

REVIEW ARTICLE

B형간염 바이러스 잠재 감염의 전염과 재활성화

송상희, 황성규

차의과학대학교 분당차병원 내과학교실

Occult Hepatitis B Virus Infection: Transmission and Reactivation

Sang Hee Song and Seong Gyu Hwang

Department of Internal Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam, Korea

Occult HBV infection (OBI) is defined as presence of HBV DNA in the liver tissue in patients with serologically undetectable HBsAg. There are differences in virologic and serological profiles of OBI. Majority of OBI are positive for anti-HBs and/or anti-HBc and minor portion are negative for all HBV markers. However, there are no HBV mutations in the surface and its regulatory regions. HBV infection persists by the presence of covalently closed circular DNA (cccDNA) within the infected hepatocytes, which serves as a reservoir for future infection. OBI increases the risk of HBV transmission through transfusion, hemodialysis, and organ transplantation. Therefore effective measures should be employed to screen OBI. Antiviral therapy is needed in HBsAg-negative transplant patients who are anti-HBc positive to prevent the recurrence of HBV infection. Since HBV replication is strongly suppressed by immune surveillance system in OBI patients, immunosuppression results in massive HBV replication. This leads to acute hepatitis and sometimes mortality when immune surveillance is recovered after stopping immunosuppressive drugs/anticancer chemotherapy. Therefore, narrow surveillance is required to recognize the viral reactivation and start antiviral agents during immunosuppressive therapy/anticancer chemotherapy in patients with OBI. (*Korean J Gastroenterol* 2013;62:148-153)

Key Words: Hepatitis B virus; Occult infection; Reactivation; Immunosuppression; Hepatitis B surface antigens

서론

B형간염 바이러스 잠재 감염(occult HBV infection)은 HBsAg 음성인 환자의 혈액에서 HBV DNA 유무와 상관없이 간 조직에서 HBV DNA가 검출되는 경우로 정의한다.¹ HBV 잠재 감염에서 혈청 HBV DNA는 200 IU/mL 이하로 검출되며, 간조직 HBV DNA양은 간세포당 0.01-0.1 copies가 존재한다.²

HBV에 감염된 경우 회복 후 HBV 유전자가 수년간 covalently closed circular DNA (cccDNA)로 지속적으로 남아 있으나, 임상적으로 또는 생화학검사에서 간질환의 이상 소견을 보이지 않는다. HBV 잠재 감염에서 HBV 유전자가 cccDNA의 형태로 남아있지만 HBV 유전자 발현이 면역체계에 의해 억제

되어 증식이 일어나지 않기 때문이다. HBV 잠재 감염에서 감염자의 면역반응, 다른 병원체의 동반 감염, 후생적 요인(epigenetic factor)들이 HBV를 억제하는 데 관여하고 있다. HBV 잠재 감염 환자에서는 HBV 증식이 억제되어 HBV DNA 수치가 낮게 발현되어 있다. 만일 혈청학적으로 명백한 HBV 감염환자에서처럼 HBV DNA가 높게 검출된다면 위 HBV 잠재 감염(false occult HBV infection)으로 간주되어야 하며, 보통은 HBs 유전자부위 변이종(s-escape variant)으로 인한 감염으로 HBsAg이 검출되지 않는 경우이다.³

HBV 잠재 감염은 HBV 혈청표지자 양성(anti-HBc 양성, anti-HBs 양성/음성)과 혈청표지자 음성(anti-HBc와 anti-HBs 모두 음성)인 경우로 분류할 수 있다. Anti-HBc 양성의 경우에 잠재 감염의 빈도가 높다.⁴ B형간염 회복은 HBV가 완전히

© 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.

