

BRIEF SUMMARY OF PRACTICE GUIDELINE

2018년 대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인 소개: 2015년 가이드라인과 달라진 점을 중심으로

김지훈

고려대학교 구로병원 내과

2018 Korean Association for the Study of the Liver (KASL) Clinical Practice Guidelines of Chronic Hepatitis B: What's Different?

Ji Hoon Kim

Department of Internal Medicine, Korea University Guro Hospital, Seoul, Korea

The clinical practice guideline for the management of chronic hepatitis B (CHB) was originally enacted in 2004 by the Korean Association for the Study of the Liver in order to provide medical practitioners with specific medical information regarding CHB to help them facilitate their understanding of the disease and treatment of the infected patients. Other than an update on the treatment of antiviral resistance in 2014, which is a partial revision, the guidelines for the treatment of chronic hepatitis B have been revised entirely three times in 2007, 2011, and 2015. Although several major international liver association have established and revised clinical practice guidelines, since the medical environment in each country is somewhat different depending on race, region, institution, and economic conditions, it is necessary to revise the Korean guidelines to that reflect our medical environment and own research results. In this review, major change and its background will be summarized about 2018 updated clinical practice guidelines for the management of CHB. (**Korean J Gastroenterol 2019;73:132-140**)

Key Words: Hepatitis B, chronic; Guideline; Therapeutics

서론

B형간염은 지난 20년간 치료에 관하여 장족의 발전을 거듭하여 온 대표적인 만성 간 질환이다. 그리하여 미국간학회, 유럽간학회, 아시아-태평양간학회는 꾸준히 치료 가이드라인을 개정해왔고 대한간학회에서도 2004년 첫 가이드라인을 발표한 이후 2007년, 2011년에 전면 개정하였으며 2014년에는 약제 내성 문제를 극복하기 위하여 내성 분야에 특화된 부분을 개정하였고, 2015년에는 내성 분야를 제외하고 전면 개정하였다.

2015년 이후 tenofovir-alafenamide fumarate (tenofovir-AF)와 besifovir dipivoxil maleate와 같은 새로운 약제가 임상에 나오에 따라 몇몇 분야에서 상당한 변화가 있어 2018년에 가이드라인을 전면 개정하게 되었다. 본고에서는 2015년과 크게 달라진 부분을 중심으로 2018년 진료 가이드라인을 소개하고자 하며, 구체적인 변화와 그 근거를 모두 다 제시하는 것은 너무나 광범위한 내용이고 개정된 가이드라인에 구체적으로 상술되어 있으므로 변화의 방향과 의의를 중심으로 기술하고자 한다.

Received March 4, 2019. Revised March 8, 2019. Accepted March 8, 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: 김지훈, 08308, 서울시 구로구 구로동로 148, 고려대학교 구로병원 내과

Correspondence to: Ji Hoon Kim, Department of Internal Medicine, Korea University Guro Hospital, 148 Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul 08308, Korea. Tel: +82-2-2626-3011, Fax: +82-2-2626-1038, E-mail: kjhhepar@naver.com, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3924-0434>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

본 론

1. 역학

역학 부분에서는 자연 경과에 대한 명칭의 변화가 있었다. 2015년 세계보건기구(World Health Organization)에서 만성 B형간염 바이러스 보유자(carrier)라는 표현이 만성 B형간염 환자에서는 적절하지 않다고 보아 이 용어를 더 이상 사용하지 않기로 함에 따라 2015년 개정에서 보유자 용어를 삭제한 바 있다. 실제 보유자라는 개념은 기생만 할 뿐, 질환을 진행시키지 않는 것을 의미하므로 만성 B형간염에서는 해당되지 않는 용어인 것은 사실이다. 용어를 통일하는 데 있어서 가장 큰 문제는 모든 자연 경과를 한 가지 용어로 정의하거나 한 가지 방향으로 통일하여 표기하기가 매우 어렵다는 문제가 있어 지난 2015년 용어의 통일에서도 약간의 어색함이 있었다. 이번 2018년 개정에서도 용어 통일에 있어 많은 논란이 있었으나 가능한 한 모든 의미를 다 표기하면서 통일된 내용을 표기할 수 있는 방향으로 개정되었으며, 애매하게 정의되었던 HBV DNA 수치를 가능한 합의를 통하여 제시하고자 시도하였다(Table 1).

2. 예방

예방에서 가장 큰 변화는 2015년 가이드라인에서 HBsAg 및 anti-HBs가 음성이면 예방 접종을 권고한 것에 비하여 2018년에는 이를 권고하되, anti-HBc 양성인 과거 감염이거나 anti-HBs가 예방 접종 후에도 소실된 경우 접종이 필요하지 않음을 지적하면서 동시에 감염 위험군인 경우에는 접종을 실시할 수 있다라는 문구를 추가하였다. 국내에서는 예전에 높았던 B형간염 유병률로 인하여 성인의 50% 이상에서 anti-HBc가 양성인 과거 노출력을 가진다. 이러한 경우 anti-HBs가 없다고 하나 굳이 접종을 요하지 않으며, 예방 접종을 시행한 경우에도 상당수의 환자가 시간이 지남에 따라 역가가 감소하면서 검출 한계 이하로 나와 anti-HBs가 없는 것

