

만성B형간염의 개별화 치료

송병철

제주대학교 의학전문대학원 내과학교실

Abstract

Individualized therapy for chronic hepatitis B

Byung-Cheol Song

Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

The goal of anti-viral therapy in patients with chronic hepatitis B is complete suppression of HBV replication, normalization of serum alanine aminotransferase and prevention of progression of chronic liver disease to liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma and death. For the past decade, even though the natural course of HBV infection has been well known and dramatic advances have been made in the treatment of chronic hepatitis B with the use of oral nucleos(t)ide analogue, anti-viral resistance is emerging issue in the treatment for chronic hepatitis B. Herein, I will summarize current treatment strategies to treat the patients and to prevent antiviral resistance. (J Med Life Sci 2009;7:206-214)

Key Words : chronic hepatitis B, nucleos(t)ide analogues, resistance

서론

만성B형간염은 간경변증과 간세포암의 가장 중요한 원인이므로 우리나라는 B형간염바이러스(hepatitis B virus: HBV) 유병율이 5% 정도로 여전히 높다¹⁾. 특히 우리나라의 B형간염은 분자생물학적으로 독특한 양상을 보여 거의 모든 환자에서 유전자형 C에 해당된다^{2, 3)}. 유전자형 C는 B형간염의 자연경과 중 HBeAg 혈청 전환이 낮고 상대적으로 고령에서 발생하며 항바이러스 치료 시 결과가 불량하며⁴⁻⁷⁾, 간경변증 혹은 간세포암의 발생이 타 유전자형에 비해 흔한 것으로 보고되어⁸⁻¹¹⁾ 우리나라에서 B형간염의 치료는 매우 독특한 환경이라고 할 수 있다.

지난 수 십년 간 HBV의 자연사, 발병기전, 치료 등에 대한 많은 이해 및 진전이 있어 현재까지 지역에 따라 5-6가지 항바이러스 치료제제가 임상에 이용되고(Table 1). 치료 가이드라인들이 발표되었다(Table 2)¹²⁻¹⁷⁾. 그러나 여러 항바이러스 제제의 도입에도 불구하고 해결되어야 할 문제들이 많다. 첫째, 어떤 환자를 언제 치료할 것인가? 둘째, 병합요법 포함하여 어떤 약제를 선택할 것인가? 셋째, 병합요법을 시행하면 어떤 조합이 좋은가? 넷째, 치료 시 간질환의 진행을 예방하는 최소한의 HBV DNA치는 얼마로 설정할 것인가? 다섯째, 얼마나 오래 사용하고 어떠한 기준으로 종료할 것인가? 여섯째, 어떻게 내성을 예방할 수 있을까? 일

곱째, 내성 발생시 가장 적절한 치료는 무엇인가? 등이다¹⁵⁾.

B형간염의 자연경과

B형간염이 만성화는 감염시기와 밀접하며 주산기 감염은 약 90%, 성인에서 감염은 1-5% 이다¹⁸⁾. 수직감염에 의한 경우 초기 단계의 면역 관용기를 거쳐 15세-30세 사이에 면역 제거기로 진행한다. 면역 제거기를 거치면서 일부 환자는 HBeAg 혈청소실/혈청전환(HBeAg 양성이고 anti-HBe 음성이었던 환자가 HBeAg이 소실되고 혹은 anti-HBe양성으로 전환)이 되며, 이러한 HBeAg 혈청전환은 나이가 많을수록, ALT 치가 높을수록, 비아시인, HBV 유전자형 A, B형이 C형보다 흔히 발생하고 빨리 일어난다¹⁹⁻²⁰⁾. HBeAg 혈청소실/혈청전환된 환자의 약 70-85% 정도는 비증식 B형간염보유자(inactive HBsAg carrier, HBsAg 양성, HBeAg 음성, 혈청 HBV DNA < 2,000 IU/ml, AST/ALT 정상)가 된다. 그러나 면역제거기중에 조기에 HBeAg이 조기에 혈청전환되지 않거나 HBeAg 혈청전환 후 재발한 환자(HBeAg 혈청전환된 환자에서 매년 약 2%정도에서 재발하며 약 85%는 HBeAg 음성 만성간염으로 재발한다^{21, 22)})는 간경변증 혹은 간세포암으로 진행한다^{18, 23)}.

