

이식 전 B형 간염 표면항원 양성인 환자에서 시행한 신장이식 후 임상 경과

¹세브란스병원 장기이식센터 및 ²연세대학교 의과대학 장기이식연구소

안형준¹ · 김명수^{1,2} · 김순일^{1,2} · 이종훈² · 주만기¹ · 김유선^{1,2} · 전경옥¹ · 김현정¹

Clinical Outcome of Renal Transplantation in Patients with Positive Pretransplant Hepatitis B Surface Antigen

Hyung Joon Ahn, M.D.¹, Myoung Soo Kim, M.D.^{1,2}, Soon Il Kim, M.D.^{1,2}, Jong Hoon Lee, M.D.², Man Ki Ju, M.D.¹, Yu Seun Kim, M.D.^{1,2}, Kyung Ock Jeon, R.N.¹ and Hyun Jung Kim, R.N.¹

¹Department of Transplantation Surgery, Severance Hospital Transplantation Center and ²The Research Institute for Transplantation, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The natural history of renal transplant recipients with positive HBs Ag is still unclear and unpredictable. Liver-related morbidity and mortality after long-term immunosuppression need clinical challenges. We retrospectively investigated the clinical outcome of pre-transplant HBs Ag positive renal recipients in a single transplant center located in endemic area. **Methods:** After excluding post-transplant de novo HBV infected, and peri-transplant anti-hepatitis C virus positive recipients, the clinical outcome of 1,816 recipients was examined by the nature of pre-transplant HBs Ag positivity. **Results:** Pre-transplant HBs Ag positivity was documented in 61 recipients (M/F=47/14). During mean follow up of 71.61 ±54.14 months, 24 recipients died (6 by infection, 12 by hepatic failure, 2 by hepatocellular carcinoma, 2 by other malignancies, 1 by suicide, 1 by gastrointestinal bleeding). In 14 recipients (58.3%), death was related to liver-associated reasons. The 10-year patient survival rates in HBs Ag negative and positive groups were 90.0% and 62.6%, respectively ($P < 0.0001$). The 10-year graft survival rates in HBs Ag negative and positive groups were 82.0% and

55.6%, respectively ($P < 0.0001$). When pre-transplant HBV DNA viral load by PCR was positive or when the level of post-transplant HBV-DNA viral load flared up, we started lamivudine therapy since 1997. Seventeen recipients received daily 100 mg lamivudine. The mean duration of patients survival with (n=17) and without (n=44) lamivudine therapy was 104.3±45.6 and 59.0±51.2 months, respectively ($P = 0.003$). The 10-year patient survival rates in patients with and without lamivudine therapy were 80.7% and 55.4%, respectively ($P = 0.0698$). **Conclusion:** Overall patient and graft survival in patients with positive pre-transplant HBs Ag was lower than negative recipients. Although, statistically not significant, lamivudine therapy showed a marginally positive impact on the survival of patients with pre-transplant positive HBs Ag. (*J Korean Soc Transplant* 2006;20:79-83)

Key Words: Pre-transplant HBs antigen, Renal transplantation, Lamivudine

중심 단어: 이식 전 B형 간염, 신장이식, 라미부딘

서 론

이식 전 B형 간염 표면항원 양성인 신수여자의 이식 후 자연경과는 아직 충분히 규명되지 않았으나 분명한 것은 장기간에 걸친 면역억제제의 사용으로 인한 간염 바이러스의 증식과 동반되는 간기능 부전이 이식 후 수여자의 이환율과 사망률을 증가시킨다는 사실이다.(1) 그러나 다행스러운 것은 말기 신부전 환자에서 B형 간염 바이러스의 감염 빈도는 B형 간염 백신 및 재조합 적혈구 생성인자의 사용으로 과거보다 감소하고 있다.(2,3) 문헌에 의하면 B형 간염 수여자의 이식 후 생존율은 계속해서 투석을 받는 말기 신부전 환자에 비해 우수하지만,(4) 신기능이 정상인 환자군에 비하면 간질환 관련 사망률이 높다고 한다.(5,6) 그러나 최근 들어 라미부딘(Lamivudine)의 적극적인 사용으로 B형 간염 바이러스의 증식이 억제되고, 이에 따라 환자의 생존율이 높아지리라는 기대를 하고 있다. 본 연구에서는 이식 전 B형 간염 표면항원 양성 환자의 신장이식 후 성적을 후

