

小兒 再發性 滲出性 中耳炎에서 加味荊芥連翹湯의 治療效果에 대한 臨床的 研究

양미라 · 진경선 · 이해자 · 권미원* · 박은정**

* 원광대학교 전주 한방병원 ** 원광대학교 한의과대학

A Clinical study on the Therapeutic effect of Kamihyunggyeyungyotang for Pediatric Recurrent Otitis Media with Effusion

Mi-Ra Yang · Kyong-Son Jin · Hai-Ja Lee · Mi-Won Kwon* · Eun-Jeung Park PhD**

* Oriental Hospital in Wonkwang University, Jeonju, Korea

** College of Oriental Medicine, Wonkwang University, Iksan, Korea

Otitis media with effusion(OME) is the second most common disease in childhood after upper respiratory tract infection. Antibiotic treatment and ventilation tube insertion are the common treatment. The emergence of drug-resistant streptococcus pneumoniae (DRSP) has implications for the primary care provider who treats acute otitis media (AOM) in children. OME need not be treated with antibiotics unless the effusion has been present for 3 to 4 months. Tympanostomy tubes are an effective treatment for both chronic OME and recurrent AOM. But the complications of tympanostomy tubes are serious. Kamihyunggyeyungyotang is known to have antiinflammatory and antiallergic effect. In this study, we investigated the clinical efficacy of the Kamihyunggyeyungyotang on recurrent otitis media with effusion prospectively by using pneumatoscopy, tympanogram, pure tone audiometry, and radiologic study. The patients who had treated by antibiotics was used as control. The statistical analysis was done by Mann-Whitney test and the significance was considered when the p value was less than 0.05. The general outcome was significantly higher in Kamihyunggyeyungyotang group than in antibiotic group. The recovery rate from grade 3 to 0 in pneumatoscopy was 42.5% but control was 5%. The recovery rate from type B to A in tympanogram was 42.5% but the control was 6%. Hearing gain was improved 71% and pneumatization was returned 70%.

Key Words : Otitis media with effusion(OME), Kamihyunggyeyungyotang

I. 緒 論

삼출성 중이염은 1869년 Politzer가 Otitis media catarrhalis라는 용어를 사용하며 상세히 임상적 기술을 한 이래 흔한 임상질환으로 알려졌고 특히 유소아에서 이환율이 높으며 최근 항생제의 임상 적용으로 합병증은 감소하였으나 항생제의 남용과 부적절한 치료로 만성화되며 증가추세에 있다. 삼출성 중이염은 중이강내에 여러 가지 형태의 저류액과 청력장애를 동반하는 질환으로, 병인으로서 이관기능장애, 두경부 감염, 알레르기 및 면역학적 요인이 서로 관계되며 임상적으로는 아데노이드 증식증, 두경부 감염질환등이 원인질환으로 알려져 있다. 또한 이에 대해 적절한 치료를 시행하지 않을 경우 난청과 같은 합병증을 동반하기 때문에 적절한 보존적 치료에 반응을 보이지 않으면 중이 환기관 유치술과 같은 수술적 치료를 필요로 한다³⁶⁻³⁸. 재발성 삼출성 중이염이란 6개월에 3번정도 급성중이염이 재발하여 이차적인 삼출성 중이염이 생긴 경우를 말하며, 대부분 국소면역장애, 알레르기등이 원인이 되고 있다. 삼출성 중이염에 대한 보존적 치료에는 항생제가 주를 이루고 있으나 최근 들어 중이염에서 항생제에 내성을 보이는 균주들의 증가로 효과적인 치료가 이루어지지 않고 있다. 대표적인 균으로는 streptococcus pneumoniae균에 대한 내성을 보이는 drug resistant streptococcus pneumoniae(DRSP)가 증가하고 있으며 또한 methicillin resistant staphylococcus aureus(MRSA) 균주도 증가하고 있어 문제가 되고 있다^{39,40}. 또한 재발성인 경우에는 대부분 국소 면역 장애나 알레르기등이 원인이지만 이에 대한 적극적인 치료방법이 연구단계이기 때문에 아직 시도되지 않고 있는 실정이며, 균주에 대한 백신개

발도 연구중에 있다^{41,42}.

삼출성 중이염의 예방적 치료로서는 현재 저용량의 항생제를 6개월 이상 투여하는 것이 소개되어 사용되고 있으나 항생제 내성이 문제될 수 있다⁴³. 따라서 중이 환기관 유치술이 예방법 치료로써 추천되고 있는 상황이지만, 재발성 삼출성 중이염에 2-3회 이상 중이 환기관 유치술을 시행하였을 경우 고막경화증, 고막의 위축, 진주종의 형성, 영구적인 고막 천공과 같은 합병증들⁴⁴이 발생할 수 있다.

韓醫學的으로 中耳炎은 耳痛, 膿耳, 聾耳의 범주에 속하는 것으로 耳腫痛, 耳鳴, 耳出膿汁, 聽力減少, 發熱등의 증상이 수반되며, 外因으로는 風熱濕邪의 侵襲으로 발생하고, 內因으로는 肝膽火盛, 脾虛濕困, 腎元虧損등 臟腑 機能의 失調로 인하여 발생한다. 치료에 있어서는 초기에 肝膽火盛, 邪熱外浸 때에는 疏散風熱, 解毒消腫하여 標를 치료하고, 오래되어 脾虛濕困하면 建脾滲濕, 補托排膿하다 腎元虧損에는 補腎培元, 祛濕化濁하여 本을 치료하는 인체의 면역력인 正氣를 도와 邪氣를 치료하는 扶正祛邪의 치료법을 중시하고 있다¹.

加味荊芥連翹湯은 風熱로 인한 膿耳와 聾耳 및 鼻淵의 치료에 사용되어 온 荊芥連翹湯에 消腫排膿, 建脾燥濕하는 수종의 약물을 加味한 것으로 朴은 “荊芥連翹湯과 加味荊芥連翹湯이 消炎 鎮痛 및 抗알레르기에 미치는 영향”에서 加味荊芥連翹湯이 耳·鼻·咽喉·氣管支의 염증성 질환에 유효하게 응용될 수 있다고 보고하였다². 또한 재발성 삼출성 중이염 환자 중 항생제 치료군과 加味荊芥連翹湯 투여군에서, 李는 가미형개연교탕이 항생제에 비해 삼출성 중이염 환자의 삼출액에서 감소하는 Interleukin(以下 IL)-2, IL-4의 수치는 현저히 증가시키며 중이염 치료과정에서 감소되는 염증매개체인 Tumor necrosis factor(以下 TNF)-

alpha, IL-6는 감소시킴을 보여주었고³⁾, 李는 중이염시 감소하는 Immunoglobulin(以下 Ig)-G 아형이 加味荊芥連翹湯 투여군에서 증가함을 실험적으로 증명함으로써 중이염 치료에 加味荊芥連翹湯이 유의한 효과가 있음을 발표하였다⁴⁾.

