

2006년 유럽간학회 토픽

간이식 관련 분야

계명대학교 의과대학 내과학교실

정 우 진

Topics Related to Liver Transplantation

Woo Jin Chung, M.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

2006년 제41차 유럽간학회(빈, 오스트리아)의 간이식 분야에서는 이식에 관한 기초 연구 결과, 이식 전후의 성적에 관한 여러 임상 지표와 예측 인자, 항바이러스 제제의 반응 등 여러 분야에서 10여 편의 구연과 30여 편의 포스터가 발표되었다. 이 중 임상적으로 관심이 많았던 내용들을 요약하였다.

1. 말기 간질환의 관리: 동소간이식의 현 역할은?¹

지난 5년 동안 북아메리카와 유럽에서 HIV에 감염된 간이식 수혜자의 3년 생존율은 HIV에 감염되지 않은 간이식 수혜자와 비교하여 유사한 성적을 보여 HIV 감염 그 자체는 간이식의 금기가 되지 않지만, HIV에 감염된 말기 간질환자는 감염되지 않은 환자에 비해 생존기간이 짧으므로 첫 간기능부전 이후에 반드시 간이식을 고려해야 한다. 현재 HIV에 감염된 환자에서 이식의 기준은 기회감염이나 HIV와 연관된 종괴가 없고, CD4세포가 >100/mm³, 혈장 내 HIV바이러스가 항바이러스 치료에 조절되는 정도일 때이다.

2. C형간염의 재발이 확인된 간이식 환자에서 페그인터페론 알파 2a와 리바비린 치료에 관한 무작위 다기관 공동 조사²

페그인터페론 알파 2a와 리바비린의 1년 병합

치료 후에 리바비린을 1년 더 유지 치료하는 것이 도움이 되는지 알고자 하였다. 동소간이식 후 1-5년 동안의 재발한 101명의 만성 C형간염 환자에서 페그인터페론 90 µg/week와 리바비린 600 mg/d로 시작하여 생물학 척도에 따라 180 µg/week와 1,000 mg/d로 증량한 후 12개월과 추적관찰 종료시점인 30개월에 반응을 평가하였고, 치료 전, 치료 12개월, 30개월에 간조직 검사를 실시하였다. 73%의 환자가 유전자형 1형이었으며, 치료 후 12개월에 61%에서 혈청전환이 관찰되었다.

치료 후 12개월의 중간평가에서 조직염증도는 유의하게 개선되었으나 섬유화는 개선되지 않았다. 부작용으로는 2%의 급성 거부반응과 2%의 신부전이 관찰되었다.

결론: 간이식 후 재발한 만성 C형간염 환자에서 페그인터페론 알파 2a와 리바비린의 병합 치료는 치료 종결시점에서 심한 부작용 없이 61%에서 바이러스 반응을 관찰할 수 있었다.

3. 간이식을 받은 라미부딘 내성 만성 B형간염 환자에서 아데포비어의 안전성과 효과³

라미부딘에 대한 내성으로 라미부딘과 아데포비어의 병합 치료를 받고 있는 57명의 환자에서 간이식을 시행하였다. 42%에서 HBe항원 양성이었으며 HBV DNA의 중간값은 4.6 log₁₀ copies/mL,

이식 전 평균 아데포비어의 사용 기간은 15주였으며 56%의 환자에서 HBIG를 맞았다. 평균 36주를 추적관찰하였으며, 이식 후 HBsAg과 HBV DNA를 동시에 가진 환자는 없었고 7%의 환자에서 이식 후 첫 검사에서 HBsAg이 확인되었으나 이 중 2명은 이후 추가 검사에서 항원이 더 관찰되지 않았다. 7%의 환자에서 아데포비어의 부작용으로 약제를 중단하였다.

결론: 간이식 전 라미부딘과 아데포비어의 병합 요법은 HBIG의 동시 사용과 무관하게 라미부딘에 내성을 가진 만성 B형간염 환자에서 재감염의 예방에 안전하며 효과적이다. 이식 후 80% 이상의 환자에서 HBV DNA가 관찰되지 않았으며 93%에서 HBsAg이 관찰되지 않았다.