책임저자 : 김유선, 서울시 서대문구 신촌동 134번지
연세대학교 의과대학 외과학교실, 120-752
Tel: 02-2228-2115, Fax: 02-313-8289
E-mail: yukim@yumc.yonsei.ac.kr

본 논문은 2005년도 연세대학교 의과대학 장기이식연구소의 연구비 지원으로 이루어졌음.

향적으로 분석하고 라미부딘 사용여부에 따른 이식 성적에 대하여 조사하고자 하였다.

방 법

1979년 4월부터 2003년 12월까지 세브란스병원 장기이식 센터에서 시행한 신장이식 환자 2,284예 중에서 이식수술 후 B형 간염 감염, 수술 전후 항 C 형 간염항체 양성인 경우를 제외한 1,816예의 임상 기록을 후향적으로 조사하였다. 수술 후 면역억제제는 1984년 이전에는 스테로이드와 azathioprine을 사용하였으며 그 이후에는 calcineurin 억제제와 스테로이드 그리고 azathioprine을 사용하였으며 1997년 이후에는 azathioprine을 mycophenolic acid로 대체하여 사용하였다. 수술 후 간기능 검사는 기본적으로 1년마다 시행하였

으며, 라미부딘은 1997년부터 이식 전 HBV-DNA-PCR 양성인 경우와 이식 후 HBV-DNA 역가의 상승이 있는 경우에 사용하였다. 통계분석은 SPSS 12.0을 사용하였으며, B형 간염 표면항원 양성군과 음성군의 비교에는 카이검정 및 t 검정을, 생존율 분석에는 Kaplan-Meier 법을 사용하였다.

결 과

1) 임상적 특징

조사 대상군 1,816예 중에서 이식 전 B형 간염 표면항원 양성은 61예였으며(남/여=47/14), 평균 추적관찰 기간은 71.6±54.1개월, 평균 연령은 34.8±9.5세였다. 추적기간 중 24명이 사망하였으며(감염 6명, 간기능 부전 12명, 간세포암 2명, 위암 1명, 자궁경부암 1명, 위장관 출혈 1명, 자살

Table 1. Characteristics of study population

	Pre-transplant hepatitis B surface antigen status		
	Negative group (n=1,755)	Positive group (n=61)	P-value
Age	36.8±11.7	34.8±9.5	N.S.
Sex (M/F)	1,179/576 (67.2%/32.8%)	47/14 (77%/23%)	N.S.
Hepatic failure	0	12	
Graft status (function/loss)	1,314/441 (74.9%/25.1%)	19/42 (31.1%/68.9%)	< 0.05
Patients status (live/death)	1,592/163 (90.7%/9.3%)	37/24 (60.7%/39.3%)	< 0.05
LRD/LURD/cadaveric	905/797/53 (51.6%/45.4%/3.0%)	36/25/0 (59.0%/41.0%)	N.S.
Acute rejection (no/yes)	1,182/575 (67.2%/32.8%)	44/17 (72.1%/27.9%)	N.S.
Graft survival duration (months)	100.2±54.5	71.6±54.1	< 0.05
Patient survival duration (months)	100.6±54.5	71.6±54.1	< 0.05

N.S. = not significant; LRD = living related donor; LURD = living unrelated donor.

