

페그인터페론 치료 중 발생한 자가면역성 갑상선염 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실

노정민 · 유정선 · 이윤범 · 안혜림 · 최홍규 · 정교태 · 박종숙 · 이관식 · 김경래

Autoimmune Thyroiditis during Antiviral Therapy with Peginterferon

Jung Min Roh, Jeong Seon Yoo, Yoon Bum Lee, Hye Rim An, Hong Kyu Choi, Kyo Tae Jung,
Jong Suk Park, Kwan Sik Lee, Kyung Rae Kim

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine

ABSTRACT

Combination treatment with pegylated interferon and ribavirin has been established as a standard therapy for chronic hepatitis C. Although interferon therapy is relatively safe, an important side effect is the induction of autoantibodies and autoimmune disease, especially autoimmune thyroid disease. Interferon associated autoimmune thyroid disease can consist of autoimmune hypothyroidism, Graves' disease, and destructive thyroiditis. Thyroid disease may lead to dose reduction or discontinuation of therapy.

To the best of our knowledge, there are no case reports of pegylated interferon induced autoimmune hypothyroidism in Korea. We report here a case of a 26-year-old woman who developed hypothyroidism during antiviral therapy for chronic hepatitis C with pegylated interferon. (**J Korean Endocr Soc 25:68-71, 2010**)

Key Words: Autoimmune thyroiditis, Hypothyroidism, Peginterferon

서 론

인터페론은 자연살해세포(natural killer cell, NK)의 활성화와 T세포 매개 면역을 촉진시키고 대식세포의 활성화와 사이토카인의 생성을 촉진시키는 등의 면역조절기능을 통해 항바이러스 효과를 나타내는 것으로 알려져 있으며[1] 만성 C형 간염의 표준 치료로 사용되고 있다. 인터페론은 면역조절기능으로 인해 자가면역성 혈소판감소증, 자가면역성 용혈빈혈, 건선, 류마티스 관절염, 전신홍반루푸스 유사 증후군, 원발성 담즙성 간경변증 및 유육종증 등의 여러 자가면역질환들과 관련이 있다고 보고되고 있다[2]. 이러한 자가면역질환 중 갑상선기능이상은 자가면역성 갑상선기능저하증, 파괴성 갑상선염, 그레이브스병에 의한 갑상선기능항진증 등의 형태로 나타난다[3]. 만성 C형 간염 환자에서 인터페론 치료를 하였을 때 갑상선 질환이 발생하는 빈도는 6% 정도

인 것으로 알려져 있으며[3], 기존 인터페론에 의한 갑상선 기능이상은 비교적 많이 알려져 있다.

최근 만성 C형 간염의 표준 치료로서 페그인터페론과 리바비린의 병합요법이 인정되고 있는데, 페그인터페론은 기존의 인터페론에 폴리에틸렌글리콜 중합체를 결합시켜 지속 시간을 연장시킨 인터페론으로[4], 페그인터페론과 리바비린의 병합요법을 시행할 때 기존의 치료에 비하여 갑상선기능 이상이 더욱 많이 발생하는 것으로 알려져 있다[5,6]. 국내에서는 페그인터페론에 의한 자가면역성 갑상선염이 보고된 바 있으나[7] 파괴성 갑상선염에 의한 기능항진의 경우였고, 기능저하의 형태로 발현된 증례는 보고된 바 없다.

저자들은 만성 C형 간염환자에서 페그인터페론 치료 중에 갑상선기능저하증으로 나타난 자가면역성 갑상선염 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 이를 보고한다.

증 례

접수일자: 2009년 9월 10일
통과일자: 2009년 10월 20일
책임저자: 박종숙, 연세대학교 의과대학 내과학교실

환 자: 여자 26세
주 소: 피로감

현병력: 8개월 전에 유전자형이 1형인 만성 C형 간염을 진단받고, 본원 소화기내과에서 19주 전부터 페그인터페론 180 ug/week 및 리바비린 1 g/day로 48주 치료를 시작하였다. 치료 시작 시에 시행한 진찰에서 갑상선 비대는 없었고 체중 증가 및 체중 감소 등의 갑상선기능이상을 의심할 만한 소견도 보이지 않았다. 항바이러스 치료의 추적을 위하여 페그인터페론 투여 12주째 시행한 C형 간염 바이러스의 ribonucleic acid (RNA) 정량 검사에서 바이러스 역가가 나타나지 않아 초기 바이러스 반응을 보였다. 환자는 치료 17주째부터 체중증가, 심한 피로감, 불면내성, 전신부종이 발생하였고 19주째에 본원 소화기내과에 내원하여 시행한 갑상선 기능검사서 이상 소견이 발견되어 내분비내과 외래를 방문하였다.

