혈액투석 환자에서의 수혈 전파성 감염으로 오인된 B형 간염 바이러스 잠재감염 의심 증례

김소미¹ · 김선형²

단국대학교 의과대학 내과학교실, 단국대학교병원 내과¹, 제주대학교 의학전문대학원 진단검사의학교실, 제주대학교병원 진단검사의학과²

Case of Suspected Occult Hepatitis B Virus Infection Mistaken for a Transfusion-Transmitted Infection in a Hemodialysis Patient

So Mi Kim, M.D.¹, Sun Hyung Kim, M.D.²

Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine and Dankook University Hospital¹, Cheonan; Department of Laboratory Medicine, Jeju National University School of Medicine and Jeju National University Hospital², Jeju, Korea

A 73-year-old male patient undergoing hemodialysis showed an abnormal liver function test after the transfusion of two units of red blood cell (RBC). The results of the pre-transfusion test were negative HBsAg and positive anti-HBs. On the other hand, the results of the post-transfusion test were positive HBsAg and negative anti-HBs. The other test results were positive HBeAg, positive HBV DNA, and positive anti-HBc IgG. It was reported as a blood transfusion reaction in doubt of a transfusion-transmitted hepatitis B virus (HBV) infection. An examination of the blood information management system data, health insurance data, medical records, and test of storage samples showed that it was not a blood transfusion reaction. It was believed to be an occult HBV infection in an immunosuppressive patient receiving hemodialysis. Hemodialysis patients have a high prevalence of hepatitis B and C, and are classified as a risk group of occult infections. This raises the need for HBV vaccination in dialysis patients. Virus infections can be activated in dialysis patients due to the patient's immune system and other causes. If a blood transfusion is performed during this period, attention is needed because it can be mistaken for viral transmission from blood products. (Korean J Blood Transfus 2021;32:49-54)

Key words: HBV, Occult HBV infection, Dialysis, Transfusion

서론

말기신부전 환자로서 주기적으로 혈액 투석을

하는 환자들 중에는 빈혈로 인해 지속적으로 적혈구제제 수혈을 받는 환자가 많다. 그런데 혈액 투석을 받는 환자들은 B형 간염과 C형 간염의 유

Received on November 1, 2020. Revised on March 29, 2021. Accepted on March 29, 2021

Correspondence to: Sun Hyung Kim, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Jeju National University Hospital, Aran 13gil 15, Jeju 63241, Korea

Tel: 82-64-717-1454, Fax: 82-64-717-1457, E-mail: sunhg@jejunuh.co.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0769-9080>

This research was supported by the 2021 scientific promotion program funded by Jeju National University.

© 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.
Copyright ©2021 The Korean Society of Blood Transfusion

병률이 높으며 그 잠재감염의 위험군으로도 분류된다[1]. 바이러스 잠재감염 환자의 경우 환자의 면역 체계 및 기타 원인으로 인해 감염이 활성화될 수 있는데, 우연히 그 시점에 수혈이 이루어진 경우, 혈액 제제에 의한 바이러스 전파로 오인될 수 있으므로 주의가 필요하다. 국내에 이러한 사례 보고가 없었기에 본원에서 경험한 바를 보고하고자 한다.

증 례

말기신부전으로 진단받고 혈액투석을 받아온 73세 남자 환자가, 경구 섭취 불량 증세가 심해져 내원하였다. 입원하여 혈액 투석을 진행하면서 시행한 CBC 검사에서, 혈색소가 8.1 g/dL에서 6.0 g/dL로 감소하는 소견을 보여 적혈구제제 2단위를 수혈하기로 결정하였다. 수혈 후 혈색소 수치는 8.4 g/dL로 증가하였고 이후 안정적으로 유지되어 추가 수혈 처방은 없었다. 해당 환자는 퇴원 후 주기적

