

만성 B형간염 환자에서 항바이러스 치료 중 혈청 HBV DNA 및 HBsAg 정량의 새로운 이해

조유경, 송병철

제주대학교 의학전문대학원 내과학교실

New Insight for HBV DNA and HBsAg Quantitation during Antiviral Therapy in Patients with Chronic Hepatitis B

Yoo-Kyung Cho and Byung-Cheol Song

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

Over the past decade, advances in the antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B have enabled the sustained suppression of hepatitis B viral replication and the prevention of progressive liver disease. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) has been used to diagnose patients with hepatitis B virus infection. Recently, test for quantitative HBsAg titers are available and on-treatment HBsAg quantitations are used to predict treatment outcome. Serum HBV DNA levels have been shown to predict natural course of chronic hepatitis B infection. The HBV DNA levels have been reported to be positively correlated with the development of cirrhosis, hepatocellular carcinoma and related death. The baseline and on-treatment levels of HBV DNA are important factors for predicting treatment outcomes. In this article, we will discuss the role of HBV DNA and HBsAg quantitation during antiviral therapy. (*Korean J Gastroenterol* 2011;57:144-149)

Key Words: Chronic hepatitis B; Hepatitis B virus DNA; Hepatitis B surface antigens

서론

B형간염바이러스(hepatitis B virus, HBV)는 세계적인 공중보건학적 문제로 약 20억 인구가 감염되어 있으며, 감염된 환자 중 약 3억 5천만 명에서 만성 B형간염, 간경변증, 간세포암 등 진행성 간질환을 앓고 있다.¹ 국내에서 1983년 B형간염 예방접종이 상용화되고 1995년부터 영유아 대상 정기 예방접종사업이 시행됨에 따라 B형간염 유병률은 1980년대 8.3-8.6%에서 최근에는 3.7%까지 감소하였으나^{2,3} 아직까지도 간경변증, 간세포암의 가장 흔한 원인이다.

만성 B형간염에서 혈청 HBV DNA와 비례하여 간경변증이나 간세포암으로 진행 위험이 증가하며 간질환으로 인한 사망률도 증가하는 것으로 알려져 있다.^{4,6} 따라서 만성 B형간염

의 치료 목표는 B형간염바이러스의 증식을 지속적으로 억제하여 생화학적 간기능정상화와, 조직학적 염증 소견의 호전을 통해 간경변증으로 진행을 예방하고 간세포암의 발생을 줄이는 것이다.^{7,8}

최근에 만성 B형간염 환자에서 혈청 HBV DNA 및 혈청 HBsAg 정량 검사가 항바이러스 치료 반응을 예측하는 중요한 지표임을 보여 주는 연구 결과들이 발표되고 있다. 따라서 이번 총설에서는 이들에 대한 최근의 연구 결과들을 다루고자 한다.

HBV DNA

치료 전 혈청 HBV DNA는 만성 B형간염의 향후 치료 효

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 송병철, 690-716, 제주도 제주시 아라동 1번지, 제주대학교 의학전문대학원 내과학교실

Correspondence to: Byung-Cheol Song, Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, 1, Ara-dong, Jeju 690-716, Korea. Tel: +82-64-717-1060, Fax: +82-64-717-1131, E-mail: drsong@jejunu.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

과를 예측하는 가장 중요한 인자이며 치료 중 HBV DNA치의 변화는 항바이러스 치료 효과 및 내성을 예측하는 가장 중요한 인자로 알려져 있다. 최근에 시행된 30세 이상의 환자들을 대상으로 한 대규모 전향 연구들에서 진단 시 혈중 HBV DNA치가 증가할수록 간경변증 및 간세포암의 위험도가 증가하고, 간질환에 의한 사망률도 증가한다는 보고가 있어 혈중 HBV DNA치는 간질환의 진행에 매우 중요한 지표가 된다 (Table 1).⁴⁻⁶ 이들 연구에서 HBV DNA치가 2,000 IU/ml (10,000 copies/ml) 이상인 경우 간경변증으로 진행 및 간세포암의 발생 위험이 증가하였다. 또한 추적 중 HBV DNA가 2,000 IU/ml 이하로 감소하는 경우 간세포암의 발생이 현저히 감소되었으므로 최근 가이드라인에서는 HBV DNA치가 2,000 IU/mL 이상이면 치료를 권장하고 있다.⁷ 그러나 최근에 추가적인 분석에서 HBV DNA치가 2,000 IU/mL 이하인 환자에서도 HBsAg이 음성인 환자에서 비해서 간세포암으로 인한 사망률이 4.6배, 간질환으로 인한 사망률이 2.1배로 보고되어⁹ 향후 치료를 시작하는 HBV DNA치의 기준에 대해서는 새로운 기준이 필요하다고 생각된다.

