

REVIEW ARTICLE

## 항바이러스 치료의 장기 효과: 사망 및 간암 발생 관련

이현웅

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 내과

### Long Term Efficacy of Antiviral Therapy: Mortality and Incidence of Hepatocellular Carcinoma

Hyun Woong Lee

Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Multiple studies have shown that oral antiviral therapies reduced the incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) and improved the survival of patients with chronic hepatitis B when compared with that of untreated patients. In particular, entecavir and tenofovir share the qualities of high efficacy in reducing the HBV DNA levels, and they have excellent tolerability and safety. These drugs modified the natural history of liver fibrosis, improve liver function, decrease the incidence of HCC, decrease the need for liver transplantation, and improve survival. Many studies have suggested that long-term antiviral therapy reduces the risk of HCC and liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis. The mechanism of these drugs in reducing the risk of HCC is not clear. This article reviews the mechanisms of carcinogenic HBV by conducting a review of the literature on the efficacy of therapy for reducing the risk of HCC. A few recent articles have suggested that tenofovir offers advantages over entecavir in terms of HCC prevention, but these articles have the inherent limitations of observational data. No other head-to-head randomized trials exist. Further randomized studies would help provide stronger evidence of the association between the type of antiviral agent and the HCC outcomes. Only achieving complete viral eradication from the liver will truly decrease the mortality and incidence of HCC. (Korean J Gastroenterol 2019;74:251-257)

**Key Words:** Antiviral agents; Hepatitis B, chronic; Mortality; Carcinoma, hepatocellular

## 서론

B형간염은 전 세계적으로 3억 5천만 명의 만성 감염자가 있고 매년 60만 명 이상이 관련 질환으로 사망하는 질환이다.<sup>1,2</sup> B형간염 백신이 상용화된 이후, HBV 감염률은 점차 감소하여 2016년 국민건강영양조사에서 HBsAg 양성률은 꾸준히 3.0% 수준을 유지하고 있다.<sup>3</sup> 그러나 우리나라 만성 간염 및 간경변증 환자의 약 70%, 간세포암종 환자의 약 62-75%에서 HBsAg이 검출되는 점을 고려할 때, 만성 B형간염의 임상적 의미가 매우 크다.<sup>4</sup> 특히, 우리나라 만성 B형간염

환자는 대부분 유전자형이 C2형으로,<sup>5</sup> 다른 유전자 형에 비하여 HBeAg 혈청 전환이 늦고<sup>6</sup> pre-core 변이가 흔히 발생하여 HBeAg 혈청 전환이 되어도 바이러스 증식이 지속된다.<sup>7</sup> 더욱 중요한 점은 간경변증 및 간세포암종으로의 진행이 빠르고 인터페론 알파 치료에 대한 효과가 낮으며 항바이러스 치료 종료 후 재발률 또한 높다.<sup>8</sup>

만성 B형간염의 자연 경과 중 우리나라에서 간경변증 발생은 5.1%/년의 빈도로 5년 누적 발생률이 23%, 간세포암종 발생은 0.8%/년의 빈도로 5년 누적 발생률이 3%인 것으로 보고되었다.<sup>9</sup> 간경변증과 간세포암종의 발생에 영향을 미치는 숙

Received November 1, 2019. Revised November 14, 2019. Accepted November 15, 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: 이현웅, 06273, 서울시 강남구 언주로 211, 연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 내과

Correspondence to: Hyun Woong Lee, Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06273, Korea. Tel: +82-2-2019-3315, Fax: +82-2-3463-3882, E-mail: lhwdoc@yuhs.ac, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6958-3035>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

주 요인에는 간경변증, 만성적인 간내 괴사성 염증, 고령, 남성, 간세포암종의 가족력, 다른 종류의 감염 또는 human immunodeficiency virus의 동시 감염이 있고, 바이러스 요인에는 높은 혈청 HBV DNA, 높은 혈청 HBsAg치, HBV 유전자 C형, 특정 유전자 변이 등이 알려져 있다.<sup>10-14</sup> 사회·환경적인 요인에는 만성적인 음주, 대사 증후군, 당뇨, 비만, 흡연 등이 있다. 이에 반하여 커피,<sup>15</sup> 메트포르민,<sup>16</sup> 아스피린<sup>17</sup> 그리고 스타틴이<sup>18</sup> 간세포암종의 위험도를 줄인다고 보고되었다.

