재조합 감마 인터페론 치료로 호전을 보인 아토피피부염 2예

안필수 · 정진호 · 김규한

Two Cases of Atopic Dermatitis Improved by Treatment with Recombinant Interferon-gamma

Phil Soo Ahn, Jin-Ho Chung, Kyu Han Kim

Department of Dermatology, Seoul National University, College of Medicine, Seoul, Korea

Interferons are naturally occurring cytokines with many biologic properties. Interferon-gamma (IFN- γ) has immuno-modulatory as well as antiviral and antiproliferative actions. Atopic dermatitis(AD) is characterized by immunologic abnormalities including evidence for reduced interferon gamma production, increased level of interleukin-4(IL-4) and increased serum IgE concentration. In the pathogenesis of the AD, IgE-mediated contact hypersensitivity may be important, IL-4 and IFN- γ have reciprocal roles in the regulation of IgE responses *in vitro* and *in vivo*; IL-4 promotes its product and IFN- γ inhibits. So the combination of reduced cell-mediated immune responses and increased IgE production plus *in vitro* evidence for reduced IFN- γ provide a rationale for the used of recombinant interferon-gamma(rIFN- γ) in the treatment of AD.

We have experienced that two cases of severe refractory AD were improved by treatment with subcutaneous rIFN- γ .

KEY WORDS : Interferon-gamma · Atopic dermatitis.

서 론

인터페론(Interferon)은 1957년에 발견된 항바이러스 효과, 항암 효과 및 면역조절기능을 지니는 단백질로 특성에 따라 알파, 베타, 감마 인터페론 3가지로 크게 구분한다¹⁾. 최근 유전자 재조합기술(recombinant DNA technology)의 발전으로 다량의 순수한 인터페론을 쉽게 사용할 수 있게 되면서

서울대학교 의과대학 피부과학교실

교신저자 : 안필수, 서울시 종로구 연건동 28, 110-744

이 분야의 연구는 많은 발전을 이룩하였다^{2,3)}. 최근 cloning에 성공한 감마 인터페론(Interferon-gamma, IFN- γ)은 T 림프구나 대과립성 림프구에 의해 생산되는 cytokine으로 그 자체가 성장억제효과가 우수하며 단핵구의 항암 효과를 증진시키는 것으로 알려져 악성종양, 류마치스성 관절염 등에 사용되어져 왔다¹⁻³⁾.

아토피피부염은 여러 가지 면역기전의 이상이 동반된 만성 염증성 질환으로 대부분의 환자에서 면역글로불린 E(immunoglobuline E, IgE)의 생산

이 증가되어 있으며 면역글로불린 E 매개 접촉 과민반응(IgE-mediated contact hypersensitivity)이 아토피피부염의 발생기전에 있어서 중요한 역할을 담당하는 것으로 알려져 있다⁴⁾. 아토피피부염에서는 IgE의 생산이 증가되어 있으며, IgE의 생산은 T림프구에서 생산되는 인터루킨-4(interleukine-4, IL-4)와 IFN- γ 에 의해서 조절된다고 알려져 있다. 즉, IL-4는 IgE 생산을 증진시키고 반대로 IFN- γ 는 억제시킨다고 알려져 있다⁵⁾. 또한 아토피피부염에서 T 림프구에서의 IL-4의 생산은 증가되어 있으나 IFN- γ 의 생산은 감소되어 있다고 알려져 있어⁶⁾ 아토피피부염 환자에게 IFN- γ 를 투여함으로써 아토피피부염 증상이 호전될 수 있을 것으로 기대되고 있다⁷⁻⁹⁾.

저자들은 기존의 여러 치료에 반응을 보이지 않았던 아토피피부염 환자에서 재조합 감마 인터페론(recombinant interferon- γ , rIFN- γ)를 투여하여 호전을 보인 두 증례를 경험하여 이를 보고한다.

