

만성B형간염 치료를 위한 경구용 항바이러스제

고 순 영 · 최 원 혁 | 건국대학교 의학전문대학원 내과학교실

Oral antiviral agents for treatment of chronic hepatitis B

Soon Young Ko, MD · Won Hyeok Choe, MD

Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

The goal of antiviral therapy for chronic hepatitis B virus (HBV) infection is to eliminate or suppress HBV with the aim of preventing the devastating complications of cirrhosis, hepatic failure, and hepatocellular carcinoma. Oral antiviral agents suppress but do not eradicate HBV, therefore long-term treatment is necessary to achieve the sustained suppression of viral replication. To optimize the treatment response, treatment should be initiated at an appropriate time with the best available drugs. The indications for treatment are generally based on HBeAg status, serum HBV-DNA level, serum alanine aminotransferase, and the severity of the liver disease. Patients with clinical evidence of active viral replication either with liver inflammation or potentially evolving to cirrhosis should be treated. Nowadays, lamivudine, adefovir, clevudine, telbivudine, entecavir, and tenofovir have been approved for chronic hepatitis B (CHB). Among these, tenofovir and entecavir are potent HBV inhibitors with a high genetic barrier to resistant mutants, so they are recommended by the current treatment guidelines as preferred first-line monotherapies. Failure of antiviral therapy for CHB results in a partial virological response and virological breakthrough, which are related to antiviral-resistant mutants. If genotypic resistance is confirmed, rescue therapy should be initiated, and the regimen should include a potent drug without cross-resistance to prior antiviral agents to minimize the risk of emergence of multiple drug-resistant mutants. This article reviews the current developments in oral antiviral agents, recommendations in CHB treatment guidelines, the medical insurance policy of Korea's National Health Insurance, and the optimal strategies for using these drugs in clinical practice.

Key Words: Hepatitis B virus; Antiviral agents

서론

전 세계적으로 약 3억 5천만 명이 B형간염 바이러스(hepatitis B virus, HBV)에 감염되어 있으며, 3/4 가량이 아시

아에 밀집되어 있다. 이 중 상당수는 만성간질환 환자로 이행되는데, 그 이유는 주산기 또는 영유아 때 HBV에 감염되어 만성화하기 때문이다[1]. 우리나라는 높은 HBV 감염률을 보이는 지역이었으나 예방접종사업 등 적극적인 감염관리로 2000년대 국내 HBV 양성률은 약 3.7%이며 이 수치는 1980년대에 비해 절반 이하로 감소되었지만, 아직도 간경변증, 간세포암종의 약 70%는 HBV 감염자로부터 이환한다는 점을 감안하면, 우리나라에서 만성B형간염의 적절한 치료는 여전히 주요한 과제이다[2].

1999년 경구용 항바이러스제로는 처음으로 라미부딘(lamivudine)이 국내에 시판되었으며 간편한 복용법과 적은

Received: December 6, 2013 **Accepted:** December 19, 2013

Corresponding author: Won Hyeok Choe
E-mail: 20050101@kuh.ac.kr

© Korean Medical Association

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.

Table 1. Comparison of recommendations of AASLD, KASL, EASL guideline, and the medical insurance policy of Korea's National Health Insurance regarding indications for CHB treatment without histologic evidence

			AASLD (2009)	KASL (2011)	EASL (2012)	Korea's National Health Insurance
Non-LC	HBeAg-positive	HBV-DNA	>20,000 IU/mL	>20,000 IU/mL	>20,000 IU/mL	≥ 20,000 IU/mL
		ALT	>2 X ULN	>2 X ULN	>2 X ULN	≥ 80 IU/L ^{a)}
	HBeAg-negative	HBV-DNA	>20,000 IU/mL	>2,000 IU/mL	>20,000 IU/mL	≥ 2,000 IU/mL
		ALT	>2 X ULN	>2 X ULN	>2 X ULN	≥ 80 IU/L ^{a)}
LC	Compensated	HBV-DNA	>2,000 IU/mL	>2,000 IU/mL	Any detectable	≥ 2,000 IU/mL
		ALT	Regardless of ALT levels	Regardless of ALT levels	Regardless of ALT levels	≥ 1 X ULN ^{a)}
	Decompensated	HBV-DNA	Any detectable	Any detectable	Any detectable	≥ 2,000 IU/mL
		ALT	Regardless of ALT levels	Regardless of ALT levels	Regardless of ALT levels	≥ 1 X ULN ^{a)}

AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases; KASL, Korean Association for the Study of the Liver; EASL, European Association for the Study of the Liver; CHB, chronic hepatitis B; LC, liver cirrhosis; ALT, alanine aminotransferase; HBV, hepatitis B virus; ULN, upper limit of normal.

^{a)}Not only ALT level but also alanine aminotransferase level could be available to decide indications for treatment.

