

다발성골수종 환자에게서 B형간염에 면역이 있는 공여자로부터 동종조혈모세포 이식 후 발생한 B형간염의 역혈청전환 1예

부산대학교 의과대학 내과학교실

권보란 · 목정하 · 배정호 · 설희윤 · 설영미 · 송무곤 · 최영진 · 신호진 · 정주섭 · 조군제

Reverse Seroconversion of Hepatitis B following Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation from a Hepatitis Immune Donor in a Multiple Myeloma Patient

Bo Ran Kwon, M.D., Jung Ha Mok, M.D., Jung Ho Bae, M.D., Hee Yun Seol, Young Mi Seol, M.D., Moo-Kon Song, M.D., Young Jin Choi, M.D., Ho Jin Shin, M.D., Joo Seop Chung, M.D. and Goon Jae Cho, M.D.

Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

A 52-yr-old male with multiple myeloma underwent autologous stem cell transplantation in June 2002. In August 2004, the multiple myeloma had recurred. The patient received allogenic stem cell transplantation in September 2005. Before undergoing transplantation, the presence of HBsAb and the absence of HBsAg were noted. The patient underwent allogenic peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) from a sibling donor who was hepatitis surface antibody (HBsAb) positive and hepatitis surface antigen (HBsAg) negative. Nineteen months after the PBSCT, the liver function tests showed elevation of the aminotransferases. The patient was HBsAg positive and HBsAb negative. The liver biopsy specimen revealed hepatitis. The reactivation of a hepatitis B virus infection, in a hepatitis B immune patient, referred to as reverse seroconversion, is a rare complication of hematopoietic stem cell transplantation. (*Korean J Hematol* 2008;43:122-125.)

Key Words: Hepatitis B virus, Seroconversion, Multiple myeloma, Stem cell transplantation

서 론

조혈모세포이식을 시행하면 이식전처치와 이식편대숙주병 및 면역억제제로 인해 숙주의 면역이 억제되기 때문에 B형간염 바이러스 감염의 경과에 악영향을 미칠 수 있다.¹⁾ 이식으로 인해 손상된 면역체계의 회복은 수개월에서 수년이 걸리며 면역저하로 인하여 감염의 재활성화 등의 혈청학적 변화가 생길 수 있다. 동종

조혈모세포 이식 또는 자가골수이식 후에 드물게 B형간염 표면항체(HBsAb)가 사라지고 B형간염 표면항원(HBsAg)이 나타나는 감염의 역혈청전환이 보고되고 있다.²⁻⁹⁾ 자가골수이식 후 발생하는 역혈청전환(reverse seroconversion)의 기전은 HBsAb의 역가가 감소하여 HBsAb 음성으로 전환되어 면역을 소실한 뒤, B형간염 바이러스 감염에 의해 HBsAg이 나타나는 것으로 알려져 있고, 동종조혈모세포 이식 후 발생하는 감염의 혈청전환은 공여자의 B형간염에 대한 입양면역(adoptive

접수 : 2008년 4월 3일, 수정 : 2008년 6월 19일
승인 : 2008년 6월 23일
교신저자 : 정주섭, 부산광역시 서구 아미동 1가 10번지
☎ 602-739, 부산대학교병원 혈액종양내과
Tel: 051-240-7224, Fax: 051-254-3127
E-mail: hemon@pusan.ac.kr

