

Review Article / 종설

노인성 난청의 한약 치료에 대한 체계적 문헌고찰: 腎虛를 중심으로

임희영¹ · 진한솔¹ · 고우신² · 윤화정²
동의대학교 한의과대학 안이비인후피부과학 교실 (¹수련의, ²교수)

Systematic Review on Presbycusis Treated by Herbal Medicine Focusing on Kidney Deficiency

Hui-yeong Lim · Han-Sol Jin · Woo-Shin Ko · Hwa-jung Yoon

Dept. of Korean Medicine Ophthalmology & Otolaryngology & Dermatology,
Clinical Korean Medicine, Dong-Eui University

Abstract

Objectives : This study was conducted to approve the effectiveness and safety of herbal medicine on presbycusis with kidney deficiency.

Methods : We searched randomized controlled trials(RCTs) on presbycusis patients diagnosed with kidney deficiency through 10 electronic databases from the start to Sep 7, 2021. Study collection and data extraction, and evaluation of risk of bias were conducted by two independent collaborator. The evaluation of the risk of bias in included RCTs was carried out by using Cochrane risk-of-bias tool. And the data synthesis was conducted by using Review Manager(RevMan, ver.5.4).

Results : 1. The treatment group which used herbal medicine(HM) alone was more effective than the control group which used only western medicine(WM) on effective rate of hearing loss. 2. In 3 studies comparing the HM-WM combination treatment group with the control groups using the same WM treatment, the effective rate was statistically significantly higher in the HM-WM combination treatment group. 3. Of the 5 studies that reported adverse reactions, one study reported mild nausea and dizziness, but the difference between the HM treatment group and the WM control group was not statistically significant, and no side effects occurred in other 3 studies. 4. In studies comparing HM and WM, the HM treatment group improved hearing loss, whole blood viscosity, serum TNF- α , IL-1 β , IL-6, and oxidative stress indicators better than the WM control group, and there was no significant difference. 5. In studies comparing the HM-WM treatment group with the WM control group, the severity of tinnitus, quality of life, and feelings of anxiety and depression were better in the treatment group than the control group.

Conclusions : This study shows that the herbal medicine can improve symptoms of presbycusis with kidney deficiency.

Key words : Presbycusis; Age-related hearing loss; Herbal medicine; Kidney deficiency

© 2021 the Society of Korean Medicine Ophthalmology & Otolaryngology & Dermatology

This is an Open Access journal distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

I. 서 론

노인성 난청(Age-related hearing impairment, ARHI)은 노화에 따른 달팽이관 신경세포의 퇴행성 변화에 의해 발생하는 점진적인 청력 감소를 의미한다. 보통 고음역의 대칭적인 감각신경성 난청의 형태로 흔하게 나타나며, 청력 역치의 상승과 더불어 중추 신경계의 음향 자극 처리 저하로 어음 분별력이 떨어지는 증상을 보인다¹⁾. 언어 청취력 감소는 의사소통을 제한하여 대인 관계 및 일상 생활의 전반적인 부분에 부정적인 영향을 끼치며, 특히 소음에 노출되는 환경에서는 주변 소리를 듣고 이를 이해하는 능력이 더욱 낮아진다²⁾. 이로 인한 사회적 고립 등으로 노인성 난청 환자의 사회적 불이익이 심화되어 우울증으로 발전할 수 있으며³⁾, 더불어 청력은 기억력, 사고력 등 인지 기능과 연관되어 있어 이를 방지하여 난청의 정도가 심해질수록 인지 기능이 저하되고 경도 인지 장애와 치매 위험률의 증가와 높은 연관성이 있다고 보고되고 있다⁴⁾.

노인성 난청은 한의학에서 '耳聾'의 범주에 속하는데, 다양한 원인에 의해 발생할 수 있지만 대부분 腎虛에 의해 발생하며, 노화가 진행됨에 따라 점차적으로 腎氣가 衰退하고 腎精이 虧損되어 髓海가 空虛해지고 耳竅가 失養하면 오래되어 청력이 소실된다. 精血이 부족하면 氣血運行이 不暢하게 되며 氣血精液의 輸布에 障礙가 생기고 瘀血이 內停하여 經絡이 不通하므로 耳竅가 막히면 耳鳴, 耳聾이 된다⁹⁾.

우리나라는 고령화가 심각한 사회 문제로 대두되고 있으며, 2021년 통계청의 고령자 통계에 따르면 우리나라의 65세 이상 고령 인구는 전체 인구의 16.5%로, 향후에도 계속 증가하여 25년에는 20.3%에 이르러 우리나라가 초고령 사회로 진입할 것으로 전망된다⁵⁾. 또한 2019년 노인 65세 이상 질병 분류별 다빈도 상병

급여 현황에 따르면 전음성 및 감각신경성 청력 소실의 경우 진료 인원 199,692명, 진료비 26,668,374원으로 전년 대비 각각 24,501명, 7,257,606원 가량 증가하는 등⁶⁾, 노인성 난청의 환자 수가 점차 증가하고 이로 인한 의료비 지출 또한 증가하면서 그 비중이 커지고 있다.

이러한 노인성 난청에 대해 서양 의학적으로는 항산화제, 자유 라디칼 제거제, 항염증제, sirtuin 계열의 미토콘드리아 대사 조절제 등이 실험적으로 연구되고 있으나 인체에 대해서는 효과가 확인된 바가 없어, 아직까지 예방 및 치료법으로 인정된 약물 치료는 없는 실정이다. 이에 지금까지 보청기나 인공 와우 이식 등의 방법으로 청력을 관리해왔으나, 상기 방법에 대한 부정적 인식과 낮은 순응도 및 기술적 한계 등의 문제가 있어 이를 보완할 만한 다른 치료법이 요구되고 있다⁷⁾. 그럼에도 불구하고 노인성 난청의 한방 치료에 관한 국내 임상례는 물론 그 치료법과 효과를 분석한 연구는 제 등⁸⁾의 증례 보고 외에 거의 전무한 실정이다.

이에 본 연구에서는 腎虛로 변증된 노인성 난청을 치료한 연구로 한정하여, 임상에서 노인성 난청 치료에 대한 補腎 한약의 효과를 비교하여 알아보고자 한다.

II. 연구 대상 및 방법

1. 문헌 검색

腎虛로 변증된 노인성 난청의 한약 치료에 관한 국내 외 문헌을 조사하였다. 검색 기간은 검색 엔진에서 제공하는 최초 시점부터 2021년 9월 7일까지로 하였으며, 한국어, 영어, 중국어로 된 연구를 대상으로 하였다. 국내 문헌은 '학술 연구정보서비스(Research Information Sharing Service, RISS)', '과학기술지식인프라(Science ON)', '전통의학포털(Oriental Medicine Advanced Searching Intergrated System, OASIS)', '한국학술정보(Korean Studies Information Service System, KISS)', '한국학술지인용색인(Korea citation index, KCI)'에서 '노인성 난청', '腎虛', '補腎', '한약',

Corresponding author : Hwa-Jung Yoon, Dep. of Korean Medicine Ophthalmology & Otolaryngology & Dermatology, Dong-Eui University, San 45-1, Yangjeong-2dong, Busanjin-gu, Busan, 614-710, Korea.
(Tel : 051-850-8658, E-mail : yhj1226@deu.ac.kr).

•Received 2021/10/8 • Revised 2021/10/28 • Accepted 2021/11/4

‘한방’, ‘한의’, ‘湯’ 등을 조합하여 검색하였고, 해외 문헌은 ‘pubmed’, ‘MEDLINE & CINAHL’, ‘cochrane library’, ‘EMBASE’, ‘CNKI’에서 ‘presbycusis’, ‘Age-related hearing loss’, ‘ARHL’, ‘senile deafness’, ‘老年性耳聋’, ‘老年性聾’, ‘herbal medicine’, ‘korean medicine’, ‘TCM’, ‘chinese medicine’, ‘Capsule’, ‘Powder’, ‘Decoction’, ‘中药’, ‘汤’, ‘饮’, ‘散’, ‘汤剂’, ‘丸’, ‘中成药’, ‘方剂’, ‘颗粒’, ‘胶囊’, ‘口服液’, ‘kidney deficiency’, ‘Tonifying kidney’, ‘补肾’, ‘腎虛’, ‘腎’ 등의 단어를 조합하여 검색하였다.

2. 문헌 선정 및 추출 방법

腎虛型 노인성 난청 환자를 대상으로 한약 치료와 서로 다른 치료에 대한 효과를 비교한 임상 연구 중, 무작위 배정 비교 임상 시험(Randomized controlled trial, RCT)만을 선정하였으며, 비 무작위 배정 비교 임상 시험(nRCT), 증례 보고(Case report), 임상 연구가 아닌 실험실 연구(in vivo or in vitro), 문헌 고찰과 같은 종설 논문은 배제하였다. 연구 대상(participants)은 노인성 난청의 서양 의학적 진단 기준을 충족하면서 동시에 腎虛로 진단된 자로서, 인종, 성별, 이환 기간 등의 제한은 두지 않았다. 중재(Interventions)는 한약 또는 한약과 양방 병용 치료로, 한약의 제형에 제한을 두지 않았으나 한약 외 다른 한방 치료를 사용한 경우는 제외하였고, 양방 치료는 경구 약물과 주사제 등을 포함하였다. 비교 중재(Comparisons)는 양방 치료 또는 서로 다른 한약 치료로 하였으며, 마찬가지로 제형과 종류에 제한을 두지 않았다. 평가 결과(Outcome) 중 일차 결과 변수로는 전체 유효율을 선정하였으며, 이차 결과 변수로는 이명 등급 평가, 병리 검사, 삶의 질 지표 등으로 선정하였다.

체계적 문헌 고찰을 위한 자료 추출 항목은 두 명의 연구자(LHY, JHS)가 합의하여 결정하였으며 서지 관리 프로그램인 EndNote X9와 Microsoft Excel 프로그램을 이용하여 검색한 문헌을 정리하고 자료를 추출하였다. 연구 정보(저자, 발행연도), 대상자의 일반적인 특성

(치료군과 대조군 각각의 대상자 수, 남녀 비율, 연령, 이환 기간, 치료 기간, 난청 등급), 치료군과 대조군의 중재 방법, 평가 지표 및 연구 결과, 이상 반응 여부, follow up 여부 등을 추출 항목에 포함하였다.

3. 비뚤림 위험 평가 방법

두 명의 독립된 연구자가 선정 문헌에 대하여 Cochrane 그룹에서 개발한 비뚤림 위험 평가 도구(Cochrane Risk-of-Bias tool, RoB 1.0)를 사용하여 비뚤림 위험을 평가한 후 교차 검증을 진행하였다. 평가 문항으로는 ‘무작위 배정 순서 생성(random sequence generation)’, ‘배정 순서 은폐(allocation concealment)’, ‘연구 대상자 및 연구자에 대한 눈가림(blinding of the participants and personnel)’, ‘결과 평가에 대한 눈가림(blinding of the outcome assessments)’, ‘불충분한 결과 자료(incomplete outcome data)’, ‘선택적 보고(selective reporting)’, 그 외 비뚤림 등의 총 7가지로 구성되었고, 각 항목에 대해 ‘낮음(Low risk of bias)’, ‘높음(High risk of bias)’, ‘불명확(Unclear risk of bias)’의 3가지로 평가하였다.

