

# 2022 대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인

만성 B형간염의 관리 및 치료



## 목 차

서 론	5
자연 경과	8
정밀 바이러스 표지자	21
치료 대상	29
기능적 완치를 위한 새로운 약제	46
치료 종료 및 종료 후 모니터링	55
특정 상황에서의 치료	62
간세포암종 환자	62
신기능 이상 또는 골대사 질환자	67
면역 억제제 또는 항암화학요법 치료 환자	73
조혈모세포이식	85
간이식 환자	87
기타 고형장기 이식 환자	91
중복감염 환자군	93
참고 문헌	98
별첨 1. 2022 대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인 개정 경과	135
별첨 2. 개정위원회 위원들의 이해관계 상충 정보	137
별첨 3. 세부 주제 목록	138
별첨 4. 2022 대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인 권고사항	143

## 표 및 그림 목록

## 표 목록

Table 1. Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)	6
Table 2. Natural course of chronic hepatitis B	9
Table 3. Definitions of HBV cure	13
Table 4. Factors associated with development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in persons with chronic hepatitis B	17
Table 5. HCC risk prediction models	18
Table 6. Role of emerging HBV markers	22
Table 7. Novel antiviral agents under development for HBV functional cure	47
Table 8. Nucleos(t)ide analogues dosage adjustment for adult patients with altered creatinine clearance	68
Table 9. Risk of hepatitis B reactivation associated with immune-related therapies	75

## 그림 목록

Figure 1. Natural course of chronic hepatitis B.	10
Figure 2. Emerging markers for chronic hepatitis B infection.	23
Figure 3. Algorithm for management of chronic hepatitis B virus infection.	30
Figure 4. The mechanisms of novel antiviral agents for the functional cure.	49
Figure 5. Indications for selecting entecavir, tenofovir alafenamide fumarate or besifovir over tenofovir disoproxil fumarate.	71
Figure 6. Strategies after liver transplantation in patients receiving anti-HBc-positive liver graft.	89

ACLF, acute-on-chronic liver failure; AF, alafenamide fumarate; ALT, alanine aminotransferase; anti-HBc, antibody to HBcAg; anti-HBe, antibody to HBeAg; anti-HBs, antibody to HBsAg; APRI, aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index; ASO, antisense oligonucleotides; BCP, basal core promoter; BLV, bulevirtide; CAGE-B, cirrhosis and age; CAR, chimeric antigen receptor; cccDNA, covalently closed circular DNA; CHB, chronic hepatitis B; CI, confidence interval; DAA, direct acting antiviral; DF, disoproxil fumarate; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; EBRT, external beam radiation therapy; eGFR, estimated glomerular filtration rate; EOT, end-of-treatment; FIB-4, fibrosis-4; GRADE, Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation; HBcAg, hepatitis B core antigen; HBcrAg, hepatitis B core-related antigen; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBIG, hepatitis B immunoglobulin; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; HDV, hepatitis D virus; HIV, human immunodeficiency virus; HR, hazard ratio; HSCT, hematopoietic stem-cell transplantation; IBD, inflammatory bowel disease; KASL, Korean Association for the Study of the Liver; MELD, Model for End-stage Liver Disease; NA, nucleos(t)ide analogue; NTCP, sodium taurocholate cotransporting polypeptide; OR, odds ratio; p22cr, p22 core-related antigen; PAGE-B, platelets, age, gender, and hepatitis B scores; PAMPs, pathogen-associated molecular patterns; PC, precore; pgRNA, pregenomic RNA; R-CHOP, rituximab-CHOP; RA, rheumatoid arthritis; RCT, randomized controlled trial; REACH-B, risk estimation for HCC in chronic hepatitis B; RIG, retinoic acid-inducible gene; RISC, RNA-induced silencing complex; RNAi, RNA interference; RR, relative risk; SAGE-B, stiffness and age; siRNA, small interfering RNA; SVPs, subviral particles; TACE, transarterial chemoembolization; TE, transient elastography; THRI, Toronto HCC risk index; TLR, toll-like receptor; TNF $\alpha$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ ; ULN, upper limit of normal



## 서론

Korean Association for the Study of the Liver

만성 B형간염은 여전히 우리나라 만성 간질환의 주요 원인을 차지하고 있으며, 높은 이환율과 질환 관련 사망률로 인해 국민 건강의 위협 요소로 남아있다. 2018년 대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인이 개정된 이래 B형간염과 관련한 많은 연구 결과들이 발표되어 최신 지견을 반영한 권고안 개정의 필요성이 대두되었다. 본 가이드라인은 만성 B형간염 환자의 진료를 담당하는 의료진에게 질환에 대한 이해를 돕고 진료와 관련된 구체적이고 실질적인 정보를 제공하고자 제정되었다. 만성 B형간염 관련 총 24개 항목에 이르는 전면 개정을 단행하였던 2018년 가이드라인과 달리 2022년 가이드라인은 업데이트된 의학정보와 최신 지견의 반영이 필요한 주요 12개 임상적 주제에 대하여 진료 권고안을 수정 보완하는 부분 개정의 방식을 취하였다. 이번 개정안은 기존 가이드라인에서 다루었던 자연 경과, 치료 대상, 치료 종료, 특정 상황에서의 치료 항목 이외에 최근 진단 및 치료 기술의 진일보를 이룬 ‘정밀 바이러스 표지자’와 ‘기능적 완치를 위한 새로운 약제 분야’를 신설하였다. 본 가이드라인의 활용에 있어 이번 개정에 포함되지 않은 항목에 대한 권고사항은 2018년 가이드라인을 참조하도록 한다.

의학기술의 발전으로 전신 치료제로서 많은 표적, 면역항암제들이 보급되고 있어 B형간염 관리는 좀 더 복잡한 양상을 띠게 되었다. 이번 개정에서는 이러한

신약과 관련된 B형간염 재활성 위험도를 추가하였고 이에 따른 예방적 항바이러스 치료를 권고하였다. 간이식 및 고형장기 이식 시 공여자 및 수혜자의 B형간염 표지자 상태에 따라 이식 후 B형간염 재발 대책을 세분화하였고, 특히 B형간염 재활성화 비율이 높은 조혈모세포이식 분야를 독립적으로 기술하였다. 최근 관심이 증가하고 있는 B형간염 표면항원의 소실 및 이를 위한 새로운 치료 약제들을 소개하고 표면항원의 소실과 관련한 B형간염 완치의 개념을 제시하였다. 질환의 예후 예측과 관련하여 다양한 간세포암종(이하 간암) 위험도 모델과 그 예측력, 정밀검사로써 임상적 사용 가능성이 제시되고 있는 혈액 및 조직 내 표지자를 소개하였고, 치료적 관점에서 새로운 혈액 표지자를 이용한 항바이러스 치료 종료, 신기능 및 골대사 질환과 중복감염 시 환자 관리, 만성 B형간염 자연 경과 중 이른바 회색지대(grey zone)에 대한 연구 자료들을

**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.

업데이트하였다.

2022 대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인 개정위원회는 동 학회 소속의 소화기내과 간장학 전문의 9인으로 구성되어 이번 부분 개정을 위하여 2018년 가이드라인 발표 이후 최근까지 발표된 국내외 B형간염 관련 문헌을 PubMed, MEDLINE, KoreaMed, 국내외 학술대회의 초록집 및 proceeding 검색을 통하여 수집하고 필요한 자료를 조사하였다. 본 가이드라인의 근거 수준 및 권고 등급의 분류 지정은 이전 가이드라인과 동일한 방식을 따랐으며 그 기준은 Table 1과 같다.

주제에 따라 연구 자료가 충분치 못하여 명확한 결론을 내기 어려운 경우에는 국내의 간염 치료 전문가들의 의견을 수렴하여 참고하였고, 외부 학회와 연관되는 진료 항목의 개정 보완은 관련 분야의 자문을 요청하였다. 개정 결과는 별첨 1에 정리하였으며 개정위원회의 각 위원은 각자 담당한 분야의 근거 자료 수집, 분석과 원고 작성을 담당하였다. 각 위원들의 이해관계 상충보고는 별첨 2와 같다.

나라마다 의료 환경이 인종, 지역, 제도, 경제 여건 등에 따라 다소 차이가 있다. 이번 개정은 국내 고유의 의료 여건과 자체 연구 결과를 충실히 반영하였기 때문에 다른 나라의 가이드라인과 부분적으로 다를 수 있다. 본 가이드라인이 만성 B형간염 환자들의 진료에 관한 업데이트된 의학 정보를 제공하고 있으나 표준 치료를 의미하는 것은 아니므로 각 환자 진료에서 최선의 선택은 임상 상황에 따라 다를 수 있다는 점을 고려하여야 한다. 만성 B형간염 진료 가이드라인은 진료 방침에 영향을 줄 수 있는 새로운 연구 결과가 발표되거나 이에 포함되지 않은 새로운 효과적인 항바이러스제가 개발되면 지속적으로 수정 및 보완되어야 할 것이다. 따라서 개정이 필요하다고 판단되면 대한간학회는 본 가이드라인의 일부 혹은 전체 재개정을 검토할 것이다.



## 자연 경과

Korean Association for the Study of the Liver

만성 B형간염은 감염 후 6개월 이상 B형간염 바이러스 표면 항원(hepatitis B surface antigen, HBsAg)이 존재하는 경우로, 만성 B형간염의 자연 경과 는 면역관용기, hepatitis B e antigen (HBeAg) 양성 면역활동기, 면역비활동기, HBeAg 음성 면역활동기, HBsAg 소실기로 나뉘어진다(Table 2). 이러한 임상 단계들은 지속 기간이 다양하며, 환자에서 항상 연속적이지 않으며 어느 한 단계에 정확히 부합하지 않는 ‘회색지대(grey zone)’가 존재할 수 있다. 따라서 한 번의 alanine aminotransferase (ALT), hepatitis B virus (HBV) DNA 검사를 통하여 해당하는 임상 단계를 단정짓거나 항바이러스 치료 시작을 결정하는 것은 부적절한 경우가 많다(Figure 1).<sup>1</sup>

### 만성 B형간염의 면역학적 자연 경과

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

대부분의 면역관용기는 수직감염과 관련이 있으며 HBeAg 양성이고, 혈청 HBV DNA가  $10^7$  IU/mL 이상으로 매우 높은 수치를 보이지만 바이러스에 대한 면역반응이 거의 없고, 혈청 ALT가 지속적으로 정상이며 간조직에 염증이 없거나 경미한 시기이다.<sup>2,3</sup> 면역관용기 환자들을 매 6개월마다 5년간 추적검



Table 2. Natural course of chronic hepatitis B

Phases*	Serologic marker	ALT	HBV DNA	Histologic activity†
만성 B형간염, 면역관용기 (CHB, immune-tolerant phase)	HBeAg (+) Anti-HBe (-)	Persistently normal	Very high level of viral replication (HBV DNA levels ≥ 10,000,000 IU/mL)	None/minimal
HBeAg 양성 만성 B형간염, 면역활동기(HBeAg-positive CHB, immune-active phase)	HBeAg (+) Can develop anti-HBe	Elevated (persistently or intermittently)	High level of viral replication (HBV DNA level ≥ 20,000 IU/mL)	Moderate/severe
만성 B형간염, 면역비활동기 (CHB, immune-inactive phase)	HBeAg (-) Anti-HBe (+)	Persistently normal	Low or undetectable HBV DNA (HBV DNA level < 2,000 IU/mL)	Minimal
HBeAg 음성 만성 B형간염, 면역활동기(HBeAg-negative CHB, immune-active phase)	HBeAg (-) Anti-HBe (+/-)	Elevated (persistently or intermittently)	Moderate to high level of HBV replication (HBV DNA level ≥ 2,000 IU/mL)	Moderate/severe
HBSAg 소실기 (HBSAg loss phase)	HBSAg (-) Anti-HBc (+) Anti-HBs (+/-)	Normal	Not detected	-

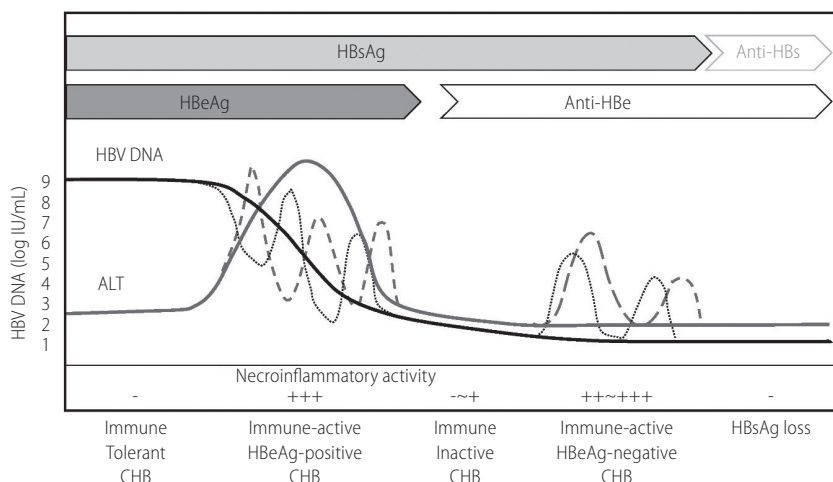
Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; HBV, hepatitis B virus; CHB, chronic hepatitis B; HBeAg, hepatitis B e antigen; anti-HBe, antibody to HBeAg; HBsAg, hepatitis B surface antigen; anti-HBc, antibody to HBcAg; anti-HBs, antibody to HBsAg.

\*There can be areas of grey zone among the various phases of natural courses.

†Fibrosis stage can progress during the natural course but may vary according to degree of accumulation of liver injury.

사한 연구에서 5년 내에 ALT의 상승은 16%에서 있었으며, 지속적으로 면역관용기에 머물러 있던 환자들에서 추적한 간생검에서 기저치에 비해 섬유화가 진행되지 않았다.<sup>2</sup> 대만의 연구에서는 면역관용기에 있는 240명의 환자를 10년간 추적하였을 때 5%에서만 간경변증으로 진행하였으며 간암은 발생하지 않았다.<sup>4</sup> 국내 다기관 연구에서도 면역관용기에 있는 946명의 환자를 10년간 추적하였을 때 1%에서 간경변증으로 진행하였으며 간암은 1.7%에서 발생하였다.<sup>5</sup>

소규모의 실험 연구에서 면역관용기에 있는 환자로부터 얻은 간조직에서 면역활동기 환자의 간조직과 마찬가지로 HBV DNA가 사람의 유전자에 삽입되고(integration) 간세포의 클론 증식(clonal hepatocyte expansion)이 확인되어 간암의 발생 과정이 면역관용기부터 시작될 가능성을 제시하였다.<sup>6</sup> 최근 여러 임상 연구에서 면역관용기에 있는 환자에서도 간암 발생이 드물지 않은



**Figure 1.** Natural course of chronic hepatitis B (CHB). HBV, hepatitis B virus; HBsAg, hepatitis B surface antigen; anti-HBs, antibody to HBsAg; HBeAg, hepatitis B e antigen; anti-HBe, antibody to HBeAg; ALT, alanine aminotransferase.

것으로 보고하였으나,<sup>7</sup> 혈청 HBV DNA가  $10^7$  IU/mL 미만이거나 혈청 ALT가 정상 상한치 이상 또는 간섬유화 지수가 높은 환자가 포함되어 있어 향후 추가적인 연구를 통하여 진정한 면역관용기 환자를 가려내기 위한 명확한 기준이 요구된다.

HBV 유전자형 C형의 경우 HBeAg 혈청전환이 늦어 면역관용기 기간은 30년 이상 지속되기도 하므로,<sup>8</sup> 가임기 여성의 경우 면역관용기에 해당하는 경우가 많으며 이는 주산기 감염의 중요한 요인이 된다.<sup>9</sup>

## 2) HBeAg 양성 만성 B형간염, 면역활동기(HBeAg-positive chronic hepatitis B, immune-active phase)

대부분의 면역관용기 HBV 감염자들은 나이가 들면서 바이러스에 대한 면역반응이 시작되어 HBeAg 양성이고, 혈청 HBV DNA의 감소와 상승이 반복되며, 혈청 ALT의 간헐적 혹은 지속적 상승을 나타내는 면역활동기의 임상 단계가 된다.<sup>10,11</sup> 이 시기 간생검 소견은 중등도 이상의 염증 소견을 보이고 간손상 정도에 따라 다양한 단계의 섬유화가 존재한다.<sup>12</sup> 이러한 변화는 HBcAg 혹은 HBeAg에 대한 세포 독성 T림프구의 활성이 증가하여 감염된 간세포가 파괴되어 나타나는 것으로,<sup>13</sup> 결과적으로 HBV DNA 증식이 억제되면서 일부에서 HBeAg의 혈청전환이 이루어진다.

일단 HBeAg 혈청전환이 이루어지면 (1) HBeAg 재검출 및 불검출의 반복, (2) 만성 B형간염 면역비활동기 혹은 (3) HBeAg 음성 면역활동기의 3가지 임상상으로 진행하게 되며 드물지만 HBsAg 소실기에 도달하는 환자도 있다.<sup>14,15</sup> HBeAg이 혈청전환된 10-40%의 환자들은 1회 혹은 수차례에 걸쳐서 간염이 악화되면서 HBeAg의 재검출 및 불검출이 반복된다.<sup>16,17</sup> 특히 재양전은 유전자형 C형에서 빈번하게 발생하며 나이가 들면서 빈도는 감소한다.<sup>9</sup> 간의 비대

상성 변화는 급성 악화 환자의 5% 정도에서 발생할 수 있으며 치명적일 수 있다.<sup>18</sup>

### 3) B형간염, 면역비활동기(chronic hepatitis B, immune-inactive phase)

면역비활동기 대부분의 환자들은 HBeAg 음성, anti-HBe 양성, 혈청 ALT 정상, 혈청 HBV DNA 불검출 또는 2,000 IU/mL 미만으로 매우 낮은 수준으로 지속되는 양상을 보인다.<sup>19-21</sup> 이 시기의 병리조직 소견은 대부분 염증은 경미하지만<sup>19</sup> 이전에 발생한 간손상을 반영하는 다양한 섬유화 소견을 보일 수 있다.<sup>22</sup>

면역비활동기는 대부분 환자에서 장기간 지속되어 양호한 예후를 보이지만 약 20%의 환자에서는 HBeAg 음성 면역활동기 혹은 HBeAg 양성 면역활동기로 다시 재활성화 및 비활성화를 반복하면서 간질환이 진행하게 된다.<sup>23,24</sup>

### 4) HBeAg 음성 만성 B형간염, 면역활동기(HBeAg-negative chronic hepatitis B, immune-active phase)

만성 간염 면역활동기에서 HBeAg 음성/anti-HBe 양성으로 혈청전환된 환자들의 약 20%는 혈청전환 이후에도 2,000 IU/mL 이상의 혈청 HBV DNA, 혈청 ALT의 상승 및 활동성 조직 괴사 소견을 보이는 HBeAg 음성 면역활동기로 이행된다.<sup>14</sup> 이 환자들에서 HBeAg 음성의 원인은 HBV의 precore 유전자 부위의 변이로 HBeAg을 생성하지 못하거나 basal core promoter 유전자 부위의 변이로 HBeAg 발현이 감소하기 때문이다.<sup>25-28</sup> HBeAg 음성 면역활동기는 HBeAg 양성 면역활동기에 비하여 연령이 높고 섬유화율이 높으며 자연 관해율이 낮아 지속적으로 간세포에 염증이 동반되므로 대부분의 환자에서 섬유화 및 간경변증으로 진행하게 되는데,<sup>27,29,30</sup> 혈청 HBV DNA와 혈청 ALT

의 기복이 심해 실제 임상에서 예후가 양호한 면역비활동기와 감별하기 어려운 경우가 많다.<sup>31</sup> 따라서 면역비활동기로 진단하였다면 적어도 첫 1년 동안은 혈청 HBV DNA와 ALT를 3개월 간격으로 측정해 항바이러스 치료가 필요한 HBeAg 음성 면역활동기의 환자가 아닌지를 감별해야 한다.<sup>32,33</sup>

### 5) HBsAg 소실기(HBsAg loss phase)

만성 B형간염의 자연경과에서 HBsAg 소실은 매우 드물게 이행되는 상태로서 B형간염의 완치 가능성을 의미한다(Table 3).<sup>34-37</sup> B형간염의 이상적인 완치상태란 혈액 내의 HBV DNA, HBsAg의 소실과 간조직 내의 covalently closed circular DNA (cccDNA) 및 숙주 유전자에 삽입된 HBV DNA의 완

Table 3. Definitions of HBV cure

	멸균적인 완치상태 (sterilizing cure)	이상적 기능적인 완치상태 (Idealistic functional cure)	현실적 기능적인 완치상태 (Realistic functional cure)
Clinical scenario	Never infected	Recovery after acute HBV	Chronic HBV with HBsAg loss
HBsAg	Negative	Negative	Negative
Anti-HBs	Negative/ positive	Positive	Negative/positive
HBeAg	Negative	Negative	Negative
Serum HBV DNA	Not detected	Not detected	Not detected
Hepatic cccDNA and/or integrated HBV DNA	Not detected	Detected*	Detected
Liver disease	None	None	Inactive, fibrosis regresses over time
Risk of HCC	Not increased	Not increased	Declines with time

Abbreviations: HBV, hepatitis B virus; HBsAg, hepatitis B surface antigen; anti-HBs, antibody to HBsAg; HBeAg, hepatitis B e antigen; cccDNA, covalently closed circular DNA; HCC, hepatocellular carcinoma.

\*Insufficient evidence.

벽한 소실, 즉 B형간염 바이러스에 감염조차 되지 않은 상태와 같은 ‘멸균적인 완치상태(sterilizing cure)’를 의미하나, 현재로서는 이러한 목표를 성취하기가 어렵다.<sup>37</sup> 이에 따라 제시되는 현실적인 목표는 ‘기능적인 완치상태(realistic functional cure)’로서 anti-HBs 형성 여부와 관계없이 혈액 내의 HBV DNA와 HBsAg의 소실상태를 말한다.<sup>37</sup> 이 경우 간조직 내의 cccDNA와 숙주 유전자에 삽입된 HBV DNA가 여전히 존재하지만 만성 B형간염의 성공적인 면역학적 조절상태로서 이는 급성 B형간염의 완치상태, 즉 ‘이상적인 기능적 완치상태(idealistic functional cure)’와 유사한 개념으로 볼 수 있다.<sup>36</sup> 그러나 면역저하 등 특정 상황에서는 B형간염의 재활성화 가능성이 남아 있다.<sup>38</sup>

면역비활동기의 환자들은 1-2%/년의 빈도에서 HBsAg이 소실되는 HBsAg 소실기로 이행한다.<sup>31,39,40</sup> Liaw 등의 대규모 전향 연구에서는 HBsAg 소실률을 만성 B형간염 환자에서 연 0.5%, 무증상의 만성 HBV 감염자에서 연 0.8%로 보고하였으며,<sup>35</sup> 우리나라에서도 연 0.4%로 HBsAg 소실률을 보고하였다.<sup>41</sup> 이 시기는 HBV DNA가 혈청에서 대부분 검출되지 않으나 소수에서 HBV DNA가 낮게 일시적으로 확인되기도 한다.<sup>42,43</sup> HBsAg의 소실은 기능적인 완치상태(functional cure)이므로 간경변증으로의 진행은 빈도가 매우 낮은 것으로 알려져 있지만 HBsAg이 50세 이후에 소실되거나 HBsAg 소실 시기에 이미 간경변증이 동반된 경우, 그리고 남성인 경우는 간암 발생의 위험도가 지속된다.<sup>42,44</sup>

항바이러스 치료를 받는 환자에서도 드물게 HBsAg이 소실되지만, HBsAg이 자연소실된 경우에서와 같이 양호한 예후를 보이는지에 대해서는 연구가 부족하다.<sup>45,46</sup> 두 연구에서는 HBsAg이 자연소실된 경우와 비교하였을 때 항바이러스 치료 중 HBsAg이 소실된 경우 간암 발생률이 차이를 보이지 않는다

고 보고하였으나,<sup>47,48</sup> 다른 연구에서는 5년 누적 간암 발생률이 HBsAg 자연소실군에서 0.9%, 항바이러스 치료받은 군에서 3.9%로 보고하여,<sup>49</sup> 추가적인 연구가 필요하다.

## 6) 회색지대(grey zone)

만성 B형간염의 자연 경과는 면역관용기, HBeAg 양성 면역활동기, 면역비활동기, HBeAg 음성 면역활동기, HBsAg 소실기로 나뉘어진다. 그러나 HBeAg 양성 환자에서 혈청 HBV DNA가  $10^7$  IU/mL 미만이면서 혈청 ALT가 상승하지 않거나, HBeAg 음성 환자에서 혈청 HBV DNA가 2,000 IU/mL 이상이면서 혈청 ALT가 상승하지 않는 경우와 같이 임상적 지표인 혈청 HBV DNA와 ALT를 기준으로 어느 한 단계에 정확히 부합하지 않는 상태를 ‘회색지대(grey zone)’라고 한다. 만성 B형간염 환자의 약 30%가 회색지대에 존재하는 것으로 보고되어 있으며,<sup>50-52</sup> 이러한 환자에서의 예후와 치료에 대한 연구가 진행되고 있다.<sup>52-57</sup> 회색지대에 있는 환자의 치료 여부 결정은 임상적으로 논쟁적 요소가 많으며 간생검 결과 없이는 정확히 결정하기 어려운 경우가 많다. 이러한 범주에서는 간손상을 반영하는 지표인 혈청 ALT가 유의하게 높지 않은 경우가 많지만, 상대적으로 연령이 높고, 당뇨 및 지방간질환 등 동반질환, 바이러스의 특정 부위의 변이 등 간질환 진행과 연관된 추가적인 위험요소들을 함께 동반하는 경우가 있으므로 이러한 상황을 함께 고려하여 치료 시작 여부를 결정해야 한다. 회색지대에 있는 환자의 항바이러스 치료 시작 여부 결정에 대해서는 ‘치료 대상’ 장에 요약되어 있다.

## 자연 경과 및 간질환의 진행에 영향을 미치는 요인

자연 경과 중 만성 B형간염에서 간경변증의 5년 누적 발생률은 8-20%,<sup>58</sup> 간암 발생은 2-5%/년으로 알려져 있으며,<sup>59</sup> 우리나라에서 간경변증 발생은 5.1%/년의 빈도로 5년 누적 발생률이 23%, 간암 발생은 0.8%/년의 빈도로 5년 누적 발생률이 3%인 것으로 보고되었다.<sup>60</sup> 간경변증과 간암의 발생에 숙주 요인, 바이러스 요인, 사회환경적인 요인이 영향을 미친다. 숙주 요인에는 간경변증, 만성적인 간내 염증, 피로, 고령, 남성, 간암의 가족력, 다른 간염 또는 HIV의 동시감염이 있고 바이러스 요인에는 높은 혈청 HBV DNA 그리고/또는 높은 혈청 HBsAg 정량치, HBV 유전자형 C형, 특정 유전자 변이 등이 있으며<sup>61-67</sup> 사회환경적인 요인에는 만성적인 음주, 대사증후군, 당뇨, 비만, 흡연 등이 있다.<sup>68-70</sup> 커피,<sup>71-73</sup> 메트포르민,<sup>74</sup> 아스피린<sup>75,76</sup> 그리고 스타틴<sup>77-84</sup>이 간암의 위험도를 줄인다고 알려져 있다. 간경변증 혹은 간암으로의 진행에 영향을 미치는 위험인자들은 Table 4에 요약하였다.

만성 B형간염 환자에서는 간암 발생 위험 예측 모델을 이용하여 간암 발생 위험도를 판단할 수 있으며 다양한 예후 예측 모델이 개발되었다(Table 5). REACH-B (risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B) 모델은 간경변증이 없고 항바이러스 치료를 받지 않은 만성 B형간염 환자에서 성별, 나이, ALT, HBeAg 양성 여부, 혈청 HBV DNA를 이용하여 만들어진 것으로, 홍콩과 한국에서 간경변증을 포함한 만성 B형간염 환자에서 검증되어 3년, 5년, 10년 간암 발생률 예측에 area under the receiver operating characteristic (AUROC) 0.77-0.81을 보였다.<sup>85</sup> 항바이러스 치료를 받아 완전 바이러스 반응(complete virologic response)을 획득한 환자에서는 혈청 HBV DNA가 간암 발생 예측에 유용하지 않으므로 혈



청 HBV DNA를 순간탄성도 측정법을 이용한 간섬유화 수치로 대체하여 만든 modified REACH-B 모델이 몇몇 국내 전향 연구에서 3년, 5년 간암 발생 위험도 평가에 우월한 성적을 보였다.<sup>86,87</sup> 이외에도 서양에서 개발된 PAGE-B (platelets, age, gender - hepatitis B scores) 점수 체계는 나이, 성별, 혈소판 수치로 이루어지는데 항바이러스 치료를 받는 만성 B형간염 환자에서 간암 발생 위험도 예측에 유용하다고 하였으며,<sup>88</sup> 국내 후향 연구에서 국내에서의 유용성을 검증한 바 있다.<sup>89,90</sup> 한편, 치료 시작 시점의 혈청 알부민치를 더하여 만든 modified PAGE-B (mPAGE-B) 점수가 항바이러스 치료를 받고 있는 우리나라 만성 B형간염 환자에서 5년내 간암의 위험도를 구분하는 데 있어 기존의 PAGE-B 점수보다 더 우월하였다.<sup>90-92</sup> THRI (Toronto HCC risk index) 모델은 나이, 성별, 혈소판 수치, 간경변증의 원인 질환으로 이루어지는데 간경변증의 원인에 따른 간암 발생 위험도 예측에 유용하다고 하였으나,<sup>93</sup> 만성 B형간염 환자를 대상으로 한 국내 연구에서는 기존의 mPAGE-B

**Table 4.** Factors associated with development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in persons with chronic hepatitis B

Risk factor	Host	Viral	Miscellaneous
HCC and liver cirrhosis	• Older age (>40 years)	• High serum HBV DNA (>2,000 IU/mL)	• Alcohol
	• Persistent ALT elevation	• High serum HBsAg	• Metabolic syndrome
	• Male	• Genotype C	• Diabetes
	• Concurrent infection (HCV, HDV, HIV)	• Delayed HBeAg seroconversion	• Obesity
		• Basal core promotor mutation	
HCC	• Presence of cirrhosis		• Aflatoxin
	• Family history of HCC		• Smoking

Abbreviations: HCC, hepatocellular carcinoma; ALT, alanine aminotransferase; HCV, hepatitis C virus; HDV, hepatitis D virus; HIV, human immunodeficiency virus; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBeAg, hepatitis B e antigen.

Table 5. HCC risk prediction models

Prediction model	Patients	Antiviral therapy	Variables	Cutoff	Cumulative incidence of HCC	NPV (%)
GAG-HCC <sup>56</sup>	820 Asian (Hong Kong)	Treatment-naïve	Age, gender, HBV DNA, cirrhosis, core promoter mutations*	Low ( $\leq 100$ ) High ( $> 100$ )	-	99% at 10 years
CU-HCC <sup>487</sup>	1,005 Asian (Hong Kong)	Treatment-naïve	Age, HBV DNA, cirrhosis, albumin, bilirubin	Low ( $< 5$ ) Intermediate (5-19) High ( $> 19$ )	Low (2.2% at 10 years) Intermediate (14.5% at 10 years) High (29.4% at 10 years)	97.8% at 10 years
REACH-B <sup>85</sup>	3,584 Asian (Taiwan)	Treatment-naïve	Age strata, gender, HBV DNA, ALT, HBeAg	Low (0-5) Intermediate (6-11) High (12-17)	Low (0.5% at 10 years) Intermediate (8.4% at 10 years) High (81.6% at 10 years)	98% at 10 years
LSM-HCC <sup>488</sup>	1,035 Asian (Hong Kong)	38% on antiviral therapy	Age, HBV DNA, albumin, LSM	Low (0-10) High (11-30)	Low (0.6% at 5 years) High (8.8% at 5 years)	99.4% at 5 years
THR <sup>83</sup>	2,079 (396 HBV) Western (Canada)	Regardless of antiviral therapy	Age, gender, platelet, etiology	Low ( $< 120$ ) Intermediate (120-240) High ( $> 240$ )	Low (2.7% at 10 years) Intermediate (9.8% at 10 years) High (32.1% at 10 years)	-
mREACH-B <sup>87</sup>	1,308 Asian (Korea)	64.8% on antiviral therapy	Age, gender, ALT, HBeAg, LSM	Low ( $< 10$ ) High ( $\geq 10$ )	Low (5.6% at 5 years) High (20.6% at 5 years)	96.8% at 5 years
PAGE-B <sup>88</sup>	1,325 Western (Europe)	ETV or TDF	Age, gender, platelet	Low (0-9) Intermediate (10-17) High ( $\geq 18$ )	Low (0% at 5 years) Intermediate (3% at 5 years) High (17% at 5 years)	100% at 5 years

Table 5. Continued

Prediction model	Patients	Antiviral therapy	Variables	Cutoff	Cumulative incidence of HCC	NPV (%)
mPAGE-B <sup>91</sup>	2,001 Asian (Korea)	ETV or TDF	Age, gender, platelet, albumin	Low (0–8) Intermediate (9–12) High ( $\geq 13$ )	Low (0.7% at 5 years) Intermediate (5.1% at 5 years) High (18.4% at 5 years)	–
CAGE-B <sup>94</sup>	1,427 Western (Europe)	ETV or TDF	Age at year 5, cirrhosis at baseline, LSM at year 5	Low (0–5) Intermediate (6–10) High (11–16)	Low (0% at 12 years) Intermediate (1.8% at 12 years) High (15.4% at 12 years)	100% at 12 years
SAGE-B <sup>94</sup>	1,427 Western (Europe)	ETV or TDF	Age at year 5, LSM at year 5	Low (0–5) Intermediate (6–10) High (11–15)	Low (0% at 12 years) Intermediate (4.0% at 12 years) High (13.8% at 12 years)	100% at 12 years
FSAC <sup>97</sup>	4,028 Asian (Korea)	ETV or TDF	Age, gender, cirrhosis, non-invasive fibrosis marker (FIB-4, APRI) response	Low ( $\leq 2$ ) Intermediate (3–8) High ( $\geq 9$ )	Low (0.4% at 10 years) Intermediate (7.5% at 10 years) High (36.3% at 10 years)	99.0% at 10 years
mPAGE <sup>LS</sup> -B <sup>90</sup>	1,211 Asian (Korea)	ETV or TDF	Age, gender, platelet, LSM	Low ( $\leq 12$ ) Intermediate (12–24) High ( $\geq 24$ )	Low (0.5% at 5 years) Intermediate (4.3% at 5 years) High (18.1% at 5 years)	–

Abbreviations: HCC, hepatocellular carcinoma; NPV, negative predictive value; HBV, hepatitis B virus; ALT, alanine aminotransferase; HBeAg, hepatitis B e antigen; LSM, liver stiffness measurement; ETV, entecavir; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; FIB-4, fibrosis-4; APRI, aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index.

\*Core promoter mutations may be excluded from GAG-HCC scoring system.

대비 유용성을 보여주지 못하였다.<sup>91</sup> 한편 CAGE-B (cirrhosis and age)와 SAGE-B (stiffness and age) 점수 체계는 나이, 순간탄성도 측정법을 이용한 간섬유화 수치, 간경변증 여부를 이용하여 5년 이상 항바이러스 치료를 받은 백인 환자에서 간암 발생을 예측하는 데 유용하다고 하였으며,<sup>94</sup> 국내 후향 연구들에서 아시아 환자에서의 유용성을 검증한 바 있다.<sup>95,96</sup> 최근 국내에서 개발된 FSAC (fibrosis marker response, sex, age, cirrhosis) 점수 체계는 성별, 나이, 간경변증 여부 및 항바이러스제 치료 전과 12개월째 혈청학적 간섬유화 마커(fibrosis-4 [FIB-4], AST to platelet ratio [APRI])의 변화를 적용한 모델로서 간암 발생 위험도 예측에 유용하다고 하였다.<sup>97</sup>

최근에는 인공지능 및 딥러닝을 이용하여 항바이러스 치료를 받는 환자에서의 간암 발생 위험도 예측 모형이 개발된 바 있으며, 기존에 알려진 PAGE-B, mPAGE-B 등의 모델보다 우월한 성적을 보였다.<sup>98,99</sup>

## 요약

1. 만성 B형간염의 자연 경과는 면역관용기, HBeAg 양성 면역활동기, HBeAg 음성 면역비활동기, HBeAg 음성 면역활동기, HBsAg 소실기로 나누어지며, 임상적 지표인 ALT, HBV DNA로 분류되지 않는 회색지대에서의 예후와 치료에 대한 연구가 진행되고 있다.
2. 환자 임상 정보를 이용한 간암 예측 모델 이외에 최근 인공지능 및 딥러닝 등을 이용한 다양한 간암 발생 위험도 예측 모형이 개발되고 있으며 이를 통해 항바이러스 치료를 받는 환자에서 임상 진료에 적용하고자 하는 노력이 있다.



## 정밀 바이러스 표지자

Korean Association for the Study of the Liver

B형간염 바이러스는 구형 입자인 Dane particle로 27 nm 직경의 캡시드 안에 일부의 단일나선구조를 포함하는 이중 나선 구조를 가진 약 3,200 base pair의 뉴클레오티드로 구성된 바이러스 유전자를 가지고 있다. HBV 유전자형은 HBV 유전체의 8% 이상에서 변이를 보일 때 다른 유전자형으로 분류되며, A-H형이 보고되었다. HBV를 이루는 염기 서열은 지역과 종족에 따라 다양한 것으로 알려져 있으며, 한국인은 거의 대부분 C형 유전자형, 그중에서도 C2 유전자 아형이 차지하고 있다.<sup>100,101</sup> 유전자형 C형은 유전자형 B형에 비하여 HBeAg 혈청전환이 늦고 혈청전환 이후에도 재양전, 바이러스 재활성화가 더 빈번히 나타나며 심한 간손상 및 간암 발생의 위험도가 높다.<sup>102,103</sup>

B형간염 바이러스는 외부의 표면 단백질(surface protein)과 내부의 중심 단백질(core protein)으로 구성되어 있는데 각각의 단백질에 대한 항원성을 B형간염 바이러스 표면 항원(HBsAg), B형간염 바이러스 핵심 항원(HBcAg)이라고 한다. HBV 유전자는 S 유전자, C 유전자, P 유전자 및 X 유전자로 나눌 수 있다. S 유전자에서는 HBsAg 단백질이 만들어지고, C 유전자는 두 개의 단백질 합성 시작 부위를 갖고 있어 HBcAg 단백질 외에도 B형간염 바이러스 e항원(HBeAg) 단백질이 만들어진다. 이 중 HBsAg과 HBeAg은 혈액 속으로 분비되어 측정이 가능하지만, HBcAg은 간세포 내에 주로 존재하여 혈액검사로는 측정이 어렵

다. 이들 항원에 대한 각각의 항체인 anti-HBs, anti-HBc 및 anti-HBe는 모두 혈액검사로 검출할 수 있다.

