

만성 B형 간염에서의 페그인터페론 치료 시 망막병증의 임상양상

권용대 · 임지원

한림대학교 춘천성심병원 안과

목적: 만성 B형 간염 환자에서 페그인터페론(Peginterferon) 치료 시 발생하는 망막병증의 임상양상을 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 본원에서 만성 B형 간염으로 페그인터페론 치료를 시행받은 환자를 대상으로 치료 전과 치료 시작 후 1년까지 안저검사를 비롯한 정기적인 안과검진을 시행하였으며 검사를 완료한 총 88명의 환자를 대상으로 분석하였다.

결과: 11명(12.5%)에서 치료 시작 후 평균 7주에 망막병증을 관찰하였다. 면화반, 망막출혈, 미세혈관류를 비롯한 망막이상은 페그인터페론 치료 유지에도 시력저하 없이 모두 저절로 호전되었다. 고혈압의 빈도만이 망막증을 보인 군과 안 보인 군 사이에 유의한 차이를 보였다($p=0.020$).

결론: 만성 B형 간염환자에서 페그인터페론 치료 시 발생하는 망막병증의 빈도는 낮으며 경과는 양호하므로 일괄적인 안과검진은 필요하지 않다.

〈대한안과학회지 2011;52(1):41-45〉

한국인에서 전체인구의 5-8%는 B형 간염 보균자이다.¹ 이중 HBeAg이 양성이고 혈청 HBV DNA가 증가되어 있으며 간기능 수치 이상이 지속될 경우에는 만성 바이러스성 간염에서 간경변으로의 진행을 억제하기 위하여 항바이러스제 치료가 권장되며 일차적인 치료로 인터페론 알파(Interferon- α), 페그인터페론 알파(Pegylated Interferon- α), 라미부딘(Lamivudine), 엔테카비어(Entecavir)가 시행된다.² 인터페론 치료 시 미열이나 피로감, 혈액학적 이상을 포함한 다양한 전신부작용이 나타날 수 있으며 안과적으로는 치료 초기에 면화반과 출혈을 동반하는 망막이상이 초래될 수 있다.^{3,4} 페그인터페론 알파는 인터페론 알파의 체내 반감기를 늘린 약제로서 주 1회 투여하므로 주사에 대한 부담이 적지만 기존의 인터페론 알파보다 효과는 우수하며 부작용은 적어서 만성 간염의 일차치료약제로 인터페론을 대체하여 널리 쓰이고 있다.⁵ 페그인터페론 치료 시에도 다양한 안과적 합병증이 보고된 바 있으며 특히 망막병증에 대해서는 지속적인 경과관찰 및 안과적 검사가 필요하다고 알려져 있다.⁶⁻⁸ 하지만 페그인터페론은 B형 간염의 빈도와

높은 국내와는 다르게 국외에서는 C형 간염의 치료에 주로 사용되고 있으며 기존 페그인터페론의 안과적 합병증은 C형 간염에 치우쳐서 보고되어 있다. 또한 B형 간염에서의 페그인터페론 망막병증에 대해서는 아직까지 국내외에서 단독으로 보고된 바가 없다. 이에 본 연구에서는 B형 간염 환자들에서의 페그인터페론 치료 시 망막병증의 빈도와 임상양상을 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2007년 7월부터 2009년 6월까지 본원 소화기 내과에서 만성 B형 간염 환자 중 페그인터페론 치료를 시작하는 환자들을 대상으로 치료 전, 치료 중에는 4주일 간격으로, 치료 종료 후에는 8주 간격으로 치료 시작부터 1년 동안 양안 시력과 안압, 안저사진촬영을 포함한 정기적인 안과검사를 시행하였다. 내과 협진을 통하여 B형 간염 이외에 C형 간염, 알코올이나 약제 관련, 혹은 자가면역 간염은 배제하였다. 치료 시작 전 내과에서 일반혈액, 화학검사 및 지질 검사 등의 전신적 검사를 시행하였고, 간 조직 검사를 시행하여 메타버점수 체계(METAVIR scoring)에 따라 간염 활성도를 평가하였다.¹⁰ 치료는 PEGASYS PFS® (Roche Korea Co., Ltd., 180 mcg/0.5 ml)을 주 1회씩 24주 24회의 피하 주사를 시행하였으며 일부 환자에서는 라미부딘 혹은 엔테카비어 경구약제의 병합요법을 시행하였다.