부작용, 그리고 상당한 초기 항바이러스 효과로 만성B형간염 치료의 새 지평을 열었다[3]. 그러나 장기간 투약 시 나타나는 약제내성 문제와 제한된 요양급여 인정기준으로 치료에 실패한 환자들이 증가하면서 한때는 경구용 항바이러스제에 대한 회의적인 시선도 있었다[4]. 하지만 내성 발생이 극히 적고 강력한 효능을 지닌 새로운 경구용 항바이러스제가 차츰 보급되면서 이제는 만성B형간염의 치료제로 확실히 자리잡았으며[5], 이들 약제의 치료성적을 근거로 한 '만성B형간염 진료가이드라인'이 국내에서 발표되면서 건강보험심사평가원에서도 '요양급여 인정기준'을 치료기준에 맞게 일부 수정 보완하게 되었다. 본 논문은 2011년 대한간학회 '만성B형간염 진료가이드라인' 개정판에서 권고한 치료지침[2]과 최근 건강보험심사평가원에서 제시한 '요양급여 인정기준'[6]을 정리하였으며, 진료 일선에서 실질적인 도움이 되도록 '요양급여 인정기준'을 우선적으로 기술하였다.

누구를 치료할 것인가?

만성B형간염의 궁극적인 치료 목표는 간부전의 악화, 간경변증의 진행, 간세포암종의 발생 등을 방지함으로써, 결과적으로 삶의 질을 높이고 생존율을 향상시키는 데 있다. 이를 위해 HBV를 완전히 제거하는 것이 가장 이상적이지만 현재의 경구용 항바이러스제로는 이를 기대하기 어려우

며, 항바이러스제를 장기간 투약하여 바이러스를 지속적으로 억제하는 것이 최선의 방법이다[7]. 하지만 오랫동안 항바이러스제를 복용할 경우 발생할 수 있는 약제내성, 약물의 부작용, 비용-효과 등을 고려할 때 모든 HBV 감염자를 치료하는 것은 바람직하지 않으며, 적절한 치료 대상의 선정과 치료 시점을 결정할 필요가 있다. 우리나라 요양급여 인정기준은 혈청 HBV-DNA 정량 검사 수치, HBeAg 양성/음성 여부, alanine aminotransferase (AST)/aspartate aminotransferase (ALT) 수치, 간경변증 또는 간암의 유무에 따라 대상환자를 크게 HBeAg 양성 만성간염, HBeAg 음성 만성간염, 간경변증(또는 간암) 환자로 나누어 적용하고 있다(Table 1). 하지만 국내외 진료지침은 이 기준 이외에도 경우에 따라 간생검을 실시하여 간 손상 정도, 만성간질환의 중증도를 직, 간접적으로 평가한 후 치료 대상환자를 선정하도록 권고하고 있으며 최근에 발간된 권고안일수록 치료 적응증을 확대하는 경향을 보인다[2,8,9].

1. HBeAg 양성 만성간염

요양급여 인정기준은 혈청 HBV-DNA가 20,000 IU/mL (약 100,000 copies/mL) 이상이고 AST 또는 ALT가 80 IU/L 이상이면 보험급여를 인정한다. 대한간학회 진료지침은 이들 이외에도 혈청 HBV-DNA가 20,000 IU/mL 이상이고 ALT가 80 IU/L 미만인 경우 치료 결정을 위해 간생검을 실시할 수 있으며 병리학적으로 중등도 이상의 염증괴사 소견이나 뚜렷한 섬유화 소견이 관찰되면 항바이러스

스제 치료를 권장한다. 2012년에 발표된 유럽간학회 진료 지침에는 HBeAg 여부보다는 간의 병리학적 소견에 중점을 두어 혈청 HBV-DNA가 2,000 IU/mL 이상, ALT 수치가 정상 상한치 이상, 그리고 간생검 소견에서 중등도 이상의 염증이나 섬유화가 관찰되면 항바이러스제 치료를 권고하고 있다.

2. HBeAg 음성 만성간염

요양급여 인정기준은 혈청 HBV-DNA가 2,000 IU/mL (약 10,000 copies/mL) 이상이고 AST 또는 ALT가 80 IU/L 이상이면 보험급여를 인정한다. HBeAg 음성간염은 만성간염의 자연경과 중 주로 후반부에 해당하기 때문에 간암, 간경변증 등을 동반하는 경우가 많고, 비교적 적은 혈청 HBV-DNA 양이라도 저절로 관해되는 경우가 드물다. 따라서 대부분의 진료지침은 HBeAg 음성 만성간염의 치료 시점(cut-off level)을 HBeAg 양성 만성간염에 비해 HBV-DNA 양이 상대적으로 적은 2,000 IU/mL로 정하고 있다. 대한간학회 진료지침은 혈청 HBV-DNA가 2,000 IU/mL 이상이면 ALT가 80 IU/L 이하라도 치료 결정을 위해 간생검을 고려하며 병리소견에서 중등도 이상의 염증과 뚜렷한 섬유화가 관찰되면 치료를 권고한다. 유념할 점은 HBeAg 음성 만성간염의 경우 혈청 HBV-DNA 양과 ALT 수치의 변동폭이 심하다는 점이다. 즉 HBeAg 음성 만성간염 환자라도 혈청 HBV-DNA양과 ALT 수치가 낮을 때 측정하면 예후가 양호한 비활동성 보유자(inactive carrier)로 오인할 수 있다. 따라서 낮은 혈청 HBV-DNA양과 정상 범위의 ALT 수치를 보이더라도 비활동성 보유자로 단정짓지 말고 변화하는 소견이 있는지 정기적인 추적 검사가 필요하다.