치료 전 HBV DNA는 만성 B형간염 환자에서 페그인터페론과 경구용 항바이러스 제제의 치료 반응을 예측할 수 있는 중요한 인자들(HBV DNA, ALT, HBV 유전자형 등) 중의 하나로 특히, HBV DNA치가 낮을수록 HBeAg 혈청전환율이 더 높다.⁷ 또한 만성 B형간염 환자에서 항바이러스 치료 중 HBV DNA 모니터링의 역할이 중요시되고 있는데, 159명의 중국인 HBeAg 양성 만성 B형간염 환자를 대상으로 라미부

딘을 평균 29.6개월 치료하였을 때 치료 24주 HBV DNA가 음성(<200 copies/mL)인 경우 8.3%에서 내성이 발생하였으나, HBV DNA가 양성인 경우에는 59.9%의 환자에서 내성이 발생하였다.¹⁰ 또한 만성 B형간염 환자를 대상으로 시행된 텔비부딘과 라미부딘의 치료효과의 비교 연구에서도 치료 24주 HBV DNA양이 낮을수록 치료 1년 시점에서 임상 결과가 호전되었다(Table 2).^{11,12} 라미부딘 내성 만성 B형간염 환자에서 엔테카비어 치료를 하는 경우에도 24주 HBV DNA 반응이 장기적으로 항바이러스 치료 효과에 영향을 미치는 주요한 인자였다.¹³ 따라서 현재까지 연구 결과들을 바탕으로 경구용 핵산 유사체를 사용하여 24주에 바이러스 반응(HBV DNA <60 IU/mL 혹은 300 copies/mL)을 보이는 경우 사용 중인 항바이러스 제제를 지속 사용한다. 24주에 바이러스 반응이 없는 경우에는 항바이러스 역가가 중등도인 라미부딘 혹은 텔비부딘으로 치료를 하는 경우에는 강력한 약제(엔테카비어 혹은 테노포비어)로 전환하거나 교차 내성이 없는 약제를 추가할 것을 권장하고 있다.¹⁴ 엔테카비어 혹은 테노포비어처럼 항바이러스 제제의 역가가 크고 유전자 장벽이 높은 약제를 사용하는 경우에는 정기적으로 HBV DNA치를 추적 관찰하면서 48주까지 사용하기를 권장하고 있다.^{7,14}

만성 B형간염 환자에서 페그인터페론 치료 시에도 치료 중 HBV DNA 모니터링이 치료의 결과를 예측할 수 있다고 보고되고 있다. HBeAg 양성 만성 B형간염 환자에서 페그인터페론 치료 12주에 HBV DNA치가 20,000 IU/mL 미만인 경우 HBeAg 혈청전환율이 50%이며 HBeAg 음성 간염 환자에서

Table 1. Relative Risks of Liver Cirrhosis, Hepatocellular Carcinoma and Death Depending on Serum HBV DNA

| Serum HBV DNA (copies/mL) | Liver cirrhosis | HCC | HCC-related death | Liver cirrhosis-related death |
|----------------------------------|-----------------|-----------------|-------------------|-------------------------------|
| <300 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 300-10 ⁴ | 1.4 (0.9-2.2) | 1.0 (0.5-2.2) | 0.7 (0.3-1.9) | 5.3 (0.7-43.5) |
| 10 ⁴ -10 ⁵ | 2.5 (1.6-3.8) | 2.7 (1.3-6.6) | 2.1 (0.9-5.0) | 7.6 (0.9-63.1) |
| 10 ⁵ -10 ⁶ | 5.9 (3.9-14.4) | 8.9 (4.6-17.6) | 6.9 (3.1-15.4) | 11.1 (1.3-94.4) |
| ≥10 ⁶ | 9.8 (6.7-14.4) | 10.7 (5.7-20.1) | 5.7 (2.4-13.6) | 15.6 (1.8-134.7) |

HCC, hepatocellular carcinoma.
95% confidence intervals; 5 copies/mL corresponds to 1 IU/mL.

