

## 류마티스 질환에서 항 TNF- $\alpha$ 치료가 만성 HBV 감염의 경과에 미치는 영향

한양대학교 의과대학 내과학교실\*, 류마티스병원 류마티스내과

윤혜련 · 김태종 · 김태환 · 최호순\* · 배상철

= Abstract =

### Anti-TNF- $\alpha$ Therapy in Rheumatic Diseases with Chronic Hepatitis B Virus Infection

Hye-Ryeon Yun, M.D., Tae-Jong Kim, M.D., Tae-Hwan Kim, M.D., Ph.D.,  
Ho Soon Choi, M.D., Ph.D.\*, Sang-Cheol Bae, M.D., Ph.D., M.P.H.

*Division of Rheumatology, Hospital for Rheumatic Diseases,  
Department of Internal Medicine\*, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea*

**Objective:** To assess the safety of anti-tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  therapy in patients with rheumatic disease and chronic Hepatitis B virus (HBV) infection.

**Methods:** We used infliximab or etanercept therapy in patients with rheumatic disease and chronic HBV infection. Records concerning these patients were retrospectively reviewed for the duration of disease, treatment, serological status and biological data.

**Results:** Six relevant cases with chronic HBV infection were identified: three of RA; three of AS. Four patients had received etanercept; two had been given etanercept after infliximab. One of the cases treated with lamivudine before anti-TNF- $\alpha$  therapy for chronic hepatitis B treatment. His hepatitis status was maintained stable after he initiated anti-TNF- $\alpha$  therapy. Five of the cases started anti-TNF- $\alpha$  therapy without lamivudine. Two of these five cases were received lamivudine during anti-TNF- $\alpha$  therapy due to elevation of HBV DNA titer without liver function test abnormality and then HBV DNA was normalized. Three cases without lamivudine continued to show the stable level of liver enzyme but, one of the three cases showed persistently elevated HBV DNA titer.

<접수일 : 2007년 6월 24일, 심사통과일 : 2007년 8월 20일>

※통신저자 : 배 상 철

서울특별시 성동구 행당동 산 17

한양대학교 류마티스병원 류마티스내과

Tel : 02) 2290-9203, Fax : 02) 2298-8231, E-mail : scbae@hanyang.ac.kr

**Conclusion:** Prophylactic or early intervention strategies with anti-viral agent and regular monitoring of aminotransferases and viral load are needed for patient with evidence of chronic HBV infection.

**Key Words:** Anti-TNF- $\alpha$ , Rheumatic disease, Hepatitis B virus

## 서 론

류마티스 치료 영역에 있어 종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF) 억제제의 도입은 기존의 항류마티스제 치료에 반응하지 않거나 부작용을 나타내는 류마티스관절염 및 강직성척추염에 있어 극적인 치료 효과를 보여주고 있다. 우리나라에서는 현재 etanercept (Enbrel<sup>®</sup>), infliximab (Remicade<sup>®</sup>) 그리고 adalimumab (Humira<sup>®</sup>)이 시판되고 있으며, 이외에도 golimumab, cetolizumab 등과 같은 약물들이 개발되면서 임상에서 사용되는 종양괴사인자 억제제들이 증가되고 있어 치료방법에 있어 선택의 폭이 넓어지고 있다. 그러나 감염, 종양, 심부전, 루푸스 및 혈관염 그리고 과민반응 등의 여러 부작용들이 보고됨에 따라 이를 예측하고 예방할 수 있는 구체적인 가이드라인이 필요한 실정이다.

종양괴사인자는 여러 감염성 질환에 대항하여 면역반응과 염증반응을 일으키는 중요한 사이토카인으로 (1) 종양괴사인자 억제제 사용시에는 특히 감염에 대한 관리 및 예방에 주의를 기울여야 한다. 우리나라에서 유병률이 높은 결핵에 대해서는 예방과 스크리닝에 관한 가이드라인이 많이 연구되어 임상에서 적용되고 있다. 하지만 B형 간염과 같은 흔한 만성 바이러스 감염에 대해 어떤 영향을 보일지에 대해서는 서구에서의 몇몇 증례보고 이외에는 아직 대규모 연구가 없으며 예방법에 대해서도 확립된 바가 없다. 효과적인 B형 간염 예방 백신 및 수직감염 예방법이 개발된 후 전세계적으로 B형 간염 바이러스 보유율은 점차 감소하고 있는 상황이나 우리나라에서의 HBsAg 양성률은 서구 및 이웃한 일본과 비교하여 유의하게 높으며, 또한 HBsAg은 음성이라도 HBcAb가 양성인 경우도 많아 종양괴사인자억제제 치료에 대한 만성 B형간염바이러스(hepatitis B virus, HBV) 감염에 대한 연구는 중요하다.