■ 접수 일: 2010년 7월 23일 ■ 심사통과일: 2010년 10월 14일
■ 게재허가일: 2010년 12월 9일

■ 책임저자: 임 지 원

강원도 춘천시 교동 153
한림대학교 춘천성심병원 안과
Tel: 033-240-5176, Fax: 033-255-5210
E-mail: jiwoneye@hallym.or.kr

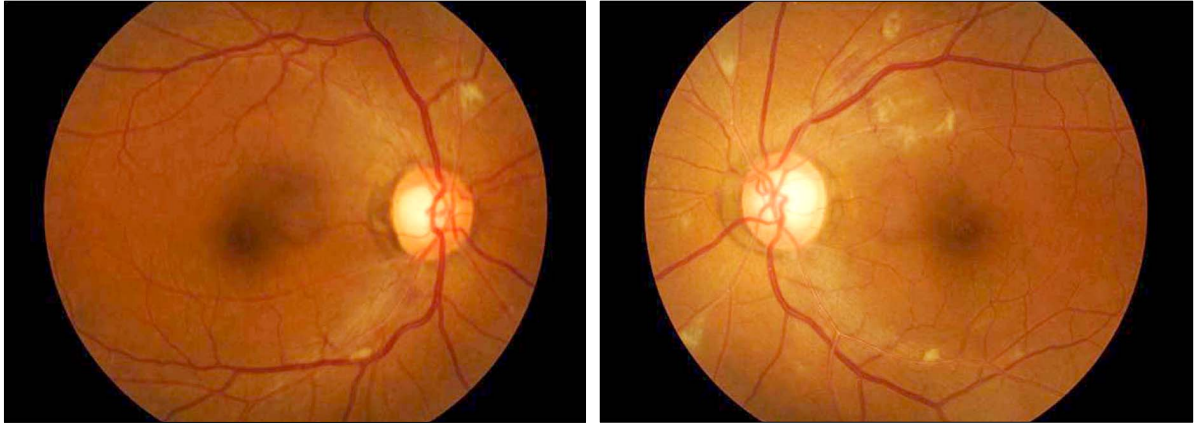


Figure 1. The fundus photographs of peginterferon-associated-retinopathy in 36-year-old male patient. He started with peginterferon for treatment of chronic hepatitis B. After 1 month, cotton-wool spots with fluffy margin were noted at posterior fundus around the optic disc on both eyes. After 3 months, the lesions were completely disappeared without cessation of peginterferon.

녹내장이나 황반변성을 비롯한 시기능에 영향을 줄 수 있는 안과적 질환이나 수술력이 있는 경우는 치료 전 안저 검사를 통하여 제외하였다. 망막병증은 면화반과 망막출혈을 포함한 모든 안저 이상이 발견된 경우로 정의하였으며, 이러한 망막이상이 있을 시에는 1주 간격으로 경과 관찰을 시행하였다. 101명의 환자 중 2명은 각각 황반변성과 선천성 시신경기형으로 제외하였으며 나머지 99명의 환자 중 88명의 환자가 1년간의 안과검사를 완료하여 분석대상이 되었다. 안과적 검사는 환자의 동의를 얻은 후 시행되었으며 본 병원의 임상연구심의위원회의 인가를 얻은 후 자료 분석을 시행하였다.

통계학적 분석은 SPSS 12.0 통계 프로그램을 사용하였으며 two sample *t*-test, Fisher's exact test, Chi-square test, Mann-Whitney test를 시행하여 분석하였다. Bonferroni's correction으로 사후검정을 하였다. *P*-value가 0.05 미만 일 때 통계적으로 유의한 결과로 판정하였다

결 과

총 88명의 환자 중 남자 48명, 여자 42명이었으며 평균 나이는 37.2 ± 9.9 세였다. 78명은 페그인터페론 단독치료를 시행하였으며 5명은 라미부딘 병합요법, 5명은 엔테카비르 병합요법을 시행하였다. 대상 환자는 치료전 안과적 검사를 통하여 시기능에 영향을 주는 안과적 이상소견은 배제된 상태였다. 치료전 최대교정시력은 모두 20/20이었다. 치료 시작 후 망막병증에 해당하는 소견을 보인 경우는 11명(12.5%)이었으며 치료시작 후 평균 7 ± 2 주(4-12주)에 나타났다. 11명은 모두 면화반이 안저에서 관찰되었으며 안저에서 면화반의 개수는 1-10개로 관찰되었다

(Fig. 1). 망막미세혈관류는 2명, 망막출혈은 2명에서 동반되어 있었으며 망막미세혈관류나 망막출혈이 단독으로 보인 경우는 없었다. 양안의 망막이상 부위는 대칭적으로 일치하지 않았으며 1명에서 단안성으로 면화반이 관찰되었고 나머지 10명에서는 양안성으로 나타났다. 경과관찰 기간 중 주관적인 시력저하를 보인 대상안은 없었으며 다른 안저이상은 관찰되지 않았다. 망막병증을 보인 경우에는 페그인터페론치료를 그대로 유지하면서 1주일마다 안과검진을 시행하였으며 11명 모두 망막이상 발견 후 평균 6 ± 2 주(4-8주)에 저절로 망막이상이 호전되었으며 치료 1년 후 모두 치료전 시력을 유지하였다. 2명의 환자에서는 면화반의 소실 후 각각 2, 3개월에 다시 면화반이 다른 위치에서 나타났다가 소실되었다. 치료 종료 후 안저이상이 발견된 경우는 없었다.

