

신이식환자에서 B형간염바이러스의 감염

가톨릭의대 강남성모병원 내과

방병기

Hepatitis B Infection in Renal Transplantation

Byung Kee Bang, M.D.

*Department of Internal Medicine,
Catholic University College of Medicine, Seoul, Korea*

서 론

장기 투석요법을 받고 있는 환자의 B형간염바이러스의 감염 [HBsAg(+)]의 유병율은 선진외국의 경우 0.1-2%로 매우 낮게 보고 되고 있으며, 우리나라의 경우 1999년 대한신장학회의 보고에 의하면 12.6%로 매우 높게 보고되었다[1]. 그러나 시간이 지날수록 투석환자의 HBsAg(+) 유병율은 점차 감소하여 가톨릭의대 8개 부속병원에서 2005년 10월 집계한 통계에 의하면 혈액투석환자의 HBsAg(+) 유병율은 4.5%(36/792)로 매우 낮아졌다. 신이식환자에서 간 질환의 유병률은 외국의 경우 평균 16%로 보고된 반면 우리나라의 경우 약 26.6%로 비교적 높은 유병률을 보이고 있다[2-3]. 특히 신이식환자에서 B형간염바이러스감염은 이식신 및 이식환자의 생존율을 감소시키는 중요한 요인으로 작용하고 있다. Lamivudine이 HBsAg(+)환자의 치료에 사용되기 전에 저자가 가톨릭의대에서 발표한 자료에 따르면 신이식환자의 B형간염 바이러스감염의 유병률은 10.2%였으며 이들 중 만성간염의 유병률은 36%였다.

또한 HBsAg(+)환자의 사망률은 15년간 추적조사에서 32.7%였으며 이들 중 57%가 간질환으로 사

망하였다[3]. 저자는 그 이후 lamivudine을 HBsAg(+) 환자에게 투여한 후 성적을 비교하고 문헌고찰을 통하여 HBsAg(+) 환자에서 신이식 전후의 처치에 대한 지표선(guideline)을 제시하고자 한다.

HBV(+)환자의 15년간 추적조사

HBV(+) 유병률은 10.2% (107/1,042)였으며 이중 C형간염 바이러스감염이 중복된 환자는 12.1%였다. 만성간염의 유병률은 36% (31/86)였다. 이중 32%는 간경화로 이행되었으며 약 16%에서 간암이 합병되었다. 15년간 추적조사 중 32.7%가 사망하였는데 이 중 57%는 간질환으로 사망하였다. 간질환의 사망원인 중 55%가 전격성간부전증으로 이행되어 사망하였다. 이식신 및 환자 생존율도 HBsAg(-) 환자에 비하여 의미 있게 낮았다[3].

Lamivudine의 치료효과

HBsAg(+)환자 17례에서 투여하였는데 이 중 HBV DNA(-) 및 간기능검사(ALT, AST)가 정상

인 환자에게 투여한 예방적 치료(prophylactic treatment) 5례, HBV DNA(+) 이지만 간기능검사가 정상인 환자에게 투여한 선제적 치료(preemptive treatment) 5례, HBV DNA(+) 및 간기능검사소견 이상(정상의 2배)을 동반한 환자에게 투여한 구조적 치료(salvage treatment) 7례로 구분하였다. 평균 추적기간은 78.6개월이었다. HBV DNA(+) 12례 중 11례(91.7%)에서 HBsAg(-)로 전환되었으며 1례는 HBsAg(+) 만성간염으로 오랫동안 lamivudine으로 치료받는 과정에서 간기능검사는 정상으로 회복되었으나 lamivudine저항성으로 신이식 전 HBV DNA(+)로 다시 전환된 환자였다. 이 환자는 추후 조사에서 제외하였다. Lamivudine 치료 후 HBsAg(+) 재발률은 1년내 18.8%(3/16), 2년내 43.8%였으며, 예방적 치료군 및 선제적 치료군(55.6%)에서 구조적 치료군(14.2%) 비하여 훨씬 높았다. 17예 중 1례를 제외하고는 모두 간기능검사는 정상으로 유지되고 있으며 사망한 예는 없었다.