만성B형간염의 자연경과 중 간질환의 진행은 HBeAg 양성 만성간염에서는 매년 2-5.5%, HBeAg 음성 만성간염에서는 8-10%가 간경변증으로 진행된다. 비대상 간경변증으로의 진행은 매년 3% 정도이며 간세포암은 간경변증이 없는 HBV 보유자에서는 매년 0.4-0.6%에서, 간경변 환자에서는 매년 3-6%에서 간세포암이 발생한다²⁴⁾. 만성B형간염에서 HBsAg 혈청소실은 연간

Address for correspondence : Byung-Cheol Song
Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, 66 Jejudaehakno, 690-756, Jeju, Korea
E-mail : drsong@jejunu.ac.kr

Table 1. Approved antiviral therapies in treatment naive patients with chronic hepatitis B and response rate at 1 year

	Peginterferon	Lamivudine	Emtricitabine	Telbivudine	Adefovir	Entecavir	Tenofovir
	In HBeAg-positive patients						
Undetectable HBV DNA by PCR based assays	25%	39%	39%	60%	21%	67%	76%
HBeAg loss	30%	22%	14%	26%	24%	22%	21%*
Normalization of ALT	39%	66%	65%	77%	48%	68%	68%
Histologic improvement	38%	59%	62%	65%	53%	72%	74%
	In HBeAg-negative patients						
Undetectable HBV DNA by PCR based assays	63%	72%	79%	88%	51%	90%	93%
Normalization of ALT	38%	74%	65%	74%	72%	78%	76%
Histologic improvement	48%	63%	59%	66%	64%	70%	72%

Adapted from references.58-60, 67-71

*, HBeAg seroconversion

Table 2. Recommendation for the treatment of chronic hepatitis B by AASLD¹⁷

HBeAg	HBV DNA	ALT	Treatment strategy
+	> 20,000 IU/ml	$\leq 2 \times \text{ULN}$	Low efficacy with current treatment. Observe; consider treatment when ALT elevated. Consider biopsy in persons > 40 years, ALT persistently high normal-2x ULN, or with family history of HCC. Consider treatment if HBV DNA > 20,000 IU/ml and biopsy shows moderate/severe inflammation or significant fibrosis.
+	> 20,000 IU/ml	> 2 × ULN	Observe for 3-6 months and treat if no HBeAg loss. Consider liver biopsy prior to treatment if compensated. Immediate treatment if icteric or clinical decompensation IFN/pegIFN, LMV, ADV, ETV or LdT may be used as initial therapy LMV and LdT not preferred due to high rate of drug resistance End-point of treatment: HBeAg seroconversion Duration of therapy: ● IFN: 16 weeks, pegIFN: 48 weeks ● LAM/ADV/ETV/LdT: > 1 year, continue for at least 6 months after HBeAg seroconversion (대항간염회권장은 최소 12개월)
-	> 20,000 IU/ml	> 2 × ULN	IFN non-responders / contraindications to IFN → ADV or ETV IFN/peg IFN, LAM, ADV, ETV or LdT may be used as initial therapy. LMV and LdT not preferred due to high drug resistance End-point of treatment not defined. Duration of therapy ● IFN/pegIFN: 1 year ● LMV/ADV/ETV/LdT: > 1 year IFN non-responders / contraindications to IFN → ADV or ETV
-	> 2,000 IU/ml	1-2 × ULN	Consider liver biopsy and treat if liver biopsy shows moderate/severe necroinflammation or significant fibrosis.
-	< 2,000 IU/ml	$\leq \text{ULN}$	Observe, treat if HBV DNA or ALT becomes higher
+/-	detectable	Cirrhosis	Compensated: HBV DNA > 2,000 IU/ml → Treat, LMV/ADV/ETV/LdT may be used as initial therapy. LMV and LdT not preferred due to high rate of drug resistance HBV DNA < 2,000 IU/ml. Consider treatment if ALT elevated Decompensated: Coordinate treatment with transplant center, LMV (or LdT) + ADV or ETV preferred. Refer for liver transplant
+/-	undetectable	Cirrhosis	Compensated: Observe. Decompensated: refer for liver transplant

IFN, interferon; pegIFN-, pegylated IFN; LMV, lamivudine; ADV, adefovir; ETV, entecavir; LdT, telbivudine.

0.5-2%의 빈도로 나타나나 아시아 지역 환자에서는 훨씬 드문 것으로 보고되었다.

대상 간경변증인 경우 5년 생존율은 80-85%, 비대상 간경변증의 5년 생존율은 14-35%이다. 특히 대상 간경변증인 경우에도 HBeAg이 음성인 경우 생존율이 97%인 반면, HBeAg이 양성인 경우 5년 생존율이 72%로 현저한 차이를 보이며 이는 HBV의 지속적인 증식 HBV 감염의 임상 경과에 영향을 미침을 시사한다²⁵⁻²⁸).

치료의 목표

HBV의 증식을 억제하거나 HBV를 제거하여 간질환의 진행(간경변, 간세포암)을 예방하여 궁극적으로 생존율을 향상시키고 삶의 질을 높이는 데 있다. 따라서 항바이러스 치료는 이러한 목표를 달성하는 방향으로 실시되어야 한다.

언제 누구를 치료할 것인가?

