

CHRONIC HEPATITIS **B**
CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

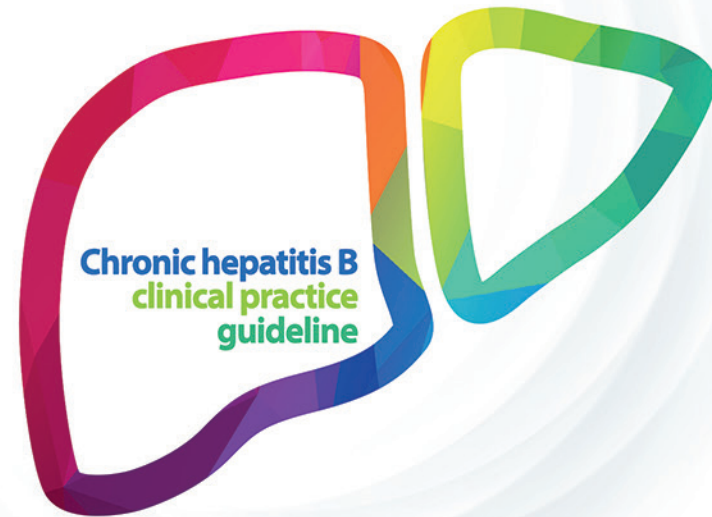


Korean Association for the Study of the Liver

2018 대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인

Korean Association for
the Study of the Liver

2018 대한간학회
만성 B형간염
진료 가이드라인



대한간학회



대한간학회

Korean Association for
the Study of the Liver

2018 대한간학회
만성 B형간염
진료 가이드라인

Chronic hepatitis B
clinical practice
guideline

목 차

I. 서론	5
II. 역학	10
III. 자연 경과	11
IV. 예방	18
V. 진단 및 초기 평가	22
VI. 치료 목적 및 목표	32
VII. 치료 대상	33
VIII. 치료 비대상자의 모니터링	46
IX. 치료 전략	48
X. 치료 약제	51
XI. 치료 반응의 정의와 예측인자	77
XII. 항바이러스 치료 중 모니터링	81
XIII. 치료 종료 및 종료 후 모니터링	85
XIV. 항바이러스 내성	89
XV. 약제 내성의 치료	94
XVI. 항바이러스 치료 중 반응에 따른 대처	98
XVII. 특정 상황에서의 치료	102
- 간세포암종 환자	102
- 신기능 이상 또는 골대사 질환자	105
- 급성 B형간염 환자	111
- 면역 억제제 또는 항암화학요법 치료 환자	112
- 간이식 환자	120
- 기타 장기 이식 환자	123
- 중복 감염 환자군	126
- 임신부 또는 임신을 준비 중인 환자	129
- 소아 청소년 환자	134
참고문헌	139
별첨 1. 2018 대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인 개정 경과	189
별첨 2. 개정위원회 위원들의 이해관계 상충정보	191
별첨 3. 세부 주제 목록	192
별첨 4. 2018 대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인 권고사항	197

표 및 그림 목록

- Table 1. Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) / 9
 Table 2. Natural course of chronic hepatitis B / 15
 Table 3. Factors associated with development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in persons with chronic hepatitis B / 17
 Table 4. Available antiviral agents in patients with chronic hepatitis B / 52
 Table 5. Two-year treatment efficacy of pegylated interferon and oral antiviral agents with high genetic barrier / 54
 Table 6. Definition of response to antiviral therapy for chronic hepatitis B / 79
 Table 7. Hepatitis B virus reverse transcriptase (RT) gene mutations associated with antiviral resistance / 91
 Table 8. Cumulative incidence of developing antiviral resistance from representative studies / 93
 Table 9. Rescue treatment of antiviral-resistant chronic hepatitis B / 94
 Table 10. Nucleos(t)ide analogues dosage adjustment for adult patients with altered creatinine clearance / 109
 Table 11. Risk of hepatitis B reactivation associated with immunosuppressive therapies / 114
- Fig. 1. Natural course of chronic hepatitis B / 11
 Fig. 2. Algorithm for management of chronic hepatitis B virus infection / 34
 Fig. 3. On-treatment management of patients receiving oral nucleos(t)ide analogues / 84
 Fig. 4. Indications for selecting entecavir, tenofovir alafenamide fumarate, or besifovir over tenofovir disoproxil fumarate. Tenofovir AF, tenofovir alafenamide fumarate / 108

영문 약어 목록

ADV, adefovir; ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; APR, antiretroviral pregnancy registry; APRI, aspartate aminotransferase-platelet ratio index; ARFI, acoustic radiation force impulse; AST, aspartate aminotransferase; AUROC, area under the receiver operating characteristic; BCP, basal core promoter; CBC, complete blood count; ccc DNA, covalently closed circular DNA; CHB, chronic hepatitis B; CTP, Child-Turcotte-Pugh; DAA, direct acting antivirals; ETV, entecavir; FIB4, Fibrosis-4; GGT, gamma glutamyltranspeptidase; GRADE, Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation; HAV, hepatitis A virus; HBIG, hepatitis B immune globulin; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HDV, hepatitis delta virus; HIV, human immunodeficiency virus; HR, hazard ratio; LAM, lamivudine; LdT, telbivudine; MRE, magnetic resonance elastography; OR, odds ratio; ORF, open reading frame; PAGE-B, platelets, age, gender-hepatitis B; PC, pre-core; PCR, polymerase chain reaction; PT, prothrombin time; REACH-B, risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B; RR, relative risk; RT, reverse transcriptase; tenofovir AF, tenofovir alafenamide fumarate; tenofovir DF, tenofovir disoproxil fumarate

개정 취지 및 목적

본 가이드라인은 만성 B형간염 환자의 진료를 담당하는 의료진에게 이 질환에 대한 이해를 돕고 진료와 관련된 구체적이고 실질적인 정보를 제공하고자 대한간학회에서 2004년 최초 제정되었고 이후 2007년, 2011년 및 2015년에 총 세 차례 전면 개정된 바 있으며 2014년도에는 내성 치료 관련한 부분 개정이 있었다. 외국에서도 아시아태평양간학회, 유럽간학회, 미국간학회 등에서 각각 2015년, 2017년, 2018년에 새로이 개정된 진료 지침을 내놓는 등 지속적으로 만성 B형간염에 대한 진료 가이드라인을 제정 및 개정 발표하고 있다. 그러나 각국의 의료 환경이 인종, 지역, 제도, 경제 여건 등에 따라 다소 차이가 있으므로 국내 고유의 의료 여건과 자체 연구 결과를 반영한 가이드라인의 개정이 지속적으로 필요하다.

본 개정위원회는 지난 2015 만성 B형간염 진료 가이드라인이 개정된 이후 발표된 국내외 연구 결과를 반영하여 새로운 권고안을 도출하고자 가이드라인 개정작업에 착수하였다. 특히 최근 새로이 사용 가능하게 된 약제의 정보를 추가하고 치료 목적과 목표, 치료 시작과 종료 시점을 명확히 정의하였다. 또한 약제 내성 및 부분 반응, 부작용 등으로 인한 치료 방침의 변경 관련한 최신 지침을 정리하였다. 그 외 만성 B형간염의 역학, 예방, 자연 경과, 진단, 모니터링, 특정 상황에서의 대처 등의 세부주제 관련한 추가 자료를 취합하여 반영하였다. 주제에 따라 연구자료가 충분치 못하여 명확한 결론을 내기 어려운 경우에는 국내의 간염 치료 전문가들의 의견을 수렴하여 참고하였다.

단, 본 가이드라인은 만성 B형간염의 표준 치료를 의미하는 것이 아니므로 각

환자 진료에서 최선의 선택은 경우에 따라 다를 수 있다는 점을 고려하여야 한다.

대상 집단

만성 B형간염으로 새로 진단된 환자 및 기존에 진단되어 치료를 받고 있는 환자 등이 본 가이드라인의 주된 대상 환자 집단이다. 아울러 본 가이드라인은 간세포 암종 환자, 신기능 저하자 및 골대사 질환자, 면역억제제 또는 항암화학요법 치료 중인 환자, 간이식 등 장기 이식 수혜자, hepatitis delta virus (HDV)/hepatitis C virus (HCV)/human immunodeficiency virus (HIV) 중복감염 등 기저 질환에 더해 B형간염이 추가적 문제가 될 수 있는 환자들과 만성 B형간염이 동반된 임신부 혹은 임신을 준비 중인 여성과 소아 청소년 연령층의 환자들을 특정 대상자로 하여 별도로 진료 지침을 제시하였다.

독자층

본 가이드라인은 우리나라 B형간염 환자의 진단과 치료를 일선에서 담당하고 있는 임상 의들에게 유용한 의학 정보와 진료 지침을 제공하고자 한다. 또한, 수련 과정 중의 전공의, 전임의 및 이들을 지도하는 교육자들에게도 구체적이고 실제적인 정보를 제공하고자 하였다.

집필진 및 기금에 관한 정보

대한간학회 이사회 발의와 평의원회 승인에 따라 구성된 2018 만성 B형간염 진료 가이드라인 개정위원회는 동 학회 소속의 간장학을 전공하는 소화기내과 전문의 10인으로 구성되었다. 또한 외부 학회에 관련 분야 자문을 요청하여 대한소아과 학회, 대한감염학회, 대한이식학회로부터 각 1인씩을 추천받아 외부 자문위원으로 하였다. 개정 경과는 별첨 1에 정리하였으며 개정위원회의 각 위원은 각자 담당한 분야의 근거 자료 수집, 분석과 원고 작성을 담당하였다. 각 위원들의 이해관계

상충보고는 별첨 2와 같다.

본 가이드라인 개정에 필요한 경비는 대한간학회에서 지원하였다.

근거 수집을 위한 문헌 검색

2018 대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인 개정위원회는 최신 의학자료를 근거로 한 진료 지침을 새로이 제시하기 위하여 2015년 가이드라인 발표 이후 최근 까지 발표된 국내외의 B형간염 관련문헌을 PubMed, MEDLINE, KoreaMed 검색을 통하여 수집하고 분석하였다. 또한 국내외 연관학회 학술대회의 초록집 및 proceeding 등을 검색하여 필요한 자료를 조사하였다. 관련 문헌의 언어는 영어 및 한국어로 출판된 논문에 국한하였고, 검색어는 ‘hepatitis B’, ‘hepatitis B virus (HBV)’, ‘chronic hepatitis’ 및 해당 세부 주제의 특정한 검색어를 포함하였다. 해당 세부 주제는 만성 B형간염의 역학, 자연 경과, 예방, 진단 및 초기평가, 치료 목적 및 목표, 치료 대상 및 전략, 약제, 모니터링, 항바이러스제 내성, 특정 상황에서의 치료 등 임상적으로 중요한 항목을 포함하여 정리하였다.

체계적 문헌 고찰 및 근거 수준, 권고 등급의 분류

근거를 위하여 수집된 문헌은 체계적 고찰을 통해 분석하였고, 근거의 수준(levels of evidence)은 수정된 Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 체계에 의하여 분류하였다. 근거의 수준은 후속 연구를 통하여 해당 근거 연구에 대한 평가가 바뀔 가능성이 가장 낮은, 즉 가장 높은 근거 수준(A), 바뀔 가능성이 있는 중간 수준(B), 바뀔 가능성이 높은, 가장 낮은 근거 수준(C)으로 각각 정의하였다. 권고 등급(grades of recommendation)의 분류 역시 GRADE 체계를 채택하였는데, 각 근거 연구의 근거 수준 자체뿐 아니라 해당 연구의 질적 측면, 연구 결과의 임상적 파급효과 및 사회경제적 측면 등을 종합적으로 고려하여 일반화하여 적용시킬 수 있는 정도에 따라 강한 권고 등급(1)과 약한 권고 등급(2)으로 분류하였다. 따라서, 각

권고사항은 해당 근거 연구의 수준(A-C) 및 그에 따른 권고의 등급(1, 2)을 조합하여 다음과 같이 표기하였다: A1, A2, B1, B2, C1, C2 (Table 1).

세부 주제 목록(list of the clinical questions)

대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인 개정위원회는 만성 B형간염 진료 가이드라인의 개정과 관련하여 중요한 임상적 문제를 선별하여 검토하였고(별첨 3), 본 위원회의 토의와 의견 수렴을 거쳐 각 항목별 근거와 권고안을 제시하고자 하였다.

원고 검토

공표 및 출판에 앞서 각 위원이 작성하여 취합한 원고는 수차례의 만성 B형간염 가이드라인 개정 위원회를 통하여 검토, 합의, 승인되었다. 원고는 내용의 충실성과 함께 Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II (AGREE II)의 기준에 따라 가이드라인의 질을 평가하였다. 이후 자문위원회 및 공청회를 통하여 의견을 얻고 검토한 후 개정위원회에서 재차 수정하였다. 자문위원회는 대한간학회 소속의 간장학 분야전문가 총 8명으로 구성되었다. 공청회에는 대한간학회 회원, 유관기관 관계자 및 환자 단체 회원 등이 참석하였고 이러한 과정을 통하여 만들어진 가이드라인은 대한간학회 이사회 승인절차를 거쳤다. 권고사항은 각 부분에 기술되어 있으며 별첨 4에 모든 권고사항을 통합 기술하였다.

가이드라인 공표

개정된 만성 B형간염 가이드라인은 2018년 11월 24일 공표되었다. 한글판은 대한간학회 웹사이트(<http://www.kasl.org>)에서 확인할 수 있고, 추후 대한간학회 영문학술지(Clinical and Molecular Hepatology)에 게재될 예정이다.

재개정 계획

만성 B형간염 진료가이드라인은 진료 방침에 영향을 줄 수 있는 새로운 연구 결과가 발표되거나 이에 포함되지 않은 새로운 효과적인 항바이러스제가 개발되면 지속적으로 수정 및 보완되어야 할 것이다. 따라서 개정이 필요하다고 판단되면 대한간학회는 본 가이드라인의 일부 혹은 전체 재개정을 검토할 것이다.

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

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

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

II

역학

Korean Association for the Study of the Liver

B형간염은 전 세계적으로 3억 5천만 명의 만성 감염자가 있고 매년 60만 명이상이 관련 질환으로 사망하는 중요한 질환이다.¹ 우리나라에서도 B형간염은 1970년대부터 급성 간염, 만성 간염, 간경변증 및 간세포암종 발병의 주요 원인으로 국민보건의 중요한 질환으로 인식되어 국가 예방접종 사업의 대상이 되는 질환이다. B형간염 백신이 상용화되기 이전인 1980년대 우리나라의 B형간염 바이러스(HBV) 감염률은 8-10%의 높은 수준으로 보고되었다.² 하지만 1983년 국내에서 처음으로 백신이 사용된 이후, 1991년 신생아 예방접종 사업, 1995년 국가 예방접종 사업, 2002년 주산기 감염 예방사업이 시작되면서 HBV 감염률은 점차 감소하여 2016년 국민건강영양조사에서 HBsAg 양성률은 10세 이상의 남자에서 3.2%, 여자에서 2.9%로 2008년 이후 꾸준히 3.0% 수준을 유지하고 있다. 특히 19-39세 여성에서 HBsAg 양성률은 1.9-2.7%로 수직감염의 원인이 되는 가임기 여성의 간염 양성률 또한 현저하게 감소하였다. 그러나 우리나라 만성 간염 및 간경변증 환자의 약 70%,³ 간세포암종 환자의 약 65-75%에서 HBsAg이 검출되는 점을 고려할 때,⁴ 아직도 만성 B형간염은 우리나라 국민 건강에 미치는 영향이 매우 크다.

우리나라 만성 B형간염 환자는 대부분 유전자형이 C2형으로,^{5,6} 다른 유전자형에 비하여 HBeAg 혈청전환이 늦고,⁷ pre-core (PC) 변이가 흔히 발생하여 HBeAg 혈청전환 이후에도 바이러스 증식이 지속되며,⁸ 간경변증 및 간세포암종으로의 진행이 빠르고, 인터페론 알파 치료에 대한 효과가 낮고 항바이러스 치료 후 재발률이 높다.⁹

III

자연 경과

Korean Association for the Study of the Liver

만성 B형간염은 감염 후 6개월 이상 HBsAg이 존재하는 경우로, 만성 B형간염의 자연 경과는 면역관용기, HBeAg 양성 면역활동기, 면역비활동기, HBeAg 음성 면역활동기, HBsAg 소실기로 나뉘어진다(Table 2). 이러한 임상 단계들은 지속 기간이 다양하며, 환자에서 항상 연속적이지 않으며 어느 한 단계에 정확히 부합하지 않는 회색지대가 존재할 수 있다. 따라서 단 1회의 alanine aminotransferase (ALT), HBV DNA 검사를 통하여 해당하는 임상 단계를 단정짓거나 항바이러스 치료 시작을 결정하는 것은 부적절한 경우가 많다(Fig. 1).¹⁰

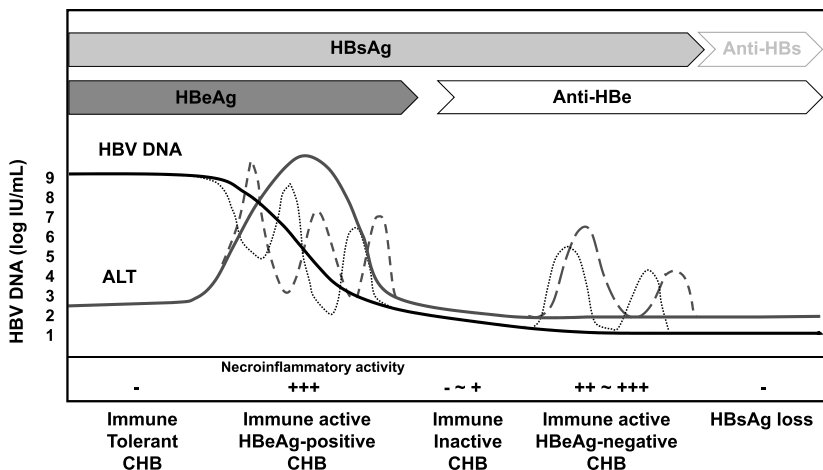


Fig. 1. Natural course of chronic hepatitis B

만성 B형간염의 면역학적 자연 경과

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

대부분의 면역관용기는 수직감염과 관련이 있으며 HBeAg 양성이고, 혈청 HBV DNA가 10^7 IU/mL 이상으로 매우 높은 수치를 보이지만 바이러스에 대한 면역 반응이 거의 없고, 혈청 ALT가 지속적으로 정상이며 간조직에 염증이 없거나 경미한 시기이다.^{11,12} 면역관용기 환자들을 매 6개월마다 5년간 추적 검사한 연구에서 5년 내에 ALT의 상승은 16%에서 있었으며 지속적으로 면역관용기에 머물러 있던 환자들에서는 추적한 간 조직검사에서 기저치에 비해 섬유화가 진행되지 않았다.¹¹ 대만의 연구에서도 면역관용기에 있는 240명의 환자를 10년간 추적하였을 때 5%에서만 간경변증으로 진행하였으며 간세포암종은 발생하지 않았다.¹³

소규모의 실험 연구에서 면역관용기에 있는 환자로부터 얻은 간조직에서 면역활동기 환자의 간조직과 마찬가지로 HBV DNA가 사람의 유전자로 통합되고 (HBV-DNA integration) 간세포의 클론증식(clonal hepatocyte expansion)이 확인되어 간세포암종의 발생과정이 면역관용기부터 시작될 가능성을 제시하였으나,¹⁴ 추가적인 연구가 필요하다.

유전자형 C형의 경우 HBeAg 혈청전환이 늦어 면역관용기의 기간은 30년 이상 지속되기도 하므로,⁷ 가임기 여성의 경우 면역관용기에 해당하는 경우가 많으며 이는 주산기 감염의 중요한 요인이 된다.¹⁵

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

대부분의 면역관용기 HBV 감염자들은 나이가 들면서 바이러스에 대한 면역반응이 시작되어 HBeAg 양성이고, 혈청 HBV DNA의 감소와 상승이 반복되며, 혈청 ALT의 간헐적 혹은 지속적 상승을 나타내는 면역활동기의 임상 단계가 된다.^{16,17} 이 시기 간조직 소견은 중등도 이상의 염증 소견을 보이고 간손상 정도에

따라 다양한 단계의 섬유화가 존재한다.¹⁸ 이러한 변화는 HBcAg 혹은 HBeAg에 대한 세포 독성 T림프구의 활성이 증가하여 감염된 간세포가 파괴되어 나타나는 것으로,¹⁹ 결과적으로 HBV DNA 증식이 억제되면서 일부에서 HBeAg의 혈청 전환이 이루어진다.

일단 HBeAg 혈청전환이 이루어지면 (1) HBeAg 재검출 및 불검출의 반복, (2) 만성 B형간염 면역비활동기 혹은 (3) HBeAg 음성 면역활동기의 3가지 임상상으로 진행하게 된다.^{20,21} 혈청전환된 10-40%의 환자들은 1회 혹은 수차례에 걸쳐서 간염이 악화되면서 HBeAg의 재검출 및 불검출이 반복된다.^{22,23} 특히 재양전은 유전자형 C형에서 빈번하게 발생하며 나이가 들면서 빈도는 감소한다.¹⁵ 간의 비대상성 변화는 급성 악화 환자의 5% 정도에서 발생할 수 있으며 치명적일 수 있다.²⁴

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

면역비활동기 대부분의 환자들은 HBeAg 음성, anti-HBe 양성, 혈청 ALT 정상, 혈청 HBV DNA 불검출 또는 2,000 IU/mL 미만으로 매우 낮은 수준으로 지속되는 양상을 보인다.²⁵⁻²⁷ 이 시기의 병리 조직 소견은 대부분 염증은 경미하지만²⁵ 이전에 발생한 간손상을 반영하는 다양한 섬유화 소견을 보일 수 있다.²⁸

면역비활동기는 대부분 환자에서 장기간 지속되어 양호한 예후를 보이지만 약 20%의 환자에서는 HBeAg 음성 면역활동기 혹은 HBeAg 양성 면역활동기로 다시 재활성화 및 비활성화를 반복하면서 간질환이 진행하게 된다.^{29,30}

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

만성 간염 면역활동기에서 HBeAg 음성/anti-HBe 양성으로 혈청전환된 환자들의 약 20%는 혈청전환 이후에도 2,000 IU/mL 이상의 혈청 HBV DNA, 혈청 ALT의 상승 및 활동성 조직 괴사 소견을 보이는 HBeAg 음성 면역활동기로

이행된다.²⁰ 이 환자들에서 HBeAg 음성의 원인은 HBV의 PC 혹은 basal core promoter (BCP) 유전자 부위의 변이로 HBeAg을 생성하지 못하기 때문이다.³¹⁻³³ HBeAg 음성 면역활동기는 HBeAg 양성 면역활동기에 비하여 연령이 높고 섬유 화율이 높으며 자연 관해율이 낮아 지속적으로 간세포에 염증이 동반되므로 대부분의 환자에서 섬유화 및 간경변증으로 진행하게 되는데,³³⁻³⁵ 혈청 HBV DNA와 혈청 ALT의 기복이 심해 실제 임상에서 예후가 양호한 면역비활동기와 감별하기 어려운 경우가 많다.³⁶ 따라서 면역비활동기로 진단하였다면 적어도 첫 1년 동안은 혈청 HBV DNA와 ALT를 3개월 간격으로 측정해 항바이러스 치료가 필요한 HBeAg 음성 면역활동기의 환자가 아닌지를 감별해야 한다.^{37,38}

(5) HBsAg 소실기(HBsAg loss phase)

면역비활동기의 환자들은 1-2%/년의 빈도에서 HBsAg이 소실되는 HBsAg 소실기로 이행한다.^{36,39,40} Liaw 등의 대단위 전향 연구에서는 HBsAg 소실률을 만성 B형간염 환자에서 연 0.5%, 무증상의 만성 HBV 감염자에서 연 0.8%로 보고하였으며,⁴¹ 우리나라에서도 연 0.4%로 HBsAg 소실률을 보고하였다.⁴² 이 시기는 HBV DNA가 혈청에서 대부분 검출되지 않으나 소수에서 HBV DNA가 낮게 일시적으로 확인되기도 한다.^{43,44} HBsAg의 소실은 기능적인 완치상태(functional cure)이므로 간경변증으로의 진행은 빈도가 매우 낮은 것으로 알려져 있지만 HBsAg이 50세 이후에 소실되거나 HBsAg 소실 시기에 이미 간경변증이 동반된 경우, 그리고 남성인 경우는 간세포암종 발생의 위험도가 지속된다.^{45,46}

Table 2. Natural course of chronic hepatitis B

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

Abbreviation: CHB, chronic hepatitis B.

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

†Fibrosis stages can progress during the natural courses, but may vary according to degree of accumulation of liver injury.

자연경과 및 간질환의 진행에 영향을 미치는 요인

자연 경과 중 만성 B형간염에서 간경변증의 5년 누적 발생률은 8-20%,⁴⁷ 간세포암종 발생은 2-5%/년으로 알려져 있으며,⁴⁸ 우리나라에서 간경변증 발생은 5.1%/년의 빈도로 5년 누적 발생률이 23%, 간세포암종 발생은 0.8%/년의 빈도로 5년 누적 발생률이 3%인 것으로 보고되었다.⁴⁹ 간경변증과 간세포암종의 발생에 숙주 요인, 바이러스 요인, 사회 환경적인 요인이 영향을 미친다. 숙주 요인에는 간경변증, 만성적인 간내 괴사성 염증, 고령, 남성, 간세포암종의 가족력, 다른 간염 또는 HIV의 동시감염이 있고, 바이러스 요인에는 높은 혈청 HBV DNA 그리고/또는 높은 혈청 HBsAg치, HBV 유전자형 C형, 특정 유전자 변이 등이 있으며,⁵⁰⁻⁵⁶ 사회 환경적인 요인에는 만성적인 음주, 대사증후군, 당뇨병, 비만, 흡연 등이 있다.⁵⁷⁻⁵⁹ 커피,⁶⁰⁻⁶² 메트포민,⁶³ 아스피린^{64,65} 그리고 스타틴⁶⁶⁻⁷¹이 간세포암종의 위험도를 줄인다고 알려져 있다. 간경변증 혹은 간세포암종으로의 진행에 영향을 미치는 위험인자들은 Table 3에 요약하였다.

만성 B형간염 환자에서는 간세포암종 발생 위험 예측 모델을 이용하여 간세포암종 발생 위험도를 판단할 수 있으며 다양한 예후 예측 모델이 개발되었다. REACH-B (Risk Estimation for Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B) 모델은 간경변증이 없고 항바이러스 치료를 받지 않은 만성 B형간염 환자에서 성별, 나이, ALT, HBeAg 여부, 혈청 HBV DNA를 이용하여 만들어진 것으로, 홍콩과 한국에서 간경변증을 포함한 만성 B형간염 환자에서 검증되어 3년, 5년, 10년 간세포암종 발생률 예측에 AUROC (area under the receiver operating characteristic) 0.77-0.81을 보였다.⁷² 항바이러스 치료를 받아 완전 바이러스반응(complete virologic response)을 획득한 환자에서는 혈청 HBV DNA가 간세포암종 발생 예측에 유용하지 않으므로 혈청 HBV DNA를 순간탄성도 측정법을 이용한 간섬유화 수치로 대체하여 만든 modified REACH-B 모델이 몇몇 국내 전향 연구에서 3년, 5년 간세포암종 발생 위험도 평가에 우월하였다.^{73,74} 이 외에도 서양에서 개발된 PAGE-B (platelets, age, gender- hepatitis B scores) 점수체계는 나이, 성별, 혈소판치로 이루어지는데 항바이러스 치료를 받는 만성

B형간염 환자에서 간세포암종 발생 위험도 예측에 유용하다고 하였으며,⁷⁵ 국내 후향 연구들에서 연구에서 국내에서의 유용성을 검증한 바 있다.^{75,76} 한편, 치료 시작 시점의 혈청 알부민치를 더하여 만든 modified PAGE-B 점수가 항바이러스 치료를 받고 있는 우리나라 만성 B형간염 환자에서 5년내 간세포암종의 위험도를 구분하는데 있어 기존의 PAGE-B 점수보다 더 우월하였다.⁷⁷

Table 3. Factors associated with development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in persons with chronic hepatitis B

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

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; HBV DNA, hepatitis B virus deoxyribonucleic acid; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; HDV, hepatitis D virus; HIV, human immunodeficiency virus.



IV

예 방

Korean Association for the Study of the Liver

만성 B형간염에 대한 예방에는 비감염자에서 B형간염의 이환을 방지하고, HBV 만성 감염자에서 질병의 진행과 합병증의 발생을 최소화하기 위한 다각도의 노력이 포함된다. 이를 위해 필요한 다양한 예방법들을 간단히 소개하고자 한다.

HBV 비감염자

우리나라는 B형간염 유병률이 비교적 높은 지역이므로 질환 위험이 있거나 의심되는 경우 HBV 표지자 검사를 시행한다.^{78,79} B형 간염 백신 접종력이 없고 HBsAg이 음성이며 anti-HBs가 <10 mIU/mL로 음성인 경우 예방접종을 권고한다. 특히 1) C형간염, 지방간, 알코올성 간질환, 자가면역간염 및 간경변증 등의 만성 간질환이 있는 자 및 원인이 불분명한 혈청 AST 또는 ALT 상승을 보이는 자,⁸⁰ 2) B형간염 바이러스에 노출될 위험이 높은 환경에 있는 사람으로서 의료기관 종사자, 수용시설의 수용자 및 근무자, 단체생활을 하는 지체장애인과 이들을 보호하는 직원, HBV 보유자의 가족 구성원 및 만성 HBV 감염자와 성접촉을 한 경우, 혈액투석 환자, 주사용 약물 중독자, 성매개질환의 노출위험이 큰 집단, HIV 감염인에 대해서는 우선적으로 B형간염에 대한 예방접종이 권고된다.⁷⁹

B형간염 예방접종은 0-1-6개월 방식으로 3회 시행하면 90% 이상에서 항체가 생성된다(anti-HBs >10 mIU/mL). Anti-HBs 무반응자에게는 추가적인 3회의 재접종(revaccination) 시 44-100%에서 항체가 형성된다.^{81,82} B형간염 예방접종 후 면역능이 정상인 경우 anti-HBs에 대한 검사는 필요치 않다. 다만, HBsAg 양성 임신부에서 태어났거나, 가족 중에 만성 HBV 감염자가 있는 신생아의 경우

9-18개월에 anti-HBs 형성 유무를 확인한다. 의료 종사자, 혈액투석 환자, 투석 실과 수술실 근무자, 면역저하자(e.g., HIV 감염자, 조혈모세포 이식자, 항암 치료자) 및 HBV 감염자와 성접촉을 하는 경우는 예방백신 접종완료 1-2개월 후에 anti-HBs 검사를 시행하여 재접종 여부를 결정해야 한다.^{81,82} B형간염 예방접종 후 anti-HBs는 시간이 지나면서 점차 감소하거나 혈청에서 소실되는 경우가 있으나 면역능이 정상인 경우는 추가 접종(booster)이 필요 없다. 그러나 만성 콩팥병 환자에서는 매년 anti-HBs를 측정하여 그 수치가 10 mIU/mL 이하인 경우 HBV 감염의 위험도가 증가하므로 추가접종을 시행해야 한다.⁸² 또한 면역저하자인 경우도 anti-HBs치가 10 mIU/mL 이하인 경우 추가접종을 시행해야 한다.^{81,82} Anti-HBs가 없는 사람이 HBV에 오염된 혈액 혹은 체액에 노출된 경우 B형간염 면역글로불린(0.06 mL/kg)을 최대한 빨리(가급적 24시간 이내) 근육하고 예방접종은 동시에 시작하거나 경피적 노출인 경우 1주일 이내에, 성접촉을 통한 노출인 경우 2주일 이내에 시행한다.⁸³ HBV에 대한 혈청학적 검사를 시행한 적이 없거나, 예방접종을 완료하지 않았거나 항체가 없는 경우에는 만성 HBV 감염자와 성접촉 시 감염의 위험이 있으므로 콘돔을 사용해야 한다.

HBsAg 및 anti-HBs가 음성이고 IgG anti-HBc만 단독으로 양성인 경우 우리나라와 같이 HBsAg 양성 환자의 유병률이 낮지 않은 지역에서 가장 흔한 원인은 과거 HBV 감염이다. 과거 감염자에서는 예방접종이 필요하지 않으나, B형간염 바이러스에 노출될 위험이 높은 환경에 있는 경우 B형간염에 대한 예방접종을 시행할 수 있다.^{84,85} IgG anti-HBc만 단독으로 양성인 자에서 간기능 이상이 있는 경우는 HBV DNA가 검출될 수 있으므로 이에 대한 고려가 필요하다.

만성 HBV 감염자

만성 HBV 감염자는 B형간염 예방접종 효과가 없으므로 접종 대상이 아니다. 만성 HBV 감염자에서 A형간염 중복감염이 일어나면 일반인에 비해 사망률이 5.6-29배 증가하므로,⁸⁶ A형간염에 대한 항체가 없는 경우 예방접종을 시행해야 한다.⁸⁷

만성 HBV 감염자는 타인에게 전파 가능성이 있으므로 이를 예방하는 방법에 대한 자문 및 교육을 받아야 한다. 수직감염은 HBV 전파의 가장 중요한 경로이다. 수직감염을 예방하기 위한 조치로서 임신 중 경구용 항바이러스제 사용에 대한 내용은 특정 상황에서의 치료 중 가임기 여성 환자 부분에 따른다. HBsAg 양성 임신부에서 신생아 출생 직후 B형간염 면역글로불린과 예방접종을 시행하는 경우 90-95%에서 수직감염을 예방할 수 있다.^{88,89} 따라서 HBsAg 양성 임신부에서 출생한 신생아는 출생 직후 B형간염 면역글로불린(0.5 mL 근육주사, anti-HBs의 역가가 100,000 IU 이상 포함)을 주사하고 12시간 이내에 HBV 예방접종을 시행하고 향후 일정대로 순차적인 접종을 한다. HBsAg 양성 임신부에서 모유를 수유한 경우와 분유를 수유한 경우에서 신생아 감염률은 각각 0-8%와 3-9%로 통계적으로 차이가 없었다.^{90,91}

만성적인 음주는 독립적으로 간경변증과 간세포암종의 발생의 위험인자이며 기저에 만성 간질환이 있는 환자들에서 간질환의 진행과 간세포암종 발생 위험을 더욱 증가시킨다.⁹² 적은 양의 음주도 위험도를 증가시킬 수 있으므로 철저한 금주를 권장한다.⁹³

여러 후향 연구에서 흡연과 간세포암종 발생의 연관성을 확인하였으며,^{94,95} 특히 만성 HBV 감염자에서 흡연자의 경우 대사증후군과 동반하여 간세포암종의 발생 위험도가 높았다.⁹⁶

만성 HBV 감염자에서 경과 진행에 영향을 줄 수 있는 특정 식이요법은 확인된 바가 없다. 그러나 만성 B형간염 환자에서 동반된 지방간질환이 바이러스 요인과 독립적으로 간내 섬유화의 진행과 연관성을 확인한 전향 연구 결과가 있으며,⁹⁷ 다수의 후향 연구에서 당뇨, 고지혈증, 비만 등으로 인한 대사증후군과 지방간질환이 동반된 경우 만성 B형간염 환자에서 간세포암종 발생과 연관성이 높았으므로,⁹⁸⁻¹⁰⁰ 이를 예방할 수 있는 식습관과 생활 습관의 관리가 필요하다.

권 고 사 항

1. HBsAg 및 anti-HBs가 음성인 경우 B형간염 예방접종을 시행한다. (A1) 단, anti-HBc 양성인 경우와 과거 접종 후 anti-HBs가 소실된 경우 예방접종이 반드시 필요치는 않으나 B형간염 감염 위험군에 해당한다면 접종 또는 추가 접종을 시행할 수 있다. (B1)
2. 만성 HBV 감염자인 임신부에서 출생한 신생아는 출생 즉시 B형간염 면역글로불린과 예방접종을 시행한다. (A1)
3. 만성 HBV 감염자에서 A형간염 항체가 없는 경우 A형간염 예방접종을 시행한다. (A1)
4. 만성 HBV 감염자는 금주해야 한다. (A1)
5. 만성 HBV 감염자에게 금연을 권고한다. (B1)
6. 만성 HBV 감염자에서는 대사증후군 또는 지방간질환의 동시 발생 예방을 위하여 적절한 체중을 유지하고, 당뇨와 고지혈증을 포함한 대사성 합병증에 대해 치료한다. (B1)



진단 및 초기 평가

Korean Association for the Study of the Liver

만성 B형간염은 HBV의 감염으로 인하여 혈청 HBsAg이 6개월 이상 양성인 경우로 정의한다. 대상 환자에서는 면밀한 병력 청취와 신체검사가 필요하며, 음주력, 약물 복용력, HBV 감염과 간세포암종의 가족력을 확인하고 hepatitis A virus (HAV), HCV 등과 같은 다른 바이러스의 동반감염을 배제해야 한다. 고위험군에 해당하는 경우 HDV와 HIV 동반 감염의 가능성도 고려해야 한다. 또한 비만, 당뇨, 대사증후군 등의 동반질환이 있는지 평가하여 HBV 감염과 간질환 사이의 인과관계를 확실하게 판단해야 하며 정기적인 장기 추적 관찰이 필요하다. 만성 B형간염 환자에게서 HBV의 증식 정도 및 지속적인 간손상 여부를 평가하기 위해 혈청, 바이러스 및 생화학 검사 그리고 간생검과 비침습적인 간섬유화 검사 등을 이용한다.

항원/항체검사

Immunoassay를 이용한 HBsAg의 측정은 민감도와 특이도가 98% 이상으로 B형 간염의 진단에 필수적이며 정확한 혈청 검사이다. HBsAg의 존재는 HBV 감염의 절대적인 표지자로 혈청에서 HBsAg이 6개월 이상 검출되면 만성 B형간염을 진단하는데 충분하다.

Anti-HBs 그리고 anti-HBc를 포함한 HBV 감염의 바이러스 표지자에 대한 혈청 검사를 동시에 시행하면 급성, 만성, 또는 과거 감염의 구별이 가능할 뿐만 아니라 예방접종을 받은 사람을 구분할 수 있다.

급성 HBV 감염의 경우 HBsAg은 노출 후 1-10주 후에 나타나서 간염 회복 후

4-6개월 후에 없어지는데,¹⁰¹ 과거 B형간염에 대한 노출이 없었을 때 급성 HBV 감염은 HBsAg이 양성, IgM anti-HBc 양성으로 진단할 수 있으나, 간혹 IgM anti-HBc만 단독으로 양성인 경우가 있는데 이는 HBsAg가 사라지고 anti-HBs가 검출되는 사이 시기인 항체 미형성 기간(window period)에 해당될 수 있다. Anti-HBc는 통상적으로 평생 유지될 수 있는데, IgM anti-HBc는 급성기에서 회복된 후 통상 6개월 정도 지속이 가능하며 그 이후로 검출되는 anti-HBc는 주로 IgG anti-HBc로 구성된다. 간혹 만성적인 HBV 감염에서도 IgM anti-HBc가 매우 낮은 수준에서 검출될 수 있다.⁸¹

지속적으로 IgG anti-HBc만 양성인 경우는 과거의 감염에서 획득한 anti-HBs의 역가가 감소하여 음성으로 나타나는 경우나 잠복 B형간염 바이러스 감염(occult hepatitis B)일 수 있다.¹⁰²⁻¹⁰⁵ 이 경우에는 혈청 HBV DNA를 측정하면 도움이 될 수 있다. 이러한 혈청검사 유형을 보이는 환자들은 3-6개월 내에 HBsAg, anti-HBc 그리고 anti-HBs를 반복 검사하여 이러한 가능성을 감별해야 한다.

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

만성 B형간염 환자는 HBeAg 양성인지 또는 음성인지 여부를 확인할 필요가 있는데, 시간의 경과에 따라서 HBeAg의 상태는 바뀔 수 있다. 일반적으로 HBeAg 양성 소견은 활발한 바이러스의 증식과 높은 감염력을 의미한다. 한편, 만성 B형간염의 자연경과에서 자연적으로 anti-HBe로의 혈청전환이 이루어지면서 바이러스의 증식이 감소하며 정상 ALT를 보이는 단계로 변할 수 있다. 이 경우 간조직 소견은 염증과 섬유화가 경미한 것이 보통이지만 면역활동기에 간손상이 심하였던 경우에는 비활동성 간경변증을 보이기도 한다. HBeAg이 음성이지만 HBV DNA가 2,000 IU/mL 이상이고 ALT가 상승해 있는 경우는 HBeAg 음성 면역활동기인 상태로 PC 또는 BCP 변이로 인하여 혈중으로 HBeAg을 생성하지 못하는 경우이다.³⁶ BCP 변이의 경우 간세포 염증과 괴사가 심하고 관해율이 낮으며 간

세포암종 발생을 더욱 더 증가시킨다.¹⁰⁶

만성 B형간염 환자에서 급성 A형간염이 감염되는 경우 무증상 감염보다는 황달을 동반한 증상이 있는 감염이 대부분이고, 보다 긴 회복 기간이 필요하며, 전격성 간부전 발생률도 높다. 특히 여러 연구들에서 기저 만성 간질환은 급성 A형간염으로 인한 전격성 간부전과 사망의 중요한 위험인자로 확인되었다.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ 최근 30년간 우리나라에서 anti-HAV 항체 양성률 곡선은 20세 정도 우측으로 수평이동을 보이고 있어 전 연령대에 걸쳐 A형간염이 발병할 가능성이 있다.¹⁰⁹ 따라서 만성 B형간염 환자는 A형간염 항체검사(IgG anti-HAV)를 실시하고 항체가 없는 경우 예방접종을 하는 것을 추천한다. 또한 HCV와의 중복 감염 유무를 확인하기 위하여 anti-HCV 검사를 실시한다. HDV 동시감염의 가능성이 높은 경우 anti-HDV 검사를 실시할 수 있으며 HIV 감염의 고위험군에 해당되는 경우 anti-HIV에 관한 검사를 실시하여야 한다.

생화학검사

간질환의 원인을 감별하고 중증도를 평가하기 위해서는 위해서 혈청 aspartate aminotransferase (AST), ALT, gamma glutamyltranspeptidase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), bilirubin, albumin, creatinine을 포함한 생화학검사와 전혈구검사(complete blood count, CBC), 프로트롬빈 시간(prothrombin time, PT) 검사가 필요하다. 혈소판의 감소와 함께 점진적인 혈청 albumin치의 감소와 PT의 연장은 간경변증으로 진행한 후에 특징적으로 관찰되는 소견이다. 혈청 ALT는 보통 간질환을 평가하고 치료에 대한 대상자를 선정하는데 있어 중요한 기준으로 이용되어 왔는데,¹¹⁰ 보통 ALT가 AST보다 더 상승하지만 간경변증으로 병이 진행되면 그 비는 역전될 수 있다. 만성 B형간염 환자에서 정상 또는 경도의 ALT 증가는 보통 간조직에서 염증 괴사가 없거나 경한 상태와 일치하고 ALT가 증가되면 간의 염증 괴사 작용이 증가되었다고 생각할 수 있지만 ALT의 증가 정도와 조직학적인 간의 손상 정도는 항상 일치하는 것은 아니므로 해석에 주의를 요한다.¹¹¹

여러 임상 연구에서 실질적인 정상 ALT는 이전에 설정된 한계치(남자 40 IU/L, 여자 30 IU/L)보다 의미 있게 더 낮다고 보고되었고, 한 코호트 연구에서는 AST와 ALT의 정상 상한치를 남성은 30 IU/L, 여성은 19 IU/L로 낮추어야 한다고 제시하였다.¹¹¹ 국내에서도 의료보험공단 자료를 이용한 대규모 전향 코호트 연구에서 남성에서 간질환을 예측할 수 있는 ALT의 한계치로 30 IU/L을 제시하였고 ALT가 20-29 IU/L, 30-39 IU/L인 경우 ALT가 20 IU/L 미만인 경우에 비하여 간질환 관련 사망률이 유의하게 점차 증가함을 보고하였다.¹¹² 또 다른 대규모 젊은 간이식 공여자를 대상으로 한 전향 연구에서도 남성에서의 33 IU/L, 여성에서 25 IU/L를 건강인에서의 ALT 상한선으로 제시하였다.¹¹³ 한편, 국내 한 후향 연구에서 만성 B형간염 바이러스 보유자 1만 2천여 명 환자의 자료를 분석한 결과 간질환 관련 사망률을 예측할 수 있는 한계치로 남성은 34 IU/L, 여성은 30 IU/L을 제시하였다.¹¹⁴ 이 연구 결과는 후향 연구라는 단점을 내포하고 있지만 다양한 연령군을 포함하고 있고 경한 지방간 질환을 가진 자들이 배제되지 않은, 국내 만성 B형간염 바이러스 보유자의 현실적인 수치를 반영하였고 간질환 관련 예후 예측이라는 실질적인 요구를 반영한 자료이므로 향후 전향적인 검토가 이루어질 때까지 만성 B형간염 환자에서는 정상 상한치로서 남성 34 IU/L, 여성 30 IU/L를 수용하는 것이 타당하겠다.

그러나 혈청 ALT는 나이, 체질량지수, 성별, 지질 및 탄수화물 대사 장애, 요독증 등에 영향을 받는 것으로 알려져 있으므로,^{111,115} 치료 시작을 위한 필수 조건으로서 오로지 ALT 증가에만 의존하는 것은 문제가 있으며 해석에 유의하여야 한다.

혈청 HBV DNA 검사

혈청 HBV DNA 검사는 바이러스의 증식 정도를 직접 측정하는 것이다. HBV를 정량화 하는 것은 감염의 현 상태를 파악하여 만성 B형간염 환자를 진단하고 치료 여부를 결정하며 연속적으로 모니터링하는데 있어서 필수적이다. 또한 간경변 증증로의 진행과 간세포암종 발생 위험을 예측하는데 있어서도 중요하다. 따라서 혈청 HBV DNA 검사는 만성 B형간염으로 진단받은 환자 모두에서 측정해야 한

다. 혈청 HBV DNA의 단위는 IU/mL로 표준화하는 것이 세계적인 추세이고,¹¹⁶ 1 IU/mL는 약 5 copies/mL로 환산하나 검사 장비에 따라 차이가 있다(Roch Diagnostics: 5.8 copies/mL, Abbott Diagnostics: 3.4 copies/mL). 바이러스 정량화 기법은 빠르게 발전하여 최근에는 real-time polymerase chain reaction (PCR)법을 이용하여 검사한다. 이는 HBV DNA 검출폭이 10^{-10} IU/mL로 넓으며 높은 민감도를 보인다.¹¹⁷ 임상에서 만성 B형간염 환자에게 HBV DNA를 추적할 때는 가급적 동일한 HBV DNA 측정법을 사용해야 한다.

HBV 유전자형 검사

HBV의 유전자형은 질병의 진행, 간세포암종의 발생 위험도 그리고 항바이러스제(인터페론 포함) 치료에 대한 반응에 영향을 주는 것으로 알려져 있다.¹¹⁸⁻¹²⁰ 아시아에서 이루어진 여러 연구들에서는 유전자형 C형은 유전자형 B형에 비하여 HBeAg 혈청전환이 늦고 혈청전환 이후에도 재양전이나 바이러스 재활성화가 더 빈번히 발생하고 심한 간질환을 발생시키며 간세포암종이 잘 발생하였다.¹²¹ 또한 유전자형 C형과 D형은 A형과 B형에 비하여 페그인터페론 알파에 대한 치료 반응이 더 좋지 않다.¹²²

B형간염 환자에서 유전자형의 검사는 질환의 악화를 예측할 수 있고 페그인터페론 알파 치료 고려 시 가장 적절한 대상자를 선정하기 위한 하나의 방법으로 도움이 되어 HBV의 유전자형을 검사할 것을 권유하고 있으나,¹²³ 우리나라는 거의 대부분이 유전자형 C형으로 알려져 있어 HBV의 유전자형 검사는 추천되지 않는다.

혈청 HBsAg 정량검사

HBsAg의 정량검사는 B형간염 바이러스 전사의 형판(template) 역할을 하는 간세포의 핵 내의 covalently closed circular (ccc) DNA의 양과 역할을 반영하는 간접적인 지표로 사용되고 있다. 그러나 HBsAg 정량검사는 사람의 유전자(host genome)에 통합된 episomal integrated HBV DNA로부터 만들어진 HBsAg

도 같이 측정하므로 바이러스 증식에 대한 표지자로서의 역할은 혈청 HBV DNA 보다는 제한적이다.¹²⁴ 그러나 HBsAg 정량검사는 HBV DNA와 연계해서 만성 B형간염의 자연경과를 감별하는데 도움이 되는데, 일반적으로 혈청 HBsAg치는 HBeAg 양성 환자에서 HBeAg 음성 환자보다 높게 측정되며, 또한 HBeAg 양성 환자에서 혈청 HBsAg치는 면역활동기보다 면역관용기에서 높게 측정된다.^{125,126} HBeAg 음성 환자에서 1회 측정한 혈청 HBV DNA가 2,000 IU/mL 미만이면서 혈청 HBsAg치가 1,000 IU/mL 미만일 경우 만성 B형간염의 자연경과 중 향후 면역비활동기에 머무를 가능성이 높다.^{127,128} 특히 HBeAg 음성이며, 혈청 HBV DNA가 2,000 IU/mL 미만으로 낮은 경우에 있어서 혈청 HBsAg치가 1,000 IU/mL 이상으로 높은 경우, 낮은 경우에 비하여 간세포암종의 위험도가 높다.¹²⁹

또한 혈청 HBsAg치는 항바이러스 치료 중 또는 치료 종료 후 반응 예측과 관련하여 많이 연구되었다. HBeAg 양성 환자에서 혈청 HBsAg치는 페그인터페론 치료 반응을 예측하거나 조기 치료 중단을 결정하는데에 유용하였으며,¹³⁰ 경구용 항바이러스제로 치료를 하는 경우에도 치료 중단 후 치료 반응 지속 여부를 예측하는데에 유용하였다.¹³¹⁻¹³³

간생검

혈청 HBV DNA가 검출되면서 ALT가 상승된 만성 B형간염 환자는 선택적으로 간생검을 통하여 염증 괴사 정도 및 섬유화 정도를 관찰하여 치료 시작을 결정하는데 도움을 받을 수 있다. 간생검은 침습적인 검사방법이긴 하지만, 심각한 합병증을 유발하는 경우는 매우 낮으며(1/4,000-10,000), 간손상의 정도를 평가하기에 충분한 크기의 조직을 채취하는 것이 중요하다.¹³⁴

최근 몇몇 임상 연구에서는 혈청 ALT가 지속적으로 정상치를 보이는 만성 B형간염 환자에서 간생검을 시행하였을 때 12-43%의 환자에서 2단계 이상의 간섬유화를 관찰할 수 있었고 이러한 현상은 특히 35-40세 이상인 환자에서 두드러졌다.^{110-112,115,122,123,135} 다른 연구에서도, 정상 ALT를 보이는 59명의 활동성 만성 B형간염 환자를 대상으로 간생검을 시행한 결과, 37% 환자에서 의미 있는 섬유

유화 또는 염증 소견을 나타내었으며, 조직 검사에서 의미 있는 섬유화 또는 염증 소견을 보인 대부분의 환자들의 ALT는 26-40 IU/L로 정상치 내에서도 높은 ALT를 보인 환자들이었다.¹³⁶ 따라서, 만성 B형간염 환자의 치료를 시작할 때 혈청 ALT뿐만 아니라 환자의 나이와 혈청 HBV DNA를 함께 고려해야 하며 ALT가 정상일 때는 간생검을 시행해 볼 수 있다.

간생검은 간의 작은 일부분만을 채취하여 관찰한다는 단점과 함께 관찰자 내 또는 관찰자 간(intra-/inter- observer) 일치도에서 제한이 있어서 적극적으로 이용하기에는 한계가 있다. 또한 임상적으로 출혈성 경향 등으로 간생검이 금기인 경우가 있으며 간경변증이 비교적 명확하거나 섬유화나 염증의 정도와 무관하게 치료를 고려하는 경우에는 간생검이 필요하지 않을 수 있다. 따라서 최근 혈청 표지자나 탄성도 검사와 같은 섬유화 정도를 진단하기 위한 비침습적인 방법에 대한 관심이 고조되고 있다.

비침습적 간섬유화검사

간섬유화의 중증도는 혈청 ALT, HBV DNA 측정과 함께 만성 B형간염의 치료 결정에 있어서 중요한 역할을 한다. 간의 섬유화를 비침습적으로 검사하는 방법은 크게 혈청 표지자를 이용하는 것과 순간탄성을 측정하는 것으로 나눌 수 있다. 임상에서 간기능 평가에 흔히 사용되는 AST, ALT, 혈소판 수 등으로 구성된 Aspartate aminotransferase-platelet ratio index (APRI)와 Fibrosis-4 (FIB4) index (platelets, ALT, AST, Age) 등이 흔히 사용되며 α -2 macroglobulin, hyaluronic acid, TIMP-1, PIIINP, apolipoprotein A1, haptoglobin, L-glutamyl transpeptidase 등의 직접 표지자를 이용한 FibroTest, Hepascore, FibroMeter, Enhanced Liver Fibrosis test 등과 같은 다양한 혈액검사가 개발되었다.^{137,138}

APRI는 $(AST/\text{upper limit of normal for AST}) \times 100/\text{platelet count} (\times 10^9/L)$ 라는 공식을 이용하여 계산하며,¹³⁹ 몇몇 메타 연구에서 만성 B형간염 환자에서 낮은 한계치에서 의미 있는 섬유화를 배제하고 높은 한계치에서 간경변증

여부를 평가함에 있어 우수함을 보고하였다.^{140,141}

FIB-4는 $\text{age (yr)} \times \text{AST (IU/L)} / \text{platelet count} (\times 10^9/\text{L}) \times \sqrt{\text{ALT (IU/L)}}$ 라는 공식을 이용해서 계산하며,¹⁴² 여러 연구에서 의미 있는 섬유화를 배제하거나 간경변증 여부를 평가하는데 좋은 결과를 보여주었다.^{143,144}

간섬유화스캔(Fibroscan[®])을 이용한 순간탄성 측정법(transient elastography)은 진행된 간섬유화 평가에 있어서 정확하고 재현성이 높은 비침습적인 검사로 개발되어 만성 간질환에서 가장 널리 사용되는 유용한 검사법이다.¹⁴⁵ 간섬유화스캔은 검사시간이 5분 이내로 짧고 외래에서 시행 가능하며 즉시 결과를 얻을 수 있다는 장점이 있지만^{146,147} 신뢰할 수 있는 결과를 얻기 위해서는 최소 10회 이상 성공적으로 측정해야 하고 전체 측정 횟수 중 성공적인 측정 횟수가 60%를 넘어야 하며 사분위수(interquartile range)를 중앙값으로 나눈 값이 30% 미만이어야 한다(IQR/M, $\leq 30\%$).¹⁴⁸ 또한 간섬유화스캔은 복수가 있거나, 비만하거나, 늑간 간격이 좁은 경우 측정이 어렵거나 불가능하며 급성 간염, 간외 담도 폐쇄의 경우 위양성의 결과가 나올 수 있다.¹⁴⁹⁻¹⁵¹ 국내 메타분석 연구에서 F2 이상의 의미 있는 섬유화와 간경변증 진단에 있어서 AUROC 0.859, 0.929로 우수하였으며 F2, F3, F4 진단의 기준치는 각각 7.8, 8.8, 11.7 kPa이었다.¹⁵² 만성 B형간염 환자들을 대상으로 간생검, AAR, APRI, 간섬유화스캔, FIB-4를 비교한 연구에서 간섬유화스캔은 간경변증을 평가하는데 APRI나 FIB-4보다 정확한 예측도를 나타내었다.¹⁵³ 567명의 만성 B형간염 환자를 대상으로 간섬유화스캔과 APRI를 비교한 최근의 연구에서도 간섬유화스캔이 간섬유화와 간경변증을 평가하는데 더 정확한 결과를 나타내었다(AUROC: F3 0.85 vs. 0.81, F4 0.90 vs. 0.71).¹⁵⁴

이외 새로 개발된 비침습 섬유화 검사로는 acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging, shear wave elastography, real-time elastography, magnetic resonance elastography (MRE)가 있으나 만성 B형간염 환자에서 대규모 연구를 통한 섬유화 평가에 대한 유효성 검증이 필요하다. 그러나 MRE의 경우 몇몇 후향 연구에서 간생검을 통하여 확인된 섬유화 진단에 있어 정확도가 매우 높고,^{155,156} 간섬유화 정도 평가에 간섬유화스캔에 비하여 적어도 동등하거나 우월한 결과를 보여주었으며,¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ 환자가 비만한 경우 간섬유화스캔에 비하여 검사

의 신뢰도가 우수하였으므로,¹⁶⁰ 향후 추가적인 연구 결과가 기대된다

간세포암종 감시검사

만성 B형간염은 간세포암종 발생의 주요 위험인자이므로 초기 평가에 간세포암종 동반 여부에 대한 검사가 필요하고, 이미 진단된 만성 B형간염 환자는 간세포암종의 조기 발견을 위하여 간염 치료 여부와 관계 없이 간세포암종에 대한 정기적인 감시검사가 필요하다. 표준적인 간세포암종 감시검사 방법은 정기적으로 6개월마다 혈청 알파태아단백과 초음파검사를 시행하는 것이며,¹⁶¹ 주된 감시검사의 대상은 만성 B형간염 환자 중 40세 이상이거나, 40세 이하이더라도 간경변증을 동반하는 등 간세포암종 발생의 고위험군에 해당하는 경우이다. 정기적인 감시검사는 환자의 생존율을 향상시키며 완치 목적의 치료를 받을 가능성을 높게 한다.^{162,163} 간경변증이 심한 경우나 비만이 심한 경우와 같이 초음파로 병변을 관찰하기 어려운 환자는 초음파 대신 전산화단층촬영이나 자기공명영상을 시행할 수 있다.

현재의 항바이러스 치료는 질병의 발생 위험을 낮추거나 질병의 진행을 늦출 수는 있지만 모든 발생 가능한 합병증을 예방할 수는 없으므로 항바이러스 치료 중에도 조기 진단과 완치의 기회를 높이기 위해서 정기적으로 간세포암종에 대한 감시검사를 적극적으로 시행해야 한다.

권 고 사 항

1. 만성 B형간염 환자에서는 다른 바이러스에 의한 중독감염, 음주력, 약물 복용력 및 HBV 감염과 간세포암종의 가족력 등에 중점을 둔 병력 청취와 신체검사가 필요하다. (A1)
2. 만성 B형간염 환자의 평가로 complete blood count (CBC), aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase (AST/ALT), alkaline phosphatase (ALP), gamma glutamyltranspeptidase (GGT), bilirubin, albumin, creatinine, prothrombin time (PT)을 포함한 혈액검사가 필요하다. (A1)
3. 만성 B형간염 환자에서 HBV 증식 표지자로 HBeAg/anti-HBe, 혈청 HBV DNA 정량검사가 필요하다. 혈청 HBV DNA 정량검사로 가장 추천되는 방법은 real-time PCR법이다. (A1)
4. 만성 B형간염 환자에서 A형간염 항체검사(IgG anti-HAV)를 한다. (B1)
5. 만성 B형간염 환자에서 HCV와의 중독감염 유무를 확인하기 위하여 anti-HCV 검사를 한다. (B1)
6. 만성 B형간염 환자에서 HDV, HIV와의 중독감염 유무를 확인하기 위하여 anti-HDV, anti-HIV 검사를 시행할 수 있다. (B2)
7. 만성 B형간염 환자에서 간의 염증 과사 정도 및 섬유화 정도를 알기 위하여 간생검을 시행할 수 있다. (A2)
8. 만성 B형간염 환자에서 간생검이 곤란한 경우 혈청표지자나 탄성도검사와 같은 비침습적인 검사를 통해 섬유화 정도를 평가한다. (B1)
9. 만성 B형간염 환자에서는 간염 치료 여부와 관계없이 간세포암종 동반 여부에 대한 검사를 시행하여야 하며, 감시검사로 6개월마다 정기적으로 복부 초음파검사, 혈청 알파태아단백검사를 시행한다. (A1)

VI

치료 목적 및 목표

Korean Association for the Study of the Liver

만성 B형간염 환자에서 항바이러스 치료의 궁극적인 목적(goal)은 지속적으로 HBV 증식을 억제하고 염증을 완화시키며 섬유화를 방지하여, 간기능 손상, 간경변증, 혹은 간세포암종의 발생 등을 예방함으로써 간질환에 의한 사망률을 낮추고 생존율을 향상시키는 것이다.¹⁶⁴⁻¹⁷⁰ 이러한 궁극적인 목적은 HBV를 체내에서 조기에 완전히 퇴치함으로써 얻을 수 있지만 현재까지는 항바이러스 치료에도 불구하고 핵 내의 cccDNA는 지속되기 때문에 HBV의 완전 퇴치를 기대하기 어려우므로 바이러스반응을 지속적으로 유지하는 것이 중요하다.¹⁷¹ 또한, 환자의 생존율을 높이는 것은 장기간의 경과를 통해서만 확인될 수 있으므로 치료 중에는 이러한 치료 목적을 반영할 수 있는 임상적인 대체지표를 통하여 치료 중단 여부를 고려할 수 있다. 임상에서 치료 목적의 성취 가능성을 반영하는 대체지표로 ALT, HBV DNA, HBeAg, HBsAg 등이 있으며 ALT 정상화, 혈청 HBV DNA의 불검출, HBeAg의 혈청소실 및 전환, HBsAg 혈청소실 및 전환 등을 임상적인 치료 목표(aim, end point)로 이용할 수 있다.

