

RESEARCH UPDATE

## B형간염바이러스 고혈중 산모에서 수직감염 예방을 위한 테노포비어의 역할

권정현

가톨릭대학교 의과대학 인천성모병원 소화기내과

### The Role of Tenofovir on the Prevention of Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load

Jung Hyun Kwon

Division of Hepatology, Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Incheon, Korea

**Article:** Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load (N Engl J Med 2016;374:2324-2334)

**요약:** B형간염은 전 세계적으로 2억 4천만 명의 감염자가 있고, 매년 60만 명 이상이 관련 질환으로 사망하는 질환으로 우리나라에서도 필수예방접종의 대상이다. 현재는 예방접종이 보편적으로 시행되고 있으나 임신부에서 신생아로의 수직감염은 여전히 B형간염바이러스(hepatitis B virus [HBV]) 전파의 중요한 경로라고 할 수 있다. 최근에는 HBsAg 양성 임신부에서 태어난 신생아의 경우 출생 직후 B형간염 면역글로불린과 B형간염 예방접종, 즉 수동과 능동 면역예방(immune prophylaxis)을 모두 시행하여 수직감염률을 90%에서 10%까지 감소시켰으나,<sup>1-4</sup> 여전히 혈청 HBV DNA 치가 6 log<sub>10</sub> copies per milliliter 이상인 경우는 감염될 확률이 10-30% 정도된다.<sup>5-9</sup> 임신 중 항바이러스제 투약을 통해 수직감염률을 낮출 수 있을지에 대한 연구가 진행되어 왔지만 소규모 연구이거나 대조군이 없는 연구, human immunodeficiency virus (HIV) 중독감염환자에서 라미부딘을 이용한 연구가 대부분이었다. 현재까지 임신투여안전성 등급 B약제는 텔비부딘과 테노포비어이며, 이 중 유전적 장벽이 높은 테노포비에

대한 연구는 많지 않다. 2015년 Chen 등의 발표에 의하면 테노포비어로 치료받은 62명의 산모와 치료 받지 않은 56명의 산모에서 수직감염률이 각각 3%와 2%로 차이를 보이지 않았다( $p=0.14$ ).<sup>10</sup> 이번 연구는 대상군을 좀 더 세분화하여 혈청 HBV DNA 치가 높은 산모를 대상으로 하였을 때 테노포비어가 수직감염 예방에 유용한지를 알아보았다.

이번 연구의 대상은 HBeAg 양성이면서 혈청 HBV DNA 치 200,000 IU/mL 이상인 20-35세 사이의 산모이며, 다기관, 전향적, 공개, 무작위 배정으로 진행되었다. 산모들은 1:1의 비율로 무작위 배정되어 임신 30-32주부터 출산 후 4주까지 테노포비어 복용군과 복용하지 않는 대조군으로 선정되었고, 출산 후 28주까지 관찰하였다. 테노포비어 복용군 산모들은 복용 기간 동안은 수유를 하지 않도록 권고하였다. 출산 전에는 4주 간격으로 간기능 검사와 혈청 HBV DNA 치를 검사하였고, 출산 후에는 4, 12, 24, 28주 검사를 시행하였다. 모든 신생아들은 200 IU의 면역글로불린과 B형간염백신 10 µg을 출생 12시간 이내와 4주 이내에 접종받았고 추가적인 예방

© 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 © 2017. Korean Society of Gastroenterology.

**교신저자:** 권정현, 21431, 인천시 부평구 동수로 56, 가톨릭대학교 의과대학 인천성모병원 소화기내과

**Correspondence to:** Jung Hyun Kwon, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 56 Dongso-ro, Bupyeong-gu, Incheon 21431, Korea. Tel: +82-32-280-5886, Fax: +82-32-280-5987, E-mail: doctorkwon@catholic.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

접종을 24주에 시행받았다. 테노포비어를 중단한 후 12주 동안 산모들은 4주 간격으로 alanine aminotransferase (ALT)를 검사하여 정상 범위(40 U/L) 이상으로 상승하는지를 또는 ALT 치가 상승한 경우는 정상이 될 때까지 관찰하였다. 지속적으로 ALT 치가 높을 시에는 항바이러스 치료를 다시 시작하였다. 처음 등록 당시 ALT 치가 정상의 5배 이상 높거나 total bilirubin이 2 mg/dL 이상이거나 albumin 2.5 g/dL 이하인 경우는 제외하였다. 또한 등록 당시 birth defect가 산과적 초음파 등을 통해 의심되는 경우도 제외하였다.

첫 번째 관찰항목은 테노포비어 치료에 따른 두 군 간의 수직감염률과 birth defect의 차이였다. 수직감염의 정의는 생후 28주에 신생아 혈청 HBV DNA 치 20 IU/mL 이상이거나 HBsAg 양성인 경우로 하였고 생후 28주까지의 주산기 동안의 birth defect를 조사하였다. 두 번째 관찰 항목은 출산 당시 혈청 HBV DNA 치 200,000 IU/mL 이하인 산모의 비율과 출산 28주에 HBeAg 또는 HBsAg가 소실 또는 혈청 전환된 산모의 비율이었다.