2007년 미국간학회와 치료가이드라인¹⁷은 Table 2에 정리하였으며, 2007년 대한간학회 치료가이드라인¹⁶도 대동소이하다.

면역관용기의 환자는 HBV DNA치가 매우 높음에도 불구하고 치료 대상에 해당되지 않는다. 그 이유는 항바이러스에 반응이 매우 미약하고 뉴클레오사이드 유도체인 경우 장기간 사용 시 내성 가능성이 높다(Table 3). 또한 이들은 대부분 젊은 연령이며, 간조직 검사상 의미있는 염증 혹은 섬유화 소견이 경미하고²⁹, 간질환 진행의 위험군이 아니기 때문이다.

급성B형간염 환자들은 간염에서 회복된 후 수십 년 후에도 혈중에 HBV DNA가 존재함에도 불구하고³⁰, 만성 간질환으로 진행되지 않는다. 이는 간질환의 진행을 일으킬 수 있는 HBV DNA의 최소 역치가 존재함을 시사한다.

최근에 시행된 30세 이상의 환자들을 대상으로 한 대규모의 전향적인 연구들에 의하면 진단 시 HBV DNA치가 증가할수록 간경변증³¹ 및 간세포암의 위험도가 증가하고^{10, 32, 33}, 간질환에 의한 사망률도 증가한다는 보고들^{34, 35}이 있어 혈중 HBV DNA치는 간질환의 진행에 매우 중요한 지표가 된다. 이들 연구에서 HBV DNA치가 2,000 IU/ml (10,000 copies/ml) 이상인 경우 간경변증으로 진행 및 간세포암의 발생 위험이 증가하였으며, 또한

추적 중 HBV DNA가 2,000 IU/ml 이하로 감소하는 경우에는 간세포암의 발생이 현저히 감소되어, 혈중 HBV DNA치 2,000 IU/ml이 간질환의 진행을 유발하는 역치(threshold)로 생각되고 있어 혈중 HBV DNA치 2,000 IU/ml을 비활동성보유자 (inactive HBeAg carrier)의 기준으로 삼고 있다¹⁷. 또한 만성B형간염에서 항바이러스 치료로 HBV DNA를 감소시키는 것이 간질환의 진행 및 간세포암의 발생을 감소시킨다는 결과³⁶를 고려하고, 간세포암의 발생이 40세 이후 예급격하게 증가한다는 연구결과 결과들^{32, 33}을 고려하면 40세 이전부터 바이러스 증식을 억제해야 간세포암을 예방할 수 있다고 추정할 수가 있다. AST/ALT치의 상승에 관계없이 혈중 HBV DNA치가 2,000 IU/ml 이상인 경우는 간질환의 진행의 예방을 위해 개개인의 간질환의 진행의 위험도 (HBV DNA > 2,000 IU/ml 이면서 40세 이상 남자, 간경변증, 간세포암의 가족력 등)에 따라서 ALT치와 관계없이 치료를 해야 한다는 주장들이 제기되고 있다^{14, 17, 37}.

그러나 최근 Iloeje 등³⁵의 보고에 의하면 HBeAg 양성이고 HBV DNA치가 2,000 IU/ml이하인 HBV 보유자에서도 HBeAg 음성인 대조군에 비해 간세포암에 의한 사망률이 4.4배 높아 간질환의 진행을 유발하는 최소의HBV DNA치에 대한 연구가 더 필요하다고 생각된다.

혈청 ALT는 간세포의 괴사 정도, 간섬유화 정도와 잘 일치하지 않는 제한점이 있음에도 불구하고 현재까지 진행된 대부분의 연구에서 HBeAg 혈청전환을 예측할 수 있는 인자(정상 상한치의 2배)로 치료 대상을 결정하는데 도움이 된다. 따라서 대부분의 가이드라인에서 ALT 치가 정상치의 2배 이상 상승한 경우 치료를 권장하고 있다^{14, 17, 38}.

최근에 Lai 등³⁹의 33세 이상의 환자들(n=192, 평균 나이 40세)을 대상으로 시행한 연구에서 지속적으로 혈청 ALT치가 정상인 환자인 경우에도 37%의 환자에서 의미 있는 간섬유화(fibrosis grade 2) 혹은 염증소견(stage 2)이 있었으며, 특히, 고연령(40세 이상)에서, ALT치가 높은 정상치에 있는 환자에서 흔하게 발견되었다(46% vs. 20%). 반면에 Andreani 등²⁹의 연구에서는 비교적 젊은 연령의 환자들(n=40, 평균 나이 29세)을 대상으로 시행한 연구에서는 의미 있는 섬유화 소견이 전혀 없었다.