Table 2. Effect of Early Viral Suppression (24 Week) on 1 Year Treatment Outcomes in HBeAg-positive Chronic Hepatitis B Patients Treated with Lamivudine or Telbivudine

| Serum HBV DNA at 24 week (copies/mL) | Percentage response at 1 year | | | |
|--------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|----------------------------------|----------------|
| | HBV DNA PCR-negative | Normalization of ALT (%) | HBeAg loss or seroconversion (%) | Resistance (%) |
| Not detected (<300 copies/mL) | 90-100 | 90 | 41-43 | 0-2 |
| <3 log | 62-89 | 88-89 | 26-35 | 0-6 |
| 3-4 log | 24-80 | 71-80 | 10-13 | 12-19 |
| >4 log | 7-54 | 54-56 | 4-7 | 15-26 |

는 50% 정도에 지속적인 바이러스 반응을 보인다.⁷ 따라서 항바이러스 치료 중 정기적인 HBV DNA를 1-3개월 간격으로 추적하는 것이 치료의 효과 및 내성을 예측하는데 매우 유용하다.

HBsAg

HBsAg은 HBV의 질량 대비 70% 정도를 차지하는 주요 구조 단백질로 HBV 감염의 혈청학적 표지자이다.¹⁵ 만성 B형간염의 자연 경과 중 HBsAg 소실이 되는 경우, HBV에 의한 재발이 거의 없으며 HBsAg 혈청소실된 후 평균 5년 이상 추적한 연구의 결과들은 HCV, HDV 동반감염이 되었거나 이미 간경변증이 있던 경우이거나 고령이었던 경우(45세 이상)를 제외하고는 간경변증으로 진행 혹은 간세포암의 발생은 거의 없었다.¹⁶⁻¹⁹ 따라서 자연 경과 중 HBsAg 혈청소실은 대부분의 경우에 만성 B형간염의 완쾌를 의미한다. 이러한 자연경과를 고려하였을 때 항바이러스 치료 시 HBsAg 혈청소실은 가장 이상적인 치료 종료 시점이 될 것으로 생각된다.

자연 경과 중 매년 HBsAg 혈청 소실율은 매년 0.5-3%로 보고되었다.²⁰⁻²² 비증식 B형간염바이러스 보유(inactive HBsAg carrier) 환자를 장기간 추적 시 HBsAg 자연 혈청소실율은 10년에 8.1%, 20년에 24.9%, 25년에 44.7%의 환자에서 관찰되었다는 연구 결과가 발표되었다.²⁰ 페그인터페론 및 경구용 핵산 유사체, 특히 엔테카비어 혹은 테노포비어같은 강력한 항바이러스 제제 사용 시 치료 기간이 길어질수록 HBsAg 소실률이 3%에서 8%까지 상승한다는 보고는 매우 고무적이라고 할 수 있다.²³⁻²⁶ 따라서 자연경과 중 혹은 항바이러스제제 치료로 장기간 바이러스 증식이 억제되는 경우 상당수의 환자에서 HBsAg이 소실될 가능성이 있음을 추정할 수 있다. 그럼에도 불구하고 현재까지 사용 가능한 항바이러스 제제는 단기간 사용 시 HBsAg 혈청소실률이 매우 낮기 때문에 치료의 종료시점으로 설정하는 데는 한계가 있어 현재 대부분의 권고 지침에서는 HBsAg 혈청소실을 치료의 1차 목표로 정하고 있지 않다.^{7,8,27}

최근에 혈청 HBsAg 정량 검사를 통한 HBsAg의 임상적 유용성에 대한 많은 연구가 이루어지고 있다. 만성 B형간염 환자에서 혈청 HBsAg 정량치는 간세포 핵 내에 존재하는 cccDNA (covalently closed circular DNA)와 상관관계가 매우 높다고 보고되었다.²⁸⁻³⁰ 따라서 혈청 HBsAg 정량은 침습적인 간생검 없이 간단한 방법으로 간 내 cccDNA의 표지자로 평가되고 있다.

