

페그-인터페론과 리바비린 병합치료 중 발생한 간질성 폐렴 및 범혈구 감소증 1예

단국대학교 의과대학 내과학교실

서지현, 한성환, 이지은, 한진형, 김경묵, 김도형, 김윤섭, 박재석, 지영구

A Case of Interstitial Pneumonitis and Pancytopenia Following the Combination Therapy of Pegylated Interferon and Ribavirin

Ji-Hyun Suh, M.D., Sung Hwahn Hahn, M.D., Ji Eun Lee, M.D., Jin Hyung Han, M.D., Kyung-Mook Kim, M.D., Doh-Hyung Kim, M.D., Ph.D., Yon-Seop Kim, M.D., Ph.D., Jae-Suk Park, M.D., Ph.D., Young-Koo Jee, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

The combination therapy of pegylated interferon and ribavirin is the mainstay of treatment for chronic hepatitis C patients. Anti-viral therapy is commonly associated with side effects such as headache, fever, myalgia, and arthralgia. However, anti-viral therapy can continue because these side effects are mostly mild and can be improved with supportive management. Anti-viral therapy should be stopped promptly if serious side effects, such as interstitial pneumonitis or hemolytic anemia occur, although those serious side effects are rare. There were a few case reports of interferon-related interstitial pneumonitis worldwide. In Korea, one atypical case report of interstitial pneumonitis has been reported, which followed the combination therapy of interferon-alpha and ribavirin in a patient with chronic hepatitis C. We present a case of interstitial pneumonitis and pancytopenia following the combination therapy of pegylated interferon and ribavirin in a patient with chronic hepatitis C.

Key Words: Hepatitis C, Chronic; peginterferon alfa-2a; Ribavirin; Pancytopenia; Interstitial Lung Diseases

서 론

현재 만성 C형 간염의 표준치료는 페그-인터페론(pegylated interferon) 피하주사와 경구 리바비린(ribavirin)의 병합요법이다¹. 치료에 대한 반응은 유전자형에 따라 차이가 나는데, 페그-인터페론에 반응이 좋은 2형과 3형은 24주, 이외의 아형에 대해서는 48주 요법이 권장되며 병합요법의 성공률은 전체적으로 55%이고 1형을 제외하면 80%에 이르는 것으로 알려져 있다². 그러나 항바이

러스치료 도중 발생할 수 있는 다양한 부작용에 의해 30~40%의 환자가 초기 치료계획을 변경하게 되고 13~35%의 환자가 치료를 중단하게 된다^{3,4}. 이러한 부작용 중 인터페론에 의한 폐독성은 주로 인터페론 투여 2주 내지 12주 이후에 발생하며^{5,6} 발생빈도는 약 0.4%로 매우 낮지만⁷ 조기에 발견하지 못할 경우 급성 호흡곤란 증후군으로까지 진행할 수 있는 심각한 부작용 중 하나이다⁶. 한편, 호중구 감소나 빈혈 등은 인터페론과 리바비린의 병합요법 중 약제감량의 주요 원인이 되는 부작용으로 15~30%에서 발생한다^{3,4}. 인터페론 치료 도중 발생하는 간질성 폐렴(interstitial pneumonitis)은 병력 및 기관지 내시경을 이용한 기관지 폐포 세척액(bronchoalveolar lavage fluid) 검사, 필요할 경우 폐조직 검사를 통해 진단할 수 있다. 인터페론에 의한 폐독성은 외국에서는 여러 증례가 보고된 바 있지만, 국내에서 보고된 증례는 매우 드물다^{8,9}. 이에 저자들은 만성 C형 간염 치료를 위한 페그-인터페론과

Address for correspondence: **Kyung-Mook Kim, M.D.**
Department of Internal Medicine, Dankook University
College of Medicine, San 16-5, Anseo-dong, Cheonan
330-715, Korea
Phone: 82-41-550-7671, Fax: 82-41-550-6863
E-mail: kimkm76@naver.com

