https://www.kasl.org

2026 대한간학회

만성 B형간염 진료 가이드라인

2026 KASL clinical practice guidelines for management of chronic hepatitis B

대한간학회

CONTENTS

서론 5
역학 12
자연경과 16
예방 27
진단 및 평가 32
치료 목표 45
치료 대상 및 전략 47
치료 약제 64
기능적 완치를 위한 새로운 치료약제 71
치료 반응과 치료 중 모니터링 78
치료 종료 및 종료 후 모니터링 89
특정 상황에서의 치료 99
- 면역억제제 또는 항암화학요법 치료 환자 99
- 조혈모세포 이식 환자 110
- 간세포암종 환자 112
- 간 외 소견이 있는 환자 116
- 간이식 및 기타 고형장기 이식 환자 117
- 급성 B형간염 환자 127
- 중복감염 환자군 128
- 임산부, 수유부 또는 임신을 준비 중인 환자 133
- 소아청소년 환자 138

참고문헌 142
별첨 193

TABLE & FIGURE CONTENTS

Table 1. Classification of levels of evidence and strengths of recommendation 9
Table 2. Factors associated with the development of cirrhosis and HCC in patients with chronic hepatitis B 26
Table 3. Initial evaluation for patients with chronic hepatitis B 33
Table 4. Monitoring for the patients with chronic hepatitis B who are not meeting treatment criteria 43
Table 5. Instruction, efficacy, and preferred conditions of high genetic barrier NAs 66
Table 6. Definition of response to antiviral therapy for chronic hepatitis B 79
Table 7. Risk of HBV reactivation associated with immune-related therapies or systemic chemotherapies 101
Table 8. Approved antiviral drugs in children and adolescent 140

Figure 1. Natural history of chronic hepatitis B based on viral load 20
Figure 2. Simplified algorithm for management of chronic hepatitis B 50
Figure 3. The mechanisms of novel antiviral agents for the functional cure 72
Figure 4. Prevention of HBV reactivation in patients undergoing immunosuppression or chemotherapy 107
Figure 5. Strategies after liver transplantation in patients receiving anti-HBc-positive liver graft 122

Supplementary Figure 1. Immunological natural history of chronic hepatitis B 206
Supplementary Table 1. Definition of phase in the immunological natural history of chronic hepatitis B 207
Supplementary Table 2. Definitions for the immune-tolerant phase by guidelines 208
Supplementary Table 3. Hepatitis B vaccines approved and available in Korea 209
Supplementary Table 4. Novel antiviral agents under development for HBV functional cure 210

영문 약어 목록

AF, alafenamide; AFP, alpha fetoprotein; ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; anti-HAV, anti-hepatitis A virus; anti-HBc, antibody to hepatitis B core antigen; anti-HBs, antibody to hepatitis B surface antigen; APRI, aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index; ASO, antisense oligonucleotide; AST, aspartate aminotransferase; BCP, basal core promoter; CBC, complete blood count; cccDNA, covalently closed circular DNA; CI, confidence interval; DAA, direct-acting antiviral agent; DF, disoproxil fumarate; FIB-4, fibrosis-4 index; FXR, farnesoid X receptor; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; HBcAg, hepatitis B core antigen; HBcrAg, hepatitis B core-related antigen; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HDV, hepatitis D virus; HEV, hepatitis E virus; HIV, human immunodeficiency virus; HR, hazard ratio; IgG, immunoglobulin G; IgM, immunoglobulin M; NA, nucleos(t)ide analogue; PC, precore; PCR, polymerase chain reaction; PD-1, programmed death-1; PD-L1, programmed death-ligand 1; PT/INR, prothrombin time/international normalized ratio; siRNA, small interfering RNA; TKI, tyrosine kinase inhibitor; TLR, toll-like receptor.

서 론

개정취지 및 목적

국내 B형간염 바이러스(hepatitis B virus, HBV) 유병률은 국가 예방접종 및 주산기감염 예방 사업의 성과로 2018년 이후 3% 미만으로 감소하였으나, 40–60대 연령군에서는 여전히 3–4%의 유병률을 보이며 전체 감염자는 약 120만 명에 이른다.[1,2] 만성 B형간염은 우리나라에서 간경변증과 간세포암종(이하 간암) 발생의 주요 위험 요인이며, 특히 B형간염에 의한 간질환 관련 사망률은 인구 10만 명당 18.9명으로,[1] 세계보건기구(WHO)의 퇴치 목표치인 4명 이하를 크게 상회하고 있어 적극적인 관리가 시급하다. 현재 만성 B형간염에 대한 효과적이고 안전성이 높은 경구 항바이러스제들이 임상에 도입되어 장기 치료 시 간암 예방과 사망률 감소 효과가 입증되었음에도 불구하고, 국내 전체 B형간염 환자의 치료율은 22.2%에 불과한 수준이다.[1]

기존 B형간염 가이드라인에서는 면역학적 자연경과 분류에 기반하여 치료 대상을 ALT 상승을 동반한 면역활동기에 국한하여 제한적으로 권고하고 있다. 그러나 최근 만성 B형간염의 자연경과에 관한 연구들이 축적되면서, 기존의 면역학적 질병 단계

분류가 모든 환자의 임상경과를 충분히 반영하는 데에는 한계가 있음이 제시되고 있다. 면역 관용기와 기존 분류로 명확히 구분되기 어려운 '회색 지대' 또는 '불확정기' 환자군에서의 질병 진행 위험과 항바이러스 치료 효과와 관련된 연구들이 보고됨에 따라 항바이러스 치료 시작 시점과 치료 대상에 대한 판단, 치료의 지속 및 종료 등 만성 B형간염 관리 전략 전반에 대해 최신 근거를 반영한 가이드라인 개정의 필요성이 제기되었다.

대한간학회는 우리나라 간질환의 진료 수준 향상과 표준화된 진료지침 마련을 위해 지속적으로 임상 진료지침을 개발 및 개정해오고 있다. 최근 B형간염 관련 국제 가이드라인에서 치료 기준이 확대되고, WHO의 B형간염 퇴치 전략에 부응할 필요성이 커짐에 따라, 2022년 발표된 기존 가이드라인을 전면 개정하게 되었다. 특히 이번 개정은 최근 축적된 과학적 근거를 바탕으로 만성 B형간염의 자연경과에 대한 분류를 바이러스 역가에 기반하여 간질환 진행 및 간암 발생 위험을 반영하여 재정립하였다. 또한, 이러한 새로운 자연경과 분류를 치료대상과 연계하여 보다 단순화된 치료 전략을 제시함으로써 치료 대상을 확대하고자 하였다. 2026 가이드라인 개정위원회는 지난 2022년 가이드라인 발표 이후 최근까지 발표된 국내외 연구 결과와 임상 근거를 종합하여 만성 B형간염 환자의 역학, 자연경과, 예방, 진단, 치료 및 추적관리에 관한 근거 중심의 새로운 권고안을 도출하고자 하였다. 또한, 면역억제제나 항암 치료 중 HBV 재활성화 예방, 조혈모세포 이식, 간암, 간 외 소견, 간이식 또는 기타 고형장기 이식, 급성 B형간염, 중복감염, 임산부, 소아청소년 등 특정 상황에서의 치료에 대한 권고안을 개정하였다.

본 가이드라인은 우리나라 만성 B형간염 환자의 진단과 치료를 담당하는 의료진에게 실질적인 지침을 제공함으로써 환자 개개인에 대한 합리적인 진료 의사결정을 지원하고자 하였다. 궁극적으로는 만성 B형간염으로 인한 간 관련 사망률 및 간암 발생을 감소시키고, 환자의 삶의 질 향상과 더불어 사회경제적 질병 부담을

경감하는 데 기여하고자 한다.

대상 집단

본 가이드라인은 새로 진단된 혹은 기존에 진단되어 치료를 받고 있는 만성 B형간염 환자를 주된 대상으로 한다. 또한 간암을 동반한 환자, 면역억제 치료 또는 항암화학요법을 받는 환자, 조혈모세포 이식이나, 간 또는 기타 장기 이식을 받은 환자, 간암, 급성 B형간염, 중복감염, 임산부, 소아청소년 등 다양한 임상 상황에 있는 환자군에 대해서도 임상적 의사결정에 참고할 수 있는 권고안을 포함한다.

독자층

본 가이드라인은 만성 B형간염 환자를 진료하고 있는 1차, 2차 및 3차 의료기관 의료진을 주된 독자층으로 하며, 전공의, 공중보건의 및 보건의료 정책 수립자에게도 활용될 수 있도록 작성되었다.

개발그룹 및 이해상충정보

2026 만성 B형간염 진료 가이드라인 개정위원회는 대한간학회 주관하에 19인의 관련 분야 전문가(별첨 1)로 구성되었다. 모든 위원은 가이드라인의 개발 과정에서 이해상충 정보를 사전에 보고하였으며, 그 내역은 별첨 2에 제시하였다. 보고된 이해상충은 가이드라인 개정 과정 및 권고안 도출에 영향을 미치지 않도록 관리되었다.

재원 및 잠재적 영향

본 가이드라인은 보건복지부의 재원으로 「환자중심 의료기술 최적화 연구사업(Patient-Centered Clinical Research Coordinating Center, PACEN)」 지원(과제고유 번호: RS-2025-02217627)을 받아 개발되었다. 재정 지원 기관은 권고안의 내용 구성이나 개발 과정에 어떠한 직·간접적인 영향도 미치지 않았으며, 가이드라인 개정위원회는 집필 전 과정에서 독립성과 객관성을 엄격히 유지하였다.

근거 수집을 위한 문헌 검색

근거 수집을 위해 주요 국내외 의학 데이터베이스(PubMed, MEDLINE, Embase, Cochrane Central, KoreaMed, KMbase 등)를 대상으로 체계적인 문헌 검색을 수행하였다. 검색 대상 문헌의 언어는 영어와 한국어로 제한하였으며, 검색어는 만성 B형간염과 각 세부 주제 관련 용어를 기반으로 구성하였다. 검색 범위는 최근 10년간 발표된 연구 결과를 중심으로 하되 임상적으로 중요한 경우 이전 연구도 포함하였다. 선별된 문헌 중 전문가 의견이나 증례 보고와 같이 근거 수준이 제한적인 문헌과 비임상 연구는 배제하였다.

체계적 문헌 고찰 및 근거 수준, 권고 등급의 분류

수집된 문헌은 체계적 문헌 고찰 방법을 통해 평가되었으며, 근거의 확실성, 결과의 일관성, 임상적 중요성을 종합적으로 고려하여 GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) 체계의 정의를 바탕으로 수정 적용하여 근거 수준(level of evidence)을 분류하였다(Table 1).[3-5]

Table 1. Classification of levels of evidence and strengths of recommendation

Level 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.

근거 수준은 문헌의 연구 유형에 따라, 무작위 대조군 연구는 높은 근거 수준에서, 관찰 연구는 낮은 근거 수준에서 시작하되, 연구의 질에 영향을 주는 요소를 평가하여 해당 연구의 근거 수준을 올리거나 내리는 방법을 이용하였다.[4] 후속 연구를 통해 결론이 바뀔 가능성이 가장 낮은, 즉 가장 높은 근거 수준을 A (high), 바뀔 가능성이 있는 중간 수준은 B (moderate), 근거가 제한적이어서 바뀔 가능성이 높은 낮은 근거 수준을 C (low)로 각각 정의하였다.

권고 등급(strength of recommendation) 역시 GRADE 체계를 바탕으로 수정 적용하여 제시하였다. 각 연구의 근거 수준 뿐만 아니라 연구 결과의 임상적 파급 효과, 비용 및 환자 수용성 등과 같은 사회-경제적 측면을 종합적으로 고려하였다. 이에 따라 권고의 등급은 강한 권고(strong recommendation, 1)와 약한 권고(weak recommendation, 2)로 구분하였다.[6] 강한 권고는 특정 사안에 대해 권고를 따를 경우 바람직한 효과가 나타날 가능성이 그렇지 않을 가능성보다 높고, 근거의 질이

높으며, 다른 중재와 비교하여 효과, 비용적 측면, 환자 수용성 등이 우수하고, 위해 발생 가능성이 낮기 때문에 대부분의 환자에서 시행할 것을 권하는 등급이다. 약한 권고는 그 근거가 다소 약하거나, 바람직한 효과 정도 크기가 다양하거나, 중재의 득실 차가 적거나, 환자의 수용성 정도가 다양하나 바람직한 효과가 있어 다수의 환자에서 시행되어도 좋을 것으로 판단되는 등급이다. 약한 권고 등급에서는 일부 환자나 의료진의 가치, 선호도에 따라 다른 중재를 선택할 수 있다. 기대되는 임상적 이득과 잠재적 위해를 균형 있게 고려하여 각 권고안의 권고 등급을 결정하였으며, 이를 통해 임상 현장에서의 적용 가능성을 높이고자 하였다.

외부 검토

본 가이드라인의 객관성과 실용성을 확보하기 위해, 가이드라인 개정위원회와는 별도로 독립적으로 구성된 자문위원회의 자문을 거쳤다. 자문위원회는 개발 과정에 직접 참여하지 않은 소화기내과, 감염내과, 일반내과, 가정의학과, 소아청소년과, 산부인과, 외과, 진단검사의학과 등 관련 분야의 전문가로 구성되었으며(별첨 1), 권고안의 학술적 타당성, 임상 현장에서의 적용 가능성을 독립적으로 검토하였다. 또한, 2026년 4월 22일 다양한 전문가와 일반인이 참가하는 공청회를 개최하여 의견을 청취하고 수렴하는 과정을 거쳤다. 개정위원회는 외부 검토 및 공청회 과정에서 제시된 의견들을 검토하여 권고안의 수정 및 보완에 반영하였고, 이러한 과정을 통해 완성된 가이드라인은 대한간학회 이사회의 최종 승인을 받았다(별첨 1).

가이드라인 공표

개정된 2026 만성 B형간염 가이드라인은 2026년 6월 13일 The Liver Week

2026에서 공식적으로 공표되었다. 본 가이드라인의 한글판은 대한간학회 홈페이지 (http://www.kasl.org)를 통해 제공되며, 영문판은 학회 공식 학술지인 Clinical and Molecular Hepatology (http://www.e-cmh.org)에 게재되어 PubMed 등 주요 의학 데이터베이스에서 검색이 가능할 것이다.

재개정 계획

본 가이드라인은 새로운 임상 근거와 치료 전략의 발전에 따라 주기적으로 재검토될 예정이며, 중요한 변화가 확인될 경우 추가 개정이 이루어질 수 있다. 향후 새로운 의학적인 근거가 축적되어 우리나라 국민의 건강 증진에 필요하다고 판단되면 대한간학회는 본 가이드라인을 개정할 계획이다.

역 학

B형간염 바이러스는 우리나라 급·만성 간염, 간경변증 및 간암의 주요 원인이며, 예방접종과 검진, 감염예방을 포함한 국가 보건 정책의 핵심 관리 대상이다. 2020년 기준 국내 만성 HBV 감염자는 약 120만 명으로 추정되며, B형간염에 의한 간질환 관련 사망률은 인구 10만 명당 18.9명에 이른다.[1] 또한 매년 약 1만 명이 간암으로 사망하고 이 중 약 60%가 HBV에 기인한다.[7-9] 전 세계적으로는 2022년 기준 약 2억 5,400만 명의 만성 감염자가 있으며, 같은 해 약 110만 명이 관련 질환으로 사망한 것으로 추정된다.[10]

B형간염 백신이 상용화되기 이전인 1980년대 우리나라 HBV 유병률은 8–10%로 높게 보고되었으나,[11] 1983년 백신 도입을 시작으로 1991년 신생아 예방접종 사업, 1995년 국가 예방접종 사업, 2002년 주산기감염 예방 사업이 시행되면서 점차 감소하였다. 1998년부터는 국민건강영양조사에 B형간염 표면항원(hepatitis B surface antigen, HBsAg) 검사가 포함되어 주기적으로 국가 지표를 산출하고 있으며, 2024년 조사에서 HBsAg 양성률은 2.1%로 2018년 이후 3% 이하로 유지되고 있다.[2] 그러나 연령별 유병률을 살펴보면 백신 도입 전후 세대 간의 차이가 뚜렷하다. 40세 미만에서는 백신 접종에 의한 출생 코호트 효과(birth cohort

effect)로 유병률이 급격히 감소하여 낮은 수준을 유지하고 있는 반면, 예방접종 도입 이전 세대인 40–60대의 유병률은 3–4% 수준으로 여전히 높은 상태이다. 따라서 40세 미만 인구에서는 현재와 같은 예방접종 중심의 일차 예방(primary prevention)을 지속하고, 유병률이 높은 40세 이상 인구에 대해서는 선별검사를 통해 미진단 감염자를 조기에 발견하고 치료하는 이차 예방 전략(secondary prevention)을 중심으로 하되, 미접종 비감염자에 대한 추가 예방접종을 병행하는 다층적 예방 전략이 필요하다.

이러한 예방 전략의 중요성에도 불구하고, 현재 국내 B형간염 관리 현황은 WHO가 제시한 바이러스 간염 퇴치 목표와 상당한 격차를 보이고 있다. B형간염 표면항원/항체검사의 국가건강검진 도입 등으로 B형간염 추정 감염자 중 83%가 진단된 것으로 보고되었다.[12] 그러나 2020년 국가 기반 자료 분석 결과에 따르면, 실질적인 B형간염 관리율은 39.4%에 그치며, 전체 환자의 치료율은 22.2%, 항바이러스 치료 대상자 중 치료율 또한 67.3%에 불과하다.[1] 이러한 현황은 WHO가 제시한 2030년 바이러스 간염 퇴치 목표인 감염자의 90% 진단, 진단된 환자의 80% 치료, 간질환 연관 사망률 65% 감소에 비해 여전히 미흡함을 보여주며, 목표 달성을 위해서는 진단 및 관리 강화와 치료율 제고를 위한 포괄적인 대책이 요구된다.

급성 B형간염은 제3급 법정감염병으로 신고 대상 질환이며, 국내 발생 현황에 대한 지속적인 역학적 감시가 이루어지고 있다. 2021년 이후 신고 건수는 전반적으로 감소 추세를 보이고 있으나, 여전히 매년 200–400명 규모의 신규 환자가 보고되고 있어 지속적인 역학적 감시가 필요하다.[13] 이와 함께, 현재 HBsAg은 음성이지만 immunoglobulin G (IgG) antibody to hepatitis B core antigen (anti-HBc)가 양성인 과거 감염(resolved infection)의 규모를 파악하는 것 또한 중요하다. 국내 역학 연구에 따르면 anti-HBc 양성률은 대상 집단의 특성에 따라 다양하게 보고되며, 국내 헌혈자를 대상으로 한 연구에서는 13.5%,[14] 일반 성인 인구를 대상으로 한

연구에서는 39.3% (HBsAg 양성률 4.0%, antibody to HBsAg [anti-HBs] 양성률 75.4%)로 조사되었다.[15] 이러한 차이는 대상군의 연령 및 건강 상태 차이에 기인한 것으로 추정되며, 과거 감염은 고위험군에서 면역억제제 또는 항암화학요법 사용 시 HBV 재활성화의 잠재적 위험 요인이 될 수 있어, 임상 현장에서 과거 감염력 확인과 재활성화 위험 평가가 필요하다.

우리나라 만성 B형간염 환자의 대부분은 유전자형 C형으로,[16-18] 다른 유형에 비해 hepatitis B e antigen (HBeAg) 혈청전환이 늦고 basal core promoter (BCP) 변이가 흔하여 혈청전환 이후에도 바이러스 증식이 지속되는 경향이 있다.[19,20] 이로 인해 간경변증 및 간암으로의 진행 위험이 높고 항바이러스 치료 후 재발률 또한 높은 것으로 보고된다.[21,22]

D형간염은 전 세계적으로 만성 B형간염 환자의 약 4.5%에서 중복감염된 것으로 추정되나,[23] 국내에서는 상대적으로 낮은 수준으로 보고된다. 2000년대 이후 수행된 단일 기관 연구 및 건강보험심사평가원 자료 분석에서 국내 만성 B형간염 환자의 D형간염 중복감염률은 약 0.3% 수준에 불과하였다.[24,25] 한편, 최근 국내 3차 의료기관이 참여한 전향적 다기관 연구에서는 D형간염 바이러스(hepatitis D virus, HDV) 항체 양성률이 2.1%로 조사되었다.[26] 특히 해당 연구에서 국내 거주 외국인의 양성률은 7.4%로 내국인(1.9%)에 비해 유의하게 높았으며, alanine aminotransferase (ALT) 40 U/L 이상인 환자군에서도 중복감염의 빈도가 높게 나타났다.

요약

- 국내 만성 B형간염 감염자는 약 120만 명으로 추정되며, 치료율과 간암 발생률 및 사망률은 WHO가 제시한 바이러스 간염 퇴치 목표에 미치지 못하고 있다.
- B형간염(HBsAg 양성) 유병률은 2018년 이후 전체 국민에서 3% 이하로 유지되고 있으나, 예방접종 도입 이전 세대인 40–60대에서는 여전히 3% 이상으로 높다.
- 국내 만성 B형간염 환자의 대부분은 신생아 시기 모자간 수직 전파를 통해 감염되어 감염 기간이 길고, 거의 모두 유전자형 C형 B형간염 바이러스를 보유하고 있어서 간경변증 및 간암으로의 진행 위험이 외국에 비해서 높다.

자연경과

만성 B형간염은 감염 후 6개월 이상 HBsAg이 혈청에서 양성으로 검출되는 경우로 정의된다. 만성 B형간염의 자연경과를 이해하는 것은 질병 진행 위험군을 선별하고, 적절한 시점에 치료 개입을 결정하는 데 필수적인 역할을 하며, 진단과 치료 및 예후 예측을 위한 핵심적인 전제가 된다.[27] 만성 B형간염의 자연경과는 면역학적, 바이러스 역가, 임상적 특징에 따라 다양하게 구분될 수 있다.

면역학적 자연경과는 면역관용기(chronic hepatitis B, immune tolerant phase), HBeAg 양성 면역활동기(HBeAg-positive chronic hepatitis B, immune-active phase), 면역비활동기(chronic hepatitis B, immune-inactive phase), HBeAg 음성 면역활동기(HBeAg-negative chronic hepatitis B, immune-active phase), HBsAg 소실기(HBsAg loss phase)로 구분된다(Supplementary Table 1, Supplementary Figure 1). 면역학적 자연경과는 오랫동안 널리 사용되고 있음에도 불구하고 개념적인 측면이 강하고, 각 단계를 구분할 수 있는 일관된 기준이 마련되어 있지 않으며, 각 단계별 예후 또한 연구에 따라 상이하게 보고되고 있다. 면역관용기를 정의하는 연령 및 혈청 HBV DNA 기준이 모호하거나 학회마다 다르며,[28] 심지어 면역관용기에 간암 발생 위험이 높은 환자군을 포함하고 있는 경우도 있다.[29] 또한

면역학적 자연경과 분류에는 필연적으로 어느 단계에도 맞지 않는 회색 지대(gray zone) 혹은 불확정기(indeterminate phase)가 존재한다.

따라서, 본 가이드라인에서는 최근 연구 결과들을 반영하여, 자연경과를 바이러스 역가 기반으로 분류하였다. 이 새로운 자연경과 분류법은 바이러스 역가라는 객관적인 지표에 기반하고, 회색 지대를 제거하며, 장기 예후를 반영하고 치료 적응증과 연결할 수 있다는 장점이 있다.

만성 B형간염의 면역학적 자연경과

면역관용기는 수직감염과 관련이 있으며, 젊은 연령, HBeAg 양성, 매우 높은 혈청 HBV DNA를 특징으로 하지만 바이러스에 대한 면역반응이 거의 없고, 혈청 ALT가 지속적으로 정상이며 간 조직에 염증이 없거나 경미한 시기로 정의된다.[30,31] 하지만 면역관용기에 대한 정의와 기준은 학회마다 상이하며(Supplementary Table 2), 이에 따라 간암 발생 위험에 대한 각 연구의 결과들도 큰 편차를 보인다.[27,29,32,33] 면역관용기 환자 946명을 10년간 추적한 연구에서 환자의 1%만이 간경변증으로 진행하였으며, 1.7%에서 간암이 발생하였다.[34] 반면, 면역관용기 환자의 간 조직에서 면역활동기 환자와 유사한 수준의 HBV DNA 삽입(integration)과 간세포의 클론 증식(clonal hepatocyte expansion)이 확인되었고,[35] 치료받지 않은 면역관용기 환자의 간암 발생 위험은 치료받은 면역활동기 환자에 비해 약 2.5배 높은 것으로 보고되었다.[36] 면역관용기 환자 대부분은 나이가 들면서 바이러스에 대한 면역반응으로 HBeAg 양성은 유지되면서 혈청 HBV DNA의 감소와 상승이 반복되고, 혈청 ALT의 간헐적 혹은 지속적 상승을 가지는 HBeAg 양성 면역활동기로 이행한다.[37,38] 이 시기 간생검 결과는 중등도 이상의 염증 소견과 다양한 단계의 섬유화를 보인다.[39] 이러한 변화는 hepatitis B core antigen (HBcAg) 혹은 HBeAg에 대한 세포 독성 T림프구의

활성이 증가하여 감염된 간세포가 파괴되어 나타나는 것으로,[40] 이로 인해 HBV DNA 증식이 억제되면서 일부에서 HBeAg의 혈청전환이 나타난다. 면역비활동기는 HBeAg 음성, anti-HBe 양성, 혈청 ALT 정상, 혈청 HBV DNA 불검출 또는 2,000 IU/mL 미만으로 유지되는 특성을 보인다.[41-43] 면역비활동기는 대부분 장기간 지속되며 양호한 예후를 보이고, 이 시기 간생검 결과는 경미한 염증과 이전에 발생한 간손상을 반영하는 섬유화를 보일 수 있다.[44] HBeAg의 혈청전환이 된 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.[45] HBeAg 음성 면역활동기는 HBeAg 양성 면역활동기에 비하여 연령이 높고 자연관해율이 낮아 지속적으로 간세포에 염증이 동반되므로 대부분의 환자가 섬유화 및 간경변증으로 진행한다.[46-48] 면역비활동기의 연간 1–2%가 HBsAg 소실기로 이행하며, 항바이러스 치료를 받는 환자에서도 드물게 HBsAg 소실이 일어난다.[49-52]

면역학적 자연경과의 문제점

만성 B형간염의 면역학적 자연경과 분류는 실제 임상에서는 각 단계가 항상 연속적으로 진행하지 않는다는 문제가 있다. 또한, 면역학적 자연경과는 ALT가 지속적으로 정상이지만 혈청 HBV DNA가 중등도 수준인 경우, 또는 ALT가 지속적으로 상승되어 있지만 혈청 HBV DNA가 낮은 수준(<2,000 IU/mL)인 경우를 포함하지 못하여 이를 '회색 지대' 혹은 '불확정기'로 분류하며, 만성 B형간염 환자의 약 30%가 여기에 해당한다.[53-55] 회색 지대의 존재는 정의와 구분이 모호하여 환자 분류와 치료 결정 과정에서 임상적 혼란을 초래할 수 있고,[55-57] 치료 결정은 간생검 결과 없이는 어려운 경우가 많다.[58] 회색 지대는 혈청 ALT가 유의하게 높지 않은 경우가 많지만, 상대적으로 연령이 높아 당뇨 및 대사이상지방간질환 등을 동반하기도

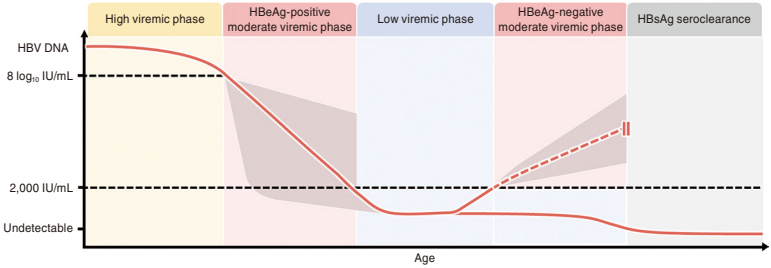
하며, 바이러스의 특정 부위 변이 등 간질환 진행과 연관된 추가적인 위험요소들이 있다. 최근 103개의 연구를 포함한 메타분석은 불확정기 환자에서도 진행성 간질환 및 간암 발생 위험이 높을 수 있음을 보여주었다.[58] 간암의 연간 발생률은 0.32%였으며, 간경변증 및 간경변증 합병증의 연간 발생률도 각각 0.67%와 0.34%로 보고되었다.

또한 만성 B형간염의 면역학적 자연경과 분류는 단계를 구분할 수 있는 뚜렷한 면역학적 지표가 없어서 대신 혈청 ALT를 주로 사용한다. 혈청 ALT는 간손상 여부를 반영하는 지표로 널리 사용되고 있으나, 민감도와 특이도가 낮고 변동성이 커 분류 지표로 사용되는 데는 한계가 있다. 지속적으로 정상 ALT를 보이는 환자를 대상으로 간 조직검사를 시행하였을 때 37%에서 의미 있는 간손상이 확인되었으며, 18%에서 2단계 이상의 간섬유화가, 34%에서 중등도 이상의 염증이 관찰되었다.[59] 간암 발생 위험이 높은 모든 환자는 이상적으로 항바이러스 치료 대상에 해당해야 하지만, 국내 다기관 연구에서 간암이 발생한 환자 중 기존 가이드라인에서 항바이러스 치료 비대상으로 분류된 비율은 아시아태평양간학회 64.0%, 미국간학회 46.0%, 유럽간학회 33.5%로, 현행 치료 권고 기준이 실제 간암 위험 환자를 충분히 선별하지 못한다고 보고하였다.[60] ALT의 정상 상한치 또한 가이드라인마다 상이하다. 대한간학회는 남성 34 U/L, 여성 30 U/L를 정상 상한치로 권고하는 반면, 미국간학회는 남성 35 U/L, 여성 25 U/L, 유럽간학회는 남성 여성 모두에서 40 U/L를 기준으로 제시하고 있다.[27,29,61]

바이러스 역가 기반 자연경과

본 가이드라인에서는 기존의 면역학적 자연경과 분류의 한계를 극복하고 보다 단순화된 실용적인 혈청 HBV DNA 수치를 중심으로 한 바이러스 역가 기반 자연경과 분류를 새롭게 제안한다(Figure 1). 최근 국내외 연구들은 ALT 수치가 정상 범위 내에

Figure 1. Natural history of chronic hepatitis B based on viral load



HBsAg	Positive	Positive	Positive	Positive	Negative
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative	Negative
cccDNA	+++++	+++++	++	+++	+
ALT levels	Normal or elevated	Elevated or normal	Normal or elevated	Elevated or normal	Normal or elevated
Liver histology (necroinflammation)	Minimal	Moderate/severe	Minimal	Moderate/severe	None/minimal
Liver histology (fibrosis)	Minimal	Variable degree (progressing)	Variable degree	Variable degree (progressing)	Variable degree (sequelae)
HCC risk	Low	High	Low	High	Very low

The dashed line indicates the HBeAg-negative moderate viremic phase, observed in approximately 20% of patients.
The shaded area represents the potential variability of HBV DNA levels within the moderate viremic phase.
Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma

있더라도 중등도바이러스혈증에서 간암 발생 위험이 가장 높고, 고바이러스혈증에서 오히려 위험이 낮아지는 것을 확인하였다.[62-66] 이는 혈청 HBV DNA 수치와 간암 위험도가 비선형적 관계이며 면역관용기의 낮은 간암 위험도를 포괄적으로 제시하였다. 또한, 조직검사에 기반한 연구들에서도 중등도바이러스혈증에서 간손상의 위험이 가장 높음을 확인하였다.[67-69]

중등도바이러스혈증에서 간암 발생 위험이 가장 높게 관찰되는 현상은 HBV에 의한 간암 발생의 직접 경로인 간세포 클론의 확장(clonal hepatocyte expansion)과 HBV DNA의 숙주 유전체 삽입(integration) 현상으로 설명할 수 있다.[70,71] HBV는 감염 초기 단계에는 거의 모든 간세포를 감염시키며, 이 시기 전체 간이 생산할 수 있는 HBV DNA의 양은 약 9 $\log_{10}$ IU/mL 이상으로 알려져 있다.[70] 또한 HBV는 감염

초기부터 숙주 유전체로의 삽입이 발생하는 것으로 보고되어 있다.[35] HBV DNA의 숙주 유전체 삽입은 HBV 감염에 대한 저항성을 획득하거나, HBV 항원 분비가 감소된 변이를 지닌 간세포 클론의 발생을 유도할 수 있다. 특정시기에 면역세포에 의해 HBV에 감염된 간세포가 제거되는 면역 제거 과정에서,[72,73] 이러한 변이를 가진 간세포들은 HBV 항원을 적게 생성하거나 생성하지 않음으로써 상대적으로 면역 공격을 회피할 수 있으며, 정상 간세포에 비해 생존 이득을 얻게 된다. 이로 인해 체성 유전체 모자이크 현상(somatic mosaicism)에서 대두되는 이른바 '병목 현상(bottleneck effect)' 하에서 면역 압력에 의해 특정 간세포 클론이 증식되는 현상이 발생하며,[74] 이는 간암 발생 위험 증가로 이어질 수 있다.[75] 반면에 전체 간이 생산할 수 있는 HBV DNA의 양은 HBV 감염에 저항성을 가지거나 HBV 항원 분비가 감소된 간세포 클론이 확장되면 감소하게 된다.[76] 따라서 혈중 HBV DNA 수치는 간세포 클론의 확장을 반영하는 간접적인 마커로 작용할 수 있으며, 이러한 기전은 고바이러스혈증에 비해 중등도바이러스혈증에서 간암 발생 위험이 더 높게 관찰되는 현상을 설명할 수 있다. 더 나아가 최근 연구에서는 중등도바이러스혈증이 ALT 수치와 무관하게 간 염증 및 간섬유화와 같은 조직학적 간손상의 독립적인 위험인자임이 확인되었다.[67,68] 이는 중등도바이러스혈증에서 간암 발생 위험 증가에 기여하는 면역 매개 조직 손상이 상대적으로 증가함을 시사하며, 동시에 간세포 클론의 확장에 필요한 면역 압력 또한 이 구간에서 더 크게 작용할 가능성을 제기한다.

이를 바탕으로, 본 가이드라인은 자연경과를 HBV DNA 역가를 중심으로 4단계로 분류한다. 이 체계는 자연경과를 1) 고바이러스혈증(>8 $\log_{10}$ IU/mL), 2) HBeAg 양성 중등도바이러스혈증(2,000 IU/mL–8 $\log_{10}$ IU/mL), 3) 저바이러스혈증(<2,000 IU/mL), 4) HBeAg 음성 중등도바이러스혈증(2,000 IU/mL–8 $\log_{10}$ IU/mL)으로 분류한다. 본 진료 가이드라인 개정위원회에서 시행한 체계적 문헌 고찰 및 메타분석 결과(부록, 핵심질문 1) 100인년당 연간 간암 발생률은 8 $\log_{10}$ IU/mL를

기준으로 한 고바이러스혈증에서 0.19로 확인되었고, 7 log_{10} IU/mL를 기준으로 한 추가 분석에서 0.41로 확인되었다. 이에 간암 위험이 현저히 감소하기 시작하는 8 log_{10} IU/mL를 고바이러스혈증의 기준으로 설정하였다. 고바이러스혈증은 면역관용기 및 일부 면역활동기에 해당하며, HBeAg 양성 중등도바이러스혈증은 HBeAg 양성 면역활동기에, 저바이러스혈증은 면역비활동기에, HBeAg 음성 중등도바이러스혈증은 HBeAg 음성 면역활동기에 해당한다. 바이러스 역가기반 자연경과는 기존 면역학적 자연경과 분류 체계와 비교하여 회색 지대 혹은 불확정기를 없애고 보다 명확하고 단순화된 기준을 사용하고, 간암 및 간경변증 합병증 발생 위험 예측과 연계함으로써 치료 대상 여부에 대한 임상의의 판단과 치료 전략 수립에 실질적인 도움을 줄 수 있을 것으로 기대한다.

1) 고바이러스혈증(high viremic phase)

고바이러스혈증은 혈청 HBV DNA 수치가 8 log_{10} IU/mL (10^8 IU/mL) 초과인 경우로 정의한다. 간경변증이 없고 항바이러스 치료 경험이 없으며, ALT 수치가 정상 상한치의 2배 이하인 6,949명의 만성 B형간염 환자를 포함한 국내 연구에서 간암의 발생 위험이 HBV DNA 4 log_{10} IU/mL 이하인 환자와 비교하여 고바이러스혈증 환자에서 위험비가 0.90으로 가장 낮았다.[63] 동일한 선정기준을 적용한 대만, 홍콩, 한국의 다기관 코호트 연구에서도 고바이러스혈증 군의 간암 위험이 가장 낮았다.[64]

혈청 ALT 수치가 정상 상한치의 2배 이상으로 상승하여 테노포비어 디소프록실 푸마르산(tenofovir disoproxil fumarate, 이하 테노포비어DF) 혹은 엔테카비어로 치료를 시작한 만성 B형간염 환자 4,693명을 대상으로 한 국내 다기관 연구에서도 고바이러스혈증군의 간암 위험이 가장 낮았다.[66] 동일한 포함기준을 적용하여 20,826명의 환자를 포함한 대만, 홍콩, 한국의 다기관 코호트 연구에서도 고바이러스혈증군의 간암 위험이 가장 낮았다.[77] 치료받은 만성 B형간염 환자

13,508명을 대상으로 인공지능 간암 위험 예측모델을 개발한 연구에서도 치료 전 고바이러스혈증군에 속했던 환자들의 간암 위험이 가장 낮았다.[78]

2) 중등도바이러스혈증(moderate viremic phase)

HBeAg 양성 중등도바이러스혈증은 HBeAg이 양성이면서 혈청 HBV DNA 수치가 2,000 IU/mL 이상, 8 $\log_{10}$ IU/mL 이하인 경우로 정의한다. 간경변증이 없고 항바이러스 치료 경험이 없으며, ALT 수치가 정상 상한치의 2배 이하인 환자를 대상으로 한 국내 연구에서, HBV DNA 수치 6–7 $\log_{10}$ IU/mL은 HBV DNA 4 $\log_{10}$ IU/mL 이하를 참고치로 했을 때 다른 바이러스 역가 대비 간암 발생 위험비가 4.98로 가장 높았고, 이를 HBeAg 양성 환자에 국한하였을 때도 결과는 동일하였다.[63] 동일한 포함기준을 적용한 다국가 다기관 코호트 연구의 검증코호트에서도 HBeAg 양성 환자에서 HBV DNA 수치가 6–7 $\log_{10}$ IU/mL인 경우 HBV DNA 3 $\log_{10}$ IU/mL 이하인 환자와 비교하여 위험비 6.08로 간암 위험이 가장 높았다.[64]

ALT 수치가 정상 상한치의 2배 이상으로 상승하여 테노포비어DF 혹은 엔테카비어로 치료를 시작한 HBeAg 양성 만성 B형간염 환자 2,703명을 대상으로 한 국내 다기관 코호트 연구에서, 치료 전 HBV DNA가 5–6 $\log_{10}$ IU/mL는 간암 발생 위험이 고바이러스혈증보다 6.1배 높았다.[65] 동일한 선정기준을 적용한 7,545명의 다국적 코호트 연구에서, 치료 전 HBV DNA가 6–7 $\log_{10}$ IU/mL는 간암 발생 위험이 고바이러스혈증보다 8.05배 높았다.[79] 치료 전 HBV DNA 수치가 6–7 $\log_{10}$ IU/mL인 HBeAg 양성 환자의 간암 발생 위험이 고바이러스혈증의 위험에 비해 4.31배 높게 보고되었다.[66] 총 23개 기관에서 치료받은 HBeAg 양성 환자 3,585명을 포함하는 연구는 HBV DNA 수치 5–8 $\log_{10}$ IU/mL를 간암 발생의 독립적 위험인자로 확인하였고, 이를 포함하는 새로운 간암 발생 예측 점수인 PAGED-B가 개발되었다.[80]

간 조직검사 결과를 분석한 연구들에서도 ALT가 정상이고 유의한 간섬유화가

없더라도 HBV DNA 수치 5–7 $\log_{10}$ IU/mL이 간내 염증의 중요한 위험인자로 확인되었고,[67-69] 이들의 염증 및 섬유화를 포함한 조직학적 질환의 위험은 HBV DNA 3 $\log_{10}$ IU/mL 미만에 비해 4.3배 높았다.[68]

HBeAg 음성 중등도바이러스혈증은 HBeAg이 음성이면서 혈청 HBV DNA 수치가 2,000 IU/mL 이상, 8 $\log_{10}$ IU/mL 이하인 경우로 정의한다. 다국가 다기관 코호트 연구에서 HBeAg이 음성이며 HBV DNA 수치가 5–6 $\log_{10}$ IU/mL인 경우 고바이러스혈증을 참고치로 했을 때 다른 바이러스 역가 대비 간암 발생 위험비가 8.14로 가장 높았다.[64]

ALT 수치가 정상 상한치의 2배 이상으로 상승하여 테노포비어DF 혹은 엔테카비어로 치료받은 환자를 대상으로 한 국내 다기관 연구에서, 치료 전 HBV DNA 수치가 6–7 $\log_{10}$ IU/mL인 HBeAg 음성 환자에서 간암 발생 위험이 가장 높았다.[66] 만성 B형간염 환자 20,826명을 대상으로 한 다국적 코호트 연구에서도 치료 전 HBV DNA가 6–7 $\log_{10}$ IU/mL인 HBeAg 음성 환자에서 간암 위험이 가장 높았다.[77]

간암 발생 위험은 HBeAg 양성 여부와 무관하게 중등도바이러스혈증에서 가장 높게 관찰되었다.[63,64,66,77] HBeAg의 양성 여부는 간암 발생 위험도를 평가하는 주요 인자로 여겨지고 있지만, 최근 HBeAg 상태와 무관하게 간암 위험이 존재한다는 연구 결과들이 보고되고 있다.[81-83]

본 진료 가이드라인 개정위원회에서 시행한 체계적 문헌 고찰 및 메타분석 결과 (부록, 핵심질문 1), 만성 B형간염 환자에서 HBV DNA 수치는 간암 발생 위험과 유의한 관련을 보였다. 특히 중등도바이러스혈증(HBV DNA 2,000 IU/mL–8 $\log_{10}$ IU/mL)에서 간암 발생 위험이 가장 높았다. 100인년당 연간 간암 발생률은 저바이러스혈증 0.35, 중등도바이러스혈증 0.81, 고바이러스혈증 0.19로 확인되었다.