최근에 혈청 AST/ALT치와 간질환의 진행 및 생존율과의 연관성에 관한 주목할만한 연구 결과들이 보고 되었다^{40, 41}. 한국인

Table 3. Incidence of resistance in patients treated with lamivudine, adefovir and entecavir

Antiviral agents	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Lamivudine	24%	42%	53%	70%	82%
Adefovir					
Treatment naive	0%	3%	11%	18%	
Lamivudine resistant	6.4-18%	9-25.4%	21%		29%
Adefovir + LAM					
Lamivudine resistant	1%	2-3.4%	0-4%	4%	
Entecavir					
Treatment-naive				1	
Lamivudine resistant	0%	0%	1%	39.5%	
Tenofovir	0%	0%			

공무원, 사립학교 교직원 및 그 가족들을 대상(n=14만명, 35세 이상)으로 시행한 전향적 코호트 연구⁴⁰⁾와 HBV 보유자인 홍콩인을 대상으로 한 연구⁴¹⁾에서 혈청 ALT치가 상승한 경우는 물론 혈청 ALT치가 높은 정상치에 속하는 경우에도 낮은 정상치인 일반인에 비해 간질환으로 인한 사망률이 높다고 보고되었다. 또한 최근에 혈청 ALT의 상한선인 40 IU/L를 넘지는 30 IU/L, 여자 19 IU/L로 낮추어야 한다는 주장⁴²⁾이 제기되어 정상 간수치에 대한 전세계적인 기준에 대한 제고가 필요하다고 생각된다.

이상의 연구 결과들을 종합하면, 현재까지 가이드라인에 의한 치료 대상 환자뿐만이 아니라, 혈청 ALT치가 정상 범위인 경우에도 HBV DNA치 및 환자의 연령 등을 고려하여 치료 여부를 판단하여야 하며, 특히 혈청 HBV DNA치가 2,000 IU/ml (10,000 copies/ml) 이상인 경우와 혈청ALT치가 높은 정상범위이며(> 30 IU/ml ?) 나이가 35-40세 이상인 경우는 조직검사를 시행하여 의미 있는 섬유화 소견 혹은 염증소견이 있거나, 혈청 ALT치가 상승되면 조직검사 상관없이 항바이러스 치료를 시행함이 옳다고 판단된다. 또한 간세포암의 고위험군(HBV DNA > 2,000 IU/ml 이면서 40세 이상, 남자, 간경변증, 간세포암의 가족력 등)인 경우에는 ALT치와 관계없이 치료를 시작함이 옳다고 판단된다. 그러나 현재까지 이용 가능한 항바이러스 제제들은 장기 사용 시 내성의 위험성이 있으므로 이에 대한 고려를 신중하게 함이 좋겠다.

언제 항바이러스 치료를 종료할 것인가?

대부분의 가이드라인에서는 HBeAg 양성 만성간염 혹은 대상성 간경변증에서 항바이러스 치료 후 HBeAg 소실/혈청전환이 되면 총 사용기간을 최소 1년 이상, HBeAg 혈청전환 후 최소 6-12개월 이상추가 치료 후 약제를 중단해 볼 수 있다고 하였다¹²⁻¹⁷⁾. 그러나 이러한 권장사항은 아직 충분한 연구 결과들에 바탕을 둔 것은 아니므로 투약 중단 시 신중할 필요가 있다고 생각된다. 인터페론 치료로 HBeAg 혈청소실/혈청전환 후 치료 추적 시 서양인에서는 약 10% 정도 재발하는⁴³⁻⁴⁷⁾ 반면, 아시아인에서는 약 21% -47%에서 재발하며⁴⁸⁻⁵⁰⁾, Song 등^{4 51)}도 한국인을 대상으로 시행한 연구에서 인터페론 및 라미부딘 사용 후 HBeAg 혈청전환 후 재발률이 43.5-49.2%임을 보고하였다. 중국인을 대상으로 시행한 연구에서 항바이러스 치료 후 HBeAg 혈청전환된 경우에도 일부에서 간세포암이 발생하거나 간질환이 진행된다고 보고되었다⁵⁰⁾. 반면에 서양인에서는 인터페론 치료로 HBeAg 혈청전환 후 재발이 낮고 HBsAg 혈청소실이 증가하고 간질환의 진행이 거의 없어 예후가 좋다고 보고되었다⁴⁴⁾. 따라서 아시아 지역에서 혈청전환 후 높은 재발율과 여전히 간질환이 진행되고 간세포암이 발생하고, 또한 HBeAg 음성 만성B형간염인 경우 HBeAg 소실/혈청전환을 치료의 종료 시점으로 삼을 수가 없다는 문제점이 있어, HBeAg 혈청전환을 치료 종료시점으로 보기는 어렵다. 국내의 보고⁵²⁾와 Song 등의 연구에서도 HBeAg 혈청전환 시 HBV DNA치는 33%의 환자에서만 HBV DNA치가 PCR 검사기 음성이었으며, 중국인을 대상으로 인터페론 치료 후 HBeAg 혈

청전환이 된 환자에서 PCR방법으로 HBV DNA가 91%에서 검출되어⁵⁰⁾, HBeAg 혈청전환 후에도 일부환자에서 바이러스 증식이 지속되고 일부 환자에서는 간손상의 역치 이상의 증식하는 바이러스가 지속되는 것이 간질환의 진행과 연관이 있는 것으로 생각된다.