망막병증을 보인 군과 안 보인 군을 비교하였을 때 성별, 나이, 당뇨 여부는 차이가 없었으며 간염 활성도와 간기능, 지질검사를 비롯한 혈액학적 인자들도 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1). 망막병증을 보인 군의 고혈압 빈도는 18.2%로 망막병증을 보이지 않은 군의 2.5%에 비하여 유의하게 높게 나타났다($p=0.020$).

고 찰

전형적인 인터페론 망막병증은 특히 시신경 주변 안저에서 면화반과 망막출혈의 모습으로 나타나며 빈도는 18-86%로 다양하게 보고된다.⁹ 주로 치료 시작 후 1달에서 3달 사이에 발생하며 대부분은 특별한 치료 없이 저절로 호전되어 경과가 양호한 것으로 보고되어 있지만 드물게 혈관 폐쇄와 연관되어 비전형적으로 심한 시력 손상을 일으키는

Table 1. Comparison of characteristics in chronic hepatitis B patients with and without peginterferon-associated-retinopathy

Variables	With retinopathy (n = 11)	Without retinopathy (n = 77)	P-value
Age (yr)	36.4 ± 8.0	37.5 ± 10.1	0.738 [*]
Gender male: female	6:5	40:37	0.207 [†]
Antiviral combination therapy	0	10	0.204 [†]
Alanine aminotransferase (IU/L)	143.2 ± 98.4	258.8 ± 121.2	0.209 [‡]
HBV-DNA (×10 ⁶ copies/mL)	58.0 ± 45.9	40.3 ± 30.8	0.301 [‡]
Liver biopsy Grade 1:2:3:4	6:4:1:0	27:30:18:2	0.171 [§]
Hypertension	2 (18.2%)	2 (2.5%)	0.020 [§]
Diabetes mellitus	0	2 (2.5%)	0.589 [§]
Cholesterol (mg/dl)	169.7 ± 39.1	169.1 ± 28.9	0.948 [*]
Hemoglobin (g/dl)	13.2 ± 2.1	16.9 ± 3.0	0.442 [‡]
WBC (×10 ⁶ /uL)	4.76 ± 2.8	5.17 ± 2.9	0.525 [‡]
Platelet (×10 ³ /uL)	184.2 ± 78.9	213.5 ± 89.4	0.102 [‡]
Creatine (mg/dl)	0.88 ± 0.15	0.94 ± 0.12	0.261 [‡]

SD = standard deviation.

^{*}two sample *t*-test, [†]Chi-square test, [‡]Mann-Whitney test, [§]Fisher's exact test, ^{||}METAVIR scoring.

경우도 있어 주의를 요하며 일괄적인 안과검진의 필요성도 논의된 바 있다.^{8,11-18} 그 외에 인터페론은 전신적인 합병증의 발생과 더불어 1주일에 3회 이상의 주사를 맞아야 하는 단점이 있다.

페그인터페론은 인터페론에 methoxypolyethylene glycol을 부착시켜 혈액내 반감기를 10배 이상 증가시키고 1주일에 한 번의 투여로 치료효과를 얻을 수 있어 최근에는 인터페론을 대체하여 쓰이고 있다. 만성 간염에서 페그인터페론의 전신 합병증은 인터페론과 비슷하거나 약간 낮으며 페그인터페론 치료 후 망막병증의 빈도는 15-34%로 보고되어 있다.^{6,8,12,19} 그러나 기존 보고들은 주로 C형 간염에 제한되어 있고 C형 간염에서는 페그인터페론 단독치료가 아니라 리바비린(Ribavirin)이 병용되어 사용된다는 차이가 있다. B형 간염에서의 빈도는 Kang et al⁸의 소규모 연구에서 14%로 보고한 것이 유일하다. 보다 많은 환자 수를 대상으로 한 본 연구에서 망막병증의 빈도는 12.5%로 기존 보고보다 약간 낮았으며 망막병증의 양상은 기존 페그인터페론이나 인터페론 망막병증의 양상과 유사하게 면화반과 망막출혈의 형태로 나타났으며 인터페론 치료의 유지에도 시력저하 혹은 다른 안과적 합병증 없이 저절로 소실되었다.

