

2007년 미국간학회 토픽

## 간이식 관련 분야

계명대학교 의과대학 외과학교실

강 구 정

### Topics Related to Liver Transplantation

Koo Jeong Kang, M.D.

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

#### 서 론

2007년 11월 보스톤에서 개최된 미국간학회에서 간이식 관련 강좌 혹은 발표는 간이식 연수강좌에서 16편의 강의, 전체 본회의에서 12편의 구연, 108편의 포스터 발표가 있었다. 간이식 연수강좌의 주된 토픽은 간암 환자에서 간이식 기준과 성적에 관한 것이 제1 주제로, 스페인과 이태리를 비롯한 유럽과 미국의 여러 기관이 발표하였으며, 알코올중독자에서 간이식을 부주제로 다루었다. 간암 환자의 병기에 따른 절제수술과 간이식 및 새로운 항암제 sorafenib 치료 효과에 대한 무작위 전향 연구의 긍정적 결과도 바르셀로나 그룹에 의하여 발표되었다. 간암 환자의 이식 대상 기준은 Milan 기준을 이용하지만 여기에 해당하는 환자는 간암 환자 중 극히 제한적이며 UCSF 기준으로 확대 적용하여도 비교적 양호한 결과를 보여주는 논문이 많이 나오고 있는 시점에서 간암 환자의 간이식 기준에 대한 심포지엄은 의미 있다고 여겨진다. 뇌사자 간이식보다 생체 부분간이식이 압도적으로 더 많은 우리나라에서는 서구에서처럼 현실적인 고민은 덜하다. Milan 혹은 UCSF 기준을 넘는 환자에게도 가족들의 요구를 거절하지 못하고 수술이 시행되

어 왔기 때문이다. 그러나 젊고 건강한 공여자의 값진 희생이 그 가치를 받기려면 이식 후 재발하지 않고 장기간 생존할 수 있는 환자에게 시술되어야 하기 때문에 여기에서 다루는 과제들을 새겨볼 일이다. 간암 환자에 대한 간이식의 최근 흐름과 진전된 토픽 네 편과 전체 본회의에서 관심을 끌었던 네 편의 연제를 요약하였다.

#### 1. 간이식 전 간조직생검<sup>1</sup>

간경변증이 있더라도 기능적으로 문제가 없는, 즉 대상성 간경변증 환자는 작은 간세포암종이 있더라도 이식수술을 하지 않아야 한다. 이런 환자는 이식을 하기 전 간암에 대한 분명한 진단을 내릴 필요가 있다. 2 cm 이상 크기의 결절은 CT나 MRI 영상에서 동맥기에 조영증강, 정맥기에 조영감소되는 특징적인 소견을 보이면 조직검사 없이도 간세포암종으로 진단할 수 있다. 최근의 영상진단 기술로 1 cm 미만의 종양도 진단이 가능하게 되었지만 1-2 cm 사이의 종양을 모두 진단할 수는 없다. 이 경우 다중촬영 CT와 MRI를 동시에 촬영하여 진단의 정확도를 높일 필요가 있다. 양성 재생 결절은 악성으로 진행할 가능성이 낮기 때문이다. 영상진단으로 간경변증을 가진 간에서 간세포암종

진단 요건을 충족하지 못하는 경우나 정상 간에 나타나는 결절의 경우 조직검사를 할 필요가 있다. 그러나 조직검사는 바늘 투과 경로에 암전이 가능성이 1-2% 있을 수 있다는 문제점이 있다. 또한 혈행 전이가 일어나지 않는다는 증거가 없다. 조직생검을 시행한 환자에서 간이식 후 재발 빈도가 높다는 증거도 없다. 따라서 이전에 조직검사를 시행했던 환자라도 간이식 금기사항은 아니다. 간조직생검의 민감도는 100%지만 특이도는 낮다. 즉 조직검사를 통하여 암으로 증명되지 않은 종양은 재차 조직검사를 하거나 훨씬 더 주의깊게 감시하면서 진단적 접근을 해야 한다. 종양의 분화도와 혈관침윤 여부가 강한 상관관계가 있기 때문에 조직검사를 하여 분화도가 좋은 경우, 혈관침윤 가능성이 낮은 경우는 이식 후 예후가 좋을 것으로 예측할 수 있다.