으로 확인되는데, 이러한 경우도 HBV에 노출되면 예방 가능한 항체가 충분히 생성될 수 있음에도 추가적인 접종이 이루어지는 경우가 있다. 이번 개정에서는 이러한 부분을 가이드라인에 포함하여 고위험군이 아니라면 접종이 필요하지 않음을 명기하였다. 또한 대사증후군이 동반된 만성 B형간염의 경우 간암의 발생이 증가할 수 있다는 근거를 제시하면서 대사증후군의 예방과 치료가 필요함을 추가하였다.¹

3. 치료 목적 및 목표

2015년 가이드라인에서 치료 목적으로만 기술되어 있던 내용을 장기적인 목적(goal)과 중단기적인 목표(aim, end point)로 구분하여 기술하면서 전체적인 목적과 목표에 관련 없는 상술은 모두 삭제하여 단순화하였다. 권고 사항에서도 치료 목적은 기술하되 2015년 가이드라인의 치료 종료에 대한 권고 사항과 중복되는 권고 사항은 “치료 종료” 부분으로 통합하여 기술하고 치료 목표로 제시할 수 있는 임상적 지표를 부가하였다. 이와 함께 ALT의 정상 상한치를 최근 국내 B형간염 환자에서의 생존율에 대한 연구²를 반영하여 남자 34 U/L, 여자 30 U/L로 특정하였다. 2015년 개정에서도 만성 B형간염에서 ALT의 정상치를 기존의 40 U/L보다 낮추는 것에 관하여 검토가 필요한 상황이라고 모호하게 언급하였으나, 이번 가이드라인에서는 이 부분에 관하여 구체적으로 명시하였다.

4. 치료 대상

치료 대상 면에서 획기적인 변화는 없으나 최근의 많은 연구를 바탕으로 내용을 보강하고 일부 수정 및 추가적인 권고 사항을 제시하였고, 사용 약제에 대한 권고를 치료 전략으로 통합하고 구체적인 약제의 기술은 하지 않으면서 유전자 장벽의 높낮이만 구분하여 약제를 기술하였다. 그에 따라 각각에 해당되는 약제는 약제편에 기술되었다. 또한 치료 대상의 선

Table 1. Definition of Natural Phases of Chronic Hepatitis B in 2015 and 2018 Guideline

2015	2017
만성 B형간염 면역관용기 ^a (immune tolerant phase)	만성 B형간염, 면역관용기 ^a (CHB, immune tolerant phase)
만성 B형간염 면역활동기 ^b (immune active phase, HBeAg positive)	HBeAg 양성 만성 B형간염, 면역활동기 ^b (HBeAg-positive CHB, immune active phase)
만성 B형간염 면역비활동기 (immune control phase, inactive phase)	만성 B형간염, 면역비활동기 (CHB, immune inactive phase)
만성 B형간염 면역탈출기 (immune escape phase, HBeAg negative)	HBeAg 음성 만성 B형간염, 면역활동기 (HBeAg-negative CHB, immune active phase)
HBsAg 소실기 (HBsAg clearance phase)	HBsAg 소실기 (HBsAg loss phase)

CHB, chronic hepatitis B; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; DNA, deoxyribonucleic acid.

^aHBV DNA level was defined as “high level” in 2015 guideline, whereas “very high level ($\geq 10,000,000$ IU/mL)” in 2018 guideline; ^bHBV DNA level was defined as “lower level” in 2015 guideline, whereas “high level ($\geq 20,000$ IU/mL)” in 2018 guideline.

택과 추적에 있어서의 알고리즘을 새롭게 정리하여 제시하였다(Fig. 1).

1) 면역관용기

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 왔다. 임상적으로 간경변증 소견이 없으며 HBeAg 양성이고, 혈청 HBV DNA가 상승되었으나 ALT가 정상 범위 이내로 유지되는 환자들 중 상대적으로 나이가 많은 경우, 남성인 경우, 상대적으로 낮은 혈청 HBV DNA 농도를 보이는 경우(HBV DNA $<10^7$ IU/mL),^{3,4} 간섬유화 점수가 높은 경우⁵ 및 ALT가 정상 상한치보다 약간 높은 경우⁴ 등이 간암 및 간 관련 합병증 발생 위험을 예측하는 인자들로 보고되고 있다. 하지만 실제 임상적으로 면역관용기를 치료한 연구는 매우 제한적으로, 대규모 전향 연구에서 치료를 하여도 그 효과가 크지 않다는

보고가 있었으나⁶ 이는 장기간의 예후를 본 것이 아니라는 한계가 있다. 최근 국내에서 보고된 후향적 연구에서는 면역관용기를 치료한 환자가 치료를 받지 않은 환자보다 간세포암종 및 간경변증의 발생 위험이 줄었다고 보고하였다.⁷ 이에 따라 2018 가이드라인에서는 면역관용기는 치료를 요하지 않는 것으로 단순화한 2015년 가이드라인에 비하여 최근 면역관용기에 치료하는 경우 합병증의 위험이 있는 군이 있으며 치료를 통하여 발생을 줄일 수 있다는 국내 연구를 제시하면서 이들 연구에서 제시된 진행의 위험인자인 연령, HBV DNA $<10^7$ IU/mL, 간섬유화 소견, ALT가 정상 상한치의 경계에 있는 경우 치료를 고려할 수 있다는 점을 권고 사항에 포함하여 향후 치료를 위한 근거를 마련하고자 하였다.

