 조절할 수 있는 가능성을 보여준 결과일 것으로 사료된다. 그러나 수술전에 지연성 내림프수종(delayed endolymphatic hydrops)으로 진단되었던 4명의 환자는 수술전후가 모두 농의 상태이므로 streptomycin에 의한 청력의 변화가 없는 것으로 구분을 하였지만 실제 수술 후 청력의 감소가 더욱 많은 비율에 있어서 발현 될 수 있을 가능성도 있다. 그러므로 청력의 변화를 초래하지 않고 어지러움증의 완전한 조절을 할 수 있는 방법의 개발과 약제의 선택이 앞으로 풀어야할 숙제이다. 또한 이명이나 이충만감의 호전은 어지러움이 호전되는 것보다는 적은 비율로 개선 되었지만 이에 대한 기전은 밝혀진 것은 없다. 그러나 streptomycin이 내림프액분비세포의 파괴 및 위축으로 인하여 내림프의 형성 저하를 유발하여 이명과 이충만감을 개선시킬 수 있다고[13] 추측할 수 있으나, 환자의 고통스런 증상인 어지러움증이 호전되어 개인의 자각적인 증상인 이명이나 이충만감이 개선된 것같이 받아들일 수 있다. 그러나 역시 이에 대한 기전의 연구 및 임상 결과의 분석은 더욱 필요하여 앞으로 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구에서 수술전에 환자의 전례가 반복되는 어지러움으로 일상 사회생활이 힘들었지만 수술 후에는 모든 예에서 어지러움이 사회생활에 영향을 주지 않게 됨을 알 수 있다. 그러나 streptomycin의 국소투여 후에는 초기에 이독성에 의한 수술부위의 전정기능소실로 인한 급성 편측전정기능의 평형기능장애가 발생할 수 있다. 그후에는 중추신경계에 의한 적응기간이 필요하기 때문에 전정계 운동요법에 의한 적응기간이 반드시 필요함을 알아야 한다.[19] 본 연구의 대상자는 전정기능이 있는 경우 국소투여후에 모든 례에서 3일에서 7일내에 급성 전정기능 저하에 따르는 어지러움을 동반한 자발안진이 관찰되었으며 그후에 점차 중추신경계의 보상과정을 거쳐 1개월에서 길게는 5개월이상 head shake nystagmus를 관찰할 수 있었다.

결론적으로 메니에르 환자에서 streptomycin을 이용한 국소투여 치료 방법은 어지러움증에 효과적인 방법이며 그외에 이명과 이충만감에 좋은 개선 효과를 주는 방법임을 알 수 있으나 청력의 저하가 있는 경우 및 개선이 되는 경우가 있으므로 이에 대한 많은 연구가 필요하다고 사료된다.

중심 단어 : 메니에르병 · 이독성 · 아미노글라이코사이드 항생제.

REFERENCES

1) Flower EP, Seligman E. *Otic complications of streptomycin therapy. JAMA 1947;133:87-95.*
2) Schuknecht HF. *Ablation therapy for the relief of Meniere's disease. Laryngoscope 1956;66:859-70.*

3) Schuknecht HF. *Ablation therapy in the management of Meniere's disease. Acta Otolaryngol (suppl) (stockh) 1957;132:14-42.*
4) Beck C, Schmidt CL. *Ten years of experience with intratympanically applied streptomycin (gentamicin) in the therapy of morbus Meniere. Arch Otorhinolaryngol 1978;221:140-52.*
5) Shea JJ. *Perfusion of the inner ear with streptomycin. Am J Otol 1989;10:150-5.*
6) Driscoll CLW. *Low-dose intratympanic Gentamicin and the treatment of Meniere's disease: Preliminary results. Laryngoscope 1997; 107:83-9.*
7) Pearson BW, Brackmann DE. *Committee on hearing and equilibrium guidelines for reporting treatment results in Meniere's disease. Otolaryngol Head and Neck Surg 1985;93:579-81.*
8) Graham MD, Sataloff RT, Kemink JL. *Titration streptomycin therapy for Meniere's disease: A preliminary report. Otolaryngol Head Neck Surg 1984;92:440-7.*
9) Lange G. *Gentamicin and other ototoxic antibiotics for the transtympanic treatment of Meniere's disease. Arch Otorhinolaryngol 1989;246:269-70.*
10) Norris CH, Arnadee RG, Risey JA, Shea JJ. *Selective chemical labyrinthectomy. Am J Otol 1990;6:395-400.*
11) Hellstrom S, Odkvist L. *Pharmacologic Labyrinthectomy. Otolaryngologic Clinics of North America 1994;27:307-15.*
12) Odkvist LM. *Middle ear ototoxic treatment for inner ear disease. Acta Otolaryngol Suppl (Stockh) 1988;457:82-5.*
13) Kimura RS, Iverson NA, Southard RE. *Selective lesions of the vestibular labyrinth. Ann Otol Rhinol Laryngol 1988;97:577-84.*
14) Shea JJ, Norris CH. *Streptomycin perfusion of the labyrinth. Acta Otolaryngol (stockh) 1991;485:123-30.*
15) Magnusson M, Padoan S. *Delayed onset of ototoxic effect of gentamicin in treatment of Meniere's disease. Acta Otolaryngol (Stockh) 1991;111:671-6.*
16) Yamazaki T, Hayashi M, Hayashi N, Kozaki H. *Intratympanic gentamicin therapy for Meniere's disease placed by tubal catheter with systemic isosorbide. Arch Oto-Rhino-Laryngol 1988;245:170-4.*
17) Watanabe S, Kato I, Takahashi K, Yoshino K, Takeyama I. *Indications and results of gentamycin into the middle ear of patients with Meniere's disease. Acta Otolaryngol (stockh) 1995;519:282-5.*
18) Beck C, Arnold W, Lange G, Rugert H, Scherer H. *Behandlung des M. Meniere. Konservativoder Operativ 1985;64:601-3.*
19) Odkvist LM, Odkvist I. *Physiotherapy in vertigo. Acta Otolaryngol Suppl (Stockh) 1988;455:74-6.*