

티아민 보충으로 치료한 감각신경성 난청 1예

인하대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실
임현곤 · 김민범 · 최호석 · 김규성

Sensorineural Hearing Loss Corrected by Thiamine Supply : A Case Report

Hyun-Gon Lim, MD, Min-Bum Kim, MD, Ho-Seok Choi, MD, PhD and Kyu-Sung Kim, MD, PhD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea

— ABSTRACT —

Wernicke encephalopathy is a severe neurological disorder caused by thiamine (vitamin B₁) deficiency. This disease occurs mostly in alcoholics due to malnutrition or malabsorption of vitamin B₁ but also occurs in hyperemesis gravidarum, carcinoma, anorexia nervosa. Auditory neuropathy is characterized by abnormal auditory brainstem and preserved cochlear outer hair cell function. This is a case of Auditory neuropathy caused by thiamine deficiency. Brain MRI scan showed typical Wernicke encephalopathy finding. To evaluate hearing impairment, Pure tone audiogram, Speech audiogram, Otoacoustic emission and Auditory brainstem evoked response were measured and the result were compatible with auditory neuropathy. After thiamine replacement therapy, patient's hearing imparment and serial speech recognition score showed improvement. From our study, we can assume that thiamine deficiency cause selective destruction of inner ear cell, this will eventually helps us to reveal pathophysiology of auditory neuropathy. (J Clinical Otolaryngol 2013;24:225-232)

KEY WORDS : Thiamine deficiency · Sensorineural hearing loss · Wernicke encephalopathy · Auditory brainstem evoked response · Otoacoustic emissions.

서 론

베르니케 뇌병증은 Vitamin B₁, 즉 티아민 부족에 의해 유발되는 심각한 뇌신경병증으로 안구 운동 장애, 운동 실조, 기억력 손상, 의식장애를 특징으로 한다.¹⁾ 티아민 공급이 불충분하거나 흡수장애가 있는 경우 유발되는데 주로 만성 알코올중독환자에게 나타나게 되나 임

신오조, 만성 영양부족, 악성 신생물, 위장관계 절제 수술, 신경성식욕부진 등에 의해서도 발생할 수 있다.²⁻⁴⁾

청신경병증은 난청을 호소하며 이음향방사에서는 정상으로 나타나 뇌간유발반응검사에서는 비정상적인 소견을 보이는 환자, 즉 외유모세포는 보존되어 있으나 그 뒤의 청신호의 전달에 문제가 있는 경우를 말한다.⁵⁾ 티아민 부족에 의한 청신경병증은 실제 임상적으로 보고된 예가 거의 없으며 Liberman 등은 고친화 티아민 수용체 Slc19a2 gene의 유전변이 마우스 모델에서 티아민 결핍 식이를 시행하였을 때 청신경병증을 유발할 수 있음을 보고하였다.⁶⁾

저자들은 국내에서 첫 증례로 티아민 보충치료를 반응하는 청신경병증 1예를 경험하였기에 환자의 진단과 치료과정에 대해 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

논문접수일 : 2013년 6월 17일
논문수정일 : 2013년 7월 9일
심사완료일 : 2013년 9월 12일
교신저자 : 김규성, 400-711 인천광역시 중구 신흥동 3가 7-206 인하대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실
전화 : (032) 890-3620 · 전송 : (032) 890-3580
E-mail : stedman@inha.ac.kr

중 례

54세 여자환자가 요통을 주소로 정형외과에 내원하여 척추 자기공명영상 및 흉부 전산화단층촬영 시행 후 다발성 골수종으로 진단받아 혈액종양내과로 전과되었다. 이후 항암화학요법 및 자가 골수조혈모세포이식을 받았으며 회복기간 중 경구영양섭취 불량과 반복되는 설사를 수개월간 호소하였다.

치료 시행 4개월 후 양측 청력 저하와 어지럼이 발생하여 이비인후과에 협진 의뢰되었다. 의식장애 및 기억장애는 보이지 않았으며 청력 저하가 서서히 진행하였다고 진술하였으며 지속적인 어지럼을 호소하였다. 이학적 검사상 양측 고막은 정상이었고 웨버검사는 우측으로 편향되었으며 양측 외전근 마비와 양측 하향성분의 안진이 보이면서 보행실조가 동반되었다.

최초 시행한 순음 청력검사 결과 좌우 골도와 기도청력 역치 모두 35 dB의 정도의 난청을 보였고(Fig. 1) 어음

명료도 검사상 우측 16% 좌측 36%의 결과를 보여 순음 청력검사에 비하여 어음 명료도의 수준이 더 떨어져있음을 확인할 수 있었다.

