

# 만성 B형간염의 치료

## Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis B

이 관 식 | 연세의대 소화기내과 | Kwan Sik Lee, MD

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine

E-mail : leeks519@yuhs.ac

J Korean Med Assoc 2009; 52(8): 831 - 837

### Abstract

Chronic hepatitis B infection is the most common cause of chronic liver diseases in Korea and can induce chronic hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. If patients have significant viral replication and persistent abnormal liver function and/or significant liver pathology, antiviral agents can be administered to prevent progression of the disease. Each antiviral agent shows different antiviral efficacy, resistance rate, and adverse events. Interferon alpha and pegylated interferon alpha have the advantage of relative short duration of treatment, however show high incidence of adverse events. Lamivudine has significant long-term data indicating the prevention of disease progression, but shows high resistance rate. Clevudine, entecavir, telbivudine, and tenofovir show high antiviral efficacy, however clevudine shows only short-term data, entecavir shows carcinogenesis in mouse, telbivudine shows relatively high resistance rate. In addition, clevudine and telbivudine show myopathy, and adefovir and tenofovir show renal toxicity as adverse events. AASLD and EASL guideline advise pegylated interferon alpha, entecavir, and tenofovir as first line treatment, which show high antiviral efficacy and low resistance rate. KASL and APASL guideline permits the use of all antiviral agents because of their respective advantage and problems as mentioned above. If resistance occurs during first line therapy, add-on therapy should be performed to prevent resistance of to second line antiviral agents. Ideal antiviral agents have to show high antiviral efficacy, low resistance rate, no significant adverse events and their effect on prevention of disease progression must be supported with a long-term data.

**Keywords:** Hepatitis B; Antiviral agents; Resistance; Guideline

**핵심 용어:** B형간염; 항바이러스제; 내성; 가이드라인

국내에서 만성 간질환에 의한 사망률은 세계 1위인데, 이는 전 인구의 약 5~8%가 만성 B형간염바이러스(HBV) 보유자이고 이 중 상당수가 만성 간질환을 앓고 있기 때문이다. 또한 근래 C형간염바이러스 및 알코올에 의한 간질환도 증가 추세에 있다. 만성 간질환에 의한 사망원인이 대부분 간경변으로 진행된 후에 유발되는 합병증 및 간암이기 때문이므로 만성 바이러스성 간염에서 간경변으로

진행을 억제하는 것이 만성 간질환 치료의 최대 목표이고 이를 위한 노력으로 항바이러스제 투여가 적극적으로 고려되고 있다.

만성 B형간염에 대한 항바이러스제로서 인터페론 알파, 페그인터페론 알파, 라미부딘 및 아데포피어 등이 사용되어 왔고, 2007년 1월부터 엔테카비어와 클레부딘이 출시되었으며, 텔비부딘도 출시될 예정이었으나 내성 발생 문제로

아직 보험급여를 받지 못한 상태이다. 이외에 국내에서 현재 AIDS 치료제로 사용중인 테노포비어와 엠트리사이타빈도 추후 B형간염에도 사용할 수 있기를 기대한다. 이러한 항바이러스제의 사용을 고려해야 하는 대상환자, 항바이러스제의 특성 및 내성발생 등을 검토해 보기로 한다.

## 항바이러스제 치료대상

간기능이 정상인 HBV 보유자는 경과 관찰만 하지만 지속적인 간기능 이상이 있는 만성 간염은 항바이러스제를 투여할 중요한 대상이다. 알코올, 독성물질 및 약물, 지방간 및 갑상선 질환 등의 다른 원인이 없고 HBV에 의한 간기능 이상이라는 전제 하에 2007년 대한간학회 만성 B형간염 치료 가이드라인에서는(1) HBeAg (e항원)이 양성이고 혈청 HBV DNA가 양성이며(20,000 IU/mL,  $10^5$  copies/mL 이상), 간기능 수치가 정상 상한치의 2배 이상이고, 1~3개월 경과 관찰 후에도 지속적으로 2배 이상이면 항바이러스제의 적극적인 투여를 권장하고 있다. 또한 간기능 수치가 정상 상한치의 2배 미만이면 경과관찰을 권유하나, 이 경우도 간생검에서 중등도 이상의 염증소견이 있으면 적극적인 치료를 권장한다. e항원이 음성인 경우는 혈청 HBV DNA가 양성이고 간기능 수치가 정상 상한치의 2배 이상이면 경과 관찰 없이 항바이러스제의 투여를 권장하고 있다.

