

회복된 B형간염 환자에서 Rituximab 치료 이후 발생한 전격성 간부전을 동반한 B형간염 바이러스의 재활성화 1예

한양대학교 의과대학 내과학교실, 구리병원

정승민 · 손주현 · 김태엽 · 유기덕 · 안용우 · 배중호 · 전용철 · 최정혜

Fulminant Hepatic Failure with Hepatitis B Virus Reactivation after Rituximab Treatment in a Patient with Resolved Hepatitis B

Seong Min Chung, M.D., Joo Hyun Sohn, M.D., Tae Yeob Kim, M.D., Ki Deok Yoo, M.D.,
Yong Woo Ahn, M.D., Joong Ho Bae, M.D., Yong Cheol Jeon, M.D., and Jung Hye Choi, M.D.

Department of Internal Medicine, Guri Hospital, Hanyang University College of Medicine, Guri, Korea

It is well known that the reactivation of hepatitis B virus (HBV) may occur as an acute hepatitis after chemotherapy or immunosuppressive therapy. Although most of these cases have been reported in HBsAg-positive patients, there have been a few reports of HBV reactivation in HBsAg-negative patients. There have been concerns for the need to screen the reactivation as well as anti-viral prophylaxis in HBsAg-negative patients with possible HBV occult infection who are planning to undergo chemotherapy or immunosuppressive therapy. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody, is effective in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. However, rituximab can affect the immunity against HBV, consequently increasing viral replication. In fact, there have been reports of HBV reactivation after treatment with rituximab. Here, we report a case of HBV reactivation following rituximab plus systemic chemotherapy in diffuse large B cell lymphoma patient who was HBsAg negative, anti-HBs positive, and anti-HBc positive, ultimately leading to treatment-unresponsive fulminant hepatic failure. (**Korean J Gastroenterol 2010;55:266-269**)

Key Words: Hepatitis B; Reactivation; HBsAg; Rituximab; Lymphoma

서 론

B형간염의 자연경과는 환자의 면역 반응과 바이러스의 증식과의 상호 작용에 의해 결정된다.¹ 급성 B형간염에서 회복된 이후에는 간과 말초혈액에서 HBV DNA와 바이러스 항원들이 현재 이용되는 검사방법으로 검출되지 않을 정도로 감소되고, HBsAg에 대한 중화항체인 anti-HBs가 생성되는 것이 일반적이다. 그러나 감염에서 회복된 지 수십 년이

지난 후에도 극히 일부 환자에서는 잔여 HBV DNA가 검출되며, 또한 감염에서 회복되고 오랜 시간이 지난 후에도 환자의 면역억제 상태에 따라 B형간염 바이러스가 다시 재활성화될 가능성이 있다.²

Rituximab은 B세포를 표적으로 한 CD20에 대한 단클론항체(monoclonal antibody)로, 악성 림프종(비호지킨 림프종)과 류마티스 질환의 치료에 사용되고 있다. 최근 들어 B형간염 보유자에서 rituximab 치료 도중 바이러스가 재활성화된 보

접수: 2009년 7월 2일, 승인: 2009년 10월 4일
연락처: 손주현, 471-701, 경기도 구리시 교문동 249-1
한양대학교 구리병원 소화기내과
Tel: (031) 560-2225, Fax: (031) 555-2998
E-mail: sonjh@hanyang.ac.kr

Correspondence to: Joo Hyun Sohn, M.D.
Department of Internal Medicine, Hanyang University Guri
Hospital, 249-1, Gyomun-dong, Guri-si 471-701, Korea
Tel: +82-31-560-2225, Fax: +82-31-555-2998
E-mail: sonjh@hanyang.ac.kr

고들이 있어, HBsAg 양성인 환자에서는 치료 이전에 항바이러스 제제를 투여하도록 권고하고 있다.^{3,4} 하지만, HBsAg 음성/IgG anti-HBc 양성인 회복된 B형간염 보유자에서는 항암치료나 면역억제치료 전 예방적으로 항바이러스 제제를 투여하는 것에 대해 아직까지 명확한 지침이 없는 상태이다.