3) 저바이러스혈증(low viremic phase)

저바이러스혈증은 혈청 HBV DNA 수치가 2,000 IU/mL 미만인 경우로 정의한다. 간경변증이 없고 항바이러스 치료 경험이 없으며, ALT 수치가 정상 상한치의 2배 이하인 환자를 대상으로 한 연구에서, 저바이러스혈증의 간암 발생 위험은 가장 낮았으며, 고바이러스혈증의 위험과 비등하였다.[63] 동일한 선정기준을 적용한 다국가 다기관 코호트 연구에서도, 3 $\log_{10}$ IU/mL 미만에서 간암 위험이 가장 낮았다.[64] 조직검사 결과를 분석한 연구에서도 HBV DNA 3 $\log_{10}$ IU/mL 미만 환자들에서 간내 염증과 섬유화가 모두 가장 낮음을 확인했다.[67,68]

자연경과 및 간질환의 진행에 영향을 미치는 요인

만성 B형간염에서 간경변증의 5년 누적 발생률은 8–20%,[84] 간암의 연간 발생률은 2–5%로 알려져 있으며,[85] 우리나라에서는 간경변증의 5년 누적 발생률은 23%, 연간 발생률은 5.1%, 간암의 연간 발생률은 0.8%로 5년 누적 발생률은 3%로 보고되었다.[86] 간경변증과 간암의 발생에 영향을 주는 요인으로는 숙주 요인, 바이러스 요인, 사회환경적인 요인이 있다. 숙주 요인에는 간경변증, 만성적인 간내 염증 괴사, 30세 초과,[85,87–91] 남성, 간암의 가족력, 다른 간염 또는 human immunodeficiency virus (HIV)의 중복감염이 있다. 바이러스 요인에는 중등도 혈청 HBV DNA 수치,[62,64,77] 높은 혈청 HBsAg 정량치,[88] HBV 유전자형 C형,[92] 특정 유전자 변이 등이 있으며[22,93,94] 사회환경적인 요인에는 만성적인 음주, 대사증후군,[95] 당뇨,[80,96] 비만, 흡연[97,98] 등이 있다(Table 2). 커피,[99–101] 메트포민,[102] 아스피린,[103,104] 스타틴,[105–108] 나트륨-포도당 공동 수송체 2 (sodium-glucose co-transporter 2, SGLT-2) 억제제,[109] 글루카곤 유사 펩타이드-1 수용체(Glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1) 작용제[110] 등이 간암의 위험을 줄인다고 알려져 있다. 만성 B형간염 환자에서

Table 2. Factors associated with the development of cirrhosis and HCC in patients with chronic hepatitis B

Risk factor	Host	Viral	Miscellaneous
HCC and cirrhosis	Age >30 years Persistent ALT elevation Male Concurrent infection (HCV, HDV, HIV)	Moderate HBV DNA (2,000 IU/mL–8 log_{10} IU/mL) High serum HBsAg titer Genotype C Basal core promoter mutation	Alcohol Metabolic syndrome Diabetes Obesity Aflatoxin Smoking
HCC	Presence of cirrhosis Family history of HCC		

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

나이, 성별, ALT, HBeAg 양성 여부, 혈청 HBV DNA, 혈소판, 치료 여부 등을 이용한 다양한 간암 발생 예측모델들이 개발되어 사용되고 있다.[111,112]

요약

- 본 가이드라인은 기존 면역학적 자연경과 분류법의 한계와 문제점들을 극복하기 위해서 바이러스 역가 기반 자연경과를 제시한다.
- 바이러스 역가 기반 자연경과는 고바이러스혈증(혈청 HBV DNA 8 log_{10} IU/mL 초과), HBeAg 양성 중등도바이러스혈증(2,000 IU/mL 이상, 8 log_{10} IU/mL 이하), 저바이러스혈증(2,000 IU/mL 미만), HBeAg 음성 중등도바이러스혈증(2,000 IU/mL 이상, 8 log_{10} IU/mL 이하)으로 분류된다.
- 중등도바이러스혈증에서 간암 발생 위험이 가장 높다.

예 방

B형간염의 예방은 질병의 진행 단계에 따라 1차, 2차, 3차 예방으로 구분되며, 각 단계에 따른 전략이 적용된다. 1차 예방은 예방접종을 중심으로 HBV 감염 자체를 차단하는 것을 목표로 하며, 특히 HBsAg 양성 임산부에서 출생한 신생아에 대한 면역글로불린 및 백신의 병행 투여는 수직감염 예방에 효과적이다. 2차 예방은 만성 B형간염 환자의 조기 진단과 추적 관찰을 통해 간경변증이나 간암과 같은 합병증의 발생을 최소화하는 데 중점을 둔다. 3차 예방은 이미 간경변증 또는 간암 등의 간질환이 발생한 환자에서 질병의 악화를 방지하고 예후를 개선하는 것을 목표로 하며, 근치적 치료 후 지속적인 항바이러스 치료와 재발 감시 및 간기능 유지를 위한 관리 등을 포함한다. B형간염의 1차 예방 전략을 중심으로, HBV 감염을 차단하기 위한 구체적인 임상 관리 방안을 제시하고자 한다.

우리나라는 B형간염 유병률이 비교적 높은 지역이므로 질환 위험이 있거나 의심되는 경우 HBV 표지자 검사(HBsAg, anti-HBs, IgG anti-HBc)를 시행한다.[113] 우리나라에서는 질병관리청의 국가예방접종사업으로 모든 신생아 및 영유아를 대상으로 B형간염 예방접종을 시행하고 있으며, 소아 및 청소년이나 성인에서도 과거 백신 완전 접종력이 없거나 면역이 확인되지 않은 경우 예방접종을 권장하고 있다.

성인에서 HBsAg이 음성이며 anti-HBs가 <10 mIU/mL로 음성인 경우 예방접종을 권고한다.[27,32,114] 특히 1) C형간염, 지방간질환, 알코올 간질환, 자가면역간염 및 간경변증 등의 만성 간질환이 있거나 원인이 불분명한 혈청 AST 또는 ALT 상승을 보이는 경우, 2) HBV에 노출될 위험이 높은 환경에 있는 사람으로서 의료기관 종사자, 수용시설의 수용자 및 근무자, 단체생활을 하는 지체장애인과 이들을 보호하는 직원, 만성 B형간염 환자의 가족 구성원 및 만성 B형간염 환자와 성접촉을 한 경우, 혈액투석 환자, 주사용 약물 중독자, 성매개질환의 노출위험이 큰 집단, HIV 감염자에 대해서는 반드시 HBV 표지자검사를 시행하고, 모두 음성인 경우 B형간염 예방접종을 권고한다.[27,32,114] 질병관리청 국가예방접종 지침에 따르면, 소아 및 성인의 근육주사 백신은 상완 삼각근에 투여하는 것이 원칙이며, 영유아는 대퇴부 전외측이 권장 접종 부위이다. B형간염 백신은 제조 방식과 항원 구성에 따라 1세대 혈장 유래 HBsAg 백신, 2세대 유전자 재조합 HBsAg 백신, HBsAg에 pre-S1 및 pre-S2 항원을 추가로 포함한 3세대 백신으로 구분된다.[115] 성인에서는 2세대 유전자 재조합 백신 20 μg을 0, 1, 6개월 시점에 총 3회 근주한다(Supplementary Table 3).[116] B형간염 백신 접종력이 없는 소아에서는 선별검사 없이 2세대 유전자 재조합 백신 10 μg을 0, 1, 6개월 시점에 총 3회 근주한다.[117] 신생아의 경우 산모의 HBsAg 상태에 따라 다음과 같이 예방접종을 시행한다.[114] HBsAg 음성 임산부에서 출생한 신생아는 출생 후 24시간 이내에 2세대 유전자 재조합 백신 10 μg을 접종하고, 1개월 및 6개월 시점에 추가 접종하여 총 3회 근주한다. HBsAg 양성 또는 상태가 미확인된 임산부에서 출생한 신생아는 출생 후 최대한 빨리, 가급적 12시간 이내에 2세대 유전자 재조합 백신 10 μg과 B형간염 면역글로불린(0.5 mL 또는 100–150 IU/kg)을 서로 다른 부위에 동시 투여한 후, 1개월 및 6개월 시점에 백신 10 μg을 근주하여 총 3회 접종한다. HBsAg 양성 임산부에서 출생한 신생아에 대해서는 질병관리청의 B형간염 주산기감염 예방사업을 통해 면역글로불린 투여 및 예방접종이

시행되고 있다. 혈액투석 환자 및 면역저하자, 간경변증 환자에서는 B형간염 백신 접종에 대한 면역반응이 저조할 수 있으므로, 접종 전략의 조정이 필요하다.[27,32,114] 혈액투석 환자에서는 2세대 유전자 재조합 백신의 고용량(40 μg)을 이용하여 0, 1, 6개월에 총 3회 근주하거나 0, 1, 2, 6개월에 총 4회 근주하는 방식이 권고된다.[118-120] 간경변증 환자 및 면역저하자의 경우, 표준 용량(20 μg)으로 0, 1, 6개월에 총 3회 접종을 시행하되, 항체반응이 불충분한 경우에는 고용량(40 μg) 투여를 고려할 수 있다.[121-124] 3세대 백신(예: Heplisav-B, PreHevbrio)은 혈액투석 환자, 만성 간질환 및 면역저하자에서 2세대 백신보다 더 높은 면역반응을 유도하는 것으로 보고되었으나,[125,126] 국내에서는 허가되어 있지 않아 현재 사용이 불가능하다.

B형간염 예방접종을 완료하면 90% 이상에서 항체가 생성된다(anti-HBs >10 mIU/mL).[127] Anti-HBs 무반응자에게 추가적으로 3회 재접종을 시행하는 경우 44-100%에서 항체가 형성된다.[116,117] B형간염 예방접종 후 면역기능이 정상인 경우 anti-HBs에 대한 검사는 필요하지 않다. 다만, HBsAg 양성 임신부에서 태어났거나, 가족 중에 만성 B형간염 환자가 있는 신생아의 경우 9-12개월에 anti-HBs 형성 유무를 확인한다. 의료 종사자, 혈액투석 환자, 투석실과 수술실 근무자, 면역저하자(예: HIV 감염자, 조혈모세포 이식자, 항암 치료자) 및 B형간염 환자와 성접촉을 하는 경우에는 예방백신 접종완료 1-2개월 후 anti-HBs 검사를 시행하여 재접종 여부를 결정해야 한다.[27,116] B형간염 예방접종 후 anti-HBs가 10 mIU/mL 미만인 무반응자에 대해서는 다음과 같이 재접종을 시행한다.[27,32,114] 일반 성인(만성 간질환, 면역저하자, HIV 감염인 포함) 중 anti-HBs가 10 mIU/mL 미만인 무반응자는 2세대 유전자 재조합 백신 표준 용량(20 μg)을 0, 1, 6개월에 총 3회 근주하여 재접종한다. 혈액투석 환자 중 anti-HBs가 10 mIU/mL 미만인 무반응자는 2세대 유전자 재조합 백신 고용량(40 μg)을 0, 1, 6개월에 총 3회 근주하거나 0, 1, 2, 6개월에 총 4회 근주하여 재접종한다. B형간염 예방접종 후 anti-HBs는 시간이

지나면서 점차 감소하거나 혈청에서 소실되는 경우가 있으나 면역기능이 정상인 경우 추가 접종(booster)은 필요하지 않다. 그러나 혈액투석 환자에서는 매년 anti-HBs를 측정하여 그 수치가 10 mIU/mL 이하인 경우 HBV 감염 위험이 증가하므로 추가 접종을 시행해야 한다.[114,116] 또한 간경변증 환자, 면역저하에서도 anti-HBs 치가 10 mIU/mL 이하인 경우 추가 접종을 시행해야 한다.[27,114]

Anti-HBs가 없는 사람이 HBV에 오염된 혈액 혹은 체액에 노출된 경우 B형간염 면역글로불린(0.06 mL/kg)을 최대한 빨리(가급적 24시간 이내) 근주하고 백신 접종은 동시에 시작하거나 경피적 노출인 경우 1주일 이내, 성접촉을 통한 노출인 경우 2주일 이내 시행한다.[114,128] HBV에 대한 혈청학적 검사를 시행한 적이 없거나, 예방접종을 완료하지 않았거나 anti-HBs가 없는 경우에는 만성 B형간염 환자와 성접촉 시 감염의 위험이 있으므로 콘돔을 사용해야 한다.[114,129]

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, HBV에 노출될 위험이 높은 환경에 있는 경우 B형간염에 대한 예방접종을 시행할 수 있다.[130,131] IgG anti-HBc만 단독으로 양성인 자에서도 간기능 이상이 있는 경우는 HBV DNA가 검출될 수 있으므로 이에 대한 고려가 필요하다.

권고사항

- 성인에서 HBsAg 및 anti-HBs가 음성인 경우, 2세대 유전자 재조합 백신 20 μg을 0, 1, 6개월 시점에 총 3회 근주하여 B형간염 예방접종을 시행한다. (A1) 특히 의료 종사자, 혈액투석 환자, 투석실과 수술실 근무자, 면역저하자, HBV 감염자와 성접촉을 하는 경우 등의 HBV 감염 위험군에서는 반드시 HBV 표지자검사(HBsAg, anti-HBs, IgG anti-HBc)를 시행하고, 모두 음성인 경우 예방접종을 시행한다. (A1) 단, anti-HBc만 양성인 경우와 과거 접종 후 anti-HBs가 소실된 경우 예방접종이 반드시 필요하지는 않으나 HBV 감염 위험군에 해당한다면 접종 또는 추가 접종을 시행할 수 있다. (B1)
- B형간염 백신 접종력이 없는 소아는 선별검사 없이 백신 10 μg을 0, 1, 6개월 시점에 총 3회 근주한다. (A1)
- HBsAg 음성 임산부에서 출생한 신생아는 출생 후 24시간 이내에 백신 10 μg을 접종하고, 1개월 및 6개월 시점에 추가 접종하여 총 3회 근주한다. (A1) HBsAg 양성 또는 상태가 미확인된 임산부에서 출생한 신생아는 출생 후 최대한 빨리, 가급적 12시간 이내에 B형간염 면역글로불린(0.5 mL 또는 100–150 IU/kg)과 백신 10 μg을 서로 다른 부위에 동시 투여하고, 이후 1개월 및 6개월 시점에 백신 10 μg을 근주하여 총 3회 접종한다. (A1)
- 혈액투석 환자에서는 2세대 유전자 재조합 백신 고용량(40 μg)을 0, 1, 6개월에 총 3회 근주하거나 0, 1, 2, 6개월에 총 4회 근주한다. (B1) 간경변증 환자 및 면역저하자에서는 표준 용량(20 μg)을 0, 1, 6개월에 총 3회 근주하되, 반응이 불량한 경우 고용량(40 μg) 투여를 고려한다. (B1)
- B형간염 예방접종 1–2개월 후에 anti-HBs 역가가 10 mIU/mL 미만인 성인 무반응자에게는 2세대 유전자 재조합 백신 표준 용량(20 μg)을 0, 1, 6개월에 총 3회 재접종한다. 단, 혈액투석 환자에서는 고용량(40 μg)을 0, 1, 6개월에 총 3회 근주하거나 0, 1, 2, 6개월에 총 4회 근주한다. (B1)

진단 및 평가

B형간염의 감염 여부를 확인하기 위한 선별검사로 혈청 HBsAg과 anti-HBc를 시행한다. 만성 B형간염은 HBsAg이 6개월 이상 양성이거나 HBsAg이 양성이고 IgG anti-HBc가 양성인 경우로 정의한다. 만성 B형간염 환자에서는 면밀한 병력 청취와 신체검사가 필요하며, 음주력, 약물 복용력, HBV 감염과 간암의 가족력을 확인하고, hepatitis C virus (HCV)와 같은 다른 바이러스의 중복감염을 배제해야 한다. 특히, 고위험군에 해당하는 경우 HDV와 HIV 동반감염의 가능성도 고려해야 한다. 또한 비만, 당뇨, 대사증후군 및 대사이상지방간질환 등의 동반질환이 있는지 평가하여 HBV 감염과 간질환 사이의 인과관계를 확실하게 판단해야 하며 정기적인 장기 추적 관찰이 필요하다. 만성 B형간염 환자에서 HBV의 증식 정도 및 간손상, 동반된 간섬유화 평가를 위한 혈청 바이러스 표지자, 생화학 검사, 비침습적인 간섬유화검사와 간경변증 및 간암 동반 여부에 대한 간 초음파검사, 혈청 알파태아단백(alpha fetoprotein, AFP) 검사를 시행한다(Table 3).

Table 3. Initial evaluation for patients with chronic hepatitis B

Essential	Recommendation
History taking and physical examination	History taking and physical examination should be performed in patients with chronic hepatitis B, including coinfection with other viruses, alcohol use, pregnancy, co-morbidity, medication history, and family history of HBV infection and HCC.
Quantitative HBV DNA assay	Serum quantitative HBV DNA assay should be performed as a marker of HBV replication.
Biochemical tests	Laboratory tests including CBC, AST/ALT, ALP, GGT, bilirubin, albumin, creatinine, and PT should be performed.
HBeAg/anti-HBe	HBeAg/anti-HBe should be performed as markers of HBV replication.
Serum AFP	Serum AFP should be performed to evaluate for the presence of HCC.
Liver ultrasonography	Liver ultrasonography should be performed to evaluate for the presence of liver cirrhosis and HCC.
Non-invasive liver fibrosis tests	Non-invasive liver fibrosis tests should be performed to evaluate liver fibrosis.
Optional	**Recommendation**
Quantitative HBsAg assay	Quantitative HBsAg assay may be considered to assess disease activity and predict prognosis.
IgG anti-HAV	IgG anti-HAV is recommended to determine the need for vaccination.
Anti-HCV, Anti-HIV, Anti-HDV (or HDV RNA)	Testing for anti-HCV, HIV, and anti-HDV (or HDV RNA) may be considered to evaluate for coinfection.
Liver protocol CT or MRI	Liver protocol CT or MRI may be performed when evaluation of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma is difficult by ultrasonography.
Liver biopsy	Liver biopsy may be performed to assess the degree of necroinflammatory activity and liver fibrosis.

Abbreviations: AFP, alpha fetoprotein; ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CBC, complete blood count; CT, computed tomography; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; HAV, hepatitis A virus; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; HDV, hepatitis D virus; HIV, human immunodeficiency virus; IgG, immunoglobulin G; MRI, magnetic resonance imaging; PT, prothrombin time.

만성 B형간염의 진단검사

Immunoassay를 이용한 HBsAg의 정성적 측정은 민감도와 특이도가 98% 이상으로 B형간염의 진단에 필수적이며 정확한 혈청검사이다. HBsAg의 존재는 HBV 감염의 절대적인 표지자로 혈청에서 HBsAg이 6개월 이상 검출되면 만성 B형간염을 진단하는 데 충분하다. Anti-HBs 그리고 anti-HBc를 포함한 HBV 감염의 바이러스 표지자에 대한 혈청검사를 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,[132] 과거 B형간염에 대한 노출이 없었을 때 급성 HBV 감염은 HBsAg이 양성, immunoglobulin M (IgM) anti-HBc 양성으로 진단할 수 있다. 간혹 IgM anti-HBc만 단독으로 양성인 경우가 있는데 이는 HBsAg이 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 있고,[117] 특히 급성 악화(acute exacerbation) 시에는 간혹 IgM anti-HBc가 낮은 역가로 양성 전환될 수 있다. 따라서 심한 간수치 상승과 함께 IgM anti-HBc가 검출되는 경우, 급성 B형간염과의 감별을 위해 IgM anti-HBc의 상대적 역가(S/CO ratio)와 HBV DNA 수치 등을 종합적으로 고려해야 한다.[133,134]

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.[135-137] 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 환자의 초기 평가

1) 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 모니터링하는 데 있어서 필수적이다. 또한 간경변증으로의 진행과 간암 발생 위험을 예측하는 데 있어서도 중요하다. 혈청 HBV DNA의 단위는 IU/mL로 표준화하는 것이 세계적인 추세이고,[138] 1 IU/mL는 약 5 copies/mL로 환산하나 검사 장비에 따라 차이가 있다(Roche Diagnostics, 5.8 copies/mL; Abbott Diagnostics, 3.4 copies/mL). 바이러스 정량화 기법은 real-time polymerase chain reaction (PCR)법을 이용하여 검사한다. 이는 HBV DNA 검출폭이 10–10^9 IU/mL로 넓으며 높은 민감도를 보인다.[139] 임상에서 만성 B형간염 환자에게 HBV DNA를 추적할 때는 가급적 동일한 HBV DNA 측정법을 사용해야 한다.

2) 생화학검사

간질환의 원인을 감별하고 중증도를 평가하기 위해서는 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/international normalized ratio, PT/INR) 검사가 필요하다. 혈소판의 감소와 함께 점진적인 혈청 albumin치의 감소와 PT의 연장은 간경변증으로 진행할 때 특징적으로 관찰되는 소견이다.

혈청 ALT는 보통 간질환을 평가하고 치료에 대한 대상자를 선정하는 데 있어 중요한 기준으로 이용되어 왔는데,[140] 보통 ALT가 AST보다 더 상승하지만 간경변증으로 진행되면 그 비는 역전될 수 있다. 만성 B형간염 환자에서 정상 또는 경도의 ALT 증가는 보통 간 조직에서 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.[141]

여러 임상 연구에서 실질적인 정상 ALT는 이전에 설정된 한계치(남자 40 U/L, 여자 30 U/L)보다 의미 있게 더 낮다고 보고되는데, 한 코호트 연구에서는 AST와 ALT의 정상 상한치를 남성은 30 U/L, 여성은 19 U/L로 낮추어야 한다고 제시하였다.[141] 국내 한 후향적 연구에서 만성 B형간염 환자 1만 2천여 명 환자의 자료를 분석한 결과 간질환 관련 사망률을 예측할 수 있는 한계치로 남성은 34 U/L, 여성은 30 U/L을 제시하였다.[142] 이 연구 결과는 후향적 연구라는 한계를 내포하고 있지만 다양한 연령군을 포함하고 있고 경한 지방간질환을 가진 자들이 배제되지 않은, 국내 만성 B형간염 바이러스 환자의 현실적인 수치를 반영하였고 간질환 관련 예후 예측이라는 실질적인 요구를 반영한 자료이므로 향후 전향적인 검토가 이루어질 때까지 만성 B형간염 환자에서는 정상 상한치로서 남성 34 U/L, 여성 30 U/L를 수용하는 것이

타당하겠다. 그러나 혈청 ALT는 나이, 체질량지수, 성별, 지질 및 탄수화물 대사장애, 요독증 등에 영향을 받는 것으로 알려져 있으므로,[141,143] 치료 시작을 위한 필수 조건으로서 오로지 ALT 증가에만 의존하는 것은 문제가 있으며 해석에 유의하여야 한다.

3) 혈청 HBeAg/anti-HBe 검사

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 간 조직 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.[49] BCP 변이의 경우 간세포 염증과 괴사가 심하고 관해율이 낮으며 간암 발생을 증가시킨다.

4) 혈청 HBsAg 정량검사

혈청 HBsAg 정량검사는 세 가지 다른 크기의 S (small), M (middle), L (large) HBs 단백 세 가지 입자 모두를 포함하여 검출하는 방법이다. HBsAg 정량검사는 간생검을 통해 알 수 있는 covalently closed circular DNA (cccDNA) 양과 상관관계가 있다고 알려져 있다. HBV DNA가 2,000 IU/mL 미만인 HBeAg 음성 환자에서 혈청 HBsAg 정량치가 1,000 IU/mL 미만일 경우 향후에도 재활성화

가능성이 낮았고,[144,145] 간암 발생 위험도도 상대적으로 낮았다.[88,146,147] HBeAg 양성 환자에서 매우 높은 HBsAg (>25,000 IU/mL) 정량치를 보이는 환자는 의미 있는 섬유화 가능성이 낮아 간암 발생 위험도가 낮았다.[148] 치료받지 않는 HBeAg 양성 환자에서 HBsAg 정량치 변화 모니터링은 자연경과 변화, 간암 발생 위험도, 이후 HBsAg 혈청소실 가능성에 대한 정보를 제공할 수 있다.[149,150] 경구용 항바이러스제 투여 중에는 재활성화의 가능성이 낮아 치료를 종료할 수 있는 환자를 예측할 수 있다.[151-153]

5) IgG anti-HAV 항체 검사

만성 B형간염 환자에서 급성 A형간염에 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.[154-156] 최근 30년간 우리나라에서 anti-HAV (anti-hepatitis A virus) 항체 양성률 곡선은 20세 정도 우측으로 수평이동을 보이고 있어 전 연령대에 걸쳐 A형간염이 발병할 가능성이 있다.[157] 따라서 만성 B형간염 환자는 A형간염 항체검사(IgG anti-HAV)를 실시하고 항체가 없는 경우 예방접종을 하는 것을 추천한다.

6) 중복감염검사

HCV와의 중복감염 유무를 확인하기 위하여 anti-HCV 검사를 실시한다. 남성과 성관계를 갖는 남성, 주사약물 사용력, 다수의 성 파트너 또는 최근 성매개감염 병력이 있는 등 HIV 감염의 고위험군인 경우 HIV 검사를 실시하여야 한다. HDV 중복감염의 고위험군인 경우(해외 HDV 고유행 지역 출신, HBV DNA 수치에 비해 설명되지 않는 트랜스아미나제 상승, 또는 빠른 섬유화 진행이나 조기 decompensation이 관찰되는

경우) anti-HDV 혹은 HDV RNA PCR 검사를 고려한다.

원인이 명확하지 않은 급성 간염이 관찰되는 경우, 중복감염을 배제하기 위해 IgM anti-hepatitis E virus 또는 hepatitis E virus (HEV) RNA 검사를 고려하는 것이 바람직하다. 아울러 IgG anti-HAV 음성인 환자에서는 IgM anti-HAV 검사도 함께 시행하는 것이 권장된다. 2020-2021년 국내 12개 센터를 대상으로 한 전향적 연구에서, 급성 바이러스성 간염 원인 중 hepatitis A virus가 가장 흔했고(78.8%), HEV가 그 다음(7.5%)으로 보고되었다.[158]

7) 간 초음파검사

간 초음파검사는 만성 B형간염 환자에서 간경변증 및 간암 유무를 확인하기 위한 1차 영상의학적 검사로 시행되는데, 이는 쉽게 이용 가능하고, 비침습적이며, CT나 MRI에 비해 비용이 적게 들며, 실시간 관찰이 가능하고, 정맥 내 조영제나 방사선의 부작용에 환자를 노출시키지 않기 때문이다. 만성 B형간염은 간암 발생의 주요 위험인자이므로 초기 평가에서부터 간암 동반 여부에 대한 검사가 필요하다. 초음파검사에서 간경변증의 특징적 소견은 결절성 또는 불규칙한 표면 및 거친 간 경계이며, 진행된 간경변증에서는 육안적으로 간이 위축되고 다결절성으로 나타나는데, 한 연구에서는 만성 B형간염 환자에서 민감도 77.8%, 특이도 92.5%로 간경변증을 진단할 수 있음을 보고하였다.[159] 간 초음파로 간경변증 유무 및 간암 유무를 관찰하기 어려운 환자는 간 초음파 대신 CT나 MRI를 시행할 수 있다.

8) 비침습적 간섬유화검사

간섬유화 평가는 만성 B형간염의 치료 결정 및 예후 예측에 있어서 중요한 역할을 한다. 최근에는 초기 평가로서 침습적인 간 조직검사보다는 혈청표지자, 순간 탄성측정법, 횡파 탄성초음파, 자기공명 탄성검사와 같은 비침습적 검사들이 먼저

고려되고 있다. 이들의 간섬유화 진단능 및 유용성, 장단점에 대한 자세한 설명 및 권고사항은 2024년 대한간학회에서 발표된 '만성간질환에서 간섬유화 평가를 위한 비침습적 검사 진료 가이드라인'을 참고하기 바란다.[160]

만성 B형간염 환자에서 AST to platelet ratio index (APRI), fibrosis-4 (FIB-4)와 같은 혈청표지자는 간편하게 사용할 수 있는 검사로 의미 있는 간섬유화나 간경변증 진단에 대해 높은 특이도를 보여 이를 배제하기 위한 도구로 사용될 수 있으나, 간염의 활성도나 간 외 요인들에 의해 영향을 받을 수 있어 해석에 주의를 요한다. 순간 탄성측정법은 0.80 이상의 높은 진단능을 가진 검사이고, 비침습적 간섬유화검사 중 가장 많은 연구가 이루어져 왔다. 각 연구의 이질성으로 인하여 보고마다 절단값 및 이에 따른 진단능은 다소 차이가 있었으나, 최근 두 개의 메타분석에서 보고된 간경직도의 이상적인 절단값은 의미 있는 간섬유화 7.0 kPa, 진행된 간섬유화 8.0–9.5 kPa, 간경변증 11.0–12.5 kPa였다.[161,162] 추가 연구가 필요하지만 점 횡파 탄성초음파 및 이차원 횡파 탄성초음파 또한 순간 탄성측정법과 유사한 진단능을 보이며, 특히 이차원 횡파탄성 초음파는 각 간섬유화 단계를 진단하는 간경직도의 절단값 또한 순간 탄성측정법과 유사한 결과를 보였다.[160] 자기공명 탄성검사 또한 만성 B형간염 환자의 간섬유화 평가에 있어서 우수한 진단능을 가진 검사이다.[160]

9) 간생검

간생검은 간내 염증 괴사 및 섬유화 정도를 직접적으로 평가할 수 있는 전통적인 표준 검사(gold standard)이다. 간섬유화 평가의 표준검사로 간생검이 시행되어 왔으나, 침습적 시술로서 출혈, 통증 등의 합병증 위험이 있으며, 표본 오차(sampling error)와 병리 검체 관찰자 간 변이성의 문제를 가지고 있다.[163] 따라서 최근에는 침습적인 간생검을 대신하여 비침습적 간섬유화검사가 우선적으로 고려되고 있으나, 간생검은 여전히 임상적으로 중요한 역할을 한다. 특히 비침습적 검사 결과가 환자의

임상 소견과 일치하지 않거나 치료 개시 여부를 결정하기 불분명한 경우, 그리고 다른 원인의 간질환 동반이 의심되어 감별이 필요한 경우에는 간생검 시행을 고려한다.

10) 새로운 바이러스 표지자

혈청 HBsAg 정량검사가 간내 cccDNA와 상관관계를 보이는 것으로 알려져 있지만, HBeAg 음성 환자에서는 HBsAg이 주로 통합된 바이러스 유전체에서 발현되기 때문에 간내 cccDNA와는 약한 상관관계를 보인다. 최근 간세포 내에서 전사 활성을 가진 HBV cccDNA의 간내 pool을 반영하는 새로운 비침습적 생체표지자들이 제안되고 있다. 여기에는 혈청 hepatitis B core-related antigen (HBcrAg)과 HBV RNA 정량검사와 같은 검사들이 있다.[164] 이러한 새로운 표지자들은 cccDNA pool의 크기와 간세포 내 cccDNA의 전사 활성을 더 잘 반영하므로 만성 B형간염 환자의 예후 예측에 도움이 될 것으로 기대된다.[165] 또한 정량적 anti-HBc는 HBV 특이 면역반응을 반영하는 잠재적 생체표지자로 주목받고 있으며, 질병 활성도 및 재활성화 위험과 연관성이 있음이 보고되었다.[166,167] 그러나 이들 표지자는 모두 정량화를 위해 실험실 단계의 기술이 필요하며 따라서 현재 실제 임상에서 사용되지 않고 있다. 더불어 이러한 새로운 표지자들이 만성 B형간염 환자의 모니터링과 질병 진행 예측에서 갖는 잠재적 역할에 대해서는 추가 연구가 필요하다.

권고사항

- B형간염의 감염 여부를 확인하기 위한 선별검사로 혈청 HBsAg과 anti-HBc를 시행한다. (A1)
- 혈청 HBsAg 양성인 만성 B형간염 환자에서 HBV 증식 표지자로 혈청 HBV DNA 정량검사, HBeAg/anti-HBe 검사를 시행한다. (A1)
- 만성 B형간염 환자에서 CBC, AST/ALT, ALP, GGT, bilirubin, albumin, creatinine, PT/INR, 혈청 알파태아단백을 포함한 혈액검사를 시행한다. (A1)
- 만성 B형간염 환자에서 A형간염 항체(IgG anti-HAV) 검사를 시행하고 음성일 경우 백신 접종을 시행한다. (B1)
- 만성 B형간염 환자에서 HCV 중복감염 유무를 확인하기 위해 anti-HCV 검사를 시행한다. (B1) HDV, HIV 중복감염 유무를 확인하기 위해 anti-HDV(혹은 HDV RNA), HIV 검사를 고려한다. (B2)
- 만성 B형간염 환자에서 간경변증 및 간암 동반 여부를 확인하기 위해 간 초음파를 시행한다. (A1)
- 만성 B형간염 환자의 간섬유화 평가를 위해 비침습적 간섬유화검사를 시행한다. (B1)

치료 비대상자의 모니터링

항바이러스 치료를 받지 않는 HBeAg 음성 보유자들이나 자발적 HBeAg/anti-HBe 혈청전환 후 환자들에서도 장기 추적 관찰 중 약 15–33%에서 재활성화가 발생할 수 있으며, HBV DNA가 >2,000 IU/mL인 환자들과 40세 이상의 나이에서 HBeAg/anti-HBe 혈청전환이 일어난 환자들에서 위험이 더 높았다.[87,168] 따라서 치료 비대상자에서도 임상 소견 및 검사실 소견, 영상검사, 비침습적 간섬유화검사 등을 주기적으로 모니터링하여 치료 대상으로 이행하는지 확인한다(Table 4).

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

Table 4. Monitoring for the patients with chronic hepatitis B who are not meeting treatment criteria

Interval	Tests
Every 3–6 months	ALT, HBV DNA[1]
Every 6 months	HCC surveillance[2]—AFP, liver ultrasonography
Every 6–12 months	HBeAg/anti-HBe[1]
Every 12 months	Quantitative or qualitative HBsAg[3]

[1]Testing intervals may be shortened when treatment eligibility is uncertain.
[2]For individuals at high risk of HCC, including those aged ≥40 years or those with cirrhosis regardless of age.
[3]Testing may be tailored to individual patients when clinically indicated for specific purposes, such as identifying infection phase transitions, stratifying HCC risk, or detecting spontaneous HBsAg loss.
Abbreviations: AFP, alpha-fetoprotein; ALT, alanine aminotransferase; anti-HBe, antibody to hepatitis B e antigen; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma.

추적 관찰하여 치료 대상 여부를 확인하거나, 비침습적 간섬유화검사 또는 간생검을 통한 간섬유화 평가를 통해 치료 여부를 결정할 수 있다. 자발적 HBeAg/anti-HBe 혈청전환은 30–40세까지 언제든지 발생할 수 있으며(평균 연령 31세), 그 이후에는 덜 빈번하게 발생한다.[169] 만성 B형간염에서 자발적 HBsAg 혈청소실은 드물고, 미치료군 전체에서 연간 1.1%,[170] HBeAg 음성 치료 비대상자에서는 연간 2.3%로 보고되고 있으나,[171] 나이와 함께 증가하며 이를 예측하기 위해 혈청 HBsAg 정량검사 추적검사를 고려한다. 이는 HBsAg 혈청소실 예측뿐만 아니라 간암 예측, HBV 재활성화 예측 등에 유용하며 보다 정확한 환자 관리 전략을 세우는 데 도움이 된다.[172] 정량검사가 불가능할 경우 혈청 HBsAg 정성검사를 시행할 수 있다.

만성 B형간염은 간암 발생의 주요 위험인자이므로 초기 평가에서부터 간암 동반 여부에 대한 검사가 필요하고, 간염 치료 여부와 관계없이 간암에 대한 정기적인 감시검사가 필요하다. 표준적인 간암 감시검사 방법은 정기적으로 6개월마다 혈청 알파태아단백과 초음파검사를 시행하는 것이며,[173] 주된 감시검사의 대상은 만성

B형간염 환자 중 40세 이상이거나, 40세 이하이더라도 간경변증을 동반하는 등 간암 발생의 고위험군에 해당하는 경우이다. HBsAg이 소실된 환자라 하더라도, 간경변증이나 간암 가족력이 있는 경우, HBsAg 소실 시점이 남성 40세, 여성 50세 이상인 경우에는 간암 감시검사를 지속해야 한다.[174,175] 정기적인 감시검사는 환자의 생존율을 향상시키며 간암 조기진단의 가능성을 높게 한다.[176,177]

간섬유화 진행을 모니터링하기 위해 치료 비대상자에서도 비침습적 간섬유화 추적 검사를 고려한다. 검사 간격에 대해서는 추가 연구가 필요하고 환자 상태에 따른 개별화가 필요하지만, 안정된 상태의 환자들은 2–3년 간격, 치료 대상 여부가 불분명한 환자들은 1년 간격으로 검사 기간 단축을 고려한다.[27]

권고사항

- 치료 비대상자인 환자에서 치료 대상으로 이행하는지 확인하기 위해 혈청 ALT, HBV DNA 등을 3–6개월 간격으로 모니터링한다. (B1)
- 치료 대상 여부가 불분명한 경우에는 혈청 ALT, HBV DNA 등을 1–3개월 간격으로 추적 관찰하거나, 간섬유화 평가를 시행하여 치료 여부를 결정한다. (B1)
- 만성 B형간염 환자 중 40세 이상이거나, 40세 이하이더라도 간경변증을 동반하는 등 간암 발생의 고위험군에 해당하는 경우 간암 감시검사로서 6개월 간격으로 혈청 알파태아단백과 간 초음파검사를 시행한다. (A1)

치료 목표

만성 B형간염 환자에서 항바이러스 치료 및 관리의 궁극적인 목적(goal)은 간경변증, 비대상성 간부전 및 간암의 발생 등을 예방함으로써, 간 관련 사망률을 낮추고 생존율을 향상시키는 것이다. 이를 위해서는 B형간염 환자들에게 유의미한 섬유화가 생기기 전에 혈청 HBV DNA뿐만 아니라 핵 내의 cccDNA 및 integrated DNA를 비롯한 B형간염 바이러스를 모두 박멸하며, HBsAg 혈청소실 또는 전환을 유도하는 멸균적인 완치 상태(sterilizing cure)에 도달하는 것이 치료의 목표가 되어야 한다. 하지만 현재까지 승인된 항바이러스제들로는 핵 내의 cccDNA 및 integrated DNA 박멸을 기대하기 어렵고, HBsAg 소실이 매우 드물게 나타난다.[52] 따라서, 현재 사용 가능한 항바이러스제를 이용한 항바이러스 치료의 현실적인 단기 목표는 HBV 증식을 지속적으로 억제하여 HBV DNA 불검출 상태를 유도하는 것이며, 장기 목표는 HBsAg 혈청소실 및 전환되는 기능적인 완치(functional cure) 상태에 도달하는 것이다. 장기간의 항바이러스 치료를 통해 간내 염증 완화, 섬유화 방지 및 호전, 간경변증과 간암을 예방하여 간질환에 의한 사망을 감소시킬 수 있다.[178–180] 또한, 항바이러스 치료는 임신 중 모자 수직감염을 예방하거나, 면역억제제 혹은 항암제 치료와 관련된 HBV 재활성화를 예방하기 위한 목적으로 시행할 수 있다.

요약

- 만성 B형간염의 궁극적인 치료의 목적은 HBV 증식을 억제하여 염증을 완화시키고 섬유화를 방지하여, 간경변증과 간암 발생을 예방함으로써 간질환에 의한 사망률을 낮추고 생존율을 향상시키는 것이다.
- 만성 B형간염 치료의 현실적인 단기 목표는 HBV DNA의 지속적인 불검출, 장기 목표는 HBsAg 혈청소실 또는 전환 즉 기능적 완치를 달성하는 것이다.
- 항바이러스 치료는 임신 중 모자 수직감염을 예방하고 면역억제 혹은 항암 치료 중 HBV 재활성화를 예방하기 위한 목적으로 시행할 수 있다.

치료 대상 및 전략

HBV가 활발히 증식하는 경우 간손상이 발생할 수 있으며, 간질환이 진행되고 합병증이 발생할 위험이 증가한다.[44] 현재 HBV 증식을 효과적으로 억제할 수 있는 뉴클레오시드/뉴클레오티드 유사체(nucleos(t)ide analogue, NA)가 개발되어 있으며,[181] 이러한 항바이러스제 투여를 통해 바이러스 증식을 억제하면 간 염증이 호전되고 ALT 수치가 정상화되며, 간섬유화가 개선되고 간암 발생 위험 및 간질환 관련 사망률이 감소한다.[182] 과거에는 만성 B형간염 치료가 환자들의 간암 발생, 간경변증 진행, 사망과 같은 중장기 임상경과에 미치는 영향에 대한 근거가 제한적이었다. 또한 1세대 NA의 내성 문제, 상대적으로 낮은 내약성 및 불충분한 항바이러스 효과로 인해, 치료의 주요 목표는 주로 간수치 정상화, HBV DNA 억제, HBeAg 혈청전환, 조직학적 호전과 같은 단기 지표에 맞추어 설정되었고, 만성 B형간염을 '염증성 간질환'의 관점에서 접근하였다. 그러나 최근에는 만성 B형간염 연관 간암 발생에 대한 대규모 관찰 연구의 장기 추적 자료뿐만 아니라 무작위 대조군 연구의 근거까지 축적되면서, 항바이러스 치료가 간암 발생 감소, 간경변증 진행 억제, 간질환 관련 사망 감소 등 중장기 예후를 유의미하게 개선한다는 사실이 보다 명확해지고 있다.[27]

항바이러스 치료 시작 여부는 여러 요소를 종합적으로 고려하여 결정되며, 크게 1) 간질환의 진행 정도, 2) B형간염 바이러스의 증식 수준, 3) 기타 간암 위험인자의 동반 여부에 따라 판단한다. 간질환의 진행 정도는 간섬유화가 진행됨에 따라 만성 간염 또는 대상성, 비대상성 간경변증 상태로 크게 분류할 수 있다. 간경변증은 바이러스 억제 이후에도 간암 발생을 예측하는 가장 강력한 요인이다.[85,183] 간섬유화는 간생검이나 혈청 표지자(예: APRI, FIB-4 index)[184,185] 또는 간섬유화스캔(예: Fibroscan®) 등을 이용한 비침습적 간섬유화검사로 평가할 수 있다.[186,187] 보통 간생검에서 F2 이상의 섬유화를 의미 있는 섬유화로 간주하며,[188] 메타분석 연구에 따르면 간섬유화스캔에서 F2 진단의 기준치는 7 kPa이었다.[161,162,189,190] HBV DNA로 평가되는 B형간염 바이러스 증식 수준은 질환 진행과 간암 발생 위험을 결정하는 가장 중요한 인자이다. 대만에서 수행된 REVEAL 연구에서는 HBV DNA가 2,000 IU/mL을 초과하여 증가할수록 간경변증 및 간암 발생 위험이 유의하게 높아지는 것으로 보고되었다.[191,192] 다만, REVEAL 연구는 주로 40세 이상, HBeAg 음성, HBV DNA 2,000 IU/mL 미만의 대상자가 대부분을 차지하였으며, 연구 당시 기술적 한계로 인해 약 10^5 IU/mL 이상에서는 추가적인 정량이 불가능했다는 점을 고려해야 한다.

