

□ 증 례 □

만성 C형 간염 환자에서 Interferon- α 를 투여중 발생한 간질성 폐렴 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학 교실

윤종구 · 안중현 · 고승현 · 이현승 · 권순석
김 영 균 · 문 화 식 · 박 성 학 · 송 정 섭

= Abstract =

A Case of Interstitial Pneumonitis developed by Interferon- α Treatment for Chronic Hepatitis C

Jong Goo Yoon, M.D., Joong Hyun Ahn, M.D., Seung Hyeon Ko,
M.D., Hyun Seoung Lee, M.D., Soon Seog Kwon, M.D., Young Kyoong Kim,
M.D., Hwa Sik Moon, M.D., Sung Hak Park, M.D., Jeong Sup Song, M.D.

Department of Internal Medicine, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

Interstitial pneumonitis associated with interferon alpha therapy for chronic hepatitis C was first described in 1994 by Kazuo et al in Japan. The mechanism of interstitial pneumonitis developed by interferon alpha was still unknown but immunologic, allergic or direct lung toxicity were suggested. We experienced a case of interstitial pneumonitis developed during interferon alpha therapy for chronic hepatitis C in a 52-year-old male patient. He was treated with 6 million units of interferon alpha intramuscularly 3 times per week for 4 weeks and noted progressive dyspnea and cough. These symptoms were subsided after 6 weeks' discontinuation of interferon alpha therapy. And so, he was retreated with 3 million units of interferon alpha 3 times per week for 8 weeks and felt dyspnea again.

He was admitted to our hospital for further evaluation of progressive dyspnea. Arterial blood gas(ABG) values were PaO₂ 90.7 mmHg and PaCO₂ 31.9 mmHg, and antinuclear antibody(ANA) was negative. A chest X-ray film revealed

※ 본 논문은 가톨릭중앙의료원의 연구비 보조로 이루어졌음.

diffuse reticulo-nodular shadows in bilateral lung fields, suggesting a diagnosis of interstitial pneumonitis. A marked increase in lymphocyte count and suppressor T cell were observed in bronchoalveolar lavage(BAL) fluid. Lymphocyte stimulation test with interferon alpha was positive. Interstitial pneumonitis was confirmed by transbronchial lung biopsy. After discontinuation of interferon alpha, we gave oral steroid in the condition that clinical symptoms were being improved gradually.

Key words : interferon- α , interstitial pneumonitis

서 론

1989년 Choo¹⁾등에 의하여 처음으로 C형 간염바이러스의 상보성 DNA가 발견되면서 그동안 non-A, non-B 간염으로 알려졌던 질환이 C형 간염으로 밝혀졌다. 그동안 만성 C형 간염환자에서 인터페론(interferon, 이하 IFN으로 약함)을 투여하므로써 간의 조직학적 소견의 개선과 간효소치(ALT)의 감소에는 치료효과를 보여왔으나²⁾ 반면에 부작용으로서 발열, 백혈구감소증, 혈소판감소증 등의 유발과 함께 갑상선염같은 자가면역질환의 유발 및 악화가 발생할 수 있다고 보고되어 왔다³⁾.

1994년 일본에서 Kazuo⁴⁾등이 처음으로 만성 C형 간염환자가 IFN- α 를 투여받던 중 간질성 폐렴이 부작용으로 발생한 3예를 보고하였다. 이같은 간질성 폐렴은 극히 드문 IFN의 부작용인데 일본에서 간혹 보고되는 이유는 아마도 다른나라보다 고용량의 IFN을 사용하는 것이 그원인이 아닐까 추측된다. 저자들이 경험한 만성 C형 간염환자에게 치료제로 투여한 IFN- α 에 의해 유발된 간질성 폐렴은 국내에서는 처음 보고되는바, 병이 진행되면서 비가역적인 병변으로 될 수 있기 때문에 위에 언급한 부작용과 함께 반드시 본 질환의 발생가능성을 염두에 두어야 할 것으로 생각된다.

증 례

환 자 : 인 ○○, 남자 52세.

주 소 : 1개월간 지속된 기침과 호흡곤란.