권고사항

1. 만성 B형간염의 궁극적인 치료의 목적은 HBV 증식을 억제하여 염증을 완화시키고 섬유화를 방지하여, 간경변증과 간세포암종 발생을 예방함으로써 간질환에 의한 사망률을 낮추고 생존율을 향상시키는 것이다. (A1)
2. 치료 목적 달성을 위한 임상적인 치료 목표는 ALT 정상화(남성 34 IU/L, 여성 30 IU/L 이하), 혈청 HBV DNA 불검출, HBeAg 혈청소실 및 전환, HBsAg 혈청소실 및 전환이다. 특히 HBsAg 혈청소실 및 전환이 B형간염 치료의 이상적인 목표이다. (A1)

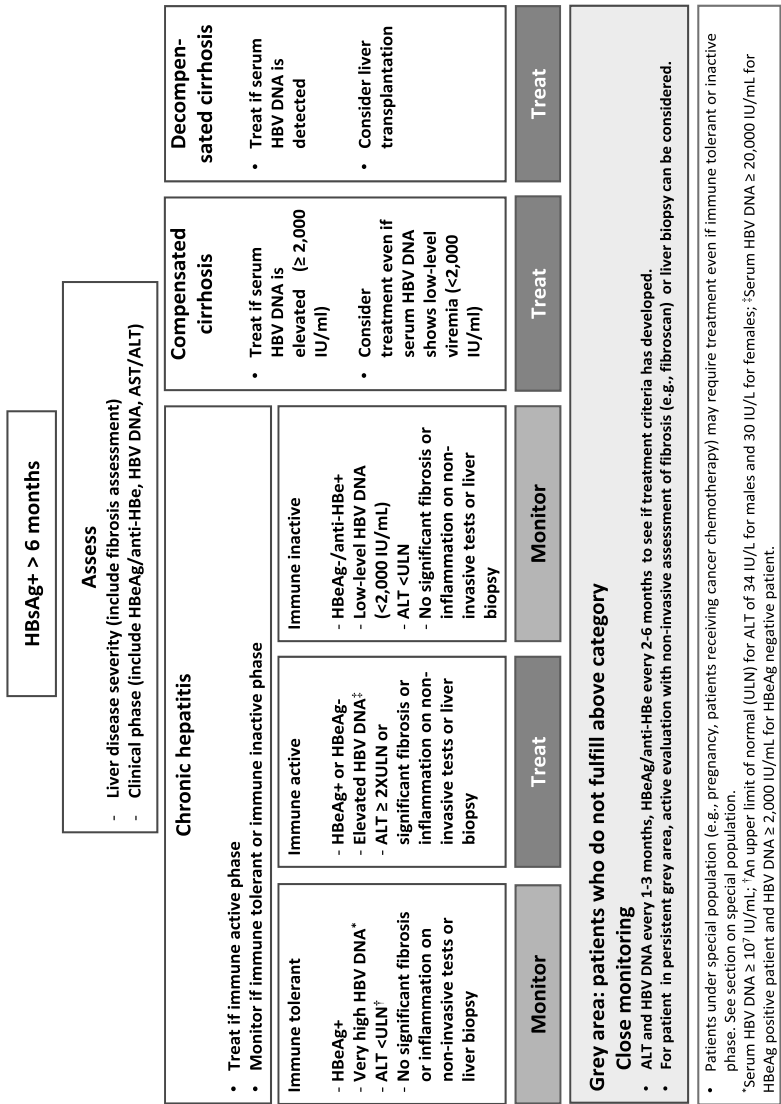
VII

치료 대상

Korean Association for the Study of the Liver

B형간염 바이러스가 활발히 증식하는 경우 간손상이 발생할 수 있으며, 간질환이 진행되고 합병증이 발생할 위험이 증가한다.²⁸ 현재 B형간염 바이러스의 증식을 효과적으로 억제할 수 있는 약제들이 개발되어 있으며,¹⁷² 항바이러스 치료로 바이러스 증식을 억제하면, 염증이 호전되며, ALT가 정상화되고, 섬유화가 개선되며, 간세포암종의 발생을 줄여주고, 간질환 사망률이 낮아진다.¹⁷³ 그러나 현재 사용 가능한 항바이러스 치료제들은 B형간염 바이러스의 증식을 효과적으로 억제할 수 있으나, 근본적으로 제거하는 약제가 아니고, 약제별로 효과, 부작용 등의 차이가 있고, 동일한 약제라도 어떤 임상 상황에서 사용하였느냐에 따라 치료 효과가 달라질 수 있다.¹⁷² 따라서 현재 사용 가능한 항바이러스 치료제들로 항바이러스 치료를 고려할 때에는 개인별로 항바이러스 치료에 따른 이득과 위험을 면밀하게 평가하여 치료 시작 여부를 결정해야 한다.

항바이러스 치료 시작을 결정하는데에는 다양한 요소들이 고려되어야 하는데 크게 1) 간질환의 진행 정도, 2) B형간염 바이러스의 증식 정도, 그리고 3) 간손상의 동반 여부에 따라 치료 시작 여부가 결정된다(Fig. 2). 간질환의 진행 정도는 만성간염, 대상성 간경변증, 비대상성 간경변증 상태로 크게 분류할 수 있다. B형간염 바이러스의 증식 정도는 혈청 HBV DNA PCR검사를 통하여 확인할 수 있다. 간손상의 동반 여부 확인에는 혈청 ALT가 주로 활용되며, 간생검을 통해서 염증괴사 동반 여부를 확인할 수 있다.



만성 B형간염, 면역관용기

면역관용기는 HBeAg 양성이고, 혈청 HBV DNA값이 대개 10^7 IU/mL 이상으로 매우 높지만, ALT가 지속적으로 정상 범위 이내를 보이는 특징을 보이며, 간조직 검사에서는 염증이 없거나 매우 경미하고 섬유화도 없는 상태로, 이 시기에는 치료 없이 경과 관찰하여도 양호한 예후를 보인다.^{79,174,175} 면역관용기인지 확인하기 위해서는 임상 소견뿐 아니라 간생검 결과가 필요하나, 간생검은 침습적 검사로 임상에서 널리 그리고 반복적으로 사용되기 어렵다. 따라서 진료 현장에서는 간생검 결과 없이 임상적 소견들의 조합들, 즉 임상적으로 간경변증이 배제되고, HBeAg 양성, 높은 HBV DNA 농도를 보이거나 ALT가 지속적으로 정상인 경우, 면역관용기로 추정하고 항바이러스 치료 없이 경과 관찰하는 경우가 많다. 최근 간생검 결과 없이 임상 소견들의 조합만으로 면역관용기로 추정하고 경과 관찰하는 경우, 합병증 발생 위험이 높은 사람들이 포함되어, 장기 추적 관찰 시 상당수의 환자들에서 간암 및 간경변증 합병증이 발생한다는 보고들이 있어 주의를 요한다.¹⁷⁶ 임상적 소견의 조합으로 면역관용기로 추정한 환자들, 즉 임상적으로 간경변증 소견이 없으며 HBeAg 양성이고, 혈청 HBV DNA가 상승되었으나 ALT가 정상 범위 이내로 유지되는 환자들 중 상대적으로 나이가 많은 경우, 남성인 경우, 상대적으로 낮은 혈청 HBV DNA 농도를 보이는 경우,^{176,177} 간섬유화 점수가 높은 경우¹⁷⁸ 및 ALT가 정상 상한치보다 약간 높은 경우 등이 간암 및 간 관련 합병증 발생 위험을 예측하는 인자들로 보고되고 있다.¹⁷⁶

면역관용기의 경우 나이가 젊은 특징이 있다. 바이러스에 대한 면역반응은 나이가 들면서 시작되어, 고령의 환자에서 면역관용기가 관찰되는 경우는 상대적으로 드물다. 또한 면역관용기 추정되는 환자들 중에서도 상대적으로 나이가 많은 경우에는 간생검 시 진행성 섬유화 또는 염증 괴사가 있을 가능성이 높고,¹⁷⁹ 간암 등 관련 합병증 위험이 증가한다.^{176,177} 따라서 다른 임상 소견들은 모두 면역관용기를 시사한다고 하더라도 나이가 많다면 진정한 면역관용기인지 간생검 등을 통하여 확인해 보는 것을 고려해 볼 수 있겠다. 간생검을 고려해 볼 수 있는 나이의 절대값으로는 30-40세 이상이 권고되나,^{79,180} 이를 뒷받침할 수 있는 좋은 수준의 근거는 제

한적이다. 면역관용기는 바이러스에 대한 면역반응이 거의 없어 매우 활발한 바이러스 증식을 보이는 시기로, 혈청 HBV DNA값이 매우 높은 수치를 보인다.^{79,180} 그러나 HBeAg이 양성이고 ALT가 정상인 경우더라도, 혈청 HBV DNA가 10^7 IU/mL 이상으로 매우 높은 경우에 비하여 그 미만으로 상대적으로 낮은 혈청 HBV DNA 농도를 보이는 경우 간암 등 관련 합병증 위험이 높다고 보고되고 있다.^{176,177} 혈청 HBV DNA의 상승 정도가 상대적으로 낮은 것은 이미 면역반응이 시작되어 바이러스 증식이 억제되기 시작하는, 즉 진정한 면역관용기가 아닐 가능성을 시사하는 소견이기 때문이다. 통상 면역관용기는 간세포의 염증 과사가 거의 없거나 경미한 시기로, 반복된 염증으로 인한 간섬유화 소견이 없는 시기이다. 따라서 혈청 표지자 등을 이용한 비침습 간섬유화 검사들(예: APRI, FIB-4 등) 또는 간섬유화스캔 검사 등에서 나타나는 간섬유화 소견들은, 면역관용기가 아닐 가능성을 시사하는 소견이다. ALT는 간의 염증 과사를 반영하는 좋은 지표로, 면역관용기에는 염증 과사가 거의 없는 시기여서 ALT가 지속적으로 정상 상한치 이내로 유지되는 특징이 있다. 면역관용기 추정 환자 중 ALT 수치가 경미하지만 정상 상한치보다 상승된 경우에는 매우 낮은 ALT 농도를 보이는 경우보다 간생검 시 진행된 섬유화 또는 염증 과사가 있을 가능성이 높으며, 경과 관찰 시 합병증 발생 위험도 높다.^{177,179} 따라서 ALT가 정상 상한치의 경계에 있거나 약간 높은 경우는 진정한 면역관용기가 아닐 가능성을 시사하는 소견일 수 있어 주의를 요한다. 그러나 B형간염 환자에서 ALT 상승은 비만 등 다른 원인에 의한 ALT 상승일 수도 있어 해석에 주의를 요하며, ALT 정상 상한치가 얼마인지에 대해서도 논란의 여지가 있다. 최근 한국인 만성 B형간염 환자에서 간 질환 관련 사망률이 증가하기 시작하는 ALT의 기준치는 남성 34 IU/mL, 여성 30 IU/mL로 보고되었다.¹¹⁴ 따라서 ALT의 정상 상한치가 얼마인지는 논란의 여지가 있으나, 본 가이드라인에서 정상 ALT의 상한치로 남성 34 IU/mL, 여성 30 IU/mL를 사용할 것을 권고한다. 임상 소견의 조합으로 면역관용기로 추정하는 경우에는 위의 언급된 위험인자들이 있다면 간생검을 시행하여 치료 여부를 결정할 수 있다.

면역관용기에 현재 사용 가능한 치료제를 사용한 효과적인 항바이러스 치료는 제한적이다. 면역관용기 환자들에게 경구용 항바이러스제 치료는 바이러스 반응률이 낮았고, HBeAg 혈청전환율도 낮았다.¹⁸¹ 또한 면역관용기에 치료를 시작한 환자들

중 치료를 중단하고 경과 관찰한 연구에 따르면, 약제를 중단한 환자 모두에서 바이러스가 2,000 IU/mL 이상으로 다시 증가하였으며, 이 중 70%는 ALT의 상승 소견을 보였고, 55%는 항바이러스 치료를 재시작하였다고 보고되었다.¹⁸² 따라서 면역관용기의 경우 항바이러스 치료는 치료 반응이 낮을 수 있고, 장기간의 투약이 필요할 수 있으며, 약제중단이 어려울 수 있다. 그러나 최근 우리나라에서 면역관용기로 여겨지나 항바이러스 치료를 받은 87명과 항바이러스 치료 없이 경과 관찰한 397명을 비교한 연구에서, 치료하지 않은 397명이 기저 간기능은 더 좋았으나, 항바이러스 치료를 시행한 환자군에서 간암, 간경변증 발생 위험이 낮았다고 보고되었다.¹⁸³ 이러한 결과는 임상적으로 면역관용기로 판단되는 환자들 중 일부는 항바이러스 치료를 통하여 간질환 진행을 예방할 수 있음을 시사하며, 적절한 적응증 탐색을 위한 추가 연구들이 필요하다.

권 고 사 항

1. HBeAg 양성이며, 혈청 HBV DNA $\geq 10^7$ IU/mL으로 매우 높고, 지속적으로 정상 ALT를 보이며, 간생검에서 염증 및 섬유화가 없는 면역관용기의 경우 항바이러스제의 치료 대상이 되지 않는다. (B1)
2. HBeAg 양성이며, 지속적으로 정상 ALT를 보이더라도, 연령이 30~40세 이상이거나, 혈청 HBV DNA $< 10^7$ IU/mL이거나, 비침습적 방법에서 임상적으로 유의한 간 섬유화를 시사하는 소견이 있거나, ALT가 정상 상한치의 경계에 있는 경우에는 간생검을 시행하여 치료 여부를 결정할 수 있다. (B2)

HBeAg 양성 및 HBeAg 음성 만성 B형간염, 면역활동기

바이러스의 활동적 증식과 더불어 중등도 이상의 염증과 2단계 이상의 유의미한 섬유화를 보이는 만성 B형간염 환자는 면역 활동기로 평가되며 항바이러스 치료의 대상이다. 최근 15개의 무작위 대조군 연구와 44개의 관찰 연구를 분석한 메타분석에서도 면역활동기 환자군에서의 항바이러스 치료는 간경변증의 위험, 비대상성 변화의 위험 그리고 간암의 위험을 낮추는 것으로 나타났다.¹⁷³ 따라서 바이러스의 활동적 증식과 더불어 진행된 염증 및 섬유화를 보이는 경우에는 항

바이러스 치료를 시작해야 한다. 그러나 항바이러스 치료는 간암의 위험을 완전히 없애지 못하므로 주의를 요한다.¹⁸⁴ 우리나라의 최근 보고에 따르면 만성 B형 간염 환자들에서 항바이러스의 사용은 급격히 증가하였고, 이에 따라 우리나라에서 간관련 사망률은 유의하게 감소하였으나, 간암의 조발생률 및 사망률은 낮아지지 않았다고 보고되었다.¹⁸⁵

바이러스의 활동적 증식은 PCR 기법을 통한 혈청 HBV DNA를 통하여 확인한다. 혈청 HBV DNA가 검출되면 바이러스는 증식을 하고 있다고 판정할 수 있지만, 검출 한계는 검사법마다 약간의 차이가 있고, 낮은 농도의 HBV DNA (<2,000 IU/mL)가 검출되는 환자들의 상당수는 ALT도 정상이고, 병리조직 소견에서도 염증과 섬유화가 경미하게 나타나며, 치료 없이 장기간 경과 관찰하여도 양호한 예후를 보이는 경우가 있다.⁵⁷ 따라서 바이러스가 검출되는 모든 환자를 치료가 필요한 정도의 바이러스의 증식이 있다고 분류하지는 않으며, 다소 임의로 선정된 기준이나, HBeAg 양성의 경우에는 2,000-20,000 IU/mL (10,000-100,000 copies/mL) 이상, HBeAg 음성인 경우에는 2,000 IU/mL (10,000 copies/mL) 이상인 경우를 항바이러스 치료를 고려하는 바이러스 활동적 증식의 있는 경우로 분류하여 활용되고 있다.^{57,59,186}

간의 염증이 있는지 확인하는 데는 혈청 ALT가 간손상을 반영하는 간편한 지표로 널리 활용되어 왔다. 혈청 ALT는 손쉽고 편리하게, 그리고 반복 확인될 수 있다는 장점이 있다.¹⁸⁷ 정상 ALT를 보이는 경우에는 보통 간생검에서 염증 피사가 없거나 경한 상태로 추정할 수 있으며, ALT가 증가되면 간의 염증 피사 작용이 증가되었다고 생각할 수 있다. 그러나 ALT의 증가 정도와 조직학적인 간의 손상 정도는 항상 일치하는 것은 아니며, 체질량지수, 성별 등에 의하여 영향을 받을 수 있고,^{111,113} B형간염이 있는 경우라도 ALT 상승이 반드시 B형간염에 의한 것이 아니라 다른 원인(음주, 약물, 지방간 등)에 의한 ALT 상승일 수도 있다.^{111,188} 또한 ALT가 정상 이하를 보이는 경우에도 간조직검사에서는 진행된 섬유화나 염증이 확인되는 경우도 있다.¹⁸⁹ 따라서 ALT를 치료 시작의 기준으로 사용하는 데에는 어느 정도의 ALT 상승이 치료가 필요한 ALT 상승으로 볼 것인지 그리고 ALT의 정상 상한치는 얼마로 볼 것인지에 대해서도 고려가 필요하다. ALT가 정상 상한치의 두 배 이상으로 상승된

경우에는 다른 원인에 의한 ALT 상승이 아니라면 B형간염의 항바이러스 치료 시작의 기준으로 보는데는 이견이 없으며 항바이러스 치료를 시작한다.^{79,180} 다만 ALT가 정상 상한치보다 높지만 두 배 이내의 경미한 상승인 경우에는 이를 치료 시작의 기준으로 보아야 하는지에 대해서는 이견이 있다.^{79,180} 혈청 ALT가 정상 상한치보다 조금 상승한 경우, 혈청 ALT가 정상 상한치 이내인 사람보다 간경변증 및 간세포암 발생 위험이 증가하는 것으로 보고되고 있다.^{190,191} 그런데 ALT의 정상 상한치는 연구마다 매우 다양하게 보고되고 있고, ALT는 인종에 따라서도 정상 상한치의 차이가 있다.^{111,192} 또한 B형간염의 항바이러스 치료 효과를 보여준 여러 임상 연구에서도 다양한 ALT 기준이 치료 시작 기준으로 활용되어,¹⁹³⁻¹⁹⁸ ALT가 정상 상한치의 1-2배인 경우, 이를 항바이러스 치료가 필요한 기준으로 보고 치료를 시작하는 것이 필요한지를 판단할 수 있는 근거가 부족하다. 이러한 경우에는 우선 혈청 ALT, HBV DNA 등을 집중 모니터링하여 ALT 추이를 확인하고 ALT 상승의 원인을 감별하여, 치료 대상에 해당하는지 또는 경과 관찰 대상에 해당하는지 확인해 볼 수 있다(Fig. 2). 집중 모니터링에도 ALT가 정상 상한치의 1-2배 사이로 지속되는 경우에는 간염유화 정도를 비침습적으로 확인하거나 간생검을 시행하여 치료 대상에 해당하는지 평가를 고려할 수 있다.

간조직검사는 간의 염증 과사 정도 및 섬유화 정도를 알 수 있어, 치료의 시작 기준에 합당하는지 모호한 환자들에게 간생검을 통하여 치료 시작을 결정할 수 있는 검사법이다.¹⁹⁹ 간조직검사에서 염증 및 섬유화가 2단계 이상 진행되어 있으면 항바이러스 치료를 시작해야 한다.¹⁷² 다만, 간조직검사는 침습적 검사로 널리 활용되기 어렵다는 한계가 있다. 비침습적 검사로 섬유화를 진단하기 위해 혈청표지자나 간 섬유화스캔 검사 등이 시행될 수 있다.²⁰⁰ 상기 검사들은 간조직검사보다 정확도는 떨어질 수 있으나 양 극단, 즉 섬유화가 없는 것을 배제하거나 진행성 섬유화가 있는 것을 확인하는 선별검사로는 유용하게 활용될 수 있다. 항바이러스 치료 대상을 결정하는 데에는 전통적으로 HBeAg, HBV DNA 농도, ALT 농도 그리고 치료 결정이 어려운 경우에는 간조직검사가 활용되어 왔다.²⁰¹ 최근 비침습적 검사, 특히 간섬유화검사는 많은 연구 결과가 축적되었고, 간섬유화 검사 결과를 기반으로 하여 항바이러스 치료 시작이 권고되기도 하였다.²⁰⁰ 그러나 간섬유화검사를 기반으로 한

항바이러스 치료 시작 기준이 HBV DNA 농도, ALT 농도 등을 이용한 전통적인 방법에 비하여 얼마나 더 유용한지를 판단할 수 있는 연구는 부족하다.

HBeAg 양성이며 HBV DNA가 상승되고, ALT가 상승된 경우에, HBeAg이 자연적으로 혈청전환되는 경우들이 있어, 3-6개월 경과 관찰 후 치료 여부를 고려할 수 있는 것으로 알려져 왔다.²⁰¹ 그러나 자연 혈청전환을 기다리면서 경과 관찰하는 경우에는 경과 관찰 중 질환이 진행되어 임상 경과가 악화될 우려가 있다. 90명의 환자들을 전향적으로 등록하여 살펴본 한 국내 보고에 따르면 자연 혈청전환은 1예(1.1%)에서 확인된 반면, 임상 경과가 악화되어 간부전에 빠져 간이식을 시행해야만 하는 경우가 있었다고 보고하였다.²⁰² 따라서 HBeAg 자연 혈청전환 가능성을 기다리며 경과를 관찰하는 경우 일부에서 급성 악화가 발생할 위험이 있어 주의해야 한다. 국내에서 보고된 다른 연구에서는 자연적 혈청전환은 수직감염이 아니고 HBV DNA 농도가 낮은 경우는 HBeAg 자연 혈청전환을 기대할 수 있다고 보고하였으며, 이러한 소견이 둘 중 하나만 있거나 둘 다 해당이 없는 경우에는 HBeAg 자연 혈청전환 가능성은 높지 않다고 보고하였다.²⁰³

만성 B형간염 환자들에서 활동성 바이러스 증식이 있으면서 ALT의 정상 상한치 5-10배 이상 상승, 황달, 프로트롬빈 시간 연장 등 심한 간기능이상 및 복수, 간성혼수 등 간부전 증상이 급성으로 동반되어 병원에 내원하는 경우가 있다. 이러한 경우를 B형간염의 급성 악화로 분류하며, 이들 중 복수, 혼수 등 간부전 증상이 동반된 경우는 만성 간질환의 급성 악화에 따른 간부전(acute on chronic liver failure, ACLF)으로 분류하기도 한다.²⁰⁴ B형간염의 급성 악화는 자연적으로 발생할 수 있으며,²⁰⁵ 약제를 복용하다가 약제 내성이 발생하거나,²⁰⁶ 약제를 중단한 경우²⁰⁷ 그리고 항암 치료 등에 의하여 유발되기도 한다.²⁰⁸ ACLF가 발생한 환자에서 경구용 항바이러스 치료는 사망률을 낮춘다.²⁰⁹ 따라서 황달, 프로트롬빈 시간의 연장, 간성혼수, 복수 등이 동반된 B형간염의 급성 악화 및 ACLF 상태의 환자들은 간부전 및 이로 인한 사망의 위험이 높으므로, 즉각적인 항바이러스 치료가 권고된다.²⁰¹ 경구용 항바이러스제 선택 시 엔터카비어를 사용한 경우 라미부딘에 비하여 단기 사망률이 높다는 보고가 있었으나,^{210,211} 메타분석에서는 두 약제에 차이가 없고, 장기 예후는 엔터카비어가 더 좋다고 보고되었다.²⁰⁴ 한편, MELD 점수가 높거나, 복수가 동반된

경우, 간성혼수가 동반되었거나 진행한 경우에는 경구용 항바이러스제를 투여하더라도 간부전이 진행하여 사망할 위험이 높아지며,²¹²⁻²¹⁴ 이러한 경우에는 응급 간식을 고려하고 준비해야 한다. B형간염에 의한 급성 악화 시 스테로이드 또는 혈장 교환이 도움이 된다는 보고가 있지만,^{215,216} 소규모 관찰 연구라는 제한점이 있다.

HBeAg 음성 간염의 경우에도 바이러스의 증식은 확인되나(>2,000 IU/mL) ALT가 정상 또는 경미한 상승을 보이는 환자군이 있다. 상기 환자들 중에도 일부는 경과 관찰 시 비활동성 보유 상태로 이행되는 경우도 있으며, 특히 HBsAg 정량검사에서 HBsAg 농도가 낮고, HBV DNA 농도가 낮은 경우에는 자연적으로 비활동성 보유 상태 이행될 가능성이 있다는 보고가 있다.²¹⁷ HBeAg 음성 환자들의 경우 면역 활동기를 거친 환자들이고, 다양한 정도의 섬유화가 남았을 가능성이 있어, 간섬유화 정도를 면밀히 확인해야 한다. 진행된 간섬유화가 동반된 경우 ALT와 무관하게 바이러스 증식이 있는 환자들에서는 항바이러스 치료가 간질환 합병증 위험을 낮출 수 있다.^{173,180} 따라서 바이러스의 활발한 증식이 관찰되나 ALT가 정상 또는 경미한 상승을 보이는 HBeAg 음성 환자들은 간섬유화 정도에 대하여 면밀한 확인을 통해 추적 관찰할지 치료를 시작할지에 대한 검토가 필요하다.

권 고 사 항

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

만성 B형간염, 면역비활동기

면역비활동기는 HBeAg 음성, anti-HBe 양성, 지속적인 정상 ALT 그리고 HBV DNA가 측정치 이하로 미검출되거나, 낮은 농도(<2,000 IU/mL)로 지속되는 시기이다. 진행된 간섬유화의 증거가 없는 면역비활동기의 경우 치료 없이 경과 관찰하여도 좋은 예후를 보인다.⁵⁷ 반면 진행된 간섬유화가 동반된 경우에는 낮은 농도의 바이러스 혈중 상태를 보이는 경우에도(<2,000 IU/mL), 간암 등 합병증 발생 위험이 증가되어 있는 것으로 보고되고 있다.²¹⁸ 또한 면역비활동기 환자 중 일부는 HBeAg 음성 간염 및 HBeAg 양성 간염으로 재활성화 및 비활성화를 반복할 수 있다.²⁰ 따라서 면역비활동기 환자들은 간섬유화 정도에 대한 면밀한 평가가 필요하며, 혈청 ALT, HBV DNA 등을 정기적으로 모니터링하여 면역비활동기 상태가 유지되는지 확인해야 한다.

면역비활동기 환자들 중 1-2%/년의 빈도에서 HBsAg 소실기로 이행한다.^{39,42} HBsAg 소실은 B형간염의 기능적 치유로 판단된다. 따라서 면역비활동기 환자에서 치료를 통하여 HBsAg 소실을 추가로 유도할 수 있는지 확인한 연구들이 있다. HBsAg 정량검사 농도가 1,000 IU/mL 미만인 면역비활동기 환자들을 대상으로 한 연구에서, 페그인터페론 또는 페그인터페론과 아데포비어를 투약받은 102명의 환자들에서는 96주째에 44.7%에서 HBsAg 소실이 관찰된 반면, 치료 없이 경과 관찰한 42명의 환자에서는 96주째에 단지 2.4%에서만 HBsAg 소실이 관찰되어, HBsAg 수치가 낮은 면역비활동기 환자들에서 항바이러스 치료가 긍정적으로 고려될 수 있음을 시사하였다. 그러나 상기 연구는 무작위 대조군 연구가 아니었다는 제한이 있다.²¹⁹ HBsAg 정량검사 농도에 무관하게 151명의 면역비활동기 환자를 페그인터페론과 아데포비어, 페그인터페론과 테노포비어 디소프록실 푸마르산(tenofovir disoproxil fumarate, 이하 tenofovir DF 또는 테노포비어 DF)과 그리고 경과 관찰군으로 무작위 배정하여 48주 치료 후 추적 관찰한 무작위 배정 연구에서는 72주째에 HBsAg은 병합 치료군에서 각각 4%에서 소실되었고, 경과 관찰군은 HBsAg소실이 일어나지 않아, 면역비활동기에서의 현재의 항바이러스제를 사용한 치료는 제한적인 결과를 보여주었다.²²⁰ 면역비활동기 환자는 치료

없이 경과 관찰 시에도 간암 등 간질환 합병증 발생 위험은 낮은 환자들로, 이 시기의 환자들에서 HBsAg 소실을 목표로 한 추가적인 항바이러스 치료가 간암 발생 예방 등 항바이러스 치료의 궁극적인 치료 목적 도달에 얼마나 유용한지는 추가적인 연구가 필요하다.

권 고 사 항

1. 혈청 HBV DNA (2,000 IU/mL이며, ALT가 정상 상한치 이내이고, 진행성 간섬유화의 증거가 없는 면역비활동기는 치료 대상이 되지 않는다. (B1)

대상성 간경변증

간경변증은 간생검에 의한 조직검사로 진단할 수 있다. 실제 임상에서는 간생검 시행이 제한적이므로 CT, 복부 초음파검사, MRI와 같은 영상검사에서 결정성 간 표면, 비장종대, 문맥압 항진을 나타내는 복강내 측부혈관의 존재 등 소견을 보이거나 상부 위장관 내시경검사에서 식도 또는 위 정맥류가 있으면서 간경변증의 임상 소견이 동반될 때는 간경변증을 진단할 수 있다.²²¹ 영상검사와 더불어 실제 임상에서 흔히 시행되는 혈액검사인 알부민, 빌리루빈, 프로트롬빈 시간과 혈소판치를 종합하여 판단하면 간경변증의 진단에 도움이 될 수 있다.

대상성 간경변증 환자에서 항바이러스 치료는 메타분석을 포함한 여러 연구에서 간질환의 진행과 간세포암종 발생 위험을 낮출 수 있는 것이 확인되었으며,¹⁷³ 간생검을 반복한 연구에서는 간섬유화의 개선도 확인되었다.^{170,222} 간경변증이 있는 환자들은 ALT가 높지 않은 경우가 흔하고 정상인 경우가 많으며, ALT가 정상을 유지하는 경우에도 합병증 위험이 높다.²²³ 따라서, 활동성 바이러스 증식이 확인되는 환자들의 경우에는 ALT 수치에 무관하게 항바이러스 치료가 권장된다. 간경변증은 간세포암종 발생의 가장 중요한 위험인자이다. 간경변증 환자는 항바이러스 치료로 바이러스 반응이 획득되어도 간암의 위험이 있으므로,²²⁴ 주기적인 간암 감시검사가 필요하다

활동성 바이러스 증식으로 분류하는 혈청 HBV DNA 기준으로는 만성 간염 환자들과 같이 2,000 IU/mL가 사용되어 왔으나, 최근 유럽 및 미국간학회 가이드라인에서는 낮은 농도의 혈청 HBV DNA 농도를 보이더라도(<2,000 IU/mL) 혈청 HBV DNA가 검출되는 경우에는 치료를 권고하고 있다.^{79,180} 낮은 혈청 HBV DNA 농도를 보이는 대상성 간경변증 환자들의 임상 경과를 보고한 국내 관찰 연구에서는 관찰 기간 중 33%가 HBV DNA 2,000 IU/mL 이상 상승 소견을 보였는데, 경과 관찰 중 HBV DNA 농도가 상승한 환자군은 간암의 위험이 높다고 보고하였다.²²⁵ 또한 비록 관찰 기간 내내 낮은 농도의 바이러스가 유지된다고 하더라도 바이러스가 미검출 상태를 유지한 환자군에 비하여 간암의 위험이 높았으며, 항바이러스제 사용은 간암의 위험과 역의 상관관계를 보인다고 보고하였다.²²⁵ 따라서 낮은 혈청 HBV DNA 농도를 보이는 간경변증 환자에게 항바이러스 치료를 시행하게 되면 HBV DNA의 농도 상승 발생을 예방할 수 있고, 합병증 발생의 위험을 낮출 가능성이 있다. 최근 국내 보고에서도 낮은 혈청 바이러스 농도를 보이는 간경변증 환자들은 항바이러스 치료를 받은 환자들에 비하여 사망의 위험이 높고, 간 관련 합병증 위험도 높았다고 보고되어,²²⁶ 낮은 혈청 HBV DNA 농도를 보이는 간경변증 환자에게 즉각적인 치료가 더 좋은 전략임을 시사하였다. 다만 아직 낮은 혈청 바이러스 농도를 보이는 간경변증 환자들에서 즉각적인 항바이러스 치료의 위험-이득을 평가할 수 있는 높은 근거수준의 연구는 없는 실정이다.

권 고 사 항

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

비대상성 간경변증

간경변증 환자에서 복수, 정맥류 출혈, 간성뇌증, 황달 등 간경변증 합병증이 동반된 경우는 비대상성 간경변증으로 정의한다.²²¹ 비대상성 간경변증 환자는 합병증에 대한 적절한 대처가 가능한 기관에서 치료받는 것이 좋으며 간이식의 고려 대상이 된다. 비대상성 간경변증 환자들에서 경구 항바이러스제 사용은 간기능을 개선시키고 이식의 필요성을 경감시키며 자연경과를 개선시킨다.^{165,227} 비대상성 간경변증에서 항바이러스제를 투여하더라도 바이러스 반응 획득, 임상적 회복까지는 시간이 필요하며, 항바이러스제 투여에도 불구하고 심각하게 저하된 간기능이 회복하지 못하는 경우에는 간부전 증상이 진행되는 경우가 있으며, 이러한 경우에는 간이식이 필요하다.²²⁸ 비대상성 간경변증 환자들은 B형간염 바이러스의 재활성화 시에 간부전 위험 또한 매우 높아, 낮은 농도의 혈청 HBV DNA를 보이는 경우에도 즉각적인 항바이러스 치료가 필요하다. 따라서 비대상성 간경변증 환자는 바이러스 증식의 정도에 무관하게 혈청 HBV DNA가 검출되는 경우에는 경구용 항바이러스제의 신속한 투여가 권장된다. 비대상성 간경변증 환자는 적은 용량의 인터페론 알파 사용 시에도 세균 감염 또는 간부전 등 중한 부작용이 나타날 수 있으므로 인터페론 알파 제제의 투여는 금기이다.²²⁹

권 고 사 항

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

항바이러스 치료 중이 아닌 만성 B형간염 환자는 치료 대상에 해당하는지에 대한 확인이 필요하다. 만성 B형간염의 경우 자연경과의 임상 단계에서 면역활동기는 치료 대상이며, 면역관용기 및 면역비활동기는 경과 관찰 대상이다. 치료 대상에 해당하는지를 확인하기 위해서는 혈청 HBeAg/anti-HBe, AST/ALT, HBV DNA 농도 등 혈액검사를 시행하여 확인하며, HBsAg 정량검사 및 간조직검사를 통하여 확인할 수 있다. HBsAg 정량검사는 치료 대상이 되는 면역활동기와 경과 관찰 대상이 되는 면역관용기 및 면역비활동기 구분에 도움이 될 수 있다.^{128,230-232} 대상성 및 비대상성 간경변증의 경우에는 만성 B형간염의 임상 단계와 무관하게 치료가 고려된다. 따라서 간질환 진행 정도에 대해 임상 소견 및 검사실 소견, 영상검사, 비침습적 간섬유화 검사, 간조직검사 등을 시행하여 확인한다.

평가 결과 치료 비대상자로 확인된 경우에는 치료 대상으로 이행하는지 주기적인 모니터링이 필요하다. 주기적인 모니터링에는 ALT 및 HBV DNA, 혈청 HBeAg/anti-HBe 등의 혈액검사가 주로 이용되며, HBsAg 정량검사, 비침습적 간섬유화검사 또는 간조직검사가 부가적으로 활용될 수 있다. 주기적인 모니터링 간격은 일반적으로 ALT 및 HBV DNA를 3-6개월 간격으로 모니터링하며, HBeAg/anti-HBe는 6-12개월 간격으로 모니터링한다.

치료 대상 여부가 불분명한 경우에는 ALT, HBV DNA 등을 1-3개월, HBeAg/anti-HBe 등을 2-6개월 간격으로 보다 자주 추적 관찰하여, 치료 대상 또는 치료 비대상 여부를 확인해 볼 수 있다. 추적 관찰에도 불구하고 치료 대상 여부가 불분명한 경우에는 비침습적인 방법으로 간섬유화 정도를 평가하거나 간생검을 시행하여 치료 대상에 해당하는지 평가하여 볼 수 있다(Fig. 2).

권 고 사 항

1. 치료 비대상자인 경우에는 치료 대상으로 이행하는지 혈청 ALT, HBV DNA 등을 3-6개월 간격으로, HBeAg/anti-HBe 등을 6-12개월 간격으로 주기적으로 모니터링한다. (B1)
2. 치료 대상 여부가 불분명한 경우에는 혈청 ALT, HBV DNA 등을 1-3개월, HBeAg/anti-HBe 등을 2-6개월 간격으로 주기적으로 추적 관찰하거나, 또는 비침습적 방법으로 간섬유화 정도를 판단하거나 간생검을 시행하여 치료 여부를 결정할 수 있다. (B1)

IX

치료 전략

Korean Association for the Study of the Liver

현재 항바이러스 치료제로 승인된 약제는 페그인터페론과 경구용 항바이러스제들이 있으며, 경구용 항바이러스제들은 내성 발생률에 따라 높은 유전자 장벽을 보이는 약제들과 그렇지 않은 약제들로 구분할 수 있다(Table 4).²³³ 항바이러스 치료를 시작할 때에는 페그-인터페론 단독 치료, 경구용 항바이러스제 단독 치료 그리고 인터페론과 경구용 약제들을 병합하는 치료 방법 등이 치료 전략으로 선택될 수 있다.²³⁴⁻²³⁷ 초치료를 시작할 때 경구용 항바이러스제와 인터페론을 병합하는 방법으로 치료 효과를 극대화하려는 시도들이 있었는데, 이러한 시도들은 경구용 항바이러스제만으로는 충분히 기대하기 어려운 HBsAg 소실 등의 혈청 반응을 추가로 증가시키려는 시도들이다.^{234,235} 그러나 처음부터 경구용 항바이러스제와 인터페론을 병합하여 사용한 치료의 효과는 단독 치료에 비하여 병합 치료의 추가적인 효과가 뚜렷하지 않았다.^{238,239} 최근 740명의 환자들을 테노포비어DF와 페그인터페론을 48주 치료한 군, 테노포비어DF와 페그인터페론은 16주 치료 후 테노포비어DF를 32주 유지한 군, 테노포비어DF를 120주 유지한 군 그리고 페그인터페론을 48주 유지한 환자들을 비교한 임상 연구에서 테노포비어DF와 페그인터페론 48주 병합 치료군에서 HBsAg 소실이 9.1% 확인된 반면, 페그인터페론 단독군은 2.8%, 테노포비어DF 단독군은 0%에서 확인되어 테노포비어DF와 페그인터페론 병합요법이 HBsAg 소실에 더 좋은 방법일 가능성이 시사되었다.²⁴⁰ 그러나 HBsAg 소실이 페그인터페론에 반응이 좋은 것으로 알려진 유전자형 A형에서 대부분 발생하였고, 우리나라에서 대부분인 유전자형 C형에서는 병합 치료에 따른 HBsAg 추가 소실의 이득이 분명하지 않았다. 따라서 초치료로 경구용 항바이러스제와 인터페론 병합요법보다는 페그인터페론 혹은 경구용 항

바이러스제를 사용한 단독 요법이 우선 추천된다.

페그인터페론 치료는 정해진 투약 기간 동안 치료하며, 치료 반응이 유발되면 약제 종료 후에도 치료 반응이 지속될 수 있다는 큰 장점이 있다.²³⁷ 그러나 주사제로 주 1회 주사에 따른 불편함, 약제와 연관된 여러 가지 부작용 그리고 무엇보다 치료 반응률이 낮다는 단점이 있고, 비대상성 간경변증 등 간기능이 저하된 사람에서는 간부전의 위험으로 인해 사용할 수 없다는 단점이 있다.²³⁷ 대상성 간경변증 환자에서는 간기능 악화와 약물 부작용 등에 주의하며 신중하게 페그인터페론 사용을 고려할 수 있으나, 잘 선택된 환자에게 위험-이득을 면밀히 평가하고 페그인터페론 치료 시작을 결정해야 한다. 페그인터페론 치료의 장점을 극대화하려면 치료에 대한 반응이 높을 가능성이 있는 환자들을 선별하여 치료하는 것이 필요하다. 국내 18개 기관에서 439명의 페그인터페론을 초치료로 시행받은 환자들을 분석한 결과에서 치료 전 HBV DNA가 낮고, ALT가 높은 경우 그리고 치료 후 12주째에 DNA 감소 정도가 HBeAg 양성 환자에서 치료 전 치료 반응을 예측할 수 있는 인자였고, HBeAg 음성 환자에서는 예측인자가 없었다.²⁴¹ 치료가 시작된 경우에는 치료 경과 중 부작용 및 치료 중 바이러스 반응을 확인하여 치료 유지 혹은 조기 중단을 고려할 수 있다.

경구용 항바이러스제는 치료 기간이 정해져 있지 않으며, 장기간 사용이 필요한 경우가 대부분이라는 단점이 있다.¹⁷² 그러나 비대상성 간경변증 환자를 포함하여 거의 모든 B형간염 환자에게 비교적 안전하며 사용 가능하다는 장점이 있다. 경구용 항바이러스제는 내성 발생의 우려가 있으며, 내성이 발생한 경우에는 치료 효과가 떨어지며, 급성 악화 소견을 보이는 등 치료 실패로 연결될 수 있다.²⁴² 반면 내성 장벽이 높은 약제들을 초치료로 사용한 경우에는 내성의 우려가 거의 없이, 단독 치료만으로도 매우 효과적으로 바이러스 증식을 억제할 수 있다. 따라서 경구용 항바이러스제를 사용하는 경우에는 초치료부터 내성 장벽이 높은 약제를 사용한 단독요법이 추천된다. 경구용 항바이러스제의 초치료 약제 선택에는 약제별 효능, 부작용 등을 고려하여 결정한다. 경구용 항바이러스제의 효과는 바이러스의 증식을 억제하는 것이며, 약제 종류에 따라 추가적인 장점이 있을지에 대한 계열효과(class effect)는 분명하지 않다.²⁴³ 반면 각 약제는 고유의 부작용이 있

다. 따라서 치료 효과가 동일하게 기대되는 경우에는 환자의 동반 질환, 향후 부작용의 위험 등을 평가하여 초치료 약제를 선택할 수 있다(Fig. 4).

권 고 사 항

1. 만성 B형간염 환자의 치료는 내성발현의 유전자 장벽이 높은 경구용 항바이러스제 단독요법 또는 페그인터페론 알파 단독 치료를 권장한다. (A1)
2. 대상성 간경변증 환자의 치료는 내성발현의 유전자 장벽이 높은 경구용 항바이러스제 단독요법을 권장한다. (A1) 페그인터페론 알파 사용은 간기능이 좋은 경우에 간기능 악화와 약물 부작용 등에 주의하며 신중하게 고려할 수 있다. (B2)
3. 비대상성 간경변증 환자의 치료는 내성발현의 유전자 장벽이 높은 경구용 항바이러스제 단독요법을 권장한다. (A1) 페그인터페론 알파 치료는 간부전 위험성 때문에 금기이다. (A1)

2017년 국내에서는 테노포비어 알라페나마이드 푸마르산(tenofovir alafenamide fumarate, 이하 tenofovir AF 또는 테노포비어AF)과 베시포비어 디피복실 말레산(besifovir dipivoxil maleate, 이하 베시포비어)이 성인에서 만성 B형간염 치료제로 승인됨에 따라 총 8가지의 항바이러스제를 사용할 수 있다(Table 4). 새롭게 승인된 약제 중 테노포비어AF는 기존의 테노포비어DF와 같은 기전을 가진 약제이면서, 혈장에서 안정적인 농도로 유지되고, 간세포 내에서 효과적으로 대사되어 적은 용량으로도 유사한 항바이러스 효과를 보이며, 전신에 노출되는 양이 적어 신장과 뼈에 미치는 영향이 작다. 또한, 베시포비어는 아데포비어, 테노포비어DF와 유사한 경구용 항바이러스제로서 국내에서 개발되었다. 비록 임상 데이터가 많지는 않지만, 신장과 뼈에 미치는 영향이 적으며 테노포비어DF와 유사한 효과를 보이고 있다. 새롭게 추가된 약제와 기존의 치료제를 정리하여 약물의 특징에 대해 Table 4에 기술하였다. 또한, 비록 약제 대 약제 치료 효과를 비교한 것은 아니지만, 개별적 약제의 효과에 대해 Table 5에 기술하였다.

Table 4. Available antiviral agents in patients with chronic hepatitis B

Route of administration			Oral	
Features	Subcutaneous injection		High genetic barrier (preferred)	
	Immune modulator		Low genetic barrier (not preferred)	
Drug	Pegylated interferon alfa 2a	Entecavir,	Lamivudine,	
		Tenofovir disoproxil fumarate (Tenofovir DF), Tenofovir alafenamide fumarate (Tenofovir AF), Besifovir dipivoxil maleate (Besifovir)	Telbivudine, Clevudine, Adefovir dipivoxil (Adefovir)	
Treatment duration	48 weeks	Until HBsAg loss	Until HBsAg loss, Until the resistant mutation is confirmed	
Dose in adult*	180 mcg/week	Entecavir (0.5 mg/day), Tenofovir DF (300 mg/day), Tenofovir AF (25 mg/day), Besifovir (150 mg/day)	Lamivudine (100 mg/day), Telbivudine (600 mg/day), Clevudine (30 mg/day), Adefovir (10 mg/day)	
Tolerability	Poor	Good	Good to fair	
Adverse event	Frequent during treatment: Flu like symptoms, Hematologic effects, Psychiatric effects, Ophthalmologic effects, Thyroid dysfunction	Rare, but possible: Lactic acidosis (Entecavir); Nephropathy, Fanconi syndrome, Osteomalacia, Lactic acidosis (Tenofovir DF); Increasing LDL cholesterol (Tenofovir AF); Carnitine depletion (Besifovir)	Rare, but possible: Lactic acidosis, Pancreatitis (Lamivudine); Lactic acidosis, Creatinine kinase elevation, Myopathy, Peripheral neuropathy (Telbivudine, Clevudine); Lactic acidosis, Fanconi syndrome, Acute renal failure (Adefovir)	

Table 4. Continued

Route of administration	Subcutaneous injection	Oral
Monitoring on Treatment	Complete blood counts, Thyroid function test	Amylase[†], Lactic acid[†] (Lamivudine); Creatine kinase, Lactic acid[†] (Telbivudine, Clevudine); Lactic acid[†], Serum phosphate, Urine glucose and protein, Bone density study[†] (Adefovir)
Treatment strategy	Long-term immune control	Long-term viral suppression
Use in children	Interferon alfa 2b (≥ 1 year, 6 million IU/m², 3 times/week) Pegylated interferon alfa-2a (≥ 3 year, 180 mcg/1.73 m² xBSA/week)	Entecavir (≥ 12 years and at least 10 kg, weight-based to 10–30 kg[†], above 30 kg: 0.5 mg/day) Tenofovir DF (≥ 12 years, 8 mg/kg/day to max 300 mg) Lamivudine (≥ 2 years, 3 mg/kg/day to max 100 mg) Adefovir (≥ 12 years)

*Doses need to be adjusted in patients with renal dysfunction.

[†]Treatment naive children: 0.15 mg (10–11 kg), 0.2 mg (>11 –14 kg), 0.25 mg (>14 –17 kg), 0.3 mg (>17 –20 kg), 0.35 mg (>20 –23 kg), 0.4 mg (>23 –26 kg), 0.45 mg (>26 –30 kg), and 0.5 mg (>30 kg); Treatment experienced children: 0.30 mg (10–11 kg), 0.4 mg (>11 –14 kg), 0.5 mg (>14 –17 kg), 0.6 mg (>17 –20 kg), 0.7 mg (>20 –23 kg), 0.8 mg (>23 –26 kg), 0.9 mg (>26 –30 kg), and 1.0 mg (>30 kg).

^{††}If clinical concern and symptoms exist.[§]May not be needed during L-carnitine supplementation.

Table 5. Two-year treatment efficacy of pegylated interferon and oral antiviral agents with high genetic barrier

	Pegylated interferon alfa*	Entecavir [†]	Tenofovir DF [†]	Tenofovir AF [†]	Besifovir [†]
HBsAg positive					
Undetectable HBV DNA (%)	6-14 (80 IU/mL)	70-80 (60 IU/mL)	75 (29 IU/mL)	73 (29 IU/mL)	64-81 (69 IU/mL)
HBsAg loss (%)	34-39	39	18	22	14-21
HBsAg seroconversion (%)	29-36	31-33	12	18	8-21
ALT normalization (%) [‡]	32-52	82-87	68	75	64-79
HBsAg loss (%)	2-7	4-5	1	1	0
HBsAg seroconversion (%)	2-5	2	0	1	0
References	9,234,238,244	133,245,246	247	247	248,249
HBsAg negative					
Undetectable HBV DNA (%)	19 (80 IU/mL)	91-95 (60 IU/mL)	91 (29 IU/mL)	90 (29 IU/mL)	97 (60 IU/mL)
ALT normalization (%) [†]	59	78-88	71	81	88
HBsAg loss (%)	4-5	0-1	0	<1	0
HBsAg seroconversion (%)	3	0	0	<1	0
References	235,250	194,246,251	247	247	249

*6 months after 1 year treatment.

[†]2 years of continuous treatment.

[‡]ALT normalization was defined by ≤35 U/L (males), and ≤25 (females) for pegylated interferon alfa, and entecavir. For tenofovir DF, and tenofovir AF, it was defined by ≤34 U/L (women (69 years) or ≤32 (women ≥69 years) and ≤43 U/L (men (69 years) or ≤35 U/L (men ≥69 years)). For besifovir, it was defined by ≤41 U/L (males), and ≤33 (females).

높은 유전자 장벽의 경구용 항바이러스제

엔테카비어, 테노포비어DF, 테노포비어AF, 베시포비어는 HBeAg 양성 및 음성 만성 B형간염 환자의 1차 치료약제로 권고된다. 특히 엔테카비어와 테노포비어 DF는 효과와 장기간의 안전성이 검증되었으나, 테노포비어AF, 베시포비어는 장기간의 데이터가 부족하다. 약제들 각각의 치료 효과 및 약제 내성, 부작용 및 안전성에 대해 기술하였다.

(1) 엔테카비어

엔테카비어(entecavir)는 뉴클레오시드 유사체로서 구체적으로는 cyclopentyl guanosine analogue이다. 생체 내에서 활성화 형태인 entecavir-triphosphate로 빠르게 전환되어 HBV DNA 중합효소의 시동(priming), pregenomic RNA로부터 HBV DNA 음성 가닥으로의 역전사, HBV DNA 양성 가닥 합성의 세 단계에서 HBV 증식을 억제한다.^{252,253}

1) 치료 효과

HBeAg 양성 만성 B형간염: 709명을 대상으로 엔테카비어(0.5 mg/일)와 라미부딘(100 mg/일)을 비교한 3상 임상 연구의 96주 누적 분석 결과에 의하면, 혈청 HBV DNA 불검출률(<300 copies/mL) 80%, ALT 정상화율 87%, HBeAg 혈청 전환 31% 그리고 HBsAg 혈청소실 5%, HBsAg 혈청전환 2%를 보였다.²⁴⁵ 엔테카비어를 5년간 지속적으로 투약 받은 146명의 코호트 분석 결과에 의하면, 5년차에 94%에서 혈청 HBV DNA (<300 copies/mL)가 검출되지 않았으며, 80%에서 ALT가 정상화되었다.²⁵⁴ 엔테카비어를 7년간 지속적으로 투약받은 222명의 코호트 환자 중 HBeAg 양성인 90명의 환자를 대상으로 분석한 결과 7년째 96.8%에서 혈청 HBV DNA (<20 IU/mL)가 검출되지 않았으며, 96.7%에서 ALT가 정상화되었다. HBeAg 혈청전환은 82.1%였으며, HBsAg 혈청소실이 2.5%였다.²⁵⁵

엔테카비어 3상 임상 연구의 48주 분석 결과, 72%의 환자에서 조직 소견의 호전을 보였으며, 장기간 지속 투여받은 환자 중 약 6년차(중앙값 6년; range, 3-7년)

에 간생검 결과를 평가한 57명 중 96%에서 Knodell 염증 괴사 지수가 변화 없거나 2점 이상 감소하였고, 88%의 환자에서 Ishak 섬유증 지수가 1점 이상 개선되었다.²⁵⁴ 특히, Ishak 섬유증 지수가 4점 이상인 간경변증 환자를 6년 이상 엔테카비어 치료 후 모든 환자에서 Ishak 섬유증 지수가 평균 2.2점 감소하였다.²⁵⁶

HBeAg 음성 만성 B형간염: 638명을 대상으로 엔테카비어(0.5 mg/일)와 라미부딘(100 mg/일)을 비교한 3상 임상 연구의 48주 누적 분석 결과에 의하면, 혈청 HBV DNA 불검출률(<300 copies/mL) 90%, ALT 정상화율은 78%를 보였다.¹⁹⁴ 엔테카비어를 7년간 지속적으로 투약받은 132명의 환자를 대상으로 분석한 결과 7년째 모두(100%) 혈청 HBV DNA (<20 IU/mL)가 검출되지 않았으며, ALT가 정상화되었다.²⁵⁵

대상성 간경변증: 엔테카비어 3상 임상 연구에 포함된 간경변증 환자 중 엔테카비어 투여군과 라미부딘 투여군 간의 치료 효과를 비교한 48주 연구에 따르면 엔테카비어 투여군의 조직학적 호전이 HBeAg 양성에서는 80%, HBeAg 음성에서는 75%를 보였다. 혈청 HBV DNA 불검출률은 HBeAg 양성에서 91%, HBeAg 음성에서 96%를 보였고, ALT 정상화는 HBeAg 양성에서 63%, HBeAg 음성에서 78%를 보였다.²⁵⁷

비대상성 간경변증: 비대상성 간경변증 환자(CTP 점수 ≥ 7) 191명을 대상으로 엔테카비어(1 mg/일)와 아데포비어(10 mg/일)를 96주간 비교한 3상 임상 연구의 결과에 의하면, 엔테카비어군에서 48주째 혈청 HBV DNA 불검출률(<300 copies/mL)은 57%, ALT 정상화율은 63%였으며, HBeAg 혈청전환은 6%, HBsAg 소실은 5%를 보였다. 약 2/3의 환자가 CTP 점수가 개선되었으며, MELD 점수가 엔테카비어군에서 2.6점 감소되었다. 간세포암종의 누적발생률은 엔테카비어군에서 12%, 사망 누적발생률은 23%였다.²⁵⁸

대상성 간경변증 환자(CTP A, 263명)와 비대상성 간경변증 환자(CTP B, 91명; CTP C, 16명)를 대상으로 한 국내 연구에서도 2년간 엔테카비어로 치료하였을 때, 88.3%에서 혈청 HBV DNA (<120 copies/mL)가 검출되지 않았으며, 80.5%에서 ALT가 정상화되었다. HBeAg 혈청소실은 37.0%였으나, HBsAg 혈청소실은 없었다. 특히, CTP B 이상의 환자에서 혈청 HBV DNA 불검출률이 88.8%였

으며, ALT 정상화율이 86.9%였고, HBeAg 소실이 40.7%였다. 또한, 비대상성 간경변증 환자에서 치료 전 CTP B와 CTP C 분포가 각각 85%, 15%였으나 치료 후 CTP A 73.8%, CTP B 23.4%, CTP C 2.8%로 의미 있게 호전되었다.²⁵⁹

엔테카비어는 신기능이 정상인 초치료 환자는 1일 0.5 mg을 사용하고 신기능이 저하된 경우는 감량 투여한다(신기능 이상 부분 참고).²⁶⁰ 엔테카비어는 주로 신장으로 배설되기 때문에, 신기능을 감소시키거나 능동적인 세뇨관 분비에 경쟁적인 약물과의 병용투여는 이들 약물의 혈중농도를 상승시킬 수 있다. 라미부딘, 아테포비어 및 테노포비어DF와 병용 시 유의한 약물 상호작용을 초래하지 않으며, 스타부딘(stavudine), 디다노신(didanosine), 아바카비어(abacavir) 및 지도부딘(zidobudine)과 같은 약제의 HIV 치료 효과에 영향을 주지 않는다.²⁶¹

2) 약제 내성

비록 빈도는 낮으나, 엔테카비어 내성은 먼저 라미부딘 내성에 의한 rtL180M+rtM204V/I 부위에 변이가 일어난 후, 엔테카비어에 대한 rtI169, rtT184, rtS202, rtM250의 추가 변이가 일어나는 2단계의 과정(two-hit mechanism)에 의하여 발생한다.²⁶² 즉 라미부딘과 엔테카비어 내성 바이러스 변이는 상호 저항성을 가지고 있어서 라미부딘에 효과가 없는 경우, 누적 엔테카비어 내성 바이러스 변이 발생률이 50% 이상이다.²⁶³ 그러나 초치료 환자에서는 엔테카비어 7년 누적 내성발현율이 1.2%로 다른 경구용 항바이러스제와 비교하여 의미 있게 낮은 수준이었다.^{255,264-268}

3) 부작용 및 안전성

엔테카비어의 우려되는 부작용으로 마우스에 최대 용량의 약 40배 농도로 엔테카비어를 투여하였을 때 폐 선종 및 폐암 발생이 증가하였다.²⁶⁹ 최근 경구용 항바이러스제를 사용한 12,522명의 환자를 모집하여 1:1 무작위, 전향적 관찰 연구를 발표하였다. 분석이 가능하였던 12,378명의 환자 중 엔테카비어를 투여받은 6,216명과 다른 경구용 항바이러스제를 투여받은 6,162명을 10년간 추적 관찰하였다. 엔테카비어군과 다른 항바이러스제군 각각의 사망률은 3.9%, 4.3%, 간

세포암 발생률은 4.7%, 5.1%, 다른 종류의 암발생률은 1.8%, 1.5%, 간질환 관련 질병의 진행은 3.2%, 3.3%로 통계적인 차이를 보이지 않았다. 즉, 엔테카비어 복용으로 인한 간세포암종 및 다른 종류의 암 발생률은 증가하지 않아 장기간의 안전성을 확인할 수 있었다.²⁷⁰

유산혈증(lactic acidosis)은 뉴클레오시드 유사체를 장기간 사용하였을 때 미토콘드리아 손상으로 발생한다. Lange 등은 엔테카비어를 투여받은 간경변증 환자 16명 중 5명에서 유산혈증이 발생된 사례를 보고하였는데, 모두가 유산혈증 발생 전 MELD 점수가 22점에서 38점 사이였다. 따라서, 치료 전 간기능이 나쁜 환자에게 엔테카비어를 투약할 때는 유산혈증에 대한 주의가 필요하다.²⁷¹

(2) 테노포비어 디소프록실 푸마르산

테노포비어의 전구약물인 테노포비어DF는 HIV와 HBV 치료제로 승인된 경구용 항바이러스제이다.²⁷² 테노포비어DF는 세포내 인산화 효소에 의하여 연속적으로 인산화되어 tenofovir diphosphate로 활성화된 후, HBV 중합효소에 의하여 내인성 뉴클레오티드인 deoxyadenosine 5'-triphosphate (dATP)와 경쟁적으로 복제 중인 신생 HBV DNA로 삽입된다. 내인성 뉴클레오티드 대신 유입된 테노포비어DF는 DNA 염기사슬의 연장에 필수적인 3'-OH기가 없는 뉴클레오티드 유사체이므로 중합효소의 종결을 유도하고 바이러스 복제를 억제한다.²⁷³ 이러한 작용 기전은 또 다른 뉴클레오티드 계열 유사체인 아데포비어와 매우 비슷하지만, 테노포비어DF의 항바이러스 효능은 아데포비어에 비하여 훨씬 강력하다. 그 이유는 아데포비어의 경우 신 독성 발생을 줄이기 위하여 제한된 용량(10 mg)을 사용하는 반면, 테노포비어DF는 상대적으로 고용량인 300 mg로 치료할 수 있는 점과 관련 있다.²⁷⁴ 또한 테노포비어DF가 아데포비어보다 HBV 중합효소에 대한 결합 친화력(binding affinity)이 높다는 점도 테노포비어DF의 강력한 효능과 관련이 있을 것으로 추정한다.²⁷⁵

1) 치료 효과

HBeAg 양성 만성 B형간염: HBeAg 양성 만성 간염 환자를 대상으로 테노포비어DF (176명, 300 mg/일) 48주 치료의 유효성과 안정성을 아데포비어(90명, 100 mg/일)와 비교 평가한 후 테노포비어DF로 모두 교체하여 총 8년 동안 지속한 공개군 연장 연구(open-label extension study)에서 치료-의도 피험자군 분석에 의한 HBV DNA 불검출률은 3년, 5년, 8년째 각각 71%, 65%, 58%였고, 성실-복용 피험자군 분석에 의한 HBV DNA 불검출률은 3년, 5년, 8년째 각각 93%, 97%, 98%였다.^{170,276-279} 성실-복용 피험자군으로 분석한 ALT 정상화율은 3년, 5년, 8년째 각각 74%, 73%, 84%였으며, 역시 성실-복용 피험자군으로 분석한 HBeAg의 혈청소실률과 혈청전환율은 3년째 34%와 26%, 5년째 49%와 40%, 8년째 47%와 31%였다. Kaplan-Meier법으로 예측한 HBsAg 혈청소실률과 HBsAg 혈청전환율은 3년째 8%와 6%, 5년째 10%와 8%, 8년째 13%와 10%로 투약 기간이 늘어날수록 HBsAg의 혈청소실과 혈청전환은 점차 증가하는 경향을 보였다.