같은 종양 내에 분화도가 다른 이질성을 갖고 있기 때문에 바늘을 통한 조직생검은 그 결과에 변수가 있을 수 있다. 따라서 조직검사가 불확실할 경우 종양을 절제하는 것도 고려해 보아야 한다. 이식대기 예측 기간이 6개월이 넘고, 종양이 변연부에 위치하며, 절제수술 후 유병률과 합병증이 낮을 것으로 예측되며 다른 치료방법이 마땅치 않다면 종양 절제수술이 바람직하다. 종양절제수술 후 간이식한 예의 수술 합병증이나 생존율이 낮지 않기 때문이다.

**비평:** 간경변증이 있는 경우 1-2 cm 크기의 결절이 발견되었을 때 간경변증 자체가 악화되지 않는다면 잘 극복되는 경우가 많기 때문에 간세포암종이라는 확진을 가진 경우 이식을 시행해야 한다. AFP나 다른 종양표지자검사가 간세포암종 진단에 유용하게 사용되지만 종양이 작은 경우에는 별로 도움이 되지 않는다. 이식 전 간조직생검 조직을 이용하여 다양한 종양 관련 항체 검출이나 proteomics 기술 및 분자생물학적 진단 정확도가 향상된다면 이식 후 재발률이 낮은 환자를 찾아낼 수 있으리란 기대감은 있지만 아직은 임상적으로 이용하기에 이르다.

## 2. 이식대기 환자의 간세포암종 치료(locregional therapies for bridging liver transplantation)<sup>2,3</sup>

간경변증에 간세포암종이 발생한 경우 간이식 기준은 Milan 기준(5 cm 미만의 단일결절, 3 cm 미만 3개 이하의 종양, 혈관침윤이 없을 것)<sup>4</sup>과 UCSF 기준(6.5 cm 미만 크기의 단일종양, 3개 이하이며 4.5 cm 미만 여러 개 종양 크기의 합  $\leq$  8 cm)<sup>5</sup>을 이용하지만 이 기준에 들더라도 이식대기 시간이 길어지면서 종양병기가 진행되어 이식대상에서 탈락되는 경우가 늘어나고 있다. UNOS 데이터에 따르면 이식대기 중 탈락률이 90일, 180일 및 365일에 각각 8.7%, 16.9% 및 31.8%로 시간이 지날수록 탈락률이 증가하였다.<sup>6</sup> 탈락률이 증가함과 동시에 종양부하가 더 많이 걸리면서 이식 후 재발률이 높아진다. 따라서 탈락률을 감소시키며, 이식 후 재발률을 낮추고 동시에 생존율을 늘릴 목표를 달성하기 위하여 이식대기 중 간암의 국소 치료 효과를 검토해 보아야 한다.

국소치료 방법으로 가장 간편한 것은 고주파열 치료법이다. 이식대기 중 고주파열치료법과 간동맥색전술로 치료하여 이식탈락률을 줄임과 동시에 생존율을 높인 결과에 대한 긍정적 논문은 10여 편이 보고되어 있다.<sup>5</sup> 그 중 52명에 대한 고주파열치료 결과 1년 및 3년 생존율이 85% 및 76%였고 재발로 인한 사망은 한 명도 없었다. 합병증은 5.8%, 고주파치료를 의한 사망이나 탈락 환자는 없었다. 치료를 하지 않은 군의 탈락률은 31.8%였다. 또 다른 60명을 대상으로 한 연구에서는 8%에서 합병증이 발생하고 탈락한 예가 없어 고주파치료를 긍정적 인 면을 보여주었다.

간동맥색전술의 효과에 대해서는 데이터가 불충분하며 보고자마다 의견이 다르다. 몇 개의 논문을 종합해 보면 간동맥색전술은 조기 간암이든 진행 간암이든 그 효과에 대한 확실한 증거가 없다. 그러나 고주파열치료를든 간동맥색전술이든 종양을 완전히 없앤 후 간이식을 함으로써 이식 후 재발률을 낮추고 생존율을 높이는 것 같다. 미래의 치료로 극초단파(microwave)나 yttrium-90을 이용한 치

료도 기대해 볼 수 있다.