현병력 : 흡연력이 없는 환자가 만성 C형 간염으로 진단받고 IFN- α 600만 단위를 일주일에 3회씩 근육주사로 맞아오다가 4주째 기침과 호흡곤란이 생겨 환자는 스스로 IFN- α 투여를 중단하였다. 이후 환자의 증상은 점차 호전되기 시작하였으며, 6주정도가 경과한 후 증상은 거의 소실되었다. 환자는 다시 IFN- α 를 300만 단위로 낮추어 일주일에 3일씩 투여해오다 5주째 서서히 기침과 호흡곤란이 다시 나타났으나 계속해서 투여받아 오다가 8주째 본 증상이 악화되어 IFN- α 투여를 중단한 상태로 본원에 입원하였다.

과거력 : 30년전 폐결핵으로 1년간 항결핵제 복용력 있음.

10년전 만성 C형 간염 진단받음.

가족력 : 특이 사항 없음.

직 업 : 사무직 근로자

이학적 소견 : 입원 당시 혈압은 120/80 mmHg, 맥박은 65회/분, 호흡수 25회/분, 체온은 36.5℃였다. 전신상태는 금성 병색이었고, 경부 임파절은 만져지지 않았다. 흉부 청진상 양측 폐하부에 호흡음이 감소되어 있었으나 천명음이나 마찰음은 들리지 않았다.

복부 촉진상 간,비장의 비대는 없었고 비정형적인 종괴는 만져지지 않았다. 사지 및 신경학적 검사에도 이상소견은 없었다.

검사실 소견 : 입원 당시 말초혈액검사상 백혈구수 $13,100/\text{mm}^3$ (Seg 62.8%, lympho 33.2%, Mono 4.0%), 혈색소 15.7 g/dl, 헤마토크리트 47.0%, 혈소판수 $279,000/\text{mm}^3$, 총호산구수 $121/\text{mm}^3$ 이었다. 총단백질 9.05 mg/dl, 알부민 4.64 mg/dl, AST 76 IU/L, ALT 54 IU/L, 혈청 alkaline phosphatase 214 IU/L, 총 빌리루빈 0.67 mg/dl 였다. 기타 생화학검사와 소변검사는 정상이었다. 동맥혈가스검사상 안정시에 PH 7.381, PCO_2 31.9 mmHg, PO_2 90.7 mmHg, HCO_3 20.1 mmol/L, O_2 saturation 97.4%였고 운동후에는 PH 7.318, PCO_2 38.3 mmHg, PO_2 90.1 mmHg, HCO_3 19.8 mmol/L, O_2 saturation 96.5% 였으며, 폐포-동맥혈 산소분압차 $\text{D(A-a)}\text{O}_2$ 는 안정시 15.4 mmHg, 운동후 11.025 mmHg 이었다. 객담의 결핵균 도말 검사, 그람염색, KOH 염색 및 항산균, 진균, 세균에 대한 배양검사는 모두 음성이었고 객담 세포진검사도 음성이었다. B형 간염항원은 음성이었으며 C형 간염항체는 양성(EIA titer 608.2, cut off 37.3)이었고, 항핵 항체 (antinuclear antibody, 이하 ANA로 약함), 항 mycoplasma 항체 및 cold agglutinin검사는 모두 음성이었다. 입원직후 시행한 폐기능 검사상 FVC 2.64L(정상 예측치의 82%), FEV1 2.38L(정상 예측치의 91%), FEV1/FVC 90%, DLco 14.63 ml/min/mmHg (정상 예측치의 65%), TLC 4.63L(정상 예측치의 89%), RV1.94L(정상 예측치의 120%)로 경도의 폐확산능 감소를 동반한 제한성 환기장애 소견을 보였다. 기관지 내시경검사상 기관지 내에 육안적 이상소견은 관찰되지 않았고, 폐우중엽에서 기관지 폐포 세척술(bronchoalveolar lavage, 이하 BAL로 약함)을 시행한 결과 전체 세포수는 $0.8 \times 10^7/\text{mm}^3$ 이었고, 이중 macrophage가 69.63%(정상 : 85%이상), eosinophil 1.14%(정상 : 1-2%), lymphocyte 29.23%(정상 : 7-12%)로 림프구가 증가되어

있었다(Fig.4). Flow cytometry검사상 환자의 기관지 폐포세척액에서 CD3(Pan T) 66.23%(정상 : 70%), CD4(Helper T) 16.64%(정상 : 50%), CD8(Suppressor T) 61.44%(정상 : 30%), CD19(Pan B) 3.56%, CD4/CD8 이 0.27(정상 : 1.5-1.8)로 suppressor T세포가 현저히 증가된 소견을 보였으며, 환자의 혈청에서는 CD3 58.84%, CD4 40.0%, CD8 23.45%, CD19 24.45%, CD4/CD8 1.705로 정상소견을 보였다.