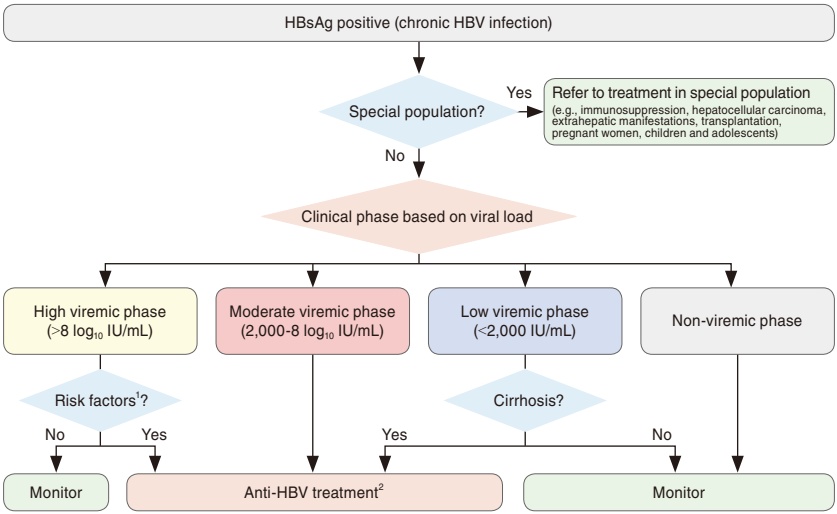
REVEAL 연구를 보완·확장한 최근 국내외 연구에서는 항바이러스제 투여 여부와 관계없이 HBV DNA와 간암 발생 위험 사이에 비선형(포물선) 관계가 존재함이 일관되게 관찰되었다.[62-64] 즉, 중등도바이러스혈증 구간에서 간암 발생 위험이 가장 높고, 저 또는 고바이러스혈증에서는 상대적으로 위험이 낮아지는 양상이다. 특히 항바이러스제 투여를 시작한 환자에서도 이러한 비선형 관계가 유지되며, 중등도바이러스혈증에서 치료를 시작한 환자의 경우 장기간 치료 후에도 간암 발생 위험이 정상화되지 않고 지속적으로 상승된 상태로 남는 것으로 보고되었다.[66,77] 이러한 현상은 앞서 자연경과에서 상세히 기술한 바와 같이, HBV DNA의 숙주 유전체 삽입, 클론성 간세포 확장, 그리고 면역 매개 조직 손상이라는 복합적인

병태생리 기전에 기인한다. 특히 항바이러스제 투여 이후에도 투여 시점의 기저 HBV DNA가 간암 발생 위험에 지속적으로 영향을 미친다는 점은 장기간의 바이러스-숙주 상호작용을 통해 형성된 간 전반의 발암 위험이 치료 후에도 완전히 소실되지 않을 수 있음을 시사한다.[66,77] 이는 치료 개시 시점의 HBV DNA가 장기적인 간암 발생 위험을 예측하는 중요한 인자로 작용함을 의미하며, ALT 상승 여부와 관계없이 발암 위험이 축적되기 이전에 항바이러스 치료를 조기에 개시해야 할 필요성을 뒷받침한다.

현재 사용 중인 항바이러스제인 NA는 HBV 역전사를 직접적으로 억제함으로써 순환 혈중 HBV DNA를 감소시키는 동시에, HBV DNA 숙주 유전체 삽입의 재료가 되는 double-stranded linear DNA를 감소시켜 간암 발생의 직접 경로를 간접적으로 차단할 수 있다.[71] 즉, NA는 직접적인 효과로써 단순히 바이러스 증식을 억제하는 데 그치지 않고, 간접적인 효과를 통해 HBV DNA 숙주 유전체 삽입과 이에 따른 클론 간세포 확장을 억제함으로써 간암 발생 위험을 낮출 수 있는 생물학적 근거를 가진 치료 전략이라 할 수 있다. TORCH-B 연구에서 3년간 테노포비어DF 치료를 시행한 환자들을 분석한 결과, HBV DNA의 숙주 유전체 삽입 빈도가 치료 전 대비 약 3.3배 감소한 것으로 보고되었다.[193] 또한 홍콩에서 임상 연구에 참여한 환자들을 대상으로 수행된 분석에서는 항바이러스 치료 후 HBV DNA의 숙주 유전체 삽입 빈도가 유의하게 감소하였으며, 단 1년의 치료만으로도 클론 간세포의 크기가 약 50% 감소하는 결과를 보였다.[194]

이러한 근거에 기반하여, 본 가이드라인은 만성 B형간염 환자의 치료에서 ALT 중심의 간손상 평가에 국한하지 않고 HBV DNA 역가를 핵심 축으로 한 분류 체계를 도입하여, 바이러스 감염 자체에 초점을 둔 조기 치료 전략을 통해 간암 발생을 보다 효과적으로 예방하고 치료 대상을 직관적으로 연결하는 단순화된 치료 기준을 제안한다(Figure 2). 이러한 치료 대상 확대 전략은 WHO가 제시한 2030년 바이러스 간염 퇴치 목표 달성 관련 국내에서 보고된 높은 진단율에 비해 상대적으로 낮은

Figure 2. Simplified algorithm for management of chronic hepatitis B



[1]Risk factors for disease progression or HCC: ALT >ULN, age >30 years, or significant fibrosis (≥F2).
[2]Anti-HBV treatment refers to oral nucleos(t)ide analogues as standard first-line therapy.
Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; ULN, upper limit of normal.

관리율 및 치료율 간의 격차를 완화하는 데 기여할 수 있을 것으로 기대된다. 다만, 본 가이드라인에서 제시하는 치료 대상 확대 기준은 현재 건강보험 급여 기준보다 넓은 범위를 포함하고 있어 실제 임상 현장에서 적용에 제약이 있을 수 있다. 이러한 괴리를 해소하기 위해서는 향후 임상적 근거와 비용-효과 분석 결과를 기반으로 급여 기준의 개선이 필요하다.

고바이러스혈증

고바이러스혈증은 혈청 HBV DNA 수치가 8 $\log_{10}$ IU/mL 초과인 경우로 정의하고, 전통적으로 면역관용기로 분류되던 환자의 대부분을 포함하며 일부 면역활동기

환자를 함께 포함한다. 최근 국내외 대규모 코호트 연구에 따르면, 간경변증이 없고 항바이러스 치료 경험이 없으며 ALT 수치가 정상 상한치의 2배 이하인 만성 B형간염 환자군에서, 고바이러스혈증에 해당하는 환자들의 간암 발생 위험은 다른 바이러스혈증 단계에 비해 가장 낮은 것으로 일관되게 보고되었다.[63,64] 이러한 경향은 테노포비어DF 또는 엔테카비어로 치료를 받은 환자군에서도 동일하게 관찰되었으며, 치료 시작 이전에 고바이러스혈증에 해당하였던 환자들이 가장 낮은 간암 위험을 보였다.[36,65,66,77,79] 이러한 결과는 고바이러스혈증 상태 자체가 단기적으로는 상대적으로 낮은 간암 위험과 연관됨을 시사한다. 그러나 이는 해당 환자군이 장기적으로도 안전함을 의미하지는 않는다. 고바이러스혈증 환자군에는 연령 증가, ALT 상승, 또는 간섬유화 진행 등 추가적인 위험인자를 동반한 환자들이 포함될 수 있으며, 이 경우 장기 추적 관찰 시 간 관련 합병증 발생 위험이 증가할 수 있다.[88,91,195-200]

고바이러스혈증 혹은 면역관용기는 주로 30세 미만의 비교적 젊은 연령에서 관찰되는 시기로 인식되어 왔으며, 240명을 추적 관찰한 전향적 연구에서 30세 전후에서 HBeAg 혈청전환이 가장 빈번하게 발생하여 31세에 anti-HBe가 약 81%에서 생성되는 것으로 보고되었다.[169] 우리나라 만성 B형간염 환자는 대부분 유전자형 C형으로 유전자형 B형에 비해 HBeAg 혈청전환 시기가 약 10년 정도 지연되는 것으로 알려져 있다.[19,201] HBeAg 혈청전환 시점에 따른 예후를 분석한 한 연구에 따르면, 30세 이전에 혈청전환이 이루어진 경우 예후는 매우 양호하였으나, 40세 이후에 혈청전환이 발생한 경우에는 HBeAg 음성 간염, 간경변증 및 간암의 발생 위험이 30세 이전에 혈청전환이 이루어진 환자에 비해 각각 2.95배, 17.6배, 5.22배 증가하였다.[87] 이러한 결과와 일관되게, 30세 이상에서 HBeAg 양성 상태는 간암 발생의 독립적인 위험인자로 보고되고 있으며, 환자 연령은 간암 발생과 가장 밀접한 위험인자 중 하나로 성별에 따라 다소 차이는 있으나 대체로 30-35세

이후부터 연령 증가에 따라 간암 발생 위험이 증가하는 것으로 제시되고 있다.[88,91] 특히, 고바이러스혈증으로 분류되는 환자 중에서도 상대적으로 연령이 높은 경우에는 간생검에서 F2 이상의 의미 있는 간섬유화 또는 A2 이상의 염증 괴사가 동반될 가능성이 높으며,[202] 장기 추적 관찰 시 간암 및 간경변증 발생 위험이 증가하는 것으로 보고되었다.[36,203,204] 이러한 소견은 고바이러스혈증 또는 면역관용기로 분류된 환자군이 반드시 조직학적으로 안정된 상태를 의미하지 않으며, 특히 연령이 증가함에 따라 자발적인 면역반응이 유도될 가능성은 감소하는 반면 잠재적인 질병 진행 위험은 지속적으로 내재될 수 있음을 시사한다. 한편, 면역관용기 환자 중 HBsAg 수치가 높은 경우 단기적인 간암 발생 위험이 낮고 발생 시점이 지연되는 경향이 보고된 바 있으나,[146] 이는 이들 환자에서 간암 발생 위험이 소실되거나 낮은 수준으로 유지됨을 의미한다기보다는, 발생 시점이 시간적으로 지연될 가능성을 시사하는 소견으로 해석하는 것이 타당하다. 발암 과정에는 돌연변이의 축적에 충분한 시간이 필요하다는 점을 고려할 때, 과거에 면역관용기로 분류되었던 환자라 하더라도 장기 추적 관찰 시 간암 발생 위험으로부터 완전히 자유롭다고 보기는 어렵다. 아울러 연령 증가에 따라 HBV에 특이적인 면역반응이 감소함에 따라, 자발적인 면역반응이 유도될 가능성 역시 낮아질 수 있다.[205,206] 이러한 점은 간암 발생 예방의 관점에서, 고바이러스혈증으로 분류된 환자라 하더라도 일정 연령 이상에서는 항바이러스제의 조기 사용을 고려해볼 여지가 있음을 시사한다. 이러한 맥락에서 최근 발표된 중국의 다기관 후향적 연구에서는 HBeAg 양성, 30세 이하, HBV DNA ≥8 $\log_{10}$ IU/mL, ALT 정상, 의미 있는 간섬유화 및 간암 가족력이 없는 면역관용기 환자에서 항바이러스 치료를 시행한 경우 간암 발생 위험이 현저히 감소한 것으로 보고하였다(hazard ratio [HR], 0.03).[89] 그러나 30세 이하 연령군에서는 전반적으로 간암 발생 위험이 매우 낮으며, 해당 연구에서도 총 7,566명의 환자 중 간암 발생은 46건에 불과했고, 특히 항바이러스 치료군에서는 단 1건만 발생하였다.

또한 5년 내 117명의 환자가 간경변증으로 진행하였다는 점은 기저 간섬유화 정도가 과소평가되었을 가능성과 함께, 이미 F2 이상의 의미 있는 섬유화를 가진 환자가 상당수 포함되었을 가능성을 시사한다. 이러한 점을 고려할 때, 본 결과를 근거로 30세 이하 고바이러스혈증 환자에서 항바이러스 치료의 이점을 일반화하여 단정하기에는 신중한 해석이 필요하다. 또한, 고바이러스혈증을 보이는 면역관용기 환자에서 테노포비어DF 단독요법을 평가한 무작위 대조군 연구에서는 192주 시점에서의 바이러스반응(HBV DNA <69 IU/mL) 비율이 약 55%로 보고된 바 있다.[207] 이는 고바이러스혈증 환자군에서 항바이러스 치료의 바이러스 억제 효과가 다소 제한적일 수 있음을 시사하며, 치료 시작 시 이에 대한 충분한 고려가 필요하다.

ALT는 간의 염증 괴사를 반영하는 중요한 지표로, 고바이러스혈증 환자 중에서도 ALT가 지속적으로 정상 상한치 이내로 유지되는 경우는 상대적으로 염증 활성이 낮은 상태를 시사한다. 그러나 ALT 수치가 정상 상한치에 근접하거나 경미하게 상승된 경우에는 매우 낮은 ALT를 보이는 환자에 비해 간생검에서 진행성 섬유화 또는 염증 괴사가 동반될 가능성이 높고, 장기 추적 관찰 시 간암 발생을 포함한 간 관련 합병증 발생 위험도 증가하는 것으로 보고되었다.[202,203] 더 나아가 TORCH-B 연구에서는 ALT 상승이 정상 상한치의 1-2배 사이로 경미한 환자에서도 항바이러스 치료를 시행한 경우 간섬유화 진행이 유의하게 억제됨이 입증되었으며,[208] 이후 시행된 TORCH-B roll-over 연구에서도 초기 위약군 환자들을 테노포비어DF로 전환하고, 기존에 테노포비어DF를 투여받던 환자들을 포함하여 치료를 3년간 연장한 결과, 약 60%의 환자에서 간섬유화의 호전이 관찰되었으며 유의한 염증 감소가 동반되었다.[209] 이러한 결과를 통해, 경미한 ALT 상승을 보이는 환자에서도 항바이러스 치료의 장기적인 조직학적 이점이 확인되었다.

국내에서 면역관용기 환자를 대상으로 항바이러스 치료를 받은 87명과 항바이러스 치료 없이 경과 관찰한 397명을 비교한 연구에서, 치료를 시행하지 않은 환자군은

기저 간기능이 더 양호하였음에도 불구하고, 항바이러스 치료를 시행한 환자군에서 간암 및 간경변증 발생 위험이 유의하게 낮은 것으로 보고되었다.[210] 또한 HBV DNA가 8 $\log_{10}$ IU/mL 이상인 고바이러스혈증 환자 중 ALT가 정상 상한치의 2배 미만으로 항바이러스 치료를 시행하지 않은 환자군과 ALT 상승으로 항바이러스 치료를 시행한 환자군을 대상으로, 연령, 성별, 기저 간질환 상태 등 주요 임상적 특성을 보정하여 두 군을 1:1로 성향점수 매칭한 분석에서 각각 1,113쌍이 포함되었다. 그 결과 항바이러스 치료를 시행한 환자군에서 간암 발생 위험이 통계적으로 유의하게 낮은 것으로 확인되었다(HR, 0.41).[66] 앞서 언급한 중국의 다기관 후향적 연구에서, HBeAg 양성, HBV DNA ≥6 $\log_{10}$ IU/mL, ALT 정상, 진행성 간섬유화가 없는 이른바 '회색 지대' 환자군을 대상으로 항바이러스 치료의 간암 예방 효과를 평가하였다. 해당 연구에는 항바이러스제 치료군 7,730명과 비치료군 7,874명이 포함되었고, 양 군의 평균 HBV DNA 수치는 각각 8.6 및 8.5 $\log_{10}$ IU/mL로 고바이러스혈증 구간에 해당하였다. 성향점수 매칭 분석 결과 항바이러스 치료군에서 간암 발생 위험이 유의하게 감소하였다(HR, 0.17).[89] 아울러 면역관용기 환자의 장기 예후를 평가한 연구들을 바탕으로 수행된 최근 비용-효과 분석에서는 면역관용기 상태에서 항바이러스 치료를 시작하는 전략이 면역활동기로 이행할 때까지 치료를 지연하는 전략에 비해 간암 발생률 감소 측면에서 비용-효과적인 것으로 보고되었다.[211]

이러한 근거들을 종합하면, 고바이러스혈증 환자에서 30세 이전에는 자발적인 면역반응의 유도를 일정 기간 관찰해볼 수 있으나, 30세를 초과하거나 ALT 상승이 동반되거나 침습적 또는 비침습적 평가에서 의미 있는 간섬유화가 확인된 경우에는 장기적인 간 관련 합병증의 위험이 증가할 수 있어 항바이러스 치료를 고려한다. 반면, 이러한 위험인자가 없는 경우에는 경과 관찰을 권고한다.

권고사항

- 고바이러스혈증(혈청 HBV DNA 8 $\log_{10}$ IU/mL 초과) 환자에서는 30세 초과, 간수치 상승, 또는 의미 있는 간섬유화가 있는 경우 항바이러스 치료를 고려하며, 이러한 간질환 진행 또는 간암 발생 위험인자가 없는 경우에는 경과 관찰한다. (B1)

중등도바이러스혈증

전통적으로 만성 B형간염의 항바이러스 치료 대상은 바이러스 증식 정도와 간의 염증 활성도라는 두 가지 축을 중심으로 정의되어 왔다. 즉, 혈청 HBV DNA 상승으로 대변되는 바이러스의 활동적 증식과, 혈청 ALT 상승 또는 조직학적으로 확인되는 중등도 이상의 염증 및 의미 있는 섬유화가 동반된 경우를 면역활동기로 평가하여 항바이러스제 투여를 권고하였다. 이러한 기준은 다수의 무작위 대조군 연구 및 관찰 연구를 통해, 면역활동기 환자에서 항바이러스 치료가 간경변증, 비대상성 간질환 그리고 간암의 위험을 유의하게 낮춘다는 근거에 기반하고 있다.[182]

바이러스의 활동적 증식은 주로 혈청 HBV DNA를 통해 평가되며, 혈청 HBV DNA가 검출된다고 해서 모두 치료가 필요한 수준의 증식으로 간주되지는 않는다. 낮은 농도의 HBV DNA (2,000 IU/mL 미만)가 검출되는 환자들 중 상당수는 ALT가 정상이고 조직학적 염증 및 섬유화가 경미하여, 치료 없이도 비교적 양호한 예후를 보이는 경우가 있다.[191] 이에 따라 다소 임의적인 기준이지만, HBeAg 양성 환자에서는 혈청 HBV DNA 2,000–20,000 IU/mL 이상, HBeAg 음성 환자에서는 2,000 IU/mL 이상을 항바이러스 치료를 고려할 수 있는 바이러스 증식 상태로 활용해 왔다.[183,191,192]

간의 염증 활성도를 평가하는 지표로는 혈청 ALT가 오랫동안 임상적으로 사용되어 왔으며, ALT가 정상 상한치의 2배 이상으로 상승한 경우에는 항바이러스

치료를 시작하는 데 이견이 없다.[27,32] 그러나 ALT는 간 조직 손상 정도와 항상 일치하지 않으며, 체질량지수, 성별, 동반질환 및 다른 간손상 원인의 영향을 받을 수 있다.[141,212,213] 또한 ALT가 정상 또는 경미하게 상승한 경우에도 간생검에서 의미 있는 섬유화나 염증이 확인되는 경우가 있어,[59,214] 혈청 ALT에 기반한 치료 결정에는 한계가 존재한다. 더 나아가, 최근 연구들에 따르면 ALT는 간의 염증 상태를 반영하는 지표로서의 의미는 있으나, 간암 발생과 연관된 발암 과정을 충분히 반영하지는 못하는 것으로 나타났다. 실제로 ALT 상승 여부를 기준으로 구분되는 유럽간학회 가이드라인의 만성 감염(chronic infection)과 만성 간염(chronic hepatitis) 분류 간에 HBV DNA의 숙주 유전체 삽입 빈도에는 유의한 차이가 관찰되지 않았으며,[215] 이는 ALT가 정상 범위에 있더라도 HBV DNA의 숙주 유전체 삽입과 같은 발암 과정이 이미 진행되고 있을 가능성을 시사한다.[71,76,215] 이러한 근거는 ALT 중심의 질병 단계 분류 및 치료 전략이 간암 예방 측면에서는 충분하지 않을 수 있음을 시사한다.[60]

최근 연구 결과들은 바이러스 증식 정도(HBV DNA)와 염증 활성도(ALT)에 근거하여 권고되고 있는 기존 치료 기준에 포함되지 않는 임상적 고위험군이 존재함을 보여주고 있다. 간경변증이 없고 항바이러스 치료 경험이 없는 환자들을 대상으로 한 국내외 대규모 코호트 연구에 따르면 혈청 ALT 수치와 무관하게 HBV DNA 수치가 4–8 $\log_{10}$ IU/mL인 중등도바이러스혈증을 보이는 만성 B형간염 환자군에서 간암 발생 위험이 가장 높게 관찰되었다.[63,64] 항바이러스 치료를 시작한 환자군을 대상으로 한 연구들에서도 이와 유사한 결과가 보고되었다.[65,66,77,79] 테노포비어DF 또는 엔테카비어 치료를 시작한 HBeAg 양성 만성 B형간염 환자들을 대상으로 한 국내 및 다국가 다기관 코호트 연구에서, 치료 전 HBV DNA 수치가 5–8 $\log_{10}$ IU/mL인 중등도바이러스혈증 환자군이 고바이러스혈증 환자군에 비해 오히려 간암 발생 위험이 더 높게 관찰되었으며,[65,79] 이러한 결과를 반영한 새로운 간암 발생 예측 점수가 제시되었다.[80] 이러한 경향은 HBeAg 음성 환자를 포함한 분석에서도

관찰되었으며, 항바이러스제 치료를 받은 만성 B형간염 환자 중에서 치료 시작 당시 HBV DNA가 중등도 범위에 해당하는 경우 간암 발생 위험이 가장 높게 보고되었다.[66,77]

최근 대규모 관찰 연구들은 중등도바이러스혈증 환자군에서 항바이러스 치료가 간암 발생 위험을 유의하게 감소시킨다는 임상적 근거를 제시하고 있다. HBV DNA가 5–8 $\log_{10}$ IU/mL인 중등도바이러스혈증 환자 중 ALT가 정상 상한치의 2배 미만으로 항바이러스 치료를 받지 않은 환자군과 ALT 상승으로 항바이러스 치료를 받은 환자군을 대상으로 연령, 성별, 기저 간질환 상태 등 주요 임상 변수를 보정하여 1:1 성향점수 매칭 분석(총 1,916쌍)을 시행한 결과, 항바이러스 치료군에서 간암 발생 위험이 유의하게 감소하였다(HR, 0.46).[66] 더 나아가, 진행성 간섬유화가 없는 불확정기 환자 855명을 포함한 후향적 다기관·다인종 연구에서도 항바이러스 치료에 의해 간암 발생 위험이 약 70% 감소하는 것으로 나타났다.[216] 다만, HBV DNA가 1,000 IU/mL를 초과하는 환자군에서는 항바이러스 치료에 의해 간암 발생 위험이 유의하게 감소한 반면, HBV DNA가 1,000 IU/mL 이하인 환자군에서는 이러한 효과가 뚜렷하게 관찰되지 않았다. 진료 가이드라인 개정위원회에서는 회색 지대 혹은 불확정기 환자들에서 항바이러스 치료의 효과를 평가하기 위한 체계적 문헌 고찰과 메타분석(부록, 핵심질문 2)을 시행하였다. 총 37개의 연구(56,379명)를 포함한 메타분석 중 11개 연구에서는 중등도바이러스혈증 환자에서 항바이러스 치료의 효과를 평가하였으며, 간암 연간 발생률은 항바이러스 치료군과 비치료군에서 각각 100인년당 0.23과 0.73으로 발생률비 0.30을 보여 치료군에서 유의하게 낮았다. 아울러 간경변증이 없는 중등도바이러스혈증 환자를 대상으로 수행된 최근 비용-효과 분석에서는 ALT 수치와 관계없이 중등도바이러스혈증 단계에서 항바이러스 치료를 시작하는 전략이 ALT 상승을 동반한 면역활동기로 이행할 때까지 치료를 지연하는 전략에 비해 비용-효과적인 것으로 나타났다. 특히 조기 사망에 따른 생산성 손실까지

고려한 사회적 관점(societal perspective)에서는 오히려 비용이 절감되는 전략으로 확인되었다.[217] 더 나아가, 간경변증이 없는 환자에서 ALT 및 HBeAg 기준을 제외하고 HBV DNA ≥2,000 IU/mL를 기준으로 치료를 확대할 경우, 비용-효과적일 뿐만 아니라 국내에서 2035년까지 약 43,300건의 간암 발생과 37,000명의 사망을 예방할 수 있을 것으로 보고되었다.[218]

최근 발표된 ATTENTION 연구의 중간 분석 결과는 중등도바이러스혈증 환자에서 항바이러스 조기 치료가 간암 및 중증 간 관련 임상 사건을 감소시킬 수 있음을 무작위 대조군 연구를 통해 처음으로 제시하였다.[219] ATTENTION 연구는 간경변증이 없는 만성 B형간염 환자 중 혈중 HBV DNA 4–8 $\log_{10}$ IU/mL의 중등도바이러스혈증을 보이며 ALT가 정상 또는 경미하게 상승한 40–80세 성인을 대상으로, 테노포비어 알라페나마이드(tenofovir alafenamide, 이하 테노포비어AF) 치료군과 경과 관찰군을 1:1로 무작위 배정한 다기관 연구이다. 첫 번째 사전 계획된 중간 분석 시점(중앙 추적 기간 17.7개월)에서, 간암, 비대상성 이벤트 발생, 간이식 또는 모든 원인 사망을 포함한 복합 1차 평가 변수는 테노포비어AF 치료군(n=369)에서 관찰군(n=365) 대비 낮은 발생률(0.33 vs. 1.57 per 100 person-years; HR, 0.21)을 보였다. 이러한 결과는 유의한 ALT 상승이 없는 중등도바이러스혈증 환자에서도 항바이러스 치료가 실제 임상 사건 감소로 이어질 수 있음을 시사한다. ATTENTION 연구에서 4–8 $\log_{10}$ IU/mL 범위에 대해 제시된 무작위 대조군 연구 근거에 더하여, 앞서 기술한 관찰 코호트 연구 결과 및 위원회가 직접 수행한 체계적 문헌 고찰과 메타분석 결과를 종합할 때, 중등도바이러스혈증을 보이는 만성 B형간염 환자에서는 ALT 수치나 기타 위험 인자와 관계없이 간질환 진행 및 간암 발생 위험을 최소화하기 위해 항바이러스 치료를 권고한다.

권고사항

- 중등도바이러스혈증(혈청 HBV DNA 2,000 IU/mL 이상, 8 $\log_{10}$ IU/mL 이하) 환자는 간질환 진행 및 간암 발생의 고위험군으로 항바이러스 치료를 시작한다. (B1)

저바이러스혈증

저바이러스혈증은 혈청 HBV DNA 수치가 2,000 IU/mL 미만인 상태로 정의되며, 전통적으로 면역비활동기로 분류되는 환자군을 포함한다. 진행된 간섬유화의 증거가 없는 저바이러스혈증 환자의 경우, 항바이러스 치료 없이 경과 관찰하더라도 전반적으로 양호한 예후를 보이는 것으로 알려져 있다.[191] 최근 국내외 대규모 코호트 연구들에 따르면, 간경변증이 없고 항바이러스 치료 경험이 없으며 ALT 수치가 정상 상한치의 2배 이하인 만성 B형간염 환자군에서, 저바이러스혈증에 해당하는 환자들의 간암 발생 위험은 고바이러스혈증 환자군과 더불어 낮은 것으로 보고되었다.[63,64] 반면, 혈청 HBV DNA 수치가 낮은 상태(<2,000 IU/mL)라 하더라도 FIB-4 또는 APRI 상승 등 진행된 간섬유화를 시사하는 소견이 동반된 경우에는 간암을 포함한 간 관련 합병증 발생 위험이 증가하는 것으로 보고되었다.[55,57,60,220] 그러나 이러한 환자들에서도 항바이러스 치료가 간암 예방 등 임상적 예후를 개선하는지에 대해서는 현재까지 근거가 충분하지 않다. 최근 중국에서 수행된 다기관 후향적 연구에서 HBeAg 음성, ALT 정상, 진행성 간섬유화가 없으며 HBV DNA가 2,000 IU/mL 미만이거나 2,000–20,000 IU/mL인 환자군을 대상으로 항바이러스 치료의 간암 예방 효과를 평가한 결과, 두 그룹 모두에서 통계적으로 유의한 예방 효과는 확인되지 않았다.[89] 진료 가이드라인 개정위원회에서 수행한 체계적 문헌 고찰 및 메타분석(부록, 핵심질문 2)에서도 7개의 연구를 통해 저바이러스혈증 환자에서 항바이러스 치료의 효과를 평가하였으며, 항바이러스 치료군과 비치료군 간 간암 연간

발생률은 각각 100인년당 0.33과 0.29로 발생률비 1.13을 보여 두 군 간 차이가 확인되지 않았다.

저바이러스혈증 환자 중 일부는 ALT 상승을 동반한 활동성 간염으로의 재활성화와 면역비활동기 상태를 반복할 수 있다.[45] 따라서 이들 환자에서는 간섬유화 정도, 간경변증 여부에 대한 면밀한 평가가 필요하며, 혈청 ALT 및 HBV DNA를 정기적으로 추적하여 면역비활동기 상태가 지속적으로 유지되는지를 확인해야 한다. 특히 간섬유화의 증거가 없으면서도 저바이러스혈증 상태에서 ALT 상승이 지속되는 경우에는 대사이상지방간질환, 또는 C형간염이나 D형간염과 같은 동반 바이러스감염 등 ALT 상승의 다른 원인에 대한 평가가 필요하다.

저바이러스혈증 환자들은 연간 약 1–2%의 비율로 B형간염의 기능적 완치 목표인 HBsAg 소실 단계로 이행하는 것으로 알려져 있으며,[50,221] 고령이거나 기저 HBsAg 수치가 100 IU/mL 또는 250 IU/mL 미만인 경우에는 그 비율이 연간 최대 7%까지 증가하는 것으로 보고되었다.[222,223] 이는 항바이러스 치료 중인 환자들에서 보고된 HBsAg 소실률(연간 0.33% 이하)을 현저히 상회하는 수치이다.[224,225] 저바이러스혈증 환자를 대상으로 한 기존 연구들에서 페그인터페론 기반 치료는 HBsAg 소실을 유도할 수 있음을 시사하였으나,[226,227] 연구 설계에 따라 효과의 크기에 큰 차이를 보였으며 무작위 대조군 연구에서는 소실률이 상대적으로 낮았다. 또한 이러한 근거는 대부분 페그인터페론을 포함한 병합요법에 국한되어 있어, 현재 사용 중인 NA 단독요법을 통한 HBsAg 소실과 같은 임상적 이득을 일반화하기에는 제한적이다.

따라서 현재 사용되는 NA 단독요법을 저바이러스혈증 환자에게 적용하였을 때, HBsAg 소실과 같은 기능적 완치 또는 간암 예방을 포함한 임상적 이득은 제한적이며, 치료 개시 여부는 개별 환자의 간섬유화 정도, ALT 변화 양상, 동반질환 등을 종합적으로 고려하여 신중히 결정해야 한다.

권고사항

- 저바이러스혈증(혈청 HBV DNA 2,000 IU/mL 미만) 환자에서는 간경변증 여부를 평가한 후, 간경변증이 없는 경우 항바이러스 치료 없이 경과를 관찰하며, ALT 상승 시 다른 원인에 의한 간질환을 감별한다. (B1)

대상성 간경변증

대상성 간경변증 환자에서 항바이러스 치료는 메타분석을 포함한 여러 연구에서 간질환의 진행과 간암 발생 위험을 낮출 수 있는 것이 확인되었으며,[182] 간생검을 반복한 연구에서는 간섬유화의 개선도 확인되었다.[228,229] 간경변증이 있는 환자들은 ALT가 높지 않은 경우가 흔하고 정상인 경우가 많으며, ALT가 정상을 유지하는 경우에도 합병증 위험이 높다.[230] 따라서, 활동성 바이러스 증식이 확인되는 환자들의 경우에는 ALT 수치에 무관하게 항바이러스 치료가 권장된다. 간경변증은 간암 발생의 가장 중요한 위험인자이다. 간경변증 환자는 항바이러스 치료로 바이러스반응이 획득되어도 간암의 위험이 있으므로,[231] 주기적인 간암 감시검사가 필요하다.

대상성 간경변증 환자에서 활동성 바이러스 증식으로 분류하는 기준은 만성 간염 환자들과 같이 혈청 HBV DNA 2,000 IU/mL 이상이 사용되어 왔다. 그러나 대상성 간경변증 환자에서 저바이러스혈증(<2,000 IU/mL)을 보이는 경우 바이러스가 지속적으로 검출되지 않는 환자와 비교하였을 때 임상경과에 차이가 있는지, 그리고 항바이러스 치료가 임상적으로 이득을 제공하는지에 대한 연구 결과는 일관되지 않다.[231-237] 일부 연구에서는 대상성 간경변증 환자에서 저바이러스혈증을 보이는 경우 항바이러스 치료 여부와 관계없이 바이러스가 검출되지 않는 경우에 비해 간암 발생 및 합병증 발생의 위험이 더 높을 수 있음을 보고하였다.[231-234,238] 반면, 567명의 치료받지 않은 대상성 간경변증 환자를 대상으로 한 국내 연구에서는 간헐적인

저바이러스혈증을 보이는 경우 바이러스가 지속적으로 검출되지 않는 환자군에 비해 간암 발생, 합병증 발생, 사망 위험을 증가시키지 않는 것으로 나타났다.[235] 또한, 우리나라, 싱가포르, 일본의 2,300명 이상의 대상성 간경변증 환자를 포함한 연구에서도, 항바이러스 치료를 받지 않은 저바이러스혈증 환자군은 HBV DNA가 자연적으로 또는 항바이러스 치료 중 검출되지 않는 환자군과 비교하여 합병증 및 간암 발생 위험에서 유의한 차이를 보이지 않았다.[236]

그럼에도 불구하고, 대상성 간경변증 환자는 간암 발생 위험이 높고, 현재 사용 중인 NA의 장기 안전성이 충분히 확보되어 있으며, 간염 악화 시 간기능 악화 위험이 크다는 점을 고려할 때, 임상적으로 보다 적극적인 치료 전략이 필요하다. 이에 따라 대상성 간경변증 환자에서는 혈청 HBV DNA가 2,000 IU/mL 이상으로 활동성 바이러스 증식을 보이는 경우뿐만 아니라, 2,000 IU/mL 미만의 저바이러스혈증이라도 HBV DNA가 검출되는 경우에는 항바이러스 치료를 권고한다. 향후 저바이러스혈증을 보이는 진행성 섬유화 혹은 간경변증 환자들의 항바이러스 치료의 위험이득을 평가할 수 있는 높은 근거 수준의 연구가 필요하다.

권고사항

- 대상성 간경변증 환자에서 혈청 HBV DNA가 검출되는 경우, 바이러스혈증 정도와 관계없이 항바이러스 치료를 시작한다(혈청 HBV DNA 2,000 IU/mL 이상 [A1]; 2,000 IU/mL 미만 [B1]).

비대상성 간경변증

간경변증 환자에서 복수, 정맥류 출혈, 간성뇌증, 황달 등 간경변증 합병증이 동반된 경우는 비대상성 간경변증으로 정의한다.[239] 비대상성 간경변증 환자는 합병증에 대한

적절한 관리가 가능한 기관에서 치료받는 것이 좋으며 간이식의 고려 대상이 된다. 비대상성 간경변증 환자들에서 경구용 항바이러스제 투여는 간기능을 개선시키고 이식의 필요성을 경감시키며 자연경과를 개선시킨다.[240-244] 비대상성 간경변증에서 항바이러스제를 투여하더라도 바이러스반응 획득, 임상적 회복까지는 시간이 필요하며, 항바이러스제 투여에도 불구하고 심각하게 저하된 간기능이 회복하지 못하고 간부전으로 진행하는 경우는 간이식이 필요하다.[245,246] 비대상성 간경변증 환자들은 HBV 재활성화 시에 간부전 위험 또한 매우 높아, 낮은 농도의 혈청 HBV DNA를 보이는 경우에도 즉각적인 항바이러스 치료가 필요하다. 따라서 비대상성 간경변증 환자는 바이러스 증식 정도에 무관하게 혈청 HBV DNA가 검출되는 경우에는 경구용 항바이러스제의 신속한 투여가 권장된다.

권고사항

- 비대상성 간경변증 환자에서 혈청 HBV DNA가 검출되면 항바이러스 치료를 시작하며, 간부전 진행 시 간이식을 고려한다. (A1)

치료 약제

항바이러스제의 선택은 HBV DNA 불검출 같은 단기 목표 달성률, 약제 내성 발생률, 부작용의 발생률, 기능적 완치와 같은 장기 목표 달성률, 간암의 발생 및 간 관련 사망과 같은 장기 효과 감소를 종합적으로 고려하여야 한다.

현재 승인되어 임상에서 사용 가능한 항바이러스제는 경구용 약제인 테노포비어AF, 테노포비어DF, 엔테카비어, 베시포비어, 라미부딘, 텔비부딘, 클레부딘, 아데포비어가 있으며, 주사제인 페그인터페론 알파가 있다. 이 중 페그인터페론 알파는 정해진 투약 기간만 치료하고 치료반응이 유발되면 약제 종료 후에도 치료반응이 지속될 수 있는 장점이 있으나, 주사제라는 불편함과 약제와 연관된 부작용 발생이 많으며, 치료반응이 좋지 않고, 비대상 간경변증과 같이 간기능이 저하된 경우는 간부전의 위험으로 사용할 수 없다는 단점이 있다. 특히 페그인터페론 치료는 B형간염 바이러스 유전자형에 따라 치료반응이 크게 차이가 나며, 우리나라 B형간염 환자들의 절대 다수를 차지하는 유전자 C형에서는 특히 치료반응이 나쁜 것으로 보고되고 있다(HBeAg 소실률 유전자 A형 40–47%, B형 30–44%, C형 20–30%; HBsAg 소실률 유전자 A형 14–17%, B형 7–9%, C형 1–3%).[247–249] 또한 현재는 국내에서 시판되지 않아 치료제 접근도 어렵다. 이에 따라 소아, D형간염 중복감염자에서

제한적으로 고려할 수 있겠으나, 현재 국내에서는 B형간염의 1차 치료제로 권고하기 어렵다.

경구용 약제들은 대부분의 경우 HBV DNA 불검출 같은 단기 목표는 달성할 수 있으나, 치료 중 약제 관련 내성 발생률은 약제에 따라 차이가 많다. 항바이러스 치료 중 약제 관련 내성 발생률 위험이 높은 약제는 낮은 유전자 장벽의 경구용 항바이러스제로 분류하고, 라미부딘, 텔비부딘, 클레부딘, 아데포비어가 이에 해당하며, 더 이상 만성 B형간염의 1차 치료 약제로 권고하지 않는다. 치료 중 약제 관련 내성 발생률 위험이 없거나 매우 낮은 약제는 높은 유전자 장벽의 경구용 항바이러스제로 분류하는데, 테노포비어AF, 테노포비어DF, 엔테카비어, 베시포비어가 이에 해당한다. 이들 약제들은 HBV DNA 불검출률이 높고 장기 치료 중 약제 관련 내성 발생 위험이 매우 낮기 때문에 현재 1차 치료 약제로 권고된다. 약제별 직접 비교한 연구는 아니지만 각 약제의 복용 방법 및 치료 효과 및 각 약제가 선호되는 상황에 대해 Table 5에 요약하였다

치료 약제 선택 시 고려할 환자의 동반 질환 또는 상태

1) 신기능 이상 또는 골대사질환자

테노포비어DF는 장기간 투여 시 골밀도 감소가 유발될 수 있으며, 급만성 신부전, 저인산혈증, Fanconi 증후군 발생 등의 부작용이 보고되어, 기저에 신기능 이상 또는 골대사 질환의 위험인자가 있는 환자에게는 테노포비어DF를 권고하지 않으며, 테노포비어AF, 엔테카비어, 베시포비어를 권고한다.[250-252] 골다공증의 발생 위험이 높은 B형간염 환자는 만성적인 스테로이드 사용 환자, 골밀도를 악화시킬 수 있는 다른 약제를 병용하는 환자 및 골감소증 환자를 포함한다. 신기능 저하의 위험이 있는 B형간염 환자는 기저 eGFR <60 mL/min/1.73m^2, 단백뇨, 알부민뇨(소변 알부민/

Table 5. Instruction, efficacy, and preferred conditions of high genetic barrier NAs

NAs	Tenofovir AF	Tenofovir DF	Entecavir	Besifovir
Dosage and administration instructions				
Dosage and frequency	25 mg once daily regardless of meal	300 mg once daily regardless of meal	0.5 mg once daily on an empty stomach	150 mg with L-carnitine 550 mg once daily regardless of meal
HBeAg positive (2-year efficacy)				
Undetectable HBV DNA (%)	73 (<29 IU/mL)	75 (<29 IU/mL)	70-80 (<60 IU/mL)	64-81 (<69 IU/mL)
HBeAg loss (%)	22	18	39	14-21
HBeAg seroconversion (%)	18	12	31-33	8-21
ALT normalization (%)	75	68	82-87	64-79
HBsAg loss (%)	1	1	4-5	0
HBsAg seroconversion (%)	1	0	2	0
HBeAg negative (2-year efficacy)				
Undetectable HBV DNA (%)	90 (<29 IU/mL)	91 (<29 IU/mL)	91-95 (<60 IU/mL)	97 (<29 IU/mL)
ALT normalization (%)	81	71	78-88	88
HBsAg loss (%)	<1	0	0-1	0
HBsAg seroconversion (%)	<1	0	0	0
Preferred conditions				
Bone disease	Recommended	Not recommended	Recommended	Recommended
Renal disease	Recommended	Not recommended	Recommended	Recommended
Pregnancy or / preparing pregnancy	Recommended	Recommended	Not recommended	Not recommended
Treatment experienced	Recommended	Recommended	Not recommended	Not recommended

Abbreviations: AF, alafenamide; ALT, alanine aminotransferase; CHB, chronic hepatitis B; DF, disoproxil fumarate; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; NA, nucleos(t)ide analogue.

크레아티닌 비 >30 mg/g), 저인산혈증(<2.5 mg/dL), 조절되지 않는 당뇨병이나 고혈압을 가진 경우를 포함한다. 신기능 저하자에게 이들 약제를 사용하는 경우, 엔테카비어 및 테노포비어DF, 베시포비어는 신기능에 따라 용량 조절이 필요하다. 테노포비어AF는 투석 환자를 포함한 신기능 저하자에서 용량 조절이 필요하지 않으나, eGFR이 15 mL/min/1.73m^2 미만이며 혈액투석을 받지 않는 환자에서는 사용이 추천되지 않는다. 베시포비어 역시 크레아티닌 청소율 15 mL/min/1.73m^2 미만인 경우의 임상 자료는 부족하여 현재로서는 추천하지 않는다. 약제 사용 중 발생한 신기능 저하나 골대사 질환에 대해서는 항바이러스 치료 중 모니터링에서 자세히 기술하였다.

2) 이전 B형간염 약제 경험 여부

테노포비어AF와 테노포비어DF에 대한 내성 보고는 매우 드물다. 따라서 약제 내성이 있는 환자들에서 테노포비어제제를 우선 고려한다. 엔테카비어에 대한 유전자형 내성은 치료 경험이 없는 초치료 환자에서는 드물며, 5년 후 보고된 내성 발생률은 1.2%에 불과하다.[253] 그러나 엔테카비어는 라미부딘 치료 경험이 있는 환자에서는 내성 발생률이 1년 후 6%, 5년 후에는 50%를 초과할 정도로 높았다.[253-255] 따라서, 엔테카비어는 라미부딘 내성이 확인된 환자나 라미부딘, 아데포비어, 텔비부딘 사용 경험이 있는 환자에서는 가급적 사용하지 않아야 하며, 사용하더라도 엔테카비어의 기존 추천 용량의 2배(1 mg/일)로 증량해야 한다.[256,257] 또한, 엔테카비어 사용하다가 중단한 환자에서는 과거 엔테카비어 치료 동안 완전 바이러스 억제가 유지되었고 내성 의심 소견이 없었다면 엔테카비어 재사용이 가능하나, 내성 발생 가능성을 고려하여 테노포비어로 변경도 가능하다.

3) 임신을 준비 중인 환자 또는 임산부

임신을 준비 중인 환자 또는 임산부에서 항바이러스 치료를 시작할 경우, 태아 및 산모 모두의 안전성을 고려하여 신중하게 선택하여야 하며, 테노포비어AF 또는 테노포비어DF를 추천한다. 테노포비어AF와 테노포비어DF는 주로 HIV 환자군 및 B형간염 산모를 대상으로 한 임신 중 사용 데이터가 축적되었으며, 임산부에서 사용 가능하다.[258] 엔테카비어는 동물실험에서의 기형 발생 증가 가능성으로 임산부에서는 추천하지 않으며, 베시포비어는 데이터가 부족하여 임산부에서는 추천하지 않는다. 해당 환자군의 B형간염 치료에 대해서는 특수 상황에서의 치료(임산부 또는 임신을 준비하는 환자) 항목에서 자세히 기술하였다.