전통적으로 알려져 있는 상기 표지자들 외에도, 혈청 HBsAg 정량검사, 혈청 Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg), 혈청 HBV RNA, cccDNA, HBV의 숙주 유전자 내 삽입 현상(HBV integration into the host genome) 등이 B형간염의 예후 및 치료반응을 예측하는 표지자로 최근 주목을 받고 있다(Table 6, Figure 2).<sup>104</sup>

**Table 6.** Role of emerging HBV markers

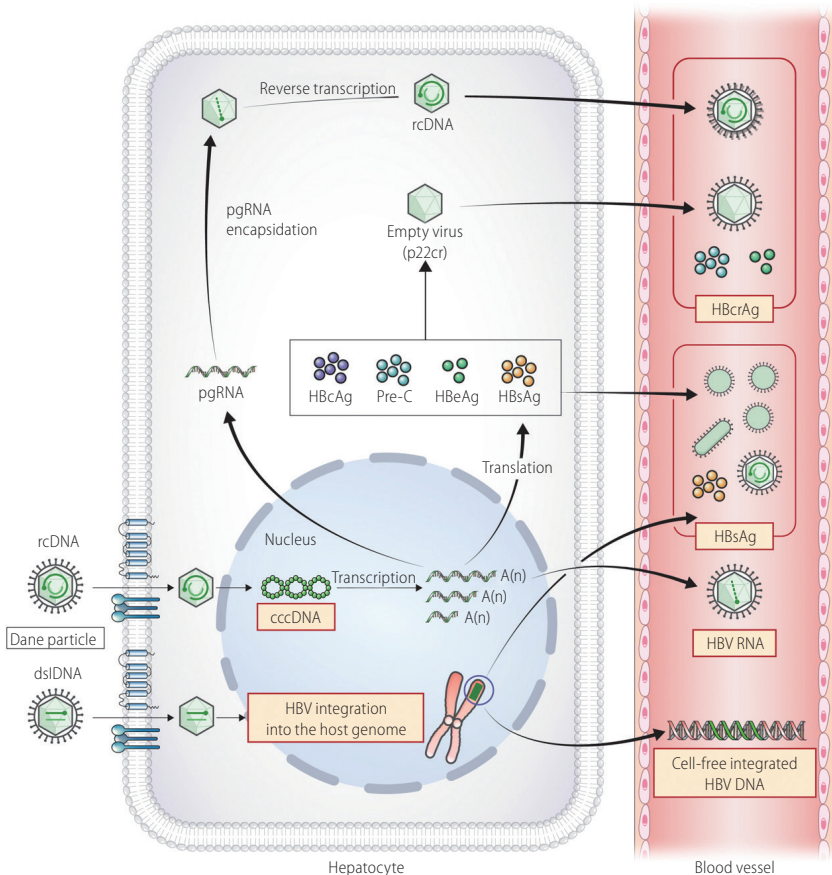
Category	Potential role	HBV marker
Natural history	HBeAg seroconversion	Quantification of HBsAg, HBcrAg
	Diagnostic tool for differentiating disease states	Quantification of HBsAg, HBcrAg
cccDNA activity	Amounts of intrahepatic cccDNA and cccDNA activity	Quantification of HBsAg, HBcrAg, HBV RNA
	Endpoint for testing therapeutic agents that target cccDNA	Quantification of HBsAg, HBV RNA, HBcrAg
HBV treatment	Predictors of successful withdrawal of therapy	Quantification of HBsAg, HBcrAg, HBV RNA, cccDNA
	Risk of reactivation during therapy or after therapy withdrawal	Quantification of HBsAg, HBcrAg, HBV RNA, cccDNA
HCC occurrence/recurrence	Evaluation of HCC occurrence	HBcrAg, HBV RNA, HBV integration
	HCC recurrence	HBcrAg, HBV RNA, HBV integration
HBV reactivation	HBV reactivation by immune-related therapy	HBcrAg, cccDNA

Abbreviations: HBV, hepatitis B virus; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBcrAg, hepatitis B core-related antigen; cccDNA, covalently closed circular DNA; HCC, hepatocellular carcinoma.

## 혈청 표지자

### 1) 혈청 HBsAg 정량검사(quantitation of HBsAg)

HBV의 복제 과정에서 전사된 2.4-kb와 2.1-kb mRNA로부터 세 가지 다



**Figure 2.** Emerging markers for chronic hepatitis B infection. rcDNA, relaxed circular DNA; pgRNA, pregenomic RNA; p22cr, p22 core-related antigen; HBcAg, hepatitis B core antigen; HBsAg, hepatitis B e antigen; HBcrAg, hepatitis B core-related antigen; dsDNA, double stranded linear DNA; cccDNA, circular covalently closed DNA; HBV, hepatitis B virus.

른 크기의 S (small), M (middle), L (large) HBs 단백이 생성된다. HBsAg는 간세포 핵내 cccDNA뿐만 아니라 숙주 유전자에 통합된 바이러스 염기서열 (integrated HBV DNA)에서도 생산이 가능하다. HBsAg은 바이러스 복제 과정에서 core 단백, DNA 중합효소(polymerase)와 함께 조립되어 전염성이 있는 완전한 virion (Dane particle)으로 만들어지나, 복잡한 생산과정 중에 HBsAg만 과잉 생산되어 혈액 내에서 핵이 없는 빈 원형이나 튜브 모양의 입자로도 발견된다. 혈청 HBsAg 정량검사는 이 세 가지 입자 모두를 포함하여 검출하는 방법이다.

HBsAg 정량검사는 간생검을 통해 알 수 있는 cccDNA 양과 상관관계가 있다고 알려져 있어 만성 B형간염의 자연 경과에 대한 지표나 항바이러스제 치료에 대한 반응의 예측에 활용되고 있다. 특히, HBsAg 정량검사를 통해 만성 B형간염 환자 중 당장 항바이러스제 치료가 필요하지 않은 비활동성 간염과 항바이러스 치료가 필요한 HBeAg 음성 만성 B형간염을 구별하는 데 도움이 된다. HBV DNA가 2,000 IU/mL 미만인 HBeAg 음성 환자에서 혈청 HBsAg 정량치가 1,000 IU/mL 미만일 경우 만성 B형간염의 자연 경과 중 향후에도 면역비활동기에 머무를 가능성이 높은 반면,<sup>105,106</sup> 혈청 HBsAg 정량치가 1,000 IU/mL 이상으로 높은 경우에는 간암 위험도가 증가하였다.<sup>107</sup> 혈청 HBsAg은 페그인터페론 치료 과정에서 치료반응을 예측하거나 조기 치료 중단을 결정하는 데에 유용한 지표로 활용될 수 있다.<sup>108</sup> 경구용 항바이러스제 치료에서는 재활성화의 가능성이 낮아 치료를 종료할 수 있는 환자를 확인하는데 도움이 될 것으로 기대된다.<sup>109-111</sup>

## 2) 혈청 Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg)

혈청 HBcrAg은 HBV의 C 유전자에서 만들어지는 HBeAg, HBcAg,



truncated 22 kDa precore 단백(p22cr)을 종합하여 일컫는다.<sup>112</sup> 우리나라에서는 아직 보편화되지 않았지만, 혈청 HBcrAg은 화학 발광효소 면역 측정법을 이용한 키트를 이용하여 비교적 간단히 검출 가능하다. 기존 연구 결과에서 HBcrAg은 간내 cccDNA 양 및 혈청 HBV DNA 수치와 연관관계가 우수하였다.<sup>113</sup> HBcrAg은 B형간염 자연 경과 중 HBeAg의 혈청전환 예측 및 비활동기와 HBeAg 음성 만성 간염을 감별하는 데 도움이 될 수 있다.<sup>114</sup> HBcrAg은 경구 항바이러스제의 치료 중단 후 재발을 예측하는 유용한 지표로 경구용 항바이러스제로 치료 중 HBV DNA가 불검출이 되더라도 HBcrAg이 양성으로 나타나는 빈도는 78%였으며,<sup>115</sup> 8년 이상의 장기간 항바이러스제 치료 후에도 21.3%의 환자에서만 HBcrAg 농도가 3 log<sub>10</sub> U/mL 미만에 도달하였다.<sup>116</sup> 이런 점을 토대로 일본 가이드라인에서는 항바이러스제 치료 종료시 HBsAg과 HBcrAg을 조합하여 재활성화 위험도를 평가하고 있다.<sup>117</sup> 이외에도 HBcrAg은 간암 발생 위험도, 수술 후 간암 재발 등을 예측하는 데 도움이 되는 것으로 보고된 바 있어, 간내 바이러스 증식 활성도를 반영할 수 있는 비침습적 혈청 표지자로 최근 가장 주목받고 있다.<sup>118,119</sup>

### 3) 혈청 HBV RNA

혈청 HBV RNA는 cccDNA로부터 지속적으로 전사되어 생성되며, 혈청 HBV DNA, HBsAg과 더불어 간에서 생성되는 바이러스 증식 중간물(viral replicative intermediates)을 대변하는 혈청 지표이다.<sup>120</sup> 혈청 HBV RNA는 간내 HBV RNA의 양과 cccDNA에 의한 바이러스 전사 활성도(transcriptional activity)를 반영하는 비침습적인 검사로, 특히 경구용 항바이러스제를 사용하여 혈청 HBV DNA가 거의 검출되지 않는 상태에서 치료 중단 여부나 치료 중단 후 재발을 예측할 수 있는 유용한 표지자로 대두되

고 있다.<sup>121,122</sup> 최근 치료받지 않은 만성 B형간염 환자에서 시행한 연구에 의하면 HBV RNA는 만성 B형간염의 자연 경과를 구분하는 데에는 기존의 HBV DNA, ALT, HBeAg 조합에 비교하여 제한적인 역할을 보였다.<sup>123</sup> 하지만 경구용 항바이러스제 치료 종료 여부를 고려할 때에는 HBcrAg과 함께 HBV 재활성화 및 이에 따른 간기능 악화를 예측하는 데 중요한 역할을 수행할 것으로 기대를 모으고 있다.<sup>119,124</sup> 또한 항바이러스제를 복용 중인 환자에서 HBV RNA가 검출될 경우 간암 발생의 위험이 증가하였으며, 높은 HBV RNA 농도가 수술 후 재발과 관련이 높다는 연구들이 발표되었다.<sup>125,126</sup> 그러나 같은 환자의 혈청에서도 HBV RNA 추출 및 PCR 정량 방법에 따라 결과값이 달라지므로, HBV RNA가 B형간염의 유용한 표지자로 널리 사용되기 위해서는 향후 HBV RNA 검출 방법의 표준화가 필요하다.

## 세포내 표지자(intracellular marker)

### 1) HBV cccDNA

HBV cccDNA는 이중나선구조의 고리모양을 하고 있는 안정된 DNA 형태로 간세포 핵내에 존재한다. cccDNA는 HBV 증식에 필수적인 RNA intermediate인 pre-genomic RNA의 template로 작용한다.<sup>127</sup> HBsAg이 소실된 환자에서도 미량이지만 cccDNA가 검출되었다. HBV 잠복감염(occult HBV infection)은 혈청에서 HBsAg이 검출되지 않지만 간조직 또는 혈액 내에 HBV DNA가 존재하는 경우인데, 핵 내에 잔존하는 cccDNA에 의한 것으로 판단되며 면역 억제제 또는 항암화학요법 치료를 하는 환자에서 B형간염 재활성화의 원인이 된다.<sup>128</sup> 치료 측면에서도 현재 B형간염에서 널리 사용하고 있는 경구용 항바이러스제는 cccDNA로부터 RNA를 생성하는 전사 과정을

차단하여 HBV DNA 생성을 저해하지만, cccDNA 자체를 제거하지는 못한다. 따라서 cccDNA는 항바이러스제 복용을 중단할 경우 HBV가 재증식하게 되는 주요 원인으로 작용하며, B형간염 완치를 위해서는 cccDNA 자체를 제거할 수 있는 약제의 개발이 관건이다.<sup>129</sup> 간내 cccDNA를 정량하기 위해서는 침습적인 간생검이 필요하여 임상 현장에서 표지자로 활용하기에는 어려운 단점이 있다.

## 2) B형간염 바이러스의 숙주 게놈 삽입 현상(HBV integration into the host genome)

HBV 감염시 간세포 내에서 숙주 게놈 내로 바이러스 유전자가 삽입되는 integration 현상이 일어날 수 있다. HBV integration 현상은 바이러스 증식에 필수적인 과정은 아니지만 HBV integration이 발생하게 되면 숙주 유전자의 삽입성 변이 유발(insertional mutagenesis), 게놈의 불안정성 증가(genomic instability), 삽입된 HBV에 의한 종양 단백질의 발현 또는 숙주 종양 관련 유전자의 이상 조절 등으로 암 발생을 촉진할 수 있으며, HBsAg이 소실된 이후에도 간암 발생의 원인이 될 수 있다.<sup>130,131</sup> HBV integration은 조직 내 게놈 염기서열분석 등의 방법을 통해 확인할 수 있으며, 최근 여러 연구에서 HBV integration이 빈번하게 일어날수록 원발성 간암 환자의 불량한 예후와 연관이 있다는 보고들이 발표되었다.<sup>130,132-134</sup> 또한, 혈액 내 cell-free DNA에서 HBV integrated tumor DNA를 검출하여 간세포암의 수술적 절제 후 재발 등을 예측하는 연구들이 최근 주목받고 있다.<sup>135,136</sup>

## 3) HBV pregenomic RNA (pgRNA)

핵 내의 cccDNA로부터 전사에 의해 mRNA와 pgRNA가 만들어진다.

pgRNA는 중합효소(polymerase)에 의한 역전사로 새로운 partially double-strand DNA를 형성하게 된다. 조직 내의 pgRNA는 HBV 복제 능력과 관련이 있어 pgRNA를 타겟으로 하는 siRNA나 antisense molecules 등의 약제들도 개발 중이다. 하지만 pgRNA의 치료반응 등에 대한 표지자로서의 역할은 혈액 내 HBV RNA 측정으로 최근 대체되고 있다.

#### 요약

1. 혈청 HBsAg 정량검사, HBcrAg 정량검사, HBV RNA 등이 만성 B형간염의 경과를 판단하거나 항바이러스제 치료 종료 여부 및 종료 후 재발을 예측하는 지표로 임상에서 유용하게 활용될 수 있다.
2. B형간염의 세포내 표지자인 cccDNA, pgRNA 등이 B형간염 완치 목적의 약제 개발의 효과적인 타겟이 될 수 있다.



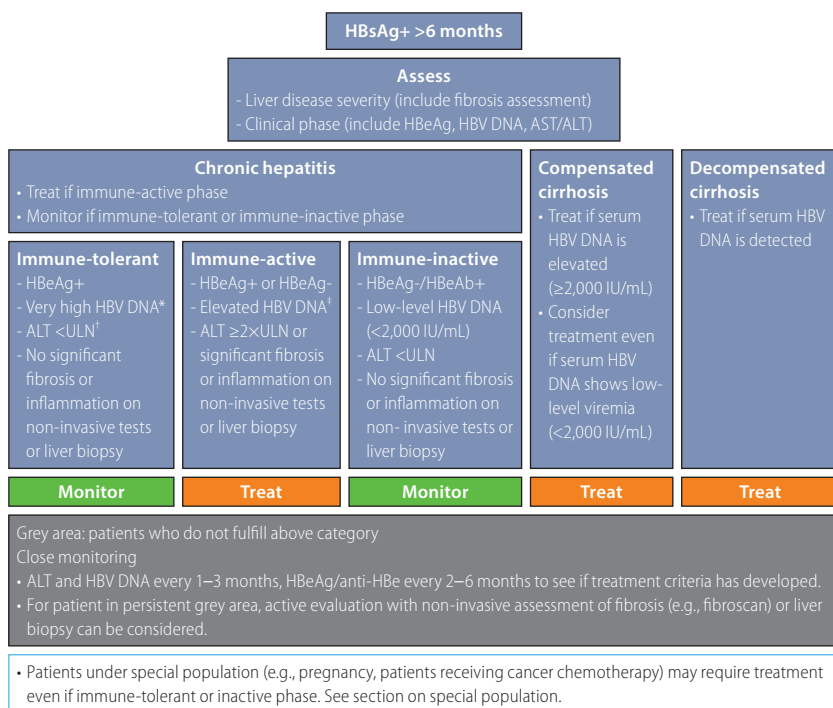
## 치료 대상

Korean Association for the Study of the Liver

B형간염 바이러스가 활발히 증식하는 경우 간손상이 발생할 수 있으며, 간 질환이 진행되고 합병증이 발생할 위험이 증가한다.<sup>22</sup> 현재 B형간염 바이러스의 증식을 효과적으로 억제할 수 있는 약제들이 개발되어 있으며,<sup>137</sup> 항바이러스 치료로 바이러스 증식을 억제하면, 염증이 호전되며, ALT가 정상화되고, 섬유화가 개선되며, 간암의 발생이 줄어들고, 간질환 사망률이 낮아진다.<sup>138</sup> 그러나 현재 사용 가능한 항바이러스 치료제들은 B형간염 바이러스의 증식을 효과적으로 억제할 수 있으나, 근본적으로 제거하는 약제가 아니고, 약제별로 효과, 부작용 등의 차이가 있고, 동일한 약제라도 어떤 임상 상황에서 사용하였느냐에 따라 치료 효과가 달라질 수 있다.<sup>137</sup> 따라서 현재 사용 가능한 항바이러스 치료제들로 항바이러스 치료를 고려할 때에는 개인별로 항바이러스 치료에 따른 이득과 위험을 면밀하게 평가하여 치료 시작 여부를 결정해야 한다.

항바이러스 치료 시작을 결정하는 데에는 다양한 요소들이 고려되어야 하는데 크게 1) 간질환의 진행 정도, 2) B형간염 바이러스의 증식 정도, 3) 간손상의 동반 여부에 따라 치료 시작 여부가 결정된다(Figure 3). 간질환의 진행 정도는 간섬유화가 진행됨에 따라 만성 간염 또는 대상성, 비대대상성 간경변증 상태로 크게 분류할 수 있다. 간섬유화는 간생검이나 혈청 표지자 등을 이용한 비침습적 간섬유화 검사들(예: APRI, FIB-4 index, M2BPGi)<sup>118,139</sup> 또는 간

섬유화스캔(예: Fibroscan<sup>®</sup> 등[Echosense, Paris, France]) 등으로 평가할 수 있다.<sup>140,141</sup> 보통 간생검에서 F2 이상의 섬유화를 의미있는(significant) 섬유화로 간주하며,<sup>142</sup> 국내 메타분석 연구에 따르면 간섬유화스캔에서 F2 진단의 기준치는 7.8 kPa이었다.<sup>140</sup> B형간염 바이러스의 증식 정도는 혈청 HBV DNA 검사를 통하여 확인할 수 있다. 간손상의 동반 여부 확인에는 혈청 ALT가 주로 활용되며 간생검을 통해서 염증 괴사 동반 여부를 확인할 수 있고 통



**Figure 3.** Algorithm for management of chronic hepatitis B virus infection. HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBV, hepatitis B virus; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; anti-HBe, hepatitis B e antibody. \*Serum HBV DNA  $\geq 10^7$  IU/mL. <sup>†</sup>An upper limit of normal (ULN) for ALT of 34 IU/L for males and 30 IU/L for females. \*Serum HBV DNA  $\geq 20,000$  IU/mL for HBeAg-positive patients and HBV DNA  $\geq 2,000$  IU/mL for HBeAg-negative patients.

상 A2-A3 이상의 염증 동반시 중등도 이상의 염증으로 정의한다.<sup>142</sup>

## 면역관용기

면역관용기는 HBeAg 양성이고, 혈청 HBV DNA 값이 대개  $10^7$  IU/mL 이상으로 매우 높지만, ALT가 지속적으로 정상 범위 이내를 보이는 특징을 보이며, 간생검에서는 염증이 없거나 매우 경미하고 섬유화도 없는 상태로, 이 시기에는 치료 없이 경과 관찰하여도 양호한 예후를 보인다.<sup>143-145</sup> 한국인 만성 B형간염 면역관용기 환자를 장기간 관찰한 연구에서 10년째 간암 발생률은 1.7-2.7%로 매우 낮았고, 항바이러스 치료를 받은 면역활동기 환자에 비교하여 간암 발생률이 높지 않았다.<sup>5,146,147</sup> 그러나 면역관용기인지 확인하기 위해서는 임상 소견뿐 아니라 간생검 결과가 필요하지만 간생검은 침습적 검사로 임상에서 널리 그리고 반복적으로 사용되기 어렵다. 따라서 진료 현장에서는 간생검 결과 없이 임상적 소견들의 조합들, 즉 임상적으로 간경변증이 배제되고, HBeAg 양성, 높은 HBV DNA 농도를 보이거나 ALT가 지속적으로 정상인 경우, 면역관용기로 추정하고 항바이러스 치료 없이 경과 관찰하는 경우가 많다. 이런 경우 합병증 발생 위험이 높은 사람들이 포함되어, 장기 추적 관찰시 간암 및 간경변증 합병증이 발생할 수 있다는 보고가 있었다.<sup>7</sup> 이 연구에서는 간경변증 소견이 없고, HBeAg 양성이고 혈청 HBV DNA가 20,000 IU/mL 이상이지만 ALT가 정상 범위 이내로 유지되는 면역관용기 환자들인데도 10년째 간암 발생률이 12.7%로 다른 연구들보다 높아 주의를 요한다.<sup>7</sup>

최근 여러 연구에서, 간생검 없이 임상 소견으로만 면역관용기로 추정되는 환자들 중에서도, 상대적으로 나이가 많은 경우, 남성인 경우, 상대적으로 낮은 혈청 HBV DNA 농도를 보이는 경우,<sup>7,148</sup> 간섬유화 점수가 높은 경우<sup>147,149</sup>

및 ALT가 정상 상한치보다 약간 높은 경우 등이 간암 및 간 관련 합병증 발생 위험이 높은 것으로 보고되었다.<sup>7</sup>

통상 면역관용기는 간세포의 염증 피사가 거의 없거나 경미한 시기로 반복된 염증으로 인한 간섬유화 소견이 없는 시기이나, 이러한 경우들에서는 간생검, 비침습적 혈청 간섬유화 검사(예: APRI, FIB-4, M2BPGi) 또는 간섬유화 스캔(예: Fibroscan<sup>®</sup>)에서 임상적으로 의미있는 섬유화를 확인한 경우 항바이러스 치료를 고려할 수 있다. 면역관용기의 경우 나이가 젊은 특징이 있다. 바이러스에 대한 면역반응은 나이가 들면서 시작되고, 고령의 환자에서 면역관용기가 관찰되는 경우는 상대적으로 드물다. 또한 면역관용기로 추정되는 환자들 중에서도 상대적으로 나이가 많은 경우에는 간생검 시 F2 이상의 의미있는 섬유화 또는 A2 이상의 염증 피사가 있을 가능성이 높고,<sup>150</sup> 간암 등 관련 합병증 위험이 증가한다.<sup>7,148</sup> 따라서 다른 임상 소견들은 모두 면역관용기를 시사한다 하더라도 나이가 많다면 진정한 면역관용기인지 간생검 등을 통하여 확인해 보는 것을 고려해 볼 수 있다. 간생검을 고려해 볼 수 있는 나이의 절대값으로는 30-40세 이상이 권고되나,<sup>144,151</sup> 이를 뒷받침할 수 있는 연구는 아직 부족하다. 또한 혈청 표지자 등을 이용한 비침습적 간섬유화 검사들(예: APRI, FIB-4, M2BPGi 등)과 간섬유화스캔 검사(Fibroscan<sup>®</sup>)도 간섬유화 정도를 평가하여 진정한 면역관용기 환자를 구분하는 데에 도움이 된다. 임상적으로 간경변증을 보이지 않은 만성 B형간염 환자의 추적 관찰에서도 간섬유화스캔에서 높은 점수( $\geq 13$  kPa)를 보인 군이 그렇지 않은 군에 비하여 간암 발생률이 더 높았다.<sup>149</sup> 반대로 면역관용기 환자들 중에서도 낮은 FIB-4 ( $<1.45$ )를 보인 환자들은 5년간 관찰하였을 때 간암 발생률은 0%로 매우 좋은 예후를 보였다.<sup>147</sup>

면역관용기는 바이러스에 대한 면역반응이 거의 없어 매우 활발한 바이러스 증식을 보이는 시기로, 혈청 HBV DNA값이 매우 높은 수치를 보인다.<sup>144,151</sup> 그



러나 HBeAg이 양성이고 ALT가 정상이더라도, 혈청 HBV DNA가  $10^7$  IU/mL 이상으로 매우 높은 경우에 비하여 그 미만으로 상대적으로 낮은 혈청 HBV DNA 농도를 보이는 경우가 간암 등 관련 합병증 위험이 높다고 보고되고 있다.<sup>7,148</sup> 혈청 HBV DNA의 상승 정도가 상대적으로 낮은 것은 이미 면역반응이 시작되어 바이러스 증식 억제에 시작되었음을 시사하는 소견으로 진정한 면역 관용기가 아닐 가능성이 높다. HBeAg 양성이면서 ALT 80 IU/L 이하를 분석한 최근 연구에서도 혈청 HBV DNA  $10^{6-7}$  IU/mL로 상대적으로 낮은 환자군이  $10^7$  IU/mL 이상의 높은 농도의 환자군에 비하여 오히려 간암 발생률이 가장 높은 것으로 보고되었다.<sup>152</sup>

ALT는 간의 염증 피사를 반영하는 좋은 지표로, 면역관용기에는 염증 피사가 거의 없는 시기여서 ALT가 지속적으로 정상 상한치 이내로 유지되는 특징이 있다. 면역관용기 추정 환자 중 ALT 수치가 경미하지만 정상 상한치보다 상승된 경우에는 매우 낮은 ALT를 보이는 경우보다 간생검 시 진행성 섬유화 또는 염증 피사가 있을 가능성이 높으며, 경과 관찰 시 합병증 발생 위험도 높다.<sup>148,150</sup> 따라서 ALT가 정상 상한치의 경계에 있거나 약간 높은 경우는 진정한 면역관용기가 아닐 가능성을 시사하는 소견일 수 있어 주의를 요한다. 그러나 B형간염 환자에서 ALT 상승은 비만 등 다른 원인에 의한 상승일 수도 있고, ALT 정상 상한치가 얼마인지에 대해서도 논란의 여지가 있다. 최근 한국인 만성 B형간염 환자에서 간질환 관련 사망률이 증가하기 시작하는 ALT의 기준치는 남성 34 IU/L, 여성 30 IU/L로 보고되었다.<sup>153</sup> 따라서 ALT의 정상 상한치가 얼마인지는 논란의 여지가 있으나, 본 가이드라인에서 정상 ALT의 상한치로 남성 34 IU/L, 여성 30 IU/L를 사용할 것을 권고한다.

면역관용기에 현재 사용 가능한 치료제들로는 효과적인 항바이러스 치료는 제한적이다. 면역관용기 환자들에게 경구용 항바이러스제 치료는 바이러스 반

응률이 낮았고, HBeAg 혈청전환율도 낮았다.<sup>154</sup> 또한 면역관용기에 치료를 시작한 환자들 중 치료를 중단하고 경과 관찰한 연구에 따르면, 약제를 중단한 환자 모두에서 바이러스가 2,000 IU/mL 이상으로 다시 증가하였으며, 이 중 70%는 ALT의 상승 소견을 보였고, 55%는 항바이러스 치료를 재시작하였다고 보고되었다.<sup>155</sup> 따라서 면역관용기의 경구용 항바이러스 치료는 치료반응이 낮을 수 있고, 장기간의 투약이 필요할 수 있으며, 약제 중단이 어려울 수 있다. 최근 우리나라에서 면역관용기 환자를 대상으로 항바이러스 치료를 받은 87명과 항바이러스 치료 없이 경과 관찰한 397명을 비교한 연구에서, 치료하지 않은 397명이 기저 간기능은 더 좋았으나, 항바이러스 치료를 시행한 환자군에서 간암, 간경변증 발생 위험이 낮았다고 보고되었다.<sup>156</sup> 면역관용기 환자의 예후를 보고한 연구들을 기반으로 비용-효과 분석이 최근 진행되었고, 면역관용기 상태에서 항바이러스 치료를 시작하는 것이 간암 발생률 측면에서, 면역활동기로 이행될 때까지 항바이러스 치료를 지연시키는 것보다 비용-효과적인 것으로 분석되었다.<sup>157</sup> 지금까지 여러 연구에서 임상적으로 면역관용기로 판단되는 환자들 중 일부는 항바이러스 치료를 통하여 간질환 진행을 예방할 수 있음을 시사하고 있으며, 적절한 적응증 탐색을 위한 추가 연구들이 필요하다.

#### 권고사항

1. HBeAg 양성이며, 혈청 HBV DNA  $\geq 10^7$  IU/mL로 매우 높고, 지속적으로 정상 ALT를 보이며, 간생검에서 염증 및 섬유화가 없는 면역관용기의 경우 항바이러스 치료 없이 모니터링한다 (B1).
2. 면역관용기 추정 환자 중, 정상 ALT를 보이더라도 연령이 30-40세 이상이거나, 혈청 HBV DNA  $<10^7$  IU/mL인 경우, 또는 ALT가 정상 상한치의 경계에 있는 경우에는 간섬유화(간생검 또는 비침습적 방법) 정도를 평가하여 의미있는 간섬유화를 시사하는 소견이 있을 경우, 치료를 고려할 수 있다 (B2).

## HBeAg 양성 및 HBeAg 음성 만성 B형간염, 면역활동기

바이러스의 활동적 증식과 더불어 중등도 이상의 염증과 2단계 이상의 의미 있는 섬유화를 보이는 만성 B형간염 환자는 면역활동기로 평가되며 항바이러스 치료의 대상이다. 최근 15개의 무작위 대조군 연구와 44개의 관찰 연구를 분석한 메타분석에서도 면역활동기 환자군에서의 항바이러스 치료는 간경변 증의 위험, 비대상성 변화의 위험 그리고 간암의 위험을 낮추는 것으로 나타났다.<sup>138</sup> 따라서 바이러스의 활동적 증식과 더불어 진행된 염증 및 섬유화를 보이는 경우에는 항바이러스 치료를 시작해야 한다. 그러나 항바이러스 치료는 간암의 위험을 완전히 없애지 못하므로 주의를 요한다.<sup>158</sup> 우리나라의 최근 보고에 따르면 만성 B형간염 환자들에서 항바이러스제의 사용은 급격히 증가하였고, 이에 따라 우리나라에서 간 관련 사망률은 유의하게 감소하였으나, 간암의 조발생률 및 사망률은 낮아지지 않았다고 보고되었다.<sup>159</sup>

바이러스의 활동적 증식은 PCR 기법을 통한 혈청 HBV DNA를 통하여 확인한다. 혈청 HBV DNA가 검출되면 바이러스는 증식을 하고 있다고 판정할 수 있지만, 검출 한계는 검사법마다 약간의 차이가 있고, 낮은 농도의 HBV DNA (<2,000 IU/mL)가 검출되는 환자들의 상당수는 ALT도 정상이고, 병리 조직 소견에서도 염증과 섬유화가 경미하게 나타나며, 치료 없이 장기간 경과 관찰하여도 양호한 예후를 보이는 경우가 있다.<sup>68</sup> 따라서 바이러스가 검출되는 모든 환자를 치료가 필요한 정도의 바이러스의 증식이 있다고 분류하지는 않으며, 다소 임의로 선정된 기준이나, HBeAg 양성인 경우에는 2,000-20,000 IU/mL 이상, HBeAg 음성인 경우에는 2,000 IU/mL 이상인 경우를 항바이러스 치료를 고려하는 바이러스 활동적 증식이 있는 경우로 분류하여 활용되고 있다.<sup>56,68,70</sup>

간의 염증이 있는지 확인하는 데는 혈청 ALT가 간손상을 반영하는 간편한 지표로 널리 활용되어 왔다. 혈청 ALT는 손쉽고 편리하게, 그리고 반복 확인될 수 있다는 장점이 있다.<sup>160</sup> 정상 ALT를 보이는 경우에는 보통 간생검에서 염증 피사가 없거나 경한 상태로 추정할 수 있으며, ALT가 증가되면 간의 염증 피사 작용이 증가되었다고 생각할 수 있다. 그러나 ALT의 증가 정도와 조직학적인 간의 손상 정도는 항상 일치하는 것은 아니며, 체질량지수, 성별 등에 의하여 영향을 받을 수 있고,<sup>161,162</sup> B형간염이 있는 경우라도 ALT 상승이 반드시 B형간염에 의한 것이 아니라 다른 원인(음주, 약물, 지방간 등)에 의한 ALT 상승일 수도 있다.<sup>162,163</sup> 또한 ALT가 정상 이하를 보이는 경우에도 간생검에서는 진행된 섬유화나 염증이 확인되는 경우도 있다.<sup>164</sup> 따라서 ALT를 치료 시작의 기준으로 사용하는 데에는 어느 정도의 ALT 상승이 치료가 필요한 수준으로 볼 것인지 그리고 ALT의 정상 상한치는 얼마로 볼 것인지에 대해서도 고려가 필요하다. ALT가 정상 상한치의 두 배 이상으로 상승된 경우에는 다른 원인에 의한 ALT 상승이 아니라면 B형간염의 항바이러스 치료 시작의 기준점으로 보는 데는 이견이 없으며 항바이러스 치료를 시작한다.<sup>144,151</sup> 다만 ALT가 정상 상한치보다 높지만 두 배 이내의 경미한 상승인 경우에는 이를 치료 시작의 기준점으로 보아야 하는지에 대해서는 이견이 있다.<sup>144,151</sup> 혈청 ALT가 정상 상한치보다 조금 상승한 경우, 혈청 ALT가 정상 상한치 이내인 사람보다 간경변증 및 간암 발생 위험이 증가하는 것으로 보고되고 있다.<sup>165,166</sup> 그런데 ALT의 정상 상한치는 연구마다 매우 다양하게 보고되고 있고, ALT는 인종에 따라서도 정상 상한치의 차이가 있다.<sup>162,167</sup> 또한 B형간염의 항바이러스 치료 효과를 보여준 여러 임상 연구에서도 다양한 ALT 기준이 치료 시작 기준으로 활용되어,<sup>168-173</sup> ALT가 정상 상한치의 1-2배인 경우, 이를 항바이러스 치료가 필요한 기준점으로 보고 치료를 시작하는 것이 필요한지를 판단할 수 있는 근거가

부족하다. 이러한 경우에는 우선 혈청 ALT, HBV DNA 등을 집중 모니터링하여 ALT 추이를 확인하고 ALT 상승의 원인을 감별하여, 치료 대상에 해당하는지 또는 경과 관찰 대상에 해당하는지 확인해 볼 수 있다(Figure 3). 집중 모니터링에도 ALT가 정상 상한치의 1-2배 사이로 지속되는 경우에는 간섬유화 정도를 비침습적으로 확인하거나 간생검을 시행하여 의미있는 섬유화를 보일 경우 치료를 고려할 수 있다.

간생검은 간의 염증 괴사 정도 및 섬유화 정도를 알 수 있어, 치료의 시작 기준에 합당하지 모호한 환자들에게 간생검을 통하여 치료 시작을 결정할 수 있는 검사법이다.<sup>174</sup> 간생검에서 염증 및 섬유화가 2단계(F2) 이상 진행되어 있으면 항바이러스 치료를 시작해야 한다.<sup>137</sup> 다만, 간생검은 침습적 검사로 널리 활용되기 어렵다는 한계가 있다. 비침습적 검사로 섬유화를 진단하기 위해 혈청 표지자(예: APRI, FIB-4 index, M2BPGi)나 간섬유화스캔(Fibroscan®) 등이 시행될 수 있다.<sup>175</sup> 상기 검사들은 간생검보다 정확도는 떨어질 수 있으나 양 극단, 즉 섬유화가 없는 것을 배제하거나 진행성 섬유화가 있는 것을 확인하는 선별검사로는 유용하게 활용될 수 있다. 항바이러스 치료 대상을 결정하는 데에는 전통적으로 HBeAg, HBV DNA 농도, ALT 그리고 치료 결정이 어려운 경우에는 간생검이 활용되어 왔다.<sup>176</sup> 최근 비침습적 검사, 특히 간섬유화스캔(Fibroscan®)은 많은 연구 결과가 축적되었고, 간섬유화 검사 결과를 기반으로 하여 항바이러스 치료 시작이 권고되기도 하였다.<sup>175</sup> 혈청 HBV DNA, ALT 등으로 치료 결정이 어려운 경우 간생검 대신 항바이러스 치료 시작에 대한 비침습적 섬유화 검사법들의 기준에 대한 연구가 더 필요하다.

HBeAg 양성이며 HBV DNA가 상승되고, ALT가 상승된 경우에, HBeAg이 자연적으로 혈청전환되는 경우들이 있어, 3-6개월 경과 관찰 후 치료 여부를 고려할 수 있는 것으로 알려져 왔다.<sup>176</sup> 그러나 자연 혈청전환을 기다리면서 경

과 관찰하는 경우에는 경과 관찰 중 질환이 진행되어 임상 경과가 악화될 우려가 있다. 90명의 환자들을 전향적으로 등록하여 살펴본 한 국내 보고에 따르면 자연 혈청전환은 1예(1.1%)에서 확인된 반면, 임상 경과가 악화되어 간부전에 빠져 간이식을 시행해야만 하는 경우가 있었다고 보고하였다.<sup>177</sup> 따라서 HBeAg 자연 혈청전환 가능성을 기다리며 경과를 관찰하는 경우 일부에서 급성 악화가 발생할 위험이 있어 주의해야 한다. 국내에서 보고된 다른 연구에서는 수직감염이 아니면서 HBV DNA 농도가 낮은 경우는 HBeAg 자연 혈청전환을 기대할 수 있다고 보고하였으며, 이러한 소견이 둘 중 하나만 있거나 둘 다 해당이 없는 경우에는 HBeAg 자연 혈청전환 가능성은 높지 않다고 보고하였다.<sup>178</sup>

만성 B형간염 환자들에서 활동성 바이러스 증식이 있으면서 ALT의 정상 상한치 5-10배 이상 상승, 황달, 프로트롬빈 시간 연장 등 심한 간기능 이상 및 복수, 간성뇌증 등 간부전 증상이 급성으로 동반되어 병원에 내원하는 경우가 있다. 이러한 경우를 B형간염의 급성 악화로 분류하며, 이들 중 복수, 혼수 등 간부전 증상이 동반된 경우는 만성 간질환의 급성 간부전(acute on chronic liver failure)으로 분류하기도 한다.<sup>179</sup> B형간염의 급성 악화는 자연적으로 발생할 수 있으며,<sup>180</sup> 약제를 복용하다가 약제 내성이 발생하거나,<sup>181</sup> 약제를 중단한 경우<sup>182</sup> 그리고 항암 치료 등에 의하여 유발되기도 한다.<sup>183</sup> 만성 간질환의 급성 간부전이 발생한 환자에서 경구용 항바이러스제 치료는 사망률을 낮춘다.<sup>184</sup> 따라서 황달, 프로트롬빈 시간의 연장, 간성뇌증, 복수 등이 동반된 B형간염의 급성 악화 및 만성 간질환의 급성 간부전 상태의 환자들은 간부전 및 이로 인한 사망의 위험이 높으므로, 즉각적인 항바이러스 치료가 권고된다.<sup>176</sup> 경구용 항바이러스제 선택 시 엔테카비어를 사용한 경우 라미부딘에 비하여 단기 사망률이 높다는 보고가 있었으나,<sup>185,186</sup> 메타분석에서는 두 약제에 차

이가 없고, 장기 예후는 엔테카비어가 더 좋다고 보고되었다.<sup>179</sup> 한편, MELD (Model for End-stage Liver Disease) 점수가 높거나, 복수가 동반된 경우, 간성혼수가 동반되었거나 진행한 경우에는 경구용 항바이러스제를 투여하더라도 간부전이 진행하여 사망할 위험이 높아지며,<sup>187-189</sup> 이러한 경우에는 응급 간이식을 고려하고 준비해야 한다. B형간염에 의한 급성 악화 시 스테로이드 또는 혈장교환이 도움이 된다는 보고가 있지만,<sup>190,191</sup> 소규모 관찰 연구라는 제한점이 있다.

