

REVIEW ARTICLE

만성 B형간염의 자연 경과 및 항바이러스 치료 적응증

신동현

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과

Natural History and Treatment Indications of Chronic Hepatitis B

Dong Hyun Sinn

Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

HBV is the most common etiology of both liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in Korea. Despite much progress made, the currently available antiviral therapies cannot eradicate or eliminate this virus. Hence, the benefits and risks of antiviral therapy should be carefully evaluated on an individual basis and within the context of the clinical situation. The ultimate goals of treatment are to decrease the mortality from liver disease. The benefits of antiviral therapy come from prevention of progression of liver disease. Understanding the natural history of chronic HBV infection is a key step in the decision making process to treat patients with chronic HBV infection. Generally, chronic hepatitis B patients in the immune tolerant phase and immune inactive phase are not recommended to undergo antiviral treatment, except for those patients in special conditions (e.g., immunosuppression or anticancer chemotherapy). Chronic hepatitis B patients in the immune active phase are recommended for antiviral therapy. For patients with liver cirrhosis, treatment should be considered when serum HBV DNA is detectable regardless of the serum level of ALT. (Korean J Gastroenterol 2019;74:245-250)

Key Words: Hepatitis B virus; Natural history; Treatment indication

서론

B형간염은 전 세계 및 우리나라에서 만성 간염, 간경변증 및 간세포암종의 주요 원인이다.¹ B형간염 치료의 궁극적인 목적(goal)은 지속적으로 B형간염 바이러스(HBV) 증식을 억제하고, 염증을 완화시키며, 섬유화를 방지하여 간기능 손상, 간경변증 혹은 간세포암종의 발생 등을 예방함으로써 간질환에 의한 사망률을 낮추고 생존율을 향상시키는 것이다.² 이러한 궁극적인 목적은 HBV를 체내에서 초기에 완전히 퇴치함으로써 얻을 수 있으나, 현재까지 개발된 약제로는 바이러스의 증식을 효과적으로는 억제할 수 있지만 HBV의 완전 퇴치를 기대하기 어렵다.³ 따라서 현재 사용 가능한 항바이러스

치료제들로 항바이러스 치료를 고려할 때에는 개인별로 항바이러스 치료에 따른 이득과 위험을 면밀하게 평가하여 치료 시작 여부를 결정해야 하며, 이를 위하여 B형간염의 자연 경과를 이해하는 것이 필요하다.

본론

1. 만성 B형간염의 자연 경과

최근 개정된 2018년 대한간학회 만성 B형간염 가이드라인에서는 만성 B형간염의 자연 경과를 면역관용기, HBeAg 양성 면역활동기, 면역비활동기, HBeAg 음성 면역활동기, HBsAg 소실기로 나누었다.² 임상 단계들은 지속 기간이 다양

Received October 12, 2019. Revised October 27, 2019. Accepted October 28, 2019.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 신동현, 06351, 서울시 강남구 일원로 81, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과

Correspondence to: Dong Hyun Sinn, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea. Tel: +82-2-3410-3409, Fax: +82-2-3410-6983, E-mail: dh.sinn@samsung.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7126-5554>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

하며, 환자에서 연속적이지 않으며 어느 한 단계에 정확히 부합하지 않는 회색지대가 존재할 수 있다.⁴

1) 만성 B형간염, 면역관용기(chronic hepatitis B, immune tolerant phase or immune tolerant chronic hepatitis B)

면역관용기는 바이러스에 대한 면역 반응이 거의 없는 시기를 뜻한다. 대부분의 경우 수직 감염과 관련이 있으며, 젊은 연령대에서 주로 관찰할 수 있다. HBeAg은 양성이고 혈청 HBV DNA가 10^7 IU/mL 이상으로 매우 높은 수치를 보이지만, 혈청 ALT가 지속적으로 정상이며 간조직에 염증이 없거나 경미한 시기이다.^{5,6} 지속적으로 면역관용기에 머물러 있으면 관찰 기간 중 섬유화 진행도 거의 관찰되지 않으며⁵ 간경변증 및 간세포암의 발생도 매우 드문 시기이다.⁷

