

페그 인터페론과 리바비린 투여 후 발생한 돌발성 난청 1예

부산보훈병원 ¹내과, ²이비인후과

박건우¹ · 박형열¹ · 방의경² · 조준호¹ · 정민웅¹ · 오송희¹

Sudden Deafness in a Patient with Chronic Hepatitis C Treated with Peginterferon and Ribavirin Combination Therapy

Gun Woo Park¹, Hyung Yeol Park¹, Eui Kyeong Bang²,
Jun Ho Jo¹, Min Woong Jeong¹, and Song Hee Oh¹

Departments of ¹Internal Medicine and ²Otolaryngology, Busan Veterans Hospital, Busan, Korea

Combined peginterferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C is associated with several adverse side effects, but sudden deafness is uncommon. Here we report the case of a 62-year-old female with chronic hepatitis C (genotype 1b) who developed sudden deafness after completing 12 months of treatment with peginterferon $\alpha 2a$ (180 μ g/week) and ribavirin (1,000 mg/day). Pure-tone audiometry revealed a right-sided sensorineural hearing loss, which did not respond to 2 weeks of systemic corticosteroid therapy. Six months after the end of treatment for chronic hepatitis C, her qualitatively determined hepatitis C virus RNA level was 121,000 IU/mL. Following therapeutic failure, the patient was observed without retreatment for chronic hepatitis C or her hearing loss for a period of 12 months, during which time her hearing recovered almost completely. (Korean J Med 2015;88:288-292)

Keywords: Hepatitis C, Chronic; Peginterferon alfa-2a; Ribavirin; Hearing loss, Sudden

서 론

Hepatitis C virus (HCV)에 감염된 환자의 55-85%가 만성 감염 상태로 이행하며 이들 중 5-20%의 환자들이 20-25년의 기간을 거치면서 간경변증으로 진행하게 된다. 이에 적극적인 항바이러스 치료가 권고되며 현재 표준 치료로 널리 인정되는 페그 인터페론을 주 1회 피하주사와 리바비린 경구

투여를 병합 치료했을 때 55% 이상의 지속적 바이러스 반응 (sustained virological response)이 보고되었다[1].

일반적으로 페그 인터페론 알파와 리바비린 병합 요법의 부작용 빈도와 종류는 기존의 인터페론과 리바비린 병합 요법에서 확인된 것들과 비슷하다. 인터페론 알파와 전형적으로 연관된 부작용으로 독감 유사 증상(flu like symptom; 발열, 피로, 근육통, 두통, 오한), 백혈구 감소증, 우울증, 화를

Received: 2014. 2. 27

Revised: 2014. 4. 7

Accepted: 2014. 8. 28

Correspondence to to Gun Woo Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Busan Veterans Hospital, 420 Baegyang-daero, Sasang-gu, Busan 617-717, Korea
Tel: +82-51-601-6000, Fax: +82-51-601-6339, E-mail: z-zone13@hanmail.net

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

잘 냄, 집중과 기억 장애, 시야 장애, 불면증, 청력 장애, 이명, 갑상선 기능 저하 혹은 항진증, 오심, 구토, 피부 가려움, 체중 감소, 폐간질 섬유화, 탈모 등이 있고 리바비린과 전형적으로 연관된 부작용으로 용혈성 빈혈, 피로, 소양증, 발진, 부비동염, 선천성 기형, 통풍 등이 있다. 치료 받은 환자의 75%가 위에서 언급한 전신 부작용 가운데 하나 이상을 경험했으며 치료 첫째 주에 더 심한 경향이 있다[2,3].

이 중 갑작스런 청력 소실은 매우 드문 부작용으로 알려져 있다. 저자들은 페그 인터페론 알파와 리바비린 48주 치료 종료 후 이명이 동반된 돌발성 난청 1예를 경험했기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 엄○○, 62세 여자, 65 kg

주 소: 소리를 들을 때 좌측 귀에 뻑뻑거리는 이명 및 갑작스러운 청력 저하

현병력: 2011년 7월 27일 HCV Genotype 1b (single type), HCV RNA 정량 8,040,000 IU/mL로 chronic hepatitis C 진단 후 페그 인터페론 알파 2a 180 µg 주 1회 피하주사, 리바비린 1,000 mg/day로 병합 요법을 시작했다.

