대 한 간 학 회
The Korean Association for the Study of the Liver

대한간학회 교육자료 (30)
- 만성 B형간염에 대한 경구용 항바이러스 치료 중 부분바이러스 반응에 대한 대처 -

43세 남자환자가 간수치 상승을 주소로 내원하였다. 환자는 10년 전 만성 B형간염으로 진단 받고 정기적인 추적 검사를 시행하였으나 혈청 ALT 수치는 정상을 보여 항바이러스 치료를 받은 적은 없었다. B형간염의 가족력은 없었으며, 술은 주 1회 소주 반병 정도 마셨으며 다른 약물은 복용하지 않았다. 검사실 소견은 다음과 같았다.

혈액검사: Platelet 186,000/μL, ALT 103 IU/mL, Bilirubin 0.8 mg/dL, Albumin 3.8 g/dL, Cr 0.6mg/dL, INR 1.01, HBsAg (+), HBsAb (-), HBeAg (+), HBeAb (-), HBV DNA >1.7 x 10^8IU/mL,HCVAb(-),AFP17.1ng/mL 간초음파: 중등도의 지방간

금주와 운동을 권고하였고 3개월 후 추적 검사에서 혈청 ALT와 HBV DNA가 지속적으로 상승되어 환자는 엔테카비어 0.5mg을 1일 1회 경구 투여를 시작하였다. 치료 6개월 후 환자의 혈액 검사 결과는 다음과 같았다.

ALT 47 IU/mL, HBeAg (+), HBeAb (-), HBV DNA 1.2 x 10^4 IU/mL

이 환자에게 어떤 조치를 취하시겠습니까?

치료 시작 후 24주 혈청 HBV DNA가 검출되는 경우 약제의 내성발생의 장벽 정도에 따라 치료 방침을 결정한다. 대한간학회 B형간염 진료가이드라인에 따르면 라미부딘과 텔비부딘과 같은 내성장벽이 낮은 약제를 투여중이면 약제내성 검사를 시행한 후 내성이 없으면 내성장벽이 높은 엔테카비어나 테노포비어로 전환하도록 권고하고 있다. 이러한 경우 라미부딘에 노출된 환자에서 엔테카비어는 내성 발생의 위험이 있으니 주의를 기울여야 한다. 아데포비어나 내성장벽이 높은 약제의 (엔테카비어 또는 테노포비어) 경우에는 환자의 약제 순응도를 확인하고 해당 약제를 지속적으로 사용하면서 바이러스 반응을 주기적으로 재평가 하도록 권고하고 있다.

이 환자의 경우 약제 복용 순응도가 약 70%로 낮아서 환자에게 약제 복용에 대해 교육을 시행하고 엔테카비어 0.5mg을 지속하기로 하였다. 치료 1년째 환자의 혈액 결과는 다음과 같았다.

ALT 37 IU/mL, HBeAg (+), HBeAb (-), HBV DNA 1.3 x 10^3 IU/mL

이 환자에게 어떤 조치를 취하시겠습니까?

아데포비어나 내성장벽이 높은 약제의 (엔테카비어 또는 테노포비어) 경우에는 치료 시작 48주에 부분 바이러

스 반응에 대해 평가한다. 엔테카비어의 부분 바이러스 반응은 연구에 따라 매우 다양하여 10-28%까지 보고되고 있으며, 치료 전 높은 바이러스 역가, HBeAg 양성, 이전 라미부딘 치료 경험 등이 엔테카비어에 대한 부분 바이러스 반응의 예측인자로 알려져 있다. 엔테카비어의 경우 항바이러스 효과가 강력하고 내성장벽이 높아 이전 항바이러스 치료 경험이 없는 초치료 환자에서 엔테카비어에 대한 내성돌연변이 발생은 매우 드물게 발생하며 6년 누적 내성 발생률이 1.2%에 불과하다. 또한, 이러한 부분 바이러스 반응자들에게 약제를 지속한 경우 완전 바이러스 반응이 45-95%로 보고되고 있다. 따라서, 대한간학회 B형간염 진료가이드라인에 따르면 내성 장벽이 높은 약제에서는 부분 바이러스 반응이 있더라도 장기 투약 시 내성의 발현율이 매우 낮으므로, 특히 지속적으로 HBV DNA가 감소하는 경향을 보이고 있다면 약제 투약을 지속하며 추적 관찰하는 것이 권고되나, 약제의 교체 투여도 고려하라고 권고 하고 있다.
이 환자의 경우 이전 라미부딘의 치료 경험이 없고, 바이러스는 지속적으로 감소하고 있어서 환자에게 약제 순응도에 대해 다시 교육하고 약제를 지속하기로 하였다. 치료 2년째 환자의 혈액 결과는 다음과 같았다.

ALT 35 IU/mL, HBeAg (+), HBeAb (-), HBV DNA 1.4 x 10^4 IU/mL 엔테카비어 내성 검사: 돌연변이 없음

이 환자에게 어떤 조치를 취하시겠습니까?

내성장벽이 높은 약제를 사용하고 있는 경우라도 바이러스 돌파현상을 보이는 경우는 약제 순응도 확인과 더불어 약제 내성 검사를 시행하고 그 결과에 따라 구조요법을 결정하라고 권고하고 있다.
이 환자의 경우 엔테카비어 내성은 발생하지 않았으나, 바이러스 돌파 현상이 발생하였고, 환자는 약제를 잘 복용하고 있었으므로 테노포비어로 약제를 전환하기로 하였다. 치료 3년째 환자의 혈액 결과는 다음과 같았다.

ALT 37 U/L, HBeAg (+), HBeAb (-), HBV DNA: undetectable by real time PCR

요약하면, 대한간학회 B형간염 진료가이드라인에서는 경구용 항바이러스제를 복용하기 시작한 후 내성장벽이 낮은 약제(라미부딘, 텔비부딘)의 경우는 24주째, 내성장벽이 높은 약제(엔테카비어, 테노포비어)의 경우는 48주째에 real-time PCR 방법으로 혈청 HBV DNA가 검출되는 경우를 부분 바이러스반응으로 정의하고 있다. 부분 바이러스반응을 보이는 환자들의 경우 내성장벽이 낮은 약제를 사용 중이라면 약제내성 검사를 시행한 후 내성장벽이 높은 약제로 전환하도록 권고하고 있고, 엔테카비어 혹은 테노포비어와 같이 내성장벽이 높은 약제를 사용하는 중 부분 바이러스 반응을 보일 경우에는 환자의 약제 순응도를 확인하고 내성 장벽이 높은 다른 약제로 전환하거나 해당 약제를 지속하면서 바이러스 반응을 주기적으로 모니터 하도록 권고하고 있다. 다만, 어떤 경우라도 바이러스 돌파현상이 발생하면 반드시 해당 약제에 대한 내성검사를 시행하여 약제내성 돌연변이가 발견될 경우 해당 내성에 대한 치료지침을 따르도록 권고하고 있다.

소속: 한림의대 강동성심병원 소화기내과
성명: 김형수