2) 면역활동기

면역활동기의 가장 큰 변화는 항바이러스 치료 기준에 포함된 간 세포 괴사 지표로서 AST 또는 ALT를 제시한 이전 가이드라인과는 달리 국제적으로 통용되는 지표인 ALT만을

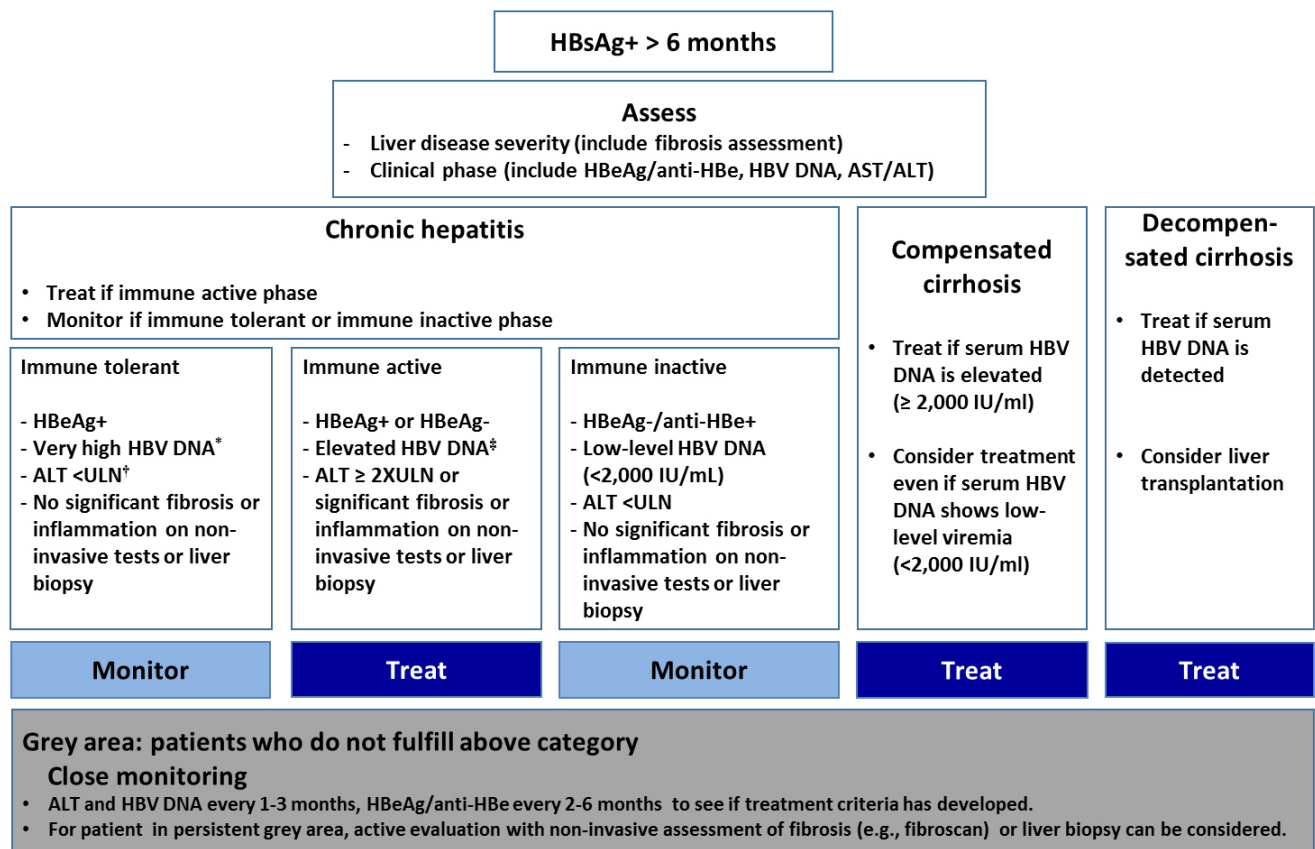


Fig. 1. Algorithm for management of chronic hepatitis B virus infection. Patients under special population (e.g., pregnancy, patients receiving cancer chemotherapy) may require treatment even if immune tolerant or inactive phase. See section on special population. HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBeAg, hepatitis B e antigen; anti-HBe, antibody to hepatitis B e antigen; HBV, hepatitis B virus; DNA, deoxyribonucleic acid; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; ULN, upper limit of normal. *Serum HBV DNA $\geq 10^7$ IU/mL; † An upper limit of normal (ULN) for ALT of 34 IU/L for males and 30 IU/L for females; ‡ Serum HBV DNA $\geq 20,000$ IU/mL for HBeAg positive patient and HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL for HBeAg negative patient.

언급하는 점이다. 또한 기존 가이드라인에서 활동기 확인을 위하여 간 생검만을 의미 있는 보조 검사로 제시한 데에 반하여, 최근 여러 연구를 통하여 간섬유화 예측에 유용한 것으로 밝혀진 비침습적 간섬유화 검사도 간 생검과 더불어 치료 여부 결정에 이용할 수 있게 하였다. 한편, 기존 가이드라인에서 HBeAg 양성 환자에서 자연적인 HBeAg 소실/전환을 기다려 볼 수 있다고 언급한 내용에 관하여 일부 환자에서 자연 소실을 기다리는 중 비대상성 변화가 일어날 수 있고 혈청 전환도 일부 환자에게 국한된다는 보고를 제시하고^{8,9} 최근의 항바이러스제는 내성이나 부작용의 위험이 크지 않음을 고려하여 자연적인 HBeAg 소실/전환을 기다릴 수 있다는 내용은 삭제하고 ALT가 정상 상한치의 5-10배 이상인 경우를 포함한 심한 간염에서는 항바이러스제를 바로 사용할 것을 권고하였다.