통제된 환자를 대상으로 연구하는 임상시험(clinical trials)과 달리 실제 의료 환경에서는 환자의 연령층이 다양하고, 당뇨, 고혈압, 신기능 장애 등 동반질환이 있는 환자가 존재하나 외국의 다기관 코호트 연구와 국내 다기관에서 진행한 실제 의료기관의 코호트 연구에서도 비슷한 성적을 보였다.

HBeAg 음성 만성 B형간염: HBeAg 음성 만성 간염 환자를 대상으로 테노포비어DF (250명) 48주 치료의 유효성과 안정성을 아데포비어(125명)와 비교 평가한 연구에서도 8년 동안 지속한 공개군 연장 연구에서 치료-의도 피험자군 분석에 의한 HBV DNA 불검출률은 3년, 5년, 8년째 각각 87%, 83%, 75%였고, 성실-복용 피험자군 분석에 의한 HBV DNA 불검출률은 3년, 5년, 8년째 각각 99%, 99%, 99.6%였으며, ALT 정상화율은 3년, 5년, 8년째 각각 81%, 85%, 88%였다.^{170,276-279} Kaplan-Meier법으로 예측한 HBsAg 혈청소실과 혈청전환은 3년째 각각 0%로 발생하지 않았고, 5년째에는 1% 미만으로 발생하였고, 8년째에는 각각 1.1%와 0.7%로 발생하여, HBeAg 음성 만성 간염의 경우 테노포비어DF 치료로 HBsAg의 혈청소실이나 혈청전환은 극히 일부 환자에서만 발생하는 것으로 보

고하였다.

대상성 간경변증: 앞서 언급한 공개군 연장 연구에서 치료 5년째 간생검을 실시하여 치료 전 조직학적 소견과 비교 분석을 하였을 때, 348명 중 87% 환자에서 조직학적인 개선(섬유화증의 악화 없이 Knodell 염증 과사 점수가 2점 이상 감소)이 관찰되었으며, 섬유화 개선(Ishak 섬유증 점수가 1점 이상 감소)은 51%의 환자에서 관찰되었다.¹⁷⁰ 테노포비어DF 치료 전부터 조직학적으로 간경변증(Ishak 섬유증 점수가 5점 또는 6점)이 진단된 환자 96명을 대상으로 하위분석(subgroup analysis)을 하였을 때 Ishak 섬유증 점수가 2점 이상 감소한 경우는 98.9%였으며, Ishak 3점 이상 감소한 경우는 58%였다. 임상지표를 다변량 분석한 결과 체질량지표(body mass index)가 낮을수록 간경변증이 호전되는 소견을 보였다.

비대상성 간경변증: 비대상성 간경변증 환자(Child-Turcotte-Pugh, CTP) 점수(7점 이상, 12점 이하)를 대상으로 테노포비어DF 유효성과 안전성을 평가한 2상 임상 연구에서 테노포비어DF 단독투여군(45명)의 치료 1년째(48주) 혈청 HBV DNA 불검출률은 70.5%, ALT 정상화율은 57%, HBeAg 혈청전환율은 21.4%였다.¹⁶⁶ CTP 점수가 2점 이상 감소하여 잔여 간기능이 호전된 환자는 25.9%였으며, CTP 점수가 2점 이상 상승하여 간기능이 악화된 환자는 발생하지 않았다. 이렇게 테노포비어DF 단독 치료의 효능과 관련된 지표들은 테노포비어DF와 엠트리시타빈(emtricitabine) 200 mg 복합제 투여군(45명)이나 엔테카비어 투여군(22명)의 치료 성적과 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았다. 약의 안전성과 관련하여 테노포비어DF에 의한 부작용으로 치료를 중단하는 치료 실패율(tolerability failure)은 6.7%로, 이는 테노포비어DF/엠트리시타빈 복합제 투여군의 4.4%, 엔테카비어 투여군의 9.1%와 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았다. 국내 다기관 연구로 비대상성 간경변증 환자 57명이 포함된 연구에서도, 1년째의 혈청 HBV DNA 불검출률 70.2%, HBeAg 혈청전환율은 14.2%였으며, CTP 2점 이상 감소한 환자는 49.1%였다.²⁸⁰ 소규모의 ACLF 환자를 대상으로 진행된 임상 연구에서도 테노포비어DF 치료는 생존율을 뚜렷하게 향상시켰다.²⁰⁹

테노포비어DF를 장기간 치료받은 환자의 간세포암종 발생률과 항바이러스 치료를 받지 않는 비치료군의 간세포암종 발생률을 비교하기 위하여 ‘간세포암

종 발생 위험 예측 모델'인 REACH-B에 대입하여 분석한 결과 테노포비어DF를 장기적으로 치료받은 환자의 간세포암종 발생률은 비치료군의 간세포암종 예측 발생률과 비교하여 치료 시작 5년 이후부터 간세포암종 발생이 유의하게 줄기 시작하여, 치료 6년째 테노포비어 치료군의 간세포암종의 표준화 발생률 (standardized incidence ratio)은 항바이러스 치료를 받지 않는 환자군에 비하여 50% (95% 신뢰구간 0.294-0.837)가 줄었다.^{169,281}

최근 국민건강보험공단의 보험청구자료를 이용한 대규모 코호트 연구에서 테노포비어DF가 엔테카비어보다 간세포암종의 발생을 39% 감소시키고, 사망률과 이식률을 23% 감소시킨다고 보고하였다. 그러나 이 연구는 두 치료군 간의 차이를 보정하기 위한 여러 통계적 방법을 사용하였음에도 관찰 연구라는 근본적 한계점을 가지고 있으며, 4년이라는 비교적 짧은 기간은 간세포암종 발생을 비교하기에는 약제로 인한 효과를 충분히 반영하기 어려우므로 향후 정확한 비교 검증하기 위해서는 더 많은 연구가 필요하다.²⁸²

만성 B형간염 환자에서 권고되는 테노포비어DF의 치료 용량은 일일 300 mg (구성 성분 중 푸마르산을 제외한 테노포비어DF 디소프록실의 용량을 기준으로 245 mg)이다. 테노포비어DF는 약물 대사 효소인 CYP450과 임상적으로 유효한 상호작용이 없어 약물 간 상호작용의 위험성은 낮으며, 신장으로 대사되는 특성 때문에 신세뇨관으로 배설되는 약물을 같이 사용할 경우 테노포비어DF의 혈청 농도를 증가시키거나, 또는 다른 약물의 농도를 높일 수 있다.^{272,273} 신기능이 저하된 환자가 테노포비어DF를 복용하는 경우 사구체여과율에 따라 복용 간격을 조절해야 한다(신기능 이상 편 참조).

2) 약제 내성

테노포비어DF를 8년간 공개 투여한 600여 명의 임상시험에서 테노포비어DF의 내성 변이는 발생하지 않았다(0%).²⁸³ 바이러스 돌파현상이 발생하였던 환자의 바이러스 Sequencing (염기순서분석) 검사에서는 polymorphic (다형성) 변이 24.8%, conserved (보존성) 변이 10.3%였으며, conserved site 변이가 축적된 경우는 없었다.²⁸³ 또한 테노포비어DF는 아데포비어의 내성 변이(rtN236T,

rtA181T/V)와 교차 내성을 가지고 있으며, *in vitro* 약제 감수성 검사에서도 아테포비어의 두 가지 내성 변이를 가진 경우 단독 내성 변이를 가진 경우에 비하여 7-10배 정도 테노포비어DF의 약제 감수성을 저하시키는 것으로 알려져 있다.^{284,285} 실제 다약제 내성 환자의 테노포비어DF 단독 치료에서도 아테포비어 두 가지 내성 변이를 가진 군에서 바이러스 불검출률이 가장 낮았다.²⁸⁶ 최근 실제 의료환경에서 바이러스 돌파 현상이 발생하여 내성이 발생한 환자 보고가 있어,²⁸⁷ 향후 장기간의 연구 결과가 주목된다.

3) 부작용 및 안전성

테노포비어DF의 장기간 투여 시 미토콘드리아 손상, 근위 신세관 손상(proximal renal tubular damage), 골연화증(osteomalacia) 등을 유발할 수 있다.²⁸⁸ 테노포비어DF 치료 중 미토콘드리아 손상이 발생하면 젖산혈증, 지방 재분포 증후군, 지방간, 급성 췌장염, 근염, 말초 신경염 등의 임상 증상이 드물게 유발된다.²⁸⁹ 또 근위 신세관이 손상되면 중탄산염, 요산, 인산염, 칼륨, 아미노산, 포도당 등이 근위 세뇨관을 통하여 과다하게 배설되어 산혈증, 저요산혈증, 저인산혈증, 저칼륨 혈증, 신성 당뇨, 아미노산뇨 등이 발생할 수 있으며 이를 Fanconi 증후군이라 한다. 또한 저인산혈증으로 골형성 기질이 감소하게 되면 골통증을 동반한 골연화증이 매우 드물게 발생할 수 있으며,²⁹⁰ 골통증은 발생하지는 않더라도 인산뇨증이 지속되면 골감소(osteopenia)나 골다공증(osteoporosis)이 발생할 수 있다.²⁹¹ 신기능 저하(혈청 크레아티닌 상승이 0.5 mg/dL 이상, 또는 혈청 인산염이 2 mg/dL 미만으로 감소, 또는 사구체여과율이 50 mL/min 미만인 경우)가 발생한 환자는 3.4%였으며, 이 중 약 절반 정도의 환자는 치료 전 고혈압, 당뇨, 신장질환, 신결석, 60세 이상의 고령 등 고위험군이었다. 골밀도 검사에서 정상에서 골감소로 악화되었거나, 골감소에서 골다공증으로 악화된 환자의 비율은 대략 1-3% 정도였다. 따라서 테노포비어DF의 부작용을 감시하기 위하여 혈청 크레아티닌, 혈청 인산염, 골밀도검사 등을 고려할 수 있다. 비록 부작용 발생 빈도는 적지만 만성 B형간염 치료를 위하여 테노포비어DF 300 mg을 장기간 투여해야 하는 점을 보완하기 위하여 최근 생체이용률(bioavailability)을 높여 상대적으로

적은 용량으로도 간세포에 고농도로 유지할 수 있는 약제인 테노포비어AF가 개발되었다(테노포비어AF 편 참조).

(3) 테노포비어 알라페나마이드 푸마르산

테노포비어AF는 생체에서 이용되는 테노포비어의 전구약제로, 테노포비어DF와 마찬가지로 뉴클레오타이드 유사체로 pregenomic RNA에서 DNA로의 역전사를 억제하는 경구용 항바이러스제이다. 테노포비어AF도 테노포비어DF와 같이 푸마르산이 결합되어 있으나 현재는 테노포비어 알라페나마이드로 통용되고 있으며 전체 용량 28 mg 중 25 mg이 푸마르산을 제외한 테노포비어AF의 용량이다. 테노포비어AF는 테노포비어DF보다 혈장에서 더 안정적으로, 반감기가 길어 간세포까지 활동성대사물이 효과적으로 도달할 수 있어서, 테노포비어DF 1일 300 mg보다 더 적은 용량(25 mg/일)으로도 유사한 항바이러스 효과를 나타내면서 전신 노출을 더 감소시켜, 결과적으로 신장과 골 대사에 대한 독성이 감소하였다.

1) 치료 효과

HBeAg 양성 만성 B형간염: HBeAg 양성 만성 간염 환자 873명을 대상으로 테노포비어AF (581명, 25 mg/일)과 테노포비어DF (292명, 300 mg/일)를 2:1로 무작위 배정하여 48주 치료를 연구하였던 3상 임상 연구에서, 혈청 HBV DNA 불검출률(<29 IU/mL, 64% vs. 67%, $P=0.25$), HBeAg 혈청전환율(10% vs. 8%, $P=0.32$) 그리고 HBsAg 혈청소실률(1% vs. 0.3%, $P=0.52$)로 유사한 치료 효과를 보였다.²⁹² 특히 ALT 정상화율(기준: 69세 이하 남성 ≤ 43 U/L; 69세 이하 여성 ≤ 34 U/L; 69세 초과 남성 ≤ 35 U/L; 69세 초과 여성 ≤ 32 U/L)은 테노포비어AF군 72%, 테노포비어DF군 67%로 두 군 간에 큰 차이를 보이지 않았으나 ($P=0.18$), 미국 AASLD 기준(남성 ≤ 30 U/L, 여성 ≤ 19 U/L)으로 분석하였을 때에는 테노포비어AF군 45%, 테노포비어DF군 36%로 테노포비어AF군에서 유의하게 더 높은 ALT 정상화율을 보였다($P=0.014$).²⁹² 96주 치료 관찰에서도 테노포비어AF군과 테노포비어DF군에서 각각 혈청 HBV DNA 불검출률(73% vs. 75%,

P=0.47), HBeAg 혈청소실률(22% vs. 18%, P=0.20) 그리고 HBsAg 혈청소실률(1% vs. 1%)로 유사한 결과를 보였다. 특히 96주의 ALT 정상화율은 위의 모든 기준에서 테노포비어AF군이 더 높은 정상화율을 보였다(P<0.05).²⁴⁷

HBeAg 음성 만성 B형간염: HBeAg 음성 만성 간염 환자 426명을 대상으로 테노포비어AF (25 mg/일)과 테노포비어DF (300 mg/일)를 2:1로 무작위 배정하여 48주 치료를 연구하였던 3상 임상 연구에서, 혈청 HBV DNA 불검출률(<29 IU/mL, 83% vs. 75%)이었으나, HBsAg 혈청소실은 두 군에서 모두 보이지 않았다.²⁹³ 96주 치료 관찰에서도 테노포비어AF군과 테노포비어DF군에서 각각 혈청 HBV DNA 불검출률(90% vs. 91%, P=0.84)이었으며, HBsAg 혈청소실은 테노포비어AF군에서 한 명 있었다. ALT 정상화율은 모든 기준에서 테노포비어AF군이 더 높았다(P<0.05).²⁴⁷

대상성 간경변증: 위에서 언급한 임상 연구에서, HBeAg 양성 만성 B형간염 연구에서는 873명 중 65명(7.4%)이 간경변증 환자였으며, HBeAg 음성 만성 B형간염 연구에서는 Fibrotest 점수 ≥ 0.75 기준으로 519명 중 51명(9.8%)의 간경변증 환자가 포함되어 있었으나, 바이러스 효과 분석에서 하위분석을 시행하지는 않았다.^{292,293} 두 연구 모두에서 비대상성 간경변증 환자는 제외하였다.

비대상성 간경변증: 테노포비어AF 치료 관련하여 비대상성 간경변증 환자만을 대상으로 한 연구는 진행 중이며, 아직 보고된 바는 없다. 그러나 테노포비어AF가 테노포비어DF에 비하여 신독성, 골대사 독성을 적게 보이는 점을 고려하였을 때 비대상성 간경변증 환자 중에서도 특히 신기능 저하나 골밀도 저하를 가지고 있는 환자에서 치료의 한 옵션으로 고려해 볼 수 있다.^{10,180} 추후 이에 대한 연구와 임상자료의 축적이 필요하다.

2) 약제 내성

테노포비어AF는 테노포비어DF나 엔테카비어와 마찬가지로 높은 유전자 장벽(high genetic barrier)을 가지고 있는 약제로 분류되며 테노포비어DF와 동일한 유전자 장벽을 보일 것으로 기대한다.^{10,180} 변이 바이러스의 출현과 이의 영향에 대해서는 추가적인 연구와 임상자료의 축적이 필요하다.

3) 부작용 및 안전성

테노포비어DF는 2001년부터 HIV 치료제로, 2008년부터 HBV 치료제로 승인된 약제이나 8년까지의 장기 사용을 하면서 특정 환자군에서는 신기능 저하와 골밀도 감소 등을 유발할 수 있음이 보고되고 있다.^{276,294} 이에 테노포비어AF는 1일 25 mg의 용량으로, 테노포비어DF 1일 300 mg 복용 시보다 전신 농도를 90% 이상 낮출 수 있으며,^{295,296} HIV 환자를 대상으로 하였던 테노포비어DF와의 비교 연구에서도 안전성이 개선됨을 보여주었다.^{297,298}

경구용 항바이러스 약제는 장기간 사용해야 하기 때문에 전신질환을 동반한 고령화되고 있는 만성 B형간염 환자에서는 신기능과 골밀도 감소를 고려한 맞춤형 치료가 제시되어야 한다. 이미 만성 신부전이나, 낮은 사구체여과율을 보인 환자, 골감소/골다공증을 보이는 고령 환자에서는 경구용 항바이러스 치료제를 결정할 때 엔테카비어 또는 테노포비어AF가 추천되며, 테노포비어DF의 사용은 신중히 고려해야 한다.

(4) 베시포비어 디피복실 말레산

베시포비어 디피복실 말레산(besifovir dipivoxil maleate, LB80380)은 국내에서 개발된 acyclic nucleotide phosphonate로서 아데포비어, 테노포비어DF와 유사한 경구용 항바이러스제이다. 이 약제는 뉴클레오티드 유사체로 guanosine triphosphate의 핵산유도체인 LB80317의 전구약물이다. 베시포비어는 장에서 흡수되어 장과 간에서 esterase에 의하여 중간 대사물인 LB80331로 탈아세틸화된 후 oxidase (aldehyde oxidase 또는 xanthine oxidase)에 의하여 활성 대사물인 LB80317로 산화된다. 간세포 내에서 diphosphate, triphosphate 형태로 인산화 과정을 거친 후 HBV DNA polymerase와 결합하는 dGTP와 경쟁함으로써 polymerase 작용을 차단하여 바이러스 증식을 억제한다.^{299,300}

1) 치료 효과

HBeAg 양성 만성 간염 환자를 대상으로 베시포비어, 위약 대조군 용량 결정 1/2상 임상 연구에서 29명의 환자가 4주간 베시포비어를 투약하였다. 베시포비어 용량 30 mg, 60 mg, 120 mg, 240 mg에 따라 평균 혈청 HBV DNA 최대 감소치는 각각 3.05, 4.20, 3.67, 3.68 log copies/mL였다. 60 mg 이상의 용량에서 효과적인 바이러스 억제 효과를 보였다.²⁹⁹

114명의 환자를 대상으로 베시포비어(90 mg, 또는 150 mg)와 엔테카비어 0.5 mg 치료 효과를 비교한 2b상 다기관 임상 연구에서 48주에 혈청 HBV DNA 불검출률(<20 IU/mL)은 베시포비어 90 mg과 150 mg에서 각각 63.6%, 62.9%였고 엔테카비어 0.5 mg은 58.3%로 세 군 간의 차이가 없었다($P>0.05$). HBeAg 양성 환자에서 평균 혈청 HBV DNA 최대 감소치는 각각 -5.84, -5.91, -6.18 log copies/mL로 차이가 없었다($P>0.05$). HBeAg 혈청전환도 각각 11.11%, 15%, 9.52%로 차이가 없었다($P>0.05$). HBeAg 음성 환자에서 평균 혈청 HBV DNA 최대 감소치도 각각 -4.65, -4.55, -4.6 log copies/mL로 차이가 없었다($P>0.05$). 혈청 ALT 정상화율도 각각 91.7%, 76.9%, 89.7%로 차이가 없었다($P>0.05$).³⁰¹ 연속된 96주간 추적 관찰한 연구(roll-over study)에서 혈청 HBV DNA 불검출률(<20 IU/mL)은 각각 80.7%, 78.6%, 80.0%였으며($P>0.05$), 평균 혈청 HBV DNA 최대 감소치는 각각 -5.29, -5.15, -5.67 log copies/mL였고($P>0.05$), 혈청 ALT 정상화율도 각각 90.3%, 78.6%, 93.3%였다. HBeAg 혈청전환도 각각 13.3%, 21.4%, 11.1% 및 HBeAg 혈청소실 20%, 21.4%, 22.2%로 통계적 차이가 없었다($P>0.05$). HBsAg의 혈청소실은 관찰되지 않았다.³⁰²

194명의 환자를 대상으로 베시포비어(98명) 150 mg과 테노포비어DF (96명) 300 mg 치료 효과를 비교한 3상 다기관 임상 연구에서 48주 혈청 HBV DNA 불검출률(<69 IU/mL, 400 copies/mL)은 베시포비어가 85.3%, 테노포비어DF가 88.8%로 두 군 간의 차이가 없었다($P>0.05$). 일부의 환자(29명)에서 치료 전과 치료 48주에 간조직검사가 시행되었다. 베시포비어를 투약한 군에서 섬유증의 악화 없이 Knodell 염증 괴사 점수가 2점 이상 감소한 경우가 77.8%로, 테노포비

어DF를 투약한 군의 36.4%에 비하여 통계적으로 의미 있게 높았다($P=0.0482$). 이 연구를 연장하여 베시포비어군은 계속 베시포비어(86명)로 치료하고, 테노포비어DF군은 베시포비어(84명)로 교체하여 총 96주 동안 투여한 공개군 연장 연구(open-label extension study)에서 전체 혈청 HBV DNA 불검출률은 각각 87.2%, 85.7%였다. HBeAg 양성과 음성으로 나누어 보았을 때, HBeAg 양성 환자에서 혈청 HBV DNA 불검출률은 각각 81.1%, 80.9%였고, 혈청 ALT 정상화율은 각각 64.2%, 93.6%였으며, HBeAg 혈청전환은 각각 7.7%, 2.3%였다. HBeAg 음성 환자에서 혈청 HBV DNA 불검출률은 각각 97.0%, 91.9%였고, 혈청 ALT 정상화율은 각각 87.9%, 81.1%였다. HBsAg 혈청소실은 모두 관찰되지 않았다.²⁴⁸ 상기 연구에서 대상성 간경변증 환자는 일부 포함되어 있었으나 비대상성 간경변증 환자는 포함되어 있지 않으므로 향후 별도의 연구가 필요하다.

2) 약제 내성

베시포비어(90 mg, 또는 150 mg)와 엔테카비어 0.5 mg 치료 효과를 비교한 2b상 다기관 임상 연구에서 베시포비어 90 mg을 투약한 31명의 환자 중 약제 순응도가 떨어진 단 1명에서 16주에 바이러스 돌파현상이 관찰되었다. 그러나 베시포비어의 내성과 관련된 바이러스 변이는 관찰되지 않았다.³⁰¹

베시포비어-베시포비어 치료(86명)와 테노포비어DF-베시포비어(84명) 교체 투약을 총 96주 동안 지속한 공개군 연장 연구에서 베시포비어-베시포비어군에서는 2명(2.3%), 테노포비어DF-베시포비어군에서는 11명(13.1%)에서 바이러스 돌파 현상이 관찰되었지만, 모든 환자에서 내성 변이는 관찰되지 않았다.²⁴⁸

3) 부작용과 안전성

용량 결정 연구(dose-finding study)에서 베시포비어 용량에 따른 의미 있는 임상적 부작용, 혈액검사의 이상 소견이 관찰되지 않았다.²⁹⁹ 심각한 부작용도 관찰되지 않았다.³⁰³ 2b상, 3상 다기관 임상 연구에서도 심각한 부작용이 발생하지 않았으며, 약제를 중단한 경우도 없었다.^{301,302} 베시포비어는 그 구조식이 아데포비어, 테노포비어와 유사하여 신장기능 저하와 골밀도 감소의 안전성에 대한 평가

가 임상 연구에 포함되어 있다. 이러한 환자군의 임상 결과는 특정 상황에서의 치료편을 참조한다.

2상 임상시험 중 보고된 가장 흔한 부작용은 L-카르니틴의 감소이다. L-카르니틴은 에너지 생성을 위하여 지방산을 세포질에서 미토콘드리아로 수송할 때 필요한 아미노산이다. 베타포비어는 pivalic moiety를 포함하고 있어서, pivaloyl moiety가 coenzyme A로부터 carnitine에 전달되어 pivaloyl-carnitine로 전환된 후 소변으로 배출된다. 즉, carnitine이 에너지 생성을 위하여 사용되지 못하고 베타포비어의 pivalic moiety를 소변으로 배출되는데 사용된다. 일반적으로 정상 혈중 총 L-carnitine의 농도는 37-78 $\mu\text{mol/L}$ 이며, 자유 L-carnitine의 농도는 25-54 $\mu\text{mol/L}$ 이다. 그러나 2b상 임상 연구에서 베타포비어를 투약하는 환자 중 94.1%가 혈중 L-carnitine의 농도의 감소를 보였으며, 베타포비어 150 mg을 투약한 군에서 90 mg을 투약한 군보다 의미 있게 L-carnitine 농도의 감소를 보였다. 따라서, 4주 이후 2년 임상시험 종료까지의 기간 동안 L-carnitine 보충제를 하루 660 mg씩 투약하였다. 혈청 L-carnitine의 농도는 정상적으로 유지되었으며, L-carnitine 결핍으로 인한 증상인 저혈당증, 저케톤증, 뇌병증은 관찰되지 않았다.^{301,302}

베타포비어 투약 기간 중 약제 독성은 관찰되지 않았다. 동물실험에서 베타포비어를 kg 당 2,000 mg의 고용량을 투여하였을 때 rat의 체중감소, 무른 변, 설사 외의 심각한 증상은 관찰되지 않았다. 생식독성에 있어서는 동물실험에서 kg 당 200 mg의 용량을 투여하였을 때 수정과 착상 및 배아성장에 영향이 없었다. 단, 유즙에서의 약제농도에 관한 연구는 진행되지 않았다.³⁰⁰

낮은 유전자 장벽의 경구용 항바이러스제

라미부딘, 텔비부딘, 클레부딘, 아데포비어는 HBeAg 양성 및 음성 만성 B형간염 환자의 1차 치료약제로는 권고되지 않지만, 높은 유전자 장벽의 약제가 등장하기 전 임상에서 사용을 시작하여 현재까지 투약하고 있는 예들이 있어 간단히 요약하였다. 약제들 각각의 기전과 치료 효과, 약제 내성, 부작용 및 안전성 등에

대해 기술하였다. 자세한 내용은 2015년 대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인 중 치료약제들 편을 참조한다.

(1) 라미부딘

라미부딘(lamivudine)은 뉴클레오시드 유사체(cytidine analogue)로 HBV 증식을 억제한다.

1) 치료 효과

HBeAg 양성 만성 B형간염: 라미부딘을 1-3년간 투여하였을 때 50% 이상의 환자에서 조직 소견이 호전되었다.³⁰⁴⁻³⁰⁷ 라미부딘을 3-5년간 계속 투여하면 HBeAg 혈청전환이 40-50%에서 일어나지만, 내성발현율도 증가한다. 유전자형 내성이 생기면 시간이 경과할수록 치료로 인한 초기 조직 소견의 호전이 상쇄된다.³⁰⁷

HBeAg 음성 만성 B형간염: 라미부딘을 2년 이상 투여하였을 때 혈청 HBV DNA 불검출률이 56-74%, ALT 정상화율이 66-74%였으나, 라미부딘을 4년간 투여하였을 때 혈청 HBV DNA 불검출률이 34%, ALT 정상화율이 36%로 감소하였다. 이는 라미부딘 내성의 증가로 인하여 효과가 감소하였다.³⁰⁸

대상성 간경변증: 간경변증 환자를 대상으로 32개월(중앙값) 동안 시행한 무작위 대조군 연구에서 라미부딘 치료는 위약에 비하여 간경변증의 진행 및 합병증의 발생률(7.8% vs. 17.7%)과 간세포암종의 발생률을 유의하게 낮추었으나(3.9% vs. 7.4%), 라미부딘 내성이 발생하면, 치료 효과를 경감시켰다.¹⁶⁴

비대상성 간경변증: 비대상성 간경변증 환자를 대상으로 엔테카비어 또는 라미부딘을 투여하였을 때 치료 효과를 분석한 13개의 무작위, 대조군 연구를 종합한 메타분석에서 두 군 모두 간기능을 의미 있게 호전시켰으며, 사망률을 각각 6.37%, 7.89% 낮추었다. 그러나 내성률의 빈도가 라미부딘군에서 높아서 장기간의 치료가 예상될 경우에는 라미부딘 치료가 권고되지 않는다. 비대상성 간경변증 환자에게 라미부딘 내성이 생기면 간부전으로 진행될 위험이 높으므로 주의 깊게 관찰해야 하며 간이식에 대한 준비가 필요하다.³⁰⁹

2) 약제 내성

라미부딘으로 5년간 치료할 때 60-70% 이상이다.³¹⁰ 가장 흔한 변이는 rtM204V/I 단독 혹은 rtM204V/I 변이가 rtL180M 변이와 같이 나타나는 경우이다. 치료 기간이 길수록, 치료 전 혈청 HBV DNA가 높을수록 내성발현율이 높다.^{306,311}

3) 부작용 및 안전성

라미부딘은 매우 안전한 약제이나, 아주 드물게 급성 췌장염이 발생한 사례가 비대상성 간경변증 환자에서 보고된 바 있으며, 유산 혈증은 HIV 감염이 동반된 만성 B형간염 환자에서 보고된 바 있다.³¹²⁻³¹⁴ 약제 자체의 부작용보다는 약제 투여 중단 후 나타나는 재발에 의한 간염의 악화와 투여 중 발생하는 약제 내성에 의한 간염의 악화에 대한 대비가 중요하다.

(2) 텔비부딘

텔비부딘(telbivudine, L-dT)은 뉴클레오시드 유사체(thymidine analogue)로 라미부딘과는 달리 첫 번째 가닥(first strand)뿐만 아니라 두 번째 가닥(second strand)의 HBV DNA 합성을 선택적으로 억제한다.³¹⁵

1) 치료 효과

HBeAg 양성 만성 B형간염: 293명이 총 4년간 텔비부딘을 투여받았다. 혈청 HBV DNA의 불검출률이 4년째 76.2%, ALT 정상화율이 86%였다. 주목할 만한 것은 HBeAg 혈청전환율이 53.2%로 높았다. HBeAg 혈청전환으로 텔비부딘 투약을 중단하고 평균 111주 추적 관찰하였을 때 82%의 환자가 HBeAg 혈청전환이 유지되었다.³¹⁶ 장기간의 항바이러스 치료 시 HBeAg 혈청전환에 대한 메타분석에서, 치료 5년 후 HBeAg 혈청전환 비율이 텔비부딘(53.2%) 치료 시 라미부딘(50%), 아데포비어(48%), 엔테카비어(44%), 테노포비어DF(40%) 치료에 비하여 높았다.³¹⁷

HBeAg 음성 만성 B형간염: 총 4년간 209명의 환자를 대상으로 텔비부딘을 투약한 임상 연구에서, 4년째 혈청 HBV DNA의 불검출률이 86.4%, ALT 정상화율이 89.6%였다.³¹⁶

대대상성 간경변증: 65명을 대상으로 96주간 텔비부딘을 투약한 연구에서, HBV DNA 불검출률(HBV DNA <500 copies/mL)이 89.2%, ALT 정상화율은 89.2%였다. 28명(43.1%)의 환자에서 CTP 점수의 호전이 관찰되었다.³¹⁸ 특히, 이 연구에서는 62명의 비대상성 간경변증 환자와 치료 효과를 비교하였는데, HBV DNA 불검출률(HBV DNA <500 copies/mL)이 83.4%, ALT 정상화율 85.5%였다. 25명(40.3%)에서 CTP 점수의 호전이 관찰되었으나 대상성 간경변증보다는 치료 효과가 약간 낮았다.³¹⁸

비대상성 간경변증: 228명을 대상으로 텔비부딘 또는 라미부딘을 104주간 투여한 연구에서 텔비부딘이 라미부딘에 비하여 바이러스 반응률(<300 copies/mL)을 동반한 ALT 정상화율이 높았으며(45.6 vs. 32.9%), 바이러스 돌파도 적었다(27 vs. 36%). 또한 104주 치료 동안 생존율도 텔비부딘에서 높았다(87 vs. 79%).³¹⁹

2) 약제 내성

텔비부딘과 라미부딘 비교 3상 임상 연구(GLOBE/015)에 참여한 847명의 환자 중 2년 간 내성 발현이 없었던 502명이 2년 추가 연장 치료에 동의하였다(연장 연구 2303). 총 4년간 텔비부딘을 투여받은 502명 중 내성 발현율은 HBeAg 양성 환자(298명)에서 18.8%였고, HBeAg 음성 환자에서 15.9%였다.^{316,320-323}

3) 부작용 및 안전성

텔비부딘 투여 후 부작용으로 크레아틴 키나아제(CK) 상승이 2-13%에서 관찰되었고 대부분의 CK 상승은 임상적으로 비특이적이고 의미가 없었으나, 4년간 텔비부딘을 투여받은 502명의 환자 중 6.1%에서 근육과 연관된 증상을 호소하였고, 2명(0.3%)에서 근육병증이 발생하였다. 따라서, 텔비부딘 사용 시 CK에 대한 모니터링이 권장된다.³²⁴ 특별한 원인(심한 운동 등) 없이 CK 상승이 지속되면 근 질환에 대한 검사가 필요하다.³²⁵

(3) 클레부딘

클레부딘(clevudine, L-FMAU)은 국내에서 개발된 뉴클레오시드 계열의 약제로 HBV 증식을 억제한다.^{326,327}

1) 치료 효과

HBeAg 양성 만성 B형간염: 46명의 초치료 환자를 대상으로 클레부딘 30 mg/일을 1년간 투여한 전향적, 무작위 대조군 연구 결과에서 치료 1년째 혈청 HBV DNA 불검출률(<300 copies/mL)이 73%를 보였고, ALT의 정상화가 78%, HBeAg 혈청전환이 18%에서 관찰되었으며 내성은 관찰되지 않았다.³²⁸ 90명을 대상으로 클레부딘 30 mg/일을 3년간 투여한 후 관찰한 후향 연구 결과에서 혈청 HBV DNA 불검출률(<12 IU/mL 이하)이 59.7%를 보였고, ALT의 정상화(<40 IU/L)가 87.1%, HBeAg 혈청소실이 23.5%에서 관찰되었다. 내성발현율은 35.9%로 높았다.^{329,330}

HBeAg 음성 만성 B형간염: 62명을 대상으로 클레부딘 30 mg/일을 3년간 투여한 후 관찰한 후향 연구 결과에서 혈청 HBV DNA 불검출률(<12 IU/mL 이하)이 95.3%를 보였고, ALT의 정상화(<40 IU/L)가 85.8%에서 관찰되었으며 내성 발현율은 6.3%를 보였다.³²⁹

대상성 간경변증: 21명의 만성 B형간염 환자와 31명의 간경변증 환자에서 클레부딘의 48주 치료 성적을 비교한 연구 결과에 의하면 HBV DNA <1,000 copies/mL 이하의 바이러스 반응(87.1% vs. 71.4%) 및 생화학적 반응(83.9% vs. 80.9%)에는 두 질환 간에 차이가 없었다. 48주 치료 기간 동안 부작용의 빈도에도 차이가 없었다.³³¹

2) 약제 내성

클레부딘은 라미부딘과 같은 계열의 항바이러스제로서 약제 내성도 라미부딘 내성과 같이 rtM204I 변이에 의해서 주로 이루어지고 rtL229V 변이가 보상 변이로 발생한다.^{332,333}

3) 부작용 및 안전성

클레부딘 복용 후 근병증이 발생한 36명의 임상적 특징을 보면 대부분 계단을 올라가는데 어려움을 호소하거나 걸음걸이에 지장을 호소하는 근위부 하지 근력 저하가 특징적으로, 모든 환자에서 CK, LDH 등 근육 손상 시 상승하는 효소가 정상치의 2배 이상 상승하였다. 약제 중단으로 증상이 호전되었으며 발생 기전은 약제에 의한 근육내 미토콘드리아 DNA 손상으로 알려져 있다.^{334,335}

(4) 아데포비어 디피복실

아데포비어 디피복실(adefovir dipivoxil, 이하 아데포비어)은 뉴클레오티드 유사체로 아데포비어의 전구약물이다. 주로 간세포 내에서 diphosphate 형태로 HBV DNA polymerase와 결합하는 dATP와 경쟁함으로써 polymerase 작용을 차단하여 바이러스 증식을 억제한다.^{336,337}

1) 치료 효과

HBeAg 양성 만성 B형간염: 390명을 대상으로 5년간 진행된 연구 결과에서 아데포비어 10 mg을 투여받은 환자에서 혈청 HBV DNA 불검출률(<300 copies/mL)은 58%, ALT 정상화율은 77%, HBeAg 혈청소실률 및 전환율은 각각 50%와 29%였다.³³⁸

HBeAg 음성 만성 B형간염: 125명을 대상으로 4-5년간 아데포비어를 투약하였을 때, 67%에서 혈청 HBV DNA가 1,000 copies/mL 미만으로 감소하였고, 69%에서 ALT가 정상화되었으며, 71%에서 간섬유화가 호전되었다. 그러나 29%에서 내성이 발생하였다.³³⁹

2) 약제 내성

N236T 및 A181T/V 변이가 아데포비어 내성과 관련이 있는 것으로 알려져 있으며, 아데포비어 내성 바이러스는 아데포비어에 대한 감수성을 3-15배 정도로 저하시킨다.^{340,341} 특히, 아데포비어에 대한 내성 발현은 바이러스 돌파와 이로 인한 간염의 악화를 유발할 수 있으며, 심지어는 비대상성 간부전으로 진행할 수 있다.³⁴²

특히, 실험실 연구에서 N236T와 A181T/V 변이를 동시에 가지고 있는 경우 테노포비어DF 반응이 A181T/V 변이 단독보다 7-10배 감소한다. 최근 국내 다약제 내성을 동반한 192명을 대상으로 테노포비어DF 단독 치료(95명)와 엔테카비어 병합 치료(97명)를 분석하였다. 바이러스 반응률(HBV DNA <15 IU/mL)은 각각 76.8%, 72.2%로 차이가 없었으나, 소그룹 분석에서 N236T와 A181T/V 변이를 동시에 가지고 있는 경우가 단독 변이를 가지고 있는 경우, 변이가 없는 경우보다 바이러스 반응률이 의미 있게 낮았다(58.8% vs. 72.1% vs. 82.2%, $P=0.02$).²⁸⁶

3) 부작용 및 안전성

비대상성 간경변증 환자에서 아데포비어는 투약 48주 후 24%에서 신독성이 발생하여 엔테카비어 치료 시의 17%에 비하여 신기능 저하가 자주 발생하였다.²⁵⁸ 아데포비어 사용 후 발생한 Fanconi 증후군이 보고되었다. 28명의 환자를 분석한 연구에 따르면, 남자(27예)에서 호발하였으며 평균 나이는 45.5세였다. 주 증상은 근력 저하와 골통증이었는데 증상이 나타나기까지 아데포비어 투여 기간 중간값은 54.8개월(16-100개월)이었다. 따라서 아데포비어를 장기간 사용하는 경우 위에서 언급한 신기능 외에도 혈청 인(phosphate)을 주기적으로 검사하고 환자에게 근력 저하, 골통증 등의 증상을 물어보는 것이 필요하다.³⁴³

주사용 항바이러스제

(1) 페그인터페론 알파

인터페론은 바이러스 감염 시 면역세포에서 생산되어 분비되는 싸이토카인으로 항바이러스 효과와 면역조절 능력을 가지고 있다. 비록 정확한 기전은 명확히 밝혀져 있지 않지만, cccDNA와 바이러스 mRNA의 파괴, 바이러스 DNA 복제를 억제하는 역할과 바이러스에 감염된 간세포에 대한 면역반응을 효과적으로 조절하는 역할을 가지고 있다. 1970년대 최초로 주사제로 개발된 인터페론 알파(interferon α)에 뒤를 이어 polyethylene glycol (PEG) 분자가 결합된 페그인터페론 알파(pegylated interferon α)가 개발되었다. 이 약제는 반감기가 길어

서 투여 횟수가 주 1회로 줄어 사용이 수월하며, 치료 효과는 기존의 인터페론 알파에 비하여 높아졌다.^{344,345} 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.

페그인터페론의 가장 큰 장점은 치료 기간이 1년으로 정해져 있으며, 치료 종료 후 1년째 HBsAg 소실률이 2-7%이며, 5년째 12%까지 증가한다. 최근 경구용 항바이러스제의 강력한 효과로 인하여 페그인터페론 단독 치료에 대한 보고가 감소하였으나, 경구용 항바이러스제의 경우 장기간의 투약이 필요하다는 단점과 HBsAg 소실의 빈도가 낮은 단점을 극복하기 위하여 페그인터페론으로 교체하거나, 추가 치료 시 HBeAg 혈청전환과 HBsAg 소실을 기대하는 연구가 보고되고 있다.

1) 치료 효과

HBeAg 양성 만성 B형간염: 814명을 대상으로 48주간 페그인터페론 알파 2a 180 μ g 단독투여군, 페그인터페론 알파 2a와 라미부딘 100 mg의 병합투여군 그리고 라미부딘 단독투여군을 비교 평가한 3상 연구에서 이 연구의 일차 유효성 평가변수인 치료 종료 후 6개월 시점의 HBeAg 혈청전환율은 각각 32%, 27%, 19%였으며, 바이러스 반응률(HBV DNA <100,000 copies/mL)은 각각 32%, 34%, 22%였다.³⁴⁶ 이차 유효성 평가 변수인 지속적인 바이러스 불검출률(HBV DNA <400 copies/mL)은 각각 14%, 14%, 5%로 페그인터페론 알파 2a 단독 또는 라미부딘 병합투여군이 라미부딘 단독투여군에 비하여 유의하게 우수한 성적을 보였다. HBsAg 혈청전환율은 각각 3.0%, 3.0%, 0%였다.

HBeAg 음성 만성 B형간염: 537명을 대상으로 48주간 페그인터페론 알파 2a 180 μ g 단독투여군, 페그인터페론 알파 2a와 라미부딘 100 mg의 병합투여군 그리고 라미부딘 단독투여군을 비교 평가한 연구에서 이 연구의 일차 유효성 평가변수인 치료 종료 후 6개월 시점의 ALT 정상화율은 각각 59%, 60%, 44%였으며, 바이러스 반응률(HBV DNA <20,000 copies/mL)은 각각 43%, 44%, 29%였다.²³⁵ 이차 유효성 평가변수인 지속적인 바이러스 불검출률(HBV DNA <400 copies/mL)은 각각 19%, 20%, 7%로 페그인터페론 알파 2a 단독 또는 라미부딘 병합투여군이 라

미부딘 단독투여군에 비하여 유의하게 우수한 성적을 보였다. HBsAg 혈청소실률은 4.0%, 2.8%, 0%였고, 혈청전환율은 각각 2.8%, 1.7%, 0%였다.

대상성 간경변증: HBeAg 양성 환자에서 52주간의 페그인터페론 알파 2b 단독 또는 라미부딘 병합 치료를 한 70명의 대상성 간경변증(Ishak 섬유화 점수 4-6 점) 환자를 간경변증이 없는 169명의 만성 간염 환자와 비교하였을 때 이 연구의 평가지표인 혼합 반응률(HBeAg 혈청전환과 HBV DNA의 10,000 copies/mL 미만)은 간경변증 환자에서 유의하게 좋은 치료 성적을 나타냈다(25% vs. 12%, $P=0.02$).³⁴⁷ Ishak 섬유화 점수가 1점 이상 호전된 환자도 간경변증 환자가 간경변증이 없는 만성 간염 환자에 비하여 통계적으로 유의하게 많았다(66% vs. 26%, $P<0.001$). 혈소판 감소증, 피로감 등의 발생 빈도는 간경변증 환자에서 유의하게 높았지만, 약물 용량 조절이나 치료 중단 발생 빈도는 대상성 간경변증군과 단순 만성간염군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

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

2) 부작용 및 안전성

인터페론 및 페그인터페론 알파 치료의 부작용은 비슷하며 초기 부작용으로 발열, 오한, 전신무력감, 식욕부진, 오심 및 근육통, 탈모 등이 있다. 이러한 증상은 거의 모든 환자에서 투여 용량에 비례하여 나타나는데 치료 초기에 가장 심하며 일반적으로 치료를 중단하면 사라진다. 장기 투여로 인한 부작용으로는 우울, 불안, 골수기능 감소 및 자가면역질환의 발생 등이 있다. 약 3-10%에서는 간염의 급격한 악화, 급성 세균감염, 심한 우울이나 불안, 정신이상 등의 심한 부작용으로 치료를 중단하는 경우도 있다.^{235,346}

권 고 사 항

1. 경구용 항바이러스제 중 내성발현에 대해 유전자 장벽이 높은 약제로 엔테카비어, 테노포비어DF, 테노포비어AF, 베시포비어가 있다. (A1)

치료 반응의 정의

(1) 경구용 항바이러스제

바이러스 반응(virologic response)은 혈청 HBV DNA가 real-time PCR 검사법으로 검출이 되지 않는 경우를 말한다(Table 6). 지속 바이러스 반응(maintained virologic response)은 추적 관찰 기간 중 바이러스 반응이 도달한 이후 혈청 HBV DNA 미검출 상태가 지속되는 경우를 뜻한다. 부분 바이러스 반응(partial virologic response)은 혈중 HBV DNA가 감소하였으나, real-time PCR 검사법으로 바이러스가 검출되는 경우를 말한다. 약제에 순응도가 높은 환자에서 낮은 유전자 장벽을 가지고 있는 라미부딘, 텔비부딘과 같은 약제의 경우에는 치료 시작 후 24주째에, 엔터카비어, 테노포비와 같이 높은 유전자 장벽을 가지고 있는 약제의 경우 48주에 바이러스가 검출되는 지에 따라 평가할 수 있다. 혈청 반응(serologic response)은 HBeAg 양성 만성 간염에서 HBeAg 혈청소실 또는 전환이 일어났을 경우를 HBeAg 혈청 반응으로 말하며, HBsAg이 혈청소실 또는 전환이 일어났을 경우에는 HBsAg 혈청 반응으로 말한다. 바이러스 돌파(virologic breakthrough)는 항바이러스 치료 중 가장 낮게 측정된 혈청 HBV DNA보다 1 log₁₀ IU/mL 이상 증가하였을 경우이거나 미검출 상태에서 다시 HBV DNA가 혈청에서 검출되는 것으로 정의되며 보통 생화학 돌파(biochemical breakthrough)에 선행한다. 생화학 반응(biochemical response)은 ALT가 정상 상한치 이내로 정상화되는 것이며, 생화학 돌파는 항바이러스 치료 중 정상화되었던 ALT가 다시 정상 상한치 이상으로 상승하는 것이다. 유전자형 내성(genotypic resistance)

은 항바이러스제에 대한 내성을 보이는 돌연변이 바이러스가 환자의 혈청에서 발견되는 것이고, 표현형 내성(phenotypic resistance)은 발견된 돌연변이 바이러스의 약제에 대한 감수성 저하를 *in vitro* 검사에서 확인하는 것이다. 교차 내성(cross resistance)은 한 가지 약제에 의해 유발된 내성 변이가 노출된 적이 없는 다른 약제에도 감수성 저하를 보이는 경우이다. 경구용 항바이러스제 내성은 HBV의 아미노산 서열의 치환이 일어나 해당 약제에 대한 감수성이 떨어지는 것이다.

(2) 페그인터페론 알파

일차 무반응(primary non-response)은 페그인터페론 알파를 3개월 투여한 후에도 혈청 HBV DNA가 $1 \log_{10}$ IU/mL 이상 감소하지 않는 경우이다. 바이러스 반응(virologic response)은 페그인터페론 알파 투여 후 6개월 이후 또는 치료 종료시에 혈청 HBV DNA가 2,000 IU/mL 이하로 감소된 경우이며, 치료 종료 6개월 이후에도 HBV DNA가 2,000 IU/mL 이하로 유지되는 경우에는 지속 바이러스 반응(sustained off-therapy virologic response)으로 정의한다. 혈청 반응은 HBeAg 양성 만성 간염에서 HBeAg 혈청소실 또는 전환이 일어났을 경우를 HBeAg 혈청 반응으로 말하며, HBsAg이 혈청소실 또는 전환이 일어났을 경우에는 HBsAg 혈청 반응으로 말한다.

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

Category of response	
Nucleos(t)ide analogues	
Virologic response	Decrease in serum HBV DNA to undetectable level by real-time PCR assay
Partial virologic response	Decrease in serum HBV DNA of more than 2 log ₁₀ IU/mL but detectable HBV DNA by real-time PCR assay after at least 12 months of therapy with high-potency NAs, or after at least 6 months of therapy with low-potency NAs in compliant patients
Virologic breakthrough	Increase in serum HBV DNA of more than 1 log ₁₀ IU/mL compared to nadir (lowest value) or detection of serum HBV DNA in patients with undetectable serum HBV DNA level
Serologic response (HBeAg)	HBeAg loss or HBeAg seroconversion
Serologic response (HBsAg)	HBsAg loss or HBsAg seroconversion
Biochemical response	Normalization of ALT level
Biochemical breakthrough	Increase in serum ALT level after ALT normalization on antiviral therapy
Genotypic resistance	Detection of HBV mutations which is known to confer antiviral resistance during antiviral therapy
Phenotypic resistance	Decreased susceptibility (<i>in vitro</i> testing) to inhibition by antiviral drugs associated with genotypic resistance
Cross resistance	HBV mutation selected by one antiviral agent that also confers resistance to other antiviral agents
Peg-interferon alpha	
Primary non-response	Decrease in serum HBV DNA <1 log ₁₀ IU/mL after 3 months of peg-interferon alpha therapy
Virologic response	Decrease in serum HBV DNA of less than 2,000 IU/mL after 6 months and at the end of therapy
Sustained off therapy virologic response	Serum HBV DNA levels <2,000 IU/mL for at least 6 months after the end of therapy.
Serologic response (HBeAg)	HBeAg loss or HBeAg seroconversion
Serologic response (HBsAg)	HBsAg loss or HBsAg seroconversion

치료 반응 예측인자

(1) 경구용 항바이러스제

치료 전 ALT 농도, HBV DNA 농도, HBeAg 여부 그리고 HBsAg 농도 등이 치료 반응 예측인자이다.^{110,348} HBeAg 양성 간염에서 HBeAg 혈청전환을 예측하는 인자로는 HBV DNA 농도, ALT, 간생검에서의 심한 염증 소견, 지속 바이러스 반응 등이 있다.³⁴⁹⁻³⁵³ 라미부딘, 아데포비어, 텔비부딘 등 낮은 유전자 장벽의 약제를 사용하는 경우에는 치료 시작 후 6-12개월째의 바이러스 반응도 향후 치료 반응을 예측할 수 있는 인자였다.³⁵⁴⁻³⁵⁶ 엔테카비어 치료 중에는 유전자형 A형 혹은 D형, 남자, 백인, 치료 종료 후 24주째 바이러스 반응(<300 copies/mL)이 지속적으로 유지되는 경우가 HBsAg 혈청소실률이 높았다.³⁵⁷ 테노포비어DF 치료 중에는 HBeAg 양성 환자에서 백인, 감염 기간이 4년 이하인 경우, 유전자형이 A형 또는 D형인 경우 HBsAg 소실률이 높았으며, 치료 중 예측인자로는 24주 치료 기간에 HBsAg 정량치가 1 log₁₀ IU/mL 이상 감소하는 경우였다.³⁵⁸ 아시아인의 경우 치료 전 바이러스량이 높은 경우(HBV DNA ≥9 log₁₀ copies/mL), 바이러스 반응까지 도달하는 시간이 오래 걸리는 경향이 있었다.³⁵⁹ HBV 유전자형은 경구용 항바이러스제에 대한 치료 반응에 영향을 끼치지 않는다.

(2) 페그인터페론 알파

페그인터페론 알파의 치료 효과는 HBV 유전자형에 따라 차이가 나며, 유전자형 A형, B형에서 C형, D형보다 HBeAg 혈청전환 및 HBsAg 혈청소실 등 치료 반응이 더 양호하다.^{122,238,360,361} 우리나라는 거의 모든 HBV가 유전자형 C형으로, 페그 인터페론 알파의 치료를 고려할 때는 이러한 점이 고려되어야 한다. HBeAg 양성 만성 간염에서 HBeAg 혈청전환을 예측하는 치료 전 예측인자로는 높은 ALT, 낮은 혈중 HBV DNA, 간생검에서 간실질의 심한 염증 소견, HBV 유전자형이다.^{234,362} HBeAg 음성 환자에서는 치료 전 높은 ALT, 낮은 혈청 HBV DNA, 젊은 연령, 여자에서 좋은 치료 반응을 기대할 수 있다고 보고되었다.^{235,362} 페그 인터페론 치료를 시작한 경우에는 치료 12-24주의 HBV DNA 농도, HBeAg 역가, HBsAg 농도 등을 통해 치료 반응을 예측할 수 있다.^{130,363-365}

경구용 항바이러스제

항바이러스 치료 중 지속적인 바이러스 증식은 간염의 진행과 약제 내성 돌연변이가 발생의 위험인자이다.³⁶⁶ 치료 중 HBV DNA의 모니터링을 통하여 바이러스 반응을 확인하고 이를 통하여 치료 전략을 수정할 수 있으므로 치료 중 혈청 HBV DNA는 1-6개월마다 측정해야 한다. 치료 중 HBV DNA가 2,000 IU/mL 이하라 하더라도 지속적으로 또는 간헐적으로 검출되는 환자는 지속적으로 불검출되는 환자에 비하여 간세포암종의 발생률이 높으므로 주의 깊은 경과 관찰이 필요하다. 따라서 바이러스 반응이 나타난 이후에도 계속 3-6개월마다 HBV DNA를 측정한다.²²⁴ 혈청 HBV DNA는 real-time PCR법으로 검출되지 않는 범위(10-15 IU/mL 이하)까지 감소시키는 것을 권장한다.^{180,367}

HBsAg 정량치는 페그인터페론 알파로 치료하는 경우보다 경구용 항바이러스제로 치료할 경우 감소 정도가 낮지만³⁶⁸⁻³⁷⁰ 치료 중 HBV DNA 감소 정도는 HBsAg 감소 정도에 비례한다.³⁷⁰ 치료 시작 시점에서 HBsAg 정량치가 낮았거나, 24주 치료 후 HBsAg 정량치가 빨리 감소하는 것은 바이러스 반응의 좋은 예 측인자로 보고되었고,³⁷¹⁻³⁷³ 치료 시작 시점에서 HBsAg <1,000 IU/mL인 경우와 HBsAg 정량치의 감소가 연간 $>0.166 \log_{10}$ IU/mL인 경우가 각각 HBsAg 혈청 전환과 관련 있다.³⁷⁴ 또한, 치료 종료 시점에 10-200 IU/mL 정도의 낮은 HBsAg 수치를 보이는 경우 약제 종료 후 지속적인 바이러스 반응과 HBsAg 소실과 연관된다고 알려져 있어^{132,375-378} 경구용 항바이러스제 치료 중 모니터링에 있어서도 HBsAg 정량검사는 도움이 된다.

경구용 항바이러스제를 사용하고 있는 동안 바이러스 돌파(virologic breakthrough)가 나타나면 환자의 약물에 대한 순응도 확인 및 약물에 대한 내성검사를 시행하고 그에 따른 구제요법 등이 고려되어야 한다(Fig. 3).^{45,91,379-381}

경구용 항바이러스제는 대부분 신장으로 배설된다. 따라서 신장기능이 감소되어 있는 환자에서는 용량 조절이 필요하다(신기능 이상편 참고). 특히 아데포비어 또는 테노포비어DF를 투여 시 신기능 장애와 골밀도 감소를 야기하고 드물지만 Fanconi 증후군이 보고되어,^{382,383} 이들 치료를 받는 경우에는 정기적인 신장기능의 평가와 골밀도 검사가 필요하다. 엔테카비어는 암 발생에 미치는 영향을 알아보기로 시작된 대규모 장기 임상에서 암 발생과의 연관성은 발견되지 않았다.²⁷⁰ 텔비부딘에서 CK 상승이 관찰될 수 있으므로 CK 모니터링이 권장되고,^{196,324} 클레부딘을 투여받는 환자에서는 CK 상승과 근병증 발생이 보고되므로, 관련 증상 확인과 CK 모니터링이 필요하다(Fig. 3).^{334,384}

페그인터페론 알파(pegylated interferon alpha)

페그인터페론 알파로 치료하는 경우 부작용 추적을 위하여 CBC 및 ALT를 매월 측정하는 것이 권장된다. 항바이러스 치료 중 HBV DNA의 모니터링을 통하여 바이러스 반응을 확인하고 이를 통하여 치료 전략을 수정할 수 있으므로 혈청 HBV DNA는 치료 시작 후 1-3개월 간격으로 검사한다. 치료 경과 중에 real-time PCR 검사법으로 혈청 HBV DNA가 불검출 되는 경우는 HBsAg 소실까지 이르게 될 가능성이 높다. HBeAg 양성 환자에서는 HBeAg 소실/전환을 확인하기 위하여 HBeAg과 anti-HBe는 치료 시작 후 6개월, 1년 그리고 치료 종료 6개월 후에 측정한다.