종양괴사인자는 HBV의 복제를 억제하고 B형 간염 특이 T 세포 반응을 활성화 시켜 감염된 간세포로부터 HBV를 제거한다 (2-4). 따라서 종양괴사인자 억제제를 만성 HBV 감염 환자에게 사용하는 것은 바이러스의 복제를 조장하고 인체의 항바이러스 방어기전을 무너뜨릴 것으로 예상된다. 그러나 최근 효과적인 B형 간염 항바이러스제가 개발되어서 면역억제제 또는 항암화학요법 시행 시에도 B형 간염의 활성화를 억제하거나 예방할 수 있게 되었다.

이에 저자들은 류마티스 질환과 만성 HBV 감염을 동반한 환자 중 종양괴사인자억제제 치료를 받은 6명의 환자의 경과를 분석하여 향후 종양괴사인자억제제 치료시에 만성 B형 간염의 관리 및 예방법을 제시하고자 한다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

환자군은 2002년 2월부터 2007년 1월까지 류마티스 병원을 방문하여 종양괴사인자 억제제 치료를 시작한 HBsAg 양성인 류마티스관절염 환자 또는 강직성 척추염 환자들을 대상으로 하였다. 대상군은 모두 6명으로 각각 American College of Rheumatology (ACR)에서 1987년 개정한 류마티스관절염의 진단기준 (5)과 modified New York criteria (6,7)를 만족하였다.

### 2. 연구방법

대상 환자들의 입원 및 외래 기록을 후향적으로 조사하였으며 대상자들의 성별, 연령, 질병 이환기간, 종양괴사인자억제제의 종류 및 용량과 사용기간, 항류마티스제의 사용상태, 그리고 항바이러스제의 사용여부 등을 조사하였다. 종양괴사인자억제제 치료를 시작할 시점에 시행한 B형 간염의 혈청학적 검사(HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcAb (IgG),

**Table 1.** Patient characteristics

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6
Age (years)	36	41	57	47	42	28
Sex	F	F	M	M	M	M
Anti-TNF- $\alpha$ treatment	Etanercept	Etanercept	Infliximab, then etanercept	Infliximab, then etanercept	Etanercept	Etanercept
Anti-TNF- $\alpha$ treatment duration (months)	33	24	35	76	14	5
Total dose (mg) of infliximab			800	1,400		
etanercept	4,200	4,200	3,800	3,200	2,200	1,000
Associated DMARDs	Cyclosporin A	SSZ	MTX	-	-	-
Primary disease	RA	RA	RA	AS	AS, CRF	AS
Treatment with lamivudine	No	No	Yes	Yes	No	Yes
			(therapeutic)	(therapeutic, then change to adefovir)		(before etanercept, for hepatitis B treatment)
Rheumatic disease duration (years)	9	13	18	14	15	10

AS: ankylosing spondylitis, RA: rheumatoid arthritis, CRF: chronic renal failure, DMARDs: disease modifying anti-rheumatoid drugs, MTX: methotrexate, SSZ: sulfasalazine, TNF- $\alpha$ : tumor necrotizing factor- $\alpha$

HBV DNA) 및 ALT (alanine aminotransferase), AST (aspartate aminotransferase) 상태와 치료 중의 변화를 조사하였다. HBV DNA 역가는 2004년 10월 이전에는 liquid hybridization (Abbott)법으로, 2004년 10월 이후부터 2006년 8월 이전에는 branched DNA (Bayer) 방법으로, 2006년 8월 이후에는 polymerase chain reaction (PCR) 정량법을 이용한 Cobas Amplicor HBV Monitor test<sup>TM</sup> (Roche, Basel, Switzerland)를 사용하여 측정하였다. Liquid hybridization 법으로 측정한 경우는 pg/mL, branched DNA는 copies/mL, 그리고 PCR의 경우는 IU/mL의 단위를 사용하며 각각의 검사별로 민감도와 특이도가 다르기 때문에 실제로 임상에서 쉽게 결과들을 비교하기가 어렵지만, HBV DNA 1 pg은 283,000 copies로, 1 IU는 5.82 copies로 환산하여 모든 단위는 IU/mL로 통일하여 비교하였다. 과거에는 HBV DNA 역가를  $10^5$  IU/mL 이상일 때 양성으로 보았으나 2007년 AASLD (American Association for the Study of the Liver diseases) 가이드라인에서는 최근 PCR 방법으로 HBV DNA를 측정하여 그 민감도가 높아짐에 따라  $2 \times 10^4$  IU/mL 이상인 경우 양성으로 정의했다 (8).