라미부딘 치료 후 HBeAg 혈청전환이 된 후에도 재발이 흔한 경우는, 치료 전 HBV DNA치가 높은 경우, 나이가 많은 경우 (> 36 세), 남자, 유전자형 C, HBeAg 혈청전환 후 추가 치료기간 및 HBeAg 혈청전환 시 HBV DNA치가 중요하다고 보고되었다^{6, 51, 52)}. 따라서 젊은 연령, 여자, HBeAg 혈청전환 시 HBV PCR이 음성이면, 일정기간 추가 치료 후 종료를 고려할 수 있겠다. 그러나 재발의 고위험군인 경우 보다 많은 연구 결과가 나올 때까지 치료를 지속하는 것이 좋겠다고 판단된다. 그러나 adefovir, entecavir 등의 항바이러스 제제 사용 중 HBeAg 혈청전환 후 재발과 관련된 연구는 없으나, 그 효과는 라미부딘 치료와 비슷할 것으로 추정된다.

간경변증 환자에서 HBeAg 혈청전환 후 약제의 종료 시기에 대한 연구는 충분하지 않으나 대한간학회 및 미국간학회의 가이드라인에는 HBeAg 혈청전환 후 6-12개월 이상 사용 후 투여 약제를 끊어 볼 수 있다고 하였다^{16, 17)}. 우리나라는 거의 대부분의 환자가 유전자형 C에 해당하고²⁾ 또한 간경변증이 있는 경우 대부분의 평균 나이가 50세를 넘는 점을 고려할 때 우리나라 간경변증 환자는 재발의 고위험군이라고 할 수 있다. Song 등은 대상 간경변증 환자에서 라미부딘 사용 후 HBeAg 혈청전환 후 일정기간 라미부딘을 사용한 후 종료한 8예 중 6예 (75%)에서 재발하였으며, 이 중 1예는 간부전으로 사망하였고 1예는 간이식을 시행 받았다. 따라서 충분한 임상연구결과가 나올 때까지는 간경변증 환자에서는 영구적으로 항바이러스 제제를 사용하거나 HBV DNA가 PCR 검사로 음성이고 HBsAg이 음전이 되어 감염이 완치될 때까지 항바이러스 제제를 사용하는 것이 좋겠다고 판단된다.

HBsAg 소실/혈청전환(HBsAg 음성, anti-HBs 양성)이 되는 경우, HBV에 의한 재발이 거의 없고 HBsAg 혈청 소실된 후 평균 5년 이상 추적한 연구의 결과들은 HCV, HDV 동반감염이 되었거나 이미 간경변증이 있던 경우이거나 고령(45세 이상)이었던 경우를 제외하고는 간경변증으로의 진행 혹은 간세포암의 발생은 거의 없었다(Table 5)^{53, 57)}.

HBsAg 소실/혈청전환(HBsAg 음성, anti-HBs 양성)은 가장 바람직한 치료의 종료 시점이 될 것으로 생각된다. HBsAg 혈청 소실된 후 평균 5-6.5년간 추적한 연구의 결과는 이미 간경변증이 있던 경우이거나 고령이었던 경우를 제외하고는 간경변증으로의 진행 혹은 간세포암의 발생은 없었다⁵³⁻⁵⁷⁾. 그러나 현재까지 시행된 대부분의 자연 경과 및 임상연구에서 HBsAg 혈청 소실율은 2-8%에 불과한 점으로 보아^{7, 47, 58-60)} 현재까지 사용되는 항바이러스 치료제제를 이용하여 HBsAg 혈청소실을 치료의 종료시점으로 설정하는 데는 한계가 있다. 그러나 최근에 자연경과 중 HBeAg 혈청전환된 환자를 장기간 추적 시 10년에 8.1%, 20년에 24.9%, 25년에 44.7%의 환자에서 HBsAg이 소실된다는

연구 결과가 발표되었다⁶¹). 이런 자연경과를 치료에 적용한다면 HBsAg이 완치되기 위해 수십 년간 항바이러스 치료를 지속적으로 하여 바이러스 증식을 지속적으로 억제한다면 대부분의 환자에서 HBsAg이 소실될 가능성이 있음을 시사한다. 최근에 peginterferon, entecavir 단기 사용 및 라미부딘을 지속적으로 사용하는 경우 HBsAg이 소실된다는 보고는 매우 고무적이라고 할 수 있다^{68, 60, 62}).