으로 혈액투석을 받으면서 월 1회 CBC 검사와 ALT, AST를 포함한 일반화학검사를 하며 추적 관찰 중이었다. 적혈구제제 수혈 80일 후 시행한 검사상 ALT 70 IU/L, AST 23 IU/L이었으며, 한달 후 추적검사(수혈 후 108일째)에서도 ALT 49 IU/L, AST 21 IU/L로 간기능 검사의 이상 소견을 보였다. 원인을 판별하기 위해 추가로 시행한 검사에서 수혈 전 HBsAg 음성, anti-HBs 양성(12.79 IU/L)이었던 결과가 수혈 후에는 HBsAg 양성, anti-HBs 음성(2.43 IU/L)으로 변화하였다. 수혈 전 검사는 1회만 측정되었으며, 수혈 후 검사결과는 재채혈하여 확인한 결과로 검체바뀔의 가능성은 배제되었다. 그 외 B형 간염과 관련한 검사상 HBeAg 양성, HBV DNA 양성 소견을 보여 B형 간염으로 인한 간기능검사 이상으로 판단하였다. 적혈구제제 수혈 전과 후에 시행한 검사결과는 Table 1과 같다.

환자는 이전에 B형 간염, C형 간염의 병력이 없었으며, 예방접종력은 확인할 수 없었다. B형

Table 1. Comparison of the test results before and after the transfusion of two units of red blood cell

Test	Pre-transfusion	108 days after transfusion	One year after transfusion	Two years after transfusion
Hb (g/dL)	6.0	10.3	11.2	10.2
AST (IU/L)	6	21	23	12
ALT (IU/L)	5	49	40	8
BUN (mg/dL)	109.6	98.0	84.7	53.4
Cr (mg/dL)	10.3	7.7	5.7	4.7
HBsAg	Negative	Positive (1309.20)	Negative (0.54)	Negative (0.20)
Anti-HBs (IU/L)	Positive (12.79)	Negative (2.43)	Negative (6.27)	Negative (6.82)
HBeAg	Not done	Positive (1579.29)	Not done	Negative
Anti-HBe	Not done	Negative	Not done	Positive
HBcAb IgG	Not done	Positive (12.25)	Positive (10.01)	Positive (12.47)
HBcAb IgM	Not done	Negative	Not done	Not done
HBV DNA (IU/mL)	Not done	3.08×10^6	2.03×10	Not detected
Anti-HCV	Negative	Negative	Negative	Negative
HIV Ag/Ab	Negative	Negative	Negative	Negative

간염 발병을 확인한 주치의가 그 원인으로 수혈을 의심하여, 수혈 125일 후에 특정수혈부작용 신고서를 제출하게 되었다. 환자의 수혈 직전과 직후 검체는 이미 폐기되어 그 검체로 추가 검사를 시행할 수는 없었고, 의무기록상 시행했던 검사 결과들을 첨부하여 신고서를 제출하였다. 약 8개월 뒤 결과보고서를 회신받았으며, 헌혈시 수집·보관한 혈액 정보 관리 시스템 자료, 건강 보험 자료, 의무 기록, 헌혈자의 보관검체에서 시행한 검사결과 등을 근거로 하여, 해당 환자의 B형 간염 발병과 수혈과의 연관성은 없는 것으로 최종 보고되었다.

이를 바탕으로, B형 간염이 발병하게 된 원인에서 수혈 전과 감염은 배제할 수 있었다. 환자의 수혈 전 검사가 충분하지 않아 확실한 결론을 낼 수는 없었으나, HBV 잠재감염이 활성화된 것으로 의심하였다. 환자는 HBsAg 양성 확인 2개월 후에, 추가로 S자 결장암 진단을 받고 외과적 치료를 받았지만, 재발하여 다른 병원으로 전원되었다.

고 찰

혈액투석을 장기간 받는 말기신부전 환자들은, 요독증으로 인해 세포 면역, 중성구 기능, 보체 활성화 등이 취약해질 수 있으므로 각종 감염의 위험군으로 분류된다[2,3]. 그리고 투석하는 동안 장시간 혈관을 이용하게 되므로 감염원이 전파될 기회가 많으며, 자주 입원하는 경우가 많으므로 병원감염의 우려 또한 크다[4]. 따라서 혈액 투석이 필요한 환자들에서는 HIV, HCV, HBV와 같은 혈액 매개 전파 위험이 높은 바이러스에 감염되었는지 여부를 미리 확인하는 것이 필요하다. 그리고 혈액 투석을 받는 도중에도 주기적으로 바이러스 감염 여부를 재확인해야 한다.