청성뇌간유발반응검사상 I, II, V파의 잠복기는 양측의 차이를 보이지 않았으며 연장소견 역시 없었으나 IPL 1-V가 우측 4.36 sec 좌측 4.52 sec로 조금 연장된 소견이 보였으며 V파의 역치가 우측 35 dB 좌측 30 dB로 상승된 결과를 보였다(Fig. 2). 일과성음 유발 이음향방사 검사에서는 환자의 청력이 양측 35 dB로 정도의 난청으로 인해 양성 기준을 완전히 만족하지 못하는 자극음강도를 보였으나 변조 이음향방사검사에서는 모든 주파수에서 양측 모두 반응을 확인할 수 있었고 이상소견은 관찰되지 않았다(Fig. 3). 회전외전 정전기능검사에서는 이득 감소(decreased gain) 및 위상 선행(phase lead) 소견이 나타났었다(Fig. 4).

뇌 자기공명영상을 시행하였으며 T2 FLAIR(Fig. 5) 영상에서 유두체, 중뇌뿔개, 뇌수도관주위, 시상핵을 포함한 제3뇌실의 뇌실질주위핵 부위에 약간의 조영이 증

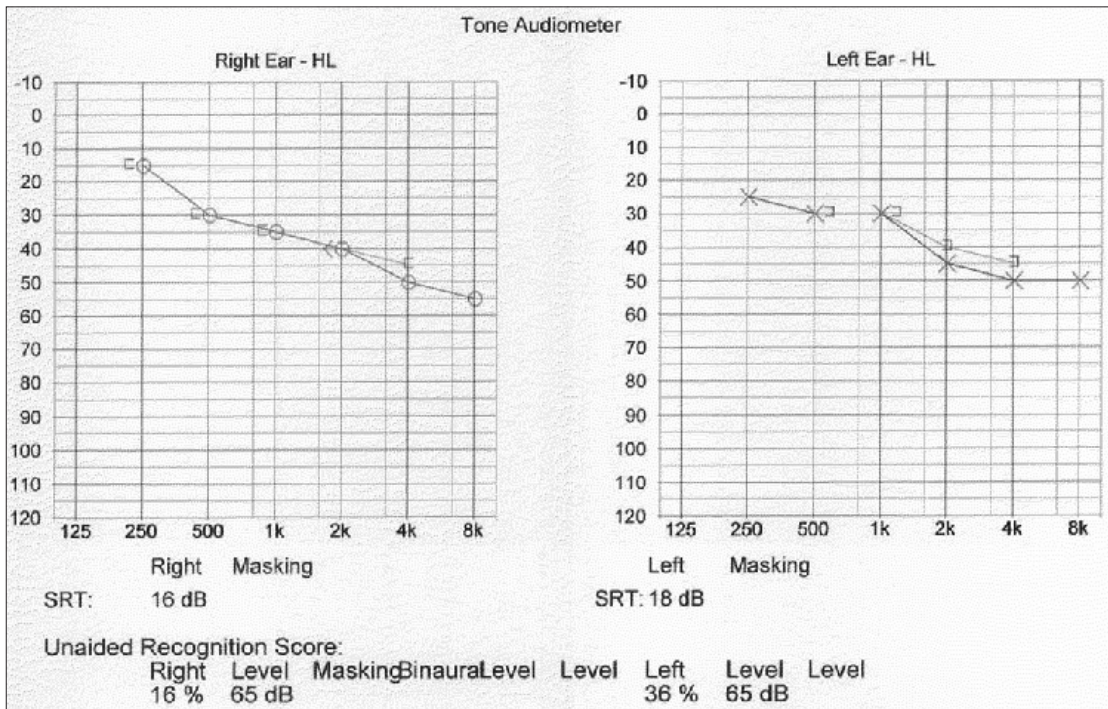


Fig. 1. The result of initial pure tone audiogram and speech audiogram shows bilateral sensory neural hearing loss. Speech discrimination scores are poor compared to the tone averages.

가 되었는데 이는 티아민 감소증의 특징적 소견으로 이에 혈중 티아민 농도를 검사하였다. 혈중 티아민 농도는 38.5(n=59.0~213.0) mg으로 감소된 소견을 보여 티아민 보충치료를 시작하였다.

