

A Case of Bilateral Sensorineural Hearing Loss after Salicylate Intoxication

Ha Na Lee, Woo Seok Kang, Hyoung Yong Song and Jong Woo Chung

Department of Otolaryngology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Salicylate Intoxication 이후 발생한 양측 청력 저하를 주소로 내원한 환자 1예

이하나 · 강우석 · 송형용 · 정종우

울산대학교 의과대학 서울아산병원 이비인후과학교실

Received October 8, 2010

Revised October 20, 2010

Accepted October 21, 2010

Address for correspondence

Jong Woo Chung, MD

Department of Otolaryngology,
Asan Medical Center, University of
Ulsan College of Medicine,
388-1 Pungnap 2-dong, Songpa-gu,
Seoul 138-736, Korea

Tel +82-2-3010-3718

Fax +82-2-489-2773

E-mail gfinder.jw@gmail.com

Salicylates, such as aspirin, are considered the most commonly used medicine in Korea for its anti-inflammatory, anti-pyretic, and analgesic properties. In spite of its wide range of benefits, aspirin produces unwanted adverse effects such as mucosal bleeding in the gastrointestinal tract, renal and hepatic dysfunction, Reye's syndrome in children, and hypersensitivity reactions, etc. Aspirin can also induce ototoxicity, such as reversible hearing loss and tinnitus. The pattern of hearing loss is typically mild to moderate and bilaterally flat in the absence of pre-existing hearing loss. Hearing usually recovers in 72 hours after medication. However, it's rare that salicylate-induced ototoxicity are encountered. So we present this case of bilateral hearing loss that occurred after salicylate intoxication with a review of relevant literature.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2010;53:798-801

Key Words Sodium salicylate · Hearing loss · Inner ear · Poisoning.

서 론

많은 약제들이 이독성 난청을 유발하는 것으로 알려져 있다. 이 중 대표적인 것으로 항암제(cisplatin)와 항생제(aminoglycoside) 등이 있으며, 이 약제들은 비가역적인 이독성을 유발하기 때문에 사용시 주의가 필요하다. 반면에 이뇨제(loops diuretics)나 살리신산(salicylate)의 경우 가역적인 이독성을 유발하는 것으로 보고되고 있다.

Salicylate는 오래 전부터 소염진통제로 널리 알려진 약물로, 아스피린이 대표적이다. 아스피린은 해열, 진통, 소염 효과를 가지고 있어, 급성 혹은 만성 염증 질환자에서 사용되고 있다. 하지만 아스피린은 많은 부작용을 유발할 수 있다. 대표적인 부작용으로 위장 장애, 신장 기능 저하, 간기능 저하, 알러지 반응 유발 등이 있으며, 이독성을 일으켜 난청 및 이명을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다. 이에 저자는 salicylate intoxication 이후 발생한 청력 저하 증례 1예를 경

험하여 이에 대해 보고하고자 한다.

증 례

16세 여자로 내원 1일 전 자살 목적으로 아스피린(81 mg×281 tablets=22,761 mg, enteric coated)을 과량 복용하였다. 이 후 구역, 구토 및 양측 난청과 이명, 이충만감 발생하여 본원 응급실로 내원하였고, 본과로 진료 의뢰되었다. 환자는 내원 당시 혈액학적으로 안정한 상태였으며, 신경학적 이상 소견은 관찰되지 않았다. 이경검사에서도 양측 고막은 정상 소견을 보였다.

내원 당시 시행한 순음청력검사 결과 순음청력역치(pure tone average)는 좌측 37/37 dB(어음명료도 100%), 우측 30/32 dB(어음명료도 96%)로 청력 저하 소견을 보였으며(Fig. 1), 임피던스청력검사 및 변조이음향방사검사에서도 정상 소견을 보였다. 내원 당시 시행한 혈액검사에서도 AST/

