

2015 대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인

2015 대한간학회
만성 B형간염
진료 가이드라인

CHRONIC HEPATITIS
CLINICAL PRACTICE GUIDELINE **B**



The Korean Association for the Study of the Liver

CHRONIC HEPATITIS
CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

B



대한간학회



대한간학회

2015 대한간학회
만성 B형간염
진료 가이드라인

CHRONIC HEPATITIS
CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

B



대한간학회

목 차

001_서론

012_역학

019_예방

022_진단 및 초기평가

030_치료목표

032_치료 대상 및 전략

040_치료 약제들

073_치료 모니터링

079_치료 종료

081_치료 반응의 정의와 예측인자

086_항바이러스 내성

091_약제 내성의 치료

102_경구용 항바이러스제 치료 중 반응에 따른 대처

105_특정 질환군에서의 치료

127_REFERENCES

173_별첨 1. 개정위원회 위원들의 이해관계 상충정보

175_별첨 2. 2015 대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인 개정 경과

서론

개정 취지

대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인은 환자와 의료진에게 질환에 대한 구체적이고 실질적인 정보를 제공하고자 2004년 제정되었고 2007년과 2011년 두 차례 개정된 바 있다. 국외에서는 2009년 미국간학회, 2012년 유럽간학회, 2015년 아시아태평양간학회, 2015년 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 등에서 만성 B형간염에 대한 진료 가이드라인을 제정 혹은 개정하여 발표하고 있는데 지역, 인종 및 각국의 의료 환경에 따라 다소 차이가 있다. 따라서 국내에서도 고유의 의료환경과 연구결과를 반영한 가이드라인의 개정이 필요하다고 하겠다. 특히 우리나라에서는 만성 B형간염 환자의 ‘항바이러스제 내성의 치료’가 현실적으로 매우 중요한 문제로, 대한간학회는 그동안의 축적된 연구결과를 토대로 2014년 10월 ‘만성 B형간염 진료 가이드라인 업데이트: 약제 내성의 치료’를 발표한 바 있다.

본 개정위원회는 지난 2011 만성 B형간염 진료 가이드라인이 개정된 이후 발표된 국내외 연구결과를 반영하여 새로운 권고안을 도출하고자 가이드라인 개정작업을 착수하였다. 만성 B형간염의 역학, 예방, 자연 경과, 진단, 치료 및 모니터링, 약제내성, 특수상황에서의 대처 등 세부주제에 따라 자료를 취합하였으며 주제에 따라 연구자료가 충분치 못하여 명확한 결론을 내기 어려운 경우에는 국내의 간염 치료 전문가들의 의견을 수렴하여 참고하였다.^주

주: 가이드라인은 만성 B형간염의 표준 치료를 의미하는 것이 아니므로 각 환자 진료에서 최선의 선택은 경우에 따라 다를 수 있다. 또한 가이드라인에 영향을 줄 수 있는 새로운 연구결과가 발표되거나 이에 포함되지 않은 새로운 효과적인 항바이러스제가 개발되면 가이드라인은 지속적으로 수정 및 보완되어야 할 것이다.

*대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인 개정위원회: 고재성(서울대), 김석배(단국대), 김윤준(서울대), 김자경(연세대), 김지훈(고려대, 간사), 김창욱(가톨릭대), 김형준(중앙대), 배시현(가톨릭대), 석기태(한림대), 연중은(고려대, 부위원장), 윤기태(부산대), 이관식(연세대, 위원장), 이병석(충남대), 이정일(연세대), 임영석(울산대), 정우진(계명대), 최문석(성균관대), 최원혁(건국대), 탁원영(경북대, 부위원장). 이상 가나다순.

대상 집단

만성 B형간염으로 새로 진단된 환자 및 기존에 진단되어 치료를 받고 있는 환자 등이 본 가이드라인의 주된 대상 환자 집단이다. 아울러 본 가이드라인은 항암 화학요법 및 면역 억제 치료, 장기 이식, 만성 콩팥병, hepatitis delta virus (HDV)/hepatitis C virus (HCV)/human immunodeficiency virus (HIV) 중복감염 등 기저 질환에 더해 B형간염이 추가적 문제가 될 수 있는 환자와 만성 B형간염 임신부 및 소아 청소년 연령층의 만성 B형간염 환자들 또한 대상으로 하였다.

독자층

본 가이드라인은 우리나라 B형간염 환자 진단과 치료를 일선에서 담당하고 있는 진료의들에게 유용한 임상 정보와 방향을 제공하고자 하였다. 또한, 수련 과정 중의 전공의, 전임의 및 이들을 지도하는 교육자들에게도 구체적이고 실제적인 정보를 제공하고자 노력하였다.

집필진 및 기금에 관한 정보

대한간학회 이사회 발의와 평의원회 승인에 따라 구성된 만성 B형간염 진료 가이드라인 개정위원회는 동 학회 소속의 간장학을 전공하는 소화기내과 전문의 18인 및 소아과 전문의 1인으로 구성되었으며 모든 경비는 대한간학회가 지원하였다. 개정위원회의 각 위원은 각자 담당 분야의 근거 자료 수집, 분석과 원고 작성을 담당하였으며 각 위원들의 이해관계상충보고는 별첨과 같다.

근거 수집을 위한 문헌 검색

대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인 개정위원회는 최신 근거에 입각한 가이드라인 개정을 위해 2011년 가이드라인 발표 이후 최근까지 발표된 국내외의 B형간염 관련문헌을 Pubmed, MEDLINE, KoreaMed 검색을 통해 수집하고 분석하였다. 관련 문헌의 언어는 영어 및 한국어로 출판된 논문에 국한하였고, 검색어는 'hepatitis B', 'hepatitis B virus (HBV)', 'chronic hepatitis' 및 해당 세부 주제의 특정한 검색어

를 포함하였다. 해당 세부 주제는 만성 B형간염의 역학, 예방, 자연 경과, 진단 및 치료, 모니터링, 약제 내성 및 특수상황 등 임상적으로 중요한 항목을 망라하였다.

체계적 문헌 고찰 및 근거 수준, 권고 등급의 분류

근거를 위해 수집된 문헌은 체계적 고찰을 통해 분석하였고, 근거의 수준(levels of evidence)은 수정된 Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 체계에 의해 분류하였으며 이는 2011년 대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인과 같다.

근거의 수준은 후속 연구를 통해 해당 근거 연구에 대한 평가가 바뀔 가능성이 가장 낮은, 즉 가장 높은 근거 수준(A), 바뀔 가능성이 있는 중간 수준(B), 바뀔 가능성이 높은, 가장 낮은 근거 수준(C)으로 각각 정의하였다. 권고 등급(grades of recommendation)의 분류 역시 GRADE 체계를 채택하였는데, 각 근거 연구의 근거 수준 자체뿐 아니라 해당 연구의 질적 측면, 연구 결과의 임상적 파급효과 및 사회경제적 측면 등을 종합적으로 고려하여 강한 권고 등급(1)과 약한 권고 등급(2)으로 분류하였다. 따라서, 각 권고 사항은 해당 근거 연구의 수준(A-C) 및 그에 따른 권고의 등급(1,2)을 조합하여 다음과 같이 표기하였다: A1, A2, B1, B2, C1, C2 (Table 1).

Table 1. Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

| Quality of evidence | Criteria |
|-----------------------------|---|
| High (A) | Further research is unlikely to change confidence in the estimate of the clinical effect |
| Moderate (B) | Further research may change confidence in the estimate of the clinical effect |
| Low (C) | Further research is very likely to impact confidence on the estimate of clinical effect |
| Strength of recommendations | Criteria |
| Strong (1) | Factors influencing the strength of the recommendation included the quality of the evidence, presumed patient-important outcomes, and cost |
| Weak (2) | Variability in preferences and values, or more uncertainty. Recommendation is made with less certainty, higher cost or resource consumption |

NOTE. Of the quality levels of evidence, we excluded “very low quality (D)” in our guideline for convenience, which was originally included in the GRADE system and indicates that any estimate of effect being very uncertain.

세부 주제 목록

대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인 개정위원회는 만성 B형간염 진료 가이드라인의 개정과 관련하여 다음과 같은 임상적 문제를 선별하여 각 항목에 대한 근거와 권고안을 제시하고자 하였다.

1. 본 가이드라인은 어떠한 과정을 통해 개정되었는가?
2. 만성 B형간염 역학에 대한 최신 지견은 무엇인가?
3. 만성 B형간염의 자연 경과에 대한 정의와 최신 지견은 어떠한가?
4. B형간염 예방을 위해서 어떻게 해야 하는가?
5. 치료 전 적절한 평가는 무엇인가?
6. 만성 B형간염의 치료는 어떠한 경우에 고려될 수 있는가?
7. 치료의 최종 목표와 현실적 지표는 무엇인가?
8. 만성 B형간염의 적절한 일차 치료 약제는 무엇인가?

9. 치료 중 어떠한 항목을 모니터링 해야 하는가?
10. 치료는 어떠한 경우에 중단을 고려할 수 있는가?
11. 치료 반응에 대한 예측 인지는 어떠한 것이 있는가?
12. 치료 실패에 대한 정의 및 그 대책은 무엇인가?
13. 약제 내성의 적절한 치료는 무엇인가?
14. 치료 종료 후 재발 등은 어떻게 정의되고 그 대책은 무엇인가?
15. 다음과 같은 특정한 상황에서의 대처 방안은 무엇인가?
 - 급성 B형간염
 - 간이식
 - 항암 화학요법 혹은 면역 억제치료
 - 만성 콩팥병
 - 중복감염(C형간염, D형간염, 인간면역결핍바이러스(HIV)감염)
16. 만성 B형간염 임신부에서 수직감염 예방을 위한 최신 지침은 무엇인가?
17. 만성 B형간염 소아-청소년 환자에서 치료대상과 적절한 약제의 선택, 모니터링 및 내성 치료는 어떠한가?

원고 검토

공표 및 출판에 앞서 각 위원이 작성하여 취합한 원고는 수차례의 만성 B형간염 가이드라인 개정 위원회를 통해 검토-승인되었다. 이후 자문위원회 및 공청회를 통해 의견을 얻고 검토한 후 개정위원회에서 재차 수정하였다. 자문위원회는 대한간학회 소속의 간장학 분야전문가 총 16명으로 구성되었다. 이러한 과정을 통해 만들어진 가이드라인은 대한간학회 이사회 승인절차를 거쳤다. 권고 사항은 각 부분에 기술되어 있으며 Table 2에 모든 권고 사항을 통합 기술하였다.

가이드라인 공표

개정된 만성 B형간염 가이드라인은 2015년 11월 26일 공표되었다. 한글판은 대한간학회 웹사이트(<http://www.kasl.org>)에서 확인할 수 있고, 추후 대한간학회 영문 학술지(Clinical and Molecular Hepatology)에 게재될 예정이다.

재개정 계획

향후 만성 B형간염과 관련된 새로운 검사 방법이나 약제, 치료법 등이 개발되고 새로운 중요한 연구결과가 밝혀져 가이드라인 개정이 우리나라 국민 건강증진에 필요하다고 판단되면 대한간학회는 본 가이드라인을 재개정할 계획이다. 이에 대한 자세한 일정은 추후 대한간학회 웹사이트를 통해 다시 공지할 것이다.

Table 2. Recommendations of 2015 KASL guidelines for management of chronic hepatitis B

| 주제 | 권고사항 |
|-----------|---|
| 예방 | <ol style="list-style-type: none"> 1. HBsAg 및 anti-HBs가 음성인 경우 B형간염 예방접종을 권장한다. (A1) 2. 만성 HBV 감염자에서 금주와 금연을 권장한다. (A1) 3. 만성 HBV 감염자인 임신부에서 출생한 신생아는 출생 즉시 B형간염 면역글로불린과 예방접종을 시행한다. (A1) 4. 만성 HBV 감염자에서 A형간염 항체가 없는 경우 A형간염 예방접종을 권장한다. (A1) |
| 진단 및 초기평가 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 면밀한 병력 취취와 신체 검사가 필요하며, 특히 다른 바이러스에 의한 중독감염, 음주력, 약물 복용력 및 HBV 감염과 간세포암종의 가족력에 중점을 두어야 한다. (A1) 2. Complete blood count (CBC), aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase (AST/ALT), alkaline phosphatase (ALP), gamma glutamyltranspeptidase (GGT), bilirubin, albumin, creatinine, prothrombin time을 포함한 혈액검사가 필요하다. (A1) 3. HBV 증식 표지자로 HBeAg/anti-HBe, 혈청 HBV DNA 정량검사가 필요하다. 혈청 HBV DNA 정량검사로 가장 추천되는 방법은 real-time PCR 법이다. (A1) 4. HCV와의 중복 감염 유무를 확인하기 위해 anti-HCV 검사를 한다. (B1) 5. 50세 이하의 환자에서는 A형간염 항체검사(IgG anti-HAV)를 한다. (A1) 6. 간의 염증괴사 정도 및 섬유화 정도를 간생검을 통해 알 수 있다. (A1) 7. 섬유화 정도를 진단하기 위해 혈청표지자나 탄성도 검사와 같은 비침습적인 검사를 시행할 수 있다. (B1) 8. 간세포암종 선별검사로 복부 초음파검사, 혈청 알파태아단백검사를 시행한다. (A1) |
| 치료목표 | <ol style="list-style-type: none"> 1. B형간염 치료 목표는 HBV 증식을 억제하여 염증을 완화시키고 섬유화를 방지하여, 간경변증과 간세포암종 발생을 예방함으로써 간질환에 의한 사망률을 낮추고 생존율을 향상시키는 것이다. (A1) 2. 이상적 치료 목표는 HBsAg 혈청소실이므로, HBsAg 소실을 위해 HBV DNA 불검출 상태를 지속적으로 유지한다. (B1) 3. HBeAg 양성 감염환자의 최종 치료 목표는 정상 ALT치, HBV DNA 불검출과 HBsAg 및 HBeAg의 혈청소실 혹은 전환이고, HBeAg 음성 감염환자에서는 정상 ALT치, HBV DNA 불검출과 HBsAg 혈청소실 혹은 전환이다. (B1) |

| 주제 | 권고사항 |
|------------------|--|
| 치료 대상 및 전략 | |
| 면역관용기 | HBeAg 양성이며 지속적으로 정상 ALT치를 보이는 면역관용기는 치료 대상이 되지 않는다. (B1) |
| HBeAg 양성 만성 B형간염 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 혈청 HBV DNA $\geq 20,000$ IU/mL인 경우, AST 혹은 ALT가 정상 상한치의 2배 이상이거나 간생검에서 중등도 이상의 염증괴사 소견 혹은 문맥 주변부 섬유화 이상의 단계를 보이면 치료를 권장한다. (A1) 자연적 HBeAg 혈청전환 가능성이 있으므로 3-6개월 경과관찰 후 치료 여부를 고려할 수 있다. (B2) 그러나, 황달, 프로트롬빈시간의 연장, 간성 혼수, 복수 등 간부전이 발생하거나 우려되는 경우에는 즉각적인 치료를 고려한다. (B1) |
| HBeAg 음성 만성 B형간염 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 혈청 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL이고 AST 혹은 ALT가 정상 상한치의 1-2배 사이인 경우, 추적 관찰하거나 간생검을 시행하여 중등도 이상의 염증괴사 소견 혹은 문맥 주변부 섬유화 이상의 단계를 보이면 치료를 권장한다. (A1) 2. 혈청 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL이고 AST 혹은 ALT가 정상 상한치의 2배 미만인 경우, 추적 관찰하거나 간생검을 시행하여 중등도 이상의 염증괴사 소견 혹은 문맥 주변부 섬유화 이상의 단계를 보이면 치료를 권장한다. (A1) 3. 초치료 약제로는 테노포비어, 엔테카비어, 페그인터페론 알파 중 하나의 사용을 권장한다. (A1) |
| HBeAg 음성 만성 B형간염 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 혈청 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL인 경우, AST 혹은 ALT가 정상 상한치의 2배 이상 이거나 간생검에서 중등도 이상의 염증괴사 소견 혹은 문맥 주변부 섬유화 이상의 단계를 보이면 치료를 권장한다. (A1) 2. 혈청 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL이고 AST 혹은 ALT가 정상 상한치의 2배 미만인 경우, 추적 관찰하거나 간생검을 시행하여 중등도 이상의 염증괴사 소견 혹은 문맥 주변부 섬유화 이상의 단계를 보이면 치료를 권장한다. (A1) 3. 초치료 약제로는 테노포비어, 엔테카비어, 페그인터페론 알파 중 하나의 사용을 권장한다. (A1) |
| 대상성 간경변증 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 혈청 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL 인 경우, AST/ALT와 관계없이 치료를 권장한다. (A1) 2. 혈청 HBV DNA $< 2,000$ IU/mL 이라도 PCR 검사 양성인 경우, AST/ALT와 관계없이 치료를 고려할 수 있다. (C1) 3. 경구용 항바이러스제 치료를 권장하며, 테노포비어, 엔테카비어 중 하나의 사용을 우선적으로 권장한다. (A1) 4. 간기능이 좋은 경우에는 간기능 악화와 약물 부작용 등에 주의하며 신중하게 페그인터페론 알파 사용을 고려할 수 있다. (B2) |
| 비대상성 간경변증 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 혈청 HBV DNA가 PCR검사 양성인 경우, AST/ALT에 관계없이 신속히 경구용 항바이러스제 치료를 한다. (B1) 2. 경구용 항바이러스제 치료를 권장하며, 테노포비어, 엔테카비어 중 하나의 사용을 우선적으로 권장한다. (A1) 3. 페그인터페론 알파 치료는 간부전 위험성 때문에 금기이다. (A1) 4. 간이식을 고려한다. (B1) |
| 치료 모니터링 | |
| 항바이러스 치료 전 모니터링 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 만성 B형간염 (HBeAg 양성 또는 음성) <ol style="list-style-type: none"> (1) AST/ALT가 정상인 경우에는 간기능 검사 및 real-time PCR법에 의한 혈청 HBV DNA를 2-6개월, HBeAg와 anti-HBe를 6-12개월 간격으로 검사할 것을 고려할 수 있다. (C1) (2) AST/ALT가 비정상인 경우에는 간기능 검사를 1-3개월, HBeAg, |

| 주제 | 권고사항 |
|-----------------|---|
| | <p>anti-HBe와 real-time PCR법에 의한 혈청 HBV DNA를 2-6개월 간격으로 검사할 것을 고려할 수 있다. (C1)</p> <p>2. 대상성 간경변증 간기능 검사를 2-6개월, HBeAg, anti-HBe와 real-time PCR법에 의한 혈청 HBV DNA를 2-6개월 간격으로 검사할 것을 고려할 수 있다. (C1)</p> <p>3. 비대상성 간경변증 간기능 검사를 1-3개월, HBeAg, anti-HBe와 real-time PCR법에 의한 혈청 HBV DNA를 2-6개월 간격으로 검사할 것을 고려할 수 있다. (C1)</p> |
| 항바이러스 치료 중 모니터링 | <p>1. 경구용 항바이러스제 치료 중에는 간기능검사 및 real-time PCR법에 의한 혈청 HBV DNA를 1-3개월 간격으로 검사하고, HBeAg, anti-HBe는 3-6개월 간격으로 검사를 고려할 수 있다. (C1) 또한 치료 중에 반응 예측과 종료시점 결정에 도움을 줄 수 있는 HBsAg 정량 검사를 고려할 수 있다. (C1)</p> <p>2. 페그인터페론 알파 치료 중에는 CBC 및 간기능검사를 매월 측정할 것을 권장한다. 또한 real-time PCR법에 의한 혈청 HBV DNA를 1-3개월 간격으로 검사하고, HBeAg, anti-HBe는 치료 시작 후 6개월, 1년, 그리고 치료 종료 6개월 후에 측정하는 것을 고려할 수 있다. (C1) 치료 전, 치료 12주, 24주, 그리고 치료 종료 시 HBsAg 정량검사를 고려한다. (B1)</p> <p>3. 완전 바이러스 반응(complete virologic response)이 확인된 후에는 real-time PCR법에 의한 혈청 HBV DNA를 3-6개월 사이에 측정할 수 있고, HBeAg 혈청소실이 이루어지면 2-3개월 후 재확인하는 것을 고려할 수 있다. (C1)</p> <p>4. 경구용 항바이러스제 치료 중에 바이러스 돌파가 발생하면 환자의 약물 순응도 확인 및 약제내성검사를 시행해야 한다. (A1)</p> <p>5. 항바이러스 치료 시 각각의 약물 부작용에 대한 모니터링이 필요하다. (A1)</p> |
| 항바이러스 치료 후 모니터링 | <p>1. 항바이러스제 치료 종료 후 1년 간은 간기능검사, real-time PCR법에 의한 혈청 HBV DNA 측정을 1-3개월 간격으로 하고, HBeAg, anti-HBe는 3-6개월 간격으로 검사할 것을 고려할 수 있다. 1년이 경과한 후에는 간기능검사, real-time PCR법에 의한 혈청 HBV DNA 측정을 3-6개월 간격으로 고려할 수 있다. (C1)</p> <p>2. 간세포암종의 조기발견을 위해 복부초음파검사와 혈청알파태아단백검사를 정기적으로 시행한다. (A1)</p> |
| 치료 종료 | <p>1. HBeAg 양성 만성 B형간염 (1) 경구용 항바이러스제의 적절한 치료기간은 알려져 있지 않으나, HBsAg의 소실이 이상적 치료목표이며, HBV DNA 음전 및 HBeAg 소실 또는 혈청 전환이 이루어지면 이후 최소한 12개월 이상 투여를 고려한다. (B1) (2) 페그인터페론 알파는 48주 투여한다. (A1)</p> <p>2. HBeAg 음성 만성 B형간염 (1) 경구용 항바이러스제의 적절한 치료 기간은 알려져 있지 않으며 HBsAg의 소실을 보일 때까지 사용할 것을 권장한다. (A1) (2) 페그인터페론 알파는 적어도 48주 투여를 고려한다. (B1)</p> <p>3. 간경변증 장기간의 치료를 고려한다. (B1)</p> |

| 주제 | 권고사항 |
|---------------------------|---|
| 항바이러스 내성 | |
| 항바이러스 내성 치료의 일반적인 원칙 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 경구용 항바이러스 치료 중에 바이러스 돌파가 발생하면 환자의 약물 순응도 확인 및 억제내성검사를 시행해야 한다. (A1) 2. 내성 치료는 바이러스 돌파가 관찰되고 유전자형 내성이 확인되면 가급적 빨리 시작한다. (A1) |
| 라미부딘 내성 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 테노포비어 단독 치료 또는 테노포비어와 뉴클레오시드 유사체의 병합 치료를 권장한다. (A1) 2. 테노포비어를 사용할 수 없는 경우에는 아데포비어와 뉴클레오시드 유사체의 병합 치료를 고려한다. (B1) 3. 대상성 간기능을 가진 환자에서는 라미부딘을 중단하고 페그인터페론 알파 투여를 고려할 수 있다. (B2) |
| 텔비부딘 내성 | 라미부딘 내성에 준하여 치료할 수 있다. (B2) |
| 클레부딘 내성 | 라미부딘 내성에 준하여 치료할 수 있다. (B2) |
| 아데포비어 내성 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 테노포비어 단독 치료 또는 테노포비어와 엔테카비어의 병합 치료를 고려한다. (B1) 2. 테노포비어와 뉴클레오시드 유사체(엔테카비어 이외)의 병합 치료를 고려할 수 있다. (B2) 3. 테노포비어를 사용할 수 없는 경우에는 아데포비어와 엔테카비어의 병합 치료를 고려할 수 있다. (B2) |
| 엔테카비어 내성 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 테노포비어 단독 치료 또는 테노포비어와 엔테카비어의 병합 치료를 고려한다. (B1) 2. 테노포비어를 사용할 수 없는 경우에는 아데포비어와 엔테카비어의 병합 치료를 고려할 수 있다. (B2) |
| 다약제 내성 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 테노포비어 단독 치료 또는 테노포비어와 엔테카비어의 병합 치료를 고려한다. (B1) 2. 테노포비어를 사용할 수 없는 경우에는 아데포비어와 엔테카비어의 병합 치료를 고려할 수 있다. (B2) |
| 경구용 항바이러스제 치료 중 반응에 따른 대처 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 완전 바이러스반응을 나타낸 환자는 치료 중인 약제의 변경 없이 치료 목표가 달성되어 약제를 중단할 수 있을 때까지 3-6개월 간격으로 바이러스 반응을 모니터링하면서 치료를 지속한다. (B1) 2. 부분 바이러스 반응 환자와 일차 무반응 환자는 억제 순응도를 면밀히 확인하여야 한다. 내성 장벽이 낮은 약제를 사용 중인 경우에는 내성 장벽이 높은 약제로 전환을 고려한다. (B1) 내성 장벽이 높은 약제를 사용하고 있는 경우에는 내성 장벽이 높은 다른 약제로 전환하거나 3-6개월 간격으로 바이러스 반응을 모니터링 하면서 치료를 지속할 수 있다. (C1) 3. 바이러스 돌파(virologic breakthrough)를 보이는 경우는 억제 순응도 확인 및 억제 내성검사를 시행하고 그 결과에 따라 구조요법을 결정한다. (A1) 4. 치료 중인 약제에 대한 내성 돌연변이가 확인된 경우에는, 해당 내성에 대한 치료 지침을 따른다. (A1) |
| 특정 질환군에서의 치료 | |
| 급성 B형간염 환자 | 급성 B형간염 환자 중에 급성 간부전이나 장기간에 걸친 심한 간염을 동반하는 경우 경구용 항바이러스제 치료를 고려할 수 있다. (C1) |

| 주제 | 권고사항 |
|------------------------|--|
| 간이식 환자 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 혈청 HBV DNA 양성인 간이식 대상자는 경구용 항바이러스제를 투여하여 이식 전 혈청 HBV DNA를 최소한으로 억제한다. (A1) 2. 간이식 전 항바이러스제 치료는 만성 B형간염 치료 가이드라인을 따른다. (B1) 3. 간이식 후 B형간염의 재발 방지를 위하여 평생 동안 경구용 항바이러스제와 B형간염 면역글로불린 병합요법을 권장한다. (B1) 단, 이식 전 혈청 HBV DNA가 음성인 경우 장기적인 추적 관찰 후 일부 환자에서 B형간염 면역글로불린의 중단도 고려할 수 있다. (B2) 4. 간이식 후 B형간염이 재발한 경우 바이러스 억제력이 강력하고 억제 내성이 적은 테노포비어나 엔테카비어 투여를 고려한다. (B1) 이 때 억제 내성이 있는 경우 만성 B형간염 치료 가이드라인을 따른다. (B1) 5. 간이식 수혜자가 HBsAg 음성이고 공여자가 HBsAg 음성이나 anti-HBc IgG 양성인 경우, 수혜자는 간이식 후 평생 동안 경구용 항바이러스제 치료를 시행한다. (B1) |
| 면역 억제제 또는 항암화학요법 치료 환자 | <ol style="list-style-type: none"> 1. HBV 감염 여부가 확인되지 않은 경우 면역 억제/항암화학요법 시작 전 HBsAg 및 anti-HBc IgG를 검사하고, 둘 중 하나 이상 양성인 경우 혈청 HBV DNA치를 검사한다. (A1) 2. HBV 감염의 증거가 없는 경우 HBV 예방접종을 고려한다. (B1) 3. HBsAg 양성, 또는 HBV DNA 양성인 경우 면역 억제/항암화학요법 시작과 함께 예방적 항바이러스제 치료를 시행한다. (A1) 항바이러스제는 혈청 HBV DNA치, 면역 억제/항암화학요법의 강도 및 기간, 경제적 측면 등을 종합적으로 고려하여 선택하되, 초기 혈청 HBV DNA치가 높거나 장기간의 치료가 예상될 경우 테노포비어 또는 엔테카비어의 사용을 우선적으로 고려한다. (B1) 4. HBsAg 음성 및 HBV DNA 음성이고 anti-HBc IgG가 양성인 경우 anti-HBs 유무와 상관없이 면역 억제/항암화학요법 치료 중에 혈청 HBV DNA치를 정기적으로 모니터링하며, HBV 재활성화가 발생할 경우 항바이러스 치료를 시행하고, (A1) 특히, rituximab을 사용하는 림프종 또는 혈액 종양의 항암치료의 경우는 항암치료 시작과 함께 항바이러스제 치료를 고려할 수 있다. (B2) 5. 예방적 항바이러스제 치료 중 및 치료 후 혈청 HBV DNA치를 정기적으로 모니터링한다. (A1) 6. 예방적 항바이러스제 치료는 면역 억제/항암화학요법 종료 후 최소 6개월간 지속을 고려할 수 있다. (C1) |
| 만성 공팔병 환자 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 만성 공팔병 환자에서 HBsAg과 anti-HBs가 음성인 경우 예방접종을 시행한다. (A1) 2. 만성 공팔병 환자에서 만성 B형간염 치료는 엔테카비어 또는 테노포비어를 우선적으로 선택하고, (B1) 신기능에 따라 용량을 조절한다. (A1) |
| HCV 중복 감염 | <ol style="list-style-type: none"> 1. HCV 중복 감염이 있는 만성 B형간염 환자에서는 치료 전 혈청 검사 혹은 바이러스 정량 검사를 통해 감염의 주원인 간염바이러스를 파악하고 주원인 간염바이러스 치료 전략을 따른다. (B1) 2. 만성 C형간염의 치료 도중 혹은 치료 이후 HBV의 재활성화가 일어나면 만성 B형간염에 대한 치료를 병행한다. (B1) |
| HDV 중복 감염 | <p>HDV 중복 감염이 있는 만성 B형간염 환자에서는 페그인터페론 알파, 혹은 고용량의 인터페론 알파를 최소 1년 이상 투여를 고려한다. (B1)</p> |
| 인간면역결핍 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 만성 B형간염으로 인한 ALT 상승을 보이는 HIV 감염자에서는 만성 B형 |

| 주제 | 권고사항 |
|--------------------|---|
| 바이러스(HIV) 중복 감염 | <p>간염에 대한 치료를 고려한다. (B1)</p> <p>2. 환자의 HIV의 감염 상태가 당장 혹은 조만간 치료를 요하는 상황이 아니라면 우선 만성 B형간염에 대한 표준 치료를 적용하되 치료 약제의 선택은 향후 HIV에 대한 교차 내성 발생 예방을 위해 HIV 증식 상태에 영향을 미치지 않는 약제를 선택한다. (B1)</p> <p>3. HIV와 HBV에 대한 동시 치료가 필요한 상황이라면 두 바이러스 모두에 효과적인 테노포비어/엠트리시타빈 또는 테노포비어와 라미부딘을 HAART에 포함시킨다. (B1)</p> |
| 가임기 여성 환자 | <p>1. 가임기 여성의 임신 전 만성 B형간염 치료 약제 선택에 있어서 페그인터페론 알파는 치료 기간이 정해져 있다는 장점이 있다. (C1) 그러나, 인터페론 알파 제제는 치료기간 중 임신은 금기이며 임신 중인 여성에서도 사용되지 말아야 한다. (A1)</p> <p>2. 임신 중 여성에서 만성 B형간염에 대한 경구용 항바이러스제를 사용할 경우 임신부 투여안전성 등급 B 약제를 고려한다. (B1)</p> <p>3. 임신 중 경구용 항바이러스제의 투약은 일반적인 치료 원칙에 기반하여 임신부와 태아에게 미칠 수 있는 장단기적 영향과 수직감염 가능성을 고려하여 신중하게 결정한다. (B1)</p> <p>4. 경구용 항바이러스제를 복용 중인 출산 후 여성에서 수유는 제한한다. (C1)</p> |
| 소아 청소년 환자 | <p>1. HBeAg 양성 만성 B형간염 소아청소년에서 혈청 HBV DNA치 $\geq 20,000$ IU/mL, HBeAg 음성에서는 $\geq 2,000$ IU/mL인 경우, 6개월 이상 AST 혹은 ALT가 정상 상한치의 2배 이상이거나 간생검에서 중등도 이상의 염증괴사 소견 혹은 문맥주변부 섬유화 이상의 단계를 보이면 치료를 권장한다. (A1)</p> <p>2. 소아청소년 만성 B형간염의 초치료 약제로는 테노포비어, 엔테카비어 또는 인터페론 알파 사용을 고려한다. (B1) 페그인터페론은 현재까지 소아 대상 연구가 부족하지만 성인 자료에 근거하여 사용을 신중히 고려할 수 있다. (C1)</p> <p>3. 항바이러스제 치료 중 내성이 발생하면 성인 약제내성 치료 가이드라인에 따라 치료한다. (B1)</p> |

역학

전 세계적으로 2억 4천만 명의 감염자가 있고 매년 60만 명 이상이 관련 질환으로 사망하는 중요 질환인 B형간염은 우리나라에서도¹ 급, 만성 간염, 간경변증 및 간세포암종 발병의 주요 원인으로 1970년대부터 국민보건의 중요한 질환으로 인식되어² 1982년 제 3종 법정 전염병으로 지정되었고, 현재는 제2군 법정 전염병으로 분류되어 국가 예방접종 사업의 대상이 되는 질환이다.³

우리나라의 HBV 감염률은 B형간염 백신이 상용화되기 이전인 1980년대 초에 남자 8-9%, 여자 5-6%로 보고되었지만⁴ 1983년 국내에서 처음으로 백신이 사용된 이후 1991년 신생아 예방접종, 1995년 국가 예방접종 사업, 2002년 주산기 감염 예방사업이 시작되면서 점차 감소하는 경향을 보여 2006년 4-6세 아동에서는 양성률이 0.2%로 낮아졌다.⁵ 2009년 건강검진 수검자를 대상으로 한 대단위 연구에서도 HBsAg 양성률이 4.0%로 감소하는 추세이다.⁶ 2012년도에 발표된 복지부 조사에 의하면 HBsAg 양성률은 남자 3.4%, 여자 2.6%로 아직도 전체 인구의 3.0% 정도가 감염되어 있다.⁷ 만성 B형간염의 주요 감염경로인 임신부의 B형간염 HBsAg 양성률도 2004년 이후 지속적으로 감소하는 추세이고 가임기 여성의 간염 양성률 또한 감소하는 추세이다.⁷ 우리나라 만성 간염 및 간경변증 환자의 약 70%,⁸ 간세포암종 환자의 약 65-75%에서 HBsAg이 검출되는 점을 고려할 때,^{9,10} 아직도 만성 B형간염은 우리나라 국민 건강에 미치는 영향이 매우 크다.

우리나라 만성 B형간염 환자는 대부분 유전자형이 C2형으로¹¹ 다른 유전자형에 의한 간염보다 HBeAg 혈청 전환이 늦고, 간경변증 및 간세포암종으로의 진행이 빠르며, 인터페론 알파 치료효과가 낮고 항바이러스제 치료 후 재발률이 높은 것으로 알려져 있다.^{12,13}

자연 경과

만성 B형간염은 급성 감염 후 6개월 이상 HBsAg이 존재하는 경우로, 만성 B형간염의 자연 경과는 HBV 감염 후 만성 간염 면역관용기, 만성 간염 면역활동기, 만성 간염 면역비활동기, 만성 간염 면역탈출기 및 HBsAg 소실기 등의 5개 임상 단계로 나누어 볼 수 있는데 이러한 임상 단계들은 다양한 기간을 보여주며, 환자에서 연속적이지 않을 수 있으며, 항바이러스 치료의 기준이나 적응증과 항상 직접적으로 연관되지는 않는다.^{14,15} 치료를 하고 있지 않은 상황에서 체내 HBV 바이러스가 검출되는 상황은 급성 또는 만성 감염이 있는 상황이며, 검출되지 않는 상황은 치유가 된 것으로 평가되므로, 간염바이러스 보유자라는 개념은 더 이상 인정되지 않아 2015년 WHO는 B형간염 바이러스 보유자라는 용어를 더 이상 사용하지 않기로 결정하였고, 본 위원회에서도 자연 경과를 다음과 같이 정리하였다(Table 3).

1. 만성 B형간염 면역관용기(chronic hepatitis B, immune tolerant phase)

대부분의 면역관용기는 수직감염과 관련이 있으며 HBeAg 양성, 높은 HBV DNA치를 보이지만 바이러스에 대한 면역반응이 거의 없고, alanine aminotransferase (ALT) 치가 정상이며 간조직의 염증이 없거나 경미한 시기이다.¹⁶⁻¹⁹ 매 6개월마다 5년 동안 면역관용기 환자들을 추적 검사한 연구에서 ALT의 상승은 16%에서 있었다.¹⁹

유전자형 C형의 경우 면역관용기는 30년 이상 지속되기도 하며 HBeAg이 저절로 소실되는 경우는 매우 드물다.²⁰ 따라서 유전자형 C형에 감염된 여성의 경우, 대부분 가임기에 HBeAg 양성인 면역관용기인 경우가 많다. HBV DNA치가 높음에도 불구하고 조직학적으로 간손상이 별로 없는 것은 바이러스에 대한 면역 관용 때문으로 생각된다.²¹

2. 만성 B형간염 면역활동기(chronic hepatitis B, immune active phase, HBeAg positive)

대부분의 면역관용기 HBV 감염자들은 나이가 들면서 바이러스에 대한 면역 반응이 시작되어 HBeAg 양성, 혈청 HBV DNA치의 저하, ALT치의 간헐적 혹은 지속적 상승을 나타내는 활동기의 임상 단계가 된다.^{22,23} 이 시기 간생검 소견은 중등도 이상

의 염증 소견을 보이고 다양한 단계의 섬유화가 존재한다.²⁴ 이러한 변화는 HBeAg 혹은 HBeAg에 대한 세포 독성 T 림프구의 활성이 증가하여 감염된 간세포가 파괴되어 나타나는 것으로²⁵ 지속적으로 HBV DNA 증식이 억제되면서 일부에서 HBeAg의 혈청 전환이 이루어진다.

일단 HBeAg 혈청 전환이 이루어지면 (1) HBeAg 재양전 및 음전의 반복 (2) 비활동기 혹은 (3) HBeAg 음성 만성 간염의 3가지 임상상으로 진행하게 된다.^{26,27} 혈청 전환된 10~40%의 환자들은 1회 혹은 수차례에 걸쳐서 간염이 악화되면서 HBeAg의 재양전 및 음전이 반복된다.^{24,28,29} 특히 재양전은 유전자형 C형에서 빈번하게 발생하며 나이가 들면서 빈도는 줄어든다.²⁰ 간의 비대상성 변화는 급성악화 환자의 5% 정도에서 있으며 치명적일 수 있다.³⁰

3. 만성 B형간염 면역비활동기(chronic hepatitis B, immune control phase, inactive phase)

이 시기의 대부분의 환자들은 HBeAg 음성, anti-HBe의 전환, 지속적인 정상 ALT 치, HBV DNA치가 측정치 이하로 검출되거나 매우 낮은 단계로 HBV DNA 농도 2,000 IU/mL 미만의 매우 낮은 단계로 지속되는 면역비활동기로 이행된다.³¹⁻³³ 이 시기의 병리 조직 소견은 대부분 염증과 섬유화가 경미하게 나타나지만³¹ 기존에 심한 염증 및 섬유화가 있었던 환자에서는 염증 및 섬유화가 중등도 이상으로 남아 있어 생화학적 및 조직학적 검사에서도 항바이러스 치료가 필요한 간경변증과 구분이 어려운 경우가 있다.³²

면역비활동기는 대부분 환자에서 장기간 지속되어 양호한 예후를 보이지만 약 20%의 환자에서는 HBeAg 음성 간염 혹은 HBeAg 양성 활동기로 다시 재활성화 및 비활성화를 반복하면서 간경변증으로 진행하게 된다.^{34,35} 이러한 재활성화를 예측할 수 있는 인자는 현재까지 알려진 것이 없기 때문에 비활동기 환자들도 최소 6개월 간격으로 간기능 검사와 HBV DNA를 정기적으로 시행해야 한다.¹⁵

4. 만성 B형간염 면역탈출기(chronic hepatitis B, immune escape phase, HBeAg negative)

만성 B형간염 면역활동기에서 혈청 전환된 환자들의 약 20%는 HBeAg 음성/anti-HBe 양성을 유지하지만 2,000 IU/mL 이상의 HBV DNA치, ALT치의 상승 및 활동성 조직 괴사 소견을 보이는 면역탈출기로 이행된다.²⁶ 이들 환자들에서 HBeAg 음성의 원인은 HBV DNA precore (PC) 혹은 basal core promoter (BCP) 유전자 부위 변이로 HBeAg의 생성을 하지 못하기 때문이다.³⁶⁻³⁸ HBeAg 음성 만성 간염은 HBeAg 양성 만성 간염에 비해 고연령이며 섬유화율이 높고 자연 관해율이 낮아 지속적으로 간세포에 염증을 일으켜 대부분 환자에게서 섬유화 및 간경변증으로 진행하게 되는데,³⁸⁻⁴⁰ HBV DNA치와 ALT치의 기복이 심해 실제 임상에서 예후가 양호한 비활동기와 감별

Table 3. Natural course of chronic hepatitis B

| KASL | Serum marker | ALT | HBV-DNA | Histology |
|---|---|--|--|--|
| 만성 B형간염 면역관용기 (Immune tolerant phase) | HBeAg (+) | Persistently normal | High level of viral replication | Minimal histo- logical disease |
| 만성 B형간염 면역활동기 (Immune active phase, HBeAg positive) | HBeAg (+); may develop anti-HBe | Raised or intermittently raised ALT | Lower level of vi- ral replication | Histological nec- roinflammatory activity present Lobular hepatitis, bridging fibrosis and fibrosis may be present |
| 만성 B형간염 면역비활동기 (Immune control phase, Inactive phase) | HBeAg (-) anti-HBe (+) | Persistently normal ALT | Low or un- detectable HBV DNA (HBV DNA levels ≤2,000 IU/mL) | Risk of cirrhosis and HCC re- duced |
| 만성 B형간염 면역탈출기 (Immune escape phase, HBeAg negative) | HBeAg (-), with or without be- ing anti-HBe positive | Raised ALT (persistent or intermittent exacerbations) | Moderate to high levels of HBV replication (HBV DNA levels >2,000 IU/mL) | Older persons es- pecially at risk for progressive disease (fibrosis/ cirrhosis) |
| HBsAg 소실기 (HBsAg clearance phase) | HBsAg (-) anti-HBc (+) anti-HBs (+/-) | Normal | Not detected | |

하기 어려운 경우가 많다.⁴¹ 따라서 면역비활동기로 진단된 처음 1년 동안은 최소한 HBV DNA와 ALT치를 3개월 간격으로 측정해 항바이러스 치료가 필요한 HBeAg 음성 만성 간염 환자를 확인해야 한다.^{15,42}

5. HBsAg 소실기(HBsAg clearance phase)

만성 B형간염 면역비활동기 환자 중 1-2%/년의 빈도에서 HBsAg이 소실되는 HBsAg 소실기로 이행한다.^{41,43,44} Liaw 등의 대단위 연구에서 만성 B형간염 환자에서 1.9%, 만성 HBV 감염자에서 0.8%의 HBsAg 소실률을 보고하였고 환자 성별, 바이러스 유전자형과는 관계없이 나이가 유일한 관련 인자이었다.^{45,46} 우리나라는 외국에 비해 낮은 0.4%의 빈도로 HBsAg이 소실되는 것으로 보고되었다.⁴⁷ 이 시기는 혈청 HBV DNA가 대부분 검출되지 않으며, anti-HBc가 anti-HBs 검출과 관계없이 혈청에서 나타난다. HBsAg이 소실되면 간경변증으로의 진행은 매우 낮은 것으로 알려져 있지만 간세포암종 발생은 유의하게 지속되는 것으로 알려져 있다.^{34,43,48-53}

자연 경과에 영향을 미치는 인자들

만성 B형간염에서 간경변증 발생의 5년 누적 발생률은 일반적으로 8-20%로 알려져 있는데,^{54,55} 우리나라에서 간경변증 발생은 5.1%/년의 빈도로 5년 누적 발생률이 23%, 간세포암종 발생은 0.8%/년의 빈도로 5년 누적 발생률이 3%인 것으로 보고되었다.⁵⁴ 간경변증 혹은 간세포암종으로의 진행에 영향을 미치는 위험 인자들은 인구학적, 환경 혹은 사회적 및 바이러스 요인으로 나누어 볼 수 있다(Table 4).⁵⁶

남성은 간경변증과 간세포암종의 독립적인 위험인자이며 여성에 비해서 3-6배의 발생 위험이 높으며, 40세 이상인 경우 간경변증 혹은 간세포암종 발생 위험은 40세 미만에 비해 매우 높은데, 이는 연령이 높아질수록 B형간염에 오랫동안 노출되었기 때문으로 생각된다.^{33,57-59} 간세포암종의 가족력 유무도 간세포암종 발생에 관한 위험 인자이다.^{60,61} 간경변증 혹은 간세포암종으로 진행에 영향을 줄 수 있는 환경 및 사회적 위험 요인으로는 알코올 섭취, aflatoxin⁶² 및 흡연⁶³이 있다. 비만, 대사증후군, 당뇨병 및 조직 조건에서 지방간의 존재가 만성 B형간염 환자에서 향후 간섬유화 및 간세포암종 발생 위험인자로 제시되고 있다.⁶⁴⁻⁶⁷ 많은 역학 연구를 통해서 coffee가 간

섬유화 및 간세포암종 발생을 억제하는 것으로 알려지고 있다.⁶⁸⁻⁷²

간질환 진행의 B형간염 바이러스 요인으로는 40세 이상에서의 20,000 IU/mL 이상의 높은 혈청 HBV DNA치, 유전자형 C형, BCP 변이 및 다른 바이러스와의 중복 감염이 있다.^{57,59,73-75} 대만에서 이루어진 Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-Hepatitis B Virus (REVEAL-HBV) 연구 결과에 의하면 관찰 시작 시점에서 40세 이상이면서 HBV DNA가 10^4 copies/mL 이상인 환자에서 11년 후 HBV DNA가 10^5 copies/mL 이상으로 증가한 경우, 처음 관찰 시점에서 10^4 copies/mL 이하인 환자에 비해서 간세포암종 발생 위험이 매우 높은 것으로 밝혀졌다. 이 연구에서 간경변증과 간세포암종의 발생 위험도는 바이러스 농도와 관련성이 높았으며 연구 관찰 시작 시점에 HBV DNA가 10^4 copies/mL 이상인 경우 증가하였고, HBV DNA가 10^6 copies/mL 이상인 경우 간경변증의 누적발생률은 76.2%인 것으로 나타났다.^{58,59} 또한 추적 중 HBV DNA치가 감소하는 경우 간세포암종 혹은 간경변증 발생 위험은 감소하였다. 이후 시행된 연구 결과에서도 HBV DNA가 10^4 copies/mL (2,000 IU/mL) 이상인 40세 이상 환자, 특히 HBeAg 양성인 경우에서 간경변증⁵⁷ 및 간세포암종^{74,75}의 발생 위험도가 높아 대부분의 만성 B형간염 치료 가이드라인에서 치료 적응증으로 고려되고 있다.⁵⁶

HCV 유전자형과는 달리 HBV 유전자형은 항바이러스 치료 효과에는 큰 영향을 주지 못하지만 자연 경과에 영향을 준다.⁷⁶ 현재 8개의 유전자형이 알려져 있는데 우리나라 환자 대부분이 감염된 유전자형 C형이 가장 좋지 않은 경과를 밟는 것으로 알려져 있다.⁷⁷ 유전자형 C형은 자연적인 혈청전환이 늦고 간경변증이나 간세포암종으로의 진행이 더욱 빨라서 간세포암종 발생의 독립적인 위험인자로 알려졌다. 실제 알래스카의 코호트 연구에 의하면 유전자형 A, B, D형 B형간염 환자들은 20세 이전에 HBeAg의 혈청 전환이 이루어지지만 유전자형 C형 B형간염 환자들은 평균 47세에 혈청 전환이 이루어져,²⁰ 오랜 기간 동안 높은 바이러스 농도에 노출되고 그로 인해 간경변증 혹은 간세포암종 발생이 높은 것으로 생각된다.

만성 B형간염 감염의 자연 경과에 영향을 미치는 두 가지 중요한 바이러스 유전자 변이로 BCP 변이와 PC 변이가 있다.^{42,45,75,77-79} BCP 변이는 B형간염 바이러스의 basal core 유전자 부위 A1762T, G1764A의 변이로 다수의 cross-section 혹은 전향적 연구를 통해서 간경변증 및 간세포암종 발생 위험을 높이는 유전자 변이로 알려져 있

다.^{42,45,77,78} 특히 REVEAL 연구 결과에 의하면 BCP 변이가 없는 경우 연간 100,000명 당 359명의 빈도로 간세포암종이 발생하는 반면, 유전자 변이가 있는 경우 1,149명의 빈도로 간세포암종이 발생하였다.⁸⁰ PC 변이는 HBeAg 혈청 전환기에 주로 나타나는 변이로 1896 유전자 부위에서 stop codon을 만들어 core 단백질은 생성하지만 HBeAg을 생성하지 못하게 한다.⁴⁵ PC 변이 바이러스가 주 감염 바이러스로 감염된 환자는 HBeAg 음성/anti-HBe 양성이지만 높은 HBV DNA치를 보인다.^{81,82} PC 변이의 자연 경과에 미치는 영향에 대해선 상반된 결과들이 보고되었는데, 특히 REVEAL 연구에 의하면 PC 변이가 있는 경우(269/100,000명)가 없는 경우(996/100,000명)에 비해서 오히려 간세포암종 발생 빈도가 낮았다.⁸⁰

Table 4. Risk factors associated with the development of hepatocellular carcinoma (HCC) and/or cirrhosis in persons with chronic hepatitis B

| | Increased risk of HCC | Increased risk of cirrhosis |
|--------------------------|-----------------------|--------------------------------------|
| Demographic | | |
| Male sex | 3+ | + |
| Increasing age >40 years | 3+ | 3+ |
| Family history of HCC | 3+ | + |
| Social and environmental | | |
| Alcohol | + | + |
| Aflatoxin | 3+ | Unknown |
| Smoking | + | + |
| Coffee | Decreased risk of HCC | Slower progression of liver fibrosis |
| Viral factor | | |
| Genotype C | 3+ | 2+ |
| HBV DNA >2,000 IU/mL | 3+ | 3+ |
| BCP mutation | 3+ | + |

BCP, basal core promotor; HBV, hepatitis B virus.
Modified from McMahon BJ⁵⁶.

예 방

우리나라는 B형간염 유병률이 높은 지역이므로 질환 위험이 있거나 의심되는 경우 HBV 표지자 검사를 고려한다.¹⁴ 만성 HBV 감염자는 타인에게 전파 가능성이 있으므로 이를 예방하는 방법에 대한 자문 및 교육을 받아야 한다. 대부분의 후향적 연구에서 간손상을 유발하는 음주량은 하루 에탄올 40-80 g 이상으로 보고되었고,⁸³⁻⁸⁸ 만성 HBV 감염자에 대한 장기추적 전향적 연구에서 음주가 간경변증, 간세포암종의 위험도를 높인다고 보고되었다.^{57,59} 간경변증이 발생이 가능한 최소 알코올 양은 남자에서 하루 24 g 이상, 여자에서 12 g이라는 연구보고가 있다.⁸⁹ 따라서 만성 HBV 감염자에서 음주는 가급적 피할 것을 권장한다. 또한 흡연은 만성 HBV 감염자를 장기간 추적한 전향 연구에서 독립적으로 간경변증 및 간세포암종의 위험도를 증가시키므로 금연을 권장한다.^{57,59,90}

수직감염은 HBV 전파의 가장 중요한 경로이다. 우리나라에서 B형간염 예방사업으로 2014년 임신부의 B형간염 유병률은 3.32% (308/9,281), 이들의 수직감염률은 1.59% (4/252)으로 수직감염 예방사업이 효과적이었음을 나타내고 있다.⁹¹ HBsAg 양성 임신부에서 신생아 출생 직후 B형간염 면역글로불린과 예방접종을 시행하는 경우 90-95%에서 수직감염을 예방할 수 있다.⁹²⁻⁹⁴ 출생 직후 B형간염 면역글로불린(0.5 mL 근육주사, 표면항체의 역가가 100,000 IU 이상 포함)을 주사하고 12시간 이내에 HBV 예방접종을 시행하고 향후 일정대로 순차적인 접종을 한다. 예방접종 단독보다 면역글로불린을 추가하는 것이 더 효과적임이 알려졌다. HBsAg 양성 임신부에서 모유를 수유한 경우와 분유를 수유한 경우 통계적으로는 신생아 감염률에 차이가 없었다(0% vs. 3%).⁹⁵

HBsAg 및 anti-HBs가 음성인 경우 예방접종을 권고한다. 단 HBsAg 및 anti-HBs가 음성이고 IgG antiHBc만 단독으로 양성인 환자에서, 특히 간기능 이상이 있는 경우는 HBV DNA가 양성으로 검출될 수 있으므로 이에 대한 고려가 필요하다. 만성 HBV 감염자의 가족 구성원 및 만성 HBV 감염자와 성접촉을 한 경우 HBV 감염에 대한 위

험도가 증가하므로^{96,97} 반드시 예방접종을 받아야 한다.^{92,93} 만성 HBV 감염자는 B형 간염 예방접종 효과가 없으므로 접종 대상이 아니다. HBV에 대한 혈청학적 검사를 시행한 적이 없거나, 예방접종을 완료하지 않았거나 항체가 없는 경우에는 만성 HBV 감염자와 성접촉 시 감염의 위험이 있으므로 콘돔을 사용해야 한다. B형간염 예방접종은 0-1-6개월 방식으로 3회 시행하면 90% 이상에서 항체가 생성된다(anti-HBs > 10 IU/mL). Anti-HBs 무반응자에게는 추가적인 3회의 재접종(revaccination) 시 44-100%에서 항체가 형성된다.^{92,93}

B형간염 예방접종 후 면역능이 정상인 경우 anti-HBs에 대한 검사는 필요치 않으나, HBsAg 양성 임신부에서 태어났거나, 가족 중에 만성 HBV 감염자가 있는 신생아의 경우 9-18개월에 anti-HBs 형성 유무를 확인한다. 의료 종사자, 혈액투석 환자, 투석실과 수술실 근무자, 면역 저하자(e.g., HIV 감염자, 조혈모세포 이식자, 항암 치료자) 및 HBV 감염자와 성접촉을 하는 경우는 예방백신 접종완료 1-2개월 후에 anti-HBs 검사를 시행하여 재접종 여부를 결정해야 한다.^{92,93} B형간염 예방접종 후 anti-HBs는 시간이 지나면서 점차 감소하거나 혈청에서 소실되는 경우가 있으나 면역능이 정상인 경우는 추가 접종(booster)이 필요 없다. 그러나 만성콩팥병 환자에서는 매년 anti-HBs를 측정하여 그 수치가 10 IU/mL 이하인 경우 HBV 감염의 위험도가 증가하므로 추가접종을 시행해야 한다.⁹² 또한 면역저하자인 경우도 anti-HBs치가 10 IU/mL 이하인 경우 추가접종을 시행해야 한다.^{92,93} Anti-HBs가 없는 사람이 HBV 함유 혈액 혹은 체액에 노출된 경우 B형간염 면역글로불린(0.06 mL/kg)을 가능하면 빨리(가급적 24시간 이내) 근육하고 예방접종은 동시에 시작하거나 경피적 노출인 경우 1주일 이내에, 성접촉을 통한 노출인 경우 2주일 이내에 시행한다.⁹⁸

만성 HBV 감염자에서 A형간염 중복감염이 일어나면 일반인에 비해 사망률이 5.6-29배 증가하므로⁹⁹ A형간염에 대한 항체가 없는 경우 예방접종을 시행해야 한다.¹⁰⁰

「권고사항」

1. HBsAg 및 anti-HBs가 음성인 경우 B형간염 예방접종을 권장한다. (A1)
2. 만성 HBV 감염자에서 금주와 금연을 권장한다. (A1)
3. 만성 HBV 감염자인 임신부에서 출생한 신생아는 출생 즉시 B형간염 면역글로불린과 예방접종을 시행한다. (A1)
4. 만성 HBV 감염자에서 A형간염 항체가 없는 경우 A형간염 예방접종을 권장한다. (A1)

진단 및 초기평가

만성 B형간염은 HBV의 감염으로 인하여 HBsAg이 6개월 이상 양성인 경우로 정의된다. 면밀한 병력 청취와 신체 검사가 필요하며, 음주력, 약물 복용력, HBV 감염과 간세포암종의 가족력을 확인하고 hepatitis A virus (HAV), HCV, HDV 등과 같은 다른 바이러스의 감염을 배제해야 한다. 이를 통해 HBV 감염과 간질환 사이의 인과관계를 확실하게 판단해야 하며 적절하고, 정기적인 장기 추적 관찰이 중요하다. 만성 B형간염 환자에게서 HBV의 증식 정도 및 지속적인 간손상 여부를 평가하기 위해 혈청, 바이러스, 생화학 그리고 간생검이 이용되고 있다.

항원/항체검사

Immunoassay를 이용한 HBsAg의 측정은 민감도와 특이도가 98% 이상으로 B형간염의 진단에 필수적이며 정확한 혈청 검사이다. HBsAg의 존재는 B형간염 바이러스 감염의 절대적인 표지자로 HBsAg이 6개월 이상 검출되면 만성 B형간염을 진단하는데 충분하다. 최근 HBsAg의 정량검사가 가능해졌는데 HBV DNA와 연계해서 항바이러스 치료반응의 모니터링에 의미 있는 표지자로 이용된다.

