

## 2004년 대한간학회 B형 만성간염 치료 가이드라인\*

대한간학회\*\*

The Korean Association for The Study of The Liver

### 서 론

만성 B형 간염의 치료 가이드라인은 아시아-태평양 간학회에서 2000년에 처음 제정한 후 2002년에 재 개정하였으며<sup>1,2</sup> 미국 간학회에서는 2001년 처음 제정한 후 2003년에 새로이 개정한 바 있다.<sup>3,4</sup> 유럽 간학회에서도 2002년에 치료 가이드라인을 발표한 바 있다.<sup>5</sup> 이렇게 다양한 치료 가이드라인이 발표되는 이유는 만성 B형 간염 자체의 임상적 중요성과 더불어 지역간, 인종 간에 치료 반응에 차이가 있을 수 있기 때문이라 생각된다. 우리나라에서는 B형 간염의 유병률이 매우 높으며 B형 간염과 연관된 만성 간염, 간 경변증, 원발성 간암이 국민 건강에 미치는 영향이 크다는 것은 이미 잘 알려진 사실이므로 특히 만성 B형 간염의 치료는 매우 중요한 의미를 갖는다 하겠다. 그러나 최근 국내에서 널리 사용되고 있는 라미부딘 치료에서 경험하듯이 치료 약제에 대한 반응이 상황에 따라서는 외국에서 보고 되는 것과는 차이를 보이므로 현재 외국에서 제시하는 치료 가이드라인을 그대로 받아들이기가 어려운 것이 현실이다. 따라서 대한간학회에서는 국내의 고유한 상황 등을 고려한 만성 B형 간염의 치료 가이드라인을 제안하게 되었다. 물론 이 가이드라인은 현재까지 국내외에서 발표된 연구 자료를 토대로 하였고 국내의 현실적 문제점들을 가능한 한 충분히 반영하고자 하였다. 사안에 따라서 연구 자료가 불충분하여 명확한 결론을 내기 어려운 경우에는 국내의 간염 치료 전문가들의 의견을 참고하고 수렴하였다. 이 치료 가이드라인은 만성 B형 간염의 표준 치료를 의미하는 것이 아니며 임상에서 치료를 할 때 참고하는, 말 그대로 ‘가이드라인’

\* 본 가이드라인은 만성 바이러스성 간염의 진료, 연구, 교육에 실제적 참고가 되도록 전문가들의 의견을 모은 것이며 바이러스성 간염 진료의 표준지침은 아니다. 각 환자 진료에서 최선의 선택은 경우에 따라 차이가 있을 수 있다. 본 가이드라인은 대한간학회가 만들었으며, 허락 없이 수정, 변형, 무단전제 될 수 없다.

\*\* 책임저자: 변관수(고려대의대 소화기내과)

공동저자: 이관식(연세의대), 조몽(부산의대), 서경석(서울의대), 권영오(경북의대), 고광철(성균관의대), 김연수(순천향의대), 최종영(가톨릭의대), 윤정환(서울의대)

임을 밝혀둔다. 또한 앞으로 치료 지침에 영향을 줄 수 있는 새로운 연구 결과가 발표되거나 이 가이드라인에 포함되어 있지 않은 효과적인 새로운 B형 간염 치료제가 출시될 것이 예상됨으로, 이에 따라 이 가이드라인은 수정 및 보완되어야 할 것이다. 권고사항의 의학적 증거 등급은 괄호 안에 표기하였다 (표 1 참조).

**Table 1.** 권고사항의 증거 등급(Quality of Evidence on Which Recommendation is Based)

I	randomized controlled trials
II - 1	controlled trials without randomization
II - 2	cohort or case-control analytic studies
II - 3	multiple time series, dramatic uncontrolled experiments
III	opinions of respected authorities, descriptive epidemiology
IV	not rated

## 치료 목표

장기적인 치료 목표는 만성 B형 간염 단계에서 염증을 완화시켜 간경변증, 원발성 간암으로 진행하는 것을 방지함으로써 결국 간질환에 의한 사망률을 낮추고 생존율을 증가시키는 것이다. 단기적인 치료 목표는 간조직내 염증을 완화하고 섬유화를 방지하고 지속적으로 혈청 ALT치를 정상으로 유지시키며 혈청 HBV DNA를 음전시키는 것이다.