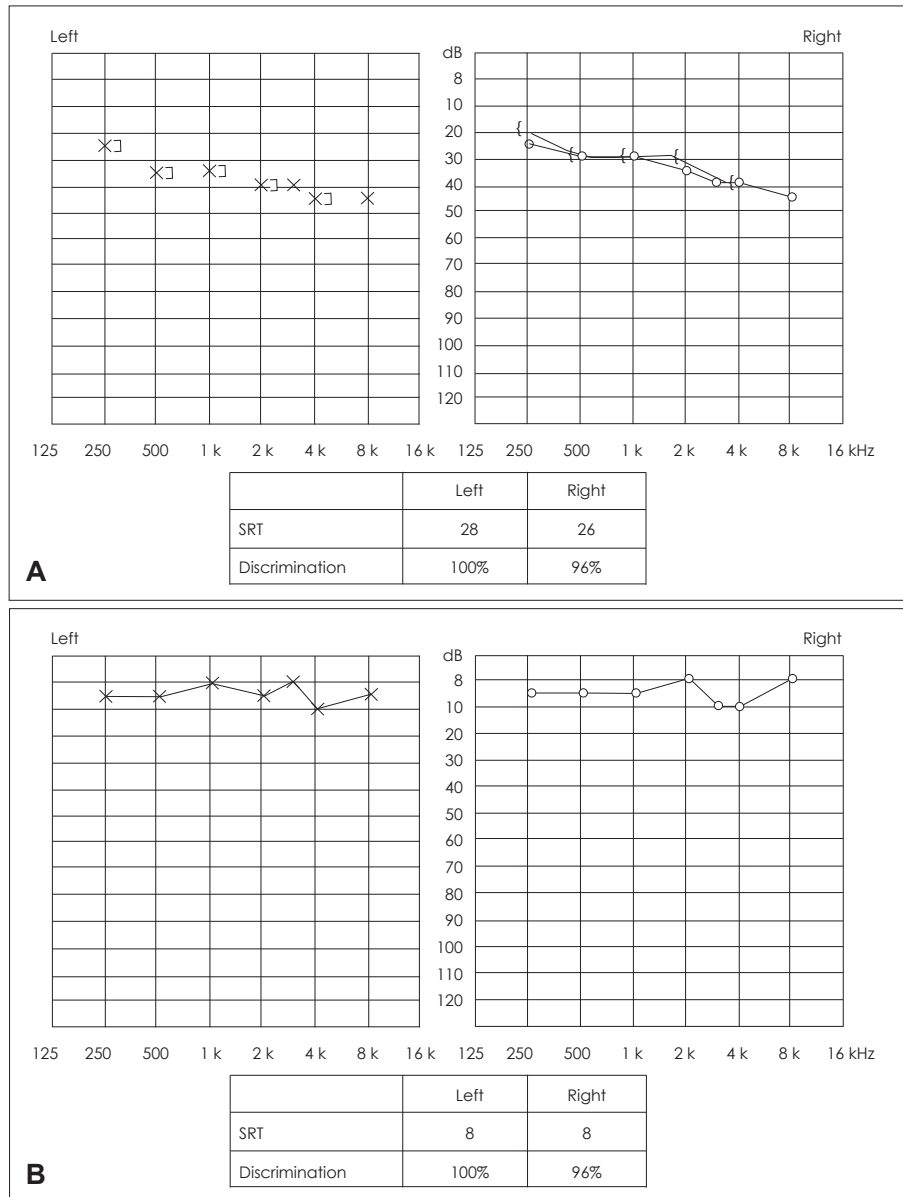


Fig. 1. Changes of hearing results at admission (A) and 3 days later (B). Bilateral symmetric sensorineural hearing loss recovered to normal range after 3 days of conservative management.

ALT 30/18 IU/L, Bilirubin 0.6 mg/dL, BUN/Cr 17/1.4 mg/dL로 간기능 및 신기능 수치는 정상 소견을 보였으나, 전해질검사에서 나트륨 142 mmol/L, 칼륨 2.5 mmol/L, 염소 112 mmol/L, 동맥혈가스분석에서 pH 7.53, pCO₂ 18 mmHg, bicarbonate 15 mmEq/L로 호흡성 알칼리증과 저칼륨혈증 소견이 관찰되었다. 소변검사에서 urine pH 7.0, albumin +++, ketone +++, occult blood +++ 소견을 보였다. 내원 당시 시행한 환자의 혈액검사에서 salicylate 혈중 농도는 43.9 mg/dL(일반적인 치료 약물 농도: 3~30 mg/dL)로 salicylate intoxication 진단하에 중환자실에 입원하였다. 입원 후 중독 치료를 위해 비위관 삽입 후 위세척 및 활성탄 투여, 충분한 수액 보충을 하였고, 소변 알칼

리화(목표: pH 8.0) 등의 치료를 병행하였다.