Anti-HBs 그리고 anti-HBc를 포함한 HBV 감염의 바이러스 표지자에 대한 혈청검사를 통해 급성, 만성, 또는 과거 감염의 구별이 가능할 뿐만 아니라 예방접종을 받은 사람을 찾아낼 수 있다. 급성 HBV 감염의 경우 HBsAg은 노출 후 1-10주 후에 나타나서 간염회복 후 4-6개월 후에 없어지는데,¹⁰¹ 과거 B형간염에 대한 노출이 없었을 때 급성 HBV 감염은 HBsAg이 양성, IgM anti-HBc 양성으로 진단할 수 있고, IgM anti-HBc만 단독으로 양성인 경우가 있는데 이는 HBsAg가 사라지고 anti-HBs가 검출되는 사이 시기인 항체 미형성 기간(window period)에 해당될 수 있다. Anti-HBc는 통상적으로 평생 동안 유지될 수 있는데, IgM anti-HBc는 급성기에서 회복된 후 통상 6개월 정도 지속이 가능하며 그 이후로 측정되는 anti-HBc는 주로 IgG anti-HBc

로 구성된다. 만성적인 HBV 감염에서 IgM anti-HBc는 매우 낮은 수준에서 측정이 가능할 수 있다.⁹³ 지속적으로 IgG anti-HBc만 양성인 경우는 과거의 감염에서 획득한 anti-HBs의 역가가 감소하여 음성으로 나타나는 경우나 잠복 B형 바이러스 감염(occult hepatitis B)일 수 있다.¹⁰²⁻¹⁰⁵ 이 경우에는 혈청 HBV DNA를 측정하면 도움이 될 수 있다. 이러한 혈청검사 유형을 보이는 환자들은 3-6개월 내에 HBsAg, anti-HBc, 그리고 anti-HBs 검사를 반복 측정하여 이러한 가능성을 감별해야 한다.

HBV 감염으로부터 회복된 사람은 HBsAg이 음성이고 anti-HBs와 anti-HBc가 양성인 소견을 보인다. 반면에 예방접종을 받은 사람은 anti-HBc는 검출되지 않고 anti-HBs만 양성이다. 이는 anti-HBc가 B형간염 바이러스의 core 단백질에 대한 항체로서 바이러스가 직접 체내에 침입하였을 때만 생성되고, 회복된 후에도 혈청 내에 지속적으로 존재하기 때문이다.

만성 B형간염 환자는 HBeAg 양성인지 또는 음성인지 여부를 확인할 필요가 있는데, 시간의 경과에 따라서 HBeAg의 상태는 바뀌어질 수 있다. 일반적으로 HBeAg은 활발한 바이러스의 증식과 높은 감염력을 나타내며 자연적으로 anti-HBe로의 혈청 전환이 이루어지면서 바이러스의 증식이 감소하며 정상 ALT치를 보이는 단계로 변할 수 있다. HBeAg이 음성인 환자에서 HBV DNA치가 2,000 IU/mL (10,000 copies/mL) 이하이고 anti-HBe가 양성이며 ALT치가 정상 범위에 있으면 비활동성 B형간염 바이러스 감염이라고 할 수 있다. 이 경우 간생검 소견은 염증과 섬유화가 경미한 것이 보통이지만 면역활동기에 간손상이 심했던 경우에는 비활동성 간경변을 보이기도 한다. HBeAg이 음성이지만 HBV DNA치가 2,000 IU/mL 이상이고 ALT치가 상승해 있는 경우는 HBeAg 음성 만성 B형간염인 상태로 PC 또는 BCP 변이로 인해 혈중으로 HBeAg을 생성하지 못하는 상황으로⁴¹ BCP 변이 경우는 간세포 염증과 괴사가 심하고 관해율이 낮으며 간세포암종 발생을 더 증가시킨다.¹⁰⁶

만성 B형간염 환자에서 급성 A형간염이 감염되는 경우 무증상의 감염보다는 황달을 동반한 증상이 있는 감염이 대부분이고, 보다 긴 회복기간이 필요하며, 전격성 간부전 발생률도 높다. 특히 기저 만성 간질환이 급성 A형간염으로 인한 전격성 간부전과 사망의 중요한 위험 인자로 여러 연구들을 통해 확인되었다.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ 따라서 50세 이하의 만성 B형간염 환자는 A형간염 항체 검사(IgG anti-HAV)를 실시하여 항체가 없는 경우 예방접종을 하는 것을 추천한다. 또한 HCV와의 중복 감염 유무를 확인하기

위해 anti-HCV 검사를 실시한다. HIV 감염의 고위험군에 해당되는 경우 anti-HIV에 관한 검사 또한 실시하여야 한다.

혈청 HBV DNA 검사

혈청 HBV DNA 검사는 바이러스의 증식 정도를 직접 측정하는 것이다. HBV를 정량화 하는 것은 감염의 현 상태를 파악하여 만성 B형간염 환자를 진단하고 치료여부를 결정하며 연속적으로 모니터링 하는데 있어서 필수적이다. 또한 간경변증으로의 진행과 간세포암종 발생위험을 예측하는데 있어서도 중요하다. 따라서 혈청 HBV DNA 검사는 만성 B형간염으로 진단 받은 환자 모두에게 측정되어야 한다. 혈청 HBV DNA의 단위는 IU/mL로 표준화하는 것이 세계적인 추세이고,¹⁰⁹ 1 IU/mL는 약 5.6 copies/mL이다. 바이러스 정량화는 빠르게 발전하여 최근에는 real-time polymerase chain reaction (PCR) 법을 통해서 검사가 이루어지며, 이는 HBV DNA 검출폭이 10-10⁸ IU/mL로 넓은 측정범위와 높은 민감도를 보인다.¹¹⁰ 임상에서 만성 B형간염 환자에게 HBV DNA를 모니터링 할 때는 가급적 동일한 HBV DNA 측정법을 사용해야 한다.

HBV 유전자형 검사

HBV의 유전자형은 질병의 진행, 간세포암종의 발생 위험도와 항바이러스제(인터페론 포함) 치료에 대한 반응에 영향을 주는 것으로 알려져 있다.^{75,111,112} 아시아에서 이루어진 여러 연구들에서는 유전자형 C형은 유전자형 B형에 비해 바이러스 재활성화가 더 빈번히 발생하고 심한 간질환을 발생시키며 간세포암종이 잘 발생하였다.^{111,113-115} 또한 유전자형 A형과 B형은 C형과 D형에 비해 페그인터페론 알파에 대한 치료반응이 더 높은 것으로 보고되고 있다.¹¹⁶

B형간염 환자에서 유전자형의 검사는 질환의 악화를 예측할 수 있고 페그인터페론 알파 치료 고려 시 가장 적절한 대상자를 선정하기 위한 하나의 방법으로 도움이 되어 HBV의 유전자형을 검사할 것을 권유하고 있으나,¹¹⁷ 우리나라는 거의 대부분이 유전자형 C형으로 알려져 있어 HBV의 유전자형 검사는 추천되지 않는다.

생화학검사

간질환의 중증도를 평가하기 위해서는 aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma glutamyltranspeptidase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), 프로트롬빈 시간(prothrombin time, PT), 혈청 albumin을 포함한 생화학 검사가 필요한데, 이러한 생화학적 지표들은 간질환의 중증도를 알 수 있는 수단이 된다. 혈소판의 감소와 함께 점진적인 혈청 albumin의 감소와 PT의 연장은 간경변증으로 진행된 후에 특징적으로 관찰된다. 혈청 ALT는 보통 간질환을 평가하고 치료에 대한 대상자를 선정하는데 있어 중요한 기준으로 이용되어 왔는데,¹¹⁸ 보통 ALT가 AST보다 더 상승하지만 간경변증으로 병이 진행되면 그 비는 역전될 수 있다. 만성 B형간염 환자에서 정상 또는 경도의 ALT 증가는 보통 간생검에서 염증괴사가 없거나 경한 상태와 일치하고 ALT가 증가되면 간의 염증괴사 작용이 증가되었다고 생각할 수 있지만 ALT의 증가 정도와 조직학적인 간의 손상 정도는 항상 일치하는 것은 아니다.¹¹⁹

혈청 ALT는 체질량지수, 성별, 지질 및 탄수화물 대사 장애, 요독증 등에 영향을 받는 것으로 알려져 있으므로,^{119,120} 치료 시작을 위한 필수 조건으로서 ALT 증가에만 오로지 의존하는 것은 문제가 있다. 여러 임상 연구에서 실질적인 정상 ALT는 이전에 설정된 한계치(남자 40 IU/L, 여자 30 IU/L)보다 의미 있게 더 낮다고 보고되었고, 한 코호트 연구에서는 AST와 ALT의 정상 상한치를 남성은 30 IU/L, 여성은 19 IU/L로 낮추어야 한다고 제시하였다.^{119,120} 또한 다른 임상연구에서도 ALT가 40-45 IU/L 이하인 B형간염 환자 중 20 IU/L 이상인 환자는 의미 있는 간질환의 위험성이 높고 간질환의 합병증으로 인한 사망률도 유의하게 높았다.¹²¹

Keeffe 등이 제안한 만성 B형간염 치료 알고리즘에 따르면, 치료를 시작해야 하는 ALT의 상한치를 남자는 30 IU/L, 여자는 19 IU/L로 권고하고 있어서¹¹⁷ 전향적 검토가 필요한 상황이다. 국내 자료를 살펴보면 2천여 명의 간이식 공여자를 대상으로 한 전향적 연구에서 남성에서의 33 IU/L, 여성에서 25 IU/L를 건강한 ALT의 상한선으로 제시했고,¹²² 의료보험공단 자료를 이용하여 35세에서 59세까지의 9만여 명의 남성과 4만여 명의 여성을 대상으로 한 전향적 코호트 연구에서는 남성에서 간질환을 예측할 수 있는 한계치로 31 IU/L의 AST와 30 IU/L의 ALT를 제시한 바 있다.¹²¹

간생검

혈청 HBV DNA가 양성이면서 ALT치가 상승된 만성 B형간염 환자는 선택적으로 간생검을 통해서 염증괴사 정도 및 섬유화 정도를 관찰하여 치료 시작을 결정하는데 도움을 받을 수 있다. 간생검은 침습적인 검사방법이긴 하지만, 심각한 합병증을 유발하는 경우는 매우 낮으며(1/4,000-10,000), 간손상의 정도를 평가하기에 충분한 크기의 조직을 채취하는 것이 중요하다.¹²³

최근 몇몇의 임상 연구에서는 ALT가 지속적으로 정상을 보이는 만성 B형간염 환자에서 간생검을 시행하였을 때 12-43%의 환자에서 2단계 이상의 간섬유화를 관찰할 수 있었고 이러한 현상은 특히 35-40세 이상인 환자에서 두드러졌다.^{116-121,124} 만성 B형간염 환자에서 ALT치와 섬유화와의 관계를 조사한 최근의 한 후향적 연구에서도 비슷한 결과를 보였는데, 정상 ALT치를 갖는 59명의 활동성 만성 B형간염 환자를 대상으로 간생검을 시행한 결과, 18% 환자가 2단계의 섬유화를 보였고 34% 환자가 2 또는 3단계의 염증 소견을 보여, 전체적으로 37% 환자에서 의미 있는 섬유화 또는 염증 소견을 나타내었다.¹²⁵ 또한 하위 그룹 분석을 하였을 때 조직으로 의미 있는 섬유화 또는 염증 소견을 보인 대부분의 환자들은 높은 정상 ALT치를 보인 환자들이었다. 따라서, 만성 B형간염 환자의 치료를 시작할 때 ALT치뿐만 아니라 혈청 HBV DNA와 환자의 나이도 함께 고려해야 하며 ALT치가 정상일 때는 간의 조직변화도 고려하여야 한다.

그러므로 HBV DNA가 20,000 IU/mL 이상이고 정상 ALT를 보이는 HBsAg 양성 환자 중에 면역관용기가 아닐 것으로 생각되는 35-40세 이상인 경우 간생검을 고려해 볼 수 있다. 이런 환자군에서 조직 검사상 2단계 이상의 섬유화 또는 2단계 이상의 괴사염증이 확인되면 치료 시작을 고려해야 한다. 단, 이 환자군의 치료를 시작할 때는 1년 후 HBeAg 혈청전환의 확률이 낮기 때문에 보다 장기적인 치료가 필요할 것으로 예상된다는 점을 인지해야 한다.

간생검은 간의 작은 일부분만을 채취하여 관찰한다는 단점과 함께 관찰자 내 또는 관찰자 간(Intra/inter observer) 일치도에서도 제한이 있어서 적극적으로 이용하기에는 한계가 있고 임상적으로 간경변증이 의심되거나 섬유화나 염증의 정도와 무관하게 치료를 고려하는 경우에서는 간생검을 요하지 않을 수 있다. 따라서 최근 혈청 표지자나 탄성도 검사와 같은 섬유화 정도를 진단하기 위한 비침습적인 방법에 대한 관심이 고조되고 있다.

비침습적 간섬유화 검사

간섬유화의 중증도는 ALT, HBV DNA치 측정과 함께 만성 B형간염의 치료 결정에 있어서 중요한 역할을 한다. 간의 섬유화를 비침습적으로 검사하는 여러 가지 방법들이 개발되어 사용되고 있다. AST-platelet ratio index (APRI), AST/ALT비(AAR), Forns' fibrosis index (age, platelets, GGT, cholesterol), FIB4 (platelets, ALT, AST, Age) 등이 있고 α -2 macroglobulin과 haptoglobin, r-globulin, apolipoprotein A1, GGT 등의 간접표지자를 이용한 FibroTest, 그리고 Hepascore, FibroMeter, hyaluronic acid와 tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, 2 등의 직접 표지자를 이용한 FibroSpect II, Enhanced Liver Fibrosis test 등이 있다.¹²⁶ 연령, 비장, 혈소판을 이용한 age-spleen-platelet ratio index (ASPRI)가 만성 B형간염 환자에서 간의 섬유화를 예측하는데 가장 정확한 결과를 나타낸다고 하였다.¹²⁷

APRI는 의미 있는 섬유화는 물론 간경변증의 진단에 유효한 반면, FIB4는 경증섬유화의 진단에 사용되며, F2 이상의 의미 있는 섬유화를 진단하는 민감도와 특이도가 낮아 중증의 섬유화의 예측에는 한계가 있다.¹²⁶

간섬유화스캔(Fibroscan[®])을 이용한 순간탄성 측정법(transient elastography)은 진행된 간섬유화를 평가하는 정확하고 재현성이 높은 비침습적인 검사로 개발되어 만성 간질환에서 가장 널리 사용되는 유효한 검사법이다.¹²⁸ 간섬유화스캔은 검사 시간이 5분 이내로 짧고 외래에서 시행 가능하며 즉시 결과를 얻을 수 있다는 장점이 있지만^{129,130} 신뢰할 수 있는 결과를 얻기 위해서는 최소 10회 이상의 성공적인 측정이 있어야 하고 전체 측정 횟수 중 성공적인 측정 횟수가 60%를 넘어야 하며 사분편차(interquartile range)를 중앙값으로 나눈 값이 30% 미만이어야 한다(IQR/M, $\leq 30\%$).¹³¹ 또한 간섬유화스캔은 복수가 있거나, 비만, 늑간 간격이 좁은 경우 측정이 어렵거나 불가능하며 급성 간염, 간의 담도 폐쇄의 경우 위양성의 결과가 나올 수 있다.¹³²⁻¹³⁴ 만성 B형간염 환자들을 대상으로 간생검, AAR, APRI, 간섬유화스캔, FIB-4를 비교한 연구에서 간섬유화스캔은 간경변증을 진단하는데 APRI나 FIB-4보다 정확한 예측도를 나타내었다.^{135,136} 567명의 만성 B형간염 환자를 대상으로 간섬유화스캔과 APRI를 비교한 최근의 연구에서도 간섬유화스캔이 간섬유화와 간경변증을 예측하는데 더 정확한 결과를 나타내었다(AUROC: F3 0.849 vs. 0.812, F4 0.902 vs. 0.707).¹³⁷

간세포암종 선별검사

만성 B형간염 환자는 초기평가에 간세포암종에 대한 선별검사(screening)가 필요하고, 이미 진단된 만성 B형간염 환자는 간세포암종의 조기 발견을 위해 정기적인 감시검사(surveillance)가 필요하다. 간세포암종에 대한 상세한 기술은 2014 간세포암종 진료 가이드라인에 기술되어 있으며¹³⁸ 표준적인 간세포암종 선별검사 방법은 혈청알파태아단백과 초음파 검사이다. 만약 간경변증이 심한 경우나 비만이 심한 경우와 같이 초음파로 병변을 관찰하기 어려운 환자는 초음파 대신 전산화 단층촬영이나 자기공명영상을 시행할 수 있다.

간세포암종 발생 고위험군은 40세 이상의 만성 HBV 감염자,¹³⁹ 간경변증 환자, 간세포암종의 가족력이 있는 환자, 지속적 또는 간헐적으로 ALT치의 상승을 보이는 40세 이상 환자, HBV DNA >2,000 IU/mL 이상인 40세 이상 환자 등이다.¹⁴ Keeffe 등은 B형간염 바이러스 감염이 대부분 출생 시 또는 유아기에 이루어지는 아시아 환자에서는 간세포암종의 위험도가 더욱 증가되므로 30-35세 또는 이보다 더 어린 나이에 서도 간세포암종 선별 검사를 하도록 주장하는 의견이 있지만 연령대별 선별 검사의 효용성에 관해서는 좀 더 많은 근거가 필요하다.

궁극적으로 항바이러스제의 사용은 간기능을 개선시키며 간기능 대상부전이 있는 환자에서의 생존을 증가시킨다. 항바이러스제 치료를 통한 지속적인 HBV 증식 억제는 간섬유화의 진행을 억제시키고 진행된 간섬유화를 역전시키며, 간경변증의 발생을 감소시키며, 진행된 섬유화 또는 간경변증을 동반한 환자에서 간세포암종을 포함한 질병의 진행을 억제시킨다.¹⁴⁰ 하지만, 현재의 치료는 질병의 발생 위험을 낮추거나 질병의 진행을 늦출 수는 있지만 모든 발생 가능한 후유증을 예방할 수는 없으므로 간세포암종에 대한 검사는 조기 진단과 완치의 기회를 높이기 위해서 정기적으로 모니터링을 해야 한다.

「권고사항」

1. 면밀한 병력 청취와 신체 검사가 필요하며, 특히 다른 바이러스에 의한 중독감염, 음주력, 약물 복용력 및 HBV 감염과 간세포암종의 가족력에 중점을 두어야 한다. (A1)
2. Complete blood count (CBC), aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase (AST/ALT), alkaline phosphatase (ALP), gamma glutamyltranspeptidase (GGT), bilirubin, albumin, creatinine, prothrombin time을 포함한 혈액검사가 필요하다. (A1)
3. HBV 증식 표지자로 HBeAg/anti-HBe, 혈청 HBV DNA 정량검사가 필요하다. 혈청 HBV DNA 정량검사로 가장 추천되는 방법은 real-time PCR법이다. (A1)
4. HCV와의 중독 감염 유무를 확인하기 위해 anti-HCV 검사를 한다. (B1)
5. 50세 이하의 환자에서는 A형간염 항체검사(IgG anti-HAV)를 한다. (A1)
6. 간의 염증괴사 정도 및 섬유화 정도를 간생검을 통해 알 수 있다. (A1)
7. 섬유화 정도를 진단하기 위해 혈청표지자나 탄성도 검사와 같은 비침습적인 검사를 시행할 수 있다. (B1)
8. 간세포암종 선별검사로 복부 초음파검사, 혈청 알파태아단백검사를 시행한다. (A1)

치료목표

만성 B형간염 환자에서 항바이러스 치료의 목표는 HBV 증식을 억제하여 염증을 완화시키고 섬유화를 방지하여, 간기능 손상, 간경변증, 혹은 간세포암종의 발생을 예방함으로써 간질환에 의한 사망률을 낮추고 생존율을 향상시키는 것이다.¹⁴¹⁻¹⁴⁵ 이러한 목표는 지속적인 바이러스의 증식과 간세포 염증을 억제함으로써 얻을 수 있다. 가장 이상적인 치료 목표는 HBsAg의 혈청소실이지만, 치료에도 불구하고 핵 내의 covalently closed circular DNA (cccDNA)는 지속되기 때문에 HBV의 완전 치료확률은 기대치만큼 높지 않으므로 현실적인 간염 치료의 목표는 바이러스반응의 지속이다.¹⁴⁶

임상에서 치료반응에 대한 대체지표로 HBsAg 혈청 소실 및 전환보다는 ALT 정상화, 혈청 HBV DNA의 불검출, HBeAg의 혈청소실 혹은 혈청전환, 조직 소견의 호전 등을 이용한다. 대부분의 진료지침들에서는 급성 간부전, 비대상 간경변증 또는 심한 만성 B형간염의 급성기 악화기의 환자들에서는 HBV DNA와 ALT치에 관계없이 치료가 권고되고 있는데, 이런 경우에 비교 대조 연구자료는 부족하지만 항바이러스 치료로 인한 부작용은 거의 없는 것으로 평가되며,¹⁴⁷ 특히 간이식을 요하는 환자에서 바이러스의 억제는 이식 후 바이러스 재발의 위험성을 낮추는 이점이 있기 때문이다.¹⁴⁸

HBV DNA와 HBeAg은 바이러스의 증식, 활동성 간염의 지표로서 혈청 HBV DNA치가 높고 HBeAg 양성인 B형간염은 간경변증이나 간세포암종의 위험을 증가시킨다.^{57,59,74} B형간염의 자연 경과에서 HBeAg의 혈청소실이나 전환이 이뤄진 환자는 간경변증이나 간세포암종의 발생 빈도가 낮아 장기예후가 좋은 것으로 알려져 있다.^{26,149} 인터페론 알파 치료를 통해 HBeAg 양성 간염에서 HBeAg의 혈청전환이 이뤄진 환자들도 간경변증 및 간세포암종 등의 합병증 발생이 감소되고 생존율이 증가되는 효과가 있었다.^{53,150} 따라서 HBeAg 양성 활동성 간염 환자의 항바이러스 치료에서 HBeAg의 혈청소실 혹은 혈청전환은 중요한 치료 목표가 된다.

최근에는 HBV DNA의 감소가 더 중요한 치료의 목표로 제시되고 있다. HBV DNA

가 증가되어 있는 활동성 간염 환자에게 치료를 통해 HBV DNA치를 감소시키면 조직소견이 호전되고, HBeAg 혈청전환이 가능하며, ALT가 정상화되면서 간염의 진행을 억제할 수 있다.^{151,152} 그러나 비활동성 간염으로 여겨지는 10^4 copies/mL 이하의 HBV DNA 범위에서도 간염이 진행하여 간경변증, 간세포암종 등이 발생할 수 있기에 항바이러스제를 사용하는 환자에서 HBV DNA는 불검출될 때까지 감소시키는 것이 권장된다.¹⁵³

「권고사항」

1. B형간염 치료 목표는 HBV 증식을 억제하여 염증을 완화시키고 섬유화를 방지하여, 간경변증과 간세포암종 발생을 예방함으로써 간질환에 의한 사망률을 낮추고 생존율을 향상시키는 것이다. (A1)
2. 이상적 치료 목표는 HBsAg 혈청소실이므로, HBsAg 소실을 위해 HBV DNA 불검출 상태를 지속적으로 유지한다. (B1)
3. HBeAg 양성 간염환자의 최종 치료 목표는 정상 ALT치, HBV DNA 불검출과 HBsAg 및 HBeAg의 혈청소실 혹은 전환이고, HBeAg 음성 간염환자에서는 정상 ALT치, HBV DNA 불검출과 HBsAg 혈청소실 혹은 전환이다. (B1)

치료 대상 및 전략

만성 B형간염의 치료 목표는 바이러스 증식의 장기적인 억제를 통해 간질환의 진행과 합병증의 발생을 감소시키고, 생존율을 향상시키는 것이다. 현재 사용 가능한 치료는 HBV 감염을 근치시키는 경우가 드물며, 장기간의 치료를 필요로 하는 경우가 대부분이다. 따라서, 치료를 시작하기에 앞서 환자의 연령, 간질환의 진행 정도, 치료에 대한 예상 반응, 그리고 부작용 등을 충분히 고려해야 한다.³⁵ 만성 B형간염 치료와 관련하여 현재까지 수행된 임상시험은 관찰기간이 장기 생존율을 평가하기에는 불충분하다.³⁵ 그러나 HBeAg 양성^{35,154,155} 및 음성¹⁵⁵⁻¹⁵⁸ 만성 B형간염 환자에서 공히 간조직의 염증과 섬유화를 개선시킬 수 있음이 알려졌으며, 이러한 조직 소견의 호전은 간질환의 진행을 억제하여 간경변증과 간세포암종의 발생을 줄임으로써 장기적 예후의 개선 효과로 연결될 것으로 기대된다.¹⁴⁵

면역관용기

만성 B형간염 면역관용기는 HBeAg 양성, 높은 HBV DNA 농도를 보이지만 바이러스에 대한 면역반응이 거의 없고, ALT가 정상이며 간조직의 염증이 없거나 경미한 시기로 단기 예후가 양호하여¹⁵⁹ 치료 대상이 되지 않는다.

「권고사항」

HBeAg 양성이며 지속적으로 정상 ALT치를 보이는 면역관용기는 치료 대상이 되지 않는다. (B1)

만성 B형간염

바이러스의 활동적 증식과 더불어 진행된 염증과 섬유화를 보이는 만성 B형간염 환자가 항바이러스 치료의 적절한 치료 대상이다. 대부분의 초기 가이드라인들에서는 간경변증을 동반하지 않은 만성 간염 환자의 경우 혈청 HBV DNA가 20,000 IU/mL (10^5 copies/mL) 이상이고 혈청 ALT가 정상 상한치의 두 배가 넘는 경우를 치료 적응증으로 제시하였다.^{160,161} 하지만, 최근 가이드라인에서는 항바이러스 치료의 적응증이 되는 혈청 HBV DNA와 ALT의 기준치가 점차 낮아지고 있는 경향이다.^{35,162,163}

혈청 HBV DNA는 B형간염 환자에서 바이러스 증식과 항바이러스 치료 효과를 나타내는 지표이며, 간경변증과 간세포암종으로의 진행과 강한 연관이 있는 것으로 보고되고 있다.^{57,59} 초기 가이드라인들에서 항바이러스 치료 적응증의 기준으로 제시된 HBV DNA 10^5 copies/mL은 임의로 선정된 기준이다. 더 낮은 혈청 HBV DNA ($300-10^5$ copies/mL)를 보이는 환자 중 상당수가, 특히 HBeAg 음성 간염 혹은 간경변증을 가진 환자 중 다수가 간질환의 진행을 보이며 항바이러스 치료를 필요로 한다.^{35,161,164} HBeAg 양성 만성 B형간염을 진단하기 위한 HBV DNA의 cut-off level은 20,000 IU/mL이 일반적으로 받아들여진다.¹⁶⁴ 반면 HBeAg 음성 만성 B형간염의 경우 HBV DNA의 변동폭이 크기 때문에 HBV DNA 기준은 더 낮을 것으로 생각된다. 특정 cut-off value로 비활동성 보유상태와 구별하기는 어려우나,¹⁶⁴ 2,000 IU/mL 이상의 경우 조직학적으로 진행된 섬유화의 위험도 및 간경변증과 간세포암종의 발생 위험도가 증가하므로^{57,59,165} 이 수준이 치료의 기준으로 통용된다.

혈청 ALT는 B형간염 환자에서 간손상을 반영하는 편리한 대리 지표로 사용되어 왔으며 혈청 ALT의 상승은 질병 진행의 위험인자이다.⁵⁷ 초기 가이드라인에서는 간경변증이 없는 만성 B형간염 환자의 항바이러스 치료 적응증의 혈청 ALT 기준으로 정상 상한치의 두 배 이상을 제시하였다.^{160,161,166} 하지만, 혈청 ALT가 이보다 조금 상승하거나 심지어는 정상 범위 중 위쪽 경계 수치를 보이는 경우에도 간경변증과 간세포암종 발생 위험이 증가하는 것으로 보고되고 있다.^{119,121,167} 우리나라 만성 B형간염 환자에서 ALT가 정상 상한치의 1배 이상 - 2배 이하 상승한 경우 약 2/3에서 F2 이상의 섬유화 소견을 보이며¹⁶⁸ 혈청 HBV DNA가 20,000 IU/mL 이상인 경우 ALT가 정상으로 유지되더라도 치료를 요하는 섬유화/염증 소견을 나타낼 수 있다.^{125,168,169} 홍콩 코호트 연구에서도 ALT가 정상 상한치의 0.5-2배 상승한 경우 간질환에 의한 합병증 위

험 증가가 확인되었다. 따라서, 과거 ALT 기준만으로는 치료를 필요로 하는 환자가 치료에서 제외될 가능성이 크다.^{170,171}

간생검은 일반적으로 병기 진단, 예후 평가, 그리고 치료와 연관된 결정을 내리는 데 도움을 주는 역할을 한다.¹⁷² 만성 B형간염에서 조직 소견은 치료의 절대 기준을 충족하지는 못하지만 위중한 질환으로의 진행 가능성이 있는 환자에서 치료 시행 여부를 판단하는데 유용하다.³⁵ 간생검을 시행할 지를 결정할 때에는 환자의 연령, 혈청 HBV DNA치, 혈청 ALT치, 혹은 간세포암종의 가족력 여부 등을 고려해야 한다. ALT와 HBV DNA만으로는 진행된 간조직 변화를 정확히 예측하기 어려우므로¹⁶⁹ 30대 이상의 만성 B형간염 환자에서는 ALT가 정상의 2배 미만인 경우에도 간생검을 통하여 치료 필요성을 평가할 필요가 있다.

현재 만성 B형간염 치료에 사용 중인 항바이러스제로는 라미부딘, 아데포비어, 텔비부딘, 클레부딘, 엔테카비어, 테노포비어, 페그인터페론 알파, 인터페론 알파 등이 있다. 이 중 어떠한 약제를 우선적으로 선택할 지를 결정하기 위해서는 약물의 효과, 안전성, 내성의 위험도, 비용과 함께 환자 및 의사의 선호도, 임신 계획 여부(여성의 경우) 등을 종합적으로 고려해야 한다.³⁵

라미부딘과 텔비부딘은 장기 치료 시 내성 발생률이 높아서, 치료에 대한 반응이 좋으리라고 기대되거나 단기간의 치료가 계획된 경우를 제외하고는 선호되지 않는다. 아데포비어는 다른 경구용 항바이러스제에 비하여 항바이러스 효과가 약하고 1년 이상 사용 시 내성 발생이 증가하는 경향이 있다. 클레부딘은 효과와 안전성에 관한 장기간 추적 관찰 데이터가 부족하다. 엔테카비어와 테노포비어는 강력한 항바이러스 효과와 낮은 내성발현율을 보이는 상당히 안전한 약물로 알려져 있다. 인터페론 알파보다는 사용이 편리한 페그인터페론 알파가 선호된다. 초치료로 두 가지 이상의 약물을 병합 사용하는 치료의 효과가 단독 치료에 비하여 명백히 우수하다는 보고는 아직 없다.

따라서 만성 B형간염의 초치료 약물로는 엔테카비어, 테노포비어, 페그인터페론 알파 중 하나를 단독으로 사용하는 것을 우선적으로 고려한다. 그 외의 약물들은 치료에 대한 반응이 좋으리라고 예상되는 경우 투여를 고려할 수 있으며, 치료에 대한 반응 여부에 따라 약물의 지속 혹은 변경 여부를 결정한다.

치료 반응이 좋을 것으로 예상되는 요인으로 라미부딘을 투여 받은 환자에서 초기

혈청 ALT의 상승과 높은 histologic activity index score가 HBeAg 소실과 연관된 인자로 보고되었다.¹¹⁸ 치료 전 HBV DNA가 낮고(HBeAg 양성인 경우 10^9 copies/mL 미만, HBeAg 음성인 경우 10^7 copies/mL 미만) ALT가 정상 상한치의 2배 이상인 환자에서, 텔비부딘 치료 후 24주에 HBV DNA가 검출되지 않으면(300 copies/mL 미만), 치료 2년째에 HBV DNA가 지속적으로 검출되지 않는 비율이 높고 내성률이 낮은 것으로 보고되고 있다.¹⁷³ 또한, 라미부딘 혹은 텔비부딘을 투여 받은 환자에서 치료 24주의 HBV DNA가 300 copies/mL 미만으로 감소된 경우 52주째의 HBeAg 혈청 전환율이 높다고 보고되었다.¹²⁵ 아데포비어를 투여 받은 환자에서 치료 48주의 HBV DNA가 1,000 copies/mL 미만으로 감소된 경우 향후 내성 발생률이 낮음이 보고된 바 있다.¹⁵⁷

「권고사항」

HBeAg 양성 만성 B형간염

1. 혈청 HBV DNA $\geq 20,000$ IU/mL인 경우, AST 혹은 ALT가 정상 상한치의 2배 이상이거나 간생검에서 중등도 이상의 염증괴사 소견 혹은 문맥주변부 섬유화 이상의 단계를 보이면 치료를 권장한다. (A1) 자연적 HBeAg 혈청전환 가능성이 있으므로 3-6개월 경과관찰 후 치료 여부를 고려할 수 있다. (B2) 그러나, 황달, 프로트롬빈 시간의 연장, 간성 혼수, 복수 등 간부전이 발생하거나 우려되는 경우에는 즉각적인 치료를 고려한다. (B1)
2. 혈청 HBV DNA $\geq 20,000$ IU/mL이고 AST 혹은 ALT가 정상 상한치의 1-2배 사이인 경우, 추적 관찰하거나 간생검을 시행하여 중등도 이상의 염증괴사 소견 혹은 문맥주변부 섬유화 이상의 단계를 보이면 치료를 권장한다. (A1)
3. 초치료 약제로는 테노포비어, 엔테카비어, 페그인터페론 알파 중 하나의 사용을 권장한다. (A1)

HBeAg 음성 만성 B형간염

1. 혈청 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL인 경우, AST 혹은 ALT가 정상 상한치의 2배 이상이거나 간생검에서 중등도 이상의 염증괴사 소견 혹은 문맥주변부 섬유화 이상의 단계를 보이면 치료를 권장한다. (A1)
2. 혈청 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL이고 AST 혹은 ALT가 정상 상한치의 2배 미만인 경우, 추적 관찰하거나 간생검을 시행하여 중등도 이상의 염증괴사 소견 혹은 문맥주변부 섬유화 이상의 단계를 보이면 치료를 권장한다. (A1)
3. 초치료 약제로는 테노포비어, 엔테카비어, 페그인터페론 알파 중 하나의 사용을 권장한다. (A1)

대상성 간경변증

간경변증은 간생검에 의한 조직 검사로 진단할 수 있다. 실제 임상에서는 간생검 시행이 제한적이므로 CT, 복부초음파검사, MRI와 같은 영상검사에서 결절성 간표면, 비장종대, 문맥압 항진을 나타내는 복강내 측부혈관의 존재 등 전형적인 소견을 보이거나 상부 위장관 내시경 검사에서 식도 또는 위 정맥류가 있으면서 간경변증의 임상 소견이 동반될 때는 간경변증을 진단할 수 있다.¹⁷⁴ 영상검사와 더불어 실제 임상에서 흔히 시행되는 혈액검사 중 Child-Pugh score를 분류하는 기준인 알부민, 빌리루빈, 프로트롬빈 시간과 혈소판치를 종합하여 판단하면 간경변증의 진단에 도움이 될 수 있다.

대상성 간경변증 환자에서 항바이러스제 치료는 간질환의 진행¹⁴¹과 간세포암종 발생을 억제할 수 있으므로,^{144,145,175-178} 혈청 HBV DNA가 2,000 IU/mL 이상인 대상성 간경변증은 항바이러스제 치료 적응이 된다. HBV DNA가 2,000 IU/mL 미만이라 하더라도 PCR 검사에서 양성인 경우에는 간세포암종 발생의 위험이 있고, 항바이러스제 치료로 간세포암종 발생 위험이 감소되었다는 보고가 있다.¹⁷⁹ 만성 B형간염 환자에서 AST/ALT에 관계없이 바이러스 증식이 있고 의미 있는 간섬유화가 있는 경우는 항바이러스제 치료가 권장된다.^{35,162,163,180} 간경변증이 있는 환자는 AST/ALT가 높지 않은 경우가 흔하고 정상인 경우도 많으므로 AST/ALT 수치를 항바이러스 치료의 기준으로 삼는 것은 적절치 않다.

HBeAg 양성 간경변증 코호트에서 인터페론 알파 치료 후 장기간(평균 7년) 추적 관찰 결과, 인터페론 알파 치료군(n=40)은 대조군(n=50)과 유사한 HBeAg 혈청 전환율을 보였으나(67% vs. 60%) ALT 정상화율(62% vs. 47%)과 HBsAg 소실률(23% vs. 3%)은 인터페론 알파 치료군에서 더 높았다.¹⁸¹ 간경변증과 같은 진행성 간질환 환자에서 인터페론 알파 치료 시 약 20-40%의 환자에서 간염의 급성 악화를 유발하여 간부전 발생 위험이 보고되어 있으므로 간경변증 환자에서 인터페론 제제 사용 시에는 유의해야 한다.¹⁸² 대상성 간경변증 환자 24명을 포함한 239명의 만성 B형간염 환자에서 52주간 페그인터페론 알파 2b를 단독 또는 라미부딘과 병용 투여한 결과, 간경변증 환자는 간경변증이 없는 환자보다 바이러스 반응률(정의: HBeAg 혈청전환 및 HBV DNA <10,000 copies/mL)이 높았으며(35% vs. 14%) HBsAg 소실률도 높은 경향을 보였다(13% vs. 5%).¹⁸³ 그러나 간경변증 환자에서 간염의 급성 악화가 더 흔

하게 발생하였고(33% vs. 12%) 용량 감량이 더 빈번하게 필요하였다(63% vs. 30%).¹⁸³ 따라서 간기능이 좋은 대상성 간경변증 환자의 경우 급격한 간기능 악화에 주의하며 신중하게 페그인터페론 알파 제제를 사용할 수 있다.

대상성 간경변증 환자에서 장기간 라미부딘 치료군은 위약 대조군에 비해 간경변증 합병증 및 간세포암종 발생을 의미 있게 감소시켰으나 라미부딘 내성 바이러스가 발생한 환자에서는 항바이러스제 치료에 의한 이익이 상당 부분 감소되었다.¹⁴¹ 간생검에서 진행된 간섬유화 또는 간경변증 소견을 보이는 245명의 만성 B형간염 환자에서 48주간 엔테카비어(n=120) 또는 라미부딘(n=125)을 투여하고 치료 전후의 간조직 소견을 비교한 결과, 엔테카비어 치료군에서 Ishak 섬유증 지수 호전은 HBeAg 양성군, HBeAg 음성군, 라미부딘 내성 환자군에서 각각 57%, 59%, 43% 관찰되었으며, 라미부딘 치료군에서는 각각 49%, 53%, 33% 관찰되었다.¹⁸⁴ 40명의 대상성 간경변증 환자만을 대상으로 한 소규모의 연구에서 텔비부딘은 효과적으로 HBV DNA를 감소시켜 48주간 치료 후 HBV DNA 불검출률은 92.5%였다.¹⁸⁵ 21명의 만성 B형간염 환자와 31명의 간경변증 동반 환자에서 클레부딘의 48주 치료성적을 비교한 연구에서 HBV DNA <1,000 copies/mL인 바이러스반응(87.1% vs. 71.4%) 및 생화학반응(83.9% vs. 80.9%)은 양군 간에 차이가 없었으며 부작용의 빈도에도 차이가 없었다.¹⁸⁶ 아데포비어의 3상 임상시험에는 대상성 간경변증 환자가 일부 포함되어 있으나 대상성 간경변증 환자만을 대상으로 한 이들 약제의 효과에 대한 연구는 보고되지 않았다. 테노포비어는 3상 임상 연구에 참여한 대상자 중에서 치료 5년째 간생검을 실시하여 조직학적 소견을 치료 전과 비교 분석하였으며, 치료 전 간경변증이 진단된 환자의 74% (71명/96명)에서 간경변증이 호전되는 소견을 보였다.¹⁸⁷

간경변증 환자에서 경구용 항바이러스 치료제를 이용한 치료는 일반적으로 장기간의 치료기간이 요구되므로 미국과 유럽 가이드라인에서는 항바이러스 효과가 좋고 내성발현율이 낮은 테노포비어 또는 엔테카비어를 초치료 약제로 사용할 것을 권장하고 있다. 항바이러스 치료 중에는 내성발현과 급성악화 발생에 유의하여 모니터링이 필요하며, 항바이러스 치료 중 비대대상성 간경변증이 발생한 경우에는 약제 순응도 부족과 내성발현을 감별하여 대처해야 한다.

비대상성 간경변증

간경변증 환자에서 복수, 정맥류 출혈, 간성뇌증, 황달이 동반되는 경우 비대상성 간경변증으로 정의한다.¹⁷⁴ 비대상성 간경변증 환자는 합병증에 대한 적절한 대처가 가능한 기관에서 치료 받는 것이 좋으며 간이식 대상이므로 간이식을 고려한다. 비대상성 간경변증의 경우 경구 항바이러스제는 간기능을 개선시키고¹⁴² 이식의 필요성을 경감시킬 수 있을 것으로 기대된다.¹⁸⁸ 비대상성 간경변증 환자는 적은 용량의 인터페론 알파 사용시에도 세균 감염 또는 간부전 등 중한 부작용이 나타날 수 있으므로 인터페론 알파 제제의 투여는 금기이다.¹⁸⁹ 비대상성 간경변증 환자에서 라미부딘 치료를 6개월 이상 받은 경우 간기능의 안정 또는 호전과 더불어 간이식 필요성 감소나 이식까지의 기간 연장이 보고되었다.¹⁹⁰⁻¹⁹² 비대상성 간경변증 환자를 대상으로 텔비부딘 또는 라미부딘을 104주간 투여한 연구에서 텔비부딘 투여군이 라미부딘 투여군보다 HBV DNA 음전율(<300 copies/mL)이 높았으며(47% vs. 36%) 상대적으로 낮은 바이러스 돌파를 보였다(29% vs. 39%).¹⁹³ 101명의 라미부딘 내성 간경변증 환자에서 아데포비어 단독요법으로 치료한 비대상성 간경변증 환자(n=53)와 대상성 간질환(n=48) 환자의 치료성적을 비교하였을 때, 바이러스반응(HBV DNA <0.5 pg/mL)은 비대상성 간경변증 환자에서 적게 관찰되었으나(50.9% vs. 83.3%), ALT 정상화율과 HBeAg 소실률은 양군 간에 차이가 없었다.¹⁹⁴

비대상성 간경변증 환자 191명을 대상으로 무작위로 엔테카비어(1 mg/일) 또는 아데포비어(10 mg/일)를 96주간 투여한 결과, 24주 및 48주째 혈청 HBV DNA 불검출률(<300 copies/mL)은 엔테카비어가 아데포비어보다 우수하였으며(24주; 49% vs. 16%, 48주; 57% vs. 20%), 48주째 HBeAg 혈청전환율은 양군 간에 차이가 없었다(6% vs. 10%).¹⁹⁵ 55명의 비대상성 간경변증 환자의 초치료에서 엔테카비어를 사용하여 12개월 치료한 결과, 약 절반(49%)에서 CTP 점수가 2점 이상 호전되었으며, 간이식 시행이 없는(transplantation-free) 1년 생존율은 87.1%였다.¹⁴²

비대상성 간경변증 환자 112명을 대상으로 테노포비어(n=45), 테노포비어/엠트리시타빈(n=45), 엔테카비어(n=22)로 나뉘어 시행된 무작위 이중맹검 2상 임상시험에서 조기 치료 중단을 필요로 했던 경우는 세 군에서 각각 6.7%, 4.4%, 9.1%로 차이가 없었으며 혈청 크레아티닌 상승도 세 군에서 각각 8.9%, 6.7%, 4.5%로 차이가 없었다. 48주에 HBV DNA 불검출률(<400 copies/mL)은 세 군에서 각각 70.5%,

87.8%, 72.7%였고 HBeAg 소실/혈청전환율은 각각 21%/21%, 27%/13%, 0%/0%였다.¹⁴³

비대상성 간경변증 환자는 신속하고 적극적인 치료가 요구되므로 HBV DNA가 PCR 검사에서 양성인 경우 경구용 항바이러스제 치료를 권장한다.^{35,162,180} 치료약제의 선택은 항바이러스 효과가 우수하며 내성 발현율이 적은 약제를 선택하는 것이 권장된다. 항바이러스제를 투여하더라도 환자의 임상적인 회복에는 3-6개월 정도 시간이 필요하며 일부 환자에서는 항바이러스제 투여에도 불구하고 심각하게 저하된 간기능이 회복되지 못하고 간부전으로 진행되는 경우가 있으며 이러한 경우에는 간이식이 필요하다.¹⁹² 간이식을 하는 경우 이식 전후 항바이러스제 치료가 이식 후 간염의 재발 위험을 줄여준다.

「권고사항」

대상성 간경변증

1. 혈청 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL인 경우, AST/ALT와 관계없이 치료를 권장한다. (A1)
2. 혈청 HBV DNA $< 2,000$ IU/mL 이라도 PCR 검사 양성인 경우, AST/ALT와 관계없이 치료를 고려할 수 있다. (C1)
3. 경구용 항바이러스제 치료를 권장하며, 테노포비어, 엔테카비어 중 하나의 사용을 우선적으로 권장한다. (A1)
4. 간기능이 좋은 경우에는 간기능 악화와 약물 부작용 등에 주의하며 신중하게 폐그 인터페론 알파 사용을 고려할 수 있다. (B2)

비대상성 간경변증

1. 혈청 HBV DNA가 PCR검사 양성인 경우, AST/ALT에 관계없이 신속히 경구용 항바이러스제 치료를 한다. (B1)
2. 경구용 항바이러스제 치료를 권장하며, 테노포비어, 엔테카비어 중 하나의 사용을 우선적으로 권장한다. (A1)
3. 폐그 인터페론 알파 치료는 간부전 위험성 때문에 금기이다. (A1)
4. 간이식을 고려한다. (B1)

치료 약제들

라미부딘

라미부딘(lamivudine)은 2'-3' dideoxy-3'-thiacytidine의 (-) enantiomer로 HBV 증식을 억제한다.

치료효과

1. HBeAg 양성 만성 B형간염

ALT가 상승한 간염환자의 라미부딘 1년 치료성적은 HBeAg 혈청전환율이 16-21%, HBeAg 혈청소실률이 17-35%, ALT 정상화율이 약 60%이다. 혈청 HBV DNA가 검출되지 않는(400 copies/mL 이하) 환자는 PCR 방법으로 검사한 경우 36%였다. 라미부딘을 1-3년간 투여하면 50% 이상의 환자에서 조직소견이 호전되었다.¹⁹⁶⁻²⁰¹ 라미부딘을 3-5년간 계속 투여하면 HBeAg 혈청전환이 40-50%에서 일어나지만, 내성발현율도 증가한다. 유전자형 내성이 생기면 시간이 경과할수록 치료로 인한 초기 조직소견의 호전이 상쇄된다.²⁰¹

2. HBeAg 음성 만성 B형간염

라미부딘을 1년간 투여했을 때, PCR 방법으로 검사한 경우 혈청 HBV DNA의 불검출률이 60-89%, ALT의 정상화율이 60-80%, 조직소견이 호전된 경우가 60% 정도였다.^{202,203} 라미부딘을 2년 이상 투여하였을 때에는 혈청 HBV DNA 불검출률이 56-74% (대조군 11%)로 감소하며, ALT 정상화율이 66-74% (위약군 36%)였다. 라미부딘을 4년간 투여했을 때 혈청 HBV DNA 불검출률이 34%, ALT 정상화율이 36%였다.¹⁷⁵

3. 대상성 간경변증

간경변증 환자를 대상으로 32개월(중앙값) 동안 시행한 무작위 대조군 연구에서 라미부딘 치료는 위약에 비해 간경변증 합병증의 발생률(3.4% vs. 8.8%)과 간세포암종의 발생률을 유의하게 낮추었으나(3.9% vs. 7.9%), 라미부딘 내성은 라미부딘의 유의한 치료효과를 경감시켰다.¹⁴¹

4. 비대대상성 간경변증

비대상성 간경변증 환자에서 라미부딘 치료는 간기능을 호전시키고 간이식의 필요성을 줄인다.^{188,204,205} 그러나 치료 효과가 나타나는데 3-6개월이 필요하므로 간기능 악화가 너무 진행된 경우에는 라미부딘 치료가 도움이 되지 않을 수 있다.¹⁹² 비대대상성 간경변증 환자에게 라미부딘 내성이 생기면 간부전으로 진행될 위험이 높으므로 주의 깊게 자주 관찰해야 하며 간이식에 대한 준비가 필요하다.

치료반응 유지 및 예측인자

HBeAg 양성 만성 B형간염에서 라미부딘의 효과는 치료 전 ALT가 높을수록 HBeAg 혈청전환율이 높다.¹¹⁸ 라미부딘으로 1-2년간 치료한 후 약제를 중단하면 최소 50% 이상의 환자에서는 2년 이내에 간염이 재발한다.²⁰⁶ 환자가 젊을수록(40세 미만), 치료 종료시점에서 혈청 HBV DNA가 낮을수록, HBeAg 혈청전환 후 약제투여 기간이 길수록 약제 중단 후 재발이 적었다.²⁰⁷⁻²⁰⁹

치료 종료시점이 명확치 않은 HBeAg 음성 만성 B형간염에서 라미부딘으로 1년간 치료 후 중단하면 90% 이상에서 간염이 재발한다. 라미부딘 치료로 HBV DNA가 검출되지 않으면 1년 이상 추가로 투여하여 전체적으로 2년 이상 투여한 이후 라미부딘을 중단한 경우 30-50% 정도의 환자에서 간염이 재발하였다.²¹⁰ 우리나라 환자를 대상으로 한 연구에서는 2년 투여 후 치료 반응이 있었던 환자에서, 치료를 종료하고 약 41개월을 추적 관찰 하였더니 HBV DNA가 검출되지 않는 율(유지율)이 12, 24, 36개월에 각각 79%, 64%, 57%로 비교적 치료효과가 유지되었다.²¹¹ 환자가 젊고 치료기간이 길수록 재발률이 감소하였다. 그러나 라미부딘을 사용하는 기간이 길수록 내성 발현율도 증가하였다.

약제내성

라미부딘으로 1년간 치료할 때 내성 바이러스 발현율은 14-32%, 5년간 치료할 때 60-70% 이상이다.^{199,212} 가장 흔한 변이는 rtM204V/I 단독 혹은 rtM204V/I 변이가 rtL180M 변이와 같이 나타나는 경우이다. 치료기간이 길수록, 치료 전 혈청 HBV DNA 가 높을수록 내성발현율이 높다.²¹³ 내성이 생긴 환자의 임상경과는 매우 다양한데, 내성이 생기면 바이러스 돌파가 먼저 생기고 대부분 그 이후에 ALT가 상승한다. 내성이 생긴 후 일부 환자는 심한 간염의 악화를 동반하여 간부전으로 진행하거나 사망하기도 한다.²¹⁴

치료 용량, 기간 및 약물상호작용

신기능이 정상인 경우 라미부딘을 1일 1회 100 mg을 경구 투여한다. 라미부딘은 경구 투여 후 빠르게 흡수되며 70% 정도가 소변으로 배설된다. 라미부딘은 간에서 거의 대사되지 않으므로 간부전 환자에서 용량 조절은 필요치 않다. 신기능 저하가 있는 경우는 감량 투여한다.

라미부딘의 투여 기간은 아직 확립되어 있지 않으나 HBeAg 양성 만성 간염 환자의 경우 HBeAg 혈청소실이 생긴 후 최소한 1년 이상 추가 투여 후에 약을 중단해 볼 수 있다. 약제 중단 후 간염의 재발과 악화 가능성을 염두에 두고 주의 깊게 추적 관찰해야한다. 투약 중단 후에 간염이 다시 악화 되었을 때에는 이전에 라미부딘 내성이 동반되지 않았던 경우라면 라미부딘을 다시 투여하거나, 내성발현율이 낮은 다른 항바이러스제를 투여할 수 있다. HBeAg 음성 만성간염 환자의 경우 라미부딘의 치료 기간은 일반적으로 2년 이상이나 그 정확한 투여 기간은 정해져 있지 않다.

라미부딘은 트리메토프림-설파메톡사졸(trimethoprim-sulfamethoxazole), 지도부딘(zidovudine), 잘시타빈(zalcitabine, ddC) 등과 약물상호작용이 있는 것으로 알려져 있다.

부작용 및 안정성

약제 투여 중단 후에 나타나는 재발에 의한 간염의 악화와 투여 중 발생하는 약제 내성에 의한 간염의 악화가 중요한 부작용이다. 라미부딘 사용 중에 췌장염이 발생한

사례가 HIV 감염증으로 치료받은 소아에서 보고된 바 있으나, B형간염으로 치료받은 환자에서는 보고된 적이 없다. 젖산혈증(lactic acidosis)이 HIV 감염자뿐만 아니라 만성 B형간염 환자에서도 보고된 바 있다. 시판 후 보고된 기타 이상 반응으로는 근육통, 관절염, 피부 발진 및 발열 등이 있다. 라미부딘은 매우 안전하며 라미부딘 투여군에서 피로감, 두통 및 오심 등의 경미한 증상들이 위약군과 동일한 빈도로 보고되었다.

텔비부딘

텔비부딘(telbivudine, L-dT)은 thymidine의 L-nucleoside analogue (levo 형태, -L-2'-thymidine)로 HBV에 특이적인 항바이러스 효과를 보이며, HIV 등 다른 인체 바이러스에는 항바이러스 효과가 없다.²¹⁵⁻²¹⁹ 텔비부딘은 라미부딘과는 달리 두 번째 가닥의 HBV DNA 합성을 특이하게 선택적으로 억제하는 pyrimidine nucleoside analogue 이다.²¹⁸

치료효과

1. HBeAg 양성 만성 B형간염

HBeAg 양성 만성 간염 환자를 대상으로 한 임상연구에서 텔비부딘(458명)과 라미부딘(463명)을 104주간 투여하였을 때, 기저치로부터 혈청 HBV DNA의 감소 정도(-5.7 vs. -4.4 log₁₀ copies/mL), 혈청 HBV DNA의 불검출률(300 copies/mL 미만; 56% vs. 39%), ALT 정상화율(70% vs. 62%)이 텔비부딘 치료군에서 의미 있게 높았다. 이 연구에서 두 군 간에 HBeAg 혈청소실(35% vs. 29%)과 HBeAg 혈청전환율(30% vs. 25%)은 차이가 없었지만, ALT가 정상 상한치의 2배보다 높은 경우에는 텔비부딘 치료군에서 라미부딘 치료군보다 의미 있게 높았다(HBeAg 혈청소실, 42% vs. 32%; 혈청전환, 36% vs. 27%).²²⁰⁻²²²

텔비부딘과 아데포비어를 24주간 투여하였을 때 HBV DNA의 감소 정도(-6.3 vs. -5.0 log₁₀ copies/mL)와 혈청 HBV DNA의 불검출률(300 copies/mL 미만; 39% vs. 12%)은 텔비부딘 치료군이 아데포비어 치료군보다 의미 있게 높았고, HBV DNA가 5 log₁₀ copies/mL 이상으로 상승되어 있는 경우는 텔비부딘 치료군이 아데포비어 치료

군보다 의미 있게 낮았다(5% vs. 42%). 52주째에도 HBV DNA의 감소정도(-6.6 vs. -6.0 log₁₀ copies/mL)와 HBV DNA의 불검출률(60% vs. 40%)은 텔비부딘 치료군이 아데포비어 치료군보다 의미 있게 높았으며, 평균 혈청 HBV DNA(3.0 vs. 4.0 log₁₀ copies/mL)와 1차 치료실패율(HBV DNA가 5 log₁₀ copies/mL 이상으로 52주까지 상승되어 있는 경우; 2% vs. 29%)은 텔비부딘 치료군이 아데포비어 치료군보다 의미 있게 낮았다.²²³

텔비부딘과 엔테카비어를 24주간 투여한 연구에서는 HBV DNA의 감소 정도(-6.0 vs. -5.8 log₁₀ copies/mL)와 혈청 HBV DNA의 불검출률(500 copies/mL 미만; 68% vs. 58%), HBeAg의 혈청전환율(25% vs. 14%)에서 두 약제 사이의 치료효과 차이는 없었다.²²⁴

2. HBeAg 음성 만성 B형간염

HBeAg 음성 만성 간염 환자를 대상으로 한 임상연구에서 텔비부딘(222명)을 104주간 투여하였을 때 라미부딘(224명)을 투여한 경우보다 기저치로부터 혈청 HBV DNA의 감소 정도(-5.0 vs. -4.2 log₁₀ copies/mL)와, 혈청 HBV DNA의 불검출률(300 copies/mL 미만; 82% vs. 57%)이 의미 있게 높았다.²²⁰

3. 대상성 간경변증

대상성 간경변증 환자만을 대상으로 소규모의 연구에서 텔비부딘은 효과적으로 HBV DNA를 감소시켰다.¹⁸⁵ 그렇지만 24주에 HBV DNA가 검출된 환자는 장기적으로 치료 효과가 감소하고 내성 발생률이 증가된다.

