

고실 내 저농도 젠타마이신 주입술을 통한 메니에르병의 치료

울산대학교 의과대학 서울아산병원 이비인후과학교실
권민수 · 이성부 · 안중호 · 윤태현 · 정종우

Treatment of Meniere's Disease with Low-Concentration Intratympanic Gentamicin Injection

Min Su Kwon, MD, Sung Bu Lee, MD, Joong Ho Ahn, MD, Tae Hyun Yoon, MD and Jong Woo Chung, MD
Department of Otolaryngology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Intratympanic gentamicin injection is used as one of the treatment modalities for medically intractable Meniere's disease. But the ideal dosage and concentration of gentamicin were not established in consideration of therapeutic efficacy and the risk of postoperative hearing loss. We analyzed the clinical outcome of low-concentration intratympanic gentamicin injection in patients with Meniere's disease. And we also tried to find factors anticipating for the response to treatment.

Subjects and Method : A retrospective review was conducted on 45 subjects who had been diagnosed as 'definite' Meniere's disease (AAO-HNS, 1995) and had no response to medical treatment over 3 months in our clinic. The concentration of gentamicin was 7 mg/cc, which was very low compared with previous studies. We reviewed postoperative changes on vertigo, tinnitus and hearing by questionnaire and pure tone audiometry. We also analyzed preoperative patients' characteristics for acquisition of predictive factors of treatment response. **Results :** Vertigo was completely disappeared in 37 (82%) patients and there was no vertigo improvement in 8 (18%) patients despite multiple injections. Tinnitus was controlled in 11 (24%) patients, and aggravated in 4 (8%) patients. A significant postoperative hearing loss over 10 dB occurred in only 6 (13%) patients. Preoperative patients' hearing threshold, frequency of vertigo, functional level and finding in electrical test, such as electrocochleogram, were not different regarding treatment response. **Conclusion :** Low-concentration gentamicin was enough to control vertigo and could reduce the risk of postoperative hearing loss in patients with Meniere's disease. (Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2009;52:322-6)

KEY WORDS : Meniere's disease · Gentamicin.

서 론

고실 내 젠타마이신 주입술(intratympanic gentamicin injection)은 아미노글리코사이드계 약물의 전정독성에서 치료되어 약물치료에 반응하지 않는 메니에르병 환자에서 수술적 치료를 대신해 이용되고 있다. 1957년 Schuknecht는 스트렙토마이신을 중이강 내로 주입하여 어지럼증이 치료될 수 있음을 최초로 보고하였고,¹⁾ 1970년대 후반부터는 스트렙토마이신 대신 주로 젠타마이신을 이용한 고실 내 주입술이 꾸준히 시도되고 있다. Beck과 Schmidt의 연구에서

는 메니에르병 환자에서 고실 내 젠타마이신 주입 후 90%에서 현훈이 호전된 반면 58%에서 청력감소가 나타났음을 보고하였다.²⁾ 그 외 다른 연구 결과들을 종합해 보았을 때, 고실 내 젠타마이신 주입술은 메니에르병 환자에서 어지럼증의 빈도를 감소시키는 데는 약 80%의 높은 성공률을 보이는 반면 청력저하의 부작용이 30% 정도로 보고되고 있으며 이는 약물의 농도 및 용량과 연관성이 있는 것으로 알려져 있다.^{3,4)}

현재까지 보고된 약물의 농도와 주입 방식은 각각 달라서 젠타마이신이 10~80 mg/mL까지의 농도로 사용되었고 바늘 천자, 환기관 사용 등의 여러 통로가 이용되었다. 투여 횟수도 1회, 일정 간격으로 수 차례 등 여러 가지 방법이 사용되었다(Table 1).⁵⁻⁹⁾ Blakley는 다른 논문의 결과들을 정리한 보고를 통해 여러 가지 주입 방법 중 특별히 다른 방법보다 더 좋은 효과를 보인 것은 없었으며 단지 환자의 편

Table 1. Intratympanic gentamicin injection protocols and treatment outcomes

Study	Delivery*	Regimen	Volume (mL)	Concentration (mg/mL)	Resolution of vertigo (%)	Hearing loss (%)
Corsten et al. (1997) ⁵⁾	Ventilating tube	Thrice daily, 4 days	1	18	80.9	—
Driscoll et al. (1997) ⁶⁾	Needle	Once	To fill [†]	40	90.3	95.0
Yossef et al. (1998) ³⁾	Needle	Weekly	To fill	30	87.0	28.0
Schoendorf et al. (2001) ⁷⁾	Microcatheter	Continuous infusion	To fill	40	72.7	81.8
Banerjee et al. (2006) ⁸⁾	Ventilating tube	Twice daily, 2 days	To fill	30	81.0	—
Bertino et al. (2006) ⁹⁾	Needle	Once	1	30	79.0	26.8