3) 면역비활동기

2015년까지는 이 군의 환자들은 치료 없이 경과 관찰하여도 예후가 좋은 환자로 잘 알려져 있어 특별한 부가적인 서술이나 권고 사항을 제시하지 않았다. 반면, 이번 가이드라인에서는 연간 1-2%에서 HBsAg 소실이 일어나지만 HBeAg 음성, 심지어 양성 만성 B형간염으로 재활성화 하기도 한다는 것을 본문에 보장하였다. 하지만 권고 사항은 “혈청 HBV DNA <2,000 IU/mL이며, ALT가 정상 상한치 이내이고, 진행성 간섬유화의 증거가 없는 면역비활동기는 치료 대상이 되지 않는다(B1)”로 치료를 요하지 않음을 확인하였다. 본문에는 최근 페그인터페론과 경구용 항바이러스제를 면역비활동기에 사용한 경우 HBsAg 감소 및 소실을 증가시킬 수 있다¹⁰는 연구를 추가로 기술하여 내용을 보강하였다.

4) 간경변증

대상성 간경변증에서 HBV DNA <2,000 IU/mL 이하라도 치료를 할 수 있다고 2015년부터 제시되었으나 그 권고 등급을 상향하였다(C1→B1).¹¹

5. 치료 전략

2015년에 치료 대상 및 전략으로 기술되었던 내용을 체계적으로 구분하여 치료 대상 이후 치료 전략에서 약제 선택의 구체적 안을 포괄적으로 기술하였다. 환자의 상태에 따라 만성 B형간염, 대상성 간경변증, 비대상성 간경변증에서 유전자 장벽이 높은 약제를 선택하도록 권고하고 구체적 약제는 약제편에 기술하였다.

6. 치료 약제

치료 약제는 기존의 약제에 대한 서술은 최대한 줄이면서 entecavir, tenofovir-dipivoxil fumarate (tenofovir-DF)의

최근 자료를 추가하고, 최근 임상에 나온 tenofovir-AF, besifovir에 대한 기술을 가능한 자료를 바탕으로 보강하였으며, 이들 약제를 내성 발현의 유전자 장벽이 높은 약제라는 전제 하에 먼저 기술하고 유전자 장벽이 낮은 약제와 주사제를 기술하는 방식을 택하여 최근에 주로 사용되는 약제와 신 약제에 대한 이해를 돕고자 하였다. 이 글에서 이들 약제에 대하여 변화된 부분을 추가로 기술하는 것은 적절하지 않아 tenofovir-AF와 besifovir에 대한 주요한 내용만 간단히 언급하려 하므로 구체적인 임상 연구 결과를 포함한 자료는 가이드라인 본문을 참조하기 바란다. Tenofovir-AF는 tenofovir의 전구 약물로 tenofovir-DF에서 중간 염기를 교체하여 혈액 내에서 대사를 줄이고 간 세포로 10배 이상 tenofovir 활성기가 전달될 수 있도록 하여 혈중 활성기의 노출을 감소시킴으로써 부작용을 경감하고 세포 내 노출을 증가시킴으로써 약제의 용량을 줄일 수 있도록 개량된 약제이다. 현재 사용되는 약제는 tenofovir-AF 28 mg으로 구성되어 있고 이 중 tenofovir alafenamide가 25 mg이다.¹² Besifovir는 국내에서 개발된 tenofovir와 유사한 acyclic nucleotide phosphonate 제제로 최근 3년 추적 연구가 발표되었다.¹³ Tenofovir-AF와 besifovir는 개량된 약제이나 그 유용성이 충분히 확인되기 위해서는 장기간의 추적 자료가 좀 더 축적되어야 한다.

7. 항바이러스 치료 중 모니터링 및 반응에 따른 대처

항바이러스 치료 중 모니터링 부분과 반응 정도에 따른 대처를 Fig. 2에 정리하였다. 항바이러스 치료 중 부분 반응을 보이는 환자가 유전자 장벽이 낮은 약제를 사용하고 있는 경우 유전자 장벽이 높은 약제로의 교체를 권고하는 것은 2015년과 같으나 그 권고 등급을 상향하였다(B1→A1).¹⁴ 유전자 장벽이 높은 약제에 부분 반응을 보일 경우 기존 약제를 유지하는 것 이상의 다른 치료가 효과적이었다는 명백한 근거는 없는 상황이나, 최근 entecavir에서 tenofovir로 교체 시 바이러스 반응을 높인다는 국내의 무작위 전향 연구가 있었고¹⁵ 메타연구에서도 약제의 변경이 유리하다는 결과가 있어¹⁶ entecavir 부분 반응에서는 tenofovir로의 변경을 추가로 권고하였다(A2).

