대한간학회지 제 7 권 제 2 호 2001;213-215

Theophylline (Etheophyl®)에 의한 약물 유발성 간염 1예

연세대학교 원주의과대학 내과학교실, 병리학교실*

임대욱 · 백순구 · 박용순 · 박학천 · 서정인 · 김현수 · 리원연 · 용석중 · 신계철 · 이동기 · 권상옥 · 김태헌* · 조미연*

Abstract

A Case of Theophylline-Induced Hepatitis

Dae Wook Rhim, M.D., Soon Koo Baik, M.D., Yong Soon Park, M.D. Hark Cheon Park, M.D., Jeong Ihn Seo, M.D., Hyun Soo Kim, M.D., Won Yeon Lee, M.D., Suk Joong Yong, M.D., Kye Chul Sin, M.D., Dong Ki Lee, M.D., Sang Ok Kwon, M.D., Tae Heon Kim, M.D.*, Mee Yon Cho, M.D.*

Department of Internal Medicine and Pathology, Yonsei University, Wonju College of Medicine, Wonju, Korea*

Theophylline has been widely used in the treatment of asthma and chronic obstructive lung disease. To date, there have been very few reports on hepatotoxicity due to theophylline. We diagnosed, through biochemical testing and a liver biopsy, a case of acute cholestatic hepatitis developed after oral consumption of theophylline. A 43 year-old man was admitted to the department of internal medicine due to jaundice and pruritus which developed after ten days administration of oral theophylline (Etheophyl®). Liver function tests showed elevated serum bilirubin at 13.2 mg/dL with AST and ALT of 71 U/L and 194 U/L. Alkaline phosphatase and γ-GTP were also elevated at 175 U/L and 301 U/L. There was no evidence of viral or autoimmune hepatitis in laboratory tests. The patient's symptoms and liver function tests were improved after conservative treatment. After 9 months oral theophylline was readministered for the control of relapsed asthma. Then, jaundice and pruritus again developed again. A liver biopsy showed a few lymphocytes and eosinophilic inflammatory cell infiltration in portal tract and cholestasis in the lobule. Drug-induced hepatitis was diagnosed with a typical clinical course; the exclusion of all possible causes of acute hepatic dysfunction; and a positive response to accidental readministration of drug. We report this case with a review of the literature. **(Korean J Hepatol 2001; 7:213-215)**

서 론

임상에서 황달을 주소로 입원한 환자의 약 5%, 급성간염환자의 약 10%가 약물에 의한 것으로 알려져 있다.[1,2] Theophylline은 기관지 천식 및 만성 폐색성 폐질환의 치료에 가장 많이 사용되는 기관지 확장제로 일반적인 부작용은 오심, 구토 등과 같은 위장장애이지만 부정맥이나 경련같은 심각한

Key Words: Hepatitis/Drug-induced, Theophylline

◇ 접수 2001년 4월 4일; 수정본 접수 2001년 5월 9일; 승인 2001년 5월 18일

◇ Abbreviations: ALT, alanin aminotransferase; AMA, antimitochondrial antibody; ANA, antinuclear antibody; AST, aspartate aminostransferase; γ-GTP, γ-glutamyl transpeptidase.

◇ 책임저자 : 백순구, 강원도 원주시 일산동 162번지 연세대학교 원주의과대학 원주기독병원 소화기 내과 (우) 220-701
Phone: 033) 741-0932; Fax: 033) 745-6782; E-mail skbaik@wonju.yonsei.ac.kr

부작용도 발생할 수 있고, 두드러기, 전신 소양증, 혈관부종, 피부염 등과 같은 약물에 대한 과민반응이 보고된 바 있다.[3] Theophylline에 의한 약물 유발성 간염의 보고는 세계적으로 1988년 Piperno 등의 보고가 유일하다.[4] 저자들은 만성 기관지 천식의 치료 목적으로 theophylline을 투여 중에 간 손상이 발생하였고, 임상적, 조직학적으로 다른 원인이 배제되었으며, 우연히 재 투여 도중 재발하였던 theophylline에 의한 담즙 정체성 간염 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

