

## 만성 B형간염의 치료목표, 대상 및 초치료

아주대학교 의과대학 소화기내과학교실

정재연

### Management of Chronic Hepatitis B in Treatment-Naive Patients

Jae Youn Cheong, M.D.

Department of Gastroenterology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Chronic hepatitis B (CHB) is a serious health problem in Korea. The natural history of chronic HBV infection has been divided into 4 phases: immune tolerance, immune clearance, inactive HBsAg carrier state and reactivation. During the phases of immune tolerance and inactive HBsAg carrier state, no treatment is required. Patients in the immune clearance or reactivation phases are candidates for therapy. In the last years, treatment effects of CHB have considerably improved. Several agents are currently approved for the treatment of CHB: interferon alpha, pegylated interferon alpha, lamivudine, adefovir, entecavir, telbivudine and clevudine in Korea. The treatment recommendations from the 2004 Korean Association for the Study of the Liver guideline on the management of CHB have been updated to incorporate new therapeutic options. What is uncertain is which agent or combination of agents is most effective, how long therapy should last, and which criteria should be used to start, continue, switch or stop therapy. Issues for consideration include efficacy, safety and incidences of resistance, and method of administration of antiviral therapy in treatment-naive patients. (Korean J Gastroenterol 2008;51:338-345)

**Key Words:** Chronic hepatitis B; Treatment

### 서론

국내 만성간염 환자의 70-80%는 B형간염 바이러스(HBV)에 감염되어 있고, 10-15%는 C형 간염 바이러스에 감염되어 있다. 따라서 국내 간질환의 상당 부분이 만성 B형간염에 의한 것이며, B형간염은 HBV 감염 환자의 혈액 및 체액과 직접 접촉함으로써 전파되는 질환이다. 우리나라 만성 B형간염 환자는 거의 대부분 유전자형 C형에 감염되어 있으며 이 형은 다른 유전자형에 비해 HBeAg 혈청전환이 더디

고, 간경변증 및 간암으로 진행이 빠르며, 인터페론 치료효과가 낮고 항바이러스제 치료 후 재발률이 높다고 알려져 있다.<sup>1</sup> 2004년도에 대한간학회는 국내에서 진료, 연구, 교육에 참고할 수 있는 “만성 B형간염 치료 가이드라인”을 제정하였으나, 새로운 항바이러스제의 개발 및 지속적인 연구 결과들의 축적으로 실제 임상에서의 지침 수정이 필요하게 되었고, 2007년 11월 최신 국내외 보고 등을 분석하여 “만성 B형간염 치료 가이드라인”을 개정하였다.<sup>2</sup> 이번에 개정된 가이드라인은 가능한 한국인을 대상으로 한 연구결과를

연락처: 정재연, 443-721, 경기도 수원시 영통구 원천동 산5, 아주대병원 소화기내과  
Tel: (031) 219-5119, Fax: (031) 219-5999  
E-mail: jaeyoun620@ajou.ac.kr

\* 본 연구는 보건복지가족부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(A050021).

Correspondence to: Jae Youn Cheong, M.D.  
Department of Gastroenterology, Ajou University School of Medicine, San 5, Woncheon-dong, Yeongtong-gu, Suwon 443-721, Korea  
Tel: +82-31-219-5119, Fax: +82-31-219-5999  
E-mail: jaeyoun620@ajou.ac.kr

반영하려 노력했으며, 최신 지견까지 포함되어 있다. 본 중설의 많은 부분이 개정된 가이드라인의 내용에 기초하고 있음을 먼저 밝혀 둔다.

## 치료목표

HBV는 간세포에 침투하여 지속적인 감염상태를 유지하고자 하며 감염된 간세포를 병든 세포로 확인한 우리 몸의 면역계는 이를 제거하기 위해서 감염된 간세포를 반복적으로 파괴하고, 염증이 반복되면서 만성간염이 진행된다. B형간염의 근본 해결은 병의 원인이 되는 HBV 활동을 조기에 종식시켜 간에서 제거하는 것이다. 예방이 가장 중요하나 이미 감염된 환자에서 당장은 HBV 증식활동 종식, 즉 HBV DNA 소실과 HBeAg 음전을 유도할 수 있어야 치료효과를 인정받을 수 있고, 더 나아가 HBsAg 소실까지 유도할 수 있으면 이상적이라 할 수 있다.

임상적으로 단기 치료 목표는 HBV 증식을 억제하여 간세포의 염증 및 괴사를 없애 간섬유화 진행을 막는 것으로 HBV DNA 소실과 ALT 정상화이며, 장기치료 목표는 만성 B형간염 단계에서 염증을 완화시켜 간경변증, 간기능부전 혹은 간암으로 진행되는 것을 방지함으로써 간질환에 의한 사망률을 낮추고 생존율을 향상시키는 것이다. 실제 임상에서 사용되는 대체 지표는 ALT 정상화, 혈청 HBV DNA의 감소, HBeAg의 혈청소실 혹은 혈청전환, 조직 소견 호전 등이 있다.