티아민 보충치료 2개월 후 어지럼 및 안진은 소실되었고 어음 명료도 검사는 우측 84% 좌측 76%으로 호전되었다(Fig. 6). 5개월 후에는 티아민 혈중농도가 196 mg으로 상승하면서 어음 명료도가 우측 84% 좌측 88%로 더욱 호전된 소견을 보였으며 환자의 주관적 청력 손실도 회복되었다(Fig. 7).

고 찰

티아민은 음식섭취를 통해서 얻을 수 있는 수용성 비타민의 하나로 부족 시에는 베르니케 뇌병증을 일으키는 원인이 되는 것으로 잘 알려져 있다. 알코올중독이 베르니케 뇌병증의 흔한 원인이나 티아민 결핍을 초래하는 많은 원인에 의해 유발 될 수 있다.²⁾ 베르니케 뇌병증은 안구 운동 장애, 운동 실조, 기억력 손상, 의식장애 중 2가지 이상의 신경학적 증상과 함께 혈중 티아민 농도가 감소되어 있으면 진단 가능하고 특징적인 MRI소견이 동반

되어있으면 진단에 도움을 얻을 수 있다.⁷⁾ 본 증례에서는 양측 외전근 마비 소견과 운동 실조를 보였으나 사지 기능 장애 및 기타 다른 신경학적 증상이 없고 MRI 소견상 급성 뇌경색을 의심할 만한 소견은 관찰되지 않았다. 소뇌염 이나 수막뇌염에 대한 가능성을 배제하기 위해 CSF 검사를 추가로 계획했으나 발열, 두통 및 의식저하 등의 감염을 의심할만한 증상이 없으며 골수조혈모세포이식을 받고 회복기간 중 경구영양섭취 불량과 반복되는 설사를 수개월간 호소하였다는 점에서 비알코올성 베르니케 뇌병증을 의심하였고 이후 측정된 혈중 티아민 농도의 감소와 전형적 MRI소견이 동반되어 베르니케 뇌병증을 의심할 수 있었다. 항암화학요법 및 자가 골수조혈모세포이식 후 지속적으로 복통 및 설사와 더불어 수개월간의 경구영양섭취불량이 티아민 결핍을 일으켰을 것이라 생각된다.

환자의 최초 청력검사에서 순음 청력검사 보다 현저히 저하되어 있는 어음 명료도검사 소견이 관찰되었다. 일과성음 유발 이음향방사검사에서는 환자의 청력이 양측 35 dB로 정도의 난청으로 인해 양성 기준을 완전히 만족하지 못하는 자극음강도를 보였으나 변조 이음향방사 검사에서는 모든 주파수에서 양측 모두 반응을 확인할

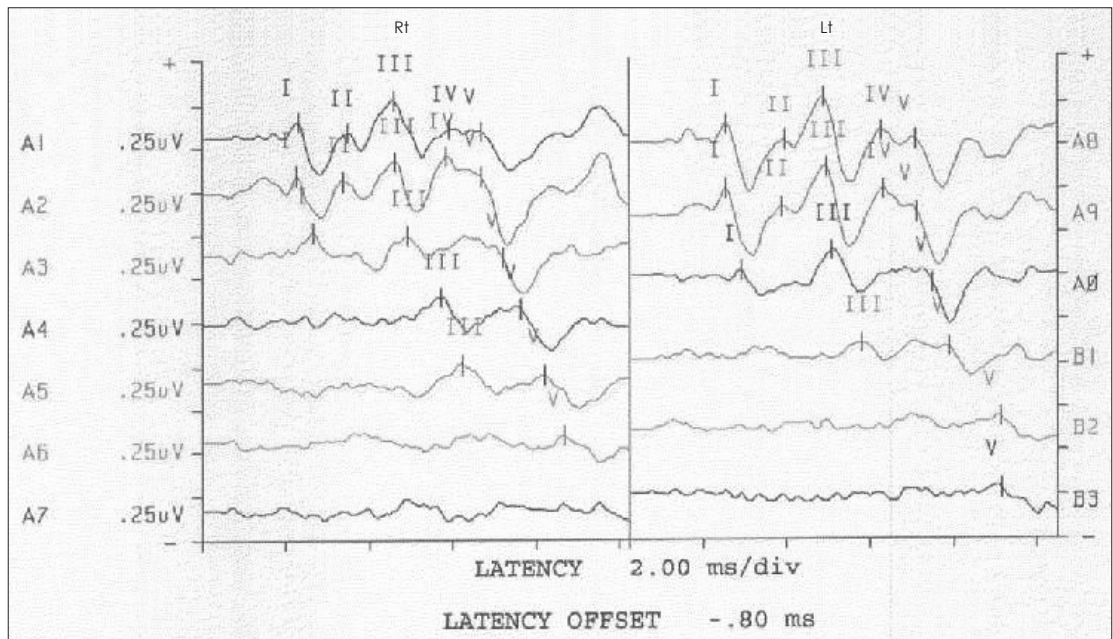


Fig. 2. Auditory brain stem evoked response represent abnormal ave V threshold.