## 결 과

### 1. 역학적 특징 및 임상 양상(표 1)

대상 환자들은 3명의 강직성 척추염 환자와 3명의 류마티스관절염 환자였고 여자 2명 남자 4명이었다. 6명 중 4명은 etanercept로만 치료받았고, 2명은 infliximab으로 시작하였다가 보험관계로 etanercept로 변경하였다. 중앙괴사인자 억제제 사용 기간은 5개월부터 76개월까지 다양하였다. 환자 5는 만성 신부전을 동반하고 있어 혈액투석을 받았다. 3명의 환자에서는 lamivudine을 하루 100 mg씩 사용하였으며, 환자 3과 4는 중앙괴사인자억제제 사용 중 HBV DNA가 상승하여 시작하였고 환자 4는 lamivudine 치료 도중에 adefovir로 변경하였다. 환자 6은 중앙괴사인자억제제 사용 전부터 B형 간염의 치료를 위하여 사용하였다.

### 2. B형 간염 바이러스 혈청학적 검사 및 간기능 검사(표 2)

모든 환자들은 HBsAg 양성이었으며 치료 시작 전

**Table 2.** Serological profile and viral load of chronic hepatitis B

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6
Serologic profiles						
HBsAg	+	+	+	+	+	+
HBeAg	+	-	-	-	-	+
HBeAb	-	+	+	+	+	-
HBcAb	+	+	+	+	+	+
HBV DNA (Baseline)	+	+	-	-	-	+
AST (U/L)						
Baseline	14	63	33	14	20	23
Peak	22	63	46	28	20	23
ALT (U/L)						
Baseline	22	60	26	11	27	59
Peak	38	60	38	46	27	59

ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, HBcAb: hepatitis B core antibody, HBeAb: hepatitis B e antibody, HBeAg: hepatitis B e antigen, HBsAg: hepatitis B surface antigen

시행한 검사를 분석해보면, 환자 1은 HBV DNA는 양성이나 간기능 검사는 정상인 활동성 보유자였고, 환자 2와 6은 HBV DNA가 양성이면서 간 효소수치 상승을 보이는 만성 활동성 간염 환자였으며, 환자 3, 4, 5는 HBV DNA 음성이고 간기능 검사가 정상인 비활동성 보유자였다.

### 3. 환자의 병력과 결과

**1) 환자 1:** 36세 여자 환자로 1998년 6월 다발성 관절통으로 내원하여 류마티스관절염 진단 받고 sulfasalazine, D-penicillamine, cyclosporin A 등으로 치료 받았으나 관절염이 조절되지 않아 2004년 10월부터 etanercept를 25 mg 주 2회 피하주사로 시작하였으며 cyclosporine A를 하루 100mg씩 복용하였다. etanercept 시작 당시 환자는 AST, ALT가 각각 14 U/L, 22 U/L 이었고, HBsAg 양성, HBsAb 음성, HBeAg 양성, HBeAb 음성, HBcAb 양성, 그리고 HBV DNA는  $1 \times 10^7$  IU/mL였다. 환자는 이후 관절염이 호전되었고 간기능 검사 및 HBV 혈청학적 검사는 변화 없이 안정적이거나 DNA 역가는  $1 \times 10^8$  IU/mL로 증가되어 있는 상태로 현재 주 1회로 줄여서 etanercept 치료 중이다.

**2) 환자 2:** 41세 여자 환자로 1994년 6월 류마티스 관절염 진단받고 methotrexate, bucillamine, hydroxychloroquine, sulfasalazine, cyclosporine A 등으로 치료 하였으나 관절염이 조절되지 않아 2005년 8월부터

etanercept를 25 mg 주 2회 피하주사로 시작하였으며 sulfasalazine을 하루 1,000 mg씩 복용하였다. 당시 AST, ALT가 각각 63 U/L, 60 U/L이었고, HBsAg 양성, HBsAb 음성, HBeAg 음성, HBeAb 양성, HBcAb 양성, 그리고 HBV DNA는  $5 \times 10^7$  IU/mL였다. Etanercept 사용 후 관절 증상은 조절되었으며 간 효소 수치는 이후 점차 감소하여 현재 정상 수준을 보이고 있고, DNA 역가도 점차 감소하여 2007년 3월에는 264 IU/mL였다.