4. 자료 합성 및 분석 방법

RevMan version 5.4와 Microsoft Excel 프로그램을 이용하여 분석한 자료들에 대하여 정량적 합성이 가능한 연구들을 대상으로 시행하였다. 본 연구에서는 이분화할 수 있는 지표인 유효율을 바탕으로 RR과 95% 신뢰구간을 이용하여 계산하였으며, I^2 test를 통하여 이질성을 판단하였다. 또한 공통된 특성의 중재 방법을 가지거나 동일한 지표를 가진 연구끼리 메타 분석을 시행하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 문헌 선정 과정

국내 DB 5개에서 RISS 1편, Science on 1편, KCI 1편으로 총 3편이 검색되었으며, 해외 DB 5개에서는 각각 pubmed 2편, MEDLINE & CINAHL 3편, Cochrane reviews 1편, CNKI 31편이 검색되었고, 총 40편 중 중복된 연구 5편을 제외한 35편에 대해 두 명의 연구자(LHY, JHS)가 각각 독립적으로 제목과 초록을 screening하여 선정 기준에 따라 선별하고 교차 검증하였다. 그 중 주제와 관련 없는 연구 2편, 임상 연구가 아닌 실험실 연구 8편, RCT가 아닌 연구 9편, Full text를 확보할 수 없는 연구 0편을 제외하고 16편이 선정되었으며, 선정된 논문의 전문을 확인하여 치료 증재로 한약 외 침술 등 다른 한방 치료가 겹쳐 한약 치료만의 효과를 알기 어려운 경우 3편과 다른 질병에 이차적으로 발생한 난청을 대상으로 한 연구 1편을 제외하여 총 12편의 연구가 선정되었다.

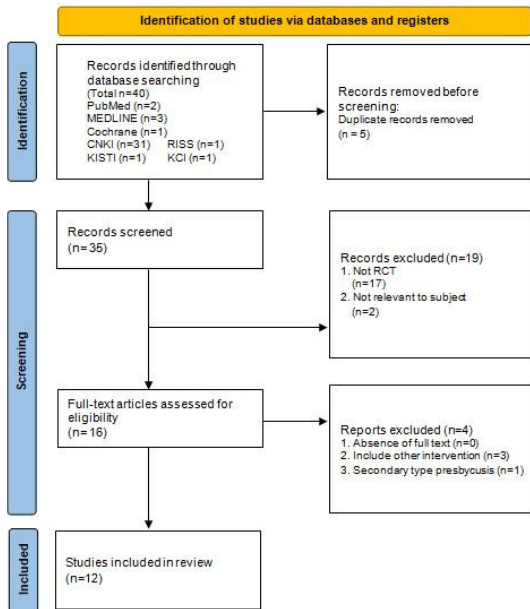


Fig. 1. PRISMA Flow Chart of This Study

2. 선정 문헌 분석

최종적으로 선정된 12편의 연구를 분석하여 표로 정리하였다(Table 1). 12편 모두 중국에서 시행된 RCT

연구이며, 출판 연도는 각각 2000년 1편¹⁶⁾, 2011년 1편¹⁷⁾, 2012년 2편^{15,19)}, 2013년 1편¹⁴⁾, 2015년 2편^{11,12)}, 2016년 1편¹⁸⁾, 2017년 1편²⁰⁾, 2018년 1편¹⁰⁾, 2019년 1편⁹⁾, 2021년 1편¹³⁾이었다.

1) 연구 대상에 대한 정보

연구에 참여한 대상자 수는 총 995명이며, 중도 탈락자는 11명이었으며, 총 인원 최소 42명부터 최대 140명이었고, 100명 미만인 연구 9편, 100명 이상인 연구 3편이었다. Yang(2013)¹⁴⁾의 연구에서 치료군 3명, 대조군 1명, 대조군 2 5명의 중도 탈락자가 나왔으며, 이는 통계에 포함되지 않았다. Zhong(2011)¹⁷⁾의 연구에서 치료군 4명, 대조군 6명의 중도 탈락자가 나왔으며, 이는 통계에 포함되지 않았다. 두 연구 모두 탈락 사유에 대한 기준을 제시하였다. 연구에 참여한 총 대상자 984명 중 남자가 516명, 여자가 468명이었고, 연령은 최소 44 최대 75세로, 대부분의 연구^{9,10,12-5,17,18)}에서는 최소 연령 기준이 60세 이상이였으나, Chai¹⁶⁾의 연구에서는 노인성 난청의 기준으로 40세 이상을 설정하였으며, Dong¹⁹⁾의 연구에서는 50세에서 70세 사이로 설정하였다. Shi¹¹⁾와 Wu²⁰⁾의 연구에서는 연령의 기준을 제시하지 않았다. 이환 기간은 Huang¹³⁾과 Dong¹⁹⁾의 연구에서는 평균 이환 기간을 제시하였으며, Huang¹³⁾에서 치료군 5.32±1.67년, 대조군 5.38±1.65년, Dong¹⁹⁾에서 치료군 3.00±1.64년, 대조군 4.00±1.85년으로 나타났다. Li¹⁵⁾와 Chai¹⁶⁾의 연구에서는 최소 · 최대 기간을 제시하였으며, Li¹⁵⁾에서는 최소 5년에서 최장 25년, Chai¹⁶⁾에서는 최소 0.25에서 최장 17년으로 나타났다. Whang¹⁸⁾의 연구에서는 1년 미만, 1년에서 2년 사이, 2년에서 3년 사이, 3년 이상의 이환 기간별 인원수를 제시하였으며, 1년 미만인 경우가 가장 많았다.

2) 시험군 치료 분석

12편의 연구에서 치료 증재는 모두 한약을 포함하였으며, 그 제형은 탕약인 경우가 7편^{9,10,11,13,15,17,18)}이었

고, 환제가 3편^{12,16,20}, 과립이 1편¹⁴이었다. 그 중에서 치료 중재를 양방 치료와 결합한 연구는 5편^{9,13-5,20}이었다. 그 중 Li(2012)¹⁵는 Golden theragpam과 Tanakan 40mg을 한약과 함께 사용하였고, 총 4편의 연구에서 치료 중재로 Ginkgo Biloba extract를 한약과 함께 사용하였으며, Wu(2017)²⁰는 Ginkgo Biloba extract를, Zhang(2019)⁹는 이에 Flunarizine hydrochloride를 합하였고, Huang(2021)¹³은 5% glucose를, Yang(2013)¹⁴은 Oxiracetam을 합하여 정맥 내 주사로 사용하였다. 시험군에서 사용된 한약 처방과 구성, 사용 빈도별 본초를 아래에 표로 정리하였다(Table 1-3).

3) 대조군 치료 분석

12편의 연구 중, 비교 중재는 주사제, 알약, 캡슐을 포함한 양방 치료이거나 및 치료군과 서로 다른 한약인 경우를 포함하였는데, 양방 치료를 시행한 연구가 총 8편⁹⁻¹⁶이었으며, 그 중 Chai(2000)¹⁶은 대조군을 2개 조로 나누어 대조군 1은 Vitamin B1 정제와 Flunarizine hydrochloride 캡슐을 사용하였고, 대조군 2는 치료군에서 사용한 것과 다른 한약을 사용하였다. Yang(2013)¹⁴는 益腎治癱顆粒과 Ginkgo Biloba extract + Oxiracetam IV Inj.을 합한 한·양방 병행 치료를 시험군의 중재로 삼았으며, 대조군은 2개 조로 나누어 대조군 1은 시험군과 같은 양약을, 대조군 2는 시험군과 같은 한약을 사용하였다. 또한 비교 중재로 치료 중재와 서로 다른 한약을 사용한 연구는 총 4편¹⁷⁻²⁰이었으며, 耳聾左慈丸이 2편^{17,20}, 杞菊地黄丸이 2편^{18,19}에서 사용되었다. 마찬가지로 대조군에서 사용된 처방과 구성, 사용 빈도별 본초를 아래에 표로 정리하였다(Table 1-3).

4) 평가 지표

12편의 연구 중 총 8편^{9-11,14-6,18,19}에서 난청에 대한 유효율을 평가하였고, 2편^{10,14}에서 이명에 대한 유효율을 평가하였다. 그 외에도 Zhang(2018)¹⁰은 어음 분별

능력에 대한 유효율을 평가하였으며, Luo(2015)¹²는 치료 전후로 난청 단계별 환수를 계산하여 치료군과 대조군을 비교하였으며, Zhong(2011)¹⁷은 난청 단계별 인원 변화를 순위합 검정에 의한 통계 분석을 통하여 평가하였다. Huang(2021)¹³과 Zhong(2011)¹⁷은 이명의 발현 경향에 따라 점수를 매겨 그 합에 따라 등급을 부여하였으며, 마찬가지로 순위합 검정 방법을 통하여 평가하였다. 또한 4편의 연구^{10,12,13,20}에서 혈액 검사 지표를 사용하였는데, Zhang(2018)¹⁰은 혈중 지질 농도(TG 및 t-cho)변화를 평가하였으며, Luo(2015)는 혈청 TNF- α , IL-1 β , IL-6의 변화를 평가하였고, Huang(2021)은 산화 스트레스 지수(T-AOC, GSH-Px, SOD, MDA)를, Wu(2017)는 혈소판 응집률, 혈장 점도, fibrinogen, 전혈 저점 점도, 전혈 고점 점도, 적혈구 침강속도를 지표로 삼아 평가하였다. 한편 2편의 연구^{13,17}에서 삶의 질 척도를 제시했는데, Huang(2021)¹³은 삶의 질 평가 척도로 Short Form-36 (SF-36 scale)을 사용하였으며, Zhong(2011)¹⁷은 Hearing Handicap Inventory for the Elderly-Screening version(HHIE-S)를 사용하였다. 1편의 연구¹⁴에서 불안 및 우울 평가 척도인 SAS, SDS를 사용하였다.

5) 치료 기간 및 사후 관찰(Follow up)

12편의 연구 모두 치료 기간을 명시하였으며, 적게는 2주, 많게는 30일까지 다양하였다. 5편의 연구^{9,12,14,15,20}에서 2주간 치료하였으며, 15일이 2편^{11,19}, 4주가 4편^{10,13,16,18}, 30일이 1편¹⁷이었다. 치료 후 추가 관찰(follow up)은 총 3편의 연구^{9,17,19}에서 제시하였으며, Zhang(2019)⁹의 연구에서는 1달 뒤의 난청 유효율을, Zhong(2011)¹⁷에서는 3달 후의 난청, 이명 단계별 인원 분포에 따른 등급(rank)을 산정하여 비교하였으며, Dong(2012)¹⁹은 1달 후에 f/u를 시행하였다고 하였으나 결과를 제시하지 않았다.

3. 치료 효과 분석

1) 유효율(effective rate)

12편의 연구 중 총 8편^{9-11,14-6,18,19)}에서 난청에 대한 유효율을 평가하였고, 2편^{10,14)}에서 이명에 대한 유효율을 평가하였으며, Zhang(2018)¹⁰⁾은 어음 분별 능력에 대한 유효율을 평가하였으나, 이명에 대한 유효율은 치료 증재 및 비교 증재가 상이하여 자료의 합성이 불가능하였고, 어음 분별 능력 유효율은 Zhang(2018)¹⁰⁾의 연구에서만 평가하였으므로 비교 대상이 없어 메타 분석이 불가능하였다. 따라서 난청에 대한 유효율을 평가한 연구만으로 메타분석을 시행하였다.

① 한약 치료군과 양약 대조군 비교(Fig. 2)

한약 치료군과 양약 대조군을 비교한 3편^{10,11,16)}의 효과 크기에 대해 분석한 결과, 치료군 123명, 대조군 103명인 것으로 나타났다. Chai(2000)¹⁶⁾의 연구에서는 한약 치료군(聰耳丸)이 양약 치료군(대조군 1, Vitamin B1 + Flunarizine hydrochloride)에 비해 유의하게 높은 유효율을 보였으며(RR 2.00, 95% CI : 1.31 to 3.06), Shi(2015)¹¹⁾의 연구에서는 유효율이 한약 치료군(補腎活血湯)에서 양약 치료군(5% glucose + Coenzyme A + ATP + vit C + vit B6 + Flunarizine Hydrochloride)에 비해 유의하게 높았다(RR 1.21, 95% CI : 0.98 to 1.51). Zhang(2018)¹⁰⁾의 연구에서는 한약 치료군(金匱腎氣丸加桃紅四物湯)의 유효율이 양약 치료군(Ginkgo biloba extract + mecobalain)에 비

하여 유의하게 높았고(RR 1.67, 95% CI : 0.44 to 6.36), 종합적으로 상기 3편의 연구에서 한약 치료군의 유효율은 양약 대조군의 유효율보다 유의하게 높은 것으로 확인되었으나, 이질성은 52%로 다소 높게 나타났다(RR 1.53, 95% CI : 1.22 to 1.92 $p=0.0002$ $I^2=66%$).

