creative commons

COMMONS DEED

저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.

변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer

dCollection

보건학석사 학위논문

국민건강보험공단 청구자료를 이용한 간암환자의 간이식 후 임상 양상 연구 : 면역억제제 차이에 따른 영향분석

2022 년 2 월

서울대학교 대학원

보건학과 보건학전공

탁 은 지

국민건강보험공단 청구자료를 이용한 간암환자의 간이식 후 임상 양상 연구 : 면역억제제 차이에 따른 영향분석

지도 교수 원 성 호

이 논문을 보건학 석사 학위논문으로 제출함
2021 년 11월

서울대학교 대학원
보건학과 보건학전공
탁 은 지

탁은지의 보건학석사 학위논문을 인준함
2022 년 1 월

위 원 장 _____ 조 성 일 _____ (인)

부위원장 _____ 이 상 헌 _____ (인)

위 원 _____ 원 성 호 _____ (인)

초 록

연구배경 : 간이식은 간암 환자에 있어 간세포암종 뿐 아니라 기저 간경변증까지 완전히 제거할 수 있는 치료법으로, 이론적으로 가장 이상적인 것으로 알려져 있으며, 조기 간암에서는 여러 치료법 중 가장 우수한 결과를 나타낸다. 국내에서는 최근 매년 약 1500건의 간이식이 시행되고 있으며, 높은 비율의 간이식 환자(약 48%)가 이식 시 간암을 동반하고 있는 것으로 나타났다. 그러나 간이식 후 약 15-20%의 환자에서 여전히 간세포암의 재발이 보고되고 있으며, 간세포암 재발 환자는 5년 생존율이 매우 유의하게 감소된 결과를 보인다. 또한 이식 후 면역억제제의 장기 사용으로 발생하는 신기능 저하의 문제는 간이식 환자의 예후 및 삶의 질을 현저하게 떨어뜨리는 요인으로 지적되고 있다.

최근에는 항암효과 및 신기능 보존 효과가 있는 것으로 알려진 새로운 면역억제제 mammalian target of rapamycin inhibitor (mTORi) (sirolimus, everolimus)가 간암을 동반한 간이식 환자들에게 널리 쓰이면서 면역억제 치료 패턴이 변화하고 있다. 그런데 아직 실질적인 약제의 효과에 대해서는 연구 결과마다 차이가 있으므로, 이 약제 치료의 임상적 유용성에 대한 아직 논의가 필요하다. 또한 간암 발병률과 생체이식의 비율이 높은 국내 간이식 환자의 특성을 반영한 전수 데이터 분석을 통하여, 실제 임상에서도 mTORi 사용에 따른 재발, 신기능 이상 등 예후의 차이가 확인되는지 확인하여, 보다 임상적인 유용성이 있는 치료 방향을 확인하고자 한다.

연구목적 : 간암을 기저질환으로 하는 국내 간이식 환자 전수를 대상으로 질환의 예후 및 영향 인자들을 확인 하고, 아직 그 사용 패턴이 확립되지 않은 면역억제제인 mTORi의 사용여부 및 패턴에 따라 간이식 예후에 차이가 있는지 확인하고자 한다.

연구방법 : 건강보험공단의 맞춤형 데이터를 통하여 2015년부터 2017년 사이에 최초로 신규 간이식을 받은 성인 간이식 환자를 추출하였다. 간이식을 받은 대상은 간이식 수술에 해당하는 처치코드가 발생한 환자로 정의하였으며, 최초간이식 시 혹은 그 이전에 다장기 이식/동시이식을 받았거나, 재이식을 받은 환자는 제외하였다. 최초 이식 시점 이전 1년 이내에 간암 진단 및 치료력이 있으면서, 다른 암의 진단 이력은 존재하지 않는 환자를 대상으로 최초이식 후 3년 간의 치료 이력을 추적 관찰하였다. 주요 관심결과는 이식 후 치료 패턴에 따른 생존(사망) 및 재발, 신기능 이상의 발생이었으며, 콕스 비례위험모델을 통하여 위험인자를 분석하였다. 간이식 이후의 전반적인 신기능 변화 양상을 확인하기 위해 건강검진 데이터가 존재하는 대상자를 바탕으로 이식 전후의 GFR 수치 변화에 대한 추가 분석을 시행하였다. .

결과 : 국민건강보험공단 맞춤형 데이터베이스를 활용한 코호트 연구에서 2015년부터 2017년 사이에 최초로 신규 간이식을 받은 성인 환자 중, 이식 전 1년 이내에 간암 치료 이력이 있는 1,803명 (생체 1,411명, 뇌사자 392명)이 대상자로 선정되었다. 전체 대상자 중 mTORi를 사용한 환자는 총 452명(25.1%), 사용이력이 없는 환자는 1,351(74.9%)명이었다. 전체 대상자 중 3년 내 사망한 환자는 267명 (14.8%), 재발이 발생한 환자는 122명 (6.8%), 신기능 이상이 발생한 환자는 195명 (10.8%)였다. 사망 및 간암 재발의 발생 위험은 mTORi를 사용한 군에서 오히려 높게 나타났으나(HR 1.91 (95% CI 1.49-2.45), HR 3.21 (95% CI 2.23-4.61)), mTORi 사용 군에서 사망 및 재발까지의 기간은 유의하게 더 길게 나타났고, mTORi의 사용 기간이 24개월 이상인 경우 사망 및 재발의 상대발생위험이 감소하는 경향을 보였다 (HR 0.21 (95% CI 0.09-0.46), HR 0.21 (95% CI 0.05-0.85)). 간이식 후 신장기능 이상 발생은 대부분 이식 초기에 나타나는 경향을 보였고, 이에 따라 mTORi 사용 기간이 길 수록

줄어드는 경향이 확인되었으며, 특히 24개월이 넘는 경우 77% (95% CI 0.09-0.56)로 매우 유의하게 감소하였다. mTORi 시작 시기에 따라서는 모든 구간에서 미사용군에 비하여 신기능 이상 발생 위험이 감소하는 경향이 있었으나, 1년 이후 사용한 경우 발생 위험이 0.34(95% CI 0.11-1.06)로 매우 유의하게 감소하였다. 간이식 후 GFR 감소는 mTORi 군에서 유의하게 낮게 나타났다.

결론 : 간암으로 간이식을 받은 환자에서 치료 패턴에 따른 질환의 예후 및 위험인자를 확인한 결과, mTORi를 사용한 군에서 사망 및 간암 재발의 위험이 유의하게 높게 나타나 mTORi 사용에 따른 임상적인 이익은 확인할 수 없었다. 그러나 신기능 이상의 경우 mTORi 사용을 시작한 시기 및 사용 기간에 따라 유의한 발생 위험의 감소가 확인되었고, 건강검진 결과가 존재하는 대상자를 대상으로 GFR 수치 변화를 추가분석한 결과 약제 사용군에서 간이식 전후 GFR 수치 감소가 유의하게 적었다. 다만 본 연구는 약제 도입 초기에 해당하는 기간 동안 진행된 연구로, 간이식 이후 최대 3년간의 결과만을 확인할 수 있었다. 보다 정확한 약제 사용 예후를 확인하기 위하여는 더욱 장기적인 추적 관찰을 진행할 필요가 있다.

주요어 : 간암, 간이식, 재발, 신기능, 면역억제제, mTOR inhibitor
학 번 : 2017-28380

목 차

제 1 장 서 론 1
1.1 연구의 배경 및 필요성 1
1.2 연구의 목적 6

제 2 장 연구 방법 7
2.1 연구 자료 7
2.2 대상자 정의 7
2.3 결과 정의 9
2.4 공변량 정의 11
2.5 통계적 분석 방법 11
2.6 윤리적 승인 12

제 3 장 연구 결과 14
3.1 연구 코호트 14
3.2 대상자의 일반적인 특성 16
3.2.1 mTORi 사용여부에 따른 일반적 특성 비교 16
3.3 주요 Outcome별 대상자의 특성 21
3.3.1 사망여부에 따른 대상자의 특성 비교 21
3.3.2 재발여부에 따른 대상자의 특성 비교 23
3.3.3 신기능 이상에 따른 대상자의 특성 비교 26
3.4 각 Outcome에 대한 COX 비례위험모델 29
3.4.1 사망에 대한 COX 비례위험모델 29
3.4.2 재발에 대한 COX 비례위험모델 34
3.4.3 신기능 이상에 대한 COX 비례위험모델 39
3.5 각 Outcome에 대한 Kaplan-Meier Curve 43
3.5.1 mTORi 사용 여부에 따른 KM Curve 43
3.5.2 mTORi+CNI 병용 여부에 따른 KM Curve 44
3.5.3 mTORi 사용 기간에 따른 KM Curve 46
3.5.4 mTORi 사용 시작 시기에 따른 KM Curve 48
3.6 mTORi 사용여부에 따른 GFR 변화 50
3.6.1 간이식 전후 GFR 변화 양상 50
3.6.2 mTORi 사용여부에 따른 GFR 변화 양상 51

제 4 장 결론 및 고찰 53
4.1 연구 결과 및 고찰 53
4.2 연구의 한계점 59
4.3 결 론 62

참고문헌 64

Abstract 68

표 목차

[표 1] Operational definition of survival time 12
[표 2] Baseline Chracteristics 16
[표 3] Time to event after LT 19
[표 4] Clinical characterstics for Death 21
[표 5] Death by mTORi treatment pattern 23
[표 6] Clinical characterstics for Recurrence 24
[표 7] Recurrence by mTORi treatment pattern 25
[표 8] Clinical characterstics for Renal Impairment 27
[표 9] Renal Impairment by mTORi treatment pattern 28
[표 10] COX PH model for Death 32
[표 11] COX PH model for Recurrence 37
[표 12] COX PH model for Renal impairment 41
[표 12] GLM model for GFR by mTORi usage 51

[그림 1] Flow chart of patient selction 15
[그림 2] KM Curve by mTORi usage 43
[그림 3] KM Curve by mTORi + CNI usage 45
[그림 4] KM Curve by duration of mTORi 46
[그림 5] KM Curve by initiation timing of mTORi 48
[그림 6] GFR changes before and after LT 50

제 1 장 서 론

1.1 연구의 배경 및 필요성

간암 환자들은 5년 생존율이 37%, 10년 생존율은 23.8%로 매우 낮으며, 그중 약 90%는 진단시점에서 간경변증 혹은 만성 B형간염을 가지고 있어 근치적 치료가 매우 어렵고 치료 후 재발 위험이 지속되어 예후가 불량한 것으로 알려져 있다.(중앙암등록본부, 2021) 간이식은 간암 환자에 있어 간세포암종 뿐 아니라 기저 간경변증까지 완전히 제거할 수 있는 치료법으로, 이론적으로 가장 이상적인 것으로 알려져 있으며, 조기 간암에서는 여러 치료법 중 가장 우수한 결과를 나타낸다. 특히 간경변증과 간세포암의 가장 큰 원인인 B형 간염은 간이식 후 약 90%의 환자에서 모두 사라지는 것으로 알려져 있다. 또한 질병관리청 국립보건연구원에서 발표한 2019 장기이식 코호트 KOTRY 연차보고서에 따르면, 간이식의 5년 생존율은 생체이식의 경우 약 91.1%, 뇌사자 이식의 경우 약 74.4%로 간세포암이 재발하지 않는 경우 기대여명이 기존 간암 환자에 비해 높다고 할 수 있다.(국립보건연구원, 2020)

과거에는 간이식이 너무 넓은 적응증의 간암 환자에서 시행되어, 40% 미만의 5년 생존율로 한때 간이식의 금기로 여겨 지기도 하였으나, (Iwatsuki et al., 1991; Koneru et al., 1988) Milan Criteria가 널리 적용된 후에는 간세포암종이 없는 다른 적응증으로 간이식을 받은 환자와 비슷한 65%~ 78%의 높은 5년 생존율을 보이게 되었다. 최근에는 Milan criteria를 확대 개선한 USCF 등의 새로운 기준을 적용하여 보다 많은 초기 간암 환자에서 간이식을 진행하고 있다.

(대한간암학회, 2018)

국내에서는 2009년 이후부터 연간 1,000건 이상의 간이식이 시행되었으며, 최근에는 약 1500건의 간이식이 시행되고 있다. 간암 유병률이 높고 생체공여자의 비율이 높은 국내의 경우, 높은 비율의 간이식 환자가 이식 시 간암을 동반하고 있는 것으로 나타난다. KOTRY가 발표한 간이식 registry 보고서에 따르면, 2014년~2019년 국내에서 시행된 4,265건의 간이식 중 약 48%가 간세포암 환자였다. (국립보건연구원, 2020)

그런데, 유럽 및 여러 국가의 연구 결과에 따르면 간이식 후 약 5년 내 10-38%의 환자에서 여전히 간세포암의 재발이 보고되고 있으며, 간세포암 재발 환자는 5년 생존율이 유의하게 감소된 결과를 보인다. 국내의 경우, 단일 기관 분석 연구에서 약 15% 내외의 간암 재발률이 보고되고 있다. 간이식 환자에서 간암이 재발할 경우, 면역이 억제된 환자에서 암세포가 퍼지게 되므로 여러 장기로 전이가 이루어지는 경우가 많으며, 예후가 매우 나쁜 것으로 알려져 있다.(Lee & Suh, 2017)

간암이 재발한 경우 간암 및 간이식 치료에 있어 중요하게 생각되는 5년 생존율이 매우 유의하게 감소되기 때문에, long-term outcome에 치명적 영향을 미치는 간세포암 재발에 어떤 위험 요인이 영향을 미치는 지에 대한 다양한 연구들이 진행되어 왔다. 기존 여러 문헌에서는 연구에 따라 차이는 있으나 주로 종양의 크기 및 개수, 혈관침범 여부 등의 종양의 병태생리학적 요인들과 AFP, PIVKA 수치 등의 생물학적 혈청표지자들이 간암 재발의 주된 예측인자로서 분석되어 왔다. (Duvoux et al., 2012; Lee et al., 2016; Notarpaolo et al., 2017)

이러한 병태생리학 및 생물학적 요인들 외에 간암 진단 후 간이식

시행까지의 기간, 이식 전 항암 치료 패턴, HBV 혹은 HCV 치료 약제에 따라 간세포암 재발 경과에 차이가 있다는 일부 해외 문헌도 있었으나, 아직은 그 영향이 명확하지 않다.

국내에서도 단일 기관들을 중심으로 간세포암 재발에 영향을 미치는 인자들에 대한 후향적 분석 연구들이 진행되었으며, 각 기관별로 간이식이 적합한 간암 환자의 적응증을 정하여 간이식을 시행하고 있다. 그러나 아직 간암으로 간이식을 받은 국내 환자 전수를 대상으로 분석된 연구는 없는 실정이며, 특히 간이식 전 기저질환 및 항암 치료, 그리고 간이식 후 면역억제제 치료와 관련된 예후 및 재발 위험인자에 대해서는 연구마다 조금씩 다른 양상을 보이며, 명확히 밝혀지지 않았다.

최근에는 항암효과를 기대할 수 있다고 알려진 새로운 면역억제제 mammalian target of rapamycin inhibitor (mTORi) (sirolimus, everolimus)가 새롭게 적응증 및 보험 급여 적용을 받으면서, 간암을 동반한 간이식 환자들의 면역억제 치료 패턴이 변화하고 있다. 특히 간암 유병률 및 생체간이식의 비율이 높은 특성을 가지는 국내에서는 최근 신규 간이식 환자의 약 50%가 간암을 적응증으로 간이식을 받고 있어, 이 약제의 임상적인 도입에 큰 관심을 가지고 있는 실정이다.

그 동안 여러 연구에서 mTORi로의 면역억제제 조기 전환이 실제 간이식 환자의 재발율 감소에 유의한 영향을 미칠 수 있음을 제시되어 왔으나, (Grigg et al., 2019) 반대로 mTORi로의 전환이 재발율 감소에 영향을 미치지 못하거나 CNI와의 병용군에서만 유의한 영향을 확인한 경우도 있었다. (Jeng et al., 2018; Lee et al., 2021) 최근 한 체계적 문헌고찰 논문에서는 이미 잘 알려진 위험인자 외에, 면역억제제, 간암 진단 후 이식까지 걸린 기간, 국소부위 치료 반응 등도 간세포암 재발과 연관이 있는 것으로 분석하였다. 면역억제제 중 특히 mTORi에

관하여서는 Sirolimus (SRL)을 사용한 경우 간세포암 재발률이 낮게 나타났으나 추가적인 연구가 필요함을 언급하였고, Everolimus(EVR)의 경우 일부 연구에서 암 재발 위험 감소에 유의하지 않은 결과가 나왔음을 지적하였다. (Filgueira, 2019) 유럽의 다른 연구에서도 mTORi의 임상적 유효성을 분석하였는데, 단변량 분석에서는 간세포암 재발 감소에 효과가 있는 것으로 나타났으나, 다변량 분석에서는 유의하지 않아 추가적인 연구의 필요성을 언급하였다.(Bürger et al., 2019)

이처럼 실제 Real-world 간이식 환자에서의 항암 효과는 연구마다 그 결과에 차이가 있으므로, 이 약제 치료가 간암 환자의 재발 방지에 임상적 유용성을 갖는지에 대해서는 아직 추가적인 논의가 필요하다.