HBV 잠재 감염은 HBsAg 음성이면서 체내에 HBV DNA가 존재하는 경우로서, 혈청 HBV DNA 검출 여부와 관계없이 간 조직 내에서 HBV DNA가 검출되는 경우를 말한다[5,6]. 그러나 간 조직은 조직검사를 통해서만 얻을 수 있다는 현실적인 어려움 때문에 간 조직 뿐 아니라 혈청도 진단에 이용되고 있다[7].

HBV 잠재 감염이 일어나는 기전은 확실치 않은데, 급성 간염으로부터 회복되거나, 만성적인 바이러스 보유 상태에서 HBsAg 농도가 점차 감소되어 발생하는 것으로 알려져 있다. HBV 유전자의 변이, HBsAg이 면역글로불린과 결합한 형태로 존재하여 검출되지 않을 가능성, 다른 바이러스와 중복 감염시 다른 바이러스에 의한 증식 억제, 간세포로부터 HBsAg이 유출되지 않을 가능성 등도 잠재 감염의 기전으로 제시되고 있다[7,8]. HBsAg 음성, anti-HBs 양성인 상태에서도 혈청이나 간 조직에서 HBV DNA가 검출될 수 있다.

HBV 잠재감염의 빈도는 HBV 보유자의 빈도에 따라 지역적으로 큰 차이를 보인다. 유병률이 높은 지역에서는 anti-HBc 양성자의 41~90%에서 잠재감염을 보이는 반면, 유병률이 낮은 지역에서는 anti-HBc 양성자의 5~20%의 잠재감염률을 보인다[7,9,10]. 우리나라는 HBV 감염이 토착화된 곳으로 잠재감염률도 다른 나라보다 높을 것으로 예상된다. 국내에서 ALT가 정상인 사람을 대상으로 한 연구에서 16%의 HBV 잠재감염률이 보고되기도 하였다[11]. 혈액투석을 받는 환자들에서 HBV 잠재감염률은 연구에 따라 0~58%로 다양하게 보고되고 있는데[12-17], 국내 단일 의료기관에서 혈액 투석 환자들을 대상으로 한 연구에서는 HBV 잠재감염률이 3.2%로 보고된 바 있다[18].

상기 환자에서 수혈 전 시행한 검사 중 HBV와

관련한 검사는 HBsAg과 anti-HBs 뿐이었다. 후향적으로 HBV DNA 검사를 시행하려 했으나 수혈 전 검체가 남아있지 않아서 불가능하였다. 수혈 전 음성이었으나 수혈 후 양성으로 전환되었던 HBsAg은 수개월간 양성으로 유지되다가, 1년 후 시행한 추적검사에서는 음성으로 전환되어 타병원으로 전원되기 전까지 음성으로 유지되었다. 수혈 전 양성(12.79 IU/L)이었던 anti-HBs의 경우, 수혈 후 음성으로 전환되어 계속해서 음성 결과를 보였다(2.43~8.59 IU/L). 그리고 수혈 후 검출되었던 HBV DNA는 이후에도 낮은 수준으로 검출되다가, 수혈 후 약 2년이 경과한 시점부터는 검출되지 않았다. 그러나 혈청에서 검출되지 않았을 뿐, 간 조직검사는 시행하지 않았으므로 HBV 잠재감염 상태를 배제할 수는 없었다.