방사선 소견 : IFN을 투여하기전 시행한 흉부 단순촬영에서는 이상소견이 없었으나, IFN투여후 호흡곤란과 기침을 주소로 내원하여 시행한 흉부 단순촬영에서 양측 폐하부에 망상과립음영을 보이고 있었고(Fig.1), 고해상도 전산화 단층촬영상에서 양측폐에 국소적인 간유리 음영과 이차적인 엽간 중격의 비후를 보여(Fig.2) 간질성 폐렴에 합당한 소견을 보였다.

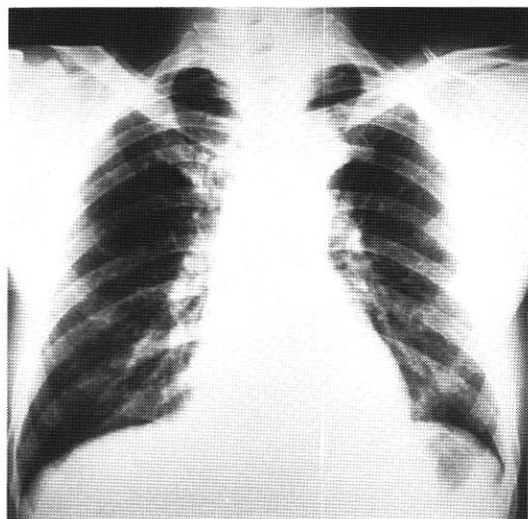


Figure 1. Diffuse reticulonodular densities are observed chiefly in both lower lung fields.

조직학적 소견 : 경기관지 폐생검으로 얻어진 조직에서 국소적으로 림프구의 침착과 섬유화를 동반한 간질이 확장되고 두께가 증가된 소견을 보여 간질성 폐렴에 합당하였다(Fig.3).



Figure 2. interstitial ground glass opacities and secondary interlobular septal thickening, suggesting interstitial pneumonitis

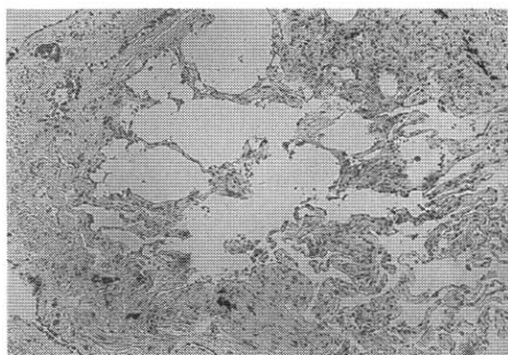


Figure 3. Transbronchial lung biopsy, showing the focal thickening and widening of interstitium, infiltration of lymphoid cells, and fibrosis, warranting the diagnosis interstitial pneumonitis

림프구 자극검사(lymphocyte stimulation test) : 환자와 건강한 정상인의 말초혈액에서

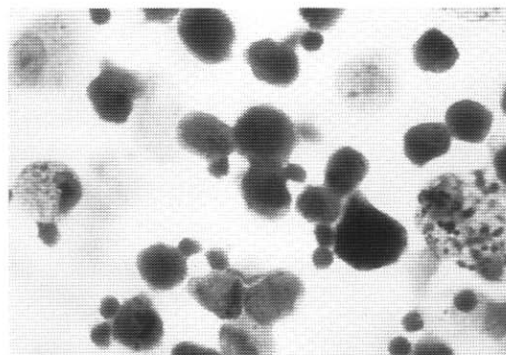


Figure 4. BAL shows increased lymphocytes

림프구 20,000개를 분리하여 각각 다른 농도의 IFN- α (30 IU/ml, 300 IU/ml, 3000IU/ml) 와 PMA, Con-A등으로 자극했을때 아래와 같이 본 환자의 림프구가 IFN- α 에 의해 의미 있게 자극되어 양성 결과를 보였다(table 1).