또한, 이식 후 오랜 면역억제제 사용에 따른 신기능의 악화도 간이식 환자들의 예후를 위협하는 요소이다. 먼저 유럽 연구 결과에 따르면, 간이식 환자의 18%에서 5년 내 만성신장병이 발생한다고 보고되었다. (Rodríguez-Perálvarez et al., 2018) 최근 발표된 국내 장기이식 레지스트리 코호트 분석 결과에 따르면, 간이식 환자들에서 가장 빈번하게 보고된 Post-LT complication은 신기능 이상으로, 전체 간이식 환자의 약 47%에서 3년 내 eGFR <60 mL/min/1.73 m2 의 중등도 신기능 저하가 발생하는 것으로 보고되었으며, 전체 환자의 약 11%는 투석이나 신장이식을 요하는 신부전이 발생하는 등 해외 문헌에서 확인된 것보다 더욱 많은 환자들이 신기능 감소를 경험하는 것으로 나타났다. (Kim et al., 2021)

그 동안 간이식 후 가장 보편적으로 사용되어 온 주 면역억제 요법은 calcineurin inhibitor (CNI)(cyclosporine, tacrolimus)로,

간이식 후 거부반응을 효과적으로 억제하여 장기 생존율을 높이는 데 기여하였으며, 오랜 기간 동안 standard regimen으로 자리잡았다. 그러나 CNI는 고용량으로 사용할 경우 신독성을 나타내고, 당뇨, 고혈압 등의 이상반응이 생길 위험이 높다고 알려져 있어, 이식 후에 거부반응을 효과적으로 억제하면서도 부작용을 최소화할 수 있는 적정 면역억제 용량 및 레지멘에 대한 논의도 활발하게 진행되어 왔다.

mTORi는 면역억제 효과와 더불어 신기능 보호 효과를 함께 갖는다고 알려져 있어, 간이식 후 신기능 저하가 발생한 환자들에게서 CNI의 대체제로 고려되어 왔다. 최근에 발표된 국내외 단일 기관 연구결과에서도 mTORi 사용 시 신기능 저하의 예방 효과를 기대할 수 있다는 가능성이 제시되고 있다. (Bilbao et al., 2015; De Simone et al., 2009; Nogueras López et al., 2020; Saliba et al., 2020; Sung et al., 2021) 따라서 mTORi가 신기능 감소의 예방적 측면에서도 임상적 유용성을 기대할 수 있을 지 확인할 필요가 있다.

mTORi는 이처럼 Post-LT Complication 감소와 관련하여 여러 기대를 받고 있는 약제로, 간이식 이후의 적절한 사용 시기나 패턴(mTORi 단독 사용 혹은 CNI 병용 사용)에 대해서는 해외의 여러 연구 결과를 통해 다양한 접근이 이루어지고 있지만, 아직 명확한 기준은 확립되지 않은 상황이다. 특히 국내에서는 2015년 첫 급여 적용이 된 이후 전체 간이식 환자의 약 11%정도에서 제한적으로 사용되고 있는 것으로 알려져 있으며, (Kim et al., 2021) 실제 임상 현장에서의 효과에 대하여서는 임상시험에 참여하였던 일부 단일 기관에서 축적된 데이터를 바탕으로 한 연구 결과만 확인되고 있는 실정이다. (Kang et al., 2021; Lee et al., 2021; Sung et al., 2021) 따라서 국내 환자 전수를 대상으로 하는 연구를 통해, 이 약제의 실제 임상적 유용성을 확인할

필요가 있다.

1.2 연구 목적

본 연구에서는 간암 발병률과 생체 이식의 비율이 높은 국내 실정을 반영하여, 간암을 기저질환으로 하는 국내 간이식 환자 전수를 대상으로 기저 질환 및 간이식 전후 면역억제제 치료 패턴에 따른 예후 및 간암의 재발, 신기능 이상 발생에 영향을 미치는 인자들을 확인 하고자 한다.

특히 아직 그 사용 패턴이 확립되지 않은 면역억제제인 mTORi의 사용여부 및 패턴에 따라 간이식 예후에 차이가 있는지 확인하고자 한다.

제 2 장 연구 방법

2.1 연구 자료

본 연구는 희귀질환인 간이식 환자의 사망 자료를 포함한 전수 데이터를 분석하기 위하여 국민건강보험공단 (National Health Insurance Service, NHIS)의 맞춤형 데이터베이스를 이용하여 진행되었으며, 공단의 자료제공 심의위원회의 승인을 받아 추출한 2002년 1월 1일부터 2020년 12월 31일까지의 간이식 환자 전수의 맞춤형 청구자료 데이터베이스를 활용하여 분석되었다.

국민보험공단 청구자료 데이터베이스는 전 국민의 출생에서 사망까지의 자격 및 보험료 자료, 성별 및 연령 등의 인구학적 자료, 진단, 약물처방, 처치, 시술, 검사 등의 의료이용 내역과 국가건강검진, 희귀난치성 및 암등록정보, 의료급여자료등의 정보를 포함하고 있다. 특히 맞춤형연구 데이터는 공단이 수집, 보유, 관리하는 건강정보자료를 정책 및 학술 연구목적으로 이용할 수 있도록 수요 맞춤형 자료로 가공하여 제공하는 데이터로, 표본자료로는 경향성을 확인하기 어려운 희귀난치성질환도 사망을 포함한 전수 데이터를 분석할 수 있는 장점이 있다.(국민건강보험공단)

2.2 대상자 정의

건강보험공단의 맞춤형 청구 자료 데이터 신청을 통하여 2002년부터 2020년까지 간이식 관련 상병 혹은 처치코드가 있는 환자의 전수 데이터를 제공받았다.

본 연구의 주요 관심 영향 인자인 면역억제제 everolimus(mTORi)가

2015년부터 국내 간이식 환자를 대상으로 보험 적용이 시작되었으므로, 약제 사용군 간 동일 시점에서의 비교를 진행하기 위하여 2015년 이후 신규 간이식(간이식 수술/처치 코드)을 받은 환자만을 대상자로 선정하였으며, 최대 3년간의 추적관찰 결과를 확인할 수 있도록 2017년까지의 신규 간이식을 받은 환자를 대상군에 포함하였다.

간이식과 관련된 상병코드 (Z944, 간이식상태) 및 산정특례코드 (V003, V005)의 경우, 진단코드 기입이 누락되어 있거나 최초로 간이식을 받은 시점을 특정할 수 없는 경우가 많았으므로, 복수의 선행연구를 참고하여 간이식 수술 코드 (Q8040-8044; 뇌사자간이식술, Q8045-Q8050 ; 생체간이식술)를 신규 간이식 환자의 조작적 정의로 적용하였다. (Gil et al., 2018; Oh et al., 2021) 연구대상자의 선정일 (index date)는 선정 기간 내에서 간이식을 최초로 받은 날짜로 정의하였으며, 연구 대상자 선정일 이전 치료 이력을 확인하기 위하여 2002년부터의 과거 진료기록을 사용하였다. 또한 연구대상자별 추적 기간은 선정일로부터 3년까지로 정의하였다.

2015년부터 2017년 사이에 최초로 신규 간이식(간이식 수술/처치 코드)을 받은 환자 중, 간암을 주요 적응증으로 간이식을 받은 환자만을 대상자로 특정하기 위하여, 1) 최초 간이식 시점 이전 1년 이내에 간암 진단 혹은 치료 경험이 없는 환자는 대상에서 제외하였다. 간암 환자에 대한 정의는 간이식 시점 이전 1년 내에 간세포성암 상병코드인 C220과 암 산정특례코드인 V193이 동시에 존재하거나, C220 및 간암 치료 이력이 동시에 존재하는 환자를 기준으로 하였다. 또한 성인 간이식 환자만을 대상으로 하기 위하여 2) 간이식 시점의 나이가 만 18세 미만인 대상 환자는 분석에서 제외하였다.

3) 최초 이식 혹은 그 이전에 동시이식, 다장기 이식 혹은 재이식 코드가 존재하는 환자도 대상에서 제외하였다. 다장기 이식 코드는 최초 간이식 시점 혹은 그 이전에 Q8061, Q8062, Q8080, Q8011-8013, Q8121-8123, R3280 및 Z94 (이식상태) 코드가 존재하는 환자로 정의하였으며, 재이식은 이식 시점 혹은 이전에 Q8140-Q8150 코드가 존재하거나, Z944 (간이식상태) 혹은 T864 (간이식 거부반응)이 존재하는 환자로 정의하였다.

또한, 간암 외 다른 암의 영향을 배제하기 위하여 4) 최초 간이식 이전 1년 이내에 간암 이외의 다른 암의 진단이나 치료 이력이 있는 환자는 대상자에서 제외하였다. 다른 암의 진단 이력은 이식 전 1년 이내에 간암 (C22)를 제외한 다른 암종의 상병코드가 존재하는 경우를 제외대상으로 하였다.

마지막으로 본 연구 설계에서 주로 관심을 가지고 있는 면역억제제 종류에 따른 영향을 확인하기 위하여, 5) 간이식 후 면역억제제의 사용 이력이 없는 환자들도 대상자에서 제외하였다. 면역억제제 사용의 정의는 간이식 후 1개월 이상 CNI (tacrolimus, cyclosporine) 혹은 mTORi (everolimus, sirolimus)를 사용한 이력이 있는 환자로 하였다. 간이식 환자들은 이식 후에 면역억제제를 평생 복용하게 되므로, 그 어떤 약제도 1개월 이상 사용한 이력이 없는 환자는 이식 직후 사망하였거나 공단 청구 데이터 상으로는 확인하기 어려운 이유로 간이식을 실패한 경우에 해당하는 환자라고 간주될 수 있다.

2.3 결과 정의

본 연구는 간암으로 간이식을 받은 환자의 주요 예후 및 그 영향

인자를 확인하고자 하는 후향적 코호트 연구로, 주요 event로서 사망, 재발, 신기능 이상의 발생을 확인하였다. 모든 event는 최초 간이식 이후 3년 이내 발생을 기준으로 하였다.

재발의 정의는 1) 간이식을 받은 이후 진단코드 C220이 다시 발생하거나, 2) 진단코드 C22와 함께 주요 간암 치료가 발생한 경우로 정의하였다. 간암 치료는 선행연구 (Ahn et al., 2021) 및 간암치료 가이드라인 (대한간암학회, 2018)을 참고하여 간절제술(Resection), 고주파열치료(RFA), 경피적경화술(PEI), 경동맥화학색전술 (TACE), 경동맥 방사선색전술 (TARE), 방사선치료 (RT), 간이식 (LT), 표적전신치료, 세포독성 항암제의 사용을 포함한 치료가 발생한 경우로 정의하였다.

간이식 이후 신기능 이상은 간이식 이후 새롭게 발생한 신규 신장질환 상병을 기준으로 하였으며, 간이식 이전에 동일 상병코드가 존재하지 않는 경우로 한정하였다. 급성 (N01, N10, N17) 및 만성 신장질환 상병코드(N18)는 실제 신기능 이상이 발생한 환자의 일부만을 반영할 수 있다는 선행 연구결과를 참고하여, (안전보건공단, 2019) 신기능 이상이 동반된 상태임이 상병코드로서 확인되는 다른 동반상병들도 포함하였다. (E102, E112, E122, E132, E142, I12, I13, I150, I151, I701, I722, I823, M103, N11, N132, N1371, N1372, N15, N200, N202, N209, N25, N26, R944, N19, N03, N04, N05, N06, N11, N12, N15, N16, N25, N26, N19)

신부전은 투석 및 신장이식관련 상병코드 혹은 산정특례코드가 발생한 경우로 정의하였으며, 역시 간이식 이전에 동일 코드가 존재하지 않는 경우로 한정하였다. (Y602, Y612, Y622, Y841, Z992, Z49, Z940, T861, R3280, V001, V003, V005, V084)

2.4 공변량 정의

주요 공변량은 나이, 성별, 기저 간질환, 간이식 전 간암 치료, 동반질환, 간이식 종류, HBV Prophylaxis, 면역억제제 종류 및 사용기간 등이었으며, 각각의 정의는 아래와 같다.

공여자에 따른 간이식 종류는 최초 간이식 시의 처치코드(뇌사자 : Q8040-Q8044, 생체 : Q8045-Q8050)를 통하여 확인하였으며, 혈액형부적합 이식의 경우 선행 연구(일산병원연구소, 2020)를 참고하여 간이식 시행 전 후 한달 이내에 혈액형항체 역가검사 EDI 코드 혹은 치료적성분채집술 EDI 코드가 존재하는 경우로 정의하였다. (B2080, D1570, X2505)

기저 간질환은 B형간염, C형간염, 알코올성 간질환 및 기타 급성 간질환으로 구분하였으며, Non-viral 간질환의 경우, 실제 이식의 적응증이 되는 간경변 및 간부전으로 발전한 경우만을 기저 질환으로 포함하였다. 주요 동반 질환은 고혈압, 당뇨, 만성 신장질환 상병이 있는 경우로 정의하였다.

면역억제제의 경우 CNI (tacrolimus, cyclosporine), mTORi (everolimus, sirolimus) 로 구분하였으며, 이식 후 1개월 이상 약제를 사용한 경우만을 약제 사용으로 간주하였다. mTORi 사용한 군 내에서 mTORi단독 사용과 CNI와의 병용 사용에 따른 효과를 구분하기 위하여 약제 병용 여부 및 기간을 확인하였으며, 두 약제를 3개월 이상 함께 사용한 경우를 병용으로 간주하였다.

2.5 통계적 분석 방법

간암으로 간이식을 받은 환자들의 각 Outcome의 발생 양상 및

일반적인 특성을 살펴본 후에 각각의 Outcome에 영향을 미치는 요인을 확인하였으며, 모든 분석은 SAS를 사용하여 수행되었다.

일반적 특성 분석은 범주형 변수에 대하여 빈도와 백분율, 연속형 변수에 대하여 평균과 표준편차, 중위수와 사분위수를 제시하였으며, 해당 분석은 mTORi 사용 여부, 간이식 이후 간암 재발 여부, 간이식 이후 신기능 저하 및 신부전, 그리고 사망 여부에 따라 산출하였다. 각 이벤트의 발생과 위험요인 사이에 연관성을 확인하기 위하여 범주형 변수에 대하여는 카이제곱검정을 시행하였고, 연속형 변수에 대하여는 평균 비교는 t-test, 중앙값에 대한 비교는 median test를 시행하였다.

모든 이벤트는 최초 간이식 이후 3년 이내에 발생을 기준으로 확인하였다. 생존 시간은 각 이벤트가 발생한 대상의 최초 간이식 시점 이후 이벤트 최초 발생 시점까지의 기간으로 하였으며, 사망한 대상자의 경우, 사망시점까지의 기간을 생존시간으로 하였다. 3년 이상 생존한 대상이라 하더라도 최대 3년(36개월)을 생존 시간을 정의하여 분석하였다. 각 event outcome 발생에 대한 위험비(hazard ratio)와 Kaplan-Meier curve는 Cox proportional hazard model를 통해 산출하였다.

(Table 1) Operational definition of survival time

대상 기준	Enroll point	End point
Event가 발생한 사람	간이식 시점	간이식 이후 최초 event 발생 시점
Event 발생 전 사망한 사람	간이식 시점	간이식 이후 event 발생 전 사망일
Event 없는 사람	간이식 시점	간이식 이후 36개월 이내에 마지막 요양 개시일(의료기관 방문일)

2.6 윤리적 승인

본 연구는 국민건강보험공단에서 개인식별자를 제외하고 제공된 맞춤형 자료 분석 연구로, 서울대학교 생명윤리심의위원회 (IRB)의 면제심의 승인(IRB No. E2102/003-001)을 받은 후, 국민건강보험 의료 빅데이터 심의 제공 심의위원회의 심사 및 승인을 받아 데이터를 제공 받았다.

제 3 장 연구 결과

3.1 연구 코호트

건강보험공단의 맞춤형 데이터를 통하여 제공받은 2002년부터 2020년까지 간이식 환자의 전수 데이터 중, 최종 연구 대상자는 2015년부터 2017년 사이에 최초로 신규 간이식 (간이식 수술/처치 코드)을 받은 환자 4,071명을 대상군으로 선정하였다.

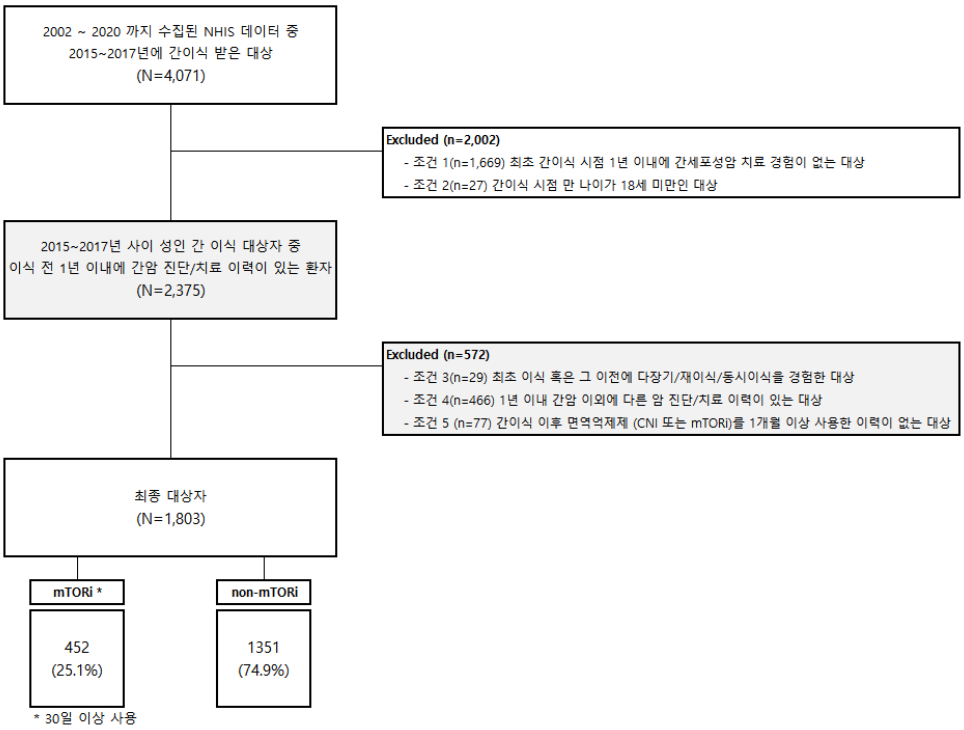
간암을 적응증으로 간이식을 받은 성인 환자만을 대상자로 특정하기 위하여, 1) 최초 간이식 시점 이전 1년 이내에 간암에 대한 진단 및 치료력이 없는 환자 1,669명을 제외한 총 2,042명을 대상자로 추출하였고, 이 가운데 2) 최초 간이식 시점에 18세 미만인 환자 27명을 제외한 2,375명이 1차 선정되었다.

일반적이지 않은 이식 형태나 다른 암의 영향을 제외하기 위하여 3) 최초 이식 혹은 그 이전에 다장기 이식, 재이식, 또는 동시이식 코드가 존재하는 환자 29명의 환자도 분석에서 제외하였으며, 4) 그 중 간이식 전 1년 이내에 간암 이외에 다른 암의 진단이나 치료 이력이 있는 대상 466명도 제외되었다.

마지막으로 간이식 이후 면역억제제를 1개월 이상 사용한 이력이 없는 77명도 제외되었으며, 총1,803명이 최종 대상으로 선정되었다.