## 항바이러스제 치료 전 모니터링

### 권고 사항

- ① HBeAg 양성이면서 혈청 HBV DNA가 양성(HBV DNA 양성은 혈청 HBV DNA 역가가  $10^5$  copies/mL 이상을 의미함)이고 혈청 ALT치가 정상 상한치의 2배 이상 상승된 대상성 간질환 환자는 HBeAg이 자연 소실될 가능성이 있으므로 치료 전 적어도 1 내지 3개월간 관찰하여야 한다(III). 비대상성 환자나 혈청 ALT치가 정상 상한치의 2배 이상인 HBeAg 음성 만성 B형 간염 환자는 관찰기간 없이 치료를 시작할 수 있다.
- ② 혈청 HBV DNA가 양성이면서 혈청 ALT치가 상승된 만성 B형 간염 환자는 치료 전 간조직 검사를 선택적으로 시행할 수 있으며(III) 혈청 ALT치가 정상 상한치의 2배 이상이거나 조직 검사상 중등도 이상의 간염 소견이 관찰되면 치료를 고려한다.
- ③ 혈청 ALT치가 정상이거나 정상 상한치의 2배 미만인 HBsAg 양성자는 3 내지 6개월 간격으로 간기능검사 등을 검사한다(III).

## 치료 대상과 약제

현재 사용되고 있는 만성 B형 간염의 치료제인 항바이러스제들은 모두 나름대로의 장단점을 가지고 있으며 장기적 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.

HBeAg 양성이고 혈청 HBV DNA가 양성(이하 혈청 HBV DNA 양성은 혈청 HBV DNA 역가가  $10^5$  copies/mL 이상임을 의미함)이며 혈청 ALT치가 정상 상한치의 2배 이내인 경우는 조직 검사에서 괴사 및 염증소견과 문맥주위의 섬유화가 미미하거나 경하고, 알파 인터페론이나 라미부딘에 대한 치료반응이 미약하므로<sup>6-10</sup> 치료하지 않고 추적 관찰한다. 간조직 검사가 필요할 수 있으며 중등도 이상의 괴사 및 염증 반응이 있으면 치료를 고려한다.

HBeAg 양성인 만성 B형 간염에서 중등도 혹은 심한 간염에서 혈청 ALT치는 대개 정상 상한치의 2배 이상이며 조직소견도 중등도 이상의 괴사 및 염증 소견과 다양한 정도의 섬유화를 나타낸다. 알파 인터페론과 라미부딘은 혈청 ALT치가 지속적으로 정상 상한치의 2배 이상 증가되어 있는 경우는 치료하지 않은 군과 달리 유의한 치료 효과를 나타내며<sup>8,11-13</sup> 이러한 효과는 동양인에게도 유사하다.<sup>8,10</sup> 이 경우 아데포비어도 효과적이다.<sup>14</sup>

HBeAg 음성 만성 B형 간염은 HBeAg 음성이며 혈청 HBV DNA가 양성인 경우로 혈청 ALT치가 지속적으로 상승해 있거나 반복적인 악화 양상을 보이며 진단이 될 때 심한 염증 소견을 나타내는 경우가 많다.<sup>15-18</sup> 그러나 ALT치가 2배 미만인 경우 치료 여부를 판단하기 어렵다. 간조직 검사가 필요할 수 있으며 중등도 이상의 염증소견을 보일 때는 치료를 고려한다.

HBeAg 음성인 만성 B형 간염 환자에서 치료 효과는 혈청 HBV DNA 및 ALT 반응으로 평가하며 알파 인터페론, 라미부딘 및 아데포비어 모두 사용할 수 있다.<sup>19-24</sup> 그러나 알파 인터페론은 장기적인 지속 반응률이 낮고 라미부딘은 내성 획득이 높으며<sup>25</sup> 아데포비어는 장기간 사용으로 신독성의 가능성이 있으며, 현재 알파 인터페론, 라미부딘 및 아데포비어의 장기적인 효과에 대한 비교 연구가 충분하지 않다.

만성 B형 간염 환자에서 황달이 동반되는 등 비대상성 변화가 우려되는 경우에는 알파 인터페론을 사용해서는 안된다. 알파 인터페론을 사용할 수 없는 경우나 알파 인터페론에 반응이 없는 경우에는 라미부딘이나 아데포비어를 사용할 수 있다. 라미부딘에 내성이 발생한 경우에는 아데포비어를 사용할 수 있다.<sup>26,27</sup>

혈청 HBV DNA가 양성인 대상성 간경변증에서 항바이러스 치료가 필요한 경우에는 라미부딘이나 아데포비어를 추천하며 알파 인터페론을 사용할 때는 주의해야 한다.

