

## 만성 B형 간염 환자에서 인터페론 치료 후 녹내장 발생 여부의 전향적 연구

인하대학교 의과대학 소아과학교실, <sup>1</sup>안과학교실

권 영 세 · 최 연 호 · 홍 성 범<sup>1</sup>

### Prospective Study on the Development of Glaucoma after Interferon alfa Therapy for Chronic Hepatitis B

Young Se Kwon, M.D., Yon Ho Choe, M.D. and Sung Bum Hong, M.D.<sup>1</sup>

Departments of Pediatrics and <sup>1</sup>Ophthalmology, College of Medicine,  
Inha University, Incheon, Korea

**Purpose:** Previously reported ocular complications of interferon alfa administration are extremely rare. We experienced a 15-year-old boy with chronic hepatitis B who developed glaucoma after interferon alfa therapy. The purpose of this prospective study was to evaluate the possible development of glaucoma after interferon alfa therapy for chronic hepatitis B.

**Methods:** Nine patients with chronic hepatitis B who visited Inha university hospital between February 1998 and July 1999 received interferon alfa therapy. We measured visual acuity, intraocular pressure, C/D ratio, and visual field examination at pre-interferon therapy, three and six months after therapy, respectively.

**Results:** The total number of patients was 9 (4 boys and 5 girls). Mean age was 11.7±4.1 years. The duration of therapy was 6 months and mean dosage of interferon was 5 million units. Compared with visual acuity, intraocular pressure, and C/D ratio at pre-therapy, those parameters at 3 months and 6 months after therapy showed no significant differences and none showed visual field defect after therapy.

**Conclusion:** Our prospective study showed no evidence of development of glaucoma after interferon therapy. However, it is necessary to be concerned about the possibility of developing glaucoma or other ophthalmologic diseases after interferon therapy in chronic hepatitis B. (*J Korean Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 3: 169~174)

**Key Words:** Chronic hepatitis B, Glaucoma, Interferon

접수 : 2000년 7월 1일, 승인 : 2000년 7월 19일

책임저자 : 최연호, 400-103, 인천광역시 중구 신흥동 3가 7-206, 인하대병원 소아과

Tel: 032-890-3658, Fax: 032-890-2844

서 론

1976년 Greenberg 등<sup>1)</sup>이 인터페론으로 B형 간염 바이러스 증식을 억제할 수 있다고 보고한 이래 만성 B형 간염에 대한 알파 인터페론 단독 혹은 병합요법에 관한 연구가 지속적으로 진행되어 왔으며<sup>2-6)</sup>, 최근에는 소아에서도 알파 인터페론 치료요법이 성인들의 치료성과 비슷한 30~40% 환자에서 바이러스 증식을 없애주는 것으로 보고되고 있다<sup>7-10)</sup>.

알파 인터페론 치료시 부작용으로는 열, 오한, 피로, 두통, 근육통, 관절통같은 감기증상과 탈모증 발생 및 가역적인 골수억제, 우울증과 갑상선염, 건선, 용혈성빈혈, 유육종증 등의 자가면역질환이 발생하는 것으로 알려져 있다<sup>11-13)</sup>. 안과적인 부작용으로는 C형 간염 환자에서 인터페론 치료 후 녹내장이 발생하였다는 보고가 전세계적으로 1례<sup>14)</sup>가 있지만, 국내에서는 증례보고가 없었다. 저자들은 최근 15세된 만성 B형 간염 환자에서 인터페론 투여 후 녹내장이 생긴 예를 경험한 바 있어 인터페론 치료와 녹내장 발생과의 연관성을 알아보고자 전향적으로 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1998년 2월부터 1999년 7월까지 인하대학교 병원에서 6개월 이상 HBsAg 및 HBeAg이 양성이고 혈중 transaminase (AST, ALT)치가 상승되어 있어 만성 B형 간염으로 진단을 받은 남아 4명, 여아 5명 총 9명을 대상으로 하였다.

2. 방법

대상 환아에게 recombinant 인터페론 알파 500만 단위(최소 300만 단위, 최대 600만 단위)를 투여하였다. 인터페론 투여 전, 투여 3개월, 6개월 후 시력검사(visual acuity), 안압, C/D (cup/disc)비, 시야(visual field)검사를 측정 비교하였다.

