

고위험군 신생아에서 항생제 투여 후의 뇌간 청각유발전위 검사

을지의과대학교 재활의학교실, 한양대학교 의과대학 재활의학교실*, 을지의과대학교 소아과학교실**

이강식 · 박시복* · 김현정 · 윤동환 · 윤혜선** · 김홍준

– Abstract –

Brainstem Auditory Evoked Potential After Antibiotics Use in High-Risk Neonates

Kang Sik Lee, M.D., Si Bog Park, M.D.*, Hyun Jung Kim, M.D., Dong Hwan Yun, M.D., Hye Sun Yoon, M.D.**, Hong Joon Kim, M.D.

Department of Rehabilitation Medicine, Eulji Hospital, Eulji University School of Medicine,
Department of Rehabilitation Medicine, Hanyang University College of Medicine*,
Department of Pediatrics, Eulji Hospital, Eulji University School of Medicine**

Objectives: To evaluate the relationship between the brainstem auditory evoked potential (BAEP) and the risk of hearing impairment in high-risk neonates treated with antibiotics.

Methods: Control group consisted of 30 high-risk neonates treated without antibiotics therapy and experimental group consisted of 30 high-risk neonates treated with antibiotics therapy. Gestational age, corrected age at the BAEP study, birth weight, medical history and type and dose of antibiotics were analyzed.

Results: Corrected age at the BAEP study, perinatal asphyxia, infection, antibiotics correlated with the latency of the BAEP study significantly ($p < 0.05$). Prematurity, perinatal asphyxia, antibiotics had influence on the latency of the BAEP study significantly ($p < 0.05$). Wave V latency and III-V and I-V interpeak intervals at 70 dB and 30 dB, I-III interpeak interval at 30 dB in the experimental group prolonged as compared with the latencies of control group ($p < 0.05$). There was no significant difference in the latency of the BAEP study between different antibiotics types ($p > 0.05$).

Conclusion: This study showed that antibiotics may be one of risk factors that induce the hearing impairment in high-risk neonates and the brainstem auditory evoked potential study may be important in screening of the hearing impairment in high-risk neonates treated with antibiotics therapy.

Key Words: Brainstem auditory evoked potential, High-risk neonates, Antibiotics, Hearing impairment

서 론

최근 의학기술의 발달로 미숙아를 비롯한 고위험군 신생아의 생존율이 높아지고 있으며, 신생아 중환자실에서 치료받은 환아에 있어서 청각장애의 발생은 약 1%정도로 약 0.1~0.3%의 선천적인 청각장애 발생률

보다 더 높은 것으로 알려져 있다.^{1,2} 신생아의 청각능력을 조기에 평가할 수 있는 방법 중의 한가지가 뇌간 청각유발전위 검사이며,³ Cox 등⁴은 뇌간 청각유발전위 검사 결과 중 V파 잠시를 청각능력을 나타내는 효과적인 지표로 제시하였다.

뇌간 청각유발전위 검사(Brainstem Auditory

Address reprint requests to Kang Sik Lee, M.D.

Department of Rehabilitation Medicine, Eulji Hospital
#280-1 Hagee-dong, Nowon-gu, Seoul 139-711, Korea

TEL : 82-2-970-8315, FAX : 82-2-972-0068, E-mail : cynikid@naver.com

Evoked Potential: BAEP)는 소리자극이 청신경에서 뇌간까지 전도되는 과정 중 각각의 신경원에서 유발되는 전기신경학적인 반응을 기록하는 것으로,⁵ 신생아에서 효과적이고 객관적으로 청각능력을 평가할 수 있는 검사방법 중의 하나이다.⁴ 또한 비침습적이고, 진정제, 마취제나 수면상태 등에도 별다른 영향을 받지 않아 신생아에서 매우 유용한 검사이다.⁶