이 중 간이식 이후 mTORi 약제를 사용한 적이 있는 대상은 452명(25.1%), 사용한 이력이 없는 대상은 1,351명(74.9%)으로 확인되었다. mTORi에는 everolimus, sirolimus가 포함되어 있었다. (Figure 1)

(Figure 1) 대상자 선정과정 (Flow chart of patient selection)



3.2 대상자의 일반적인 특성

3.2.1 mTORi 사용 여부에 따른 일반적 특성 비교

(Table 2) Baseline Characteristics by mTORi usage

	N(%)			p-value
	Total	mTORi usage after LT		
		user	non-user	
N	**1,803(100.0)**	**452(25.1)**	**1,351(74.9)**	
Sex				
Men	1,411(78.3)	370(81.9)	1,041(77.1)	0.032
Women	392(21.7)	82(18.1)	310(22.9)	
Age				
Mean ± SD	55.0 ± 8.2	55.6 ± 7.7	54.8 ± 8.3	0.053
Median (IQR)	55(51-60)	56(51-61)	55(50-60)	0.052
Type of LT				
Deceased	328(18.2)	91(20.1)	237(17.5)	0.217
Living	1,475(81.8)	361(79.9)	1,114(82.5)	
ABO-i	420(23.3)	112(24.8)	308(22.8)	0.389
Underlying liver diseases				
HBV	1,312(72.8)	351(77.7)	961(71.1)	0.007
HCV	242(13.4)	61(13.5)	181(13.4)	0.958
Alcohol-related	529(29.3)	110(24.3)	419(31.0)	0.007
Others	55(3.1)	12(2.7)	43(3.2)	0.572
Comorbidity				
DM	1,031(57.2)	248(54.9)	783(58.0)	0.251
HTN	998(55.4)	262(58.0)	736(54.5)	0.197
CKD	209(11.6)	72(15.9)	137(10.1)	0.001
Medication hx				
HBV Prophylaxis	1,192(66.1)	332(73.5)	860(63.7)	0.0001
Treatment before LT				
Resection	210(11.7)	65(14.4)	145(10.7)	0.036
RFA	360(20.0)	104(23.0)	256(19.0)	0.062
TACE	1,319(73.2)	330(73.0)	989(73.2)	0.935
RT	131(7.3)	53(11.7)	78(5.8)	<0.0001
Targeted Therapy	21(1.2)	12(2.7)	9(0.7)	0.001
Cytotoxic Chemotherapy	1,213(67.3)	307(67.9)	906(67.1)	0.736
Time to LT after HCC				
Mean ± SD	26.7 ± 40.1	32.1 ± 44.3	24.9 ± 38.5	0.002
Median (IQR)	6.8(1.2-35.7)	10.8(1.7-43.5)	5.9(1.0-32.7)	0.001

간암으로 간이식을 받은 총 1,803명의 환자 중, mTORi (everolimus, sirolimus)를 사용한 환자군은 총 452명(25.1%)이었으며, mTORi를 사용하지 않은 환자군은 1,351명 (74.9%)였다.

간암으로 간이식을 받은 환자들의 인구통계학적 특성은 기존의 여러 국내 연구 결과에서 알려진 특성과 유사하게 나타났다. 대상자의 성별은 남성의 비율이 78.3%로 더 높았으며, 간이식 시점의 평균 연령은 55세였다. 생체 간이식이 전체의 81.8%로 높은 비중을 차지하였고, 혈액형 부적합 간이식을 받은 환자는 23.3%였다. 간이식 전 기저 간질환으로는 B형간염이 72.8%로 가장 높게 나타났으며, 알코올성 간질환 (29.3%), C형간염(13.4%)이 그 뒤를 이었다. 간이식 이후에 B형간염 예방적 치료를 받은 환자는 66.1%로, B형간염을 기저질환으로 하는 환자 중 많은 환자가 이식 후 HBV Prophylaxis를 받은 것으로 나타났다.

간이식 시점에 동반 질환으로 당뇨를 앓고 있었던 환자는 전체의 57.2%였으며, 고혈압을 동반한 환자는 55.4%, 만성 신장질환을 가지고 있던 환자는 11.6%였다.

간이식 전 1년 내에 받은 간암 관련 치료 중 가장 많은 비율을 차지한 것은 경동맥화학색전술(TACE)로, 73.2%의 환자가 이 치료를 경험한 것으로 나타났다. 절제 (Resection)은 11.7%, 고주파열치료(RFA)는 20%의 환자들이 시행하였으며, 방사선치료 (RT) 7.3%, 표적전신항암치료 (Targeted therapy)는 1.2%의 환자에서 시행하였다. 종류에 관계 없이 세포독성 항암제 (Cytotoxic Chemotherapy)를 사용한 환자는 67.3%였다.

간암 진단 후 간이식을 받기까지의 평균 기간은 26.7개월이었고, 간이식 후 거부반응을 경험한 환자는 전체의 10.4%로 나타났다.

mTORi를 사용한 환자군과 사용하지 않은 환자군은 전반적인 인구통계학적 특성 및 기저 상태에서 전반적으로 다소의 차이를 보였다. 연령의 평균 및 중위수에서는 mTORi 사용군의 연령이 55.6세로 0.8세 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다(p=0.053). mTORi 사용 군 452명 중 370명(81.9%)이 남성 환자였고, non-mTORi군은 1,351명 중 1,041(77.1%)이 남성 환자로, mTORi를 사용한 군에서 남성 환자의 비율이 약 4.8%p 높았다(p=0.032).

간이식 타입에서는 mTORi 사용군에서 뇌사자 간이식을 받은 군이 91명(20.1%)로 미사용군에서 다소 많았으나, 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.217). 혈액형 불일치 간이식 여부에 따른 mTORi 사용에도 각각 24.8%, 22.8%로 유의한 차이는 없었다 (p=0.389).

간이식 전 기저 간질환의 경우, mTORi를 사용한 군에서 HBV(77.7%)가 유의하게 높았고(p=0.007), 알코올 관련 질환은 24.3%로 유의하게 낮았다(p=0.007). 그 외 기타 간 질환의 유병 여부에 따른 mTORi 사용 여부에서는 통계적으로 유의한 차이를 확인할 수 없었다. HBV 약제를 사용한 대상은 mTORi를 사용한 군에서 73.5%로 사용하지 않은 군(63.7%)에 비해 치료경험율이 유의하게 높았다(p=0.0001).

간이식 시점의 기저질환의 경우, 당뇨(p=0.251), 고혈압(p=0.197)에서는 유의한 차이를 보이지 않았으나, 간이식 이전 만성신질환으로 진단된 경우는 mTORi 사용 군에서 15.9%로 사용하지 않은 군(10.1%)에 비해 유의하게 높게 나타났다(p=0.001).

간이식 이전 1년 이내에 받은 간암 치료로 가장 많은 대상자가

받았던 TACE(73.2%)와 세포독성 항암제(67.3%) 치료의 경우 mTORi 사용 여부에 따른 치료경험률에 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (P=0.935, 0.736). 반면, Resection, RT, Targeted therapy 등에서는 간이식 이후 mTORi를 사용한 환자군에서 유의하게 높은 치료 이력이 확인되었다(p=0.036, <0.0001, 0.001). 간이식 후 거부반응 발생에서는 두 군 모두 약 10% 내외로 통계적으로 유의하지 않았다 (p=0.608). (Table 2)

(Table 3) Time to event after LT by mTORi usage

	N(%)			p-value
	Total	mTORi usage after LT		
		user	non-user	
Survival time before event				
HCC Recurrence	122(6.8)	87(19.3)	35(2.6)	<0.0001
Mean ± SD	10.2 ± 7.7	10.9 ± 7.2	8.3 ± 8.5	0.089
Median (IQR)	8.0(4.6-14.2)	8.9(5.9-14.6)	5.2(1.8-11.9)	0.028
Renal Impairment	195(10.8)	54(12.0)	141(10.4)	0.371
Mean ± SD	1.2 ± 0.91	1.1 ± 0.9	1.2 ± 0.9	0.750
Median (IQR)	1.0(0.3-2.0)	1.0(0.4-1.9)	1.1(0.3-2.0)	0.552
Death	267(14.8)	113(25.0)	154(11.4)	<0.0001
Mean ± SD	11.6 ± 9.5	16.0 ± 8.6	8.4 ± 8.8	<0.0001
Median (IQR)	8.3(3.5-19.1)	14.9(8.8-22.5)	4.8(2.2-9.5)	<0.0001

간이식 후 간암이 재발한 환자는 122명 (6.8%)였으며, 간이식 후 새롭게 신장 기능의 이상이 발생된 경우는 195명(10.8%)였으며, 사망한 환자는 267명 (14.8%)였다.

mTORi 사용 여부에 따라 간이식 이후 각 이벤트 발생 시점까지의 기간을 비교하였는데, mTORi를 30일 이상 사용한 군에서 간암 재발 (HCC Recurrence)이 19.3%로 미사용군 (2.6%)에 비해 유의하게 높았고 (p<0.0001), 발생까지의 기간에 대한 중앙값은 각각 각각

8.9개월(IQR: 5.9−14.6), 5.2개월(1.8−11.9)로 mTORi 미사용 군에서 유의하게 빠르게 나타났다(P=0.028).

간이식 이후 신기능 저하의 발생은 약 11% 내외로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았고(p=0.371), 이벤트 발생까지의 기간은 mTORi 사용 여부에 관계없이 평균 약 1개월로 매우 빠르게 나타났다(p=0.750). 사망한 대상 역시 mTORi 사용 군에서 25%로 미사용 군(11.4%)에 비해 높았지만(p<0.0001), 사망까지의 생존 기간은 mTORi 사용군에서 평균 16개월, 중위수 14.9개월로 미사용군에 비해 길게 나타났다(p<0.0001, <0.0001). (Table 3)

3.3 주요 Outcome별 대상자의 특성

3.3.1 사망 여부에 따른 대상자의 특성 비교

(Table 4) Clinical characteristics for Death

	N(%)			p-value
	Total	Death after LT		
		Yes	No	
N	**1,803(100.0)**	**267(14.8)**	**1,536(85.2)**	
Sex				
Men	1,411(78.3)	208(77.9)	1,203(78.3)	0.879
Women	392(21.7)	59(22.1)	333(21.7)	
Age				
Mean ± SD	55.0 ± 8.2	56.6 ± 9.5	54.7 ± 7.9	0.002
Median (IQR)	55(51-60)	57(52-62)	55(50-60)	0.0001
Type of LT				
Deceased	328(18.2)	90(33.7)	238(15.5)	<0.0001
Living	1,475(81.8)	177(66.3)	1,298(84.5)	
ABO-i	420(23.3)	70(26.2)	350(22.8)	0.221
Underlying liver diseases				
HBV	1,312(72.8)	185(69.3)	1,127(73.4)	0.167
HCV	242(13.4)	43(16.1)	199(13.0)	0.164
Alcohol-related	529(29.3)	72(27.0)	457(30.0)	0.356
Others	55(3.1)	10(3.8)	45(2.9)	0.474
Comorbidity				
DM	1,031(57.2)	145(54.3)	886(57.7)	0.304
HTN	998(55.4)	162(60.7)	836(54.4)	0.058
CKD	209(11.6)	46(17.2)	163(10.6)	0.002
Medication hx				
HBV Prophylaxis	1,192(66.1)	165(61.8)	1,027(66.9)	0.107
Treatment before LT				
Resection	210(11.7)	35(13.1)	175(11.4)	0.420
RFA	360(20.0)	61(22.9)	299(19.5)	0.202
TACE	1,319(73.2)	200(74.9)	1,119(72.9)	0.484
RT	131(7.3)	39(14.6)	92(6.0)	<0.0001
Targeted Therapy	21(1.2)	11(4.1)	10(0.7)	<0.0001
Cytotoxic Chemotherapy	1,213(67.3)	185(69.3)	1,028(66.9)	0.448
Time to LT after HCC				
Mean ± SD	26.7 ± 40.1	32.3 ± 43.1	25.7 ± 39.5	0.014
Median (IQR)	6.8(1.2-35.7)	11(1.3-53.1)	6.2(1.2-33.0)	0.083
Survival time (months)				
Mean ± SD	31.8 ± 9.2	11.6 ± 9.5	35.3 ± 1.2	<0.0001
Median (IQR)	35.4(34.5-35.8)	8.3(3.5-19.1)	35.5(35.0-35.8)	<0.0001

전체 1,803명의 대상자 가운데 간이식 후 3년 이내 사망한 환자는 267명 (18%)이었다. 사망자의 경우 간이식 시점 평균 연령이 56.6세(중위수 57세)로 생존자에 비해 높았고(p=0.002, 0.0001), 성별에 따른 사망률에 유의한 차이는 없었다(p=0.879). 뇌사자 간이식을 받은 환자 중 사망자의 비율이 생체 간이식에 비해 18.2%p 높아, 공여자 타입에 따른 사망률에 차이가 확인되었다(p<0.0001).

기저 간 관련 질환이나 이식 후 HBV Prophylaxis 여부, 간이식 시점의 당뇨, 고혈압은 사망 여부에 따른 유의한 차이가 없었으며, 간이식 시점의 만성 신장병 유병률은 사망자에서 17.2%로 생존자(10.6%)에 비해 높은 경향을 보였다(p=0.002).

간이식 전 1년 이내에 받은 간암 치료 이력은 사망자에서 RT (14.6%), Targeted therapy(4.1%)를 선행한 환자의 비율이 생존자에 비해 유의하게 높게 나타났다(p<0.0001, <0.0001). 이 외의 다른 간암 치료의 경험여부에서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 간암부터 간이식까지의 기간은 사망자에서 평균 32.3개월(p=0.014)로 유의하게 높았고, 생존 기간은 사망군에서 평균 11.6개월(중위수 8.3개월)로 생존자(평균 35.3개월, 중위수 35.5개월)에 비해 유의하게 짧았다(p<0.0001, <0.0001). (Table 4)

간이식 이후 mTORi를 30일 이상 처방 받은 경험은 사망군에서 42.3%로 높았고(p<0.0001), CNI와 mTORi 90일 이상 병용 경험률도 사망군에서 37.1%로 유의하게 높았다(p<0.0001). mTORi 처방 기간은 사망군이 단기 사용 경험이 더 높았고(p<0.0001), 사망 군에서 최초 mTORi 처방까지의 기간이 유의하게 짧았다(p<0.0001). (Table 5)

(Table 5) Death by mTORi treatment pattern

	N(%)			p-value
	Total	Death after LT		
		Yes	No	
Treatment after LT				
mTORi usage (30 days ≤)	452(25.1)	113(42.3)	339(22.1)	<0.0001
CNI + mTORi (90 days ≤)	425(23.6)	99(37.1)	326(21.2)	<0.0001
Duration of mTORi prescription				
non-user	1,351(74.9)	154(57.7)	1,197(77.9)	<0.0001
≤6months	113(6.3)	52(19.5)	61(4.0)	
≤24months	140(7.8)	55(20.6)	85(5.5)	
>24months	199(11.0)	6(2.2)	193(12.6)	
Time to initial mTORi prescription				
non-user	1,351(74.9)	154(57.7)	1,197(77.9)	<0.0001
≤6months	285(15.8)	76(28.5)	209(13.6)	
≤12months	87(4.8)	24(9.0)	63(4.1)	
>12months	80(4.4)	13(4.8)	67(4.4)	

3.3.2 재발 여부에 따른 대상자의 특성 비교

전체 대상자 1,803명 가운데 간암이 재발한 사람은 122명(6.8%)이며, 재발 여부에 따른 최초 간이식 시점의 평균연령 차이는 없었다. 간암이 재발한 환자의 88.5%는 남성이었는데, 재발하지 않은 군(남성 77.5%)에 비해 통계적으로 유의하게 많았다(p=0.0106). 간이식 종류 및 혈액형 불일치 간이식 여부에 따라서는 간암 재발에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p=0.438, p=0.093).

간이식 전 기저질환으로 B형간염(HBV)이 있었던 환자에서 간이식 이후의 간암 재발이 유의하게 높게 나타났고(P<0.005), 알코올성 간질환은 재발이 낮게 나타났다(p=0.015). 그 외 간의 기저 질환 및 동반질환에 따른 통계적 유의성은 확인되지 않았다. HBV Prophylaxis를 진행한 환자의 비율은 간암이 재발한 군에서 재발하지 않은 군보다 유의하게 높았다(p=0.008).

(Table 6) Clinical characteristics for Recurrence

	N(%)			p-value
	Total	Recurrence after LT		
		Yes	No	
N	**1,803(100.0)**	**122(6.8)**	**1,681(93.2)**	
Sex				
Men	1,411(78.3)	108(88.5)	1,303(77.5)	0.004
Women	392(21.7)	14(11.5)	378(22.5)	
Age				
Mean ± SD	55.0 ± 8.2	55.2 ± 6.7	55.0 ± 8.3	0.685
Median (IQR)	55(51-60)	55.5(51-59)	55(51-60)	0.860
Type of LT				
Deceased	328(18.2)	19(15.6)	309(18.4)	0.438
Living	1,475(81.8)	103(84.4)	1,372(81.6)	
ABO-i	420(23.3)	36(29.5)	384(22.8)	0.093
Underlying liver diseases				
HBV	1,312(72.8)	102(83.6)	1,210(72.0)	0.005
HCV	242(13.4)	13(10.7)	229(13.6)	0.353
Alcohol-related	529(29.3)	24(19.7)	505(30.0)	0.015
Others	55(3.1)	0(0.0)	55(3.3)	0.042
Comorbidity				
DM	1,031(57.2)	66(54.1)	965(57.4)	0.476
HTN	998(55.4)	63(51.6)	935(55.6)	0.393
CKD	209(11.6)	18(14.8)	191(11.4)	0.259
Medication hx				
HBV Prophylaxis	1,192(66.1)	94(77.1)	1,098(65.3)	0.008
Treatment before LT				
Resection	210(11.7)	20(16.4)	190(11.3)	0.091
RFA	360(20.0)	32(26.2)	328(19.5)	0.073
TACE	1,319(73.2)	93(76.2)	1,226(72.9)	0.428
RT	131(7.3)	19(15.6)	112(6.7)	0.0003
Targeted Therapy	21(1.2)	5(4.1)	16(1.0)	0.002
Cytotoxic Chemotherapy	1,213(67.3)	91(74.6)	1,122(66.8)	0.075
Time to LT after HCC				
Mean ± SD	26.7 ± 40.1	28.8 ± 38.6	26.6 ± 40.2	0.543
Median (IQR)	6.8(1.2-35.7)	12.9(2.0-40.0)	6.4(1.1-35.3)	0.024
Survival time (months)				
Mean ± SD	30.8 ± 10.4	10.2 ± 7.7	32.3 ± 8.8	<0.0001
Median (IQR)	35.3(34.3-35.8)	8(4.6-14.2)	35.4(34.7-35.8)	<0.0001

간이식 이전 1년 내 경험한 간암 치료 종류에서는 RT 및 Targeted therapy를 경험한 군의 재발률이 유의하게 높게 나타났으며(p=003,

0.002), 이를 제외한 나머지 치료에 대해서는 통계적으로 재발에 유의한 차이를 보이지 않았다.

