Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2024;67(1):1-8 / eISSN 2092-6529
https://doi.org/10.3342/kjorl-hns.2023.01179

The Role of Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Sudden Sensorineural Hearing Loss

Hwabin Kim[1] and **Se-Joon Oh**[1,2]

[1]*Department of Otorhinolaryngology and Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital, Busan; and*
[2]*Department of Otorhinolaryngology, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea*

돌발성 난청 치료에서 고압산소치료의 역할

김화빈[1] · **오세준**[1,2]

[1]부산대학교병원 이비인후과 및 의생명연구원, [2]부산대학교 의과대학 이비인후과학교실

Received November 28, 2023
Revised December 7, 2023
Accepted December 12, 2023
Address for correspondence
Se-Joon Oh, MD, PhD
Department of Otorhinolaryngology,
Pusan National University Hospital,
Pusan National University
School of Medicine,
179 Gudeok-ro, Seo-gu,
Busan 49241, Korea
Tel +82-51-240-7335
Fax +82-51-246-8668
E-mail entmania@pusan.ac.kr

Sudden sensorineural hearing loss (SSNHL) is defined as acute hearing loss of >30 dB at three consecutive frequencies, with an abrupt onset (within 3 days). In most patients with SSNHL, an exact cause is rarely identified. Diverse etiological theories have been proposed, including vascular disease, viral infection, autoimmune disease, inner ear hydrops, and genetic factors. Based on these hypotheses, various treatments have been tried, including corticosteroids (systemic and/or intratympanic), antivirals, vasoactive drugs, and hyperbaric oxygen therapy (HBOT), but the evidence remains inconclusive. The 2019 American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery guideline had suggested that HBOT can be provided as either initial or salvage treatment when combined with steroid therapy. HBOT, a noninvasive treatment involving the inhalation of 100% oxygen at a pressure of >1 atmosphere absolute (ATA) is another treatment option as a method to improve oxygen supply after cochlear damage. Although the pressure, frequency, and total time of HBOT remain variable among different studies, a protocol of 2.0–2.5 ATA and 10–20 sessions in total are commonly used. The treatment strategies for SSNHL have been evolving, and recent attempts involved increasing the effectiveness through various combinations of systemic steroid, intratympanic steroid, and HBOT. In this review, we will review various studies about HBOT and discuss the efficacy of HBOT in SSNHL.
Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2024;67(1):1-8

Keywords Hyperbaric oxygenation; Steroid; Sudden hearing loss.

서 론

돌발성 난청(sudden sensorineural hearing loss)은 갑작스럽게 발생하는 청력 저하로, 3개의 연속된 주파수에서 30 dB 이상의 청력 저하가 3일 이내에 발생하는 경우 진단할 수 있다.[1,2] 유병률은 10만 명당 연간 5–27명 정도로 추정되며, 미국에서는 매년 66000건이 발병하는 것으로 알려져 있다. 자연 회복률은 32%–65% 정도로 보고되나, 회복 가능성을 정확히 예측할 수는 없다. 또한 시간이 경과할수록 회복 가능성 및 치료 효과가 감소하며 난청이 환자의 삶의 질에 미치는 영향을 고려했을 때 조기에 치료를 시작하는 것이 타당하다.[1] 명확한 원인이 규명되는 경우는 드물고, 메커니즘이 아직 규명되지 않았지만 국소 염증이 병리에서 상당한 역할을 할 수 있다.[3] 염증은 혈관 내피세포 기능장애를 유발하고 이는 내이로의 혈류를 변화시키는 혈전을 발생시킨다. 즉, 혈관성 질환, 죽종(atherogenesis) 형성 및 내이의 면역 반응은 염증에 의해 발생하고 내이의 허혈을 촉진하면서 더욱 염증을 악화하는 것으로 여겨진다.[4] 이런 가설을 바탕으로 스테로이드, 항바이러스제, 혈관 작용 약물(vasoactive drug), 고압산소치

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

www.kci.go.kr

료(hyperbaric oxygen therapy, HBOT) 등 다양한 치료가 시도되고 있으나 여전히 근거가 불충분한 실정이다. 그럼에도 스테로이드는 내이염증과 부종을 줄이고 항염증 효과를 발휘하므로 가장 일반적인 표준 치료법이다.[5] 고압산소치료는 혈액내 산소 분압을 증가시키고 미세 순환을 개선하므로 내이 허혈로 인한 저산소증에 효과적일 수 있다.

2012년 미국 이비인후과학회(American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, AAO-HNS)에서 돌발성 난청의 진료 지침을 발표하였으며, 2019년에 개정되었다.[1,2] 2019년 개정된 진료 지침에 따르면 스테로이드 초치료(initial corticosteroids)는 선택(option), 구제요법(salvage therapy)으로서 고실내 스테로이드 주입(intratympanic corticosteroid injection)은 권장(recommendation)이며, 초기 및 구제 요법으로써 고압산소치료는 스테로이드와 병행하여 '선택'으로 사용하도록 하였다.[1] 특히 고압산소치료의 경우 2012년 진료지침에는 '선택'으로 3개월 이내에 사용할 수 있다고 기술되었으나, 이후 초기 및 구제 요법에서 스테로이드와 병합할 수 있는 '선택' 수준으로 세분화되었다. 현재까지는 스테로이드치료(전신, 고실내주사)와 고압산소치료만이 선택 이상의 권고등급을 갖는 것으로 확인된다. 뿐만 아니라 2016년 유럽고압의학위원회(European Committee of Hyperbaric Medicine)의 가이드라인에 따르면 고압산소치료를 의학적 목적으로 사용하는데 있어 각 질병에 따라 3가지 형태의 권고수준을 제시했는데, 돌발성 난청의 경우 감압병, 일산화탄소중독, 방사선성골괴사의 예방과 치료 등과 함께 가장 높은 수준인 강력히 권유(strongly recommended)되었다.[6] 돌발성 난청 치료에서 스테로이드(전신 및 고실내주입)에 대해서는 이미 많은 연구가 있으며 대부분의 임상의가 진단 후 가능한 조기에 시행하고 있는 반면 고압산소치료는 관심은 적은 편인데, 2014년 영국에서의 연구에 따르면 임상의사 중 99%가 돌발성난청 환자에게 즉시 전신 스테로이드를 투여하지만, 고압산소치료를 시행하지 않는 임상의는 96%에 달했다.[7] 따라서 본 연구에서는 업데이트된 연구들을 바탕으로 돌발성 난청에서 고압산소치료의 기전과 최신 연구결과, 그리고 향후 치료 프로토콜 정립에 대해 논하고자 한다.