청각 장애의 위험인자로는 주산기 감염, 극소체중아, 신생아 가사, 고빌리루빈혈증, 또는 뇌성마비 등이 있다.⁷ 또한, 고위험군 신생아는 출생 후 신생아 집중치료 시에 여러 가지 합병증으로 인해 항생제를 투여 받는 경우가 많은데, 이러한 항생제 중 주로 aminoglycoside나 vancomycin이 이독성의 부작용을 나타내는 것으로 알려져 있다. Aminoglycoside는 성인에서 반복적으로 투여하거나 장기간 사용하였을 경우 이독성이 발생할 수 있다고 하였고,⁸ vancomycin을 투여한 성인의 약 2% 미만에서 이독성이 발생하였다는 보고도 있다.⁹ 또한 cephalosporin계 항생제의 경우 일반적으로 이독성을 유발할 가능성은 적은 것으로 알려져 있으나, 3세대 cephalosporin 항생제인 ceftazidime과 1세대 cephalosporin 항생제인 cephazolin이 동물 실험에서 이독성을 유발할 수 있다는 보고가 있었으며, 1세대 cephalosporin 항생제인 cephalexin이 인체에서 이독성을 일으킨 사례도 보고되었다.¹⁰⁻¹² 그러나 성인에서와 같이, 고위험군 신생아에게 투여되는 항생제가 실제로 청각 장애를 유발하는지에 대한 연구가 부족한 것이 현실이다.

이에 본 연구에서는 기존에 이독성의 부작용을 가진 것으로 알려진 aminoglycoside와 vancomycin을 포함하여 항생제 치료를 받았던 고위험군 신생아를 대상으로 선별 검사로서 뇌간 청각유발전위 검사를 시행하여 항생제가 신생아의 청각에 미치는 영향을 조사해 보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

2004년 1월부터 2005년 3월까지 을지병원 소아과에서 뇌간 청각유발전위 검사가 의뢰된 신생아 중, 미숙아, 주산기 가사, 고빌리루빈혈증, 저체중 출생, 감염, 두개강내 출혈 등의 위험인자를 갖고 있으며 을지병원 신생아 중환자실에 입원하여 감염, 염증 등의 치료를 위해 항생제를 투여한 30명을 대상으로 하였으며, 대조군은 위험인자를 갖고 있으나 항생제 치료는 받지 않은 신생아 30명을 대상으로 하였다. (Table 1, 2, 3)

실험군 30명의 성별분포는 남아 14명, 여아 16명이었으며, 재태연령은 평균 37주±4.8일이었고, 교정연령은 평균 43주±4.7일이었고, 출생체중은 평균 2774.0±791.3 g이었다. 대조군 30명의 성별분포는 남아 15명, 여아 15명으로 재태연령은 평균 38주±4.7일이었고, 교정연령은 평균 44주±3.0일이었고, 출생체중은 평균 3357.7±418.8 g이었다. 실험군 영아의 출생체중은 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 적었으며 (p<0.01), 재태연령과 교정연령은 실험군과 대조군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. (Table 1)

2. 연구방법

의무기록의 열람을 통해서 환자의 출생력, 병력 및 투여된 항생제의 종류와 투여 기간을 조사하였다. 항생제의 투여량은 각 환자의 체중에 맞추어 투여되었고, vancomycin은 약물의 혈중 농도를 측정하여 투여량이 조절되었음을 확인하였다. 재태연령은 Dubowitz 정의 13에 의해 출생 주수를 측정하여 기록하였으며, 재태연령에 검사일까지의 기간을 합산하여 교정연령을 구하였다. 검사실은 외부 자극을 차단하기 위하여 조용하고 어둡게 하였으며, 검사시 근육 긴장의 영향을 배제하기 위하여 10% chloral hydrate 0.5 ml/kg를 복용시켜

Table 1. General Characteristics of Subjects

	Experimental group	Control group
Number of cases	30	30
Sex		
Female : Male	16:14	15:15
Gestational age (week±day)	37±4.8	38±4.7
Corrected age at the BAEP1 study	43±4.7	44±3.0
Birth weight (g)	2774.00±791.30*	3357.67±418.81

Values are mean±standard deviation.

*p<0.01

1. BAEP: Brainstem auditory evoked potential

완전히 잠든 상태에서 시행하였다.

뇌간 청각유발전위 검사는 Viking IV®(Nicolet, USA)를 사용하였고, 10~20 국제뇌파 기록법에 따라 접지전극은 Fz에, 활성 기록전극과 기준전극은 각각 양쪽 외이(A1, A2)와 Cz에 표면전극을 부착하였고, 전

극간 임피던스가 5 k Ω 이하로 유지된 경우에 검사를 시작하였다. 자극의 강도는 한쪽 귀에 각각 30 dB과 70 dB의 alternating click을 1000번씩 자극하였고, 동시에 차폐를 위하여 각각 20 dB과 30 dB의 white noise를 반대쪽 귀에 자극하였으며, 이를 두 번 이상