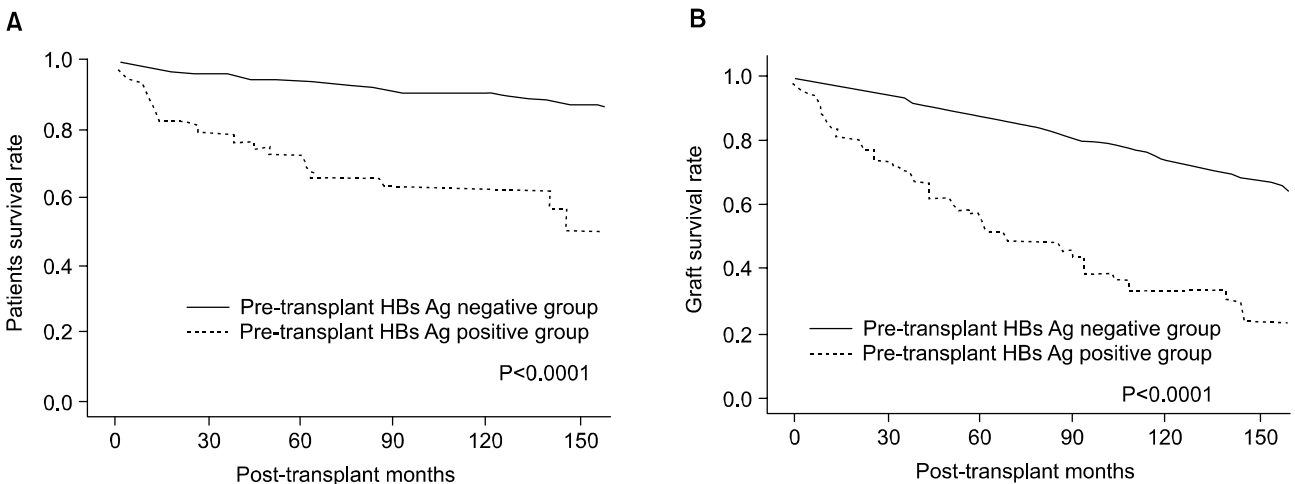


Fig. 1. (A) Patient survival rates in patients with pre-transplant HBs Ag positive and negative group, (B) Graft survival rates in patients with pre-transplant HBs Ag positive and negative group.

Table 2. Change of immunosuppression when HBV-DNA titer flared up

Pt	Sex/age	Tx year	IS before lamivudine therapy	IS change*	IS after lamivudine therapy	Status of survival	Duration of survival
5	M / 30	2002	F+S+M	Yes	F+S	Live	44
6	M / 63	2001	C+S	No	C+S	Live	53
1	M / 26	1999	C+S	No	C+S	Death	38
7	F / 28	1999	C+S+M	Yes	C+S	Live	71
8	F / 47	1999	C+S	No	C+S	Live	72
9	M / 19	1999	C+S+M	Yes	C+S	Live	80
2	M / 37	1998	C+S+M	Yes	C+S	Death	60
3	M / 42	1997	C+S+M	No	C+S+M	Death	61
11	M / 41	1996	C+S	No	C+S	Live	107
10	M / 26	1994	C+S	No	C+S	Live	94
12	M / 36	1994	C+S+A	Yes	C+S	Live	135
4	F / 34	1993	C+S+A	No	C+S+M	Death	139
14	M / 42	1992	C+S	No	C+S	Live	161
13	M / 29	1991	C+S	No	C+S	Live	144
15	M / 32	1991	C+S	No	C+S	Live	170
16	M / 29	1991	C+S+A	Yes	C+S	Live	172
17	M / 28	1991	C+S	No	C+S	Live	172

Tx = transplantation, IS = immunosuppression (C: cyclosporine, S: steroids, M: mycophenolic acid, F: tacrolimus, A: azathioprine). *When HBV-DNA titer flared up.