교신저자: 황성규, 463-712, 성남시 분당구 야탑로 59 차의과학대학교 분당차병원 내과학교실

Correspondence to: Seong Gyu Hwang, Department of Internal Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University, 59 Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam 463-712, Korea. Tel: +82-31-780-5213, Fax: +82-31-780-5246, E-mail: sghwang@cha.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

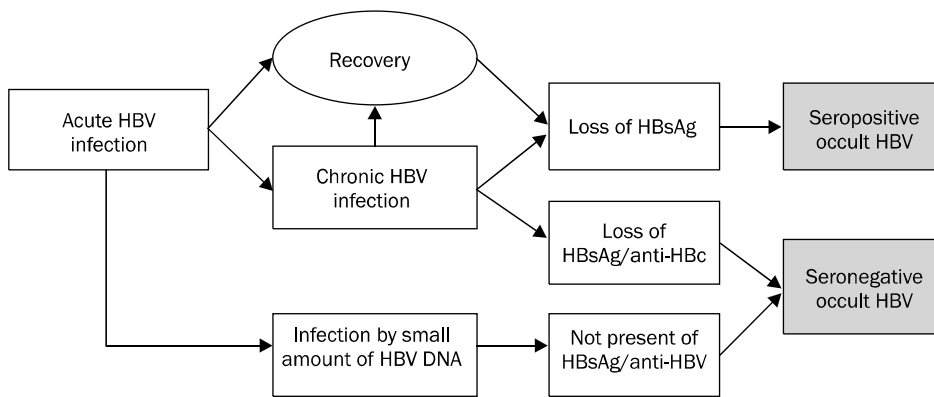


Fig. 1. Seropositive and seronegative occult HBV infection. Majority of occult HBV infections are positive for anti-HBs and/or anti-HBc and minor portion are negative for all HBV markers.

제거된 것이 아니라, 면역체계가 잔존하는 HBV를 제압하고 있는 상태를 의미한다. HBV 혈청표지자 양성 잠재 감염은 급성간염에서 회복되거나 만성 B형간염 상태에서 수년이 지나면서 HBsAg이 소실되어 나타난다. 반면에 HBV 혈청표지자 음성 잠재 감염은 HBV 표지자가 점차적으로 사라지거나 감염 때 주입된 HBV양이 적어 처음부터 항체가 형성되지 않는 경우이다(Fig. 1).³

HBV 잠재 감염의 유병률은 그 지역의 HBV 보유율과 관계가 있다. 실제로 anti-HBc 양성 환자의 경우 B형간염의 유병률이 높은 지역에서는 70-90%에서, 낮은 지역에서는 5-20%에서 HBV 잠재 감염을 보고하였다.² 또한 HBV 잠재 감염의 유병률은 만성 간질환 여부와 관계가 있다. HBsAg 음성인 C형간염 환자들에게서 HBV DNA가 30-50%에서 검출되며, 원인을 모르는 간질환 환자의 경우에서 20-30%의 HBV 잠재 감염 유병률을 보였다.⁵

HBV 잠재 감염은 수혈, 투석, 또는 장기 이식의 경우에 전염의 가능성이 있어 임상적으로 중요한 의미를 가진다. 또한 항암치료 또는 면역억제치료의 경우 HBV 재활성화의 가능성이 있어 잠재 감염 환자를 진단하고 적절한 치료를 하는 것이 필요하다.

본 론

1. HBV 잠재 감염의 전염

1) 수혈에 의한 HBV 잠재 감염의 전염

서구 뿐만 아니라 인도, 대만 등에서 HBV 잠재 감염이 수혈에 의한 HBV 전염의 주요 원인으로 제기되었다.^{6,7} 수혈에 의한 HBV 전염 기전은 세 가지로 설명할 수 있다.⁸ 첫째는 항체 미형성기간(window period)에 있는 환자의 혈액을 공여받았을 경우이고 둘째는 전형적인 HBV 잠재 감염에 의한 전염인 경우, 마지막으로 escape mutant로 HBsAg이 검출되지 않았을 경우이다. Nucleic acid testing (NAT)를 이용한 HBV DNA 검출로 이 세 가지 경우를 확인할 수 있다.⁸

공여 혈액이 HBV DNA를 포함하며 HBsAg 음성이고 anti-HBc 수치가 낮거나 음성일 경우에 HBV 잠재 감염이 전염될 가능성이 있다. 실제로 여러 연구에서 낮은 수치의 HBV DNA가 검출되는 공여 혈액으로부터의 전염을 보고하였다.⁹