3. 간경변증 또는 간세포암종

요양급여 인정기준은 간경변증의 경우 HBeAg 양성/음성 여부와 상관없이 혈청 HBV-DNA 양이 2,000 IU/mL 이상이고 AST 또는 ALT 수치가 정상 상한치 이상인 경우 보험급여를 인정하며, 간경변증의 중증도, 즉 대상성이나 비대 대상성이나에 따라 별도의 치료 기준을 적용하지 않는다. 하지만 대한간학회 진료지침은 대상성 간경변증의 경우 혈청

HBV-DNA 양이 2,000 IU/mL 이상이면 ALT 수치와 상관없이 치료를 시작할 것을 권장하며, 비대 대상성의 경우 혈청 HBV-DNA 양과 상관없이 측정 한계치 이상으로 소량이라도 검출되지만 하면 즉각 치료할 것을 권고한다. 최근 유럽간학회 진료지침은 치료 적응증을 더 확대하여 대상성 간경변증인 경우에도 혈청 HBV-DNA가 측정 한계치 이상으로 검출되면 ALT 수치와 상관없이 치료할 것을 권장하고 있다. 간암 환자의 경우 요양급여 인정기준은 간경변증과 동일한 조건으로 보험급여를 인정한다.

어떤 경구용 항바이러스제를 선택할 것인가?

현재 만성B형간염 치료제로 시판되는 경구용 항바이러스제는 라미부딘, 아데포비어, 클레부딘, 텔비부딘, 엔테카비어, 테노포비어가 있으며, 이들 항바이러스제로는 HBV-DNA의 재생을 억제할 뿐 HBV를 완전히 제거할 수 없다. 따라서 지속적으로 바이러스를 억제하기 위해서는 장기간의 약물복용이 불가피하다[7]. 하지만 항바이러스제 치료 경험이 없는 초치료 환자(treatment naive patient)에게 항바이러스 효능이 떨어지거나 내성 발현율이 높은 약제를 사용하면 장기간의 치료 도중에 바이러스가 충분히 억제되지 않고 경우에 따라 내성바이러스가 출현하여 치료 실패의 원인이 된다. 따라서 이를 방지하기 위해서 초치료 환자는 반드시 강력한 항바이러스제 효능과 내성발현이 적은 약제를 선택해야 한다. 현재 요양급여 인정기준에는 초치료제로 비교적 자유로운 선택을 할 수 있지만, 대한간학회 등에서 제시하는 진료지침은 테노포비어 또는 엔테카비어를 우선적으로 선택할 것을 권고하고 있다(Table 2) [2,8,9].

1. 라미부딘

라미부딘은 경구용 항바이러스제로는 가장 먼저 소개된 약제로 하루 한번 100 mg을 투여한다. 비교적 효과적인 초기 치료반응과 달리 장기간 사용 시 높은 내성 발현(5년간 약 70%)을 보여 더 이상 B형간염의 초치료제로 추천되지 않고 있다[10]. 요양급여 인정기준도 다른 항바이러스제를 초

Table 2. Approved therapeutic agents for chronic hepatitis B

	Lamivudine	Adefovir	Clevudine	Entecavir	Telbivudine	Tenofovir
Approval for chronic hepatitis B in US (yr)	1998	2002		2005	2006	2008
Approval for chronic hepatitis B in Korea (yr)	1999	2004	2007	2007	2009	2012
Undetectable HBV-DNA in HBeAg-positive patients at 1 year (%)	40	21	54	67	60	76
Undetectable HBV-DNA in HBeAg-negative patients at 1 year (%)	60	51	84	90	88	93
Incidence of genotypic resistance at 4 years (%)	71	18	30 ^{a)}	1.2	10	0
Guideline recommendations for 1st line therapy	No	No	No	Yes	No	Yes
Food and Drug Administration category	C	C	C	C	B	B

HBV, hepatitis B virus.

^{a)}The cumulative rate at 3 years for virological breakthrough.

치료제로 사용할 수 없는 경우에만 라미부딘을 선택하도록 제한하고 있다. 다만 상대적으로 저렴한 가격으로 요양급여가 인정되지 않는 특수한 상황에서 라미부딘 치료를 고려해 볼 수 있다[11]. 하지만 이런 경우라도 6개월간의 라미부딘 치료에 바이러스가 충분히 억제되지 않으면 내성 발생 가능성이 높으므로 다른 약제로 교체하도록 한다.