만성 HBV 감염자에서 HBsAg 혈청소실은 연간 0.5-2%의 빈도로 나타난다. HBsAg이 혈청소실되면 그렇지 않은 경우에 비해 예후가 더 좋은 것으로 알려져 있다. 국내의 경우 HBsAg의 혈청소실이 드문 것으로 인식하고 있었으나 최근의 보고에서 알 수 있듯이 임상에서 종종 경험할 수 있다.<sup>3</sup> 그러므로 비증식 간염바이러스 보유상태가 지속되거나 HBeAg 음성 만성간염을 치료할 때 혈청 HBV DNA 억제가 지속되고 ALT가 정상으로 유지된다면 HBsAg을 주기적으로 검사하는 것을 고려해야 하며, 궁극적인 치료목표로 HBsAg 혈청소실도 포함시켜야 할 것이다.

### 1. 정상 ALT

대규모 연구 결과 기존의 ALT 정상 상한치인 40 U/L를 남자 30 U/L, 여자 19 U/L로 낮추어야 한다는 주장이 제기되었고,<sup>4</sup> 한국인을 대상으로 시행한 전향 코호트 연구 결과에서도 높은 정상치에 속하는 경우 간질환으로 인한 사망률이 높았다.<sup>5</sup> 이에 관한 주장은 2007년 APASL과 EASL에서도 강조되었다. 따라서 향후 추가 연구 결과에 따라 AST 및 ALT 정상 상한치의 조정이 필요할 수 있다.

### 2. 혈청 HBV DNA

혈청 HBV DNA는 B형간염 환자의 초기 검사 및 항바이러스제의 치료 효과를 분석하는 데 필수적이다. 혈청 HBV DNA 정량 방법에는 hybrid capture법, branched DNA법, real-time PCR법을 포함한 PCR법 등이 있으며, 각각의 검출 하한치는 약 20,000 IU/mL, 약 400 IU/mL, 약 5-200 IU/mL이다. 최근에는 PCR 방법이 널리 이용되고 있으며, 특히 민감도가 높고 넓은 범위의 혈청 HBV DNA 정량이 가능한 real-time PCR 방법으로 대체되고 있다. 혈청 HBV DNA의 단위는 international unit (IU)로 표준화하는 것이 세계적인 추세이다.<sup>6,7</sup> 측정법에 따라 차이가 있으나 1 IU/mL은 약 5.6 copies/mL이며, 일반적으로 IU를 copy로 전환할 때는 5배로 계산한다.

### 3. 치료 반응

생화학 반응(biochemical response)은 항바이러스제 치료로 ALT가 정상화되는 경우이며, 바이러스 반응(virologic response)은 혈청 HBV DNA가 PCR 법에 의해 검출되지 않는 것이며, 혈청 반응(serologic response)은 HBeAg 혈청소실 또는 혈청전환을 보이는 경우이다. 조직 반응(histologic response)은 조직활성지표(histologic activity index)가 치료 전보다 2점 이상 호전되고, 섬유화가 악화되지 않는 경우이다.<sup>8</sup> 일차 치료실패(primary non-response)는 항바이러스제를 6개월 투여 후에도 혈청 HBV DNA가 치료 전에 비해 1/100 미만으로 감소하지 않는 경우이다.

## 치료대상

B형간염의 자연경과 중 면역관용기는 일반적으로 치료 대상이 되지 않으나,<sup>9,10</sup> ALT 상승이 일어나는 면역제거기를 포함한 이후의 시기는 혈청 HBV DNA 및 ALT에 따라 치료 대상이 된다. 현시점에서 치료약제들은 HBV를 완전히 제거하지 못하며 장기 효과 면에서 제한점이 있으므로 환자의 연령, 간염의 중증도, 치료반응의 가능성 및 약제 사용에 의한 부작용 등을 면밀히 검토하고 충분한 병력 청취 및 신체 검사를 시행하여 B형간염 이외의 원인을 배제한 후 혈청 HBV DNA 및 ALT를 참고하여 치료 여부를 결정한다.

ALT는 간손상 표지자로 치료 대상환자를 선정하는 데 중요하다. 그러나 간세포 괴사 정도와 ALT 상승 정도가 항상 일치하지는 않고, ALT는 체질량지수, 성별, 지질 및 탄수화물대사 장애 등과도 관련되며, 자연적인 HBeAg 혈청전환 과정이나 항바이러스제 치료 또는 다른 바이러스에 의한 감염 등에서도 증가할 수 있다.<sup>11</sup> 이런 제한점에도 불구하고 ALT는 라미부딘,<sup>12,13</sup> 인터페론,<sup>14,15</sup> 페그인터페론,<sup>16</sup> 아테포비

어<sup>17</sup> 치료에서 혈청 반응을 예측할 수 있는 인자(정상 상한치의 2배 이상에서 HBeAg 혈청소실 또는 혈청전환이 유의하게 높음)로서 유용하다.