간암 진단 후 간이식까지의 평균 기간에는 차이가 없었으나, 중앙값에서는 재발한 군에서 12.9개월로 유의하게 더 길었다(p=0.024). 전체 대상 환자의 평균 recurrence free 기간은 30.8개월이었고, 재발 발생 군의 recurrence free 기간이 평균 10.2개월(중위수 8개월)로 미발생군(평균 32.3개월, 중위수 35.4개월)에 비해 매우 짧게 나타났다(p<0.0001, <0.0001). (Table 6)

(Table 7) Recurrence by mTORi treatment pattern

	N(%)			p-value
	Total	Recurrence after LT		
		Yes	No	
Treatment after LT				
mTORi usage (30 days ≤)	429(23.8)	64(52.5)	365(21.7)	<0.0001
CNI + mTORi (90 days ≤)	392(21.7)	49(40.2)	343(20.4)	<0.0001
Duration of mTORi prescription				
non-user	1,374(76.2)	58(47.5)	1,316(78.3)	<0.0001
≤6months	131(7.3)	40(32.8)	91(5.4)	
≤24months	114(6.3)	22(18.0)	92(5.5)	
>24months	184(10.2)	2(1.6)	182(10.8)	
Time to initial mTORi prescription				
non-user	1,374(76.2)	58(47.5)	1,316(78.3)	<0.0001
≤6months	279(15.5)	42(34.4)	237(14.1)	
≤12months	80(4.4)	17(13.9)	63(3.8)	
>12months	70(3.9)	5(4.1)	65(3.9)	

간이식 이후 치료에서 mTORi 30일 이상 사용 경험은 발생군에서 52.5%로 유의하게 높았고(p<0.0001), CNI와 mTORi를 90일 이상 병용 경험률 역시 40.2%로 재발군에서 더 높았다(p<0.0001). 간이식 이후 3년 이내 총 mTORi 처방 기간은 재발한 군에서 6개월 미만이 32.8%, 24개월 미만이 18%로 재발하지 않은 군에 비해 월등히 높았고, 재발하지 않은 대상 가운데 mTORi를 처방 받은 군의 반 이상은 2년

이상 mTORi를 사용하였음(p<0.0001). 최초 mTORi 처방까지의 기간에서는 6개월 및 12개월 이내에 빠른 처방을 받은 대상은 재발한 군에서 더 높았고, 재발하지 않은 군에서는 간이식 이후 1년이 넘어서 최초 처방을 받은 대상이 더 많았다(p<0.0001). (Table 7)

3.3.3 신기능 이상 발생 여부에 따른 대상자의 특성 비교

간이식 이후에 신기능 이상이 새롭게 발생한 환자는 195명으로 전체 대상자의 10.8%였다. 발생군에서는 남성이 84.1%로 유의하게 높았고(p=0.036), 간이식 시점의 연령 및 간이식 타입이나 혈액형 불일치 여부에 따라서는 통계적으로 유의한 차이가 발견되지 않았다(0.289, 0.918, 0.777). 기저 간 질환에 따른 차이나, HBV Prophylaxis 시행 여부에 따른 차이도 발견되지 않았다. 다만 이식 전 당뇨가 있었던 군에서 새롭게 신기능 이상이 발생한 환자가 66.7%로 유의하게 많았고 (p=0.005), 고혈압 유병률은 차이가 없었다. 간이식 전 1년 내에 받은 간암 치료에서도 발생군별 차이는 없었다.

간암 최초 진단을 받은 시점부터 간이식까지의 기간은 신기능 이상이 발생한 군에서 평균 31.6개월(중위수 10.6개월)로 발생하지 않은 군에 비해 길었으나 통계적으로 유의하지 않았으며(p=0.070, 0.147), Renal dysfunction-free 기간은 발생군에서 평균 1.2개월(중위수 1개월)로 매우 짧았던 반면, 미발생군에서는 평균 31.4개월(중위수 35.4개월)로 큰 차이를 보였다(p<0.0001, <0.0001). (Table 8)

(Table 8) Clinical characteristics for Renal Impairment

	N(%)			p-value
	Total	CKD after LT		
		Yes	No	
N	**1,803(100.0)**	**195(10.8)**	**1,608(89.2)**	
Sex				
Men	1,411(78.3)	164(84.1)	1,247(77.6)	0.036
Women	392(21.7)	31(15.9)	361(22.4)	
Age				
Mean ± SD	55.0 ± 8.2	55.6 ± 7.4	54.9 ± 8.2	0.289
Median (IQR)	55(51-60)	56(51-61)	55(51-60)	0.576
Type of LT				
Deceased	328(18.2)	36(18.5)	292(18.2)	0.918
Living	1,475(81.8)	159(81.5)	1,316(81.8)	
ABO-i	420(23.3)	47(24.1)	373(23.2)	0.777
Underlying liver diseases				
HBV	1,312(72.8)	142(72.8)	1,170(72.8)	0.986
HCV	242(13.4)	24(12.3)	218(13.6)	0.629
Alcohol-related	529(29.3)	54(27.7)	475(29.5)	0.593
Others	55(3.1)	7(3.6)	48(3.0)	0.643
Comorbidity				
DM	1,031(57.2)	130(66.7)	901(56.0)	0.005
HTN	998(55.4)	104(53.3)	894(55.6)	0.548
CKD	209(11.6)	0(0.0)	209(13.0)	<0.0001
Medication hx				
HBV Prophylaxis	1,192(66.1)	130(66.7)	1,062(66.0)	0.862
Treatment before LT				
Resection	210(11.7)	25(12.8)	185(11.5)	0.589
RFA	360(20.0)	41(21.0)	319(19.8)	0.695
TACE	1,319(73.2)	148(75.9)	1,171(72.8)	0.360
RT	131(7.3)	18(9.2)	113(7.0)	0.263
Targeted Therapy	21(1.2)	1(0.5)	20(1.2)	0.369
Cytotoxic Chemotherapy	1,213(67.3)	133(68.2)	1,080(67.2)	0.770
Time to LT after HCC				
Mean ± SD	26.7 ± 40.1	31.6 ± 43.4	26.1 ± 39.7	0.070
Median (IQR)	6.8(1.2-35.7)	10.6(1.1-46.5)	6.5(1.2-33.6)	0.147
Survival time (months)				
Mean ± SD	28.1 ± 13.2	1.2 ± 0.9	31.4 ± 9.9	<0.0001
Median (IQR)	35.2(33.0-35.8)	1.0(0.3-2.0)	35.4(34.4-35.8)	<0.0001

간이식 후 간암 신기능 이상 발생 여부에 따른 mTORi 처방률은 mTORi 사용군에서 21.5%로 미사용군(24.6%)에 비해 적게

나타났으나 통계적으로 유의한 차이가 없었고(p=0.342), CNI와 mTORi 병용 여부에서도 3개월 이상 병용군이 18.5%로 미병용군(23.3%)에 비해 적게 나타났으나 유의한 차이가 없었다(p=0.131). mTORi 처방 기간은 신기능 이상 발생군에서 유의하게 짧았고(p=0.002), 최초 mTORi 처방까지의 기간에는 유의한 차이를 확인할 수 없었다(p=0.274). (Table 9)

(Table 9) Renal Impairment by mTORi treatment pattern

	N(%)			p-value
	Total	CKD after LT		
		Yes	No	
Treatment after LT				
mTORi usage (30 days ≤)	438(24.3)	42(21.5)	396(24.6)	0.342
CNI + mTORi (90 days ≤)	410(22.7)	36(18.5)	374(23.3)	0.131
Duration of mTORi prescription				
non-user	1,365(75.7)	153(78.5)	1,212(75.4)	0.002
≤6months	115(6.4)	17(8.7)	98(6.1)	
≤24months	144(8.0)	20(10.3)	124(7.7)	
>24months	179(9.9)	5(2.5)	174(10.8)	
Time to initial mTORi prescription				
non-user	1,365(75.7)	153(78.5)	1,212(75.4)	0.274
≤6months	280(15.5)	31(15.9)	249(15.5)	
≤12months	84(4.7)	8(4.1)	76(4.7)	
>12months	74(4.1)	3(1.5)	71(4.4)	

3.4 각 Outcome에 대한 COX 비례위험모델

3.4.1 사망에 대한 COX 비례위험모델

COX Proportional Hazard 모델을 통해 간이식 이후 사망의 위험인자를 확인한 결과, 간이식 시점 연령이 1세 증가할수록 사망에 대한 위험이 3%(95% CI : 1.01-1.05) 증가하는 것을(p=0.0002) 확인하였다. 또한, 뇌사자 간이식보다 생체 간이식일 경우 사망에 대한 위험비가 61% (95% CI; 0.30-0.50)로 유의하게 감소하였다.

기저 간 질환에 따라서는 통계적으로 유의한 위험비의 차이는 없었고, 이식 시점에 동반질환으로 만성 신질환이 있었던 경우 사망에 대한 위험비가 66% (95% CI 1.21-2.29) 높았다. 간이식 전 간암 치료로 RT, 표적전신항암치료를 받은 경우 위험비가 각각 2.36(95% CI 1.68-3.31), 4.47(95% CI 2.44-8.17)로 유의하게 높게 나타났다.

간이식 이후에 mTORi 처방 여부에 따른 위험비의 경우, mTORi 처방을 받은 경우 2.24(95% CI 1.75-2.85), mTORi와 CNI를 90일 이상 병용한 경우 1.92(95% CI 1.49-2.46)로 위험비가 높게 나타났다. mTORi 처방 경험이 없는 군에 비해 6개월 이하로 처방 받은 군에서 4.84(95% CI 3.53-6.63), 24개월 이하 처방 받은 군에서 3.61(95% CI 2.65-4.91) 위험이 증가했으나, mTORi 를 24개월 초과하여 사용한 경우 사망에 대한 위험이 75%(95% CI 0.11-0.56) 유의하게 감소하였다. 간이식 이후 최초 mTORi 사용까지의 기간이 짧은 군에서 2.45(95% CI 1.86-3.23), 12개월 이내인 경우 2.43(95% CI 1.58-3.73)으로 위험이 유의하게 증가했다.

무보정 모형에서 산출된 위험비에 대한 p-value가 0.2미만인 경우

다변량 보정 모형에 적용하였고, 해당 하는 요인 사이에 통계적 상관성이 존재하는 경우 두 요인 가운데 무보정 모형에서의 p 값이 더 작은 요인을 선택하였다. 또한 주 요인인 간이식 이후 약제 치료에 대한 특성은 각 요인 간의 상관관계가 존재 하였으므로, 각각 한 모형 당 하나씩 사용하여 구축하였다.

mTORi 처방 여부를 보정한 모형(Adjusted 1)에서는 연령이 1세 증가할수록 위험이 2%(1.01-1.04) 증가하였고, 뇌사자 간이식에 비해 생체 간이식에서 사망에 대한 위험이 59%(0.31-0.53) 유의하게 감소하였다. 간이식 전 간암 치료로 RT를 받은 경우 1.84(1.29-2.62), 표적 전신항암제 (Targeted therapy)를 받은 경우 3.24(1.74-6.03)으로 유의하게 높았고, mTORi를 사용하지 않은 군에 비해 사용한 군에서 사망에 대한 위험이 1.91(1.49-2.45)로 높았다.

mTORi와 CNI 병용 여부를 보정한 모형(Adjusted 2)에서는 mTORi 사용 여부와 전반적인 요인들의 위험비가 유사했으며, 약제 병용 여부에 따라서는 병용 경험이 없는 대상에 비해 병용 경험이 있는 군에서 위험비가 1.62(1.25-2.10)으로 유의하게 높았다.

총 mTORi 처방 기간을 보정한 모형(Adjusted 3)에서는 간이식 시점 연령이 1세 증가할수록 사망에 대한 위험이 3%(1.01-1.04) 증가하였고, 뇌사자 간이식에 비해 생체간이식에서 사망에 대한 위험이 62% 감소하였다(0.29-0.50). 간이식 전 간암 치료로 RT를 한 경우 1.80(1.26-2.57), 표적 전신 항암제(targeted therapy) 치료를 한 경우 2.87(1.54-5.35)로 사망에 대한 위험이 유의하게 증가하였고, mTORi 치료를 경험하지 않은 군에 비해 6개월 이하로 사용한 군에서 3.96(2.86-5.48), 24개월 이하 처방 받은 군에서 3.39(2.47-4.65)로 유의하게 위험이 증가하였다. 반면에 24개월 초과하여 장기간 사용한

경우 사망에 대한 위험이 79%(0.09-0.46) 감소하는 것으로 드러났다.

마지막으로 mTORi 최초 처방 시점까지의 기간을 보정한 모형(Adjusted 4)에서는 나머지 요인은 mTORi 사용 기간을 보정했을 때와 유사했으며, 치료를 경험하지 않은 군에 비해 6개월 이내에 이른 치료를 시작한 경우 사망에 대한 위험이 2.00(1.51-2.66), 12개월 이내에 시작한 경우 2.15(1.39-3.34)로 유의하게 높았다. 4개 모형에 대하여 AIC를 비교하였을 때, 간이식 이후 총 mTORi 처방 기간을 보정한 모형 3의 AIC가 가장 낮아 사망에 대한 비례위험 모형을 설명하는 데에 다른 모형보다 적합하다고 할 수 있다. (Table 10)

(Table 10) COX PH model for risk factors for Death

		Crude		Adjusted 1		Adjusted 2		Adjusted 3		Adjusted 4	
		HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Sex											
	Men	0.96(0.72-1.29)	0.805								
	Women	*ref*									
Age		1.03(1.01-1.05)	0.0002	1.02(1.01-1.04)	0.003	1.02(1.01-1.04)	0.003	1.03(1.01-1.04)	0.001	1.03(1.01-1.04)	0.003
Type of LT											
	Deceased	*ref*		*ref*		*ref*		*ref*		*ref*	
	Living	0.39(0.30-0.50)	<0.0001	0.41(0.31-0.53)	<0.0001	0.40(0.31-0.52)	<0.0001	0.38(0.29-0.50)	<0.0001	0.41(0.32-0.54)	<0.0001
ABO-i		1.19(0.90-1.56)	0.219								
Underlying liver diseases											
	HBV	0.81(0.63-1.06)	0.119								
	HCV	1.28(0.92-1.77)	0.140	1.07(0.77-1.49)	0.695	1.08(0.77-1.51)	0.647	1.05(0.75-1.47)	0.774	1.06(0.76-1.48)	0.745
	Alcohol-related	0.89(0.68-1.16)	0.383								
	Others	1.28(0.68-2.41)	0.440								
Comorbidity											
	DM	0.88(0.69-1.12)	0.284								
	HTN	1.26(0.99-1.61)	0.064	1.05(0.81-1.36)	0.701	1.06(0.82-1.37)	0.657	1.00(0.78-1.30)	0.987	1.05(0.81-1.36)	0.694
	CKD	1.66(1.21-2.29)	0.002	1.03(0.73-1.45)	0.863	1.04(0.74-1.46)	0.829	1.09(0.77-1.54)	0.621	1.01(0.72-1.43)	0.936
Medication hx											
	HBV Prophylaxis	0.80(0.62-1.02)	0.074	0.80(0.61-1.04)	0.094	0.81(0.62-1.05)	0.110	0.84(0.65-1.09)	0.192	0.79(0.61-1.03)	0.079

(Table 10) COX PH model for risk factors for Death (Cont.)

	Crude		Adjusted 1		Adjusted 2		Adjusted 3		Adjusted 4	
	HR (95% CI)	**p-value**	**HR (95% CI)**	**p-value**	**HR (95% CI)**	**p-value**	**HR (95% CI)**	**p-value**	**HR (95% CI)**	**p-value**
Treatment before LT										
Resection	1.14(0.80-1.63)	0.469								
RFA	1.20(0.90-1.59)	0.222								
TACE	1.10(0.83-1.44)	0.521								
RT	2.36(1.68-3.31)	<0.0001	1.84(1.29-2.62)	0.0008	1.88(1.32-2.68)	0.0005	1.80(1.26-2.57)	0.001	1.84(1.29-2.62)	0.0008
Targeted Therapy	4.47(2.44-8.17)	<0.0001	3.24(1.74-6.03)	0.0002	3.36(1.80-6.26)	0.0001	2.87(1.54-5.35)	0.0009	3.18(1.70-5.97)	0.0003
Cytotoxic Chemotherapy	1.09(0.84-1.41)	0.514								
Time to LT after HCC	1.00(1.00-1.01)	0.014	1.00(1.00-1.00)	0.400	1.00(1.00-1.00)	0.349	1.00(1.00-1.00)	0.932	1.00(1.00-1.00)	0.336
Treatment after LT										
mTORi usage (30 days ≤)	2.24(1.75-2.85)	<0.0001	1.91(1.49-2.45)	<0.0001						
CNI + mTORi (90 days ≤)	1.92(1.49-2.46)	<0.0001			1.62(1.25-2.10)	0.0002				
Duration of mTORi prescription										
non-user	*ref*						*ref*			
≤6months	4.84(3.53-6.63)	<0.0001					3.96(2.86-5.48)	<0.0001		
≤24months	3.61(2.65-4.91)	<0.0001					3.39(2.47-4.65)	<0.0001		
>24months	0.25(0.11-0.56)	0.0007					0.21(0.09-0.46)	0.0001		
Time to initial mTORi prescription										
non-user	*ref*								*ref*	
≤6months	2.45(1.86-3.23)	<0.0001							2.00(1.51-2.66)	<0.0001
≤12months	2.43(1.58-3.73)	<0.0001							2.15(1.39-3.34)	0.0006
>12months	1.35(0.77-2.38)	0.301							1.31(0.74-2.31)	0.360
Model fit: AIC (Smaller is better)			**3770.528**		**3781.932**		**3666.304**		**3771.946**	

3.4.2 재발에 대한 COX 비례위험모델

COX Proportional Hazard 모델을 통해 간이식 후 간암 재발의 위험인자를 확인한 결과, 남성의 재발위험이 2.14 (95% CI 1.23-3.73)로 유의하게 높음을 확인하였다. 연령이나 간이식의 종류, 혈액형 불일치 간이식 시행 여부에 따른 재발 위험비에는 유의한 차이가 없었다.