Table 1. Characteristics of the Patients on Entry to Study

No. of Pt.	Sex	Age (yr)	Pressure (Rt)			Pressure (Lt)			Visual acuity (Rt)			Visual acuity (Lt)			C/D (Rt)			C/D (Lt)		
			Pre	3 mo	6 mo	Pre	3 mo	6 mo	Pre	3 mo	6 mo	Pre	3 mo	6 mo	Pre	3 mo	6 mo	Pre	3 mo	6 mo
1	F	15.0	20	20	21	19	20	14/20	14/20	14/20	14/20	4/20	4/20	4/20	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
2	M	15.0	21	20	18	18	15	20/20	12/20	16/20	16/20	16/20	16/20	16/20	0.4	0.3	0.3	0.4	0.3	0.3
3	M	15.2	18	18	16	16	16	20/20	20/20	20/20	20/20	20/20	20/20	20/20	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
4	F	12.5	13	13	14	14	14	6/20	2/20	2/20	6/20	2/20	2/20	2/20	0.3	0.2	0.2	0.3	0.2	0.2
5	M	11.2	15	15	15	15	15	12/20	20/20	20/20	14/20	18/20	18/20	18/20	0.4	0.4	0.3	0.4	0.4	0.3
6	F	2.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
7	F	8.0	19	19	18	18	18	18/20	14/20	14/20	14/20	14/20	14/20	14/20	0.2	0.1	0.1	0.2	0.2	0.1
8	F	14.4	11	11	14	15	13	20/20	20/20	20/20	20/20	20/20	20/20	20/20	0.3	0.25	0.3	0.3	0.3	0.3
9	M	11.3	16	18	15	16	16	20/20	18/20	18/20	14/20	14/20	14/20	14/20	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3

결 과

1. 대상 환자들의 성별 및 연령 비교

대상 환자들은 남아 4명, 여아 5명 총 9명이었고, 그중 1명은 2년 8개월로 안과적 검사가 어려워 일부검사는 제외되었다. 평균 연령은 11.7±4.1년(범위: 2.7~15.1)이었으며, 인터페론 알파 평균 투여량은 500만 단위였다(Table 1).

2. 인터페론 투여전 후 시력 비교

모든 환자의 인터페론 투여 전 평균 시력은 우안 0.6±0.1, 좌안 0.8±0.1이었고, 투여 3개월 후는 우안 0.6±0.1, 좌안 0.7±0.1이었으며, 6개월 후는

0.6±0.1, 좌안 0.7±0.2 이었다. 각 환자들의 시력은 인터페론 투여전 후 사이에 변화가 없었다(Fig. 1, 2).

3. 인터페론 투여전 후 안압 비교

안압은 Goldman applanation tonometry로 측정하였고, 모든 환자의 인터페론 투여 전 평균 안압은 우안 16.6±1.2 mmHg, 좌안 16.4±0.8 mmHg이었고, 투여 3개월 후는 우안 16.0±0.1 mmHg, 좌안 15.9±0.8 mmHg이었으며, 투여 6개월 후는 우안 15.8±0.8 mmHg, 좌안 15.3±0.4 mmHg이었다. 각 환자들의 안압은 인터페론 투여전 후 사이에 변화가 없었다(Fig. 3, 4).

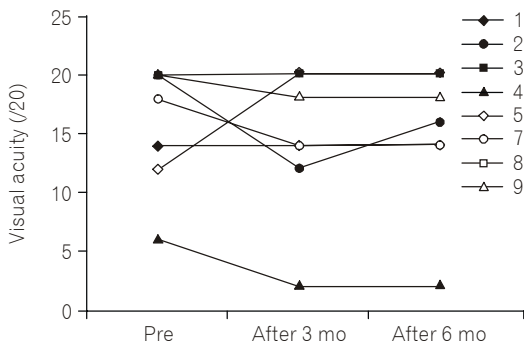


Fig. 1. Changes of right visual acuity in chronic hepatitis B patients after interferon therapy.