중독 2일째 환자의 주관적인 증상은 변화 없었고, 순음청력역치는 좌측 30/30 dB(어음명료도 100%), 우측 25/25 dB(어음명료도 100%)로 청력이 완전히 호전되지 않았다. 중독 3일째부터 환자는 양측 난청 및 이명, 이충만감 증상 호전 양상을 보였다. 중독 3일째의 순음청력역치는 좌측 3 dB(어음명료도 100%), 우측 3 dB(어음명료도 100%)로 정상으로 회복된 것을 관찰할 수 있었다. 중독 3일째 시행한 청성뇌간유발반응검사에서 청력역치는 좌측 15 dB nHL, 우측 10 dB nHL, 90 dB nHL에서 양측 I-V파간 잠복기는 5.20 ms로 정상 소견을 보였다(Fig. 2A). 전기와우도검사에서 양측 SP/AP비도 0.21~0.24로 정상 소견을 보였다

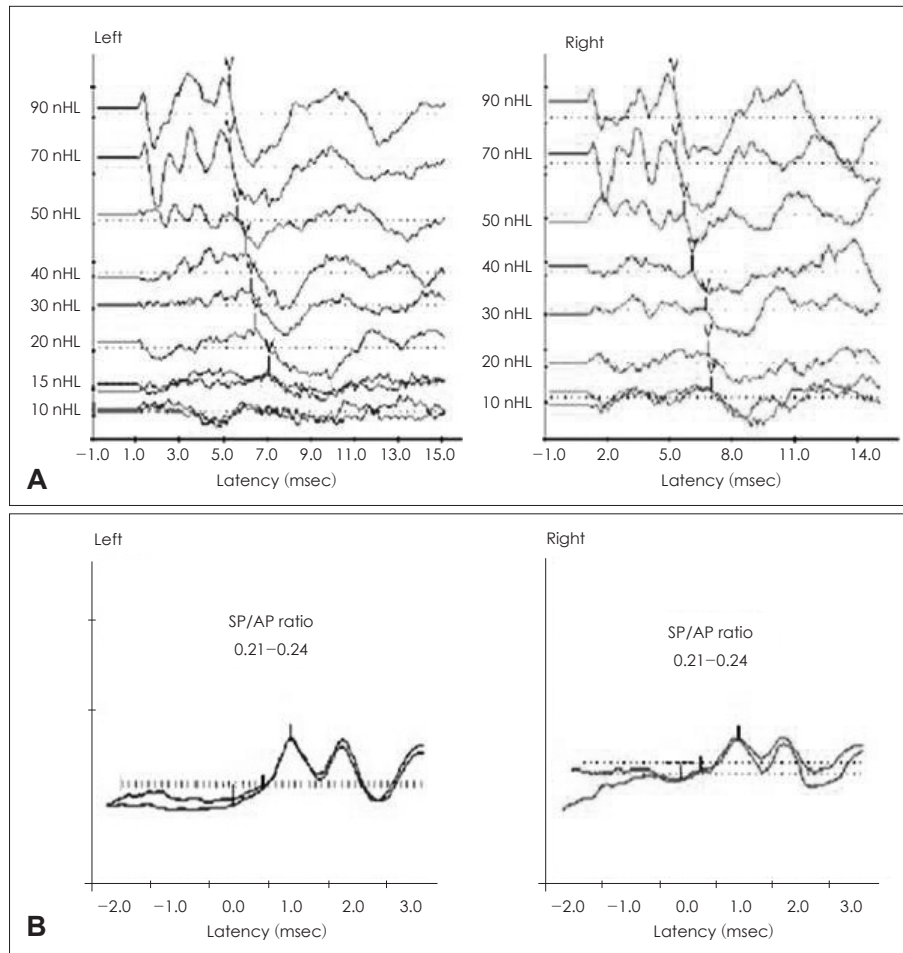


Fig. 2. Auditory brainstem response (A) and electrocochleogram (B) in a patient on third days after salicylate intoxication. ABR responses showed normal thresholds and latencies in both ears. Electrocochleogram showed normal SP/AP ratio.