현재 항바이러스 치료제로 승인되어 사용되는 약제들은 대부분 유전자 장벽이 높고 안전하며, 내성에 대한 보고가 적은 약제들이다. 엔테카비어(entecavir)와 테노포비어 디소프록실 푸마르산(tenofovir disoproxil fumarate)은 임상 경험이 10년이 넘거나 가까워져서 항바이러스 치료의 장기 효과를 평가한 논문들이 발표되고 있다. 향후에는 안전성을 고려한 약제인 테노포비어 알라페나마이드(tenofovir alafenamide)의 장기 간 치료 효과에 대한 보고도 기대가 된다. 그러나 이러한 항바이러스 치료가 질병의 악화와 진행을 느리게 할 수는 있지만 모든 발생 가능한 합병증을 예방할 수는 없어 정기적인 간세포암종에 대한 감시 검사(surveillance)를 적극적으로 권고하고 있다. 이에, 본 종설에서는 만성 B형간염에 대한 항바이러스 치료제의 장기 효과에 대하여 알아보고자 한다.

## 본 론

### 1. 항바이러스제에 의한 장기 생존 개선

#### 1) 엔테카비어

엔테카비어는 3상 임상 연구에서 장기간 지속적으로 투여 받은 환자 중 약 6년차(중앙값 6년, 범위: 3-7년)의 간 생검 결과를 보유했던 57명 중 96%에서 조직 소견의 호전(Knodell 염증 괴사 지수의 2점 이상 감소 및 Knodell 섬유증 지수가 악화되지 않음)이, 88%의 환자에서 Ishak 섬유증 지수의 1점 이상 개선이 관찰되었다. 57명 중 10명은 Ishak 섬유증 지수가 4점 이상인 간섬유화증 및 간경변증 환자였는데, 10명 모두 Ishak 섬유증 지수가 1점 이상 감소되었다(감소치 중앙값 1.5점). 57명 중 혈청 HBV DNA 불검출률(<300 copies/mL)은 100%였으며, 86%의 환자에서 ALT가 정상화되었다.<sup>19</sup> 특히, 비대상성 간경변증 환자(Child-Turcotte-Pugh score  $\geq 7$ ) 191명을 대상으로 한 3상 임상 연구의 결과에 의하면 약 2/3 환자의 Child-Turcotte-Pugh score가 개선되었으며, 48주째에 Model For End-Stage Liver Disease 점수가 2.6점 감소되었다. 5년간 간세포암종의 누적 발생률은 12%, 사망 누적 발생률은 23%였다.<sup>20</sup>

1,446명의 엔테카비어군과 424명의 대조군을 대상으로 한

후향적-전향적 코호트 연구 결과에서 5년까지 추적 관찰하였을 때 합병증(정맥류 출혈, 복수, 간성혼수, 간신 증후군, 복막염), 간세포암종 발생률과 사망률에서 두 군 간에 차이를 보이지 않았다. 그러나 각 군의 환자들 중 간경변증이 있는 환자들만을 대상으로 하였을 경우 엔테카비어 치료군에서 3년간 합병증 누적 발생률(21.6% vs. 33.9%,  $p=0.001$ ), 5년간 간세포암종 누적 발생률(13.8% vs. 26.4%,  $p=0.036$ ), 5년간 누적 사망률(5.0% vs. 23.3%,  $p<0.001$ )이 의미 있게 감소되었다.<sup>21</sup>

약제별 차이를 비교한 2014년 대표적인 국내 연구에서 5,374명의 만성 B형간염 환자를 대상으로 2,000명은 엔테카비어로 치료하였으며, 3,374명은 라미부딘으로 치료하였다. 간경변증을 동반한 환자에서 엔테카비어 치료 시 라미부딘 치료와 비교하여 사망, 간 이식의 비율이 감소하였다(hazard ratio [HR], 0.42; 95% CI, 0.31-0.57). 그러나 간세포암 발생에 있어서는 두 그룹 간에 차이는 없었다.<sup>22</sup>

472명의 엔테카비어 치료군과 1,143명의 비치료군을 대상으로 한 다른 연구에서는 각각 간경변 환자들이 25%, 17% 포함되었는데, 간경변증이 있는 경우 엔테카비어가 간세포암종 5년 누적 발생률을 의미 있게 낮춘다고(7.0% vs. 38.9%,  $p<0.001$ ) 보고하였다. 이 연구에서는 각 군의 환자들을 간세포암종 발생 위험도 모델 risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B)에 따라 고위험도 군에서는 엔테카비어의 간세포암종 발생 억제율을 보였는데 저위험도군에서는 억제 효과를 보이지 않았다.<sup>23</sup> 엔테카비어 치료를 받은 646명의 환자를 대상으로 한 연구에서 평균 4년간을 관찰하였을 때 간경변증을 동반한 61명 중에서는 8명(13.1%)이, 간경변증이 없는 585명 중에서는 9명(1.5%)이 간세포암종으로 진단되었다. 간경변증이 동반되지 않은 환자를 엔테카비어로 치료 시 REACH-B 모델의 예측값보다 낮은 발생률을 보였다(표준 발생률[standard incidence ratio] 0.37).<sup>24</sup>