치료 대상의 간기능 수치와 혈청 HBV DNA 수치에 대해서는 논란이 있는데, e항원이 음성인 경우와 간경변에서는 혈청 HBV DNA치가 낮은 경우가 많으므로 2,000 IU/mL ( $10^4$  copies/mL)를 기준으로 한다. 특히 간경변인 경우에는 HBV가 증식하는 상태라면 간기능이 정상이라도 적극적으로 치료하지는 의견이 증가하는 추세다.

## 항바이러스제 분류

2009년 7월 현재 사용 가능한 HBV에 대한 항바이러스제를 국내 보험급여를 기준으로 일차 치료제와 이차 치료제로 분류하면 ① 일차 치료제는 인터페론 알파, 페그인터페론 알파(상품명: 페가시스), 라미부딘(상품명: 제픽스), 엔테카

비어(상품명: 바라클루드, 0.5 mg), 클레부딘(상품명: 레보비르) ② 이차 치료제는 아데포비어(상품명: 헵세라)와 엔테카비어(1.0 mg)로 나눌 수 있다. 국내 보험급여에서 이차 치료제의 의미는 일차 치료제 사용후 내성이 발생한 경우에 사용할 수 있는 약제인데 이는 단순히 보험급여에 따른 분류이고, 학문적으로 아데포비어는 상대적으로 내성 발생이 적어서 일차 치료제로서도 권장되고 있다. 인터페론 알파와 페그인터페론 알파는 일차 치료제와 이차 치료제 구분없이 사용할 수 있고, 텔비부딘은 아직 국내에서 보험급여를 받지 못한 상태이다. 이 외에도 아직 국내에서는 B형간염 치료제로 사용 허가를 받지 못했지만 미국과 유럽 등지에서는 이미 사용하고 있는 테노포비어가 있다. 이 외에도 라미부딘 계열인 엠트리사이타빈이 있고, 아데포비어 계열인 LB80380은 아직 임상시험중이다.

페그인터페론은 6개월간 보험이 되고, 라미부딘은 평생 동안 보험이 되며, 클레부딘과 엔테카비어(0.5 mg)는 3년간 보험이 된다. 아데포비어와 엔테카비어(1.0 mg)는 라미부딘 내성 환자에서 3년간 보험이 되고, 2009년 1월 10일부터 라미부딘과 아데포비어의 병합요법이 법적으로 인정되었으나 2가지 약제 중 1가지만 보험이 인정된다.

경구 항바이러스제들을 구조형태로 다시 분류하면 ① L-nucleoside인 라미부딘, 클레부딘, 텔비부딘 및 엠트리사이타빈 ② Acyclic D-Nucleotide인 아데포비어, 테노포비어 및 LB80380, ③ Cyclopentane인 엔테카비어로 나눌 수 있고 같은 계열의 각각의 약제는 상호 교차내성이 있다.

