

## B형간염 표면항체 양성인 환자에서 간이식 후 B형간염 재발에 대한 예방법으로서 B형간염 면역글로불린과 라미부딘의 효과 비교

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 일반외과

이광웅 · 박재범 · 조재원 · 김성주 · 송건도 · 최성호 · 허진석 · 김용일 · 이병봉 · 김정한 · 이석구

### Prophylaxis against Hepatitis B Recurrence Following Liver Transplantation in HBsAg(+) Patients: Hepatitis B Immune Globulin vs Lamivudine<sup>®</sup>

Kwang-Woong Lee, M.D., Jae Berm Park, M.D., Jae Won Joh, M.D., Sung Joo Kim, M.D., Geon Do Song, M.D., Seong Ho Choi, M.D., Jin Seok Heo, M.D., Yong Il Kim, M.D., Byung Boong Lee, M.D., Jeong Han Kim, M.D. and Suk Koo Lee, M.D.

**Purpose:** Thanks to hepatitis B immune globulin (HBIG) and antiviral agents such as Lamivudine<sup>®</sup>, HBV cirrhosis is no longer a contraindication of liver transplantation. Actually it is frequent indication for liver transplantation in Korea. However, to date, the most effective HBV prophylaxis regimen has not been determined. The purpose of this study was to evaluate whether the regimen consisting of lamivudine and one-week HBIG for the hepatitis B virus (HBV) prophylaxis following liver transplantation is as effective as a long-term therapy of high dose HBIG.

**Methods:** From May 1996 to December 1999, 58 patients among a total of 80 cases of liver transplantation were hepatitis B surface antigen positive preoperatively. They were grouped into two protocol regimens, the HBIG group and the Lamivudine<sup>®</sup> combination group, at random. 43 patients (19 patients in the HBIG group, twenty four patients in the Lamivudine<sup>®</sup> combination group) who survived more than 90 days were included in this study. The recurrence was defined as the conversion of HBs-Ag from negative to positive.

**Results:** There was no statistical significance between the two groups in regards to age, sex or the preoperative positive rate of HBeAg. The mean follow-up duration was 27 months (range from 6-55). Of the 43 patients, 5 patients were converted to HBs-Ag positive in serum; two were in the

HBIG group and three in the Lamivudine<sup>®</sup> combination group. There was no statistical significance in HBV recurrence rate between the two groups (p=0.97).

**Conclusion:** The combined therapy of lamivudine and one week HBIG has an effect equivalent to a long term therapy of high dose HBIG in HBV prophylaxis following liver transplantation. (J Korean Surg Soc 2001;60:640-643)

**Key Words:** HBV recurrence, Prophylaxis, Liver transplantation, Hepatitis B Immune globulin, Lamivudine<sup>®</sup>

**중심 단어:** B형간염의 재발, 예방, 간이식, B형간염 면역글로불린, 라미부딘

Department of Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

### 서론

만성 B형간염 바이러스 감염에 의한 말기 간 질환은 과거, 간이식 후 B형간염의 재발과 뒤이은 만성 간염 또는 간경화로 인하여 상대적 금기로 여겨져 왔다. 특히 활동성 바이러스 복제 상태인 환자에서 이식 시에 B형간염 바이러스 재감염의 위험이 더 크고 B형간염 바이러스 재감염 후의 생존율도 더 낮은 것으로 보고되고 있다. 그러나 최근 여러 가지 예방법이 발달함에 따라 B형간염은 더 이상 간이식의 금기증으로 여겨지지 않고 있다. 최근까지 간이식 후 B형간염 바이러스 재감염을 막기 위해 주로 B형간염 면역글로불린(hepatitis B immune globulin, HBIG)에 의한 수동 면역 요법을 사용해 왔다. 그러나 새로운 nucleoside analogue (라미부딘, Lamivudine<sup>®</sup>)에 의한 항바이러스 치료(antiviral therapy)가 HBV-DNA를 낮추며 B형간염 환자에서 조직학적인 호전을 나타내는 등 효과적인 것으로 알려지면서(I) B형간염 면역 글로불린에 의한 수동면역 외에 라미부딘에 의한 항바이러스 요법이나 이들의 병합요법 등 다양한 방법들이 사용되고 있다. 그러나 이 중 어떤 방법이 가장 효율적인 지에 대해서는 논란이 있어 왔다. 이에 본 연구에서는 만성 B형간염 환자

