

돌발성난청에서 홍삼추출물의 추가적인 치료효과

임기정* · 신영기 · 장지원 · 최준 · 채성원 · 정학현

고려대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학 교실

(2009년 6월 5일 접수; 2009년 6월 17일 수정; 2009년 6월 17일 수리)

Beneficial Effect of Red Ginseng Extract on Sudden Sensorineural Hearing Loss

Gi Jung Im*, Young Gi Cinn, Ji Won Chang, Joon Choi, Sung Won Chae and Hak Hyun Jung

Department of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

(Received June 5, 2009; Revised June 17, 2009; Accepted 17, 2009)

Abstract : Sudden idiopathic sensorineural hearing loss is a disease that develops within several hours to several days. Its etiology has not yet been verified, but the disturbance of the circulation of blood in the inner ear, inner-ear hydrops, and viral infection are considered possible causes of the disease. This study was conducted to evaluate the effect of red ginseng extract, which is known to have a vasodilatory effect, on sudden sensorineural hearing loss. Sixty-nine patients suffering from sudden sensorineural hearing loss were admitted to Korea University Anam Hospital from March to December 2008. They were divided into the experimental (30 ears) and control (39 ears) groups. Red ginseng extract (2700 mg/day, 4 weeks) was added to the therapeutic regimen in the experimental group. The effect of red ginseng extract therapy was analyzed according to the factors relating to the prognosis. A considerable hearing improvement was documented in both groups (32.2 dB in the experimental group and 25.8 dB in the control group). However, there was little beneficial effect of red ginseng extract on additional hearing improvement compared with control. The total recovery rate of the experimental group (80.0%) was better than that of the control group (58.9%), and the experimental group's high-tone hearing gain at 3 kHz (29.7 dB) was better than that of the control group (21.7 dB). The results of the study suggest that the effects of red ginseng therapy tend to be superior to those of the conventional therapy, but the difference between the two is not statistically significant. The hearing gains tend to be in the higher frequencies and may be due to the promotion of cellular differentiation from the supporting cells.

Key words : red ginseng extract, sudden sensorineural hearing loss

서 론

돌발성난청은 3일 이내에 연속된 세 개의 주파수에서 30dB 이상의 청력소실을 나타내는 질환으로, 그 원인은 명확하게 밝혀져 있지 않으나 바이러스 감염이나 출혈, 혈전, 혈관경련을 포함한 혈액순환장애 등과 연관이 있는 것으로 생각되고 있다. 현재 병인으로 가장 타당성이 있게 인정되고 있는 가설은 바이러스 감염설로 이는 항바이러스 항체가 돌발성난청 환자군에서 유의하게 높게 나타나며,¹⁾ 돌발성난청 환자의 측두골 소견상 바이러스성 미로염에 합당한 소견이 보고되었고,²⁾ 돌발성난청 환자의 외림프액에서 바이러스가 검출

되는 사실³⁾ 등에 기인한다. 이에 따른 치료로서 스테로이드 호르몬 및 혈액순환 개선제, 항바이러스제 등을 투여하고 있으나, 스테로이드 호르몬 이외에는 유효성을 인정받은 치료방법이 아직 확립되어 있지 않은 상태이다.⁴⁾

인삼은 아시아에서는 중요한 전통약재로서 2000 년 이상 쓰여져 왔으며, 거의 모든 질환에서 치유를 돕는 것으로 알려져 왔다. 여러 연구에 따르면 인삼에 포함되어있는 사포닌(saponin)은 여러 종류의 Ginsenoside로 이루어진 복합체로, 이들은 항산화, 세포자멸사 방지, 항암 및 조절작용, 면역조절 작용 등 다양한 효과를 갖는 것으로 보고되고 있다.⁵⁻⁸⁾ 특히 최근 Ginsenoside-Rb1는 칼슘길항작용을 갖고 있어 혈관이완 효과를 보이는 것으로 밝혀져 향후 많은 허혈성 질환에 있어서 인삼제제의 적용이 가능할 것으로 전망되고 있다.⁹⁾

*Corresponding author. E-mail: logopas@korea.ac.kr
Phone: 02-920-5486, Fax: 02-925-5233