이러한 객관적 실험을 통해 재발성 삼출성 중이염에 대한 加味荊芥連翹湯의 효과는 검증되었지만, 임상적 증상 및 육안적 소견을 기준으로 한 변화는 어떻게 나타나는지 알려진 바 없다.

이에 저자는 원광대학교 부속 한방병원 소아과와 원광대학교 부속 양방병원 이비인후과에서 재발성 삼출성 중이염으로 진단받은 환자 중, 加味荊芥連翹湯을 복용한 군과 항생제를 복용한 군의 Pneumatocopy를 통한 고막소견, Impedence audiometry를 통한 Tympanogram, 순음청력검사, 방사선적 검사(Law's view)를 통해 재발성 삼출성 중이염에 대한 加味荊芥連翹湯의 치료효과를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

II. 實驗 對象 및 方法

1. 對象

2000년 7월부터 2001년 6월까지 원광대학교 부속병원 이비인후과에 내원하여 재발성 삼출성 중이염으로 진단받은 환자 중, 실험군은 원광대학교 전주 한방병원에서 3-4주간 加味荊芥連翹湯을 복용한 환자 40명을 대상으로 전향적 연구를 시행하였고, 대조군으로는 원광대학교 부속병원 이비인후과에서 항생제 치료를 받았던 환자 50명을 대상으로 하였다. 이 중 과거력상 구개파열, 언챙이, 다운증후군과 같은 두개안면기형을 동반했던 소아 만성 삼출성 중이염 환자는 제외하였다. 소아의 연령은 3-12세였으며 평균연령은 6.5세였다.

2. 藥材

1) 洋藥

항생제는 Augmentin, cefzil, suprax등을 1cc/kg 투여하였고 기간은 평균 3-4주간이었으며, 1주일 간격으로 제재를 바꿔서 투약하였다.

2) 韓藥

한약으로는 荊芥連翹湯을 기본으로 한 加味荊芥連翹湯을 환자의 체중이 1-19kg인 경우는 1cc/kg, 20kg이상인 경우는 1.5cc/kg를 기준으로 하여 평균 3-4주간 투여하였다. 또한 치료 도중 다른 증상이 나타났을 경우는 아래와 같이 가감하였다. 咽痛(咽喉炎, 扁桃腺炎) 加 蒲公英 4-10g, 金銀花 4-8g, 天花粉 4g, 連翹 2-6g

鼻涕(鼻炎, 副鼻腔炎) 加 榆根白皮 4-10g, 川椒 2g, 辛夷花 2-6g, 蒼耳子 4-8g

脾胃虛弱 加 薏苡仁 4-8g, 白朮 4-8g, 陳皮 4g

荊芥連翹湯(Hyunggyeyungyotang)

藥物名	生藥名	用量(g)
荊芥	Schizonepetae Herba	2.625
連翹	Forsythiae Fructus	2.625
防風	Ledebouriellae Radix	2.625
當歸	Angelicae Radix	2.625
川芎	Cnidii Rhizoma	2.625
白芍藥	Paeoniae Radix alba	2.625
白芷	Angelicae dahuricae Radix	2.625
柴胡	Bupleuri Radix	2.625
枳殼	Auratinii Fructus	2.625
黃芩	Scutellariae Radix	2.625
梔子	Fructus Angelicae	2.625
桔梗	Platycodi Radix	1.875
甘草	Glycyrrhizae Radix	
總量		33.375

3. 方法

치료효과를 알아보기 위한 지표로는 Pnumatic otoscopy를 사용한 고막의 관찰, Impedance audiometer(Tympstar, GSI co. USA)를 사용한 tympanogram검사, 청력검사(Virtual M322, USA), 측두골 방사선검사(General electrics, USA)를 시행하였다. 대조군과의 효과비교를 위한 통계학적 처리는 Mann-Whitney test를 시행하였으며, p value가 0.05 이하인 경우를 통계학적인 의미가 있는 것으로 간주하였다.

Ⅲ. 結 果

재발성 삼출성 중이염 환아 증 항생제를 투여한 군과 加味荊芥連翹湯을 투여한 군의 귀로부터 이경검사, 고실도 검사, 청력 검사, 측두골 방사선 검사를 한 결과 다음과 같이 나타났다.

1. Pneumatic otoscopy 소견

이경 소견상 삼출성 중이염의 분류를 grade 0, 1, 2, 3으로 분류하여 grade 0은 삼출액이 없는 경우, grade 1은 삼출액이 50% 미만으로 차 있는 경우, grade 2는 삼출액이 50-70% 차 있는 경우, grade 3은 삼출액이 중이강 전체에 차 있는 경우로 하였다.

실험군과 대조군에서 치료전 grade는 전례에서 3이었으며 치료후 grade 변화는 다음과 같다. 실험군에서는 dose dependent 형태로 grade가 감소하였으며 17명(42.5%)은 3주 치료후 grade 3에서 grade 0으로 호전되었고, 18명(45%)은 grade 3에서 grade 1으로 호전되었으며, 2명(5%)은 grade 3에서 grade 2로 약간 호전되었고, 3명(7.5%)은 변화가 없었다.

대조군에서는 2명(4%)은 grade 3에서 grade 0으로 호전되었고, 2명(4%)에서는 grade 3에서 grade 1로 회복되었으며, 11명(22%)에서는 grade 3에서 grade 2로 호전되었으나 35명(70%)에서는 grade 3에서 변화가 없었다. 따라서 대조군에 비하여 실험군에서 의미있게 grade 회복이 증가되었다($p=0.023$) (Fig. 1).

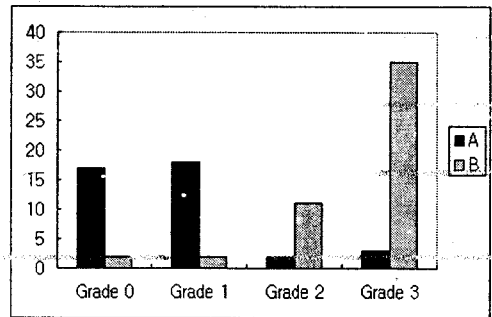


Fig 1. Grading system after treatment.
(A : Kamihyunggyeyungyotang group
B: antibiotic group)
Significant recovery from grade 3 to grade 0 shows A higher than B.