책임저자 : 이석구, 서울시 강남구 일원동 50번지, ☎ 137-710  
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 일반외과  
Tel: 02-3410-3464, Fax: 02-3410-0040  
E-mail: sklee2@samsung.co.kr

접수일 : 2000년 11월 16일, 게재승인일 : 2001년 4월 11일

에서 간이식 후 B형간염 바이러스의 재감염 예방 측면에서 일주일이라는 비교적 짧은 기간 동안만 HBIG을 병합하는 ‘라미부딘 병합요법’과 일반적으로 많이 사용되는 고단위의 HBIG을 사용하는 ‘HBIG 요법’간의 효과를 비교하여 효과적인 예방법을 찾고자 하였다.

**방 법**

1996년 5월부터 1999년 12월까지, 총 80명의 간이식환자 중에 수술 전 B형간염 표면 항체가 양성인 58명(사체 간이식 54명, 생체 간이식 4명)의 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자 58명 중에 90일 이상 생존한 43명(HBIG군 19명, 라미부딘 병합 요법군 24명)의 환자를 대상으로 1년 이상 경과를 추적하였다.

표준 면역 억제요법은 연구 초기에는 steroid, azathioprine과 cyclosporine의 삼중요법을 사용하였으며, 최근에는 tacrolimus, Mycophenolate Mofetil와 steroid의 삼중요법을 주로 사용하였다. 대상 환자 58명은 수술 전 무작위 추출에 의해 HBIG군(N=27)과 라미부딘 병합 요법군(N=31)으로 나뉘어졌다. HBIG군에서는 간 이식 중 무간기(anhepatic phase)동안에 HBIG (Hepa-big, Green Cross Pharmacy, Seoul, Korea) 10,000 IU을 정맥 투여했고, 수술 후 6일간 매일 10,000 IU씩 투여하고, 첫 번째 달에는 매주 10,000 IU씩 투여했으며 첫 한 해 동안 매달 1회 10,000 IU씩 투약했다. 두 번째 해부터는 anti-HBsAg titer가 200 IU/L 미만일 때마다 HBIG 2,000 내지 4,000 IU을 추가 투여했다.

라미부딘 병합 요법군에서는 수술 전 최소한 4주간 1일 라미부딘 100~150 mg을 복용하였고, 수술 중 무간기에 HBIG 10,000 IU을 정맥투여하고, 수술 후 6일간 매일 HBIG 10,000 IU을 투여했으며, 경구 투여가 원활해지는 수술 후 5일째부터 라미부딘을 다시 복용하기 시작하여 수술 후 6일째까지 HBIG을 중복 투약하고 이후 라미부딘만을 지속적으로 복용하였다.

예방치료의 효과는 간기능검사(Liver Function test), B형간염 바이러스 혈청 표지(HBV serologic marker), PCR (polymerase chain reaction-based test)과 바이러스 DNA의 in-situ hybridization에 의한 복제력(replicative activity)을 통해 평가하였다. 입원기간 중에는 격주로, 그 후에는 1달에 한 번씩 바이러스 상태(viral status)를 검사하였다. 재발은 B형 표면 항체 음성에서 양성으로의 전환으로 정의하였으며 재발률의 차이를 비교하기 위해 Kaplan-Meier법을 이용하여 재발 없는 생존도(recurrence free survival)를 계산하였고, log rank test를 이용하여 재발률의 차이를 비교하였다. 두 군 간의 임상적 특성은 Chi-square test를 이용하여 비교하였다.

**결 과**

대상 환자 43명의 평균 나이는 45.6세(범위 19~61세)였으며, 남녀 성비는 3.8 : 1이었다. 경과 추적기간은 평균 27개월(6~55개월)이었다. 이 중 HBIG군에서 2명, 라미부딘 병합군에서 3명이 1년 이내에 사망하였고, 그 외 38명의 1년 이상의 추적을 하였다. 25명(58%)의 환자들이 수술 전 HBeAg(+)였으며, 19명(44%)의 환자들이 수술 전 HBV-DNA 양성이었다. 두 군 간의 연령, 성비, 수술 전 HBeAg 양성률에 통계학적으로 유의한 차이는 없었으나 수술 전 HBV-DNA는 HBIG군에서 13명(68%)이 양성인 반면 라미부딘 병합군에서는 6명(25%)이 양성이어서 통계학적으로 유의하게 라미부딘 병합군에서 수술 전 HBV-DNA 양성률이 낮았다(Table 1).

