

약물중독성 난청에 대한 최신 지견

경상대학교 이비인후과학교실
황의기·전시영

Recent Advances in Drug Induced Hearing Loss

Eui Gee Hwang, M.D., Sea Yuong Jeon, M.D.

Department of Otolaryngology, College of Medicine,
Gyeong sang National University

임상에서 사용되는 많은 약물중 난청을 일으키는 약물이 적지 않으나 환자에게 약물을 투여하면서 이독성 약물에 대해 잘 알지 못하거나 알아도 특별한 관심을 기울이지 않는 경우가 많은 것 같다. 특히 이비인후과를 전공으로 하는 의사는 약물중독성 난청에 대해 잘 알아야 하는데 그 이유는 이비인후과에 오는 환자중 난청이 주소일 때 그 원인중 하나가 이독성 약물에 의한 것이고 타과에서 약물중독성 난청에 대해 의뢰가 왔을때 적절한 조언을 할 수 있어야 하기 때문이다.

난청을 일으키는 약물의 종류는 매우 다양하고 약리학의 발달로 그 수도 계속 증가하는 추세로 일일이 열거 설명할 수는 없고 그중 가장 대표적인 aminoglycoside를 위주로 설명하고자 한다.

약물중독에 의한 와우손상은 이명이 난청보다 일반적으로 먼저 나타나고 환자 자신은 난청의 정도가 심해질 때까지는 이명을 호소하고 난청에 대해 의식 못하는 수가 많다. 난청은 치료시작후 3~4일에 보통 나타나는데 약물치료가 끝난 후 수일 또는 수개월후에 나타날 수 있고 한번 어느정도의 난청이 일어나면 약물투여를 중지하고 환자의 혈청에 약물이 없어졌을지라도 진중으로 진행될 수 있다는 것을 알아야 한다.

청력도의 양상은 항생제와 이노제가 다른데 항생제의 경우에 처음에는 높은 주파수영역에

장애를 주나 손상이 심할수록 낮은 주파수영역으로 이행하여 결국은 평탄한 심한 고도의 난청을 유발하지만 이노제는 처음부터 대부분 평탄한 형태의 감각신경성 난청을 일으키는 경우가 많다.

대부분의 난청이 양측성이고 대칭이지만 간혹 일측에서만 난청이 오는 경우가 있다.

aminoglycoside에 의한 난청의 빈도는 적게는 Jackson Arcieri¹³⁾가 3%, 많게는 Smith 등²²⁾이 26%로 차이가 많은데 Brumett 등¹⁾은 이독성난청의 정의로 순음청력도상 둘 이상의 주파수에서 15dB이상, 또는 하나이상의 주파수에서 20dB이상의 역치증가를 많이 사용하는데 이 정의는 정상인의 검사-재검사의 변동성도 포함될 수 있어 실제보다 빈도가 높게 나올 수 있다고 하여 지금까지의 약물중독성난청 빈도에 대한 통계의 의문을 제기하였다.

현재 대부분의 전향성 연구를 살펴보면 난청의 빈도는 10% 정도이고 그중 약 10~15%가 회복 가능하다고 한다.

aminoglycoside는 반감기가 길고 다른 신체조직 및 액에 비해 내이에 농도가 더 높게 나타나고 더 길게 남아있어 결국은 내이에 축적되어 와우 및 전정기관에 손상을 주게 된다. 와우에서 보통 기저회전에 있는 외모세포에 먼저 손상을 주어 고주파영역의 감각신경성 난청을 일으키게 되는데 더 진행되면 내모세포, 혈관조 등이 손상을 입고 첨단회전방향으로 진행

하게 된다.¹⁰⁾

약리역동적 측면에서 보면 Schacht²¹⁾은 aminoglycoside가 세포막 내의 polyphosphoinositides와 결합하여 투과성을 증가시켜 aminoglycoside를 세포내로 더 유입시키고 aminoglycoside-lipid 복합체가 세포막의 정상기능을 방해하여 세포괴사를 일으킨다고 한다.

Hawkins⁹⁾은 와우에 대한 독성은 aminoglycoside의 free amino groups(-NH₂)의 수와 관련이 있다고 하였고 Yung^{23,24)}은 guinea pig를 대상으로 하여 kanamycin A와 kanamycin B를 투여하여 amino group의 수가 많은 kanamycin B가 이독성이 높았고 spermine, spermidine, 1, 3-diaminopropane을 투여한 경우에도 amino group의 수가 많은 약물에 이독성이 높았다고 한다.

약물중독 난청에 대한 명확한 과정이 아직도 전부 밝혀지지 않은 상태이고 난청이 일어나면 뚜렷한 치료법이 없는 실정이기 때문에 predisposing factor를 알아야 하고 또한 약물중독성 난청을 예방하는데 중점을 두어야 할 것이다. Jackson¹²⁾은 predisposing factor로 신부전, 높은 혈청내 항생제농도, 전체 항생제투여량, 60세 이상의 고령, 다른 이독성약물의 이전 투여를 열거 하였고 Moore와 Smith¹⁶⁾는 장기간투여, 균혈증, 고열을 열거하였다.

