

# 만성 C형 간염환자에서 Interferon Alpha-2b와 Ribavirin 치료 중 발생한 범발성 습진 양상의 발진 1예

연세대학교 의과대학 피부과학교실 및 피부생물학연구소

권연숙 · 김대석 · 류동진 · 오상호 · 이광훈

## Generalized Eczema-like Eruption in a Patient Treated with Interferon Alpha-2b and Ribavirin for Chronic Hepatitis C

Yeon Sook Kwon, M.D., Dae Suk Kim, M.D., Dong Jin Ryu, M.D., Sang Ho Oh, M.D., Kwang Hoon Lee, M.D., Ph.D.

Department of Dermatology and Cutaneous Biology Research Institute, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

The combination of interferon alpha with ribavirin is currently recommended in the treatment of hepatitis C virus (HCV) infection. Commonly reported cutaneous reactions include localized reactions such as injection site inflammation and necrosis and worsening of other skin disorders, including psoriasis, lichen planus, vitiligo, or systemic lupus erythematosus. However, generalized eczematous reactions have been reported to occur uncommonly in patients treated with interferon and ribavirin, however such a case has not been described in the Korean literature. Herein, we describe a 49-year old female showing generalized eczema-like eruption after treatment of interferon alpha-2b and ribavirin for chronic HCV infection. (*Korean J Dermatol* 2008;46(7):915~918)

**Key Words:** Generalized eczema-like eruption, Hepatitis C virus, Interferon alpha-2b, Ribavirin

### 서론

Interferon (IFN) alpha는 항바이러스 효과, 면역 조절 효과, 항암 효과를 지니는 당단백으로 악성 종양 및 만성 B형, C형 바이러스성 간염 치료에 사용되어 왔다<sup>1</sup>. Ribavirin은 바이러스 DNA 복제를 방해하는 뉴클레오사이드 유도체로 최근에는 IFN alpha-2b와 ribavirin의 병합 치료가 만성 바이러스성 간염의 치료제로 널리 사용되고 있다. IFN alpha 치료 중 두통이나 발열, 근육통, 무력감 등이 초기에 흔하게 나타날 수 있으며 국소적인 피부 부작용 또한 비교적 흔한 것으로 보고되었다. 피부에 나타나는 부작용은 건조증, 가려움증, 두드러기, 가역적인 탈모 등으로 발생하며 대부분 투여 부위에 국한되어 나타난다. 반면 전신적인 피부 부작용은 드문 것으로 알려져 있으며<sup>2</sup>, 습진 양상의 발진은 국내 피부과 문헌에는 보고된 바가 없다.

<접수: 2008년 4월 2일>

교신저자: 이광훈

주소: 120-752 서울특별시 서대문구 신촌동 134번지 연세대학교 의과대학 피부과학교실

전화: 02)2228-2080, Fax: 02)393-9157

E-mail: kwanglee@yuhs.ac

저자들은 만성 C형 간염 환자에서 IFN alpha-2b와 ribavirin을 투여받던 중 체간과 사지에 발생한 습진 양상의 발진 1예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고한다.

### 증례

**환자:** 현○○, 49세, 여자

**주소:** 체간과 사지에 발생한 홍반성의 반

**현병력:** 환자는 내원 9년 전 만성 C형 간염으로 진단을 받았으며, 내원 3개월 전부터 소화기내과에서 Alb-IFN alpha-2b와 ribavirin을 투여 받던 중 내원 10일 전부터 체간과 사지에 가려움증이 동반된 홍반성의 반이 발생하여 피부과로 자문 의뢰되었다.