HBV DNA 양성인 비대상성 간경변증의 경우 알파 인터페론은 금기가 되며 라미부딘 치료는 순응도가 좋고 임상적 호전을 기대할 수 있다.<sup>28,29</sup> 간이식을 고려할 때는 라미부딘을 조기에 사용하는데 따른 장단점이 있기 때문에 사용 시기를 신중히 결정해야 한다.<sup>30,31</sup> 비대상성 간경변증에서도 아데포비어는 효과적일 수 있으나<sup>32</sup> 연구가 충분하지 않다.

## 권고 사항

## ④ HBeAg 양성 또는 음성인 만성 B형 간염(혈청 HBV DNA가 양성)

- 1) 혈청 ALT치가 정상 상한치의 2배 이내인 경우는 치료하지 않고 정기적으로 관찰한다(I). 상황에 따라 간조직검사를 시행하여 중등도 이상의 괴사 및 염증반응이 있으면 치료할 수 있다.
- 2) 혈청 ALT치가 정상 상한치의 2배 이상인 경우 치료를 고려하며 알파 인터페론, 라미부딘, 또는 아데포비어 중 하나를 사용한다. 단, 비대상성 간질환의 경우 알파 인터페론을 사용하지 않는다(I).

## ⑤ HBV DNA 양성 간경변증

- 1) 대상성 간경변증에서 항바이러스 치료가 필요한 경우 라미부딘이나 아데포비어 치료를 권장한다.
- 2) 비대상성 간경변증에서는 라미부딘 치료를 권장하며(II-3) 아데포비어는 효과적일 수 있으나 연구가 충분하지 않다. 비대상성 간경변증에서는 간이식을 고려한다.

## ⑥ 알파 인터페론을 사용할 수 없는 경우나 알파 인터페론에 반응이 없는 경우에는 라미부딘이나 아데포비어를 사용할 수 있다(I).

## ⑦ 라미부딘에 대한 내성이 발생한 경우에는 아데포비어를 사용할 수 있다(I).

## ⑧ HBV DNA 음성 간경변증

- 1) 대상성 간경변증은 정기적 검사를 하면서 관찰한다.
- 2) 비대상성 간경변증은 간이식을 고려한다.

## 치료약제의 용량 및 투여기간

## ·알파 인터페론

권장 사용량은 500-1000만 단위 주 3회이며 권장 사용기간은 HBeAg 양성인 경우 16-24주, HBeAg 음성인 경우는 최소한 12개월이다. 매일 투여하는 방법은 한국인의 체격조건이나 환자의 낮은 순응도를 고려할 때 현실적으로 사용하는데 상당한 제한이 있다. HBeAg 음성인 만성 B형 간염 환자에서의 치료 기간은 최근의 연구 결과들에 의하면 적어도 12개월 이상 장기간의 투여가 치료 후 지속 반응을 증가시킨다.<sup>33</sup> 알파 인터페론 치료 후에는 지연 반응을 확인하고 재 치료나 다른 치료방법이 필요한지를 결정하기 위해 6-12개월간의 관찰이 필요하다.

## ·라미부딘

정상 신기능을 가진 경우 1일 100 mg을 사용하며 신장 기능의 장애가 있으면 감량 투여한다(표 2). HBeAg 양성인 만성 B형 간염에서의 치료 목표점은 HBeAg의 소실이나 혈청전환이다. 라미부딘은 치료기간이 짧을수록 HBeAg의 소실률이 낮기 때문에 최소 1년 이상 복용을 원칙으로 한다. 최소 1년간의 투약을 받고 HBV DNA의 음전과 함께 HBeAg의 혈청소실이 지속적일 때 혈청 HBV DNA의 음전 및 HBeAg의

