

RESEARCH UPDATE

만성 B형간염 면역관용기 환자의 간암 및 사망 위험: 항바이러스 치료를 하지 않아도 되는가?

허내윤

인제대학교 해운대백병원 내과

Are the Patients in the Immune Tolerant Phase of Chronic Hepatitis B far from Hepatocellular Carcinoma or Death?

Nae-Yun Heo

Department of Internal Medicine, Inje University Haeundae Paik Hospital, Busan, Korea

Article: High Risk of Hepatocellular Carcinoma and Death in Patients with Immune-tolerant-phase Chronic Hepatitis B (*Gut* 2018;67:945-952)

요약: 만성 B형간염은 간세포암종과 간경변증으로 진행하여 사망에 이르는 만성 간질환으로 알려져 있다. 수직감염에 의한 자연 경과 중 면역관용기 환자는 혈중 HBV DNA 농도가 높지만, 병리학적으로 간 내 염증이 없거나 경미하여 항바이러스 치료 없이 추적 관찰할 것을 권고하고 있다.¹ 한편, 만성 B형간염의 자연 경과를 추적한 REVEAL 연구에 따르면 높은 혈중 HBV DNA는 간세포암종 발생과 연관이 있는 것으로 나타났다.² 또한, 면역활동기의 B형간염 환자들에게 경구 항바이러스제를 장기 투여할 경우 간세포암종 발생 위험이 낮아짐이 잘 알려져 있다.³ 따라서, 높은 HBV DNA 농도를 보이는 면역관용기 환자에서 항바이러스 치료가 간세포암종 위험을 낮출 수 있는지는 밝혀져야 할 과제이다. 하지만 면역관용기 환자를 대상으로 항바이러스 치료의 장기 효과를 평가한 임상 연구는 아직 없다. 따라서, Kim 등⁴은 항바이러스 치료를 받지 않은 면역관용기 환자군의 장기 예후를 살펴보고 치료를 받은 면역활동기 환자의 장기 예후와 비교하고자 하였다. 저자들은 1년간 면역활동기로 이행하지 않은 면역관용기 환자 413명(HBV DNA $\geq 20,000$ IU/mL)과 면역활동기로 판

정되어 경구 항바이러스 치료를 시작한 면역활동기 환자 1,497명을 약 5년간 추적한 후향적 코호트 연구를 진행하였다. 면역관용기 환자의 평균 연령은 38세로 면역활동기 환자의 평균 연령 40세보다 낮았다. 또한 면역관용기 환자군은 면역활동기 환자군에 비하여 알부민과 혈소판수가 더 높았다. 반면, 양 군 간 평균 HBV DNA 농도는 각각 $8.0 \log_{10}$ IU/mL, $7.7 \log_{10}$ IU/mL로 유의한 차이가 없었다. 추적 기간 중 연간 간세포암종 발생률은 면역관용기 환자군이 면역활동기 환자군에 비하여 유의하게 높았고(1.05% vs. 0.51%, $p=0.001$), 사망 및 간 이식률도 면역관용기 환자군이 더 높은 것으로 나타났다(0.76% vs. 0.31%, $p=0.001$). 간세포암종 및 사망/간 이식 5년 누적 발생률 또한 면역관용기 환자군이 면역활동기 환자군보다 유의하게 더 높았다(각각 4.2% vs. 1.6%, 1.9% vs. 0.8%). 다변수 예후 분석에서도 면역관용기는 간암(hazard ratio 2.54, 95% CI 1.54-4.18; $p<0.001$) 및 사망/간 이식(hazard ratio 3.38, 95% CI 1.85-6.16; $p<0.001$) 발생 위험과 유의한 연관성이 있었고, 이는 IPTW 분석 및 성향 점수 매칭 분석, 경쟁 위험 분석에서도 같은 경향을 보였다. 따라

© 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: 허내윤, 48108, 부산시 해운대구 해운대로 875, 인제대학교 해운대백병원 내과

Correspondence to: Nae-Yun Heo, Department of Internal Medicine, Inje University Haeundae Paik Hospital, 875 Haeun-daero, Haeundae-gu, Busan, 48108, Korea.
Tel: +82-51-797-0661, Fax: +82-51-797-0941, E-mail: nyheo@hanmail.net, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6571-8935>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

서, 저자들은 항바이러스 치료를 받지 않는 면역관용기 환자들이 치료를 받은 면역활동기 환자에 비하여 간세포암종 및 사망/간 이식 위험이 더 높다고 결론짓고, 면역관용기 환자들이 면역활동기로 접어들기 전 항바이러스 치료를 조기에 시행할 경우 불필요한 간세포암종 및 사망/간 이식 등을 예방할 수 있을 것으로 제시하였다.