본 연구에서는 홍삼추출물을 돌발성난청 환자에게 추가적으로 적용하여 스테로이드 호르몬 복용 등과 같은 고식적인 치료와 비교하였을 때 추가적인 청력개선효과가 있는지 확인하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 대상환자

2008년 3월부터 2008년 12월까지 고려대학교 안암병원 이비인후과에 내원하여 원인불명의 돌발성난청을 진단받고 경구 스테로이드 투여 및 고실 내 스테로이드 호르몬 주입요법 (intra-tympanic steroid injection; IT-DEXA)을 포함한 병합 치료를 받은 환자 중 홍삼추출물의 투여에 대한 임상연구를 이해하고 동의한 환자를 대상으로 하였으며, 헬싱키 선언에 근거한 고려대학교 의료원 산하 윤리위원회 승인 하에 실시되었다. 돌발성난청 환자들은 무작위적으로 두 군으로 나눈 이후 전향적인 연구를 하였으며 홍삼추출물을 병용하여 사용한 집단을 실험군 (30귀)으로, 사용하지 않은 집단을 대조군 (39귀)으로 분류하였다.

2. 연구방법

환자의 성별, 나이, 난청 발병일로부터 치료시작일까지의 기간, 동반 질환 (상기도 감염유무, 고혈압, 당뇨, 결핵, 어지럼, 신장질환, 뇌경색 등), 치료 이전과 이후 순음청력검사 및 청력도의 모양을 조사하였다. 모든 환자는 5일간 입원을 원칙으로 하여 안정, 금연, 저염식이 및 경구 스테로이드, 혈장증량제, 중이 내 스테로이드 호르몬 주입요법을 포함한 병합 치료를 시행하였다. 뇌경색 및 혈관질환, 신경종양 등을 감별하기 위하여 모든 환자에서 뇌 자기공명영상 (Brain MRI)을 시행하였으며 이상이 있는 환자는 실험에서 제외하였다. 경구 스테로이드는 Solondo® (prednisolone, 유한메디카)를 60 mg/day 5일, 40 mg/day 2일, 20 mg/day 2일, 10 mg/day 1일씩 감량하면서 10일간 사용하였으며, 중이 내 스테로이드는 dexamethasone 5 mg을 격일로 4회에 걸쳐 이경 확인 하에 중이강 내로 주입하였다. 모든 환자에서 혈장증량제인 Dextran 40-DEX® (dextran/dextrose, 대한약품) 500 mL/day를 5일 동안 정맥주사 하였으며, 감기 및 바이러스 질환이 의심되는 환자에서만 제한적으로 항바이러스제 Vacrax® (acyclovir, 청계제약) 250 mg/day을 5일간 정맥주사 하였다. 실험군에서는 이러한 고식적인 돌발성난청 치료를 시행하면서 동시에 정관장 홍삼분캡슐® (6년근 홍삼분말, 한국인삼공사) 300 mg Capsule, 1회 3알, 하루 3회, 총 9 Capsule 2.7 g, 4주간 투여하는 방법을 선택하였다.

Table 1. The Siegel's criteria of hearing recovery. Type I-III was defined as a successful result and type IV as a treatment failure

Type	Hearing recovery
I. Complete recovery	Final hearing better than 25 dB
II. Partial recovery	More than 15 dB gain, final hearing 25-45 dB
III. Slight improvement	More than 15 dB gain, final hearing 46-75 dB
IV. No improvement	Less than 15 dB gain, final hearing poorer than 75 dB

순음청력검사는 치료 시작 이전과 치료 시작 이후 1, 2, 4, 8, 12주에 시행하여 0.5 kHz, 1 kHz, 2 kHz, 3 kHz에서 청력의 변화를 측정하였다. 본 연구에서는 치료시작 이전의 청력과 치료 시작 이후 12주의 청력을 이용하여 청력 개선 정도를 평가하였다. 청력 개선 효과의 판정은 Siegel의 청력회복분류에 따라 4단계로 나누어 청력 개선 정도를 평가하였으며 제1-3형에 해당하는 경우를 청력의 개선이 있는 것으로 판정하였다 (Table 1).

