만성 C형 간염의 신이식 환자에서 페그인터페론 알파와 리바비린 병합치료로 치유한 1예

석민규, 이태희, 윤성로, 황원민, 윤세희, 최인수, 강성주, 홍주영, 김대성

건양대학교 의과대학 내과학교실

Chronic hepatitis C healed by peginterferon- α and rivabirin treatment after kidney transplantation

Min Gue Seok, Tae Hee Lee, Sung Ro Yun, Won Min Hwang, Se Hee Yoon, In Soo Choe, Seong Joo Kang, Ju Young Hong, Dae Sung Kim

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Konyang University College of Medicine, Daejeon, Korea

Hepatitis C virus (HCV) infection is present in a high proportion of patients with kidney transplantation. Compared with uninfected kidney transplant recipients, HCV infected kidney recipient have higher prevalence of liver disease and worse allograft survival after transplantation. Interferon monotherapy before transplantation is standard therapy for HCV-infected kidney transplant candidates. If HCV infection is discovered after transplantation, interferon monotherapy is considered due to the limited critical situation. However, in this patient, who was a kidney recipient, HCV infection was treated after kidney transplantation with peginterferon- α and rivabirin. As a result, the patient achieved sustained virologic response.

Keywords: Kidney transplantation; Chronic hepatitis C; Ribavirin; Peginterferon alpha

서 론

신이식 환자에게 만성 C형 간염(chronic hepatitis C)은 만성 간질환으로 이환되는 주요 원인으로, 장기 생존율과 신이식 성공률을 감소시킨다[1-4]. 2009년 국내 검진센터에서 20세 이상 성인 검진자 291,314명에 대하여 만성 C형 간염 항체 검사를 시행하였으며, 양성률은 0.78%로 확인되었다[5]. 반

면, 만성 콩팥병증 환자의 경우, 국내 조사에서 만성 C형 간염 항체 유병률은 5.9-14.7%로 만성 콩팥병증이 없는 군에 비해 훨씬 높았다[6,7]. 또한, 신이식 환자의 신이식 전 만성 C형 간염 항체 양성률은 47.1%이며, 신이식 후에는 19.6%에서 새롭게 만성 C형 간염 항체가 생긴다는 보고도 있다[8].

그리고, 만성 C형 간염에 대한 항체가 있는 경우는 음성에 비해 사망률이 3.3배, 소실률도 1.3배로 높았으며, 이러한 환자의 절반이 만성 간질환으로 이행한다고 하였다[9,10]. 따라서, 신이식 환자는 만성 C형 간염의 고위험군이며, 이로 인한 사망률과 이식신 소실률도 높아 중요한 문제이다.

이에 대하여, 저자들은 신이식 후 만성 C형 간염에 대해 신이식 후 페그인터페론 알파와 리바비린 병합치료로 지속 바이러스 반응(sustained virological response)을 보인 1예를

Received: May 06, 2015, Revised: July 12, 2015
Accepted: July 27, 2015

Corresponding Author: Tae Hee Lee, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Konyang University College of Medicine, 158 Gwanjeodong-ro, Seo-gu, Daejeon 35365, Korea
Tel: +82-42-600-9370, Fax: +82-42-600-9090
E-mail: green740@naver.com

Copyright © 2016 Yeungnam University College of Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

주 소: 2012년 7월 2일 시행한 혈액 검사상 혈청 크레아티닌 수치 상승.

현병력: 42세 여자환자로 신이식 시행 전 만성 C형 감염이 확인되었고, 신이식 후 간수치 상승을 보여 리바비린 및 페그 인터페론 알파 병합치료를 진행하면서 외래에서 경과를 관찰 중이었다. 2012년 7월 2일 시행한 혈액검사에서, 혈청 크레아티닌이 상승하여 2012년 7월 4일 신이식 거부반응 평가와 치료를 위하여 입원하였다.

과거력: 환자는 15년 이상 당뇨와 고혈압을 앓고 있었으며, 2002년에 말기 신부전을 진단받고 복막 투석을 시작하였다. 이후 2003년 1월부터 2008년 3월까지 7차례 이상 복막 투석 복막염(peritoneal dialysis peritonitis)으로 치료받았으며, 2008년 3월 31일 입원하여 메티실린 내성 황색포도상구균(methicillin resistant *Staphylococcus aureus*)에 의한 도관 감염이 확인 되어 혈액 투석으로 변경하였다. 혈액 투석 지속 중 2011년 3월 31일 신이식을 받았다.

