

만성 C형간염 환자에서 페그인터페론 알파 2b 치료 중 동시 발생한 당뇨병성 케톤산증과 자가면역 갑상샘염 1예

순천향대학교 의과대학 내과학교실 소화기연구소, 내분비내과¹

이윤나 · 정승원 · 임재희 · 유양선 · 전성란 · 김상균
장재영 · 김영석 · 김부성 · 노미오¹

Abstract

Occurrence of diabetic ketoacidosis and autoimmune thyroiditis in a patient treated with pegylated interferon-alpha 2b and ribavirin for chronic hepatitis C

Yun Nah Lee, M.D., Soung Won Jeong, M.D., Jae Hee Lim, M.D., Yang Seon Ryu, M.D.,
Seong Ran Jeon, M.D., Sang Kyun Kim, M.D., Jae Young Jang, M.D.,
Young Seok Kim, M.D., Boo Sung Kim, M.D., Mi Oh Roh, M.D.¹

*Institute for Digestive Research, Endocrinology, ¹Department of Internal Medicine,
Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea*

Combined pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C infection cause a wide range of side effects, including flu-like syndrome, hematological abnormalities, cardiovascular symptoms, gastrointestinal symptoms, pulmonary dysfunction, depression, and retinopathy. Interferon-alpha has been shown to be related to the development of various autoimmune diseases, including systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, autoimmune thyroid disease, and type 1 diabetes mellitus (DM). Type 1 DM and thyroid disease respectively develop in 0.08~2.61% and 10~15% of patients treated with combined interferon-alpha and ribavirin for chronic hepatitis C. The coexistence of type 1 DM and autoimmune thyroiditis was rarely reported. We report a case of a 33-year-old female patient with chronic hepatitis C who simultaneously developed diabetic ketoacidosis and autoimmune thyroiditis after treatment with pegylated interferon-alpha 2b and ribavirin. (**Korean J Hepatol 2010;16:187-191**)

서 론

현재 만성 C형간염의 표준치료로는 페그인터페론과 리바비린 병합요법이 널리 사용되고 있다. 그러나 인터페론은 자가 항원의 인식을 증가시켜 제

1형 당뇨병 및 갑상샘염과 같은 여러 가지 다양한 자가면역질환을 발생시킬 수 있는 것으로 알려져 있다. 만성 C형간염에 대한 인터페론 치료 후 1형 당뇨병이 발생할 빈도는 약 0.08~2.61%¹⁻² 정도로 보고되고 있으며, 갑상샘질환은 10~15%⁴⁻⁵ 환자에

Key words: Hepatitis C, chronic; Interferon Alfa-2b; Diabetes Mellitus, type 1; Thyroiditis, autoimmune

◇ Received June 2, 2009; revised January 21, 2010; accepted January 30, 2010

◇ Abbreviations: DM, diabetes mellitus; SVR, sustained viral response

◇ Corresponding author: Jae Young Jang, E-mail: jeongsw@hosp.sch.ac.kr; Phone: 02) 709-9863; Fax: 02) 709-9696

주소: 서울특별시 용산구 한남동 대사관길 22번지 순천향대학병원 내과학교실 (우)140-743

서 발생할 수 있다고 보고된 바 있다. 현재까지 국내에서는 페그인터페론과 리바비린 병합치료 후 당뇨병성 케톤산증과 갑상샘기능이상어 함께 발생한 경우는 보고된 바가 없으며 저자들이 처음으로 경험을 하였기에 보고하고자 한다.

증 례

33세 여자 환자가 내원 2일 전부터 발생한 구토와 호흡곤란을 주소로 내원하였다. 환자는 과거력상 만성 C형간염으로 소화기내과 외래 방문 중이었고 C형간염바이러스 유전자형은 1b였다. 치료 전 환자의 C형간염바이러스 RNA 정량은 2.3×10^6 copies/ml였고, 총 빌리루빈 0.6 mg/dl, aspartate aminotransferase와 alanine aminotransferase가 각각 125 IU/L, 207 IU/L였으며 당화혈색소 5.2%(정상범위: 4.1~6.1)였다. 환자는 간조직검사상 문맥역 섬유화가 관찰되어 내원 5개월 전부터 리바비린 1,000 mg/일 복용과 함께 페그인터페론 알파-2b 80 μ g(1.5 μ g/kg \times 53 kg)을 일주일 간격으로 피하주사하였다. 치료 후 3개월 시점의 C형간염바이러스 RNA는 75 IU/ml 이하로, 조기 바이러스 반응(early viral response)을 보였다. 환자는 인터페론 치료 전 시행한 갑상샘기능검사는 정상이었으나 치료 후 4개월 뒤 추적검사서 유리티록신(free thyroxine) 2.05 ng/dL(정상범위: 0.7~2.0 ng/dL), 갑상샘자극호르몬 0.08 μ IU/ml(정상범위: 0.25~4.0 μ IU/ml)로 갑상샘기능항진증 확인되었고 페그인터페론 알파-2b를 80 μ g에서 50 μ g으로 감량하여 2회 투여한 상태였다. 환자는 내원 2일 전부터 오심, 구토, 다뇨, 다뇨 및 호흡곤란 있었고 2일간 6 kg의 체중감소 있었으며 혈압 120/70 mmHg, 분당 맥박 80회, 분당 호흡 20회, 체온은 36.5°C였다. 환자의 의식 상태는 명료하였으며 결막은 창백하였고 전체적으로 탈수된 소견이 관찰되었다. 내원하여 시행한 무작위 혈당은 457 mg/dL였고 동맥혈 검사상 pH 7.0, pCO₂ 12.1 mmHg, pO₂ 127.3 mmHg, HCO₃ 2.9 mmol/L였으며 anion gap은 30.1이었다. 소변검사상 케톤 3+, 포도당 3+이었고