백신접종 후에도 anti-HBs 역가가 충분히 높지 않은 경우 돌파감염(breakthrough infection) 가능성이 있으며, anti-HBs 100 IU/L 미만인 경우에서 HBV의 돌파감염 2건이 보고된 바 있다[19]. 이 경우 2건 모두 HBV DNA 양성인 반면, HBcAb IgM이 양성이어서 최근 감염(recent infection)으로 확인되었으며, 감염 발생 후 anti-HBs의 역가는 점차적으로 상승해 2건 모두에서 100 IU/L 이상으로 증가하였다. 이 사례 2건 중 1건에서는 감염원이 밝혀졌으나, 다른 1건에서는 밝힐 수 없었다. 본 증례에서의 환자는 HBV DNA 양성이었으나, 위에 언급된 사례와 달리 HBcAb IgM은 음성이었고, HBcAb IgG의 역가 상승도 없었다. 그리고 anti-HBs의 역가도 상승하지 않고 지속적으로 10 IU/L 미만의 음성 결과를 보였으며, B형 간염 발병에 대해 다른 원인을 찾을 수 없었다. 따라서 바이러스가 새롭게 유입되어 발생한 감염보다는 잠재된 감염이 활성화된 것이 아닐까 하고 추정하였다. B형 간염 바이러스의 변이형에 따라 환자의 면역 반응이 영향받을 수 있지만, 이 환자의

경우 바이러스 변이 여부를 조사하지 못해 정확한 결론을 내릴 수 없었다.

HBV 잠재감염의 경우 바이러스가 재활성화될 위험이 항상 존재하며, 바이러스가 재활성화되지 않고 HBsAg이 양성으로 전환되지 않은 상태에서도, 간 조직 내에 남아있던 바이러스로 인해 급성 간염을 일으킨 사례가 보고되기도 하였다[20]. 우리나라는 HBV 보유자가 많고 잠재감염률도 높을 것으로 예상되므로, 혈액 투석 뿐 아니라 면역억제제 치료나 항암치료를 받는 등 면역저하가 우려되는 환자에서는 미리 HBV 잠재감염 여부를 조사하여 바이러스가 재활성화될 위험이 있는지 파악할 필요가 있다. HBV 잠재감염의 최종 확인을 위해서는 간 조직검사가 필요하지만, 치료 시작 전에 선별 목적으로 검사할 때는 혈청 검체에서 HBV DNA 검사를 하는 것만으로도 충분하다고 사료된다. 본 증례처럼 HBV 선별검사상 anti-HBs 양성인 환자에서도 해당 환자의 치료 과정에서 면역 저하가 우려될 경우에는, 사전에 혈청 HBV DNA 검사를 하여 잠재감염 가능성과 바이러스 재활성화의 위험을 미리 평가해야 한다고 생각한다. 그리고 혈청 HBV DNA 음성이면서 anti-HBs 음성인 환자에서는 예방접종을 시행한 후에 치료를 시작하는 것이 안전하다.

본 증례에서처럼 혈액 투석 환자들은 만성적으로 적혈구제제 수혈을 받는 경우가 많으므로 수혈 후 이상반응을 의심할 수 있는 경우 또한 많다. 이러한 환자들에서 수혈 후 이상반응을 조사할 때 HBV 잠재감염 가능성도 염두에 두어야 할 것이다.

요 약

혈액 투석을 받던 73세 남성 환자가 적혈구제제2단위 수혈 후 간기능검사 이상을 보였다. 수혈

전 검사 결과는 HBsAg 음성, anti-HBs 양성이었다. 반면 수혈 후 검사 결과는 HBsAg 양성, anti-HBs 음성이었다. 다른 검사 결과는 HBeAg 양성, HBV DNA 양성 및 anti-HBc IgG 양성이었다. 수혈에 의한 HBV 감염이 의심되어 특정수혈부작용 신고서를 제출하였다. 헌혈자의 혈액 정보 관리 시스템 자료, 건강 보험 자료, 의무 기록, 헌혈자 보관 검체에서의 검사 결과 등을 바탕으로 수혈부작용이 아닌 것으로 보고되었으며, 혈액투석을 받는 면역 저하 환자에서 HBV 잠재감염이 활성화된 것으로 생각되었다. 혈액 투석 환자는 B 형과 C 형 간염의 유병률이 높고 잠재감염의 위험군으로 분류되므로, 사전에 예방접종을 꼭 해야 한다. 바이러스 잠재감염은 환자의 면역 체계 및 기타 원인으로 인해 활성화될 수 있는데, 이 시기에 수혈이 이루어진다면, 수혈에 의한 바이러스 감염으로 오인될 수 있으므로 주의가 필요하다.