*transmission route of gentamicin to the middle ear space, [†]to fill the middle ear space

의성, 안정성 및 비용 등이 주입 방법을 결정하는데 도움이 될 수 있다고 하였다.¹⁰⁾ 본 연구자들의 연구에서 처음에는 기존의 보고된 방법을 사용하여 젠타마이신 주입을 시행하였으나 환자의 어지럼증 정도, 호전 정도, 청력의 변화 등을 수 년간 관찰한 임상적 경험을 토대로 투여 농도를 7 mg/mL까지 낮출 수 있었다. 따라서 본 연구에서는 약물 치료에 반응하지 않았던 메니에르병 환자를 대상으로 기존에 사용된 농도보다 저농도의 젠타마이신을 고실 내 투여하여 치료한 결과를 분석하고자 하였다. 또한 젠타마이신 주입술로 좋은 치료 결과를 보인 집단의 공통된 특성을 분석하여 시술의 적응 대상을 규정해보고자 하였다.

대상 및 방법

1995년 AAO-HNS(American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery)에서 정의한 '명확한(definite)' 메니에르병으로 진단받고 3개월 이상의 저염식이 및 약물 치료에도 어지럼증의 호전이 없어 서울아산병원에서 고실 내 젠타마이신을 주입한 45명의 환자를 대상으로 하였다.

환자의 연령, 성별 및 고혈압 등의 동반 질환에 대해 알아보았고 시술 전 메니에르병의 이환 기간에 대해서도 조사하였다. 대부분의 경우 시술 후 1주, 1개월, 3개월, 6개월, 1년 및 2년 째 외래에서 경과관찰을 하였고 시술 전후 어지럼증 및 청력의 변화를 비교하고자 AAO-HNS의 기준에 따른 설문지 및 순음청력검사를 이용하여 각 관찰기간마다의 결과를 조사하였다. 어지럼증은 회전성의 20분 이상 지속되는 경우만을 포함시켰고, 어지럼증의 변화는 시술 전 6개월간 월 평균 발생 빈도(frequency of vertigo, FL) 및 일상생활 적응 정도(functional level, FL)를 시술 후 각 관찰기간 단위의 것과 비교하여 알아보았다. 청력역치(hearing threshold, HT) 변화는 500 Hz, 1 kHz, 2 kHz, 3 kHz의 순음청력평균을 이용하였고 편의상 90 dB 이상의 경

우를 전농(scale out, SO)으로 정하였다. 또한 시술 전 메니에르병 진단을 위한 검사들로 34귀에서 전기와우도(electrocochleogram, ECoG) 검사를 시행하였는데 이전 본원에서 발표한 문헌에 의거하여 summating potential(SP) 대 action potential(AP)의 비(SP/AP ratio)가 0.4 이상인 경우를 양성으로 규정하였다.¹¹⁾

약물은 2 mL 당 20 mg의 젠타마이신(gentamicin sulfate, 건일제약)이 포함된 용액 3 앰플(6 mL, 60 mg)에 8.4% 탄산나트륨 용액(sodium bicarbonate, 대한약품공업) 2.57 mL(2.5~3 mL)를 희석하여 체액 산도와 동일한 pH 7.5의 환경으로 맞추었고, 결과적으로 7 mg/mL의 농도가 되도록 제조하였다. 시술은 수술장에서 시행하였으며 주입하는 쪽 귀가 위로 향하도록 하여 외이도 국소마취 후 고실 밖으로 유출이 되지 않을 때까지의 용량을 고막 후상부에 25 gauze spinal needle을 통해 주입하였다. 주입된 약물의 용량은 환자마다 조금씩 다르며 평균 0.41 mL (2.9 mg)를 투여하였다. 약물 주입 후에는 30분간 회복실에서 같은 자세를 유지하도록 하고 약물이 이관을 통해 빠져나 가지 않게 삼키거나 하품하지 않도록 하였다.