Correspondence to : Joo Seop Chung, M.D.
Department of Internal Medicine, Pusan National University Hospital
10, Amidong 1-ga, Seo-gu, Busan 602-739, Korea
Tel: +82-51-240-7224, Fax: +82-51-254-3127
E-mail: hemon@pusan.ac.kr

immunity)과 연관이 있는 것으로 보고된 바 있다. 지금까지 보고된 동종조혈모세포 이식에서의 B형간염 역혈청전환은 HBsAb 음성인 공여자에서 이식 받은 경우에 주로 발생하였으며, B형간염에 면역이 있는 공여자로부터 동종조혈모세포 이식을 시행한 경우 간염의 역혈청전환은 아직 보고된 바가 없다.⁷⁾ 저자들은 이전에 B형간염 예방접종을 받아 면역력이 있던 다발성 골수종 환자에서 자가조혈모세포 이식 후 골수종이 재발하여 HBsAg 음성, HBsAb 양성인 형제로부터 동종조혈모세포 이식을 시행하였고, 동종조혈모세포 이식을 시행한 지 19개월이 지나 B형간염의 역혈청전환으로 인한 간염을 경험하였기에 보고하고자 한다.

증 례

56세 남자 환자가 2001년 7월 다발성골수종으로 진단받고, 2002년 6월 자가골수이식을 하였으나 2004년 8월 골수종이 재발하였다. 2004년 9월부터 12월까지 탈리도미드(100mg/일, 1~21일)-덱사메타손(40mg/일, 경구 또는 정맥주사, 1~4, 9~12일) 4주기 시행하고, 2005년 3월부터 6월까지 벨케이드(1.3mg/m², 정맥주사, 1, 4, 8, 11일)-탈리도미드(100mg/일, 경구, 1~21일) - 덱사메타손(40mg/일, 경구 또는 정맥주사, 1~4일, 9~12일) 4주기를 시행하였다. 이식전처치법으로 멜팔란 200mg/m² 정맥주사 후 2005년 9월 15일 동종조혈모세포이식을 하였다. 동종조혈모세포이식 19개월 후 아미노전이효소의 상승을 보여 내원하였다.

당뇨로 인슐린 투여 중이며, 가족력은 특이 사항 없었다. 30갑년의 흡연력 있었으며, 5년 전부터 금연하였다. 신장 170cm, 체중은 63kg이었고, 내원 당시 혈압 110/70mmHg, 체온 36°C, 맥박수 84회/분, 호흡수 20회/분으로 활력징후는 모두 정상이었다. 신체 진찰에서 만성 병색을 띠었다. 결막이 창백하였으며, 황달은 없었다. 경부정맥의 울혈이나 림프절 비대 소견은 없었고, 흉부 진찰 소견은 정상이었다. 복부에 압통이나 반발통은 없었고, 종물은 촉진되지 않았으며, 늑골 척추 각 압통도 없었다. 하지의 함몰부종은 없었고, 기타 신경학적 진찰에서 이상소견은 없었으며, 주관적 증상도 없었다.

말초혈액 검사에서 백혈구 5,390/mm³, 호중구 1980/mm³, 혈색소 8.0g/dL, 혈소판 80,000/mm³, 전해질 검사에서 나트륨/칼륨/염소 139/4.95/108mEq/L, 생화학 검사에서 혈청 요소질소 22.8mg/dL, 크레아티닌 2.1mg/dL, 칼슘/인 8.5/4.3mg/dL, 혈청 총단백/알부민 8.9/2.6g/

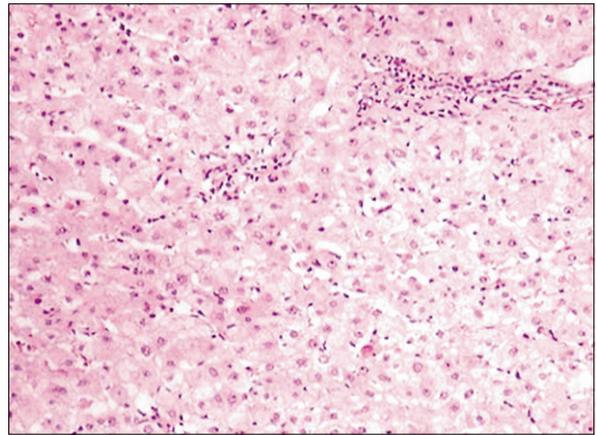


Fig. 1. Liver biopsy (H&E stain, x200).