Table 2. Characteristics of Experimental Group

Patient (No.)	Sex	Gestational age (week+day)	Corrected age at the BAEP ¹ study (week+day)	Birth weight (g)	Major diagnosis	Type and duration of antibiotics (day)
1	F ²	34+1	37+1	2070	I ¹ , LBWI ⁵ , P ⁶	A ¹³ 4, AS ¹⁴ 7, C1 ¹⁵ 4
2	M ³	40+2	42+6	2900	AP ⁷	AM ¹⁶ 8, C3 ¹⁷ 8
3	M	40+3	44+6	2990	ICH ⁸ , S ⁹	AM 5, AS 6
4	F	36+6	38+6	3200	AP, P	A4, AM 2, AS 9, C3 2
5	F	36+0	44+1	2500	HB ¹⁰ , P	AS 4, C3 4
6	M	34+6	39+2	2350	LBWI, P	AS 7, C3 7
7	F	40+4	48+1	2980	I	AS 8, C3 8
8	F	30+4	35+4	1420	LBWI, P	A 6, AS 13, C3 12
9	M	40+1	46+6	3260	AP, I	AS 5, C3 5
10	M	32+5	42+0	1080	AP, LBWI, P	AS 9, C3 9
11	M	40+1	47+5	3250	SP ¹¹	AS 1, C3 4, M ¹⁸ 4, V ¹⁹ 40
12	F	40+0	41+3	3470	I	AS 6, C3 6
13	F	41+2	45+2	3820	ICH, S	AS 7, C3 7
14	M	38+0	45+2	2940	SP	A 14, AS 2, C3 2, MT ²⁰ 7, V 10
15	M	39+0	44+3	2900	AP	AS 6, C3 6
16	F	40+6	52+1	3480	I, S	AS 8, C3 8
17	M	37+5	41+3	2680	HB, SP	A 16, AS 3, C3 2, V 11
18	M	38+1	46+5	3100	AP, I	AS 7, C3 7
19	F	39+3	46+2	4650	CH ¹² , I	AS 5, C3 5
20	F	33+0	39+2	3100	AP, I, P	AS 9, C3 9
21	F	40+2	47+0	2770	I	AS 8, C3 8
22	F	32+4	38+6	1920	AP, I, LBWI, P	AS 9, C3 9
23	F	39+0	45+5	3760	HB, I	AS 4, C3 4
24	M	37+0	42+0	1745	LBWI, I	AS 10, C3 10
25	F	39+3	45+0	2760	AP	AS 8, C3 8
26	M	40+1	44+1	3250	SP	AS 1, C3 4, M 4, V 2
27	M	36+2	45+0	1815	LBWI, P, I	A 4, AS 11, C3 8
28	F	35+1	41+6	1685	HB, LBWI, P	AS 10, C3 10
29	M	40+4	49+1	3390	I	AM 11, C3 11
30	F	36+1	41+5	1985	LBWI, P, I	AS 11, C3 11

¹. BAEP: Brainstem auditory evoked potential, ². F: Female, ³. M: Male, ⁴. I: Infection,

⁵. LBWI: Low birth weight infant, ⁶. P: Prematurity, ⁷. AP: Asphyxia, ⁸. ICH: Intracra-nial hemorrhage,

⁹. S: Seizure, ¹⁰. HB: Hyperbilirubinemia, ¹¹. SP: Sepsis, ¹². CH: Congenital malformation of heart, ¹³. A: Aminoglycoside,

¹⁴. AS: Ampicillin/Sulbactam, ¹⁵. C1: First generation cephalosporin, ¹⁶. AM: Ampicillin, ¹⁷. C3: Third generation cephalosporin,

¹⁸. M: Meropenem, ¹⁹. V: Vancomycin, ²⁰. MT: Metronidazole

반복 시행하여 파형이 반복적으로 관찰되는 것을 기록하였다. 뇌간 청각유발전위의 분석은 Jewett과 Williston의 방법¹⁴에 의거하여, 각 파의 정점까지의 전도시간을 잠시로 측정하였다. 각 파의 형태가 뚜렷하지 않거나, 2회 이상 반복 시행시에도 일관성 있게 나오지 않는 파들의 잠시는 제외하였다.