**3) 환자 3:** 57세 남자로 1989년 류마티스관절염 진단 후 methotrexate, sulfasalazine, hydroxychloroquine, D-penicillamine, cyclosporine A, leflunomide 등으로 치료하였으나 지속적인 관절염증을 보여 2004년 1월 infliximab 치료 시작하였다. 당시 AST, ALT가 각각 33 U/L, 26 U/L이었고, HBsAg 양성, HBsAb 음성, HBeAg 음성, HBeAb 양성, HBcAb 양성, 그리고 HBV DNA는 음성이었다. 0주, 2주, 4주, 8주 간격으로 2004년 4월까지 infliximab를 200 mg씩 4회 정주 하였으며 관절 염증은 현저히 호전되었다. 그러나 경제적 사정으로 infliximab는 중단 후 methotrexate, sulfasalazine, mizoribine으로 치료하였고 관절염은 다시 악화되어 2004년 12월부터 etanercept를 25 mg 주 2회 피하주사로 시작하였다. 당시 AST, ALT가 각각 25 U/L, 17 U/L 이었고, HBsAg 양성, HBsAb 음성, HBeAg 음성, HBeAb 양성, HBcAb 양성이었으나 HBV DNA는  $5 \times 10^7$  IU/mL로 증가되어 etanercept

시작과 함께 lamivudine을 하루 100 mg씩 투여하였다. 이후 관절염은 호전되었으며 lamivudine 투여 3개월 후 HBV DNA도 점차 감소하여 측정되지 않았다. 현재 B형 간염의 활성화 없이 lamivudine과 함께 etanercept는 주 1회 투여하고 있다.

4) **환자 4:** 47세 남자 환자로 1993년 강직성 척추염 진단받고 methotrexate, sulfasalazine과 비스테로이드성 소염진통제 사용하였으나 요통 및 고관절 통증이 지속되어 2002년 2월 infliximab 투여를 시작하였다. 당시 AST, ALT가 각각 14 U/L, 11 U/L 이었고, HBsAg 양성, HBsAb 음성, HBeAg 음성, HBeAb 양성, HBcAb 양성, 그리고 HBV DNA는 음성이었다. 경제적 이유로 1회 100 mg씩 정주하였으며 3회의 유도요법 이후 평균 3개월 간격으로 투여하였다. 2002년 12월 infliximab 투여 후 2003년 3월 시행한 혈액검사에서 간기능 검사는 정상이었으나 HBV DNA가  $5 \times 10^7$  IU/mL으로 상승되어 있어 lamivudine을 하루 100 mg씩 복용하였다. 환자는 이후 HBV DNA가 점차 감소하여 7개월 후에는 음성으로 전환되었고 안정적으로 infliximab 치료를 유지하던 중, 2004년 11월 간기능 검사는 정상이었으나 혈청학적 검사도 변화 없었으나 HBV DNA가  $1.5 \times 10^6$  IU/mL로 상승하였다. YMDD 변이 검사에서 양성으로 나와 2005년 3월부터 lamivudine 대신 adefovir로 변경하여 투여하였다. 이후 HBV DNA는 점차 감소하여 3개월 후에는 음성으로 전환되었고, 2005년 5월부터 보험 관계로 infliximab 대신 etanercept를 25 mg 주 2회로 시작하여 현재 주 1회로 투여하고 있다.

5) **환자 5:** 42세 남자로 92년 강직성 척추염 진단 후 특별한 치료 없이 약국에서 간헐적으로 진통제 복용하던 중 2002년 4월 만성 신부전 진단받고 혈액투석을 시작하였다. 2006년 4월 하부 요통이 지속되어 류마티스 내과 방문하였고 etanercept 25 mg을 주 2회 피하주사로 시작하였다. 당시 AST, ALT가 각각 20 U/L, 27 U/L이었고, HBsAg 양성, HBsAb 음성, HBeAg 음성, HBeAb 양성, HBcAb 양성이었으나 HBV DNA는 음성이었다. 이후 B형 간염 및 강직성 척추염 모두 안정적인 상태이며 etanercept는 주 1회로 유지중이다.

6) **환자 6:** 28세 남자로 1997년 강직성 척추염 진단 후 비스테로이드성 소염진통제를 지속적으로 복

용해 오던 자로 2005년 8월부터 만성 B형 간염이 활성화되어 lamivudine을 하루 100 mg씩 복용하였다. 당시 환자는 AST, ALT가 각각 36 U/L, 91 U/L이었고, HBsAg 양성, HBsAb 음성, HBeAg 양성, HBeAb 음성, HBcAb 양성, 그리고 HBV DNA는  $5 \times 10^7$  IU/mL로 측정되었다. 약 6개월 후 환자의 간기능 검사는 정상으로 회복되었으나 DNA 역가는 같은 정도로 측정되었다. 2007년 1월 환자는 하부 요통을 지속적으로 호소하여 lamivudine은 유지하면서 etanercept를 25 mg 주 2회 피하주사로 시작하여 관절 증상은 많이 호전되었고 2007년 3월 시행한 HBV DNA는  $3 \times 10^7$  IU/mL였다.