치료 약제 선택 시 고려할 약제별 장기 예후

HBsAg 소실(± anti-HBs 획득)로 정의되는 기능적 완치 달성률은 1-5% 정도로 매우 낮으며,[258-261] 1차로 추천하는 4가지 약제별 기능적 완치율을 직접 비교한 연구는 부족하다. 무작위 대조군 연구만을 대상으로 네트워크 메타분석(42개 연구, 921명)에서 HBsAg 소실률은 엔테카비어, 테노포비어DF, 테노포비어AF 간의 유의한 차이는 없었다.[262] 또한, 최근의 국내 다기관 연구에서도 엔테카비어와 테노포비어DF를 비교 및 보정하였을 때, 5.5년의 중간 추적 관찰 동안 기능적 완치율(HBsAg 소실)은 두 군 간의 유의한 차이는 없었다(2.8% 대 1.9%).[263]

만성 B형간염에서 테노포비어DF와 엔테카비어의 간암 예방 효과에 대해서는 국내외 연구에서 상반된 결과가 보고되고 있다. 2019년 국내 단일 기관 병원 자료와

공단 청구 자료를 이용한 연구에서 성향점수 짝짓기 후 테노포비어DF군은 엔테카비어군에 비해 간암 발생 위험이 각각 HR 0.68과 0.62로 유의하게 감소한 것으로 보고하였다.[264] 이 후 두 약제 간 간암 차이에 대한 상반되는 국내외 후속 연구들이 발표되었고,[265-269] 메타분석에서도 일관되지 않은 결과가 보고되었다.[270,271] 환자 개별 데이터를 이용한 메타분석에서는 테노포비어DF군과 엔테카비어군의 간암 발생 위험도의 차이는 50세 이상, 남자, HBeAg 양성자에서 두드러졌다.[272] 또한, 최근에는 테노포비어AF 및 베시포비어를 포함한 간암 위험에 대한 연구 결과들이 발표되었다.[273-275] 따라서, 여전히 약제별로 간암 발생 등 장기 예후가 차이가 있는지에 대해서는 논란이 있어 진료 가이드라인 개정위원회에서는 4가지 약제를 대상으로 체계적 문헌 고찰과 메타분석(부록, 핵심질문 3)을 시행하였다. 본 체계적 문헌 고찰과 메타분석에는 37개 연구, 243,577명의 환자들이 포함되었으며, 엔테카비어군 대비 테노포비어AF군(HR, 0.65; 95% confidence interval [CI], 0.49–0.86)과 테노포비어DF군(HR, 0.80; 95% CI, 0.70–0.91), 베시포비어군(HR, 0.46; 95% CI, 0.28–0.74)에서 간암 발생 위험이 유의하게 낮았다. 하지만 메타분석에 포함된 대부분의 연구가 후향적 코호트 연구들로 근거 수준은 중등도였기 때문에, 간암 예방을 위해서 엔테카비어보다 상대적으로 테노포비어AF, 테노포비어DF, 베시포비어의 사용을 강하게 권고할 근거로는 여전히 부족하다. 또한, 간암 발생 위험 감소는 항바이러스 치료의 가장 중요한 목표 중 하나이나, 항바이러스제 선택은 다른 치료 목표들과 부작용 발생 위험들을 종합적으로 검토할 필요가 있다.

한편, 간암 발생 외 간 외 암종 발생도 항바이러스 치료 시 발생 위험이 낮아질 수 있다는 보고가 있다.[276] 이러한 위험이 약제별로 차이가 있다는 보고가 있으나,[277] 차이가 없다는 상반된 보고도 있어,[263] B형간염 약제 선택 시 간 외 암종 발생 위험 감소를 추가적으로 고려할지에 대해서는 근거가 불충분하다.

권고사항

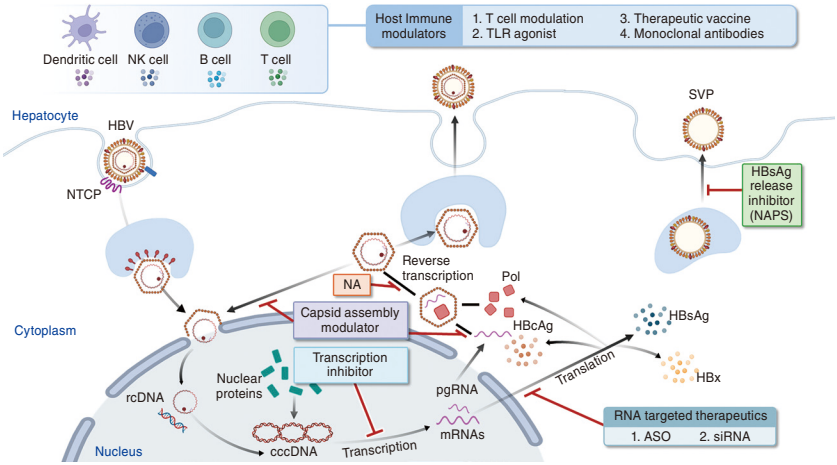
- 만성 B형간염의 초치료 시 유전자 장벽이 높은 약제인 테노포비어AF, 테노포비어DF, 엔테카비어, 또는 베시포비어를 추천한다. (A1)
- 치료 약제 선택 시 신장애, 골대사질환이 있거나 (A1) 발생 위험이 있는 (B1) 환자에서는 테노포비어AF, 엔테카비어, 또는 베시포비어를 우선 추천한다.
- 이전에 라미부딘이나 아데포비어, 텔비부딘에 노출된 경우에는 테노포비어AF 또는 테노포비어DF를 추천한다. (A1) 임산부나 임신을 준비하는 환자에서도 테노포비어AF 또는 테노포비어DF를 추천한다. (A1)

기능적 완치를 위한 새로운 치료 약제

만성 B형간염의 치료의 궁극적인 지향점은 혈액 내의 HBV DNA, HBsAg의 소실과 간 조직 내의 cccDNA 및 숙주 유전자에 삽입된 HBV DNA까지 완벽하게 제거되어, 감염 이전의 상태로 회복되는 '멸균적인 완치 상태(sterilizing cure)'이다. 하지만 현재의 기술적인 한계로는 이러한 목표를 달성하기가 어렵다.[278]

따라서 임상 현장에서는 보다 현실적인 목표로 '기능적인 완치 상태(realistic functional cure)'에 주목하고 있다. 이는 anti-HBs 형성 여부와 관계없이 혈액 내의 HBV DNA와 HBsAg이 소실된 상태를 말한다. 이 단계에서도 간 조직 내의 cccDNA와 숙주 유전자에 삽입된 HBV DNA가 잔존할 수 있으나, 만성 B형간염의 성공적인 면역학적 조절 상태로서 이는 급성 B형간염의 완치 상태, 즉 '이상적인 기능적 완치 상태(idealistic functional cure)'와 유사한 개념으로 볼 수 있다.[278,279] 하지만 기존의 표준 치료제인 인터페론이나 NA만으로는 유의한 수준의 HBsAg 소실을 유도하기에는 한계가 있다.[280] 이러한 치료적 간극을 극복하고 만성 B형간염의 기능적 완치율을 높이기 위해, 현재 다양한 기전의 신약들이 개발되고 있으며, 다수의 약제들이 현재 임상시험 단계에 있다(Supplementary Table 4). 신약들은 HBV 생활사에 직접 작용하거나, HBV에 대한 환자의 면역반응을 활성화시키는 두 가지

Figure 3. The mechanisms of novel antiviral agents for the functional cure



Abbreviations: ASO, antisense oligonucleotide; cccDNA, covalently closed circular DNA; HBcAg, hepatitis B core antigen; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; HBx, hepatitis B virus X protein; NA, nucleos(t)ide analogue; NAPs, nucleic acid polymers; NK, natural killer; NTCP, sodium taurocholate co-transporting polypeptide; Pol, polymerase; rcDNA, relaxed circular DNA; siRNA, small interfering RNA; SVP, subviral particle; TLR, toll-like receptor.

기전으로 크게 나눌 수 있다(Figure 3). 다만 이미 효능과 안정성이 입증된 NA가 표준 치료로 확립된 상황에서, 차세대 신약은 유의한 HBsAg 소실 효과뿐만 아니라 양호한 내약성도 가져야 한다.

B형간염 직접 작용 항바이러스제(direct-acting antiviral agent, DAA)

이 분류의 약제들은 바이러스로부터 생성되는 여러 항원과 유전체를 줄이거나 억제한다. 이를 통해서 cccDNA 또는 HBsAg의 감소를 유도한다. 바이러스 RNA 표적 치료제, DNA 전사 억제제, 캡시드 형성 억제제, HBsAg 배출 억제제, 유전자 편집 약제가 이에 포함된다. 현재 바이러스 RNA 표적 치료제가 가장 유의한 효과를 나타내고 있다.

1) 바이러스 RNA 표적 치료제(RNA targeted therapeutics)

바이러스 RNA는 여러 바이러스 항원과 단백질 합성의 전사 주형(template)으로 작용한다. 따라서 바이러스 RNA를 감소시키거나 작용을 방해하면, 바이러스 복제와 HBsAg의 생성이 줄어들고 HBV 특이적 면역반응은 회복되어 만성 B형간염의 기능적 완치를 기대할 수 있다.[281] 현재 이를 위해 antisense oligonucleotide (ASO)와 small interfering RNA (siRNA)가 사용되고 있다. ASO는 약 15–20개의 핵산으로 이루어졌으며, 단일가닥으로 전달되어 바이러스 RNA의 상보적 염기에 결합하여 ribonuclease H를 통해 목표 유전자의 발현을 억제한다. siRNA는 20–25개의 핵산으로 이루어져 있으며, 이중가닥으로 전달되어 RNA-induced silencing complex가 목표 RNA를 분해하도록 유도한다.[282,283] 이러한 유전체 약제를 간세포까지 전달하기 위해 지질 나노입자나 N-acetylgalactosamine 연결 입자를 사용한다.[283] Bepirovirsen과 Xalnesiran은 각각의 임상연구에서 최대 10%, 23%의 기능적 완치율을 보였다.[284,285] 이들 약제에 대한 주요 우려사항은 전달 매개체의 잠재적 독성, 표적 외 효과, 그리고 치료 후 잔여 cccDNA에 의한 재활성화의 위험이 포함된다.[286] 특히 치료 중에 급성 B형간염처럼 ALT flare가 나타날 수 있어 주의를 요한다.[287]

Bepirovirsen, xalnesiran, daplusiran/tomligisiran, Elebsiran, imdusiran 등 많은 바이러스 RNA 표적 치료제들이 한국에서 임상 시행이 진행 중이거나 완료되었다.

이 외에 환자의 HBV RNA를 분해로부터 보호하여 바이러스 증식을 돕는 세포 내 단백질인 PAPD5/7 효소를 억제하여, HBsAg 생성을 줄이는 약제도 개발되고 있다.[288]

2) DNA 전사 억제제(transcription inhibitor)

바이러스 DNA에서 RNA로의 전사를 억제하여 HBsAg 소실을 유도할 수 있다. Farnesoid X receptor (FXR)는 담즙산 항상성을 조절하는 핵 수용체이나, HBV에 대해서는 enhancer II core promoter 부위 및 HBV X protein과의 상호 작용을 통해 바이러스 전사 과정에도 관여한다.[289] 이러한 기전에 기반하여 FXR 작용제는 cccDNA의 전사를 억제하여, 하위 단계의 단백질 생성 및 바이러스 복제 과정을 차단할 수 있다.

3) 캡시드 형성 억제제(capsid assembly modulator[CAM]/core inhibitor)

HBV의 생성물인 코어 단백질은 183–185개의 아미노산 사슬로 구성되어 있다. 이 단백질은 뉴클레오캡시드를 조립하고, 이 과정에서 바이러스 유전체와 역전사 효소를 캡시드 내로 이동시킨다. 캡시드 내부에서 역전사가 완료되면, 성숙한 캡시드는 바이러스를 간세포 외부로 방출하여 감염을 확산시키거나, 핵 내로 재유입시켜 바이러스의 cccDNA를 유지 및 보충한다. 따라서 캡시드 형성 억제제는 코어 단백질을 억제함으로써 새로운 relaxed circular DNA 합성 및 cccDNA 형성을 저해하는 결과를 낳을 수 있다.[290,291] 대부분 경구약제이며, 비정상적인 형태의 캡시드를 생성하는 CAM-A와 유전물질이 포함되지 않은 빈 캡시드를 형성하는 CAM-E 두 가지 유형으로 나눌 수 있다. 치료 중에 HBV DNA는 유의하게 감소시키지만, HBsAg level의 감소는 뚜렷하지 않아 단독 사용으로 기능적 완치를 달성하기는 어려울 것으로 판단된다.

4) HBsAg 배출 억제제(HBsAg release inhibitor)

본 약제는 미완성의 HBV 입자(subviral particle)의 조립 및 분비를 억제하여 환자의 혈중 HBsAg 농도를 줄이고, 환자의 면역 소진(immune exhaustion)을

회복시켜 HBV 특이적 면역반응을 강화시킬 수 있다.[292] 대부분 핵산 중합체(nucleic acid polymer) 계열이며 HBV/HDV 치료에서도 유의한 치료 효과를 보여주어 HDV 치료제로서의 가능성도 보여주었다.[293]

환자 면역 조절제(immune modulators)

B형간염의 만성화를 유도하는 핵심 기전 중 하나는 바이러스에 대한 환자의 면역 감시 체계를 회피하거나 무력화하는 면역 관용 혹은 T세포 소진 현상이다. 따라서 이러한 면역억제 상태를 반전시켜 기능적 완치를 달성하기 위한 다양한 면역 조절 치료제들이 개발되고 있다. 대표적으로 면역 T세포 조절제, 톨 유사 수용체(toll-like receptor, TLR) 작용제, 치료 백신, 단클론 항체 등이 있다.

1) 면역 T세포 조절제(T cell modulation)

T세포의 기능을 재활성화하는 면역관문억제제 및 T세포 조절제가 해당된다. HBV는 T면역세포의 억제 수용체의 지속적인 발현을 유도하여 HBV 특이적 면역반응을 회피한다. 면역관문억제제나 T세포 조절제를 이용하여 회피 기전을 차단하여 만성 B형간염의 기능적 완치를 유도할 수 있다. 면역관문억제제로 programmed death-1 (PD-1), programmed death-ligand 1 (PD-L1) 항체들이 연구 중이며, 최근에는 감염된 세포사멸을 방해하는 inhibitor of apoptosis proteins를 분해하여 감염된 간세포의 세포사멸 및 바이러스 특이적 T세포를 증가시키는 기전도 연구되고 있다.[294,295]

2) TLR 작용제(TLR agonist)

TLR은 면역시스템의 필수 요소로 바이러스 및 세균 병원체 관련 분자 패턴

(pathogen-associated molecular pattern)을 감지하여 인터페론이나 면역반응을 자극하는 사이토카인 분비를 유도한다. 이러한 기전을 바탕으로 TLR-7, 8과 관련하여 연구들이 진행되고 있다.[296-298]

3) 치료 백신(therapeutic vaccine)

치료 백신은 HBV의 다양한 항원들을 이용하여 HBV 특이적인 능동 면역반응을 자극하고 이를 통해 기능적 완치를 유도하는 기전이다. HBsAg에 대한 단독백신은 오래 전부터 연구되어 왔으나, 항바이러스 효과가 미미했기 때문에, 그 외의 다양한 항원들(HBcAg, pre-S1, pre-S2)을 표적으로 한 치료 백신들이 개발되고 있다.[299,300]

4) 단클론 항체(monoclonal antibodies)

HBV 단클론 항체는 직접적으로 바이러스를 중화할 뿐만 아니라 T세포와 B세포의 반응을 이끌어낼 수 있다. 이러한 수동 면역 활성화를 통해 기능적 완치를 위한 하나의 새로운 치료 전략으로 연구되고 있다.[301,302]

병용 치료(combination treatment)

앞서 언급한 다양한 약제들은 만성 B형간염의 기능적 완치를 목표로 여러 임상시험을 거쳤으나, 제한된 치료 기간 동안 단독요법으로는 유의한 HBsAg 소실률을 보이지 못하였다. 따라서 많은 연구에서 NA나 인터페론 병용 투여를 진행하기 시작하였다. 이에 따라 세 가지 이상의 다른 계열 약제들의 조합 투여를 통해 기능적 완치를 성공시키고자 하는 시도가 늘었다. 일련의 연구들을 통해서 기능적 완치는 강력한 바이러스 증식 억제 및 HBsAg의 유의한 감소를 선행 조건으로 하며, HBV 특이적 T세포 및 B세포의 장기적인 면역반응 재활성화가 유도되어야 달성

가능함이 확인되었다.[52] 다만 모든 약제 조합이 치료 효과 및 부작용 측면에서 유리한 것은 아니므로, 최적의 약제 조합은 향후 연구 결과를 통해 규명되어야 한다.

치료반응과 치료 중 모니터링

항바이러스 치료반응의 정의와 모니터링

1) 치료반응의 정의

바이러스반응(virologic response)은 혈청 HBV DNA가 real-time PCR 검사법으로 검출이 되지 않는 경우로 정의한다(Table 6). 지속바이러스반응 (maintained virologic response)은 추적 관찰 기간 중 바이러스반응이 도달한 이후 혈청 HBV DNA 미검출 상태가 지속되는 경우를 뜻한다. 부분 바이러스반응(partial virologic response)은 혈중 HBV DNA가 감소하였으나, real-time PCR 검사법으로 바이러스가 검출되는 경우로 정의한다. 약제에 순응도가 높은 환자에서 낮은 유전자 장벽을 가지는 약제의 경우 치료 시작 후 24주에, 높은 유전자 장벽을 가지고 있는 약제의 경우 48주에 HBV DNA 검출 여부에 따라 평가할 수 있다. 혈청반응(serologic response)은 항원의 종류에 따라 두 가지로 정의한다. HBeAg 혈청반응은 HBeAg 양성 만성 간염에서 HBeAg 혈청소실 또는 HBeAg/anti-HBe 혈청 전환이 일어난 경우를 의미하며, HBsAg 혈청반응은 HBsAg이 혈청소실 또는 HBsAg/anti-HBs 혈청 전환이 일어난 경우로 정의한다. 바이러스 돌파(virologic breakthrough)는

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

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
HBeAg serologic response	HBeAg loss or HBeAg seroconversion
HBsAg serologic response	HBsAg loss or HBsAg seroconversion
Biochemical response	Normalization of ALT level
Biochemical breakthrough	Increase in serum ALT level >ULN after ALT normalization on antiviral therapy

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; NA, nucleos(t)ide analogue; PCR, polymerase chain reaction; ULN, upper limit of normal.

항바이러스 치료 중 가장 낮게 측정된 혈청 HBV DNA보다 1 $\log_{10}$ IU/mL 이상 증가하였을 경우, 또는 HBV DNA가 미검출 상태였다가 다시 혈청에서 검출되는 것으로 정의하며, 일반적으로 생화학 돌파(biochemical breakthrough)에 선행한다. 생화학반응(biochemical response)은 ALT가 정상 상한치 이내로 정상화되는 것을 의미하며, 생화학 돌파는 항바이러스 치료 중 정상화되었던 ALT가 다시 정상 상한치 이상으로 상승하는 경우로 정의한다.

2) 항바이러스 치료 중 모니터링

항바이러스 치료 중 지속적인 바이러스 증식은 간염의 진행과 약제 내성 돌연 변이 발생의 위험인자이다.[303] 치료 중 HBV DNA의 모니터링을 통하여 바이러스반응을

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 간암 발생률이 높으므로 주의 깊은 경과 관찰이 필요하다.[231] 따라서 바이러스반응이 나타난 이후에도 계속 3-6개월마다 HBV DNA를 측정한다. 혈청 HBV DNA는 real-time PCR법으로 검출되지 않는 범위까지 감소시키는 것을 권장한다.[304] 장기간 항바이러스 치료를 받은 환자는 치료를 받지 않은 환자에 비해 간암 발생 위험이 유의하게 낮은 것으로 보고되었다.[178,305] 그러나 간암 발생에는 바이러스간염에 의한 염증 및 섬유화 외에도 기저 간질환 상태, 연령, 성별, 알코올, 대사질환 등 다양한 요인이 관여하므로 장기간 항바이러스 치료에도 불구하고 간암 발생 위험은 완전히 소실되지 않는다. 따라서 항바이러스 치료 중에도 간암 조기 진단을 위해 혈청 알파태아단백과 간 초음파검사로 6개월마다 정기적인 감시검사를 시행해야 한다.[306,307]

치료 중 HBV DNA 감소 정도는 HBsAg 감소 정도에 비례한다.[308] 치료 시작 시점에서 HBsAg 정량치가 낮았거나, 24주 치료 후 HBsAg 정량치가 빨리 감소하는 경우는 바이러스반응의 좋은 예측인자로 보고되었고,[309-311] 치료 시작 시점에서 HBsAg <1,000 IU/mL인 경우와 HBsAg 정량치의 감소가 연간 >0.166 $\log_{10}$ IU/mL인 경우가 각각 HBsAg 혈청 전환과 관련이 있었다.[312] 또한 치료 종료 시점에 10-200 IU/mL 정도의 낮은 HBsAg 수치를 보이는 경우 약제 종료 후 지속적인 바이러스반응과 HBsAg 소실과 연관된다고 알려져 있어,[152,313-316] 경구용 항바이러스제 투여 중 모니터링에 있어서도 HBsAg 정량검사는 유용하다.

만성 B형간염 환자에서 항바이러스 치료 목적 중 하나는 섬유화 진행을 늦추거나 호전시키는 것이므로 비침습적 간경직도(liver stiffness) 측정은 환자의 치료반응과 예후를 평가하는 데 도움이 된다.[317-319] 조직학적으로 F3 이상의 섬유화가 동반되고

HBV DNA ≥2,000 IU/mL인 만성 B형간염 환자에서 항바이러스제를 복용하며 매년 순간 탄성측정법(transient elastography) 검사를 통한 간경직도 측정을 시행하였을 때, 치료 시작 전 평균 14.5 kPa이었던 것이 매년 감소하며 5년 뒤에는 8.3 kPa로 측정되었으며, 기저 간경직도가 낮은(<12.0 kPa) 환자일수록 유의한 섬유화 개선(<7.2 kPa)을 보일 가능성이 더 높았다.[318] 비침습적 간경직도 측정은 만성 B형간염 환자에서 추후 간암 발생 위험도를 예측하는 데도 도움을 줄 수 있다. 간경직도 값을 포함한 간암 위험 모델은 기존 모델들에 비해 우수한 예측 성능을 보였다.[320–322] 최근 높은 유전자 장벽을 갖는 항바이러스제가 널리 사용되고 있어 HBV DNA가 효과적으로 억제되기 때문에, 환자의 섬유화 정도를 반영하는 간경직도가 보다 중요한 예측인자가 될 수 있다.[320] 중등도 이하의 섬유화를 가진 환자는 24개월 간격으로 비침습적 간섬유화검사를 시행할 수 있으나, 적절한 검사 간격에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다. 또한 간내 염증 활성도가 높은 상태에서는 비침습적 간섬유화검사의 정확도가 떨어질 수 있어 해석에 주의가 필요하다.[323]

대부분의 경구용 항바이러스제는 신장을 통해 배설된다. 따라서 신장기능이 저하된 환자에게 테노포비어AF를 제외한 항바이러스제를 투여할 때는 용량 조절이 필요하며, 정기적인 신기능 모니터링이 필요하다. 특히, 아데포비어 또는 테노포비어DF 투약은 사구체여과율 감소를 유발할 수 있으며,[324,325] 고령이거나 이뇨제를 병용하는 경우 그 위험성이 더욱 높았다.[326] 테노포비어DF 투약 중 발생한 신장기능 저하는 엔테카비어 또는 테노포비어AF로 약제 변경 시 일부 호전될 수 있다.[251,327,328] 베시포비어와 테노포비어DF를 비교한 3상 무작위 대조군 연구의 연장 연구에서는 테노포비어DF로 48주 치료 기간 동안 사구체여과율 변화는 −7.8 mL/min였지만 베시포비어로 교체한 뒤 144주 시점의 사구체여과율 변화는 −0.8 mL/min로 기저치 수준으로 부분 회복되었다.[329] 테노포비어DF 장기 투약은 신장기능 저하뿐만 아니라 인 재흡수를 방해하여 저인산혈증, 골밀도 감소, 골다공증 위험을 증가시킬 수 있다.[325] 최근

발표된 대규모 후향적 연구에서 테노포비어DF 투약군은 엔테카비어 투약군에 비해 골절 위험도가 유의하게 높았다.[330] 이러한 차이는 60세 이상의 환자에서 항바이러스 치료 시작 2년 이후 두드러지게 확인되었다. 반면, 테노포비어AF는 테노포비어DF에 비해 골밀도와 사구체여과율 감소 정도, 골절 위험도가 유의하게 낮았고,[331-333] 테노포비어DF 투약 이후 테노포비어AF로 약제를 변경한 환자에서 사구체여과율과 골밀도가 개선됨을 확인하였다.[334] 베시포비어와 테노포비어DF를 비교한 또 다른 3상 무작위 대조군 연구의 연장 연구에서 테노포비어DF 투약군은 치료 48주째 척추, 엉덩이뼈 골밀도 변화가 각각 -1.12%, -0.62% 로 확인되었으나, 베시포비어로 변경 후 추가 48주 치료하였을 때 골밀도가 기저치 수준으로 호전을 보여 베시포비어 지속 치료군과 유의한 차이가 없었다.[335] 따라서 아데포비어 또는 테노포비어DF를 투여 시 신장기능, 골밀도, 혈중 인 농도 등을 포함한 정기적 추적 관찰이 필요하며, 사구체여과율 감소, 골다공증, 또는 저인산혈증 등이 확인되면 테노포비어AF, 엔테카비어, 또는 베시포비어로 변경한다. 단, 이전에 라미부딘과 같은 낮은 내성 장벽을 가진 약제에 노출된 환자에서는 엔테카비어 사용 시 내성 발생 위험이 증가하므로 이러한 환자에서는 엔테카비어 사용이 권고되지 않는다.[336]

여러 대규모 코호트 연구 및 메타분석에 따르면, 테노포비어AF는 테노포비어DF 기반 치료에 비해 혈중 지질 수치를 더 증가시키는 경향이 관찰되었다. 테노포비어DF에서 테노포비어AF로 전환한 6,400명 이상의 실제 임상 코호트에서 저밀도 지단백 콜레스테롤은 약 9개월 동안 지속적으로 상승하였고, 중성지방은 9–16개월간 증가 후 더 이상 증가하지 않았다.[337] 메타분석 결과 테노포비어AF가 테노포비어DF 및 엔테카비어 대비 이상지질혈증 위험을 증가시키고, 특히 당뇨병 또는 고혈압 병력이 있는 만성 B형간염 환자에서 지질 수치 상승 위험이 더욱 높은 것으로 나타났다.[338,339] 그러나 최근 발표된 연구들에서 테노포비어AF와 테노포비어DF 간 주요 심혈관 사건 발생 위험에 유의한 차이는 확인되지 않았다.[340-342]

국내 전국 단위 코호트 연구에서 테노포비어AF는 테노포비어DF와 비교하여 심혈관 사건 위험을 증가시키지 않았으며, 일부 분석에서는 오히려 낮은 위험 경향이 보고되기도 하였다.[340,343] 또한 두 무작위 대조군 연구의 통합 분석에서 지질 수치의 차이에도 불구하고 10년 예측 심혈관 위험도와 실제 심혈관 사건 발생률은 두 약제 간 유의한 차이가 없었다.[341] 따라서 현재까지의 근거로는 테노포비어AF 치료 환자에서 심혈관 사건 발생 위험의 명확한 증가가 있다고 단정하기 어렵다. 그러나 심혈관 위험도 관련 추가적인 장기 추적 관찰 연구가 필요하며, 장기 치료가 필요한 만성 B형간염의 특성을 고려할 때 기저에 대사 위험 요인이 있는 환자에서는 지속적인 지질 및 심혈관 위험 평가가 권장된다.

권고사항

- 항바이러스 치료 중 혈청 알파태아단백과 간 초음파검사로 6개월마다 정기적인 간암 감시검사를 시행한다. (A1)
- 항바이러스 치료 중 간기능 및 혈청 HBV DNA를 1–6개월 간격으로 검사하고, 치료반응 예측과 치료 종료 시점 결정을 위해 HBsAg 정량검사를 1년 간격으로 시행할 수 있다. (B1)
- 바이러스반응이 확인된 후에도 혈청 HBV DNA를 3–6개월 간격으로, 비침습적 간섬유화검사를 12–24개월 간격으로 측정할 수 있다. (B1)
- 항바이러스 치료 중 정기적으로 신기능을 모니터링한다. (A1) 테노포비어DF 투여 시 신기능과 혈중 인 농도, 골밀도를 정기적으로 모니터링하며, 사구체여과율 감소, 저인산혈증, 골다공증이 발생하면 테노포비어AF, 엔테카비어, 또는 베시포비어로 변경한다. (A1) 다만, 이전에 다른 약제에 노출된 적이 있는 경우 엔테카비어는 추천하지 않는다. (A1)

항바이러스제 내성 및 부분반응에 따른 대처

1) 약제 내성의 치료

항바이러스제 내성 발생은 초치료 약제로서 엔테카비어와 테노포비어와 같이 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 호전을 보이던 혈청 간효소 수치가 증가하며 간질환이 다시 진행하게 되므로 이를 조기에 발견하여 적절하게 대처하는 것이 매우 중요하다. 한번 아미노산 변이가 생긴 바이러스의 염기서열은 추가적인 변이가 발생하기 쉬워지고 교차 내성을 유발하므로 이어서 사용하게 되는 항바이러스제의 선택 범위 및 치료 결과를 크게 제한하게 된다.[344] 또한, 교차 내성이 없는 약제로 교체한다고 해도 후속 약제의 내성 발생률은 초치료의 경우보다 일반적으로 더 높은 수준으로 증가한다.[344-346] 따라서 최초 항바이러스 치료 시 내성 발생 가능성이 낮은 약제를 선택하는 것이 내성 돌연변이 발생을 예방하는 데 있어 가장 중요한 출발점이 된다.

항바이러스제 복용 중에 있는 만성 B형간염 환자에서 바이러스 돌파가 발생할 경우 가장 먼저 환자의 복약 순응도를 확인해야 한다. 바이러스 돌파의 상당수가 낮은 복약 순응도에 기인하며, 복약 순응도가 낮은 환자들은 높은 환자들에 비해 불량한 예후를 보인다. 엔테카비어 초치료를 받은 894명의 환자들을 중앙값 5.4년 동안 추적 관찰하였을 때 평균 복약 순응도는 89.1%로 확인되었으며, 순응도가 낮은 환자들에서 간암 및 간경변증의 합병증 발생률과 사망률이 유의하게 높았다.[347] 환자의 복약 순응도가 확인되었을 경우, 추가적으로 약제 내성검사를 시도해 볼 수 있다. 그러나 내성검사에는 일정 시간이 소요되며 충분한 수준의 혈청 HBV DNA가 확보되지 않는 경우 유전자 증폭 및 분석이 제한되어 결과를 얻지 못할 수 있다. 이로

인해 항바이러스제 변경이 지연될 경우 임상적 악화의 위험이 증가한다. 따라서 환자의 복약 순응도가 양호함에도 바이러스 돌파가 확인되고 약제 내성이 의심되는 상황에서는 유전자형 내성검사 결과를 기다리지 않고 즉시 내성 장벽이 높은 약제로 변경하는 것이 구제 치료의 지연을 막는 합리적인 선택이 될 수 있다. 이전 검사에서 HBV DNA가 미검출 상태였던 환자가 바이러스 돌파를 보이며 HBV DNA가 60 IU/mL 이상으로 상승하는 경우 이는 바이러스 돌파의 초기 소견으로 간주될 수 있다.[348,349] 내성검사의 기술적 한계로 인한 불필요한 지연을 피하기 위해 이러한 환자에서는 내성검사 결과 없이도 즉시 테노포비어로 전환하는 전략이 임상적으로 타당하다.

라미부딘, 텔비부딘, 클레부딘, 엔테카비어 등 뉴클레오시드 계열의 약제의 내성에서는 테노포비어 단독 치료로 전환한다. 라미부딘 내성이 있는 환자군에서 테노포비어DF 단독 치료의 경우 96주째 혈청 HBV DNA 불검출률(<69 IU/mL)이 89.4%로 테노포비어DF/엠트리시타빈 병합 치료의 86.3%와 유의한 차이가 없었다.[350] 텔비부딘과 클레부딘은 내성 치료에 관한 자료가 부족하지만 내성 돌연변이가 매우 유사하여 라미부딘 내성에 준하여 치료하는 것이 추천된다. 엔테카비어 내성 환자에 대한 무작위 대조군 연구에서 테노포비어DF 단독요법의 48주째 혈청 HBV DNA 불검출률(<15 IU/mL)이 71%로 테노포비어DF/엔테카비어 병합요법의 73%에 비하여 유의한 차이가 없었으며,[348] 다른 연구에서도 24개월째 혈청 HBV DNA 불검출률(<20 IU/mL) 85.4% vs. 89.2%로 차이가 없었다.[351] 따라서 약제 내성에 대한 구제요법으로 테노포비어/엔테카비어 병합 치료 후 바이러스반응을 보이는 환자에서 테노포비어 단독 치료로 전환을 고려해 볼 수 있다.[352]

뉴클레오티드 계열인 아데포비어 내성 만성 B형간염에 대해서도 테노포비어 단독 치료로 전환한다. 아데포비어 내성 돌연변이 가운데 rtN236T는 테노포비어에 대한

감수성이 실험실적으로는 저하되는 것으로 보고되었으나 임상적으로는 감수성이 있는 것으로 평가된다.[353] 아데포비어에 내성을 가지거나 효과가 없는 환자에서 테노포비어DF 단독과 테노포비어DF/엠트리시타빈 병합 치료의 무작위 대조군 연구에서 투약 168주째 혈청 HBV DNA 불검출률(<69 IU/mL)이 각각 82%, 84%로 양 군의 차이가 없다고 보고하였다.[354] 아데포비어 내성이 확인된 환자에서 이루어진 무작위 대조군 연구에서 48주 후 혈청 HBV DNA 불검출률(<15 IU/mL)은 테노포비어DF 단독에서 62.0%, 테노포비어DF/엔테카비어 병합에서 63.5%로 두 군의 차이가 없었다.[355] 엔테카비어 또는 아데포비어 내성에서 테노포비어DF 단독요법과 테노포비어DF/엔테카비어 병합요법의 효과를 비교한 두 무작위 대조군 연구의 대상자를 48주 이후 모두 테노포비어DF 단독 치료로 전환한 뒤 5년간 추적 관찰하였을 때, 신장기능과 골밀도의 감소가 있었으나 HBV DNA 불검출률(<15 IU/mL)이 48주보다 더 높게 유지됨을 확인하였다.[356] 베시포비어는 내성에 관한 자료가 부족하지만, 베시포비어 치료 중 바이러스 돌파가 발생한 환자에서 rtL180M과 rtM204V 변이가 확인되었고, 이 변이는 엔테카비어에는 내성을 보였으나 테노포비어에는 감수성이 유지되었다.[357] 테노포비어 내성은 매우 드물게 발생하며,[358] 이 경우 엔테카비어 추가를 고려할 수 있다.

다약제 내성은 국제적으로 정의가 명확히 내려져 있지 않지만, 일반적으로 다른 계열의 두 가지 이상의 약제에 대한 내성변이를 경험한 경우를 의미한다.[344] 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 병합요법을 고려해 볼 수 있다. 다약제 내성 환자 64명을 대상으로 시행한 전향적 다기관 연구에서 테노포비어DF/엔테카비어 병합 치료를 하였을 때 48주 후 혈청 HBV DNA 불검출률(<12 IU/mL)을 62.5%로 보고하였다.[359] 또 다른 전향적 다기관 연구에서는 테노포비어DF 단독 치료를

테노포비어DF/뉴클레오시드 유사체 병합 치료와 비교하였을 때 바이러스반응률에 차이가 없었다.[360] 엔테카비어 또는 아데포비어에 내성을 보이는 환자에서 테노포비어DF 단독 치료와 테노포비어DF/엔테카비어 병합 치료를 비교하였을 때 48주 바이러스반응률은 66.3% 대 68.0%로 유의한 차이가 없었다.[349] 이러한 점에서 다약제 내성 환자에서도 구제요법으로 테노포비어 단독 치료를 적용할 수 있다.

2) 항바이러스제 치료 중 부분반응에 대한 대처

B형간염에 대한 항바이러스 치료 중 지속적인 바이러스 증식은 간염의 진행과 약제 내성 돌연변이 발생의 위험인자이다. 따라서, 치료 중 민감한 real-time PCR 방법을 이용하여 혈청 HBV DNA를 주기적으로 측정하여 치료반응을 평가하는 것이 필요하다.

유전자 장벽이 낮은 약제를 사용하고 있는 환자에서 부분반응이 관찰되고 순응도가 확인되었을 경우 유전자 장벽이 높은 약제로 교체할 것을 권고한다. 라미부딘 부분반응 환자에서 엔테카비어 1 mg으로 교체 투여하는 무작위 대조군 연구에서 교체 96주에 혈청 HBV DNA 불검출률(<60 IU/mL)이 67.6%였다는 보고가 있으나,[361] 라미부딘에 노출된 환자에서 엔테카비어는 내성 발생의 위험도가 높으므로 엔테카비어로의 교체 투여는 주의를 요한다.[336] 테노포비어는 라미부딘 사용 경험이나 내성에 관계없이 우수한 항바이러스반응을 보이는 것으로 보고되었다.[362] 유전자 장벽이 높은 약제인 엔테카비어 혹은 테노포비어를 초치료로 시작하여 유지 중인 환자에서는 부분 바이러스반응이 있더라도 약제 내성 발생이 드물고 추가적인 바이러스반응을 보이는 경우가 있어 지속적으로 HBV DNA가 감소하는 경향을 보이고 있다면 약제 투약을 지속하며 추적 관찰할 수 있다.[363] 엔테카비어 투약 12개월 이후에도 부분 바이러스반응이 확인될 경우 테노포비어로 전환하는 것도 가능하다. 12개월 이상의 엔테카비어 치료에 부분 바이러스반응을 보인

환자에서 테노포비어DF로 교체한 무작위 대조군 연구에서 12개월 후 55%에서 혈청 HBV DNA 불검출률(<20 IU/mL)을 보고하였고(엔테카비어 유지군 20%),[364] 메타분석에서도 테노포비어DF로 전환이 효과적임을 보고하였다.[365]

권고사항

- 항바이러스 치료 중 바이러스 돌파 또는 부분 바이러스반응이 확인되면 환자의 복약 순응도를 확인해야 한다. (A1)
- 바이러스 돌파가 관찰된 환자에서 복약 순응도가 확인되었을 때 내성검사 결과를 기다리는 동안 임상적 악화가 우려된다면 내성검사와 관계없이 테노포비어로 변경할 수 있다. (B1)
- 항바이러스제 내성이 확인된 환자는 테노포비어 단독 치료로 전환한다. (A1)
- 부분 바이러스반응이 확인된 환자는 테노포비어 단독 치료로 전환한다. (A1) 단, 내성 장벽이 높은 약제를 사용 중인 환자에서 복약 순응도가 확인되고 바이러스 돌파가 없는 경우 기존 약제를 유지할 수 있다. (B1)

치료 종료 및 종료 후 모니터링

치료 종료의 임상적 지표

만성 B형간염 환자에서 항바이러스 치료의 궁극적인 목적은 HBV 증식을 지속적으로 억제하여 간질환에 의한 사망률을 감소시키고 생존율을 향상시키는 것이다. 이러한 목적은 이론적으로 HBV를 조기에 체내에서 완전히 퇴치함으로써 달성될 수 있으나, 현재 항바이러스 치료는 감염자의 간세포에 존재하는 cccDNA를 제거하지 못하므로 HBV의 완전 퇴치를 기대하기는 현실적으로 어렵다. 따라서 경구용 항바이러스제 사용 시 치료 종료 시점을 결정하는 것은 매우 신중하게 접근해야 한다. 만성 B형간염 환자에서 치료 종료를 고려할 때 치료 목적을 잘 반영하면서 치료 중 측정이 용이한 대체 지표의 변화를 치료 목표로 설정하여 종료 시점을 결정할 수 있다. 임상에서는 ALT 정상화, 혈청 HBV DNA의 불검출, HBeAg 혈청소실 및 전환, HBsAg 혈청소실 및 전환 등을 치료 목표로 이용하고 있다. 혈청 HBsAg 정량검사, 혈청 HBcrAg 정량검사, 혹은 혈청 HBV RNA 등의 측정을 통해서 지속 치료반응 예측 및 종료 시점 결정에 도움을 줄 수 있다는 연구들이 보고되고 있다.[184,366]

HBsAg 혈청소실 혹은 전환 이전에 항바이러스 치료 종료 시, 종료 당시 환자 상태

및 추적 기간에 따라 차이가 있지만 HBV의 재발률은 20–70% 전후로 보고되고 있다.[367-371] 항바이러스 치료 종료 후 간염이 재발될 때, 체내 면역반응이 함께 증가하면서 HBsAg이 소실되는 기능적 완치의 가능성이 증가할 수 있다는 연구 결과들이 있고, 특히 비아시아인 환자에서 이러한 기능적 완치율이 더 높게 나타나는 경향이 있다.[369,372,373] 하지만 치료 종료는 안전성과 예측되는 치료반응을 고려해서 매우 신중하게 결정해야 한다. 특히, 간경변증 환자에서는 치료 종료 후 재발 시 급성 악화 및 심각한 간부전으로 진행할 위험이 높으므로 항바이러스 치료 종료에 신중한 접근이 필요하며, 비대상성 간경변증 환자에서는 항바이러스 치료 종료를 권고하지 않는다.[369,374-377] 최근 연구에서 치료 종료 후 중증 바이러스 재발 및 간염의 급성 악화 발생이 HBV 유전자형에 따라 유의한 차이를 보이는 것으로 보고되었다. COIN-B 연구에서 유전자형 C, D, E형은 높은 재발률과 급성 악화 발생률을 보인 반면, 유전자형 A형 환자에서는 중증 급성 악화가 관찰되지 않았다.[378] 국내에서는 만성 B형간염 환자의 대부분이 유전자형 C형이므로, 항바이러스 치료 종료 시 더욱 신중한 접근이 필요하다.[249] 한편, 최근 발표된 EASL 가이드라인에서는 지속적인 바이러스 억제가 이루어진 비간경변성 HBeAg 음성 환자 중 일부에서 HBsAg 소실 가능성을 높이기 위한 전략으로 계획적인 뉴클레오스(타)이드 유사체 치료 중단을 보다 적극적으로 권고하며, 중단 후 첫 1년간 1–3개월 간격의 집중 모니터링을 함께 제시하고 있다.[27] 이에 반해 국내에서는 치료 종료 후 높은 재발률 및 중증 급성 악화와 연관된 유전자형 C형이 우세하고, 기존 예측 모델이 국내 코호트에서 충분히 검증되지 않았다는 점을 고려하여 보다 신중하고 개별화된 치료 중단 접근을 권고한다. 이러한 차이는 기능적 완치를 목표로 하는 치료 전략에서 특히 중요하다. 일부 가이드라인은 치료를 계획적으로 중단했을 때 나타나는 간염 악화를 오히려 HBsAg 소실을 유도하는 기전으로 활용한다. 그러나 이러한 반응은 유전자형 C형이 우세한 국내 환자에서는 그 결과를 예측하기 어렵고 위험할 수 있어, 국내 환자에 맞는 전향적으로 검증된 치료

중단 기준이 필요하다.