8. 치료 종료 및 종료 후 모니터링

기존의 가이드라인에서는 치료 종료에 대한 HBeAg 양성 과 음성 그리고 간경변증으로 나누어 그 종료에 대한 여러 가지 자료를 서술하고 권고 사항을 정리하는 방식이었으나, 2018년 개정에서는 치료 종료를 위하여 장기적 치료 목적 달성을 반영할 수 있는 임상적 지표를 치료 목표로 구분하고 임상에서 유용할 수 있는 ALT 정상화, 혈청 HBV DNA의 불검출, HBeAg의 혈청 소실 및 전환, HBsAg 혈청 소실의

치료 목표로서의 의미를 기술하였다. 최근 HBsAg 소실의 장기적 의미에 대한 연구가 많이 발표되었고¹⁷⁻¹⁹ 이와 관련하여 기존의 이상적인 치료 목표로서만 서술되었던 HBsAg 소실을 “만성 B형간염 환자에서 HBsAg 소실이 이루어진 후 항바이러스 치료 종료를 권장한다(A1)”로 분명하게 제시하였다. HBeAg의 소실/전환 후 약제의 종료는 권고 등급을 하향 조정하였다(B1→B2). 치료 후 모니터링에서는 “항바이러스 치료 종료 후 바이러스 반응이 유지되는 경우 HBsAg/anti-HBs를 추적하여 HBsAg 소실, 유지, 재양전 여부를 확인할 수 있다(B1)”를 추가하여 치료 종료 후에도 이들 검사가 필요함을 분명히 하였다.

9. 항바이러스 내성 및 약제 내성의 치료

이번 개정에서 항바이러스 내성 및 약제 내성의 치료는 최대

한 간략히 기술하였다. 이는 이미 유전자 장벽이 높은 약제를 대부분 사용하고 있는 임상에서 내성의 의미가 큰 부분을 차지하지 않고 있기 때문이다. 하지만 최근 국내에서 보고된 tenofovir 내성을 본문의 주석에 표기하여 내성 발생의 가능성이 있음에 대한 경각심을 고취하였다. Tenofovir 내성에 관하여 L180M+M204V+A194T 변이가 후천성 면역 결핍증을 동반한 만성 B형간염 환자에서 보고되었고²⁰⁻²² 국내의 만성 B형간염 환자에서 S106C+H126Y+D134E+L269I 변이가 tenofovir 내성 연관 부위로 보고되었다.²³ 권고 사항에서 큰 변화는 없으나 tenofovir 내성이 아직 분명해진 않지만 내성이 발생할 경우 entecavir를 추가함을 새롭게 권고하였고, 다약제 내성이 있는 경우 기존에 비하여 tenofovir와 entecavir 병합 치료를 tenofovir 단독 치료와 병기하되 먼저 기술하였다.

