



Roadmap to final diagnosis

5일 전부터 지속되는 황달

순천향대학교 의과대학 순천향대학교 부속 서울병원 소화기내과

장 영

Jaundice That Has Persisted for 5 Days

Young Chang

*Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Hospital Seoul,
Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea*

(Korean J Med 2024;99:140-144)

증례: 65세 남자 환자가 5일 전부터 얼굴과 눈이 노래지고 소변의 색이 진해져 내원하였다. 환자는 고혈압, 당뇨병으로 약물 치료 중이었으며 약 10개월 전 우측 서혜부 및 허벅지의 종물이 촉진되어 시행한 조직 검사 결과 미만성 거대B세포림프종(diffuse large B cell lymphoma) stage III로 진단받고 9개월 전부터 anti-CD20 단클론항체인 rituximab 640 mg, cyclophosphamide 1,250 mg, doxorubicin 85 mg, vincristine 2 mg, prednisolone 60 mg을 병합 투여하는 항암 화학 요법(R-CHOP)을 6번 주기 시행받았다. 이후 자가조혈모세포 이식(autologous stem cell transplantation, ASCT)을 받고 2개월째 면역억제제를 투여하며 경과 관찰 중이었다. 환자는 과거 만성 B형간염이 있다는 진단을 받았으나 주기적인 검사는 시행하지 않았다. 평소 술은 거의 마시지 않았으며 다른 약물 및 건강식품 또는 한약의 복용력은 없었고 B형간염의 가족력은 정확히 알지 못하였다. 내원 당시 시행한 혈액 검사 결과는 white blood cell $4,000/\text{mm}^3$ (segmented neutrophils 72.8%), hemoglobin 11.4 g/dL, platelet $59 \times 10^3/\text{mm}^3$, prothrombin time 29.7초 (26.5%; international normalized ratio, 2.68), total protein 5.6 g/dL, albumin 2.9 g/dL, total bilirubin 10.8 mg/dL, direct bilirubin 9.2 mg/dL, aspartate aminotransferase 227 IU/L, alanine aminotransferase 1,154 IU/L, alkaline phosphatase 182 IU/L, gamma glutamyl transpeptidase 358 IU/L, blood urea nitrogen 27 mg/dL, creatinine 1.4 mg/dL, Na 133 mEq/L, K 3.9 mEq/L, hepatitis B surface antigen [HBsAg]/antibody [Ab] +/-, hepatitis B e antigen [HBeAg]/Ab +/-, hepatitis B

Received: 2024. 4. 22

Revised: 2024. 5. 10

Accepted: 2024. 5. 16

Correspondence to Young Chang, M.D., Ph.D.

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Hospital Seoul, Soonchunhyang University College of Medicine, 59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 04401, Korea
Tel: +82-2-710-3051, Fax: +82-2-710-3051, E-mail: chyoun@schmc.ac.kr

Copyright © 2024 The Korean Association of Internal 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/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

virus (HBV) DNA > 10⁹ IU/mL, anti-hepatitis A virus immunoglobulin M -, hepatitis C virus Ab -였다. 복부 초음파에서는 담낭부종 이외에 특이 소견은 관찰되지 않았다. 환자의 R-CHOP 및 ASCT 전후 B형간염 관련 혈청 표지자 및 HBV viral load의 변화는 표 1과 같았고 B형간염에 대한 항바이러스제는 투여받지 않았다. 환자는 즉시 입원하여 B형간염 항바이러스제로 entecavir를 투여받았으나 입원 3일째 의식 변화가 관찰되기 시작하였고 간 이식 대기 중 급성 간부전이 진행되어 사망하였다.

Table 1. Laboratory findings according to the case timeline

Variable	Before cytotoxic chemotherapy	Before autologous stem cell transplantation	This visit ^a
HBsAg	(-)	(+)	(+)
Anti-HBs	(-)	(-)	(-)
HBeAg	Not tested	Not tested	(+)
Anti-HBc IgG	(+)	(+)	(+)
HBV DNA, IU/mL	Not tested	Not tested	> 10 ⁹
AST	19	38	227
ALT	26	43	1,154

HBsAg, hepatitis B surface antigen; Anti-HBs, hepatitis B surface antibody; HBeAg, hepatitis B e antigen; Anti-HBc, hepatitis B core antibody; IgG, immunoglobulin G; HBV, hepatitis B virus; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine aminotransferase.

^aTwo months after autologous stem cell transplantation.

