

Aspirin 복용 후 발생한 양측성 돌발성 감각 신경성 난청 1예

순천향대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실
장원익 · 김이석 · 김동욱 · 이병돈

A Case of Bilateral Sudden Sensorineural Hearing Loss Occurring after Taking the Aspirin

Won Ik Jang, MD, Yi Suk Kim, MD, Dong Wook Kim, MD and Byung Don Lee, MD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Soonchunhyang University College of Medicine,
Seoul, Korea

-ABSTRACT-

Aspirin causes ototoxic side effects in some patients, such as bilateral mild to moderate sensorineural hearing loss and tinnitus, dizziness although its ototoxic mechanisms still remain mostly unclear. Generally, ototoxicity of the aspirin manifests bilateral sensorineural hearing loss that shows flat type or high-frequency type and sometimes accompanies dizziness, tinnitus, and ear fullness. The risk of ototoxicity increases with higher aspirin doses and prolonged treatment course. We report a case of sudden sensorineural hearing loss and dizziness and tinnitus after six hours with ordinary therapeutic dose of aspirin. The patient complained of bilateral tinnitus, ear fullness, and continuous dizziness for several hours with nausea and vomiting. In this case, the patient stopped taking the aspirin and there was a hearing improvement after three days. On five days after stopping taking the aspirin, both ear audiogram was checked within the normal hearing threshold. (J Clinical Otolaryngol 2010; 21:67-70)

KEY WORDS : Aspirin · Hearing loss · Tinnitus · Dizziness.

서 론

해열, 소염 및 항염증 효과를 위해 aspirin은 오래전부터 널리 임상에서 사용되어 왔고, 현재 가장 많이 처방되는 약제 중 하나가 되었다. 그러나 aspirin의 이독성은 이미 널리 알려져 있고, 이명을 동반한 가역적인 난청을

일으킬 수 있음에도 불구하고, 이독성의 기전에 대해서도 아직 밝혀지지 않은 부분이 많다.¹⁻³⁾ Aspirin은 경구 투여후 소화기관에서의 흡수가 빨라 1시간 이내에 복용량의 70%가 흡수되고, 약 2시간 후면 혈중 농도가 최고치에 도달하게 되며, 외림프의 aspirin 농도는 혈장의 약 1/3에서 1/4에 해당한다고 한다.⁴⁾ Aspirin의 이독성과 관련된 증상들은 통상적인 aspirin 치료 용량 투여 후에도 수 일 이내에 나타날 수 있으며, 중독과 같은 과량을 섭취하였을 경우에는 수 시간 만에 나타나기도 한다. Aspirin에 의한 이독성은 임상적으로 양측 귀에 40 dB 정도의 중등도의 난청을 초래하며, aspirin의 투여를 중지하면 72시간 이내에 호전되는 특징이 있다. 그러나 aspirin으로 유발되는 이독성 증상은 드물게 소량 투여

논문접수일 : 2009년 12월 11일
논문수정일 : 2010년 1월 12일
심사완료일 : 2010년 2월 5일
교신저자 : 김동욱, 140-743 서울 용산구 한남동 657-58
순천향대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실
전화 : (02) 709-9364 · 전송 : (02) 794-9628
E-mail : kdw1228@hosp.sch.ac.kr

로도 나타나고, 발생의 예측이 어려우며, 개인에 따라 감수성의 차이가 있다고 알려져 있어,⁵⁾ 실제 임상에서는 이를 간과한 채 지나치는 경우가 많다.

이에 저자들은 통상적인 치료 용량의 aspirin을 복용한 후 6시간 만에 발생한 돌발성 감각 신경성 난청과 이명, 어지럼증이 생긴 1예를 치험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

18세된 여자 환자로 내원 1일전 발생한 양측의 난청을 주소로 내원하였다. 환자는 특별히 큰 소음이 있는 환경에 노출된 적도 없었다. 내원 1일 전 두통이 있어 약국에서 구입한 aspirin 1.0 g을 한차례 복용하였고, 복용 6시간 후부터 양측의 난청과 하루 종일 지속되는 고음의 이명 및 이충만감이 생겼다고 하였고, 구역, 구토를 동반하며 수시간 지속되는 회전성의 어지럼증을 호소하였다. 환자의 고막은 정상 소견 이었으며, 자발 안진, 주시 안진, 두진 후 안진은 관찰되지 않았다.