4. 비대대상성 간경변증

비대상성 간경변증 환자를 대상으로 텔비부딘 또는 라미부딘을 104주간 매일 투여하여 비교한 연구에서 텔비부딘이 라미부딘에 비해 HBV DNA 음전율(< 300 copies/mL)이 높았으며(47 vs. 36%), 바이러스 돌파도 적었다(29 vs. 39%). 또한 104주 치료 동안 생존율도 텔비부딘에서 높았다(83 vs. 75%).¹⁹³ 그러나 라미부딘에서와 마찬가지로 비대대상성 간경변증 환자에서 텔비부딘 투여 시에 내성바이러스의 발생은 간부

전으로 진행할 위험성이 있다.

치료반응 유지 및 예측인자

1. 치료반응 유지

텔비부딘을 투여 받은 HBeAg 양성 환자 458명 가운데 텔비부딘을 1년 이상 투여 하고, 혈청 HBV DNA가 10^5 copies/mL 이하이며 HBeAg이 혈청소실된 환자가 134명이었으며, 이들 중 39명에서 텔비부딘을 중단하였는데, 약을 중단한 후 평균 29.1주 동안 31명(82%)에서 치료효과가 유지되었으며 재발은 대부분 6개월 내에 발생하였다. HBeAg이 혈청소실된 다음에 6개월 이상 투여 후 중단한 환자 61명 중에서 50명(82%)이 평균 111주 동안 치료 효과가 유지되었다.

2. 치료반응 예측인자

텔비부딘 투여 전 HBV DNA치와 ALT치, 투여 후 24주째에 바이러스 억제 정도를 평가하여 96주째의 치료 반응을 예측할 수 있다. HBeAg 양성 환자에서 텔비부딘 투여 전 HBV DNA가 10^9 copies/mL 미만이면서 ALT가 정상 상한치의 2배 이상인 환자를 대상으로 24주 동안 치료한 후에 혈청 HBV DNA가 PCR에서 검출되지 않은 경우(300 copies/mL 미만)에는 2년째에 HBeAg 혈청소실이 52%, 혈청 HBV DNA의 불검출률이 89%, 내성발현율이 1.8%였다. HBeAg 음성 환자에는 치료 전 HBV DNA가 10^7 copies/mL 미만이면서 ALT가 정상 상한치의 2배 이상인 환자에게 24주 동안 투여한 후 HBV DNA가 검출되지 않으면 2년째 HBV DNA가 지속적으로 검출되지 않는 경우가 91%, 내성발현율이 2.3%로 매우 낮았다.¹⁷³

약제내성

텔비부딘 내성발현율은 HBeAg 양성 환자에서 1년째에 5.0%, 2년째에 각각 25.1%이었고, HBeAg 음성 환자에서 1년째에 2.2%, 2년째에 10.8%로 비교대상이었던 라미부딘에 비해 상대적으로 내성발생이 적었다.²²⁰ 치료 전 HBV DNA가 낮을수록, ALT가 정상 상한치보다 2배 이상 높은 환자에서 내성이 적게 발생하며, 치료 중에는 치료 시작 24주째 혈청 HBV DNA가 PCR에서 검출되지 않은 경우(<300 copies/mL)에 치

료 2년째의 내성발현율이 낮았다. 반면 치료 24주째의 혈청 HBV DNA가 10^4 copies/mL 이상인 경우에는 치료 2년째의 내성발현율이 높았다(HBeAg 양성, 50%; HBeAg 음성, 70%).^{173,220}

텔비부딘이 라미부딘보다 낮은 내성발현율을 보인 것은 텔비부딘의 항바이러스 효과가 라미부딘보다 강력하여 변이종 발생의 빈도를 줄이고, 텔비부딘은 라미부딘과 다르게 rtM204V 변이종에는 항바이러스 효과가 있어 rtM204V 변이종의 생성을 차단하기 때문이다.²²⁵ 텔비부딘 억제내성은 대부분 rtM204I 변이종 바이러스에 의하여 유발되며 rtL80I/V나 혹은 rtL180/M 등의 2차 변이와 동반되기도 한다.^{220,221,226}

치료용량, 기간 및 약물 상호 작용

신기능이 정상인 경우 1일 1회 600 mg을 경구 투여하며, 약물의 흡수가 음식물 투여에 영향을 받지 않는다. 텔비부딘은 빠르게 흡수되어 0.75-3.13시간에 최대 약물 농도에 도달한다. 또한 텔비부딘은 약물역동학 결과가 성별에 의하여 영향을 받지 않는다.²²⁷⁻²²⁹ 텔비부딘은 신장을 통해 배설되기 때문에 신기능이 저하된 경우에 텔비부딘의 반감기가 길어지므로 중등도 및 중증 신기능 장애가 있는 경우에 텔비부딘의 투여 간격을 조절한다.²³⁰

HBeAg 양성 만성간염에서는 치료 목표점인 혈청 HBV DNA가 검출되지 않고 HBeAg 혈청소실이나 혈청전환에 도달하면 1년 이상 추가 투여 후 투여 중단을 고려할 수 있다.²²⁰ HBeAg 음성 만성 간염 환자에서는 HBV DNA가 PCR 방법으로 측정되지 않을 때까지 치료를 지속해야 한다.

텔비부딘은 CYP450에 의하여 대사되지 않고 주로 신장으로 제거된다. Allopurinol이나 probenecid처럼 nucleoside 제거를 억제하는 약물과 병용 투여할 때 주의해야 한다. 텔비부딘과 라미부딘 및 아데포비어 사이에 약물 상호작용이 없었다.²²⁹

부작용 및 안전성

텔비부딘 투여 후 부작용은 라미부딘 투여군과 유의한 차이는 없었다. 크레아틴 키나아제(CK)상승이 2-13%에서 관찰되었고 대부분의 CK상승은 임상적으로 비특이적이고 의미가 없었으나, 텔비부딘 사용시 CK에 대한 모니터링이 권장된다.^{220,221,231} 특

별한 원인(심한 운동 등) 없이 CK상승이 지속되면 근질환에 대한 검사가 필요하다.²³²

텔비부딘은 전임상연구에서 유전독성, 생식독성, 발암성을 보이지 않았다. 텔비부딘은 동물연구에서 인체 사용량의 6-375배에 해당하는 용량(1,000 mg/kg)에서도 태아에 독성이 나타나지 않았다(pregnancy category B).²³³

클레부딘

클레부딘(clevudine, 1-(2-deoxy-2-fluoro-beta-L-arabinofuranosyl) thymidine, L-FMAU)은 국내에서 개발된 L-nucleoside 계열의 약제로 *in vitro* 및 *in vivo*에서 강력하게 HBV 증식을 억제하며,^{234,235} 억제력이 장기간 유지되는 효과를 보였다.²³⁶ 2상 임상연구에서 4주,²³⁷ 혹은 12주간 클레부딘 투여 후 HBV 억제 효과는 24주까지 유지되었고,²³⁸ 3상 임상연구에서도 24주 투여 후 HBV DNA가 300 copies/mL 이하로 억제되는 것이 HBeAg 양성 환자에서 59%, HBeAg 음성 환자에서 92.1%로 우수한 항바이러스 효과를 보이면서 약제 중단 후에도 효과가 장기간 지속되는 특징을 보고하였다.^{239,240}

치료효과

1. HBeAg 양성 만성 B형간염

한국인 334명을 대상으로 클레부딘 30 mg/일을 1년간 투여한 시판 후 연구 결과에 의하면 274명의 HBeAg 양성 환자 중 71%에서 HBV DNA가 2,000 copies/mL 이하로 감소되고, ALT의 정상화가 86%, HBeAg 소실이 21%에서 관찰되었다.²⁴¹ 48주 치료 효과에 대한 후향적 연구 결과에서 HBV DNA 300 copies/mL 이하로 검출되는 비율은 65.4-76.6%, HBeAg 소실은 15.6-26.5%로 보고되었다.²⁴²⁻²⁴⁴ 92명의 HBeAg 양성 중국인을 대상으로 클레부딘 30 mg과 라미부딘 100 mg의 48주 비교 연구 결과에 의하면 혈청 HBV DNA 감소(-4.27 vs. -3.17 log₁₀ copies/mL), 300 copies/mL 이하로 감소되는 비율(73% vs. 40%), HBeAg 혈청 전환(18% vs. 12%), 모두에서 클레부딘이 유의하게 라미부딘보다 우수한 효과를 보였다.²⁴⁵ 48주 이상의 치료 효과에 대한 전향적 연구결과는 발표되지 않았지만 평균 53주(25-90주)동안 64명의 HBeAg 양성 환자들의 초치료 성적을 후향적으로 분석한 결과에 의하면 추적 관찰 기간 동안 44%의 환

자가 HBV DNA가 2,000 copies/mL 이하였고, 23.7%의 환자에서 혈청 전환이 이루어졌다.²⁴⁶

2. HBeAg 음성 만성 B형간염

한국인을 대상으로 48주 치료 후 HBV DNA 300 copies/mL 이하로 검출되는 비율은 61.5-96.3%까지 차이가 많았는데,^{241,242} 이는 대상 환자 수가 13-34명 정도로 적은 수의 환자를 대상으로 한 결과로 생각된다. 비교적 많은 70명의 HBeAg 음성 환자를 분석한 연구 결과에 의하면 48주 치료 후 HBV DNA가 2,000 copies/mL 이하로 억제되는 경우가 93%이고 87%의 환자에서 ALT가 정상화되었다.²⁴⁴ 48주 이상 치료에 대한 전향적 연구 결과는 없지만, 평균 53주(25-90주) 동안 치료한 성적은 76%의 환자에서 HBV DNA가 2,000 copies/mL 이하였다.²⁴⁶

3. 대상성 및 비대상성 간경변증

간경변증 환자만을 대상으로 한 연구 결과는 발표되지 않았지만, 만성 간염 환자의 치료 효과를 분석한 연구에 포함된 소수의 간경변증 환자들의 결과만을 보면, 클레부딘 투여 48주 후 간경변 환자의 85.7%에서 HBV DNA가 검출되지 않아 간경변증을 동반하지 않은 경우와 유의한 차이는 없었다.²⁴² 21명의 만성 B형간염 환자와 31명의 간경변증 동반 환자에서 클레부딘의 48주 치료 성적을 비교한 연구 결과에 의하면 HBV DNA < 1,000 copies/mL 이하의 바이러스 반응(87.1% vs. 71.4%) 및 생화학적 반응(83.9% vs. 80.9%)에는 두 질환 간에 차이가 없었고 오히려 12주째 바이러스 반응은 간경변증 환자에서 높게 나타났다(61.3% vs. 28.6%). 48주 치료 기간 동안 부작용의 빈도에도 차이가 없었다.¹⁸⁶

치료반응 유지 및 예측 인자

HBeAg 양성 만성 간염에게 24주간 투여한 3상 임상연구에서 투약 중지 후 24주까지 경과 관찰하였을 때 클레부딘 투여군은 혈청 HBV DNA의 감소가 $-3.73 \log_{10}$ copies/mL, ALT 정상화가 61.2%로 HBV 억제 효과가 유지되었다.²³⁹ HBeAg 음성 만성 간염 환자에게 24주간 투여한 3상 임상연구에서도 투약 중지 후 24주째 혈청 HBV

DNA 감소는 $-3.11 \log_{10}$ copies/mL, HBV DNA가 검출되지 않는 비율이 16.4%, ALT의 정상 유지가 70.5%로 그 효과가 유지되었다.²⁴⁰ 이들 3상 임상 시험 환자들 중 약제 투여로 반응을 보인 환자들(HBeAg 양성인 경우, 혈청 전환, HBV DNA < 4,700 copies/mL, ALT의 정상화; HBeAg 음성인 경우, HBV DNA < 4,700 copies/mL, ALT의 정상화)을 더이상 약제 투여 없이 96주간 관찰하였을 때 35%의 환자에서 HBV DNA < 4,700 copies/mL, 75%에서 ALT의 정상화, 81%에서 HBeAg 혈청 전환이 유지되었다. 또한 대상 환자 모두에서 HBsAg 역가가 지속적으로 낮게 유지되면서 63명 중 3명의 환자에서 HBsAg의 소실이 관찰되었다.²⁴⁷

약제 내성

내성 발생 빈도에 대해 한국에서 주로 초록 형태로 발표되었는데, 48주에 약 1.3-7.5%, 72-96주에 1.6-14.5%,^{242,246} 2년 치료에 24.4%로²⁴⁸ 연구 결과마다 많은 차이가 있었다. 이는 이전에 라미부딘 투여 병력이 있는 환자가 각 연구마다 일정 수 포함되어 있어서 나타난 결과로 생각된다. 클레부딘은 라미부딘과 같은 계열의 항바이러스제로서 약제 내성도 라미부딘 내성과 같이 rtM204I 변이에 의해서 주로 이루어지고^{236,249} rtL220V변이가 rtM204I변이에 대한 보상으로 발생하는 것으로 알려져 있다.²⁴⁹ 따라서 라미부딘을 사용한 경험이 있는 환자인 경우 초치료보다 클레부딘에 대한 내성이 많이 발생할 것이고, 라미부딘을 중단하고 일정 기간 후에 클레부딘을 투여하더라도 초치료 환자에 비해 내성 발현이 높게 나타난다.²⁴⁴

치료 용량, 기간 및 약물 상호 작용

신기능이 정상인 경우 1일 1회 30 mg을 경구 투여한다. 약물의 흡수가 식사상태에서 감소하나 생체이용률은 일정하다.²³⁷

주로 신장을 통해 소변으로 배설되는데, 사구체여과율이 60 mL/min 미만인 경우의 용량에 대해선 연구 결과가 없다. *In vitro*에서 CYP450 효소계에 대한 저해제로 작용하지 않음이 확인되었으나,²³⁷ 기질 및 유도 여부에 대해 연구된 바는 없다. 주로 신장으로 배설되기 때문에 신기능을 감소시키거나 세뇨관 분비되는 약물과의 병용투여는 이들 약물의 혈중농도를 상승시킬 수 있으나 타 약물과의 상호작용에 대한 자료는 없다.

부작용 및 안전성

HBeAg 양성 및 음성 만성 간염환자를 대상으로 24주간 투여한 3상 임상 연구에서는 위약군과 큰 차이가 없는 이상 반응을 보였으나^{239,240} 투여 기간이 길어질수록 근병증(myopathy) 발생이 보고되고 있다.²⁵⁰⁻²⁵³ 그러나 근병증의 정의가 명확하지가 않아 발생 빈도는 보고자에 따라 다양하다. 평균 18개월(9-24개월) 클레부딘 복용 후 근병증이 발생한 36명의 임상적 특징을 보면 대부분 계단을 올라가는데 어려움을 호소하거나 걸음걸이에 지장을 호소하는 근위부 하지 근력 저하가 특징적으로, 모든 환자에서 creatinine phosphate kinase, lactate dehydrogenase 등 근육 손상 시 상승하는 효소가 정상치의 2배 이상 상승하였다.²⁵³ 약제 중단으로 증상이 호전되었으며 발생 기전은 약제에 의한 근육 내 미토콘드리아 DNA 손상으로 생각된다.^{251,253}

아데포비어

아데포비어 디피복실(adefovir dipivoxil, 이하 아데포비어)은 경구용 핵산 유도체로 아데포비어의 전구약물이다. 주로 간세포 내에서 diphosphate 형태로 HBV DNA polymerase와 결합하는 dATP와 경쟁함으로써 polymerase 작용을 차단하여 바이러스 증식을 억제한다.^{254,255}

치료효과

1. HBeAg 양성 만성 B형간염

HBeAg 양성 간염 환자 515명을 대상으로 48주간 투약한 3상 임상연구 결과,²⁵⁶ 아데포비어 10 mg 투약군과 위약군에서 조직 소견의 호전은 각각 53%, 25%, HBeAg 혈청전환은 각각 12%, 6%, 혈청 HBV DNA의 감소는 각각 3.5, 0.6 log₁₀ copies/mL, ALT 정상화율은 각각 48%, 16%로 아데포비어군과 대조군 간에 유의한 차이를 보였다. 그러나 각 군의 부작용 발생은 유의한 차이가 없었다. 한편, 이 연구에서 아데포비어 30 mg 투약군은 아데포비어 10 mg 투약군과 치료 반응에서 유의한 차이가 없었으나 8%의 환자가 신독성(혈청 크레아티닌 수치가 치료 전 기저값보다 0.5 mg/dL 이상 증가한 경우)이 발생하여 위험도-효과를 고려할 때 10 mg 용량이 적합하였다. 장기간 진행된 최근 연구 결과에서 아데포비어 10 mg을 투여받은 HBeAg 양성 간염

환자에서 5년 누적 HBeAg 혈청 소실률 및 전환율은 각각 58%와 48%로 보고된 바 있다.²⁵⁷ 이 연구에서 5년 투약 후 혈청 HBV DNA 및 ALT의 감소는 각각 4.05 log₁₀ copies/mL로 50 IU/L였다.

2. HBeAg 음성 만성 B형간염

HBeAg 음성 만성 간염 환자 185명에서 48주간 아데포비어 10 mg 혹은 위약군의 효과를 비교한 3상 임상연구에서 조직 소견 호전은 각각 64%, 33%, ALT 정상화율은 각각 72%, 29%, 혈청 HBV DNA가 400 copies/mL 미만으로 감소하는 경우는 각각 51%, 0%로 양군 간에 유의한 차이가 있었다.²⁵⁸ 4-5년간 아데포비어를 투약하였던 환자 중 67%에서 혈청 HBV DNA가 1,000 copies/mL 미만으로 감소하였고, 69%에서 ALT가 정상화 되었으며, 73%에서 간섬유화가 호전되었다.¹⁵⁷

3. 대상성 간경변증

HBeAg 음성 환자를 대상으로 한 3상 연구에서²⁵⁸ 간경변증 환자가 일부 포함되어 있으나, 대상 간경변증 환자의 초치료제로서 아데포비어의 효과에 대한 연구결과가 따로 보고된 바는 없었다.

4. 비대상성 간경변증

아데포비어는 비대상성 간경변증 환자의 초치료제로서 단독 연구된 바 없다. 최근 비대상성 간기능을 보이는 만성 B형간염 환자 191명을 엔테카비어군(100명)과 아데포비어군(91명)으로 배정하여 48주간 치료한 연구에서 혈청 HBV DNA 음성화율(<300 copies/mL)은 각각 57%와 20%로 유의하게 엔테카비어군에서 높았으며 HBeAg 혈청 소실률은 각각 11%와 18%로 두 군간에 차이가 없었다. 이들 중 라미부딘 내성이 없던 환자들만 대상으로 분석했을 때에도 48주 혈청 HBV DNA 음성화율이 각각 62% (39/63)와 22% (13/59)로 유의한 차이가 있었다. 또한 두 군에서 모두 48주간의 치료 후 CTP 및 MELD 점수의 유의한 호전이 관찰되었다.¹⁹⁵

치료반응 유지 및 예측인자

HBeAg 양성 환자에서 80주(중양값, 범위 30-193주)의 아데포비어 투여로 HBeAg 혈청전환된 76명의 환자를 치료 종료 후 55주간(중양값, 범위 5-125주) 관찰한 결과 69명(92%)의 환자가 HBeAg 혈청전환을 유지하였다. HBeAg 혈청전환 유지율이 높았던 요인으로는 비교적 긴 투여 기간, HBeAg 혈청전환 후 아데포비어 추가 투여 등이 있었다.²⁵⁹ 또한 Wu 등의 연구에 따르면 HBeAg 혈청전환된 45명의 환자를 아데포비어 치료 종료 후 150주(중양값, 범위 13-152주) 관찰한 연구결과에서도 41명(91%)의 환자가 HBeAg 혈청전환을 유지하여 비슷한 결과를 보여주었다.²⁶⁰

HBeAg 음성 환자에서 아데포비어를 48주간 투여한 이후 48주간 중단한 경우에 혈청 HBV DNA가 1,000 copies/mL 미만으로 지속적인 바이러스 억제력을 유지했던 경우는 8%에 불과했다.¹⁵⁶ 또한 4-5년간 아데포비어 치료를 지속한 33명의 HBeAg 음성 환자에서 혈청 HBV DNA가 음전화된 후 치료를 중단한 연구결과에서도 모든 환자에서 첫 4개월 동안 혈청 HBV DNA가 다시 PCR에서 검출되었고 치료 중단 후 5년간 15명(45%)의 환자가 생화학 및 바이러스 재발을 경험하였다. 그러나 이들 중 27%의 환자에서는 HBsAg 소실을 가져오기도 했다.¹⁵⁷ 이 연구에서 5년간 아데포비어 치료를 지속하였던 환자의 대부분은 치료반응을 유지하였으나 첫 1년 치료 후 추가 반응은 적었다.

한편, 아데포비어 투여로 인한 혈청 HBV DNA 감소 정도는 HBV 유전자형에 따라 차이가 없었으며,²⁶¹ HBeAg 양성 환자에서 혈청 ALT가 높은 경우 HBeAg 혈청전환율이 더 높다고 보고된 바 있다.²⁶²

약제 내성

N236T 및 A181T/V 변이가 아데포비어 내성과 관련이 있는 것으로 알려져 있으며, 아데포비어 내성 바이러스는 아데포비어에 대한 감수성을 3-15배 정도로 저하시키는 데, 이는 라미부딘 내성 바이러스가 라미부딘에 대한 감수성을 100배 이상 감소시키는 것에 비하면 낮은 편이다.^{263,264} 하지만 아데포비어에 대한 내성 발현은 바이러스 돌파와 이로 인한 간염의 악화를 유발할 수 있으며, 심지어는 비대상성 간부전으로 진행할 수 있다.²⁶⁵

65명의 HBeAg 양성 간염 환자를 대상으로 한 연구에 따르면, 5년간 초치료제로 아데포비어를 사용한 후 총 13명(20%)에서 아데포비어 내성이 발생하였다.²⁵⁷ HBeAg 음성 간염 환자에서 아데포비어 누적 내성 발생률은 투약 1, 2, 3, 4, 5년에 각각 0%, 3%, 11%, 18%, 29%였다.¹⁵⁷

최근 아데포비어 내성을 관찰한 연구들에 의하면 2년간 투약 후 20% 이상에서 아데포비어 내성이 발현되었고, 이들은 주로 라미부딘 내성이 발생한 환자에서 아데포비어 단독치료로 대체한 경우였다.^{266,267} 이러한 결과를 뒷받침 해주는 또 다른 연구로 라미부딘 내성 환자 57명에서 구제요법으로 48주간 아데포비어 치료를 시행하였을 때 아데포비어 내성이 10명(18%)에서 발생하였으나 초치료제로 아데포비어 치료를 시행한 38명에서는 아데포비어 내성 발생이 없었다.²⁶⁸

치료 용량, 기간 및 약물 상호작용

신기능이 정상인 경우 아데포비어를 1일 1회 10 mg을 경구 투여하고, 신기능이 저하된 경우는 투여 간격을 조절한다. HBeAg 양성 만성 간염 환자는 HBeAg이 혈청소실된 시점에서 1년 이상 추가로 투약한 후 중단을 고려할 수 있다. 반면, 혈청 HBV DNA는 지속적으로 억제되지만 HBeAg 혈청전환이 되지 않는 환자는 계속 투약을 유지한다. HBeAg 음성인 환자는 치료반응을 유지하기 위해 장기간의 치료가 필요하나 현재까지 적절한 치료기간은 정해진 바 없다.

아데포비어는 신장으로 배설되므로 신기능을 감소시키는 약물 또는 세노관 분비에 경쟁적으로 작용하는 약물과 같이 투여할 때 각각 약물의 혈중농도를 증가시킬 수 있으므로 이상 반응에 대해 주의 깊게 관찰해야 한다.²⁶⁹ 아데포비어는 일반적으로 CYP450 효소를 저해하지 않으며 CYP450 효소를 유도할 가능성도 매우 낮다고 알려져 있다.²⁷⁰ 아데포비어를 라미부딘, 엔테카비어, 텔비부딘, 테노포비어 등의 다른 경구용 항바이러스제와 함께 사용하였을 때, 두 약제들 간의 유의한 약동학적 변동은 없어서 용량 조절 없이 병용투여가 가능하다.^{229,269,271,272} 또한 간이식 환자에서 흔히 사용하는 타크롤리무스를 아데포비어와 함께 투여하였을 때에도 두 약제 간의 유의한 약동학적 상호작용은 없었다.²⁷³

부작용 및 안전성

아데포비어 10 mg을 48주간 투여한 3상 임상연구에서 전체적으로 위약군과 비슷한 정도의 부작용을 보여주었으며, 치료 전 보다 혈청 크레아티닌 수치가 0.5 mg/dL 이상으로 증가하는 신독성을 보인 환자는 없었다.^{256,258} 반면, 4-5년 동안 아데포비어를 투약한 대상성 간질환 환자 125명을 대상으로 한 연구에서는 아데포비어 치료와 연관된 심각한 부작용은 없었으나, 이 중에 4명(3%)이 신독성을 보였다.¹⁵⁷ 비대상성 간경변증 환자에서 아데포비어는 투약 48주 후 24%에서 신독성이 발생하여 17%의 엔테카비어 치료에 비해 신기능 저하가 자주 발생하였다.¹⁹⁵ 한편, 간이식 환자 196명을 대상으로 한 연구에서는 아데포비어 투약 첫 48주간 26명(13%)에서 신독성이 발생하였으나, 단 2%에서만 이로 인해 투약을 중단했다.²⁷⁴ 아데포비어 치료를 받은 간이식 환자에서 신독성 발생률이 비교적 높은 이유는 사이클로스포린이나 타크로리무스 등의 다른 신독성 약제의 동시 사용, 기존의 신기능 저하, 비대상성 간기능 등과 관련이 있을 것으로 생각되며, 아데포비어의 직접적인 영향은 확실치 않다.

따라서 신기능 상실로 진행할 가능성이 높은 환자, 그리고 1년 이상 아데포비어를 투약하는 환자는 혈청 크레아티닌치를 3개월 간격으로 확인하는 것이 바람직하다. 이미 신기능 저하를 동반한 환자는 투여 간격을 조절하고, 신기능 검사를 좀 더 빈번히 할 필요가 있다.

아데포비어 사용 후 발생한 Fanconi 증후군은 2008년 이후 최근까지 약 18예 정도가 보고되고 있는데 실제로는 이보다 더 많을 것으로 예상된다. 남자환자(15예)에서 호발하였으며 평균 나이는 52.9세였다. 주 증상은 근력 저하와 골통증이었는데 증상이 나타나기까지 아데포비어 투여 기간 중간값은 33.7개월(8-68개월)이었다. 따라서 아데포비어를 장기간 사용하는 경우 위에서 언급한 신기능 외에도 혈청 인(phosphate)을 주기적으로 검사하고 환자에게 근력 저하, 골통증 등의 증상을 물어보는 것이 필요하다.²⁷⁵

엔테카비어

엔테카비어(entecavir)는 2-deoxyguanosine의 carbocyclic analogue로서, 생체 내에서 활성화 형태인 entecavir-triphosphate로 빠르게 전환되어 HBV DNA 중합효소

의 시동(priming), pregenomic RNA로부터 HBV DNA 음성가닥으로의 역전사, HBV DNA 양성가닥 합성의 세 단계에서 HBV 증식을 억제한다.^{276,277} 엔테카비어는 *in vitro*에서 야생형 및 라미부딘 내성 바이러스에 대해 라미부딘이나 아데포비어보다 약 100-300배 이상의 바이러스 억제 효능을 나타냈다.^{154,278}

치료 효과

1. HBeAg 양성 만성 B형간염

HBeAg 양성 만성 간염환자 709명을 대상으로 엔테카비어(0.5 mg/일)와 라미부딘(100 mg/일)을 비교한 3상 임상연구의 96주 누적 분석결과에 의하면, 혈청 HBV DNA 불검출률(< 300 copies/mL, 80% vs. 39%, $p < 0.0001$), ALT 정상화율(87% vs. 79%, $p < 0.05$)에 있어 엔테카비어가 라미부딘보다 우월하였다. 그러나 HBeAg 혈청전환이나 HBsAg 혈청소실 및 혈청전환에 있어서는 두 군 간에 차이가 없었다(HBeAg 혈청전환, 31% vs. 26%; HBsAg 혈청소실, 5% vs. 3%; HBsAg 혈청전환, 2% vs. 2%).²⁷⁹

엔테카비어를 5년간 지속적으로 투약받은 146명의 코호트 분석 결과에 의하면, 5년차에 94%에서 혈청 HBV DNA가 PCR 방법으로 검출되지 않았으며, 80%에서 ALT가 정상화되었다. 엔테카비어 3상 임상연구의 프로토콜에 따라, 48주 및 96주째에 완전반응(bDNA로 HBV DNA > 0.7 MEq/mL이고, HBeAg 소실)을 보인 대부분의 환자들은 치료를 중단하였고 연장연구에 포함되지 않았는데, 연장연구에 들어와 5년까지 지속 투여받은 환자 146명 중 33명에서 HBeAg이 추가적으로 혈청전환되었다.²⁸⁰

엔테카비어는 라미부딘과 비교하는 3상 임상연구의 48주 분석 결과, 72%의 환자에서 조직 소견의 호전을 보였으며(라미부딘군은 62%, $p < 0.05$), 장기간 지속 투여받은 환자 중 약 6년 차(중앙값 6년, range: 3-7년)의 간생검 결과를 보유한 57명 중 96%에서 조직소견의 호전(Knodell 염증괴사 지수의 2점 이상 감소 및 Knodell 섬유증 지수가 악화되지 않음)이, 88%의 환자에서 Ishak 섬유증 지수의 1점 이상 개선이 관찰되었다. 57명 중 10명은 Ishak 섬유증 지수가 4점 이상인 간섬유화증 및 간경변증 환자였는데, 10명 모두 Ishak 섬유증 지수가 1점 이상 감소되었다(감소치 중앙값은 1.5 점). 57명 중 혈청 HBV DNA 불검출률(< 300 copies/mL)은 100%였으며 86%의 환자에서 ALT가 정상화되었다.¹⁵⁵

HBeAg 양성 만성 간염 환자 69명을 대상으로 엔테카비어(0.5 mg/일)와 아데포비어(10 mg/일)의 치료효과를 52주간 비교한 연구 결과에 의하면, 혈청 HBV DNA 평균 감소량(-7.28 vs. -5.08 log₁₀ copies/mL) 및 혈청 HBV DNA 불검출률(<300 copies/mL, 50% vs. 19%)에서 엔테카비어가 아데포비어보다 우월하였다. 두 약물 간의 HBV DNA 감소 효과는 치료 후 10일째에 시행한 바이러스 정량검사 때부터 통계적으로 의미 있는 차이를 보였다.²⁷⁸

이후 발표된 실제 의료환경(real-life) 연구결과들을 보면 243명의 초치료 환자들을 대상으로 한 다기관 코호트 연구에서 HBeAg 양성 환자들은 86명이 포함되었는데 48주째 48%, 96주째 76%, 144주째 90%의 환자에서 HBV DNA가 80 IU/mL 미만으로 유지되었다. 이들의 HBeAg 소실률은 48주째 10%, 96주째 21%, 144주째 34%이었으며 1%의 환자에서 HBsAg이 소실되었다.²⁸¹ 474명을 후향적으로 분석한 연구에서는 HBeAg 양성 환자가 222명 포함되었는데 1, 2, 3, 4년째의 HBV DNA 불검출률(<2.6 log₁₀ copies/mL)이 75%, 86%, 89%, 93%에 달하였다. HBeAg 누적혈청 소실률과 혈청 전환율은 각각 16%, 24%, 37%, 42%와 12%, 18%, 29%, 38%를 보였는데 다변량 분석 결과 치료 전 HBV DNA(<7 log₁₀ copies/mL)가 혈청소실률의 유일한 예측인자였다.²⁸²

2. HBeAg 음성 만성 B형간염

HBeAg 음성 만성 간염 환자 638명을 대상으로 엔테카비어 (0.5 mg/일)와 라미부딘(100 mg/일)을 비교한 3상 임상연구의 96주 누적 분석결과에 의하면, 혈청 HBV DNA 불검출률(<300 copies/mL, 94% vs. 77%, $p < 0.0001$)에 있어 엔테카비어가 라미부딘보다 우월하였으며, ALT 정상화율(89% vs. 84%, $p > 0.05$)은 두 군 간에 차이가 없었다.¹⁵⁸ 엔테카비어만을 대상으로 한 실제 의료환경 연구결과를 보면 157명의 HBeAg 음성 환자들이 포함된 다기관 코호트 연구에서 누적 바이러스 반응(HBV DNA <80 IU/mL)은 48주째 89%, 96주째 98%, 144주째 99%의 환자에서 나타났으며 HBsAg 소실은 1%의 환자에서 발생하였다.²⁸¹

3. 대상성 간경변증

엔테카비어 3상 임상연구에 포함된 간경변증 환자 중 엔테카비어 투여군과 라미부딘 투여군 간의 치료효과를 비교한 결과에 따르면 조직 소견의 호전(HBeAg 양성, 80% vs. 64%; HBeAg 음성, 75% vs. 60%), ALT 정상화(HBeAg 양성, 63% vs. 57%; HBeAg 음성, 78% vs. 56%) 및 혈청 HBV DNA 불검출률(HBeAg 양성, 91% vs. 57%; HBeAg 음성, 96% vs. 61%)에 있어서 엔테카비어가 라미부딘보다 우월하였다. 라미부딘 내성인 대상성 간경변증 환자에서도 엔테카비어가 라미부딘보다 우월하였다.¹⁸⁴

4. 비대상성 간경변증

비대상성 간경변증 환자(CTP 점수 ≥ 7) 191명을 대상으로 엔테카비어(1 mg/일)와 아데포비어(10 mg/일)를 96주간 비교한 3상 임상연구의 결과에 의하면, 24주째 혈청 HBV DNA 평균감소량에서 엔테카비어가 아데포비어보다 우월하였다(treatment difference 1.74 log₁₀ copies/mL [95% CI -2.30, -1.18]; $p < 0.0001$). 24주째 및 48주째 혈청 HBV DNA 불검출률(< 300 copies/mL, 49% vs. 16% at 24 week, $p < 0.0001$; 57% vs. 20% at 48 week, $p < 0.0001$)과 24주째 및 48주째 ALT 정상화율(59% vs. 39% at 24 week, $p < 0.05$; 63% vs. 46% at 48 week, $p < 0.05$)에 있어 모두 엔테카비어가 아데포비어보다 우월하였다. 48주째 HBeAg 혈청전환(6% vs. 10%)은 두 군 간에 차이가 없었으며, HBs항원 소실은 엔테카비어 군에서 5%, 아데포비어 군에서는 관찰되지 않았다. 양 군에서 모두 약 2/3의 환자가 CTP 점수가 개선되었으며, 48주째에 MELD 점수가 엔테카비어 군에서 2.6, 아데포비어 군에서 1.7 감소되었다. 부작용 비율은 두 군 간에 유사하였으며, 간세포암종의 누적발생률은 엔테카비어 군에서 12%, 아데포비어 군에서 20%, 사망 누적발생률은 두 군에서 각각 23%, 33%였다.¹⁹⁵

한편 국내 비대상성 간경변증 환자 70명과 대상성 간경변증 환자 144명에서 엔테카비어(0.5 mg/일)의 효과를 12개월간 분석한 결과에 의하면, 혈청 HBV DNA의 평균 감소량(-6.82 vs. -6.74 log₁₀ copies/mL, $p = 0.793$), 혈청 HBV DNA 불검출률(< 300 copies/mL, 89.1% vs. 78.5%, $p = 0.104$), ALT 정상화율(76.4% vs. 75.0%, $p = 0.535$), HBeAg 혈청소실률(48.1% vs. 41.1%, $p = 0.517$) 및 HBeAg 혈청전환율(22.2% vs. 24.4%, $p = 0.812$)에 있어 비대상성 간경변증 환자 및 대상성 간경변 환자 간에 차이

가 없었다. 간이식이 필요없는 누적 생존율은 1년간 87.1%였으며, CTP 및 MELD 점수의 개선을 나타냈는데, 대상성 간경병증 환자 중 66%의 환자가 CTP A 단계로 개선되었으며, 49%의 환자가 CTP 점수 2점 이상의 개선을 보였다. 치료-의도 피험자군(intention-to-treat) 분석에 의한 HBV DNA 불검출률과 HBeAg 소실률은 각각 92.3%와 54%였다.¹⁴²

그 뒤에 발표된 장기간 연구결과를 보면 1,446명의 엔테카비어군과 424명의 대조군을 대상으로 한 후향적-전향적 코호트 연구결과에서 5년까지 추적관찰하였을 때 합병증(정맥류 출혈, 복수, 간성혼수, 간신증후군, 복막염), 간세포암종 발생률과 사망률에서 두 군 간에 차이를 보이지 않았다. 그러나 각 군의 환자들 중 간경변증이 있는 환자들만을 대상으로 하였을 경우 엔테카비어 치료군에서 3년간 합병증 누적발생률(21.6% vs. 33.9%, $p=0.001$), 5년간 간세포암 누적발생률(13.8% vs. 26.4%, $p=0.036$), 5년간 누적사망률(5.0% vs. 23.3%, $p<0.001$)이 감소되었다.²⁸³ 472명의 엔테카비어 치료군과 1,143명의 비치료군을 대상으로 한 또 다른 연구에서는 각각 간경변 환자들이 25%, 17% 포함되었는데 간경변증이 있는 경우 엔테카비어가 간세포암종 5년 누적발생률을 의미 있게 낮춘다고(7.0% vs. 38.9%, $p<0.001$) 보고하였다. 이 연구에서는 각 군의 환자들을 3가지의 간세포암종 발생위험도 모델(REACH-B, GAG-HCC, CU-HCC)에 따라 고위험도군에서는 엔테카비어의 간세포암종 발생억제율을 보였는데 저위험도군에서는 억제효과를 보이지 않았다.²⁸⁴

치료반응 유지 및 예측인자

48주째에 완전반응(HBeAg 양성 환자- bDNA assay로 HBV DNA <0.7 MEq/mL, HBeAg 혈청 소실, 정상 ALT; HBeAg 음성 환자- bDNA assay로 HBV DNA <0.7 MEq/mL, HBeAg 음성의 유지, 정상 ALT)에 이른 환자는 투약을 중단하고 24주 동안 추적관찰 후 안전성과 반응 기간을 평가하였다. HBeAg 양성 환자의 82%, HBeAg 음성 환자의 경우 이보다 낮은 48%에서 6개월째 치료반응이 유지되었으며, 라미부딘 내성 환자에서는 완전반응을 보였던 13명 중 38%인 5명에서 치료 종료 6개월 후 치료반응이 유지되었다.^{154,158}

현재까지 적정치 치료 기간에 대한 연구 결과는 없으며, 엔테카비어의 혈청 HBV DNA의 감소 효과나 조직 소견의 호전에 있어서 인종과 HBV 유전자형에 따른 차이

는 없었다. HBeAg 양성 만성 간염 환자를 대상으로 한 3상 임상연구에서 43명의 한국인 환자가 포함되었는데, 이들의 치료반응도 크게 다르지 않았다. 그러나, HBeAg 혈청전환율은 치료 전 ALT가 정상인 환자에서 낮게 보고되었다(치료 전 ALT가 각각 정상 상한치의 < 2배, 2-5배, > 5배일 때, 12%, 23%, 39%).²⁸⁵ 엔테카비어 혹은 라미부딘 치료 중 또는 치료 후 추적관찰 중인 환자를 대상으로 120주째에 HBsAg 혈청소실 여부를 조사한 결과에 따르면, 총 709명의 환자 중 4%인 28명(엔테카비어 18/354, 라미부딘 10/355)에서 HBsAg이 혈청소실되었는데, 유전자형 A 혹은 D형, 남자, 백인, 치료 24주째 HBeAg 혈청전환이 일어난 경우 HBsAg 혈청소실률이 높았으며 치료 약제에 따른 차이는 없었다.²⁸⁶

약제 내성

엔테카비어에 대한 내성은 먼저 라미부딘 내성에 의한 rtL180M + rtM204V/I 부위에 변이가 일어난 후, 엔테카비어에 대한 rtI169, rtT184, rtS202, rtM250의 추가 변이가 일어나는 2단계의 과정(two-hit mechanism)에 의해 발생한다.²⁸⁷ 이러한 유전자형 변이 중에서도 일부 조합형만이 바이러스 돌파를 일으키는 것으로 보인다. 즉 라미부딘 내성변이인 M204V/I가 있으면서 추가로 내성 변이가 일어났을 때에만 엔테카비어에 대한 감수성이 현저히 감소한다.²⁸⁸

이전에 뉴클레오시드 유사체 치료를 받지 않았던 HBeAg 양성 및 음성 초치료 환자에서의 엔테카비어 내성발현율을 조사하였는데 48주, 96주, 144주, 192주, 240주, 288주째에 걸쳐 663명, 278명, 149명, 120명, 108명 및 99명의 환자로 구성된 코호트 분석 결과, 엔테카비어 내성발현율은 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년에 각각 0.2%, 0.5%, 1.2%, 1.2%, 1.2%, 1.2%로 6년 누적 내성발현율은 1.2%였는데, 이는 다른 경구용 항바이러스제와 비교하여 낮은 수치였다.²⁸⁹⁻²⁹¹ 그러나, 위의 연구결과는 다른 약제의 임상연구와는 달리 프로토콜에서 정의한 완전반응군 및 무반응군을 48주 및 96주에 제외시켜, 다른 약제보다 내성발현율이 낮게 평가되었을 가능성이 제기되어 왔다. 이후 시행된 연구들에서는 치료반응에 따라 환자를 탈락시키지 않고 지속적으로 엔테카비어 0.5 mg을 투여했던 총 66명과 222명의 환자에서 3년간 누적 내성발현율이 1.7%와 1.2%로 보고되어, 글로벌 임상연구의 낮은 내성발현율을 뒷받침할 수도 있겠다.^{292,293}

치료 용량, 기간 및 약물 상호작용

엔테카비어의 흡수는 음식물에 의하여 영향을 받으므로 1일 1회 공복 시(식사 2시간 후 또는 최소 2시간 전) 경구로 투여한다. 신기능이 정상인 초치료 환자는 1일 0.5 mg을 사용하고 신기능이 저하된 경우는 감량 투여한다.^{294,295}

라미부딘이나 아데포비어에 근거하여 치료 기간을 정하면 HBeAg 양성 환자는 HBeAg 혈청소실이 일어난 후 1년 이상의 추가 투여를 권고한다. HBeAg 혈청전환이 일어나지 않는 환자의 경우 약제의 사용 기간이 증가함에 따라 혈청전환율이 증가하므로 계속 사용할 것을 권고한다. 치료 종료 후 재발한 환자의 경우 재치료를 시도할 수 있다. HBeAg 음성 환자의 치료효과 유지에 관한 자료는 부족하나 48주 치료 종료 6개월 후 시행한 추적 검사의 48%에서 치료반응이 유지되고 있으므로 반수가 넘는 환자들은 치료 종료 1년 이내에 재발할 것으로 예상된다.¹⁵⁸ 그러므로 이 환자들에게 1년 이상 계속 사용할 것을 권고하며, 향후 적정 치료 기간에 대한 추가 연구가 필요하다.

라미부딘을 사용했던 환자들에게 엔테카비어 사용시 라미부딘 내성이 발생하지 않아도 엔테카비어 내성이 증가한다는 보고도 있는데 라미부딘을 복용했던 233명과 복용하지 않았던 142명을 비교한 국내 후향적 연구에서 48개월째 엔테카비어 내성 발생률이 라미부딘 복용군에서 의미 있게 높았다(8.0% vs. <1.0%, $p < 0.001$). 따라서 라미부딘을 복용했던 환자들에게 엔테카비어로 약제를 변경할 경우 라미부딘 내성이 발생하지 않았더라도 엔테카비어 내성에 대한 주의가 필요하다.²⁹⁶

엔테카비어는 CYP450 효소계의 기질이나 저해제, 유도제가 아니므로 CYP450 효소계에 의해 대사되거나 이를 저해 또는 유도하는 약물과의 병용에 영향을 받지 않을 것으로 보인다. 주로 신장으로 배설되기 때문에, 신기능을 감소시키거나 능동적인 세뇨관 분비에 경쟁적인 약물과의 병용투여는 이들 약물의 혈중농도를 상승시킬 수 있으나 아직 이들 약물과의 상호작용에 대한 자료는 없다.²⁹⁷ 라미부딘, 아데포비어 및 테노포비어와 병용시 유의한 약물 상호작용을 초래하지 않으며, 스타부딘(stavudine), 디다노신(didanosine), 아바카비어(abacavir) 및 지도부딘과 같은 약제의 HIV 치료효과에 영향을 주지 않는다.²⁹⁸ 사이클로스포린이나 타크로리무스 치료를 받고 있는 HBV 감염 간이식 수여자료를 대상으로 한 소규모의 예비연구에 의하면 엔테카비어 노출량은 정상 신기능을 가진 건강한 피험자와 비교할 때 약 2배였다.²⁹⁷ 그러므로 이 약

과 사이클로스포린 또는 타크로리무스와 같이 신기능에 영향을 미칠 수 있는 면역 억제제를 투여 중인 간이식 수여자는 신기능을 주의하여 관찰해야 한다. 임신부에 대해 잘 고안된 연구는 아직 없다(pregnancy category C).²⁹⁷

부작용 및 안전성

엔테카비어의 부작용은 라미부딘과 유사하고, 서로 다른 지역, 연령, 성별 및 인종 사이에서도 유사하였다.^{154,158,279} 엔테카비어의 2상, 3상 임상 연구 후 계속해서 치료 중인 1,051명을 대상으로 한 연구결과를 보면(ETV-901) AST, ALT 상승(8%), 두통(6%), 피로(4%), 오심(2%), 현기증(2%) 등이 가장 흔한 부작용들이었다. 그러나 대부분이 경하거나 중등도 정도였으며 부작용으로 엔테카비어를 중단한 환자는 1%였다.²⁹⁹ 마우스에서는 사람의 최대 용량의 약 40배 농도로 엔테카비어를 투여하였을 때 폐 선종 및 폐암 발생이 증가하였다.²⁹⁷ 폐암 발생 전 관찰된 폐세포 증식(pneumocyte proliferation)은, 엔테카비어를 투여 받은 쥐(rat), 개, 또는 원숭이에서는 관찰되지 않아, 마우스에서 관찰된 폐 종양은 종 특이적인 것으로 보고되었다. 마우스의 발암성 실험 결과가 사람에게서 얼마나 예측적일 수 있는가에 대해서는 알려져 있지 않으며, 현재까지의 임상연구에서 엔테카비어를 투여받은 환자와 라미부딘을 투여받은 환자들 사이에 간세포암종과 다른 신생물의 발생빈도 차이는 없었다.²⁹⁷ 향후 이에 대해 장기간 지속적인 관찰이 필요할 것으로 보이나 최근 발표된 8년까지 추적 관찰한 연구 결과를 보면 엔테카비어 복용으로 인한 다른 암의 발생률은 증가하지 않았다.²⁹⁹

젖산혈증(lactic acidosis)은 뉴클레오시드 유사체를 장기간 사용했을 때 미토콘드리아 손상으로 발생한다.³⁰⁰ 비대상성 간경변증 환자(CTP score ≥ 7)를 대상으로 엔테카비어 1 mg을 투여한 임상연구(ETV-048)에서는, 엔테카비어 투여군 102명 중 1명에서(<1%) 투약 1,293일째에 Grade 2 젖산혈증이 발생하였으며, 별다른 처치 없이 엔테카비어 치료를 지속하는 가운데 회복되었다.¹⁹⁵ Lange 등³⁰¹은 엔테카비어를 투여 받은 간경변증 환자 16명 중 5명에서 젖산혈증이 발생된 사례를 보고하였는데, 모두가 젖산혈증 발생 전 MELD 점수가 22점에서 38점 사이였다. 따라서, 치료 전 간기능이 나쁜 환자에게 엔테카비어를 투약할 때는 젖산혈증에 대한 주의가 필요하다.

엔테카비어는 라미부딘 내성 환자에서는 초치료 환자보다 치료반응률이 낮고 내성 발현율의 빈도도 높아 현재 사용되지 않고 있다. 초치료 환자에게 사용시에는 장기간

에 걸친 조직 소견의 호전 및 항바이러스 효과가 우수하며 내성발현율도 낮아 테노포비어와 함께 우선적으로 권고된다.

테노포비어

테노포비어의 전구약물인 tenofovir disoproxil fumarate는 HIV와 HBV 치료제로 승인된 경구용 항바이러스제이다.³⁰² 테노포비어는 세포내 인산화 효소에 의해 연속적으로 인산화되어 tenofovir diphosphate로 활성화된 후, HBV 중합효소에 의해 내인성 뉴클레오티드인 deoxyadenosine 5'-triphosphate(dATP)와 경쟁적으로 복제중인 신생 HBV DNA로 유입된다. 내인성 뉴클레오티드 대신 유입된 테노포비어는 DNA 염기사슬의 연장에 필수적인 3'-OH기가 없는 뉴클레오티드 유사체이므로 중합합성의 종결을 유도하고 바이러스 복제를 억제한다.³⁰³ 이러한 작용 기전은 또 다른 뉴클레오티드 계열 유사체인 아데포비어와 매우 비슷하지만, 테노포비어의 항바이러스 효능은 아데포비어에 비해 훨씬 강력하다. 그 이유는 아데포비어의 경우 신독성 발생을 줄이기 위해 제한된 용량(10 mg)을 사용하는 반면, 테노포비어는 신독성이 적어 상대적으로 고용량인 300 mg로 치료할 수 있는 점과 관련 있다.³⁰⁴ 또한 테노포비어가 아데포비어보다 HBV 중합효소에 대한 결합 친화력(binding affinity)이 높다는 점도 테노포비어의 강력한 효능과 관련이 있을 것으로 추정한다.³⁰⁵

치료효과

1. HBeAg 양성 만성 B형간염

HBeAg 양성 만성간염 환자를 대상으로 테노포비어(176명, 300 mg/일) 48주 치료의 유효성과 안정성을 아데포비어(90명, 100 mg/일)와 비교 평가한 3상 임상연구에서 치료-의도 피험자군(intention-to-treat analysis)으로 분석한 혈청 HBV DNA 불검출률(<69 IU/mL, 76% vs. 13%, $p < 0.001$), 성실-복용 피험자군(on-treatment analysis)으로 분석한 혈청 HBV DNA 불검출률(83% vs. 14%, $p < 0.001$), ALT 정상화율(68% vs. 54%, $p = 0.03$), 그리고 HBsAg 혈청소실률(3.2% vs. 0%, $p = 0.02$) 등에서 테노포비어가 아데포비어보다 우월하였다.³⁰⁶ HBeAg 혈청전환율은 두 군 간에 차이가 없었다(21% vs. 18%). 이어 테노포비어군은 계속 테노포비어로 치료하고, 아데포비어

군은 테노포비어로 교체하여 투약을 총 8년동안 지속한 공개군 연장 연구(open-label extension study)에서 치료-의도 피험자군 분석에 의한 HBV DNA 불검출률은 3년, 5년, 8년째 각각 71%, 65%, 58%였고, 성실-복용 피험자군 분석에 의한 HBV DNA 불검출률은 3년, 5년, 8년째 각각 93%, 97%, 98%였다.^{187,307-309} 성실-복용 피험자군으로 분석한 ALT 정상화율은 3년, 5년, 8년째 각각 74%, 73%, 84%였으며, 역시 성실-복용 피험자군으로 분석한 HBeAg의 혈청소실률과 혈청전환율은 3년째 34%와 26%, 5년째 49%와 40%, 8년째 47%와 31%였다. Kaplan-Meier법으로 예측한 HBsAg 혈청소실률과 HBsAg 혈청전환율은 3년째 8%와 6%, 5년째 10%와 8%, 8년째 13%와 10%으로 투약 기간이 늘어날수록 HBsAg의 혈청소실과 혈청전환은 점차 증가하는 경향을 보였다.

통제된 환자를 대상으로 연구하는 임상시험(clinical trials)과 달리 실제 의료환경에서는 환자의 연령층이 다양하고, 당뇨, 고혈압, 신기능 장애 등 동반질환이 있는 환자가 존재한다. 이러한 환자군도 포함하여 독일에서 진행된 다기관 코호트 연구에서 치료 3년째 HBV DNA 불검출률은 90%, HBeAg 혈청전환율은 23%, HBsAg 혈청소실률은 5.7%이었으며, 추적 기간 중 내성이 발생한 환자는 없었다.³¹⁰ 유럽의 다기관 코호트 연구에서도 비슷한 치료 성적을 보였으며 치료 3년째 HBV DNA 불검출률은 86%, HBeAg 혈청전환율은 36%, 그리고 HBsAg 혈청 전환율은 13%로 보고하였다.³¹¹ 국내 단일기관에서 진행한 코호트 연구에서 테노포비어 1년 치료의 HBV DNA 불검출률은 71.6%, ALT 정상화율은 89.7%였으며, HBeAg 혈청소실률과 혈청전환율은 각각 9.8%, 7.8%였다.³¹²

2. HBeAg 음성 만성 B형간염

HBeAg 음성 만성간염 환자를 대상으로 테노포비어(250명) 48주 치료의 유효성과 안정성을 아데포비어(125명)와 비교 평가한 3상 임상연구에서 치료-의도 피험자군으로 분석한 혈청 HBV DNA 불검출률(93% vs. 63%, $p < 0.001$)과 성실-복용 피험자군으로 분석한 혈청 HBV DNA 불검출률(97% vs. 68%, $p < 0.001$)은 모두 테노포비어가 아데포비어보다 우월하였다.³⁰⁶ 하지만 ALT 정상화율(76% vs. 77%)은 두 군 간에 차이를 보이지 않았으며, HBsAg 혈청소실과 혈청전환은 두 군 모두에서 발생하지 않았다(0% vs. 0%). 이어 테노포비어군은 계속 치료하고, 아데포비어군은 테노포비어

로 교체하여 투약을 총 8년 동안 지속한 공개군 연장 연구에서 치료-의도 피험자군 분석에 의한 HBV DNA 불검출률은 3년, 5년, 8년째 각각 87%, 83%, 75%였고, 성실-복용 피험자군 분석에 의한 HBV DNA 불검출률은 3년, 5년, 8년째 각각 99%, 99%, 99.6%였으며, ALT 정상화율은 3년, 5년, 8년째 각각 81%, 85%, 88%였다.^{187,307-309}

Kaplan-Meier법으로 예측한 HBsAg 혈청소실과 혈청전환은 3년째 각각 0%으로 발생하지 않았고, 5년째에는 1% 미만으로 발생하였고, 8년째에는 각각 1.1%와 0.7%으로 발생하여, HBeAg 음성 만성 간염의 경우 테노포비어 치료로 HBsAg의 혈청소실이나 혈청전환은 극히 일부 환자에서만 발생하는 것으로 보고하였다.

3. 대상성 간경변증

앞서 언급한 공개군 연장 연구에서 치료 5년째 간생검을 실시하여 치료 전 조직학적 소견과 비교 분석하였으며, 87% 환자에서 조직학적인 개선(섬유화증의 악화 없이 Knodell 염증괴사 점수가 2점 이상 감소)은 대상 환자의 87%에서 관찰되었으며, 섬유화 개선(Ishak 섬유증 점수가 1점 이상 감소)은 51%의 환자에서 관찰되었다.³⁰⁷ 테노포비어 치료 전부터 조직학적으로 간경변증(Ishak 섬유증 점수가 5점 또는 6점)이 진단된 환자를 대상으로 하위분석(subgroup analysis)을 하였을 때 상당수 환자에서 간경변증이 호전되었는데, 대상 환자 중 Ishak 섬유증 점수가 1점 이상 감소하는 경우는 74%였고, 2점 이상 감소한 경우는 73%였으며, Ishak 3점 이상 감소한 경우도 절반을 넘는 58%였다. 임상지표를 다변량 분석한 결과 체질량 지표(body mass index)가 낮을수록 간경변증이 호전되는 소견을 보였다.