최근에 중국인 만성 B형간염 환자 117명을 대상으로 자연 경과 중 간염의 병기에 따른 HBsAg 양의 차이 및 이후 약 8년간 HBsAg 양의 변화를 추적 결과가 보고되었다.³¹

HBeAg 양성인 환자(n=49)에서 음성인 환자(n=68)보다 HBsAg치가 높게 나타났다. 특히 만성 B형간염의 자연 경과 중에서 HBsAg치는 면역관용기에서 가장 높은 것으로 보고되었다. 추적 기간 중 HBsAg치의 중앙값의 변화는 면역관용기 환자인 경우 매년 0.006 log IU씩 감소하였고, HBeAg 양성 환자에서 매년 0.021 log IU/mL, HBeAg 음성 환자에서 0.041 log IU/mL, 비증식 B형간염바이러스 보유에서 0.043 log IU/mL씩 감소하여 비교적 HBsAg치는 HBe항원 양성인 환자에서는 안정적인 반면, HBeAg 음성인 환자에서는 점진적으로 감소하는 경향을 보였다. 추적 기간 중 22명(17%)의 환자에 1 log IU/mL 이상의 HBsAg치 감소를 보였다. 1 log IU/mL 이상의 HBsAg치 감소를 보인 22명의 환자 중 8명은 HBsAg이 소실되었다. 이러한 결과는 자연 경과 중 HBsAg의 1 log IU/mL 이상의 감소는 면역 조절능이 호전되어 향후 HBsAg 자연 소실될 가능성이 높음을 시사한다.

혈청 HBsAg양은 항바이러스 치료 반응과도 연관성이 있는 것으로 보고되고 있는데 항바이러스 치료 중 혈청 HBsAg 감소 정도가 간세포 내의 cccDNA 감소와 높은 상관관계가 있음이 보고되었다.^{28,32-34} 페그인터페론과 아데포비어 48주 병합요법에서 치료 전 HBsAg양은 HBeAg 혈청전환 및 바이러스 반응에는 차이가 없다고 보고가 있었으나,²⁸ 이후 연구 결과들에서는 페그인터페론(±라미부딘) 치료를 시행받은 만성 B형간염 환자에서 치료 전 혈청 HBsAg치가 HBeAg 혈청전환과 연관성이 있음을 보고하였다.^{32,35} 또한 페그인터페론(32주 치료)과 라미부딘(52주 및 104주 치료) 병합치료를 시행 받은 85명의 HBeAg 양성 환자를 대상으로 전향적으로 추적한 연구에서 5년째 바이러스 반응(HBeAg 혈청전환과 HBV DNA <10,000 copies/mL)을 보인 환자에서 바이러스 반응이 없는 환자보다 치료 종료 시 HBsAg양이 유의하게 낮게 나타났다고 보고하였다(중앙값 1,431 IU/mL vs. 2,689 IU/mL).³⁶ 따라서 치료 전 혹은 치료 종료 시 HBsAg 양이 HBeAg 혈청전환 혹은 지속적인 바이러스 반응과 연관이 있는 것으로 생각된다.

Moucarri 등³⁷은 48주 페그인터페론 치료를 받은 48명의 HBeAg 음성 환자에서 조기 HBsAg 감소가 지속 바이러스 반응을(정의: 치료 종료 24주 후 HBV DNA <70 copies/mL) 예측할 수 있음을 보고하였다. 이 연구에 의하면 치료 기간 중 HBV DNA 감소는 지속 바이러스 반응군과 비반응군에서 별다른 차이가 없었으나 HBsAg 감소는 지속 바이러스 반응군과 비반응군에서 현격한 차이를 보여 HBsAg 감소가 지속적 바이러스 반응을 예측할 수 있음을 확인하였다. 12주에 0.5 log IU/mL 이상, 24주에 1 log IU/mL 이상 감소하는 경우를 기준으로 설정하였을 때 지속 바이러스 반응의 양성예측도는 89%와 92%이고 음성 예측도는 92%와 97%로 보고하였

다(Table 3). 따라서 연구자들은 페그인터페론 치료 12주에 HBsAg이 0.5 log IU/mL 이상 감소하면 치료를 계속하고 24주에 HBsAg이 1 log IU/mL 이상 감소하지 않으면 치료를 중단할 것을 권장하고 있다.

Sonneveld 등³⁸의 연구에 의하면 페그인터페론(±라미부딘)으로 52주 치료를 받은 221명의 HBeAg 양성 환자를 대상으로 시행한 연구에서 치료 반응(정의: 치료 종료 26주 후 HBeAg 혈청소실과 HBV DNA <10,000 copies/mL)있는 환자군에서 치료 반응이 없는 환자군에 비해서 치료 52주에 HBsAg 양은 현저히 낮았다고 보고하였다(3.3 vs. 0.7 log IU/mL). 또한 페그인터페론 치료 12주에 혈청 HBsAg 양이 치료 전에 비해 감소하지 않는 경우 치료에 반응하지 않을 확률이 97%라고 보고하였다(Table 4). 따라서 연구자들은 HBeAg 양성 환자에서 치료 12주에 HBsAg 감소가 없으면 페그인터페론 치료 중단을 권장하고 있다.