2. Tympanogram 소견

치료 전 실험군과 대조군에서 모두 type B를 보였으며, 4주 후 Tympanogram 소견에서 실험군에서는 17명(42.5%)에서 type A로 회복되었으며 11명(27.5%)은 type C로 변화되었으나 12명(30%)에서는 type B를 유지하고 있었다. 대조군에서는 3명(6%)에서 type A로 호전되었으며 7명(14%)에서 type C로 변화되었으며 40명(80%)에서는 type B로 변화되지 않았다. (Fig. 2)

따라서 고실도 소견상 type B에서 type A로 회복된 결과는, 加味荊芥連翹湯으로 치료했던 실험군에서 의미있게 증가하였다($p=0.034$).

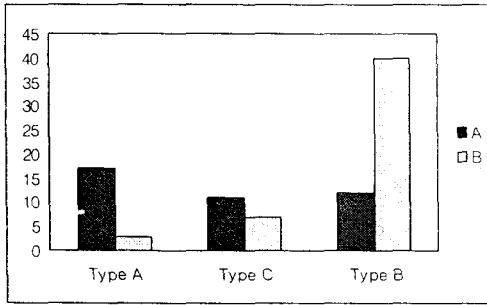


Fig 2. Post-treatment tympanogram. (A : Kamihyunggyeyungyotang group, B: antibiotic group)
A shows the significant recovery than B.

3. 청력검사 소견

5세이상 순음 청력검사가 가능하였던 환자 21명을 대상으로 치료 전과 치료 후 순음 청력검사를 시행하여 기도(air conduction), 골도(bone conduction)청력 역치 변화를 관찰하였다. 치료 전 평균 기도 청력은 28.5 dB 였으며 골도청력은 정상이었다. 실험군 15명(71%)에서 치료 후 기도청력이 정상범위인 15dB 이내로 호전되었으며, 6명(29%)은 기도청력이 호전되지 않고 그대로 유지되어 있었다. 대조군에서는 16명에서 청력검사를 시행하였는데, 치료 전 평균 기도청력은 27.5dB이었고 치료 후에는 26.5dB로 되어 전례에서 기도역치 호전을 보이지 않았다(Table 1).

Table 1. Hearing gain after treatment
A : Kamihyunggyeyungyotang group,
B : antibiotic group

	Pretreatment	Post-treatment
A(N=21)	28.5dB	15dB(71%)
B(N=16)	27.5dB	26.5dB (no change)

4. 측두골 방사선 소견

실험군과 대조군의 일부에서 치료전과 치료후 측두골 law's view를 측정하여 치료 전후의 측두골 함기도(pneumatization)를 비교하였다. 치료 전 실험군 27명과 대조군 21명 모두에서 측두골은 haziness를 보였으며, 치료 후 실험군에서는 이경 소견과 tympanogram에서 회복을 보였던 19례(70%)에서 측두골 함기화 회복을 보였으나 회복되지 않았던 6명에서는 haziness를 유지하고 있었다. 대조군에서는 함기화 회복을 관찰할 수 없었다(Table 2).

Table 2. Pneumatization after treatment
A : Kamihyunggyeyungyotang group,
B : antibiotic group

	Post-treatment
A(N=27)	19(70%)
B(N=21)	no change

IV. 考 察

중이염은 중이강 내에 일어나는 모든 염증성 변화를 의미하는 것으로 급성 중이염, 만성 중이염, 삼출성 중이염으로 분류된다. 급성 중이염은 소아기에 상기도 감염 후 이관을 통해 발생하는 중이의 화농성 염증을 말하고, 만성 중이염은 중이와 유양봉소에 3개월 이상의 지속적인 화농성 염증이 있는 상태를 의미하며, 삼출성 중이염은 이관의 기능 장애로 인해 중이강 내에 음압이 지속되면서 다양한 형태의 저류액을 동반하는 질환이다.

삼출성 중이염은 소아 난청의 가장 흔한 원인

으로 간주되나 소아들은 자각증상이 없이 지나가는 수가 많고 부모나 주위 사람들에 의해 난청이 발견되거나 우연히 청력검사를 때 발견되는 예가 많다^{45,46)}. 중이강내 저류액의 물리적 성상에 따라 삼출성 중이염의 명칭은 serous otitis media, secretory otitis media, mucoid otitis media, catarrhal otitis media, glue ear, silent otitis 등 여러 동의어로 칭해져 왔으나 근래에 와서 이통이나 발열, 고막팽윤 등의 증상 및 소견없이 middle ear effusion(MEE)을 동반하는 중이염을 통틀어서 otitis media with effusion(以下 OME)으로 총칭되고 있다. OME는 특히 소아에 빈발하는데 소아 이관의 해부학적 특징과 잦은 상기도염, 아데노이드 증식증에 의한 임파관의 폐쇄와 항생제의 부적절한 사용으로 증가 추세에 있다. Bluestone에 의하면 소아에 있어서 전신마취를 필요로 하는 가장 흔한 수술이 OME의 수술적 치료방법인 고막절개술과 통기관 삽입술이며 1년에 약 백만명 이상이 시술받고 있다고 하였고 소아의 10%에서 OME가 있다고 하였다⁴⁷⁾.

韓醫學에서 중이염에 해당하는 병증을 역대 서적에서 살펴보면 <<諸病源候論>>⁵⁾에 聾耳가 기재되어 있고, 또한 귀에서 膿이 흘러나오는 것은 膿耳, 膿이 귀 속에서 굳어져서 核을 형성한 것은 聾耳라고 구분하기도 하며, 聾耳, 膿耳, 耳痛, 耳瘡, 耳癰, 耳疔 등의 異名으로 표현하고 있다⁵⁻¹⁰⁾. 그 명칭들은 대개 중이염의 증상이나 원인을 표현하고 있으며, 그 중 가장 많이 쓰인 표현은 聾耳, 膿耳이다. 韓醫學 문헌에 기재된 증상을 크게 耳部症狀와 全身症狀으로 나누어 보면 耳部症狀은 耳腫痛, 膿汁出, 膿血出, 生瘡潰, 耳鳴, 耳聾, 膿汁結核塞耳, 聽力減退, 耳熱, 惡寒發熱, 耳痒, 臭穢 등이 있고, 全身症狀으로는 食慾減退, 頭痛, 口苦咽乾, 睡中驚啼, 小便短赤 등이 있다⁵⁻¹³⁾. 최초로 귀에 관

한 증상이 기재된 <<素問 至眞要大論>>¹⁴⁾에는 “少陽之勝 熱客于胃 煩心心痛 目赤欲嘔 嘔散善飢 耳痛溺赤.....少陽之勝 治以辛寒 佐以甘鹹 以甘瀉之”라 하여 “少陽之勝 熱客于胃”하게 되면 나타나는 여러 가지 증상들 중에 耳痛이 포함되어 있었으나, 隨代의 巢가 쓴 <<諸病源候論>>부터 “聾耳 耳疼痛”의 병명으로 언급하였으며 최근의 한의학 서적에는 급만성 중이염의 현대적 병명하에 辨證 施治가 제시되어 있다¹¹⁻¹³⁾.

