

간이식 후 고용량 Hepatitis B Immunoglobulin 단독요법 예방효과 분석과 선제적 항바이러스제 추가

Posttransplantation Prophylaxis with Primary High-dose Hepatitis B Immunoglobulin Monotherapy and Complementary Preemptive Antiviral Add-on. Liver Transpl 2011;17: 456-465

요약: B형간염으로 간이식을 받은 후 사용하는 hepatitis B immunoglobulin (HBIG) 단독요법은 효과적인 예방법이지만, 장기 투여시 상당수의 환자에서 HBIG 내성이 발생한다. 이 연구에서는 고용량 HBIG 단독요법을 받은 1,463명의 환자와 선제적 항바이러스제를 추가하는 복합요법을 받은 61명의 환자에서 간이식 후 B형간염 재발 예방 효과를 알아 보았다. 57개월의 중정추적기간 동안 고용량 HBIG 단독요법을 받은 106명(7.3%)에서 재발이 발생하여 10년 재발률은 9.8%로 계산된 반면, 복합요법을 받은 경우에는 재발이 발생하지 않는 유의한 차이를 보였다. B형간염이 재발한 환자 중 13명(12.3%)은 항바이러스제 치료에 반응하지 않아 사망하였거나 이식간 부전으로 재이식을 받았다. 재발시 치료반응은 lamivudine만을 사용했던 시기에는 44.4%이었던 반면 adefovir와 entecavir가 도입된 이후에는 91.8%로 증가하였다. 간효소치의 급격한 상승은 재발치료 실패와 직접적인 연관은 없었지만, 치료기간이 연장되었다. B형간염 재발 후 생존한 84명의 환자 중 44명(52.4%)에서는 항바이러스제 치료에 잘 반응하여 말초혈액 내에서 B형간염 바이러스가 검출되지 않았다. Gly145Arg는 재발환자의 73.3%에서 발견되었고, lamivudine, adefovir 및 entecavir에 대한 약제 내성은 35.2% (71 중 25), 6.9% (29 중 2) 및 50% (8 중 4)에서 발견되었다. 결론으로 고용량 HBIG 단독요법 시 10년 재발률이 9.8%라는 점은 고용량 HBIG 단독요법이 효과적인 치료법이라는 것을 보여주는 반면, 보다 완벽한 예방을 위해서는 다른 보완적인 요법이 필요하다는 것을 시사한다. 2차적 복합요법으로의 선제적 전환은 B형간염 재발 재발의 고위험 인자를 가진 환자에서 보완적인 역할을 하게 될 것이고, HBIG 단독요법을 바탕으로 선제적 복합요법의 선택적으로 사용하는 것은 비용-효

율면에서 유리할 것이다.¹

해설: 한국에서 성인 간이식 환자의 80% 정도가 B형간염에 의한 간질환이 원인이 되어 간이식을 받는다. 이들 수혜자에서 B형간염의 효율적인 예방은 건강한 삶과 직결되는 중요한 문제이다. 간이식후 B형 간염 예방요법은 HBIG 단독요법, 항바이러스제 단독요법 및 복합요법으로 나눌 수 있다. HBIG 단독요법은 1990년대부터 사용된 방법인데, 고용량 요법과 저용량 요법으로 나누어지고, 고용량 요법이 효과적이기는 하지만 장기 사용시 억압된 B형간염 바이러스에서 내성이 발생하여 장기적인 예방 효과는 다소 제한이 있다.^{2,4} 저용량 HBIG 단독요법은 재발률이 높아서 현재는 거의 사용되지 않는다. 항바이러스제 단독요법은 비용적인 측면에서 효율적이지만, 내성 발생 비율이 높아 효율이 떨어지는 단점이 있다. 복합요법은 가장 효과적으로 보이기는 하지만, 비용이 많이 들고 아직 그 장기적인 효과가 검증되지는 않은 상태이다. 현재 세계 각국에서는 자국에서의 의료환경에 따라 예방방법을 선택하는데, 현실적으로 비용효율적으로 유리한 방법을 주로 사용하고 있다.

이 연구는 고용량 HBIG 단독요법을 받은 1,463명의 간이식 수혜자를 장기간 추적검사한 결과를 보여주기 때문에, 이 연구 소재에 대해 가장 높은 신뢰성을 보여준다. 그러나 9.8%의 10년 재발률은 한국의 여러 의료기관에서 수 백명의 간이식 수혜자를 수년간 추적해서 얻는 결과보다 상대적으로 높은 것이다. 실제로 간이식 후 B형간염 재발의 절반 정도는 첫 2-3년 이내에 발생하고, 나머지 절반은 약 10년까지에 걸쳐 발생하였다. 적정혈중농도 유지를 위해 HBIG 요구량이 많았던 경우가 재발의 주요한 위험인자가 되었다. 따라서 이들

고위험군에 대해서는 재발 전에 선제적 예방요법이 필요하고, 이 연구에서는 그렇게 복합요법으로 전환된 경우 재발 예가 없었다, 그러나 이 연구에서 선제적 복합요법은 중례 수와 추적 기간이 상대적으로 짧은 한계가 있다. 실제 저자들은 이 연구 이후 최근 재발한 2예를 경험하였고, 유전자 변이를 조사 중이다.