통계학적 처리는 SPSS version 11.5를 사용하였고, 뇌간 청각유발전위 검사 소견과 각 위험인자의 상관관계를 알아보기 위해 Pearson 상관계수 및 Spearman

순위상관을 시행하였고, 뇌간 청각유발전위 검사 소견에 영향을 미치는 인자를 분석하기 위해 중다선형 회귀 분석을 시행하였고, 대조군과 실험군 간의 재태연령, 교정연령, 출생체중 및 양쪽에서 측정된 I, III, V파의 잠시의 평균값과 I-III, III-V, 그리고 I-V파간잠시의 평균값을 비교분석하기 위해 독립 표본 T-검정을 시행하였다. p값이 0.05보다 작을 때 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

Table 3. Characteristics of Control Group

Patient (No.)	Sex	Gestational age (week+day)	Corrected age at the BAEP ¹ study (week+day)	Birth weight (g)	Major diagnosis
1	M	37+4	47+5	3270	I ²
2	M	38+0	42+3	2600	HB ³
3	F	37+0	45+6	3200	HB
4	M	41+3	48+0	3960	HB
5	M	40+0	46+1	3200	HB
6	M	39+1	41+1	3570	CLP ⁴
7	M	39+0	43+4	277	I
8	F	38+1	43+6	3710	HB
9	F	40+0	44+4	3700	HB
10	F	40+0	45+2	3650	HB
11	M	38+0	42+4	2850	HB
12	M	36+6	42+4	2830	HB, P ⁵
13	F	39+0	43+2	3250	HB
14	F	40+0	44+0	3700	HB
15	F	38+1	41+5	3300	HB
16	M	40+0	46+5	3640	HB
17	F	37+2	44+3	2900	HB
18	F	38+4	42+2	3810	HB, CA
19	F	36+1	43+6	2520	HB, P
20	M	40+1	57+6	3800	ICH ⁶
21	F	36+0	40+5	3140	HB, P
22	F	39+6	44+1	3940	HB
23	F	35+0	40+1	3320	HB, P
24	F	41+4	45+4	3100	HB
25	M	39+6	43+0	3900	HB
26	M	38+4	43+1	2900	HB
27	M	37+3	45+3	3400	HB
28	M	39+3	44+0	3300	HB
29	F	40+2	44+2	3900	HB
30	M	37+4	44+0	3600	HB

¹. BAEP: Brainstem auditory evoked potential, ². I: Infection, ³. HB: Hyperbilirubinemia, ⁴. CLP: Cleft lip & palate, ⁵. P: Prematurity,

⁶. ICH: Intracranial hemorrhage

결 과

1. 고위험군 신생아의 주 진단과 뇌간 청각유발전위 검사

고위험군 신생아의 주 진단 중 교정연령(Pearson's correlation coefficient=-0.293, $p<0.05$), 주산기 가사(Spearman's rho=0.306, $p<0.05$), 감염(Spearman's rho=0.387, $p<0.05$), 항생제(Spearman's rho=0.305, $p<0.05$)의 인자가 뇌간 청각유발전위 검사 소견과 통계적으로 유의한 상관 관계를 보였다. 단변수 분석을 통해 교정연령, 출생체중, 미숙아, 저체중 출생, 주산기 가사, 항생제가 모델에 포함되었고, 회귀분석에서 미숙아, 주산기 가사, 항생제의 인자가 뇌간 청각유발전위 검사 소견에 통계적으로 유의하게 영향을 미쳤다. ($p<0.05$)(Table 4)

2. 투여항생제 종류와 투여 기간

투여된 항생제는 ampicillin/sulbactam이 29명으로 가장 많았으며, 투여 기간은 vancomycin이 15.75일로 가장 길었다. (Table 5) 실험군에서 항생제를 1종만 투여한 경우는 없었으며, 1인당 평균 2.5종의 항생제를 사용하였다. 항생제 중 aminoglycoside를 투여한 경우는 7명이었으며, vancomycin을 투여한 경우는 4명이었고, 그중 aminoglycoside와 vancomycin을 동시에 투여한 경우는 2명이었다.

3. 뇌간 청각유발전위 검사

항생제를 투여한 고위험군 신생아에서 뇌간 청각유발전위 검사 소견은 70 dB의 음의 자극시 V파 잠시와 III-V, I-V 파간잠시 및 30 dB의 음의 자극시 V파 잠시와 I-III, III-V, I-V 파간잠시가 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 연장되었다. ($p<0.05$)(Table 6)

Table 4. Relations of Major Diagnosis and Results of BAEP Study

Major diagnosis	Regression coefficients	
	β	p
Antibiotics	0.122	0.038
Birth weight	-0.029	0.084
Corrected age at the BAEP study	-0.375	0.061
Low birth weight	-0.321	0.067
Perinatal asphyxia	0.095	0.032
Prematurity	0.306	0.039