성공적인 간이식 1주 후, 모든 환자들이 anti-HBsAb(+)였으며 혈청 titer는 1,000 IU/L 이상이였다. 이식 전 바이러스 복제가 활동적(active viral replication)이었던 19명의 환자들은 모두 혈청 음성 상태로 전환되었었다.

그러나, 이들 환자들 중에 HBIG군 2명과 라미부딘 병합 요법군 3명에서 HBsAg(+)로 전환되어 총 5명에서 재발되어 재발률은 11.6%이었다(Table 2).

이들 다섯 명은 모두 B형간염 관련 간경화로 간 이식 받은 환자로 각각은 이식 후 37개월(#1), 19개월(#2), 35개월(#3), 19개월(#4), 7개월(#5)에 재발하였다. 이중 37개월에 재발된 환자(#1)는 이식 후 37개월 당시 anti-HbsAb titer 109.5였으며, 42개월에 HBeAg 양성을 나타냈으며 HBV-

**Table 1.** Clinical characteristics of long term follow-up patients

|                           | HBIG group<br>(n=19) | Lamivudine<br>combination<br>group (n=24) | Total<br>(n=43)  |
|---------------------------|----------------------|---|------------------|
| Age                       | 44.8 (32~61)         | 46.3 (19~58)                              | 45.6 (19~61)     |
| Sex (M : F)               | 16 : 3               | 18 : 6                                    | 3.8 : 1 (34 : 9) |
| F/U duration<br>(Month)   | 24.8 (6~55)          | 28.8 (12~49)                              | 27 (6~55)        |
| Cadaveric vs<br>living    | 17 : 2               | 24 : 0                                    | 41 : 2           |
| PreOp.<br>HBeAg(+)        | 12                   | 13  | 25               |
| PreOp.<br>HBV-DNA(+)*     | 13                   | 6   | 19               |
| Expired after<br>6 months | 2                    | 3   | 5                |

\*Statistically different between two groups.

Table 2. Profile of HBV recurrence patients

|                                   | HBIG group |    | Lamivudine group |    |    |
|-----------------------------------|------------|----|------------------|----|----|
|                                   | #1         | #2 | #3               | #4 | #5 |
| Duration until Recurrence (month) | 37         | 19 | 35               | 19 | 7  |
| PreOp. HBeAg(+)                   | +          | +  | +                | -  | -  |
| PreOp. HBV-DNA(+)                 | -          | +  | -                | -  | -  |
| PostOp. HBeAg(+)                  | +          | -  | -                | +  | -  |
| PostOp. HBV-DNA(+)                | -          | +  | -                | +  | +  |

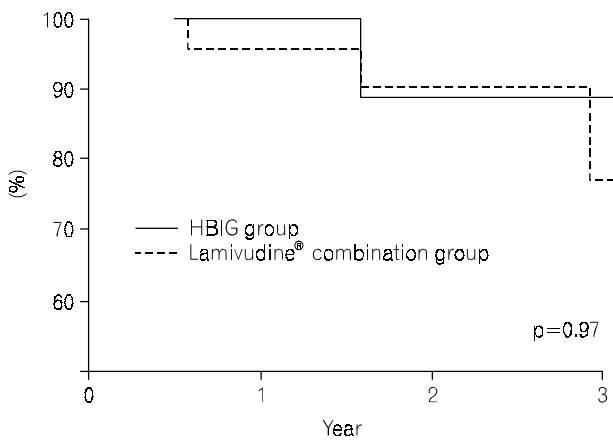


Fig. 1. Recurrence free survival of the long term survivors.

DNA는 음성이었다. 이식 후 35개월에 재발한 환자(#3)는 낮은 anti-HBsAb titer를 보이다 재발하였다. 이식 후 19개월에 재발한 환자(#4)는 라미부딘 병합요법군으로 불규칙하게 라미부딘을 복용을 하였던 환자였다. 이식 후 7개월에 재발한 환자(#5)는 이식 후 줄 끝 anti-HBsAb 음성을 보였던 환자로 이식 8개월만에 HBV-DNA 양성으로 나타났다. 모두 HBsAg 양성 전환을 전후로 anti-HbsAb titer가 떨어지거나 음성 전환되었다.