결과적으로 216명의 산모가 스크리닝 후 200명의 산모가 등록되었다. 등록 당시 산모의 평균 혈청 HBV DNA 치는  $8.0-8.2 \log_{10}$  IU/mL, ALT 치는 20.5-23.0 U/L였으며, 테노포비어 평균 복용 기간은  $8.57 \pm 0.53$ 주였다. 첫 번째 관찰항목인 출산 28주 시점의 수직감염률은 테노포비어 복용군 97명 중 5명(5%), 대조군 100명 중 18명(18%)으로 intention to treatment 분석을 하였을 때 복용군에서 수직감염률이 통계적으로 유의하게 낮았다( $p=0.007$ ). 동의 철회나 경과 관찰이 안 된 신생아를 제외한 per-protocol 분석에서도 마찬가지로 테노포비어 복용군에서는 수직감염된 신생아 0명, 대조군에서는 8명 중 6명(7%)으로 복용군에서 의미 있게 낮은 수직감염률을 보였다( $p=0.01$ ). 수직감염 예방에 실패한 신생아 6명은 출생 28주 시점에 모두 viremia와 HBsAg 양성 소견을 보였다. 주산기 동안 birth defect 율은 투여군 95명 중 2명(2%), 대조군 88명 중 1명(1%)으로 두 군에서 차이를 보이지 않았다( $p=1.00$ ). 두 번째 관찰항목인 출산 당시의 산모 혈청 HBV DNA 치 200,000 IU/mL 이하는 테노포비어 복용군 97명 중 66명(68%), 대조군 100명 중 2명(2%)으로 유의하게 테노포비어 복용군에서 높게 나타났다. 한편 테노포비어를 복용했지만 출산 당시에 혈청 HBV DNA 치 200,000 IU/mL 이상이었던 산모 31명은 출산 시점까지 평균  $1.7 \log_{10}$  IU/mL 감소하였으며 이 중 12명은 혈청 HBV DNA 치 1,000,000 IU/mL 이하로 나타났다.

산모와 신생아의 안전성 측면에서 분석하였을 때 혈청 creatinine kinase 치는 테노포비어 복용군 산모에서 7%로 대조군보다 높았으며(대조군 0%,  $p=0.006$ ), 특히 ALT 치의 상승은 테노포비어 중단 후인 출산 5주에서 28주 사이에

복용군 45%, 대조군 30%로 복용군에서 더 높게 나타났다( $p=0.03$ ). 테노포비어 복용군을 더 자세히 보면 중단 시점인 출산 4주 시점 이후 viral rebound 현상은 89%의 산모에서 보였지만 임상적으로 의미 있는 ALT의 상승(baseline 시점의 5배 이상 또는 정상 상한치의 10배 이상 증가)은 보고되지 않았다. 대조군에서도 출산 후 4주 이내에 3명의 환자에서 정상 상한치의 10배 이상 ALT 상승을 보였으나 이후 HBeAg 소실이나 혈청전환이 되어 항바이러스 치료를 시작하지는 않았다. 산모에서 HBeAg 또는 HBsAg의 소실이나 혈청전환율은 두 군 간에 큰 차이를 보이지 않았다.

**해설:** 이번 연구는 혈청 HBV DNA 치 200,000 IU/mL 이상으로 고혈중 viremia를 보이는 산모에서 임신 후반기에 테노포비어를 투여하여 출산 4주까지 유지함으로써 대조군과 비교하여 더 낮은 수직감염률을 보였다. 또한 대조군과 비교하여 신생아의 birth defect에 차이를 보이지 않았으며, 테노포비어 투여 전후로 산모의 안전성을 관찰한 연구로 그 의미가 크다고 하겠다.

현재까지 2012년 유럽간학회 가이드라인, 2015년 미국간학회 가이드라인, 2016년 아시아태평양간학회 가이드라인 모두에서 혈청 HBV DNA 치 200,000 IU/mL 이상 또는  $6-7 \log_{10}$  IU/mL 이상인 고혈중 viremia 산모에서 임신 28-32주 사이에 수직감염을 줄이기 위한 목적으로 경구용 항바이러스 제제의 사용을 권고하고 있으며, 임신투여안전성 등급 B약제인 텔비부딘과 테노포비어, 이전 HIV 감염자를 포함하여 자료가 축적되어 있는 라미부딘 정도가 권고되고 있다.<sup>11-13</sup> 그러나 현재까지 대부분의 연구는 연구 특성상 무작위 배정 연구 진행이 어려워 근거 등급이 낮아 여러 가이드라인에서도 권고 사항으로 안내되고 있다. 어쨌든 여러 연구결과에서 산모의 혈청 HBV DNA 치와 수직감염률에 깊은 상관관계가 있음이 보고되어 왔다.<sup>5</sup> 이번 연구는 고혈중 viremia 산모들을 대상으로, 우선 치료 약제로 고려되는 테노포비어를 투여하여, 대조군과 비교한 무작위 배정 연구로서, 의미 있는 수직감염 감소를 보인 결과로 임상적 의미가 크다고 하겠다.