dL, 소변검사에서 단백뇨 2+였다. 아스파르테이트 아미노전이효소(AST)/알라닌아미노전이효소(ALT) 93/120IU/L로 증가되어 B형간염 항원 및 항체 검사를 시행하였다. 동종조혈모세포 이식 전 시행한 2006년 7월 간염 혈청 검사에서 HBs Ag 음성, Anti-HBs Ab 양성이었으나 2007년 4월 HBs Ag 양성, Anti-HBs Ab 음성이므로 역혈청전환이 일어났다. HBe Ag 양성, Anti-HBe Ab 음성, Anti-HBc Ab IgM Equivocal, B형간염 바이러스 중합연쇄반응(polymerase chain reaction) 정량검사는 75,400IU/mL였다.

공여자는 환자의 형제였고, 간염 혈청검사소견은 HBs Ag 음성/Anti-HBs Ab 양성이었으며 이전에 B형간염 예방접종을 받았었다.

환자는 초음파 유도하 간생검을 실시하였고, 병리소견은 경한 염증과 림프구 침윤, 담즙 정체를 동반한 간염 소견을 보였다(Fig. 1). 환자는 경구 라미부딘(lamivudine) 100mg을 투여하고 외래 경과관찰 중이다.

고 찰

자가조혈모세포 이식 이후에는 주로 면역저하로 항체 역가가 낮아져 역혈청전환이 일어난다고 알려져 있다. 엄 등¹⁰⁾은 한국에서 자가조혈모세포 이식을 시행한 환자를 대상으로 간염의 혈청변화를 후향적으로 분석하였다. 이식 전 HBsAb가 양성인 110명의 환자 중 37명(34%)에서 HBsAb 소실이 있었고, 7명(5%)에서 역혈청전환이 일어나 자가골수이식 후의 혈청전환의 발생이 드물지 않게 일어났다. 그 중 5명은 급성간염증상이 나타났다. 단변수 분석결과 다발성 골수종으로

자가조혈모세포 이식을 시행한 경우 역혈청전환의 위험이 높았다($P=0.005$).

동종조혈모세포 이식 후에도 간염의 혈청전환이 보고되고 있다. Onozawa 등⁹⁾은 이식 전 anti-HBs 양성인 14명의 환자를 대상으로 동종조혈모세포 이식 후 anti-HBs titer를 관찰하였다. 모든 환자에서 anti-HBs titer가 감소하였으며, 7건의 역혈청전환 발생을 보고하였다. 만성 B형간염 환자가 HBsAg/Ab -/+인 공여자로부터 골수를 이식받았을 때, 환자의 HBsAg이 사라지고 HBsAb가 생겼다는 보고가 있으며, 이는 공여자의 면역체계 중 HBV-특이 세포 또는 특이 항체의 수동적인 전달로 설명하고 있다. 동종조혈모세포 이식에서 역혈청전환과 HBsAb의 소실은 HBsAg/Ab -/-인 donor에서 골수이식을 받은 경우에서 주로 발생하였다.^{7,9)}

Dhédin 등은 37명의 동종조혈모세포 이식 후 4건의 역혈청전환을 보고하였고,⁸⁾ 조혈 모세포 이식 후 역혈청전환의 발생은 6~52개월로 다양하였다.^{6,9)}

상기 환자는 자가조혈모세포이식 전 HBs Ag/Ab -/+로 면역이 있었고, 자가이식 후부터 다발성 골수종의 재발로 동종조혈모세포 이식을 받기 전까지 B형간염 표면항체가 존재하였다. 그리고 HBs Ag 음성, HBsAb 양성인 공여자로부터 동종조혈모세포 이식을 시행 후 역혈청전환이 발생하였다. 이는 B형간염에 면역이 있는 공여자로부터 조혈모세포이식을 받았음에도 불구하고 역혈청전환이 발생한 첫 번째 보고이다. 이 환자에서 자가이식과 동종조혈모세포 이식 두 가지를 모두 시행한 것이 역혈청전환의 발생 위험을 더 높이는지에 대하여서는 향후 연구가 필요하다.