소실이 관찰된 시점부터 12개월간 추가로 라미부딘 치료를 유지하는 것이 투약 중단 후 재발률을 낮추는데 효과적일 것으로 추정된다. HBeAg 혈청전환 후 유지요법은 미국, 유럽, 아시아 태평양 간학회의 권고안에서는 각각 5-8개월(2개월 간격으로 혈청전환을 확인 후 3-6개월), 4-6개월(HBeAg 소실 후), 6개월을 권장하고 있다.<sup>2,4,5</sup> 그러나 우리나라의 경우 수직감염에 의해 감염 기간이 오래되고 거의 대부분 환자에서 재발률이 높다고 알려진 C형 HBV 유전자형에 의한 감염이므로 외국 연구에서의 결과와 같이 지속 반응률이 높지 않다.<sup>34</sup> 최근의 국내 연구에서와 같이 유지요법의 기간을 오래할 수록 재발률이 낮음을<sup>35</sup> 고려할 때 12개월 이상 유지 요법을 하는 것이 합당할 것으로 생각된다. 치료 후 초기에 HBeAg의 혈청전환이 일어난 경우에도 12개월간 치료를 유지하는 것이 바람직하다.<sup>34</sup> HBeAg이 소실되지 않고 1년이 경과한 경우 계속 투여하면 HBeAg의 혈청전환(또는 혈청소실)이 여전히 일어날 수 있으므로<sup>36</sup> HBeAg이 소실될 때까지 계속 투여하는 것이 바람직하다. 계속 치료에 대한 지속적 반응의 가능성과 라미부딘 내성의 발현 위험성을 비교 평가하여 상황에 따라 투여를 중지하고 관찰해 보는 것도 고려해 볼 수 있겠으나 이러한 경우 재발률이 매우 높다.

라미부딘의 장기 투여에 의한 내성 발생시에는 환자의 상태를 종합적으로 평가하여 치료 방침을 결정한다. 환자 상태의 평가는 임상적 평가, 치료 시작 시와 약제 내성 발생 시의 혈청 ALT치 및 HBV DNA의 변화를 종합하여 판단하며 기존 간질환의 중증도에 따라 투여 중단 후 관찰 또는 계속 라미부딘의 투여를 결정한다. 즉, 치료 전 혈청 HBV DNA 및 ALT치보다 내성 발생 후 검사치가 낮고 환자의 상태가 양호한 경우에는 라미부딘을 계속 투여해 볼 수 있다. 간경변증의 증거가 없거나 면역억제제를 복용 중인 경우가 아니면 라미부딘을 중단하고 주의 깊게 경과를 관찰해 볼 수도 있다. 최근의 연구 결과에 따르면 내성 변이종이 생긴 환자에서 라미부딘 투여를 중단하여도 라미부딘 투여를 계속한 군에 비하여 간염의 악화나 비대상성 간경변의 빈도가 높지 않았다.<sup>37,38</sup> 라미부딘에 대한 내성이 발생한 후 계속적으로 간질환이 악화되는 경우나 비대상성 간경변증이 있는 경우, 간이식 후 B형 간염이 재감염된 경우, 그리고 면역억제제를 필요로 하는 환자에서는 아데포비어 투여를 고려하여야 한다.

#### ·아데포비어

정상 신기능인 경우는 1일 10 mg을 사용하며 신기능의 장애가 있는 경우에는 투여 간격을 조절한다(표 3).<sup>39</sup> 1차 치료로 아데포비어를 사용하는 경우 적절한 투여기간에 대해서는 아직 명백한 기준이 확립되어 있지 않다. HBeAg 양성인 만성 간염에서 HBeAg의 소실 또는 혈청전환 후 투약 중단시 반응의 지속 여부에 대한 자료, HBeAg의 소실 또는 혈청 전환 후 얼마동안 아데포비어를 추가로 투약해야 하는가에 관한 자료는 아직 없다. 명확한 연구 자료가 발표되지 않은 현 시점에서는 라미부딘 치료에서의 투여 기간에 준하여 사용하는 것이 바람직할 것으로 생각된다. HBeAg 음성인 만성 간염의 경우는 1년 사용 후 중단한 경우 대부분의 환자에서 재발하므로 장기적인 투여가 필요하다.<sup>40</sup>

라미부딘 내성 변이종이 생긴 환자 중에, 특히 비대상성 간경변증이나 이식 후 재발한 B형 간염 환자에서는 장기간의 투여가 필요하다. 아데포비어 단독요법과 아데포비어/라미부딘 병합요법에 관해서는 48주 치료 후 양군 간에 혈청 HBV DNA 억제나 ALT치의 정상화에서 동등한 효과를 나타내므로 라미부딘을 계속 병합하는 것은 잇점이 없다.<sup>41</sup> 대상성 간경변증 환자를 대상으로 한 연구에서 라미부딘을 중단하고 아데포비어 단독요법을 한 경우 첫 12주에 혈청 ALT치의 상승이 동반될 가능성이 더 높았으므로 아데

포비어로 대치 시 첫 2-3개월 동안은 라미부딘과 병합치료하는 것을 권하고 있다.<sup>41</sup> 그러나 이와 관련되어 만성 간염과 비대성 간경변증에 대한 연구 결과는 아직 없는 실정이다.