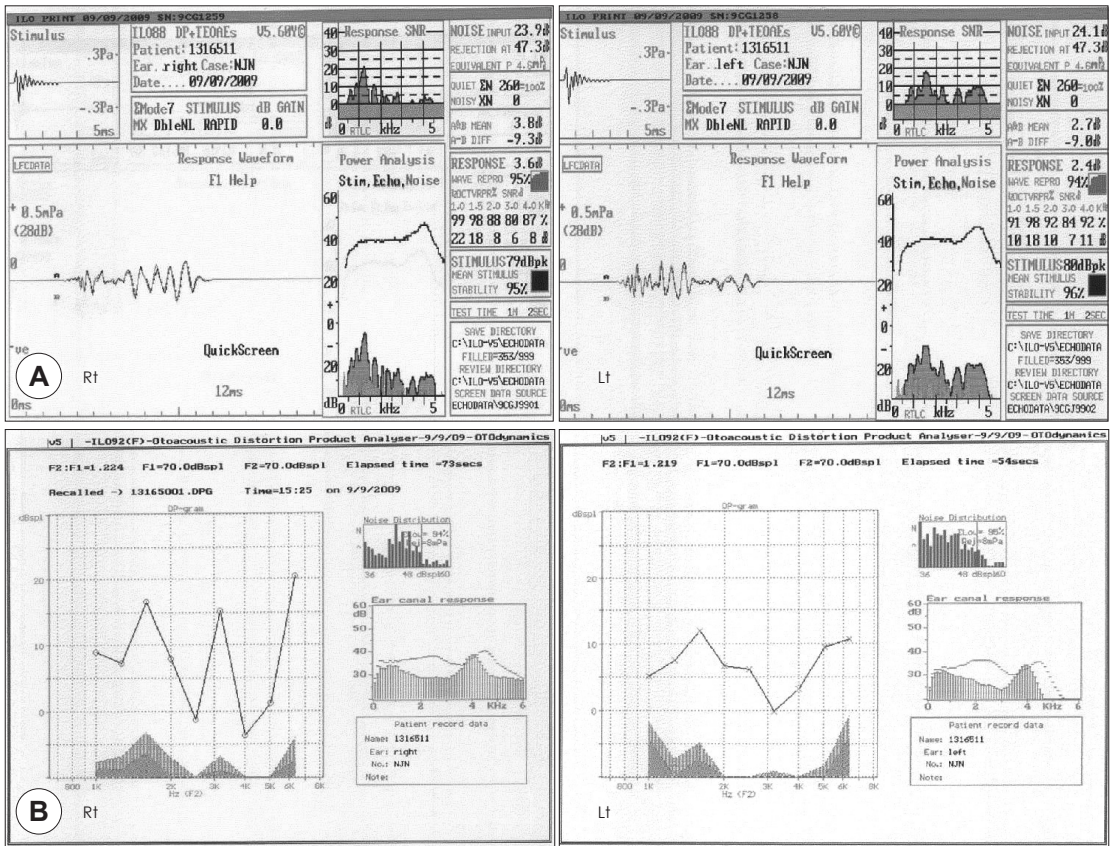


Fig. 3. The results of transient-evoked otoacoustic emissions (A) and distortion-product otoacoustic emission (B) show the normal response on both ears.

수 있었고 이상조건은 관찰되지 않았다. 청성뇌간유발 반응검사에서는 비정상적인 V파의 역치 상승을 보였으며 이는 외유모세포는 보존되어 있으나 그 뒤의 청신호의 전달에 문제가 있다고 생각 할 수 있으며 청신경병증을 의심할 수 있다.