페그인터페론 알파 치료 중 HBsAg 정량치는 HBV DNA 결과와 함께 치료 반응을 예측하는 주요한 인자이다.^{130,364,365,385,386} 따라서, 치료 반응 예측을 위하여 페그인터페론 알파 치료 시작 전과 시작 후 12주 및 24주의 HBsAg 정량검사를 시행한다. 페그인터페론 알파 치료 기간 동안 동반될 수 있는 합병증은 방문 시 매번 모니터링한다.

권 고 사 항

1. 경구용 항바이러스제 치료 중에는 간기능검사 및 혈청 HBV DNA를 1-6개월 간격으로 검사하고 HBeAg/anti-HBe는 3-6개월 간격으로 검사할 수 있다. (B1) 또한, 치료 중에 반응 예측과 종료 시점 결정에 도움을 줄 수 있는 HBsAg 정량검사를 고려할 수 있다. (B2)
2. 페그인터페론 알파 치료 중에는 CBC 및 간기능검사를 매월, 혈청 HBV DNA를 1-3개월 간격으로, HBeAg/anti-HBe는 치료 시작 후 6개월, 1년 그리고 치료 종료 6개월 후에 검사할 수 있다. (B1) 치료 전, 치료 12주, 24주 그리고 치료 종료시 HBsAg 정량검사를 할 수 있다. (B1)
3. 바이러스 반응(virologic response)이 확인된 후에도 혈청 HBV DNA를 3-6개월 간격으로 지속적으로 측정할 수 있다. (B1)
4. 항바이러스 치료 시 각각의 약물 부작용에 대한 모니터링이 필요하다. (A1)

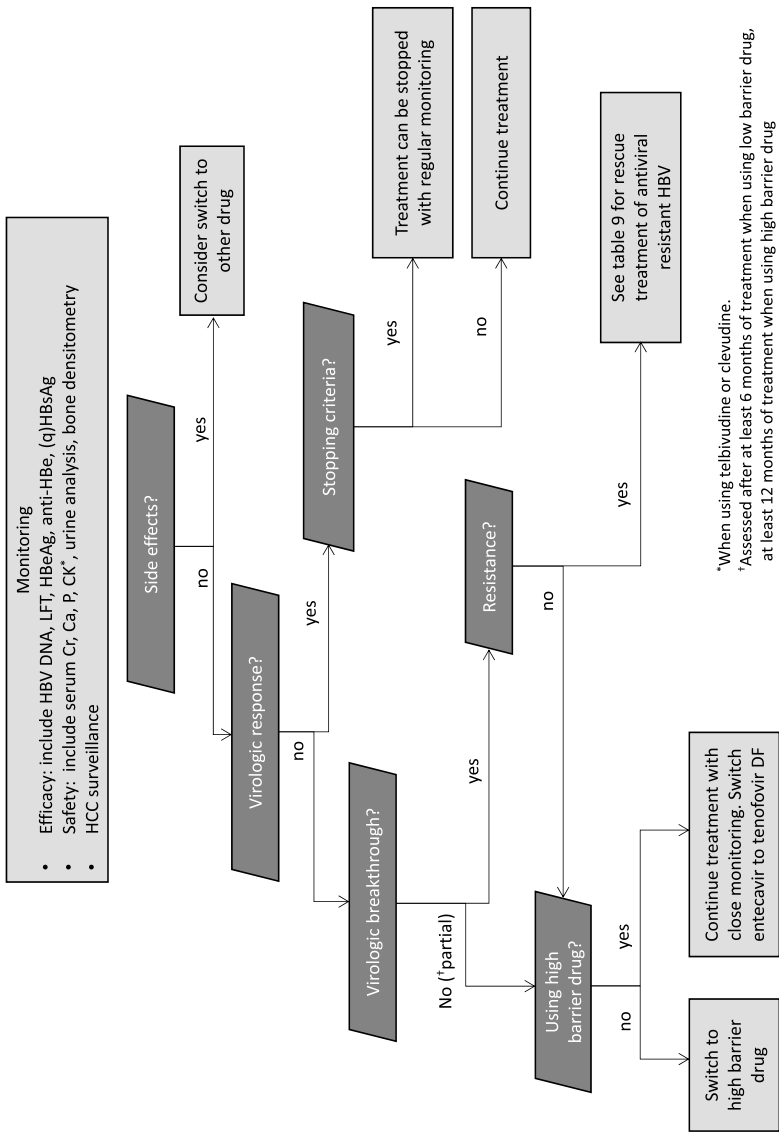


Fig. 3. On-treatment management of patients receiving oral nucleos(t)ide analogues

치료 종로의 임상적 지표

만성 B형간염 환자에서 간질환에 의한 사망률을 낮추고 생존율을 향상시키는 궁극적인 치료 목적에 도달하였음을 확인한 후 치료 종료를 결정한다는 것은 현실적으로 어렵다. 따라서 만성 B형간염 환자에서 치료의 종료를 고려하고자 한다면 치료 목적을 잘 반영할 수 있으면서 치료 중 측정이 용이한 대체 지표의 변화를 치료 목표로 삼아 종료 시점을 선택하는 것이 대안이 될 수 있다. 임상에서는 ALT 정상화, 혈청 HBV DNA의 불검출, HBeAg의 혈청소실 및 전환, HBsAg 혈청소실 및 전환 등을 치료 목표로 이용하고 있다. 다만, 간경변증 환자에서는 치료 종료 후 재발 시 이로 인하여 심각한 간부전의 위험 부담이 있어 약제의 종료는 권고하지 않는다.^{79,180}

페그인터페론은 48주간 투여하는 것이 표준 치료 기간이다.^{235,244} 다만, HBeAg 음성 만성 B형 간염에서 연장 투여가 좀 더 효과적이라는 보고도 있다.^{387,388}

(1) ALT 정상화

만성 B형간염 치료에서 ALT의 정상화는 간내 염증 반응의 감소를 반영하는데 대부분 HBV DNA 불검출에 수반되어 나타나며, 임상적인 악화를 감소시킨다.¹⁹¹ 또한 치료 중 ALT의 정상화는 간경변증의 호전을 반영하기도 하므로¹⁷⁰ 치료 목적을 반영할 수 있는 지표의 하나로 고려할 수 있다. 하지만, 정상 ALT를 지속적으로 보이는 환자의 14-40%에서 F2 이상의 섬유화를 가지고, 비알콜성 또는 알코올성 지방간 등 ALT에 영향을 미치는 다양한 인자들이 있어,^{170,276} ALT 정상화만을

치료 종료의 목표로 삼는 데는 제약이 따른다.

(2) HBV DNA 불검출

만성 B형간염의 자연 경과에서 질병 진행과 장기 경과를 반영하는 가장 강력한 지표는 HBV DNA 수치이다.^{57,59} HBV DNA 수치는 일반적으로 만성 B형간염 환자에서 조직학적 활성도를 반영하며,³⁸⁹ HBV DNA가 낮은 환자에서 비대상 악화가 적고 생존율은 높다.^{390,391} 항바이러스 치료는 HBV DNA를 감소시키고 이에 비례하여 조직학적 개선을 이룰 수 있으며,³⁸⁹ 이를 통하여 간질환의 진행과 악화를 줄이고 간세포암을 예방하므로,^{164,169} HBV DNA는 치료 목적을 반영하는 유용한 대체지표이다. HBeAg 음성 만성 B형간염 환자에서 장기간의 HBV DNA 불검출이 유지되는 경우 종료하더라도 바이러스 반응이 유지되고^{392,393} HBsAg 소실도 높게 나타나므로,^{393,394} 장기간의 HBV DNA 불검출을 목표로 종료가 가능하다는 견해도 있다.³⁹⁵ HBV DNA 수치는 낮을수록 좋다고 알려져 있으나,^{180,367} HBV DNA 수치가 60-2,000 IU/mL인 경우 HBV DNA가 불검출되는 환자와 유사한 간경변증, 간세포암의 발생을 보여^{57,59} 대체지표로서 HBV DNA 수치 기준에 대한 증거가 부족하다. 또한 치료를 종료하였을 때 대부분의 환자에서 HBV DNA가 다시 검출되는 양상을 보이므로³⁹⁶⁻³⁹⁸ HBV DNA 불검출만을 치료 종료의 목표로 삼는 데는 어려움이 있다.

(3) HBeAg의 혈청소실 혹은 혈청전환

HBeAg 양성 환자에서 HBeAg 혈청전환은 ALT의 정상화와 조직 소견의 호전을 반영하며³⁹⁹ 항바이러스 치료에 의한 HBV DNA 감소 정도와 비례하여 나타나고³⁸⁹ HBeAg 혈청전환이 일어난 후에는 HBsAg 혈청소실도 연간 1.15%로 증가한다.³⁹ 또한 HBeAg 혈청소실/전환을 보인 환자는 HBeAg이 지속되는 환자에 비하여 간경변증, 간세포암종의 발생률 및 생존율의 호전을 보이고^{13,20,390,400} 인터페론 치료 후 혈청소실/전환을 얻은 환자는 간경변증 및 간세포암종 등의 합병증 발생이 감소되고 생존율이 증가되므로⁴⁰¹ HBeAg 양성 환자에서 HBeAg 혈청소실/전환은 치료 목적을 반영할 수 있는 대체지표의 하나로 고려할 수 있다. 하지만

HBeAg 혈청전환을 보인 후에도 24%에서 HBeAg 음성 간염이 일어나고²⁰ 항바이러스 치료로 HBeAg 혈청소실/전환이 일어난 후 치료를 종료해도 재발률은 높아 HBeAg 재출현 또는 HBV DNA의 증가가 상당수에서 나타나므로^{392,393,402,403} HBeAg 혈청소실/전환만을 치료 종료의 목표로 삼는 데는 한계가 있다. 다만, HBeAg 혈청소실/전환이 일어난 후 충분한 기간 동안 치료를 유지한 후에 치료를 종료하는 경우에는 재발의 위험을 줄일 수 있다고 알려져 있다.^{404,405}

(4) HBsAg의 혈청소실

HBsAg 수치는 만성 B형간염 환자의 자연 경과를 잘 반영하고¹²⁶ 간 내의 cccDNA의 수치와도 비례한다.⁴⁰⁶ HBsAg 수치는 항바이러스 치료로 감소하며 HBeAg 소실을 반영한다.³⁷⁰ 간경변증 발생 전에 HBsAg 자연 소실이 일어나는 환자에서는 간경변증, 간세포암종이 발생하지 않았다는 보고가 있고²⁹ HBsAg 소실이 50세 이전에 일어나면 간세포암종의 발생이 감소된다고 알려져 있다.⁴⁰⁷ 항바이러스 치료를 통하여 HBsAg 소실 혹은 전환이 일어나는 환자에서 일부가 일시적인 HBsAg 재출현이나 HBV DNA의 검출이 있으나 대부분의 환자는 HBsAg 소실과 HBV DNA 불검출을 유지한다고 보고되었고 간세포암종의 발생도 HBsAg 소실을 보이지 않은 환자에 비하여 낮으므로^{408,409} HBsAg 소실 혹은 전환은 치료 목적을 잘 반영하는 가장 좋은 임상적인 치료 목표라 할 수 있다. 따라서, HBsAg 소실 혹은 혈청전환 후 항바이러스 치료를 종료할 수 있다. 최근 HBsAg 소실 후 6-12개월 이상 치료를 유지한 후 항바이러스 치료를 종료하면 HBsAg의 재양전을 피할 수 있다고 보고되었다.⁴⁰⁸ 하지만 HBsAg 소실은 매우 드물어서 경구용 항바이러스제에서 HBsAg 수치의 감소 양상으로 추산할 때 50년 이상 장기간의 치료가 필요하다고 보고된 바 있고^{410,411} HBsAg 소실 후에도 간세포암종의 발생 위험은 상존하여 감시검사가 필요하며^{43,407,412} HBsAg 소실이 HBV DNA 불검출에서 기대되는 장기적인 임상 경과의 예후를 더 향상시키는지는 불분명하다는 한계는 있다.

항바이러스 치료 종료 후 모니터링

항바이러스 치료 후 치료 반응이 지속되기도 하지만 일부에서는 재발하는 경우가 있다. 따라서 치료 반응 지속 및 재발 여부, 간기능 상태 등을 알아보기 위하여 정기적인 간기능검사, HBeAg, anti-HBe, HBV DNA 등에 대한 추적검사 및 경과 관찰이 필요하다. HBsAg 소실이 일어나지 않은 환자에서는 HBsAg 정량적 검사를 통하여 HBsAg의 감소와 소실 여부를 추적하는 것이 필요하다. HBsAg의 소실이 있다 하더라도 드물게 재양전의 가능성이 있으며 간세포암종의 발생이 가능하므로^{43,407-409} HBsAg과 anti-HBs 검사를 추적하고 지속적인 간암 감시검사를 시행하는 것이 필요하다.

권 고 사 항

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

항바이러스 내성 발생은 초치료 약제로서 엔테카비어와 테노포비어(테노포비어 DF 및 테노포비어AF 모두 포함) 등 유전자 장벽이 높은 약제를 사용한 이후에는, 과거에 비하여 그 위험성이 많이 감소하였지만 여전히 치료의 성패를 좌우하는 중요한 요소이다. 항바이러스제 내성이 발생할 경우 억제되던 HBV 증식이 다시 활발해지고 이에 따라 호전을 보이던 혈청 간효소 수치가 증가하며 간질환이 다시 진행하게 되므로 이를 조기에 발견하여 적절하게 대처하는 것이 매우 중요하다.⁴¹³⁻⁴¹⁵

항바이러스 내성의 발생 기전 및 정의

인체 내에서의 HBV는 하루에도 10^{11} virion 이상이 새로 만들어지며 자연 상태에서 바이러스 증식 도중에 수많은 돌연변이가 발생하게 된다.⁴¹⁶ HBV의 돌연변이는 preS/S, polymerase, precore/core, X 등 4개의 해독틀(open reading frame, ORF) 모두에서 발생할 수 있다. 이 중, 여러 항바이러스제의 타겟이 되는 polymerase ORF에 생긴 돌연변이가 가운데 항바이러스제 영향 아래에서도 증식능이 있는 것들은 선택되어서 그 비율이 증가하여 우종이 된다. 최초 발생하는 내성 변이는 증식능이 저하되어 있기는 하지만 시간이 지남에 따라 보상 변이(compensatory mutation)가 추가로 발생하면서 증식능이 야생종(wild-type) 수준으로 회복하게 된다.⁴¹⁷ 특정 변이종 선택에는 증식능뿐만 아니라 투여되고 있는 약제에 대한 저항성도 큰 영향을 미치는데 저항성이 강할 경우 해당 약제가 변이종 바이러스의 증식을 억제하지 못한다. 항바이러스제의 유전자 장벽은

해당 약제에 대한 내성을 나타내기 위하여 필요한 바이러스 유전자 변이의 개수로서 유전자 장벽이 높을수록 내성 발생 가능성이 적어진다.²⁶² 또한 약제의 바이러스 증식 억제능(antiviral potency)도 항바이러스 내성 발생에 크게 영향을 미친다. 따라서 바이러스 증식 억제능이 높고 유전자 장벽이 높은 경구용 항바이러스제(엔테카비어, 테노포비어)나 페그인터페론 알파를 첫 치료 약제로 사용하는 것이 중요하며 그렇지 않은 다른 약제를 사용한 적이 있거나 사용하고 있는 경우에는 내성 발생에 대한 면밀한 관찰이 필요하다.

약제별 내성 변이

HBV의 경구용 항바이러스제로 사용되는 핵산유사체는 뉴클레오시드 유사체로 크게 L-뉴클레오시드 유사체 계열(라미부딘, 텔비부딘, 클레부딘)과 cyclopentane 계열(엔테카비어) 그리고 뉴클레오티드 유사체인 acyclic phosphonate 계열(아데포비어, 테노포비어, 베시포비어)로 분류할 수 있다.⁴¹⁸ 이들 약제들은 각각 특징적인 내성 돌연변이들이 하나의 약제에 대한 내성이 또 다른 약제에 대한 내성(교차 내성)을 보일 수 있다. 뉴클레오시드와 뉴클레오티드 유사체 사이에서는 교차 내성이 확인된 경우는 드물다. 현재까지 알려져 있는 약제별 내성 돌연변이의 종류와 빈도 아래 Table 7 및 Table 8과 같이 정리할 수 있다.

Table 7. Hepatitis B virus reverse transcriptase (RT) gene mutations associated with antiviral resistance

HBV variant	LAM	LdT	ETV	ADV	TDF /TAF
Wild-type	S	S	S	S	S
M204V	R	S	I	I	S
M204I	R	R	I	I	S
L180M+M204V	R	R	I	I	S
A181T/V	I	I	S	R	I
N236T	S	S	S	R	I
L180M+M204V/I + I169T or V173L or M250V	R	R	R	S	S
L180M+M204V/I + 184G or S202I/G	R	R	R	S	S

Abbreviations: HBV, hepatitis B virus; LAM, lamivudine; LdT, Telbivudine; ETV, entecavir; ADV, adefovir; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; TAF, tenofovir alafenamide fumarate.

The amino acid substitution profiles are shown in the left column and the level of susceptibility is given for each drug: S (sensitive), I (intermediate/reduced susceptibility), R (resistant).

Reports on mutations associated with TDF resistance – L180M+M204V+A194T in HIV/HBV coinfection patients,⁴²⁹ S106C+H126Y+D134E+L269I in HBV patients.²⁸⁷

(1) 뉴클레오시드 유사체

1) L-뉴클레오시드 유사체 (라미부딘, 텔비부딘, 클레부딘)

라미부딘, 텔비부딘, 클레부딘은 모두 L-뉴클레오시드 계통의 약제로 역전사 효소(reverse transcriptase, RT) 204번 코돈에 생기는 rtM204V/I 변이가 일차 내성 변이이다.^{306,415,419,420} rtM204V/I 변이는 야생종에서 rt204번 코돈의 methionine (M)이 valine (V) 또는 isoleucine (I) 등으로 치환된 것으로 과거에는 YMDD 변이로 불리기도 하였다.⁴²¹ 라미부딘 투여 시에는 rtM204I와 rtM204V 변이가 모두 발생하지만 텔비부딘이나 클레부딘 투여 중 발생하는 주 변이는 rtM204I이다.^{196,320,422,423} rtM204V 변이는 대개 rtL180M 변이를 동반하지만 rtM204I 변이는 대개 단독으로 발생한다.⁴²⁴ rtM204I/V 변이 모두 뉴클레오티드 유사체에 감수성이 있으나 엔테카비어에는 감수성이 8배 감소한다. rtA181T 변이는 라미부딘 내성 환자의 5% 정도에서 발견되고 텔비부딘과 클레부딘에도 감수성 저하가 확인되었다.²⁸⁴ 이 변이는 아데포비어에 대하여 교차 내성을 보이거나 엔테카비어에는 감수성이 유지된다.²⁸⁴

2) Cyclopentene (엔테카비어)

엔테카비어 내성 발생은 두 단계의 과정을 거친다. 즉, 라미부딘 내성 변이인 rtL180M+rtM204V에 뒤따라 엔테카비어에 대한 일차 내성 변이인 rtT184L/F/A/M/S/I/C/G, rtS202G/I/C, rtM250V/I/L 등 추가적인 변이가 더해지면 엔테카비어에 대한 감수성이 현저히 감소한다.^{262,425} rtI169T는 보상성 변이로서 rtT184, rtS202, rtM250 변이의 엔테카비어에 대한 저항성을 크게 증가시킨다. 엔테카비어에 대한 내성이 발현하기 위해서는 여러 개의 RT 유전자 염기서열의 변화를 필요로 하므로 유전자 장벽이 높아 치료로 환자에서는 드물게 관찰되지만 기존에 라미부딘에 대한 내성이 발생한 환자에서 엔테카비어의 유전자형 내성은 5년에 51%로 비교적 빈번한 편이다.²⁶⁴ 아울러 과거 내성이 생기지 않았더라도 라미부딘에 노출된 것만으로도 엔테카비어 내성 발생의 위험성은 증가되어⁴²⁶ 첫 치료 시점부터 유전자 장벽이 높은 약제를 사용하는 것이 중요하다.

(2) 뉴클레오타이드 유사체

1) 아데포비어

아데포비어는 rtN236T와 rtA181V/T가 일차 내성 변이이다.^{339,341} 아데포비어 내성 변이 중 rtN236T 변이의 아데포비어에 대한 저항성은 야생종의 7~10배 수준이며 rtA181V/T는 이보다 낮은 2.5~5배의 저항성을 보인다.^{284,418} rtA181T의 경우 라미부딘 치료 시에도 관찰될 수 있으며 라미부딘과 아데포비어로 병합 치료를 받는 환자에서도 종종 발견된다.^{285,427}

2) 테노포비어

과거 rtA194T가 rtL180M+rtM204V와 같이 발생할 경우 6.9~10배 이상 테노포비어에 대한 감수성 감소가 있는 것으로 보고되었다.⁴²⁸⁻⁴³⁰ rtS78T/sC69*가 테노포비어 감수성을 1.6배 저해하는 것이 보고되었으나,⁴³¹ 임상적인 의미는 확인이 필요하다. 최근 국내에서 테노포비어DF 치료 중 바이러스 돌파현상이 나타난 환자들의 혈청에서 검출된 HBV에서 공통적으로 새로운 돌연변이가

발견되었고, 실험실적인 표현형 내성 연구에서 이들 새로운 돌연변이 중 세 가지 (rtS106C+rtH126Y+rtD134E)와 기존에 보상 변이로 알려져 있던 rtL269I가 더 해질 경우 테노포비어에 대한 저항성을 15.3배 증가시키임이 확인되었다.²⁸⁷

3) 베시포비어

현재 국내외에서 진행되었던 다기관 임상 연구에서 약제 순응도가 떨어진 환자에서 바이러스 돌파 현상이 관찰되었지만, 베시포비어의 내성과 관련된 바이러스 변이는 관찰되지 않았다.^{249,302}

Table 8. Cumulative incidence of developing antiviral resistance from representative studies

Antiviral agent	Resistance rate (%)							
	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5	Year 6	Year 7	Year 8
Lamivudine ^a	24	42	53	70	≥65			
Telbivudine ^b	2.7-4.4	10.8-25.1						
Clevudine ^c	2.3	24.4	30.0					
Adefovir								
In treatment-naïve ^{*d}	0	3	11	18	29			
In lamivudine resistant ^e	4.4-18	18.4-25	34.3	52.3	65.6			
Adefovir + lamivudine								
In lamivudine resistant ^f	1	2	4	4				
Entecavir								
In treatment-naïve ^g	0.2	0.5	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	
In lamivudine refractory ^h	6	15	36	47	51			
Tenofovir DF ^{†i}	0	0	0	0	0	0	0	0
Tenofovir AF ^j	0	0						
Besifovir ^k	0	0						

Modified and updated from ^aLai et al. Clin Infect Dis 2003⁴¹⁵ and Lok et al Gastroenterology 2003³⁰⁶, ^bLai et al. N Engl J Med 2007¹⁹⁶ and Liaw et al. Gastroenterology 2009³²⁰, ^cYoon et al. J Clin Gastroenterol 2011⁴²³ and Choung et al. Gut Liver 2012³²⁹, ^dHadziyannis et al. Gastroenterology 2006³³⁹, ^eLee et al. Hepatology 2006⁴³², Yeon et al. Gut 2006⁴³³, and Lee et al. Antivir Ther 2010³⁸¹, ^fLampertico et al. Gastroenterology 2007⁴²⁷, ^gTenney et al. Hepatology 2009²⁶⁴ and Lam et al. Clin Transl Gastroenterol 2017²⁵⁵, ^hTenney et al. Hepatology 2009²⁶⁴, ⁱLiu et al. J Viral Hepat 2017²⁸³, ^jGane E et al. Journal of hepatology 2018⁴⁹⁶, ^kYuen et al. J Hepatol 2015³⁰².

^{*}HBeAg-negative patients.

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

한번 아미노산 변이가 생긴 바이러스의 염기서열은 추가적인 변이 발생이 용이해지며 교차 내성을 유발하므로 이어서 사용하게 되는 항바이러스제의 선택 범위 및 치료 결과를 크게 제한하게 된다.^{418,434} 또한, 교차 내성이 없는 약제로 교체한다고 해도 후속 약제의 내성 발생률은 초치료의 경우보다 대개 높은 수준으로 증가한다.⁴³²⁻⁴³⁴ 따라서 최초 항바이러스 치료 시 내성 발생 가능성이 적은 약제를 선택하는 것이 내성 돌연변이 발생을 예방하는 데 있어 가장 중요한 출발점이 된다.

규칙적인 약제 복용에도 불구하고 바이러스 돌파가 발생할 경우에는 항바이러스 내성검사를 실시하여야 하며 유전자형 내성이 확인될 경우 추가적인 임상적 악화가 발생하기 전에 조기에 구제 치료를 하는 것이 필요하다.⁴³⁵ 각각의 경우에 있어서 추천되는 약제는 Table 9와 같이 정리할 수 있다.

Table 9. Rescue treatment of antiviral-resistant chronic hepatitis B

Resistance	Preferred	Alternative
Lamivudine/Telbivudine/ Clevudine resistance	1. Change to tenofovir [†]	1. Add tenofovir [†] 2. Add adefovir
Entecavir resistance	1. Change to tenofovir [†] 2. Add tenofovir [†]	1. Add adefovir
Adefovir resistance	1. Change to tenofovir [†] 2. Change to entecavir+tenofovir [†]	1. Add entecavir
Tenofovir resistance	1. Add entecavir	
Multi-drug resistance	1. Change to entecavir+tenofovir ^{†*} 2. Change to tenofovir [†]	

*Preferred for heavily pretreated patients (e.g. including entecavir+adefovir resistance).

[†]Tenofovir disoproxil fumarate or tenofovir alafenamide fumarate.

뉴클레오시드 내성의 치료

라미부딘, 텔비부딘, 클레부딘, 엔테카비어 등 뉴클레오시드 계열의 약제의 내성에서는 테노포비어 단독 치료로 변경하는 것이 가능하다. 라미부딘 내성이 있는 환자군에서 테노포비어DF 단독 치료의 경우 96주째 혈청 HBV DNA 불검출률(<69 IU/mL)이 85.8%로 테노포비어DF/엠트리시타빈 병합 치료의 83.5%와 유의한 차이가 없었다.²⁹⁴ 텔비부딘과 클레부딘은 내성 치료에 관한 자료가 부족하지만 내성 돌연변이가 매우 유사하여 라미부딘 내성에 준하여 치료하는 것이 추천된다. 엔테카비어 내성 환자에 대한 국내 연구에서는 테노포비어DF 단독요법이 48주째 혈청 HBV DNA 불검출률(<15 IU/mL)이 71%로 테노포비어DF/엔테카비어 병합요법의 73%에 비하여 유의한 차이가 없었으며,⁴³⁶ 다른 연구에서도 24개월째 혈청 HBV DNA 불검출률(<20 IU/mL) 85.4% vs. 89.2%로 차이가 없었다.⁴³⁷ 하지만, 내성 치료 전 고바이러스혈증(HBV DNA >4 log)에서는 테노포비어DF/엔테카비어 병합요법이 테노포비어DF 단독요법에 비하여 바이러스 반응이 더 우월하였다.

뉴클레오타이드 내성의 치료

뉴클레오타이드 계열인 아데포비어 내성 만성 B형간염에 대해서 테노포비어 단독 치료로 전환하거나 테노포비어/엔테카비어 병합 치료로 전환을 추천한다. 아데포비어 내성 돌연변이 가운데 rtN236T는 테노포비어에 대한 감수성이 실험실적으로는 저하되는 것으로 보고되었으나²⁸⁴ 임상적으로는 감수성이 있는 것으로 평가된다. 아데포비어에 내성을 가지거나 효과가 없는 환자에서 테노포비어DF 단독과 테노포비어DF/엠트리시타빈 병합 치료의 전향적 무작위 연구를 살펴보면 투약 168주째 혈청 HBV DNA 불검출률(<69 IU/mL)이 각각 82%, 84%로 양 군의 차이가 없다고 보고하였다.⁴³⁸ 하지만 위의 연구에서 아데포비어 내성 돌연변이가 확인된 경우는 27.6%에 불과하였다는 점에서 해석에 주의를 요한다. 최근, 아데포비어 내성이 확인된 환자에서 이루어진 국내의 전향적 무작위 연구에서 48주

후 혈청 HBV DNA 불검출률(<15 IU/mL)은 테노포비어DF 단독에서 62.0%, 테노포비어DF/엔테카비어 병합에서 63.5%로 테노포비어DF 단독 치료와 테노포비어DF/엔테카비어 병합 치료와 유사한 효과를 보였다.⁴³⁹ 이들 환자를 3년간 추적 관찰하였을 때 약제 조합 간에는 혈청 HBV DNA 불검출률에서는 차이가 없었다. 하지만, 소그룹 분석에서 rtN236T와 rtA181T/V 변이를 동시에 가지고 있는 경우가 단독 변이를 가지고 있는 경우보다 바이러스 반응이 의미 있게 낮아 추후 보다 장기간의 추적이 필요하다.²⁸⁶ 국내의 후향 연구 결과에서도 아데포비어 노출력이 테노포비어DF에 의한 바이러스 반응을 저해하는 것으로 보고되어,⁴⁴⁰ 아데포비어 노출력이 있거나 내성이 발생한 환자에서 테노포비어 단독 치료를 할 경우 면밀한 모니터링이 필요하겠다.

테노포비어 내성은 엔테카비어를 추가하는 것이 추천되지만, 엔테카비어 내성까지 동반한 경우는 현재로서는 뉴클레오타이드/뉴클레오시드 항바이러스제로는 치료가 어려워서 향후 새로운 계열의 치료제가 필요하다.

다약제 내성(뉴클레오시드/뉴클레오타이드 동시 내성)의 치료

다다약제 내성은 국제적으로 정의가 명확히 내려져 있지 않지만, 일반적으로 다른 계열의 두 가지 이상의 약제에 대한 내성변이를 경험한 경우를 말한다.⁴³⁴ 이는 과거 L-뉴클레오시드 유사체 내성에 대한 구조요법으로 사용한 아데포비어, 엔테카비어의 낮은 효과 그리고 순차적 단독 구조 요법에 기인한 측면이 있다. 다약제 내성 치료에 대한 연구들은 대부분 대상 환자 수가 적고 내성 돌연변이가 균일하지 않으며 치료 약제들의 조합도 다양하여 아직까지 정립된 치료는 없으나 테노포비어 단독요법, 테노포비어/엔테카비어 병합요법, 혹은 아데포비어/엔테카비어 병합요법 등의 경구용 항바이러스제를 투약하는 것이 가장 많이 선택되는 방법이다. 과거 뉴클레오시드와 뉴클레오타이드에 대한 내성을 모두 경험한 다약제 내성 환자 93명을 대상으로 한 국내 후향 연구에서 테노포비어DF/엔테카비어 병합 치료를 하여 6개월 후 혈청 HBV DNA 불검출률(<20 IU/mL) 63.6%를 보고하였다.⁴⁴¹ 또한, 다약제 내성 환자 64명을 대상으로 시행한 전향적 다기관 연구에서

는 테노포비어DF/엔테카비어 병합 치료를 하여 48주 후 혈청 HBV DNA 불검출률(<12 IU/mL) 62.5%로 보고하였다.⁴⁴² 다약제 내성 환자를 대상으로 한 국내 후향적 다기관 연구에서는 테노포비어DF 단독 치료와 테노포비어DF/뉴클레오시드 유사체 병합 치료와 비교하였을 때 1년째 바이러스 반응률에는 차이가 없었다.^{443,444} 아울러 엔테카비어 또는 아데포비어에 내성을 보이는 환자에서 테노포비어DF 단독 치료와 테노포비어DF/엔테카비어 병합 치료를 비교한 48주 바이러스 반응률은 66.3% vs. 68.0%로 유의한 차이가 없었다.²⁸⁶ 이러한 점에서는 다약제 내성 환자에서도 구제요법으로 테노포비어 단독 치료를 적용해볼 수 있겠다. 국내 후향 연구에서는 다약제 내성 환자에서 테노포비어DF 단독 치료에 대한 치료 반응 예측인자로 치료 전 혈청 HBV DNA가 높은 것을 제시하였다.⁴⁴⁵

하지만 다약제 내성 환자에서 테노포비어 단독 치료에 대해서 최근 국내에서 테노포비어 내성 환자가 보고된 점과²⁸⁷ 위의 연구에서도 약 1/4의 환자에서는 치료 3년째까지 바이러스 반응에 도달하지 못하였던 점, 특히나 아데포비어 내성 환자에서는 그 효과가 감소하는 점 등에서 치료 반응에 대한 예측인자 규명 및 장기간 치료 효과에 대한 검증이 필요하겠다.

권 고 사 항

1. 경구용 항바이러스 치료 중에 바이러스 돌파가 발생하면 환자의 약물 순응도 확인 및 약제 내성검사를 시행해야 한다. (A1)
2. 내성 치료는 바이러스 돌파가 관찰되고 유전자형 내성이 확인되면 가급적 빨리 시작한다. (A1)
3. 라미부딘, 텔비부딘, 클레부딘 등 뉴클레오시드 유사체 내성 만성 B형간염에 대해서 테노포비어 단독 치료로 전환한다. (A1)
4. 엔테카비어 내성 만성 B형간염에 대해서 테노포비어 단독 치료로 전환하거나, 테노포비어를 추가한다. (A1)
5. 아데포비어 내성 만성 B형간염에 대해서 테노포비어 단독 치료로 전환하거나 테노포비어/엔테카비어 병합 치료로 전환한다. (A1)
6. 테노포비어 내성 만성 B형간염에 대해서 엔테카비어를 추가한다. (B1)
7. 다약제 내성 만성 B형간염에 대해서 테노포비어/엔테카비어 병합 치료 또는 테노포비어 단독 치료로 전환한다. (A1)

B형간염 바이러스의 경구용 항바이러스제에 대한 내성 돌연변이는 일단 발생하면 치료가 어렵고 해당 약제를 중단하더라도 환자의 체내에서 사라지지 않고 남기 때문에 발생하기 전에 예방하는 것이 가장 중요하다.^{366,446} B형간염에 대한 항바이러스 치료 중 지속적인 바이러스 증식은 간염의 진행과 약제 내성 돌연변이 발생의 위험인자이다. 따라서, 치료 중 3-6개월 간격으로 민감한 real-time PCR 방법을 이용하여 혈청 HBV DNA를 측정하여 치료 반응을 평가하는 것이 필요하며, 바이러스 반응을 이룬 환자에서도 치료의 목표가 달성되어 약제를 중단할 수 있을 때까지 3-6개월 간격으로 반응을 모니터링하면서 치료를 지속한다.¹²³ 페그인터페론 치료 중 불충분한 반응을 보이는 경우는 조기에 약제 중단을 고려할 수 있다.

경구용 항바이러스제 치료 중 부분 반응에 대한 대처

부분 바이러스 반응의 대처에 대한 연구는 많지 않지만, 약제에 대한 부분 반응 여부 및 순응도를 평가하여 내성 장벽이 낮은 약제를 사용하고 있는 경우에는 교차 내성이 없고 내성 장벽이 높은 약제로 교체할 것을 권고한다(Fig. 3). 라미부딘 부분 반응 환자에서 엔테카비어 1 mg으로 교체 투여하는 전향적 무작위 연구에서 교체 96주에 혈청 HBV DNA 불검출률(<60 IU/mL)이 67.6%였다는 보고가 있으나,⁴⁴⁷ 라미부딘에 노출된 환자에서 엔테카비어는 내성 발생의 위험도가 높으므로⁴²⁶ 엔테카비어로의 교체 투여는 주의를 요한다. 테노포비어는 라미부딘 사용 경험이나 내성에 관계 없이 우수한 항바이러스 반응을 보이는 것으로 보고되었다.⁴³⁵ 내성 장벽이 높은 약제인 엔테카비어 혹은 테노포비어에서는 부분 바이러

스 반응이 있더라도 장기간 사용시에도 약제 내성 발생이 드물고 추가적인 바이러스 반응을 보이는 경우가 있어 지속적으로 HBV DNA가 감소하는 경향을 보이고 있다면 약제 투약을 지속하며 추적 관찰할 수도 있다. 하지만, 투약 12개월 이후에도 HBV DNA 감소가 미미한 경우에는 약제를 교체 투여하거나, 특히 진행성 간질환 환자에서는 테노포비어/엔테카비어 병합 치료도 고려해 볼 수 있다(Fig. 3).¹⁸⁰ 최근, 12개월 이상의 엔테카비어 치료에 부분 바이러스 반응을 보인 환자에서 테노포비어DF로 교체한 국내 전향적 무작위 연구에서 12개월 후 55%에서 혈청 HBV DNA 불검출률(<20 IU/mL)을 보고하였고(엔테카비어 유지군 20%), 한 메타 분석에서도 테노포비어DF로 전환이 효과적이라는 보고가 있다.^{448,449} 테노포비어의 부분 반응 환자에 대한 적절한 치료 전략과 관련한 연구는 매우 제한적이다. 국내 연구에서 12개월 이상의 테노포비어DF 치료에 부분 바이러스 반응을 보인 환자를 3년까지 추적 관찰 하였을 때 90.2%에서 바이러스 반응을 보였다.⁴⁵⁰

경구용 항바이러스제 치료 중 바이러스 반응에 도달한 이후의 고려 사항

엔테카비어 또는 아데포비어에 내성을 보이는 환자군에서 테노포비어DF 단독 치료와 테노포비어DF/엔테카비어 병합 치료를 비교한 전향적 무작위 배정 연구에서 테노포비어DF 단독 치료는 테노포비어DF/엔테카비어 병합 치료와 유사한 효과를 보였다.^{286,436,439,443,444} 이와 같은 연구를 근거로 내성 변이 바이러스에 대한 구제요법으로 테노포비어/엔테카비어 병합 치료 후 바이러스 반응을 보이는 환자에서 테노포비어 단독 치료 전환을 고려해 볼 수 있다. 만성 B형간염 치료가 현재로서는 장기간의 투약이 불가피하므로 병용투여에 대한 이득과 잠재적인 부작용 위험 및 비용 등을 균형있게 평가하여야 한다. 국내 후향 연구에서 내성에 대한 구제요법으로 테노포비어DF/엔테카비어 병합 치료를 시행한 76명의 환자를 테노포비어DF 단독 치료 전환하고 중앙값 2년간 추적 관찰하였을 때 모두 바이러스 반응을 유지한다고 보고하였다.⁴⁵¹

만성 B형간염 항바이러스 치료의 최종적인 목표는 HBsAg의 소실을 포함한 기

능적 완치(functional cure)이다. HBsAg은 경구용 항바이러스제 치료만으로도 소실되는 경우가 있으나 연간 0.8% 정도로 매우 드물고,⁴⁵² 대부분의 환자에서 항바이러스제로 HBsAg 소실되려면 약 52.2년이 소요되는 것으로 추정되고 있다.⁴¹¹ 이에 경구용 항바이러스제와 인터페론 또는 백신 등을 병합 또는 순차적으로 사용하는 방법으로 치료 효과를 극대화하려는 다양한 시도들이 있다.

여러 무작위 대조군 연구에서 경구용 항바이러스제에 페그인터페론을 추가하거나 페그인터페론으로 변경하여 48주를 치료하였을 때 4-9.8%의 HBsAg 혈청 소실률을 보였고⁴⁵³⁻⁴⁵⁷ 이를 96주까지 연장하면 15.3%까지 혈청소실률이 증가하였다. 하지만, 다른 연구에서는 경구용 항바이러스제로 HBV DNA 불검출인 HBeAg 음성인 185명의 환자를 대상으로 페그인터페론 추가군 92명과 경구용 항바이러스제 유지군 93명에서 HBsAg 소실률이 7.8% vs. 3.2%로 통계적 차이를 보이지 않았다($P=0.15$).⁴⁵⁸ 최근 국내에서 진행된 무작위 배정 대조군 연구에서 엔테카비어로 바이러스 반응을 보이고 HBsAg 정량치가 3,000 IU/mL 이하인 환자를 대상으로 48주의 페그인테페론 알파-2a 180 µg/주 및 HBV 백신을 추가하였을 때 HBsAg 소실률 16.2%를 보고하기도 하였다.⁴⁵⁹ 하지만, 이러한 인테페론 및 백신을 이용한 추가적 치료가 HBsAg의 소실 가능성을 높여 줄 수 있는 수단이 될 수 있겠지만, 우리나라와 같이 유전자형 C형인 경우에는 경구용 항바이러스제와 인터페론 병합 또는 순차 치료가 단독 치료에 비하여 치료 이득이 분명하지 않고 비용 및 부작용 발생 등을 고려하여 이러한 치료 전략을 적용하기 위해서는 향후 추가적인 연구가 필요하다.

페그인터페론 치료 중 불충분한 반응에 대한 대처

페그인터페론 치료 중 HBsAg 정량 검사 결과는 향후 치료 반응을 비교적 잘 예측하는 인자로, 중단 규칙(stopping rule)으로도 활용되고 있다.^{79,180,460} HBeAg 양성 환자의 경우 치료 12주째 HBsAg 정량검사상에서 1,500 IU/mL로 감소하는 경우에는 치료 반응을 기대해 볼 수 있으며, 치료 시작 후 12주째 및 24주째까지도 20,000 IU/mL 이하로 감소하지 않는 경우 치료 반응이 거의 없어, 치료 중단

이 고려된다.^{130,365} HBeAg 음성 만성 간염 환자에서는 치료 시작 후 12주째 HBV DNA가 $2 \log_{10}$ IU/L 이상 감소하는 경우, 치료 12주째 HBsAg 정량치가 10% 이상 감소하는 경우에는 치료 반응을 기대해 볼 수 있으며, 반면 HBsAg 정량치의 감소가 없으면서 HBV DNA 감소가 $2 \log_{10}$ 미만인 경우 치료 반응이 없을 것으로 예상할 수 있어 치료 중단이 고려된다.^{363,364,461}

권 고 사 항

1. 경구용 항바이러스제 치료 중 부분 바이러스 반응 환자는 약제 순응도를 면밀히 확인하여야 한다. (A1)
2. 부분 바이러스 반응 환자에서 내성 장벽이 낮은 약제를 사용 중인 경우에는 교차 내성이 없고 내성 장벽이 높은 약제로 전환한다. (A1)
3. 부분 바이러스 반응 환자에서 내성 장벽이 높은 약제를 사용하는 경우 3-6개월 간격으로 바이러스 반응을 모니터링하면서 치료를 지속할 수 있다. (B1) 단, 엔테카비어를 사용하고 있는 경우에는 테노포비어로 전환을 고려할 수 있다. (A2)
4. 페그인터페론 치료 시, HBeAg 양성 환자의 경우 24주째 HBsAg 정량치가 20,000 IU/mL 이하로 감소하지 않을 때, HBeAg 음성 환자에서는 치료 시작 12주째 HBsAg 정량치의 감소가 없으면서 HBV DNA의 감소가 $2 \log_{10}$ 미만인 경우 치료 반응이 없을 것으로 예상하여 치료 중단을 고려한다. (B2)

간세포암종 환자

HBV 양성 간세포암종 환자에서 항바이러스 치료의 목표는, i) 우선적으로 HBV 증식을 억제하여 간질환의 진행을 억제함으로써 간세포암종에 대한 적극적인 치료를 가능하게 하는 것이며, ii) 또한 근치적 치료를 받은 환자에서 간암의 재발 위험을 줄이는 것으로 정리할 수 있다.¹⁸⁰

(1) 근치적 치료 후 항바이러스 치료

만성 B형간염 환자에서 발생한 간세포암종에 대하여 수술, 고주파 열치료(RFA), 경피적 에탄올 주입술 등 근치적 치료를 한 경우 경구용 항바이러스제를 사용하는 것이 간세포암종의 재발 위험도를 낮출 수 있다는 보고들이 있다. 대만에서 이뤄진 대규모의 후향 연구에서, 수술적 절제 후 엔테카비어, 라미부딘, 텔비부딘 등 경구용 항바이러스제 치료를 한 경우가 기저 간병변증의 빈도가 더 높았음에도 불구하고 간세포암종의 재발 위험성이나 총사망률이 유의하게 낮았다.⁴⁶² 무작위 배정 연구에서도 수술적 절제 후 항바이러스제를 사용한 경우가 간암의 재발 위험성을 줄이고(hazard ratio [HR], 0.48; 95% 신뢰구간, 0.32-0.70) 간암 관련 사망의 위험성도 줄였다(HR, 0.26; 95% 신뢰구간, 0.14-0.50).⁴⁶³ 혈청 HBV DNA가 2,000 IU/mL 이하로 상대적으로 낮은 환자들을 대상으로 한 무작위 배정 연구에서도, 항바이러스 치료가 근치적 수술 후 무재발 생존 기간($P=0.016$)과 총 생존 기간($P=0.004$)을 유의하게 증가시키는 것으로 보고되었다.⁴⁶⁴ 항바이러스 치료군과 비치료군 간의 간세포암종 재발을 메타분석한 연구에서도 간세포

암종의 재발(odds ratio [OR] 0.59, 95% 신뢰구간, 0.35-0.97; $P=0.04$), 간관련 사망(OR 0.13; 95% 신뢰구간, 0.02-0.69, $P=0.02$) 및 전체 사망률(OR 0.27; 95% 신뢰구간, 0.14-0.50; $P<0.001$) 등이 항바이러스 치료군에서 유의하게 낮았다.⁴⁶⁵ 국내에서 진행된 후향 연구에서는, 수술적 절제나 고주파 치료 후 엔테카비어, 테노포비어 등보다 바이러스 억제능이 높은 항바이러스제를 사용하는 것이 라미부딘, 클레부딘, 텔비부딘 등 억제능이 낮은 항바이러스제를 사용한 경우 (adjusted HR [aHR],⁴¹¹ 0.47; 95% 신뢰구간, 0.34-0.65; $P<0.001$)나 항바이러스제를 사용하지 않은 경우(aHR, 0.39; 95% 신뢰구간, 0.30-0.51; $P<0.001$)보다 무재발 생존 기간이 유의하게 긴 것으로 나타났다.⁴⁶⁶ 다만, 인터페론을 이용한 무작위 대조군 연구에서는 인터페론 알파-2b 보조 치료가 대조군에 비해서 수술 후 간암의 재발을 줄이지 못하는 것으로 보고되었다($P=0.828$).⁴⁶⁷

(2) 간세포암종 치료 시의 항바이러스 치료

간세포암종의 수술적 절제술 후 HBV 보유자에서의 혈청 HBV DNA 증가 혹은 생화학적 간기능검사의 이상을 동반하는 HBV 재활성화는 14-32%에서 관찰된다.⁴⁶⁸ 전향적 연구에서 수술적 절제술을 받은 환자에서 HBV의 재활성화율은 각각 예방적 텔비부딘을 사용한 군에서 2.5%, 대조군에서 31.8%였다.⁴⁶⁹

고주파열치료술 후 HBV 재활성화는 5.6-9.1%에서 발생하였고, 에탄올주입술 후 재활성화는 없었다.^{470,471} 경동맥화학색전술(TACE)을 받는 HBV 양성 간세포암종 환자의 약 4-40%에서 HBV 재활성화가 관찰된다.⁴⁷²⁻⁴⁷⁷ TACE 후 라미부딘 선제요법군과 대조군을 비교한 연구에서 HBV의 재활성화율은 각각 2.8%, 40.5%였으며, HBV 재활성화로 인한 간염은 각각 2.8%, 29.7%, HBV 간염으로 인한 간부전은 각각 0%, 8.1%로 유의한 차이를 보였다.⁴⁷⁵

간동맥주입 화학요법(HAIC) 치료 후 HBV 재활성화는 24-67%에서 나타나 TACE보다 상대적으로 높게 보고되었는데, 이는 HAIC의 치료 간격이 짧아 투여되는 세포독성 항암제 총량이 많아서일 가능성이 있다.⁴⁷⁸⁻⁴⁸⁰

간세포암종의 체외 방사선 치료 후 HBV의 재활성화는 라미부딘 예방적 투약군과 대조군에서 각각 0%와 21.8%였고, 이로 인한 ALT 상승률은 2.3%와 12.5%로

대조군에서 의미 있게 높았다.⁴⁸¹ 또한 TACE와 체외 방사선 치료를 병행할 경우 단독 TACE 치료에 비해 HBV 재활성화 위험이 2배 이상 증가함이 보고되었다.⁴⁸²

세포독성 화학요법 후 HBV 재활성화율은 30-60%로 다양하며, 이들 중 약 30%가 사망에 이르는 것으로 보고되었다.^{477,478} 만성 B형간염 환자에 있어서 예방적 경구용 항바이러스제는 세포독성 화학요법 종료 후 최소 6개월 이상 투약하여야 하며 일생 동안 지속적으로 투약하는 것이 추천된다. 인터페론은 골수억제 부작용 및 일시적 간염 악화에 대한 위험으로 예방적 치료제로서 사용하지 않는다. 간 세포암종 치료에 대한 표적치료제 소라페닙에 대한 국내 후향 연구에서 HBV 재활성화는 없었으나⁴⁸³ 일부 연구에서는 상당한 재활성화를 보고하여⁴⁸⁴ 향후 충분한 관찰과 연구가 필요하다. 한편 니볼루맵, 펌브롤리주맵 등 면역관문 억제제 (immune checkpoint inhibitor)는 그 자체가 체내 면역력을 증가시키는 역할을 하므로 HBV 재활성화를 시킬 위험성은 낮지만, 역으로 HBV에 대한 면역 반응을 증가시켜 심한 급성 악화를 보일 수 있으므로 면역관문 억제제를 사용하기 전에 항바이러스제를 사용하여 HBV의 증식을 억제해 놓을 필요가 있다.⁴⁸⁵

위와 같이, 만성 B형간염 간세포암종 환자에서는 각종 치료 후 HBV 재활성화가 흔하고 예방적 항바이러스 치료가 이러한 위험성을 낮출 수 있으므로, 혈청 HBV DNA의 검출 여부와 상관 없이 수술적 치료, 국소-영역 치료, 방사선 치료, 전신적 치료 시에는 경구용 항바이러스제를 이용한 예방적 항바이러스제 예방 치료를 추천한다.

권 고 사 항

1. B형간염 관련 간세포암종 환자에서 혈청 HBV DNA가 검출될 경우 항바이러스제를 투여한다. (A1)
2. B형간염 관련 간세포암종 환자에서 혈청 HBV DNA 불검출이라도 간세포암종 치료 시 경구용 항바이러스제를 이용한 예방적 항바이러스 치료를 고려한다. (B1)

신기능 이상 또는 골대사 질환자

초치료 혹은 약제 내성 만성 B형간염 치료에 흔히 사용되는 아데포비어나 테노포비어DF 장기간 투여 시 신기능 저하 및 골밀도 감소가 유발될 수 있으며, 급만성 신부전, 저인산혈증, Fanconi 증후군 발생 등의 부작용이 보고되어,^{276,486-488} 기저에 신기능 이상 또는 골대사 질환의 위험인자가 있는 경우 또는 치료 중 악화를 보이는 경우 이를 고려한 치료 방침의 변화가 필요하다.

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

만성 신장질환 환자는 HBV 감염에 노출되는 빈도가 상대적으로 높은 것으로 알려져 있다.⁴⁸⁹ 최근 혈액제제에 대한 철저한 검사와 전반적인 감염 관리 수준의 향상으로 유병률은 전반적으로 감소하는 추세이나 우리나라는 약 5% 안팎의 HBsAg 양성률이 보고 되고 있다.⁴⁹⁰⁻⁴⁹⁴ 만성 신장질환 환자에서는 경구용 항바이러스제 치료시 신기능에 따라 용량을 조절해야 하며(Table 10), 테노포비어AF는 크레아티닌 청소율 15 mL/min 이하인 경우, 베시포비어는 크레아티닌 청소율 50 mL/min 이하인 경우, 테노포비어DF는 크레아티닌 청소율 10 mL/min 이하이면서 신대체요법을 시행하지 않는 경우 추천되지 않는다.

B형간염 치료약제 자체가 신기능이나 골밀도에 영향을 미칠 수 있으므로 위험성이 있는 경우 이를 고려한 적절한 약제 선택이 필요하다. 테노포비어AF와 테노포비어DF의 대규모 3상 임상 비교 연구에서, 96주 치료 기간 동안 신기능 이상 또는 골밀도 저하, 노령, 당뇨나 혈압 동반 질환이 있는 환자에서 테노포비어DF 치료군이 테노포비어AF 치료군보다 신기능과 골밀도가 더 악화되었다(기저치 대비 사구체여과율 중앙값 변화, 각각 -5.0 mL/min과 -0.3 mL/min; 기저 골밀도와의 변화%, 각각 -3.290%와 1.233% [g/cm²]).^{247,292,293,495} 따라서 신기능 저하에 대한 위험인자인 기저 사구체여과율 <60 mL/min, 단백뇨, 알부민뇨(소변 알부민: 크레아티닌 >30 mg/g), 저인산혈증(<2.5 mg/dL), 조절되지 않는 당뇨나 고혈압이 있는 경우는 테노포비어DF의 사용을 피하는 것이 바람직하다. 또한 골감소증이나 골다공증이 있는 경우, 장기적으로 스테로이드 약제를 사용해야 하는

경우, 그 외 골밀도를 감소시킬 만한 약제를 사용하는 경우에도 이를 고려하여 테노포비어DF 보다는 골대사에 영향이 적은 항바이러스 약제를 선택하는 것이 적절하다(Fig. 4).¹⁸⁰

신기능 및 골대사에 영향이 적은 약제로 테노포비어AF 외에 엔테카비어와 베시포비어가 있다. 엔테카비어의 경우 테노포비어DF보다 신기능에 미치는 영향이 적은 것으로 알려져 있으며, 최근 사용 가능하게 된 베시포비어도 임상 연구에서 신장기능 저하와 골밀도 감소의 안전성에 대한 평가가 시행되었다. 2b상 임상 연구는 엔테카비어와 비교한 연구로 48주 기간 중 혈청 크레아티닌이 0.5 mg/dL 이상 증가하거나 사구체여과율의 의미 있는 감소가 관찰되지 않았다.³⁰¹ 단지, 2명의 환자에서 2단계의 저인산혈증이 관찰되었으나 증상은 동반되지 않았다(1.5-1.9 mg/dL, 정상 >2 mg/dL). 2년 연장투여 시 1단계의 크레아티닌 상승(>0.3 mg/dL 이상 상승 또는 기저수치의 1.5-2.0배 이상 상승)이 베시포비어 90 mg, 150 mg, 엔테카비어 0.5 mg 투약군에서 각각 35.5%, 17.9%, 53.3%에서, 저인산혈증은 각각 12.9%, 10.7%, 10.0%에서 관찰되었으나 통계적 차이가 없었으며, 치료가 중단되거나 증상이 발생된 환자는 없었다.³⁰¹ 따라서 베시포비어는 신기능이나 혈중 인산치에 미치는 영향이 엔테카비어와 유사한 정도로 적은 것으로 판단된다. 단, 베시포비어는 크레아티닌 청소율 50 mL/min 이하인 경우의 임상 자료는 부족하여 이러한 환자에서는 사용되지 않는다.

(2) 경구용 항바이러스제 치료 중 신기능 또는 골밀도 저하 환자

경구용 항바이러스제 치료 중 신기능 저하나 골밀도 저하가 발생하면 유발인자를 찾아 교정해 주고 이에 따른 항바이러스제 용량 조절을 하거나(Table 10), 약제 변경 필요성 여부에 대한 검토가 필요하다(Fig. 4).

테노포비어AF와 테노포비어DF의 3상 임상 비교 연구에서, 두 약제를 각각 96주 치료한 이후 모두 테노포비어AF로 전환하여 144주까지 비교하였다. 96주까지 치료했을 때 위험요인 유무와 상관없이 테노포비어DF 치료군에서 더 악화되었던 신기능과 골밀도가 144주까지 테노포비어AF로 전환 치료하였을 때 모두 호전되었다.^{247,292,293,496} 즉 테노포비어DF 치료군에서 기저 사구체여과율과 비교하여 96

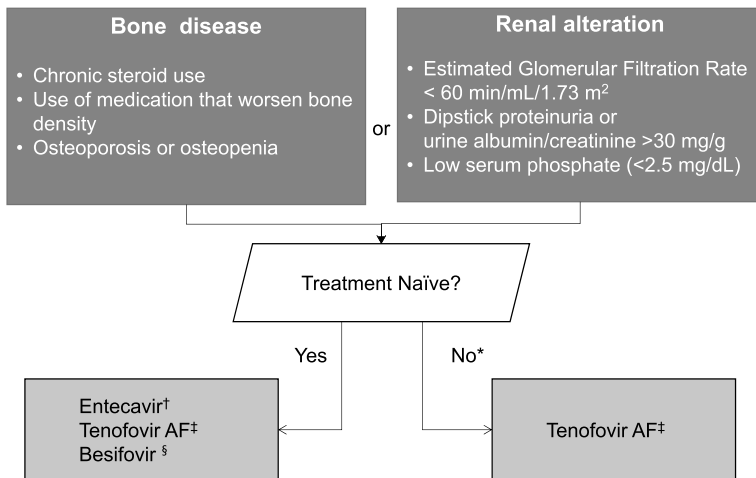
주 -4.6 mL/min까지 감소하였던 것이 테노포비어AF 전환 치료 후 144주 -0.6 mL/min만큼의 감소까지 회복되어 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않게 되었다.^{247,292,293,495} 척추와 엉덩이뼈 골밀도 검사도 마찬가지로 96주 치료 동안 테노포비어DF 군에서 테노포비어AF군에 비하여 더 많이 감소하였지만, 테노포비어AF로 전환 치료하였을 때 144주 시점에서는 96주의 측정값과 비교하여 유의하게 호전되었다.⁴⁹⁶ 따라서 테노포비어DF 치료 중 발생한 신기능 저하 및 골밀도 감소는 테노포비어AF 전환으로 호전될 수 있을 것으로 판단된다.

베시포비어와 테노포비어DF를 비교 연구한 3상 연구에서는 48주 치료 후 베시포비어 150 mg 투약군에서 사구체여과율이 테노포비어 DF 투약군에 비해 작게 감소되었으며(각각 -1.7 mL/min과 -7.8 mL/min), 이후 테노포비어DF군에서 베시포비어로 교체 후 96주에 재평가하였을 때 사구체여과율이 기저치 수준으로 회복되었다. 따라서 테노포비어DF 사용 중 발생한 신기능 저하는 베시포비어 교체를 개선될 수 있는 것으로 판단된다. 또한 골밀도 변화에 있어서도 베시포비어 150 mg 투약군은 48주에 골밀도를 반영하는 T-score 변화가 -0.02 ± 0.44 로 감소가 미미하였지만, 테노포비어DF 투약군은 -0.09 ± 0.87 로 좀 더 감소하여, 베시포비어가 골밀도에 미치는 영향이 의미 있게 작았다. 특히, 테노포비어DF에서 베시포비어로 교체 후 T-score의 감소가 -0.09 ± 0.87 에서 -0.02 ± 0.59 로 줄어들어 골밀도의 호전을 보였다.²⁴⁸

따라서 만성 B형간염 치료 중 약제와 관련하여 신기능 저하 및 골대사질환이 발생하거나 위험성이 있는 경우 적절한 약제의 변경은 약제의 부작용을 극복할 수 있는 방안이 될 수 있다(Fig. 4).