HBeAg 음성 간염의 경우에도 바이러스의 증식은 확인되나( $\geq 2,000$  IU/mL) ALT가 정상 또는 경미한 상승을 보이는 환자군이 있다. 상기 환자들 중에도 일부는 경과 관찰시 비활동성 보유 상태로 이행되는 경우도 있으며, 특히 HBsAg 정량검사에서 HBsAg 농도가 낮고, HBV DNA 농도가 낮은 경우에는 자연적으로 비활동성 보유 상태로 이행될 가능성이 있다는 보고가 있다.<sup>192</sup> HBeAg 음성이면서 바이러스가 증식된( $\geq 2,000$  IU/mL) 환자들을 ALT 상승에 따라 3그룹으로 분류하고 분석한 연구에서, ALT가 정상 상한치의 2배 이상으로 증가하여 항바이러스 치료를 한 그룹에 비하여, ALT가 정상 상한치의 1-2배로 치료를 하지 않은 그룹이 간암 발생과 관련 합병증 발생이 높았다.<sup>54</sup> HBeAg 음성 환자들의 경우 면역활동을 거친 환자들이고, 다양한 정도의 섬유화가 남았을 가능성이 있어, 간섬유화 정도를 면밀히 확인해야 한다. 진행된 간섬유화가 동반된 경우 ALT와 무관하게 바이러스 증식이 있는 환자들에서는 항바이러스 치료가 간질환 합병증 위험을 낮출 수 있다.<sup>138,151</sup> 따라서 바이러스의 활발한 증식이 관찰되나 ALT가 정상 또는 경미한 상승을 보이는 HBeAg 음성 환자들은 간섬유화 정도에 대하여 면밀한 확인을 통해 추적 관찰할지 치료를 시작할지에 대한 검토가 필요하다.

### 권고사항

1. 혈청 HBV DNA  $\geq 20,000$  IU/mL인 HBeAg 양성 간염 또는 혈청 HBV DNA  $\geq 2,000$  IU/mL인 HBeAg 음성 간염의 경우, ALT가 정상 상한치의 2배 이상이면 항바이러스 치료를 시작한다 (A1). ALT가 정상 상한치의 1-2배 사이인 경우, 추적 관찰하거나 간생검을 시행하여 중등도 이상의 염증 괴사 혹은 문맥 주변부 섬유화 이상의 단계를 보이면 항바이러스 치료를 시작하며 (A1), 임상적으로 의미있는 간섬유화는 비침습적 방법으로 평가할 수 있다 (B1).
2. 면역활동기의 HBeAg 양성 및 HBeAg 음성의 만성 간염 환자에서 ALT의 정상 상한치 5-10배 이상의 급격한 상승, 황달, 프로트롬빈 시간의 연장, 복수, 간성뇌증 등 간부전의 소견을 보이는 급성 악화의 경우 즉각적인 경구용 항바이러스제 치료를 시작한다 (A1).
3. 혈청 HBV DNA  $\geq 2,000$  IU/mL인 HBeAg 음성 간염의 경우에는 ALT가 정상 상한치 이내이면, 추적 관찰하거나 염증 및 섬유화 정도를 간생검이나 비침습적 방법으로 확인하여 치료 여부를 결정할 수 있다 (B2).

## 만성 B형간염, 면역비활동기

면역비활동기는 HBeAg 음성, anti-HBe 양성, 지속적인 정상 ALT 그리고 HBV DNA가 측정치 이하로 미검출되거나, 낮은 농도( $<2,000$  IU/mL)로 지속되는 시기이다. 진행된 간섬유화의 증거가 없는 면역비활동기의 경우 치료 없이 경과 관찰하여도 좋은 예후를 보인다.<sup>68</sup> 반면 낮은 농도의 바이러스 혈 중 상태를 보이더라도( $<2,000$  IU/mL), 진행된 간섬유화를 시사하는 FIB-4 나 APRI가 증가한 경우 간암 등 합병증 발생이 증가되어 있는 것으로 보고되었다.<sup>52,54,193,194</sup> 또 면역비활동기 환자 중 일부는 HBeAg 음성 간염 및 HBeAg 양성 간염으로 재활성화 및 비활성화를 반복할 수 있다.<sup>14</sup> 따라서 면역비활동기 환자들은 간섬유화 정도에 대한 면밀한 평가가 필요하며, 혈청 ALT, HBV DNA 등을 정기적으로 모니터링하여 면역비활동기 상태가 유지되는지 확인해



야 한다.

면역비활동기 환자들 중 1-2%/년의 빈도에서 HBsAg 소실기로 이행한다.<sup>39,41</sup> HBsAg 소실은 B형간염의 기능적 치유로 판단된다. 따라서 면역비활동기 환자에서 치료를 통하여 HBsAg 소실을 추가로 유도할 수 있는지 확인한 연구들이 있다. HBsAg 정량검사 농도가 1,000 IU/mL 미만인 면역비활동기 환자들을 대상으로 한 연구에서, 페그인터페론 또는 페그인터페론과 아데포비어를 투약 받은 102명의 환자들에서는 96주째에 44.7%에서 HBsAg 소실이 관찰된 반면, 치료 없이 경과 관찰한 42명의 환자에서는 96주째에 단지 2.4%에서만 HBsAg 소실이 관찰되어, HBsAg 수치가 낮은 면역비활동기 환자들에서 항바이러스 치료가 긍정적으로 고려될 수 있음을 시사하였다. 그러나 상기 연구는 무작위 대조군 연구가 아니었다는 제한점이 있다.<sup>195</sup> HBsAg 정량검사 농도와 무관하게 151명의 면역비활동기 환자를 페그인터페론과 아데포비어, 페그인터페론과 테노포비어 디소프록실 푸마르산(tenofovir disoproxil fumarate, 이하 tenofovir DF 또는 테노포비어DF)과 경과 관찰군으로 무작위 배정하여 48주 치료 후 추적 관찰한 무작위 배정 연구에서는 72주째에 HBsAg은 병합 치료군에서 각각 4%에서 소실되었고, 경과 관찰군은 HBsAg 소실이 일어나지 않아, 면역비활동기에서 현재의 항바이러스제를 사용한 치료로는 얻을 수 있는 이득이 크지 않았다.<sup>196</sup> 면역비활동기 환자는 치료 없이 경과 관찰 시에도 간암 등 간질환 합병증 발생 위험은 낮은 환자들로, 이 시기의 환자들에서 HBsAg 소실을 목표로 한 추가적인 항바이러스 치료가 간암 발생 예방 등 항바이러스 치료의 궁극적인 치료 목적 도달에 얼마나 유용한지는 추가적인 연구가 필요하다.

### 권고사항

1. 혈청 HBV DNA <2,000 IU/mL이며, ALT가 정상 상한치 이내이고, 임상적으로 유의한 간섬유화의 증거가 없는 면역비활동기는 치료 대상이 되지 않는다 (B1).
2. 혈청 HBV DNA <2,000 IU/mL라도 간생검이나 비침습적 검사에서 의미있는 간섬유화를 시사하는 소견이 있을 경우, 치료를 고려할 수 있다 (B2).

## 대상성 간경변증

간경변증은 간생검에 의한 조직검사로 진단할 수 있다. 실제 임상에서는 간생검 시행이 제한적이므로 CT, 복부 초음파검사, MRI와 같은 영상검사에서 결절성 간표면, 비장종대, 문맥압 항진을 나타내는 복강 내 측부 혈관의 존재 등 소견을 보이거나 상부위장관 내시경검사에서 식도 또는 위 정맥류가 있으면서 간경변증의 임상 소견이 동반될 때는 간경변증을 진단할 수 있다.<sup>197</sup> 영상검사와 더불어 실제 임상에서 흔히 시행되는 혈액검사인 알부민, 빌리루빈, 프로트롬빈 시간과 혈소판 수치를 종합하여 판단하면 간경변증의 진단에 도움이 될 수 있다.

대상성 간경변증 환자에서 항바이러스 치료는 메타분석을 포함한 여러 연구에서 간질환의 진행과 간암 발생 위험을 낮출 수 있는 것이 확인되었으며,<sup>138</sup> 간생검을 반복한 연구에서는 간섬유화의 개선도 확인되었다.<sup>198,199</sup> 간경변증이 있는 환자들은 ALT가 높지 않은 경우가 흔하고 정상인 경우가 많으며, ALT가 정상을 유지하는 경우에도 합병증 위험이 높다.<sup>200</sup> 따라서, 활동성 바이러스 증식이 확인되는 환자들의 경우에는 ALT 수치에 무관하게 항바이러스 치료가 권장된다. 간경변증은 간암 발생의 가장 중요한 위험인자이다. 간경변증 환자는 항바이러스 치료로 바이러스 반응이 획득되어도 간암의 위험이 있으며

로,<sup>201</sup> 주기적인 간암 감시검사가 필요하다.

활동성 바이러스 증식으로 분류하는 혈청 HBV DNA 기준으로는 만성 간염 환자와 같이 2,000 IU/mL가 사용되어 왔으나, 최근 유럽 및 미국 간학회 가이드라인에서는 낮은 농도의 혈청 HBV DNA 농도를 보이더라도(<2,000 IU/mL) 혈청 HBV DNA가 검출되는 경우에는 치료를 권고하고 있다.<sup>144,151</sup> 낮은 혈청 HBV DNA 농도를 보이는 대상성 간경변증 환자들의 임상 경과를 보고한 국내 관찰 연구에서는 관찰 기간 중 33%가 HBV DNA 2,000 IU/mL 이상 상승 소견을 보였는데, 경과 관찰 중 HBV DNA 농도가 상승한 환자군은 간암의 위험이 높다고 보고하였다.<sup>202</sup> 또한 비록 관찰 기간 내내 낮은 농도의 바이러스가 유지된다고 하더라도 바이러스가 미검출 상태로 유지한 환자군에 비하여 간암의 위험이 높았으며, 간암이 발생한 이후에 낮은 농도로 바이러스를 유지하는 환자라도 항바이러스제를 사용하면 바이러스 재활성화 위험이 감소되고 생존 이득이 있음이 보고되었다.<sup>202,203</sup> 따라서 낮은 혈청 HBV DNA 농도를 보이는 간경변증 환자에게 항바이러스 치료를 시행하게 되면 HBV DNA의 농도 상승 발생을 예방할 수 있고, 합병증 발생의 위험을 낮출 가능성이 있다. 최근 국내 보고에서도 낮은 혈청 바이러스 농도를 보이는 간경변증 환자들이라도 항바이러스 치료를 받지 않는 경우 5년째 간암 발생률은 13.9%로 보고되었고,<sup>193</sup> 치료를 받지 않고 낮은 혈청 바이러스 농도를 보이는 간경변증 환자들이 항바이러스 치료를 받은 환자들에 비하여 사망의 위험이 높고, 간 관련 합병증 위험도 높았다고 보고되어<sup>204</sup> 낮은 혈청 바이러스 농도를 보이는 간경변증 환자에게 즉각적인 치료가 더 좋은 전략임을 시사하였다. 다만 최근 국내 연구에서 혈청 HBV DNA <2,000 IU/mL로 유지되는 항바이러스 치료를 받지 않은 대상성 간경변증 환자와 항바이러스 치료를 받아 바이러스가 검출되지 않는 환자와 비교하였을 때 간암 발생률이 차이가 없다는 보고도 있다.<sup>205</sup> 따라서 낮은

혈청 바이러스 농도를 보이는 간경변증 환자들의 항바이러스 치료의 위험이득을 평가할 수 있는 높은 근거 수준의 연구가 필요하다.

#### 권고사항

1. 혈청 HBV DNA  $\geq 2,000$  IU/mL인 대상성 간경변증의 경우에는 ALT에 관계없이 항바이러스 치료를 시작한다 (A1).
2. 혈청 HBV DNA  $< 2,000$  IU/mL라도 혈청 HBV DNA가 검출되는 대상성 간경변증의 경우에는 ALT에 관계없이 항바이러스 치료를 시작한다 (B1).

## 비대상성 간경변증

간경변증 환자에서 복수, 정맥류 출혈, 간성뇌증, 황달 등 간경변증 합병증이 동반된 경우는 비대상성 간경변증으로 정의한다.<sup>197</sup> 비대상성 간경변증 환자는 합병증에 대한 적절한 대처가 가능한 기관에서 치료받는 것이 좋으며 간이식의 고려 대상이 된다. 비대상성 간경변증 환자들에서 경구 항바이러스제 사용은 간기능을 개선시키고 이식의 필요성을 경감시키며 자연 경과를 개선시킨다.<sup>206,207</sup> 비대상성 간경변증에서 항바이러스제를 투여하더라도 바이러스 반응 획득, 임상적 회복까지는 시간이 필요하며, 항바이러스제 투여에도 불구하고 심각하게 저하된 간기능이 회복하지 못하는 경우에는 간부전 증상이 진행되는 경우가 있으며, 이러한 경우에는 간이식이 필요하다.<sup>208</sup> 비대상성 간경변증 환자들은 B형간염 바이러스의 재활성화 시에 간부전 위험 또한 매우 높아, 낮은 농도의 혈청 HBV DNA를 보이는 경우에도 즉각적인 항바이러스 치료가 필요하다. 따라서 비대상성 간경변증 환자는 바이러스 증식의 정도에 무관하게 혈청 HBV DNA가 검출되는 경우에는 경구용 항바이러스제의 신속한 투여

가 권장된다. 비대상성 간경변증 환자는 적은 용량의 인터페론 알파 사용 시에도 세균감염 또는 간부전 등 중한 부작용이 나타날 수 있으므로 인터페론 알파 제제의 투여는 금기이다.<sup>209</sup>

#### 권고사항

1. 비대상성 간경변증의 경우 혈청 HBV DNA가 검출되면, ALT와 관계없이 경구용 항바이러스제 치료를 시작하며, 간이식을 고려해야 한다 (A1).



## 기능적 완치를 위한 새로운 약제

Korean Association for the Study of the Liver

HBsAg 소실은 만성 B형간염의 기능적 완치(functional cure)로 기존의 인터페론이나 뉴클레오시(티)드 유사체로는 유의한 수준의 HBsAg 소실을 얻을 수 없다.<sup>210</sup> 따라서 만성 B형간염의 기능적 완치를 위해 많은 신약들이 연구, 개발되고 있으며 이 중 많은 수가 현재 2상 연구 중이다(Table 7). 연구는 크게 2가지 방향으로 진행되고 있으며, 하나는 B형간염 바이러스 생활사에 직접 작용하고, 다른 하나는 B형간염 바이러스에 대한 환자의 면역반응을 강화시키는 방안이다(Figure 4). 다만 현재 안전하고 효과적인 뉴클레오시(티)드 유사체가 있는 상태에서 신약 개발은 유의한 HBsAg 정량치의 감소 효과뿐만 아니라 부작용도 적어야 한다.

### B형간염 직접 항바이러스제(direct antiviral agent)

이 분류의 약제들은 바이러스로부터 생성되는 여러 항원과 유전체를 줄이거나 억제하며, 이를 통해서 cccDNA 또는 HBsAg의 감소를 유도한다. 캡시드 형성 억제제, 바이러스 RNA 표적 치료제, HBsAg 배출 억제제, 유전자 편집 약제가 이에 포함된다.

Table 7. Novel antiviral agents under development for HBV functional cure

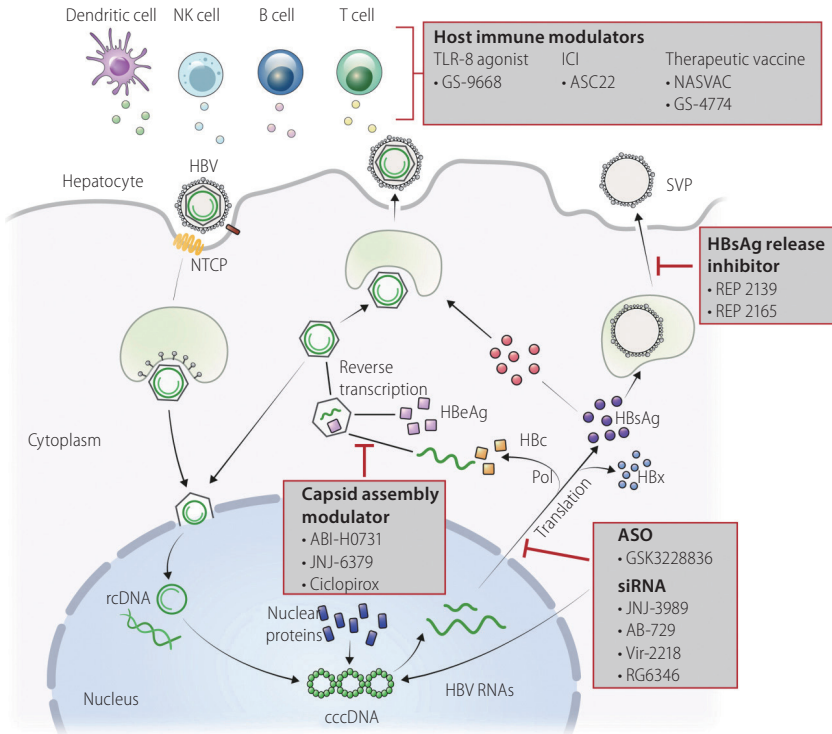
Drug class	Treatment regimen	Efficacy			Route	Company	Phase
		Mean reduction of log <sub>10</sub> IU/mL	Proportion of subjects				
Capsid assembly modulator	ABI-H0731 (Vebicorvir)+NAs <sup>216</sup>		ΔlogHBsAg>0.5: 40% in TN		PO	Assembly Biosciences, USA	II/III
	JNJ-6379 + TDF/ETV <sup>217</sup>	0.4 in TN & HBeAg (+) (250 mg)			PO	J&J with Arrowhead, USA	II
ASO	GSK3228836 <sup>224</sup>	1.56 in TN 1.99 in VS (300 mg)	ΔlogHBsAg>1: 50% in TN, 60% in VS (300 mg) HBsAg loss 17% in TN, 40% in VS (300 mg)		SC	Ionis with GSK, USA	II
siRNA	JNJ-3989 + TDF/ETV <sup>225</sup>	1.93	ΔlogHBsAg>1: 98% ΔlogHBsAg>2: 30%		SC	J&J with Arrowhead, USA	II
	AB-729+NAs <sup>226</sup>	2.03 in TN 2.16 in VS (90 mg q 8 w)	HBsAg<1: 14% in TN, 17% in VS (90 mg q 8 w)		SC	Arbutus Biopharma, USA	II
	Vir2218±pegIFN <sup>227</sup>	2.3 in VS (with pegIFN)	HBsAg loss: 8.1% (with pegIFN)		SC	Vir Biotech, USA	II
	RG6346 <sup>228</sup>	1.0 in TN, 1.7 in VS	ΔlogHBsAg>1: 92% in VS		SC	Roche, Switzerland, with Dicerna, USA	II
HBsAg release inhibitor	REP 2139 or REP 2165+pegIFN+TDF <sup>229</sup>	4.2 in VS	HBsAg loss: 60% ΔlogHBsAg>1: 87.5%		IV	Replicor, Canada	II

Table 7. Continued

Drug class	Treatment regimen	Efficacy		Route	Company	Phase
		Mean reduction of log <sub>10</sub> IU/mL	Proportion of subjects			
TLR-8 agonist	GS-9688 (Selgantolimod)+ NAs <sup>231,232</sup>		$\Delta$ logHBsAg>0.5: 7.4% in TN $\Delta$ logHBsAg>1: 2.6% in VS HBsAg loss: 5% in VS	PO	Gilead Sciences, USA	II
ICI	ASC22 (Envafolimab)+ TDF/ ETV <sup>234</sup>	0.49 in VS (2.5 mg/kg)		IV	Ascetis Pharma, China	II
Therapeutic vaccine	NASVAC+NAs <sup>235</sup>	0.579 in TN 0.216 in VS	HBsAg loss: 21.7% in TN, 6.3% in VS	Nasal	CIGB, Cuba	III
	GS-4774+TDF <sup>236,237</sup>	0.135 in TN (40 YU) 0.166 in VS (40 YU)		SC	GobeImmune with Gilead, USA	II
Combina- tion	ETV+pegIFN $\alpha$ 2+HBV vaccine <sup>238</sup>	0.57 (100 w, sVIP)	HBsAg loss: 16.2% in sVIP			III
	JNJ-3989± JNJ-6379+ETV/TDF/ TAF <sup>240</sup>	2.6 (JNJ-3989 200 mg) 1.8 (JNJ-3989 100 mg+JNJ-6379 250 mg)	HBsAg<10: 29.7% (JNJ-3989 200 mg) 12.8% (JNJ-3989 100 mg+JNJ-6379 250 mg)		J&J with Arrowhead, USA	II

Abbreviations: HBV, hepatitis B virus; NAs, nucleos(t)ide analogues; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; ETV, entecavir; TN, treatment-naïve; HBeAg, hepatitis B e antigen;  $\Delta$ , reduction after treatment; HBsAg, hepatitis B surface antigen; PO, per oral; ASO, antisense oligonucleotide; VS, virologically stable; SC, subcutaneous injection; siRNA, small interfering RNA; IFN, interferon; w, weeks; pegIFN, pegylated interferon; IV, intravenous injection; TLR, toll-like receptor; ICI, immune checkpoint inhibitor; YU, yeast units; TAF, tenofovir alafenamide; sVIP, sequential HBV vaccination on an intensified schedule.





**Figure 4.** The mechanisms of novel antiviral agents for the functional cure. NK, natural killer; TLR, toll-like receptor; ICI, immune checkpoint inhibitor; HBV, hepatitis B virus; NTCP, sodium taurocholate co-transporting polypeptide; SVP, subviral particle; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBC, hepatitis B core; HBx, hepatitis B virus X protein; cccDNA, covalently closed circular DNA; ASO, antisense oligonucleotide; siRNA, small interfering RNA.

### 1) 캡시드 형성 억제제(capsid assembly modulator)

B형간염 바이러스의 코어 단백질은 캡시드를 조립하여 바이러스 유전체와 중합효소를 캡시드 내로 이동시켜 역전사가 일어나게 하고 이후 바이러스를 간세포 밖으로 보내 바이러스 전파를 돕거나 또는 핵 내로 다시 진입시켜 바이러스의 cccDNA를 보충하는 작용을 한다. 따라서 캡시드 형성 억제제는 코어 단백질을 억제함으로써 새로운 relaxed circular DNA (rcDNA) 합성 및

cccDNA 형성을 저해하는 결과를 낳는다.<sup>211,212</sup>

본 계열 약제로 NVR 3-778, ABI-H0731, JNJ-6379 등이 개발 중이며 대부분 경구약제이다. 현재까지 임상 연구에서 HBV DNA는 유의하게 감소시키지만, HBsAg 정량치의 감소는 거의 없어 단독 사용으로 기능적 완치를 달성하기는 어려울 것으로 판단된다. 이를 보완하기 위해 인터페론 또는 뉴클레오시(티)드 유사체와의 병용요법을 시행하였으나, 투약 후 HBsAg 정량치가 대조군에 비해 유의하게 감소하지 않았다.<sup>213-217</sup>

이외에 최근 국내 연구진이 세포주 및 동물 실험에서 합성 항진균제인 ciclopirox가 HBV의 캡시드 조립을 차단하여 바이러스 복제를 억제함을 증명하였다. 특히 ciclopirox는 뉴클레오시(티)드 유사체와 병용할 경우 더 효과적으로 HBV DNA와 HBsAg 정량치를 감소시켰다.<sup>218,219</sup>

## 2) 바이러스 RNA 표적 치료제(RNA targeted therapeutics)

바이러스 RNA는 여러 바이러스 항원과 단백질의 뼈대가 된다. 따라서 바이러스 RNA를 감소시키거나 작용을 방해하면, 바이러스 복제, HBsAg의 생성이 줄어들고 B형간염 바이러스에 대한 면역반응이 회복되어 만성 B형간염의 기능적 완치에 다가설 수 있을 것으로 기대되었다.<sup>220</sup> 현재 이를 위해 사용되는 물질은 2가지로 antisense oligonucleotide (ASO)와 small interfering RNA (siRNA)가 있다. ASO는 약 15-20개의 핵산으로 이루어졌으며, 단일가닥으로 전달되어 바이러스 RNA의 상보적 염기에 결합하여 ribonuclease H를 통해 목표 유전자의 발현을 억제한다. siRNA는 20-25개의 핵산으로 이루어져 있으며, 이중가닥으로 전달되어 RNA-induced silencing complex (RISC)가 목표 RNA를 분해하도록 유도한다.<sup>221,222</sup> 이러한 유전체 약제를 간세포까지 전달하기 위해 지질 나노 입자나 N-acetylgalactosamine (GalNac/

NAG) 연결 입자를 사용한다.<sup>222,223</sup>

이들 약제에 대한 주요 우려사항은 전달 매개체의 잠재적 독성, 표적 외 부작용, 치료 후 남아있는 cccDNA에 의한 재활성화 등이 있다.<sup>219</sup> 또한 약제가 효과를 보이면서 급성 B형간염처럼 ALT flare가 나타날 수 있어 주의를 요한다.<sup>224</sup>

ASO에서는 GSK3228836이 2상 연구를 진행 중으로 초치료군과 기존 뉴클레오시(티)드 유사체 투여군에서 300 mg씩 6회 투여받은 경우 두 군 모두 평균 1.5 log<sub>10</sub> IU/mL 이상의 HBsAg 정량치의 감소를 보였다.<sup>224</sup> siRNA에서는 여러 약제들이 2상 연구 중에 있으며, 국제 학회에서 발표한 중간 결과들을 보면 만성 B형간염 환자에게 JNJ-3989에서 뉴클레오시(티)드 유사체와 병용 투여시, 98%에서 1.0 log<sub>10</sub> IU/mL 이상의 HBsAg 정량치의 감소를 경험하였고 평균 1.93 log<sub>10</sub> IU/mL의 감소를 보였다.<sup>225</sup> AB-729, Vir-2218, RG6346에서도 비슷한 정도의 HBsAg 정량치의 감소를 확인하였다.<sup>226-228</sup>

### 3) HBsAg 배출 억제제(HBsAg release inhibitor)

본 약제는 미완성의 HBV 입자(subviral particle, SVP)의 조립 및 분비를 억제하여 환자의 혈청 HBsAg 농도를 줄이고, 환자의 면역 탈진(immune exhaustion)을 회복시켜 B형간염 바이러스 특이적 면역반응을 강화시킬 수 있다. 대부분 핵산 중합체(nucleic acid polymer) 계열이며, 이 중 REP 2139와 REP 2165가 2상 연구까지 완료된 상태이다. 만성 B형간염 환자에게 페그 인터페론, 테노포비어DF와 함께 3중 병용 치료를 48주간 진행한 결과 60%에서 HBsAg 소실이 나타났다. 이 중에서 58.3%가 치료 종료 후 48주 동안에도 HBsAg 소실을 유지하였다.<sup>229</sup> 또한 이 약제는 HBV/HDV 치료에서도 유의한 치료 효과를 보여 HBsAg 배출 억제제의 HDV 치료제로서의 가능성도 보여주었다.<sup>230</sup>

## 면역 조절제(immune modulator)

B형간염 바이러스가 만성화되는 기전 중 하나는 바이러스에 대한 환자의 면역반응을 무력화하는 것이다. 따라서 이를 해소하여 만성 B형간염의 기능적 완치를 꾀하는 다양한 약제들이 개발되고 있다. 톨 유사 수용체(toll-like receptor, TLR) 작용제, 레티노산 유도성 유전자(retinoic acid-inducible gene, RIG) 작용제, 면역관문 억제제, 치료 백신, 유전자 조작 T세포, 단일클론 항체 등이 있다.

### 1) TLR 작용제(TLR agonist)

TLR은 바이러스 및 세균 병원체 관련 분자 패턴(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)을 감지하여 인터페론 생성 또는 자극과 관련된 유전자 등을 활성화하여 B형간염 바이러스를 제거한다. GS-9688 (selgantolimod)은 TLR-8 작용제로, 최근 뉴클레오시(티)드 유사체와 병용 투여한 2상 연구 중간 결과들이 발표되었다. 24주간 매주 3 mg씩 투여한 초 치료 환자들에서는 7%에서 0.5 log<sub>10</sub> IU/mL 이상의 HBsAg 정량치의 감소를 보였으며(대조군 0%), 바이러스 증식이 억제된 환자들에서는 5%에서 기능적 완치를 보였다.<sup>231,232</sup>

### 2) 면역관문 억제제(immune checkpoint inhibitor)

B형간염 바이러스는 T 면역세포의 억제 수용체의 지속적인 발현을 유도하여 B형간염 바이러스 특이적 면역반응을 회피한다. 따라서 면역관문 억제제를 이용하여 회피 기전을 차단함으로써 만성 B형간염의 기능적 완치를 유도할 수 있다. PD-1 항체인 니블루맵(nivolumab)을 HBeAg 음성 만성 B형간염 환자

에게 1회 투여 후 24주간 관찰한 파일럿 연구에서 HBsAg이 유의하게 감소하여 면역관문 억제제에 의한 기능적 완치 가능성을 보였다.<sup>233</sup> PD-L1 항체로 개발된 envafoleimab의 경우 뉴클레오시(티)드 유사체 병용 투여를 한 2상 연구 중간 결과가 발표되었다. 뉴클레오시(티)드 유사체 복용으로 바이러스 증식이 억제된 환자들에서 envafoleimab 2.5 mg 1회 투여시 12주 추적 기간 동안 평균 0.49 log<sub>10</sub> IU/mL 정도의 HBsAg 정량치의 감소를 보였다.<sup>234</sup>

### 3) 치료 백신(therapeutic vaccine)

치료 백신은 B형간염 바이러스의 다양한 항원들을 이용하여 B형간염 바이러스 특이적 면역반응을 자극함으로써 기능적 완치를 유도할 수 있다. NASVAC은 HBsAg과 HBcAg을 이용하여 만든 비강 흡입형 백신으로 현재 3상 연구까지 진행되었으며 뉴클레오시(티)드 유사체 치료 중에 투여받은 군에서는 6.3%가, 기존 뉴클레오시(티)드 유사체 치료 없이 투여받은 군에서는 21.7%가 138주의 추적 기간 동안 HBsAg 소실을 보였다.<sup>235</sup> HBs, HBc, HBx 항원들을 함유한 효모 기반의 GS-4774 치료 백신은 테노포비어DF와 병용 투여하는 임상 연구에서 대조군과 비교 시 HBsAg 정량치의 감소 정도가 유의한 차이를 보이지 못했다.<sup>236,237</sup>

### 병용 치료(combination treatment)

여러 약제들이 만성 B형간염의 기능적 완치를 위해 개발되고 있으나 2상 연구부터는 효과 및 안정성을 위해 단독 투여보다는 뉴클레오시(티)드 유사체나 페그인터페론 병용 투여로 진행되는 경우가 많다. 이에 따라 3가지 이상의 다른 계열 약제들의 병용 투여도 대두되고 있다. 그중 하나는 앞서 HBsAg 배출

억제제에서 설명하였다.

지속적 바이러스 반응을 보이는 만성 B형간염 환자들을 대상으로 기존에 사용되던 엔테카비어, 페그인터페론, B형간염 바이러스 백신의 병용 투여로 HBsAg 정량치의 감소를 확인한 연구가 있었으며, 그 결과 100주 동안 16.2%의 HBsAg 소실률을 보여 대조군 대비 유의하였다.<sup>238</sup> 그리고 최근 연구로 바이러스 RNA 간섭 억제제인 JNJ-3989, 캡시드 형성 억제제인 JNJ-6379, 뉴클레오시(티)드 유사체로 병용 투여한 파일럿 연구에서 16주 만에 치료군 모두 1.0 log<sub>10</sub> IU/mL 이상의 HBsAg 정량치의 감소를 보여 병용 치료가 획기적인 치료로 평가받았다.<sup>239</sup> 하지만 이를 토대로 진행된 2상 연구 중간 결과에서는 3제 병용 투여가 JNJ-3989와 뉴클레오시(티)드 유사체 2제 병용 투여보다 치료 효과와 부작용 모두에서 더 나은 결과를 보여주지 못했다.<sup>240</sup> 따라서 모든 병용 투여가 치료 효과 및 부작용 측면에서 유리한 것은 아니므로 최적의 억제 조합은 향후 연구 결과를 통하여 결정되어야 하겠다.

## 요약

1. 만성 B형간염의 기능적 완치를 유도하는 새로운 억제제들이 개발되고 있으며, 각 억제제의 용법, 효능, 부작용 등에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.



## 치료 종료 및 종료 후 모니터링

Korean Association for the Study of the Liver

### 치료 종료의 임상적 지표

만성 B형간염 환자에서 항바이러스 치료의 궁극적인 목적은 HBV 증식을 지속적으로 억제하여 간질환에 의한 사망률을 낮추고 생존율을 향상시키는 것이다. 이러한 목적은 HBV를 조기에 체내에서 완전히 퇴치함으로써 달성할 수 있겠지만, 현재 항바이러스 치료는 감염자의 간세포에 존재하는 cccDNA를 제거하지 못하고 있어 HBV의 완전 퇴치를 기대하기는 어렵다. 따라서 경구용 항바이러스제 사용시 치료 종료를 결정하는 것은 현실적으로 매우 어려운 일이다. 만성 B형간염 환자에서 치료의 종료를 고려하고자 한다면 치료 목적을 잘 반영할 수 있으면서 치료 중 측정이 용이한 대체 지표의 변화를 치료 목표로 삼아 종료 시점을 선택하는 것이 대안이 될 수 있다. 임상에서는 ALT 정상화, 혈청 HBV DNA의 불검출, HBeAg 혈청소실 및 전환, HBsAg 혈청소실 및 전환 등을 치료 목표로 이용하고 있다. 최근, 혈청 HBsAg 정량검사, 혈청 HBcrAg 정량검사, 혹은 혈청 HBV RNA 등의 측정을 통해서 지속 치료반응 예측 및 종료 시점 결정에 도움을 줄 수 있다는 연구들이 소개되고 있다.<sup>118,124,241-243</sup> 경구용 항바이러스제 치료 중단 시 치료 중단 당시 환자 상태 및 추적 기간에 따라 차이가 있지만 HBV의 재발률은 20-70% 전후로 보고되

고 있다.<sup>244-249</sup> 경구용 항바이러스제 치료 중단 후 간염이 재발될 때, 체내 면역 반응이 함께 증가하면서 HBsAg이 소실되는 기능적 완치의 가능성이 증가할 수 있다는 연구 결과들이 주로 서양을 중심으로 소개되고 있다.<sup>244,245,250</sup> 따라서, 치료 종료는 안정성과 예측되는 치료반응을 고려해서 신중하게 결정해야 한다. 특히, 간경변증 환자에서는 치료 종료 후 재발 시 이로 인하여 급성 악화 및 심각한 간부전의 위험 부담이 있어 약제 종료를 결정하는 것은 매우 신중하게 결정하여야 한다.<sup>144,151,251,252</sup>

페그인터페론은 48주간 투여하는 것이 표준 치료 기간이다.<sup>253,254</sup> 다만, HBsAg 음성 만성 B형간염에서 연장 투여가 좀 더 효과적이라는 보고도 있다.<sup>255</sup>

## 1) ALT 정상화

만성 B형간염 치료에서 ALT의 정상화는 간내 염증반응의 감소를 반영하는데 대부분 HBV DNA 불검출에 수반되어 나타나며, 임상적인 악화를 감소시킨다.<sup>166</sup> 또한 치료 중 ALT의 정상화는 간경변증의 호전을 반영하기도 하므로 치료 목적을 반영할 수 있는 지표의 하나로 고려할 수 있다. 하지만 정상 ALT를 지속적으로 보이는 환자의 14-40%에서 F2 이상의 섬유화를 동반하고, 비알코올성 또는 알코올성 지방간 등 ALT에 영향을 미치는 다양한 인자들이 있어,<sup>198,256</sup> ALT 정상화만을 치료 종료의 목표로 삼는 데는 제약이 따른다.

## 2) HBV DNA 불검출

만성 B형간염의 자연 경과에서 질병 진행과 장기 경과를 반영하는 가장 강력한 지표로 알려진 것은 HBV DNA 수치이다.<sup>68,70</sup> 일반적으로 항바이러스제 치료 중 HBV DNA 수치는 만성 B형간염 환자에서 조직학적 활성도를 반영하며, HBV DNA가 낮은 환자에서 비대상성 악화가 적고 생존율이 높다.<sup>257,258</sup>



항바이러스 치료는 HBV DNA를 감소시키고 이에 비례하여 조직학적 개선을 이룰 수 있으며,<sup>198,258-260</sup> 이를 통하여 간질환의 진행과 악화를 줄이고 간암을 예방하므로,<sup>261,262</sup> HBV DNA는 치료 목적을 반영하는 유용한 대체지표이다. HBeAg 음성 만성 B형간염 환자에서 장기간의 HBV DNA 불검출이 유지되는 경우 종료하더라도 바이러스 반응이 유지되고 HBsAg 소실도 높게 나타나므로, 장기간의 HBV DNA 불검출을 목표로 종료가 가능하다는 견해도 있다.<sup>244-246,250</sup> HBV DNA 수치는 낮을수록 좋다고 알려져 있으나, HBV DNA 수치가 60-2,000 IU/mL인 경우 HBV DNA가 불검출되는 환자와 유사한 간경변증, 간암의 발생을 보여<sup>68,70</sup> 이들 환자에서는 대체지표로서 HBV DNA 수치 기준에 대한 증거는 아직 부족하다. 또한 치료를 종료하였을 때 대부분의 환자에서 HBV DNA가 다시 검출되는 양상을 보이므로<sup>194,244-246</sup> 단지 HBV DNA 불검출만을 치료 종료의 목표로 삼는 데는 어려움이 있다.