**과거력:** 위에 언급한 간염 및 이에 대한 치료사항을 제외하고는 특이사항 없었다.

**가족력:** 특기 사항 없었다.

**피부 소견:** 체간과 사지에 가려움증을 동반한 다양한 크기의 홍반성의 반이 관찰되었다(Fig. 1).

**검사 소견:** 일반 혈액 검사, 간기능 검사, 신장기능 검사, 요검사에서 모두 정상 범위 내지 음성 소견을 보였다.

**병리조직학적 소견:** 등에서 시행한 조직검사에서 표피

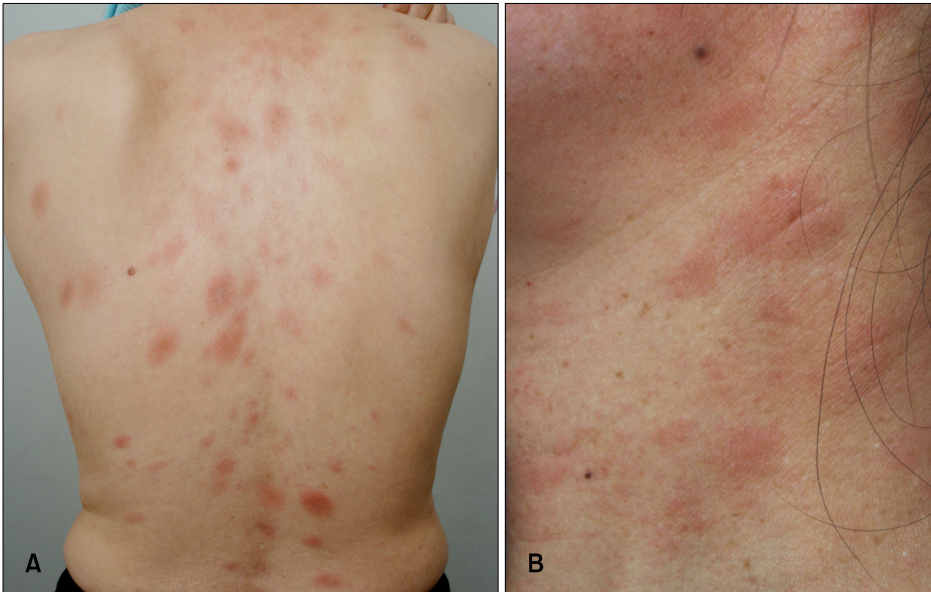


Fig. 1. Multiple erythematous patches on trunk (A) and neck (B)

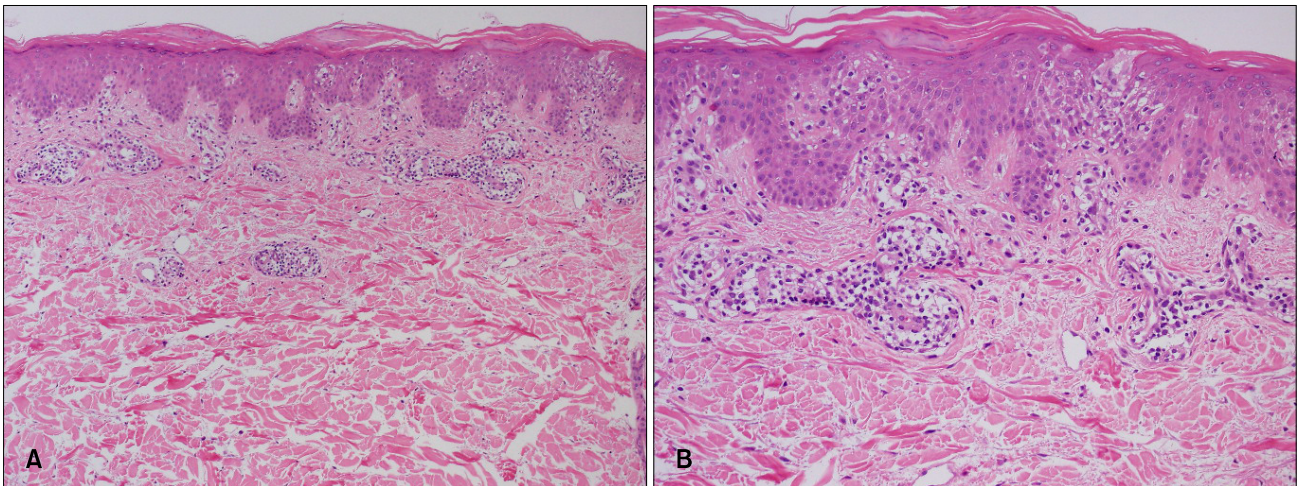


Fig. 2. Superficial perivenular lymphocytic infiltration with basal vacuolization, spongiosis and parakeratosis (H&E, A:  $\times 100$ , B:  $\times 200$ )

는 이상각화증, 해면화, 기저 세포의 액화 변성이 관찰되었고, 진피 상부에는 혈관 주위로 림프구 침윤 소견이 관찰되었다(Fig. 2).

**치료 및 경과:** 약물에 의한 피부 부작용이 의심되어 Alb-IFN alpha-2b와 ribavirin 투여를 중단하였으며 3주간 hydroxyzine 투여 및 prednisolone valeroacetate를 도포하여 전신 가려움증 및 피부 병변의 호전을 보였다.

