

<대한간학회 가이드라인 (KASL Guidelines)>

## 만성 B형간염의 치료

대한간학회 학술이사<sup>1</sup>, 보험이사<sup>2</sup>

이관식<sup>1</sup> · 김동준<sup>2</sup> · 대한간학회 만성 B형간염 치료 가이드라인 위원회

### Management of Chronic Hepatitis B

Kwan Sik Lee, M.D.<sup>1</sup>, Dong Joon Kim, M.D.<sup>2</sup>,

Guideline Committee of the Korean Association for the Study of the Liver

*Chairman of Scientific Committee<sup>1</sup>, Scientific Secretary<sup>2</sup> of the Korean Association for the Study of the Liver*

#### 서 론

우리나라는 B형간염의 유병률이 높고 만성 B형간염은 흔히 간경변증 혹은 간세포암종(이하 간암)을 야기하여 국민 건강에 미치는 영향이 매우 크므로 만성 B형간염의 치료는 매우 중요한 문제이다. 만성 B형간염의 자연경과 및 치료효과는 지역 및 인종에 따라 차이를 보인다. 특히 우리나라 만성 B형간염 환자는 거의 대부분 유전자형이 C인 B형간염바이러스(이하 HBV)에 의해 감염되어 있으며 이 유전자형은 다른 형에 비해 HBeAg 혈

청전환이 더디고, 간경변증 및 간암으로 진행이 빠르며, 인터페론 치료효과가 낮고 항바이러스제 치료 후 재발률이 높다고 알려져 있다.<sup>1</sup> 또한 나라마다 의료환경이나 문화 혹은 경제 여건이 다르므로 치료의 적응증이나 약제 선택 기준이 다르다. 따라서 외국의 치료 가이드라인을 그대로 받아들이기는 어려우므로 대한간학회는 국내에서 진료, 연구, 교육에 참고할 수 있는 만성 B형간염의 치료 가이드라인을 2004년에 제정하여 공표한 바 있다. 대한간학회는 지난 3년 동안 기존 약제의 효능 및 문제점에 대한 새로운 정보가 빠르게 증가하였고, 가이

- **대한간학회 만성 B형간염 치료 가이드라인 위원:** 고광철, 고재성, 권영오, 김병익, 김홍수, 백용한, 연중은, 윤정환, 정숙향, 정재연, 최성규, 최종영, 황성규
- **자문위원:** 김대근, 변관수, 유병철, 윤승규, 이정일, 조성원, 조몽, 한광협, 대한간학회 회장 임규성, 대한간학회 이사장 이효석, 대한간학회 차기이사장 이영석, 대한간학회 총무이사 정영화

◇ Received June 13, 2007; accepted August 22, 2007

◇ Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; anti-HBc, antibody to hepatitis B core antigen; anti-HCV, antibody to hepatitis C virus; CBC, complete blood count; CK, creatinine phosphokinase; HBeAg, hepatitis B e antigen; anti-HBe, antibody to HBe; HBsAg, hepatitis B surface antigen; anti-HBs, antibody to HBs; HBIG, hepatitis B immunoglobulin; HBV, hepatitis B virus; HIV, human immunodeficiency virus; PCR, polymerase chain reaction; YMDD, tyrosine methionine aspartate aspartate

◇ Corresponding author: Kwan Sik Lee, E-mail: leeks519@yuhs.ac; Phone: 02) 3497-3314; Fax: 02) 3463-3882

주소: 서울시 강남구 도곡동 146-92 연세대학교 영동세브란스병원 내과 (우) 135-720

드라인에 소개하지 못했던 새로운 약제도 여럿 출시되어 치료 가이드라인을 개정하게 되었다. 이번 개정에는 최근 3년간 국내외에서 발표된 새로운 연구 자료 및 국내의 현실적인 문제점을 최대한 반영하려고 노력하였다. 사안에 따라 연구 자료가 불충분하여 명확한 결론을 내기 어려운 경우에는 국내의 간염 치료 전문가들의 의견을 수렴하여 참고하였다. 치료 가이드라인은 만성 B형간염의 표준 치료를 의미하는 것이 아니며 임상에서 진료할 때 참고하는, 말 그대로 ‘가이드라인’임을 밝혀둔다. 따라서 각 환자 진료에서 최선의 선택은 경우에 따라 다를 수 있다. 또한 항바이러스제의 장기치료효과가 아직 명확치 않으므로 앞으로 치료지침에 영향을 줄 수 있는 새로운 연구 결과가 발표되거나 이 가이드라인에 포함되어 있지 않은 새로운 효과적인 항바이러스제의 출시가 예상되므로, 가이드라인은 지속적으로 수정 및 보완되어야 할 것이다. 권고 사항의 의학 근거 등급은 괄호 안에 표기하였다(표 1).

### 자연경과

HBV 감염이 만성화되는 비율은 감염 시기에 따라 큰 차이가 있다. 주산기 감염은 90%, 유년기 감염은 20%, 성인기 감염은 1% 미만이다.<sup>2</sup> 급성 B형 간염에서 회복된 환자도 10년이 지난 후 HBV가 간조직 혹은 혈청에서 극미량이지만 검출되는 경우가 있다. 이러한 HBV 잠재감염(occult HBV infection)은 과거 HBV 노출을 시사하는 혈청 소견이 있는 환자에서 면역억제치료 혹은 항암치료 후 HBV 증식 재활성화의 원인이 된다.<sup>3</sup>

HBV 만성 감염의 경과 중 HBV는 지속적으로 증식하고, 환자의 면역체계는 HBV에 의한 간손상에서 중추 역할을 담당한다. 면역반응과 HBV 증식 간의 균형은 끊임없이 변하기 때문에 환자는 다양한 임상단계를 거치게 된다. 이러한 단계를 기술하기 위해 국제적으로 널리 통용되는 용어의 정의 및 진단기준을 표 2에 정리하였다.<sup>4</sup>

수직감염에 의한 경우 초기 단계는 면역관용기(증식 B형간염바이러스 보유시기)로, 바이러스 증식이 활발하여 HBeAg이 양성이고 혈청 HBV DNA가 높지만 활동 간염의 증거는 없는 시기이다. 증상이 없고 ALT가 정상이며 간조직의 염증은 없거나 경미하다. 이 시기는 대개 10-30년 지속되며 HBeAg이 저절로 없어지는 경우는 매우 드물다. HBV 증식 수준이 높음에도 불구하고 간손상이 별로 없는 이유는 바이러스에 대한 면역관용 때문으로 해석된다. 유년기 혹은 성인기에 감염되면 면역관용기가 매우 짧거나 없다.

다음 단계는 면역제거기 혹은 HBeAg 양성 만성 간염으로, HBeAg이 양성이며 혈청 HBV DNA가 높거나 수시로 변하고 ALT는 지속적 혹은 간헐적으로 상승하며 조직 소견은 활동 간염을 보이는 시기이다. 수직감염자의 경우 대부분 15-35세 사이에 이 시기로 이행한다. 이 시기의 가장 큰 특징은 ALT 상승으로 대변되는 생화학검사 소견의 악화인데, HBcAg 혹은 HBeAg에 대한 T 림프구의 활성이 증가하여 감염된 간세포가 파괴되기 때문인 것으로 보고 있다.<sup>5</sup> 이러한 생화학검사 소견의 악화 후 HBeAg 혈청전환이 이루어지기도 하지만, HBeAg의 혈청소실 없이 혈청 HBV DNA만 일시적으로 감소하는 경우가 많고, 때로는 간기능상실

**Table 1.** 권고 사항의 근거 등급

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

이 발생하기도 한다. 면역제거기의 기간, 생화학검사 소견 악화의 빈도 및 중증도가 간경변증 혹은 간암 발생과 연관되어 있다. 면역제거기의 가장 중요한 전환점은 혈청 HBeAg이 소실되고 anti-HBe가 나타나는 HBeAg 혈청전환이며 일반적으로 혈청 HBV DNA가 현저히 감소하고 ALT가 정상이다. HBeAg 혈청전환은 나이가 많을수록, ALT가 높을수록, HBV 유전자형 B형이 C형보다, 비아시아인에서 아시아인보다 잘 일어나는 것으로 알려져 있다.<sup>6</sup>

HBeAg 혈청전환이 이루어지면 비증식 B형간염 바이러스 보유시기로 이행하게 된다. 이 시기에는 HBeAg이 음성이고 anti-HBe가 양성이며 ALT가 지속적으로 정상이고 혈청 HBV DNA는 2,000 IU/mL ( $10^4$  copies/mL) 미만이다. 조직 소견은 염증과 섬유화가 경미한 것이 보통이지만 면역제거기에 간손상이 심했던 경우에는 비활동 간경변증을 보이기도 한다. 비증식 보유시기는 장기간 지속되는 것이 보통이며 대부분 예후가 양호하지만, 일부에서는 HBV 증식이 자연적으로 재활성화되기도 한다. HBeAg 혈청전환을 보인 환자를 평균 8.5년간 추적관찰했던 연구에 따르면, 비증식 B형간염바이러스 보유자로 남는 경우가 67%, HBeAg 양성 만성 간염으로 회귀하는 경우가 4%, anti-HBe는 유지하면서 HBV 증식이 재활성화된 경우가 24%였다.<sup>7</sup> HBV증식의 재활성화는 면역억제치료나 항암치료로 유발되기도 한다.

HBV 증식 재활성화기(HBeAg 음성 만성 간염)는 HBeAg 음성, anti-HBe 양성, 혈청 HBV DNA 2,000 IU/mL ( $10^4$  copies/mL) 이상, ALT 상승 및 조직 소견에서 활동성 염증괴사의 특징을 보인다. 대부분의 환자는 다양한 기간의 비증식 보유기를 거친 뒤 재활성화기로 이행하지만, 일부 환자는 면역제거기(HBeAg 양성 만성 간염)에서 재활성화기(HBeAg 음성 만성 간염)로 바로 이행하기도 한다. 이 시기의 환자들은 면역제거기 환자에 비해 나이가 많고, 간질환이 보다 진행되어 있으며, 혈청 HBV DNA도 낮은 경향이 있다. HBeAg 음성 만

성 간염은 간세포 염증과 괴사가 심하고 관해율이 낮은 편이다. 임상 경과를 3가지 양상을 보이는데 ALT가 정상이면서 가끔 급성 악화를 보이는 경우(44.5%), ALT가 상승해 있으면서 가끔 급성 악화를 보이는 경우(19.5%), 지속적으로 ALT가 높은 경우(35.9%)가 있다.<sup>8</sup> 최근 전세계적으로 HBeAg 음성 만성 간염의 비율이 증가하고 있는데, 이는 이 질환에 대한 지식이 널리 보급되어 쉽게 진단되고, 광범위한 백신접종사업으로 새로운 감염의 빈도가 현저히 감소하였으며, 감염자가 점차 고령화됨에 따른 현상이라 여겨진다.<sup>9</sup>

만성 HBV 감염자에서 HBsAg 혈청소실은 연간 0.5-2%의 빈도로 나타난다. HBsAg이 소실되면 그렇지 않은 경우에 비해 예후가 더 좋은 것으로 알려져 있다. 그러나 이 경우에도 일부 환자에서는 여전히 간질환이 잔존할 수 있고 간암도 생길 수 있다.<sup>10</sup>

만성 B형간염에서 간경변증으로 진행되는 비율은 HBeAg 양성 환자는 매년 2-6%, HBeAg 음성 환자는 매년 8-10%이다. HBeAg 음성 환자가 진행률이 높은 이유는 초진 당시 이미 나이가 많고, 보다 진행된 간질환을 가지고 있기 때문이다. HBeAg 양성 환자는 HBeAg 양성 기간이 길수록 간경변증의 진행률이 높다. 간경변증의 진행에 기여하는 기타 인자로 음주습관, C형간염바이러스(이하 HCV)나 면역결핍바이러스(이하 HIV)의 중복감염, 높은 혈청 HBV DNA 및 HBV 유전자형(C형>B형) 등이 있다.<sup>6</sup> 간경변증으로 진행된 환자는 HBV 증식이 지속적으로 높으면 간기능상실 및 사망의 위험이 높다.<sup>11</sup>

HBV는 잘 알려진 간암의 발암인자이다. 간암은 간경변증이 없는 HBV 보유자는 매년 1% 미만에서, 간경변증이 있는 보유자는 매년 2-3%에서 발생한다. 간암 발생에 기여하는 기타 인자로는 HCV의 중복감염, 간암의 가족력, 음주습관, 높은 HBV 증식, HBV 유전자형(C형>B형), HBeAg 음성 변이종 등이 있다. 최근 비만, 당뇨병 및 흡연이 간암의 발생에 기여할 것이라는 자료가 있다.<sup>6</sup>

**Table 2.** HBV 감염에 관한 용어의 정의 및 진단기준

정의
만성 B형간염(chronic hepatitis B): HBV 지속 감염으로 인하여 발생하는 간의 만성 염증괴사 질환으로 HBeAg 양성과 HBeAg 음성 만성 간염으로 세분됨
증식 B형간염바이러스 보유(HBsAg carrier state, replicative phase): HBeAg 양성이면서 2,000 IU/mL ( $10^4$ copies/mL) 이상의 혈청 HBV DNA와 정상 ALT를 보이며 간에 염증괴사 없이 지속되는 HBV 감염
비증식 B형간염바이러스 보유(inactive HBsAg carrier state): Anti-HBe 양성이면서 2,000 IU/mL ( $10^4$ copies/mL) 미만의 혈청 HBV DNA 및 정상 ALT를 보이며 간에 염증괴사 없이 지속되는 HBV 감염
회복된 B형간염(resolved hepatitis B): HBV 감염 혹은 질환의 바이러스, 생화학, 혹은 조직의 증거가 더 이상 없는 과거 감염
B형간염 급성 악화(acute exacerbation or flare of hepatitis B): 정상 상한치의 10배 이상이고 기저치의 2배 이상인 ALT의 간헐적 상승
B형간염 재활성화(reactivation of hepatitis B): 비증식 B형간염바이러스 보유자 혹은 회복된 B형간염 환자의 간에 염증괴사가 다시 발생함
HBeAg 혈청소실(HBeAg clearance): HBeAg 양성이었던 환자에서 HBeAg이 소실됨
HBeAg 혈청전환(HBeAg seroconversion): HBeAg 양성이고 anti-HBe 음성이었던 환자에서 HBeAg이 소실되고 anti-HBe가 나타남
HBeAg 재양전(HBeAg reversion): HBeAg 음성이고 anti-HBe 양성이었던 환자에서 HBeAg이 다시 나타남
대상 간경변증(compensated liver cirrhosis): 복수, 황달, 간뇌증 및 정맥류 출혈 등의 간경변증 합병증의 병력이나 임상 증거가 없는 간경변증
비대상 간경변증(decompensated liver cirrhosis): 복수, 황달, 간뇌증 및 정맥류 출혈 등의 간경변증 합병증의 병력이나 임상 증거가 있는 간경변증
진단기준
만성 B형간염(chronic hepatitis B)
1. HBsAg이 6개월 이상 양성
2. HBeAg 양성 만성 간염: 혈청 HBV DNA $\geq 20,000$ IU/mL ( $10^5$ copies/mL) HBeAg 음성 만성 간염: 혈청 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL ( $10^4$ copies/mL)
3. AST/ALT의 지속적 혹은 간헐적 상승
4. 간생검에서 염증괴사 소견(선택 조건)
비증식 B형간염바이러스 보유(inactive HBsAg carrier state)
1. HBsAg이 6개월 이상 양성
2. HBeAg이 음성이고 anti-HBe가 양성
3. 혈청 HBV DNA $< 2,000$ IU/mL ( $10^4$ copies/mL)
4. AST/ALT가 지속적으로 정상
5. 간생검에서 염증괴사 소견이 없음(선택 조건)
회복된 B형간염(resolved hepatitis B)
1. 과거 B형 급성 혹은 만성 간염의 병력이 있거나 혈청검사에서 anti-HBc $\pm$ anti-HBs 양성
2. HBsAg 음성
3. 혈청 HBV DNA 음성(예민한 방법으로는 극미량이 검출되기도 함)
4. 정상 AST/ALT

## 치료 목표

장기치료 목표는 만성 B형간염 단계에서 염증을 완화시켜 간경변증, 간기능상실 혹은 간암으로 진행되는 것을 방지함으로써 간질환에 의한 사망률을 낮추고 생존율을 향상시키는 것이다. 단기치료 목표는 HBV의 증식을 억제하여 간염을 완화하며 섬유화를 방지하는 것이다. 실제 임상에서 사용되는 대체 지표는 ALT의 정상화, 혈청 HBV DNA의 감소, HBeAg의 혈청소실 혹은 혈청전환, 조직 소견의 호전 등이다.

## 모니터링

### 만성 B형간염 환자의 초기 검사

#### [권고 사항]

- ① 만성 B형간염의 초기 검사에 다음 사항을 포함한다(III).
  - (1) 병력(B형간염 및 간암의 가족력, 음주력 및 약물 복용력 포함) 및 신체검사
  - (2) 혈액검사: CBC with platelet, AST/ALT, alkaline phosphatase, gamma glutamyl transpeptidase, bilirubin, albumin, prothrombin time
  - (3) HBV 증식 표지자: HBeAg/anti-HBe, 혈청 HBV DNA 정량검사
  - (4) 다른 간질환 배제를 위한 검사: anti-HCV, anti-HIV (고위험군의 경우)
  - (5) 간암선별검사: 복부초음파검사, 혈청 알파태아단백

혈청 HBV DNA가 양성인면서 ALT가 상승된 만성 B형간염 환자는 치료 전 간생검을 선택적으로 시행할 수 있으며, 조직검사에서 중등도 이상의 간염 소견이나 심한 섬유화가 있을 때 치료를 고려한다. A형간염 항체가 없는 만성 B형간염 환자는 6-18개월 간격으로 A형 간염 백신을 두 번 접종하는 것을 추천한다. 외국의 여러 지침들에서 HBV 유전자형을 검사할 것을 권장하고 있으나, 우리나라는 거의 대부분이 유전자형 C형으로 알려져 있어 HBV 유전자형검사는 추천하지 않는다.<sup>12</sup>

### 항바이러스제 치료 전 모니터링

대규모 연구 결과 기존의 ALT 정상 상한치인 40 U/L를 남자 30 U/L, 여자 19 U/L로 낮추어야 한다는 주장이 제기되었고,<sup>13</sup> 한국인을 대상으로 시행한 전향 코호트 연구 결과에서도 높은 정상치에 속하는 경우 간질환으로 인한 사망률이 높았다.<sup>14</sup> 따라서 향후 추가 연구 결과에 따라 AST 및 ALT 정상 상한치의 조정이 필요할 수 있다.

혈청 HBV DNA는 B형간염 환자의 초기 검사 및 항바이러스제의 치료효과를 분석하는 데 필수적이다. 혈청 HBV DNA 정량 방법에 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 범위가 넓은 혈청 HBV DNA 정량법인 real-time PCR 방법으로 대체되고 있다. 혈청 HBV DNA의 단위는 international unit (IU)로 표준화하는 것이 세계적 추세이다.<sup>15,16</sup> 측정법에 따라 차이가 있으나 1 IU/mL은 약 5.6 copies/mL이며, 일반적으로 IU를 copy로 전환할 때는 5배로 계산한다.

#### [권고 사항]

- ② HBeAg 양성 만성 간염(HBV DNA  $\geq$  20,000 IU/mL)
  - (1) AST/ALT가 정상인 경우에는 간기능검사를 2-6개월, HBeAg/anti-HBe와 혈청 HBV DNA를 6-12개월 간격으로 검사할 것을 고려한다(III).
  - (2) AST/ALT가 비정상인 경우에는 간기능검사를 1-3개월, HBeAg/anti-HBe와 혈청 HBV DNA를 2-6개월 간격으로 검사할 것을 고려한다(III).
- ③ HBeAg 음성 만성 간염(HBV DNA  $\geq$  2,000 IU/mL)
  - (1) AST/ALT가 정상인 경우에는 간기능검사를 2-6개월, HBeAg/anti-HBe와 혈청 HBV DNA를 6-12개월 간격으로 검사할 것을 고려한다(III).
  - (2) AST/ALT가 비정상인 경우에는 간기능검사를 1-3개월, HBeAg/anti-HBe와 혈청 HBV DNA를 2-6개월 간격으로 검사할 것을 고려한다(III).
- ④ 대상 간경변증(HBeAg 양성 혹은 음성)
 

간기능검사를 1-3개월, HBeAg/anti-HBe와 혈청

HBV DNA를 2-6개월 간격으로 검사할 것을 고려한다(III).

⑤ 비대칭 간경변증(HBeAg 양성 혹은 음성)

- (1) 간기능검사를 1-3개월, HBeAg/anti-HBe와 혈청 HBV DNA를 2-6개월 간격으로 검사할 것을 고려한다(III).
- (2) 항바이러스제 투여를 고려한다(III).

### 항바이러스제 치료 중 모니터링

생화학반응(biochemical response)은 항바이러스제 치료로 ALT가 정상화되는 경우이며, 바이러스반응(virologic response)은 혈청 HBV DNA가 PCR법에 의해 검출되지 않는 것이며, 혈청반응(serologic response)은 HBeAg 혈청소실 또는 혈청전환을 보이는 경우이다. 조직반응(histologic response)은 조직활성지표(histologic activity index)가 치료 전보다 2점 이상 호전되고, 섬유화가 악화되지 않는 경우이다.<sup>4</sup>

일차 치료실패(primary non-response)는 항바이러스제를 6개월 투여 후에도 혈청 HBV DNA가 치료 전에 비해 1/100 미만으로 감소하지 않는 경우이다.

### [권고 사항]

- ⑥ 항바이러스제 치료 중에는 간기능검사, HBeAg/anti-HBe 및 혈청 HBV DNA를 1-3개월 간격으로 검사할 것을 고려한다(III). 항바이러스제 치료 중 HBeAg이 혈청소실되면 2-3개월 후 재확인할 것을 고려한다(III). 항바이러스제 치료 중에는 각 약제의 부작용에 대하여 모니터링할 것을 권장한다(I).

### 항바이러스제 치료 중 내성 바이러스 모니터링

바이러스 돌파현상(virologic breakthrough)은 항바이러스제 치료 중 바이러스반응에 도달했다가 이후 혈청 HBV DNA가 최저치에서 10배 이상 증가한 것으로 정의하며, 생화학 돌파현상(biochemical breakthrough)은 항바이러스제 치료 중 정상화되었던 ALT가 다시 정상 상한치 이상으로 상승하는 것이다. 약제 순응도가 좋았음에도 불구하고 바이러스 돌파현상이 나타날 때 약제 내성 바

이러스 검사를 시행하는 것을 권장한다.

유전자형 내성(genotypic resistance)은 항바이러스제에 대한 내성을 보이는 돌연변이 바이러스가 환자의 혈청에서 발견되는 것이고, 표현형 내성(phenotypic resistance)은 발견된 돌연변이 바이러스의 약제에 대한 감수성 저하를 *in vitro* 검사에서 확인하는 것이다.<sup>4</sup>

### [권고 사항]

- ⑦ 항바이러스제 치료 중에 바이러스 돌파현상을 보이면 환자의 약제 순응도를 확인하고, 내성 바이러스 검사를 시행한다(III).