3. 통계학적 방법

두 군의 차이를 검정하기 위하여 Student's *t*-test와 Fisher's exact test를 사용하였으며, 연구 결과에 영향을 주는 다른 변수들을 배제하기 위하여 다중 선형 회귀분석 (Multiple linear regression analysis)을 사용하였다.

결 과

총 69귀를 대상으로 시행한 본 연구에서는 39귀에서 돌발성난청에 대한 고식적인 치료를 시행하였으며 (대조군), 30귀에서 고식적인 치료에 더하여 홍삼분캡슐을 복용하는 치료를 시행하였다 (실험군). 대조군과 실험군을 비교하였을 때 성별이나 연령, 치료 시작 전 난청 정도의 차이는 보이지 않았으며, 난청 발병일로부터 치료 시작일까지의 기간도 차이가 없었다 (Table 2). 이것으로 두 군에서 치료 전의 상태는 유사하며 통계적으로 큰 차이가 없다는 것을 알 수 있다.

홍삼분캡슐을 투여한 실험군의 치료 전 청력은 83.8 dB였으며 치료 후 51.7 dB으로 통계적으로 유의하게 호전되었으며 ($p < 0.01$), 고식적인 치료를 시행한 대조군에서도 치료 전 청력 81.1dB, 치료 후 55.3 dB으로 통계적으로 유의하게 호전되었다 ($p < 0.01$). 두 군 간의 치료 전 청력과 치료 후 청력은 유사한 청력 역치를 보였으며 ($p = 0.617, 0.556$), 청력 호전 정도는 각각 32.2 dB과 25.8 dB으로 실험군에서 다소 청력상승효과가 있는 것으로 보이거나 통계적으로 유의한 차이는 없었다 ($p = 0.182$). 또한 치료 후 최종 청력과 청력개선의

Table 2. Demographics and clinical characteristics of the study population (n=69). There was no significant difference in all available variables between red ginseng group and control group.

Variables		Red Ginseng (n=30)	Control (n=39)	p-value ¹⁾
No.		30	39	-
Sex	female	15	16	0.476
	male	15	23	
Age		46.5±16.2	52.1±15.7	0.152
Initial PTA (pure tone audiometry)		83.8±23.3	81.1±22.2	0.617
Days between treatment and disease onset		3.6±2.8	2.5±2.8	0.105

¹⁾Fisher's exact test or Student's t-test

Table 3. Averaged hearing gain and recovery rate in both groups. The results of red ginseng therapy tend to be superior to that of the conventional therapy, but it is not statistically significant. There was little beneficial effect of red ginseng extract on additional hearing improvement compared with control.

Variables	Red Ginseng	Control	p-value ¹⁾
Pre-pure tone audiometry	83.8±23.3 dB	81.1±22.2 dB	0.617
Post- pure tone audiometry	51.7±26.4 dB	55.3±24.7 dB	0.556
Hearing gain	32.2±19.0 dB	25.8±20.1 dB	0.182
Improvement rate according to Siegel's criteria	24/30 (80%)	23/39 (58.9%)	0.074

¹⁾Fisher's exact test or chi-square test

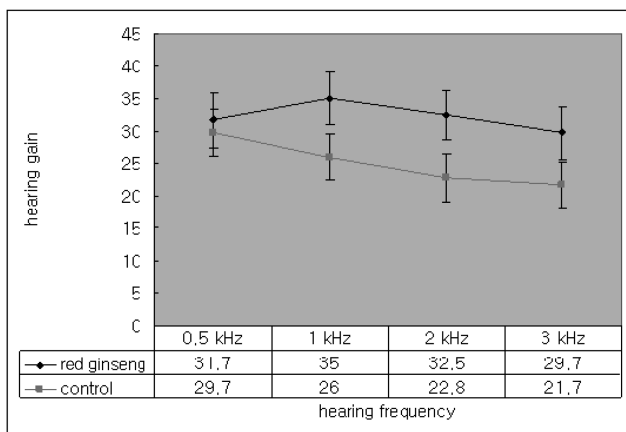


Fig. 1. Averaged hearing gain in the frequency of 0.5, 1, 2, and 3 kHz in both groups. The hearing gain in higher frequencies was slightly increased in red ginseng group comparing with control group, but it is not statistically significant.