1) ALT 정상화

만성 B형간염 치료에서 ALT의 정상화는 간내 염증반응의 감소를 반영하는데 대부분 HBV DNA 불검출에 수반되어 나타나며, 임상적인 악화를 감소시킨다.[379] 치료 중 ALT의 정상화는 간내 염증반응의 감소를 반영하므로 치료 효과를 평가하는 지표로 활용될 수 있다. 하지만 정상 ALT를 지속적으로 보이는 환자의 14–40%에서 F2 이상의 섬유화를 동반하고, 대사이상지방간질환 또는 알코올성 지방간 등 ALT에 영향을 미치는 다양한 인자들이 있어, ALT 정상화만을 치료 종료의 목표로 삼는 데에는 한계가 있다.[228]

2) HBV DNA 불검출

만성 B형간염의 자연경과에서 질병의 진행과 장기 예후를 반영하는 가장 강력한 지표로 알려진 것은 HBV DNA 수치이다.[191,192] 일반적으로 만성 B형간염 환자에서 항바이러스 치료 중 HBV DNA 수치는 조직학적 활성도를 반영하며, HBV DNA가 낮은 환자에서 비대상성 악화가 적고 생존율이 높다고 보고되었다.[380,381] 항바이러스 치료는 HBV DNA를 감소시키고 이에 비례하여 조직학적 개선을 이룰 수 있으며, 이를 통하여 간질환의 진행과 악화를 감소시키고 간암의 발생을 예방하므로, HBV DNA는 치료 목적을 반영하는 유용한 대체 지표이다.[381–384] HBeAg 음성 만성 B형간염 환자에서 장기간의 HBV DNA 불검출이 유지되는 경우 치료를 종료하더라도 바이러스반응이 유지되고 HBsAg 소실률도 높게 나타나므로, 장기간의 HBV DNA 불검출을 치료 종료의 목표로 설정할 수 있다는 견해도 있다. HBV DNA 수치는 낮을수록 예후가 좋다고 알려져 있다. 그러나 HBV DNA 수치가 60–2,000 IU/mL인 경우 HBV DNA 불검출 환자와 유사한 간경변증 및 간암 발생률을 보여,[191,192] 이러한

저바이러스혈증 환자에서 명확한 HBV DNA 수치 기준에 대한 근거는 아직 부족하다. 또한 항바이러스 치료를 종료하였을 때 대부분의 환자에서 HBV DNA가 다시 검출되는 양상을 보이므로,[220,367-369] 단지 HBV DNA 불검출만을 치료 종료의 목표로 삼는 것은 제한적이다.

3) HBeAg의 혈청소실 혹은 혈청전환

HBeAg 양성 환자에서 HBeAg 혈청전환은 ALT의 정상화와 조직학적 호전을 반영하며 항바이러스 치료에 의한 HBV DNA 감소 정도에 비례하여 나타나고 HBeAg 혈청전환이 일어난 후에는 HBsAg 혈청소실률도 연간 1.15%로 증가한다.[385,386] 따라서, HBeAg 양성 환자에서 HBeAg 혈청소실 또는 전환은 치료 목적을 반영할 수 있는 대체 지표의 하나로 고려될 수 있다. 하지만 HBeAg 혈청소실 또는 전환이 일어난 후 치료를 종료하였을 때 지속바이러스반응은 1년 62.5%, 2년 53.4%, 3년 51.5% 정도로 보고되었고,[387] 일부 환자에서는 HBeAg 음성 간염과 HBeAg 양전 또는 심한 경우 황달을 동반한 급성 악화 등이 발생할 수 있으므로 HBeAg 혈청소실 또는 전환만을 치료 종료의 목표로 삼는 것은 한계가 있다.[388] 치료 종료 후 반응의 지속 여부에는 HBeAg 혈청소실 또는 전환 후 지속적인 HBV DNA 불검출과 ALT 정상화를 유지하는 강화 치료 기간이 중요한 영향을 미치는 것으로 알려져 있으나, 구체적인 기간에 대한 연구는 부족한 실정이다.[371,389] 일반적으로 최소 12개월의 공고요법이 권고되고 있으나 이를 강력하게 뒷받침하는 근거는 아직 충분하지 않으며,[27,390] 최근에는 공고요법 기간과 함께 치료 종료 시점의 HBsAg 정량치(<100 IU/mL)를 추가 지표로 함께 고려하는 것이 보다 안전한 치료 종료 결정에 도움이 될 수 있음이 제시되고 있다.[391]

4) HBsAg 정량치, HBcrAg 정량치, HBV RNA

HBsAg은 HBV 유전자 영역 중 S유전자 영역에서 발현하는 HBV 표면 단백이다. HBV의 복제 과정에서 전사된 mRNA로부터 세 가지 다른 크기의 S (small), M (middle), L (large) HBs 단백이 생성되며, 혈청 HBsAg 정량검사는 이 세 가지 입자 모두를 포함하여 측정한다.[392] HBsAg 정량치를 이용해서 항바이러스 치료에 대한 지속반응을 예측하는 연구들이 보고되고 있다.[172,393-395] 페그인터페론 치료에서 HBsAg 정량치는 향후 치료반응을 비교적 잘 예측하는 인자로, 중단 규칙(stopping rule)으로 활용되어 치료 효과를 기대할 수 없는 불필요한 치료를 줄일 수 있었다.[172] 항바이러스 치료에서도 치료 종료 시점의 낮은 HBsAg 정량치가 지속바이러스반응과 HBsAg 혈청소실을 예측하는 데 유용함이 보고되었다.[372,394-396] RETRACT-B 연구에서는 치료 종료 시점 HBsAg ≥100 IU/mL가 간염 급성 악화의 주요 위험인자로 확인되었으며, 5년 누적 급성 악화 발생률이 33%에 달하였다.[396] CREATE 연구에서는 HBsAg <50 IU/mL에서 가장 좋은 예후를 보였으며, 아시아인과 비아시아인 간에 현저한 차이를 보여 인종별 맞춤형 기준의 필요성이 제기되었다.[395] 엔테카비어 치료를 종료한 후 평균 2년간 117명 환자들을 추적 관찰한 연구에서는 HBsAg 정량치 <100 IU/mL인 경우 임상적 재발률이 9.3%로 낮았고 지속바이러스반응은 45.5%에서 유지되었다.[316] 엔테카비어와 테노포비어 치료 종료 후 중앙값 156주 동안의 경과를 보고한 다른 연구에서도 치료 종료 시 HBsAg 정량치 <100 IU/mL가 HBsAg 소실의 유의미한 인자로 보고하였다.[397] 최근, 총 3,732명의 환자를 포함한 24개 연구에 대한 메타분석에서 치료 종료 시점 HBsAg <100 IU/mL 및 <1,000 IU/mL 임계값이 HBsAg 소실을 예측하는 강력한 지표임이 확인되었으나, 바이러스학적 재발 예측에는 한계가 있어 추가적인 바이오마커와의 조합이 필요함을 시사하였다.[394]

HBcrAg은 precore/core 유전자로부터 합성된 3개의 단백질(HBeAg, HBcAg,

p22cr)을 동시에 측정하는 혈청 표지자로 간내 바이러스 증식 정도를 나타내는 간내 cccDNA, 간내 HBV DNA, 혈청 HBV DNA와 좋은 상관관계를 보이는 것으로 알려져 있다.[392,398] HBcrAg 정량치도 항바이러스 치료 후 지속반응을 예측하는 데 유용한 것으로 알려져 있다. 최근에는 HBcrAg 정량치 단독뿐만 아니라 HBsAg 정량치와의 조합으로 치료 종료 후 지속바이러스반응과 HBsAg 혈청소실 가능성을 예측하는 지표로 제시되고 있다.[399] 실제로 연령, ALT 수치, 테노포비어 투여 여부, HBsAg 정량치, HBcrAg 정량치를 조합한 SCALE-B (Surface antigen, Core-related antigen, Age, ALT, and tenofovir for HBV; 35 × HBsAg [log IU/mL] + 20 × HBcrAg [log U/mL] + 2 × age [year] + ALT [U/L] + 40 for tenofovir use) 점수를 이용하여 실제 항바이러스제 종료 후 임상적 재발 예측 모형을 제시하기도 하였다.[395] CREATE 연구에서 SCALE-B 점수 <260인 경우 지속바이러스반응 62%, HBsAg 소실 11%, 간염의 급성 악화 3%로 양호한 예후를 보여 치료 종료를 고려할 수 있는 반면, SCALE-B 점수 >320인 경우 지속바이러스반응 35%, HBsAg 소실 1%, 간염의 급성 악화 31%로 보고하였다.[395] 다만, 이러한 예측 모델은 주로 다국적 또는 비아시아 코호트를 기반으로 개발되었으며, 국내 환자(유전자형 C형 다수)를 대상으로 한 외부 검증 연구는 아직 제한적이다. 향후 국내 코호트에서의 검증 연구가 필요하며, 이들 모델을 임상에 적용할 때는 국내 환자군의 특성을 고려한 신중한 해석이 요구된다.

HBV RNA도 항바이러스 치료 종료를 결정하는 인자로 연구들이 진행되고 있다. 아시아인 환자 114명을 대상으로 한 연구에서, HBV RNA ≥44.6 U/mL인 경우 93.2%의 높은 재발률을 보여 치료 종료에 부적합한 반면, HBV RNA 검출불가와 HBsAg <10 IU/mL를 동시에 충족하는 경우 재발률이 9.1%로 낮아 치료 종료를 고려할 수 있다고 제시된 바 있다.[400] 이를 통해 고위험군(HBV RNA ≥44.6 U/mL), 중등도 위험군(HBV RNA <44.6 U/mL 또는 검출불가), 저위험군(HBV

RNA 검출불가 및 HBsAg <10 IU/mL)으로 위험도 층화가 제시되었다. 또한, HBV RNA를 HBsAg 정량치와 HBcrAg 정량치 등과의 조합으로 치료 종료 후의 지속바이러스반응을 예측하는 지표로 제시되고 있다.[366,401] 하지만 HBV RNA 측정은 아직 상용화되지 못한 검사로 이를 임상에서 적용하기 위해서는 검사 방법의 표준화가 반드시 필요하다. 최근 연구 결과들을 종합하면, 치료 종료를 고려할 때 단일 바이오마커보다는 HBsAg, HBcrAg, HBV RNA의 조합을 통한 위험도 층화 접근법이 더욱 정확한 예측을 가능하게 하며, 인종별 차이를 고려한 맞춤형 기준 적용이 필요하다. 최근 발표된 연구에서도 이러한 다중 바이오마커 기반 접근이 HBsAg 소실을 촉진하고 치료 종료 전략의 정밀도를 높일 수 있음이 확인되었다.[402]

5) HBsAg의 혈청소실

HBsAg 소실은 anti-HBs 형성 여부와 상관없이 혈액 내의 HBsAg과 HBV DNA의 소실된 상태를 의미한다.[278] 이러한 경우 비록 간세포 내 cccDNA가 존재할 수 있지만 간손상이 진행되지 않고 간암 발생 위험이 낮아 "기능적 완치"로 일컬어지며 현실적인 치료 목표로 제시되고 있다. 간경변증 발생 전에 HBsAg 자연소실이 일어난 환자에서는 간경변증 및 간암 발생률이 매우 낮다고 보고되었으며,[403] HBsAg 소실이 50세 이전에 일어나면 간암 발생 위험이 감소된다고 알려져 있다.[404] 항바이러스 치료를 통하여 HBsAg 소실 또는 전환이 일어나는 환자 중 일부에서 일시적인 HBsAg 재출현이나 HBV DNA 재검출이 관찰될 수 있으나 대부분의 환자에서는 HBsAg 소실과 HBV DNA 불검출 상태가 유지되며, 간암 발생률도 HBsAg 소실을 보이지 않은 환자에 비하여 낮다.[224,405-407] 따라서, HBsAg 소실 또는 혈청전환은 치료 목적을 잘 반영하는 가장 좋은 임상적인 치료 목표라 할 수 있고, HBsAg 소실 또는 혈청전환이 확인된 이후에는 항바이러스 치료를 종료할 수 있다.[224,407,408] 특히, HBsAg 소실 후 최소 6개월 간격으로 두 번 이상 소실이 유지되는 것을 확인하여

HBsAg 소실이 확정된 후 항바이러스 치료를 종료하면 HBsAg의 재양전의 위험을 줄일 수 있다.[407,408]

항바이러스 치료 종료 후 모니터링

항바이러스 치료 후 치료반응이 지속되기도 하지만, 치료 종료 후 간염 악화 및 심각한 간부전으로 진행할 수 있어 치료반응의 지속 및 재발 여부, 간기능 상태 등을 확인하기 위하여 정기적인 간기능검사, HBeAg, anti-HBe, HBV DNA 등에 대한 추적검사 및 경과 관찰이 필요하다.

바이러스학적 재발(HBV DNA >2,000 IU/mL)은 일반적으로 항바이러스제 종료 후 6-12개월 내에 발생하지만,[369,375,396] 최근 연구들에서 약제별로 뚜렷한 차이가 관찰되었다. 테노포비어 중단 환자는 12주 내 약 70%에서 재발하는 반면, 엔테카비어 중단 환자는 같은 기간 내 10% 미만에서만 재발하는 것으로 나타났다.[409] 바이러스학적 재발 후 ALT 상승은 지연되어 나타나며, 테노포비어 중단 후 간염의 급성 악화는 첫 6개월 이내에 집중되고 엔테카비어 중단에 비해 더 조기에 발생하고 중증도가 높은 것으로 보고되었다. 반면 엔테카비어 중단 후에 재발은 상대적으로 늦게 나타나는 특징을 보였다.[410]

특히, 치료 종료 후 HBV DNA가 증가하는 경우, HBV DNA와 ALT를 포함한 간기능검사를 면밀히 시행하여 항바이러스제 재투여 여부를 결정해야 한다.[411] 항바이러스 치료 종료 후 바이러스학적 재발은 대부분의 가이드라인 및 임상 연구에서 HBV DNA ≥2,000 IU/mL로 정의되고 있다.[27,33,412] 주요 무작위 대조군 연구 및 대규모 다국적 코호트 연구에서도 지속 관해의 기준으로 HBV DNA <2,000 IU/mL를 사용하고 있으며,[413] 전향적 연구에서 HBV DNA >2,000 IU/mL가 연속적으로 지속되는 경우 생화학적 재발 위험이 약 7배 증가하는 것으로 보고되었다.[414] 따라서,

항바이러스 치료 종료 후 HBV DNA가 2,000 IU/mL 이상으로 상승한 경우 재치료를 권고한다. 재치료 시 약제 선택은 내성 돌연변이가 없는 경우 기존에 사용하던 동일 약제를 재투여하는 것을 원칙으로 한다. 다만, 이전 치료 약제가 내성 발생 위험이 높은 약제(라미부딘, 아데포비어 등)였거나, 내성 돌연변이가 확인된 경우, 또는 환자의 신기능 변화 등 임상적 상황이 변경된 경우에는 약제 변경을 고려한다. HBRN 연구에서는 HBV DNA >4 $\log_{10}$ IU/mL (10,000 IU/mL) 직후 ALT 급성 악화의 위험이 급격히 증가한다고 보고하였다.[375] RETRACT-B 연구에서는 치료 종료 후 12주 이내 HBV DNA >5 $\log_{10}$ IU/mL (100,000 IU/mL)인 환자의 44%가 간염 급성 악화를 경험하여 고위험군으로 확인되었다.[415] 테노포비어 중단 후에는 HBV DNA 상승 속도가 엔테카비어보다 빠르며(2.12 vs. 0.73 $\log_{10}$ IU/mL/월), 월간 HBV DNA 상승이 ≥2.5 $\log_{10}$인 경우 중증 급성 악화를 예측하는 특이도가 76%로 높아 즉시 재치료를 고려해야 한다.[409]

치료 종료 24주 후 HBV DNA <100 IU/mL 및 HBsAg <100 IU/mL를 동시에 충족하는 환자는 임상적 재발 위험이 9.9%로 낮고, HBsAg 소실 가능성이 58%로 높다고 보고되었다.[416] 반대로 두 지표가 모두 100 IU/mL를 초과하는 환자는 임상적 재발 위험이 66.5%로 매우 높고, HBsAg 소실 가능성은 거의 없었다(<1%).

HBsAg 소실이 일어나지 않은 환자에서는 HBsAg 정량검사를 통하여 HBsAg의 감소와 소실 여부를 추적하는 것이 필요하다.[172,393] HBsAg의 소실이 있다 하더라도 드물게 재양전의 가능성이 있고, 간암의 발생이 가능하므로, HBsAg과 anti-HBs 검사를 추적하고 지속적인 간암 감시검사를 시행하는 것이 필요하다.[224,406-408,417] HBsAg 소실을 달성하는 환자가 자연적으로, 현재의 항바이러스 치료로, 또는 향후 기능적 완치를 목표로 하는 새로운 치료를 통해 지속적으로 증가함에 따라, 간암 감시는 일률적으로 평생 시행하기보다는 잔존 위험인자를 가진 환자를 대상으로 지속하는 위험도 기반 전략이 좀 더 바람직할 수 있다. 이러한 환자에서 감시의

강도와 기간은 의료자원의 활용 및 장기간 추적에 따른 환자의 심리적 부담과 함께 고려되어야 하며, 향후 권고를 정교화하기 위해 해당 코호트를 대상으로 한 비용효과 분석 연구가 필요하다.

권고사항

- 만성 B형간염 환자에서 항바이러스 치료 종료는 HBsAg 소실이 확정된 경우 권장한다. (A1)
- 간경변증 환자에서는 장기간의 치료를 고려하고, 비대상성 간경변증 환자에서는 경구용 항바이러스제 치료를 중단하지 않는다. (B1)
- 항바이러스 치료 종료 후 초기 6개월간은 간기능검사와 혈청 HBV DNA 측정을 1–3개월 간격으로 시행한다. 이후, 바이러스반응이 유지되는 경우 점진적으로 추적 간격을 늘려갈 수 있다. 약제별 재발 양상의 차이를 고려하여 추적 간격을 조정할 수 있다. (B1)
- 항바이러스 치료 종료 후 HBV DNA가 2,000 IU/mL 이상으로 상승한 경우 재치료를 고려한다. (B1)

특정 상황에서의 치료

면역억제제 또는 항암화학요법 치료 환자

1) HBV 재활성화

HBV 재활성화는 일반적으로 만성 B형간염 비활동기나 과거 감염 후 회복된 상태의 환자에서 HBV 증식이 다시 증가하여 활동성의 괴사염증질환이 발생하는 것을 의미한다. HBsAg 양성인 경우에서 만성 B형간염의 악화(exacerbation of chronic HBV infection)와 HBsAg 음성이면서 anti-HBc 양성인 경우에서 과거 B형간염의 재발(relapse of past HBV infection) 두 가지 상황으로 구분할 수 있다.[418] 만성 B형간염의 악화는 HBsAg 양성이면서 혈청 HBV DNA가 기저치에 비해 100배 이상 증가하는 경우로 정의하고, 과거 B형간염의 재발은 HBsAg 음성에서 양성으로 나타나거나 혈청 HBV DNA가 불검출에서 100 IU/mL 이상으로 검출되는 경우로 정의한다.[419-421]

항암화학요법 및 면역억제 치료와 관련하여 발생할 수 있는 HBV 재활성화는 생명을 위협할 수 있는 합병증이며, 예방적 항바이러스제 투여가 적절히 이루어지지 않는 경우 HBsAg 양성 환자에서 HBV 재활성화 위험은 15–50%, 조혈모세포 이식

후에는 75% 이상까지 보고된다.[27] HBsAg 음성/anti-HBc 양성 환자에서 HBV 재활성화 위험이 덜 흔하지만 B세포 제거요법의 경우 10%를 초과할 수 있다. 따라서, 모든 항암화학요법 및 면역억제 치료를 시행하는 환자들은 시작 전 HBsAg과 anti-HBc 검사를 시행하고, 둘 중 하나라도 양성일 경우 추가로 혈청 HBV DNA 검사를 시행한다. HBsAg이 음성이어도 anti-HBc가 양성인 경우에는 기저 HBV DNA 수치를 확인하여 잠복 B형간염 감염(occult HBV infection)을 확인할 수 있다. Anti-HBs 측정은 재활성화 위험도 분류 및 예방접종 대상자 확인에 도움이 된다. HBV 재활성화 위험도는 환자의 혈청 표지자, HBV DNA 수치와 항암화학요법제의 종류 및 강도를 종합적으로 평가하여 Table 7에서와 같이 고위험군(재활성화 위험 10% 이상), 중등도 위험군(재활성화 위험 1-10%) 혹은 저위험군(재활성화 위험 1% 미만)으로 분류할 수 있다.[27,422,423]

2) 림프종 및 기타 혈액암 항암 치료 시 HBV 재활성화

림프종 항암 치료 시 HBV 재활성화가 24-67%까지 흔히 발생하는 것으로 보고되고 있으며, 이는 림프종에서 사용되는 항암요법제가 강한 골수억제 효과를 나타낼 뿐 아니라, 림프종 환자들이 정상인에 비하여 HBsAg 보유율이 더 높다는 점과 관련이 있을 것으로 보인다.[424-427] 림프종의 치료에서 스테로이드 제제와 함께 흔히 병용 투여되는 rituximab은 HBV 재활성화의 위험을 현저히 높이는 것으로 알려져 있다.[428] 특히, HBsAg 음성/anti-HBc 양성 환자에서도 rituximab을 사용하는 경우 사용하지 않는 경우에 비하여 재활성화의 상대위험도가 약 5배로 높았다.[429] HBsAg 음성/anti-HBc 양성인 환자에서의 HBV 재활성화는 한 후향적 연구에서는 2.4%로 낮게 보고되었으나,[430] 메타분석 결과 전향적 연구에서는 17%, 후향적 연구에서는 7%로 나타나 연구 설계에 따라 발생률의 차이가 관찰되었다.[431] Rituximab 치료를 받은 환자를 대상으로 한 연구에서는 예방적 항바이러스 치료를 시행한 군과 시행하지

Table 7. Risk of HBV reactivation associated with immune-related therapies or systemic chemotherapies

	HBsAg positive or HBsAg negative/anti-HBc positive/ HBV DNA positive	HBsAg negative/anti-HBc positive/ HBV DNA negative
High risk (>10%)	Anthracyclines (doxorubicin, daunorubicin, epirubicin) Anti-TNF therapy (infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab, golimumab) Anti-IL-6 therapy (tocilizumab) Anti-IL-17 therapy (secukinumab, ixekizumab) B cell-depleting agents (rituximab, ofatumumab, natalizumab, alemtuzumab, ibritumomab, obinutuzumab) A human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting CD38-expressing cells (daratumumab) CAR-T therapy (BCMA, CD19) Stem cell transplantation TACE Tyrosine kinase inhibitors (sorafenib, lenvatinib, regorafenib, imatinib, sunitinib, osimertinib, nilotinib, gefitinib, dasatinib, erlotinib, afatinib, ibrutinib, idelalisib, palbociclib, ribociclib) JAK inhibitor therapy (tofacitinib, baricitinib) Corticosteroid therapy (high-dose >20mg/d or moderate-dose 10-20mg/d prednisone ≥4 weeks)	B cell-depleting agents (rituximab, ofatumumab, ocrelizumab, alemtuzumab, ibritumomab, obinutuzumab) Stem cell transplantation

Table 7. Continued

	HBsAg positive or HBsAg negative/anti-HBc positive/ HBV DNA positive	HBsAg negative/anti-HBc positive/ HBV DNA negative
Moderate risk (1–10%)	Cytotoxic systemic chemotherapies other than anthracycline derivatives Anti-T cell therapy (abatacept, belatacept) Cytokine-based therapies Immunophilin inhibitors (cyclosporine) Anti-IL-12/23 (ustekinumab) mTOR inhibitors (everolimus, temsirolimus) Proteasome inhibitors (bortezomib) Histone deacetylase inhibitors Immune checkpoint inhibitors (pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab, ipilimumab) Corticosteroid therapy (prednisone <10mg/d, ≥4 weeks)	Anthracyclines (doxorubicin, daunorubicin, epirubicin) Anti-IL-6 therapy (tocilizumab) Anti-IL-12/23 therapy (ustekinumab) Cytokine-based therapies Anti-T cell therapy (abatacept, belatacept) Immunophilin inhibitors (cyclosporine) mTOR inhibitors (everolimus, temsirolimus) Proteasome inhibitors (bortezomib) A human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting CD38-expressing cells (daratumumab) Histone deacetylase inhibitors Anti-IL-17 therapy (secukinumab, ixekizumab) CAR-T therapy (BCMA, CD19) Cyclophosphamide TACE T cell-depleting therapies Tyrosine kinase inhibitors (imatinib, sunitinib, osimertinib, nilotinib, gefitinib, dasatinib, erlotinib, afatinib, ibrutinib, idelalisib, palbociclib, ribociclib) JAK inhibitors (tofacitinib, baricitinib) Corticosteroid therapy (high-dose >20mg/d or moderate-dose 10–20mg/d prednisone ≥4 weeks)

Table 7. Continued

	HBsAg positive or HBsAg negative/anti-HBc positive/ HBV DNA positive	HBsAg negative/anti-HBc positive/ HBV DNA negative
Low risk (<1%)	Azathioprine Methotrexate Mycophenolate mofetil Antimetabolites, 6-mercaptopurine, leflunomide, hydroxychloroquine, hydroxyurea, immunomodulatory drugs (thalidomide, lenalidomide, pomalidomide) Corticosteroid therapy (≤1 week)	Azathioprine Methotrexate Mycophenolate mofetil Antimetabolites, 6-mercaptopurine, leflunomide, hydroxychloroquine, hydroxyurea, immunomodulatory drugs (thalidomide, lenalidomide, pomalidomide) Anti-TNF therapy (infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab, golimumab) Immune checkpoint inhibitors (pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab, ipilimumab) Corticosteroid therapy (≤1 week)

Abbreviations: anti-HBc, antibody to hepatitis B core antigen; CAR-T, chimeric antigen receptor T-cell; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; IL, interleukin; JAK, Janus kinase; mTOR, mechanistic target of rapamycin; TACE, transarterial chemoembolization; TNF, tumor necrosis factor.

않은 군 간에 HBV 재활성화 발생률에 유의한 차이가 있었다(13.3% vs. 60%).[432] 또한, R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) 항암치료 전 B형간염 선별검사를 고위험군에 국한하지 않고 모든 환자에게 시행하는 전략은 HBV 재활성화 위험도를 10배까지 감소시켰고, 경제적 이득 및 생존율 향상과도 연관되었다.[428]

HBsAg 양성 미만성 거대 B세포림프종 환자를 대상으로 한 전향적 연구에서, 항암치료 시작 최소 1주 전부터 테노포비어DF를 투여하고, 항암치료 종료 후 최소 48주간 지속하였다.[433] 테노포비어DF 투여 기간 중 HBV 재활성화 및 HBV 관련 간염은 모두 보고되지 않았으나, 테노포비어DF 중단 후 추적 관찰 기간 동안 HBV 재활성화는 23.3%, HBV 관련 간염은 8.2%에서 발생하여 예방적 항바이러스제 중단 후 6개월 이상 HBV DNA 및 ALT 모니터링이 필수적이다.

CAR-T 세포치료는 주로 재발 또는 불응성 혈액암에서 시행되며, HBV 재활성화는 약 11%로 보고되었다.[434] 이 치료는 심각한 B세포 감소 및 면역억제를 유발하므로 HBsAg 양성 환자에서는 예방적 항바이러스제 투여가 필수적이다. HBsAg 음성/anti-HBc 양성 환자에서도 재활성화는 약 3%로 낮아 중등도 위험군으로 간주하며, 예방적 항바이러스제 투여를 고려하거나 면밀한 모니터링이 필요하다

최근 사용이 증가하고 있는 bispecific antibodies에 대한 HBV 재활성화 발생률 자료는 제한적이나,[435-438] CD3-engaging 및 B-cell-targeting 기전을 고려할 때 rituximab 또는 CAR-T와 유사한 고위험군으로 간주하여 관리하는 것이 필요하다.

3) 고형암 항암 치료시 HBV 재활성화

고형암에서의 HBV 재활성화는 약 14-21% 정도로 보고되고 있으나, 유방암에서는 41-70%로 더 높은 빈도를 보이는 것으로 알려져 있다. 이는 유방암 치료에서 항암제가 상대적으로 고용량으로 사용되며, 특히 anthracycline 계열 항암제 및

스테로이드 병용과 관련이 있을 것으로 추정된다.[439,440] 스테로이드 제제는 면역억제뿐 아니라 HBV의 직접적인 증식을 촉진함으로써 HBV 재활성화 위험을 증가시키는 것으로 알려져 있다.[441] 전신 코르티코스테로이드 치료에 따른 HBV 재활성화 위험은 용량 및 투여 기간에 따라 달라지며, 4주 이상 고용량(예: prednisolone ≥20 mg/일) 투여 시 가장 높은 위험을 보인다.[441] Prednisolone 40 mg/day 초과의 고용량 사용이 투여 기간과 관계없이 간염 악화 위험을 증가시킬 수 있으며, 20–40 mg/day의 중등도 용량에서도 약 10–17%의 HBV 재활성화 위험 증가가 보고되었다. 이러한 위험은 HBsAg 양성 환자에서 더 높으며, 저용량 또는 단기간 투여 및 국소 치료는 상대적으로 낮은 위험군으로 간주된다.

한편, 티로신키나아제억제제(tyrosine kinase inhibitor, TKI)는 위장관기질종양, 신세포암과 같은 고형암에서 주로 사용되며 일부 백혈병에서도 활용된다. HBsAg 양성 환자에서 TKI 치료 중 HBV 재활성화 발생 위험은 약 11%로 보고되어 고위험군으로 분류되며, 예방적 항바이러스제 투여가 권고된다.[442–444] 반면, HBsAg 음성/anti-HBc 양성 환자에서의 HBV 재활성화 사례는 기존 연구에서 명확히 보고된 바 없으나, 문헌 증례 및 생물학적 개연성을 고려하여 중등도 위험군으로 분류된다.

4) 염증성 장질환이나 류마티스질환 등 면역 관련 치료 시 HBV 재활성화

염증성 장질환이나 류마티스질환의 치료에 사용되는 TNF 억제제(infliximab, etanercept, adalimumab 등) 역시 HBV 재활성화의 가능성이 보고되었다.[445–447] HBsAg 양성 환자에서는 재활성화 위험이 약 33% (1,000명당 332명)로 높아 고위험군으로 간주되며, 예방적 항바이러스제 투여가 필수적이다. 반면, HBsAg 음성/anti-HBc 양성 환자가 항-TNF 치료를 받을 경우 HBV 재활성화 위험은 매우 낮아 약 0.2% (1,000명당 2명)로 보고되어 저위험군으로 분류된다. 류마티스질환 치료에 사용되는 TNF 억제제 및 질병조절항류마티스약제(disease-modifying

antirheumatic drug)와 관련하여, HBV 재활성화는 HBsAg 양성 환자에서 12.3% 발생한 것으로 보고되었다.[448] 또 다른 연구에서는 HBsAg 양성 환자에서 39%, anti-HBc 단독 양성 환자에서 5%의 재활성화가 관찰되었으며, 예방적 항바이러스 치료를 한 경우 재활성화율이 유의하게 낮았다(23% vs. 62%).[449]

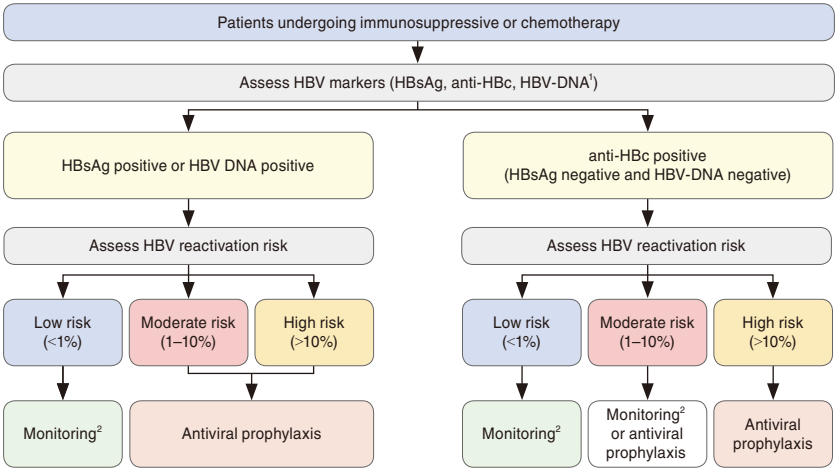
항-IL-6 치료제(예: tocilizumab)는 주로 류마티스관절염에서 사용되며,[450,451] HBV 재활성화 위험에 대한 직접적인 근거는 제한적이다. 그럼에도 불구하고 주요 가이드라인에서는 생물학적 개연성과 전문가 합의를 바탕으로 HBsAg 양성 환자에서는 고위험군으로 분류하여 예방적 항바이러스제 투여를 권고하며, HBsAg 음성/anti-HBc 양성 환자에서는 중등도 위험군으로 분류하여 모니터링 또는 예방적 치료를 권고한다.

JAK 억제제(tofacitinib, baricitinib 등)는 주로 류마티스관절염, 건선 및 중등도 이상의 궤양성 대장염에서 사용되며,[452] HBsAg 양성 환자의 기저 HBV 재활성화 위험은 약 33%로 보고되어 고위험군에 해당하며 예방적 항바이러스제 투여가 강력히 권고된다.[453-455] 반면, HBsAg 음성/anti-HBc 양성 환자에서는 HBV 재활성화 위험이 약 1-10%로 추정되어 중등도 위험군으로 분류된다.

5) 면역관문억제제 치료 시 HBV 재활성화

면역관문억제제(immune checkpoint inhibitors; 예: anti-PD-1/PD-L1, anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen 4)는 주로 고형암 치료에 사용되며, 이로 인한 HBV 재활성화에 대한 보고들이 있다.[456-462] HBsAg 양성 환자에서는 HBV 재활성화 위험이 약 7%로 보고되어 중등도 위험군으로 분류되어 예방적 항바이러스제 투여가 권고된다. 최근 다수의 고형암 및 일부 림프종 환자를 대상으로 수행된 후향적 연구에 따르면, 면역관문억제제 항암 치료를 받은 전체 환자의 0.14%, HBsAg 양성 환자의 1.0%, HBsAg 음성 환자의 0%에서 HBV 재활성화가 관찰되었다. 예방적

Figure 4. Prevention of HBV reactivation in patients undergoing immunosuppression or chemotherapy



[1]Assess when HBsAg or anti-HBc is positive.
[2]HBV reactivation should be monitored with HBsAg, and/or HBV DNA every 1–3 months during and after immunosuppressive therapy. Because evidence for fixed risk-specific intervals is limited, the interval may be individualized according to reactivation risk and clinical context.
Abbreviations: anti-HBc, antibody to hepatitis B core antigen; anti-HBs, antibody to hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; HBsAg, hepatitis B surface antigen.

항바이러스제 투여군에서는 0.4%, 비투여군에서는 6.4%의 HBV 재활성화가 관찰되었다.[462] 다양한 면역관문억제제 중 pembrolizumab이 HBV 재활성화와 유의한 상관관계를 보였다.[463] 반면, HBsAg 음성/anti-HBc 양성 환자의 HBV 재활성화 위험은 0.1% 미만으로 매우 낮았다.

6) 예방적 항바이러스제 치료의 시작 및 종료 시점과 모니터링 전략

HBV 재활성화가 발생할 경우 간부전 및 사망에 이를 수 있으므로 예방이 무엇보다 중요하다. 이를 위해 면역억제제 치료 혹은 항암화학요법 시행 전 HBsAg 및 anti-HBc에 대한 선별검사를 시행한다(Figure 4). HBsAg 양성, anti-HBc 양성인 경우

만성 B형간염 환자에서 필요한 초기 평가검사들을 시행한다(Table 3). HBsAg 음성, anti-HBc 양성인 경우 추가로 혈청 HBV DNA 검사를 시행한다. 과거 HBV 감염의 증거가 없는 경우(HBsAg 음성, anti-HBc 음성)에는 HBV 예방접종을 고려할 수 있다. HBsAg 양성이거나 HBV DNA가 검출되는 경우, HBV 재활성화 위험도가 고위험군 또는 중등도 위험군인 약제 치료를 시행하는 환자에서는 치료 시작 전 또는 동시에 예방적 항바이러스 치료를 시작하고 저위험군에서는 모니터링을 시행한다. HBsAg 양성 환자에서는 혈청 HBV DNA 수치와 무관하게 예방적 항바이러스 치료가 권고되며, 혈청 HBV DNA 상승을 기다려 치료하기보다는 면역억제 혹은 항암 치료 시작과 동시에 혹은 항암 치료 시작 7일 전부터 항바이러스제를 투여하는 것이 더 효과적인 것으로 보고되었다.[464,465]

한편, HBV 재활성화는 HBsAg 양성 환자뿐 아니라 HBsAg 음성/anti-HBc 양성 환자에서도 발생할 수 있어 주의가 필요하다. 특히 면역억제 상태에서는 anti-HBc 단독 양성 환자가 anti-HBc와 anti-HBs 모두 양성인 환자보다 HBV 재활성화 위험도가 더 높은 것으로 보고되었다.[422,466] HBsAg 음성, anti-HBc 양성, HBV DNA 미검출인 경우, HBV 재활성화 고위험군 약제 치료를 시행하는 환자에서는 치료 시작 전 또는 동시에 예방적 항바이러스 치료를 시작해야 한다. HBV 재활성화 중등도 위험군 약제에 대해서는 아직 전 세계적으로 합의된 권고가 부족하다. 미국소화기학회는 예방적 항바이러스 치료를 정기적 모니터링보다 우선적으로 권고하는 반면, 유럽간학회는 HBsAg과 HBV DNA를 1-3개월 간격으로 모니터링하고 재활성화가 확인될 경우 선제적 항바이러스 치료를 시작하는 전략을 권고하고 있다.[27,423] 이러한 차이는 동일한 재활성화 위험군으로 분류되더라도, HBsAg 양성(HBV DNA 양성 포함) 환자와 anti-HBc 단독 양성 환자 간 재활성화 발생 시 임상적 위험도가 서로 다를 수 있음을 반영한다. 또한 예방적 항바이러스 치료와 정기적 모니터링 후 재활성화 발생 시 선제적 치료 전략을 직접 비교한

무작위 대조군 연구는 아직 부족하다. 더불어 최근 신규 면역억제제 및 항암제의 도입이 빠르게 증가하고 있어, 관련 권고는 신중하게 적용될 필요가 있다. 한편, HBV 재활성화 저위험군 약제를 사용하는 경우에는 HBsAg과 HBV DNA를 1–3개월 간격으로 모니터링하고, HBV 재활성화가 확인될 경우 선제적 항바이러스 치료를 시작한다.

예방적 항바이러스 치료의 종료 시점은 이론적으로 면역체계가 충분히 회복될 때까지 유지하는 것이 바람직하나, 현재까지 이를 명확히 규정할 근거는 부족하다. 다만, 치료 전 혈청 HBV DNA 수치와 관계없이 항암 치료 종료 후 6개월 이상 경과한 시점에서도 재활성화가 보고되고 있어 주의가 필요하며, 최소 항암 치료 종료 후 6개월간 유지해야 하며, 항암화학요법의 위험도에 따라 치료 기간 연장을 고려해야 한다. 특히 rituximab을 포함한 항암 치료의 경우에는 항암치료 종료 후 최소 12개월까지 예방적 항바이러스 치료를 연장할 것을 권고하고 있다.[467,468] 또한, 예방적 항바이러스 치료 종료 후에도 최소 12개월 이상 재활성화 여부에 대한 면밀한 추적 관찰이 필요하다.

7) 치료 약제

무작위 대조군 연구에서 면역억제 치료가 예정된 HBsAg 양성 또는 anti-HBc 양성 환자를 대상으로 엔테카비어 또는 테노포비어DF 기반의 항바이러스 예방요법을 면역억제 치료 종료 후 6–12개월까지 시행하였다.[469] 예방적 항바이러스 치료 기간 동안 HBV 재활성화는 관찰되지 않았으며, 예방요법 종료 후 추적 관찰 기간 중 엔테카비어군 4명(10.8%), 테노포비어DF군 5명(14.3%)에서 HBV 재활성화가 발생하였다. 한편, 고형암, 림프종 또는 류마티스질환으로 면역억제 또는 항암 치료를 받은 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서 엔테카비어군(n=66)과 비교하여 테노포비어AF군(n=11)은 유사한 HBV DNA 감소 효과(−2.83±1.45 log IU/mL vs.