### 항바이러스제 치료 후 모니터링

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

### [권고 사항]

- ⑧ 치료 반응자인 경우 치료 종료 후 1년간은 간기능검사, HBeAg/anti-HBe 및 혈청 HBV DNA를 1-3개월 간격으로 검사할 것을 고려한다. 1년이 경과한 후에는 3-6개월 간격으로 검사하여 재발 여부를 관찰할 것을 고려한다(III).
- ⑨ 치료 무반응자에서는 간기능 악화에 대비하여 1-3개월 간격으로 검사할 것을 고려한다(III).
- ⑩ 간암의 조기 발견을 위해 복부초음파검사와 혈청알파태아단백검사를 정기적으로 시행할 것을 고려한다(III).

### 치료 대상

B형간염의 자연경과 중 면역관용기는 일반적으로 치료의 대상이 되지 않으나<sup>17,18</sup> ALT의 상승이 일어나는 면역제거기를 포함한 이후의 시기는 혈청 HBV DNA 및 ALT의 정도에 따라 치료 대상이 된다. 현시점에서 치료약제들은 HBV를 완전히 제거하지 못하며 장기 효과면에서 제한점이 있으

므로 환자의 연령, 간염의 중증도, 치료반응의 가능성 및 약제 사용에 의한 부작용 등을 면밀히 검토하고 충분한 병력청취 및 신체검사를 시행하여 B형간염 이외의 원인을 배제한 후 혈청 HBV DNA 및 ALT를 참고하여 치료 여부를 결정한다.

ALT는 일반적으로 간손상의 표지자로 치료 대상 환자를 선정하는 데 중요한 역할을 해 왔으나 ALT 증가를 치료 대상 결정 요소로 하는 데는 몇 가지 제한점이 있다. 간세포 괴사 정도와 ALT 상승 정도가 항상 일치하지 않고, ALT는 체질량지수, 성별, 지질 및 탄수화물대사 장애 등과 독립적으로 관련이 있으며, ALT는 자연적인 HBeAg 혈청전환 과정이나 항바이러스제 치료 또는 다른 바이러스에 의한 감염 등의 상황에서도 증가할 수 있다.<sup>19</sup> 이런 몇 가지 제한점에도 불구하고 ALT는 라미부딘,<sup>20,21</sup> 인터페론,<sup>22,23</sup> 페그인터페론,<sup>24</sup> 아데포비어<sup>25</sup> 치료에서 혈청반응을 예측할 수 있는 인자(정상 상한치의 2배 이상에서 HBeAg 혈청소실 또는 혈청전환이 유의하게 높음)로서 유용하여 치료 대상을 결정하는 데 역할을 하여 왔다.

최근 만성 B형간염 치료의 개념이 변하고 있다. 대규모 코호트 연구에서<sup>26</sup> HBeAg 음성, ALT 정상인 경우에도 장기간 관찰하였을 때 혈청 HBV DNA가 높을수록 간암의 발병이나 간경변증으로의 진행이 더 많았다. 만성 B형간염 치료의 궁극적 목적이 강력하고 지속적인 HBV 증식 억제로 간경변증 및 간암의 발병 위험을 낮추는 것이므로 이런 연구 결과를 바탕으로 치료 대상 선정의 기준을 ALT가 아니라 혈청 HBV DNA로 해야 한다는 새로운 치료 개념이 최근 제기되고 있다. 또한 지속적으로 높은 혈청 HBV DNA가 만성 B형간염의 진행의 위험인자라는 사실을 부인할 수는 없지만 코호트 연구에서의 위험인자가 반드시 개개 환자의 예후를 정확하게 예측할 수 있는 것은 아니라는 점도 고려해야 할 것이다.<sup>27</sup>

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 환자의 혈청 HBV DNA에 관한 연구 결과 HBeAg 혈청전환 시점에서 ALT 45 U/L 이상으로 만성 간염이 있을 것으로 추정되는 환자의 45%에서 혈청 HBV DNA가 20,000 IU/mL 이하였다.<sup>28</sup> 간경변증의 합병증을 가진 환자는 24.5%에서 혈청 HBV DNA가 2,000 IU/mL 이하였다.<sup>29</sup> 이러한 결과들은 비록 혈청 HBV DNA가 낮더라도 장기간의 바이러스혈증은 만성 B형간염에서 질병의 진행 위험도를 증가시킬 수 있음을 시사한다. 따라서 HBeAg 음성 만성 간염 환자와 간경변증 환자의 치료기준은 혈청 HBV DNA가 HBeAg 양성보다는 낮은 2,000 IU/mL 이상인 경우로 하는 것이 합당할 것이다. 그 외의 다른 기준은 HBeAg 양성인 경우와 동일하다.

최근 연구 결과에 의하면 혈청 HBV DNA가 낮더라도(2,000 IU/mL 이하) 만성 간염에서 간경변증 및 간암으로의 진행이 가능하다.<sup>26</sup> 바이러스혈증의 정도가 낮을 때 항바이러스제 치료가 간경변증이나 간암으로의 진행을 감소시킨다는 증거는 아직 불충분한 상태이다. 하지만 간경변증 특히 비대상 간경변증에서 바이러스의 억제가 간기능 개선에 대한 간기능의 향상 및 복수 등의 합병증 개선을 통한 이식의 긴급성을 완화시켰다는 임상연구 결과 등을 고려하면 간경변증의 경우에는 낮은 혈청 HBV DNA를 가진 환자도 치료 대상에 포함해야 할 것으로 판단한다.<sup>30</sup>

#### [권고 사항]

증식 B형간염바이러스 보유자는 치료 대상이 아니고, 만성 B형간염에서는 간기능 이상이 있어도 HBeAg 혈청전환 가능성이 있고 일시적인 AST/ALT 증가 후 정상 AST/ALT로 안정되는 경우도 있으므로 경과관찰 후 항바이러스제 투여 여부를 신중히 결정한다(III).

#### II HBeAg 양성 만성 간염

혈청 HBV DNA  $\geq 20,000$  IU/mL이며,

- (1) AST/ALT가 정상 상한치의 2배 이상인 경우 HBeAg 혈청전환 가능성이 있는 경우는 3-6개월 경과관찰 후 치료 여부를 고려한다(II-2). 단, AST/ALT 증가와 함께 황달이 발생한 경우는 즉각

치료를 고려할 수 있다(III). 적합한 약제를 선택하여 치료를 권장한다(I).

- (2) AST/ALT가 정상 상한치의 2배 미만인 경우 추적 관찰하거나, 필요한 경우 간생검을 시행하여 중등도 이상의 염증괴사 소견이나 문맥주변부 섬유화 이상의 단계를 보이는 경우는 치료를 권장한다(I).

#### ⑫ HBeAg 음성 만성 간염

혈청 HBV DNA  $\geq 2,000$  IU/mL이며,

- (1) AST/ALT가 정상 상한치의 2배 이상으로 증가되어 있는 경우에는 치료를 권장한다(I).
- (2) AST/ALT가 정상 상한치의 2배 미만인 경우, 간생검을 고려하며 간생검에서 중등도 이상의 염증괴사 소견이나 문맥주변부 섬유화 이상의 단계를 보이는 경우는 치료를 권장한다(I).

#### ⑬ 대상 간경변증(HBeAg 양성 또는 음성)

혈청 HBV DNA  $\geq 2,000$  IU/mL이며,

- (1) AST/ALT가 정상 상한치 이상인 경우는 치료를 고려한다(II-2).
- (2) AST/ALT가 정상인 경우는 환자의 상태에 따라 치료를 고려할 수 있다(III).

#### ⑭ 비대상 간경변증(HBeAg 양성 또는 음성)

혈청 HBV DNA가 양성이면 AST/ALT에 관계없이 치료를 시작하며 간이식을 고려한다(II-3).

### 치료약제

#### 인터페론 알파

인터페론 알파(interferon  $\alpha$ )는 과거 30여 년간 만성 B형간염의 치료제로 사용되어 온 약제로 바이러스 억제 효과 및 면역조절작용이 있다.

#### 치료효과

HBeAg 양성 만성 간염

HBeAg 양성이며, ALT가 상승되어 있는 환자에서 3-6개월 인터페론 알파 치료 후 치료 종료 시점에서 ALT 정상화는 62%, HBeAg와 혈청 HBV DNA가 (hybridization 방법) 검출되지 않는 율은 21%였으며,<sup>31</sup> 6-12개월 추적관찰했을 때 ALT 정상화는 19-23%, HBeAg 혈청소실률은 33%, HBsAg 혈청소실률은 5-10%, 혈청 HBV DNA가

검출되지 않는 율은 37%이었다.<sup>32,33</sup> HBeAg 양성 환자에서 3-6개월 동안 인터페론 알파 치료 후 약 6년간 장기 추적하면 30-50%의 HBeAg 혈청소실률을 보였다.<sup>34,35</sup> 그러나 정상 ALT를 보이는 환자에서 3-6개월 동안 인터페론 알파 치료 후 HBeAg 혈청전환율은 10% 미만이었다.<sup>22,23,36-38</sup>

#### HBeAg 음성 만성 간염

6-12개월 동안의 인터페론 알파 치료 종료 시점에서 ALT가 정상화되고 혈청 HBV DNA가 검출되지 않는 율은 60-70%였다.<sup>39</sup> 그러나 위와 같은 치료반응이 있었던 환자들을 치료 종료 후 5년 추적관찰하였을 때 약 반수 이상이 재발하였다.<sup>39,40</sup>

#### 대상 간경변증

HBeAg 양성 간경변증 환자는 인터페론 알파 치료 후 6-251개월 추적 검사에서 치료하지 않은 대조군에 비해 HBeAg 혈청소실률은 의미 있는 차이가 없었으나(67% vs. 60%), ALT 정상화율은 의미 있게 높았다(67% vs. 42%).<sup>41</sup> 10년 추적 검사한 연구 결과에서도 인터페론 알파 치료군이 대조군에 비해 간암 발생이 유의하게 낮았다(17.0% vs. 30.8%).<sup>42</sup>

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

#### 비대상 간경변증

비대상 간경변증 환자는 적은 용량(주 3회 300만 단위)에서도 세균 감염 등의 중한 부작용이 나타날 수 있으므로 인터페론 알파 투여는 금기이다.<sup>43</sup>

#### 치료반응 유지 및 예측인자

HBeAg 양성 환자에서 인터페론 알파 치료 후



HBeAg이 혈청소실되면, 80-90%의 환자들은 HBeAg 혈청소실이 치료 후 4-8년째에도 유지되었다.<sup>32,34,35</sup> 치료 종료 후 HBeAg 혈청소실이 있는 환자 중 서구인의 12-65%는 HBsAg이 치료 후 5년 내에 소실되었지만 동양인에서는 이러한 결과가 관찰되지 않았다.<sup>32,34,35</sup>

HBeAg 음성 환자는 HBeAg 양성 환자와는 달리 치료 종료 후 대부분 재발하며, 인터페론 알파의 용량을 증가시켜도 치료반응은 증가되지 않았으나, 6개월 치료에 비해 12개월이나 24개월로 치료 기간을 연장하면 치료 종료 시점에서 치료반응(ALT의 정상화, 혈청 HBV DNA의 불검출)은 치료 기간과 비례하여 증가하였다(11% vs. 27.3% vs. 42%).<sup>44,45</sup>

HBeAg 양성 환자에서 좋은 치료반응을 예측할 수 있는 인자는 정상보다 2-5배 이상 높은 ALT, 낮은 혈청 HBV DNA 등이다.<sup>23,32,46-48</sup> HBeAg 음성 환자에서 좋은 치료반응을 예측할 수 있는 인자는 낮은 혈청 HBV DNA와 치료 기간의 연장, 그리고 치료 4개월 내에 ALT의 정상화 및 혈청 HBV DNA 감소 등이다.<sup>39,45</sup>

### 약제 내성

만성 B형간염 환자에서 인터페론 알파 치료 후 약제 내성 발생에 대한 임상보고는 없다.

### 치료 용량, 기간 및 약물상호작용

인터페론 알파 치료 기간은 HBeAg 양성인 경우에는 16-24주이며, HBeAg 음성인 경우에는 12개월 이상을 권장한다. 권장 사용량은 500-1,000만 단위로 주 3회, 또는 매일 500만 단위이며 피하 또는 근육주사로 투여한다.

인터페론 알파는 간에서 여러 약물들의 대사를 억제할 수 있으며, 특히 치오필린(theophylline), 아미노필린과 병용투여 시 이들 약물의 혈중농도가 증가한다는 보고가 있어 용량 조절이 필요하다. 골수를 억제시키는 다른 약물과 병용투여하면 골수 억제작용이 증가되므로 주의를 요한다. 인터페론 알파와 소시호당의 병용투여 예에서 간질성 폐렴

이 보고되었으므로 병용투여를 금한다. 지도부딘(zidovudine)과 병용투여 시 지도부딘 단독투여 시보다 호중구감소증이 나타날 가능성이 용량과 비례하여 증가한다. 다른 항암제와 병용투여하면 항암제 독성 정도와 지속 기간이 증가하여 점막염, 설사, 호중구감소증, 간기능 저하 및 전해질 장애와 같은 부작용이 악화될 수 있으므로 용량 조절이 필요하다.

### 부작용 및 안전성

인터페론 알파 치료의 초기 부작용으로 발열, 오한, 전신무력감, 식욕부진, 오심 및 근육통이 있으며, 이러한 증상은 거의 모든 환자에서 투여 용량에 비례하여 나타나는데 치료 초기에 가장 심하며 일반적으로 치료를 중단하면 사라진다. 장기 투여로 인한 부작용으로는 피로감, 오심, 경한 발열, 근육통, 복통, 두통, 우울, 불안, 골수기능 감소 및 자가면역질환의 발생 등이 있다. 약 10%에서는 치료 초기에 투여를 중단할 정도의 심한 부작용이 나타나는데, 그 예로는 심한 피로감, 간염의 급격한 악화, 급성 세균감염, 심한 우울이나 불안, 정신병증, 발작, 유행성 심기능상실 및 급성 신기능상실 등이다.<sup>39,43,48</sup> 황달이 있는 경우는 인터페론 알파의 사용으로 간기능이 악화될 수 있으므로 면밀히 관찰해야 한다.

만성 B형간염 환자에서 인터페론 알파 치료는 바이러스 억제 효과와 면역조절작용이 있어 생화학 및 조직 소견의 호전을 기대할 수 있다. HBeAg 음성 만성 간염 환자에서는 인터페론 치료 후 재발이 흔하기 때문에 치료 기간의 연장이 필요하다. 치료 종료 후 추가적인 HBeAg 혈청소실과 드물게 HBsAg 혈청소실이 일어날 수 있다. 그러나 치료 반응군에서 장기치료 결과는 동서양 간에 차이가 있어 서구인에서의 연구 결과를 한국인에게 그대로 적용하기는 어렵다. 즉 우리나라 만성 B형간염은 거의 대부분 유전자형 C형 HBV에 의한 것이므로 치료효과가 낮고 치료반응도 낮게 유지된다.

## 페그인터페론 알파

최근 만성 B형간염 치료제로 새롭게 등장한 페그인터페론 알파(pegylated interferon  $\alpha$ )는 기존의 인터페론 알파에 polyethylene glycol (PEG) 분자가 결합된 것으로 반감기가 길어서 투여 횟수가 주 1회로 줄었으며, 치료효과는 기존의 인터페론 알파에 비해 높아졌다.<sup>49,50</sup> 현재 만성 B형간염의 치료제로 두 종류의 페그인터페론 알파가 사용되고 있는데, 40 kDa의 PEG가 결합된 것이 페그인터페론 알파 2a이며, 12 kDa의 PEG가 결합된 것이 페그인터페론 알파 2b이다.

### 치료효과

#### HBeAg 양성 만성 간염

페그인터페론 알파 2a와 인터페론 알파(4.5 MU 주 3회)를 각각 24주 치료 후 24주간 추적관찰했을 때, HBeAg이 혈청소실되고 혈청 HBV DNA가  $5 \times 10^5$  copies/mL 미만이며 ALT가 정상화되는 비율은 페그인터페론 알파 2a 치료군이 인터페론 알파 치료군에 비해 의미 있게 높았다(24% vs. 12%).<sup>50</sup> 이러한 페그인터페론 알파 2a의 우월한 치료효과는 인터페론 알파 치료가 어려운 환자군, 즉 ALT가 낮거나 혈청 HBV DNA가 높은 환자, 유전자형 C형인 환자에서도 확인되었다.<sup>50</sup>

HBeAg 양성 환자 814명을 대상으로 48주간 페그인터페론 알파 2a 180  $\mu$ g을 주 1회 투여한 군과 여기에 라미부딘 100 mg을 매일 추가로 투여한 군, 그리고 라미부딘 100 mg을 매일 단독으로 투여한 군으로 나누어 치료한 결과, 치료 종료 시점에서 HBeAg 혈청전환율은 각각 27%, 24%, 20%였으며, 혈청 HBV DNA가  $10^5$  copies/mL 미만인 경우는 각각 52%, 86%, 62%였고, ALT 정상화율은 각각 39%, 46%, 62%였다. 이 환자들을 치료 종료 후 24주간 추적관찰하였을 때, 페그인터페론 알파 2a 단독 혹은 병합치료군에서 라미부딘 단독치료군에 비해 HBeAg 혈청전환율(32% vs. 19%, 27% vs. 19%)과 바이러스 억제 효과(32% vs. 22%, 34% vs. 22%)가 유의하게 높았다.<sup>24</sup>

치료 종료 시점에서 페그인터페론 알파 2a 단독 혹은 병합치료군에서 HBeAg 혈청소실, 혈청 HBV DNA가  $10^5$  copies/mL 미만 및 ALT 정상화가 일어나는 비율은 라미부딘 단독치료군보다 낮은 경향(10% vs. 18%, 15% vs. 18%)을 보였지만, 치료 후 24주 추적관찰을 하면 페그인터페론 알파 2a 단독 혹은 병합치료군이 라미부딘 단독치료군보다 유의하게 높았다(23% vs. 10%, 21% vs. 10%).<sup>24</sup>

치료 종료 24주 후에 HBsAg 혈청소실은 페그인터페론 알파 2a 단독치료군과 라미부딘과의 병합치료군에서 각각 8명에서 관찰되었으나 라미부딘 단독치료군에서는 없었다.<sup>24</sup> 그러나 통상적으로 페그인터페론 알파는 일정 기간 치료하며, 라미부딘과 같은 경구 항바이러스제 치료는 보통 1년 이상 장기간 치료가 요구되기 때문에 단순히 위와 같은 1년간의 단기치료 결과로 실질적인 치료효과를 비교하기는 어렵다.

HBeAg 양성 환자 136명을 대상으로 32주간 페그인터페론 알파 2b 100  $\mu$ g을 주 1회 투여하고 33주부터 52주까지 페그인터페론 알파 2b 50  $\mu$ g을 주 1회 투여한 결과, 치료 종료 시점에서 HBeAg의 혈청소실률과 혈청전환율은 각각 29%, 22%였으며, 혈청 HBV DNA가  $2 \times 10^5$  copies/mL 미만으로 감소하는 경우는 29%였고, ALT 정상화율은 24%, HBsAg 혈청소실률은 5%였다.<sup>51</sup> 치료 후 26주 추적 검사에서 HBeAg 혈청소실률과 혈청전환율은 각각 36%, 29%였으며, 혈청 HBV DNA가  $2 \times 10^5$  copies/mL 미만으로 감소하는 경우는 27%였고 ALT 정상화율은 32%, HBsAg 혈청소실률은 7%였다.<sup>51</sup>

#### HBeAg 음성 만성 간염

HBeAg 음성 환자 537명을 대상으로 48주간 페그인터페론 알파 2a, 페그인터페론 알파 2a와 라미부딘 병합, 라미부딘 단독투여 후 바이러스 억제효과(HBV DNA가  $2 \times 10^4$  copies/mL 미만)는 치료 종료 시점에서 각 군 간 유의한 차이가 없었으나 (81%, 92%, 85%) 치료 종료 24주 후에는 페그인터

페론 알파 2a 단독 혹은 병합치료군에서 라미부딘 단독치료군보다 유의하게 높았다(43% vs. 29%, 44% vs. 29%).<sup>52</sup> 치료 종료 후 24주 추적관찰에서 혈청 HBV DNA가 400 copies/mL 미만이며 혈청 ALT 정상화가 지속되는 비율은 페그인터페론 알파 2a 단독 혹은 병합치료군이 라미부딘 단독치료군보다 유의하게 높았다(15% vs. 6%, 16% vs. 6%).<sup>52</sup> HBsAg 혈청소실률은 페그인터페론 알파 2a 단독치료군이 4%, 병합투여 치료군이 3%였고 라미부딘 단독투여군은 혈청소실이 없었다.<sup>52</sup>

#### 대상 간경변증

대상 간경변증 환자 24명을 대상으로 32주간 페그인터페론 알파 2b 100 µg을 주 1회 투여하고 52주까지 페그인터페론 알파 2b 50 µg을 주 1회 추가로 투여한 후, 26주 추적관찰하면 간경변증이 없는 환자보다 대상 간경변증 환자는 HBeAg 혈청 전환과 혈청 HBV DNA가  $10^5$  copies/mL 미만을 보이는 비율이 유의하게 높았으며(25% vs. 14%), HBsAg의 혈청전환율도 높은 경향을 보였다(13% vs. 5%).<sup>53</sup>

혈청 HBV DNA가 양성인 대상 간경변증에서 페그인터페론 알파를 사용할 때는 급격한 간기능의 악화에 주의해야 한다.

#### 비대상 간경변증

비대상 간경변증인 환자에게 페그인터페론 알파 치료는 감염 및 간기능상실로 인한 사망이 초래될 수 있어 금기이다.