### 3) HBeAg의 혈청소실 혹은 혈청전환

HBeAg 양성 환자에서 HBeAg 혈청전환은 ALT의 정상화와 조직 소견의 호전을 반영하며 항바이러스 치료에 의한 HBV DNA 감소 정도와 비례하여 나타나고 HBeAg 혈청전환이 일어난 후에는 HBsAg 혈청소실도 연간 1.15%로 증가한다.<sup>263,264</sup> 따라서, HBeAg 양성 환자에서 HBeAg 혈청소실/전환은 치료 목적을 반영할 수 있는 대체지표의 하나로 고려해 볼 수도 있다. 하지만 HBeAg 혈청소실/전환이 일어난 후 치료를 종료하였을 때 지속 바이러스 반응은 1년 62.5%, 2년 53.4%, 3년 51.5% 정도로 보고되고 있고,<sup>265</sup> 일부 환자에서는 HBeAg 음성 간염과 HBeAg 양전 또는 심한 경우 황달을 동반한 급성 악화<sup>266</sup> 등이 나타날 수 있으므로 HBeAg 혈청소실/전환만을 치료 종료의 목표로 삼는 데는 한계가 있다. 치료 종료 후 반응 유지에는 HBeAg 혈청소실/전

환 후 지속적인 HBV DNA 불검출과 ALT 정상화를 유지하는 강화 치료 기간이 중요한 영향을 미치는 것으로 알려져 있으나<sup>248,267</sup> 구체적인 기간에 대한 연구는 부족한 실정이다. 여러 연구를 종합하였을 때 HBeAg 혈청소실/전환 후 최소 12개월 이상 강화 치료를 유지할 것을 권고하고 있다.<sup>144,151,252,265,268</sup>

#### 4) HBsAg 정량치, HBcrAg 정량치, HBV RNA

HBsAg은 HBV 유전자 영역 중 S유전자 영역에서 발현하는 HBV 표면 단백질이다. HBV의 복제 과정에서 전사된 mRNA로부터 세 가지 다른 크기의 S (small), M (middle), L (large) HBs 단백질이 생성이 되는데, HBsAg 정량치는 이 세 가지 입자 모두를 포함하여 검출하게 된다.<sup>104</sup> 이러한 HBsAg 정량치를 이용해서 항바이러스제 치료에 대한 지속반응 예측 연구들이 소개되고 있다.<sup>269-274</sup> 페그인터페론 치료 중 HBsAg 정량치는 향후 치료반응을 비교적 잘 예측하는 인자로, 중단 규칙(stopping rule)으로 활용되어 치료 효과를 기대할 수 없는 불필요한 치료를 줄일 수 있었다.<sup>269</sup> 경구용 항바이러스제 경우에도 치료 종료 시점의 낮은 HBsAg 정량치가 지속 바이러스 반응과 HBsAg 혈청소실을 예측하는 데 유용함이 보고되었다.<sup>270-274</sup> 라미부딘 치료 종료 후 중양값 49개월간 추적 관찰한 연구에서 HBeAg 양성의 경우 HBsAg 정량치 <300 IU/mL에서 55.6%, HBeAg 음성의 경우 HBsAg 정량치 <120 IU/mL에서 79.2%의 환자에서 HBsAg 소실을 보였다. 또한, HBeAg 음성의 경우 HBsAg 정량치 <200 IU/mL 환자 93.3%에서 지속 바이러스 반응을 보였다.<sup>271</sup> 엔테카비어 치료를 종료 후 평균 2년간 117명 환자들을 추적 관찰한 연구에서 HBsAg 정량치 <100 IU/mL인 경우 임상적 재발은 9.3%로 낮았고 지속 바이러스 반응은 45.5%에서 유지되었다.<sup>272</sup> 엔테카비어와 테노포비어 치료 종료 후 중양값 156주간 경과를 보고한 다른 연구에서도 치료 종료 시 HBsAg 정량치

<100 IU/mL가 HBsAg 소실률의 유의미한 인자로 보고하였다.<sup>273</sup> 테노포비어 치료 종료 후 경과를 보고한 연구에서도 치료 종료 시 HBsAg 정량치 <80 IU/mL인 경우 78주째 바이러스 재발은 19.6%, 104주째 HBsAg 소실이 45.5%임을 보고하였다.<sup>274</sup> 이처럼 치료 종료 시점에 10-200 IU/mL 정도의 낮은 HBsAg 정량치를 보이는 경우 억제 종료 후 지속 바이러스 반응과 HBsAg 소실과 연관된다고 알려져 있어 경구용 항바이러스제 치료 중 모니터링에 있어서도 HBsAg 정량검사는 도움이 된다.<sup>243,270,273</sup>

HBcrAg은 precore/core 유전자로부터 합성된 3개의 단백질(HBeAg, HBcAg, p22cr)을 동시에 측정하는 혈청 표지자로 간내 바이러스 증식 정도를 나타내는 간내 cccDNA, 간내 HBV DNA, 혈청 HBV DNA와 좋은 상관관계를 보이는 것으로 알려져 있다.<sup>104,113,118,241</sup> HBcrAg 정량치도 항바이러스제 치료 후 지속반응을 예측하는 데 유용한 것으로 알려져 있다. 최근에는 HBcrAg 정량치 단독<sup>247,275</sup>뿐만 아니라 HBsAg 정량치와의 조합으로 치료 종료 후의 지속적인 바이러스 반응과 HBsAg 혈청소실 가능성을 예측하는 지표로 제시되고 있다. 실제로 연령, ALT 수치, 테노포비어 투여 여부, HBsAg 정량치, HBcrAg 정량치를 조합하여 SCALE-B (Surface antigen, Core-related antigen, Age, ALT, and tenofovir for HBV;  $35 \times \text{HBsAg} [\log \text{IU/mL}] + 20 \times \text{HBcrAg} [\log \text{U/mL}] + 2 \times \text{age} [\text{year}] + \text{ALT} [\text{IU/L}] + 40$  for tenofovir use)라는 공식을 만들어 실제 항바이러스제 중단 후 임상적 재발 예측 모형을 제시하기도 하였다.<sup>276-278</sup> 일본 가이드라인에서는 HBsAg 정량치와 HBcrAg 정량치를 조합하여 재활성화 위험도에 따라 억제 중단을 권고하고 있다.<sup>117</sup>

HBV RNA도 최근 항바이러스제 치료 종료를 결정하는 인자로 연구들이 진행되고 있다.<sup>104,242</sup> 또한, 이를 HBsAg 정량치와 HBcrAg 정량치 등과의 조

함으로 치료 종료 후의 지속 바이러스 반응을 예측하는 지표로 제시하고 있다.<sup>119,124,279</sup> 하지만 HBV RNA 측정은 아직 상용화되지 못한 검사로 이를 임상에서 적용하기 위해서는 표준화가 반드시 필요하다.

## 5) HBsAg의 혈청소실

HBsAg 소실은 anti-HBs 형성 여부와 상관없이 혈액 내의 HBsAg과 HBV DNA의 소실을 뜻한다.<sup>37</sup> 이러한 경우 비록 간세포 내 cccDNA가 존재할 수 있지만 간손상이 진행되지 않고 간암의 위험이 낮아 “기능적 완치”로 일컬어지며 현실적인 치료 목표로 제시되고 있다. 간경변증 발생 전에 HBsAg 자연소실이 일어나는 환자에서는 간경변증, 간암이 발생하지 않았다는 보고가 있고,<sup>23</sup> HBsAg 소실이 50세 이전에 일어나면 간암의 발생이 감소된다고 알려져 있다.<sup>280</sup> 항바이러스 치료를 통하여 HBsAg 소실 혹은 전환이 일어나는 환자에서 일부가 일시적인 HBsAg 재출현이나 HBV DNA의 검출이 될 수 있으나 대부분의 환자는 HBsAg 소실과 HBV DNA 불검출을 유지한다고 보고되었고 간암의 발생도 HBsAg 소실을 보이지 않은 환자에 비하여 낮으므로<sup>46,47,49,281</sup> HBsAg 소실 혹은 전환은 치료 목적을 잘 반영하는 가장 좋은 임상적인 치료 목표라 할 수 있다.<sup>37</sup> 따라서, HBsAg 소실 혹은 혈청전환 후 항바이러스 치료를 종료할 수 있다.<sup>46,281,282</sup> HBsAg 소실 후 최소 6개월 간격으로 두 번 이상 소실이 유지되는 것을 확인 후 항바이러스 치료를 종료하면 HBsAg의 재양전을 피할 수 있다고 보고되었다.<sup>281,282</sup>

## 항바이러스 치료 종료 후 모니터링

항바이러스 치료 후 치료반응이 지속되기도 하지만, 약제 중단 후 간염 악

화 및 심각한 간부전으로 진행할 수 있어 치료반응 지속 및 재발 여부, 간기능 상태 등을 알아보기 위하여 정기적인 간기능검사, HBeAg, anti-HBe, HBV DNA 등에 대한 추적검사 및 경과 관찰이 필요하다. 특히, 약제 중단 후 HBV DNA가 증가하는 경우, HBV DNA와 ALT를 포함한 간기능검사를 세밀히 시행하여 약제 재투여 여부를 결정해야 한다.<sup>243</sup> HBsAg 소실이 일어나지 않은 환자에서는 HBsAg 정량검사를 통하여 HBsAg의 감소와 소실 여부를 추적하는 것이 필요하다.<sup>104,269,270</sup> HBsAg의 소실이 있다 하더라도 드물게 재양전의 가능성이 있으며 간암의 발생이 가능하므로,<sup>46,49,131,280-282</sup> HBsAg과 anti-HBs 검사를 추적하고 지속적인 간암 감시검사를 시행하는 것이 필요하다.

#### 권고사항

1. 만성 B형간염 환자에서 HBsAg 소실이 이루어진 후 경구용 항바이러스제 치료 종료를 권장한다 (A1).
2. HBeAg 양성 만성 B형간염 환자에서는 HBV DNA 불검출 및 HBeAg 소실 또는 혈청전환이 이루어진 후 12개월 이상 경구용 항바이러스제를 투여한 후 종료를 고려할 수 있다 (B2).
3. 간경변증 환자에서는 장기간의 치료를 고려하고 비대상성 간경변증 환자에서는 경구용 항바이러스제 치료를 중단하지 않는다 (B1).
4. 페그인터페론 알파는 48주 투여한다 (A1).
5. 경구용 항바이러스제 치료 중단을 고려하는 경우, HBsAg 정량치를 참고하여 중단 여부를 결정할 수 있다 (B1).
6. 경구용 항바이러스제 치료 중단을 고려하는 경우, HBcrAg 정량검사, HBV RNA 검사를 시행할 수 있다 (B2).
7. 항바이러스 치료 종료 후 1년간은 간기능검사, 혈청 HBV DNA 측정을 1-6개월 간격으로 하고 HBeAg/anti-HBe는 3-6개월 간격으로 검사할 수 있다. 1년이 경과한 후에 반응이 유지되는 경우 간기능검사, 혈청 HBV DNA 측정을 3-6개월, HBeAg/anti-HBe는 6-12개월 간격으로 할 수 있다 (B1).
8. 항바이러스 치료 종료 후 바이러스 반응이 유지되는 경우 HBsAg/anti-HBs를 추적하여 HBsAg 소실, 유지, 재양전 여부를 확인할 수 있다 (B1).



## 특정 상황에서의 치료

Korean Association for the Study of the Liver

### 간세포암종 환자

HBV 양성 간암 환자에서 항바이러스 치료의 목표는 우선적으로 HBV 증식을 억제하여 간질환의 진행을 억제함으로써 간암에 대한 적극적인 치료를 가능하게 하는 것이며, 또한 근치적 치료를 받은 환자에서 간암의 재발 위험을 줄이는 것으로 정리할 수 있다.

#### 1) 근치적 치료 시 항바이러스 치료

간암 치료 후 HBV 재활성화 빈도를 조사한 최근 메타분석 연구에 의하면 경구용 항바이러스제를 복용하지 않는 만성 B형간염 환자에서 간암의 수술적 절제술 후 혈청 HBV DNA 증가는 20%, 생화학적 간기능검사의 이상을 동반하는 HBV 재활성화는 9%에서 관찰되었다.<sup>283</sup> 반면 경구용 항바이러스제를 복용한 경우에는 혈청 HBV DNA의 증가가 2-4% 정도로 유의하게 낮았다. 고주파 열치료나 경피적 에탄올 주입술 후에도 항바이러스제를 복용하지 않는 군에서는 치료 후 HBV 재활성화는 5-9%였으나, 항바이러스제 복용 시에는 HBV 재활성화율이 극히 낮았다.<sup>283-286</sup> HBsAg은 양성이나 HBV DNA가 검출되지 않는 경우, 국내 및 중국에서 발표된 후향 연구에 따르면 수술적 절제 후

22-33%에서 HBV 재활성화가 발생하였으며 항바이러스제 사용이 HBV 재활성화를 감소시킨다고 보고하였다.<sup>287-290</sup>

또한, 근치적 치료를 받은 B형간염 연관 간암 환자에서 경구용 항바이러스제를 복용하는 것이 간암의 재발 위험도를 낮출 수 있다는 보고들이 있다. 대만에서 이뤄진 대규모의 후향 연구에서, 수술적 절제 후 엔테카비어, 라미부딘, 텔비부딘 등 경구용 항바이러스제 치료를 한 경우가 기저 간경변증의 빈도가 더 높았음에도 불구하고 간암의 재발 위험성이나 총 사망률이 유의하게 낮았다.<sup>291</sup> 무작위 배정 연구에서도 수술적 절제 후 항바이러스제를 사용한 경우가 간암의 재발 위험성을 줄이고(hazard ratio [HR], 0.48; 95% 신뢰구간, 0.32-0.70) 간암 관련 사망의 위험성도 줄였다(HR, 0.26; 95% 신뢰구간, 0.14-0.50).<sup>292</sup> 혈청 HBV DNA가 2,000 IU/mL 이하로 상대적으로 낮은 환자들을 대상으로 한 무작위 배정 연구에서도 항바이러스 치료가 근치적 수술 후 무재발 생존 기간과 전체 생존 기간을 유의하게 증가시키는 것으로 보고되었다.<sup>293</sup> 고주파 열치료 후에도 항바이러스 치료 시 간암 재발률이 유의하게 감소하는 것이 확인되었다(HR, 0.69; 95% 신뢰구간, 0.50-0.95).<sup>294</sup> 간암의 근치적 치료 후 항바이러스 치료군과 비치료군의 재발률을 메타분석한 연구에서도 간암의 재발(odds ratio [OR], 0.59; 95% 신뢰구간, 0.35-0.97), 간관련 사망(OR, 0.13; 95% 신뢰구간, 0.02-0.69) 및 전체 사망률(OR, 0.27; 95% 신뢰구간, 0.14-0.50) 등이 항바이러스 치료군에서 유의하게 낮았다.<sup>295</sup>

경구용 항바이러스제 선택의 측면에서는 국내에서 진행된 후향 연구에서 수술적 절제나 고주파 열치료 후 엔테카비어, 테노포비어 등 바이러스 억제능이 높은 항바이러스제를 사용하는 것이 라미부딘, 클레부딘, 텔비부딘 등 억제능이 낮은 항바이러스제를 사용한 경우(HR, 0.47; 95% 신뢰구간, 0.34-0.65)나 항바이러스제를 사용하지 않은 경우(HR, 0.39; 95% 신뢰구간, 0.30-0.51)

보다 무재발 생존 기간이 유의하게 긴 것으로 나타났다.<sup>296</sup> 하지만 간암의 근치적 치료 후 재발 감소 및 생존율 향상에 있어 테노포비어와 엔테카비어 중 어느 약제가 더 효과적인지는 아직 논란이 있다. 최근 발표된 국내 후향 연구에서는 테노포비어 복용 환자에서 엔테카비어 복용 시보다 수술적 절제 후 무재발 생존율 및 전체 생존율이 유의하게 높았다.<sup>297</sup> 그러나 대만에서 발표된 후향 연구에서는 테노포비어 복용군에서 수술 후 간암 재발률은 낮았으나 사망률에는 차이를 보이지 않았으며,<sup>298</sup> 국내에서 수술적 절제나 고주파 열치료를 시행받은 환자들을 대상으로 시행한 다기관 후향 연구에서도 테노포비어 복용군과 엔테카비어 복용군에서 재발 및 사망 측면에서 차이가 없었다.<sup>299</sup>

## 2) 비근치적 국소 치료 시 항바이러스 치료

경동맥 항암화학색전술(transarterial chemoembolization, TACE)을 받는 HBV 양성 간암 환자의 약 4-40%에서 HBV 재활성화가 관찰된다.<sup>283,300-304</sup> TACE 후 라미부딘 선제요법군과 대조군을 비교한 연구에서 HBV의 재활성화율은 각각 2.8%, 40.5%였으며, HBV 재활성화로 인한 간염은 각각 2.8%, 29.7%, HBV 간염으로 인한 간부전은 각각 0%, 8.1%로 유의한 차이를 보였다.<sup>302</sup> 간동맥주입 화학요법(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC) 치료 후 HBV 재활성화는 24-67%에서 나타나 TACE보다 상대적으로 높게 보고되었는데, 이는 HAIC의 치료 간격이 짧아 투여되는 세포독성 항암제 총량이 많아서일 가능성이 있다.<sup>305-307</sup> TACE와 HAIC를 종합하여 경동맥 항암 치료술을 시행한 환자들을 대상으로 항바이러스제의 효과를 평가한 국내 후향 매칭 연구에 따르면, 항바이러스제 치료를 시행한 그룹에서 대조군과 비교하여 10년 생존율이 유의하게 높았다(26.5% vs. 12.8%).<sup>203</sup> HBsAg은 양성이나 HBV DNA가 불검출되는 간암 환자 98명에서 TACE 치료를 시행한 전향



연구에서도 항바이러스제 선제요법군에서 B형간염 재활성화가 대조군에 비해 유의하게 낮았다(5.9% vs. 23.4%).<sup>308</sup>

간암의 체외 방사선 치료 후 HBV의 재활성화는 항바이러스제 투약군과 대조군에서 각각 0%와 18-21%였고, 이로 인한 ALT 상승률은 2.3%와 12.5%로 대조군에서 의미있게 높았다.<sup>283,309</sup> 체외 방사선 치료를 시행한 환자에서 항바이러스제의 효과를 분석한 국내 다기관 후향 연구에서도 항바이러스제를 사용하지 않은 환자에서 HBV 재활성화율이 유의하게 높아(OR, 8.34; 95% 신뢰구간, 2.53-27.47) 방사선 치료 시에도 항바이러스제 사용을 적극적으로 고려하여야 한다.<sup>310</sup> TACE와 체외 방사선 치료를 병행할 경우에는 단독 TACE 치료에 비해 HBV 재활성화 위험이 2배 이상 증가함이 보고되었다.<sup>311</sup> 또한, HBsAg 음성인 환자에서도 anti-HBc 양성 또는 과거 B형간염의 병력이 있었던 경우 TACE나 TACE와 체외 방사선 치료 병행 시 HBV 재양전 및 재활성화가 된다는 국내외 후향 연구가 있어, HBsAg 음성이라도 B형간염 재활성화 여부에 대한 주의깊은 모니터링이 필요하겠다.<sup>312,313</sup>

### 3) 전신 항암제/면역관문 억제제 치료 시 항바이러스 치료

진행성 간암의 표적 치료제인 소라페닙 사용 시 HBV 재활성화를 본 메타분석 연구에서는 6.2%의 환자에서 B형간염의 재활성화가 관찰되었다.<sup>283</sup> 국내외 후향 연구에서 기저의 HBV DNA >2,000 IU/mL는 소라페닙 치료 시 불량한 예후와 관계있었던 반면, 항바이러스제의 사용은 전체 생존율 향상과 유의한 관련성을 보였다.<sup>314,315</sup>

최근 들어 간암의 치료제로 각광을 받고 있는 면역관문 억제제의 경우, 이론적으로는 그 자체가 체내 면역력을 증가시키는 역할을 하므로 HBV 재활성화를 시킬 위험성은 낮지만, 역으로 HBV에 대한 면역반응을 증가시켜 급성 악

화를 보일 수 있으므로 면역관문 억제제를 사용하기 전에 항바이러스제를 사용하여 HBV의 증식을 억제해 놓을 필요가 있다.<sup>316</sup> 면역관문 억제제를 사용한 간암 환자에 대한 메타분석 결과, 7.8%에서 HBV 재활성화를 보였으며 대부분 항바이러스제를 복용하지 않은 경우였다.<sup>283</sup> 국내 후향 연구에서도 398명의 면역관문 억제제와 예방적 항바이러스제 치료를 동시에 시행한 B형간염 연관 간암 환자들을 대상으로 HBV 재활성화 여부를 확인한 결과, 2명(0.5%)에서 HBV 재활성화를 보였으며, 이들 모두 항바이러스제를 제대로 복용하지 않았다.<sup>317</sup> 이외에도, 예방적 항바이러스제를 복용하는 경우에는 기저의 HBV DNA 수치와 상관없이 HBV 재활성화가 되는 경우가 낮다는 후향 연구들이 보고되어, 면역관문 억제제 사용시 예방적 항바이러스제 사용이 추천된다.<sup>318,319</sup>

최근 간암에서 1차 치료로 인정받은 아테졸리주맙과 베바시주맙 병합 치료나 렌바티닙의 경우에는 HBV 재활성화에 대한 데이터가 아직 부족하여 추가 연구가 필요하다.

### 권고사항

1. B형간염 연관 간세포암종 환자에서 혈청 HBV DNA가 검출될 경우 항바이러스제를 투여한다 (A1).
2. HBsAg 양성인 환자에서 혈청 HBV DNA가 불검출이더라도 간세포암종 치료 시 예방적 항바이러스제 투여를 고려한다 (B1).
3. 과거 B형간염 병력이 있는 HBsAg 음성인 환자에서 경동맥 항암화학색전술 및 체외 방사선 치료를 포함한 간세포암종 치료 시 B형간염의 재활성화 여부를 주의깊게 모니터링한다 (B2).

## 신기능 이상 또는 골대사 질환자

초치료 혹은 약제 내성 만성 B형간염 치료에 흔히 사용되는 아데포비어나 테노포비어DF를 장기간 투여시 신기능 저하 및 골밀도 감소가 유발될 수 있으며, 급만성 신부전, 저인산혈증, Fanconi 증후군 발생 등의 부작용이 보고되어,<sup>320-323</sup> 기저에 신기능 이상 또는 골대사 질환의 위험인자가 있는 경우 또는 치료 중 악화를 보이는 경우 이를 고려한 치료 방침의 변화가 필요하다.

### 1) 치료 전 신기능 이상 또는 골대사 질환 및 위험요인이 있는 환자

만성 신장 질환 환자는 B형간염 바이러스 감염에 노출되는 빈도가 상대적으로 높은 것으로 알려져 있다.<sup>324</sup> 최근 혈액제제에 대한 철저한 검사와 전반적인 감염 관리 수준의 향상으로 유병률은 전반적으로 감소 추세이며, 우리나라는 약 4-7% 안팎의 HBsAg 양성률이 보고되었다.<sup>325-329</sup> 만성 신장 질환 환자에서는 경구용 항바이러스제 치료 시 신기능에 따라 용량을 조절해야 하며(Table 8), 테노포비어AF와 테노포비어DF는 각각 크레아티닌 청소율 15 mL/min, 10 mL/min 미만이면서 신대체 요법을 시행하지 않는 경우, 베시포비어는 크레아티닌 청소율 15 mL/min 미만인 경우 추천되지 않는다.

B형간염 치료약제 자체가 신기능이나 골밀도에 영향을 미칠 수 있으므로 신기능 감소나 골대사 질환 혹은 질환의 위험성이 있는 경우(장기간 스테로이드 사용자 등) 이를 고려한 적절한 약제 선택이 필요하다. 또한 골밀도 감소의 우려가 있는 테노포비어DF를 사용하고 있는 환자에서는 골밀도검사를 통한 모니터링이 필요할 수 있다. 테노포비어AF와 테노포비어DF의 대규모 3상 비교 연구에서, 96주 치료 기간 동안 신기능 이상의 위험인자(50세 이상, 고혈압, 심혈관 질환, 당뇨병, 고지혈증)가 있는 경우 테노포비어DF 치료군이 테노포

**Table 8.** Nucleos(t)ide analogues dosage adjustment for adult patients with altered creatinine clearance

Creatinine clearance (mL/min)*		Recommended dose	
Nucleoside analogues			
Lamivudine			
≥50	100 mg q 24 hours		
30-49	100 mg first dose, then 50 mg q 24 hours		
15-29	100 mg first dose, then 25 mg q 24 hours		
5-14	35 mg first dose, then 15 mg q 24 hours		
<5	35 mg first dose, then 10 mg q 24 hours		
Telbivudine			
≥50	600 mg q 24 hours		
30-49	600 mg q 48 hours		
<30 (not requiring dialysis)	600 mg q 72 hours		
End-stage renal disease <sup>†</sup>	600 mg q 96 hours		
Entecavir	NA naïve	Lamivudine refractory/ resistant	
≥50	0.5 mg q 24 hours	1 mg q 24 hours	
30-49	0.25 mg q 24 hours or 0.5 mg q 48 hours	0.5 mg q 24 hours or 1 mg q 48 hours	
10-29	0.15 mg q 24 hours or 0.5 mg q 72 hours	0.3 mg q 24 hours or 1 mg q 72 hours	
<10 or hemodialysis <sup>†</sup> or continuous ambulatory peritoneal dialysis	0.05 mg q 24 hours or 0.5 mg q 7 days	0.1 mg q 24 hours or 1 mg q 7 days	
Nucleotide analogues			
Adefovir			
≥50	10 mg q 24 hours		
20-49	10 mg q 48 hours		
10-19	10 mg q 72 hours		
<10	Not indicated		
Hemodialysis <sup>†</sup>	10 mg q 7 days following dialysis		
Besifovir			
≥60	150 mg q 24 hours		

Table 8. Continued

Creatinine clearance (mL/min)*	Recommended dose
30–59	150 mg q 48 hours
15–29	150 mg q 96 hours
<15	Not indicated
Tenofovir disoproxil fumarate	
≥50	300 mg q 24 hours
30–49	300 mg q 48 hours
10–29	300 mg q 72–96 hours
<10 with dialysis†	300 mg q 7 days or after a total of approximately 12 hours of dialysis
<10 without dialysis	Not indicated
Tenofovir alafenamide fumarate	
≥15	25 mg q 24 hours
<15 with dialysis§	25 mg q 24 hours
<15 without dialysis	Not indicated

NA, nucleos(t)ide analogue.

\*Calculated using ideal (lean) body weight.

†Administer after hemodialysis.

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

§Evidence is insufficient.

비어AF 치료군보다 신기능이 더 악화되었다(기저치 대비 사구체여과율 중앙값 변화, 각각 -5.0 mL/min와 -0.3 mL/min).<sup>330–332</sup> 뿐만 아니라 골다공증의 위험인자(여성, 50세 이상, 아시아인 인종, 기저 사구체여과율 <90 mL/min)가 있는 경우 테노포비어DF 치료군이 테노포비어AF 치료군보다 기저 대비 96주 치료 이후 골밀도가 더 악화되었다(각각 -3.29%와 1.23%).<sup>330–332</sup> 따라서 신기능 저하에 대한 위험인자인 기저 사구체여과율 <60 mL/min, 단백뇨, 알부민뇨(소변 알부민: 크레아티닌 비 >30 mg/g), 저인산혈증(<2.5 mg/dL), 조절되

지 않는 당뇨나 고혈압이 있는 경우는 테노포비어DF의 사용을 피하는 것이 바람직하다. 또한 골감소증이나 골다공증이 있는 경우, 장기적으로 스테로이드 약제를 사용해야 하는 경우, 그 외 골밀도를 감소시킬 만한 약제를 사용하는 경우에도 이를 고려하여 테노포비어DF보다는 골대사에 영향이 적은 항바이러스 약제를 선택하는 것이 적절하다(Figure 5).<sup>151</sup>

신기능 및 골대사에 영향이 적은 약제로 테노포비어AF 외에 엔테카비어와 베시포비어가 있다. 엔테카비어의 경우 테노포비어DF보다 신기능에 미치는 영향이 적은 것으로 알려져 있으며, 최근 사용 가능하게 된 베시포비어도 임상 연구에서 신장 기능 저하와 골밀도 감소의 안전성에 대한 평가가 시행되었다. 국내 환자 대상으로 베시포비어와 테노포비어DF를 비교한 다기관 무작위 3상 연구에서 48주 치료 기간 동안 베시포비어 사용군에서 기저치 대비 사구체여과율 중앙값은 -0.5 mL/min인 반면 테노포비어DF 사용군에서는 -7.8 mL/min를 보여주었다. 골밀도 변화의 경우 베시포비어 사용군에서 척추와 엉덩이뼈는 0.33%와 0.04% 감소를 보여준 반면 테노포비어DF를 사용한 경우 각각 0.85%와 1.29%의 감소를 보여주었다.<sup>333</sup> 따라서 베시포비어는 신기능이나 혈중 인산치에 미치는 영향이 엔테카비어와 유사한 정도로 적은 것으로 판단된다. 단, 베시포비어는 크레아티닌 청소율 15 mL/min 미만인 경우의 임상 자료는 부족하여 현재로서는 추천되지 않는다.

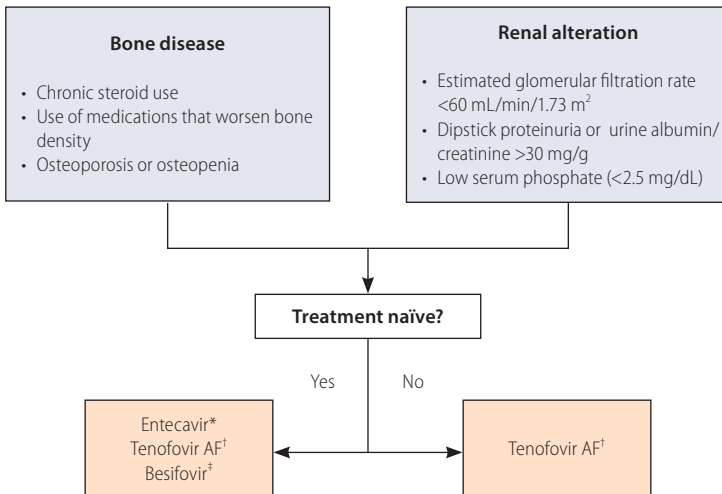
## 2) 경구용 항바이러스제 치료 중 신기능 또는 골밀도 저하 환자

경구용 항바이러스제 치료 중 신기능 저하나 골밀도 저하가 발생하면 유발 인자를 찾아 교정해 주고 이에 따른 항바이러스제 용량 조절을 하거나(Table 8), 약제 변경 필요성 여부에 대한 검토가 필요하다(Figure 5).

테노포비어AF와 테노포비어DF의 3상 비교 연구에서, 두 약제를 각각 96주

치료한 이후 일부 환자는 96주, 나머지 환자는 144주부터 테노포비어AF로 전환하여 총 240주까지 비교하였다. 테노포비어DF를 96주간 사용 후 테노포비어AF로 전환하였을 경우에서, 테노포비어DF로 144주까지 지속한 경우와 비교하였을 때(기저치 대비 평균 사구체여과율: 4.2 mL/min vs. -0.9 mL/min) 144주 시점에 신기능의 호전을 보였다. 척추와 엉덩이뼈 골밀도검사도 마찬가지로 96주 치료 동안 테노포비어DF군에서 테노포비어AF군에 비하여 더 많이 감소하였지만, 96주 혹은 144주에 테노포비어AF로 전환하여 치료한 뒤 240주까지 관찰시 감소된 골밀도는 호전되어 처음부터 테노포비어AF로 치료한 군과 유의한 차이를 보이지 않았다.<sup>334</sup>

또 다른 임상 비교 연구를 보면 48주 이상 테노포비어DF를 사용한 환자에서 테노포비어AF로 변경하거나 테노포비어DF로 유지하는 무작위 비교 연구



**Figure 5.** Indications for selecting entecavir, tenofovir alafenamide fumarate or besifovir over tenofovir disoproxil fumarate. AF, alafenamide fumarate. \*Dose was adjusted if creatinine clearance <50 mL/min, refer to Table 8. †Not indicated if creatinine clearance <15 mL/min without dialysis. ‡Not indicated if creatinine clearance <15 mL/min.

에서, 테노포비어AF를 변경하여 48주 치료하였을 때 신기능 개선(기저치 대비 사구체여과율 변화, 각각 0.94 mL/min와 -2.74 mL/min) 및 골밀도 개선(기저치 대비 골밀도 0.66%와 -0.51%, 1.74%와 -0.11%)을 보여주었다.<sup>335</sup> 뿐만 아니라 다약제 내성 만성 B형간염으로 테노포비어DF를 사용한 환자를 대상으로 한 국내 다기관 무작위 임상 비교 연구에서도 48주 치료 기간 동안 테노포비어AF로 변경한 군이 테노포비어DF 유지군보다 신기능과 골밀도의 개선을 보여주었다(기저치 대비 사구체여과율 중앙값 변화, 각각 7.3%와 1.9%; 기저 골밀도 변화 각각 1.8%와 0.2%).<sup>336</sup> 따라서 테노포비어DF 치료 중 발생한 신기능 저하 및 골밀도 감소는 테노포비어AF 전환으로 호전될 수 있을 것으로 판단된다.

베시포비어와 테노포비어DF를 비교한 3상 연장 연구에서는 테노포비어DF로 48주 치료 기간 동안 사구체여과율 변화는 -7.8 mL/min였지만 베시포비어로 교체한 뒤 추가 144주 치료하였을 때 사구체여과율 변화는 0 mL/min로 기저치 수준으로 회복되었다. 척추, 엉덩이뼈 골밀도 변화에 있어서도 테노포비어DF 투약군에서 치료 48주째 각각 -1.12%, -0.62% 변화를 보였으나, 베시포비어로 변경 후 추가 48주 치료하였을 때 척추, 엉덩이뼈 골밀도 변화는 기저치 수준으로 호전을 보여 기존 베시포비어 치료군과 유의한 차이가 없었다. 이러한 베시포비어 변경 후 골밀도 호전은 추가 144주 치료 후에도 유지되었다.<sup>337,338</sup> 따라서 만성 B형간염 치료 중 약제와 관련하여 신기능 저하 및 골대사 질환이 발생하거나 위험성이 있는 경우 적절한 약제의 변경은 약제의 부작용을 극복할 수 있는 방안이 될 수 있다(Figure 5).



## 권고사항

1. 신기능 감소나 골대사 질환이 있거나 질환의 위험이 있는 경우 초치료 경우용 항바이러스제를 결정할 때 테노포비어DF보다는 엔테카비어, 테노포비어AF, 베시포비어가 우선 추천된다 (A1).
2. 테노포비어DF를 복용하고 있는 환자에서 신기능 감소나 골밀도의 감소를 보이거나 위험성이 있는 경우 치료 기왕력에 따라 테노포비어AF, 베시포비어 또는 엔테카비어로 전환할 수 있다 (A1).
3. 모든 약제는 크레아티닌 청소율에 따른 적절한 용량 조절을 해야 한다 (A1).

## 면역 억제제 또는 항암화학요법 치료 환자

만성 B형간염의 경과와 바이러스와 숙주 면역능 사이의 상호작용에 의하여 결정되므로 면역 억제 치료 혹은 항암화학요법 등에 의하여 면역능이 저해될 경우 재활성화(reactivation)의 위험이 증가한다.<sup>339</sup>

## 1) 만성 B형간염의 재활성화

B형간염의 재활성화는 일반적으로 만성 B형간염 비활동기 혹은 과거 감염 후 회복된 상태의 환자에서 활동성의 괴사염증성 질환이 다시 나타나는 것을 의미하고, HBsAg 양성인 경우의 만성 B형간염의 악화(exacerbation of chronic HBV infection)와 HBsAg 음성이면서 anti-HBc 양성인 경우인 과거 B형간염의 재발(relapse of past HBV infection) 두 가지 상황으로 나눌 수 있다.<sup>340</sup> 후자의 경우 ‘잠복감염(occult HBV infection)’의 상태로 있다가 면역 억제에 의하여 바이러스 증식이 재개되면서 HBsAg이 다시 검출되는 재양전(reverse seroconversion 또는 seroreversion)이 초래될 수 있다.<sup>341-343</sup> 만성 B형간염의 악화는 HBsAg 양성이면서 혈청 HBV DNA가 기저치에 비하

여 100배 이상 증가하는 경우로 정의하고, 과거 B형간염의 재발은 HBsAg 음성에서 양성으로 나타나거나 혈청 HBV DNA가 불검출에서 100 IU/mL 이상으로 검출되는 경우로 정의한다. B형간염 재활성화로 인한 간염에서 혈청 ALT 수치는 기저 수치 3배 이상이면서 100 IU/L 이상으로 증가하는 경우로 정의한다.<sup>344,345</sup>

재활성화의 빈도는 다양하게 보고되었으나, 항암 치료를 받고 있는 B형간염 바이러스 보유자에서 대체로 20-50% 정도로 알려져 있고 진단을 위해 항암화학요법과 관련한 간손상, 종양의 간 전이, 다른 바이러스에 의한 간염 등을 배제해야 한다. 많은 경우 무증상이지만 간혹 황달을 동반하거나, 비대상성 간질 환 혹은 사망 등 다양한 경과를 취한다.<sup>343,346-348</sup> 전형적인 재활성화는 면역 억제 치료나 항암화학요법 중 혈청 HBV DNA 검출에 이어 면역 억제 중단 후 혈청 ALT 상승이 나타난다. 특히 항암화학요법 중 재활성화가 발생할 경우 항암제 감량이나 중단을 초래할 수 있어 항암 치료 성패에 악영향을 끼칠 수 있다.<sup>349-351</sup> B형간염의 재활성화를 예측할 수 있는 임상적 인자로는 바이러스인자로서 치료 전 혈청 HBV DNA, HBeAg 양성, 간세포내 cccDNA, precore/basal core promoter 변이 등이 있으며, 숙주 인자로서 악성 종양의 종류, 남성, 젊은 연령, 높은 수치의 혈청 ALT 등이 있고, 치료적 인자로서 면역 억제제 혹은 항암화학요법제의 종류 및 강도, 조혈모세포이식 및 장기 이식 등이 있다.<sup>352</sup> B형간염 재활성의 위험도와 관련하여 항암화학요법제의 종류 및 강도는 다음의 표에서와 같이 고위험군(재활성화 위험도 10% 이상), 중간위험군(재활성화 위험도 1-10%) 혹은 저위험군(재활성화 위험도 1% 미만)으로 분류될 수 있다(Table 9).<sup>316,353,354</sup>

Table 9. Risk of hepatitis B reactivation associated with immune-related therapies

Risk of reactivation	Immune-related therapies
HBsAg-positive	
High risk ( $\geq 10\%$ )	B-cell depleting agents (rituximab, ofatumumab, natalizumab, alemtuzumab, ibritumomab and obinutuzumab) A human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting CD38-expressing cells (daratumumab)* High-dose corticosteroids (prednisone $\geq 20$ mg/day, $\geq 4$ -week) Anthracycline derivatives (doxorubicin, daunorubicin and epirubicin) More potent TNF $\alpha$ inhibitors (infliximab, adalimumab, certolizumab and golimumab) Local therapy for HCC (TACE) Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cell therapy*
Moderate risk (1–10%)	Cytotoxic systemic chemotherapies other than anthracycline derivatives Moderate-dose corticosteroids (prednisone 10–20 mg/day, $\geq 4$ -week) Less potent TNF- $\alpha$ inhibitors (etanercept) Cytokine-based therapies (abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, vedolizumab, secukinumab*, tofacitinib* baricitinib* and guselkumab*) Immunophilin inhibitors (cyclosporine) mTOR inhibitors (everolimus*, temsirolimus*) Tyrosine-kinase inhibitors (osimertinib, imatinib, nilotinib, gefitinib, dasatinib*, erlotinib, afatinib, ibrutinib*, idelalisib*, palbociclib* and ribociclib*) Proteasome inhibitors (bortezomib) Histone deacetylase inhibitors Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs) (pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab)
Low risk ( $<1\%$ )	Antimetabolites, azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate, mycophenolate mofetil, leflunomide, hydroxychloroquine, hydroxyurea*, immunomodulatory drugs (thalidomide, lenalidomide and pomalidomide)* Low-dose corticosteroids (prednisone $<10$ mg/day) Intra-articular steroid injections (extremely low risk)
HBsAg-negative/anti-HBc-positive	
High risk ( $\geq 10\%$ )	B-cell depleting agents (rituximab, ofatumumab, natalizumab, alemtuzumab, ibritumomab and obinutuzumab)

Table 9. Continued

Risk of reactivation	Immune-related therapies
Moderate risk (1-10%)	High-dose corticosteroids (prednisone $\geq 20$ mg/day, $\geq 4$ -week)
	Anthracycline derivatives (doxorubicin, daunorubicin and epirubicin)
	More potent TNF $\alpha$ inhibitors (infliximab, adalimumab, certolizumab and golimumab)
	Cytotoxic systemic chemotherapies other than anthracycline derivatives
	Cytokine-based therapies (abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, vedolizumab, secukinumab*, tofacitinib* baricitinib* and guselkumab*)
	Immunophilin inhibitors (cyclosporine)
	mTOR inhibitors (everolimus*, temsirolimus*)
	Tyrosine-kinase inhibitors (osimertinib, imatinib, nilotinib, gefitinib, dasatinib*, erlotinib, afatinib, ibrutinib*, idelalisib*, palbociclib* and ribociclib*)
	Proteasome inhibitors (bortezomib)
	A human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting CD38-expressing cells (daratumumab)*
	Histone deacetylase inhibitors
Low risk (<1%)	Moderate-dose (prednisone 10-20 mg/day), low-dose (prednisone <10 mg/day) corticosteroids
	Antimetabolites, azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate, mycophenolate mofetil, leflunomide, hydroxychloroquine, hydroxyurea*, immunomodulatory drugs (thalidomide, lenalidomide and pomalidomide)*
	ICIs (pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab)
	CAR T cell therapy*

Note: Modified from Lomba and Liang.<sup>316</sup>

Abbreviations: HBsAg, hepatitis B surface antigen; TNF $\alpha$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ ; HCC, hepatocellular carcinoma; TACE, transarterial chemoembolization; mTOR, mammalian target of rapamycin; HBc, hepatitis B core.