## 항바이러스제 특성

2007년 대한간학회 만성 B형간염 치료 가이드라인에서는 일차 치료제로서 인터페론 알파, 페그인터페론 알파, 라미부딘, 아데포비어, 엔테카비어, 클레부딘, 텔비부딘 중 하나를 사용할 수 있다고 기술하였고, 테노포비어 및 엠트리사이타빈에 대해서도 소개하였다. 2008년 아시아태평양 간학회 가이드라인은 대한간학회와 거의 동일한데, 클레부딘이 빠지고 싸이모신 알파가 추가되었다. 이 두 가이드라인은 모든 약제에 대한 정보를 제공하고 사용 가능성을 열어

두었고, 환자의 상황에 따라 약제를 선택할 수 있게 하고자 하는 의미가 있다. 2007년 미국간학회 가이드라인에서는 (2) 내성발생률이 낮은 페그인터페론 알파, 아데포비어 및 엔테카비어 만을 일차 약제로 권유하였고, 2009년 유럽간학회도(3) 같은 개념으로 페그인터페론 알파, 테노포비어 및 엔테카비어를 일차 약제로 권유하였다.

### 1. 인터페론 알파/페그인터페론 알파

인터페론 알파는 B형간염 치료제로서 주사 및 경구약제 중 가장 역사가 오래된 항바이러스제이고 이를 기초로 여러 가지 개선된 약제가 이미 개발되었고, 투여방법 및 효과를 개선시키기 위해 여러 약제가 아직도 개발중이다. 주 3회 주사를 맞아야 한다는 문제와 부작용 때문에 쉽게 선택할 수 없는 약제이지만 투여기간이 4~6개월로 정해져 있고 경구약제에 비해 상대적으로 기간이 짧으므로 대상이 되는 환자는 초치료제로서 투여를 고려할 수 있다.

페그인터페론 알파는 인터페론 알파의 체내 반감기를 늘린 약제로서 주 1회 투여하므로 주사에 대한 부담이 적고 기존의 인터페론 알파보다 효과가 더 좋은 것으로 알려져 있으며 부작용은 기존의 인터페론 알파와 유사하다. 현재 1년 투여를 권장하지만 6개월만 보험이 되므로 비용 문제로 인해 선택이 쉽지 않은데, 일반적으로 유병기간이 짧은 소아나 30대 정도까지의 젊은 환자가 대상이고, e항원과 혈청 HBV DNA가 양성이며 혈청 ALT치가 정상상한치의 2배 이상인 경우에 투여한다. 특히 가임 연령인 경우 임신과 관련하여 경구약제는 사용할 수 없으므로 투여기간이 정해져 있는 인터페론 제제를 임신계획 전에 사용해 볼 수 있다. e항원이 음성인 경우에도 투여할 수 있으나 e항원 양성인 경우와 비교하여 투여기간이 1~2년 정도로 길어야 하므로 선택이 쉽지 않다. 항바이러스 효과는 1년에 약 20~30% 정도로 알려져 있다. 현재 2주일에 한번 투여할 수 있는 인터페론 알파가 임상시험중에 있다.

### 2. 라미부딘

라미부딘(100 mg)은 경구약제 중 가장 역사가 오래된 항바이러스제로서 인터페론과 달리 경구투여가 가능하고 부

작용이 없어서 출시 당시 각광을 받았던 약제이다. 간기능 호전 및 혈청 HBV DNA의 소실 등의 효과가 60~80% 정도로 우수한 약제이고 간경변으로 진행을 억제한다는 장기간의 연구 결과를 갖고 있는 항바이러스제이나 내성이 잘 발생한다는 문제점을 갖고 있고 내성 발생률은 1년에 약 20%, 2년에 30~40%, 3년에 53~57%, 5년에 약 70% 정도이다.

일단 내성이 발생하면 아데포비어 등의 이차 약제를 투여해도 새로 투여한 약제에 대한 내성도 잘 발생하므로, 내성 발생률은 초치료제의 선택에 중요한 부분을 차지하고 있다. 따라서 이러한 높은 내성 발생률은 라미부딘의 초치료제로서의 위상을 흔들고 있다. 그러나 e항원 음성 환자나 e항원 양성이라도 치료 전 혈청 HBV DNA치가 낮은 환자는 내성 발생률이 낮고 내성이 발생해도 아데포비어를 기존의 라미부딘과 병합투여하면 아데포비어에 대한 내성이 거의 발생하지 않는다는 보고가 있으므로 이에 대한 여러 연구가 진행중이다.