Table 5. Characteristics of Antibiotics

Type	Number of cases (No.)	Average duration (day)
Aminoglycoside		
Amikacin	4	10.00
Gentamycin	3	4.30
Cephalosporin		
Cefazolin	1	4.00
Cefotaxime	28	6.93
Meropenem	2	4.00
Metronidazole	1	7.00
Penicillin		
Ampicillin	3	7.00
Ampicillin/Sulbactam	29	6.69
Vancomycin	41	5.75

4. 항생제 종류별 뇌간 청각유발전위 검사

항생제를 투여한 실험군을 aminoglycoside와 vancomycin을 사용한 군(n=9)과 그 외의 항생제를 사용한 군(n=21)으로 나누어 뇌간 청각유발전위 검사 소견을 비교해 보았을 때 통계적으로 유의한 차이는 없었다. (p<0.05)(Table 7)

고 찰

신생아에서 청각장애를 조기발견하기 위한 선별검사 중, 뇌간 청각유발전위 검사는 객관적이고 매우 유용한 검사이다.¹⁵ 뇌간 청각유발전위 검사는 음자극에 의해서 청신경 및 뇌간내 청각전달로에서 유발된 잠복시간 10 msec내에 기록되는 5~7개의 파로 구성된 활동전위로서,¹⁶ 뇌간 청각유발전위 검사 시행 시 사용되는 음자극의 강도는 적어도 두 개 이상의 음의 자극을 주어 검사

하여야 하며 이중 저강도의 음의 자극으로는 30 dB(또는 40 dB)과 고강도의 음의 자극으로는 60 dB(혹은 70 dB)이 많이 이용되고 있다.¹⁷ Stein 등¹⁸에 의하면 신생아에서 저강도의 음자극에서만 비정상적인 뇌간 청각유발전위의 소견을 보이는 환자의 대부분은 일시적인 전도성 청각장애일 가능성이 높은 반면에 저강도와 고강도의 음자극 모두에서 비정상적인 뇌간 청각유발전위 소견을 보이는 환자의 약 반수는 심각한 청각상의 문제가 있을 가능성이 높다고 하였다. 이에 본 연구에서는 저강도와 고강도의 음자극을 모두 검사하였으며, 저강도의 음자극강도로는 30 dB, 고강도의 음자극강도로는 70 dB를 사용하였으며, 항생제를 투여한 신생아군의 뇌간 청각유발전위 검사 소견에서 30 dB과 70 dB 모두에서 잠시와 파간잠시의 연장이 관찰되어, 일시적인 전도성 청각장애보다는 더 심각한 청각 이상이 있을 가능성이 있으며 이에 대해 지속적인 추적 관찰을 하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

신생아의 항생제 사용에서 aminoglycoside는 주로

Table 6. Peak Latencies and Interpeak Intervals of BAEP Study

	30 dB		70 dB	
	Experimental group	Control group	Experimental group	Control group
I	2.27 ± 0.45	2.24 ± 0.66	1.67 ± 0.39	1.50 ± 0.41
II	14.66 ± 0.70	4.36 ± 0.87	3.93 ± 0.64	3.61 ± 0.73
V	6.84 ± 0.69*	6.39 ± 0.92	5.99 ± 0.72*	5.45 ± 0.85
I-III	2.38 ± 0.42*	2.14 ± 0.44	2.26 ± 0.36	2.11 ± 0.54
III-V	2.18 ± 0.25*	2.03 ± 0.29	2.07 ± 0.33*	1.83 ± 0.23
I-V	4.60 ± 0.47*	4.15 ± 0.59	4.35 ± 0.55*	3.94 ± 0.67

Values are mean ± standard deviation.

* p<0.05

Table 7. Peak Latencies and Interpeak Intervals of BAEP Study

	30 dB		70 dB	
	AVG ¹	OAG ²	AVG ¹	OAG ²
I	2.49 ± 0.70	2.14 ± 0.63	1.69 ± 0.42	1.42 ± 0.39
III	4.60 ± 0.94	4.26 ± 0.84	3.88 ± 0.75	3.50 ± 0.71
V	6.65 ± 0.93	6.28 ± 0.92	5.69 ± 0.89	5.34 ± 0.84
I-III	2.11 ± 0.48	2.14 ± 0.43	2.18 ± 0.69	2.08 ± 0.48
III-V	2.04 ± 0.30	2.02 ± 0.29	1.81 ± 0.23	1.84 ± 0.23
I-V	4.15 ± 0.52	4.15 ± 0.63	3.99 ± 0.81	3.92 ± 0.63

Values are mean ± standard deviation.