### 권고 사항

#### ⑨ 알파 인터페론

- 1) 투여량은 500만에서 1000만 단위 사이의 용량으로 주 3회 사용한다(III).
- 2) HBeAg 양성인 만성 B형 간염은 16주에서 24주간 사용한다(I).
- 3) HBeAg 음성인 만성 B형 간염은 적어도 12개월간 사용한다(II-3).

#### ⑩ 라미부딘

- 1) 신기능이 정상인 경우( $\text{Ccr} > 50 \text{ mL/min}$ ) 1일 100 mg 사용한다(I).
- 2) 신기능 장애 환자에서는 표 2와 같이 감량하여 투여한다.
- 3) HBeAg 양성인 만성 B형 간염은 HBeAg이 소실되고 12개월 이상 투여하는 것을 권장한다(II-3).
- 4) HBeAg 음성인 만성 B형 간염에서는 1년 이상 사용을 권장하며 적절한 투여기간은 명백히 확립되어 있지 않다(II-3).
- 5) 라미부딘에 대한 내성 발생 시 의사의 판단에 따라 환자의 상태를 평가한 후 아래 3가지 방법 중에 적절한 방법을 선택한다.
  - 가) 라미부딘 계속 투여
  - 나) 라미부딘 투여 중단 후 관찰
  - 다) 아데포비어를 추가 혹은 대치

#### ⑪ 아데포비어

- 1) 정상 신기능을 가진 성인( $\text{Ccr} > 50 \text{ mL/min}$ )은 1일 10 mg 사용한다(I).

**Table 2.** 신기능에 따른 라미부딘의 권장 사용량

Ccr (mL/min)	첫 용량 (mg)	유지 용량 (mg/day)	Tablet (mg)	Solution (5 mg/mL) (mL)
$\geq 50$	100	100	100	20
30-49	100	50	-	10
15-29	100	25	-	5
5-14	35	15	-	3
$< 5$	35	10	-	2

**Table 3.** 신기능에 따른 아데포비어의 권장 사용량

Ccr (mL/min)	권장 투약 간격
$\geq 50$	매 24시간
20-49	매 48시간
10-19	매 72시간
혈액투석 환자	투석 후 매 7일

- 2) 신기능 장애 환자에서는 표 3과 같이 투여 간격을 조절한다.
- 3) 투여 기간은 명확한 기준이 확립되지 않았으므로 라미부딘 치료에 준하여 한다(III).
- 4) 라미부딘에 대한 내성이 발생한 환자에서는 다음과 같이 투여한다.
  - 가) 라미부딘 투여를 중단하고 아데포비어 단독요법으로 대체할 수 있다(I). 다만 간염의 악화가 우려되는 경우에는 이를 최소화하기 위하여 2-3개월간 라미부딘과 병합요법을 할 수 있으며 이 기간이 끝난 후에는 라미부딘의 계속 투여는 추가적인 잇점이 없으므로 아데포비어 단독요법을 권장한다(III).
  - 나) 비대상성 간경변증이나 이식 후 감염인 경우는 장기 투여를 권장한다.

### B형 간염 바이러스 보유자에서 면역억제제 또는 항암화학요법 시행 시 항바이러스제 치료

B형 간염 바이러스 보유자 중 면역억제제나 항암화학요법을 시행 받는 경우 바이러스 증식이 증가되는 반면에 면역억제 효과로 인하여 세포독성 임파구의 활성이 억제되어 초기에는 임상적으로 간염이 발현되지는 않지만, 치료 중간 혹은 치료 종료 후 세포독성 임파구의 활성이 다시 증가되면 임상적으로 간염이 발현하게 된다. 이러한 경우 라미부딘을 면역억제제나 항암화학요법 시행 전 혹은 시행과 동시에 사용할 경우 B형 간염의 활성을 효과적으로 예방할 수 있다.<sup>42-44</sup>