4. 비대대상성 간경변증

비대상성 간경변증 환자(CTP 점수 7점 이상, 12점 이하)를 대상으로 테노포비어 유효성과 안정성을 평가한 2상 임상연구에서 테노포비어 단독 투여군(45명)의 치료 1년(48주)째 혈청 HBV DNA 불검출률은 70.5%, ALT 정상화율은 57%, HBeAg 혈청소실률과 전환율은 각각 21.4%, 21.4%였다.¹⁴³ CTP 점수가 2점 이상 감소하여 잔여 간기능이 호전된 환자는 25.9%였으며, CTP 점수가 2점 이상 상승하여 간기능이 악화된 환자는 발생하지 않았다. 이렇게 테노포비어 단독 치료의 효능과 관련된 지표들은

테노포비어와 엠트리시타빈(emtricitabine) 200 mg 복합제 투여군(45명)이나 엔테카비어 투여군(22명)의 치료 성과와 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았다. 약의 안전성과 관련하여 테노포비에 의한 부작용으로 치료를 중단하는 치료 실패율(tolerability failure)은 6.7%으로, 이는 테노포비어/엠트리시타빈 복합제 투여군의 4.4%, 엔테카비어 투여군의 9.1%와 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았다. 항바이러스제 투여 후 혈청 creatinine이 0.5 mg/dL 이상 상승하거나, 혈청 인(phosphorus)이 2 mg/dL로 감소하는 경우는 테노포비어 단독군 8.9%, 테노포비어/엠트리시타빈 혼합제 투여군 6.7%, 엔테카비어 투여군 4.5%으로 세 군 간에 차이를 보이지 않았다. 약제와 관련된 Grade 3 이상의 이상반응은 테노포비어 단독군에서 1명(2.2%)이 발생하였으며, 이 환자의 부작용은 복부 통증이었다. 약제 내성이나 약제와 관련된 사망은 세 군 모두에서 발생하지 않았다. 소규모의 만성간질환 급성부전(acute on chronic liver failure, ACLF) 환자를 대상으로 진행된 임상 연구에서도 테노포비어 치료는 생존율을 뚜렷하게 향상시켰다.³¹³

테노포비어를 장기간 치료받은 환자의 간세포암종 발생률과 항바이러스제 치료를 받지 않는 비치료군의 간세포암종 발생률을 비교하기 위해 '간세포암종 발생 위험 예측 모델'인 risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B)에 대입하여 분석한 결과 테노포비어를 장기적으로 치료받은 환자의 간세포암종 발생률은 비치료군의 간세포암종 예측 발생률과 비교하여 치료 시작 5년 이후부터 간세포암종 발생이 유의하게 줄기 시작하여, 치료 6년째 테노포비어 치료군의 간세포암종의 표준화 발생률(standardized incidence ratio)은 항바이러스제 치료를 받지 않는 환자군에 비해 50% (95% 신뢰구간 0.294-0.837)가 줄었다.³¹⁴

치료반응 유지 및 예측 인자

HBeAg 양성 환자에서 5년간의 테노포비어 치료에 대한 HBsAg 소실의 치료 전 예측 인자로는 백인, 감염기간이 4년 이하인 경우, 유전자형이 A 또는 D형인 경우이며, 치료 중 예측 인자로는 24주 치료 기간에 HBsAg 정량치가 1 log₁₀ IU/mL 이상 감소하는 경우이다.³¹⁵ 아시아인의 경우 치료 전 바이러스량이 높은 경우(HBV DNA ≥9 log₁₀ copies/mL), 바이러스 불검출률에 도달하는 시간이 오래 걸리는 경향이 있었다.³¹⁶

약제내성

테노포비어를 장기간 투여한 공개군 연장 연구에서 총 8년간의 치료 기간 동안 테노포비어의 내성 변이는 발생하지 않았다(0%).³⁰⁸ 또한, 실제 의료환경의 코호트 연구에서도 바이러스 돌파현상이나 내성이 발생한 환자는 없었다.³¹⁰⁻³¹² 현재까지 테노포비어의 내성과 관련된 바이러스 변이는 rtA194T 변이로 라미부딘 복용력이 있는 HIV와 HBV 중복 감염 환자에서 처음 보고되었으며,³¹⁷ 만성 B형간염으로 테노포비어를 초치료로 사용한 경우 rtA194T 변이가 발생한 예는 없었다.^{317,318} *In vitro* 연구에서 rtA194T 변이가 라미부딘 내성인 rtL180M, rtM204V 변이와 동시에 존재하는 경우 테노포비어에 대한 약제 감수성을 저하시키지만, 바이러스의 복제능도 현격히 저하되어 있어 임상적 의미는 미미할 것으로 추정한다.³¹⁹ 다만 rtA194T 변이가 PC 또는 BCP 변이와 동시에 존재할 때, 즉 임상적으로 HBeAg 음성 만성간염의 경우 바이러스 복제능이 회복된다고 알려져 있다.³¹⁹ 하지만, 이후 실험실 연구에서 rtA194T 변이는 야생형(wild type)에 비해 바이러스 복제능이 여전히 저하되어 있어 임상적 의미는 미미할 것으로 추정한다.³²⁰ 테노포비어는 아테포비어의 내성 변이(rtN236T, rtA181T/V)와 교차내성을 가지고 있으며, *in vitro* 약제 감수성 검사에서 이들 변이 바이러스는 테노포비어의 약제 감수성을 저하시킨다.³²¹ 하지만 실제 임상 연구 결과에서 테노포비어를 초치료로 사용하는 경우 아테포비어 내성 변이의 발생은 극히 드물며, 또한 이들 변이가 발생하더라도 테노포비어를 지속적으로 투여하면 결국 바이러스가 효과적으로 억제된다.³⁰⁹ 따라서 결과적으로 항바이러스제 치료를 받은 적이 없는 환자에서 테노포비어를 초치료로 사용하는 경우 rtA194T, rtN236T, rtA181T/V 등의 변이 바이러스가 미치는 영향은 미미할 것으로 추정하나 추가적인 연구와 임상자료의 축적이 필요하다.

치료 용량, 기간 및 약물상호작용

만성 B형간염 환자에서 권고되는 테노포비어의 치료 용량은 일일 300 mg (구성 성분 중 푸마르산을 제외한 테노포비어 디소프록실의 용량을 기준으로 245 mg)이며 테노포비어의 적정 유지 기간에 대해서는 확립되지 않았다. 테노포비어는 약물 대사 효소인 CYP450과 임상적으로 유효한 상호작용이 없어 약물간 상호 작용의 위험성은

낮으며, 신장으로 대사되는 특성 때문에 신세뇨관으로 배설되는 약물을 같이 사용할 경우 테노포비어의 혈청 농도를 증가시키거나, 또는 다른 약물의 농도를 높일 수 있다.^{302,303} 신기능이 저하된 환자가 테노포비어를 복용하는 경우 사구체여과율에 따라 복용 간격을 조절해야 한다. 하지만, 간기능이 저하된 환자에서 테노포비어의 용량 조절은 특별히 필요하지 않다.

부작용 및 안전성

테노포비어는 HIV 치료제로 2001년부터 승인된 약제이기 때문에 HIV 환자에서 테노포비어의 안전성 연구는 충분히 축적되어 있으며, 이들 환자에서 부작용 사례로는 미토콘드리아 손상, 근위 신세관 손상(proximal renal tubular damage), 골연화증(osteomalacia) 등이 있다.³²² 테노포비어 치료 중 미토콘드리아 손상이 발생하면 젓산혈증, 지방 재분포 증후군, 지방간, 급성 췌장염, 근염, 말초 신경염 등의 임상 증상을 유발한다. 하지만 현재까지 이들 부작용이 테노포비어 단독 치료에서 발생한 예는 매우 드물다.³²³ 테노포비어에 의해 근위 신세관이 손상되면 중탄산염, 요산, 인산염, 칼륨, 아미노산, 포도당 등이 근위 세뇨관을 통해 과다하게 배설되며, 따라서 산혈증, 저요산혈증, 저인산혈증, 저칼륨혈증, 신성 당뇨, 아미노산뇨 등이 발생하며 이를 Fanconi 증후군이라 한다. 심한 경우 저인산혈증으로 골형성 기질이 감소하게 되면 골통증을 동반한 골연화증이 발생하는데, 테노포비어 단독 치료로 이러한 부작용이 발생한 사례는 매우 드물다.³²⁴ 하지만 골통증은 발생하지는 않더라도 인산노증이 지속되면 저인산혈증이 발생하지 않도록 보상작용으로 골흡수가 발생하여 점차 골소실이 진행될 수 있으며, 따라서 저인산혈증 없이도 골감소(osteopenia)나 골다공증(osteoporosis)이 발생할 수 있다.³²⁵ 다만 현재까지 임상 연구에서 테노포비어 단독 치료가 골감소나 골다공증 유발에 직접 관여한다는 증거를 제시한 연구 결과는 없으며, 임상적으로도 테노포비어로 인해 발생한 병적 골절의 예는 극히 드물다.^{307,308} 아테포비어에 비해 신기능에 미치는 영향은 적지만, 이론적으로 테노포비어는 근위 신세관뿐 아니라 사구체 여과를 통해서도 배설되므로 신기능 저하를 동반한 신독성이 발생할 수 있다.³²⁶ 현재까지 임상 결과에서 테노포비어 치료 도중 신기능 저하 발생은 다른 항바이러스제로 치료한 경우와 유의한 차이를 보이지 않았다. 테노포비어 1년 투여 기간 동안 발생한 이상 반응은 두통(발생률 13%), 비인두염(10%), 오심(9%), 피로(8%), 상

복부통(7%), 요통(7%), 설사(7%), 어지러움증(6%) 등이며, 이중 오심을 제외한 대부분의 이상 반응은 아데포비어 투여군과 차이를 보이지 않았다. 약물과 관련된 심각한 이상 반응은 ALT의 상승(1%), 혈소판 감소증(<1%)이 보고되었고, 테노포비어 부작용으로 투약을 중단하는 경우는 1%였다.^{307,308} 총 8년 동안 테노포비어를 투여한 임상 결과에서 약제 부작용으로 인해 투약을 중단한 경우는 2.2%였고, 약제와 관련된 심각한 이상 반응의 발생 빈도는 1%였다.^{307,308} 신기능 저하(혈청 크레아티닌 상승이 0.5 mg/dL 이상, 또는 혈청 인산염이 2 mg/dL 미만으로 감소, 또는 사구체여과율이 50 mL/min 미만인 경우)가 발생한 환자는 3.4%였으며, 이 중 약 절반 정도의 환자는 치료 전 고혈압, 당뇨, 신장 질환, 신결석, 60세 이상의 고령 등 고위험군이었다. 골밀도 검사에서 정상에서 골감소로 악화되었거나, 골감소에서 골다공증으로 악화된 환자의 비율은 대략 1-3% 정도였지만, 한편 골감소에서 정상으로 호전되었거나, 골다공증에서 골감소로 호전된 환자의 비율도 대략 비슷하게 존재하여 골대사에 미치는 영향은 크지 않았다. 다만, 테노포비어의 부작용을 감시하기 위해 혈청 크레아티닌, 혈청 인산염, 골밀도 검사 등을 고려할 수 있다. 비록 부작용 발생 빈도는 적지만 만성 B형간염 치료를 위해 테노포비어 300 mg을 장기간 투여해야 하며, 이를 보완하기 위해 약제의 생체이용률(bioavailability)을 높여 상대적으로 적은 용량으로도 간세포에 고농도로 유지할 수 있는 약제에 대한 임상 연구가 진행 중이다.³²⁷

테노포비어는 미국 FDA 임신부 투여안정성 등급 B 약제로 임신 중 비교적 안전한 약제이다.^{328,329} 약물에 대한 산모 및 신생아 안정성을 평가하는 자발적 등록 국제 코호트 임상 연구에서 임신 1기, 2기부터 지속적으로 테노포비어를 복용한 임신부(주로 HIV 환자)에게 출생한 신생아의 선천성 결함 발생률은 각각 2.3%, 2.2%로 항바이러스제를 투여받지 않는 산모로부터 출생한 신생아의 선천성 결함 발생률인 약 3%와 통계적인 차이를 보이지 않았다.³³⁰ 최근 연구에서 바이러스량이 많은 임신부(HBV DNA >7 log₁₀ IU/mL)에게 임신 32주부터 테노포비어를 투여한 경우 항바이러스제를 복용하지 않은 임신부에 비해 신생아의 선천성 결함 발생률은 차이가 없는 반면, B형간염의 주산기감염률은 유의하게 낮추었다(2% vs. 20%, $p=0.03$).³³¹

테노포비어를 초치료 환자에서 사용하는 경우 항바이러스 효과가 우수하며 내성이 발생하지 않고, 장기간 사용하는 경우 조직학적인 개선 효과를 기대할 수 있다. 또한 5년 이상 사용하는 경우 간세포암종의 발생 비율을 줄일 수 있을 것으로 예측한다. 또

한 테노포비어는 임신부 투여안정성 등급 B로서 산모에서 항바이러스제 치료가 필요한 경우 가장 우선적으로 선택되는 약제이다. 또한 HIV 치료 때와 달리 HBV 치료 목적으로 단독 사용하는 경우 신기능이나 골대사에 미치는 영향을 매우 적을 것으로 추정한다. 하지만 장기적으로 치료해야 한다는 점을 고려하면 정기적인 경과 관찰이 필요할 수 있다.

페그인터페론 알파

인터페론 알파(interferon α)는 1970년대 이후 만성 B형간염의 치료제에 효능이 입증된 최초의 약제로 항바이러스 효과, 항증식 효과 및 면역 조절기능이 있는 약제이다. 페그인터페론 알파(pegylated interferon α)는 기존의 인터페론 알파에 polyethylene glycol (PEG) 분자가 결합된 것으로 반감기가 길어서 투여 횟수가 주 1회로 줄어 사용이 수월하며, 치료효과는 기존의 인터페론 알파에 비해 높아졌다.^{332,333} 현재 만성 B형간염의 치료제로 두 종류의 페그인터페론 알파가 사용되고 있는데, 40 kDa의 PEG가 결합된 것이 페그인터페론 알파 2a이며, 12 kDa의 PEG가 결합된 것이 페그인터페론 알파 2b이다.

치료 효과

1. HBeAg 양성 만성 B형간염

HBeAg 양성 만성 B형간염 환자를 대상으로 24주간 페그인터페론 알파 2a와 인터페론 알파 2a를 비교한 2상 연구에서 이 연구의 평가 기준인 혼합 반응률(HBeAg 소실, ALT 정상화, HBV DNA 500,000 copies/mL 미만)은 페그인터페론 알파 2a가 인터페론 알파에 비해 우수하였다(24% vs. 12%, $p=0.036$).^{332,333} HBeAg 양성 환자 814명을 대상으로 48주간 페그인터페론 알파 2a 180 μ g 단독투여군, 페그인터페론 알파 2a와 라미부딘 100 mg의 병합투여군, 그리고 라미부딘 단독투여군을 비교 평가한 3상 연구에서 이 연구의 일차 유효성 평가 변수인 치료 종료 후 6개월 시점의 HBeAg 혈청전환율은 각각 32%, 27%, 19%였으며, 바이러스 반응률(HBV DNA <100,000 copies/mL)은 각각 32%, 34%, 22%였다.³³⁴ 이차 유효성 평가 변수인 지속적인 바이러스 불검출률(HBV DNA <400 copies/mL)은 각각 14%, 14%, 5%로 페그인터페론

알파 2a 단독 또는 라미부딘 병합 투여군이 라미부딘 단독 투여군에 비해 유의하게 우수한 성적을 보였다. HBsAg 혈청전환율은 각각 3.0%, 3.0%, 0%였다. HBeAg 양성 환자 307명을 대상으로 52주간의 페그인터페론 알파 2b 100 µg과 라미부딘 100 mg 병합 투여군, 그리고 페그인터페론 알파 2b 단독 투여군을 비교한 연구에서 치료 종료 후 6개월 시점의 HBeAg 소실률은 35%, 36%였고, HBeAg 혈청전환율은 각각 29%, 29%였다.³³⁵ 바이러스 반응률(HBV DNA < 200,000 copies/mL)은 32%, 27%였고, 바이러스 불검출률(HBV DNA < 400 copies/mL)은 각각 9%, 7%였다. HBsAg 혈청전환율은 각각 7%, 5%였다.

2. HBeAg 음성 만성 B형간염

HBeAg 음성 만성 B형간염 환자를 대상으로 48주간 페그인터페론 알파 2a 180 µg 단독투여군, 페그인터페론 알파 2a 와 라미부딘 100 mg의 병합투여군, 그리고 라미부딘 단독투여군을 비교 평가한 연구에서 이 연구의 일차 유효성 평가 변수인 치료 종료 후 6개월 시점의 ALT 정상화율은 각각 59%, 60%, 44%였으며, 바이러스 반응률(HBV DNA < 20,000 copies/mL)은 각각 43%, 44%, 29%였다.³³⁶ 이차 유효성 평가 변수인 지속적인 바이러스 불검출률(HBV DNA < 400 copies/mL)은 각각 19%, 20%, 7%로 페그인터페론 알파 2a 단독 또는 라미부딘 병합 투여군이 라미부딘 단독 투여군에 비해 유의하게 우수한 성적을 보였다. HBsAg 혈청소실률은 4.0%, 2.8%, 0%였고, 혈청전환율은 각각 2.8%, 1.7%, 0%였다. 유전자형이 D인 HBeAg 음성 환자를 대상으로 페그인터페론 알파 2a를 96주간 투여한 연구 결과에서 치료 종료 후 1년 시점의 바이러스 반응률(HBV DNA < 2,000 IU/mL)은 28.8%로 48주 치료군의 11.8%에 비해 유의하게 높았으며, HBsAg 소실률은 5.8%로 48주 치료군의 0%에 비해 높은 경향을 보였다.³³⁷ HBeAg 음성 만성 B형간염 환자를 대상으로 페그인터페론 알파 2b의 전향적 연구 결과는 없다.

3. 대상성 간경변증

HBeAg 양성 환자에서 52주간의 페그인터페론 알파 2b 단독 또는 라미부딘 병합 치료를 한 70명의 대상성 간경변증(Ishak 섬유화 점수 4-6점) 환자를 간경변증이 없

는 169명의 만성간염 환자와 비교하였을 때 이 연구의 평가 지표인 혼합 반응률(HBeAg 혈청 전환과 HBV DNA의 10,000 copies/mL 미만)은 간경변증 환자에서 유의하게 좋은 치료 성적을 나타냈다(25% vs. 12%, $p=0.02$).¹⁸⁵ Ishak 섬유화 점수가 1점 이상 호전된 환자도 간경변증 환자가 간경변증이 없는 만성간염 환자에 비해 통계적으로 유의하게 많았다(66% vs. 26%, $p<0.001$). 혈소판 감소증, 피로감 등의 발생 빈도는 간경변증 환자에서 유의하게 높았지만, 약물 용량 조절이나 치료 중단 발생 빈도는 대상성 간경변증군과 단순 만성간염군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

4. 비대상성 간경변증

비대상성 간경변증 환자에서 페그인터페론 알파 치료는 감염 및 간기능 상실로 인한 사망이 초래될 수 있어 금기이다.

치료반응 유지 및 예측인자

HBeAg 양성 환자에서 HBeAg 혈청전환을 기대할 수 있는 치료 전 예측 인자로는 치료 전 혈청바이러스량이 적은 경우, 유전자형이 A형인 경우, PC 또는 BCP 돌연변이가 존재하는 경우가 좋은 치료 성적을 보였다.³³⁸ 치료 전 HBsAg 정량치는 치료 성적과 상관 관계가 없었다. 치료 중 예측 인자로는 치료 12주째 HBsAg 정량 검사에서 1,500 IU/mL로 감소하는 경우이다. 24주간의 페그인터페론 알파 치료에도 불구하고 HBsAg 정량 검사에서 20,000 IU/mL를 초과하는 경우 치료 실패율은 99%에 달하며, 따라서 치료 중단을 고려해야 한다.

일반적으로 HBeAg 음성 환자의 경우 치료 전 혈청 바이러스량이 적은 경우, ALT가 높은 경우, 젊은 연령, 여성 등에서 페그인터페론 알파 치료 성적이 좋은 것으로 알려져 있다.³³⁹ 하지만, HBeAg 음성 환자의 경우 혈청 바이러스량과 ALT치의 변동이 흔하게 발생하므로 이 점을 고려하여야 한다. 치료 중 예측 인자로는 치료 12주째 HBV DNA가 2 log₁₀ IU/L 이상 감소하는 경우, 치료 12주째 HBsAg 정량치가 10% 이상 감소하는 경우 양호한 치료 성적과 관련이 있다. 아시아에서 IL28B 다양성의 경우 B형간염에서는 인터페론의 치료 성적과 관련이 없는 것으로 보고되고 있다.³⁴⁰

치료 용량, 기간 및 약물 상호작용

페그인터페론 알파 2a에 결합되어 있는 40 kD의 PEG 경우 분자량이 커서 조직으로 침투가 적고, 주로 혈액에 높은 농도로 일정하게 분포한다. 따라서 혈액이 많은 간, 신장 등의 장기에 높게 존재하므로 체중에 따라 용량 조절이 필요 없다. 이와 달리, 페그인터페론 알파 2b에 결합되어 있는 12 kD의 PEG는 분자량이 적어 조직 내로 침투가 높고, 혈액 분포가 많은 간, 신장 등의 장기에 상대적으로 낮게 유지될 수 있어 체중에 따라 용량 조절이 필요하다. 544명의 HBeAg 양성 만성 B형간염 환자를 대상으로 페그인터페론 알파 2a의 치료 용량과 치료 기간을 달리하여 4개의 군(90 ug/24주, 180 ug/24주, 90 ug/48주, 180 ug/48주)으로 나누어 치료한 결과 치료 종료 후 6개월 시점의 HBeAg 혈청소실률은 각각 12.8%, 22.9%, 26.5%, 36.2%이며, HBeAg 혈청전환율은 14.1%, 22.9%, 25.8%, 36.2%이고, 바이러스 반응률(HBV DNA < 2,000 IU/mL)은 11.3%, 11.4%, 22.7%, 30.0%였다. ALT 정상화율은 30.3%, 30.7%, 43.2%, 52.3%였다.³⁴¹ 혼합 반응률(HBeAg 혈청전환, HBV DNA < 2,000 IU/mL, ALT 정상화)은 각각 5.6%, 9.3%, 11.4%, 23.9%로 48주간의 주 180ug 용량 치료가 가장 적절한 치료 용량으로 평가되었다.

부작용 및 안전성

인터페론 및 페그인터페론 알파 치료의 부작용은 비슷하며 초기 부작용으로 발열, 오한, 전신무력감, 식욕부진, 오심 및 근육통이 있으며, 이러한 증상은 거의 모든 환자에서 투여 용량에 비례하여 나타나는데 치료 초기에 가장 심하며 일반적으로 치료를 중단하면 사라진다. 장기 투여로 인한 부작용으로는 피로감, 오심, 경한 발열, 근육통, 복통, 두통, 우울, 불안, 골수기능 감소 및 자가면역질환의 발생 등이 있다. 약 3-10%에서는 심한 피로감, 간염의 급격한 악화, 급성 세균감염, 심한 우울이나 불안, 정신증 등의 심한 부작용으로 치료를 중단하는 경우도 있다.^{334,336}

치료 모니터링

항바이러스 치료 전 모니터링

만성 B형간염 환자의 진단 및 초기 평가 후에 항바이러스 치료의 적응증이 될 때까지 혈청 HBV DNA, ALT, HBeAg, anti-HBe 검사를 정기적으로 시행한다.^{35,168,342,343} 우리나라는 거의 대부분이 HBV 유전자형 C형으로 알려져 있어 HBV 유전자형 검사는 추천하지 않는다.^{344,345}

항바이러스 치료 전 또는 치료 중 HBsAg 정량검사는 치료 반응을 예측하는데 도움이 된다.³⁴⁶⁻³⁴⁹ HBsAg은 핵내 covalently closed circular DNA (cccDNA) 및 게놈(genome)에 통합되어 있는 HBV DNA 염기서열의 전사 및 번역과정에 의하여 생성되며, 감염성 비리온의 표면에서만 아니라 구형 및 선상구조의 비감염성 입자에서도 발견된다. 혈청 HBsAg 정량치는 간세포 내의 cccDNA량과 상관관계를 보이며, 표준화된 HBsAg 정량검사법이 도입되어 만성 B형간염의 임상 진료에 도움을 주고 있다.^{350,351} HBsAg 정량치는 면역관용기(4.5-5.0 log₁₀ IU/mL)에 가장 높고, 만성 B형간염 활동기(3.0-4.5 log₁₀ IU/mL)에 감소하기 시작하며, HBeAg 혈청전환 이후 점진적으로 감소한다. 만성 B형간염 비활동기(1.5-3.0 log₁₀ IU/mL)에 가장 낮은 값을 나타내며, HBeAg 음성 만성간염 시기(2.5-4.0 log₁₀ IU/mL)에 다시 증가한다고 알려져 있다.³⁵²⁻³⁵⁴ 또한 장기간의 라미부딘 치료에서 치료 전 HBsAg 정량치가 낮고, 치료 중 HBsAg의 감소 정도가 높을수록 HBsAg 혈청전환 가능성이 높음을 예측할 수 있었으며, 엔테카비어나 페그인터페론 알파 치료 후 HBsAg 정량치의 감소와 HBV DNA 감소 사이에 상관관계를 보였다는 보고가 있다.^{349,355,356}

「권고사항」

1. 만성 B형간염 (HBeAg 양성 또는 음성)
 - (1) AST/ALT가 정상인 경우에는 간기능 검사 및 real-time PCR법에 의한 혈청 HBV DNA를 2-6개월, HBeAg와 anti-HBe를 6-12개월 간격으로 검사할 것을 고려할 수 있다. (C1)
 - (2) AST/ALT가 비정상인 경우에는 간기능 검사를 1-3개월, HBeAg, anti-HBe와 real-time PCR법에 의한 혈청 HBV DNA를 2-6개월 간격으로 검사할 것을 고려할 수 있다. (C1)
2. 대상성 간경변증

간기능 검사를 2-6개월, HBeAg, anti-HBe와 real-time PCR법에 의한 혈청 HBV DNA를 2-6개월 간격으로 검사할 것을 고려할 수 있다. (C1)
3. 비대대상성 간경변증

간기능 검사를 1-3개월, HBeAg, anti-HBe와 real-time PCR법에 의한 혈청 HBV DNA를 2-6개월 간격으로 검사할 것을 고려할 수 있다. (C1)

항바이러스 치료 중 모니터링

1. 경구용 항바이러스제

순응도 문제없이 6개월 이상 경구용 항바이러스제를 투여하였지만 혈청 HBV DNA가 2 log₁₀ IU/mL 이상 감소하지 않은 경우는 일차 무반응(primary non-response)으로 생각하여 약물의 변경 또는 추가를 고려해야 한다. 치료 중 혈청 HBV DNA는 바이러스 반응을 확인하기 위해서 1-3개월마다 측정해야 하며 바이러스 반응이 나타난 이후에는 3-6개월마다 측정한다. 혈청 HBV DNA는 real-time PCR법으로 검출되지 않는 범위(10-15 IU/mL 이하)까지 감소해야 약제 내성 발생을 방지할 수 있다. 따라서 치료 실패를 확인하기 위해서 혈청 HBV DNA의 모니터링은 중요하다.

HBsAg 정량치는 페그인터페론 알파로 치료하는 경우보다 경구용 항바이러스제로 치료할 경우 감소 정도가 현저히 낮은 것으로 보고되고 있다.^{357,358} 하지만, 치료 시작 시점에서 HBsAg 정량치가 낮았거나, 24주 치료 후 HBsAg 정량치가 빨리 감소하는 것은 지속바이러스 반응의 좋은 예측 인자로 생각된다.³⁵⁹⁻³⁶¹ 10년 이상 라미부딘 치료를 받은 환자들의 HBsAg 정량치를 분석한 결과, 치료 시작 시점에서 HBsAg < 1,000 IU/mL인 경우와, HBsAg 정량치의 감소가 > 0.166 log₁₀ IU/mL/year인 경우가 각각

HBsAg 혈청 전환과 관련 있어 경구용 항바이러스제 치료 모니터링에 있어서도 HBsAg 정량 검사는 도움이 될 것으로 생각된다.³⁴⁹ 경구용 항바이러스제를 사용하고 있는 동안 바이러스 돌파(virologic breakthrough)가 나타나면 환자의 약물에 대한 순응도 확인 및 약물에 대한 내성검사를 시행하고 그에 따른 구제요법 등이 고려되어야 한다.³⁶²⁻³⁶⁶

경구용 항바이러스제는 대부분 신장으로 배설된다. 따라서 신장 기능이 감소되어 있는 환자에서는 용량 조절이 필요하며(Table 5),³⁵ 특히 아데포비어 또는 테노포비어를 투여 받는 경우에는 정기적인 신장기능의 평가가 필요하다. 그밖에 HIV 환자에서 테노포비어 투여시 골밀도 감소가 드물게 보고되어 있으나 테노포비어 단독으로 투여하는 환자에서는 일관된 보고가 없다.^{307,367,368} 엔테카비어의 암 발생에 미치는 영향은 장기 연구가 진행 중이다. 텔비부딘에서 CK 상승이 관찰될 수 있으므로 CK 모니터링이 권장되나, 근염은 거의 보고되지 않았다.^{220,221,231,232} 클레부딘을 투여 받는 환자에서는 CK 상승과 근병증 발생이 보고되므로, 관련증상 확인과 CK 모니터링이 필요하다.²⁵¹⁻²⁵³

2. 페그인터페론 알파(pegylated interferon alpha)

페그인터페론 알파로 치료하는 경우 혈중 complete blood count (CBC) 및 ALT치를 매월 측정한다. 혈청 HBV DNA는 치료 시작 후 3-6개월에 초치료 반응(primary response)을 확인하기 위해 검사한다. 치료 반응 예측을 위해 치료 시작 전과 시작 후 12주 및 24주의 HBsAg 정량 검사를 시행한다. 페그인터페론 알파 치료 기간 동안 동반될 수 있는 합병증은 방문시 매번 모니터링한다.

1) HBeAg 양성 만성 B형간염

HBeAg과 anti-HBe을 치료 시작 후 6개월, 1년 그리고 치료 종료 6개월 후에 측정한다. 치료 종료 후에는 6-12개월 동안 관찰하여 추가 치료 여부를 확인한다. 치료 경과 중에 real-time PCR 검사법으로 혈청 HBV DNA가 불검출 되는 경우는 HBsAg 소실까지 이르게 될 가능성이 높다. HBeAg 양성 만성 간염에서 페그인터페론 알파 치료로 HBeAg의 혈청전환을 보인 후에도 장기간 추적 관찰이 필요한데, 이는 HBeAg 재양전 또는 HBeAg 음성 만성 간염의 발생 가능성이 있기 때문이다. HBsAg은 혈청

HBV DNA가 검출되지 않으며 HBeAg 혈청 전환이 된 경우에 주기적으로 측정하여 HBsAg의 소실을 확인한다. 치료 시작 후 12주 및 24주의 HBsAg 정량치는 치료 반응을 예측하는 주요한 인자이다.^{369,370} 일차 무반응(primary non-responder)인 경우(페그인터페론 알파 치료 시작 후 3개월까지 혈청 HBV DNA가 1 log₁₀ 미만으로 감소하는 경우)에는 페그인터페론 알파 치료를 중단하고 경구용 항바이러스제로 대체할 수 있다. 또한 페그인터페론 알파 치료 시작 후 24주째까지도 HBsAg 정량치가 20,000 IU/mL 이하로 감소하지 않는 경우 치료 반응이 없을 것으로 예상되어 치료 중단을 권유하는 연구도 있다.^{369,370}

2) HBeAg 음성 만성 B형간염

HBeAg 음성 만성 간염은 48주간의 치료 기간 동안 HBeAg 양성 만성 간염과 동일하게 모니터링 한다. 일반적으로 혈청 HBV DNA < 2,000 IU/mL을 보이는 바이러스 반응이 있는 경우 만성 간염의 관해(remission)와 관련이 많다.³⁷⁰ Real-time PCR 검사법으로 혈청 HBV DNA가 검출되지 않는 것이 장기간의 추적 관찰에서 HBsAg의 소실 가능성을 높이는 이상적인 지속반응으로 볼 수 있다. HBsAg은 혈청 HBV DNA가 검출되지 않으면 주기적으로 측정한다. 치료 시작 후 12주 및 24주의 HBsAg 정량치는 HBV DNA 결과와 함께 치료 반응을 예측하는 주요한 인자일 것으로 생각된다.^{356,371,372} 일부 연구에서는 치료 시작 후 12주째 HBsAg 정량치의 감소가 없으면서, HBV DNA 감소가 2 log₁₀ 미만인 경우 치료 반응이 없을 것으로 예상되어 치료 중단을 권유하고 있다.^{373,374}

「권고사항」

1. 경구용 항바이러스제 치료 중에는 간기능검사 및 real-time PCR법에 의한 혈청 HBV DNA를 1-3개월 간격으로 검사하고, HBeAg, anti-HBe는 3-6개월 간격으로 검사를 고려할 수 있다. (C1) 또한, 치료 중에 반응 예측과 종료시점 결정에 도움을 줄 수 있는 HBsAg 정량 검사를 고려할 수 있다. (C1)

2. 페그인터페론 알파 치료 중에는 CBC 및 간기능검사를 매월 측정할 것을 권장한다. 또한 real-time PCR법에 의한 혈청 HBV DNA를 1-3개월 간격으로 검사하고, HBeAg, anti-HBe는 치료 시작 후 6개월, 1년, 그리고 치료 종료 6개월 후에 측정하는 것을 고려할 수 있다. (C1) 치료 전, 치료 12주, 24주, 그리고 치료 종료 시 HBsAg 정량검사를 고려한다. (B1)
3. 완전 바이러스 반응(complete virologic reponse)이 확인된 후에는 real-time PCR법에 의한 혈청 HBV DNA를 3-6개월 사이에 측정할 수 있고, HBeAg 혈청소실이 이루어지면 2-3개월 후 재확인하는 것을 고려할 수 있다. (C1)
4. 경구용 항바이러스제 치료 중에 바이러스 돌파가 발생하면 환자의 약물 순응도 확인 및 약제내성검사를 시행해야 한다. (A1)
5. 항바이러스 치료 시 각각의 약물 부작용에 대한 모니터링이 필요하다. (A1)

항바이러스 치료 후 모니터링

항바이러스제 치료 후 치료 반응자의 경우 치료 반응이 지속되기도 하지만 일부에서는 재발하는 경우가 있다. 또한 일차 무반응자의 경우에도 간기능 악화 등에 대비하는 것이 필요하다. 따라서 치료반응 지속 및 재발 여부, 간기능 상태 등을 알아보기 위해 정기적인 추적 관찰이 필요하다.

「권고사항」

1. 항바이러스제 치료 종료 후 1년 간은 간기능검사, real-time PCR법에 의한 혈청 HBV DNA 측정을 1-3개월 간격으로 하고, HBeAg, anti-HBe는 3-6개월 간격으로 검사할 것을 고려할 수 있다. 1년이 경과한 후에는 간기능검사, real-time PCR법에 의한 혈청 HBV DNA 측정을 3-6개월 간격으로 고려할 수 있다. (C1)
2. 간세포암종의 조기발견을 위해 복부초음파검사와 혈청알파태아단백검사를 정기적으로 시행한다. (A1)

Table 5. Nucleos(t)ide analogues dosage adjustment for adult patients with altered creatinine clearance

| Creatinine clearance (mL/min) ^a | Recommended dose | |
|--|---|-------------------------------------|
| Nucleoside analogues | | |
| <i>Lamivudine</i> | | |
| ≥50 | 100 mg q 24 hrs | |
| 30-49 | 100 mg first dose, then 50 mg q 24 hrs | |
| 15-29 | 100 mg first dose, then 25 mg q 24 hrs | |
| 5-14 | 35 mg first dose, then 15 mg q 24 hrs | |
| <5 | 35 mg first dose, then 10 mg q 24 hrs | |
| <i>Telbivudine</i> | | |
| ≥50 | 600 mg q 24 hrs | |
| 30-49 | 600 mg q 48 hrs | |
| <30 (not requiring dialysis) | 600 mg q 72 hrs | |
| End-stage renal disease ^b | 600 mg q 96 hrs | |
| <i>Entecavir</i> | | |
| | NA nadve | Lamivudine refractory/ resistant |
| ≥50 | 0.5 mg q 24 hrs | 1 mg q 24 hrs |
| 30-49 | 0.25 mg q 24 hrs or 0.5 mg q 48 hrs | 0.5 mg q 24 hrs or 1 mg q 48 hrs |
| 10-29 | 0.15 mg q 24 hrs or 0.5 mg q 72 hrs | 0.3 mg q 24 hrs or 1 mg q 72 hrs |
| <10 or hemodialysis ^b or continuous ambulatory peritoneal dialysis | 0.05 mg q 24 hrs or 0.5 mg q 7 days | 0.1 mg q 24 hrs or 1 mg q 7 days |
| Nucleotide Analogues | | |
| <i>Adefovir</i> | | |
| ≥50 | 10 mg q 24 hrs | |
| 20-49 | 10 mg q 48 hrs | |
| 10-19 | 10 mg q 72 hrs | |
| <10 | No recommendation | |
| Hemodialysis ^b | 10 mg q 7 days following dialysis | |
| <i>Tenofovir</i> | | |
| ≥50 | 300 mg q 24 hrs | |
| 30-49 | 300 mg q 48 hrs | |
| 10-29 | 300 mg q 72-96 hrs | |
| <10 with dialysis ^c | 300 mg q 7 days or after a total of approximately 12 hrs of dialysis | |
| <10 without dialysis | No recommendation | |

^aCalculated using ideal (lean) body weight.

^bAdminister after hemodialysis.

^cGenerally once a weekly assuming three hemodialysis sessions a week of approximately 4 hours duration. Administer following completion of dialysis.

치료 종료

HBsAg 양성 만성 B형간염

HBsAg 양성 간염에서 가장 이상적인 치료 목표는 HBsAg의 혈청소실이지만, 일차적인 치료 목표는 HBeAg 혈청전환을 유도하는 것이다. 혈청HBV DNA가 real-time PCR 방법으로 검출되지 않는 것과 HBeAg 혈청전환은 생화학적 또는 조직학적 반응과 밀접한 연관성을 가진다. 경구용 항바이러스제 투여시에는 HBeAg 혈청 전환이 이루어지면 이후 적어도 12개월 이상 치료를 지속한 후에 중단을 고려해 볼 수 있다.³⁷⁵ 그러나 경구용 항바이러스제 투여로 유도된 HBeAg 혈청 전환 후 치료를 중단했을 때 적게는 약 40%, 많게는 약 90%의 환자에서 HBsAg 양성 또는 음성 간염이 재발했다는 보고가 있어 주의를 요한다.³⁷⁶⁻³⁷⁹ HBsAg은 HBeAg 혈청전환 후 6개월 간격으로 측정한다. HBsAg 소실은 경구용 항바이러스제로 치료했을 경우 매우 드물게 나타나지만 치료 시작 시점의 HBsAg 정량치가 매우 낮거나, 치료 중 HBsAg 정량치의 감소가 나타났던 경우가 HBsAg 소실과 관련이 있다는 보고가 있다.³⁴⁹ 페그인터페론 알파는 48주간 투여하는 것이 일반적이고 이는 이중맹검 무작위 대조군 연구에서 확인되었다.^{380,381}

HBsAg 음성 만성 B형간염

HBsAg 음성 간염에서 경구용 항바이러스제의 적절한 치료 기간은 알려져 있지 않으며 투약 중단은 임상적인 치료 반응 및 기저 간질환의 경중에 따라 개별적으로 판단되어야 한다. 경구용 항바이러스제는 HBsAg의 소실을 보일 때까지 사용하는 것을 권장한다. 하지만 혈청 HBV DNA가 6개월 이상 간격으로 3번 이상 real-time PCR 법으로 검출이 되지 않을 경우에는 약물의 투여 중단을 고려해 볼 수 있으나,¹⁶³ 중단 후에는 29.7-91%까지의 재발률이 보고되어 있음을 고려하여 주의 깊은 추적관찰을 요한다.^{378,382-384} 페그인터페론 알파 치료는 48주간 투여하는 것이 권장된다.

간경변증

간경변증의 경우 장기간의 치료가 필요하다. 대상성 간경변증의 경우, HBeAg 양성이면 HBeAg 혈청전환 후 적어도 12개월간 경구용 항바이러스제를 추가 투여한 뒤에 투약 중단을 고려해 볼 수 있으나, HBeAg 음성이면 HBsAg 혈청소실 후 투약 중단을 고려해 볼 수 있다. 투약 중단 후에는 간염 재발 및 급성 악화에 대한 모니터링이 반드시 필요하고 혈청 HBV DNA가 재검출 되면 적극적인 항바이러스 치료를 고려한다. 비대상성 간경변증인 경우 간이식을 고려하면서 장기간의 치료가 필요하다.

「권고사항」

1. HBeAg 양성 만성 B형간염
 - (1) 경구용 항바이러스제의 적절한 치료기간은 알려져 있지 않으나, HBsAg의 소실이 이상적 치료목표이며, HBV DNA 음전 및 HBeAg 소실 또는 혈청 전환이 이루어지면 이후 최소한 12개월 이상 투여를 고려한다. (B1)
 - (2) 페그인터페론 알파는 48주 투여한다. (A1)
2. HBeAg 음성 만성 B형간염
 - (1) 경구용 항바이러스제의 적절한 치료 기간은 알려져 있지 않으며 HBsAg의 소실을 보일 때까지 사용할 것을 권장한다. (A1)
 - (2) 페그인터페론 알파는 적어도 48주 투여를 고려한다. (B1)
3. 간경변증
 - 장기간의 치료를 고려한다. (B1)

치료 반응의 정의와 예측인자

치료 반응의 정의(Table 6)

치료 반응의 정의는 경구용 항바이러스제와 페그인터페론 알파에 따라 상이하다.

1. 경구용 항바이러스제

*일차 무반응(primary non-response)*은 항바이러스제를 6개월 투여한 후에도 혈청 HBV DNA가 2 log₁₀ IU/mL 이상 감소하지 않는 경우이다. *완전 바이러스반응(complete virologic response)*은 혈청 HBV DNA가 real-time PCR 검사법으로 검출이 되지 않는 경우이다. *부분 바이러스반응(partial virologic response)*은 초치료 실패는 아니나 혈청 HBV DNA가 real-time PCR 검사법으로 검출이 되는 경우로 정의한다.³⁸⁵ 부분 바이러스반응은 약물의 교체를 결정하기 위해서 낮은 유전자 장벽(genetic barrier)을 가지고 있는 라미부딘, 텔비부딘의 경우에는 치료 시작 후 24주째 측정하고 높은 유전자 장벽을 가진 엔테카비어, 아데포비어, 테노포비어의 경우에는 48주째에 측정하여 판단한다.

*바이러스 돌파(virologic breakthrough)*는 항바이러스 치료 중 가장 낮게 측정된 혈청 HBV DNA보다 1 log₁₀ IU/mL 이상 증가하였을 경우로 정의되며 보통 생화학 돌파(biochemical breakthrough)에 선행한다. *생화학 돌파*는 항바이러스 치료 중 정상화 되었던 ALT가 다시 정상 상한치 이상으로 상승하는 것이다. 약제 순응도가 좋았음에도 불구하고 바이러스 돌파가 나타날 때 약제 내성 바이러스검사를 시행할 것을 권장한다.

*유전자형 내성(genotypic resistance)*은 항바이러스제에 대한 내성을 보이는 돌연변이 바이러스가 환자의 혈청에서 발견되는 것이고, *표현형 내성(phenotypic resistance)*은 발견된 돌연변이 바이러스의 약제에 대한 감수성 저하를 *in vitro* 검사에서 확인하는 것이다. *교차 내성(cross resistance)*은 한 가지 약제에 의해 유발된 내성 변이가 노

출된 적이 없는 다른 약제에도 감수성 저하를 보이는 경우이다.

경구용 항바이러스제 내성은 HBV의 아미노산 서열의 치환이 일어났을 경우이며 이로 인해 경구용 항바이러스제에 대한 감수성이 떨어지게 된다. 내성 바이러스의 발현은 일차치료 실패 또는 항바이러스 치료 중 바이러스 돌파를 초래한다.

2. 페그인터페론 알파

*일차 무반응(primary non-response)*은 페그인터페론 알파를 3개월 투여한 후에도 혈청 HBV DNA가 $1 \log_{10}$ IU/mL 이상 감소하지 않는 경우이다. *바이러스반응(virologic response)*은 페그인터페론 알파 투여 종료 후 6개월째 혈청 HBV DNA가 2,000 IU/mL 이하로 감소된 경우이다. *혈청반응(serological response)*은 HBeAg 양성 만성 간염에서 HBeAg 혈청전환이 일어났을 경우이다.

Table 6. Definition of response to antiviral therapy of chronic hepatitis B

| Category of Response | |
|-----------------------------|---|
| Nucleos(t)ide Analogues | |
| Primary non-response | Decrease in serum HBV DNA <2 log ₁₀ IU/mL after 6 months of therapy |
| Partial virologic response | Decrease in serum HBV DNA of more than 2 log ₁₀ IU/mL but detectable HBV DNA by real-time PCR assay |
| Complete virologic response | Decrease in serum HBV DNA to undetectable level by real-time PCR assay |
| Virologic breakthrough | Increase in serum HBV DNA of more than 1 log ₁₀ IU/mL compared to nadir (lowest value) |
| Biochemical breakthrough | Increase in serum ALT level after ALT normalization on antiviral therapy |
| Genotypic resistance | Detection of HBV mutations which is known to confer antiviral resistance during antiviral therapy |
| Phenotypic resistance | Decreased susceptibility (<i>in vitro</i> testing) to inhibition by antiviral drugs associated with genotypic resistance |
| Cross resistance | HBV mutation selected by one antiviral agent that also confers resistance to other antiviral agents |
| Peg-interferon alpha | |
| Primary non-response | Decrease in serum HBV DNA <1 log ₁₀ IU/mL after 3 months of peg-interferon alpha therapy |
| Virologic response | Decrease in serum HBV DNA of less than 2,000 IU/mL after 6 months of peg-interferon alpha therapy |
| Serologic response | HBeAg seroconversion in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B |

치료 반응 예측인자

치료 시작 전 또는 치료 중에 치료 반응을 예측할 수 있는 인자들이 밝혀졌다. 하지만 현재까지 항바이러스 치료에 대한 치료 반응 예측인자는 그 예측 시점이 항바이러스제의 종류마다 상이하다.

1. 경구용 항바이러스제

HBeAg 혈청전환을 예측하는 치료 시작 전 예측인자로는 낮은 혈청 HBV DNA (HBV DNA 10⁷ IU/mL 또는 7 log₁₀ IU/mL 미만), 높은 ALT(정상 상한치의 3배 이상), 간생검에서 간실질의 심한 염증 소견(A2 이상) 등이 보고되었다.³⁸⁶ 라미부딘, 아데포

비어, 엔테카비어, 텔비부딘을 사용할 경우 치료 시작 전 높은 ALT가 가장 중요한 예측인자이다.¹¹⁸ 라미부딘, 아데포비어, 텔비부딘의 경우에는 치료 시작 후 6-12개월째에 바이러스 반응이 있는 경우 내성 바이러스 발현율이 낮다. 즉, HBeAg 양성 만성 간염에서 바이러스 반응이 지속되면 HBeAg 혈청전환의 가능성은 높아진다.^{156,221,387} HBV 유전자형은 경구용 항바이러스제에 대한 치료 반응에 영향을 끼치지 않는다. HBsAg 정량 검사의 치료 반응 예측인자로서의 유용성을 보고한 한 연구에서, 라미부딘으로 치료 받은 HBeAg 음성 환자가 치료 종료 시 HBsAg 정량치가 ≤ 100 IU/mL이고 치료 시작 시 결과에 비하여 1 log₁₀ 초과하는 감소가 있을 경우 치료 종료 후 12개월째 바이러스 지속반응(HBV DNA ≤ 200 IU/mL)을 보일 확률은 78%였고, 음성예측치(negative predictive value)는 96%였다.³⁸⁸ 텔비부딘으로 치료하는 경우 1년째 HBsAg 정량치가 1 log₁₀를 초과하는 감소가 있을 경우 3년째 HBsAg가 혈청 전환될 확률이 높았다.³⁴⁸ 이외에도 2년 치료 후 종료 시 HBsAg 정량치가 ≤ 100 IU/mL를 보이는 것이 치료 종료 후 2년째 HBeAg 혈청 전환 유지와 검출한계 미만의 HBV DNA를 보이는 관련 인자였다(예민도 75%, 특이도 100%).³⁸⁹

2. 페그인터페론 알파

HBeAg 양성 만성 간염에서 HBeAg 혈청전환을 예측하는 치료 전 예측인자로는 높은 ALT, 낮은 혈청 HBV DNA, 간생검에서 간실질의 심한 염증 소견, HBV 유전자형이다.^{183,334} HBeAg 음성 환자에서는 여러 연구에서 모두 일치하지는 않지만 일반적으로 치료 전 높은 ALT, 낮은 혈청 HBV DNA, 젊은 연령, 여자에서 좋은 치료 반응을 기대할 수 있다고 보고되었다.^{124,390}

혈청 HBV DNA가 치료 시작 후 12주째 20,000 IU/mL 이하로 감소되는 것은 HBeAg 양성 만성 간염 환자에서 HBeAg 혈청전환의 가능성이 50%이며, HBeAg 음성 만성 간염 환자에서는 지속 반응(sustained response)의 가능성이 50%이다.^{124,391} 치료 시작 후 24주째 HBeAg의 역가 감소는 HBeAg 혈청전환 가능성을 예측하게 해준다.^{118,391} HBeAg 양성 만성 간염 환자에서 혈청 HBsAg 정량치가 치료 시작 후 12주째 1,500 IU/mL 이하로 감소하면 좋은 치료 반응을 예측할 수 있으며, 반면 24주째까지도 20,000 IU/mL 이하로 감소하지 않는 경우 치료 반응이 없을 것으로 예상되어 치료 중단을 고려할 수 있다.^{369,370} 반면, HBeAg 음성 만성 간염 환자에서는 치료 시작 후 12

주째 HBsAg 정량치의 감소가 없으면서, HBV DNA 감소가 2 log₁₀ 미만인 경우 치료 반응이 없을 것으로 예상할 수 있다.^{373,374} HBV 유전자형 차이에 따른 페그인터페론 알파의 치료 효과는 유전자형 A, B형에서 C, D형보다 HBeAg 혈청전환 및 HBsAg 혈청소실이 더 흔하다고 알려져 있다.^{335,392-394} 그러나 HBV 유전자형은 개별적인 예측인자로서는 그 예측력이 떨어지므로 HBV 유전자형 결과만으로 치료 방침을 결정해서는 안 된다.

항바이러스 내성

항바이러스 내성 발생은 엔테카비어와 테노포비어의 사용 이후 과거에 비해 큰 문제가 되지 않고 있지만 여전히 치료의 성패를 좌우하는 중요한 요소이다. 항바이러스 내성이 발생할 경우 억제되던 HBV의 증식이 다시 활발해지고 이에 따라 호전을 보이던 간효소치나 조직 소견은 다시 악화되므로,³⁹⁵ 이를 조기에 진단하고 대처하는 것이 만성 B형간염 환자에서 치료에 따른 장기적인 예후를 결정하는데 큰 영향을 미치게 된다.¹⁴¹

항바이러스 내성의 발생 기전 및 정의

인체 내에서의 HBV는 하루에도 10^{11} virion 이상이 새로 만들어지는 것으로 추정되며 자연 상태에서도 바이러스의 증식 도중 수많은 변이가 발생하게 된다.³⁹⁶ 자연 발생한 바이러스의 돌연 변이는 인체의 면역 기능이나 항바이러스제의 작용과 같은 특정한 선택 압력(selection pressure)에 의해 몇 가지의 변이종이 선택되게 된다. 특히 항바이러스제에 의한 선택압력이 가해질 경우 해당 약제의 영향 하에서도 효과적으로 증식할 수 있는 능력, 즉 증식능(replication capacity)이 우수한 변이종이 우세하게 나타나게 된다. 이때 최초 발생하는 내성 변이는 증식능이 저하되어 있지만 시간이 지남에 따라 보상변이(compensatory mutation)가 추가로 발생하면서 증식능을 야생종 수준으로 회복하게 된다.³⁹⁷ 특정 변이종 선택에는 증식능뿐 아니라 투여되고 있는 약제에 대한 겹저항성(fold resistance)도 큰 영향을 미치는데 겹저항성이 높을 경우 해당 약제가 변이종 바이러스의 증식을 차단하지 못한다. 항바이러스제의 유전자 장벽은 해당 약제에 대한 내성을 나타내기 위해 필요한 바이러스 유전자 변이의 개수로서 유전자 장벽이 높을수록 내성 발생 가능성이 적어진다.²⁸⁷ 또한 약제의 바이러스 증식 억제능(antiviral potency)도 항바이러스 내성 발생에 크게 영향을 미친다. 즉 비교적 약한 항바이러스 효과를 가지고 있는 경우 약제에 대한 저항이 크

지 않고, 매우 강력한 항바이러스 효과를 보이는 경우 바이러스 증식이 충분히 억제되어 내성이 생길 가능성이 최소화되나, 중등도의 바이러스 증식 억제능을 가진 약제를 사용할 경우 남아 있는 바이러스 중에 증식 적합성을 획득한 약제 내성변이가 선택될 가능성이 높아지게 된다.³⁹⁸ 그 외에 임상적으로는 내성 발생에 관여하는 요인으로 바이러스의 증식 수준, 과거 항바이러스 치료의 기왕력, 약제 투여 기간, 환자의 약제 대사능 및 이에 따른 약제 유효농도 유지, 환자의 약제 순응도 등이 있을 수 있다. 일반적으로 사용되는 항바이러스 내성 정의는 Table 6에 정리되었다.

약제별 내성 변이

핵산유사체의 분류는 뉴클레오시드 유사체인 cyclopentane 계통(엔테카비어), L-뉴클레오시드 유사체 계통(라미부딘, 텔비부딘, 클레부딘)과 뉴클레오티드 유사체인 acyclic phosphonate 계통(아데포비어, 테노포비어)으로 분류할 수 있다.³⁹⁹ 약제별 내성 발생의 빈도는 Table 7에 정리하였다.

1. 뉴클레오시드 유사체

1) L-뉴클레오시드 유사체(라미부딘, 텔비부딘, 클레부딘)

라미부딘, 텔비부딘, 클레부딘은 모두 L-뉴클레오시드 계통의 약제로 rtM204에 생기는 변이가 일차 내성 변이이다.^{199,400-402} rtM204V/I 변이는 역전사효소(reverse transcriptase) 204번 코돈의 methionine이 valine 또는 isoleucine 등으로 치환된 것이다. 과거에 YMDD 변이라 명칭되었으나 현재는 새로운 명명법에 따라 이러한 명칭은 더 이상 사용이 권고되지 않는다.⁴⁰³ 라미부딘 투여 시에는 rtM204I와 rtM204V 변이가 모두 발생하지만 텔비부딘이나 클레부딘 투여 중 발생하는 주 변이는 rtM204I이다.^{220,221,248,404} rtM204V 변이는 대개 rL180M 변이를 동반하지만 rtM204I 변이는 대개 단독으로 발생한다.⁴⁰⁵ rtM204 변이는 모두 아데포비어 또는 테노포비어에 감수성이 있으나 엔테카비어에는 약간의 교차내성이 있어 8배의 감수성 저하를 보인다. rtA181T 변이는 라미부딘 내성 환자의 5% 정도에서 발견되고 텔비부딘과 클레부딘에도 감수성 저하가 확인되었다.³²¹ 이 변이는 아데포비어에 대해 동시 내성을 보이거나 엔테카비어에는 감수성이 유지된다.³²¹

2) Cyclopentene (엔테카비어)

엔테카비어 내성 발생은 2단계의 과정(two hit mechanism)을 거친다. 즉, rtL180M + rtM204V가 배경이 되는 변이이고 여기에 엔테카비어에 대한 일차 내성 변이인 rtT184L/F/A/M/S/I/C/G, rtS202G/I/C, rtM250V/I/L 등 추가적인 변이가 나타나면서 엔테카비어에 대한 감수성이 현저히 감소한다.^{287,406} rtI169T는 보상성 변이로서 rtT184, rtS202, rtM250 변이의 엔테카비어에 대한 접저항성을 크게 증가시킨다. 엔테카비어에 대한 내성이 나타나고 접저항성이 높아지기 위해서는 다수의 유전자 염기서열의 변화를 필요로 하므로 유전자 장벽(genetic barrier)이 높아 초치료 환자에서는 드물게 관찰되지만 기존에 라미부딘에 대한 내성이 발생한 환자에서 엔테카비어의 유전자형 내성은 5년에 51%로 비교적 빈번한 편이다.²⁸⁹

2. 뉴클레오티드 유사체

1) 아데포비어

아데포비어는 rtN236T와 rtA181V/T가 일차 내성 변이다.^{157,264} 아데포비어 내성변이 중 rtN236T변이의 아데포비어에 대한 저항성은 야생종의 7-10배 수준이며 rtA181V/T는 이보다 낮은 2.5-5배의 저항성을 보인다.^{321,399} rtA181T의 경우 라미부딘 치료 시에도 관찰될 수 있으며 라미부딘과 아데포비어로 병합 치료를 받는 환자에서도 종종 발견된다.^{407,408}

2) 테노포비어

테노포비어에 대한 임상적으로 의미 있는 내성은 HBV 단독 감염자에서는 아직까지 보고되지 않았다. 그러나 과거 HIV 및 HBV 동시 감염자에서 rtA194T가 rtL180M + rtM204V와 같이 발생할 경우 10배 이상 테노포비어에 대한 감수성 감소가 있는 것으로 보고되었다.³¹⁷

약제 내성 치료

한번 아미노산 변이가 생긴 바이러스의 염기서열은 추가적인 변이가 생기기 용이해지며 교차 내성을 유발하므로 이어서 사용하게 되는 항바이러스제의 선택 범위

및 치료 결과를 크게 제한하게 된다.^{399,409} 그러나 교차 내성이 없는 약제로 대체한다고 해도 후속 약제의 내성 발생률은 초치료에서보다 대개 높은 수준으로 증가한다는 문제가 있다.^{266,268,409} 따라서 최초 항바이러스 치료 시 내성 발생의 가능성이 적은 약제를 선택하는 것이 중요하다.

치료 중에는 적절한 경과 모니터를 통해 바이러스 돌파나 생화학 돌파 여부를 관찰하여야 한다. 규칙적인 약제 복용에도 불구하고 바이러스 돌파가 발생할 경우에는 항바이러스 내성검사를 실시하여야 하며 유전자형 내성이 확인될 경우 추가적인 임상적 악화가 발생하기 전에 조기에 항바이러스 치료 방침을 변경하는 것이 필요하다.⁴¹⁰

「권고사항」

항바이러스 내성 치료의 일반적인 원칙은 다음과 같다.