결론적으로, 현재까지 알려진, 자연경과, 치료 효과 등을 근거로, HBeAg 양성 만성B형간염환자에서 HBeAg 혈청소실/혈청전환 된 환자에서 재발 위험의 낮은 경우 일정기간(정확한 치료 기간은 연구가 진행되어야 함) 추가 치료 후 종료해 볼 수 있으며, 재발의 고위험군이나, 간세포암 등의 고위험군인 경우는 지속적으로 사용하는 것이 좋겠다고 판단된다. 또한 HBeAg 혈청소실/혈청전환이 되지 않는 HBeAg 양성 만성B형간염 환자, HBeAg 음성 만성간염환자 및 간경변증 환자에서는, HBsAg이 소실되고 HBV DNA가 PCR로 음성이 될 때까지 혹은 평생 항바이러스 치료가 필요하다고 생각된다.

항바이러스 제제 내성의 예방 및 내성 환자에 대한 치료

현재 경구용 항바이러스 제제가 광범위하게 사용됨에 따라 치료에 의해 간질환의 진행을 예방하고 간세포암의 발생을 감소시킬 수도 불구하고³⁶) 장기간 사용 시 약제 내성의 발생은 치료의 가장 큰 한계점이다(Table 3)¹⁷).

현재 항바이러스 내성이 흔한 약제로는 라미부딘, 텔비부딘이 가장 흔하며 아데포비어, 엔테카비어, 테노포비어 등이 내성률이 낮다. 따라서 초치료 시 장기간 치료가 예측이 될 때는 내성이

발생이 적은 약을 선택하는 것이 중요하다. 또한 현재 항바이러스 제제(특히 내성이 흔한 약제)를 사용하는 경우 해당 약제를 계속 사용해야 할지 혹은 다른 항바이러스 제제로 변경할 지하는 문제는 매우 중요한 관심사이다. Gauthier 등⁶³)의 연구에 의하면, 치료 3개월째 HBV DNA치가 2,000 IU/ml (104 copies/ml) 이하로 감소하는 경우 약 50%에서 HBeAg 혈청전환이 일어났으나 2,000 IU/ml (104 copies/ml) 이하로 감소하지 않은 경우는 HBeAg 혈청전환이 전혀 발생하지 않았다고 보고하였다. 또한 Yuen 등⁶⁴)의 보고에 의하면 치료 6개월째 103 copies/ml이하로 감소하지 않은 경우 장기 치료 시 내성 발생률이 63%인 반면, 103 copies/ml이하로 감소하는 경우 내성률은 21%이었다. 비아시안을 대상으로 시행한 소규모 연구에서도 PCR 양성인(>100 copies/mL) 경우 내성률이 증가하였고 HBeAg 혈청전환은 PCR 음성인 (<100 copies/mL) 경우에만 발생하였다⁶⁵). 따라서 항바이러스 내성이 높은 약제들(라미부딘, 텔비부딘, 클레부딘은 미정)을 사용하는 경우 6개월째 HBV DNA가 PCR 검사법으로 양성(200-300 copies/ml 이상)인 경우는 항바이러스 제제를 변경하거나, 교차내성이 없는 항바이러스 제제를 추가하는 것이 바람직하다³⁷).

그러나 일단 내성이 발생하면 표 4에 준하여 치료를 권장하고 있으며 특히, 라미부딘에 내성이 발생시 가급적 빠르게 타약제로 전환하는 것이 효과적이라고 보고되었다⁶⁶). 라미부딘 내성 시 현재까지 임상연구는 라미부딘과 아데포비어를 병합치료 하는 것이 4년 내성을 4%내외로 가장 좋은 효과를 보이고 있다.

Table 4. Treatment guidelines for the patients with antiviral resistant HBV^{17,72,73}

Resistance to	AASLD 2007	Panel of U.S hepatologist 2008	EAASL 2009
Lamivudine (LMV)	Add ADV or TDF Stop LMV, switch to Truvada Stop LMV, switch to ETV	Add ADV or TDFa Switch to Truvada	Add TDF (add ADV if TDF not yet available).
Telivudine (LdT)	Add ADV or TDF Stop LdT, switch to Truvada Stop LdT, switch to ETV	Add ADV or TDFa Switch to Truvada	Add TDF (add ADV if TDF not yet available).
Entecavir (ETV)	Switch to or add ADV Switch to or add TDF	Switch to or add ADV or TDF Switch to Truvada	Add TDF
Adefovir (ADV)	Add LVM Stop ADV, switch to Truvada Switch to or add ETV	Add LMV or LdT Switch to or add ETV (if no prior LMV-resistance) Switch to Truvada	It is recommended to switch to TDF, if available and add a second drug without cross resistance. If an N236T is present, add LMV, ETV or LdT or switch to Truvada. If an A181T/V is present, add ETV or switch to Truvada.
Tenofovir (TDF)	Not mentioned	Not mentioned	TDF resistance has not been described. It is recommended that genotyping and phenotyping be done to determine the cross-resistance profile. ETV, Tdt, LMV or emtricitabine could be added

*. Preexisting lamivudine-resistant mutation predispose to entecavir resistance. Truvada is a combination pill with emtricitabine 200 mg and tenofovir 300 mg.