HBV 전염력은 HBV DNA의 양 뿐만 아니라 혈액 수여자자의 면역상태에 달려있다. 수혈에 의한 HBV 전염의 위험은 anti-HBs 양성일 경우에는 매우 낮지만, 면역억제 환자들이 수혈을 많이 받게 되는 것을 고려하였을 때 anti-HBs와 anti-HBc이 동시에 양성인 혈액을 수혈하는 것은 고려해 보아야 한다.¹⁰ 일본에서는 낮은 수치의 anti-HBc 공여 혈액을 수혈하였을 경우에 HBV 전염률이 2-3%로 항체 미형성기간에 해당하는 혈액을 수혈하였을 때보다 10배 낮은 수치임을 보고하였다.¹¹ Taira 등¹²이 발표한 내용에 따르면 낮은 수치의 anti-HBc와 anti-HBs를 가지는 공여자의 2% 정도가 낮은 바이러스 혈증을 보이며 이는 anti-HBc 수치와 상관관계를 보이지 않는다고 하였다. 따라서 낮은 수치의 anti-HBc와 anti-HBs를 보이는 공여 혈액을 수혈하지 않는 것으로 HBV 잠재 감염의 전염을 막을 수 있다고 제안하였다. Seo 등¹³의 발표에서는 한국 적십자에 등록된 12,461명의 공여자 중 13.5%가 anti-HBc양성이었으며, 이 중 90.5%가 anti-HBs 양성임을 보고하였다. 또한 현재 우리나라 혈액 공여자 중에서 HBV 잠재 감염의 유병률은 0.016%이며 100만개의 공여 혈액 중 161개가 HBV DNA를 가지고 있다고 추정하였다. 여러 연구에서 공여 혈액의 잠재 감염을 진단하는 데 HBV NAT 검사가 매우 유용함을 보고하였다.⁹

면역이 저하된 환자가 수혈을 받는 경우 수혈 후 B형간염 발생에 대하여 주의를 기울여야 한다. 임상연구를 할 때 수혈 전 검사와 수혈 후 장기 관찰을 통해 수여자에서 감염된 공여 혈액에 감염된 HBV의 분자생물학적 분석이 필요하다. HBsAg을 진단하는 데 추가로 anti-HBc를 사용할 것이 강력히 권장되고 있다. HBV DNA 검사를 통해 잠재 감염을 진단할 수 있지만 비용 효과 측면을 더 검토해야 할 필요가 있다. HBV DNA 검사가 비용적으로 힘든 후진국 등에서는 anti-HBc를

대리표지자로 이용할 수 있다. 2013년 현재 우리나라의 혈액 원에서는 모든 공여 혈액에 대한 HBsAg 검사와 개별 혈액에 대한 HBV NAT를 시행하여 양성을 보이는 모든 혈액을 폐기하고 있다.

2) 장기이식에 의한 HBV 잠재 감염의 전염

HBsAg 음성, anti-HBc 양성의 공여자의 경우에 장기이식을 통해서 HBV를 전염시킬 수 있다. 특히 간이식의 경우에 수여자나 HBV 혈청 표지자에 전부 음성이라면 간이식 후에 면역억제제로 인해 HBV의 재활성화가 17-90%에서 발생할 수 있다고 보고되었다.¹⁴ 간이식 후에 공여자 또는 수증자가 anti-HBc 양성일 경우에는 3.5%에서 새롭게 HBV 감염이 발생한 것을 보고하였다.¹⁵ 간이식을 할 때 비록 공여자가 anti-HBc 양성일지라도 수증자가 anti-HBc/anti-HBs 양성 또는 HBsAg 양성일 경우에는 안전하게 이식할 수 있지만, 수증자가 HBsAg 음성일 경우에는 선제적 항바이러스 치료를 해야 한다.¹⁵ 반면에 신장, 심장 또는 골수 이식 등 다른 장기이식에 의한 HBV 잠재 감염 전염 위험은 매우 낮다고 보고되었다.¹⁶