본 론

고압산소치료의 개념

고압산소치료는 100% 농도의 산소를 고압환경에서 제공하는 것으로, 혈장내 용존 산소 농도를 증가시킴으로서 조직으로 산소공급을 높일 수 있어, 주로 일산화탄소 중독, 공기색전증, 감압병에 적용되어왔다.[8] 돌발성 난청에서는 내이의 산소공급을 증가시켜 청각회복을 유도하는 목적으로 1970년대에 처음 시도되었으며, 이는 돌발성 난청의 병인론 중 혈관성 원인 및 내이의 저산소증에 기초한 것이다.[8] 내이는 혈관분포가 제한적이고, 대체 혈류 또한 결여되어 있어 허혈에 특히 취약하다. 혈관 장애 및 연관된 와우의 허혈은 돌발성 난청의 잠재적 원인으로, 내이의 저산소증은 청각 손실의 최종 공통 경로의 일부로 생각된다. 따라서 혈액내 산소분압을 높여 고압의 산소를 내이에 전달하는 것이 유효한 치료가 될 수 있으며, 다수의 무작위 대조시험과 코크란 리뷰에서 어느 정도의 잠재적 이득을 나타냈다.[9]

돌발성 난청의 혈관 병인 및 저산소증

와우는 허혈에 취약하므로 혈액내 적절한 산소 수준이 중요한 기관이다. 하지만 측두골에 의해 싸여진 해부학적 구조상 와우로의 혈류 공급은 아주 제한적인데, 단일 말단 동맥인 미로 동맥(labyrinthine artery)을 통해 주로 혈류를 공급받고 있다. 와우 유모세포는 산소 소비량이 많고 저산소증에 취약한데, 돌발성 난청에서 고실계(scala tympani)와 코티기관이 존재하는 외림프액의 저산소증이 특징적인 소견 중 하나이다. 따라서 병인중 저산소증과 관련된 혈관 문제가 원인이 될 수 있다. 거대글로불린혈증이나 관상동맥 질환에서의 돌발성 난청과의 공통인자에 대해 연구가 되었다.[8] 또한 돌발성 난청 환자에서 전정의 외림프액에서 산소농도가 낮으며, 치료 실패 환자의 외림프의 산소농도의 평균값은 정상 내이의 30%에 불과하다.[10] 동물 실험에서 기니피그의 미로동맥을 압박한 와우 저산소 실험에서 5분 이내에서는 완전회복되었으나 저산소 기간이 길어질수록 손상 정도가 심해지고 비가역적인 변화가 발생하였다.[11]

고압산소치료의 기전

1기압에서 대부분의 산소는 헤모글로빈과 결합한 상태이며(98%), 실질적으로 혈청에 용해된 산소는 100 mL당 0.3 mL 정도로 매우 적다. 100% 농도의 산소를 흡입하면 폐의 산소분압이 증가하고, 용해에 의해 혈청 속 산소 농도가 높아진다. 고압의 산소공급은 혈청의 산화 능력을 증가시키는데, 예를 들면, 대기압하에서 100% 산소를 흡입하면 혈청 100 mL당 산소는 0.3 mL에서 1.5 mL로 증가하지만, 3기압에서는 6 mL까지 증가한다.[8] 1.4기압 이상의 고압환경에서 100% 산소를 흡입하면 모세혈관에서 주변 조직으로 산소 확산의 의미있는 증가가 일어나기 시작하는데, 3기압하에서는 모세혈관 동맥측에서 4배, 정맥측에서 2배의 산소 확산이 증가한다.[8] 고압산소치료 중 경피적 산소압 측정시 조직 산소 공급이 개선되며, 그 외 독성 가스 제거, 상처 치유 및 조직회복, 혈관신생의

www.kci.go.kr

촉진, tumor necrosis factor-α, interleukin-6, 10 같은 염증성 사이토카인 억제를 통한 염증감소, 호중구의 살균활성 증가, 줄기세포 모집 자극 등 다양한 생리적 효과를 가져온다.[12]

산소화(Oxygenation)와 순환(Circulation)

돌발성 난청 치료에서 고압산소치료의 목적은 확산을 통해 혈액 및 내이 림프액의 산소 분압을 높이는 것이다.[8] 적절한 산소 분압은 혈관 생성의 선결 조건인 콜라겐 매트릭스 형성을 위해 필수적이며, 적혈구의 탄성을 증가시키고, 혈액의 점도를 감소시켜 미세순환을 개선시킨다. 또한 중성구의 혈관 내피세포 부착을 억제하여 내피손상을 줄이는데, 이는 허혈 및 재관류 손상 방지에 중요한 역할을 하며 국소순환을 증진시킨다.[13] 돌발성난청 환자의 외림프 산소 분압은 낮으며, 고압산소 환경에서 외림프 산소 분압이 450%까지 증가되는 것은 고압산소치료의 필요성을 나타낸다고 볼 수 있다. 또한 혈관 확장 효과가 있어 혈관 장애와 산화 스트레스를 해소하고 스테로이드의 항 염증 작용과 함께 누적 치료 효과를 볼 수 있다. 산소공급은 와우내전위(endocochlear potential)에도 중요한 역할을 하는데, 혈중 산소 함량이 증가하면 와우내전위의 크기가 상승하고 청각 감도가 향상된다.[8]