\*For some immune-related therapies, the evidence for risk of HBV reactivation is insufficient.

## 2) 림프종 및 기타 혈액암 항암 치료 시 B형간염의 재활성화

림프종 항암 치료 시 B형간염 재활성화가 24-67%까지 흔히 발생하는 것으로 보고되고 있는데, 이는 림프종에서 사용되는 항암요법제가 골수 억제 작용

을 일으킬 만큼 강력할 뿐 아니라 림프종 환자들이 정상인에 비하여 HBsAg 보유율이 더 높다는 점과 관련이 있을 것으로 보인다.<sup>347,355-357</sup> 림프종의 치료에서 스테로이드 제제와 함께 흔히 병용 투여되는 rituximab은 재활성화의 위험을 한층 높이는 것으로 알려지고 있다.<sup>358,359</sup> Rituximab 치료는 HBsAg 양성이거나 HBsAg 음성/anti-HBc 양성인 비호지킨스 림프종 환자에서 B형 간염의 재활성화의 위험성을 높이며(relative risk [RR], 2.14; 95% 신뢰구간, 1.42-3.22) 특히, HBsAg 음성/anti-HBc 양성 환자에서도 rituximab을 사용하는 경우 사용하지 않는 경우에 비하여 재활성화의 상대적 위험도가 높았다(RR, 5.52).<sup>360</sup> Rituximab 치료를 받은 림프종 환자들에 대한 후향 관찰 연구에서 B형간염 재활성화는 HBsAg 양성 환자에서 27.8%였으며 예방적 항바이러스 치료를 받은 군에서 더 낮았으나(22.9% [32/140] vs. 59.1% [13/22];  $P < 0.001$ ), 예방적 항바이러스 치료에도 불구하고 20% 이상 재활성화가 되었다. HBsAg 음성/anti-HBc 양성인 환자에서는 B형간염 재활성화는 한 후향 연구에서는 2.4%로 낮았지만,<sup>361</sup> 최근 메타분석에 따르면 전향 연구에서는 17%로, 후향 연구에서는 7%로 나타났다.<sup>362</sup> 또한 HBsAg 음성/anti-HBc 양성이면서 rituximab-CHOP (R-CHOP) 항암 치료를 받은 림프종 환자들에 대한 전향적 관찰 연구에서 B형간염 재활성화뿐만 아니라 그에 따른 간염 악화가 흔히 발생하였다(10.4 및 6.4 per 100 person-year). 이 연구에서 HBsAg 및 혈청 HBV DNA의 주기적인 모니터링과 B형간염 재활성화 시 즉각적인 항바이러스 치료로 대부분 대처 가능하였으나, 간염이 악화된 경우가 있으며, 특히 HBsAg이 재출현하는 경우가 B형간염 관련 간손상의 가장 중요한 지표였다(100% vs. 28%).<sup>363</sup> Rituximab 치료 시에 예방적 항바이러스 치료를 하였던 군과 하지 않았던 군에서 B형간염의 재활성화는 의미있는 차이가 있었다(13.3% vs. 60%).<sup>364</sup> 또한, 항암 치료(R-CHOP)를 받기 전에 B형간염에 대

한 선별검사를 고위험군에 국한하지 않고 전체적으로 시행하는 것이 B형간염의 재활성화 위험도를 10배까지 줄이며 경제적 및 생존을 이득이 있었다.<sup>365</sup> 항바이러스제는 라미부딘이 가장 많이 사용되었고, 엔테카비어 사용군에서 라미부딘 사용군보다 의미 있게 B형간염 재활성화율이 낮았다(6.3% vs. 39.3%;  $P<0.05$ ). 최근에 시행된 무작위 전향 대조군 연구에서 rituximab 치료 시 예방적 테노포비어DF를 투여한 군에서는 B형간염 재활성화가 0%였으나 예방적 치료를 하지 않았던 군에서는 10.7% ( $P=0.091$ )로 보고하였다.<sup>366</sup>

그 외 혈액암 등에서 조혈모세포이식 전 고강도의 항암 치료를 받는 경우에도 재활성화의 위험이 높다.<sup>366,367</sup> 특히 조혈모세포이식 전 고강도의 항암 치료를 앞두고 있는 환자는 HBsAg 양성인 경우나 HBsAg 음성/anti-HBc 양성인 경우 모두 유전자 장벽이 높은 항바이러스제 치료를 시행하는 것이 권고된다.<sup>368</sup> 혈액 질환에서 면역 억제 치료나 항암 치료 시에 B형간염의 증기가 있는 환자에서 라미부딘과 엔테카비어로 예방적 치료를 하였을 때 B형간염의 재활성화를 유의하게 낮출 수 있다.<sup>369,370</sup> 한편, 최근 한 국내 연구에 따르면 다발성 골수종으로 daratumumab (anti-CD38) 치료를 시행한 93명의 HBsAg 음성 환자들을 분석하였을 때, B형간염 재활성화가 6명의 환자에서 발생하였으며(6.5%, 6/93) HBsAg 음성/anti-HBc 양성인 환자만을 분석하였을 때에는 12.5% (3/24)로 더욱 높은 위험도를 보였다. 또한 B형간염 재활성화가 발생한 모든 환자에서 항바이러스 약제 치료 후 5명은 호전되었으나 한 명은 간부전이 발생하여 사망하였기에 주의가 필요하다.<sup>371</sup>

### 3) 고형암 항암 치료 시 B형간염의 재활성화

고형암에서의 재활성화는 14-21% 정도로 알려져 있지만, 유방암에서는 41-70%의 높은 빈도를 보이는데, 이는 유방암 치료 약제들이 고용량으로 사

용되며, anthracycline 계열 항암제와 스테로이드의 사용과 관련이 있을 것으로 생각된다.<sup>351,372,373</sup> 스테로이드 제제는 면역 억제뿐 아니라 직접적으로 HBV의 증식을 촉진하여 재활성화 위험을 높이는 것으로 알려져 있다. 유방암뿐만 아니라, 면역 항암제를 1차 치료제로 사용하는 폐암 등 대부분의 고형암에서 예방적 항바이러스제를 사용하면 항암 치료 중 B형간염 재활성화와 항암 치료 중단율을 유의하게 낮추는 것으로 보고하였다.<sup>374,375</sup>

#### 4) 염증성 장질환이나 류마티스 질환 등 면역 관련 치료 시 B형간염의 재활성화

염증성 장질환이나 류마티스 질환에서 사용되는 TNF 억제제(infliximab, etanercept, adalimumab 등) 약제의 사용 시에도 B형간염 재활성화의 가능성이 보고된다.<sup>375-380</sup> 염증성 장질환의 치료에 사용되는 TNF 억제제의 경우 B형간염의 재활성화는 HBsAg 양성 환자에서 22.5-39%, HBsAg 음성/anti-HBc 양성인 경우 5%에서 발생한다고 보고하였다.<sup>381</sup> 류마티스 질환의 치료에 사용되는 TNF 억제제 및 disease-modifying antirheumatic drug (DMARD)의 경우 B형간염의 재활성화는 HBsAg 양성 환자에서 12.3% 발생하였다고 보고하였다.<sup>382</sup> 다른 연구에서는 HBsAg 양성 환자에서는 39%, anti-HBc만 양성인 경우는 5%에서 발생하였으며, 예방적 항바이러스 치료를 한 경우 유의하게 재활성화율이 낮았음을 보고한 바 있다(23% vs. 62%,  $P=0.003$ ).<sup>383</sup> 류마티스 질환으로 치료받은 환자들을 대상으로 한 메타분석에서는 B형간염 재활성화가 HBsAg 양성 환자에서 14.6%에서 발생하였고, 예방적 항바이러스 치료를 한 경우 9.0%로 낮아졌다.<sup>384</sup> 그러나 TNF 억제제 치료군에서는 재활성화율이 낮아지는 경향을 보였으나(4.4% vs. 15.6%,  $P=0.05$ ), DMARD 치료군에서는 유의한 차이가 관찰되지 않았다(27.1% vs. 22.4%).<sup>384</sup> 메타분석에 포함된 연구들의 이질성이 유의하게 높은 결과가 반영된 것으로

생각되어 추후 더 많은 연구가 필요하다. 같은 연구에서 anti-HBc만 양성인 경우는 B형간염 재활성화가 1.6%에서 발생하였다.<sup>384</sup>

## 5) 면역 항암제 치료 시 B형간염의 급성 악화

최근 anti-PD-1 (nivolumab)이나 anti-CTLA4 (ipilimumab)과 같은 면역관문 억제제(immune checkpoint inhibitor)가 간암을 포함한 여러 암종에서 사용되고 있다. 최근 다수의 고형암 및 일부 림프종 환자를 대상으로 수행된 후향 연구에 따르면, 면역관문 억제제 항암 치료를 받은 전체 환자의 0.14% (5/3,465), HBsAg 양성 환자의 1.0% (5/511), HBsAg 음성 환자의 0% (0/2,954)에서 B형간염 재활성화가 관찰되었다. 예방적 항바이러스 약제 투여군에서는 0.4% (2/464), 비투여군에서는 6.4% (3/47)의 B형간염 재활성화가 관찰되었다.<sup>317</sup> 면역관문 억제제 항암 치료에서 B형간염 재활성화는 드물지만 HBsAg 양성 환자에서는 예방적 항바이러스 치료를 고려할 수 있다. 다양한 면역관문 억제제 중 pembrolizumab이 B형간염 재활성화와 유의한 상관관계를 보임이 보고되었다.<sup>385</sup> CAR-T 세포로 치료받은 89명의 혈액암 환자를 분석한 후향 연구에서 HBsAg 양성인 19명의 환자 전원이 예방적으로 엔테카비어를 복용하였고 1명(5.3%)에서 HBV 재활성화가 발생하였다. 그러나 HBsAg 음성, anti-HBc 양성인 환자들은 37명 중 2명에서만 예방적으로 엔테카비어를 복용하였음에도 불구하고 HBV 재활성화는 관찰되지 않았으며, HBsAg 음성, anti-HBc 음성인 환자들은 33명 중 아무도 예방적 항바이러스제를 투여받지 않았으나 HBV 재활성화는 전혀 발생하지 않았다. 따라서 CAR-T 세포는 HBsAg 양성인 환자에서는 중간위험군 이상의 위험도를 보일 것으로 예측되어 예방적 항바이러스제 복용이 필요할 것으로 판단된다.<sup>386</sup> 이러한 치료제와 관련하여 B형간염 급성 악화의 가능성에 대한 우려가 있으나



아직은 증거 자료가 충분하지 않은 상태로 향후 예방적 항바이러스 치료 고려에 대한 논의가 필요하다.

## 6) 예방적 항바이러스 치료의 시작 및 종료 시점

일단 B형간염 재활성화가 발생할 경우 간부전 및 사망의 위험까지도 있으므로 예방이 무엇보다 중요하고, 이를 위하여 면역 억제 혹은 항암화학요법 전 HBsAg 및 anti-HBc의 선별조사가 필요하다. 과거 HBV 감염의 증거가 없는 경우(HBsAg 음성, anti-HBc 음성)는 HBV 예방접종을 고려할 수 있다. HBsAg 양성인 경우, 혈청 HBV DNA에 관계없이 예방적 항바이러스제를 투여하는 것이 권장되며, 혈청 HBV DNA가 상승하기를 기다려 투여하는 것이 아니라 면역 억제 혹은 항암 치료의 시작과 함께 또는 항암 치료 시작 7일 전 투여를 시작하는 것이 더 효과적임이 보고되었다.<sup>377,387-389</sup> 예방적 항바이러스 치료의 종료 시점은 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 DNA가 높은 경우( $\geq 2,000$  IU/mL) 그 위험이 증대됨이 보고된 바 있었다.<sup>390</sup> 그러므로 바이러스 상태가 활동성일 때는 예방적 항바이러스제 투여 기간을 만성 B형간염의 치료 종료 지침에 따르는 것이 약제 중단 이후 바이러스 재증식을 막는 방법일 수 있다. 그러나 치료 전 혈청 HBV DNA와 무관하게 항암 치료 종료 후 6개월 이상 경과한 후에도 재활성화가 보고되고 있어 주의를 요한다. 따라서 예방적 항바이러스 치료 종료 시점은 최소 항암 치료 후 6개월은 유지해야 하며 항암 화학요법의 위험도에 따라 연장을 고려해야 한다. 특히 rituximab을 포함한 항암 치료의 경우 예방적 항바이러스 치료 종료는 항암 치료 종료 후 최소 12개

월로 더 연장하여 사용할 것을 권고하고 있다.<sup>391-393</sup> 예방적 항바이러스 치료를 종료한 후에도 최소 12개월 이상 재발 여부에 대하여 면밀히 관찰할 필요가 있다.

한편, B형간염의 재활성화는 앞서 기술한 바와 같이 HBsAg이 양성인 경우뿐만 아니라 HBsAg 음성이면서 anti-HBc가 양성일 때에도 발생할 수 있어 주의를 요한다. 특히, 면역 억제 조건하에서는 anti-HBc만 양성인 환자들이 anti-HBc와 anti-HBs 모두 양성인 환자들보다 B형간염 재활성화 위험도가 높았다.<sup>316,394</sup> 따라서 HBsAg 음성이면서 anti-HBc가 양성인 환자가 rituximab을 포함한 치료를 하거나 백혈병에서 조혈모세포이식 등 고위험군에 해당될 경우에는 재활성화율은 10% 이상으로 보고되고 있어 HBV DNA 검출 여부나 HBsAg 혈청전환 여부에 상관없이 예방적 항바이러스 치료를 고려하는 것이 필요하다. 한편, 국내에서 림프종으로 rituximab을 포함한 항암 치료를 받은 HBsAg 음성, HBcAb 양성인 환자를 대상으로 anti-HBs 역가와 B형간염 재활성화의 위험도를 분석한 연구에서는 anti-HBs 역가가 높은(>100 IU/mL) 경우 B형간염 재활성화 위험도가 낮았다. 이러한 경우 일부의 환자에서는 HBV DNA 등을 면밀히 관찰하면서 B형간염이 재활성화된 시점에 즉각적으로 항바이러스 치료를 시작하는 전략을 시도해 볼 수도 있다.<sup>395</sup> 항암화학요법의 중간위험군이나 저위험군의 경우에는 HBsAg과 HBV DNA를 항암 치료 중 혹은 치료 종료 후 주기적(1-3개월 간격)으로 모니터링하여 재활성화 시 치료를 시작한다.<sup>316</sup>

## 7) 치료 약제

예방적 항바이러스 치료제로는 라미부딘이 가장 널리 연구된 약제로서 홍콩과 대만 등지에서 림프종 환자를 대상으로 시행된 무작위 대조 연구에서 재활

성화, 간부전, 사망 등을 유의하게 줄일 수 있음이 잘 알려져 있다.<sup>356,367,387,396</sup> 그러나 라미부딘은 예방적 치료 시에도 내성이 보고되고 있어 투여 기간이 길 것으로 예상되는 경우 내성률을 감안하여 내성 장벽이 높은 치료 약제를 선택할 필요가 있다.<sup>356</sup> 림프종 환자를 대상으로 한 후향 연구에서 엔테카비어 투약군이 라미부딘 투약군에 비하여 HBV 재활성화로 인한 간염과 항암 치료 중단(chemotherapy disruption) 등의 빈도가 유의하게 낮았음을 보고한 바 있었다.<sup>397</sup> 림프종으로 R-CHOP 항암 치료를 시행한 121명의 환자를 대상으로 엔테카비어 투약군(n=61)과 라미부딘 투약군(n=60)으로 나누어 비교한 무작위 대조 연구에서 B형간염의 재활성화(4% vs. 18%,  $P=0.001$ )뿐만 아니라 B형간염 악화로 인한 항암 치료 중단율(1% vs. 11%,  $P=0.002$ ) 면에서 엔테카비어 투약군의 성적이 좋았다.<sup>398</sup> 메타분석에서도 엔테카비어 치료군이 라미부딘 치료군에 비하여 B형간염 재활성화를 효과적으로 예방하는 것으로 확인되었다.<sup>399</sup> 국내에서 고형암과 림프종 등으로 항암 치료를 받은 만성 B형간염 환자 419명을 후향적으로 비교 분석한 연구에서는 B형간염 재활성화와 관련된 위험인자로서 HBeAg 양성, 혈청 HBV DNA, 암의 종류 등을 확인하여 이를 바탕으로 위험도를 미리 평가하는 척도를 개발하기도 하였는데 이 연구에서도 고위험군에서 엔테카비어가 라미부딘이나 텔비부딘에 비하여 예방효과가 좋음을 확인하였다.<sup>400</sup> 그러나 대부분의 예방적 치료에 관한 연구는 림프종 환자를 대상으로 시행되었으므로 여러 고형암을 포함하여 암종별, 항암 치료 약제별로 적절한 항바이러스제 및 치료 기간 등에 관한 전향 연구가 필요하며, 효능(potency), 일차 치료 실패율, 내성률 등을 감안할 때 엔테카비어나 테노포비어 등이 상대적으로 안전한 선택일 것으로 예측된다. 고형암과 림프종 또는 류마티스 질환 등으로 항암 치료 또는 면역 억제제 치료를 받은 환자를 대상으로 한 후향 연구에서 엔테카비어군(n=66)에 비하여 테노포비어AF군(n=11)은

유사한 HBV DNA 감소 효과( $-2.83 \pm 1.45 \log \text{ IU/mL}$  vs.  $-3.05 \pm 2.47 \log \text{ IU/mL}$ ;  $P=0.857$ ) 및 유사한 HBV 불검출률(78.8 vs. 90.9%;  $P=0.681$ )을 보였으며, 신기능의 저하 측면에서도 유의한 차이가 없었다( $-0.62 \pm 11.2 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  vs.  $-3.67 \pm 13.2 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ;  $P=0.291$ ).<sup>401</sup> 따라서 테노포비어 AF도 예방 효과가 좋고 안전한 약제로 고려될 수 있다. 베시포비어는 향후 데이터가 필요하다. 하지만 약제의 특성을 고려할 때, 특히 신기능 감소나 골다사 질환이 있거나 질환의 위험이 있는 경우 예방적 항바이러스 치료제로 엔테카비어, 테노포비어AF 또는 베시포비어가 상대적으로 안전한 선택일 것으로 예측된다.

#### 권고사항

1. HBV 감염 여부가 확인되지 않은 경우 면역 억제/항암화학요법 시작 전 HBsAg 및 anti-HBc를 검사하고, 둘 중 하나 이상 양성인 경우 혈청 HBV DNA를 검사한다 (A1).
2. HBsAg 양성이거나 HBV DNA가 검출되는 경우 면역 억제/항암화학요법 시행과 함께 혹은 시행 전에 예방적 항바이러스 치료를 시작한다 (A1). 항바이러스제는 혈청 HBV DNA, 면역 억제/항암화학요법의 강도 및 기간, 신기능 감소나 골다사 질환 등을 종합적으로 고려하여 엔테카비어, 테노포비어(AF 또는 DF)를 우선적으로 선택하고 (B1), 베시포비어도 고려할 수 있다 (C1).
3. HBsAg 음성 및 HBV DNA 불검출이고 anti-HBc가 양성인 경우 고위험군에서는 면역 억제/항암화학요법 치료 중에 혈청 HBsAg과 HBV DNA를 모니터링하며, HBV 재활성화가 발생할 경우 항바이러스 치료를 시행한다 (A1). 특히, rituximab을 포함한 B-cell depleting agents를 사용하는 경우에는 약제 투여와 동시에 항바이러스 치료를 시작한다 (B1).
4. 예방적 항바이러스제 종료는 면역 억제/항암화학요법 종료 후 최소 6개월간 지속하고 rituximab을 포함한 B-cell depleting agents를 사용하는 경우 치료 종료 후 최소 12개월 이상 사용한다 (B1).
5. 예방적 항바이러스 치료 중 및 치료 후 혈청 HBV DNA를 정기적으로 모니터링한다 (A1).

## 조혈모세포이식

혈액암으로 조혈모세포이식이 필요한 만성 B형간염 환자들은 동반된 혈액 질환과 더불어 고용량의 화학요법으로 인하여 장기간 면역 억제 상태에 놓이게 되며 이는 B형간염 재활성화의 위험을 높이며 불량한 예후를 초래한다.<sup>402,403</sup> 따라서 모든 조혈모세포이식 수혜자들은 이식 전 HBsAg, anti-HBc, anti-HBs 검사를 시행하여야 한다. HBsAg 양성/anti-HBc 양성 또는 HBsAg 음성/anti-HBc 양성인 환자들은 anti-HBs 여부에 관계없이 HBV DNA 정량검사를 시행한다. 모든 혈액암 환자는 HBV 음성인 경우 B형간염 예방접종을 시행하고 anti-HBs 역가를 추적 관찰한다. 동종 및 자가 조혈모세포이식을 받은 HBsAg 양성 수혜자에 대한 소규모 후향 연구들에서 6-12개월간 예방적 라미부딘 치료는 B형간염 재활성화 빈도를 유의하게 감소시켰다(5-10% vs. 45-50%).<sup>367,404</sup> 예방적 엔테카비어 치료에 대한 연구들이 보고되었는데 HBsAg 양성 동종 조혈모세포이식 수혜자에서 면역 억제 치료 종결 후 6개월까지 예방적 항바이러스 치료를 시행받은 환자들을 이식 후 24개월간 관찰한 후향 연구에서 B형간염 누적 재활성화율은 라미부딘을 투여받은 환자에서 24%, 엔테카비어를 투여받은 환자에서는 2%로 보고하였으며, 최근 메타분석에서도 B형간염 재활성화 억제에서 엔테카비어의 효용성이 입증되었다.<sup>405,406</sup>

과거 B형간염 조혈모세포이식 수혜자에서도 B형간염 재활성화가 빈번한데 62명의 HBsAg 음성, anti-HBc 양성인 동종 조혈모세포이식을 받은 수혜자를 48주간 추적한 전향 코호트 연구에서 2년 누적 재활성화율은 40.8%로 보고하였다.<sup>407</sup> 우리나라 과거 B형간염 환자들 중 조혈모세포이식 수혜자를 중앙값 78개월간 추적한 후향 연구에서는 B형간염 재활성화율을 2.6% (3/114)로 보고하였으며, 중앙값 21개월간 추적한 또 다른 후향 연구에서는 이식 후

7개월간 예방적 항바이러스 치료를 받은 96명의 환자 중 4명에서, 항바이러스제를 투약받지 않은 219명의 환자 중 8명에서 B형간염 재활성화가 발생하였다.<sup>408,409</sup> 현재까지 보고된 관찰 연구들에 의하면 HBsAg 음성, anti-HBc 양성인 동종 조혈모세포이식 수혜자의 경우 B형간염의 재활성화 5년 누적 발생률이 10.5-43.0%로 매우 빈번하므로 예방적 항바이러스제를 투여하는 것이 타당하다.<sup>410</sup> 여러 가이드라인들에서 조혈모세포이식 종료 후 6-18개월까지 예방적 항바이러스 치료를 유지하도록 다양하게 권고하고 있어 아직 통일된 기준은 없으나<sup>144,151,368,411-413</sup> 최근 연구에 따르면 조혈모세포이식 후 5-7년까지도 B형간염 재활성화가 지속적으로 보고되었다.<sup>410,414</sup> 따라서 조혈모세포이식술 종료 후 예방적 항바이러스 치료는 장기간 유지하는 것이 안전할 것으로 예측되며 향후 예방적 항바이러스 치료의 중단 시점에 대한 더 많은 연구 및 논의가 필요하다.

HBsAg 양성인 모든 고형장기 이식 및 조혈모세포이식 수혜자들은 이식과 함께 예방적 항바이러스 치료를 시행하며, 장기간의 치료가 필요하므로 엔테카비어 혹은 테노포비어DF를 우선적으로 선택한다. 테노포비어AF 또는 베시포비어는 향후 데이터가 필요하지만 약제의 특성을 고려할 때, 특히 신기능 감소나 골대사 질환이 있거나 질환의 위험이 있는 경우 예방적 항바이러스 치료제로 엔테카비어, 테노포비어AF 또는 베시포비어가 상대적으로 안전한 선택일 것으로 예측된다.

## 권고사항

1. 모든 조혈모세포이식 수혜자는 이식 전 HBsAg, anti-HBc, anti-HBs 검사를 시행한다 (A1).
2. HBsAg 양성/anti-HBc 양성 또는 HBsAg 음성/anti-HBc 양성인 환자는 anti-HBs 여부에 관계없이 HBV DNA 정량검사를 시행한다 (B1).
3. 모든 혈액암 환자는 HBsAg 음성, anti-HBs 음성인 경우 B형간염 예방백신을 접종하고 anti-HBs 역가를 추적 관찰할 수 있다 (C1).
4. HBsAg 양성 또는 HBV DNA 양성인 모든 조혈모세포이식 수혜자는 이식과 함께 예방적 항바이러스 치료를 시행한다 (A1). 장기간의 치료가 필요하므로 항바이러스제는 혈청 HBV DNA, 면역 억제제 강도 및 기간, 신기능 감소나 골다사 질환 등을 종합적으로 고려하여 엔테카비어, 테노포비어(AF 또는 DF)를 우선적으로 선택하고 (B1), 베시포비어도 고려할 수 있다 (C1).
5. HBsAg 음성 및 HBV DNA 불검출이고 anti-HBc가 양성인 조혈모세포이식 수혜자는 이식과 함께 예방적 항바이러스 치료를 시작한다 (B1).
6. 예방적 항바이러스 치료는 조혈모세포이식 후 최소 12개월 이상 유지한다 (B1).

## 간이식 환자

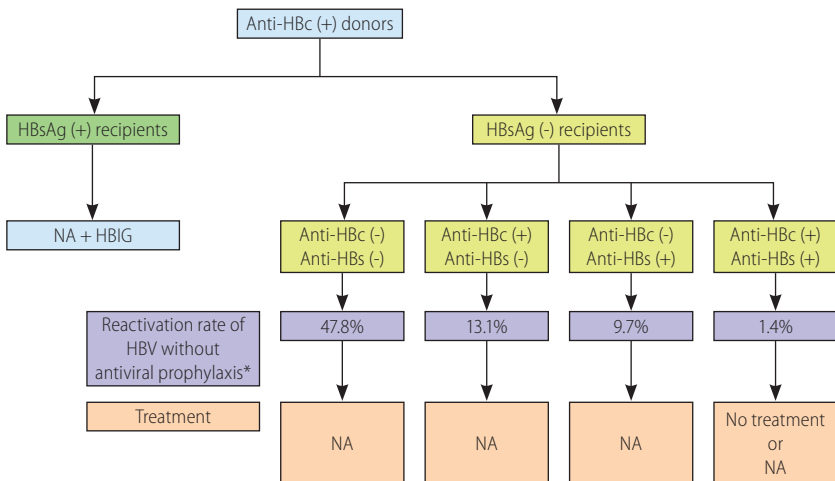
B형간염 환자가 간이식을 받게 될 경우, 이식 후 B형간염 재발 방지는 매우 중요한 문제이다. 현재의 표준 치료는 경구용 항바이러스제와 B형간염 면역글로불린을 병용하여 치료하는 것으로, 이 경우 이식 후 HBV 재감염률은 5% 미만으로 낮출 수 있다.<sup>151,415</sup> 엔테카비어, 테노포비어DF는 바이러스 억제력이 강력하고 약제 내성이 적기 때문에 추천되는 경구용 항바이러스제이다.<sup>144,416,417</sup> 최근 연구에서 간이식 후 다른 경구용 항바이러스제를 사용하다가 테노포비어AF로 변경하여 투약하였을 때, 항바이러스 효과는 우수하면서 신기능은 잘 보존되었다는 결과들이 있어, 테노포비어AF가 신기능 및 골기능 감

소가 있거나 예상되는 환자에서 간이식 후 우선적으로 선택될 수 있는 억제임을 보여주었다.<sup>416,417</sup> 이와 같이 바이러스 억제 효과가 강력한 경구용 항바이러스제가 보급되어 효과적으로 HBV DNA를 억제할 수 있게 되면서, 비용이 비싸고, 주사제라는 불편함이 있는 B형간염 면역글로불린의 사용을 줄이고자 하는 시도들이 많은 이식센터에서 연구되었다.<sup>418-425</sup> 이 연구들에서 경구용 항바이러스제는 지속 복용하면서 B형간염 면역글로불린을 이식 직후 짧은 기간(7일-1년) 사용 후 중지하였을 때, B형간염 재발률을 0-13% 정도로 낮게 보고하였다. 뿐만 아니라, 재발 위험이 낮은 환자군에서 B형간염 면역글로불린을 사용하지 않고 경구용 항바이러스제만을 복용하도록 한 연구들에서도 8년째의 HBsAg 음성률을 각각 92%, 88%로 보고하여, 항바이러스제 단독 치료도 이식 후 B형간염 재발률을 낮추는 데 효과가 있음을 보여주었다.<sup>426,427</sup> 이 연구들은 경구용 항바이러스제 단독 사용으로도 간이식 환자에서 안전하고 효과적으로 B형관련 간염 및 이식 간 소실을 예방하고, 우수한 장기 생존율을 보장할 수 있음을 보여준다. 따라서, 환자별로 이식 당시 B형간염 재발 위험도를 평가하여 B형간염 면역글로불린 사용 기간을 조절하는 것이 권유되는데, 재발의 위험도가 낮은 경우(간이식 당시 HBV DNA 음성)에는 경구용 항바이러스제는 지속 복용하면서 B형간염 면역글로불린은 짧은 기간 사용 후 중지하거나, 사용하지 않는 것도 고려할 수 있다. 반대로 B형간염의 재발 위험도가 높은 환자들(간이식 당시 HBV DNA가 양성, HDV 동시감염, 항바이러스제 복용 순응도가 좋지 않을 것으로 예상되는 환자)의 경우는 평생 또는 장기간의 B형간염 면역글로불린과 경구용 항바이러스제 병용 투여가 필요하다.<sup>428-430</sup>

HBsAg 음성/anti-HBc 양성인 공여간은 B형간염의 잠복감염을 시사하는 상태이므로 간이식 후 B형간염 재활성화를 일으킬 가능성을 고려하여, 우선적으로 HBsAg 양성인 수혜자에게 이식하는 것이 적절하다. HBsAg 음성인 환자



가 HBsAg 음성/anti-HBc 양성인 공여자로부터 간이식을 받는 경우 B형간염 발생률은 수혜자의 B형간염 바이러스에 대한 면역 상태에 따라 10-80%까지 다양하게 보고되었다.<sup>431</sup> B형간염 발생률은 수혜자가 B형간염에 대한 면역이 없는 경우(anti-HBs 음성, anti-HBc 음성) 47.8%로 가장 높고, anti-HBs와 anti-HBc가 모두 양성인 경우 1.4%로 가장 낮다.<sup>432</sup> 수혜자가 anti-HBs 음성, anti-HBc 양성인 경우는 13.1%였고, B형간염에 대한 백신을 통해 면역을 형성한 경우(anti-HBs 양성, anti-HBc 음성) 9.7%였다. Anti-HBc 양성인 공여자로부터 간이식을 받는 HBsAg 음성인 환자에서 예방적 항바이러스제 투여는 B형간염 발생률을 크게 낮추었는데, B형간염에 대한 면역이 없는 경우 (anti-HBs 음성, anti-HBc 음성) 47.8%에서 12%로, anti-HBc 양성인 경우 15.2%에서 3.4%로, B형간염에 대한 백신을 통해 면역을 형성한 경우(anti-



**Figure 6.** Strategies after liver transplantation in patients receiving anti-HBc-positive liver graft. Anti-HBc, antibody to HBcAg; HBsAg, hepatitis B surface antigen; NA, nucleos(t)ide analogue; HBIG, hepatitis B immunoglobulin; anti-HBs, antibody to HBsAg; HBV, hepatitis B virus. \*Pooled data from the study by Cholongitas et al.<sup>431</sup>

HBs 양성, anti-HBc 음성) 9.7%에서 0%로 감소되었다.<sup>431</sup> 따라서, anti-HBc 양성인 공여자로부터 간이식을 받는 환자는 B형간염 바이러스에 대한 면역 상태에 따라 치료 전략을 달리한다(Figure 6). 경구용 항바이러스제를 시작할 경우는 수술 후 가능한 한 빨리 시작하며 지속적으로 유지한다. Anti-HBs와 anti-HBc가 모두 양성인 환자에서 항바이러스 치료를 하지 않아도 되는지에 대해서는 향후 연구가 더 필요하다. 비용-효과면에서 우수한 라미부딘이 가장 많이 사용되어 왔지만,<sup>433,434</sup> 향후 엔테카비어, 테노포비어DF, 테노포비어AF와 같은 항바이러스 효과가 우수한 약제들의 사용이 기대된다.

### 권고사항

1. B형간염 환자가 간이식을 받게 될 경우, B형간염 재발 방지를 위하여 경구용 항바이러스제와 B형간염 면역글로불린 병합요법을 권장한다 (B1).
  - 재발의 위험도가 낮은 경우(간이식 당시 HBV DNA 음성)는 유전자 장벽이 높은 항바이러스제를 지속 복용하면서 B형간염 면역글로불린은 짧은 기간 사용 후 중지하거나 사용하지 않을 수 있다 (B1).
  - 재발의 위험도가 높은 경우(간이식 당시 HBV DNA가 양성, HDV 동시감염, 항바이러스제 복용 순응도가 좋지 않을 것으로 예상되는 환자)는 장기간 또는 평생 유전자 장벽이 높은 항바이러스제와 B형간염 면역글로불린 병합요법을 권장한다 (B1).
2. 간이식 후 항바이러스 치료는 신기능 감소나 골대사 질환 등을 종합적으로 고려하여 바이러스 억제력이 강력하고 약제 내성이 적은 엔테카비어, 테노포비어(AF 또는 DF)를 우선적으로 선택하고 (B1), 베시포비어도 고려할 수 있다 (C1).
3. Anti-HBc 양성인 공여자로부터 간이식을 받는 HBsAg 음성인 환자의 경우, B형간염 바이러스에 대한 면역 상태에 따라 B형간염 발생률이 달라질 수 있으며(Figure 6), 이에 따라 경구용 항바이러스제 치료를 시행한다 (B1).

## 기타 고형장기 이식 환자

모든 간외 고형장기 이식 수혜자들은 B형간염 관련 표지자(HBsAg, anti-HBc, anti-HBs)에 대한 검사를 받아야 한다. 이 중 B형간염 환자들은 ALT, HBV DNA 검사와 함께 간섬유화 정도를 평가하고 간경변증 유무를 확인해야 한다. HBsAg 양성 신이식 수혜자는 지속적인 바이러스 활성화나 재활성화의 위험이 크고 간경변증 및 간암과 같은 간 연관 합병증으로 인한 사망률이 유의하게 높다.<sup>435,436</sup> 경구용 항바이러스제 사용이 보편화된 뒤부터는 신장 이식 이후 B형간염 바이러스 재활성화 위험을 크게 낮추었으며, 생존율도 높게 보고되었다.<sup>437,438</sup> 따라서, B형간염 환자가 간외 고형장기 이식을 받을 때에는 이식 전이나 이식과 동시에 경구용 항바이러스제를 투여해야 한다. 바이러스 억제 효과가 강력하고 내성이 적은 엔테카비어, 테노포비어DF, 테노포비어AF를 고려할 수 있으며, 신기능 장애가 우려되는 환자에서는 엔테카비어와 테노포비어AF를 우선적으로 선택한다. 효과적인 항바이러스 치료의 도입으로 인하여 만성 B형간염 및 문맥 고혈압을 동반하지 않은 대상성 간경변증 환자들에서도 고형장기 이식을 받는 것은 가능해졌으며, 신장이식에서 성공한 경우들이 보고되었다.<sup>439</sup> 그러나 문맥 고혈압을 동반한 진행성 간경변증 및 비대대상성 간경변증 환자들에서 고형장기 이식 후에 간부전이 발생할 수 있으므로, 신장, 심장, 폐 등 다른 장기와 간을 동시에 이식하는 방법을 고려할 수 있다.

HBsAg 음성인 고형장기 이식 수혜자에서 B형간염이 재발되는 경우는 HBsAg 음성, anti-HBc 양성인 공여자로부터 감염되는 경우와 anti-HBs 음성, anti-HBc 양성인 수혜자에서 이식 이후 재활성화되는 경우로 나눌 수 있다. HBsAg 음성, anti-HBc 양성인 신장이식 공여자로부터 B형간염이 전달되어 신장이식 후 수혜자가 HBsAg 양전이 되는 경우는 0-3%로 매우 낮게 보고

된다.<sup>440-442</sup> Anti-HBs 음성, anti-HBc 양성인 신장이식 수혜자에서 이식 이후 B형간염 재활성화율은 0-12%까지 다양한데,<sup>443-453</sup> 수혜자의 B형간염에 대한 면역 상태에 따라 anti-HBc 양성, anti-HBs 음성인 경우(5.6-12.0%)가 anti-HBc 양성, anti-HBs 양성인 경우(1.1-2.7%)보다 유의하게 재활성화율이 높다는 결과들이 보고되었다.<sup>443,452,453</sup> 따라서, HBsAg 음성, anti-HBc 양성인 고형장기 이식 수혜자는 이식 후 B형간염 재발을 감시하기 위하여 정기적으로 HBsAg 양전 여부를 검사하며, HBsAg이 검출되는 경우, 경구용 항바이러스제인 엔테카비어, 테노포비어DF, 테노포비어AF를 투여한다.

#### 권고사항

1. 모든 간의 고형장기 이식 수혜자는 이식 전 HBsAg, anti-HBc, anti-HBs 검사를 시행한다 (A1).
2. HBsAg 양성 또는 HBV DNA 양성인 간의 고형장기 이식 수혜자는 이식과 함께 예방적 항바이러스 치료를 시행한다 (A1). 장기간의 치료가 필요하므로 신기능 감소나 골대사 질환 등을 종합적으로 고려하여 바이러스 억제력이 강력하고 약제 내성이 적은 엔테카비어, 테노포비어(AF 또는 DF)를 우선적으로 선택하고 (B1), 베시포비어도 고려할 수 있다 (C1).
3. HBsAg 음성 및 HBV DNA 불검출이고 anti-HBc 양성인 간의 고형장기 이식 수혜자는 이식 후 B형간염의 재발을 감시하기 위하여 정기적인 추적이 필요하다 (B1).