3) 혈액투석에 의한 HBV 잠재 감염의 전염

투석 환자들은 수혈과 침습적 시술을 받는 경우가 많고 투석 기계의 공유, 환자의 면역 저하 상태 때문에 혈액으로 전염되는 감염의 발생률이 높다. 또한 투석 환자들은 B형간염 예방접종의 반응률이 낮아 HBV 잠재 감염의 전염 가능성이 있다. 투석 환자에서 HBV 잠재 감염의 유병률은 논문에 따라 0-58%로 보고되고 있고 지역의 HBV 보유율에 따라 큰 편차를 보인다.¹⁷ 우리나라에서는 Gwak 등¹⁷이 83명의 투석 환자에서 HBV 잠재 감염의 유병률을 0%로 보고하였으나, Yoo 등¹⁸은 98명의 투석 환자에서 3.2%의 HBV 잠재 감염 유병률을 보고하였다. 국내 혈액투석 환자에서 anti-HBs는 72.3%, anti-HBc는 63.9%에서 양성을 보였다.¹⁸ 이 결과는 우리나라에서 혈액투석 환자의 경우에 높은 HBV 감염률에 비해 HBV 잠재 감염 유병률과 전염 가능성이 높지 않고, 실제 HBV 감염 유병률이 낮은 지역과 비교해도 낮은 수치이지만, HBV 잠재 감염이 혈액투석으로 전염 가능하다는 것을 보여주고 있다. 우리나라에서 투석으로 인한 잠재 감염의 전파에 대해 더 정확히 파악하려면 대규모 다기관 연구가 필요할 것으로 생각된다.

혈액투석에 의한 HBV 잠재 감염의 전염을 방지하기 위하여 환자와 직원들에게 HBV 예방접종을 받도록 해야 한다. 또한 HBV에 감염된 환자들은 지정된 투석실과 투석장비를 이용하여 투석을 할 수 있도록 하고, HBV 감염환자는 전담간호사를 두어 관리하여 원내 감염을 차단하는 대책이 바람직하다.¹⁹

4) 임신에 의한 HBV 잠재 감염의 전염

Kwon 등²⁰이 202명의 건강한 산모를 대상으로 HBV 잠재

감염의 유병률과 잠재 감염이 태아로 전염될 가능성을 연구한 논문을 발표하였다. 산모 중 6명(3%)이 HBV 잠재 감염임을 확인하였고 이 중 4명의 제대혈을 검사한 결과 모두 HBV DNA가 존재하지 않음을 확인하였다. 이를 통해 제대혈을 통한 잠재 감염의 전염 가능성은 높지 않은 것으로 생각할 수 있지만, 명확한 근거를 위한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

2. HBV 잠재 감염의 재활성화 기전과 치료

1) HBV 재활성화의 면역기전

HBV 잠재 감염의 발생기전과 관련된 숙주 면역 체계가 잠재 감염 재활성화에도 밀접하게 관련되어 있다.⁸ HBV 잠재 감염에서 HBV 혈청표지자 양상에 따라 면역 체계도 다른 양상을 보인다. 급성 B형간염에서 회복한 수년 후에도 B형간염 바이러스 항체에 대한 CD4와 CD8 세포 반응이 있으며, HBsAg이 검출될 정도로 만들지는 못하지만 HBV 특이 T세포 반응을 유지시키는 것은 가능하다. HBV 감염에서 임상적으로 회복된 후에도 면역체계가 바이러스를 낮게 조절하는 능력을 가지고 있다. 모든 HBV 잠재 감염 환자에서 HBV 특이 T세포가 나타날 수 있지만, anti-HBc 양성인 경우에 더 빈번하게 나타났다.²¹ HBV 항원에 대한 HBV 특이 T세포 반응이 비증식성 HBsAg 보유자보다 잠재 감염 환자에서 더 강한 반응을 보여 숙주 면역 반응이 강하게 HBV 복제를 억제한다고 할 수 있다.²² 또한 전형적인 HBV 감염 환자보다 잠재 감염 환자에서는 interleukin 8 (IL-8), IL-10, interferon gamma-induced protein 10 (IP-10), soluble Fas ligand (sFasL)와 같은 사이토카인의 발현도 감소되는데 특히 세포자살을 억제하는 sFas가 특징적으로 감소되어 있다. 이렇게 잠재 감염을 유지하는 숙주 면역 체계가 면역억제제/항암제에 의해 약화될 때 HBV 재활성화가 발생할 수 있다.⁸