Table 2. Factors influencing HBV reactivation

Serologic status of chronic hepatitis B	Risk factor	HBsAg positivity HBeAg positivity High HBV DNA level High anti-HBc level
	Protective factor	Anti-HBs positivity High anti-HBs level
Type of immunosuppressive therapy	High risk (> 10%)	High dose corticosteroids (prednisolone ≥ 20 mg/day, ≥ 4 weeks) Anthracycline derivatives B cell-depleting agents Intensive chemotherapy for hematopoietic stem cell transplantation
	Moderate risk (1-10%)	Chemotherapy other than anthracycline derivatives Moderate dose corticosteroids (prednisolone 10-20 mg/day, ≥ 4 weeks) Tumor necrosis factor-α inhibitors Tyrosine kinase inhibitors
	Low risk (< 1%)	Immune modulators (e.g., thalidomide, lenalidomide) Low dose corticosteroids (prednisolone < 10 mg/day) Antimetabolites, azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate, mycophenolate mofetil

HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBV, hepatitis B virus; Anti-HBc, hepatitis B core antibody; Anti-HBs, hepatitis B surface antibody.

본 론

본 환자는 비호지킨림프종으로 진단받고 시행한 치료 전 검사에서 HBsAg 음성/hepatitis B core antibody (anti-HBc) 양성으로 확인되어 예방적 항바이러스제 투여 없이 rituximab을 포함하는 항암 화학 요법(cytotoxic chemotherapy) 및 ASCT를 받은 자로 rituximab을 포함하는 항암 화학 요법 후 바이러스 증식이 재개되면서 HBsAg가 다시 검출되는 재양전(reverse seroconversion 또는 seroreversion)이 발생하였으며 ASCT 종료 2개월 후 B형간염의 재활성화 및 간부전이 발생한 증례이다.

HBV 재활성화에는 다양한 요인이 영향을 미친다(Table 2). 혈청 HBsAg 양성 환자는 HBsAg 음성/anti-HBc 양성의 혈청학적 상태를 가진 환자보다 HBV 재활성화 위험이 더 높다. 특히 HBeAg 양성이거나 기저 HBV DNA 수치가 10,000 IU/mL 이상인 HBsAg 양성 환자는 HBV 재활성화 위험이 가장 높다[1]. HBsAg 음성/anti-HBc 양성 환자의 경우 과거 HBV 감염이라 하더라도 면역 억제 치료를 받는 경우, 특히 B림프구 표적 치료제(예, 리툽시맵[rituximab])나 ASCT를 받을 때 HBV 재활성화 위험이 높아진다[2,3]. 면역 억제제의 강도 또한 HBV 재활성화에 영향을 미치는데, 주로 대상 질환의 종류, 면역억제제의 용량 및 지속 기간에 따라 달라지며 HBV 재활성화를 예방하기 위한 예방적 항바이러스제 사용은 면역 억제 치료의 적응증과 반응에 따라 다양하다. 일반적으로 혈청 HBsAg 양성 환자의 경우 면역 억제 치료에 따른 재활성화 위험도(Table 2)가 중등도 혹은 고위험군일 때 예방적 항바이러스 치료가 권장되며 HBsAg 음성/anti-HBc 양성 환자라 할지라도 리툽시맵과 같은 B림프구 표적 치료제 혹은 ASCT를 받을 경우 예방적 항바이러스 치료가 권장된다[4].

전통적인 면역억제제부터 표적 치료제에 이르기까지 몇 가지 핵심적인 약물들의 재활성화 위험도에 대해 정리하였다.

코르티코스테로이드(corticosteroids)

코르티코스테로이드는 세포독성 T세포 기능의 억제와 HBV 유전자 서열을 직접 자극하는 두 가지 기전으로 HBV 재활성화를 유발한다[5]. 천식이나 만성 폐쇄성 폐질환을 가진 HBsAg 양성 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서는 3개월 동안 지속적으로 전신 코르티코스테로이드를 사용한 환자의 15.8%에서 HBV 재활성화가 발생했으며 이는 흡입형 코르티코스테로이