Received: Aug. 5, 2010

Accepted: Oct. 6, 2010

리바비린 병합치료 도중 발생한 간질성 폐렴 및 범혈구 감소증 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 김○○, 남자, 63세

주 소: 2주 전부터 시작된 수양성 설사와 전신 쇠약감

현병력: 5년 전 만성 C형 간염을 진단 받았으나 별다른 치료를 하지 않고 지내던 중 3개월 전 외부 병원에서 시행한 간기능 검사상 ALT 83 U/L, HCV RNA 26.325×10^4 copies/mL, 유전자형 2a/2c임이 확인되었다. 이에 페그-인터페론 180 μ g 주 1회 피하주사와 경구 리바비린 1일 800 mg 병합요법을 시작하였다. 1개월 전부터 구강 내 통증으로 경구섭취가 어려웠으며 2주 전부터 하루 수 회

의 수양성 설사가 발생하면서 전신 쇠약감이 동반되었다. 이후 기침과 경미한 노작성 호흡 곤란이 있었으나 객담이나 흉통 등은 없었다. 이외에 복통, 토혈, 혈변이나 열감, 오한 등은 없었다.

과거력: 30년 전 통풍으로 진단 받고 allopurinol, colchicine을 복용 중이었으며 고혈압으로 losartan을 복용 중이었다. 이외 특이한 과거력은 없었다.

사회력: 음주나 흡연은 하지 않았으며 직업은 농사일을 하고 있었다.

가족력: 특이사항은 없었다.

진찰 소견: 입원 시 활력징후는 혈압 90/62 mm Hg, 맥박 77회/분, 호흡수 20회/분, 체온 37.0°C였다. 만성 병색을 띄었고 결막은 창백하였으며 혀가 마르고 피부의 긴장도가 감소되어 있었다. 흉부 청진에서 심음은 규칙적이