B형간염의 유병률이 높은 국내에서도 최근 항암치료 및 면역억제치료와 연관되어 HBsAg 음성/anti-HBs 양성인 환자에서 B형간염의 재활성화가 보고된 증례가 있었으나, 한 예는 급성 경과를 거치지 않았고,⁵ 다른 한 예는 항바이러스 치료 후에 회복된 경우였다.⁶ 이에 저자들은 HBsAg 음성/anti-HBs 양성이고 anti-HBc 양성인 악성 림프종 환자에서 rituximab을 포함한 CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) 항암치료 이후 8개월이 지난 시점에서 B형간염 바이러스가 재활성화되어 급성 간부전으로 사망한 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

79세 여자가 일주일 전부터 발생한 황달과 복통으로 내원하였다. 환자는 내원 14개월 전 요도주위 종괴와 함께 출혈로 본원 내원하여 시행한 검사에서 골수를 침범하는 악성 림프종(B세포 미만성 대세포 림프종) 4기를 진단받았다. 이후 6개월 동안 Rituximab을 포함한 CHOP 항암치료를 6차례 시행받았다. 환자는 완전관해 상태에 이르러 외래를 통해 추적 관찰하고 있던 중 내원 일주일 전부터 전반적인 복통과 함께 황달이 발생하여 내원하였다. 환자는 당시 한약이나 건강보조식품은 복용하지 않았다. 내원 당시 활력 징후는 정상이었으며, 만성적인 병색을 띄고 있었다. 피부색은 전반적으로 노란색을 띄고 있었으며, 황달성 공막 소견을 보이고 있었다. 림프절은 촉진되지 않았고 흉부 검진에서는 이상소견이 관찰되지 않았으며, 전반적인 복부 불편감을 호소하고 있었지만 압통이나 반발통은 없었다.

혈액검사에서 백혈구 6,200/ μ L (호중구 64.5%, 림프구 20.9%), 혈색소 13.2 g/dL, 혈소판 194,000/ μ L이었다. 전해질 검사에서 나트륨 137 mEq/L, 칼륨 4.6 mEq/L, 혈중요소질소 16 mg/dL, 크레아티닌 1.0 mg/dL였고, 생화학 검사에서 혈청 AST 2,591 IU/L, ALT 1,687 IU/L, 총 빌리루빈 21.4 mg/dL, 직접 빌리루빈 15.5 mg/dL, alkaline phosphatase 346 IU/L, gamma glutamyl transferase 143 IU/L였다. 혈청 알부민은 3.6 g/dL, 공복 혈당은 106 mg/dL였고, 프로트롬빈 시간은 14.7 초(72%)였다. 14개월 전 R-CHOP 치료 시작 전에 시행하였던 HBsAg은 음성, anti-HBs 양성(14.4 mIU/mL), IgG anti-HBc 양성이었다. 내원 후 다시 시행한 HBsAg은 양성, anti-HBs 음성(<2.0 mIU/mL), IgM anti-HBc 음성, IgG

anti-HBc 양성, HBeAg 음성, anti-HBe 음성, anti-HCV 음성 이었고 IgM anti-HAV도 음성이었다. HBV DNA는 4,341,720 copies/mL였다(Fig. 1).

흉부 X선 촬영에서는 정상소견을 보였고, 복부 전산화단층촬영에서 림프종의 재발 소견은 관찰되지 않았으며, 담도 폐색의 소견이나 담낭의 이상소견도 관찰되지 않았다. 간초음파에서 간실질의 에코 음영이 정도로 증가된 소견 외에 뚜렷한 이상 소견은 관찰되지 않았다.

이상에서 환자는 rituximab에 의한 B형간염 바이러스의 재활성화가 의심되었고, 입원 2일째부터 entecavir 투여(0.5 mg/day)를 시작하였다. Ursodeoxycholic acid (600 mg/day)와 함께 보존적 치료를 유지하였지만, 추적 검사에서 총 빌리루빈 28.0 mg/dL, 직접 빌리루빈 23.7 mg/dL까지 증가하는 소견을 보였고, 프로트롬빈 시간은 19.5초(45%)까지 연장되며 간기능의 급격한 악화소견을 보였다. 혈중 암모니아 농도는 입원 7일째 191 μ mol/L (정상범위: 11-35)까지 증가하였고, 환자는 의식혼미, 호흡곤란을 보여 중환자실로 이동하였으나 전격성 간염에 의한 간부전으로 사망하였다.