膿耳·聾耳症의 病因病機에 대하여 李는 膿耳의 원인을 風熱上壅이라 했고⁷⁾, 龔은 腎經有風熱이라 했으며¹⁵⁾, 錢은 少陽膽氣不舒而風邪乘之 火不得散이라 했고¹⁶⁾, 許는 風邪乘少陰之經 入於耳內 熱氣聚即 生膿汁 或風熱上壅 腫痛日久 膿汁流出이라 했으며¹⁰⁾, 康은 風熱上壅不散 腫痛流膿이라 했고¹⁷⁾, 丁은 腎經有風熱이라 했으며¹⁸⁾, 南은 風熱出汁膿이라 했다¹⁹⁾.

이상을 살펴보면 風熱이 上壅하여 不散할 때 膿耳가 되는 것으로 볼 수 있다. 風熱이란 傷風이나 傷寒時의 인체 병변 현상을 말하는 것으로 風熱을 초기에 發散시키지 못하면 風熱이 上壅하게 되고 風熱上壅을 發散시키지 못하면 膿耳가 되는 것이라고 볼 수 있다. 또 腎經의 風熱로 본 것은 腎主耳의 病理에 의한 병변을 나타내는 것으로 보고, 少陽經 風熱로 본 것은 經絡上의 병변을 나타낸다고 볼 수 있다²⁰⁾.

이처럼 膿耳症은 外因으로 風熱濕邪의 침습으로 발생하고, 內因으로는 肝·膽·脾·腎 등 臟腑 기능의 失調로 인하여 발생한다. 특히 風熱濕邪가 침습하여 肝膽의 火가 동하면서 內外的 邪熱이 耳竅에 結聚하여 耳膜을 蒸灼하고 血肉이 腐敗하여 膿汁이 생기면서 膿耳가 되는 경우(肝膽火盛, 邪熱外侵)와 元氣가 허약하거나 久病으로 인체가 허해진 상태에서 正氣가 邪毒을 이기지 못하여 邪毒

이 流滯되고 脾虛로 運化 기능이 失調되어 水濕이 內生하면서 耳竅로 泛溢하여 膿耳症이 형성되는 경우(脾虛濕困, 上犯耳竅), 先天不足 或 勞傷腎精 으로 腎元이 虧損되고 耳竅가 건강하지 못하여 邪毒이 滯留하면서 急性實證이 慢性虛症의 膿耳증 으로 轉變하는 경우(腎元虧損, 邪毒停聚)로 病因 病機를 집약할 수 있다¹⁾.

이때의 治法으로는 肝膽火盛, 邪熱外侵 때에는 疏散風熱하면서 解毒消腫하고, 脾虛濕困, 上犯耳 竅 때에는 健脾滲濕하면서 補托排膿하며, 腎元虧 損, 邪毒停聚 때에는 補腎培元하면서 祛濕化濁하 는 방법을 응용한다¹⁾.

이외에도 醫學綱目에서는 耳라는 것은 宗脈의 聚한 바이며 腎氣의 통하는 바이므로 足少陰의 經 이니 만약 氣血을 勞傷하여 熱氣가 虛를 乘하여 그 經으로 入하게 되어 熱氣가 聚하면 膿을 生하여 耳를 塞하니 이를 이르러 聾耳라고 한다 하였 고⁸⁾, 朱丹溪는 津液이 核을 結하여 耳를 塞하고 暴痛하여 聾耳가 되는 것이므로 柴胡聰耳湯을 복 용함이 마땅하다 하였다²¹⁾. 그리고 風邪가 少陰의 經을 乘하여 耳內에 入하여 熱氣가 聚하면 痛하며 膿이 生하거나 혹은 風熱이 上壅하여 腫痛하다가 날이 오래되면 膿汁이 流出하는 것을 모두 이르러 膿耳라고 하는 것이며, 이를 제거하지 않으면 耳 를 塞하여 聾耳가 된다 하였고, 耳內가 作痛하는 데는 鼠粘子湯이나 蔓荊子散, 荊芥連翹湯, 東垣鼠 粘子湯을 복용하라 하였다²²⁾.

본 연구에 사용된 荊芥連翹湯은 <<萬病回春>> 에 기록된 처방으로서 “治兩耳腫痛 由腎經有風 熱”^{15,23)}, “治鼻淵因風熱者”²⁴⁾의 치료에 사용되어졌 으며, 疏散風熱, 消腫排膿, 補陰清熱의 작용이 있 어서^{25,26)} 腎經風熱 및 腎虛風熱로 인한 耳·鼻· 咽喉·氣管支의 만성염증성 질환과 알레르기성 질환 즉 축농증, 급만성비염, 만성편도염, 알레르

기성 비염, 기관지천식, 아토피성 피부염등에 응 용되는 처방이다²⁵⁻²⁷⁾. 약재 구성을 살펴보면 方中 의 荊芥는 經絡을 解하며 風熱을 散하여 耳目의 風熱을 없애고, 連翹는 散結消炎하여 上炎을 消하 며, 防風은 內外的 風邪를 散하여 耳病을 治하며, 當歸·芍藥·川芎은 肝腎의 血을 補하고, 柴胡는 升陽散火하며, 枳殼은 氣滯를 破하고 胸膈을 寬하 면서 排膿을 하고, 黃芩은 肺火를 瀉하며 梔子는 三焦의 火를 瀉하면서 耳目을 清하고, 白芷는 藥 力을 上部로 인도함과 아울러 通竅排膿하여 耳病 을 治하며, 甘草는 正氣를 和함으로써 諸藥을 조 화시켜 腎經에 風熱이 있는 兩耳의 腫痛을 治하는 것이다²²⁾.

加味荊芥連翹湯은 荊芥連翹湯에 “治不聞香臭 肺有風熱”²⁶⁾하여 “鼻鼈”나 “噴嚏”에 많이 활용되 는 麗澤痛氣湯제제를 합한 후 消腫排膿하는 金銀 花·蒲公英·天花粉과 健脾燥濕하는 薏苡仁·白 朮·陳皮와 通鼻竅하는 蒼耳子·辛夷花를 가미한 처방으로, 朴의 실험적 연구를 통하여 단백질 열 변성억제에 의한 消炎효과, Carageenin에 의해 유 발된 국소부종 억제효과, Picryl chloride에 의한 지 연성 과민반응, Histamine에 의한 혈관투과성 반응 에서 모두 유의성 있는 효과를 보이는 것이 입증 되었다²⁾.