증례 보고

증례 1 :

15세의 여자 환자가 전신의 소양감이 동반된 홍반성 피부병변을 주소로 내원하였으며 이학적 검사상 얼굴, 체간, 사지 등 전신에 홍반성 구진과 판이 관찰되었다. 환자는 과거력상 약 3세부터 아토피피부염이 발생되었고, 그 후 십여년동안 항히스타민제 및 국소 스테로이드제 도포 등으로 치료하였으나 병변은 악화화 호전을 반복하였다. 내원당시 일반혈액검사 소견상 혈중 호산구는 $850/\text{mm}^3$ (10%), IgE(PRIST)는 $13600\text{U}/\text{ml}$ 로 각각 증가되어 있었으며 그의 일반혈액검사, 소변검사, 대변검사, 간기능 검사, 매독혈청검사, 심전도, 흉부 X-검사 등은 정상범위이거나 음성 소견을 보였다.

치료는 rIFN- γ 200만 IU/ml를 피하주사 하였으며 첫 5주동안은 주 3회, 다음 8주간은 주 2회 치료하였으며, 그후 4주간 주 1회, 10주간 2주간격으로 1회 주사하여 총 27주간 40회 주사후 치료를 종료하였다. 그의 보조적인 치료로는 항히스타민제를 투여하였으며, 국소 스테로이드나 연화제는 도포

하지 않았다. 치료효과 판정은 치료전과 치료기간 동안 4주 간격으로 아토피피부염의 활성도, 침범 범위 및 소양감을 점수로 환산하여 비교하였다. 질환의 활성도는 홍반, 찰상 또는 가피, 피부 건조 또는 인설, 균열 및 태선화를 각 부위별로(두경부, 체간, 상지, 수부, 하지, 족부) 각각 0에서 3까지(1=경도, 2=중등도, 3=중증) 점수를 주어 합산하였다. 질환의 침범범위는 rule of '9'에 따라서 백분율로 표기하였다. 소양감은 0에서 10까지 점수로 나타냈으며 수면장애가 있는 경우 5이상으로 간주하였다.

치료 4주째부터 증상의 호전을 보였으며, 치료 27주째 피부병변은 매우 호전되었으며 소양감은 소실되었다. 질환의 활성도는 치료전 67에서 치료 후 7로, 침범 범위는 90%에서 26%로 치료 후 크게 감소하였으며 소양감은 9에서 0으로 소실되었다(Table 1). 치료 후 혈중 호산구는 $400/\text{mm}^3$ (6.2%)로 감소하였으며, IgE(PRIST)는 $6909\text{U}/\text{ml}$ 로 의미 있게 감소하지는 않았다. 또한 rIFN- γ 투여 후 부작용은 관찰할 수 없었다. 현재 치료종료 후 12주간 재발없이 호전된 상태를 유지하고 있다.

Table 1. Changes in clinical parameter before/after treatment

	Case 1		Case 2	
	Before	After	Before	After
Activity(0-90)*	67	7	63	14
Erythema	13	1	12	3
Excoriation & crusting	10	0	6	0
Dryness & scale	16	3	17	4
Fissuring & or cracking	13	0	12	3
Lichenification	15	3	16	4
Extent(%) [†]	90	26	97	33
Pruritus(0-10) [‡]	9	0	8	0

* : According to the incremental scale from 0 to 3(1 : mild, 2 : moderate, 3=severe) on each sites (head & neck, trunk, arm, hand, leg, foot)

[†] : Rule of '9'

[‡] : Sleeping disturbance > 5

증 례 2 :

22세의 남자 환자가 소양감을 동반한 전신의 홍반성 피부병변을 주소로 내원하였으며 이학적 검사상 얼굴, 체간, 사지 등 전신에 경계가 명확하지 않은 홍반성 구진과 판이 관찰되었다. 환자는 과거력상 약 1세때부터 아토피피부염이 있었고, 십여년동안 항히스타민제 및 국소 스테로이드 도포 등으로 치료하였으나 병변은 악화와 호전을 반복하였다. 최근 환자는 한약을 복용한 후 피부병변이 악화되어 내원하였다. 치료전 일반검사상 소견상 혈중 호산구는 $710/\text{mm}^3$ (10.2%), IgE(PRIST)는 1810U/ml로 각각 증가되어 있었으며 그의 일반혈액검사, 소변검사, 간기능 검사, 매독혈청검사, 대변검사, 심전도, 흉부 X-검사 등은 정상범위이거나 음성 소견을 보였다.