이렇듯이 내성이 발생해도 해결책이 있다는 가능성과 평생보험이 된다는 경제적인 이점으로 아직까지는 초치료제로서의 위상을 유지하고 있으나, 내성 발생률이 낮고 항바이러스 효과가 강한 새로운 항바이러스제의 출현으로 강한 도전을 받고 있다.

### 3. 아데포비어

HBV 증식에 필요한 역전사효소와 DNA 합성효소를 함께 억제하며, 간세포 핵내의 cccDNA도 근본적으로 억제함으로써 라미부딘보다 강력하게 작용하는 것으로 알려져 있지만, 신독성 문제로 충분한 용량을 사용하지 못하고 현재 10 mg을 사용하고 있다. 현재 국내에서는 라미부딘 계열 내성 환자 중 보험조건을 만족하는 일부 환자에서만 보험이 되므로 이차 약제로서 사용하고 있다.

내성 발생률이 낮아 초치료제로서도 가능성이 있으나 현재 국내에서 보험이 되지 않아 고가이고, 신독성 문제로 충분한 용량을 사용하지 못해서 항바이러스 효과가 늦게 나타나는 등의 문제가 있다. 아데포비어에 대한 내성은 초치료 시 1년에는 내성이 발생하지 않았고, 2년에 1~2%, 3년에 5~11%, 4년에 16~18%, 5년에 25~28%의 내성이 발생하

였으나, 라미부딘 내성 환자에서 아데포비어로 변경한 경우에는 아데포비어에 대한 내성 발생률이 1년에 5~15%, 2년에 25~26%로서 상대적으로 더 많이 발생한다. 그러나 아데포비어를 기존의 라미부딘과 병합투여하면 아데포비어에 대한 내성이 거의 발생하지 않는다는 보고가 있다.

#### 4. 클레부딘

클레부딘(30 mg)은 국내에서 개발된 L-nucleoside 계열의 약제로서 아직까지 투여 결과가 부족하여 내성발생률 및 합병증과 관련하여 논란의 중심에 서있는 약제이므로 자세한 기술한다. 공식적인 발표를 참고하면 1년 투여 후 혈청 HBV-DNA PCR 음성률이 e항원 양성에서 82%, e항원 음성에서 100%이고, ALT 정상화율은 e항원 양성에서 89%, e항원 음성에서 100%로서 우수한 항바이러스 효과를 보이고 있으며, 약제 중단 후에도 항바이러스 효과가 장기간 지속되는 특별한 장점을 갖고 있다. e항원 혈청전환율은 1년에 16% 정도를 보이고 있다. 그러나 다른 항바이러스제가 이미 2~3년 이상 투여 결과를 보고하였고 여러 기관에서 다양하게 보고한 것에 비해 클레부딘은 아직 1년 결과만을 보고하고 있고 아직 장기간 투여시 항바이러스 효과, e항원 음전율, 내성 발생률 및 부작용 등의 충분한 결과를 제시하지 못하고 있다. 특히 내성 발생률이나 부작용에 대해서는 최소한 2년 정도의 결과를 바탕으로 전체적인 경향을 알 수 있는데, 아직 발표되지 않아 아쉬운 상황이다. 이러한 이유로 아직 미국, 유럽 및 아시아태평양 간학회 가이드라인에서는 우선 권장약제에서 제외되어 있다.