2. 아데포비어

처음에는 사람면역결핍바이러스 치료를 목적으로 개발된 약물로 초기 용량은 120 mg이었으나, 고용량에서 신장 독성이 발생하여 그 용량을 10 mg로 대폭 낮추어 시판하였다. 라미부딘 내성바이러스의 억제 효과는 있지만 약의 용량이 충분치 않은 만큼 항바이러스 효능도 매우 떨어지며 이로 인해 초치료제로 사용해도 적지 않은 환자에서 내성이 발생한다[12,13]. 과거 요양급여 인정기준에는 라미부딘 내성환자에서만 처방하도록 제한하였지만, 최근 수정된 요양급여 인정기준은 초치료제로도 사용할 수 있다. 그럼에도 불구하고 충분치 않은 용량으로 인한 낮은 역가(potency)는 이 약의 최대 단점이며, 대한간학회 등 진료지침에는 초치료제로 권장하지 않는다.

3. 클레부딘

사실상 국내 제품이라 할 수 있는 클레부딘은 하루에 한번 30 mg의 용량을 복용한다. 강력한 항바이러스 효능과 투여 중단 후에도 그 효과가 상당 기간 동안 지속되는 특징이 있다. 하지만 적지 않은 환자에서 약물투여 후 근병증(myopathy) 사례가 보고되었다(1년 투약 시 약 5% 환자에서 발

생)[14]. 근병증은 보통 가역적이어서 투약을 중단하면 호전되지만, 간혹 심한 증상을 나타내기도 하므로 주의해야 한다. 초치료의 경우 4년 투약 시 약 30% 환자에서 내성바이러스가 발생한다는 점도 이 약의 단점이다[15]. 현재 요양급여 기준에는 초치료제로 인정받지만, 대부분의 진료지침에는 초치료제로 권장하지 않는다. 이 약제는 라미부딘과 교차 내성을 보이므로 과거 라미부딘에 저항성을 보였던 환자에게 클레부딘 단독 처방은 피해야 한다.

4. 텔비부딘

하루 한번 600 mg을 복용하는 약제로 라미부딘에 비해 초기 항바이러스 효과가 좋고 내성 발현율이 낮은 편이지만, 비슷한 시기에 승인된 엔테카비어에 비해서는 항바이러스 효능이 떨어지며 내성 발생률도 높다[16]. 따라서 대부분의 진료지침에서 권장되는 초치료제는 아니다. 다만 가격이 저렴하다는 점과 치료 전 혈청 HBV-DNA 양이 낮은 환자는 내성발현이 적다는 점을 감안하여 경우에 따라 치료를 고려할 수 있다. 라미부딘과 교차 내성이 있기 때문에 라미부딘에 저항성을 보였던 환자에게 텔비부딘 단독 처방은 바람직하지 않으며, 이 약도 클레부딘처럼 근병증이 생길 수 있어 주의가 필요하다[17]. 미국 식품의약품안전청 약물 태아 위해성 분류 B (Food and Drug Administration [FDA] category B)에 해당하여 임신에 대한 안정성은 인정받고 있으며 가임 여성이나 임신 2기 후반 또는 3기의 산모에 처방이 가능하다[18]. 하지만 모유 수유 중에 약물 안정성은 확립되어 있지 않아 출산 후에도 텔비부딘을 복용한다면 모유 수유는 하지 말 것을 권고한다.

5. 엔테카비어

대한간학회를 비롯한 대부분 진료지침에서 테노포비어와 더불어 만성B형간염의 초치료제로 권장하는 약제이다. 강력한 항바이러스 효과뿐 아니라 내성 발생을 차단하는 높은 유전 장벽은 이 약제의 특성으로 장기간 복용해도 내성 발현 없이 지속적으로 바이러스를 억제할 수 있다[19]. 하루 한번 0.5 mg을 식사 2시간 후 또는 2시간 이전에 복용하도록 한다. 부작용은 거의 없지만 주로 공복에 복용해야 하므로 약물 복용 시간이 불규칙한 환자는 약에 대한 순응도 (compliance)가 떨어질 수 있다. 항바이러스제 치료 경험이 없는 초치료 환자에게는 매우 강력한 약제이지만, 이전에 라미부딘에 저항성을 보였던 환자는 엔테카비어 내성도 쉽게 생기므로 라미부딘을 복용한 과거력이 있는지 확인한 후 이전 치료에서 라미부딘에 잘 반응하지 않았다면 엔테카비어 처방은 신중을 기해야 한다.