과거력 및 가족력: 갑상선질환의 과거력 및 가족력은 없었고, 임신 및 출산력은 없었으며 평소 갑상선기능이상을 의심할 만한 증상 또는 갑상선종은 없었다.

신체검사 소견: 내원 시에 생체징후는 정상이었고, 경부 종창, 안면부 및 사지의 점액부종 소견을 보였다. 흉부 및 복부 검사에서 이상 소견은 없었다.

검사실 소견: 페그인터페론 치료를 시작하기 전에 시행한 갑상선 기능검사서 유리 T4 15.1 pM/L (10.3~21.9 pM/L), 총 T3 1.39 nM/L (1.09~2.48 nM/L), 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH) 1.54 mU/L (0.86~4.69 mU/L)로 정상 갑상선기능을 보였으나 치료 19주째에 본원 내분비내과에 내원하여 시행한 갑상선 기능검사에서는 유리 T4 1.3 pM/L 미만, 총 T3 0.4 nM/L 미만, 갑상선자극호르몬 100 mU/L 이상이고, 항갑상선글로불린 항체(Anti-thyroglobulin antibody) 4,000 IU/mL 이상 (10~124.2 IU/mL), 항갑상선과산화효소 항체(Anti-thyroid peroxidase antibody) 600 IU/mL 이상(5~13.6 IU/mL)이었다. 갑상선초음파검사서 갑상선의 음영이 불규칙하게 낮아져 있었다(Fig. 1).

치료 및 경과: 갑상선기능저하증 및 갑상선 자가항체 양성

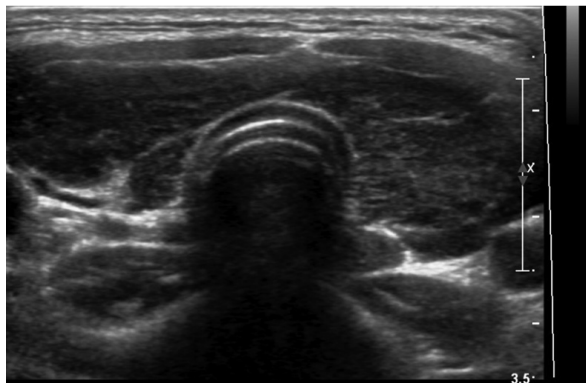


Fig. 1. Ultrasonography of the thyroid. Heterogeneously low echo texture at both thyroid gland without focal lesion.

소견을 보여 자가면역성 갑상선염으로 진단하여 일시적으로 페그인터페론 투약을 중단하고 매일 레보티록신(Synthroid®) 100 ug을 투여하였다. 약 2개월 뒤에 시행한 갑상선 기능검사서 유리 T4 12.9 pM/L, 총 T3 2.06 nM/L, 갑상선자극호르몬 31.0 mU/L으로 갑상선기능이 호전 추세를 보였으나, 갑상선자극호르몬 수치가 지속적으로 높고 피로감 및 전신무력감 등의 증상은 여전히 남아있어 레보티록신 용량을 125 ug/day로 증량하여 유지하기로 하고 페그인터페론 치료를 재개하였다. 페그인터페론을 2개월동안 재투여한 후 유리 T4 18.0 pM/L, 총 T3 2.09 nM/L, 갑상선자극호르몬 1.49 mU/L로 정상 갑상선기능 소견을 보여 레보티록신 125 ug/day를 유지하며 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

페그인터페론은 기존의 인터페론에 수용성의 중합체인 폴리에틸렌글리콜을 결합시켜 혈장 내 반감기를 증가시키고 신장 배설을 감소시켜 항바이러스 효과의 지속시간을 연장시킨 인터페론이다[4]. 인터페론은 갑상선호르몬의 합성 및 분비를 직접 억제하는 효과가 있는데[8], 작용시간의 연장은 이러한 효과를 증가시킬 수 있으므로 페그인터페론은 기존의 인터페론에 비해 갑상선기능이상에 더욱 영향을 미칠 수 있다[6]. 리바비린은 Th1 세포 유사 작용을 일으켜 세포독성 CD8+ T세포를 활성화시킴으로써 면역 조절기능뿐 아니라 갑상선 손상을 유발하는 것으로 알려져 있는데[8], 이로 인해 본 증례와 같이 페그인터페론과 리바비린의 병합요법 시에 갑상선기능이상 발생의 위험이 증가할 수 있다[5]. 인터페론은 자연살해세포의 활성화, T세포 매개 면역 촉진, 대식세포의 활성화와 사이토카인의 생성 촉진 등의 면역조절기능을 통해 항바이러스 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다[1]. 따라서 인터페론에 의한 갑상선기능이상에서 자가면역반응이 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다[3]. 본 증례의 경우도 항갑상선과산화효소 항체 및 항갑상선글로불린 항체와 같은 자가항체 역가가 뚜렷하게 상승한 자가면역성 갑상선질환의 양상으로 발현하였다.