B형간염이 있는 경우 재발 위험이 85% (95% CI 1.15-2.99) 증가하는 것으로 확인되었으나, 알코올성 간질환 진단 경험이 있는 경우 간암 재발에 대한 위험이 42%(95% CI 0.37-0.91) 감소했다. HBV Prophylaxis를 시행한 경우, 재발 위험비가 1.66 (95% CI 1.09-2.54)로 유의하게 증가하였다 (p=0.018). 이식 시점에 동반질환으로 만성 신질환이 있었던 경우 재발위험이 증가하는 경향이 있었으나 통계적 유의성은 확인되지 않았으며, 당뇨 및 고혈압의 경우에도 차이가 확인되지 않았다.

간이식 이전 1년 내에 간암 관련 치료를 받은 경우 대부분 통계적으로 유의한 재발 위험의 변화가 확인되지는 않았으나, RT 치료군에서는 2.57(1.57-4.19), 표적 전신항암치료를 받은 경우 4.53(1.85-11.08) 재발 위험이 유의하게 증가하였다.

간이식 이후 면역억제제로 mTORi를 사용한 경우 재발위험비가 3.65(2.56-5.20), CNI 와 mTORi를 병용한 경우 병용 이력이 없는 군에 비해 2.40(1.67-3.45)으로 위험비가 증가하였다. mTORi를 처방받지 않은 군에 비해 6개월 이하로 처방 받은 군에서 9.49(6.33-14.22), 6~24개월 처방 받은 군에서 4.66(2.85-7.61)로 위험이 증가했으나, 24개월 초과하여 처방 받은 경우 재발에 대한 위험이 77%(0.06-0.96) 감소하는 결과를 나타냈다. mTORi 미사용 군에 비해 mTORi를 빠르게 시작한 군에서 간암 재발에 대한 위험이 3.79(2.55-

5.64)로 가장 높게 나타났다.

mTORi 사용 여부(Adjusted 1)를 보정한 다변량 분석 결과, 여성에 비해 남성에서 재발에 대한 위험이 1.85(95% CI 1.05-3.26)으로 유의하게 높았고, 혈액형 불일치 간이식을 한 경우 1.36(95% CI 0.92-2.01)로 증가하였다. 기저 간질환이 B형간염인 경우 1.27(95% CI 0.75-2.15)로 높고 알코올성 간 질환이 있는 경우 위험비가 32%(0.42-1.10) 낮게 나타났다. 이식 후 HBV Prophylaxis를 시행한 경우 위험비는 1.66(95% CI 1.09-2.54)로 높았다. 이식 시점에 만성 신질환이 있었던 경우 위험비가 1.40(95% CI 0.85-2.30)로 높은 경향이 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 간이식 전 간암 치료를 경험한 경우 어떠한 치료를 경험하더라도 재발에 대한 위험이 높은 경향은 있었으나, 모두 통계적으로 유의하지는 않았다. mTORi를 30일 이상 사용한 이력이 없는 군보다 사용군에서 간이식 이후 간암 재발에 대한 위험비가 3.21(95% CI 2.23-4.61)로 유의하게 높게 나타났다.

CNI와 mTORi의 병용 여부를 보정한 모형(Adjusted 2)에서는, mTORi 사용 여부와 전반적인 요인들의 위험비가 유사했으며, 병용하지 않은 군에 비해 병용한 군에서 재발에 대한 위험비가 2.07(95% CI 1.43-3.00)으로 높게 나타났다.

mTORi 처방 기간을 보정한 모형 (Adjusted 3)에서는 여성에 비해 남성에서 위험비가 1.83(95% CI 1.03-3.22)로 유의하게 높았고, 이외의 요인에서는 유의한 차이를 확인할 수 없었다. 치료를 경험하지 않은 군에 비해 6개월 이하 사용한 군에서 재발에 대한 위험비가 8.11(5.34-12.30), 24개월 이하 사용한 군에서 4.30(2.62-7.07)로

높게 나타났으나, 반대로 24개월 초과 사용한 군에서는 재발 위험비가 79%(0.05-0.85) 감소하는 것으로 나타났다.

mTORi 처방까지의 기간(Adjusted 4)에서는 치료 경험이 없는 군에 비해 6개월 이내에 빠른 처방을 받은 군에서 재발에 대한 위험비가 3.4(2.26-5.10), 12개월 이내 처방 받은 군에서는 4.52(2.59-7.89)로 유의하게 높게 나타났다.

4개의 다변량 보정 모형의 AIC를 비교하였을 때, 3번째 모형(간이식 이후 mTORi의 총 처방 기간)에서 가장 낮게 나타나 다른 모형에 비해 간암 재발에 대한 설명력이 높았다. (Table 11)

(Table 11) COX PH model for risk factors for Recurrence

		Crude		Adjusted 1		Adjusted 2		Adjusted 3		Adjusted 4	
		HR (95% CI)	**p-value**	**HR (95% CI)**	**p-value**	**HR (95% CI)**	**p-value**	**HR (95% CI)**	**p-value**	**HR (95% CI)**	**p-value**
Sex											
	Men	2.14(1.23-3.73)	0.008	1.85(1.05-3.26)	0.034	1.87(1.06-3.30)	0.0305	1.83(1.03-3.22)	0.038	1.87(1.06-3.29)	0.031
	Women	*ref*		*ref*		*ref*					
Age		1.01(0.98-1.03)	0.565								
Type of LT											
	Deceased	*ref*									
	Living	1.08(0.66-1.76)	0.769								
ABO-i		1.42(0.96-2.09)	0.078	1.36(0.92-2.01)	0.126	1.36(0.92-2.01)	0.124	1.24(0.84-1.84)	0.282	1.35(0.91-2.00)	0.133
Underlying liver diseases											
	HBV	1.85(1.15-2.99)	0.012	1.27(0.75-2.15)	0.368	1.31(0.78-2.20)	0.314	1.28(0.76-2.15)	0.361	1.30(0.77-2.20)	0.327
	HCV	0.79(0.44-1.40)	0.422								
	Alcohol-related	0.58(0.37-0.91)	0.017	0.68(0.42-1.10)	0.114	0.66(0.41-1.07)	0.094	0.74(0.45-1.19)	0.211	0.69(0.43-1.13)	0.139
	Others	-	-								
Comorbidity											
	DM	0.87(0.61-1.24)	0.439								
	HTN	0.87(0.61-1.24)	0.441								
	CKD	1.40(0.85-2.30)	0.191	1.31(0.78-2.18)	0.307	1.37(0.82-2.29)	0.224	1.36(0.81-2.28)	0.250	1.21(0.72-2.04)	0.467
Medication hx											
	HBV Prophylaxis	1.66(1.09-2.54)	0.018								

(Table 11) COX PH model for risk factors for Recurrence (Cont.)

	Crude		Adjusted 1		Adjusted 2		Adjusted 3		Adjusted 4	
	HR (95% CI)	**p-value**	**HR (95% CI)**	**p-value**	**HR (95% CI)**	**p-value**	**HR (95% CI)**	**p-value**	**HR (95% CI)**	**p-value**
Treatment before LT										
Resection	1.49(0.92-2.41)	0.103	1.14(0.69-1.86)	0.611	1.18(0.72-1.93)	0.518	1.16(0.70-1.90)	0.568	1.14(0.70-1.87)	0.601
RFA	1.45(0.97-2.17)	0.071	1.13(0.74-1.71)	0.577	1.12(0.74-1.70)	0.596	1.35(0.89-2.05)	0.163	1.09(0.72-1.66)	0.679
TACE	1.18(0.78-1.79)	0.443								
RT	2.57(1.57-4.19)	0.0002	1.59(0.95-2.68)	0.078	1.72(1.02-2.89)	0.041	1.53(0.90-2.58)	0.115	1.56(0.92-2.62)	0.097
Targeted Therapy	4.53(1.85-11.08)	0.001	2.38(0.95-5.96)	0.064	2.58(1.03-6.47)	0.044	2.05(0.81-5.22)	0.132	2.47(0.97-6.26)	0.058
Cytotoxic Chemotherapy	1.43(0.95-2.14)	0.088	1.19(0.78-1.82)	0.422	1.17(0.77-1.80)	0.461	1.09(0.71-1.68)	0.681	1.24(0.81-1.90)	0.315
Time to LT after HCC	1.00(1.00-1.01)	0.470								
Treatment after LT										
mTORi usage (30 days ≤)	3.65(2.56-5.20)	<0.0001	3.21(2.23-4.61)	<0.0001						
CNI + mTORi (90 days ≤)	2.40(1.67-3.45)	<0.0001			2.07(1.43-3.00)	0.0001				
Duration of mTORi prescription										
non-user	*ref*						*ref*			
≤6months	9.49(6.33-14.22)	<0.0001					8.11(5.34-12.30)	<0.0001		
≤24months	4.66(2.85-7.61)	<0.0001					4.30(2.62-7.07)	<0.0001		
>24months	0.23(0.06-0.96)	0.043					0.21(0.05-0.85)	0.028		
Time to initial mTORi prescription										
non-user	*ref*								*ref*	
≤6months	3.79(2.55-5.64)	<0.0001							3.40(2.26-5.10)	<0.0001
≤12months	5.18(3.02-8.90)	<0.0001							4.52(2.59-7.89)	<0.0001
>12months	1.57(0.63-3.90)	0.337							1.35(0.54-3.37)	0.526
Model fit: AIC (Smaller is better)			**1740.249**		**1764.676**		**1671.219**		**1737.347**	

3.4.3 신기능 이상에 대한 COX 비례위험모델

COX Proportional Hazard 모델을 통해 간이식 후 새롭게 생긴 신기능 이상의 위험인자를 확인한 결과, 여성에 비해 남성에서 1.49(95% CI 1.01-2.18) 신기능 이상 발생 위험이 증가하였고, 간이식 시점의 연령은 유의한 영향을 미치지 않았다.

기저 간 질환에 따른 신기능 이상 발생 위험비의 유의한 변화는 관찰되지 않았으며, HBV Prophylaxis를 시행 여부에 따라서도 신기능 이상 발생 위험비에 유의한 차이가 없었다. 또한 이식 시점의 동반질환에 따른 위험비의 차이도 확인되지 않았다. 간이식 이전 1년 내에 간암 관련 치료를 받은 경우 대부분 통계적으로 유의한 신기능 이상 발생 위험의 변화가 확인되지는 않았다.

간이식 이후 면역억제제로 mTORi를 사용했는지의 여부에 따라서는 통계적으로 유의한 재발 위험의 차이가 없었으나, mTORi의 사용 기간에 따라서는 기간이 길수록 신기능 이상 발생의 위험이 줄어드는 경향이 있었다. 이 중 병용 기간이 24개월이 넘는 경우에는 위험비가 76%(95% PI 0.10-0.56) 감소하였으며, 통계적으로 유의하였다.

mTORi 사용 여부(Adjusted 1)를 보정한 다변량 분석 결과, 여성에 비해 남성에서 새롭게 신기능 이상이 발생할 위험이 1.48(95% CI 1.01-2.17)로 유의하게 높았고, 간이식 시점에 당뇨가 있는 경우 위험비가 1.51(95% CI 1.12-2.03)로 유의하게 높았다. mTORi를 사용한 군에서 사용하지 않은 군에 비해 신기능 이상 발생에 대한 위험이 17%(0.59-1.17) 낮았으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

CNI와 mTORi의 병용 여부를 보정한 모형 (Adjusted 2)에서도 여성에 비해 남성에서 (1.49(95% CI 1.02-2.19)), 이식 시점에

당뇨가 있는 경우(1.51(95% CI 1.12-2.03)) 유의하게 높았고, 병용하지 않은 군에 비해 병용한 군에서 신기능 이상 발생 위험이 26%(0.51-1.06) 낮았으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

mTORi 사용 기간을 보정한 모형(Adjusted 3)에서는 앞서 다른 모형들과 마찬가지로 남성이거나 이식 시점에 당뇨가 있었던 경우 이식 후 신기능 이상 발생에 대한 위험이 증가했고, mTORi 처방을 받지 않은 군에 비해 24개월 초과하여 장기간 처방 받은 경우 신기능 저하 및 신부전 발생에 대한 위험이 77% 유의하게 감소하는 것으로 확인되었다(95% CI 0.09-0.56).

간이식 후 mTORi 최초 사용 시기까지의 기간을 보정한 모형(Adjusted 4)에서는 최초 mTORi 사용까지의 기간이 짧을수록 간이식 이후 신기능 저하 및 신부전 발생에 대한 위험이 덜 감소하는 경향을 보이나, 모두 통계적으로 유의하지 않았다. AIC를 이용한 모형 비교에서 mTORi 총 처방 기간을 보정한 모형 3의 AIC가 가장 낮아 간이식 이후 신기능 저하 및 신부전 발생에 대한 위험을 설명하기 상대적으로 적절한 것으로 확인되었다. (Table 12)

(Table 12) COX PH model for risk factors for Renal Dysfunction

		Crude		Adjusted 1		Adjusted 2		Adjusted 3		Adjusted 4	
		HR (95% CI)	**p-value**	**HR (95% CI)**	**p-value**	**HR (95% CI)**	**p-value**	**HR (95% CI)**	**p-value**	**HR (95% CI)**	**p-value**
Sex											
	Men	1.49(1.01-2.18)	0.043	1.48(1.01-2.17)	0.045	1.49(1.02-2.19)	0.042	1.49(1.01-2.19)	0.043	1.49(1.01-2.19)	0.042
	Women	*ref*		*ref*		*ref*		*ref*		*ref*	
Age		1.01(0.99-1.03)	0.263								
Type of LT											
	Deceased	*ref*									
	Living	0.95(0.66-1.37)	0.786								
ABO-i		1.05(0.76-1.46)	0.754								
Underlying liver diseases											
	HBV	1.00(0.73-1.37)	1.000								
	HCV	0.90(0.58-1.37)	0.612								
	Alcohol-related	0.91(0.67-1.25)	0.574								
	Others	1.17(0.55-2.50)	0.677								
Comorbidity											
	DM	1.53(1.13-2.05)	0.006	1.51(1.12-2.03)	0.007	1.51(1.12-2.03)	0.007	1.50(1.11-2.02)	0.008	1.51(1.12-2.03)	0.007
	HTN	0.92(0.70-1.22)	0.566								
	CKD	-	-								
Medication hx											
	HBV Prophylaxis	1.03(0.76-1.38)	0.866								

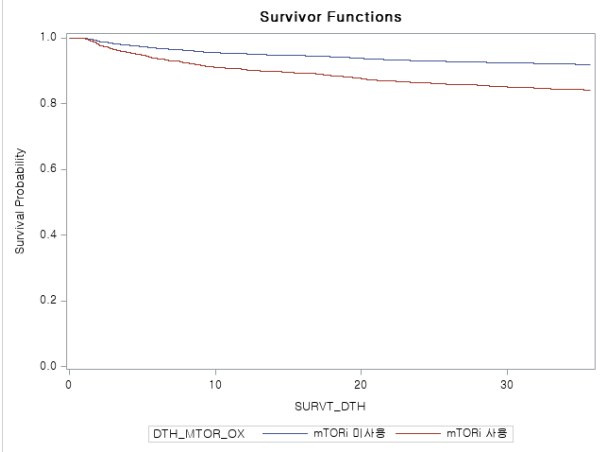
(Table 12) COX PH model for risk factors for Renal Dysfunction (Cont.)

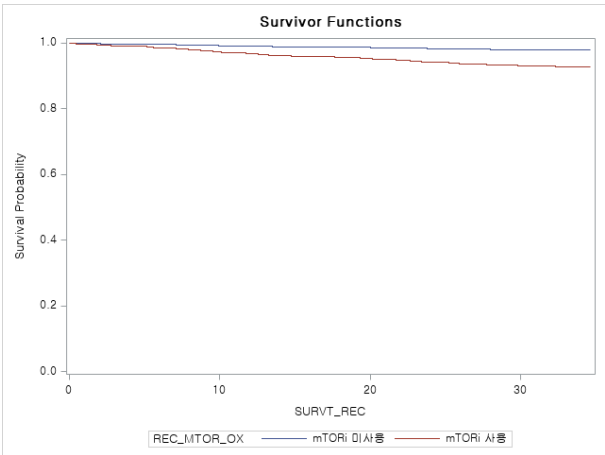
	Crude		Adjusted 1		Adjusted 2		Adjusted 3		Adjusted 4	
	HR (95% CI)	**p-value**	**HR (95% CI)**	**p-value**	**HR (95% CI)**	**p-value**	**HR (95% CI)**	**p-value**	**HR (95% CI)**	**p-value**
Treatment before LT										
Resection	1.14(0.75-1.73)	0.556								
RFA	1.07(0.76-1.51)	0.690								
TACE	1.17(0.84-1.62)	0.353								
RT	1.34(0.83-2.18)	0.231								
Targeted Therapy	0.43(0.06-3.08)	0.401								
Cytotoxic Chemotherapy	1.05(0.78-1.42)	0.761								
Time to LT after HCC	1.00(1.00-1.01)	0.067								
Treatment after LT										
mTORi usage (30 days ≤)	0.84(0.60-1.18)	0.308	0.83(0.59-1.17)	0.292						
CNI + mTORi (90 days ≤)	0.74(0.52-1.07)	0.107			0.74(0.51-1.06)	0.096				
Duration of mTORi prescription										
non-user	*ref*						*ref*			
≤6months	1.39(0.84-2.29)	0.201					1.38(0.83-2.27)	0.212		
≤24months	1.23(0.77-1.96)	0.386					1.22(0.77-1.94)	0.404		
>24months	0.23(0.10-0.56)	0.001					0.23(0.09-0.56)	0.001		
Time to initial mTORi prescription										
non-user	*ref*								*ref*	
≤6months	0.98(0.66-1.44)	0.900							0.98(0.66-1.44)	0.906
≤12months	0.84(0.41-1.71)	0.631							0.81(0.40-1.65)	0.561
>12months	0.34(0.11-1.06)	0.063							0.34(0.11-1.06)	0.063
Model fit: AIC (Smaller is better)			**2855.695**		**2853.899**		**2840.124**		**2855.559**	

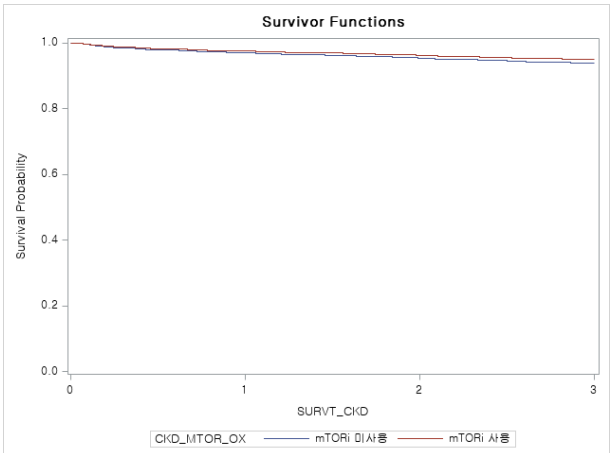
3.5 각 Outcome에 대한 Kaplan-Meier Curve

3.5.1 mTORi 사용 여부에 따른 KM Curve

(figure 2) Kaplan-Meier Curve by mTORi usage







간이식 후 각 event outcome (사망, 간암 재발, 신기능 이상) 발생에 대해, 성별, 간이식 시점 연령, 간이식 종류, 혈액형 불일치 이식 여부를 보정한 후 mTORi를 사용 여부에 따른 KM curve 산출하였다.