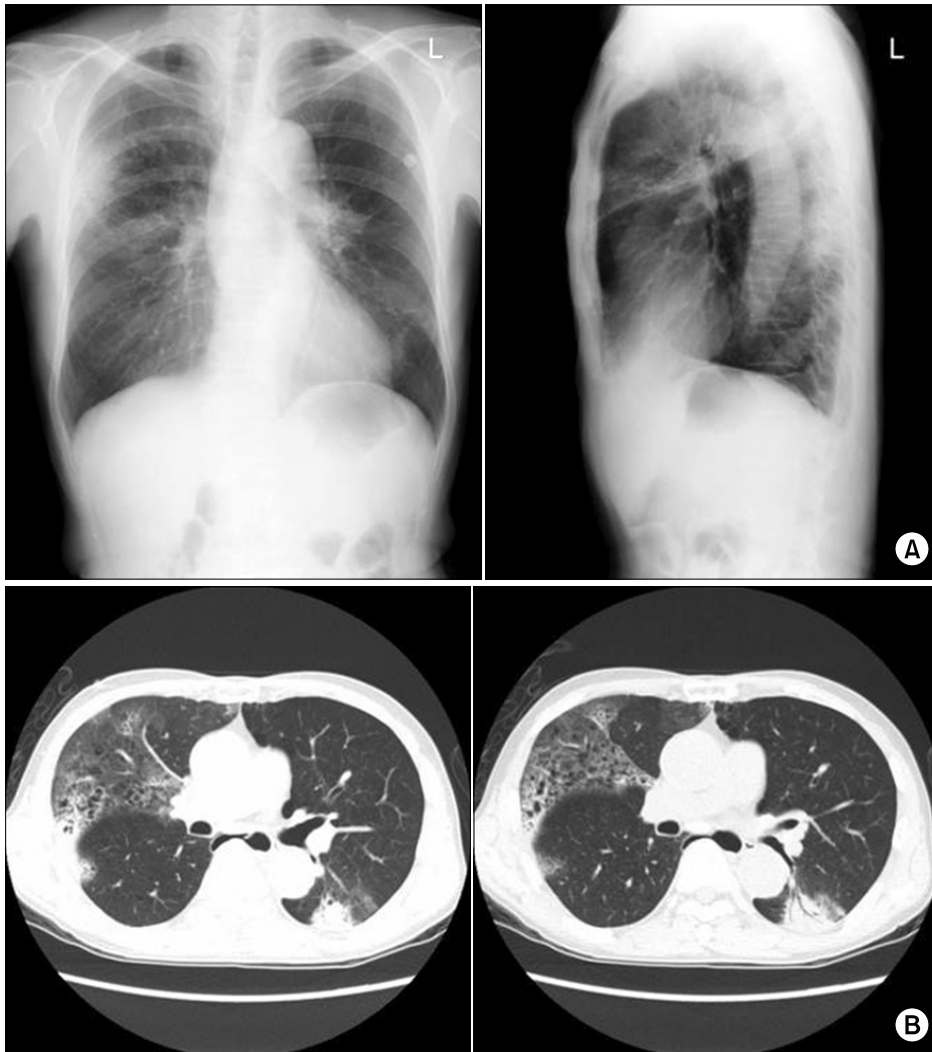


Figure 1. (A) Chest PA and lateral view showed wedge-shaped consolidation in right upper lung field. (B) Chest CT scan showed air-space consolidation with ground glass opacity in posterior segment of right upper lobe and superior segment of both lower lobe.

었고 심잡음은 들리지 않았으며, 우측 상부 폐야에서 흡기 말 수포음이 들렸다.

검사실 소견: 시행한 말초혈액검사에서 백혈구 $1.96 \times 10^3/\mu\text{L}$ (중성구 71.2%, 림프구 16.9%, 단핵구 11.5%, 호산구 0.4%), 혈색소 6.5 g/dL, 혈소판 $98 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이었다. 간기능 검사는 AST/ALT 54/43 U/L, 총 빌리루빈 1.46 mg/dL로 증가되었으나 ALP 103 IU/L, γ -GTP 24I IU/L로 정상이었다. 생화학 검사에서 LDH 319 U/L로 정상이었으며 CRP 6.97 mg/dL로 증가되었다. 혈중 요소질소 및 Creatinine은 각각 22.2 mg/dL, 1.61 mg/dL로 증가되었고 전해질 검사에서 Na 132 mEq/L로 감소되었고 K 5.2 mEq/L로 증가되었다. 대기 중 동맥혈 검사 결과 pH 7.39, PaCO₂ 23 mm Hg, PaO₂ 94 mmHg, HCO₃⁻ 13.9 mM/L, SaO₂ 97%였다. HIV항체 검사, 항핵항체, 혈청보체 검사, 갑상선기능 검사 등은 모두 정상이었다. 말초혈액 도말 검사(peripheral blood smear)에서 혈소판 감소와 정상혈구 구성 정상혈색소성 빈혈 소견을 보였다.

방사선 소견: 단순 흉부 방사선 검사에서 우상엽에 쐐기모양(wedge-shape)의 폐경화 소견이 보였다. 흉부 전산화 단층촬영에서는 우상엽의 후분절과 양하엽의 상분절에 주로 간유리 음영을 동반한 폐경화 소견이 관찰되었다. 이외에 종격동 림프절 비대나 흉수 등은 관찰되지 않았다(Figure 1).