加味荊芥連翹湯 이외에도 중이염 치료 도중 감 기에 걸렸을 경우에는 藿香正氣散에 前胡, 杏仁, 桑白皮, 馬兜鈴, 蘿菥子, 川椒, 辛夷花, 蒼耳子, 薏苡仁, 葛根, 山查등을 가미한 加味藿香正氣散, 소 화기 장애를 동반하거나 장의 흡수 장애가 있을 경우에는 錢氏白朮散에서 人蔘을 빼고 香砂平胃散 을 合方한 후 白芍藥, 桔梗, 川椒, 辛夷花, 山查등 을 가미한 加味錢氏白朮散, 천식이나 만성적인 호 흡기 질환을 동반하는 경우에는 左歸飲에 桑白皮, 地骨皮, 馬兜鈴, 知母, 貝母, 杏仁, 瓜蒌仁, 蘿菥子,

五味子, 黃芪, 黃芩, 陳皮, 川椒, 辛夷花, 蒼耳子, 甘草 등을 가미한 加味左歸飲을 투여하였다²⁸⁾.

이러한 여러 처방이 치료에 사용되었지만 기본적으로 중이염을 치료하는 데 사용된 처방은 加味荊芥連翹湯이며 加味藿香正氣散 등의 처방은 일시적으로 사용되었기 때문에 한약 투여군을 加味荊芥連翹湯군으로 대표하여 표현해도 무방할 것 같아 실험군으로 설정하였다.

加味荊芥連翹湯의 최근 연구를 살펴보면 **李**는 재발성 滲出性 中耳炎 환자중 항생제 치료군과 加味荊芥連翹湯 투여군에서 세포활성물질 IL-2, IL-4 와 염증반응과 직접 관련성이 있는 세포활성물질인 TNF- α 와 IL-6의 수치를 비교하는 실험 연구를 통해 항생제 투여군과 한약 투여군의 실험효과를 보고하였다. 이 실험 결과 중이염 환자에게서 감소하는 IL-2와 IL-4의 수치는 한약투여군에서 항생제 투여군보다 현저히 증가하였고, 중이염 치료 과정에서 감소되는 IL-6와 TNF- α 는 항생제 투여군에 비해 한약 투여군에서 현저한 감소를 보여 加味荊芥連翹湯이 염증반응에 관여하는 세포활성 물질의 생성을 조절함으로써 중이염 치료에 효과를 나타낸다는 것을 입증하였다³⁾. 또한 **李**도 중이강 삼출액 내의 IgG 아형을 분석하는 실험에서 삼출성 중이염에서 낮은 농도를 보이는 IgG 아형이 항생제 투여군보다 加味荊芥連翹湯 투여군에서 높은 농도를 보여 加味荊芥連翹湯이 면역글로불린의 생성을 조절함으로써 치료 효과를 발휘한다는 것을 보여주었다⁴⁾.

최근 중국에서는 재발성 삼출성 중이염의 중서의 결합치료 효과에 대한 논문이 발표되어 이경과 순음청력검사를 통해 중이염을 진단하고 치료효과를 관찰하여 중서의 결합으로 한 치료조가 항생제 위주의 서의 치료를 한 조보다 높은 치료율을 보고하고 있다^{12,13,29)}.

양방의학적 관점에서 살펴보면, 현재까지 이해하고 있는 중이염의 원인은 크게 세 가지로 설명되고 있다. 첫째는 이관의 폐쇄로 이는 기계적 폐쇄와 기능적 폐쇄로 분류되는데, 기계적 폐쇄는 이관 점막의 염증이나 알레르기성 부종으로 인한 내인적 기계적 폐쇄와 아데노이드 증식증과 비인강염 등의 외인적 기계적 폐쇄로 나눌 수 있고, 기능적 이관폐쇄는 이관의 stiffness가 감소한 결과로 생긴다고 하였다. 둘째는 알레르기설로, Mogi⁴⁸⁾는 알레르기성 비염으로 인한 비점막의 종창으로 이관의 폐쇄가 와서 삼출액이 생기거나 중이저류액에서 Ig E가 검출되는 것으로 봐서 중이내 점막에 직접적으로 알레르기 반응이 일어나서 삼출성 중이염이 생긴다고 하였다. 셋째는 감염설로, Senturia⁴⁹⁾가 1958년 삼출성 중이염 환자의 저류액에서 세균을 배양한 이래 현재 가장 유력시되고 있다. 주로 검출되는 균주로는 Hemophilus influenza, Streptococcus pneumonia, Neisseria, Staphylococcus epidermidis 등이 대부분을 차지하고 있다.

중이염의 치료원칙은 아직도 많은 논란이 있지만, 현재까지 일반적으로 시행되고 있는 중이염의 치료로는 항생제 등의 약물치료와 환기관 삽입술 등이 있다. 약물치료는 항생제, 점막수축제, 그리고 항히스타민제 등을 우선적으로 사용할 수 있으나 점막수축제나 항히스타민제의 사용은 삼출성 중이염의 치료에 별다른 영향을 주지 못한다는 보고가 많다. 항생제는 급성중이염을 치료하는 도중 부적당한 양을 투여했거나 약물의 조기 중단으로 병이 지속되는 경우나 점액성 또는 농성 저류액이 있을 때 유효하다. 항생제로서는 amoxicillin, erythromycin, erythromycin/sulfisoxazole, trimethoprim/sulfamethoxazole, sulfisoxazole, cefaclor, 그리고 amoxicillin/clavulanate 등이 쓰일 수 있다.

Beta-lactamase를 생성하는 *H. influenzae*나 *M. catarrhalis*, 그리고 페니실린 저항성 폐렴구균 (penicillin-resistant *S. pneumoniae*; PRSP), 메티실린 저항성 포도상구균(methicillin resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA)등 항생제에 대한 저항성이 증가하고 있는 현재, 항생제의 선택은 환자의 성별, 연령, 중이염의 경중, 이환 기간의 정도, 재발 정도, 계절등과 같은 위험 인자들을 고려하여 개별화되어야 한다. 그러나 그 치료에도 불구하고 반응을 보이지 않는 경우가 증가하고 있으며 항생제의 남용이 삼출성 중이염의 원인이 되고 있기도 하다. 환기관 삽입술은 이상의 보존적 요법에도 저류액이 1개월 이상 지속되는 경우에 필요하며 현재 이비인후과에서 보편적으로 시행되는 수술이지만, 원인 인자에 대한 철저한 치료없이 수술을 시행하여 빈번한 재발을 경험하는 경우도 있다. 따라서 삼출성 중이염에 대한 좀 더 안전적이고 근본적인 치료법이 필요하다고 사료된다.