6. 테노포비어

사람면역결핍바이러스 치료제로 상용되었다가 최근에는 HBV 치료제로 승인된 이 약제는 대부분 진료지침에서 엔테카비어와 함께 우선적으로 권장하는 초치료제이다. 아데포비어와 유사하지만 고용량에도 신장 독성이 적어 하루 300 mg을 복용하며, 두 약제의 생체이용률이 비슷하다는 가정하에 10 mg의 아데포비어에 비해 거의 30배에 가까운 용량이라고 추정한다면 얼마나 강력한 약제인지 가늠할 수 있다[20]. 테노포비어는 라미부딘 내성뿐 아니라 다약제 내성바이러스에도 효과적이며, 또한 FDA pregnancy category B로 임신 여성이나 임신부에도 안전하게 사용할 수 있다[18].

부분 반응을 보이거나 내성이 발생한 경우 어떻게 치료할 것인가?

우리나라는 만성B형간염 유병률이 높다 보니 상대적으로 라미부딘을 일찍부터 사용했으며, 이로 인해 라미부딘 내성 환자가 많은 편이다. 이후 라미부딘 내성을 치료하기 위해 보급된 아데포비어는 약의 역가가 매우 낮지만 당시에는 다

른 선택의 여지가 없어 이 약제를 사용하는 경우가 많았다. 더구나 이들 약제의 임상결과가 충분치 않은 상황에서 요양급여 인정기준도 라미부딘과 아데포비어의 병합요법을 제한하였기에 아데포비어 단독요법으로 사용하는 경우가 많았으며, 결과적으로 라미부딘 내성뿐 아니라 아데포비어 내성도 있는 다약제 내성바이러스의 출현을 조장하게 되었다[21]. 이런 상황에서 이 후에 승인된 텔비부딘, 클레부딘 등은 라미부딘과 교차 내성이 있으므로 라미부딘 내성 치료에 전혀 도움이 되지 못하였고, 엔테카비어 1.0 mg 역시 라미부딘 내성바이러스를 치료하기에는 매우 부적절한 약제여서 내성 환자를 치료하는데 혼선만 가중시켰다[22]. 또한 불과 몇 년 전까지만 해도 요양급여로 인정하는 치료기간을 제한하다 보니 자의 또는 타의로 항바이러스 치료를 중단하는 환자가 적지 않았으며, 이런 여러 요인들이 우리나라 내성 환자의 발생 비율을 높인 원인이라 할 수 있다. 다행히 최근에는 내성 바이러스 치료에 탁월한 테노포비어를 시판하면서 치료의 선택 폭이 넓어졌으며, 요양급여 기준도 두 가지 항바이러스제의 병용 요법을 인정하면서부터 환자의 치료 비용을 절감할 수 있게 되었다.

1. 일차 무반응 환자

대한간학회에서는 항바이러스제를 24주간 투여 후에도 혈청 HBV-DNA가 2 log₁₀ IU/mL 이상 감소하지 않는 경우를 일차 무반응군(primary non-responder)이라고 정의한다[2]. 최근 유럽간학회 진료 지침에는 그 평가를 좀더 앞당겨 항바이러스제를 12주간 투여 후에도 혈청 HBV-DNA가 1 log₁₀ IU/mL 이상 감소하지 않으면 일차 무반응군이라 정의한다[9]. 진료지침에서 초치료제로 권장하는 테노포비어와 엔테카비어는 일차 무반응을 보이는 경우가 거의 없다. 따라서 테노포비어 또는 엔테카비어 복용 중에 무반응을 보이면 복약 순응도가 떨어지는 환자일 가능성이 높으므로 매일 약물을 복용하고 있는지 여부부터 평가해야 한다.