### 고 찰

IFN alpha는 항바이러스성, 항증식성, 면역매개 작용 등

이 있어 바이러스 질환 및 다양한 악성 종양의 치료에 사용되어 왔다<sup>1</sup>. Ribavirin은 바이러스의 역전사과정을 경쟁적으로 억제함으로써 바이러스 DNA 복제를 방해하는 뉴클레오사이드 유도체로 최근에는 IFN alpha와 ribavirin의 병합 치료가 만성 바이러스성 감염의 치료제로 널리 사용되고 있다. IFN alpha의 반감기는 12시간 이내로 혈중 내에서 제거율이 높아 1주일에 3번 투여해야 하므로 IFN에 다양한 물질을 결합시켜 약물 혈중 농도를 지속시키는 시도를 해왔다<sup>3</sup>. Polyethylene glycol (PEG)과 IFN을 결합시킨 PEG-IFN alpha-2b는 반감기가 약 40시간으로 IFN alpha보다 효과가 높고, 1주일에 1번 투여로 약물 혈중 농도가

유지되는 장점이 있어 현재 만성 C형 간염의 표준 치료법으로 사용되고 있다<sup>4</sup>. 최근에는 albumin (Alb)을 IFN에 결합시킨 Alb-IFN이 개발되었으며 Alb-IFN은 현재 3상 임상 시험 중인 약물로 반감기가 21일로 기존의 PEG-IFN alpha-2b보다 효과가 높으며 2주일에 1번 투여로 약물 혈중 농도가 유지되기 때문에 널리 사용될 것으로 예상된다<sup>5,6</sup>.

IFN alpha 치료 중 두통이나 발열, 근육통, 무력감 등이 초기 부작용으로 흔하게 나타날 수 있으며 피부 부작용 또한 비교적 흔하게 발생한다<sup>1</sup>. 피부에 나타나는 부작용은 대부분 투여 부위에 국한되어 나타나며, Poynard 등<sup>7</sup>은 IFN alpha 투여 환자 중 20%에서 국소적인 피부 부작용이 일어난다고 보고하였다. IFN alpha와 ribavirin 병합 치료의 대표적인 국소 부작용으로는 과색소침착이나 가려움증, 홍반, 가역적인 모발 소실이 있고 편평 태선, 백반증, 피저성 농피증, 백혈구 과쇄성 혈관염 및 만성 육아종성 피부염 등과 같은 질환이 유발되기도 한다<sup>8</sup>. Ribavirin은 경구용 제제로, IFN alpha 단독 치료와 IFN alpha와 ribavirin의 병합 치료 후 투여 부위에 나타나는 국소적인 피부 부작용 양상이나 발병율은 유의한 차이를 보이지 않았으나<sup>9</sup> PEG-IFN alpha는 혈중 내 반감기가 길어 조직으로의 흡수가 높아지면서 기존 IFN-alpha에 비해 국소적인 피부 부작용의 발생률이 높은 것으로 예상되었으며 Michael 등<sup>10</sup>은 PEG-IFN alpha 투여 후 60%에서 국소적인 피부 부작용이 나타난다고 보고하였다.

전신적인 피부 부작용은 드문 것으로 알려져 있고, 국소적인 부작용과는 달리 IFN alpha의 단독 치료보다 IFN alpha와 ribavirin의 병합 치료시 전신적인 피부 부작용이 높은 것으로 보고되었다<sup>2</sup>. 이는 ribavirin이 가려움증 및 광알레르기성 습진양 반응과 관련이 있는 점과 IFN alpha와 ribavirin의 상승효과가 원인이 될 수 있다. PEG-IFN alpha와 ribavirin 병합 치료에 의한 전신적인 피부 부작용은 국외 문헌에 유육종증 양상이 2예, 습진 양상의 발진이 5예 보고되었다<sup>9</sup>. 이러한 부작용이 일어나는 기전은 명확하지 않으나 IFN alpha가 T 림프구의 이상 반응을 유도하여 태양 광선이나 외상, 피부 자극 등에 부적합한 반응을 보이게 때문이라고 생각되고 있다. 또한 최근에 ribavirin이 Th1 반응을 증강시키는 것이 체외에서 실험적으로 증명되어 IFN alpha와 ribavirin의 병합 치료가 면역 반응을 변형시키거나 증강시킴으로써 이러한 피부 부작용이 일어나는 것으로 생각되고 있다<sup>11</sup>.

IFN alpha와 ribavirin의 병합 치료에 의한 전신적인 피부 부작용의 정확한 진단을 위해서는 전신 유발 검사를 시행할 수 있다<sup>12</sup>. 전신 유발 검사는 의심되는 약을 재투여하여 동일한 병변을 유발하는 방법이나 위험이 따를 수 있다. 본 증례에서는 Alb-IFN alpha-2b와 ribavirin 이외에는 다른 복용 약물이 없었으며, 약물 사용을 중단하였을 때 병변이 소실되었던 임상 소견 및 병리조직학적 소견을 바탕으로 Alb-IFN alpha-2b와 ribavirin에 의한 범발성 습진 양상의 발진으로 진단하였다. 확진을 위해서는 추가적인 검

사가 필요할 것으로 생각되나 피부 병변 발생시 증상이 심하였던 점을 이유로 환자가 거부하여 시행하지 못하였다.