1명), 사망원인 중 14명(58.3%)이 간질환 관련 사망이었다. 이식 후 1년 이내 조기 사망한 경우는 총 8명이었으며, 조기 사망의 원인으로는 감염 3명, 간기능 부전 4명, 위장관 출혈 1명이었다. 단변량 분석을 통해 B형 간염 표면항원 음성군과 양성군을 비교해 보면 이식신 생존기간 및 환자 생존기간에서 의미있는 차이를 보였으며, 이식신 부전 및 환자의 사망 유무에서도 의미있는 차이를 보였다(Table 1).

2) 수여자 및 이식신 생존율

이식 전 B형 간염 표면항원 양성군과 음성군의 10년 환자 생존율은 각각 62.6%, 90.0%로 의미있는 차이를 보였다(Fig. 1A)($P < 0.0001$). 각 군의 10년 이식신 생존율의 비교에서도 각각 55.6%, 82.0%로 의미있는 차이를 보였다(Fig. 1B)($P < 0.0001$).

3) 라미부딘 사용 효과

본원의 경우 1997년부터 이식 전 HBV-DNA-PCR이 양성인 경우와 이식 후 HBV-DNA의 급격한 상승이 있는 경우 라미부딘을 사용하였다. 이식 후 HBV DNA 역가의 상승은 18명에서 관찰되었으며, 그 중 5명은 이식 전 HBV-DNA 음성이었고, 2명은 이식 전 HBV-DNA 양성이었으며 그 외 11명에서는 이식 전에 DNA 검사를 시행하지 않았다. 한 명을 제외한 17명에서 라미부딘 100 mg/일을 복용하였다. HBV-DNA 역가 상승 시 라미부딘을 사용하면서 면역억제제 조

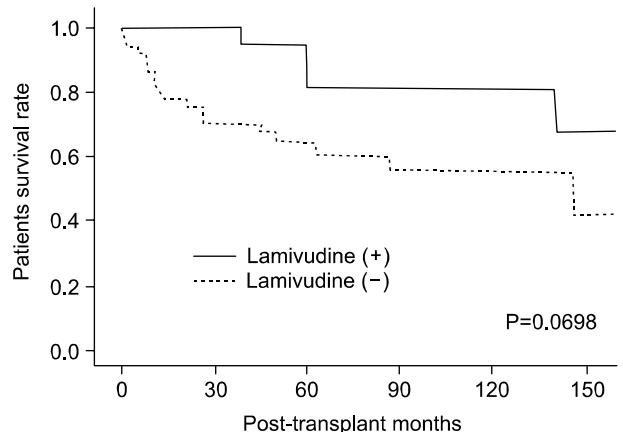


Fig. 2. Patient survival rates in patients with or without lamivudine therapy.

절을 하였다(Table 2). 라미부딘을 사용한 17명 중 8명에서 항 대사성 면역억제제를 사용하고 있었으며, 이 중 6명에서 항 대사성 면역억제제의 사용을 중단하였다(mycophenolic acid (MPA) 중단 5명, azathioprine 중단 1명). 생존 기간의 평균 비교 분석에서 라미부딘 사용군(n=17)과 미사용군(n=44)은 각각 104.3±45.6개월, 59.0±51.2개월로 의미 있는 차이를 보였다($P=0.003$). 라미부딘 사용군과 미사용군의 10년 환자 생존율은 각각 80.7%와 55.4%였다(Fig. 2)($P= 0.0698$).