정도에 따른 Siegel 분류법을 기준으로 1-3군에 해당하는 경우에 청력 개선 판정을 하였으며, 실험군에서는 30귀 중 24귀 (80%), 대조군에서는 29귀 중 23귀 (58.9%)에서 청력이 개선되어 역시 실험군의 성적이 우월하지만 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다 ($p=0.074$) (Table 3).

순음청력검사서 청력 호전 정도를 각 주파수 (0.5 kHz, 1 kHz, 2 kHz, 3 kHz)에 따라서 비교했을 때는 실험군에서 각각 31.7 dB, 35 dB, 32.5 dB, 29.7 dB의 호전을 보였으며, 대조군에서는 각각 29.7 dB, 26 dB, 22.8 dB, 21.7 dB의 호전을 보였다 (Fig. 1). 이것은 홍삼분캡슐을 사용한 경

우에 저주파수 영역에서보다 주로 고주파수 영역에서 추가적인 청력향상을 보였음을 의미하지만, 통계적으로 대조군과 유의한 차이를 보이지는 않았다 ($p=0.734, 0.092, 0.076, 0.143$).

돌발성난청의 치료에 있어서 영향을 줄 수 있다고 알려진 다른 요인으로 고혈압과 당뇨병과 같은 기저 질환과 난청에 동반된 현훈 여부, 항바이러스제의 사용 여부에 따른 효과를 배제하기 위하여 다중 선형 회귀분석을 시행하였으나 각 요인들은 청력 개선에 유의한 영향을 주지 않는 것으로 나타났으며, 두 군 간의 차이도 없었다.

고 찰

본 실험에서 고식적인 치료를 시행한 대조군과 홍삼분캡슐을 복용하는 치료를 추가한 실험군 모두에서 유의하게 청력의 호전이 있었다. 이는 최소한 홍삼을 이용한 추가적인 치료가 다른 고식적인 치료를 방해하지 않으면서 돌발성난청에 쓰일 수 있다는 증거가 될 수 있다고 생각한다. 본 실험에서 홍삼분캡슐을 복용하는 추가적인 치료가 통계적으로 유의한 결과를 보이지는 않았지만 대조군에 비해 좋은 성적을 보여주었다. 이는 향후 환자군의 수를 늘려서 비교하면 좀더 홍삼의 추가적인 치료효과를 증명할 수 있다는 긍정적인 결과이다. 다만 고령이거나 간, 신장의 기능이 약화되어 있는 환자, 고혈압, 당뇨 등 만성적인 질환을 지닌 환자의 경우 하루에 9알 이상을 장기간 복용하는 홍삼 투여에 대하여 순응도 및 실험참여가 떨어질 수 있다는 우려가 된다. 이는 홍삼성분을 농축하는 기술을 향상시키고 보다 손쉽게 먹을 수 있는 제형

의 개발에 노력함으로 해결할 수 있다고 본다.

본 실험에서 청력 호전 정도를 각 주파수 (0.5 kHz, 1 kHz, 2 kHz, 3 kHz)에 따라서 비교했을 때 홍삼을 사용한 경우 저주파수 영역에서보다 주로 고주파수 영역에서 추가적인 청력향상을 보였지만, 통계적으로 유의한 결과는 아니었다. 하지만 이는 경구 스테로이드 치료 또는 고실 내 스테로이드 호르몬 주입요법 등이 동일하게 고주파수 영역에서보다 주로 저주파수 영역에서 추가적인 청력향상을 보이는 것을 상기하여 볼 때 홍삼의 유효한 청력개선효과를 증명하는 간접적인 증거가 될 수 있으리라 본다. 이러한 고식적인 치료 추가 시 나타나는 청력개선의 양상이 저주파수 영역에서보다 주로 고주파수 영역에서 보이는 이유는 저음을 담당하는 와우의 침부의 세포는 미성숙하며 분화가 덜 된 세포로서 지지세포로부터 새로이 분화가 용이하지만 고음을 담당하는 와우 기저부의 세포는 고도로 분화된 세포로서 재생이 어렵기 때문이다.¹⁰⁾ 그러므로 홍삼의 추가적인 치료를 통하여 기존 스테로이드 요법으로는 재생이 어려운 고음을 담당하는 와우 기저부의 세포의 회복이나 분화를 촉진시키는 효과가 있을 수 있다는 추론이 가능하다.