항염증 작용

고압산소치료의 1차적 효과는 혈액내 산소량을 늘려 혈액과 조직사이의 산소 확산 기울기를 높이는 것이지만 2차적 효과는 산소를 통해 혈관 수축으로 인한 염증 반응을 감소시키는 것이다. 톨 유사 수용체(Toll-like receptor)에 의한 염증 반응을 억제하고, 염증 관련 사이토카인의 발현을 감소시킨다.[8] 이런 기전들을 통해 조직의 부종이 줄어들고 간접적인 혈관 복구 능력 향상, 면역반응의 제한, 모세혈관 증식 등의 효과가 있다. 동물 모델에서 고압산소치료의 신경보호 효과 및 항염증, 조직 산화의 개선, 미토콘드리아 관련 세포자멸사의 억제가 관찰되었다.[8]

고압산소치료 방법

유럽고압의학위원회의 2016년 가이드라인에 따르면 다중 챔버에서 고압산소치료의 일반적인 세션은 약 90분간 진행되며 세 가지 주요 단계로 구성된다.[14] 첫 번째 단계는 약 10분간 지속하며 2-2.5기압(수심 10-15 m에 해당)의 압력으로 공기를 압축하고 70분간 지속한다. 두 번째 단계에서 환자는 100% 산소를 20분간 마스크를 통한 흡입을 3회하며, 마스크를 벗은 상태에서 두 번의 휴식(각 5분)을 취한다. 세 번째 단계는 감압으로 10분간 소요된다. 간헐적으로 휴식을 취하는 것은 산소 독성 증상을 피하기 위함인데, 대부분의 고압 의학센터에서는 2-3기압하에서 간헐적인 방법으로 한 번에 1시간을 초과하지 않도록 시행하고 있다.

돌발성 난청에서 고압산소치료

난청모델에서 고압산소치료의 적용은 1960년대부터 시도되었으며, Lamm 등[15]은 소음성 난청 동물 모델을 이용하여 고압산소치료의 긍정적 효과를 확인, 치료 근거를 입증하는데 중요한 역할을 했다. 고압산소치료가 내이의 저산소증을 완화할 수 있다는 가설에 따라 1970년대부터 돌발성 난청에도 잠재적 적응증으로 연구되기 시작했으며, 현재까지도 고압조건에서의 산소 공급이 내이 림프액의 산소를 증가시키는 유일한 방법으로 알려져 있다. 그 후 4635명의 대상자를 포함한 리뷰연구에서, 4109명의 환자에서 구제치료로 고압산소치료가 시행되었으며, 돌발성 난청, 음향외상 등에서 청력 및 이명에 유의미한 효과를 보였으나, 3개월 이후에 시행된 경우에는 효과가 없었다. 돌발성 난청 환자에서 고압산소치료 적용에 대한 국제적 합의는 비교적 최근에 이루어졌다. 미국 잠수고압의학회(Underseas and Hyperbaric Medical Society)에서 2011년 돌발성 난청의 치료에서 고압산소치료를 승인한 바 있으며, 10th European Conference on Hyperbaric Medicine에서도 추천된 바 있다. 2012년 코크란 리뷰가 발표되었는데, 미국식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)은 2021년에야 돌발성 난청 치료로 고압산소치료를 승인하였는데, 2012년 리뷰 당시에는 FDA 승인 전이었기 때문에 이례적인 리뷰였다. 이 리뷰는 7편, 392명의 환자를 대상으로 시행한 무작위 대조시험 연구만을 포함하였는데, 일부 의미있는 청력향상에 대한 연구가 있었으나 다양한 방법론적인 결함으로 효과에 대한 근거가 부족한 것으로 결론지어졌다.[9] 2019년 잠수고압의학회에서 발간한 14판 고압산소치료적응증에서는 발병 후 2주 이내에 고압산소치료와 약물 치료를 병용하기를 권장했다(1급 권고사항, B급 근거). 2주에서 4주 사이에는 심한 청력 손실을 가진 환자들에게 스테로이드와 병용하여 사용될 수 있으나 권고수준이 더 낮았으며(3급 권고사항, C급 근거), 6개월 이상 지난 후에는 고압산소치료의 역할이 없다고 했다(1급 권고사항, C급 근거).[16] 최근의 여러 무작위 대조시험을 바탕으로 2019년 개정된 미국 이비인후과학회(AAO-HNS) 진료 지침에서는 앞서 언급한대로 초기 및 구제 요법의 고압산소치료는 스테로이드와 병행하여 선택적으로 사용할 수 있도록 하였다.[1]