② 한·양방 병행 치료군과 양약 대조군 비교(Fig. 3)
한·양방 병행 치료군과 양약 대조군을 비교한 4편^{9,13-5)} 중, Huang(2021)¹³⁾은 한·양방 병행 치료군과 양약 대조군의 효과를 비교하였으나 유효율을 제시하지 않아 비교 대상에서 제외되었다. 나머지 3편^{9,14,15)}의 효과 크기를 분석한 결과, 치료군 126명, 대조군 115명이었다.

Zhang(2019)⁹⁾의 연구에서 한·양방 병행 치료군(補腎通竅湯加減 + 5% glucose + Ginkgo biloba extract inj.)의 유효율은 양약 치료군(5% glucose + Ginkgo biloba extract inj.)의 유효율보다 유의하게 높았고(RR 1.61, 95% CI : 1.09 to 2.37), Li(2012)¹⁵⁾의 연구에서 한·양방 병행 치료군(固腎培元方 + Golden theragpam + Tanakan)의 유효율은 양약 치료군(Golden theragpam + Tanakan)의 유효율보다 유의하게 높았다(RR 1.18, 95% CI : 0.78 to 1.79).

Yang(2013)¹⁴⁾은 대조군을 2개 조로 나누어 대조군 1에는 Ginkgo Biloba extract + Oxiracetam inj.을 시행하였고, 대조군 2에는 치료군과 동일한 한약(益腎治聾顆粒)을 사용하였는데, 한·양방 병행 치료군(益腎治聾顆粒 + Ginkgo



Fig. 2. Forest Plot : Herbal Medicine vs Western Medicine(Effective Rate)

Biloba extract + Oxiracetam inj.)의 유효율은 양약 치료군(Ginkgo Biloba extract + Oxiracetam inj.)의 유효율보다 유의하게 높았다(RR 2.15, 95% CI : 0.43 to 10.79). 종합적으로 상기 3편의 연구에서 한·양방 병행 치료군의 유효율은 양약 대조군의 유효율보다 유의하게 높은 것으로 확인되었다(RR 1.46, 95% CI : 1.10 to 1.93 $p=0.009$ $I^2=0\%$). 또한 세 논문의 이질성 역시 낮은 것으로 확인되었다.

- ③ 한·양방 병행 치료군과 한약 대조군의 비교
한·양방 병행 치료군과 한약 대조군을 비교한 연구는 Yang(2013)¹⁴과 Wu(2017)²⁰의 2편이었는데, Yang(2013)¹⁴의 연구에서 한·양방 병행 치료군(益腎治聾顆粒 + Ginkgo Biloba extract + Oxiracetam Inj.)이 한약 대조군(대조군2, 益腎治聾顆粒)에 비하여 유효율이 유의하게 높았다(RR : 8.36, 95% CI : 0.47 to 147.77). Wu(2017)²⁰는 혈액 검사 지표만을 통하여 평가하여, 치료군(Ginkgo Biloba extract + 耳聾左慈丸)에서 대조군(耳聾左慈丸)에 비해 혈액 유변학적인 면을 유의하게 개선시켜 난청 치료에 효과를 얻었다고 밝혔지만, 유효율을 제시하지 않았기 때문에 두 연구를 비교할 수 없었다.
- ④ 한약 치료군과 한약 대조군의 비교
총 4편의 연구에서 한약 치료군과 한약 대조군의 효과를 비교하였다. Chai(2000)¹⁶와 Zhong(2011)¹⁷의 연구에서 공통적으로 대조군의 비교 증재로 耳聾左慈丸을 사용하였는데, 두 연구 간 치

료 효과 평가 기준이 상이하여 그 효과를 비교할 수 없었다.

Chai(2000)¹⁶의 연구에서는 유효율을 제시하였으며, 치료군(聰耳丸)의 유효율이 대조군(耳聾左慈丸)의 유효율보다 유의하게 높았지만(RR 1.58, 95% CI : 1.10 to 2.26), Zhong(2011)¹⁷의 연구에서는 유효율을 제시하지 않았다.

그 외 2편의 연구^{18,19}는 각각 다른 한약을 증재로 삼았기 때문에 비교 대상이 일관적이지 않아 메타 분석에서 제외하였다. 그 중 Whang(2016)¹⁸의 연구에서는 치료군(活血返聰湯)에서 대조군(杞菊地黄丸)보다 유효율이 유의하게 높았고(RR 1.64, 95% CI : 1.07 to 2.53), Dong(2012)¹⁹의 연구에서는 치료군(通氣散合耳聾左慈丸)에서 대조군(杞菊地黄丸 + 复方丹蔘片)보다 유효율이 유의하게 높았다(RR 1.69, 95% CI : 1.09 to 2.37).

또한 Dong(2012)¹⁹은 이명 또는 어지럼증을 동반하거나 동반하지 않는 경우로 나누어 각 그룹별 난청의 유효율을 평가하였으며, 치료군과 대조군 모두 각각 이명과 어지럼증을 동반하지 않는 환자들에서 유효율이 높았지만 통계적으로 유의하지는 않았다($p>0.05$).

2) 치료 전후 난청 및 이명 단계별 변화

Luo(2015)¹²는 치료 전후 난청 단계별 환수를 치료군(耳聾左慈丸)과 대조군(Ginkgo Biloba extract + Flunarizine Hydrochloride)으로 나누어 비교하였으며, 두 군 모두 치료 후 난청 정도가 개선된 것으로 나타났다으나, 치료군에서 대조군과 비교하여 더욱 명백하

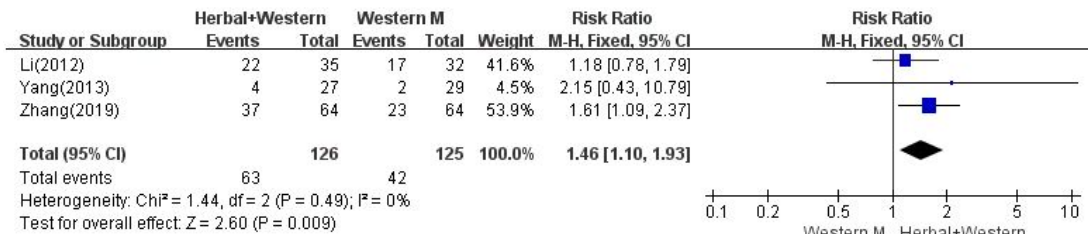


Fig. 3. Forest Plot : Herbal Medicine+Western Medicine vs Western Medicine(Effective Rate)

게 개선되었고 그 차이는 통계학적으로 유의했다($p<0.05$).

Zhong(2011)¹⁷은 치료·대조군의 치료 전후 난청 및 이명의 단계별 환수 변화를 산출하여 이를 순위합 검정에 의한 통계 분석을 통하여 평가하였는데, 치료군(六味地黄丸加骨碎補, 丹蔘加味方)과 대조군(耳聾左慈丸)에서 모두 난청 값이 개선되었고, 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았지만($p>0.05$), 이명의 경우는 치료군이 대조군에 비해 그 값이 더욱 개선되었으며 그 차이는 통계적으로 유의하게 나타났다($p<0.05$).

Huang(2021)¹³은 이명의 발현 경향에 따라 점수를 매겨 그 총점에 따라 등급을 부여하였으며, 마찬가지로 이를 순위합 검정 방법을 통하여 평가하였는데, 치료 전후 이명의 증증도가 치료군(補腎塲精方 + Flunarizine hydrochloride + Ginko-damo inj.)에서 대조군(Flunarizine hydrochloride + Ginko-damo inj.)에 비해 유의하게 낮았고, 그 차이는 통계적으로 유의하였다($p<0.05$).

3) 혈액 검사 지표

4편의 연구^{10,12,13,20}에서 혈액 검사 지표를 활용하였다. Zhang(2018)¹⁰은 혈중 지질 농도(TG 및 t-cho)변화를 평가하였는데, 치료군(金匱腎氣丸加桃紅四物湯)과 대조군(Ginkgo biloba extract + mecobalain) 모두 치료 후 전혈의 저점 점도, 중점 점도, 고점 점도에서 차이가 있었고($p<0.05$), 치료군에서 대조군보다 유의하게 점도를 개선시켰으나, 반면 치료 전후의 트리글리세리드와 총콜레스테롤 수치의 차이는 치료군과 대조군 모두에서 통계적으로 유의하지 않았다($p>0.05$).

Luo(2015)¹²는 혈청 TNF- α , IL-1 β , IL-6의 변화를 평가하였는데, 치료 7일과 14일째에 치료군(耳聾左慈丸)과 대조군(Ginkgo Biloba extract + Flunarizine Hydrochloride) 모두에서 TNF- α , IL-1 β , IL-6이 점차적으로 감소하는 경향을 보였고, 대조군에 비해 치료군의 TNF- α , IL-1 β , IL-6이 더 뚜렷한 감소 경향을 보였으며 그 차이는 통계적으로 유의했다($p<0.05$).

Huang(2021)¹³은 산화 스트레스 지수(T-AOC, GS H-Px, SOD, MDA)를 사용했는데, 치료 후 두 군 모두 혈청 T-AOC, GSH-Px, SOD 수치가 치료 전보다 유의하게 높았고($p<0.05$), 혈청 MDA 수치는 치료 전보다 유의하게 낮았으며($p<0.05$), 치료 후 혈청 T-AOC, GSH-Px 및 SOD 수치는 치료군(補腎塲精方 + Flunarizine hydrochloride + Ginko-damo inj.)에서 대조군(Flunarizine hydrochloride + Ginko-damo inj.)보다 유의하게 높았고, 혈청 MDA 수치는 대조군에 비해 유의하게 낮았으며 그 차이는 통계적으로 유의하였다($p<0.05$).

Wu(2017)²⁰는 혈소판 응집물, 혈장 점도, fibrinogen, 전혈 저점 점도, 전혈 고점 점도, 적혈구 침강 속도를 지표로 삼아 평가하였다. 치료 전 두 군 사이에 혈소판 응집물, 혈장 점도, fibrinogen 수치, 전혈 저점 점도, 전혈 고점 점도, 적혈구 침강 속도는 유의한 차이가 없었으나($p>0.05$), 치료 후 치료군(Ginkgo Biloba extract + 耳聾左慈丸)과 대조군(耳聾左慈丸) 모두에서 수치가 낮아졌으며, 치료군에서 보다 더 유의하게 낮았다($p<0.05$).

4) 삶의 질

2편의 연구^{13,17}에서 삶의 질 척도를 제시했는데, Huang(2021)¹³은 삶의 질 평가 척도로 Short Form-36(SF-36 scale)을 사용하였으며, Zhong(2011)¹⁷은 Hearing Handicap Inventory for the Elderly-Screening version(HHIE-S)를 사용하였다.

Huang(2021)¹³의 연구에서 치료 전후로 치료군 및 대조군 모두에서 정신 건강, 활력, 사회 기능, 일반 건강, 생리 기능 점수가 유의하게 향상되었으며, 치료군(補腎塲精方 + Flunarizine hydrochloride + Ginko-damo inj.)에서 대조군(Flunarizine hydrochloride + Ginko-damo inj.)보다 높게 나타났다($p<0.05$). 그러나 정서적 기능과 신체적 통증 점수의 치료 전후 비교는 통계적으로 유의하지 않았다($p>0.05$).