## 중복감염 환자군

### 1) HCV 중복감염

우리나라의 HBV-HCV 중복감염은 약 1.5-2.4%로 추산된다.<sup>454,455</sup> HCV 중복감염이 있는 경우 간의 염증 피사 및 섬유화가 더 심하고 간경변증, 비대 상성 간경변증 및 간암의 발생 위험이 크다.<sup>456-459</sup> HBV-HCV 중복감염 환자에서는 항바이러스 치료 전 각각에 대한 HBV DNA와 HCV RNA를 검사한다. HCV RNA가 양성이면, HCV에 대한 항바이러스 치료를 시작한다. HBV DNA가 양성이면, B형간염에 대한 치료는 HBV 단독감염과 동일하게 ALT, HBV DNA, 간경변증 유무를 확인하고 가이드라인에 따라(Figure 3) 치료한다.

HBV-HCV 중복감염 환자에서 HCV 항바이러스 치료는 HBV DNA 상승을 초래할 수 있다. 메타분석 결과 HCV 경구용 항바이러스제인 direct acting antivirals (DAA) 투여 후 4-12주에 14.1%의 환자에서 HBV DNA가 새롭게 검출되거나 증가하였으며, ALT 상승을 동반한 활동성 간염도 12.2%에서 나타났다.<sup>460</sup> 따라서, HBV-HCV 중복감염 환자는 HCV 항바이러스제 치료 중 및 치료 종료 후 ALT와 HBV DNA를 정기적으로 검사하여 B형간염 재활성화의 위험을 모니터링해야 한다. 또한, HCV 항바이러스제 치료 시작 시점에서 B형간염이 치료 대상일 경우, HBV에 대한 항바이러스 치료를 시작한다. 간경변증 또는 간암의 과거력이 있는 환자에서는 B형간염 재활성화에 따른 간부전의 위험이 있기 때문에 HCV 항바이러스 치료와 함께 HBV 항바이러스 치료를 고려할 수 있다.<sup>461,462</sup> HBV 경구용 항바이러스제는 엔테카비어, 테노포비어DF, 테노포비어AF를 우선적으로 고려한다. HBV 경구용 항바이러스제(엔테카비어, 테노포비어DF, 테노포비어AF)와 HCV 경구용 항바이러스제(DAA) 사이

에는 유의한 약물 간 상호작용이 없는 것으로 나타났다. 그러나 HBV-HCV-HIV 삼중 감염이 되어 항바이러스 약제를 선택할 때에는 약물 간 상호작용에 대한 고려가 필요하다.<sup>463,464</sup>

HBsAg 음성이며 anti-HBc 양성인 HCV 감염 환자에서 HCV 항바이러스 치료 중, B형간염의 재발(HBsAg 양전율)이나 HBV DNA 검출률은 0-0.1%로 보고되었다.<sup>465-467</sup> 따라서, 치료 중 B형간염의 재활성화의 위험은 낮지만, ALT 상승이 있을 때에는 HBsAg과 HBV DNA를 검사하여 HBV 재활성화를 확인한다.

#### 권고사항

1. HBV-HCV 중복감염 환자에서 HCV RNA 양성이면 HCV에 대한 항바이러스 치료를 시작한다 (A1).
2. HBV-HCV 중복감염 환자에서 B형간염이 치료 대상일 경우(Figure 3), HBV에 대한 항바이러스 치료를 시작한다 (A1).
3. HBV-HCV 중복감염 환자는 HCV 항바이러스 치료 중 및 치료 종료 후 ALT와 HBV DNA를 정기적으로 검사하여 B형간염 재활성화에 대한 모니터링이 필요하다 (B1).
4. HBsAg 음성이며 anti-HBc 양성인 HCV 감염 환자에서 HCV 항바이러스 치료 중 B형간염 재활성화의 위험은 낮지만, ALT 상승이 있을 때에는 HBsAg과 HBV DNA를 검사하여 HBV 재활성화를 확인한다 (B1).

## 2) HDV 중복감염

HDV는 고유의 외피 단백질을 만들지 못하는 RNA 바이러스로, HBsAg이 발현된 간세포에만 진입하여 HDV 게놈을 복제하고 HDV 항원을 발현할 수 있다.<sup>468</sup> 따라서 D형간염은 HBV 및 HDV에 동시 감염된 경우 또는 만성 B형간염 환자에서 HDV 중복감염이 될 경우 발병하게 된다. 전 세계적으로 HDV 감염자는 1,200만 명가량으로 추산되며, B형간염 환자의 약 4.5%가 HDV 중

복감염인 것으로 알려져 있다.<sup>469</sup> 우리나라의 경우 75명의 간암 환자를 포함한 940명의 만성 B형간염 환자에서 HDV 중복감염률은 0.3%,<sup>470</sup> 64명의 만성 B형간염 환자와 130명의 간암 환자 194명을 대상으로 한 연구에서는 3.6%로 보고하였다.<sup>471</sup> HDV 중복감염 환자의 경우 HBV 단독감염에 비하여 간경변증 및 간암의 발생률이 높아진다고 알려져 있다.<sup>472-474</sup>

HDV 감염은 환자의 혈청 내에서 anti-HDV 혹은 HDV RNA를 검출하거나 간조직에서 면역조직화학염색으로 HDV 항원을 감지함으로써 진단이 가능하다. HDV 중복감염 환자에서는 HDV RNA 검출 유무와 관계없이 비침습적 또는 침습적인 방법을 통해 간섬유화 정도를 평가해야 한다. 이때, 진행된 간섬유화 혹은 간경변증이 동반되었을 경우나 만성 B형간염이 치료 대상이 되는 경우, 간질환의 진행을 막기 위하여 경구용 B형간염 항바이러스제의 투여가 필요하다. 반면, 경구용 B형간염 항바이러스제는 HDV 증식을 억제할 수 없기 때문에 HDV 중복감염에서 만성 B형간염이 치료 대상이 되지 않는 경우에는 HBV에 대한 경구용 항바이러스 치료는 하지 않는다.

HDV RNA가 양성인 환자는 간질환의 정도와 관계없이 모두 치료 대상이며, 치료의 목표는 HDV 복제의 억제, ALT 정상화, 조직검사 소견의 호전이다. 현재 HDV의 표준 치료는 페그인터페론 알파를 매주 피하주사로 투여하여 48주 치료하는 요법이며, 24주째 지속 바이러스 반응은 23-28%로 보고되었다.<sup>475,476</sup> 치료 시작 후 24주째 혈청 HDV RNA를 측정함으로써 지속 바이러스 반응 달성을 예측할 수 있다.<sup>477</sup> 그러나 장기간 추적 시 재발이 빈번하며 평균 4.3년을 추적한 결과 12%에서만 지속 바이러스 반응이 유지되었다.<sup>478</sup> 경구용 항바이러스제와 페그인터페론 알파 병합요법은 페그인터페론 알파 단독요법과 비교하여 바이러스 반응을 개선시키지 못하였다.<sup>479</sup> 페그인터페론 알파 치료 기간을 24개월로 연장한 소규모 연구에서 치료 후 평균 19.5개월 추적 결

과 47%의 환자에서 지속 바이러스 반응 달성을 보고하였으나 추가 연구가 필요하다.<sup>480</sup>

페그인터페론 알파의 치료 효과가 낮은 편이기 때문에, HDV 감염에 대한 새로운 치료제들이 개발되고 있다. 이 중 3상 연구 중인 약제로 각광받는 bulevirtide는 HDV의 진입 억제제(entry inhibitor)로, HBV 및 HDV virus가 함께 공유하는 진입 수용체(entry receptor)인 NTCP에 경쟁적으로 작용하는 lipopeptide이다.<sup>481</sup> 2020년 bulevirtide는 유럽에서 HDV RNA 양성인 대상성 간질환 환자들을 대상으로 단독 또는 경구용 B형간염 항바이러스제와 병용 투여요법으로 조건부 승인되었다. Bulevirtide 2 mg을 매일 피하 투여하며, 바이러스 반응이 지속되는 한 유지하는 요법으로 사용할 수 있다. 현재 진행 중인 3상 연구 결과에 따르면, 24주 동안의 bulevirtide 치료는 의미 있는 HDV RNA 감소와 ALT 호전을 가져왔다. 치료하지 않은 군, bulevirtide 2 mg 투여군, bulevirtide 10 mg 투여군에서 바이러스 반응(HDV RNA 미검출 또는 기저치에서 2 log 이상 감소)은 각각 4%, 55%, 68%였고, 바이러스 반응 및 생화학적 호전의 복합반응(HDV RNA 미검출 또는 기저치에서 2 log 이상 감소 및 ALT 정상화)은 각각 0%, 37%, 28%였다.<sup>482</sup>

또 다른 3상 연구 중에 있는 약제는 lonafarnib이며, 이는 경구용 프레닐화 억제제(prenylation inhibitor)로서 바이러스 조립 및 복제, 후속 간세포 감염력에 관여하는 과정인 프레닐화를 차단하여 HDV 바이러스 농도를 감소시키는 약물이다.<sup>483</sup> Ritonavir와 병용 투여하였을 때 약물 농도가 4-5배 증가하고 위장관 부작용을 줄일 수 있다고 알려져 있다. Lonafarnib 50 mg 하루 두 번을 ritonavir와 병용 또는 lonafarnib 25 mg 또는 50 mg 하루 두 번, ritonavir, 페그인터페론 알파 3가지 약제를 병용할 때에 치료 종료 시 바이러스 반응(HDV RNA 미검출 또는 기저치에서 2 log 이상 감소)은 각각 46%와 89%로



나타났다.<sup>484</sup>

그 외에도 2상 연구 중에 있는 HDV 치료 약제로 페그인터페론 람다, REP 2139 (nucleic acid polymers), JNJ-3989 (RNA interference) 등이 있다.<sup>485,486</sup>

### 권고사항

1. B형간염 환자에서 혈청 HBV DNA 농도가 낮음에도 불구하고 ALT가 상승되어 있으며 간수치 상승의 다른 원인을 찾기 어려운 경우, anti-HDV 검사를 통해 HDV 감염을 스크리닝할 수 있다 (C1).
2. HDV 중독감염 환자에서 만성 B형간염이 치료 대상이 되거나 간경변증이 동반되었을 경우에는 간질환의 진행을 막기 위하여 B형간염에 대한 경구용 항바이러스제를 투여한다 (B1).
3. HDV 중독감염이 있는 만성 B형간염 환자에서는 페그인터페론 알파를 최소 1년 이상 투여하며 (A2), 임상 경과에 따라 새로운 치료제의 투여를 고려한다 (C1).

## 참고 문헌

1. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:261-283.
2. 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.
3. Tran TT. Immune tolerant hepatitis B: a clinical dilemma. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2011;7:511-516.
4. 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.
5. Lee HA, Lee HW, Kim IH, Park SY, Sinn DH, Yu JH, et al. Extremely low risk of hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B in immune-tolerant phase. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:196-204.
6. Mason WS, Gill US, Litwin S, Zhou Y, Peri S, Pop O, et al. HBV DNA integration and clonal hepatocyte expansion in chronic hepatitis B patients considered immune tolerant. *Gastroenterology* 2016;151:986-998.e4.
7. Kim GA, Lim YS, Han S, Choi J, Shim JH, Kim KM, et al. High risk of hepatocellular carcinoma and death in patients with immune-tolerant-phase chronic hepatitis B. *Gut* 2018;67:945-952.
8. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C. *Gastroenterology* 2002;122:1756-1762.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009;49(5 Suppl):S45-S55.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
  16. 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.
  17. 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.
  18. 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.
  19. 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.
  20. 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.
  21. 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.
  22. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003;23:47-58.
  23. 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.
  24. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-662.
  25. 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.
  26. 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.
  27. 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.
  28. Tacke F, Gehrke C, Luedde T, Heim A, Manns MP, Trautwein C. Basal core promoter and precore mutations in the hepatitis B virus genome enhance replication efficacy of Lamivudine-resistant mutants. *J Virol* 2004;78:8524-8535.
  29. 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.

30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34(4 Pt 1):617-624.
34. Wu TT, Hsu HC, Chen DS, Sheu JC, Su IJ, Chen SL, et al. Clearance of hepatitis B surface antigen (HBsAg) after surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1987;4:45-51.
35. 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.
36. Tout I, Loureiro D, Mansouri A, Soumelis V, Boyer N, Asselah T. Hepatitis B surface antigen seroclearance: immune mechanisms, clinical impact, importance for drug development. *J Hepatol* 2020;73:409-422.
37. Cornberg M, Lok AS, Terrault NA, Zoulim F; 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference Faculty. Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B - report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference. *J Hepatol* 2020;72:539-557.
38. Raimondo G, Locarnini S, Pollicino T, Levrero M, Zoulim F, Lok AS, et al. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2019;71:397-408.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Kim GA, Lee HC, Kim MJ, Ha Y, Park EJ, An J, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma after HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients: a need for surveillance. *J Hepatol* 2015;62:1092-1099.
43. Seto WK, Wong DK, Fung J, Huang FY, Liu KS, Lai CL, et al. Linearized hepatitis B surface antigen and hepatitis B core-related antigen in the natural history of chronic hepatitis B. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:1173-1180.

44. Yip TC, Chan HL, Wong VW, Tse YK, Lam KL, Wong GL. Impact of age and gender on risk of hepatocellular carcinoma after hepatitis B surface antigen seroclearance. *J Hepatol* 2017;67:902-908.
45. Yip TC, Wong GL, Chan HL, Tse YK, Lam KL, Lui GC, et al. HBsAg seroclearance further reduces hepatocellular carcinoma risk after complete viral suppression with nucleos(t)ide analogues. *J Hepatol* 2019;70:361-370.
46. Kim GA, Lim YS, An J, Lee D, Shim JH, Kim KM, et al. HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: clinical outcomes and durability. *Gut* 2014;63:1325-1332.
47. Choi J, Yoo S, Lim YS. Comparison of long-term clinical outcomes between spontaneous and therapy-induced HBsAg seroclearance. *Hepatology* 2021;73:2155-2166.
48. Yip TC, Wong VW, Tse YK, Liang LY, Hui VW, Zhang X, et al. Similarly low risk of hepatocellular carcinoma after either spontaneous or nucleos(t)ide analogue-induced hepatitis B surface antigen loss. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;53:321-331.
49. Park Y, Lee JH, Sinn DH, Park JY, Kim MA, Kim YJ, et al. Risk and risk score performance of hepatocellular carcinoma development in patients with hepatitis B surface antigen seroclearance. *Clin Transl Gastroenterol* 2021;12:e00290.
50. Di Bisceglie AM, Lombardero M, Teckman J, Roberts L, Janssen HL, Belle SH, et al. Determination of hepatitis B phenotype using biochemical and serological markers. *J Viral Hepat* 2017;24:320-329.
51. Hsu YN, Pan CQ, Abbasi A, Xia V, Bansal R, Hu KQ. Clinical presentation and disease phases of chronic hepatitis B using conventional versus modified ALT criteria in Asian Americans. *Dig Dis Sci* 2014;59:865-871.
52. Yao K, Liu J, Wang J, Yan X, Xia J, Yang Y, et al. Distribution and clinical characteristics of patients with chronic hepatitis B virus infection in the grey zone. *J Viral Hepat* 2021;28:1025-1033.
53. Bonacci M, Lens S, Mariño Z, Londoño MC, Rodríguez-Tajes S, Mas A, et al. Anti-viral therapy can be delayed or avoided in a significant proportion of HBeAg-negative Caucasian patients in the grey zone. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:1397-1408.
54. Choi GH, Kim GA, Choi J, Han S, Lim YS. High risk of clinical events in untreated HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with high viral load and no significant ALT elevation. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:215-226.
55. Hoang JK, Yang HI, Le A, Nguyen NH, Lin D, Vu VD, et al. Lower liver cancer risk with antiviral therapy in chronic hepatitis B patients with normal to minimally elevated ALT and no cirrhosis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4433.
56. Yuen MF, Tanaka Y, Fong DY, Fung J, Wong DK, Yuen JC, et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:80-88.
57. Teng W, Chang TT, Yang HI, Peng CY, Su CW, Su TH, et al. Risk scores to predict HCC and the benefits of antiviral therapy for CHB patients in gray zone of treatment

- guidelines. *Hepatol Int* 2021;15:1421-1430.
58. Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1999;29:971-975.
59. Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int* 2016;36:1239-1251.
60. 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.
61. Liu S, Zhang H, Gu C, Yin J, He Y, Xie J, et al. Associations between hepatitis B virus mutations and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1066-1082.
62. 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.
63. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Chen CL, Yang WT, Tsai CS, et al. Higher proportion of viral basal core promoter mutant increases the risk of liver cirrhosis in hepatitis B carriers. *Gut* 2015;64:292-302.
64. Jang JW, Chun JY, Park YM, Shin SK, Yoo W, Kim SO, et al. Mutational complex genotype of the hepatitis B virus X/precure regions as a novel predictive marker for hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2012;103:296-304.
65. Kim JK, Chang HY, Lee JM, Baatarkhuu O, Yoon YJ, Park JY, et al. Specific mutations in the enhancer II/core promoter/precure regions of hepatitis B virus subgenotype C2 in Korean patients with hepatocellular carcinoma. *J Med Virol* 2009;81:1002-1008.
66. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Basal core promoter mutations of hepatitis B virus increase the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers. *Gastroenterology* 2003;124:327-334.
67. Wei F, Zheng Q, Li M, Wu M. The association between hepatitis B mutants and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6835.
68. 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.
69. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S35-S50.
70. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-686.
71. Bravi F, Tavani A, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer Prev* 2017;26:368-377.
72. Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee,

- including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e013739.
73. Petrick JL, Freedman ND, Graubard BI, Sahasrabudde VV, Lai GY, Alavanja MC, et al. Coffee consumption and risk of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma by sex: the liver cancer pooling project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24:1398-1406.
  74. Zhou YY, Zhu GQ, Liu T, Zheng JN, Cheng Z, Zou TT, et al. Systematic review with network meta-analysis: antidiabetic medication and risk of hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* 2016;6:33743.
  75. Hwang IC, Chang J, Kim K, Park SM. Aspirin use and risk of hepatocellular carcinoma in a national cohort study of Korean adults. *Sci Rep* 2018;8:4968.
  76. Lee M, Chung GE, Lee JH, Oh S, Nam JY, Chang Y, et al. Antiplatelet therapy and the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients on antiviral treatment. *Hepatology* 2017;66:1556-1569.
  77. Chen CI, Kuan CF, Fang YA, Liu SH, Liu JC, Wu LL, et al. Cancer risk in HBV patients with statin and metformin use: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e462.
  78. Hsiang JC, Wong GL, Tse YK, Wong VW, Yip TC, Chan HL. Statin and the risk of hepatocellular carcinoma and death in a hospital-based hepatitis B-infected population: a propensity score landmark analysis. *J Hepatol* 2015;63:1190-1197.
  79. Kim G, Jang SY, Nam CM, Kang ES. Statin use and the risk of hepatocellular carcinoma in patients at high risk: a nationwide nested case-control study. *J Hepatol* 2018;68:476-484.
  80. Pradelli D, Soranna D, Scotti L, Zambon A, Catapano A, Mancina G, et al. Statins and primary liver cancer: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer Prev* 2013;22:229-234.
  81. Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;144:323-332.
  82. Zhou YY, Zhu GQ, Wang Y, Zheng JN, Ruan LY, Cheng Z, et al. Systematic review with network meta-analysis: statins and risk of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2016;7:21753-21762.
  83. Goh MJ, Sinn DH, Kim S, Woo SY, Cho H, Kang W, et al. Statin use and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2020;71:2023-2032.
  84. Choi WM, Kim HJ, Jo AJ, Choi SH, Han S, Ko MJ, et al. Association of aspirin and statin use with the risk of liver cancer in chronic hepatitis B: a nationwide population-based study. *Liver Int* 2021;41:2777-2785.
  85. Yang HI, Yuen MF, Chan HL, Han KH, Chen PJ, Kim DY, et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and

- p validation of a predictive score.
- Lancet Oncol*
- 2011;12:568-574.
86. Lee HW, Yoo EJ, Kim BK, Kim SU, Park JY, Kim DY, et al. Prediction of development of liver-related events by transient elastography in hepatitis B patients with complete virological response on antiviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1241-1249.
  87. Jung KS, Kim SU, Song K, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Validation of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma prediction models in the era of antiviral therapy. *Hepatology* 2015;62:1757-1766.
  88. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol* 2016;64:800-806.
  89. Kim MN, Hwang SG, Rim KS, Kim BK, Park JY, Kim DY, et al. Validation of PAGE-B model in Asian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir. *Liver Int* 2017;37:1788-1795.
  90. Chon HY, Lee HA, Suh SJ, Lee JI, Kim BS, Kim IH, et al. Addition of liver stiffness enhances the predictive accuracy of the PAGE-B model for hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;53:919-927.
  91. Kim JH, Kim YD, Lee M, Jun BG, Kim TS, Suk KT, et al. Modified PAGE-B score predicts the risk of hepatocellular carcinoma in Asians with chronic hepatitis B on antiviral therapy. *J Hepatol* 2018;69:1066-1073.
  92. Lee HW, Kim SU, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Han KH, et al. External validation of the modified PAGE-B score in Asian chronic hepatitis B patients receiving antiviral therapy. *Liver Int* 2019;39:1624-1630.
  93. Sharma SA, Kowgier M, Hansen BE, Brouwer WP, Maan R, Wong D, et al. Toronto HCC risk index: a validated scoring system to predict 10-year risk of HCC in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2018;68:92-99.
  94. Papatheodoridis GV, Sypsa V, Dalekos GN, Yurdaydin C, Van Boemmel F, Buti M, et al. Hepatocellular carcinoma prediction beyond year 5 of oral therapy in a large cohort of Caucasian patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2020;72:1088-1096.
  95. Ji JH, Park SY, Son WJ, Shin HJ, Lee H, Lee HW, et al. External validation of CAGE-B and SAGE-B scores for Asian chronic hepatitis B patients with well-controlled viremia by antivirals. *J Viral Hepat* 2021;28:951-958.
  96. Chon HY, Lee JS, Lee HW, Chun HS, Kim BK, Tak WY, et al. Predictive performance of CAGE-B and SAGE-B models in Asian treatment-naïve patients who started entecavir for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:e794-e807.
  97. Nam H, Lee SW, Kwon JH, Lee HL, Yoo SH, Kim HY, et al. Prediction of hepatocellular carcinoma by on-therapy response of noninvasive fibrosis markers in chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2021;116:1657-1666.
  98. Kim HY, Lampertico P, Nam JY, Lee HC, Kim SU, Sinn DH, et al. An artificial intelligence model to predict hepatocellular carcinoma risk in Korean and Caucasian patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2022;76:311-318.
  99. Nam JY, Sinn DH, Bae J, Jang ES, Kim JW, Jeong SH. Deep learning model for



- prediction of hepatocellular carcinoma in patients with HBV-related cirrhosis on antiviral therapy. *JHEP Rep* 2020;2:100175.
100. 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.
  101. Cho JH, Yoon KH, Lee KE, Park DS, Lee YJ, Moon HB, et al. Distribution of hepatitis B virus genotypes in Korea. *Korean J Hepatol* 2009;15:140-147.
  102. Lin CL, Kao JH. Natural history of acute and chronic hepatitis B: the role of HBV genotypes and mutants. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017;31:249-255.
  103. Lin CL, Kao JH. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: recent advances. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26 Suppl 1:123-130.
  104. Coffin CS, Zhou K, Terrault NA. New and old biomarkers for diagnosis and management of chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2019;156:355-368.e3.
  105. Liu J, Yang HI, Lee MH, Jen CL, Batrla-Utermann R, Lu SN, et al. Serum levels of hepatitis B surface antigen and DNA can predict inactive carriers with low risk of disease progression. *Hepatology* 2016;64:381-389.
  106. Park H, Lee JM, Seo JH, Kim HS, Ahn SH, Kim DY, et al. Predictive value of HBsAg quantification for determining the clinical course of genotype C HBeAg-negative carriers. *Liver Int* 2012;32:796-802.
  107. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology* 2012;142:1140-1149.e3; quiz e13-e14.
  108. 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.
  109. Chang ML, Liaw YF, Hadziyannis SJ. Systematic review: cessation of long-term nucleos(t)ide analogue therapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:243-257.
  110. Lee HA, Seo YS, Park SW, Park SJ, Kim TH, Suh SJ, et al. Hepatitis B surface antigen titer is a good indicator of durable viral response after entecavir off-treatment for chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2016;22:382-389.
  111. 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.
  112. Park Y, Hong DJ, Shin S, Cho Y, Kim HS. Performance evaluation of new automated hepatitis B viral markers in the clinical laboratory: two quantitative hepatitis B surface antigen assays and an HBV core-related antigen assay. *Am J Clin Pathol* 2012;137:770-777.
  113. Mak LY, Wong DK, Cheung KS, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Review article: hepatitis B core-related antigen (HBcrAg): an emerging marker for chronic hepatitis B virus

- infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:43-54.
114. Testoni B, Lebossé F, Scholtes C, Berby F, Miaglia C, Subic M, et al. Serum hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) correlates with covalently closed circular DNA transcriptional activity in chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2019;70:615-625.
115. Wong DK, Seto WK, Cheung KS, Chong CK, Huang FY, Fung J, et al. Hepatitis B virus core-related antigen as a surrogate marker for covalently closed circular DNA. *Liver Int* 2017;37:995-1001.
116. Wang ML, Deng R, Chen EQ, Tao CM, Liao J, Zhou TY, et al. Performance of serum HBcrAg in chronic hepatitis B patients with 8-year nucleos(t)ide analogs therapy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019;43:301-309.
117. Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines, the Japan Society of Hepatology. Japan society of hepatology guidelines for the management of hepatitis B virus infection: 2019 update. *Hepatol Res* 2020;50:892-923.
118. Inoue T, Tanaka Y. Novel biomarkers for the management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2020;26:261-279.
119. Carey I, Gersch J, Wang B, Moigboi C, Kuhns M, Cloherty G, et al. Pregenomic HBV RNA and hepatitis B core-related antigen predict outcomes in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients suppressed on nucleos(t)ide analogue therapy. *Hepatology* 2020;72:42-57.
120. Wang J, Shen T, Huang X, Kumar GR, Chen X, Zeng Z, et al. Serum hepatitis B virus RNA is encapsidated pregenome RNA that may be associated with persistence of viral infection and rebound. *J Hepatol* 2016;65:700-710.
121. Giersch K, Allweiss L, Volz T, Dandri M, Lütgehetmann M. Serum HBV pgRNA as a clinical marker for cccDNA activity. *J Hepatol* 2017;66:460-462.
122. Seto WK, Liu KS, Mak LY, Cloherty G, Wong DK, Gersch J, et al. Role of serum HBV RNA and hepatitis B surface antigen levels in identifying Asian patients with chronic hepatitis B suitable for entecavir cessation. *Gut* 2021;70:775-783.
123. Ghany MG, King WC, Lisker-Melman M, Lok ASF, Terrault N, Janssen HLA, et al. Comparison of HBV RNA and hepatitis B core related antigen with conventional HBV markers among untreated adults with chronic hepatitis B in north America. *Hepatology* 2021;74:2395-2409.
124. Kaewdech A, Tangkijvanich P, Sripongpan P, Witeerungrot T, Jandee S, Tanaka Y, et al. Hepatitis B surface antigen, core-related antigen and HBV RNA: predicting clinical relapse after NA therapy discontinuation. *Liver Int* 2020;40:2961-2971.
125. Liu S, Deng R, Zhou B, Liang X, Liu Z, Peng J, et al. Association of serum hepatitis B virus RNA with hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients under nucleos(t)ide analogues therapy. *J Infect Dis*. 2021 Dec 21. doi: 10.1093/infdis/jiab597.
126. Ding WB, Wang MC, Yu J, Huang G, Sun DP, Liu L, et al. HBV/pregenomic RNA increases the stemness and promotes the development of HBV-related HCC through reciprocal regulation with insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 3. *Hepatology* 2021;74:1480-1495.

127. Allweiss L, Dandri M. The role of cccDNA in HBV maintenance. *Viruses* 2017;9:156.
128. Nassal M. HBV cccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B. *Gut* 2015;64:1972-1984.
129. Kumar R, Pérez-Del-Pulgar S, Testoni B, Lebossé F, Zoulim F. Clinical relevance of the study of hepatitis B virus covalently closed circular DNA. *Liver Int* 2016;36 Suppl 1:72-77.
130. Péneau C, Imbeaud S, La Bella T, Hirsch TZ, Caruso S, Calderaro J, et al. Hepatitis B virus integrations promote local and distant oncogenic driver alterations in hepatocellular carcinoma. *Gut* 2022;71:616-626.
131. Jang JW, Kim JS, Kim HS, Tak KY, Nam H, Sung PS, et al. Persistence of intrahepatic hepatitis B virus DNA integration in patients developing hepatocellular carcinoma after hepatitis B surface antigen seroclearance. *Clin Mol Hepatol* 2021;27:207-218.
132. Zhao LH, Liu X, Yan HX, Li WY, Zeng X, Yang Y, et al. Genomic and oncogenic preference of HBV integration in hepatocellular carcinoma. *Nat Commun* 2016;7:12992.
133. Sung WK, Zheng H, Li S, Chen R, Liu X, Li Y, et al. Genome-wide survey of recurrent HBV integration in hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2012;44:765-769.
134. An J, Kim D, Oh B, Oh YJ, Song J, Park N, et al. Comprehensive characterization of viral integrations and genomic aberrations in HBV-infected intrahepatic cholangiocarcinomas. *Hepatology* 2022;75:997-1011.
135. Mendizabal M, Piñero F, Ridruejo E, Herz Wolff F, Anders M, Reggiardo V, et al. Disease progression in patients with hepatitis C virus infection treated with direct-acting antiviral agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:2554-2563.e3.
136. Zheng B, Liu XL, Fan R, Bai J, Wen H, Du LT, et al. The landscape of cell-free HBV integrations and mutations in cirrhosis and hepatocellular carcinoma patients. *Clin Cancer Res* 2021;27:3772-3783.
137. Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottlilil S. Chronic hepatitis B infection: a review. *JAMA* 2018;319:1802-1813.
138. Lok AS, McMahon BJ, Brown RS Jr, Wong JB, Ahmed AT, Farah W, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016;63:284-306.
139. Xiao G, Yang J, Yan L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis. *Hepatology* 2015;61:292-302.
140. Chon YE, Choi EH, Song KJ, Park JY, Kim DY, Han KH, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e44930.
141. Zhu X, Wang LC, Chen EQ, Chen XB, Chen LY, Liu L, 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.
142. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR cooperative study group. *Hepatology* 1996;24:289-293.
143. 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.
144. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560-1599.
145. Wong GL. Management of chronic hepatitis B patients in immunetolerant phase: what latest guidelines recommend. *Clin Mol Hepatol* 2018;24:108-113.
146. Lee HW, Kim SU, Baatarkhuu O, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Comparison between chronic hepatitis B patients with untreated immune-tolerant phase vs. those with virological response by antivirals. *Sci Rep* 2019;9:2508.
147. Jeon MY, Kim BK, Lee JS, Lee HW, Park JY, Kim DY, et al. Negligible risks of hepatocellular carcinoma during biomarker-defined immune-tolerant phase for patients with chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2021;27:295-304.
148. Sinn DH, Lee JH, Kim K, Ahn JH, Lee JH, Kim JH, et al. A novel model for predicting hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B and normal alanine aminotransferase levels. *Gut Liver* 2017;11:528-534.
149. Kim MN, Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with transient elastography-defined subclinical cirrhosis. *Hepatology* 2015;61:1851-1859.
150. 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.
151. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-398.
152. Kim GA, Han S, Choi GH, Choi J, Lim YS. Moderate levels of serum hepatitis B virus DNA are associated with the highest risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:1169-1179.
153. Shim JJ, Kim JW, Oh CH, Lee YR, Lee JS, Park SY, et al. Serum alanine aminotransferase level and liver-related mortality in patients with chronic hepatitis B: a large national cohort study. *Liver Int* 2018;38:1751-1759.
154. Chan HL, Chan CK, Hui AJ, Chan S, Poordad F, Chang TT, et al. Effects of tenofovir disoproxil fumarate in hepatitis B e antigen-positive patients with normal levels of alanine aminotransferase and high levels of hepatitis B virus DNA. *Gastroenterology* 2014;146:1240-1248.
155. Wong VW, Hui AJ, Wong GL, Chan RS, Chim AM, Lo AO, et al. Four-year outcomes after cessation of tenofovir in immune-tolerant chronic hepatitis B patients. *J Clin Gastroenterol* 2018;52:347-352.

156. Chang Y, Choe WH, Sinn DH, Lee JH, Ahn SH, Lee H, et al. Nucleos(t)ide analogue treatment for patients with hepatitis B virus (HBV) e antigen-positive chronic HBV genotype C infection: a nationwide, multicenter, retrospective study. *J Infect Dis* 2017;216:1407-1414.
157. Kim HL, Kim GA, Park JA, Kang HR, Lee EK, Lim YS. Cost-effectiveness of antiviral treatment in adult patients with immune-tolerant phase chronic hepatitis B. *Gut* 2021;70:2172-2182.
158. Cho JY, Paik YH, Sohn W, Cho HC, Gwak GY, Choi MS, et al. Patients with chronic hepatitis B treated with oral antiviral therapy retain a higher risk for HCC compared with patients with inactive stage disease. *Gut* 2014;63:1943-1950.
159. Choi J, Han S, Kim N, Lim YS. Increasing burden of liver cancer despite extensive use of antiviral agents in a hepatitis B virus-endemic population. *Hepatology* 2017;66:1454-1463.
160. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG clinical guideline: evaluation of abnormal liver chemistries. *Am J Gastroenterol* 2017;112:18-35.
161. 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.
162. 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.
163. Chung WG, Kim HJ, Choe YG, Seok HS, Chon CW, Cho YK, et al. Clinical impacts of hazardous alcohol use and obesity on the outcome of entecavir therapy in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B infection. *Clin Mol Hepatol* 2012;18:195-202.
164. Chao DT, Lim JK, Ayoub WS, Nguyen LH, Nguyen MH. Systematic review with meta-analysis: the proportion of chronic hepatitis B patients with normal alanine transaminase  $\leq 40$  IU/L and significant hepatic fibrosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:349-358.
165. Chen CF, Lee WC, Yang HI, Chang HC, Jen CL, Iloeje UH, et al. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;141:1240-1248, 1248.e1-e2.
166. 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.
167. Park HN, Sinn DH, Gwak GY, Kim JE, Rhee SY, Eo SJ, et al. Upper normal threshold of serum alanine aminotransferase in identifying individuals at risk for chronic liver disease. *Liver Int* 2012;32:937-944.
168. 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.
169. 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.
170. 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.
171. 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.
172. 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.
173. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808-816.
174. 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.
175. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. EASL-ALEH clinical practice guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237-264.
176. Korean Association for the Study of the Liver. KASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2016;22:18-75.
177. Song BC, Cho YK, Jwa H, Choi EK, Kim HU, Song HJ, et al. Is it necessary to delay antiviral therapy for 3-6 months to anticipate HBeAg seroconversion in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B in endemic areas of HBV genotype C? *Clin Mol Hepatol* 2014;20:355-360.
178. Kim HS, Kim HJ, Shin WG, Kim KH, Lee JH, Kim HY, et al. Predictive factors for early HBeAg seroconversion in acute exacerbation of patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136:505-512.
179. Huang KW, Tam KW, Luo JC, Kuan YC. Efficacy and safety of lamivudine versus entecavir for treating chronic hepatitis B virus-related acute exacerbation and acute-on-chronic liver failure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:539-547.
180. Tsai WL, Sun WC, Cheng JS. Chronic hepatitis B with spontaneous severe acute exacerbation. *Int J Mol Sci* 2015;16:28126-28145.
181. Chen CH, Lee CM, Lu SN, Wang JH, Tung HD, Hung CH, et al. Comparison of clinical outcome between patients continuing and discontinuing lamivudine therapy after biochemical breakthrough of YMDD mutants. *J Hepatol* 2004;41:454-461.
182. Kim KH, Sinn DH, Yun WK, Cho HC, Lee YY, Gwak GY, et al. Defining virologic relapse in chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2011;56:2432-2438.
183. Shih CA, Chen WC, Yu HC, Cheng JS, Lai KH, Hsu JT, et al. Risk of severe acute exacerbation of chronic HBV infection cancer patients who underwent chemotherapy

- and did not receive anti-viral prophylaxis. *PLoS One* 2015;10:e0132426.
184. 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.
  185. Wong VW, Wong GL, Yiu KK, Chim AM, Chu SH, Chan HY, et al. Entecavir treatment in patients with severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2011;54:236-242.
  186. Tsai WL, Chiang PH, Chan HH, Lin HS, Lai KH, Cheng JS, et al. Early entecavir treatment for chronic hepatitis B with severe acute exacerbation. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:1918-1921.
  187. Ha JM, Sohn W, Cho JY, Pyo JH, Choi K, Sinn DH, et al. Static and dynamic prognostic factors for hepatitis-B-related acute-on-chronic liver failure. *Clin Mol Hepatol* 2015;21:232-241.
  188. Park JG, Lee YR, Park SY, Lee HJ, Tak WY, Kweon YO, et al. Tenofovir, entecavir, and lamivudine in patients with severe acute exacerbation and hepatic decompensation of chronic hepatitis B. *Dig Liver Dis* 2018;50:163-167.
  189. Chen CH, Lin CL, Hu TH, Hung CH, Tseng PL, Wang JH, et al. Entecavir vs. lamivudine in chronic hepatitis B patients with severe acute exacerbation and hepatic decompensation. *J Hepatol* 2014;60:1127-1134.
  190. Yasui S, Fujiwara K, Nakamura M, Miyamura T, Yonemitsu Y, Mikata R, et al. Virological efficacy of combination therapy with corticosteroid and nucleoside analogue for severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2015;22:94-102.
  191. Yue-Meng W, Yang LH, Yang JH, Xu Y, Yang J, Song GB. The effect of plasma exchange on entecavir-treated chronic hepatitis B patients with hepatic de-compensation and acute-on-chronic liver failure. *Hepatol Int* 2016;10:462-469.
  192. Ahn JM, Sinn DH, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, Lee JH, et al. Prediction of clinical outcomes in hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B patients with elevated hepatitis B virus DNA levels. *PLoS One* 2015;10:e0144777.
  193. Sinn DH, Kim SE, Kim BK, Kim JH, Choi MS. The risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B virus-infected patients outside current treatment criteria. *J Viral Hepat* 2019;26:1465-1472.
  194. Paik N, Sinn DH, Lee JH, Oh IS, Kim JH, Kang W, et al. Non-invasive tests for liver disease severity and the hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients with low-level viremia. *Liver Int* 2018;38:68-75.
  195. Cao Z, Liu Y, Ma L, Lu J, Jin Y, Ren S, et al. A potent hepatitis B surface antigen response in subjects with inactive hepatitis B surface antigen carrier treated with pegylated-interferon alpha. *Hepatology* 2017;66:1058-1066.
  196. de Niet A, Jansen L, Stelma F, Willemse SB, Kuiken SD, Weijer S, et al. Peg-interferon plus nucleotide analogue treatment versus no treatment in patients with chronic hepatitis B with a low viral load: a randomised controlled, open-label trial. *Lancet*