(Fig. 2B). 중독 3일째 시행한 혈액검사에서 salicylate의 혈중농도는 0.0 mg/dL로 salicylate는 더 이상 혈중에서 검출되지 않았다. 이상의 환자의 임상 경과를 종합하여 salicylate intoxication에 의한 난청으로 진단하였고, 중독 3일째 시행했던 청력검사에서 정상 청력 소견이 관찰되어 난청에 대해 특별한 치료는 시행하지 않았다.

이 후 심각한 합병증 발생 없이 경과 호전되었고 혈액검사의 수치는 모두 정상화되어 4일간 입원 치료 후 퇴원하였다. 환자는 퇴원 후 중독 10일째 외래 내원하여 순음청력 검사 및 어음명료도검사를 시행하였고, 좌측 8 dB, 우측 5 dB 정상 청력 소견을 보여 경과 관찰 중이다.

고 찰

많은 환자들이 난청을 주소로 병원을 내원한다. 난청을 유발하는 원인은 돌발성, 노인성, 염증, 이독성 약물 복용 등 다양하다. 이 중 약물 복용 후 발생한 이독성 난청의 경우에는 주의를 기울이지 않으면 간과하기 쉬운데, 원인 감별을

위해서는 자세한 병력 청취가 필수적이다.

많은 약물들이 이독성을 유발할 수 있다. 청력 기능을 유지하는 데에는 와우의 감각유모세포와 청신경, 구심성 신경 섬유가 중요한 역할을 한다. 이독성 약물에 의해 이러한 내이의 균형이 파괴되거나 약화되면 이독성 난청이 발생한다. 약물들이 이독성을 유발하는 기전은 여러 가지가 있다. 널리 알려진 바와 같이 활성산소유리기에 의한 손상이 대표적이며, 이 외에도 내이 내 이온 항상성의 파괴, 와우 내 전위 변화에 의한 손상 등이 이독성을 유발하는 것으로 생각된다.^{1,2)}

Salicylate는 가역적인 이독성을 유발하는 대표적인 약제이다. Salicylate에 의한 이독성의 경우 약물 복용 후 경도 혹은 중등도의 양측성, 대칭성 청력저하 및 이명이 발생하며, 이는 약물 복용을 중단하면 24~72시간 이후 회복된다.³⁾ 1855년 이탈리아의 화학자였던 Bertagnini는 salicylate ototoxicity를 최초로 문헌 보고하였다.⁴⁾ 당시 저자는 salicylate가 인간에게 미치는 영향을 실험하고자 직접 6 g의 salicylate를 복용하였고, 난청과 이명이 발생함을 경험하였다. 이 후 다른 실험자에게 7.5 g의 salicylate를 투여 후

에도 이명과 난청이 발생하였음을 문헌 보고하였다. 이후에도 salicylate 과량 복용 후 발생한 가역적인 청력 저하 및 이명에 대해서는 여러 차례 증례 보고가 있었다.⁵⁻⁷⁾

Salicylate intoxication 후 발생하는 청력 저하의 정도는 혈중 salicylate 농도에 비례한다고 한다.⁸⁾ 상기 환자의 경우 아스피린 과량 복용 후 35 dB 정도의 양측 청력 저하 및 이명이 발생하였으나 3일 후 정상 청력으로 회복되었고, 이명 또한 소실되었다. Salicylate의 혈중 농도는 약물 복용 당일 43.9 mg/dL로 높게 측정되었으나, 중독 3일째에는 0.0 mg/dL로 청력 변화와의 상관관계를 확인할 수 있었다.

Salicylate가 이독성을 유발하는 기전은 아직 정확히 알려지지 않았으나, 실험실 연구 결과 나선신경절 세포(spiral ganglion cells)에 염증 반응을 유발하여 이독성을 유발한다고 한다.⁹⁾ Wei 등³⁾은 출생 후 3일 된 쥐의 미성숙한 와우를 이용하여 salicylate를 처리한 후 대조군과 나선신경절 세포의 단면적 및 형태학적 변화를 비교하였는데, 연구 결과 대조군에 비해 salicylate를 처리한 군에서 나선신경절 세포의 단면적이 통계학적으로 유의하게 감소된 것을 확인할 수 있었다. 또한 세포자멸사(apoptosis)에 결정적인 역할을 하는 caspase의 발현이 증가한 것을 확인할 수 있었다. 이에 Wei 등은 고농도의 salicylate를 사용하는 경우 나선신경절 세포의 자멸사를 유도하는 유전자의 발현을 변화시키고, caspase 매개성 세포자멸사를 유도한다고 보고하였다. 하지만 연구 결과 salicylate는 와우의 유모세포에는 독성을 나타내지 않았다.