## 고 찰

본 연구에서는 만성 HBV 감염과 류마티스 질환을 동반한 환자 중 종양괴사인자 억제제 치료를 받은 6명의 환자에 대하여 경과 및 안정성에 대해 조사하였다. 환자 1과 2는 치료 시작 전 측정된 HBV DNA는 양성이었으나 간기능 검사는 안정적인 상태였으며, 두 환자 모두 B형 간염의 활성화 없이 치료 중이나 환자 1은 DNA가 지속적으로 상승되어 있으며 환자 2는 음성으로 전환되었다. 환자 3, 4 그리고 5는 치료 시작 전 HBV DNA는 음성이었고 간기능 검사도 정상인 상태였으나 치료 도중 환자 3과 4에서 HBV DNA가 상승되어 lamivudine 치료를 시작하였고 HBV DNA는 두 환자 모두 음성으로 전환되었다. 환자 6은 종양괴사인자억제제 치료 시작 전부터 만성 B형 간염 치료목적으로 lamivudine을 복용하고 있었으며 현재 안정적으로 치료 유지 중이다.

B형 간염에서는 간염 바이러스 증식이 활성화되고 이어서 간세포에서의 바이러스 특히 항원 발현이 증가되거나 세포자멸사 유도기전이 활성화되면서 이를 인지하는 세포독성 임파구가 간세포를 공격하여 세포사가 초래되어 나타나는 일련의 현상이 주 병태 기전이다. B형 간염 보유자 중 면역억제제나 항암화학요법을 시행 받는 경우 간세포 내에서 HBV가 활발히 증식하지만 면역 억제 효과로 인하여 세포독성 임파구의 활성이 억제되어 초기에는 임상적으로 간염이 발현되지는 않는다 (9). 그러나 치료 중단 혹은 종료 후 세포독성 임파구의 활성이 다시 증가되면

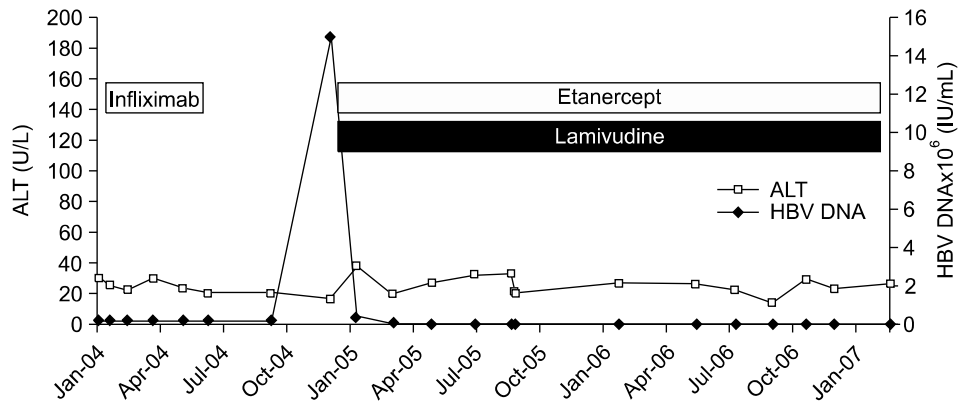


Fig. 1. HBV viral load and ALT level during anti-TNF- $\alpha$  therapy in patient 3. ALT: alanine aminotransferase.

임상적으로 간염이 발현하게 된다. 종양괴사인자의 B형 간염 바이러스의 복제를 억제하고 특히 T 세포 반응을 활성화 시키는 기능으로 미루어 볼 때 B형 간염 환자에게 종양괴사인자 억제제를 사용할 경우 치료 초기에는 HBV의 증식은 활발하게 이루어지면서 세포 독성 T 세포가 억제되어 있다가 치료 종료 후 급격히 간염이 발생할 수 있을 것이라 추측할 수 있다. 항암화학요법 시 B형 간염의 활성화는 이전부터 잘 알려져 온 부작용으로 임파종을 비롯한 혈액 암종의 항암치료 시 항바이러스제를 사용하지 않을 경우 20~78%의 빈도로 B형 간염이 활성화되며 (10-12), 심한 경우 21-35%에서 사망에 이르기기도 한다 (13,14).

만성 HBV 감염이 동반된 크론씨 병 환자 3명에게 종양괴사인자억제제를 사용한 보고가 있다 (15). 한 명은 치료 전에 이미 B형 간염으로 lamivudine을 복용하였으며 치료 기간 내내 B형 간염 활성화는 없었다. 나머지 두 명에서는 lamivudine 투여 없이 infliximab을 사용한 결과 한 명은 마지막 infliximab 투여 2개월 후 간 효소 수치 상승 및 DNA 상승을 보이다가 다시 호전되었고, 다른 한 명은 마지막 투여 3개월 후 전격성 간염이 발생하여 사망하였다. 또한 infliximab 투여 3주 후 B형 간염이 활성화되었다가 호전된 예도 있다 (16).