고찰

신장이식 후 B형 간염 환자에서 장기간에 걸친 면역억제제 사용에 의한 간기능의 악화는 임상적으로 매우 중요한 문제라 할 수 있다. 과거의 문헌을 살펴보면, B형 간염 수여자의 심각한 이환을 및 사망률을 고려해 볼 때 이러한 조건은 상대적인 신장이식의 금기로 여겨져 왔다.(7) 본 연구에서도 B형 간염 표면항원 양성인 수여자는 음성인 경우보다 낮은 10년 환자 생존율을 보였으며(62.62% vs. 90.01%), 이는 여러 문헌의 보고와 일치하는 소견이다.(8-10) Fabrizi 등(11)은 여러 문헌의 메타 분석(meta-analysis)을 통해 신이식 수여자의 B형 간염 바이러스 표면 항원 양성인 사망률(relative risk=2.49, 95% confidence interval: 1.64~3.78)과 이식신 생존율(relative risk=1.44, 95% confidence interval: 1.02~2.04)에 영향을 미치는 의미있는 독립적인 위험인자라고 보고하였다. B형 간염 수여자의 예후에 관한 초기 문헌을 보면, B형 간염 음성군보다 예후가 불량하거나 비슷하다는 상반되는 보고들이 있었으나,(12-17) 이는 B형 간염의 경과가 서서히 진행되기 때문으로, 초기 문헌들은 주로 단기기간인 5년 생존율을 조사했기 때문으로 생각된다. B형 간염의 치료제로 사용되는 라미부딘은 간효소의 안정화 및 B형 간염 바이러스 증식을 억제하는 효과가 있으며, 최근들어 라미부딘을 사용함으로써, 많은 문헌에서 신장이식 후 생존율의 향상을 보고하고 있다.(18-20) 본 연구에서 라미부딘 사용군과 미사용군의 10년 환자 생존율은 각각 80.7%와 55.4%로 비록 통계학적으로는 의미가 없으나(P=0.0698), 긍정적인 효과의 경향은 보이고, 라미부딘 사용군에서 평균 생존 기간이 104.3±45.6개월로 미사용군 59.0±51.2개월보다 의미있게 연장되었다. 본 연구의 단점으로는 HBV-DNA 검사가 임상적으로 이루어지지 않던 시기에 이식을 받은 환자에게서 라미부딘의 투여가 B형 간염이 상당히 진행된 후에 투여되었을 가능성이 있다는 것이다. 이런 점을 고려하더라도 본 연구에서 라미부딘의 사용은 B형 간염 환자의 이식 후 환자 생존율에 긍정적인 효과가 있음을 확인할 수 있었다. Chan 등(20)은 라미부딘의 선행(preemptive)사용을 통해 B형 간염 양성군에서도 음성군과 유사한 환자 생존율을 보고하였고, 신장이식 후 가능한 빨리 라미부딘을 사용하는 것이 환자 생존율을 향상시킨다고 결론지었다. 박 등(21)은 B형 간염 표면항원 양성인 신장이식 수여자 17예에서 라미부딘을 사용한 결과 HBV-DNA 역가의 감소와 간효소의 정상화에 효과적이라고 보고하였다.

결론

B형 간염 표면항원 양성인 환자에서 신장이식 후 환자 생존율 및 이식신 생존율은 음성군에 비해 열등한 결과를

보였다. 그러나 라미부딘을 사용한 환자군에서 평균 생존 기간이 미사용군보다 의미있게 연장되어 라미부딘의 사용이 신이식 환자의 생존율을 향상시킬 수 있을 것이라 생각한다. 따라서 B형 간염 표면항원 양성인 환자에서 신장이식은 금기가 아니며, 이식 전부터 라미부딘을 사용하고 이식 후에도 계속 사용함으로써 신장이식의 결과를 향상시킬 수 있을 것이라 생각한다.