환자는 투석 시작 당시에 만성 C형 간염의 과거력이 없었다. 2007년 1월 20일까지도 C형 간염 항체가 음성으로 확인되었으나, 2007년 11월 30일 처음으로 C형 간염 항체가 양성

으로 나타나, 수혈 혹은 타 시술에 의해 감염되었을 가능성이 높을 것으로 보였다. 이후 C형 간염 리보핵산 중합효소 연쇄 반응(hepatitis C virus ribonucleic acid polymerase chain reaction) 및 유전자형 검사 결과 2a형 C형 간염바이러스로 확진되었다.

2011년 3월 31일까지 간수치는 정상 범위를 유지하였으나, 2011년 5월 16일 아스파르테이트아미노전달효소(aspartate aminotransferase, AST)/알라니아미노전달효소(alanine aminotransferase, ALT)가 53/49 U/L로 상승하였고 이후 지속적으로 높은 상태를 유지하였다. 이에 우르소데옥시콜산과 고크스를 사용하였으나, AST/ALT, 총 빌리루빈(total bilirubin, TB)은 정상 범위보다 높게 유지되었다. 2011년 7월 6일 TB 2.2 mg/dL로 확인되어 환자 및 보호자와 상의 후 리바비린과 페그인터페론 알파 병합치료를 시작하였다.

실험실 결과: 최종적으로 페그인터페론 알파 48주, 리바비린 11주 사용하였는데, 페그인터페론 알파는 매주 1회 투여, 리바비린은 매일 2회 복용하였다. 이후 간수치 변화와 약제 사용 여부 및 용량은 각각 Figs. 1, 2와 Table 1에 나타나 있다. Fig. 3에서는 바이러스 역가를 로그 함수로 표현하였는데, 혈액 검사상에서 ALT 감소를 통해 치료 경과가 긍정적인을 예상할 수 있었으며[11], 실제로 Fig. 3에서 간수치 변화와 바이러스 역가를 표현한 그래프에서도 ALT 감소에 뒤이어 바이러스 역가가 감소함을 볼 수 있었다. 그리고, 2011년 12월

Fig. 1. Change of AST, ALT over time. The arrow indicates the date of initiation of peginterferon- α and ribavirin. AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

Fig. 2. Change of total bilirubin over time. The arrow indicates the date of initiation of peginterferon- α and ribavirin.

Fig. 3. Changes of AST, ALT, and HCV titer over time. AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; HCV, hepatitis C virus.

Table 1. Ribavirin and peginterferon- α dose and duration

	Ribavirin (2 times/day)	Peginterferon- α (μ g)
2011.3.17-2011.7.19	200 mg 2T	60
2011.7.20-2011.9.22	200 mg 2T	90
2011.9.23-2011.9.30	200 mg 1T	90
2011.9.31-2012.3.21	Stop	90
2012.3.22-2012.6.7	Stop	135
2012.6.8	Stop	135

1일 바이러스 역가가 소실되었으며, 2012년 6월 28일 마지막으로 페그인터페론 알파를 맞았다. 이후의 검사에서도 나타나지 않아 지속 바이러스 반응이 확인되었다.

입원 후 경과: 입원 당시 3개월 이상 오래된 전신 위약감과 식사량 감소와 같은 비특이적 전신 증상을 호소하였으나, 하지 부종, 호흡부전, 기좌호흡 등의 채액량 과다증상은 없었

다. 신체검진 소견에서도 혈압 140/70 mmHg, 맥박수 82회/분, 체온 36.3°C로 정상범위였다. 호흡음은 정상적이었고, 복부 진찰에서도 이전 복막 투석시의 삼관 부위와 신이식 부분의 수술 흔적 외에는 특이 소견이 없었다.

입원 후 급성 거부 반응이 의심되어 메틸프레드니솔론 다량 정맥주사 치료로 250 mg을 하루 2회 정맥주사하면서 조직 검사를 진행하였으며, 이후 크레아티닌 수치는 1.92 mg/dL까지 상승하였다. 2012년 7월 5일부터 7월 8일까지 메틸프레드니솔론 다량 정맥주사 치료 후 경구로 변경하여 40 mg 하루 2회 유지하였다. 하지만, 크레아티닌 수치가 호전되지 않아서 2012년 7월 12일부터 7월 16일까지 치모글로부린(thymoglobuline) 정맥주사를 진행하였다. 이후, 크레아티닌 수치가 1.2 mg/dL로 감소하고, 특이 부작용 나타나지 않아 퇴원하였다.