고실 내 젠타마이신 주입 후 치료효과가 좋은 환자들을 '반응군(responder group)'으로 정의하였다. 이는 최종 경과관찰시, 1995년 AAO-HNS guideline에 의거하여, 어지럼증의 완전소실을 보이는 'class A'일 경우로 규정하였으며 어지럼증의 불완전한 소실을 보이는 '비반응군(non-responder group)'과의 차이점을 알기 위해 환자 특성 및 시술 전 결과들에 대해 비교하였다. 통계학적 분석은 Mann-Whitney test와 Wilcoxon's signed rank test를 이용하였다(SPSS version 12.0).

결 과

45명 환자 중 남자는 23명, 여자는 22명이었고 평균연령은 52세(26~70세)였다. 이환 부위는 우측이 19명, 좌측

25명, 양측 모두인 경우가 1명이었다. 동반질환으로 고혈압은 8명, 당뇨 2명, 고혈압과 당뇨를 모두 지닌 사람은 1명이었다. 시술 전 평균 이환 기간은 32개월(3~240개월)이었고 시술 후 평균 추적관찰 기간은 8개월(3~29개월)이었으며 젠타마이신 1회 총 주입 용량은 평균 2.9 mg(0.7~5.6 mg)이었다. 46귀에 대해 시술 전 순음청력검사를 시행하였는데 청력역치가 40 dB 이하인 경우가 11예, 40~70 dB인 경우는 22예, 70 dB보다 큰 경우가 13예였다.

어지럼증은 1회 주입 후 33명(73%)의 환자에서 class A로 호전되었고 4명(9%)의 환자는 2회 주입으로 호전되었으며 8명(18%)에서는 2회 이상 주입에도 어지럼증이 지속되었다. 어지럼증의 완전 소실까지 걸린 시간은 평균 2.9 개월(0.2~6개월)로 대부분 3개월 이내에 효과가 나타났다. 시술 후 청력이 70 dB보다 좋았던 33명의 환자에서 순음 청력검사를 추적 시행하였는데 최종 검사 결과에서 10 dB 이상의 의미 있는 청력감소를 보인 경우는 6명(13%)이었고 오히려 10 dB 이상 청력이 개선된 경우도 2명 있었다. 이명은 시술 후 11명(24%)에 환자에서 호전되었고 4명(8%)은 악화되었다(Fig. 1). 시술 전 34귀에 대해 ECoG를 시행하였는데 SP/AP ratio가 0.4 미만인 경우는 8예, 0.4 이상인 경우는 21예였으며 전위가 나타나지 않은 경우가 5예였다. SP/AP ratio에서 양성 소견을 보인 21예에서

추적검사를 시행하였는데 시술 전(0.55 ± 0.12)과 비교하여 시술 후(0.49 ± 0.15) 유의한 변화를 보이지는 않았다($p=0.175$).

시술 후 3개월째 어지럼증의 완전 소실을 보인 '반응군'은 총 37명, 어지럼증이 지속되는 '비반응군'은 8명이었다. 두 군 간 비교에서 성별, 연령 및 동반질환에 따른 차이는 없었고 시술 전 이환 기간에서도 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 젠타마이신의 총 주입 용량은 반응군에서 평균 2.9 mg, 비반응군에서 3.0 mg이었고 시술 전 청력역치(HT)는 각각 23.9 dB과 22.5 dB이었으며 어지럼증 빈도(FV)는 각각 1.6회/월, 1.3회/월이었다. 상기 결과 모두에서 두 군 간의 통계학적으로 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다. 시술 전 ECoG의 SP/AP ratio 평균값은 반응군에서 0.48 ± 0.14 , 비반응군에서 0.53 ± 0.22 였고 두 집단 간 비교시 통계학적으로 유의한 결과는 확인되지 않았다 (Table 2).

고 찰

메니에르병은 현훈과 난청, 이명 및 이폐색 등의 증상을 보이는 질환으로 정확한 원인은 아직 밝혀져 있지 않지만 내림프액의 조절장애로 설명되고 있다. 젠타마이신은 중이 내로 투여된 후 정원창을 통해 내이로 흡수되면서 유모세포를 파괴하여 전정기능과 청력손상을 유발하는 것으로 알려져 있는데,¹²⁾ 아미노글리코사이드가 유모세포뿐 아니라 내림프 생성을 담당하는 암세포(dark cell)에 대한 손상을 유발함이 밝혀져 젠타마이신 주입술에 의한 효과는 전정기능 저하뿐만 아니라 내림프 부종을 완화시킴으로써 나타날 수 있다는 가능성이 제기되고 있다.^{13,14)}