고압산소치료의 초치료

고압산소치료에 대한 대부분의 전향적인 연구는 고압산소치료와 약물치료의 병합과 단독 약물치료를 비교하고 있으며,

www.kci.go.kr

여러 연구에서 전신 혹은 고실내 스테로이드와 병합하였을 때 스테로이드 단독 요법에 비해 청각 향상이 높았던 것으로 보고된다. 스테로이드와 고압산소치료의 돌발성 난청에서 역할이 다른 점을 고려하면 두 치료의 병합은 청력개선에 상승효과를 줄 수 있을 것으로 기대할 수 있다. 고압산소치료를 고용량 스테로이드와 병합시 최소 10 dB 이상 개선된 회복률에서 59.7%–86.9%로서 스테로이드 단독군의 39.7%–76.4%에 비해 높은 경향을 보였다.[8] 7개의 연구 중 5개 연구에서 회복률은 스테로이드와 고압산소치료 병합군이 전신 스테로이드 단독 혹은 전신 및 고실내 스테로이드 군에 비해 높았다(Table 1). Hosokawa 등[17]은 전신 스테로이드 단독군과 전신 및 고실내 스테로이드 병합군 및 고압산소치료와 전신스테로이드 병합군 등 세 그룹을 비교하여, 고압산소치료와 스테로이드 병행군에서 다른 군에 비해 청력 회복률이 유의하게 높았던 것으로 보고했다. 본 연구의 저자들은 70 dB 이상의 돌발성 난청 환자군을 무작위 대조시험을 통해 전신 및 고실내 스테로이드를 병합 투여한 대조군과 이에 추가로 고압산소치료를 더한 실험군을 비교하였으며, 저주파(250, 500 Hz) 및 어음명료도의 개선이 대조군보다 우수하였다.[18] 2022년 3편의 무작위대조시험에 대한 메타분석에서 약물치료만을 시행한 대조군에 비해 고압산소치료를 추가한 실험군에서 평균 10.3 dB의 개선이 있었으며, 청력 회복의 교차비는 4.3으로 고압산소치료의 병합요법의 효과를 보고했다.[19] 물론 스테로이드 단독 치료와 고압산소병합과 비교하여 의미있는 차이를 보이지 않은 연구도 존재하였다.[8] 다만 이 연구들에서는 증상 발생 30일까지 연구에 포함되어 결과에 영향을 주었을 가능성이 있다.

고압산소치료 구제요법

고압산소치료 단독요법에 대한 연구는 비교적 드문데, 몇몇 연구는 초치료에 실패한 환자를 대상으로 구제치료로서 고압산소치료를 시행했다. 치료 실패의 정의는 다양하지만 고식적인 전신 스테로이드 치료에서 40%까지 보고되고 있다.[20] 초치료 실패 후 혹은 발병 2주 후부터 시작하는 치료를 구제요법으로 정의하는데, 고실내 스테로이드 주입술이 가장 많이 알려진 구제치료이며, 메타분석에서 경과관찰과 비교해 의미있는 청력 상승이 보고되었다(11.5 dB vs. 2.7 dB).[21] 전신 스테로이드 치료 후 구제요법으로서 고실내 스테로이드 치료와 고압산소치료 간 비교한 메타분석에서 두 치료법은 모두 효과가 있었으며 두 치료 간 의미있는 차이는 없었다.[22] 따라서 고압산소치료 단일요법으로도 효과가 있음을 의미한다. 다만 비용과 치료시간을 비교하면, 고실내 스테로이드가 상대적으로 저렴하고 치료시간 및 횟수가 적게 필요할 수 있다는 점을 고려해야 할 것이다. 고압산소 구제요법에 대한 연구는 적지만, 평균 12–20 dB의 청력개선을 보여 경과관찰의 2.6–7.4 dB에 비해 의미있는 향상을 나타내었으며, 청력호전비율(10–15 dB 이상 향상) 역시 38%–52%로 보고된다.[8]

치료시기

돌발성 난청에서 조기치료가 예후가 중요한 것은 잘 알려져 있다. 조기치료는 저산소화된 내이의 추가적인 허혈을 막을 수 있기 때문에 효과적일 수 있으므로, 고압산소치료의 효과는 시간 의존적이며, 시작 시기가 지연될수록 감소한다. 앞서 언급하였듯이 잠수고압의학회의 가이드라인에서는 시기별로 고압산소치료에 대한 지침을 다르게 하였으며 발병 2주 이내 약물치료와 병행할 것을, 2–4주에는 70 dB 이상의 난청에서 스테로이드와 병행할 것을, 6개월 이후에는 권유하지 않았다.[6] 2019년 미국 이비인후과학회(AAO-HNS)의 가이드라인에서는 초치료는 2주 이내 구제치료는 1개월 이내 스테로이드와 병합하여 고압산소치료를 시행할 수 있는 것으로 기술하였다.[1] 치료시기에 대한 연구들은 대부분 1–2주 이내 시작하는 것이 그 후보다 회복률에 있어 우위에 있음을 보고하는데, Xie 등[23]은 회복군은 고압산소치료를 평균 5.6일 후, 비회복군은 평균 9.1일 후에 시작한 것으로 보고하였다.[8]

Table 1. The percentage of hearing gain and recovery in comparative studies of combination of HBOT and pharmacotherapy with CS monotherapy in sudden sensorineural hearing loss

Author	Year	Percentage of hearing gain		Protocol of HBOT		
		CS (%)	CS+HBOT (%)	Pressure (ATA)	Duration (min)	Sessions
Satar, et al.[36]	2006	76.4	60.0	2.5	90 min twice a day for 3 days 75 min next 15 days	Up to 21
Fujimura, et al.[29]	2007	39.7	59.7*	2.5	60	10
Alimoglu, et al.[37]	2011	63.8	86.9*	2.5	120	20
Capuano, et al.[25]	2015	68.0	84.0*	2.5	90	16
Cho, et al.[18]	2018	40.8	65.7*	2.5	60	10
Liu, et al.[38]	2020	66.7	86.7*	2.0	120	15
Ohira, et al.[39]	2023	53.5	55.8	2.0	90	Up to 30

*$p<0.05$. HBOT, hyperbaric oxygen therapy; CS, corticosteroids; ATA, atmosphere absolute

www.kci.go.kr

Hosokawa 등[24]은 7일 이내에 치료받은 환자들의 청력개선이 유의하게 높으며(82.2% vs. 42.7%), 이외에도 Capuano 등[25]은 14일 기준으로, Holy 등[26]은 10일을 기준으로 그 이전에 시작하는 것이 더 효과적임을 보고하였다.[8] Yildirim 등[27]의 연구에서는 치료 시작이 발병 첫째 주 이내의 경우 23.6 dB의 개선을 보여 둘째 주 이내의 22.9 dB과 차이가 없었으나 2-4주 사이에 시작한다면 5 dB에 불과하였다. Olex-Zarychta[8]의 연구에서는 발병 2-6주 사이에서는 대상 환자의 50%가 20 dB 정도 호전되었으나 3개월 이상 지연시 5 dB 이내의 회복을 나타내었다.