청신경 병증의 원인을 밝히는 것은 쉽지 않으며 발생과 관련된 위험인자로 신생아 고빌리루빈혈증(neonatal hyperbilirubinemia), 저산소증, 이독성 약물 등이 제기되고 있으며, 그 중 신생아 고빌리루빈혈증이 가장 중요한 위험인자로 알려져 있다.⁸⁾ 본 증례에서는 처음엔 항암화학요법의 사용을 원인으로 생각하였으나 이음향방사가 정상이며 티아민 보충치료와 더불어 청력소실 증상 및 어음 명료도검사상 16%에서 88%로 극적인 호전을 보여 티아민 부족으로 청신경병증이 나타났음을 임상적으로 유추해 볼 수 있다. 또한 환자가 받았던 Vincristine 항

암화학요법의 경우 2~2.5 mg/mm²의 High-dose에서 아주 드물게 이독성이 나타났으며 주로 항암화학요법 도중 갑작스럽게 나타나는 청력 저하 및 약을 끊으면 가역적으로 청력이 다시 회복이 된다는 극소수의 보고가 있었으나⁹⁾ 이 환자의 경우와는 차이를 보였다. 본 증례의 환자의 경우 0.4 mg/mm²의 Low-dose 항암화학요법을 받았으며 1~4차 항암화학요법 사이에는 갑작스런 청력의 변화가 없었으며 4차 치료가 완료된 2개월 후 점진적인 청력 감소를 호소하고 있어 항암화학요법의 사용을 원인으로 보기는 그 가능성이 낮아 보인다.

청각신경병증의 병태생리는 아직 확실히 밝혀진 바가 없지만 가장 많은 지지를 받는 것은 청신경의 탈수초화(demyelination)로 청신경병증 환자 중 많은 수에서 말초 신경의 탈수초화가 동반되어 있다는 것을 근거로 신경자극이 탈수초가 진행된 부위를 지날 때 신경전도속

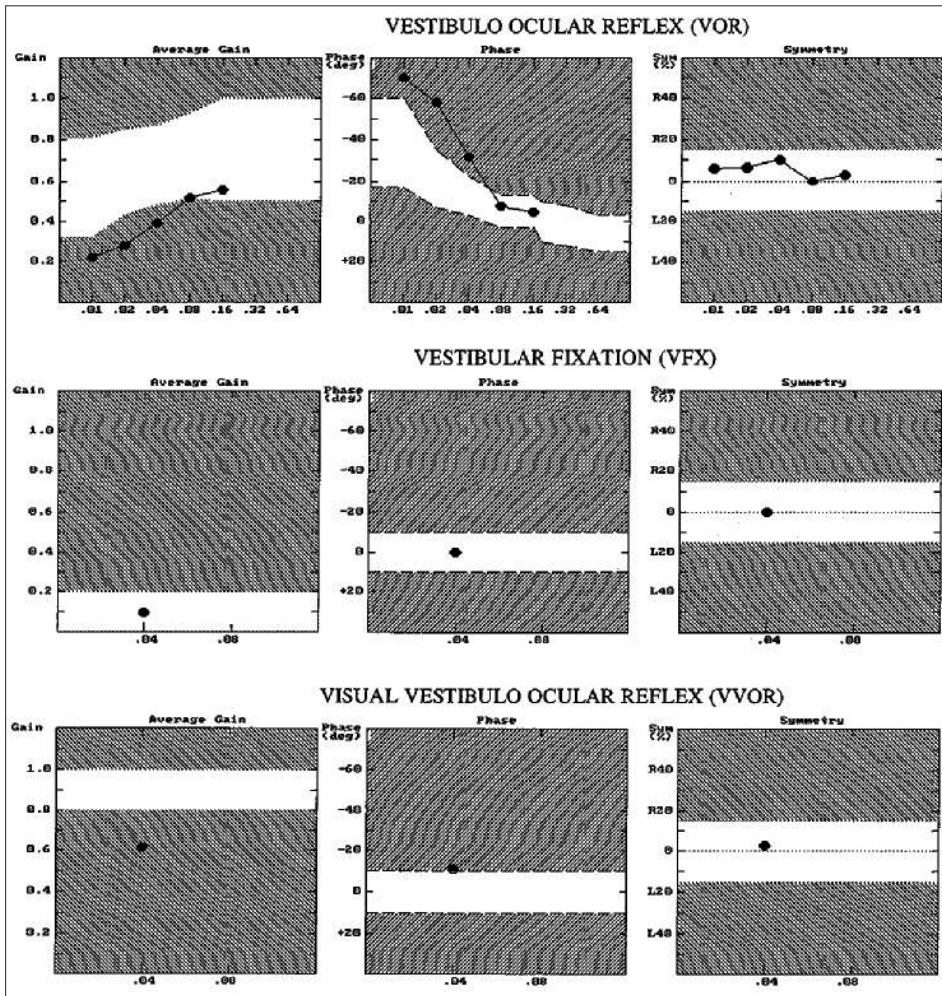


Fig. 4. Slow harmonic acceleration test showed lead of phase.

