

## Ketoconazole 에 의한 간손상

연세대학교 의과대학 병리학교실 및 내과\*

박 찬 일 · 정 우 희 · 김 경 희\*

Ketoconazole(Nizoral®)은 각종 표충 및 심부진균증에 광범위한 효과를 갖는 imidazole 유도체로서 현재 가장 널리 쓰이고 있는 광역 항진균제의 하나이다<sup>1,2</sup>). 경미한 일시적 혈중 간효소치의 상승이 ketoconazole에 의한 부작용으로 흔히 기술되고 있으나<sup>1,4-10</sup>), 간염의 자각증상을 동반하는 경우는 약물복용환자 10,000~15,000명 중 1명 정도로 매우 드물며<sup>6,11</sup>) 간조직검사를 시행하여 간염의 소견을 확인한 예는 4예에 불과하다<sup>12,13</sup>). 특히 우리나라에서는 B형-간염 virus(HBV)의 보균율이 높으므로 급성 또는 만성 간염을 유발하는 여러가지 약물에 의한 간손상의 임상적 징후와 간생검소견이 있어도 HBV 간염으로 취급하는 경우가 많은 것 같다. 저자들은 최근 Nizoral®을 장기간 복용한 환자에서 간염의 임상증상과 더불어 간생검상 submassive necrosis의 소견을 보인 1예를 경험한 바 보고하는 바이다.

환자는 32세 여자로서 2주간의 전신체약 및 피로감을 주소로 내원하였다. 과거력상 환자는 간염을 앓은 적이 없고 수술이나 약물중독의 과거력도 없으며 다만 T. pedis 치료를 위하여 하루 400 mg의 Nizoral®을 내원 4주전부터 복용하고 있었다. Nizoral® 복용 전의 혈청 간효소치는 정상이었고 가족력에도 특기할 만한 사항이 없었다. 이학적소견상] 간은 2횡지 정도 촉지되었으며 환자는 만성병색이었고 내원당시 시행한 혈청 간기능검사상 AST/ALT가 179/276 IU, alkaline phosphatase는 285IU/L, total protein/albumin 7.9/4.5 gm%, bilirubin 2.0 mg%, prothrombin time이 100%였다. 혈액학적 검사상 Hb 11.9 gm%, Hct 35.9%, WBC 4,900/mm<sup>3</sup>, eosinophil 1%, platelet은 376 k/mm<sup>3</sup>였으며 간염 virus 표지가 IgM anti HAV-, HBsAg-, anti HBs+, anti HBc+,

IgM anti HAV- 이어서 Nizoral®에 의한 간손상의 가능성을 고려하여 약물복용을 중단하였다. HBV 간염의 회복기일 가능성을 배제할 수 없었으나 그 후 일주일 간격으로 5주간 추적관찰한 바 혈청 AST 및 ALT치가 각각 267~550 및 483~957 IU로 계속 높아 복강경 직시하 간생검을 시행하였다. 복강경소견상 간의 크기는 정상이었으나 간연은 blunt하고, 전체적으로 붉은 색조를 띠는 표면에는 소수의 진홍색 반점과 함몰이 산재해 있었다. 생검 간조직에는 acinar zone 3을 침범하는 submassive necrosis와 중심 정맥과 문맥역을 잇는 bridging necrosis가 현저하였으며(Fig. 1), 주변 간실질에서도 간세포의 팽대와 다수의 국소 괴사가 관찰되었다. 괴사부위나 그 연에는 임파구, 중성구, 호산구등의 염증세포침윤이 심하며 정맥동에는 소수의 acidophilic bodies 외에 Kupffer cell 및 단핵구 증가가 현저하고 lipofuscin을 함유하여 비대된 Kupffer cell도 자주 관찰되었다. 괴사부위에는 망상 섬유질의 농축이 뚜렷하였으며(Fig. 2), 문맥역에서는 경도 혹은 중등도의 염증 반응을 볼 수 있었으나 간소엽-문맥역 경계의 파괴는 없었다. 생검 16일째에도 혈청 AST/ALT는 152/259의 상승치를 보이고 있으나 ANA는 음성,  $\alpha$ FP은 3 IU 이하,  $\gamma$ -globulin은 1.75 mg%로 정상범주였으며 ultrasono 소견도 정상이었다.