Zhong(2011)¹⁷의 연구에서 치료군(六味地黄丸加骨

碎補, 丹蔘加味方)과 대조군(耳聾左慈丸) 모두 노인성 난청 환자의 삶의 질을 향상시켰으며, 특히 정동장에 환자의 삶의 질을 향상시키는 데에는 대조군보다 치료군에서 우수한 결과를 얻었고, 그 차이는 통계적으로 유의하였다($p < 0.05$).

5) 불안 및 우울 정도 평가(SAS, SDS)

Yang(2013)¹⁴의 연구에서 SAS, SDS를 사용하여 불안 및 우울의 정도를 평가하였는데, 치료 전에 치료군(益腎治聾顆粒 + Ginkgo Biloba extract + Oxiracetam Inj.)과 대조군(대조군 1: Ginkgo Biloba extract + Oxiracetam Inj.; 대조군 2: 益腎治聾顆粒) 간 수치에 통계적 유의성은 없었으나($p > 0.05$), 치료 후 환자의 불안 및 우울감 개선에 있어 치료군에서 더 우수한 결과를 나타냈다($p < 0.05$).

4. 이상 반응 보고

12편의 문헌 중 5편의 연구^{9,10,13,18,19}에서 불량 반응에 대한 언급을 하였으며, 그 중 Huang(2021)¹³의 연구에서 가벼운 오심과 어지럼증 반응을 보고하였으나 치료군과 대조군 사이의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($\chi^2 = 0.152, p = 0.697$). Zhang(2019)⁹에서는 알레르기 및 위장관계 반응을 관찰하였다고 언급하였으나, 이상 반응 유무는 밝히지 않았다. Zhang(2018)¹⁰, Whang(2016)¹⁸, Dong(2012)¹⁹의 연구에서 어떠한 부작용도 발생하지 않았다고 보고하였다.

5. 비뚤림 위험 평가

본 연구에 선정된 12개 문헌에 대하여 RoB tool을 활용하여 비뚤림 위험을 평가하였다(Fig. 4, 5). 중재 배정 비뚤림 중 무작위 배정 순서 생성 항목에서는 난수표를 사용하여 배정 순서를 정한 연구가 4편^{10,13,14,19}이었고, 나머지 8편의 연구는 무작위 배정에 대해 언급하였으나 생성 방법은 밝히지 않았다. 난수표를 사용한 연구에 대해서는 무작위 방법으로 순서를 생성하였

으므로 해당 항목에 'low'로 판단하였다. 배정 순서 은폐 항목에 대해서는 Yang(2013)¹⁴의 연구에서 임원 순서에 따라 차례로 군을 배정하였다고 밝혀 배정 순서가 은폐될 수 있는 사용법에 해당하지 않으므로 'high'로 평가하였다. 나머지 11개 연구는 배정 순서 은폐에 대한 언급이 없어 은폐의 진행 여부를 확인할 수 없으므로 'unclear'로 판단하였다.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Chai(2000)	?	?	●	●	+	?	?
Dong(2012)	+	?	●	●	+	?	?
Huang(2021)	+	?	●	●	+	?	?
Li(2012)	?	?	●	●	+	?	?
Luo(2015)	?	?	●	●	+	?	?
Shi(2015)	?	?	●	●	+	?	?
Whang(2016)	?	?	●	●	+	?	?
Wu(2017)	?	?	●	●	+	?	?
Yang(2013)	+	●	●	●	+	?	?
Zhang(2018)	+	?	●	●	+	?	?
Zhang(2019)	?	?	●	●	+	●	?
Zhong(2011)	+	?	●	●	+	?	?

Fig. 4. Risk of Bias Summary

실행 비뚤림을 확인하기 위한 연구 대상자 및 연구자에 대한 눈가림 항목에서는 모든 연구에서 치료군과 대조군의 균간 처치 방법이 상이하냐 눈가림 방법에 대한 언급이 없었으며, 시행하였다 하더라도 눈가림이 유지되지 않았을 것으로 판단되어 'high'로 평가하였다.

결과 확인 비뚤림을 확인하기 위한 결과 평가에 대한 눈가림 항목에서도 마찬가지로 모든 연구에서 언급이 없었으며, 결과 평가자에 대한 눈가림이 영향을 미칠 수 있음에도 눈가림을 시행하지 않았거나, 눈가림을 시도하였더라도 눈가림이 유지되지 않았을 경우 치료 중재와 비교 중재가 상이하야 이 또한 결과 평가에 영향을 미칠 수 있다고 판단되어 'high'로 평가하였다.

탈락 비뚤림을 확인하기 위한 불충분한 결과 자료 항목에서는 결측치의 존재 유무로 평가하였으며, 모든 연구에서 결측치가 존재하지 않았는데, 중도 탈락자의 경우 Yang(2013)¹⁴⁾의 연구에서 치료군 3명, 대조군 1명, 대조군 2명의 중도 탈락자가 나왔고 Zhong(2011)¹⁷⁾의 연구에서 치료군 4명, 대조군 6명의 중도 탈락자가 나왔지만 이는 통계에 포함되지 않았기 때문에 결측치가 존재하지 않았으므로 'low'로 평가하였다.

또한 선택적 보고로 인한 보고 비뚤림 여부를 확인하였는데, Zhang(2019)⁹⁾의 연구에서 이상 반응에 대한 알레르기 및 위장관계 반응을 관찰하였다고 언급하였으나, 이상 반응 유무는 밝히지 않았으므로 해당 연구에서 당연히 분석되었을 것으로 예상되는 결과에 대한 보

고 없이 'high'로 평가하였다. 이를 제외한 나머지 연구에서는 사전 프로토콜이 존재 하지 않았고, 소개한 연구 방법에 대한 결과를 모두 제시하였다.

추가 비뚤림 항목에서는 특정 연구 설계와 관련된 잠재적 비뚤림 위험이나, 연구 수행에 부정적이었다는 주장이 제기되었거나, 기타 다른 문제점을 가지고 있는지를 평가하며, 본 연구에 선정된 12편의 연구 모두 그 외 비뚤림에 대해 파악할 수 있는 정보가 없어 'unclear'로 평가하였다.

IV. 고 찰

노인성 난청은 인체의 노화 과정이 청각 기관에서 나타나는 현상으로, 나이가 들면서 점차적으로 발생하는 진행성 난청을 말하며 심한 경우 완전 청력 소실을 유발할 수 있다. 이는 다양한 생리적 기능의 종합적인 저하에 의해 발생하며, 그 병리는 외이, 중이, 내이, 와우 신경, 중심 전도 경로 및 피질 등의 전체 청각 시스템이 포괄적으로 연관되어 있다. 나이가 들면 전신 조직은 퇴행 경향이 되므로 동맥경화증, 각종 대사 장애 등으로 인해 내이의 청각 기관에 에너지 공급이 부족해진다. 결과적으로 청신경은 위축되고 퇴행성 변화를 겪게 되며, 달팽이관의 기저막에 있는 코르티 기관과 와우 신경도 위축된다. 이와 동시에 노화에 따른 산화 억제, 세포의 식균 작용, 각종 노인성 만성 질환과 같은 요인들

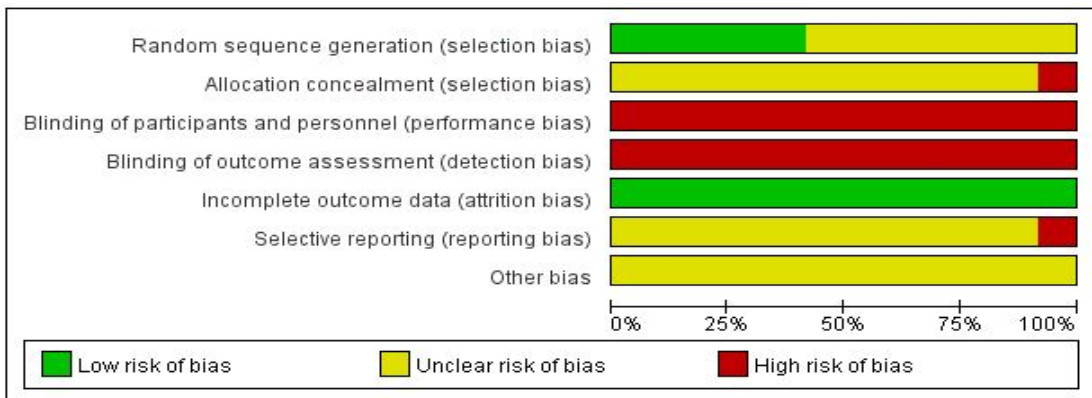


Fig. 5. Risk of Bias Graph

Table 1. Summary of Included Studies

First author (Year)	Sample size(A/B) Male/Female	Intervention group (A)	Control group(B)	Duration	Outcome measurement	Results	Adverse Events	Follow up
Zhang ¹⁰ (2018)	Age Duration of Disease stage(mild/moderate/moderate-to-severe/severe/totally deaf)	60(30/30)	Control group(B)	4 wks	1. total hearing efficiency 2. total effective rates of tinnitus 3. effective rates of speech recognition 4. changes in TG/t-cho	1. A: 16.7% / B: 10%(p<0.05) 2. A: 73.3% / B: 56.7%(p<0.05) 3. A: 93.3% / B: 80%(p<0.05) 4. A: 1.92±0.23/5.48±0.25→1.89±0.23/5.39±0.20 B: 1.95±0.21/5.55±0.24→1.93±0.21/5.43±0.26(p<0.05)	There was no obvious abnormality in blood routine and liver and kidney function before & after treatment	NR
Shi ¹¹ (2015)	76(38/38) A: 20/18 B: 21/17 A: 67.8±4.0 B: 68.2±4.5 NR	金匱腎氣丸 加 補腦汁 200ml Bid	Ginatone (Ginkgo biloba extract) 80mg Tid + mecbalamin 0.5mg Tid 5% glucose 250ml + Coenzyme A100U, ATP 40mg, vit C 2g, vit B6 0.2g, IV Qd Flunarizine Hydrochloride Capsules 5mg, oral Qd	15 Ds	1. total Hearing effective rate 治愈: hearing is improved to >30db, consciously speaking without difficulty, tinnitus disappears 無效: Hearing is improved by >15db, conscious hearing has been improved, tinnitus disappeared or reduced, or conscious hearing has not fallen anymore 無效: Hearing does not improve or continues to decline, and tinnitus does not decrease.	A: 0/50/39.47/10.53 B: 0/47.37/26.32/26.32 (p<0.05)	NR	NR
Luo ¹² (2015)	A: 67.5±7.1 B: 65.1±4.8 NR	耳聾左慈丸 8pills Tid, oral	Ginkgo Biloba Leaves extract Inj. IV, Qd Flunarizine Hydrochloride Capsules 10mg oral, Qd	2 wks	1. change of deafness grade 2. the level of serum TNF-α/IL-1β/IL-6	1. A: 1/10/11/4/4 →9/11/6/0/0 (Improved to normal: 4) B: 2/11/10/3/4 →4/13/6/4/2 (improved to normal: 1)(p<0.05) 2. A: 32.62±11.03/75.74±21.41/71.23 ±22.37→20.45±8.48/35.24±12.13/43.20±9.93 B: 34.01±12.17/73.91±22.37/69.71±24.40→25.95±10.91/43.14±14.15/52.31±11.71 (p<0.05)	NR	NR
Huang ¹³	120(60/60)	(B)	Flunarizine	4 wks	1. tinnitus evaluation scale	1. A: 0/16/23/15/6→21/27/8/4/0	A: mild	NR