1. 경구용 항바이러스 치료 중에 바이러스 돌파가 발생하면 환자의 약물 순응도 확인 및 약제내성검사를 시행해야 한다. (A1)
2. 내성 치료는 바이러스 돌파가 관찰되고 유전자형 내성이 확인되면 가급적 빨리 시작한다. (A1)

Table 7. Cumulative incidence of developing antiviral resistance from representative studies

| Antiviral agent | Resistance rate (%) | | | | | | | |
|--|---------------------|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | Year 1 | Year 2 | Year 3 | Year 4 | Year 5 | Year 6 | Year 7 | Year 8 |
| Lamivudine ^a | 24 | 42 | 53 | 70 | ≥65 | | | |
| Adefovir | | | | | | | | |
| in treatment naïve patients ^b | 0 | 3 | 11 | 18 | 29 | | | |
| in lamivudine resistant patients ^c | 4.4-18 | 18.4-25 | 34.3 | 52.3 | 65.6 | | | |
| Adefovir + lamivudine | | | | | | | | |
| in lamivudine resistant patients ^d | 1 | 2 | 4 | 4 | | | | |
| Entecavir | | | | | | | | |
| in treatment naïve patients ^e | 0.2 | 0.5 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | | |
| in lamivudine refractory patients ^f | 6 | 15 | 36 | 47 | 51 | | | |
| Tenofovir ^{†g} | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Telbivudine ^h | 2.7-4.4 | 10.8-25.1 | | | | | | |
| Clevudine ⁱ | 2.3 | 24.4 | | | | | | |

^aHBeAg negative patients.

[†]Emtricitabine was combined in patients with detectable HBV DNA after 72 weeks of treatment.

^aModified and updated from Lai et al. Clin Infect Dis 2003⁴⁰¹ and Lok et al Gastroenterology 2003.¹⁹⁹

^bFrom Hadziyannis et al. Gastroenterology 2006.¹⁵⁷

^cFrom Lee et al. Hepatology 2006²⁶⁸, Yeon et al. Gut 2006²⁶⁶, and Lee et al. Antivir Ther 2010.³⁶³

^dFrom Lampertico et al. Gastroenterology 2007.⁴⁰⁸

^{e,f}Tenney et al. Hepatology 2009.²⁸⁹

^gLampertico P, et al. J Hepatol 2015.³⁰⁸

^hFrom Lai et al. N Engl J Med 2007²²¹ and Liaw et al. Gastroenterology 2009.²²⁰

ⁱYoon et al. J Clin Gastroenterol 2011.²⁴⁸

약제 내성의 치료

라미부딘 내성

1. 테노포비어

테노포비어는 라미부딘 내성 변이 바이러스에 대하여 강력한 증식억제 효과를 나타낸다.⁴¹¹⁻⁴¹⁴ 야생형 및 라미부딘 내성 변이에 대한 테노포비어 효과를 비교한 후향적 연구를 보면 모두 197명의 환자가 포함되었는데(초치료 환자 105명) 테노포비어 단독 또는 라미부딘과 병합은 항바이러스제 초치료군과 라미부딘 내성군에서 치료 36개월째 HBV 불검출률(HBV DNA < 20 IU/mL)이 각각 94%, 96% (HBeAg 음성), 67%, 83% (HBeAg 양성)로 양 군 간의 의미 있는 차이는 없었다.⁴¹² HIV 동시 감염된 라미부딘 내성 환자를 대상으로 아데포비어와 테노포비어의 항바이러스 효과를 비교한 연구에서 HBV DNA 감소가 10^5 copies/mL 이하인 경우는 아데포비어와 테노포비어군에서 치료 48주째 각각 44%, 100%로 유의한 차이를 보였다.⁴¹¹ 테노포비어 단독과 테노포비어와 뉴클레오시드 유사체인 엠트리시타빈 병합 효과를 비교한 연구에서는 라미부딘 내성 환자 280명이 포함되었는데 96주째 HBV DNA 불검출률(< 69 IU/mL)은 각각 85.8%와 83.5%로 양 군 간의 유의한 차이는 없었으며 양군 모두에서 테노포비어 내성은 검출되지 않았다.⁴¹⁴ 라미부딘 내성 환자를 대상으로 테노포비어 단독 요법과 테노포비어/라미부딘 병합 요법의 효과를 비교한 전향적 연구는 없으나 항바이러스제의 치료 경험이 있는 125명의 환자에서 테노포비어 단독 요법(n=71)과 테노포비어/라미부딘 병합요법(n=54)을 후향적으로 분석한 연구에서는 HBV DNA 누적 불검출률(< 20 IU/mL)이 투약 3년째 각각 90.7%와 96.0%로 통계학적으로 의미 있는 차이를 보였다.⁴¹³

2. 아데포비어

아데포비어는 라미부딘 내성 변이 바이러스에 증식 억제 효과를 나타낸다. 라미부

딘 내성에 대한 아데포비어와 라미부딘 병합 치료는 아데포비어 단독 치료에 비해 장기간 추적 시 아데포비어 내성 발현이 의미 있게 낮다.^{415,416} 뉴클레오시드 유사체와 아데포비어 병합 치료 효과를 테노포비어와 비교한 연구는 없다. 그러나 라미부딘 내성 치료 중 추가적인 약제 내성 발생이 보고되어 있지 않는 테노포비어에 비해서, 라미부딘과 아데포비어 병합치료는 평균 5.4년 추적 중 3.0%에서부터⁴¹⁷ 48주 2.2%,⁴¹⁸ 24개월 13.3%⁴¹⁹ 및 5년 10.2%⁴²⁰ 등으로 다양한 아데포비어 내성 발생이 보고되었다. 라미부딘 내성에서 아데포비어를 근간으로 하고 라미부딘 대신에 다른 뉴클레오시드 유사체인 엔테카비어, 텔비부딘 혹은 클레부딘을 병합하는 것의 추가적 연구는 많지 않으며 대상 환자수도 적다. 라미부딘 내성 환자 91명을 대상으로 아데포비어 단독(n=29), 아데포비어 라미부딘 병합(n=30), 및 아데포비어/엔테카비어 1.0 mg 병합(n=32)을 후향적으로 비교한 연구에서는,⁴¹⁹ HBV DNA 불검출률(<60 IU/mL)이 24개월째 각각 48.2%, 76.7%, 87.5%로 통계적으로는 의미가 없다고 보고하였으나 아데포비어 내성발현율은 각각 27.6%, 13.3%, 0%로 의미 있는 차이를 보였다. 아데포비어와 텔비부딘 병합(n=21)을 아데포비어 단독(n=21)과 비교한 소규모 전향적 연구에서⁴²¹ HBV DNA 불검출률(<300 copies/mL)은 치료 96주째 각각 38.5%, 0%였으며 아데포비어 단독 군에서는 9.6%에서 아데포비어 내성 바이러스가 검출되었다.⁴²¹ 두 개의 소규모 전향적 연구에서는 아데포비어/텔비부딘 병합군에서 아데포비어/라미부딘 병합군에 비해 HBV DNA 감소 정도가 유의하게 높다고 보고하였다.^{422,423}

3. 엔테카비어

라미부딘 내성 변이에서 엔테카비어 1.0 mg을 사용하였을 때 내성변이종에 대한 증식억제 효과가 있다는 보고가 있다.^{295,424} 라미부딘 내성변이 바이러스에 대한 엔테카비어 1.0 mg과 아데포비어/라미부딘 병합 요법의 효과를 비교한 연구를 보면 항바이러스 효과는 두 군에서 다양하게 보고되었으나, 엔테카비어 1.0 mg군에서 아데포비어/라미부딘 병합 치료보다 유의한 바이러스 돌파현상을 보였다(각각 17.6%, 2.0%).^{418,425-427} 라미부딘 내성에서 아데포비어/엔테카비어 1.0 mg 병합에 대한 두 개의 후향적 연구에 따르면 96주 치료 시 내성 발생률은 0-2.6%로 기존의 아데포비어를 근간으로 하는 병합 요법이나 엔테카비어 1.0 mg 단독 요법에 비해 의미 있게 낮았다.^{419,428}

4. 페그인터페론 알파

대상성 간기능을 가진 라미부딘 내성 HBeAg 양성 바이러스 환자에서 페그인터페론 알파 48주간 투여(n=155)와 아데포비어 72주간 단독투여(n=80)를 비교한 연구에 따르면 HBV DNA 불검출률(<80 IU/mL)은 페그인터페론 알파와 아데포비어 군에서 각각 10.6%, 22.5%로 페그인터페론 알파군에서 낮았으나 HBeAg 혈청 전환율은 각각 14.8%, 3.8%로 페그인터페론 알파군에서 유의하게 높았다.⁴²⁹ 더불어 야생형 바이러스와 라미부딘 내성 변이 바이러스 환자에서의 페그인터페론 알파 효과를 비교한 또 다른 연구에서 HBeAg 혈청전환율과 HBV DNA 불검출률은 두 군 간 의미 있는 차이를 보이지 않았다.⁴³⁰

「권고사항」

1. 테노포비어 단독 치료 또는 테노포비어와 뉴클레오시드 유사체의 병합 치료를 권장한다. (A1)
2. 테노포비어를 사용할 수 없는 경우에는 아데포비어와 뉴클레오시드 유사체의 병합 치료를 고려한다. (B1)
3. 대상성 간기능을 가진 환자에서는 라미부딘을 중단하고 페그인터페론 알파 투여를 고려할 수 있다. (B2)

텔비부딘 내성

텔비부딘 내성 발생 후 치료에 관한 자료는 매우 부족하다. 텔비부딘에 내성이 생겼거나 유전자 표현형적 내성은 발견되지 않았어도 바이러스 돌파현상이 생긴 68명의 환자에게 아데포비어를 추가하고 12개월 후 분석한 결과 70% 이상의 환자에서 HBV DNA가 300 copies/mL 이하로 검출되었다는 보고가 있다.⁴³¹ 그러나 또 다른 뉴클레오시드 유사체인 라미부딘 내성 변이 바이러스에서 테노포비어를 근간으로 한 치료가 효과적인 것으로 보고된 것과 대조적으로, 텔비부딘 내성에서의 테노포비어를 근간으로 하는 치료 성적에 대한 보고는 매우 부족하다. 따라서 일반적인 치료 원칙은 라미부딘 내성 발생의 치료를 참고하도록 한다.

「권고사항」

라미부딘 내성에 준하여 치료할 수 있다. (B2)

클레부딘 내성

클레부딘 내성 발생 시 치료에 대한 연구는 매우 부족하다. 따라서 현재 클레부딘 내성 발생 시의 일반적인 치료 원칙은 라미부딘 내성 발생의 치료를 참고하도록 한다.

「권고사항」

라미부딘 내성에 준하여 치료할 수 있다. (B2)

아데포비어 내성

아데포비어에 대한 내성 변이는 rtN236T나 rtA181T/V이다.^{157,264} rtA181T는 아데포비어뿐만 아니라 라미부딘 치료시에도 관찰할 수 있다.^{263,264,321,407,408} rtN236T 변이의 아데포비어에 대한 저항성은 야생종의 7-10배 수준이며 rtA181V/T는 이보다 낮은 1.2-5배의 저항성을 보인다.^{321,399} 반면, rtN236T와 rtA181V/T가 함께 있는 경우, 아데포비어에 대한 저항성이 5.2-18배로 더 높게 나타난다.³²¹

아데포비어에 대한 내성 발현은 바이러스 돌파와 이로 인한 간염의 악화를 유발할 수 있으며, 심지어는 비대상성 간부전으로 진행할 수 있다.²⁶⁵ 아데포비어 내성은 아데포비어 치료 전에 라미부딘을 사용하였거나 라미부딘에 대한 내성이 있는 경우 발생이 증가한다고 알려져 있다.

초치료 환자에서의 아데포비어 내성은 HBeAg 양성 간염 환자에서 5년간 20%로 보고되었고,²⁵⁷ HBeAg 음성 간염 환자에서는 5년의 누적 발생률이 29%로 알려져 있다.¹⁵⁷ 항바이러스제 초치료 환자와 라미부딘 내성 환자에서 아데포비어 투약 48주째 아데포비어 내성 발생을 비교한 연구를 보면 각각 0%, 18%로 양 군 간 의미 있는 차

이를 보였으며,²⁶⁸ 라미부딘 내성 환자에서 아데포비어 단독치료 시 2년간 22-25%에서 아데포비어 내성이 발현되었다는 보고가 있다.^{266,267}

1. 라미부딘

rtN236T 변이는 라미부딘에 대한 감수성이 있지만 rtA181T/V의 경우에는 감수성이 저하된다.³²¹

아데포비어 초치료 환자에서 아데포비어 내성 발생 시 라미부딘, 클레부딘 또는 텔비부딘을 단독 또는 아데포비어와 병합 치료한 임상 연구는 극히 제한적이다. HBeAg 양성인 만성 B형간염 환자 58명 중 아데포비어 내성(n=41) 혹은 바이러스 돌파(n=17)가 확인된 환자를 텔비부딘과 아데포비어 병합 혹은 엔테카비어(0.5 mg) 단독 투약하여 전향적으로 비교한 연구를 보면⁴³² HBV DNA 불검출률(<1,000 copies/mL)은 73.3%, 57.1%로 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 HBeAg 혈청전환율은 20%, 0%로 차이가 있었다.

라미부딘 내성이 동반된 환자에서의 아데포비어 단독 투약 중 아데포비어 내성이 발생한 경우, 다시 아데포비어, 라미부딘을 병합하면 1년 내에 7.3%에서 바이러스 돌파 현상이 발생하며, 일차성 무반응 환자(치료 6개월째 HBV DNA 감소 <1 log₁₀ IU/mL)가 51.2%까지 나타나고, 1년 치료 후에도 HBV DNA 불검출률(HBV DNA <60 IU/mL)이 12.2%로 매우 낮다.⁴³³

2. 엔테카비어

아데포비어 내성 변이에 대하여 엔테카비어는 교차 내성이 없다.³²¹ 그러나, 라미부딘을 경험하였거나 라미부딘 내성이 있는 환자에서 아데포비어 투약 중 발생한 아데포비어 내성 또는 불완전 반응의 치료를 위해 엔테카비어 단독 치료를 하는 경우⁴³⁴ 치료 반응은 아데포비어 초치료 환자에서의 엔테카비어 치료효과 보다 더 낮고(42% vs. 75%) 엔테카비어 내성 발생도 높다(17% vs. 0%). 라미부딘과 아데포비어 순차 치료를 받은 환자에서 엔테카비어 단독 치료로 교체한 경우, 교체 전 아데포비어와 라미부딘 모두에 내성을 가진 환자는 라미부딘에만 내성을 가진 환자에 비해 치료 반응이 낮으며(42% vs. 75%), 일차성 무반응이 30%에 이룬다고 보고되었다.⁴³⁵ 라미부

딘을 경험한 환자에서 아데포비어 치료에 불완전 반응을 보이는 경우 아데포비어와 엔테카비어 병합과 엔테카비어 단독 치료를 비교한 연구를 보면 투약 1년째 HBV DNA 불검출률(<20 IU/mL)은 31.1%, 29.9%, 2년째에 44.7%, 34.5%로 양 군의 차이는 없었지만 매우 낮았으며, 바이러스 돌파현상은 1년에 0%, 17.4%, 2년에 2.6%, 44.8%로 의미 있는 차이를 보였다.⁴²⁸

3. 테노포비어

테노포비어는 아데포비어와 같은 뉴클레오티드 계열의 약제로 아데포비어의 내성 rtN236T변이에 3-4배의 감수성 저하가 있다고 보고되었다.^{321,436} 라미부딘에 대한 내성 발생 후 아데포비어를 사용한 환자에서 적절한 항바이러스 반응을 얻지 못하거나 아데포비어에 대한 동시 내성이 있었던 경우 테노포비어를 사용하여 효과적으로 바이러스증식을 억제할 수 있다는 연구도 있다.^{437,438} 특히, 아데포비어에 내성을 가지거나 효과가 없는 환자에서 테노포비어 단독과 테노포비어/엠트리시타빈 병합치료의 전향적 무작위 연구를 살펴보면 투약 3.5년째 HBV DNA 불검출률(<69 IU/mL)이 각각 82%, 84%로 양 군의 차이가 없다고 보고하였다.⁴³⁹ 또한, 아데포비어 내성을 가지거나 적절한 효과가 없는 환자에서 이루어진 테노포비어 단독과 테노포비어와 라미부딘 병합 치료의 전향적 코호트 연구에서도 48주 치료 후 HBV DNA가 69 IU/mL 이하로 감소한 환자가 81%였다고 보고하고 있어⁴⁴⁰ 테노포비어와 뉴클레오시드 유사체의 병합 치료도 효과적일 수 있다. 그러나 이들 연구에서 아데포비어의 유전적 내성 변이가 확인된 예는 27.6%와⁴³⁹ 48%에⁴⁴⁰ 불과하여 해석에 제한점을 가진다. 다양한 항바이러스제에 불완전 반응을 보인 57명의 환자에서 테노포비어와 엔테카비어 병합 치료의 효과를 살펴본 연구에서는 32.5%의 아데포비어 내성 환자가 포함되어 있었는데, 투약 6개월째 89.4%의 환자에서 HBV DNA가 80 IU/mL 이하로 감소하였으며 아데포비어 내성은 치료반응과 무관하다고 보고하였다.⁴⁴¹ 최근, 아데포비어 내성이 확인된 환자에서 이루어진 국내의 전향적 무작위 연구에서 48주 후에 HBV DNA가 15 IU/mL 이하로 감소하는 환자가 테노포비어 단독에서 62%, 테노포비어/엔테카비어 병합에서 63.5%로 테노포비어 단독 치료는 테노포비어와 엔테카비어 병합 치료와 유사한 효과를 보였다.⁴⁴² 다만, 이 연구는 48주간의 상대적으로 짧은 관찰기간을 가졌으며, rtN236T, rtA181T/V 변이를 모두 가진 환자에서는 테노포비어와 엔테

카비어 병합 치료군이 테노포비어 단독군에 비해 HBV DNA 감소가 통계적인 유의성은 없었으나 차이가 있어(-3.31 log₁₀ IU/mL vs. -3.03 log₁₀ IU/mL, $p=0.38$) 추후 장기간의 추적이 필요하다.

「권고사항」

1. 테노포비어 단독 치료 또는 테노포비어와 엔테카비의 병합 치료를 고려한다. (B1)
2. 테노포비어와 뉴클레오시드 유사체(엔테카비어 이외)의 병합 치료를 고려할 수 있다. (B2)
3. 테노포비어를 사용할 수 없는 경우에는 아데포비어와 엔테카비의 병합 치료를 고려할 수 있다. (B2)

엔테카비어 내성

HBV의 엔테카비어 내성 돌연변이(rtT184A/C/F/G/I/L/S, rtS202G, rtM250L/V)는 필수적으로 라미부딘 내성 돌연변이(rtM204V/I)를 기반으로 발생한다. 따라서, 엔테카비어 내성이 있는 환자는 모든 뉴클레오시드 계열 약제에 교차 내성이 발현될 것으로 예상된다. 그러므로, 약제의 구조와 *in vitro* 연구 결과를 고려할 때,^{213,321,407,443} 엔테카비어 내성 바이러스에 대한 증식억제효과가 기대될 수 있는 약제는 뉴클레오티드 유사체 계열 약제인 아데포비어와 테노포비어뿐이다. 이들 약제를 엔테카비어 내성 환자들에게 단독 혹은 뉴클레오시드 유사체와의 병합요법으로 사용한 임상연구 결과는 몇 개에 불과하며, 대부분은 후향적 코호트 연구였다.^{441,444-447} 이 환자들을 대상으로 수행된 전향적 연구는 최근에 엔테카비어 내성 및 다약제 내성 환자들을 대상으로 테노포비어 단독요법과 테노포비어-엔테카비어 병합요법을 비교한 두 개에 불과하다.^{442,448}

1. 아데포비어

엔테카비어 내성 환자들에서 아데포비어를 이용한 대규모 전향적 임상시험 결과는 아직 없고 소규모 후향적 코호트 연구 결과가 몇 개 있을 뿐이다. 이 코호트 연구들은

아데포비어와 엔테카비어 혹은 아데포비어와 라미부딘으로 병합 치료한 결과를 보고 하였는데,⁴⁴⁴⁻⁴⁴⁷ 1년 혹은 2년 치료 후 바이러스 반응률은 24-51%로 낮았으며 치료 중 바이러스 돌파현상은 약 10%까지 나타났다.

2. 테노포비어

최근 국내에서 시행된 전향적 다기관 연구를 보면⁴⁴⁸ 엔테카비어 내성을 가진 90명의 환자들을 테노포비어 단독요법 혹은 테노포비어/엔테카비어 병합요법으로 무작위 배정하여 48주간 치료하였는데, 각각 71% 및 73%에서 바이러스 반응(HBV DNA < 15 IU/mL)을 달성하여 두 치료군 간에 유의한 차이가 없었고, 추가적인 약제 내성은 나타나지 않았다. 아데포비어를 포함한 다약제에 내성을 가진 환자들을 대상으로 하는 다기관 임상시험도 국내에서 별도로 수행되었는데, 이 연구에서도 엔테카비어 내성 돌연변이를 가진 환자가 약 42% 포함되었다.⁴⁴² 이 연구 결과에서도 엔테카비어 내성의 존재는 테노포비어 단독요법 혹은 테노포비어와 엔테카비어 병합요법의 효능에 영향을 미치지 않았다. 유럽에서 다약제내성 환자들을 대상으로 수행된 다 기관 코호트 연구에서는 테노포비어/엔테카비어 병합요법의 효과를 관찰하였는데, 엔테카비어 내성을 가진 환자들이 4명 포함되었다.⁴⁴¹ 이 연구에서도 거의 대부분의 환자들이 치료 12개월 이내에 바이러스 반응을 달성하였다.

「권고사항」

1. 테노포비어 단독 치료 또는 테노포비어와 엔테카비어의 병합 치료를 고려한다. (B1)
2. 테노포비어를 사용할 수 없는 경우에는 아데포비어와 엔테카비어의 병합 치료를 고려할 수 있다. (B2)

테노포비어 내성

테노포비어는 현재까지 6년간의 임상 추적결과가 발표되었는데 테노포비어 내성 발생 예는 없었다.⁴⁴⁹ 이 연구 대상 환자들 중 바이러스 돌파현상을 보인 일부 예에서

내성 바이러스 유전자 검사를 시행하였는데 여러 위치(rtL101L/F, rtA307A/T, rtV173L + rtL180M + rtM204V, rtA181T)의 변이는 발견되었지만 테노포비어 억제 감수성과는 무관하였고, 이들은 대부분 억제 복용 순응도가 좋지 않은 경우였다. rtA194T 변이는 테노포비어에 대한 억제 감수성을 감소시킨다고 알려져 있으며 rtL180M, rtM204V와 동반되었을 때 테노포비어에 대한 IC₅₀이 10배 이상 증가한다.³¹⁷ 그러나 다른 *in vitro* 연구들에서는 rtA194T 변이가 테노포비어에 대한 억제 감수성과 관련이 없다는 보고와⁴⁵⁰ 부분적인 감수성의 감소를 보인다는 상반되는 보고가³¹⁹ 있어 추가적인 연구와 임상자료의 축적이 필요하다.

다약제 내성

다약제 내성은 국제적으로 정의가 명확히 내려져 있지 않지만, 일반적으로 다른 계열의 두 가지 이상의 억제에 대한 내성변이를 동시에 나타내는 것을 말한다.^{409,443} B형간염 바이러스에 대한 경구 항바이러스제를 크게 뉴클레오시드 유사체 계열(1) L-nucleoside (Lamivudine, Telbivudine, Clevudine), 2) Cyclopentane (Entecavir)-과 뉴클레오티드 유사체 계열(Adefovir, Tenofovir)로 나눈다면 뉴클레오시드 유사체 계열 억제 중 하나 이상과 뉴클레오티드 유사체 계열 억제 중 하나 이상에 대한 내성 돌연변이를 가지는 경우로 정의할 수 있다. 그러나, 뉴클레오시드 유사체 억제인 엔테카비어 내성 돌연변이(rtT184A/C/F/G/I/L/S, rtS202G, and rtM250L/V)는 L-nucleoside 억제에 대한 돌연변이(rtL180M + rtM204V/I)를 항상 수반하므로 예외적으로 다약제 내성으로 분류할 수 있다.

다약제 내성 치료에 대한 연구들은 대부분 대상 환자수가 적고 내성양상이 균일하지 않으며 치료 억제들의 조합도 다양하여 아직까지 정립된 치료는 없으나 테노포비어 단독요법, 테노포비어/엔테카비어의 병합요법, 혹은 아테포비어/엔테카비어의 병합요법 등의 경구용 항바이러스제를 투약하는 것이 가장 많이 선택되는 방법이다. 다약제 내성에서의 페그인터페론 알파/인터페론 알파의 치료에 대한 보고는 없으나 경구용 항바이러스제 내성변이 부위에 대하여 인터페론 알파 감수성이 저하된다는 보고는 없으므로, 간기능이 잘 보존된 환자에서는 시도해 볼 수 있을 것으로 생각된다.

105명의 환자를 대상으로 테노포비어 단독과 테노포비어/엠트리시타빈 병합 효과 를 이중 맹검법 전향적으로 비교한 연구를⁴³⁹ 살펴보면 168주에 각각 82%, 84% 환자

에서 HBV DNA가 검출 한계치 미만(< 400 copies/mL)으로 감소하였다. 이들 연구에서는 13명의 환자가 아데포비어와 라미부딘 동시 내성을 보이고 있었으며 약제 내성의 종류와 바이러스 반응은 무관하였다. 테노포비어를 포함하는 다른 항바이러스제와의 병합요법과 테노포비어 단독요법을 비교한 연구들에서도 양군 간에 바이러스 반응의 차이는 보이지 않는다고 보고하였다.⁴⁵¹⁻⁴⁵³ 테노포비어 단독요법은 1년 투약에 HBV DNA 불검출률이 60-92%, 2년에는 96.6%로 다양하게 보고되었는데⁴⁵¹⁻⁴⁵⁴ 또 다른 연구에서는 4년 투약 후 HBV DNA 불검출률이 63%에 불과하여⁴⁵⁵ 연구들마다 차이를 보였다. 단약제 내성과 다약제 내성 시 테노포비어의 효과가 동일하다는 보고도⁴⁵⁴ 있지만 rtL180M, rtA194T, rtM204V부위에 다발성 변이가 발생한 경우 테노포비어에 대한 IC₅₀이 10배 이상 증가하고³¹⁷ 다약제 내성 환자에게 테노포비어 단독으로 사용했을 때 바이러스가 다시 증가하여 엔테카비어를 추가하였다는 보고도 있어⁴⁵⁶ 다약제 내성환자에서의 테노포비어 단독요법에 대한 장기간 대규모 연구가 필요할 것으로 보인다.

순차적 단일 약제 투약에도 불완전 반응을 보이거나 다약제 내성을 보인 57명의 환자에서 테노포비어와 엔테카비어의 병합 효과를 살펴본 후향적 코호트 연구에서는⁴⁴¹ 다양한 비율의 라미부딘(38명), 아데포비어(18명), 엔테카비어(4명) 내성 환자가 포함되었다. 이 연구에서의 다약제 내성은 rtA181T/V 변이를 보이거나 혹은 아데포비어 내성(rtN236T)과 라미부딘 내성(rtM204V/I), 라미부딘과 엔테카비어 내성을 같이 보이는 경우로 정의되었는데 중앙값 6개월 투약 후 51명의 환자(89.4%)에서 HBV DNA가 검출한계 미만(< 80 IU/mL)으로 감소하였으며 HBV DNA는 치료 전에 비하여 3 log₁₀ IU/mL 감소하였다. 최근 국내에서 보고된 연구들에서는 다약제 내성환자에서 테노포비어 엔테카비어 병합 시의 바이러스 불검출률은 6개월 28.6-64.6%, 1년 47.1-87.5%로 다양한 결과를 보였다.^{453,457-461}

48명의 다약제 내성(라미부딘과 아데포비어 내성을 동시에 보이는 예들) 환자에서 엔테카비어와 아데포비어 병합(n = 12), 라미부딘과 아데포비어 병합(n = 20), 엔테카비어 단독요법(n = 16)을 비교한 연구에서는⁴⁶² 치료 96주의 HBV DNA 불검출률은 각각 40%, 20%, 20%로 각 군 간의 차이를 보이지 않았다고 보고하였으나 바이러스 반응이 매우 낮았다. 이 중 라미부딘과 아데포비어에 대한 내성환자들을 대상으로 아데포비어와 엔테카비어를 투약한 연구에서는 추가 바이러스 돌파현상이 8.3%에서

발생하였다.⁴⁶² 89명의 환자를 대상으로 2년간 엔테카비어/아데포비어를 유지했던 45명의 환자(EA-EA 환자군)와, 라미부딘/아데포비어에서 52주째 엔테카비어/아데포비어 전환한 44명의 환자(LA-EA 환자군)를 대상으로 한 연구에서는 각각 다약제 내성 환자가 17.8%, 26.7% 포함되었는데 치료 104주째 HBV DNA 불검출률(<60 IU/mL)이 각각 42.2%, 34.1%로 각 군 간의 의미 있는 차이는 없었으며 역시 낮은 바이러스 반응을 보였다.⁴⁶³

엔테카비어는 유전적 내성 장벽이 높은 약제로 엔테카비어 초치료 환자에서의 약제 내성은 6년에 약 1.2%로 알려져 있으며, 일차적으로 rtM204V/I 변이가 발생한 후 rtT184A/C/F/G/I/L/S, rtS202G, rtM250L/V 변이가 발생하면 엔테카비어 내성을 보이게 된다. 따라서 rtM204V/I에 내성을 보이는 라미부딘, 텔비부딘, 클레부딘 등과 엔테카비어를 병합하는 방법은 적절치 않으며 기존에 엔테카비어를 투약했던 초치료 환자에서 엔테카비어 내성이 발생한 경우 테노포비어 단독, 테노포비어와 엔테카비어 병합, 혹은 아데포비어와 엔테카비어 병합요법 등을 고려할 수 있다.

「권고사항」

1. 테노포비어 단독 치료 또는 테노포비어와 엔테카비어의 병합 치료를 고려한다. (B1)
2. 테노포비어를 사용할 수 없는 경우에는 아데포비어와 엔테카비어의 병합 치료를 고려할 수 있다. (B2)

경구용 항바이러스제 치료 중 반응에 따른 대처

B형간염 바이러스의 경구용 항바이러스제에 대한 내성 돌연변이는 일단 발생하면 치료가 어렵고 해당 약제를 중단하더라도 환자의 체내에서 사라지지 않고 남기 때문에^{464,465} 발생하기 전에 예방하는 것이 가장 중요하다. B형간염에 대한 항바이러스제 치료 중 지속적인 바이러스 증식은 간염의 진행과 약제 내성 돌연변이 발생의 위험인자이다.^{221,466,467} 따라서, 치료 중 3-6개월 간격으로 민감한 PCR 방법을 이용하여 혈청 HBV DNA를 측정하여 치료반응을 평가하는 것이 필요하다.

경구용 항바이러스제 치료 중 반응은 완전 반응, 일차 무반응과 부분반응으로 구분한다. 완전 반응은 치료 중 시행한 PCR법의 혈청 HBV DNA가 검출한계 미만으로 나오는 경우이며, 부분반응은 $2 \log_{10}$ IU/mL 이상 감소하지만 PCR법에서 검출되는 경우이다.⁴⁶⁸ 일차 무반응은 치료 24주에 시행한 혈청 HBV DNA가 기저치 보다 $2 \log_{10}$ IU/mL 이상 감소하지 않는 것으로 정의한다³⁵ 바이러스 돌과 현상은 치료 중 혈청 HBV DNA가 최저치보다 $1 \log_{10}$ IU/mL 이상 상승 하는 것으로 정의하며 약제 내성을 의심하여야 하지만, 30% 이상이 약제 순응도에 연관되어 있다고 알려져 있다.⁴⁶⁹ 따라서 불완전한 바이러스 반응을 보이는 환자는 약제 순응도를 면밀히 확인하여야 한다.

완전 반응을 이룬 환자는 치료의 목표가 달성되어 약제를 중단할 수 있을 때까지 3-6개월 간격으로 반응을 모니터링하면서 치료를 지속한다.^{117,470} 일차 무반응은 아데포비어 이외의 경구용 항바이러스제 투여 시 매우 드문 현상이며 이에 대한 연구 또한 매우 부족하다. 라미부딘 등 내성장벽이 낮은 약제 사용 중 일차 무반응 환자는 순응도가 좋다면 내재적 내성을 고려하여 교차내성이 없는 약제로의 전환을 고려하는 것이 추천된다.^{117,470} 하지만, 최근의 엔테카비어 초치료 환자의 1.3-1.7%에서 일차 무반응이 있었으나 동일 약제로 지속 치료 시 모두 완전 반응을 달성하였다고 보고하고 있어^{471,472} 엔테카비어나 테노포비어와 같은 내성 장벽이 높은 약제는 일차 무반응이 있다 하더라도 3-6개월 간격으로 반응을 모니터링하면서 치료를 지속하는 것이 바람직하며 전환도 고려할 수 있다.

라미부딘과 텔비부딘 치료 시작 후 24주의 혈청 HBV DNA 역가는 치료 중의 약제 내성 발생과 직접적인 상관관계가 있음이 잘 알려져 있다.^{221,466,467} 즉, Yuen 등의 연구에 의하면,⁴⁶⁷ 24주 HBV DNA 역가가 200 copies/mL 이하, 200-10³ copies/mL, 10³-10⁴ copies/mL, 10⁴ copies/mL 이상인 경우 2년 후 라미부딘 내성의 발생률은 각각 8%, 13%, 32%, 64%였다. 부분반응의 대처에 대한 연구는 많지 않지만, 이들 약제는 치료 6개월에 부분 반응 여부를 평가하며 내성 장벽이 높은 약제로 교체하는 것이 권고된다.^{117,470} 라미부딘 부분 반응 환자에서 엔테카비어 1 mg으로 교체 투여하는 전향적 무작위 연구에서 교체 96주에 67.6%에서 바이러스 반응을 보이고 내성 발생도 3% 였다는 보고가 있으나⁴⁷³ 라미부딘에 노출된 환자에서 엔테카비어는 높은 내성발생의 위험도를 가지므로²⁹⁶ 엔테카비어로의 교체 투여는 주의를 요한다. 테노포비어는 라미부딘 사용 경험이나 내성에 관계없이 우수한 항바이러스 반응을 보이는 것으로 보고되었다.^{309,414,436,474,475} 아데포비어에서는 치료 시작 48주에 혈청 HBV DNA가 1,000 copies/mL 미만, 10³-10⁶ copies/mL, 10⁶ copies/mL 초과인 경우 치료 144주 아데포비어 내성의 발생률은 각각 4%, 26%, 67%였다.⁴⁷⁶ 아데포비어의 부분반응은 치료 12개월에 평가하며, 부분 반응을 보이는 경우 약제의 교체나 추가가 권고된다.⁴⁶⁸ 아데포비어 치료 48주에 부분반응을 보이는 환자에서 라미부딘이나 텔비부딘을 추가한 전향적 무작위 연구에서 약제 추가 후 12개월에 각각 81%와 88%에서 바이러스 반응을 달성 하였다는 보고가 있으나,⁴⁷⁷ 이들의 병합 치료에서도 장기적인 내성 발현의 가능성이 있어⁴²⁰ 주의를 요한다. 엔테카비어도 아데포비어의 내성환자에서 2년 동안 25.7%의 내성 발현이 보고되고 있어 교체 투여에 주의를 요한다.⁴⁷⁸ 초치료로 아데포비어와 테노포비어를 48주간 비교한 후 모두 테노포비어로 전환한 연구에서 아데포비어 48주 치료에서는 63%에서만 완전 반응을 보였으나 테노포비어 교체 투여 후 48주 추가 치료 시에 90%가 완전 반응을 보였다고 보고하고 있으며³⁰⁶ 아데포비어 내성을 포함한 불완전 반응 환자에서도 효과적이라고 보고되며 현재까지 내성 보고는 없다.⁴³⁹

내성에 대한 장벽이 높은 약제인 엔테카비어 혹은 테노포비어에서는 장기간 사용에서도 약제 내성의 발생이 극히 드물어서 12개월까지 치료를 유지한 후 부분 바이러스 반응 여부를 평가한다.⁴⁶⁸ 엔테카비어를 사용한 환자에서 치료 12개월째의 혈청 HBV DNA가 1,000 IU/mL 또는 35 IU/mL를 기준으로 부분 바이러스 반응을 정의하

자는 연구도 있으나^{281,385} 일반적으로 PCR법에서 검출되는 경우 부분 바이러스 반응으로 정의한다. 엔테카비어의 부분 반응은 연구에 따라 매우 다양하여 10-28%까지 보고되고 있으며 부분 반응 후에 약제를 지속한 경우에서 완전 바이러스 반응률도 다양하여 45-95%로 보고되고 있다.^{281,472,479-481} 엔테카비어 치료 중 6개월 이상 1 log₁₀ 이상의 추가적인 HBV DNA 감소가 없는 환자에서 테노포비어로 교체 투약시 평균 50주에 모두 HBV DNA가 음전되었다는 보고가 있으나⁴⁸² 대상 환자가 적어 엔테카비어의 부분 반응 환자에서의 적절한 치료 전략을 위해서는 좀 더 많은 연구가 필요하다. 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,⁴⁶⁸ 약제의 교체 투여도 고려할 수 있다.

「권고사항」

1. 완전 바이러스반응을 나타낸 환자는 치료 중인 약제의 변경 없이 치료목표가 달성되어 약제를 중단할 수 있을 때까지 3-6개월 간격으로 바이러스 반응을 모니터링하면서 치료를 지속한다. (B1)
2. 부분 바이러스 반응 환자와 일차 무반응 환자는 약제 순응도를 면밀히 확인하여야 한다. 내성 장벽이 낮은 약제를 사용 중인 경우에는 내성 장벽이 높은 약제로 전환을 고려한다. (B1) 내성 장벽이 높은 약제를 사용 하고 있는 경우에는 내성 장벽이 높은 다른 약제로 전환하거나 3-6개월 간격으로 바이러스 반응을 모니터링 하면서 치료를 지속할 수 있다. (C1)
3. 바이러스 돌파(virologic breakthrough)를 보이는 경우는 약제 순응도 확인 및 약제 내성검사를 시행하고 그 결과에 따라 구조요법을 결정한다. (A1)
4. 치료 중인 약제에 대한 내성 돌연변이가 확인된 경우에는, 해당 내성에 대한 치료 지침을 따른다. (A1)

특정 질환군에서의 치료

급성 B형간염 환자

성인에서 B형간염은 95% 이상에서 급성 감염 후 자연적으로 회복되어 만성적으로 진행하지 않는 것으로 잘 알려져 있어 일반적으로 항바이러스제 투여는 추천되지 않는다.^{483,484} 오히려 발병 초기에 인위적인 항바이러스제 치료가 인체의 면역반응을 방해하여 바이러스에 특이적인 중화항체 생성을 저해하여 만성화의 위험도를 증가시킬 수 있다는 연구결과도 있다.⁴⁸⁵ 그러나 일부 급성 B형간염 환자에서는 장기적으로 심각한 간염을 유발하거나 심한 경우 급성 간부전을 유발하기도 한다.⁴⁸⁴ 71명의 심한 급성 B형간염 환자를 대상으로 한 무작위 대조군 연구에 따르면 라미부딘 투약군(n=31)은 위약군(n=40)에 비해 4주 후 혈청 HBV DNA가 각각 3.7 log₁₀ copies/mL와 4.2 log₁₀ copies/mL로 라미부딘 투약군에서 혈청 HBV DNA가 유의하게 많이 감소하였으나 12개월 후 HBsAg 음성률은 각각 93.5%와 96.7%로 두 군 간의 차이가 없었다.⁴⁸⁶ 이 연구에서 1년 후 anti-HBs 생성률이 라미부딘 투약군에서 67.7%로, 위약군에서의 85%보다 낮았지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 최근의 소규모 전향적 무작위 연구도 라미부딘 사용에 따른 이점은 없었다.⁴⁸⁷ 한편, Tillmann 등은 과거 대조군(historical control)과 비교한 소규모 환자군 연구(case series)에서 라미부딘 투여는 심한 급성 B형간염 환자에서 유의하게 간이식률을 낮추고 생존율을 향상시킬 수 있다고 보고한 바 있다.⁴⁸⁸ 한편, 급성 B형간염 치료제로서 라미부딘 외에 다른 경구용 항바이러스제에 대해 잘 고안된 연구는 현재까지 없으며, 증례보고 수준의 연구만 있다.⁴⁸⁹⁻⁴⁹¹

「권고사항」

급성 B형간염 환자 중에 심한 간염이나 간부전을 동반하는 경우 경구용 항바이러스제 치료를 고려할 수 있다. (C1)

간이식 환자

과거 B형간염과 연관된 간질환 환자 대부분에서 간이식 후 B형간염의 재발로 인해 심각한 간손상이 유발되고 환자의 생존율도 낮았으나⁴⁹²⁻⁴⁹⁹ 372명의 HBsAg 양성인 환자들을 대상으로 한 대규모 코호트 연구에서 이식 후 6개월 이상 hepatitis B immune globulin (HBIG) 치료를 시행한 군은 6개월 미만의 치료군 또는 예방치료를 시행받지 않은 군에 비해 유의하게 B형간염의 재발률이 낮았으며 장기 생존율 또한 높게 나타났다.⁵⁰⁰ 이후 여러 연구들에서 고용량 HBIG (10,000 IU) 치료는 이식 후 약 16-35%의 B형간염의 재발률을 보고하였다.⁵⁰¹⁻⁵⁰³

이후 라미부딘과 HBIG 병합요법은 B형간염의 1-2년 재발률을 10% 미만으로 줄일 수 있게 되었으며, 비용-효과적인 측면에서도 고용량 HBIG 단독요법에 비해 우수하였다.⁵⁰⁴⁻⁵⁰⁷ 메타분석에서 라미부딘과 HBIG 병합요법은 HBIG 단독요법에 비해 B형간염의 재발률 및 이와 연관된 사망률을 각각 12배 낮추는 것으로 확인되었다.^{508,509} 46개의 연구에 포함된 총 2,161명을 대상으로 한 메타분석에서 아데포비어와 HBIG 병합요법(2%)은 라미부딘과 HBIG 병합요법(6%)에 비해 B형간염의 재발률이 유의하게 낮았다.⁵¹⁰

한편, HBIG 없는 라미부딘 단독요법은 간이식 후 4년에 약 40% 정도의 B형간염의 재발률을 보였다.^{204,511} 아데포비어와 라미부딘을 병합 투여한 경우는 22개월 추적 기간에 재발이 없었다는 보고가 있으며⁵¹² 엔테카비어를 사용한 연구에서는^{513,514} 26-53개월 추적 기간 중 HBsAg 음전율이 88-91%였으며 98% 이상에서 HBV DNA는 음전되어 유지되었으며 라미부딘 보다 재발률이 의미 있게 낮았다.⁵¹⁴

19개의 연구를 이용한 메타분석은 HBIG를 라미부딘이나 아데포비어와 함께 사용하는 것이 이들을 단독으로 사용하는 것에 비해 B형간염 재발을 줄이는데 효과적이라고 보고하고 있다.⁵¹⁵ 하지만, 17개의 연구 519명을 통한 메타 분석에서 라미부딘과

HBIG를 병합하는 것(6.1%)은 엔테카비어나 테노포비어를 단독으로 사용하는 경우(3.9%)와 재발 억제 효과는 유사하였으며($p=0.52$) 엔테카비어나 테노포비어를 HBIG와 병용하는 것(1%)에 비해서는 재발이 많았다($p<0.001$).⁵¹⁶ 현재까지 엔테카비어나 테노포비어를 단독으로 사용하는 것에 대한 연구는 아직 부족한 것이 사실이므로 이식 후 재발을 예방하기 위해서는 항바이러스제와 HBIG의 병합 요법이 권고된다.

한편, 고가인 HBIG의 사용을 줄이기 위해, 소량의 HBIG를 사용하거나 짧은 기간 항바이러스제와 병합하고 이후 항바이러스제 단독 치료로 전환하는 연구가 있었다. Gane 등이 147명의 간이식 환자들을 대상으로 한 연구에서 라미부딘과 저용량 HBIG(400-800 IU)의 병합요법을 사용하였을 때 B형간염의 5년 재발률이 4%라고 보고하였다.⁵¹⁷ 전향적 무작위 연구에서 간이식 전 HBV DNA가 2.5 pg/mL 미만인 환자에서 이식 후 라미부딘과 저용량 HBIG(2,000 IU) 병합요법을 1개월간 시행한 후 지속적인 병합요법군과 라미부딘 단독군으로 무작위 배정한 결과 평균 83개월 관찰 기간 중에 두 군 간에 B형간염 재발률이나 생존율에 유의한 차이가 없었다.⁵¹⁸ HBIG 병합 또는 HBIG만을 사용하다가 라미부딘 단독 요법으로 전환한 후향적 연구에서도 재발은 관찰되지 않았다.^{519,520} 라미부딘과 저용량 HBIG(800 IU)의 병합요법을 유지하다가 HBIG와 라미부딘 병합을 유지한 군과 아데포비어와 라미부딘만을 사용한 군을 비교한 전향적 무작위 연구에서 두 군 간에 B형간염의 재발률이 차이가 없었다.⁵²¹ 라미부딘과 아데포비어를 병합하여 이식 후 초기에만 저용량 HBIG(400-800 IU)와 함께 사용한 경우에도, 라미부딘과 아데포비어만으로 전환하여 57개월의 관찰 기간 동안 재발이 없었다는 보고도 있다.⁵¹²

이들에서 엔테카비어나 테노포비어를 근간으로 하는 연구는 아직 소수의 환자를 대상으로 한 연구만 있다. HBIG를 병용하다가 엔테카비어 단독으로 전환한 연구에서는 10% (1/10)⁵²² 0% (0/11)이⁵²³ 재발하였다고 보고되었고 테노포비어 단독으로 전환한 경우에는 9명,⁵²² 17명의⁵²³ 환자 중 재발은 없었다는 보고가 있다. 테노포비어와 엠트리시타빈 복합제인 트루바다를 단독으로 전환한 연구에서는 5.9% (1/17)과⁵²⁴ 4.8% (1/21)에서⁵²⁵ B형간염이 재발하였으나 HBIG를 사용하지 않음으로써 경제적인 효과가 크다고 보고하였다.

이러한 연구결과들은 고비용의 HBIG 투여량과 기간을 단축시킬 수 있다는 제안을 하였지만 적절한 양과 기간, 항바이러스제의 종류에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

간이식 후 예방적 HBIG 치료에도 불구하고 B형간염이 재발한 경우 라미부딘 치료는 비교적 효과적으로 바이러스를 억제하였으나, 장기간 사용하였을 때 3년에 50% 이상의 라미부딘 내성률을 보고하였다.⁵²⁶⁻⁵²⁸ 이러한 라미부딘 내성은 이식간의 염증성 변화 및 간섬유화를 유발하거나, 심한 경우 간부전으로 인한 사망 등의 나쁜 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.^{527,529,530}

최근 간이식 후 재발한 B형간염 치료에 있어 테노포비어와 엔테카비어의 효과에 대한 소규모 연구 결과들이 보고되고 있으나,⁵³¹ 아직까지 이에 대한 연구 결과가 부족한 실정이다. 간이식 후 라미부딘 내성을 보이는 재발성 B형간염 환자에서 라미부딘과 아데포비어의 병합요법은 여러 연구들에서 비교적 좋은 성적을 보고한 바 있는데, 이 중 가장 대규모 연구로 이러한 환자 241명을 대상으로 병합요법으로 치료한 결과 96주 후 65%의 HBV DNA 음전율 및 2%의 라미부딘 내성률을 보였다.⁵³² 비록 소규모의 단기간 연구 결과들이긴 하지만 최근 간이식 후 라미부딘 내성 변이종의 치료에 있어 테노포비어가 좋은 성적을 보고한 바 있어 향후 추가적인 연구 결과가 주목 받고 있다.^{530,533} 하지만 엔테카비어의 경우 이미 라미부딘 내성 환자에서 구제요법으로 단독치료하였을 때 높은 엔테카비어 내성발생률이 보고된 바 있어,²⁸⁹ 간이식 환자에서도 라미부딘 내성을 보이는 경우 추천되지 않는다.

HBsAg 음성인 환자가 HBsAg 음성/anti-HBc IgG 양성인 공여자로부터 간이식을 받는 경우 수혜자의 약 50%에서 B형간염이 새로이 발생하는 것으로 알려져 있다.⁵³⁴ 이러한 환자에서 간이식 후 HBIG 단독요법을 사용한 경우 20% 이상에서 B형간염이 발생한 반면, 라미부딘 단독요법의 경우 약 2-3%에서만 B형간염이 발생하였다. 하지만 라미부딘과 HBIG 병합요법은 라미부딘 단독요법과 비교해서 추가적인 예방효과를 보이지는 않았다.⁵³⁴⁻⁵³⁶ 엔테카비어와 테노포비어를 포함한 항바이러스제를 단독 치료한 최근의 연구에서는 재발 예방 효과가 라미부딘과 유사하였으며⁵³⁷ Markov 모델을 통한 비용 효과분석에서는 라미부딘이 비용 효과적이었다.⁵³⁸

「권고사항」

1. 혈청 HBV DNA 양성인 간이식 대상자는 경구용 항바이러스제를 투여하여 이식 전 혈청 HBV DNA를 최소한으로 억제한다. (A1)
2. 간이식 전 항바이러스제 치료는 만성 B형간염 치료 가이드라인을 따른다. (B1)
3. 간이식 후 B형간염의 재발 방지를 위하여 평생 동안 경구용 항바이러스제와 B형간염 면역글로불린 병합요법을 권장한다. (B1) 단, 이식 전 혈청 HBV DNA가 음성인 경우 장기적인 추적 관찰 후 일부 환자에서 B형간염 면역글로불린의 중단을 고려할 수 있다. (B2)
4. 간이식 후 B형간염이 재발한 경우 바이러스 억제력이 강력하고 억제 내성이 적은 테노포비어나 엔테카비어 투여를 고려한다. (B1) 이 때 억제 내성이 있는 경우 만성 B형간염 치료 가이드라인을 따른다. (B1)
5. 간이식 수혜자가 HBsAg 음성이고 공여자가 HBsAg 양성이나 anti-HBc IgG 양성인 경우, 수혜자는 간이식 후 평생 동안 경구용 항바이러스제 치료를 시행한다. (B1)

면역 억제제 또는 항암화학요법 치료 환자

만성 B형간염의 경과와 숙주 면역능 사이의 상호작용에 의해 결정되므로 면역 억제치료 혹은 항암화학요법 등에 의해 면역능이 저해될 경우 재활성화(reactivation)의 위험이 증가한다.⁵³⁹ B형간염의 재활성화는 일반적으로 만성 B형간염 비활동기 혹은 과거 감염 후 회복된 상태의 환자에서 활동성의 괴사염증성 질환이 다시 나타나는 것을 의미하고,⁵⁴⁰ 이는 통상적으로 혈청 ALT가 정상 상한치의 3배 이상 혹은 상승폭이 100 IU/L 이상이면서 혈청 HBV DNA치가 10배 이상 혹은 10^8 IU/mL 이상으로 상승하는 경우로 정의되었다.^{541,542} 그러나, 연구마다 B형간염 재활성화에 대한 정의가 다른 경우가 많아서, 면역 억제치료나 항암화학요법 등에 의한 B형간염 재활성화의 정확한 발생률을 확인하기 어렵다. 또한, 여러 기술에서 “preventive”, “prophylactic”, “preemptive”라는 용어가 각각의 명확한 정의 없이 혼용되어 그 의미에 혼동이 있는 실정이다. 본 가이드라인에서는 예방적(preventive)이란 단어를 우선적으로 사용하기로 하였으며, 이는 항암치료/면역 억제치료 등을 시작하기 전 또는 시작과 함께 항바이러스제를 투여하는 경우뿐만 아니라 항암치료/면역 억제치료 등을 하면서 HBV에 대한 모니터링을 하는 도중에 HBV 재활성화가 확인되면 항바이러스

스제를 투여하는 경우도 모두 포함하는 것으로 정의하였다.

한편, HBV 재활성화는 크게 두 가지로 나눌 수 있는데, 만성 B형간염의 악화(exacerbation of chronic HBV infection)와 과거 B형간염의 재발(relapse of past HBV infection)이며, 만성 B형간염의 악화는 HBsAg 양성이면서 혈청 HBV DNA치가 기저치에 비해 100배 이상 증가하는 경우이거나 혈청 HBV DNA가 음성이었다가 100 IU/mL 이상 증가하는 경우로 정의하고, 과거 B형간염의 재발은 HBsAg 음성에서 양성으로 나타나거나 HBsAg 음성이면서 혈청 HBV DNA가 음성에서 양성으로 나타나는 경우로 정의하였다.⁵⁴³

재활성화 진단을 위해 항암화학요법과 관련한 간손상, 종양의 간전이, 다른 바이러스에 의한 간염 등을 배제해야 한다. 재활성화의 빈도는 다양하게 보고되었으나, 대체로 20-50% 정도로 알려져 있다. 많은 경우 무증상이지만 간혹 황달을 동반하거나, 비대상성 간질환 혹은 사망 등 다양한 경과를 취한다.^{541,544-546} 전형적인 재활성화는 면역 억제 치료나 항암화학요법 중 혈청 HBV DNA 검출에 이어 면역 억제 중단 후 ALT 상승이 나타난다. 특히 항암화학요법 중 재활성화가 발생할 경우 항암제 감량이나 중단을 초래할 수 있어 항암치료 성패에 악영향을 끼칠 수 있다.⁵⁴⁷⁻⁵⁴⁹ B형간염의 재활성화를 예측할 수 있는 임상적 인자로는 바이러스 인자로서 치료 전 혈청 HBV DNA치, HBeAg 양성, 간세포내 cccDNA, PC/BCP 변이 등이 있으며, 숙주 인자로서 악성종양의 종류, 남성, 젊은 연령, 높은 수치의 ALT 등이 있고, 치료적 인자로서 면역 억제제 혹은 항암화학요법제의 종류 및 강도, 조혈모세포 이식 및 장기 이식 등이 있다.⁵⁵⁰

림프종에서 항암치료 시 HBV 재활성화가 24-67%까지 흔히 발생하는 것으로 보고되고 있는데, 이는 림프종에서 사용되는 항암요법제가 골수 억제 작용을 일으킬 만큼 강력할 뿐 아니라 림프종 환자들이 정상인에 비하여 HBsAg 보유율이 더 높다는 점과 관련이 있을 것으로 보인다.^{545,551-553} 최근 림프종의 치료에서 스테로이드 제제와 함께 흔히 병용 투여되는 rituximab은 재활성화의 위험을 한층 높이는 것으로 알려지고 있다.^{554,555} Rituximab 치료를 받은 림프종 환자들에 대한 후향적 관찰 연구에서 B형간염 재활성화는 HBsAg 양성 환자에서 27.8% (45/162)였으며 예방적 항바이러스제 치료를 받은 군에서 더 낮았고(22.9% [32/140] vs. 59.1% [13/22]; $p < 0.001$), 예방적 항바이러스 치료에도 불구하고 20% 이상 재활성화가 되었다. 항바이러스제는 라미부

딘이 가장 많이 사용되었고, 엔테카비어 사용군에서 라미부딘 사용군보다 의미 있게 B형간염 재활성화율이 낮았다(6.3% vs. 39.3%; $p < 0.05$). 후향적 연구에서 HBsAg 음성/anti-HBc 양성인 환자에서는 HBV 재활성화는 2.4%로 낮았다.⁵⁵⁶ 한편, HBsAg 음성/anti-HBc 양성이면서 rituximab-CHOP(R-CHOP) 항암치료를 받은 림프종 환자들에 대한 전향적 관찰 연구에서 B형간염 재활성화와 그에 따른 간염악화가 흔히 발생한다(10.4 및 6.4 per 100 person-year). HBsAg 및 혈청 HBV DNA치의 모니터링과 B형간염 재활성화시 즉각적인 항바이러스제 치료로 대개 대처 가능하였으나, 간염이 악화된 경우가 있으며, 특히 HBsAg이 재출현하는 경우가 B형간염 관련 간손상의 가장 중요한 지표였다(100% vs. 28%).⁵⁵⁷ Rituximab 치료는 HBsAg 양성이거나 HBsAg 음성/anti-HBc 양성인 비호지킨스 림프종환자에서 B형간염의 재활성화의 위험성을 높이며(relative risk [RR] 2.14, 95% CI 1.42-3.22, $p = 0.0003$) 특히, HBsAg 음성/anti-HBc 양성 환자에서 rituximab을 사용하는 경우 사용하지 않는 경우에 비해 재활성화의 상대적 위험도가 높다(RR 5.52).⁵⁵⁸ Rituximab 치료 시에 예방적 항바이러스제 치료를 하였던 군과 하지 않았던 군에서 B형간염의 재활성화는 의미 있는 차이가 있었다(13.3% vs. 60%).⁵⁵⁹ 또한, 항암치료(R-CHOP)를 받기 전에 B형간염에 대한 선별검사를 고위험군에 국한하지 않고 전체적으로 시행하는 것이 B형간염의 재활성화를 10배까지 줄이며 경제적 및 생존율 이득이 있었다.⁵⁶⁰ 그 외 혈액암 등에서 조혈모세포 이식 전 고강도의 항암치료를 받는 경우에도 재활성화의 위험이 높다.^{561,562} 혈액 질환에서 면역 억제치료나 항암치료 시에 B형간염의 증거가 있는 환자에서 라미부딘과 엔테카비어로 예방적 치료를 하였을 때 B형간염의 재활성화를 막을 수 있다.⁵⁶³

고형암에서의 재활성화는 14-21% 정도로 알려져 있지만, 유방암에서는 41-70%의 높은 빈도를 보이는데, 이는 유방암 치료약제들이 고용량으로 사용되며, anthracycline 계열 항암제와 스테로이드의 사용과 관련이 있을 것으로 생각된다.^{549,564,565} 스테로이드 제제는 면역 억제뿐 아니라 직접적으로 HBV의 증식을 촉진하여 재활성화 위험을 높이는 것으로 알려져 있다.