초기 연구들에서는 젠타마이신이 말초 전정기관을 완전히 파괴한다는 개념에 입각하여 다량의 젠타마이신을 수차례 주입하였다. 그 결과 어지럼증 조절에는 좋은 성적을 보인 반면 청력소실이 30% 정도에서 보고되었다.^{15,16)} 그러나 동물실험을 통해 아미노글리코사이드는 단순 확산이 아니라 능동수송에 의해 서서히 유모세포 내로 들어오고, 내

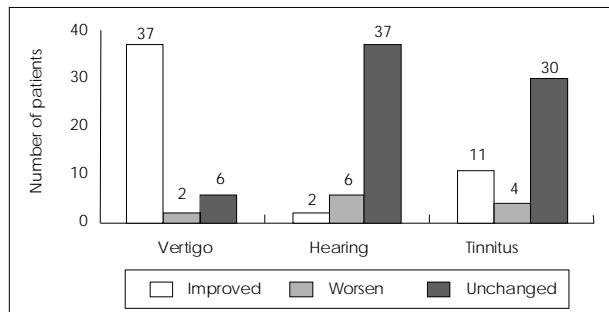


Fig. 1. Changes after intratympanic gentamicin injection. Vertigo was completely disappeared in 37 patients (82%) and there was no vertigo improvement in 8 patients (18%). A significant postoperative hearing loss over 10 dB was occurred in only 6 patients (13%). Tinnitus was controlled in 11 patients (24%), aggravated in 4 patients (8%).

Table 2. Comparison of groups according to treatment response

	Total dose of gentamicin (mg)	Duration of illness (mon)*	Hearing threshold (dB)*	Frequency of vertigo (/mon)*	ECoG (SP/AP ratio)*
Responder group (n=37)	2.9	24.2	23.9	1.6	0.48
Non-responder group (n=8)	3.0	21.6	22.5	1.3	0.53
p-value	0.73	0.57	0.76	0.39	0.18

*data acquired before intratympanic gentamicin injection. ECoG : electrocochleogram, SP : summating potential, AP : action potential

이 내에서의 반감기가 길어 작용기간이 길어진다고 알려졌다.¹⁷⁾ 이러한 젠타마이신의 세포 내 축적과 효과가 늦게 나타난다는 사실 때문에 점차 저용량의 1회 투여로 주입하는 방법이 주류를 이루고 있다. Chung 등¹⁸⁾은 1회 주입과 반복 주입시 결과 비교에서 어지럼증 조절은 두 군 모두 90% 정도로 유사하나 1회 주입한 경우 청력감소가 일어난 것이 5%밖에 되지 않았던 반면 반복 주입한 경우 71%나 되었다고 하였다. Helling 등¹⁹⁾은 12 mg의 젠타마이신 0.3 cc를 주입하여 기존과 유사한 어지럼증 조절을 보고하였다.

본 연구에서 저자들은 7 mg/mL 농도의 젠타마이신을 1회 주입하는 방법을 메니에르병 환자에 적용하였다. 저자들의 경우 초기에는 기존의 보고와 유사한 농도의 젠타마이신을 사용하였으나 청력의 손실이 크게 나타나서 서서히 농도를 줄여나가 본 연구에서 사용한 것과 같은 7 mg/mL의 농도까지 낮출 수 있었다. 환자의 대부분에서 시술 후 7일째 외래 경과관찰시 ‘어질어질’한 느낌의 지속적인 현훈을 호소하였는데 이는 젠타마이신의 작용이 서서히 나타나는 것 때문으로 추정된다. 45명 중 33명의 환자에선 젠타마이신 1회 주입 후 외래 경과관찰시 3개월 이내에 어지럼증의 완전 소실을 보였다. 이는 7 mg/mL의 젠타마이신 고실 내 투여에 의해서도 어지럼증 치료가 가능함을 의미한다. 나머지 12명 중 7명에서도 시술 3개월 이내에는 일시적으로 소실을 보였으나 이후 발작적 현훈이 재발하여 이차 주입을 시행하였고 4명에서는 어지럼증의 완전 소실을 보였다. 이와 같은 현상은 젠타마이신의 반복투여에 의해 어지럼증을 유발시키는 전정감각세포가 손상되기 때문일 것으로 추정해볼 수 있다. 반복투여는 투여되는 약물의 총량을 증가시키므로 어지럼증의 치료가능성을 높여주지만 청력 손상의 위험도 증가된다. 또한 약물의 총량과 전정기능의 감소 및 환자의 증상개선 정도가 비례하지 않는다.¹⁸⁾ 그러므로 1회 투여시 어지럼증의 호전 정도를 관찰한 후 2차 투여를 결정해야 할 것이다. 전체적으로 45명 중 37명(82%)의 환자에서 어지럼증의 완전 소실을 보였고 이는 본 연구보다 고용량의 젠타마이신을 사용한 다른 결과들에 비해 뒤지지 않는 성적이다(Table 1).