난청수준

조기에 고압산소치료를 스테로이드와 병합하는 것이 치료결과에 중요하지만, 초기 난청 수준 역시 치료 결과와 많은 관련이 있다. 난청의 중증도와 청력회복 정도는 관련이 있음을 제시한 연구는 다수 확인되는데, Ajduk 등[28]은 구제치료에서 61 dB 이상의 난청에서는 모든 주파수에서 호전되었으나 60 dB 이하의 난청에서는 250 Hz와 500 Hz에서만 의미있는 상승이 있는 것으로 보고하였다. Fujimura 등[29]은 청력역치가 80 dB 이상에서는 고압산소치료와 스테로이드를 병용한 그룹이 스테로이드 단독그룹보다 청력호전이 높았으나, 80 dB 미만에서는 병용 효과가 확인되지 않았다. 이와 비슷하게 2011년 Liu 등[30]은 90 dB HL 미만의 청력 손실에서는 고압산소치료의 추가 효과가 떨어지므로 심도 난청 환자의 경우 일괄적으로 고압산소치료를 함께 시행할 것을 권유하였다. 2018년 16개의 리뷰에서 중증 및 심한 난청 환자에서 고압산소치료의 이점이 있었고, 2018년 메타분석에서도 70 dB 이상의 난청에서 고압산소치료가 더 효과적인 것으로 밝혀졌다. 결론적으로 많은 연구에서 경도 혹은 중등도 난청보다 70 dB 이상의 난청에서 초기에 스테로이드 치료와 병행시 가장 확실한 치료적 효과를 보이는 것으로 보고되었다.[8]

고압산소치료의 적절한 전략

어떤 포로토콜로 시행할 것인가에 대한 연구는 아직 부족하여 최적의 기압, 시간, 횟수 등은 미정인 상태이다. 고압산소치료는 다른 치료에 비해 비용 및 시간 소모적이므로 경제적이면서도 최대의 효과를 낼 수 있는 전략을 정립하는 것이 중요하다. 높은 압력의 산소를 제공할수록 산소확산은 증가하나, 고압의 부작용을 고려해야 하므로 적정 압력에 대해서는 합의가 이루어지지 않은 상태이다. Tompach 등[31]의 세포수준에서의 고압산소치료의 영향에 대한 연구에서, 혈관내피세포의 증식은 노출 후 15분 이후, 섬유아세포는 120분 이후 증식하기 시작했으며, 그 효과는 72시간 동안 지속되었다. 또한 2.4기압에서 4.0기압까지 압력을 증가시켜도 증식은 더 이상 촉진되지 않았다. 이 연구는 시간 및 압력에 따른 변화를 관찰하여 효과적인 고압산소치료에 대한 기반을 제공하였다.[8] 또한 동물 실험에서 뇌졸중 초기 단계에는 경색 범위를 감소시키나, 오히려 너무 긴 시간은 허혈 조직에서 산화 스트레스를 악화시킬 수 있는 것으로 보고되었다.[8] 따라서 적절한 시간과 압력수준 대한 연구가 필수적이다. 의학적으로 의미있는 효과를 위한 최소한의 압력이 1.4기압인 점을 고려해서 돌발성난청 치료를 위한 압력은 1.5기압을 초과해야 한다는 보고가 있으며, 일반적으로 2-2.5기압이 돌발성 난청에서 가장 널리 사용되고 있다. 또한 2.5 기압 이상의 압력은 청력회복에 이득이 없어 2.0-2.5기압을 권유되었다.[32] 2018년 19편의 연구에 대한 리뷰에서 2.5기압이 12편으로 가장 많았고, 1.5기압과 2.0기압이 각각 2편, 2.4기압, 2.2기압, 2.8기압이 각각 1편씩이었다. 고압산소치료의 최적 세션 수는 각 사례에 따라 개별적으로 결정되어야 하지만, 10-20회보다 많을 경우 효과에 대한 근거는 확인되지 않는다.[8] 그러나 최소한의 유효 세션 수를 구현하는 것은 필요한데, 많은 연구에서 2.5기압, 하루 90분 2주 프로토콜에서 긍정적인 효과가 보고되었다. Rhee 등[32]은 리뷰연구에서 전체 시간이 1200분 이상일 때 완전회복에 효과적이며, 따라서 이를 위해 2.0-2.5기압, 회당 매일 90분 10-20회 시행하는 것이 제시되었다. 2023년 저자들은 최적의 고압산소치료 전략을 위해 전향적 무작위 대조군 연구를 시행하였다. 모든 환자는 70 dB 이상의 심도~고도난청이었으며, 스테로이드 치료(전신 스테로이드+고실내 스테로이드)를 시행하면서 병합요법으로 고압산소치료는 모두 10회를 시행하되, 세 가지 다른 프로토콜로 시행하였다(1.5기압 1시간, 2.5기압 1시간, 2.5기압 2시간). 결과적으로 2.5기압군에서 1.5기압군에 비해 유의미하게 청력 호전이 높았으며, 2.5기압 1시간과 2시간 사이에는 의미있는 차이를 보이지 않았다. 따라서 최저의 프로토콜은 2.5기압 1시간 10회 시행할 것을 제시하였다.[33] 2017년 발간된 유럽고압의학위원회 가이드라인에서는 2.5기압, 매일 60분 15회를 구성할 것을 제시하고 있다.[6]

결론적으로 현재까지 여러 연구에서 알려진 적정 포로토콜은 2.5기압 100% 산소를 매일 60-90분 10-20회 정도로 판단할 수 있다. 다만 향후 근거에 기반한 프로토콜 정립을 위해서 무작위 대조군 연구를 포함한 대규모 리뷰가 필요할 것이며, 다기관 연구를 통해 더 많은 대상자를 포함하여 좀 더 세분화된 프로토콜을 비교할 필요가 있다.