#### 권고 사항

- 12 면역억제제나 항암화학요법 투여 전에 혈청 HBsAg을 확인하여야 한다(III).
- 13 혈청 HBsAg이 양성이면 최소한 항암화학요법 혹은 면역억제제 투여 시작 시 혹은 이전부터 라미부딘을 투여한다(III).
- 14 라미부딘 투여 시작 시 혈청 ALT치가 정상인 경우, 즉 예방적 목적으로 사용하는 경우에는 항암화학요법 혹은 면역억제제 투여가 끝난 후 3 내지 6개월 동안 라미부딘을 지속적으로 투여한 후 중단한다(III).
- 15 라미부딘 투여 시작 시 B형 간염이 이미 활성화된 경우 라미부딘 투여 중단 여부는 앞에서 기술한 만성 B형 간염의 일반적 치료 지침에 따른다.
- 16 라미부딘 투여 중 라미부딘 약제 내성에 의해 B형 간염이 활성화된 경우 아데포비어를 추가 혹은 대체할 수 있다(I).

### 간이식에서의 항바이러스 치료

B형 간염과 연관된 말기 간질환자에서 간이식의 자연경과는 잘 알려져 있어서, 예방적 치료를 하지 않을 경우 이식 후 대부분의 환자에서 간염이 재발한다. 일단 간염이 재발하면 심한 간염이 발생하게 되어

이식 후 2년 내지 3년 안에 이식간을 잃게 된다. 이런 이유로 1990년도 초반에는 B형 간염과 연관된 간질환자는 간이식의 좋은 대상이 되지 못하였다.

그러나 최근 hepatitis B immune globulin (HBIG) 단독 또는 라미부딘과의 병합하는 예방적 치료로 이식 후 간염의 재발을 5% 미만으로 줄일 수 있게 되었고, 따라서 B형 간염과 연관된 간이식 성적은 B형 간염 이외의 간질환 환자군에 비해 뒤지지 않거나 오히려 우수하게 되었다.<sup>45</sup> 현재 B형 간염 환자에서의 간이식은 전세계적으로 인정받고 있으며 국내에서는 B형 간염에 의한 질환으로 간이식을 받는 경우가 가장 많다.

#### 권고 사항

- ⑰ 간이식 후 B형 간염의 재발 예방 목적으로 간이식 전에 항바이러스제를 사용할 경우
  - 1) HBeAg 음성이면서 혈청 HBV DNA가 음성인 경우 투여할 필요없다.
  - 2) HBeAg 양성이거나 혈청 HBV DNA가 양성인 경우 라미부딘을 4주 이상 투여하는 것을 권장한다. 라미부딘에 대한 내성이 있는 경우에는 아데포비어 치료를 권장한다.
- ⑱ 간이식 후 항바이러스제 치료
  - 1) 이식 후 재발을 방지하기 위하여 라미부딘과 HBIG 병합요법 또는 고용량의 HBIG 단독요법이 권장된다. 라미부딘의 적절한 사용기간은 아직 확립되어 있지 않다.
  - 2) HBIG 사용 중 B형 간염이 재발한 경우에는 라미부딘을 사용한다. 라미부딘에 대한 내성이 발생한 경우에는 아데포비어를 사용할 수 있다.
  - 3) 간이식 전에 이미 아데포비어를 사용한 경우에는 수술 후에도 아데포비어를 사용한다.

### 항바이러스제 치료 중 모니터링

#### 권고 사항

- ⑲ 치료 중에는 간기능 검사, HBeAg, anti-HBe 그리고 혈청 HBV DNA를 적어도 2 내지 3개월 간격으로 검사하여야 한다(III).
- ⑳ 항바이러스 치료 중 HBeAg이 소실되면 2 내지 3개월 후 HBeAg의 소실을 재확인한다.
- ㉑ 알파 인터페론 치료 시에는 부작용에 대한 모니터링을 정기적으로 시행하여야 한다(I).

아데포비어의 부작용으로는 고용량을 장기간 투여시 신독성이 나타날 수 있으며 Fanconi 증후군에서처럼 저인산혈증(hypophosphatemia)이 나타날 수 있다.<sup>46</sup>

대상성 간질환 환자에서는 아데포비어 10 mg을 48주간 투여받았을 때 신독성(혈청 creatinine이 0.5

mg/dL 이상 상승)은 관찰되지 않았다고 보고 되고 있다.<sup>14</sup> 그러나 10 mg을 2년간 복용한 대상성 간질환 환자에서는 2.5%에서 신기능 장애가 발생하였으며 10 mg을 1년 복용한 비대상성 간질환 환자에서는 28%에서 발생하였다고 보고 되고 있다.<sup>47</sup>

- ㉓ 아데포비어 투여 시에는 정기적으로 BUN, creatinine 등 신기능 검사를 하여야 한다. 특히 비대상성 간경변증 등 신기능 장애가 올 가능성이 높은 환자에서는 1 내지 3개월 간격으로 검사한다.