First author (Year)	Sample size(A/B) Male/Female Age	Intervention group (A)	Control group(B)	Duration	Outcome measurement	Results	Adverse Events	Follow up
(2021)	A: 24/34 B: 28/32 A: 68.29±2.34 B: 68.45±2.28 A: 5.32±1.67yr B: 5.38±1.65yr NR	hydrochloride 10mg Bid. oral. +補腎導精方 1pk Bid	Ginkgo-clamo injection 20ml Qd. IV		(I/II/III/IV/V), N 2. Oxidative stress indicator level (T-AOC/GSH-Px/SOD/MDA) 3. Quality of life(SF-36 scale)	B: 0/15/24/14/7-12/24/14/8/2 2. A: 5.48±1.35/103.26±15.49/75.32±8.27/7.93±1.19-7.34±1.58/138.45±17.63/92.35±11.69/5.74±1.03 B: 5.56±1.29/105.37±15.79/74.83±9.15/7.89±1.26-6.67±1.42/119.68±15.79/86.52±10.79/6.72±1.09 3. A: 61.18±10.32/64.26±9.13/76.32±8.35/62.27±9.58-81.46±9.97/79.83±10.39/78.64±11.22/77.23±8.43 B: 62.43±11.78/62.79±9.34/75.49±9.56/63.37±9.25-73.68±12.25/71.86±10.19/77.69±10.13/72.06±7.47	nausea(2), dizziness(1) B: mild nausea(3), dizziness(1) (x2=0.152, p=0.697)	
Zhang ⁹⁾ (2019)	128(64/64) A: 34/30 B: 35/29 A: 67.8 B: 65.6 NR A: 12/42/8/2/0 B: 10/40/10/4/0	(B)+ 補腎通竅加減 (dose NR)	5% glucose 250ml+ Ginkgo biloba extract inj. 87.5mg IV	2 wks	1. total Hearing effective rate 治愈: Hearing improvement to normal level OR the level before the illness 無效: Hearing improvement to $to \geq 30\text{dB}$ in each frequency 有效: Hearing improvement to 15-30dB in each frequency 無效: Hearing improvement to <math>< 15\text{dB}</math> in each frequency	A: 57.8% B: 35.9% A/B(p<0.05)	Allergic & gastrointestinal reactions (NR)	1mon A: 75.0% B: 54.7%
Yang ¹⁰⁾ (2013)	81(27/29/25) A: 13/14 B1: 15/14 B2: 13/12 A: 68.13±4.76 B1: 67.73±5.03 B2: 68.20±5.47 NR	(B1) +益腎治癆顆粒 1 sachet Tid	B1: Ginkgo Biloba extract Inj. + Oxiracetam Inj. IV Qd B2: 益腎治癆顆粒 1 sachet Tid	2 wks	1. Electrical audiometry testing (same as Zhang(2019)) 2. tinnitus effective rate 3. SAS/SDS testing	1. A: 0/0/4/23 B2: 0/0/2/27 B1: 0/0/0/25(p<0.05) 2. A: 74.04% B1: 51.72% B2: 8.0% 3. A: 52.45±3.52/16.73±2.24-43.26±3.34/13.16±1.78(p<0.05) B1: 50.32±3.67/15.68±2.22-46.63±3.44/13.78±1.63(p<0.05) B2: 51.18±3.24/16.74±2.56-50.54±3.48/16.43±2.27(p<0.05)	NR	NR

First author (Year)	Sample size(A/B) Male/Female Age	Intervention group (A)	Control group(B)	Duration	Outcome measurement	Results	Adverse Events	Follow up
	Duration of Disease stage(mild/moderate/moderate-to-severe/totally deaf)							
	A: 2/10/12/2/1 B1: 2/12/13/1/1 B2: 3/9/11/2/0							
	67(55/32)							
	A: 20/15 B: 18/16		Golden					
Li ¹⁵⁾ (2012)	A: 72.3 B: 68.7	(B) +固腎培元方 1pk Bid	Golden theragam 1T Qd. Tanakan 40mg1T Tid	2 wks	Audiometry improvement effective rate (same as Zhang(2019))	A: 0/5/17/13(total 62.9%) B: 0/3/14/15(total 53.1%) (p<0.05)	NR	NR
	A: 6-25yrs A: 5-23yrs A:8/10/10/4/3 B: 5/8/10/6/3 140(60/40/40)							
	A: 36/24 B1: 27/13 B2: 36/24							
Chai ¹⁶⁾ (2000)	A: 44-75 B1: 47-72 B2: 44-75	聰耳丸 6g Tid, oral	B1: Vitamin B1 20mg, Tid, Flunarizine hydrochloride 12mg Qd, oral B2: 耳聾左慈丸 3g Tid, oral	4 wks	治愈: Hearing improvement to normal level in each frequency(500-800Hz) 顯效: Hearing improvement to≥30dB in each frequency 有效: Hearing improvement to≥10dB in each frequency 無效: Hearing improvement to<10dB in each frequency	A: 3.33/21.67/50/25 B1: 0/5/32.5/62.5 B2: 0/2.5/45/52.5	NR	NR
	A: 0.25-16yr B1: 0.25-12yr B2: 20.5-17yr A: 23/25/0/12/0 B1: 11/17/0/12/0 B2: 15/18/0/7/0							
	42(22/20)							
	A: 12/10 B: 9/11							
Zhong ¹⁷⁾ (2011)	A: 66.04±5.69 B: 65.85±4.90	六神地黃丸 加 骨痛補 丹參加味方 1pk Tid	耳聾左慈丸 8pills Tid	30 Ds	1. Mean deafness rank(hearing loss/word recognition) 2. Mean tinnitus rank 3. Quality of life(HHIF-S) (Self-assessment affective disorder/Social function/total score)	1. A: 20.48/20.07→20.48/20.16 B: 22.63/23.08→22.18/22.98 (p>0.05) 2. A: 26.73→25.27 B: 15.75→17.35 A)B(p<0.05) 3. A: 17.90±8.82/27.72±15.29/45.63±23.72→13.45±7.22/21.90±12.36/35.36±18.99	NR	3mons (A/B) 1. same 2. 23.45/19.35 3. A(13.36±7.18/21.72±12.25/35.09±18.86)/ B(17.40±8.18/24.70±1
	NR A: 7/11/0/4/0 B: 5/10/0/5/0							

First author (Year)	Sample size(A/B) Male/Female Age	Intervention group (A)	Control group(B)	Duration	Outcome measurement	Results	Adverse Events	Follow up
	60(30/30) A: 16/14 B: 15/15					B: 21.00±7.77/28.00±10.25/49.00±17.33→17.40±8.18/24.70±11.33/42.30±19.24 A>B(p<0.05)		1.33/42.30±19.24
Whang ⁽⁸⁾ (2016)	A: 64.83±2.67 B: 65.95±2.57 (0-1/1-2/2-3/3yrs) A: 18/6/1/5 B: 16/8/2/4	活血逐瘀湯 1pk Bid	杞菊地黄丸 1pill Bid	4 wks	Audiometry improvement (same as Zhang(2019))	A: 0/30/46.6/23.4 B: 0/6.6/40/53.4 (p=0.017)	No adverse events	NR
Dong ⁽⁹⁾ (2012)	60(30/30) A: 18/12 B: 13/17 A: 58.50±6.183 B: 61.00±6.316 A: 3.00±1.64yrs B: 4.00±1.85yrs A: 4/13/11/2/0 B: 2/11/13/4/0	通氣散 耳聾左慈丸 1pk Bid	杞菊地黄丸 6g Tid, 复方丹参片 1.08g Tid	15 Ds	1. the total effective rate of hearing improvement (same as Zhang(2019)) 2. the effective rate of groups with/without accompanied symptoms ① tinnitus/non-tinnitus ② dizziness/non-dizziness	1. A: 6/9/7/8(73.3%) B: 0/6/7/17(46.7%) (p<0.05) 2. A: ① 63.2/90.9% (p>0.05) ② 69.2/76.4% (p>0.05) B: ① 35.0/70.0% (p>0.05) ② 50.0/50.0% (p>0.05)	No adverse event in two groups	1 mon (NR)
Wu ⁽²⁰⁾ (2017)	90(45/45) A: 16/29 B: 17/28 A: 65.27±4.53 B: 63.12±4.39 NR NR	Ginkgo Biloba extract 0.9% 100ml IV Bid +耳聾左慈丸 6g Tid	耳聾左慈丸 6g Tid	2 wks	1. platelet aggregation rate/ plasma viscosity/fibrinogen 2. whole blood viscosity at high/low shear rate/ erythrocyte sedimentation rate	1. A: 82.36±6.12/1.98±0.12/4.36±0.31→35.12±3.12/1.32±0.21/2.79±0.10 B: 83.89±2.12/2.02±0.35/4.32±0.21→39.45±6.12/1.65±0.41/3.25±0.69 (p<0.05) 2. A: 13.26±3.12/5.16±0.39/46.23±3.19→.89±1.02/3.02±0.21/20.13±2.56 B: 13.35±4.12/5.16±0.37/46.12±6.12→10.23±3.19/3.45±0.12/25.46±3.19 (p<0.05)	NR	NR

*NR : Not reported, Ds : Days, Wks : Weeks, Mons : Months

Table 2. Configuration of Herbal Medicine

First author (Year)	Name of Prescription	Configuration of prescription
Zhang(2019) ⁹⁾	補腎通竅湯加減	熟地黃(Rehmanniae Radix Preparat) 10g 山茱萸(Corni Fructus) 10g 山藥(Dioscoreae Rhizoma) 10g 槲二(Persicae Semen) 10g 紅花(Carthami Flos) 10g 赤芍藥(Paeoniae Radix Rubra) 10g 川芎(Cnidii Rhizoma) 10g 石菖蒲(Acori Graminei Rhizoma) 12g 葛根(Puerariae Radix) 10g 黃芪(Astragali Radix) 30g 鹿角膠(Cervi Cornus Colla) 10g 茯苓(Poria) 10g 枸杞子(Lycii Fructus) 10g 菟絲子(Cuscutae Semen) 10g 甘草(Glycyrrhizae Radix) 6g 大蘇(Lujubae Fructus) 6ea
Zhang(2018) ¹⁰⁾	金匱腎氣丸加 桃酥巴中物湯	熟地黃(Rehmanniae Radix Preparat) 30g 山藥(Dioscoreae Rhizoma) 15g 山茱萸(Corni Fructus) 20g 茯苓(Poria) 15g 澤瀉(Alismatis Rhizoma) 15g 牡丹皮(Moutan Cortex) 15g 肉桂(Cinnamomi Cortex Spissus) 15g 附子(Pulsif Aconitif Tuberos Purificatum) 10g 雷斕(Angelicacae Gigantis Radix) 15g 川芎(Cnidii Rhizoma) 15g 赤芍藥(Paeoniae Radix Rubra) 15g 槲二(Persicae Semen) 10g 紅花(Carthami Flos) 10g 甘草(Glycyrrhizae Radix) 15g
Shi(2015) ¹¹⁾	補腎活血湯	骨碎續(Drynariae Rhizoma) 15g 黃蘗(Polygonati Rhizoma) 12g 熟地黃(Rehmanniae Radix Preparat) 20g 山藥(Dioscoreae Rhizoma) 20g 山茱萸(Corni Fructus) 10g 澤瀉(Alismatis Rhizoma) 10g 葛根(Puerariae Radix) 15g 酸棗仁(Zizyphi Spinosae Semen) 12g 五味子(Schizandrae Fructus) 5g 石菖蒲(Acori Graminei Rhizoma) 10g 丹麥(Salviae Miltiorrhizae Radix) 15g 川芎(Cnidii Rhizoma) 10g 磁石(Magnetitum) 15g 桔梗(Platycodi Radix) 12g 山楂(Crataegii Fructus) 10g 陳皮(Aurantii Nobilis Pericarpium) 9g
Luo(2015) ¹²⁾	耳聾左慈丸	熟地黃(Rehmanniae Radix Preparat) 磁石(Magnetitum) 山茱萸(Corni Fructus) 澤瀉(Alismatis Rhizoma) 茯苓(Poria) 牡丹皮(Moutan Cortex) 山藥(Dioscoreae Rhizoma) 五味子(Schizandrae Fructus) 石菖蒲(Acori Graminei Rhizoma)
Huang(2021) ¹³⁾	補腎增精方	當歸(Angelicacae Gigantis Radix) 10g 首烏藤(Polygoni Multiflori Ramulus) 15g 丹麥(Salviae Miltiorrhizae Radix) 10g 杜仲(Eucommiae Cortex) 10g 補骨脂(Visci Herba) 10g 生地黃(Rehmanniae Radix) 10g 補骨脂(Visci Herba) 10g 杜仲(Eucommiae Cortex) 30g 山楂(Crataegii Fructus) 10g 酸棗仁(Zizyphi Spinosae Semen) 15g 茯神(Hoelen cum Pini Radix) 10g 山藥(Dioscoreae Rhizoma) 10g 白朮(Atractylodis Rhizoma Alba) 10g 柴胡(Bupleuri Radix) 10g 熟地黃(Rehmanniae Radix Preparat) 10g
Yang(2013) ¹⁴⁾	益腎治遺精丸	黃芪(Astragali Radix) 柴胡(Bupleuri Radix) 丹麥(Salviae Miltiorrhizae Radix) 路路通(Liquidambaris Fructus) 肉桂(Cinnamomi Cortex Spissus) 熟地黃(Rehmanniae Radix Preparat) 杜膠(Ponciri Fructus Pericarpium) 川芎(Cnidii Rhizoma) 穿山龍(Dioscoreae Rhizoma) 甘草(Glycyrrhizae Radix) 枸杞子(Lycii Fructus) 蟬蛻(Cicadae Periostracum) 香附子(Cyperii Rhizoma) 葛根(Puerariae Radix) 石菖蒲(Acori Graminei Rhizoma)
Li(2012) ¹⁵⁾	固腎培元方	山茱萸(Corni Fructus) 30g 熟地黃(Rehmanniae Radix Preparat) 30g 枸杞子(Lycii Fructus) 20g 山藥(Dioscoreae Rhizoma) 30g 黃芪(Astragali Radix) 30g 紅花(Carthami Flos) 10g 木賊(Hirudo) 5g 丹麥(Salviae Miltiorrhizae Radix) 20g 石菖蒲(Acori Graminei Rhizoma) 10g
Chai (2000) ¹⁶⁾	耳聾左慈丸 聽耳丸	NR insufficient information
Zhong(2011) ¹⁷⁾	六神地黃丸加 骨碎續、丹蔘加味方 耳聾左慈丸	熟地黃(Rehmanniae Radix Preparat) 山藥(Dioscoreae Rhizoma) 山茱萸(Corni Fructus) 茯苓(Poria) 丹麥(Salviae Miltiorrhizae Radix) 澤瀉(Alismatis Rhizoma) 骨碎續(Drynariae Rhizoma) 牡丹皮(Moutan Cortex) 熟地黃(Rehmanniae Radix Preparat) 山藥(Dioscoreae Rhizoma) 山茱萸(Corni Fructus) 牡丹皮(Moutan Cortex) 澤瀉(Alismatis Rhizoma) 茯苓(Poria) 磁石(Magnetitum) 柴胡(Bupleuri Radix)