치료 및 임상 경과: 입원 후 투여 중이던 페그-인터페론과 리바비린 투여를 중단하고 tazobactam/piperacillin과

ciprofloxacin으로 항생제치료를 시작하였다. 위 내시경 검사 결과 위의 전정부에 궤양 반흔이 관찰되었으나 활동성 출혈의 소견은 없었다. 입원 7일째 환자의 증상은 지속되었고 당일 시행한 일반 혈액 검사 결과 백혈구 $2.43 \times 10^3/\mu\text{L}$, 혈색소 7.5 g/dL, 혈소판 $113 \times 10^3/\mu\text{L}$ 였다. 당일 기관지 내시경을 이용한 기관지 폐포 세척(bronchoalveolar lavage)결과 세척액 내 전체 세포 중 호중구 17%, 림프구 60%, 단핵구 23%이었다. 세척액 내 림프구에 대한 유세포 분석(flow cytometry) 결과 CD4+T 림프구 12.27%, CD8+T 림프구 81.25%로 CD4/CD8 ratio는 0.15였다. 정량 배양검사 및 항산균 도말 검사는 음성였고, 세포 병리 검사에서도 특이 소견은 없었다. 이에 폐병변과 범혈구 감소증이 페그-인터페론과 리바비린에 의한 것으로 판단하고, 폐병변은 주로 상엽에 분포하는 점으로 보아 기질화 폐렴보다는 간질성 폐렴으로 진단하였다. 진단에 따라 항생제투여를 중단한 뒤 프레드니솔론 1일 30 mg 투여를 시작하였다. 이후 환자의 구내염, 수양성 설사, 진신 쇠약감 및 노작성 호흡곤란 등의 증상과 단순 흉부 방사선 검사는 점차 호전되었다. 스테로이드를 감량하면서 환자의 증상이나 단순 흉부 방사선 검사의 악화 소견은 없었으며 스테로이드 중단 후 외래에서 시행한 말초 혈액 검사에서 백혈구 $4.20 \times 10^3/\mu\text{L}$, 혈색소 10.7 g/dL, 혈소판 $147 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이었고 단순 흉부 방사선 역시 호전 소견을 보였다(Figure 2). 이후 환자는 특별한 증상 없이 외래에서 추적 관찰 중이다.

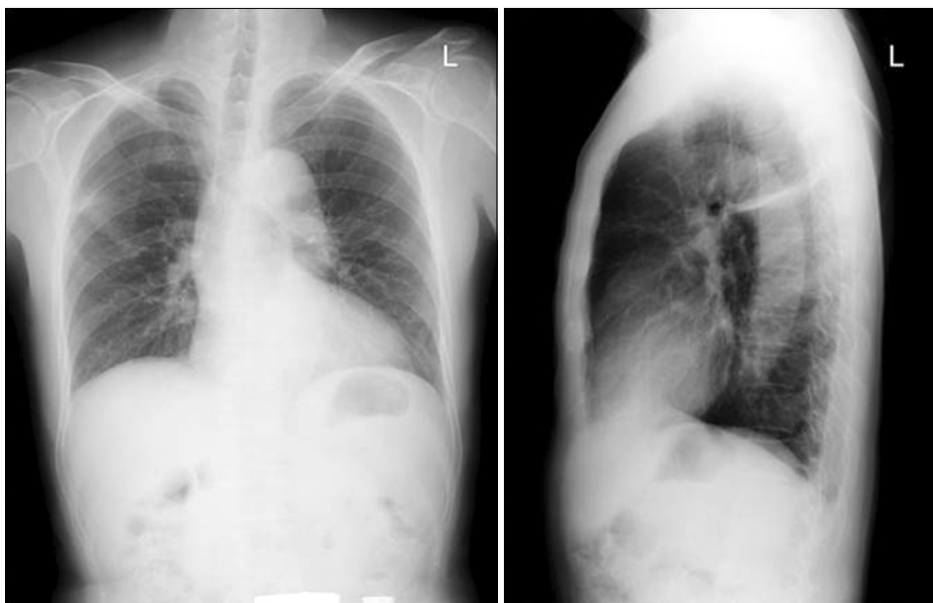


Figure 2. Chest PA and lateral view showed the improvement of previous consolidation 4 weeks after the steroid therapy stopped.