간세포암종으로 외과적 절제술 또는 고주파열 치료를 받은 환자 607명을 평균 53.6개월 추적 관찰한 후향적 연구에서는 유전자 장벽이 높은 약제(엔테카비어, 테노포비어)를 투약한 256명과 유전자 장벽이 낮은 약제(라미부딘, 텔비부딘, 클레부딘, 아데포비어)를 투약한 90명, 항바이러스제 투약을 받지 않은 261명의 간세포암종의 재발이 없는 생존율(recurrence free survival, RFS)을 분석하였다. 평균 RFS는 각각 88.2개월, 25.1개월, 29.4개월로 유전자 장벽이 높은 약제를 투약한 군에서 RFS가 통계적으로 의미 있게 길었다( $p<0.001$ ). 다변량 분석에서는 바이러스 돌과 현상이 RFS의 독립적인 위험인자였다(HR, 2.03;  $p=0.007$ ).<sup>25</sup>

#### 2) 테노포비어 디소프록실 푸마르산

총 641명 중 412명을 8년간 장기간 추적 관찰한 테노포비어

연구에 따르면, 266명의 HBeAg 양성 환자와 375명의 HBeAg 음성 환자에서 바이러스 음전율(HBV DNA <400 copies/mL)이 각각 98%, 99%였으며, 31%에서 HBeAg 혈청 전환이 발생하였고, HBeAg 양성에서는 13%에서 HBsAg의 혈청 소실, 10%에서 HBsAg 혈청 전환이 관찰되었다. HBeAg 음성에서는 각각 1.1%, 0.7%에서 HBsAg 혈청 소실과 혈청 전환이 관찰되었다. 전체 환자에서 내성은 관찰되지 않았다.<sup>26,27</sup>

간세포암종 발생률에 있어서 테노포비어를 장기간 치료받은 환자와 항바이러스제 치료를 받지 않는 비치료군의 간세포암종 발생률을 비교하기 위하여 간세포암종 발생 위험 예측 모델인 REACH-B에 대입하여 분석한 결과, 테노포비어를 장기적으로 치료받은 환자의 간세포암종 발생률은 비치료군의 간세포암종 예측 발생률과 비교하여 치료 시작 2년 이후부터 간세포암종 발생이 유의하게 줄기 시작하여, 치료 8년째 테노포비어 치료군의 간세포암종의 표준화 발생률(standardized incidence ratio)은 항바이러스제 치료를 받지 않는 환자군에 비하여 60% (95% CI, 0.199-0.795)가 감소하였다.<sup>28</sup> 다른 연구에서는 테노포비어로 5년 이상 치료한 348명의 환자를 대상으로 하여 치료 전후로 조직 검사를 시행하였을 때, 304명(87%)에서 조직학적인 호전이 관찰되었으며 176명(51%)에서 간섬유화가 호전되었다. 즉, tenofovir disoproxil fumarate 치료로 인한 장기간의 바이러스 억제와 간섬유화와 간경변증의 호전을 유도하였다.<sup>29</sup>

## 2. B형간염 환자에서 간세포암종 발생 기전

만성 B형간염의 암 발생 기전은 복잡하고 완벽히 이해되고 있지 않다. B형간염 바이러스의 직접적인 이유로는 숙주의 유전자에 HBV DNA의 삽입으로 알려져 있으며, 간접적인 이유는 만성 간염으로 간경변증이 발생하고 이로 인하여 간세포암종이 발생하기 때문이다.

### 1) 만성 간염과 간경변증

간세포암종 발생 위험은 간내 염증과 섬유화의 정도와 비례한다. 면역비활동기나 경도의 섬유화를 동반한 환자에서 간세포암종의 발생은 매년 거의 0-1% 이하로 발생한다. 그러나 일단 간경변증이 발생하면 간세포암종의 발생 빈도가 매년 2-7%로 상승한다.<sup>30</sup> 이러한 이유로 간경변증이 가장 강력한 간세포암종 발생의 위험인자에 해당한다. 또한, 간세포암종 환자의 90%가 간경변증 환자이지만 현재 사용 중인 강력한 항바이러스제로 인하여 간섬유화가 사라지거나 간경변증이 호전되는 것을 경험한다. 그러나 간경변증이 없이 단지 간염만을 가지고 있는 환자에서도 간세포암종이 발생하는데 이러한 현상의 위험인자로 남성, basal core promoter mutation (A1762T/G1764A), 높은 HBV DNA 수치가 알려져 있다.<sup>31</sup>