#### 치료반응 유지 및 예측인자

HBeAg 양성 환자 172명에서 페그인터페론 알파 2a로 48주간 치료 후 24주 추적관찰하였을 때 39% (69/172명)의 환자는 HBeAg가 혈청전환되었고 38% (66/172명)의 환자는 혈청 HBV DNA가  $10^5$  copies/mL 미만으로 되었다. 이상과 같은 치료 반응을 보이는 환자를 추가로 24주 추적관찰하면 HBeAg 혈청전환은 86% (59/69명), 혈청 HBV DNA가 검출되지 않는 율( $10^5$  copies /mL 미만)은

80% (53/66명)에서 유지되었다.<sup>54</sup>

HBeAg 음성 환자를 대상으로 48주간 페그인터페론 알파 2a 180 µg을 주 1회 투여한 군과 여기에 라미부딘 100 mg을 매일 추가로 투여한 군으로 나누어 연구한 결과, 혈청 HBV DNA가  $2 \times 10^4$  copies/mL 미만인 경우는 치료 종료 24주 후에는 각각 43%, 44%였으며, 치료 종료 3년 후에는 각각 30%, 31%였다.<sup>55</sup> HBeAg 음성 환자에서 페그인터페론 알파 2a 치료 12주 내에 혈청 HBV DNA가 PCR검사로 검출되지 않으면 향후 바이러스 억제 효과가 유지될 확률이 높았다.<sup>52</sup>

HBeAg 양성인 환자를 페그인터페론 알파 2a로 치료할 때 HBeAg 혈청소실을 기대할 수 있는 가장 중요한 인자는 치료 전 높은 ALT이며, 다른 인자는 높은 조직활성지표, 낮은 혈청 HBV DNA, 낮은 HBeAg 농도 등이다.<sup>50</sup> HBV유전자형 차이에 따른 페그인터페론 알파 치료효과는 연구 결과가 일치하지 않지만 유전자형 A, B형에서 C, D형보다 좋다고 알려져 있다.<sup>24,51</sup>

HBeAg 음성 환자에서 치료 전 높은 ALT, 낮은 혈청 HBV DNA, 40세 이하의 연령, 여자, 간생검에서 높은 조직활성지표를 보이면 좋은 치료반응을 기대할 수 있다.<sup>24,52</sup>

#### 약제 내성

만성 B형간염 환자에서 페그인터페론 알파 치료에 의한 약제 내성의 임상 보고는 아직 없다.

#### 치료 용량, 기간 및 약물 상호작용

HBeAg 양성이나 음성 환자는 모두 페그인터페론 알파 2a 180 µg을 주 1회 48주간 투여하는 것이 일반적이다. HBeAg 음성 환자에게 페그인터페론 알파 투여 기간을 48주 이상 증가시키는 것이 치료효과를 높일 수 있는지는 아직 확인되지 않았다. 페그인터페론 알파의 치료 기간(24주 vs. 48주)과 용량(90 µg vs. 180 µg)에 대한 직접적인 대규모 이중맹검 무작위 대조연구 결과는 아직 없다.

페그인터페론 알파의 약물 상호작용은 인터페론 알파와 유사하다.

## 부작용 및 안전성

만성 B형간염 환자들에서 페그인터페론 알파 치료 중 부작용의 빈도와 중증도는 인터페론 알파 치료와 비슷하다. 다른 부작용의 발생빈도와 경중도는 비슷하다.<sup>24</sup>

만성 B형간염 환자에서 페그인터페론 알파 치료는 인터페론 알파에 비해 투여 횟수가 적고 치료효과는 높아서, 기존의 인터페론 알파 치료를 대체하고 있다. 페그인터페론 알파 치료는 경구 항바이러스제에 비해 치료 기간이 정해져 있고 치료효과가 오래 지속되며, 약제 내성의 발생이 없으며, HBsAg 혈청소실을 기대할 수 있는 장점이 있으나 상대적으로 치료 비용이 높고, 주사를 맞아야 한다는 불편함과 부작용 때문에 환자의 순응도가 낮은 단점이 있다.<sup>56</sup> 따라서 페그인터페론 알파 치료는 간경변증이 없고, 좋은 치료반응을 기대할 수 있는 예측인자를 가지고 있으며, 특히 임신 계획을 가지고 있는 젊은 여자 환자와 같이 일정한 치료 기간이 요구되는 경우에 초치료제로 우선 고려해 볼 수 있다. 향후 경구 항바이러스제와 비교하여 만성 B형간염 치료효과에 대한 비교우위를 알아보기 위한 장기 연구와 치료에 따른 부작용을 고려하여 페그인터페론 알파의 가장 적절한 투여 기간과 투여량을 알아보기 위한 연구가 필요하다.

## 라미부딘

라미부딘(lamivudine)은 2'-3' dideoxy-3'-thiacytidine의 (-) enantiomer로 HBV 증식을 억제한다. 라미부딘은 인종에 따라 효과의 차이가 나지 않으며, 야생형 바이러스와 HBeAg 음성 변이종에서도 동일하다.

## 치료효과

### HBeAg 양성 만성 간염

ALT가 상승한 간염 환자의 라미부딘 1년 치료 성적은 HBeAg 혈청전환율이 16-21% (위약군 5% 내외), HBeAg 혈청소실률이 17-35% (위약군

11%), ALT 정상화율이 50-72%이다. 혈청 HBV DNA가 검출되지 않는 율은 교합법(hybridization)에 의한 경우( $10^5$  copies/mL 이하) 40-70%, PCR 방법으로 검사한 경우(400 copies/mL 이하) 30% 정도였다. 라미부딘을 1-3년간 투여하면 50% 이상의 환자는 조직 소견이 호전되었다.<sup>57-62</sup> 라미부딘을 3-5년간 계속 투여하면 HBeAg 혈청전환이 40-50%에서 일어나지만, 내성 발현율도 증가한다. 유전자형 내성이 생기면 시간이 경과할수록 치료로 인한 초기 조직 소견의 호전이 상쇄된다.<sup>62</sup>

### HBeAg 음성 만성 간염

라미부딘을 1년간 투여할 경우 혈청 HBV DNA가 교합법 또는 PCR 방법으로 검출되지 않는 율이 60-89%, ALT의 정상화율이 60-80%, 조직 소견이 호전된 율이 60% 정도였다.<sup>63,64</sup> 라미부딘을 2년간 투여하였을 때 혈청 HBV DNA가 검출되지 않는 율이 56-74%(위약군 11%), ALT 정상화율이 66-74%(위약군 36%)였다. 라미부딘을 4년간 투여했을 때 혈청 HBV DNA가 검출되지 않는 율이 34%, ALT 정상화율이 36%였다. 라미부딘으로 계속 치료하였거나, 라미부딘 내성으로 아데포비어를 투여한 경우를 합친 전체 치료군은 합병증 없는 5년 생존율이 96%였고, 항바이러스치료를 하지 않은 대조군의 생존율 90%보다 유의하게 높았다.<sup>65</sup>

### 대상 간경변증

간경변증 환자를 대상으로 32개월(중앙값) 동안 시행한 무작위 대조군 연구에서 라미부딘 치료는 위약에 비해 간경변증 합병증의 발생률과(3.4% vs. 8.8%) 간암의 발생률을 유의하게 낮추었으나(3.9% vs. 7.9%), 라미부딘 내성은 라미부딘의 유익한 치료효과를 경감시켰다.<sup>66</sup>

### 비대상 간경변증

비대상 간경변증 환자에서 라미부딘 치료는 간기능을 호전시키고 간이식의 필요성을 줄인다.<sup>67-69</sup> 그러나 치료효과가 나타나는 데 3-6개월이 필요하므로 간기능 악화가 너무 진행된 경우에

는 라미부딘 치료가 도움이 되지 않을 수 있다.<sup>70</sup> 비대상 간경변증 환자에게 라미부딘 내성이 생기면 간기능상실로 진행될 위험이 높으므로 주의깊게 자주 관찰해야 하며 아울러 간이식에 대한 준비가 필요하다.

### 치료반응 유지 및 예측인자

HBeAg 양성 만성 간염에서 라미부딘의 효과는 치료 전 ALT가 높을수록 HBeAg 혈청전환율이 높다.<sup>21</sup> 라미부딘으로 1-2년간 치료한 후 약제를 중단하면 최소 50% 이상의 환자는 간염이 재발한다.<sup>71,72</sup> 환자가 젊을수록(40세 미만), 치료 종료 시점에서 혈청 HBV DNA가 낮을수록, HBeAg 혈청 전환 후 약제 투여 기간이 길수록 약제 중단 후 재발이 적었다.<sup>73-75</sup>

HBeAg 음성 만성 간염에서 라미부딘으로 1년간 치료 후 중단하면 90% 이상에서 간염이 재발한다. 라미부딘 치료로 HBV DNA가 검출되지 않으면 1년 이상 추가로 투여하여 전체적으로 2년 이상 투여한 이후 라미부딘을 중단한 경우 50% 정도의 환자에서 간염이 재발하였다.<sup>76-78</sup> 환자가 젊고 치료 기간이 길수록 재발률이 감소하였다. 그러나 라미부딘을 사용하는 기간이 길수록 내성 발현율도 증가하였다.

### 약제 내성

#### 라미부딘에 대한 내성 발현

라미부딘으로 1년간 치료할 때 유전자형 내성 발현율은 14-32%, 5년간 치료할 때 60-70% 이상이다.<sup>60,79</sup> 가장 흔한 변이는 rtM204V/I로 HBV DNA 중합효소의 YMDD motif (tyrosine-methionine-aspartate-aspartate)의 methionine이 valine 또는 isoleucine으로 바뀌는 변이이다. 치료 기간이 길수록, 치료 전 혈청 HBV DNA가 높을수록 내성 발현율이 높다.<sup>80</sup>

내성이 생긴 환자의 임상 경과는 매우 다양한데, 내성이 생기면 바이러스 돌과현상이 먼저 생기고 대부분 그 이후에 ALT가 상승한다. 내성이 생긴 후 일부 환자는 심한 간염의 악화를 동반하여 간기

능상실로 진행하거나 사망하기도 한다.<sup>81</sup>

#### 라미부딘 내성 발현에 대한 치료 방안

라미부딘 내성이 생긴 후 투약을 중단하면 간염의 악화가 올 수 있다. 국내의 연구 결과에 의하면 라미부딘 내성이 확인된 후 투약을 중단한 만성 B형간염 환자 50명 중 15명(30%)이 6개월 동안 ALT가 정상 상한치 5배 이상으로 상승하는 간염의 악화를 경험하였고, 3명은 빌리루빈 3.0 mg/dL 이상 상승하는 비대상 간기능상실이 발생하여 아데포비어를 투여받고 회복되었다.<sup>82</sup>

홍콩에서 시행한 연구에 의하면 라미부딘 내성이 발생한 환자 34명에서 라미부딘을 중단하고 평균 20개월 동안 관찰하였을 때 21%에서 ALT가 5배 이상 상승하였고 간기능상실 예는 없었다. 간염의 악화는 투약 중단 시점의 ALT가 높았던 환자에서 자주 있었다.<sup>83</sup> 라미부딘 내성이 생긴 후 라미부딘을 계속 투여한 군과 중단한 군 간에 간염 악화의 빈도는 비슷하다고 알려져 있다.<sup>84</sup> 그러나 라미부딘 내성이 생긴 후에는 환자의 상태를 주의깊게 관찰하여 간염의 심한 악화를 방지하도록 하여야 한다. 특히 잔여 간기능이 제한된 간경변증 환자는 라미부딘 내성 발현으로 인한 간기능 악화가 능력에 대해 주의를 해야 한다.

바이러스 돌과현상을 보이는 경우 내성 바이러스 유무를 확인하고 라미부딘 투약을 중단하고 아데포비어 10 mg으로 대체하거나, 라미부딘에 아데포비어 10 mg을 추가하여 투여할 수 있다.<sup>30</sup> 다른 대처 방안으로는 라미부딘을 중단하고 엔테카비어 1 mg으로 대체할 수 있다.<sup>85</sup>

라미부딘 내성에 대한 치료로 아데포비어로 대체하거나, 라미부딘을 계속 투여하면서 아데포비어를 추가하여 1-2년간 치료하면서 비교 관찰하였을 때 두 방법은 항바이러스 효과가 유의한 차이가 없었지만, 아데포비어를 추가한 방법이 추후 아데포비어 내성 발현을 유의하게 줄일 수 있었다. 그러므로 라미부딘 내성 발현 시 아데포비어로 대체하여 치료하는 방법보다 라미부딘에 아데포비어를 추가하는 병합치료 방법을 우선 고려한다.<sup>86-88</sup>

라미부딘을 투여하는 중에 바이러스 돌과현상이 관찰되고 바이러스 내성이 확인되면 혈청 HBV DNA가 높아지고 ALT가 상승하기 전에 아데포비어를 추가하는 것이 그 이후에 투여하는 것보다 유의하게 항바이러스 효과를 향상시키고 아데포비어 내성 발현을 줄인다.<sup>87,88</sup>

라미부딘 내성 발현 환자에서 엔테카비어 1.0 mg으로 대체하여 투여하면 48주간 치료 후 HBV DNA가 검출되지 않는 율이 21%, HBeAg 혈청소실율이 10%, ALT 정상화율은 75%로 보고되었다. 라미부딘 내성 발현 환자에게 엔테카비어로 치료할 때 엔테카비어에 대한 내성 발현율은 라미부딘 내성이 없는 환자들에게 초치료로 투여한 경우에 비해 유의하게 높았다.

라미부딘 내성이 생긴 시점에 환자의 ALT가 정상이고 간염의 상태가 임상 또는 조직에서 경미하며 더구나 젊은 환자라면 라미부딘을 중단하고 주의깊게 경과를 지켜볼 수 있다. 그러나 투약 중단 후 간염의 악화가 심할 경우 만성 B형간염 치료 가

이드라인에 준하여 치료를 한다.

### 치료 용량, 기간 및 약물 상호작용

신기능이 정상인 경우 라미부딘을 1일 1회 100 mg을 경구 투여한다. 라미부딘은 경구 투여 후 빠르게 흡수되며 70% 정도가 소변으로 배설된다. 라미부딘은 간에서 거의 대사되지 않으므로 간기능 상실 환자에서 용량 조절은 필요치 않다. 신기능 저하가 있는 경우는 감량 투여한다(표 3).

라미부딘의 투여 기간은 아직 확립되어 있지 않으나 HBeAg 양성 만성 간염 환자의 경우 HBeAg 혈청소실이 생긴 후 최소한 1년 이상 추가 투여 후에 약을 중단해 볼 수 있다. 약제 중단 후 간염의 재발과 악화 가능성을 염두에 두고 주의깊게 추적 관찰해야 한다.<sup>87</sup> 투약 중단 후에 간염이 다시 악화되었을 때에는 이전에 라미부딘 내성이 동반되지 않았던 경우라면 라미부딘을 다시 투여하거나, 내성 발현율이 낮은 다른 항바이러스 약제를 투여할 수 있다. HBeAg 음성 만성 간염 환자의 경우 라미

**Table 3.** 신기능에 따른 항바이러스제의 권장 용량

약제	Ccr (mL/min)	권장 용량	
라미부딘	≥ 50	100 mg/일	
	30-49	첫 용량 100 mg/일, 유지 용량 50 mg/일	
	15-29	첫 용량 35 mg/일, 유지 용량 25 mg/일	
	5-14	첫 용량 35 mg/일, 유지 용량 15 mg/일	
	<5	첫 용량 35 mg/일, 유지 용량 10 mg/일	
아데포비어	≥ 50	10 mg 매 24시간	
	20-49	10 mg 매 48시간	
	10-19	10 mg 매 72시간	
	< 10, 혈액투석 환자	투석 시행 후 10 mg/주	
엔테카비어		초치료	라미부딘 내성
	≥ 50	0.5 mg/일	1 mg/일
	30-49	0.25 mg/일	0.5 mg/일
	10-29	0.15 mg/일	0.3 mg/일
	< 10, 혈액투석 환자	0.05 mg/일	0.1 mg/일
텔비부딘	≥ 50	600 mg 매 24시간	
	30-49	600 mg 매 48시간	
	< 30(투석전단계)	600 mg 매 72시간	
	혈액투석 환자	투석 시행 후 600 mg 매 96시간	

부딘의 치료 기간은 일반적으로 2년 이상 사용하여야 하나 그 정확한 투여 기간은 정해져 있지 않다.

비대상 간경변증 환자에서 치료효과가 관찰되는 한 지속해서 사용하고 약제 내성 발현 여부를 면밀히 관찰하여야 한다. 라미부딘은 트리메토프림-설파메톡사졸, 지도부딘(zidovudine), 잘시타빈 등과 약물 상호작용이 있는 것으로 알려져 있다.

### 부작용 및 안전성

약제 투여 중단 후에 나타나는 재발에 의한 간염의 악화와 약제 투여 중 발생하는 약제 내성에 의한 간염의 악화가 중요한 부작용이다. 라미부딘 사용 중에 채장염이 발생한 사례가 HIV 감염증으로 치료받은 소아에서 보고된 바 있으나 B형간염으로 치료받은 환자에서는 보고된 적이 없다. 젖산혈증(lactic acidosis)이 HIV 감염자뿐만 아니라 만성 B형간염 환자에서도 보고된 바 있다. 시판 후 보고된 기타 이상 반응으로는 근육통, 관절염, 피부발진 및 발열 등이 있다. 라미부딘은 매우 안전하며 라미부딘 투여군에서 피로감, 두통 및 오심 등의 경미한 증상들이 위약군과 동일한 빈도로 보고되었다.

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 내성 발현을 앞당긴다. 만성 B형간염의 자연경과가 대부분 평생 가는 것임을 고려하여, 간염의 악화를 막을 수 있는 라미부딘의 효과와 라미부딘 내성 발현으로 초래되는 위험을 동시에 고려하여 치료 여부 및 시작 시점을 신중히 결정하여야 한다.

### 아데포비어

아데포비어 디피복실(adefovir dipivoxil, 이하 아

데포비어)은 경구용 핵산 유도체로 아데포비어의 전구약물이다. HBV의 역전사 및 DNA 중합과정을 차단하며 HBV DNA에 융합되어 연쇄반응을 중단시킨다. 아데포비어는 야생형 및 라미부딘 내성 HBV의 증식을 효과적으로 억제한다.

### 치료효과

#### HBeAg 양성 만성 간염

HBeAg 양성 만성 간염 환자 515명을 대상으로 48주간 투약한 3상 임상연구 결과,<sup>89)</sup> 아데포비어 10 mg, 아데포비어 30 mg 및 위약군에서 조직 소견의 호전은 각각 53%, 59%, 25%, HBeAg 혈청전환은 각각 12%, 14%, 6%로 아데포비어군과 대조군 간에 유의한 차이를 보였다. 아데포비어 10 mg, 아데포비어 30 mg, 대조군에서 혈청 HBV DNA의 감소는 각각 3.5, 4.8, 0.6 log<sub>10</sub> copies/mL, ALT 정상화율은 각각 48%, 55%, 16%로 아데포비어군과 대조군 간에 유의한 차이를 보였다. 각 군의 부작용 발생은 차이가 없었으나 아데포비어 30 mg군에서 8%의 환자가 신독성(혈청 크레아티닌값이 치료 전 기저값보다 0.5 mg/dL 이상 증가한 경우)이 발생하였다. 결과적으로 HBeAg 양성 만성 간염 환자에서 아데포비어 1년 투약은 효과적이었으며 위험도-효과를 고려할 때 10 mg 용량이 적합하였다. 그러나 아데포비어 10 mg을 투여받는 환자의 약 30%에서 일차 치료실패를 보인다는 보고들이 있어 아데포비어 용량 10 mg은 항바이러스 효과가 상대적으로 낮을 가능성을 시사하였다.<sup>90)</sup>

#### HBeAg 음성 만성 간염

HBeAg 음성 만성 간염 환자 185명에서 48주간 아데포비어 10 mg 혹은 위약군의 효과를 비교한 연구에서 조직 소견 호전은 각각 64%, 33%, ALT 정상화율은 각각 72%, 29%, 혈청 HBV DNA가 400 copies/mL 미만으로 감소하는 경우는 각각 51%, 0%로 양군 간에 유의한 차이가 있었다.<sup>91)</sup> 4-5년간 아데포비어를 투약하였던 환자 중 67%에서 혈청 HBV DNA가 1,000 copies/mL 미만으로 감소하였고, 69%에서 ALT가 정상화되었으며, 73%

에서 간섬유화가 호전되었다.<sup>92</sup>

#### 대상 간경변증

HBeAg 음성 환자를 대상으로 한 3상 연구에서<sup>91</sup> 간경변증 환자가 일부 포함되어 있으나, 대상 간경변증 환자의 초치료제로서 아데포비어의 효과에 대한 연구는 보고되지 않았다.

#### 비대상 간경변증

아데포비어는 비대상 간경변증 환자의 초치료제로서 단독 연구된 바 없다.

#### 치료반응 유지 및 치료반응 예측인자

HBeAg 양성 환자에서 80주(중앙값, 범위 30-193주)의 아데포비어 투여로 HBeAg 혈청전환된 76명의 환자를 치료 종료 후 55주간(중앙값, 범위 5-125주) 관찰한 결과 69명(92%)의 환자가 HBeAg 혈청전환을 유지하였다. HBeAg 혈청전환 유지율이 높았던 요인으로는 비교적 긴 투여 기간, HBeAg 혈청전환 후 아데포비어 추가 투여 등이 있다.<sup>93</sup>

HBeAg 음성 환자에서 아데포비어를 1년간 투여한 후 약을 중단한 경우에 바이러스 억제가 유지되는 예는 8%에 불과하였다.<sup>94</sup> 5년간 투약을 지속하였던 환자의 대부분은 치료반응을 유지하였으나 첫 1년 치료 후 추가 반응은 적었다.