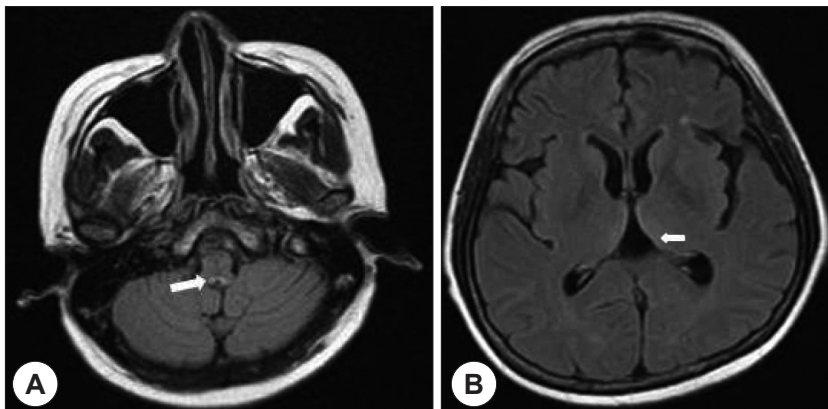


Fig. 5. Brain MRI represents high signal intensity in periaqueductal gray matter (A), medial thalamus (B) on FLAIR image.

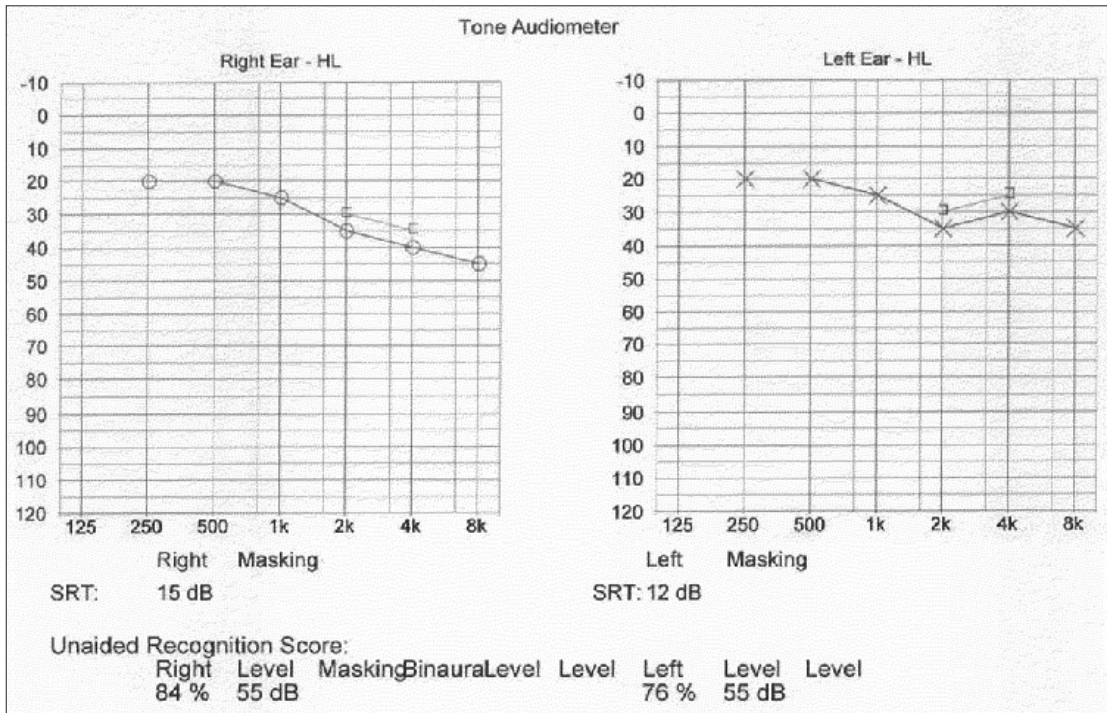


Fig. 6. The result of 2 months later f/u pure tone audiogram and speech audiogram. Speech discrimination scores are improved compared to the Fig. 1.