4. 간이식 수혜자에서 측정 가능한 B형간염바이러스 특이 T세포 반응⁴

만성 B형간염 환자에서 동소간이식 후 재발 방지를 위해 시행되는 장기간의 항바이러스치료와 HBIG 투여는 높은 비용을 요하여 이를 대신하기 위한 CD8 T세포 면역 등에 의한 B형간염바이러스 특이 세포 면역반응이 중요하게 고려되는데, 이 방법이 동소간이식 후 재발을 예방해 주는지는 아직 불분명하다. 이를 확인하기 위하여 간이식 수혜자와 만성 B형간염 환자에서 Elispot assay와 flow cytometry를 통해 B형간염바이러스에 대한 T세포 반응을 분석하였다. 결과에서 간이식 수혜자와 만성 B형간염 환자에서의 B형간염 특이 면역반응은 유의한 차이가 관찰되지 않았는데 이는 면역억제제의 사용에도 불구하고 B형간염바이러스 특이 면역은 유지됨을 시사한다.

결론: 이러한 결과는 간이식 수혜자에서 HBIG를 줄일지 혹은 중단할지를 규명하게 될 것이다.

5. 간이식 혹은 간절제 환자에서 조혈 모세포 이동⁵

동물 실험에서 골수는 조직 손상 시간을 재구성하는 세포들의 근원으로 보고되지만, 인체에서 간손상 시 골수에서의 모세포 조기 반응은 아직 분명치 않다. 간손상 시 골수 모세포의 이동 여부를 확

인하기 위하여 간이식 혹은 간절제술을 시행받은 환자에서 골수의 모세포 조기 이동을 확인하였다. 각 수술을 시행받은 환자에서 수술 전, 수술 후 1, 3, 7, 14일에 채혈을 하여 표면형 분석과 클론원성 분석을 통하여 조혈과 내피 모/전구세포의 농도를 측정하였다. 간이식 환자는 수술 후 조혈세포 CFU-C, CD34+, CD34+/CD90+와 내피세포 CD133+, CD34+/VEGFR-2(KDR)+세포가 유의하게 증가하였으며, 특히 CD34+세포는 3일째 최고조에 달한 후 7일, 14일까지 유의하게 높은 상태가 유지되나, 간절제술 환자는 CD34+세포만 유의하게 증가되었다.

결론: 이 결과에서 만성적으로 손상받은 간의 재생을 위해 골수에서 유래된 세포의 기여는 거의 없는 것으로 보이나 허혈/재관류 혹은 간절제술로 인한 간손상에 대한 적절한 반응으로 모세포 유입이 관찰되는 것은, 만성 간질환의 치료로 골수 모세포의 역할이 있을 것으로 추정할 수 있겠다.

6. HCV 양성인 음주자의 간이식: 성적은 HCV 또는 알코올 단독 원인인 경우와 유사한가?⁶

HCV 양성인 음주자 39명과 HCV로 인한 간경변증 환자 193명, 알코올간경변증 65명에서 간이식을 시행 후 성적을 비교하였다. 1997년에서 2001년까지 각 환자들에서 생존율, 당뇨, 고혈압, 고지혈증, 조직 소견 등을 비교하였다.

결론: 1년째 조직 소견은 HCV 단독 원인인 경우와 알코올과 복합된 경우가 비슷한 결과를 보였으나 생존율은 HCV 단독인 경우에서 더 낮아 HCV로 인한 간경변증에서 더 진행된 경과를 보여준다. 복합 원인인 환자들에서는 이식 전 섭취한 알코올의 양이 간질환 진행에 주요한 원인으로 작용하였다. 당뇨 등의 대사합병증이나 조직거부 반응은 각 환자 군에서 유사한 성적이 관찰되었다.

7. 간이식 후 HBV 재발 예방을 위한 라미부딘 또는 라미부딘과 HBIG 비교에 관한 무작위 조사의 5년 추적관찰⁷

간이식 후 HBV 재발을 방지하기 위한 라미부딘

단독과 라미부딘+HBIG의 효과를 비교하기 위해 29명의 환자를 대상으로 무작위로 조사하였다. 이식 후 1개월 동안 라미부딘+HBIG를 사용 후 15명에서는 라미부딘 단독 100 mg/d, 14명에서는 라미부딘과 HBIG 2000 UI/im/month를 17개월 동안 사용하였다. 5년 추적관찰 시 생존율은 90%였으며, 18% (4명)의 환자에서 장기간의 라미부딘 사용에도 B형간염의 재발하였다. 라미부딘에 아데포비어를 추가한 3명에서는 HBV DNA가 음전되었다.

