

Granulocyte-Colony Stimulating Factor 투여 후 발생한 돌발성 난청

부산대학교 의과대학 이비인후과학교실
김선린 · 오세준 · 공수근 · 고의경

Sudden Sensorineural Hearing Loss after Granulocyte-Colony Stimulating Factor Administration

Seon-Lin Kim, MD, Se-Joon Oh, MD, PhD, Soo-Keun Kong, MD, PhD and Eui-Kyung Goh, MD, PhD
*Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Pusan National University College of Medicine and
Medical Research Institute, Busan, Korea*

– ABSTRACT –

Filgrastim® (Granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) is generally used to promote the increase of neutrophils to patients with neutropenia during chemotherapy or donors for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Its adverse effects were mainly reported as non-serious symptoms, such as back pain, headache, arthralgia and fever. A 29-year-old male was administered the Filgrastim as a HSCT donor. He accompanied left side hearing disturbance and tinnitus after 2 days from administration of the drug. He admitted to our department and underwent improvement of hearing after high dose steroid therapy. In this report, we describe a case of sudden sensorineural hearing loss (SSNHL) as an unreported adverse effect of G-CSF in the literature. (*J Clinical Otolaryngol* 2018;29:87-90)

KEY WORDS : Filgrastim · Neutrophil-to-lymphocyte ratio · Sudden sensorineural hearing loss · Granulocyte-colony stimulating factor.

서 론

돌발성 감각신경성 난청(Sudden sensorineural hearing loss, SSNHL)은 3개 이상의 연속된 주파수 영역에서 30 dB 이상의 감각신경성 난청이 확실한 원인 없이 3일 이내

에 갑자기 발생하는 경우로 정의되고 있다.¹⁾ 대부분 원인 불명으로, 혈관장애, 청신경 종양 등이 질병의 원인으로 밝혀져 있으며 그 이외에도 SSNHL의 원인에 대한 보고가 지속적으로 이루어지고 있는 실정이다.^{1,2)} 또한 ibuprofen, acetaminophen, aspirin, morphine, pegylated IFN/ribavirin, platinum-containing chemotherapeutic agents 등의 약물에 의해서도 SSNHL이 보고된 바 있다.³⁻⁶⁾

Filgrastim®(Granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)은 항암치료 중 발생한 호중구감소증 환자 또는 조혈모세포이식시 공여자에게 혈액내 호중구수 증가를 촉진하기 위한 목적으로 투여하는 약제이다.

논문접수일 : 2018년 3월 22일
논문수정일 : 2018년 4월 25일
심사완료일 : 2018년 5월 24일
교신저자 : 고의경, 49241 부산광역시 서구 구덕로 179
부산대학교 의과대학 이비인후과학교실
전화 : (051) 240-7335 · 전송 : (051) 246-8668
E-mail : gohek@pusan.ac.kr

본 증례에서는 조혈모세포 이식 공여자로서 Filgrastim[®]을 투여 받은 후에 발생한 SSNHL 환자에서 혈액학적 상태를 분석하고 SSNHL과의 관련성에 대해 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

29세 남자 환자는 좌측 귀의 청력저하로 내원하였다. 환자는 조혈모세포이식 공여자로 본원 혈액종양내과에서 Filgrastim[®](600 mcg qd IV)을 3일간 투여 받았다. 투여를 시작한 후 5일 뒤부터 웅-하는 양상의 이명이 지속되었으며 왼쪽의 이충만감을 동반하였다. 두통이나 어지럼증 등과 다른 기타 신경학적 증상은 없었다. 또한 환자는 과거 지방간 이외의 귀질환의 과거력이나 가족력도 없었다.

이학적 소견상 양측 고막은 정상이었으며 임피던스 청력검사상 양측 A형의 고실도 소견을 보였다. 표준순음청력검사상 Fig. 1과 같이 우측 귀의 기도청력역치는 6분법으로 10 dB, 좌측 귀의 기도청력역치는 60 dB로 나타났다. 좌측 SSNHL 진단하에 입원하여 고용량 스테로이드 요법(methylprednisolone 48 mg qd, per oral)을