2011년 7월 15일 말초 혈액 검사상 백혈구 3,230/mm³, 혈색소 11.1 g/dL, 혈소판 93,000/mm³로 혈소판 감소 소견을 보였고 혈청 검사에서는 특이소견이 없었다. 2011년 7월 14일 복부 초음파상 정도의 지방간, S4의 5.09 cm 크기의 간낭종, 2개 이상의 담석 외에 특이소견이 없었다.

초기 바이러스 반응(early virological response) 여부를 알아보기 위해 치료 12주째 되는 2011년 10월 10일 시행한 HCV RNA 정량 검사상 1,150 IU/mL로 감소 소견을 보였으며 치료 시작 5개월 후인 2011년 12월 29일 시행한 HCV RNA 정량 검사에서 HCV는 15 IU/mL 이하로 확인되었고 전신 쇠약감 외 특이소견 없이 치료는 계속되었다.

이후 1개월마다 외래 경과관찰하며 시행한 complete blood count, liver function tests는 정상, 2012년 7월 20일 HCV RNA 정량 검사에서 15 IU/mL 이하로 확인되어 치료 종결 반응(end treatment of response)으로 보고 12개월간(2011. 7. 27-2012. 7. 27)의 치료를 종결했다.

치료 종료 2주 후부터 좌측 귀의 이명과 갑작스러운 청력 저하가 발생했고 증상이 지속되어 본원 이비인후과에 외래

방문했다.

과거력: 페그 인터페론과 리바비린 치료 외에 특별한 약물의 복용력은 없었다. 이전에 청력 검사를 시행한 적은 없었으나 본인이 느끼기에 청력과 관련해 불편했던 적은 없었다.

가족력 및 사회력: 특이사항 없음.

신체 검사 소견: 내원 시 혈압 120/80 mmHg, 맥박 70회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.4℃였고 의식은 명료했다. 외이도와 고막에 특이소견은 없었고 그 외 두경부, 흉부, 복부, 사지 및 피부에서 특이소견은 없었다.

검사실 소견: 만성 C형 간염 치료 종료 2주 후(2012년 8월 9일) 환자가 좌측 난청과 이명을 호소하며 내원해 시행한 말초 혈액 검사에서 백혈구 4,990/mm³, 혈색소 11.2 g/dL, 혈소판 75,000/mm³, 혈청 검사에서 나트륨 140 mEq/L, 칼륨 4.2 mEq/L, 혈액 요소 질소 16 mg/dL, 크레아티닌 0.7 mg/dL, 총 단백 7.0 g/dL, 알부민 3.9 g/dL, AST 51 IU/L, ALT 31 IU/L, 총 빌리루빈 0.4 mg/dL였다.

치료 시작 전인 2011년 3월 16일 말초 혈액 검사상 혈소판 135,000/mm³였으나 치료 기간 동안 지속적인 혈소판 감소 소견이 보였다(2011년 10월 5일 93,000/mm³, 2011년 12월 28일 82,000/mm³, 2012년 3월 7일 104,000/mm³, 2012년 5월 7일 101,000/mm³). 이후 3개월에서 5개월마다 외래에서 검사한 말초 혈액 검사상 2013년 10월 4일까지 지속적인 혈소판 감소(94,000/mm³)를 보이다가 2014년 3월 27일 외래에서 131,000/mm³로 확인된 이후 정상 수치를 유지 중이다.

이비인후과 검사: 2012년 8월 10일 순음청력 검사상 우측 기도청력 38 dB, 좌측 기도청력 67 dB로 좌측의 청력 저하를 보였다(Fig. 1). 순음청력 검사상 좌측 귀의 3개 이상의 연속된 주파수에서 30 dB 이상의 청력 역치 감소가 관찰되어 좌측 돌발성 난청 의증으로 이비인후과에 입원했다.