References

- Bernieh B. Viral hepatitis in hemodialysis: an update. *J Transl Int Med* 2015;3:93-105
- Khan IH, Catto GR. Long-term complications of dialysis: infection. *Kidney Int Suppl* 1993; 41:S143-8
- Vanholder R, Ringoir S. Polymorphonuclear cell function and infection in dialysis. *Kidney Int Suppl* 1992;38:S91-5
- Nguyen DB, Arduino MJ, Patel PR. Hemodialysis-associated infections. In: Himmelfarb J, Ikizler TA. *Chronic kidney disease, dialysis, and transplantation*. 4th ed. Amsterdam: Elsevier, 2019: 389-410.e8
- Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008;49: 652-7
- Raimondo G, Pollicino T, Romanò L, Zanetti AR. A 2010 update on occult hepatitis B infection. *Pathol Biol (Paris)* 2010;58:254-7
- Kim YS. Definition, diagnosis, and prevalence of occult hepatitis B virus infection. *Korean J Gastroenterol* 2013;62:143-7
- Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, Villari D, de Franchis R, et al. Quantification of intrahepatic hepatitis B virus (HBV) DNA in patients with chronic HBV infection. *Hepatology* 2000;31:507-12
- Conjeevaram HS, Lok AS. Occult hepatitis B virus infection: a hidden menace? *Hepatology* 2001;34:204-6
- Kim YS, Jang JY, Eun SH, Cheon YK, Kim YS, Moon JH, et al. Detection of intrahepatic HBV DNA in HBsAg-negative liver diseases. *Korean J Hepatol* 2006;12:201-8
- Kim SM, Lee KS, Park CJ, Lee JY, Kim KH, Park JY, et al. Prevalence of occult HBV infection among subjects with normal serum ALT levels in Korea. *J Infect* 2007;54:185-91
- Dueymes JM, Bodénès-Dueymes M, Mahé JL, Herman B. Detection of hepatitis B viral DNA by polymerase chain reaction in dialysis patients. *Kidney Int Suppl* 1993;41:S161-6
- Oesterreicher C, Hammer J, Koch U, Pfeffel F, Sunder-Plassmann G, Petermann D, et al. HBV and HCV genome in peripheral blood mononuclear cells in patients undergoing chronic hemodialysis. *Kidney Int* 1995;48:1967-71
- Cabrerizo M, Bartolomé J, De Sequera P, Caramelo C, Carreño V. Hepatitis B virus DNA in serum and blood cells of hepatitis B surface antigen-negative hemodialysis patients and staff. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1443-7
- Gwak GY, Huh W, Lee DH, Min BH, Koh KC, Kim JJ, et al. Occult hepatitis B virus infection in chronic hemodialysis patients in

- Korea. Hepatogastroenterology 2008;55:1721-4
16. Minuk GY, Sun DF, Greenberg R, Zhang M, Hawkins K, Uhanova J, et al. Occult hepatitis B virus infection in a North American adult hemodialysis patient population. Hepatology 2004;40:1072-7
17. Fabrizi F, Messa PG, Lunghi G, Aucella F, Bisegna S, Mangano S, et al. Occult hepatitis B virus infection in dialysis patients: a multi-centre survey. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21:1341-7
18. Yoo JH, Hwang SG, Yang DH, Son MS, Kwon CI, Ko KH, et al. Prevalence of occult hepatitis B virus infection in hemodialysis patients. Korean J Gastroenterol 2013;61:209-14
19. Seed CR, Jones NT, Pickworth AM, Graham WR. Two cases of asymptomatic HBV “vaccine breakthrough” infection detected in blood donors screened for HBV DNA. Med J Aust 2012;196:651-2
20. Jung HM, Jun DW, Min JY, Doo EY, Nam KW, Kwon YI, et al. A case of acute hepatitis B by occult HBV infection without HbsAg seroconversion. Korean J Med 2012;83:619-23