아데포비어 투여로 인한 혈청 HBV DNA 감소 정도는 HBV 유전자형에 따라 차이가 없었다.<sup>95</sup> 아데포비어 치료반응 예측인자에 관한 연구는 많지 않으며, HBeAg 양성 환자에서 ALT가 높은 경우 HBeAg 혈청전환율이 더 높다는 보고가 있다.<sup>25</sup>

#### 약제 내성

아데포비어에 대한 내성 발현

아데포비어 내성 바이러스는 아데포비어에 대한 감수성을 3-15배 정도로 저하시키는데, 이는 라미부딘 내성 바이러스가 라미부딘에 대한 감수성을 100배 이상 감소시키는 것에 비하면 낮은 편이다. 그럼에도 불구하고 아데포비어 내성 발현은 바이

러스 돌파현상, 간염의 악화, 심지어 간기능상실도 유발할 수 있다. 아데포비어 내성 발현의 위험인자로는 불충분한 바이러스 증식 억제 및 단일 약제의 순차 치료 등이다.<sup>86,90</sup>

항바이러스제 초치료군에서 아데포비어 내성 발현은 라미부딘에 비하여 매우 낮아 48주의 투약 기간 동안 발생한 예는 없으나<sup>96</sup> 96주의 투약 중 아데포비어 내성 바이러스(N236T, asparagine이 threonine으로 치환; A181V/T, alanine이 valine 혹은 threonine으로 치환)가 발생한다.<sup>97,98</sup> 192주간 아데포비어 치료 후 아데포비어 내성의 누적 발생률은 4년간 15% 정도였다. HBeAg 음성 간염 환자에서 아데포비어 누적 내성 발생률은 투약 1, 2, 3, 4, 5년에 각각 0%, 3%, 11%, 18%, 29%였다.<sup>92</sup>

최근 좀더 민감한 검사 방법을 이용하여 아데포비어 내성을 관찰한 연구에 의하면 아데포비어 투약 1년 내에도 내성 바이러스가 존재하며, 2년간 투약 후 20% 정도에서 아데포비어 내성이 발현되었고, 이들은 주로 라미부딘 내성이 발생한 환자에서 아데포비어 단독치료로 대체한 경우였다.<sup>86,90,99</sup>

#### 아데포비어 내성 발현에 대한 치료 방안

아데포비어 내성 바이러스는 라미부딘과 엔터카비어에 대해 감수성이 있으나<sup>98</sup> 이미 라미부딘 내성이 발생하여 아데포비어로 대체한 환자에서 아데포비어 내성이 발생하였을 때 라미부딘을 다시 투약하면 짧은 시간 내 라미부딘 내성 바이러스가 다시 출현할 수 있다.<sup>100</sup> 라미부딘 내성 환자에게 아데포비어를 투여한 후 반응이 불충분한 환자에게 테노포비어로 대체하여 투여하였을 때 혈청 HBV DNA가 현저히 감소하였으며<sup>101</sup> 아데포비어 내성 환자에게 엔터카비어를 투여했을 때 혈청 HBV DNA가 검출한계 미만으로 감소했다는 여러 보고가 있다.<sup>90</sup>

다른 항바이러스제 내성 발현에 대한 아데포비어의 치료효과

#### 1. 라미부딘 내성 대상 간질환

라미부딘 내성을 보이는 대상 간질환 환자 중 아



데포비어 단독투여군과 아데포비어 및 라미부딘 병합치료군 간에 바이러스 억제 효과와 간기능의 정상화 등은 차이가 없었으나 라미부딘을 중단하고 아데포비어 단독치료로 대체하는 경우는 아데포비어 대체 첫 12주 내에 간기능의 악화를 보이는 경우가 많았다.<sup>102</sup> 최근 연구에 따르면 라미부딘 내성 환자에게 아데포비어 단일 약제로 대체하는 경우는 아데포비어와 라미부딘 병합치료에 비하여 아데포비어 내성 발현의 위험도가 증가하였다.<sup>86,99</sup>

## 2. 라미부딘 내성 비대상 간질환

라미부딘 내성을 보인 간이식 전 또는 간이식 후의 환자 각각 128명 및 196명에서 아데포비어를 라미부딘에 추가하여 투여하면 혈청 HBV DNA가 3-4 log<sub>10</sub> copies/mL 정도 감소하며 이 효과는 투약 기간 동안 유지되었다.<sup>30</sup> 48주간 투약을 유지하였던 간이식 전 환자의 81%와 간이식 후 환자의 34%는 혈청 HBV DNA가 400 copies/mL로 감소하였고 각각 76%와 49%에서 ALT가 정상화되었다. 이식 전 환자의 92% 이상에서 Child-Turcotte-Pugh 점수가 개선되었으며 1년 생존율은 이식 전 환자가 84%, 이식 후 환자가 93%였다. 226명의 이식 전 환자에서 96주간 아데포비어 치료로 바이러스 억제가 1,000 copies/mL 미만으로 유지되었던 비율은 65%였고 이들은 48주 치료 후 ALT, 알부민, 빌리루빈, 프로트롬빈 시간이 각각 77%, 76%, 60%, 84%에서 정상화되었고, Child-Turcotte-Pugh 점수 및 Model for end stage liver disease (MELD) 점수가 개선되었다.<sup>103</sup>

라미부딘 내성을 보인 비대상 간경변증 환자(n=40)와 대상 간경변증 환자(n=44)에서의 아데포비어 효과를 비교한 우리나라 연구에 의하면<sup>104</sup> 혈청 HBV DNA가 검출되지 않는 율은(0.5 pg/mL 미만) 비대상 간경변증과 대상 간경변증 군에서 각각 50.9%, 83.3%, ALT 정상화율은 각각 70.8%, 56.6%였고, HBeAg 혈청소실은 각각 10.9%와 6.7%, HBeAg 혈청전환은 각각 8.7%와 6.7%였다. 아데포비어를 계속 투여했던 비대상 간경변증군의 Child-Turcotte-Pugh 점수는 평균 9.1에서 6.9로

유의하게 감소하였다.

## 3. 라미부딘 내성이 발생한 경우 아데포비어 치료 시작 시점

라미부딘 내성이 발생한 HBeAg 음성 환자 74명을 대상으로 아데포비어 투여 시점을 달리하여(A군, HBV DNA 6 log<sub>10</sub> copies/mL 이상이며 ALT 상승, n=46; B군, HBV DNA 3-6 log<sub>10</sub> copies/mL이며 ALT 정상, n=28) 2년간 관찰한 연구에서,<sup>88</sup> 아데포비어 투약 12주째 혈청 HBV DNA가 A군이 46%, B군이 100%에서 검출되지 않았다. B군은 21개월의 투약 기간 동안 혈청 HBV DNA가 계속 검출되지 않았으나, A군은 검출되지 않는 율이 투약 12개월째 62%, 24개월째 78%로 서서히 증가하였다. 2년간의 바이러스반응은 A군과 B군이 각각 78%, 100%였으며, ALT는 B군은 계속 정상을 유지하였으나 A군은 투약 6개월에 50%, 12개월에 72%, 24개월에 93%로 B군에 비하여 느리게 정상화되었다.

그러므로 라미부딘 내성이 발생한 경우 항바이러스 효과를 극대화하기 위해서는 아데포비어를 바이러스 돌파와 함께 유전자형 변이가 검출되는 시기부터 투여하는 것이 바람직하며, 아데포비어로 대체하는 것보다는 라미부딘과 아데포비어를 병합치료하는 방법이 추후 아데포비어 내성을 줄일 수 있을 것으로 생각한다.

## 치료 용량, 기간 및 약물 상호작용

신기능이 정상인 경우 아데포비어를 1일 1회 10 mg을 경구 투여하고, 신기능이 저하된 경우는 투여 간격을 조절한다(표 3).

HBeAg 양성 만성 간염 환자는 HBeAg이 혈청 소실된 시점에서 1년 이상 추가로 투약한 후 중단을 고려할 수 있다. 혈청 HBV DNA는 계속 억제되지만 HBeAg 혈청전환이 되지 않는 환자는 계속 투약한다. HBeAg 음성인 환자는 치료반응을 유지하기 위해 장기치료가 필요하다.<sup>94</sup>

라미부딘 내성 환자로서 특히 비대상 간경변증이 있거나 간이식 후 재발한 경우는 장기치료가 필

요하다.

항바이러스제 초치료군의 30%는 아데포비어에 대한 일차 치료실패를 보인다. 이러한 군은 약제의 대체를 고려한다.

아데포비어는 신장으로 배설되므로 신기능을 감소시키는 약물 또는 세뇨관 분비에 경쟁적으로 작용하는 약물과 같이 투여할 때 각각 약물의 혈중농도를 증가시킬 수 있으므로 이상 반응에 대해 주의 깊게 관찰해야 한다. 아데포비어는 일반적으로 CYP450 효소를 저해하지 않으며 CYP450 효소를 유도할 가능성은 알려져 있지 않다. 사이클로스포린 및 타크로리무스 농도에 대한 영향도 알려져 있지 않다. 임신부에 대해 잘 고안된 연구는 아직 없다(pregnancy category C).

#### 부작용 및 안전성

아데포비어 10 mg은 3상 임상연구에서 위약군과 비슷한 정도의 부작용을 보여주었다. 4-5년 투약한 대상 간질환 환자는 3%에서 신독성을 보였다. 투약 첫 1년간 간이식 환자는 12%, 비대상 간경변증 환자는 28%에서 신독성이 발생하였다.<sup>30</sup> 간이식 환자 혹은 비대상 간경변증 환자에서 신독성 발생률이 높은 이유는 다른 신독성 약제의 동시 사용, 비대상 간경변증의 진행(간신증후군) 등과 관련이 있을 것으로 생각되며 아데포비어의 직접적인 영향은 확실치 않다. 신기능상실로 진행할 가능성이 높은 환자, 그리고 1년 이상 아데포비어를 투약하는 환자는 혈청 크레아티닌치를 3개월 간격으로 확인하는 것이 바람직하다. 이미 신기능상실을 동반한 환자는 투여 간격을 조절하고, 신기능검사를 좀더 빈번히 할 필요가 있다.

아데포비어는 야생형 및 라미부딘 내성 바이러스에 효과적인 항바이러스제이다. 항바이러스 효과가 강력하다고 할 수는 없으나 초치료 환자에서 내성 발현이 낮으므로 초치료 약제로 투여할 수 있으며, 타약제 내성 바이러스에 대한 구원치료제로서 단독 혹은 병합투여할 수 있다. 초치료 시점에서 다른 약제와 병합치료의 효과, 대상 간경변증

환자의 단일 초치료와 병합치료의 효과에 대한 추가 연구가 필요하다.

#### 엔테카비어

엔테카비어(entecavir)는 deoxy-guanosine nucleoside analogue로서 *in vitro*와 동물실험, 그리고 만성 B형간염 환자에서 강력한 HBV 억제 효과를 가지고 있다.<sup>105-109</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), 전유전체(pregenomic) mRNA로부터 HBV DNA 음성 가닥의 역전사, 그리고 HBV DNA 양성 가닥 합성의 세 단계를 억제하여 항바이러스 효과를 나타낸다.<sup>110,111</sup>

#### 치료효과

HBeAg 양성 만성 간염

엔테카비어(0.5 mg/일)와 라미부딘(100 mg/일)의 48주간 치료효과를 비교한 3상 임상연구에 의하면 조직 소견의 호전(72% vs. 62%), 혈청 HBV DNA 감소(-6.9 vs. -5.4 log<sub>10</sub> copies/mL), 혈청 HBV DNA가 검출되지 않는 율(300 copies/mL 미만, 67% vs. 36%) 및 ALT 정상화율(68% vs. 60%)에 있어서 엔테카비어가 라미부딘보다 우월하였다. 그러나 HBeAg 혈청소실이나 혈청전환에 있어서는 두 군 간에 차이가 없었다(HBeAg 혈청소실, 22% vs. 20%; 혈청전환, 21% vs. 18%).<sup>107,109</sup>

48주째에 부분반응(bDNA로 HBV DNA<0.7 MEq/mL이지만 HBeAg 양성이거나 ALT 이상)을 보인 피험자들(엔테카비어군 총 354명 중 243명)에게 엔테카비어를 48주 더 투여했을 때 혈청 HBeAg이 엔테카비어 투여군과 라미부딘 투여군에서 각각 15%와 18%에서 추가로 소실되었으며, 혈청 HBV DNA가 PCR검사서 검출되지 않는 율도 각각 54%와 16% 추가되었다.<sup>112</sup> 96주간의 치료 후 부분 반응을 보인 151명(총 243명 중 151명)

의 피험자 중 122명에게 엔테카비어(1 mg)를 1년간 더 투여하여 총 3년간 치료했을 때 이들 중 31%에서 HBeAg 혈청소실이 되었으며 16%에서 혈청전환이 되었다.<sup>113</sup>

엔테카비어 치료 3년간의 누적 결과를 종합하면 82%에서 혈청 HBV DNA가 PCR 방법으로 검출되지 않았으며, 90%에서 ALT가 정상화되었고, HBeAg 혈청소실과 혈청전환이 각각 49%, 39%에서 있었다.<sup>113</sup>

엔테카비어(0.5 mg)와 아데포비어(10 mg)의 52주간 치료효과를 비교한 연구 중 24주의 예비 결과에서 엔테카비어는 아데포비어와 비교하여 우월한 혈청 HBV DNA 감소 효과를 보였다. 치료 시작 후 24주에 시행한 혈청 HBV DNA가 검출되지 않는율은 엔테카비어 치료군 45%, 아데포비어 치료군 13%로 엔테카비어군이 높았으며 이는 치료 후 10주째에 시행한 바이러스 정량검사 결과와도 일치하였다. 장기 예후 등에 대해서는 추후 연구가 더 필요하다.<sup>114</sup>

#### HBsAg 음성 만성 간염

엔테카비어(0.5 mg)와 라미부딘(100 mg)의 48주간 치료효과를 비교한 연구에서 조직 소견의 호전(70% vs. 61%), 혈청 HBV DNA의 감소(-5.0 vs. -4.5 log<sub>10</sub> copies/mL), 혈청 HBV DNA가 검출되지 않는율(90% vs. 72%) 및 ALT 정상화율(78% vs. 71%)은 엔테카비어가 라미부딘보다 우월하였다.<sup>108</sup>

#### 대상 간경변증

대상 간경변증 환자를 대상으로 한 엔테카비어의 치료 성적은 아직 제한적이다. 엔테카비어 3상 임상시험에 포함된 간경변증 환자 중 엔테카비어 투여군과 라미부딘 투여군 간의 치료효과를 비교한 결과에 따르면 조직 소견의 호전(HBsAg 양성, 76% vs. 67%; HBeAg 음성, 74% vs. 54%), ALT 정상화(HBsAg 양성, 60% vs. 52%; HBeAg 음성, 79% vs. 57%) 및 혈청 HBV DNA가 검출되지 않는율(HBsAg 양성, 96% vs. 59%; HBeAg 음성,

95% vs. 57%)에 있어서 엔테카비어가 라미부딘보다 우월하였다. 라미부딘 내성인 대상 간경변증 환자에서도 엔테카비어가 라미부딘보다 우월하였다.<sup>115</sup>

#### 비대상 간경변증

비대상 간경변증 환자를 대상으로 한 엔테카비어의 효과와 안전성에 관한 연구는 현재 진행 중이다.

#### 치료반응 유지 및 예측인자

48주째에 완전반응(HBsAg 양성 환자- bDNA assay로 HBV DNA <0.7 MEq/mL, HBeAg 혈청소실, 정상 ALT; HBeAg 음성 환자- bDNA assay로 HBV DNA<0.7 MEq/mL, HBeAg 음성의 유지, 정상 ALT)에 이른 환자는 투약을 중단하고 24주 동안 추적관찰 후 안전성과 반응 기간을 평가하였다. HBeAg 양성 환자의 82%, HBeAg 음성 환자의 경우 이보다 낮은 48%에서 6개월째 치료반응이 유지되었으며, 라미부딘 내성 환자에서는 완전반응을 보였던 13명 중 38%인 5명에서 치료 종료 6개월 후 치료반응이 유지되었다.<sup>85,107,108</sup> 현재까지 적절한 치료 기간에 대한 연구 결과는 없다.

엔테카비어의 효과는 혈청 HBV DNA의 감소나 조직 소견의 호전에 있어서 인종과 HBV 유전자형에 따른 차이가 없었다. HBeAg 양성 만성 간염 환자를 대상으로 한 3상 임상연구에서 43명의 한국인 환자가 포함되었으며 이들의 치료반응도 크게 다르지 않았다.

HBsAg 혈청전환율은 치료 전 ALT가 정상인 환자에서 낮게 보고되었다(치료 전 ALT가 각각 정상 상한치의 <2배, 2-5배, ≥5배, 12%, 23%, 39%).<sup>116</sup> 엔테카비어 혹은 라미부딘 치료 중 또는 치료 후 추적관찰 중인 환자를 대상으로 120주째에 HBsAg 혈청소실 여부를 조사한 결과에 따르면, 총 709명의 환자 중 4%인 28명(엔테카비어 18/354, 라미부딘 10/355)에서 HBsAg이 혈청소실되었는데, 유전자형 A 혹은 D, 남자, 백인, 치료 24

주제 HBeAg 혈청전환이 일어난 경우 HBsAg 혈청소실률이 높았으며 치료 약제에 따른 차이는 없었다.<sup>117</sup>

## 약제 내성

### 엔테카비어에 대한 내성 발현

엔테카비어에 대한 내성은 먼저 M204V/I 선택이 일어난 후 rtI169, rtT184, rtS202, rtM250의 추가 변이가 일어나는 two-hit mechanism에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다.<sup>118</sup> 이러한 유전자형 변이 중에서도 일부 조합형만이 바이러스 돌파현상을 일으키는 것으로 보인다. 즉 라미부딘 내성 변이인 M204V가 있으면서 추가로 내성 변이가 일어났을 때에만 엔테카비어에 대한 감수성이 유의하게 감소하였다.<sup>119</sup>

이전에 치료를 받지 않았던 만성 B형간염 환자들 중 663명, 278명, 149명 및 120명의 환자가 각각 1년, 2년, 3년, 4년에 걸쳐 엔테카비어를 투여받았으며 이들을 대상으로 치료 시작 시와 치료 중 내성 여부에 대한 검체 분석(48주, 96주, 144주, 192주째 또는 투여 종료 시에 HBV 유전자형 및 표현형 내성 출현 여부)을 시행하였다. 엔테카비어 내성 변이에 의한 바이러스 돌파는 1년, 2년, 3년, 4년에 각각 0.1%, 0%, 0.7%, 0%로 4년 누적 내성 발현율은 0.8%였는데, 이는 다른 경구용 항바이러스제와 비교하여 낮은 수치이다.<sup>120</sup> 그러나 위의 연구에서는 다른 약제의 경우와는 달리 엔테카비어 비반응군을 매 48주마다 탈락시켜서 최종 분석에 포함시키지 않고 분석하였다. 다른 약제의 경우 약제를 지속적으로 투여하면 반응군에 비하여 비반응군에서 약제 내성 발현율이 높았으므로 엔테카비어의 경우 비반응군을 포함시킨 다른 약제의 경우보다 내성 발현율이 낮게 평가되었을 가능성이 있으며, 향후 추가 연구나 임상 성적 비교를 통한 재검증이 필요하다.

### 엔테카비어 내성 발현에 대한 치료 방안

엔테카비어 장기 투여에 의해 내성이 발현한 환자에게 엔테카비어를 계속 투여한 경우 7%의 환

자는 혈청 HBV DNA가 소실되었다.<sup>121</sup> 엔테카비어에 대한 내성이 발생한 후 지속적으로 간질환이 악화되는 경우나 비대상 간경변증이 있는 경우, 간 이식 후 B형간염이 재감염된 경우, 그리고 면역억제제를 필요로 하는 환자에게 아데포비어 혹은 테노포비어 등 다른 항바이러스제 투여를 고려해 볼 수 있으나 이에 대한 반응은 아직 잘 알려져 있지 않다.

### 다른 항바이러스제 내성 발현에 대한 엔테카비어의 치료효과

#### 1. 라미부딘 내성 환자

HBeAg 양성이고 라미부딘 내성 환자에서 엔테카비어(1.0 mg/일)는 라미부딘(100 mg/일)과 비교하여 48주간 치료 후에 조직 소견의 호전(55% vs. 28%), 혈청 HBV DNA의 감소(-5.14 vs. -4.8 log<sub>10</sub> copies/mL), 혈청 HBV DNA가 검출되지 않는 율(21% vs. 1%), HBeAg 혈청소실(10% vs. 3%), ALT 정상화율(75% vs. 23%)에 있어서 유의하게 우수한 효과를 보였다.<sup>85</sup> 그러나 이러한 치료반응은 초치료 환자에 비해 낮았다. 1년 치료 후 7%에서 엔테카비어 내성 유전자형 변이가 발생하였고, 1.6%의 환자는 바이러스 돌파현상을 보였다.<sup>122</sup> 라미부딘 내성 환자는 초치료 환자에 비해 엔테카비어에 대한 내성이 빨리 나타나는데, 라미부딘 내성 환자 187명, 146명, 80명 및 53명이 각각 1년, 2년, 3년, 4년에 걸쳐 엔테카비어를 투여받았을 때 바이러스 돌파현상은 각각 1%, 10%, 16%, 15%에서 발생하여 바이러스 돌파현상의 4년 누적 발생률은 39.5%였다.<sup>120</sup> 이상의 성적은 초치료 환자와 비교하여 높은 빈도이다.

앞서 기술한 바와 같이 라미부딘 내성인 간경변증 환자에서도 조직 소견 호전을 포함한 치료효과에서 엔테카비어가 라미부딘보다 우월하였다.<sup>115</sup>

#### 2. 아데포비어 내성 환자

엔테카비어는 *in vitro*에서 아데포비어 내성 바이러스의 증식 억제 효과가 있었다.<sup>98</sup> 아데포비어 내성 환자에서 엔테카비어의 효과에 관한 사례보

고가 있다.<sup>90</sup>

### 치료 용량, 기간 및 약물 상호작용

약물의 흡수가 음식물에 의하여 영향을 받으므로 1일 1회 공복 시(식사 2시간 후 또는 최소 2시간 전) 경구로 투여한다. 신기능이 정상인 초치료 환자는 1일 0.5 mg을 사용하고 라미부딘 내성 환자는 1일 1.0 mg을 사용하며, 신기능이 저하된 경우는 감량 투여한다(표 3).<sup>123,124</sup>

라미부딘이나 아데포비어에 근거하여 치료 기간을 정하면 HBeAg 양성 환자는 HBeAg 혈청소실이 일어난 후 1년 이상의 추가 투여를 권고한다. HBeAg 혈청전환이 일어나지 않는 환자의 경우 약제의 사용 기간이 증가함에 따라 혈청전환율이 증가하므로 계속 사용할 것을 권고하지만, 빈도가 높지는 않으나 치료 기간이 증가함에 따라 엔테카비어 내성 발현의 위험이 있음을 고려해야 한다. 치료 종료 후 재발한 환자의 경우 재치료를 시도할 수 있다.

HBeAg 음성 환자의 치료효과 유지에 관한 자료는 부족하나 48주 치료 종료 6개월 후 시행한 추적검사의 48%에서 치료반응이 유지되고 있으므로 반수가 넘는 환자들은 치료 종료 1년 이내에 재발을 경험할 것으로 예상된다.<sup>4,108</sup> 그러므로 이 환자들에게 1년 이상 계속 사용할 것을 권고하며, 향후 적정 치료 기간에 대한 추가 연구가 필요하다.

엔테카비어는 CYP450 효소계의 기질이나 저해제, 유도제가 아니므로 CYP450 효소계에 의해 대사되거나 이를 저해 또는 유도하는 약물과의 병용에 영향을 받지 않을 것으로 보인다.<sup>125</sup> 주로 신장으로 배설되기 때문에 신기능을 감소시키거나 능동적인 세뇨관 분비에 경쟁적인 약물과의 병용투여는 이들 약물의 혈중농도를 상승시킬 수 있으나 아직 이들 약물과의 상호작용에 대한 자료는 없다.<sup>126</sup> 라미부딘, 아데포비어 및 테노포비어와 병용시 유의한 약물 상호작용을 초래하지 않으며, 스타부딘(stavudine), 디다노신(didanosine), 아바카비어(abacavir) 및 지도부딘과 같은 약제의 HIV 치료효과에 영향을 주지 않는다.<sup>127</sup> 사이클로스포린

이나 타크로리무스 치료를 받고 있는 HBV 감염간이식 수여자들 대상으로 한 소규모의 예비연구에 의하면 엔테카비어 노출량은 정상 신기능을 가진 건강한 피험자와 비교할 때 약 2배였다.<sup>125</sup> 그러므로 이 약과 사이클로스포린 또는 타크로리무스와 같이 신기능에 영향을 미칠 수 있는 면역억제제를 투여 중인 간이식 수여자는 신기능을 주의하여 관찰해야 한다. 임신부에 대해 잘 고안된 연구는 아직 없다(pregnancy category C).