치료는 rIFN- γ 200만 IU/ml를 3주일동안 매일 1회 피하주사하였으며, 2주간 주 3회, 1주간 주 2회 주사하여 총 6주간 29회 주사 후 치료를 종료하였다. 보조적인 치료로는 항히스타민제와 hydrophilic ointment base를 사용하였으며 국소 스테로이드제는 초기 1주일동안 도포하였다. 치료효과 판정은 증례 1과 같은 방법으로 점수로 환산하여 비교하였다.

치료시작 3주 후부터 증상의 호전을 보였으며, 5주 후부터 피부병변은 매우 호전되었으며 소양감은 소실되었다. 질환의 활성도는 치료전 63에서 치료후 14로, 침범 범위는 97%에서 33%로 치료후 크게 감소하였으며 소양감은 8에서 0으로 소실되었다(Table 1). 그러나 치료종료 10주 후부터 피부병변의 재발이 관찰되었다. 치료 후 혈중 호산구는 $110/\text{mm}^3$ (1.9%)로 감소하였으며, IgE(PRIST)는 1520U/ml로 의미있게 감소하지는 않았다. 치료기간동안 rIFN- γ 를 투여한 후 발생할 수 있는 흔한 부작용인 두통, 발열, 오한, 근육통 등의 전신 증상은 관찰할 수 없었다. 그러나 치료 시작 2주 후부터 SGOT/SGPT의 경미한 상승이 관찰되었으나 치료를 일시중단 후 즉시 호전되었다.

고 찰

감마 인터페론(Interferon-gamma, IFN- γ)은 T 림프구나 대과립성 림프구에 의해 생산되는 cytokine으로 항바이러스(antiviral), 항증식(antiproliferative), 면역조절기능 등이 있다¹⁾. 최근 유전자 재조합기법(recombinant DNA technology)의 발달로 이를 이용하여 효모균에서 재조합 감마인터페론(recombinant interferon-gamma, rIFN- γ)이 생산되었다^{1,2)}. rIFN- γ 는 여러 종류의 암세포주에 대하여 증식억제 효과와 세포용해 효과 및 면역조절기능이 있어 만성 골수성 백혈병, 신세포암, 모양세포성 백혈병 등의 악성종양, 류마치스성 관절염, 전신성 홍반성루푸스 등에 사용되고 있다¹⁻³⁾.

rIFN- γ 가 아토피피부염에서 치료효과를 보이는 기전은 아직 정확하게 알려져 있지 않다. 최근 보고에 의하면 IL-4는 Th₂ cell에 의해서 생산되며, IgE 생산을 억제한다고 알려져 있다^{5,7)}. 또한 아토피피부염 환자에서의 IL-4의 생산은 증가되어 있고 IFN- γ 의 생산은 감소되어 있어, 이러한 cytokine의 불균형에 의해서 IgE 생산이 증가되고, 세포면역반응은 감소되는 것으로 알려져 있다⁷⁾. 따라서 IFN- γ 를 아토피피부염 환자에게 투여함으로써 IL-4를 생산하는 Th₂ cell의 증식을 선택적으로 억제하고 IgE 생산을 억제하여 아토피피부염의 호전을 가져올 수 있다⁷⁻¹⁰⁾.

rIFN- γ 의 투여 방식에는 정맥주사, 근육주사, 피하주사 등이 있으며, 정맥주입시 혈중 반감기가 25~35분으로 대단히 짧은 사실이 알려져 지속적으로 주입하는 방식이 시도되고 있으나 부작용이 현저히 증가된다고 보고되고 있다^{1,2)}. 따라서 부작용이 적으면서 지속적으로 혈중농도를 유지할 수 있는 방식으로 근육주사와 피하주사를 선택하고 있으며 두 방식의 장단점이 있어 이에 대한 많은 연구가 진행되고 있다. 저자들은 피하주사 방식을 택하여 rIFN- γ 를 투여하였다.