고 찰

C형 간염 바이러스의 유병률은 전세계 인구의 3%, 우리나라 인구의 약 1~2%로 알려져 있으며 40~60대에 가장 높은 유병률을 보인다¹⁰. 급성 C형 간염의 55~85%가 만성 간염으로 진행하며, 만성화될 경우 간경화나 간세포암으로 진행할 수 있다. 따라서, 만성 C형 간염으로 진단되면 항바이러스치료를 하게 되는데, 그 적응증은 C형 간염 바이러스 RNA가 양성인면서 1) ALT 상승, 2) 대상성 간경화, 3) 조직검사상에서 2단계 이상의 간섬유화 중 한 가지 이상의 소견이 있을 경우이다^{1,10}. 페그-인터페론은 기존의 인터페론 알파에 비활성 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol)을 첨가한 것으로 상대적으로 친천히 흡수되고 반감기가 길어 보다 높은 혈중 농도를 장기간 유지함으로써 지속적인 효과를 나타낸다⁶. 인터페론의 부작용으로 투여 초기에 발열, 두통, 근육통과 같은 독감 유사증상이 비교적 흔하며, 시야장애, 청력장애, 피부발진, 위장관계증상, 신경병증, 신장염, 호중구 감소, 혈소판 감소, 우울증, 갑상선 기능이상 등 여러 장기에 걸친 다양한 부작용이 나타날 수 있다. 또한 호흡기계 부작용으로 흉수, 기질화 폐렴(organizing pneumonia), 폐섬유화(pulmonary fibrosis), 간질성 폐렴(interstitial pneumonitis) 등이 알려져 있다¹¹⁻¹³. 리바비린의 부작용으로는 피로, 소양감, 발진, 통풍, 용혈성 빈혈 등이 알려져 있다. 이러한 부작용 중 인터페론과 리바비린의 병합치료를 중단하게 하거나 약제의 용량을 감량하게 되는 부작용으로 호중구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증 등이 비교적 흔한 것으로 알려져 있다. 하지만, 병합치료 도중 호중구 감소증이나 빈혈이 발생할 경우 과립구 집락 자극인자(granulocyte colony stimulating factor)나 적혈구 조혈인자(erythropoietin)의 치료효과는 아직 입증되어 있지 않다.

한편, 인터페론으로 인한 간질성 폐렴은 이전의 보고에서 기관지 폐포 세척액 검사 결과 림프구의 증가와 CD4/CD8 ratio가 감소되어 있고⁸, 폐생검에서 폐포벽의 비후와 림프구 침윤, 간질의 섬유화가 관찰된다고 보고되었다. 폐생검은 약제 유발성 폐렴의 진단을 위해 다른 질환의 감별이 반드시 필요한 경우 유용하지만 경과가 전형적이고 다른 질환의 가능성이 충분히 배제된 경우에는 생략할 수 있다¹⁴.

국내에서 인터페론과 리바비린을 이용한 만성 간염치료 중 발생한 폐독성에 대한 보고는 1999년 Jeong 등⁸의 인터페론 알파 투여 후 발생한 간질성 폐렴 1예와, 2007년

Sohn 등⁹의 페그-인터페론 투여 후 폐결핵과 유사한 양상을 보인 증례가 있었다. 1999년 Jeong 등⁸이 보고한 증례는 저용량 인터페론을 투여하고 하루 뒤 고열이 나면서 2일째 호흡곤란이 발생하였고 고해상도 전산화 단층 촬영에서 양측 폐에 간유리 음영을 보였다. 기관지 내시경을 통한 기관지 폐포 세척액 검사에서 림프구 증가 소견으로 인터페론에 의한 간질성 폐렴으로 진단하고 스테로이드 사용 후 호전되었으나 인터페론 사용 후 1일만에 발생한 점은 발병 기전과 부합하지 않아 병인에 대한 고찰이 필요하다.

본 증례에서는 페그-인터페론과 리바비린 병합치료 도중 호흡기 증상에 선행하여 구내염, 설사와 같은 위장관계 부작용과 범혈구 감소증이 발생하였다. 항바이러스치료의 다른 부작용들이 동반된 것은 병합요법에 의한 전신적인 부작용이 발생했음을 시사하며 치료 12주 후 방사선 소견의 이상 소견을 보였으나 인터페론 사용을 중단한 후 진행되지 않은 점은 폐의 병변이 페그-인터페론에 의한 것임을 시사한다. 이러한 소견과 함께 병력이나 검사실 소견을 통해 다른 원인을 배제하였고 기관지 내시경을 이용한 기관지 폐포 세척액 검사에서 림프구 증가, CD4/CD8 ratio 감소가 관찰되어 침습적인 폐조직 검사 없이 페그-인터페론에 의한 간질성 폐렴으로 진단할 수 있었다.