류마티스 영역에서는 2명의 류마티스관절염 환자와 1명의 강직성 척추염 환자에게 lamivudine을 예방적으로 사용하면서 adalimumab, infliximab, etanercept

등으로 치료한 결과 모두 간기능이나 HBV DNA의 변화 없이 안정적으로 치료가 되었다 (17). 또한 성인형 스틸씨 병 환자에서 infliximab 치료 10일 후 전격성 간염이 발생되어 lamivudine 치료 및 간이식을 받았던 예도 있다 (18). Nathan 등은 만성 HBV 감염을 가진 환자에서 infliximab 치료를 시행한 8명의 환자의 예를 종합하여 종양괴사인자억제제 사용에 관한 가이드라인을 제시하였다 (19). HBV의 모니터링은 1~2개월 간격으로 HBV에 대한 혈청학적 검사 및 간기능 검사를 시행하도록 권고하였고, 예방적으로는 두 가지를 제시하였다. 첫째, 종양괴사인자억제제치료 1~2주 전부터 예방적으로 항바이러스제를 투여하여 치료가 끝난 후 3개월까지 유지하는 것과 둘째, 정기적으로 시행한 검사에서 HBV DNA가 증가하면서 ALT가 상승할 경우 lamivudine 치료를 시작하는 것이다.

본 연구에서는 3번 환자의 경우 마지막 infliximab 정주 후 8개월이 지나 시행한 검사에서 간 효소 수치는 정상이었으나 HBV DNA가 상승되어 lamivudine을 함께 투여하였고 B형 간염의 활성화 없이 DNA 역가는 음성으로 회복되었다(그림 1). 4번 환자의 경우에는 마지막 infliximab 주입 3개월 후 측정된 HBV DNA가 간 기능 검사의 이상 없이 상승되어 lamivudine 치료를 함께 하였고 DNA는 정상이었다가 이후 YMDD 변이종이 생기면서 다시 DNA가 상승되어 현재 adefovir로 바꾸어 치료 중이며 DNA는 정상으로 회복되었다(그림 2).

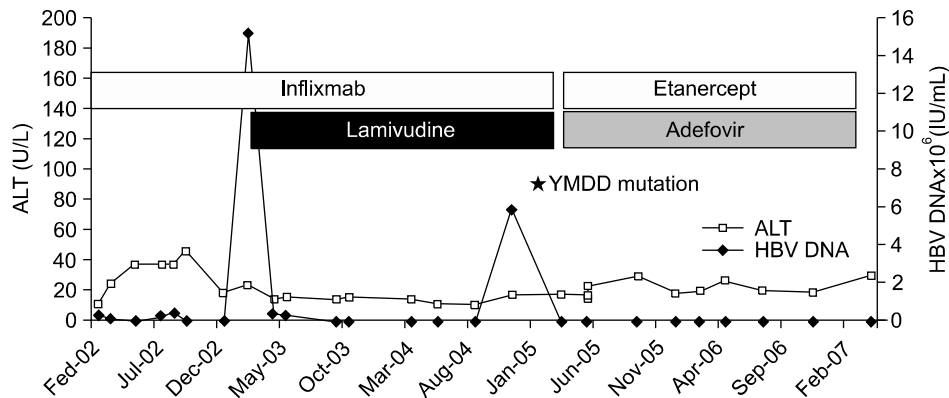


Fig. 2. HBV viral load and ALT level during anti-TNF- $\alpha$  therapy in patient 4. ALT: alanine aminotransferase.