First author (Year)	Name of Prescription	Configuration of prescription
Whang(2016) ¹⁸⁾	活血逐瘀湯	骨碎楨(<i>Drynariae Rhizoma</i>) 路路通(<i>Liquidambaris Fructus</i>) 紅花(<i>Carthami Flos</i>) 磁石(<i>Magnetitum</i>) 石菖蒲(<i>Acori Gramineae Rhizoma</i>) 黃精(<i>Polygonati Rhizoma</i>) 乾地黃(<i>Rehmanniae Radix Siccus</i>) 女貞子(<i>Ligustri Lucidi Fructus</i>) 百合(<i>Lilii Bulbus</i>) 菊苣(<i>Chrysanthemi Flos</i>) 薄荷葉(<i>Menthae Herba</i>) 龜板(<i>Chinemidis Plastrum</i>) 當歸(<i>Angelicae Gigantis Radix</i>) 白芍藥(<i>Paeoniae Radix Alba</i>) 龍骨(<i>Rhinocerotis Ossis Fossilis</i>) 牡蠣(<i>Ostreae Concha</i>)
	杞菊地黃丸	枸杞子(<i>Lycii Fructus</i>) 熟地黃(<i>Rehmanniae Radix Preparata</i>) 牡丹皮(<i>Moutan Cortex</i>) 菊苣(<i>Chrysanthemi Flos</i>) 山茱萸(<i>Corni Fructus</i>) 茯苓(<i>Poria</i>) 澤瀉(<i>Alismatis Rhizoma</i>) 山藥(<i>Dioscoreae Rhizoma</i>)
Dong(2012) ¹⁹⁾	通氣散合耳聾左慈丸	熟地黃(<i>Rehmanniae Radix Preparata</i>) 18g 山藥(<i>Dioscoreae Rhizoma</i>) 20g 山茱萸(<i>Corni Fructus</i>) 18g 澤瀉(<i>Alismatis Rhizoma</i>) 12g 茯苓(<i>Poria</i>) 15g 牡丹皮(<i>Moutan Cortex</i>) 12g 磁石(<i>Magnetitum</i>) 30g 五味子(<i>Schizandrae Fructus</i>) 9g 石菖蒲(<i>Acori Gramineae Rhizoma</i>) 12g 柴胡(<i>Bupleuri Radix</i>) 9g 香附子(<i>Cyperii Rhizoma</i>) 9g 川芎(<i>Cnidii Rhizoma</i>) 12g 龍骨(<i>Rhinocerotis Ossis Fossilis</i>) 24g 牡蠣(<i>Ostreae Concha</i>) 24g 葛根(<i>Puerariae Radix</i>) 30g 甘草(<i>Glycyrrhizae Radix</i>) 6g
	杞菊地黃丸 合 复方丹參片	NR
Wu(2017) ²⁰⁾	耳聾左慈丸	NR

Table 3. Herb Name & Scientific Name by Frequency in Experimental Group of This Study

Frequency	Herb name
8	山藥(<i>Dioscoreae Rhizoma</i>) 熟地黃(<i>Rehmanniae Radix Preparata</i>)
7	山茱萸(<i>Corni Fructus</i>) 石菖蒲(<i>Acori Gramineae Rhizoma</i>)
6	川芎(<i>Cnidii Rhizoma</i>)
5	澤瀉(<i>Alismatis Rhizoma</i>) 茯苓(<i>Poria</i>) 丹麥(<i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i>)
4	當歸(<i>Angelicae Gigantis Radix</i>) 紅花(<i>Carthami Flos</i>) 磁石(<i>Magnetitum</i>) 牡丹皮(<i>Moutan Cortex</i>) 甘草(<i>Glycyrrhizae Radix</i>) 葛根(<i>Puerariae Radix</i>)
3	骨碎楨(<i>Drynariae Rhizoma</i>) 牡蠣(<i>Ostreae Concha</i>) 五味子(<i>Schizandrae Fructus</i>) 黃芪(<i>Astragali Radix</i>) 柴胡(<i>Bupleuri Radix</i>) 枸杞子(<i>Lycii Fructus</i>)
2	山楂(<i>Crataegii Fructus</i>) 酸棗仁(<i>Zizyphi Spinosae Semen</i>) 黃精(<i>Polygonati Rhizoma</i>) 龍骨(<i>Rhinocerotis Ossis Fossilis</i>) 赤芍藥(<i>Paeoniae Radix Rubra</i>) 桃仁(<i>Persicae Semen</i>) 路路通(<i>Liquidambaris Fructus</i>) 肉桂(<i>Cinnamomi Cortex Spissus</i>) 香附子(<i>Cyperii Rhizoma</i>)
1	菊苣(<i>Chrysanthemi Flos</i>) 龜板(<i>Chinemidis Plastrum</i>) 乾地黃(<i>Rehmanniae Radix Siccus</i>) 構寄生(<i>Visci Herba</i>) 桔梗(<i>Platycodi Radix</i>) 鹿角膠(<i>Cervi Cornu Colla</i>) 大蓯(<i>Juibae Fructus</i>) 杜仲(<i>Eucommiae Cortex</i>) 白朮(<i>Atractylodis Rhizoma Alba</i>) 百合(<i>Lilii Bulbus</i>) 補骨脂(<i>Psoraleae Fructus</i>) 薄荷葉(<i>Menthae Herba</i>) 白芍藥(<i>Paeoniae Radix Alba</i>) 茯神(<i>Hoelen cum Pini Radix</i>) 生地黃(<i>Rehmanniae Radix</i>) 水蛭(<i>Hirudo</i>) 首烏藤(<i>Polygoni Multiflori Ramulus</i>) 女貞子(<i>Ligustri Lucidi Fructus</i>) 陳皮(<i>Aurantii Nobilis Pericarpium</i>) 菟絲子(<i>Puhvis Aconiti Tuberis Purificatum</i>) 枳殼(<i>Ponciri Fructus Pericarpium</i>) 穿山龍(<i>Dioscoreae Rhizoma</i>) 鱉甲(<i>Cicadae Periostracum</i>)

이 함께 청각 기관에 작용하여 청각 기관 자체의 기능의 저하 및 청각 전도 경로와 청각 중추의 병리학적 변화를 동반하므로 귀로 들어오는 소리 자극을 분석, 처리 및 반응하는 능력이 감소한다. 이로 인해 노인성 난청에서는 특히 소음 환경에서 어음 분별 능력이 제한된다⁹⁾.

노인성 난청의 예방은 유전적 원인이나 세포 내 대사과정 후 발생하는 세포 독성 물질, 환경적인 원인 등이 있으며, 이러한 위험 인자들을 피하는 것 외에 아직까지 청각 기관의 노화를 중지시키거나 느리게 한다고 인정된 예방법은 없다. 노화 현상의 예방을 위해 항산화제(antioxidant agent)의 효과에 대한 연구가 시행되고 있으며, deferoxamine과 같은 철환제(iron chelator)가 aminoglycoside계의 내이 독성 작용의 방위에 탁월하다는 보고가 있으나²³⁾, 그 효과에 대해 아직 의문의 여지는 있다.

노인성 난청은 신경세포의 비가역적 손상에 의한 것으로 현대 의학으로는 이를 손상 이전으로 회복시킬 방법이 없기 때문에, 청각 재활을 통해 대화가 가능할 수 있도록 기능적 개선을 돕는 것이 주가 된다. 특히 보청기는 경도에서 중등도 난청을 갖는 노인성 난청 환자에게 가장 효과적이라 알려져 있으며, 양측 청력이 70dB 이상의 영구적 감각신경성 난청이 있고 문장 언어 평가 결과가 50% 이하인 경우 인공 와우 이식을 고려해 볼 수 있다²⁴⁾. 그러나 2009년 국민 건강 통계에 의하면 만 65세 이상의 일측 혹은 양측성 난청 환자 중 보청기 사용률은 전체 11.3%로 매우 낮은 수준이었고 특히 여자에서 더 낮았는데²⁵⁾, 보청기에 대한 부정적 인식 및 보청기 가격에 대한 경제적 부담, 보청기에 대한 부적절한 처방과 관리 등이 문제점으로 지적되고 있으며²⁴⁾, 심한 청력 손실의 경우 보청기를 착용하더라도 고주파수에서 영역에서 어음 명료도가 크게 떨어지고, 인공 와우 이식 후에 잔여 청력이 점차 상실되는 경우도 있어⁷⁾ 이를 보완할 만한 효과적이고 안전한 치료법의 필요성이 대두되며, 이에 대해 한방 치료를 고려해볼 수 있다.