그러나, 경구용 항바이러스 제제의 경우 HBsAg 정량 검사의 의미에 대한 연구는 아직 미흡한 실정이다. 라미부딘 단독 치료의 경우 치료 중 HBsAg 감소는 관찰되지 않거나 경미하여 치료 반응을 예측하기 어려웠다.^{39,40} 반면 엔테카비어나 텔비부딘의 경우 HBsAg 감소가 HBeAg 혈청소실이나 HBsAg의 혈청소실을 예측할 수 있는 것으로 보고되었다.^{34,41,42} 162명의 HBeAg 양성 환자를 대상으로 텔비부딘 치료 24주 및 치료 1년 시점에서 HBsAg 감소 정도가 치료 3년 시점에서 HBsAg 소실을 예측할 수 있다는 보고되었는데, 텔비부딘 치료 24주에 HBsAg이 0.5 log IU/mL 이상 감소한 경우는 치료 3년 시점에서 13%에서 HBsAg이 소실되었으나, HBsAg이 변화가 없던 군에서는 한 명에서도 HBsAg 소실이 발생하지 않았다. 1년 시점에서 HBsAg 감소가 1 log IU/mL 이상인 경우에는 3년 시점에서 25%의 환자에서 HBsAg 소실이 있었으나 변화가 없던 군에서는 한 명에서도 HBsAg 소실이 없었

Table 3. Predictive Values of SVR^a Depending on HBsAg Decline at Week 12 and Week 24 Treated with Peginterferon in Patients with HBeAg Negative Chronic Hepatitis B

| HBsAg decline | Week 12 | | | Week 24 | | | |
|----------------|--------------|----------------------|---------|---------------|--------------|---------|---------|
| | All patients | SVR ^a (%) | | HBsAg decline | All patients | SVR (%) | |
| | | Yes | No | | | Yes | No |
| ≥0.5 log IU/mL | 9 | 8 (89) | 1 (11) | ≥1 log IU/mL | 12 | 11 (92) | 1 (9) |
| <0.5 log IU/mL | 39 | 4 (1) | 35 (90) | <1 log IU/mL | 36 | 1 (3) | 35 (97) |

^aSVR: sustained virological response defined as undetectable serum HBV DNA (<70 copies/mL) 24 weeks after treatment.

Table 4. Predictive Values of SVR^a Depending on HBsAg Decline at Week 12 and Week 24 Treated with Peginterferon in Patients with HBeAg-positive Chronic Hepatitis B

| HBsAg decline | Week 12 | | | Week 24 | | | |
|--------------------------|--------------|----------------------|----------|---------------|--------------|---------|----------|
| | All patients | SVR ^a (%) | | HBsAg decline | All patients | SVR (%) | |
| | | Yes | No | | | Yes | No |
| Any decline ^b | | | | Any decline | | | |
| Yes | 139 | 35 (25) | 104 (75) | Yes | 158 | 36 (23) | 122 (77) |
| No | 63 | 2 (3) | 61 (97) | No | 51 | 4 (8) | 47 (92) |

^aSVR: sustained virological response defined as HBeAg loss with HBV DNA <10,000 copies/mL at 26 weeks after treatment.

^bAny decline was defined as any decrease in serum HBsAg level from baseline.

Table 5. HBsAg Loss in Total Population at Year 3 of Telbivudine Therapy according to HBsAg Decline at 24 Week and 1 Year

| HBsAg decline | Week 24 | | 1 year | |
|-----------------|--------------|------------------------------|---------------|------------------------------|
| | All patients | Patients with HBsAg loss (%) | HBsAg decline | Patients with HBsAg loss (%) |
| ≥0.5 log IU/mL | 53 | 7 (13) | ≥1 log IU/mL | 8 (25) |
| 0-0.5 log IU/mL | 48 | 2 (4) | 0-1 log IU/mL | 1 (1) |
| ≤0 log IU/mL | 61 | 0 (0) | ≤0 log IU/mL | 0 (0) |
| p-value | | p=0.0024 | | p<0.0001 |