대규모 코호트 연구에서<sup>18</sup> HBeAg 음성, ALT 정상인 경우에도 혈청 HBV DNA가 높을수록 간암 발생이나 간경변증으로의 진행이 더 많았다. 이런 연구 결과는 치료 대상 선정에서 혈청 HBV DNA의 중요성을 부각시켰다. HBeAg 양성 환자에서 혈청 HBV DNA가 20,000 IU/mL 미만인 경우는 일반적으로 치료 대상이 되지 않으나 경우에 따라 간생검을 시행하여 중등도 이상의 염증 및 괴사 소견이 있으면 치료를 고려할 수 있다. HBeAg 음성 환자를 대상으로 한 보고에서 HBeAg 혈청전환 시점에 간염이 있을 것으로 추정되는 환자의 45%에서 혈청 HBV DNA가 20,000 IU/mL 이하였고,<sup>19</sup> 간경변증의 합병증을 가진 환자의 24.5%에서 혈청 HBV DNA가 2,000 IU/mL 이하였다.<sup>20</sup> 이는 비록 혈청 HBV DNA가 낮더라도 장기간의 바이러스혈증은 질병의 진행 위험도를 증가시킬 수 있다. 따라서 HBeAg 음성 만성간염 환자와 간경변증 환자의 치료 기준은 혈청 HBV DNA가 HBeAg 양성보다는 낮은 2,000 IU/mL 이상인 경우로 하는 것이 합당하다. 혈청 HBV DNA가 낮더라도(2,000 IU/mL 이하) 만성간염에서 간경변증 및 간암으로의 진행이 가능하다는 최근의 연구결과가 있다.<sup>18</sup> 간경변증 특히 비대상 간경변증에서 바이러스의 억제가 간이식 대상자에서 간기능의 향상 및 복수 등의 합병증 개선을 통한 이식의 긴급성을 완화시켰다는 임상연구 결과 등을 고려하면 간경변증의 경우에는 낮은 혈청 HBV DNA를 가진 환자도 치료대상에 포함해야 한다.<sup>21</sup>

만성 B형간염의 치료대상에 대해 2007 대한간학회 가이드라인은 다음과 같이 권고하고 있다.

1. HBeAg 양성 만성간염 환자에서 혈청 HBV DNA  $\geq$  20,000 IU/mL이며, AST/ALT가 정상 상한치의 2배 이상인 경우 HBeAg 혈청전환 가능성이 있는 경우는 3-6개월 경과관찰 후 치료 여부를 고려한다. 단, AST/ALT 증가와 함께 황달이 발생한 경우는 즉각 치료를 고려할 수 있다. AST/ALT가 정상 상한치의 2배 미만인 경우는 추적 관찰하거나, 필요한 경우 간생검을 시행하여 중등도 이상의 염증괴사 소견이나 문맥주변부 섬유화 이상의 단계를 보이는 경우는 치료를 권장한다.
2. HBeAg 음성 만성간염 환자에서 혈청 HBV DNA  $\geq$  2,000 IU/mL이며, AST/ALT가 정상 상한치의 2배 이상으로 증가되어 있는 경우에는 치료를 권장한다. AST/ALT가 정상 상한치의 2배 미만인 경우, 간생검을 고려하며 간생검에서 중등도 이상의 염증괴사 소견이나 문맥주변부 섬유화 이상의 단계를 보이는 경우는 치료를 권장한다.

3. 대상 간경변증(HBeAg 양성 또는 음성) 환자에서 혈청 HBV DNA  $\geq$  2,000 IU/mL이며, AST/ALT가 정상 상한치 이상인 경우는 치료를 고려한다. AST/ALT가 정상인 경우는 환자의 상태에 따라 치료를 고려할 수 있다.
4. 비대상 간경변증(HBeAg 양성 또는 음성) 환자에서 혈청 HBV DNA가 양성이면 AST/ALT에 관계없이 치료를 시작하며 간이식을 고려한다.

## 초치료

B형간염 치료제로 전통적으로 인터페론이 주로 사용되었으나 부작용이 심하고 간부전의 위험이 따르는 등 많은 제한이 있었다. 이후 라미부딘을 시작으로 HBV 증식을 억제하는 항바이러스제가 계속 개발되었고, 모두 나름대로의 장단점을 가지고 있으며 장기 치료 효과에도 한계가 있는 것이 사실이다. 따라서 우선 치료를 시작하기 전에 환자의 연령, 간질환의 중증도, 치료에 대한 반응 가능성, 그리고 치료에 따르는 부작용과 합병증 등을 고려해서 치료 여부를 신중히 판단하는 것이 필요하다.

### 1. 치료약제

현재 B형간염의 치료제로 FDA에서 공인한 약물은 인터페론 알파, 라미부딘, 아데포비어 이외에 최근 HBV의 치료 효과가 입증된 엔테카비어, 텔비부딘, 페그-인터페론까지 6가지 약물이며, 국내 제약회사에서 개발한 클레부딘은 한국 식약청의 허가를 받고 국내에서 시판 중이다.

#### 1) 인터페론 알파(Interferon- $\alpha$ )

인터페론 알파는 바이러스 억제효과 및 면역조절작용, 항증식기능을 가지고 있다. 피하 또는 근육주사로 투여하고, 용량은 500-1,000만 단위로 주 3회, 또는 500만 단위로 매일 사용한다. 소아에서는  $m^2$ 당 600만 단위로 주 3회 투여하되 1회 최대용량은 1,000만 단위를 넘기지 않는다. 치료효과의 기준으로 바이러스 증식억제 지표와 ALT 정상화를 기준으로 삼는 경우 약 30-40%에서 치료효과가 있는 것으로 알려졌다. 이는 치료하지 않은 환자의 자연회복률 5-10%에 비하여 유의한 효과가 있으며 아직까지는 HBeAg 양성인 만성간염에서 일차 치료제로 선택할 수 있다. 치료 종료 후 추가적인 HBeAg 혈청소실과 드물게 HBsAg 혈청소실이 일어날 수 있다.