간이식 이후 3년 이내 사망에 대한 위험비는 mTORi 사용 군에서 유의하게 높았고 (HR: 2.05, 95% CI: 1.61−2.62, p<0.0001), 간암 재발에 대한 위험비도 mTORi 사용 군에서 유의하게 높았게 나타났다 (HR: 3.63, 95% CI: 2.54−5.18, p<0.0001).

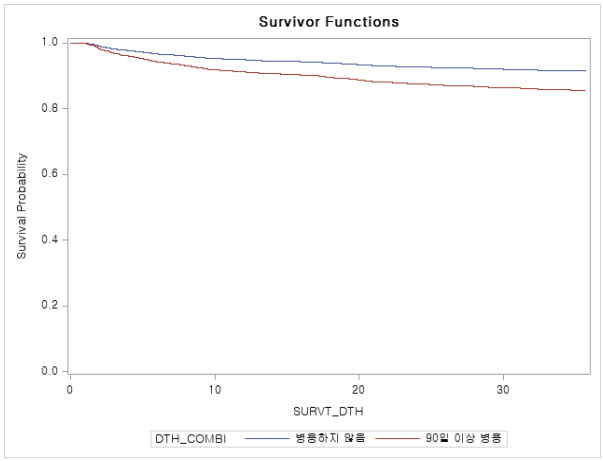
신기능 이상 발생에 대한 위험비는 mTORi 사용 군에서 19% 더 낮았으나 유의한 차이를 보이지 않았다 (HR: 0.81, 95% CI: 0.58−1.14, p=0.231). (figure 2)

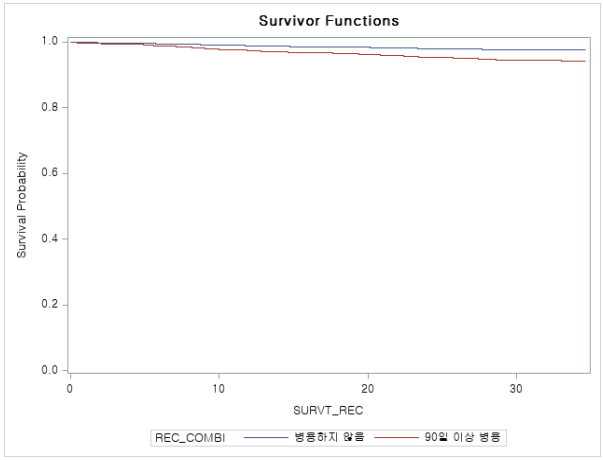
3.5.2 mTORi + CNI 병용 여부에 따른 KM Curve

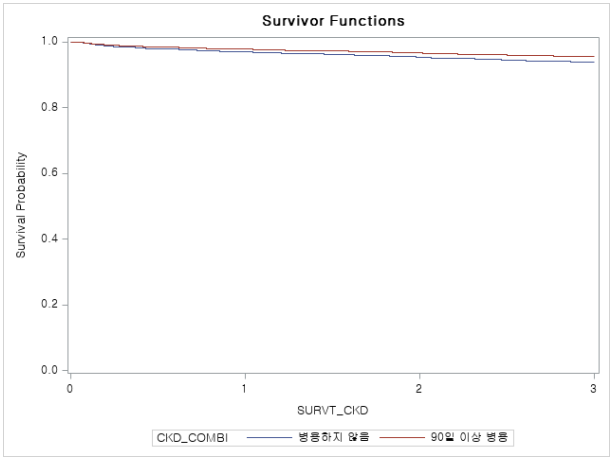
간이식 후 각 event outcome (사망, 간암 재발, 신기능 이상) 발생에 대해, 성별, 간이식 시점 연령, 간이식 종류, 혈액형 불일치 이식 여부를 보정한 후 간이식 이후 mTORi 와 CNI 병용 여부에 따른 KM curve를 산출하였다.

간이식 이후 3년 이내 사망에 대한 위험비는 mTORi와 CNI 병용군 군에서 유의하게 높았으며(HR: 1.76, 95% CI: 1.37−2.26, p<0.0001), 간암 재발에 대한 위험비는 mTORi+CNI 병용 군에서 유의하게 높았다(HR: 2.38, 95% CI: 1.65−3.42, p<0.0001). 간이식 이후 3년 이내의 신기능 이상 발생에 대한 위험비는 mTORi + CNI 병용 군에서 28% 더 낮았으나 유의한 차이를 보이지 않았다(HR: 0.72, 95% CI: 0.50−1.03, p=0.074). (figure 3)

(figure 3) Kaplan-Meier Curve by mTORi + CNI combination usage

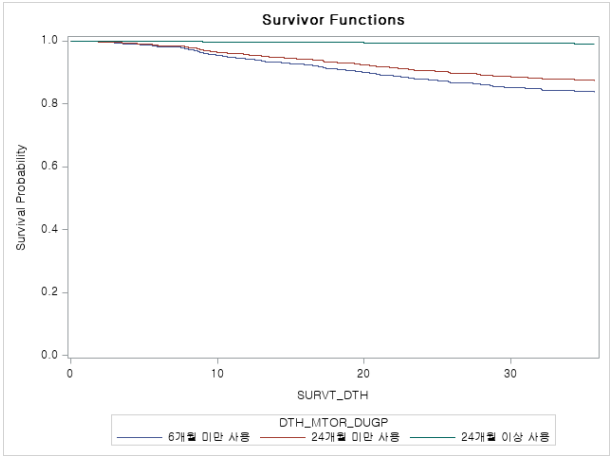


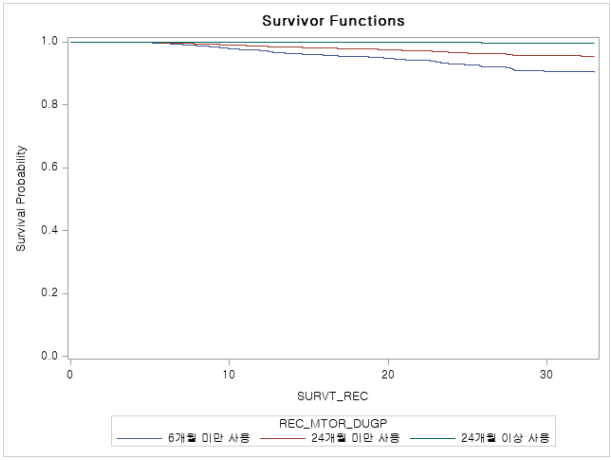


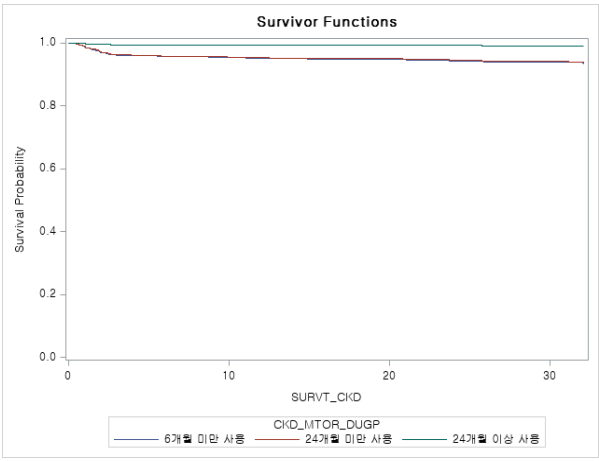


3.5.3 mTORi 사용 기간에 따른 KM Curve

(figure 4) Kaplan-Meier Curve by duration of mTORi usage







간이식 후 각 event outcome (사망, 간암 재발, 신기능 이상) 발생에 대해, 성별, 간이식 시점 연령, 간이식 종류, 혈액형 불일치 이식 여부를 보정한 후 간이식 이후 mTORi 사용 기간에 따른 KM curve 산출하였다. 단, 사용 및 병용 여부와 달리 mTORi 사용 경험이 있는 대상 내에서만 분석을 진행하였다 (사망: 452명, 간암 재발: 429명, 신기능 이상: 438명).

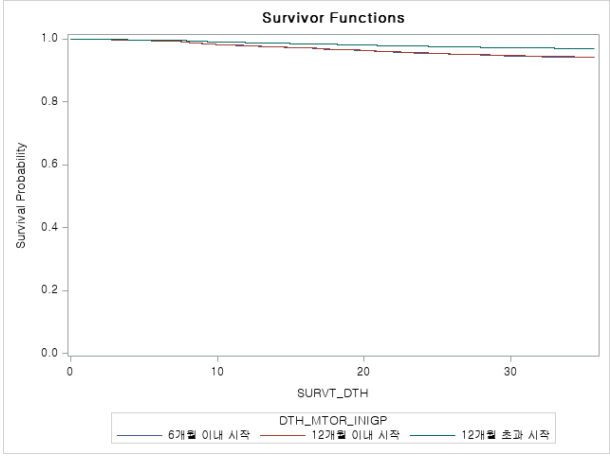
간이식 이후 3년 이내 사망에 대한 위험비는 mTORi를 6개월 미만 사용한 군에 비해 24개월 미만 사용한 군에서 24%(95% CI 0.51-1.11) 낮았으나 통계적으로 유의하지는 않았고, 24개월 이상 사용한 군에서 95%(95% CI 0.02-0.11) 낮아 오랜 기간 사용할수록 사망에 대한 위험이 유의하게 감소하는 것으로 확인되었다(p=0.156, <0.0001).

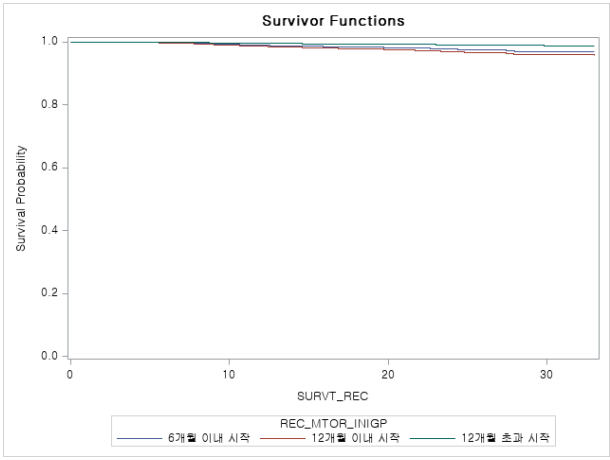
간이식 이후 3년 이내 간암 재발에 대한 위험비는 mTORi를 6개월 미만 사용한 군에 비해 24개월 미만 사용한 군에서 53%(95% CI 0.27-0.79) 낮았고, 24개월 이상 사용한 군에서 98%(95% CI 0.01-0.09) 낮아 오랜 기간 사용할수록 재발에 대한 위험이 유의하게 감소하는 것으로 확인되었다(p=0.042, <0.0001).

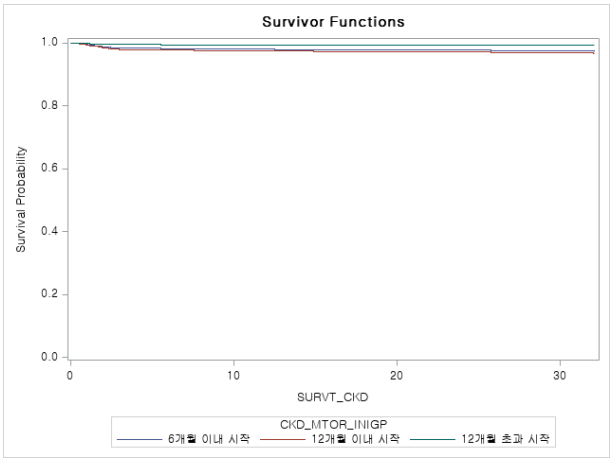
간이식 이후 3년 이내에 신기능 이상 발생에 대한 위험비는 mTORi를 6개월 미만 사용한 군에 비해 24개월 미만 사용한 군에서 8%(95% CI 0.48-1.77) 낮았으나 유의하지는 않았고, 24개월 이상 사용한 군에서 82%(95% CI 0.07-0.50) 낮아 오랜 기간 사용할수록 신기능 이상 발생에 대한 위험이 유의하게 감소하는 것으로 확인되었다(p=0.803, 0.0009). (figure 4)

3.5.4 mTORi 사용 시작 시기에 따른 KM Curve

(figure 5) Kaplan-Meier Curve by initiation timing of mTORi







간이식 후 각 event outcome (사망, 간암 재발, 신기능 이상) 발생에 대해, 성별, 간이식 시점 연령, 간이식 종류, 혈액형 불일치 이식 여부를 보정한 후 간이식 이후 mTORi 사용 시작 시기에 따른 KM curve 산출하였다. 단, 사용 여부 결과와 달리 치료제 사용 경험이 있는 대상에서만 분석을 진행하였다 (사망: 452명, 간암 재발: 429명, 신기능 이상: 438명).

간이식 이후 3년 이내 사망에 대한 위험비는 mTORi를 6개월 이내 시작한 군에 비해 12개월 이내 시작한 군에서 2%(95% CI 0.62-1.54)로 낮았으나 통계적으로 유의하지 않았다. 간이식 후 12개월 이후에 mTORi 사용을 시작한 경우 50%(95% CI 0.28-0.91) 감소하였는데 이는 통계적으로 유의하였다(p=0.914, 0.023).

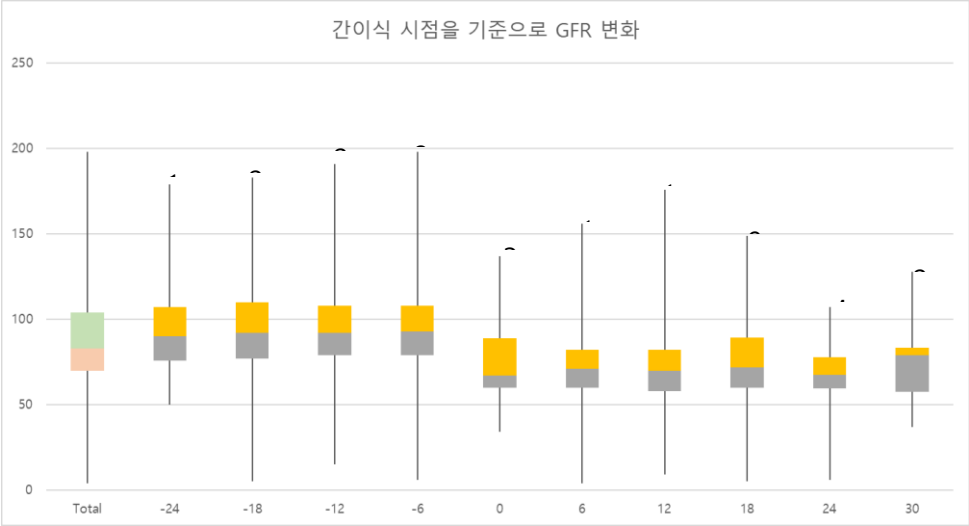
간이식 이후 3년 이내 재발에 대한 위험비는 mTORi를 간이식 6개월 이내에 시작한 군에 비해 12개월 이내 시작한 군에서 1.36(95% CI 0.77-2.38)로 높았으나 통계적으로 유의하지 않았고, 간이식 12개월 이후에 mTORi 사용을 시작한 경우 재발 위험이 63%(95% CI 0.15-0.93) 통계적으로 유의하게 감소하였다(p=0.290, 0.035).

간이식 이후 3년 이내에 신기능 이상 발생에 대한 위험비는 6개월 이내 시작한 군에 비해 12개월 이내 시작한 군에서 14%(0.40-1.88)로 낮았으나 통계적으로 유의하지 않았고, 간이식 12개월 이후에 mTORi를 사용하기 시작한 경우 위험비가 70%(0.09-0.99) 감소하였는데 이는 통계적으로 유의하였다(p=0.711, 0.048). (figure 5)

3.6 mTORi 사용여부에 따른 GFR 변화

3.6.1 간이식 전후 GFR 변화 양상

(figure 6) mean GFR changes before and after LT



간이식을 받은 환자들의 전반적인 상병만으로 확인하기 어려운 신기능 변화 양상을 확인하기 위하여, 건강검진 데이터를 활용하여 간이식 전후의 GFR 검사 결과를 추가로 분석하였다. 단, 건강검진 데이터의 경우 모든 분석 대상 환자가 아닌 국가 건강검진을 받은 일부 환자에게만 존재 하였으므로, 건강보험공단에 수집된 수검 데이터가 존재하는 환자만을 대상으로 분석하였다. 간이식 시점을 기준으로 24개월 이전부터 30개월 이후까지의 기간 내 건강검진 결과 데이터를 가지고 있는 모든 대상의 GFR 검사결과 총 1,279건을 분석하여 각 기간별 GFR 중위수 값을 산출하였으며, 대상 기간 중 단 1회의 검사 내역만 가지고 있는 경우라도 분석 대상에 포함하였다. 간이식 시점을 기준으로 GFR 검진일과의 기간을 계산하여 6개월 간격으로 범주화한

후, 각 범주별 GFR의 분포를 확인하였다. 단, 관측 값 가운데 GFR 결과가 0으로 입력된 2건, 334로 입력된 1건은 outlier로 구분하여 분석에서 제외하였다.