−3.05±2.47 log IU/mL)와 유사한 HBV 미검출률(78.8% vs. 90.9%)을 보였다. 신기능 변화 측면에서도 두 군 간 유의한 차이는 관찰되지 않았다(−0.62±11.2 mL/min/1.73 m^2 vs. −3.67±13.2 mL/min/1.73 m^2).[470]

권고사항

- 면역억제 치료나 항암화학요법 예정인 환자는 치료 시작 전 HBsAg 및 anti-HBc를 검사하고, 둘 중 하나라도 양성인 경우 혈청 HBV DNA를 추가 검사한다. (A1)
- HBsAg 양성이거나 HBV DNA가 검출되는 경우, HBV 재활성화 고위험군 또는 중등도 위험군 약제 치료를 시행하는 환자에서는 치료 시작 전 또는 동시에 예방적 항바이러스 치료를 시작한다. (A1) 항바이러스제는 혈청 HBV DNA 수치, 면역억제/항암화학요법의 강도와 기간, 신기능 저하 및 골대사질환 위험을 종합적으로 고려하여 테노포비어AF, 테노포비어DF, 또는 엔테카비어를 우선적으로 선택한다. (B1)
- HBsAg 음성, anti-HBc 양성, HBV DNA 미검출인 경우, HBV 재활성화 고위험군 약제 치료를 시행하는 환자에서는 치료 시작 전 또는 동시에 예방적 항바이러스 치료를 시작한다. (A1) 중등도 위험군 약제를 사용하는 경우에는 HBsAg과 HBV DNA를 정기적으로 모니터링하거나 예방적 항바이러스 치료를 고려한다. (B1) 저위험군 약제를 사용하는 경우에는 HBsAg과 HBV DNA를 정기적으로 모니터링하고 HBV 재활성화가 확인되면 선제적 항바이러스 치료를 시행한다. (B1)
- 예방적 항바이러스 치료는 면역억제/항암화학요법 종료 후 최소 6개월간 유지하며, rituximab을 포함한 B-cell depleting agents 사용 시에는 치료 종료 후 최소 12개월간 유지한다. (A1)
- 예방적 항바이러스 치료 종료 후에는 최소 12개월간 재활성화 여부를 확인하기 위해 혈청 HBV DNA를 정기적으로 모니터링한다. (A1)

조혈모세포 이식 환자

혈액암으로 조혈모세포 이식이 필요한 만성 B형간염 환자는 기저 혈액질환과 더불어 고용량 화학요법으로 인해 장기간 면역 저하 상태에 놓이게 되며, 이는 HBV 재활성화 위험을 증가시키고 불량한 예후를 초래할 수 있다.[471,472] 따라서 모든

조혈모세포 이식 수혜자는 이식 전 HBsAg, anti-HBc, anti-HBs에 대한 선별검사를 시행해야 한다. HBsAg 양성/anti-HBc 양성 또는 HBsAg 음성/anti-HBc 양성 환자에서는 anti-HBs 상태와 관계없이 HBV DNA 정량검사를 시행한다. 모든 혈액암 환자 중 HBsAg 음성 및 anti-HBc 음성인 경우에는 B형간염 예방접종을 시행하고 anti-HBs 역가를 추적 관찰한다. HBsAg 양성 또는 HBV DNA 양성인 모든 조혈모세포 이식 수혜자는 이식과 동시에 예방적 항바이러스 치료를 시작해야 한다. 11년간 축적된 동종 조혈모세포 이식 코호트에서 HBsAg 양성 환자에게 라미부딘 또는 엔테카비어를 포함한 예방적 항바이러스 치료를 시행한 결과, HBV 재활성화 위험이 약 9% 수준으로 감소하였다.[473] 반면, 62명의 HBsAg 음성/anti-HBc 양성 동종 조혈모세포 이식 수혜자 62명을 48주간 추적한 전향적 코호트 연구에서는 2년 누적 재활성화율이 40.8%로 보고되었다.[474] 국내 후향적 연구들에서도, 과거 B형간염 환자 중 조혈모세포 이식 수혜자를 중앙값 78개월 추적한 연구에서 HBV 재활성화 2.6%가 보고되었고, 또 다른 후향적 연구(중앙값 21개월 추적)에서는 이식 후 7개월간 예방적 항바이러스 치료를 받은 96명 중 4명, 예방요법을 시행하지 않은 219명 중 8명에서 HBV 재활성화가 발생하였다.[474,475] 현재까지 보고된 관찰 연구들에 따르면, HBsAg 음성/anti-HBc 양성인 동종 조혈모세포 이식 수혜자에서 HBV 재활성화의 5년 누적 발생률은 10.5–43.0%로 매우 높아, 이들 환자에서 예방적 항바이러스 치료를 시행하는 것이 타당하다.[476] 여러 가이드라인에서는 조혈모세포 이식 종료 후 6–18개월까지 예방적 항바이러스 치료를 유지하도록 권고하고 있으나, 아직 통일된 기준은 확립되지 않았다. 다만, 조혈모세포 이식 종료 후 5–7년까지도 HBV 재활성화가 지속적으로 보고된 바 있어,[476,477] 예방적 항바이러스 치료는 장기간 유지하는 것이 보다 안전할 것으로 판단되며, 향후 예방적 항바이러스 치료 중단 시점에 대한 추가 연구와 논의가 필요하다. 한편, HBsAg 양성인 모든 고형장기 이식 및 조혈모세포 이식 수혜자에서는 이식과 동시에 예방적 항바이러스 치료를

시행해야 하며, 장기간 치료가 필요한 점을 고려하여 테노포비어AF, 테노포비어DF, 엔테카비어를 우선적으로 선택하는 것이 바람직하다.

권고사항

- 모든 조혈모세포 이식 수혜자는 이식 전 HBsAg, anti-HBc, anti-HBs 검사를 시행한다. (A1)
- HBsAg 양성 또는 anti-HBc 양성인 조혈모세포 이식 수혜자는 혈청 HBV DNA 정량검사를 시행한다. (B1)
- 모든 혈액암 환자 중 HBsAg 음성 및 anti-HBs 음성인 경우, B형간염 예방백신을 접종하고 anti-HBs 역가를 추적 관찰한다. (C1)
- HBsAg 양성 또는 HBV DNA 양성인 모든 조혈모세포 이식 수혜자에서는 이식과 동시에 예방적 항바이러스 치료를 시행한다. (A1) HBsAg 음성, anti-HBc 양성, HBV DNA 미검출인 조혈모세포 이식 수혜자에서도 HBV 재활성화 위험이 높으므로 예방적 항바이러스 치료를 시작한다. (B1)
- 예방적 항바이러스 치료는 최소 12개월간 유지하며, 항바이러스제는 혈청 HBV DNA 수준, 면역억제의 강도 및 기간, 신기능 저하 및 골대사질환 위험을 종합적으로 고려하여 테노포비어AF, 테노포비어DF 또는 엔테카비어를 우선적으로 선택한다. (B1)

간세포암종 환자

HBV 관련 간암 환자에서 항바이러스 치료의 주요 목적은 HBV 증식을 억제하여 간질환의 진행을 억제함으로써 간암에 대한 적극적인 치료를 가능하게 하고, 나아가 간암 치료 후 재발 위험을 감소시키는 데 있다.

현재 사용되는 다양한 간암의 국소 치료 방법은 HBV 재활성화의 위험을 초래할 수 있다. 최근의 체계적 문헌 고찰에 따르면, 항바이러스 치료를 받지 않은 HBsAg 양성 간암 환자에서 HBV 재활성화 위험은 적용된 간암 치료 유형에 따라 중등도 또는 고위험군으로 분류되었다.[478] 특히 수술(16%), 경동맥화학색전술(19%), 체외 방사선 치료(14%)에서

비교적 높은 재활성화율이 보고되었으며, 고주파열치료술(radiofrequency ablation) 등 국소소작술(7%) 및 전신항암요법(7%)에서도 HBV 재활성화가 관찰되었다.

1) 근치적 치료 시 항바이러스 치료

경구용 항바이러스제를 복용하지 않는 만성 B형간염 환자에서 간암의 수술적 절제술 후 혈청 HBV DNA 증가는 20%에서 관찰되었으며, AST 또는 ALT 상승을 동반한 HBV 재활성화는 약 9%에서 발생하였다.[478] 반면, 경구용 항바이러스제를 복용한 경우에는 혈청 HBV DNA의 증가율이 약 2–4%로 유의하게 낮았다. 또한 고주파열치료술 또는 경피적 에탄올주입술(percutaneous ethanol injection) 시행 후에도, 항바이러스제를 복용하지 않은 군에서는 치료 후 HBV 재활성화가 5–9%에서 발생한 반면, 항바이러스제를 복용한 군에서는 재활성화율이 극히 낮았다.[478-481] HBsAg 양성이지만 HBV DNA가 검출되지 않는 환자에서도 수술적 절제 후 22–33%에서 HBV 재활성화가 발생하였으며, 수술 전후 항바이러스제 사용은 HBV 재활성화 위험을 유의하게 감소시키는 것으로 보고되었다.[482-486] 더 나아가, 근치적 치료를 받은 HBV 관련 간암 환자에서 기저 HBV DNA 역가가 낮은 경우에도 항바이러스 치료는 간암 재발 위험을 감소시키고 전체 생존율을 유의하게 향상시키는 것으로 확인되었다.[487] 수술적 절제술을 받은 HBV 관련 간암 환자에서 테노포비어DF 치료는 엔테카비어에 비해 간암 재발 및 사망 위험을 유의하게 감소시키는 것으로 보고되었다. 다만, 테노포비어AF를 포함한 장기 추적 자료는 아직 제한적이므로, 향후 추가적인 연구가 필요하다.[488,489]

2) 비근치적 국소 치료 시 항바이러스 치료

경동맥화학색전술(transarterial chemoembolization)을 시행받는 HBV 관련 간암 환자의 약 4–40%에서 HBV 재활성화가 보고되었다.[478,490-494] 후향적

분석에 따르면, HBsAg 음성/anti-HBc 양성 환자에서도 경동맥화학색전술 후 약 9–11%의 HBV 재활성화가 보고되었다.[495,496] 미국소화기학회(American Gastroenterological Association) 가이드라인에서는 3개의 무작위 대조군 연구를 바탕으로 경동맥화학색전술 시행 환자에서의 HBV 재활성화 위험을 평가하였다. 이 중 1개의 연구는 HBsAg 양성 환자를 포함하였으며, 나머지 2개의 연구들에서는 대상자의 HBsAg 상태가 명확히 기술되어 있지 않았다.[423,492,497] 총 91명의 환자 자료를 분석한 결과, 경동맥화학색전술을 시행받는 환자에서 HBV 재활성화 발생 위험은 1,000명당 180명으로 추정되었다.[423] 여러 연구에서 항바이러스 치료를 받은 간암 환자들은 HBV 재활성화 및 비대상성 간경변증 발생과 같은 간 관련 사건이 더 적었으며, 일부 연구에서는 생존율 개선 효과도 관찰되었다.[478,496,498–500] 한편, 경동맥주입화학요법(hepatic artery infusion chemotherapy) 후의 HBV 재활성화 발생률은 24–67%로 보고되어, 경동맥화학색전술보다 상대적으로 더 높은 위험을 보였다. 이는 경동맥주입화학요법의 치료 간격이 짧아 결과적으로 투여되는 세포독성 항암제의 총량이 많기 때문일 가능성이 제기되고 있다.[501–503] 경동맥화학색전술과 경동맥주입화학요법을 종합하여 경동맥항암치료술(transarterial chemotherapy)을 시행한 환자들을 대상으로 항바이러스제의 효과를 평가한 국내 성향점수 매칭 후향적 연구에서는 항바이러스 치료군에서 대조군에 비해 10년 생존율이 유의하게 높았다(26.5% vs. 12.8%).[504] 또한, HBsAg 양성이지만 HBV DNA가 미검출된 간암 환자 98명을 대상으로 경동맥화학색전술을 시행한 전향적 연구에서도 항바이러스 선제요법군에서 HBV 재활성화 발생률이 대조군에 비해 유의하게 낮았다(5.9% vs. 23.4%).[505] 체외 방사선 치료 후 HBV의 재활성화는 항바이러스제 투약군에서 0%, 대조군에서 18–21%로 보고되었으며, 이로 인한 ALT 상승률 역시 각각 2.3%와 12.5%로 대조군에서 유의하게 높았다.[478,506] 체외 방사선 치료 환자를 대상으로 항바이러스제 효과를 분석한 국내 다기관 후향적 연구에서도, 항바이러스제를

사용하지 않은 경우 HBV 재활성화 위험율이 유의하게 증가하였다(OR, 8.34; 95% CI, 2.53–27.47).[507] 더 나아가, 경동맥화학색전술과 체외 방사선 치료를 병행한 경우에는 경동맥화학색전술 단독 치료에 비해 HBV 재활성화 위험이 2배 이상 증가하는 것으로 보고되어,[508] 이러한 치료 전략에서는 예방적 항바이러스 치료를 적극적으로 고려할 필요가 있다.

3) 전신 치료 시 항바이러스 치료

간암의 1차 치료제인 면역관문억제제는 이론적으로 체내 면역반응을 증강시키는 작용을 하므로 HBV 재활성화의 위험은 상대적으로 낮을 것으로 예상된다. 그러나 반대로 HBV에 대한 면역반응을 과도하게 활성화하여 급성 악화를 유발할 가능성이 있어, 면역관문억제제 치료 전 항바이러스제를 투여하여 HBV 증식을 억제해 두는 것이 필요하다.[422] 3상 IMbrave150 연구에서 아테졸리주맙과 베바시주맙 병합요법을 받은 환자 중 HBV 재활성화는 2%로 보고되었다.[509] 또한, 면역관문억제제를 사용한 간암 환자를 대상으로 한 메타분석에서는 7.8%에서 HBV 재활성화가 관찰되었으며, 이러한 사례의 대부분은 항바이러스제를 복용하지 않은 환자에서 발생하였다.[478] 국내 후향적 연구에서도 면역관문억제제와 예방적 항바이러스 치료를 병행한 HBV 관련 간암 환자 398명을 분석한 결과, 2명(0.5%)에서만 HBV 재활성화가 발생하였으며, 모두 항바이러스제를 적절히 복용하지 않은 경우였다.[462] 이 밖에도, 예방적 항바이러스제를 복용한 경우 기저 HBV DNA 역가와 관계없이 HBV 재활성화 발생 위험이 낮다는 후향적 연구들이 보고되어, 면역관문억제제 사용 시 예방적 항바이러스제 투여가 권고된다.[510,511] 예방적 항바이러스제를 투여하지 않는 경우에는 HBV 재활성화 여부를 1–3개월 간격으로 면밀히 모니터링해야 한다. 한편, 항바이러스제를 투여하지 않은 진행성 HBV 관련 간암 환자에서 소라페닙 또는 렌바티닙 치료 중 HBV 재활성화는 약 6.6%로 보고되었다.[512] 국내외 후향적 연구에

따르면 기저 HBV DNA가 2,000 IU/mL를 초과하는 경우 소라페닙 치료 시 불량한 예후와 연관된 반면, 항바이러스제 사용은 전체 생존율 향상과 유의한 관련성을 보였다.[513,514]

권고사항

- HBV 관련 간암 환자에서 혈청 HBV DNA가 검출되는 경우, 간암 치료와 관계없이 항바이러스제를 투여한다. (A1)
- HBsAg 양성 환자에서는 혈청 HBV DNA가 미검출이라도, 간암 치료 과정에서 HBV 재활성화 위험이 존재하므로 예방적 항바이러스제 투여를 고려한다. (B1)
- 과거 B형간염 병력이 있는 HBsAg 음성, anti-HBc 양성, HBV DNA 미검출인 환자에서 경동맥화학색전술을 포함한 간암 치료를 시행하는 경우, HBV 재활성화 여부를 면밀히 모니터링하며, HBV 재활성화 발생 시 항바이러스제 투여를 시작한다. (B1)

간 외 소견이 있는 환자

HBV 감염은 혼합형 한랭 글로불린혈증 혈관염(mixed cryoglobulinemia vasculitis), 혈청병 유사 증후군(serum sickness-like syndrome), 비류마티스 관절염, 류마티스관절염, 결절성 다발동맥염(polyarteritis nodosa), 사구체병증, 비호지킨 림프종 등 다양한 간 외 소견(extrahepatic manifestation)을 유발할 수 있으며, 이는 환자의 이환율, 삶의 질 및 사망률에 부정적인 영향을 미칠 수 있다.[515-518] 다만, HBV 감염에서의 간 외 증상 발생 빈도는 HCV 감염에 비해 상대적으로 낮은 것으로 알려져 있다. 항바이러스 치료의 목표는 HBV 증식을 억제함으로써 이러한 간 외 증상의 개선을 도모하는 데 있으나, 현재까지 간 외 증상의 호전을 예측할 수 있는 명확한 HBV 바이러스 표지자의 기준치는 확립되어 있지 않으며, 항바이러스 치료만으로 간 외 증상이 완전히 회복되는지에 대한 근거 역시 제한적이다. 따라서

주요 신장, 신경계 또는 혈액학적 합병증이 동반된 경우에는 고용량 면역글로불린, rituximab, 고용량 스테로이드, 혈장교환술 등의 면역조절제 또는 면역억제제 치료가 필요하며, 이 경우 항바이러스 치료는 반드시 병행되어야 한다. HBV 관련 간 외 증상의 치료에서는 항바이러스제 사용이 필수적이며, 특히 면역억제제를 병행하는 경우에는 간 외 증상 치료뿐 아니라 HBV 재활성화를 예방하기 위해서도 항바이러스제 투여가 권고된다.

간이식 및 기타 고형장기 이식 환자

1) B형간염 환자(HBsAg 양성 수혜자)가 간 또는 기타 고형장기를 이식받는 경우

① B형간염 환자가 간이식을 받는 경우

B형간염 환자가 간이식을 받는 경우, 이식 후 B형간염 재발 방지를 위한 예방 치료는 매우 중요하다. HBV 재발은 HBsAg 또는 HBV DNA의 검출로 정의되는데, 치료하지 않을 경우 이식 간 소실 및 사망과 연관된다.[519,520]

현재의 표준 치료는 경구용 항바이러스제와 B형간염 면역글로불린을 병용하여 치료하는 것으로, 이 경우 이식 후 HBV 재감염률은 5% 미만으로 낮출 수 있다.[521-523] B형간염 면역글로불린은 이식수술과 동시에 시작하고, HBsAg 음전 이후에도 지속하며, anti-HBs 농도를 50–100 mIU/mL 이상으로 유지하는 것을 목표로 한다.[524] 경구용 항바이러스제는 환자의 이전 항바이러스 치료력, 내성 여부, 동반질환을 고려하여 개별화해야 한다. 테노포비어AF, 엔테카비어, 테노포비어DF는 바이러스 억제력이 강력하여 HBV 재발 위험을 0% 수준까지 낮출 수 있다.[522,525,526] 간이식 환자는 이식 후 칼시뉴린 억제제와 스테로이드 병용으로 인해 신부전 및 골감소증/골다공증 위험이 증가하므로, 테노포비어AF나 엔테카비어를 우선적으로

고려해 볼 수 있다.[27]

강력한 경구용 항바이러스제를 통해 효과적으로 HBV DNA를 억제할 수 있게 되면서, 최근에는 환자별로 간이식 당시 B형간염 재발 위험도를 평가하여 B형간염 면역글로불린의 사용 여부 및 기간을 선택적으로 적용해 볼 수 있다. 이식 당시 B형간염 재발 위험도가 낮은 경우(간이식 당시 HBV DNA 음성, 복약 순응도 좋음)에는 경구용 항바이러스제는 지속 복용하면서 B형간염 면역글로불린은 짧은 기간 사용 후 중지하거나, 사용하지 않는 것도 고려할 수 있다. 최근 일부 연구들은 B형간염 면역글로불린 없이 경구용 항바이러스제 단독요법의 유효성을 평가하였다.[527-531] 엔테카비어 단독요법을 시행한 265명의 환자를 대상으로 분석한 결과, 8년 동안 92%의 환자에서 HBsAg 혈청소실이 유지되었으며, 모든 환자에서 HBV DNA는 검출되지 않았고, 9년 장기 생존율은 85%로 매우 우수하였다.[527] 362명의 환자를 대상으로 중앙값 53개월의 추적 관찰한 연구(라미부딘 49%, 엔테카비어 39%, 기타 경구용 항바이러스제 병용 12% 투여)에서 8년 시점에서 HBsAg 음성률과 HBV DNA 음성률은 각각 88%와 98%였으며, 전반적인 생존율도 양호하였다. 다만, 라미부딘을 투여받은 환자에서는 재발률이 상대적으로 높게 나타나, 내성 장벽이 높은 경구용 항바이러스제 사용의 중요성이 강조되었다.[528] 만성 B형간염으로 간이식 후 테노포비어DF를 투여 중인 환자 중, 2단계 이상의 만성 신장질환을 동반한 51명을 대상으로 테노포비어AF 전환군(26명)과 테노포비어DF 유지군(25명)을 비교한 연구 결과, HBV 재활성화는 두 군 모두에서 발생하지 않았고, 사구체여과율 변화는 테노포비어AF군이 더욱 호전되는 경향성을 보였으나 통계적 유의성은 없었다. 다만 테노포비어AF군에서 테노포비어DF보다 고관절 및 척추의 골밀도가 유의하게 증가하였다. 따라서, 신기능 저하 및 골밀도 감소 위험이 높은 간이식 후 B형간염 환자에게 테노포비어AF는 테노포비어DF보다 안전하고 효과적인 치료 옵션으로 고려될 수 있다.[532] B형간염 면역글로불린 중단 시점에 대해서는 다양한

연구 결과가 존재하는데, 대부분 이식 후 12개월에 중단하였으며, 일부 연구에서는 이식 후 1주에서 3개월 사이의 조기 중단도 안전성과 효과가 입증되었다. B형간염 면역글로불린을 중단할 경우, HBV 재발을 조기 발견하기 위하여 HBsAg과 HBV DNA의 정기적인 모니터링이 필수적이다. 일반적으로 초기에는 4-8주마다, 이식 후 1년 동안은 3개월마다, 장기적으로는 6개월마다 모니터링하는 것이 권장된다.[27]

반대로 B형간염의 재발 위험도가 높은 환자들(간이식 당시 HBV DNA 양성, HDV 중복감염, HIV 중복감염, 간암 동반, 약물 복용 순응도가 낮을 것으로 예상되는 환자)의 경우는 평생 또는 장기간의 B형간염 면역글로불린과 경구용 항바이러스제 병용 투여가 필요하다.[524,533,534] B형간염 면역글로불린과 경구용 항바이러스제 병용요법 중 HBsAg이 재출현하였지만 HBV DNA가 음성인 경우, B형간염 면역글로불린을 중단할 수 있으며, 경구용 항바이러스제만 유지하며 HBV DNA를 3개월마다 모니터링할 것을 권고한다. 경구용 항바이러스제 단독 또는 B형간염 면역글로불린과 경구용 항바이러스제 병용요법 중 HBV DNA가 증가한 경우, 낮은 복약 순응도나 약제 내성을 의심하며, 순응도가 좋은 경우에는 내성 검사를 시행한다.[27]

② B형간염 환자가 기타 고형장기 이식을 받는 경우

모든 간 외 고형장기 이식 수혜자들은 B형간염 관련 표지자(HBsAg, anti-HBc, anti-HBs)에 대한 검사를 받아야 한다. 이 중 B형간염 환자들은 ALT, HBV DNA 검사와 함께 간섬유화 정도를 평가하고 간경변증 유무를 확인해야 한다. HBsAg 양성 신장 이식 수혜자는 지속적인 바이러스 활성이나 재활성화의 위험이 크고 간경변증 및 간암과 같은 간 연관 합병증으로 인한 사망률이 유의하게 높다.[535,536] 경구용 항바이러스제 사용이 보편화된 뒤부터는 신장 이식 이후 HBV 재활성화 위험을 크게 낮추었으며, 생존율도 향상되었다.[537,538]

따라서, B형간염 환자가 간 외 고형장기 이식을 받을 때에는 이식 전이나 이식과 동시에 경구용 항바이러스제를 투여해야 한다. 바이러스 억제 효과가 강력하고 내성이 적은 테노포비어AF, 엔테카비어, 테노포비어DF를 고려할 수 있으며, 신장 이식 환자나 신기능장애가 우려되는 환자에서는 테노포비어AF와 엔테카비어를 우선적으로 선택한다. 효과적인 항바이러스제의 도입으로 인하여 만성 B형간염 및 문맥 고혈압을 동반하지 않은 대상성 간경변증 환자들에서도 고형장기 이식을 받는 것이 가능해졌다. 특히 대상성 간경변증 환자에서 신장이식은 생존율, 거부반응, 입원 기간 등 여러 지표에서 간질환이 없는 환자와 유사한 효과와 안정성을 보여주었다.[539,540] 그러나 문맥 고혈압을 동반한 진행성 간경변증 및 비대상성 간경변증 환자들에서 고형장기 이식 후에 간부전이 발생할 수 있으므로, 신장, 심장, 폐 등 다른 장기와 간을 동시에 이식하는 방법을 고려할 수 있다.

권고사항

- B형간염 환자가 간이식을 받는 경우, B형간염 재발 방지를 위하여 경구용 항바이러스제(테노포비어AF, 엔테카비어, 또는 테노포비어DF)와 B형간염 면역글로불린 병합요법을 권장한다. (A1) 재발 위험도가 낮은 경우(간이식 당시 HBV DNA 음성, 복약 순응도 좋음) B형간염 면역글로불린을 사용하지 않거나 단기간만 병합 사용하고, 경구용 항바이러스제 단독요법을 유지한다. (B1)
- HBsAg 양성 또는 HBV DNA 양성인 간 외 고형장기 이식 수혜자에서는 이식과 함께 예방적 항바이러스 치료를 시행하며, 신기능 감소 등을 종합적으로 고려하여 약제를 선택한다. (A1)

2) HBsAg 음성 환자(수혜자)가 간 또는 기타 고형장기를 이식받는 경우

HBsAg이 음성이라도 수혜자 또는 공여자가 anti-HBc 양성인 경우, HBV 감염 및 재활성화의 위험이 존재한다. 따라서, 장기 이식 전에는 수혜자와 공여자의 HBV에 대한 면역 상태와 이식장기의 종류(간 vs. 간 외 기타 고형장기)를 평가하여, HBV 감염

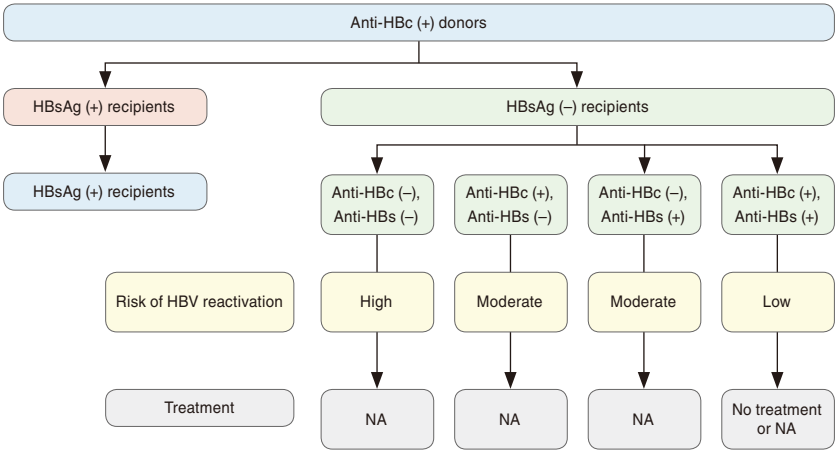
및 재활성화 위험도에 따라 적절한 항바이러스 치료 또는 면밀한 모니터링 전략을 수립해야 한다.

① HBsAg 음성 환자가 간이식을 받는 경우

– HBsAg 음성 수혜자에서 anti-HBc 양성 공여간 이식 후 HBV 감염

HBsAg 음성/anti-HBc 양성인 공여간은 B형간염의 잠복감염을 시사하는 상태이므로 간이식 후 HBV 재활성화를 일으킬 가능성을 고려하여, 우선적으로 HBsAg 양성인 수혜자에게 이식하는 것이 적절하다. HBsAg 음성인 수혜자가 HBsAg 음성/anti-HBc 양성인 공여자로부터 간이식을 받는 경우, B형간염 발생률은 수혜자의 B형간염 바이러스에 대한 면역 상태에 따라 10–80%까지 다양하게 보고되었다.[541] B형간염 발생률은 수혜자가 B형간염에 대한 면역이 없는 경우(anti-HBs 음성, anti-HBc 음성) 47.8%로 가장 높고, anti-HBs와 anti-HBc가 모두 양성인 경우 1.4%로 가장 낮다.[542] 수혜자가 anti-HBs 음성, anti-HBc 양성인 경우는 13.1%였고, B형간염에 대한 백신을 통해 면역을 형성한 경우(anti-HBs 양성, anti-HBc 음성) 9.7%였다. Anti-HBc 양성인 공여자로부터 간이식을 받는 HBsAg 음성인 환자에서 예방적 항바이러스제 투여는 B형간염 발생률을 크게 낮추었는데, B형간염에 대한 면역이 없는 경우(anti-HBs 음성, anti-HBc 음성) 47.8%에서 12%로, anti-HBc 양성인 경우 15.2%에서 3.4%로, B형간염에 대한 백신을 통해 면역을 형성한 경우(anti-HBs 양성, anti-HBc 음성) 9.7%에서 0%로 감소되었다.[541] 따라서, anti-HBc 양성인 공여자로부터 간이식을 받는 환자는 B형간염 바이러스에 대한 면역 상태에 따라 치료 전략을 달리한다. Anti-HBs 음성/anti-HBc 음성, anti-HBs 양성/anti-HBc 음성, anti-HBs 음성/anti-HBc 양성인 수혜자에서는 예방적 항바이러스제 투여를 권고한다. Anti-HBs 양성/anti-HBc 양성인 경우 예방요법은 필수적이지 않으나, HBsAg과 HBV DNA에 대한 모니터링을 시행하고, HBV DNA

Figure 5. Strategies after liver transplantation in patients receiving anti-HBc-positive liver graft



Abbreviations: anti-HBc, antibody to hepatitis B core antigen; anti-HBs, antibody to hepatitis B surface antigen; HBIG, hepatitis B immunoglobulin; HBV, hepatitis B virus; HBsAg, hepatitis B surface antigen; NA, nucleos(t)ide analogue.

또는 HBsAg 양성이 확인될 경우 즉시 항바이러스 치료를 시작한다. 또한, 모니터링이 어려운 경우에는 예방적 항바이러스 치료를 시작하는 것이 권장된다(Figure 5). 경구용 항바이러스제는 수술 후 가능한 한 빨리 시작하며, 테노포비어AF, 엔테카비어, 테노포비어DF와 같은 항바이러스 효과가 강력한 약제들의 사용이 권유된다. 경구용 항바이러스제 사용의 최적 기간은 명확하지 않으며, 백신 접종 후 안정적인 anti-HBs 혈중농도 >100 mIU/mL가 달성되면, 엄격한 모니터링(첫 1년은 3개월마다, 이후 3-6개월마다) 하에 중단해 볼 수 있다.

한편, anti-HBc 양성 공여자로부터 간이식을 받은 HBsAg 음성 수혜자 117명을 대상으로 한 연구에서는 이식 후 B형간염 면역글로불린 단독 예방요법을 시행한 경우에도 B형간염 발생률이 0.9% (117명 중 1명)로 낮게 보고되었다.[543] Anti-HBc 양성 간 이식을 받을 경우, anti-HBs 농도가 높을수록 HBV 재활성화에 대한 예방

효과가 크므로, B형간염에 대한 면역이 없는 수혜자는 이식 전 HBV 예방접종 또는 재접종을 받아야 한다.[27,29]

– HBsAg 음성, anti-HBc 양성 수혜자에서 간이식 후 HBV 재활성화

HBsAg 음성, anti-HBc 양성 수혜자가 anti-HBc 음성 공여자로부터 간이식을 받는 경우 기존 간이 제거됨에도 불구하고, 말초혈액이나 림프조직 등에 존재하는 잠복 HBV가 면역억제 치료에 의해 재활성화 될 수 있다. 다만 HBV 재활성화율은 0–1.5%로 낮게 보고된다.[544–547] 따라서, HBsAg 음성, anti-HBc 양성 수혜자가 anti-HBc 음성 공여자로부터 간이식을 받는 경우, 정기적인 모니터링(HBsAg 및 HBV DNA)을 시행하고, HBsAg 또는 HBV DNA가 양성으로 확인되면 경구용 항바이러스제(테노포비어AF, 엔테카비어, 테노포비어DF) 투여를 고려한다.

② HBsAg 음성 환자가 기타 고형장기 이식을 받는 경우

– HBsAg 음성 수혜자에서 anti-HBc 양성 기타 고형장기 이식 후 HBV 감염

HBsAg 음성인 수혜자가 anti-HBc 양성 공여자로부터 기타 고형장기(신장, 폐, 심장 등)를 이식받는 경우, 이식된 장기 자체에는 HBV 재활성화의 핵심인 세포 내 cccDNA가 존재하지 않으므로 직접적인 재활성화 위험은 낮다. 그러나 기증자의 혈액 내 HBV DNA가 존재하는 경우에는 수혜자에게 HBV 전파 가능성이 있으므로 주의가 필요하다. HBsAg 음성/anti-HBc 양성 기증자로부터 신장을 이식받은 수혜자 1,385명을 대상으로 한 체계적 고찰에서, HBsAg 양성 전환율은 0.3%, anti-HBc 양성 전환율은 2.3%로 보고되어 B형간염 전파 위험은 비교적 낮게 보고되었다.[548] 따라서, HBsAg 음성/anti-HBc 양성인 기타 고형장기를 이식받은 환자는 이식 후 B형간염 재발을 감시하기 위하여 정기적인 추적검사(첫 1년 동안은 3개월마다, 이후에는 6개월마다 HBsAg와 HBV DNA를 검사)가 필요하며, HBsAg 또는 HBV

DNA가 양성으로 확인되는 경우, 경구용 항바이러스제(테노포비어AF, 엔테카비어, 테노포비어DF) 투여를 시작한다.[27] 또한, 수혜자가 B형간염 백신 접종을 통해 항체를 획득하면, 공여 장기를 통한 HBV 전파 위험을 추가로 줄일 수 있으므로, B형간염에 대한 면역이 없는 수혜자는 이식 전 HBV 예방접종 또는 재접종을 받아야 한다.[549,550]

– HBsAg 음성, anti-HBc 양성인 수혜자에서 기타 고형장기 이식 후 HBV 재활성화

HBsAg 음성, anti-HBc 양성 수혜자가 기타 고형장기 이식을 받는 경우, 수혜자의 간내에는 HBV cccDNA가 잔존해 있을 가능성이 있다. 따라서, 공여자의 anti-HBc 상태와 관계없이, 이식 후 시행되는 면역억제요법의 강도와 수혜자의 HBV 혈청학적 상태에 따라 HBV 재활성화 위험이 달라질 수 있다. Anti-HBs 음성, anti-HBc 양성인 수혜자에서 이식 이후 HBV 재활성화율은 0–12%까지 다양한데,[551–557] anti-HBc 양성, anti-HBs 음성인 경우(5.6–12.0%)가 anti-HBc 양성, anti-HBs 양성인 경우(1.1–2.7%)보다 재활성화율이 높게 보고되었다.[551,556,557] 최근 체계적 문헌 고찰 연구에 따르면, anti-HBc 양성인 장기 수혜자에서 HBV 재활성화율은 전체적으로는 약 2.5%이지만, anti-HBs 음성자에서는 7–8%로 유의하게 높았으며, 재활성화가 발생한 경우 간부전 및 사망 위험은 각각 11%로 보고되었다.[558] 따라서, anti-HBs 음성, anti-HBc 양성인 수혜자는 이식 후 B형간염 재발을 감시하기 위하여 정기적인 추적검사(첫 1년 동안은 3개월마다, 이후에는 6개월마다 HBsAg와 HBV DNA를 검사)가 필요하며, HBsAg 또는 HBV DNA가 양성으로 확인되는 경우, 경구용 항바이러스제(테노포비어AF, 엔테카비어, 테노포비어DF) 투여를 시작한다. 또한, 이식 전 HBV 예방접종 또는 재접종을 받는 것이 권유된다.[27]

권고사항

- 모든 고형장기 이식 수혜자에서는 이식 전 HBsAg, anti-HBc, anti-HBs 검사를 시행한다. (A1)
- HBsAg 음성 수혜자가 anti-HBc 양성 공여자로부터 간이식을 받는 경우, HBV에 대한 면역 상태에 따른 재활성화 위험성을 평가하고, 이에 따라 항바이러스 치료를 시행한다. (B1)
- HBsAg 음성 수혜자가 anti-HBc 양성 공여자로부터 간 외 기타 고형장기 이식을 받는 경우 또는 HBsAg 음성, anti-HBc 양성 수혜자가 간 외 고형장기를 이식받는 경우에는, 이식 후 B형간염 재발을 감시하기 위하여 정기적인 추적검사(HBsAg과 HBV DNA)가 필요하며, 이 중 하나라도 양성으로 확인될 경우 경구용 항바이러스제(테노포비어AF, 엔테카비어, 또는 테노포비어DF) 투여를 시작한다. (B1)

3) HBsAg 양성 공여자로부터 간 또는 기타 고형장기를 이식받는 경우

① HBsAg 양성 공여자로부터 간이식을 받는 경우

간이식은 예외적인 상황에서 HBsAg 양성 공여자로부터 시행될 수 있으며, 이는 특히 HBsAg 양성 수혜자에서 공여자 범위 확대에 도움이 될 수 있다.[559,560] 그러나 환자 선별, 위험-이익 평가 그리고 간암 발생 위험 증가 가능성에 대한 충분한 정보 제공 및 동의가 반드시 선행되어야 한다.[524] HDV 감염 환자는 HBsAg 양성 간 공여자로부터 이식을 받아서는 안 된다. HDV는 증식을 위해 HBsAg 양성 간 조직을 필요로 하므로, 이러한 조건에서는 재감염이 거의 불가피하며 예후가 불량하기 때문이다. HBsAg 양성 간 공여자로부터 이식을 받는 모든 수혜자는 경구용 항바이러스제(테노포비어AF, 엔테카비어, 테노포비어DF)를 평생 투여받아야 한다. 이식 간은 이미 HBV에 감염된 상태이므로 재감염 예방 목적의 B형간염 면역글로불린 투여는 일반적으로 필요하지 않다.

② HBsAg 양성 공여자로부터 기타 고형장기 이식을 받는 경우

HBsAg 양성 공여자로부터 간 외 기타 고형장기를 이식받는 경우, 이는 HBsAg 양성 또는 적절히 선별된 HBsAg 음성 수혜자에게 이익이 될 수 있다. 그러나 HBsAg 음성 수혜자는 새로운 HBV 감염 위험이 있으므로, 능동 및 수동 예방접종과 경구용 항바이러스제 치료가 권고된다. 특히, 간 외 장기를 HBsAg 양성 공여자로부터 이식받는 경우, 수혜자가 충분한 anti-HBs 농도(>100 mIU/mL)를 보유하지 않은 경우에는 B형간염 면역글로불린과 경구용 항바이러스제의 병합요법을 시행하는 것이 권장된다.[27,524] B형간염 면역글로불린 치료의 최적 투여 기간은 명확히 확립되어 있지 않으나, 소규모 사례에서는 약 3개월도 충분한 것으로 보고되었다.[549,561,562] HBsAg 양성 공여자로부터 이식받는 모든 수혜자는 강력한 경구용 항바이러스제(테노포비어AF, 엔테카비어, 테노포비어DF)를 통한 장기 예방요법을 받아야 하며, 경구용 항바이러스제 투여의 최적 기간은 아직 확립되지 않았다. 경구용 항바이러스제 예방요법 중단은 HBV 백신 접종을 통해 안정적인 anti-HBs 반응이 유도된 경우(항체 농도 >100 mIU/mL), HBsAg 및 HBV DNA를 면밀히 모니터링하면서 고려할 수 있다.

권고사항

- HBsAg 양성 공여자로부터 간이식을 받는 환자에서는 경구용 항바이러스제(테노포비어AF, 엔테카비어, 또는 테노포비어DF)를 투여한다. (B1)
- HBsAg 양성 공여자로부터 간 외 기타 고형장기를 이식받는 환자에서는 anti-HBs 농도가 충분히 높지 않을 경우(<100 mIU/mL), 경구용 항바이러스제(테노포비어AF, 엔테카비어, 또는 테노포비어DF)와 B형간염 면역글로불린 병합요법을 고려한다. (C1)

급성 B형간염 환자

성인에서 B형간염은 95% 이상에서 급성 감염 후 항바이러스제 투여 없이도 자연적으로 회복되어 만성적으로 진행하지 않는다. 만성 B형간염이 만연한 지역에서는 만성 B형간염의 급성 악화가 급성 B형간염과 증상 및 혈청학적 변화가 유사하여 감별하기 어렵다. 하지만 두 질환의 치료 전략 및 예후가 판이하기 때문에 정확한 감별이 필요하며, 일반적으로 HBcAg에 대한 면역글로불린 M항체(IgM anti-HBc)는 급성 B형간염의 중요한 진단 지표로 여겨져 왔다.[563,564] 하지만 만성 B형간염의 급성 악화도 25% 내외에서 IgM anti-HBc 양성을 보이기 때문에 해석에 주의가 필요하다. 따라서 과거 HBV 감염 여부 또는 가족력 등 병력의 확인이 중요하며, 일부 연구에서는 IgM anti-HBc을 정량화하여 높은 수치에서는 급성 간염으로 판단할 수 있다고 제시하였다.[134]

급성 B형간염에서 항바이러스 치료의 필요 여부는 아직 논란의 여지가 있다. 일부 연구에서는 발병 초기에 항바이러스 치료가 인체의 면역반응을 방해하고, 바이러스에 특이적인 중화항체 생성을 억제하여 만성화의 위험도를 증가시킬 수 있다는 결과도 있었다.[565,566] 급성 B형간염에서 항바이러스 치료를 시행한 7개 연구 597명을 대상으로 시행한 메타분석에서는 라미부딘을 투약한 환자군에서 위약군에 비해 만성 B형간염으로 진행 위험도가 높다고 보고하였다(OR, 1.99; 95%, CI, 1.05–3.77).[567]

하지만 급성 B형간염 환자 중에서 일부는 혈액응고장애(INR >1.5), 심한 황달 혹은 간성혼수가 나타나는 중증 간염 또는 간부전으로 진행되어 사망에 이르거나 간이식을 받기도 한다.[568] 이런 중증 간염에서는 항바이러스 치료가 사망률과 간이식 진행률을 유의하게 감소시키는 것으로 보고되었다.[569,570] 현재 급성 B형간염에서 항바이러스 조기 치료의 전반적인 임상적 이득을 평가한 무작위 대조군 연구는 부족하지만, 한 코호트 연구에서는 강력한 항바이러스제(테노포비어AF, 테노포비어DF, 엔테카비어)

조기 투여가 급성 간부전을 예방하고 궁극적으로 간이식률을 낮추고 생존율을 향상시킬 수 있었으며, 다른 전향적 다기관 코호트 연구에서도 급성 B형간염 발병 8주 이내에 항바이러스제 투여 시 8주 이후 투여 대비 만성화 진행률이 낮았다.[571,572]

따라서 증상이 있는 급성 B형간염 환자는 간기능을 면밀히 살피고, 심각한 간염으로 진행 양상을 보이면 즉시 항바이러스 치료를 시작하고 간이식을 고려해야 한다.

권고사항

- 급성 B형간염 환자 중에 중증 간염(혈액응고장애, 심한 황달, 또는 간부전)의 경과를 보이는 경우 즉시 항바이러스 치료를 시작하고, 임상경과에 따라 간이식을 고려할 수 있다. (B1)

중복감염 환자군

1) HCV 중복감염

우리나라의 HBV-HCV 중복감염은 B형간염 환자 중 약 1.5–2.4%로 추산된다.[573,574] HCV 중복감염이 있는 경우 간의 염증 괴사 및 섬유화가 더 심하고 간경변증, 비대상성 합병증 및 간암의 발생 위험도 더 높다.[575–579] HBV-HCV 중복감염 환자에서는 항바이러스 치료 전 HBV DNA와 HCV RNA를 검사하여 HCV RNA가 양성이면, HCV에 대한 항바이러스 치료를 시작한다. HBV DNA가 양성이면, B형간염에 대한 치료는 HBV 단독 감염과 동일하게 가이드라인에 따라 치료한다(Figure 2).

HBV-HCV 중복감염 환자에서 HCV 항바이러스 치료는 HBV DNA 상승을 초래할 수 있다. 메타분석 결과 HCV 경구용 항바이러스제인 DAA 투여 후 4–12주에 14.1%의 환자에서 HBV DNA가 새롭게 검출되거나 증가하였으며, ALT 상승도

12.2%에서 나타났다.[580] 또 다른 메타분석에서 DAA 투여 시 HBV 중복감염자에서 12%에서 HBV 재활성화를 보였다. 그리고 예방적 HBV 치료가 재활성화를 낮추는 결과를 확인하였다. 회복된 HBV 감염(HBsAg 음성, anti-HBc 양성) 환자에서 HBV 재활성화는 0.4%에서 나타났다.[581] 따라서, HBV-HCV 중복감염 환자는 HCV 항바이러스 치료 전에 만성 B형간염의 활동성을 확인해야 하며, HBV 재활성화에 따른 간부전이 발생할 수 있는 간경변증 또는 간암의 과거력이 있는 환자에서는 C형간염 항바이러스 치료와 함께 예방적 B형간염 항바이러스 치료를 고려할 수 있다.[582,583]

B형간염 경구용 항바이러스제로는 테노포비어AF, 테노포비어DF, 엔테카비어를 권고하며, 이들 약제는 C형간염 경구용 항바이러스제(DAA)와의 병용 시 유의한 약물 간 상호작용이 없는 것으로 보고되었다. 그러나 HBV-HCV-HIV 삼중감염 환자의 경우 항바이러스제 선택 시 약물 간 상호작용을 신중히 고려해야 한다.[584,585]

HBV 현성감염뿐만 아니라 HBV DNA가 검출되지 않거나, 회복된 HBV 감염(HBsAg 음성, anti-HBc 양성)에서도 C형간염 치료 중 및 종료 후 정기적인 ALT와 HBV DNA 검사를 시행하여 HBV 재활성화를 모니터링해야 한다. HCV 중복감염에서도 HCV 치료 후 HBV 단독감염 환자에 대한 권고사항에 따라 동등한 검사와 추적 관찰을 진행한다.