고혈압과 당뇨병과 같은 혈액순환에 영향을 줄 수 있는 기저 질환과 난청에 동반된 현훈이 있는 좀 더 심한 돌발성난청의 경우, 항바이러스제의 사용 여부에 따라 치료 성적이 더 향상되는지의 여부도 검증하였지만 역시 유의한 차이를 보이지 않았다. 아직까지는 돌발성난청의 치료에 일차적으로 스테로이드 제제 및 고실 내 스테로이드 호르몬 주입요법이 추가되리라 생각하게 하는 결과이다. 돌발성난청의 치료에 쓰이는 주요 약제인 스테로이드 제제는 항염증작용을 하여 신경부종 및 손상을 경감시켜주며 면역반응에 따른 신경손상을 막아준다. 또한 이온평형, 세포자멸사 억제, 항산화, 혈관확장 및 허혈개선 등의 다양한 효과가 기대된다. 이러한 이유로 돌발성난청 환자의 치료에 널리 쓰이는 공인된 약제이다. 홍삼의 경우에도 스테로이드 제제와 마찬가지로 다양한 효과에 대한 많은 연구가 되어 왔으며 인체에 추가적으로 적용하기에 상당히 안전한 장점을 또한 지니고 있다.

홍삼의 효과를 연구한 많은 연구자들이 홍삼이 학습 및 기억력 감퇴를 방지하는 것에 대한 자료를 제시하였으며 스트레스와 노화에 따른 여러 병적인 변화를 감소시키는 것에 대해서도 긍정적인 결과를 제시하였다.¹¹⁻¹³⁾ 정확한 기전에 대해서 알려지지는 않았으나 허혈 상태의 와우세포 및 청각신경세포에 대한 홍삼의 보호 작용에 대한 자료가 있으며,⁹⁾ 뇌세포와 척추신경세포에 대한 홍삼의 손상방지효과를 제시한 보고도 있다.^{14,15)} 이러한 방어기전에 대해서는 크게 두 가지를 생각할 수 있겠다. 첫째는 항산화효과로서 이는 허혈 및 손상에 따른

nitric oxide (NO)를 줄여주며 nitric oxide synthase (NOS) 활성을 증가시킴으로써 나타날 수 있다.¹⁶⁾ 이는 뇌의 성상세포 (astrocyte) 또는 심근세포에서의 홍삼의 보호작용의 기전으로 설명된 바 있다.^{17,18)} 둘째는 홍삼의 세포자멸사를 방지하는 효과로서 이는 caspase-3 활성의 감소, Bcl-2 활성 억제, Bax 단백질의 역할 증대 등으로 설명할 수 있다.¹⁹⁻²¹⁾

홍삼이 건강식이나 여러 질환에 있어서의 보조적인 치료제로 쓰이는 이유가 위와 같은 anti-aging효과, anti-amnestic효과, 항산화 작용, 세포자멸사를 방지하는 효과 등으로 설명될 수 있다. 또한 인류 역사에서 오랫동안 쓰여져 온 만큼 상대적으로 안전하고 인간에게 적용하기에 쉬운 장점을 지니고 있다. 다만 홍삼의 선택과 가공, 유효한 성분의 효과적인 압축, 복용하기에 쉬운 제형의 개발 등에는 좀 더 많은 연구가 필요하다 하겠다. 결론적으로 홍삼이 돌발성난청과 같은 급성적인 이과 신경질환에 있어서 통계적으로 유의하지는 않지만 상대적으로 좀 더 좋은 청력개선효과를 보였고 특히 고음영역의 청력개선효과를 보였다. 이는 고음영역의 손상된 세포가 지지세포로부터 새로이 분화하는데 추가적인 도움을 주는 것이라고 추정할 수 있으며 향후 추가적인 임상시험에 기본적인 자료로 활용할 수 있으리라 기대한다.