권 고 사 항

1. 신기능 감소나 골대사질환이 있거나 질환의 위험이 있는 경우 초치료 경구용 항바이러스제를 결정할 때 테노포비어DF 보다는 엔테카비어, 테노포비어AF, 베시포비어가 우선 추천된다. (B1)
2. 테노포비어DF를 복용하고 있는 환자에서 신기능 감소나 골밀도의 감소를 보이거나 위험성이 있는 경우 치료 기왕력에 따라 테노포비어AF, 베시포비어 또는 엔테카비어로 전환할 수 있다. (B1)
3. 모든 약제는 크레아티닌 청소율에 따른 적절한 용량 조절을 해야 하며, 테노포비어AF는 크레아티닌 청소율 15 mL/min 미만인 경우, 베시포비어는 크레아티닌 청소율 50 mL/min 미만인 경우, 테노포비어DF는 크레아티닌 청소율 10 mL/min 미만이면서 신대체요법을 시행하지 않는 경우 추천되지 않는다. (B1)



*In case of history of antiviral resistance, refer to table 9

† Entecavir needs dose adjustments if creatinine clearance <50 mL/min, refer to table 10

‡ Not indicated if creatinine clearance <15 mL/min

§ Not indicated if creatinine clearance <50 mL/min

Fig. 4. Indications for selecting entecavir, tenofovir alafenamide fumarate, or besifovir over tenofovir disoproxil fumarate. Tenofovir AF, tenofovir alafenamide fumarate

Table 10. Nucleos(t)ide analogues dosage adjustment for adult patients with altered creatinine clearance

Creatinine clearance (mL/min)*		Recommended dose
Nucleoside analogues		
Lamivudine		
≥50		100 mg q 24 hrs
30-49		100 mg first dose, then 50 mg q 24 hrs
15-29		100 mg first dose, then 25 mg q 24 hrs
5-14		35 mg first dose, then 15 mg q 24 hrs
<5		35 mg first dose, then 10 mg q 24 hrs
Telbivudine		
≥50		600 mg q 24 hrs
30-49		600 mg q 48 hrs
<30 (not requiring dialysis)		600 mg q 72 hrs
End-stage renal disease [†]		600 mg q 96 hrs
Entecavir	NA naïve	Lamivudine refractory/ resistant
≥50	0.5 mg q 24 hrs	1 mg q 24 hrs
30-49	0.25 mg q 24 hrs or 0.5mg q 48 hrs	0.5 mg q 24 hrs or 1 mg q 48 hrs
10-29	0.15 mg q 24 hrs or 0.5mg q 72 hrs	0.3 mg q 24 hrs or 1 mg q 72 hrs
<10 or hemodialysis [†] or continuous ambulatory peritoneal dialysis	0.05 mg q 24 hrs or 0.5mg q 7 days	0.1 mg q 24 hrs or 1mg q 7 days
Nucleotide analogues		
Adefovir		
≥50		10 mg q 24 hrs
20-49		10 mg q 48 hrs
10-19		10 mg q 72 hrs
<10		No recommendation
Hemodialysis [†]		10 mg q 7 days following dialysis
Besifovir		
≥50		150 mg q 24 hrs
<50		No recommendation

Table 10. Continued

Creatinine clearance (mL/min)*	Recommended dose
Tenofovir DF	
≥50	300 mg q 24 hrs
30–49	300 mg q 48 hrs
10–29	300 mg q 72–96 hrs
<10 with dialysis†	300 mg q 7 days or after a total of approximately 12 hrs of dialysis
<10 without dialysis	No recommendation
Tenofovir AF	
≥15	25 mg q 24 hrs
<15	No recommendation

Abbreviations: Tenofovir DF, tenofovir disoproxil fumarate; Tenofovir AF, tenofovir alafenamide fumarate.

*Calculated using ideal (lean) body weight.

†Administer after hemodialysis.

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

급성 B형간염 환자

성인에서 B형간염은 95% 이상에서 급성 감염 후 항바이러스제 투여 없이도 자연적으로 회복되어 만성적으로 진행하지 않는 것으로 잘 알려져 있으나, 일부 급성 B형간염 환자에서는 장기적으로 심각한 간염을 유발하기도 한다.^{497,498} 심각한 급성 B형간염은 혈액응고장애(international normalized ratio [INR] >1.5), 심한 황달 혹은 간부전으로의 진행 소견이 있는 경우로 정의될 수 있다.^{277,499}

급성 B형간염에서 항바이러스 치료가 필요한지에 대하여 과거에는 오히려 발병 초기에 인위적인 항바이러스제 치료가 인체의 면역반응을 방해하여 바이러스에 특이적인 중화항체 생성을 저해하여 만성화의 위험도를 증가시킬 수 있다는 연구 결과도 있었다.⁵⁰⁰ 최근 급성 B형간염에서 항바이러스 치료를 시행한 7개의 연구의 597명을 대상으로 시행한 메타분석에서 라미부딘 투약한 경우 위약군에 만성 B형간염으로 진행 위험도가 높은 것으로 분석되기도 하였다(OR 1.99, 95% 신뢰구간 1.05-3.77).⁵⁰¹ 71명의 심각한 급성 B형간염 환자를 대상으로 한 무작위 대조군 연구에 따르면 라미부딘 투약군(n=31)은 위약군(n=40)에 비하여 4주 후 혈청 HBV DNA가 각각 $3.7 \log_{10}$ copies/mL와 $4.2 \log_{10}$ copies/mL로 라미부딘 투약군에서 혈청 HBV DNA가 유의하게 많이 감소하였으나, 12개월 후 HBsAg 음성률은 각각 93.5%와 96.7%로 두 군 간의 차이가 없었고, 1년 후 anti-HBs 생성률이 라미부딘 투약군에서 67.7%로, 위약군에서의 85%보다 낮았지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다.⁵⁰² 그러나 다른 무작위 대조군 연구에서는 80명의 환자를 대상으로 라미부딘 투약군(n=40)과 위약군(n=40)을 비교하였는데 anti-HBs 생성률이 라미부딘 투약군에서 62.5%로, 위약군에서의 85%보다 통계적으로 유의하게 낮았지만, 혈액응고장애나 황달 등의 혈액수치 개선이 라미부딘 투약군에서 유의하게 좋았고 사망률이 라미부딘 투약군에서 7.5%, 위약군에서 25%에 비해 유의하게 낮았다.⁵⁰³ 한편 Tillmann 등은 과거 대조군(historical control)과 비교한 소규모 환자군 연구(case series)에서 라미부딘 투여는 심각한 급성 B형간염 환자에서 유의하게 간이식률을 낮추고 생존율을 향상시킬 수 있다고 보고한 바 있다.⁵⁰⁴

항바이러스 치료를 초기에 시행해야 하는지에 대해서는 무작위 대조군 연구의 증거는 부족하다. 그러나 한 코호트 연구에서는 강력한 항바이러스제를 초기에 시작하는 것이 급성 간부전을 예방하고 궁극적으로 간이식률을 낮추고 생존율을 향상시킬 수 있다고 하였고,^{277,505} 다른 전향적 다기관 코호트 연구에서도 급성 B형간염 발병 8주 이내 항바이러스제를 시작한 경우 만성으로의 진행이 적은 것으로 나타났다.⁵⁰⁶

급성 B형간염의 치료제로서는 잘 고안된 대조군 연구로 라미부딘을 사용하여 치료한 연구 결과들^{502-504,507}을 바탕으로 라미부딘이 보편적으로 사용되어 왔다. 엔테카비어 연구로는 심각한 급성 B형간염 환자들 대상으로 라미부딘 투약군(n=69)과 엔테카비어 투약군(n=21)을 비교한 연구에서 치료 24주째 HBsAg 음전율이 라미부딘 투약군에서 23.18%, 엔테카비어 투약군에서는 52.38%로 보고되었다.⁵⁰⁸ 급성 B형간염의 치료제로 테노포비어DF를 투약한 증례보고가 있다.⁵⁰⁹

권 고 사 항

1. 급성 B형간염 환자 중에 심각한 간염(혈액응고장애, 심한 황달, 간부전)의 경과를 보이는 경우 경구용 항바이러스제 치료를 할 수 있다. (B1)

면역 억제제 또는 항암화학요법 치료 환자

만성 B형간염의 경과를 바이러스와 숙주 면역능 사이의 상호작용에 의하여 결정되므로 면역 억제 치료 혹은 항암화학요법 등에 의하여 면역능이 저해될 경우 재활성화(reactivation)의 위험이 증가한다.⁵¹⁰

(1) 만성 B형간염의 재활성화

B형간염의 재활성화는 일반적으로 만성 B형간염 비활동기 혹은 과거 감염 후 회복된 상태의 환자에서 활동성의 괴사염증성 질환이 다시 나타나는 것을 의미하고, HBsAg 양성인 경우의 만성 B형간염의 악화(exacerbation of chronic HBV

infection)와 HBsAg 음성이면서 anti-HBc 양성인 경우인 과거 B형간염의 재발(relapse of past HBV infection) 두 가지 상황으로 나눌 수 있다.⁵¹¹ 후자의 경우 '잠복감염(occult HBV infection)'의 상태로 있다가 면역 억제에 의하여 바이러스 증식이 재개되면서 HBsAg이 다시 검출되는 재양전(reverse seroconversion 또는 seroreversion)'이 초래될 수 있다.⁵¹²⁻⁵¹⁵ 만성 B형간염의 악화는 HBsAg 양성이면서 혈청 HBV DNA가 기저치에 비하여 100배 이상 증가하는 경우로 정의하고, 과거 B형간염의 재발은 HBsAg 음성에서 양성으로 나타나거나 혈청 HBV DNA가 불검출에서 검출로 나타나는 경우로 정의하였다. 혈청 ALT 수치는 기저 수치에 3배 이상 혹은 100 IU/L 이상으로 증가하는 경우 활동성 간염으로 정의한다.^{516,517}

재활성화의 빈도는 다양하게 보고되었으나, 대체로 20-50% 정도로 알려져 있고 진단을 위해 항암화학요법과 관련한 간손상, 종양의 간전이, 다른 바이러스에 의한 간염 등을 배제해야 한다. 많은 경우 무증상이지만 간혹 황달을 동반하거나, 비대상성 간질환 혹은 사망 등 다양한 결과를 취한다.^{515,518-520} 전형적인 재활성화는 면역 억제 치료나 항암화학요법 중 혈청 HBV DNA 검출에 이어 면역 억제 중단 후 혈청 ALT 상승이 나타난다. 특히 항암화학요법 중 재활성화가 발생할 경우 항암제 감량이나 중단을 초래할 수 있어 항암 치료 성패에 악영향을 끼칠 수 있다.⁵²¹⁻⁵²³ B형간염의 재활성화를 예측할 수 있는 임상적 인자로는 바이러스인자로서 치료 전 혈청 HBV DNA, HBeAg 양성, 간세포내 cccDNA, PC/BCP 변이 등이 있으며, 숙주인자로서 악성 종양의 종류, 남성, 젊은 연령, 높은 수치의 혈청 ALT 등이 있고, 치료적 인자로서 면역 억제제 혹은 항암화학요법제의 종류 및 강도, 조혈모세포 이식 및 장기 이식 등이 있다.⁵²⁴ B형간염 재활성의 위험도와 관련하여 항암화학요법제의 종류 및 강도는 다음의 표에서와 같이 고위험군(재활성화 위험도 10% 이상), 중간위험군(재활성화 위험도 1-10%) 혹은 저위험군(재활성화 위험도 1% 미만)으로 분류될 수 있다(Table 11).^{485,525,526}

Table 11. Risk of hepatitis B reactivation associated with immunosuppressive therapies

Risk of reactivation	Immunosuppressive therapies
HBsAg-positive	
High risk (≥10%)	B-cell depleting agents (rituximab, ofatumumab, natalizumab, alemtuzumab and ibritumomab) High-dose corticosteroids (prednisone ≥20 mg/day, ≥4 weeks) Anthracyclines (doxorubicin and epirubicin) More potent TNFα inhibitors (infliximab, adalimumab, certolizumab and golimumb) Local therapy for HCC (transcatheter arterial chemoembolization)
Moderate risk (1~10%)	Systemic chemotherapy Moderate-dose corticosteroids (prednisone 10~20 mg/day, ≥4 weeks) Less potent TNFα inhibitors (etanercept) Cytokine-based therapies (abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab and vedolizumab) Immunophilin inhibitors (cyclosporine) Tyrosine-kinase inhibitors (imatinib and nilotinib) Proteasome inhibitors (bortezomib) Histone deacetylase inhibitors
Low risk (<1%)	Antimetabolites, azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate low-dose corticosteroids (prednisone <10 mg/day) Intra-articular steroid injections (extremely low risk)
HBsAg-negative/anti-HBc positive	
High risk (≥10%)	B-cell depleting agents (rituximab, ofatumumab, natalizumab, alemtuzumab and ibritumomab)
Moderate risk (1~10%)	High-dose corticosteroids (prednisone ≥20 mg/day, ≥4 weeks) Anthracyclines (doxorubicin and epirubicin) More potent TNFα inhibitors (infliximabadalimumab, certolizumab and golimumb) Systemic chemotherapy Cytokine-based therapies (abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab and vedolizumab) Immunophilin inhibitors (cyclosporine) Tyrosine-kinase inhibitors (imatinib, nilotinib) Proteasome inhibitors (bortezomib) Histone deacetylase inhibitors
Low risk (<1%)	Moderate-dose (prednisone 10~20 mg/day) & Low-dose (prednisone <10 mg/day) corticosteroids Antimetabolite, azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate

Modified from ref. 485.

1) 림프종 항암 치료 시 B형간염의 재활성화

림프종 항암 치료 시 B형간염 재활성화가 24-67%까지 흔히 발생하는 것으로 보고되고 있는데, 이는 림프종에서 사용되는 항암요법제가 골수 억제 작용을 일으킬 만큼 강력할 뿐 아니라 림프종 환자들이 정상인에 비하여 HBsAg 보유율이 더 높다는 점과 관련이 있을 것으로 보인다.^{519,527-529} 림프종의 치료에서 스테로이드 제제와 함께 흔히 병용 투여되는 rituximab은 재활성화의 위험을 한층 높이는 것으로 알려지고 있다.^{530,531} Rituximab 치료는 HBsAg 양성이거나 HBsAg 음성/anti-HBc 양성인 비호지킨스 림프종 환자에서 B형간염의 재활성화의 위험성을 높이며(relative risk [RR], 2.14; 95% 신뢰구간, 1.42-3.22; P=0.0003) 특히, HBsAg 음성/anti-HBc 양성 환자에서도 rituximab을 사용하는 경우 사용하지 않는 경우에 비하여 재활성화의 상대적 위험도가 높았다(RR, 5.52).⁵³² Rituximab 치료를 받은 림프종 환자들에 대한 후향 관찰 연구에서 B형간염 재활성화는 HBsAg 양성 환자에서 27.8%였으며 예방적 항바이러스 치료를 받은 군에서 더 낮았으나(22.9% [32/140] vs. 59.1% [13/22]; P<0.001), 예방적 항바이러스 치료에도 불구하고 20% 이상 재활성화가 되었다. HBsAg 음성/anti-HBc 양성인 환자에서는 B형간염 재활성화는 한 후향 연구에서는 2.4%로 낮았지만,⁵³³ 최근 메타분석에 따르면 전향 연구에서는 17%로, 후향 연구에서는 7%로 나타났다.⁵³⁴ 또한 HBsAg 음성/anti-HBc 양성이면서 rituximab-CHOP (R-CHOP) 항암 치료를 받은 림프종 환자들에 대한 전향적 관찰 연구에서 B형간염 재활성화뿐만 아니라 그에 따른 간염악화가 흔히 발생하였다(10.4 및 6.4 per 100 person-year). 이 연구에서 HBsAg 및 혈청 HBV DNA의 모니터링과 B형간염 재활성화 시 즉각적인 항바이러스 치료로 대개 대처 가능하였으나, 간염이 악화된 경우가 있으며, 특히 HBsAg이 재출현하는 경우가 B형간염 관련 간손상의 가장 중요한 지표였다(100% vs. 28%).⁵³⁵ Rituximab 치료 시에 예방적 항바이러스 치료를 하였던 군과 하지 않았던 군에서 B형간염의 재활성화는 의미 있는 차이가 있었다(13.3% vs. 60%).⁵³⁶ 또한, 항암 치료(R-CHOP)를 받기 전에 B형간염에 대한 선별 검사를 고위험군에 국한하지 않고 전체적으로 시행하는 것이 B형간염의 재활성화를 10배까지 줄이며 경제적 및 생존을 이득이 있었다.⁵³⁷ 항바이러스

스제는 라미부딘이 가장 많이 사용되었고, 엔테카비어 사용군에서 라미부딘 사용군보다 의미 있게 B형간염 재활성화율이 낮았다(6.3% vs. 39.3%; $P<0.05$). 최근에 시행된 무작위 전향적 대조군 연구에서 rituximab 치료 시 예방적 테노포비어 DF를 투여한 군에서는 B형간염 재활성화가 0%였으나 예방적 치료를 하지 않았던 군에서는 10.7% ($P=0.091$)로 보고하였다.⁵³⁸

그 외 혈액암 등에서 조혈모세포 이식 전 고강도의 항암 치료를 받는 경우에도 재활성화의 위험이 높다.^{538,539} 특히 조혈모세포 이식 전 고강도의 항암 치료를 앞두고 있는 환자는 HBsAg 양성인 경우나 HBsAg 음성/anti-HBc 양성인 경우 모두 내성 장벽이 높은 항바리어스제 치료를 시행하는 것이 권고된다.⁵⁴⁰ 혈액질환에서 면역 억제 치료나 항암 치료 시에 B형간염의 증거가 있는 환자에서 라미부딘과 엔테카비어로 예방적 치료를 하였을 때 B형간염의 재활성화를 유의하게 낮출 수 있다.^{541,542}

2) 고형암 항암치료 시 B형간염의 재활성화

고형암에서의 재활성화는 14-21% 정도로 알려져 있지만, 유방암에서는 41-70%의 높은 빈도를 보이는데, 이는 유방암 치료 약제들이 고용량으로 사용되며, anthracycline 계열 항암제와 스테로이드의 사용과 관련이 있을 것으로 생각된다.^{523,543,544} 스테로이드 제제는 면역 억제뿐 아니라 직접적으로 HBV의 증식을 촉진하여 재활성화 위험을 높이는 것으로 알려져 있다. 유방암, 폐암 등 대부분의 고형암에서 예방적 바이러스제를 사용하면 항암 치료 중 B형간염 재활성화와 항암 치료 중단율을 유의하게 낮추는 것으로 보고하였다.^{545,546}

3) 염증성 장질환이나 류마티스질환 치료 시 B형간염의 재활성화

염증성 장질환이나 류마티스질환에서 사용되는 항 TNF α 항체(infliximab, etanercept, adalimumab 등) 약제의 사용 시에도 B형간염 재활성화의 가능성이 보고된다.⁵⁴⁶⁻⁵⁵¹ 류마티스질환의 치료에 사용되는 항 TNF α 항체 및 disease-modifying antirheumatic drug의 경우 B형간염의 재활성화는 HBsAg 양성 환자에서 12.3% 발생하였다고 보고하였다.⁵⁵² 다른 연구에서는 HBsAg 양성 환자에

서는 39%, anti-HBc만 양성인 경우는 5%에서 발생하였으며, 예방적 항바이러스 치료를 한 경우 유의하게 재활성화율이 낮았음을 보고한 바 있다(23% vs. 62%, $P=0.003$).⁵⁵³

4) 면역관문억제제 치료 시 B형간염의 급성 악화

최근 anti-PD-1 (nivolumab)이나 anti-CTLA4 (ipilimumab)와 같은 면역관문억제제(immune check point inhibitor)가 간암을 포함한 여러 암종에서 사용되고 있다. 이러한 치료제와 관련하여 B형간염 급성 악화의 가능성에 대한 우려가 있으나 아직은 증거 자료가 충분하지 않은 상태로 향후 예방적 항바이러스 치료 고려에 대한 논의가 필요하다.

(2) 예방적 항바이러스 치료의 시작 및 종료 시점

일단 B형간염 재활성화가 발생할 경우 간부전 및 사망의 위험까지도 있으므로 예방이 무엇보다 중요하고, 이를 위하여 면역 억제 혹은 항암화학요법 전 HBsAg 및 anti-HBc의 선별조사가 필요하다. 과거 HBV 감염의 증거가 없는 경우(HBsAg 음성, anti-HBc 음성)는 HBV 예방접종을 고려할 수 있다. HBsAg 양성인 경우, 혈청 HBV DNA에 관계없이 예방적 항바이러스제를 투여하는 것을 권장되며, 혈청 HBV DNA가 상승하기를 기다려 투여하는 것이 아니라 면역 억제 혹은 항암 치료의 시작과 함께 또는 항암 치료 시작 7일 전 투여를 시작하는 것이 더 효과적임이 보고되었다.^{548,554-556} 예방적 항바이러스 치료의 종료 시점은 이론적으로는 면역체계가 충분히 회복될 시점까지 투여를 지속하는 것이 바람직하겠으나, 현재까지 종료 시점을 명확히 제시할 근거는 불충분하다. 항암 치료 종료 후 약 3개월 뒤 예방적 라미부딘 투여를 중단한 경우 바이러스 재증식의 위험이 높고 특히, 치료 전 혈청 HBV DNA가 높은 경우($\geq 2,000$ IU/mL) 그 위험이 증대됨이 보고된 바 있었다.⁵⁵⁷ 그러므로 바이러스 상태가 활동성일 때는 예방적 항바이러스제 투여 기간을 만성 B형간염의 치료 종료 지침에 따르는 것이 약제 중단 이후 바이러스 재증식을 막는 방법일 수 있다. 그러나 치료 전 혈청 HBV DNA와 무관하게 항암 치료 종료 후 6개월 이상 경과한 후에도 재활성화가 보고되고

있어 주의를 요한다. 따라서 예방적 항바이러스 치료 종료 시점은 최소 항암 치료 후 6개월은 유지해야 하며 항암화학요법의 위험도에 따라 연장을 고려해야 한다. 특히 rituximab을 포함한 항암 치료의 경우 예방적 항바이러스 치료 종료는 항암 치료 종료 후 최소 12개월로 더 연장하여 사용할 것을 권고하고 있다.⁵⁵⁸⁻⁵⁶⁰ 예방적 항바이러스 치료를 종료한 후에도 최소 12개월 재발 여부에 대하여 면밀히 관찰할 필요가 있다.

한편, B형간염의 재활성화는 앞서 기술한 바와 같이 HBsAg이 양성인 경우뿐 아니라 HBsAg 음성인 반면 anti-HBc가 양성일 때에도 발생할 수 있어 주의를 요한다. 특히, 면역 억제 조건하에서는 anti-HBc만 양성인 환자들이 anti-HBc와 anti-HBs 모두 양성인 환자들보다 B형간염 재활성화 위험도가 높았다.^{485,561} 따라서 HBsAg 음성인 반면 anti-HBc가 양성인 환자가 rituximab을 포함한 치료를 하거나 백혈병에서 조혈모세포이식 등 고위험군에 해당될 경우에는 HBV DNA 검출 여부나 HBsAg 혈청전환 여부에 상관없이 예방적 항바이러스 치료를 고려하는 것이 필요하다. 항암화학요법의 중간위험군이나 저위험군의 경우에는 HBsAg과 HBV DNA를 항암 치료 중 혹은 치료 종료 후 주기적(1-3개월 간격)으로 모니터링하여 재활성화 시 치료를 시작한다.⁴⁸⁵

(3) 치료 억제

예방적 항바이러스 치료제로는 라미부딘이 가장 널리 연구된 약제로서 홍콩과 대만 등지에서 림프종 환자를 대상으로 시행된 무작위 대조 연구에서 재활성화, 간부전, 사망 등을 유의하게 줄일 수 있음이 잘 알려져 있다.^{528,539,554,562} 그러나 라미부딘은 예방적 치료 시에도 내성이 보고되고 있어 투여 기간이 길 것으로 예상되는 경우 내성률을 감안하여 내성 장벽이 높은 치료 약제를 선택할 필요가 있다.⁵²⁸ 림프종 환자를 대상으로 한 후향 연구에서 엔테카비어 투약군이 라미부딘 투약군에 비하여 HBV 재활성화로 인한 간염과 항암 치료 중단(chemotherapy disruption) 등의 빈도가 유의하게 낮았음을 보고한 바 있었다.⁵⁶³ 림프종으로 R-CHOP 항암 치료를 시행한 121명의 환자를 대상으로 엔테카비어 투약군(n=61)과 라미부딘 투약군(n=60)으로 나누어 비교한 무작위 대조 연구에서 B

형간염의 재활성화(4% vs. 18%, $P=0.001$)뿐만 아니라 B형간염 악화로 인한 항암 치료 중단율(1% vs. 11%, $P=0.002$) 면에서 엔테카비어 투약군의 성적이 좋았다.⁵⁶⁴ 메타분석에서도 엔테카비어 치료군이 라미부딘 치료군에 비하여 B형간염 재활성화를 효과적으로 예방하는 것으로 확인되었다.⁵⁶⁵ 국내에서 고형암과 림프종 등으로 항암 치료를 받은 만성 B형간염 환자 419명을 후향적으로 비교 분석한 연구에서는 B형간염 재활성화와 관련된 위험인자로서 HBeAg 양성, 혈청 HBV DNA, 암의 종류 등을 확인하여 이를 바탕으로 위험도를 미리 평가하는 척도를 개발하기도 하였는데 이 연구에서도 고위험군에서 엔테카비어가 라미부딘이나 텔비부딘에 비하여 예방 효과가 좋음을 확인하였다.⁵⁶⁶ 그러나 대부분의 예방적 치료에 관한 연구는 림프종 환자를 대상으로 시행되었으므로 여러 고형암을 포함하여 암종별, 항암 치료 약제별로 적절한 항바이러스제 및 치료 기간 등에 관한 전향 연구가 필요하며, 비용적 문제를 배제하면 효능(potency), 일차 치료 실패율, 내성률 등을 감안할 때 엔테카비어나 테노포비어 등이 상대적으로 안전한 선택일 것으로 예측된다.

권 고 사 항

1. HBV 감염 여부가 확인되지 않은 경우 면역 억제/항암화학요법 시작 전 HBsAg 및 anti-HBc를 검사하고, 둘 중 하나 이상 양성인 경우 혈청 HBV DNA를 검사한다. (A1)
2. HBsAg 양성이거나 HBV DNA가 검출되는 경우 면역 억제/항암화학요법 시행과 함께 혹은 시행 전에 예방적 항바이러스 치료를 시작한다. (A1) 항바이러스제는 혈청 HBV DNA, 면역 억제/항암화학요법의 강도 및 기간, 경제적 측면 등을 종합적으로 고려하여 선택하되, 초기 혈청 HBV DNA가 높거나 장기간의 치료가 예상될 경우 테노포비어 또는 엔테카비어를 우선적으로 사용한다. (B1)
3. HBsAg 음성 및 HBV DNA 불검출이고 anti-HBc가 양성인 경우 고위험군에서는 면역 억제/항암화학요법 치료 중에 혈청 HBsAg과 HBV DNA를 모니터링하며, HBV 재활성화가 발생할 경우 항바이러스 치료를 시행한다. (A1) 특히, rituximab을 사용하는 경우에는 약제 투여와 동시에 항바이러스 치료를 시작할 수 있다. (B1)
4. 예방적 항바이러스제 종료는 면역 억제/항암화학요법 종료 후 최소 6개월간 지속하고 rituximab을 사용하는 경우 치료 종료 후 최소 12개월간 사용한다. (B1)
5. 예방적 항바이러스 치료 중 및 치료 후 혈청 HBV DNA를 정기적으로 모니터링한다. (A1)

간이식 환자

과거 B형간염과 연관된 간질환 환자 대부분에서 간이식 후 B형간염의 재발로 인하여 심각한 간손상이 유발되고 환자의 생존율도 낮았으나⁵⁶⁷⁻⁵⁷³ 372명의 HBsAg 양성인 환자들을 대상으로 한 대규모 코호트 연구에서 이식 후 6개월 이상 hepatitis B immune globulin (HBIG) 치료를 시행한 군은 6개월 미만의 치료군 또는 예방 치료를 시행받지 않은 군에 비하여 유의하게 B형간염의 재발률이 낮았으며 장기 생존율 또한 높게 나타났다.⁵⁷⁴ 라미부딘과 HBIG 병합요법은 B형간염의 1-2년 재발률을 10% 미만으로 줄일 수 있게 되었으며, 비용-효과적인 측면에서도 고용량 HBIG 단독요법(10,000 IU)에 비하여 우수하였다.⁵⁷⁵⁻⁵⁷⁸ 메타분석에서 라미부딘과 HBIG 병합요법은 HBIG 단독요법에 비하여 B형간염의 재발률 및 이와 연관된 사망률을 각각 12배 낮추는 것으로 확인되었다.^{579,580}

(1) 수혜자가 HBsAg 양성인 경우

HBIG 없는 라미부딘 단독요법은 간이식 후 4년에 약 40% 정도의 B형간염의 재발률을 보였다.^{581,582} 아데포비어와 라미부딘을 병합투여한 경우는 22개월 추적 기간에 재발이 없었다는 보고가 있으며⁵⁸³ 엔테카비어를 사용한 연구에서는 26-53개월 추적 기간 중 HBsAg 음전율이 88-91%였으며 98% 이상에서 HBV DNA는 불검출이 유지되었으며 라미부딘 보다 재발률이 의미 있게 낮았다.^{584,585} 간이식 당시 HBV DNA가 검출되지 않는 환자들에 대해서 HBIG 사용 없이 항바이러스제 단독요법을 시도한 연구에서는 362명의 환자들을 8년 추적한 결과 HBsAg 음전율을 88%였으며 B형간염 재발률은 2%였다.⁵⁸⁴ 같은 연구자 그룹에서 엔테카비어 단독요법만 시행한 265명의 환자들을 59개월 관찰한 결과에서도 역시 B형간염 재발이 없었다.⁵⁸⁶ 하지만 17개의 연구 519명을 통한 메타분석에서 라미부딘과 HBIG를 병합하는 것(6.1%)은 엔테카비어나 테노포비어DF를 단독으로 사용하는 경우(3.9%)와 재발 억제 효과는 유사하였으며($P=0.52$) 엔테카비어나 테노포비어DF를 HBIG와 병용하는 것(1%)에 비해서는 재발이 많았다($P<0.001$).⁵⁸⁷ 따라서, 이식 후 재발을 예방하기 위해서는 강력한 항바이러스제와

HBIG의 병합요법이 권고된다.

한편, 고가인 HBIG의 사용을 줄이기 위하여, 소량의 HBIG를 사용하거나 짧은 기간 항바이러스제와 병합하고 이후 항바이러스제 단독 치료로 전환하는 연구가 있었다. Gane 등이 147명의 간이식 환자들을 대상으로 한 연구에서 라미부딘과 저용량 HBIG (400-800 IU)의 병합요법을 사용하였을 때 B형간염의 5년 재발률이 4%라고 보고하였다.⁵⁸⁸ 전향적 무작위 연구에서 간이식 전 HBV DNA가 2.5 pg/mL 미만인 환자에서 이식 후 라미부딘과 저용량 HBIG (2,000 IU) 병합요법을 1개월간 시행한 후 지속적인 병합요법군과 라미부딘 단독군으로 무작위 배정한 결과 평균 83개월 관찰 기간 중에 두 군 간에 B형간염 재발률이나 생존율에 유의한 차이가 없었다.⁵⁸⁹ 라미부딘과 저용량 HBIG (800 IU)의 병합요법을 유지하다가 HBIG와 라미부딘 병합을 유지한 군과 아데포비어와 라미부딘만을 사용한 군을 비교한 전향적 무작위 연구에서도 두 군 간에 B형간염의 재발률이 차이가 없었다.⁵⁹⁰ 라미부딘과 아데포비어를 병합하여 이식 후 초기에만 저용량 HBIG (400-800 IU)와 함께 사용한 경우에도 라미부딘과 아데포비어만으로 전환하여 57개월의 관찰 기간 동안 재발이 없었다는 보고도 있다.⁵⁸³ HBIG를 병용하다가 엔테카비어 단독 또는, 테노포비어DF 단독으로 전환한 경우에도 재발은 없었다는 보고가 있다.^{591,592} 테노포비어DF와 엠트리시타빈 복합제인 트루바다를 단독으로 전환한 연구들에서는 4.8-5.9%^{593,594}에서 B형간염이 재발하였으나 HBIG를 사용하지 않음으로써 경제적인 효과가 크다고 보고하였다. 간이식 당시 HBV DNA가 검출되지 않았으며 이식 후 5일 단기간으로만 HBIG와 항바이러스제를 병합하고 이후 항바이러스제만 3년 이상 유지한 42명을 환자들을 조사한 한 후향 연구에서는 단 1명의 환자만 이식 후 16개월째 HBV DNA가 검출됨을 보고하였다.⁵⁹⁵

이러한 연구 결과들을 바탕으로 최근에는 환자별로 이식 당시 B형간염 재발 위험도를 평가하여 HBIG 사용 기간을 조절하는 것이 권유되기도 하는데 이식 당시 HBV DNA가 음성인 환자들은 단기간 HBIG 사용도 고려해 볼 수 있다.⁵⁹⁶⁻⁵⁹⁸ 그러나 반대로 B형간염의 재발 위험도가 높은 환자들(예를 들면, 이식 당시 HBV DNA가 양성, HBeAg 양성, 간암 환자, HDV나 HIV 동시감염, 항바이러스제 복

용 순응도가 좋지 않을 것으로 예상되는 환자)의 경우는 평생 HBIG와 항바이러스제 사용이 필요할 수 있다.^{599,600}

(2) 공여자가 HBsAg 음성/anti-HBc 양성인 경우

HBsAg 음성인 환자가 HBsAg 음성/anti-HBc 양성인 공여자로부터 간이식을 받는 경우 수혜자의 약 75%에서 B형간염이 새로이 발생하는 것으로 알려져 있으며, 이는 수혜자의 B형간염 바이러스 면역상태에 따라 다를 수 있다고 알려져 있다. 특히, 수혜자가 HBsAb가 음성인 경우 B형간염이 새롭게 발생할 위험은 높아진다.⁶⁰¹⁻⁶⁰³ HBsAg 음성/anti-HBc 양성인 공여자로부터 간이식을 받은 HBsAg 음성인 환자에서 간이식 후 HBIG 단독요법을 사용한 경우 20% 이상에서 B형간염이 발생한 반면, 라미부딘 단독요법의 경우 약 2-3%에서만 B형간염이 발생하였다. 하지만 라미부딘과 HBIG 병합요법은 라미부딘 단독요법과 비교해서 추가적인 예방 효과를 보이지는 않았다.^{601,604,605} 따라서 HBsAg 음성인 환자가 HBsAg 음성/anti-HBc 양성인 공여자로부터 간이식을 받는 경우 수혜자에게 이식 후 새롭게 B형간염이 발생하는 것을 예방하기 위해서는 항바이러스제 단독 사용을 고려할 수 있다.⁶⁰⁶ 그러나 국내에서 14명의 HBsAg 음성/anti-HBcAb 양성인 공여자에서 간이식을 받는 수혜자를 대상으로 후향적으로 조사한 연구에서는 HBIG 단독요법을 시행한 11명의 환자에서 B형간염 발생률이 0%로 보고되었으며 일본에서 시행한 소규모 후향 연구에서도 HBIG 단독요법으로 B형간염의 재발률을 0%로 보고하여 실제 임상에서는 HBIG 단독요법이 고려되기도 한다.^{607,608}

(3) 치료약제

항바이러스제 선택에 있어서는 Markov 모델을 통한 비용 효과분석에서 라미부딘이 비용 효과적이었고,⁶⁰⁹ 엔테카비어와 테노포비어DF를 포함한 항바이러스제를 단독 치료한 연구에서는 재발 예방 효과가 라미부딘과 유사하였다.⁶⁰⁹ 그러나 간이식 후 라미부딘을 장기간 사용하였을 때 3년에 50% 이상의 라미부딘 내성률을 보고하였으며,⁶¹⁰⁻⁶¹² 이러한 라미부딘 내성은 이식간의 염증성 변화 및 간섬유화를 유발하거나, 심한 경우 간부적으로 인한 사망 등의 나쁜 영향을 미치는 것으

로 알려져 있다.^{611,613,614} 따라서 장기간의 항바이러스제 사용이 필요한 만큼 낮은 내성률을 보이는 엔테카비어와 테노포비어를 포함한 항바이러스제의 사용이 권고된다.

권 고 사 항

1. B형간염 관련 간이식자에서는 간이식 후 B형간염의 재발 방지를 위하여 평생 경구용 항바이러스제와 B형간염 면역글로불린 병합요법을 권장한다. (B1) 단, 이식 전 혈청 HBV DNA 불검출인 경우에는 위험도를 평가하여 B형간염 면역글로불린의 사용 용량과 기간 조절을 고려할 수 있다. (B2)
2. 간이식 후 항바이러스 치료는 바이러스 억제력이 강력하고 약제 내성이 적은 엔테카비어, 테노포비어DF를 선택하며, (B1) 약제 내성이 있는 경우 본 가이드라인의 약제 내성 가이드라인을 따른다. (B1)
3. 간이식 수혜자가 HBsAg 음성이라도 공여자가 anti-HBc 양성인 경우, 수혜자는 간이식 후 경구용 항바이러스제 치료를 시행한다. (B1) 단, 경구용 항바이러스제 처방이 어려운 경우 B형간염 면역글로불린 치료를 고려할 수 있다. (B2)

기타 장기 이식 환자

(1) 고형 장기 이식

HBsAg 양성 신이식 수혜자는 지속적인 바이러스 활성이나 재활성화의 위험이 크고 간경변증 및 간세포암종과 같은 간 연관 합병증으로 인한 사망률이 유의하게 높다.⁶¹⁵ 최근 우리나라에서 시행된 코호트 연구 결과도 HBsAg 양성 신이식 수혜자들은 간 연관 합병증 발생으로 인하여 HBsAg 음성 수혜자들에 비하여 생존율이 불량함을 보고하였다.⁶¹⁶ 그러나 항바이러스 치료가 HBsAg 양성 신이식 수혜자의 생존을 증가시킨다는 보고들이 있다.⁶¹⁷⁻⁶¹⁹ 라미부딘 투여로 신이식 수혜자들의 생존이 개선된다는 보고가 있으나 장기간 투여 시 약제 내성 발생률이 4년에 62%로 적절한 구조요법의 필요성이 증가하는 단점이 있다.⁶²⁰ 최근 엔테카비어를 투여받은 경우에는 바이러스 반응 달성, 이식편 생존, 및 전체 생존율이 향상되었다고 보고하였으며⁶²¹ 상술한 우리나라 코호트 연구에서도 라미부딘 혹은

라미부딘과 아데포비어 병합 치료 환자군에 비하여 엔테카비어 치료군이 더 우수한 전체 생존율을 보여 주었다.⁶¹⁶ 효과적인 항바이러스 치료의 도입으로 인하여 비대상성 간경변증의 증거가 없는 B형간염 바이러스 연관 간경변증이 동반된 수혜자에서의 신이식도 비교적 안전한 것으로 알려졌는데 12명의 B형간염 바이러스 연관 간경변증 신이식 수혜자와 91명의 만성 B형간염 수혜자를 후향적으로 비교 분석한 결과 이식 편 생존율 및 전체 생존율에 차이가 없었음을 보고하였다.⁶²² HBsAg 양성 심장이식 수혜자를 대상으로 한 소규모 연구들에서도 항바이러스 치료의 안전성과 효과가 입증되었으며 약제 내성 발생 시 간부전으로 인한 사망 사례가 있어 엔테카비어 혹은 테노포비어DF의 사용이 권장된다.^{623,624}

HBsAg 음성이며 anti-HBc 양성인 과거 B형간염 장기이식 수혜자의 경우 HBsAg 재양전의 위험은 낮다. 우리나라 과거 B형간염 신이식 수혜자 951명을 대상으로 한 코호트 연구에서 HBsAg 재양전율은 anti-HBs가 음성인 경우 5.6%로 보고되었으나 anti-HBs 양성인 경우 1.2%로 anti-HBc 음성인 수혜자들과 차이가 없었다.⁶²⁵ 그러나 이 연구에서 과거 B형간염 신이식 수혜자에서 HBsAg 재양전과 이로 인한 간부전 사례를 보고하였기에 주기적인 검사로 과거 B형간염의 재발을 감시해야 한다. 과거 B형간염 수혜자 중 ABO 혈액형 부적합 및 고도 잠작이 있는 경우 신이식 전 rituximab 투여가 보편화되었으며 HBsAg 재양전 혹은 HBV DNA 검출과 관련된 간부전 발생이 보고되었으나 저용량(rituximab 200 mg) 투여 시에는 그 위험이 매우 낮은 것으로 알려졌다.⁶²⁵⁻⁶²⁷

최근 공여자 확대를 위하여 과거 B형간염 공여자의 장기를 정상인에게 이식 후 HBV 감염 여부에 대한 연구들이 활발히 진행되었다. 한 연구에서 과거 B형간염 공여자로부터 이식편을 받은 수혜자들에서 HBsAg 양성률 및 anti-HBc 검출률은 각각 0.3%, 3.2%로 알려졌다.⁶²⁸ 다른 연구들에서는 신장, 심장, 및 폐 이식에서 과거 B형간염 공여자의 장기를 이식받은 경우 HBsAg 양성률은 anti-HBc 음성 공여자로부터 장기를 이식받은 수혜자에서의 HBsAg 양성률과 차이가 없었다.^{629,630} 예방적 항바이러스 치료 혹은 B형간염 면역글로불린 사용이 과거 B형간염 공여자의 장기를 이식받은 수혜자에서 HBV 감염 혹은 과거 B형간염의 재발을 감소시키는 지에 대해서는 아직 연구가 필요하다.

(2) 조혈모세포 이식

혈액암으로 조혈모세포이식이 필요한 만성 B형간염 환자들은 동반된 혈액질환과 더불어 고용량의 화학요법으로 인하여 장기간 면역 억제 상태에 놓이게 되며 이는 B형간염 재활성화의 위험을 높이며 불량한 예후를 초래한다.^{631,632} 동종 및 자가조혈모세포이식을 받은 HBsAg 양성 수혜자에 대한 소규모 후향 연구들에서 6-12개월간 예방적 라미부딘 치료는 B형간염 재활성화 빈도를 유의하게 감소시켰다(5-10% vs. 45-50%).^{539,633} 예방적 엔테카비어 치료에 대한 연구들이 보고되었는데 HBsAg 양성 동종 조혈모세포이식술 수혜자에서 면역 억제 치료 종결 후 6개월까지 예방적 항바이러스 치료를 시행받은 환자들을 이식 후 24개월간 관찰한 후향 연구에서 B형간염 누적 재활성화율은 라미부딘을 투여받은 환자에서 24%, 엔테카비어를 투여받은 환자에서는 2%로 보고하였으며, 최근 메타분석에서도 B형간염 재활성화 억제에서 엔테카비어의 효용성이 입증되었다.^{634,635}

과거 B형간염 조혈모세포이식 수혜자에서도 B형간염 재활성화가 빈번한데 62명의 HBsAg 음성, anti-HBc 양성의 동종 조혈모세포이식술을 받은 수혜자를 48주간 추적한 전향 코호트 연구에서 2년 누적 재활성화율은 40.8%로 보고하였다.⁶³⁶ 우리나라 과거 B형간염 환자들 중 조혈모세포이식술 수혜자를 중앙값 78개월간 추적한 후향 연구에서는 B형간염 재활성화율을 2.6% (3/114)로 보고하였으며, 중앙값 21개월간 추적한 또 다른 후향 연구에서는 이식 후 7개월간 예방적 항바이러스 치료를 받은 96명의 환자 중 4명에서, 항바이러스제를 투약받지 않은 219명의 환자 중 8명에서 B형간염 재활성화가 발생하였다.^{637,638}

권 고 사 항

1. HBsAg 양성인 모든 고형장기 이식 및 조혈모세포이식 수혜자들은 이식과 함께 예방적 항바이러스 치료를 시행하며, (A1) 장기간의 치료가 필요하므로 엔테카비어 혹은 테노포비어DF를 우선적으로 선택한다. (B1)
2. HBsAg 음성 및 HBV DNA 불검출이고 anti-HBc가 양성인 고형장기 이식 수혜자는 B형간염의 재발을 감시하기 위하여 정기적인 추적이 필요하다. (B1)
3. HBsAg 음성 및 HBV DNA 불검출이고 anti-HBc가 양성인 조혈모세포이식 수혜자는 이식과 함께 예방적 항바이러스 치료를 시작한다. (B1)

중복 감염 환자군

(1) HCV 중복 감염

우리나라 HCV 중복감염은 약 1.5-2.37%로 추산된다.^{639,640} HCV 중복감염이 있는 경우 간의 염증 괴사 및 섬유화가 더 심하고 간경변증, 비대상성 간경변증 및 간세포암종의 발생 위험이 크다.⁶⁴¹⁻⁶⁴⁴ HCV 중복감염 환자에서는 치료 전 각각의 바이러스 정량검사를 통해 HCV RNA가 양성이라면 HCV 단독감염의 경우와 동일하게 치료를 권하며 동시에 혈청 HBV DNA와 ALT 수준을 고려하여 HBV 단독감염과 동일하게 치료를 시작한다.

HCV 중복감염 환자에서 HCV에 대한 항바이러스 치료는 HBV DNA 상승을 초래할 수 있다. 메타분석 결과 경구 투여 약제인 direct acting antivirals (DAA)의 경우 치료 시작 후 4-12주에 14.1%의 환자에서 HBV DNA가 검출되거나 그 수준이 증가하였으며 이와 동반된 ALT 상승, 즉 활동성 간염도 약 12.2%로 보고하였다.⁶⁴⁵ 최근 ombitasvir-paritaprevir-ritonavir와 dasabuvir 병합요법으로 치료받은 루마니아 중복감염 환자 코호트 연구에서 대상자의 33%에서 HBV DNA가 100배 이상 상승하였으며, ledipasvir/sofosbuvir 치료를 받은 대만의 중복감염 환자를 대상으로 한 전향 연구에서 HBV DNA 검출률 83%, HBV DNA 10배 이상 상승률 53%, 활동성 간염은 6.3%로 보고하였다.^{646,647} 미국 식품의약청 의약품부작용보고시스템을 분석한 보고에 따르면 DAA 치료를 받은 HCV 중복감염 환자에서 HBV 증식과 관련된 간부전으로 인한 사망 혹은 간이식 예가 있기 때문에 HCV 항바이러스 치료 시 HBV DNA를 주의 깊게 모니터링하며 HBV DNA의 의미 있는 증가 시 HBV 항바이러스 치료를 고려한다.⁶⁴⁸ HBsAg 음성이며 anti-HBc 양성인 만성 C형간염 환자에서 DAA 치료 중 과거 B형간염의 재발이나 HBV DNA 검출률은 0-0.1%로 보고되었다.⁶⁴⁹⁻⁶⁵¹ HCV 중복감염 환자에서 HBV와 HCV 동시 항바이러스 치료 고려 시 엔테카비어, 테노포비어DF가 추천되나 HCV와 HIV 중복감염 환자 대상의 연구에서 테노포비어DF의 경우 레디파스비어와 병행 투여 시 테노포비어DF의 혈중 농도가 상승한다는 보고가 있기 때문에 신독성에 주의해야 한다.^{652,653} HBV와 HCV 항바이러스 약제 간 약물 상호작용은 대한간학회 C형간염 진료가이드라인을 참조한다.

권 고 사 항

1. HCV 중복 감염이 있는 만성 B형간염 환자에서는 각각의 바이러스 치료 전략에 따라 단독 혹은 동시 치료를 할 수 있다. (B1)
2. 만성 C형간염의 치료 중 혹은 치료 이후 HBV DNA 상승이 가능하기 때문에 주의 깊은 모니터링이 필요하다. (B1)

(2) HIV 중복감염

HBV 중복감염이 있는 HIV 감염 환자들은 간경변증 및 간세포암종 발생률이 높으며 CD4+ T세포수가 낮을수록 사망률이 높다.⁶⁵⁴ 우리나라 HIV 감염 환자 중 HBV 중복감염 환자의 비율은 약 5%로 알려져 있다.⁶⁵⁵ HIV 감염에 대한 치료 전략의 변화에 따라 최근 CD4+ T세포수에 관계 없이 고강도 항레트로바이러스 요법의 시작이 권유되고 있어 HIV와 HBV 중복감염에서는 각 바이러스에 대한 동시 치료가 추천된다. 치료 약제로는 테노포비어 근간의 항레트로바이러스요법을 선택하여야 하며 두 바이러스의 증식을 함께 억제할 수 있는 엠트리시타빈과의 복합제 혹은 라미부딘과 병용요법이 권장된다.⁶⁵⁶ 동시 치료 중 고강도 항레트로바이러스요법의 약제 변경이 필요할 경우 만성 B형간염 약제 중단 기준에 해당되는 환자가 아니라면 HBV의 재활성화를 예방하기 위하여 HBV에 효과가 있는 약제를 반드시 포함하도록 한다. HIV 중복감염의 치료에서 테노포비어 근간의 항바이러스 치료가 도입되었음에도 불구하고 약 10%에서 HBV DNA가 지속적으로 검출되며 각 바이러스 단독감염 환자에 비하여 전체 사망률, 간 관련 합병증 사망률, 간세포암종 발생률이 상대적으로 높다고 알려져 있어 치료 중 각별한 관심이 필요하다.⁶⁵⁷

권 고 사 항

1. HIV 중복감염 환자에서 고강도 항레트로바이러스요법 선택 시 테노포비어를 포함한 약제를 투여한다. (A1)

(3) HDV 중복감염

전 세계적으로 HDV 감염자는 2천만 명 가량으로 추산되며 지중해 연안국, 중동, 중앙 아프리카와 남미에 집중되어 있는 것으로 알려져 있다.⁶⁵⁸ 우리나라의 경우 75명의 간세포암종 환자를 포함한 940명의 만성 B형간염 환자에서 HDV 중복 감염률은 0.3%, 64명의 만성 B형간염 환자와 130명의 간세포암종 환자 194명을 대상으로 한 연구에서는 3.6%로 보고되고 있다.^{659,660} HDV 중복감염 환자의 경우 HBV 단독감염에 비하여 간경변증 및 간세포암종의 발생률이 높아진다고 알려져 있다.^{661,662} HDV 감염은 환자의 혈청 내에서 anti-HDV 항체, 혹은 HDV RNA를 검출하거나 간조직에서 면역조직화학 염색으로 HDV 항원을 감지함으로써 진단이 가능하다.

치료의 목표는 HDV 복제의 억제와 이에 따르는 ALT 정상화, 조직 호전이다. HDV 중복감염 환자에서 만성 B형간염의 치료 대상이 되거나 진행된 섬유화 혹은 간경변증이 동반되었을 경우에는 간질환의 진행을 막기 위하여 경구용 만성 B형간염 치료 약제의 투여가 필요하다. 경구용 만성 B형간염 치료 약제는 HDV 증식을 억제할 수 없기 때문에 HDV 중복감염에서 만성 B형간염의 치료 대상이 되지 않는 경우에는 이의 투여를 권장하지 않는다. 각 치료 약제들의 HDV 치료 반응을 비교한 연구 결과 페그인터페론 알파요법이 고용량 인터페론 알파요법에 비하여 우월하며 경구용 항바이러스제와 페그인터페론 알파 병합요법은 페그인터페론 알파 단독요법과 비교하여 바이러스 반응을 개선시키지 못하였다.⁶⁶³ 페그인터페론 알파 48주 요법 후 24주째 지속 바이러스반응은 23-28%로 보고되었으며 치료 시작 후 24주째 혈청 HDV RNA를 측정함으로써 지속 바이러스 반응 달성을 예측할 수 있다.⁶⁶⁴⁻⁶⁶⁶ 그러나 장기간 추적 시 재발이 빈번하며 평균 4.3년을 추적한 결과 12%에서만 지속 바이러스 반응이 유지되었다.⁶⁶⁷ 페그인터페론 알파 치료 기간을 24개월로 연장한 소규모 연구에서 치료 후 평균 19.5개월 추적 결과 47%의 환자에서 지속 바이러스 반응 달성을 보고하였으나 추가 연구가 필요하다.⁶⁶⁸

권 고 사 항

1. HDV 중복감염이 있는 만성 B형간염 환자에서는 페그인터페론 알파를 최소 1년 이상 투여한다. (A1)
2. HDV 중복감염 환자에서 만성 B형간염의 치료 대상이 되거나 간경변증이 동반되었을 경우에는 간질환의 진행을 막기 위하여 B형간염에 대한 경구용 항바이러스제를 투여한다. (B1)

임산부 또는 임신을 준비 중인 환자

(1) 임산부 또는 임신을 준비 중인 환자에서 치료

1) 임신 관련한 면역학적 변화

일반적으로 임신 기간 중에는 만성 B형간염은 호르몬 변화에 의하거나 질병 경과 중의 초기에 해당하게 되어 면역관용기에 해당하는 경우가 많으며, Th1-Th2 균형이 Th2 반응 쪽으로 편향되는 모체 면역 체계의 변동으로 인해 혈청 HBV DNA 상승과 ALT 감소가 일어난다.^{669,670} 그러나 임신 후반기와 출산 후에는 이러한 면역 반응이 원상 복귀되면서 혈청 HBV DNA 감소와 ALT 상승으로 이어질 수 있어 이 기간 중 주의 깊은 관찰이 필요하다.^{671,672}

2) 항바이러스제의 선택

임신을 준비 중인 환자 또는 임산부에서 항바이러스 치료를 시작할 경우 약제 선택에 있어서는 일반적인 치료 원칙에 기반을 두되 실제 투약 여부와 투약 시기 및 기간에 대해서는 임산부의 간질환 진행 정도와 항바이러스 치료가 태아 및 임산부에게 미칠 수 있는 영향을 고려하여 매우 신중하게 결정한다. 아울러 HBV를 보유하고 있는 임산부에서 간질환 악화가 보이는 경우 이것이 HBV에 의한 것인지 혹은 임신성 지방간과 같은 임신과 연관된 다른 간질환에 의한 것인지 감별이 어려운 경우를 종종 경험하게 된다. 따라서 이때에는 황달, 혈액응고장애 등이 동반되는 등 간질환의 정도가 심하고 혈청 HBV DNA가 일반적인 치료 시작 기준

이상인 경우 항바이러스제 투약을 고려하도록 한다.

페그인터페론 알파 제제는 단기간 치료라는 장점으로 인해 다른 환자군보다 향후 임신을 준비 중인 여성에서 더 선호된다. 그러나 페그인터페론 알파 제제는 태아 기형을 일으킬 수 있으므로 사용 기간과 사용 후 6개월까지 임신은 금기이며 임신부에게도 사용하지 않아야 한다.

경구용 항바이러스제들은 미토콘드리아 DNA 복제를 억제하여 미토콘드리아 독성을 일으킬 수 있기 때문에 특히 발생 단계에 있는 태아에 미치는 영향은 예측하기 어렵다.³²⁵ 경구용 항바이러스제의 안전성에 대한 자료는 Antiretroviral Pregnancy Registry (APR; <http://www.apregistry.com>)에서 찾아 볼 수 있다. 이에 따르면, 라미부딘과 테노포비어DF의 경우 임신 1기에 투약된 경우에도 선천성 결손의 비율이 일반 여성에서 태어난 신생아들의 선천성 결손 비율과 차이가 없었고, 엔테카비어와 텔비부딘 등 그 외의 약제들은 등록 사례가 적으나, 선천성 결손을 더 일으킨다는 증거는 없다. 하지만 APR은 출생 당시 확인이 가능한 선천성 결손만을 등록하도록 되어 있어 성장기에 확인이 가능한 심장 혹은 신경학적 결손은 간과되었을 가능성이 있다. 각 약제의 의약품 사용설명서에 따르면 테노포비어DF, 텔비부딘, 엔테카비어의 경우 임신부와 태아의 위험과 이익을 평가하여 사용할 수 있다고 되어 있으나 다수의 임상 연구 결과를 바탕으로 임신을 준비 중이거나 임신부에서의 치료로는 테노포비어DF가 선호된다. 테노포비어AF는 아직 연구 결과가 더 필요하다. 최근 임신부와 영유아들을 대상으로 경구용 항바이러스제의 효과와 안전성에 대한 연구들이 시행되었는데, 임신 중 텔비부딘을 투여받은 중국인 임신부의 영아들을 대상으로 시행된 소규모 전향 연구에서 생후 12-24개월에 평가한 베일리 영유아 발달검사의 정신운동척도 발달 지수가 대조군에 비하여 의미 있게 감소하였음을 보고하였다.⁶⁷³ 수직감염을 막기 위하여 HBV 감염 임신부에게 테노포비어DF를 투여한 연구들에서는 조산, 태아 기형, 출생 시 발달 저하, 출생 후 6-12개월까지 성장발달은 테노포비어DF를 투여받지 않은 임신부의 영유아와 차이가 없었다.^{671,674-677} 그러나 상대적으로 적은 대상자, 출산 후 최장 추적 기간이 12개월임을 감안할 때 향후 임신 중 테노포비어DF에 노출된 영유아들에 대한 장기간의 안전성 연구가 필요하다. 최근 동남아프

리카와 미국에서 HIV 수직감염을 막기 위하여 테노포비어DF 근간의 항레트로바이러스요법을 시행한 대규모 코호트 연구에서 항레트로바이러스요법 노출 기간, 모유 수유 기간에 관계없이 출생 후 12-24개월까지 영유아의 월령 대비 키 성장은 표준 성장 곡선과 차이가 없었다.⁶⁷⁸

3) 항바이러스제의 유지 및 변경

임신 전 이미 경구용 항바이러스제를 투약 중인 여성이 임신을 하게 되었을 때 약제 복용을 중단할 것인지는 임신부 개인의 상태에 따라 개별화되어야 한다. 미국에서 시행된 후향 연구에 따르면 임신부의 간질환이 심한 경우, 14% 정도에서 간부전 발생으로 임신부나 태아의 사망과 연관될 수 있으며, 또 다른 후향 연구에서도 임신 전 항바이러스제를 중단한 경우 임신 중 16%, 임신 1기에 항바이러스제를 중단한 경우에 임신 중 및 출산 후 29-31%에서 중등도 ALT 상승을 보고하였기에 간부전 발생 시 임신부 및 태아에게 위험 가능성이 높은 경우에는 항바이러스제 투여 유지를 적극적으로 고려한다.^{679,680} 더불어 임신 1기에 임신 사실을 알게 된 경우 간질환의 정도가 경하고 바이러스반응이 잘 유지되고 있는 임신부의 경우 신중하게 한시적으로 약제 중단을 고려할 수 있을 것으로 여겨지나 이 경우 재발의 감지를 위해 잦은 추적 검사가 필수적이다. 상기 연구 결과들을 종합하여 테노포비어DF 이외의 약제를 투약해 오던 중 임신을 준비하거나 임신 사실을 알게 되었을 때 환자의 상태가 경구용 항바이러스 치료를 지속해야 할 경우에는 테노포비어DF로 변경하여 지속 투여하며 테노포비어DF를 투여해 오던 경우에는 이를 유지한다.