해설: 만성 B형간염의 면역관용기 환자들은 일반적으로 간내 염증이 없거나 미미하기 때문에 간부전으로 진행하지 않는 것으로 알려져 있고, 이들 환자들을 치료하였을 때 면역활동기 환자들보다 HBeAg 혈청 전환율 및 바이러스 반응률이 낮고,⁵ 장기 치료에 따른 부작용 및 비용을 고려하여 아직 적극적인 치료 대상으로 여기지 않고 있다. 저자들은 간경변증으로 진행하지 않은 면역관용기 환자라 하더라도 숙주세포 염색체로 HBV DNA의 integration이 조기에 일어나고, 간세포의 클론 증식이 일어나 간세포암종 발생 위험이 높을 수 있다는 점을 감안하여⁶ 높은 HBV DNA 농도가 간세포암종 및 사망과 연관이 있을 수 있다고 가정하고 본 코호트 연구를 진행하였다. 면역관용기 환자들은 치료를 시작한 면역활동기 환자들에 비하여 ALT가 낮고, 알부민 및 혈소판수가 높아 간세포암종 발생 위험이 더 낮을 것으로 예측되었지만, 추적 결과 간세포암종 및 사망/간 이식률이 유의하게 더 높게 나타났다. 이러한 결과를 바탕으로 저자들은 면역관용기 환자들에 관하여 조기에 항바이러스 치료를 시작할 경우 사망률을 줄이고 장기예후를 향상시킬 수 있으리라 제안하고 이에 관한 무작위 임상시험이 필요하다고 주장하였다. 한편, 본 연구의 제한점은 본 연구에서 면역관용기로 분류된 환자의 평균 연령이 38세로 일반적인 면역관용기 연령보다 높고, 면역관용기로 분류하기 위하여 적용된 HBV DNA 하한치가 20,000 IU/mL로 매우 낮게 설정되어 있어 진정한 의미의 면역관용기 환자(일반적으로 HBV DNA >10⁸ IU/mL) 이외 면역활동기이면서 ALT가 정상인 환자가 포함되어 예후가 불량한 것으로 평가되었을 가능성이 있다는 점이다. 또한, 임상적으로 간경변증 소견이 없고 HBeAg 양성이며, 혈청 HBV DNA가 상승되어 있으나 ALT가 정상 범위 이내로 유지되는 환자들 중 상대적으로 나이가 많은 경우, 남성인 경우, 상대적으로 낮은 혈청 HBV DNA 농도를 보인 경우, 간섬유화 점수가 높은 경우 등이 간세포암종 및 간 관련 합병증 발생 위험이 높은 것으로 알려져 있고,^{7,8} 본 연구에서 이러한 예후 인자들을 가진 환자들이 면역

관용기로 분류되어 합병증 발생 위험이 높은 것으로 나타났을 수 있다. 실제로 본 연구에서도 HBV DNA 농도 10⁴-10⁸ IU/mL 군이 >10⁸ IU/mL인 군에 비하여 예후가 더 나빴다. 따라서, 본 연구를 근거로 모든 면역관용기 환자들에게 광범위한 항바이러스 치료를 적용하는 것은 어려울 것으로 보인다. 하지만 본 연구 결과는 면역관용기로 평가된 환자라도 40세에 이르면 예후가 나쁠 수 있으며, 불량한 예후 인자들이 동반되어 있을 경우 질병 진행을 정확히 알기 위하여 간 생검을 시행하여 치료 여부를 결정할 수도 있음을 시사하고 있다. 또한, 이들 환자의 간세포암종 위험을 평가할 수 있는 신뢰할만한 biomarker 개발이 절실함을 보여주고 있다. 향후 저자들의 의견처럼 면역관용기 환자들을 대상으로 항바이러스 치료의 장기효과를 평가하는 임상시험의 결과가 기대된다.

REFERENCES

1. Wong GL. Management of chronic hepatitis B patients in immunetolerant phase: what latest guidelines recommend. *Clin Mol Hepatol* 2018;24:108-113.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Mason WS, Gill US, Litwin S, et al. HBV DNA integration and clonal hepatocyte expansion in chronic hepatitis B patients considered immune tolerant. *Gastroenterology* 2016;151:986-998.e4.
7. 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.
8. 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.