B형간염 바이러스로 인한 간세포암종 발생의 기전으로 예측되는 것으로 첫째, T림프구와 다른 면역세포들이 간세포 주위에 모여들고 활성화되면 chemokine과 cytokine 분비가 증가하고, 결국 세포의 성장에 변화를 유도하여 간세포의 반복적인 손상을 일으켜 결국 간세포의 사멸과 보상적인 간세포의 재생과 증식을 유도한다.<sup>32</sup> 이때 바이러스에 의한 간세포의 유전적 변이와 세포 변형이 현재까지 잘 알지 못하는 기전에 의하여 간세포암종을 유발한다. 둘째로, B형간염 바이러스로 인한 만성 간염은 reactive oxygen species의 발생을 유도하고 결국에는 숙주 DNA의 손상을 일으켜 간세포암종 발생의 위험을 증가시킨다.<sup>33</sup>

### 2) HBV DNA 삽입

간세포암종의 85-90%에서 간암 세포에 HBV DNA 삽입이 관찰된다.<sup>34</sup> 특히 간세포 유전자에 HBV DNA 삽입이 거의 모든 염색체에서 관찰되는데, 이러한 현상은 바이러스 유전자가 간세포의 특정 유전자를 대상으로 한 것이 아니라 무작위로 삽입되는 양상을 보이고 있다. 그럼에도 불구하고 바이러스 유전자가 암종과 연관된 부위 또는 취약한 유전자 부위 내부나 근처에 삽입하는 현상을 관찰할 수 있다. 근거로서 간세포암종 환자의 90% 이상에서 HBV DNA가 세포의 성장, 특히 간세포의 성장을 조절하는 부위에 삽입되어 있다.<sup>35</sup> 또한 숙주 유전자의 변화는 바이러스 DNA 삽입으로 인하여 숙주 유전자의 불안정성을 유도한다. 결과적으로 바이러스 유전자의 삽입은 microRNA 발현에 변화, 암 유전자, 종양 억제 유전자의 변화를 유도하여 간세포암종의 발생을 이끈다.

### 3) HBV 단백질

B형간염 바이러스 단백질 또한 간세포암종 발생의 중요한 요인이다. 대부분의 연구는 HBx 단백질과 HBs 단백질의 역할을 중요하게 언급한다. 흥미롭게도 이러한 단백질을 coding하는 바이러스 DNA가 숙주의 유전자에 삽입되는 현상이 관찰된다.<sup>34</sup>

먼저 HBx 단백질은 간세포의 세포질에도 존재하지만 핵 내에서도 관찰된다. HBx 단백질은 바이러스 증식 조절과 감염을 유지하는데 중요한 역할을 한다. 비록 숙주 DNA에 직접적으로 결합하지는 않지만 단백질-단백질 상호작용을 이용하여 숙주와 바이러스 promoter와 enhancer의 활성화를 유도한다. 즉, Ras, Raf, c-jun, c-fos, c-myc, MAPK, NFkB, Jak-Stat, PI 3-kinase, protein kinase C pathways의 세포질 내 신호 전달 및 전사인자와 상호작용을 한다. 그 외에도 수많은 다른 기능들이 보고되고 있다. Cell cycle progression 유도, 성장 억제인자의 불활성화, p53 억제, insulin-like 성장인자 II 활성화, DNA 메틸화의 활성화, 종양 억제 유전자의 불활성화, DNA

손상 회복 기전의 억제를 통하여 숙주 DNA 변이의 축적을 유도하고 변이를 동반한 세포의 사멸을 억제한다.<sup>36</sup>

HBs 단백질 또한 간세포암종의 발생에 중요한 역할을 한다. HBs 단백질의 과생산으로 인한 소포체(endoplasmic reticulum) 내에 축적은 소포체에 스트레스를 유도하고 reactive oxygen species 생성을 늘려 숙주 DNA 손상과 세포 증식, 생존, 사멸을 조절하는 신호 체계의 변화를 유도한다. 흥미롭게도 만성 B형간염 환자의 간세포에 “ground glass” 간세포는 세포질에 HBs 단백질의 축적이 관찰되고 pre-S 위치의 변이를 동반한다. 이러한 현상이 간세포 내의 소포체 구조에 변형과 스트레스를 유도하고 산화 물질에 의한 손상과 암 발생을 유도한다.<sup>37</sup>

### 3. 항바이러스 치료에 따른 간세포암종 억제 기전

#### 1) 인터페론(interferon, IFN)

인터페론은 바이러스가 감염된 세포를 선천 면역과 적응 면역을 모두 활성화하여 바이러스가 감염된 세포를 제거하고 바이러스 증식을 억제한다. 인터페론은 세포 표면에 존재하는 IFNAR1/2 receptor와 결합하여 JAK-STAT signaling cascade를 활성화시키고 수많은 IFN stimulated genes을 up-regulation하여, 현재까지 밝혀지지 않은 바이러스 제거와 연관된 단백질을 생성하여 항바이러스 효과 및 항암 효과를 유도한다.<sup>38</sup>