본 증례는 혈청 간염 virus 식자소견으로 보아 HBV의 표면 항원이 seroconversion된 회복기간염의 가능성이 있으나 생검조직이 submassive necrosis를 비롯한 심한 급성간염의 소견을 보이며 NANB-virus성 간염이나 lupoid 간염의 증거가 없는 한 Nizoral®에 의한 간손상이 확실하다고 하겠다. 이와 같이 ketoconazole이 간염의 조직소견을 보이는 것은 Heiberg 및 Svejgaard가 이미 간생검으로 입증한 바 있으며<sup>12</sup>), Lewis 등은 ketoconazole에 의한 간손상 환

\* 접수 : 1985년 8월 16일

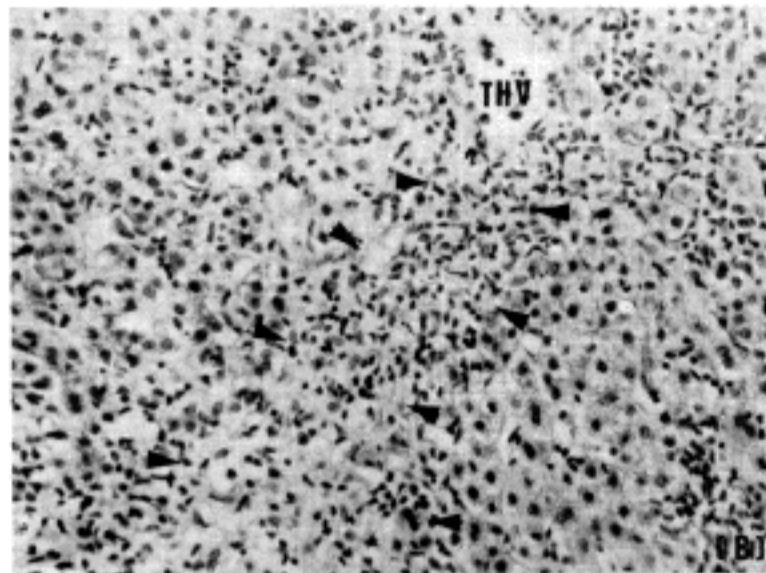
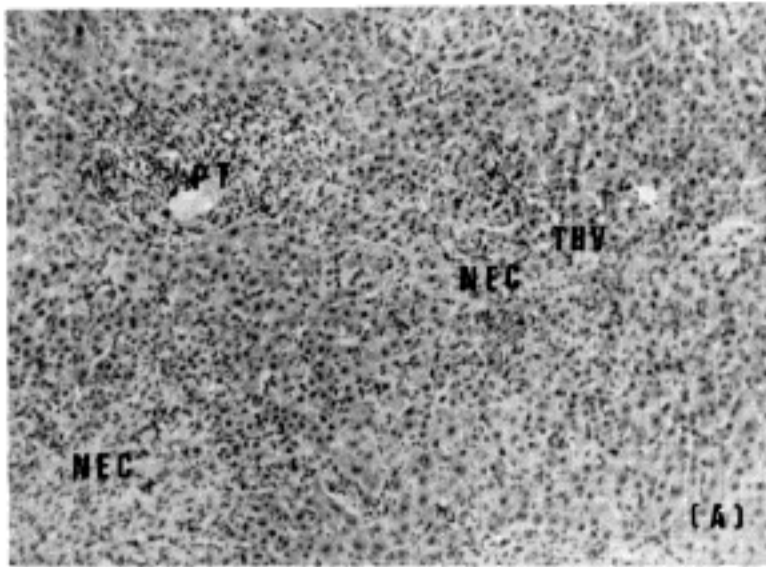


Fig. 1. Microphotographs showing [A] two large areas of liver cell necrosis around THV, H-E 100× (THV, terminal hepatic venule; PT, portal tract; NEC, necrosis), and [B] a necrotic area that involves the zone 3 of a acinus, H-E 200×

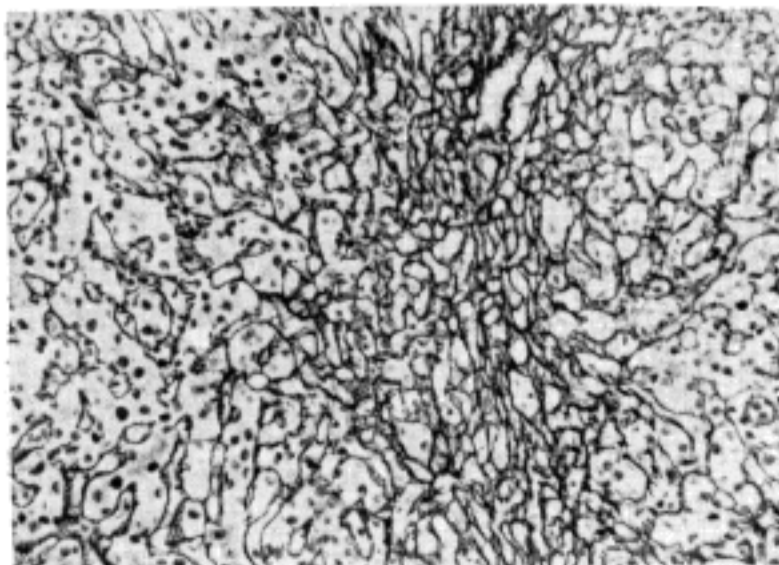


Fig. 2. A photomicrograph showing condensation of the reticulin fibers due to confluent liver cell necrosis which traverses the lobular parenchyma, Reticulin stain 200×.