##### (1) 내성발생률

클레부딘의 항바이러스 효과에 대해서는 어느 정도 알려져 있으나, 현재 자료 부족으로 인해 내성 발생률과 부작용에 대해서는 논란이 되고 있는 상황이다. 2009년 대한간학회 춘계학술대회 발표를 포함하여 현재까지 보고된 내성 발생률은 48주에 약 1.3~7.5%, 72주~96주에 약 1.6~14.5% 정도인데 각 기관 발표마다 차이가 많다. 따라서 병력상 정확히 초치료 환자만을 대상으로 하고 많은 수의 환자를 대상으로 장기간 치료한 더 많은 자료가 필요한 실정이다. 일부 환자들 중에는 자신이 어떤 치료를 했는지 잘 모

르는 경우가 있고, 약제의 실제 모양을 보여준 후에야 겨우 인지하는 경우도 있으므로 정말 초치료인지 정확한 병력이 필요하다. 한 예로 48주 내성 발생률을 14.7%로 초록에 발표하였다가 실제 발표에서는 3.3%로 수정한 경우가 있었는데(4), 이는 이전에 라미부딘을 사용한 병력이 있는 경우를 포함했기 때문인 것으로 추정되었다.

클레부딘은 라미부딘과 같은 계열의 항바이러스제이므로 상호 교차내성이 있다. 라미부딘을 사용한 경험이 있는 환자에서는 당연히 초치료 경우보다 클레부딘에 대한 내성이 많이 발생할 것이고, 라미부딘을 중단하고 일정기간 후에 클레부딘을 투여해도 클레부딘에 대한 내성 발생률이 높을 것으로 추정하므로 라미부딘을 사용한 경험이 있는 경우에 같은 계열로의 약제 변경은 신중하게 생각할 필요가 있다. 또한 라미부딘 경험자에서 같은 계열인 텔비부딘으로 변경한 경우, 6개월 미만 사용자에서는 텔비부딘에 대한 내성이 발생하지 않았으나 6개월 이상 사용자에서는 내성이 발생했던 보고가 있다(5).

##### (2) 근병증(Myopathy)

클레부딘의 부작용으로 최근 논란이 되고 있는 근병증이 발생할 수 있는데, 공식적인 보고는 1% 미만이지만, 2009년 대한간학회 춘계학술대회에서 각 기관별 초록 발표는 1.2~10.9%까지 다양하고, 실제 포스터 발표에서는 초록 발표를 수정해서 더 높은 발생률을 보고한 경우도 있었다. 이렇게 다양한 결과가 발표되는 이유는 근병증의 정의가 명확치 않기 때문인 것으로 생각된다. 근육관련 증상이 뚜렷하고 최소한 3배 이상 혈청 CK치가 상승함으로써 진단할 수 있는데, 명확치 않은 주관적인 임상증상, 일시적인 혈청 CK치 상승 등으로는 근병증을 진단할 수 없다.

실제로 근육 관련 증상이 없고 혈청 CK치만 상승된 경우가 있는데 운동만으로도 이런 상황이 유발될 수 있으므로 클레부딘 이외의 다른 원인을 찾아보고 경과 관찰을 하는 것이 좋겠다. 반대로 근육 관련 증상이 있고 혈청 CK치가 정상인 경우는 증상이 단순 무력감인지, 근육 관련 증상인지를 정확히 파악하는 것이 중요하다. 추후 근병증의 정의를 확립한 후 다수의 환자를 대상으로 장기간의 치료 후 발생률을 보고하는 것이 바람직하다. 또한 근병증은 약제 중

단후 2~4개월 후 호전되는 가역적인 부작용으로 알려져 있으나 근병증 발생 후에도 인지하지 못하고 계속 사용하는 경우는 회복이 지연될 수 있으므로, 클레부딘 투여시 근병증에 대한 가이드라인을 만들어 적절히 대처해야 할 것이다.

결론적으로 클레부딘은 강하고 지속적인 항바이러스 효과로 가능성이 있는 항바이러스제이지만 아직까지 내성 발생률이나 근병증과 같은 부작용에 대한 충분한 자료가 부족하므로 이에 대한 다수의 환자를 대상으로 한 장기적이고 정확한 광범위 연구가 필요하다.