인터페론에 의한 갑상선염은 크게 자가면역성 갑상선염과 비자가면역성 갑상선염으로 분류할 수 있다[9]. 이 중 자가면역성 갑상선염은 자가항체의 상승과 관련이 있는 것으로 알려져 있는데, 임상 증세를 동반하지 않고 갑상선자가항체만 나타나는 경우가 가장 흔하며[10], 이전의 연구 결과에서 만성 C형 간염에서 인터페론 치료를 하는 경우 자가항체가 1.9~40% 정도의 환자에서 나타났[9]. 임상 증상을 동반한 갑상선기능이상을 보이는 경우에는 자가면역성 갑상선기능저하증인 하시모토 갑상선염과 자가면역성 갑상선기능항진증인 그레이브스병 등이 포함된다[9]. 본 증례의 경우, 갑상선기능저하증과 함께 갑상선 자가항체가 양성으로 나타

나 자가면역성 갑상선염으로 진단할 수 있었다.

인터페론에 의한 자가면역성 갑상선염은 갑상선 기능항진보다는 기능저하로 발현하는 경우가 좀 더 많은 것으로 알려져 있다[2]. 갑상선기능저하증이 발생한 환자의 87% 정도는 항갑상선과산화효소 항체가 양성 소견을 보인다[2]. 본 증례의 경우 페그인터페론 치료 시작 후 약 17주째부터 불안내성, 체중 증가 등의 증상이 발생하여 치료 19주째에 갑상선 기능검사를 시행하여 갑상선기능저하증 및 갑상선 자가항체 양성 소견을 진단하였다. 이전 연구[3]에 의하면 인터페론 치료 시작 후 4~17주째에 기능이상으로 인한 증상이 발생하고, 59%에서는 치료 종료 후 수년 후까지도 기능이상이 지속되는 것으로 나타났다[2]. Carella 등[11]에 의하면 만성 C형 간염에서 인터페론 치료 종료 직후 31%에서 항갑상선 항체 양성 소견을 보이고, 이 중에서 72%는 치료가 끝난 6년 뒤에도 자가항체가 유지되었다. 따라서 본 증례의 경우 치료 종료 후에도 영구적인 갑상선 기능저하를 보일 가능성이 있다.

이러한 갑상선기능이상을 예측할 수 있는 위험인자로는 여성, 치료 전 항갑상선과산화효소 항체 등이 알려져 있다[3]. 여성에서 인터페론 치료 시에 갑상선기능이상이 더 많이 나타나게 되는 것은 여성의 호르몬 상태가 영향을 주기 때문으로 생각된다[8]. 본 증례에서는 치료 전 항갑상선과산화효소 항체 역가를 확인하지 못하였는데, 만성 C형 간염 환자의 인터페론 치료 전 항갑상선과산화효소 항체의 양성률은 10~20% 정도로 알려져 있다[3,12,13]. 치료 전 항갑상선과산화효소 항체 양성인 인터페론 치료 후 갑상선기능이상의 발생을 예측할 수 있는 또 다른 위험인자로서[13], 치료 전에 항갑상선과산화효소 항체가 없을 경우에는 5%에서만 갑상선기능이상이 발생하는 것으로 보고되고 있다[3]. 따라서 본 증례의 경우 치료 전에도 갑상선 자가항체가 양성이었을 가능성이 높다. 치료 전 자가항체가 없는 환자 중에서 6.5~31%에서는 항갑상선과산화효소 항체가 새로 출현하는 것으로 알려져 있는데[5,14], 자가항체가 새로 출현한 환자 중 58%는 실제로 갑상선기능이상이 발생하였다[3]. Carella 등[11]은 인터페론 치료 종료 후에 갑상선 자가항체가 소실될 경우 이후 갑상선기능은 정상을 유지하는 것으로 보고하였고, 반대로 치료 종료 후에도 항갑상선과산화효소 항체가 양성인 경우 장기간 증상을 동반한 갑상선기능이상을 동반할 가능성이 높다[8]. 본 증례의 경우 지속적인 추적관찰을 통해 치료 종료 시 갑상선 자가항체를 확인하는 것이 환자의 예후를 예측하는데 도움이 될 것으로 생각된다.