이 연구는 HBIG과 항바이러스제 내성시의 유전자 변이를 보여주기 때문에 상당한 임상적 의미를 가진다. 이전의 연구들은 소수의 환자만을 대상으로 했기 때문에, 모집단에서의 전체적인 재발 발생 양상을 파악하기가 어려웠다. 이 연구 결과는 다양한 양상의 HBIG 저항 변이와 항바이러스제 내성의 발생양상 및 약제간 상호내성을 잘 보여주고 있다.⁵⁻⁷

현재 한국에서는 B형간염 연관 간이식 수혜자(수혜자가 HBsAg양성이거나 공여자가 anti-HBc양성인 경우) 고용량 HBIG 요법, entecavir 투여 및 이들의 복합요법이 모두 평생 의료보험의 혜택을 받는다. 간이식이 중증환자 등록이 되기 때문에 환자 개개인이 가지는 경제적 부담은 크지 않지만, 그렇다고 현실점에서 복합요법을 광범위하게 사용하는 것도 효과뿐만 아니라 비용-효율측면에서 바람직하지 않다. 특히 장기적인 복합요법 후의 재발양상에 대해 잘 알려져 있지 않고, 적절한 치료법에 대한 대책이 마련되어 있지 않기 때문에 추가적인 연구가 뒤따라야 한다.⁸⁻¹⁰

현재 추천되는 HBIG 투여 위주의 간이식 후 B형간염 예방요법은 다음과 같다. 1) 간이식 직후 대용량의 HBIG을 사용함에도 불구하고 B형간염 바이러스가 1주일간 검출되는 경우 1차적인 복합요법의 대상이 되고, 전체 간이식 수혜자의 1-2%를 차지한다. 나머지 환자들은 1차적인 HBIG 단독요법의 대상이 될 수 있다. 2) 6개월 이상의 추적관찰 중 적정 anti-HBs 혈중농도 유지를 위해 1만 단위의 HBIG을 4주 간격으로 투여해야 하거나, anti-HBs 농도가 낮아져서 HBIG 투여 간격을 4주로 줄여야 하는 경우와 간세포암이 재발한 경우에는 선제적 복합요법의 대상이 된다. 한국에서 간이식을 받는 성인 환자의 40-50%가 간세포암을 가지고 있고, 그 중 20%가 재발하는 비율을 감안하면 간이식 후 2-3년 경과시 전체 환자의 1/4-1/3이 선제적 복합요법으로 전환된다. 모의실험상 HBIG단독요법과 선택적인 선제적 복합요법을 통해 간이식 후 B형간염의 10년 재발률은 5% 이내로 줄 것으로 예측된다. B형간염 재발이 적시에 진단되어 적극적으로 치료되면

90%는 잘 조절되는 점을 감안하면, 간이식 후 B형간염 재발에 대한 적극적인 모니터링을 시행하여 선제적 복합요법 대상을 정하고, 재발을 조기에 발견하는 노력을 해야 할 것이다.

(해설: 울산대학교 의과대학 서울아산병원
간담도외과 및 간이식 분과 정동환, 황 신)

REFERENCES

1. Hwang S, Ahn CS, Song GW, et al. Posttransplantation prophylaxis with primary high-dose hepatitis B immunoglobulin monotherapy and complementary preemptive antiviral add-on. *Liver Transpl* 2011;17:456-465.
2. Hwang S, Lee SG, Ahn CS, et al. Prevention of hepatitis B recurrence after living donor liver transplantation: primary high-dose hepatitis B immunoglobulin monotherapy and rescue antiviral therapy. *Liver Transpl* 2008;14:770-778.
3. Terrault N, Roche B, Samuel D. Management of the hepatitis B virus in the liver transplantation setting: a European and an American perspective. *Liver Transpl* 2005;11:716-732.
4. Yi NJ, Suh KS, Cho JY, et al. Recurrence of hepatitis B is associated with cumulative corticosteroid dose and chemotherapy against hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:451-458.
5. Faria LC, Gigou M, Roque-Afonso AM, et al. Hepatocellular carcinoma is associated with an increased risk of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Gastroenterology* 2008;134:1890-1899.
6. Lupo J, Larrat S, Hilleret MN, et al. Assessment of selective real-time PCR for quantitation of lamivudine and adefovir hepatitis B virus-resistant strains and comparison with direct sequencing and line probe assays. *J Virol Methods* 2009;156:52-58.
7. Song DE, Jung DH, Hwang S, Park BH, Yu E. Characterization of histopathological features that differentiate hepatitis B virus infection from acute cellular rejection. *Korean J Pathol* 2009;43:535-541.
8. Loomba R, Rowley AK, Wesley R, et al. Hepatitis B immunoglobulin and Lamivudine improve hepatitis B-related outcomes after liver transplantation: meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:696-700.
9. Locarnini S. Primary resistance, multidrug resistance, and cross-resistance pathways in HBV as a consequence of treatment failure. *Hepatol Int* 2008;2:147-151.
10. Saab S, Ham MY, Stone MA, Holt C, Tong M. Decision analysis model for hepatitis B prophylaxis one year after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:413-420.