McDowell¹⁵⁾은 guinea pig에서 GM을 투여하여 이독성이 있었다면 다음 투여시 감각모세포의 손실이 증가 하였다는 보고를 하였고 Hoffman 등⁸⁾은 chinchilla에서 48시간동안 먹이를 주지않은 후 ethacrynic acid와 kanamycin을 투여하면 대조군보다 이독성이 증가하였다고 하여 영양 상태도 고려할 사항이라 하였다. Hadjilaskari 등⁹⁾은 중추신경계 방사선조사가 cisplatin의 이독성을 증가 시켰다고 하고 Okamura 등¹⁹⁾은 guinea pig를 대상으로 하여 방사선조사계열은 모세포 손상이 없었고 cisplatin 계열은 외모세포에 경미한 손상만 있었으나 방사선조사와 cisplatin병용시에는 심한 외모세포의 손상이 있었다고하여 방사선 조사시 cisplatin투여는 이독성 증가의 가능성을 생각해야할 것 같다.

이독성 약물사용시 위에 열거한 predisposing factor를 가진 사람에게는 이독성약물이 절대적으로 필요한 약물이 아니라면 다른 약으로 대체하는 것이 좋으며 이독성약물을 투여한다면 가능한 한 일찍 와우기능저하를 감지할 수 있어야 한다. 환자가 난청을 인지한 상태에서는 즉시 약물을 끊는다고 하여도 난청회복이 불가역적인 경우가 많으므로 그전에 감지하는 것이 중요하다.

약물중독성 난청을 조기감지하는 방법으로 많이 이용되는 것은 순음청력검사인데 최근에 연구되고 있는 분야는 10kHz이상의 고주파 청력검사로 이독성이 고주파에서 가장 뚜렷하게 나타나므로 고주파 청력검사를 시행하면 조기에 이독성을 감지할 수 있다고 한다.

Jacobson 등¹⁰⁾, Osterhammel²⁰⁾이 이독성약물 투여환자에서 고주파 청력검사를 적용한 이래로 Dreschler는 platinum계열의 약물을 투여받은 100위에서 고주파 청력검사를 시행하여 이독성을 조기에 감지할 수 있었다고 하고 Hulst 등¹¹⁾이 cisplatin계열을 투여하는 75명의 환자에게 고주파 청력검사를 실시하여 약물중독성 난청을 조기 감지할 수 있었다고 한다. 현실적으로는 보통 사용되고 있는 청력계기 외에 10 kHz이상에서 작동되는 별도의 청력계기가 필요하고 임상에서 환자에게 사용하는 데는 아직 어려움이 많은 것 같다.

Gorga 등⁵⁾은 뇌간유발자극 청력검사가 고주파의 자극에 반응해 측정할 수 있으므로 검사하기 어려운 환자에 뇌간유발자극 청력검사가 이독성을 추적하는 데 도움이 될 수 있다고 하였다.

현재 약물중독성 난청을 예방하는 가장 신뢰할 수 있는 방법의 하나는 혈청내 약물의 농도를 이독성의 부작용을 최소화 하면서 치료효과를 낼 수 있는 최적의 농도로 유지하는 방법이다.

그 방법으로 가장 용이한 것은 투여용량 또는 횟수를 조절하는 것인데 같은 용량에도 혈청내 농도의 개인차가 크기때문에 믿을 수 있는 방법이 못되고 혈청내 약물농도를 직접 측정해야 된다고 한다. 혈청내 약물농도를 측정

하는 방법은 radioenzymatic assay, radioimmunoassay, available volume of distribution (AVD) 등이 있으나 비용이 많이 들고 이독성 약물을 투여받는 환자들 모두에게 적용하는 데는 문제가 있는 것 같다.

이독성 예방약물로는 비타민제가 한때 거론되었으나 Hawkins⁷⁾는 특별한 효과가 없다고 하였고 모세포를 보존할 것 같다고는 하나 임상에서 사용하기에 믿음만한 연구가 덜된 상태이다. Ohtaini 등^{17,18)}은 rat를 대상으로 하여 cisplatin 단독투여에 비해 fosfomycin과 cisplatin 병용시 병리조직학적으로 이독성이 감소하였고 aminoglycoside계통의 dibekacin의 경우에도 fosfomycin이 이독성을 감소시킬 수 있다고 하여 fosfomycin에 대한 연구가 되고 있는 실정이다.

Bybak²⁾은 chinchilla를 대상으로 하여 sodium salicylate가 furosemide의 이독성을 현저히 감소시킬 수 있었다고 하고 Dunaivtser 등⁴⁾은 streptomycin과 kanamycin 치료를 받는 112명의 결핵환자를 대상으로 obsidan(beta-blocking agent)을 사용하여 이독성을 75.6%에서 21.4%로 감소시킬 수 있다고 한다. 위에 열거한 ozothine, fosfomycin, sodium salicylate, obsidan 등이 연구되고 있으나 아직 임상에서 사용되기에는 좀더 연구가 되어야 될 것이다.