#### 2) 경구용 항바이러스제

경구용 항바이러스제는 직접적으로 바이러스 유전자에 삽입되어 바이러스 증식을 억제한다. 그러나 바이러스의 단백질 합성을 효과적으로 억제하지 못한다. 더 중요한 것은 핵 내에 존재하는 covalently closed circular DNA (cccDNA)에 전혀 영향을 미치지 못한다. 물론 바이러스 증식을 억제하여 cccDNA pool을 감소시켜 간세포에 새로운 감염을 막는다. 또한 바이러스 증식의 억제를 통하여 간세포의 염증과 섬유화를 억제하고 장기간의 바이러스 억제로 섬유화의 호전을 유도한다.<sup>39</sup>

이처럼 항바이러스 치료는 질병의 자연 경과에 변화를 주어 간염의 발생을 줄이고 간섬유화의 진행을 느리게 하며, 심지어는 섬유화의 호전을 유도하고 간세포암종의 발생을 억제한다. 특히 인터페론은 면역 감시 체계의 활성화를 유도하여 바이러스 증식을 조절하고 간세포암종의 발생을 억제한다. 명확한 기전은 알 수 없으나 바이러스 증식을 억제하여 HBV DNA가 숙주의 유전자에 삽입되는 기회를 줄이고 HBV 유전자의 전암 변이의 발생을 억제한다.<sup>40</sup> 비록 바이러스 증식의 억제가 바이러스 단백질 생성을 억제하지는 못하지만, 간접적

으로 장기간의 경구용 항바이러스 치료는 cccDNA 농도를 낮추어 궁극적으로는 바이러스 단백질 생성을 억제한다. 이처럼 직접적, 간접적인 기전을 통하여 간세포암종의 위험을 감소시킨다. 향후 장기간 예후에 대한 연구가 항바이러스 치료의 효과를 명확히 밝혀줄 것이다.

### 4. 항바이러스 치료에 따른 간세포암종 발생 감소

B형간염 바이러스로 인한 간세포암종 발생을 근본적으로 막는 1차 예방법은 백신 접종이다. 그러나 B형간염 바이러스에 노출이 된 이후에는 2차 예방인 항바이러스 치료가 필요하다. 이러한 이론의 근거가 된 연구로 초창기 랜드마크가 된 Risk Evaluation of Viral Load Evaluation and Associated Liver Disease/Cancer-Hepatitis B Virus (REVEAL) 연구는 항바이러스제를 사용하지 않고 11년간 전향적 관찰 연구로서, 혈청 내 HBV DNA 농도( $\geq 10,000$  copies/mL)가 간세포암종의 위험과 상관관계가 높음을 입증하였다.<sup>41</sup> 이러한 이론적 배경 하에 항바이러스제 투약 후 간세포암종의 발생에 대한 연구 중 Liaw 등<sup>42</sup>의 논문이 651명의 아시아 환자를 대상으로 하여 라미부딘 치료가 간세포암종의 발생, 비대상성 간경변증의 발생, 간으로 인한 사망률을 감소시킨다고 보고하였다. 이 연구로 인하여 항바이러스 치료의 이론적 근거가 되었다. 라미부딘으로 치료받은 국내 환자를 대상으로 한 연구에서도 장기간의 바이러스 억제가 치료받지 않거나 바이러스 돌파가 일어난 경우보다 간세포암종의 발생을 줄였다.<sup>43</sup> 메타분석에 있어서도 라미부딘 치료가 간세포암종의 발생을 줄인다고 보고하였다.<sup>44</sup>

유전자 장벽이 높은 약제와 낮은 약제를 비교한 후향적 연구에서도 엔테카비어를 투약받은 2,000명의 환자와 라미부딘을 투약받은 3,374명의 환자를 분석하였을 때, 엔테카비어군이 사망 또는 이식을 받을 위험도가 낮았으나(HR, 0.49) 간세포암종의 발생률에서는 차이가 없었다. 환자의 특성을 보정한 분석(propensity-matched pairs)에서는 간경변증이 있는 환자에서는 동일한 위험도 감소를 확인하였으나 간경변증이 없는 경우에는 두 군 간에 차이가 없었다.<sup>22</sup>

또한 최근에 이슈로 떠오른 엔테카비어와 테노포비어의 head-to-head 연구에 대한 관심이 높아지고 있다. 국내 연구진인 Choi 등<sup>45</sup>이 발표한 논문으로 국민건강보험공단에 등록된 만성 B형간염 환자 중 항바이러스제로 치료받은 코호트를 분석하였을 때, 테노포비어( $n=12,692$ )가 엔테카비어( $n=11,464$ )보다 간세포암종 발생 빈도가 낮았으며, HR가 0.68 (95% CI, 0.59-0.77), propensity-score matched cohort에서도 HR가 0.68 (95% CI, 0.59-0.78)로 통계적으로 의미 있게 낮았다. 그러나 사망률이나 간 이식 비율은 HR 0.89 (95% CI, 0.73-1.07)로 통계적인 차이가 관찰되지 않았다. 저자들이 제시