°, TDF might be preferred over ADV as the add-on agent.

결론

만성간염의 진행에 혈중 HBV DNA의 최소 기준치(threshold level)가 있을 것으로 추정되며, 혈청 ALT치가 정상치의 2배 이하(높은 정상 포함)인 경우에도 개인의 간질환의 위험도에 따라 항바이러스 제제의 내성률 등을 고려하여 항바이러스 치료를 적극 고려해야한다고 생각한다.

참고 문헌

1. Joo KR, Joo KR, Bang SJ, Bang SJ, Song BC, Song BC, et al. Hepatitis B viral markers of Korean adults in the late 1990s : survey data of 70,347 health screenees. *Korean J Gastroenterol* 1999;33:642-652.
2. Song BC, Cui XJ, Kim H. Hepatitis B virus genotypes in Korea: an endemic area of hepatitis B virus infection. *Intervirology* 2005;48:133-7.
3. Song BC, Kim SH, Kim H, Ying YH, Kim HJ, Kim YJ, et al. Prevalence of naturally occurring surface antigen variants of hepatitis B virus in Korean patients infected chronically. *J Med Virol* 2005;76:194-202.
4. Song BC, Suh DJ, Lee HC, Chung YH, Lee YS. Which patients with chronic hepatitis B are more likely to relapse after interferon alpha-induced hepatitis B e antigen loss in Korea? *J Clin Gastroenterol* 2004;38:124-9.
5. Kao JH, Wu NH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. *J Hepatol* 2000;33:998-1002.
6. Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM, Liaw YF. Determinants for sustained HBeAg response to lamivudine therapy. *Hepatology* 2003;38:1267-73.
7. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123-9.
8. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000;118:554-9.
9. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Basal core promoter mutations of hepatitis B virus increase the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers. *Gastroenterology* 2003;124:327-34.
10. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, Liaw YF, Lin CL, Liu CJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:265-72.
11. Yuen MF, Tanaka Y, Mizokami M, Yuen JC, Wong DK, Yuan HJ, et al. Role of hepatitis B virus genotypes Ba and C, core promoter and precore mutations on hepatocellular carcinoma: a case control study. *Carcinogenesis* 2004;25:1593-8.
12. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004;39:857-61.
13. Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GK, Merican I, McCaughan G, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int* 2005;25:472-89.
14. Keefe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:936-62.
15. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007;45:1056-75.
16. Lee KS, Kim DJ. Management of chronic hepatitis B. *Kor J Hepatol* 2007;13:447-488.
17. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39.
18. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003;23:47-58.
19. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C. *Gastroenterology* 2002;122:1756-62.
20. Livingston SE, Simonetti JP, Bulkow LR, Homan CE, Snowball MM, Cagle HH, et al. Clearance of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B and genotypes A, B, C, D, and F. *Gastroenterology* 2007;133:1452-7.
21. Chu CM, Hung SJ, Lin J, Tai DI, Liaw YF. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. *Am J Med* 2004;116:829-34.
22. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;35:1522-7.
23. Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol* 2005;5:215-29.
24. de Franchis R, Hadengue A, Lau G, Lavanchy D, Lok A, McIntyre N, et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version).