HBeAg 양성 만성간염 환자의 20-40%에서 인터페론 알파 치료 중 간기능의 급성 악화가 나타나며, 간경변증이 있는 경우 이러한 간기능의 악화는 비대상 간경변증으로 발전될 수 있으므로 대상 간경변증 환자에서 인터페론 알파를 사용할 때는 간기능 악화 여부에 대해 면밀히 관찰하여야 한다.

비대상 간경변증과 임신부에서 인터페론 알파 치료는 금기이다.

치료의 초기 부작용으로 발열, 오한, 진신 무력감, 식욕부진, 오심 및 근육통이 있으며, 이러한 증상은 거의 모든 환자에서 투여 용량에 비례하여 나타나는데 치료 초기에 가장 심하며 일반적으로 치료를 중단하면 사라진다. 약 10%에서는 치료 초기에 투여를 중단할 정도의 심한 부작용이 나타나는데, 그 예로는 심한 피로감, 간염의 급격한 악화, 급성 세균감염, 심한 우울이나 불안, 정신병증, 발작, 울혈 심부전 및 급성 신부전 등이다.<sup>22-24</sup>

## 2) 페그 인터페론 알파 (Peg-interferon- $\alpha$ )

최근 만성 B형간염 치료제로 새롭게 등장한 페그인터페론 알파는 기존의 인터페론 알파에 polyethylene glycol (PEG) 분자가 결합된 것으로 반감기가 길어서 투여 횟수가 주 1회로 줄었으며, 치료효과는 기존의 인터페론 알파에 비해 높아졌다.<sup>25,26</sup> 현재 두 종류의 페그인터페론 알파가 사용되고 있는데, 40 kDa의 PEG가 결합된 것이 페그인터페론 알파 2a (Pegasys, Roche, Basel, Switzerland), 12 kDa의 PEG가 결합된 것이 페그인터페론 알파 2b (Peg-Intron, Schering-Plough Co, Kenilworth, NJ 07033 USA)이다. 페그인터페론 알파는 피하 주사로 투여하며, 성인에서 페그인터페론 알파 2a는 180  $\mu$ g의 용량으로, 페그인터페론 알파 2b는 1.5  $\mu$ g/kg 용량으로 주 1회 사용한다.

만성 B형간염 환자에서 페그인터페론 알파 치료는 인터페론 알파에 비해 투여 횟수가 적고 치료효과는 높아서, 기존의 인터페론 알파 치료를 대체하고 있다. 경구 항바이러스제에 비해 치료기간이 정해져 있고 치료효과가 오래 지속되며, 약제내성 발생이 없으며, HBsAg 혈청소실을 기대할 수 있는 장점이 있으나 상대적으로 치료비용이 높고, 주사를 맞아야 한다는 불편함과 부작용 때문에 환자 순응도가 낮은 단점이 있다.<sup>27</sup> 따라서 페그인터페론 알파 치료는 간경변증이 없고, 좋은 치료반응을 기대할 수 있는 예측인자를 가지고 있으며, 특히 임신 계획을 가지고 있는 젊은 여자환자와 같이 일정한 치료기간이 요구되는 경우에 초치료제로 우선 고려해 볼 수 있다. 비대상 간경변증과 임신부에서 페그인터페론 알파 치료는 금기이다.

## 3) 라미부딘(Lamivudine)

라미부딘(lamivudine)은 2'-3'dideoxy-3'-thiacytidine의 (-) enantiomer로 HBV 증식을 억제한다. 하루 100 mg 경구 투여하며, 크레아티닌 청소율이 50 mL/min 미만인 경우 용량 조절이 필요하다(Table 1). 소아에서는 3 mg/kg/day 투여하여 최대량은 1일 100 mg이다. HIV 동시 감염자에서는 150 mg을 2회/일 투여한다.

라미부딘은 만성 B형간염과 간경변증 환자에서 항바이러스 효과가 크고 생화학 및 조직 소견을 호전시킨다. 그러나 연간 15-20%의 높은 빈도로 라미부딘 내성이 발생하며, 내성이 생기면 기존의 유익한 치료효과는 상쇄되고, 내성 바이러스를 치료하기 위한 다른 약제에 대한 내성발현을 앞당긴다. 실제 라미부딘으로 1년간 치료할 때 유전자형 내성 발현율은 14-32%, 5년간 치료할 때 60-70% 이상이다.<sup>28,29</sup> 가장 흔한 변이는 rtM204V/I로 HBV DNA 중합효소의 YMDD motif의 methionine이 valine 또는 isoleucine으로 바뀌는 변이이다. 치료기간이 길수록, 치료 전 혈청 HBV DNA가 높을수록 내성발현율이 높다.<sup>30</sup> 내성이 생기면 바이러스 돌파현상이 먼저 생기고 대부분 그 이후에 ALT가 상승한다. 내성이 생긴 후 일부 환자는 심한 간염의 악화를 동반하여 간부전으로 진행하거나 사망하기도 한다.<sup>31</sup>