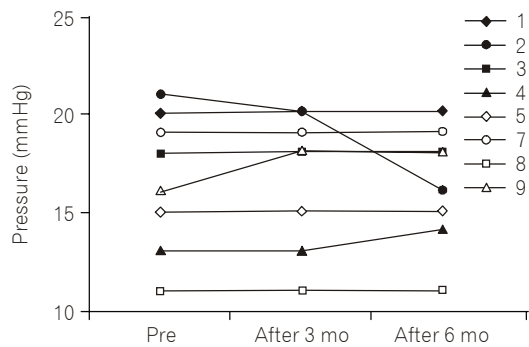


Fig. 3. Changes of right intraocular pressure in chronic hepatitis B patients after interferon therapy.

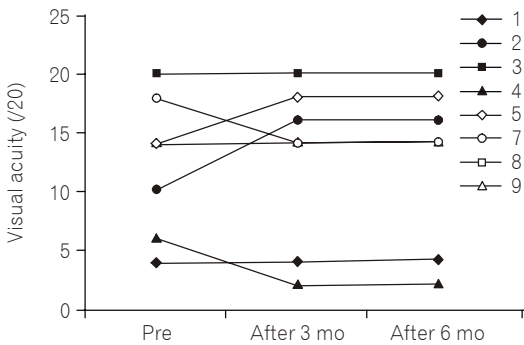


Fig. 2. Changes of left visual acuity in chronic hepatitis B patients after interferon therapy.

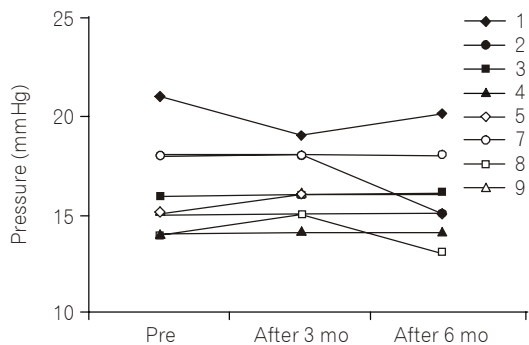


Fig. 4. Changes of left intraocular pressure in chronic hepatitis B patients after interferon therapy.

#### 4. 인터페론 투여전 후 C/D비 비교

인터페론 투여 전 평균 C/D비는  $0.29 \pm 0.03$ , 투여 3개월 후는  $0.25 \pm 0.03$ , 6개월 후는  $0.30 \pm 0.04$  ( $p > 0.05$ )이었고 각 환아들의 C/D비는 인터페론 투여전후 사이에 변화가 없었다.

#### 5. 시야검사

인터페론 투여전 후 사이에 대상 환아 모두 시야결손은 발생하지 않았다.

### 고 찰

인터페론은 바이러스 감염시 숙주세포에서 생성되는 당단백질로서, 생성세포에 따라  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  3가지 형태로 나누어지고, 모든 형태의 인터페론은 항바이러스 작용과 면역조절기능이 있는 것으로 알려져 있다<sup>15)</sup>. 인터페론 알파는 감마보다 항바이러스 작용은 강하지만 면역조절기능은 떨어지는 경향이 있다<sup>16)</sup>.

인터페론 치료 부작용은 주로 투여용량에 관련되어 나타난다<sup>17)</sup>. 인터페론 투여 후 수 시간에서 2주까지는 오한, 발열, 전신피로, 근육통, 두통, 관절통 등과 같은 감기 증상이 나타나고 2주 후에는 골수억제작용이 일어나며 이는 투여량과 유관하다는 보고가 있다<sup>18)</sup>. 그 외의 부작용으로 오심, 구토, 탈모증, 감정변화와 우울증이 동반되기도 한다<sup>12)</sup>. 또한 흔하지 않는 부작용으로 갑상선염<sup>19,20)</sup>, 건선<sup>21)</sup>, 용혈성빈혈<sup>22,23)</sup>, 유육종증<sup>24)</sup> 등의 자가면역질환이 발생하기도 한다. 안과적 부작용으로는 David 등<sup>25)</sup>이 보고한 바와 같이 암환자에서 인터페론 치료 후 10례의 망막증 발생이 있었고, 그 외 합병증으로 망막출혈, 망막삼출성반점(cotton wool patches), 동안신경마비 등이 있다<sup>26)</sup>. Ayaki는 당뇨병과 C형 간염으로 고생하는 56세 환자에게 인터페론 알파 600만 단위를 2달간 주 3회 피하주사 후 녹내장이 발생하였다고 보고하였고, 녹내장은 인터페론 투여를 중지한 후 6개월만에 회복되었다<sup>14)</sup>.

