

RESEARCH UPDATE

HBsAg 정량검사가 만성 B형간염에 대한 항바이러스제 치료 종료 후 지속적 치료반응을 예측할 수 있을까?

한철주

원자력병원 내과

Could HBsAg Quantification Predict Sustained Response Following Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis B?

Chul Ju Han

Department of Internal Medicine, Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea

Article: On-treatment serum HBsAg level is predictive of sustained off-treatment virologic response to telbivudine in HBsAg-positive chronic hepatitis B patients. (*J Clin Virol* 2010;48:22-26)

요약: 이 연구는 telbivudine을 투여받은 만성 B형간염 환자들에서 치료 중 혈청 HBsAg 농도가 치료 종료 후 지속적인 치료반응(sustained response, SR)을 예측할 수 있는지를 규명하고자 하였다. 17명의 만성 B형간염 환자를 후향적으로 분석하였는데, 환자들은 104주 간 매일 600 mg의 telbivudine을 투여 받았으며, 치료 중 및 치료 종료 후 혈청 hepatitis B Virus (HBV) DNA와 HBsAg을 주기적으로 측정하였다. 측정 시점은 치료 전, 치료 중 24주, 52주, 104주, 치료 종료 후 24주, 52주, 76주, 104주였다. 치료 종료 시점에서 HBsAg < 2 log₁₀ IU/mL이면, 치료 종료 2년 후의 SR을 정확히 예측하였는데, 양성 예측도(positive predictive value, PPV)는 93%, 음성 예측도(negative predictive value, NPV)는 100%였다. 또한 재발 없이 SR을 유지한 환자에서만 치료 종료 후 2년간 혈청 HBsAg 농도가 꾸준히 하락하는 소견을 보였다. 치료 중 24주 및 52주째의 혈청 HBsAg 감소율은 동 시점에서의 혈청 HBV DNA 감소율보다 더 우수한 SR의 예측지표였는데, 24주째 HBsAg 감소율이 0.8 log₁₀ IU/mL 이상이면 PPV 75%, NPV 86%였고, 52주째 HBsAg 감소율이 1 log₁₀ IU/mL

이상이면 PPV 75%, NPV 86%였다. 따라서 이 연구를 통해 telbivudine으로 치료를 받은 만성 B형간염 환자에서 치료 종료 시점에서의 혈청 HBsAg 농도가 SR의 강력한 예측지표이며, 치료 중 24주째 및 52주째 혈청 HBsAg 감소율이 혈청 HBV DNA 감소율에 비해 더 나은 SR의 예측지표임을 알 수 있었다.

해설: 최근 10년 간 핵산 유사체(nucleos(t)ide analogues, NA)의 도입으로 만성 B형간염의 치료는 획기적으로 개선되었다. 특히 우수한 초기 치료효과에도 불구하고 잦은 내성 발생이 NA의 문제점이었는데, 장기간 사용에도 내성 발생이 적은 entecavir와 tenofovir의 등장은 이러한 문제점마저 종식시켜 버렸다. 따라서 요즘 만성 B형간염 환자들은 이러한 약제들을 초치료제로 사용하기만 하면 거의 대부분 장기적으로 안정된 임상경과를 기대할 수 있게 되었다.

이런 상황에서 대두되는 문제는 언제까지 약제를 사용할 것인가 하는 점이다. 통상 혈청 HBV DNA가 더 이상 검출되지 않고, 혈청 ALT치 정상화 및 HBeAg 혈청전환이 나타나

© 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: 한철주, 139-706, 서울시 노원구 노원길 75, 원자력병원 내과

Correspondence to: Chul Ju Han, Department of Internal Medicine, Korea Cancer Center Hospital, 75, Nowon-gil, Nowon-gu, Seoul 139-706, Korea. Tel: +82-2-970-1204, Fax: +82-2-970-2402, E-mail: chulju@kcch.re.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

면 바이러스 반응(virologic response, VR)에 도달한 것으로 간주되며, 자연스럽게 약제 중단 문제가 대두된다. 그러나 NA 사용 중에 나타나는 HBeAg 혈청전환은 자연 경과나 인터페론 치료 시에 나타나는 그것과는 달라서 치료 종료 후 장기적으로 안정된 임상경과를 시사하지는 못한다. 국내 환자들을 대상으로 한 연구에 의하면, 혈청전환 후 1년 간의 추가 치료에도 불구하고 치료 종료 2년 후 재발률은 50%에 달했으며,¹ 2년 간 추가 치료를 해도 치료 종료 2년 후 재발률은 31%였다.² 현재 완전한 치료반응의 지표로 간주되는 것은 혈청 HBsAg의 소실이나, 그 빈도는 entecavir 사용 환자에서도 2년에 5% 정도로 매우 미미한 실정이라서 실제로는 많은 환자들이 장기간의 약제 사용을 피할 수 없으며, 약제 중단 가능 환자들을 선별하는 적절한 표지자가 없는 실정이다.