## 5. 엔테카비어

엔테카비어는 다른 약제와 달리 공복시 복용해야 하고, 혈청 HBV DNA PCR 음성률이 e항원 양성에서 5년 투여 후 94%, e항원 음성에서 2년 투여 후 94%이고, ALT 정상화율이 e항원 양성에서 3년 투여 후 90%, e항원 음성에서 2년 투여 후 89%로서 우수한 항바이러스 효과를 보이고 있고, 다른 약제에 비해 장기간의 항바이러스 효과에 대한 결과를 갖고 있는 약제이다. e항원 혈청전환율은 3년에 39% 정도를 보이고 있다(1).

동물실험에서 생쥐에서 폐종양이 발생하여 사람을 대상으로 약 10년간의 장기간 임상시험을 시행하고 있는 중이고 2017년 경에 최종 결과가 발표될 예정이나, 환자를 대상으로 현재까지 5년간 투여한 결과 다행히도 발암의 증거는 없었다. 또한 현재까지 보고된 내성 발생률은 3년에 0~1.7%, 5년에 0~1.2% 정도로 상당히 낮은 편이다. 따라서 우수한 항바이러스 효과와 낮은 내성률로 미국, 유럽 및 일본간학회 가이드라인에서는 우선 초치료제로 권장하고 있다. 엔테카비어(0.5 mg)는 초치료제로, 엔테카비어(1.0 mg)는 라미부딘 계열 내성 환자에 사용한다.

## 6. 텔비부딘

텔비부딘은 2년 투여후 혈청 HBV-DNA PCR 음성률이 e항원 양성에서 60%, e항원 음성에서 82%이고, ALT 정상화율이 e항원 양성에서 77%, e항원 음성에서 78%로서 우수한 항바이러스 효과를 보이고 있으며, e항원 혈청전환율은 2년에 30% 정도를 보이고 있다(1).

내성발생률은 1년에 약 5%, 2년에 20~25% 정도로 항바이러스 효과에 비해서 의외로 높게 나와서 국내에서 아직 보험급여를 받지 못하고 있다. 부작용으로는 근병증 발생에 대한 논란이 있다. 임신에 비교적 안전한 항바이러스제이므로 가임연령에 사용이 가능하다는 장점이 있다.

## 7. 테노포비어

테노포비어는 아데포비어와 같은 계열의 약제로, 아데포비어가 신독성으로 인해 10 mg, 즉 suboptimal dose로 사용할 수 밖에 없는 것에 비해 충분한 용량, 즉 아데포비어의 약 30배 정도를 사용할 수 있으므로 우수한 항바이러스 효과를 보이고 있고, 내성발생률도 낮으므로 미국 및 유럽간학회 가이드라인에서는 아데포비어 대신 테노포비어를 우선 초치료제로 권장하고 있다. 국내에서는 아직 사용할 수 없는 아쉬움이 있으나 조만간 사용할 수 있게 되기를 기대한다.

초치료제로서 사용할 수도 있고, 라미부딘 계열에 내성이 있는 경우에 라미부딘 계열과의 병합투여로도 사용할 수 있다. 때로는 아데포비어에 대한 내성이 있는 경우에도 효과가 있다는 보고가 있으나, 이 경우 같은 계열의 약제이므로 테노포비어에 대한 내성 발생의 여지는 갖고 있다. 부작용으로는 신독성에 대한 논란이 있다.

## 일차 치료실패 대책

2007년 대한간학회는 항바이러스제를 적어도 6개월 투여 후 혈청 HBV DNA가 치료 전에 비해 1/100 미만으로 감소하지 않는 경우에 약제 변경을 권고하였다.

이와 관련하여 2009년 유럽간학회 가이드라인에서는 투여 12주에 혈청 HBV DNA가 1 log 이상 감소하지 않으면 무반응으로 간주하여 항바이러스제 추가를 권장하고, 또한 투여 24주에 혈청 HBV DNA가 2,000 IU/mL 이상이면 항바이러스제 추가를, PCR 음성이면 기존 약제의 계속 투여를, 60~2,000 IU/mL이면 약제에 따라 라미부딘 계열은 약제 추가를 권장하고, 엔테카비어와 아데포비어는 일단 48주 투여 후 혈청 HBV DNA를 관찰하는 roadmap concept을 도입하였다(3).