43세 남자환자가 본원 호흡기내과에서 만성 기관지 천식을 진단 받고 매일 경구 theophylline (Etheophyl®, Lindopharm GmbH, Germany) 800 mg와 prednisolon 30 mg을 투약 중 복용 10일 후부터 소화불량과 황달, 전신 소양증이 발생하였고, 증세 발현 13일 후에 소화기내과에 입원하였다. 과거력과 가족력에서 간 질환의 병력은 없었다. 입원 당시 활력징후는 혈압 130/70 mmHg, 맥박수 분당 84회였고, 전신 진찰 소견에서는 피부와 공막에 황달이 관찰되었으며, 흉부에 심한 소양감을 동반한 다발성 홍반성 반점 및 구진이 있었다. 말초혈액 검사에서 혈색소 12.9 g/dL, 헤마토크릿트 40.9%, 백혈구 7,070/mm^3 (중성구 53.8%, 림프구 25.7%, 단핵구 11.5%, 호산구 5.8%), 혈소판 259,000/mm^3 였다. 혈청 생화학 검사에서 총 단백 6.5 g/dL, 알부민 3.9 g/dL, 총 빌리루빈 13.2 mg/dL(직접 빌리루빈 7.2 mg/dL), AST 71 U/L, ALT 194 U/L, alkaline phosphatase 175 U/L, γ-GTP 301 U/L 소견을 보였다. HBsAg은 음성, anti-HBs 양성, anti-HCV 음성, anti-HAV IgM 음성이었고, 항 핵 항체(ANA) 음성, 항 미토콘드리아 항체(AMA) 음성, PT 11.6초였다. 복부 초음파 검사에서 담도 폐쇄와 같은 이상 소견은 없었다. Theophylline 복용 중단과 함께 보존적 치료 후 증상 호전되어 퇴원하였으며, 퇴원 6개월 후 외래에서 시행한 혈청 생화학 검사는 총 단백 7.5 g/dL, 알부민 4.5 g/dL, 총 빌리루빈 1.1 mg/dL, AST 29 U/L ALT 48 U/L, Alkaline phosphatase 155 U/L, γ-GTP 583 U/L로 호전되었다. 환자는 첫 번째 입원 일로부터 9개월 후에 천식증상이 다시 심해져 호흡기 내과에 방문하였으며, 이때는 prednisolon은 투약받지 않고, 하루 800 mg 용량의 theophylline만을 다시 복용하였다. 복용 7일째부

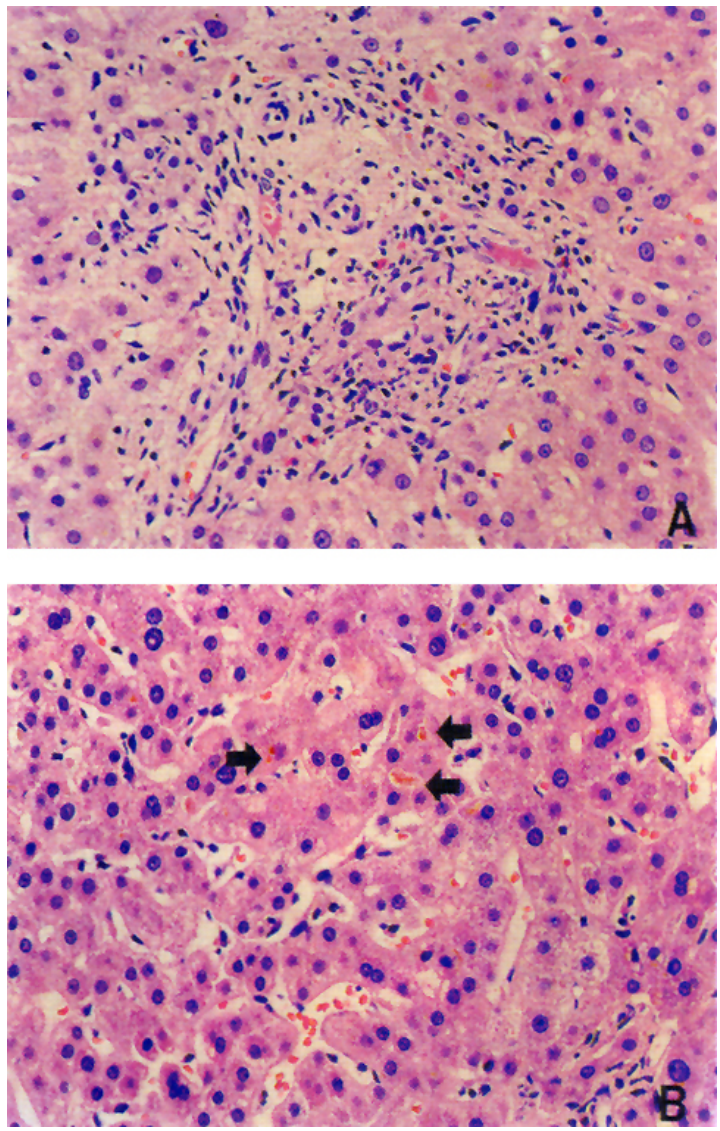

Figure 1. The liver biopsy shows a severe ductopenia with a few lymphocytes and eosinophilic inflammatory cell infiltration in portal tract (A), and cholestasis in the lobules (arrow) (B) (H&E, ×200).