(2) 모유 수유 시 치료와 수직감염 예방을 위한 항바이러스제 투여

1) 모유 수유가 영유아에 미치는 영향

항바이러스 치료를 받지 않는 HBsAg 양성 임산부의 모유 수유가 수직감염에 미치는 영향에 대한 연구들이 있는데 중국인 HBsAg 양성 임산부가 출산한 546명의 영유아를 대상으로 시행된 후향 코호트 연구에서 모유 수유와 분유 수유 영유아 사이에 출산 후 평균 4.7년째 HBsAg 양성률은 통계적인 차이가 없음을 보고하였다.⁹⁰ 435명의 HBeAg 양성 임산부를 대상으로 한 전향 코호트 연구에서도 8-12개월 연령 영유아의 HBsAg 양성률은 모유수유군에서 8.3%, 분유 수유군에서 9.2%로 통계학적인 차이는 없었다.⁶⁸¹ 항바이러스제 복용 중 모유 수유의 안전성에 대한 연구는 매우 제한적이나 최근 테노포비어DF를 복용하는 HIV 감염 임산부를 대상으로 한 연구들에서 모유에서 발견되는 약의 농도가 매우 낮으며, 약제가 영유아의 장을 통하여 흡수되지 않는다는 보고가 있어 임산부의 간질환 정도와 영유아의 위험을 고려하여 약제 복용을 신중하게 결정할 수 있다.⁶⁸²⁻⁶⁸⁴ HIV 유병률이 높은 지역에서 임산부를 대상으로 임산부 감염 및 수직감염을 막기 위한 HIV 바이러스 노출 전 예방요법 연구들에서 테노포비어DF와 같은 경구 항레트로바이러스제를 통한 수직감염의 예방 효과와 안전성을 검증하였고 이를 바탕으로 세계보건기구에서는 임신 및 수유 중 테노포비어DF 사용을 권고하였다.⁶⁸⁵

2) 수직감염 예방을 위한 항바이러스 치료

혈청 HBV DNA가 높은($\geq 200,000$ IU/mL) 임산부의 경우 수직감염 예방을 위한 출생 후 신생아 면역글로불린 주사와 순차적인 예방접종의 실패율이 높음이 알려지면서 임신 중 항바이러스제 투약을 통하여 수직감염률을 낮출 수 있는가에 대한 관심이 높아졌다.^{686,687}

라미부딘 또는 텔비부딘: 라미부딘 대상의 전향 연구에서 HBeAg 양성 및 혈청 HBV DNA $>10^7$ copies/mL인 임산부를 대상으로 치료군은 임신 24주부터 32주까지 라미부딘을 투여하였을 때 대조군에 비하여 출생 1년째 영유아의 HBsAg 양성률이 각각 0% (0/94)와 7.7% (7/91)로 유의한 차이를 보였다.⁶⁸⁸ 텔비부딘 대

상의 전향적 대조군 연구에서 혈청 HBV DNA $>10^6$ copies/mL 임신부에게 임신 12주 내지 30주부터 출산 때까지 텔비부딘을 투여하고 출산 이후 신생아에게 면역글로불린과 예방접종을 시행한 군이 텔비부딘 투여 없이 면역글로불린과 예방접종을 시행한 군보다 출생 6개월째 영유아의 HBsAg 양성률이 의미 있게 낮았다(0% [0/54] vs. 8.6% [3/35]).⁶⁸⁹ 또, 다른 텔비부딘 대상의 전향적 대조군 연구에서는 혈청 HBV DNA가 높은($>10^6$ copies/mL) 임신부에게 임신 20-32주부터 텔비부딘을 투여하고 출산 이후 신생아에게 면역글로불린과 예방접종을 시행한 군이 텔비부딘 투여 없이 면역글로불린과 예방접종을 시행한 군보다 출생 7개월째 영유아의 HBsAg 양성률이 의미 있게 낮았다(0% [0/358] vs 9.3% [8/86]).⁶⁹⁰

테노포비어DF: 테노포비어DF 및 라미부딘을 통한 전향적 대조군 연구는 혈청 HBV DNA $>10^7$ copies/mL 임신부에게 임신 32주부터 출산 후 4주 내지 12주까지 테노포비어DF나 라미부딘을 투여하고 출산 이후 신생아에게 면역글로불린과 예방접종을 시행한 군이 테노포비어DF나 라미부딘 투여 없이 면역글로불린과 예방접종을 시행한 군보다 출생 9개월째 영유아의 HBsAg 양성률이 의미 있게 낮았다(1% [1/87] vs. 20% [2/10]).⁶⁷⁴ 최근 임신 중반기 이후 테노포비어DF를 투여한 전향 연구들의 결과가 보고되었는데, 임신 30-32주부터 출산 후 1개월 간 테노포비어DF를 투여한 비무작위 전향 연구에서 출생 6개월째 영유아의 HBsAg 양성률은 실험군에서 의미 있게 낮았으며(1.5% vs. 10.7%), 동일한 기간 동안 테노포비어DF를 투여한 또다른 비맹검 무작위 전향 연구에서도 계획서 순응군 분석 결과 출생 24주째 영유아의 HBsAg 양성률은 실험군에서 의미 있게 낮았다(0% vs. 7%). 이들 연구를 포함하여 테노포비어DF를 사용한 10개의 연구를 대상으로 한 메타분석에서 테노포비어DF는 수직감염을 77% 줄일 수 있는 것으로 보고되었다.⁶⁹¹ 하지만 최근 이중 맹검 무작위 전향 연구에서는 임신 28주부터 출산 후 2개월간 테노포비어DF를 투여한 결과 출생 6개월째 영유아의 HBsAg 양성률의 차이(0% vs. 2%)는 미미함을 보고하여 테노포비어DF 수직 감염 예방 효과에 의문을 제기하였다. 그러나 이 연구에서는 생후 B형간염 예방접종이 표준 치료보다 많은 5회 이루어졌으며, 대조군에서 수직감염률이 다른 연구에 비하여 상

대적으로 낮다는 한계를 가진다. 상기 전향 연구 모두에서 부작용 발생은 임신부와 영유아 두에서 통계적인 차이는 없었다.⁶⁷⁵⁻⁶⁷⁷ 최근 상기 두 개의 무작위 전향 연구에 대한 메타분석에서 배정된 대로 분석 결과에서는 유의성이 없었으나 계획서 순응군 분석 결과에서는 테노포비어DF가 수직감염을 98% 감소시킴을 보고하였다.⁶⁹² 따라서 혈청 HBV DNA가 200,000 IU/mL 이상인 임신부에서는 임신 24-32주부터 출산 후 2-12주까지의 항바이러스제 투약은 수직감염률을 최소화할 수 있다. 하지만 만성 B형간염의 일반적인 치료 대상에 해당되지 않는 임신부에서 수직감염 예방을 목적으로 항바이러스제를 투약할지 여부는 약제 투약 시점과 중단 시점, 임신부의 선호도 등을 고려하여 개별화되어야 할 것이다.

권 고 사 항

1. 임신부 또는 임신을 준비 중인 환자에서 경구용 항바이러스제의 투약은 일반적인 치료 원칙에 기반하되 임신부와 태아에게 미칠 수 있는 장단기적 영향을 고려하여 신중하게 결정해야 하며 약제 중 테노포비어DF를 권장한다. (B1)
2. 페그인터페론 알파는 치료 기간 중 임신은 금기이며 임신부에서도 사용하지 않아야 한다. (A1)
3. 테노포비어DF 이외의 경구용 항바이러스제 복용 중 임신 사실을 알게 되었을 경우에는 임신부와 태아에 비교적 안전한 테노포비어DF로 변경을 권장하며, 출산 후 모유 수유시에도 사용을 제한하지 않는다. (B1)
4. 항바이러스 치료를 받지 않는 만성 B형간염 임신부에서 출산 후 모유 수유는 제한하지 않는다. (B1)
5. 혈청 HBV DNA가 200,000 IU/mL 이상인 임신부의 경우 수직감염 예방을 위해 테노포비어DF 투여가 권장된다. (A2) 시기는 임신 24-32주에 시작하여 출산 이후 2-12주까지 투여가 권장된다. (B1)

소아 청소년 환자

HBsAg 양성 임신부에서 태어난 신생아에게 생후 12시간 이내에 B형간염 면역글로불린주사와 예방 접종을 하면 90-95%에서 주산기 감염을 예방할 수 있다.^{88,89} 예방조치에도 불구하고 주산기 감염이 된 영아는 90%가 만성 감염으로

이행하는데 소아 후반기나 청소년기까지 면역관용기에 머무르기도 하고, 일부는 만성 B형간염 면역활동기로 들어간다. 우리나라 소아청소년을 대상으로 한 연구에서 면역관용기에서 면역활동기로의 이행률이 6세 미만에서는 4.6%, 6-12세 사이에 7.1%, 12-18세 사이에 28%로 추정되었다.⁶⁹³ 대만의 연구 결과에 의하면 주산기에 감염된 소아 중에서 3세 이전에 매년 2%, 3세 이후에 매년 4-5%가 자연적으로 HBeAg 혈청전환이 일어난다.⁶⁹⁴ 만성 B형간염 면역활동기에 ALT가 증가하고 간조직에 염증과 섬유화가 나타나지만 대개 증상이 없다. 만성 B형간염 면역활동기의 소아에서 ALT가 지속적으로 증가하면 혈청 HBV DNA를 검사하여 바이러스의 증식을 확인해야 한다. 대만의 소아청소년 104명을 중앙값 23.7년간 추적한 연구에서 ALT 60 IU/L 이상인 경우 자연적 HBeAg 혈청전환을 예측할 수 있다고 보고하였다.⁶⁹⁵

소아청소년 만성 B형간염 환자의 항바이러스 치료는 장기적인 치료 기간이 예상되므로 약제의 부작용, 약제의 내성 발현이 향후 치료에 미칠 영향 등을 고려하여 신중하게 결정해야 하나, 일부에서는 20대에 이미 간경변증이 발생하고 이후 간세포암종이 발생할 수 있으므로, 치료 시기를 놓치지 않도록 주의해야 한다.⁶⁹⁶ 만성 B형간염의 치료 목적은 바이러스 증식을 억제하고 간의 염증을 감소시키고 간섬유화를 호전시켜 궁극적으로 간경변증과 간세포암종을 예방하는 것이다. 면역관용기 소아에서 항바이러스 치료의 효과는 제한적인 것으로 알려졌으나 최근 소규모 무작위 전향 연구에서 72주의 인터페론 단독 혹은 순차적인 라미부딘 투여로 치료 종료 24주 후 32.6%에서 HBeAg 혈청전환 및 21.7%에서 HBsAg 소실을 보고하였으며 향후 추가 연구가 필요하다.⁶⁹⁷ HBeAg 양성인 소아에서 6개월 이상 ALT가 정상 상한치의 2배 이상이고, 혈청 HBV DNA가 20,000 IU/mL 이상이면 치료를 고려할 수 있으며, HBeAg 음성인 소아에서는 6개월 이상 ALT가 정상 상한치의 2배 이상이고, 혈청 HBV DNA가 2,000 IU/mL 이상이면 치료를 고려할 수 있다. 치료 전 비알코올 지방간염과 같이 ALT 상승을 일으킬 수 있는 다른 원인을 배제해야 하며 간경변증이나 간세포암종의 가족력을 고려하며 필요 시 간생검을 시행하여 중등도 이상의 염증 피사 혹은 문맥주변부 섬유화 이상의 단계가 관찰되면 치료를 권장한다.⁶⁹⁸

(1) 인터페론

소아청소년 만성 B형간염 환자의 치료로 인터페론 알파가 널리 사용되어 왔으며 장점은 치료 기간이 정해져 있고, 약제 내성이 발생하지 않는 것이다. 1-17세 소아청소년을 대상으로 한 인터페론 알파 무작위 대조군 연구에서 ALT가 정상 상한치의 2배 이상인 HBeAg 양성 만성 B형간염 소아의 35%에서 치료 종료 시 HBeAg 혈청소실이 관찰되고, 10%에서 HBsAg 혈청전환이 관찰되었다.⁶⁹⁹ 인터페론 알파 치료 후 5년간 추적 관찰한 연구에서 인터페론 알파 투여군과 대조군에서 HBeAg 혈청소실률에 차이가 없었으며, 치료 도중 반응이 있던 소아의 25% (대조군, 비반응군은 0%)에서 HBsAg이 소실되었다.⁷⁰⁰ 치료 반응 예측인자로는 어린 연령(5세 미만), 낮은 혈청 HBV DNA 수준, 높은 ALT 수준이었다.⁷⁰¹ 인터페론 알파는 6 MU/m²를 24주간 일주일에 3회 피하 주사하고 1세 이상에서 투여 가능하다. 부작용은 발열, 독감 증상, 골수억제, 우울증, 일시적 성장 억제 등이다. 치료의 금기는 비대상성 간경변증, 자가면역질환 등이다. 최근 3세에서 16세 사이의 소아청소년 환자를 대상으로 페그인터페론 알파 2a를 48주 투여한 한 3상 연구가 보고되었으며 치료 종결 후 24주 째 HBeAg 혈청전환이 시험군에서 25.7%로 유의하게 높았으며(대조군 6%), HBsAg 소실률, 바이러스 반응률, ALT 정상화 분율 모두 유의하게 높았다.⁷⁰²

(2) 엔테카비어

엔테카비어와 테노포비어DF는 바이러스 억제 효과가 강력하고 내성이 적게 발생하는데 엔테카비어는 2세 이상, 테노포비어DF는 12세 이상의 소아청소년의 초치료 약제로 우선 고려한다. 2-17세의 HBeAg 양성 만성 B형간염 환자 180명을 대상으로 한 48주간의 엔테카비어 무작위 대조군 연구에 따르면 혈청 HBV DNA가 50 IU/mL 미만이면서 HBeAg 혈청전환이 이루어진 경우가 엔테카비어 투여군에서 24.2%로 위약군의 3.3%에 비하여 유의하게 높았다. 약제 내성도 1년에 0.6%, 2년에 2.6%였고, 안전성에도 위약군과 유의한 차이가 없었다.⁷⁰³ 엔테카비어를 투여받은 우리나라 소아청소년을 대상으로 한 소규모 후향 연구에서 2년째 바이러스 반응(혈청 HBV DNA 20 IU/mL 미만)과 HBeAg 혈청전환율을 78.6%와 35.7%

로 보고하였다.⁷⁰⁴ 엔테카비어는 하루 0.015 mg/kg (최대 0.5 mg)을 투여한다.

(3) 테노포비어DF

12세에서 18세의 만성 B형간염 환자를 대상으로 한 72주간의 테노포비어DF 무작위 대조군 연구에 따르면 혈청 HBV DNA가 400 copies/mL 미만으로 감소하는 바이러스반응을 보이는 경우가 테노포비어DF 투약군(n=52)에서 89%로 위약군(n=54)의 0%에 비하여 유의하게 높은 것이 확인되었다. 또한 72주간의 치료 기간 후에도 약제 내성은 발견되지 않았으며, 3/4 등급 이상의 부작용의 발생 빈도도 테노포비어DF 투약군(10%)이 위약군(24%)에 비하여 유의하게 낮았다.⁷⁰⁵ 우리나라 소아청소년을 대상으로 테노포비어DF를 투약한 소규모 연구에서도 바이러스 반응(혈청 HBV DNA 357 IU/mL 미만)이 48주에 93.8%, 96주에 100%로 보고하였으며 HBV DNA 불검출과 동반된 HBeAg 소실률은 96주에 41.7% (5/12)로 보고하였다.⁷⁰⁶ 테노포비어DF는 하루 8 mg/kg (최대 300 mg)을 투여한다.

(4) 라미부딘

라미부딘은 2세 이상의 소아에서 투여할 수 있으며 2-17세 소아청소년을 대상으로 한 라미부딘 무작위 대조군 연구에서 ALT가 정상 상한치의 2배 이상인 HBeAg 양성 만성 B형간염 소아의 34%에서 1년 치료 후 HBeAg 혈청소실이 관찰되었고, 18%에서 약제 내성이 발견되었다.⁷⁰⁷ 2년 치료 후 약제 내성이 발생하지 않은 환자의 54%에서 HBeAg 혈청소실이 관찰되었고, 3년 후 64%에서 약제 내성이 발견되었고, 3년 이상의 치료는 혈청전환을 증가시키지 못하고 내성 발현을 증가시켰다.⁷⁰⁸ 한편, 우리나라 소아 대상 연구에서 치료 2년, 3년 후 HBeAg 혈청전환율은 각각 65%, 70%였고, HBsAg 소실도 2년 후 20%에서 관찰되었으며, 1년, 2년 치료 후 약제 내성 발생은 각각 10%, 23%에서 관찰되었다.^{709,710} 라미부딘을 2년 이상 투여하여 HBeAg 혈청전환된 소아의 90% 이상이 약제 중단 3년 후까지 재발이 없었다.⁷¹¹ 치료 반응 예측인자로써는 치료 전 ALT와 조직활성도가 높을수록,⁷¹² 7세 미만에서⁷⁰⁹ 치료 반응이 좋았다. 라미부딘에 내성이 발생하면 성인 내

성치료 가이드라인에 따라 치료한다. 우리나라 라미부딘 내성 소아 환자를 대상으로 한 소규모 연구에서 24주째 바이러스 반응률은 아데포비어 단독 치료에 비하여 라미부딘과 아데포비어 병합 치료 및 엔테카비어 단독 치료에서 의미 있게 ($P=0.029$) 높았다.⁷¹³ 라미부딘은 하루 3 mg/kg (최대 100 mg)을 경구 투여한다.

(5) 아데포비어

아데포비어는 12세 이상의 소아청소년에서 투여할 수 있으며, 2-17세의 HBeAg 양성 만성 B형간염 환자 173명을 대상으로 한 48주간의 아데포비어 무작위 대조군 연구에서는 연령별로 효과의 차이를 보였는데, 12-17세 청소년에서 HBV DNA의 불검출과 ALT 정상화가 아데포비어 투약군에서 23%로 위약군의 0%에 비하여 유의하게 높았지만, 2-12세의 소아에서는 위약군과 차이를 보이지 않았다. 전체 소아청소년의 HBeAg 혈청전환율은 아데포비어군에서 16%, 위약군에서 5% ($P=0.051$)였고 약제 내성은 발생하지 않았다.⁷¹⁴ 이후 후속 연구에서 4년 이상 관찰 결과 아데포비어 지속 사용은 안전하였으며, 약제 내성은 1건에서만 발생하였다.⁷¹⁵

소아청소년에서의 경구용 항바이러스제 투여 기간은 HBeAg 양성 환아에서는 최소한 1년 이상 투여하고 HBeAg 혈청전환 후 1년 이상 투여하는 것이 바람직하며, HBeAg 음성에서는 그 기간이 명확하지 않으나 성인 기준을 따를 수 있다.

권 고 사 항

1. HBeAg 양성인 경우 혈청 HBV DNA $\geq 20,000$ IU/mL, HBeAg 음성인 경우 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL이며, 6개월 이상 ALT가 정상 상한치의 2배 이상이거나 간생검에서 중등도 이상의 염증 괴사 소견 혹은 문맥주변부 섬유화 이상의 단계를 보이면 항바이러스 치료를 권장한다. (A1)
2. 소아 청소년 만성 B형간염 환자는 엔테카비어, 테노포비어DF 또는 페그인터페론 알파 2a로 치료한다. (A1)
3. 항바이러스 치료 중 내성이 발생하면 성인 약제 내성 치료 가이드라인에 따라 치료할 수 있다. (B1)

참고문헌

1. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015;386:1546-1555.
2. Chun BY, Lee MK, Rho YK. The prevalence of hepatitis B surface antigen among Korean byliterature review. *Korean J Epidemiol* 1992;14:70-78.
3. Chae HB, Kim JH, Kim JK, Yim HJ. Current status of liver diseases in Korea: hepatitis B. *Korean J Hepatol* 2009;15:S13-S24.
4. Kim BH, Park JW. Epidemiology of liver cancer in South Korea. *Clin Mol Hepatol* 2018;24:1-9.
5. Bae SH, Yoon SK, Jang JW, Kim CW, Nam SW, Choi JY, et al. Hepatitis B virus genotype C prevails among chronic carriers of the virus in Korea. *J Korean Med Sci* 2005;20:816-820.
6. Kim H, Jee YM, Song BC, Shin JW, Yang SH, Mun HS, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B virus (HBV) genotypes and serotypes in patients with chronic HBV infection in Korea. *Intervirology* 2007;50:52-57.
7. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C. *Gastroenterology* 2002;122:1756-1762.
8. Grandjacques C, Pradat P, Stuyver L, Chevallier M, Chevallier P, Pichoud C, et al. Rapid detection of genotypes and mutations in the pre-core promoter and the pre-core region of hepatitis B virus genome: correlation with viral persistence and disease severity. *J Hepatol* 2000;33:430-439.
9. Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, Simon K, Trojan J, Tabak F, et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b. *Gastroenterology* 2008;135:459-467.
10. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:261-283.
11. Hui CK, Leung N, Yuen ST, Zhang HY, Leung KW, Lu L, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. *Hepatology* 2007;46:395-401.
12. Tran TT. Immune tolerant hepatitis B: a clinical dilemma. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2011;7:511-516.
13. Chu CM, Hung SJ, Lin J, Tai DI, Liaw YF. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. *Am J Med* 2004;116:829-834.
14. Mason WS, Gill US, Litwin S, Zhou Y, Peri S, Pop O, et al. HBV DNA Integration and Clonal Hepatocyte Expansion in Chronic Hepatitis B Patients Considered Immune Tolerant. *Gastroenterology* 2016;151:986-998.e984.
15. Livingston SE, Simonetti JP, Bulkow LR, Homan CE, Snowball MM, Cagle HH, et al. Clearance of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B and

- genotypes A, B, C, D, and F. *Gastroenterology* 2007;133:1452-1457.
16. Lee PI, Chang MH, Lee CY, Hsu HY, Chen JS, Chen PJ, et al. Changes of serum hepatitis B virus DNA and aminotransferase levels during the course of chronic hepatitis B virus infection in children. *Hepatology* 1990;12:657-660.
17. Lok AS, Lai CL. Acute exacerbations in Chinese patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Incidence, predisposing factors and etiology. *J Hepatol* 1990;10:29-34.
18. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009;49:S45-55.
19. 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.
20. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;35:1522-1527.
21. Bortolotti F, Guido M, Bartolacci S, Cadrobbi P, Crivellaro C, Noventa F, et al. Chronic hepatitis B in children after e antigen seroclearance: final report of a 29-year longitudinal study. *Hepatology* 2006;43:556-562.
22. 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:S173-181.
23. 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.
24. Sheen IS, Liaw YF, Tai DI, Chu CM. Hepatic decompensation associated with hepatitis B e antigen clearance in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 1985;89:732-735.
25. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Akremi R, Pham BN, Ollivier S, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *J Hepatol* 2002;36:543-546.
26. Zacharakis GH, Koskinas J, Kotsiou S, Papoutselis M, Tzara F, Vafeiadis N, et al. Natural history of chronic HBV infection: a cohort study with up to 12 years follow-up in North Greece (part of the Interreg I-II/EC-project). *J Med Virol* 2005;77:173-179.
27. de Franchis R, Meucci G, Vecchi M, Tatarella M, Colombo M, Del Ninno E, et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med* 1993;118:191-194.
28. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003;23:47-58.
29. 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.
30. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-

- 662.
31. 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.
32. Lok AS, Akarca U, Greene S. Mutations in the pre-core region of hepatitis B virus serve to enhance the stability of the secondary structure of the pre-genome encapsidation signal. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:4077-4081.
33. Okamoto H, Tsuda F, Akahane Y, Sugai Y, Yoshida M, Moriyama K, et al. Hepatitis B virus with mutations in the core promoter for an e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen. *J Virol* 1994;68:8102-8110.
34. Croagh CM, Bell SJ, Slavin J, Kong YX, Chen RY, Locarnini S, et al. Increasing hepatitis B viral load is associated with risk of significant liver fibrosis in HBeAg-negative but not HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Liver Int* 2010;30:1115-1122.
35. 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.
36. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008;49:652-657.
37. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007;45:1056-1075.
38. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:617-624.
39. Chu CM, Liaw YF. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: appreciably high rates during a long-term follow-up. *Hepatology* 2007;45:1187-1192.
40. Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Jen CL, Wang LY, et al. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study. *Gastroenterology* 2010;139:474-482.
41. Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, Chu CM, Pao CC. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. *Hepatology* 1991;13:627-631.
42. Nam SW, Jung JJ, Bae SH, Choi JY, Yoon SK, Cho SH, et al. Clinical outcomes of delayed clearance of serum HBsAg in patients with chronic HBV infection. *Korean J Intern Med* 2007;22:73-76.
43. Kim GA, Lee HC, Kim MJ, Ha Y, Park EJ, An J, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma after HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients: a need for surveillance. *J Hepatol* 2015;62:1092-1099.
44. Seto WK, Wong DK, Fung J, Huang FY, Liu KS, Lai CL, et al. Linearized hepatitis B surface antigen and hepatitis B core-related antigen in the natural history of chronic hepatitis B. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:1173-1180.
45. Kim DY, Ahn SH, Lee HW, Park JY, Kim SU, Paik YH, et al. Clinical course of virologic breakthrough after emergence of YMDD mutations in HBeAg-positive

- chronic hepatitis B. *Intervirology* 2008;51:293-298.
46. Yip TC, Chan HL, Wong VW, Tse YK, Lam KL, Wong GL. Impact of age and gender on risk of hepatocellular carcinoma after hepatitis B surface antigen seroclearance. *J Hepatol* 2017;67:902-908.
47. 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.
48. Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int* 2016;36:1239-1251.
49. Lee KH, Han KH, Chun JY, Moon YM, Lee SI, Park IS, et al. Natural history of chronic hepatitis type B throughout long-term follow-up. *Korean J Gastroenterol* 1997;29:343-351.
50. Liu S, Zhang H, Gu C, Yin J, He Y, Xie J, et al. Associations between hepatitis B virus mutations and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1066-1082.
51. Yang HI, Yeh SH, Chen PJ, Iloeje UH, Jen CL, Su J, et al. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1134-1143.
52. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Chen CL, Yang WT, Tsai CS, et al. Higher proportion of viral basal core promoter mutant increases the risk of liver cirrhosis in hepatitis B carriers. *Gut* 2015;64:292-302.
53. Jang JW, Chun JY, Park YM, Shin SK, Yoo W, Kim SO, et al. Mutational complex genotype of the hepatitis B virus X /precore regions as a novel predictive marker for hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2012;103:296-304.
54. Kim JK, Chang HY, Lee JM, Baatarkhuu O, Yoon YJ, Park JY, et al. Specific mutations in the enhancer II/core promoter/precore regions of hepatitis B virus subgenotype C2 in Korean patients with hepatocellular carcinoma. *J Med Virol* 2009;81:1002-1008.
55. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Basal core promoter mutations of hepatitis B virus increase the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers. *Gastroenterology* 2003;124:327-334.
56. Wei F, Zheng Q, Li M, Wu M. The association between hepatitis B mutants and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Medicine* 2017;96:e6835.
57. 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.
58. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35-50.
59. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-686.
60. Bravi F, Tavani A, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease: a systematic review and meta-

- analysis of prospective studies. *Eur J Cancer Prev* 2017;26:368-377.
61. Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e013739.
 62. Petrick JL, Freedman ND, Graubard BI, Sahasrabudde VV, Lai GY, Alavanja MC, et al. Coffee consumption and risk of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma by sex: the liver cancer pooling project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24:1398-1406.
 63. Zhou YY, Zhu GQ, Liu T, Zheng JN, Cheng Z, Zou TT, et al. Systematic review with network meta-analysis: antidiabetic medication and risk of hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* 2016;6:33743.
 64. Hwang IC, Chang J, Kim K, Park SM. Aspirin use and risk of hepatocellular carcinoma in a national cohort study of Korean adults. *Sci Rep* 2018;8:4968.
 65. Lee M, Chung GE, Lee JH, Oh S, Nam JY, Chang Y, et al. Antiplatelet therapy and the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients on antiviral treatment. *Hepatology* 2017;66:1556-1569.
 66. Chen CI, Kuan CF, Fang YA, Liu SH, Liu JC, Wu LL, et al. Cancer risk in HBV patients with statin and metformin use: a population-based cohort study. *Medicine* 2015;94:e462.
 67. Hsiang JC, Wong GL, Tse YK, Wong VW, Yip TC, Chan HL. Statin and the risk of hepatocellular carcinoma and death in a hospital-based hepatitis B-infected population: a propensity score landmark analysis. *J Hepatol* 2015;63:1190-1197.
 68. Kim G, Jang SY, Nam CM, Kang ES. Statin use and the risk of hepatocellular carcinoma in patients at high risk: a nationwide nested case-control study. *J Hepatol* 2018;68:476-484.
 69. Pradelli D, Soranna D, Scotti L, Zambon A, Catapano A, Mancina G, et al. Statins and primary liver cancer: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer Prev* 2013;22:229-234.
 70. Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;144:323-332.
 71. Zhou YY, Zhu GQ, Wang Y, Zheng JN, Ruan LY, Cheng Z, et al. Systematic review with network meta-analysis: statins and risk of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2016;7:21753-21762.
 72. Yang HI, Yuen MF, Chan HL, Han KH, Chen PJ, Kim DY, et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score. *Lancet Oncol* 2011;12:568-574.
 73. Lee HW, Yoo EJ, Kim BK, Kim SU, Park JY, Kim DY, et al. Prediction of development of liver-related events by transient elastography in hepatitis B patients with complete virological response on antiviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1241-1249.
 74. Jung KS, Kim SU, Song K, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Validation of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma prediction models in the era of antiviral therapy. *Hepatology* 2015;62:1757-1766.

75. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol* 2016;64:800-806.
76. Kim MN, Hwang SG, Rim KS, Kim BK, Park JY, Kim DY, et al. Validation of PAGE-B model in Asian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir. *Liver Int* 2017;37:1788-1795.
77. Kim JH, Kim YD, Lee M, Jun BG, Kim TS, Suk KT, et al. Modified PAGE-B score predicts the risk of hepatocellular carcinoma in Asians with chronic hepatitis B on antiviral therapy. *J Hepatol* 2018;69:1066-1073.
78. Cho EJ, Kim SE, Suk KT, An J, Jeong SW, Chung WJ, et al. Current status and strategies for hepatitis B control in Korea. *Clin Mol Hepatol* 2017;23:205-211.
79. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560-1599.
80. Kim DK, Riley LE, Harriman KH, Hunter P, Bridges CB. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older - United States, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66:136-138.
81. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep* 2005;54:1-31.
82. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-33; quiz CE1-CE4.
83. U.S. Public Health Service. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR Recomm Rep* 2001;50:1-52.
84. Lok AS, Lai CL, Wu PC. Prevalence of isolated antibody to hepatitis B core antigen in an area endemic for hepatitis B virus infection: implications in hepatitis B vaccination programs. *Hepatology* 1988;8:766-770.
85. McMahon BJ, Parkinson AJ, Helminiak C, Wainwright RB, Bulkow L, Kellerman-Douglas A, et al. Response to hepatitis B vaccine of persons positive for antibody to hepatitis B core antigen. *Gastroenterology* 1992;103:590-594.
86. Keefe EB. Hepatitis A and B superimposed on chronic liver disease: vaccine-preventable diseases. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2006;117:227-237; discussion 237-228.
87. Craig AS, Schaffner W. Prevention of hepatitis A with the hepatitis A vaccine. *N Engl J Med* 2004;350:476-481.
88. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin

- and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983;2:1099-1102.
89. Eke AC, Eleje GU, Eke UA, Xia Y, Liu J. Hepatitis B immunoglobulin during pregnancy for prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:Cd008545.
 90. Chen X, Chen J, Wen J, Xu C, Zhang S, Zhou YH, et al. Breastfeeding is not a risk factor for mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *PLoS One* 2013;8:e55303.
 91. Zhang QQ, An X, Liu YH, Li SY, Zhong Q, Wang J, et al. Long-term Nucleos(t)ide analogues therapy for adults with chronic hepatitis B reduces the risk of long-term complications: a meta-analysis. *Virol J* 2011;8:72.
 92. Chevillotte G, Durbec JP, Gerolami A, Berthezene P, Bidart JM, Camatte R. Interaction between hepatitis B virus and alcohol consumption in liver cirrhosis. An epidemiologic study. *Gastroenterology* 1983;85:141-145.
 93. Villa E, Rubbiani L, Barchi T, Ferretti I, Grisendi A, De Palma M, et al. Susceptibility of chronic symptomless HBsAg carriers to ethanol-induced hepatic damage. *Lancet* 1982;2:1243-1244.
 94. Trichopoulos D, Bamia C, Lagiou P, Fedirko V, Trepo E, Jenab M, et al. Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1686-1695.
 95. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Samet JM. Cigarette smoking, alcohol drinking, hepatitis B, and risk for hepatocellular carcinoma in Korea. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1851-1856.
 96. Yu MW, Lin CL, Liu CJ, Yang SH, Tseng YL, Wu CF. Influence of metabolic risk factors on risk of hepatocellular carcinoma and liver-related death in men with chronic hepatitis B: a large cohort study. *Gastroenterology* 2017;153:1006-1017. e5.
 97. Wong GL, Chan HL, Yu Z, Chan AW, Choi PC, Chim AM, et al. Coincidental metabolic syndrome increases the risk of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis B--a prospective cohort study with paired transient elastography examinations. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:883-893.
 98. Chan AW, Wong GL, Chan HY, Tong JH, Yu YH, Choi PC, et al. Concurrent fatty liver increases risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:667-676.
 99. Kim JH, Sinn DH, Gwak GY, Kang W, Paik YH, Choi MS, et al. Insulin resistance and the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:1100-1106.
 100. Kim NH, Cho YK, Kim BI, Kim HJ. Effect of metabolic syndrome on the clinical outcomes of chronic hepatitis B patients with nucleos(t)ide analogues treatment. *Dig Dis Sci* 2018;63:2792-2799.
 101. Lemon SM, Gates NL, Simms TE, Bancroft WH. IgM antibody to hepatitis B core antigen as a diagnostic parameter of acute infection with hepatitis B virus. *J Infect Dis* 1981;143:803-809.
 102. Lai CL, Lau JY, Yeoh EK, Chang WK, Lin HJ. Significance of isolated anti-HBc seropositivity by ELISA: implications and the role of radioimmunoassay. *J Med Virol*

- 1992;36:180-183.
103. Sanchez-Quijano A, Jauregui JI, Leal M, Pineda JA, Castilla A, Abad MA, et al. Hepatitis B virus occult infection in subjects with persistent isolated anti-HBc reactivity. *J Hepatol* 1993;17:288-293.
104. Raimondo G, Navarra G, Mondello S, Costantino L, Colloredo G, Cucinotta E, et al. Occult hepatitis B virus in liver tissue of individuals without hepatic disease. *J Hepatol* 2008;48:743-746.
105. Said ZN. An overview of occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2011;17:1927-1938.
106. Jacobsen KH, Koopman JS. Declining hepatitis A seroprevalence: a global review and analysis. *Epidemiol Infect* 2004;132:1005-1022.
107. Moon HW, Cho JH, Hur M, Yun YM, Choe WH, Kwon SY, et al. Laboratory characteristics of recent hepatitis A in Korea: ongoing epidemiological shift. *World J Gastroenterol* 2010;16:1115-1118.
108. Song HJ, Kim TH, Song JH, Oh HJ, Ryu KH, Yeom HJ, et al. Emerging need for vaccination against hepatitis A virus in patients with chronic liver disease in Korea. *J Korean Med Sci* 2007;22:218-222.
109. Yoon EL, Sinn DH, Lee HW, Kim JH. Current status and strategies for the control of viral hepatitis A in Korea. *Clin Mol Hepatol* 2017;23:196-204.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. Lee JK, Shim JH, Lee HC, Lee SH, Kim KM, Lim YS, et al. Estimation of the healthy upper limits for serum alanine aminotransferase in Asian populations with normal liver histology. *Hepatology* 2010;51:1577-1583.
114. Shim JJ, Kim JW, Oh CH, Lee YR, Lee JS, Park SY, et al. Serum alanine aminotransferase level and liver-related mortality in patients with chronic hepatitis B: a large national cohort study. *Liver Int* 2018;38:1751-1759.
115. Kariv R, Leshno M, Beth-Or A, Strul H, Blendis L, Kokia E, et al. Re-evaluation of serum alanine aminotransferase upper normal limit and its modulating factors in a large-scale population study. *Liver Int* 2006;26:445-450.
116. Pawlotsky JM. Hepatitis B virus (HBV) DNA assays (methods and practical use) and viral kinetics. *J Hepatol* 2003;39 Suppl 1:S31-S35.
117. Lindh M, Hannoun C. Dynamic range and reproducibility of hepatitis B virus (HBV) DNA detection and quantification by Cobas Taqman HBV, a real-time semiautomated assay. *J Clin Microbiol* 2005;43:4251-4254.
118. Chu CM, Liaw YF. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with a

- higher risk of reactivation of hepatitis B and progression to cirrhosis than genotype B: a longitudinal study of hepatitis B e antigen-positive patients with normal aminotransferase levels at baseline. *J Hepatol* 2005;43:411-417.
119. Sumi H, Yokosuka O, Seki N, Arai M, Imazeki F, Kurihara T, et al. Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease. *Hepatology* 2003;37:19-26.
 120. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, Liaw YF, Lin CL, Liu CJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:265-272.
 121. Lin CL, Kao JH. Natural history of acute and chronic hepatitis B: the role of HBV genotypes and mutants. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017;31:249-255.
 122. Kao JH, Wu NH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. *J Hepatol* 2000;33:998-1002.
 123. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1315-1341; quiz 1286.
 124. Cornberg M, Wong VW, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HLA, Chan HL. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *J Hepatol* 2017;66:398-411.
 125. Nguyen T, Thompson AJ, Bowden S, Croagh C, Bell S, Desmond PV, et al. Hepatitis B surface antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B: a perspective on Asia. *J Hepatol* 2010;52:508-513.
 126. Suh SJ, Bae SI, Kim JH, Kang K, Yeon JE, Byun KS. Clinical implications of the titer of serum hepatitis B surface antigen during the natural history of hepatitis B virus infection. *J Med Virol* 2014;86:117-123.
 127. Liu J, Yang HI, Lee MH, Jen CL, Batrla-Utermann R, Lu SN, et al. Serum levels of hepatitis B surface antigen and DNA can predict inactive carriers with low risk of disease progression. *Hepatology* 2016;64:381-389.
 128. Park H, Lee JM, Seo JH, Kim HS, Ahn SH, Kim DY, et al. Predictive value of HBsAg quantification for determining the clinical course of genotype C HBeAg-negative carriers. *Liver Int* 2012;32:796-802.
 129. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology* 2012;142:1140-1149.e3; quiz e13-e14.
 130. Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, Jia JD, Zeuzem S, Gane E, et al. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels. *Hepatology* 2013;58:872-880.
 131. Chang ML, Liaw YF, Hadziyannis SJ. Systematic review: cessation of long-term nucleos(t)ide analogue therapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:243-257.
 132. Lee HA, Seo YS, Park SW, Park SJ, Kim TH, Suh SJ, et al. Hepatitis B surface antigen titer is a good indicator of durable viral response after entecavir off-treatment for chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2016;22:382-389.

133. Wursthorn K, Jung M, Riva A, Goodman ZD, Lopez P, Bao W, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen decline during 3 years of telbivudine treatment in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatology* 2010;52:1611-1620.
134. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449-1457.
135. Bonino F, Marcellin P, Lau GK, Hadziyannis S, Jin R, Piratvisuth T, et al. Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut* 2007;56:699-705.
136. Lai M, Hyatt BJ, Nasser I, Curry M, Afdhal NH. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2007;47:760-767.
137. Lee S, Kim DY. Non-invasive diagnosis of hepatitis B virus-related cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014;20:445-459.
138. Parikh P, Ryan JD, Tsochatzis EA. Fibrosis assessment in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. *Ann Transl Med* 2017;5:40.
139. Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518-526.
140. Jin W, Lin Z, Xin Y, Jiang X, Dong Q, Xuan S. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis B-related fibrosis: a leading meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2012;12:14.
141. Xiao G, Yang J, Yan L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis. *Hepatology* 2015;61:292-302.
142. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007;46:32-36.
143. Kim BK, Kim DY, Park JY, Ahn SH, Chon CY, Kim JK, et al. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. *Liver Int* 2010;30:546-553.
144. Li Y, Chen Y, Zhao Y. The diagnostic value of the FIB-4 index for staging hepatitis B-related fibrosis: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e105728.
145. Wong GL. Update of liver fibrosis and steatosis with transient elastography (Fibroscan). *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2013;1:19-26.
146. Lucidarme D, Foucher J, Le Bail B, Vergniol J, Castera L, Duburque C, et al. Factors of accuracy of transient elastography (fibroscan) for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;49:1083-1089.
147. Myers RP, Crotty P, Pomier-Layrargues G, Ma M, Urbanski SJ, Elkashab M. Prevalence, risk factors and causes of discordance in fibrosis staging by transient elastography and liver biopsy. *Liver Int* 2010;30:1471-1480.
148. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008;48:835-847.
149. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient

- elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1705-1713.
150. Castera L, Pinzani M. Biopsy and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis: does it take two to tango? *Gut* 2010;59:861-866.
 151. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology* 2012;142:1293-1302.e4.
 152. Chon YE, Choi EH, Song KJ, Park JY, Kim DY, Han KH, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e44930.
 153. Zhu X, Wang LC, Chen EQ, Chen XB, Chen LY, Liu L, et al. Prospective evaluation of FibroScan for the diagnosis of hepatic fibrosis compared with liver biopsy/AST platelet ratio index and FIB-4 in patients with chronic HBV infection. *Dig Dis Sci* 2011;56:2742-2749.
 154. Seo YS, Kim MY, Kim SU, Hyun BS, Jang JY, Lee JW, et al. Accuracy of transient elastography in assessing liver fibrosis in chronic viral hepatitis: a multicentre, retrospective study. *Liver Int* 2015;35:2246-2255.
 155. Chang W, Lee JM, Yoon JH, Han JK, Choi BI, Yoon JH, et al. Liver fibrosis staging with MR elastography: comparison of diagnostic performance between patients with chronic hepatitis B and those with other etiologic causes. *Radiology* 2016;280:88-97.
 156. Morisaka H, Motosugi U, Ichikawa S, Nakazawa T, Kondo T, Funayama S, et al. Magnetic resonance elastography is as accurate as liver biopsy for liver fibrosis staging. *J Magn Reson Imaging* 2018;47:1268-1275.
 157. Bohte AE, de Niet A, Jansen L, Bipat S, Nederveen AJ, Verheij J, et al. Non-invasive evaluation of liver fibrosis: a comparison of ultrasound-based transient elastography and MR elastography in patients with viral hepatitis B and C. *Eur Radiol* 2014;24:638-648.
 158. Ichikawa S, Motosugi U, Morisaka H, Sano K, Ichikawa T, Tatsumi A, et al. Comparison of the diagnostic accuracies of magnetic resonance elastography and transient elastography for hepatic fibrosis. *Magn Reson Imaging* 2015;33:26-30.
 159. Toguchi M, Tsurusaki M, Yada N, Sofue K, Hyodo T, Onoda M, et al. Magnetic resonance elastography in the assessment of hepatic fibrosis: a study comparing transient elastography and histological data in the same patients. *Abdom Radiol (NY)* 2017;42:1659-1666.
 160. Chen J, Yin M, Talwalkar JA, Oudry J, Glaser KJ, Smyrk TC, et al. Diagnostic performance of MR elastography and vibration-controlled transient elastography in the detection of hepatic fibrosis in patients with severe to morbid obesity. *Radiology* 2017;283:418-428.
 161. KLCNA-NCC Korean practice guideline for the management of hepatocellular carcinoma. Seoul: Korean Liver Cancer Association and National Cancer Center, 2018.
 162. Han KH, Kim DY, Park JY, Ahn SH, Kim J, Kim SU, et al. Survival of hepatocellular carcinoma patients may be improved in surveillance interval not more than 6 months compared with more than 6 months: a 15-year prospective study. *J Clin*

- Gastroenterol 2013;47:538-544.
163. Kim HY, Nam JY, Lee JH, Lee HA, Chang Y, Lee HY, et al. Intensity of surveillance for hepatocellular carcinoma determines survival in patients at risk in a hepatitis B-endemic area. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:1490-1501.
164. 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.
165. Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:176-182.
166. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing Wong F, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011;53:62-72.
167. Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, Kiyosawa K, Kumada H, Omata M, et al. Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatol Res* 2005;32:173-184.
168. Yuen MF, Seto WK, Chow DH, Tsui K, Wong DK, Ngai VW, et al. Long-term lamivudine therapy reduces the risk of long-term complications of chronic hepatitis B infection even in patients without advanced disease. *Antivir Ther* 2007;12:1295-1303.
169. Kim WR, Loomba R, Berg T, Aguilar Schall RE, Yee LJ, Dinh PV, et al. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Cancer* 2015;121:3631-3638.
170. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013;381:468-475.
171. Calvaruso V, Craxi A. Fibrosis in chronic viral hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:219-230.
172. Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottitil S. Chronic hepatitis B infection: a review. *JAMA* 2018;319:1802-1813.
173. Lok AS, McMahon BJ, Brown RS Jr, Wong JB, Ahmed AT, Farah W, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016;63:284-306.
174. Andreani T, Serfaty L, Mohand D, Dernaika S, Wendum D, Chazouilleres O, et al. Chronic hepatitis B virus carriers in the immunotolerant phase of infection: histologic findings and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:636-641.
175. Wong GL. Management of chronic hepatitis B patients in immunetolerant phase: what latest guidelines recommend. *Clin Mol Hepatol* 2018;24:108-113.
176. Kim GA, Lim YS, Han S, Choi J, Shim JH, Kim KM, et al. High risk of hepatocellular carcinoma and death in patients with immune-tolerant-phase chronic hepatitis B. *Gut* 2018;67:945-952.
177. Sinn DH, Lee JH, Kim K, Ahn JH, Lee JH, Kim JH, et al. A novel model for predicting hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B and

- normal alanine aminotransferase levels. *Gut Liver* 2017;11:528-534.
178. Kim MN, Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with transient elastography-defined subclinical cirrhosis. *Hepatology* 2015;61:1851-1859.
 179. Park JY, Park YN, Kim DY, Paik YH, Lee KS, Moon BS, et al. High prevalence of significant histology in asymptomatic chronic hepatitis B patients with genotype C and high serum HBV DNA levels. *J Viral Hepat* 2008;15:615-621.
 180. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-398.
 181. Chan HL, Chan CK, Hui AJ, Chan S, Poordad F, Chang TT, et al. Effects of tenofovir disoproxil fumarate in hepatitis B e antigen-positive patients with normal levels of alanine aminotransferase and high levels of hepatitis B virus DNA. *Gastroenterology* 2014;146:1240-1248.
 182. Wong VW, Hui AJ, Wong GL, Chan RS, Chim AM, Lo AO, et al. Four-year outcomes after cessation of tenofovir in immune-tolerant chronic hepatitis B patients. *J Clin Gastroenterol* 2018;52:347-352.
 183. Chang Y, Choe WH, Sinn DH, Lee JH, Ahn SH, Lee H, et al. Nucleos(t)ide analogue treatment for patients with hepatitis B virus (HBV) e antigen-positive chronic HBV genotype C infection: a nationwide, multicenter, retrospective study. *J Infect Dis* 2017;216:1407-1414.
 184. Cho JY, Paik YH, Sohn W, Cho HC, Gwak GY, Choi MS, et al. Patients with chronic hepatitis B treated with oral antiviral therapy retain a higher risk for HCC compared with patients with inactive stage disease. *Gut* 2014;63:1943-1950.
 185. Choi J, Han S, Kim N, Lim YS. Increasing burden of liver cancer despite extensive use of antiviral agents in a hepatitis B virus-endemic population. *Hepatology* 2017;66:1454-1463.
 186. Yuen MF, Tanaka Y, Fong DY, Fung J, Wong DK, Yuen JC, et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:80-88.
 187. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG clinical guideline: evaluation of abnormal liver chemistries. *Am J Gastroenterol* 2017;112:18-35.
 188. Chung WG, Kim HJ, Choe YG, Seok HS, Chon CW, Cho YK, et al. Clinical impacts of hazardous alcohol use and obesity on the outcome of entecavir therapy in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B infection. *Clin Mol Hepatol* 2012;18:195-202.
 189. Chao DT, Lim JK, Ayoub WS, Nguyen LH, Nguyen MH. Systematic review with meta-analysis: the proportion of chronic hepatitis B patients with normal alanine transaminase ≤ 40 IU/L and significant hepatic fibrosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:349-358.
 190. Chen CF, Lee WC, Yang HI, Chang HC, Jen CL, Iloeje UH, et al. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;141:1240-1248, 1248.e1-e2.
 191. Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, Yuen JC, Wong WM, Chan AO, et al. Prognostic

- determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut* 2005;54:1610-1614.
192. Park HN, Sinn DH, Gwak GY, Kim JE, Rhee SY, Eo SJ, et al. Upper normal threshold of serum alanine aminotransferase in identifying individuals at risk for chronic liver disease. *Liver Int* 2012;32:937-944.
193. 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.
194. 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.
195. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442-2455.
196. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007;357:2576-2588.
197. 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.
198. 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.
199. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49:1017-1044.
200. EASL-ALEH clinical practice guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237-264.
201. Korean Association for the Study of the L. KASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2016;22:18-75.
202. Song BC, Cho YK, Jwa H, Choi EK, Kim HU, Song HJ, et al. Is it necessary to delay antiviral therapy for 3-6 months to anticipate HBeAg seroconversion in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B in endemic areas of HBV genotype C? *Clin Mol Hepatol* 2014;20:355-360.
203. Kim HS, Kim HJ, Shin WG, Kim KH, Lee JH, Kim HY, et al. Predictive factors for early HBeAg seroconversion in acute exacerbation of patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136:505-512.
204. Huang KW, Tam KW, Luo JC, Kuan YC. Efficacy and safety of lamivudine versus entecavir for treating chronic hepatitis B virus-related acute exacerbation and acute-on-chronic liver failure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:539-547.
205. Tsai WL, Sun WC, Cheng JS. Chronic hepatitis B with spontaneous severe acute exacerbation. *Int J Mol Sci* 2015;16:28126-28145.
206. Chen CH, Lee CM, Lu SN, Wang JH, Tung HD, Hung CH, et al. Comparison of clinical outcome between patients continuing and discontinuing lamivudine therapy

- after biochemical breakthrough of YMDD mutants. *J Hepatol* 2004;41:454-461.
207. Kim KH, Sinn DH, Yun WK, Cho HC, Lee YY, Gwak GY, et al. Defining virologic relapse in chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2011;56:2432-2438.
 208. Shih CA, Chen WC, Yu HC, Cheng JS, Lai KH, Hsu JT, et al. Risk of severe acute exacerbation of chronic HBV infection cancer patients who underwent chemotherapy and did not receive anti-viral prophylaxis. *PLoS One* 2015;10:e0132426.
 209. Garg H, Sarin SK, Kumar M, Garg V, Sharma BC, Kumar A. Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2011;53:774-780.
 210. Wong VW, Wong GL, Yiu KK, Chim AM, Chu SH, Chan HY, et al. Entecavir treatment in patients with severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2011;54:236-242.
 211. Tsai WL, Chiang PH, Chan HH, Lin HS, Lai KH, Cheng JS, et al. Early entecavir treatment for chronic hepatitis B with severe acute exacerbation. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:1918-1921.
 212. Ha JM, Sohn W, Cho JY, Pyo JH, Choi K, Sinn DH, et al. Static and dynamic prognostic factors for hepatitis-B-related acute-on-chronic liver failure. *Clin Mol Hepatol* 2015;21:232-241.
 213. Park JG, Lee YR, Park SY, Lee HJ, Tak WY, Kweon YO, et al. Tenofovir, entecavir, and lamivudine in patients with severe acute exacerbation and hepatic decompensation of chronic hepatitis B. *Dig Liver Dis* 2018;50:163-167.
 214. Chen CH, Lin CL, Hu TH, Hung CH, Tseng PL, Wang JH, et al. Entecavir vs. lamivudine in chronic hepatitis B patients with severe acute exacerbation and hepatic decompensation. *J Hepatol* 2014;60:1127-1134.
 215. Yasui S, Fujiwara K, Nakamura M, Miyamura T, Yonemitsu Y, Mikata R, et al. Virological efficacy of combination therapy with corticosteroid and nucleoside analogue for severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2015;22:94-102.
 216. Yue-Meng W, Yang LH, Yang JH, Xu Y, Yang J, Song GB. The effect of plasma exchange on entecavir-treated chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation and acute-on-chronic liver failure. *Hepatol Int* 2016;10:462-469.
 217. Ahn JM, Sinn DH, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, Lee JH, et al. Prediction of clinical outcomes in hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B patients with elevated hepatitis B virus DNA levels. *PLoS One* 2015;10:e0144777.
 218. Paik N, Sinn DH, Lee JH, Oh IS, Kim JH, Kang W, et al. Non-invasive tests for liver disease severity and the hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients with low-level viremia. *Liver Int* 2018;38:68-75.
 219. Cao Z, Liu Y, Ma L, Lu J, Jin Y, Ren S, et al. A potent hepatitis B surface antigen response in subjects with inactive hepatitis B surface antigen carrier treated with pegylated-interferon alpha. *Hepatology* 2017;66:1058-1066.
 220. de Niet A, Jansen L, Stelma F, Willemse SB, Kuiken SD, Weijer S, et al. Peg-interferon plus nucleotide analogue treatment versus no treatment in patients with chronic hepatitis B with a low viral load: a randomised controlled, open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:576-584.

221. Suk KT, Baik SK, Yoon JH, Cheong JY, Paik YH, Lee CH, et al. Revision and update on clinical practice guideline for liver cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2012;18:1-21.
222. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;52:886-893.
223. Lee J, Sinn DH, Kim JH, Gwak GY, Kim HS, Jung SH, et al. Hepatocellular carcinoma risk of compensated cirrhosis patients with elevated HBV DNA levels according to serum aminotransferase levels. *J Korean Med Sci* 2015;30:1618-1624.
224. Kim JH, Sinn DH, Kang W, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, et al. Low-level viremia and the increased risk of hepatocellular carcinoma in patients receiving entecavir treatment. *Hepatology* 2017;66:335-343.
225. Sinn DH, Lee J, Goo J, Kim K, Gwak GY, Paik YH, et al. Hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B virus-infected compensated cirrhosis patients with low viral load. *Hepatology* 2015;62:694-701.
226. Cho YY, Lee JH, Chang Y, Nam JY, Cho H, Lee DH, et al. Comparison of overall survival between antiviral-induced viral suppression and inactive phase chronic hepatitis B patients. *J Viral Hepat* 2018;25:1161-1171.
227. Jang JW, Choi JY, Kim YS, Woo HY, Choi SK, Lee CH, et al. Long-term effect of antiviral therapy on disease course after decompensation in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *Hepatology* 2015;61:1809-1820.
228. 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.
229. 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.
230. Wang L, Zou ZQ, Wang K, Yu JG, Liu XZ. Role of serum hepatitis B virus marker quantitation to differentiate natural history phases of HBV infection. *Hepatol Int* 2016;10:133-138.
231. Kim YJ, Cho HC, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Yoo BC, et al. The change of the quantitative HBsAg level during the natural course of chronic hepatitis B. *Liver Int* 2011;31:817-823.
232. Yim SY, Um SH, Jung JY, Seo YS, Yim HJ, Ryu HS, et al. Role of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in identifying true inactive HBsAg carriers infected with genotype C hepatitis B virus. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:166-171.
233. Koumbi L. Current and future antiviral drug therapies of hepatitis B chronic infection. *World J Hepatol* 2015;7:1030-1040.
234. 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.
235. 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.

236. Qiu K, Liu B, Li SY, Li H, Chen ZW, Luo AR, et al. Systematic review with meta-analysis: combination treatment of regimens based on pegylated interferon for chronic hepatitis B focusing on hepatitis B surface antigen clearance. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:1340-1348.
237. Vigano M, Grossi G, Loglio A, Lampertico P. Treatment of hepatitis B: is there still a role for interferon? *Liver Int* 2018;38 Suppl 1:79-83.
238. 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.
239. Li WC, Wang MR, Kong LB, Ren WG, Zhang YG, Nan YM. Peginterferon alpha-based therapy for chronic hepatitis B focusing on HBsAg clearance or seroconversion: a meta-analysis of controlled clinical trials. *BMC Infect Dis* 2011;11:165.
240. Marcellin P, Ahn SH, Ma X, Caruntu FA, Tak WY, Elkashab M, et al. Combination of tenofovir disoproxil fumarate and peginterferon alpha-2a increases loss of hepatitis B surface antigen in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2016;150:134-144.e10.
241. Chon YE, Kim DJ, Kim SG, Kim IH, Bae SH, Hwang SG, et al. An observational, multicenter, cohort study evaluating the antiviral efficacy and safety in Korean patients with chronic hepatitis B receiving pegylated interferon-alpha 2a (Pegasys): TRACES study. *Medicine* 2016;95:e3026.
242. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology* 2009;137:1593-1608.e1-e2.
243. An J, Lim YS, Kim GA, Han SB, Jeong W, Lee D, et al. Telbivudine versus entecavir in patients with undetectable hepatitis B virus DNA: a randomized trial. *BMC Gastroenterol* 2017;17:15.
244. Liaw YF, Jia JD, Chan HL, Han KH, Tanwandee T, Chuang WL, et al. Shorter durations and lower doses of peginterferon alfa-2a are associated with inferior hepatitis B e antigen seroconversion rates in hepatitis B virus genotypes B or C. *Hepatology* 2011;54:1591-1599.
245. Gish RG, Lok AS, Chang TT, de Man RA, Gadano A, Sollano J, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007;133:1437-1444.
246. Lok AS, Trinh H, Carosi G, Akarca US, Gadano A, Habersetzer F, et al. Efficacy of entecavir with or without tenofovir disoproxil fumarate for nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2012;143:619-628.e1.
247. Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, Lim YS, Fung S, Marcellin P, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2018;68:672-681.
248. Ahn SH, Kim W, Jung YK, Yang JM, Jang JY, Kweon YO, et al. Safety and efficacy of besifovir in treatment-naïve chronic hepatitis B virus infection: a randomized, double-blind, double dummy, phase 3 study. *J Hepatol* 2017;66:S88-S89.
249. Ahn SH, Kim W, Yim HJ, Yang JM, Jang JY, Kweon YO, et al. Continuing besifovir dipivoxil maleate versus switching from tenofovir disoproxil fumarate for treatment of chronic hepatitis B: 96 weeks results of phase 3 trial. *J Hepatol* 2018;68:S87-S88.