본 연구 및 유사 보고들을 종합해보면, 만성 HBV 감염 환자들에게 중양피사인자억제제치료를 시작할 경우 항바이러스제를 예방적으로 치료 전부터 사용하거나 함께 사용할 경우에는 B형 간염의 활성화 없이 비교적 안전하게 치료할 수 있다는 것을 알 수 있다. 또한 예방적 항바이러스제 투여 없이 중양피사인자억제제 단독으로 치료를 시행할 경우에는 B형 간염 활성화로 간기능 이상과 HBV DNA가 상승을 보이는 예가 적지 않았다. 이미 활동성 B형 간염이 진행된 후에 항바이러스제를 사용할 경우, B형 간염이 호전되는 예도 있었으나 (20) 전격성 간염으로 진행하여 간이식을 받아야 하는 경우도 있었다. 본 연구의 환자 3과 4는 간기능 검사의 이상 소견은 보이지 않았으나 HBV DNA 역가의 상승이 나타나서 항바이러스제를 사용하였고 모두 DNA의 안정화를 이루었다. 따라서 실제적인 간기능 이상 소견이 보이기 전에 조기에 HBV DNA 역가의 상승을 발견하여 항바이러스제를 사용하는 것이 이미 DNA 상승과 간기능 이상이 모두 나타나서 활동성 간염으로 진행된 후에 사용하는 것보다 좀 더 안전한 방법으로 볼 수 있다. 환자 1과 2에서도 중양피사인자억제제 치료 시작 시에 HBV DNA가 상승되어 있었으므로 예방적 항바이러스제를 함께 투여하는 것이 바람직하지만 한국의 의료보험체계에서는 간 효소 수치가 정상치의 2배 이상 증가되어 있으면서 HBV DNA 증가가 함께 동반된 경우에만 보험 적용을 받을 수 있어 현실적으로 투여하지 못했다.

그리고 본 연구의 여섯 환자는 현재 중양피사인자억제제 치료를 지속하고 있는 상태로 향후 치료 중단 시에 B형 간염 활성화를 예방하기 위해 언제까지 항바이러스제를 유지할 것인가도 중요한 문제이다. 이전의 보고들에서는 B형 간염 활성화의 발생이 대부분 마지막 치료 후 3개월까지로 나타났다. 하지만 본 연구의 4번 환자는 마지막 inflixmab 투여 3개월 이후에 DNA 상승만 관찰되었으므로 실제적으로 간기능 이상일 동반된 활동성 간염은 그 이후에 생겼을 수 있고, 4번 환자의 경우에는 만성 HBV 감염의 자연사 과정으로도 생각할 수 있겠지만 inflixmab 정주 8개월 후에도 HBV DNA의 상승이 나타났다. Nathan 등은 중양피사인자억제제 치료 중단 후 3개월까지 항바이러스제를 유지할 것을 권고하였다. 그러나 저자들은 6~8개월 이상 항바이러스제를 유지하거나, 항바이러스제를 치료 중단 3개월까지만 유지한 후 8개월 이상까지는 HBV에 대한 모니터링을 짧은 간격으로 하는 것이 안전할 것이라고 생각된다.

또 한가지 고려할 사항은 예방적 항바이러스제 사용시 발생할 수 있는 약제 내성에 관한 것이다. 현재 면역억제치료시 예방적 또는 치료적 목적으로 가장 많이 사용하는 항바이러스제는 lamivudine이다. 하지만 lamivudine을 장기간 사용하면 lamivudine에 내성을 나타내는 변이가 HBV의 중합효소 유전자의 YMDD motif에 발생하며 내성 획득률은 사용 기간에 비례하여 증가한다. 한 연구에서는 라미부딘 치

료 1년, 2년, 3년, 4년째에 각각 24%, 42%, 53%, 70%의 환자에서 내성이 발생하였다 (21). 2007 AASLD 가이드라인에 따르면 면역억제제 또는 항암 화학요법 시 B형 간염 예방목적으로 항바이러스제를 사용할 경우, 치료기간이 12개월 미만일 경우 lamivudine의 사용을 권장하고 12개월 이상일 경우에는 비교적 내성이 적은 adefovir나 entecavir를 사용하도록 권장하고 있다 (8). 류마티스 영역에서 종양괴사인자억제제는 특별한 부작용이 나타나거나 효과가 없는 경우를 제외하고는 보통 12개월 이상 사용하게 되지만, 한국에서는 간기능 검사의 이상과 DNA 상승이 동반되지 않은 안정형 보유자에게는 예방적 항바이러스제가 보험 적용이 되지 않아 실제로 사용하기 힘든 상황이다. 따라서 환자의 경제적 사정을 고려하여 일차적으로는 비교적 가장 가격이 저렴한 lamivudine을 사용하면서 임상적 정기적인 HBV 모니터링을 하고 약제 내성균의 출현에 대해 인지하고 있어야 하겠다.

한편, 혈청 HBsAg 음성이더라도 HBcAb (IgG) 양성인 경우에 간 이식 시술 후 B형 간염이 재활성화될 확률이 높은 것으로 알려져 있다. HBV 감염율이 높은 우리나라에서는 항암화학요법이나 면역억제제를 투여 받는 환자에서 HBsAg이 음성이면서 HBcAb가 양성인 경우가 많을 것이다. 아직까지 정확한 발생빈도는 보고된 바가 없으므로 이러한 환자에서까지 예방적 항바이러스제를 투여할 수는 없으나, 이러한 환자에서 종양괴사인자억제제를 사용할 경우에 경과 관찰 중 간기능 이상을 보인다면 원인으로서는 B형 간염에 의한 경우도 반드시 감별해야 한다.