- Gastroenterol Hepatol 2017;2:576-584.
197. Suk KT, Baik SK, Yoon JH, Cheong JY, Paik YH, Lee CH, et al. Revision and update on clinical practice guideline for liver cirrhosis. Korean J Hepatol 2012;18:1-21.
198. 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.
199. 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.
200. Lee J, Sinn DH, Kim JH, Gwak GY, Kim HS, Jung SH, et al. Hepatocellular carcinoma risk of compensated cirrhosis patients with elevated HBV DNA levels according to serum aminotransferase levels. J Korean Med Sci 2015;30:1618-1624.
201. Kim JH, Sinn DH, Kang W, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, et al. Low-level viremia and the increased risk of hepatocellular carcinoma in patients receiving entecavir treatment. Hepatology 2017;66:335-343.
202. 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.
203. Jang JW, Yoo SH, Nam HC, Jang BH, Sung Sung PS, Lee W, et al. Association of prophylactic anti-hepatitis B virus therapy with improved long-term survival in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial therapy. Clin Infect Dis 2020;71:546-555.
204. Cho YY, Lee JH, Chang Y, Nam JY, Cho H, Lee DH, et al. Comparison of overall survival between antiviral-induced viral suppression and inactive phase chronic hepatitis B patients. J Viral Hepat 2018;25:1161-1171.
205. Lee HW, Park SY, Lee YR, Lee H, Lee JS, Kim SU, et al. Episodic detectable viremia does not affect prognosis in untreated compensated cirrhosis with serum hepatitis B virus DNA <2,000 IU/mL. Am J Gastroenterol 2022;117:288-294.
206. Jang JW, Choi JY, Kim YS, Woo HY, Choi SK, Lee CH, et al. Long-term effect of antiviral therapy on disease course after decompensation in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. Hepatology 2015;61:1809-1820.
207. 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.
208. 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.
209. 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.
210. Marcellin P, Ahn SH, Ma X, Caruntu FA, Tak WY, Elkashab M, et al. Combination



- of tenofovir disoproxil fumarate and peginterferon  $\alpha$ -2a increases loss of hepatitis B surface antigen in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2016;150:134-144.e10.
211. Lam AM, Espiritu C, Vogel R, Ren S, Lau V, Kelly M, et al. Preclinical characterization of NVR 3-778, a first-in-class capsid assembly modulator against hepatitis B virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63:e01734-18.
  212. Huang Q, Cai D, Yan R, Li L, Zong Y, Guo L, et al. Preclinical profile and characterization of the hepatitis B virus core protein inhibitor ABI-H0731. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64:e01463-20.
  213. Yuen MF, Gane EJ, Kim DJ, Weilert F, Yuen Chan HL, Lalezari J, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics of capsid assembly modulator NVR 3-778 in patients with chronic HBV infection. *Gastroenterology* 2019;156:1392-1403.e7.
  214. Yuen MF, Agarwal K, Gane EJ, Schwabe C, Ahn SH, Kim DJ, et al. Safety, pharmacokinetics, and antiviral effects of ABI-H0731, a hepatitis B virus core inhibitor: a randomised, placebo-controlled phase 1 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:152-166.
  215. Zoulim F, Lenz O, Vandenbossche JJ, Talloen W, Verbinnen T, Moscalu I, et al. JNJ-56136379, an HBV capsid assembly modulator, is well-tolerated and has antiviral activity in a phase 1 study of patients with chronic infection. *Gastroenterology* 2020;159:521-533.e9.
  216. Yuen MF, Agarwal K, Ma X, Nguyen T, Schiff ER, Hann HW, et al. Antiviral activity and safety of the hepatitis B core inhibitor ABI-H0731 administered with a nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B infection in a long-term extension study. *J Hepatol* 2020;73:S140.
  217. Janssen H, Hou J, Asselah T, Chan H, Zoulim F, Tanaka Y, et al. Efficacy and safety results of the phase 2 JNJ-56136379 JADE study in patients with chronic hepatitis B: interim week 24 data. *J Hepatol* 2020;73:S129-S130.
  218. Kang JA, Kim S, Park M, Park HJ, Kim JH, Park S, et al. Ciclopirox inhibits hepatitis B virus secretion by blocking capsid assembly. *Nat Commun* 2019;10:2184.
  219. Kim SW, Yoon JS, Lee M, Cho Y. Toward a complete cure for chronic hepatitis B: novel therapeutic targets for hepatitis B virus. *Clin Mol Hepatol* 2022;28:17-30.
  220. Ko C, Chakraborty A, Chou WM, Hasreiter J, Wettengel JM, Stadler D, et al. Hepatitis B virus genome recycling and de novo secondary infection events maintain stable cccDNA levels. *J Hepatol* 2018;69:1231-1241.
  221. Watts JK, Corey DR. Silencing disease genes in the laboratory and the clinic. *J Pathol* 2012;226:365-379.
  222. Gish RG, Yuen MF, Chan HL, Given BD, Lai CL, Locarnini SA, et al. Synthetic RNAi triggers and their use in chronic hepatitis B therapies with curative intent. *Antiviral Res* 2015;121:97-108.
  223. Hui RW, Mak LY, Seto WK, Yuen MF. RNA interference as a novel treatment strategy for chronic hepatitis B infection. *Clin Mol Hepatol*. 2022 Feb 17. doi: 10.3350/

- cmh.2022.0012.
224. Yuen MF, Heo J, Jang JW, Yoon JH, Kweon YO, Park SJ, et al. Safety, tolerability and antiviral activity of the antisense oligonucleotide bepirovirsen in patients with chronic hepatitis B: a phase 2 randomized controlled trial. *Nat Med* 2021;27:1725-1734.
225. Gane E, Locarnini S, Lim TH, Strasser S, Sievert W, Cheng W, et al. Short interfering RNA JNJ-3989 combination therapy in chronic hepatitis B shows potent reduction of all viral markers but no correlate was identified for HBsAg reduction and baseline factors. *J Hepatol* 2021;75:S289-S290.
226. Yuen MF, Berliba E, Sukeepaisarnjaroen W, Tangkijvanich P, Leerapun A, Holmes JA, et al. Low HBsAg levels maintained following cessation of the GalNac-siRNA, AB-729, in chronic hepatitis B subjects on nucleos(t)ide analogue therapy. *Hepatology* 2021;74:1402A-1403A.
227. Yuen MF, Lim YS, Cloutier D, Thanawala V, Shen L, Arizpe A, et al. Preliminary results from a phase 2 study evaluating VIR-2218 alone and in combination with pegylated interferon alfa-2a in participants with chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2021;74:63A.
228. Yuen MF, Lim TH, Kim W, Tangkijvanich P, Yoon JH, Sievert W, et al. HBV RNAi inhibitor RG6346 in phase 1b-2a trial was safe, welltolerated, and resulted in substantial and durable reductions in serum HBsAg levels. American Association for the Study of Liver Diseases the Liver Meeting; 2020 Nov 13-16.
229. Bazinet M, Pântea V, Placinta G, Moscalu I, Cebotarescu V, Cojuhari L, et al. Safety and efficacy of 48 weeks REP 2139 or REP 2165, tenofovir disoproxil, and pegylated interferon alfa-2a in patients with chronic HBV infection naïve to nucleos(t)ide therapy. *Gastroenterology* 2020;158:2180-2194.
230. Bazinet M, Pântea V, Cebotarescu V, Cojuhari L, Jimbei P, Anderson M, et al. Persistent control of hepatitis B virus and hepatitis delta virus infection following REP 2139-Ca and pegylated interferon therapy in chronic hepatitis B virus/hepatitis delta virus coinfection. *Hepatol Commun* 2021;5:189-202.
231. Gane E, Dunbar PR, Brooks A, Zhao Y, Tan S, Lau A, et al. Efficacy and safety of 24 weeks treatment with oral TLR8 agonist, selgantolimod, in virally-suppressed adult patients with chronic hepatitis B: a phase 2 study. *J Hepatol* 2020;73:S52.
232. Janssen HL, Lim YS, Kim HJ, Tseng CH, Coffin CS, Elkashab M, et al. Safety and efficacy of oral TLR8 agonist, selgantolimod, in viremic adult patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2021;75:S757-S758.
233. Gane E, Verdon DJ, Brooks AE, Gaggar A, Nguyen AH, Subramanian GM, et al. Anti-PD-1 blockade with nivolumab with and without therapeutic vaccination for virally suppressed chronic hepatitis B: a pilot study. *J Hepatol* 2019;71:900-907.
234. Wang G, Qian J, Cui Y, Yan Y, He H, Wu J. A phase IIa trial of subcutaneously administered PD-L1 antibody ASC22 (envafolimab) in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2021;74:62A.
235. Yoshida O, Imai Y, Shiraishi K, Sanada T, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K, et al. Long term HBsAg reduction by a nasal administrative therapeutic vaccine containing

- HBsAg and HBeAg mixed with mucoadhesive CVP (CVP-NASVAC) in patients with chronic HBV infection: the results of 30 months follow up. *Hepatology* 2021;74:64A.
236. Lok AS, Pan CQ, Han SH, Trinh HN, Fessel WJ, Rodell T, et al. Randomized phase II study of GS-4774 as a therapeutic vaccine in virally suppressed patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2016;65:509-516.
  237. Boni C, Janssen HLA, Rossi M, Yoon SK, Vecchi A, Barili V, et al. Combined GS-4774 and tenofovir therapy can improve HBV-specific T-cell responses in patients with chronic hepatitis. *Gastroenterology* 2019;157:227-241.e7.
  238. Lee JH, Lee YB, Cho EJ, Yu SJ, Yoon JH, Kim YJ. Entecavir plus pegylated interferon and sequential hepatitis B virus vaccination increases hepatitis B surface antigen seroclearance: a randomized controlled proof-of-concept study. *Clin Infect Dis* 2021;73:e3308-e3316.
  239. Yuen MF, Locarnini S, Given B, Schluep T, Hamilton J, Biermer M, et al. First clinical experience with RNA interference-based triple combination therapy in chronic hepatitis B: JNJ-3989, JNJ-6379 and a nucleos(t)ide analogue. *Hepatology* 2019;70:1489A.
  240. Yuen MF, Asselah T, Jacobson IM, Brunetto MR, Janssen HL, Takehara T, et al. Efficacy and safety of the siRNA JNJ-3989 and/or the capsid assembly modulator (CAM) JNJ-6379 for the treatment of chronic hepatitis B virus infection (CHB): results from the phase 2B REEF-1 study. *Hepatology* 2021;74:1390A-1391A.
  241. Lee HW, Ahn SH, Chan HL. Hepatitis B core-related antigen: from virology to clinical application. *Semin Liver Dis* 2021;41:182-190.
  242. Liu S, Zhou B, Valdes JD, Sun J, Guo H. Serum hepatitis B virus RNA: a new potential biomarker for chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2019;69:1816-1827.
  243. Kao JH, Jeng WJ, Ning Q, Su TH, Tseng TC, Ueno Y, et al. APASL guidance on stopping nucleos(t)ide analogues in chronic hepatitis B patients. *Hepatol Int* 2021;15:833-851.
  244. van Bömmel F, Berg T. Risks and benefits of discontinuation of nucleos(t)ide analogue treatment: a treatment concept for patients With HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatol Commun* 2021;5:1632-1648.
  245. Liem KS, Gehring AJ, Feld JJ, Janssen HLA. Challenges with stopping long-term nucleos(t)ide analogue therapy in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2020;158:1185-1190.
  246. Hall SAL, Vogrin S, Wawryk O, Burns GS, Visvanathan K, Sundararajan V, et al. Discontinuation of nucleot(s)ide analogue therapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Gut*. 2021 Sep 7. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323979.
  247. Jung KS, Park JY, Chon YE, Kim HS, Kang W, Kim BK, et al. Clinical outcomes and predictors for relapse after cessation of oral antiviral treatment in chronic hepatitis B patients. *J Gastroenterol* 2016;51:830-839.
  248. Song DS, Jang JW, Yoo SH, Kwon JH, Nam SW, Bae SH, et al. Improving the prediction of relapse after nucleos(t)ide analogue discontinuation in patients with chronic

- hepatitis B. Clin Infect Dis 2021;73:e892-e903.
249. Kang SH, Kang K, Eun YJ, Lee YS, Kim TS, Yoo YJ, et al. Antiviral response is not sustained after cessation of lamivudine treatment in chronic hepatitis B patients: a 10-year follow-up study. J Med Virol 2017;89:849-856.
250. Tout I, Lampertico P, Berg T, Asselah T. Perspectives on stopping nucleos(t)ide analogues therapy in patients with chronic hepatitis B. Antiviral Res 2021;185:104992.
251. Yim HJ, Kim JH, Park JY, Yoon EL, Park H, Kwon JH, et al. Comparison of clinical practice guidelines for the management of chronic hepatitis B: when to start, when to change, and when to stop. Clin Mol Hepatol 2020;26:411-429.
252. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Hepatol Int 2016;10:1-98.
253. 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.
254. 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.
255. 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.
256. Chon YE, Jung KS, Ha Y, Kim MN, Lee JH, Hwang SG, et al. High body mass index hinders fibrosis improvement in patients receiving long-term tenofovir therapy in hepatitis B virus-related cirrhosis. J Viral Hepat 2020;27:1119-1126.
257. Yang HC, Shih YF, Liu CJ. Viral factors affecting the clinical outcomes of chronic hepatitis B. J Infect Dis 2017;216(suppl\_8):S757-S764.
258. 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.
259. Chon YE, Kim SU, Seo YS, Lee HW, Lee HA, Kim MN, et al. Long-term effects of entecavir and tenofovir treatment on the fibrotic burden in patients with chronic hepatitis B. J Gastroenterol Hepatol 2022;37:200-207.
260. Chon YE, Park JY, Myoung SM, Jung KS, Kim BK, Kim SU, et al. Improvement of liver fibrosis after long-term antiviral therapy assessed by fibroscan in chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis. Am J Gastroenterol 2017;112:882-891.
261. Lee SW, Choi J, Kim SU, Lim YS. Entecavir versus tenofovir in patients with chronic hepatitis B: enemies or partners in the prevention of hepatocellular carcinoma. Clin Mol Hepatol 2021;27:402-412.
262. Kim WR, Loomba R, Berg T, Aguilar Schall RE, Yee LJ, Dinh PV, et al. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in

- patients with chronic hepatitis B. *Cancer* 2015;121:3631-3638.
263. Liaw YF. HBeAg seroconversion as an important end point in the treatment of chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2009;3:425-433.
264. Xing T, Xu H, Cao L, Ye M. HBeAg seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving long-term nucleos(t)ide analog treatment: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0169444.
265. Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitas E, Wurstthorn K, Thomadakis C, Touloumi G, et al. Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: a systematic review. *Hepatology* 2016;63:1481-1492.
266. Gara N, Tana MM, Kattapuram M, Auh S, Sullivan L, Fryzek N, et al. Prospective study of withdrawal of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B after prolonged virological response. *Hepatol Commun* 2021;5:1888-1900.
267. 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.
268. Chong CH, Lim SG. When can we stop nucleoside analogues in patients with chronic hepatitis B? *Liver Int* 2017;37 Suppl 1:52-58.
269. Cornberg M, Wong VW, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HLA, Chan HL. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *J Hepatol* 2017;66:398-411.
270. Liu J, Li T, Zhang L, Xu A. The role of hepatitis B surface antigen in nucleos(t)ide analogues cessation among Asian patients with chronic hepatitis B: a systematic review. *Hepatology* 2019;70:1045-1055.
271. Chen CH, Lu SN, Hung CH, Wang JH, Hu TH, Changchien CS, et al. The role of hepatitis B surface antigen quantification in predicting HBsAg loss and HBV relapse after discontinuation of lamivudine treatment. *J Hepatol* 2014;61:515-522.
272. Wang CC, Tseng KC, Hsieh TY, Tseng TC, Lin HH, Kao JH. Assessing the durability of entecavir-treated hepatitis B using quantitative HBsAg. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1286-1294.
273. Jeng WJ, Chen YC, Chien RN, Sheen IS, Liaw YF. Incidence and predictors of hepatitis B surface antigen seroclearance after cessation of nucleos(t)ide analogue therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2018;68:425-434.
274. Chen CH, Hsu YC, Lu SN, Hung CH, Wang JH, Lee CM, et al. The incidence and predictors of HBV relapse after cessation of tenofovir therapy in chronic hepatitis B patients. *J Viral Hepat* 2018;25:590-597.
275. Huang PY, Wang JH, Hung CH, Lu SN, Hu TH, Chen CH. The role of hepatitis B virus core-related antigen in predicting hepatitis B virus relapse after cessation of entecavir in hepatitis B e antigen-negative patients. *J Viral Hepat* 2021;28:1141-1149.
276. Hsu YC, Nguyen MH, Mo LR, Wu MS, Yang TH, Chen CC, et al. Combining hepatitis B core-related and surface antigens at end of nucleos(t)ide analogue treatment to predict off-therapy relapse risk. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:107-115.
277. Sonneveld MJ, Park JY, Kaewdech A, Seto WK, Tanaka Y, Carey I, et al. Prediction of

- Sustained response after nucleos(t)ide analogue cessation using HBsAg and HBcrAg levels: a multicenter study (CREATE). *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:e784-e793.
278. Sonneveld MJ, Chiu SM, Park JY, Brakenhoff SM, Kaewdech A, Seto WK, et al. Probability of HBsAg loss after nucleos(t)ide analogue withdrawal depends on HBV genotype and viral antigen levels. *J Hepatol* 2022;76:1042-1050.
279. Fan R, Peng J, Xie Q, Tan D, Xu M, Niu J, et al. Combining hepatitis B virus RNA and hepatitis B core-related antigen: guidance for safely stopping nucleos(t)ide analogues in hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B. *J Infect Dis* 2020;222:611-618.
280. Kim JH, Lee YS, Lee HJ, Yoon E, Jung YK, Jong ES, et al. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B: implications for hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:64-68.
281. Yip TC, Wong GL, Wong VW, Tse YK, Lui GC, Lam KL, et al. Durability of hepatitis B surface antigen seroclearance in untreated and nucleos(t)ide analogue-treated patients. *J Hepatol* 2018;68:63-72.
282. Kim MA, Kim SU, Sinn DH, Jang JW, Lim YS, Ahn SH, et al. Discontinuation of nucleos(t)ide analogues is not associated with a higher risk of HBsAg seroreversion after antiviral-induced HBsAg seroclearance: a nationwide multicentre study. *Gut* 2020;69:2214-2222.
283. Papatheodoridi M, Tampaki M, Lok AS, Papatheodoridis GV. Risk of HBV reactivation during therapies for HCC: a systematic review. *Hepatology*. 2021 Nov 13. doi: 10.1002/hep.32241.
284. Kubo S, Nishiguchi S, Hamba H, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, et al. Reactivation of viral replication after liver resection in patients infected with hepatitis B virus. *Ann Surg* 2001;233:139-145.
285. Dan JQ, Zhang YJ, Huang JT, Chen MS, Gao HJ, Peng ZW, et al. Hepatitis B virus reactivation after radiofrequency ablation or hepatic resection for HBV-related small hepatocellular carcinoma: a retrospective study. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:865-872.
286. Yoshida H, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, Masuzaki R, et al. Safety and efficacy of lamivudine after radiofrequency ablation in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 2008;2:89-94.
287. Lee JI, Kim JK, Chang HY, Lee JW, Kim JM, Chung HJ, et al. Impact of postoperative hepatitis B virus reactivation in hepatocellular carcinoma patients who formerly had naturally suppressed virus. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1019-1027.
288. Xu M, Zhou Z, Xu R, Zhang H, Lin N, Zhong Y. Antiviral therapy predicts the outcomes following resection of hepatocellular carcinoma in patients negative for HBV DNA: a propensity score matching analysis. *World J Surg Oncol* 2019;17:45.
289. Sohn W, Paik YH, Cho JY, Ahn JM, Choi GS, Kim JM, et al. Influence of hepatitis B virus reactivation on the recurrence of HBV-related hepatocellular carcinoma after curative resection in patients with low viral load. *J Viral Hepat* 2015;22:539-550.
290. Chang JI, Sinn DH, Cho H, Kim S, Kang W, Gwak GY, et al. Clinical outcomes of

- hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma patients with undetectable serum HBV DNA levels. *Dig Dis Sci*. 2021 Nov 20. doi: 10.1007/s10620-021-07312-8.
291. Wu CY, Chen YJ, Ho HJ, Hsu YC, Kuo KN, Wu MS, et al. Association between nucleoside analogues and risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma recurrence following liver resection. *JAMA* 2012;308:1906-1914.
  292. Yin J, Li N, Han Y, Xue J, Deng Y, Shi J, et al. Effect of antiviral treatment with nucleotide/nucleoside analogs on postoperative prognosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a two-stage longitudinal clinical study. *J Clin Oncol* 2013;31:3647-3655.
  293. Huang G, Li PP, Lau WY, Pan ZY, Zhao LH, Wang ZG, et al. Antiviral therapy reduces hepatocellular carcinoma recurrence in patients with low HBV-DNA levels: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2018;268:943-954.
  294. Lee TY, Lin JT, Zeng YS, Chen YJ, Wu MS, Wu CY. Association between nucleos(t)ide analog and tumor recurrence in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *Hepatology* 2016;63:1517-1527.
  295. Wong JS, Wong GL, Tsoi KK, Wong VW, Cheung SY, Chong CN, et al. Meta-analysis: the efficacy of anti-viral therapy in prevention of recurrence after curative treatment of chronic hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1104-1112.
  296. Cho H, Ahn H, Lee DH, Lee JH, Jung YJ, Chang Y, et al. Entecavir and tenofovir reduce hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma recurrence more effectively than other antivirals. *J Viral Hepat* 2018;25:707-717.
  297. Choi J, Jo C, Lim YS. Tenofovir versus entecavir on recurrence of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after surgical resection. *Hepatology* 2021;73:661-673.
  298. Tsai MC, Wang CC, Lee WC, Liu YW, Lin CC, Hu TH. Tenofovir is superior to entecavir on recurrence in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after curative resection. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36:163.
  299. Lee JH, Kim BK, Park SY, Tak WY, Park JY, Kim DY, et al. The efficacies of entecavir and tenofovir in terms of enhancing prognosis after curative treatment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Eur J Intern Med* 2021;89:48-55.
  300. 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.
  301. 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.
  302. 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 chemoembolization. *Hepatology* 2006;43:233-240.
  303. 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

- p with HBV-related hepatocellular carcinoma: report of a prospective study.
- Am J Gastroenterol*
- 2005;100:2194-2200.
304. Yeo W, Lam KC, Zee B, Chan PS, Mo FK, Ho WM, et al. Hepatitis B reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy. *Ann Oncol* 2004;15:1661-1666.
  305. Nagamatsu H, Itano S, Nagaoka S, Akiyoshi J, Matsugaki S, Kurogi J, et al. Prophylactic lamivudine administration prevents exacerbation of liver damage in HBe antigen positive patients with hepatocellular carcinoma undergoing transhepatic arterial infusion chemotherapy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2369-2375.
  306. Tamori A, Nishiguchi S, Tanaka M, Kurooka H, Fujimoto S, Nakamura K, et al. Lamivudine therapy for hepatitis B virus reactivation in a patient receiving intra-arterial chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2003;26:77-80.
  307. Nagamatsu H, Kumashiro R, Itano S, Matsugaki S, Sata M. Investigation of associating factors in exacerbation of liver damage after chemotherapy in patients with HBV-related HCC. *Hepatol Res* 2003;26:293-301.
  308. Wang K, Jiang G, Jia Z, Zhu X, Ni C. Effects of transarterial chemoembolization combined with antiviral therapy on HBV reactivation and liver function in HBV-related hepatocellular carcinoma patients with HBV-DNA negative. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e10940.
  309. Kim JH, Park JW, Kim TH, Koh DW, Lee WJ, Kim CM. Hepatitis B virus reactivation after three-dimensional conformal radiotherapy in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:813-819.
  310. Jun BG, Kim YD, Kim SG, Kim YS, Jeong SW, Jang JY, et al. Hepatitis B virus reactivation after radiotherapy for hepatocellular carcinoma and efficacy of antiviral treatment: a multicenter study. *PLoS One* 2018;13:e0201316.
  311. 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.
  312. Jang JW, Kim YW, Lee SW, Kwon JH, Nam SW, Bae SH, et al. Reactivation of hepatitis B virus in HBsAg-negative patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2015;10:e0122041.
  313. Peng JW, Lin GN, Xiao JJ, Jiang XM. Hepatitis B virus reactivation in hepatocellular carcinoma patients undergoing transcatheter arterial chemoembolization therapy. *Asia Pac J Clin Oncol* 2012;8:356-361.
  314. Yang Y, Wen F, Li J, Zhang P, Yan W, Hao P, et al. A high baseline HBV load and antiviral therapy affect the survival of patients with advanced HBV-related HCC treated with sorafenib. *Liver Int* 2015;35:2147-2154.
  315. Lim S, Han J, Kim GM, Han KH, Choi HJ. Hepatitis B viral load predicts survival in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:1024-1031.



316. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management strategies, and future directions. *Gastroenterology* 2017;152:1297-1309.
317. Yoo S, Lee D, Shim JH, Kim KM, Lim YS, Lee HC, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients treated with immunotherapy for anti-cancer treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:898-907.
318. Sun X, Hu D, Yang Z, Liu Z, Wang J, Chen J, et al. Baseline HBV loads do not affect the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma receiving anti-programmed cell death-1 immunotherapy. *J Hepatocell Carcinoma* 2020;7:337-345.
319. He MK, Peng C, Zhao Y, Liang RB, Lai ZC, Kan A, et al. Comparison of HBV reactivation between patients with high HBV-DNA and low HBV-DNA loads undergoing PD-1 inhibitor and concurrent antiviral prophylaxis. *Cancer Immunol Immunother* 2021;70:3207-3216.
320. 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.
321. Lampertico P, Chan HL, Janssen HL, Strasser SI, Schindler R, Berg T. Review article: long-term safety of nucleoside and nucleotide analogues in HBV-monoinfected patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:16-34.
322. Lee HW, Park JY, Kim BK, Kim MY, Lee JI, Kim YS, et al. Efficacy of switching from adefovir to tenofovir in chronic hepatitis B patients who exhibit suboptimal responses to adefovir-based combination rescue therapy due to resistance to nucleoside analogues (SATIS study). *Clin Mol Hepatol* 2016;22:443-449.
323. Maggi P, Montinaro V, Leone A, Fasano M, Volpe A, Bellacosa C, et al. Bone and kidney toxicity induced by nucleotide analogues in patients affected by HBV-related chronic hepatitis: a longitudinal study. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:1150-1154.
324. 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.
325. 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.
326. Minuk GY, Sun DE, 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.
327. 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.
328. 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.

329. Finelli L, Miller JT, Tokars JI, Alter MJ, Arduino MJ. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. *Semin Dial* 2005;18:52-61.
330. Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, Lim YS, Fung S, Marcellin P, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2018;68:672-681.
331. Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HL, Chuang WL, Stepanova T, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:196-206.
332. Chan HL, Fung S, Seto WK, Chuang WL, Chen CY, Kim HJ, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:185-195.
333. Ahn SH, Kim W, Jung YK, Yang JM, Jang JY, Kweon YO, et al. Efficacy and safety of besifovir dipivoxil maleate compared With tenofovir disoproxil fumarate in treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1850-1859.e4.
334. Chan HLY, Buti M, Agarwal K, Marcellin P, Lim YS, Brunetto MR, et al. Maintenance of high levels of viral suppression and improved safety profile of tenofovir alafenamide (TAF) relative to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in chronic hepatitis B patients treated for 5 years in 2 ongoing phase 3 studies. *American Association for the Study of Liver Diseases the Liver Meeting*; 2020 Nov 13-16.
335. Lampertico P, Buti M, Fung S, Ahn SH, Chuang WL, Tak WY, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in virologically suppressed patients with chronic hepatitis B: a randomised, double-blind, phase 3, multicentre non-inferiority study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:441-453.
336. Byun KS, Choi J, Kim JH, Lee YS, Lee HC, Kim YJ, et al. Tenofovir alafenamide for drug-resistant hepatitis B: a randomized trial for switching from tenofovir disoproxil fumarate. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:427-437.e5.
337. Yim HJ, Kim W, Ahn SH, Yang JM, Jang JY, Kweon YO, et al. Besifovir dipivoxil maleate 144-week treatment of chronic hepatitis B: an open-label extensional study of a phase 3 trial. *Am J Gastroenterol* 2020;115:1217-1225.
338. Song DS, Kim W, Ahn SH, Yim HJ, Jang JY, Kweon YO, et al. Continuing besifovir dipivoxil maleate versus switching from tenofovir disoproxil fumarate for treatment of chronic hepatitis B: results of 192-week phase 3 trial. *Clin Mol Hepatol* 2021;27:346-359.
339. 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.
340. Lok AS, McMahon BJ; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004;39:857-861.
341. Tanaka Y, Esumi M, Shikata T. Persistence of hepatitis B virus DNA after serological

- clearance of hepatitis B virus. *Liver* 1990;10:6-10.
342. 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.
343. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006;43:209-220.
344. Hwang JP, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:209-219.
345. Bessone F, Dirchwolf M. Management of hepatitis B reactivation in immunosuppressed patients: an update on current recommendations. *World J Hepatol* 2016;8:385-394.
346. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991;100:182-188.
347. Yeo W, Chan PK, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, 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.
348. Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008;148:519-528.
349. 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.
350. 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.
351. Yeo W, Chan PK, Hui P, Ho WM, Lam KC, Kwan WH, et al. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: a prospective study. *J Med Virol* 2003;70:553-561.
352. Jang JW. Hepatitis B virus reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing anti-cancer therapy. *World J Gastroenterol* 2014;20:7675-7685.
353. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148:221-244.e3.
354. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT; American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148:215-219; quiz e16-e17.
355. Takai S, Tsurumi H, Ando K, Kasahara S, Sawada M, Yamada T, 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.
356. Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, Hwang WS, Wang MC, Lin SF, 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.
357. 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.
358. 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.
359. 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.
360. 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.
361. 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.
362. Tang Z, Li X, Wu S, Liu Y, Qiao Y, Xu D, et al. Risk of hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients with undetectable serum HBV DNA after treatment with rituximab for lymphoma: a meta-analysis. *Hepatol Int* 2017;11:429-433.
363. 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.
364. 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 undergoing prolonged rituximab therapy. *Med Oncol* 2012;29:1237-1241.
365. 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.
366. Buti M, Manzano ML, Morillas RM, García-Retortillo M, Martín L, Prieto M, et al. Randomized prospective study evaluating tenofovir disoproxil fumarate prophylaxis against hepatitis B virus reactivation in anti-HBc-positive patients with rituximab-based regimens to treat hematologic malignancies: the Preblin study. *PLoS One* 2017;12:e0184550.
367. 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.
368. Sarmati L, Andreoni M, Antonelli G, Arcese W, Bruno R, Coppola N, et al. Recommendations for screening, monitoring, prevention, prophylaxis and therapy

- of hepatitis B virus reactivation in patients with haematologic malignancies and patients who underwent haematologic stem cell transplantation-a position paper. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:935-940.
369. Chen CY, Tien FM, Cheng A, Huang SY, Chou WC, Yao M, et al. Hepatitis B reactivation among 1962 patients with hematological malignancy in Taiwan. *BMC Gastroenterol* 2018;18:6.
  370. 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.
  371. Lee SK, Sung PS, Park SS, Min CK, Nam H, Jang JW, et al. Reactivation of resolved hepatitis B after daratumumab for multiple myeloma. *Clin Infect Dis* 2021;73:e1372-e1375.
  372. 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.
  373. 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.
  374. Wu YT, Li X, Liu ZL, Xu Z, Dai W, Zhang K, et al. Hepatitis B virus reactivation and antiviral prophylaxis during lung cancer chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0179680.
  375. Xu Z, Dai W, Wu YT, Arshad B, Li X, Wu H, et al. Prophylactic effect of lamivudine on chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation in patients with solid tumour: a meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2018;27:e12799.
  376. 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.
  377. 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.
  378. 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.
  379. 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.
  380. 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.
  381. Alameel T, Al Sulais E. Risk of HBV reactivation among IBD patients with occult hepatitis B virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:621-622.
  382. 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.
383. 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.
  384. Lin TC, Yoshida K, Tedeschi SK, de Abreu MM, Hashemi N, Solomon DH. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients with inflammatory arthritis receiving disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018;70:724-731.
  385. Burns EA, Muhsen IN, Anand K, Xu J, Umoru G, Arain AN, et al. Hepatitis B virus reactivation in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother* 2021;44:132-139.
  386. Wang N, Hu X, Cao W, Li C, Xiao Y, Cao Y, et al. Efficacy and safety of CAR19/22 T-cell cocktail therapy in patients with refractory/relapsed B-cell malignancies. *Blood* 2020;135:17-27.
  387. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, Cheng HC, Au WY, Lai LS, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003;125:1742-1749.
  388. 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.
  389. Viganò M, Serra G, Casella G, Grossi G, Lampertico P. Reactivation of hepatitis B virus during targeted therapies for cancer and immune-mediated disorders. *Expert Opin Biol Ther* 2016;16:917-926.
  390. Hui CK, Cheung WW, Au WY, Lie AK, Zhang HY, Yueng YH, 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.
  391. Cerva C, Colagrossi L, Maffongelli G, Salpini R, Di Carlo D, Malagnino V, et al. Persistent risk of HBV reactivation despite extensive lamivudine prophylaxis in haematopoietic stem cell transplant recipients who are anti-HBc-positive or HBV-negative recipients with an anti-HBc-positive donor. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:946.e1-946.e8.
  392. Liu WP, Wang XP, Zheng W, Ping LY, Zhang C, Wang GQ, et al. Hepatitis B virus reactivation after withdrawal of prophylactic antiviral therapy in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2016;57:1355-1362.
  393. Nakaya A, Fujita S, Satake A, Nakanishi T, Azuma Y, Tsubokura Y, et al. Delayed HBV reactivation in rituximab-containing chemotherapy: how long should we continue anti-virus prophylaxis or monitoring HBV-DNA? *Leuk Res* 2016;50:46-49.
  394. Paul S, Dickstein A, Saxena A, Terrin N, Viveiros K, Balk EM, et al. Role of surface antibody in hepatitis B reactivation in patients with resolved infection and hematologic

- malignancy: a meta-analysis. *Hepatology* 2017;66:379-388.
395. Cho Y, Yu SJ, Cho EJ, Lee JH, Kim TM, Heo DS, et al. High titers of anti-HBs prevent rituximab-related viral reactivation in resolved hepatitis B patient with non-Hodgkin's lymphoma. *J Med Virol* 2016;88:1010-1017.
  396. 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.
  397. 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.
  398. Huang H, Li X, Zhu J, Ye S, Zhang H, Wang W, et al. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:2521-2530.
  399. Yu S, Luo H, Pan M, Luis AP, Xiong Z, Shuai P, et al. Comparison of entecavir and lamivudine in preventing HBV reactivation in lymphoma patients undergoing chemotherapy: a meta-analysis. *Int J Clin Pharm* 2016;38:1035-1043.
  400. Kim HY, Yoo JJ, Oh S, Yu SJ, Kim YJ, Yoon JH, et al. Scoring system for risk stratification of viral reactivation during prophylactic antiviral treatment in Korean patients with hepatitis B undergoing anticancer chemotherapy: a multicenter study. *J Med Virol* 2018;90:1593-1603.
  401. Inada K, Kaneko S, Kurosaki M, Yamashita K, Kirino S, Osawa L, et al. Tenofovir alafenamide for prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation and de novo hepatitis. *JGH Open* 2021;5:1085-1091.
  402. 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.
  403. Li J, Liu J, Huang B, Zheng D, Chen M, Zhou Z, et al. Hepatitis B virus infection status is an independent risk factor for multiple myeloma patients after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Tumour Biol* 2013;34:1723-1728.
  404. Huang H, Cai Q, Lin T, Lin X, Liu Y, Gao Y, et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation after high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with advanced or relapsed non-Hodgkin's lymphoma single institution experience. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:2399-2406.
  405. Shang J, Wang H, Sun J, Fan Z, Huang F, Zhang Y, et al. A comparison of lamivudine vs entecavir for prophylaxis of hepatitis B virus reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a single-institutional experience. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:581-586.
  406. Siyahian A, Malik SU, Mushtaq A, Howe CL, Majeed A, Zangeneh T, et al. Prophylaxis for hepatitis B virus reactivation after allogeneic stem cell transplantation in the era

- of drug resistance and newer antivirals: a systematic review and meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1483-1489.
407. Seto WK, Chan TS, Hwang YY, Wong DK, Fung J, Liu KS, et al. Hepatitis B reactivation in occult viral carriers undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a prospective study. *Hepatology* 2017;65:1451-1461.
408. Park S, Kim K, Kim DH, Jang JH, Kim SJ, Kim WS, et al. Changes of hepatitis B virus serologic status after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and impact of donor immunity on hepatitis B virus. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1630-1637.
409. Yoo JJ, Cho EJ, Cho YY, Lee M, Lee DH, Cho Y, et al. Efficacy of antiviral prophylaxis in HBsAg-negative, anti-HBc positive patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Liver Int* 2015;35:2530-2536.
410. Liu YC, Hsu CM, Hsiao SY, Hsiao HH. Hepatitis B virus infection in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Pers Med* 2021;11:1108.
411. Hwang JP, Somerfield MR, Alston-Johnson DE, Cryer DR, Feld JJ, Kramer BS, et al. Hepatitis B virus screening for patients with cancer before therapy: American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion update. *J Clin Oncol* 2015;33:2212-2220.
412. Hwang JP, Feld JJ, Hammond SP, Wang SH, Alston-Johnson DE, Cryer DR, et al. Hepatitis B virus screening and management for patients with cancer prior to therapy: ASCO provisional clinical opinion update. *J Clin Oncol* 2020;38:3698-3715.
413. Lau G, Yu ML, Wong G, Thompson A, Ghazinian H, Hou JL, et al. APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy. *Hepatol Int* 2021;15:1031-1048.
414. Lee HL, Jang JW, Han JW, Lee SW, Bae SH, Choi JY, et al. Early hepatitis B surface antigen seroclearance following antiviral treatment in patients with reactivation of resolved hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2019;64:2992-3000.
415. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: liver transplantation. *J Hepatol* 2016;64:433-485.
416. Sripongpun P, Mannalithara A, Kwo PY, Kim WR. Potential benefits of switching liver transplant recipients to tenofovir alafenamide prophylaxis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:747-749.
417. Rashidi-Alavijeh J, Straub K, Achterfeld A, Wedemeyer H, Willuweit K, Herzer K. Safety and efficacy of tenofovir alafenamide in liver transplant recipients: a single center experience. *Transpl Infect Dis* 2021;23:e13522.
418. Wesdorp DJ, Knoester M, Braat AE, Coenraad MJ, Vossen AC, Claas EC, 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.
419. Teperman LW, Poordad F, Bzowej N, Martin P, Pungpapong S, Schiano T, et al. Randomized trial of emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate after hepatitis B



- immunoglobulin withdrawal after liver transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:594-601.
420. Stravitz RT, Shiffman ML, Kimmel M, Puri P, Luketic VA, Sterling RK, 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.
  421. Degertekin B, Han SH, Keeffe EB, Schiff ER, Luketic VA, Brown RS Jr, et al. Impact of virologic breakthrough and HBIG regimen on hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:1823-1833.
  422. Cholongitas E, Goulis I, Antoniadis N, Fouzas I, Imvrios G, Papanikolaou V, et al. New nucleos(t)ide analogue monoprophyllaxis after cessation of hepatitis B immunoglobulin is effective against hepatitis B recurrence. *Transpl Int* 2014;27:1022-1028.
  423. Radhakrishnan K, Chi A, Quan DJ, Roberts JP, Terrault NA. Short course of postoperative hepatitis B immunoglobulin plus antivirals prevents reinfection of liver transplant recipients. *Transplantation* 2017;101:2079-2082.
  424. Manini MA, Whitehouse G, Bruce M, Passerini M, Lim TY, Carey I, et al. Entecavir or tenofovir monotherapy prevents HBV recurrence in liver transplant recipients: a 5-year follow-up study after hepatitis B immunoglobulin withdrawal. *Dig Liver Dis* 2018;50:944-953.
  425. Tanaka T, Benmoussa A, Marquez M, Therapondos G, Renner EL, Lilly LB. The long-term efficacy of nucleos(t)ide analog plus a year of low-dose HBIG to prevent HBV recurrence post-liver transplantation. *Clin Transplant* 2012;26:E561-E569.
  426. Fung J, Wong T, Chok K, Chan A, Cheung TT, Dai JW, et al. Long-term outcomes of entecavir monotherapy for chronic hepatitis B after liver transplantation: results up to 8 years. *Hepatology* 2017;66:1036-1044.
  427. 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.
  428. 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.
  429. Miyaaki H, Tamada Y, Hayashi K, Taura N, Miura S, Shibata H, et al. Recurrent hepatitis B and D virus infection in a liver transplant recipient. *Transplant Proc* 2017;49:175-177.
  430. Mederacke I, Filmann N, Yurdaydin C, Bremer B, Puls F, Zacher BJ, et al. Rapid early HDV RNA decline in the peripheral blood but prolonged intrahepatic hepatitis delta antigen persistence after liver transplantation. *J Hepatol* 2012;56:115-122.
  431. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatol* 2010;52:272-279.
  432. Skagen CL, Jou JH, Said A. Risk of de novo hepatitis in liver recipients from hepatitis-B core antibody-positive grafts - a systematic analysis. *Clin Transplant*

- 2011;25:E243-E249.
433. Perrillo R. Hepatitis B virus prevention strategies for antibody to hepatitis B core antigen-positive liver donation: a survey of North American, European, and Asian-Pacific transplant programs. *Liver Transpl* 2009;15:223-232.
434. Huprikar S, Danziger-Isakov L, Ahn J, Naugler S, Blumberg E, Avery RK, et al. Solid organ transplantation from hepatitis B virus-positive donors: consensus guidelines for recipient management. *Am J Transplant* 2015;15:1162-1172.
435. Lee J, Cho JH, Lee JS, Ahn DW, Kim CD, Ahn C, et al. Pretransplant hepatitis B viral infection increases risk of death after kidney transplantation: a multicenter cohort study in Korea. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3671.
436. Thongprayoon C, Kaewput W, Sharma K, Wijarnpreecha K, Leeaphorn N, Ungprasert P, et al. Outcomes of kidney transplantation in patients with hepatitis B virus infection: a systematic review and meta-analysis. *World J Hepatol* 2018;10:337-346.
437. Yap DY, Yung S, Tang CS, Seto WK, Ma MK, Mok MM, et al. Entecavir treatment in kidney transplant recipients infected with hepatitis B. *Clin Transplant* 2014;28:1010-1015.
438. Hu TH, Tsai MC, Chien YS, Chen YT, Chen TC, Lin MT, et al. A novel experience of antiviral therapy for chronic hepatitis B in renal transplant recipients. *Antivir Ther* 2012;17:745-753.
439. Nho KW, Kim YH, Han DJ, Park SK, Kim SB. Kidney transplantation alone in end-stage renal disease patients with hepatitis B liver cirrhosis: a single-center experience. *Transplantation* 2015;99:133-138.
440. Veroux M, Puliatti C, Gagliano M, Cappello D, Macarone M, Vizcarra D, et al. Use of hepatitis B core antibody-positive donor kidneys in hepatitis B surface antibody-positive and -negative recipients. *Transplant Proc* 2005;37:2574-2575.
441. Wachs ME, Amend WJ, Ascher NL, Bretan PN, Emond J, Lake JR, et al. The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg(-), HBcAb(+), HBIgM(-) organ donors. *Transplantation* 1995;59:230-234.
442. Fong TL, Bunnapradist S, Jordan SC, Cho YW. Impact of hepatitis B core antibody status on outcomes of cadaveric renal transplantation: analysis of united network of organ sharing database between 1994 and 1999. *Transplantation* 2002;73:85-89.
443. Jeon JW, Kim SM, Cho H, Baek CH, Kim H, Shin S, et al. Presence of hepatitis B surface antibody in addition to hepatitis B core antibody confers protection against hepatitis B virus infection in hepatitis B surface antigen-negative patients undergoing kidney transplantation. *Transplantation* 2018;102:1717-1723.
444. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberú J, Bakr MA, et al. KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and care of living kidney donors. *Transplantation* 2017;101(8S Suppl 1):S1-S109.
445. Duhart BT Jr, Honaker MR, Shokouh-Amiri MH, Riely CA, Vera SR, Taylor SL, et al. Retrospective evaluation of the risk of hepatitis B virus reactivation after transplantation. *Transpl Infect Dis* 2003;5:126-131.