2) HBeAg 양성 만성 B형간염, 면역활동기(HBeAg-positive chronic hepatitis B, immune active phase or immune active HBeAg-positive chronic hepatitis B)

바이러스에 대한 면역 반응이 시작되는 시기이다. HBeAg 혹은 HBeAg에 대한 세포 독성 T림프구의 활성이 증가하여 감염된 간세포가 파괴되어 나타나며,⁸ HBV DNA 증식이 억제되면서 HBV DNA의 감소와 상승이 반복되며, 간손상 정도에 따라 혈청 ALT의 간헐적 혹은 지속적 상승을 나타내게 된다.^{9,10} 간조직 소견은 중등도 이상의 염증 소견을 보이고 간손상 정도에 따라 다양한 단계의 섬유화가 존재한다.¹¹ HBeAg은 양성을 보이며, 일부에서는 HBeAg 혈청 전환이 이루어지며 만성 B형간염 면역비활동기로 이행되거나 HBeAg 음성 면역활동기로 이행되기도 한다.

3) 만성 B형간염, 면역비활동기(chronic hepatitis B, immune inactive phase or immune inactive chronic hepatitis B)

면역비활동기는 바이러스 증식이 면역에 의하여 조절되는 시기이다. 환자들은 HBeAg 음성, anti-HBe 양성, 혈청 ALT 정상, 혈청 HBV DNA 불검출 또는 2,000 IU/mL 미만으로 매우 낮은 수준으로 지속되는 양상을 보인다.¹²⁻¹⁴ 이 시기의 간조직 소견은 염증은 경미하지만¹² 면역활동기에서 발생한 간손상을 반영하는 다양한 섬유화 소견을 보이게 된다.¹⁵ 면역비활동기가 유지되는 경우 양호한 예후를 보이지만 약 20%의 환자에서는 HBeAg 음성 면역활동기로 이행되거나 혹은 HBeAg 양성 면역활동기로 다시 재활성화 및 비활성화를 반복할 수 있고, 이러한 과정에서 간질환이 진행하게 된다.^{16,17}

4) HBeAg 음성 만성 B형간염, 면역활동기(HBeAg-negative chronic hepatitis B, immune active phase or immune active HBeAg-negative chronic hepatitis B)

HBeAg 양성 만성 B형간염의 면역활동기에서 HBeAg 혈청 전환된 환자들의 약 20%는 혈청 전환 이후에도 2,000 IU/mL 이상의 혈청 HBV DNA, 혈청 ALT의 상승 및 활동성 조직 괴사 소견을 보이는 HBeAg 음성 면역활동기로 이행된다.¹⁸ 이 환자들에서 HBeAg 음성의 원인은 HBV의 pre core 혹은 basal core promoter 유전자 부위의 변이로 HBeAg을 생성하지 못하기 때문이다.¹⁹⁻²¹ HBeAg 음성 면역활동기는 HBeAg 양성 면역활동기에 비하여 연령이 높고 섬유화율이 높으며, 지속적으로 간세포에 염증이 동반되므로 섬유화 및 간경변증으로 진행하기 쉽고,²¹⁻²³ 혈청 HBV DNA와 혈청 ALT의 기복이 심한 특징을 보인다.²⁴

5) HBsAg 소실기(HBsAg loss phase)

면역비활동기의 환자들은 1-2%/년의 빈도에서 HBsAg이 소실되는 HBsAg 소실기로 이행한다.²⁴⁻²⁶ 이 시기는 HBV DNA가 혈청에서 대부분 검출되지 않으나 소수에서 HBV DNA가 낮게 일시적으로 확인되기도 한다.^{27,28} HbsAg의 소실은 기능적인 완치 상태(functional cure)이며, 이 시기에서의 간질환 진행 위험은 매우 낮은 것으로 알려져 있다.^{29,30}

2. 치료 대상

항바이러스 치료 시작을 결정하는 데에는 다양한 요소들이 고려되어야 한다. 이 중 만성 B형간염의 자연 경과 및 간질환의 진행 파악은 치료 대상 여부를 결정하는데 가장 핵심적으로 고려되는 인자들이다.