## 항바이러스제 치료 후 모니터링

### 권고 사항

- ㉔ 치료 반응자인 경우 치료 종료 후 간기능 검사, HBeAg, anti-HBe 그리고 혈청 HBV DNA를 1년간은 1 내지 3개월 간격으로 검사한다. 1년이 경과한 후에는 3 내지 6개월 간격으로 검사하여 재발 여부를 관찰한다. 치료 반응을 보였던 간경변증 환자나 비반응자에서는 간기능 악화에 대비하여 1 내지 3개월 간격으로 검사한다.
- ㉕ 항바이러스 치료와 별도로 간암의 조기발견을 위해 복부초음파와 혈청 alpha-fetoprotein 검사를 정기적으로 시행한다(III).

## 2004년 대한간학회 만성 B형 간염 치료 가이드라인 제정 과정

- 2004년 1월 13일 제6대 대한간학회 회장 서동진 교수께서 2004년 사업으로 간염 치료 가이드라인 제정을 제시
- 2004년 2월 10일 대한간학회 간염 치료 가이드라인 제정위원회 초안 마련
- 2004년 3월 12일 2004년 대한간학회 제1차 평의원회에서 가이드라인 제정 취지 및 위원회 구성, 일정 등을 보고
- 제정 위원장: 대한간학회 회장 (서동진)
- 제정 기획 및 진행: 대한간학회 학술위원장 (박중원)
- B형 간염 분과 위원장: 변관수
- B형 간염 분과 위원: 이관식, 조몽, 서경석, 권영오, 고광철, 김연수, 최종영, 윤정환
- 2004년 4월 9일 소공동 롯데호텔서 제정위원회 임명장 수여 및 1차 회의
- 2004년 5월 21일 (2차), 6월 25일(3차), 8월 20일(4차) 회의 개최
- 2004년 9월 14일 서울아산병원 동관6층 세미나실에서 자문위원회 개최
- 자문위원: 이창홍, 정규원, 김세중, 정정명, 유병철, 한광협, 이정일, 조성원

2004년 10월 9일 가톨릭의과학연구원1003호에서 가이드라인 제정을 위한 공청회 형식의 워크숍을 개최  
하여 의견 수렴

2004년 10월 30일 최종 가이드라인 작성

## 참고문헌

1. Core Working Party for the Asia-Pacific consensus on hepatitis B, C. Consensus statements on the prevention and management of hepatitis B and C in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol hepatol* 2000;15:825-841.
2. Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GKK, Merican I. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: an update. *J Gastroenterol hepatol* 2003;18:239-245.
3. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines: chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:1225-1241.
4. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines: chronic hepatitis B: update of recommendation. *Hepatology* 2004;39:857-861.
5. The EASL jury. EASL international consensus conference on hepatitis B. *J Hepatol* 2003;38:533-540.
6. Lai CL, Lok AS, Lin HJ, Wu PC, Yeoh EK, Yeung CY. Placebo-controlled trial of recombinant alpha 2-interferon in Chinese HBsAg-carrier children. *Lancet* 1987;2:877-880.
7. 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.
8. Lok AS, Wu PC, Lai CL, Lau JY, Leung EK, Wong LS, Ma OC, et al. A controlled trial of interferon with or without prednisone priming for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1992;102:2091-2097.
9. 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.
10. Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, Dienstag JL, Schiff ER, Schalm SW, Heathcote EJ, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;36:186-194.
11. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993;119:312-323.
12. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, Crowther L, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999;341:1256-1263.
13. 강인구, 김병호, 정원제 등. 만성 B형 간염 환자에서 라미부딘과 인터페론 병합치료 효과. *대한소화기학회지* 2002;40:105-111
14. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, Jeffers L, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808-816.
15. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, Liaw YF. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;35:1522-1527.
16. Di Marco V, Lo Iacono O, Camma C, Vaccaro A, Giunta M, Martorana G, Fuschi P, et al. The long-term course of chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999;30:257-264.
17. Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001;34:306-313.
18. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, Gorin JM, Bonino F. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J Hepatol* 2002;36:263-270.
19. Oliveri F, Santantonio T, Bellati G, Colombatto P, Mels GC, Carrierio L, Dastoli G, et al. Long term response to