한의학적인 노인성 난청의 병인으로는 腎虛, 血虛, 氣

虛, 肝火, 痰火 등이 있으며, 인체는 노화가 진행됨에 따라 갈수록 氣血津液이 부족하여 혈액 순환이 정체되고 폐색되는데, 이로 인해 耳竅가 막히면 난청이 발생하게 된다. 이는 현대 의학에서 설명하는 내이의 혈액 공급 장애로 인한 신경 영양이 부족해지고 청각 기관이 수축 및 퇴화하여 난청이 발생하는 병기와 일치한다. 더불어 Wang²¹⁾ 등의 연구에 따르면 연령대별로 난청 정도를 비교하였을 때 65세 이상에서 腎虛 및 血瘀癱閉가 노인성 난청의 주된 병인으로 나타났다. 《靈樞·脈度》에서는 “腎氣通於耳, 腎和則能聞五音矣.”라 하여 腎氣와 五音의 관련성을 설명하였으며, 《東醫寶鑑·耳》에서는 “耳者腎之竅”라 하여 腎이 상하고 精氣가 약해지면 耳聾이 생겨 들을 수 없게 된다고 하였다²²⁾.

노인성 난청의 한방 치료에 관한 국내 연구는 제 등⁸⁾이 발표한 한방 복합 치료 및 소리 재활 치료를 통한 치험례 한 편 뿐이었으며, 그 외에는 보고된 바가 없었다. 따라서 본 연구는 국내외 10개 DB에서 제공되는 최초의 문헌부터 2021년 9월 7일까지 腎虛型 노인성 난청 환자에 대하여 한약 치료를 이용한 RCT 연구 12편을 선정하여 체계적인 문헌 고찰과 메타 분석을 시행하였다. 분석 결과, 한약 또는 한-양방 병행 치료의 효과가 동일한 양약 치료에 비해 통계적으로 유의하게 높았으며^{9-11,14-6)}, 일부 연구^{14,20)}에서는 각각 한-양방 병행 치료가 동일한 한약만을 사용한 군에 비해 효과가 통계적으로 유의하게 높다는 결과가 나왔으나, 평가 지표가 상이하여 메타 분석을 시행할 수 없었다. 또한 한약 치료군과 한약 대조군의 효과를 비교한 2편의 연구^{16,17)}에서 비교 중재로 耳聾左慈丸을 사용하였는데, 聰耳丸 치료군은 대조군보다 유효율이 유의하게 높았으나⁶⁾, 六味地黃丸加骨碎補, 丹蔘加味方을 사용한 군은 대조군과 마찬가지로 난청이 개선되었지만 통계적으로 유의하지 않았으며¹⁷⁾, 두 연구의 평가 지표가 공통되지 않아 비교 분석이 불가능했다.

치료 전후의 난청 및 이명 단계별 변화를 평가 지표로 삼은 연구는 3편이었다^{12,13,17)}. Luo(2015)¹²⁾의 연구에서 한약 치료군에서 양약 대조군에 비해 난청 정도가

통계적으로 유의하게 개선되었으며, Huang(2021)¹³⁾의 연구에서 한·양방 병행 치료군에서 양방 대조군에 비해 이명의 증증도가 유의하게 낮았다. Zhong(2011)¹⁷⁾의 연구에서 한약 치료군과 한약 대조군의 난청 개선의 차이는 유의하지 않았지만, 이명의 경우는 치료군에서 대조군보다 유의하게 개선시켰다.

혈액 검사 지표를 활용한 연구는 4편이었는데^{10,12,13,20)}, 각 연구마다 사용한 지표가 달라 비교 분석은 불가능하였다. Zhang(2018)¹⁰⁾의 연구에서는 한약 치료군과 양약 대조군 간의 혈중 지질 농도 변화를 평가하였는데, 한약 치료군에서 보다 유의하게 전혈 점도를 개선시켰으나, TG와 총 콜레스테롤 수치는 두 군간에 유의한 차이가 없었다. Luo(2015)¹²⁾는 혈청 TNF- α , IL-1 β , IL-6의 변화를 평가하였는데, 양약 대조군에 비해 한약 치료군에서 유의하게 감소하였다. Huang(2021)¹³⁾은 산화 스트레스 지수(T-AOC, GSH-Px, SOD, MDA)를 평가하였는데, 한·양방 병행 치료군에서 양방 대조군에 비해 유의하게 수치를 개선시켰다. Wu(2017)²⁰⁾은 혈소판 응집률, 혈장 점도, fibrinogen, 전혈 저점 점도, 전혈 고점 점도, 적혈구 침강 속도를 지표로 삼아 평가하였는데, 한·양방 병행 치료군에서 한방 대조군에 비해 유의하게 수치를 개선시켰다.

삶의 질 평가 척도를 사용한 연구는 2편이었다^{13,17)}. Huang(2021)¹³⁾은 Short Form-36(SF-36 scale)을 사용하였으며, 한·양방 병행 치료군에서 양방 대조군에 비하여 정신 건강, 활력, 사회 기능, 일반 건강, 생리 기능 점수가 유의하게 향상되었다. Zhong(2011)¹⁷⁾의 연구에서는 Hearing Handicap Inventory for the Elderly-Screening version(HHIE-S)를 사용하였는데, 한약 치료군과 또 다른 한약 대조군 모두 삶의 질 점수를 향상시켰으며, 정동 장애 환자의 삶의 질은 치료군에서 보다 유의하게 향상되었다.

불안 및 우울 정도 평가는 Yang(2013)¹⁴⁾의 연구에서 SAS, SDS를 이용하였는데, 한·양방 병행 치료군에서 양약 대조군과 한약 대조군에 비해 불안 및 우울감 개선에서 유의하게 우수하였다.

이상 반응에 대해 보고한 연구 5편^{9,10,13,18,19)} 중에서 실제 부작용이 발생하지 않았던 3편의 연구^{10,18,19)}와 이상 반응을 평가 및 분석하였다고 하였으나 결과 값을 보고하지 않은 연구⁹⁾를 제외하고 1편의 연구¹³⁾만이 가벼운 오심과 어지럼증 반응을 보고하였으나 한·양방 병행 치료군과 양약 대조군 사이의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

본 연구의 분석에 포함된 모든 치료군에서 사용한 한약으로는 補腎通竅湯加減⁹⁾, 金匱腎氣丸加桃紅四物湯¹⁰⁾, 補腎活血湯¹¹⁾, 耳聾左慈丸^{12,16,20)}, 補腎導精方¹³⁾, 益腎治聾顆粒¹⁴⁾, 固腎培元方¹⁵⁾, 六味地黃丸加骨碎補, 丹蔘加味方¹⁷⁾, 活血返聰湯¹⁸⁾, 通氣散合耳聾左慈丸¹⁹⁾이 있었으며, 양약으로는 Flunarizine hydrochloride + Ginkgo-damo inj.¹³⁾, 5% glucose + Ginkgo biloba extract inj.⁹⁾, Ginkgo Biloba extract Inj. + Oxiracetam inj.¹⁴⁾, Golden theragpam + Tanakan¹⁵⁾이 있었다. 또한 대조군에서 사용한 양약으로는 Ginkgo biloba extract + mecobalamin¹⁰⁾, 5% glucose + Coenzyme A + ATP + vit C + vit B6 + Flunarizine Hydrochloride¹¹⁾, Ginkgo Biloba extract Inj. + Flunarizine Hydrochloride¹²⁾, Flunarizine hydrochloride + Ginkgo-damo inj.¹³⁾, 5% glucose + Ginkgo biloba extract inj.⁹⁾, Ginkgo Biloba extract Inj. + Oxiracetam inj.¹⁴⁾, Golden theragpam + Tanakan¹⁵⁾, Vitamin B + Flunarizine hydrochloride¹⁶⁾이 있었고, 한약으로는 益腎治聾顆粒¹⁴⁾, 耳聾左慈丸^{16,17,20)}, 杞菊地黃丸^{18,19)}, 復方丹蔘片¹⁹⁾이 있었다.

치료군에서 선정한 한약 11가지의 처방 구성과 다빈도 처방 약재를 표로 정리하였다(Table 2.3). 그 중 5회 이상 등장한 한약재는 山藥(*Dioscoreae Rhizoma*)과 熟地黃(*Rehmanniae Radix Preparat*)이 8회로 가장 많았으며, 山茱萸(*Corni Fructus*)와 石菖蒲(*Acori Graminei Rhizoma*) 7회, 川芎(*Cnidii Rhizoma*) 6회, 澤瀉(*Alismatis Rhizoma*), 茯苓(*Poria*), 丹蔘(*Salviae Miltiorrhizae Radix*)이 5회 등장하였다. 그

중 山藥(*Dioscoreae Rhizoma*)은 性味는 甘溫, 無毒하며, 補脾養胃하여 脾, 腎, 肺에 작용하며, 小便頻數, 遺精, 虛勞咳嗽 등을 치료한다. Shin 등²⁶⁾의 연구에서 山藥이 Th1 type 사이토카인 유도 및 대식세포에서 NO 조절 등에 영향을 미쳐 면역 반응에 관여하며, 면역 억제에 의한 면역 억제를 보호해 준다는 결과를 보고한 바 있다.

熟地黃(*Rehmanniae Radix Preparat*)은 性味는 甘微溫, 無毒하며, 補虛, 養血, 益精填髓, 滋補肝腎, 滋陰補血하여 肝, 腎, 心에 작용하며, 肝腎陰虛, 耳鳴, 精血虧虛, 眩暈 등을 치료한다. Park 등²⁷⁾의 연구에서 熟地黃의 구성 성분인 iridoids, saccharides 등의 약리학적 효능으로 면역계, 내분비계, 심혈관계, 신경계 등에 작용한다고 밝혔다. 山茱萸(*Corni Fructus*)는 性味는 酸澁微溫, 無毒하며, 補益肝腎, 澀精固脫하여 肝, 腎에 작용하고, 肝腎虧損, 眩暈耳鳴 등을 치료한다. Shin 등²⁸⁾의 연구에서 山茱萸의 항산화 및 노화 방지에 효과가 있다고 보고하였다. 川芎(*Cnidii Rhizoma*)은 性味는 辛溫, 無毒하고, 活血行氣, 通絡하여 肝, 膽, 心包에 작용하며 頭痛, 經閉痛經 등을 치료하는데, Park 등²⁹⁾의 연구에서는 이러한 川芎의 혈액 순환과 항산화 효과를 실험적으로 밝혔다. 澤瀉(*Alismatis Rhizoma*)는 性味가 甘寒, 無毒하며, 行水, 利水滲濕하여 膀胱, 腎에 작용하므로 痰飲眩暈, 小便不利 등을 치료한다. Yang 등³⁰⁾의 연구에서 澤瀉의 항산화 활성 및 산화 억제 작용에 대해 보고한 바 있다. 丹參(*Salviae Miltiorrhizae Radix*)은 性味가 苦微寒, 無毒하며, 活血祛瘀, 涼血消癰하여 肝, 心에 작용하고 月經不調, 經閉痛經 등을 주로 치료하는데, Jo 등³¹⁾의 연구에 따르면 丹參이 NO 발생에 영향을 미쳐 생체 내 NO작용의 국소적 조절에 관여함으로써 항산화 및 면역 증강 효과를 나타낼 수 있음을 밝혔다.

한편, 본 연구에서 분석한 12편의 연구에 대한 비둘림 평가를 시행하였는데, 무작위 배정 순서에 있어 4편^{10,13,14,19)}에서 난수표를 사용하여 무작위 순서를 배정하여 'low'로 평가하였고, 나머지 연구들은 무작위 배정을 언급하였으나 생성 방법을 밝히지 않아 'unclear'로

평가하였다. 배정 순서 은폐에 있어서는 1편¹⁴⁾의 연구에서 임원 순서에 따라 차례로 균을 배정하였다고 언급하여 배정 순서가 드러날 가능성이 높으므로 'high'로 평가하였고, 나머지 11개 연구들은 이에 대한 언급이 없어 'unclear'로 평가하였다. 실행 비둘림과 결과 확인 비둘림은 모든 연구에서 'high'로 평가하였는데, 치료군과 대조군 간의 처치 방법이 명확하게 차이가 나지만 눈가림에 대한 언급이 없었고, 눈가림을 시행하였더라도 유지될 것으로 판단되지 않았다. 탈락 비둘림은 2편^{14,17)}의 연구에서 중도 탈락자가 발생하였으나 통계에 포함되지 않아 결측치가 발생하지 않았다. 그 외 모든 연구에서 결측치가 존재하지 않았으므로 'low'로 평가하였다. 보고 비둘림의 경우, Zhang(2019)⁹⁾의 연구에서 이상 반응에 대한 분석을 시행하였다고 하였으나 결과에 대한 보고가 없어 'high'로 평가하였고, 나머지 다른 연구들은 사전 프로토콜이 존재하지 않아 설계한 평가항목과 보고한 평가 항목의 차이가 있는 지 확인이 불가능하며, 연구에서 밝힌 평가 항목에 대해서는 결과 값을 모두 보고하였기에 'unclear'로 평가하였다. 추가 비둘림 항목에서는 12편의 연구 모두 그 외 비둘림에 대한 정보를 파악할 수 없어 'unclear'로 평가하였다.