2. 부분 바이러스 반응 환자

충분한 기간 동안 항바이러스제 투약에도 불구하고 혈

청 HBV-DNA가 real-time polymerase chain reaction (PCR) 검사법으로 검출되는 경우를 부분 바이러스 반응 (partial virological response)으로 정의하며, 이런 경우 내성바이러스가 발생할 수 있으므로 치료 약물의 교체를 고려할 수 있다[2,8,9]. 충분한 투약 기간에 대한 정의는 약제마다 다른데, 요양 급여 인정기준에서는 라미부딘, 클레부딘, 텔비부딘, 아데포비어는 24주 이상 투약 후에도 바이러스가 검출되면 부분 바이러스 반응으로 판단하며, 엔테카비어, 테노포비어는 48주 동안 투약 후에도 바이러스가 검출되면 부분 바이러스 반응으로 판단하여 치료 약물을 교체할 수 있다. 항바이러스제를 교체할 때에는 교차 내성이 없는 약제를 선택하며, 최근에 발표한 유럽간학회 진료지침도 동일한 기준으로 판단하고 있다[9]. 이런 점을 감안하여 라미부딘, 클레부딘, 텔비부딘에 대한 부분 바이러스 반응군은 테노포비어나 아데포비어를 선택할 수 있지만, 이 중 강력한 항바이러스 효능을 지닌 테노포비어가 더 적합하다. 아데포비어 부분 바이러스 반응군은 테노포비어와 엔테카비어를 선택할 수 있지만, 우리나라에서 아데포비어 복용 환자의 대부분이 라미부딘에 저항성이 있었기 때문에 아데포비어를 쓴 경우가 많고, 그렇다면 엔테카비어에도 내성이 발생할 가능성이 있으므로 역시 테노포비어가 적합하다[23]. 엔테카비어와 테노포비어는 강력한 역가를 지닌 약제로 부분 바이러스 반응을 보이는 경우가 흔치 않으며, 이런 경우 어떻게 치료할지에 대해서도 정립되어 있지 않다[9]. 최근 연구 결과 두 약제 모두 48주에 부분 바이러스 반응을 보이더라도 투약을 지속하면 대부분의 환자에서 완전 반응(virological response, realtime PCR 검사법에서 혈청 HBV-DNA가 검출되지 않는 경우)을 보인다고 보고된다[20,24]. 다만 엔테카비어에 부분 바이러스 반응을 보이는 환자의 과거 병력을 다시 확인해 보면 이전에 라미부딘 등에 노출된 경우가 적지 않으며, 이런 경우 엔테카비에 대한 내성도 발생할 수 있으므로 테노포비어로 변경하는 것이 적절하다. 항바이러스제에 대해 부분 바이러스 반응을 보이는 경우 외국의 진료지침에는 병용 요법도 고려하지만, 우리나라 요양 급여 기준에서는 부분 바이러스 반응에 대한 구조요법으로 단일 약제로의 교체 투여만 인정하

로 효과-비용 등의 측면을 고려하였을 때 병용 요법은 바람직하지 않다.

3. 바이러스 돌파를 보인 환자

바이러스 돌파(virological breakthrough)는 항바이러스 치료 도중 가장 낮게 측정된 혈청 HBV-DNA보다 바이러스 양이 10배 이상 증가하였을 경우로 정의하며 약제 내성과 밀접한 관련이 있다[2,9]. 바이러스 돌파 현상이 발생하면 우선 복약 순응도를 확인한 후 복약 순응도가 좋다면 내성 바이러스 발생했는지 확인하기 위해 혈청에서 유전자형 내성(genotypic resistance) 검사를 실시한다. 약제내성이 발현되면 혈청 바이러스양이 적을 때 구조요법을 실시하는 것이 바이러스를 효과적으로 억제할 수 있으므로 적극적인 치료약제의 교체를 고려한다. 내성바이러스 발현 시 치료 전략은 진료지침에 따라 약간씩 다르지만, 큰 틀은 첫째 교차 내성이 없는 강력한 항바이러스제로 교체할 것을 권고하며, 둘째 유전장벽이 낮은 약제(라미부딘, 클레부딘, 텔비부딘)나 역가가 낮은 약제(아데포비어)를 구조요법으로 선택할 때에는 병합요법으로 치료하는데 이는 추후에 발생할 수 있는 다약제 내성을 방지하기 위함이다. 현재의 요양급여 인정 기준 역시 이러한 진료지침을 토대로 수정 보완되어서 과거에 비해 구조요법을 선택할 수 있는 폭이 상당히 넓어졌다. 하지만 적용기준이 상당히 복잡하고 세분화되어 있는 반면 구체적으로 명시되어 있지 않아 임상 적용에 혼선이 있을 수 있으며, 적절한 구조요법을 선택하는데 유연성을 떨어뜨리는 측면이 없지 않다. 현재 요양급여 기준에는 몇 가지 원칙이 있는데, 우선 구조요법으로 항바이러스제를 교체하기 위해서는 현재 부분 바이러스 반응을 보이거나 바이러스 돌파 현상이 있어야 한다는 점이다. 반대로 말하면, 현재 약제에 완전 반응을 보이면 비록 과거에 내성 바이러스가 발현되었다고 하더라도 특수한 상황(부작용 발생, 임신 여부, 복약 순응도에 심각한 영향을 주는 경우 등)을 제외하고 약제 교체를 인정하지 않는다. 둘째, 구조요법으로 어떤 약제로 교체할지는 현재 발현된 내성바이러스의 기준에 따라 교체하며, 과거에 발생한 내성바이러스도 참조할 수 있다. 예를 들면 과거에 라미부딘 복용 중 라미부딘 내성이 발생하여 현재 아데포

Table 3. Rescue therapy for chronic hepatitis B patients with suboptimal response or resistance to antiviral agents in clinical practice