결론: 간이식 후 B형간염 예방을 위해 라미부딘 단독 혹은 HBIG를 병합치료한 환자의 5년 생존율은 90% 정도였다. 라미부딘 사용에도 불구하고 낮은 순응도 또는 라미부딘에 대한 내성으로 18%에서 B형간염이 재발하였다. B형간염 재발의 조기 진단을 위하여 지속적인 추적관찰을 요하였으며 재발한 경우 아데포비어로 성공적으로 치료하였다.

8. 만성 C형간염에 의한 간경변증으로 간이식을 받은 여성이 C형간염의 재발로 인해 남성보다 더 심한 섬유화로 진행한다.⁸

간이식 전후 환자의 생존과 섬유화에 미치는 효과를 분석하기 위하여 유럽 3개국에서 1990년부터 2002년까지 502명의 환자를 대상으로 조사하였고, 1, 3, 5, 7, 10년에 간조직검사를 시행하였다. 50대 공여자에서 섬유화에 대한 HR이 여성 0.66에 남성 0.36이었고, 60대 공여자에서 여성은 0.95, 남성은 0.54였다.

결론: 공여자의 연령이 차츰 증가함에도 불구하고 이식 후 사망률은 유의하게 감소하였다. 여성 간이식 수혜자는 남성에 비하여 2배 이상 섬유화 등급이 높다.

9. 간세포암종 환자에서 간이식의 결과, 밀란 기준과 확장된 기준⁹

통상적으로 간이식에 사용하는 밀란 기준을 더 확장하였을 때 간이식의 결과를 알아보고자 하였다. 6 cm의 단독 결절 또는 5 cm 이내의 2-3개의 결절에 해당되었던 62명의 환자를 대상으로 하였

다. 이식 전 영상검사에서 30%의 환자가 밀란 기준을 넘어섰다. 7%의 환자에서 밀란 기준 이내에서 간세포암종이 재발하였다. 1, 3, 5년 동안 재발 없는 생존율은 밀란 기준 이내였던 경우 88%, 77%, 77%였고 밀란 기준을 넘어선 경우 94%, 77%, 77%였다.

결론: 간세포암종 환자에서 간이식의 기준을 조금 더 확장하여도(6 cm의 단독 결절, 5 cm 이내의 2-3개 결절) 비교적 좋은 성적이 관찰되었다.

10. 비보상간경변증 환자에서 간이식 후 C형간염 재발 방지를 위한 항바이러스치료¹⁰

간이식 후 C형간염의 재발은 이식 장기와 환자의 생존과 연관이 있어서 이식 전 C형간염을 치료하는 것이 이식 후 재발을 방지하는 방법이 될 수 있다. 이식 후 C형간염 재발 방지를 위한 이식 전 항바이러스치료의 효과와 안전성에 대하여 조사하였다. 50명의 간이식 대기 환자에게 페그인터페론 알파 2a와 리바비린 병합 치료를 이식 전 6개월 이내부터 이식 때까지 시행하였다. 46%의 환자에서 치료 중 바이러스가 제거되었다. 이식 후 최소 6개월 추적관찰 시 28%의 환자에서 HCV RNA가 검출되지 않았다. MELD 점수는 치료 전(13)에 비교하여 이식 시점(15)에서 유의하게 높았다. 부작용으로는 빈혈 66%, 중성구 감소 20%, 혈소판 감소 38%, 간기능 악화 32%, 감염 32%가 관찰되었다.

결론: 간이식을 기다리는 만성 C형간염 환자에서 항바이러스치료 시에 환자의 25-30%에서 HCV의 재발이 예방되었다. 하지만 부작용이 흔하여 간기능이 좋지 않은 환자에서는 항바이러스치료가 제한될 수 있겠다.

11. HCV로 인한 간경변증으로 간이식을 시행한 환자에서 간섬유화 진행에 있어 저평가된 알코올의 영향: 알코올간경변증으로 간이식을 시행한 환자와의 비교 조사¹¹

간이식 후 C형간염이 재발된 환자에서 간섬유화에 관한 면역 억제제의 유해한 효과는 이미 알려져 있

지만 알코올 섭취의 효과는 아직 알려져 있지 않다. 1997년에서 2003년까지 HCV 58명, 알코올 36명의 환자에서 간이식 후 1년 이상을 추적관찰하였다. 양군의 환자들에서 알코올 섭취량을 평가하였고, 섬유화는 조직검사를 기준으로 METAVIR 점수와 PFI (progression fibrosis index, fibrosis score/Time interval[year])로 평가하였다. 평균 76개월을 추적관찰하였다. PFI는 알코올군에 비해 HCV군에서 유의하게 높았으며, HCV로 인한 간경변증으로 간이식을 받은 환자에서 이식 후 알코올 섭취는 유의하게 섬유화를 가속화시켰다.