인터페론 투여 시 망막병증의 기전은 제한적으로 알려져 있으나 인터페론이 백혈구의 혈관내피세포 부착을 증가시키고 미세혈관내에 면역복합체가 침착되어 망막내 미세혈관순환에 장애를 초래하여 면화반과 망막출혈이 발생하고 허혈과 부종을 일으키는 것으로 생각된다.^{17,18} 그리고 인터페론은 혈청내 트롬빈활성화 자가항체를 증가시켜 혈액과 응고 상태를 초래하기도 한다.¹⁹ 최근에는 망막병증의 빈도가 혈청 혈관내피세포성장인자와 연관된다는 보고도 있다.²⁰ 또한 C형 간염 바이러스의 증식 자체가 혈액학적으로 cryoglobuline, antinuclear, anti-smooth-muscle, anti-

cardiolipin, antiphospholipid antibodies를 비롯한 혈액과 응고를 유발하는 항체를 증가시키며 바이러스 단백질 자체가 응고 활성물질로 작용할 수 있다.^{17,21,22} 따라서 C형 간염 바이러스가 망막미세혈관순환 장애의 위험인자일 수 있으며 B형 간염에서 인터페론 망막병증의 빈도가 더 낮았던 것은 바이러스의 차이에서 기인하는 것이 크다고 생각된다. 본 연구의 B형 간염 환자에서는 시력저하를 일으킨 경우는 한 예도 없었고 경과도 양호하였으며 비가역적인 시력손상을 일으킨 인터페론 관련 안과 합병증은 모두 C형 간염 환자에서 보고되어 있는 것도 바이러스의 차이와 관련이 있을 것이다.^{13-15,17} 마지막으로 C형 간염에서 병용하는 리바비린의 합병증으로는 용혈성 빈혈과 결막염만이 보고되어 있다.²³ 그러므로 기존 페그인터페론 망막병증 보고들에서 리바비린의 영향은 크지 않았을 것으로 생각된다.

망막미세혈관이 취약한 상황은 페그인터페론 망막병증의 위험인자이며 대표적으로 당뇨와 고혈압이 있다.²⁴⁻²⁶ 이중 고혈압 유무가 더 중요한 것으로 알려져 있으며 본 연구에서는 고혈압 외에 다른 위험인자는 발견되지 않았다. 또한 10명(11.3%)의 환자들은 바이러스증식 억제 효과를 높이기 위해서 경구항바이러스제의 병합요법을 시행하였는데 이 환자들에서는 모두 망막병증이 발생하지 않았다. 그러나 본 연구에 고혈압과 당뇨 환자 수는 각각 4명과 2명의 소수만이 포함되었다. 따라서 망막병증의 발생에 영향을 미치는 위험인자와 경구약제의 병합요법이 미치는 영향에 대해서는 더 많은 환자를 대상으로 한 추가 연구가 필요할 것이다.

결론적으로, B형 간염에서 페그인터페론으로 인한 망막병증의 빈도는 낮았으며 인터페론 치료의 유지에도 망막병증의 진행이나 시력저하 없이 저절로 호전되었다. B형 간염에서 페그인터페론 치료 시 일괄적인 안과검사의 필요성은 떨어진다고 생각된다.