- J Hepatol 2003;39 Suppl 1:S3-25.
25. Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, Schalm SW, Almasio P, Sanchez-Tapias J, et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. The Investigators of the European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol* 1994;21:656-66.
 26. de Jongh FE, Janssen HL, de Man RA, Hop WC, Schalm SW, van Blankenstein M. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1992;103:1630-5.
 27. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, Hadziyannis S, Sanchez-Tapias J, Almasio P, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. *Hepatology* 1995;21:77-82.
 28. Liaw YF. Hepatitis B virus replication and liver disease progression: the impact of antiviral therapy. *Antivir Ther* 2006;11:669-79.
 29. Andreani T, Serfaty L, Mohand D, Dernaika S, Wendum D, Chazouilleres O, et al. Chronic hepatitis B virus carriers in the immunotolerant phase of infection: histologic findings and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:636-41.
 30. Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med* 1996;2:1104-8.
 31. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-86.
 32. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
 33. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347:168-74.
 34. Chen G, Lin W, Shen F, Iloeje UH, London WT, Evans AA. Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1797-803.
 35. Iloeje UH, Yang HI, Jen CL, Su J, Wang LY, You SL, et al. Risk and predictors of mortality associated with chronic hepatitis B infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:921-31.
 36. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-31.
 37. Keeffe EB, Zeuzem S, Koff RS, Dieterich DT, Esteban-Mur R, Gane EJ, et al. Report of an international workshop: Roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:890-7.
 38. de Franchis R, Hadengue A, Lau G, Lavanchy D, Lok A, McIntyre N, et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002: Geneva, Switzerland. Consensus statement (short version). *J Hepatol* 2003;38:533-40.
 39. Lai M, Hyatt BJ, Nasser I, Curry M, Afdhal NH. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2007;47:760-7.
 40. Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *Bmj* 2004;328:983.
 41. Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, Yuen JC, Wong WM, Chan AO, et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut* 2005;54:1610-4.
 42. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002;137:1-10.
 43. Korenman J, Baker B, Waggoner J, Everhart JE, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy. *Ann Intern Med* 1991;114:629-34.
 44. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422-7.
 45. Lau DT, Everhart J, Kleiner DE, Park Y, Vergalla J, Schmid P, et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. *Gastroenterology* 1997;113:1660-7.
 46. Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1999;29:971-5.
 47. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in

- patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993;119:312-23.
48. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK. Long-term follow-up in a randomised controlled trial of recombinant alpha 2-interferon in Chinese patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1988;2:298-302.
49. Lok AS, Chung HT, Liu VW, Ma OC. Long-term follow-up of chronic hepatitis B patients treated with interferon alfa. *Gastroenterology* 1993;105:1833-8.
50. Yuen MF, Hui CK, Cheng CC, Wu CH, Lai YP, Lai CL. Long-term follow-up of interferon alfa treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B infection: The effect on hepatitis B e antigen seroconversion and the development of cirrhosis-related complications. *Hepatology* 2001;34:139-45.
51. Song BC, Suh DJ, Lee HC, Chung YH, Lee YS. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology* 2000;32:803-6.
52. Lee HC, Suh DJ, Ryu SH, Kim H, Shin JW, Lim YS, et al. Quantitative polymerase chain reaction assay for serum hepatitis B virus DNA as a predictive factor for post-treatment relapse after lamivudine induced hepatitis B e antigen loss or seroconversion. *Gut* 2003;52:1779-83.
53. Chen YC, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF. Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. *Gastroenterology* 2002;123:1084-9.
54. Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, et al. Long-term outcome after hepatitis B surface antigen seroclearance in patients with chronic hepatitis B. *Am J Med* 2006;119:71 e9-16.
55. Ahn SH, Park YN, Park JY, Chang HY, Lee JM, Shin JE, et al. Long-term clinical and histological outcomes in patients with spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance. *J Hepatol* 2005;42:188-94.
56. Yuen MF, Wong DK, Sablon E, Tse E, Ng IO, Yuan HJ, et al. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in the Chinese: virological, histological, and clinical aspects. *Hepatology* 2004;39:1694-701.
57. Yuen MF, Sablon E, Yuan HJ, Wong DK, Hui CK, Wong BC, et al. Significance of hepatitis B genotype in acute exacerbation, HBeAg seroconversion, cirrhosis-related complications, and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2003;37:562-7.
58. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-95.
59. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206-17.
60. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-10.
61. Chu CM, Liaw YF. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: appreciably high rates during a long-term follow-up. *Hepatology* 2007;45:1187-92.
62. Yuen MF, Wong DK, Yuan HJ, Sum SM, Lai CL. HBsAg seroclearance in Chinese patients receiving lamivudine therapy for chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Microbiol* 2004;42:4882-4.
63. Gauthier J, Bourne EJ, Lutz MW, Crowther LM, Dienstag JL, Brown NA, et al. Quantitation of hepatitis B viremia and emergence of YMDD variants in patients with chronic hepatitis B treated with lamivudine. *J Infect Dis* 1999;180:1757-62.
64. Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai CL. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2001;34:785-91.
65. Zollner B, Schafer P, Feucht HH, Schroter M, Petersen J, Laufs R. Correlation of hepatitis B virus load with loss of e antigen and emerging drug-resistant variants during lamivudine therapy. *J Med Virol* 2001;65:659-63.
66. Lampertico P, Vignani M, Manenti E, Iavarone M, Lunghi G, Colombo M. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology* 2005;42:1414-9.
67. Lim SG, Ng TM, Kung N, Krastev Z, Volfova M, Husa P, et al. A double-blind placebo-controlled study of emtricitabine in chronic hepatitis B. *Arch Intern Med* 2006;166:49-56.
68. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808-16.
69. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011-20.

70. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442-55.
71. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007;357:2576-88.
72. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: 2008 Update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008.
73. European Association For The Study Of The L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-42.