입원 당시 시행한 검사 소견상, 순음 청력 검사에서 우측 기도/골도 청력 45/40 dB, 좌측 기도/골도 청력 41/36 dB의 중등도의 감각 신경성 난청 소견을 보였고, 전

주파수 영역에 걸쳐 높아진 청력 역치를 보여주는 수평형(flat type)을 나타내었다(Fig. 1). 고막 운동성 계측상 양측 모두 A type을 나타냈다. 전정 기능 검사에서는 정상 소견 보였으며, 측두골 자기 공명 영상도 정상 소견이었다. 그 외 혈액 검사, 뇨검사, 심전도 검사 등에서도 모두 정상 소견이었다. 바이러스 감염 및 자가면역 질환 감별을 위해 시행한 immunoglobulin G, A, M 및 rheumatoid factor, anti nuclear antibody 등의 면역 검사 결과치도 정상 범위 내에 있었다.

그러나 환자는 내원 3개월 전 aspirin을 0.5 g 복용한 적이 있으며, 그 때에도 구역, 구토를 동반하는 어지럼증이 있었으나 난청, 이명은 없었으며, 특별한 치료 없이 2일만에 호전된 경험이 있다고 하였다.

Aspirin 부작용의 과거력 및 aspirin을 복용과 증상 발현의 시간적인 연관성을 고려할 때 aspirin이 원인이 될 수 있겠다고 의심하여 aspirin 복용을 중지하게 하였고, 고용량 스테로이드 치료를 시작하였다. 환자는 입원 4일째와 6일째에 혈중 aspirin 농도를 측정하였으며, 각각 156.1 mg/L, 2.6 mg/L로 측정되었다.

입원 3일째 순음 청력 검사상 청력 역치는 우측 20 dB, 좌측 22 dB로 호전 되었으며, 입원 5일째에는 우측 13 dB, 좌측 7 dB로 완전 회복 되었다(Fig. 2). 같은 시기

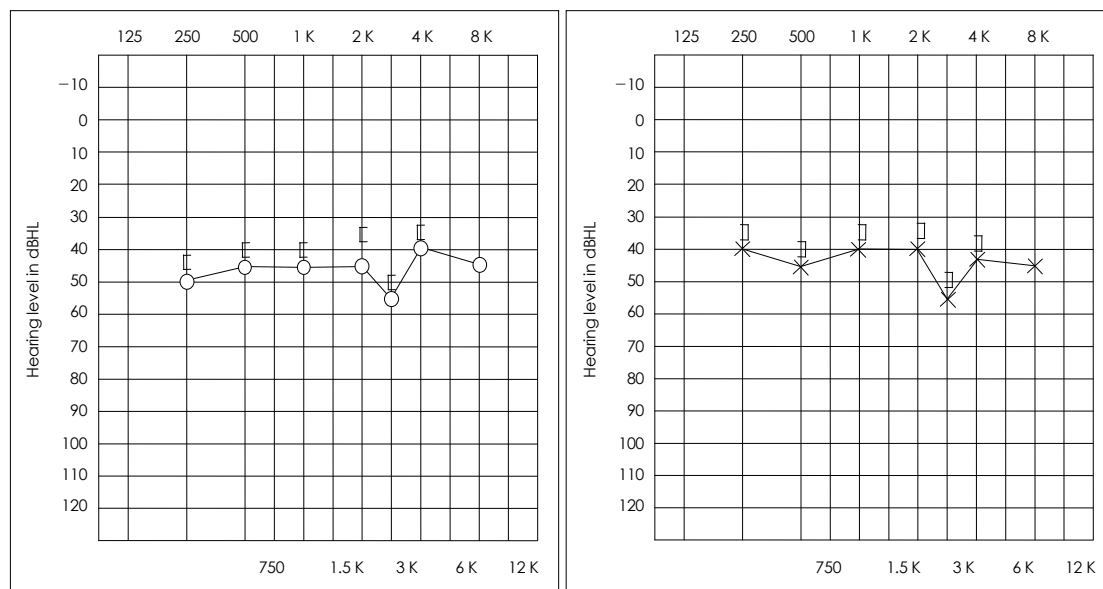


Fig. 1. Pure tone audiogram on the first day.