한 기전으로 뉴클레오타이드 계열의 약제인 아데포비어와 테노포비어는 혈청 인터페론 람다 3 ( $\lambda 3$ ) 농도가 높게 유지된다. 동물 모델에서 인터페론 람다는 IFN stimulated genes의 발현을 유도하고 강력한 항암 효과를 보여 더 효과적인 것으로 예측하였다.<sup>45</sup>

그러나 이에 반하여 국내 Kim 등<sup>46</sup>의 다기관 후향적 연구에서는 엔테카비어(n=1,484)와 테노포비어(n=1,413) 두 군간의 간세포암종 발생 빈도의 통계적 차이가 관찰되지 않았다(엔테카비어 100인년당 1.92 vs. 테노포비어 100인년당 1.69; HR, 0.975). 그러나 최근 발표된 홍콩의 후향적 코호트 연구에서는 엔테카비어(n=28,041)와 테노포비어(n=1,309) 두 군간의 간세포암종 발생 빈도의 차이가 관찰되었고(엔테카비어 13.6% vs. 테노포비어 2.9%), propensity-score matched cohort에서도 HR 0.36으로 관찰되었다.<sup>47</sup> 그러나 이처럼 간세포암종의 비율에 차이가 나는 현상이 ALT 정상화율의 차이나 HBV DNA 음전이 얼마나 잘 발생하고 HBeAg 혈청 전환이 더 잘 발생하는지와는 연관이 없었다.

앞으로 이러한 후향적 연구를 실행하기 어려운 점은 동반된 질환, 즉 당뇨, 고혈압, 신기능 이상, 골대사 이상이 있는 환자에서는 엔테카비어를 먼저 선택하여 사용하고 가임기 여성에서는 주로 테노포비어를 사용하는 빈도가 높아질 것으로 예상되어 두 약제의 직접적인 장기간 치료 효과를 비교하기는 어려울 것으로 판단된다. 따라서 전향적 임상 연구와 안전성에 대한 기초 연구가 요구된다.

면역관용기의 환자를 대상으로 10년간 추적 관찰한 후향적 연구에서도 면역제거기로 항바이러스 치료를 받은 1,497명의 환자가 면역관용기로 항바이러스 치료를 받지 않은 413명의 환자보다 간세포암종의 발생률(6.1% vs. 12.7%,  $p=0.001$ )과 사망 및 간 이식을 받는 비율(3.4% vs. 9.7%,  $p<0.001$ )이 의미 있게 낮았다. 다만, 후향적 연구로서 면역관용기에 해당하는 환자의 연령이 평균 38세이며, 26%에서 HBV DNA 농도가 4-6.99  $\log_{10}$  IU/mL로 낮아서 선택 편향의 가능성을 배제하기가 어렵다.<sup>48</sup>

국내 후향적 연구에서 385명의 대상성 간경변증 환자를 5.6년간 추적 관찰하였을 때 37명(9.6%)에서 간세포암종이 발생하였다. 항바이러스제를 복용하지 않고 HBV DNA가 검출되지 않는 환자 71명에서 간세포암종 발생률은 1.4%였고, HBV DNA가 검출되지만 2,000 IU/mL 이하로 유지되는 환자 174명과 2,000 IU/mL 이상 바이러스 상승을 경험한 환자 62명에서는 각각 8.8%, 13.3%의 발생률을 보였다. 이에 반하여 항바이러스 치료를 받은 77명에 있어서 간세포암종의 발생률이 5.9%로 낮아, 대상성 간경변증 환자에서는 HBV DNA 농도가 2,000 IU/mL 이하에서도 항바이러스 치료로 완전 바이러스 반응을 경험하면 간세포암종의 발생을 줄일 수

있다는 근거를 제시하였다.<sup>49</sup>

항바이러스 치료제의 발전과 좋은 효과에도 불구하고 장기간의 치료를 요구하기 때문에 발생하는 비용과 안전성에 대한 문제, HBsAg 혈청 소실이 극히 드물게 발생한다는 사실이 장기간 항바이러스 치료의 제한점이다. 특히 간세포암종 발생의 관점에서 총 28개의 연구를 분석한 논문을 살펴보면, 연구에 포함된 만성 B형간염 환자는 105,411명 이상이였다. 이 중 7,656명에서 자발적인 HBsAg의 혈청 소실이 발생하였으며, 1,248명에서는 인터페론이나 경구용 항바이러스제를 사용한 후에 HBsAg의 혈청 소실이 발생하였다. HBsAg 혈청 소실의 비율은 6.77%였다. HBsAg이 양성인 환자에 비하여 HBsAg의 혈청 소실이 된 환자에서 간세포암의 발생률은 유의미하게 낮았다(1.86% vs. 6.56%,  $p<0.001$ ). 간세포암의 위험인자로는 간경변증(9.51% vs. 1.66%), 남성(2.34% vs. 0.64%), HBsAg의 혈청 소실 당시의 나이가 50세 이상인 경우(2.34% vs. 0.63%)였다( $p<0.001$ ). 즉, 자발적으로 또는 항바이러스 치료로 인한 HBsAg의 혈청 소실 후에도 간세포암의 빈도는 비록 낮지만 주기적인 감시 검사가 필요하며, 특히 남성, 간경변증 동반, HBsAg의 혈청 소실 당시 50세 이상인 환자는 더욱 주의 깊은 감시 검사를 요한다.<sup>50</sup>