드를 사용한 환자의 3.2%보다 훨씬 높았다(odds ratio, 5.72; 95% confidence interval [CI], 1.17-27.91) [6]. 전신 코르티코스테로이드를 받은 환자 중에서는 하루 20 mg 이상의 프레드니솔론(prednisolone) 또는 그에 상응하는 용량을 받는 환자들에서 더 높은 재활성화 위험이 보고되었고(14.0%) 고용량 전신 코르티코스테로이드와 비교하여 저용량 전신 코르티코스테로이드(4.5%)를 받은 환자들에서 낮은 위험이 보고되었다. 하루 10 mg 미만의 프레드니솔론 혹은 그에 상응하는 용량을 사용하는 경우에는 오랫동안 투여하더라도 HBV 재활성화의 위험은 낮았다[7]. 통상적으로 2주 이상 20 mg/day 이상의 프레드니솔론 또는 그에 상응하는 용량으로 치료하는 경우 임상적으로 의미 있는 면역 억제로 간주되며[8] 코르티코스테로이드 요법을 1주 미만 짧게 하는 것은 HBV 재활성화를 유발할 위험이 낮다고 알려져 있다. 그러나 최근 한 연구에서는 만성 B형간염 환자들이 7일 미만의 투여 후에도 프레드니솔론 또는 그에 상응하는 40 mg 이상의 고농도 코르티코스테로이드를 받았을 때 재활성화의 위험이 증가함을 보고하였다[9]. 고용량 코르티코스테로이드(> 40 mg의 프레드니솔론 또는 그에 상응하는 용량)를 받는 환자들에서는 재활성화의 위험이 거의 10%(range, 9.3-11.6)에 달하여 해당 환자들은 치료 기간에 관계없이 항바이러스 예방 치료가 권장되었다[9].

전신 항암 화학 요법

안트라싸이클린(anthracycline) 류인 독소루비신(doxorubicin)과 에피루비신(epirubicin)은 유방암, 난소암, 림프종 및 육종 치료에 단독 또는 병용 요법으로 널리 사용되는 화학 요법 제제로 HBV 재활성화와 관련이 있다고 알려진 대표적인 화학 요법 제제이다[7]. HBsAg 양성 유방암 환자에서 전통적인 전신 항암 화학 요법을 받은 경우 HBV 재활성화율이 41%에 달했으며 이는 치료 일정의 조기 종료 또는 지연에 유의미한 영향을 미쳤다[10].

면역 억제 또는 면역조절제의 동시 사용은 면역 억제 강도를 증가시켜 HBV 재활성화 위험을 증가시킬 수 있다. 에피루비신, 사이클로포스파미드, 에토포사이드(epirubicin + cyclophosphamide + etoposide, ACE) 또는 ACE + 프레드니솔론(ACE + prednisolone, PACE) 화학 요법을 받은 HBsAg 양성 환자를 대상으로 한 무작위 대조 시험에서는 코르티코스테로이드가 없는 처방에서 HBV 재활성화 위험이 현저하게 낮았다고 보고되었다. ACE 및 PACE 그룹의 HBV 재활성화

누적 발생률은 각각 38% 및 73%였다(risk ratio, 2.36; 95% CI, 1.05-5.29) [11].

항암 화학 요법을 받은 환자 중 HBV 재활성화 위험도가 가장 높은 대상자는 조혈모세포 이식을 받는 경우다. 조혈모세포 이식을 받는 경우 이식 전 기저질환의 관해를 유도하기 위해 강도 높은 화학 요법을 받은 후 골수 파괴를 위해 추가 화학 요법 또는 방사선 치료를 받는다. 과거 HBV 감염이 있었던 환자들이 조혈모세포 이식을 받았을 때 HBV 재활성화율은 19.7%였으며 재활성화의 1년, 2년, 4년 누적률은 각각 9.0%, 21.7%, 42.9%였다[12]. 또 다른 연구에서도 비슷한 재활성화율이 보고되었으며 1년 및 5년 누적률은 각각 13% 및 22%였다[13].

리툽시맵(rituximab) 및 기타 B림프구 표적 치료제(B cell depleting agents)

리툽시맵은 B림프구 표면에 발현된 CD20을 표적으로 하여 B세포를 파괴하는 단클론항체로 혈액암 및 다양한 염증성 류마티스질환을 치료하는 데 사용된다. B세포는 HBV에 대한 중화 항체를 생성하고 바이러스의 확산을 방지하며 순환하는 바이러스를 제거함으로써 HBV 증식 억제에 기여한다. T림프구 매개 면역 조절이 HBV 증식 억제의 주요 메커니즘으로 간주되기도 하지만[14] B세포 면역 억제제로 인해 HBV 재활성화가 유발된다는 사실은 B세포가 중화 항체를 생성하는 것 이외에도 HBV 증식을 억제하는 추가적인 기능을 수행한다는 것을 시사한다. 리툽시맵 사용 후 HBV 재활성화 발생률은 3%에서 55%까지 매우 다양하게 보고되고 있으며 재활성화로 인한 전체 사망률은 30-38%에 달한다는 보고가 있다[15]. 최근에 진행된 전향적 연구에서 오비누투즈맵(obinutuzumab) 또는 리툽시맵을 포함한 면역 화학 요법을 받은 환자들 중 HBV 재활성화가 발생한 경우는 8.2%였으며 첫 투여 후 재활성화까지 걸린 기간의 중간값은 125일이었다[16]. 예방적 항바이러스 치료를 받지 않은 환자들 중에서는 10.8%가 HBV 재활성화를 보인 반면 예방적 항바이러스 치료를 받은 환자들 중에서는 2.1%만이 HBV 재활성화를 보였다. 이는 예방적 항바이러스 치료가 재활성화의 위험을 현저하게 줄일 수 있다는 것을 시사한다(adjusted hazard ratio, 0.08; 95% CI, 0.02-0.41).