## 4) 아데포비어(Adefovir dipivoxil)

아데포비어 디피복실은 경구용 핵산 유도체로 아데포비어의 전구약물이다. HBV의 역전사 및 DNA 중합과정을 차

**Table 1.** Adjustment of Adult Dosage of Nucleos(t)ide Analogue in Accordance with Creatinine Clearance

Creatinine clearance (mL/min)	Recommended dose	
<b>a. Lamivudine</b>		
≥50	100 mg qd	
30-49	100 mg first dose, then 50 mg qd	
15-29	35 mg first dose, then 25 mg qd	
5-14	35 mg first dose, then 15 mg qd	
<5	35 mg first dose, then 10 mg qd	
<b>b. Adefovir</b>		
≥50	10 mg daily	
20-49	10 mg every other day	
10-19	10 mg every third day	
Hemodialysis patients	10 mg every week following dialysis	
<b>c. Entecavir</b>		
NA naïve	Lamivudine refractory/resistant	
≥50	0.5 mg qd	1 mg qd
30-39	0.25 mg qd	0.5 mg qd
10-29	0.15 mg qd	0.3 mg qd
<10 or hemodialysis* or continuous ambulatory peritoneal dialysis	0.05 mg qd	0.1 mg qd
<b>d. Telbivudine</b>		
≥50	600 mg daily	
30-49	400 mg daily	
<30	200 mg daily	
Hemodialysis patients	200 mg daily following dialysis	

\* administer after hemodialysis.

단하며 HBV DNA에 융합되어 연쇄반응을 중단시킨다. 아데포비어는 야생형 및 라미부딘 내성 HBV의 증식을 효과적으로 억제한다. 하루 10 mg 경구 투여하고, 크레아티닌 청소율이 50 mL/min 미만인 경우에는 투여 간격 조절이 필요하다(Table 1). 약물에 의한 신독성은 가장 중요한 부작용으로 30 mg 이상으로 고용량 투여 및 장기 사용 시에 나타난다. 따라서 아데포비어 투여 시에는 정기적으로 신기능검사를 해야 하며, 만성 신질환이나 비대칭 간경변증 등 신기능 장애의 가능성이 높은 환자에서는 1-3개월 간격으로 신기능검사를 할 것을 권장한다.

항바이러스 효과가 강력하다고 할 수는 없으나 초치료 환자에서 내성 발현이 낮으므로 초치료제 약제로 투여될 수 있으며, 타약제 내성 바이러스에 대한 구원치료제로서 단독 혹은 병합투여될 수 있다. 아데포비어 치료 중에 내성 바이러스가 출현할 수 있으나, 라미부딘과 비교하면 매우 늦게 발생한다. HBV 중합효소의 N236T 및 A181V/T 등의 돌연변이가 보고되었고, 라미부딘 내성 환자에서 돌연변이가 발생이 높다.

### 5) 엔테카비어(Entecavir)

엔테카비어는 deoxy-guanosine nucleoside analogue로서 in vitro와 동물실험, 그리고 만성 B형간염 환자에서 강력한 HBV 억제효과를 가지고 있다.<sup>32-36</sup> 엔테카비어는 배양액에서 야생형 바이러스에 대해 라미부딘이나 아데포비어와 비교하여 약 100배 이상의 바이러스 억제 효과가 있다. 생체 내에서 활성화 형태인 entecavir-triphosphate로 빠르게 전환되어 HBV DNA 중합효소의 시동(priming), pregenomic mRNA로부터 HBV DNA 음성 가닥의 역전사, 그리고 HBV DNA 양성 가닥의 합성의 세 단계를 억제하여 항바이러스 효과를 나타낸다.<sup>37,38</sup>

약물의 흡수가 음식물에 의하여 영향을 받으므로 하루 1회 공복 시(식사 2시간 후 또는 최소 2시간 전) 경구로 투여한다. 초치료 환자는 1일 0.5 mg을 사용하고 라미부딘 내성 환자는 1일 1.0 mg을 사용하며, 신기능이 저하된 경우는 감량 투여한다(Table 1).

엔테카비어는 이전에 항바이러스 치료를 받지 않았던 환자에서는 항바이러스 효과가 우수하며 내성 발현율이 낮다. 라미부딘에 내성이 생긴 환자는 초치료 환자보다 치료 반응률이 낮았으며 바이러스 돌파현상의 빈도도 높았다.

마우스에서 사람 용량의 30배 내지 40배의 엔테카비어를 투여하였을 때 폐선종과 신경교종, 그리고 간암 발생이 증가하였다.<sup>39</sup> 그러나 현재까지의 임상연구에서 엔테카비어를 투여받은 환자와 라미부딘을 투여받은 환자들 사이에 간암과 다른 신생물의 발생빈도는 차이가 없었다.<sup>40</sup>

### 6) 텔비부딘(Telbivudine/Ldt)

텔비부딘은 thymidine의 L-nucleoside analogue로 HBV에 특이적인 항바이러스 효과를 보이며, HIV 등 다른 인체 바이러스에는 항바이러스 효과가 없다.<sup>41-45</sup> 텔비부딘은 라미부딘과는 달리 두 번째 가닥의 HBV DNA 합성을 특이하게 선택적으로 억제하는 pyrimidine nucleoside analogue이다.<sup>44</sup> 하루 600 mg을 경구 투여하며, 크레아티닌 청소율이 50 mL/min 미만인 경우에는 투여 간격의 조절이 필요하다(Table 1).