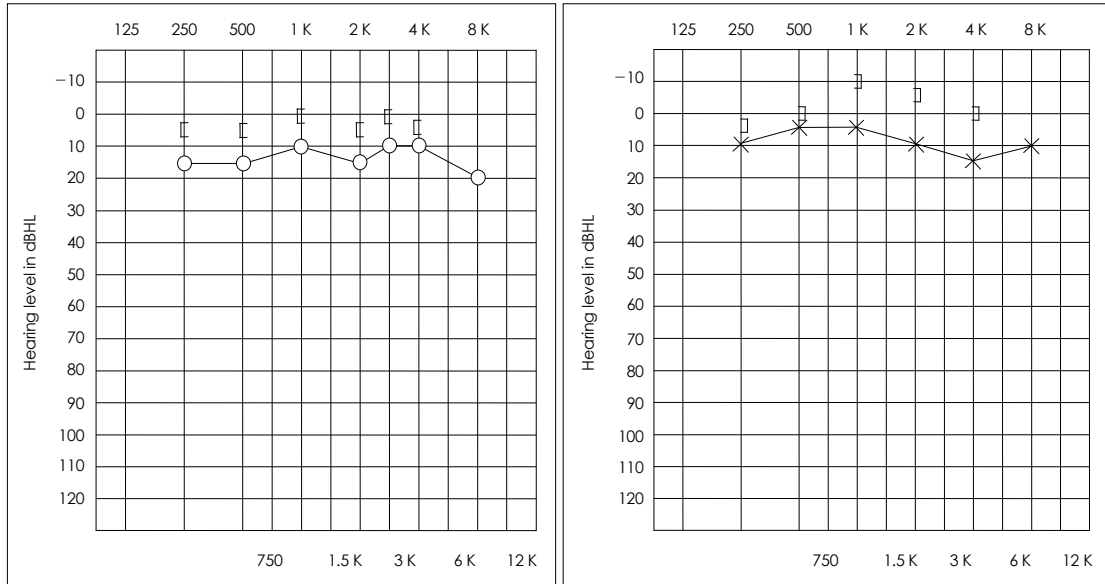


Fig. 2. Pure tone audiogram in five days after cessation of aspirin.

에 이명과 어지럼증 역시 호전되어 퇴원하였고, 발현 후 6개월이 지난 현재까지 난청 및 어지럼증이 없으며, 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

Aspirin은 다양한 정도의 감각 신경성 난청 및 이명, 어지럼증과 같은 이독성을 일으킬 수 있으며, 이러한 증상은 개인에 따라 차이가 있으나 보통 전 주파수 영역에 걸쳐 높아진 수평형의 청력도를 보여주며, 난청의 양상은 감각 신경성이며 양측성, 대역적인 것으로 알려져 있다. 증상과 청력 검사 소견은 가역적이며 약물을 중단하고 72시간 만에 정상으로 돌아오게 된다.⁵⁾

Aspirin의 가역적인 이독성은 동물 실험을 통해 와우 활동 전위의 진폭 감소와 이음향 반사의 감소를 일으키는 것이 관찰되었으며,⁶⁾ 체외 실험에서 aspirin에 의한 외유모세포막 투과성의 증가 등이 보고되었다.⁷⁾ 외유모세포의 전자 현미경 소견에서 subsurface cisternae의 형태 변화⁸⁾와 neural degeneration⁹⁾이 관찰되었다는 보고도 있다.

Aspirin이 체내에서 이독성을 일으키는 메커니즘은 아직 명확하지 않으나 현재 다양한 가설들이 제시되고 있

다. 그 중 가장 가능성 있는 이론은 와우에 도달하는 혈류 감소에 의한 저산소 상태,¹⁰⁾ 외유모세포의 미세 구조적 변화,⁸⁾ 그리고 K⁺ 이온으로 인한 외유모세포 기저부의 투과성 증가⁶⁾ 등이 있다. 와우의 혈류 감소는 프로스타글란딘 생합성의 억제¹²⁾와 류코트리엔 생성의 증가¹³⁾가 기전에 중요한 역할을 할 것으로 생각되고 있다. 그러나 혈류 감소로 인한 저산소 상태, 미세 구조적 변화 그리고 전기 생리학적 변화를 서로 연결 시켜주는 메커니즘에 대하여 아직 밝혀지지 않은 부분이 더 많다.

최근 cochlear outer hair cell의 prestin 단백질이 aspirin에 의해 유발되는 가역적인 난청과 밀접한 관계가 있다는 전기 생리학적 연구 결과가 발표되었다. Prestin은 outer hair cell의 전기 운동성(electromotility)에 관여하는 운동 단백질(motor protein)로서, 음자극에 의하여 기저막(basilar membrane)의 진동을 촉진시키는 역할을 하는데, aspirin이 prestin의 음이온 결합 부위에서 염소 이온(Cl⁻)과의 결합을 경쟁적으로 저해시키는 사실이 밝혀졌고,^{11,14)} 그 결과 난청이 발생하는 것으로 생각된다.

Aspirin에 의해 유발되는 이독성은 단순한 한가지 메커니즘의 작용으로 발생하는 것이 아니라 여러가지 복합적인 메커니즘에 의한 결과일 것으로 생각된다. 만약 앞

으로 aspirin이 이독성을 일으키는 메카니즘을 정확히 알게된다면 향후 감각 신경성 난청의 예방과 진단, 치료에 획기적인 발전이 있을 것이라 생각된다.