2) HBV 재활성화의 위험요인

HBV 잠재 감염이 임상적으로 가장 중요한 의미를 가지는 경우는 항암치료가 필요한 혈액암 또는 고형암 환자이다. 항암치료 후 HBV의 재활성화는 1970년대에 처음 보고되었다.²³ HBsAg 양성 환자에서 항암치료를 할 경우에 HBV 재활성화에 대한 위험에 대해서는 잘 알려져 있고 항바이러스 제제로의 선제치료가 필요함이 가이드라인으로 제시되었다.²⁴ HBV의 재활성화는 심각한 간기능의 손상 및 전격성 간염으로의 이행뿐 아니라 항암치료의 중단이 필요하다는 점에서 매우 중요하다. 면역억제제/항암치료에 의해 면역억제가 유발되면 HBV 증식이 활발해져 HBV 감염이 간세포에 광범위하게 일어나게 된다.²⁵ 또한 면역억제제/항암제를 중단하게 되면 면역체계가 재건(reconstruction)되면서 T세포에 의한 면역 반응이 염증과 간세포 괴사를 발생시킨다.

항암제에 의해 유발되는 HBV 재활성화는 혈액암 환자들에게 특징적이고 특히 스테로이드와 anthracyclines은 HBV 재활성화에 위험인자로 알려져 있다.²⁴ 혈액암 중에서도 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 다발성 골수종, 만성 림프모구백혈병에서 항암치료 후에 HBV 잠재 감염의 재활성화가 보고되었다.⁸ 또한 조혈모 세포 이식, 고형암 장기 이식, HIV 감염, 류마티스 관절염, 교모세포종에서 보고된 바가 있으며 관련된 치료로는 cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone (CHOP)과 같은 항암요법 뿐만 아니라 rituximab, infliximab, adalimumab, abatacept과 같은 면역조절제 투여 후에도 재활성화가 보고되었다.^{8,26} 특히 rituximab은 B림프구 표면에서 발견되는 CD20항원에 대한 단클론 항체로 B림프구의 세포 용해를 일으킨다. B림프구는 HBV에 대한 다양한 면역 반응에 관여하며 항체 생성 뿐만 아니라 세포독성 CD8 T림프구의 활성화에 영향을 준다. Rituximab은 B림프구에 관련된 면역 반응을 손상시켜 HBV 재활성화에 관여한다고 알려져 있으며 rituximab을 포함하는 항암요법이 포함하지 않은 경우보다 5배 정도 잠재 감염의 재활성화를 일으키는 것으로 보고하고 있다.²⁷ 우리나라에서 발표된 면역 억제에 의한 HBV 잠재 감염의 재활성화도 대부분 rituximab 치료를 받은 환자에서 보고되었다(Table 1).²⁸⁻³¹

3) HBV 재활성화

HBV 재활성화의 정의는 아직 확립되어 있지 않으나 보통 ALT가 정상 수치보다 3배 이상 증가하고 HBV DNA가 10배 이상, 또는 20,000 IU/mL 이상 증가하거나,²⁵ 혈중 HBV DNA가 기저보다 1 log 이상 증가하는 것을 말한다. HBV 재활성화는 3단계로 구분할 수 있다. 1단계는 HBV DNA가 1 log 이상 증가하면서 ALT는 정상이거나 경미한 상승을 보이며 면역억제제/항암치료 후에 바이러스 증식이 상승하면서 발생한다.³² 2단계는 면역억제제/항암치료의 중단이나 감량 후에 HBV DNA가 감소하면서 ALT가 상승하는 양상을 보인다. 이 기간 동안 억제된 세포 면역이 회복되며 간세포 손상을 가져온다.³²