본 병원에서 경험한 환아는 만성 B형 간염

(HBsAg(+), HBeAg(+), HBV-DNA(+))을 앓고 있던 15세 남아로 인터페론 알파 600만 단위를 주 3회 6개월간 치료 후 HBV-DNA는 소실되었지만 3개월 후 HBV-DNA가 양성으로 전환되어 인터페론 재치료 중 안구통증을 호소하여 시행한 검사상 양안의 시력이 30/200으로 저하되었고, 안압은 우안 46 mmHg, 좌안 47 mmHg로 증가되었으며 C/D비는 0.7이었다. 시야검사에서 우안은 상비영역, 좌안은 상비와 상이영역에 시야결손이 발생하였다. 인터페론 투여중지 후 1개월만에 시력, 안압, C/D비는 회복되었으며 1년 후 시행한 시야검사에서도 시야결손은 상당히 회복된 상태였다. 이에 저자들은 만성 B형 간염 환자에서 인터페론 치료시 합병증으로 녹내장 발생 여부 연관성을 알아보고자 본 연구를 전향적으로 시행하였다. 모두 9명을 대상으로 하였지만 그 중 한명은 2년 8개월로 시력검사를 하기가 어려워 시야결손 검사만 시행하였으며, 모든 대상아들이 인터페론 투여전 후에 측정한 시력, 안압, 그리고 C/D비 변화에 있어서 유의한 수준의 변화는 없었고 시야결손도 발생하지 않았다.

하지만 암환자에서 인터페론 투여 후 망막출혈, 망막삼출성반점, 동안신경마비의 합병증과 C형 간염 환아에서 인터페론 치료 후 녹내장이 발생한 예가 보고되고 있기 때문에 인터페론 투여 후 안과적 질환 및 녹내장 발생 가능성에 대하여 지속적인 관심을 가져야 할 것으로 생각한다.

### 요 약

**목적:** 만성 C형 간염 환자에서 인터페론 치료 후 녹내장이 발생하였다는 보고가 전세계적으로 1례 있어왔다. 최근 저자들도 15세된 만성 B형 간염 환자에게 인터페론 투여 후 녹내장이 생긴 예를 경험한 바 있어 만성 B형 간염 환자에서 인터페론 치료와 녹내장 발생과의 연관성을 알아보고자 본 연구를 전향적으로 시행하였다.

**방법:** 1998년 2월부터 1999년 7월까지 인하대학교 병원에서 만성 B형 간염으로 진단 받고 인터페론 알파를 투여받은 9명의 환아(남아 4명, 여아 5

명)을 대상으로 전향적으로 연구하였다. 인터페론 투여 전, 투여 3개월 후, 6개월 후 안과적 검사를 통하여 시력검사, 안압, C/D비, 시야검사를 측정 비교하였다.

결 과:

1) 대상환자들의 평균 연령은  $11.7 \pm 4.1$ 세, 투여 기간은 6개월이었고 평균 투여량은 5백만 단위였다.

2) 각 환자들의 인터페론 투여 전 시력, 안압, C/D비를 투여 3개월 후, 6개월 후에 비교하였을 때 유의한 변화는 없었다.

3) 시야검사에서는 시야결손은 한 명도 발생하지 않았다.

결 론: 만성 B형 간염 환자에게서 인터페론 치료 후 녹내장이 발생하여, 이후 9명의 만성 B형 간염 환자를 대상으로 인터페론 치료 후 안압증가 여부 등을 전향적으로 조사하였지만 유의한 차이는 없었다. 하지만 인터페론 투여 후 녹내장 및 안과질환 발생 가능성에 대해 지속적인 관심이 필요할 것으로 보인다.