비 용

건강보험심사평가원에서는 초기 청력 역치 80 dB 이상의

www.kci.go.kr

돌발성 난청 환자에서 고압산소치료를 1회 60-120분 이내로 실시한 경우 건강보험을 적용하며, 통상 2주 이내로 실시한다는 고시를 고려하면 10회 정도까지 인정되는 것으로 판단한다. 비용의 경우 병원마다 다소 차이는 있으나, 2023년 부산대병원을 기준으로 1시간 이내인 경우 20930원, 2시간 이내 50930원의 본인 부담금이 발생한다. 건강보험 적용이 되지 않는다면 1시간 이내 59860원, 2시간 이내 145660원이다. 한 1차병원에서는 1시간 기준으로 건강보험 적용시 회당 15000원, 미적용시 50000원을 부과하고 있었고, 다른 1차 병원은 90분으로 보험적용만 하였고 회당 58850원, 한 2차 병원에서는 보험적용시 55000원, 미적용시 1-2시간 20만 원, 2시간 이상 50만 원으로 책정되어 있었다. 미국의 경우 한 세션당 600-700달러의 비용이 발생하므로 한국보다는 훨씬 고비용이 필요하다.

부작용

의료적 치료로서 고압에서 산소를 사용하는 것은 부작용과 합병증의 가능성과 관련될 수 있다. 고압산소치료는 오늘날 가장 안전한 치료법 중 하나이나 일부 위험성이 존재한다.[8] 고압산소치료의 부작용은 주로 압력증가와 과산소증의 결과로 주로 발생하는데, 가능한 합병증은 다음과 같다; 압력외상성 병변(중이, 부비동, 내이, 폐, 치아), 산소 독성(중추신경계 및 폐), 폐쇄공포증, 안구 영향(근시 및 백내장). 치료 중, 후 부작용이 발생하지만 치료 전에 그 부분에 대해 반드시 고려해야 한다. 가장 주된 부작용은 압력상해로, 고압산소의 가압단계에서 발생하는 중이내의 압력 균등화 분제로 발생된다. 15%-43%에서 가압단계에서 중이의 압력상해 증상을 경험하는데, 주로 이통 혹은 이관을 개방하는데 문제가 발생한다. Heyboer[34]는 대부분(84%) 경미한 외상(고막 충혈 혹은 약간의 출혈)이며 고막 천공은 발생하지 않는 것으로 보고하였다. 매우 느리거나 빠른 가압, 삽관상태, 상기도 감염, 두경부 악성 종양 병력 등은 중이외상의 위험인자가 되며, 최소화하기 위해서는 가압과 감압 단계를 천천히(10분 동안) 시행할 것을 권유한다.[6] 그렇지 않으면 중이 부종 및 고막이 함몰되거나 천공까지 발생할 수 있고 드물지만 중이 압력 외상이 정원창 혹은 난원창 손상을 유발하여 내이 기능저하가 발생할 수 있다.

산소로 인한 폐 독성은 정상 및 고압 조건에서 100% 산소에 장기간 노출되는 것과 관련 있다. 산소독성발작은 일반적인 2-3기압에서는 드물지만 예측이 어려우며, 전통적으로 10000회 시행시 1회 미만으로 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다.[8] 산소 중독의 초기 증상은 후두와 기관의 자극, 치주 통증 및 비점막의 부종이며 2기압에서 100% 산소를 6시간 가량 호흡시 발생할 수 있다. 따라서 대략 60-70분 정도의 제한된 시간을 간헐적(20분마다 5분 휴식)으로 사용하는 것이 폐 산소 독성 증상을 피할 수 있는 실용적인 방법이다.

안구 합병증은 근시와 백내장이 있으며, 근시는 고압산소치료를 받는 환자에서 20%-100%에서 발생할 수 있는 일시적인 합병증이다. 반복적인 고압산소치료에서 근시가 진행할 있으나 그 기전은 명확하지 않다. 다만 산소 독성으로 수정체의 변화가 생겨 수정체가 경화되고 굴절력이 증가할 것으로 생각된다. 고압산소치료 횟수가 100회를 초과하면 비가역적인 굴절 변화의 위험이 증가할 수 있는 것으로 나타난다. 대부분의 근시는 치료 종료 6-8주 후 가역적으로 이전 시력으로 회복할 수 있는데 정상화되는 시간은 환자마다 다를 수 있다. 백내장 발상의 정확한 기전 역시 완전히 이해되지는 않지만 백내장과 가역적 근시가 발생할 수 있다는 것은 수정체 단백질의 산화적 손상이 안구합병증의 원인이라는 것을 시사한다. 다만 20-60회 정도의 제한된 고압산소치료는 백내장을 발생하지 않는 것으로 보인다. 백내장의 발생은 60회를 훨씬 초과하는 장기간 치료에서 발생할 수 있지만, 기존의 백내장을 더욱 진행하게 할 수 있는 것으로 보고되었다.[35] 따라서 치료 후 2-3개월 이상 지속되는 시력 변화를 호소하는 환자는 안과 진료를 통해 시력을 평가하고 원인에 대한 진단을 받아야 한다.