도가 저하되고 전체 신경활성전위에 변화가 와서 뇌간의 신경자극에 장애를 준다는 가설이다.¹⁰⁻¹²⁾

청성뇌간반응은 소리자극이 청신경(auditory nerve), 와우(cochlear nucleus) 및 뇌간(brainstem)을 통과하면서 각 신경섬유 활성화의 동기화에 의해 발생하는 파형을 기록한 것으로 청신경병증 환자의 경우 청신경의 탈수초화에 의해 신경섬유 활성화의 동기화가 이뤄지지 않아 전체 신경활성전위의 변화가 비정상적인 파형을 나타내게 되며 동기화는 음향의 감지에는 관여하지 않으나 언어의 감지에는 영향을 주기 때문에 순음 청력검사는 다양한 결과를 보이는 반면 상대적으로 비정상적인 어음 명료도의 저하가 나타나게 된다.¹³⁾

티아민은 체내에서 티아민 피로인산으로 활성화되어 피르브산을 아세틸-CoA로 전환시켜 뇌의 당대사인 크렘프 회로에 관여하는데, 베르니케뇌병증은 티아민 결핍으로 인해 티아민 피로인산이 감소되어 뇌의 당 대사에 이상이 생겨, 신경 연결부로의 신경 전달 자극이 감소하면서 DNA 합성이 손상되어 발생된다.³⁾ 따라서 티아

민 부족이 청신경의 자극 경로의 어느 부분에서 DNA손상을 일으키고 그로 인한 탈수초화 신경병증을 일으켜 청신경병증이 발생할 수 있음을 충분히 가정할 수 있다.

2006년 Liberman 등은 고친화 티아민 수용체 Slc19a2 gene의 유전변이 마우스 모델에서 티아민 결핍 식이를 시행하였을 때 청성뇌간반응검사의 역치는 40~60 dB로 상승하였으나 이음향방사검사의 역치는 10~20 dB로 측정되는 것을 통하여 청신경병증을 유발할 수 있음을 확인하였다.^{6,14)} 이는 티아민 부족으로 인하여 내이 유모세포의 선택적 파괴가 발생하여 청신경 병증이 유발될 수 있음을 증명한 것이다.¹⁵⁾ 또한 2012년 Attias 등은 티아민 결핍 유아용 유동식을 먹은 8명의 신생아에서 청각신경병증 범주장애(Auditory neuropathy spectrum disorder)가 발생함을 확인하였고 티아민 보충 치료를 통해 이 질환의 치료를 보고하였다.¹⁴⁾

티아민치료에 반응하는 본 증례는 비록 일과성음 유발 이음향방사검사 양성 기준을 완전히 만족하지 못하는 자극음강도를 보이고 있긴 하나 병력과 임상적 증상

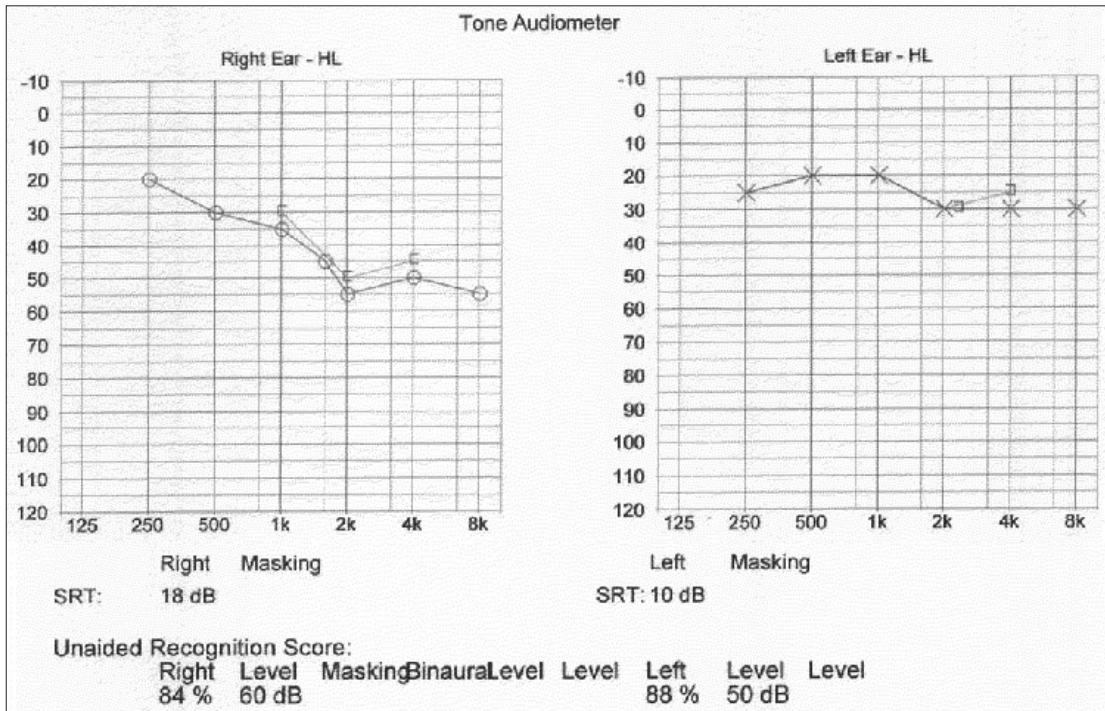


Fig. 7. The result of 5 months later f/u pure tone audiogram and speech audiogram. Speech discrimination scores are more improved compared to the Fig. 6.