## 참 고 문 헌

- Greenberg HB, Dolland PB, Lutwick LI. Effect of human leukocyte interferon on hepatitis B virus infection in patients with chronic active hepatitis. *N Engl J Med* 1976;295:517-22.
- Schalm SW. Treatment of chronic hepatitis B with combination of acyclovir and human lymphoblastoid interferon. *Chemioterapia* 1988;7:26-9.
- Mazzella G, Saacco G, Rizetto M, Amed MA, Gonzalez QA, Rosina F, et al. Human lymphoblastoid interferon for the treatment of chronic hepatitis B. *Am J Med* 1988;85:141-2.
- Garcia G, Smith CI, Weissberg JI, Eisenberg M, Bisett J, Nair PV, et al. Adenine arabinoside <Vidarabine phosphate> in combination with human leukocyte interferon in the treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1986;3:65-9.
- Omata M, Uchimi K. Combination of prednisolone withdrawal and antiviral agent <Adenine arabinoside, interferon> in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1986;3:65-9.
- Guaraccio P, De FAP, Migliorini D, Alexander GY, Fagan EA, Visco G. An open study of human lymphoblastoid interferon and oral acyclovir in chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 1986;3:149-53.
- La BF, Ruiz MM, Carreno V, Bartolome J, Ramon YCS, Carlos PJ. Recombinant alpha sub(2)-interferon treatment in children with chronic hepatitis B. *Lancet* 1988;1:250-1.
- Utili R, Sagnelli E, Galanti B, Aprea L, Cesaro G, Digilio L, et al. Prolonged treatment of children with chronic hepatitis B with recombinant alpha 2a-interferon: A controlled, randomized study. *Am J Gastroenterol* 1991;86:327-30.
- Ruiz MM, Camp T, Jimenez J, Porres JC, Bartolome J, Moreno A, et al. A controlled trial of recombinant interferon-alpha in caucasian children with chronic hepatitis B. *Digestion* 1990;45:26-33.
- Ruiz MM, Rua MJ, Molina J, Moraleda G, Moreno A, Garcia AJ, et al. Prospective randomised controlled trial of interferon alpha in children with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1991;13:1035-9.
- 김경모, 홍수중, 박영서, 문형남, 홍창의, 허주령. 소아 만성 B형 간염 환자에서 알파 인터페론의 치료 효과-임상 및 조직학적 변화 소견. *소아과* 1995;38:1232-9.
- Renault PF, Hoofnagle JH, Park Y. Psychiatric complications of long-term interferon alpha therapy. *Arch Intern Med* 1987;147:1577-80.
- Akard LP, Hoffman R, Elias L, Saiers JH. Alpha-interferon and immune hemolytic anemia. *Ann Intern Med* 1986;105:306.
- Ayaki M. Development of neovascular glaucoma in the course of interferon alpha therapy for hepatitis type C. *Br J Ophthalmol* 1994;78(3):236.
- Diazani. Biological basis for the clinical use of interferon. *Gut* 1993;34(2:suppl):74-6.
- Kirchner H. Interferons, a group of multiple lymphokines. *Springer Semin Immunopathol* 1984;7:347-74.
- Renault PRF, Hoofnagle JH. Side effects of alpha interferon. *Semin Liver Dis* 1989;9:273-7.
- Omata M, Imazeki F, Yokosuka O. Recombinant leukocyte A interferon treatment in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1985;88:870.
- Burman P, Totterman Th, Oberg K, Karlsson FA.

- Thyroid autoimmunity in patients on long term therapy with leukocyte interferon. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:1086-90.
- 20) Burman P, Karlsson FA, Oberg K, Alm G. Autoimmune thyroid disease in interferon treated patients. *Lancet* 1985;2:100-1.
- 21) Quesada JR, Gutterman JU. Psoriasis and alpha interferon. *Lancet* 1986;1:1466-8.
- 22) Akard LP, Hoffman R, Elias L, Saiers JH. Alpha interferon and immune hemolytic anemia. *Ann Intern Med* 1986;105:306.
- 23) Abdi EA, Venner PM. Immune thrombocytopenia after alpha interferon therapy in patients with cancer. *JAMA* 1986;255:1878-9.
- 24) Abdi EA, Gia KN, Ludig RN, Dickout WJ. Pulmonary sarcoidosis following interferon therapy for advanced renal cell cancer. *Cancer* 1987;59:896-900.
- 25) David RG, James T, Lawrence AY, Jason SS, David P, James K, et al. Interferon associated retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1993;111:350-6.
- 26) Bauherz G, Socur M. Oculomotor nerve paralysis induced by alpha II interferon. *Acta Neurol Belg* 1990;90:111-4.
-