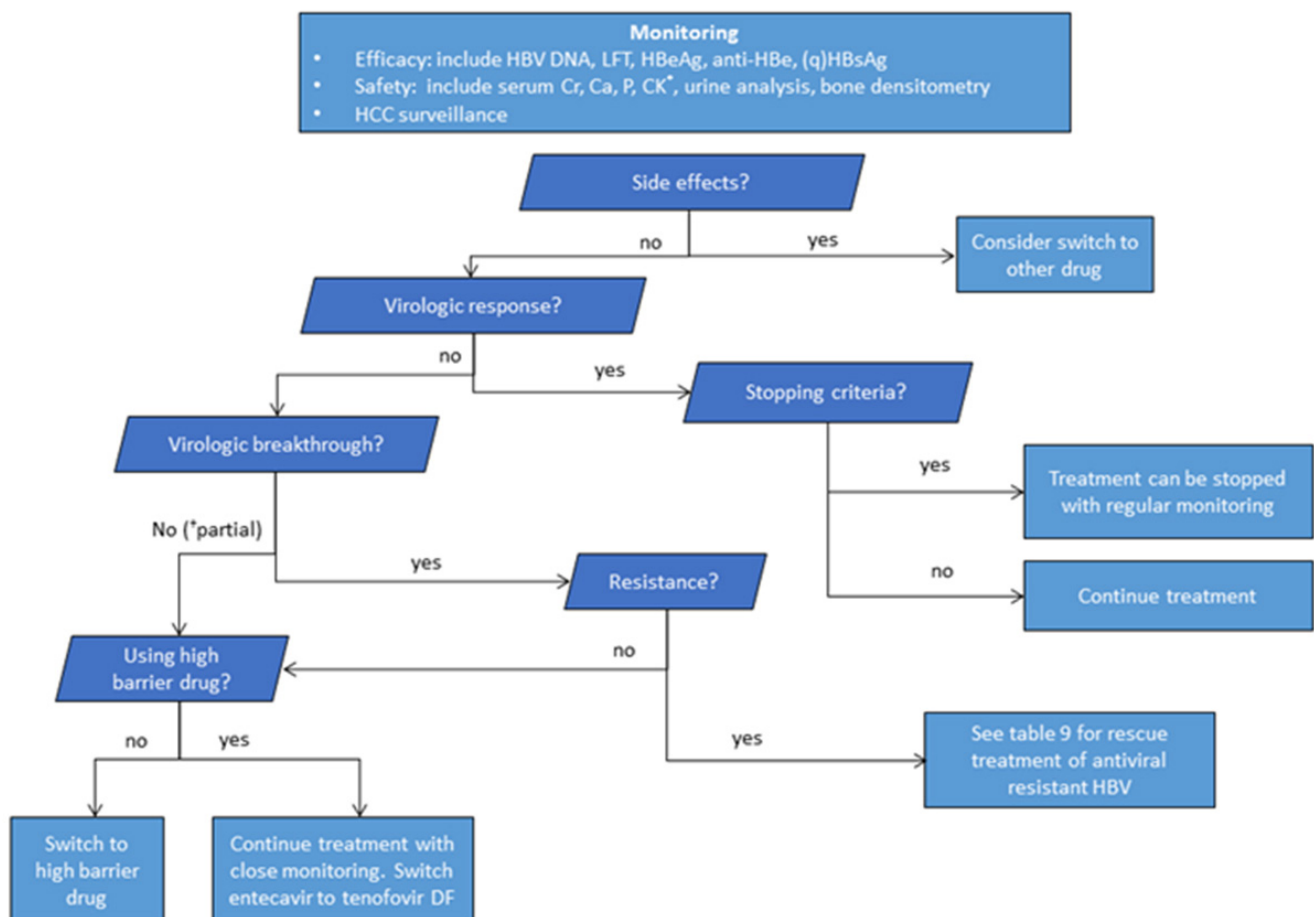


Fig. 2. On treatment management of patients receiving oral antivirals. HBV, hepatitis B virus; DNA, deoxyribonucleic acid; LFT, liver function test; HBeAg, hepatitis B e antigen; anti-HBe, antibody to hepatitis B e antigen; HBsAg, hepatitis B surface antigen; Cr, creatinine; Ca, calcium; P, phosphate; CK, creatin kinase; HCC, hepatocellular carcinoma; tenofovir DF, tenofovir dipivoxil fumarate. *When using telbivudine or clevudine; †Assessed after least 6 months of treatment when using low barrier drug, at least 12 months of treatment when using high barrier drug.

10. 특정 상황에서의 치료

1) 간세포암종 환자

이번 개정에서 새롭게 추가된 부분으로 간세포암종의 수술,^{24,25} 국소 치료술, 경동맥화학색전술,²⁶ 방사선 치료²⁷ 등에

서 만성 B형간염이 활성화 될 수 있다는 보고들과 이들에게서 항바이러스 치료를 시행한 경우 활성화를 줄일 수 있다는 보고들을 제시하면서 모든 HBV DNA 양성(A1)뿐 아니라 음성(B1)인 만성 B형간염 간세포암종 환자는 항바이러스 치료가 필요하다고 권고하였다.

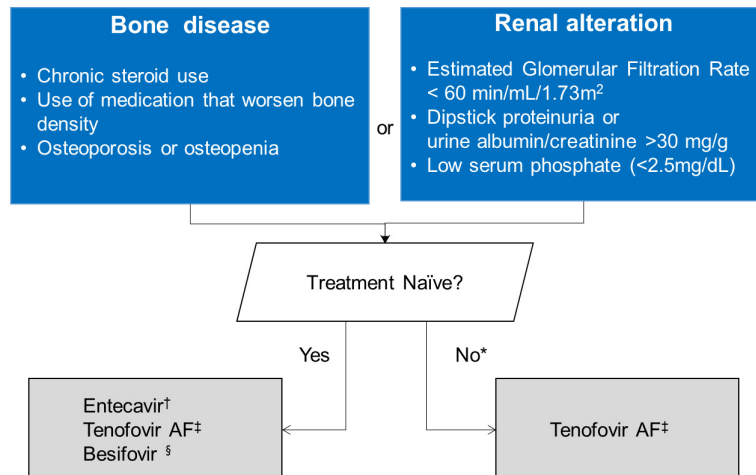


Fig. 3. A algorithm of selecting antivirals in bone and renal dysfunction. Tenofovir AF, Tenofovir alafenamide fumarate. *In case of history or antiviral resistance, refer to table 9; †Entecavir needs dose adjustments if creatinine clearance <50 mL/min, refer to table 10; ‡Not indicated if creatinine clearance <15 mL/min; §Not indicated if creatinine clearance <50 mL/min.

Table 2. Risk of Hepatitis B Reactivation Associated with Immunosuppressive Therapies

Risk of reactivation	Immunosuppressive therapies
HBsAg-positive	
High risk ($\geq 10\%$)	B-cell depleting agent (e.g., rituximab) High-dose corticosteroids (≥ 20 mg/day, ≥ 4 -week) Anthracyclines (doxorubicin and epirubicin) More potent TNF α inhibitors (infliximab, adalimumab) Local therapy for HCC (transcatheter arterial chemoembolization)
Moderate risk (1-10%)	Systemic chemotherapy Moderate-dose corticosteroids (10-20 mg/day, ≥ 4 -week) Immunophilin inhibitors (cyclosporine) Tyrosine-kinase inhibitors (imatinib and nilotinib)
Low risk (<1%)	Antimetabolites, azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate Short term low-dose corticosteroids (<10 mg/day)
HBsAg-negative/anti-HBc positive	
High risk ($\geq 10\%$)	B-cell depleting agent (e.g., rituximab)
Moderate risk (1-10%)	High-dose corticosteroids (≥ 20 mg/day, ≥ 4 -week) Anthracyclines (doxorubicin and epirubicin) More potent TNF α inhibitors (infliximab, adalimumab) Systemic chemotherapy Immunophilin inhibitors (cyclosporine) Tyrosine-kinase inhibitors (imatinib, nilotinib)
Low risk (<1%)	Antimetabolites, moderate-dose (10-20 mg/day) & low-dose (<10 mg/day) corticosteroids Azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate

HBsAg, hepatitis B surface antigen; TNF α , tumor necrosis factor alpha; HCC, hepatocellular carcinoma; anti-HBc, antibody to hepatitis B core antigen.