이 후 마지막 단계로 면역 재건 정도에 따라 점차 회복되어 HBsAg이 사라지거나 만성간염 또는 간경변으로 이행하게 된다.³² 또는 전격성 간염 또는 간부전으로 이어지기도 한다.³² 일반적으로 HBV 재활성화는 비증식기 HBV 보유환자에서는 항암치료 후에 5-40%에서 발생한다고 보고되고 있다.²⁵ 이런 이유로 HBsAg 양성 환자에게는 선제적 항바이러스 요법은 확립되어 있다.³³

4) HBV 재활성화에 대한 대책

항암치료 후 HBV 잠재 감염의 재활성화 발생률은 5% 정도로 보고되고 있으며 HBV 잠재 감염 환자에서의 항암치료 후 재활성화 위험에 대해서는 논의가 있다.²⁵ Hui 등³⁴이 244명의 HBsAg 음성 림프종 환자의 항암치료 후 8명(3.3%)에서 HBV 재활성화가 일어남을 보고하였고, 이 중 3명의 환자가 전격성 간염으로 사망하였다고 보고하였다. 8명의 환자 모두 평균 18.5주의 기간 동안 간염의 혈청학적 증거가 나타나기 전에 HBV DNA가 100배 이상 증가하였다. 이에 저자들은 HBsAg 음성 환자의 경우 HBV DNA가 100배 이상 증가할 경우 초기에 항바이러스 치료가 필요하다고 주장하였다.

항암치료가 필요한 혈액암 환자가 HBV 잠재 감염을 보일 경우 어떻게 HBV 재활성화를 막을 것인가에 대해서는 논란의 여지가 있다. 최근에는 항암치료가 필요한 모든 환자에게 HBsAg, anti-HBc 검사를 시행하여, HBsAg 음성이더라도 anti-HBc 양성을 보이는 경우 항암치료 1주일 전부터 항암치료 종료 후 6개월까지 항바이러스제를 투여할 것을 권고하고 있다.³⁵ 또한 12개월 이상 장기치료가 예상되는 경우에는 약제 내성에 대하여 유전자 장벽이 높은 항바이러스제(adefovir, entecavir, tenofovir)를 선제치료로 선택할 것을 권고하고 있다.

그러나 anti-HBc 양성이지만 혈중 HBV DNA가 측정되지 않는 경우에 선제치료에 대한 증거는 아직 불충분하다.³⁶ 이런 경우에는 HBV 재활성화가 발생하는 기전에 따라 접근할 것을 제안하고 있다. HBV 잠재 감염이 의심되는 환자에서 항암

Table 1. Reactivation of Occult HBV Reported in Korea

| Case | Authors | Year of study | Sex/age (yr) | Disease | Cause of immune suppression | Time to reactivation | Serotype | Treatment | Clinical course |
|------|----------------------------|---------------|--------------|-------------------------------|----------------------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| 1 | Kim et al. ²⁸ | 2008 | F/66 | Diffuse large B cell lymphoma | Rituximab-CHOP | Not reactivated | Anti-HBs(+) | Preemptive treatment (lamivudine) | Improved |
| 2 | Chung et al. ²⁹ | 2010 | F/70 | Diffuse large B cell lymphoma | Rituximab-CHOP | 8 months | Anti-HBs(+)/anti-HBc(+) | Entecavir | Expired due to fulminant hepatitis |
| 3 | Ha et al. ³⁰ | 2011 | F/60 | HCV liver cirrhosis | Orthotopic liver transplantation | 0.5 month | Anti-HBs(+)/anti-HBc(-) | Clevudine | Expired due to gastric cancer |
| 4 | Jung et al. ³¹ | 2012 | F/56 | Diffuse large B cell lymphoma | Rituximab-CHOP | 14 months | Anti-HBs(+)/anti-HBc(+) | Entecavir | Improved |

F, female; CHOP, cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone.