### 부작용 및 안전성

엔테카비어의 부작용은 라미부딘과 유사하고, 서로 다른 지역, 연령, 성별 및 인종 사이에서도 유사하였으며, 투약 중단에 이르게 하는 이상 반응은 드물었다.<sup>107-109</sup>

마우스에서 사람 용량의 30배 내지 40배의 엔테카비어를 투여하였을 때 폐선종과 신경교종, 그리고 간암의 발생이 증가하였다.<sup>128</sup> 그러나 현재까지의 임상연구에서 엔테카비어를 투여받은 환자들과 라미부딘을 투여받은 환자들 사이에 간암과 다른 신생물의 발생빈도는 차이가 없었다.<sup>85</sup> 향후 이에 대해 계속 주시할 필요가 있다.

엔테카비어는 이전에 항바이러스치료를 받지 않았던 환자에서는 항바이러스 효과가 우수하며 내성 발현율이 낮다. 라미부딘에 내성이 생긴 환자는 초치료 환자보다 치료반응률이 낮았으며 바이러스 돌과현상의 빈도도 높았다. 현재 라미부딘과 아데포비어 이외의 다른 항바이러스제와 엔테카비어의 비교연구 결과가 없는 상황이며, 엔테카비어의 적정 치료 기간, 장기간 사용 시의 안전성, 예후에 미치는 효과 및 유지요법에 대한 자료는 제한적이다. 그러므로 치료를 시작함에 있어서 신중을 기해야 하며 이에 대한 추가 연구가 필요하다.

### 클레부딘

클레부딘(clevudine, 1-(2-deoxy-2-fluoro-β-L-arabinofuranosyl) thymidine, L-FMAU)은 py-

rimidine nucleoside analogue로 *in vitro*에서 HBV의 증식을 현저히 억제하며, Epstein-Barr virus의 증식도 부분적으로 억제한다.<sup>129-131</sup>

Woodchuck hepatitis virus (WHV)에 감염된 woodchucks에 클레부딘(10 mg/kg)을 4주간 투여하였을 때 바이러스가 현저히 감소하였으며( $-8 \log^{10}$  copies/mL), 바이러스의 증식 억제 효과는 투여 중단 후 12주 이상 유지되었다.<sup>132</sup> 클레부딘을 12주간 투여하였을 때는 56주까지 혈청 WHV DNA가 검출되지 않았다.<sup>133</sup> 2상 임상연구에서 4주간 클레부딘 투여 후 HBV 억제 효과는 24주까지 유지되었고,<sup>134</sup> 12주간 클레부딘을 투여한 임상연구(30 mg, 32명)에서 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>135</sup>

## 치료효과

### HBeAg 양성 만성 간염

한국인을 대상으로 클레부딘(30 mg/일, 182명)과 위약(61명)을 24주간 투여한 3상 임상연구에서 혈청 HBV DNA의 감소( $-5.1$  vs.  $-0.27 \log^{10}$  copies/mL), HBV DNA가 검출되지 않는 율(300 copies/mL 미만) (59% vs. 0%) 및 ALT 정상화율(68.2% vs. 17.5%)은 클레부딘이 위약보다 유의하게 높았다. 그러나 HBeAg 혈청소실이나 혈청전환은 두 군 간에 차이가 없었다(HBeAg 혈청소실, 11.1% vs. 12.3%; 혈청전환, 7.6% vs. 8.8%).<sup>136</sup>

클레부딘 30 mg을 24주간 투여 후 유지요법으로 10 mg을 24주간 추가로 투여한 임상연구(39명)에서 혈청 HBV DNA가 검출되지 않는 율은 24주에 53%, 48주에 68%였으며, ALT 정상화율은 각각 82%, 89%, HBeAg 혈청소실은 각각 8%, 16%였다.<sup>137</sup>

### HBeAg 음성 만성 간염

한국인을 대상으로 클레부딘(30 mg/일, 63명)과

위약(23명)을 24주간 투여한 3상 임상연구에서 혈청 HBV DNA의 감소( $-4.25$  vs.  $-0.48 \log^{10}$  copies/mL), 혈청 HBV DNA가 검출되지 않는 율(92.1% vs. 0%) 및 ALT 정상화율(74.6% vs. 33.3%)은 클레부딘이 위약보다 유의하게 높았다.<sup>138</sup>

클레부딘 30 mg을 24주간 투여하고 유지요법으로 10 mg을 추가로 24주 투여한 임상연구(15명)에서 혈청 HBV가 검출되지 않는 율은 24주에 100%, 48주에 100%였으며, ALT 정상화율은 각각 67%, 100%였다.<sup>137</sup>

### 대상 및 비대상 간경변증

간경변증 환자를 대상으로 클레부딘 30 mg을 8-16주간 투여한 소규모 연구(14명)에서 혈청 HBV DNA의 감소는  $-3.0 \log^{10}$  copies/mL (기저 HBV DNA  $6.1 \log^{10}$  copies/mL), 혈청 HBV DNA가 300 copies/mL 미만으로 감소한 경우는 29%, ALT 정상화율은 50%였다. 이 중 3명의 비대상 간경변증 환자는 모두 혈청 HBV DNA가 400 copies/mL 미만으로 감소하였다.<sup>139</sup>

### 치료반응 유지 및 예측인자

HBeAg 양성 만성 간염 환자를 대상으로 클레부딘(30 mg/일, 182명)과 위약(61명)을 24주간 투여한 3상 임상연구에서 투약 중지 후 24주까지 경과 관찰하였을 때 클레부딘 투여군은 혈청 HBV DNA의 감소가  $-3.73 \log^{10}$  copies/mL (위약군  $-0.68 \log^{10}$  copies/mL), ALT 정상화가 61.2%(위약군 28%)로 HBV 억제 효과가 유지되었으나, HBeAg 혈청소실이나 혈청전환은 두 군 간에 차이가 없었다(HBeAg 혈청소실, 15.3% vs. 12.0%; 혈청전환, 10.0% vs. 12.0%).<sup>136</sup>

HBeAg 음성 만성 간염 환자를 대상으로 클레부딘(30 mg/일, 63명)과 위약(23명)을 24주간 투여한 3상 임상연구에서 투약 중지 후 24주까지 경과관찰에서 혈청 HBV DNA의 감소는  $-3.11 \log^{10}$  copies/mL (위약군  $-0.66 \log^{10}$  copies/mL), 혈청 HBV DNA가 검출되지 않는 율은 16.4%, ALT 정상화율은 70.5%(위약군 28.6%)였다.<sup>138</sup>

## 약제 내성

클레부딘에 대한 내성 발현

HBeAg 양성 만성 간염 환자를 대상으로 한 3상 임상연구에서 HBV 유전자 변이는 24주째까지 클레부딘 투여군 182명 중 5명에서 rtA181A/T, rtA181T, rtV191V/I 변이가 관찰되었으나 혈청 HBV DNA의 돌파현상은 없었다. 위약군 61명 중 4명에서도 rtL132M, rtA181S, rtV191V/I 변이가 관찰되었다.<sup>136</sup>

HBeAg 음성 만성 간염 환자를 대상으로 한 3상 임상연구에서 HBV 유전자 변이는 클레부딘 투여군과 위약군에서 24주간 투약기간 중 관찰되지 않았다.<sup>138</sup>

클레부딘 내성 발현에 대한 치료 방안

클레부딘의 24주간 투여 연구에서는 내성 발현이 없었으나 장기 투여에 따른 내성 발현 및 양상이 밝혀진 후 이에 대한 치료 방안이 강구되어야 한다.

다른 항바이러스제 내성 발현에 대한 클레부딘의 치료효과

라미부딘 내성 HBV (M204I, L180M+M204V)에 대하여 *in vitro* 실험에서 클레부딘은 내성을 나타내었다.<sup>131</sup> 따라서 라미부딘 내성 발현 HBV에 대해서 클레부딘의 투여는 효과가 없을 것으로 생각된다.

## 치료 용량, 기간 및 약물 상호작용

신기능이 정상인 경우 1일 1회 30 mg을 경구 투여한다. 약물의 흡수가 식사상태에서 감소하나 생체이용률은 일정하다. 투여 기간에 대한 임상연구 결과는 없으나 다른 항바이러스제의 투여 기간에 준한다.

클레부딘은 주로 신장을 통하여 소변으로 배설된다. 3상 임상연구에서 크레아티닌 청소율이 60 mL/min 미만은 제외되어 신기능 저하에 따른 클레부딘 용량에 대한 임상연구가 필요하다.

클레부딘은 *in vitro* 실험에서 CYP450 효소계에

대한 저해제로 작용하지 않음이 확인되었으나, 기질 여부, 유도 여부에 대해 연구된 바는 없다. 주로 신장으로 배설되기 때문에 신기능을 감소시키거나 능동적인 세뇨관 분비에 경쟁적인 약물과의 병용투여는 이들 약물의 혈중농도를 상승시킬 수 있으나 아직 이들 약물과의 상호작용에 대한 자료는 없다.

## 부작용 및 안전성

HBeAg 양성 및 음성 만성 간염 환자를 대상으로 한 3상 임상연구에서 클레부딘의 투약 중단에 이르게 하는 이상 반응은 없었다. 클레부딘 투여군과 위약군에서 발생한 이상 반응은 비슷하였으며 상기도 감염 증상, 무력감, 소화불량, 복통 및 두통 등이 있었다.<sup>136,138</sup>

동물의 생식독성시험에서 투약에 기인한 기형이나 발달변이는 나타나지 않았으나, 임신부에 대한 연구는 없다.

클레부딘은 HBeAg 양성 및 음성 만성 간염에서 항바이러스 효과가 강력하고, 안전성이 확보되었으며, 투약 중단 후에도 항바이러스 효과가 6개월까지 지속되었다. 향후 장기 임상연구 결과, 약제 내성, 다른 항바이러스제와의 비교임상 및 약물 상호작용에 관한 연구가 필요하다.

## 텔비부딘

텔비부딘(telbivudine, L-dT)은 thymidine의 L-nucleoside analogue (levo 형태,  $\beta$ -L-2'-thymidine)로 HBV에 특이적인 항바이러스 효과를 보이며, HIV 등 다른 인체 바이러스에는 항바이러스 효과가 없다.<sup>140-144</sup> 텔비부딘은 라미부딘과는 달리 두 번째 가닥의 HBV DNA 합성을 특이하게 선택적으로 억제하는 pyrimidine nucleoside analogue이다.<sup>143</sup>

2상 임상연구를 통해 텔비부딘은 라미부딘에 비해 낮은 내성률과 강력한 바이러스 억제 능력을 보여주었다.<sup>145,146</sup> 텔비부딘의 효능과 안전성 평가를 위해 라미부딘을 대조군으로 3상 임상연구가 20개

국가에서 만성 간염 환자 1,367명을 대상으로 진행 중이다.<sup>147-151</sup> 이 임상연구에는 한국인 환자 101명이 포함되어 있다.<sup>152</sup>

### 치료효과

#### HBeAg 양성 만성 간염

HBeAg 양성 만성 간염 환자를 대상으로 한 3상 임상연구에서 텔비부딘(458명, 600 mg/일)과 라미부딘(463명, 100 mg/일)을 96주간 투여하였을 때 기저치로부터 혈청 HBV DNA의 감소 정도(-5.7 vs. -4.4 log<sub>10</sub> copies/mL), 혈청 HBV DNA가 검출되지 않는 율(300 copies/mL 미만, 56% vs. 39%), ALT 정상화율(70% vs. 62%)이 텔비부딘 치료군이 의미 있게 높았다.<sup>149</sup> 이 연구에서 두 군 간에 HBeAg 혈청소실(34% vs. 29%)과 HBeAg 혈청전환(29% vs. 24%)은 차이가 없었지만, ALT가 정상 상한치의 2배보다 높은 경우에는 텔비부딘 치료군이 라미부딘 치료군보다 의미 있게 높았다(HBeAg혈청소실, 42% vs. 32%; 혈청전환, 37% vs. 27%).<sup>151</sup>

텔비부딘과 아데포비어를 24주간 투여하였을 때 HBV DNA의 감소 정도(-6.30 vs. -4.97 log<sub>10</sub> copies/mL)와 혈청 HBV DNA가 검출되지 않는 율(300 copies/mL 미만, 39% vs. 12%)은 텔비부딘 치료군이 아데포비어 치료군보다 의미 있게 높았고, HBV DNA가 5 log<sub>10</sub> copies/mL 이상으로 상승되어 있는 경우는 텔비부딘 치료군이 아데포비어 치료군보다 의미 있게 낮았다(5% vs. 42%). 52주째에도 HBV DNA의 감소 정도(-6.56 vs. -5.99 log<sub>10</sub> copies/mL)와 HBV DNA가 검출되지 않는 율(60% vs. 40%)은 텔비부딘 치료군이 아데포비어 치료군보다 의미 있게 높았으며, 평균 혈청 HBV DNA(3.01 vs. 4.00 log<sub>10</sub> copies/mL)와 1차 치료실패율(HBV DNA가 5 log<sub>10</sub> copies/mL 이상으로 52주까지 상승되어 있는 경우, 2% vs. 29%)은 텔비부딘 치료군이 아데포비어 치료군보다 의미 있게 낮았다.<sup>148</sup>

#### HBeAg 음성 만성 간염

HBeAg 음성 만성 간염 환자를 대상으로 한 3상 임상연구에서 텔비부딘(222명)을 96주간 투여하였을 때 라미부딘(224명)을 투여한 경우보다 기저치로부터의 혈청 HBV DNA의 감소 정도(-5.0 vs. -4.2 log<sub>10</sub> copies/mL)와, 혈청 HBV DNA가 검출되지 않는 율(300 copies/mL 미만, 82% vs. 57%)이 의미 있게 높았다.<sup>153</sup>

#### 대상 간경변증

대상 간경변증 환자만을 대상으로 텔비부딘 임상연구는 별도로 진행하지 않았다. 3상 임상연구에 대상 간경변증 환자가 포함되어 있으나 대상 간경변증을 따로 분석하지는 않았다.

#### 비대상 간경변증

비대상 간경변증 환자를 대상으로 텔비부딘 600 mg 또는 라미부딘 100 mg을 매일 투여하여 치료 반응과 부작용 및 안전성을 검토하는 임상시험이 진행 중이다.

#### 치료반응 유지 및 예측인자

3상 임상연구 대상자에서 텔비부딘을 투여받은 HBeAg 양성 환자 458명 가운데 텔비부딘을 1년 이상 투여하고, 혈청 HBV DNA가 10<sup>5</sup> copies/mL 이하이며 HBeAg이 혈청소실된 환자가 134명이었으며, 이들 중 39명에서 텔비부딘을 중단하였는데, 약을 중단한 후 평균 29.1주 동안 32명(82%)에서 치료효과가 유지되었으며 재발은 대부분 6개월 내에 발생하였다.<sup>154</sup> 재발 환자에서 텔비부딘을 재투여한 후 89%에서 혈청 HBV DNA가 10<sup>4</sup> copies/mL 이하로 감소하였다.

텔비부딘 투여 후 24주째에 바이러스 억제 정도를 평가하여 96주째의 치료반응을 예측할 수 있다.<sup>149,153,155,156</sup> HBeAg 양성 환자에서 텔비부딘 또는 라미부딘 투여 후 24주째에 혈청 HBV DNA가 PCR에서 검출되지 않은 경우(300 copies/mL 미만) 2년째에 HBeAg 혈청소실이 46%, 혈청 HBV DNA가 검출되지 않는 율이 78%, ALT 정상화율이 82%, 내성 발현율이 4%였다.<sup>149,156</sup> HBeAg 음성



환자에서 텔비부딘 투여 후 24주째에 혈청 HBV DNA가 PCR에서 검출되지 않은 경우 2년 치료 후 혈청 HBV DNA가 PCR검사에서 검출되지 않는율이 88%, 내성 발현율이 2%였다.<sup>153,157</sup>

### 약제 내성

텔비부딘에 대한 내성 발현

텔비부딘 내성 발현율은 라미부딘보다 낮았으며, HBeAg 양성 환자에서 1년째에 각각 4.4%, 9.1%, 2년째에 각각 21.6%, 35%였고, HBeAg 음성 환자에서 1년째에 각각 2.7%, 9.8%, 2년째에 각각 8.6%, 21.9%였다.<sup>4,148,149,150</sup> 3상 임상시험에 참여한 한국인 환자 101명 가운데 텔비부딘을 투여받은 54명에서 1년까지는 내성이 발생하지 않았으나, 장기간 투여할 때 내성 발생 가능성에 대하여는 검토가 필요하다.<sup>152</sup>

치료 24주째 혈청 HBV DNA가 PCR에서 검출되지 않은 경우(< 300 copies/mL)에 치료 2년째의 내성 발현율이 낮았다(HBeAg 양성, 4%; HBeAg 음성, 2%). 반면 치료 24주째의 혈청 HBV DNA가  $10^4$  copies/mL 이상인 경우에는 치료 2년째의 내성 발현율이 높았다(HBeAg 양성, 30%; HBeAg 음성 60%).<sup>149,153</sup>

텔비부딘이 라미부딘보다 낮은 내성 발현율을 보인 것은 텔비부딘의 항바이러스 효과가 라미부딘보다 강력하여 변이종 발생의 빈도를 줄이고, 텔비부딘은 라미부딘과 다르게 rtM204V 변이종에는 항바이러스 효과가 있어 rtM204V 변이종의 생성을 차단하기 때문이다. 텔비부딘 내성은 대부분 rtM204I 변이종 바이러스에 의하여 유발된다.

텔비부딘 내성 발현에 대한 치료 방안

*In vitro*에서 M204I 변이종에 대한 교차내성 분석에서 야생형 HBV에 대한 억제 효과에 도달하려면 아데포비어는 1.8배, 테노포비어는 2.1배, 엔테카비어는 471배의 농도가 필요하였다.<sup>119</sup> 따라서 텔비부딘 내성 환자에서 아데포비어, 테노포비어, 엔테카비어로 대체하는 것을 고려할 수 있다.<sup>4</sup> 텔비부딘 내성이 있는 경우 엔테카비어로 대체할 때 반

드시 텔비부딘을 중단해야 한다.

텔비부딘 내성이 있는 환자(21명)에서 아데포비어를 추가하거나 대체하는 구조요법을 시행한 15명의 환자 가운데 2명이 HBeAg가 혈청소실되었고, 혈청 HBV DNA는 구조요법 전  $8.9 \pm 2.1 \log_{10}$  copies/mL에서  $3.8 \pm 1.8 \log_{10}$  copies/mL로 감소하였다.<sup>158</sup>

### 치료 용량, 기간 및 약물 상호작용

신기능이 정상인 경우 1일 1회 600 mg을 경구 투여한다. 약물의 흡수가 음식물 투여에 영향을 받지 않는다. 텔비부딘은 빠르게 흡수되어 0.75-3.13 시간에 최대약물농도에 도달한다. 또한 텔비부딘은 약물역동학 결과가 성별에 의하여 영향을 받지 않는다.<sup>159-161</sup> 텔비부딘은 신장을 통해 배설되기 때문에 신기능이 저하된 경우에 텔비부딘의 반감기가 길어지므로 중등도 및 중증 신기능 장애가 있는 경우에 텔비부딘의 투여 간격을 조절한다(표 3).<sup>162</sup>

HBeAg 양성 만성 간염에서는 치료 목표점인 혈청 HBV DNA가 검출되지 않고 HBeAg 혈청소실이나 혈청전환에 도달하면 1년 이상 추가 투여 후 투여 중단을 고려할 수 있다.<sup>154</sup> HBeAg 음성 만성 간염 환자에서는 HBV DNA가 PCR 방법으로 측정되지 않을 때까지 치료를 지속해야 하며, 적절한 치료 종료 시점에 대해서는 연구가 더 필요하다.

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

### 부작용 및 안전성

텔비부딘 투여 후 부작용은 라미부딘 투여군과 유의한 차이는 없었다. 크레아틴 키나아제(creatinine kinase, CK) 상승이 2-9%에서 관찰되었고 대부분의 CK 상승은 임상적으로 비특이적이고 의미가 없었으나 텔비부딘 사용시 CK에 대한 모니터링이 권장된다. 특별한 원인(심한 운동 등)없이 CK 상승이 지속되면 근질환에 대한 검사가 필

요하다.

텔비부딘은 전 임상연구에서 유전독성, 생식독성, 발암성을 보이지 않았다.<sup>162,163</sup> 텔비부딘은 동물 연구에서 인체 사용량의 6-375배에 해당하는 용량(1,000 mg/kg)에서도 태아에 독성이 나타나지 않았다(pregnancy category B).<sup>164</sup> 아직 임신부에 대한 텔비부딘의 임상연구 결과가 없지만 약물 투여의 이점이 태아에 대한 위험성을 상회하여 항바이러스요법이 필요한 B형간염 임신부에서 우선적으로 고려할 수 있다.

텔비부딘은 항바이러스 효과가 라미부딘보다 강력하고, 안전성이 확보된 항바이러스제이다. 텔비부딘 내성 HBV 발현율이 라미부딘보다는 낮으나 텔비부딘 장기치료를 하는 경우 문제점으로 지적되고 있다. 텔비부딘 투여 24주째 혈청 HBV DNA 억제에 정도에 따라 2년째의 내성 발현 및 HBV DNA PCR 음성이 예측되므로 이에 따른 장기치료를 고려할 수 있다. 텔비부딘은 임신부 약물 category B로서 산모가 항바이러스요법이 필요한 경우 우선적으로 권장된다.