## 결론

여러 연구들과 메타분석의 보고에 따르면, 항바이러스제 사용으로 인하여 간경변증의 진행과 간세포암종의 발생을 억제할 수 있다. 따라서, 장기간의 항바이러스 치료는 모든 만성 B형간염 치료 가이드라인에서 우선적으로 권고된다. 최근에는 강력하고, 내성이 없는 항바이러스제를 사용함으로써 약제들 간의 장기 투약 효과를 비교하고자 하는 연구가 보고되고 있다. 대부분 후향적 연구이기 때문에 약제 사용의 선택 기준이 조금씩 달라 전향적, 무작위 배정으로 연구를 진행하지 않는다면 약제별 장기 효과의 차이를 단정하기 어렵다. 또한, 항바이러스제가 처음 개발되었을 때의 약물 기전과 무관하지만 어떻게 간세포암종이 덜 발생하는지에 대한 기초적인 연구도 필요하다. 추가로 약제에 따라 간세포암종의 발생 비율이 차이가 나지만 간 이식과 사망률에는 차이가 없는 이유와 완벽한 바이러스 반응이 동반된 환자에서도 간세포암종이 발생하는 이유에 대해서도 향후 연구가 필요한 부분이다. 또 한 가지 고려할 점은 약제의 효능이 우월하지만 장기간의 치료 시 발생하는 부작용에 대한 세심한 관리가 필요하다. 더불어, 치료가 요구되지 않는 면역비활동기 환자를 감별하고 이에 대한 치료가 필요하지만, 면역관용기 또는 면역비활동기로 오인되는 희석 지대에 속하는 환자의 감별을 위하여 새로운 바이오마커 및 B형간염 바이러스 자연 경과에 대한 연구가 필요하다.

## 감사의 글

대한간학회 B형간염 가이드라인을 인용할 수 있도록 허락해 주신 고려의대 임형준, 가톨릭의대 권정현, 인제의대 윤아 일린 교수님들께 감사드립니다.

## 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.
- Ministry of Health and Welfare. Korea health statistics 2017: Korea national health and nutrition examination survey (KNHANES VII-2). Cheongju: Ministry of Health and Welfare, 2017.
- Kim BH, Park JW. Epidemiology of liver cancer in South Korea. *Clin Mol Hepatol* 2018;24:1-9.
- Bae SH, Yoon SK, Jang JW, et al. Hepatitis B virus genotype C prevails among chronic carriers of the virus in Korea. *J Korean Med Sci* 2005;20:816-820.
- 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;122:1756-1762.
- Grandjacques C, Pradat P, Stuyver L, et al. Rapid detection of genotypes and mutations in the pre-core promoter and the pre-core region of hepatitis B virus genome: correlation with viral persistence and disease severity. *J Hepatol* 2000;33:430-439.
- Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b. *Gastroenterology* 2008;135:459-467.
- Lee KJ, Han KH, Chun JY, et al. Natural history of chronic hepatitis type B throughout long-term follow-up. *Korean J Gastroenterol* 1997;29:343-351.
- Liu S, Zhang H, Gu C, et al. Associations between hepatitis B virus mutations and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1066-1082.
- Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. Higher proportion of viral basal core promoter mutant increases the risk of liver cirrhosis in hepatitis B carriers. *Gut* 2015;64:292-302.
- Jang JW, Chun JY, Park YM, et al. Mutational complex genotype of the hepatitis B virus X /precore regions as a novel predictive marker for hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2012;103:296-304.
- Kim JK, Chang HY, Lee JM, et al. Specific mutations in the enhancer II/core promoter/precore regions of hepatitis B virus sub-genotype C2 in Korean patients with hepatocellular carcinoma. *J Med Virol* 2009;81:1002-1008.
- 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;124:327-334.
- Bravi F, Tavani A, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer Prev* 2017;26:368-377.
- Zhou YY, Zhu GQ, Liu T, et al. Systematic review with network meta-analysis: antidiabetic medication and risk of hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* 2016;6:33743.
- Lee M, Chung GE, Lee JH, et al. Antiplatelet therapy and the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients on antiviral treatment. *Hepatology* 2017;66:1556-1569.
- Kim G, Jang SY, Nam CM, Kang ES. Statin use and the risk of hepatocellular carcinoma in patients at high risk: a nationwide nested case-control study. *J Hepatol* 2018;68:476-484.
- Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:422-430.
- Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology* 2011;54:91-100.
- Wong GL, Chan HL, Mak CW, et al. Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2013;58:1537-1547.
- Lim YS, Han S, Heo NY, Shim JH, Lee HC, Suh DJ. Mortality, liver transplantation, and hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B treated with entecavir vs lamivudine. *Gastroenterology* 2014;147:152-161.
- Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2013;58:98-107.
- Ahn J, Lim JK, Lee HM, et al. Lower observed hepatocellular carcinoma incidence in chronic hepatitis B patients treated with entecavir: results of the ENUMERATE study. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1297-1304.
- Cho H, Ahn H, Lee DH, et al. Entecavir and tenofovir reduce hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma recurrence more effectively than other antivirals. *J Viral Hepat* 2018;25:707-717.
- Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442-2455.
- Marcellin P, Gane E, Flisiak R, et al. Long term treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B infection is safe and well tolerated and associated with durable virologic response with no detectable resistance: 8 year results from two phase 3 trials. *Hepatology* 2014;60:313A-314A.
- Kim WR, Loomba R, Berg T, et al. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Cancer* 2015;121:3631-3638.
- 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.
- Chan HL, Sung JJ. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. *Semin Liver Dis* 2006;26:153-161.