개별 환자의 GFR값의 세부 수치는 조금씩 차이가 있었으나, 대부분의 대상이 간이식 이전에 정상 범위에 가까운 GFR에서 크게 벗어나지 않았다. 각 기간 별 GFR 검측치의 대상자 수 및 분포가 일정하지 않아 통계적으로 유의한 차이가 드러나지는 않았으나, 간이식 전에 비하여 간이식 이후의 GFR의 중위수가 감소한 경향을 가지는 것을 확인할 수 있었다. (figure 6)

3.6.2 mTORi 사용여부에 따른 GFR 변화 양상

(Table 13) Generalized linear mixed model for GFR by mTORi usage

	Timing of GFR test			Test x medication	p-value
	Pre-LT	Post-LT	Pre LT ~ Post LT		
mTORi usage					
Yes	88.9 ± 3.39	73.4 ± 2.88	-15.5 ± 3.73	<0.0001	<0.0001
No	93.2 ± 1.93	72.0 ± 1.63	-21.2 ± 2.12	<0.0001	

간이식 후 관심 면역역제제인 mTORi 사용에 따른 신기능 변화의 양상을 확인하기 위하여, 건강검진데이터를 이용하여 간이식 이전 24개월 이내 간이식 시점과 가장 가까운 GFR 검사 결과와 간이식 후 3년 이내 GFR 검사 결과가 모두 있는 대상 285명(전체 대상자 1,803명 중 15.8%)을 선정하였다. 해당 대상은 간이식 이후 전체 대상자 중 간이식 시점 전/후 GFR 검사 결과를 모두 가지고 있는 대상으로, 이식 후 3년 이내의 검진 결과값이 2회 이상 있는 경우 가장 마지막 결과값을 반영하였다. 간이식 후 mTORi 사용에 따른 이식 전후

GFR의 차이는 일반화선형혼합모형(Generalized linear mixed model)을 이용하여 분석하였다.

mTORi를 사용한 군의 경우, GFR 수치가 간이식 전 88.9 에서 간이식 이후 73.4로 감소한 반면, mTORi를 사용하지 않은 군에서는 간이식 이전의 GFR이 93.2로 mTORi 사용군에 비해 다소 높았으나, 간이식 후에는 72.0으로 더욱 낮게 감소하였다. 각 군별 간이식 시점을 기준으로 GFR의 변화량은 mTORi 사용 군에서 −15.5, 미사용 군에서 −21.2로 mTORi를 사용한 군에서 GFR의 감소 폭이 더 적었다. 양 군 모두에서 간이식 전/후의 GFR 값의 차이는 통계적으로 매우 유의하였으며($p<0.0001$, $p<0.0001$), 두 군 사이의 GFR 감소 폭의 차이도 통계적으로 유의하였다($p<0.0001$). (Table 13)

제 4 장 결론 및 고찰

4.1 연구 결과 및 고찰

본 연구는 간암으로 간이식을 받은 환자의 예후 및 영향 인자를 확인하기 위한 연구로서, 국민건강보험공단 맞춤형 데이터베이스를 활용한 전수 환자 데이터를 기반으로 분석을 진행하였다.

간암으로 간이식을 받은 환자는 그 동안 대부분의 전향적 연구에서는 선정 제외기준으로 구분되어 왔고, 매우 제한적인 후향적 연구 결과만을 확인할 수 있는 실정이었다. 특히 국내에서는 간암으로 간이식을 받은 환자 전수를 대상으로 한 연구가 없었다. 따라서 그 동안 여러 연구에서 제외기준으로 구분되었던 간암 기저 간이식 환자들을 대상으로 하는 연구라는 점에서 차별점이 있다고 말할 수 있다.

간이식 후 면역억제제의 golden standard는 tacrolimus(TAC)와 mycophenolate mofetil (MMF), steroid (ST)를 기반으로 하는 면역억제요법으로, TAC 및 MMF가 본격적으로 사용되기 시작된 이후 오랫동안 면역억제제 사용 패턴에는 큰 변화가 없었다. 이후 본래 항암제로서 개발된 후 면역억제 효과가 입증된 mTORi 면역억제제인 sirolimus와 everolimus가 소개되어 그 효과에 여러 기대가 제기되었으나, 아직까지는 임상 현장에서 제한적으로 적용되고 있는 실정이다. 특히 국내에서는 간이식 환자에서의 mTORi 사용 데이터가 아직 충분히 축적되지 않아, 허가 임상에 참여하였던 일부 단일 기관 연구결과를 제외하면 국내 환자의 특성을 충분히 반영한 데이터는 거의 없는 실정이었다.

본 연구는 간이식 이후 여러 가지 complication 감소에 영향을 줄 수 있을 것으로 기대되었던 새로운 면역억제제인 everolimus가 국내에서 정식으로 사용되기 시작한 이후, 해당 약제의 사용여부에 따른 주요 간이식 예후 및 영향을 확인한 국내 첫 Real world 전수 데이터라는 점에서 추가적인 의의가 있다.

본 연구에서 확인한 바에 따르면, 간암으로 간이식을 받은 대상자의 25.1%가 mTORi 사용 경험이 있는 것으로 확인되었으며, mTORi를 사용한 환자들의 경우 대부분 2015년에 최근 간이식 급여를 받은 2세대 mTORi 약제인 everolimus를 사용한 것으로 확인되었다.

전체 연구대상자의 사망률은 14.8%로 간암을 기저로 하는 환자들의 특성상 비슷한 기간에 국내 간이식 레지스트리 코호트에서 보고된 사망률(12.1%)(국립보건연구원, 2020) 보다는 사망률이 다소 높게 나타났다. 사망까지의 기간의 평균은 10.2개월 (중위수 8개월)로 사망자의 경우 대부분 간이식 1년 이내에 사망한 것으로 확인하였다. mTORi를 사용한 군에서 상대적으로 사망률이 유의하게 높게 나타났으나, 사망까지의 기간은 미사용 군보다 유의하게 길었다 (평균 16개월 vs. 8.4개월; $p<0.0001$, 중위수 14.9개월 vs. 4.8개월; $p<0.0001$). 공변량을 보정한 후 mTORi 사용군의 HR은 1.91 (95% CI 1.49-2.45)로 mTORi 사용여부에 따라 유의한 차이가 있었으나, 약제를 24개월 이상 오랫동안 사용한 경우 HR은 0.21로 (95% CI 0.09-0.46) 장기간 사용한 환자의 경우에는 오히려 위험비가 감소하는 결과를 확인할 수 있었다.

간암 재발의 경우, 기존 연구에서는 mTORi 사용여부에 따른 재발

예방 효과에 대한 상반된 연구결과들이 발표되었다. mTORi 사용에 따라 재발 위험이 명확히 감소되었음을 보고한 단일 기관 연구도 있었으나, (Kang et al., 2021) 대부분의 연구에서는 mTORi 사용여부에 따른 간암의 재발에서는 유의한 차이는 확인되지 않았으나 신기능 보존 효과 등의 다른 임상적 이점이 있음을 보고하였다. (Lee et al., 2021; Lin et al., 2017; Saliba et al., 2020; Sung et al., 2021)

간암으로 간이식을 받은 환자군을 대상으로 하는 본 연구의 코호트에서는 간암 재발률이 6.8%로, mTORi한 환자에서 간암재발율(19.3%)이 오히려 매우 높게 나타났다. 간이식 후 간암 재발까지의 기간은 평균 10.2개월 (중위수 8.0개월)로 대부분 1년 이내에 재발한 것으로 확인되었다.

다변량 모형에서도 mTORi 사용여부가 재발 위험을 강력하게 증가시키는 것으로 확인되었으나(HR 3.21 (95% CI 2.23-4.61)), 간이식 후 재발까지의 기간은 mTORi 사용군이 미사용군에 비해 긴 것으로 확인되었다 (평균 10.9개월 vs. 8.3개월; p=0.089, 중위수 8.9개월 vs. 5.2개월; p=0.028). 또한 사망 위험과 마찬가지로 mTORi 사용 기간이 길수록 재발의 상대 발생위험이 반대로 크게 감소하는 경향이 있음을 확인하였다(HR 0.21 (95% CI 0.05-0.85)).

이는 간암 재발 위험이 높은 환자들에게 재발 억제 효과가 있다고 기대되는 mTORi를 선택적으로 사용한 결과가 반영되었을 수 있어, 유사한 임상적 특성을 가진 환자군을 대상으로 비교하거나 더욱 많은 환자를 대상으로 장기적인 약제의 효과를 관찰할 필요가 있다.

본 연구에서는 HCC 이후 LT 시행 환자에서 LT 이후 prognosis에 영향을 미칠 수 있는 간이식 시점 당시의 위험 요인과, 간이식 이후 면역억제제의 사용 특성에 따른 분석을 시행하였다. 기저 상태에 따른

severity를 보정하기 위해 관련 동반상병의 진단 여부, 간이식 이후 면역억제치료를 1개월 이상 받을 수 없을 정도로 예후가 좋지 않은 대상 등을 사전에 고려하여 대상자를 선정하였다. 그러나 주요 event 발생까지의 기간이 3개월 이내인 대상이 대부분이었고, 이벤트 발생 전 주 관심 요인인 mTORi 사용 기간이 짧았다. 대부분의 event (사망, 재발) 발생률은 mTORi를 사용한 군에서 오히려 높게 나타나, negative effect가 있는 것처럼 결과가 도출되었다.

mTORi는 국내 간이식 환자에게 허가 및 보험 적용이 된 지 아직 오랜 시간이 지나지 않은 약제로, 그 사용 대상이나 패턴이 확립되지 않았다. 본 연구에서 확인된 mTORi 사용자의 특성을 보면, 간이식 시점 고령이거나, 남성, B형 간염 및 만성 신질환 기저 질환자, 간이식 전 간암 유병 기간이 길고 간암 치료의 단계가 조금 더 진행된 (RT 및 표적전신항암제 등) 환자가 많았다. 따라서 애초에 간이식 이후 prognosis에 negative effect를 줄 수 있는 고위험군 환자에 mTORi를 우선적으로 사용하였던 것으로 추정된다. 이에 따라 초반 사망률 및 재발률이 높게 나타났을 가능성이 있으며, 약제의 효과보다는 환자의 기저 상태 및 event 발생 시점 전후를 기점으로 사용을 시작한 케이스가 반영된 결과로 생각된다. 반대로 약제 사용기간이 길수록 사망위험이 감소한 것은 반대로 상대적으로 event 발생 위험이 적은 환자들이 약제를 오래 사용할 수 있었을 가능성이 있다. 따라서 약제의 사용 효과만을 조금 더 명확히 이해하기 위해서는 보다 많은 대상자를 상대로 더욱 긴 기간 동안의 장기 추적 관찰이 필요하다고 할 수 있겠다.

간이식 이후 mTORi 사용군에서의 신기능 보존 효과는 이미 여러 문헌에서 확인된 바 있으며, 국내에서도 여러 연구를 통하여 확인된 바가 있다. (Bilbao et al., 2015; Lee et al., 2021; Lin et al., 2017;

Nogueras López et al., 2020; Saliba et al., 2018; Sung et al., 2021)

본 연구에서는 간암을 기저질환으로 하는 간이식 환자에서도 mTORi 사용이 신기능 이상 발생에 유의한 영향을 미치는 지 살펴 보았다.

건강보험공단 맞춤형 데이터에서는 대상자가 국가건강검진을 받은 경우 신기능 수치 (GFR)도 함께 확인할 수 있으나, 간이식 후 정기적으로 내원하며 반복적으로 많은 검사를 받는 환자들의 특성상 정기 건강검진 일정에 맞추어 추가적인 검진을 받은 환자는 매우 적은 편이었다. 따라서 우선 모든 대상자에서의 event 발생여부를 확인할 수 있도록 간이식 이후에 신규로 발생한 신장 질환 관련 상병코드를 이용하여 신기능 이상의 발생 유무를 확인한 후, 추가적으로 이식 전후의 GFR 수치가 확인 가능한 건강검진 데이터가 있는 대상만을 추려 추가 분석을 시행하였다. 상병코드 확인을 통하여는 mTORi 사용 이전에 다른 면역억제제의 사용으로 신기능이 감소(GFR 수치 하락)한 환자의 신기능 보존 효과 (GFR 수치 증가)를 확인하기는 어려웠으나, 사용 여부 및 기간에 따라 새롭게 신기능 이상이 발생한 경우는 확인할 수 있었다.

간암으로 간이식을 받은 환자의 신기능 이상 발생을 확인해본 결과, mTORi 사용 여부 및 CNI와의 병용 여부에 따라 신기능 이상 발생 위험이 감소하는 경향을 보였으나, 통계적으로 유의하지는 않았다. mTORi 사용 기간에 따라 (병용 기간이 길 수록), mTORi 사용 시작 시점에 따라 (간이식 이후 mTORi를 1년 이후 사용한 경우) 신기능 이상 발생 위험이 줄어드는 경향이 확인되었다.

mTORi를 사용하지 않은 환자에 비하여 mTORi의 사용 기간이 길수록 신기능 발생 위험이 감소하는 경향을 보였으며, mTORi

사용기간이 24개월이 넘는 경우 신기능 발생 위험이 0.32 (95% CI 0.09-0.56, p=0.001)로 매우 유의하게 감소한 것으로 확인되었다.

mTORi 사용 시작 시기에 따라서는, mTORi 사용군은 모든 구간에서 mTORi 미사용군에 비하여 신기능 이상 발생 위험이 감소하는 경향을 보이긴 하였으나, 사용 시작 시기가 늦을수록 더욱 발생위험비가 감소하는 경향을 보였다. 특히 mTORi의 시작 시기가 간이식 1년 이후인 경우 신기능 발생 위험이 0.32(95% CI 0.11-1.06)로 유의하게 감소하였다. 그러나, 시작 시기가 늦어질수록 위험이 감소하는 양상을 보이는 것은 신기능 이상 event의 발생이 간이식 직후에 집중되어 있는 영향으로 생각되며, 보다 장기적인 추적의 결과는 추가적으로 확인할 필요가 있다.

상병코드로 확인한 신기능 이상 발생의 경우, 간이식 이전에 신장 질환과 관련된 코드가 존재하지 않는 제한적인 환자를 대상으로만 분석하였기 때문에 이미 신장 질환 관련 코드를 가지고 있었던 환자나, 신기능 이상이 발생한 후 호전된 환자에 대한 약제 효과를 확인하기 어려운 한계가 있었다.

따라서 추가적인 확인을 위하여 연구 대상 중 간이식 전후에 건강검진 데이터가 존재하는 환자들을 대상으로 추가적으로 GFR 수치의 변화를 살펴보았다. 이식 전후 GFR 수치의 변화 측정이 가능했던 환자는 전체 대상의 약 15%의 제한적인 환자들이긴 했으나, 해당 환자군에서도 GFR 수치는 간이식 전에 비해 간이식 후에 뚜렷하게 감소하는 경향을 보였다. 또한, mTORi를 사용한 환자군에서 사용하지 않은 환자군에 비해 그 감소량이 유의하게 적어, 간이식 후 mTORi를 사용한 환자들의 경우 신기능 저하의 경향이 미사용 환자군에 비하여 덜한 것을 확인할 수 있었다.

다만, 간이식과 같이 환자들이 평생 병원에 자주 정기 내원하고, 내원 시마다 여러 검사를 시행해야 하는 중증희귀질환의 경우, 일반적인 코호트에 비하여 건강검진 수검률이 떨어질 수 있다. 본 추가 GFR 분석 결과 역시 대상 코호트의 전수 데이터를 대상으로 한 것이 아닌 제한적인 데이터를 기반으로 분석한 결과이기 때문에 추가적인 연구를 통하여 보다 많은 대상 환자를 대상으로 장기간의 신기능 변화를 추적할 필요가 있다.

4.2 연구의 한계점

이 연구에는 몇 가지 한계가 있다.

첫째, 건강보험공단의 맞춤형 데이터는 보험급여 청구를 위하여 입력된 데이터를 반출한 것으로, 환자의 복잡한 기저 상태에 대한 정보를 담고 있지 못하다.

특히 간암의 병기나 영상학적 진단, 혈관 침범 및 간외 전이, 종양표지자 등의 수치 등은 청구데이터로는 확인하기 어려운 한계가 있으며, 간이식의 경우에도 간이식 예후에 영향을 미칠 수 있는 다양한 요소들 –수여자의 면역학적 특성, 응급도 및 기저 상태를 확인할 수 있는 MELD Score, (생체/뇌사 여부를 제외한) 공여자의 연령 및 기저 상태 등– 에 대한 정보는 확인할 수 없으며, 간이식 후의 예후에 영향을 미칠 수 있는 surgical complication이나 비보험 치료 사용 여부도 공단 데이터로 확인이 불가능하다.

또한 간암을 기저질환으로 하는 간이식은 대부분 간암의 병기가 초기일 때 권고되기는 하나, 수여자의 상태 뿐 아니라 공여자 공급의 한계에 따라서도 간이식의 시점이 결정될 수 있기 때문에, 최초 간이식 시점 (baseline)의 기저 상태가 환자마다 모두 다양하게 나타날 수 있다.

이는 과거 치료력 (간이식 기저질환, 동반상병, 간암 치료 이력 등)을 포함한 공단 데이터에서 확인 가능한 공변량을 바탕으로 어느 정도 보정하였으나, event outcome에 약제 이외에도 환자의 면역학적 요인 등의 다양한 요인이 영향을 미치기 때문에, 공단데이터에서 확인 가능한 공변량의 보정 만으로는 약제의 효과를 충분히 측정하기 어려울 수 있는 점은 공단 데이터를 통한 연구의 한계라고 할 수 있다.

둘째, 본 연구는 통제된 환경에서 합의된 치료적 기준에 따라 진행된 RCT 연구가 아니고, 모든 임상의가 동일한 치료적 판단에 의하여 mTORi 처방을 시작한 것이 아니기 때문에, mTORi 처방을 시작한 시점 및 기간, 환자의 기저 상태가 모두 다를 수 있는 한계점이 있다.