결론

HBV는 간세포의 핵 내에 cccDNA 혹은 integrated DNA 형태로 존재하므로 완치가 되지 않고 특정 상황에서 자발적으로 또는 외부 자극에 의해 재활성화되는 경우가 있다. HBV 재활성화는 바이러스 혹은 숙주 면역 체계의 변화로 인해 바이러스와 숙주 사이의 상호 작용에 이상이 생기면서 발생할 수 있다. 특히 면역 억제 치료를 받는 환자에서 HBV 재활성화의 위험이 증가한다. 또한 최근 개발된 다양한 생물학적 제제, 면역 조절제와 같이 면역 체계를 조절하는 많은 새로운 약제들이 HBV 재활성화를 유발하기 쉽다. 따라서 면역 억제 또는 면역 조절 치료를 받을 환자에서는 치료 전 HBV 혈청 검사가 반드시 필요하며 HBV 재활성화의 중등도 혹은 고위험군에서는 예방적 항바이러스제를 투여할 것이 권장된다. 또한 치료 중 면밀한 모니터링을 해야 하며 HBV 재활성화가 인지되었을 때는 즉시 항바이러스 치료를 시작해야 한다.

중심 단어: B형간염 바이러스; 재활성화; 면역 억제 치료

Hepatitis B virus (HBV) reactivation associated with various therapeutic interventions is a significant cause of morbidity and mortality among patients with current or resolved HBV infection. Since no curative treatment for HBV infection is currently available, a large number of individuals in the general population are at risk for HBV reactivation. Populations vulnerable to HBV reactivation include those currently infected with HBV or those who have had past exposure to the virus. The potential consequences of HBV reactivation are particularly concerning when these populations undergo anti-cancer chemotherapy, immunosuppressive or immunomodulatory therapies for managing various malignancies, rheumatologic diseases, inflammatory bowel disease, or undergo solid-organ or hematologic stem cell transplantation. This article aims to increase awareness of HBV reactivation and to elucidate the mechanisms and risks associated with HBV reactivation in various clinical settings.

Keywords: Hepatitis B virus; Reactivation; Immunosuppression therapy

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

FUNDING

This work was supported by the Soonchunhyang University Research Fund and the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea Government (2021R111A3059993).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Young Chang contributed all aspects of the article.

ACKNOWLEDGEMENTS

None.

REFERENCES

1. Lau GK, Leung YH, Fong DY, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2002;99:2324-2330.
2. Seto WK, Chan TS, Hwang YY, et al. Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virus exposure undergoing rituximab-containing chemotherapy for lymphoma: a prospective study. *J Clin Oncol* 2014;32:3736-3743.
3. Seto WK, Chan TS, Hwang YY, et al. Hepatitis B reactivation in occult viral carriers undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a prospective study. *Hepatology* 2017;65:1451-1461.
4. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines for management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2022;28:276-331.
5. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148:221-244.e3.
6. Kim TW, Kim MN, Kwon JW, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease treated with corticosteroids. *Respirology* 2010;15:1092-1097.
7. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT; American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148:215-219; quiz e16-e17.
8. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989;11:954-963.
9. Wong GL, Yuen BW, Chan HL, et al. Impact of dose and duration of corticosteroid on the risk of hepatitis flare in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2019;39:271-279.
10. Yeo W, Chan PK, Hui P, et al. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: a prospective study. *J Med Virol* 2003;70:553-561.
11. Cheng AL, Hsiung CA, Su JJ, et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology* 2003;37:1320-1328.
12. Hammond SP, Borchelt AM, Ukomadu C, Ho VT, Baden LR, Marty FM. Hepatitis B virus reactivation following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1049-1059.
13. Viganò M, Vener C, Lampertico P, et al. Risk of hepatitis B surface antigen seroreversion after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:125-131.
14. Guidotti LG, Chisari FV. Immunobiology and pathogenesis of viral hepatitis. *Annu Rev Pathol* 2006;1:23-61.
15. Tsutsumi Y, Yamamoto Y, Ito S, et al. Hepatitis B virus reactivation with a rituximab-containing regimen. *World J Hepatol* 2015;7:2344-2351.
16. Kusumoto S, Arcaini L, Hong X, et al. Risk of HBV reactivation in patients with B-cell lymphomas receiving obinutuzumab or rituximab immunochemotherapy. *Blood* 2019;133:137-146.