영상의학과 소견: 2012년 8월 13일 head temporal magnetic resonance imager (MRI)상 좌측 상악동염(Lt maxillary sinusitis) 소견을 보이나 양측 달팽이관과 반고리관, 내이도, 7번과 8번 신경, 중이와 돌기봉소(mastoid air cells) 등 특이소견은 관찰되지 않았다(Fig. 2).

치료 및 경과: Brain MRI에서 종물이나 출혈 등에 의한 돌발성 난청을 배제할 수 있었고 다른 약물 복용력이 없어 furosemide 등과 같은 약물로 인한 돌발성 난청을 배제할 수 있었다. 그 외 감염, 외상, 혈관 질환, 종양 등 다른 원인을

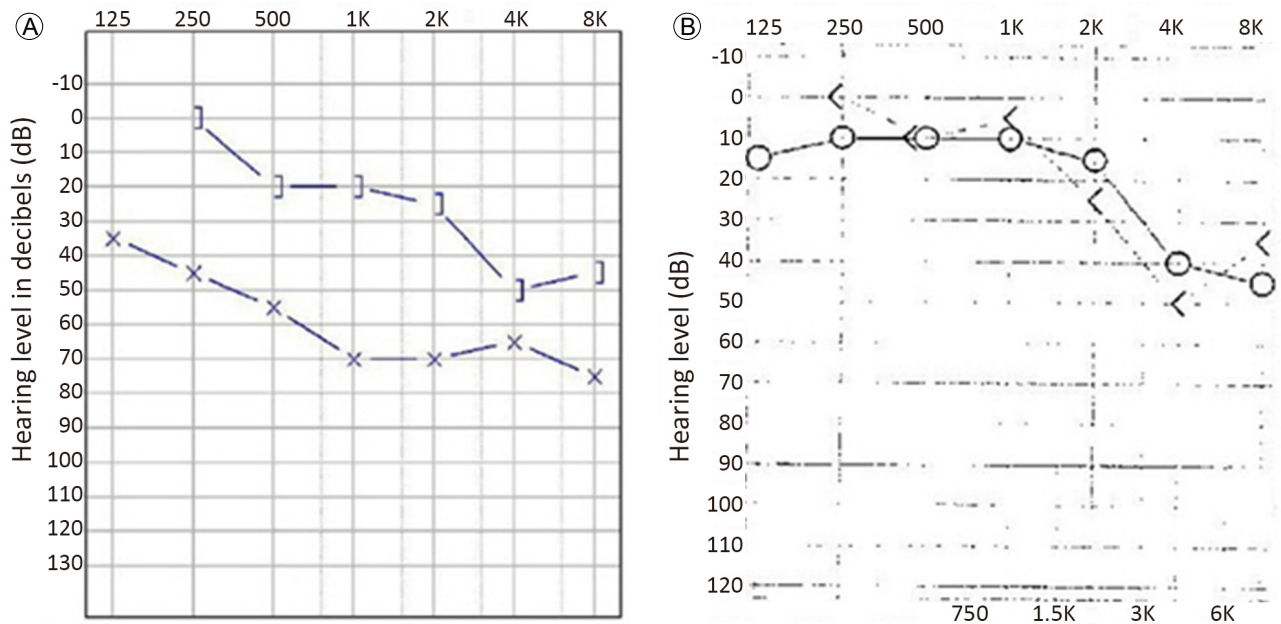


Figure 1. Pure-tone audiometry. (A) Pure-tone audiometry 6 weeks after the end of combined peginterferon and ribavirin treatment. (B) Improved pure-tone audiometry 1 year after the end of combination therapy.