2015년 3월 현재까지 크레아티닌과 간수치는 정상범위를

유지 중이며, 외래에서 경과를 관찰 중이다.

고 찰

신이식 환자에서 발생하는 만성 C형 간염은 만성 간질환으로 이어져 사망률과 이식신 소실률을 높이기 때문에 신이식 환자에게 있어서 만성 C형 간염의 치료에 대한 가이드라인을 설정하는 것은 중요한 문제이다.

현재, 아직 간염 바이러스에 직접 작용하는 항바이러스제(direct acting antiviral)가 인가되지 않았기 때문에, 만성 C형 간염에 대한 일반적인 치료는 페그인터페론 알파와 리바비린의 병합치료이다. 하지만, 리바비린은 신기능이 저하되면 대사산물의 배설에 장애가 생긴다. 이로 인해 크레아티닌 청소 50 mL/min 이하에서는 사용할 수 없으므로 만성 신부전 환자나 신이식 예정자에게 사용할 수 없다. 신이식 후에 신기능이 안정적으로 유지되어 사용할지라도, 리바비린 단독 치료가 간수치의 감소에는 효과가 있었으나, C형 간염 바이러스의 바이러스 혈증 개선 및 조직학적 변화에는 효과가 없었다[12]. 페그인터페론 알파는 면역에 대한 효과가 다면적이기 때문에 신이식 후에 사용하면 거부반응을 유발할 가능성이 있다[13]. 왜냐하면 페그인터페론 알파는 세포독성 T세포나 단핵구에서 사람백혈구항원(human leukocyte antigen)의 표현을 증가시켜 이러한 세포들의 기능을 향상시키기 때문이다. 따라서 페그인터페론 알파를 신이식 환자의 만성 C형 간염 치료에 사용하는 경우에 신이식의 급성 거부반응이 나타날 확률(40-100%)을 높일 수 있다는 연구 결과가 있으며[14], 실제 증례의 환자도 혈청 크레아티닌 증가에 대한 조직 검사 결과 T세포에 의한 급성 거부반응이 확인되었다.

2008 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guideline에서는 모든 신이식 대상 환자와 신장 기증자에 대하여 만성 C형 간염 확인을 권고하고 있다. 만약 만성 C형 간염이 확인되면 이식 전 페그인터페론 알파 단독치료를 진행하여, 신이식 후에 발생할 수 있는 합병증 가능성을 줄이도록 권고하고 있다[15].

하지만, 이러한 신이식 전 검사 권고에도 불구하고, 신이식을 통하여 만성 C형 간염에 감염되는 사례는 익히 알려져 있으며[16], 신부전 환자에서 요독증으로 인한 면역력의 변화로 만성 C형 간염 검사에서 위음성이 나타나는 경우도 있다[17]. 국내에서도 신이식 후에는 19.6%에서 새롭게 만성 C형 간염 항체가 생긴다는 보고가 있다[8]. 하지만 신이식

후에 새롭게 확인되는 만성 C형 간염에 대한 치료는 권고되지 않는다. 다만 C형 간염 바이러스 관련 사구체 신염, 섬유화 담즙정체성 간염, 치명적인 혈관염 등의 심각한 질환이 확인되었을 경우에는 페그인터페론 알파 단독 치료를 권고하고 있다[18].

본 증례는 신이식 전 만성 C형 간염이 있던 환자로 급성 이식 거부반응의 발생 가능성을 고려하여 이식 전 페그인터페론 알파 단독 치료를 시행 받는 것이 적절하였겠지만, 신이식 대기자 등록 및 사체 신이식 공여자의 발생 시간 등의 문제로 신이식 전 치료를 진행할 수 없었다. 먼저 신이식을 진행하였으며, 경과 관찰 중에 TB 상승과 간염이 발생하였기에 치료를 진행하였다. 신기능이 안정적으로 유지되었기 때문에 페그인터페론 알파와 리바비린 병합치료를 진행할 수 있었다. 신이식 후 만성 C형 간염 치료에 대하여 페그인터페론과 리바비린 병합요법이 가능한 긍정적인 치료법임을 보여주었다. 병합요법은 페그인터페론 단독 치료에 비하여 치료 성공률을 높일 수 있으며, 2형 도움 T 세포(T helper cell 2)의 사이토카인(cytokine)에 의한 전염증 반응(proinflammatory response)에 영향을 주어 인터페론의 거부반응에 억제 효과를 가져올 수 있음이 확인된 적도 있다[19].