**비평:** 서양에서는 사용 빈도가 낮지만 일본과 우리나라에서 널리 이용되는 에탄올치료법도 이용하여 긍정적인 결과를 가져올 수 있을 것이다. 고주파치료든 에탄올치료든 바늘 경로에 종양전이가 발생할 수 있는 문제를 안고 있다. 또한 뇌사자 간이식을 받기 위하여 장기이식대기 등록을 하고서도 언제 가능할지 기대를 하지 못하여 생체 이식이 더 많은 우리나라에서는 서양과는 달리 이식대기 시간에 대한 계산을 아예 하지 않는 것이 현실이다. 생체로부터도 뇌사자로부터도 간을 제공받을 수 없는 절대적으로 많은 이식대기 환자들을 위하여 뇌사자 장기기증운동과 함께 대기 중 치료를 겸하여 일정 기간 기다리면 간이식을 받을 수 있다는 희망을 안겨줄 필요가 있다.

### 3. MELD 시대에 간세포암종 환자를 위한 장기분배 합리화 방안은 없는가?<sup>7</sup>

간이식대기 환자들 간에 간세포암종을 가지고 있는 환자와 그렇지 않은 환자 사이에 보이지 않는 경쟁이 있을 수 있다. 미국의 경우 장기분배 합리화 방안으로 2002년 MELD 스코어가 제정되어 지금은 이 점수에 주로 의존하고 있다. 이전까지는 CTP (Child-Turcotte-Pugh) 점수를 바탕으로 긴급도를 정했지만 이 점수가 상당 부분 주관적인 판단에 근거하기 때문에 이식대기 신청 시점에 환자의 긴급도를 예측하는 데 합리적이지 않다는 것을 알게 되었다. 미국장기분배위원회(UNOS)에 등록된 환자들 간기능이 악화되어 탈락되어 가는 환자들을 중심으로 좀더 객관적인 데이터를 만들 필요성을 느꼈다. 즉 원래는 이식대기하고 있는 간경변증 환자의 TIPS 후 생존하는 시간을 관찰하여 사망률을 예측하기 위하여 구한 공식이다. 즉 빌리루빈 농도, INR 및 creatinine치를 이용하여 3개월 후 사망률을 예측하는 데 사용되었다. 2002년 2월에 제정된 후 간세포암종 환자의 간이식을 위하여서도 응용하게 되었다. 간세포암종 환자들도 MELD 점수에 따라 분배 순위가 정해지지만 Milan 기준을 충족해야만 한다. 따라서 대기 중이던 간세포암종

환자의 병기가 Milan 기준을 넘으면 비간세포암종 환자로서 볼 때는 죽는 것과 같이 생각되었다. Milan 기준이 너무 엄격하긴 하지만 그렇게 함으로써 간암병기가 진행된 환자들을 이식대기에서 제외시키고, 이식 전 방사선검사서 하향 진단 및 이식 후 재발률이 증가할 수도 있다는 우려가 간암 진단기준을 허물어뜨리려는 시도를 막을 수 있게 되었다. 이식대기 중 간세포암종의 국소치료를 통하여 이식대기 탈락률을 줄이고 병기를 낮추며 이식 후 재발을 줄일 수 있게 되었다. MELD 점수를 기준으로 장기분배가 이루어진 5년간의 경험으로 비추어볼 때 이 점수에 의존하는 것이 가장 적절한 시기에 간이식을 할 수 있는 합리적인 장기분배 방안이라는 것을 알게 되었다. 그렇지만 간경변증 정도보다는 간세포암종이 더 긴급한 적응일 경우 MELD 점수는 사망률을 잘 반영하지 않는다는 것도 알게 되었다.

간세포암종의 성장 속도 즉 2배가 되는데 걸리는 시간을 고려하여<sup>8</sup> 계산해 보았을 때 제1병기(<2 cm 1개병소) 혹은 2병기(2-5 cm 한 개 혹은 3 cm<= 2-3개) 환자의 이식대기 탈락률은 15%와 30%로 MELD 점수로 환산하면 24 및 29점에 해당되었다. 따라서 Milan 기준에 해당되는 간세포암종 환자들은 3개월 후에도 Milan 기준 내에 머물러 있다면 사망률 10% 증가에 해당하는 MELD 점수를 더 부가하는 것이 합리적이다. 이 계산을 따라 간이식을 시행했더니 간세포암종 환자들 등록 1년 후 간이식을 받게 되는 비율이 MELD 점수에 따라 간이식을 시행하기 이전보다 3배나 높게 나왔다(0.439 vs. 1.454 per person year). 놀랍게도 1기 및 2기 간세포암종 환자는 등록 3개월 내에 86% 및 91%의 환자들이 이식수술을 받게 되었다. 자연 간세포암종이 없는 환자는 평균 이식대기 기간이 MELD 전 0.69년에서 2.28년으로 늘어났다. 이것을 개선하기 위하여 2003년 및 2004년 간세포암종 환자의 장기분배 기준을 변경하였다. 즉 제1기 간세포암종 환자는 3개월 탈락률이 매우 낮고 병리학적으로 간세포암종이 아닐 확률이 30-40%가 되어 MELD 점수를 추가로 주지 않았고 2병기