중추신경계 독성은 산소 독성 발작(seizure)이 잘 알려져 있는데, 최소 2기압에서 100% 산소의 짧은 호흡에도 나타날 수 있다. 지난 15년간 2000-10000회당 1예에서 발생하는 것으로 보고되었으며, 증상은 치료 종료시 전신 수축 간대성 경련(generalized tonic-clonic convulsions)이 짧게 발생한다.[8] 압력이 높을수록 증상은 빨리 발생할 수 있으며 전신성 경련형태로 나타난다. 경련에 앞서 입주위, 눈 주위 근육떨림, 손 떨림이 나타날 수 있다. 하지만 조절되지 않는 간질을 앓고 있는 환자를 제외하면 신경학적 장애가 있는 환자에게는 안전한 것으로 보인다.

결 론

돌발성 난청에서 내이의 고실계와 코티기관의 외림프액의 저산소증이 중요한 특징이며, 여러 병인 중 혈관 기원이 저산소증과 관련이 있는 것으로 추정된다. 고압산소치료는 내이의 산소 수준을 높이는 유일한 방법이며, 적은 부작용에 비해 여러 문헌에서 돌발성 난청에서 임상적으로 긍정적인 결과를 감안하면 스테로이드에 보조 요법으로 권장할 수 있을 것이다. 잘 디자인된 전향적인 연구는 여전히 부족하여 여러 가이드라인에서 권고수준은 아직 선택사항으로 남아있지만

www.kci.go.kr

유럽고압의학위원회에서는 2016년부터 발병 2주 이내의 돌발성 난청에서는 강력히 권고하고 있다. 돌발성 난청에서의 최적의 치료 전략은 증상의 정도와 기관 치료에 대한 반응에 따라 다르지만 2.5기압으로 매일 60-90분 10-20회 정도가 가장 많이 알려져 있다. 안전지침을 준수한다면 부작용 발생률이 상대적으로 낮은 치료법이나, 고압산소치료의 잠재적 위험과 이점에 대한 신중한 사전 검사와 평가가 환자에게 반드시 제공되어야 한다.

Acknowledgments

This work was supported by clinical research grant from Pusan National University Hospital in 2024.

Author Contribution

Conceptualization: Se-Joon Oh. Data curation: Hwabin Kim. Formal analysis: Se-Joon Oh. Funding acquisition: Se-Joon Oh. Investigation: Se-Joon Oh. Methodology: Se-Joon Oh. Project administration: Hwabin Kim. Resources: Hwabin Kim. Supervision: Se-Joon Oh. Validation: Se-Joon Oh. Visualization: Hwabin Kim. Writing—original draft: Se-Joon Oh, Hwabin Kim. Writing—review & editing: Se-Joon Oh.

ORCIDs

Hwabin Kim https://orcid.org/0000-0003-0151-5025
Se-Joon Oh https://orcid.org/0000-0001-8910-0064

REFERENCES

1) Chandrasekhar SS, Tsai Do BS, Schwartz SR, Bontempo LJ, Faucett EA, Finestone SA, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss (update). Otolaryngol Head Neck Surg 2019;161(1 Suppl):S1-45.
2) Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, Rosenfeld RM, Schwartz SR, Barrs DM, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss. Otolaryngol Head Neck Surg 2012;146(3 Suppl):S1-35.
3) Hiramatsu M, Teranishi M, Uchida Y, Nishio N, Suzuki H, Kato K, et al. Polymorphisms in genes involved in inflammatory pathways in patients with sudden sensorineural hearing loss. J Neurogenet 2012;26(3-4):387-96.
4) Hoffman M, Blum A, Baruch R, Kaplan E, Benjamin M. Leukocytes and coronary heart disease. Atherosclerosis 2004;172(1):1-6.
5) Hultcrantz E, Nosrati-Zarenoe R. Corticosteroid treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: analysis of an RCT and material drawn from the Swedish national database. Eur Arch Otorhinolaryngol 2015;272(11):3169-75.
6) Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on hyperbaric medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. Diving Hyperb Med 2017;47(1):24-32.
7) Stobbs N, Goswamy J, Ramamurthy L. How are we managing sudden sensorineural hearing loss in the United Kingdom?: our experience. Clin Otolaryngol 2014;39(6):385-8.
8) Olex-Zarychta D. Hyperbaric oxygenation as adjunctive therapy in the treatment of sudden sensorineural hearing loss. Int J Mol Sci 2020;21(22):8588.
9) Bennett MH, Kertesz T, Perleth M, Yeung P, Lehm JP. Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus. Cochrane Database Syst Rev 2012;10:CD004739.
10) Fisch U. Management of sudden deafness. Otolaryngol Head Neck Surg 1983;91(1):3-8.
11) Kusakari J, Kambayashi J, Kobayashi T, Rokugo M, Arakawa E, Ohyama K, et al. The effect of transient anoxia upon the cochlear potentials. Auris Nasus Larynx 1981;8(2):55-64.
12) Wang HH, Chen YT, Chou SF, Lee LC, Wang JH, Lai YH, et al. Effect of the timing of hyperbaric oxygen therapy on the prognosis of patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Biomedicines 2023;11(10):2670.
13) Buras JA, Reenstra WR. Endothelial-neutrophil interactions during ischemia and reperfusion injury: basic mechanisms of hyperbaric oxygen. Neurol Res 2007;29(2):127-31.
14) Mathieu D. Handbook on hyperbaric medicine. 1st ed. Dordrecht: Springer;2006.
15) Lamm K, Lamm C, Lamm H, Schumann K. [Simultaneous determinations of oxygen partial pressure in the scala tympani, electrocochleography and blood pressure measurements in noise stress in guinea pigs]. HNO 1988;36(9):367-72. German
16) Undersea & Hyperbaric Medical Society. Hyperbaric oxygen therapy indications. 14th ed. North Palm Beach, FL: Best Publishing Company;2019.
17) Hosokawa S, Hosokawa K, Takahashi G, Sugiyama KI, Nakanishi H, Takebayashi S, et al. Hyperbaric oxygen therapy as concurrent treatment with systemic steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a comparison of three different steroid treatments. Audiol Neurootol 2018;23(3):145-51.
18) Cho I, Lee HM, Choi SW, Kong SK, Lee IW, Goh EK, et al. Comparison of two different treatment protocols using systemic and intratympanic steroids with and without hyperbaric oxygen therapy in patients with severe to profound idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a randomized controlled trial. Audiol Neurootol 2018;23(4):199-207.
19) Joshua TG, Ayub A, Wijesinghe P, Nunez DA. Hyperbaric oxygen therapy for patients with sudden sensorineural hearing loss: a systematic review and meta-analysis. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2022;148(1):5-11.
20) Ajduk J, Peček M, Kelava I, Žaja R, Ries M, Košec A. Comparison of intratympanic steroid and hyperbaric oxygen salvage therapy hearing outcomes in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a retrospective study. Ear Hear 2023;44(4):894-9.
21) Li H, Feng G, Wang H, Feng Y. Intratympanic steroid therapy as a salvage treatment for sudden sensorineural hearing loss after failure of conventional therapy: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Clin Ther 2015;37(1):178-87.
22) Lei X, Feng Y, Xia L, Sun C. Hyperbaric oxygen therapy versus intratympanic steroid for salvage treatment of sudden sensorineural hearing loss: a systematic review and meta-analysis. Otol Neurotol 2021;42(8):e980-6.
23) Xie S, Qiang Q, Mei L, He C, Feng Y, Sun H, et al. Multivariate analysis of prognostic factors for idiopathic sudden sensorineural hearing loss treated with adjuvant hyperbaric oxygen therapy. Eur Arch Otorhinolaryngol 2018;275(1):47-51.
24) Hosokawa S, Sugiyama K, Takahashi G, Takebayashi S, Mineta H. Prognostic factors for idiopathic sudden sensorineural hearing loss treated with hyperbaric oxygen therapy and intravenous steroids. J Laryngol Otol 2017;131(1):77-82.
25) Capuano L, Cavaliere M, Parente G, Damiano A, Pezzuti G, Lopardo D, et al. Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden hearing loss: is the routine application helpful? Acta Otolaryngol 2015;135(7):692-7.
26) Holy R, Navara M, Dosel P, Fundova P, Prazenica P, Hahn A. Hyperbaric oxygen therapy in idiopathic sudden sensorineural hearing loss (ISSNHL) in association with combined treatment. Undersea Hyperb Med 2011;38(2):137-42.
27) Yıldırım E, Murat Özcan K, Palalı M, Cetin MA, Ensari S, Dere H.