Response to antiviral agents	Antiviral resistance	Preferred antiviral agents in clinical practice	
		Monotherapy	Combination therapy
Treatment-native	No antiviral resistance	TDF or ETV	
PVR or VT to LMV, LdT, CLV	Presence of LMVr	TDF	
	Absence of LMVr	TDF	
PVR or VT to ADV, ADV+LMV	Presence of ADVr and previous LMVr		TDF+LMV or TDF+ETV (1.0 mg)
	Presence of ADVr without previous LMVr		TDF+LMV or TDF+ETV (1.0 mg)
	Absence of ADVr and previous LMVr	TDF	
	Absence of ADVr without previous LMVr	TDF or ETV	
PVR or VT to ETV (0.5 mg/1.0 mg) ^{a)}	Presence of ETVr		TDF+ETV (0.5 mg/1.0 mg) ^{a)}
	Presence of LMVr without ETVr	TDF	TDF+LMV
	Absence of ETVr or LMVr	TDF or extension of ETV	
PVR or VT to TDF	No antiviral resistance	ETV or extension of TDF	

TDF, tenofovir; ETV, entecavir; PVR, partial virological response; VT, virological breakthrough; LMV, lamivudine; LdT, telbivudine; CLV, clevudine; LMVr, lamivudine resistance; ADV, adefovir; ADVr, adefovir resistance; ETVr, entecavir resistance.

^{a)}According to the medical insurance policy of Korea's National Health Insurance, the ETV resistant patients taking 0.5 mg of ETV should be treated with combination therapy containing 0.5 mg of ETV, and the ETV resistant patients taking 1.0 mg of ETV should be treated with combination therapy containing 1.0 mg of ETV.

비어와 라미부딘 병합치료를 하는 환자에서 이 병합 치료에 부분 바이러스 반응을 보이고 현재 발현되는 내성 바이러스가 없는 경우 과거에 발생했던 라미부딘 내성에 준하여 교체 투여가 가능하다. 만일 아데포비어 내성 바이러스가 발현되면 과거 라미부딘 내성과 현재 아데포비어 내성에 대한 다약제 내성에 준하여 병합요법으로 교체투여한다. 또한 현재 요양 급여는 엔테카비어 내성은 다약제 내성으로 간주하므로 엔테카비어 내성이 발현되면 반드시 병합요법으로 교체해야 한다. Table 3은 각 진료지침과 요양급여 기준을 참조하여 각 단계별로 본 저자들이 선호하는 약제를 정리하였다.

결론

경구용 항바이러스제로 바이러스를 효과적으로 억제하면 간의 염증과 섬유화 진행을 줄일 수 있으며 장기적으로 간암 발생과 간경변의 진행을 억제하고 예방할 수 있다. 하지만 현재의 경구용 항바이러스제로는 바이러스를 완전히

제거할 수 없기 때문에 지속적으로 바이러스를 억제하기 위해서는 장기적인 항바이러스제의 복용이 불가피하다. 따라서 장기간의 항바이러스제 투약으로 인해 발생할 수 있는 내성 바이러스 출현, 약물의 부작용 등을 고려하여 적절한 치료 환자의 선택과 치료시기를 결정해야 한다. 현재 요양급여 기준에는 HBeAg 양성 만성간염에서 혈청 HBV-DNA가 20,000 IU/mL 이상이고 AST 또는 ALT가 80 IU/L 이상인 경우, HBeAg 음성 만성간염에서 HBV-DNA가 2,000 IU/mL 이상이고 AST 또는 ALT가 80 IU/L 이상인 경우, 간경변증 또는 간암 환자에서 혈청 HBV-DNA가 2,000 IU/mL 이상이고 AST 또는 ALT가 정상 상한치 이상인 경우 보험급여를 인정하고 있다. 진료지침의 기준은 이들

이외에도 간생검을 실시하여 병리소견에서 중등도 이상의 염증과 섬유화가 관찰되면 항바이러스제 치료를 권고하며, 특히 최근에는 간경변증 환자의 경우 좀 더 적극적으로 치료할 것을 권고한다. 또한 항바이러스 효능이 강력하고 내성 발생이 적은 테노포비어 또는 엔테카비어를 초치료제로 선택하도록 권장한다. 항바이러스제를 복용 중에 부분 바이러스 반응을 보이거나, 바이러스 돌파 현상이 발생한다면 항바이러스제를 교체할 수 있으며, 발현되는 내성바이러스에 따라 적절한 구제요법을 선택할 수 있다. 현재 요양급여 기준에서 구제요법으로 선택할 수 있는 약제와 조합은 다양해졌지만, 이 중 가장 적절한 구제요법을 판단하기 위해서는 여러 진료지침을 충분히 숙지하고 최신의 연구결과에도 꾸준히 관심을 가질 필요가 있다.