다(Table 5). 반면에 HBsAg 감소와 HBeAg 혈청전환과는 연관이 없었다.³⁴

현재까지 페그인터페론과 경구용 항바이러스 제제 치료 시 약제간 HBsAg 감소의 차이를 직접 비교한 연구는 희박하다. 최근에 Reijnders 등⁴³은 200명의 만성 B형간염 환자 (HBeAg 양성 94명, HBeAg 음성 106명)를 대상으로 페그인터페론과 엔테카비어 치료 시 HBsAg의 변화를 비교하였다. 치료 48주에 HBsAg의 감소 정도는 페그인터페론 치료 시에 엔테카비어에 비해 감소 정도가 컸다(0.94 log IU/mL vs. 0.38 log IU/mL). 흥미로운 사실은 HBeAg 양성 환자에서는 페그인터페론 치료 시에는 혈청 ALT치가 정상의 2배 이상 상승한 경우와 2배 이하인 경우에 HBsAg이 감소 정도가 비슷하였으나 (0.94 log IU/mL vs. 0.90 log IU/mL) 엔테카비어 치료 군에서는 ALT치가 정상의 2배 이상 상승한 경우와 2배 이하인 경우에 HBsAg 감소 정도가 현격하게 차이가 있었다(1.03 log IU/mL vs. 0.03 log IU/mL). 그러나 HBeAg 음성 만성 B형간염 환자에서는 혈청 ALT치에 상관없이 HBsAg이 치료 약제의 종류에 관계없이 감소하였다. 이는 만성 B형간염 환자에서 항바이러스 치료 시 HBeAg 양성과 음성 환자에서 HBsAg의 반응이 다르고 또한 치료 약제의 작용 기전에 따라 HBsAg 반응이 다를 수 있음을 시사한다. 이러한 차이의 기전에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론

혈청 HBsAg은 HBV 감염의 진단에 필수적인 검사 방법일 뿐만 아니라 정량 검사는 항바이러스 제제의 치료 효과를 예측할 수 있는 중요한 지표로 생각된다. HBV DNA 정량은 HBV의 자연 경과 중 질병의 진행과 연관된 지표이며 HBsAg 정량 검사와 함께 항바이러스 제제 치료 효과를 예측할 수 있는 중요한 지표로 생각된다. 경구용 항바이러스 제제 사용 중 24주(약제에 따라 48주)에 바이러스 반응이 없는 경우 더욱 강력한 약제로 전환하거나 교차 내성이 없는 약제 추가를 고려해야 할 것이다. 또한 일부 경구용 핵산 유사체(예, 텔비부딘)인 인 경우 24주 HBsAg 감소가 HBeAg 혈청전환 및 HBsAg 소실을 예측할 수 있다. 페그인터페론 사용 중에는 12-24주에 HBsAg 감소가 일정한 수준(이에 대한 기준치가 아직은 정해지지 않음) 이하로 감소하지 않으면 치료 반응을 거의 기대할 수 없고 페그인터페론의 부작용을 고려하여 치료를 중단 하고 경구용 핵산 유사체로 전환을 고려해 볼 수 있을 것으로 생각된다. 반면에 페그인터페론 치료 중 HBsAg이 감소하는 경우는 페그인터페론 치료를 지속할 수 있음을 의미한다. 따라서 항바이러스 제제 치료 중 HBsAg 정량 및 HBV DNA의 정기적인 모니터링은 치료 반응에 바탕을 둔 맞춤형

료의 한 방법으로 이용할 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11:97-107.
2. Chae HB, Kim JH, Kim JK, Yim HJ. Current status of liver diseases in Korea: hepatitis B. *Korean J Hepatol* 2009;15(Suppl 6):S13-S24.
3. Jeong S, Yim HW, Bae SH, Lee W. Changes of hepatitis B surface antigen seroprevalence in Korea, 1998-2005. *Korean J Epidemiol* 2008;30:119-127.
4. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al; REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
5. Iloeje UH, Yang HI, Jen CL, et al; Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-Hepatitis B Virus Study Group. Risk and predictors of mortality associated with chronic hepatitis B infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:921-931.
6. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ; Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-In HBV (the REVEAL-HBV) Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-686.
7. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-242.
8. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45:507-539.
9. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, et al; Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer in HBV (REVEAL-HBV) Study Group. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology* 2010;138:1747-1754.
10. 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;34:785-791.
11. Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007;357: 2576-2588.
12. Lai CL, Leung N, Teo EK, et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2005;129: 528-536.
13. Sherman M, Yurdaydin C, Simsek H, et al; A1463026 Benefits of Entecavir for Hepatitis B Liver Disease (BEHoLD) Study Group. Entecavir therapy for lamivudine-refractory chronic hepatitis B: improved virologic, biochemical, and serology outcomes through 96 weeks. *Hepatology* 2008;48:99-108.
14. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the