본 연구에서는 시술 전후 청력 변화를 알기 위해 45명 중 70 dB보다 좋은 청력을 가진 33명의 환자에서 시술 후에도 청력검사를 시행하였다. 젠타마이신 주입 후 의미 있는 청력감소를 보인 경우는 총 6명(13%)이었는데 모두 3개월 이내에 청력감소가 나타났고 이후 시행한 검사에서는 더 이상 변화가 없었다. 또한 시술 전 청력이 사회적응청력(serviceable hearing)인 40 dB 이내인 환자 10명 중에서는 1명에서만 10 dB 이상의 청력감소가 나타났다. 고실 내 젠

타마이신 주입 후 청력저하의 위험성은 약물의 총 용량과 주입 횟수에 비례한다고 보고되어 있는데 Table 1에서 예시된 결과 및 기존의 연구에서 30% 정도의 청력감소를 보인 것에 비춰볼 때 본 연구에서는 상당히 청력저하의 위험이 낮음을 확인할 수 있었다.

메니에르병의 치료에서 이명은 중요도가 낮게 취급되어 왔다. 그러나 초기에 이명을 주소로 병원을 찾는 환자가 드물지 않게 있고 이로 인해 심각한 삶의 질 저하를 초래하기도 하므로 분명 간과해서는 안 될 부분이다. 젠타마이신 주입이 이명에 영향을 미치는 기전으로 중이 부피와 점막 변화, 이관 개폐, 정원창을 통한 와우 내 투과 등이 가설로 제기되었으나 아직 정확한 것은 알려져 있지 않다.²⁰⁾ Survanaravanan의 연구에서는 젠타마이신 주입 후 86%의 환자에서 이명의 호전을 보고하기도 하였는데,²¹⁾ 평균적으로는 40~60% 환자에서 시술 후 이명이 개선된다고 나타나 있다. 본 연구에서 이명은 시술 후 11명(24%)에 환자에서 호전되었고 4명(8%)은 악화되어 이명 치료의 성적이 기존의 것보다 좋지 않은 것으로 나타났다. 이러한 원인이 저용량의 젠타마이신을 사용하였기 때문인지 확실치 않으며 이는 앞으로 더 추적관찰을 통해 밝혀야 할 문제이다.

고실 내 젠타마이신 주입술의 효과에 대한 연구는 많이 이뤄져 왔으나 시술 후 효과가 좋을 것으로 예상되는 대상에 대한 검토는 드문 실정이다. 따라서 본 연구에서는 젠타마이신 주입술 후 어지럼증의 완전 소실을 보인 환자군을 분석함으로써 시술의 적응 대상을 파악하고자 하였다. Minor 등¹²⁾은 메니에르병에 이환된 측에 이과적 수술을 시행한 경우 젠타마이신 주입술의 효과가 좋지 않다고 하였다. Horri 등²²⁾의 연구에서는 젠타마이신 주입 후 어지럼증 조절이 잘되었던 군에서 시술 전 청력이 좋았는데, 결과에 대해 저자는 주입된 귀의 전정손상 유도 정도가 어지럼증 조절에 중요하다고 해석했다. 본 연구에서는 어지럼증 개선 효과가 좋지 않은 군과의 사이에 영향을 미치는 인자를 파악하고자 하였는데 시술 전 청력, ECoG 결과, 나이, 성별 등 유의한 차를 보이는 인자가 없어 이를 알기는 어려웠다.

결 론

본 연구에서 사용한 7 mg/cc 저농도 젠타마이신의 1회 투여로 73%, 2회 투여까지 포함한 결과 전체 82%의 환자에서 어지럼증 치료 효과를 보였다. 그리고 오직 13%의 환자에서만 시술 후 청력역치가 10 dB 이상 나빠졌다. 이러한 결과로 보아 본 연구에서 시행한 저농도 젠타마이신의 고실 내 투여 방법은 충분한 치료 효과를 가지는 안전한 술식

으로 판단된다.

중심 단어 : 메니에르병 · 젠타마이신.