- therapy of chronic anti-HBe-positive hepatitis B is poor independent of type and schedule of interferon. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1366-1372.
20. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin RD, Hawley S, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. Lamivudine Precore Mutant Study Group. *Hepatology* 1999;29:889-896.
  21. Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, Miglietta A, Guastadisegni A, Pastore G. Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBVDNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol* 2000;32:300-306.
  22. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papaioannou C. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;32:847-851.
  23. Rizzetto M, Volpes R, Smedile A. Response of pre-core mutant chronic hepatitis B infection to lamivudine. *J Med Virol* 2000;61:398-402.
  24. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:800-807.
  25. Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papadimitropoulos V, Hadziyannis SJ. Course of virologic breakthroughs under long-term lamivudine in HBeAg-negative precore mutant HBV liver disease. *Hepatology* 2002;36:219-226.
  26. Schiff ER, Dienstag JL, Karayalcin S, Grimm IS, Perrillo RP, Husa P, de Man RA, et al. Lamivudine and 24 weeks of lamivudine/interferon combination therapy for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B in interferon nonresponders. *J Hepatol* 2003;38:818-826.
  27. Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, Moorat A, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2004;126:81-90.
  28. Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, Pomier-Layrargues G, Fenyves D, Bilodeau M, Leduc R, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;31:207-210.
  29. Yao FY, Bass NM. Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection. *J Hepatol* 2000;33:301-307.
  30. Perrillo RP, Wright T, Rakela J, Levy G, Schiff E, Gish R, Martin P, et al. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;33:424-432.
  31. Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, Vierling JM, Wright T, Rakela J, Anschuetz G, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology* 2002;123:719-727.
  32. Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, Tillmann HL, et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003;38:1419-1427.
  33. 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-S167.
  34. Song BC, Suh DJ, Lee HC, Chung YH, Lee YS. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology* 2000;32:803-806.
  35. Ryu SH, Chung YH, Choi MH, Kim JA, Shin JW, Jang MK et al. Long-term additional lamivudine therapy enhances durability of lamivudine-induced HBeAg loss: a prospective study. *J Hepatol* 2003;39:614-619.
  36. Liaw YF, Leung NWY, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:61-68.
  37. Liaw YF, Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM. To continue or not to continue lamivudine therapy after emergence of YMDD mutants. (abstract). *Gastroenterology* 2002;122:A628.
  38. Wong VW, Chan HL, Wong ML, Leung N. Is it safe to stop lamivudine after emergence of YMDD mutants during lamivudine therapy for chronic hepatitis B? (abstract). *J Hepatol* 2002;36 (suppl 1):177.
  39. Gilead Science Inc. Hepsera (adefovir dipivoxil) full prescribing information. Foster City (CA): Gilead Science Inc., 2002 Sep.

40. Hadziyannis S, Tassopoulos N, Heathcote J, Chang TT, Kitts G, Rizzetto M, Marcellin P, et al. Two year results from a double-blind, randomized, placebo-controlled study of adefovir dipivoxil (ADV) for presumed precore mutant chronic hepatitis B (abstract). *J Hepatol* 2003;38 (Suppl2):143.
41. Peters MG, Hann HW, Martin P, Heathcote EJ, Buggisch P, Rubin R, Bourliere M, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004;12:91-101.
42. 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.
43. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, Cheng HC, Au WY, Lai LS, Cheung M, Zhang HY, Lie A, Ngan R, Liang R. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003;125:1742-1749.
44. Yeo W, Chan PK, Ho WM, Zee B, Lam KC, Lei KI, Chan AT, Mok TS, Lee JJ, Leung TW, Zhong S, Johnson PJ. 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.
45. Vilamil FG. Prophylaxis with anti-HBs immune globulins and nucleoside analogues after liver transplantation for HBV infection. *J Hepatol* 2003;39:466-474.
46. Kahn J, Lagakos S, Wulfsohn M, et al. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil with antiretroviral therapy. *JAMA* 1999;282:2305-2312.
47. Chang TT, Lim SG, Hadziyannis S, et al. Long-term safety of adefovir dipivoxil (ADV) 10 mg once daily for chronic hepatitis B (CHB): An integrated analysis of two phase III studies. *J Hepatol* 2003;38(suppl 2):133.