- United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:936-962.
15. Park JH. Hepatitis B virus surface antigen: a multifaceted protein. *Korean J Hepatol* 2004;10:248-259.
 16. Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, et al. Long-term outcome after hepatitis B surface antigen seroclearance in patients with chronic hepatitis B. *Am J Med* 2006;119:71.e9-e16.
 17. 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.
 18. Yuen MF, Wong DK, Sablon E, et al. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in the Chinese: virological, histological, and clinical aspects. *Hepatology* 2004;39:1694-1701.
 19. Ahn SH, Park YN, Park JY, et al. Long-term clinical and histological outcomes in patients with spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance. *J Hepatol* 2005;42:188-194.
 20. 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.
 21. Liu J, Yang HI, Lee MH, et al; REVEAL-HBV Study Group. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study. *Gastroenterology* 2010;139:474-482.
 22. Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, 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;21:656-666.
 23. Gish RG, Chang TT, Lai CL, et al. Loss of HBsAg antigen during treatment with entecavir or lamivudine in nucleoside-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2010;17:16-22.
 24. Gish RG, Lok AS, Chang TT, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007;133:1437-1444.
 25. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011;140:132-143.
 26. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-2695.
 27. Lee KS, Kim DJ; Guideline Committee of the Korean Association for the Study of the Liver. Management of chronic hepatitis B. *Korean J Hepatol* 2007;13:447-488.
 28. Wursthorn K, Lutgehetmann M, Dandri M, et al. Peginterferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006;44:675-684.
 29. Chen CH, Lee CM, Wang JH, Tung HD, Hung CH, Lu SN. Correlation of quantitative assay of hepatitis B surface antigen and HBV DNA levels in asymptomatic hepatitis B virus carriers. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1213-1218.
 30. Su TH, Hsu CS, Chen CL, et al. Serum hepatitis B surface antigen concentration correlates with HBV DNA level in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2010;15:1133-1139.
 31. Chan HL, Wong VW, Wong GL, Tse CH, Chan HY, Sung JJ. A longitudinal study on the natural history of serum hepatitis B surface antigen changes in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;52:1232-1241.
 32. Chan HL, Wong VW, Tse AM, et al. Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1462-1468.
 33. Thompson AJ, Nguyen T, Iser D, et al. Serum hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers: disease phase influences correlation with viral load and intrahepatic hepatitis B virus markers. *Hepatology* 2010;51:1933-1944.
 34. Wursthorn K, Jung M, Riva A, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen decline during 3 years of telbivudine treatment in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatology* 2010;52:1611-1620.
 35. Tangkijvanich P, Komolmit P, Mahachai V, Sa-nguanmoo P, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Low pretreatment serum HBsAg level and viral mutations as predictors of response to PEG-interferon alpha-2b therapy in chronic hepatitis B. *J Clin Virol* 2009;46:117-123.
 36. Wong VW, Wong GL, Yan KK, et al. Durability of peginterferon alfa-2b treatment at 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:1945-1953.
 37. Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* 2009;49:1151-1157.
 38. Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA, Hansen BE, Janssen HL. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology* 2010;52:1251-1257.
 39. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:1141-1150.
 40. Manesis EK, Hadziyannis ES, Angelopoulou OP, Hadziyannis SJ. Prediction of treatment-related HBsAg loss in HBeAg-negative chronic hepatitis B: a clue from serum HBsAg levels. *Antivir Ther* 2007;12:73-82.
 41. Cai W, Xie Q, An B, et al. On-treatment serum HBsAg level is predictive of sustained off-treatment virologic response to telbivudine in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. *J Clin Virol* 2010;48:22-26.
 42. Jung YK, Kim JH, Lee YS, et al. Change in serum hepatitis B surface antigen level and its clinical significance in treatment-naïve, hepatitis B e antigen-positive patients receiving entecavir. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:653-657.
 43. Reijnders JG, Rijckborst V, Sonneveld MJ, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen differ between treatment with peginterferon and entecavir. *J Hepatol* 2011;54:449-454.