1) 만성 B형간염, 면역관용기

면역관용기는 치료 없이 경과를 관찰하여도 양호한 예후를 보이는 시기이다.³¹⁻³³ 면역관용기 환자들에게 경구용 항바이러스제 치료를 시행한 임상 연구 결과, 항바이러스 치료 시 바이러스 반응률이 낮았고, HBeAg 혈청 전환율도 낮았다.³⁴ 또한 상기 임상 연구에 참여하여 면역관용기에 치료를 시작한 환자들이 임상 연구가 종료되어 치료를 중단하고 경과 관찰하게 된 경우, 약제를 중단한 환자 모두에서 바이러스가 2,000 IU/mL 이상으로 다시 증가하였으며, 이 중 70%는 ALT의 상승 소견을 보였고, 55%는 항바이러스 치료를 재시작하였다고 보고되었다.³⁵ 따라서 면역관용기의 경구 항바이러스 치료는 치료 반응이 낮을 수 있고, 장기간의 투약이 필요할 수 있으며, 약제 중단이 어려울 수 있고, 치료 없이 경과 관찰하여도 양호한 예후를 보이는 시기이므로 항바이러스 치료 적응증에 해당되지 않는다.

진정한 면역관용기인지 확인하기 위해서는 임상 소견뿐 아니라 간 생검 결과가 필요하나 간 생검은 침습적 검사로 임상에서 널리 그리고 반복적으로 사용되기 어렵다. 따라서 진료 현장에서는 간 생검 결과 없이 면역관용기로 추정하고 항바이러스 치료 없이 경과를 관찰하는 경우가 많다. 최근 간 생검 결과 없이 임상 소견들의 조합만으로 면역관용기로 추정하고 경과 관찰하는 경우, 합병증 발생 위험이 높은 사람들이 포함되어 장기 추적 관찰 시 상당수의 환자들에서 간암 및 간경변증 합병증이 발생한다는 보고들이 있어 주의를 요한다.³⁶⁻³⁸ 또한 임상적으로 면역관용기로 여겨지는 환자들에서 항바이러스 치료는 간암, 간경변증 발생 위험을 낮출 가능성이 있다고 보고되었다.³⁹ 따라서 임상적으로 면역관용기가 추정되는 경우라도 연령이 30-40세 이상이거나 혈청 HBV DNA $<10^7$ IU/mL 이거나 비침습적 방법에서 임상적으로 유의한 간염유화를 시사하는 소견이 있거나 ALT가 정상 상한치의 경계에 있는 경우에는 진정한 면역관용기인지 주의를 요하며, 간 생검을 시행하여 치료 여부를 결정할 수 있다.²

2) HBeAg 양성 및 HBeAg 음성 만성 B형간염, 면역활동기 바이러스의 활동적 증식과 더불어 중등도 이상의 염증과 2단계 이상의 유의미한 섬유화를 보이는 만성 B형간염 환자는 면역활동기로 평가되며 항바이러스 치료의 대상이다. 면역활동기 환자군에서의 항바이러스 치료는 간경변증의 위험, 비대상성 변화의 위험 그리고 간암의 위험을 낮추는 것으로 나타났다.⁴⁰ 따라서 바이러스의 활동적 증식과 더불어 진행된 염증 및 섬유화를 보이는 경우에는 항바이러스 치료를 시작해야 한다.