찾아보기말: B형간염 바이러스; 항바이러스제

REFERENCES

1. Liaw YF. Antiviral therapy of chronic hepatitis B: opportunities and challenges in Asia. J Hepatol 2009;51:403-410.

2. Korean Association for the Study of the Liver. KASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2012;18:109-162.
3. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, Wu PC, Dent JC, Barber J, Stephenson SL, Gray DF. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:61-68.
4. Yuen MF, Fung J, Wong DK, Lai CL. Prevention and management of drug resistance for antihepatitis B treatment. *Lancet Infect Dis* 2009;9:256-264.
5. Scaglione SJ, Lok AS. Effectiveness of hepatitis B treatment in clinical practice. *Gastroenterology* 2012;142:1360-1368.e1.
6. Health Insurance Review and Assessment Service.org [Internet]. General principles of oral anti-viral agents for chronic hepatitis B [updated 2013 June 1]. Available from: <http://www.hira.or.kr/>.
7. Liaw YF. Impact of therapy on the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis* 2013;17:413-423.
8. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-662.
9. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-185.
10. Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, Dienstag JL, Heathcote EJ, Little NR, Griffiths DA, Gardner SD, Castiglia M. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125:1714-1722.
11. Fung J, Lai CL, Seto WK, Yuen MF. Nucleoside/nucleotide analogues in the treatment of chronic hepatitis B. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2715-2725.
12. Lampertico P, Viganò M, Manenti E, Iavarone M, Lunghi G, Colombo M. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology* 2005;42:1414-1419.
13. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Sievert W, Tong M, Arterburn S, Borroto-Esoda K, Frederick D, Rousseau F. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;48:750-758.
14. Ko SY, Kwon SY, Choe WH, Kim BK, Kim KH, Lee CH. Clinical and virological responses to clevudine therapy in chronic hepatitis B patients: results at 1 year of an open-labelled prospective study. *Antivir Ther* 2009;14:585-590.
15. Choung BS, Kim IH, Jeon BJ, Lee S, Kim SH, Kim SW, Lee SO, Lee ST, Kim DG. Long-term treatment efficacy and safety of clevudine therapy in naïve patients with chronic hepatitis B. *Gut Liver* 2012;6:486-492.
16. Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, Heathcote EJ, Manns M, Bzowej N, Niu J, Han SH, Hwang SG, Cakaloglu Y, Tong MJ, Papatheodoridis G, Chen Y, Brown NA, Albanis E, Galil K, Naoumov NV; GLOBE Study Group. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136:486-495.
17. Zou XJ, Jiang XQ, Tian DY. Clinical features and risk factors of creatine kinase elevations and myopathy associated with telbivudine. *J Viral Hepat* 2011;18:892-896.
18. Pan CQ, Lee HM. Antiviral therapy for chronic hepatitis B in pregnancy. *Semin Liver Dis* 2013;33:138-146.
19. Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, Lee SS, Coelho HS, Carrilho FJ, Poordad F, Halota W, Horsmans Y, Tsai N, Zhang H, Tenney DJ, Tamez R, Iloeje U. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:422-430.
20. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, Washington MK, Germanidis G, Flaherty JF, Schall RA, Bornstein JD, Kitrinos KM, Subramanian GM, McHutchison JG, Heathcote EJ. 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.
21. Park MS, Kim BK, Kim KS, Kim JK, Kim SU, Park JY, Kim do Y, Baartarkhuu O, Han KH, Chon CY, Ahn SH. Antiviral efficacies of currently available rescue therapies for multidrug-resistant chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:29-35.
22. Choe WH, Hong SP, Kim BK, Ko SY, Jung YK, Kim JH, Yeon JE, Byun KS, Kim KH, Ji SI, Kim SO, Lee CH, Kwon SY. Evolution of hepatitis B virus mutation during entecavir rescue therapy in patients with antiviral resistance to lamivudine and adefovir. *Antivir Ther* 2009;14:985-993.
23. Yim HJ, Hwang SG. Options for the management of antiviral resistance during hepatitis B therapy: reflections on battles over a decade. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:195-209.
24. Ko SY, Choe WH, Kwon SY, Kim JH, Seo JW, Kim KH, Lee CH. Long-term impact of entecavir monotherapy in chronic hepatitis B patients with a partial virologic response to entecavir therapy. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:1362-1367.

Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 만성B형간염 치료의 기본이 되는 경구용 항바이러스제의 사용을 가이드라인에 입각하여 구체적으로 치료방침을 기술하고 있다. 특히, 국내의 실정에 맞게 건강보험심사평가원에서 제시한 '요양급여 인정기준'을 같이 제시함으로써 실제 임상 현장에서 대부분의 환자에게 적용 가능한 자료를 제시하였다. 또한 국내 가이드라인과 미국 간학회 치료 가이드라인 및 유럽 간학회 치료 가이드라인을 같이 비교하여 현재 B형간염 치료의 방향성을 제시하였으며, 국내의 '요양급여 인정기준'이라는 특수한 상황에서 치료하기 쉽지 않은 내성환자, 무반응 및 부분반응 환자의 치료원칙도 제시하여 이해를 도울 수 있게 하였다. 국내의 만성B형간염 환자의 초치료 및 내성 바이러스에 대한 적절한 구제요법을 시행할 수 있는 근거를 구체적으로 기술했다는 점에서 의의가 있는 논문이라 판단된다.

[정리: 편집위원회]