인 경우 22점을 주고 3개월마다 추가 점수를 주는 것으로 교정하였다. 이렇게 함으로써 간세포암종과 비간세포암종 환자의 90일 탈락률이 9.4%와 8.7%로 거의 비슷하게 되었다.

비평: 우리나라 국립장기이식관리센터(KONOS)에선 장기분배 우선순위 기준이 아직도 객관적인 기준인 MELD 점수 대신 Child-Turcotte-Pugh 기준에 의존하고 있다. 간세포암종이 있는 환자는 Milan 기준에 드는 사람만 장기이식 등록을 받아 주고 있다. 간세포암종의 병기에 따라 MELD 점수를 보정하는 일은 생각하지도 못하는 현실이다. 뇌사자 간 기증 숫자가 매우 제한적인 우리나라의 현실이기에 CTP 점수 대신 MELD 점수에 따라 장기분배를 하고 간세포암종 환자의 경우 시행착오를 거쳐 합리적인 개선책을 내어놓은 서구의 방법을 인용하여 합리적으로 장기분배가 이루어져야 한다.

#### 4. Milan 기준에 드는 환자와 벗어난 환자의 간이식수술 후 결과<sup>9</sup>

##### -Metro ticket 이론-

1996년 간암 환자의 병기에 따른 간이식 대상자의 기준을 발표한 이후 우리나라를 포함하여 여러 나라에서도 그 기준을 확장하여 간이식을 시행하여 그 성적을 발표하였다. 그 기준을 확장하여 그

나마 받아들일 수 있는 합리적인 방안은 UCSF 기준이다. 이 기준을 따라 시행하더라도 실제로 Milan 기준을 벗어나는 환자는 10% 미만이다. 그렇기 때문에 생존율에 있어서 두드러진 차이가 없다고 여러 기관에서 발표되고 있다. 최근 프랑스의 다기관 연구에서는 Milan 기준과 UCSF 기준을 적용하여 이식 결과를 비교한 연구에서 Milan 기준을 벗어난 군은 매우 낮은 생존율을 보여주었다.<sup>10</sup> Milan 기준을 발표한 Milan 그룹의 Mazzafero 등은 자신들의 기준과 UCSF 기준 및 약간씩 변형된 기준으로 간세포암종 환자의 수술 결과를 종합하여 또 다른 이론을 내어놓았다. Metro ticket paradigm이다. 즉 종양의 개수를 종축으로 하고 종양의 크기를 횡축으로 하여 세계의 여러 센터에서 발표한 생존율을 대입하여 지도를 그렸다. 여기서는 마치 지하철 요금에 따라 가는 거리가 다르듯이 종양의 크기와 개수에 따라 생존율을 구획화하였다(그림 1). 이것은 세계의 35개 기관에서 참가하여 Milan 기준을 넘어서는 1,142명의 생존율을 대입하여 구하였다. 이 도표를 보면 Milan 기준에서 멀어지면 지하철 요금을 더 내듯 환자의 기대 생존율이 낮아진다. 이 이론은 2006년 9월 Milan 에서 개최된 세계 간이식학회에서 처음 발표되었다.<sup>11</sup> 이것을 기준으로 기후예보와 같은 생존율예고표를 작성하는 데 이르렀다. 이 표를 기준으로 이식대기