REFERENCES

- 1) Schuknecht HF. *Ablation therapy in the management of Meniere's disease*. *Acta Otolaryngol Suppl* 1957;132:1-42.
- 2) Beck C, Schmidt CL. *Ten years experience with intratympanically applied streptomycin (gentamicin) in the therapy of morbus Meniere*. *Arch Otorhinolaryngol* 1978;221 (2):149-52.
- 3) Youssef TF, Poe DS. *Intratympanic gentamicin injection for the treatment of Meniere's disease*. *Am J Otol* 1998;19 (4):435-42.
- 4) Pfeiferer AG. *The current role of local intratympanic gentamicin therapy in the management of unilateral Meniere's disease*. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1998;23 (1):34-41.
- 5) Corsten M, Marsan J, Schramm D, Robichaud J. *Treatment of intractable Meniere's disease with intratympanic gentamicin: Review of the University of Ottawa experience*. *J Otolaryngol* 1997;26 (6):361-4.
- 6) Driscoll CL, Kasperbauer JL, Facer GW, Harner SG, Beatty CW. *Low-dose intratympanic gentamicin and the treatment of Meniere's disease: Preliminary results*. *Laryngoscope* 1997;107 (1):83-9.
- 7) Schoendorf J, Neugebauer P, Michel O. *Continuous intratympanic infusion of gentamicin via a microcatheter in Meniere's disease*. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124 (2):203-7.
- 8) Banerjee AS, Johnson JJ. *Intratympanic gentamicin for Meniere's disease: Effect on quality of life as assessed by glasgow benefit inventory*. *J Laryngol Otol* 2006;120 (10):827-31.
- 9) Bertino G, Durso D, Manfrin M, Casati L, Mira E. *Intratympanic gentamicin in monolateral Meniere's disease: Our experience*. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006;263 (3):271-5.
- 10) Blakley BW. *Update on intratympanic gentamicin for Meniere's disease*. *Laryngoscope* 2000;110 (2 Pt 1):236-40.
- 11) Cho SL, Yoon TH, Chung JW, Lee KS. *Clinical significance of extratympanic electrocochleography*. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 1997;40 (4):531-6.
- 12) Minor LB. *Intratympanic gentamicin for control of vertigo in Meniere's disease: Vestibular signs that specify completion of therapy*. *Am J Otol* 1999;20 (2):209-19.
- 13) Tange RA, Conijn EA, van Zeijl LG, Huizing EH. *Pattern of gentamicin-induced cochlear degeneration in the guinea pig. A morphological and electrophysiological study*. *Arch Otorhinolaryngol* 1982;236 (2):173-84.
- 14) Quaranta A, Scaringi A, Aloidi A, Quaranta N, Salonna I. *Intratympanic therapy for Meniere's disease: Effect of administration of low concentration of gentamicin*. *Acta Otolaryngol* 2001;121 (3):387-92.
- 15) Takumida M, Wersäll J, Bagger-Sjöbäck D. *Initial changes in the sensory hair-cell membrane following aminoglycoside administration in a guinea pig model*. *Arch Otorhinolaryngol* 1989;246 (1):26-31.
- 16) Hiel H, Bennani H, Erre JP, Auroousseau C, Aran JM. *Kinetics of gentamicin in cochlear hair cells after chronic treatment*. *Acta otolaryngol* 1992;112 (2):272-7.
- 17) Park JC, Cohen GM. *Vestibular ototoxicity in the chick: Effects of streptomycin on equilibrium and on ampullary dark cells*. *Am J Otolaryngol* 1982;3 (2):117-27.
- 18) Chung WH, Chung KW, Kim JH, Cho YS, Hong SH. *Effects of a single intratympanic gentamicin injection on Meniere's disease*. *Acta Otolaryngol Suppl* 2007; (558):61-6.
- 19) Helleng K, Schonfeld U, Clarke AH. *Treatment of Meniere's disease by low-dosage intratympanic gentamicin application: Effect on otolith function*. *Laryngoscope* 2007;117 (12):2244-50.
- 20) Yetiser S, Kertmen M. *Intratympanic gentamicin in Meniere's disease: The impact on tinnitus*. *Int J Audiol* 2002;41 (6):363-70.
- 21) Suryanarayanan R, Cook JA. *Long term results of gentamicin inner ear perfusion in Meniere's disease*. *J Laryngol Otol* 2004;118 (7):489-95.
- 22) Horii A, Saika T, Uno A, Nishiike S, Mitani K, Nishimura M, et al. *Factors relating to the vertigo control and hearing changes following intratympanic gentamicin for intractable Meniere's disease*. *Otol Neurol* 2006;27 (6):896-900.