아토피 환자에서 rIFN- γ 치료는 1987년 Parkin

등이 처음으로 HIV 감염환자에서 아토피피부염을 rIFN- γ 로 치료한 바 있으며¹¹⁾, 그 후 Hanifin 등은 40명의 환자에게 rIFN- γ 50 μ g/m²을 3개월 간 피하 주사 하여 rIFN- γ 치료군에서 대조군에 비하여 좋은 효과를 보았다고 보고하였다⁷⁾. 또한 Reihold 등은 14명의 심한 아토피피부염 환자에 대해서 rIFN- γ 100 μ g을 1주간 주 5회, 3주간 주 3회, 2주간 2회 피하주사하여 총 6주간 치료를 시행하였으며, 치료종료시 60%에서 증상호전을 보였으며 호전된 환자의 약 반 수에서 치료후 6개월까지는 재발없이 지속적인 호전을 보였다고 보고한 바 있다⁸⁾. 저자들의 경우 2예 모두 치료 후 증상의 호전을 보였으며, 증례 1에서는 치료종료 12주까지 재발없이 호전된 상태를 유지하고 있으며, 증례 2에서는 치료종료 후 피부병변의 재발이 관찰되었다. 아직까지 rIFN- γ 의 투여 용량, 투여 기간, 투여 빈도 등에 관한 적절한 치료 스케줄이 확립되지 않고 있어 연구자들마다 각각 다른 치료 스케줄로 치료를 시행하고 있으므로 앞으로 이에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

rIFN- γ 의 투여시 발생할 수 있는 부작용으로는 두통, 발열, 오한, 근육통, 피로감 등의 flu-like 증상과 같은 전신증상이 주를 이루며 일시적인 호중구 감소나 간기능 이상 등이 나타날 수 있으나 이러한 부작용은 rIFN- γ 의 투여를 중단하거나 투여용량을 감소시키면 곧 회복되는 것으로 알려져 있다^{1,2,7,8)}. 또한 이러한 flu-like 증상을 예방하기 위하여 acetaminophen을 치료전후에 투여하면 효과적으로 막을 수 있다. 증례 2에서 일시적인 간기능 이상이 초래되었으나 rIFN- γ 의 투여를 일시 중지함으로써 호전되었고, 두 증례 모두 flu-like 증상은 발생하지 않았다.

아토피피부염 환자에게 rIFN- γ 를 투여하면 총 호산구 수는 감소됨이 보고되고 있고, 혈청 IgE는 *in vitro*에서는 rIFN- γ 에 의해 감소되나, *in vivo*에서는 변화가 없는 것으로 보고되고 있다^{5,7-10)}. 본 증례에서도 총 호산구 수는 rIFN- γ 투여로 감소되었으나 혈청 IgE level은 의미있게 감소하지는 않았다.

이상으로 아토피 피부염 환자중 국소 스테로이

드제 및 다른 보조적인 치료에 별 호전을 보이지 않는 심한 아토피피부염 환자에게 재조합 감마인터페론을 투여함으로써 증상의 호전을 보인 두 증례를 경험하고 문헌 고찰과 함께 보고한다.