이런 실정에서 여기 소개하는 Cai 등의 연구는 시사하는 바가 적지 않다. 저자들은 NA 치료 중 혈청 HBsAg 농도가 치료 종료 후 장기간 지속적인 임상경과를 예측하는 유용한 지표로 사용될 가능성을 제시하였다. 혈청 HBsAg은 covalently closed circular DNA (cccDNA)의 유용한 대리지표로 알려져 있는데, cccDNA는 간세포 내에서 바이러스 증식의 주형(template) 역할을 하며,³ cccDNA 감소는 SR과 연관되어 있다.⁴ 즉 항바이러스 치료 전후에 혈청 HBsAg의 변화는 cccDNA와 상관관계가 있으며,^{5,6} 특히 peginterferon 치료 중 및 종료 후 HBsAg 농도 감소는 치료반응의 좋은 예측 지표로서 치료 개시 12-24주 만에 반응자를 가려내고, 치료기간을 조정할 수 있게 해 주었다.^{7,8}

반면 NA 치료 시 혈청 HBsAg의 변화에 대해서는 별로 알려진 것이 없으며,⁹⁻¹³ 그마저도 대상 환자들 이질적이거나 측정 시점들이 충분치 않은 실정이다. 일부 연구들은 인터페론 알파 치료군과 NA 치료군에서 HBsAg의 역동학적(dynamics) 소견을 비교하였는데, NA 치료군에서 혈청 HBV DNA의 감소는 현저한 반면, HBsAg의 감소는 더디며 현저하지 않다고 하였다.^{8,10,14} Manesis 등¹⁰은 인터페론 치료로 SR을 보이는 환자들에서 HBsAg 소실이 일어나기까지는 5년 정도가 소요되는 반면, lamivudine으로 VR 반응을 보이는 환자들에서는 10년 이상이 걸릴 것이라고 평가하였다. NA 치료군에서 혈청 HBsAg 감소 속도가 더딘 이유는 NA가 pregenomic RNA의 역전사만 차단할 뿐, cccDNA에는 직접 영향을 주지 못한다는 점을 들 수 있겠다. 즉 전사(transcription) 수준에서 HBsAg의 생성에 영향을 주지 못한다는 것이다. 이런 사실들은 NA 치료가 HBsAg 생성을 억제하는 데 있어 제한적인 역할만을 담당할 뿐이며, NA 치료군에서 HBsAg의 소실은 드물게 일어나고 대부분의 환자에서 평생 동안 유지 치료가 필요할 것임을 시사한다.

현재까지의 연구결과들을 종합하면 NA로 치료받는 환자

에서 혈청 HBsAg의 감소는 느리게 일어나며, 혈청 HBV DNA 감소와 상관관계를 보이지 않는다. 그러나 치료 중 HBsAg이 빨리 감소하는 일부 환자들, 특히 VR에 도달한 환자들은 면역 반응이 활발함을 시사하며, 이런 그룹에서는 조만간 HBsAg이 소실되고, 약물 치료를 종료해도 재발하지 않을 가능성이 있다. 향후 VR에 도달한 환자들 중 혈청 HBsAg이 100 IU/mL 이하이면 NA 치료를 중단하고 추적관찰만 해도 되는 쪽으로 치료지침이 변할 가능성도 없지 않으나, 아직은 근거가 충분치 않고, 대규모의 다기관 연구를 통해 입증되어야 하는 상황이다.^{15,16}

HBsAg 정량법은 20여년 전에 도입되었지만 다양한 임상적 활용이 제시된 것은 최근의 일이며,¹⁷ 이는 자동화된 새로운 측정기기들의 개발에 기인한다. 향후 항바이러스 치료 반응 및 HBsAg 소실의 예측, 치료 종료 시점, B형간염 환자의 임상적 상태 평가 등을 위한 표지자로서 다양한 활용이 기대된다.

REFERENCES

1. Lee HC, Suh DJ, Ryu SH, et al. Quantitative polymerase chain reaction assay for serum hepatitis B virus DNA as a predictive factor for post-treatment relapse after lamivudine induced hepatitis B e antigen loss or seroconversion. *Gut* 2003;52:1779-1783.
2. Ryu SH, Chung YH, Choi MH, et al. Long-term additional lamivudine therapy enhances durability of lamivudine-induced HBeAg loss: a prospective study. *J Hepatol* 2003;39:614-619.
3. Zoulim F. New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA. *J Hepatol* 2005;42:302-308.
4. Sung JJ, Wong ML, Bowden S, et al. Intrahepatic hepatitis B virus covalently closed circular DNA can be a predictor of sustained response to therapy. *Gastroenterology* 2005;128:1890-1897.
5. Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, et al. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology* 2004;126:1750-1758.
6. Chan HL, Wong VW, Tse AM, et al. Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1462-1468.
7. Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* 2009;49:1151-1157.
8. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:1141-1150.

9. Kohmoto M, Enomoto M, Tamori A, et al. Quantitative detection of hepatitis B surface antigen by chemiluminescent micro-particle immunoassay during lamivudine treatment of chronic hepatitis B virus carriers. *J Med Virol* 2005;75:235-239.
10. Manesis EK, Hadziyannis ES, Angelopoulou OP, Hadziyannis SJ. Prediction of treatment-related HBsAg loss in HBeAg-negative chronic hepatitis B: a clue from serum HBsAg levels. *Antivir Ther* 2007;12:73-82.
11. Wiegand J, Wedemeyer H, Finger A, et al. A decline in hepatitis B virus surface antigen (hbsag) predicts clearance, but does not correlate with quantitative hbeag or HBV DNA levels. *Antivir Ther* 2008;13:547-554.
12. Borgniet O, Parvaz P, Bouix C, et al. Clearance of serum HBsAg and anti-HBs seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2009;81:1336-1342.
13. Wursthorn K, Jung M, Riva A, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen decline during 3 years of telbivudine treatment in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatology* 2010;52:1611-1620.
14. Reijnders JG, Rijckborst V, Sonneveld MJ, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen differ between treatment with peg-interferon and entecavir. *J Hepatol* 2011;54:449-454.
15. Chan HL, Thompson A, Martinot-Peignoux M, et al. Hepatitis B surface antigen quantification: why and how to use it in 2011 - a core group report. *J Hepatol* 2011;55:1121-1131.
16. Brunetto MR. A new role for an old marker, HBsAg. *J Hepatol* 2010;52:475-477.
17. Nguyen T, Desmond P, Locarnini S. The role of quantitative hepatitis B serology in the natural history and management of chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2009;3(Suppl 1):S5-S15.