고 찰

항암치료나 면역억제치료 이후 발생한 B형간염 바이러스의 재활성화는 무증상의 경우부터 전격성 간염으로 인한 간부전과 같은 심각한 합병증까지 다양한 임상경과를 나타낸다.⁷ B형간염 바이러스의 재활성화는 대부분 HBsAg 양성

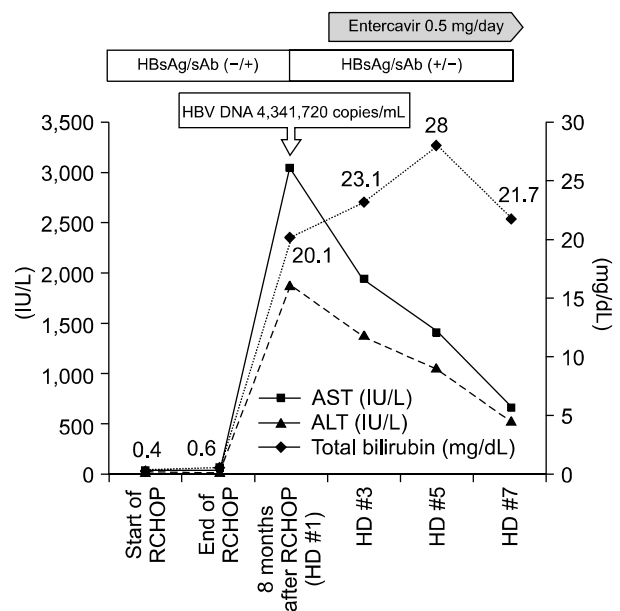


Fig. 1. Serial changes of liver function test and viral status. RCHOP, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; HD, hospital day.

Table 1. Summary of the Cases of HBV Reactivation after Treatment with Rituximab in Lymphoma Patients who were HBsAg Negative

Age/Sex	Baseline			Onset of reactivation	HBV reactivation (after rituximab)		
	HBsAg	Anti-HBs	HBV DNA		HBsAg	Anti-HBs	HBV DNA
69/M ⁹	(-)	(+)	ND	7 months later	(+)	(-)	8.5 log copies/mL
59/M ¹⁰	(-)	(+)	ND	2 months later	(+)	(-)	6.9 log copies/mL
54/M ¹¹	(-)	ND	ND	7 months later	(+)	(-)	>7.7 log copies/mL
66/F ⁵	(-)	(+)	ND	2 years later	(+)	(-)	8.5 log copies/mL

ND, not done.

환자에게서 나타나지만 드물게 HBsAg 음성 환자에게서도 나타날 수 있다.

B형간염 바이러스에 감염된 후 회복되었다 하더라도 혈청이나 간조직 내에 낮은 수준의 B형간염 바이러스는 존재할 수 있다고 알려져 있다.² 이러한 경우 HBsAg은 음성으로 나타나지만 HBV DNA는 검출될 수 있는데, 이를 잠재감염이라 하고,⁸ 이러한 잠재감염 상태에서 항암치료나 면역억제치료를 하는 경우 B형간염 바이러스의 복제가 증진되어 재활성화가 나타날 수 있다. 이번 증례의 환자는 rituximab 치료를 시작하기 전에 HBV DNA를 확인하지 못하였지만 anti-HBc 양성이었기 때문에 잠재감염의 가능성이 있었다고 할 수 있다.

Rituximab은 B세포에 위치한 CD20 항원과 특이적으로 결합하여, B세포의 증식을 저해하고 사멸을 유도한다. 이를 통해 항체 의존성 세포독성의 장애를 유발함으로써 B형간염 바이러스에 대항하는 면역체계에 영향을 미치고, 결과적으로 바이러스 복제의 증식을 유발할 수 있다고 알려져 있다.⁵

HBsAg 음성 환자에서 rituximab을 사용하고 B형간염 바이러스의 재활성화가 발생했다는 국외 보고 이후,⁹⁻¹¹ 국내에서도 악성 림프종 환자에서 rituximab을 포함한 CHOP 항암치료 후에 B형간염 바이러스의 재활성화가 발생했다는 보고가 있었다(Table 1).⁵ 그러나, 이번 증례와는 달리 치료 전 anti-HBc의 양성 유무를 확인하지 못했고, 급성간염으로 진행하기 전에 항바이러스 제제를 투여하여 임상경과가 호전되었다는 차이가 있다. 이번 증례의 환자는 내원 당시 B형간염 바이러스의 재활성화와 함께 급성 간염이 동반되어 있었고, 항바이러스 제제를 투여하였음에도 불구하고 급격한 간기능의 악화와 함께 전격성 간부전으로 사망하였다.