혈중 아세톤 양성 소견 보여 당뇨병성 케톤산증 진단하에 입원하였다. 당화혈색소는 7.2%, C-peptide 0.54 ng/mL(정상범위: 1.1~4.454 ng/mL), glutamic acid decarboxylase antibody 107.53 U/mL(정상범위: 0~1.45 U/mL), anti-islet cell antibody는 약양성 소견을 보였다. 환자는 추적관찰한 갑상샘 기능검사에서 갑상샘자극호르몬 0.07 μ IU/ml, 삼요드티로닌(triiodothyronine) 52.46 ng/mL(정상범위: 60~190 ng/mL), 유리 티록신 3.55 ng/dL로 갑상샘 기능항진증이 의심되어 원인의 감별을 위해 갑상샘 자가항체검사 및 Tc-99m scan을 시행하였다. 갑상샘 자가항체는 anti-thyroid peroxidase antibody 2.5 U/mL(정상범위: 0~0.3U/mL), thyroid stimulating hormone binding inhibitor immunoglobulin 30.9%(정상범위: 0~15%), thyroglobulin antibody 0.1 U/mL(정상범위: 0~0.3 U/mL)였다. Tc-99m scan에서 동위원소 섭취율은 0.6%로 감소되어 있었고 우엽에서 냉 결절이 관찰되어 조직검사를 시행하였다. 병리학적 소견상 림프구의 침윤과 섬유화 소견이 관찰되어 자가면역성 갑상샘염의 갑상샘중독증 시기 진단하에 특별한 약물치료 없이 경과 관찰하기로 하였다. 당뇨병성 케톤산증은 페그인터페론과 리바비린 투여를 중단하고 수액 및 인슐린 치료 후 호전되었고 이후 중간형과 속효성 인슐린 혼합제제 24단위로 퇴원하였다. 2개월 뒤 추적검사서 당화혈색소 12.5%이고 고혈당이 지속되어 다회 인슐린주사요법으로 변경하였고 유리티록신 0~0.18 ng/dL, 갑상샘자극호르몬 22.77 μ IU/ml로 갑상샘 기능저하로 진행하여 levothyroxin 0.1 mg을 투여하면서 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

인터페론 알파와 리바비린 병합요법은 현재 만성 C형간염의 표준치료로 인정되고 있으며 유전자형이 1형인 환자에서는 지속적 바이러스 반응(sustained viral response, SVR)이 41~56% 정도이고 2형과 3형인 경우에는 74~81% 정도로 알려져 있다.⁶ 그러나 인터페론은 만성 바이러스 감염 시 바이러스

에 감염된 세포를 파괴할 뿐만 아니라 자가항원의 인식을 증가시켜 당뇨병, 자가면역성 갑상샘질환, 자가면역성 용혈빈혈, 자가면역성 혈소판감소증, 전신성 홍반성 낭창 등의 자가면역성 질환을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있으며,⁷ 본 증례의 경우도 당뇨병과 갑상샘질환이 동시에 유발된 경우이다.