텔비부딘은 항바이러스 효과가 라미부딘보다 강력하고, 안전성이 확보된 항바이러스제이다. HBV 증식 억제 효과가 라미부딘보다 뛰어나지만, 텔비부딘 역시 장기 투여 시 내성 바이러스 출현율이 높은 것으로 알려졌으며, 라미부딘과 교차 내성이 있다. 텔비부딘 내성 발현율은 HBeAg 양성 환자에서 1년에 4.4%, 2년에 각각 21.6%였고, HBeAg 음성 환자에서 1년에 2.7%, 2년에 8.6%였다.<sup>8,46,47</sup> 텔비부딘 투여 24주째 혈청 HBV DNA 억제의 정도에 따라 2년 째의 내성발현 및 HBV DNA PCR 음성이 예측되므로 이에 따른 장기치료를 고려할 수 있다. 텔비부딘은 임신부 약물 category B로서 산모에서 항바이러스 요법이 필요한 경우 우선적으로 권장된다.

### 7) 클레부딘(Clevudine, L-FMAU)

클레부딘은 국내에서 처음 개발한 신약이다. Pyrimidine nucleoside analogue로 in vitro에서 HBV의 증식을 현저히 억제하며, Epstein-Barr virus의 증식도 부분적으로 억제한다.<sup>48-50</sup> 하루 30 mg을 경구 투여하며, 약물의 흡수가 식사상태에서 감소하나 생체이용률은 일정하다.

2상 임상연구에서 4주간 클레부딘 투여 후 HBV 억제 효과는 24주까지 유지되었고,<sup>51</sup> 12주간 클레부딘을 투여한 임상연구에서 12주째 혈청 HBV DNA가  $-4.49 \log_{10}$  copies/mL로 감소하여 투여 기간 중 HBV 증식이 현저히 억제되었으며, 투여 중단 후 24주째 혈청 HBV DNA가  $-2.28 \log_{10}$  copies/mL로 감소하여 항바이러스 효과가 6개월까지 유지되었다.<sup>52</sup>

클레부딘은 HBeAg 양성 및 음성 만성간염에서 항바이러스 효과가 강력하고, 안전성이 확보되었으며, 투약 중단 후에도 항바이러스 효과가 6개월까지 지속되었다. 향후 장기 임상 연구 결과, 약제내성, 다른 항바이러스제와의 비교임상 및 약물 상호작용에 관한 연구가 필요하다.

## 2. 투여기간

HBeAg 양성 만성간염 환자에서 인터페론 알파는 16주에서 24주, 페그인터페론 알파는 24주에서 48주 투여한다. 경구 항바이러스제 치료기간은 2007 AASLD 가이드라인에서

는 혈청전환 후 적어도 6개월 이상, 2007 대한간학회 가이드라인에서는 HBeAg 혈청소실 후 최소한 1년 이상 투여하는 것을 권장한다.

HBeAg 음성 만성간염 환자에서 인터페론 알파는 적어도 48주, 페그인터페론 알파 역시 적어도 48주 투여하는 것을 고려한다. 경구 항바이러스제 치료기간은 아직까지 명확히 확립되어 있지 않으며 장기간 비증식 상태를 유지할 수 있을 때까지 또는 HBsAg이 혈청소실될 때까지 투여하는 것을 권장한다.

대상 간경변증 환자는 장기간의 항바이러스제 투여를 필요로 한다. HBeAg 양성 환자는 HBeAg의 혈청소실이 확인되고 추가로 1년 이상 투약하였거나 HBeAg 음성 환자는 HBsAg의 혈청소실이 확인된 경우 중단을 고려한다. 비대상 간경변증 및 간이식 후 재발 환자에서는 항바이러스제의 평생 투여를 고려한다.

### 3. 초치료 환자에서 병합요법

인터페론 알파 혹은 페그인터페론 알파와 라미부딘의 병합요법,<sup>53,54</sup> 라미부딘과 아데포비어의 병합요법,<sup>55</sup> 라미부딘과 텔비부딘의 병합요법<sup>56</sup>에 대한 연구가 있었으나, 만성 B형간염 환자의 초치료에서 항바이러스제 병합요법에 대한 명백한 효과가 입증되지 않았다.

### 4. 일차 치료 실패 대책

일차 치료 실패(primary non-response)는 항바이러스제를 6개월 투여한 후에도 혈청 HBV DNA가 치료 전에 비해 1/100 미만으로 감소되지 않는 경우로 정의된다. 치료 시작 첫 6-12개월 후 혈청 HBV DNA는 약제 내성발현과 연관되어 있으므로 치료 경과에서 일차 치료실패에 대한 감시가 매우 중요하다.<sup>57,58</sup> 일차 치료 실패를 보이는 경우 약제내성 바이러스의 예방을 위해서 약제 변경을 고려할 수 있다.<sup>8</sup>

최근 Keefe 등은 HBV 치료에 roadmap 개념을 도입하여 일차 치료실패를 12주째 혈청 HBV DNA가 기저치에서 1 log<sub>10</sub> IU/mL 이상 감소하지 않은 경우로 정의하고, 24주째 혈청 HBV DNA 결과에 따라 완전반응(complete virologic response), 부분반응(partial virologic response), 불충분반응(inadequate virologic response)으로 구분하여 치료 계획을 달리 할 것을 제안하였으나, 이러한 개념에 대한 효율성은 추후 확인이 필요하다.<sup>59</sup>

만성 B형간염의 초치료에 대해 2007 대한간학회 가이드라인은 다음과 같이 권고하고 있다.