삼출성 중이염의 otoscopy소견상 고막은 주로 내함(retraction), 황갈색과 회백색 혼탁, 석회 침착, 반흔성 비후, 추골 단돌기의 돌출, 삼출액선이나 기포등이 관찰된다. 저류액의 성상에 대해 Paparella⁵⁰⁾는 4가지 즉 장액성, 점액성, 혈성, 농성으로 구분하였는데, 장액성은 낮은 점도의 무균성인 누출액으로 옅은 노란색을, 점액성은 세포의 분비에 의한 혼탁한 삼출액으로 노란색이나 혼탁한 회색을 보이는 것이라고 하였다. 이러한 삼출성 중이염을 고막에 공기를 주입하는 압력을 통하여 중이강의 삼출액 존재 유무를 확인하는 pneumatocopy가 있는데, 본 연구에서도 사용되었다. 실험 결과 Pneumatocopy 검사상에서 grade 3에서 grade 0으로의 회복이 실험군에서는 42.5%인 것에 비해 대조군에서는 4%로 加味荊芥連翹湯 투여군이 의미있게 호전되었다. 본 연구에서는 3-4

주의 단기치료였으나 좀 더 장기치료를 시행했으면 더 많은 수에서 grade 0으로 회복되었을 것으로 추정된다(Fig. 1).

Impedance audiometry는 외이도 압력을 +200mmH₂O에서 -400mmH₂O로 변화시키는 동안에 생기는 고막의 Compliance를 측정하는 것으로, 중이의 병변에 기인하는 고막의 가동성에 대한 검사 및 등골근 반사의 측정에 의한 난청의 진단, 소아 환자의 청력 판정, 전음성 난청의 감별진단, 감각 신경성 난청의 진단, 이관기능 판정등의 임상적 진단에 이용된다. Tympanogram은 외이도에 가한 압력 변화에 따른 dynamic compliance, peak compliance 압력점, static compliance등에 의해 고막운동을 관찰하는 것으로 Jerger에 의하면 형태에 따라 다음과 같이 분류된다. A형은 최대 compliance가 -100mmH₂O에서 +50mmH₂O사이에서 관찰되는 것으로 정상인이나 감각신경성 난청에서 나타나고, B형은 최대 compliance가 나타나지 않고 수평 또는 궁형을 보이는 것으로 고막의 비후, 중이강내의 삼출액 저류시 나타나며, C형은 compliance 최고치가 -100mmH₂O이하의 음압에 위치하는 것으로 이관폐쇄등으로 중이강의 압력이 외이도 내의 압력 즉 대기압보다 낮을 때 관찰되며 일부 삼출성 중이염에서도 나타난다.

삼출성 중이염의 impedance 청력검사 소견 중에서 윤등³⁰⁾은 tympanogram상 85.4%에서 B형을 나타냈다고 보고하였고, 정등³¹⁾은 76.7%, 이등³²⁾은 81.8%로 B형이 가장 많다고 발표하였으며, Need 등³¹⁾은 99%에서 tympanogram상 B형 혹은 C형을 나타냈다고 보고하였다. 저자의 예에서도 환아는 모두 B형을 보이고 있어 삼출성 중이염의 tympanogram은 주로 B형을 보인다는 이전의 견해와 일치하고 있음을 보여주고 있다.

Stroyer 등은 삼출성 중이염 환자의 인두 편도

절제 후 2-4개월에서 tympanometry에 의해 관찰하여 B형은 126귀중 53귀(42%)에서 A형으로, C형은 19귀중 13귀에서 A형으로 정상화된다고 하였으며, 이등³²⁾은 음성 고막절개술시 중이강내 튜브 유치술을 시행하지 않았던 9귀를 추시한 tympanogram상 마취 전 B형과 C형의 8귀가 A형으로 정상화되었다고 보고하였다. 이상의 예에서 볼 때 삼출성 중이염을 치료했을 경우 B·C형이 A형으로 변한다는 것을 알 수 있으며 이것은 저자의 예에서도 일치하고 있다. 그러나 연구 결과 실험군에서 아직 C형(27.5%)이 많았던 것은 이경검사상에서는 정상으로 회복되었지만 tympanogram의 고막 운동성은 중이 점막이 완전히 정상화되어야 A형이 나오기 때문이며 또한 치료기간이 3-4주로 짧았기 때문일 것으로 추정된다. 그리고 치료전후의 실험군과 대조군을 비교했을 때 실험군에서의 B형에서 A형으로의 변화율(42.5%)이 대조군의 변화율(6%)보다 높은 것을 볼 수 있는데(Fig. 2), 이로 볼 때 加味荊芥連翹湯이 항생제보다 재발성 삼출성 중이염 치료에 더 적합함을 알 수 있겠다.

Audiometry를 사용한 순음청력검사법은 중이병소의 추정, 수술의 적응 및 그 예후판정에 필요한 검사법으로, ISO기준에 의하면 청력 장애의 정도는 정상역(10-25dB), 경도난청(26-40dB), 중등도난청(41-55dB), 중등고도난청(56-70dB), 고도난청(71-90dB), 농(91dB이상)으로 분류된다. 소아 삼출성 중이염의 환자 대다수는 수평형인 10-40dB 전음성 난청을 보이는데, 본 실험에서와 같이 와우기능을 나타내는 골도 청력은 정상인 경우가 많지만 간혹 합병증으로 감각신경성 난청을 초래하기도 한다. 삼출성 중이염 환자에서 치료전후의 청력변화를 살펴보면, 강등³³⁾은 중이내 튜브 유치술을 시행한 결과 기도청력이 27.1dB에서 12.6dB으로, 정등³¹⁾은 중이내 고막절개 및 튜브 유치술을 시행

한 결과 평균 청력손실이 32.3dB에서 15dB로, 장등³⁴⁾은 구개 및 인두편도절제술을 시행한 환아에서 평균 청력손실이 29dB에서 16dB으로 호전되었다. 본 연구에서 보면 대조군에서는 27.5dB에서 26.5dB로 별다른 변화가 없었던 반면 실험군에서는 28.5dB에서 15dB로 호전되었음을 볼 때(Table 1), 加味荊芥連翹湯 투여군이 항생제 투여군에 비해 청력개선이 의미있게 이루어졌음을 알 수 있다.