## 결 론

저자들은 만성 HBV 감염을 동반한 류마티스관절염 또는 강직성 척추염 환자들에 있어 종양괴사인자억제제가 B형 간염의 경과에 미치는 영향에 대해 조사하였다. B형 간염은 종양괴사인자억제제 사용도중 또는 중단 후 수 개월 후에도 활성화 될 수 있었다. B형 간염이 활성화된 이후의 항바이러스제 치료는 활성화 초기 또는 간기능 이상 없이 HBV DNA만 상승한 경우에는 효과적이었으나, 이미 전격성 간염으로 진행된 이후에는 그 효과가 불확실하며

환자에게 치명적인 결과를 초래하기도 하였다. 또한 종양괴사인자억제제 치료시에 예방적으로 항바이러스제를 투여할 경우 만성 HBV 감염은 비교적 안정적인 과정을 보였다. 그러나 장기적으로 사용할 경우에는 항바이러스제에 대한 내성 발현에 대하여 주의해야 한다.

아직까지는 대규모 연구가 없어 증거가 부족한 상태이지만 만성 HBV 감염 환자에게 종양괴사인자억제제 치료를 시행한 여러 증례들과 본 연구를 종합해보면, 정기적인 간기능 검사 및 HBV 혈청학적 검사와 DNA 정량검사를 짧은 간격으로 시행하여 조기에 B형 간염 활성화를 발견하고 치료 할 수 있어야 하며, 임상적 환자의 경제적 사정과 국내 보험 체계 그리고 항바이러스제의 내성 등을 고려하여 예방적으로 항바이러스제를 투여할 것인지 또는 B형 간염 활성화 초기에 항바이러스제 치료를 할 것인지를 잘 선택해야 한다.

## REFERENCES

- 1) Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3013-22.
- 2) Guidotti LG, Chisari FV. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annu Rev Immunol* 2001;19:65-91.
- 3) Herbein G, O'Brien WA. Tumor necrosis factor (TNF)-alpha and TNF receptors in viral pathogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000;223:241-57.
- 4) Kasahara S, Ando K, Saito K, Sekikawa K, Ito H, Ishikawa T, et al. Lack of tumor necrosis factor alpha induces impaired proliferation of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes. *J Virol* 2003;77:2469-76.
- 5) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
- 6) van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
- 7) Goie The HS, Steven MM, van der Linden SM, Cats



- A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a comparison of the Rome, New York and modified New York criteria in patients with a positive clinical history screening test for ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1985;24:242-9.
- 8) Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39.
- 9) Liaw YF. Hepatitis viruses under immunosuppressive agents. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:14-20.
- 10) Tamori A, Nishiguchi S, Tanaka M, Kurooka H, Fujimoto S, Nakamura K, et al. Lamivudine therapy for hepatitis B virus reactivation in a patient receiving intra-arterial chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2003;26:77-80.
- 11) Oksuzoglu B, Kilickap S, Yalcin S. Reactivation of hepatitis B virus infection in pancreatic cancer: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32:543-5.
- 12) Steinberg JL, Yeo W, Zhong S, Chan JY, Tam JS, Chan PK, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients undergoing cytotoxic chemotherapy for solid tumours: precore/core mutations may play an important role. *J Med Virol* 2000;60:249-55.
- 13) Haanen JB, Bieger R, van't Wout JW. Acute hepatic injury after discontinuation of chemotherapy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma and chronic hepatitis B virus infection. *Neth J Med* 1996;49:239-43.
- 14) Lau JY, Lai CL, Lin HJ, Lok AS, Liang RH, Wu PC, et al. Fatal reactivation of chronic hepatitis B virus infection following withdrawal of chemotherapy in lymphoma patients. *Q J Med* 1989;73:911-7.
- 15) Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, Suarez F, Forne M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;53:1363-5.
- 16) Ueno Y, Tanaka S, Shimamoto M, Miyataka Y, Hiyama T, Ito M, et al. Infliximab therapy for Crohn's disease in a patient with chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2005;50:163-6.
- 17) Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euler-Ziegler L. Safety of anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1294-7.
- 18) Michel M, Duvoux C, Hezode C, Cherqui D. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset still's disease. *J Rheumatol* 2003;30:1624-5.
- 19) Nathan DM, Angus PW, Gibson PR. Hepatitis B and C virus infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: guidelines for clinical approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1366-71.
- 20) Ostuni P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2003;62:686-7.
- 21) Lai CL, Dienstag J, Schiff E, Leung NW, Atkins M, Hunt C, et al. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2003;36:687-96.