1. HBeAg 양성 만성간염의 치료는 인터페론 알파, 페그인터페론 알파, 라미부딘, 아데포비어, 엔테카비어, 클레부딘, 텔비부딘 중 하나를 사용할 수 있다. 약제는 치료 기간, 단기 및 장기 치료효과와 내성발현율을 고려하여

선택한다(2007 AASLD 가이드라인에서 초치료는 6개의 인정된 약물 중 하나를 처방 할 수 있으나, 페그인터페론 알파, 아데포비어, 엔테카비어를 선호하였다).

2. HBeAg 음성 만성간염의 치료는 인터페론 알파, 페그인터페론 알파, 라미부딘, 아데포비어, 엔테카비어, 클레부딘, 텔비부딘 중 하나를 사용할 수 있다. 일반적으로 장기간 치료해야 하므로 약제는 치료효과 및 내성발현율을 고려하여 선택한다(2007 AASLD 가이드라인에서 초치료는 HBeAg 양성 만성간염과 마찬가지로 페그인터페론 알파, 아데포비어, 엔테카비어를 선호하였다).
3. 대상 간경변증(HBeAg 양성 또는 음성) 치료는 인터페론 알파, 페그인터페론 알파, 라미부딘, 아데포비어, 엔테카비어, 클레부딘, 텔비부딘 중 하나를 사용할 수 있다. 일반적으로 장기간 치료해야 하므로 약제는 치료효과, 부작용 및 내성발현율을 고려하여 선택한다(2007 AASLD 가이드라인에서는 대상 간경변증 환자들은 인터페론 투여와 연관된 간염의 악화에 따른 간부전의 위험 때문에 경구용 항바이러스제를 선호하였다).
4. 비대상 간경변증(HBeAg 양성 또는 음성) 치료는 라미부딘, 아데포비어, 엔테카비어, 클레부딘, 텔비부딘 중 하나를 사용할 수 있다. 간부전이 발생할 수 있고 일반적으로 장기간 치료해야 하므로 치료반응의 신속성과 약제의 내성발현율을 고려하여 선택한다. 인터페론 알파 및 페그인터페론 알파는 간염의 급성 악화와 이에 따른 간부전의 위험이 높아 금기이다. 간이식을 고려한다.

### 참고문헌

1. Fung SK, Lok AS. Hepatitis B virus genotypes: do they play a role in the outcome of HBV infection? *Hepatology* 2004; 40:790-792.
2. Lee KS, Kim DJ. Management of Chronic hepatitis B. *Korean J Hepatol* 2007;13:447-488.
3. Ahn SH, Park YN, Park JY, et al. Long-term clinical and histological outcomes in patients with spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance. *J Hepatol* 2005;42:188-194.
4. Prati D, Taioli E, Zanella A, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002;137:1-10.
5. Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ* 2004;328:983-988.
6. Pawlotsky JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterology* 2002;122:1554-1568.
7. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, Dawson P, Heermann K,

- Heath A. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sang* 2001;80:63-71.
8. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539.
  9. Lok AS, Lai CL. A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive Chinese children. *Hepatology* 1988;8:1130-1133.
  10. Chang MH, Hsu HY, Hsu HC, Ni YH, Chen JS, Chen DS. The significance of spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis B e antigen before 3 years of age. *Hepatology* 1995;22:1387-1392.
  11. Perrillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology* 2001;120:1009-1022.
  12. Chien RN, Liaw YF, Atkins M. Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Asian Hepatitis Lamivudine Trial Group. Hepatology* 1999;30:770-774.
  13. Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;36:186-194.
  14. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK. Long-term follow-up in a randomised controlled trial of recombinant alpha 2-interferon in Chinese patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1988;2:298-302.
  15. Lok AS, Wu PC, Lai CL, et al. A controlled trial of interferon with or without prednisone priming for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1992;102:2091-2097.
  16. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-2695.
  17. Marcellin P, Chang T, Lim S, et al. Baseline ALT predicts histologic and serological response in patients with HBeAg+ chronic hepatitis B treated with adefovir dipivoxil (ADV). *J Hepatol* 2002;37:S39.
  18. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
  19. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2002;36:1408-1415.
  20. Yuan HJ, Yuen MF, Ka-Ho Wong D, Sablon E, Lai CL. The relationship between HBV-DNA levels and cirrhosis-related complications in Chinese with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2005;12:373-379.
  21. Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003;38:1419-1427.
  22. Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2001;121:101-109.
  23. Perrillo R, Tamburro C, Regenstein F, et al. Low-dose, titratable interferon alfa in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus. *Gastroenterology* 1995;109:908-916.
  24. Wong JB, Koff RS, Tine F, Pauker SG. Cost-effectiveness of interferon-alpha 2b treatment for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 1995;122:664-675.
  25. Bailon P, Palleroni A, Schaffer CA, et al. Rational design of a potent, long-lasting form of interferon: a 40 kDa branched polyethylene glycol-conjugated interferon alpha-2a for the treatment of hepatitis C. *Bioconjug Chem* 2001;12:195-202.
  26. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10:298-305.
  27. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Coco B, Ciccorossi P, Bonino F. Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B with interferon or pegylated interferon. *J Hepatol* 2003;39:S164.
  28. Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. *Lamivudine Clinical Investigation Group. Hepatology* 1998;27:1670-1677.
  29. Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125:1714-1722.
  30. Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai CL. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2001;34:785-791.
  31. Honkoop P, de Man RA, Niesters HG, Zondervan PE, Schalm SW. Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of lamivudine therapy. *Hepatology* 2000;32:635-639.
  32. Colonna RJ, Genovesi EV, Medina I, et al. Long-term entecavir treatment results in sustained antiviral efficacy and prolonged life span in the woodchuck model of chronic hepatitis infection. *J Infect Dis* 2001;184:1236-1245.
  33. Innaimo SF, Seifer M, Bisacchi GS, Stranding DN, Zahler R,