제를 투여할 때 ALT가 상승하기 전에 HBV DNA가 먼저 증가하므로 혈청 HBV DNA를 주기적으로 검사하는 것이 중요하다. 아직까지 HBV 잠재 감염 환자에서 항암제를 투여할 때 HBV DNA 검사간격에 대해서는 지침이 설정되어 있지 않다. 4주 간격으로 HBV DNA를 측정하고 HBV DNA가 >30 IU/mL 이상일 경우에 항바이러스 치료를 시작하거나 높은 민감도의 HBsAg assay를 시행하여 양성인 경우 치료를 시작할 것을 제안하고 있다.^{36,37} 또한 HBV 보유자에서는 항암치료 종료 후 36개월까지 HBV 재활성화가 보고되고 있으며 최근 연구에서는 rituximab으로 치료를 한 경우 HBV 잠재 감염 환자에서 치료 종료 후 17개월 후에도 재활성화가 보고되어 최소 2년 이상 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다.²⁷ 간부전이 예상되는 환자에서는 HBV DNA 상승에 대하여 더욱 주의 깊게 관찰하여야 하며 HBV DNA가 검출될 경우 항바이러스 요법을 지체없이 시작하여야 한다.²⁴

결 론

HBV 잠재 감염은 여러 임상상태에 따라 다른 경과를 보일 수 있다. 수혈 및 투석이나 장기이식을 통한 HBV 전염을 최소화하기 위해서는 유병률과 병리기전에 대한 앞으로의 연구가 더 필요하며 임상적으로 유용하고 비용 효율적인 진단 계획이 요구된다.

HBV 잠재 감염 환자에서 면역억제/항암제를 투여할 때 HBV의 재활성화 가능성에 대한 대책을 수립해야 한다. 면역억제/항암제 치료가 필요한 경우에 HBV 잠재 감염 여부를 점검하고 재활성화를 주의깊게 관찰해야 한다. 면역억제/항암제 투여 후 HBsAg과 HBV DNA 검사 주기와 항바이러스제 치료개시 시점에 대해서는 추가 논의가 필요한 상태이며, 임상적으로 유용하고 비용효과 측면에서 효율적인 진단 및 치료 가이드라인이 필요하다. 면역억제/항암제를 투여하는 도중이나 종료 후 HBV DNA가 검출되면 즉각적으로 항바이러스 요법을 시작해야 한다.

REFERENCES

- Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008;49:652-657.
- Conjeevaram HS, Lok AS. Occult hepatitis B virus infection: a hidden menace? *Hepatology* 2001;34:204-206.
- Mulrooney-Cousins PM, Michalak TI. Persistent occult hepatitis B virus infection: experimental findings and clinical implications. *World J Gastroenterol* 2007;13:5682-5686.
- Chu CJ, Lee SD. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C: An actor behind the scene or just a bystander? *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:221-223.
- Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis* 2002;2:479-486.
- Regan FA, Hewitt P, Barbara JA, Contreras M. Prospective investigation of transfusion transmitted infection in recipients of over 20,000 units of blood. TTI Study Group. *BMJ* 2000;320:403-406.
- Saraswat S, Banerjee K, Chaudhury N, et al. Post-transfusion hepatitis type B following multiple transfusions of HBsAg-negative blood. *J Hepatol* 1996;25:639-643.
- Raimondo G, Caccamo G, Filomia R, Pollicino T. Occult HBV infection. *Semin Immunopathol* 2013;35:39-52.
- Said ZN. An overview of occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2011;17:1927-1938.
- Allain JP. Occult hepatitis B virus infection: implications in transfusion. *Vox Sang* 2004;86:83-91.
- Satake M, Taira R, Yugi H, et al. Infectivity of blood components with low hepatitis B virus DNA levels identified in a lookback program. *Transfusion* 2007;47:1197-1205.
- Taira R, Satake M, Momose S, et al. Residual risk of transfusion-transmitted hepatitis B virus (HBV) infection caused by blood components derived from donors with occult HBV infection in Japan. *Transfusion* 2013;53:1393-1404.
- Seo DH, Whang DH, Song EY, Kim HS, Park Q. Prevalence of antibodies to hepatitis B core antigen and occult hepatitis B virus infections in Korean blood donors. *Transfusion* 2011;51:1840-1846.
- Samuel D, Forns X, Berenguer M, et al. Report of the monothematic EASL conference on liver transplantation for viral hepatitis (Paris, France, January 12-14, 2006). *J Hepatol* 2006;45:127-143.
- Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatol* 2010;52:272-279.
- De Feo TM, Poli F, Mozzi F, Moretti MP, Scalapogna M; Collaborative Kidney, Liver and Heart North Italy Transplant Program Study Groups. Risk of transmission of hepatitis B virus from anti-HBC positive cadaveric organ donors: a collaborative study. *Transplant Proc* 2005;37:1238-1239.
- Gwak GY, Huh W, Lee DH, et al. Occult hepatitis B virus infection in chronic hemodialysis patients in Korea. *Hepatogastroenterology* 2008;55:1721-1724.
- Yoo JH, Hwang SG, Yang DH, et al. Prevalence of occult hepatitis B virus infection in hemodialysis patients. *Korean J Gastroenterol* 2013;61:209-214.
- Minuk GY, Sun DF, Greenberg R, et al. Occult hepatitis B virus infection in a North American adult hemodialysis patient population. *Hepatology* 2004;40:1072-1077.
- Kwon CI, Hwang SG, Shin SJ, et al. Occult hepatitis B virus infection in pregnant woman and its clinical implication. *Liver Int* 2008;28:667-674.
- Zerbini A, Pilli M, Boni C, et al. The characteristics of the cell-mediated immune response identify different profiles of occult hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2008;134:1470-1481.
- Bes M, Vargas V, Piron M, et al. T cell responses and viral varia-