IFN alpha와 ribavirin 투여에 의한 피부 부작용은 피하내 주입 검사나 첩포 검사 등을 통해 부작용이 일어날 가능성 예측할 수 없으며<sup>12</sup>, 부작용 발생시 투여 중단으로 호전될 수 있으나 만성 C형 간염에 대한 대체치료가 없기 때문에 피부 부작용이 투여 부위에 국한될 경우 IFN alpha와 ribavirin 투여를 중단하지 않고 국소 스테로이드와 보습제를 사용해 볼 수 있다. 국소 스테로이드 도포가 항바이러스 효과를 낮추지 않는 것으로 알려져 있으며<sup>13</sup> IFN alpha와 ribavirin 투여가 완료된 후 피부 부작용의 임상적 호전을 기대할 수 있다. 반면 전신적인 피부 부작용이 발생한 경우 전신 스테로이드 사용만으로는 호전되지 않을 수 있으며 Dereure 등<sup>12</sup>은 전신적인 피부 부작용이 발생한 20명의 환자에서 피부 부작용 때문에 50%의 환자가 IFN alpha와 ribavirin의 투여를 중단하였다고 보고하였다. 때문에 전신 스테로이드 사용으로도 호전이 없을 경우 약제의 중단을 반드시 고려해야 한다. 본 환자에서는 Alb-IFN alpha-2b와 ribavirin 투여를 중단하고 경구 hydroxyzine 복용 및 국소 prednisolone valeroacetate를 도포하면서 빠른 임상적 호전을 보였으며 3주째에는 임상적 완치가 관찰되었다.

Alb-IFN alpha-2b와 ribavirin의 병합치료가 일반화되면 국내에서도 사용 증가가 예상되고, 이에 따라 본 질환을 포함한 피부 부작용의 발생 증가가 예상되므로 이 질환에 대한 인지가 필요할 것으로 생각된다. 그러나 IFN alpha-2b, PEG-IFN alpha-2b 등에 대한 부작용 사례만이 보고된 상황에서 기존의 약물에 대한 부작용 예로부터 본 증례의 결론을 이끌어 내는 데에는 한계가 있어 향후 Alb-IFN alpha-2b와 ribavirin의 병합치료에서 나타나는 피부 부작용에 대한 광범위한 연구가 필요하다고 생각한다.

## 참 고 문 헌

1. Asnis LA, Gaspari AA. Cutaneous reactions to recombinant cytokine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:393-410
2. Sookoian S, Neglia V, Castaño G, Frider B, Kien MC, Chohuela E. High prevalence of cutaneous reactions to interferon alfa plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C virus. *Arch Dermatol* 1999;135:1000-1001
3. Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R, Raffanel C, Sabo R, Gupta SK, et al. A dose-ranging study of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;32:647-653
4. Bruce AL, Michael G, Diana B, Ronald B. Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C infection. *Clin Ther* 2002;24:1363-1383
5. Subramanian GM, Fiscella M, Lamouse-Smith A, Zeuzem S, McHutchison JG. Albinterferon alpha-2b: a genetic

- fusion protein for the treatment of chronic hepatitis C. *Nat Biotechnol* 2007;25:1411-1419
6. Balan V, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, Lambiase LR, Wiesner RH, et al. Modulation of interferon-specific gene expression by albumin-interferon-alpha in interferon-alpha-experienced patients with chronic hepatitis C. *Antivir Ther* 2006;11:901-908
  7. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet* 2003;362:2095-2100
  8. Dalekos GN, Christodoulou D, Kistis KG, Zervou EK, Hatzis J, Tsianos EV. A prospective evaluation of dermatological side-effects during alpha-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10:933-939
  9. Hashimoto Y, Kanto H, Itoh M. Adverse skin reactions due to pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin combination therapy in a patient with chronic hepatitis C virus. *J Dermatol* 2007;34:577-582
  10. Michael WF. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36:S237-S244
  11. Tam RC, Pai B, Bard J, Lim C, Averett DR, Phan UT, et al. Ribavirin polarized human T cell responses towards a type 1 cytokine profile. *J Hepatol* 1999;30:376-382
  12. Dereure O, Raison-Peyron N, Larrey D, Blanc F, Guilhou JJ. Diffuse inflammatory lesions in patients treated with interferon alfa and ribavirin for hepatitis C. *Br J Dermatol* 2002;147:1142-1146
  13. Kerl K, Negro F, Lubbe J. Cutaneous side-effects of treatment of chronic hepatitis C by interferon alfa and ribavirin. *Br J Dermatol* 2003;149:656
-