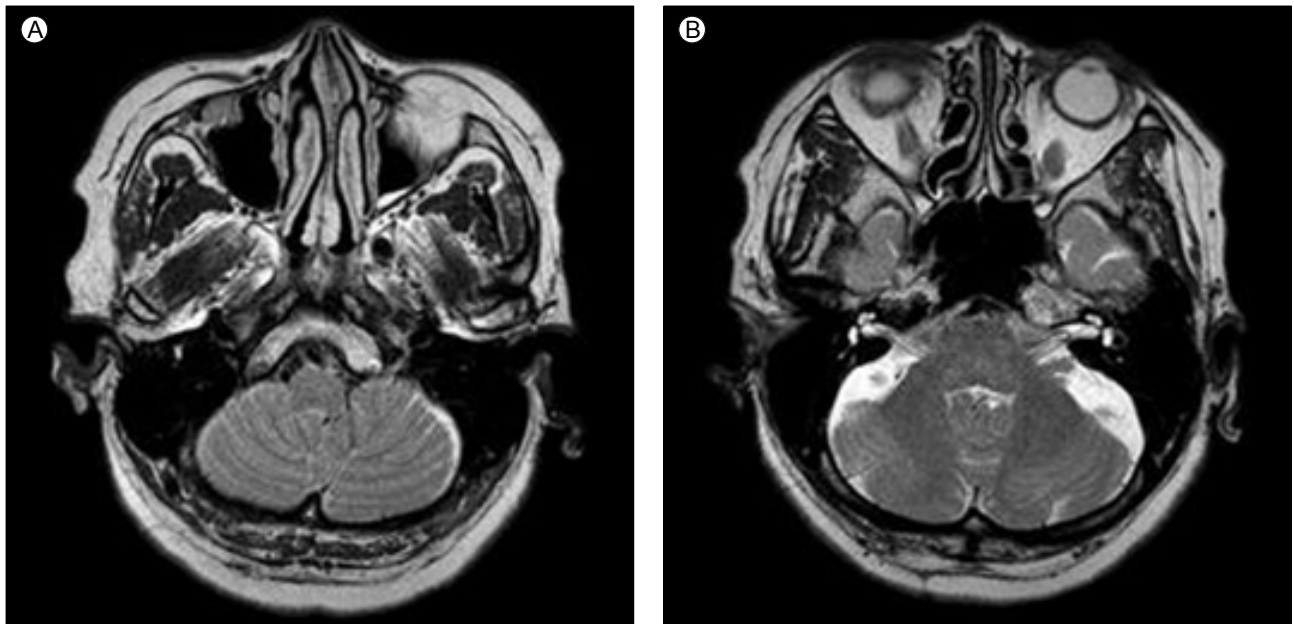


Figure 2. Magnetic resonance imager. (A) Left maxillary sinusitis. (B) Temporal magnetic resonance imaging.

배제한 후 페그 인터페론과 리바비린의 병합 요법 이후 발생한 돌발성 난청으로 진단하고 이비인후과에 입원했다. 입원 후 prednisolone 40 mg으로 치료를 시작해 3일 간격으로 단계적 감량을 시행하며 2주간 치료를 시행했다. 퇴원 시 우측 기도청력 36 dB, 좌측 기도청력 58 dB로 검사상 약간의

호전만 보였으나(Fig. 1) 환자 만족도는 높은 상태로 외래에서 경과관찰을 했으며 이후 특별한 치료 없이 차츰 호전되어 2013년 9월 11일, 약 1년 경과 후 순음청력 검사상 우측 기도청력 17 dB, 좌측 기도청력 38 dB로 측정되어 청력이 정상인 것으로 확인되었다.

그러나 치료 종료 6개월 후인 2013년 1월 21일 HCV RNA 양성 검사상 121,000 IU/mL로 확인되어 현재까지 재치료 없이 경과관찰 중이다.

고 찰

돌발성 난청은 순음청력 검사상 3개 이상의 연속된 주파수에서 30 dB 이상의 감각신경성 청력 손실이 3일 이내에 발생한 경우를 의미하며 이비인후과 영역의 응급 질환 중 하나이다. 그 원인 및 발생 기전은 아직 명확히 밝혀지지 않았으며 원인이 다양한 만큼 단일 질환이라기보다는 증후군이라 할 수 있다.