자 33예중 조직검경이 가능했던 3예(1예의 부검포함)에서 massive 혹은 submassive necrosis 내지 급성 간염의 소견을 관찰하면서 조직검사를 시행하지 않은 예의 50% 이상에서 간세포손상이 있을 것으로 추정하였다<sup>13)</sup>. 증상이 있는 경우에는 황달이 가장 흔하고 그외에 식욕감퇴, 구역, 구토, 피로감이 환자의 약 1/3에서 초래되며<sup>13~16)</sup>, 증상이 없이 혈청 간효소치 증가만 있다가 회복되는 경우는 약물 복용자의 6%~48%에 이른다고 보고되고 있다<sup>1,6~10,7)</sup>. Ketoconazole 에 의한 간독성은 모두 일상용량인 200~400 mg/day 을 사용한 환자에서 발생하였고 사용기간은 평균 6~7주 이나 범위가 1~26주로 매우 다양하며, 또한 복용을 중단했다가 재투여해도 반응이 없거나<sup>11)</sup> 있더라도 즉시반응이 아닌 점등으로 보아<sup>12)</sup> idiosyncrasy 의 가능성이 높다. 대개 처음 수개월이내에 발병하고 대부분의 예에서는 불현성이지만 복용 중 간염으로 사망할 수도 있는 점을 감안하여<sup>13,18)</sup> 약물을 사용하는 동안 혈청 간기능검사로 감시하는 것이 필요하다고 사료된다.

## REFERENCES

- 1) Petersen EA, Alling DW, Kirkpatrick CH: Treatment of chronic mucocutaneous candidiasis with ketoconazole. *Ann Intern Med* 93: 791, 1980
- 2) Modoff G, Kobayashi GS: Strategies in the treatment of systemic fungal infections. *N Engl J Med* 302:145, 1980
- 3) Svejgaard E, Ranek L: Hepatic dysfunction and ketoconazole therapy. *Ann Intern Med* 96: 997, 1982
- 4) Robertson MH, Hanifin JM, Parker F: Oral therapy with ketoconazole for dermatophyte infections unresponsive to griseofulvin. *Rev Infect Dis* 2:578, 1980
- 5) Levine HB, ed: Ketoconazole in the management of fungal disease. Sydney: ADIS Press, 1981
- 6) Janssen PAJ, Symoens JE: Hepatic reactions during ketoconazole treatment. *Am J Med* 74 (Suppl):80, 1983
- 7) DeFelice R, Galgiani JN, Compbell SC, et al: Ketoconazole treatment of nonprimary coccidioidomycosis: evaluation of 60 patients during

- three years of study. *Am J Med* 72:681, 1982
- 8) Dismukes WE, Stamm AM, Graybill JR, et al: *Treatment of systemic mycosis with ketoconazole: emphasis on toxicity and clinical response in 52 patients. Ann Intern Med* 98:13, 1983
- 9) Drouhet E, Dupont B: *Laboratory and clinical assessment of ketoconazole in deep-seated mycosis. Am J Med* 74(1B):30, 1983
- 10) Rollman O, Loof L: *Hepatic toxicity of ketoconazole(letter). Br J Dermatol* 108:376, 1983
- 11) Janssen PAJ, Cauwenbergh G, Symoens J: *Hepatic reactions during ketoconazole treatment: a 1 year update. Beerse, Belgium: Janssen Pharmaceutica, 1983*
- 12) Heiberg JK, Svejgaard E: *Toxic hepatitis during ketoconazole treatment. Br Med J* 283:825, 1981
- 13) Lewis JH, Zimmerman HJ, Benson GD, Ishak KG: *Hepatic injury associated with ketoconazole therapy. Gastroenterology* 86:503, 1984
- 14) MacNair AL, Gascoigne E, Heap J, Schuermans V, Symoens J: *Hepatitis and ketoconazole therapy. Br Med J* 283:1058, 1981
- 15) Firebrace DAJ: *Hepatitis and ketoconazole therapy(letter). Br Med J* 283:1058, 1981
- 16) Horsburgh CR Jr, Kirkpatrick CH, Teutsch CB: *Ketoconazole and the liver. Lancet* 1:860, 1982
- 17) Catanzaro A, Einstein H, Levine B, et al: *Ketoconazole for treatment of disseminated coccidioidomycosis. Ann Intern Med* 96:436, 1982
- 18) Huebner GD: *Advisory on hepatic dysfunction associated with ketoconazole therapy. 1 March 1982. Available from Janssen Pharmaceutica, Inc., Beerse, Belgium*