250. Marcellin P, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, Piratvisuth T, et al. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a. *Gastroenterology* 2009;136:2169-2179.e1-e4.
251. Lee KS, Kweon YO, Um SH, Kim BH, Lim YS, Paik SW, et al. Efficacy and safety of entecavir versus lamivudine over 5 years of treatment: a randomized controlled trial in Korean patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2017;23:331-339.
252. Levine S, Hernandez D, Yamanaka G, Zhang S, Rose R, Weinheimer S, et al. Efficacies of entecavir against lamivudine-resistant hepatitis B virus replication and recombinant polymerases in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2525-2532.
253. 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.
254. Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, Lee SS, Coelho HS, Carrilho FJ, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:422-430.
255. Lam YF, Seto WK, Wong D, Cheung KS, Fung J, Mak LY, et al. Seven-year treatment outcome of entecavir in a real-world cohort: effects on clinical parameters, HBsAg and HBcrAg levels. *Clin Transl Gastroenterol* 2017;8:e125.
256. Schiff ER, Lee SS, Chao YC, Kew Yoon S, Bessone F, Wu SS, et al. Long-term treatment with entecavir induces reversal of advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:274-276.
257. Schiff E, Simsek H, Lee WM, Chao YC, Sette H Jr, Janssen HL, et al. Efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B and advanced hepatic fibrosis or cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2776-2783.
258. Liaw YF, Raptoupoulou-Gigi M, Cheinquer H, Sarin SK, Tanwandee T, Leung N, et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology* 2011;54:91-100.
259. Shin SK, Kim JH, Park H, Kwon OS, Lee HJ, Yeon JE, et al. Improvement of liver function and non-invasive fibrosis markers in hepatitis B virus-associated cirrhosis: 2 years of entecavir treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:1775-1781.
260. 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.
261. Lin PF, Nowicka-Sans B, Terry B, Zhang S, Wang C, Fan L, et al. Entecavir exhibits inhibitory activity against human immunodeficiency virus under conditions of reduced viral challenge. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1759-1767.
262. 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.
263. Yang H, Qi X, Sabogal A, Miller M, Xiong S, Delaney WE. Cross-resistance testing of

- next-generation nucleoside and nucleotide analogues against lamivudine-resistant HBV. *Antivir Ther* 2005;10:625-633.
264. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009;49:1503-1514.
 265. Gonzalez SA, Keffe EB. Entecavir for the long-term treatment of chronic hepatitis B. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009;7:1053-1062.
 266. Osborn M. Safety and efficacy of entecavir for the treatment of chronic hepatitis B. *Infect Drug Resist* 2011;4:55-64.
 267. Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, Shindo M, Chayama K, Kobashi H, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naïve Japanese patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2010;52:791-799.
 268. Yuen MF, Seto WK, Fung J, Wong DK, Yuen JC, Lai CL. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients: VIRAL suppression, viral resistance, and clinical safety. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1264-1271.
 269. PDR by ConnectiveRx. entecavir - Drug Summary. PDR web site, (<https://www.pdr.net/drug-summary/Baraclude-entecavir-105>). Accessed 2015.
 270. Hou J, Zhao W, Lee C, Hann HW, Peng CY, Tanwandee T, et al. Prospective, randomized assessment of HBV-associated and other clinical outcome events during long-term therapy with entecavir or other HBV nucleos(t)ide analogues in patients with chronic HBV infection. *Hepatology* 2017;66:12A-13A.
 271. Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, Wunder K, Mihm U, Zeuzem S, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology* 2009;50:2001-2006.
 272. Perry CM, Simpson D. Tenofovir disoproxil fumarate: in chronic hepatitis B. *Drugs* 2009;69:2245-2256.
 273. De Clercq E, Holy A. Acyclic nucleoside phosphonates: a key class of antiviral drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:928-940.
 274. Gish R, Jia JD, Locarnini S, Zoulim F. Selection of chronic hepatitis B therapy with high barrier to resistance. *Lancet Infect Dis* 2012;12:341-353.
 275. van Hemert FJ, Berkhout B, Zaaijer HL. Differential binding of tenofovir and adefovir to reverse transcriptase of hepatitis B virus. *PLoS One* 2014;9:e106324.
 276. Buti M, Tsai N, Petersen J, Flisiak R, Gurel S, Krastev Z, et al. Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection. *Dig Dis Sci* 2015;60:1457-1464.
 277. Lampertico P, Maini M, Papatheodoridis G. Optimal management of hepatitis B virus infection - EASL Special Conference. *J Hepatol* 2015;63:1238-1253.
 278. Snow-Lampart A, Chappell B, Curtis M, Zhu Y, Myrick F, Schawwalder J, et al. No resistance to tenofovir disoproxil fumarate detected after up to 144 weeks of therapy in patients monoinfected with chronic hepatitis B virus. *Hepatology* 2011;53:763-773.
 279. Marcellin P, Gane EJ, Flisiak R, Trinh HN, Petersen J, Gurel S, et al. Long term

- treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B infection is safe and well tolerated and associated with durable virologic response with no detectable resistance: 8 year results from two phase 3 trials. *Hepatology* 2014;60(s1):90A.
280. Lee SK, Song MJ, Kim SH, Lee BS, Lee TH, Kang YW, et al. Safety and efficacy of tenofovir in chronic hepatitis B-related decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2017;23:2396-2403.
 281. Sherman M, Kim RW, Dziura J. Risk scores for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2015;61:1784-1786.
 282. Choi J, Kim HJ, Lee J, Cho S, Ko MJ, Lim YS. Risk of hepatocellular carcinoma in patients treated with entecavir vs tenofovir for chronic hepatitis B: a Korean nationwide cohort study. *JAMA Oncol* 2018 in press.
 283. Liu Y, Corsa AC, Buti M, Cathcart AL, Flaherty JF, Miller MD, et al. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate in HBeAg+ and HBeAg- patients with chronic hepatitis B after 8 years of treatment. *J Viral Hepat* 2017;24:68-74.
 284. Qi X, Xiong S, Yang H, Miller M, Delaney WE. In vitro susceptibility of adefovir-associated hepatitis B virus polymerase mutations to other antiviral agents. *Antivir Ther* 2007;12:355-362.
 285. Villet S, Pichoud C, Billioud G, Barraud L, Durantel S, Treppe C, et al. Impact of hepatitis B virus rtA181V/T mutants on hepatitis B treatment failure. *J Hepatol* 2008;48:747-755.
 286. Lim YS, Lee YS, Gwak GY, Byun KS, Kim YJ, Choi J, et al. Monotherapy with tenofovir disoproxil fumarate for multiple drug-resistant chronic hepatitis B: 3-year trial. *Hepatology* 2017;66:772-783.
 287. Lee JH, Lee YB, Cho H, Cho YY, Cho EJ, Kim YJ, Yoon JH, et al. Identification of a triple mutation that confers tenofovir resistance in chronic hepatitis B patients. *Hepatology* 2017;66:69A-70A.
 288. Duarte-Rojo A, Heathcote EJ. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in patients with chronic hepatitis B. *Therap Adv Gastroenterol* 2010;3:107-119.
 289. Koteiche HA, Reeves MD, McHaourab HS. Structure of the substrate binding pocket of the multidrug transporter EmrE: site-directed spin labeling of transmembrane segment 1. *Biochemistry* 2003;42:6099-6105.
 290. Gupta SK. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient Care STDS* 2008;22:99-103.
 291. Essig M, Duval X, Kaied FA, Iordache L, Gervais A, Longuet P, et al. Is phosphatemia the best tool to monitor renal tenofovir toxicity? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46:256-258.
 292. Chan HL, Fung S, Seto WK, Chuang WL, Chen CY, Kim HJ, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:185-195.
 293. Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HL, Chuang WL, Stepanova T, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:196-206.

294. Fung S, Kwan P, Fabri M, Horban A, Pelemis M, Hann HW, et al. Randomized comparison of tenofovir disoproxil fumarate vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2014;146:980-988.
295. Agarwal K, Fung SK, Nguyen TT, Cheng W, Sicard E, Ryder SD, et al. Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2015;62:533-540.
296. Ruane PJ, DeJesus E, Berger D, Markowitz M, Bredeek UF, Callebaut C, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of tenofovir alafenamide as 10-day monotherapy in HIV-1-positive adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;63:449-455.
297. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 2015;385:2606-2615.
298. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, DiPerri G, Van Lunzen J, Koenig E, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:43-52.
299. Yuen MF, Kim J, Kim CR, Ngai V, Yuen JC, Min C, et al. A randomized placebo-controlled, dose-finding study of oral LB80380 in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2006;11:977-983.
300. Yuen MF, Lee SH, Kang HM, Kim CR, Kim J, Ngai V, et al. Pharmacokinetics of LB80331 and LB80317 following oral administration of LB80380, a new antiviral agent for chronic hepatitis B (CHB), in healthy adult subjects, CHB patients, and mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1779-1785.
301. Lai CL, Ahn SH, Lee KS, Um SH, Cho M, Yoon SK, et al. Phase IIb multicentred randomised trial of besifovir (LB80380) versus entecavir in Asian patients with chronic hepatitis B. *Gut* 2014;63:996-1004.
302. Yuen MF, Ahn SH, Lee KS, Um SH, Cho M, Yoon SK, et al. Two-year treatment outcome of chronic hepatitis B infection treated with besifovir vs. entecavir: results from a multicentre study. *J Hepatol* 2015;62:526-532.
303. Sherigar JM, Gayam V, Khan A, Mukhtar O, Arefiev Y, Khalid M, et al. Clinical efficacy and tolerability of direct-acting antivirals in elderly patients with chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29:767-776.
304. 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.
305. Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001;33:1527-1532.
306. 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.
307. 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.
308. 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.
309. Ye XG, Su QM. Effects of entecavir and lamivudine for hepatitis B decompensated cirrhosis: meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013;19:6665-6678.
310. 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.
311. Brunelle MN, Jacquard AC, Pichoud C, Durantel D, Carrouee-Durantel S, Villeneuve JP, et al. Susceptibility to antivirals of a human HBV strain with mutations conferring resistance to both lamivudine and adefovir. *Hepatology* 2005;41:1391-1398.
312. Bonnet F, Bonarek M, Abridj A, Mercie P, Dupon M, Gemain MC, et al. Severe lactic acidosis in HIV-infected patients treated with nucleosidic reverse transcriptase analogs: a report of 9 cases. *Rev Med Interne* 2003;24:11-16.
313. Tuon FF, Guastini CM, Boulos MI. Acute pancreatitis associated with lamivudine therapy for chronic B hepatitis. *Braz J Infect Dis* 2008;12:263.
314. Soylu AR, Dokmeci G, Tezel A, Cakir B, Umit H, Karahan N, et al. Lamivudine-induced acute pancreatitis in a patient with decompensated HBV-related chronic liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:134.
315. 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.
316. Wang Y, Thongsawat S, Gane EJ, Liaw YF, Jia J, Hou J, et al. Efficacy and safety of continuous 4-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2013;20:e37-e46.
317. Xing T, Xu H, Cao L, Ye M. HBeAg seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving long-term nucleos(t)ide analog treatment: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0169444.
318. Yang X, Li J, Zhou L, Liu J, Wang J, Lu W. Comparison of telbivudine efficacy in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related compensated and decompensated cirrhosis in 96 weeks. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:396-403.
319. Chan HL, Chen YC, Gane EJ, Sarin SK, Suh DJ, Piratvisuth T, et al. Randomized clinical trial: efficacy and safety of telbivudine and lamivudine in treatment-naïve patients with HBV-related decompensated cirrhosis. *J Viral Hepat* 2012;19:732-743.
320. Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136:486-495.

321. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007;357:2576-2588.
322. 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.
323. Sharon A, Chu CK. Understanding the molecular basis of HBV drug resistance by molecular modeling. *Antiviral Res* 2008;80:339-353.
324. Fleischer RD, Lok AS. Myopathy and neuropathy associated with nucleos(t)ide analog therapy for hepatitis B. *J Hepatol* 2009;51:787-791.
325. Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:S185-195.
326. 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.
327. 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.
328. Lau GK, Leung N. Forty-eight weeks treatment with clevudine 30 mg qd versus lamivudine 100 mg qd for chronic hepatitis B infection: a double-blind randomized study. *Korean J Hepatol* 2010;16:315-320.
329. Choung BS, Kim IH, Jeon BJ, Lee S, Kim SH, Kim SW, et al. Long-term treatment efficacy and safety of clevudine therapy in naive patients with chronic hepatitis B. *Gut Liver* 2012;6:486-492.
330. Kim IH, Lee S, Kim SH, Kim SW, Lee SO, Lee ST, et al. Treatment outcomes of clevudine versus lamivudine at week 48 in naive patients with HBeAg positive chronic hepatitis B. *J Korean Med Sci* 2010;25:738-745.
331. Kim JH, Yim HJ, Jung ES, Jung YK, Kim JH, Seo YS, et al. Virologic and biochemical responses to clevudine in patients with chronic HBV infection-associated cirrhosis: data at week 48. *J Viral Hepat* 2011;18:287-293.
332. 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.
333. Kwon SY, Park YK, Ahn SH, Cho ES, Choe WH, Lee CH, et al. Identification and characterization of clevudine-resistant mutants of hepatitis B virus isolated from chronic hepatitis B patients. *J Virol* 2010;84:4494-4503.
334. Tak WY, Park SY, Cho CM, Jung MK, Jeon SW, Kweon YO, et al. Clinical, biochemical, and pathological characteristics of clevudine-associated myopathy. *J Hepatol* 2010;53:261-266.
335. Seok JI, Lee DK, Lee CH, Park MS, Kim SY, Kim HS, et al. Long-term therapy with clevudine for chronic hepatitis B can be associated with myopathy characterized by depletion of mitochondrial DNA. *Hepatology* 2009;49:2080-2086.

336. Robbins BL, Greenhaw J, Connelly MC, Fridland A. Metabolic pathways for activation of the antiviral agent 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine in human lymphoid cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:2304-2308.
337. Balzarini J, De Clercq E. 5-Phosphoribosyl 1-pyrophosphate synthetase converts the acyclic nucleoside phosphonates 9-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)adenine and 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine directly to their antivirally active diphosphate derivatives. *J Biol Chem* 1991;266:8686-8689.
338. Minde Z, Yimin M, Guangbi Y, JinLin H, Hao W, Hong R, et al. Five years of treatment with adefovir dipivoxil in Chinese patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Liver Int* 2012;32:137-146.
339. 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.
340. 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.
341. 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.
342. Fung SK, Andreone P, Han SH, Rajender Reddy K, Regev A, Keeffe EB, et al. Adefovir-resistant hepatitis B can be associated with viral rebound and hepatic decompensation. *J Hepatol* 2005;43:937-943.
343. Lin Y, Pan F, Wang Y, Chen Z, Lin C, Yao L, et al. Adefovir dipivoxil-induced Fanconi syndrome and its predictive factors: a study of 28 cases. *Oncol Lett* 2017;13:307-314.
344. 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.
345. Chan HL, Leung NW, Hui AY, Wong VW, Liew CT, Chim AM, et al. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med* 2005;142:240-250.
346. 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.
347. 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.
348. Cho JY, Sohn DH, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, et al. Long-term real-world entecavir therapy in treatment-naïve hepatitis B patients: base-line hepatitis B virus DNA and hepatitis B surface antigen levels predict virologic response. *Korean J Intern Med* 2017;32:636-646.
349. Cai S, Li Z, Yu T, Xia M, Peng J. Serum hepatitis B core antibody levels predict HBeAg seroconversion in chronic hepatitis B patients with high viral load treated

- with nucleos(t)ide analogs. *Infect Drug Resist* 2018;11:469-477.
350. Song G, Yang R, Rao H, Feng B, Ma H, Jin Q, et al. Serum HBV core-related antigen is a good predictor for spontaneous HBeAg seroconversion in chronic hepatitis B patients. *J Med Virol* 2017;89:463-468.
 351. Yang J, Chen J, Ye P, Jin L, Wu W, Sheng G, et al. HBsAg as an important predictor of HBeAg seroconversion following antiviral treatment for HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. *J Transl Med* 2014;12:183.
 352. You H, Ma H, Liu T, Cong M, Wang P, Ou X, et al. Different models of HBeAg seroconversion predicated by on-treatment ALT and HBV DNA profiles. *J Viral Hepat* 2009;16:876-882.
 353. Zeuzem S, Gane E, Liaw YF, Lim SG, DiBisceglie A, Buti M, et al. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;51:11-20.
 354. Kim MC, Jung SW, Shin JW, Park NH. The level of HBV DNA at month 12 is an important predictor of virological breakthrough during adefovir monotherapy in chronic hepatitis B patients with lamivudine resistance. *Dig Dis Sci* 2011;56:1215-1221.
 355. Shin JW, Jung SW, Park BR, Kim CJ, Eum JB, Kim BG, et al. HBV DNA level at 24 weeks is the best predictor of virological response to adefovir add-on therapy in patients with lamivudine resistance. *Antivir Ther* 2012;17:387-394.
 356. Yuen MF, Fong DY, Wong DK, Yuen JC, Fung J, Lai CL. Hepatitis B virus DNA levels at week 4 of lamivudine treatment predict the 5-year ideal response. *Hepatology* 2007;46:1695-1703.
 357. Gish RG, Chang TT, Lai CL, de Man R, Gadano A, Poordad F, et al. Loss of HBsAg antigen during treatment with entecavir or lamivudine in nucleoside-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2010;17:16-22.
 358. Marcellin P, Buti M, Krastev Z, de Man RA, Zeuzem S, Lou L, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen loss in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B treated with tenofovir disoproxil fumarate. *J Hepatol* 2014;61:1228-1237.
 359. Fung S, Gordon SC, Krastev Z, Horban A, Petersen J, Sperl J, et al. Tenofovir disoproxil fumarate in Asian or Pacific Islander chronic hepatitis B patients with high viral load $\geq 9 \log_{10}$ copies/ml. *Liver Int* 2015;35:422-428.
 360. Flink HJ, van Zonneveld M, Hansen BE, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Treatment with Peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol* 2006;101:297-303.
 361. Kong LN, Qin B, Ma Q, Li L, Yao Y. Relationship between hepatitis B virus genotype B and C and response to interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis B patients: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1387-1395.
 362. Chan HLY, Messinger D, Papatheodoridis GV, Cornberg M, Xie Q, Piratvisuth T, et al. A baseline tool for predicting response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:547-555.
 363. Goulis I, Karatapanis S, Akriviadis E, Deutsch M, Dalekos GN, Raptopoulou-Gigi M, et al. On-treatment prediction of sustained response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. *Liver Int* 2015;35:1540-1548.

364. Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault MP, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* 2009;49:1151-1157.
365. Piratvisuth T, Marcellin P, Popescu M, Kapprell HP, Rothe V, Lu ZM. Hepatitis B surface antigen: association with sustained response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatol Int* 2013;7:429-436.
366. Locarnini S, Mason WS. Cellular and virological mechanisms of HBV drug resistance. *J Hepatol* 2006;44:422-431.
367. 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.
368. Reijnders JG, Rijckborst V, Sonneveld MJ, Scherbeijn SM, Boucher CA, Hansen BE, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen differ between treatment with peginterferon and entecavir. *J Hepatol* 2011;54:449-454.
369. Manesis EK, Hadziyannis ES, Angelopoulou OP, Hadziyannis SJ. Prediction of treatment-related HBsAg loss in HBeAg-negative chronic hepatitis B: a clue from serum HBsAg levels. *Antivir Ther* 2007;12:73-82.
370. Jung YK, Kim JH, Lee YS, Lee HJ, Yoon E, Jung ES, et al. Change in serum hepatitis B surface antigen level and its clinical significance in treatment-naïve, hepatitis B e antigen-positive patients receiving entecavir. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:653-657.
371. Zoulim F, Carosi G, Greenbloom S, Mazur W, Nguyen T, Jeffers L, et al. Quantification of HBsAg in nucleos(t)ide-naïve patients treated for chronic hepatitis B with entecavir with or without tenofovir in the BE-LOW study. *J Hepatol* 2015;62:56-63.
372. Kwon JH, Jang JW, Lee S, Lee J, Chung KW, Lee YS, et al. Pretreatment HBeAg level and an early decrease in HBeAg level predict virologic response to entecavir treatment for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2012;19:e41-e47.
373. Gramenzi A, Loggi E, Micco L, Cursaro C, Fiorino S, Galli S, et al. Serum hepatitis B surface antigen monitoring in long-term lamivudine-treated hepatitis B virus patients. *J Viral Hepat* 2011;18:e468-e474.
374. Seto WK, Wong DK, Fung J, Huang FY, Lai CL, Yuen MF. Reduction of hepatitis B surface antigen levels and hepatitis B surface antigen seroclearance in chronic hepatitis B patients receiving 10 years of nucleoside analogue therapy. *Hepatology* 2013;58:923-931.
375. Chen CH, Lu SN, Hung CH, Wang JH, Hu TH, Changchien CS, et al. The role of hepatitis B surface antigen quantification in predicting HBsAg loss and HBV relapse after discontinuation of lamivudine treatment. *J Hepatol* 2014;61:515-522.
376. Wang CC, Tseng KC, Hsieh TY, Tseng TC, Lin HH, Kao JH. Assessing the durability of entecavir-treated hepatitis B using quantitative HBsAg. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1286-1294.
377. Hsu YC, Mo LR, Chang CY, Wu MS, Kao JH, Wang WL, et al. Association between serum level of hepatitis B surface antigen at end of entecavir therapy and risk of relapse in E antigen-negative patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1490-

1498 e3.

378. Chen CH, Hung CH, Hu TH, Wang JH, Lu SN, Su PF, et al. Association between level of hepatitis B surface antigen and relapse after entecavir therapy for chronic hepatitis B virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1984-1992.e1.
379. Kim HS, Han KH, Ahn SH, Kim EO, Chang HY, Moon MS, et al. Evaluation of methods for monitoring drug resistance in chronic hepatitis B patients during lamivudine therapy based on mass spectrometry and reverse hybridization. *Antivir Ther* 2005;10:441-449.
380. Lee JM, Kim HJ, Park JY, Lee CK, Kim DY, Kim JK, et al. Rescue monotherapy in lamivudine-resistant hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: adefovir versus entecavir. *Antivir Ther* 2009;14:705-712.
381. Lee JM, Park JY, Kim DY, Nguyen T, Hong SP, Kim SO, et al. Long-term adefovir dipivoxil monotherapy for up to 5 years in lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2010;15:235-241.
382. Samarkos M, Theofanis V, Eliadi I, Vlachogiannakos J, Polyzos A. Tenofovir-associated Fanconi syndrome in a patient with chronic hepatitis B. *J Gastrointest Liver Dis* 2014;23:342.
383. Gracey DM, Snelling P, McKenzie P, Strasser SI. Tenofovir-associated Fanconi syndrome in patients with chronic hepatitis B mono-infection. *Antivir Ther* 2013;18:945-948.
384. Rostami K, Marsh MN, Johnson MW, Mohaghegh H, Heal C, Holmes G, et al. ROC-ing onwards: intraepithelial lymphocyte counts, distribution & role in coeliac disease mucosal interpretation. *Gut* 2017;66:2080-2086.
385. Marcellin P, Bonino F, Yurdaydin C, Hadziyannis S, Moucari R, Kapprell HP, et al. Hepatitis B surface antigen levels: association with 5-year response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e-antigen-negative patients. *Hepatol Int* 2013;7:88-97.
386. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:1141-1150.
387. Chen X, Chen X, Chen W, Ma X, Huang J, Chen R. Extended peginterferon alfa-2a (Pegasys) therapy in Chinese patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2014;86:1705-1713.
388. Lampertico P, Vigano M, Di Costanzo GG, Sagnelli E, Fasano M, Di Marco V, et al. Randomised study comparing 48 and 96 weeks peginterferon alpha-2a therapy in genotype D HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut* 2013;62:290-298.
389. Mommeja-Marin H, Mondou E, Blum MR, Rousseau F. Serum HBV DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic HBV infection: analysis and review of the literature. *Hepatology* 2003;37:1309-1319.
390. Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D'Onofrio M, Martone E, Donato F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut* 2008;57:84-90.
391. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW, Christensen E, et al. 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.

392. Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitas E, Wurstthorn K, Thomadakis C, Touloumi G, et al. Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: a systematic review. *Hepatology* 2016;63:1481-1492.
393. Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti I, Vassilopoulos D, Hadziyannis E. Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir. *Gastroenterology* 2012;143:629-636.e1.
394. Berg T, Simon KG, Mauss S, Schott E, Heyne R, Klass DM, et al. Long-term response after stopping tenofovir disoproxil fumarate in non-cirrhotic HBeAg-negative patients - FINITE study. *J Hepatol* 2017;67:918-924.
395. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016;10:1-98.
396. Seto WK, Hui AJ, Wong VW, Wong GL, Liu KS, Lai CL, et al. Treatment cessation of entecavir in Asian patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: a multicentre prospective study. *Gut* 2015;64:667-672.
397. Kim YJ, Kim K, Hwang SH, Kim SS, Lee D, Cheong JY, et al. Durability after discontinuation of nucleos(t)ide therapy in chronic HBeAg negative hepatitis patients. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:300-304.
398. Jeng WJ, Sheen IS, Chen YC, Hsu CW, Chien RN, Chu CM, et al. Off-therapy durability of response to entecavir therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *Hepatology* 2013;58:1888-1896.
399. Fattovich G, Rugge M, Brollo L, Pontisso P, Noventa F, Guido M, et al. Clinical, virologic and histologic outcome following seroconversion from HBeAg to anti-HBe in chronic hepatitis type B. *Hepatology* 1986;6:167-172.
400. Yang HL, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347:168-174.
401. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422-1427.
402. Reijnders JG, Perquin MJ, Zhang N, Hansen BE, Janssen HL. Nucleos(t)ide analogues only induce temporary hepatitis B e antigen seroconversion in most patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2010;139:491-498.
403. 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.
404. Lee HW, Lee HJ, Hwang JS, Sohn JH, Jang JY, Han KJ, et al. Lamivudine maintenance beyond one year after HBeAg seroconversion is a major factor for sustained virologic response in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:415-421.
405. Byun KS, Kwon OS, Kim JH, Yim HJ, Chang YJ, Kim JY, et al. Factors related to post-treatment relapse in chronic hepatitis B patients who lost HBeAg after lamivudine therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1838-1842.
406. Chan HL, Wong VW, Tse AM, Tse CH, Chim AM, Chan HY, et al. Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1462-1468.

407. Kim JH, Lee YS, Lee HJ, Yoon E, Jung YK, Jong ES, et al. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B: implications for hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:64-68.
408. Yip TC, Wong GL, Wong VW, Tse YK, Lui GC, Lam KL, et al. Durability of hepatitis B surface antigen seroclearance in untreated and nucleos(t)ide analogue-treated patients. *J Hepatol* 2017 Oct 6. doi: 10.1016/j.jhep.2017.09.018. [Epub ahead of print].
409. Kim GA, Lim YS, An J, Lee D, Shim JH, Kim KM, et al. HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: clinical outcomes and durability. *Gut* 2014;63:1325-1332.
410. Seto WK, Liu K, Wong DK, Fung J, Huang FY, Hung IF, et al. Patterns of hepatitis B surface antigen decline and HBV DNA suppression in Asian treatment-experienced chronic hepatitis B patients after three years of tenofovir treatment. *J Hepatol* 2013;59:709-716.
411. Chevaliez S, Hezode C, Bahrami S, Grare M, Pawlotsky JM. Long-term hepatitis B surface antigen (HBsAg) kinetics during nucleoside/nucleotide analogue therapy: finite treatment duration unlikely. *J Hepatol* 2013;58:676-683.
412. Fung J, Cheung KS, Wong DK, Mak LY, To WP, Seto WK, et al. Long term outcomes and predictive scores for hepatocellular carcinoma and HBsAg seroclearance after HBeAg seroclearance. *Hepatology* 2018;68:462-472.
413. Nafa S, Ahmed S, Tavan D, Pichoud C, Berby F, Stuyver L, et al. Early detection of viral resistance by determination of hepatitis B virus polymerase mutations in patients treated by lamivudine for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;32:1078-1088.
414. Zoulim F, Durantel D, Deny P. Management and prevention of drug resistance in chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009;29 Suppl 1:108-115.
415. Lai CL, Dienstag J, Schiff E, Leung NW, Atkins M, Hunt C, et al. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2003;36:687-696.
416. Nowak MA, Bonhoeffer S, Hill AM, Boehme R, Thomas HC, McDade H. Viral dynamics in hepatitis B virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:4398-4402.
417. Melegari M, Scaglioni PP, Wands JR. Hepatitis B virus mutants associated with 3TC and famciclovir administration are replication defective. *Hepatology* 1998;27:628-633.
418. Bartholomeusz A, Locarnini SA. Antiviral drug resistance: clinical consequences and molecular aspects. *Semin Liver Dis* 2006;26:162-170.
419. 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.
420. Gish RG, Trinh H, Leung N, Chan FK, Fried MW, Wright TL, et al. Safety and antiviral activity of emtricitabine (FTC) for the treatment of chronic hepatitis B infection: a two-year study. *J Hepatol* 2005;43:60-66.
421. Stuyver LJ, Locarnini SA, Lok A, Richman DD, Carman WF, Dienstag JL, et al. Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the

- polymerase region. *Hepatology* 2001;33:751-757.
422. Koh KH, Kang CJ, Kim DH, Choi YW, Kim MJ, Cheong JY, et al. Development of clevudine resistance after switching from lamivudine in a patient with chronic hepatitis B. *Korean J Gastroenterol* 2008;52:325-328.
423. Yoon EL, Yim HJ, Lee HJ, Lee YS, Kim JH, Jung ES, et al. Comparison of clevudine and entecavir for treatment-naïve patients with chronic hepatitis B virus infection: two-year follow-up data. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:893-899.
424. Locarnini S. Molecular virology and the development of resistant mutants: implications for therapy. *Semin Liver Dis* 2005;25 Suppl 1:9-19.
425. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Levine SM, Pokornowski KA, Walsh AW, et al. Two-year assessment of entecavir resistance in Lamivudine-refractory hepatitis B virus patients reveals different clinical outcomes depending on the resistance substitutions present. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:902-911.
426. Lee JH, Cho Y, Lee DH, Lee M, Yoo JJ, Choi WM, et al. Prior exposure to lamivudine increases entecavir resistance risk in chronic hepatitis B Patients without detectable lamivudine resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:1730-1737.
427. Lampertico P, Vigano M, Manenti E, Iavarone M, Sablon E, Colombo M. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2007;133:1445-1451.
428. Delaney WE, Ray AS, Yang H, Qi X, Xiong S, Zhu Y, et al. Intracellular metabolism and in vitro activity of tenofovir against hepatitis B virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2471-2477.
429. Sheldon J, Camino N, Rodes B, Bartholomeusz A, Kuiper M, Tacke F, et al. Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir. *Antivir Ther* 2005;10:727-734.
430. Amini-Bavil-Olyae S, Herbers U, Sheldon J, Luedde T, Trautwein C, Tacke F. The rtA194T polymerase mutation impacts viral replication and susceptibility to tenofovir in hepatitis B e antigen-positive and hepatitis B e antigen-negative hepatitis B virus strains. *Hepatology* 2009;49:1158-1165.
431. Shirvani-Dastgerdi E, Winer BY, Celia-Terrassa T, Kang Y, Tabernero D, Yagmur E, et al. Selection of the highly replicative and partially multidrug resistant rtS78T HBV polymerase mutation during TDF-ETV combination therapy. *J Hepatol* 2017;67:246-254.
432. 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.
433. 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.
434. Yim HJ, Hussain M, Liu Y, Wong SN, Fung SK, Lok AS. Evolution of multi-drug resistant hepatitis B virus during sequential therapy. *Hepatology* 2006;44:703-712.
435. Yim HJ. Management of antiviral-resistant chronic hepatitis B virus infection. *Korean J Gastroenterol* 2008;51:346-359.

436. Lim YS, Byun KS, Yoo BC, Kwon SY, Kim YJ, An J, et al. Tenofovir monotherapy versus tenofovir and entecavir combination therapy in patients with entecavir-resistant chronic hepatitis B with multiple drug failure: results of a randomised trial. *Gut* 2016;65:852-860.
437. Lee S, Ahn SH, Jung KS, Kim DY, Kim BK, Kim SU, et al. Tenofovir versus tenofovir plus entecavir for chronic hepatitis B with lamivudine resistance and entecavir resistance. *J Viral Hepat* 2017;24:141-147.
438. Berg T, Zoulim F, Moeller B, Trinh H, Marcellin P, Chan S, et al. Long-term efficacy and safety of emtricitabine plus tenofovir DF vs. tenofovir DF monotherapy in adefovir-experienced chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2014;60:715-722.
439. Lim YS, Yoo BC, Byun KS, Kwon SY, Kim YJ, An J, et al. Tenofovir monotherapy versus tenofovir and entecavir combination therapy in adefovir-resistant chronic hepatitis B patients with multiple drug failure: results of a randomised trial. *Gut* 2016;65:1042-1051.
440. Chung GE, Cho EJ, Lee JH, Yoo JJ, Lee M, Cho Y, et al. Tenofovir has inferior efficacy in adefovir-experienced chronic hepatitis B patients compared to nucleos(t)ide-naïve patients. *Clin Mol Hepatol* 2017;23:66-73.
441. Lee YB, Lee JH, Lee DH, Cho H, Ahn H, Choi WM, et al. Efficacy of entecavir-tenofovir combination therapy for chronic hepatitis B patients with multidrug-resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:6710-6716.
442. Park JY, Kim CW, Bae SH, Jung KS, Kim HY, Yoon SK, et al. Entecavir plus tenofovir combination therapy in patients with multidrug-resistant chronic hepatitis B: results of a multicentre, prospective study. *Liver Int* 2016;36:1108-1115.
443. Lee HW, Park JY, Lee JW, Yoon KT, Kim CW, Park H, et al. Long-term efficacy of tenofovir disoproxil fumarate monotherapy for multidrug-resistant chronic HBV infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 in press.
444. Yim HJ, Suh SJ, Jung YK, Hwang SG, Park H, Seo YS, et al. Tenofovir-based combination therapy or monotherapy for multi-drug resistant chronic hepatitis B: Real world data from multicenter cohort study. *Hepatology* 2017;66:12A.
445. Lee S, Park JY, Kim DY, Kim BK, Kim SU, Song K, et al. Prediction of virologic response to tenofovir mono-rescue therapy for multidrug resistant chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2016;88:1027-1034.
446. Locarnini S, Omata M. Molecular virology of hepatitis B virus and the development of antiviral drug resistance. *Liver International* 2006;26:11-22.
447. Heo J, Park JY, Lee HJ, Tak WY, Um SH, Kim DY, et al. A 96-week randomized trial of switching to entecavir in chronic hepatitis B patients with a partial virological response to lamivudine. *Antivir Ther* 2012;17:1563-1570.
448. Yim HJ, Kim IH, Suh SJ, Jung YK, Kim JH, Seo YS, et al. Switching to tenofovir vs continuing entecavir for hepatitis B virus with partial virologic response to entecavir: a randomized controlled trial. *J Viral Hepat* 2018;25:1321-1330.
449. Chen J, Zhao SS, Liu XX, Huang ZB, Huang Y. Comparison of the efficacy of tenofovir versus tenofovir plus entecavir in the treatment of chronic hepatitis B in patients with poor efficacy of entecavir: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther* 2017;39:1870-1880.

450. Jeong DI, Jung SW, Park BR, Lee BU, Park JH, Kim BG, et al. Clinical course of partial virologic response with prolonged tenofovir therapy in nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2017;62:2908-2914.
451. Kim DY, Lee HW, Song JE, Kim BK, Kim SU, Kim DY, et al. Switching from tenofovir and nucleoside analogue therapy to tenofovir monotherapy in virologically suppressed chronic hepatitis B patients with antiviral resistance. *J Med Virol* 2018;90:497-502.
452. Nagata N, Kagawa T, Hirose S, Arase Y, Tsuruya K, Anzai K, et al. Off-treatment durability of antiviral response to nucleoside analogues in patients with chronic hepatitis B. *BMC Gastroenterol* 2016;16:38.
453. Ning Q, Han M, Sun Y, Jiang J, Tan D, Hou J, et al. Switching from entecavir to PegIFN alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised open-label trial (OSST trial). *J Hepatol* 2014;61:777-784.
454. Hu P, Shang J, Zhang W, Gong G, Li Y, Chen X, et al. HBsAg loss with peg-interferon alfa-2a in hepatitis B patients with partial response to nucleos(t)ide analog: new switch study. *J Clin Transl Hepatol* 2018;6:25-34.
455. Xie Q, Zhou H, Bai X, Wu S, Chen JJ, Sheng J, et al. A randomized, open-label clinical study of combined pegylated interferon Alfa-2a (40KD) and entecavir treatment for hepatitis B "e" antigen-positive chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2014;59:1714-1723.
456. Li GJ, Yu YQ, Chen SL, Fan P, Shao LY, Chen JZ, et al. Sequential combination therapy with pegylated interferon leads to loss of hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen (HBeAg) seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving long-term entecavir treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:4121-4128.
457. Zhang W, Xie Q, Ning Q, Dou X, Chen X, Jia J, et al. The role of peginterferon in nucleos(t)ide-analogue-treated chronic hepatitis B patients: a review of published literature. *J Viral Hepat* 2017;24:618-623.
458. Bourliere M, Rabiega P, Ganne-Carrie N, Serfaty L, Marcellin P, Barthe Y, et al. Effect on HBs antigen clearance of addition of pegylated interferon alfa-2a to nucleos(t)ide analogue therapy versus nucleos(t)ide analogue therapy alone in patients with HBe antigen-negative chronic hepatitis B and sustained undetectable plasma hepatitis B virus DNA: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:177-188.
459. Lee JH, Chung S, Kim MS, Kim SW, Yoon JS, Chang Y, Lee YB, et al. Entecavir plus pegylated interferon alfa-2a and sequential HBV vaccination increases the chance of HBsAg-seroclearance: A Results from randomized controlled E+VIP Trial. Seoul: Korean Association for the Study of the Liver, 2018:PS1.
460. Charatcharoenwitthaya P, Sukeepaisarnjaroen W, Piratvisuth T, Thongsawat S, Sanpajit T, Chonprasertsuk S, et al. Treatment outcomes and validation of the stopping rule for response to peginterferon in chronic hepatitis B: a Thai nationwide cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:1874-1881.
461. Rijckborst V, Hansen BE, Ferenci P, Brunetto MR, Tabak F, Cakaloglu Y, et al. Validation of a stopping rule at week 12 using HBsAg and HBV DNA for HBeAg-

- negative patients treated with peginterferon alfa-2a. *J Hepatol* 2012;56:1006-1011.
462. Wu CY, Chen YJ, Ho HJ, Hsu YC, Kuo KN, Wu MS, et al. Association between nucleoside analogues and risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma recurrence following liver resection. *JAMA* 2012;308:1906-1913.
 463. Yin J, Li N, Han Y, Xue J, Deng Y, Shi J, et al. Effect of antiviral treatment with nucleotide/nucleoside analogs on postoperative prognosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a two-stage longitudinal clinical study. *J Clin Oncol* 2013;31:3647-3655.
 464. Huang G, Li PP, Lau WY, Pan ZY, Zhao LH, Wang ZG, et al. Antiviral therapy reduces hepatocellular carcinoma recurrence in patients with low HBV-DNA levels: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2018;268:943-954.
 465. Wong JS, Wong GL, Tsoi KK, Wong VW, Cheung SY, Chong CN, et al. Meta-analysis: the efficacy of anti-viral therapy in prevention of recurrence after curative treatment of chronic hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1104-1112.
 466. Cho H, Ahn H, Lee DH, Lee JH, Jung YJ, Chang Y, et al. Entecavir and tenofovir reduce hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma recurrence more effectively than other antivirals. *J Viral Hepat* 2018;25:707-717.
 467. Chen LT, Chen MF, Li LA, Lee PH, Jeng LB, Lin DY, et al. Long-term results of a randomized, observation-controlled, phase III trial of adjuvant interferon Alfa-2b in hepatocellular carcinoma after curative resection. *Ann Surg* 2012;255:8-17.
 468. Kubo S, Nishiguchi S, Hamba H, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, et al. Reactivation of viral replication after liver resection in patients infected with hepatitis B virus. *Ann Surg* 2001;233:139-145.
 469. Huang L, Li J, Yan J, Sun J, Zhang X, Wu M, et al. Antiviral therapy decreases viral reactivation in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy: a randomized controlled trial. *J Viral Hepat* 2013;20:336-342.
 470. Dan JQ, Zhang YJ, Huang JT, Chen MS, Gao HJ, Peng ZW, et al. Hepatitis B virus reactivation after radiofrequency ablation or hepatic resection for HBV-related small hepatocellular carcinoma: a retrospective study. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:865-872.
 471. Yoshida H, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, Masuzaki R, et al. Safety and efficacy of lamivudine after radiofrequency ablation in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 2008;2:89-94.
 472. Lao XM, Luo G, Ye LT, Luo C, Shi M, Wang D, et al. Effects of antiviral therapy on hepatitis B virus reactivation and liver function after resection or chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2013;33:595-604.
 473. Lao XM, Wang D, Shi M, Liu G, Li S, Guo R, et al. Changes in hepatitis B virus DNA levels and liver function after transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2011;41:553-563.
 474. Firpi RJ, Nelson DR. Management of viral hepatitis in hematologic malignancies. *Blood Rev* 2008;22:117-126.
 475. Jang JW, Choi JY, Bae SH, Yoon SK, Chang UI, Kim CW, et al. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-

- lipiodolization. *Hepatology* 2006;43:233-240.
476. Park JW, Park KW, Cho SH, Park HS, Lee DH, et al. Risk of hepatitis B exacerbation is low after transcatheter arterial chemoembolization therapy for patients with HBV-related hepatocellular carcinoma: report of a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2194-2200.
477. Yeo W, Lam KC, Zee B, Chan PS, Mo FK, Ho WM, et al. Hepatitis B reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy. *Ann Oncol* 2004;15:1661-1666.
478. Nagamatsu H, Itano S, Nagaoka S, Akiyoshi J, Matsugaki S, Kurogi J, et al. Prophylactic lamivudine administration prevents exacerbation of liver damage in HBe antigen positive patients with hepatocellular carcinoma undergoing transhepatic arterial infusion chemotherapy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2369-2375.
479. Tamori A, Nishiguchi S, Tanaka M, Kurooka H, Fujimoto S, Nakamura K, et al. Lamivudine therapy for hepatitis B virus reactivation in a patient receiving intra-arterial chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2003;26:77-80.
480. Nagamatsu H, Kumashiro R, Itano S, Matsugaki S, Sata M. Investigation of associating factors in exacerbation of liver damage after chemotherapy in patients with HBV-related HCC. *Hepatol Res* 2003;26:293-301.
481. Kim JH, Park JW, Kim TH, Koh DW, Lee WJ, Kim CM. Hepatitis B virus reactivation after three-dimensional conformal radiotherapy in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:813-819.
482. Jang JW, Kwon JH, You CR, Kim JD, Woo HY, Bae SH, et al. Risk of HBV reactivation according to viral status and treatment intensity in patients with hepatocellular carcinoma. *Antivir Ther* 2011;16:969-977.
483. Shim JH, Park JW, Choi JI, Park BJ, Kim CM. Practical efficacy of sorafenib monotherapy for advanced hepatocellular carcinoma patients in a Hepatitis B virus-endemic area. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:617-625.
484. Suh SJ, Yim HJ, Seo JH, Lee YS, Hyun JJ, Jung YK, et al. The risk of hepatitis B virus reactivation is considerably high during sorafenib therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017;66:S449-450.
485. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B Reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management strategies, and future directions. *Gastroenterology* 2017;152:1297-1309.
486. Lampertico P, Chan HL, Janssen HL, Strasser SI, Schindler R, Berg T. Review article: long-term safety of nucleoside and nucleotide analogues in HBV-monoinfected patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:16-34.
487. Lee HW, Park JY, Kim BK, Kim MY, Lee JI, Kim YS, et al. Efficacy of switching from adefovir to tenofovir in chronic hepatitis B patients who exhibit suboptimal responses to adefovir-based combination rescue therapy due to resistance to nucleoside analogues (SATIS study). *Clin Mol Hepatol* 2016;22:443-449.
488. Maggi P, Montinaro V, Leone A, Fasano M, Volpe A, Bellacosa C, et al. Bone and kidney toxicity induced by nucleotide analogues in patients affected by HBV-related

- chronic hepatitis: a longitudinal study. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:1150-1154.
489. Lopez-Alcorocho JM, Barril G, Ortiz-Movilla N, Traver JA, Bartolome J, Sanz P, et al. Prevalence of hepatitis B, hepatitis C, GB virus C/hepatitis G and TT viruses in predialysis and hemodialysis patients. *J Med Virol* 2001;63:103-107.
 490. Gwak GY, Huh W, Lee DH, Min BH, Koh KC, Kim JJ, et al. Occult hepatitis B virus infection in chronic hemodialysis patients in Korea. *Hepatogastroenterology* 2008;55:1721-1724.
 491. Minuk GY, Sun DF, Greenberg R, Zhang M, Hawkins K, Uhanova J, et al. Occult hepatitis B virus infection in a North American adult hemodialysis patient population. *Hepatology* 2004;40:1072-1077.
 492. Burdick RA, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Hedderwick SA, Kurokawa K, Combe C, et al. Patterns of hepatitis B prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int* 2003;63:2222-2229.
 493. Johnson DW, Dent H, Yao Q, Tranaeus A, Huang CC, Han DS, et al. Frequencies of hepatitis B and C infections among haemodialysis and peritoneal dialysis patients in Asia-Pacific countries: analysis of registry data. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1598-1603.
 494. Finelli L, Miller JT, Tokars JI, Alter MJ, Arduino MJ. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. *Semin Dial* 2005;18:52-61.
 495. Seto WK, Asahina Y, Brown TT, Peng CY, Stanciu C, Abdurakhmanov D, et al. Improved bone safety of tenofovir alafenamide compared to tenofovir disoproxil fumarate over 2 years in patients with chronic HBV infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018 Jun 20. doi: 10.1016/j.cgh.2018.06.023. [Epub ahead of print].
 496. Gane E, Seto WK, Janssen H, Caruntu FA, Kim HJ, Abdurakhmanov D, et al. Safety and efficacy at 1 year after switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in chronic HBV patients with risk factors for TDF use. *J Hepatology* 2018;68(S1):S87.
 497. Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, Mochizuki K, Kaneko A, Yamamoto K, et al. Long-term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B. *Hepatology* 2003;37:1172-1179.
 498. Shiffman ML. Management of acute hepatitis B. *Clin Liver Dis* 2010;14:75-91; viii-ix.
 499. Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Samuel D, et al. EASL clinical practical guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017;66:1047-1081.
 500. Bocher WO, Herzog-Hauff S, Herr W, Heermann K, Gerken G, Meyer Zum Buschenfelde KH, et al. Regulation of the neutralizing anti-hepatitis B surface (HBs) antibody response in vitro in HBs vaccine recipients and patients with acute or chronic hepatitis B virus (HBV) infection. *Clin Exp Immunol* 1996;105:52-58.
 501. Mantzoukis K, Rodriguez-Peralvarez M, Buzzetti E, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, et al. Pharmacological interventions for acute hepatitis B infection: an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD011645.
 502. Kumar M, Satapathy S, Monga R, Das K, Hissar S, Pande C, et al. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:97-101.

503. Yu JW, Sun LJ, Zhao YH, Kang P, Li SC. The study of efficacy of lamivudine in patients with severe acute hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2010;55:775-783.
504. Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat* 2006;13:256-263.
505. Jochum C, Maischack F, Anastasiou OE, Verheyen J, Timm J, Bechmann L, et al. Treatment of fulminant acute Hepatitis B with nucle(t)id analogues is safe and does not lead to secondary chronification of Hepatitis B. *Z Gastroenterol* 2016;54:1306-1311.
506. Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, et al. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology* 2014;59:89-97.
507. Miyake Y, Iwasaki Y, Takaki A, Fujioka S, Takaguchi K, Ikeda H, et al. Lamivudine treatment improves the prognosis of fulminant hepatitis B. *Intern Med* 2008;47:1293-1299.
508. Streinu-Cercel A, Sandulescu O, Stefan M, Streinu-Cercel A. Treatment with lamivudine and entecavir in severe acute hepatitis B. *Indian J Med Microbiol* 2016;34:166-172.
509. Gerada J, Borg E, Formosa D, Magro R, Pocock J. Tenofovir as rescue therapy following clinical failure to Lamivudine in severe acute hepatitis B. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2013;5:e2013035.
510. Gupta S, Govindarajan S, Fong TL, Redeker AG. Spontaneous reactivation in chronic hepatitis B: patterns and natural history. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:562-568.
511. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004;39:857-861.
512. Tanaka Y, Esumi M, Shikata T. Persistence of hepatitis B virus DNA after serological clearance of hepatitis B virus. *Liver* 1990;10:6-10.
513. Koo YX, Tan DS, Tan IB, Tao M, Chow WC, Lim ST. Hepatitis B virus reactivation and role of antiviral prophylaxis in lymphoma patients with past hepatitis B virus infection who are receiving chemoimmunotherapy. *Cancer* 2010;116:115-121.
514. Niitsu N, Hagiwara Y, Tanae K, Kohri M, Takahashi N. Prospective analysis of hepatitis B virus reactivation in patients with diffuse large B-cell lymphoma after rituximab combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:5097-5100.
515. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006;43:209-220.
516. Hwang JP, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:209-219.
517. Bessone F, Dirchwolf M. Management of hepatitis B reactivation in immunosuppressed patients: An update on current recommendations. *World J Hepatol* 2016;8:385-394.
518. 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.
519. 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.
520. Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008;148:519-528.
 521. Kwak LW, Halpern J, Olshen RA, Horning SJ. Prognostic significance of actual dose intensity in diffuse large-cell lymphoma: results of a tree-structured survival analysis. *J Clin Oncol* 1990;8:963-977.
 522. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995;332:901-906.
 523. Yeo W, Chan PK, Hui P, Ho WM, Lam KC, Kwan WH, et al. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: a prospective study. *J Med Virol* 2003;70:553-561.
 524. Jang JW. Hepatitis B virus reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing anti-cancer therapy. *World J Gastroenterol* 2014;20:7675-7685.
 525. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148:221-244.e223.
 526. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148:215-219; quiz e216-217.
 527. Takai S, Tsurumi H, Ando K, Kasahara S, Sawada M, Yamada T, et al. Prevalence of hepatitis B and C virus infection in haematological malignancies and liver injury following chemotherapy. *Eur J Haematol* 2005;74:158-165.
 528. Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, Hwang WS, Wang MC, Lin SF, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology* 2008;47:844-853.
 529. Engels EA, Cho ER, Jee SH. Hepatitis B virus infection and risk of non-Hodgkin lymphoma in South Korea: a cohort study. *Lancet Oncol* 2010;11:827-834.
 530. Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, Chen PJ, Chang MC, Tsao CJ, et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology* 2003;37:1320-1328.
 531. Yeo W, Chan TC, Leung NW, Lam WY, Mo FK, Chu MT, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009;27:605-611.
 532. Dong HJ, Ni LN, Sheng GF, Song HL, Xu JZ, Ling Y. Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in non-Hodgkin lymphoma patients receiving rituximab-chemotherapy: a meta-analysis. *J Clin Virol* 2013;57:209-214.
 533. Kim SJ, Hsu C, Song YQ, Tay K, Hong XN, Cao J, et al. Hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma patients treated with rituximab: analysis from the Asia Lymphoma Study Group. *Eur J Cancer* 2013;49:3486-3496.

534. Tang Z, Li X, Wu S, Liu Y, Qiao Y, Xu D, et al. Risk of hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients with undetectable serum HBV DNA after treatment with rituximab for lymphoma: a meta-analysis. *Hepatol Int* 2017;11:429-433.
535. Hsu C, Tsou HH, Lin SJ, Wang MC, Yao M, Hwang WL, et al. Chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: a prospective study. *Hepatology* 2014;59:2092-2100.
536. Chen XQ, Peng JW, Lin GN, Li M, Xia ZJ. The effect of prophylactic lamivudine on hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with diffuse large B-cell lymphoma undergoing prolonged rituximab therapy. *Med Oncol* 2012;29:1237-1241.
537. Zurawska U, Hicks LK, Woo G, Bell CM, Krahn M, Chan KK, et al. Hepatitis B virus screening before chemotherapy for lymphoma: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:3167-3173.
538. Buti M, Manzano ML, Morillas RM, Garcia-Retortillo M, Martin L, Prieto M, et al. Randomized prospective study evaluating tenofovir disoproxil fumarate prophylaxis against hepatitis B virus reactivation in anti-HBc-positive patients with rituximab-based regimens to treat hematologic malignancies: the Preblin study. *PLoS One* 2017;12:e0184550.
539. 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.
540. Sarmati L, Andreoni M, Antonelli G, Arcese W, Bruno R, Coppola N, et al. Recommendations for screening, monitoring, prevention, prophylaxis and therapy of hepatitis B virus reactivation in patients with haematologic malignancies and patients who underwent haematologic stem cell transplantation-a position paper. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:935-940.
541. Chen CY, Tien FM, Cheng A, Huang SY, Chou WC, Yao M, et al. Hepatitis B reactivation among 1962 patients with hematological malignancy in Taiwan. *BMC Gastroenterol* 2018;18:6.
542. Chen FW, Coyle L, Jones BE, Patullo V. Entecavir versus lamivudine for hepatitis B prophylaxis in patients with haematological disease. *Liver Int* 2013;33:1203-1210.
543. Kim S, Kim HY, Lee S, Kim SW, Sohn S, Kim K, et al. Hepatitis B virus x protein induces perinuclear mitochondrial clustering in microtubule- and Dynein-dependent manners. *J Virol* 2007;81:1714-1726.
544. Dai MS, Wu PF, Shyu RY, Lu JJ, Chao TY. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy and the role of preemptive lamivudine administration. *Liver Int* 2004;24:540-546.
545. Wu YT, Li X, Liu ZL, Xu Z, Dai W, Zhang K, et al. Hepatitis B virus reactivation and antiviral prophylaxis during lung cancer chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0179680.
546. Xu Z, Dai W, Wu YT, Arshad B, Li X, Wu H, et al. Prophylactic effect of lamivudine on chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation in patients with solid tumour: a meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2018;27:e12799.
547. El-Sayed MH, Mohamed MM, Karim A, Maina AM, Oliveri F, Brunetto MR, et al. Severe liver disease is caused by HBV rather than HCV in children with

- hematological malignancies. *Hematol J* 2003;4:321-327.
548. Yeo W, Chan PK, Ho WM, Zee B, Lam KC, Lei KI, et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:927-934.
 549. Chung SJ, Kim JK, Park MC, Park YB, Lee SK. Reactivation of hepatitis B viral infection in inactive HBsAg carriers following anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *J Rheumatol* 2009;36:2416-2420.
 550. Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, Suarez F, Forne M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;53:1363-1365.
 551. Kim YJ, Bae SC, Sung YK, Kim TH, Jun JB, Yoo DH, et al. Possible reactivation of potential hepatitis B virus occult infection by tumor necrosis factor-alpha blocker in the treatment of rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2010;37:346-350.
 552. Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with rheumatic diseases undergoing anti-tumor necrosis factor therapy or DMARDs. *Int J Rheum Dis* 2013;16:527-531.
 553. Perez-Alvarez R, Diaz-Lagares C, Garcia-Hernandez F, Lopez-Roses L, Brito-Zeron P, Perez-de-Lis M, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine* 2011;90:359-371.
 554. 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.
 555. Saab S, Dong MH, Joseph TA, Tong MJ. Hepatitis B prophylaxis in patients undergoing chemotherapy for lymphoma: a decision analysis model. *Hepatology* 2007;46:1049-1056.
 556. Vigano M, Serra G, Casella G, Grossi G, Lampertico P. Reactivation of hepatitis B virus during targeted therapies for cancer and immune-mediated disorders. *Expert Opin Biol Ther* 2016;16:917-926.
 557. Hui CK, Cheung WW, Au WY, Lie AK, Zhang HY, Yueng YH, et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. *Gut* 2005;54:1597-1603.
 558. Cerva C, Colagrossi L, Maffongelli G, Salpini R, Di Carlo D, Malagnino V, et al. Persistent risk of HBV reactivation despite extensive lamivudine prophylaxis in haematopoietic stem cell transplant recipients who are anti-HBc-positive or HBV-negative recipients with an anti-HBc-positive donor. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:946.e1-946.e8.
 559. Liu WP, Wang XP, Zheng W, Ping LY, Zhang C, Wang GQ, et al. Hepatitis B virus reactivation after withdrawal of prophylactic antiviral therapy in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2016;57:1355-1362.
 560. Nakaya A, Fujita S, Satake A, Nakanishi T, Azuma Y, Tsubokura Y, et al. Delayed HBV reactivation in rituximab-containing chemotherapy: how long should we continue anti-virus prophylaxis or monitoring HBV-DNA? *Leuk Res* 2016;50:46-49.
 561. Paul S, Dickstein A, Saxena A, Terrin N, Viveiros K, Balk EM, et al. Role of surface

- antibody in hepatitis B reactivation in patients with resolved infection and hematologic malignancy: a meta-analysis. *Hepatology* 2017;66:379-388.
562. 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.
563. Li HR, Huang JJ, Guo HQ, Zhang X, Xie Y, Zhu HL, et al. Comparison of entecavir and lamivudine in preventing hepatitis B reactivation in lymphoma patients during chemotherapy. *J Viral Hepat* 2011;18:877-883.
564. Huang H, Li X, Zhu J, Ye S, Zhang H, Wang W, et al. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:2521-2530.
565. Yu S, Luo H, Pan M, Luis AP, Xiong Z, Shuai P, et al. Comparison of entecavir and lamivudine in preventing HBV reactivation in lymphoma patients undergoing chemotherapy: a meta-analysis. *Int J Clin Pharm* 2016;38:1035-1043.
566. Kim HY, Yoo JJ, Oh S, Yu SJ, Kim YJ, Yoon JH, et al. Scoring system for risk stratification of viral reactivation during prophylactic antiviral treatment in Korean patients with hepatitis B undergoing anticancer chemotherapy: a multicenter study. *J Med Virol* 2018;90:1593-1603.
567. Demetris AJ, Jaffe R, Sheahan DG, Burnham J, Spero J, Iwatsuki S, et al. Recurrent hepatitis B in liver allograft recipients. Differentiation between viral hepatitis B and rejection. *Am J Pathol* 1986;125:161-172.
568. Demetris AJ, Todo S, Van Thiel DH, Fung JJ, Iwaki Y, Sysyn G, et al. Evolution of hepatitis B virus liver disease after hepatic replacement. Practical and theoretical considerations. *Am J Pathol* 1990;137:667-676.
569. Freeman RB, Sanchez H, Lewis WD, Sherburne B, Dzik WH, Khettry U, et al. Serologic and DNA follow-up data from HBsAg-positive patients treated with orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1991;51:793-797.
570. Lake JR, Wright TL. Liver transplantation for patients with hepatitis B: what have we learned from our results? *Hepatology* 1991;13:796-799.
571. O'Grady JG, Smith HM, Davies SE, Daniels HM, Donaldson PT, Tan KC, et al. Hepatitis B virus reinfection after orthotopic liver transplantation. Serological and clinical implications. *J Hepatol* 1992;14:104-111.
572. Rizzetto M, Recchia S, Salizzoni M. Liver transplantation in carriers of the HBsAg. *J Hepatol* 1991;13:5-7.
573. Todo S, Demetris AJ, Van Thiel D, Teperman L, Fung JJ, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation for patients with hepatitis B virus-related liver disease. *Hepatology* 1991;13:619-626.
574. Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou JP, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993;329:1842-1847.
575. Han SH, Ofman J, Holt C, King K, Kunder G, Chen P, et al. An efficacy and cost-effectiveness analysis of combination hepatitis B immune globulin and lamivudine to prevent recurrent hepatitis B after orthotopic liver transplantation compared with

- hepatitis B immune globulin monotherapy. *Liver Transpl* 2000;6:741-748.
576. Markowitz JS, Martin P, Conrad AJ, Markmann JF, Seu P, Yersiz H, et al. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globulin. *Hepatology* 1998;28:585-589.
 577. Marzano A, Salizzoni M, Debernardi-Venon W, Smedile A, Franchello A, Ciancio A, et al. Prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation in cirrhotic patients treated with lamivudine and passive immunoprophylaxis. *J Hepatol* 2001;34:903-910.
 578. Steinmuller T, Seehofer D, Rayes N, Muller AR, Settmacher U, Jonas S, et al. Increasing applicability of liver transplantation for patients with hepatitis B-related liver disease. *Hepatology* 2002;35:1528-1535.
 579. Katz LH, Paul M, Guy DG, Tur-Kaspa R. Prevention of recurrent hepatitis B virus infection after liver transplantation: hepatitis B immunoglobulin, antiviral drugs, or both? Systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis* 2010;12:292-308.
 580. Loomba R, Rowley AK, Wesley R, Smith KG, Liang TJ, Pucino F, et al. Hepatitis B immunoglobulin and Lamivudine improve hepatitis B-related outcomes after liver transplantation: meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:696-700.
 581. Mutimer D, Dusheiko G, Barrett C, Grellier L, Ahmed M, Anschuetz G, et al. Lamivudine without HBIg for prevention of graft reinfection by hepatitis B: long-term follow-up. *Transplantation* 2000;70:809-815.
 582. 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.
 583. Gane EJ, Patterson S, Strasser SI, McCaughan GW, Angus PW. Combination of lamivudine and adefovir without hepatitis B immune globulin is safe and effective prophylaxis against hepatitis B virus recurrence in hepatitis B surface antigen-positive liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2013;19:268-274.
 584. Fung J, Chan SC, Cheung C, Yuen MF, Chok KS, Sharr W, et al. Oral nucleoside/nucleotide analogs without hepatitis B immune globulin after liver transplantation for hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2013;108:942-948.
 585. Fung J, Cheung C, Chan SC, Yuen MF, Chok KS, Sharr W, et al. Entecavir monotherapy is effective in suppressing hepatitis B virus after liver transplantation. *Gastroenterology* 2011;141:1212-1219.
 586. Fung J, Wong T, Chok K, Chan A, Cheung TT, Dai JW, et al. Long-term outcomes of entecavir monotherapy for chronic hepatitis B after liver transplantation: Results up to 8 years. *Hepatology* 2017;66:1036-1044.
 587. Cholongitas E, Papatheodoridis GV. High genetic barrier nucleos(t)ide analogue(s) for prophylaxis from hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Am J Transplant* 2013;13:353-362.
 588. Gane EJ, Angus PW, Strasser S, Crawford DH, Ring J, Jeffrey GP, et al. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology* 2007;132:931-937.
 589. Buti M, Mas A, Prieto M, Casafont F, Gonzalez A, Miras M, et al. Adherence to Lamivudine after an early withdrawal of hepatitis B immune globulin plays

- an important role in the long-term prevention of hepatitis B virus recurrence. *Transplantation* 2007;84:650-654.
590. Angus PW, Patterson SJ, Strasser SI, McCaughan GW, Gane E. A randomized study of adefovir dipivoxil in place of HBIG in combination with lamivudine as post-liver transplantation hepatitis B prophylaxis. *Hepatology* 2008;48:1460-1466.
591. Cholongitas E, Goulis I, Antoniadis N, Fouzas I, Imvrios G, Papanikolaou V, et al. New nucleos(t)ide analogue monoprohylaxis after cessation of hepatitis B immunoglobulin is effective against hepatitis B recurrence. *Transpl Int* 2014;27:1022-1028.
592. Cholongitas E, Vasiliadis T, Antoniadis N, Goulis I, Papanikolaou V, Akriviadis E. Hepatitis B prophylaxis post liver transplantation with newer nucleos(t)ide analogues after hepatitis B immunoglobulin discontinuation. *Transpl Infect Dis* 2012;14:479-487.
593. Stravitz RT, Shiffman ML, Kimmel M, Puri P, Luketic VA, Sterling RK, et al. Substitution of tenofovir/emtricitabine for Hepatitis B immune globulin prevents recurrence of Hepatitis B after liver transplantation. *Liver Int* 2012;32:1138-1145.
594. Wesdorp DJ, Knoester M, Braat AE, Coenraad MJ, Vossen AC, Claas EC, et al. Nucleoside plus nucleotide analogs and cessation of hepatitis B immunoglobulin after liver transplantation in chronic hepatitis B is safe and effective. *J Clin Virol* 2013;58:67-73.
595. Radhakrishnan K, Chi A, Quan DJ, Roberts JP, Terrault NA. Short course of postoperative hepatitis B immunoglobulin plus antivirals prevents reinfection of liver transplant recipients. *Transplantation* 2017;101:2079-2082.
596. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* 2016;64:433-485.
597. Perrillo R, Buti M, Durand F, Charlton M, Gadano A, Cantisani G, et al. Entecavir and hepatitis B immune globulin in patients undergoing liver transplantation for chronic hepatitis B. *Liver Transpl* 2013;19:887-895.
598. Fox AN, Terrault NA. The option of HBIG-free prophylaxis against recurrent HBV. *J Hepatol* 2012;56:1189-1197.
599. Wang P, Tam N, Wang H, Zheng H, Chen P, Wu L, et al. Is hepatitis B immunoglobulin necessary in prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation? A meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e104480.
600. Fernandez I, Loinaz C, Hernandez O, Abradelo M, Manrique A, Calvo J, et al. Tenofovir/entecavir monotherapy after hepatitis B immunoglobulin withdrawal is safe and effective in the prevention of hepatitis B in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2015;17:695-701.
601. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatol* 2010;52:272-279.
602. Wachs ME, Amend WJ, Ascher NL, Bretan PN, Emond J, Lake JR, et al. The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg(-), HBcAb(+), HBIGM(-) organ donors. *Transplantation* 1995;59:230-234.
603. Prieto M, Gomez MD, Berenguer M, Cordoba J, Rayon JM, Pastor M, et al. De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody-positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population. *Liver Transpl* 2001;7:51-58.