돌발성 난청의 원인 질환으로는 원인을 알 수 없는 경우

가 가장 많으며(idiopathic, 71%), 감염성 질환(12.8%), 이과적 질환(4.7%), 외상(4.2%), 혈관성 혹은 혈액 질환(2.8%), 종양(2.3%), 그 외 중추신경계 질환이나 임신 등 다른 원인에 의한 경우(2.2%)로 알려져 있다[4].

인터페론에 의한 돌발성 난청은 부분 감각신경성 난청이며 편측성으로 발생한다고 알려져 있다. 현재까지 만성 C형 간염에서 페그 인터페론과 리바비린 병합 요법과 관련해 발생한 돌발성 난청은 국내 2예, 국외 9예가 발표되어 있다. 유발 기전은 첫째로 인터페론에 의해 청신경에 직접적인 신경독성이 유발되고 달팽이관에 가역적인 생화학적 대사적 변화를 유발한다는 가설이 있다[5]. 리바비린에 의한 이독성이 보고된 적은 없다. 둘째로는 인터페론에 의해 유발된 자가 면역역전에 의한 간접적 독성을 유발한다는 가설이 있으며[6]

Table 1. Summary of the previously reported cases of sudden deafness in patients on peginterferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C

Case	Year	Age (yr)/ Gender	Genotype	Onset	Treatment	Improvement
1 (Seo JA)	2008	65/M	II	3 days after therapy completion	Systemic steroid, intratympanic steroid injection	No
2 (Shin MK)	2009	60/M	Ib	42 weeks after therapy initiation	Treatment discontinued after 60 mg of prednisolone/day for 10 days	Yes
3 (Savita Jain)	2011	40/M	III	19 weeks after therapy initiation	Treatment discontinued	No
4 (Victor K Wong)	2005	45/F	Ia	2 months after therapy initiation	Treatment discontinued	No
5 (Piekarska A)	2007	27/F	Ia	10 weeks after therapy initiation	Therapy continued per patient's request	No
6 (Elloumi H)	2007	47/M	II	22 weeks after therapy initiation	Therapy continued per patient's request	Yes, after the end of therapy
7 (Le V)	2009	51/M	Iib	6 weeks after therapy initiation	Therapy continued per patient's request (60 mg prednisolone/day for 2 weeks)	Yes, on day 2 of prednisolone therapy
8 (Zampino R)	2012	60/M	Ib	4 weeks after therapy initiation	Treatment discontinued	Yes, after 6 days of medication interruption
9 (Atug O)	2009	47/M	Ia	32 weeks after therapy initiation	Treatment discontinued	Yes, after 1 month of medication interruption
10 (Mendes-Corra MC)	2010	65/M	Ia	28 weeks after therapy initiation	Treatment discontinued after 8 mg dexamethasone/day for 15 days, 1,200 mg pentoxifylline + 50,000 IU vitamin A/day for 30 days	No
11 (V. Papastergiou)	2007	57/M	Ib	2 weeks after therapy initiation	Therapy continued per patient's request	Yes, after 72 h

셋째로는 인터페론에 의해 유발된 혈소판 감소증에 의해 내이의 미세혈관 출혈이 돌발성 난청을 유발한다는 가설이 있다[7].

Kanda 등[8]은 인터페론 치료 환자들을 대상으로 전향적 연구를 시행해 73명 중 32명(43.8%)에서 청력 장애가 발생했고 인터페론 알파는 용량 의존적으로 이독성이 증가한다고 보고한 바 있다. 페그 인터페론은 인터페론에 polyethylene glycol이 합쳐진 구조로 기존 인터페론에 비해 반감기가 길고 혈중 농도가 훨씬 높게 유지된다[9].

이전에 여러 연구에서 인터페론 단독 투여 후 발생한 청력 소실은 여러 차례 보고되고 있지만 페그 인터페론과 리바비린 병합 요법이 만성 C형 간염의 치료로 사용된 이후 발생한 돌발성 난청의 보고는 현재까지 총 11예로 많지 않으며 본 증례와 같이 입원 후 스테로이드 치료에 큰 반응이 없었고 퇴원 후 외래에서 1년에 걸쳐 서서히 회복된 경우는 없었다.