* p<0.05

¹. AVG: Aminoglycoside and vancomycin group, ². OAG: Other antibiotics group

출생 3일 이전의 급성 신생아 패혈증의 치료에, vancomycin은 주로 출생 3일 이후에 발생하는 지연성 신생아 패혈증의 치료에 사용된다.⁹ Aminoglycoside로 인한 이독성은 혈중 농도나 투여량과의 상관 관계가 비교적 명백한 것으로 알려져 있다.⁸ 몇몇의 연구에서는 신생아에서 aminoglycoside의 비교적 안전한 투여량 및 투여횟수를 연구하여 제시하였으나 청각장애를 유발할 수 있는 동반된 위험인자를 보정하지 않았기 때문에 큰 의미는 없을 것으로 생각된다.⁹ Borradori 등⁷은 8명의 소아에서 청각장애와 aminoglycoside 투여에 관한 연구를 하였는데, 혈중 농도보다는 누적투여량이나 투여일수가 청각장애와 관계가 깊다고 하였다. McCormack 등⁸은 aminoglycoside로 인한 이독성은 비가역적이고 후유증이 크기 때문에 5일 이상 aminoglycoside를 투여하는 환자에게는 주의 깊은 관찰이 필요하며, 이상 증상이 나타날 때는 바로 투여를 중지해야 한다고 하였다.

Vancomycin에 의한 이독성의 발생빈도는 연구에 따라 다양한 것으로 보고되어 왔으며,¹⁹ 신생아에서의 vancomycin의 이독성에 대한 연구는 그리 많지는 않다. George 등²⁰은 vancomycin 투여 및 혈중 농도가 이독성의 원인일 것이라고 하였으나, 이독성이 vancomycin의 흔한 부작용이 아닐 것으로 생각하였고, 발생빈도도 작을 것이라고 하였다. 반면 de Hoog 등²¹은 vancomycin을 투여한 신생아에서 청각장애와 vancomycin 혈중 농도는 연관성이 부족하다고 하였고, Lutz 등²²은 다른 이독성이 있는 약제와 병합하지 않은, 적정량의 vancomycin 투여는 aminoglycoside에 비해 이독성을 유발할 위험성이 매우 적다고 하였으며, 신장 기능이 정상인 성인에서 vancomycin이 청각장애를 유발할 가능성은 적다는 보고가 있고,²³ vancomycin을 투여한 성인에서 발생한 이독성은 높은 혈청 농도와 관계가 있다는 보고가 있지만,²⁴ 체액양의 변화와 신장 기능의 성숙도의 차이로 인해 신생아에서는 성인과는 다른 약력학을 가지게 된다.²¹ 또한 vancomycin은 낮은 제거율을 갖고 있어, 일단 이독성이 발생하게 되면 투약을 중지해도 내이에 미치는 영향이 지속된다.²⁵ 그래서 신생아에게 vancomycin을 투여할 경우에는 반드시 체중 및 교정연령을 고려하여 용량을 개별화하여 부작용을 최소로 하여야 한다.²⁶ 본 연구의 실험군에서도 vancomycin을 투여한 환아들은 평균 4.25종의 항생제를 투여받은 것으로 나타나, 여러 종류의 항생제 투여 후에도 임상적인 호전이 관찰되지 않은 환아에게 vancomycin을 투여했음을 알 수 있다.

Aminoglycoside와 vancomycin의 투여는 청신경에 손상을 주게 되는데, 내이의 고주파 모세포부터 손상을 받고, 중주파와 저주파 모세포가 차례로 손상을 받아 결국 비가역적인 청각 장애를 가져오게 된다.²⁰ 그래서,

성인에서 aminoglycoside나 vancomycin에 의한 청각장애는 초기에 주로 고주파 감각신경성 청력손실의 형태로 발생하고, 이 경우 청력손실 전에 주로 이명을 호소하는 것으로 보고되고 있다.¹⁹

Aminoglycoside와 vancomycin의 병합 투여시에 이독성이 더 커지는 것으로 보고된 바가 있으며, 이는 aminoglycoside의 이독성을 vancomycin이 증대시키는 것으로 생각된다.²⁵ 본 연구에서도 aminoglycoside와 vancomycin을 투여한 신생아와 그 밖의 항생제를 투여한 신생아의 뇌간 청각유발전위 검사 소견을 비교하였으나, 통계적으로 의미있는 차이는 없었으며, 이는 실험군 환아에게 투여된 항생제의 종류가 다양하고, aminoglycoside와 vancomycin만 단독 투여한 경우도 없는 등 투여한 항생제의 종류가 잘 통제되지 못하였고, aminoglycoside와 vancomycin 투여 환아의 수가 적은 것이 연구의 제한점으로 생각되며 이에 대한 보완 연구가 필요할 것으로 생각된다.