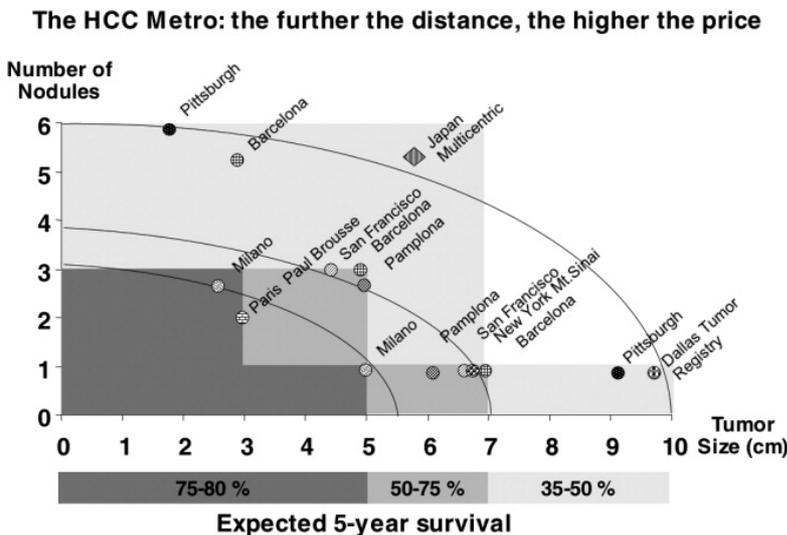


Figure 1. Metro ticket paradigm. From <http://www.hcc-olt-metroticket.org>

환자의 종양 상태와 처한 상황에 따라 적절한 예측과 권고가 이루어질 수 있으리라 기대한다. 암조직의 형태나 생물학 특성 즉 혈관침윤 여부, 분화도 및 미세전이병소 등과 같은 기준과 예후관계에 대한 기준의 확립이 더 필요하다.

**비평:** Milan 기준을 발표하여 세계의 여러 기관에서 10여 년 시행해 온 결과 무병생존기간에 있어서 Milan 기준은 절묘하다고 할 수 있다. 그러나 간이식을 희망하는 환자들 중 이 기준에 부합하는 환자는 매우 제한적이기 때문에 그 기준을 확장하여 간이식을 시행하였다. 그 결과를 토대로 한 단계 진전된 예후예보차트를 얻게 되었다. 이것을 보고 의학은 통계를 토대로 중요한 이론이 확립될 수 있다는 것을 확인하게 되었다. 이것은 인터넷에서 세 가지 수치를 대입하여 MELD 점수를 구하듯이 인터넷(<http://www.hcc-olt-metroticket.org>)에서 곧 서비스해 줄 것이라고 했다. 우리나라에서는 가족 간의 생체 부분간이식이 증가 되기 때문에 UCSF 기준을 넘는 환자들의 이식 요구를 거절할 수 없는 경우가 많아서 여기서와 같은 고민은 많지 않은 편이다.

### 5. Hepatitis C (HCV)-3 study: 간이식 후 면역억제제 치료가 간염 재발 및 섬유화의 진행에 영향을 미치는가?<sup>12</sup>

**목적:** 간이식 후 급성 거부반응과 C형간염 재발 및 부작용을 줄이기 위하여 스테로이드를 제외한 DAC (daclizumab), tacrolimus 및 MMF 치료의 효험과 안전성을 평가하기 위해 연구를 하였다.

**방법:** 공개 전향 다기관 연구로 C형간염 환자에 대한 뇌사자간이식 환자 312명을 대상으로 연구를 시행했다. 1군(80명): TAC (tacrolimus) +PD (prednisolon), 2군(79명): TAC+PD+MMF, 3군(153명) DAC+TAC+MMF로 나누어 치료를 하였다. 임상에서 필요할 때 임상병리검사와 간조직생검을 시행하였으며 이식 후 90일, 365일 및 730일에 프로토콜 조직검사를 시행하였다. 프로토콜 조직검사는 각 날짜마다 81%, 69% 및 54%에서 성공적으로 이루어졌다. 수술 후 2년에 조직검사를 시

행하여 한 사람의 병리의사가 판독하였다. 급성 세포 거부반응은 Banff schema에 따라 이루어졌다. C형간염 재발은 Batts & Ludwig 분류에 따라 분류하였으며 임상에서 의미 있는 조사 완료 시점은 다음을 기준으로 삼았다. 급성 세포 거부반응: grade $\geq$ 2, RAI (rejection activity index) $\geq$ 4로 하며 C형간염 재발은 grade $\geq$ 2, RAI $\geq$ 3.