본 연구에서는 腎虛로 변증된 노인성 난청에 대하여 임상적으로 사용되는 한약 치료에 대해 알아보고자 하였다. 그 과정에서 폭 넓은 자료 수집을 위하여 특별한 처방을 선택하지 않고 모든 처방을 포함하였는데, 치료군의 증재만큼이나 대조군의 증재 및 평가 방법이 다양하여 그 결과를 비교할 수 있는 연구끼리 메타 분석을 시행하였고, 정량적 합성이 불가능한 자료들은 따로 결과 값을 언급하였다. 지금까지 노인성 난청의 한약 치료에 대해 체계적으로 분석한 연구가 다뤄지지 않았으며, 최초로 노인성 난청에 대한 한약 치료의 효과와 안전성에 대한 고찰과 분석을 하였다는 점에서 본 연구에 의의가 있다고 생각된다. 다만, 주제에 맞게 증재를 포괄적으로 검색하여 자료를 수집하였으나 발표된 연구 수가 적어 분석한 자료들의 비교가 다수 제한되었다는 점이 아쉬움으로 남으며, 腎虛型 노인성 난청을 한약으

로 치료한 보고가 많이 필요할 것으로 사료된다. 또한, 대상 연구들의 평가 지표가 다양하여 각각으로 효과를 분석할 수 있었지만 연구마다 지표가 상이하여 보다 다양한 메타 분석을 시행할 수 없었고, 이상 반응을 보고한 연구에 의하면 한약 치료가 부작용이 적었으나, 이상 반응 보고를 하지 않은 논문이 반수 이상이었다. 따라서 노인성 난청의 치료에 있어서 보다 체계적인 평가 지표를 수립하고, 한약의 안전성을 확립하기 위한 추가적인 연구가 많이 필요하다고 생각된다.

V. 결 론

腎虛로 변증된 노인성 난청의 한약치료와 관련된 RCT 논문 12편을 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 12편의 연구에서 치료 증재는 모두 한약을 포함하였으며, 그 중에서 치료 증재를 양방 치료와 결합한 연구는 5편이었다. 또한 비교 증재는 양방 치료인 경우가 8편, 시험군과 서로 다른 한약인 경우가 4편이었다. 2개의 대조군을 설정한 2편의 연구에서 한약·양약 병행 치료군과 동일한 한약 대조군을 비교한 연구와 서로 다른 한약 대조군을 비교한 연구가 각각 1편이었다. 치료 증재와 비교 증재가 모두 한약인 연구는 4편이었다.
2. 8편의 연구에서 난청의 유효율을 평가하였고, 메타 분석이 가능한 연구는 6편이었다. 그 외 치료 전후의 난청 및 이명 단계별 변화, 혈액 검사 지표, 삶의 질 평가 척도, 불안 및 우울 정도 평가 등이 평가 지표로 활용되었다.
3. 한약 치료군과 양약 치료군의 난청 유효율을 비교한 3편의 연구를 메타 분석한 결과, 한약 치료군에서 유효율이 유의하게 높았으며, 한·양방 병행 치료군과 동일한 양약 치료를 비교한 연구 3편에서는 한·양방 병행 치료군에서 유효율이 통계적으로 유의하게 높았다.
4. 시험군에서 사용한 한약으로는 耳聾左慈丸이 3편 처

방되었으며, 補腎通竅湯加減, 金匱腎氣丸加桃紅四物湯, 補腎活血湯, 補腎博精方, 益腎治聾顆粒, 固腎培元方, 六味地黄丸加骨碎補, 丹蔘加味方, 活血返聰湯, 通氣散合耳聾左慈丸이 각각 1편씩 처방되었다.

5. 이상 반응을 보고한 5편의 연구 중, 1편의 연구에서 가벼운 오심과 어지럼증 반응을 보고하였으나 한·양방 병행 치료군과 양약 대조군 사이의 차이는 통계적으로 유의하지 않았으며, 3편의 연구에서 부작용이 발생하지 않았다.
6. 대부분의 연구에서 비뚤림 위험이 높거나 판단 불가능한 것으로 확인되었으며, 특히 배경 순서 은폐, 실행 비뚤림과 결과 확인 비뚤림 부분에서 'high'인 경우가 많았다.

ORCID

- Hui-Yeong Lim
(<https://orcid.org/0000-0003-0233-1391>)
- Han-Sol Jin
(<https://orcid.org/0000-0003-2738-9303>)
- Woo-Shin Ko
(<https://orcid.org/0000-0003-3679-9531>)
- Hwa-Jung Yoon
(<https://orcid.org/0000-0003-0211-7213>)

References

1. Gates GA, Mills JH. Presbycusis. Lancet. 2005;366:1111-20.
2. Lemke U, Scherpiet S. Oral communication in individuals with hearing impairment-considerations regarding attentional, cognitive and social resources. Frontiers in Psychology. 2013;6:998.
3. Saito H, Nishiwaki Y, Michikawa T, Kikuchi Y, Mizutari K, Takebayashi T, et al. Hearing

- handicap predicts the development of depressive symptoms after 3 years in older community-dwelling Japanese. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2010;58(1): 93-7.
4. Lin FR, Yaffe K, Xia J, Xue QL, Harris TB, Purchase-Helzner E, Satterfield S, et al. Hearing loss and cognitive decline in older adults. *JAMA Internal Medicine*. 2013;173(4):293-9.
 5. Statistics Korea. 2021[cited 2021 SEP 19]. Available from: URL: http://www.kostat.go.kr/portal/korea/kor_nw/1/1/index.board?bmode=read&aSeq=403253
 6. Korean statistical information service. 2019[cited 2019 DEC 18]. Available from: URL: https://kosis.kr/statisticsList/statistics-ListIndex.do?parentId=F.1&vwcd=MT_ZTITLE&menuId=M_01_01#content-group
 7. Wang J, Puel JL. Presbycusis: An Update on Cochlear Mechanisms and Therapies. *J Clin Med*. 2020;9(1):218.
 8. Jea HK, Min YE, Oh YJ, Kang JH. Therapeutic Effects of Korean Medical Treatment Combined with Threshold Sound Conditioning on Presbycusis: A Case Report. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol*. 2021;34(3):102-11.
 9. Zhang YP, FAN YF, Curative Observation on Modified Bushen Tongqiao Decoction in the Treatment for Presbycusis. *Western Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2019;9: 66-8.
 10. Zhang N. Clinical research on presbycusis by Tonifying the Kidney, Promoting Blood Circulation and Clearing Orifice. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine. 2018;5-28.
 11. Shi WH. Observation on Curative Effect of Combination of Traditional Chinese and Western Medicine in Treating Senile Deafness. *Guangming Journal of Chinese Medicine*. 2015;6:1286,1287.
 12. Luo Y, Ma YZ, Liu WJ, Tan CM, Xing Y, Xu M. Effect of Erlongzuoci Pill on Serum TNF- α , IL-1 β and IL-6 in Aged Patients with Kidney Deafness. *Progress in Modern Biomedicine*. 2015;25:4930-3.
 13. Huang ST, Gai JQ, Qia L. Clinical Study on Bushen Tianjing Fang in Senile Deafness and Tinnitus of Kidney Essence Deficiency Syndrome. *Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*. 2021; 5:82-5.
 14. Yang X. Observation of Yishen Zhihong Granules on Improving Clinical Curative Effect of Senile Deafness. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine. 2013;4-21.
 15. Li L, Li WH, Wu GH. Clinical Observation on the Therapeutic Effect of Gushen Peiyuan Fang in Treating 35 Patients of Presbycusis. *Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine*. 2012;7: 111,112.
 16. Chai F, Li YW. Study on Cong'er Pills in Improving High-frequency Hearing Threshold of Senile Deafness with Kidney Deficiency. *Chinese Journal of Information on TCM*. 2000;1:47.
 17. Zhong P. Reinforce the Kidney and Activate Blood Circulation Treatment of Presbycusis

- and Effect on the Quality of Life. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine. 2011;5-49.
18. Whang WY. The Clinical Research of Huoxuefancongtang for The Treatment of Presbycusis. Shandong University of Traditional Chinese Medicine. 2016;2-30.
 19. Dong HL. Tonicity of the Kidney and Promoting Blood Circulation in Treating Senile Deafness: Clinical Study. Shandong University of Traditional Chinese Medicine. 2012;2-35.
 20. Wu YC. Influence of Ginkgo Biloba Extract combined with Erlong Zuoci Pills treatment on hemorheology of patients with kidney deficiency type presbycusis. China Modern Medicine. 2017;11:104-6.
 21. Wang TJ, Ding HF, Ma J, Luo ZH. Investigation on the degree of hearing loss in senile deafness and TCM syndrome differentiation and treatment. Chinese Journal of Gerontology. 2011;15:2840-2.
 22. Heo J. Donguibogam. Ministry of Health & Welfare. 2013;3290-762.
 23. Song BB, Anderson DJ, Schacht J. Protection from gentamicin ototoxicity by iron chelators in guinea pig in vivo. J Pharmacol Exp Ther. 1997;282:369-77.
 24. Kim SH, Yeo SG. Presbycusis. Hanyang Medical Reviews. 2015;35(2):78-83.
 25. Korea Centers for Disease Control and Prevention. The Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V-2) 2015[cited 2015 Feb 02]. Available from: <http://knhanes.cdc.go.kr/>.
 26. Shin SY, Lee YS, Park JH, Kwon TG, Seo SI, Kwon YG. Comparison of Immunomodulatory Effects of Water-extracted Ginseng Radix, Pilose Asia-bell, Astragali Radix, Astractylodes Rhizoma alba and Dioscoreae Rhizoma. Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine. 2004;18(4):1140-6.
 27. Park YC, Lee GY, Baek LM, Son HY, Kook YB, Lee SD. Pharmacological Action and Toxicity of Rehmannia glutinosa. The Korean Journal of Oriental Medical Prescription. 2011;19(1):145-60.
 28. Shin DC, Kim GC, Song SY, Kim HJ, Yang JC, Kim BA. Antioxidant and Antiaging Activities of Complex Supercritical Fluid Extracts from Dendropanax moribifera, Corni fructus and Lycii Fructus. Kor J Herbology. 2013;28(6):95-100.
 29. Park YC, Lee SD, Heo Y, Kim HS, Lee IS. Effects of Ligusticum Chuanxiang on blood circulation and oxidative stress. Kor J Oriental Preventive Medical Society. 2002;6(2):86-94.
 30. Yang YE, Lee MJ, Jeong HJ, Lee HS, Kim H, Na ST, et al. Screening of Antioxidative, Anti-atherosclerotic Effect of Alisma Rhizome Extracts. The Journal of Internal Korean Medicine. 2008;29(4):988-99.
 31. Jo HJ, Won JH, Moon G, Moon SJ, Ryu GW, Ryu BH. Studies on the NO Production and Expression Induction Effect of NOS Gene by Salviae Radix. J Korean Oriental Med. 2000;21(3):20-30.