치료에 의해서 유발된 제1형 당뇨는 1992년 Fabris 등에 의해 처음으로 발표되었으며⁸ 약 0.08~2.61%¹⁻³의 빈도로 발생하는 것으로 알려져 있다. 발생기전은 아직까지 명확하지 않으나 지금까지의 연구에 따르면 인터페론 알파가 oligodeoxynucleate synthase-Rnase L pathway와 protein kinase R pathway를 활성화시켜 췌장베타세포의 자멸사를 유도하고 길항조절호르몬인 성장호르몬과 글루카곤 등을 자극함으로써 당 부하에 손상을 일으키는 것으로 알려져 있다. 또한 인터페론 알파는 Th1에 의한 면역반응을 통해 CD4 림프구를 활성화시키고 췌장섬(pancreatic islet)의 제1 주조직적합복합체 항원을 과발현시킴으로써 제1형 당뇨를 유발하기도 한다.⁹

인터페론 알파 치료 후 갑상샘 자가면역질환은 10~15%⁴⁻⁵ 환자에서 발생할 수 있다고 보고되고 있으며, 그 기전은 아직까지 확실하지 않으나, 인터페론이 대식세포와 수지상 거식세포의 항원처리를 증가시켜 면역반응을 항진시키고¹⁰ 갑상샘호르몬에도 직접적으로 작용하여 갑상샘호르몬의 합성과 분비를 증가시키는 것으로 알려져 있다.¹¹⁻¹² 또한 병합요법으로 함께 사용되는 리바비린이 구아노신 유사체(guanosine analog)로 작용하여 CD8+T 림프구를 활성화시켜 세포 파괴를 일으키고, 보체에 의한 갑상샘손상과 여포세포의 자멸사로 인해 갑상샘기능저하가 유발된다는 보고도 있다.¹³

인터페론 치료 후 갑상샘과 췌장에 대해 동시에 자가면역반응이 발생한 경우는 매우 드물어⁹ 국내에서는 아직 보고된 바가 없다. Soultati 등이 보고한 사례에서는 환자가 human leukocyte antigen DR3 이었고, glutamic acid decarboxylase 항체가 높은 수치로 검출된 점을 통해 인터페론 치료 후 제1형 당뇨 및 갑상샘질환이 발생하는 데 있어 유전적 감

수성이 중요한 역할을 하는 것으로 보고한 바 있다.⁹ 본 증례의 환자는 human leukocyte antigen 검사는 시행하지 않았으나 glutamic acid decarboxylase 항체가 약 75배 이상 증가된 소견을 보여 당뇨병에 대한 유전적 감수성이 있음을 추측할 수 있었다.

인터페론 치료 시 제1형 당뇨가 발생할 수 있는 위험인자로는 내당력장애 및 당뇨의 가족력이 있을 경우, human leukocyte antigen DR3/DR4일 경우, 치료 전 islet 자가항체가 양성일 경우¹⁴등이며, 갑상샘기능이상의 발생 위험인자로는 여성, 치료 전 antimicrosome 또는 anti-thyroid peroxidase antibodies 가 양성인 경우, C형간염인 경우 등이 알려져 있다.¹⁵

이러한 위험인자 및 발생기전을 고려하여 인터페론 치료를 시행하기 전 환자의 유전적 감수성 및 자가면역성과 관련된 검사를 시행함으로써 제1형 당뇨 및 갑상샘질환의 발생을 예측하는 것은 현재 중요한 과정으로 추천되고 있다.⁹ 따라서 치료를 시작하는 만성 C형간염 환자에서는 치료 시작 전 갑상샘기능과 당화혈색소, 당뇨병의 가족력을 확인하고 glutamic acid decarboxylase 항체, islet cell 자가항체 및 antimicrosome 또는 anti-thyroid peroxidase antibodies의 확인이 필요할 것으로 생각된다. Shreuder 등은 페그인터페론과 리바비린 치료 시작 후 만성 C형간염 환자에서 당뇨병과 관련된 증상 호소가 종종 간과되기 때문에 치료를 받는 환자들에게 무작위혈당을 측정하는 것이 당뇨병의 발병을 조기에 발견할 수 있는 방법임을 제시한 바 있다.³ 또한 갑상샘기능이상의 조기 진단을 위해서도 환자들이 호소하는 증상에 지속적으로 관심을 기울여야 하며 인터페론 치료 시작 이후 갑상샘기능 및 갑상샘 자가항체에 대한 추적 검사가 필요하다. Oppenheim 등은 인터페론 치료 전 갑상샘 자극 호르몬과 갑상샘 자가 항체 농도를 측정하고 모두 정상일 경우에는 3개월마다, 갑상샘 자극 호르몬이 정상이고 자가 항체가 양성일 경우에는 2개월마다 갑상샘자극호르몬에 대한 추적 검사를 시행하고 갑상샘자극호르몬 농도가 비정상일 경우에는 갑상샘스캔검사를 시행할 것을 권고하고 있다.¹⁶ 본 증례의 환자는 치료 전 당화 혈색소와 갑

상샘기능은 정상이었고 당뇨의 가족력은 없었으나 human leukocyte antigen과 당뇨병 및 갑상샘 질환과 관련된 자가항체검사는 시행하지 않아 자가면역질환 발생의 위험도가 충분히 평가되지 않은 상태였다. 그리고 치료 시작 이후 갑상샘기능검사 외에 자가항체 및 무작위혈당에 대한 추적검사가 이루어지지 않아 당뇨병 및 자가면역성 갑상샘질환의 발생 여부를 예측할 수 없었다.