**결과:** 이식 후 2년에 이식간 생존율과 환자 생존율은 1, 2, 3군 각각 79%, 78% 및 84%와 83%, 81% 및 87%로 유의한 차이가 없었으며 급성 이식 거부반응이 없는 비율도 83%, 81% 및 87%로 의미 있는 차이가 없었다. 세 군 간에 급성 세포 거부반응 정도(grade)의 차이도 없었다. C형간염 재발률이 없었던 경우도 33%, 27% 및 19%로 차이가 없었다. 그러나 1군과 2군에서는 간염 재발 가속이 1-2년 사이에 관찰되었다. 수술 후 1년에 C형간염 재발이 없는 환자에서 술후 2년에 3기 이상의 섬유화가 일어나지 않는 비율이 1, 2, 3군 각각 75%, 85% 및 93%로 유의한 차이가 있었다. 1, 2군(steroid 포함)과 3군(steroid 제외)의 무섬유화율은 75%와 93%로 의미 있는 차이가 있었다. 또한 1군(MMF 제외) 과 2, 3군(MMF 포함)은 80%와 93%로 유의한 차이가 있었다. 전 시기에 걸쳐 HCV-RNA 수치는 세 군 사이에 차이가 없었다. 사망 환자의 사망원인은 HCV 재발(5, 2, 4), 호흡기(1, 5, 4), 악성 종양(2, 4, 1), 폐혈증(2, 1, 3) 및 기타(5, 2, 6)로 각 군 비슷하였다.

**결론:** 2년간 추적검사에서 HCV 재발률은 면역억제제의 종류에 영향을 받지 않았다. 그러나 이식 수술 후 2년에 3기 이상의 섬유화율은 MMF와 steroid의 포함여부에 영향을 받았다. 초기 2년간의 결과는 이와 같았으나 이것을 입증하기 위하여 장기적인 추적관찰이 필요하다.

**비평:** 간이식의 초창기에 steroid를 1년 이상 사용했으나 최근에는 3-6개월 정도면 거의 끊게 되고 MMF도 6-12개월이 지나면 끊고 CNI (calcineurin inhibitor) 단독요법으로 정착되고 있다. C형간염 환자의 경우도 마찬가지로 steroid는 끊게 되지만 MMF의 장기간 사용이 섬유화를 줄이는

결과를 가져온다는 이 연구 결과가 옳다면 별 부작용이 없는 MMF를 장기간 사용할 것을 고려해 보아야 할 것이다.

#### 6. 간이식 후 장기 저용량 HBig & 라미부딘 치료에서 HBig 대용으로 adefovir dipivoxil의 효용과 안전성에 대한 무작위 전향 연구<sup>13</sup>

**목적:** B형간염 면역글로불린과 라미부딘 병용요법은 간이식 후 B형간염 재감염 예방에 효과적인 방법이지만 비용이 많이 들고 장기적으로 매월 병원에서 주사를 맞아야 하는 등 불편하다. 이 연구의 목적은 라미부딘은 그대로 사용하면서 HBig 대용으로 adefovir를 사용하여 그 효용과 안전성 및 경제성을 평가하기 위한 연구다.

**방법:** 이 연구는 무작위 전향 다기관 개방형 연구로 간이식 후 적어도 12개월 이상 HBig+라미부딘을 써 왔던 사람으로서 B형간염 재발이 없는 환자를 대상으로 하였다. 공여자로부터 이식받은 사람은 없었다. 환자들은 무작위로 adefovir 10 mg을 매일 투여하거나 HBig을 그대로 지속하는 법을 1:1로 배정하였다. 라미부딘요법은 두 그룹 그대로 계속 투여하였다. HIV 양성인 사람 및 creatinine 180  $\mu$ mol/L인 환자뿐 아니라 수유 혹은 임신 중인 사람은 제외하였다. 모든 직접 의료비용을 그대로 기록하였다(LAM, ADV, HBig, 병원진료비). 환자는 연구가 종료될 때까지 적어도 3개월마다 검사하였다. 34명의 조사 대상 중 16명은 ADV/LAM, 18명은 HBig/LAM을 지속하였다.

**결과:** 조사 시작 시점에 ALT, 신장기능검사, HBsAb 수치, HBeAg, HCV 및 HDV 등에는 두 군 간에 차이가 없었으며 HDV DNA 수치에도 차이가 없었다. ADV군에 속한 한 환자는 5개월 후 HBsAg 양성으로 나타났으며 20개월 후에는 더 이상 나타나지 않았다. 그 외 모든 환자는 중앙추적기간 17.2개월에 HBsAg과 HBV DNA는 탐지되지 않았다. ADV군 한 환자는 당뇨병 신장질환으로 점차 신장기능이 악화되어 약물농도를 줄여 15개월에는 ADV를 끊었다. 그 외 다른 환자에서는 약

물 투여와 관련된 합병증이나 부작용이 없었다. 의료비용의 비교에서 ADV/LAM 치료군 \$US 7,277, LAM/HBig군 \$US 12,505였다.