Filgrastim[®] 투여 후 9일 재부터 6일간 시행하였다. Filgrastim[®] 투여 후 4일째 시행한 혈액 검사상 호중구/림프구비(Neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)는 7.92로 증가되어 있었으며, 귀 증상이 나타난 투여 후 5일에도 NLR이 6.17로 증가되어 있는 소견을 보였다. Filgrastim[®] 투여 후 9일에는 2.36으로 정상 범주의 결과를 보였다 (Table 1). 기질적인 문제를 배제하기 위해 촬영한 뇌 양전자단층촬영에서는 특이 소견을 보이지 않았다. 청성 뇌간유발반응 검사는 Filgrastim[®] 투여 후 13일에 시행하였으며 V파의 역치가 좌측 40 dB, 우측 30 dB의 소견을 보였다. 검사는 Filgrastim[®] 투여 후 15일에 시행한 표준순음청력검사서 좌측 귀의 청력은 정상소견을 보였고 이명 또한 사라져 퇴원하였다. 퇴원 후 외래에 내원하여 최종적으로 시행한 표준순음청력검사상 우측 9 dB, 좌측 16 dB의 정상 기도청력역치를 보였으며 더 이상 청력저하와 이명 등의 불편감을 호소하지 않아 치료를 종료하였다(Fig. 2).

고찰

SSNHL은 바이러스 감염과 혈관장애가 주된 발병기

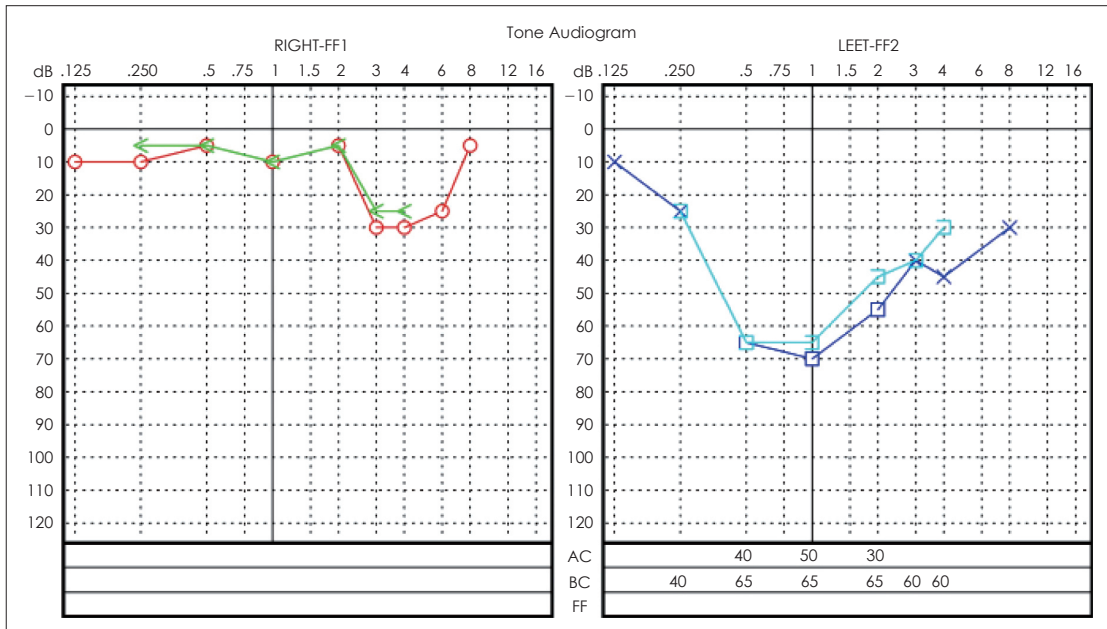


Fig. 1. Pure tone audiograms of both ears performed on 9th day after administration of G-CSF.

Table 1. Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR) of the patient

	Reference	2015.08.28	2015.09.29 4th day*	2015.09.30 5th day*	2015.10.07 9th day*	2015.10.12
WBC (10 ⁶ /μL)	4.0–11.0	10.61	40.42	39.29	6.33	9.23
Segment neutrophil	40–73	57	81.6	74	63.5	69.6
Lymphocyte	20–44	32	10.3	8	26.9	22.8
NLR	0.78–3.53	1.78	7.92	6.17	2.36	3.05

* : Day after administration of the G-CSF

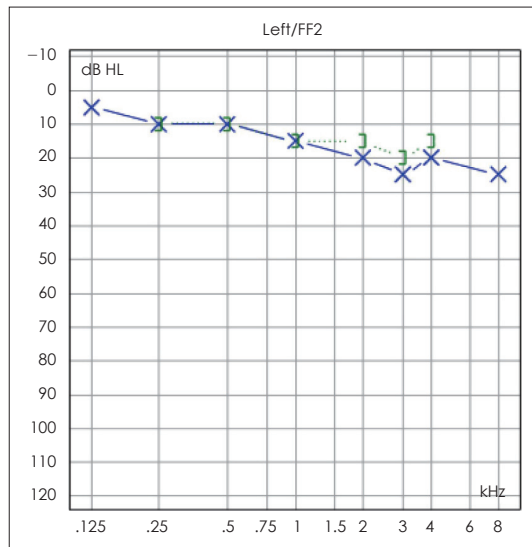


Fig. 2. Final pure tone audiograms of left side performed on 15th day after administration of G-CSF shows normal hearing level.