446. Blanpain C, Knoop C, Delforge ML, Antoine M, Peny MO, Liesnard C, et al. Reactivation of hepatitis B after transplantation in patients with pre-existing anti-hepatitis B surface antigen antibodies: report on three cases and review of the literature. *Transplantation* 1998;66:883-886.
447. Knöll A, Pietrzyk M, Loss M, Goetz WA, Jilg W. Solid-organ transplantation in HBsAg-negative patients with antibodies to HBV core antigen: low risk of HBV reactivation. *Transplantation* 2005;79:1631-1633.
448. Berger A, Preiser W, Kachel HG, Stürmer M, Doerr HW. HBV reactivation after kidney transplantation. *J Clin Virol* 2005;32:162-165.
449. Kanaan N, Kabamba B, Maréchal C, Pirson Y, Beguin C, Goffin E, et al. Significant rate of hepatitis B reactivation following kidney transplantation in patients with resolved infection. *J Clin Virol* 2012;55:233-238.
450. Bae E, Park CH, Ki CS, Kim SJ, Huh W, Oh HY, et al. Prevalence and clinical significance of occult hepatitis B virus infection among renal transplant recipients in Korea. *Scand J Infect Dis* 2012;44:788-792.
451. Nishimura K, Kishikawa H, Yoshida Y, Ueda N, Nakazawa S, Yamanaka K, et al. Clinical and virologic courses of hepatitis B surface antigen-negative and hepatitis B core or hepatitis B surface antibody-positive renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2013;45:1600-1602.
452. Lee J, Park JY, Huh KH, Kim BS, Kim MS, Kim SI, et al. Rituximab and hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/ anti-HBc-positive kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:722-729.
453. Chen GD, Gu JL, Qiu J, Chen LZ. Outcomes and risk factors for hepatitis B virus (HBV) reactivation after kidney transplantation in occult HBV carriers. *Transpl Infect Dis* 2013;15:300-305.
454. Kim YJ, Lee JW, Kim YS, Jeong SH, Kim YS, Yim HJ, et al. Clinical features and treatment efficacy of peginterferon alfa plus ribavirin in chronic hepatitis C patients coinfecting with hepatitis B virus. *Korean J Hepatol* 2011;17:199-205.
455. Choi MS, Sinn DH, Kim SA, Lee YS, Choi W, Paik SW. The clinical and laboratory characteristics of patients with chronic hepatitis B using current or past antiviral therapy in Korea: a multi-center, nation-wide, cross-sectional epidemiologic study. *Gut Liver* 2012;6:241-248.
456. 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.
457. 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.
458. Yang WT, Wu LW, Tseng TC, Chen CL, Yang HC, Su TH, et al. Hepatitis B surface antigen loss and hepatocellular carcinoma development in patients with dual hepatitis B and C infection. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2995.

459. Pol S, Haour G, Fontaine H, Dorival C, Petrov-Sanchez V, Bourliere M, et al. The negative impact of HBV/HCV coinfection on cirrhosis and its consequences. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:1054-1060.
460. Chen G, Wang C, Chen J, Ji D, Wang Y, Wu V, et al. Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfecting patients treated with antiviral agents: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017;66:13-26.
461. Yeh ML, Huang CF, Huang CI, Holmes JA, Hsieh MH, Tsai YS, et al. Hepatitis B-related outcomes following direct-acting antiviral therapy in Taiwanese patients with chronic HBV/HCV co-infection. *J Hepatol* 2020;73:62-71.
462. Calvaruso V, Ferraro D, Licata A, Bavetta MG, Petta S, Bronte F, et al. HBV reactivation in patients with HCV/HBV cirrhosis on treatment with direct-acting antivirals. *J Viral Hepat* 2018;25:72-79.
463. Bunnell KL, Vibhakkar S, Glowacki RC, Gallagher MA, Osei AM, Huhn G. Nephrotoxicity associated with concomitant use of ledipasvir-sofosbuvir and tenofovir in a patient with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfection. *Pharmacotherapy* 2016;36:e148-e153.
464. Solas C, Bregigeeon S, Faucher-Zaegel O, Quaranta S, Obry-Roguet V, Tamalet C, et al. Ledipasvir and tenofovir drug interaction in human immunodeficiency virus-hepatitis C virus coinfecting patients: impact on tenofovir trough concentrations and renal safety. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:404-409.
465. Mücke VT, Mücke MM, Peiffer KH, Weiler N, Welzel TM, Sarrazin C, et al. No evidence of hepatitis B virus reactivation in patients with resolved infection treated with direct-acting antivirals for hepatitis C in a large real-world cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:432-439.
466. Tamori A, Abiru S, Enomoto H, Kioka K, Korenaga M, Tani J, et al. Low incidence of hepatitis B virus reactivation and subsequent hepatitis in patients with chronic hepatitis C receiving direct-acting antiviral therapy. *J Viral Hepat* 2018;25:608-611.
467. Sulkowski MS, Chuang WL, Kao JH, Yang JC, Gao B, Brainard DM, et al. No evidence of reactivation of hepatitis B virus among patients treated with ledipasvir-sofosbuvir for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2016;63:1202-1204.
468. Urban S, Neumann-Haefelin C, Lampertico P. Hepatitis D virus in 2021: virology, immunology and new treatment approaches for a difficult-to-treat disease. *Gut* 2021;70:1782-1794.
469. Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, Giorgi E, Kyomuhangi I, de Martel C, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2020;73:523-532.
470. Kim HS, Kim SJ, Park HW, Shin WG, Kim KH, Lee JH, et al. Prevalence and clinical significance of hepatitis D virus co-infection in patients with chronic hepatitis B in Korea. *J Med Virol* 2011;83:1172-1177.
471. 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.

472. Alfaiate D, Clément S, Gomes D, Goossens N, Negro F. Chronic hepatitis D and hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hepatol* 2020;73:533-539.
473. Bahcecioglu IH, Aygun C, Gozel N, Poyrazoglu OK, Bulut Y, Yalniz M. Prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in chronic hepatitis B patients in eastern Turkey: still a serious problem to consider. *J Viral Hepat* 2011;18:518-524.
474. 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.
475. 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.
476. Abbas Z, Memon MS, Mithani H, Jafri W, Hamid S. Treatment of chronic hepatitis D patients with pegylated interferon: a real-world experience. *Antivir Ther* 2014;19:463-468.
477. Keskin O, Wedemeyer H, Tüzün A, Zachou K, Deda X, Dalekos GN, et al. Association between level of hepatitis D virus RNA at week 24 of pegylated interferon therapy and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:2342-2349.e1-e2.
478. 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.
479. Triantos C, Kalafateli M, Nikolopoulou V, Burroughs A. Meta-analysis: antiviral treatment for hepatitis D. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:663-673.
480. Karaca C, Soyer OM, Baran B, Ormeci AC, Gokturk S, Aydin E, et al. Efficacy of pegylated interferon- $\alpha$  treatment for 24 months in chronic delta hepatitis and predictors of response. *Antivir Ther* 2013;18:561-566.
481. Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, Macievich M, Kokina K, Petrachenkova M, et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: first results of a phase Ib/IIa study. *J Hepatol* 2016;65:490-498.
482. Wedemeyer H, Aleman S, Andreone P, Blank A, Brunetto M, Bogomolov P, et al. Bulevirtide monotherapy at low and high dose in patients with chronic hepatitis delta: 24 weeks interim data of the phase 3 MYR301 study. *J Hepatol* 2021;75:S294-S295.
483. Dhillon S. Lonafarnib: first approval. *Drugs* 2021;81:283-289.
484. Yurdaydin C, Keskin O, Yurdcu E, Çalışkan A, Önem S, Karakaya F, et al. A phase 2 dose-finding study of lonafarnib and ritonavir with or without interferon alpha for chronic delta hepatitis. *Hepatology* 2022;75:1551-1565.
485. Bazinet M, Pântea V, Cebotarescu V, Cojuhari L, Jimbei P, Albrecht J, et al. Safety and efficacy of REP 2139 and pegylated interferon alfa-2a for treatment-naïve patients with chronic hepatitis B virus and hepatitis D virus co-infection (REP 301 and REP 301-LTF): a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*

- 2017;2:877-889.
486. Sandmann L, Cornberg M. Experimental drugs for the treatment of hepatitis D. *J Exp Pharmacol* 2021;13:461-468.
487. Wong VW, Chan SL, Mo F, Chan TC, Loong HH, Wong GL, et al. Clinical scoring system to predict hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers. *J Clin Oncol* 2010;28:1660-1665.
488. Wong GL, Chan HL, Wong CK, Leung C, Chan CY, Ho PP, et al. Liver stiffness-based optimization of hepatocellular carcinoma risk score in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2014;60:339-345.

## 별첨 1.

# 2022 대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인 개정 경과

2004년 11월	2004 대한간학회 B형 만성 간염 치료 가이드라인 공표
2007년 11월	2007 대한간학회 만성 B형간염 치료 가이드라인 개정 공표
2011년 11월	2011 대한간학회 만성 B형간염 치료 가이드라인 개정 공표
2014년 10월	만성 B형간염 진료 가이드라인 업데이트: 약제 내성의 치료 발표
2015년 11월	2015 대한간학회 만성 B형간염 치료 가이드라인 개정 공표
2018년 11월	2018 대한간학회 만성 B형간염 치료 가이드라인 개정 공표
2021년 7월 6일	대한간학회 이사회: 만성 B형간염 진료 가이드라인 개정 위원회 위원장 선임 (가톨릭의대 장정원)
2021년 10월 26일	대한간학회 이사회: 만성 B형간염 진료 가이드라인 개정 위원회 위원 위촉 및 위원회 구성 승인

이사장: 배시현

진료가이드라인이사: 김지훈

위원장: 장정원

위 원: 박준용(부위원장), 안지현(간사), 최종기(간사), 권정현, 유수종,  
강원석, 전영은, 김태형

장정원(가톨릭의대): 서론 및 가이드라인 총괄

강원석(성균관대의대): 자연 경과

안지현(한양의대): 정밀 바이러스 표지자, 간세포암종 환자

권정현(가톨릭의대): 치료 대상

김태형(고려의대): 기능적 완치를 위한 새로운 약제

박준용(연세의대): 치료 종료 및 종료 후 모니터링

최종기(울산의대): 신기능 이상 및 골대사 질환자

유수중(서울의대): 면역 억제제 또는 항암화학요법 치료 환자, 조혈모세포이식

전영은(차의대): 간이식, 기타 장기이식, 중복감염

2021년 10월 25일 제1차 개정위원회 (온라인)

2021년 12월 8일 제2차 개정위원회 (온라인)

2021년 12월 23일 제3차 개정위원회 (온라인)

2022년 1월 28-29일 제4차 개정위원회: 진료가이드라인 워크숍 (몬드리안 호텔)

2022년 2월 14일 제5차 개정위원회 (온라인)

2022년 2월 23일 자문위원회 개최 (밀레니엄 힐튼 호텔)

자문위원: 이한주 (울산의대 내과), 임영석 (울산의대 내과), 임형준 (고려의대 내과), 권영오 (경북의대 내과), 김진욱 (서울의대 내과), 이준혁 (성균관의대 내과), 채희복 (충북의대 내과), 송병철 (제주의대 내과), 박상훈 (한림의대 내과), 이진우 (인하의대 내과), 김태현 (이화의대 내과), 권오상 (가천의대 내과)

2022년 3월 3일 공청회 개최 (홍대라이즈호텔)

2022년 6월 29일 대한간학회 이사회 승인

2022년 12월 1일 대한간학회 추계학술대회 발표 (그랜드 하얏트 인천 호텔)

2022년 가이드라인 영문판 Clinical and Molecular Hepatology 게재



## 별첨 2.

### 개정위원회 위원들의 이해관계 상충 정보

최근 3년의 이해관계 상충 정보는 아래와 같음

장정원: Gilead, Abbvie, Bayer, Roche, Sysmex, Ipsen 자문 및 강의,  
Sysmex, Gilead, 유한양행, 동아ST, 한미제약 후원 연구

박준용: Gilead, Pfizer, MSD, BMS, Roche, Astrazeneca, Aramchol,  
Novonorodisk, 유한양행, 한미약품 후원 연구

권정현: Gilead, Abbvie 자문, 유한양행 후원 연구

유수종: Gilead, Abbvie, BMS, 대웅제약, 유한양행, 종근당, 동아ST, 삼일제  
약, 삼진제약 후원 강의 및 연구

강원석: Gilead, BMS, Abbvie, Eisai, Bayer, Roche, MSD, 유한양행, 동아  
ST, 일동제약, 대웅제약, 삼일제약, 보령제약 후원 강의 및 연구

전영은: BMS, 동아ST, Abbvie, 대웅제약 후원 강의

김태형: 밝힐 내용 없음

최종기: Gilead, Abbvie, 대웅제약 후원 강의

안지현: 유한양행 후원 강의

### 별첨 3.

## 세부 주제 목록

#### 가. 검토한 세부 주제 목록(Key questions reviewed in the guidelines)

대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인 개정위원회는 다음과 같은 임상적 세부 주제를 선별하여 최신 자료를 검토 후 각 항목에 대한 근거와 권고안을 제시하였다.

1. 만성 B형간염 자연 경과에 대한 최신 지식은 무엇인가?
2. 만성 B형간염 환자에서 간세포암종 발생 위험은 어떻게 예측할 수 있는가?
3. 만성 B형간염을 평가하기 위한 새로운 표지자들은 어떠한 것이 있는가?
4. 만성 B형간염 치료가 필요한 시기와 적절한 대상 및 그 기준은 무엇인가?
5. 만성 B형간염의 기능적 완치를 위하여 어떤 약들이 개발되고 있으며, 그 작용기전은 무엇인가?
6. 항바이러스 치료의 적절한 종료 기준은 무엇인가?
7. 항바이러스 치료 종료 후 모니터링이 필요한 사항은 어떠한 것인가?
8. 간세포암종 환자에서의 만성 B형간염에 대한 치료의 목적과 대상은 어떠한가?
9. 신기능 이상 또는 골대사 질환자에서 항바이러스제 선택시 고려사항은 무엇인가?
10. 면역 억제제, 항암화학요법 치료 중 B형간염의 재활성화에 대한 대책은 무엇인가?

11. 조혈모세포이식 후 B형간염 재발 방지를 위한 방법은 무엇인가?
12. 간이식 후 B형간염 재발 방지를 위한 방법은 무엇인가?
13. 간이식 이외의 장기 이식 환자에서 B형간염 재활성화에 대한 예방책은 무엇인가?
14. HCV, HDV, HIV 중복감염 환자군에서의 B형간염 치료는 어떻게 할 것인가?

#### 나. 향후 추가 검토가 필요한 주제 목록(Key questions to be resolved)

본 개정위원회에서는 상기 세부 주제를 검토하는 과정에서 임상적으로 매우 중요한 주제이나 아직 근거가 충분치 않다고 판단한 세부사항에 대해 아래와 같이 제시하였고 추후 추가적인 체계적 문헌 고찰이 필요함을 제시하였다.

1. 매우 높은 농도의 혈중 B형간염 바이러스 농도를 보이지만 ALT가 정상인 e항원 양성 만성 B형간염에서 항바이러스 치료가 필요한가?  
 P: 매우 높은 농도의 혈중 B형간염 바이러스 농도를 보이지만 ALT가 정상인 e항원 양성 만성 B형간염 환자  
 I: 항바이러스 치료  
 C: 경과 관찰  
 O: 혈청반응, 바이러스반응, 간암, 간경변증 합병증, 사망
2. 정상 상한치의 1-2배 정도의 경미한 ALT 상승을 동반한 만성 B형간염에서 항바이러스 치료가 필요한가?  
 P: 정상 상한치의 1-2배 정도의 경미한 ALT 상승을 동반한 만성 B형간염 환자  
 I: 항바이러스 치료

- C: 경과 관찰
- O: 혈청반응, 바이러스반응, 간암, 간경변증 합병증, 사망
- 3. 경구용 항바이러스제 약제 중단이 가능한가?
  - P: 경구용 항바이러스제 투여 후 바이러스반응을 보이는 만성 B형간염 환자
  - I: 경구용 항바이러스제 중단
  - C: 항바이러스 치료
  - O: B형간염 악화 및 재활성화, 혈청반응, 바이러스반응
- 4. HBsAg 음성이면서 만성 B형간염의 병력이 있거나 anti-HBc 양성인 경우 경동맥 항암화학색전술 및 방사선 치료를 포함한 간암 치료 시 예방적 항바이러스제 치료가 도움이 되는가?
  - P: HBsAg 음성이면서 만성 B형간염의 병력이 있거나 anti-HBc 양성인 환자
  - I: 예방적 항바이러스제 치료
  - C: 주기적인 모니터링
  - O: B형간염 재양전 및 재활성화, 간기능 보존 여부, 간암 치료의 중단 또는 사망률
- 5. 조혈모세포이식을 받는 만성 B형간염 환자에서 예방적 항바이러스 치료는 최소 얼마의 기간 동안 유지해야 하는가?
  - P: 조혈모세포이식을 받는 만성 B형간염 환자
  - I: 예방적 항바이러스 치료를 하는 환자
  - C: 예방적 항바이러스 치료 없이 경과 관찰하는 환자
  - O: B형간염 악화 및 재활성화, 면역 억제 또는 항암화학요법의 중단, 사망률

6. 만성 B형간염 임신부에서 새로운 약제(베시포비어 또는 테노포비어AF)의 투여가 가능한가?

P: HBV DNA >200,000 IU/mL인 만성 B형간염 임신부

I: 베시포비어 또는 테노포비어AF 치료

C: HBV DNA >200,000 IU/mL인 만성 B형간염 임신부에서 테노포비어DF 치료

O: 영유아의 HBsAg 양성률, 조산, 영유아의 선천적 결손 여부, 영유아의 성장 발달

7. 만성 B형간염의 기능적 완치를 위해 바이러스 RNA 표적 치료제와 다른 계열의 약제와의 병용 투여가 필요한가?

P: 항바이러스제 치료를 받지 않은 만성 B형간염 환자

I: 바이러스 RNA 표적 치료제와 다른 계열의 약제와의 병용 투여

C: 바이러스 RNA 표적 치료제 단독 투여

O: 만성 B형간염의 기능적 완치, 부작용

8. 항바이러스제 치료를 받고 만성 B형간염의 기능적 완치를 이룬 경우, 항바이러스제 치료를 최소 얼마의 기간 동안 유지해야 하는가?

P: 항바이러스제 치료를 받고 만성 B형간염의 기능적 완치를 이룬 환자

I: 항바이러스제 치료를 유지하는 환자

C: 기능적 완치 이후 바로 항바이러스제를 중단한 환자

O: HBsAg 재양성률, HBV DNA, AST/ALT 상승, 간기능의 악화

9. Anti-HBc 양성/anti-HBs 양성인 HBsAg 음성 수혜자가 HBsAg 음성/anti-HBc 양성 공여자로부터 간이식을 받는 경우 B형간염 재발 방지를 위한 항바이러스제가 필요한가?

P: HBsAg 음성/anti-HBc 양성 공여자로부터 간이식을 받는 Anti-HBc

양성/anti-HBs 양성 환자

I: 경구용 항바이러스제 치료

C: 경과 관찰

O: HBsAg 양전율 및 혈청 HBV DNA 검출률

10. 간암 절제술을 시행받은 B형간염 연관 간세포암종 환자에서 항바이러스

제 종류에 따라 장기 예후에 차이가 보이는가?

P: 간암 절제술을 시행받은 B형간염 연관 간세포암종 환자

I: 테노포비어 치료

C: 엔테카비어 치료

O: 간암 재발률, 생존율

## 별첨 4.

# 2022 대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인 권고사항

주제	권고사항
치료 대상	
면역관용기	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. HBeAg 양성이며, 혈청 HBV DNA <math>\geq 10^7</math> IU/mL로 매우 높고, 지속적으로 정상 ALT를 보이며, 간생검에서 염증 및 섬유화가 없는 면역관용기의 경우 항바이러스 치료 없이 모니터링한다 (B1).</li> <li>2. 면역관용기 추정 환자 중, 정상 ALT를 보이더라도 연령이 30~40세 이상이거나, 혈청 HBV DNA <math>&lt; 10^7</math> IU/mL인 경우, 또는 ALT가 정상 상한치의 경계에 있는 경우에는 간섬유화(간생검 또는 비침습적 방법) 정도를 평가하여 의미있는 간섬유화를 시사하는 소견이 있을 경우, 치료를 고려할 수 있다 (B2).</li> </ol>
HBeAg 양성 및 HBeAg 음성 만성 B형간염, 면역활동기	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 혈청 HBV DNA <math>\geq 20,000</math> IU/mL인 HBeAg 양성 간염 또는 혈청 HBV DNA <math>\geq 2,000</math> IU/mL인 HBeAg 음성 간염의 경우, ALT가 정상 상한치의 2배 이상이면 항바이러스 치료를 시작한다 (A1). ALT가 정상 상한치의 1~2배 사이인 경우, 추적 관찰하거나 간생검을 시행하여 중등도 이상의 염증 과사 혹은 문맥 주변부 섬유화 이상의 단계를 보이면 항바이러스 치료를 시작하며 (A1), 임상적으로 의미있는 간섬유화는 비침습적 방법으로 평가할 수 있다 (B1).</li> <li>2. 면역활동기의 HBeAg 양성 및 HBeAg 음성의 만성 간염 환자에서 ALT의 정상 상한치 5~10배 이상의 급격한 상승, 황달, 프로트롬빈 시간의 연장, 복수, 간성뇌증 등 간부전의 소견을 보이는 급성 악화의 경우 즉각적인 경구용 항바이러스제 치료를 시작한다 (A1).</li> <li>3. 혈청 HBV DNA <math>\geq 2,000</math> IU/mL인 HBeAg 음성 간염의 경우에는 ALT가 정상 상한치 이내이면, 추적 관찰하거나 염증 및 섬유화 정도를 간생검이나 비침습적 방법으로 확인하여 치료 여부를 결정할 수 있다 (B2).</li> </ol>
만성 B형간염, 면역비활동기	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 혈청 HBV DNA <math>&lt; 2,000</math> IU/mL이며, ALT가 정상 상한치 이내이고, 임상적으로 유의한 간섬유화의 증거가 없는 면역비활동기는 치료 대상이 되지 않는다 (B1).</li> <li>2. 혈청 HBV DNA <math>&lt; 2,000</math> IU/mL라도 간생검이나 비침습적 검사에서 의미있는 간섬유화를 시사하는 소견이 있을 경우, 치료를 고려할 수 있다 (B2).</li> </ol>
대장성 간경변증	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 혈청 HBV DNA <math>\geq 2,000</math> IU/mL인 대장성 간경변증의 경우에는 ALT에 관계없이 항바이러스 치료를 시작한다 (A1).</li> <li>2. 혈청 HBV DNA <math>&lt; 2,000</math> IU/mL라도 혈청 HBV DNA가 검출되는 대장성 간경변증의 경우에는 ALT에 관계없이 항바이러스 치료를 시작한다 (B1).</li> </ol>

주제	권고사항
비대상성 간경변증	1. 비대상성 간경변증의 경우 혈청 HBV DNA가 검출되면, ALT와 관계없이 경구용 항바이러스제 치료를 시작하며, 간이식을 고려해야 한다 (A1).
치료 종료 및 종료 후 모니터링	<ol style="list-style-type: none"> <li>만성 B형간염 환자에서 HBsAg 소실이 이루어진 후 경구용 항바이러스제 치료 종료를 권장한다 (A1).</li> <li>HBeAg 양성 만성 B형간염 환자에서는 HBV DNA 불검출 및 HBeAg 소실 또는 혈청전환이 이루어진 후 12개월 이상 경구용 항바이러스제를 투여한 후 종료를 고려할 수 있다 (B2).</li> <li>간경변증 환자에서는 장기간의 치료를 고려하고 비대상성 간경변증 환자에서는 경구용 항바이러스제 치료를 중단하지 않는다 (B1).</li> <li>페그인터페론 알파는 48주 투여한다 (A1).</li> <li>경구용 항바이러스제 치료 중단을 고려하는 경우, HBsAg 정량치를 참고하여 중단 여부를 결정할 수 있다 (B1).</li> <li>경구용 항바이러스제 치료 중단을 고려하는 경우, HBcrAg 정량검사, HBV RNA 검사를 시행할 수 있다 (B2).</li> <li>항바이러스 치료 종료 후 1년간은 간기능검사, 혈청 HBV DNA 측정을 1-6개월 간격으로 하고 HBeAg/anti-HBe는 3-6개월 간격으로 검사할 수 있다. 1년이 경과한 후에 반응이 유지되는 경우 간기능검사, 혈청 HBV DNA 측정을 3-6개월, HBeAg/anti-HBe는 6-12개월 간격으로 할 수 있다 (B1).</li> <li>항바이러스 치료 종료 후 바이러스 반응이 유지되는 경우 HBsAg/anti-HBs를 추적하여 HBsAg 소실, 유지, 재양전 여부를 확인할 수 있다 (B1).</li> </ol>
특정 상황에서의 치료	
간세포암종 환자	<ol style="list-style-type: none"> <li>B형간염 연관 간세포암종 환자에서 혈청 HBV DNA가 검출될 경우 항바이러스제를 투여한다 (A1).</li> <li>HBsAg 양성인 환자에서 혈청 HBV DNA가 불검출이더라도 간세포암종 치료 시 예방적 항바이러스제 투여를 고려한다 (B1).</li> <li>과거 B형간염 병력이 있는 HBsAg 음성인 환자에서 경동맥 항암화학색전술 및 체외 방사선 치료를 포함한 간세포암종 치료 시 B형간염의 재활성화 여부를 주의깊게 모니터링 한다 (B2).</li> </ol>
신기능 이상 또는 골다사 질환자	<ol style="list-style-type: none"> <li>신기능 감소나 골다사 질환이 있거나 질환의 위험이 있는 경우 초치료 경구용 항바이러스제를 결정할 때 테노포비어DF보다는 엔테카비어, 테노포비어AF, 베시포비어가 우선 추천된다 (A1).</li> <li>테노포비어DF를 복용하고 있는 환자에서 신기능 감소나 골밀도의 감소를 보이거나 위험성이 있는 경우 치료 기왕력에 따라 테노포비어AF, 베시포비어 또는 엔테카비어로 전환할 수 있다 (A1).</li> <li>모든 약제는 크레아티닌 청소율에 따른 적절한 용량 조절을 해야 한다 (A1).</li> </ol>
면역 억제제 또는 항암화학요법 치료 환자	1. HBV 감염 여부가 확인되지 않은 경우 면역 억제/항암화학요법 시작 전 HBsAg 및 anti-HBc를 검사하고, 둘 중 하나 이상 양성인 경우 혈청 HBV DNA를 검사한다 (A1).



주제	권고사항
	<ol style="list-style-type: none"> <li>HBsAg 양성이거나 HBV DNA가 검출되는 경우 면역 억제/항암화학요법 시행과 함께 혹은 시행 전에 예방적 항바이러스 치료를 시작한다 (A1). 항바이러스제는 혈청 HBV DNA, 면역 억제/항암화학요법의 강도 및 기간, 신기능 감소나 골대사 질환 등을 종합적으로 고려하여 엔테카비어, 테노포비어(AF 또는 DF)를 우선적으로 선택하고 (B1), 베시포비어도 고려할 수 있다 (C1).</li> <li>HBsAg 음성 및 HBV DNA 불검출이고 anti-HBc가 양성인 경우 고위험군에서는 면역 억제/항암화학요법 치료 중에 혈청 HBsAg과 HBV DNA를 모니터링하며, HBV 재활성화가 발생할 경우 항바이러스 치료를 시행한다 (A1). 특히, rituximab을 포함한 B-cell depleting agents를 사용하는 경우에는 약제 투여와 동시에 항바이러스 치료를 시작한다 (B1).</li> <li>예방적 항바이러스제 종료는 면역 억제/항암화학요법 종료 후 최소 6개월간 지속하고 rituximab을 포함한 B-cell depleting agents를 사용하는 경우 치료 종료 후 최소 12개월 이상 사용한다 (B1).</li> <li>예방적 항바이러스 치료 중 및 치료 후 혈청 HBV DNA를 정기적으로 모니터링한다 (A1).</li> </ol>
조혈모세포이식	<ol style="list-style-type: none"> <li>모든 조혈모세포이식 수혜자는 이식 전 HBsAg, anti-HBc, anti-HBs 검사를 시행한다 (A1).</li> <li>HBsAg 양성/anti-HBc 양성 또는 HBsAg 음성/anti-HBc 양성인 환자는 anti-HBs 여부에 관계없이 HBV DNA 정량검사를 시행한다 (B1).</li> <li>모든 혈액암 환자는 HBsAg 음성, anti-HBs 음성인 경우 B형간염 예방백신을 접종하고 anti-HBs 역가를 추적 관찰할 수 있다 (C1).</li> <li>HBsAg 양성 또는 HBV DNA 양성인 모든 조혈모세포이식 수혜자는 이식과 함께 예방적 항바이러스 치료를 시행한다 (A1). 장기간의 치료가 필요하므로 항바이러스제는 혈청 HBV DNA, 면역 억제의 강도 및 기간, 신기능 감소나 골대사 질환 등을 종합적으로 고려하여 엔테카비어, 테노포비어(AF 또는 DF)를 우선적으로 선택하고 (B1), 베시포비어도 고려할 수 있다 (C1).</li> <li>HBsAg 음성 및 HBV DNA 불검출이고 anti-HBc가 양성인 조혈모세포이식 수혜자는 이식과 함께 예방적 항바이러스 치료를 시작한다 (B1).</li> <li>예방적 항바이러스 치료는 조혈모세포이식 후 최소 12개월 이상 유지한다 (B1).</li> </ol>
간이식 환자	<ol style="list-style-type: none"> <li>B형간염 환자가 간이식을 받게 될 경우, B형간염 재발 방지를 위하여 경구용 항바이러스제와 B형간염 면역글로불린 병합요법을 권장한다 (B1). <ul style="list-style-type: none"> <li>재발의 위험도가 낮은 경우(간이식 당시 HBV DNA 음성)는 유전자 장벽이 높은 항바이러스제를 지속 복용하면서 B형간염 면역글로불린은 짧은 기간 사용 후 중지하거나 사용하지 않을 수 있다 (B1).</li> <li>재발의 위험도가 높은 경우(간이식 당시 HBV DNA가 양성, HDV 동시감염, 항바이러스제 복용 순응도가 좋지 않을 것으로 예상되는 환자)는 장기간 또는 평생 유전자 장벽이 높은 항바이러스제와 B형간염 면역글로불린 병합요법을 권장한다 (B1).</li> </ul> </li> </ol>

주제	권고사항
	<ol style="list-style-type: none"> <li>간이식 후 항바이러스 치료는 신기능 감소나 골대사 질환 등을 종합적으로 고려하여 바이러스 억제력이 강력하고 약제 내성이 적은 엔테카비어, 테노포비어(AF 또는 DF)를 우선적으로 선택하고 (B1), 베시포비어도 고려할 수 있다 (C1).</li> <li>Anti-HBc 양성인 공여자로부터 간이식을 받는 HBsAg 음성인 환자의 경우, B형간염 바이러스에 대한 면역 상태에 따라 B형간염 발생률이 달라질 수 있으며 (Figure 6), 이에 따라 경구용 항바이러스제 치료를 시행한다 (B1).</li> </ol>
기타 고형장기 이식 환자	<ol style="list-style-type: none"> <li>모든 간외 고형장기 이식 수혜자는 이식 전 HBsAg, anti-HBc, anti-HBs 검사를 시행한다 (A1).</li> <li>HBsAg 양성 또는 HBV DNA 양성인 간외 고형장기 이식 수혜자는 이식과 함께 예방적 항바이러스 치료를 시행한다 (A1). 장기간의 치료가 필요하므로 신기능 감소나 골대사 질환 등을 종합적으로 고려하여 바이러스 억제력이 강력하고 약제 내성이 적은 엔테카비어, 테노포비어(AF 또는 DF)를 우선적으로 선택하고 (B1), 베시포비어도 고려할 수 있다 (C1).</li> <li>HBsAg 음성 및 HBV DNA 불검출이고 anti-HBc 양성인 간외 고형장기 이식 수혜자는 이식 후 B형간염의 재발을 감시하기 위하여 정기적인 추적이 필요하다 (B1).</li> </ol>
HCV 중복감염	<ol style="list-style-type: none"> <li>HBV-HCV 중복감염 환자에서 HCV RNA 양성이면 HCV에 대한 항바이러스 치료를 시작한다 (A1).</li> <li>HBV-HCV 중복감염 환자에서 B형간염이 치료 대상일 경우(Figure 3), HBV에 대한 항바이러스 치료를 시작한다 (A1).</li> <li>HBV-HCV 중복감염 환자는 HCV 항바이러스 치료 중 및 치료 종료 후 ALT와 HBV DNA를 정기적으로 검사하여 B형간염 재활성화에 대한 모니터링이 필요하다 (B1).</li> <li>HBsAg 음성이며 anti-HBc 양성인 HCV 감염 환자에서 HCV 항바이러스 치료 중 B형간염 재활성화의 위험은 낮지만, ALT 상승이 있을 때에는 HBsAg과 HBV DNA를 검사하여 HBV 재활성화를 확인한다 (B1).</li> </ol>
HDV 중복감염	<ol style="list-style-type: none"> <li>B형간염 환자에서 혈청 HBV DNA 농도가 낮음에도 불구하고 ALT가 상승되어 있으며 간수치 상승의 다른 원인을 찾기 어려운 경우, anti-HDV 검사를 통해 HDV 감염을 스크리닝할 수 있다 (C1).</li> <li>HDV 중복감염 환자에서 만성 B형간염이 치료 대상이 되거나 간경변증이 동반되었을 경우에는 간질환의 진행을 막기 위하여 B형간염에 대한 경구용 항바이러스제를 투여한다 (B1).</li> <li>HDV 중복감염이 있는 만성 B형간염 환자에서는 페그인터페론 알파를 최소 1년 이상 투여하며 (A2), 임상 경과에 따라 새로운 치료제의 투여를 고려할 수 있다 (C1).</li> </ol>

## 2022 대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인

---

발행인	배 시 현
편집인	장 정 원
인쇄일	2022년 6월 25일
발행일	2022년 6월 30일
발행처	대한간학회 서울시 마포구 마포대로 53, A동 1210호 Tel: (02) 703-0051 Fax: (02) 703-0071 E-mail : kasl@kams.or.kr Homepage : <a href="http://www.kasl.org">http://www.kasl.org</a>
인쇄처	도서출판 진기획 서울시 중구 충무로 49-2(을지로 3가) 동주빌딩 5층 Tel: (02) 2266-7078 (代) Fax: (02) 2277-5194 E-mail : <a href="mailto:jin@ijpnc.com">jin@ijpnc.com</a> Homepage : <a href="http://www.ijpnc.co.kr">www.ijpnc.co.kr</a>