- Colonno RJ. Identification of BMS-200475 as a potent and selective inhibitor of hepatitis B virus. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1444-1448.
34. Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-1010.
  35. Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011-1020.
  36. Lampertico P. Entecavir versus lamivudine for HBeAg positive and negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2006;45:457-460.
  37. Levine S, Hernandez D, Yamanaka G, et al. Efficacies of entecavir against lamivudine-resistant hepatitis B virus replication and recombinant polymerases in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2525-2532.
  38. Seifer M, Hamatake RK, Colonno RJ, Standing DN. In vitro inhibition of hepadnavirus polymerases by the triphosphates of BMS-200475 and lobucavir. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:3200-3208.
  39. Matthews SJ. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Clin Ther* 2006;28:184-203.
  40. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2006;130:2039-2049.
  41. Kim JW, Park SH, Louie SG. Telbivudine: a novel nucleoside analog for chronic hepatitis B. *Ann Pharmacother* 2006;40:472-478.
  42. Jones R, Nelson M. Novel anti-hepatitis B agents: a focus on telbivudine. *Int J Clin Pract* 2006;60:1295-1299.
  43. Bryant ML, Bridges EG, Placidi L, et al. Antiviral L-nucleosides specific for hepatitis B virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:229-235.
  44. Hernandez-Santiago B, Placidi L, Cretton-Scott E, et al. Pharmacology of beta-L-thymidine and beta-L-2'-deoxycytidine in HepG2 cells and primary human hepatocytes: relevance to chemotherapeutic efficacy against hepatitis B virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1728-1733.
  45. Standing DN, Bridges EG, Placidi L, et al. Antiviral beta-L-nucleosides specific for hepatitis B virus infection. *Antivir Chem Chemother* 2001;12 suppl 1:119-129.
  46. Lai CL, Gane E, Chao-Wei H, et al. Two-year results from the Globe trial in patients with hepatitis B: Greater clinical and antiviral efficacy for telbivudine (LdT) vs. lamivudine. *Hepatology* 2006;44:222A.
  47. Lai CL, Gane E, Hsu CW, et al. Telbivudine vs lamivudine in HBeAg-positive patients with CHB: two-year efficacy and predictors of response. *Hepatol Int* 2007;1:O62.
  48. Chu CK, Ma T, Shanmuganathan K, et al. Use of 2'-fluoro-5-methyl-beta-L-arabinofuranosyluracil as a novel antiviral agent for hepatitis B virus and Epstein-Barr virus. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:979-981.
  49. Yao GQ, Liu SH, Chou E, Kukhanova M, Chu CK, Cheng YC. Inhibition of Epstein-Barr virus replication by a novel L-nucleoside, 2'-fluoro-5-methyl-beta-L-arabinofuranosyluracil. *Biochem Pharmacol* 1996;51:941-947.
  50. Chin R, Shaw T, Torresi J, et al. In vitro susceptibilities of wild-type or drug-resistant hepatitis B virus to (-)-beta-D-2,6-diaminopurine dioxolane and 2'-fluoro-5-methyl-beta-L-arabinofuranosyluracil. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2495-2501.
  51. Marcellin P, Mommeja-Marin H, Sacks SL, et al. A phase II dose-escalating trial of clevudine in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004;40:140-148.
  52. Lee HS, Chung YH, Lee K, et al. A 12-week clevudine therapy showed potent and durable antiviral activity in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006;43:982-988.
  53. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut* 2000;46:562-568.
  54. Economou M, Manolakopoulos S, Trikalinos TA, et al. Interferon-alpha plus lamivudine vs lamivudine reduces breakthroughs, but does not affect sustained response in HBeAg negative chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2005;11:5882-5887.
  55. Sung JJ, Lai JY, Zeuzem S, et al. A randomized double-blind phase II study of lamivudine compared to lamivudine plus adefovir dipivoxil for treatment naive patients with chronic hepatitis B: week 52 analysis. *J Hepatol* 2003;25:S25.
  56. Lai CL, Leung N, Teo EK, et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2005;129:528-536.
  57. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology* 2007;46:254-265.
  58. Sherman M, Shafran S, Burak K, et al. Management of chronic hepatitis B: consensus guidelines. *Can J Gastroenterol* 2007;21:5C-24C.
  59. Keeffe EB, Zeuzem S, Koff RS, et al. Report of an international workshop: roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:890-897.