간세포암종 치료로서 경동맥화학색전술(transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 중 HBV 재활성화율은 다양하게 보고되어 약 4-40%에서 HBV 재활성화가 관찰되었다.⁵⁶⁶⁻⁵⁶⁹ 간세포암종의 TACE 치료시 라미부딘 예방요법을 시행한 군과 무투약

대조군으로 나누어 HBV 재활성화를 관찰한 연구에서,⁵⁶⁷ HBV 재활성화율은 각각 2.8%, 40.5%, HBV 재활성화로 인한 간염은 각각 2.8%, 29.7%, HBV 감염으로 인한 간부전은 각각 0%, 8.1%로 의미 있는 차이가 관찰되어, HBV 양성인 간세포암종 환자의 TACE 치료시에는 항바이러스제의 예방적 투약을 고려할 수 있다. 그러나 TACE 시술 방법이 각 기관마다 다르고, 항암제의 종류, 투여 간격, 치료 횟수 등이 동일하지 않아서 HBV 재활성화율도 차이가 있을 수 있으므로,^{566,567,570} 항바이러스제 사용 시작의 기준이 되는 혈청 HBV DNA치 및 생화학적 간기능검사 수치 등에 대한 추가 연구가 필요하다. 최근 진행성 간세포암종 치료제로 사용되는 소라페닙(sorafenib)은 기저질환인 만성 B형간염의 재활성을 일으키지 않는 것으로 보이나⁵⁷¹ 좀 더 충분한 연구가 필요하다.

그 외 HBV 재활성화의 위험요인으로는 염증성 장질환이나 류마티스 질환에서 사용되는 항 TNF α 항체(infliximab, etanercept, adalimumab 등)의 사용, HBV 특정부위의 유전자변이나 유전자형, 호중구감소증(neutropenia) 등이 있다.⁵⁷²⁻⁵⁸¹ 류마티스 질환의 치료에 사용되는 항 TNF α 항체 및 disease-modifying antirheumatic drug (DMARD)의 경우 재활성화는 HBsAg 양성 환자에서 12.3% 발생하였고,⁵⁸² 다른 연구에서는 류마티스 질환의 치료에 사용되는 항 TNF α 항체의 경우 재활성화는 HBsAg 양성 환자에서는 39%, anti-HBc만 양성인 경우는 5%에서 발생하였으며, 예방적 항바이러스 치료를 한 경우 유의하게 재활성화율이 낮았다(23% vs. 62%, $p=0.003$).⁵⁸³

일단 재활성화가 발생할 경우 간부전 및 사망의 위험까지도 있으므로 예방이 무엇보다 중요하고, 이를 위해 면역 억제 혹은 항암화학요법 전 HBsAg 및 anti-HBc IgG의 선별조사가 필요하다. 과거 HBV 감염의 증거가 없는 경우(HBsAg음성, anti-HBc IgG 음성)는 HBV 예방접종을 고려할 수 있다.

HBsAg 양성인 경우, 혈청 HBV DNA치에 관계없이 예방적 항바이러스제를 투여하는 것을 권장한다.⁵⁷⁴ 라미부딘은 가장 널리 연구된 약제로서 홍콩과 대만 등지에서 림프종 환자를 대상으로 시행된 무작위 대조연구에서 재활성화, 간부전, 사망 등을 유의하게 줄일 수 있음이 잘 알려져 있다.^{552,562,584,585} HBsAg 양성인 경우 예방적 항바이러스제는 혈청 HBV DNA치가 상승하기를 기다려 투여하는 것이 아니라 면역 억제 혹은 항암치료의 시작과 함께 투여를 시작하는 것이 더 효과적임이 보고되었고,^{585,586} 치료 종료 후에도 일정 기간 지속할 것이 권고된다(예컨대, 최소 6개월 이상). 예방적

항바이러스제는 이론적으로는 면역체계가 충분히 회복될 시점까지 투여를 지속하는 것이 바람직하겠으나, 현재까지 종료 시점을 명확히 제시할 근거는 불충분하다. 항암 치료 종료 후 약 3개월 뒤 예방적 라미부딘 투여를 중단한 경우 바이러스 재증식의 위험이 높고 특히, 치료 전 혈청 HBV DNA치가 높은 경우($\geq 2,000$ IU/mL) 그 위험이 증대됨이 보고된 바 있었다.⁵⁸⁷ 그러므로 바이러스 상태가 활동성일 때는 예방적 항바이러스제 투여기간을 만성 B형간염의 치료 종료 지침에 따르는 것이 약제 중단 이후 바이러스 재증식을 막는 방법일 수 있다. 그러나 치료 전 혈청 HBV DNA치와 무관하게 항암치료 종료 후 6개월 이상 경과한 후에도 재활성화가 보고되고 있어 주의를 요한다. 라미부딘 이후에 승인된 약제들인 아데포비어, 텔비부딘, 클레부딘, 엔테카비어, 테노포비어 등은 예방적 치료에 대한 데이터가 제한적이지만 작용 기전과 현재까지의 치료 결과를 고려할 때 예방적으로도 사용이 가능하리라 생각된다. 특히, 엔테카비어는 라미부딘에 비해 더 좋은 B형간염 재활성화 억제효과가 있는 것으로 보고되고 있다. 즉, 라미부딘은 예방적 치료시에도 내성이 보고되고 있어 투여 기간이 길 것으로(예를 들어 12개월 이상) 예상되는 경우 내성률을 감안하여 치료 약제를 선택할 필요가 있다.⁵⁵² 최근 림프종 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서 엔테카비어 치료군이 라미부딘 치료군에 비해 HBV 재활성화로 인한 간염과 항암치료 중단(chemotherapy disruption) 등의 빈도가 유의하게 낮았으나,⁵⁸⁸ 현재까지 어느 약제가 재활성화 예방에 더 우월한지 혹은 비용 효과면에서 어떠한 약제를 우선적으로 권고할지 등에 관한 근거는 부족하다. 아울러, 대부분의 예방적 치료에 관한 연구는 림프종 환자를 대상으로 시행되었으므로 여러 고형암을 포함하여 암종별, 항암치료 약제별로 적절한 항바이러스제 및 치료기간 등에 관한 전향적 연구가 필요하다. 다만, 비용적 문제를 배제하면 효능(potency), 일차치료 실패율, 내성률 등을 감안할 때 엔테카비어나 테노포비어 등이 상대적으로 안전한 선택일 것으로 예측된다. 인터페론 알파는 B형간염 재활성화의 예방 치료로는 추천하지 않는데 골수억제 및 간염 악화 등의 우려가 있기 때문이다.

한편, B형간염의 재활성화는 HBsAg이 양성인 경우뿐 아니라 HBsAg 음성이면서 anti-HBc IgG가 양성일 때에도 발생할 수 있어 주의를 요한다.⁵⁸⁹ 후자의 경우 간세포 내 혹은 혈중에서 HBV DNA가 검출되는 ‘잠복감염(occult HBV infection)’인 경우가 있으므로 면역 억제에 의해 바이러스 증식이 재개되면서 HBsAg이 다시 검출되는 ‘재

양전(reverse seroconversion 또는 seroreversion)'이 초래될 수 있다.^{541,590,591} 특히, 면역 억제 조건하에서는 anti-HBc만 양성인 환자들이 anti-HBc와 anti-HBs 모두 양성인 환자들보다 B형간염 재활성화 위험도가 높았다.⁵⁹² 즉, HBsAg 음성이면서 anti-HBc IgG 양성인 경우는 anti-HBs 여부에 관계없이 재활성화의 우려가 있으나 종양 및 면역 억제제/항암제의 종류에 따라 그 위험도가 명확히 밝혀지지 않아 일률적으로 권고안을 제시하기에는 근거가 부족하다. 단, 림프종에서 rituximab을 포함한 치료를 하거나 백혈병에서 조혈모세포이식 등 고위험군에서 혈청 HBV DNA가 양성이라면 예방적 치료를 하고, 혈청 HBV DNA가 음성이라면 혈청 HBV DNA치를 주기적으로(예컨대 1-2개월 간격) 추적하면서 예방적 치료시작 여부를 결정하거나 항암치료 시작 때에 예방적 항바이러스 치료를 고려할 수 있다.

「권고사항」

1. HBV 감염 여부가 확인되지 않은 경우 면역 억제/항암화학요법 시작 전 HBsAg 및 anti-HBc IgG를 검사하고, 둘 중 하나 이상 양성인 경우 혈청 HBV DNA치를 검사한다. (A1)
2. HBV 감염의 증거가 없는 경우 HBV 예방접종을 고려한다. (B1)
3. HBsAg 양성, 또는 HBV DNA 양성인 경우 면역 억제/항암화학요법 시작과 함께 예방적 항바이러스제 치료를 시행한다. (A1) 항바이러스제는 혈청 HBV DNA치, 면역 억제/항암화학요법의 강도 및 기간, 경제적 측면 등을 종합적으로 고려하여 선택하되, 초기 혈청 HBV DNA치가 높거나 장기간의 치료가 예상될 경우 테노포비어 또는 엔테카비어의 사용을 우선적으로 고려한다. (B1)
4. HBsAg 음성 및 HBV DNA 음성이고 anti-HBc IgG가 양성인 경우 anti-HBs 유무와 상관없이 면역 억제/항암화학요법 치료 중에 혈청 HBV DNA치를 정기적으로 모니터링하며, HBV 재활성화가 발생할 경우 항바이러스 치료를 시행하고, (A1) 특히, rituximab을 사용하는 림프종 또는 혈액 종양의 항암치료의 경우는 항암치료 시작과 함께 항바이러스제 치료를 고려할 수 있다. (B2)
5. 예방적 항바이러스제 치료 중 및 치료 후 혈청 HBV DNA치를 정기적으로 모니터링한다. (A1)
6. 예방적 항바이러스제 치료는 면역 억제/항암화학요법 종료 후 최소 6개월간 지속을 고려할 수 있다. (C1)

만성 콩팥병 환자

만성 콩팥병 환자는 HBV 감염에 노출되는 빈도가 상대적으로 높고 감염시 장기 예후에 부정적인 영향을 줄 수 있으며 특히, 신이식 후의 면역 억제와 관련하여 간염 악화와 같은 합병증을 유발하는 것이 중요한 문제이다.⁵⁹³ 만성 콩팥병 환자에서 HBV의 감염은 혈액제제에 대한 철저한 검사와 전반적인 감염 관리 수준의 향상, erythropoietin의 광범위한 사용 등을 통해 전반적으로 감소하는 추세로 서양의 유병률은 0-6.6%로 알려져 있고, 최근의 연구에서 우리나라는 약 5% 안팎의 HBsAg 양성률이 보고된 바 있다.⁵⁹⁴⁻⁵⁹⁶ 다만, 이는 HBsAg 검사에 기초한 결과로 잠재 HBV 감염(occult HBV infection)은 이보다 더 많다는 외국의 보고가 있었으나,⁵⁹⁷ 우리나라에서는 잠재 HBV 감염이 적다고 보고된 바 있다.⁵⁹⁸

만성 콩팥병 환자에서 HBV가 새로이 감염되는 것을 예방하려면 먼저 표준 격리 지침에 따라 병원 전파(nosocomial transmission)를 막는 것이 최우선 조치일 것이다.⁵⁹⁹ 또한, 만성 콩팥병 환자에서 HBV 전파를 막기 위해 백신 접종이 널리 권장되나 항체 생성률은 정상 신기능에서의 약 90%에 비해 50-60% 정도로 낮고, 잔존 신기능이 낮을수록 항체 생성률이 감소하므로 만성 콩팥병 초기에 접종하는 것이 유리하다.⁶⁰⁰⁻⁶⁰²

만성 콩팥병 환자의 만성 B형간염에 대한 치료는 환자군 특성상 대규모 연구에 근거한 자료가 부족한 실정이다. 인터페론 알파는 HBV에 감염된 사구체신염 환자를 대상으로 한 하나의 무작위 대조연구가 유일한 근거자료이나,⁶⁰³ 약물동력학적 변화로 인한 부작용 빈도의 증가를 감안하면 인터페론의 사용을 권고하기는 어렵다.^{604,605} 경구 항바이러스제 중 라미부딘은 여러 소규모 연구에서 만성 콩팥병 환자 치료에 효과적임이 보고되었으나,⁶⁰⁶⁻⁶⁰⁸ 내성발생률이 치료 후 16.5개월에 39%로, 정상 신기능 환자에서와 같이 높은 내성률을 보였다.⁶⁰⁹ 만성 콩팥병 환자에서의 연구는 부족하나 정상 신기능 환자에서의 효능(potency)과 내성률을 고려할 때 엔테카비어나 테노포비어와 같은 내성 장벽이 높은 약제가 우선적으로 고려될 수 있다.³⁵ 뉴클레오시드 제제인 엔테카비어와 텔비부딘은 신독성이 거의 없는 반면에, 뉴클레오티드 제제인 아데포비어와 테노포비어는 신독성의 우려가 있어 신기능이 나쁜 경우는 용량에 주의해야 한다.⁶¹⁰⁻⁶¹³ 테노포비어는 아데포비어보다 신독성이 적은 것으로 보고되고 있다. 426명의 만성 B형간염 환자에서 144주 테노포비어를 투약했을 때 기저치보다 Cr이 0.5 이상 상승한 경우는 두 명 발생했지만, 사구체 여과율이 50 mL/min 미만으로 감

소한 환자는 없었다.⁶¹⁴

「권고사항」

1. 만성 공팔병 환자에서 HBsAg과 anti-HBs가 음성인 경우 예방접종을 시행한다. (A1)
2. 만성 공팔병 환자에서 만성 B형간염 치료는 엔테카비어 또는 테노포비어를 우선적으로 선택하고, (B1) 신기능에 따라 용량을 조절한다. (A1)

중복 감염을 지닌 환자군

1. HCV 중복 감염

만성 B형간염 환자에서 anti-HCV 항체 양성률은 0.1-22%로 지역에 따라 큰 차이를 보이며⁶¹⁵⁻⁶¹⁸ 우리나라에서는 0.1%로 보고한 바 있다.⁶¹⁶ HCV 중복 감염이 있는 경우 만성 HBV 단독 감염에 비해 중증 감염과 전격 간염의 위험도가 증가하고 간경변증 및 간세포암종의 발생률이 높아진다고 알려져 있다.⁶¹⁹⁻⁶²² 현재까지는 이 분야에서 이루어진 연구 및 자료의 부족으로 HCV 중복 감염이 있는 만성 B형간염 환자에서 명확한 치료 원칙을 정하기는 어려우나⁶²³⁻⁶²⁵ 치료 전 먼저 혈청 검사 혹은 바이러스 정량 검사를 통해 간염의 주원인 간염바이러스를 파악하는 것이 필요하다. HBV/HCV 중복 감염자에서 혈청 HBV DNA치는 다양한 범위로 나타날 수 있는데, 혈청 HBV DNA치가 낮거나 거의 측정되지 않는 상태이면서 HCV RNA 양성일 경우, HCV 감염을 간질환의 주원인으로 보고 HCV 단독 감염의 경우와 마찬가지로 치료를 고려할 수 있다. 페그인터페론과 리바비린 병용치료의 경우 HBV/HCV 중복 감염자에서의 지속 바이러스반응(sustained virological reponse, SVR)은 HCV 단독감염자에서의 성적과 유사하다.^{626,627} 만성 C형 간염의 표준 치료 도중 혹은 치료 이후 HBV의 재활성화가 일어날 수 있으며⁶²⁸ 이 경우 만성 B형간염에 대한 치료를 병행하도록 한다. HBV/HCV 중복 감염자에서 direct-acting antiviral agents (DAA)의 역할에 대해서는 아직 알려진 바가 없으며 향후 추가 연구가 필요하다.

「권고사항」

1. HCV 중복 감염이 있는 만성 B형간염 환자에서는 치료 전 혈청 검사 혹은 바이러스 정량 검사를 통해 간염의 주원인 감염바이러스를 파악하고 주원인 감염바이러스 치료 전략을 따른다. (B1)
2. 만성 C형간염의 치료 도중 혹은 치료 이후 HBV의 재활성화가 일어나면 만성 B형 간염에 대한 치료를 병행한다. (B1)

2. HDV 중복 감염

전 세계적으로 D형간염 바이러스(HDV) 감염자는 2천만 명 가량으로 추산되며⁶²⁹ 이중해 연안국, 중동, 중앙 아프리카와 남미에 집중되어 있는 것으로 알려져 있다.⁶³⁰ 만성 B형간염 환자에서 HDV 중복 감염률은 우리나라에서는 0-3.6%로 보고되고 있다.⁶³¹⁻⁶³³ HDV 중복 감염이 있는 경우 만성 HBV 단독 감염에 비해 간경변증 및 간세포암종의 발생률이 높아진다고 알려져 있다.^{634,635}

HDV 감염은 환자의 혈청 내에서 anti-HDV 항체, 혹은 HDV RNA를 검출하거나 간 조직에서 면역조직화학 염색으로 HDV 항원을 감지함으로써 진단이 가능하다. 치료의 목표는 HDV 복제의 억제와 이에 따르는 ALT 정상화, 조직 호전이다. 인터페론 알파 제제(conventional or pegylated)가 HDV 복제를 억제할 수 있는 약제로,⁶³⁶⁻⁶⁴⁰ 인터페론 알파 고용량 요법(9 MU, 주 3회)이 일반 용량 요법(3 MU, 주 3회)보다 생화학적, 바이러스학적, 조직학적 반응이 우수하였으며, 48주 치료 후 6개월째 HDV RNA 음성률이 43%에 달하였다.⁶³⁹ 페그인터페론 알파 제제는 48주 혹은 72주 치료 후 6개월째 HDV RNA 음성률이 17-43%로 보고되고 있다.^{636,640,641} 인터페론 알파 고용량 요법과 페그인터페론 알파 제제 중 어느 것이 더 우수한 지에 대해서는 아직까지 직접적인 비교 연구는 없다. 따라서 현재로서는 페그인터페론 알파, 혹은 고용량의 인터페론 알파 요법을 최소 1년 이상 투여하는 것을 추천하며⁶⁴² 투약 시작 24주째에 혈청 HDV RNA를 측정함으로써 치료 반응을 평가한다. 라미부딘과 아데포비어는 HDV 복제 억제에 효과적이지 못하여 단독 요법은 권장되지 않고,^{643,644} 라미부딘과 인터페론 알파 병합 요법은 인터페론 알파 단독 요법보다 우월한 효과를 보여 주지 못하였다.⁶⁴⁵ 또한, 아데포비어와 페그인터페론 알파 병합 요법도 페그인터페론 알파 단독

요법과 효과면에서 차이가 없었다.⁶⁴⁴ 최근 아데포비어와 페그인터페론 알파 병합 요법, 페그인터페론 알파 단독 요법 및 아데포비어 단독 요법을 48주 치료 후 24주째 HDV RNA 음성률과 5년간 장기간 추적관찰을 비교한 연구에서 페그인터페론 알파/아데포비어 병합 요법과 페그인터페론 알파 단독 요법이 아데포비어 단독 요법에 비해 생화학적 반응이 우수하였고, 바이러스학적 반응에서 HDV RNA 음성률은 아데포비어 단독 요법(0%)에 비해 26%와 31%로 높았다. 그러나, 5년간 장기간 추적관찰에서 세 군 간에 HDV 음전을 차이 외에 간경변증이나 간부전 발생 등의 임상적 경과에 의미 있는 차이는 없었다.⁶⁴⁶

「권고사항」

HDV 중독 감염이 있는 만성 B형간염 환자에서는 페그인터페론 알파, 혹은 고용량의 인터페론 알파를 최소 1년 이상 투여를 고려한다. (B1)

3. 인간면역결핍 바이러스(HIV) 중독 감염

HBV 중독 감염이 있는 HIV 감염 환자들은 간경변증 및 간세포암종 발생률이 높다.^{647,648} 현재 만성 B형간염으로 인한 ALT 상승을 보이는 HIV 감염자들에서는 만성 B형간염에 대한 치료를 고려하여야 하며 이때 해당 환자에서 HIV의 감염 상태와 이의 치료에 대한 파악이 필요하다.⁶⁴⁹ 만약 현재 환자의 HIV의 감염 상태가 당장 혹은 조만간 치료를 요하는 상황이 아니라면 우선 만성 B형간염에 대한 표준 치료를 적용하되 치료 약제의 선택은 향후 HIV에 대한 교차 내성 발생 예방을 위해 HIV 증식 상태에 영향을 미치지 않는 약제가 선호되며 페그인터페론 알파, 아데포비어, 텔비부딘이 이에 해당된다. HBV/HIV 중독 감염에서는 엔테카비어나 테노포비어를 단독 사용해서는 안 되는데, 이는 HIV의 내성 발생 위험 때문이다. 한편, HIV와 HBV에 대한 동시 치료가 필요한 상황이라면 두 바이러스 모두에 효과가 있는 약제를 highly active anti-retroviral therapy (HAART)에 포함시킬 것이 요구되며 테노포비어/엠트리시타빈 또는 테노포비어와 라미부딘이 추천된다.⁶⁵⁰⁻⁶⁵² 그리고 만성 B형간염 약제 중단 기준에 해당되는 환자가 아니라면 HAART 약제 변경시에는 HBV의 재활성화를 예방하

기 위하여 HBV에 효과가 있는 약제를 반드시 포함하도록 한다.

「권고사항」

1. 만성 B형간염으로 인한 ALT 상승을 보이는 HIV 감염자에서는 만성 B형간염에 대한 치료를 고려한다. (B1)
2. 환자의 HIV의 감염 상태가 당장 혹은 조만간 치료를 요하는 상황이 아니라면 우선 만성 B형간염에 대한 표준 치료를 적용하되 치료 약제의 선택은 향후 HIV에 대한 교차 내성 발생 예방을 위해 HIV 증식 상태에 영향을 미치지 않는 약제를 선택한다. (B1)
3. HIV와 HBV에 대한 동시 치료가 필요한 상황이라면 두 바이러스 모두에 효과적인 테노포비어/엠트리시타빈 또는 테노포비어와 라미부딘을 HAART에 포함시킨다. (B1)

가임기 여성 환자

1. 임신 전 치료

가임기 여성의 만성 B형간염 치료에 있어서는 앞에서 언급된 일반 환자에서의 기본적인 고려 사항에 더하여 약제가 태아에 미칠 수 있는 영향과 치료 기간에 대한 특별한 고려가 필요하다. 예를 들어 인터페론 알파 제제는 단기간 치료라는 장점으로 인해 다른 환자군보다 향후 임신을 원하는 여성에서 더 선호된다. 그러나 인터페론 알파 제제는 태아 기형을 일으킬 수 있으므로 사용 기간과 사용 후 6개월까지 임신은 금기이며 임신 중인 여성에게도 사용되지 말아야 한다. 임신할 가능성이 있거나 임신을 원하는 가임기 여성에서 경구용 항바이러스제를 사용할 경우 약제 선택에 있어서는 임신부 투여안전성 등급 B (동물실험에서는 기형이 발생하지 않았으나 인체에서는 안전성의 확인이 필요한 상태)에 해당하는 약제를 사용하는 것이 바람직하다. 경구용 항바이러스제 가운데 테노포비어와 텔비부딘이 임신부 투여안전성 등급 B에 속하고 엔테카비어, 아데포비어, 라미부딘은 임신부 투여안전성 C(동물실험에서 약제로 인한 기형이 발생한 경우)에 속한다.¹⁵

2. 임신 중 치료

일반적으로 임신 기간 중에는 만성 B형간염은 호르몬 변화에 의하거나 질병 경과 중의 초기에 해당하게 되어 면역관용기에 해당하는 경우가 많으며,⁶⁵³ Th1-Th2 균형이 Th2 반응 쪽으로 편향되는 모체 면역 체계의 변동으로 인해 혈청 HBV DNA치 상승과 ALT 감소가 일어난다.⁶⁵⁴ 그리고 출산 후에는 이러한 면역 반응이 원상 복귀되면서 혈청 HBV DNA치 감소와 ALT 상승으로 이어질 수 있어 이 기간 중 주의 깊은 관찰이 필요하다.⁶⁵⁴⁻⁶⁵⁶

임신 기간 중 항바이러스제의 투약은 일반적인 치료 원칙에 기반을 두되 실제 투약 여부와 투약 시기 및 기간에 대해서는 모태의 건강과 모태의 간질환이 태아에 미칠 수 있는 영향, 그리고 항바이러스제의 태아에 대한 부작용과 모태에 미칠 수 있는 영향을 고려하여 매우 신중하게 결정하여야 한다. 아울러 HBV를 보유하고 있는 임신부에서 간질환 악화가 보이는 경우 이것이 HBV에 의한 것인지 혹은 임신과 연관된 다른 간질환(예: 임신성 지방간)에 의한 것인지 감별이 어려운 경우를 종종 경험하게 된다. 따라서 이때에는 간질환의 정도가 심하고(예: 황달, Prothrombin time의 연장 등) 혈청 HBV DNA치가 일반적인 치료 시작 기준 이상인 경우 항바이러스제 투약을 고려하도록 한다.

임신 기간 중 새로이 치료를 시작할 때에 약제 선택에 있어서는 임신부 투여안전성 등급 B에 해당하는 약제를 사용하는 것이 바람직하다. 경구용 항바이러스제의 임신 중 사용시 안전성에 대한 자료는 Antiretroviral Pregnancy Registry (APR, <http://www.apregistry.com>)에서 찾아 볼 수 있다. 이에 따르면, 라미부딘과 테노포비어의 경우 임신 1기에 투약된 경우에도 선천성 결손의 비율이 일반 여성에서 태어난 신생아들의 선천성 결손 비율과 차이가 없었고, 엔테카비어와 텔비부딘 등 그 외의 약제들은 등록 사례가 적으나, 선천성 결손을 더 일으킨다는 증거는 없다. 즉, 임신부 투여 안전성 C에 해당하는 약제라도 동물실험에서 사람보다 수십 내지 수백 배 높은 농도에서 태아에 문제를 일으켰으나 실제 사람에서는 선천성 결손을 일으킨다는 증거는 부족하다. 하지만 APR은 출생 당시 확인이 가능한 선천성 결손만을 등록하도록 되어 있어 성장한 이후에야 확인이 가능한 심장 혹은 신경학적 결손은 간과되었을 가능성이 있다.

경구용 항바이러스제들은 미토콘드리아 DNA 복제를 억제하여 미토콘드리아 독성

을 일으킬 수 있기 때문에 특히 발생 단계에 있는 태아에 미치는 영향은 예측하기 어렵다.²³² 따라서 태아의 안전성 면에서는 특히 임신 초반기에 경구용 항바이러스제들을 투약하지 않는 것이 현재로서 가장 안전하다고 할 수 있겠으나 임신 전 이미 경구용 항바이러스제를 투약 중인 여성이 임신을 하게 되었을 때 약제 복용을 중단할 것 인지는 임신부 개인의 상태에 따라 개별화되어야 한다. 한 후향적 연구에 따르면 임신부의 간질환이 심한 경우, 14% 정도에서 간부전 발생으로 임신부나 태아의 사망과 연관될 수 있어 간부전 발생으로 임신부 및 태아에게 위험 가능성이 높은 경우에는 항바이러스제 투약을 적극적으로 고려한다.⁶⁵⁷ 즉, 가임기 여성의 경우 만성 B형간염의 치료가 필요하여 경구용 항바이러스제로 치료할 경우 임신부 투여안전성 등급 B에 해당하는 테노포비어가 우선 고려되는 것이 바람직하며, 이미 임신부 투여안전성 등급 C에 해당하는 약제를 복용 중인 가임기 여성이 임신을 원하는 경우 임신부 투여안전성 등급 B에 해당하는 테노포비어로 교체를 고려한다. 임신 1기에 임신 사실을 알게 된 경우 간질환의 정도가 경하고 HBV DNA real time PCR 음성인(<60 IU/mL) 임신부의 경우 신중하게 한시적으로 약제 중단을 고려할 수 있을 것으로 여겨지나, 이 경우 HBV 재활성화 감지를 위해 잦은 추적 검사가 필수적이다. 한편 임신부 투여안전성 등급 C의 약제를 투약해 오던 중 임신 사실을 알게 되었을 때 임신부의 상태가 경구용 항바이러스 치료를 지속해야 할 경우에는 등급 B의 약제로 변경하여 지속 투여한다.⁶⁵⁸ 그리고 항바이러스제를 복용 중인 출산 후 여성에서는 항바이러스제의 모유 분비 여부나 모유로 분비된 항바이러스제에 노출된 영아의 안전성에 대해 거의 알려진 바가 없어 현재로서는 수유를 제한하는 것이 권고된다.

3. 수직감염 예방을 위한 임신 중 항바이러스제 투여

혈청 HBV DNA치가 높은 임신부의 경우 수직감염 예방을 위한 출생 후 신생아 수동-능동 예방접종의 실패율이 높음이 알려지면서⁶⁵⁹⁻⁶⁶² 임신 중 항바이러스제 투약을 통해 수직감염률을 낮출 수 있는가에 대한 관심이 높아졌다. 라미부딘을 이용한 이중맹검 무작위 대조 연구에서 혈청 HBV DNA치가 높은($>10^3$ Meq/mL [$\sim 10^9$ copies/mL]) 임신부에게 임신 32주부터 출산 후 4주까지 라미부딘을 투여하고 출산 이후 신생아에게 면역글로불린과 예방접종을 시행한 경우와 라미부딘 투여 없이 면역글로불린과 예방접종만을 시행한 경우 출생 1년 후 신생아 HBsAg 양성률이 유의하게 차이가 있

었다(18% vs. 39%).⁶⁶³ 그리고 이들 신생아에서 선천성 기형 등의 안전성에는 차이가 없었다. 그러나 이 연구는 환자 등록이 지연되며 연구가 조기에 종료되어 대상군이 줄어들면서 통계적 검증력이 감소하였고, 22%라는 높은 추적 소실률로 연구 결과 해석에 제한점이 있었다. 라미부딘 대상의 다른 전향적 연구에서 HBeAg 양성 및 혈청 HBV DNA치 $> 10^7$ copies/mL인 임신부를 대상으로 치료군은 임신 24주부터 32주까지 라미부딘을 투여하였을 때 대조군에 비해 출생 1년째 신생아의 HBsAg 보유율이 각각 0% (0/94)와 7.7% (7/91)로 유의한 차이를 보였다.⁶⁶⁴ 텔비부딘 대상의 전향적 대조군 연구에서 혈청 HBV DNA치 $> 10^6$ copies/mL 임신부에게 임신 12주 내지 30주부터 출산 때까지 텔비부딘을 투여하고 출산 이후 신생아에게 면역글로불린과 예방접종을 시행한 군이 텔비부딘 투여 없이 면역글로불린과 예방접종만을 시행한 군보다 출생 6개월째 신생아의 HBsAg 보유율이 의미 있게 낮았다(0% [0/54] vs. 8.6% [3/35]).⁶⁶⁵ 또, 다른 텔비부딘 대상의 전향적 대조군 연구에서는 혈청 HBV DNA치가 높은 ($> 10^7$ copies/mL) 임신부에게 임신 20-32주부터 텔비부딘을 투여하고 출산 이후 신생아에게 면역글로불린과 예방접종을 시행한 군이 텔비부딘 투여 없이 면역글로불린과 예방접종만을 시행한 군보다 출생 6개월째 신생아의 HBsAg 보유율이 의미 있게 낮았다 (0% [0/132] vs 8% [7/88]).⁶⁶⁶ 테노포비어 및 라미부딘에 대한 전향적 대조군 연구는 혈청 HBV DNA치 $> 10^7$ copies/mL 임신부에게 임신 32주부터 출산 후 4주 내지 12주까지 테노포비어나 라미부딘을 투여하고 출산 이후 신생아에게 면역글로불린과 예방접종을 시행한 군이 테노포비어나 라미부딘 투여 없이 면역글로불린과 예방접종만을 시행한 군보다 출생 9개월째 신생아의 HBsAg 보유율이 의미 있게 낮았다(1% [1/87] vs. 20% [2/10]).³³¹ 그리고 임신부와 신생아 모두에서 안전성에는 차이가 없었다. 이와 같은 연구들로부터 임신 후반기 항바이러스제 투약이 혈청 HBV DNA치가 높은 임신부에서 수직감염률을 낮춘다는 것을 알 수 있다. 하지만 항바이러스제 투약의 적응증이 되지 않는 임신부에서 수직감염 예방을 목적으로 항바이러스제를 투약할지 여부는 약제 투약 기간, 중단 시점, 내성 발생 문제, 환자의 선호도 등을 고려하여 개별화되어야 할 것이다.

「권고사항」

1. 가임기 여성의 임신 전 만성 B형간염 치료 약제 선택에 있어서 페그인터페론 알파는 치료 기간이 정해져 있다는 장점이 있다. (C1) 그러나, 인터페론 알파 제제는 치료기간 중 임신은 금기이며 임신 중인 여성에서도 사용되지 말아야 한다. (A1)
2. 임신 중 여성에서 만성 B형간염에 대한 경구용 항바이러스제를 사용할 경우 임신부 투여안전성 등급 B 약제를 고려한다. (B1)
3. 임신 중 경구용 항바이러스제의 투약은 일반적인 치료 원칙에 기반하여 임신부와 태아에게 미칠 수 있는 장단기적 영향과 수직감염 가능성을 고려하여 신중하게 결정한다. (B1)
4. 경구용 항바이러스제를 복용 중인 출산 후 여성에서 수유는 제한한다. (C1)

소아 청소년 환자

HBsAg 양성 임신부에서 태어난 신생아에게 생후 12시간 이내에 B형간염 면역글로불린주사와 예방 접종을 하면 90-95%에서 주산기 감염을 예방할 수 있다. 예방조치에도 불구하고 주산기 감염이 된 영아는 90%가 만성 감염으로 이행한다. 소아 후반기나 청소년기까지 면역관용기에 머무르기도 하고, 일부는 만성 B형간염 활동기로 들어간다. 우리나라 소아의 연구에서 면역관용기에서 만성 B형간염 활동기로의 이행이 6세 미만에 4.6%, 6-12세 사이에 7.1%, 12-18세 사이에 28.0%에서 관찰되었다.⁶⁶⁷ 대만의 연구결과에 의하면 주산기에 감염된 소아 중에서 3세 이전에 매년 2%, 3세 이후에 매년 4-5%가 자연적으로 HBeAg 혈청전환이 일어난다.⁶⁶⁸ 만성 B형간염 활동기에 ALT가 증가하고 간의 염증과 섬유화가 나타나지만 대개 증상이 없다.

소아청소년 만성 B형간염 환자의 치료는 장기적인 치료기간이 예상되므로 약제의 부작용, 약제의 내성 발현이 향후 치료에 미칠 영향 등을 고려하여 신중하게 결정해야 하나, 일부에서는 20대에 이미 간경변증이 발생하고 이후 간세포암종이 발생할 수 있으므로, 치료 시기를 놓치지 않도록 주의해야 한다. 치료의 목적은 바이러스 복제를 억제하고 간의 염증을 감소시키고 간섬유화를 호전시켜 궁극적으로 간경변증과 간세포암종을 예방하는 것이다.

면역관용기의 소아에서 치료는 효과가 없으며, 불필요한 치료로 약제 내성이 발생할 위험이 높아 나중에 치료 선택이 제한된다. 만성 B형간염 활동기의 소아에서 ALT

가 지속적으로 증가하면 혈청 HBV DNA치를 검사하여 바이러스의 활동적 증식을 확인해야 한다. HBeAg 양성인 소아에서 6개월 이상 ALT가 정상 상한치의 2배 이상이고, 혈청 HBV DNA치가 20,000 IU/mL 이상이면 치료를 고려한다.⁶⁶⁹ ALT가 5배 이상으로 증가한 경우는 자연적인 HBeAg 혈청전환이 일어날 가능성이 있으므로 비대상성 간경변증이 아니라면 적어도 3개월을 기다려 볼 수 있다. 간생검에서 중등도 이상의 염증괴사 혹은 문맥주변부 섬유화 이상의 단계가 관찰되면 치료를 권장한다. 치료를 결정하는데 연령, 간생검 소견, 간경변증이나 간세포암종의 가족력이 도움이 된다. 비만 소아에서는 지방간으로 인하여 ALT가 상승한 것인 지 고려할 필요가 있다.⁶⁷⁰ 조직 활성도가 높을수록 인터페론 알파와 라미부딘에 대한 반응이 좋았다.^{671,672}

1-17세 소아청소년을 대상으로 한 인터페론 알파 무작위 대조군 연구에서 ALT가 정상 상한치의 2배 이상인 HBeAg 양성 만성 B형간염 소아의 35%에서 치료 종료 시 HBeAg 혈청 소실이 관찰되고, 10%에서 HBsAg 혈청전환이 관찰되었다.⁶⁷¹ 5세 미만의 소아,⁶⁷³ 혈청 HBV DNA치가 낮고, 염증 활성도가 높을수록⁶⁷¹ 치료 반응이 좋았다. 인터페론 알파 치료 후 5년간 추적관찰한 연구에서 인터페론 알파 투여군과 대조군에서 HBeAg 혈청소실률에 차이가 없었으며, 치료 도중 반응이 있던 소아의 25% (대조군, 비반응군은 0%)에서 HBsAg이 소실되었다.⁶⁷⁴ 인터페론 알파는 6 MU/m²를 6개월간 일주일에 3회 피하 주사하고 1세 이상에서 투여 가능하다. 장점은 치료 기간이 정해져 있고, 약제 내성이 발생하지 않는 것이다. 부작용은 발열, 독감 증상, 골수 억제, 우울증, 일시적 성장 억제 등이다. 치료의 금기는 비대상성 간경변증, 자가면역 질환 등이다. 페그인터페론 알파는 소아 만성 B형간염에 대한 임상시험이 진행 중이고, 소아 만성 C형간염에서 효과와 안전성이 입증되었고, 스웨덴의 B형간염 치료 가이드라인은 소아에서 페그인터페론 알파 치료(100 µg/m² 일주일에 한 번)를 권고하고 있다.⁶⁷⁵

2-17세 소아청소년을 대상으로 한 라미부딘 무작위 대조군 연구에서 ALT가 정상 상한치의 2배 이상인 HBeAg 양성 만성 B형간염 소아의 34%에서 1년 치료 후 HBeAg 혈청소실이 관찰되었고, 18%에서 약제 내성이 발견되었다.⁶⁷⁶ 2년 치료 후 약제 내성이 발생하지 않은 환자의 54%에서 HBeAg 혈청소실이 관찰되었고, 3년 후 64%에서 약제 내성이 발견되었고, 3년 이상의 치료는 혈청전환을 증가시키지 못하고 내성 발현을 증가시켰다.⁶⁷⁷ 한편, 우리나라 소아 대상 연구에서 치료 2년, 3년 후 HBeAg 혈

청전환율은 각각 65%, 70%이었고, HBsAg 소실도 2년 후 20%에서 관찰되었으며, 1년, 2년 치료 후 약제 내성 발생은 각각 10%, 23%에서 관찰되었다.^{678, 679} 치료 전 ALT와 조직활성도가 높을수록,⁶⁷² 7세 미만에서⁶⁷⁸ 치료 반응이 좋았다. 라미부딘을 2년 이상 투여하여 HBeAg 혈청전환된 소아의 90% 이상이 약제 중단 3년 후까지 재발이 없었다.⁶⁸⁰ 라미부딘은 하루 3 mg/kg (최대 100 mg)을 경구 투여한다.⁶⁷⁰ 최소한 1년 이상 투여하고 HBeAg 혈청전환 후 1년 이상 투여하는 것이 바람직하다. 라미부딘에 내성이 발생하면 성인 내성치료 가이드라인에 따라 치료한다.

2-17세의 HBeAg 양성 만성 B형간염 환자 173명을 대상으로 한 48주간의 아데포비어 무작위 대조군 연구에서는 연령별로 효과의 차이를 보였는데, 12-17세 청소년에서 HBV DNA의 불검출과 ALT 정상화가 아데포비어 투약군에서 23%로 위약군의 0%에 비해 유의하게 높았지만, 2-12세의 소아에서는 위약군과 차이를 보이지 않았다. 전체 소아청소년의 HBeAg 혈청전환율은 아데포비어군에서 16%, 위약군에서 5% ($p = 0.051$)였고 약제 내성은 발생하지 않았다.⁶⁸¹ 이후 후속 연구에서 4년 이상 관찰 결과 아데포비어 지속사용은 안전하였으며, 약제 내성은 1건에서만 발생하였다.⁶⁸²

엔테카비어와 테노포비어는 바이러스 억제효과가 강력하고 내성이 적게 발생하는 데, 소아청소년에서 엔테카비어는 2세 이상, 테노포비어는 12세 이상의 소아 및 청소년의 초치료 약제로 우선 고려한다. 12세에서 18세의 만성 B형간염 환자를 대상으로 한 72주간의 테노포비어 무작위 대조군 연구에 따르면 혈청 HBV DNA치가 400 copies/mL 미만으로 감소하는 바이러스 반응을 보이는 경우가 테노포비어 투약군($n = 52$)에서 89%로 위약군($n = 54$)의 0%에 비해 유의하게 높은 것이 확인되었다. 또한 72주간의 치료기간 후에도 약제 내성은 발견되지 않았으며, 3/4 등급 이상의 부작용의 발생빈도도 테노포비어 투약군(10%)이 위약군(24%)에 비해 유의하게 낮았다.⁶⁸³ 2-17세의 HBeAg 양성 만성 B형간염 환자 180명을 대상으로 한 48주간의 엔테카비어 무작위 대조군 연구에 따르면 혈청 HBV DNA가 50 IU/mL 미만인면서 HBeAg 혈청전환이 이루어진 경우가 엔테카비어 투여군에서 24.2%로 위약군의 3.3%에 비해 유의하게 높았다. 약제 내성도 1년에 0.6%, 2년에 2.6%였고, 안전성에도 위약군과 유의한 차이가 없었다.⁶⁸⁴

「권고사항」

1. HBeAg 양성 만성 B형간염 소아청소년에서 혈청 HBV DNA치 $\geq 20,000$ IU/mL, HBeAg 음성에서는 $\geq 2,000$ IU/mL인 경우, 6개월 이상 AST 혹은 ALT가 정상 상한치의 2배 이상이거나 간생검에서 중등도 이상의 염증괴사 소견 혹은 문맥주변부 섬유화 이상의 단계를 보이면 치료를 권장한다. (A1)
2. 소아청소년 만성 B형간염의 초치료 약제로는 테노포비어, 엔테카비어 또는 인터페론 알파 사용을 고려한다. (B1) 페그인터페론은 현재까지 소아 대상 연구가 부족하지만 성인 자료에 근거하여 사용을 신중히 고려할 수 있다. (C1)
3. 항바이러스제 치료 중 내성이 발생하면 성인 약제내성 치료 가이드라인에 따라 치료한다. (B1)

REFERENCES

1. Park CH, Lee SM, Kim TO, Kim DU, Jung WJ, Kim GH, et al. Treatment of solitary extramedullary plasmacytoma of the stomach with endoscopic submucosal dissection. *Gut Liver* 2009;3:334-337.
2. Song IS, Kim CY. Seasonal and annual variations on occurrence of HBsAg and acquisition of anti-HBs in Korea. *Korean J Intern Med* 1979;22:1007-1015.
3. Ahn YO. A review study on descriptive epidemiology of HBs antigen positivity in Korea. *Korean J Epidemiol* 1982;4:35-45.
4. Sim JG, Seo JK, Suh SJ. Prevalence and its changes of hepatitis B viral markers from 1988 to 1993 in Korean children. *J Korean Pediatr* 1995;38:1535-1539.
5. Korea Centers for Disease Control and Prevention. 2006 Disease Control White Paper. Korea Centers for Disease Control and Prevention 2007:144.
6. Lee BS, Cho YK, Jeong SH, Lee JH, Lee D, Park NH, et al. Nationwide seroepidemiology of hepatitis B virus infection in South Korea in 2009 emphasizes the coexistence of HBsAg and anti-HBs. *J Med Virol* 2013;85:1327-1333.
7. Ministry of Health & Welfare KCfDCaP. The Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV), 2010. Health Examination. Ministry of Health & Welfare 2012.
8. Chae HB, Kim JH, Kim JK, Yim HJ. Current status of liver diseases in Korea: hepatitis B. *Korean J Hepatol* 2009;15(Suppl 6):S13-S24.
9. Cheon JH, Park JW, Park KW, Kim YI, Kim SH, Lee WJ, et al. The clinical report of 1,078 cases of hepatocellular carcinomas: National Cancer Center experience. *Korean J Hepatol* 2004;10:288-297.
10. Kim SR, Kudo M, Hino O, Han KH, Chung YH, Lee HS; Organizing Committee of Japan-Korea Liver Symposium. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Japan and Korea. *Oncology* 2008;75(Suppl 1):13-16.
11. Bae SH, Yoon SK, Jang JW, Kim CW, Nam SW, Choi JY, et al. Hepatitis B virus genotype C prevails among chronic carriers of the virus in Korea. *J Korean Med Sci* 2005;20:816-820.
12. Kim H, Jee YM, Song BC, Shin JW, Yang SH, Mun HS, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B virus (HBV) genotypes and serotypes in patients with chronic HBV infection in Korea. *Intervirology* 2007;50:52-57.
13. Lee JM, Ahn SH, Chang HY, Shin JE, Kim DY, Sim MK, et al. Reappraisal of HBV genotypes and clinical significance in Koreans using MALDI-TOF mass spectrometry. *Korean J Hepatol* 2004;10:260-270.
14. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539.
15. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007;45:1056-1075.
16. Tran TT. Immune tolerant hepatitis B: a clinical dilemma. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2011;7:511-516.
17. Lok AS, Lai CL. A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-pos-

- itive chinese children. *Hepatology* 1988;8:1130-1133.
18. Chang MH, Hsu HY, Hsu HC, Ni YH, Chen JS, Chen DS. The significance of spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis B e antigen before 3 years of age. *Hepatology* 1995;22:1387-1392.
 19. Hui CK, Leung N, Yuen ST, Zhang HY, Leung KW, Lu L, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. *Hepatology* 2007;46:395-401.
 20. Livingston SE, Simonetti JP, Bulkow LR, Homan CE, Snowball MM, Cagle HH, et al. Clearance of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B and genotypes A, B, C, D, and F. *Gastroenterology* 2007;133:1452-1457.
 21. Vierling JM. The immunology of hepatitis B. *Clin Liver Dis* 2007;11:727-759, vii-viii.
 22. Lee PI, Chang MH, Lee CY, Hsu HY, Chen JS, Chen PJ, et al. Changes of serum hepatitis B virus DNA and aminotransferase levels during the course of chronic hepatitis B virus infection in children. *Hepatology* 1990;12(4 Pt 1):657-660.
 23. Lok AS, Lai CL. Acute exacerbations in Chinese patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection: incidence, predisposing factors and etiology. *J Hepatol* 1990;10:29-34.
 24. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med* 2001;135:759-768.
 25. Tsai SL, Chen PJ, Lai MY, Yang PM, Sung JL, Huang JH, et al. Acute exacerbations of chronic type B hepatitis are accompanied by increased T cell responses to hepatitis B core and e antigens. Implications for hepatitis B e antigen seroconversion. *J Clin Invest* 1992;89:87-96.
 26. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;35:1522-1527.
 27. Bortolotti F, Guido M, Bartolacci S, Cadrobbi P, Crivellaro C, Noventa F, et al. Chronic hepatitis B in children after e antigen seroclearance: final report of a 29-year longitudinal study. *Hepatology* 2006;43:556-562.
 28. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006;43(2 Suppl 1):S173-S181.
 29. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK, Lam TS. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987;92:1839-1843.
 30. Sheen IS, Liaw YF, Tai DI, Chu CM. Hepatic decompensation associated with hepatitis B e antigen clearance in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 1985;89:732-735.
 31. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Akremi R, Pham BN, Ollivier S, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *J Hepatol* 2002;36:543-546.
 32. Zacharakis GH, Koskinas J, Kotsiou S, Papoutselis M, Tzara F, Vafeiadis N, et al. Natural history of chronic HBV infection: a cohort study with up to 12 years follow-up in North Greece (part of the Interreg I-II/EC-project). *J Med Virol* 2005;77:173-179.
 33. de Franchis R, Meucci G, Vecchi M, Tatarella M, Colombo M, Del Ninno E, et al. The natural

- history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med* 1993;118: 191-194.
34. Chen YC, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF. Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. *Gastroenterology* 2002;123:1084-1089.
 35. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-662.
 36. Funk ML, Rosenberg DM, Lok AS. World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *J Viral Hepat* 2002;9:52-61.
 37. Lok AS, Akarca U, Greene S. Mutations in the pre-core region of hepatitis B virus serve to enhance the stability of the secondary structure of the pre-genome encapsidation signal. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:4077-4081.
 38. Okamoto H, Tsuda F, Akahane Y, Sugai Y, Yoshida M, Moriyama K, et al. Hepatitis B virus with mutations in the core promoter for an e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen. *J Virol* 1994;68:8102-8110.
 39. Croagh CM, Bell SJ, Slavin J, Kong YX, Chen RY, Locarnini S, et al. Increasing hepatitis B viral load is associated with risk of significant liver fibrosis in HBeAg-negative but not HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Liver Int* 2010;30:1115-1122.
 40. Yoo BC, Park JW, Kim HJ, Lee DH, Cha YJ, Park SM. Precore and core promoter mutations of hepatitis B virus and hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B in Korea. *J Hepatol* 2003;38:98-103.
 41. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008;49: 652-657.
 42. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34(4 Pt 1):617-624.
 43. Chu CM, Liaw YF. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: appreciably high rates during a long-term follow-up. *Hepatology* 2007;45:1187-1192.
 44. Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Jen CL, Wang LY, et al. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study. *Gastroenterology* 2010;139:474-482.
 45. Brunetto MR, Giarin MM, Oliveri F, Chiaberge E, Baldi M, Alfarano A, et al. Wild-type and e antigen-minus hepatitis B viruses and course of chronic hepatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:4186-4190.
 46. Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, Chu CM, Pao CC. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. *Hepatology* 1991;13:627-631.
 47. Nam SW, Jung JJ, Bae SH, Choi JY, Yoon SK, Cho SH, et al. Clinical outcomes of delayed clearance of serum HBsAg in patients with chronic HBV infection. *Korean J Intern Med* 2007;22:73-76.
 48. Ahn SH, Park YN, Park JY, Chang HY, Lee JM, Shin JE, et al. Long-term clinical and histological outcomes in patients with spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance. *J Hepatol* 2005;42:188-194.

49. Simonetti J, Bulkow L, McMahon BJ, Homan C, Snowball M, Negus S, et al. Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus. *Hepatology* 2010;51:1531-1537.
50. Huo TI, Wu JC, Lee PC, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, et al. Sero-clearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis. *Hepatology* 1998;28:231-236.
51. Yuen MF, Wong DK, Fung J, Ip P, But D, Hung I, et al. HBsAg Seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;135:1192-1199.
52. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW, Christensen E; European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2886-2895.
53. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422-1427.
54. Kim CY, Kim JW, Lee HS, Yoon YB, Song IS. Natural history and survival rate of chronic liver diseases in Korea: 20 years prospective analysis. *Korean J Med* 1994;46:168-180.
55. Lee KJ, Han KH, Chun JY, Moon YM, Lee SI, Park IS, et al. Natural history of chronic hepatitis type B throughout long-term follow-up. *Korean J Gastroenterol* 1997;29:343-351.
56. McMahon BJ. Natural history of chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis* 2010;14:381-396.
57. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ; Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-In HBV (the REVEAL-HBV) Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-686.
58. Huo T, Wu JC, Hwang SJ, Lai CR, Lee PC, Tsay SH, et al. Factors predictive of liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: a multivariate analysis in a longitudinal study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:687-693.
59. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
60. McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, Snowball M, Lanier A, Sacco F, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. *Hepatology* 2000;32(4 Pt 1):842-846.
61. Alberts SR, Lanier AP, McMahon BJ, Harpster A, Bulkow LR, Heyward WL, et al. Clustering of hepatocellular carcinoma in Alaska Native families. *Genet Epidemiol* 1991;8:127-139.
62. Hainaut P, Boyle P. Curbing the liver cancer epidemic in Africa. *Lancet* 2008;371:367-368.
63. Chen ZM, Liu BQ, Boreham J, Wu YP, Chen JS, Peto R. Smoking and liver cancer in China: case-control comparison of 36,000 liver cancer deaths vs. 17,000 cirrhosis deaths. *Int J Cancer* 2003;107:106-112.
64. Wang CS, Yao WJ, Chang TT, Wang ST, Chou P. The impact of type 2 diabetes on the development of hepatocellular carcinoma in different viral hepatitis statuses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2054-2060.