31. Liu CJ, Chen BF, Chen PJ, et al. Role of hepatitis B virus pre-core/core promoter mutations and serum viral load on non-cirrhotic hepatocellular carcinoma: a case-control study. *J Infect Dis* 2006;194:594-599.
32. Chemin I, Zoulim F. Hepatitis B virus induced hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2009;286:52-59.
33. Bonilla Guerrero R, Roberts LR. The role of hepatitis B virus integrations in the pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;42:760-777.
34. Feitelson MA, Lee J. Hepatitis B virus integration, fragile sites, and hepatocarcinogenesis. *Cancer Lett* 2007;252:157-170.
35. Murakami Y, Saigo K, Takashima H, et al. Large scaled analysis of hepatitis B virus (HBV) DNA integration in HBV related hepatocellular carcinomas. *Gut* 2005;54:1162-1168.
36. Kew MC. Hepatitis B virus x protein in the pathogenesis of hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26 Suppl 1:144-152.
37. Hsieh YH, Su JJ, Wang HC, et al. Pre-S mutant surface antigens in chronic hepatitis B virus infection induce oxidative stress and DNA damage. *Carcinogenesis* 2004;25:2023-2032.
38. Plataniias LC. Mechanisms of type-I and type-II-interferon-mediated signalling. *Nat Rev Immunol* 2005;5:375-386.
39. Levrero M, Pollicino T, Petersen J, Belloni L, Raimondo G, Dandri M. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2009;51:581-592.
40. Neuveut C, Wei Y, Buendia MA. Mechanisms of HBV-related hepatocarcinogenesis. *J Hepatol* 2010;52:594-604.
41. 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.
42. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-1531.
43. Eun JR, Lee HJ, Kim TN, Lee KS. Risk assessment for the development of hepatocellular carcinoma: according to on-treatment viral response during long-term lamivudine therapy in hepatitis B virus-related liver disease. *J Hepatol* 2010;53:118-125.
44. Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW, Li KC, Chan HL. Meta-analysis: treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1067-1077.
45. Choi J, Kim HJ, Lee J, Cho S, Ko MJ, Lim YS. Risk of hepatocellular carcinoma in patients treated with entecavir vs tenofovir for chronic hepatitis B: a Korean nationwide cohort study. *JAMA Oncol* 2019;5:30-36.
46. Kim SU, Seo YS, Lee HA, et al. A multicenter study of entecavir vs. tenofovir on prognosis of treatment-naïve chronic hepatitis B in South Korea. *J Hepatol* 2019;71:456-464.
47. Cheuk-Fung Yip T, Wai-Sun Wong V, Lik-Yuen Chan H, Tse YK, Chung-Yan Lui G, Lai-Hung Wong G. Tenofovir is associated with lower risk of hepatocellular carcinoma than entecavir in patients with chronic HBV infection in China. *Gastroenterology* 2019 Sep 28. [Epub ahead of print]
48. 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.
49. 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.
50. Kuang XJ, Jia RR, Huo RR, et al. Systematic review of risk factors of hepatocellular carcinoma after hepatitis B surface antigen seroclearance. *J Viral Hepat* 2018;25:1026-1037.