한국은 B형간염의 만연지역으로, 1985년부터 국내에서 B형간염 백신 접종이 본격적으로 실시되어 HBs Ag 보유율이 감소하고 있으나, 1998 국민 건강 영양조사에 따르면 HBs Ag 양성률 남성 5.1%, 여성 4.1%로 보고되었다.¹¹⁾ 높은 B형간염 유병률로 인해 조혈모세포 이식을 시행 후 간염의 재활성화나 면역소실 및 역혈청전환에 대한 주의가 필요하다.

요 약

52세의 남자가 다발성골수종으로 진단받고 2002년 6월 자가조혈모세포 이식을 시행하였으나 2004년 8월 골수종이 재발하여 2005년 10월 동종조혈모세포 이식을 시행하였다. 이식 전 B형간염 바이러스 표면 항원은 없었고, 표면항체는 양성이었다. 환자는 B형간염

표면항체가 양성인 형제에게서 말초 혈액 조혈모세포를 기증받아 동종조혈모세포 이식을 시행하였다. 동종조혈모세포 이식 19개월 후, 간기능검사에서 아미노전환효소가 상승되어 내원하였고, B형간염 표면항원이 나타나고, 표면항체가 소실되었다. 간조직검사는 간염 소견을 보였다. B형간염에 면역이 있던 환자에서 간염이 재활성화되는 것을 간염의 역혈청전환이라고하며, 이것은 조혈모세포 이식의 드문 합병증이다.

참 고 문 헌

- 1) Lawrence GL. Immune recovery after bone marrow transplantation. *Hematol Oncol Clin N Am* 1990;4: 659-75.
- 2) Senecal D, Pichon E, Dubois F, Delain M, Linassier C, Colombat P. Acute hepatitis B after autologous stem cell transplantation in a man previously infected by hepatitis B virus. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:1243-4.
- 3) Hui CK, Sun J, Au WY, et al. Occult hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell donors in a hepatitis B virus endemic area. *J Hepatol* 2005;42: 813-9.
- 4) Goyama S, Kanda Y, Nannya Y, et al. Reverse seroconversion of hepatitis B virus after hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2002;43: 2159-63.
- 5) Ma SY, Lau GK, Cheng VC, Liang R. Hepatitis B reactivation in patients positive for hepatitis B surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2003;44:1281-5.
- 6) Knöll A, Boehm S, Hahn J, Holler E, Jilg W. Reactivation of resolved hepatitis B virus infection after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:925-9.
- 7) Kempinska A, Kwak EJ, Angel JB. Reactivation of hepatitis B infection following allogeneic bone marrow transplantation in a hepatitis B-immune patient: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2005;41:1277-82.
- 8) Dhédin N, Douvin C, Kuentz M, et al. Reverse seroconversion of hepatitis B after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective study of 37 patients with pretransplant anti-HBs and anti-HBc. *Transplantation* 1998;66:616-9.
- 9) Onozawa M, Hashino S, Izumiyama K, et al. Progressive disappearance of anti-hepatitis B surface antigen antibody and reverse seroconversion after allo-

genic hematopoietic stem cell transplantation in patients with previous hepatitis B virus infection. *Transplantation* 2005;79:616-9.

- 10) Uhm JE, Kim K, Lim TK, et al. Changes in serologic markers of hepatitis B following autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Mar-*

row Transplant 2007;13:463-8.

- 11) Lee DH, Kim JH, Nam JJ, Kim HR, Shin HR. Epidemiological findings of hepatitis B infection based on 1998 National Health and Nutrition Survey in Korea. *J Korean Med Sci* 2002;17:457-62.
-