결론: HCV로 인한 간경변증으로 간이식을 받은 환자의 35% 정도에서 중등도 이상의 알코올 섭취가 관찰되었는데 이는 알코올로 인한 간경변증으로 간이식을 받은 환자들과 비슷한 정도였다. 간이식 후 알코올 섭취는 HCV 환자에서 특히 더 유해한 성적을 보였다. 이 환자들에게 있어서 알코올 섭취의 중요성은 저평가되어 있다.

결 론

이번 제41차 유럽간학회에서도 간이식과 관련한 분자생물학 연구와 만성 B형간염, 만성 C형간염, 간암 등 다양한 원인으로 인한 간이식에서 발생하는 문제점들에 관한 많은 발표가 있었다. 특히 만성 C형간염과 관련된 연구 발표가 많아서 만성 B형간염이 흔한 우리나라에서도 간이식에 따른 여러 문제점 해결을 위한 국내 실정에 맞는 지침을 제시하기 위한 연구가 절실할 것으로 생각하였다. 또한 간이식이 더욱 활발히 이루어져서 간질환의 병태생리를 더 잘 이해할 수 있는 연구의 장이 열리기를 기대해 본다.

참 고 문 헌

1. Miro JM, Laguno M, Moreno A, Rimola A. Management of end stage liver disease (ESLD): What is the current role of orthotopic liver transplantation (OLT)? J Hepatol 2006;44 (Suppl 2):S140-145.
2. Duvoux C, Samuel D, Pageaux G, Messner M, Wolf P, Rostaing L, et al. Multicenter randomized trial of HCV treatment with peginterferon-alpha 2a and ribavirin in liver transplant patients with established recurrent hepatitis C: interim analysis. [Abstract] J Hepatol 2006; 44(Suppl 2):S3.
3. Schiff E, Lai CL, Neuhaus P, Tillman H, Samuel D, Villeneuve JP, et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B undergoing liver transplantation. [Abstract] J Hepatol 2006;44(Suppl 2):S3.
4. Loggi E, Bihl FK, Chisholm III JV, Testa L, Cursaro C, Biselli M, et al. Detectable HBV-specific T cell responses in liver transplant recipients: A comparison to chronic hepatitis B. [Abstract] J Hepatol 2006;44(Suppl 2):S15.
5. Loggi E, Gramenzi A, Talarico S, Catani L, Grazi GL, Baccarani U, et al. Hematopoietic stem cell mobilization in patients undergoing liver transplant or liver resection. [Abstract] J Hepatol 2006;44(Suppl 2):S55.
6. Aguilera V, Berenguer S, Benloch S, Prieto M, Berenguer J. Liver transplantation for HCV-alcohol aetiology: Is the outcome similar to those to HCV or alcohol alone? [Abstract] J Hepatol 2006;44(Suppl 2):S56.
7. Buti M, Mas A, Prieto M, Casafont F, Gonzalez A, Miras M, et al. The five year follow-up of a randomized study comparing lamivudine with lamivudine+HBIg investigating the prevention of HBV recurrence after liver transplantation. [Abstract] J Hepatol 2006;44(Suppl 2):S57.
8. Cholongitas E, Belli LS, Samonakis D, Burra P, Alberti AB, Zavaglia C, et al. Female HCV cirrhosis liver transplant recipients have worse fibrosis progression due to recurrent HCV than male HCV recipients. [Abstract] J Hepatol 2006;44(Suppl 2):S58.
9. Herrero JL, Armendariz R, Sangro B, Quirosa J, Inarrairaegui M, Pardo F, et al. Results of liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. Milan versus expanded criteria. [Abstract] J Hepatol 2006; 44(Suppl 2):S61.
10. Martinez-Bauer E, Carrion JA, Ramirez S, Massaguer A, Garcia-valdecasas JC, Sanchez-Tapias JM, et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent hepatitis C recurrence after liver transplantation. [Abstract] J Hepatol 2006;44(Suppl 2):S64.
11. Sobesky R, Francoz C, Boudjema H, Paradis V, Dondero F, Belghiti J, et al. Underestimated impact of alcohol consumption on the progression of fibrosis in patients transplanted for HCV-related cirrhosis: A comparative study with patients transplanted for alcohol-related cirrhosis. [Abstract] J Hepatol 2006;44(Suppl 2):S69.