현재 인터페론은 대부분의 만성 C형간염 환자의 치료에 사용되고 있으나 약 1~3%에서 자가면역질환을 유발할 수 있음이 보고된 바 있다.⁹ 또한 인터페론 알파 치료 후 발생한 당뇨병의 경우 문헌 고찰상 약 75%의 환자가 정상으로 회복되지 못하고 지속적인 인슐린 치료를 필요로 하게 되어,¹⁷ 치료받지 않은 C형간염보다 예후가 나빠질 수 있다. 따라서 인터페론 치료 시에는 발생 가능한 자가면역질환을 숙지하고 치료 시작 전 발생 위험도를 평가할 수 있는 선별 검사를 시행해야 할 것이다. 또한 치료 시작 후에도 환자가 호소하는 증상이 발생 가능한 여러 자가면역질환과 관련이 있는지를 평가하며 진단을 위해 필요한 검사들을 정기적으로 시행하는 것이 중요할 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 만성 C형간염 환자에서 페그인터페론과 리바비린 병합치료 중에 함께 발병한 제1형 당뇨병성 케톤산증 및 자가면역성 갑상샘기능이상을 경험하여 이에 보고하는 바이다.

색인단어: 만성 C형바이러스간염, Interferon alfa-2b, 제1형 당뇨병, 자가면역성 갑상샘염

참고문헌

1. Okanoue T, Sakamoto S, Ttoh Y, Minami M, Yasui K, Sakamoto M, et al. Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996;25:283-291.
2. Fattovich G, Giustina G, Favarato S, Roul A. A survey of adverse events in 11241 patients with chronic viral hepatitis treated with alpha interferon. *J Hepatol* 1996;24:38-47.

3. Schreuder TC, Gelderblom HC, Weegink CJ, Hamann D, Reesink HW, DeVries JH, et al. High incidence of type 1 diabetes mellitus during or shortly after treatment with pegylated interferon alpha for chronic hepatitis C virus infection. *Liver Int* 2008;28(1):39-46.
4. Deutsch M, Dourakis S, Manesis EK, Gioustozi A, Hess G, Horsch A, et al. Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon-alfa therapy. *Hepatology* 1997;26:206-210.
5. Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE, Tomer Y. The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis:toward a new classification. *Hepatology* 2006;43:661-672.
6. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347:975-982.
7. Kwon OS, Choi CW, Yim HJ, Jeung GM, Park SH, Yeon JE, et al. Thyroid Dysfunction and Thyroid Autoantibodies in patients with chronic viral Hepatitis Treated with Recombinant Interferon Alpha. *Kor J Gastroenterol* 1999;33: 358-367.
8. Fabris P, Betterle C, Floreani A, Greggio NA, de Lazzari F, Naccarato R, et al. Development of type 1 diabetes mellitus during interferon alfa therapy for chronic HCV hepatitis. *Lancet* 1992;340:548.
9. Soultati AS, Dourakis SP, Alexopoulou A, Deutsch M, Archimandritis AJ. Simultaneous development of diabetic ketoacidosis and Hashitoxicosis in a patient treated with pegylated interferon-alpha for chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2007;13:1292-1294.
10. Weetman AP. Autoimmune thyroiditis : predisposition and pathogenesis. *Clin Endocrinol* 1992;36:307-323.
11. Preziati D, Rosa L, Covini G, Marcelli R, Rescalli S, Persani L, et al. Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alpha-2a. *Eur J Endocrinol* 1995;132:587-593.
12. Yamazaki K, Kanaji Y, Shizume K, Yamakawa Y, Demura H, Kanaji Y, et al. Reversible inhibition by interferons alpha and beta of 125I incorporation and thyroid hormone release by human thyroid follicles in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1439-1441.
13. Carella C, Mazziotti G, Morisco F, Rotondi M, Cioffi M, et al. 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* 2002;146:743-749.
14. Lv YY, Shi BY, Guo H. Abrupt onset of type 1 diabetes mellitus during recombinant interferon-alpha 2b therapy in a patient with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2008;14(29):4713-4715.
15. Moncoucy X, Leymarie F, Delemer B, Lévy S, Bernard-Chabert B, Bouché O, et al. Risk factors and long-term course of thyroid dysfunction during antiviral treatments in 221 patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:339-345.

16. Oppenheim Y, Ban Y, Tomer Y. Interferon induced autoimmune thyroid disease (AITD): a model for human autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* 2004;3:388-393.
17. Fabris P, Floreani A, Tositti G, Vergani D, De Lalla F, Betterle C. Type 1 diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C before and after interferon therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:549-558.