측두골은 함기봉소에 둘러싸여 있는 중이와 골성 및 막성 구조를 갖는 내이 그리고 외이도 및 내이도를 포함하는 매우 복잡한 구조를 이루고 있어 관례적으로 촬영하는 단순촬영만으로는 전산화 단층촬영에 비해 충분한 임상적 정보를 얻기는 어렵지만 소아 삼출성 중이염에서 측두골 유양봉소의 pneumatization을 관찰하는 데는 도움이 된다. Law's projection에서 촬영한 측두골의 측면 투영상으로 유양봉소의 기포화는 함기형(pneumatic type), 경화형(sclerotic type), 판장상형(diploic type), 혼합형(mixed type)으로 구별할 수 있다. Wittmaack³²⁾은 소아의 중이점막은 불완전하게 성장되어서 中耳炎이나 이관기능장애 같은 자극이 주어지면 해부학적인 발달에 장애를 초래하여 함기도의 저하가 초래된다고 보고하였고, Tumar-kin³³⁾은 함기도가 진행되는 과정에서 외관기능이 지속적으로 폐쇄되면 함기화의 진행이 억제되어 경화성 측두골을 초래한다고 하였다. 삼출성 중이염이 있는 경우 경화형이 발생하며 삼출성 중이염이 회복되었을 경우는 함기형으로 회복될 수도 있다. 물론 삼출성 중이염이 만성화되어 합병증으로 경화형이 고정될 수도 있지만 그런 경우도 삼출액이 흡수된 경우는 중이강과 유양동의 함기화가 회복되기 때문에 간단히 구별할 수 있다. 정등³⁵⁾의 연구에 의하면 만성 삼출성 중이염군에서 치료 후 측두골 함기도의 변화가 없었던 16예중 6%에서만만

회복되었던 반면 측두골 함기도가 호전된 4예중 75%에서 회복됨을 보고하였다. 본 방사선검사에서도 실험군이 대조군에 비해 70%에서 유양동 함기화가 회복되었는데(Table 2), 이는 나이가 적은 환자에서는 협조가 필수적이어서 시행이 어렵기 때문에 일부에서만 시행하였지만 대조군과 비교할 때 의미있는 차이를 보였다.

기도점막의 선천성 면역체계는 기도 염증을 막는데 중요한 역할을 하는 상피층, 기도표면의 체액, 폐포내 대식세포 등으로 구성되어 있으며, 이 중 기도 표면의 체액에는 항균작용을 보이는 물질들이 상피층으로부터 분비되어 있는데 여기에는 lysozyme, phospholipidase, lactoferrin, histones, antimicrobial peptide등이 있다⁵⁴⁻⁵⁶⁾. 加味荊芥連翹湯이 이들을 증가시킬 것으로 추정되고 있지만 아직 완전하게 연구되지는 않았다. 현재까지 알려진 加味荊芥連翹湯의 연구에 의하면 항염증작용, 항알레르기작용에 뛰어난 효과를 보였으며, 이러한 효과는 삼출액내의 염증 매개체인 cytokine, chemokine등의 측정을 통하여 이루어졌다. 또한 본 연구 결과에서 관찰되었듯이 삼출성 중이염 환아에서 加味荊芥連翹湯과 항생제투여군을 pneumatoscopy, impedance audiometry, 청력검사, 방사선검사를 통해 비교했을 때, 한약군의 이관기능 회복과 청력 개선이 대조군에 비해 우수한 것은 加味荊芥連翹湯이 이관점막의 국소면역 증가와 점액섬모 운송기전의 정상화를 촉진시켰을 것으로 사료된다. 따라서 향후 점액섬모 운송기전에 대한 효과를 알아보기 위한 동물실험이 이루어져야 한다고 사료된다. 또한 본 실험에서 재발률에 대한 연구는 증례수도 적고 기간도 짧아 연구하지는 못했지만 향후 더 많은 치료군을 확보하여 실행할 필요가 있을 것이며, 중이내 튜브 유치술을 시행한 치료군과도 치료율을 비교해 보아 앞으로 더 나은 삼출성 중

이염의 치료법을 연구할 필요가 있을 것으로 생각된다.

V. 結 論

재발성 삼출성 중이염 환아를 加味荊芥連翹湯 투여군과 항생제 투여군으로 나누어 고막소견, 고실도 소견, 청력검사, 방사선 검사를 통하여 치료한 결과 다음과 같이 나타났다.

1. Pneumatoscopy를 통한 고실소견은 한약투여군이 항생제 투여군보다 치료율이 높았다.
2. Impedence audiometry를 통한 고실도 소견은 한약투여군이 항생제 투여군보다 치료율이 높았다.
3. 청력검사를 통한 역치변화는 한약투여군이 항생제 투여군보다 치료율이 높았다.
4. 방사선검사를 통한 함기도변화는 한약투여군이 항생제 투여군보다 치료율이 높았다.

이것은 재발성 삼출성 중이염을 치료함에 있어서 加味荊芥連翹湯이 항생제보다 이관기능의 회복과 청력개선에서 더 유의성이 있음을 보여주는 것이며, 향후 점액섬모 운송기전에 관한 효과를 알아보기 위한 동물실험이 이루어져야 할 필요가 있고 또한 재발률에 대한 연구와 중이내 튜브 유치술을 시행한 치료군과의 비교를 통해 더 많은 연구가 이루어질 필요가 있다고 사료된다.

參 考 文 獻

1. 國際韓醫學學生會, 東洋醫學叢書(VIII) 耳科, 一中社, pp18-21, 1990.
2. 朴恩貞, 荊芥連翹湯과 加味荊芥連翹湯이 消炎·鎮痛 및 抗알레르기에 미치는 影響, 大韓韓方小兒科學會誌 11(1), pp.249-273, 1997.
3. 李恩美, 小兒 再發性 滲出性 中耳炎에 加味荊芥連翹湯이 中耳滲出液內 細胞活性物質에 미치는 影響, 大韓韓方小兒科學會誌 13(2), pp.149-170, 1999.
4. 李允心, 小兒 再發性 滲出性 中耳炎에 加味荊芥連翹湯이 中耳滲出液內 Immunoglobulin-G 亞型에 미치는 影響, 圓光大學校 大學院, 2000.
5. 隋·巢元防, 諸病源候論校釋, 北京, 人民衛生出版社, 上冊 p.803, 下冊 p.1336, 1983.
6. 唐·孫思邈, 備急千金要方, 北京, 人民衛生出版社, pp.126-129, 1992.
7. 明·李梴, 編註 醫學入門, 서울, 圖書出版 醫聖堂, pp.756-758, 1994.
8. 明·樓英, 醫學綱目, 北京, 中國中醫藥出版社, pp.651-656, 1996.
9. 明·張介賓, 景岳全書 上, 서울, 大成文化社, pp.566-572, 1988.
10. 朝鮮·許浚, 東醫寶鑑, 서울, 大成文化社, pp.194-196, 1988.
11. 楊錫強 等 編著, 中西醫診療方法叢書 兒科分冊, 北京, 科學技術文獻出版社, pp.469-470, 1995.
12. 廖月紅, 淺談辨症 與辯病相結合治療小兒非化膿性中耳炎, 新中醫, 제28卷, p.55, 1996.
13. 王旭輝, 複防黃連治療中耳炎100例, 四川中醫, 제 15卷, p.49, 1997.
14. 王琦 外, 黃帝內經素問今釋, 서울, 成輔社, p.27, 435, 1983.
15. 龔廷賢, 校正增補 萬病回春, 서울, 圖書出版 醫聖堂, pp.273-274, 1993.
16. 錢松, 辨證奇聞, 서울, 杏林書院, pp.76-77, 1974.
17. 康命吉, 濟衆新編, 서울, 杏林書院, p.123, 1975.
18. 丁茶山, 丁茶山小兒科, 서울, 杏林書院, p.123, 1954.
19. 南采祐, 青囊訣(上), 漢城圖書, p.15.
20. 表天根, 膿耳症과 荊芥連翹湯에 關한 文獻的 考察, 제한 vol.2, 경산대학교 제한동의학학술원, pp.55-56, 1975.
21. 朱震亨, 丹溪心法, 北京, 人民衛生出版社, pp.1963-1965, 1987.
22. 李正來, 太韓醫學全集(二), 서울, 第一文化社, pp.1708-1709, 1989.
23. 鮑明薰 汪克明, 方劑大辭典, 서울, 圖書出版 醫聖堂, p.522, 753, 1991.
24. 趙世衡, 東醫 新臨床處方集, 서울, 成輔社, pp.289-291, 1987.
25. 俞太燮, 荊芥連翹湯의 抗알레르기 作用에 對한 實驗的 研究, 大韓韓方小兒科學會誌-4(1), pp.20-26, 1990.
26. 申載鏞 編著, 方藥合編解說, 서울, 成輔社, pp.169-179, 1989.
27. 丁奎萬, 알레르기와 韓方, 서울, 圖書出版 第一路, pp.89-398, 1990.
28. 李亥子, 小兒 蓄膿症의 韓方 治療效果에 對한 單純攝影 및 電算化單層攝影을 利用한 臨床的 研究, 大韓韓方小兒科學會誌 13(2), pp.219-221, 1999.
29. 袁德玲, 中西醫結合治療急性分泌性中耳炎86例