- bility in blood donation candidates with occult hepatitis B infection. *J Hepatol* 2012;56:765-774.
23. Galbraith RM, Eddleston AL, Williams R, Zuckerman AJ. Fulminant hepatic failure in leukaemia and choriocarcinoma related to withdrawal of cytotoxic drug therapy. *Lancet* 1975;2:528-530.
 24. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007;136:699-712.
 25. Schmeltzer P, Sherman KE. Occult hepatitis B: clinical implications and treatment decisions. *Dig Dis Sci* 2010;55:3328-3335.
 26. Kusumoto S, Tanaka Y, Ueda R, Mizokami M. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-plus-steroid combination chemotherapy. *J Gastroenterol* 2011;46:9-16.
 27. Zachou K, Sarantopoulos A, Gatselis NK, et al. Hepatitis B virus reactivation in hepatitis B virus surface antigen negative patients receiving immunosuppression: A hidden threat. *World J Hepatol* 2013;5:387-392.
 28. Kim EB, Kim DS, Park SJ, Park Y, Rho KH, Kim SJ. Hepatitis B virus reactivation in a surface antigen-negative and antibody-positive patient after rituximab plus CHOP chemotherapy. *Cancer Res Treat* 2008;40:36-38.
 29. Chung SM, Sohn JH, Kim TY, et al. Fulminant hepatic failure with hepatitis B virus reactivation after rituximab treatment in a patient with resolved hepatitis B. *Korean J Gastroenterol* 2010;55:266-269.
 30. Ha SH, Park YM, Hong SP, et al. De novo superinfection of hepatitis B virus in an anti-HBs positive patient with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Gut Liver* 2011;5:248-252.
 31. Jung HM, Jun DW, Min JY, et al. A case of acute hepatitis B by occult HBV infection without HbsAg seroconversion. *Korean J Med* 2012;83:619-623.
 32. Shouval D, Shibolet O. Immunosuppression and HBV reactivation. *Semin Liver Dis* 2013;33:167-177.
 33. Korean Association for the Study of the Liver. KASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2012;18:109-162.
 34. Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006;131:59-68.
 35. Barclay S, Pol S, Mutimer D, et al. The management of chronic hepatitis B in the immunocompromised patient: recommendations from a single topic meeting. *J Clin Virol* 2008;41:243-254.
 36. Hollinger FB, Sood G. Occult hepatitis B virus infection: a covert operation. *J Viral Hepat* 2010;17:1-15.
 37. Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006;131:59-68.