신이식전 후 HBV(+)환자의 처치

Lamivudine치료가 HBV(+)환자에 도입된 후 이식신 생존율 및 환자 생존율은 크게 향상되었으며 HBV(+)환자의 신이식에 큰 전환점이 되었다. 그러나 아직도 문제점으로 남아있는 것은 lamivudine저항성으로 HBV DNA(+)로의 재전환율이 치료기간이 연장됨에 따라서 높게 나타나며, 아주 드물게는 lamivudine저항성 전격성간부전증이 합병된 예가 보고된 점이다.

일반적으로 lamivudine저항성은 치료 1년 후 30%, 2년 후 65%에서 출현하며 HBV polymerase gene(YMDD variants)의 돌연변이에 의하여 발생하게 된다[4]. 그간의 lamivudine 치료효과에 대한 국내의 및 meta-analysis의 보고에 의하면 HBV DNA(-)의 음전율은 91%, HBeAg 음전율은 27%, ALT 정상 회복률은 81%, lamivudine저항성 발현율은 18%로 보고되었다[5-8].

그 동안에 발표된 논문에서와 저자의 연구에서도 lamivudine의 저항성 발현율은 비교적 높지만 간기

능은 대부분 정상으로 유지되었으며 임상적으로 만성간염으로 이행되지는 않았다. Lamivudine의 사용에 있어서 향후 문제점으로 남아있는 것은 치료를 언제 시작할 것인가? 언제 치료를 중단할 것인가? 또 lamivudine 저항성이 발현된 환자의 치료는 어떻게 할 것인가? 하는 점이다.

이에 저자는 본인의 경험과 문헌고찰을 통하여 다음과 같이 HBV(+)환자의 신 이식에 대한 지표선을 제시하고자 한다.

1. 모든 신이식 후보자는 이식 전 HBV감염을 위한 다음 검사를 실시한다: 즉 HBsAg, anti-HBsAb, anti-HBc Ab, HBeAg, anti-HBeAb, HBV DNA(필요하면).
 2. HBSAg(+) 수여자(recipient): 간기능검사, alpha-fetoprotein, HBV DNA, 복부 초음파 또는 복부 CT, 간 조직검사를 모두 실시한다.
 - 2.1. 간 조직검사에서 간경화증의 소견이 있는 환자: 신이식 후보자에서 제외하고 lamivudine을 투여하면서 차후 간-신장 동시이식을 고려한다.
 - 2.2. 간 조직검사에서 만성활동성간염이 있는 환자: 원칙적으로 일차 신이식 후보자에서 제외하고 lamivudine치료 후 간기능이 정상으로 회복된 경우에 간 조직검사를 재검하여 판정한다.
 - 2.3. 간 조직검사에서 지방변성, 만성지속성간염, 기타 경한 간 조직 변화: 신이식 후보자 명단에 등록하고 lamivudine치료 여부 결정
 - 2.3.a. HBV DNA(+) 및 간기능검사 이상: 이식 전 lamivudine치료 후 간기능이 정상으로 회복된 후에 신이식 시행. 신이식 후 계속 lamivudine 투여.
 - 2.3.b. HBV DNA(+) 및 간기능검사 정상: 원칙적으로 이식 직후부터 lamivudine투여를 추천한다(preemptive treatment).
- 그러나 경제적인 여건 기타 환자의 상태에 따라서 이식 후 간기능검사의 이상이 출현할때 까지 lamivudine투여를 지연할 수 있다(salvage treatment). 그러나 이들 환자에서 치료를 지연시키는 동안 전격성 간부전증으로 이행되는 것을 방지하기 위하여 주기적으로 간기능검사 및 HBV DNA 정량검사를 실시하

여 만성 간염으로 진행되기 전에 초기에 lamivudine을 투여한다.

2.3.c. HBV DNA(-) 및 간기능검사 정상: 구조적인 치료 (salvage treatment)를 추천한다.