2) 신기능 및 골대사 질환자

기존 만성 콩팥병 환자에 국한하였던 부분을 골대사까지 추가하여 기술하였다. 2015년까지는 만성 콩팥병 환자에서도 entecavir, tenofovir를 모두 권장하고 신기능에 따라 용량을 조절하라고 권고하였다. 하지만 최근 tenofovir-DF의 신기능 이상 가능성을 더 감소시킨 tenofovir-AF 제제가 개발되었고 besifovir도 tenofovir-DF와의 비교에서 신기능 감소에 관하여 유리한 것으로 나타났다. Tenofovir-AF는 tenofovir-DF와 비교한 임상 연구에서 신기능 악화가 유의하게 적게 나타나고 보고되었고,¹² besifovir도 tenofovir-DF보다 신기능 악화가 적게 나타났다.¹³ 골대사의 악화에 관해서도 tenofovir-AF는 tenofovir-DF에 비하여 골밀도 악화가 유의하게 적게 나타났다고 보고되었고¹² besifovir도 tenofovir-DF보다 골밀도 악화가 적게 나타났다.¹³ 이러한 근거로 신기능 감소나 골대사 질환이 있는 환자에서 항바이러스제 선택은 entecavir, tenofovir-AF, besifovir를 권고하였고 tenofovir-DF 사용 시 신기능 감소나 골대사 질환이 나타난 환자에서도 tenofovir-AF, besifovir, entecavir를 권고하였다. 이들 내용을 Fig. 3과 같이 도표화하였다.

3) 면역억제제 또는 항암화학요법 치료 환자

만성 B형간염의 악화는 HBsAg 양성 환자에서 HBV DNA가 기저치의 100배 이상 상승하는 것으로 정의하고, 과거 B형간염의 재발은 HBsAg 음성 환자에서 HBsAg이 양성이 되거나 HBsAg 음성 환자에서 HBV DNA가 불검출에서 검출로 변하는 것으로 정의하여 용어의 뜻을 명확히 하였다. 또한 B형간염의 재활성화를 야기하는 약제의 위험도를 세 단계로 구분하여 Table 2와 같이 정리하였다.²⁸ 이 정리된 내용을 바탕으로 중등도 이상의 위험이 있는 모든 환자에서 예방적 항바이러스 치료가 보험의 적용을 받게 되었다. HBsAg 음성 환자에서 rituximab 사용 시 예방적 항바이러스 투여의 증거 수준을 상향(B2→B1)하면서 예방적 치료의 기간을 항암 치료 후 6개월로, rituximab 사용 시에는 종료 후 12개월간 사용할 수 있도록 정의하였다.^{29,30}

4) 기타 장기 이식 환자

2018년에 새롭게 추가된 부분으로 조혈모세포 이식을 포함한 다양한 장기 이식 환자에 대하여 기존에는 명확한 가이드라인을 제시하고 있지 않았다. 금번 개정에서는 이들에서 다양한 경우의 치료 및 추적에 관하여 근거를 중심으로 기술하고 권고 사항을 제시하였다. 모든 HBsAg 양성인 수혜자에 관하여 예방적 항바이러스 치료를 권고하였다. HBsAg 음성인 수혜자가 anti-HBc 양성인 장기를 공여받았을 때는 고형 장기 이식 환자에서는 면밀한 추적을,³¹ 조혈모세포 이식인 경

우에는 예방적 항바이러스 치료를 권고하였다.³²

5) 임신부 또는 임신을 준비 중인 환자

기존의 2015년 가이드라인도 마찬가지였으나 이전의 미국 및 유럽의 가이드라인까지도 임신부의 치료와 수유에 대해서는 매우 보수적인 권고를 하고 있었다. 하지만 최근 tenofovir의 수직 감염 예방의 안전성의 연구가 보고되고^{33,34} 수유에 대한 안전성도 점점 자료가 축적되면서,³⁵ 2017년 이후 개정되는 가이드라인들은 임신부에서의 약제 사용과 수유에 대하여 전향적인 입장을 취하고 있다. 2018년 가이드라인도 임신부에 약제 사용을 tenofovir-DF에 국한하여 적극적으로 권고하였다. Tenofovir-DF 사용 중 임신이 확인되더라도 지속 치료를 권유하고 tenofovir-DF 이외의 약제를 사용 중인 경우는 교체를 권고하였다. 수직 감염을 위하여 HBV DNA >200,000 IU/mL인 임신부는 모두 임신 24-32주에 tenofovir-DF를 시작하고 출산 후 2-12주까지 사용을 권고하였다. Tenofovir-DF 사용 시에는 출산 후 모유 수유도 사용을 제한하지 않는다고 권고하였다.

결론

만성 B형간염은 내성 발현의 유전자 장벽이 높은 여러 약제가 도입되어 안정적으로 환자를 조절할 수 있으며 장기적 예후도 향상시킬 수 있게 되었다. 최근의 변화를 반영한 이번 2018년 대한간학회의 개정 가이드라인에서 큰 변화가 있는 부분을 2015년과 비교하며 살펴보았다. 가장 많은 변화가 있는 부분은 치료 목적 및 목표, 치료 대상, 새로운 치료 약제, 치료 종료 부분이며 특정 상황 중 간세포암종 환자, 기타 장기 이식 환자, 골대사 질환자가 추가로 기술되었고, 신기능 이상, 면역억제제 또는 항암화학요법 치료 환자, 임신부 또는 임신을 준비 중인 환자 부분에서 주목할 만한 변화가 있었다. 이번 개정 가이드라인이 임상 진료의에게 최신의 지식을 전달하여 좀 더 효과적인 진료를 도모하는데 이바지할 수 있으리라 기대한다.