일반적으로 통상적인 치료 용량의 aspirin을 복용한 후 도달하는 최고 혈중 농도는 해열 용량(300~1,000 mg)을 한 번 투여했을 때에는 30~100 mg/L, 항염증 용량을 한 번 투여했을 경우는 150~300 mg/L, 항혈소판 용량을 한 번 투여했을 경우는 10 mg/L 이하로 알려져있다. 난청과 이명 어지럼증 등의 이독성 증상은 aspirin 혈중 농도가 300 mg/L 이상이 되었을 때 일어나는 것으로 알려져 있다.¹⁵⁾

본 증례에서 aspirin 을 복용한지 4일 후에 혈장 농도를 측정하였을 때 156.1 mg/L, aspirin 복용 6일 후에는 2.6 mg/L로 측정되었다. 혈중 aspirin 농도는 환자의 청력 개선과도 시간적인 일치를 잘 보이고 있다. 환자는 약물의 혈장 농도에 영향을 미칠 수 있는 다른 약을 복용한 적이 없었고, 내과적인 질환도 동반되지 않았다. 이는 통상적인 치료 용량으로도 충분히 이독성이 유발될 수 있음을 의미한다.

최근 aspirin은 해열, 진통, 소염제로서 뿐만 아니라 심혈관 질환 예방 효과가 일반인에게도 알려지면서 의사의 처방 없이도 약국에서 쉽게 구입하여 복용하고 있는 실정이다. 본 증례에서와 같이 통상적인 치료 용량의 aspirin을 복용하고도 이독성이 일어날 수 있으므로, 발생 가능한 부작용에 대해서 교육해야 하며, 비전형적인 난청 환자가 왔을 때에는 자세한 병력 청취가 필요할 것이다.

중심 단어 : Aspirin · 난청 · 이명 · 어지럼증.

REFERENCES

- 1) Cazals Y. Auditory sensorineural alterations induced by salicylate. *Prog. Neurobiol* 2000;62 (6):583-631.
- 2) Boettcher FA, Salvi RJ. Salicylate ototoxicity: review and synthesis. *Am J Otolaryngol* 1991;12 (1):33-47.
- 3) Brien JA. Ototoxicity associated with salicylates. A brief review. *Drug Saf* 1993;9 (2):143-8.
- 4) Pedersen CB. Brief-tone audiometry in persons treated with salicylate. *Audiology* 1974;13 (4):311-9.
- 5) Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. *Textbook of rheumatology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders;1985. p.725-52.
- 6) Stypulkowski PH. Mechanisms of salicylate ototoxicity. *Hear Res* 1990;4 (1-2):113-45.
- 7) Pollice PA, Brownell WE. Characterization of the outer hair cell's lateral wall membranes. *Hear Res* 1993;70 (2):187-96.
- 8) Dieler R, Shehata-Dieler WE, Brownell WE. Concomitant Salicylate-induced alterations of outer hair cell subsurface cisternae and electromotility. *J Neurotol* 1991;20 (8):637-53.
- 9) Zheng JL, Gao WQ. Differential damage to auditory neurons and hair cells by ototoxins and neuroprotection by specific neurotrophins in rat cochlear organotypic cultures. *Eur J Neurosci* 1996;8 (9):1897-905.
- 10) Cazals Y, Li XQ, Arousseau C, Didier A. Acute effects of noradrenalin related vasoactive agents on the ototoxicity of aspirin: an experimental study in the guinea pig. *Hear Res* 1988;36 (1):89-96.
- 11) Oliver D, He DZ, Klocker N, Ludwig J, Schulte U, Waldegger S, et al. Intracellular anions as the voltage sensor of prestin, the outer hair cell motor protein. *Science* 2001;292 (5225):2340-3.
- 12) Escoubet B, Amsallem P, Ferrary E, Tran Ba Huy P. Prostaglandin synthesis by the cochlea of the guinea pig. Influence of aspirin, gentamicin, and acoustic stimulation. *Prostaglandins* 1985;29 (4):589-99.
- 13) Jung TT, Miller SK, Rozehnal S, Woo HY, Park YM, Baer W. Effect of round window membrane application of salicylate and indomethacin on hearing and levels of arachidonic acid metabolites in perilymph. *Acta Otolaryngol Suppl* 1992;493:81-7.
- 14) Rybalchenko V, Santos-Sacchi J. Cl⁻ flux through a non-selective, stretch-sensitive conductance influences the outer hair cell motor of the guinea-pig. *J Physiol* 2003;547 (Pt3): 873-91.
- 15) Day RO, Graham GG, Bieri D, Brown M, Cairns D, Harris G, et al. Concentration-response relationships for salicylate-induced ototoxicity in normal volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1989;28 (6):695-702.