참고문헌

- 1) Chae HB, Kim JH, Kim JK, Yim HJ. Current status of liver diseases in Korea: Hepatitis B. *Korean J Hepatol* 2009;15:S13-24.
- 2) Shin JW, Park NH. Treatment of chronic hepatitis B. *Korean J Med* 2009;77:265-74.
- 3) Okuno H, Hirota T, Shiozaki Y, et al. Interferon-associated retinopathy. *Nippon Rinsho* 1994;52:1919-23.
- 4) Kawano T, Shigehira M, Uto H, et al. Retinal complications during interferon therapy for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1996;91:309-13.
- 5) Wilkins T, Zimmerman D, Schade RR. Hepatitis B: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2010;81:965-72.
- 6) Lim JW, Shin MC. Pegylated-interferon-associated retinopathy in chronic hepatitis patients. *Ophthalmologica* 2010;224:224-9.
- 7) d'Alterroche L, Majzoub S, Lecuyer AI, et al. Ophthalmologic side effects during alpha-interferon therapy for viral hepatitis. *J Hepatol* 2006;44:56-61.
- 8) Kang HY, Lim JW, Shin MC. Pegylated interferon associated retinopathy in chronic hepatitis patients. *J Korean Ophthalmol Soc* 2009;50:383-9.
- 9) Hayasaka S, Nagaki Y, Matsumoto M, Sato S. Interferon associated retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1998;82:323-5.
- 10) Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24:289-93.
- 11) Malik NN, Sheth HG, Ackerman N, et al. A prospective study of change in visual function in patients treated with pegylated interferon alpha for hepatitis C in the UK. *Br J Ophthalmol* 2008;92:256-8.
- 12) Ogata H, Suzuki H, Shimizu K, et al. Pegylated interferon-associated retinopathy in chronic hepatitis C patients. *Jpn J Ophthalmol* 2006;50:293-5.
- 13) Zandieh I, Adenwalla M, Cheong-Lee C, et al. Retinal vein thrombosis associated with pegylated-interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2006;12:4908-10.
- 14) Goncalves LL, Farias AQ, Gonçalves PL, et al. Branch retinal vein thrombosis and visual loss probably associated with pegylated interferon therapy of chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2006;12:4602-3.
- 15) Wei YH, Wang IH, Woung LC, Jou JR. Anterior ischemic optic neuropathy associated with pegylated interferon therapy for chronic hepatitis C. *Ocul Immunol Inflamm* 2009;17:191-4.
- 16) Cuthbertson FM, Davies M, McKibbin M. Is screening for interferon retinopathy in hepatitis C justified? *Br J Ophthalmol* 2004;88:1518-20.
- 17) Nadir A, Amin A, Chalisa N, van Thiel DH. Retinal vein thrombosis associated with chronic hepatitis C: a case series and review of the literature. *J Viral Hepat* 2000;7:466-70.
- 18) Chisholm JA, Williams G, Spence E, et al. Retinal toxicity during pegylated alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C: a multifocal electroretinogram investigation. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:723-32.
- 19) Guyer DR, Tiedeman J, Yannuzzi LA, et al. Interferon-associated retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1993;111:350-6.
- 20) Andrade RJ, González FJ, Vázquez L, et al. Vascular ophthalmological side effects associated with antiviral therapy for chronic hepatitis C are related to vascular endothelial growth factor levels. *Antivir Ther* 2006;11:491-8.
- 21) Pawlotsky JM, Ben Yahia M, Andre C, et al. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology* 1994;19:841-8.
- 22) Nagaoka T, Sato E, Takahashi A, et al. Retinal circulatory changes associated with interferon-induced retinopathy in patients with hepatitis C. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:368-75.
- 23) Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36:S237-44.
- 24) Kim ET, Kim LH, Lee JI, Chin HS. Retinopathy in hepatitis C patients due to combination therapy with pegylated interferon and ribavirin. *Jpn J Ophthalmol* 2009;53:598-602.
- 25) Jain K, Lam WC, Waheeb S, et al. Retinopathy in chronic hepatitis C patients during interferon treatment with ribavirin. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1171-3.
- 26) Tu KL, Bowyer J, Schofield K, Harding S. Severe interferon associated retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2003;87:247-8.

=ABSTRACT=

Clinical Features of Retinopathy in Chronic Hepatitis B Patients With Treated With Peginterferon

Yong Dae Kwon, MD, Ji Won Lim, MD

Hallym University Chuncheon Sacred Heart Hospital, Chuncheon, Korea

Purpose: To evaluate the clinical features of retinopathy in chronic hepatitis B patients treated with peginterferon.

Methods: Chronic hepatitis B patients treated with peginterferon were evaluated during regular routine ophthalmic examinations including fundus examination before and during the 1-year follow-up after treatment. A total of 88 patients were included in the study.

Results: Retinopathy developed in 11 (12.5 %) out of 88 patients at a mean of 7 weeks after initiation of treatment. Peginterferon treatment was continued in all patients and retinal abnormalities including cotton wool spot, retinal hemorrhage and microaneurysm resolved without visual impairment. The incidence of hypertension between the retinopathy group and the group without retinopathy was significantly different ($P = 0.020$).

Conclusions: The incidence of retinopathy with peginterferon in chronic hepatitis B patients was low and the prognosis was benign. Thus, routine screening for peginterferon retinopathy is not necessary.

J Korean Ophthalmol Soc 2011;52(1):41-45

Key Words: Chronic hepatitis B, Pegylated Interferon, Retinopathy

Address reprint requests to **Ji Won Lim, MD**

Department of Ophthalmology, Hallym University Chuncheon Sacred Heart Hospital

#153 Gyo-dong, Chuncheon 200-060, Korea

Tel: 82-33-240-5176, Fax: 82-33-255-5210, E-mail: jiwoneye@hallym.or.kr