## 테노포비어 및 엠트리시타빈

### 테노포비어

테노포비어(tenofovir disoproxil fumarate)는 HIV 감염 치료제로 인정된 경구용 핵산유도체이다. 테노포비어는 아데포비어와 구조가 유사하여 작용 기전은 비슷하다. 테노포비어는 신독성이 낮아서 아데포비어의 30배에 이르는 하루 300 mg까지 사용이 가능해 아데포비어에 비해 항바이러스 효과가 뛰어나다. 테노포비어는 아데포비어와 마찬가지로 라미부딘 내성 바이러스에 대해 효과적이며, 라미부딘과 아데포비어에 모두 내성이 발현된 환자에서도 효과적인 약제로 알려져 있다.<sup>165,166</sup> 또 HIV와 HBV에 동시감염된 경우의 치료(HAART, highly active antiretroviral therapy)에서는 테노포비어가 최선의 선택 약제이다.<sup>165,166</sup>

테노포비어는 아직 만성 B형간염에서 사용 허가를 받지 못하였기 때문에 발표된 연구 결과는 제한적이다.<sup>101,165,166</sup> 최근 발표된 HBeAg 양성 만성 간염을 대상으로 한 무작위 비교임상시험에서 테노포비어는 아데포비어에 비해 치료 효과가 우수하였고 부작용도 더 적었다. 또한 라미부딘 내성이 발생하여 아데포비어로 대체한 환자들에 대한 후향 조사에서도 테노포비어의 항바이러스 효과는 우수하였다. 그렇지만 라미부딘 내성이 발생하여 아데포비어로 대체하였으나 다시 아데포비어 내성이 발생한 환자들에 대한 후향 조사에서는 테노포비어의 항바이러스 효과가 만족스럽지 않았다. HIV와 HBV에 동시감염된 환자를 대상으로 한 전향 연구에서 테노포비어는 아데포비어보다 항바이러스 효과가 우수하였다.<sup>167-171</sup> 또 테노포비어는 HIV 음성이고 라미부딘 내성 HBV를 가진 환자에서도 혈청 HBV DNA를 유의하게 감소시켰으며,<sup>171,172</sup> 라미부딘 내성 환자 중 아데포비어에 반응이 없었던 환자에서도 혈청 HBV DNA를 유의하게 감소시켰다.<sup>101</sup>

테노포비어는 일반적으로 안전한 약이지만 드물게 Fanconi 증후군과 신기능상실을 유발할 수 있다.<sup>173</sup>

### 엠트리시타빈

엠트리시타빈(emtricitabine, FTC)은 HIV와 HBV 복제에 대한 강력한 억제제로 HIV 치료에 승인된 약제이다. 라미부딘과 비슷한 구조를 가졌기 때문에 라미부딘과 같은 내성 변이종이 유도되며 약효 또한 비슷하다.<sup>4,166</sup>

엠트리시타빈과 위약을 48주간 비교한 무작위 연구에서 치료군과 대조군의 조직 소견의 호전, PCR 방법에 의한 HBV DNA가 검출되지 않는 율, 생화학반응이 각각 62% vs. 25%, 54% vs. 2%, 65% vs. 25%로 치료군이 의미 있게 더 효과적이었다. HBeAg 혈청전환은 양군에서 12%로 동일하였고, 13%의 환자에서는 엠트리시타빈 내성 변이종이 관찰되었다.<sup>174</sup>

## 신기능에 따른 권장 용량

### 라미부딘

신기능이 정상인 경우 1일 1회 100 mg을 투여하며 신기능이 저하되어 있으면 감량 투여한다(표 3).

### 아데포비어

신기능이 정상인 경우는 1일 1회 10 mg을 투여하며 신기능이 저하되어 있으면 투여 간격을 조절한다(표 3).<sup>175</sup> 아데포비어에 의한 신독성은 대상 간질환 환자에서 4-5년 이상 장기간 약을 복용한 경우 3%에서, 간이식을 받은 환자에서 12%, 비대상 간질환 환자에서 투여 1년 후 28%에서 발생했다는 보고가 있다.<sup>30,92</sup> 이러한 신독성이 진행된 간질환 환자에서 높게 나타나는 원인이 약물 자체에 의한 것인지 분명하지 않다. 아데포비어를 복용하는 환자는 정기 신기능 평가가 필요하며, 특히 비대상 간경변증이나 만성 신질환 등 신기능 장애의 가능성이 높은 환자, 1년 이상 아데포비어를 사용하고 있는 환자는 1-3개월 간격으로 신기능검사를 해야 한다.

### 엔테카비어

신기능이 정상인 경우 1일 1회 0.5 mg을 투여하며 라미부딘에 반응이 없거나 내성을 가진 경우에는 1.0 mg을 투여한다. 신기능이 저하되어 있으면 감량 투여한다(표 3).

### 클레부딘

신기능이 정상이면 1일 1회 30 mg을 투여한다. 클레부딘은 주로 신장을 통해서 소변으로 배설되며, 3상 임상연구에서 크레아티닌 청소율(Ccr) 60 mL/min 미만인 환자들은 제외하였다. 신기능 장애에 따른 클레부딘의 용량에 대한 임상연구 자료는 없다.

### 텔비부딘

신기능이 정상이면 1일 1회 600 mg을 투여하며 신기능이 저하되어 있으면 투여 간격을 조절한다

(표 3).

## 초치료 환자에서 병합요법

만성 B형간염에서 병합요법의 임상 유용성에 대한 다양한 연구가 있었다.

### 인터페론 알파 혹은 페그인터페론 알파와 라미부딘의 병합요법

인터페론 알파와 라미부딘 병합사용의 임상 효용성을 라미부딘 단독 혹은 인터페론 알파 단독요법과 비교한 대단위 연구가 있었다. 그 중 HBeAg 양성군에서 인터페론 알파와 라미부딘 병합요법, 인터페론 알파, 라미부딘 단독요법은 치료 종료 시점인 52주에 HBeAg 혈청소실률이 각각 29%, 19%, 18%로 유의한 차이는 없었다.<sup>176</sup> HBeAg 음성군에서도 인터페론 알파와 라미부딘 병합요법은 라미부딘 단독요법에 비해 치료 종료 후 24주에 바 이러스반응(21% vs. 12%)은 유의한 차이가 없었지만 YMDD 변이 발생(10% vs. 46%)은 유의한 차이가 있었다.<sup>177</sup> HBeAg 양성군에서 페그인터페론 알파와 라미부딘의 병합요법, 페그인터페론 알파, 라미부딘 단독요법은 바이러스반응이 치료 종료 시점인 48주에서 각각 86%, 52%, 62%, 치료 종료 후 24주에서 각각 34%, 32%, 22%로 페그인터페론 알파와 라미부딘 병합요법은 라미부딘에 비해서는 우월한 결과를 보여주었으나 페그인터페론 알파 단독요법에 비해서는 유의한 차이가 없었다.<sup>24</sup> HBeAg 음성군에서 병합요법, 페그인터페론 알파, 라미부딘 단독요법은 바이러스반응이 치료 종료 시점인 48주에 각각 92%, 81%, 85%, 치료 종료 후 24주에 각각 44%, 43%, 29%로서 유의한 차이가 없었다.<sup>52</sup>

### 라미부딘과 아데포비어

초치료환자 115명을 대상으로 라미부딘과 아데포비어의 병합요법과 라미부딘 단독요법을 비교한 연구에서, 치료 52주에 혈청 HBV DNA가 검출되지 않는 율은 각각 39%와 41%, ALT 정상화율은

각각 48%와 70%, HBeAg 혈청소실률은 각각 19%와 20%, YMDD 변이 발생률은 각각 2%와 20%였다.<sup>178</sup> 치료 104주에서 혈청 HBV DNA가 검출되지 않는율(26% vs. 14%), ALT 정상화(45% vs. 34%), HBeAg 혈청소실(13% vs. 20%)은 유의한 차이가 없었고 YMDD 변이 발생(15% vs. 43%)은 유의한 차이가 있었다.<sup>179</sup> 종합하면 라미부딘과 아데포비어 병합요법이 새로운 치료법으로 사용되기에는 부가적인 치료효과가 명확하지 않았으나 라미부딘 단독요법에 비해 라미부딘 내성 발현율은 낮았으므로 장기적인 연구가 필요하다.

### 라미부딘과 텔비부딘

HBeAg 양성 환자 104명을 대상으로 라미부딘과 텔비부딘 병합요법과 텔비부딘 단독요법을 비교한 연구에서, 혈청 HBV DNA가 검출되지 않는율은 각각 49%와 61%, ALT 정상화율은 78%와 86%, HBeAg 혈청소실률은 각각 15%와 31%로 라미부딘과 텔비부딘의 병합요법이 텔비부딘 단독요법보다 우월하지 않았다.<sup>145</sup>

위의 여러 임상연구들을 고려할 때 만성 B형간염 환자의 초치료에서 항바이러스제 병합요법에 대한 효용성은 아직 논란의 여지가 있으며 명백한 효과가 입증되지 않았다. 따라서 향후 이에 대한 많은 연구가 필요하다.

### 일차 치료실패 대책

일차 치료실패(primary non-response)는 항바이러스제를 6개월 투여한 후에도 혈청 HBV DNA가 치료 전에 비해 1/100 미만으로 감소되지 않는 경우로 정의된다. 일차 치료실패는 숙주, 바이러스 혹은 약제와 연관이 있다. Prodrug의 활성제제(active compound)로 전환하는 효소나 항바이러스제를 삼인산(triphosphate)으로 인산화하는 효소의 다형성(polymorphism)과 연관이 있을 수 있다.

또한 일차 치료실패는 항바이러스제의 내성 발현과 연관이 있다. 만성 B형간염에서 효과가 증명

된 약제의 수가 제한되어 있기 때문에 약제 내성 발현은 질병의 경과에서 중요하다. 항바이러스제 치료 후 내성 발현율은 치료 후 혈청 HBV DNA와 관련이 있다. 라미부딘은 치료 6개월째 혈청 HBV DNA가  $10^3$  copies/mL 이하면 내성 발현율이 13.0%로  $10^3$  copies/mL 이상일 때의 63.2%에 비해 유의하게 낮았다.<sup>80,145,180</sup> 텔비부딘은 치료 24주째 혈청 HBV DNA가 PCR에서 검출되지 않은 경우는 ( $<300$  copies/mL) 치료 2년째 내성 발현율이 낮았다(HBeAg 양성, 4%; HBeAg 음성, 2%). 반면 치료 24주째 혈청 HBV DNA가  $10^4$  copies/mL 이상인 경우는 치료 2년째 내성 발현율이 높았다(HBeAg 양성, 30%; HBeAg 음성 60%).<sup>149,153</sup>

치료 시작 첫 6-12개월 후 혈청 HBV DNA는 약제 내성 발현과 연관되어 있으므로 치료 경과에서 일차 치료실패에 대한 감시가 매우 중요하다.<sup>166,181</sup> 일차 치료실패를 보이는 경우 약제 내성 바이러스의 예방을 위해서 약제 변경을 고려할 수 있다.<sup>4</sup>

## 치료 약제에 관한 권고 사항

### 가. 질환군에 따른 치료 약제 선택

#### [권고 사항]

만성 B형간염에서 간기능 이상이 있는 경우, HBeAg 혈청 전환 가능성이 있고 일시적인 AST/ALT 증가 후 정상 AST/ALT로 안정되는 경우도 있으며 일반적으로 항바이러스제를 장기간 투여해야 하고 다약제 내성 발현의 문제점도 있으므로 경과관찰 후 항바이러스제 투여 여부를 신중히 결정한다(III).

#### ㉞ HBeAg 양성 만성 간염

- (1) HBeAg 혈청전환 가능성이 있는 경우는 3-6개월 경과관찰 후 치료 여부를 결정한다(II-2). 단, AST/ALT 증가와 함께 황달이 발생한 경우는 즉각 치료를 고려할 수 있다(III).
- (2) 혈청 HBV DNA  $\geq 20,000$  IU/mL이고 AST/ALT가 정상 상한치의 2배 이상이거나 간생검에서 중등도 이상의 염증괴사 소견이나 문맥주변부 섬유화 이상의 단계를 보이면 적합한 약제를 선택하여

치료할 것을 권장한다(I).

- (3) 치료는 인터페론 알파, 페그인터페론 알파, 라미부딘, 아데포비어, 엔테카비어, 클레부딘, 텔비부딘 중 하나를 사용할 수 있다(I). 약제는 치료 기간, 단기 및 장기치료 효과와 내성 발현율을 고려하여 선택한다(III).

#### 16 HBeAg 음성 만성 간염

- (1) 혈청 HBV DNA  $\geq 2,000$  IU/mL이고 AST/ALT가 정상 상한치의 2배 이상이거나 간생검에서 중등도 이상의 염증괴사 소견이나 문맥주변부 섬유화 이상의 단계를 보이면 적합한 약제를 선택하여 치료할 것을 권장한다(I).
- (2) 치료는 인터페론 알파, 페그인터페론 알파, 라미부딘, 아데포비어, 엔테카비어, 클레부딘, 텔비부딘 중 하나를 사용할 수 있다(I). 일반적으로 장기간 치료해야 하므로 약제는 치료효과 및 내성 발현율을 고려하여 선택한다(III).

#### 17 대상 간경변증 (HBeAg 양성 또는 음성)

- (1) 혈청 HBV DNA  $\geq 2,000$  IU/mL이고 AST/ALT가 정상 상한치 이상인 경우 적합한 약제를 선택하여 치료할 것을 고려한다(II-2).
- (2) 치료는 인터페론 알파, 페그인터페론 알파, 라미부딘, 아데포비어, 엔테카비어, 클레부딘, 텔비부딘 중 하나를 사용할 수 있다(I). 일반적으로 장기간 치료해야 하므로 약제는 치료효과, 부작용 및 내성 발현율을 고려하여 선택한다(III).

#### 18 비대상 간경변증 (HBeAg 양성 또는 음성)

- (1) 혈청 HBV DNA 양성이면 AST/ALT에 관계없이 치료할 것을 고려한다(II-3).
- (2) 치료는 라미부딘, 아데포비어, 엔테카비어, 클레부딘, 텔비부딘 중 하나를 사용할 수 있다. 간기능상실이 발생할 수 있고 일반적으로 장기간 치료해야 하므로 치료반응의 신속성과 약제의 내성 발현율을 고려하여 선택한다(III).
- (3) 인터페론 알파 및 페그인터페론 알파는 간염의 급성 악화와 이에 따른 간기능상실의 위험이 높아 금기이다(II-3).
- (4) 간이식을 고려한다(II-3).

### 나. 약제 내성 환자에서 치료 약제 선택

#### [권고 사항]

##### 19 라미부딘 내성 환자

- (1) 아데포비어를 사용하는 경우 라미부딘에 아데포비어 10 mg을 추가한 병합요법이나 아데포비어 10 mg으로 대체한 단독요법을 선택할 수 있다(II-3). 라미부딘과 아데포비어의 병합요법은 간염 악화를 예방하고 추후 발생할 수 있는 아데포비어 내성 바이러스 발현을 감소시키는 효과가 있어 라미부딘과 아데포비어의 병합요법을 고려한다(II-3).
- (2) 엔테카비어를 사용하는 경우 라미부딘 내성 바이러스가 존재할 때 엔테카비어 내성 발현이 증가하므로 라미부딘 사용을 중단하고 엔테카비어 1 mg으로 대체하여 사용할 것을 고려한다(II-3).
- (3) 라미부딘을 투여하는 중에 바이러스 돌파현상이 관찰되고 내성 바이러스의 존재가 확인되면 AST/ALT 상승 전에 다른 항바이러스제를 투여하는 것이 향후 항바이러스제의 내성 발현을 줄이는 데 도움이 되므로 항바이러스제의 변경을 고려한다(II-1).
- (4) 인터페론 알파 또는 페그인터페론 알파의 투여를 고려할 수 있다(III).

##### 20 아데포비어 내성 환자

- (1) 아데포비어 초치료 환자에서 아데포비어 내성이 발생한 경우 라미부딘을 추가하거나, 엔테카비어로 대체 혹은 추가하는 치료를 고려할 수 있다(III).
- (2) 라미부딘 내성이 생겨 아데포비어 단독요법으로 대체 후 아데포비어 내성이 발생한 경우 라미부딘을 추가하거나(II-2), 엔테카비어로 대체 혹은 추가하는 치료를 고려한다(II-3).

##### 21 엔테카비어 내성 환자

엔테카비어 내성 환자에서 아데포비어로 대체 혹은 추가하는 치료를 고려한다(II-3).

##### 22 클레부딘 내성 환자

클레부딘 내성 환자의 경우 라미부딘 내성 환자에 준해서 치료할 것을 고려한다(III).

##### 23 텔비부딘 내성 환자

텔비부딘 내성 환자의 경우 라미부딘 내성 환자에 준해서 치료할 것을 고려한다(III).

### 다. 용량 및 용법

#### [권고 사항]

##### 24 인터페론 알파 주사

- (1) 인터페론 알파는 피하 또는 근육주사로 투여한다.
- (2) 성인에서 인터페론 알파의 용량은 500-1000만 단위 주 3회, 또는 500만 단위로 매일 사용한다

(III).

(3) 소아에서 인터페론 알파의 용량은  $m^2$ 당 600만 단위로 주 3회 투여하되 1회 최대용량은 1,000만 단위를 넘기지 않는다(I).

(4) 비대상 간경변증과 임신부에서 인터페론 알파 치료는 금기이다(III).

#### ㉕ 페그인터페론 알파 주사

(1) 페그인터페론 알파는 피하주사로 투여한다.

(2) 성인에서 페그인터페론 알파 2a는 180  $\mu g$ 의 용량으로, 페그인터페론 알파 2b는 1.5  $\mu g/kg$  용량으로 주 1회 사용한다(I).

(3) 비대상 간경변증과 임신부에서 페그인터페론 알파 치료는 금기이다(III).

#### ㉖ 라미부딘 경구 투여

(1) 신기능이 정상이면 라미부딘의 용량은 100 mg/일이다(I). 크레아티닌 청소율이 50 mL/min 미만인 경우에는 용량 감량이 필요하다(I) (표 3).

(2) 소아에서 라미부딘의 용량은 3 mg/kg/일이며 최대 100 mg/일이다(I).

(3) HIV와 중복감염된 환자의 경우 라미부딘의 권장 용량은 150 mg/일이다. 라미부딘은 반드시 다른 HIV 억제 약물과 병용하며 단독투여는 피한다(I).

#### ㉗ 아데포비어 경구 투여

(1) 신기능이 정상이면 아데포비어의 용량은 10 mg/일이다(I). 크레아티닌 청소율이 50 mL/min 미만인 경우에는 투여 간격의 조절이 필요하다(I) (표 3).

(2) 아데포비어 투여 시에는 정기적으로 신기능검사를 한다. 만성 신질환이나 비대상 간경변증 등 신기능 장애의 가능성이 높은 환자에서는 1-3개월 간격으로 신기능검사를 한다.

#### ㉘ 엔테카비어 경구 투여

(1) 신기능이 정상이면 엔테카비어의 용량은 초치료인 경우 0.5 mg/일이며 라미부딘 내성인 경우 1.0 mg/일이다(I). 크레아티닌 청소율이 50 mL/min 미만인 경우에는 용량 감량이 필요하다(표 3).

(2) 엔테카비어는 공복 시(식사 2시간 후 또는 최소 2시간 전) 경구 투여한다.

#### ㉙ 클레부딘 경구 투여

신기능이 정상이면 클레부딘 용량은 30 mg/일이다(I). 신기능의 장애에 따른 클레부딘의 용량 및 약물 상호작용에 대한 연구 결과가 필요하다.

#### ㉚ 텔비부딘 경구 투여

신기능이 정상이면 텔비부딘 용량은 600 mg/일이다

(I). 크레아티닌 청소율이 50 mL/min 미만인 경우에는 투여 간격의 조절이 필요하다(표 3).

### 라. 투여 기간

#### [권고 사항]

##### ㉑ HBeAg 양성 만성 간염

(1) 인터페론 알파는 16주에서 24주 사용한다(I).

(2) 페그인터페론 알파는 24주에서 48주 투여하는 것을 고려한다(III).

(3) 경구 항바이러스제 치료 기간은 HBeAg 혈청소실 후 최소한 1년 이상 투여하는 것을 권장한다(I).

##### ㉒ HBeAg 음성 만성 간염

(1) 인터페론 알파는 적어도 48주 사용한다(II-3).

(2) 페그인터페론 알파는 적어도 48주 투여하는 것을 고려한다(III).

(3) 경구 항바이러스제 치료 기간은 아직까지 명확히 확립되어 있지 않으며 장기간 비증식 상태를 유지할 수 있을 때까지 또는 HBsAg이 혈청소실될 때까지 투여하는 것을 권장한다(I).

##### ㉓ 대상 간경변증

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(II-3).

##### ㉔ 비대상 간경변증 및 간이식 후 재발 환자

비대상 간경변증에서는 항바이러스제의 평생 투여를 고려한다(II-3).

##### ㉕ 일차 치료실패 대책

항바이러스제를 적어도 6개월 투여 후 혈청 HBV DNA가 치료 전에 비해 1/100 미만으로 감소하지 않은 경우 약제 변경을 고려할 수 있다(III).

### 특수한 경우의 치료

#### 면역억제요법 또는 항암화학요법 환자의 치료

B형간염바이러스 보유자가 면역억제치료나 항암화학요법을 시행받는 경우 바이러스 증식이 증가되는 반면에 면역억제 효과로 인하여 세포독성 임파구의 활성이 억제되어 초기에는 임상적으로 감염이 발현되지는 않지만, 치료 중간 혹은 치료

종료 후 세포독성 임파구의 활성이 다시 증가되면 간염이 악화된다. 면역억제요법이나 항암화학요법 시 혈청 HBV DNA와 ALT 상승을 동반한 B형간염의 악화는 20-50%까지 나타나며 대부분 증상이 없지만 황달이나 비대상 간기능상실, 사망도 발생한다.<sup>182-184</sup> 라미부딘을 면역억제요법이나 항암화학요법 시행 전 혹은 시행과 동시에 사용하면 B형간염의 악화를 효과적으로 예방할 수 있다.<sup>184-188</sup> 항암화학요법 전 혈청 HBV DNA가 2,000 IU/mL 이상인 경우 항암화학요법 후 간염이 악화될 가능성이 높다는 연구 보고가 많았지만, 향후 더 많은 전향 연구를 통해 확인할 필요가 있다.<sup>4,189</sup> 간염 악화와 연관된 예측인자로 스테로이드를 포함한 항암화학요법인 경우, 여러 가지 항암제를 동시에 사용한 경우 및 항암화학요법의 치료 간격이 짧은 경우 등이 있다.

### [권고 사항]

#### ㉔ 면역억제요법 또는 항암화학요법에서의 치료

- (1) 면역억제요법이나 항암화학요법을 받을 환자에서는 시작 전에 HBsAg을 확인한다(II-3).
- (2) HBsAg 양성이면 면역억제요법이나 전신항암화학요법 시작 혹은 이전부터 항바이러스제 투여를 고려할 수 있다(III).
- (3) 항바이러스제를 투여할 때 AST/ALT가 정상인 경우, 즉 예방 목적으로 사용하는 경우에는 면역억제요법이나 전신항암화학요법 종료 후 3-6개월 동안 항바이러스제를 지속적으로 투여한 후 중단한다. 단, 예방 목적 투여 중에 간염이 활성화된 경우 치료 방법은 만성 B형간염 치료지침을 따른다(III).
- (4) 항바이러스제를 투여할 때 만성 B형간염으로 AST/ALT가 비정상인 경우 항바이러스제 중단 여부 및 약제 내성 발현 후 치료 방침은 만성 B형간염의 치료 지침을 따른다(III).