Table 1. Lymphocyte stimulation test for Interferon- α in patient

Interferon- α concentration	Lymphocyte count(%) in patient	Lymphocyte count(%) in control
0	20,000(100%)	20,000(100%)
30 IU/ml	21,806(106%)	18,897(92.0%)
300 IU/ml	21,512(104.7%)	16,624(81.9%)
3000 IU/ml	22,342(119%)	18,544(90.4%)

치료 및 경과 : 환자는 IFN- α 투여를 자의로 중단한 이후 호흡곤란 등의 증상이 차츰 호전되기 시작하였으며 흉부단순촬영상에서 보였던 망상과립영역은 감소되는 양상을 보였다. 입원중 시행한 림프구 자극검사(LST)가 양성결과를 보인 후 부터는 경구용 스테로이드 50mg(1 mg/kg)을 투여하기 시작하였으며 이후 환자는 호흡곤란과 기침 등의 증상을 거의 호소하지 않게 되었고 흉부단순촬영상에서의 간질성 섬유화소견도 더욱 더 호전되는 양상을 보였다. 또한 추적 폐기능검사상에서도 FVC 2.67L(정상 예측치의 84%), FEV1 2.20L(정상 예측치의 84%), FEV1/FVC 82%, TLC 4.44L(정상 예측치의 85%), RV 1.66L(정상 예측치의 106%), DLco 18.84ml/min/mmHg(정상 예측치의 82%)로 정상수준으로 회복되었다. 현재 환자는 외래에서 9개월째 별다른 증상호소없이 임상경과 관찰중으로 흉부단순촬영상에서 아직은 약간의 간질성 섬유화소견이 남아있어서 경구용 스테로이드를 10mg으로 감량한 상태에서 계속적으로 투여하고 있으며 간효소수치는 정기적인 외래검사상에서 정상치의 2배 이내로 계속 측정되고 있어서 스테로이드 투여전과 비교해 별다른 차이는 보이지 않고 있다.

고 찰

만성 C형 간염환자의 치료를 위하여 1989년부터 IFN이 투여된 이후로 그 동안 여러가

지 부작용들이 보고되어 왔다. 악성종양이나 만성골수성 백혈병환자등에서 IFN을 투여 받은 후에 간질성 폐렴이 발생한 경우는 이전에도 보고가 있었으나^{8,9)} C형 간염환자에서 IFN투여로 인하여 간질성 폐렴이 부작용으로 발생한 경우는 1994년에 일본에서 처음으로 보고되었다⁴⁾.

IFN으로 치료중인 만성 C형 간염환자에게서 발생한 간질성 폐렴이 IFN에 의한 것이라는 사실을 임상적으로 증명하기 위해서는, 먼저 C형 간염환자라는 것을 증명하기 위해 혈청학적 검사에서 C형 간염항체가 존재하고 간조직생검에서도 간염으로 확인되어야 하며 자가면역성 간염과의 감별을 위해 항핵항체(ANA)가 음성이어야 한다. 조직학적으로 간질성 폐렴을 확진하기 위해선 폐생검에서 섬유화와 림프구의 침윤을 동반한 두꺼워진 폐포벽 등의 소견이 보여야 하며, 기관지 폐포 세척술(BAL)에서는 흔히 림프구가 우세하게 검출된다. 또한 간질성 폐렴의 유발인자로서 바이러스나 마이코플라스마등에 의한 감염이나 IFN이 아닌 다른 어떤 약물(소염제, 항생제, 항암제, 면역억제제, 심혈관계제, 한약 등⁵⁻⁷⁾) 등에 의했을 가능성등이 배제되어야 하고, IFN을 쓰면서 간질성 폐렴이 나타났다가 IFN을 끊으면 간질성 폐렴이 호전되는 상관관계를 보여주어야 한다.

1994년에 Kazuo⁴⁾등이 처음으로 보고한 3예에서는 모두 1회용량으로 600-1000만 단위의 고용량의 IFN- α 를 주당 3회씩 투여하면서 비스테로이드성 소염제(NSAID)가 병행투여되었다. 2예에서는 한약을 같이 복용하였으며 나머지 1예는 폐기종을 가지고 있었다. 3예 모두에서 급성 호흡부전이 발생하였으며 단순 흉부촬영상에서는 폐침윤이 있었고 항핵 항체(ANA)는 모두 음성이었다. 한약을 같이 복용한 2예에서는 IFN을 끊고 스테로이드를 사용하면서 모두 증상의 호전을 보였으나 폐기종을 가지고 있던 증례에서는 치료에도 불구하고 점점 심하게 진행하였다.