터 황달과 소화불량, 두드러기, 전신 소양증이 발생하여 소화기내과에 재 입원하였다. 내원 당시 시행한 혈청 생화학 검사에서 총 단백 8.0 g/dL, 알부민 4.6 g/dL, 총 빌리루빈 5.5 mg/dL, AST 115 U/L, ALT 215 U/L, alkaline phosphatase 521 U/L, γ-GTP 1376 U/L로 다시 악화된 간 기능 소견을 보였다. 간 기능 악화의 원인 규명을 위해 간 조직 검사를 시행하였다. 간 생검 소견에서 간 소엽의 구조는 비교적 잘 유지되고 있었다. 고배율 소견에서 간문맥에 심한 담관의 소실과 함께 소수의 호산구와 림프구의 침윤이 관찰되었으며, 간소엽에 담즙정체가 있었다(그림 1). Theophylline 투여 중단 후 임상 증상과 생화학적 검사는 호전되었고, 퇴원 3개월 후에 외래에서 시행한 생화학 검사는 총 단백 7.5 g/dL, 알부민 4.3 g/dL, 총 빌리루빈 0.9 mg/dL, AST 50 U/L ALT 95 U/L, Alkaline phosphatase 237 U/L, γ-GTP 688 U/L로 호전되었다.

고 찰

Theophylline에 의한 간 독성에 관한 보고는 프랑스의 증례 보고가 유일하며, 기전은 알려진 바 없으나, 약제의 재 투여 후 급속한 간기능 악화가 발생하는 것으로 보아 간 손상은 면역학적 알러지 반응에 의할 것으로 추정된다.[4] 아직 약물 유발성 간 손상을 진단할 수 있는 특이 검사 방법은 없고, 진단은 임상적 기준에 의해서만 가능하다. 간 손상이 약물 사용에 의한 것을 증명하기 위해서는 약물 복용과 임상증상 발현의 시간적 관련성, 약물 이외의 잠재적 간 질환의 배제, 간 외 증상, 재 투여시의 재현성, 동일한 약물에 의한 기존의 보고 등의 조건을 만족하여야 하며, 이와 같은 조건들이 진단 기준으로 제시된 바 있다.[5,6] 또한 각 진단 기준을 점수화시켜 평가자간의 일치성이나 재현성을 높여 임상에 활용하고자 한 시도도 있었다.[1] 본 증례에서는 약물 투여 후 12일째 간 손상이 나타났고, 약물 중단 후 6개월 내에 총 빌리루빈치가 50% 이상 감소하였으며, 각종 바이러스와 자가 면역성 간염의 표지 인자가 음성으로 밝혀졌다. 또한 피부 발진과 같은 간 외 증상이 있었고, theophylline을 재 투여하였을 때 증상 발현 및 간 기능이 악화되는 재현성을 보여 기존의 보고된 약물 유발성 간염 진단 기준에 시사적(suggestive)이거나 확정적(definite) 소견으로 분류할 수 있었다.

약물에 의한 간 장애는 조직학 및 생화학적으로 간세포성, 순수 담즙 정체성, 혼합형 간 손상으로 분류한다.[5] 본 예는 theophylline 재 투여에 의한 증상 발현 때 시행한 생화학적 검사에서 alkaline phosphatase에 대한 ALT의 활성도 비가 2 이하로 순수 담즙 정체성 간 손상으로 분류할 수 있었다. 또한 간 조직검사에서는 담관 소실과 함께 호산구와 림프구의 침윤이 동반된 담즙 정체성 간염 소견을 관찰할 수 있었다.

저자들은 시간적 연관성이 있었고, 간염을 유발할 수 있는 원인으로 바이러스 및 약제가 배제되었으며, 피부 발진과 같은 간 외 증상이 존재함과 더불어, 재 투여하던 중 재발함으로써 약물 유발성 간염으로 진단할 수 있었던 담즙 정체성 형태의 theophylline 유발성 간염 1예를 체험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

색인단어: 간염/약인성 간염, Theophylline 유발성 간염

참 고 문 헌

1. Maria VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. Hepatology 1997;26:664-669.
2. Farrell GC. Drug-induced hepatic injury. J Gastroenterol Hepatol 1997;12;S242-S250.
3. Baer RL, Cohen HJ, Neidorff AH. Allergic Eczematous sensitivity to aminophylline. Arc Dermatol 1959;79:647-648.
4. Piperno D, Pacheco Y, Bastion Y et al. Theophylline-induced hepatitis. Apropos of 2 cases. Therapie 1988;43:481-483.
5. Benichou C. Criteria for drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. J Hepatol 1990;11:272-6.
6. Aithal PG, Day CP. The natural history of histologically proved drug induced liver disease. Gut 1999;44:731-735.