## 내성바이러스 치료

라미부딘 내성이 발생하고 간기능 이상이 생기면 아데포비어로 대체투여하는 것이 국내 및 국외의 가이드라인이었으나 2005년부터 아데포비어에 대한 내성이 보고되기 시작했고, 아데포비어 2년 대체투여 후 약 20~30%의 내성 발생률이 보고되었다.

그러나 라미부딘 내성 환자에서 라미부딘과 아데포비어를 병합투여하면 아데포비어에 대한 내성이 거의 생기지 않는다는 보고가 있어서, 이후 라미부딘 계열 뿐만 아니라 다른 계열 약제의 내성에도 병합요법이 적극 권장되고 있다. 병합요법은 내성이 발생하는 것을 서로 억제하는 효과가 있다.

라미부딘 계열의 약제에 내성이 생기면 아데포비어 계열의 약제를 병합투여하거나, 엔테카비어(1.0 mg)를 대체투여하는 방법이 있는데, 대체투여하는 경우에는 엔테카비어에 대한 항바이러스 효과가 초치료시보다 낮고, 엔테카비어에 대한 내성이 3년에 30%, 4년에 40% 정도가 보고되므로 대체보다는 아데포비어 계열과의 병합투여가 권장되고 있다.

아데포비어 계열에 내성이 생기면 라미부딘 계열이나 엔테카비어(1.0 mg)의 병합투여가 권장되고, 엔테카비어에 내성이 생기면 아데포비어 계열과의 병합투여가 권장되고 있다(3).

## 치료중단시기

### 1. e항원 양성 만성 간염

항바이러스제 투여 후 간기능이 정상으로 유지되고 혈청 HBV DNA가 음성이라고 해도 e항원이 양성으로 지속되는 상태에서 항바이러스제를 중단하면 재발 가능성이 많으므로 e항원이 음전될 때까지 계속 투여하는 것이 원칙이다.

e항원의 음전 후에도 충분한 기간을 연장투여하지 않으면 다시 재발한다는 보고가 많다. 국내에서 투여 중단 1년 후 37.5%, 2년 후 50%에서 재발하였다는 보고가 있고 또 다른 보고에서는 2~4개월 후 74%에서 재발하였다는 보고

가 있는 만큼 연장투여가 반드시 필요하다. e항원 음전 후 연장투여기간에 대해서는 논란이 많은데, 국내 보고중 2년 연장 투여 후에도 약 20~30%가 재발하였다는 보고가 있어서 2007년 대한간학회 가이드라인에서는 e항원 소실 후 1년 이상의 연장투여를 권장하고 있다. 미국 및 유럽간학회 가이드라인에서는 6개월~1년 연장 투여를 권장하고 있다.

### 2. e항원 음성 만성 간염

투여기간의 지표가 되는 e항원이 음성이므로 치료중에는 혈청 HBV DNA로만 경과관찰을 해야 하는데 혈청 HBV DNA는 투여 후 6개월에 80~90% 정도에서 음성이 되므로 치료효과 판정 및 투여기간의 지표가 될 수 없다.

따라서 현재 대한간학회를 비롯한 세계의 모든 간학회가 장기기간의 투여, 즉 HBsAg이 소실될 때까지 투여하는 것을 권장하고 있을뿐 정확한 투여 기간은 제시하지 못하고 있다. 2008년 아시아태평양 간학회 가이드라인에서는 혈청 HBV DNA가 PCR 음성이 된 후 1년간의 연장 투여를 권장하고 있다.