604. Chotiyaputta W, Pelletier SJ, Fontana RJ, Lok AS. Long-term efficacy of nucleoside monotherapy in preventing HBV infection in HBsAg-negative recipients of anti-HBc-positive donor livers. *Hepatol Int* 2010;4:707-715.
605. Avelino-Silva VI, D'Albuquerque LA, Bonazzi PR, Song AT, Miraglia JL, De Brito Neves A, et al. Liver transplant from anti-HBc-positive, HBsAg-negative donor into HBsAg-negative recipient: is it safe? A systematic review of the literature. *Clin Transplant* 2010;24:735-746.
606. Saab S, Waterman B, Chi AC, Tong MJ. Comparison of different immunoprophylaxis regimens after liver transplantation with hepatitis B core antibody-positive donors: a systematic review. *Liver Transpl* 2010;16:300-307.
607. Lee KW, Lee DS, Lee HH, Kim SJ, Joh JW, Seo JM, et al. Prevention of de novo hepatitis B infection from HbcAb-positive donors in living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2004;36:2311-2312.
608. Takemura N, Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M. Liver transplantation using hepatitis B core antibody-positive grafts: review and university of Tokyo experience. *Dig Dis Sci* 2007;52:2472-2477.
609. Wright AJ, Fishman JA, Chung RT. Lamivudine compared with newer antivirals for prophylaxis of hepatitis B core antibody positive livers: a cost-effectiveness analysis. *Am J Transplant* 2014;14:629-634.
610. Fontana RJ, Hann HW, Wright T, Everson G, Baker A, Schiff ER, et al. A multicenter study of lamivudine treatment in 33 patients with hepatitis B after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001;7:504-510.
611. Ben-Ari Z, Mor E, Shapira Z, Tur-Kaspa R. Long-term experience with lamivudine therapy for hepatitis B virus infection after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001;7:113-117.
612. Perrillo R, Rakela J, Dienstag J, Levy G, Martin P, Wright T, et al. Multicenter study of lamivudine therapy for hepatitis B after liver transplantation. Lamivudine Transplant Group. *Hepatology* 1999;29:1581-1586.
613. Ben-Ari Z, Pappo O, Zemel R, Mor E, Tur-Kaspa R. Association of lamivudine resistance in recurrent hepatitis B after liver transplantation with advanced hepatic fibrosis. *Transplantation* 1999;68:232-236.
614. Neff GW, O'Brien C B, Nery J, Shire N, Montalbano M, Ruiz P, et al. Outcomes in liver transplant recipients with hepatitis B virus: resistance and recurrence patterns from a large transplant center over the last decade. *Liver Transpl* 2004;10:1372-1378.
615. Fornairon S, Pol S, Legendre C, Carnot F, Mamzer-Bruneel MF, Brechot C, et al. The long-term virologic and pathologic impact of renal transplantation on chronic hepatitis B virus infection. *Transplantation* 1996;62:297-299.
616. Lee J, Cho JH, Lee JS, Ahn DW, Kim CD, Ahn C, et al. Pretransplant hepatitis B viral infection increases risk of death after kidney transplantation: a multicenter cohort study in Korea. *Medicine* 2016;95:e3671.
617. 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.
618. Ahn HJ, Kim MS, Kim YS, Kim SI, Huh KH, Ju MK, et al. Clinical outcome of renal

- transplantation in patients with positive pre-transplant hepatitis B surface antigen. *J Med Virol* 2007;79:1655-1663.
619. Coscone S, Fontaine H, Meritet JF, Corouge M, Sogni P, Vallet-Pichard A, et al. Benefits associated with antiviral treatment in kidney allograft recipients with chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:55-60.
620. Yap DY, Tang CS, Yung S, Choy BY, Yuen MF, Chan TM. Long-term outcome of renal transplant recipients with chronic hepatitis B infection-impact of antiviral treatments. *Transplantation* 2010;90:325-330.
621. Yap DY, Yung S, Tang CS, Seto WK, Ma MK, Mok MM, et al. Entecavir treatment in kidney transplant recipients infected with hepatitis B. *Clin Transplant* 2014;28:1010-1015.
622. Nho KW, Kim YH, Han DJ, Park SK, Kim SB. Kidney transplantation alone in end-stage renal disease patients with hepatitis B liver cirrhosis: a single-center experience. *Transplantation* 2015;99:133-138.
623. Shin HS, Cho HJ, Jeon ES, Hwang HY, Kim JJ, Kim KB, et al. The impact of hepatitis B on heart transplantation: 19 years of national experience in Korea. *Ann Transplant* 2014;19:182-187.
624. Durante-Mangoni E, Vitrone M, Parrella A, Andini R, Iossa D, Ragone E, et al. Efficacy and safety of tenofovir, entecavir, and telbivudine for chronic hepatitis B in heart transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2016;18:319-325.
625. Jeon JW, Kim SM, Cho H, Baek CH, Kim H, Shin S, et al. Presence of hepatitis B surface antibody in addition to hepatitis B core antibody confers protection against hepatitis B virus infection in hepatitis B surface antigen-negative patients undergoing kidney transplantation. *Transplantation* 2018;102:1717-1723.
626. Lee J, Park JY, Huh KH, Kim BS, Kim MS, Kim SI, et al. Rituximab and hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/ anti-HBc-positive kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:722-729.
627. Masutani K, Omoto K, Okumi M, Okabe Y, Shimizu T, Tsuruya K, et al. Incidence of hepatitis B viral reactivation after kidney transplantation with low-dose rituximab administration. *Transplantation* 2018;102:140-145.
628. Mahboobi N, Tabatabaei SV, Blum HE, Alavian SM. Renal grafts from anti-hepatitis B core-positive donors: a quantitative review of the literature. *Transpl Infect Dis* 2012;14:445-451.
629. Chamorro C, Aparicio M. Influence of anti-HBc positive organ donor in lung donor selection. *Arch Bronconeumol* 2012;48:320-324.
630. Huprikar S, Danziger-Isakov L, Ahn J, Naugler S, Blumberg E, Avery RK, et al. Solid organ transplantation from hepatitis B virus-positive donors: consensus guidelines for recipient management. *Am J Transplant* 2015;15:1162-1172.
631. Lau GK, Leung YH, Fong DY, Au WY, Kwong YL, Lie A, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2002;99:2324-2330.
632. Li J, Liu J, Huang B, Zheng D, Chen M, Zhou Z, et al. Hepatitis B virus infection status is an independent risk factor for multiple myeloma patients after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Tumour Biol* 2013;34:1723-1728.

633. Huang H, Cai Q, Lin T, Lin X, Liu Y, Gao Y, et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation after high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with advanced or relapsed non-Hodgkin's lymphoma single institution experience. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:2399-2406.
634. Shang J, Wang H, Sun J, Fan Z, Huang F, Zhang Y, et al. A comparison of lamivudine vs entecavir for prophylaxis of hepatitis B virus reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a single-institutional experience. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:581-586.
635. Siyahian A, Malik SU, Mushtaq A, Howe CL, Majeed A, Zangeneh T, et al. Prophylaxis for hepatitis B virus reactivation after allogeneic stem cell transplantation in the era of drug resistance and newer antivirals: a systematic review and meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1483-1489.
636. Seto WK, Chan TS, Hwang YY, Wong DK, Fung J, Liu KS, et al. Hepatitis B reactivation in occult viral carriers undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a prospective study. *Hepatology* 2017;65:1451-1461.
637. Park S, Kim K, Kim DH, Jang JH, Kim SJ, Kim WS, et al. Changes of hepatitis B virus serologic status after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and impact of donor immunity on hepatitis B virus. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1630-1637.
638. Yoo JJ, Cho EJ, Cho YY, Lee M, Lee DH, Cho Y, et al. Efficacy of antiviral prophylaxis in HBsAg-negative, anti-HBc positive patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Liver Int* 2015;35:2530-2536.
639. Kim YJ, Lee JW, Kim YS, Jeong SH, Kim YS, Yim HJ, et al. Clinical features and treatment efficacy of peginterferon alfa plus ribavirin in chronic hepatitis C patients coinfecting with hepatitis B virus. *Korean J Hepatol* 2011;17:199-205.
640. Choi MS, Sinn DH, Kim SA, Lee YS, Choi W, Paik SW. The clinical and laboratory characteristics of patients with chronic hepatitis B using current or past antiviral therapy in Korea: a multi-center, nation-wide, cross-sectional epidemiologic study. *Gut Liver* 2012;6:241-248.
641. Sagnelli E, Pasquale G, Coppola N, Scarano F, Marrocco C, Scolastico C, et al. Influence of chronic coinfection with hepatitis B and C virus on liver histology. *Infection* 2004;32:144-148.
642. Lee LP, Dai CY, Chuang WL, Chang WY, Hou NJ, Hsieh MY, et al. Comparison of liver histopathology between chronic hepatitis C patients and chronic hepatitis B and C-coinfected patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:515-517.
643. Yang WT, Wu LW, Tseng TC, Chen CL, Yang HC, Su TH, et al. Hepatitis B surface antigen loss and hepatocellular carcinoma development in patients with dual hepatitis B and C infection. *Medicine* 2016;95:e2995.
644. Pol S, Haour G, Fontaine H, Dorival C, Petrov-Sanchez V, Bourliere M, et al. The negative impact of HBV/HCV coinfection on cirrhosis and its consequences. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:1054-1060.
645. Chen G, Wang C, Chen J, Ji D, Wang Y, Wu V, et al. Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfecting patients treated with antiviral agents: a systematic

- review and meta-analysis. *Hepatology* 2017;66:13-26.
646. Liu CJ, Chuang WL, Sheen IS, Wang HY, Chen CY, Tseng KC, et al. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir treatment of HCV infection in patients coinfecting with HBV. *Gastroenterology* 2018;154:989-997.
647. Preda CM, Popescu CP, Baicus C, Constantinescu I, Oproiu A, Voiosu T, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B virus + hepatitis C virus-co-infected patients with compensated liver cirrhosis treated with ombitasvir, paritaprevir/r + dasabuvir + ribavirin. *J Viral Hepat* 2018;25:834-841.
648. Bersoff-Matcha SJ, Cao K, Jason M, Ajao A, Jones SC, Meyer T, et al. Hepatitis B virus reactivation associated with direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C virus: a review of cases reported to the U.S. Food and Drug Administration adverse event reporting system. *Ann Intern Med* 2017;166:792-798.
649. Mucke VT, Mucke MM, Peiffer KH, Weiler N, Welzel TM, Sarrazin C, et al. No evidence of hepatitis B virus reactivation in patients with resolved infection treated with direct-acting antivirals for hepatitis C in a large real-world cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:432-439.
650. Tamori A, Abiru S, Enomoto H, Kioka K, Korenaga M, Tani J, et al. Low incidence of hepatitis B virus reactivation and subsequent hepatitis in patients with chronic hepatitis C receiving direct-acting antiviral therapy. *J Viral Hepat* 2018;25:608-611.
651. Sulkowski MS, Chuang WL, Kao JH, Yang JC, Gao B, Brainard DM, et al. No evidence of reactivation of hepatitis B virus among patients treated with ledipasvir-sofosbuvir for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2016;63:1202-1204.
652. Bunnell KL, Vibhakhar S, Glowacki RC, Gallagher MA, Osei AM, Huhn G. Nephrotoxicity associated with concomitant use of ledipasvir-sofosbuvir and tenofovir in a patient with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfection. *Pharmacotherapy* 2016;36:e148-e153.
653. Solas C, Bregigeton S, Faucher-Zaegel O, Quaranta S, Obry-Roguet V, Tamalet C, et al. Ledipasvir and tenofovir drug interaction in human immunodeficiency virus-hepatitis C virus coinfecting patients: Impact on tenofovir trough concentrations and renal safety. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:404-409.
654. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, Phair J, Visscher B, Munoz A, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002;360:1921-1926.
655. Kim YC, Ahn JY, Kim JM, Kim YJ, Park DW, Yoon YK, et al. Human immunodeficiency virus (HIV) and hepatitis virus coinfection among HIV-infected Korean patients: the Korea HIV/AIDS cohort study. *Infect Chemother* 2017;49:268-274.
656. WHO. Consolidated guidelines for the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: WHO, 2016.
657. Singh KP, Crane M, Audsley J, Avihingsanon A, Sasadeusz J, Lewin SR. HIV-hepatitis B virus coinfection: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Aids* 2017;31:2035-2052.
658. Wranke A, Pinheiro Borzacov LM, Parana R, Lobato C, Hamid S, Ceausu E, et al. Clinical and virological heterogeneity of hepatitis delta in different regions worldwide: The Hepatitis Delta International Network (HDIN). *Liver Int* 2018;38:842-850.
659. Jeong SH, Kim JM, Ahn HJ, Park MJ, Paik KH, Choi W, et al. The prevalence and

- clinical characteristics of hepatitis-delta infection in Korea. *Korean J Hepatol* 2005;11:43-50.
660. Kim HS, Kim SJ, Park HW, Shin WG, Kim KH, Lee JH, et al. Prevalence and clinical significance of hepatitis D virus co-infection in patients with chronic hepatitis B in Korea. *J Med Virol* 2011;83:1172-1177.
 661. Bahcecioglu IH, Aygun C, Gozel N, Poyrazoglu OK, Bulut Y, Yalniz M. Prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in chronic hepatitis B patients in eastern Turkey: still a serious problem to consider. *J Viral Hepat* 2011;18:518-524.
 662. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut* 2000;46:420-426.
 663. Triantos C, Kalafateli M, Nikolopoulou V, Burroughs A. Meta-analysis: antiviral treatment for hepatitis D. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:663-673.
 664. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Cakaloglu Y, Degertekin H, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med* 2011;364:322-331.
 665. Abbas Z, Memon MS, Mithani H, Jafri W, Hamid S. Treatment of chronic hepatitis D patients with pegylated interferon: a real-world experience. *Antivir Ther* 2014;19:463-468.
 666. Keskin O, Wedemeyer H, Tuzun A, Zachou K, Deda X, Dalekos GN, et al. Association between level of hepatitis D virus RNA at week 24 of pegylated interferon therapy and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:2342-2349.e1-2.
 667. Heidrich B, Yurdaydin C, Kabacam G, Ratsch BA, Zachou K, Bremer B, et al. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2014;60:87-97.
 668. Karaca C, Soyer OM, Baran B, Ormeci AC, Gokturk S, Aydin E, et al. Efficacy of pegylated interferon-alpha treatment for 24 months in chronic delta hepatitis and predictors of response. *Antivir Ther* 2013;18:561-566.
 669. Soderstrom A, Norkrans G, Lindh M. Hepatitis B virus DNA during pregnancy and post partum: aspects on vertical transmission. *Scand J Infect Dis* 2003;35:814-819.
 670. ter Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, Janssen HL. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. *J Viral Hepat* 2008;15:37-41.
 671. Samadi Kochaksaraei G, Castillo E, Osman M, Simmonds K, Scott AN, Oshiomogho JI, et al. Clinical course of 161 untreated and tenofovir-treated chronic hepatitis B pregnant patients in a low hepatitis B virus endemic region. *J Viral Hepat* 2016;23:15-22.
 672. Chang CY, Aziz N, Poongkunran M, Javaid A, Trinh HN, Lau D, et al. Serum alanine aminotransferase and hepatitis B DNA flares in pregnant and postpartum women with chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1410-1415.
 673. Zhou C, Yu Y, Yang Q, Wang H, Hou M, Jin L, et al. Motor development delay in offspring is associated with prenatal telbivudine exposure. *Medicine* 2018;97:e0053.
 674. Greenup AJ, Tan PK, Nguyen V, Glass A, Davison S, Chatterjee U, et al. Efficacy

- and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus. *J Hepatol* 2014;61:502-507.
675. Chen HL, Lee CN, Chang CH, Ni YH, Shyu MK, Chen SM, et al. Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology* 2015;62:375-386.
676. Pan CQ, Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y, et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. *N Engl J Med* 2016;374:2324-2334.
677. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Harrison L, Decker L, Khamduang W, Tierney C, et al. Tenofovir versus placebo to prevent perinatal transmission of hepatitis B. *N Engl J Med* 2018;378:911-923.
678. Jacobson DL, Patel K, Williams PL, Geffner ME, Siberry GK, DiMeglio LA, et al. Growth at 2 years of age in HIV-exposed uninfected children in the United States by trimester of maternal antiretroviral initiation. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:189-197.
679. Nguyen G, Garcia RT, Nguyen N, Trinh H, Keeffe EB, Nguyen MH. Clinical course of hepatitis B virus infection during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:755-764.
680. Chang CY, Aziz N, Poongkunran M, Javaid A, Trinh HN, Lau DT, et al. Serum aminotransferase flares in pregnant and postpartum women with current or prior treatment for chronic hepatitis B. *J Clin Gastroenterol* 2018;52:255-261.
681. Zhang L, Gui X, Fan J, Wang B, Ji H, Yisilafu R, et al. Breast feeding and immunoprophylaxis efficacy of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27:182-186.
682. Benaboud S, Pruvost A, Coffie PA, Ekouevi DK, Urien S, Arrive E, et al. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEMAA Study, Step 2. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:1315-1317.
683. Mirochnick M, Taha T, Kreitchmann R, Nielsen-Saines K, Kumwenda N, Joao E, et al. Pharmacokinetics and safety of tenofovir in HIV-infected women during labor and their infants during the first week of life. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;65:33-41.
684. Waitt C, Olagunju A, Nakalema S, Kyohaire I, Owen A, Lamorde M, et al. Plasma and breast milk pharmacokinetics of emtricitabine, tenofovir and lamivudine using dried blood and breast milk spots in nursing African mother-infant pairs. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:1013-1019.
685. World Health Organization (WHO). WHO Technical brief: Preventing HIV during pregnancy and breastfeeding in the context of pre-exposure prophylaxis (PrEP). Geneva: WHO, 2017.
686. Wen WH, Chang MH, Zhao LL, Ni YH, Hsu HY, Wu JF, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: significance of maternal viral load and strategies for intervention. *J Hepatol* 2013;59:24-30.
687. Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. *J Viral Hepat* 2012;19:e18-e25.
688. Yu M, Jiang Q, Ji Y, Jiang H, Wu K, Ju L, et al. The efficacy and safety of antiviral therapy with lamivudine to stop the vertical transmission of hepatitis B virus. *Eur J*

- Clin Microbiol Infect Dis 2012;31:2211-2218.
689. Pan CQ, Han GR, Jiang HX, Zhao W, Cao MK, Wang CM, et al. Telbivudine prevents vertical transmission from HBeAg-positive women with chronic hepatitis B. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:520-526.
 690. Han GR, Jiang HX, Yue X, Ding Y, Wang CM, Wang GJ, et al. Efficacy and safety of telbivudine treatment: an open-label, prospective study in pregnant women for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. J Viral Hepat 2015;22:754-762.
 691. Hyun MH, Lee YS, Kim JH, Je JH, Yoo YJ, Yeon JE, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of tenofovir to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus. Aliment Pharmacol Ther 2017;45:1493-1505.
 692. Lee YS, Lee HS, Chang SW, Kim JH, Yeon JE, Byun KS. The role of tenofovir for prevention of vertical transmission of hepatitis B virus: systematic review with metaanalysis. Korea Digestive Disease Week; 2018 Nov 15-17; Coex, Seoul, Korea.
 693. Hong SJ, Park HJ, Chu MA, Choi BS, Choe BH. The rate of conversion from immune-tolerant phase to early immune-clearance phase in children with chronic hepatitis B virus infection. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 2014;17:41-46.
 694. Hsu HY, Chang MH, Chen DS, Lee CY, Sung JL. Baseline seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children in Taipei, 1984: a study just before mass hepatitis B vaccination program in Taiwan. J Med Virol 1986;18:301-307.
 695. Wu JF, Su YR, Chen CH, Chen HL, Ni YH, Hsu HY, et al. Predictive effect of serial serum alanine aminotransferase levels on spontaneous HBeAg seroconversion in chronic genotype B and C HBV-infected children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;54:97-100.
 696. Fujisawa T, Komatsu H, Inui A, Sogo T, Miyagawa Y, Fujitsuka S, et al. Long-term outcome of chronic hepatitis B in adolescents or young adults in follow-up from childhood. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30:201-206.
 697. Zhu S, Zhang H, Dong Y, Wang L, Xu Z, Liu W, et al. Antiviral therapy in hepatitis B virus-infected children with immune-tolerant characteristics: a pilot open-label randomized study. J Hepatol 2018;68:1123-1128.
 698. Jonas MM, Block JM, Haber BA, Karpen SJ, London WT, Murray KF, et al. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. Hepatology 2010;52:2192-2205.
 699. 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.
 700. Bortolotti F, Jara P, Barbera C, Gregorio GV, Vegnente A, Zancan L, et al. Long term effect of alpha interferon in children with chronic hepatitis B. Gut 2000;46:715-718.
 701. 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.
 702. Wirth S, Zhang H, Hardikar W, Schwarz KB, Sokal E, Yang W, et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (40KD) in children with chronic hepatitis B: the PEG-B-ACTIVE study. Hepatology 2018;68:1681-1694.

703. Jonas MM, Chang MH, Sokal E, Schwarz KB, Kelly D, Kim KM, et al. Randomized, controlled trial of entecavir versus placebo in children with hepatitis B envelope antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:377-387.
704. Lee KJ, Choe BH, Choe JY, Kim JY, Jeong IS, Kim JW, et al. A multicenter study of the antiviral efficacy of entecavir monotherapy compared to lamivudine monotherapy in children with nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B. *J Korean Med Sci* 2018;33:e63.
705. Murray KF, Szenborn L, Wysocki J, Rossi S, Corsa AC, Dinh P, et al. Randomized, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in adolescents with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2012;56:2018-2026.
706. Choe JY, Ko JS, Choe BH, Kim JE, Kang B, Lee KJ, et al. Antiviral efficacy of tenofovir monotherapy in children with nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B. *J Korean Med Sci* 2018;33:e11.
707. 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.
708. 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.
709. 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.
710. Koh H, Baek SY, Chung KS. Lamivudine therapy for Korean children with chronic hepatitis B. *Yonsei Med J* 2007;48:927-933.
711. Jonas MM, Little NR, Gardner SD. Long-term lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. *J Viral Hepat* 2008;15:20-27.
712. 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.
713. Chu M, Cho SM, Choe BH, Cho MH, Kwon S, Lee WK. Virologic responses to add-on adefovir dipivoxil treatment versus entecavir monotherapy in children with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:648-652.
714. Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to <18 years) with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;47:1863-1871.
715. Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D, et al. Efficacy and safety of long-term adefovir dipivoxil therapy in children with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:578-582.

별첨 1.

2018 대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인 개정 경과

- 2004년 11월 2004 대한간학회 B형 만성간염 치료 가이드라인 공표
- 2007년 11월 2007 대한간학회 만성 B형간염 치료 가이드라인 개정 공표
- 2011년 11월 2011 대한간학회 만성 B형간염 치료 가이드라인 개정 공표
- 2014년 10월 만성 B형간염 진료 가이드라인 업데이트: 약제 내성의 치료 발표
- 2015년 11월 2015 대한간학회 만성 B형간염 치료 가이드라인 개정 공표
- 2018년 2월 8일 대한간학회 이사회: 만성 B형간염 진료 가이드라인 개정위원회
위원장 선임(고려의대 임형준)
- 2018년 3월 8일 대한간학회 이사회: 만성 B형간염 진료 가이드라인 개정위원회
위원 위촉 및 위원회 구성 승인

이 사 장: 양진모

정책이사: 김영석

위 원 장: 임형준

위 원: 김지훈(부위원장), 박준용(부위원장), 윤아일린(간사), 박하나, 권정현,
신동현, 이세환, 이정훈, 이현웅

임형준(고려의대): 서론 및 가이드라인 총괄

윤아일린(인제의대): 역학, 자연경과, 예방, 진단 및 초기 평가

신동현(성균관의대): 치료 대상, 치료 비대상자 모니터링, 치료 전략, 치료 반응
의 정의

이현웅(연세의대): 치료 약제, 신기능 이상 및 골대사 질환자

김지훈(고려의대): 치료 목적 및 목표, 치료 중 모니터링, 치료 종료 및 종료 후
모니터링

박준용(연세의대): 항바이러스 내성, 약제 내성의 치료

이정훈(서울의대): 항바이러스 치료 중 반응에 따른 대처, 간세포암종 환자

권정현(가톨릭의대): 치료 약제, 신기능 이상 및 골대사 질환자

박하나(차의대): 급성 B형간염, 면역 억제제 또는 항암화학요법 치료 환자, 간이식 환자

이세환(순천향의대): 기타 장기 이식 환자, 중복 감염 환자군, 임신부 또는 임신을 준비 중인 환자, 소아 청소년 환자

2018년 3월 9일 제1차 개정위원회(대한간학회 사무실)

2018년 4월 3일 제2차 개정위원회(대한간학회 사무실)

2018년 5월 11일 제3차 개정위원회(대한간학회 사무실)

2018년 6월 1일 제4차 개정위원회(대한간학회 사무실)

2018년 7월 21-22일 제5차 개정위원회: 진료가이드라인 워크숍(그랜드 하얏트 호텔)

2018년 8월 17일 제6차 개정위원회(대한간학회 사무실)

외부자문위원: 고재성(서울의대 소아청소년과), 김종만(성균관의대 이식외과), 진범식(국립중앙의료원 감염병센터)

2018년 9월 16일 제7차 개정위원회(고려의대 세미나실)

방법론 자문위원: 김현정(고려의대 근거의학연구소)

2018년 10월 4일자문 위원회 개최(그랜드 인터컨티넨털 서울 파르나스 호텔)

자문위원: 권영오(경북의대), 김진욱(서울의대), 변관수(고려의대), 이관식(연세의대), 이정일(경희의대), 이한주(울산의대), 최문석(성균관의대), 최성규(전남의대)

2018년 10월 19일 제8차 개정위원회(대한간학회 사무실)

2018년 10월 30일 공청회 개최(서울아산병원)

2018년 11월 1일 대한간학회 이사회 승인

2018년 11월 24일 대한간학회추계학술대회 발표(그랜드 힐튼 호텔 컨벤션 센터)

2019년 가이드라인 영문판 Clinical and Molecular Hepatology 게재

별첨 2.

개정위원회 위원들의 이해관계 상충정보

최근 3년의 이해관계상충 정보는 아래와 같음

- 임형준: 한국 Gilead, 유한양행, 종근당 후원 강의, 동아 ST, 종근당, 한국 Gilead 후원 연구
- 권정현: 한국 Gilead, Abbvie, MSD, BMS 후원 강의 및 자문
- 김지훈: 한국 Gilead, Abbvie, 종근당, 유한양행, 동아 ST, 후원 강의, Gilead, AbbVie, 종근당, 동아 ST 자문, Gilead, BMS, Abbvie, 종근당, 유한양행, 동아 ST, 대웅, 삼진, KOWA 후원연구
- 박준용: 한국 Gilead, 유한양행, Abbvie, 동아에스티, 한미약품, 종근당제약 후원 강의, 삼일제약, Abbvie, Gilead, Novartis 후원 연구
- 박하나: 한국 Gilead 후원강의, 대웅제약 후원 연구
- 신동현: 한국 Gilead, 동아 ST 후원 강의, 동아 ST 후원 연구
- 윤아일린: 삼일제약 자문, 삼일제약 후원 강의, 삼일제약 후원 연구
- 이세환: Abbvie, BMS, 유한양행 후원 강의
- 이정훈: 밝힐 내용 없음
- 이현웅: Gilead, Abbvie, 종근당, 유한양행, 동아 ST, 일동제약 후원 강의

세부 주제 목록

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

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

1. 만성 B형간염 역학 및 자연 경과에 대한 최신 지견은 무엇인가?
2. B형간염 예방을 위하여 어떠한 방법이 권고되고 있는가?
3. 만성 B형간염 환자에게 간질환의 관리에 필요한 예방적인 조치는 무엇인가?
4. 만성 B형간염의 진단에 필요한 검사와 초기 평가에 필요한 항목은 무엇인가?
5. 만성 B형간염 치료의 궁극적인 목적과 실제 임상적인 치료 목표는 무엇인가?
6. 만성 B형간염 치료가 필요한 시기와 적절한 대상 및 그 기준은 무엇인가?
7. 치료 비대상자에 해당하는 만성 B형간염 환자의 경우 어떻게 추적 관찰할 것인가?
8. 만성 B형간염의 최선의 치료 전략은 어떠한 것인가?
9. 새로이 승인된 만성 B형간염 약제는 무엇이며 약제 선택의 기준은 어떠한 것인가?
10. 만성 B형간염의 치료 반응은 어떻게 정의하고 이를 예측하는 인자는 무엇인가?
11. 항바이러스 치료 중 모니터링이 필요한 사항은 어떠한 것인가?
12. 항바이러스 치료의 적절한 종료 기준은 무엇인가?
13. 항바이러스 치료 종료 후 모니터링이 필요한 사항은 어떠한 것인가?
14. 항바이러스 치료 중 발생한 다양한 내성에 대한 최선의 대책은 무엇인가?
15. 경구용 항바이러스제 치료 중 부분 바이러스 반응에 대한 적절한 대처는 무엇인가?

16. 간세포암종 환자에서의 만성 B형간염에 대한 치료의 목적과 대상은 어떠한가?
17. 신기능 이상 또는 골대사 질환자에서 항바이러스제 선택시 고려 사항은 무엇인가?
18. 급성 B형간염 환자에서 항바이러스 치료가 필요한가?
19. 면역 억제제, 항암화학요법 치료 중 B형간염의 재활성화에 대한 대책은 무엇인가?
20. 간이식 후 B형간염 재발 방지를 위한 방법은 무엇인가?
21. 간이식 이외의 장기 이식 환자에서 B형간염 재활성화에 대한 예방책은 무엇인가?
22. HCV, HDV, HIV 중복 감염 환자군에서의 B형간염 치료는 어떻게 할 것인가?
23. 임산부 또는 임신을 계획 중인 여성에서의 만성 B형간염 치료는 어떻게 할 것인가?
24. 만성 B형간염이 있는 임산부에서 수직감염 예방을 위한 최선의 조치는 무엇인가?
25. 소아 청소년 환자에서의 만성 B형간염 치료의 최신 지견은 무엇인가?

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

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

1. 매우 높은 농도의 혈중 B형간염 바이러스 농도를 보이지만 ALT가 정상인 e항원 양성 만성 B형간염에서 항바이러스 치료가 필요한가?
 P: 매우 높은 농도의 혈중 B형간염 바이러스 농도를 보이지만 ALT가 정상인 e항원 양성 만성 B형간염 환자
 I: 항바이러스 치료
 C: 경과 관찰
 O: 혈청 반응, 바이러스 반응, 간암, 간경변증 합병증, 사망

2. 정상 상한치의 1-2배 정도의 경미한 ALT 상승을 동반한 만성 B형간염에서 항바이러스 치료가 필요한가?

P: 정상 상한치의 1-2배 정도의 경미한 ALT 상승을 동반한 만성 B형간염 환자

I: 항바이러스 치료

C: 경과 관찰

O: 혈청 반응, 바이러스 반응, 간암, 간경변증 합병증, 사망

3. 낮은 농도의 혈중 B형간염 바이러스 농도를 보이는 대상성 간경변증 B형간염 환자에게 항바이러스 치료가 필요한가?

P: 낮은 농도의 혈중 B형간염 바이러스 농도를 보이는 간경변증 환자

I: 항바이러스 치료

C: 경과 관찰

O: 혈청 반응, 바이러스 반응, 간세포암종, 간경변증 합병증, 사망

4. 만성 B형간염 환자에서 초치료로 경구용 항바이러스제와 페그인테페론 병합 요법은 단독 치료에 비하여 유효한가?

P: 만성 B형간염 환자

I: 경구용 항바이러스제와 페그인테페론 병합요법

C: 경구용 항바이러스제 또는 페그인테페론 단독요법

O: 혈청 반응, 바이러스 반응, 간세포암종, 간경변증 합병증, 사망

5. 엔테카비어 또는 아데포비어 내성 만성 B형간염에 대해서 테노포비어 장기간 단독 치료는 유효한가?

P: 엔테카비어 또는 아데포비어 내성, 다약제 내성 만성 B형간염 환자

I: 테노포비어 단독 치료군

C: 테노포비어/엔테카비어 병합 치료군

O: 바이러스 반응, 테노포비어 내성 바이러스 발생

6. 다약제 내성 만성 B형간염에 대해서 테노포비어 장기간 단독 치료는 유효한가?

P: 다약제 내성 만성 B형간염 환자

I: 테노포비어 단독 치료군

C: 테노포비어/엔테카비어 병합 치료군

O: 바이러스 반응, 테노포비어 내성 바이러스 발생

7. 테노포비어AF는 테노포비어DF와 비교하여 장기적으로 효과가 동등하고 부작용이 적은가?

P: 만성 B형간염 환자

I: 장기간 테노포비어AF 치료를 하는 환자

C: 장기간 테노포비어DF 치료를 하는 환자

O: 혈청 반응, 바이러스 반응, 내성 바이러스 발생, 골밀도 감소, 신기능 감소

8. 베시포비어는 테노포비어DF와 비교하여 장기적으로 효과가 동등하고 부작용이 적은가?

P: 만성 B형간염 환자

I: 장기간 베시포비어 치료를 하는 환자

C: 장기간 테노포비어DF 치료를 하는 환자

O: 혈청 반응, 바이러스 반응, 내성 바이러스 발생, 골밀도 감소, 신기능 감소, 카르니틴 변화

9. 급성 간염에서의 경구용 항바이러스제 치료가 생존율 향상에 도움이 되는가?

P: 급성 B형간염 환자

I: 경구용 항바이러스제 치료를 하는 환자

C: 경구용 항바이러스제 치료를 하지 않고 보존적인 치료를 하는 환자

O: 생존율 향상/간이식을 저하 및 HBsAg 음전을 향상

10. HBsAg 음성 수혜자가 HBsAg 음성/anti-HBcAb 양성 공여자로부터 간이식을 받는 경우 B형간염 재발 방지를 위한 항바이러스제 or HBIG 치료가 필요한가?

P: HBsAg 음성/anti-HBcAb 양성 공여자로부터 간이식을 받은 환자

I: 경구용 항바이러스제 or HBIG 치료를 한 경우

C: 경구용 항바이러스제 or HBIG 치료를 하지 않은 경우

O: HBsAg 양전율 및 혈청 HBV DNA 검출률

11. 면역 억제제 또는 항암화학요법을 받는 만성 B형간염 환자에서 예방적 항바이러스 치료는 모든 환자에서 필요한가?

P: 면역 억제제 또는 항암화학요법 치료를 받는 만성 B형간염 환자

I: 예방적 항바이러스 치료를 하는 환자

C: 예방적 항바이러스 치료 없이 경과 관찰하는 환자

O: B형간염 악화 및 재활성화, 면역 억제 또는 항암화학요법의 중단, 사망률

12. 고바이러스 혈증을 가진 만성 B형간염 임신부에서 임신 중반기 항바이러스 치료는 신생아 수직감염률을 낮출것인가?

P: 고바이러스 혈증을 가진 만성 B형간염 임신부

I: 임신 중반 항바이러스 치료와 출산 후 신생아 면역글로불린 주사와 예방접종

C: 출산 후 신생아 면역글로불린 주사와 예방접종

O: 고바이러스 혈증을 가진 산모의 유아에서 HBsAg 양성률

별첨 4.

Recommendations of 2018 KASL guidelines for management of chronic hepatitis B

주제	권고사항
예방	1. HBsAg 및 anti-HBs가 음성인 경우 B형간염 예방접종을 시행한다. (A1) 단, anti-HBc 양성인 경우와 과거 접종 후 anti-HBs가 소실된 경우 예방접종이 반드시 필요치는 않으나 B형간염 감염 위험군에 해당한다면 접종 또는 추가 접종을 시행할 수 있다. (B1) 2. 만성 HBV 감염자인 임신부에서 출생한 신생아는 출생 즉시 B형간염 면역글로불린과 예방접종을 시행한다. (A1) 3. 만성 HBV 감염자에서 A형간염 항체가 없는 경우 A형간염 예방접종을 시행한다. (A1) 4. 만성 HBV 감염자는 금주해야 한다. (A1) 5. 만성 HBV 감염자에게 금연을 권고한다. (B1) 6. 만성 HBV 감염자에서는 대사증후군 또는 지방간질환의 동시 발생 예방을 위하여 적절한 체중을 유지하고, 당뇨와 고지혈증을 포함한 대사성 합병증에 대해 치료한다. (B1)
진단 및 초기평가	1. 만성 B형간염 환자에서는 다른 바이러스에 의한 중독감염, 음주력, 약물 복용력 및 HBV 감염과 간세포암종의 가족력 등에 중점을 둔 병력 청취와 신체검사가 필요하다. (A1) 2. 만성 B형간염 환자의 평가로 complete blood count (CBC), aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase (AST/ALT), alkaline phosphatase (ALP), gamma glutamyltranspeptidase (GGT), bilirubin, albumin, creatinine, prothrombin time (PT)을 포함한 혈액검사가 필요하다. (A1) 3. 만성 B형간염 환자에서 HBV 증식 표지자로 HBeAg/anti-HBe, 혈청 HBV DNA 정량검사가 필요하다. 혈청 HBV DNA 정량검사로 가장 추천되는 방법은 real-time PCR법이다. (A1) 4. 만성 B형간염 환자에서 A형간염 항체검사(IgG anti-HAV)를 한다. (B1) 5. 만성 B형간염 환자에서 HCV와의 중독감염 유무를 확인하기 위하여 anti-HCV 검사를 한다. (B1) 6. 만성 B형간염 환자에서 HDV, HIV와의 중독감염 유무를 확인하기 위하여 anti-HDV, anti-HIV 검사를 시행할 수 있다. (B2) 7. 만성 B형간염 환자에서 간의 염증 과사 정도 및 섬유화 정도를 알기 위하여 간 생검을 시행할 수 있다. (A2) 8. 만성 B형간염 환자에서 간생검이 곤란한 경우 혈청표지자나 탄성도검사와 같은 비침습적인 검사를 통해 섬유화 정도를 평가한다. (B1) 9. 만성 B형간염 환자에서는 간염 치료 여부와 관계없이 간세포암종 동반 여부에 대한 검사를 시행하여야 하며, 감시검사로 6개월마다 정기적으로 복부 초음파 검사, 혈청 알파태아단백검사를 시행한다. (A1)

주제	권고사항
치료 목적 및 목표	1. 만성 B형간염의 궁극적인 치료의 목적은 HBV 증식을 억제하여 염증을 완화시키고 섬유화를 방지하여, 간경변증과 간세포암종 발생을 예방함으로써 간질환에 의한 사망률을 낮추고 생존율을 향상시키는 것이다. (A1) 2. 치료 목적 달성을 위한 임상적인 치료 목표는 ALT 정상화(남성 34 IU/L, 여성 30 IU/L 이하), 혈청 HBV DNA 불검출, HBeAg 혈청소실 및 전환, HBsAg 혈청소실 및 전환이다. 특히 HBsAg 혈청소실 및 전환이 B형간염 치료의 이상적인 목표이다. (A1)
치료 대상	
만성 B형간염, 면역관용기	1. HBeAg 양성이며, 혈청 HBV DNA $\geq 10^7$ IU/mL으로 매우 높고, 지속적으로 정상 ALT를 보이며, 간생검에서 염증 및 섬유화가 없는 면역관용기의 경우 항바이러스제의 치료 대상이 되지 않는다. (B1) 2. HBeAg 양성이며, 지속적으로 정상 ALT를 보이더라도, 연령이 30~40세 이상이거나, 혈청 HBV DNA $< 10^7$ IU/mL이거나, 비침습적 방법에서 임상적으로 유의한 간섬유화를 시사하는 소견이 있거나, ALT가 정상 상한치의 경계에 있는 경우에는 간생검을 시행하여 치료 여부를 결정할 수 있다. (B2)
HBeAg 양성 및 HBeAg 음성 만성 B형간염, 면역활동기	1. 혈청 HBV DNA $\geq 20,000$ IU/mL 인 HBeAg 양성 간염 또는 혈청 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL인 HBeAg 음성 간염의 경우, ALT가 정상 상한치의 2배 이상이면 항바이러스 치료를 시작한다. (A1) ALT가 정상 상한치의 1~2배 사이인 경우, 추적 관찰하거나 간생검을 시행하여 중등도 이상의 염증 괴사 혹은 문맥주변부 섬유화 이상의 단계를 보이면 항바이러스 치료를 시작한다. (A1) 간생검이 곤란한 경우 비침습적 방법의 간섬유화 검사로 평가할 수 있다. (B1) 2. 면역활동기의 HBeAg 양성 및 HBeAg 음성의 만성 간염 환자에서 ALT의 정상 상한치 5~10배 이상의 급격한 상승이나, 황달, PT의 연장, 복수, 간성혼수 등 간부전의 소견을 보이는 급성 악화의 경우 즉각적인 경구용 항바이러스제 치료를 시작한다. (A1) 3. 혈청 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL인 HBeAg 음성 간염의 경우에는 ALT가 정상 상한치 이내이면, 추적 관찰하거나 염증 및 섬유화 정도를 간생검이나 비침습적 방법으로 확인하여 치료 여부를 결정할 수 있다. (B2)
만성 B형간염, 면역비활동기	1. 혈청 HBV DNA $< 2,000$ IU/mL이며, ALT가 정상 상한치 이내이고, 진행성 간섬유화의 증거가 없는 면역비활동기는 치료 대상이 되지 않는다. (B1)
대상성 간경변증	1. 혈청 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL인 대상성 간경변증의 경우에는 ALT에 관계없이 항바이러스 치료를 시작한다. (A1) 2. 혈청 HBV DNA $< 2,000$ IU/mL이더라도 혈청 HBV DNA가 검출되는 대상성 간경변증의 경우에는 ALT에 관계없이 항바이러스 치료를 고려한다. (B1)
비대상성 간경변증	1. 비대상성 간경변증의 경우 혈청 HBV DNA가 검출되면, ALT와 관계없이 경구용 항바이러스제 치료를 시작하며, 간이식을 고려해야 한다. (A1)
치료 비대상자의 모니터링	1. 치료 비대상자인 경우에는 치료 대상으로 이행하는지 혈청 ALT, HBV DNA 등을 3~6개월 간격으로, HBeAg/anti-HBe 등을 6~12개월 간격으로 주기적으로 모니터링한다. (B1)

주제	권고사항
	2. 치료 대상 여부가 불분명한 경우에는 혈청 ALT, HBV DNA 등을 1-3개월, HBeAg/anti-HBe 등을 2-6개월 간격으로 주기적으로 추적 관찰하거나, 또는 비침습적 방법으로 간염유화 정도를 판단하거나 간생검을 시행하여 치료 여부를 결정할 수 있다 (B1).
치료 전략	- 만성 B형간염 환자의 치료는 내성발현의 유전자 장벽이 높은 경구용 항바이러스제 단독요법 또는 페그인터페론 알파 단독 치료를 권장한다. (A1) - 대상성 간경변증 환자의 치료는 내성발현의 유전자 장벽이 높은 경구용 항바이러스제 단독요법을 권장한다. (A1) 페그인터페론 알파 사용은 간기능이 좋은 경우에 간기능 악화와 약물 부작용 등에 주의하며 신중하게 고려할 수 있다. (B2) - 비대상성 간경변증 환자의 치료는 내성발현의 유전자 장벽이 높은 경구용 항바이러스제 단독요법을 권장한다. (A1) 페그인터페론 알파 치료는 간부전 위험성 때문에 금기이다. (A1)
치료 약제	1. 경구용 항바이러스제 중 내성발현에 대해 유전자 장벽이 높은 약제는 엔테카비어, 테노포비어DF, 테노포비어AF, 베시포비어가 있다. (A1)
항바이러스 치료 중 모니터링	- 경구용 항바이러스제 치료 중에는 간기능검사 및 혈청 HBV DNA를 1-6개월 간격으로 검사하고 HBeAg/anti-HBe는 3-6개월 간격으로 검사할 수 있다. (B1) 또한, 치료 중에 반응 예측과 종료 시점 결정에 도움을 줄 수 있는 HBsAg 정량 검사를 고려할 수 있다. (B2) - 페그인터페론 알파 치료 중에는 CBC 및 간기능검사를 매월, 혈청 HBV DNA를 1-3개월 간격으로, HBeAg/anti-HBe는 치료 시작 후 6개월, 1년 그리고 치료 종료 6개월 후에 검사할 수 있다. (B1) 치료 전, 치료 12주, 24주 그리고 치료 종료시 HBsAg 정량검사를 할 수 있다. (B1) - 바이러스 반응(virologic response)이 확인된 후에도 혈청 HBV DNA를 3-6개월 간격으로 지속적으로 측정할 수 있다. (B1) - 항바이러스 치료 시 각각의 약물 부작용에 대한 모니터링이 필요하다. (A1)
치료 종료 및 종료 후 모니터링	- 만성 B형간염 환자에서 HBsAg 소실이 이루어진 후 경구용 항바이러스제 치료 종료를 권장한다. (A1) - HBeAg 양성 만성 B형간염 환자에서는 HBV DNA 불검출 및 HBeAg 소실 또는 혈청전환이 이루어진 후 12개월 이상 경구용 항바이러스제를 투여한 후 종료를 고려할 수 있다. (B2) - 간경변증 환자에서는 장기간의 치료를 고려하고 비대상성 간경변증 환자에서는 경구용 항바이러스제 치료를 중단하지 않는다. (B1) - 페그인터페론 알파는 48주 투여한다. (A1) - 항바이러스 치료 종료 후 1년간은 간기능검사, 혈청 HBV DNA 측정을 1-6개월 간격으로 하고 HBeAg/anti-HBe는 3-6개월 간격으로 검사할 수 있다. 1년이 경과한 후에 반응이 유지되는 경우 간기능검사, 혈청 HBV DNA 측정을 3-6개월, HBeAg/anti-HBe는 6-12개월 간격으로 할 수 있다. (B1) - 항바이러스 치료 종료 후 바이러스 반응이 유지되는 경우 HBsAg/anti-HBs를 추적하여 HBsAg 소실, 유지, 재양전 여부를 확인할 수 있다. (B1)

주제	권고사항
항바이러스 내성	- 경구용 항바이러스 치료 중에 바이러스 돌파가 발생하면 환자의 약물 순응도 확인 및 약제 내성검사를 시행해야 한다. (A1) - 내성 치료는 바이러스 돌파가 관찰되고 유전자형 내성이 확인되면 가급적 빨리 시작한다. (A1) - 라미부딘, 텔비부딘, 클레부딘 등 뉴클레오시드 유사체 내성 만성 B형간염에 대해서 테노포비어 단독 치료로 전환한다. (A1) - 엔테카비어 내성 만성 B형간염에 대해서 테노포비어 단독 치료로 전환하거나, 테노포비어를 추가한다. (A1) - 아데포비어 내성 만성 B형간염에 대해서 테노포비어 단독 치료로 전환하거나 테노포비어/엔테카비어 병합 치료로 전환한다. (A1) - 테노포비어 내성 만성 B형간염에 대해서 엔테카비어를 추가한다. (B1) - 다약제 내성 만성 B형간염에 대해서 테노포비어/엔테카비어 병합 치료 또는 테노포비어 단독 치료로 전환한다. (A1)
항바이러스 치료 중 반응에 따른 대처	- 경구용 항바이러스 치료 중 부분 바이러스 반응 환자는 약제 순응도를 면밀히 확인하여야 한다. (A1) - 부분 바이러스 반응 환자에서 내성 장벽이 낮은 약제를 사용 중인 경우에는 교차 내성이 없고 내성 장벽이 높은 약제로 전환한다. (A1) - 부분 바이러스 반응 환자에서 내성 장벽이 높은 약제를 사용하는 경우 3-6개월 간격으로 바이러스 반응을 모니터링하면서 치료를 지속할 수 있다. (B1) 단, 엔테카비어를 사용하고 있는 경우에는 테노포비어로 전환을 고려 할 수 있다. (A2) - 페그인터페론 치료 시, HBeAg 양성 환자의 경우 24주째 HBsAg 정량치가 20,000 IU/mL 이하로 감소하지 않을 때, HBeAg 음성 환자에서는 치료 시작 12주째 HBsAg 정량치의 감소가 없으면서서 HBV DNA의 감소가 2 log10 미만인 경우 치료 반응이 없을 것으로 예상하여 치료 종단을 고려한다. (B2)
특정 상황에서의 치료	
간세포암종 환자	- B형간염 관련 간세포암종 환자에서 혈청 HBV DNA가 검출될 경우 항바이러스제를 투여한다. (A1) - B형간염 관련 간세포암종 환자에서 혈청 HBV DNA 불검출이더라도 간세포암종 치료 시 경구용 항바이러스제를 이용한 예방적 항바이러스 치료를 고려한다. (B1)
신기능 이상 또는 골대사 질환자	- 신기능 감소나 골대사 질환이 있거나 질환의 위험이 있는 경우 초치료 경구용 항바이러스제를 결정할 때 테노포비어DF 보다는 엔테카비어, 테노포비어AF, 베시포비어가 우선 추천된다. (B1) - 테노포비어DF를 복용하고 있는 환자에서 신기능 감소나 골밀도의 감소를 보이거나 위험성이 있는 경우 치료 기왕력에 따라 테노포비어AF, 베시포비어 또는 엔테카비어로 전환할 수 있다. (B1) - 모든 약제는 크레아티닌 청소율에 따른 적절한 용량 조절을 해야 하며, 테노포비어AF는 크레아티닌 청소율 15 mL/min 미만인 경우, 베시포비어는 크레아티닌 청소율 50 mL/min 미만인 경우, 테노포비어DF는 크레아티닌 청소율 10 mL/min 미만이면서 신대체요법을 시행하지 않는 경우 추천되지 않는다. (B1)

주제	권고사항
급성 B형간염 환자	1. 급성 B형간염 환자 중에 심각한 간염(혈액응고장애, 심한 황달, 간부전)의 경과를 보이는 경우 경구용 항바이러스제 치료를 할 수 있다. (B1)
면역 억제제 또는 항암화학요법 치료 환자	1. HBV 감염 여부가 확인되지 않은 경우 면역 억제/항암화학요법 시작 전 HBsAg 및 anti-HBc를 검사하고, 둘 중 하나 이상 양성인 경우 혈청 HBV DNA를 검사한다. (A1) 2. HBsAg 양성이거나HBV DNA 가 검출되는 경우 면역 억제/항암화학요법 시행과 함께 혹은 시행 전에 예방적 항바이러스 치료를 시작한다. (A1) 항바이러스제는 혈청 HBV DNA, 면역 억제/항암화학요법의 강도 및 기간, 경제적 측면 등을 종합적으로 고려하여 선택하되, 초기 혈청 HBV DNA가 높거나 장기간의 치료가 예상될 경우 테노포비어 또는 엔테카비어를 우선적으로 사용한다. (B1) 3. HBsAg 음성 및 HBV DNA 불검출이고 anti-HBc가 양성인 경우 고위험군에서는 면역 억제/항암화학요법 치료 중에 혈청 HBsAg과 HBV DNA를 모니터링하며, HBV 재활성화가 발생할 경우 항바이러스 치료를 시행한다. (A1) 특히, rituximab을 사용하는 경우에는 약제 투여와 동시에 항바이러스 치료를 시작할 수 있다. (B1) 4. 예방적 항바이러스제 종료는 면역 억제/항암화학요법 종료 후 최소 6개월간 지속하고 rituximab을 사용하는 경우 치료 종료 후 최소 12개월간 사용한다. (B1) 5. 예방적 항바이러스 치료 중 및 치료 후 혈청 HBV DNA를 정기적으로 모니터링한다. (A1)
간이식 환자	1. B형간염 관련 간이식자에서는 간이식 후 B형간염의 재발 방지를 위하여 평생 경구용 항바이러스제와 B형간염 면역글로불린 병합요법을 권장한다. (B1) 단, 이식 전 혈청 HBV DNA 불검출인 경우에는 위험도를 평가하여 B형간염 면역글로불린의 사용 용량과 기간 조절을 고려할 수 있다. (B2) 2. 간이식 후 항바이러스 치료는 바이러스 억제력이 강력하고 약제 내성이 적은 엔테카비어, 테노포비어DF를 선택하며, (B1) 약제 내성이 있는 경우 본 가이드라인의 약제 내성 가이드라인을 따른다. (B1) 3. 간이식 수혜자가 HBsAg 음성이라도 공여자가 anti-HBc 양성인 경우, 수혜자는 간이식 후 경구용 항바이러스 치료를 시행한다. (B1) 단, 경구용 항바이러스제 처방이 어려운 경우 B형간염 면역글로불린 치료를 고려할 수 있다. (B2)
기타 장기 이식 환자	1. HBsAg 양성인 모든 고형장기 이식 및 조혈모세포이식 수혜자들은 이식과 함께 예방적 항바이러스 치료를 시행하며, (A1) 장기간의 치료가 필요하므로 엔테카비어 혹은 테노포비어DF를 우선적으로 선택한다. (B1) 2. HBsAg 음성 및 HBV DNA 불검출이고 anti-HBc가 양성인 고형장기 이식 수혜자는 B형간염의 재발을 감시하기 위하여 정기적인 추적이 필요하다. (B1) 3. HBsAg 음성 및 HBV DNA 불검출이고 anti-HBc가 양성인 조혈모세포이식 수혜자는 이식과 함께 예방적 항바이러스 치료를 시작한다. (B1)

주제	권고사항
중복 감염 환자군	
1) HCV 중복감염	1. HCV 중복 감염이 있는 만성 B형간염 환자에서는 각각의 바이러스 치료 전략에 따라 단독 혹은 동시 치료를 할 수 있다. (B1) 2. 만성 C형간염의 치료 중 혹은 치료 이후 HBV DNA 상승이 가능하기 때문에 주의 깊은 모니터링이 필요하다. (B1)
2) HIV 중복감염	1. HIV 중복감염 환자에서 고강도 항레트로바이러스요법 선택 시 테노포비어를 포함한 약제를 투여한다. (A1)
3) HDV 중복감염	1. HDV 중복감염이 있는 만성 B형간염 환자에서는 페그인터페론 알파를 최소 1년 이상 투여한다. (A1) 2. HDV 중복 감염 환자에서 만성 B형간염의 치료 대상이 되거나 간경변증이 동반되었을 경우에는 간질환의 진행을 막기 위하여 B형간염에 대한 경구용 항바이러스제를 투여한다. (B1)
임산부 또는 임신준비 중인 환자	1. 임산부 또는 임신을 준비 중인 환자에서 경구용 항바이러스제의 투약은 일반적인 치료 원칙에 기반하되 임산부와 태아에게 미칠 수 있는 장단기적 영향을 고려하여 신중하게 결정해야 하며 약제 중 테노포비어DF를 권장한다. (B1) 2. 페그인터페론 알파 치료 기간 중 임신은 금기이며 임산부에서도 사용하지 않아야 한다. (A1) 3. 테노포비어DF 이외의 경구용 항바이러스제 복용 중 임신 사실을 알게 되었을 경우에는 임산부와 태아에 비교적 안전한 테노포비어DF로 변경을 권장하며, 출산 후 모유 수유시에도 사용을 제한하지 않는다. (B1) 4. 항바이러스 치료를 받지 않는 만성 B형간염 임산부에서 출산 후 모유 수유는 제한하지 않는다. (B1) 5. 혈청 HBV DNA가 200,000 IU/mL 이상인 임산부의 경우 수직감염 예방을 위해 테노포비어DF 투여가 권장된다. (A2) 시기는 임신 24-32주에 시작하여 출산 이후 2-12주까지 투여가 권장된다. (B1)
소아 청소년 환자	1. HBeAg 양성인 경우 혈청 HBV DNA $\geq 20,000$ IU/mL, HBeAg 음성인 경우 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL이며, 6개월 이상 ALT가 정상 상한치의 2배 이상이거나 간생검에서 중등도 이상의 염증 괴사 소견 혹은 문맥주변부 섬유화 이상의 단계를 보이면 항바이러스 치료를 권장한다. (A1) 2. 소아 청소년 만성 B형간염 환자는 엔테카비어, 테노포비어DF 또는 페그인터페론 알파 2a로 치료한다. (A1) 3. 항바이러스 치료 중 내성이 발생하면 성인 약제 내성 치료 가이드라인에 따라 치료할 수 있다. (B1)

2018 대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인

발행인 양 진 모

편집인 임 형 준

인쇄일 2018년 11월 21일

발행일 2018년 11월 24일

발행처 대한간학회

서울시 마포구 마포대로 53, A동 1210호

Tel: (02) 703-0051

Fax: (02) 703-0071

E-mail : kasl@kams.or.kr

Homepage : <http://www.kasl.org>

인쇄처 도서출판 진기획

서울시 중구 충무로 49-2(을지로 3가) 동주빌딩 5층

Tel: (02) 2266-7078 (代)

Fax: (02) 2277-5194

E-mail : jin@ijpnc.com

Homepage : www.ijpnc.co.kr