신이식 환자에게 페그인터페론 단독 치료 대신에 리바비린 병합치료를 진행하는데 있어 가장 큰 문제점은 적혈구 용혈이다. 특히 리바비린은 신장을 통해 대사산물이 배설되지만 신기능과 체중에 따른 리바비린의 사용량이 설정되어 있지 않아, 이에 대한 연구가 필요하다. 하지만, 이 증례와 같이 신이식 후 안정적으로 신기능을 유지하고 있는 만성 C형 간염 환자가 급성 간염으로 진행할 경우, 이에 대한 치료로 페그인터페론 알파와 리바비린 병합치료는 긍정적인 선택이 될 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Pereira BJ, Levey AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 1997;51:981-99.
2. Aroldi A, Tarantino A, Montagnino G, Paparella M, Cesana B, Rumi MG, et al. Renal transplant recipients and chronic liver disease: statistical evaluation of predisposing factors. *Nephron* 1992;61:290-2.
3. Fabrizi F, Martin P, Ponticelli C. Hepatitis C virus infection and renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2001;38:919-34.
4. Fishman JA, Rubin RH, Koziel MJ, Periera BJ. Hepatitis C virus and organ transplantation. *Transplantation* 1996;62:147-54.
5. Kim DY, Kim IH, Jeong SH, Cho YK, Lee JH, Jin YJ, et

- al. A nationwide seroepidemiology of hepatitis C virus infection in South Korea. *Liver Int* 2013;33:586-94.
6. Kim H, Kim KT, Yoo JH, Kim BI, Lee SJ, Lee EJ, et al. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in chronic hemodialysis patients (multi-center study). *Korean J Med* 1997;52:833-40. Korean.
7. Shin YH, Kim HK, Choi SD, Kim YS, Shin HS, Won YJ, et al. Prevalence of anti-HCV in hemodialysis patients in Taegu and Kyungbuk, Korea. *Korean J Med* 1998;54:640-6. Korean.
8. Bang BK, Yang CW, Yoon SA, Kim YS, Chang YS, Yoon YS, et al. Prevalence and clinical course of hepatitis B and hepatitis C liver disease in cyclosporin-treated renal allograft recipients. *Nephron* 1995;70:397-401.
9. Huang CC, Liaw YF, Lai MK, Chu SH, Chuang CK, Huang JY. The clinical outcome of hepatitis C virus antibody-positive renal allograft recipients. *Transplantation* 1992;53:763-5.
10. Periera BJ, Wright TL, Schmid CH, Levey AS. The impact of pretransplantation hepatitis C infection on the outcome of renal transplantation. *Transplantation* 1995;60:799-805.
11. Lee HJ. Effect of α -interferon treatment on serum ALT levels in patients with chronic hepatitis C. *Yeungnam Univ J Med* 1993;10:190-6. Korean.
12. Kamar N, Sandres-Saune K, Selves J, Ribes D, Cointault O, Durand D, et al. Long-term ribavirin therapy in hepatitis C virus-positive renal transplant patients: effects on renal function and liver histology. *Am J Kidney Dis* 2003;42:184-92.
13. Węclawick H, Kamar N, Mehrenberger M, Guilbeau-Frugier C, Modesto A, Izopet J, et al. Alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C may induce acute allograft rejection in kidney transplant patients with failed allografts. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1043-7.
14. Harihara Y, Kurooka Y, Yanagisawa T, Kuzuhara K, Otsubo O, Kumada H. Interferon therapy in renal allograft recipients with chronic hepatitis C. *Transplant Proc* 1994;26:2075.
15. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73(Suppl 109):S53-68.
16. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, Levey AS. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 1991;325:454-60.
17. Chan TM, Lok AS, Cheng IK, Chan RT. Prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: a longitudinal study comparing the results of RNA and antibody assays. *Hepatology* 1993;17:5-8.
18. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73(Suppl 109):S20-45.
19. Ning Q, Brown D, Parodo J, Cattral M, Gorczynski R, Cole E, et al. Ribavirin inhibits viral-induced macrophage production of TNF, IL-1, the procoagulant fgl2 prothrombinase and preserves Th1 cytokine production but inhibits Th2 cytokine response. *J Immunol* 1998;160:3487-93.