REFERENCES

1. Kim NH, Cho YK, Kim BI, Kim HJ. Effect of metabolic syndrome on the clinical outcomes of chronic hepatitis B patients with nucleos(t)ide analogues treatment. *Dig Dis Sci* 2018;63:2792-2799.
2. Shim JJ, Kim JW, Oh CH, et al. Serum alanine aminotransferase level and liver-related mortality in patients with chronic hepatitis B: a large national cohort study. *Liver Int* 2018;38:1751-1759.
3. 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.

4. 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.
5. 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.
6. Chan HL, Chen YC, Gane EJ, et al. Randomized clinical trial: efficacy and safety of telbivudine and lamivudine in treatment-naïve patients with HBV-related decompensated cirrhosis. *J Viral Hepat* 2012;19:732-743.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2018;68:672-681.
13. Ahn SH, Kim W, Yim HJ, et al. Continuing besifovir dipivoxil maleate versus switching from tenofovir disoproxil fumarate for treatment of chronic hepatitis B: 96 weeks results of phase 3 trial. *J Hepatol* 2018;68(Suppl 1):S87-S88.
14. Heo J, Park JY, Lee HJ, et al. A 96-week randomized trial of switching to entecavir in chronic hepatitis B patients with a partial virological response to lamivudine. *Antivir Ther* 2012;17:1563-1570.
15. Yim HJ, Kim IH, Suh SJ, et al. Switching to tenofovir vs continuing entecavir for hepatitis B virus with partial virologic response to entecavir: a randomized controlled trial. *J Viral Hepat* 2018;25:1321-1330.
16. Chen J, Zhao SS, Liu XX, Huang ZB, Huang Y. Comparison of the efficacy of tenofovir versus tenofovir plus entecavir in the treatment of chronic hepatitis B in patients with poor efficacy of entecavir: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther* 2017;39:1870-1880.
17. Kim GA, Lim YS, An J, et al. HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: clinical outcomes and durability. *Gut* 2014;63:1325-1332.
18. Kim JH, Lee YS, Lee HJ, et al. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B: implications for hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:64-68.
19. 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.
20. Amini-Bavil-Olyaei S, Herbers U, Sheldon J, Luedde T, Trautwein C, Tacke F. The rtA194T polymerase mutation impacts viral replication and susceptibility to tenofovir in hepatitis B e antigen-positive and hepatitis B e antigen-negative hepatitis B virus strains. *Hepatology* 2009;49:1158-1165.
21. Delaney WE 4th, Ray AS, Yang H, et al. Intracellular metabolism and in vitro activity of tenofovir against hepatitis B virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2471-2477.
22. Sheldon J, Camino N, Rodés B, et al. Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir. *Antivir Ther* 2005;10:727-734.
23. Lee JH, Lee YB, Cho H, et al. Identification of a triple mutation that confers tenofovir resistance in chronic hepatitis B patients. *Hepatology* 2017;66(Suppl 1):69A-70A.
24. Huang L, Li J, Yan J, et al. Antiviral therapy decreases viral reactivation in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy: a randomized controlled trial. *J Viral Hepat* 2013;20:336-342.
25. Dan JQ, Zhang YJ, Huang JT, et al. Hepatitis B virus reactivation after radiofrequency ablation or hepatic resection for HBV-related small hepatocellular carcinoma: a retrospective study. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:865-872.
26. Jang JW, Choi JY, Bae SH, et al. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodolization. *Hepatology* 2006;43:233-240.
27. Kim JH, Park JW, Kim TH, Koh DW, Lee WJ, Kim CM. Hepatitis B virus reactivation after three-dimensional conformal radiotherapy in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:813-819.
28. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management strategies, and future directions. *Gastroenterology* 2017;152:1297-1309.
29. Liu WP, Wang XP, Zheng W, et al. Hepatitis B virus reactivation after withdrawal of prophylactic antiviral therapy in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2016;57:1355-1362.
30. Cerva C, Colagrossi L, Maffongelli G, et al. Persistent risk of HBV reactivation despite extensive lamivudine prophylaxis in haematopoietic stem cell transplant recipients who are anti-HBc-positive or HBV-negative recipients with an anti-HBc-positive donor. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:946.e1-946.e8.
31. Huprikar S, Danziger-Isakov L, Ahn J, et al. Solid organ transplantation from hepatitis B virus-positive donors: consensus guidelines for recipient management. *Am J Transplant* 2015;15:1162-1172.
32. Yoo JJ, Cho EJ, Cho YY, et al. Efficacy of antiviral prophylaxis in HBsAg-negative, anti-HBc positive patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *Liver Int* 2015;35:2530-2536.

33. Kim JH, Lee YS, Lee HS, et al. The role of tenofovir for prevention of vertical transmission of hepatitis B virus: systematic review with meta-analysis. In: The Editorial Office of Gut and Liver. Gut and liver: Korea digestive disease week 2018. Seoul: MEDrang Inc., 2018:109.
34. Pan CQ, Duan Z, Dai E, et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. N Engl J Med 2016; 374:2324-2334.
35. Benaboud S, Pruvost A, Coffie PA, et al. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA study, step 2. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:1315-1317.