**결론:** B형간염 재발이 없는 환자의 간이식 1년 후에는 HBig/LAM에서 ADV/LAM으로 바꾸는 것이 B형간염 재발 방지에 효과적이며 안전하고 편리한 방법이며 장기적으로 의료비용을 상당히 절감할 수 있다.

**비평:** 오세아니아 지역에서 이루어진 연구여서 환자 대상군이 많지 않았지만 비교적 잘 계획된 연구다. 장기적으로 지속해서 HBig 주사를 맞는 것은 먹는 약에 비해 환자에게 상당히 불편하며 의료비용도 많이 든다. 사례 수를 늘림과 동시에 더 장기 연구 결과에서도 이와 같다면 점진적으로 환자에게 편리한 방법으로 바꾸어 나갈 수 있으리라 본다. B형간염 간이식 후 장기 추적하고 있는 환자가 많은 우리나라에서 이런 연구를 시행한다면 더욱 단기에 유익한 데이터를 얻을 수 있을 것이다.

#### 7. 저용량 tacrolimus와 MMF 병용요법과 Daclizumab 사용이 간이식 후 신장기능 손상을 감소시킨다.<sup>14</sup>

**서론:** 간이식 후 후기에 발생하는 신장기능상실은 만성 신기능상실과 사망원인의 주된 원인 가운데 하나다. 후기 신기능상실의 위험인자는 이식 후 초기에 사용한 calcineurin inhibitor의 용량과 혈중농도다. 이식 1년 후의 신장기능은 장기적인 신장기능을 예측할 수 있다.

**목적:** 저농도의 tacrolimus를 투여함에 있어서 조기투여군(수술 첫 날)과 지연투여군(제5일)이 신장기능 장애율과 환자와 이식간에 부작용이 낮은지를 알아보기 위한 무작위 전향 연구다.

**방법:** 유럽의 30개 간이식 기관에서 첫 시행된 525명의 성인 간이식 환자를 대상으로 무작위 전향 연구를 시행하였다. 환자들은 세 군으로 나누었다. A군(n=183): 이식 첫 달에 tacrolimus 혈중 목표치  $\geq 10$  ng/mL, B군(n=170): 이식 첫 달에 tacrolimus  $< 8$  ng/mL이며 MMF 2 gm/d, C군: 첫 날

및 제7일에 daclizumab과 MMF 2 gm/d 및 제5일에 tacrolimus를 투여하기 시작하여 <8 ng/mL 유지요법군으로 나누었다. 스테로이드는 지역마다 사용 여부에 제한을 두지 않았다.

**결과:** 연구 시작 시점에 GFR은 A, B, C군 각각 103, 107 및 98 mL/min였으며 1년에 25, 24 및 17로 떨어졌다( $P<0.003$ ). 부작용으로 인하여 약물 투여를 중단해야 했던 경우는 12, 2 및 1%였다. 1년 후 환자 사망률은 9.2, 10 및 5%였고, 이식장기 소실률은 6.0, 5.9 및 6.6%였다. 1년 동안 투석을 요한 환자는 각각 17, 10 및 9%였다. 조직검사로 확인된 급성 거부반응은 31, 30 및 25%, 설사율은 21, 31 및 25%였다.

**결론:** 이 연구에서 볼 때 저용량 tacrolimus요법에 MMF+daclizumab을 함께 투여하는 것이 이식 후 1년에 환자나 이식간에 심각한 부작용이 없이 신장기능을 더 잘 보존하는 방법이다.

### 8. 간이식 후 재발된 C형간염 환자에서 간염 치료 후 지속바이러스반응(SVR, sustained virological response)은 오래 유지된다.<sup>15</sup>

**목적:** C형간염의 성공적인 치료는 항바이러스 약제 치료 후 6개월에 혈청 C형간염바이러스 RNA가 검출되지 않아야 한다. 이 반응은 면역억제제 치료를 받지 않는 환자에게서는 대단히 오래 지속하며 여러 보고에서 수년 동안 96% 이상의 반응이 유지되었다. 그러나 면역억제제 치료를 받는 환자에서도 이것이 사실인지는 불분명하다. 따라서 연구자들은 간이식 환자에서 SVR을 보인 환자도 그 반응이 지속하는지를 알아보려고 했다.