권고사항

- HBV-HCV 중복감염 환자에서 HCV RNA 양성이면, HCV에 대한 항바이러스 치료를 시작한다. (A1)
- HBV-HCV 중복감염 환자에서 만성 B형간염의 치료 기준을 충족하는 경우 HBV에 대한 항바이러스 치료를 시작한다. (A1)
- HBV-HCV 중복감염 환자는 HCV 항바이러스 치료 중 및 치료 종료 후 ALT와 HBV DNA를 정기적으로 검사하여 HBV 재활성화에 대한 모니터링이 필요하다. (B1)
- HBsAg 음성이며 anti-HBc 양성인 HCV 감염 환자에서 HCV 항바이러스 치료 중 ALT 상승이 나타나면, HBsAg과 HBV DNA를 검사하여 HBV 재활성화 여부를 확인한다. (B1)

2) HIV 중복감염

HIV 감염 환자 중 HBV 중복감염 환자의 비율은 전 세계적으로 8.4%, 우리나라에서는 약 5%로 알려져 있다.[586,587] HBV 중복감염이 있는 HIV 감염 환자들은 간경변증 및 간암 발생률이 높으며 CD4+ T세포수가 낮을수록 사망률이 높다.[588,589] CD4+ T세포수와 무관하게 모든 HIV 감염에 대해서 항레트로바이러스요법이 권고되고 있어 HIV와 HBV 중복감염에서는 두 바이러스에 대해 동시 치료가 가능한 테노포비어 근간의 항레트로바이러스요법을 선택하여야 한다.[590] 엠트리시타빈과의 단독요법 또는 라미부딘 병용요법은 HBV의 약제 내성이 빈번히 나타나 더 이상 추천되지 않는다. 항레트로바이러스요법의 약제 변경이 필요할 경우 HBV 재활성화를 예방하기 위해 HBV에 대한 항바이러스제를 포함하여 지속적으로 유지해야 한다. 테노포비어 포함 약제 투여가 불가능하면 HBV에 대해서 엔테카비어로 대체할 수 있으나, 이전 항바이러스 치료력을 고려하여 내성 발생 가능성을 평가해야 한다.

HIV 중복감염의 치료에서 면역 재구성이 일어나 간효소 수치의 상승이 동반될 수 있어 치료 초기에는 환자를 면밀히 살펴야 하며 항바이러스제를 중단해서는 안 된다. HIV 중복감염에서도 HBV 단독감염 환자에 대한 권고사항에 따라, HIV 감염을

고려하여 동등한 검사와 추적 관찰을 시행한다.

권고사항

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

3) HDV 중복감염

HDV는 고유의 외피 단백질을 만들지 못하는 RNA 바이러스로, HBsAg이 발현된 간세포에만 진입하여 HDV 게놈을 복제하고 HDV 항원을 발현할 수 있다.[591] 따라서 D형간염은 HBV 및 HDV에 의해 동시에 감염된 경우 또는 만성 B형간염 환자에서 HDV 중복감염이 발생한 경우에 발병하게 된다. HDV 중복감염 환자는 HBV 단독감염 환자에 비해 간경변증 및 간암 발생 위험이 약 3배 높은 것으로 알려져 있다.[533]

HDV 감염은 환자의 혈청 HDV RNA가 검출되거나, 간 조직에서 면역조직화학염색에서 HDV 항원 양성을 통해 진단이 가능하다. 선별검사인 Anti-HDV는 HDV 노출 여부만 확인이 되므로, HDV RNA 검사로 현성감염 여부 확인이 필요하다.[23] 그리고 HDV RNA 또한 일시적으로 검출되지 않을 수도 있으므로, 단 한 번의 검사로 상태를 판단하기보다는 3-6개월 간격으로 최소 두 번 이상의 검사를 권고한다. 중복감염 환자에서는 HDV RNA 검출 유무와 관계없이 비침습적 또는 침습적인 방법을 통해 간섬유화 정도를 평가해야 한다.

만성 B형간염의 치료 대상에 해당한다면, 간질환의 진행을 막기 위하여 경구용 B형간염 항바이러스제 투여를 시작해야 한다. 하지만 경구용 B형간염 항바이러스제는 HDV 증식을 억제할 수 없기 때문에 HBV와 HDV를 동시에 제어하기 위해 대상성 간질환에서는 페그인터페론 알파 치료를 고려할 수 있다.

HDV RNA가 양성인 환자는 간질환의 정도와 관계없이 모두 HDV 치료 대상이며,

치료의 목표는 HDV 복제의 억제, ALT 정상화, 조직검사 소견의 호전이다. 현재 HDV의 표준 치료는 페그인터페론 알파를 매주 180 μg 피하주사로 투여하여 48주 치료하는 요법이며, 24주째 지속바이러스반응은 23–28%로 보고되었다.[592,593] 페그인터페론 알파 치료 시작 후 24주째 혈청 HDV RNA를 측정함으로써 지속바이러스반응 달성을 예측할 수 있다.[594] 그러나 장기간 추적 시 재발이 빈번하며 평균 4.3년을 추적한 결과 12%에서만 지속바이러스반응이 유지되었다.[595]

페그인터페론 알파의 치료 효과가 낮은 편이기 때문에, HDV 감염에 대한 새로운 치료제들이 개발되고 있다. 이 중 3상 연구 중인 약제로 각광받는 bulevirtide는 HDV의 진입 억제제(entry inhibitor)로, HBV 및 HDV가 함께 공유하는 진입 수용체(entry receptor)인 sodium taurocholate co-transporting polypeptide (NTCP)에 경쟁적으로 작용하는 lipopeptide이다.[596] 48주 투약 임상시험에서의 70% 이상의 높은 바이러스반응 등 임상적 호전과 페그인터페론 알파와의 병용 투여에서의 유의한 지속바이러스반응 개선 효과를 인정받아 2023년 유럽에서 HDV 감염 치료제로 정식 승인되었다.[597,598] 최근 144주간 투약의 임상 3상 연구 결과에서는 bulevirtide 2 mg 또는 10 mg으로 치료받고 치료 종료 시점에 바이러스반응을 보인 환자들 중 36% (23명)가 치료 종료 후에도 96주 동안 지속바이러스반응을 유지하였다. 치료 종료 후 48주에 지속바이러스반응을 보인 환자들은 96주에도 바이러스반응을 유지하였다.[599]

만성 B형간염에 대한 새로운 약제 중 siRNA계열의 elebsiran과 HBsAg에 대한 단클론 항체인 tobevibart를 평가한 임상 2상 연구에서, 48주 투여 시 두 약제 병용요법에서는 HDV RNA 미검출률이 66%로 나타났으며, tobevibart 단독요법에서는 48%였다. 그리고 HBsAg <10 IU/mL 달성률은 병용요법에서 91%, 단독요법에서 21%로 보고되었다. 또한 대상성 간경변증 환자군에서도 유사한 치료율을 보였다.[600] 이외에도 다양한 신규 약제가 연구되고 있으나, 대부분 대상성

간질환 환자를 대상으로 하고 있어 비대상성 간질환 환자에서는 간이식을 고려해야 한다. 또한 HDV 중복감염 환자에서도 HBV 단독 감염 환자에 대한 권고사항을 준용하여 동등한 검사와 추적 관찰을 시행한다.

권고사항

- B형간염 환자에서 혈청 HBV DNA 농도가 낮음에도 불구하고 ALT가 상승되어 있으며 간수치 상승의 다른 원인을 찾기 어려운 경우, anti-HDV 또는 HDV RNA 검사를 통해 HDV 동시감염 여부를 확인할 수 있다. (B1)
- HDV 중복감염 환자에서 만성 B형간염이 치료 대상에 해당하거나 비대상성 간경변증이 동반된 경우, 간질환의 진행을 막기 위해 B형간염에 대한 항바이러스제 투여를 고려한다. (A1)
- HDV 중복감염 환자에서 대상성 간질환의 경우, 페그인터페론 알파나 bulevirtide 투여를 고려한다. (A2)

임산부, 수유부 또는 임신을 준비 중인 환자

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 면역체계의 변동으로 인해 혈청 HBV DNA 상승과 ALT 감소가 일어난다.[601,602] 그러나 임신 후반기와 출산 후에는 이러한 면역반응이 원상 복귀되면서 혈청 HBV DNA 감소와 ALT 상승으로 이어질 수 있어 이 기간 중 주의 깊은 관찰이 필요하다.[603,604]

임신을 준비 중인 환자 또는 임산부에서 항바이러스 치료를 시작할 경우 일반적인 치료 원칙에 기반하여 결정한다. 임신 중 항바이러스제는 태아 및 산모 모두의 안전성을 고려하여 신중하게 선택하여야 한다. 테노포비어(테노포비어DF 또는 테노포비어AF)와 텔비부딘은 동물실험에서 태아에 대한 이상반응이 관찰되지 않았고

사람 대상의 통제된 연구는 부족하나 여러 임상 연구 및 임신 등록 자료에서 기형 발생률 증가 없이 안전하게 사용될 수 있음이 입증되었다.[605-611] 특히 테노포비어AF는 최근 중국에서 시행된 여러 임상 연구를 통해 임신 중 사용에 대한 안전성과 유효성이 입증되었다. 국가 후향적 코호트 연구에서는 임신 2-3기에 테노포비어AF를 투여한 71명의 임산부와 73명의 신생아(쌍둥이 2쌍 포함)를 분석하였으며, 선천성 결손이나 기형은 관찰되지 않았고, 신생아의 성장 발달도 정상 범위 내였으며, 산모와 영유아 모두에서 중대한 이상반응은 보고되지 않았다.[609] 다기관 전향적 관찰 연구에서 테노포비어AF (116명)와 테노포비어DF (116명)를 비교한 결과, 양 군 모두에서 수직감염률은 0%였고, 선천성 기형 없이 신체 및 신경 발달은 동등하거나 테노포비어AF군에서 우수하였다. 특히, 테노포비어AF군은 테노포비어DF군에 비해 요중 레티놀 결합 단백질 및 β2-microglobulin 상승이 없어 신장 안전성이 더 우수하였고, 모유 중 약물 농도도 검출되지 않아 수유 중 안전성도 확인되었다.[608] 고바이러스혈증(HBV DNA ≥6 $\log_{10}$ IU/mL)을 보이는 임산부를 대상으로 한 무작위 대조군 연구에서도 테노포비어AF와 테노포비어DF 모두 수직감염 차단에 100% 성공하였으며, 신생아 기형은 보고되지 않았다.[611] 라미부딘은 동물실험에서 이상반응이 보고된 바 있으나, 임상 연구 및 대규모 임신 등록 자료에 기반한 충분한 안전성 자료가 축적되어 있으며, 특히 임신 1기에 투약한 경우에도 태아 기형 발생률의 증가는 보고되지 않았다.[605] 반면, 엔테카비어 및 아데포비어는 동물실험에서의 이상반응 보고로 인해 임신 중 안전성이 명확히 입증되지 않아 임신 중 사용은 권고되지 않는다. 따라서, 임신 중 항바이러스 치료가 필요한 경우에는 테노포비어(테노포비어DF 또는 테노포비어AF)를 1차 약제로 권고한다.

임신 전 경구용 항바이러스제를 복용 중이던 여성이 임신하게 된 경우, 임신 중 치료를 유지하는 것이 권고된다. 테노포비어(테노포비어DF 또는 테노포비어AF) 이외의 약제를 투여 중이던 여성이 임신을 준비하거나 임신 사실을 알게 된 경우,

테노포비어(테노포비어DF 또는 테노포비어AF)로 변경하여 치료를 지속한다.

HBsAg 양성 임산부에서 항바이러스제를 사용하지 않는 경우, 적절한 면역예방(출생 직후 면역글로불린 및 백신)을 시행하면 모유 수유 자체가 수직감염 위험을 증가시키지 않는다는 근거가 축적되어 있다. 중국의 HBsAg 양성 임산부에게서 태어난 546명의 영유아를 평균 4.7년간 추적한 후향적 연구에서, 모유 수유군과 분유 수유군의 HBsAg 양성률에는 유의한 차이가 없었다는 결과가 보고되었고,[612] HBeAg 양성 임산부 435명을 대상으로 한 전향적 코호트에서도 8–12개월 시점의 영유아 HBsAg 양성률이 모유 수유군 8.3%, 분유 수유군 9.2%로 통계적으로 차이가 없었다는 점이 이를 뒷받침한다.[613]

항바이러스제 복용 중 모유 수유의 안전성에 대한 근거는 제한적이나, 테노포비어DF와 테노포비어AF를 이용한 수직감염 차단 연구에서 중요한 정보가 제시되고 있다. 앞서 언급한 고바이러스혈증(HBV DNA ≥6 $\log_{10}$ IU/mL)을 보이는 임산부를 대상으로 한 무작위 대조군 연구에서 테노포비어AF 투여군에서 제대혈과 모유에서 약물이 검출되지 않았던 반면, 테노포비어DF 투여군에서는 모유 내 저농도의 약물이 검출되었음에도 모든 영아에서 HBV DNA와 HBsAg이 음성이었으며, 신생아 성장과 단기 안전성에 특별한 문제는 관찰되지 않았다.[611] 또한 고바이러스혈증 임산부 210명을 대상으로 한 후향적 코호트 연구에서도 출산 후 테노포비어DF 치료를 지속하면서 모유 수유를 시행한 군에서 치료를 중단한 군에 비해 수직감염률이 더 낮았으며, 모유에서 저농도의 약물이 검출되었음에도 영아 혈장에서는 검출되지 않았고 영아 성장 등 안전성에서도 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다.[614] 이러한 결과는 테노포비어가 모유로 이행되더라도 그 농도가 매우 낮고, 영아에서 임상적으로 의미 있는 약물 노출이나 흡수가 일어날 가능성은 크지 않다는 점을 시사한다. HIV 유병률이 높은 지역에서 시행된 노출 전 예방요법 및 항레트로바이러스 치료 연구에서도 테노포비어DF 기반 요법이 임신 및

수유기 HIV 수직감염 예방에 효과적이며, 모유 내 약물 농도가 낮고 영아의 성장과 골발달에 중대한 이상을 보이지 않는다는 결과가 일관되게 보고되어 왔다.[615-618] 다만 테노포비어AF 복용 중 수유의 안전성에 대한 명확한 결론을 내리기에는 아직 근거가 부족하여 향후 보다 체계적인 연구가 필요하다.

HBsAg 양성 임신부에서 혈청 HBV DNA 수치가 6–8 $\log_{10}$ IU/mL을 초과할 경우 수직감염률이 30%에 이를 수 있으며, 이는 신생아에 대한 적절한 면역 예방 조치를 시행하더라도 발생할 수 있다.[619,620] 따라서 항바이러스 치료를 통해 모체의 혈청 HBV DNA 수치를 임신 중 가능한 한 조기에 200,000 IU/mL 미만으로 감소시키는 것이 수직감염 예방의 핵심이다.

수직감염 예방을 위한 항바이러스 치료에는 테노포비어(테노포비어DF 또는 테노포비어AF)가 권장된다. 최근의 체계적 문헌 고찰과 메타분석(31개 연구, 2,588명의 테노포비어DF 치료군, 280명의 테노포비어AF 치료군, 1,600명의 미치료군)에서도 테노포비어DF 또는 테노포비어AF 모두 수직감염 차단에 효과적이며 임산부와 영아 모두에서 안전성 문제가 없음이 확인되었다.[610]

수직감염 예방을 위한 항바이러스 치료는 임신 28주 이전에 시작하는 것이 이상적이며, 임신 24–32주에 시작하는 것이 권장된다. 다만 최근 근거는 치료 시작 시기의 유연성을 제시하고 있다. 대부분의 선행 연구에서는 임신 28–32주 사이에 항바이러스 치료를 시작하였으나, 최근 중국에서 시행된 다기관 무작위 대조군 연구에서는 임신 33주부터 8주간의 테노포비어AF 치료를 통해 97%의 임산부가 출산 시 HBV DNA <200,000 IU/mL을 달성했다.[621] 실제 임상 데이터를 기반으로 한 모델링 연구에서는 혈청 HBV DNA >8 $\log_{10}$ IU/mL인 임산부가 임신 25주 이전에 항바이러스 치료를 시작할 것을 제안하였다.[622] 최근 무작위 대조군 연구에서 혈청 HBV DNA가 200,000 IU/mL를 초과하는 임산부를 대상으로 임신 16주부터 테노포비어DF를 투여하고, 신생아에게 백신만 투여한 경우와 임신 28주부터 치료를

시작하고 신생아에게 백신과 면역글로불린을 병용 투여한 경우 간의 수직감염 예방 효과가 동등한 것으로 보고되었다.[623] 이러한 결과는 조기 항바이러스 치료 시작이 수직감염 예방에 효과적임을 시사하며, 특히 면역글로불린 사용이 제한적인 자원이 부족한 환경에서 임신 16주와 같은 이른 시기의 치료 개시가 대안이 될 수 있음을 뒷받침한다.[623] 따라서 현실적으로는 임신 중 항바이러스 치료를 가능한 한 조기에(임신 1기 포함) 시작할 수 있으며, 최소한 임신 28주 이전에는 반드시 시작되어야 한다. 치료 시작 시기의 개별화는 모체의 혈청 HBV DNA 수치와 임신 계획 등을 종합적으로 고려하여 결정해야 한다.

수직감염 예방을 목적으로 시행된 항바이러스 치료는 출산 시점까지 지속하는 것이 원칙이며, 출산 이후 2–12주까지 치료를 연장하는 것이 권고된다. 다만, 출산 후 치료 중단 여부 및 중단 시점은 향후 임신 계획, 기존의 치료 적응증 여부, 치료 지속에 대한 환자의 의향 등을 종합적으로 고려하여 결정한다. 체계적 문헌 고찰 및 전향적 연구에 따르면, 출산 시점에서 항바이러스 치료를 중단한 경우와 분만 후 수주간 치료를 유지한 경우 간의 수직감염률 및 바이러스 재발률에는 유의한 차이가 없었고, 장기 치료의 이점 또한 입증되지 않았다.[610,624,625] 항바이러스 치료 중단 후 일시적인 ALT 상승이 보고되었으나, 메타분석에 따르면 분만 직후 중단한 경우와 분만 후 수주 후 중단한 경우 간에 ALT 급성 상승률의 차이는 없었다.[610,624] 따라서 수직감염 예방 목적으로만 치료한 임산부는 출산 시점에 항바이러스 치료를 중단할 수 있으나, 치료 중단 후 일정 기간 동안 간기능 및 바이러스반응에 대한 면밀한 추적 관찰이 필수적이다.

권고사항

- 임산부 또는 임신을 준비 중인 만성 B형간염 환자에서 경구용 항바이러스제 투여는 일반적 치료 원칙에 기반하여 결정하며, 테노포비어DF 또는 테노포비어AF를 1차 약제로 권장한다. (A1)
- 테노포비어DF 또는 테노포비어AF 이외의 경구용 항바이러스제 복용 중인 환자가 임신을 준비하거나 임신 사실을 확인한 경우에는 임산부와 태아에 비교적 안전한 테노포비어DF 또는 테노포비어AF로 변경을 권장한다. (A1)
- 항바이러스 치료를 받지 않는 만성 B형간염 임산부에서 출산 후 모유 수유를 제한하지 않는다. (B1)
- 혈청 HBV DNA가 200,000 IU/mL 이상인 임신부에게는 수직감염 예방을 위해 임신 중 항바이러스 치료를 시행한다. (A1) 수직감염 예방을 위한 항바이러스 치료는 임신 28주 이전에 시작하는 것이 이상적이며, 임신 24–32주에 시작하여 출산 이후 2–12주까지 투여가 권장된다. (B1)

소아청소년 환자

HBsAg 양성 임산부에서 태어난 신생아에게 생후 12시간 이내에 B형간염 면역글로불린 주사와 예방접종을 병행할 경우, 주산기 B형간염 감염을 90–95%까지 예방할 수 있다.[626,627] 예방 조치에도 불구하고 주산기감염이 된 영아는 90%가 만성 감염으로 이행하며, 소아 후기나 청소년기까지 면역관용기를 유지하거나 일부에서는 만성 B형간염 면역활동기로 전환된다(Supplementary Figure 1). 우리나라 소아청소년을 대상으로 한 연구에서 면역관용기에서 면역활동기로의 이행률이 6세 미만에서는 4.6%, 6–12세 사이에 7.1%, 12–18세 사이에 28%로 추정되었다.[628] 대만에서 수행된 연구에 따르면, 주산기에 감염된 소아에서 HBeAg 혈청전환은 3세 이전에는 연간 약 2%, 3세 이후에 연간 약 4–5%의 빈도로 발생하였다.[629] 만성 B형간염의 면역활동기에는 ALT가 상승하고 간 조직에서 염증과 섬유화가 관찰되지만, 대개 임상 증상은 없다. 소아 만성 B형간염 환자에서 면역활동기에

ALT가 지속적으로 상승하는 경우에는 혈청 HBV DNA 검사를 통해 바이러스의 증식 여부를 확인해야 한다. 대만의 소아청소년 104명을 중앙값 23.7년간 추적 관찰한 연구에서는 ALT 60 U/L 이상인 경우 자연적 HBeAg 혈청전환을 예측할 수 있다고 보고하였다.[630]

소아청소년 만성 B형간염 환자에서 항바이러스 치료는 장기 치료가 필요할 가능성이 높으므로, 약제의 부작용과 내성 발현이 향후 치료에 미칠 영향 등을 고려하여 신중하게 결정해야 한다. 그러나 일부 환자에서는 간경변증으로 진행하고 이후 간암이 발생할 수 있으므로, 치료 시기를 놓치지 않도록 주의가 필요하다.[631,632] 만성 B형간염의 치료 목적은 바이러스 증식을 억제하고 간 염증을 감소시키며 간섬유화를 호전시켜, 궁극적으로 간경변증과 간암을 예방하는 데 있다. 면역관용기 소아에서 항바이러스 치료의 효과는 제한적인 것으로 알려져 있으나, 중국에서 수행된 소규모 무작위 대조군 연구에서는 72주간의 인터페론 단독 혹은 순차적인 라미부딘 투여로 치료 종료 24주 후 32.6%에서 HBeAg 혈청전환 및 21.7%에서 HBsAg 소실을 보고하였다.[633] 이후 후향적 연구들에서도 항바이러스 치료를 일찍 시작할수록, HBeAg과 HBsAg의 혈청소실이 높은 경향을 보였다. 특히 7세 이전에 시작한 소아환자군에서 7세 이후보다 HBsAg의 혈청소실률이 유의하게 높았다(50.8–52.8% vs. 12.3–12.9%). 또한, 조기 치료는 간 경직도의 빠른 호전과 연관이 있었다.[634,635] 다만, 소아 및 청소년기에서는 HBV 이외의 원인에 의한 ALT의 변동이 흔하여 감별진단이 더욱 중요하고, 자연적 HBeAg 혈청전환이 방해되지 않도록 치료는 신중히 결정해야 한다. 이러한 근거들을 토대로 소아청소년에서는 HBV DNA가 2,000 IU/mL 이상이면서 ALT 상승이 6개월 이상 장기간 지속되거나 의미 있는 간섬유화가 있는 경우 치료를 고려할 수 있다.[33,636,637] 간암, 간경변증이 동반된 경우에는 바이러스혈증의 정도와 상관없이 바이러스 DNA가 검출되면 항바이러스 치료를 시행할 수 있다.[635]

Table 8. Approved antiviral drugs in children and adolescents

Drugs	Age (years)	Dose
Entecavir	≥2 (and weighing at least 10kg)	10–30 kg: 0.015 mg/kg daily (maximum 0.5 mg) >30 kg: 0.5 mg daily
Tenofovir disoproxil fumarate	≥2 (and weighing at least 10kg)	10–35 kg: 8 mg/kg daily (maximum 300 mg) >35 kg: 300 mg daily
Tenofovir alafenamide	≥6 (and weighing at least 25kg)	25 mg daily
Peginterferon alpha-2a	≥3	180 μg/1.73 m^2 once a week

소아에서도 간생검을 대체할 수 있는 비침습적 간섬유화검사의 필요성이 제기되고 있으나, 연령과 성별에 따라 정확도가 상이하다고 보고되었다.[160] 만성 B형간염 소아를 대상으로 한 연구는 제한적이며, 주로 소규모 연구에 근거하고 있다. 중국에서 0–6세 만성 B형간염 소아 환자 157명을 대상으로 APRI, FIB4, 순간 탄성측정법을 전향적으로 평가한 연구에서는 간생검 결과를 기준으로 순간 탄성측정법이 가장 높은 정확도를 보였으며, 의미 있는 간섬유화의 기준치는 5.6 kPa, 진행된 간섬유화의 기준치는 6.9 kPa로 보고되었다.[638]

소아 및 청소년에서 항바이러스제로는 해당 연령에서 사용이 승인된 페그인터페론 알파와 테노포비어AF, 테노포비어DF, 엔테카비어 등의 경구용 항바이러스제를 선택할 수 있다(Table 8). 소아에서 처방이 가능한 라미부딘이나 아데포비어는 치료 효과가 제한적이고 바이러스 내성 발생률이 높아 권장되지 않는다. 엔테카비어 또는 테노포비어DF를 사용한 경우 72–96주 투약 후 바이러스반응률은 70–90%에 달하였으며, HBeAg 소실률은 30–40%로 보고되었다.[639,640] 그러나 장기간 치료가 필요한 만큼 약물 순응도를 고려해야 하며, 약제 투여 종료 기준은 성인 환자와 동일하게 적용한다.

페그인터페론 알파는 치료 기간이 정해져 있으며, 약제 내성이 발생하지 않아

장기간 경구용 항바이러스제 투여가 어려운 경우에 선택할 수 있다. 48주간 페그인터페론 알파를 투여한 3상 연구에서 치료 종료 24주 시점의 HBeAg 혈청전환율은 시험군에서 25.7%로, 대조군(6%)에 비해 유의하게 높았으며, HBsAg 소실률, 바이러스반응률, ALT 정상화율 역시 유의하게 높았다.[641]

권고사항

- 소아청소년 만성 B형간염 환자에서 혈청 HBV DNA 2,000 IU/mL 이상이면서 6개월 이상 ALT 상승을 보이거나 의미 있는 간섬유화가 동반된 경우 항바이러스 치료를 고려할 수 있다. (B2)
- 소아청소년 만성 B형간염 환자에서 간경변증을 동반한 경우 HBV DNA가 검출되면 항바이러스 치료를 시행한다. (B1) 소아청소년 만성 B형간염 환자는 테노포비어AF, 테노포비어DF, 엔테카비어, 또는 페그인터페론 알파-2a로 치료한다. (A1)
- 항바이러스 치료 중 내성이 발생한 경우 성인 약제 내성 치료 가이드라인에 따라 치료를 고려한다. (B1)

참고문헌

1. Lee CH, Choi GH, Choi HY, Han S, Jang ES, Chon YE, et al. Core indicators related to the elimination of hepatitis B and C virus infection in South Korea: a nationwide study. Clin Mol Hepatol 2023;29:779-793.
2. Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). Korea Health Statistics 2024: Korea National Health and Nutrition Examination Survey. KDCA web site, <https://knhanes.kdca.go.kr/knhanes/main.do>. Accessed 7 Jan 2026.
3. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011;64:383-394.
4. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011;64:401-406.
5. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE Handbook. The GRADE Working Group, 2013.
6. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. J Clin Epidemiol 2013;66:719-725.
7. Statistics Korea. Annual report on the causes of death statistics 2024. Ministry of Data and Statistics web site, <https://mods.go.kr/board.es?mid=a10301060200&bid=218&act=view&list_no=438787>. Accessed 7 Jan 2026.
8. Chon YE, Park SY, Hong HP, Son D, Lee J, Yoon E, et al. Hepatocellular carcinoma incidence is decreasing in Korea but increasing in the very elderly. Clin Mol Hepatol 2023;29:120-134.
9. Han JW, Sohn W, Choi GH, Jang JW, Seo GH, Kim BH, et al. Evolving trends in treatment patterns for hepatocellular carcinoma in Korea from 2008 to 2022: a

nationwide population-based study. J Liver Cancer 2024;24:274-285.
10. World Health Organization (WHO). Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries. WHO web site, <https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672>. Accessed 7 Jan 2026.
11. Chun BY, Lee MK, Rho YK. The prevalence of hepatitis B surface antigen among Korean by literature review. Epidemiol Health 1992;14:70-78.
12. World Health Organization (WHO). Global Health Observatory (GHO) data: Hepatitis B. WHO web site, <https://www.who.int/data/gho>. Accessed 7 Jan 2026.
13. Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). Infectious Disease Portal - Hepatitis B Statistics. KDCA web site, <https://dportal.kdca.go.kr/pot/is/inftnsdsEDW.do>. Accessed 7 Jan 2026.
14. Seo DH, Whang DH, Song EY, Kim HS, Park Q. Prevalence of antibodies to hepatitis B core antigen and occult hepatitis B virus infections in Korean blood donors. Transfusion 2011;51:1840-1846.
15. Song EY, Yun YM, Park MH, Seo DH. Prevalence of occult hepatitis B virus infection in a general adult population in Korea. Intervirology 2009;52:57-62.
16. 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.
17. 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.
18. Kim DH, Choi YM, Jang J, Kim BJ. Global prevalence and molecular characteristics of three clades within hepatitis B virus subgenotype C2: predominance of the C2(3) clade in South Korea. Front Microbiol 2023;14:1137084.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, Giorgi E, Kyomuhangi I, de Martel C, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: systematic review and meta-

analysis. J Hepatol 2020;73:523-532.
24. 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.
25. Cho Y, Park S, Park S, Choi W, Kim B, Han H. Real-world epidemiology, treatment patterns, and disease burden of chronic hepatitis B and HDV co-infection in South Korea. Infect Dis Ther 2023;12:2387-2403.
26. Lee SW, Cho JY, Jang JW, Han JW, Kim HY, Kwon JH, et al. A nationwide seroepidemiology study of hepatitis D virus infection in South Korea. Hepatol Int 2025;19(Suppl 1):111.
27. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2025;83:502-583.
28. Wang S, Leus M, Cornberg M, Ghany M, Hwang C, Lim SG, et al. Standardising HBV nomenclature: a call to action from the HBV Forum. Lancet Gastroenterol Hepatol 2025;10:710-712.
29. Terrault NA, Lok AS, 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.
30. 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.
31. Tran TT. Immune tolerant hepatitis B: a clinical dilemma. Gastroenterol Hepatol (N Y) 2011;7:511-516.
32. Ghany MG, Pan CQ, Lok AS, Feld JJ, Lim JK, Wang SH, et al. AASLD IDSA practice guideline on treatment of chronic hepatitis B. Hepatology 2026;83:974-997.
33. 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.
34. Lee HA, Lee HW, Kim IH, Park SY, Sinn DH, Yu JH, et al. Extremely low risk of hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B in immune-tolerant phase. Aliment Pharmacol Ther 2020;52:196-204.
35. Mason WS, Gill US, Litwin S, Zhou Y, Peri S, Pop O, et al. HBV DNA Integration and clonal hepatocyte expansion in chronic hepatitis B patients considered immune tolerant. Gastroenterology 2016;151:986-998.e4.
36. 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.
37. Lee PI, Chang MH, Lee CY, Hsu HY, Chen JS, Chen PJ, et al. Changes of serum hepatitis B virus DNA and aminotransferase levels during the course of chronic

hepatitis B virus infection in children. Hepatology 1990;12(4 Pt 1):657-660.
38. 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.
39. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. Hepatology 2009;49(5 Suppl):S45-S55.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. Semin Liver Dis 2003;23:47-58.
45. 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.
46. Okamoto H, Tsuda F, Akahane Y, Sugai Y, Yoshiba 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.

51. 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.
52. Wu D, Kao JH, Piratvisuth T, Wang X, Kennedy PTF, Otsuka M, et al. Update on the treatment navigation for functional cure of chronic hepatitis B: expert consensus 2.0. Clin Mol Hepatol 2025;31(Suppl):S134-S164.
53. Di Bisceglie AM, Lombardero M, Teckman J, Roberts L, Janssen HL, Belle SH, et al. Determination of hepatitis B phenotype using biochemical and serological markers. J Viral Hepat 2017;24:320-329.
54. Hsu YN, Pan CQ, Abbasi A, Xia V, Bansal R, Hu KQ. Clinical presentation and disease phases of chronic hepatitis B using conventional versus modified ALT criteria in Asian Americans. Dig Dis Sci 2014;59:865-871.
55. Yao K, Liu J, Wang J, Yan X, Xia J, Yang Y, et al. Distribution and clinical characteristics of patients with chronic hepatitis B virus infection in the grey zone. J Viral Hepat 2021;28:1025-1033.
56. Bonacci M, Lens S, Mariño Z, Londoño MC, Rodríguez-Tajes S, Mas A, et al. Antiviral therapy can be delayed or avoided in a significant proportion of HBeAg-negative Caucasian patients in the grey zone. Aliment Pharmacol Ther 2018;47:1397-1408.
57. Choi GH, Kim GA, Choi J, Han S, Lim YS. High risk of clinical events in untreated HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with high viral load and no significant ALT elevation. Aliment Pharmacol Ther 2019;50:215-226.
58. Lai JC, Wong GL, Tse YK, Hui VW, Lai MS, Chan HL, et al. Histological severity, clinical outcomes and impact of antiviral treatment in indeterminate phase of chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. J Hepatol 2025;82:992-1003.
59. 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.
60. Sinn DH, Kim SE, Kim BK, Kim JH, Choi MS. The risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B virus-infected patients outside current treatment criteria. J Viral Hepat 2019;26:1465-1472.
61. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines for management of chronic hepatitis B. Clin Mol Hepatol 2022;28:276-331.
62. Chen X, Wu F, Liu Y, Lou J, Zhu B, Zou L, et al. The contribution of serum hepatitis B virus load in the carcinogenesis and prognosis of hepatocellular carcinoma: evidence from two meta-analyses. Oncotarget 2016;7:49299-49309.
63. Kim GA, Han S, Choi GH, Choi J, Lim YS. Moderate levels of serum hepatitis B virus DNA are associated with the highest risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients. Aliment Pharmacol Ther 2020;51:1169-1179.
64. Kim GA, Lim YS, Han S, Choi GH, Choi WM, Choi J, et al. Viral load-based prediction of hepatocellular carcinoma risk in noncirrhotic patients with chronic

hepatitis B : a multinational study for the development and external validation of a new prognostic model. Ann Intern Med 2024;177:1308-1318.
65. Choi WM, Kim GA, Choi J, Han S, Lim YS. Increasing on-treatment hepatocellular carcinoma risk with decreasing baseline viral load in HBeAg-positive chronic hepatitis B. J Clin Invest 2022;132:e154833.
66. Choi WM, Kim GA, Choi J, Choi GH, Lee YB, Sinn DH, et al. Non-linear association of baseline viral load with on-treatment hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B. Gut 2024;73:649-658.
67. Liu J, Wang J, Yan X, Xue R, Zhan J, Jiang S, et al. Presence of liver inflammation in asian patients with chronic hepatitis B with normal ALT and detectable HBV DNA in absence of liver fibrosis. Hepatol Commun 2022;6:855-866.
68. Huang R, Liu J, Wang J, Qiu Y, Zhu L, Li Y, et al. Histological features of chronic hepatitis B patients with normal alanine aminotransferase according to different criteria. Hepatol Commun 2024;8:e0357.
69. Wang J, Yan X, Zhu L, Liu J, Qiu Y, Li Y, et al. Significant histological disease of patients with chronic hepatitis B virus infection in the grey zone. Aliment Pharmacol Ther 2023;57:464-474.
70. Zoulim F, Mason WS. Reasons to consider earlier treatment of chronic HBV infections. Gut 2012;61:333-336.
71. Zoulim F, Chen PJ, Dandri M, Kennedy PT, Seeger C. Hepatitis B virus DNA integration: Implications for diagnostics, therapy, and outcome. J Hepatol 2024;81:1087-1099.
72. Nkongolo S, Mahamed D, Kuipery A, Sanchez Vasquez JD, Kim SC, Mehrotra A, et al. Longitudinal liver sampling in patients with chronic hepatitis B starting antiviral therapy reveals hepatotoxic CD8+ T cells. J Clin Invest 2023;133:e158903.
73. Luxenburger H, Neumann-Haefelin C. Liver-resident CD8+ T cells in viral hepatitis: not always good guys. J Clin Invest 2023;133:e165033.
74. Tu T, Mason WS, Clouston AD, Shackel NA, McCaughan GW, Yeh MM, et al. Clonal expansion of hepatocytes with a selective advantage occurs during all stages of chronic hepatitis B virus infection. J Viral Hepat 2015;22:737-753.
75. Kakiuchi N, Ogawa S. Clonal expansion in non-cancer tissues. Nat Rev Cancer 2021;21:239-256.
76. Tu T, Zhang H, Urban S. Hepatitis B virus DNA integration: in vitro models for investigating viral pathogenesis and persistence. Viruses 2021;13:180.
77. Choi WM, Yip TC, Wong GL, Kim WR, Yee LJ, Brooks-Rooney C, et al. Baseline viral load and on-treatment hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B: a multinational cohort study. Clin Gastroenterol Hepatol 2025;23:310-320.e7.
78. Kim HY, Lampertico P, Nam JY, Lee HC, Kim SU, Sinn DH, et al. An artificial intelligence model to predict hepatocellular carcinoma risk in Korean and Caucasian

patients with chronic hepatitis B. J Hepatol 2022;76:311-318.
79. Choi WM, Yip TC, Kim WR, Yee LJ, Brooks-Rooney C, Curteis T, et al. Chronic hepatitis B baseline viral load and on-treatment liver cancer risk: a multinational cohort study of HBeAg-positive patients. Hepatology 2024;80:428-439.
80. Chun HS, Papatheodoridis GV, Lee M, Lee HA, Kim YH, Kim SH, et al. PAGE-B incorporating moderate HBV DNA levels predicts risk of HCC among patients entering into HBeAg-positive chronic hepatitis B. J Hepatol 2024;80:20-30.
81. Jang H, Yoon JS, Park SY, Lee HA, Jang MJ, Kim SU, et al. Impact of HBeAg on hepatocellular carcinoma risk during oral antiviral treatment in patients with chronic hepatitis B. Clin Gastroenterol Hepatol 2022;20:1343-1353.e16.
82. Shin H, Choi WM, Kim SU, Ko Y, Park Y, Park J, et al. Lack of association between early on-treatment HBeAg seroclearance and development of hepatocellular carcinoma or decompensated cirrhosis. JHEP Rep 2024;6:101089.
83. Choi J, Kim GA, Han S, Lim YS. Earlier alanine aminotransferase normalization during antiviral treatment is independently associated with lower risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. Am J Gastroenterol 2020;115:406-414.
84. 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.
85. 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.
86. Lee KJ, Han KH, Chun JY, Moon YM, Lee SI, Park IS, et al. Natural history of chronic hepatitis type B throughout long-term follow-up. Korean J Gastroenterol 1997;29:343-351.
87. Chen YC, Chu CM, Liaw YF. Age-specific prognosis following spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. Hepatology 2010;51:435-444.
88. 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.
89. Tang S, Huang T, Tang R, Lin K, Luo C, Shen Y, et al. EASL 2025 indications revisited: phase-specific outcomes with and without nucleos(t)ide analogue therapy in chronic hepatitis B virus infection. Gut. 2025 Oct 28. doi: 10.1136/gutjnl-2025-335449.
90. Fang ZL, Sabin CA, Dong BQ, Ge LY, Wei SC, Chen QY, et al. HBV A1762T, G1764A mutations are a valuable biomarker for identifying a subset of male HBsAg carriers at extremely high risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study. Am J Gastroenterol 2008;103:2254-2262.
91. 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.
92. McMahon BJ, Nolen LD, Snowball M, Homan C, Negus S, Roik E, et al. HBV genotype: a significant risk factor in determining which patients with chronic HBV infection should undergo surveillance for HCC: the hepatitis B Alaska study. Hepatology 2021;74:2965-2973.
93. 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.
94. 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.
95. Lee YB, Moon H, Lee JH, Cho EJ, Yu SJ, Kim YJ, et al. Association of metabolic risk factors with risks of cancer and all-cause mortality in patients with chronic hepatitis B. Hepatology 2021;73:2266-2277.
96. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. Gut 2005;54:533-539.
97. Shadi Y, Heshmati B, Poorolajal J. Interaction between hepatitis B, hepatitis C and smoking in the development of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. J Public Health (Oxf) 2024;46:51-60.
98. Liu X, Baecker A, Wu M, Zhou JY, Yang J, Han RQ, et al. Interaction between tobacco smoking and hepatitis B virus infection on the risk of liver cancer in a Chinese population. Int J Cancer 2018;142:1560-1567.
99. 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.
100. 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.
101. Petrick JL, Freedman ND, Graubard BI, Sahasrabuddhe 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.
102. 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.
103. 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.