www.kci.go.kr

Prognostic effect of hyperbaric oxygen therapy starting time for sudden sensorineural hearing loss. Eur Arch Otorhinolaryngol 2015;272(1):23-8.
28) Ajduk J, Ries M, Trotic R, Marinac I, Vlatka K, Bedekovic V. Hyperbaric oxygen therapy as salvage therapy for sudden sensorineural hearing loss. J Int Adv Otol 2017;13(1):61-4.
29) Fujimura T, Suzuki H, Shiomori T, Udaka T, Mori T. Hyperbaric oxygen and steroid therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Eur Arch Otorhinolaryngol 2007;264(8):861-6.
30) Liu SC, Kang BH, Lee JC, Lin YS, Huang KL, Liu DW, et al. Comparison of therapeutic results in sudden sensorineural hearing loss with/without additional hyperbaric oxygen therapy: a retrospective review of 465 audiologically controlled cases. Clin Otolaryngol 2011;36(2):121-8.
31) Tompach PC, Lew D, Stoll JL. Cell response to hyperbaric oxygen treatment. Int J Oral Maxillofac Surg 1997;26(2):82-6.
32) Rhee TM, Hwang D, Lee JS, Park J, Lee JM. Addition of hyperbaric oxygen therapy vs medical therapy alone for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a systematic review and meta-analysis. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2018;144(12):1153-61.
33) Kim H, Kong SK, Kim J, Lee HM, Choi SW, Lee IW, et al. The optimized protocol of hyperbaric oxygen therapy for sudden sensorineural hearing loss. Laryngoscope 2023;133(2):383-8.
34) Heyboer M 3rd. Hyperbaric oxygen therapy side effects - where do we stand? J Am Coll Clin Wound Spec 2018;8(1-3):2-3.
35) Bennett MH, Cooper JS. Hyperbaric cataracts. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing;2023.
36) Satar B, Hidir Y, Yetiser S. Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in idiopathic sudden hearing loss. J Laryngol Otol 2006;120(8):665-9.
37) Alimoglu Y, Inci E, Edizer DT, Ozdilek A, Aslan M. Efficacy comparison of oral steroid, intratympanic steroid, hyperbaric oxygen and oral steroid + hyperbaric oxygen treatments in idiopathic sudden sensorineural hearing loss cases. Eur Arch Otorhinolaryngol 2011;268(12):1735-41.
38) Liu SC, Kang BH, Lee JC, Lin YS, Huang KL, Liu DW, et al. Comparison of therapeutic results in sudden sensorineural hearing loss with/without additional hyperbaric oxygen therapy: a retrospective review of 465 audiologically controlled cases. Clin Otolaryngol 2011;36(2):121-8.
39) Ohinata Y, Miller JM, Altschuler RA, Schacht J. Intense noise induces formation of vasoactive lipid peroxidation products in the cochlea. Brain Res 2000;878(1-2):163-73.

정답 및 해설

답 ⑤

해 설 전정도수관 확장증 증후군(enlarged vestibular aqueduct syndrome)은 SLC26A4 mutation과 관련이 있다.
참고 문헌: 대한이과학회. 이과학. 세종의학;2022. p.184–5, 535.

www.kci.go.kr