**방법:** 토론토대학병원에서 간이식을 받은 150명 이상의 환자가 재발된 C형간염으로 치료를 받았다. 이 중 75명이 SVR을 보였다. HCV RNA 정성 검사는 치료 중단한 1년 동안 3개월마다 이루어졌으며 간효소치 상승할 때와 매년 이루어졌다.

**결과:** 75명 중 39명(52%)은 유전자 제1형(G1)이었고, 24명(32%)이 G2 혹은 G3였으며 나머지는 그 외 유전자형이었다. 2명은 B형과 C형 모두 감염되어 있었으며 C형간염을 치료하기 전 검사에서

HBV DNA (-)였다. 치료 종결 후 3개월에 HCV RNA 검출되지 않은 환자들은 SVR군으로 간주했다. 이후 3-84개월간 추적 검사하였다. 추적기간동안 2명이 사망하였는데 그 중 한 명은 8개월째, 다른 한 명은 22개월째 사망하였다. 두 명 모두 사망 2개월 전까지 HCV RNA (-)였다. 단 한 명만이 추적기간 중 C형간염이 재발하였다. 이 환자는 C형간염 양성 공여자로부터 이식받았으며 복합치료로 HCV RNA 음성으로 바뀌었으며 치료 후 18개월 동안 감염이 없었다. 간 신장 병합이식수술을 받고 3개월 후 HCV RNA (+)로 되었다.

**결론:** 간이식 환자 중 C형간염 치료에 지속반응을 보인 환자는 이식받지 않은 환자와 마찬가지로 반응이 오래 지속한다. 재이식을 받고 고강도의 면역억제제 치료를 받은 환자 한 명에서 재발하였다.

### 참고문헌

1. Durand F, Belghiti J, Paradis V. Liver Transplantation for hepatocellular carcinoma: role of biopsy. *Liver Transpl* 2007;13(Suppl):17-23.
2. Lee Jr FT. Treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Locoregional therapies for bridging liver transplant. *Liver Transp* 2007;12(Suppl):24-26.
3. Majno P, Giostra E, Mentha G. Management of hepatocellular carcinoma on the waiting list before liver transplantation: Time for controlled trials ? *Liver Transpl* 2007;13(Suppl):27-35.
4. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-699.
5. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394-1403.
6. Freeman RB, Edwards EB, Harper AM. Waiting list removal rates among patients with chronic and malignant liver diseases. *Am J Transplant* 2006;6:1416-1421.
7. Roayaie K, Feng S. Allocation policy for hepatocellular carcinoma in the MELD era: Room for improvement? *Liver Transpl* 2007;13(Suppl):36-43.
8. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992;16:132-137.
9. Mazzaferro V. Results of liver transplantation: with or

- without Milan criteria ? Liver Transpl 2007;13(Suppl): 44-47.
10. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Hadni-Bresson S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, et al. Impact of UCSF criteria according to pre- and post-OLT tumor features: analysis of 479 patients listed for HCC with a short waiting time. Liver Transpl 2006;12:1761-1769.
  11. Majno P, Mazzaferro V. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma exceeding conventional criteria: questions, answers and demands for a common language. Liver Transpl 2006;12:896-898.
  12. Klintmalm GB, Fasola CG, Jennings L, Heffron TG, Sher LS, Mulligan DC, et al. Hepatitis C(HCV)- 3 study: Does immunosuppression (is) affect the progression of fibrosis of HCV recurrence after liver transplantation (OLT)? [Abstract]. Hepatology 2007;46:236A.
  13. Angus PW, Strasser SI, Patterson S, McCaughan GW, Gane E, A randomized study to assess the safety and efficacy of adefovir dipivoxil substitution for hepatitis B immune globuline in liver transplantation patients receiving long-term low dose IM HBig and limivudine prophylaxis [Abstract].Hepatology 2007;46:238A.
  14. Neuberger JM, Mayer AD, Delayed and reduced dose tacrolimus with mycophenolate mofetil and daclizumab reduces renal impairment after liver transplant: results of a 1 year prospective randomized international trial [Abstract]. Hepatology 2007;46:233A.
  15. Lilly L, Girgrah N, Therapondos G. Sustained virological response in patients successfully treated for recurrent hepatitis C following liver transplantation is highly durable [Abstract]. Hepatology 2007;46:471A.