65. Peng D, Han Y, Ding H, Wei L. Hepatic steatosis in chronic hepatitis B patients is associated with metabolic factors more than viral factors. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1082-1088.
66. Yun JW, Cho YK, Park JH, Kim HJ, Park DI, Sohn CI, et al. Hepatic steatosis and fibrosis in young men with treatment-naive chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009;29:878-883.
67. Minakari M, Molaei M, Shalmani HM, Mohammad Alizadeh AH, Jazi AH, Naderi N, et al. Liver steatosis in patients with chronic hepatitis B infection: host and viral risk factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:512-516.
68. Freedman ND, Everhart JE, Lindsay KL, Ghany MG, Curto TM, Shiffman ML, et al. Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;50:1360-1369.
69. La Vecchia C. Coffee, liver enzymes, cirrhosis and liver cancer. *J Hepatol* 2005;42:444-446.
70. Tanaka K, Hara M, Sakamoto T, Higaki Y, Mizuta T, Eguchi Y, et al. Inverse association between coffee drinking and the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Japan. *Cancer Sci* 2007;98:214-218.
71. Cadden IS, Partovi N, Yoshida EM. Review article: possible beneficial effects of coffee on liver disease and function. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1-8.
72. Masterton GS, Hayes PC. Coffee and the liver: a potential treatment for liver disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1277-1283.
73. Harris RA, Chen G, Lin WY, Shen FM, London WT, Evans AA. Spontaneous clearance of high-titer serum HBV DNA and risk of hepatocellular carcinoma in a Chinese population. *Cancer Causes Control* 2003;14:995-1000.
74. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347:168-174.
75. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, Liaw YF, Lin CL, Liu CJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:265-272.
76. McMahon BJ. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2009;3:334-342.
77. Chu CJ, Keeffe EB, Han SH, Perrillo RP, Min AD, Soldevila-Pico C, et al. Hepatitis B virus genotypes in the United States: results of a nationwide study. *Gastroenterology* 2003;125:444-451.
78. Kim JK, Chang HY, Lee JM, Baatarkhuu O, Yoon YJ, Park JY, et al. Specific mutations in the enhancer II/core promoter/precore regions of hepatitis B virus subgenotype C2 in Korean patients with hepatocellular carcinoma. *J Med Virol* 2009;81:1002-1008.
79. Choi JW, Ahn SH, Park JY, Chang HY, Kim JK, Baatarkhuu O, et al. Hepatitis B e antigen-negative mutations in the precore and core promoter regions in Korean patients. *J Med Virol* 2009;81:594-601.
80. Yang HI, Yeh SH, Chen PJ, Iloeje UH, Jen CL, Su J, et al. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1134-1143.
81. Grandjacques C, Pradat P, Stuyver L, Chevallier M, Chevallier P, Pichoud C, et al. Rapid de-

- tection of genotypes and mutations in the pre-core promoter and the pre-core region of hepatitis B virus genome: correlation with viral persistence and disease severity. *J Hepatol* 2000;33:430-439.
82. Naoumov NV, Schneider R, Grötzinger T, Jung MC, Miska S, Pape GR, et al. Precore mutant hepatitis B virus infection and liver disease. *Gastroenterology* 1992;102:538-543.
 83. Ohnishi K, Terabayashi H, Unuma T, Takahashi A, Okuda K. Effects of habitual alcohol intake and cigarette smoking on the development of hepatocellular carcinoma. *Alcohol Clin Exp Res* 1987;11:45-48.
 84. Chevillotte G, Durbec JP, Gerolami A, Berthezene P, Bidart JM, Camatte R. Interaction between hepatitis b virus and alcohol consumption in liver cirrhosis. An epidemiologic study. *Gastroenterology* 1983;85:141-145.
 85. Villa E, Rubbiani L, Barchi T, Ferretti I, Grisendi A, De Palma M, et al. Susceptibility of chronic symptomless HBsAg carriers to ethanol-induced hepatic damage. *Lancet* 1982;2:1243-1244.
 86. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S87-S96.
 87. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002;155:323-331.
 88. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, Tiribelli C, Manenti F, Sodde M, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut* 1997;41:845-850.
 89. Becker U, Deis A, Sørensen TI, Grønbaek M, Borch-Johnsen K, Müller CF, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996;23:1025-1029.
 90. Loomba R, Yang HI, Su J, Brenner D, Iloeje U, Chen CJ. Obesity and alcohol synergize to increase the risk of incident hepatocellular carcinoma in men. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:891-898, 898 e1-8.
 91. Kim JH, Kim JS, Lee JJ, Kim JH, Kim SY, Jung YK, et al. Survey of perinatal hepatitis B virus transmission after Korean National Prevention Program in a tertiary hospital. *Korean J Intern Med* 2014;29:307-314.
 92. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-33; quiz CE31-34.
 93. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep* 2005;54(RR-16):1-31.
 94. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B

- vaccine. *Lancet* 1983;2:1099-1102.
95. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol* 2002;99:1049-1052.
 96. Nordenfelt E, Dahlquist E. HBsAg positive adopted children as a cause of intrafamilial spread of hepatitis B. *Scand J Infect Dis* 1978;10:161-163.
 97. Steinberg SC, Alter HJ, Leventhal BG. The risk of hepatitis transmission to family contacts of leukemia patients. *J Pediatr* 1975;87:753-756.
 98. U.S. Public Health Service. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR Recomm Rep* 2001;50(RR-11):1-52.
 99. Keeffe EB. Hepatitis A and B superimposed on chronic liver disease: vaccine-preventable diseases. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2006;117:227-237; discussion 237-228.
 100. Craig AS, Schaffner W. Prevention of hepatitis A with the hepatitis A vaccine. *N Engl J Med* 2004;350:476-481.
 101. Lemon SM, Gates NL, Simms TE, Bancroft WH. IgM antibody to hepatitis B core antigen as a diagnostic parameter of acute infection with hepatitis B virus. *J Infect Dis* 1981;143:803-809.
 102. Lai CL, Lau JY, Yeoh EK, Chang WK, Lin HJ. Significance of isolated anti-HBc seropositivity by ELISA: implications and the role of radioimmunoassay. *J Med Virol* 1992;36:180-183.
 103. Sánchez-Quijano A, Jauregui JI, Leal M, Pineda JA, Castilla A, Abad MA, et al. Hepatitis B virus occult infection in subjects with persistent isolated anti-HBc reactivity. *J Hepatol* 1993;17:288-293.
 104. Raimondo G, Navarra G, Mondello S, Costantino L, Colloredo G, Cucinotta E, et al. Occult hepatitis B virus in liver tissue of individuals without hepatic disease. *J Hepatol* 2008;48:743-746.
 105. Said ZN. An overview of occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2011;17:1927-1938.
 106. Jacobsen KH, Koopman JS. Declining hepatitis A seroprevalence: a global review and analysis. *Epidemiol Infect* 2004;132:1005-1022.
 107. Moon HW, Cho JH, Hur M, Yun YM, Choe WH, Kwon SY, et al. Laboratory characteristics of recent hepatitis A in Korea: ongoing epidemiological shift. *World J Gastroenterol* 2010;16:1115-1118.
 108. Song HJ, Kim TH, Song JH, Oh HJ, Ryu KH, Yeom HJ, et al. Emerging need for vaccination against hepatitis A virus in patients with chronic liver disease in Korea. *J Korean Med Sci* 2007;22:218-222.
 109. Pawlotsky JM. Hepatitis B virus (HBV) DNA assays (methods and practical use) and viral kinetics. *J Hepatol* 2003;39(Suppl 1):S31-S35.
 110. Lindh M, Hannoun C. Dynamic range and reproducibility of hepatitis B virus (HBV) DNA detection and quantification by Cobas Taqman HBV, a real-time semiautomated assay. *J Clin Microbiol* 2005;43:4251-4254.
 111. Chu CM, Liaw YF. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with a higher risk of

- reactivation of hepatitis B and progression to cirrhosis than genotype B: a longitudinal study of hepatitis B e antigen-positive patients with normal aminotransferase levels at baseline. *J Hepatol* 2005;43:411-417.
112. Sumi H, Yokosuka O, Seki N, Arai M, Imazeki F, Kurihara T, et al. Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease. *Hepatology* 2003;37:19-26.
 113. Chu CM, Liaw YF. Predictive factors for reactivation of hepatitis B following hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007;133:1458-1465.
 114. Chan HL, Hui AY, Wong ML, Tse AM, Hung LC, Wong VW, et al. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2004;53:1494-1498.
 115. Kao JH, Chen DS. Clinical relevance of hepatitis B virus genotypes Ba and Bj in Taiwan. *Gastroenterology* 2003;125:1916-1917; author reply 1917-1918.
 116. Kao JH, Wu NH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. *J Hepatol* 2000;33:998-1002.
 117. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1315-1341; quiz 1286.
 118. Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, Dienstag JL, Schiff ER, Schalm SW, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;36:186-194.
 119. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002;137:1-10.
 120. Kariv R, Leshno M, Beth-Or A, Strul H, Blendis L, Kokia E, et al. Re-evaluation of serum alanine aminotransferase upper normal limit and its modulating factors in a large-scale population study. *Liver Int* 2006;26:445-450.
 121. Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ* 2004;328:983.
 122. Lee JK, Shim JH, Lee HC, Lee SH, Kim KM, Lim YS, et al. Estimation of the healthy upper limits for serum alanine aminotransferase in Asian populations with normal liver histology. *Hepatology* 2010;51:1577-1583.
 123. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449-1457.
 124. Bonino F, Marcellin P, Lau GK, Hadziyannis S, Jin R, Piratvisuth T, et al. Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut* 2007;56:699-705.
 125. Lai M, Hyatt BJ, Nasser I, Curry M, Afdhal NH. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2007;47:760-767.
 126. Cho SW, Cheong JY. Clinical Application of Non-invasive Diagnosis for Hepatic Fibrosis. *Korean J Hepatol* 2007;13:129-137.
 127. Kim BK, Kim SA, Park YN, Cheong JY, Kim HS, Park JY, et al. Noninvasive models to predict liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2007;27:969-976.

128. Wong GL. Update of liver fibrosis and steatosis with transient elastography (Fibroscan). *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2013;1:19-26.
129. Lucidarme D, Foucher J, Le Bail B, Vergniol J, Castera L, Duburque C, et al. Factors of accuracy of transient elastography (fibrosan) for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;49:1083-1089.
130. Myers RP, Crotty P, Pomier-Layrargues G, Ma M, Urbanski SJ, Elkashab M. Prevalence, risk factors and causes of discordance in fibrosis staging by transient elastography and liver biopsy. *Liver Int* 2010;30:1471-1480.
131. Castera L, Fornis X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008;48:835-847.
132. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1705-1713.
133. Castera L, Pinzani M. Biopsy and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis: does it take two to tango? *Gut* 2010;59:861-866.
134. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology* 2012;142:1293-1302. e4.
135. Zhu X, Wang LC, Chen EQ, et al. Prospective evaluation of FibroScan for the diagnosis of hepatic fibrosis compared with liver biopsy/AST platelet ratio index and FIB-4 in patients with chronic HBV infection. *Dig Dis Sci* 2011;56:2742-2749.
136. Kim do Y, Kim SU, Ahn SH, Park JY, Lee JM, Park YN, et al. Usefulness of FibroScan for detection of early compensated liver cirrhosis in chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2009;54:1758-1763.
137. Seo YS, Kim MY, Kim SU, Hyun BS, Jang JY, Lee JW, et al. Accuracy of transient elastography in assessing liver fibrosis in chronic viral hepatitis: A multicentre, retrospective study. *Liver Int* 2015;35:2246-2255.
138. Korean Liver Cancer Study Group (KLCSG); National Cancer Center, Korea (NCC). 2014 KLCSG-NCC Korea Practice Guideline for the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gut Liver* 2015;9:267-317.
139. Committee NCC-NCSGR. National Cancer Screening Guideline Revision web site <<http://www.cancer.go.kr>> National Cancer Center-National Cancer Screening Guideline Revision Accessed 2015.
140. Liaw YF. Impact of therapy on the outcome of chronic hepatitis B. *Liver Int* 2013;33(Suppl 1):111-115.
141. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-1531.
142. Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:176-182.
143. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing Wong F, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011;53:62-72.

144. Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, Kiyosawa K, Kumada H, Omata M, et al. Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatology* 2005;32:173-184.
145. Yuen MF, Seto WK, Chow DH, Tsui K, Wong DK, Ngai VW, et al. Long-term lamivudine therapy reduces the risk of long-term complications of chronic hepatitis B infection even in patients without advanced disease. *Antivir Ther* 2007;12:1295-1303.
146. Calvaruso V, Craxi A. Fibrosis in chronic viral hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:219-230.
147. Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:16-26.
148. Papatheodoridis GV, Cholongitas E, Archimandritis AJ, Burroughs AK. Current management of hepatitis B virus infection before and after liver transplantation. *Liver Int* 2009;29:1294-1305.
149. Chu CM, Hung SJ, Lin J, Tai DI, Liaw YF. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. *Am J Med* 2004;116:829-834.
150. Lin SM, Yu ML, Lee CM, Chien RN, Sheen IS, Chu CM, et al. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007;46:45-52.
151. Mommeja-Marin H, Mondou E, Blum MR, Rousseau F. Serum HBV DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic HBV infection: analysis and review of the literature. *Hepatology* 2003;37:1309-1319.
152. Schiff ER, Lee SS, Chao YC, Kew Yoon S, Bessone F, Wu SS, et al. Long-term treatment with entecavir induces reversal of advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:274-276.
153. Yuan HJ, Yuen MF, Ka-Ho Wong D, Sablon E, Lai CL. The relationship between HBV-DNA levels and cirrhosis-related complications in Chinese with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2005;12:373-379.
154. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-1010.
155. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;52:886-893.
156. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2673-2681.
157. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006;131:1743-1751.
158. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:

- 1011-1020.
159. Andreani T, Serfaty L, Mohand D, Dernaika S, Wendum D, Chazouillères O, et al. Chronic hepatitis B virus carriers in the immunotolerant phase of infection: histologic findings and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:636-641.
 160. Consensus statements on the prevention and management of hepatitis B and hepatitis C in the Asia-Pacific region. Core Working Party for Asia-Pacific Consensus on Hepatitis B and C. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:825-841.
 161. Lok AS, McMahon BJ; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:1225-1241.
 162. Lee KS, Kim DJ. Management of Chronic Hepatitis B. *Korean J Hepatol* 2007;13:447-488.
 163. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int* 2008; 2:263-283.
 164. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2002;36:1408-1415.
 165. Yuen MF, Tanaka Y, Fong DY, et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:80-88.
 166. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000--summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001;120:1828-1853.
 167. Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, Yuen JC, Wong WM, Chan AO, et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut* 2005;54:1610-1614.
 168. Park JY, Park YN, Kim DY, Paik YH, Lee KS, Moon BS, et al. High prevalence of significant histology in asymptomatic chronic hepatitis B patients with genotype C and high serum HBV DNA levels. *J Viral Hepat* 2008;15:615-621.
 169. Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology* 2008;134:1376-1384.
 170. Tong MJ, Hsien C, Hsu L, Sun HE, Blatt LM. Treatment recommendations for chronic hepatitis B: an evaluation of current guidelines based on a natural history study in the United States. *Hepatology* 2008;48:1070-1078.
 171. Tong MJ, Hsu L, Chang PW, Blatt LM. Evaluation of current treatment recommendations for chronic hepatitis B: a 2011 update. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:829-835.
 172. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD; American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49:1017-1044.
 173. Zeuzem S, Gane E, Liaw YF, Lim SG, DiBisceglie A, Buti M, et al. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;51:11-20.
 174. Center TKaFtSol-LCCR. Clinical Practice Guideline for Liver Cirrhosis, Update. 2011.
 175. Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, Manolakopoulos S, Rapti I, Kitis G, et al. Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine. *Hepatology* 2005;42:121-129.
 176. Eun JR, Lee HJ, Kim TN, Lee KS. Risk assessment for the development of hepatocellular car-

- cinoma: according to on-treatment viral response during long-term lamivudine therapy in hepatitis B virus-related liver disease. *J Hepatol* 2010;53:118-125.
177. Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW, Li KC, Chan HL. Meta-analysis: Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1067-1077.
 178. Zhang QQ, An X, Liu YH, Li SY, Zhong Q, Wang J, et al. Long-Term Nucleos(t)ide Analogues Therapy for Adults With Chronic Hepatitis B reduces the Risk of Long-Term Complications: a meta-analysis. *Virology* 2011;8:72.
 179. Sinn DH, Lee J, Goo J, Kim K, Gwak GY, Paik YH, et al. Hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B virus-infected compensated cirrhosis patients with low viral load. *Hepatology* 2015;62:694-701.
 180. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-242.
 181. Fattovich G, Giustina G, Realdi G, Corrocher R, Schalm SW. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alfa. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *Hepatology* 1997;26:1338-1342.
 182. Peters M, Davis GL, Dooley JS, Hoofnagle JH. The interferon system in acute and chronic viral hepatitis. *Prog Liver Dis* 1986;8:453-467.
 183. Buster EH, Hansen BE, Buti M, Delwaide J, Niederau C, Michielsen PP, et al. Peginterferon alpha-2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis. *Hepatology* 2007;46:388-394.
 184. Schiff E, Simsek H, Lee WM, Chao YC, Sette H Jr, Janssen HL, et al. Efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B and advanced hepatic fibrosis or cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2776-2783.
 185. Liang J, Han T, Xiao SX. Telbivudine treatment on cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2009;17:24-27.
 186. Kim JH, Yim HJ, Jung ES, Jung YK, Kim JH, Seo YS, et al. Virologic and biochemical responses to clevudine in patients with chronic HBV infection-associated cirrhosis: data at week 48. *J Viral Hepat* 2011;18:287-293.
 187. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013;381:468-475.
 188. Yao FY, Terrault NA, Freise C, Maslow L, Bass NM. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: a comparative study using a matched, untreated cohort. *Hepatology* 2001;34:411-416.
 189. Perrillo R, Tamburro C, Regenstein F, Balart L, Bodenheimer H, Silva M, et al. Low-dose, titratable interferon alfa in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus. *Gastroenterology* 1995;109:908-916.
 190. Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, Pomier-Layrargues G, Fenyves D, Bilodeau M, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B.

- Hepatology 2000;31:207-210.
191. Chien RN, Lin CH, Liaw YF. The effect of lamivudine therapy in hepatic decompensation during acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003;38:322-327.
 192. Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, Vierling JM, Wright T, Rakela J, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology* 2002;123:719-727.
 193. Chan HLY, Hsu CW, Sarin S, Suh DJ, Piravisuth T, Ganed E, et al. Efficacy and safety of telbivudine versus lamivudine in the treatment of decompensated chronic hepatitis B for 2 years. [Abstract]. *Hepatol Int* 2010;4:146.
 194. Moon W, Choi MS, Moon YM, Paik SW, Lee JH, Koh KC, et al. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil in patients with decompensated liver cirrhosis with Lamivudine resistance compared to patients with compensated liver disease. *Korean J Hepatol* 2005;11:125-134.
 195. Liaw YF, Raptapoulou-Gigi M, Cheinquer H, Sarin SK, Tanwandee T, Leung N, et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology* 2011;54:91-100.
 196. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999;341:1256-1263.
 197. Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001;33:1527-1532.
 198. Park NH, Shin JW, Park JH, Bang SJ, Kim DY, Joo KR, et al. Predictive factors and efficacy of lamivudine treatment in chronic hepatitis B infection. *Korean J Gastroenterol* 2003;42:303-312.
 199. Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125:1714-1722.
 200. Yoon SK, Jang JW, Kim CW, Bae SH, Choi JY, Choi SW, et al. Long-term results of lamivudine monotherapy in Korean patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: response and relapse rates, and factors related to durability of HBeAg seroconversion. *Intervirology* 2005;48:341-349.
 201. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003;124:105-117.
 202. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papaioannou C. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;32:847-851.
 203. Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, Miglietta A, Guastadisegni A, Pastore G. Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol* 2000;32:300-306.
 204. Perrillo RP, Wright T, Rakela J, Levy G, Schiff E, Gish R, et al. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;33:424-432.
 205. Lee HC, Suh DJ. Lamivudine therapy for decompensated liver cirrhosis related to hepatitis B

- virus infection. *Intervirology* 2003;46:388-393.
206. Song BC, Suh DJ, Lee HC, Chung YH, Lee YS. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology* 2000;32:803-806.
 207. Lee HC, Suh DJ, Ryu SH, Kim H, Shin JW, Lim YS, 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.
 208. Hong SP, Han KH, Ahn SH, Paik YH, Moon BS, Chon CY, et al. Long-term Efficacy and Durability of Lamivudine Therapy in Patients with Chronic Hepatitis B. *Korean J Hepatol* 2001;7:423-431.
 209. Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM, Liaw YF. Determinants for sustained HBeAg response to lamivudine therapy. *Hepatology* 2003;38:1267-1273.
 210. Fung SK, Wong F, Hussain M, Lok AS. Sustained response after a 2-year course of lamivudine treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2004;11:432-438.
 211. Paik YH, Kim JK, Kim DY, Park JY, Ahn SH, Han KH, et al. Clinical efficacy of a 24-months course of lamivudine therapy in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B: a long-term prospective study. *J Korean Med Sci* 2010;25:882-887.
 212. Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, Tipplés GA, Walters KA, Tyrrell DL, et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. *Lamivudine Clinical Investigation Group. Hepatology* 1998;27:1670-1677.
 213. Brunelle MN, Jacquard AC, Pichoud C, Durantel D, Carrouée-Durantel S, Villeneuve JP, et al. Susceptibility to antivirals of a human HBV strain with mutations conferring resistance to both lamivudine and adefovir. *Hepatology* 2005;41:1391-1398.
 214. Honkoop P, de Man RA, Niesters HG, Zondervan PE, Schalm SW. Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of lamivudine therapy. *Hepatology* 2000;32:635-639.
 215. Kim JW, Park SH, Louie SG. Telbivudine: a novel nucleoside analog for chronic hepatitis B. *Ann Pharmacother* 2006;40:472-478.
 216. Jones R, Nelson M. Novel anti-hepatitis B agents: A focus on telbivudine. *Int J Clin Pract* 2006;60:1295-1299.
 217. Bryant ML, Bridges EG, Placidi L, Faraj A, Loi AG, Pierra C, et al. Antiviral L-nucleosides specific for hepatitis B virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:229-235.
 218. Hernandez-Santiago B, Placidi L, Cretton-Scott E, Faraj A, Bridges EG, Bryant ML, et al. Pharmacology of beta-L-thymidine and beta-L-2'-deoxycytidine in HepG2 cells and primary human hepatocytes: relevance to chemotherapeutic efficacy against hepatitis B virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1728-1733.
 219. Strandring DN, Bridges EG, Placidi L, Faraj A, Loi AG, Pierra C, et al. Antiviral beta-L-nucleosides specific for hepatitis B virus infection. *Antivir Chem Chemother* 2001;12 Suppl 1:119-129.
 220. Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbi-

- vidine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136:486-495.
221. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007;357:2576-2588.
 222. Moon YM, Hwang SG, Kim BS, Rim KS, Cho M, Kim DJ, et al. The efficacy and safety of telbivudine in Korean patients with chronic hepatitis B. *Korean J Hepatol* 2007;13:503-512.
 223. Chan HL, Heathcote EJ, Marcellin P, Lai CL, Cho M, Moon YM, et al. Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:745-754.
 224. Zheng MH, Shi KQ, Dai ZJ, Ye C, Chen YP. A 24-week, parallel-group, open-label, randomized clinical trial comparing the early antiviral efficacy of telbivudine and entecavir in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B virus infection in adult Chinese patients. *Clin Ther* 2010;32:649-658.
 225. Sharon A, Chu CK. Understanding the molecular basis of HBV drug resistance by molecular modeling. *Antiviral Res* 2008;80:339-353.
 226. Lai CL, Leung N, Teo EK, Tong M, Wong F, Hann HW, et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2005;129:528-536.
 227. Lai CL, Lim SG, Brown NA, et al. A dose-finding study of once-daily oral telbivudine in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2004;40:719-726.
 228. Zhou XJ, Lloyd DM, Chao GC, Brown NA. Absence of food effect on the pharmacokinetics of telbivudine following oral administration in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2006;46:275-281.
 229. Zhou XJ, Fielman BA, Lloyd DM, Chao GC, Brown NA. Pharmacokinetics of telbivudine in healthy subjects and absence of drug interaction with lamivudine or adefovir dipivoxil. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2309-2315.
 230. Zhou XJ, Swan S, Smith WB, et al. Pharmacokinetics of telbivudine in subjects with various degrees of renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:4231-4235.
 231. Fleischer RD, Lok AS. Myopathy and neuropathy associated with nucleos(t)ide analog therapy for hepatitis B. *J Hepatol* 2009;51:787-791.
 232. Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009;49(5 Suppl):S185-S195.
 233. Bridges EG, Selden JR, Luo S. Nonclinical safety profile of telbivudine, a novel potent antiviral agent for treatment of hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2521-2528.
 234. Chu CK, Boudinot FD, Peek SF, Hong JH, Choi Y, Korba BE, et al. Preclinical investigation of L-FMAU as an anti-hepatitis B virus agent. *Antiviral Ther* 1998;3(Suppl 3):113-121.
 235. Peek SF, Cote PJ, Jacob JR, Toshkov IA, Hornbuckle WE, Baldwin BH, et al. Antiviral activity of clevudine [L-FMAU, (1-(2-fluoro-5-methyl-beta, L-arabinofuranosyl) uracil)] against woodchuck hepatitis virus replication and gene expression in chronically infected woodchucks (*Marmota monax*). *Hepatology* 2001;33:254-266.

236. Chin R, Shaw T, Torresi J, Sozzi V, Trautwein C, Bock T, et al. In vitro susceptibilities of wild-type or drug-resistant hepatitis B virus to (-)-beta-D-2,6-diaminopurine dioxolane and 2'-fluoro-5-methyl-beta-L-arabinofuranosyluracil. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45: 2495-2501.
237. Marcellin P, Mommeja-Marin H, Sacks SL, Lau GK, Sereni D, Bronowicki JP, et al. A phase II dose-escalating trial of clevudine in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004; 40:140-148.
238. Lee HS, Chung YH, Lee K, Byun KS, Paik SW, Han JY, et al. A 12-week clevudine therapy showed potent and durable antiviral activity in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006;43:982-988.
239. Yoo BC, Kim JH, Chung YH, Lee KS, Paik SW, Ryu SH, et al. Twenty-four-week clevudine therapy showed potent and sustained antiviral activity in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:1172-1178.
240. Yoo BC, Kim JH, Kim TH, Koh KC, Um SH, Kim YS, et al. Clevudine is highly efficacious in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B with durable off-therapy viral suppression. *Hepatology* 2007;46:1041-1048.
241. An HJ, Jang JW, Bae SH, Choi JY, Cho SH, Yoon SK, et al. Sustained low hepatitis B viral load predicts good outcome after curative resection in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1876-1882.
242. Everhart JE, Lok AS, Kim HY, Morgan TR, Lindsay KL, Chung RT, et al. Weight-related effects on disease progression in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Gastroenterology* 2009;137:549-557.
243. Yang HW, Lee BS, Lee TH, Lee HY, Nam KW, Kang YW, et al. Efficacy of initial treatment with clevudine in naive patients with chronic hepatitis B. *Korean J Intern Med* 2010;25:372-376.
244. Lee HJ, Eun JR, Lee CH, Hwang JS, Suh JI, Kim BS, et al. Long-term clevudine therapy in nucleos(t)ide-naive and lamivudine-experienced patients with hepatitis B virus-related chronic liver diseases. *Korean J Hepatol* 2009;15:179-192.
245. Lau GK, Leung N. Forty-eight weeks treatment with clevudine 30 mg qd versus lamivudine 100 mg qd for chronic hepatitis B infection: a double-blind randomized study. *Korean J Hepatol* 2010;16:315-320.
246. Jang JH, Kim JW, Jeong SH, Myung HJ, Kim HS, Park YS, et al. Clevudine for chronic hepatitis B: antiviral response, predictors of response, and development of myopathy. *J Viral Hepat* 2011;18:84-90.
247. Lee HS, Yoo BC, Lee KS, Kim JH, Um SH, Ryu SH, et al. Clevudine-induced viral response, associated with continued reduction of HBsAg titer, was durable after the withdrawal of therapy. *J Gastroenterol* 2011;46:410-414.
248. Yoon EL, Yim HJ, Lee HJ, Lee YS, Kim JH, Jung ES, et al. Comparison of Clevudine and Entecavir for Treatment-naive Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection: Two-Year Follow-up Data. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:893-899.
249. Kwon SY, Park YK, Ahn SH, Cho ES, Choe WH, Lee CH, et al. Identification and characterization of clevudine-resistant mutants of hepatitis B virus isolated from chronic hepatitis B patients. *J Virol* 2010;84:4494-4503.

250. Kim BK, Oh J, Kwon SY, Choe WH, Ko SY, Rhee KH, et al. Clevudine myopathy in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;51:829-834.
251. Seok JI, Lee DK, Lee CH, Park MS, Kim SY, Kim HS, et al. Long-term therapy with clevudine for chronic hepatitis B can be associated with myopathy characterized by depletion of mitochondrial DNA. *Hepatology* 2009;49:2080-2086.
252. Tak WY, Park SY, Jung MK, Jeon SW, Cho CM, Kweon YO, et al. Mitochondrial myopathy caused by clevudine therapy in chronic hepatitis B patients. *Hepatol Res* 2009;39:944-947.
253. Tak WY, Park SY, Cho CM, Jung MK, Jeon SW, Kweon YO, et al. Clinical, biochemical, and pathological characteristics of clevudine-associated myopathy. *J Hepatol* 2010;53:261-266.
254. Robbins BL, Greenhaw J, Connelly MC, Fridland A. Metabolic pathways for activation of the antiviral agent 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine in human lymphoid cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:2304-2308.
255. Balzarini J, De Clercq E. 5-Phosphoribosyl 1-pyrophosphate synthetase converts the acyclic nucleoside phosphonates 9-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)adenine and 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine directly to their antivirally active diphosphate derivatives. *J Biol Chem* 1991;266:8686-8689.
256. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808-816.
257. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Sievert W, Tong M, Arterburn S, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;48:750-758.
258. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:800-807.
259. Chang TT, Shiffman M, Tong M, Marcellin P, Liaw YF, Luengrojanakul P, et al. Durability of HBeAg seroconversion after adefovir dipivoxil treatment for chronic hepatitis B (CHB) [Abstract]. *J Hepatol* 2004;40(Suppl 1):126.
260. Wu IC, Shiffman ML, Tong MJ, Marcellin P, Mondou E, Frederick D, et al. Sustained hepatitis B e antigen seroconversion in patients with chronic hepatitis B after adefovir dipivoxil treatment: analysis of precore and basal core promoter mutants. *Clin Infect Dis* 2008;47:1305-1311.
261. Westland C, Delaney W 4th, Yang H, Chen SS, Marcellin P, Hadziyannis S, et al. Hepatitis B virus genotypes and virologic response in 694 patients in phase III studies of adefovir dipivoxil. *Gastroenterology* 2003;125:107-116.
262. Marcellin P, Chang T, Lim S, Tong M, Sievert W, Shiffman M. Baseline ALT predicts histologic and serological response in patients with HBeAg+ chronic hepatitis B treated with adefovir dipivoxil (ADV)[Abstract]. *J Hepatol* 2002;37:39.
263. Angus P, Vaughan R, Xiong S, Yang H, Delaney W, Gibbs C, et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology* 2003;125:292-297.
264. Villeneuve JP, Durantel D, Durantel S, Westland C, Xiong S, Brosgart CL, et al. Selection of a

- hepatitis B virus strain resistant to adefovir in a liver transplantation patient. *J Hepatol* 2003;39:1085-1089.
265. Fung SK, Andreone P, Han SH, Rajender Reddy K, Regev A, Keeffe EB, et al. Adefovir-resistant hepatitis B can be associated with viral rebound and hepatic decompensation. *J Hepatol* 2005;43:937-943.
 266. Yeon JE, Yoo W, Hong SP, Chang YJ, Yu SK, Kim JH, et al. Resistance to adefovir dipivoxil in lamivudine resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Gut* 2006;55:1488-1495.
 267. Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, Conjeevaram H, Marrero J, Oberhelman K, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2006;44:283-290.
 268. Lee YS, Suh DJ, Lim YS, Jung SW, Kim KM, Lee HC, et al. Increased risk of adefovir resistance in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B after 48 weeks of adefovir dipivoxil monotherapy. *Hepatology* 2006;43:1385-1391.
 269. Dando T, Plosker G. Adefovir dipivoxil: a review of its use in chronic hepatitis B. *Drugs* 2003;63:2215-2234.
 270. Lin CC, Fang C, Benetton S, Xu GF, Yeh LT. Metabolic activation of pradevovir by CYP3A4 and its potential as an inhibitor or inducer. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2926-2931.
 271. Bifano M, Yan JH, Smith RA, Zhang D, Grasela DM, LaCreta F. Absence of a pharmacokinetic interaction between entecavir and adefovir. *J Clin Pharmacol* 2007;47:1327-1334.
 272. Kearney BP, Ramanathan S, Cheng AK, Ebrahimi R, Shah J. Systemic and renal pharmacokinetics of adefovir and tenofovir upon coadministration. *J Clin Pharmacol* 2005;45:935-940.
 273. Terrault NA, Tran TT, Schiff E, McGuire BM, Brown RS Jr, Tupper R, et al. Pharmacokinetics of tacrolimus co-administered with adefovir dipivoxil to liver transplant recipients. *Liver Int* 2009;29:1178-1183.
 274. Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003;38:1419-1427.
 275. Jeong HJ, Lee JM, Lee TH, Lee JY, Kim HB, Heo MH, et al. Two Cases of Hypophosphatemic Osteomalacia After Long-term Low Dose Adefovir Therapy in Chronic Hepatitis B and Literature Review. *J Bone Metab* 2014;21:76-83.
 276. Levine S, Hernandez D, Yamanaka G, Zhang S, Rose R, Weinheimer S, et al. Efficacies of entecavir against lamivudine-resistant hepatitis B virus replication and recombinant polymerases in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2525-2532.
 277. Seifer M, Hamatake RK, Colonno RJ, Standring DN. In vitro inhibition of hepadnavirus polymerases by the triphosphates of BMS-200475 and lobucavir. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:3200-3208.
 278. Leung N, Peng CY, Hann HW, Sollano J, Lao-Tan J, Hsu CW, et al. Early hepatitis B virus DNA reduction in hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B: A randomized international study of entecavir versus adefovir. *Hepatology* 2009;49:72-79.
 279. Gish RG, Lok AS, Chang TT, de Man RA, Gadano A, Sollano J, et al. Entecavir therapy for up

- to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007; 133:1437-1444.
280. Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, Lee SS, Coelho HS, Carrilho FJ, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:422-430.
281. Zoutendijk R, Reijnders JG, Brown A, Zoulim F, Mutimer D, Deterding K, et al. Entecavir treatment for chronic hepatitis B: adaptation is not needed for the majority of naïve patients with a partial virological response. *Hepatology* 2011;54:443-451.
282. Ono A, Suzuki F, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, et al. Long-term continuous entecavir therapy in nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2012;57:508-514.
283. Wong GL, Chan HL, Mak CW, Lee SK, Ip ZM, Lam AT, et al. Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2013;58:1537-1547.
284. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2013;58:98-107.
285. Lok AS, Schiff E, Tsai SL, Rustgi VK, Schiffman M, Martin P. Entecavir is effective irrespective of baseline ALT and HBV DNA strata for histologic and virologic endpoints [Abstract]. *Gastroenterology* 2005;128:742.
286. Gish R, Chang TT, Lai CL, de Man R, Gadano A, Poordad F, et al. Hepatitis B surface antigen loss in antiviral-treated patients with HBeAg(+) chronic hepatitis B (CHB) infection: observations from antiviral-naïve patients treated with entecavir (ETV) or lamivudine (LVD) [Abstract]. *Hepatology* 2006;44:558A.
287. Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, Walsh AW, Weinheimer SP, Discotto L, et al. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to Lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3498-3507.
288. Yang H, Qi X, Sabogal A, Miller M, Xiong S, Delaney WE 4th. Cross-resistance testing of next-generation nucleoside and nucleotide analogues against lamivudine-resistant HBV. *Antivir Ther* 2005;10:625-633.
289. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009;49:1503-1514.
290. Gonzalez SA, Keeffe EB. Entecavir for the long-term treatment of chronic hepatitis B. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009;7:1053-1062.
291. Osborn M. Safety and efficacy of entecavir for the treatment of chronic hepatitis B. *Infect Drug Resist* 2011;4:55-64.
292. Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, Shindo M, Chayama K, Kobashi H, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naïve Japanese patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2010;52:791-799.
293. Yuen MF, Seto WK, Fung J, Wong DK, Yuen JC, Lai CL. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients: VIRAL suppression, viral resistance,

- and clinical safety. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1264-1271.
294. de Man RA, Wolters LM, Nevens F, Chua D, Sherman M, Lai CL, et al. Safety and efficacy of oral entecavir given for 28 days in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2001;34:578-582.
 295. Chang TT, Gish RG, Hadziyannis SJ, Cianciara J, Rizzetto M, Schiff ER, et al. A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in Lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2005;129:1198-1209.
 296. Lee JH, Cho Y, Lee DH, Lee M, Yoo JJ, Choi WM, et al. Prior exposure to lamivudine increases entecavir resistance risk in chronic hepatitis B Patients without detectable lamivudine resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:1730-1737.
 297. (PDR®) PDR. PDR® web site <<http://www.pdr.net>> Accessed 2015.
 298. Lin PF, Nowicka-Sans B, Terry B, Zhang S, Wang C, Fan L, et al. Entecavir exhibits inhibitory activity against human immunodeficiency virus under conditions of reduced viral challenge. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1759-1767.
 299. Manns MP, Akarca US, Chang TT, Sievert W, Yoon SK, Tsai N, et al. Long-term safety and tolerability of entecavir in patients with chronic hepatitis B in the rollover study ETV-901. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:361-368.
 300. Mazzucco CE, Hamatake RK, Colonno RJ, Tenney DJ. Entecavir for treatment of hepatitis B virus displays no in vitro mitochondrial toxicity or DNA polymerase gamma inhibition. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:598-605.
 301. Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, Wunder K, Mihm U, Zeuzem S, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology* 2009;50:2001-2006.
 302. Perry CM, Simpson D. Tenofovir disoproxil fumarate: in chronic hepatitis B. *Drugs* 2009;69:2245-2256.
 303. De Clercq E, Holy A. Acyclic nucleoside phosphonates: a key class of antiviral drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:928-940.
 304. Gish R, Jia JD, Locarnini S, Zoulim F. Selection of chronic hepatitis B therapy with high barrier to resistance. *Lancet Infect Dis* 2012;12:341-353.
 305. van Hemert FJ, Berkhout B, Zaaijer HL. Differential binding of tenofovir and adefovir to reverse transcriptase of hepatitis B virus. *PLoS One* 2014;9:e106324.
 306. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442-2455.
 307. Buti M, Tsai N, Petersen J, Flisiak R, Gurel S, Krastev Z, et al. Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection. *Dig Dis Sci* 2015;60:1457-1464.
 308. Lampertico P, Maini M, Papatheodoridis G. Optimal Management of Hepatitis B Virus Infection - EASL Special Conference. *J Hepatol* 2015;63:1238-1253.
 309. Snow-Lampart A, Chappell B, Curtis M, Zhu Y, Myrick F, Schawalder J, et al. No resistance to tenofovir disoproxil fumarate detected after up to 144 weeks of therapy in patients mono-infected with chronic hepatitis B virus. *Hepatology* 2011;53:763-773.

310. Ridruejo E. Treatment of chronic hepatitis B in clinical practice with entecavir or tenofovir. *World J Gastroenterol* 2014;20:7169-7180.
311. Idilman R, Gunsar F, Koruk M, Keskin O, Meral CE, Gulsen M, et al. Long-term entecavir or tenofovir disoproxil fumarate therapy in treatment-naive chronic hepatitis B patients in the real-world setting. *J Viral Hepat* 2015;22:504-510.
312. Ahn SS, Chon YE, Kim BK, Kim SU, Kim do Y, Ahn SH, et al. Tenofovir disoproxil fumarate monotherapy for nucleos(t)ide-naive chronic hepatitis B patients in Korea: data from the clinical practice setting in a single-center cohort. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:261-266.
313. Garg H, Sarin SK, Kumar M, Garg V, Sharma BC, Kumar A. Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2011;53:774-780.
314. Sherman M, Kim RW, Dziura J. Risk scores for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2015;61:1784-1786.
315. Marcellin P, Buti M, Krastev Z, de Man RA, Zeuzem S, Lou L, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen loss in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B treated with tenofovir disoproxil fumarate. *J Hepatol* 2014;61:1228-1237.
316. Fung S, Gordon SC, Krastev Z, Horban A, Petersen J, Sperl J, et al. Tenofovir disoproxil fumarate in Asian or Pacific Islander chronic hepatitis B patients with high viral load ($\geq 9 \log_{10}$ copies/ml). *Liver Int* 2015;35:422-428.
317. Sheldon J, Camino N, Rodés B, Bartholomeusz A, Kuiper M, Tacke F, et al. Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir. *Antivir Ther* 2005;10:727-734.
318. Corsa AC, Liu Y, Flaherty JF, Mitchell B, Fung SK, Gane E, et al. No resistance to tenofovir disoproxil fumarate through 96 weeks of treatment in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:2106-2112 e1.
319. Amini-Bavil-Olyaei S, Herbers U, Sheldon J, Luedde T, Trautwein C, Tacke F. The rtA194T polymerase mutation impacts viral replication and susceptibility to tenofovir in hepatitis B e antigen-positive and hepatitis B e antigen-negative hepatitis B virus strains. *Hepatology* 2009;49:1158-1165.
320. Zhu Y, Curtis M, Borroto-Esoda K. The YMDD and rtA194T mutations result in decreased replication capacity in wild-type HBV as well as in HBV with precore and basal core promoter mutations. *Antivir Chem Chemother* 2011;22:13-22.
321. Qi X, Xiong S, Yang H, Miller M, Delaney WE 4th. In vitro susceptibility of adefovir-associated hepatitis B virus polymerase mutations to other antiviral agents. *Antivir Ther* 2007;12:355-362.
322. Duarte-Rojo A, Heathcote EJ. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in patients with chronic hepatitis B. *Therap Adv Gastroenterol* 2010;3:107-119.
323. Koteiche HA, Reeves MD, McHaourab HS. Structure of the substrate binding pocket of the multidrug transporter EmrE: site-directed spin labeling of transmembrane segment 1. *Biochemistry* 2003;42:6099-6105.
324. Gupta SK. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient Care STDS* 2008;22:99-103.

325. Essig M, Duval X, Kaied FA, Iordache L, Gervais A, Longuet P, et al. Is phosphatemia the best tool to monitor renal tenofovir toxicity? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46:256-258.
326. Hall AM. Update on tenofovir toxicity in the kidney. *Pediatr Nephrol* 2013;28:1011-1023.
327. Agarwal K, Fung SK, Nguyen TT, Cheng W, Sicard E, Ryder SD, et al. Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2015;62:533-540.
328. Baroncelli S, Tamburrini E, Ravizza M, Dalzero S, Tibaldi C, Ferrazzi E, et al. Antiretroviral treatment in pregnancy: a six-year perspective on recent trends in prescription patterns, viral load suppression, and pregnancy outcomes. *AIDS Patient Care STDS* 2009;23:513-520.
329. Ransom CE, Huo Y, Patel K, Scott GB, Watts HD, Williams P, et al. Infant growth outcomes after maternal tenofovir disoproxil fumarate use during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;64:374-381.
330. Brown RS Jr, Verna EC, Pereira MR, Tilson HH, Aguilar C, Leu CS, et al. Hepatitis B virus and human immunodeficiency virus drugs in pregnancy: findings from the Antiretroviral Pregnancy Registry. *J Hepatol* 2012;57:953-959.
331. Greenup AJ, Tan PK, Nguyen V, Glass A, Davison S, Chatterjee U, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus. *J Hepatol* 2014;61:502-507.
332. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, Chao YC, Tanwandee T, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10:298-305.
333. Chan HL, Leung NW, Hui AY, Wong VW, Liew CT, Chim AM, et al. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med* 2005;142:240-250.
334. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-2695.
335. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123-129.
336. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206-1217.
337. Lampertico P, Viganò M, Di Costanzo GG, Sagnelli E, Fasano M, Di Marco V, et al. Randomised study comparing 48 and 96 weeks peginterferon alpha-2a therapy in genotype D HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut* 2013;62:290-298.
338. Kao JH. HBeAg-positive chronic hepatitis B: why do I treat my patients with pegylated interferon? *Liver Int* 2014;34(Suppl 1):112-119.
339. Vlachogiannakos J, Papatheodoridis GV. HBeAg-negative chronic hepatitis B: why do I treat my patients with pegylated interferon-alfa? *Liver Int* 2014;34(Suppl 1):127-132.
340. Holmes JA, Nguyen T, Ratnam D, Heerasing NM, Tehan JV, Bonanzinga S, et al. IL28B genotype is not useful for predicting treatment outcome in Asian chronic hepatitis B patients

- treated with pegylated interferon-alpha. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:861-866.
341. Liaw YF, Jia JD, Chan HL, Han KH, Tanwandee T, Chuang WL, et al. Shorter durations and lower doses of peginterferon alfa-2a are associated with inferior hepatitis B e antigen seroconversion rates in hepatitis B virus genotypes B or C. *Hepatology* 2011;54:1591-1599.
 342. Afdhal NH, Lok AS, Di Bisceglie AM. Clinical decisions. Management of incidental hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2009;360:1902-1906.
 343. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Laperche S, Pawlotsky JM. Performance of the Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan real-time PCR assay for hepatitis B virus DNA quantification. *J Clin Microbiol* 2008;46:1716-1723.
 344. Ahn SH, Yuen L, Revill P. Clarification required for the definition of hepatitis B virus subgenotypes C1 and C2. *Intervirology* 2009;52:321-322.
 345. Ahn SH, Chan HL, Chen PJ, Cheng J, Goenka MK, Hou J, et al. Chronic hepatitis B: whom to treat and for how long? Propositions, challenges, and future directions. *Hepatol Int* 2010;4:386-395.
 346. Lee JM, Ahn SH. Quantification of HBsAg: basic virology for clinical practice. *World J Gastroenterol* 2011;17:283-289.
 347. Lee JM, Ahn SH, Kim HS, Park H, Chang HY, Kim do Y, et al. Quantitative hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers in prediction of treatment response to entecavir. *Hepatology* 2011;53:1486-1493.
 348. Wursthorn K, Jung M, Riva A, Goodman ZD, Lopez P, Bao W, 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.
 349. Seto WK, Wong DK, Fung J, Huang FY, Lai CL, Yuen MF. Reduction of hepatitis B surface antigen levels and hepatitis B surface antigen seroclearance in chronic hepatitis B patients receiving 10 years of nucleoside analogue therapy. *Hepatology* 2013;58:923-931.
 350. Liaw YF. Clinical utility of hepatitis B surface antigen quantitation in patients with chronic hepatitis B: a review. *Hepatology* 2011;54:E1-E9.
 351. Chan HL, Thompson A, Martinot-Peignoux M, Piratvisuth T, Cornberg M, Brunetto MR, 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.
 352. Nguyen T, Thompson AJ, Bowden S, Croagh C, Bell S, Desmond PV, et al. Hepatitis B surface antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B: a perspective on Asia. *J Hepatol* 2010;52:508-513.
 353. Jaroszewicz J, Calle Serrano B, Wursthorn K, Deterding K, Schlue J, Raupach R, et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective. *J Hepatol* 2010;52:514-522.
 354. Chan HL, Wong VW, Wong GL, Tse CH, Chan HY, Sung JJ. A longitudinal study on the natural history of serum hepatitis B surface antigen changes in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;52:1232-1241.
 355. Jung YK, Kim JH, Lee YS, Lee HJ, Yoon E, Jung ES, et al. Change in serum hepatitis B surface antigen level and its clinical significance in treatment-naive, hepatitis B e antigen-positive patients receiving entecavir. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:653-657.

356. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, 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.
357. 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.
358. Reijnders JG, Rijckborst V, Sonneveld MJ, Scherbeijn SM, Boucher CA, Hansen BE, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen differ between treatment with peginterferon and entecavir. *J Hepatol* 2011;54:449-454.
359. Gramenzi A, Loggi E, Micco L, Cursaro C, Fiorino S, Galli S, et al. Serum hepatitis B surface antigen monitoring in long-term lamivudine-treated hepatitis B virus patients. *J Viral Hepat* 2011;18:e468-e474.
360. Kwon JH, Jang JW, Lee S, Lee J, Chung KW, Lee YS, et al. Pretreatment HBeAg level and an early decrease in HBeAg level predict virologic response to entecavir treatment for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2012;19:e41-e47.
361. Zoulim F, Carosi G, Greenbloom S, Mazur W, Nguyen T, Jeffers L, et al. Quantification of HBsAg in nucleos(t)ide-naïve patients treated for chronic hepatitis B with entecavir with or without tenofovir in the BE-LOW study. *J Hepatol* 2015;62:56-63.
362. Kim do Y, Ahn SH, Lee HW, Park JY, Kim SU, Paik YH, et al. Clinical course of virologic breakthrough after emergence of YMDD mutations in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Intervirology* 2008;51:293-298.
363. Lee JM, Park JY, Kim do Y, Nguyen T, Hong SP, Kim SO, et al. Long-term adefovir dipivoxil monotherapy for up to 5 years in lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2010;15:235-241.
364. Lee JM, Kim HJ, Park JY, Lee CK, Kim do Y, Kim JK, et al. Rescue monotherapy in lamivudine-resistant hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: adefovir versus entecavir. *Antivir Ther* 2009;14:705-712.
365. Kim HS, Han KH, Ahn SH, Kim EO, Chang HY, Moon MS, et al. Evaluation of methods for monitoring drug resistance in chronic hepatitis B patients during lamivudine therapy based on mass spectrometry and reverse hybridization. *Antivir Ther* 2005;10:441-449.
366. Han KH, Hong SP, Choi SH, Shin SK, Cho SW, Ahn SH, et al. Comparison of multiplex restriction fragment mass polymorphism and sequencing analyses for detecting entecavir resistance in chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2011;16:77-87.
367. Gill US, Zissimopoulos A, Al-Shamma S, Burke K, McPhail MJ, Barr DA, et al. Assessment of bone mineral density in tenofovir-treated patients with chronic hepatitis B: can the fracture risk assessment tool identify those at greatest risk? *J Infect Dis* 2015;211:374-382.
368. Tien C, Xu JJ, Chan LS, Chang M, Lim C, Lee S, et al. Long-term treatment with tenofovir in Asian-American chronic hepatitis B patients is associated with abnormal renal phosphate handling. *Dig Dis Sci* 2015;60:566-572.
369. Piratvisuth T, Marcellin P, Popescu M, Kapprell HP, Rothe V, Lu ZM. Hepatitis B surface antigen: association with sustained response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatol Int* 2013;7:429-436.

370. Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, Jia JD, Zeuzem S, Gane E, et al. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels. *Hepatology* 2013;58:872-880.
371. Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault MP, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, 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.
372. Marcellin P, Bonino F, Yurdaydin C, Hadziyannis S, Moucari R, Kapprell HP, et al. Hepatitis B surface antigen levels: association with 5-year response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e-antigen-negative patients. *Hepatology* 2013;7:88-97.
373. Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, et al. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology* 2010;52:454-461.
374. Rijckborst V, Hansen BE, Ferenci P, Brunetto MR, Tabak F, Cakaloglu Y, et al. Validation of a stopping rule at week 12 using HBsAg and HBV DNA for HBeAg-negative patients treated with peginterferon alfa-2a. *J Hepatol* 2012;56:1006-1011.
375. Lee HW, Lee HJ, Hwang JS, Sohn JH, Jang JY, Han KJ, et al. Lamivudine maintenance beyond one year after HBeAg seroconversion is a major factor for sustained virologic response in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:415-421.
376. Reijnders JG, Perquin MJ, Zhang N, Hansen BE, Janssen HL. Nucleos(t)ide analogues only induce temporary hepatitis B e antigen seroconversion in most patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2010;139:491-498.
377. Song MJ, Song do S, Kim HY, Yoo SH, Bae SH, Choi JY, et al. Durability of viral response after off-treatment in HBeAg positive chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2012;18:6277-6283.
378. Hadziyannis SJ, Sevastianov V, Rapti I, Vassilopoulos D, Hadziyannis E. Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir. *Gastroenterology* 2012;143:629-636 e621.
379. Kuo LF, Lee CM, Hung CH, Wang JH, Hu TH, Lu SN, et al. High risk of hepatitis B virus reactivation in nucleos(t)ide analogue-induced hepatitis B e antigen seroconverters older than 40 years. *Dig Dis Sci* 2014;59:2580-2587.
380. Yun-Fan Liaw, Qing Xie, Kwang-Hyub Han, et al. Shorter duration and lower dose of peginterferon alpha-2a therapy results in inferior HBeAg seroconversion rates compared with the duration and dose of 48 weeks and 180ug: Neptune study. *Hepatology*;52:Suppl 215.
381. Gane E, Jia J, Han K, Tanwandee T, Chuang WL, Marcellin O, et al. Neptune study: On-treatment HBsAg level analysis confirms prediction of response observed in phase 3 study of peginterferon alpha-2a in HBeAg-positive patients. [Abstract]. *J Hepatol* 2011;54(Suppl 1):S31.
382. Jeng WJ, Sheen IS, Chen YC, Hsu CW, Chien RN, Chu CM, et al. Off-therapy durability of response to entecavir therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *Hepatology* 2013;58:1888-1896.
383. Kim YJ, Kim K, Hwang SH, Kim SS, Lee D, Cheong JY, et al. Durability after discontinuation of nucleos(t)ide therapy in chronic HBeAg negative hepatitis patients. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:300-304.