58명의 환자 중 3개월 이상 생존하여 6개월 이상 추적 경과관찰 가능하였던 43명의 환자들을 대상으로 두 군 간의 재발률의 차이를 비교하여 보았을 때 통계학적 유의성은 없었다(P=0.97)(Fig. 1).

고찰

Samuel등(2)은 HBV-DNA 음성 환자에서 B형간염 면역 글로불린 투여 시에 B형간염 바이러스 감염의 재발률은 매우 낮다고 보고하였고, Lauchart등(3)은 이식 후 1년까지 지속적인 HBIG 투여를 제안하였다. 다른 저자들도 가능한 1년 이상 지속적으로 예방해야 한다고 주장하고 있다.(4,5) 그러나 B형간염은 적절한 HBIG 투약에도 불구하고

고 재발하는 것으로 알려져 있다. 이러한 재발은 높은 바이러스 부담에 의해 항체결합능(antibody binding capacity)이 포화되거나 HBIG를 무력하게 하는, B형간염 표면 항체분자의 변이 때문이다.(6,7) HBIG 단일요법에 의한 전반적인 재발률은 대략 15~50%로 다양하다.(8-10) HBIG 투여와 관련된 몇 가지의 문제들도 있다. HBIG는 제한된 공급으로 비싸며, 바이러스 전파의 위험이 있다. 라미부딘(Lamivudine<sup>®</sup>)은 HBV-DNA(+ )인 말기 간질환에 있어 간이식 후 B형간염 바이러스의 복제를 막는 것으로 알려졌다.(11-13) 또한 라미부딘은 HBIG 투여에 비해 비용이 저렴하다는 장점이 있다. 그러나, 장기복용으로 B형간염 바이러스 변이에 의한 바이러스 내성이 HBV-DNA 양성 환자들에서 새로운 문제로 나타날 가능성이 있다. 장기 복용 시에 Lamivudine<sup>®</sup>-resistant HBV mutant 발생이 17%에서 100%까지 보고된 바 있다.(14,15) 이러한 viral breakthrough는 환자들의 간기능 부전과 사망과도 관련이 있다.(16-19)