바이러스의 활동적 증식은 PCR 기법을 통한 혈청 HBV DNA를 통하여 확인한다. 간의 염증이 있는지 확인하는 데에는 혈청 ALT가 주로 사용된다.⁴¹ 그러나 ALT의 증가 정도와 조직학적인 간의 손상 정도는 항상 일치하는 것은 아니며,^{42,43} B형간염이 있는 경우라도 ALT 상승이 반드시 B형간염에 의한 것이 아니라 다른 원인(음주, 약물, 지방간 등)에 의한 ALT 상승일 수도 있고,^{43,44} ALT가 정상 이하를 보이는 경우에도 간조직 검사에서는 진행된 섬유화나 염증이 확인되는 경우도 있다는 단점이 있다.⁴⁵ 따라서 바이러스 증식이 관찰되거나 ALT가 정상 또는 경미한 상승을 보이는 경우라면 면밀한 추적 관찰이 필요하다. 면밀한 추적 관찰에도 치료 대상 여부가 불분명한 경우에는 간조직 검사를 고려할 수 있다. 간조직 검사는 간의 염증 괴사 정도 및 섬유화 정도를 알 수 있어 치료의 시작 기준에 합당하는지 모호한 환자들의 경우에는 간조직 검사를 통하여 치료 시작을 결정할 수 있다.⁴⁶

HBeAg이 양성이며 HBV DNA가 상승되고 ALT가 상승된 경우에 HBeAg이 자연적으로 혈청 전환되는 경우들이 있어,

3-6개월 경과 관찰 후 치료 여부를 고려할 수 있다.⁴⁷ 그러나 HBeAg 자연 혈청 전환 가능성을 기다리며 경과를 관찰하는 경우 일부에서 급성 악화가 발생할 수 있어 주의해야 한다.⁴⁸ 수직 감염이거나 HBV DNA 농도가 높은 경우에는 HBeAg 자연 혈청 전환 가능성은 높지 않은 것으로 알려져 있다.⁴⁹

3) 만성 B형간염, 면역비활동기

진행된 간염유화의 증거가 없는 면역비활동기의 경우 치료 없이 경과 관찰하여도 좋은 예후를 보인다.⁵⁰ 반면 진행된 간염유화가 동반된 경우에는 낮은 농도의 바이러스 혈청 상태를 보이는 경우($<2,000$ IU/mL)에도 간암 등 합병증 발생 위험이 증가되어 있는 것으로 보고되고 있다.⁵¹ 면역비활동기 환자들 중 1-2%/년의 빈도에서 HBsAg 소실기로 이행한다.^{25,52} HBsAg 소실은 B형간염의 기능적 치유로 판단된다. 따라서 면역비활동기 환자에서 치료를 통하여 HBsAg 소실을 추가로 유도할 수 있는지 확인한 연구들이 있지만,^{53,54} 이 시기의 환자들에서 HBsAg 소실을 목표로 한 추가적인 항바이러스 치료가 얼마나 유용한지는 불분명하다. 따라서 혈청 HBV DNA $<2,000$ IU/mL이며, ALT가 정상 상한치 이내이고, 진행성 간염유화의 증거가 없는 면역비활동기는 치료 대상이 되지 않는다.

4) 대상성 간경변증

대상성 간경변증 환자에서 항바이러스 치료는 메타분석을 포함한 여러 연구에서 간질환의 진행과 간세포암종 발생 위험을 낮출 수 있는 것이 확인되었으며,⁴⁰ 간 생검을 반복한 연구에서는 간염유화의 개선도 확인되었다.^{55,56} 간경변증이 있는 환자들은 ALT가 높지 않은 경우가 흔하고 정상인 경우가 많으며, ALT가 정상을 유지하는 경우에도 합병증 위험이 높다.⁵⁷ 따라서, 활동성 바이러스 증식이 확인되는 환자들의 경우에는 ALT 수치와 무관하게 항바이러스 치료가 권장된다. 활동성 바이러스 증식으로 분류하는 혈청 HBV DNA 기준으로는 만성 간염 환자들과 같이 2,000 IU/mL가 사용되어 왔으나, 최근 유럽 및 미국간학회 가이드라인에서는 낮은 농도의 혈청 HBV DNA 농도를 보이더라도($<2,000$ IU/mL) 혈청 HBV DNA가 검출되는 경우에는 치료를 권고하고 있다.^{32,58} 최근 국내 연구에서도 낮은 혈청 HBV DNA 농도를 보이는 대상성 간경변증에서 즉각적인 치료가 더 좋은 전략임이 시사되었다.^{59,60}