## 결 론

만성 B형 간질환 환자의 상태를 정확히 확인하여 치료 목표 및 경과 관찰의 수위를 결정하는 것이 중요하고, 만성 간염에서 지속적인 간기능 장애가 있을 경우에는 일반적인 간장약보다는 전문적인 항바이러스제의 선택을 적극적으로 고려해야 한다.

또한 항바이러스제의 장단점, 보험기준, 효과적인 투여대상, 투여방법, 투여효과, 내성 발생률 및 부작용 등을 숙지하고 잘 선택하여 최대한의 치료효과를 얻어서 간경변으로의 진행을 막아야 하겠다.

2007년 미국간학회 가이드라인에서는 내성 발생률이 적은 항바이러스제만을 일차 약제로 권고한 것이 2007년 대한간학회 가이드라인과 다른 점이다. 그러나 이 중에서 일부 약제는 국내에서 일차 약제로는 보험급여가 되지 않고, 보험기간도 모두 다르므로 일부 약제에 국한해서 권고할 수는 없는 상황이다. 따라서 대한간학회 가이드라인에서는 각

항바이러스제의 특징에 대하여 자세히 기술하였고, 장단점을 고려하여 환자에 맞게 선택할 수 있게 모든 약제에 대하여 가능성을 열어두었다.

2008년 아시아태평양 간학회 가이드라인은 2007년 대한간학회 가이드라인과 유사하고, 2009년 유럽간학회 가이드라인은 내성 발생률이 적은 항바이러스제만을 일차 약제로 권고한 것은 미국간학회 가이드라인과 유사하고, 전반적으로 치료대상 범위를 확대하였으며, 치료중 반응에 따라 조기에 항바이러스제를 변경하는 roadmap concept를 적극적으로 반영한 것이 대한간학회 가이드라인과 다른 점이다.

### 참고문헌

1. Lee KS, Kim DJ. Guideline Committee of the Korean Association for the Study of the Liver. Management of chronic hepatitis B. Korean J Hepatol 2007; 13: 447- 488.
2. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2007; 45: 507- 539.
3. EASL. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. J Hepatology 2009.
4. Kim HJ, Park JH, Park DI, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI. Comparison between clevudine and entecavir treatment for antiviral naive patients with chronic hepatitis B. [Abstract] Hepatology International 2009; 3: 42.
5. Safadi R, Xic Q, Chen YG, Yin YK, Wei L, Hwang SG, Zuckerman E, Jia JD, Lopez P. The efficacy of switching to telbivudine in chronic hepatitis B patients previously treated with lamivudine. [Abstract] Hepatology International 2009; 3: 125.



### Peer Reviewers' Commentary

지난 45년 동안 B형간염바이러스 감염에 대한 이해의 폭이 크게 넓어지면서 예방과 치료에 큰 진전이 있었다. 그러나 아직도 많은 의문점과 논란이 남아 있는데, 예를 들면 누구에게 치료를 해야 하는가, 최선의 치료는 무엇인가, B형간염의 치료는 장기예후를 바꿀 수 있는가 등이다. 한편 전 세계적으로 B형간염의 유병률은 균등하지 않으며 특히 아시아에 가장 많은 환자가 있다. 각 지역의 특성에 따라 아시아태평양간학회, 유럽간학회, 미국간학회의 치료가이드라인이 조금씩 다르게 제시되고 있으며, 우리나라에서도 대한간학회에 의해 개정된 만성 B형간염 치료가이드라인이 2007년에 제시된 바 있다. 본 논문에서는 이러한 여러 가이드라인의 차이에 대해 잘 개괄하고 있으며, 특히 우리나라에서만 사용되고 있는 clevudine에 대해서도 유용한 정보를 제공하고 있다. 최근 들어 새로운 약제가 속속 개발되고 새롭게 알게 된 사실이 많아져 간을 전공하지 않은 의사들에게는 오히려 만성 B형간염의 치료가 쉽지 않게 된 현실에서 이 종설의 내용이 많은 도움이 될 것이다.

[정리: 편집위원회]