전으로 알려져 있으며 그 외에 와우막 파열, 자가면역성 질환, 청신경 종양, 유전 질환, 종양, 이독성 약물 및 기타 원인 등이 있다.

본 환자에게 투여된 Filgrastim[®]은 Granulocyte-colony stimulating factor(G-CSF)로서, 호중구의 생성, 성숙, 활성을 자극해서 호중구의 이동을 촉진시키고, 성숙된 세포의 기능적 활성을 증가시켜 세포독성을 증가시킨다. 확실한 작용기전은 아직 밝혀지지 않았으나 단백질 합성의 2차적 전달경로에 의해 작용하는 것으로 보인다.^{8,9)} 임상적으로는 현저한 호중구감소증을 보이는 골수억제성 항암제를 투여받는 비골수성 종양 환자에게 흔히 투여되고 있으며, 조혈모세포이식시에 호중구수 증가 촉진 목적으로도 투여되고 있다. Filgrastim[®] 투여 후 약물의 이상 반응은 일반적으로 경미하고 용량 의존

적이며, 말초 조혈모세포의 동원 기증자 중에서는 51에서 이상반응이 확인되어 있으며, 주로 요통 24건(47.1%), 두통 10건(19.6%), 관절통 8건(15.7%), 발열 6건(11.8%) 등으로 보고되었다. 주요 이상반응 중 이독성은 현재까지 확인이 되지 않았다. Filgrastim[®]를 투여하면 처음 24시간 이내에 호중구가 빠르게 상승하기 시작하여 3~5일에 정상상태에 이르게 되며, 투여를 중단하고 나면 2일 이내에 절대호중구수가 50%까지 감소하여 4~7일 후 정상으로 회복된다. 목표로 하는 호중구수에 이르기까지 투여를 시도하기도 한다.

본 환자는 증상 발생 5일 전부터 3일간 Filgrastim[®]을 투여받았으며, 약제 투여 마지막 날 시행한 혈액검사에서 호중구/림프구비(Neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)은 7.92, 약제 투여를 중단하고 1일이 지난 날인 증상 발생 당일 NLR이 6.17로 참고 범위에 비해 매우 높았다. 반면에 증상이 발생하고 스테로이드 사용 후 7일이 지난 후의 NLR은 정상 범위에 있음을 확인할 수 있다.

NLR은 일반 혈액검사에서 림프구에 대한 호중구수를 나타낸 수치로서, 호중구가 활성산소유리, 단백분해효소의 작용을 촉진, 염증반응을 매개하여 조직 손상을 일으키기 때문에 그 수치가 높을수록 전신적인 염증 반응이 촉진되어 있다는 것을 의미한다.^{8,9)} NLR은 심혈관계질환, 췌장염, 악성 종양, 궤양성 장염이나 류마티스관절염과 같은 만성 염증성 질환에서 증가되어 있으며, NLR이 높을수록 해당 질병의 경과와 예후가 나쁘다고 보고되어 왔다.¹⁰⁾ NLR은 그 동안 다양한 인구분포에서 측정되어 왔으며, 아직 국제적인 정상 수치가 정의되지는 않은 상태이고 이에 대한 참고 수치가 계속 연구되고 있다. Gary 등은 NLR의 증가가 사지 허혈 및 다른 혈관종말점의 질환과 유의하게 관련이 있다는 연구결과와 함께 NLR에 대해 환자군 및 정상 대조군의 cut off 값

으로 NLR >3.95을 제시한 바 있고, Seo 등의 연구 결과도 상기 내용에 합당하다고 보고하였다.^{10,12)} 최근 Forget 등은 NLR의 정상 수치로 참고할 만한 범위를 0.78~3.53으로 보고하였다.¹³⁾

최근 SSNHL 환자들에서 NLR이 일반인에 비해 훨씬 높게 관찰되었고, SSNHL 환자 중에서도 NLR이 높을수록 예후가 좋지 않다는 결과가 발표되었다.^{7,8)} SSNHL의 발생에 있어서도 염증 반응과 동맥의 혈전증이 병리기전으로 작용할 수 있기 때문에, NLR의 증가가 그것을 증명하는 지표가 될 수 있을 것이다.⁸⁻¹⁰⁾

본 사례에서 특별한 과거력이 없는 환자에게 돌발적으로 나타난 좌측의 이명과 청력 손실은 NLR의 정상화와 함께 비교적 급격히 좋아졌는데, 따라서 이는 G-CSF의 작용에 의해 NLR이 증가함에 따라 발생한 SSNHL으로 생각할 수 있다.