이 경우에도 치료시기가 지연되어 전격성 간염으로 이행되지 않도록 HBV DNA 정량검사 및 간기능검사를 1-3개월 간격으로 실시하여 HBV DNA $>10^5$ copies/mL 또는 간기능검사의 이상이 발견될 때는 즉시 lamivudine을 투여한다.

2.3.d. HBV DNA(-) 및 간기능 이상: 간기능장애의 다른 원인이 있는지 감별하고 간기능이 정상으로 회복된 후에 신이식을 실시한다. 이식 후에는 위와 같은 방법으로 치료한다

3. HBsAg(+) 공여자: 원칙적으로 신이식의 공여자가 될 수 없다.

일부 보고에서 HBsAg(+) 수여자에게 신장을 제공하여 좋은 결과를 보고한 경우가 있으나 아직 확신할 수 없다.

4. anti-HBcAb(+) 공여자: 신이식 공여자가 될 수 있다. 그러나 anti-HBsAb(+) 수여자에게 제공하는 것이 바람직하다.

anti-HBcAb(+) 공여자의 신장으로부터 HBV가 전염될 확률은 14-20%가 되지만 대부분 자연소실되고 약 2%미만에서 만성간염이 발생한다고 보고된 바 있다[3]. 따라서 anti-HBcAb(+) 공여자를 이용할 때는 좀더 세밀한 주의가 필요하다.

5. anti-HBsAb(-) 수여자: 이식 전 B형간염바이러스에 대한 예방접종을 실시한다.

투석환자에서 예방접종에 의한 항체양성 전환률이 50-60%로 저조하지만 기존의 예방접종방법으로 실패할 때는 투여량을 2배로 증량하는 방법, 투여 횟수를 증가시키는 방법, IL-12 또는 GM-CSF를 병합투여하는 방법, 피하주사로 투여하는 방법 등을 통하여 가능한 이식 전 항체양성으로 전환하도록 노력하는 것이 바람직하다.

이용된 이래로 여러 가지 면에서 획기적인 치료효과를 보이고 있다. 그러나 아직도 lamivudine저항성 간염에 대한 치료, lamivudine투여의 가장 적절한 치료 시작시기, 투여기간, 투여중지의 결정 여부 등은 앞으로 더 적극적인 연구가 필요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. 대한신장학회 등록위원회. 우리나라 신대체 요법의 현황-인산 민병석 교수 기념 말기 신부전 환자 등록 사업. *대한신장학회지* 1999;18(Suppl 2):S343-54.
2. Rao KV, Anderson WR. Liver disease after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1992;19:496-501.
3. 방병기, 최범순, 김형욱, 김성권, 양철우, 김용수 외. 신 이식 환자에서 B형과 C형 간염 바이러스 감염 환자의 15년 간 추적 조사. *대한신장학회지* 2002;21:423-34.
4. Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal[#] transplantation. *Transplantation* 2002;74:427-37.
5. Han DJ, Kim TH, Park SK, Lee SK, Kim SB, Yang WS, et al. Results on preemptive or prophylactic treatment of lamivudine in HBsAg(+) renal allograft recipients: comparison with salvage treatment after hepatic dysfunction with HBV recurrence. *Transplantation* 2001;71:387-94.
6. Park SK, Yang WS, Lee YS, Jung HH, Chang JW, Choi HJ, et al. Outcome of renal transplantation in hepatitis B surface antigen-positive patients after introduction of lamivudine. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2222-8.
7. Fabrizi F, Dulai G, Dixit V, Bunnapradist S, Martin P. Lamivudine for the treatment of hepatitis B virus related liver disease after renal transplantation: meta-analysis of clinical trials. *Transplantation* 2004;77:859-64.
8. Chan TM, Fang GX, Tang CSO, Cheng IKP, Lai KN, Ho SKN. Preemptive lamivudine therapy based on HBV DNA level in HBsAg-positive kidney allograft Recipients. *Hepatology* 2002;36:1246-52.

결 론

Lamivudine은 HBV(+) 신이식환자의 치료에