B형간염의 재발을 예방하기 위하여 드는 비용을 비교하여 보면, 첫 일년 간 HBIG군은 24,497,130원이, 라미부딘 병합요법군에서는 9,715,760원이 든다. 2000년 10월 6일부터 HBIG이 B형간염 환자의 간이식에 있어 보험이 적용되어 실제 환자 부담금은 HBIG군이 6,182,609원, 라미부딘 병합요법군에서 3,183,392원이 되었다. 보험적용이라는 변수가 있지만 라미부딘 병합요법에 비해 HBIG군에서 비용이 더 드는 것은 사실이다. 또한 환자에 따라 HBIG 투여 시 많은 수의 환자들이 전신 무력감이나 요통, 근육통 등을 호소하여 HBIG보다는 라미부딘을 더 선호하기도 한다. 우리의 경험에서는 HBIG군(N=19)에서 2명과 라미부딘 병합요법군(N=24)에서 3명의 HBsAg 양성 전환 환자가 나타났으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.97). 따라서 B형간염 환자의 간이식 후 B형간염 재발을 위해 단기간의 HBIG을 병합한 라미부딘 병합요법도 고용량의 HBIG 요법과 그 효과가 비슷하다는 결론을 얻을 수 있다. 환자의 경제적인 부분이나 HBIG의 부작용 등을 고려하면 라미부딘 병합요법이 HBIG 요법에 비해 나을 수도 있겠다. 그러나 수술 전 장기간 라미부딘을 사용한 환자에게 본 연구의 라미부딘 병합요법을 적용하는데는 viral breakthrough의 위험이 높아 재발의 위험이 있음을 고려할 때, 최근 B형간염 환자의 치료에 있어 라미부딘 사용이 늘어남에 라미부딘 병합요법의 적용에는 신중해야 할 필요가 있다. 그리고 향후 지속적인 추적 경과관찰이 필요하리라 생각되며 일부 이식 센터에서 시행되는 수술 전후 단기 동안 라미부딘을 병합하는 HBIG 병합요법과의 비교 연구도 필요할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- 1) Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A One-year trial of Lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1998;339:61-8.
- 2) Samuel D, Bismuth A, Mathieu D, Arulnaden JL, Reynes M, Benhamou JP, et al. Passive immunoprophylaxis after liver transplantation in HBsAg-positive patients. *Lancet* 1991;337:813-5.
- 3) Lauchart W, Muller R, Pichlmayr R. Long term immunoprophylaxis of hepatitis B virus reinfection in recipients of human liver allografts. *Transplant Proc* 1987;19:4051-3.
- 4) Rizzetto M, Recchia S, Salizzomi M. Liver transplantation in carriers of the HBsAg. *J Hepatol* 1991;13:5-7.
- 5) Konig V, Hopf U, Neuhaus P, Bauditz J, Schmidt CA, Blumhardt G, et al. Long term follow-up of hepatitis B virus-infected recipients after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1994;58:553-9.
- 6) Ghany MG, Ayola B, Villamil FG, Gish RG, Rojter S, Vierling JM, et al. Hepatitis B virus S mutants in liver transplantation recipients who were reinfected despite hepatitis B immune globulin prophylaxis. *Hepatology* 1998;27:213-22.
- 7) Protzer-Knolle U, Naumann U, Bartenschlager R, Berg T, Hopf U, Meyer zum Buschenfelde KH, et al. Hepatitis B virus with antigenically altered hepatitis B surface antigen by high-dose hepatitis B immune globulin after liver transplantation. *Hepatology* 1998;27:254-63.
- 8) Lemmens HP, Langrehr JM, Blumhardt G, Lohmann R, Knoop M, Verschl J, et al. Outcome following orthotopic liver transplantation in HBsAg-positive patients using short- or long-term immunoprophylaxis. *Transplant Proc* 1994;26:3622-3.
- 9) Langrehr JM, Lemmens HP, Keck H, Lohmann R, Knoop M, Neumann U, et al. Liver transplantation in hepatitis B surface antigen positive patients with postoperative long-term immunoprophylaxis. *Transplant Proc* 1995;27:1215-6.
- 10) Terrault NA, Zhou S, Combs C, Hahn JA, Lake JR, Roberts JP, et al. Prophylaxis in liver transplant recipients using a fixed dosing schedule of hepatitis B immunoglobulin. *Hepatology* 1996;24:1327-33.
- 11) Grellier L, Mutimer D, Ahmed M, Brown D, Burroughs AK, Rolles K, et al. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *Lancet* 1996;348:1212-5.
- 12) Malkan G, Cattral MS, Humar A, Al Asghar H, Greig PD, Hemming AW, et al. Lamivudine for hepatitis B in liver transplantation A single center experience. *Transplantation* 2000;69:1403-7.
- 13) Gutfreund KS, Fischer KP, Tipples G, Vain VG, Kneteman N, Tyrrell DLJ. Lamivudine results in a complete and sustained suppression of hepatitis B virus replication in patients requiring orthotopic liver transplantation for cirrhosis secondary to hepatitis B. *Hepatology* 1995;22:328A.
- 14) Nery JR, Wepler D, Rodriguez M, Ruiz P, Schiff ER, Tzakis AG. Efficacy of Lamivudine in controlling hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Transplantation* 1998;65:1615-21.
- 15) Bartholomew MM, Jansen RW, Jeffers LJ, Reddy KR, Johnson LC, Bunzendahl H, et al. Hepatitis-B virus resistance to Lamivudine given for recurrent infection after orthotopic liver transplantation. *Lancet* 1997;349:20.
- 16) McCaughan GW, Spencer J, Koorey D, Bowden S, Bartholomeusz A, Littlejohn M, et al. Lamivudine therapy in patients undergoing liver transplantation for hepatitis B virus precore mutant associated infection. High resistance rates in treatment of recurrence but universal prevention if used as prophylaxis with very low dose hepatitis B immune globulin. *Liver Transplant Surg* 1999;5:512.
- 17) McCaughan GW, Koorey D, Spencer J, Verran D, Chui AKK, Sheil AGR, et al. Prophylactic lamivudine and very low dose HBIG prevent HBV recurrence post liver transplant whilst rescue therapy with lamivudine is associated with significant resistance and graft loss. *Hepatology* 1998;28:263A.
- 18) Todo S, Demetris AJ, Van Thiel D, Teperman L, Fung JJ, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation for patients with hepatitis B virus-related disease. *Hepatology* 1991;13:619-26.
- 19) Devlin J, Smith HM, O'Grady JG, Portmann B, Tan KC, Williams R. Impact of immunoprophylaxis and patient selection on outcome of transplantation for HBsAg positive liver recipients. *J Hepatol* 1994;21:204-10.