- 療效觀察, 天津中醫 13卷, p.8, 1996.
30. 윤석근 · 은선진, 삼출성 중이염의 임상적 원인 질환. 한이인지 33(1), pp.37-45, 1990.
 31. 정재휘 · 이원범 · 황성기 · 윤양효 · 이상화. 삼출성 중이염의 임상적 고찰. 한이인지 31(3), pp.395-402, 1988.
 32. 이홍만 · 정학현 · 이광선 · 황순재 · 추광철. 삼출성 중이염 환자에서 전신 마취 전, 후의 Impedence Audioigram 변화에 관한 고찰. 한이인지 30(2), pp.201-208, 1987.
 33. 강성훈 · 김광일 · 홍봉기 · 송규태. 삼출성 중이염 환자에서 통기관 삼관후 청각역치 변화에 관한 고찰. 한이인지 40(2). pp.246-251, 1997.
 34. 장성원 · 김정래 · 백성준 · 양훈식 · 김훈. 구개 및 인두편도절제술을 받은 소아에 있어서 삼출성중이염에 관한 임상적 고찰. 한이인지 33(2), pp.248-253, 1990.
 35. 정학현 · 차홍역 · 임현호 · 최종욱 · 황순재 · 유흥균. 소아의 삼출성중이염에서 측두골 함기도가 예후에 미치는 영향. 한이인지 34(6). pp.1175-1185, 1991.
 36. Bluestone CD, Klein JO, Otitis media atelectasis and Eustachian tube dysfunction. In Bluestone CD, Stool SE, Kenna MA, eds. Pediatric Otolaryngology, 3rd ed Philadelphia: WB Saunders, 1996:388.
 37. Stenfors LE, Raisanen S. Bacterial flora of the nasopharynx, with special reference to middle ear pathogens. Acta Otolaryngol (Stockh) 1989;108:122.
 38. Faden H, Stanievich J, Brodsky L, Bernstein J, Ogra P. Changes in nasopharyngeal flora during otitis media of childhood. Pediatr Infect Dis J 1990;108:122.
 39. Kenna MA. The problem of resistant pneumococcus. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 1995;3:374.
 40. Dagan R, Leibovitz E, Cheletz G, Leiberman A, Porat N. Antibiotic treatment in acute Otitis Media promotes superinfection with resistant Streptococcus pneumoniae carried before initiation of treatment. J Infect Dis. 2001 Mar 15;183(6):880-6.
 41. Orqvist A. Pneumococcal vaccination: current and future issues, Eur Respir J. 2001 Jul;18(1):184-95.
 42. Dagan R, Sikuler-Cohen M, Zamir O, Janco J, Givon-Lavi N, Fraser D. Effect of a conjugate pneumococcal vaccine on the occurrence of respiratory infections and antibiotic use in day-care center attendees. Pediatr Infect Dis J. 2001 Oct;20(10):951-8.
 43. Gonzalez C, Arnold JE, Woody EA, et al. Prevention of recurrent acute otitis media with middle ear disease and mild, fluctuating hearing impairment. Pediatr Infect Dis 1982;1:104.
 44. Harell M, Shea JJ. Hazards of ventilation tubes. Adv Otorhino-laryng 1978;23:22-8.
 45. Bailey JB : Head and Neck Surgery-Otolaryngology, JB Lippincott Company Vol. 2, 1592-1605, 1993.
 46. Kempthorne J, Giebink GS, Pediatric approach to the diagnosis and management of otitis media, Otolaryngol Clin N Am 24, 905-929, 1991.
 47. Bluestone CD. Otitis media in children : to treat or not to treat, N Engl J Med 306: 1399, 1982.
 48. Mogi G, Secretory Ig A and antibody activities

- in middle ear effusion, *Ann Otol Rhinol Laryngol* 85: 97, 1976.
49. Senturia BH, Middle ear effusion. Pathologic changes of mucoperiosteum in the experimental animal, *Ann Otol Rhin Laryngol* 71: 623-647, 1962.
50. Paparella MM, *Otolaryngology*, WB Sanders Company Vol 2, 1317-1341, 1991.
51. Need HB, et al, Ventilation in secretory otitis media, *Arch Otolaryngol* 103: 228-231, 1971.
52. Wittmack K, ber die normale und die pathologische Pneumatisation des Schl fenbeines einschliesslich ihrer Beziehungen zu der Mittelohrerkrankungen. p.1, Fischer, Jena, cited from 19.
53. Tumarkin A, On the nature and significance of hypocellularity of the mastoid, *J of Laryngol Otol* 73 : 34-44. 1959.
54. Huttner KM, Bevins CL. Antimicrobial peptides as mediators of epithelial host defense. *Pediatr Res* 1999;45:785-94.
55. Bals R, Wang X, Zasloff M, Wilson JM. The peptide antibiotic LL-37/hCAP-18 is expressed in epithelia of the human lung where it has broad antimicrobial activity at the airway surface. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:9541-6.
56. Lee SH, Lim HH, Lee HM, Choi JO. Expression of human beta-defensin 1 mRNA in human nasal mucosa. *Acta Otolaryngol* 2000;120:58-61.