요 약

감마 인터페론은 T 림프구나 대과립성 림프구에 의해 생산되는 cytokine으로 항바이러스 효과, 항종식 효과, 면역조절기능 등이 있다. 아토피피부염은 여러 가지 면역기전의 이상이 동반된 만성염증성 질환으로 대부분의 환자에서 IgE의 생산이 증가되어 있으며 면역글로블린 E 매개 접촉 과민반응이 아토피피부염의 발생기전에 있어서 중요한 역할을 담당하는 것으로 알려져 있다. 아토피피부염에서는 IgE의 생산이 증가되어 있으며, IL-4는 IgE 생산을 증진시키고 반대로 IFN- γ 는 억제시킨다고 알려져 있다. 또한 아토피피부염에서 IL-4의 생산은 증가되어 있으나 IFN- γ 의 생산은 감소되어 있어 아토피피부염 환자에서 IFN- γ 를 투여함으로써 아토피피부염 증상이 호전될 수 있을 것으로 사료되었다.

저자들은 기존의 여러 치료에 반응을 보이지 않았던 심한 아토피피부염 환자에서 rIFN- γ 200만 IU/ml를 피하주사하여 증상의 호전을 보인 두 증례를 경험하여 이를 보고한다.

References

- 1) Yancey KB, Smith JG : *Interferon : Status in treatment of disease*. J Am Acad Dermatol 1980 ; 3 : 585-595
- 2) 김노경 · 방영주 · 허대석 · 김홍태 · 김효진 · 박근철 · 강윤구 · 신동복 · 이명철 · 김병국 · 신상구 · 박성희 · 조한익 : 악성종양환자에서 재조합 감마인터페론(LBD-001)의 제1상 임상시험. 대한암학회지 1990 ; 22 : 86-95
- 3) 백경란 · 신형식 · 김성민 · 오명돈 · 송영옥 · 최강원 : 류마티스관절염 환자 치료에서 Recombinant Interferon-Gamma의 효과. 임상약리학회지 1993 ; 1 : 20-26

- 4) Bruijnzel-Koomen CAFM, Mudde GC, Bruijnzeel PLB : *New aspects in the pathogenesis of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol*(Stockh) 1989 ; Suppl 144 : 58-63
- 5) Gruner S, Liebenthal C, Heusser C, Brinkmann V, Zwirner A, Reinicke C, Harnack K, Sonnichsen n, Volk HD : *The influence of interferon-gamma and interleukin-4 on IgE production in B lymphocytes of patients with atopic dermatitis. Acta Derm Venereol* (Stockh) 1990 ; 71 : 484-487
- 6) Reinhold U, Wehrmann W, Kukel S, Kreysel HW : *Evidence that defective interferon-gamma production in atopic dermatitis patients is due to intrinsic abnormalities. Clin Exp Immunol* 1990 ; 79 : 374-379
- 7) Hanifin JM, Schneider LC, Leung DYM, Ellis CN, Jaffe HS, Izu AE, Bucalo LR, Hirabayashi SE, Tofte SJ, Cantu-Gonzales G, Milgrom H, Boguniewicz M, Copper KD : *Recombinant interferon gamma therapy for atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 189-197
- 8) Reinhold U, Kukel S, Brzoska J, Kreysel HW : *Systemic interferon gamma treatment in severe atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol* 1993 ; 29 : 58-63
- 9) Boguniewicz M, Jaffee HS, Izu A, Sullivan MJ, York D, Geha RS, Leung DYM : *Recombinant gamma interferon in treatment of patients with atopic dermatitis and elevated IgE levels. Am J Medicine* 1990 ; 88 : 365-370
- 10) Renz H, Juho K, Bradley KL, Domenico J, Gelfand EW, Leung DYM : *Enhanced IL-4 production and IL-4 receptor expression in atopic dermatitis and their modulation by interferon-gamma. J Invest Dermatol* 1992 ; 99 : 403-408
- 11) Parkin JM, Eales LJ, Galazka AR, Pinching AJ : *Atopic manifestations in the acquired immune deficiency syndrome : response to recombinant interferon gamma. Br Med J* 1987 ; 294 : 1185-1186