5) 비대상성 간경변증

간경변증 환자에서 복수, 정맥류 출혈, 간성뇌증, 황달 등 간경변증 합병증이 동반된 경우는 비대상성 간경변증으로 정의한다.⁶¹ 비대상성 간경변증 환자들에서 경구 항바이러스제

사용은 간기능을 개선시키고 이식의 필요성을 경감시키며 자연 경과를 개선시킨다.^{62,63} 비대상성 간경변증에서 항바이러스제를 투여하더라도 바이러스 반응 획득, 임상적 회복까지는 시간이 필요하며, 항바이러스제 투여에도 불구하고 심각하게 저하된 간기능이 회복하지 못하는 경우에는 간부전 증상이 진행되는 경우가 있으며, 이러한 경우에는 간 이식이 필요하다.⁶⁴ 비대상성 간경변증 환자들은 B형간염 바이러스의 재활성화 시에 간부전 위험 또한 매우 높다. 따라서 비대상성 간경변증 환자는 바이러스 증식의 정도에 무관하게 혈청 HBV DNA가 검출되는 경우에는 경구 항바이러스제의 신속한 투여가 권장된다.

결 론

B형간염의 치료 대상 여부 확인은 위험-이득 평가에서 시작된다. 이를 위해서는 만성 B형간염의 자연 경과와 간질환의 정도를 확인하는 것이 필요하다. 우선 간질환의 정도를 파악하여 비대상성 간경변, 대상성 간경변, 만성 간염 정도를 평가하여, 간경변이라면 ALT 및 HBV DNA 농도에 무관하게 적극적으로 항바이러스 치료를 고려하는 것이 필요하다. 만성 간염의 경우라면 우선 간편하고 반복하기 비교적 용이한 검사들인 HBeAg, HBeAb, HBV DNA, ALT 등을 확인하여 자연 경과를 확인한다. 면역관용기나 면역비활동기가 임상적으로 확인된다면 치료 없이 이 시기가 유지되는지 관찰하는 것이 권고된다. 면역 활동기라면 항바이러스 치료가 권고된다. 다만 혈액 검사만으로는 자연 경과를 정확히 구분하는 것은 한계가 있다. 이러한 경우에는 보다 면밀한 추적 관찰을 하여 자연 경과를 구분해 보거나 섬유화를 비침습적으로 추가로 확인하거나 간조직 검사를 시행하여 치료가 필요한지 확인해 보려는 노력이 필요하다.