인터페론 치료를 고려하고 있는 만성 C형 간염 환자의 경우, 치료 전에 갑상선기능과 갑상선 자가항체의 역가를 측정하고 항갑상선과산화효소 항체가 양성이거나 여성인 경우에는 2~3개월 간격으로 갑상선자극호르몬 및 항갑상선과산화효소 항체를 추적 관찰하는 것이 권장된다[3]. 본 증례에

서는 갑상선 스캔 검사를 시행하지 않았으나, 만약 갑상선기능항진증이 발생하였을 때에는 그레이브스병과 파괴성 갑상선염을 감별하기 위하여 갑상선 스캔 검사 등의 적절한 진단적 검사가 요구된다[3]. 갑상선기능저하증이 나타날 경우, 티록신(thyroxine) 치료가 시작되어야 하며, 인터페론을 반드시 중단할 필요는 없다[3]. 본 증례의 경우 레보티록신 투여 이후 증상이 호전되고 갑상선기능이 비교적 잘 유지되었는데, 대부분의 경우에서 인터페론에 의하여 발생한 갑상선기능저하증은 티록신 치료로 잘 조절되나[9], 일부에서는 하시모토 뇌종과 같은 심각한 합병증이 발생하여 인터페론을 중단해야 하는 경우도 있다[15].

인터페론을 투여하여 발생한 갑상선질환은 인터페론 치료 종료 후에도 기능이상이 지속될 수 있어 장기간의 갑상선 약제의 투여를 필요로 하거나 인터페론 치료의 중단을 고려해야 하는 경우도 있으므로 면밀한 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

페그인터페론은 기존의 인터페론에 비해 투약의 용이성 등의 장점으로 최근 만성 C형 간염의 표준 치료로 인정되고 있는 약제로서, 이에 의한 자가면역성 갑상선염이 갑상선기능저하증으로 나타난 국내 보고는 없다. 인터페론 치료 시 갑상선기능이상이 발생할 경우 갑상선 약제의 투여를 필요로 하거나 인터페론 치료를 중단해야 하는 경우도 있으므로, 이를 조기에 발견하여 적절한 치료를 시작하는 것이 필요할 것으로 생각된다. 저자들은 페그인터페론 치료 중 갑상선기능저하증으로 나타난 자가면역성 갑상선염 1예를 경험하였기에 이를 보고한다.

참 고 문 헌

1. Baron S, Tying SK, Fleischmann WR Jr, Coppenhaver DH, Niesel DW, Klimpel GR, Stanton GJ, Hughes TK: The interferons. Mechanisms of action and clinical applications. JAMA 266:1375-1383, 1991
2. Fattovich G, Giustina G, Favarato S, Ruol A: A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. J Hepatol 24:38-47, 1996
3. Prummel MF, Laurberg P: Interferon-alpha and autoimmune thyroid disease. Thyroid 13:547-551, 2003
4. Kozlowski A, Harris JM: Improvements in protein PEGylation: pegylated interferons for treatment of hepatitis C. J Control Release 72:217-224, 2001
5. Carella C, Mazziotti G, Morisco F, Rotondi M, Cioffi

- M, Tuccillo C, Sorvillo F, Caporaso N, Amato G: The addition of ribavirin to interferon-alpha therapy in patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis does not modify the thyroid autoantibody pattern but increases the risk of developing hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 146:743-749, 2002
6. Jamil KM, Leedman PJ, Kontorinis N, Tarquinio L, Nazareth S, McInerney M, Connelly C, Flexman J, Burke V, Metcalf C, Cheng W: Interferon-induced thyroid dysfunction in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 24:1017-1023, 2009
 7. Kang GH, Lee TH, Lim DM, Park KY, Kwak OS, Kwon MH, Kang MI: Peg-interferon induced autoimmune thyroiditis. *Korean J Med* 74:90-93, 2008
 8. Kee KM, Lee CM, Wang JH, Tung HD, Changchien CS, Lu SN, Wang PW: Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C receiving a combined therapy of interferon and ribavirin: incidence, associated factors and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol* 21:319-326, 2006
 9. Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE, Tomer Y: The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification. *Hepatology* 43:661-672, 2006
 10. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE: Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 87:489-499, 2002
 11. Carella C, Mazziotti G, Morisco F, Manganella G, Rotondi M, Tuccillo C, Sorvillo F, Caporaso N, Amato G: Long-term outcome of interferon-alpha-induced thyroid autoimmunity and prognostic influence of thyroid autoantibody pattern at the end of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1925-1929, 2001
 12. Huang MJ, Tsai SL, Huang BY, Sheen IS, Yeh CT, Liaw YF: Prevalence and significance of thyroid autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: a prospective controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 50:503-509, 1999
 13. Deutsch M, Dourakis S, Manesis EK, Gioustozi A, Hess G, Horsch A, Hadziyannis S: Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon alfa therapy. *Hepatology* 26:206-210, 1997
 14. Dalgard O, Bjøro K, Hellum K, Myrvang B, Bjøro T, Haug E, Bell H: Thyroid dysfunction during treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha: no association with either interferon dosage or efficacy of therapy. *J Intern Med* 251:400-406, 2002
 15. Deutsch M, Koskinas J, Tzannos K, Vassilopoulos D, Mailis A, Tolis G, Hadziyannis S: Hashimoto encephalopathy with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin. *Ann Pharmacother* 39:1745-1748, 2005