저자들은 이환자들에서 생각할 수 있는 간질성 폐렴의 발생기전으로 고용량의 IFN- α 에 의해서 직접적으로 유발됐거나 혹은 약물 상호작용에 의했을 것으로 설명하고 있었다. 만일 IFN- α 에 의한 림프구 자극검사(LST)에서 양성으로 나타나면 간질성 폐렴의 발생기전이 알레르기반응에 의했을 가능성을 시사하는데 만일 림프구 자극검사(LST)가 음성으로 나타나더라도 기관지 폐포세척술(BAL)에서 림프구가 우세하게 검출된다면 알레르기반응에 의했을 가능성을 완전히 배제할 수는 없었다.

Moriya¹⁰⁾등의 보고에 따르면 IFN- α 를 치료약제로 썼던 조사대상 161예중 오직 1예에서만 간질성폐렴이 발생하였는데 환자는 1000만 단위씩 총 38회를 근육주사로 투여받은 후 기침과 호흡곤란을 동반한 간질성폐렴이 발생하였다. 다른 약제와의 병행투여는 없었으며 검사상 항핵항체(ANA)는 음성이었고 기관지 폐포세척술(BAL)에서 림프구가 우세하게 검출되었으며(91.4% of 3×10^5 cell) IFN을 끊고 스테로이드를 투여하면서 증세가 호전되었다고 하였다. 저자들은 이환자가 IFN에 대한 림프구 자극검사서 음성반응을 보였으므로 이질환의 병태생리가 알레르기반응에 의한 것이라기 보다는 IFN- α 에 의한 직접적인 폐장기 손상이거나 면역학적인 경로에 의한 간접적인 기전으로 설명하고 있었다¹¹⁾. 또 소기도와 폐포에서 염증성 및 섬유화 변화에는 단핵구와 대식세포가 중요한 역할을 하는데¹²⁾ 이들 세포에서 분비되는 PDGF(platelet derived growth factor), TGF- β (transforming growth factor)등의 cytokines이 섬유모세포등의 증식과 분화에 영향을 주어 폐섬유증을 일으키는 중요 매개물질로 알려져 있고¹³⁾, IFN은 이들 cytokines level에 영향을 주어 폐섬유증을 유발시킬 수 있다는 보고도 있다¹⁴⁾.

본 증례에서는 C형 간염환자가 다른 약제의 병행투여 없이 600만 단위의 IFN- α 를 단

독으로 주당 3회씩 4주간 투여받던 중 호흡곤란이 발생하였으나 별다른 검사 및 치료없이 단순히 IFN의 투여를 중지한 후에 증상이 호전되었다. 그러나 환자 스스로 IFN을 다시 투여하면서 호흡곤란이 재발하였고 내원 후 시행한 방사선학적 검사소견과 폐기능검사 그리고 폐조직 검사상에서 간질성 폐렴의 소견을 보였다. 이상으로 미루어 볼 때 IFN투여와 간질성 폐렴 발생간에 밀접한 인과관계가 있음을 시사한다고 볼 수 있겠다.

본증례의 검사결과에서 항핵항체(ANA)는 음성이었고 기관지 폐포세척술(BAL)검사에서는 29.23%로 림프구가 우세하게 검출되었으며 IFN에 의한 림프구 자극검사서 대조군에서는 림프구가 IFN에 의해 림프모세포 발생(lymphoblastogenesis)이 억제되었으나 본 환자에서는 오히려 증가되어 환자의 림프구에 의한 세포성 면역반응이 증가되어 있음을 시사한다.

이제까지의 보고들에 의하면 IFN을 B형 간염환자가 투여받았을 때는 간질성 폐렴이 발생하지 않고 C형 간염환자에서만 발생하는 것으로 보아 C형 간염자체가 이 간질성 폐렴을 일으키는데 협조적인 역할을 하는 것으로 생각된다. 실제로 C형 간염과 폐질환간의 상호 관련성에 대해 조사한 보고에 따르면 특발성 폐섬유증 환자들에게서 대조군보다 C형 간염바이러스항체의 발견율이 훨씬 높다는 것을 보여주고 있는데¹⁵⁾ 그 기전은 확실치 않다. 아마도 C형 간염이 직접적으로 특발성 폐섬유증에 이바지 하거나 혹은 특발성 폐섬유증환자의 혈청 속에 어떤 알려지지 않은 항원에 대한 항체가 생겨나 정량분석시 C형 간염바이러스항체와 교차반응을 일으키는 것 등으로 생각해 볼 수 있겠다.