REFERENCES

- Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015;386:1546-1555.
- Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines for management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2019;25:93-159.
- Calvaruso V, Craxi A. Fibrosis in chronic viral hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:219-230.
- Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:261-283.
- Hui CK, Leung N, Yuen ST, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. *Hepatology* 2007;46:395-401.
- Tran TT. Immune tolerant hepatitis B: a clinical dilemma. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2011;7:511-516.
- 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;116:829-834.
- Tsai SL, Chen PJ, Lai MY, et al. Acute exacerbations of chronic type B hepatitis are accompanied by increased T cell responses to hepatitis B core and e antigens. Implications for hepatitis B e antigen seroconversion. *J Clin Invest* 1992;89:87-96.
- Lee PI, Chang MH, Lee CY, et al. Changes of serum hepatitis B virus DNA and aminotransferase levels during the course of chronic hepatitis B virus infection in children. *Hepatology* 1990;12(4 Pt 1):657-660.
- Lok AS, Lai CL. Acute exacerbations in Chinese patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Incidence, predisposing factors and etiology. *J Hepatol* 1990;10:29-34.
- McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009;49(5 Suppl):S45-S55.
- Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *J Hepatol* 2002;36:543-546.
- Zacharakis GH, Koskinas J, Kotsiou S, et al. Natural history of chronic HBV infection: a cohort study with up to 12 years follow-up in North Greece (part of the Interreg I-II/EC-project). *J Med Virol* 2005;77:173-179.
- de Franchis R, Meucci G, Vecchi M, et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med* 1993;118:191-194.
- Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003;23:47-58.
- 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;123:1084-1089.
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-662.
- Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;35:1522-1527.
- Funk ML, Rosenberg DM, Lok AS. World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *J Viral Hepat* 2002;9:52-61.
- Lok AS, Akarca U, Greene S. Mutations in the pre-core region of hepatitis B virus serve to enhance the stability of the secondary structure of the pre-genome encapsidation signal. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:4077-4081.
- Okamoto H, Tsuda F, Akahane Y, et al. Hepatitis B virus with mutations in the core promoter for an e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen. *J Virol* 1994;68:8102-8110.
- Croagh CM, Bell SJ, Slavin J, et al. Increasing hepatitis B viral load is associated with risk of significant liver fibrosis in HBeAg-negative but not HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Liver Int* 2010;30:1115-1122.
- Yoo BC, Park JW, Kim HJ, Lee DH, Cha YJ, Park SM. Precore and core promoter mutations of hepatitis B virus and hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B in Korea. *J Hepatol* 2003;38:98-103.

24. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008;49:652-657.
25. Chu CM, Liaw YF. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: appreciably high rates during a long-term follow-up. *Hepatology* 2007;45:1187-1192.
26. Liu J, Yang HI, Lee MH, et al. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study. *Gastroenterology* 2010;139:474-482.
27. Kim GA, Lee HC, Kim MJ, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma after HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients: a need for surveillance. *J Hepatol* 2015;62:1092-1099.
28. Seto WK, Wong DK, Fung J, et al. Linearized hepatitis B surface antigen and hepatitis B core-related antigen in the natural history of chronic hepatitis B. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:1173-1180.
29. Kim DY, Ahn SH, Lee HW, et al. Clinical course of virologic breakthrough after emergence of YMDD mutations in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Intervirology* 2008;51:293-298.
30. Yip TC, Chan HL, Wong VW, Tse YK, Lam KL, Wong GL. Impact of age and gender on risk of hepatocellular carcinoma after hepatitis B surface antigen seroclearance. *J Hepatol* 2017;67:902-908.
31. Andreani T, Serfaty L, Mohand D, et al. Chronic hepatitis B virus carriers in the immunotolerant phase of infection: histologic findings and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:636-641.
32. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560-1599.
33. Wong GL. Management of chronic hepatitis B patients in immunotolerant phase: what latest guidelines recommend. *Clin Mol Hepatol* 2018;24:108-113.
34. Chan HL, Chan CK, Hui AJ, et al. Effects of tenofovir disoproxil fumarate in hepatitis B e antigen-positive patients with normal levels of alanine aminotransferase and high levels of hepatitis B virus DNA. *Gastroenterology* 2014;146:1240-1248.
35. Wong VW, Hui AJ, Wong GL, et al. Four-year outcomes after cessation of tenofovir in immune-tolerant chronic hepatitis B patients. *J Clin Gastroenterol* 2018;52:347-352.
36. Kim GA, Lim YS, Han S, et al. High risk of hepatocellular carcinoma and death in patients with immune-tolerant-phase chronic hepatitis B. *Gut* 2018;67:945-952.
37. Sinn DH, Lee JH, Kim K, et al. A novel model for predicting hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B and normal alanine aminotransferase levels. *Gut Liver* 2017;11:528-534.
38. Kim MN, Kim SU, Kim BK, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with transient elastography-defined subclinical cirrhosis. *Hepatology* 2015;61:1851-1859.
39. Chang Y, Choe WH, Sinn DH, et al. Nucleos(t)ide analogue treatment for patients with hepatitis B virus (HBV) e antigen-positive chronic HBV genotype C infection: a nationwide, multicenter, retrospective study. *J Infect Dis* 2017;216:1407-1414.
40. Lok AS, McMahon BJ, Brown RS Jr, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016;63:284-306.
41. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG clinical guideline: evaluation of abnormal liver chemistries. *Am J Gastroenterol* 2017;112:18-35.
42. Lee JK, Shim JH, Lee HC, et al. Estimation of the healthy upper limits for serum alanine aminotransferase in Asian populations with normal liver histology. *Hepatology* 2010;51:1577-1583.
43. Prati D, Taioli E, Zanella A, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002;137:1-10.
44. Chung WG, Kim HJ, Choe YG, et al. Clinical impacts of hazardous alcohol use and obesity on the outcome of entecavir therapy in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B infection. *Clin Mol Hepatol* 2012;18:195-202.
45. Chao DT, Lim JK, Ayoub WS, Nguyen LH, Nguyen MH. Systematic review with meta-analysis: the proportion of chronic hepatitis B patients with normal alanine transaminase ≤ 40 IU/L and significant hepatic fibrosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:349-358.
46. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD, American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49:1017-1044.
47. Korean Association for the Study of the Liver. KASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2016;22:18-75.
48. Song BC, Cho YK, Jwa H, et al. Is it necessary to delay antiviral therapy for 3-6 months to anticipate HBeAg seroconversion in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B in endemic areas of HBV genotype C? *Clin Mol Hepatol* 2014;20:355-360.
49. Kim HS, Kim HJ, Shin WG, et al. Predictive factors for early HBeAg seroconversion in acute exacerbation of patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136:505-512.
50. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
51. Paik N, Sinn DH, Lee JH, et al. Non-invasive tests for liver disease severity and the hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients with low-level viremia. *Liver Int* 2018;38:68-75.
52. Nam SW, Jung JJ, Bae SH, et al. Clinical outcomes of delayed clearance of serum HBsAg in patients with chronic HBV infection. *Korean J Intern Med* 2007;22:73-76.
53. Cao Z, Liu Y, Ma L, et al. A potent hepatitis B surface antigen response in subjects with inactive hepatitis B surface antigen carrier treated with pegylated-interferon alpha. *Hepatology* 2017;66:1058-1066.
54. de Niet A, Jansen L, Stelma F, et al. Peg-interferon plus nucleotide analogue treatment versus no treatment in patients with chronic hepatitis B with a low viral load: a randomised controlled, open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:576-584.
55. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013;381:468-475.
56. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;52:886-893.
57. Lee J, Sinn DH, Kim JH, et al. Hepatocellular carcinoma risk of compensated cirrhosis patients with elevated HBV DNA levels according to serum aminotransferase levels. *J Korean Med Sci*

- 2015;30:1618-1624.
58. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-398.
59. Sinn DH, Lee J, Goo J, et al. Hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B virus-infected compensated cirrhosis patients with low viral load. *Hepatology* 2015;62:694-701.
60. Cho YY, Lee JH, Chang Y, et al. Comparison of overall survival between antiviral-induced viral suppression and inactive phase chronic hepatitis B patients. *J Viral Hepat* 2018;25:1161-1171.
61. Suk KT, Baik SK, Yoon JH, et al. Revision and update on clinical practice guideline for liver cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2012;18:1-21.
62. Jang JW, Choi JY, Kim YS, et al. Long-term effect of antiviral therapy on disease course after decompensation in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *Hepatology* 2015;61:1809-1820.
63. Shim JH, Lee HC, Kim KM, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:176-182.
64. Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology* 2002;123:719-727.