384. Seto WK, Hui AJ, Wong VW, Wong GL, Liu KS, Lai CL, et al. Treatment cessation of entecavir in Asian patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: a multicentre prospective study. *Gut* 2015;64:667-672.
385. Chon YE, Kim SU, Lee CK, Heo J, Kim JK, Yoon KT, et al. Partial virological response to entecavir in treatment-naive patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2011;16:469-477.
386. Zoulim F, Perrillo R. Hepatitis B: reflections on the current approach to antiviral therapy. *J Hepatol* 2008;48(Suppl 1):S2-S19.
387. Yuen M, Fong DY, Wong DK, Yuen JC, Fung J, Lai C. Hepatitis B virus DNA levels at week 4 of lamivudine treatment predict the 5-year ideal response. *Hepatology* 2007;46:1695-1703.
388. Chan HL, Wong GL, Chim AM, Chan HY, Chu SH, Wong VW. Prediction of off-treatment response to lamivudine by serum hepatitis B surface antigen quantification in hepatitis B e antigen-negative patients. *Antivir Ther* 2011;16:1249-1257.
389. Cai W, Xie Q, An B, Wang H, Zhou X, Zhao G, et al. 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.
390. Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol* 2008;49:634-651.
391. Fried MW, Piratvisuth T, Lau GK, Marcellin P, Chow WC, Cooksley G, et al. HBsAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBsAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;47:428-434.
392. Flink HJ, van Zonneveld M, Hansen BE, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL, et al. Treatment with Peg-interferon alpha-2b for HBsAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol* 2006;101:297-303.
393. Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, Bodenheimer HC Jr, Lindsay K, Payne J, et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1990;323:295-301.
394. Lok AS, Wu PC, Lai CL, Lau JY, Leung EK, Wong LS, et al. A controlled trial of interferon with or without prednisone priming for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1992;102:2091-2097.
395. Zoulim F, Durantel D, Deny P. Management and prevention of drug resistance in chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009;29(Suppl 1):108-115.
396. Nowak MA, Bonhoeffer S, Hill AM, Boehme R, Thomas HC, McDade H. Viral dynamics in hepatitis B virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:4398-4402.
397. Melegari M, Scaglioni PP, Wands JR. Hepatitis B virus mutants associated with 3TC and famciclovir administration are replication defective. *Hepatology* 1998;27:628-633.
398. Richman DD. The impact of drug resistance on the effectiveness of chemotherapy for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;32(4 Pt 1):866-867.
399. Bartholomeusz A, Locarnini SA. Antiviral drug resistance: clinical consequences and molecular aspects. *Semin Liver Dis* 2006;26:162-170.
400. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky JM, et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for

- management. *Hepatology* 2007;46:254-265.
401. Lai CL, Dienstag J, Schiff E, Leung NW, Atkins M, Hunt C, et al. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2003;36:687-696.
 402. Gish RG, Trinh H, Leung N, Chan FK, Fried MW, Wright TL, et al. Safety and antiviral activity of emtricitabine (FTC) for the treatment of chronic hepatitis B infection: a two-year study. *J Hepatol* 2005;43:60-66.
 403. Stuyver LJ, Locarnini SA, Lok A, Richman DD, Carman WF, Dienstag JL, et al. Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region. *Hepatology* 2001;33:751-757.
 404. Koh KH, Kang CJ, Kim DH, Choi YW, Kim MJ, Cheong JY, et al. Development of clevidine resistance after switching from lamivudine in a patient with chronic hepatitis B. *Korean J Gastroenterol* 2008;52:325-328.
 405. Locarnini S. Molecular virology and the development of resistant mutants: implications for therapy. *Semin Liver Dis* 2005;25(Suppl 1):9-19.
 406. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Levine SM, Pokornowski KA, Walsh AW, et al. Two-year assessment of entecavir resistance in Lamivudine-refractory hepatitis B virus patients reveals different clinical outcomes depending on the resistance substitutions present. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:902-911.
 407. Villet S, Pichoud C, Billioud G, Barraud L, Durantel S, Trépo C, et al. Impact of hepatitis B virus rtA181V/T mutants on hepatitis B treatment failure. *J Hepatol* 2008;48:747-755.
 408. Lampertico P, Viganò M, Manenti E, Iavarone M, Sablon E, Colombo M. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2007;133:1445-1451.
 409. Yim HJ, Hussain M, Liu Y, Wong SN, Fung SK, Lok AS. Evolution of multi-drug resistant hepatitis B virus during sequential therapy. *Hepatology* 2006;44:703-712.
 410. Yim HJ. Management of antiviral-resistant chronic hepatitis B virus infection. *Korean J Gastroenterol* 2008;51:346-359.
 411. van Bömmel F, Wünsche T, Mauss S, Reinke P, Bergk A, Schürmann D, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2004;40:1421-1425.
 412. Baran B, Soyer OM, Ormeci AC, Gokturk S, Evirgen S, Bozbey HU, et al. Efficacy of tenofovir in patients with Lamivudine failure is not different from that in nucleoside/nucleotide analogue-naïve patients with chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:1790-1796.
 413. Seto WK, Liu K, Wong DK, Fung J, Huang FY, Hung IF, et al. Patterns of hepatitis B surface antigen decline and HBV DNA suppression in Asian treatment-experienced chronic hepatitis B patients after three years of tenofovir treatment. *J Hepatol* 2013;59:709-716.
 414. Fung S, Kwan P, Fabri M, Horban A, Pelemis M, Hann HW, et al. Randomized comparison of tenofovir disoproxil fumarate vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2014;146:980-988.
 415. Peters MG, Hann Hw Hw, Martin P, Heathcote EJ, Buggisch P, Rubin R, et al. Adefovir dipi-

- voxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004;126:91-101.
416. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis SJ. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:307-313.
 417. Suzuki F, Hosaka T, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Hara T, et al. Long-term efficacy and emergence of multidrug resistance in patients with lamivudine-refractory chronic hepatitis B treated by combination therapy with adefovir plus lamivudine. *J Gastroenterol* 2014;49:1094-1104.
 418. Huang ZB, Zhao SS, Huang Y, Dai XH, Zhou RR, Yi PP, et al. Comparison of the efficacy of Lamivudine plus adefovir versus entecavir in the treatment of Lamivudine-resistant chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther* 2013;35:1997-2006.
 419. Ha M, Zhang G, Diao S, Lin M, Wu J, Sun L, et al. Rescue therapy for lamivudine-resistant chronic hepatitis B: adefovir monotherapy, adefovir plus lamivudine or entecavir combination therapy. *Intern Med* 2012;51:1509-1515.
 420. Seto WK, Liu K, Fung J, et al. Outcome of lamivudine-resistant chronic hepatitis B after up to 5 years of combination therapy with adefovir. *Antivir Ther* 2012;17:1255-1262.
 421. Ahn SH, Kweon YO, Paik SW, Sohn JH, Lee KS, Kim DJ, et al. Telbivudine in combination with adefovir versus adefovir monotherapy in HBeAg-positive, lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Hepatology* 2012;6:696-706.
 422. Lin MT, Chou YP, Hu TH, Yu HC, Hsu YC, Tsai MC, et al. Telbivudine and adefovir combination therapy for patients with chronic lamivudine-resistant hepatitis B virus infections. *Arch Virol* 2014;159:29-37.
 423. Park H, Park JY, Kim SU, Kim do Y, Han KH, Chon CY, et al. Efficacy of switching to telbivudine plus adefovir in suboptimal responders to lamivudine plus adefovir. *World J Gastroenterol* 2013;19:7671-7679.
 424. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Cianciara J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2006;130:2039-2049.
 425. Sheng YJ, Liu JY, Tong SW, Hu HD, Zhang DZ, Hu P, et al. Lamivudine plus adefovir combination therapy versus entecavir monotherapy for lamivudine-resistant chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Virol J* 2011;8:393.
 426. Yim HJ, Seo YS, Yoon EL, Kim CW, Lee CD, Park SH, et al. Adding adefovir vs. switching to entecavir for lamivudine-resistant chronic hepatitis B (ACE study): a 2-year follow-up randomized controlled trial. *Liver Int* 2013;33:244-254.
 427. Lee SJ, Yim HJ, Hwang SG, Seo YS, Kim JH, Yoon EL, et al. Treatment of lamivudine-resistant chronic hepatitis B infection: a multicenter retrospective study. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:196-204.
 428. Seo SY, Kim IH, Sohn JY, Lee S, Kim SH, Kim SW, et al. Long-term efficacy of entecavir plus adefovir combination therapy versus entecavir monotherapy in adefovir refractory chronic hepatitis B patients with prior lamivudine resistance. *Intervirology* 2014;57:8-16.
 429. Sun J, Hou JL, Xie Q, Li XH, Zhang JM, Wang YM, et al. Randomised clinical trial: efficacy of

- peginterferon alfa-2a in HBeAg positive chronic hepatitis B patients with lamivudine resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:424-431.
430. Suh DJ, Lee HC, Byun KS, Cho M, Kweon YO, Tak WY, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon- α 2a in patients with lamivudine-resistant HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2013;18:765-773.
431. Zhang Y, Lian JQ, Li Y, Wang JP, Huang CX, Bai XF, et al. Telbivudine plus adefovir therapy for chronic hepatitis B patients with virological breakthrough or genotypic resistance to telbivudine. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:814-819.
432. Lu JJ, Liu K, Ma YJ, Wang J, Chen EQ, Tang H. Efficacy and safety of telbivudine plus adefovir dipivoxil combination therapy and entecavir monotherapy for HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with resistance to adefovir dipivoxil. *J Viral Hepat* 2013;20 (Suppl 1):40-45.
433. Heo NY, Lim YS, Lee HC, Chung YH, Lee YS, Suh DJ. Lamivudine plus adefovir or entecavir for patients with chronic hepatitis B resistant to lamivudine and adefovir. *J Hepatol* 2010;53: 449-454.
434. Reijnders JG, Deterding K, Petersen J, Zoulim F, Santantonio T, Buti M, et al. Antiviral effect of entecavir in chronic hepatitis B: influence of prior exposure to nucleos(t)ide analogues. *J Hepatol* 2010;52:493-500.
435. Shim JH, Suh DJ, Kim KM, Lim YS, Lee HC, Chung YH, et al. Efficacy of entecavir in patients with chronic hepatitis B resistant to both lamivudine and adefovir or to lamivudine alone. *Hepatology* 2009;50:1064-1071.
436. van Bömmel F, de Man RA, Wedemeyer H, Deterding K, Petersen J, Buggisch P, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology* 2010;51:73-80.
437. Berg T, Marcellin P, Zoulim F, Moller B, Trinh H, Chan S, et al. Tenofovir is effective alone or with emtricitabine in adefovir-treated patients with chronic-hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2010;139:1207-1217.
438. Patterson SJ, George J, Strasser SI, Lee AU, Sievert W, Nicoll AJ, et al. Tenofovir disoproxil fumarate rescue therapy following failure of both lamivudine and adefovir dipivoxil in chronic hepatitis B. *Gut* 2011;60:247-254.
439. Berg T, Zoulim F, Moeller B, Trinh H, Marcellin P, Chan S, et al. Long-term efficacy and safety of emtricitabine plus tenofovir DF vs. tenofovir DF monotherapy in adefovir-experienced chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2014;60:715-722.
440. Levrero M, Cimino L, Lampertico P, Vigano M, Gaeta GB, Brancaccio G, et al. Tenofovir (TDF) for chronic hepatitis B patients with suboptimal response to adefovir (ADV) or ADV/LAM treatment: results of the OPTIB Italian multicenter prospective open label study [Abstract]. *Hepatology* 2010;52:389A.
441. Petersen J, Ratziu V, Buti M, Janssen HL, Brown A, Lampertico P, et al. Entecavir plus tenofovir combination as rescue therapy in pre-treated chronic hepatitis B patients: an international multicenter cohort study. *J Hepatol* 2012;56:520-526.
442. Lim YS, Yoo BC, Byun KS, Kwon SY, Kim YJ, An J, et al. Tenofovir monotherapy versus tenofovir and entecavir combination therapy in adefovir-resistant chronic hepatitis B patients with multiple drug failure: results of a randomised trial. *Gut* 2015. [Epub ahead of print]

443. Villet S, Pichoud C, Villeneuve JP, Trépo C, Zoulim F. Selection of a multiple drug-resistant hepatitis B virus strain in a liver-transplanted patient. *Gastroenterology* 2006;131:1253-1261.
444. Lim YS, Lee TH, Heo NY, Shim JH, Lee HC, Suh DJ. Entecavir plus adefovir combination treatment for chronic hepatitis B patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Antivir Ther* 2012;17:53-60.
445. Yang HJ, Lee JH, Kim YJ, Yoon JH, Lee HS. Antiviral efficacy of combination therapy with entecavir and adefovir for entecavir/lamivudine-resistant hepatitis B virus with or without adefovir resistance. *J Med Virol* 2012;84:424-430.
446. Lee YB, Lee JH, Choi WM, Cho YY, Yoo JJ, Lee M, et al. Efficacy of adefovir-based combination therapy for patients with Lamivudine- and entecavir-resistant chronic hepatitis B virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:6325-6332.
447. Yim HJ, Lee HJ, Suh SJ, Seo YS, Kim CW, Lee CD, et al. Adefovir and lamivudine combination therapy in patients with entecavir-resistant chronic hepatitis B: antiviral responses and evolution of mutations. *Intervirology* 2014;57:239-247.
448. Lim YS, Byun KS, Yoo BC, Kwon SY, Kim YJ, An J, et al. Tenofovir monotherapy versus tenofovir and entecavir combination therapy in patients with entecavir-resistant chronic hepatitis B with multiple drug failure: results of a randomised trial. *Gut* 2015. [Epub ahead of print]
449. Kitrinos KM, Corsa A, Liu Y, Flaherty J, Snow-Lampart A, Marcellin P, et al. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate after 6 years of therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2014;59:434-442.
450. Delaney WE 4th, Ray AS, Yang H, Qi X, Xiong S, Zhu Y, et al. Intracellular metabolism and in vitro activity of tenofovir against hepatitis B virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2471-2477.
451. Kim YJ, Sinn DH, Gwak GY, Choi MS, Koh KC, Paik SW, et al. Tenofovir rescue therapy for chronic hepatitis B patients after multiple treatment failures. *World J Gastroenterol* 2012;18:6996-7002.
452. Lee SH, Park JY, Park H, Kim MY, Ahn SH, Han KW, et al. Tenofovir Mono-rescue therapy vs. Tenofovir plus Entecavir combination-rescue therapy in chronic hepatitis B with lamivudine and entecavir resistance: a Korean multi-center study [Abstract]. *Hepatology* 2014;60(4 Suppl):1105A.
453. Park JH, Kim JH, Kim EH, et al. Efficacy of Tenofovir Plus Lamivudine Combination Therapy versus Tenofovir Monotherapy for Patients with Lamivudine- and Entecavir-Resistant Chronic Hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:120 [Abstract].
454. An JH, Lim YS, Kim GA, Kim HD, Shim JH, Kim KM, et al. Tenofovir monotherapy in chronic hepatitis B patients with genotypic resistance to previous antiviral therapy: a cohort study [Abstract]. *Hepatology* 2014;60(4 Suppl):1114A.
455. Lim LY, Patterson S, George J, Strasser SI, Lee AU, Sievert W, et al. Tenofovir rescue therapy achieves long-term suppression of HBV replication in patients with multi-drug resistant HBV: 4 year follow-up of the TDF 109 cohort [Abstract]. *Hepatology* 2012;56(4 Suppl):368A.
456. Lee HW, Chang HY, Yang SY, Kim HJ. Viral evolutionary changes during tenofovir treatment in a chronic hepatitis B patient with sequential nucleos(t)ide therapy. *J Clin Virol* 2014;60:

- 313-316.
457. Park JY, Kim CW, Bae SH, Ahn SH. Entecavir Plus Tenofovir Combination Therapy in Patients with Multi-drug Resistant Chronic Hepatitis B: The 48-week Results of a Multicenter, Prospective Study. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:54 [Abstract].
 458. Lee YB, Lee JH, Lee DH, Cho H, Ahn H, Choi WM, et al. Efficacy of Entecavir plus tenofovir combination therapy for chronic hepatitis B patients with multi-drug resistant strains [Abstract]. *Hepatology* 2014;60(4 Suppl):1901A.
 459. Kim JH, Kim EH, Park JH, et al. Efficacy and Safety of Tenofovir-based Rescue Therapy for Chronic Hepatitis B Patients with Previous Multiple Nucleo(S/T)ide Treatment Failure. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:121 [Abstract].
 460. Kwon JH, Song MJ, Jang JW, Lee SW, Nam SW, Bae SH. Delayed response in multi-drug resistant CHB patients with tenofovir and entecavir combination therapy in real practice [Abstract]. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:121.
 461. Lee BH, Lee JS, Kim M, Choi YJ. Efficacy of Tenofovir Plus Entecavir Combination Therapy in Chronic Hepatitis B Patients with Multidrug Resistance. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:121 [Abstract].
 462. Park MS, Kim BK, Kim KS, Kim JK, Kim SU, Park JY, et al. Antiviral efficacies of currently available rescue therapies for multidrug-resistant chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:29-35.
 463. Lim YS, Lee JY, Lee D, Shim JH, Lee HC, Lee YS, et al. Randomized trial of the virologic response during up to two years of entecavir-adefovir combination therapy in multiple-drug-refractory chronic hepatitis B virus patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:3369-3374.
 464. Locarnini S, Mason WS. Cellular and virological mechanisms of HBV drug resistance. *J Hepatol* 2006;44:422-431.
 465. Locarnini S, Omata M. Molecular virology of hepatitis B virus and the development of antiviral drug resistance. *Liver International* 2006;26:11-22.
 466. Fukai K, Zhang KY, Imazeki F, Kurihara T, Mikata R, Yokosuka O. Association between lamivudine sensitivity and the number of substitutions in the reverse transcriptase region of the hepatitis B virus polymerase. *J Viral Hepat* 2007;14:661-666.
 467. Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai CL. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2001;34(4 Pt 1):785-791.
 468. 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.
 469. Lok AS. How to diagnose and treat hepatitis B virus antiviral drug resistance in the liver transplant setting. *Liver Transpl* 2008;14(Suppl 2):S8-S14.
 470. Keeffe EB, Zeuzem S, Koff RS, Dieterich DT, Esteban-Mur R, Gane EJ, et al. Report of an international workshop: roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:890-897.
 471. Yang YJ, Shim JH, Kim KM, Lim YS, Lee HC. Assessment of current criteria for primary non-response in chronic hepatitis B patients receiving entecavir therapy. *Hepatology* 2014;59:

- 1303-1310.
472. Bang SJ, Kim BG, Shin JW, Ju HU, Park BR, Kim MH, et al. Clinical course of patients with insufficient viral suppression during entecavir therapy in genotype C chronic hepatitis B. *Dig Liver Dis* 2013;45:600-605.
473. Heo J, Park JY, Lee HJ, Tak WY, Um SH, Kim do Y, et al. A 96-week randomized trial of switching to entecavir in chronic hepatitis B patients with a partial virological response to lamivudine. *Antivir Ther* 2012;17:1563-1570.
474. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442-2455.
475. Tan J, Degertekin B, Wong SN, Husain M, Oberhelman K, Lok AS. Tenofovir monotherapy is effective in hepatitis B patients with antiviral treatment failure to adefovir in the absence of adefovir-resistant mutations. *J Hepatol* 2008;48:391-398.
476. Locarnini S, Qi X, Arterburn S, et al. Incidence and predictors of emergence of adefovir resistant HBV during four years of adefovir dipivoxil (ADV) therapy for patients with chronic hepatitis B (CHB). *J Hepatol* 2005;42(Suppl 2):17.
477. Chen EQ, Zhou TY, Bai L, Wang JR, Yan LB, Liang LB, et al. Lamivudine plus adefovir or telbivudine plus adefovir for chronic hepatitis B patients with suboptimal response to adefovir. *Antivir Ther* 2012;17:973-979.
478. Chen CH, Wang JH, Lu SN, Hu TH, Hung CH, Chang MH, et al. Treatment response and evolution of HBV resistance during lamivudine plus adefovir or entecavir therapy in patients with adefovir-resistant mutants. *Antivir Ther* 2012;17:701-709.
479. Ko SY, Choe WH, Kwon SY, Kim JH, Seo JW, Kim KH, et al. Long-term impact of entecavir monotherapy in chronic hepatitis B patients with a partial virologic response to entecavir therapy. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:1362-1367.
480. Kwon DH, Kim IH, Choung BS, Ahn DS, Yoo SH, Park SB, et al. Continuous long-term entecavir therapy in naive chronic hepatitis B patients showing partial virologic response. *Gut Liver* 2013;7:712-718.
481. Luo J, Li X, Wu Y, Lin G, Pang Y, Zhang X, et al. Efficacy of entecavir treatment for up to 5 years in nucleos(t)ide-naive chronic hepatitis B patients in real life. *Int J Med Sci* 2013;10:427-433.
482. Pan CQ, Hu KQ, Yu AS, Chen W, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Response to tenofovir monotherapy in chronic hepatitis B patients with prior suboptimal response to entecavir. *J Viral Hepat* 2012;19:213-219.
483. Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, Mochizuki K, Kaneko A, Yamamoto K, et al. Long-term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B. *Hepatology* 2003;37:1172-1179.
484. Shiffman ML. Management of acute hepatitis B. *Clin Liver Dis* 2010;14:75-91; viii-ix.
485. Böcher WO, Herzog-Hauff S, Herr W, Heermann K, Gerken G, Meyer Zum Büschenfelde KH, et al. Regulation of the neutralizing anti-hepatitis B surface (HBs) antibody response in vitro in HBs vaccine recipients and patients with acute or chronic hepatitis B virus (HBV) infection. *Clin Exp Immunol* 1996;105:52-58.

486. Kumar M, Satapathy S, Monga R, Das K, Hissar S, Pande C, et al. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:97-101.
487. Wiegand J, Wedemeyer H, Franke A, Rößler S, Zeuzem S, Teuber G, et al. Treatment of severe, nonfulminant acute hepatitis B with lamivudine vs placebo: a prospective randomized double-blinded multicentre trial. *J Viral Hepat* 2014;21:744-750.
488. Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat* 2006;13:256-263.
489. De Socio GV, Sgrelli A, Tosti A, Baldelli F. Severe acute hepatitis B treated with entecavir. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011;3:e2011010.
490. Christopheit M, Weber T, Abendroth J, Dollinger M, Lübbert C, Oehme A, et al. HBs seroconversion in a patient with acute hepatitis B treated with entecavir during immunosuppression against severe bronchiolitis obliterans in the course of chronic graft versus host disease. *J Clin Virol* 2010;48:218-219.
491. Begini P, Cox MC, Angeletti S, Gigante E, Baccini F, Di Fonzo M, et al. Effectiveness of entecavir in the management of acute hepatitis B developing in a patient with Hodgkin's lymphoma: a case report. *Scand J Infect Dis* 2011;43:750-752.
492. Demetris AJ, Jaffe R, Sheahan DG, Burnham J, Spero J, Iwatsuki S, et al. Recurrent hepatitis B in liver allograft recipients. Differentiation between viral hepatitis B and rejection. *Am J Pathol* 1986;125:161-172.
493. Demetris AJ, Todo S, Van Thiel DH, Fung JJ, Iwaki Y, Sysyn G, et al. Evolution of hepatitis B virus liver disease after hepatic replacement. Practical and theoretical considerations. *Am J Pathol* 1990;137:667-676.
494. Davies SE, Portmann BC, Aldis PM, Chaggar K, Alexander GJ, Williams R. Hepatic histological findings after transplantation for chronic hepatitis B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis. *Hepatology* 1991;13:150-157.
495. Freeman RB, Sanchez H, Lewis WD, Sherburne B, Dzik WH, Khettry U, et al. Serologic and DNA follow-up data from HBsAg-positive patients treated with orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1991;51:793-796.
496. Lake JR, Wright TL. Liver transplantation for patients with hepatitis B: what have we learned from our results? *Hepatology* 1991;13:796-799.
497. O'Grady JG, Smith HM, Davies SE, Daniels HM, Donaldson PT, Tan KC, et al. Hepatitis B virus reinfection after orthotopic liver transplantation: serological and clinical implications. *J Hepatol* 1992;14:104-111.
498. Rizzetto M, Recchia S, Salizzoni M. Liver transplantation in carriers of the HBsAg. *J Hepatol* 1991;13:5-7.
499. Todo S, Demetris AJ, Van Thiel D, Teperman L, Fung JJ, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation for patients with hepatitis B virus-related liver disease. *Hepatology* 1991;13:619-626.
500. Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou JP, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993;329:1842-1847.

501. Roche B, Feray C, Gigou M, Roque-Afonso AM, Arulnaden JL, Delvart V, et al. HBV DNA persistence 10 years after liver transplantation despite successful anti-HBs passive immunoprophylaxis. *Hepatology* 2003;38:86-95.
502. Terrault NA, Zhou S, Combs C, Hahn JA, Lake JR, Roberts JP, et al. Prophylaxis in liver transplant recipients using a fixed dosing schedule of hepatitis B immunoglobulin. *Hepatology* 1996;24:1327-1333.
503. McGory RW, Ishitani MB, Oliveira WM, Stevenson WC, McCullough CS, Dickson RC, et al. Improved outcome of orthotopic liver transplantation for chronic hepatitis B cirrhosis with aggressive passive immunization. *Transplantation* 1996;61:1358-1364.
504. Han SH, Ofman J, Holt C, King K, Kunder G, Chen P, et al. An efficacy and cost-effectiveness analysis of combination hepatitis B immune globulin and lamivudine to prevent recurrent hepatitis B after orthotopic liver transplantation compared with hepatitis B immune globulin monotherapy. *Liver Transpl* 2000;6:741-748.
505. Markowitz JS, Martin P, Conrad AJ, Markmann JF, Seu P, Yersiz H, et al. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globulin. *Hepatology* 1998;28:585-589.
506. Marzano A, Salizzoni M, Debernardi-Venon W, Smedile A, Franchello A, Ciancio A, et al. Prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation in cirrhotic patients treated with lamivudine and passive immunoprophylaxis. *J Hepatol* 2001;34:903-910.
507. Steinmüller T, Seehofer D, Rayes N, Müller AR, Settmacher U, Jonas S, et al. Increasing applicability of liver transplantation for patients with hepatitis B-related liver disease. *Hepatology* 2002;35:1528-1535.
508. Katz LH, Paul M, Guy DG, Tur-Kaspa R. Prevention of recurrent hepatitis B virus infection after liver transplantation: hepatitis B immunoglobulin, antiviral drugs, or both? Systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis* 2010;12:292-308.
509. Loomba R, Rowley AK, Wesley R, Smith KG, Liang TJ, Pucino F, et al. Hepatitis B immunoglobulin and Lamivudine improve hepatitis B-related outcomes after liver transplantation: meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:696-700.
510. Cholongitas E, Goulis J, Akriviadis E, Papatheodoridis GV. Hepatitis B immunoglobulin and/or nucleos(t)ide analogues for prophylaxis against hepatitis b virus recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl* 2011;17:1176-1190.
511. Mutimer D, Dusheiko G, Barrett C, Grellier L, Ahmed M, Anschuetz G, et al. Lamivudine without HBIg for prevention of graft reinfection by hepatitis B: long-term follow-up. *Transplantation* 2000;70:809-815.
512. Gane EJ, Patterson S, Strasser SI, McCaughan GW, Angus PW. Combination of lamivudine and adefovir without hepatitis B immune globulin is safe and effective prophylaxis against hepatitis B virus recurrence in hepatitis B surface antigen-positive liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2013;19:268-274.
513. Fung J, Chan SC, Cheung C, Yuen MF, Chok KS, Sharr W, et al. Oral nucleoside/nucleotide analogs without hepatitis B immune globulin after liver transplantation for hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2013;108:942-948.
514. Fung J, Cheung C, Chan SC, Yuen MF, Chok KS, Sharr W, et al. Entecavir monotherapy is ef-

- fective in suppressing hepatitis B virus after liver transplantation. *Gastroenterology* 2011; 141:1212-1219.
515. Wang P, Tam N, Wang H, Zheng H, Chen P, Wu L, et al. Is hepatitis B immunoglobulin necessary in prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation? A meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e104480.
516. Cholongitas E, Papatheodoridis GV. High genetic barrier nucleos(t)ide analogue(s) for prophylaxis from hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Am J Transplant* 2013;13:353-362.
517. Gane EJ, Angus PW, Strasser S, et al. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology* 2007; 132:931-937.
518. Buti M, Mas A, Prieto M, et al. Adherence to Lamivudine after an early withdrawal of hepatitis B immune globulin plays an important role in the long-term prevention of hepatitis B virus recurrence. *Transplantation* 2007;84:650-654.
519. Wong SN, Chu CJ, Wai CT, et al. Low risk of hepatitis B virus recurrence after withdrawal of long-term hepatitis B immunoglobulin in patients receiving maintenance nucleos (t) ide analogue therapy. *Liver transplantation* 2007;13:374-381.
520. Dodson SF, de Vera ME, Bonham CA, Geller DA, Rakela J, Fung JJ. Lamivudine after hepatitis B immune globulin is effective in preventing hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Liver Transplantation* 2000;6:434-439.
521. Angus PW, Patterson SJ, Strasser SI, McCaughan GW, Gane E. A randomized study of adefovir dipivoxil in place of HBIG in combination with lamivudine as post-liver transplantation hepatitis B prophylaxis. *Hepatology* 2008;48:1460-1466.
522. Cholongitas E, Vasiliadis T, Antoniadis N, Goulis I, Papanikolaou V, Akriviadis E. Hepatitis B prophylaxis post liver transplantation with newer nucleos(t)ide analogues after hepatitis B immunoglobulin discontinuation. *Transpl Infect Dis* 2012;14:479-487.
523. Cholongitas E, Goulis I, Antoniadis N, et al. New nucleos(t)ide analogue monoprophylaxis after cessation of hepatitis B immunoglobulin is effective against hepatitis B recurrence. *Transpl Int* 2014;27:1022-1028.
524. Wesdorp DJ, Knoester M, Braat AE, et al. Nucleoside plus nucleotide analogs and cessation of hepatitis B immunoglobulin after liver transplantation in chronic hepatitis B is safe and effective. *J Clin Virol* 2013;58:67-73.
525. Stravitz RT, Shiffman ML, Kimmel M, et al. Substitution of tenofovir/emtricitabine for Hepatitis B immune globulin prevents recurrence of Hepatitis B after liver transplantation. *Liver Int* 2012;32:1138-1145.
526. Fontana RJ, Hann HWL, Wright T, et al. A multicenter study of lamivudine treatment in 33 patients with hepatitis B after liver transplantation. *Liver Transplantation* 2001;7:504-510.
527. Ben-Ari Z, Mor E, Shapira Z, Tur-Kaspa R. Long-term experience with lamivudine therapy for hepatitis B virus infection after liver transplantation. *Liver Transplantation* 2001;7:113-117.
528. Perrillo R, Rakela J, Dienstag J, et al. Multicenter study of lamivudine therapy for hepatitis B after liver transplantation. *Hepatology* 1999;29:1581-1586.

529. Ben-Ari Z, Pappo O, Zemel R, Mor E, Tur-Kaspa R. Association of lamivudine resistance in recurrent hepatitis B after liver transplantation with advanced hepatic fibrosis. *Transplantation* 1999;68:232-236.
530. Neff GW, O'Brien CB, Nery J, et al. Outcomes in liver transplant recipients with hepatitis B virus: resistance and recurrence patterns from a large transplant center over the last decade. *Liver transplantation* 2004;10:1372-1378.
531. Karlas T, Hartmann J, Weimann A, et al. Prevention of lamivudine-resistant hepatitis B recurrence after liver transplantation with entecavir plus tenofovir combination therapy and perioperative hepatitis B immunoglobulin only. *Transplant Infectious Disease* 2011;13:299-302.
532. Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, et al. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: Final long-term results. *Liver transplantation* 2007;13:349-360.
533. Rao W, Xie M, Shen Z. Tenofovir disoproxil fumarate rescue therapy for HBV recurrence in two liver transplant recipients with previous multiple nucleos(t)ide treatment failures. *Transpl Int* 2014;27:e102-104.
534. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. *Journal of hepatology* 2010;52:272-279.
535. Chotiyanputta W, Pelletier SJ, Fontana RJ, Lok AS. Long-term efficacy of nucleoside monotherapy in preventing HBV infection in HBsAg-negative recipients of anti-HBc-positive donor livers. *Hepatology international* 2010;4:707-715.
536. Avelino-Silva VI, D'Albuquerque LA, Bonazzi PR, et al. Liver transplant from Anti-HBc-positive, HBsAg-negative donor into HBsAg-negative recipient: is it safe? A systematic review of the literature. *Clin Transplant* 2010;24:735-746.
537. Chang MS, Olsen SK, Pichardo EM, et al. Prevention of de novo hepatitis B in recipients of core antibody-positive livers with lamivudine and other nucleos(t)ides: a 12-year experience. *Transplantation* 2013;95:960-965.
538. Wright AJ, Fishman JA, Chung RT. Lamivudine compared with newer antivirals for prophylaxis of hepatitis B core antibody positive livers: a cost-effectiveness analysis. *Am J Transplant* 2014;14:629-634.
539. Gupta S, Govindarajan S, Fong TL, Redeker AG. Spontaneous reactivation in chronic hepatitis B: patterns and natural history. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:562-568.
540. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004;39:857-861.
541. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006;43:209-220.
542. Yeo W, Zee B, Zhong S, et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 2004;90:1306-1311.
543. Hwang JP, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:209-219.
544. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus rep-

- lication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991;100:182-188.
545. Yeo W, Chan PK, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000;62:299-307.
546. Loomba R, Rowley A, Wesley R, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008;148:519-528.
547. Kwak LW, Halpern J, Olshen RA, Horning SJ. Prognostic significance of actual dose intensity in diffuse large-cell lymphoma: results of a tree-structured survival analysis. *J Clin Oncol* 1990;8:963-977.
548. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995;332:901-906.
549. Yeo W, Chan PK, Hui P, et al. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: a prospective study. *J Med Virol* 2003;70:553-561.
550. Jang JW. Hepatitis B virus reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing anti-cancer therapy. *World J Gastroenterol* 2014;20:7675-7685.
551. Takai S, Tsurumi H, Ando K, et al. Prevalence of hepatitis B and C virus infection in haematological malignancies and liver injury following chemotherapy. *Eur J Haematol* 2005;74:158-165.
552. Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology* 2008;47:844-853.
553. Engels EA, Cho ER, Jee SH. Hepatitis B virus infection and risk of non-Hodgkin lymphoma in South Korea: a cohort study. *Lancet Oncol* 2010;11:827-834.
554. Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, Chen PJ, Chang MC, Tsao CJ, et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology* 2003;37:1320-1328.
555. Yeo W, Chan TC, Leung NW, Lam WY, Mo FK, Chu MT, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009;27:605-611.
556. Kim SJ, Hsu C, Song YQ, Tay K, Hong XN, Cao J, et al. Hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma patients treated with rituximab: analysis from the Asia Lymphoma Study Group. *Eur J Cancer* 2013;49:3486-3496.
557. Hsu C, Tsou HH, Lin SJ, Wang MC, Yao M, Hwang WL, et al. Chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: a prospective study. *Hepatology* 2014;59:2092-2100.
558. Dong HJ, Ni LN, Sheng GF, Song HL, Xu JZ, Ling Y. Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in non-Hodgkin lymphoma patients receiving rituximab-chemotherapy: a meta-analysis. *J Clin Virol* 2013;57:209-214.
559. Chen XQ, Peng JW, Lin GN, Li M, Xia ZJ. The effect of prophylactic lamivudine on hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with diffuse large B-cell lymphoma under-

- going prolonged rituximab therapy. *Med Oncol* 2012;29:1237-1241.
560. Zurawska U, Hicks LK, Woo G, Bell CM, Krahn M, Chan KK, et al. Hepatitis B virus screening before chemotherapy for lymphoma: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:3167-3173.
561. Lau GK, Leung YH, Fong DY, Au WY, Kwong YL, Lie A, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2002;99:2324-2330.
562. Lau GK, He ML, Fong DY, Bartholomeusz A, Au WY, Lie AK, et al. Preemptive use of lamivudine reduces hepatitis B exacerbation after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hepatology* 2002;36:702-709.
563. Chen FW, Coyle L, Jones BE, Pattullo V. Entecavir versus lamivudine for hepatitis B prophylaxis in patients with haematological disease. *Liver Int* 2013;33:1203-1210.
564. Dai MS, Wu PF, Shyu RY, Lu JJ, Chao TY. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy and the role of preemptive lamivudine administration. *Liver Int* 2004;24:540-546.
565. Kim S, Kim HY, Lee S, Kim SW, Sohn S, Kim K, et al. Hepatitis B virus x protein induces perinuclear mitochondrial clustering in microtubule- and Dynein-dependent manners. *J Virol* 2007;81:1714-1726.
566. Park JW, Park KW, Cho SH, Park HS, Lee WJ, Lee DH, et al. Risk of hepatitis B exacerbation is low after transcatheter arterial chemoembolization therapy for patients with HBV-related hepatocellular carcinoma: report of a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2194-2200.
567. Jang JW, Choi JY, Bae SH, Yoon SK, Chang UI, Kim CW, et al. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodolization. *Hepatology* 2006;43:233-240.
568. Lao XM, Wang D, Shi M, Liu G, Li S, Guo R, et al. Changes in hepatitis B virus DNA levels and liver function after transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2011;41:553-563.
569. Lao XM, Luo G, Ye LT, Luo C, Shi M, Wang D, et al. Effects of antiviral therapy on hepatitis B virus reactivation and liver function after resection or chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2013;33:595-604.
570. Jang JW, Kwon JH, You CR, Kim JD, Woo HY, Bae SH, et al. Risk of HBV reactivation according to viral status and treatment intensity in patients with hepatocellular carcinoma. *Antivir Ther* 2011;16:969-977.
571. Shim JH, Park JW, Choi JI, Park BJ, Kim CM. Practical efficacy of sorafenib monotherapy for advanced hepatocellular carcinoma patients in a Hepatitis B virus-endemic area. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:617-625.
572. Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, Au WY, Yueng YH, Leung AY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006;131:59-68.
573. El-Sayed MH, Mohamed MM, Karim A, Maina AM, Oliveri F, Brunetto MR, et al. Severe liver

- disease is caused by HBV rather than HCV in children with hematological malignancies. *Hematol J* 2003;4:321-327.
574. Yeo W, Chan PK, Ho WM, Zee B, Lam KC, Lei KI, et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:927-934.
 575. Chung SJ, Kim JK, Park MC, Park YB, Lee SK. Reactivation of hepatitis B viral infection in inactive HBsAg carriers following anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *J Rheumatol* 2009;36:2416-2420.
 576. Esteve M, Saro C, González-Huix F, Suarez F, Forné M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;53:1363-1365.
 577. Kim YJ, Bae SC, Sung YK, Kim TH, Jun JB, Yoo DH, et al. Possible reactivation of potential hepatitis B virus occult infection by tumor necrosis factor-alpha blocker in the treatment of rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2010;37:346-350.
 578. Alexopoulou A, Theodorou M, Dourakis SP, Karayiannis P, Sagkana E, Papanikolopoulos K, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients receiving chemotherapy for malignancies: role of precore stop-codon and basic core promoter mutations. *J Viral Hepat* 2006;13:591-596.
 579. Sugauchi F, Tanaka Y, Kusumoto S, Matsuura K, Sugiyama M, Kurbanov F, et al. Virological and clinical characteristics on reactivation of occult hepatitis B in patients with hematological malignancy. *J Med Virol* 2011;83:412-418.
 580. Steinberg JL, Yeo W, Zhong S, Chan JY, Tam JS, Chan PK, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients undergoing cytotoxic chemotherapy for solid tumours: precore/core mutations may play an important role. *J Med Virol* 2000;60:249-255.
 581. Borentain P, Colson P, Coso D, Bories E, Charbonnier A, Stoppa AM, et al. Clinical and virological factors associated with hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative and anti-HBc antibodies-positive patients undergoing chemotherapy and/or autologous stem cell transplantation for cancer. *J Viral Hepat* 2010;17:807-815.
 582. Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with rheumatic diseases undergoing anti-tumor necrosis factor therapy or DMARDs. *Int J Rheum Dis* 2013;16:527-531.
 583. Pérez-Alvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F, Lopez-Roses L, Brito-Zerón P, Pérez-de-Lis M, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine (Baltimore)* 2011;90:359-371.
 584. Rossi G, Pelizzari A, Motta M, Puoti M. Primary prophylaxis with lamivudine of hepatitis B virus reactivation in chronic HbsAg carriers with lymphoid malignancies treated with chemotherapy. *Br J Haematol* 2001;115:58-62.
 585. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, Cheng HC, Au WY, Lai LS, et al. Early is superior to deferred pre-emptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003;125:1742-1749.
 586. Saab S, Dong MH, Joseph TA, Tong MJ. Hepatitis B prophylaxis in patients undergoing chemotherapy for lymphoma: a decision analysis model. *Hepatology* 2007;46:1049-1056.

587. Hui CK, Cheung WW, Au WY, et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. *Gut* 2005;54:1597-1603.
588. Li HR, Huang JJ, Guo HQ, Zhang X, Xie Y, Zhu HL, et al. Comparison of entecavir and lamivudine in preventing hepatitis B reactivation in lymphoma patients during chemotherapy. *J Viral Hepat* 2011;18:877-883.
589. Niitsu N, Hagiwara Y, Tanae K, Kohri M, Takahashi N. Prospective analysis of hepatitis B virus reactivation in patients with diffuse large B-cell lymphoma after rituximab combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:5097-5100.
590. Tanaka Y, Esumi M, Shikata T. Persistence of hepatitis B virus DNA after serological clearance of hepatitis B virus. *Liver* 1990;10:6-10.
591. Koo YX, Tan DS, Tan IB, Tao M, Chow WC, Lim ST. Hepatitis B virus reactivation and role of antiviral prophylaxis in lymphoma patients with past hepatitis B virus infection who are receiving chemoimmunotherapy. *Cancer* 2010;116:115-121.
592. Liu HL, Zhao Z, Yang H, Liu FF, Liu Q, Luo Q, et al. The effects of nucleoside analogue prophylactic treatment on HBV activation in HBcAb+ patients undergoing immunosuppressive therapy. *J Viral Hepat* 2013;20:645-649.
593. López-Alcorocho JM, Barril G, Ortiz-Movilla N, Traver JA, Bartolomé J, Sanz P, et al. Prevalence of hepatitis B, hepatitis C, GB virus C/hepatitis G and TT viruses in predialysis and hemodialysis patients. *J Med Virol* 2001;63:103-107.
594. Finelli L, Miller JT, Tokars JJ, Alter MJ, Arduino MJ. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. *Semin Dial* 2005;18:52-61.
595. Johnson DW, Dent H, Yao Q, Tranaeus A, Huang CC, Han DS, et al. Frequencies of hepatitis B and C infections among haemodialysis and peritoneal dialysis patients in Asia-Pacific countries: analysis of registry data. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1598-1603.
596. Burdick RA, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Hedderwick SA, Kurokawa K, Combe C, et al. Patterns of hepatitis B prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int* 2003;63:2222-2229.
597. Minuk GY, Sun DF, Greenberg R, Zhang M, Hawkins K, Uhanova J, et al. Occult hepatitis B virus infection in a North American adult hemodialysis patient population. *Hepatology* 2004;40:1072-1077.
598. Gwak GY, Huh W, Lee DH, Min BH, Koh KC, Kim JJ, et al. Occult hepatitis B virus infection in chronic hemodialysis patients in Korea. *Hepatogastroenterology* 2008;55:1721-1724.
599. Kellerman S, Alter MJ. Preventing hepatitis B and hepatitis C virus infections in end-stage renal disease patients: back to basics. *Hepatology* 1999;29:291-293.
600. Miller ER, Alter MJ, Tokars JJ. Protective effect of hepatitis B vaccine in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;33:356-360.
601. DaRoza G, Loewen A, Djurdjev O, Love J, Kempston C, Burnett S, et al. Stage of chronic kidney disease predicts seroconversion after hepatitis B immunization: earlier is better. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1184-1192.
602. Bel'eed K, Wright M, Eadington D, Farr M, Sellars L. Vaccination against hepatitis B infection in patients with end stage renal disease. *Postgrad Med J* 2002;78:538-540.

603. Lin CY. Treatment of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy with recombinant alpha-interferon. *Kidney Int* 1995;47:225-230.
604. Campistol JM, Esforzado N, Martínez J, Roselló L, Veciana L, Modol J, et al. Efficacy and tolerance of interferon-alpha(2b) in the treatment of chronic hepatitis C virus infection in haemodialysis patients. Pre- and post-renal transplantation assessment. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2704-2709.
605. Chan TM, Ho SK, Tang CS, Tse KC, Lam MF, Lai KN, et al. Pilot study of pegylated interferon-alpha 2a in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection. *Nephrology (Carlton)* 2007;12:11-17.
606. Ben-Ari Z, Broida E, Kittai Y, Chagnac A, Tur-Kaspa R. An open-label study of lamivudine for chronic hepatitis B in six patients with chronic renal failure before and after kidney transplantation. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3579-3583.
607. Boyacioglu S, Gür G, Gürsoy M, Ozdemir N. Lamivudine in renal transplant candidates with chronic hepatitis B infection. *Transplant Proc* 2002;34:2131-2132.
608. Schmilovitz-Weiss H, Melzer E, Tur-Kaspa R, Ben-Ari Z. Excellent outcome of Lamivudine treatment in patients with chronic renal failure and hepatitis B virus infection. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:64-67.
609. Fontaine H, Thiers V, Chrétien Y, Zylberberg H, Poupon RE, Bréchet C, et al. HBV genotypic resistance to lamivudine in kidney recipients and hemodialyzed patients. *Transplantation* 2000;69:2090-2094.
610. Yap DY, Tang CS, Yung S, Choy BY, Yuen MF, Chan TM. Long-term outcome of renal transplant recipients with chronic hepatitis B infection-impact of antiviral treatments. *Transplantation* 2010;90:325-330.
611. Kamar N, Milioto O, Alric L, El Kahwaji L, Cointault O, Lavayssière L, et al. Entecavir therapy for adefovir-resistant hepatitis B virus infection in kidney and liver allograft recipients. *Transplantation* 2008;86:611-614.
612. Ha NB, Ha NB, Garcia RT, Trinh HN, Vu AA, Nguyen HA, et al. Renal dysfunction in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Hepatology* 2009;50:727-734.
613. Verhelst D, Monge M, Meynard JL, Fouqueray B, Mougrenot B, Girard PM, et al. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. *Am J Kidney Dis* 2002;40:1331-1333.
614. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011;140:132-143.
615. Gaeta GB, Stornaiuolo G, Precone DF, Lobello S, Chiamonte M, Stroffolini T, et al. Epidemiological and clinical burden of chronic hepatitis B virus/hepatitis C virus infection. A multi-center Italian study. *J Hepatol* 2003;39:1036-1041.
616. Lee G, Kim KH, Kwon JA, Yoon SY, Cho Y, Lee CK, et al. Serologic Markers of Viral Hepatitis of Korea University Medical Center Patients. *Korean J Lab Med* 2005;25:61-65.
617. Liaw YF. Role of hepatitis C virus in dual and triple hepatitis virus infection. *Hepatology* 1995;22(4 Pt 1):1101-1108.
618. Sato S, Fujiyama S, Tanaka M, Yamasaki K, Kuramoto I, Kawano S, et al. Coinfection of hep-

- atitis C virus in patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 1994;21:159-166.
619. Lee LP, Dai CY, Chuang WL, Chang WY, Hou NJ, Hsieh MY, et al. Comparison of liver histopathology between chronic hepatitis C patients and chronic hepatitis B and C-coinfected patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:515-517.
620. Sagnelli E, Pasquale G, Coppola N, Scarano F, Marrocco C, Scolastico C, et al. Influence of chronic coinfection with hepatitis B and C virus on liver histology. *Infection* 2004;32:144-148.
621. Kirk GD, Lesi OA, Mendy M, Akano AO, Sam O, Goedert JJ, et al. The Gambia Liver Cancer Study: Infection with hepatitis B and C and the risk of hepatocellular carcinoma in West Africa. *Hepatology* 2004;39:211-219.
622. Benvegnù L, Fattovich G, Noventa F, Tremolada F, Chemello L, Cecchetto A, et al. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study. *Cancer* 1994;74:2442-2448.
623. Hung CH, Lee CM, Lu SN, Wang JH, Tung HD, Chen CH, et al. Combination therapy with interferon-alpha and ribavirin in patients with dual hepatitis B and hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:727-732.
624. Liu CJ, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Jeng YM, Chen DS. Ribavirin and interferon is effective for hepatitis C virus clearance in hepatitis B and C dually infected patients. *Hepatology* 2003;37:568-576.
625. Villa E, Grottola A, Buttafoco P, Colantoni A, Bagni A, Ferretti I, et al. High doses of alpha-interferon are required in chronic hepatitis due to coinfection with hepatitis B virus and hepatitis C virus: long term results of a prospective randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2973-2977.
626. Potthoff A, Wedemeyer H, Boecher WO, Berg T, Zeuzem S, Arnold J, et al. The HEP-NET B/C co-infection trial: a prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon-alpha2b and ribavirin in patients with HBV/HCV co-infection. *J Hepatol* 2008;49:688-694.
627. Liu CJ, Chuang WL, Lee CM, Yu ML, Lu SN, Wu SS, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C viruses. *Gastroenterology* 2009;136:496-504. e493.
628. Kim YJ, Kim JH, Kim YS, Lim HJ, Park YM, Kim BH, et al. Hepatitis B virus coinfecting chronic hepatitis C patients: clinical features and treatment efficacy of peginterferon Alfa-2a plus ribavirin. *Korean J Hepatol* 2010;16(3s):60.
629. Hadziyannis SJ. Review: hepatitis delta. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:289-298.
630. Radjef N, Gordien E, Ivaniushina V, Gault E, Anaïs P, Drugan T, et al. Molecular phylogenetic analyses indicate a wide and ancient radiation of African hepatitis delta virus, suggesting a deltavirus genus of at least seven major clades. *J Virol* 2004;78:2537-2544.
631. Jeong SH, Kim JM, Ahn HJ, Park MJ, Paik KH, Choi W, et al. The prevalence and clinical characteristics of hepatitis-delta infection in Korea. *Korean J Hepatol* 2005;11:43-50.
632. Kim KH, Jung JB, Kang JK, Park IS, Choi HJ, Song KS, et al. Prevalence of Delta antigen among chronic hepatitis B virus infected patients in Korea. *Korean J Intern Med* 1985;29:30-36.

633. Suh DJ. Delta infection in HBV carriers with chronic liver diseases in Korea. *Korean J Intern Med* 1985;29:57-61.
634. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48:335-352.
635. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut* 2000;46:420-426.
636. Castelnau C, Le Gal F, Ripault MP, Gordien E, Martinot-Peignoux M, Boyer N, et al. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology* 2006;44:728-735.
637. Farci P. Treatment of chronic hepatitis D: new advances, old challenges. *Hepatology* 2006; 44:536-539.
638. Farci P, Chessa L, Balestrieri C, Serra G, Lai ME. Treatment of chronic hepatitis D. *J Viral Hepat* 2007;14(Suppl 1):58-63.
639. Farci P, Mandas A, Coiana A, Lai ME, Desmet V, Van Eyken P, et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a. *N Engl J Med* 1994;330:88-94.
640. Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, Smedile A, Marrone A, Olivero A, et al. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2006;44:713-720.
641. Erhardt A, Gerlich W, Starke C, Wend U, Donner A, Sagir A, et al. Treatment of chronic hepatitis delta with pegylated interferon-alpha2b. *Liver Int* 2006;26:805-810.
642. Yurdaydin C, Bozkaya H, Karaaslan H, Onder FO, Erkan OE, Yalçın K, et al. A pilot study of 2 years of interferon treatment in patients with chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat* 2007;14:812-816.
643. Lau DT, Doo E, Park Y, Kleiner DE, Schmid P, Kuhns MC, et al. Lamivudine for chronic delta hepatitis. *Hepatology* 1999;30:546-549.
644. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Çakaloğlu Y, Değertekin H, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med* 2011;364:322-331.
645. Yurdaydin C, Bozkaya H, Onder FO, Sentürk H, Karaaslan H, Akdoğan M, et al. Treatment of chronic delta hepatitis with lamivudine vs lamivudine + interferon vs interferon. *J Viral Hepat* 2008;15:314-321.
646. Heidrich B, Yurdaydin C, Kabaçam G, Ratsch BA, Zachou K, Bremer B, et al. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2014;60:87-97.
647. Bräu N, Fox RK, Xiao P, Marks K, Naqvi Z, Taylor LE, et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a U.S.-Canadian multicenter study. *J Hepatol* 2007;47:527-537.
648. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, Phair J, Visscher B, Muñoz A, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002;360:1921-1926.
649. Keeffe EB, Marcellin P. New and emerging treatment of chronic hepatitis B. *Clin Gastroen-*

- terol *Hepatology* 2007;5:285-294.
650. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Di Martino V, Caumes E, Bricaire F, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology* 1999;30:1302-1306.
 651. Dore GJ, Cooper DA, Pozniak AL, DeJesus E, Zhong L, Miller MD, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral therapy-naïve and -experienced patients coinfecting with HIV-1 and hepatitis B virus. *J Infect Dis* 2004;189:1185-1192.
 652. Hoff J, Bani-Sadr F, Gassin M, Raffi F. Evaluation of chronic hepatitis B virus (HBV) infection in coinfecting patients receiving lamivudine as a component of anti-human immunodeficiency virus regimens. *Clin Infect Dis* 2001;32:963-969.
 653. Söderström A, Norkrans G, Lindh M. Hepatitis B virus DNA during pregnancy and post partum: aspects on vertical transmission. *Scand J Infect Dis* 2003;35:814-819.
 654. ter Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, Janssen HL. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. *J Viral Hepat* 2008;15:37-41.
 655. Yang YB, Li XM, Shi ZJ, Ma L. Pregnant woman with fulminant hepatic failure caused by hepatitis B virus infection: a case report. *World J Gastroenterol* 2004;10:2305-2306.
 656. Lin HH, Wu WY, Kao JH, Chen DS. Hepatitis B post-partum e antigen clearance in hepatitis B carrier mothers: correlation with viral characteristics. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:605-609.
 657. Nguyen G, Garcia RT, Nguyen N, Trinh H, Keeffe EB, Nguyen MH. Clinical course of hepatitis B virus infection during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:755-764.
 658. Patton H, Tran TT. Management of hepatitis B during pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:402-409.
 659. del Canho R, Grosheide PM, Mazel JA, Heijink RA, Hop WC, Gerards LJ, et al. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, The Netherlands, 1982-1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. *Vaccine* 1997;15:1624-1630.
 660. Nguì SL, Andrews NJ, Underhill GS, Heptonstall J, Teo CG. Failed postnatal immunoprophylaxis for hepatitis B: characteristics of maternal hepatitis B virus as risk factors. *Clin Infect Dis* 1998;27:100-106.
 661. 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:e18-25.
 662. Wiseman E, Fraser MA, Holden S, Glass A, Kidson BL, Heron LG, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Aust* 2009;190:489-492.
 663. Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 2009;16:94-103.
 664. Yu M, Jiang Q, Ji Y, Jiang H, Wu K, Ju L, et al. The efficacy and safety of antiviral therapy with lamivudine to stop the vertical transmission of hepatitis B virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:2211-2218.
 665. Pan CQ, Han GR, Jiang HX, Zhao W, Cao MK, Wang CM, et al. Telbivudine prevents vertical transmission from HBeAg-positive women with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol*

- Hepatology 2012;10:520-526.
666. Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2011;55:1215-1221.
 667. Hong SJ, Park HJ, Chu MA, Choi BS, Choe BH. The rate of conversion from immune-tolerant phase to early immune-clearance phase in children with chronic hepatitis B virus infection. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2014;17:41-46.
 668. Hsu HY, Chang MH, Chen DS, Lee CY, Sung JL. Baseline seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children in Taipei, 1984: a study just before mass hepatitis B vaccination program in Taiwan. *J Med Virol* 1986;18:301-307.
 669. Shah U, Kelly D, Chang MH, Fujisawa T, Heller S, González-Peralta RP, et al. Management of chronic hepatitis B in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:399-404.
 670. Jonas MM, Block JM, Haber BA, Karpen SJ, London WT, Murray KF, et al. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology* 2010;52:2192-2205.
 671. Sokal EM, Conjeevaram HS, Roberts EA, Alvarez F, Bern EM, Goyens P, et al. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1998;114:988-995.
 672. Hom X, Little NR, Gardner SD, Jonas MM. Predictors of virologic response to Lamivudine treatment in children with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:441-445.
 673. Kobak GE, MacKenzie T, Sokol RJ, Narkewicz MR. Interferon treatment for chronic hepatitis B: enhanced response in children 5 years old or younger. *J Pediatr* 2004;145:340-345.
 674. Bortolotti F, Jara P, Barbera C, Gregorio GV, Vegnente A, Zancan L, et al. Long term effect of alpha interferon in children with chronic hepatitis B. *Gut* 2000;46:715-718.
 675. Lindh M, Uhnou I, Bläckberg J, Duberg AS, Friman S, Fischler B, et al. Treatment of chronic hepatitis B infection: an update of Swedish recommendations. *Scand J Infect Dis* 2008;40:436-450.
 676. Jonas MM, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, Little NR, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002;346:1706-1713.
 677. Sokal EM, Kelly DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al. Long-term lamivudine therapy for children with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006;43:225-232.
 678. Choe BH, Lee JH, Jang YC, et al. Long-term therapeutic efficacy of lamivudine compared with interferon-alpha in children with chronic hepatitis B: the younger the better. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:92-98.
 679. Koh H, Baek SY, Chung KS. Lamivudine therapy for Korean children with chronic hepatitis B. *Yonsei Med J* 2007;48:927-933.
 680. Jonas MM, Little NR, Gardner SD. International Pediatric Lamivudine Investigator Group. Long-term lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. *J Viral Hepat* 2008;15:20-27.
 681. Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D, et al. Safety, efficacy, and

- pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to <18 years) with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;47:1863-1871.
682. Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D, et al. Efficacy and safety of long-term adefovir dipivoxil therapy in children with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:578-582.
683. Murray KF, Szenborn L, Wysocki J, Rossi S, Corsa AC, Dinh P, et al. Randomized, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in adolescents with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2012;56:2018-2026.
684. Jonas MM, Chang MH, Sokal E, Schwarz KB, Kelly D, Kim KM, et al. Randomized controlled trial of entecavir versus placebo in children with hepatitis B envelope antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2015. [Epub ahead of print]

별첨 1. 개정위원회 위원들의 이해관계 상충정보 (conflict of interest disclosure)

최근 2년의 이해관계상충 정보는 아래와 같음

이관식: 길리어드 자문 및 심포지움 좌장

고재성: 밝힐 내용 없음

김석배: 한국 BMS 제약, Gilead Sciences, 대웅제약 후원강의 또는 자문

김윤준: JW Creagen, 한미약품, 일동제약, 대웅제약, 한국 Roche, LG, Bayer Healthcare, PharmaKing, Gilead, 한국 MSD, 한국 BMS, 삼일제약, 유한양행의 자문위원, 후원연구 또는 후원강의

김자경: 한국 MSD, 파미셀 주식회사, 한국 Bayer, 중외제약, 셀트리온제약 후원연구

김지훈: 한국 BMS 제약, 바이엘 헬스케어, Gilead Sciences, 부광약품, 글락소 스미스클라인, 한미약품, 동아제약, 대웅제약, 삼일제약의 후원 강의, 자문

김창욱: BMS, Gilead, 유한양행, 한독제약, 대웅제약, 파마킹, 파미셀, 케이티엔지생명과학한국Roche, 동아제약, 한미약품 후원강의, 후원연구 또는 자문

김형준: 한국 BMS 제약, Giliad science, 동아 ST, 한미약품 자문, 한국 BMS 제약, Giliad science, 한국 로슈, 한미약품, 삼일제약, 파마킹, 한국 MSD 후원 연구, 한국 BSM 제약, 유한양행, Giliad science, 동아 ST, 한국 로슈, 종근당, 한독약품, MSD 후원 강의

배시현: 한국 BMS 제약, 유한양행, 동아제약, 바이엘 헬스케어의 자문, MSD 후원 강의

석기태: 밝힐 내용 없음

연종은: 유한양행 후원 연구윤기태: 한국 BMS 제약, Gilead Sciences, 바이엘 헬스케어 후원 연구, 한국 BMS 제약, Gilead Sciences, 글락소 스미스클라인, 한국 로슈, 한독약품 후원 강의 또는 자문

이병석: 한국 BMS, 보령, 로슈, 한국 MSD, 태준 후원 강의, 한국 Gilead, 유한, 보령, Roche, MSD, BMS, 파미셀, 일동, 삼일, 부광, 동아ST, 한독, 바이엘헬스, 종근당 후원 연구

이정일: 한국 MSD, 한국 BMS제약, 한국 Gilead, 한국 Bayer, 한국 Roche, KOWA Pharmaceutical Company, Eisai Pharmaceutical Company, 노보텍아시아 코리아, EPS International Korea, 한국 릴리, 일동제약, 파미셀 주식회사, Medigen Biotechnology 후원 연구; 한국 BMS, 한국 Gilead 후원 강의; Gilead Asia-Pacific 자문 위원

임영석: 글락소 스미스클라인, 한국 BMS 제약 후원 연구, 한국 로슈의 자문, 바이엘 헬스케어, 한국 BMS 제약, 한국 MSD 제약의 후원 강의

정우진: 한국 MSD, 한국 BMS, 한국 Roche, 부광약품 후원 연구, 한국 BMS, 유한양행 후원 강의

최문석: 한국 로슈, 한국 BMS 제약, 글락소 스미스클라인, 한국 MSD, 길리어드 사이언스의 후원 강의, 길리어드 사이언스 자문

최원혁: 밝힐 내용 없음

탁원영: 바이엘코리아, 길리어드 사이언스코리아, 제이더블유크레아젠 자문, 삼일제약 후원 연구

별첨 2. 2015 대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인 개정 경과

2004년 11월 2004 대한간학회 B형 만성간염 치료 가이드라인 공표
2007년 11월 2007 대한간학회 만성 B형간염 치료 가이드라인 개정 공표
2011년 11월 2011 대한간학회 만성 B형간염 치료 가이드라인 개정 공표
2014년 5월 대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인 개정위원회 발족

이 사 장: 한광협

정책이사: 김동준

위 원 장: 이관식

(1) 학술 부위원장: 연중은

학술위원: 김석배, 김윤준, 김지훈(간사), 배시현, 이정일, 임영석, 최문석

(2) 보험 부위원장: 탁원영

보험위원: 김자경, 김창욱, 김형준(간사), 석기태, 윤기태, 이병석, 정우진,

최원혁

2014년 5월 30일 보험위원회 개정안 검토 회의

2014년 6월 23일 학술위원회 개정안 검토 회의

2014년 7월 22일 학술위원회 개정안 검토 회의

2014년 8월 12일 개정위원회 전체 회의

2014년 10월 7일 자문회의

자문위원: 권소영, 권영오, 김진욱, 김학철, 백순구, 변관수, 유병철, 윤승규, 이영상,

이정일, 이현영, 조 문, 조성원, 최성규, 한광협

2014년 10월 27일 대한간학회 추계학술대회: 만성 B형간염 진료 가이드라인
업데이트: 약제내성의 치료

2014년 11월 대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인 개정위원회 재구성

이 사 장: 한광협

정책이사: 김동준

위 원 장: 이관식

부위원장: 탁원영, 연종은

위 원: 김석배, 김윤준, 김자경, 김지훈(간사), 김창욱, 김형준, 배시현,
석기태(해외연수), 윤기태, 이병석, 이정일, 임영석, 정우진, 최문석, 최원혁

2014년 11월 26일 1차 개정안 개정위원회 검토회의

2015년 1월 26일 2차 개정안 개정위원회 검토회의

2015년 2월 24일 3차 개정안 개정위원회 검토회의

2015년 3월 26일 4차 개정안 개정위원회 검토회의

2015년 5월 8일 5차 개정안 개정위원회 검토회의

2015년 7월 7일 6차 개정안 개정위원회 검토회의

2015년 7월 25일 7차 개정안 개정위원회 검토회의(워크숍)

2015년 8월 18일 8차 개정안 개정위원회 검토회의

2015년 9월 22일 자문회의

자문위원: 권소영, 권영오, 김진욱, 김학철, 박중원, 백순구, 변관수, 유병철, 윤승규,
이영상, 이정일, 이현영, 조 몽, 조성원, 최성규, 한광협

2015년 10월 6일 9차 개정안 개정위원회 검토회의

2015년 10월 30일 공청회

2015년 11월 26일 대한간학회 추계학술대회: 만성 B형간염 진료 가이드라인 개정
발표

2015 대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인

발행인 한 광 협
편집인 이 관 식

인쇄일 2015년 12월 28일
발행일 2015년 12월 31일

발행처 대한간학회
서울시 마포구 마포대로 53, A1201호(마포트라켈리스)
Tel : (02) 703-0051 Fax : (02) 703-0071
E-mail : kasl@kams.or.kr Homepage : <http://www.kasl.org>

인쇄처 도서출판 진기 획
서울특별시 중구 수표로 6길 26 (동성빌딩)
Tel : (02) 2266-7078 (代) Fax : (02) 2277-5194
E-mail : jinlk@chol.com Homepage : <http://jindnp.com>