인용문헌

1. Jaffe BF. Viral causes of sudden inner ear deafness. *Otolaryngol Clin North Am.* 11: 63-69 (1978)
2. Schuknecht HF, Donovan ED. The pathology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Arch Otorhinolaryngol.* 243: 1-15 (1986)
3. Westmore GA, Pickard BH, Stern H. Isolation of mumps virus from the inner ear after sudden deafness. *Br Med J.* 1: 14-15 (1979)
4. Wei BP, Mubiru S, O'Leary S. Steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Cochrane Database Syst Rev.* CD003998 (2006)
5. Nam KY. Composition and pharmacokinetics of Panax ginseng. Korean Ginseng Research Press, Taejon (1996)
6. Lee MJ, Kim EH, Rhee DK. Effects of Panax ginseng on stress. *J Ginseng Res.* 32: 8-14 (2008)
7. Kim DC, Hwang WI, In MJ, Lee SD. Effects of lipid soluble ginseng extract on immune response. *J Ginseng Res.* 32: 19-25 (2008)
8. Sohn EH, Do H, Kang NS, Jang SA, Park S, Lee H, Rhee DK, Pyo S. Effects of non-saponin red ginseng components on the function of brain cells. *J Ginseng Res.* 32: 62-66 (2008)
9. Fujita K, Hakuba N. Ginsenoside Rb1 protects against dam-

- age to the spiral ganglion cells after cochlear ischemia. *Neurosci Lett.* 415: 113-117 (2007)
10. Anthony FJ. *Physiology of the ear*. 2nd ed. Thomson Learning, San Diego (2001)
 11. Cheng Y, Shen LH, Zhang JT. Anti-amnestic and anti-aging effects of ginsenoside Rg1 and Rb1 and its mechanism of action. *Acta Pharmacol Sin.* 26: 143-149 (2005)
 12. Zhang JT, Liu Y, Qu ZW, Zhang XL, Xiao HL. Influence of ginsenoside Rb1 and Rg1 on some central neurotransmitter receptors and protein biosynthesis in the mouse brain. *Yao Xue Xue Bao.* 23: 12-16 (1988)
 13. Zhang JT, Qu ZW, Liu Y, Deng HL. Preliminary study on anti-amnestic mechanism of ginsenoside Rg1 and Rb1. *Chin Med J.* 103: 932-938 (1990)
 14. Liao B, Newmark H, Zhou R. Neuroprotective effects of ginseng total saponin and ginsenosides Rb1 and Rg1 on spinal cord neurons in vitro. *Exp Neurol.* 173: 224-234 (2002)
 15. Lim JH, Wen TC, Matsuda S. Protection of ischemic hippocampal neurons by ginsenoside Rb1, a main ingredient of ginseng root. *Neurosci Res.* 28: 191-200 (1997)
 16. Li J, Zhang J. Inhibition of apoptosis by ginsenoside Rg1 in cultured cortical neurons. *Chin Med J.* 110: 535-539 (1997)
 17. Liu JC, Chan P, Chen JJ. The inhibitory effect of trilinolein on norepinephrine-induced beta-myosin heavy chain promoter activity, reactive oxygen species generation, and extracellular signal-regulated kinase phosphorylation in neonatal rat cardiomyocytes. *J Biomed Sci.* 11: 11-18 (2004)
 18. Lopez MV, Cuadrado MP, Ruiz-Poveda OM, Del Fresno AM, Accame ME. Neuroprotective effect of individual ginsenosides on astrocytes primary culture. *Biochim Biophys Acta.* 1770: 1308-1316 (2007)
 19. Chen XC, Chen Y, Zhu YG, Fang F, Chen LM. Protective effect of ginsenoside Rg1 against MPTP-induced apoptosis in mouse substantia nigra neurons. *Acta Pharmacol Sin.* 23: 829-834 (2002)
 20. Chen XC, Zhu YG, Wang XZ, Zhu LA, Huang C. Protective effect of ginsenoside Rg1 on dopamine-induced apoptosis in PC12 cells. *Acta Pharmacol Sin.* 22: 673-678 (2002)
 21. Li H, Deng CQ, Chen BY, Zhang SP, Liang Y, Luo XG. Total saponins of *Panax Notoginseng* modulate the expression of caspases and attenuate apoptosis in rats following focal cerebral ischemia-reperfusion. *J Ethnopharmacol.* 121: 412-8 (2008)