### 임신 중 치료

임신 중 항바이러스치료는 임상 자료가 부족하여 명확한 권고안이 없다.<sup>189,190</sup> 최근 미국 식약청 자료에 따르면 텔비부딘, 테노포비어, 엠트리시타빈은 임신 중 사용할 수 있는 약제 분류 B (동물실험에서는 기형이 발생하지 않았으나 인체에서는 안전성의 확인이 필요한 상태)에 해당하고 라미부딘, 엔테카비어, 아테포비어는 임신 중 사용할 수 있는 약제 분류 C (동물실험에서 약제로 인한 기형이 발생한 경우)에 속한다. 따라서 비대상 악화와 같이 반드시 필요한 상황이 아니면 항바이러스 치료를 피하는 것이 좋다. 38명의 만성 B형간염 환자를 대상으로 한 연구에서 라미부딘 투약 중에 임신이 되어 출산 때까지 투약을 지속한 결과 혈청 HBV DNA가 검출되지 않는율이 92%, HBeAg 혈청전환율이 26%였고, YMDD 내성 변이종이 11% 발생하였으며, 과거 시점 대조군에 비교해서 임신에 관련된 합병증(유산 등)도 적은 경향을 보였다. B형간염의 수직감염률도 의미 있게 낮았고 하였으나 향후 전향 연구가 필요하다.<sup>191</sup> 임신 39주 때 혈청 HBV DNA가  $10^8$  IU/mL 이상인 8명의 산모에서 라미부딘 150 mg을 1개월간 투여하고, 신생아에게 정상적으로 백신접종을 한 결과 1년 후 HBsAg 양성인 신생아는 1명(12.5%)이었고, 라미부딘을 투여하지 않은 과거의 대조군 24명에서 태어난 신생아에게 정상적인 백신접종 후 1년 후 HBsAg 양성인 신생아는 7명(28%)이었다.<sup>192</sup>

아직까지 임신 중 만성 B형간염 치료에 대한 임상 자료가 부족하므로 임신 중 만성 B형간염에 항바이러스치료를 시작하거나 계속 투약 여부를 결정할 때는 모체의 간질환의 단계 및 중증도에 연관된 치료의 장점과 태아에게 미치는 영향을 종합적으로 고려하여 결정해야 한다. 임신 후반기에 단기 항바이러스제 사용이 가능하며, 장기 사용이 필요할 경우 출산 후 약제 내성이 적은 항바이러스제로 전환하는 것을 권장한다.

### HCV와 HIV 중복감염의 치료

#### HCV와 HBV의 중복감염

국내 연구 결과에 의하면 5,131명의 B형간염 표면항원 양성자 중 C형간염 항체도 양성인 경우는 7명(0.1%)으로 드물었다.<sup>193</sup> 단독감염에 비해 중복감염에서 중증 간염과 전격 간염의 위험이 증가하게 된다.<sup>194</sup> 대부분의 경우 한 가지 간염바이러스가

우세하며, HCV 감염이 우세하고 혈청 HBV DNA는 낮은 경우가 많다. 만성 C형간염과 만성 B형간염의 중복감염에 대한 표준치료는 없으며, 어느 바이러스가 환자에서 우세한지 결정하여 그에 따라 치료해야 한다.

### HIV와 HBV의 중복감염

HIV와 HBV의 중복감염이 있는 환자의 특징은 혈청 HBV DNA가 더 높고 자발적인 HBeAg 혈청 전환이 더 낮으며, 간질환의 중증도와 사망률이 더 높다. 또한 HIV에 대한 항바이러스치료를 시작한 후에는 B형간염이 심하게 악화될 수 있다.<sup>195-198</sup> HIV 감염이 있는 환자는 혈청 HBV DNA가 높고 anti-HBc는 있지만 HBsAg가 없는 경우가 있으므로 모든 HIV환자는 HBsAg과 anti-HBc를 검사하여 둘 중 하나가 양성이면 혈청 HBV DNA 검사를 시행해야 한다.<sup>196</sup> HIV와 HBV의 중복감염 환자의 치료는 환자의 상태에 따라 개별화되어야 한다.<sup>190</sup>

### [권고 사항]

#### ㉞ HIV와 HBV 중복감염에서 치료

- (1) HIV 환자가 만성 B형간염의 치료기준에 충족되는 경우 B형간염에 대한 치료를 고려한다(III).
- (2) 현재 HIV를 치료할 필요가 없는 환자에서 만성 B형간염 치료가 필요한 경우 HIV에 대한 교차내성 발현을 예방하기 위하여 항HIV 효과가 없는 페그인터페론 알파, 아데포비어 등을 고려한다(II-3).
- (3) HIV와 HBV를 동시에 치료해야 하는 경우에는 라미부딘과 테노포비어의 병합요법, 혹은 엠트리시타빈과 테노포비어의 병합요법을 고려한다(II-3).
- (4) HAART 약제 조합이 변경되는 경우에 HBV에 효과가 있는 약제는 동일한 효과가 있는 다른 약제로 대체 없이 중단하지 않아야 한다(II-3).

### 간이식 환자의 치료

B형간염과 연관된 말기 간질환 환자에서 간이식의 자연경과는 잘 알려져 있으며, 예방치료를 하지 않을 경우 이식 후 대부분의 환자는 B형간염이 재발한다. 최근 hepatitis B immune globulin (HBIG) 단독 또는 라미부딘과 병합하는 예방치로

로 간이식 후 5년 재발률을 5-15% 정도로 줄일 수 있게 되었다. 따라서 B형간염과 연관된 간이식 성적인 B형간염 이외의 간질환 환자군에 비해 뒤지지 않거나 오히려 우수하게 되었다. 약제 내성이 적은 새로운 항바이러스제가 등장함으로써 향후 간이식 환자에게 간이식 전 치료 및 간이식 후 간염 재발 예방에 도움을 줄 것이다.

B형간염바이러스 표지자가 모두 음성인 환자가 anti-HBc 양성인 공여자에게서 간이식을 받는 경우 간염 재활성화를 막기 위해 항바이러스제 혹은 HBIG 혹은 HBV 백신 등을 이용한 치료가 보고되었다.

### [권고 사항]

#### ㉞ 간이식 전 치료

- (1) HBeAg 음성이면서 혈청 HBV DNA 음성인 경우 항바이러스치료가 필요 없다(II-3).
- (2) HBeAg 양성이거나 혈청 HBV DNA 양성인 경우 약제 내성이 적은 항바이러스제를 4주 이상 투여하는 것을 고려한다. 라미부딘에 대한 내성이 있는 경우 간이식 전에 라미부딘과 아데포비어의 병합요법 혹은 엔테카비어로 대체를 고려한다(III).

#### ㉞ 간이식 후 치료

- (1) 이식 후 재발 방지를 위하여 경구 항바이러스제와 HBIG 병합요법 혹은 고용량 HBIG 단독요법을 권장한다(I).
- (2) B형간염이 재발한 경우 약제 내성이 적은 항바이러스제를 사용한다(III).
- (3) 투약 기간은 이식 전 HBeAg 양성이거나 혈청 HBV DNA가 양성인 경우 평생 동안 HBIG과 항바이러스제의 사용을 고려한다. 단, 이식 전 HBeAg 음성이고 혈청 HBV DNA도 음성인 경우 장기 추적관찰 후 일부 환자에서 HBIG의 중단이 가능할 수도 있다.
- (4) 간이식 전 약제 내성이 있는 경우 만성 B형간염의 치료 지침을 따른다(III).

### 소아 환자의 치료

HBsAg과 HBeAg 양성인 산모에서 태어난 아기는 만성 B형간염에 걸릴 확률이 90%이다. HBsAg 양성 산모에서 태어난 신생아에게 생후 12시간 내



에 HBV 백신과 HBIG을 주사하면 90%에서 주산기 감염이 예방된다. 주산기에 감염된 소아는 면역관용기를 거치기 때문에 HBeAg 양성, 높은 혈청 HBV DNA, 정상 ALT를 보이다가 일부에서 ALT가 상승한다. 면역관용기의 소아는 치료 대상이 아니지만 추적관찰이 필요하다. 치료 대상은 6개월 이상 ALT가 상승한 2세 이상의 소아이다. 소아 만성 B형간염의 치료 목적은 혈청 HBV DNA를 억제하고 HBeAg 혈청전환을 유도하여 간경변증과 간암을 예방하는 것이다.<sup>199</sup> 소아에서 간암은 드물게 발생하지만, 혈청알파태아단백검사와 복부초음파검사를 주기적으로 시행할 수 있다.

### 인터페론 알파

**치료효과:** HBeAg 양성 만성 간염 소아에서 치료 종료 6개월 후 HBeAg 혈청소실률은 대상 환자군에 따라 26-63%였다.<sup>200-204</sup> 장기 추적한 결과 치료군에서 대조군에 비해 HBeAg 혈청전환이 더 촉진되었고, 치료반응군의 일부에서 HBsAg 혈청소실이 이루어졌다.<sup>205</sup>

**치료반응 유지 및 예측인자:** 치료 후 HBeAg 혈청전환이 생기면 거의 재발하지 않는다. 연령이 어리고, 혈청 HBV DNA가 낮고, ALT가 정상 상한치의 2배 이상, 간생검에서 염증괴사가 심할 때 치료반응이 좋았다.<sup>204-207</sup>

**약제 내성:** 내성은 발생하지 않았다.

**치료 용량 및 기간:** 인터페론 알파는 첫 주에 3 MU/m<sup>2</sup>에서 시작하여 둘째 주에 6 MU/m<sup>2</sup> (최대 10 MU)로 증량시켜 1주에 3회를 6개월간 피하 혹은 근육주사한다.<sup>204</sup>

**부작용 및 안전성:** 부작용은 초기에 발열, 독감 비슷한 증상, 골수 억제, 성장 속도의 감소 및 기분의 변화 등이다. 치료의 금기는 비대상 간경변증, 자가면역질환, 장기이식 및 심각한 신경정신질환 등이다.

페그인터페론 알파의 경우 소아 만성 B형간염에 대한 연구가 발표되지 않았으나 소아 만성 C형간염에서 효과적이고 안전함이 입증되었다.

### 라미부딘

**치료효과:** HBeAg 양성 만성 간염 소아에서 HBeAg 혈청전환이 라미부딘 1년 치료 후 23-42%, 2년 치료 후 65-67%에서 관찰되었다.<sup>208-209</sup>

**치료반응 유지 및 예측인자:** 치료 종료 시 HBeAg 혈청전환된 소아의 84%에서 2년 후에 재발이 없었으며<sup>210</sup> 치료 전 ALT와 조직활성지표가 높을 때,<sup>211</sup> 어린 연령에서 치료반응이 좋았다.<sup>209</sup>

**약제 내성:** 1년, 2년 치료 후 내성 발현율이 각각 10%, 23%이지만,<sup>209</sup> 내성이 발생하면 치료 기간이 길어질 때 약제의 선택이 제한될 수 있다.

**치료 용량 및 기간:** 라미부딘은 하루 3 mg/kg (최대 100 mg)을 경구 투여한다.<sup>208</sup> 라미부딘은 최소한 1년 이상 투여하고 HBeAg 혈청소실 후 1년 이상 투여하는 것이 바람직하다. 라미부딘과 인터페론 알파의 병합요법은 인터페론 알파 단독치료의 성적을 향상시키지 못하였다.<sup>212,213</sup>

**내성 발현에 대한 치료 방안:** 라미부딘에 내성이 발생했을 때 아데포비어로 대체하여 투여하면 아데포비어 치료 12개월 후 HBeAg 혈청소실률이 12.5%였다.<sup>214</sup>

**부작용 및 안전성:** 부작용은 거의 없고 2-18세에서 안전하다.<sup>208</sup>

### 아데포비어

**치료효과:** HBeAg 양성 만성 간염 소아를 대상으로 48주 치료 후 ALT 정상화와 혈청 HBV DNA가 검출되지 않는 율이 대조군은 0%, 치료군은 23%였다.<sup>215</sup>

**약제 내성:** 48주 치료 동안 내성이 발생하지 않았다.

**부작용 및 안전성:** 2-18세에서 안전하다.

인터페론 알파는 치료 기간이 정해져 있고 지속 반응을 보이며 내성 바이러스가 발생하지 않으나 부작용이 흔하다. 라미부딘은 부작용이 적고 경구로 투여하지만, 치료 종료 후 재발과 치료 도중 라미부딘 내성 바이러스가 발생할 가능성을 고려해야 한다. 따라서 장기치료 효과, 내성 발현율에 대

한 연구 및 라미부딘 내성 바이러스에 대한 대책 등을 고려한 항바이러스제의 선택이 필요하다.

## [권고 사항]

### ㉔ 소아 환자의 치료

소아에서 만성 B형간염 치료 대상은 만 2세 이상이고, 6개월 이상 AST/ALT가 상승하고 혈청 HBV DNA가 양성인 경우이다. 치료 약제로 인터페론 알파 600만 단위/m<sup>2</sup> (최대 1,000만 단위)를 주 3회 6개월간 피하 또는 근육주사하거나 라미부딘을 하루 3 mg/kg (최대 100 mg)을 HBeAg 혈청소실 후 최소한 1년 이상 경구 투여하는 것을 권장한다(I).

## 2007년 대한간학회 만성 B형간염 치료

### 가이드라인 개정 과정

2004년 11월 18일 추계 대한간학회 학술대회에서  
2004년 대한간학회 만성 B형간염 치료 가이드라인 제정 및 발표

2007년 1월 13일 임원회의 워크숍에서 대한간학회  
이사장 이효석 교수의 2007년 대한간학회 만성  
B형간염 치료 가이드라인 개정사업 제시

2007년 2월 14일 대한간학회 만성 B형간염 치료  
가이드라인 개정위원회 초안 마련

2007년 3월 16일 2007년 대한간학회 제1차 평의원  
회에서 가이드라인 개정 취지, 위원회 구성 및  
일정 등을 보고

위 원 장: 이관식

부 위 원 장: 김동준

위 원: 고광철, 고재성, 권영오, 김병익,  
김홍수, 백용환, 연중은, 윤정환,  
정숙향, 정재연, 최성규, 최종영,  
황성규

자 문 위 원: 김대곤, 변관수, 유병철, 윤승규,  
이정일, 조성원, 조 몽, 한광협,  
당연직(회장 임규성, 이사장  
이효석, 차기 이사장 이영석,  
총무이사 정영화)

2007년 3월 23일 대한간학회 사무실에서 개정위  
원회 임명장 수여 및 1차회의, 5월4일(2차), 6월1

일(3차), 7월6일(4차), 8월9일(5차), 8월25일-26  
일(6차, 워크숍), 8월30일(7차), 9월28일(8차) 회  
의 개최

2007년 9월 17일 밀레니엄힐튼호텔에서 자문위원  
회 개최

2007년 10월 19일 서울대학교병원 임상의학연구소  
에서 공청회 개최

2007년 11월 20일 추계 대한간학회 학술대회에서  
2007년 대한간학회 만성 B형간염 치료 가이드라  
인 발표

## 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. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:1225-1241.
3. 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.
4. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539.
5. 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.
6. 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(Suppl):173-181.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW, Christensen E. Effect of hepatitis B and C virus infections

- on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2886-2895.
12. 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.
  13. 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.
  14. 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.
  15. Pawlotsky JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterology* 2002;122:1554-1568.
  16. 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.
  17. Lok AS, Lai CL. A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive Chinese children. *Hepatology* 1988;8:1130-1133.
  18. Chang MH, Hsu HY, Hsu HC, Ni YH, Chen JS, Chen DS. The significance of spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis B e antigen before 3 years of age. *Hepatology* 1995;22:1387-1392.
  19. Perrillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology* 2001;120:1009-1022.
  20. 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.
  21. Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, Dienstag JL, Schiff ER, Schalm SW, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;36:186-194.
  22. 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.
  23. Lok AS, Wu PC, Lai CL, Lau JY, Leung EK, Wong LS, et al. A controlled trial of interferon with or without prednisone priming for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1992;102:2091-2097.
  24. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-2695.
  25. Marcellin P, Chang T, Lim S, Tong M, Sievert W, Shiffman M, et al. Baseline ALT predicts histologic and serological response in patients with HBeAg+ chronic hepatitis B treated with adefovir dipivoxil (ADV) [Abstract]. *J Hepatol* 2002;37:39.
  26. 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.
  27. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000--summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001;120:1828-1853.
  28. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2002;36:1408-1415.
  29. 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.
  30. Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003;38:1419-1427.
  31. Liaw YF, Lin SM, Chen TJ, Chien RN, Sheen IS, Chu CM. Beneficial effect of prednisolone withdrawal followed by human lymphoblastoid interferon on the treatment of chronic type B hepatitis in Asians: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 1994;20:175-180.
  32. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, Haussinger D. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996; 334:1422-1427.
  33. 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.
  34. Lau DT, Everhart J, Kleiner DE, Park Y, Vergalla J, Schmid P, Hoofnagle JH. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. *Gastroenterology* 1997;113:1660-1667.
  35. 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.
  36. Tine F, Liberati A, Craxi A, Almasio P, Pagliaro L. Interferon treatment in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis of the published literature. *J Hepatol* 1993;18:154-162.
  37. Lai CL, Lin HJ, Lau JN, Flok AS, Wu PC, Chung HT, et al. Effect of recombinant alpha 2 interferon with or without prednisone in Chinese HBsAg carrier children. *Q J Med* 1991;78:155-163.
  38. 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.
  39. Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic

- hepatitis B. *Gastroenterology* 2001;121:101-109.
40. 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.
41. Fattovich G, Giustina G, Realdi G, Corrocher R, Schalm SW. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alfa. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *Hepatology* 1997;26:1338-1342.
42. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Fukuda M, et al. Interferon decreases hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis caused by the hepatitis B virus: a pilot study. *Cancer* 1998;82: 827-835.
43. 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.
44. Lampertico P, Del Ninno E, Manzin A, Donato MF, Rumi MG, Lunghi G, et al. A randomized, controlled trial of a 24-month course of interferon alfa 2b in patients with chronic hepatitis B who had hepatitis B virus DNA without hepatitis B e antigen in serum. *Hepatology* 1997;26:1621-1625.
45. Lampertico P, Del Ninno E, Vigano M, Romeo R, Donato MF, Sablon E, et al. Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy. *Hepatology* 2003;37:756-763.
46. Brook MG, Karayiannis P, Thomas HC. Which patients with chronic hepatitis B virus infection will respond to alpha-interferon therapy? A statistical analysis of predictive factors. *Hepatology* 1989;10:761-763.
47. Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, Bodenheimer HC Jr, Lindsay K, Payne J, et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1990;323:295-301.
48. 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.
49. Bailon P, Palleroni A, Schaffer CA, Spence CL, Fung WJ, Porter JE, 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.
50. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, Chao YC, Tanwandee T, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10:298-305.
51. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123-129.
52. 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.
53. Buster EH, Hansen BE, Buti M, Delwaide J, Niederau C, Michielsen PP, et al. Peginterferon alpha-2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis. *Hepatology* 2007;46:388-394.
54. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Durability of response and occurrence of late response to peginterferon alfa-2a (40KD) 1 year post-treatment in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B [Abstract]. *Hepatology* 2006;44:491.
55. Marcellin P, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, Piratvisuth T, et al. Virological and biochemical response in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B treated with peginterferon-2a (40kDa) with or without lamivudine: 3 years follow-up results [Abstract]. *J Hepatol* 2007;46:S25.
56. 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(Suppl):164-167.
57. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999;341:1256-1263.
58. Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, et al. Predictive factors and efficacy of lamivudine treatment in chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2001;33: 1527-1532.
59. Park NH, Shin JW, Park JH, Bang SJ, Kim DY, Joo KR, Kim DH. Predictive factors and efficacy of lamivudine treatment in chronic hepatitis B infection. *Korean J Gastroenterol* 2003;42:303-312.
60. Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125:1714-1722.
61. Yoon SK, Jang JW, Kim CW, Bae SH, Choi JY, Choi SW, et al. Long-term results of lamivudine monotherapy in Korean patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: response and relapse rates, and factors related to durability of HBeAg seroconversion. *Intervirology* 2005;48:341-349.
62. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003;124:105-117.
63. 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.
64. Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, Miglietta A, Guastadisegni A, Pastore G. Long-term follow-up of

- patients with anti-HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol* 2000;32:300-306.
65. Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, Manolakopoulos S, Rapti I, Kitis G, et al. Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine. *Hepatology* 2005;42:121-129.
  66. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-1531.
  67. Perrillo RP, Wright T, Rakela J, Levy G, Schiff E, Gish R, et al. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;33:424-432.
  68. Yao FY, Bass NM. Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection. *J Hepatol* 2000;33:301-307.
  69. Lee HC, Suh DJ. Lamivudine therapy for decompensated liver cirrhosis related to hepatitis B virus infection. *Intervirology* 2003;46:388-393.
  70. 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.
  71. Rizzetto M, Volpes R, Smedile A. Response of pre-core mutant chronic hepatitis B infection to lamivudine. *J Med Virol* 2000;61:398-402.
  72. 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.
  73. Lee HC, Suh DJ, Ryu SH, Kim H, Shin JW, Lim YS, et al. Quantitative polymerase chain reaction assay for serum hepatitis B virus DNA as a predictive factor for post-treatment relapse after lamivudine induced hepatitis B e antigen loss or seroconversion. *Gut* 2003;52:1779-1783.
  74. Chon CY, Ahn SH, Han KH, Moon YM, Hong SP, Paik YH, Moon BS. Long-term efficacy and durability of lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Korean J Hepatol* 2001;7:423-431.
  75. Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM, Liaw YF. Determinants for sustained HBeAg response to lamivudine therapy. *Hepatology* 2003;38:1267-1273.
  76. Fung SK, Wong F, Hussain M, Lok AS. Sustained response after a 2-year course of lamivudine treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2004;11:432-438.
  77. Jeong ID, Park NH, Kim BC, Park JH, Seo KW, Kim DH, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic liver diseases. *Korean J Hepatol* 2003;9:69-78.
  78. van Nunen AB, Hansen BE, Suh DJ, Lohr HF, Chemello L, Fontaine H, et al. Durability of HBeAg seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B: relation to type of therapy and pretreatment serum hepatitis B virus DNA and alanine aminotransferase. *Gut* 2003;52:420-424.
  79. Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, Tipples GA, Walters KA, Tyrrell DL, et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. *Lamivudine Clinical Investigation Group. Hepatology* 1998;27:1670-1677.
  80. 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.
  81. 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.
  82. Kim JK, Hwang SG, Park H, Choi HY, Cho HJ, Ko KH, et al. Clinical outcomes after discontinuation of Lamivudine in chronic hepatitis B patients with Lamivudine resistant HBV mutant. *Korean J Hepatol* 2005;11:227-242.
  83. Wong VW, Chan HL, Wong ML, Tam JS, Leung NW. Clinical course after stopping lamivudine in chronic hepatitis B patients with lamivudine-resistant mutants. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:323-329.
  84. Kim YJ, Kim BG, Jung JO, Yoon JH, Lee HS. High rates of progressive hepatic functional deterioration whether lamivudine therapy is continued or discontinued after emergence of a lamivudine-resistant mutant: a prospective randomized controlled study. *J Gastroenterol* 2006;41:240-249.
  85. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Cianciara J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2006;130:2039-2049.
  86. Lee YS, Suh DJ, Lim YS, Jung SW, Kim KM, Lee HC, et al. Increased risk of adefovir resistance in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B after 48 weeks of adefovir dipivoxil monotherapy. *Hepatology* 2006;43:1385-1391.
  87. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis SJ. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:307-313.
  88. Lampertico P, Vigano M, Manenti E, Iavarone M, Lunghi G, Colombo M. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology* 2005;42:1414-1419.
  89. 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.
  90. Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, Conjeevaram H, Marrero J, Oberhelman K, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2006;44:283-290.