참고 문헌

- 1) Degos F, Lugassy C, Degott C, Debure A, Carnot F, Theirs V, Tiollais P, Kreis H, Brechot C. Hepatitis B virus and hepatitis B-related viral infection in renal transplant recipients. A prospective study of 90 patients. *Gastroenterology* 1988;94:151-6.
- 2) Crosnier J. Hepatitis B in haemodialysis: vaccination against HBS antigen. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1981;18:231-40.
- 3) Casati S, Campise M, Ponticelli C. Correction of anaemia with recombinant human erythropoietin despite low serum ferritin. *Nephrol Dial Transplant* 1991;6:452-4.
- 4) Harnett JD, Zeldis JB, Parfrey PS, Kennedy M, Sircar R, Steinmann TI, Guttman RD. Hepatitis B disease in dialysis and transplant patients. Further epidemiologic and serologic studies. *Transplantation* 1987;44:369-76.
- 5) Perrillo RP. Hepatitis B and renal transplantation: securing the sword of damocles. *Hepatology* 2002;36:1041-5.
- 6) Fabrizi F, Martin P, Ponticelli C. Hepatitis B virus and renal transplantation. *Nephron* 2002;90:241-51.
- 7) Pirson Y, Alexandre GP, Ypersele C. Long-term effect of HBs antigenemia on patient survival after renal transplantation. *N Engl J Med* 1977;296:194-6.
- 8) Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, Sylla C, Benalia H, Fretz C, Thibault V, Cadranel JF, Bernard B, Opolon P, Coriat P, Bitker MO. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999;29:257-63.
- 9) Morales JM, Dominguez-Gil B, Sanz-Guajardo D, Fernandez J, Escuin F. The influence of hepatitis B and hepatitis C virus infection in the recipient on late renal allograft failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 3):iii72-6.
- 10) Breitenfeldt MK, Rasenack J, Berthold H, Olschewski M, Schroff J, Strey C, Grotz WH. Impact of hepatitis B and C on graft loss and mortality of patients after kidney transplantation. *Clin Transplant* 2002;16:130-6.
- 11) Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Kanwal F, Dulai G. HBsAg seropositive status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant* 2005;5:2913-21.
- 12) Parfrey PS, Forbes RD, Hutchinson TA, Beaudoin JG, Dauphinee WD, Hollomby DJ, Guttman RD. The clinical and pathological course of hepatitis B liver disease in renal transplant recipients. *Transplantation* 1984;37:461-6.

-
- 13) Rao KV, Kasiske BL, Anderson WR. Variability in the morphological spectrum and clinical outcome of chronic liver disease in hepatitis B-positive and B-negative renal transplant recipients. *Transplantation* 1991;51:391-6.
- 14) Kim YS, Kim SI, Suh JS, Chon CY, Park K. Renal transplantation is not contraindicated in hepatitis B surface antigen positive patients. *Transplant Proc* 1992;24:1541-2.
- 15) Tang S, Lo CM, Chan TM, Lai KN. Early detection of hepatocellular carcinoma in hepatitis-B-positive renal transplant recipients. *J Surg Oncol* 1999;72:99-101.
- 16) Grekas D, Dioudis C, Mandraveli K, Alivanis P, Alexiou S, Derveniotis V, Hatzibaloglou A, Tourkantonis A. Renal transplantation in asymptomatic carriers of hepatitis B surface antigen. *Nephron* 1995;69:267-72.
- 17) Pol S, Debure A, Degott C, Carnot F, Legendre C, Brechot C, Kreis H. Chronic hepatitis in kidney allograft recipients. *Lancet* 1990;335(8694):878-80.
- 18) Fabrizi F, Dulai G, Dixit V, Bunnapradist S, Martin P. Lamivudine for the treatment of hepatitis B virus-related liver disease after renal transplantation: meta-analysis of clinical trials. *Transplantation* 2004;77:859-64.
- 19) Thabut D, Thibault V, Bernard-Chabert B, Mouquet C, Di Martino V, Le Calvez S, Opolon P, Benhamou Y, Bitker MO, Poynard T. Long-term therapy with lamivudine in renal transplant recipients with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1367-73.
- 20) Chan TM, Fang GX, Tang CS, Cheng IK, Lai KN, Ho SK. Preemptive lamivudine therapy based on HBV DNA level in HBsAg-positive kidney allograft recipients. *Hepatology* 2002;36:1246-52.
- 21) Park SK, Yang WS, Lee YS, Jung HH, Chang JW, Choi HJ, Han DJ, Park JS. Outcome of renal transplantation in hepatitis B surface antigen-positive patients after introduction of lamivudine. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2222-8.
-