본 증례에서 주목할 점은 호흡기 증상이 발생하기 전에 위장관계 증상이 선행하였던 것이다. 1999년에 Jeong 등⁸의 예에서도 기침과 호흡곤란 등 호흡기 증상이 발생하기 전 발열, 근육통 등의 다른 전신 증상이 선행되었다고 하였다. 따라서 페그-인터페론과 리바비린의 병합요법 도중 부작용이 발생할 경우 호흡기 증상에 대한 세심한 병력청취와 함께 단순 흉부 방사선촬영을 조기에 시행하여 간질성 폐렴의 동반유무를 확인할 필요가 있다. 특히, 페그-인터페론에 의한 간질성 폐렴은 발생빈도가 낮지만, 조기에 발견하여 해당 약제를 중단하지 않을 경우 결국 호흡부전까지 이를 수 있다. 따라서, 페그-인터페론 사용 도중 부작용이 발생할 경우 동반된 폐독성의 가능성에 대한 고려가 반드시 필요함을 본 증례를 통해 확인할 수 있었다.

이상에서 저자들은 만성 C형 간염환자에서 페그-인터페론과 리바비린 병합치료 도중 발생한 간질성 폐렴 및 범혈구 감소증 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis

- C: 2002. NIH Consens State Sci Statements 2002;19:1-46.
2. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147-71.
 3. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
 4. Hwang SY, Lee HJ, Park KT, Kim KY, Lee SM, Park CW, et al. Effectiveness and complications of combination therapy with interferon alpha and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Korean J Gastroenterol* 2007;49:166-72.
 5. Chin K, Tabata C, Sataka N, Nagai S, Moriyasu F, Kuno K. Pneumonitis associated with natural and recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. *Chest* 1994;105:939-41.
 6. Abi-Nassif S, Mark EJ, Fogel RB, Hallisey RK Jr. Pegylated interferon and ribavirin-induced interstitial pneumonitis with ARDS. *Chest* 2003;124:406-10.
 7. Okanoue T, Sakamoto S, Itoh Y, Minami M, Yasui K, Sakamoto M, et al. Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996;25:283-91.
 8. Jeong HS, Oh JY, Jeon J, Seo MJ, Moon SH, Kim HS, et al. A case of interstitial pneumonitis after interferon therapy for chronic hepatitis C. *Korean J Gastroenterol* 1999;34:698-703.
 9. Sohn BK, Sohn JH, Kim TY, Park YK, Jeon YC, Han DS. Pulmonary Toxicity by Pegylated Interferon α -2a in a Patient with Chronic Hepatitis C. *Korean J Hepatol* 2007;13:103-7.
 10. Kang MJ, Jung EU, Park SW, Choi P, Kim JH, Park SJ, et al. Effects of pegylated interferon and ribavirin in Korean patients with chronic hepatitis C virus infection. *Korean J Hepatol* 2008;14:318-30.
 11. Cheong HR, Woo HY, Heo J, Yoon KT, Kim DU, Kim GH, et al. Clinical efficacy and safety of the combination therapy of peginterferon alpha and ribavirin in cirrhotic patients with HCV infection. *Korean J Hepatol* 2010;16:38-48.
 12. Hoffmann RM, Jung MC, Motz R, Gössl C, Emslander HP, Zachoal R, et al. Sarcoidosis associated with interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998;28:1058-63.
 13. Ogata K, Koga T, Yagawa K. Interferon-related bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1994;106:612-3.
 14. Camus P, Fanton A, Bonniaud P, Camus C, Foucher P. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 2004;71:301-26.