91. 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.
92. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006;131:1743-1751.
93. Chang TS, Tong M, Marcellin P, Liaw Y, Luengrojanakul P, et al. Durability of HBeAg seroconversion after adefovir dipivoxil treatment for chronic hepatitis B (CHB) [Abstract]. *J Hepatol* 2004;40:126
94. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2673-2681.
95. Westland C, Delaney W 4th, Yang H, Chen SS, Marcellin P, Hadziyannis S, et al. Hepatitis B virus genotypes and virologic response in 694 patients in phase III studies of adefovir dipivoxil. *Gastroenterology* 2003;125:107-116.
96. Westland CE, Yang H, Delaney WE 4th, Gibbs CS, Miller MD, Wulfschlag M, et al. Week 48 resistance surveillance in two phase 3 clinical studies of adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2003;38:96-103.
97. Angus P, Vaughan R, Xiong S, Yang H, Delaney W, Gibbs C, et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology* 2003;125:292-297.
98. Villeneuve JP, Durantel D, Durantel S, Westland C, Xiong S, Brosgart CL, et al. Selection of a hepatitis B virus strain resistant to adefovir in a liver transplantation patient. *J Hepatol* 2003;39:1085-1089.
99. Yeon JE, Yoo W, Hong SP, Chang YJ, Yu SK, Kim JH, et al. Resistance to adefovir dipivoxil in lamivudine resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Gut* 2006;55:1488-1495.
100. Fung SK, Andreone P, Han SH, Rajender Reddy K, Regev A, Keefe EB, et al. Adefovir-resistant hepatitis B can be associated with viral rebound and hepatic decompensation. *J Hepatol* 2005;43:937-943.
101. van Bömmel F, Zollner B, Sarrazin C, Spengler U, Hüppe D, Moller B, et al. Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection and high HBV DNA level during adefovir therapy. *Hepatology* 2006;44:318-325.
102. Snow A TV, Qi X, Zhu Y, Westland C, Arterburn S, et al. Combination of adefovir dipivoxil (ADV) and lamivudine (LAM) prevented emergence of ADV resistance mutations in chronic hepatitis B (CHB) patients with LAM-resistant HBV [Abstract]. *Gastroenterology* 2005;128:1745.
103. Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir Dipivoxil Study 45 International Investigators Group. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transpl* 2007;13:349-360.
104. Moon W, Choi MS, Moon YM, Paik SW, Lee JH, Koh KC, et al. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil in patients with decompensated liver cirrhosis with Lamivudine resistance compared to patients with compensated liver disease. *Korean J Hepatol* 2005;11:125-134.
105. Colonno RJ, Genovesi EV, Medina I, Lamb L, Durham SK, Huang ML, 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.
106. Innaimo SF, Seifer M, Bisacchi GS, Standring 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.
107. 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.
108. 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.
109. Lampertico P. Entecavir versus lamivudine for HBeAg positive and negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2006;45:457-460.
110. Levine S, Hernandez D, Yamanaka G, Zhang S, Rose R, Weinheimer S, Colonno RJ. Efficacies of entecavir against lamivudine-resistant hepatitis B virus replication and recombinant polymerases in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2525-2532.
111. Seifer M, Hamatake RK, Colonno RJ, Standring DN. In vitro inhibition of hepadnavirus polymerases by the triphosphates of BMS-200475 and lobucavir. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:3200-3208.
112. Gish RG, Chang TT, de Man RA, Gadano A, Sollano J, Han KH, et al. Entecavir results in substantial virologic and biochemical improvement and HBeAg seroconversion through 96 weeks of treatment in HBeAg(+) chronic hepatitis B patients (Study ETV-022) [Abstract]. *Hepatology* 2005;42:267A.
113. Chang TT, Chao YC, Kaymakoglu S, Chenquer H, Pessoa M. Entecavir maintained virologic suppression through 3 years of treatment in antiviral-naïve HBeAg(+) patients (ETV 022/901) [Abstract]. *Hepatology* 2006;44:229A.
114. Leung N, Peng CY, Sollano J, Lesmana L, Yuen MF, Jeffers L. Entecavir results in higher HBV DNA reduction vs adefovir in chronically infected HBeAg(+) antiviral-naïve adults: 24 week results (E.A.R.L.Y. study) [Abstract]. *Hepatology* 2006;44:554A.
115. Schiff E, Lee WM, Chao YC, Sette H, Schalm SW. Efficacy and safety of entecavir (ETV) and lamivudine (LVD) in compensated, cirrhotic patients with chronic hepatitis B [Abstract]. *Hepatology* 2005;42:583A.
116. Lok AS, Schiff E, Tsai SL, Rustgi VK, Schiffman M, Martin P. Entecavir is effective irrespective of baseline ALT and HBV DNA strata for histologic and virologic endpoints [Abstract]. *Gastroenterology* 2005;128:742.

117. Gish R, Chang TT, Lai CL, de Man R, Gadano A, Poordad F, et al. Hepatitis B surface antigen loss in antiviral-treated patients with HBeAg(+) chronic hepatitis B (CHB) infection: observations from antiviral-naïve patients treated with entecavir (ETV) or lamivudine (LVD) [Abstract]. *Hepatology* 2006;44:558A.
118. Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, Walsh AW, Weinheimer SP, Discotto L, et al. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to Lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3498-3507.
119. Yang H, Qi X, Sabogal A, Miller M, Xiong S, Delaney WE 4th. Cross-resistance testing of next-generation nucleoside and nucleotide analogues against lamivudine-resistant HBV. *Antivir Ther* 2005;10:625-633.
120. Colonno RJ, Rose RE, Pokornowski K, Baldick CJ. Four year assessment of entecavir resistance in nucleoside-naïve and lamivudine refractory patients [Abstract]. *J Hepatol* 2007;46:S294.
121. Colonno RJ, Rose RE, Pokornowski K, Baldick CJ, Kleszczewski K, Tenney D. Assessment at three years shows high barrier to resistance is maintained in entecavir treated nucleoside naïve patients while resistance emergence increases over time in lamivudine refractory patients [Abstract]. *Hepatology* 2006;44:229A.
122. Colonno RJ, Rose R, Baldick CJ, Levine S, Pokornowski K, Yu CF, et al. Entecavir resistance is rare in nucleoside naïve patients with hepatitis B. *Hepatology* 2006;44:1656-1665.
123. de Man RA, Wolters LM, Nevens F, Chua D, Sherman M, Lai CL, et al. Safety and efficacy of oral entecavir given for 28 days in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2001;34:578-582.
124. Chang TT, Gish RG, Hadziyannis SJ, Cianciara J, Rizzetto M, Schiff ER, et al. A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in Lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2005;129:1198-1209.
125. Company BMS. Baraclude™ (entecavir) package insert. Princeton, NJ, 2005.
126. Rivkin A. Entecavir: a new nucleoside analogue for the treatment of chronic hepatitis B. *Drugs of today available on the web at: www.prous.com/journals*; 2007
127. Colonno RJ, Discotto L, Gong YF. Combination studies involving entecavir and HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitors showed no antagonistic effects on HBV or HIV activity in vitro [Abstract]. *J Hepatol* 2004;40:110.
128. Matthews SJ. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Clin Ther* 2006;28:184-203.
129. Chu CK, Ma T, Shanmuganathan K, Wang C, Xiang Y, Pai SB, 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.
130. 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.
131. Chin R, Shaw T, Torresi J, Sozzi V, Trautwein C, Bock T, et al. In vitro susceptibilities of wild-type or drug-resistant hepatitis B virus to (-)-beta-D-2,6-diaminopurine dioxolane and 2'-fluoro-5-methyl-beta-L-arabinofuranosyluracil. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2495-2501.
132. Peek SF, Cote PJ, Jacob JR, Toshkov IA, Hornbuckle WE, Baldwin BH, et al. Antiviral activity of clevudine [L-FMAU, (1-(2-fluoro-5-methyl-beta, L-arabinofuranosyl) uracil)] against woodchuck hepatitis virus replication and gene expression in chronically infected woodchucks (*Marmota monax*). *Hepatology* 2001;33:254-266.
133. Chu CK, Boudinot FD, Peek SF, Hong JH, Choi Y, Korba BE, et al. Preclinical investigation of L-FMAU as an anti-hepatitis B virus agent. *Antivir Ther* 1998;3:113-121.
134. Marcellin P, Mommeja-Marin H, Sacks SL, Lau GK, Sereni D, Bronowicki JP, et al. A phase II dose-escalating trial of clevudine in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004;40:140-148.
135. Lee HS, Chung YH, Lee K, Byun KS, Paik SW, Han JY, et al. A 12-week clevudine therapy showed potent and durable antiviral activity in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006;43:982-988.
136. Yoo BC, Kim JH, Chung YH, Lee KS, Paik SW, Ryu SH, et al. Twenty-four-week clevudine therapy showed potent and sustained antiviral activity in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:1172-1178.
137. Chung YH, Lee KS, Kim JH, Ryu SH, Paik SW, Um SH, et al. Six month maintenance therapy with 10 mg clevudine maintains the viral suppression and biochemical improvement achieved with six months therapy with 30 mg [Abstract]. *Hepatology* 2006;44:698A.
138. Yoo BC, Kim JH, Kim TH, Koh KC, Um SH, Kim YS, et al. Clevudine is highly efficacious in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B with durable off-therapy viral suppression. *Hepatology* 2007;46:1041-1048.
139. Lee HY, Lee JS, Lee YJ. Clevudine monotherapy produced profound viral suppression and biochemical improvement in chronic hepatitis B patients with cirrhosis [Abstract]. *Gut and Liver* 2007;1:142.
140. Kim JW, Park SH, Louie SG. Telbivudine: a novel nucleoside analog for chronic hepatitis B. *Ann Pharmacother* 2006;40:472-478.
141. Jones R, Nelson M. Novel anti-hepatitis B agents: A focus on telbivudine. *Int J Clin Pract* 2006;60:1295-1299.
142. Bryant ML, Bridges EG, Placidi L, Faraj A, Loi AG, Pierra C, et al. Antiviral L-nucleosides specific for hepatitis B virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:229-235.
143. Hernandez-Santiago B, Placidi L, Cretton-Scott E, Faraj A, Bridges EG, Bryant ML, et al. Pharmacology of beta-L-thymidine and beta-L-2'-deoxycytidine in HepG2 cells and primary human hepatocytes: relevance to

- chemotherapeutic efficacy against hepatitis B virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1728-1733.
144. Standing DN, Bridges EG, Placidi L, Faraj A, Loi AG, Pierra C, et al. Antiviral beta-L-nucleosides specific for hepatitis B virus infection. *Antivir Chem Chemother* 2001; 12(Suppl):119-129.
145. Lai CL, Leung N, Teo EK, Tong M, Wong F, Hann HW, et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2005;129: 528-536.
146. Lai CL, Leung NW, Teo EK, Tong M, Wong F, Hann HW, et al. Phase IIb extended-treatment trial of telbivudine (LdT) vs lamivudine vs combination treatment in hepatitis B patients: two year results [Abstract]. *Gastroenterology* 2005;128:A692.
147. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. A comparison of telbivudine and lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007(In press).
148. Chan HL, Heathcote EJ, Marcellin P, Lai CL, Cho M, Moon YM, et al. Treatment of Hepatitis B e Antigen-Positive Chronic Hepatitis with Telbivudine or Adefovir: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2007;147:1-11.
149. Lai CL, Gane E, Hsu CW, Chen YC, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine vs lamivudine in HBeAg-positive patients with CHB: two-year efficacy and predictors of response [Abstract]. *Hep Intl* 2007;1:13.
150. Lim SG, Lai CL, Gane E, Xu JZ, Hou JL, Moon YM, et al. The antiviral efficacy of telbivudine is consistent across hepatitis B subgroups: results from the globe study [Abstract]. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;22(Suppl 2):A72.
151. Lim SG, Lai CL, Gane E, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. 2-year efficacy of telbivudine vs. lamivudine in treatment eligible HBeAg-positive CHB [Abstract]. *Hep Intl* 2007;1:13.
152. Moon YM, Hwang SG, Kim BS, Rim KS, Cho M, Kim DJ, et al. The efficacy and safety of telbivudine compared with lamivudine in Korean patients with chronic hepatitis B [Abstract]. *Korean J Hepatol* 2007;13:S88.
153. Liaw YF, Lai CL, Gane E, Hsu CW, Chen YC, Thongsawat S, et al. Telbivudine Globe trial: 2 Year efficacy and outcome predictors in HBeAg-negative patients with CHB [Abstract]. *Hep Intl* 2007;1:O-065.
154. Moon YM, Chtaputti, Hwang SG, Heathcote J, Kuan YY, Lee S, et al. Telbivudine and lamivudine treated patients: sustained off-treatment response from the Globe study [Abstract]. *Hep Intl* 2007;1:O-066.
155. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Thongsawat S, Wang Y, Chen Y, et al. Maximal early HBV suppression is predictive of optimal virologic and clinical efficacy in nucleoside-treated hepatitis B patients: Scientific observations from a large multinational trial (The globe study) [Abstract]. *Hepatology* 2005;42:232A.
156. DiBisceglie A, Lai CL, Gane E, Chen YC, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine Globe Trial: Maximal early HBV suppression is predictive of optimal two-year efficacy in nucleoside-treated hepatitis B patients [Abstract]. *Hepatology* 2006;44:230A.
157. Keefe EB, Zeuzem S, Koff RS, Dieterich DT, Esteban-Mur R, Gane EJ, et al. Report of an international workshop: Roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:890-897.
158. Gane E, Lai CL, Min A, Heathcote J, Poynard T, Kuras OO, et al. Adefovir salvage therapy for telbivudine-treated patients from GROBE with virologic breakthrough [Abstract]. *Hep Intl* 2007;1:14.
159. Zhou XJ, Lloyd DM, Chao GC, Brown NA. Absence of food effect on the pharmacokinetics of telbivudine following oral administration in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2006;46:275-281.
160. Lai CL, Lim SG, Brown NA, Zhou XJ, Lloyd DM, Lee YM, et al. A dose-finding study of once-daily oral telbivudine in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2004;40:719-726.
161. Zhou XJ, Fielman BA, Lloyd DM, Chao GC, Brown NA. Pharmacokinetics of telbivudine in healthy subjects and absence of drug interaction with lamivudine or adefovir dipivoxil. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2309-2315.
162. Zhou XJ, Myers MW, Chao G, Dubuc G, Brown NA. Clinical pharmacokinetics of telbivudine, a potent antiviral for hepatitis B in subjects with impaired hepatic or renal function [Abstract]. *J Hepatol* 2004;40(Suppl 1):S134.
163. Bridges EG. Telbivudine preclinical safety studies suggest minimal risk of chronic toxicity, reproductive toxicity or carcinogenicity [Abstract]. *J Hepatol* 2006;44(Suppl 2):S147.
164. The antiviral pregnancy registry. [http://www.apregistry.com/forms/apr\\_report\\_106.pdf](http://www.apregistry.com/forms/apr_report_106.pdf)
165. Ghany M, Liang TJ. Drug targets and molecular mechanisms of drug resistance in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007;132:1574-1585.
166. Sherman M, Shafran S, Burak K, Doucette K, Wong W, Girsch N, et al. Management of chronic hepatitis B: consensus guidelines. *Can J Gastroenterol* 2007;21(Suppl): 5C-24C.
167. Ristig MB, Crippin J, Aberg JA, Powderly WG, Lisker-Melman M, Kessels L, Tebas P. Tenofovir disoproxil fumarate therapy for chronic hepatitis B in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus-coinfected individuals for whom interferon-alpha and lamivudine therapy have failed. *J Infect Dis* 2002;186:1844-1847.
168. Peters MG, Andersen J, Lynch P, Liu T, Alston-Smith B, Brosgart CL, et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127. *Hepatology* 2006;44:1110-1116.
169. Benhamou Y, Fleury H, Trimoulet P, Pellegrin I, Urbinelli R, Katlama C, et al. Anti-hepatitis B virus efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Hepatology* 2006;43:548-555.



170. Dore GJ, Cooper DA, Pozniak AL, DeJesus E, Zhong L, Miller MD, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral therapy-naïve and -experienced patients coinfecting with HIV-1 and hepatitis B virus. *J Infect Dis* 2004;189:1185-1192.
171. Kuo A, Dienstag JL, Chung RT. Tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:266-272.
172. van Bommel F, Wunsche T, Mauss S, Reinke P, Bergk A, Schurmann D, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2004;40:1421-1425.
173. Verhelst D, Monge M, Meynard JL, Fouqueray B, Mougenot B, Girard PM, et al. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. *Am J Kidney Dis* 2002;40:1331-1333.
174. Lim SG, Ng TM, Kung N, Krastev Z, Volfova M, Husa P, et al. A double-blind placebo-controlled study of emtricitabine in chronic hepatitis B. *Arch Intern Med* 2006;166:49-56.
175. Gilead Science Inc. Hepsera full describing information. Foster City (CA). Gilead Science Inc. 2002 Sep.
176. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, Farrell G, Sherman M, Willems B, et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut* 2000;46:562-568.
177. Economou M, Manolakopoulos S, Trikalinos TA, Filis S, Bethanis S, Tzourmakiotis D, 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.
178. Sung JJ, Lai JY, Zeuzem S, Chow WC, Heathcote E, Perrillo R, et al. A randomized double-blind phase II study of lamivudine compared to lamivudine plus adefovir dipivoxil for treatment naïve patients with chronic hepatitis B: week 52 analysis [Abstract]. *J Hepatol* 2003;38(Suppl 2):25-26.
179. A phase II study of lamivudine compared to lamivudine plus adefovir dipivoxil for subjects with chronic hepatitis. [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/lamivudine/IL\\_NUC20912](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/lamivudine/IL_NUC20912).
180. Locarnini S, Qi X, Arterburn S, Snow A, Brosgart C, Currie G. Incidence and predictors of emergence of adefovir resistant HBV during four years of adefovir dipivoxil (ADV) therapy for patients with chronic hepatitis B (CHB) [Abstract]. *J Hepatol* 2005;42(Suppl 2):17.
181. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky JM, et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology* 2007;46:254-265.
182. 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.
183. 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.
184. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006;43:209-220.
185. 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.
186. Chan TM, Fang GX, Tang CS, Cheng IK, Lai KN, Ho SK. Preemptive lamivudine therapy based on HBV DNA level in HBsAg-positive kidney allograft recipients. *Hepatology* 2002;36:1246-1252.
187. 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.
188. 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.
189. ACT-HBV Asia-Pacific Steering Committee Members. Chronic hepatitis B: treatment alert. *Liver Int* 2006;26 (Suppl 2):47-58.
190. Keefe EB, Marcellin P. New and emerging treatment of chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5: 285-294.
191. Su GG, Pan KH, Zhao NF, Fang SH, Yang DH, Zhou Y. Efficacy and safety of lamivudine treatment for chronic hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2004;10: 910-912.
192. van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2003;10:294-297.
193. Lee G, Kim KH, Kwon JA, Yoon SY, Cho Y, Lee CK, et al. Serologic markers of viral hepatitis of Korea University Medical Center patients. *Korean J Lab Med* 2005;25:61-65.
194. Chu CM, Yeh CT, Liaw YF. Fulminant hepatic failure in acute hepatitis C: increased risk in chronic carriers of hepatitis B virus. *Gut* 1999;45:613-617.
195. Housset C, Pol S, Carnot F, Dubois F, Nalpas B, Housset B, et al. Interactions between human immunodeficiency virus-1, hepatitis delta virus and hepatitis B virus infections in 260 chronic carriers of hepatitis B virus. *Hepatology* 1992;15:578-583.
196. Soriano V, Puoti M, Bonacini M, Brook G, Cargnel A, Rockstroh J, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV International Panel. *AIDS* 2005;19:221-240.
197. Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palu G, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol*

- 2005;42:615-624.
198. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, Phair J, Visscher B, Munoz A, Thomas DL; Multicenter AIDS Cohort Study. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002;360:1921-1926.
199. Jonas MM. Treatment of chronic hepatitis B in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43(Suppl):56-60.
200. Jeong IS, Chung KS. The therapeutic effect of interferon-alpha treatment in children with chronic hepatitis B. *J Korean Pediatr Soc* 1997;40:955-964.
201. Ko JS, Chung JY, Seo JK, Jang JJ. Serological and histological changes after interferon alfa therapy in children with chronic hepatitis B. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;3:56-62.
202. Kim HK, Choi BH, Kim KM, Kang KH, Lim LS, Choi ES. Factors predictive of response to interferon-alpha therapy in children with chronic hepatitis B. *Korean J Pediatr Soc* 2000;43:514-519.
203. Choe BH, Ko C. Combined therapy of alfa-interferon and thymodulin on children with chronic active hepatitis B. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;1:79-89.
204. Sokal EM, Conjeevaram HS, Roberts EA, Alvarez F, Bern EM, Goyens P, et al. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1998;114:988-995.
205. Vo Thi Diem H, Bourgois A, Bontems P, Goyens P, Buts JP, Nackers F, et al. Chronic hepatitis B infection: long term comparison of children receiving interferon alpha and untreated controls. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:141-145.
206. Jara P, Bortolotti F. Interferon-alpha treatment of chronic hepatitis B in childhood: a consensus advice based on experience in European children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:163-170.
207. Kobak GE, MacKenzie T, Sokol RJ, Narkewicz MR. Interferon treatment for chronic hepatitis B: enhanced response in children 5 years old or younger. *J Pediatr* 2004;145:340-345.
208. Jonas MM, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, Little NR, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002;346:1706-1713.
209. Choe BH, Lee JH, Jang YC, Jang CH, Oh KW, Kwon S, et al. Long-term therapeutic efficacy of lamivudine compared with interferon-alpha in children with chronic hepatitis B: the younger the better. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:92-98.
210. Sokal EM, Kelly DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al. Long-term lamivudine therapy for children with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006;43:225-232.
211. Hom X, Little NR, Gardner SD, Jonas MM. Predictors of virologic response to Lamivudine treatment in children with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:441-445.
212. Selimoglu MA, Aydogdu S, Unal F, Zeytinoglu A, Yuce G, Yagci RV. Alpha interferon and lamivudine combination therapy for chronic hepatitis B in children. *Pediatr Int* 2002;44:404-408.
213. Dikici B, Bosnak M, Bosnak V, Dagli A, Ece A, Yagci RV, Haspolat K. Combination therapy for children with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:1087-1091.
214. Choe BH, Kim JO, Kim YM, Lee JH. Effect of adefovir treatment in lamivudine-resistant chronic hepatitis B in children. 57th Annual autumn meeting of the Korean Pediatrics Society. Seoul; 2007:233.
215. Sokal E JM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D, Rousseau F. Safety, efficacy and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents with chronic hepatitis B. 40th Annual meeting of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Barcelona; 2007:4.