본 증례에서처럼 아직까지는 드물고 그 기전이 명확히 알려져 있지 않지만 만성 C형 간염환자의 치료를 위해 IFN- α 를 투여하는 중에 간질성 폐렴이 발생한다는 것은 분명히 알 수 있으므로 환자들에게 IFN의 투여를 시

작한 후에는 호흡곤란과 기침을 주소로 하는 간질성 폐렴이 유발되는지 여부를 다른 부작용과 함께 주의깊게 관찰하여 간질성 폐렴발생시 조기에 발견하여 치료함으로써 비가역적인 폐섬유화로의 진행을 막는게 중요할 것으로 생각된다.

요 약

만성 C형 간염환자에서 IFN으로 치료중에 발생한 간질성 폐렴은 매우 드물고 아직까지 국내에는 보고된 바 없었다. 저자들은 만성 C형 간염환자가 IFN- α 를 투여받던 중에 기침과 호흡곤란을 주소로 내원하여 간질성 폐렴으로 진단된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M : Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* **244** : 359-362, 1989
- 2) Davis GL, Balart LA, Schiffer ER, Lindsay K, Bodenheimer HC Jr, Perrillo RP : The hepatitis interventional therapy group. Treatment of chronic hepatitis with recombinant interferon alpha : A multicenter randomized, control trial. *N Engl J Med* **321** : 1501-1508, 1989
- 3) Conlon KC, Urban WJ, Smith JW, Steis RG, Longo DL, Clark JW : Exacerbation of symptoms of autoimmune disease in patients receiving alpha interferon therapy. *Cancer* **65** : 2237-2242, 1990
- 4) Kazuo C, Chiharu T, Norio S, Nagai S, Moriyasu F, and Kuno K et al : Pneumonitis associated with natural and recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C *Chest* **105** : 939-41, 1994
- 5) Rosenow EC 3rd : Drug-induced pulmonary disease *Disease-A-Month* **40**(5) : 253-310, 1994
- 6) Obata H, Kido M : Drug-induced interstitial pneumonitis (review). *Nippon Rinsho Japanese Journal of Clinical Medicine suppl 4* : 825-7, 1994
- 7) Gill J, Heel RC, Fitton A : Amiodarone . An overview of its pharmacological properties, and review of its therapeutic use in cardiac arrhythmias. *Drugs* **43**(1) : 69-110, 1992
- 8) Murata M, Nagai M, Bando S, Dobashi H, Takahara J : Emergence of acute interstitial pneumonia following high dose interferon α treatment in a case of chronic myelogenous leukemia *Intern Med* **32** : 716, 1993
- 9) Wadler S, Wiernik PH : Clinical update on the role of fluorouracil and recombinant interferon alfa-2a in the treatment of colorectal carcinoma. *Semin Oncol* **17**(suppl 1) : 16-21, 1990
- 10) Moriya K, Yasuda K, Koike K, Ichinose Y, Yotsuyanagi H, Kurokawa K, and Iino S : Induction of interstitial pneumonitis during interferon treatment for chronic hepatitis C. *Journal of Gastroenterol* **29**(4) : 514-517, 1994
- 11) Allen D, Cooper JR, White DA, Matthay RA : Drug-induced pulmonary disease . *Am Rev Respir Dis* **133** : 321-340, 1986
- 12) Crystal RG, Bitterman RB, Rennard SI, Hance AG, Keogh BA : Interstitial lung disease of unknown cause. Disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract.(first of two parts). *N Engl J Med* **310** : 154-1

- 66, 1984
- 13) Shaw RJ, Benedict SH, Clark RAF, King TE Jr : Pathogenesis of pulmonary fibrosis in interstitial lung disease. Alveolar macrophage PDGF gene activation and up-regulation by interferon gamma Am Rev Respir Dis **143** : 167-73, 1991
- 14) Baron S, Dianzani F, Stanton GJ : The interferon system: A current review to 1987 Austin. University of Texas Press, 1987
- 15) Ueda T, Ohta K, Suzuki N, Yamaguchi M, Hirai K, Horiuchi T, Watanabe J, Miyamoto T, and Ito K : Idiopathic pulmonary fibrosis and high prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus. Am Rev Respir Dis **146** : 266-268, 1992
-