예를 들어, 간암을 기저로 하는 간이식 환자에 대해 이식 후 정해진 프로토콜에 의하여 일정 시점에 면역억제제를 mTORi로 일괄적으로 전환하는 기관이 있을 수 있는 반면, 기존의 치료 패턴을 유지하다 특정 event가 발생하거나 위험인자가 발견되었을 때 임상의의 치료적 선택에 따라 치료제를 변경하는 기관이 있을 수 있다. 건강보험 청구 데이터로는 예방적 목적의 약제 사용과 치료적 목적의 약제 사용을 명확히 구분할 수 없으며, 약제 사용 시작 시점에 이미 event outcome으로의 pathway가 활성화된 환자가 있을 수 있으므로, 약제의 효과가 과소 추정되거나 과대 추정될 수 있는 한계가 있다.

다만 간이식 환자들은 이식 후 면역억제제를 평생 복용을 해야 함에도 약제의 종류와 상관 없이 1개월의 최소 기간도 면역억제제 복용 이력이 없는 환자의 경우, 이식 직후 사망하였거나, 공단 청구 데이터 만으로는 확인하기 어려운 이유로 간이식을 실패 (거부반응, 이식간 실패 등)하여 면역억제제 복용의 필요성이 소실된 환자로 간주될 수 있다고 추정되어,

이러한 환자들은 분석에서 제외하는 방법으로 일부 바이어스를 보정하였다.

셋째, 본 연구에서 주로 보고자 하는 영향인자인 면역억제제 everolimus(mTORi)는 2015년부터 국내 간이식 환자를 대상으로 보험 적용이 시작되었고, 분석 가능한 가장 마지막 데이터가 2020년 데이터였기 때문에, 모든 대상자에서 최대 3년간의 추적관찰 결과를 확인할 수 있도록 2015년부터 2017년까지의 신규 간이식을 받은 환자군만을 분석 대상에 포함하였다.

최근 간이식 환자에서 mTORi를 사용한 연구의 long-term outcome이 조금씩 발표되면서 그 사용 비율이 매년 늘어나고 있기는 하지만, 연구 대상 환자가 최초 간이식을 받았던 시기에는 (2015~2017년) 임상 현장에서 지금보다 좀더 제한적으로 사용되고 있는 실정이었다. 따라서 추후에는 조금 더 많은 인구를 대상으로 연구를 진행할 수 있을 것으로 생각된다.

또한 본 연구는 약제 도입 초기에 해당하는 기간에 진행된 연구이기 때문에 최대 3년 동안의 추적관찰 기간만을 분석하였으나, 최근 이식 기술 및 면역억제제의 발전으로 이식 후 생존기간이 점점 더 늘어나고 있어, 보다 정확한 약제 사용 예후를 확인하기 위하여는 더욱 장기적인 추적 관찰을 진행할 필요가 있다.

특히 본 연구에서 확인된 바에 따르면 모든 관심 event outcome에 대해 mTORi 사용 기간이 24개월을 초과하였을 때(이미 간이식 이후 최소 2년 이상 생존) mTORi 사용이 예방적 효과가 있는 것으로 확인되었다. 반대로 사용 기간이 짧거나, 단순히 mTORi 사용 여부만으로 확인하였을 때는 오히려 위험이 증가하는 것으로 확인되었다.

이는 mTORi를 사용한 대상의 대부분이 짧은 시간 내에 각 event가 발생할 만큼 간이식 시점 이전의 임상적 상태가 좋지 못했고, 이러한 기저 상태의 영향이 간이식 직후의 예후로서 반영되었을 것으로 추정된다.

이를 고려하기 위해 간이식 이후 일정기간이 지난 환자 (최소 6 개월 이상 추적된 대상)만을 연구 대상에 포함하는 것을 고려하였으나, 최대 3년의 추적 기간을 갖는 본 연구의 특성상, 연구기간 내 발생하는 event 수가 너무 적어 통계적 상관성을 확인할 수 없을 것으로 판단되었다.

향후 연구에서 이러한 한계를 최소화하기 위해서는 1) 간이식 이후 최소 24개월 이상 생존한 대상에서 2) 적어도 5년 (혹은 10년) 이내의 주요 event 발생에 3) mTORi 사용 여부/CNI와의 병용 여부/총 처방 기간/최초 처방까지의 기간을 모두 고려한 분석을 시행하는 것이 필요하다고 생각된다.

4.3 결론

본 연구는 국민건강보험 맞춤형 데이터베이스를 통하여 간암으로 간이식을 받은 환자 전수를 추출하여 예후 및 그 영향 인자를 살펴 본 연구로서, 그 동안 여러 연구에서 제외기준으로 구분되었던 간암 기저 간이식 환자들을 대상으로 하는 연구라는 점에서 차별점을 가지며, 간이식 이후의 complication 감소에 영향을 줄 수 있을 것으로 기대되었던 새로운 면역억제제인 mTOR inhibitor (sirolimus, everolimus)의 사용여부에 따른 주요 간이식 예후 및 영향을 확인한

국내 첫 Real world 전수 데이터라는 점에서 추가적인 의의가 있다.

본 연구를 통하여 간암으로 간이식을 받은 환자에서도 mTORi 사용에 대한 유효성을 확인하였으며, mTORi를 사용한 군에서 사망 혹은 간암 재발에 대한 임상적인 이익은 확인되지 않았으나, 신기능 이상 발생 위험 및 GFR 감소의 경향이 줄어드는 것이 확인되었다.

다만 본 연구는 약제 도입 초기에 해당하는 기간 동안 진행된 연구로, 보다 정확한 약제 사용 예후를 확인하기 위하여는 더욱 장기적인 추적 관찰을 진행할 필요가 있다.

참고 문헌

Ahn, Y. H., Lee, H., Kim, D. Y., Lee, H. W., Yu, S. J., Cho, Y. Y., Jang, J. W., Jang, B. K., Kim, C. W., Kim, H. Y., Park, H., Cho, H. J., Park, B., Kim, S. S., & Cheong, J. Y. (2021). Independent Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Direct-Acting Antiviral Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C. *Gut and Liver*, *15*(3), 410-419. https://doi.org/10.5009/gnl20151

Bilbao, I., Salcedo, M., Gómez, M. A., Jimenez, C., Castroagudín, J., Fabregat, J., Almohalla, C., Herrero, I., Cuervas-Mons, V., Otero, A., Rubín, A., Miras, M., Rodrigo, J., Serrano, T., Crespo, G., De la Mata, M., Bustamante, J., Gonzalez-Dieguez, M. L., Moreno, A., . . . Guilera, M. (2015). Renal function improvement in liver transplant recipients after early everolimus conversion: A clinical practice cohort study in Spain. *Liver Transplantation*, *21*(8), 1056-1065. https://doi.org/10.1002/lt.24172

Bürger, C., Maschmeier, M., Hüsing-Kabar, A., Wilms, C., Köhler, M., Schmidt, M., Schmidt, H. H., & Kabar, I. (2019). Achieving Complete Remission of Hepatocellular Carcinoma: A Significant Predictor for Recurrence-Free Survival after Liver Transplantation. *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology*, *2019*, 5796074. https://doi.org/10.1155/2019/5796074

De Simone, P., Metselaar, H. J., Fischer, L., Dumortier, J., Boudjema, K., Hardwigsen, J., Rostaing, L., De Carlis, L., Saliba, F., & Nevens, F. (2009). Conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus therapy in maintenance liver transplant recipients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Liver Transplantation*, *15*(10), 1262-1269. https://doi.org/10.1002/lt.21827

Duvoux, C., Roudot-Thoraval, F., Decaens, T., Pessione, F., Badran, H., Piardi, T., Francoz, C., Compagnon, P., Vanlemmens, C., Dumortier, J., Dharancy, S., Gugenheim, J., Bernard, P. H., Adam, R., Radenne, S., Muscari, F., Conti, F., Hardwigsen, J., Pageaux, G. P., . . . Cherqui, D. (2012). Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology*, *143*(4), 986-994.e983; quiz e914-985. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.05.052

Filgueira, N. A. (2019). Hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: Risk factors, screening and clinical presentation. *World Journal of Hepatology*, *11*(3), 261-272. https://doi.org/10.4254/wjh.v11.i3.261

Gil, E., Kim, J. M., Jeon, K., Park, H., Kang, D., Cho, J., Suh, G. Y., & Park, J. (2018). Recipient Age and Mortality After Liver Transplantation: A Population-based Cohort Study. *Transplantation*, *102*(12), 2025-2032. https://doi.org/10.1097/tp.0000000000002246

Grigg, S. E., Sarri, G. L., Gow, P. J., & Yeomans, N. D. (2019). Systematic

review with meta-analysis: sirolimus- or everolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, *49*(10), 1260-1273. https://doi.org/10.1111/apt.15253

Iwatsuki, S., Starzl, T. E., Sheahan, D. G., Yokoyama, I., Demetris, A. J., Todo, S., Tzakis, A. G., Van Thiel, D. H., Carr, B., Selby, R., & et al. (1991). Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Annals of Surgery*, *214*(3), 221-228; discussion 228-229. https://doi.org/10.1097/00000658-199109000-00005

Jeng, L. B., Lee, S. G., Soin, A. S., Lee, W. C., Suh, K. S., Joo, D. J., Uemoto, S., Joh, J., Yoshizumi, T., Yang, H. R., Song, G. W., Lopez, P., Kochuparampil, J., Sips, C., Kaneko, S., & Levy, G. (2018). Efficacy and safety of everolimus with reduced tacrolimus in living-donor liver transplant recipients: 12-month results of a randomized multicenter study. *American Journal of Transplantation*, *18*(6), 1435-1446. https://doi.org/10.1111/ajt.14623

Kang, I., Lee, J. G., Choi, S. H., Kim, H. J., Han, D. H., Choi, G. H., Kim, M. S., Choi, J. S., Kim, S. I., & Joo, D. J. (2021). Impact of everolimus on survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol*, *27*(4), 589-602. https://doi.org/10.3350/cmh.2021.0038

Kim, J. M., Kim, D. G., Kim, J., Lee, K., Lee, K. W., Ryu, J. H., Kim, B. W., Choi, D. L., You, Y. K., Kim, D. S., Nah, Y. W., Kang, K. J., Cho, J. Y., Hong, G., Yu, H. C., Moon, J. I., Choi, D., Hwang, S., & Kim, M. S. (2021). Outcomes after liver transplantation in Korea: Incidence and risk factors from Korean transplantation registry. *Clin Mol Hepatol*, *27*(3), 451-462. https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0292

Koneru, B., Cassavilla, A., Bowman, J., Iwatsuki, S., & Starzl, T. E. (1988). Liver transplantation for malignant tumors. *Gastroenterology Clinics of North America*, *17*(1), 177-193.

Lee, H. W., & Suh, K. S. (2017). Advancements of liver transplantation for hepatocellular carcinoma in Korea. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, *47*(2), 93-100. https://doi.org/10.1093/jjco/hyw168

Lee, J. H., Cho, Y., Kim, H. Y., Cho, E. J., Lee, D. H., Yu, S. J., Lee, J. W., Yi, N. J., Lee, K. W., Kim, S. H., Kim, J. M., Joh, J. W., Teperman, L. W., Park, J. S., Kim, Y. J., Suh, K. S., & Yoon, J. H. (2016). Serum Tumor Markers Provide Refined Prognostication in Selecting Liver Transplantation Candidate for Hepatocellular Carcinoma Patients Beyond the Milan Criteria. *Annals of Surgery*, *263*(5), 842-850. https://doi.org/10.1097/sla.0000000000001578

Lee, S. G., Jeng, L. B., Saliba, F., Singh Soin, A., Lee, W. C., De Simone, P., Nevens, F., Suh, K. S., Fischer, L., Jin Joo, D., Fung, J., Joh, J. W., Kaido, T., Grant, D., Meier, M., Rauer, B., Sips, C., Kaneko, S., & Levy, G. (2021). Efficacy and Safety of Everolimus With Reduced Tacrolimus in Liver Transplant Recipients: 24-month Results From the Pooled Analysis of 2 Randomized Controlled Trials. *Transplantation*, *105*(7), 1564-1575. https://doi.org/10.1097/tp.0000000000003394

Lin, M., Mittal, S., Sahebjam, F., Rana, A., & Sood, G. K. (2017). Everolimus

with early withdrawal or reduced-dose calcineurin inhibitors improves renal function in liver transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Transplantation*, *31*(2). https://doi.org/10.1111/ctr.12872

Nogueras López, F., Abellan Alfocea, P., Ortega Suazo, E. J., López Garrido, M. A., Becerra Massare, A., Gila Medina, A. M., Redondo Cerezo, E., & Espinosa Aguilar, M. D. (2020). Impact of Everolimus-based Immunosuppression on Renal Function in Liver Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*, *52*(2), 556-558. https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.12.012

Notarpaolo, A., Layese, R., Magistri, P., Gambato, M., Colledan, M., Magini, G., Miglioresi, L., Vitale, A., Vennarecci, G., Ambrosio, C. D., Burra, P., Di Benedetto, F., Fagiuoli, S., Colasanti, M., Maria Ettorre, G., Andreoli, A., Cillo, U., Laurent, A., Katsahian, S., . . . Duvoux, C. (2017). Validation of the AFP model as a predictor of HCC recurrence in patients with viral hepatitis-related cirrhosis who had received a liver transplant for HCC. *Journal of Hepatology*, *66*(3), 552-559. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.10.038

Oh, S. Y., Jang, E. J., Kim, G. H., Lee, H., Yi, N. J., Yoo, S., Kim, B. R., & Ryu, H. G. (2021). Association between hospital liver transplantation volume and mortality after liver re-transplantation. *PloS One*, *16*(8), e0255655. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255655

Rodríguez-Perálvarez, M., Guerrero, M., Barrera, L., Ferrín, G., Álamo, J. M., Ayllón, M. D., Artacho, G. S., Montero, J. L., Briceño, J., Bernal, C., Padillo, J., Marín-Gómez, L. M., Pascasio, J. M., Poyato, A., Gómez-Bravo, M. A., & De la Mata, M. (2018). Impact of Early Initiated Everolimus on the Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation. *Transplantation*, *102*(12), 2056-2064. https://doi.org/10.1097/tp.0000000000002270

Saliba, F., Dharancy, S., Salamé, E., Conti, F., Eyraud, D., Radenne, S., Antonini, T., Guillaud, O., Guguenheim, J., Neau-Cransac, M., Demartin, E., Lasailly, G., Duvoux, C., Sobesky, R., Coilly, A., Tresson, S., Cailliez, V., Boillot, O., Pageaux, G. P., . . . Dumortier, J. (2020). Time to Conversion to an Everolimus-Based Regimen: Renal Outcomes in Liver Transplant Recipients From the EVEROLIVER Registry. *Liver Transplantation*, *26*(11), 1465-1476. https://doi.org/10.1002/lt.25879

Saliba, F., Fischer, L., de Simone, P., Bernhardt, P., Bader, G., & Fung, J. (2018). Association Between Renal Dysfunction and Major Adverse Cardiac Events After Liver Transplantation: Evidence from an International Randomized Trial of Everolimus-Based Immunosuppression. *Annals of Transplantation*, *23*, 751-757. https://doi.org/10.12659/aot.911030

Sung, P. S., Han, J. W., Seo, C., Ahn, J., Lee, S. K., Nam, H. C., Choi, H. J., You, Y. K., Jang, J. W., Choi, J. Y., & Yoon, S. K. (2021). Real-Life Experience of mTOR Inhibitors in Liver Transplant Recipients in a Region Where Living Donation Is Predominant. *Frontiers in Pharmacology*, *12*, 685176.

https://doi.org/10.3389/fphar.2021.685176
국립보건연구원, 질. (2020). *2019 장기이식코호트 KOTRY 연차보고서.*
국민건강보험공단. *국민건강보험자료 공유서비스.* https://nhiss.nhis.or.kr/bd/ay/bdaya001iv.do
대한간암학회, 국. (2018). *2018 간세포암종 진료 가이드라인.*
안전보건공단. (2019). *직업 관련성 만성신장질환 역학적 연구 설계 및 타당성 조사.*
일산병원연구소, 국. (2020). *국내 간이식 수술 관련 혈액제제 사용량 현황 분석.*
중앙암등록본부. (2021). *국가암등록사업 연례보고서 (2018년 암등록통계).*

Abstract

Outcomes and risk factors after liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma

Eunji Tak

Department of Public Health Science

The Graduate School of Public Health

Seoul National University

Background : Liver transplant(LT) is known as the most ideal treatment option for early stage hepatocellular carcinoma (HCC) patients, as it can completely remove and replace the baseline liver disease. In Korea, almost 50% of liver transplant patients has HCC at baseline.

However, almost 15-20% of HCC-LT patients experience tumor recurrence within 5 years after LT. The survival rate significantly decreases in the patients with HCC recurrence. Furthermore, many LT patients experience renal dysfunction due to the life-long usage of immunosuppressive agents after LT. Recently introduced immunosuppressant - mammalian target of rapamycin inhibitors (mTORi)- may be effective in preserving renal function in LT recipients while preventing HCC recurrence.

Aim : This study aimed to assess the outcomes and risk factors after LT in patients with HCC, and investigate whether the use of

mTORi affects long-term outcomes after LT.

Methods : This study analyzed Korean adult LT recipients data from National Health Insurance System (NHIS) database who had previously diagnosed HCC and got liver transplantation between Jan 2015 and December 2017. We retrospectively evaluated the incidence and risk factors for survival, recurrence, renal dysfunction outcomes within 3 years after LT. And also analyzed the effectiveness of mTOR inhibitors in LT recipients. Cox multivariate proportional hazards model was used to determine the risk factors for outcomes.

Results : A total of 1,803 adult LT recipients with HCC were included in the study cohort (living donor LT (LDLT); n= 1,411, deceased donor LT(DDLT); n=392). mTOR inhibitor was used in 452 (25.1%) patients. The incidence of death, HCC recurrence, renal impairment within 3 years after LT were 267 (14.8%), 122 (6.8%), 195 (10.8%), respectively. Incidence of death and HCC recurrence were higher in mTORi patients group. However, Cox multivariate analysis indicated that the duration of mTORi (>24 months) significantly associated with lower risk of all events. The timing of mTORi initiation was also significant risk factor for renal impairment. GFR changes after LT was lower in mTORi group.

Conclusion : This study demonstrated that The risk of the death and HCC recurrence was higher in mTORi group in previously diagnosed HCC patientsHowever, long term use of mTORi could be beneficial to prevent renal impairment after LT. Further study is needed to evaluate long term effectiveness of mTORi usage in

HCC-LT patients.

Keywords : hepatocellular carcinoma, liver transplant, recurrence, renal dysfunction, immunosuppressant , mTOR inhibitor
Student Number : 2017-28380