Cephalosporin계 항생제는 이독성이 매우 드문 것으로 알려져 있어, vancomycin이나 aminoglycoside 투여중 이독성이 발생하면 교체하여 투여할 수 있는 항생제 중의 하나이지만, Brown 등¹⁰의 동물 실험에서 3세대 cephalosporin계 항생제를 중이에 투여한 경우에 가역적인 중이의 염증과 비교적 약한 이독성을 나타낸 경우가 보고되었고, Tachibana 등¹²도 albino guinea pig에 근주한 aminoglycoside와 cephalosporin의 농도를 내이에서 측정된 결과, cephalosporin도 aminoglycoside보다 적은 농도지만 내이에서 검출된 경우를 보고하였으며, Sennesael 등¹¹은 cephalosporin을 투여한 2명의 신부전 환자에서 이독성이 나타났음을 사례 보고하여, cephalosporin계 항생제의 이독성 가능성을 제시하였다. 다만, 이러한 연구나 사례들이 cephalosporin계 항생제를 내이에 국소 점적하여 연구하였거나, 신부전 환자 같은 특수 집단에서 나타난 것이기 때문에 cephalosporin계 항생제와 이독성의 관계를 일반화시키는 것은 어려운 것으로 생각된다. 하지만, 본 연구에 의하면, 대부분의 신생아에게 1차적으로 투여되는 항생제가 cephalosporin계와 penicillin계 항생제인 것으로 나타났고, cephalosporin계 항생제의 이독성 가능성을 완전히 배제할 수 없으므로, cephalosporin계 항생제를 신생아에게 사용할 때에도 투여 적응증, 용량 및 기간을 명확히 하여 사용해야 할 것으로 생각된다.

출생체중과 뇌간 청각유발전위 검사와의 상관 관계에 대하여 Soares 등²⁷은 부당 경량아(small for gestational age)에서 I과 잠시가 연장되었고, I-V 파간잠시가 단축되었다고 하였는데, 본 연구에서도 실험군의 출생체중이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 적었고 이러한 차이가 뇌간 청각유발전위 검사에 영향을 미칠 수 있다는 것이 또한 연구의 제한점으로 생각된다. 추

후에는 항생제 이외에 출생체중과 같이 뇌간 청각유발전위 검사 결과에 영향을 미치는 다른 위험 인자를 제어한 후 검사 결과를 비교하는 연구가 필요할 것으로 생각된다.

신생아의 경우 이독성이 발생해도 초기에 증상 호소가 불가능하다. 또한 신생아에서 발생한 이독성은 성장과정에서 여러 가지 합병증을 유발할 가능성이 있으므로, 특히 고위험군 신생아에게는 초기에 선별 검사로 뇌간 청각유발전위 검사를 시행하여야 하고, 초기 선별 검사에서 비정상 소견을 보인 신생아의 경우 추적검사를 시행하는 것이 바람직할 것으로 생각되며, 추적검사의 시기는 초기검사 12주 이후가 좋을 것으로 생각된다.²⁸ 향후 항생제 투여 후 실시한 초기 선별 검사에서 이상을 보인 신생아의 추적검사 결과를 비교분석하는 연구도 필요할 것이다.

결 론

항생제를 투여한 고위험군 신생아를 대상으로 시행한 뇌간 청각유발전위 검사에서, 미숙아, 주산기 가사, 항생제는 뇌간 청각유발전위 검사의 결과에 영향을 미치는 인자였으며, 다른 조건을 배제하고 항생제 사용 여부만을 위주로 고위험군과 대조군의 뇌간 청각유발전위 검사의 결과를 비교해보면, 대조군에 비해 항생제 투여군에서 고강도와 저강도의 자극 모두에 잠시 V와 파간 잠시의 지연이 관찰되었다. 이상으로, 항생제를 투여한 신생아에게 발생할 수 있는 청각 이상에 대한 조기 선별 검사로 뇌간 청각유발전위 검사를 시행하는 것이 바람직할 것으로 생각된다.