Salicylate가 이독성을 유발하려면 일반적으로 6~8 g/d 정도의 용량이 필요하다고 알려져 있으나, 10 g 이상을 복용하는 경우에는 치명적일 수 있다.^{10,11)} 상기 환자는 약 22 g의 아스피린을 복용하였으나 정도의 양측 청력 저하 및 전해질, 산 염기 장애 이외에는 이상 소견이 없었고, 3일 후 정상으로 호전되었다. Salicylate 중독 시 치명적인 경우에는 혼수, 뇌증, 저혈압, 폐부종, 간질, 응고 장애, 횡문근융해증 및 신부전 등이 나타날 수 있으며, 경증 혹은 중등도의 중독인 경우 발열, 산 염기 대사 장애, 이독성, 탈수, 구역 및 구토

등의 증상이 나타날 수 있다. 중독시 혈중 아스피린 농도를 측정하면서 지속적인 혈액검사(혈당, 전해질, 동맥혈 가스 분석) 및 소변검사를 시행하여, 합병증 발생 여부를 확인해야 한다.

Salicylate 중독 치료는 비위관 삽입 후 위세척 및 활성화탄 투여, 충분한 수액 공급, 소변의 알칼리화 등의 조치가 필요하며, 드물게 혈중 살리신산 농도가 80~100 mg/dL 이상이거나, 신부전 등이 합병되는 경우에는 혈액 투석이 필요할 수 있다.¹²⁾ 장용피복성 제제의 경우에는 독성이 지연되어 나타날 수 있기 때문에 지속적인 경과 관찰이 필요하다.

아스피린은 일반인이 쉽게 접할 수 있는 진통 소염제이지만 장기 복용하거나, 과량 복용 시 난청이나 이명이 발생할 수 있음을 주지해야 하며, 이러한 환자를 접할 때 주의 깊은 병력 청취가 필요하다.

REFERENCES

- 1) Yorgason JG, Fayad JN, Kalinec F. Understanding drug ototoxicity: molecular insights for prevention and clinical management. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5(3):383-99.
- 2) Huang MY, Schacht J. Drug-induced ototoxicity. Pathogenesis and prevention. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1989;4(6):452-67.
- 3) Wei L, Ding D, Salvi R. Salicylate-induced degeneration of cochlea spiral ganglion neurons-apoptosis signaling. *Neuroscience* 2010; 168(1):288-99.
- 4) Marchese-Ragona R, Marioni G, Marson P, Martini A, Staffieri A. The discovery of salicylate ototoxicity. *Audiol Neurotol* 2008;13(1): 34-6.
- 5) Allen JR. The woman who heard music: high salicylate levels and tinnitus. *Minn Med* 2008;91(11):44-5.
- 6) Wecker H, Laubert A. Reversible hearing loss in acute salicylate intoxication. *HNO* 2004;52(4):347-51.
- 7) Waltner JG. The effect of salicylates on the inner ear. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1955;64(2):617-22.
- 8) Boettcher FA, Salvi RJ. Salicylate ototoxicity: review and synthesis. *Am J Otolaryngol* 1991;12(1):33-47.
- 9) Basta D, Ernst A. Effects of salicylate on spontaneous activity in inferior colliculus brain slices. *Neurosci Res* 2004;50(2):237-43.
- 10) Myers EN, Bernstein JM. Salicylate ototoxicity; a clinical and experimental study. *Arch Otolaryngol* 1965;82(5):483-93.
- 11) Bernstein JM, Weiss AD. Further observations on salicylate ototoxicity. *J Laryngol Otol* 1967;81(8):915-25.
- 12) O'Malley GF. Emergency department management of the salicylate-poisoned patient. *Emerg Med Clin North Am* 2007;25(2):333-46.