결론적으로 약물중독성 난청은 뚜렷한 치료가 개발되지 않은 상태에서 최선의 방법은 예방인데 현대 시행되고 있는 방법들은 나름대로의 문제가 있어 비용이 저렴하면서 임상에서 사용하기에 비교적 용이한 예방법이 개발되어야 할 것이다.

References

1. Brumet RE, Morrison RB : The incidence of aminoglycoside antibiotic-induced hearing loss. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 116 : 406~410, 1990
2. Bybak LP, Santiago W, Whitworth C : An experimental study using sodium salicylate to reduce cochlea changes induced by furosemide, Arch Otolaryngol 243(3) : 180~182, 1986
3. Dreschler WA, v. d. Hulst RJ, Tange RA, et al : The role of high-frequency audiometry in early detection of Ototoxicity, Audiology 24(6) : 387~395, 1985
4. Dunaivtser BI, Davtian MM : Prevention of neurosensory hearing disorders in antibiotic-induced ototoxicosis, Vestn Otorhinolaringol 105(2) : 3~5, 1989
5. Gorga MP, Kaminski JR, Beauchaine KA : Auditory brain stem responses to high-frequency tone bursts in normal subjects, Ear Hear[E9G] 8(4) : 222~226, 1987
6. Hadjilaskari P, Fengler R, Hartmann R, et al : Ototoxicity of cisplatin in children with malignant diseases, Klin Padiatr 201(4) : 316~321, 1989
7. Hawkins JE, Jr, Johnsson LG, Aran JM : Comparative tests of gentamycin ototoxicity. J Infect Dis : 119~417, 1969
8. Hawkins JE : Drug ototoxicity. In handbook of Sensory Physiology, Vol V. Auditory System Part 3 : Clinical and Special topics : 707~748, 1976
9. Hoffman DW, Whitworth CA, Jones KL, et al : Nutritional status, glutathione levels, and ototoxicity of loop diuretics and aminoglycoside antibiotics, Hear Res [HCK]31(3) : 217~222, 1987
10. Huizing EH, de Groot JC : Human cochlea pathology in aminoglycoside ototoxicity—a review, Acta Otolaryngol Suppl (Stockh)[IHD] : 117~125, 1987
11. Hulst RJ, Dreschler WA, Urbanus NA : High frequency audiometry in prospective clinical research of ototoxicity due to platinum derivatives, Ann Otol Rhinol Laryngol 97 : 133~137, 1988
12. Jackson CG : Gentamycin. 1st internatio-

- nal symposium, Paris, Schwacke, Basel : 62, 172, 1967
13. Jackson GG, Arcieri G : Ototoxicity of gentamycin in man : A survey and controlled analysis of clinical experience in the United States, *Journal of Infectious Disease* 124(suppl) : 5130~5137, 1971
 14. Jacobson EJ, Downs MP, Fletcher JL : Clinical findings in high frequency thresholds during known ototoxic drug usage, *J Audiol Res* 9 : 323~327, 1969
 15. McDowell B : The ototoxicity of repetitive chronic aminoglycoside administration, An experimental Study, *Acta Otolaryngol (Stockh)* 101(3~4) : 242~246, 1986
 16. Moore RD, Smith CR : Risk factors for the development of auditory toxicity in patients receiving aminoglycosides, *Journal of infectious diseases* 149 : 23~30, 1984
 17. Ohtani I, Ohtsuki K, Aikawa J, et al : Reduction of cisplatin ototoxicity by fosfomicin in animal model, *ORL J Otorhinolaryngol Relat Sped* 47(5) : 229~235, 1985
 18. Ohtani I, Ohtsuki K, Aikawa J, et al : Protective effect of fosfomicin against aminoglycoside ototoxicity, *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 47(1) : 42~48, 1985
 19. Okamura H : Potentiation of inner ear damage following electron beam irradiation with CDDP administration, *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 92(3) : 402~413, 1989
 20. Osterhammel D. High frequency audiometry : *Scand Audiol* 9 : 249~256, 1980
 21. Schacht J : Isolation of an aminoglycoside receptor from guinea pig inner ear tissues and kidney, *Archives of Otorhinolaryngology* 224 : 129~134, 1979
 22. Smith CR, Lipsky JJ, Laskin OL, et al : Double blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamycin and tobramycin, *New England Journal of Medicine* 302 : 1106~1109, 1980
 23. Yung MW : Cochleotoxicity of amine groups, *Acta Otolaryngol(Stockh)* 102 (5~6) : 365~371, 1986
 24. Tung MW : Comparative ototoxicity of Kanamycin A and Kanamycin B in the guinea pig, *Acta Otolaryngol(Stockh)* 103 G1~2) : 73~80, 1987