현재까지 세계적으로 페그 인터페론 치료로 돌발성 난청이 발생했던 11예를 비교해 보면 표 1과 같다. 발생 연령은 27세에서 65세로 다양했고 발생 시기 또한 치료 시작 2주 후에서 치료 종료 3일 후까지 다양했으나 치료 후 발생한 경우는 본 증례를 포함해 2예밖에 없었다.

치료 방법은 환자 의견과 상태, 임상주의 판단이 다양해 비교하기 어려우며 치료 방법에 따른 경과와 예후 또한 큰 연관이 없어 보여 단정하기 힘들다.

Formann 등[10]의 보고에서는 페그 인터페론 치료 중 돌발성 난청이 발생한 시기가 본 사례에 비해 훨씬 빨랐고 특히 고령 환자에서 발생한 난청은 페그 인터페론 치료와는 무관하게 우연히 병발했을 가능성이 약 23.7%라고 추정했다. 본 증례에서는 치료 시작 후 혈소판 감소 소견이 지속적으 로 보였으나 난청이 발생되고 회복된 시기와 연관성이 낮았다. 따라서 돌발성 난청의 원인으로 페그 인터페론에 의해 유발된 혈소판 감소증에 의한 내이의 미세혈관 출혈도 제외하였다. 하지만 다른 원인들을 배제했음에도 불구하고 증상이 특발성 감각신경성 난청에 기인했을 가능성을 완전히 부인하기는 힘들 것으로 보인다.

결론적으로 페그 인터페론과 리바비린 병합 요법 시 돌발성 난청은 굉장히 드물게 발생하는 부작용이지만 비가역적인 장애를 유발할 수도 있으므로 치료 시 주의 깊은 관찰을 해야 할 것으로 생각된다.

요 약

62세 여자 환자에서 만성 C형 간염으로 페그 인터페론과 리바비린 병합 치료를 하고 치료 종결 2주 후 돌발적 난청이 발생하여 이비인후과에 입원했다. 전신적 스테로이드 치료를 2주간 시행했으나 큰 호전을 보이지 않았고 퇴원 후 약 1년간 외래 경과관찰 중 서서히 청력이 회복되는 증례를 경험했기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 만성 C형 간염; 페그 인터페론 알파 2a; 리바비린; 돌발성 난청

REFERENCES

1. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39:1147-1171.
2. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S237-S244.
3. Pradat P, Alberti A, Poynard T, et al. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Hepatology* 2002;36(4 Pt 1):973-977.
4. Chau JK, Lin JR, Atashband S, Irvine RA, Westerberg BD. Systematic review of the evidence for the etiology of adult sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 2010;120: 1011-1021.
5. Tunca A, Erbayrak M, Aytaç S, Türkay C. Axonal neuropathy and hearing loss associated with alpha interferon treatment in chronic hepatitis B: a case report. *Turk J Gastroenterol* 2004;15:97-99.
6. Cadoni G, Marinelli L, De Santis A, Romito A, Manna R, Ottaviani F. Sudden hearing loss in a patient hepatitis C virus (HCV) positive on therapy with alpha-interferon: a possible autoimmune-microvascular pathogenesis. *J Laryngol Otol* 1998;112:962-963.
7. Ogawa K, Kanzaki J. Aplastic anemia and sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol Suppl* 1994;514:85-88.
8. Kanda Y, Shigeno K, Matsuo H, Yano M, Yamada N, Kumagami H. Interferon-induced sudden hearing loss. *Audiology* 1995;34:98-102.
9. Caliceti P. Pharmacokinetics of pegylated interferons: what is misleading? *Dig Liver Dis* 2004;36 Suppl 3:S334-S339.
10. Formann E, Stauber R, Denk DM, et al. Sudden hearing loss in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon/ribavirin. *Am J Gastroenterol* 2004;99:873-877.