Corticosteroid도 B형간염 바이러스의 재활성화에 영향을 미칠 수 있는 것으로 알려져 있고,¹² 이번 증례의 환자도 rituximab과 함께 prednisone이 포함된 CHOP 항암치료를 시행받았다. 하지만 Yeo 등¹³의 연구에서 볼 때 HBsAg 음성 림프종 환자에서 B형간염 바이러스의 재활성화는 CHOP만

을 시행한 군보다 R-CHOP을 시행한 군에서 의미있게 더 많이 나타났고, 따라서 이번 환자에서 B형간염 바이러스의 재활성화는 CHOP에 의한 것보다는 rituximab에 의한 것일 가능성이 높다고 할 수 있다.

HBsAg 음성인 환자에게 있어 anti-HBc가 양성일 때, 항암치료나 면역억제치료 전 항바이러스 제제의 사용에 대한 명확한 지침은 정립되지 않은 상태이다. 하지만, 잠재감염에서 체내에 낮은 수준의 B형간염 바이러스가 존재한다는 사실을 염두에 둘 때, 치료 기간 중 HBV DNA의 추적검사가 B형간염 바이러스의 재활성화를 예측하는데 도움을 줄 수 있는지에 대해서 고려해 볼 필요가 있다. Hui 등¹⁴이 HBsAg 음성환자에서 B형간염 바이러스의 재활성화 예측인자로 HBV DNA 추적검사를 권유하였지만, 아직까지 확실한 지침으로 정립되지는 않았다.

Rituximab같은 경우 사용 후 9개월에서 12개월까지도 면역억제 효과가 지속된다고 알려져 있고,¹⁵ 또한 본 증례와 같이 치료가 종료된 지 8개월 이상 경과한 시점에서 B형간염 바이러스의 재활성화가 발견되었다는 점을 감안할 때, 치료 도중뿐 아니라 치료가 끝난 이후에도 어느 시점까지 지속적인 추적관찰이 필요할 지에 관해서도 논의가 필요할 것으로 생각된다.

이번 증례는 HBsAg 음성/anti-HBs 양성이고, anti-HBc 양성인 환자에게서, rituximab을 포함한 항암치료 후 B형간염 바이러스가 재활성화되어 전격성 간염으로 진행하며 간부전으로 사망한 환자의 국내 첫 보고이다. 결론으로 HBsAg이 음성이라도 anti-HBc 양성이거나 잠재감염의 가능성이 있는 환자들에서는 항암치료나 면역억제 치료 후 수 개월이 지난 시점까지도 B형간염 바이러스가 재활성화될 수 있다는 사실을 인지해야 하고, 이러한 환자군에서 재활성화를 예측할 수 있는 인자와 항바이러스 예방요법의 필요성 유무에 대해서는 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Gupta S, Govindarajan S, Fong TL, Redeker AG. Spontaneous reactivation in chronic hepatitis B: patterns and natural history. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:562-568.
2. Conjeevaram HS, Lok AS. Occult hepatitis B virus infection: a hidden menace? *Hepatology* 2001;34:204-206.
3. Tsutsumi Y, Kanamori H, Mori A, et al. Reactivation of hepatitis B virus with rituximab. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4: 599-608.
4. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539.
5. Kim EB, Kim DS, Park SJ, Park Y, Rho KH, Kim SJ. Hepatitis B virus reactivation in a surface antigen-negative and antibody-positive patient after rituximab plus CHOP chemotherapy. *Cancer Res Treat* 2008;40:36-38.
6. Lim SM, Jang JW, Kim BW, et al. Hepatitis B virus reactivation during chlorambucil and prednisolone treatment in an HBsAg-negative and anti-HBs-positive patient with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Korean J Hepatol* 2008;14: 213-218.
7. Yeo W, Chan PK, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000;62:299-307.
8. Hu KQ. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *J Viral Hepat* 2002;9:243-257.
9. Dervite I, Hober D, Morel P. Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *N Engl J Med* 2001;344:68-69.
10. Sera T, Hiasa Y, Michitaka K, et al. Anti-HBs-positive liver failure due to hepatitis B virus reactivation induced by rituximab. *Intern Med* 2006;45:721-724.
11. Yamagata M, Murohisa T, Tsuchida K, et al. Fulminant B hepatitis in a surface antigen and hepatitis B DNA-negative patient with diffuse large B-cell lymphoma after CHOP chemotherapy plus rituximab. *Leuk Lymphoma* 2007;48:431-433.
12. Tur-Kaspa R, Burk RD, Shaul Y, Shafritz DA. Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:1627-1631.
13. Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009;27:605-611.
14. Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006;131: 59-68.
15. van der Kolk LE, Baars JW, Prins MH, van Oers MH. Rituximab treatment results in impaired secondary humoral immune responsiveness. *Blood* 2002;100:2257-2259.