및 기타 다른 검사 결과들을 근거로 청신경병증을 짐작해 볼 수 있으며 이는 이 병의 병태생리를 이해하는데 도움을 줄 것으로 기대한다.

중심 단어 : 티아민 결핍 · 감각신경성 난청 · 베르니케 뇌병증 · 청성뇌간반응 · 이음향방사.

이 논문은 2013년도 정부(미래창조과학부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(No. NRF-2013R1A2A2A04014796).

REFERENCES

- 1) So YT, Simon RP. *Deficiency diseases of the nervous system*. In: Robert Daroff, Gerald Fenichel, Joseph Jankovic, editors. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Inc;2012. p.1340-51.
- 2) Victor M, Adams RD, Collins GH. *The Wernicke-Korsakoff syndrome. A clinical and pathological study of 245 patients, 82 with post-mortem examinations*. *Contemp Neurol Ser* 1971;7:1-206.
- 3) Martin PR, Singleton CK, Hiller-Sturmhöfel S. *The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease*. *Alcohol*

Res Health 2003;27(2):134-42.

- 4) Togay-Isikay C, Yigit A, Mutluer N. *Wernicke's encephalopathy due to hyperemesis gravidarum: an under-recognized condition*. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001;41(4): 453-6.
- 5) Sininger YS, Hood LJ, Starr A, Berlin CI, Picton TW. *Hearing loss due to auditory neuropathy*. *Audiol Today* 1995;7: 10-3.
- 6) Liberman MC, Tartaglino E, Fleming JC, Neufeld EJ. *Deletion of SLC19A2, the high affinity thiamine transporter, causes selective inner hair cell loss and an auditory neuropathy phenotype*. *J Assoc Res Otolaryngol* 2006;7(3): 211-7.
- 7) Victor M. *MR in the diagnosis of Wernicke-Korsakoff syndrome*. *AJR Am J Roentgenol* 1990;155(6):1315-6.
- 8) Simmons JL, Beauchaine KL. *Auditory neuropathy: case study with hyperbilirubinemia*. *J Am Acad Audiol* 2000;11: 337-47.
- 9) Aydogdu I, Ozturan O, Kuku I, Kaya E, Sevinc A, Yildiz R. *Bilateral transient hearing loss associated with vincristine therapy: case report*. *J Chemother* 2000;12(6):530-2.
- 10) Starr A, Picton TW, Sininger Y, Hood LJ, Berlin CI. *Auditory neuropathy*. *Brain* 1996;119(Pt 3):741-53.
- 11) Fujikawa S, Starr A. *Vestibular neuropathy accompanying auditory and peripheral neuropathies*. *Arch Otolaryngol*

- Head Neck Surg* 2000;126(1):1453-6.
- 12) Rance G, Beer DE, Cone-Wesson B, Shepherd RK, Dowell RC, King AM, et al. *Clinical findings for a group of infants and young children with auditory neuropathy. Ear Hear* 1999;20(3):238-52.
 - 13) Zeng FG, Oba S, Garde S, Sininger Y, Starr A. *Temporal and speech processing deficits in auditory neuropathy. Neuroreport* 1999;10(16):3429-35.
 - 14) Attias J, Raveh E, Aizer-Dannon A, Bloch-Mimouni A, Fattal-Valevski A. *Auditory system dysfunction due to infantile thiamine deficiency: long-term auditory sequelae. Audiol Neurootol* 2012;17(5):309-20.
 - 15) Park SY, Shin JW, Choi JH. *Diagnostic Value of the ABR Latency in the Acoustic Neuroma. J Clinical Otolaryngol* 2010;21(1):46-9.
 - 16) Choung YH, Park KH, Shin YR, Lee JS, Lee WS, Choi HS. *Clinical Characteristics of Vestibular Schwannoma Presenting as Sudden Hearing Loss. J Clinical Otolaryngol* 2005;16(1):54-9.