참고문헌

- Hess M, Finckh-Kramer U, Bartsch M, Kewitz G, Vermold H, Gross M: Hearing screening in at-risk neonate cohort. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998; 46: 81-89.
- Vohr BR, Carty LM, Moore PE, Letourneau K: The Rhode Island Hearing Assessment Program: experience with statewide hearing screening (1993-1996). *J Pediatr* 1998; 133: 353-357.
- Kileny PR: New insights on infant ABR hearing screening. *Scand Audiol Suppl* 1988; 30: 81-88.
- Cox C, Hack M, Metz D: Brainstem-evoked response audiometry: normative data from the preterm infant. *Audiology* 1981; 20: 53-64.
- Eggermont JJ: Development of auditory evoked potentials. *Acta Otolaryngol* 1992; 112: 197-200.
- Galambos C, Galambos R: Brainstem evoked response audiometry in newborn hearing screening. *Arch Otolaryngol* 1979; 105: 86-90.
- Borradori C, Fawer CL, Buclin T, Calame A: Risk factors of sensorineural hearing loss in preterm infants. *Biol Neonate* 1997; 71: 1-10.
- McCormack JP, Jewesson PJ: A critical reevaluation of the "Therapeutic Range" of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 320-339.
- de Hoog M, van Zaniten BA, Hop WC, Overbosch E, Weisglas-Kuperus N, van den anker JN: Newborn hearing screening: tobramycin and vancomycin are not risk factors for hearing loss. *J Pediatr* 2003; 142: 41-46.
- Brown OE, Wright CG, Edwards LB, Meyerhoff WL: The ototoxicity of ceftazidime in the chinchilla middle ear. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115: 940-942.
- Sennesael J, Verbeelen D, Lauwers S: Ototoxicity associated with cephalexin in two patients with renal failure. *Lancet* 1982; 320: 1154-1155.
- Tachibana M, Toyoda Y, Mizukoshi O: Occurrence of non-ototoxic antibiotic (Cephazolin) in the inner ear. *Arch Otorhinolaryngol* 1980; 229: 255-259.
- 이태호, 김승조, 안웅식: 산과학, 제 2판, 서울: 칼빈서적, 1991, pp32-35.
- Jewett DL, Williston JS: Auditory evoked far fields averaged from the scalp of humans. *Brain* 1971; 94: 681-696
- Carol SG, Robert G: Brainstem auditory evoked response in newborn hearing screening. *Arch Otolaryngol* 1979; 105: 86-90.
- Goldstein PJ: Brainstem evoked potential in neonates. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 622-628.
- Owen JH, Davis H: Evoked potential testing: Clinical application, 1st edition, New York: Grune and Statton, 1985, pp90.
- Stein L, Ozdamar O, Kraus N, Paton J: Follow-up of infants screening by auditory brainstem response in the neonatal intensive care unit. *J Pediatrics* 1983; 103: 447-453.
- Farber BF, Moellering RC: Retrospective study of ototoxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23: 138-141.
- George RB, Deborah N: Vancomycin ototoxicity and nephrotoxicity. *Med Toxicol* 1988; 3:376-386.
- de Hoog M, Mouton JW, van den Anker JN: Vancomycin pharmacokinetics and administration regimens in neonates. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 417-440.
- Lutz H, Lenarz T, Weidauer H, Federspil P, Hoth S:

- Ototoxicity of vancomycin: an experimental study in guinea pigs. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1991; 53: 273-278.
23. Traber PG, Levine DP: Vancomycin ototoxicity in a patient with normal renal function. *Ann Intern Med* 1983; 95: 458-460.
24. Woodley DW, Hall WH: The treatment of severe staphylococcal infection with vancomycin. *Ann Intern Med* 1961; 55: 235-249.
25. Gendeh BS, Gibb AG, Aziz NS, Kong N, Zahir ZM: Vancomycin administration in continuous ambulatory peritoneal dialysis: the risk of ototoxicity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118: 551-558.
26. Machado JK, Feferbaum R, Diniz EM, Okay TS, Ceccon ME, Costa Vaz FA: Monitoring the treatment of sepsis with vancomycin in term newborn infants. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2001; 56: 17-24.
27. Soares K, Collet L, Morgon A, Salle B: Effect of brainstem auditory evoked potential stimulus intensity variations in neonates of small for gestational age. *Brain Dev* 1988; 10: 174-177.
28. 이유범, 김종문, 고성은, 정진상, 정순열: 영아기에서 비정상 뇌간 청각유발전위의 추적검사 시기 결정. *대한재활의학회지* 2001; 25: 784-790.