결 론

Filgrastim[®]은 호중구수를 증가시키기 위해 투여하는 약제이며, 결국 NLR를 증가시키는 결과를 가져온다. NLR의 증가는 그 동안 주로 만성질환과 심혈관계 질환에서 질병의 경과나 예후를 예측하는 지표로서 연구되어 왔으며, 그 주된 병리기전으로는 염증 반응과 혈관 내의 혈전생성으로 생각된다. 이러한 기전은 또한 SSNHL의 다양한 병리 기전 중 하나로 알려져 있다. 본 증례에서는 그 동안 보고된 SSNHL의 원인으로 추정할 만한 인자가 없는 환자에서 G-CSF 투여 후 NLR의 증가와 함께 SSNHL이 발생하였고, G-CSF 투여 중단 후 NLR의 정상화와 함께 청력도 호전된 것으로 보아 G-CSF의 작용으로 인한 이상 반응으로 SSNHL이 발생하였다고 사료되어 이를 보고하는 바이다.

중심 단어 : 과립구 세포군 촉진인자 · 호중구립프구비 · 돌발성 난청.

본 연구는 2018년 부산대학교병원 임상연구비 지원으로 이루어졌음.

REFERENCES

1) Lin RJ, Krall R, Westerberg BD, Chadha NK, Chau JK.

Systemic review and meta-analysis of the risk factors for sudden sensorineural hearing loss in adults. Laryngoscope 2012;122:624-35.

- 2) Chau JK, Lin JR, Atashband S, Irvine RA, Westerberg BD. *Systematic review of the evidence for the etiology of adult sudden sensorineural hearing loss. Laryngoscope 2010;120:1011-21.*
- 3) Leache L, Aquerrera I, Moraza L, Ortega A. *Morphine-induced hearing loss. Am J Health Syst Pharm 2016;73:1840-3.*
- 4) Mendes-Correa MC, Bittar RS, Salmito N, Oiticica J. *Pegylated interferon/ribavirin-associated sudden hearing loss in a patient with chronic hepatitis C in Brazil. Braz J Infect Dis 2011;15:87-9.*
- 5) Guvenc MG, Dizdar D, Dizdar SK, Okutur SK, Demir G. *Sudden hearing loss due to oxaliplatin use in a patient with colon cancer. J Chemother 2016;28:341-2.*
- 6) Jang WI, Kim YS, Kim DW, Lee BD. *A Case of Bilateral Sudden Sensorineural Hearing Loss Occurring after Taking the Aspirin. J Clinical Otolaryngol 2010;21:67-70.*
- 7) Kocak HE, Elbistanli MS, Acipayam H, Alakras WME. *Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios related with formation of sudden hearing loss and its prognosis? Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2017;6:383-6.*
- 8) Kum RO, Ozcan M, Baklaci D, Yurtsever Kum N. *Investigation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume in sudden hearing loss. Braz J Otorhinolaryngol 2015;81:636-41.*
- 9) Fauzia Imtiaz, Kashif Shafique, Saira Saeed Mirza, Zeenat Ayoob. *Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. Int Arch Med 2012;5:2.*
- 10) Seo JY, Suh CH, Jung JY, Kim AR, Yang JW, Kim HA. *The neutrophil-to-lymphocyte ratio could be a good diagnostic marker and predictor of relapse in patients with adult-onset Still's disease: A STROBE-compliant retrospective observational analysis. Medicine 2017;96(29):e7546.*
- 11) Xiaoding Wang, Guangyu Zhang, Xuejun Jiang, Hongling Zhu, Zhao Lu, Lin Xu. *Neutrophil to lymphocyte ratio in relation to risk of all-cause mortality and cardiovascular events among patients undergoing angiography or cardiac revascularization: a meta-analysis of observational studies. Atherosclerosis 2014;234:216-23.*
- 12) Thomas Gary, Martin Pichler, Klara Belaj, Franz Hafner. *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Its Association with Critical Limb Ischemia in PAOD Patients. PLoS ONE 2013; 8(2):e56745.*
- 13) Patrice Forget, Celine Khalifa, Jean-Philippe Defour, Dominique Latinne. *What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? BMC Res Notes 2017;10:12.*