다만 이 연구에서도 지적되었던 사항은 첫 번째 테노포비어의 투여 시기이다. 이 연구에서는 임신 30-32주에 테노포비어 복용을 시작하였는데 출산 당시 테노포비어 복용군 1/3 환자에서는 여전히 혈청 HBV DNA가 200,000 IU/mL 이상으로 높았으며, 12%의 산모는 37주 전 조기 출산을 한다는 점을 고려한다면 조금 더 빠른 시기에 복용 시작을 제안하고 있다.<sup>14</sup> 또한 antiretroviral pregnancy registry data의 축적된 자료에 의하면 테노포비어 임신 초기의 사용이 안전하지 않은 것은 아니라고 보고하고 있고,<sup>15</sup> 이전 연구들에서는 임신 28-32주 시작이 대부분으로<sup>11-13</sup> 산모와 태아의 안전성

이 확립된 정확한 복용 시작 시기에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.<sup>14,16</sup> 두 번째는 모유수유의 금지와 관련된 것이다. World Health Organization에서는 HIV 감염 환자에서 테노포비어를 근간으로 하는 항바이러스 치료 중 모유수유를 제한하지 않고 있으며,<sup>17</sup> 저개발국가에서 모유수유의 제한은 신생아 영양상태를 악화시키므로 모유수유의 허용과 관련된 추가적인 연구가 필요하다.<sup>18</sup> 세 번째는 제왕절개술과 관련된 것이다. 이전의 연구에 의하면 계획적 제왕절개술, 응급 제왕절개술, 자연분만 시 각각 수직감염률이 1.4%, 4.2%, 3.4%로 의미 있게 차이를 보였다는 보고가 있었다.<sup>7</sup> 이번 연구에서도 테노포비어 복용군 49%, 대조군 57%에서 제왕절개술을 시행하였는데 이러한 요인이 수직감염률에 영향을 미쳤는지에 대한 추가 연구가 필요하다.<sup>18</sup>

결론적으로 이번 연구는 수직감염의 고위험 산모인 고혈중 viremia를 보이는 산모에서 임신 후반기에 테노포비어를 투여함으로써 산모와 신생아에게 안전성을 유지하면서 대조군과 비교하여 수직감염률을 낮춘 연구로 그 의미가 크다고 하겠다. 향후, 테노포비어의 투여시기와 중단시기, 모유수유, 출산 방법 등 수직감염률과 관련 있는 여러 인자에 대한 연구가 추가된다면, 예방접종의 확대와 더불어 B형간염바이러스의 박멸이라는 큰 목표에 한층 더 가까워지리라 기대된다.

## REFERENCES

1. 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.
2. Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, Szmuness W. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol* 1977;105:94-98.
3. Hepatitis B fact sheet no. 204. [Internet]. Geneva: World Health Organization (WHO); 2016 Jul [cited 2016 Jul 10]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
4. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: World Health Organization (WHO); 2015 Mar [cited 2015 Mar 20]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf)
5. Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. *J Viral Hepat* 2012; 19:e18-e25.
6. Zhang H, Pan CQ, Pang Q, Tian R, Yan M, Liu X. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice. *Hepatology* 2014;60:468-476.
7. Pan CQ, Zou HB, Chen Y, et al. Cesarean section reduces perinatal transmission of hepatitis B virus infection from hepatitis B surface antigen-positive women to their infants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1349-1355.
8. Pan CQ, Han GR, Jiang HX, et al. Telbivudine prevents vertical transmission from HBeAg-positive women with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:520-526.
9. del Canho R, Grosheide PM, Schalm SW, de Vries RR, Heijink RA. Failure of neonatal hepatitis B vaccination: the role of HBV-DNA levels in hepatitis B carrier mothers and HLA antigens in neonates. *J Hepatol* 1994;20:483-486.
10. Chen HL, Lee CN, Chang CH, et al. Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology* 2015;62:375-386.
11. 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.
12. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:261-283.
13. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016;10:1-98.
14. Pan CQ, Han G, Wang Y. Prevention of peripartum hepatitis B transmission. [comments]. *N Engl J Med* 2016;375:1497-1498.
15. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2016. [internet]. Wilmington (NC): Registry Coordinating Center; 2016 [cited 2016 Jul 10]. Available from: [http://www.apregistry.com/forms/interim\\_report.pdf](http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf)
16. Yang FS. Prevention of peripartum hepatitis B transmission. [comments]. *N Engl J Med* 2016;375:1497.
17. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection, 2013. [Internet]. Geneva: World Health Organization (WHO); 2013 Oct [cited 2013 Oct 10]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf)
18. Jindal A, Singh A, Sarin SK. Prevention of peripartum hepatitis B transmission. [comments]. *N Engl J Med* 2016;375:1496-1497.