104. Jang H, Lee YB, Moon H, Chung JW, Nam JY, Cho EJ, et al. Aspirin use and risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B with or without cirrhosis. Hepatology 2022;76:492-501.
105. 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.
106. 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.
107. Goh MJ, Sinn DH, Kim S, Woo SY, Cho H, Kang W, et al. Statin use and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. Hepatology 2020;71:2023-2032.
108. Choi WM, Kim HJ, Jo AJ, Choi SH, Han S, Ko MJ, et al. Association of aspirin and statin use with the risk of liver cancer in chronic hepatitis B: a nationwide population-based study. Liver Int 2021;41:2777-2785.
109. Lee CH, Mak LY, Tang EH, Lui DT, Mak JH, Li L, et al. SGLT2i reduces risk of developing HCC in patients with co-existing type 2 diabetes and hepatitis B infection: a territory-wide cohort study in Hong Kong. Hepatology 2023;78:1569-1580.
110. Celsa C, Pennisi G, Tulone A, Ciancimino G, Vaccaro M, Infantino G, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist use is associated with a lower risk of major adverse liver-related outcomes: a meta-analysis of observational cohort studies. Gut 2025;74:815-824.
111. Yu JH, Cho SG, Jin YJ, Lee JW. The best predictive model for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B infection. Clin Mol Hepatol 2022;28:351-361.
112. Jin YJ, Kim HY, Suh YJ, Lee CH, Yu JH, Kim MN, et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using vibration-controlled transient elastography: systematic review and meta-analysis. Clin Mol Hepatol 2024;30(Suppl):S159-S171.
113. 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.
114. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, et al. Prevention of HEPATITIS B virus infection in the united states: recommendations of the advisory committee on immunization practices. MMWR Recomm Rep 2018;67:1-31.
115. Pattyn J, Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P. Hepatitis B vaccines. J Infect Dis 2021;224(12 Suppl 2):S343-S351.
116. 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(RR-

16):1-33; quiz CE1-CE4.
117. 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(RR-16):1-31.
118. Stevens CE, Alter HJ, Taylor PE, Zang EA, Harley EJ, Szmuness W. Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis. Immunogenicity and efficacy. N Engl J Med 1984;311:496-501.
119. Lacson E, Teng M, Ong J, Vienneau L, Ofsthun N, Lazarus JM. Antibody response to Engerix-B and Recombivax-HB hepatitis B vaccination in end-stage renal disease. Hemodial Int 2005;9:367-375.
120. Chancharoenthana W, Traitanon O, Leelahavanichkul A, Ronco C. Optimizing hepatitis B vaccination in chronic kidney disease: a comprehensive scoping review of strategies across CKD stages, dialysis, and transplant populations. Ren Fail 2025;47:2541873.
121. Rosman AS, Basu P, Galvin K, Lieber CS. Efficacy of a high and accelerated dose of hepatitis B vaccine in alcoholic patients: a randomized clinical trial. Am J Med 1997;103:217-222.
122. Aggeletopoulou I, Davoulou P, Konstantakis C, Thomopoulos K, Triantos C. Response to hepatitis B vaccination in patients with liver cirrhosis. Rev Med Virol 2017;27:e1942.
123. Richi P, Alonso O, Martín MD, González-Hombrado L, Navío T, Salido M, et al. Evaluation of the immune response to hepatitis B vaccine in patients on biological therapy: results of the RIER cohort study. Clin Rheumatol 2020;39:2751-2756.
124. Kochhar GS, Mohan BP, Khan SR, Chandan S, Kassab LL, Ponnada S, et al. Hepatitis-B vaccine response in inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis. Inflamm Bowel Dis 2021;27:1610-1619.
125. Awad AM, Ntoso A, Connaire JJ, Hernandez GT, Dhillon K, Rich L, et al. An open-label, single-arm study evaluating the immunogenicity and safety of the hepatitis B vaccine HepB-CpG (HEPLISAV-B®) in adults receiving hemodialysis. Vaccine 2021;39:3346-3352.
126. Perrillo R, Garrido LF, Ma TW, Rahimi R, Lilly B. Vaccination with HepB-CpG vaccine in individuals undergoing immune suppressive drug therapy. Vaccine 2023;41:4457-4461.
127. Bruce MG, Bruden D, Hurlburt D, Zanis C, Thompson G, Rea L, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 30-year follow-up study and response to a booster dose. J Infect Dis 2016;214:16-22.
128. Schillie S, Murphy TV, Sawyer M, Ly K, Hughes E, Jiles R, et al. CDC guidance for evaluating health-care personnel for hepatitis B virus protection and for administering

postexposure management. MMWR Recomm Rep 2013;62(RR-10):1-19.
129. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep 2021;70:1-187.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. Park JW, Kwak KM, Kim SE, Jang MK, Kim DJ, Lee MS, et al. Differentiation of acute and chronic hepatitis B in IgM anti-HBc positive patients. World J Gastroenterol 2015;21:3953-3959.
134. Lall S, Agarwala P, Kumar G, Sharma MK, Gupta E. The dilemma of differentiating between acute hepatitis B and chronic hepatitis B with acute exacerbation: is quantitative serology the answer? Clin Mol Hepatol 2020;26:187-195.
135. 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.
136. 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.
137. Sánchez-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.
138. Pawlotsky JM. Hepatitis B virus (HBV) DNA assays (methods and practical use) and viral kinetics. J Hepatol 2003;39 Suppl 1:S31-S35.
139. 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.
140. 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.
141. 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.

142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. Tseng TC, Hosaka T, Pan MH, Liu CJ, Suzuki F, Chen CJ, et al. Higher level of HBsAg associated with delayed development of HCC in immune-tolerant patients. Hepatology 2026;83:142-155.
147. Lin HC, Jeng WJ, Liu J, Pan MH, Lee MH, Batrla-Utermann R, et al. Persistently high HBsAg levels during HBeAg-seropositive stage predict lower risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients. Aliment Pharmacol Ther 2024;59:993-1002.
148. Martinot-Peignoux M, Carvalho-Filho R, Lapalus M, Netto-Cardoso AC, Lada O, Batrla R, et al. Hepatitis B surface antigen serum level is associated with fibrosis severity in treatment-naïve, e antigen-positive patients. J Hepatol 2013;58:1089-1095.
149. Tseng TC, Liu CJ, Su TH, Wang CC, Chen CL, Chen PJ, et al. Serum hepatitis B surface antigen levels predict surface antigen loss in hepatitis B e antigen seroconverters. Gastroenterology 2011;141:517-525, 525.e1-e2.
150. Chan HL, Wong VW, Wong GL, Tse CH, Chan HY, Sung JJ. A longitudinal study on the natural history of serum hepatitis B surface antigen changes in chronic hepatitis B. Hepatology 2010;52:1232-1241.
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. 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.

155. 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.
156. Jacobsen KH, Koopman JS. Declining hepatitis A seroprevalence: a global review and analysis. Epidemiol Infect 2004;132:1005-1022.
157. 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.
158. Jeong CY, Choi GH, Jang ES, Kim YS, Lee YJ, Kim IH, et al. Etiology and clinical characteristics of acute viral hepatitis in South Korea during 2020-2021: a prospective multicenter study. Sci Rep 2023;13:14271.
159. Hung CH, Lu SN, Wang JH, Lee CM, Chen TM, Tung HD, et al. Correlation between ultrasonographic and pathologic diagnoses of hepatitis B and C virus-related cirrhosis. J Gastroenterol 2003;38:153-157.
160. Kim MN, Han JW, An J, Kim BK, Jin YJ, Kim SS, et al. KASL clinical practice guidelines for noninvasive tests to assess liver fibrosis in chronic liver disease. Clin Mol Hepatol 2024;30(Suppl):S5-S105.
161. Liguori A, Zoncapè M, Casazza G, Easterbrook P, Tsochatzis EA. Staging liver fibrosis and cirrhosis using non-invasive tests in people with chronic hepatitis B to inform WHO 2024 guidelines: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2025;10:332-349.
162. Duarte-Rojo A, Taouli B, Leung DH, Levine D, Nayfeh T, Hasan B, et al. Imaging-based noninvasive liver disease assessment for staging liver fibrosis in chronic liver disease: a systematic review supporting the AASLD practice guideline. Hepatology 2025;81:725-748.
163. Davison BA, Harrison SA, Cotter G, Alkhouri N, Sanyal A, Edwards C, et al. Suboptimal reliability of liver biopsy evaluation has implications for randomized clinical trials. J Hepatol 2020;73:1322-1332.
164. Kramvis A, Chang KM, Dandri M, Farci P, Glebe D, Hu J, et al. A roadmap for serum biomarkers for hepatitis B virus: current status and future outlook. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2022;19:727-745.
165. Testoni B, Lebossé F, Scholtes C, Berby F, Miaglia C, Subic M, et al. Serum hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) correlates with covalently closed circular DNA transcriptional activity in chronic hepatitis B patients. J Hepatol 2019;70:615-625.
166. Yuan Q, Song LW, Cavallone D, Moriconi F, Cherubini B, Colombatto P, et al. Total hepatitis B core antigen antibody, a quantitative non-invasive marker of hepatitis B virus induced liver disease. PLoS One 2015;10:e0130209.
167. Jia W, Song LW, Fang YQ, Wu XF, Liu DY, Xu C, et al. Antibody to hepatitis B core antigen levels in the natural history of chronic hepatitis B: a prospective observational study. Medicine (Baltimore) 2014;93:e322.

168. Papatheodoridis GV, Chrysanthos N, Hadziyannis E, Cholongitas E, Manesis EK. Longitudinal changes in serum HBV DNA levels and predictors of progression during the natural course of HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. J Viral Hepat 2008;15:434-441.
169. 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.
170. Zhou K, Contag C, Whitaker E, Terrault N. Spontaneous loss of surface antigen among adults living with chronic hepatitis B virus infection: a systematic review and pooled meta-analyses. Lancet Gastroenterol Hepatol 2019;4:227-238.
171. Habersetzer F, Moenne-Loccoz R, Meyer N, Schvoerer E, Simo-Noumbissie P, Dritsas S, et al. Loss of hepatitis B surface antigen in a real-life clinical cohort of patients with chronic hepatitis B virus infection. Liver Int 2015;35:130-139.
172. 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.
173. Korean Liver Cancer Association (KLCA) and National Cancer Center (NCC) Korea. 2022 KLCA-NCC Korea practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma. Clin Mol Hepatol 2022;28:583-705.
174. Liu F, Wang XW, Chen L, Hu P, Ren H, Hu HD. Systematic review with meta-analysis: development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with hepatitis B surface antigen seroclearance. Aliment Pharmacol Ther 2016;43:1253-1261.
175. Vittal A, Sharma D, Hu A, Majeed NA, Terry N, Auh S, et al. Systematic review with meta-analysis: the impact of functional cure on clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. Aliment Pharmacol Ther 2022;55:8-25.
176. 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.
177. 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.
178. 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.
179. Lim YS, Han S, Heo NY, Shim JH, Lee HC, Suh DJ. Mortality, liver transplantation, and hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B treated with entecavir vs lamivudine. Gastroenterology 2014;147:152-161.
180. 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.
181. Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottilil S. Chronic hepatitis B infection: a review. JAMA 2018;319:1802-1813.
182. 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.
183. 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.
184. Inoue T, Tanaka Y. Novel biomarkers for the management of chronic hepatitis B. Clin Mol Hepatol 2020;26:261-279.
185. 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.
186. 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.
187. 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.
188. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR cooperative study group. Hepatology 1996;24:289-293.
189. Qi X, An M, Wu T, Jiang D, Peng M, Wang W, et al. Transient elastography for significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B: a meta-analysis. Can J Gastroenterol Hepatol 2018;2018:3406789.
190. Li Y, Huang YS, Wang ZZ, Yang ZR, Sun F, Zhan SY, et al. Systematic review with meta-analysis: the diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. Aliment Pharmacol Ther 2016;43:458-469.
191. 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.
192. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. Gastroenterology 2006;130:678-686.
193. Hsu YC, Suri V, Nguyen MH, Huang YT, Chen CY, Chang IW, et al. Inhibition of viral replication reduces transcriptionally active distinct hepatitis B virus integrations with implications on host gene dysregulation. Gastroenterology 2022;162:1160-1170.e1.
194. Chow N, Wong D, Lai CL, Mak LY, Fung J, Ma HT, et al. Effect of antiviral treatment

on hepatitis B virus integration and hepatocyte clonal expansion. Clin Infect Dis 2023;76:e801-e809.
195. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, You SL, Lu SN, Wang LY, et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. Gastroenterology 2010;138:1747-1754.
196. Hassan MM, Spitz MR, Thomas MB, Curley SA, Patt YZ, Vauthey JN, et al. The association of family history of liver cancer with hepatocellular carcinoma: a case-control study in the United States. J Hepatol 2009;50:334-341.
197. Loomba R, Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Wang LY, et al. Synergistic effects of family history of hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection on risk for incident hepatocellular carcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:1636-1645.e1-e3.
198. Turati F, Edefonti V, Talamini R, Ferraroni M, Malvezzi M, Bravi F, et al. Family history of liver cancer and hepatocellular carcinoma. Hepatology 2012;55:1416-1425.
199. Jeon MY, Kim BK, Lee JS, Lee HW, Park JY, Kim DY, et al. Negligible risks of hepatocellular carcinoma during biomarker-defined immune-tolerant phase for patients with chronic hepatitis B. Clin Mol Hepatol 2021;27:295-304.
200. 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.
201. Yuen MF, Sablon E, Yuan HJ, Wong DK, Hui CK, Wong BC, et al. Significance of hepatitis B genotype in acute exacerbation, HBeAg seroconversion, cirrhosis-related complications, and hepatocellular carcinoma. Hepatology 2003;37:562-567.
202. 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.
203. 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.
204. Yoo JJ, Park SY, Moon JE, Lee YR, Lee HA, Lee J, et al. Long-term prognosis and the need for histologic assessment of chronic hepatitis B in the serological immune-tolerant phase. Clin Mol Hepatol 2023;29:482-495.
205. Le Bert N, Gill US, Hong M, Kunasegaran K, Tan DZM, Ahmad R, et al. Effects of hepatitis B surface antigen on virus-specific and global T cells in patients with chronic hepatitis B virus infection. Gastroenterology 2020;159:652-664.
206. Aliabadi E, Urbanek-Quaing M, Maasoumy B, Bremer B, Grasshoff M, Li Y, et al. Impact of HBsAg and HBcrAg levels on phenotype and function of HBV-specific T cells in patients with chronic hepatitis B virus infection. Gut 2022;71:2300-2312.
207. 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.
208. Hsu YC, Chen CY, Chang IW, Chang CY, Wu CY, Lee TY, et al. Once-daily tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive Taiwanese patients with chronic hepatitis B and minimally raised alanine aminotransferase (TORCH-B): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, randomised trial. Lancet Infect Dis 2021;21:823-833.
209. Hsu YC, Chen CY, Tseng CH, Chen CC, Lee TY, Bair MJ, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B with mildly elevated aminotransferase: a rollover study from the TORCH-B trial. Clin Mol Hepatol 2025;31:213-226.
210. 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.
211. Kim HL, Kim GA, Park JA, Kang HR, Lee EK, Lim YS. Cost-effectiveness of antiviral treatment in adult patients with immune-tolerant phase chronic hepatitis B. Gut 2021;70:2172-2182.
212. 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.
213. 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.
214. 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.
215. Hui RW, Wong DK, Lyu X, Mak LY, Fung J, Seto WK, et al. Profiles of HBV DNA integration in humans with hepatitis B virus infection: Insights for antiviral treatment. JHEP Rep 2025;7:101487.
216. Huang DQ, Tran A, Yeh ML, Yasuda S, Tsai PC, Huang CF, et al. Antiviral therapy substantially reduces HCC risk in patients with chronic hepatitis B infection in the indeterminate phase. Hepatology 2023;78:1558-1568.
217. Jang SC, Choi WM, Kim GA, Choi GH, Lee YB, Sinn DH, et al. Cost-effectiveness of antiviral therapy in patients with high viremic indeterminate phase chronic hepatitis B. Liver Int 2025;45:e70238.
218. Lim YS, Ahn SH, Shim JJ, Razavi H, Razavi-Shearer D, Sinn DH. Impact of expanding hepatitis B treatment guidelines: a modelling and economic impact analysis. Aliment Pharmacol Ther 2022;56:519-528.

219. Lim YS, Yu ML, Choi J, Chen CY, Choi WM, Kang W, et al. Early antiviral treatment with tenofovir alafenamide to prevent serious clinical adverse events in adults with chronic hepatitis B and moderate or high viraemia (ATTENTION): interim results from a randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2025;10:295-305.
220. 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.
221. 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.
222. Yeo YH, Tseng TC, Hosaka T, Cunningham C, Fung JYY, Ho HJ, et al. Incidence, factors, and patient-level data for spontaneous HBsAg seroclearance: a cohort study of 11,264 patients. Clin Transl Gastroenterol 2020;11:e00196.
223. Lee HL, Lee SK, Han JW, Yang H, Nam H, Sung PS, et al. Prediction of long-term HBsAg seroclearance in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. JHEP Rep 2025;7:101391.
224. 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.
225. Hsu YC, Yeh ML, Wong GL, Chen CH, Peng CY, Buti M, et al. Incidences and determinants of functional cure during entecavir or tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B. J Infect Dis 2021;224:1890-1899.
226. 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.
227. 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.
228. 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.
229. 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.
230. 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.
231. 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.
232. 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.
233. Zoutendijk R, Reijnders JG, Zoulim F, Brown A, Mutimer DJ, Deterding K, et al. Virological response to entecavir is associated with a better clinical outcome in chronic hepatitis B patients with cirrhosis. Gut 2013;62:760-765.
234. Yang J, Choi WM, Shim JH, Lee D, Kim KM, Lim YS, et al. Low level of hepatitis B viremia compared with undetectable viremia increases the risk of hepatocellular carcinoma in patients with untreated compensated cirrhosis. Am J Gastroenterol 2023;118:1010-1018.
235. Lee HW, Park SY, Lee YR, Lee H, Lee JS, Kim SU, et al. Episodic detectable viremia does not affect prognosis in untreated compensated cirrhosis with serum hepatitis B virus DNA <2,000 IU/mL. Am J Gastroenterol 2022;117:288-294.
236. Huang DQ, Tamaki N, Lee HW, Park SY, Lee YR, Lee HW, et al. Outcome of untreated low-level viremia versus antiviral therapy-induced or spontaneous undetectable HBV-DNA in compensated cirrhosis. Hepatology 2023;77:1746-1756.
237. Tamaki N, Huang DQ, Lee HW, Park SY, Lee YR, Sinn DH, et al. Head-to-head comparison of long-term HCC risk of antivirals-treated versus untreated low-level viremia in HBV-compensated cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol 2025;40:1595-1601.
238. Zhang Q, Peng H, Liu X, Wang H, Du J, Luo X, et al. Chronic hepatitis B infection with low level viremia correlates with the progression of the liver disease. J Clin Transl Hepatol 2021;9:850-859.
239. 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.
240. 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.
241. 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.
242. Deng Y, Kang H, Xiang H, Nan Y, Hu J, Meng Q, et al. Durability and on-treatment predictors of recompensation in entecavir-treated patients with hepatitis B and decompensated cirrhosis. JHEP Rep 2024;6:101091.
243. Goh XE, Goh MX, Chen VL, Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Wong YJ. Prevalence and clinical outcomes of recompensation in decompensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2026;24:911-922.
244. Hui VW, Wong GL, Wong VW, Chan HL, Lai JC, Tse YK, et al. Baveno VII criteria for

recompensation predict transplant-free survival in patients with hepatitis B-related decompensated cirrhosis. JHEP Rep 2023;5:100814.
245. 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.
246. Jang JW, Choi JY, Kim YS, Yoo JJ, Woo HY, Choi SK, et al. Effects of virologic response to treatment on short- and long-term outcomes of patients with chronic hepatitis B virus infection and decompensated cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16:1954-1963.e3.
247. Flink HJ, van Zonneveld M, Hansen BE, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL, et al. 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.
248. 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.
249. Song BC, Cui XJ, Kim H. Hepatitis B virus genotypes in Korea: an endemic area of hepatitis B virus infection. Intervirology 2005;48:133-137.
250. Ahn SH, Kim W, Jung YK, Yang JM, Jang JY, Kweon YO, et al. Efficacy and safety of besifovir dipivoxil maleate compared with tenofovir disoproxil fumarate in treatment of chronic hepatitis B virus infection. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:1850-1859.e4.
251. Gara N, Zhao X, Collins MT, Chong WH, Kleiner DE, Jake Liang T, et al. Renal tubular dysfunction during long-term adefovir or tenofovir therapy in chronic hepatitis B. Aliment Pharmacol Ther 2012;35:1317-1325.
252. Shivakumar YM, Burra E, Shahid K, Tamene Y, Mody SP, Sadiq KO, et al. Tenofovir-induced renal dysfunction among HIV-infected patients: a systematic review. Cureus 2023;15:e45787.
253. 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.
254. Reijnders JG, Deterding K, Petersen J, Zoulim F, Santantonio T, Buti M, et al. Antiviral effect of entecavir in chronic hepatitis B: influence of prior exposure to nucleos(t)ide analogues. J Hepatol 2010;52:493-500.
255. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. Gastroenterology 2009;137:1593-1608.e1-e2.
256. Sherman M, Yurdaydin C, Simsek H, Silva M, Liaw YF, Rustgi VK, et al. Entecavir therapy for lamivudine-refractory chronic hepatitis B: improved virologic, biochemical, and serology outcomes through 96 weeks. Hepatology 2008;48:99-108.
257. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Cianciara J, et al. Entecavir

for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. Gastroenterology 2006;130:2039-2049.
258. FDA-Approved Drugs. In: U.S. Food & Drug Administration.
259. Buti M, Lim YS, Chan HLY, Agarwal K, Marcellin P, Brunetto MR, et al. Eight-year efficacy and safety of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B virus infection: final results from two randomised phase 3 trials. Aliment Pharmacol Ther 2024;60:1573-1586.
260. Buti M, Wong DK, Gane E, Flisiak R, Manns M, Kaita K, et al. Safety and efficacy of stopping tenofovir disoproxil fumarate in patients with chronic hepatitis B following at least 8 years of therapy: a prespecified follow-up analysis of two randomised trials. Lancet Gastroenterol Hepatol 2019;4:296-304.
261. 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.
262. Wong WWL, Pechivanoglou P, Wong J, Bielecki JM, Haines A, Erman A, et al. Antiviral treatment for treatment-naïve chronic hepatitis B: systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Syst Rev 2019;8:207.
263. Kim J, Hur MH, Kim SU, Kim JW, Sinn DH, Lee HW, et al. Inverse propensity score-weighted analysis of entecavir and tenofovir disoproxil fumarate in patients with chronic hepatitis b: a large-scale multicenter study. Cancers (Basel) 2023;15:2936.
264. 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 2019;5:30-36.
265. Kim WR, Telep LE, Jump B, Lu M, Ramroth H, Flaherty J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in treatment-naïve chronic hepatitis B patients receiving tenofovir disoproxil fumarate versus entecavir in the United States. Aliment Pharmacol Ther 2022;55:828-835.
266. Lee SW, Kwon JH, Lee HL, Yoo SH, Nam HC, Sung PS, et al. Comparison of tenofovir and entecavir on the risk of hepatocellular carcinoma and mortality in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B in Korea: a large-scale, propensity score analysis. Gut 2020;69:1301-1308.
267. Papatheodoridis GV, Dalekos GN, Idilman R, Sypsa V, Van Boemmel F, Buti M, et al. Similar risk of hepatocellular carcinoma during long-term entecavir or tenofovir therapy in Caucasian patients with chronic hepatitis B. J Hepatol 2020;73:1037-1045.
268. Yip TC, Wong VW, Chan HL, Tse YK, Lui GC, Wong GL. Tenofovir is associated with lower risk of hepatocellular carcinoma than entecavir in patients with chronic HBV infection in China. Gastroenterology 2020;158:215-225.e6.
269. Kim SU, Seo YS, Lee HA, Kim MN, Lee YR, Lee HW, et al. A multicenter study of entecavir vs. tenofovir on prognosis of treatment-naïve chronic hepatitis B in South

Korea. J Hepatol 2019;71:456-464.
270. Tseng CH, Hsu YC, Chen TH, Ji F, Chen IS, Tsai YN, et al. Hepatocellular carcinoma incidence with tenofovir versus entecavir in chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020;5:1039-1052.
271. Choi WM, Choi J, Lim YS. Effects of tenofovir vs entecavir on risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic HBV infection: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2021;19:246-258.e9.
272. Choi WM, Yip TC, Wong GL, Kim WR, Yee LJ, Brooks-Rooney C, et al. Hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B receiving tenofovir- vs. entecavir-based regimens: Individual patient data meta-analysis. J Hepatol 2023;78:534-542.
273. Chon HY, Ahn SH, Kim YJ, Yoon JH, Lee JH, Sinn DH, et al. Efficacy of entecavir, tenofovir disoproxil fumarate, and tenofovir alafenamide in treatment-naive hepatitis B patients. Hepatol Int 2021;15:1328-1336.
274. Kim H, Kim JY, Shin YE, Yoo HJ, Yoo JJ, Kim SG, et al. Comparison of hepatocellular carcinoma incidence after long-term treatment with besifovir vs. tenofovir AF. Sci Rep 2025;15:5637.
275. Yoo HJ, Kim JY, Yoo JJ, Lee HW, Kim SG, Kim YS. Lower incidence of hepatocellular carcinoma with tenofovir alafenamide in chronic hepatitis B: evidence from a large-scale cohort. JHEP Rep 2025;7:101268.
276. Lee DH, Chung SW, Lee JH, Kim HY, Chung GE, Kim MS, et al. Association of chronic hepatitis B infection and antiviral treatment with the development of the extrahepatic malignancies: a nationwide cohort study. J Clin Oncol 2022;40:3394-3405.
277. Hur MH, Lee DH, Lee JH, Kim MS, Park J, Shin H, et al. Extrahepatic malignancies and antiviral drugs for chronic hepatitis B: a nationwide cohort study. Clin Mol Hepatol 2024;30:500-514.
278. Cornberg M, Lok AS, Terrault NA, Zoulim F; 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference Faculty. Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B - report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference‡. J Hepatol 2020;72:539-557.
279. Tout I, Loureiro D, Mansouri A, Soumelis V, Boyer N, Asselah T. Hepatitis B surface antigen seroclearance: immune mechanisms, clinical impact, importance for drug development. J Hepatol 2020;73:409-422.
280. Marcellin P, Ahn SH, Ma X, Caruntu FA, Tak WY, Elkashab M, et al. Combination of tenofovir disoproxil fumarate and peginterferon α-2a increases loss of hepatitis B surface antigen in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology 2016;150:134-144.e10.
281. Ko C, Chakraborty A, Chou WM, Hasreiter J, Wettengel JM, Stadler D, et al. Hepatitis

B virus genome recycling and de novo secondary infection events maintain stable cccDNA levels. J Hepatol 2018;69:1231-1241.
282. Watts JK, Corey DR. Silencing disease genes in the laboratory and the clinic. J Pathol 2012;226:365-379.
283. Gish RG, Yuen MF, Chan HL, Given BD, Lai CL, Locarnini SA, et al. Synthetic RNAi triggers and their use in chronic hepatitis B therapies with curative intent. Antiviral Res 2015;121:97-108.
284. Yuen MF, Lim SG, Plesniak R, Tsuji K, Janssen HLA, Pojoga C, et al. Efficacy and safety of bepirovirsen in chronic hepatitis B infection. N Engl J Med 2022;387:1957-1968.
285. Hou J, Zhang W, Xie Q, Hua R, Tang H, Morano Amado LE, et al. Xalnesiran with or without an Immunomodulator in chronic hepatitis B. N Engl J Med 2024;391:2098-2109.
286. Kim SW, Yoon JS, Lee M, Cho Y. Toward a complete cure for chronic hepatitis B: Novel therapeutic targets for hepatitis B virus. Clin Mol Hepatol 2022;28:17-30.
287. Yuen MF, Heo J, Jang JW, Yoon JH, Kweon YO, Park SJ, et al. Safety, tolerability and antiviral activity of the antisense oligonucleotide bepirovirsen in patients with chronic hepatitis B: a phase 2 randomized controlled trial. Nat Med 2021;27:1725-1734.
288. Hu Y, Sun F, Yuan Q, Du J, Hu L, Gu Z, et al. Discovery and preclinical evaluations of GST-HG131, a novel HBV antigen inhibitor for the treatment of chronic hepatitis B infection. Bioorg Med Chem Lett 2022;75:128977.
289. Oehler N, Volz T, Bhadra OD, Kah J, Allweiss L, Giersch K, et al. Binding of hepatitis B virus to its cellular receptor alters the expression profile of genes of bile acid metabolism. Hepatology 2014;60:1483-1493.
290. Lam AM, Espiritu C, Vogel R, Ren S, Lau V, Kelly M, et al. Preclinical characterization of NVR 3-778, a first-in-class capsid assembly modulator against hepatitis B virus. Antimicrob Agents Chemother 2019;63:e01734-18.
291. Huang Q, Cai D, Yan R, Li L, Zong Y, Guo L, et al. Preclinical profile and characterization of the hepatitis B virus core protein inhibitor ABI-H0731. Antimicrob Agents Chemother 2020;64:e01463-20.
292. Bazinet M, Pântea V, Placinta G, Moscalu I, Cebotarescu V, Cojuhari L, et al. Safety and efficacy of 48 weeks REP 2139 or REP 2165, tenofovir disoproxil, and pegylated interferon alfa-2a in patients with chronic HBV infection naïve to nucleos(t)ide therapy. Gastroenterology 2020;158:2180-2194.
293. Bazinet M, Pântea V, Cebotarescu V, Cojuhari L, Jimbei P, Anderson M, et al. Persistent control of hepatitis B virus and hepatitis delta virus infection following REP 2139-Ca and pegylated interferon therapy in chronic hepatitis B virus/hepatitis delta virus coinfection. Hepatol Commun 2021;5:189-202.
294. Mon HC, Lee PC, Hung YP, Hung YW, Wu CJ, Lee CJ, et al. Functional cure of

hepatitis B in patients with cancer undergoing immune checkpoint inhibitor therapy. J Hepatol 2025;82:51-61.
295. Ebert G, Allison C, Preston S, Cooney J, Toe JG, Stutz MD, et al. Eliminating hepatitis B by antagonizing cellular inhibitors of apoptosis. Proc Natl Acad Sci U S A 2015;112:5803-5808.
296. Yuen MF, Balabanska R, Cottreel E, Chen E, Duan D, Jiang Q, et al. TLR7 agonist RO7020531 versus placebo in healthy volunteers and patients with chronic hepatitis B virus infection: a randomised, observer-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. Lancet Infect Dis 2023;23:496-507.
297. Qian J, Xie Y, Mao Q, Xie Q, Gu Y, Chen X, et al. A randomized phase 2b study of subcutaneous PD-L1 antibody ASC22 in virally suppressed patients with chronic hepatitis B who are HBeAg-negative. Hepatology 2025;81:1328-1342.
298. Gane EJ, Dunbar PR, Brooks AE, Zhang F, Chen D, Wallin JJ, et al. Safety and efficacy of the oral TLR8 agonist selgantolimod in individuals with chronic hepatitis B under viral suppression. J Hepatol 2023;78:513-523.
299. Tak WY, Chuang WL, Chen CY, Tseng KC, Lim YS, Lo GH, et al. Phase Ib/IIa randomized study of heterologous ChAdOx1-HBV/MVA-HBV therapeutic vaccination (VTP-300) as monotherapy and combined with low-dose nivolumab in virally-suppressed patients with CHB. J Hepatol 2024;81:949-959.
300. Ma H, Lim TH, Leerapun A, Weltman M, Jia J, Lim YS, et al. Therapeutic vaccine BRII-179 restores HBV-specific immune responses in patients with chronic HBV in a phase Ib/IIa study. JHEP Rep 2021;3:100361.
301. Vincenzetti L, Wong R, Marzi R, Guarino B, Stefanutti E, Gupta SV, et al. Engineered monoclonal antibody tobevibart enhances HBsAg capture by Fc receptor-positive cells and activates HBV-specific T cells. J Hepatol 2026;84:62-73.
302. Lee HW, Park JY, Hong T, Park MS, Ahn SH. Efficacy of lenvervimab, a recombinant human immunoglobulin, in treatment of chronic hepatitis B virus infection. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18:3043-3045.e1.
303. Locarnini S, Mason WS. Cellular and virological mechanisms of HBV drug resistance. J Hepatol 2006;44:422-431.
304. 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.
305. Wong GL, Chan HL, Mak CW, Lee SK, Ip ZM, Lam AT, et al. Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis. Hepatology 2013;58:1537-1547.
306. Chen JG, Parkin DM, Chen QG, Lu JH, Shen QJ, Zhang BC, et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. J Med Screen 2003;10:204-209.

307. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 2004;130:417-422.
308. 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.
309. 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.
310. 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.
311. 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.
312. 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.
313. 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.
314. Caviglia GP, Troshina Y, Garro E, Gesualdo M, Aneli S, Birolo G, et al. Usefulness of a hepatitis B surface antigen-based model for the prediction of functional cure in patients with chronic hepatitis B virus infection treated with nucleos(t)ide analogues: a real-world study. J Clin Med 2021;10:3308.
315. 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.
316. 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.
317. Ogawa E, Furusyo N, Murata M, Ohnishi H, Toyoda K, Taniai H, et al. Longitudinal assessment of liver stiffness by transient elastography for chronic hepatitis B patients treated with nucleoside analog. Hepatol Res 2011;41:1178-1188.
318. Chon YE, Park JY, Myoung SM, Jung KS, Kim BK, Kim SU, et al. Improvement of liver fibrosis after long-term antiviral therapy assessed by fibroscan in chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis. Am J Gastroenterol 2017;112:882-891.
319. Kim MN, Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Long-term changes of

liver stiffness values assessed using transient elastography in patients with chronic hepatitis B receiving entecavir. Liver Int 2014;34:1216-1223.
320. 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.
321. Papatheodoridis GV, Sypsa V, Dalekos GN, Yurdaydin C, Van Boemmel F, Buti M, et al. Hepatocellular carcinoma prediction beyond year 5 of oral therapy in a large cohort of Caucasian patients with chronic hepatitis B. J Hepatol 2020;72:1088-1096.
322. Chon HY, Lee JS, Lee HW, Chun HS, Kim BK, Tak WY, et al. Predictive performance of CAGE-B and SAGE-B models in Asian treatment-naive patients who started entecavir for chronic hepatitis B. Clin Gastroenterol Hepatol 2022;20:e794-e807.
323. Huang LL, Yu XP, Li JL, Lin HM, Kang NL, Jiang JJ, et al. Effect of liver inflammation on accuracy of FibroScan device in assessing liver fibrosis stage in patients with chronic hepatitis B virus infection. World J Gastroenterol 2021;27:641-653.
324. Tsai MC, Chen CH, Tseng PL, Hung CH, Chiu KW, Wang JH, et al. Comparison of renal safety and efficacy of telbivudine, entecavir and tenofovir treatment in chronic hepatitis B patients: real world experience. Clin Microbiol Infect 2016;22:95.e1-95.e7.
325. 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.
326. Lim TS, Lee JS, Kim BK, Lee HW, Jeon MY, Kim SU, et al. An observational study on long-term renal outcome in patients with chronic hepatitis B treated with tenofovir disoproxil fumarate. J Viral Hepat 2020;27:316-322.
327. Wong GL, Gane E, Pan CQ, Fung S, Ma MM, Izumi N, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide (TAF) and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) followed by TAF in chronic hepatitis B patients of East Asian ethnicity following 5 years of treatment. Aliment Pharmacol Ther 2026;63:132-144.
328. Lampertico P, Buti M, Fung S, Ahn SH, Chuang WL, Tak WY, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in virologically suppressed patients with chronic hepatitis B: a randomised, double-blind, phase 3, multicentre non-inferiority study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020;5:441-453.
329. Yim HJ, Kim W, Ahn SH, Yang JM, Jang JY, Kweon YO, et al. Besifovir dipivoxil maleate 144-week treatment of chronic hepatitis B: an open-label extensional study of a phase 3 trial. Am J Gastroenterol 2020;115:1217-1225.
330. Yip TC, Lai JC, Yam TF, Tse YK, Hui VW, Lai MS, et al. Long-term use of tenofovir disoproxil fumarate increases fracture risk in elderly patients with chronic hepatitis B. J Hepatol 2024;80:553-563.
331. 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.
332. 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.
333. Kim E, Lee HW, Kim SS, Yoon E, Jang ES, Chang JI, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus tenofovir alafenamide on risk of osteoporotic fracture in patients with chronic hepatitis B: a nationwide claims study in South Korea. Aliment Pharmacol Ther 2023;58:1185-1193.
334. Chan HLY, Buti M, Lim YS, Agarwal K, Marcellin P, Brunetto M, et al. Long-term treatment with tenofovir alafenamide for chronic hepatitis B results in high rates of viral suppression and favorable renal and bone safety. Am J Gastroenterol 2024;119:486-496.
335. Song DS, Kim W, Ahn SH, Yim HJ, Jang JY, Kweon YO, et al. Continuing besifovir dipivoxil maleate versus switching from tenofovir disoproxil fumarate for treatment of chronic hepatitis B: results of 192-week phase 3 trial. Clin Mol Hepatol 2021;27:346-359.
336. 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.
337. Mallon PWG, Brunet L, Fusco JS, Prajapati G, Beyer A, Fusco GP, et al. Lipid changes after switch from TDF to TAF in the OPERA cohort: LDL cholesterol and triglycerides. Open Forum Infect Dis 2022;9:ofab621.
338. Hwang EG, Jung EA, Yoo JJ, Kim SG, Kim YS. Risk of dyslipidemia in chronic hepatitis B patients taking tenofovir alafenamide: a systematic review and meta-analysis. Hepatol Int 2023;17:860-869.
339. Kanters S, Renaud F, Rangaraj A, Zhang K, Limbrick-Oldfield E, Hughes M, et al. Evidence synthesis evaluating body weight gain among people treating HIV with antiretroviral therapy - a systematic literature review and network meta-analysis. EClinicalMedicine 2022;48:101412.
340. Hong H, Choi WM, Lee D, Shim JH, Kim KM, Lim YS, et al. Cardiovascular risk in chronic hepatitis B patients treated with tenofovir disoproxil fumarate or tenofovir alafenamide. Clin Mol Hepatol 2024;30:49-63.
341. Fung SK, Pan CQ, Wong GL, Seto WK, Ahn SH, Chen CY, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risk profile of patients with chronic hepatitis B treated with tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate for 96 weeks. Aliment Pharmacol Ther 2024;59:217-229.
342. Kim JY, Kim H, Yoo JJ, Kim SG, Kim YS. Safety of tenofovir alafenamide in the context of hyperlipidemia and cardiovascular diseases: a nationwide analysis. Hepatol

Int 2025;19:959-967.
343. Yang J, Lim J, Kim YJ, Kim HJ, Choi J. Atherosclerotic cardiovascular risk in patients with chronic hepatitis b: tenofovir disoproxil fumarate vs. tenofovir alafenamide: a Korean nationwide study. J Med Virol 2026;98:e70829.
344. 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.
345. 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.
346. 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.
347. Shin JW, Jung SW, Lee SB, Lee BU, Park BR, Park EJ, et al. Medication nonadherence increases hepatocellular carcinoma, cirrhotic complications, and mortality in chronic hepatitis B patients treated with entecavir. Am J Gastroenterol 2018;113:998-1008.
348. 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.
349. 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.
350. 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.
351. 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.
352. 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.
353. Qi X, Xiong S, Yang H, Miller M, Delaney WE 4th. In vitro susceptibility of adefovir-associated hepatitis B virus polymerase mutations to other antiviral agents. Antivir Ther 2007;12:355-362.
354. 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.
355. 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.

356. Lim YS, Gwak GY, Choi J, Lee YS, Byun KS, Kim YJ, et al. Monotherapy with tenofovir disoproxil fumarate for adefovir-resistant vs. entecavir-resistant chronic hepatitis B: a 5-year clinical trial. J Hepatol 2019;71:35-44.
357. Kim JC, Lee HY, Lee AR, Dezhbord M, Lee DR, Kim SH, et al. Identification and characterization of besifovir-resistant hepatitis B virus isolated from a chronic hepatitis B patient. Biomedicines 2022;10:282.
358. Park ES, Lee AR, Kim DH, Lee JH, Yoo JJ, Ahn SH, et al. Identification of a quadruple mutation that confers tenofovir resistance in chronic hepatitis B patients. J Hepatol 2019;70:1093-1102.
359. 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.
360. 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 2019;17:1348-1355.e2.
361. 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.
362. Yim HJ. Management of antiviral-resistant chronic hepatitis B virus infection. Korean J Gastroenterol 2008;51:346-359.
363. Song JE, Lee CH, Kim BS. Efficacy of long-term tenofovir disoproxil fumarate therapy in chronic hepatitis B patients with partial virologic response in real practice. Korean J Intern Med 2019;34:802-810.
364. 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.
365. 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.
366. Zeng G, Koffas A, Mak LY, Gill US, Kennedy PTF. Utility of novel viral and immune markers in predicting HBV treatment endpoints: a systematic review of treatment discontinuation studies. JHEP Rep 2023;5:100720.
367. van Bömmel F, Berg T. Risks and benefits of discontinuation of nucleos(t)ide analogue treatment: a treatment concept for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. Hepatol Commun 2021;5:1632-1648.

368. Liem KS, Gehring AJ, Feld JJ, Janssen HLA. Challenges with stopping long-term nucleos(t)ide analogue therapy in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology 2020;158:1185-1190.
369. Hall SAL, Vogrin S, Wawryk O, Burns GS, Visvanathan K, Sundararajan V, et al. Discontinuation of nucleot(s)ide analogue therapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B: a meta-analysis. Gut 2022;71:1629-1641.
370. Jung KS, Park JY, Chon YE, Kim HS, Kang W, Kim BK, et al. Clinical outcomes and predictors for relapse after cessation of oral antiviral treatment in chronic hepatitis B patients. J Gastroenterol 2016;51:830-839.
371. Song DS, Jang JW, Yoo SH, Kwon JH, Nam SW, Bae SH, et al. Improving the prediction of relapse after nucleos(t)ide analogue discontinuation in patients with chronic hepatitis B. Clin Infect Dis 2021;73:e892-e903.
372. van Bömmel F, Stein K, Heyne R, Petersen J, Buggisch P, Berg C, et al. A multicenter randomized-controlled trial of nucleos(t)ide analogue cessation in HBeAg-negative chronic hepatitis B. J Hepatol 2023;78:926-936.
373. Sonneveld MJ, Chiu SM, Park JY, Brakenhoff SM, Kaewdech A, Seto WK, et al. Probability of HBsAg loss after nucleo(s)tide analogue withdrawal depends on HBV genotype and viral antigen levels. J Hepatol 2022;76:1042-1050.
374. Hsu YC, Wu JL, Tseng CH, Nguyen MH, Lin CW, Hung CL. Severe acute exacerbation after cessation of nucleos(t)ide analog for chronic hepatitis B: a real-world study of routine practice. Clin Gastroenterol Hepatol 2022;20:1413-1415.e3.
375. Feld JJ, Wahed AS, Fried M, Ghany MG, Di Bisceglie AM, Perrillo RP, et al. Withdrawal of long-term nucleotide analog therapy in chronic hepatitis B: outcomes from the withdrawal phase of the HBRN immune active treatment trial. Am J Gastroenterol 2023;118:1226-1236.
376. Hirode G, Hansen BE, Chen CH, Su TH, Wong G, Seto WK, et al. Incidence of hepatic decompensation after nucleos(t)ide analog withdrawal: results from a large, international, multiethnic cohort of patients with chronic hepatitis B (RETRACT-B STUDY). Am J Gastroenterol 2023;118:1601-1608.
377. Hsu YC, Tseng CH, Kao JH. Safety considerations for withdrawal of nucleos(t)ide analogues in patients with chronic hepatitis B: first, do no harm. Clin Mol Hepatol 2023;29:869-890.
378. Furquim d'Almeida A, Vanderlinden A, Bourgeois S, Mulkay JP, Sersté T, Struyve M, et al. Clinical trial: hepatitis B virus genotype and a combination of end-of-treatment biomarkers predict severe flares after nucleos(t)ide analogue cessation. Aliment Pharmacol Ther 2026;63:352-361.
379. 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.

380. Yang HC, Shih YF, Liu CJ. Viral factors affecting the clinical outcomes of chronic hepatitis B. J Infect Dis 2017;216(suppl_8):S757-S764.
381. 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.
382. 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.
383. Chon YE, Kim SU, Seo YS, Lee HW, Lee HA, Kim MN, et al. Long-term effects of entecavir and tenofovir treatment on the fibrotic burden in patients with chronic hepatitis B. J Gastroenterol Hepatol 2022;37:200-207.
384. Lee SW, Choi J, Kim SU, Lim YS. Entecavir versus tenofovir in patients with chronic hepatitis B: enemies or partners in the prevention of hepatocellular carcinoma. Clin Mol Hepatol 2021;27:402-412.
385. Liaw YF. HBeAg seroconversion as an important end point in the treatment of chronic hepatitis B. Hepatol Int 2009;3:425-433.
386. 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.
387. Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitas E, Wursthorn K, Thomadakis C, Touloumi G, et al. Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: a systematic review. Hepatology 2016;63:1481-1492.
388. Gara N, Tana MM, Kattapuram M, Auh S, Sullivan L, Fryzek N, et al. Prospective study of withdrawal of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B after prolonged virological response. Hepatol Commun 2021;5:1888-1900.
389. 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.
390. Lok AS, Zoulim F, Dusheiko G, Chan HLY, Buti M, Ghany MG, et al. Durability of hepatitis B surface antigen loss with nucleotide analogue and peginterferon therapy in patients with chronic hepatitis B. Hepatol Commun 2020;4:8-20.
391. Hirode G, Choi HSJ, Chen CH, Su TH, Seto WK, Van Hees S, et al. Off-therapy response after nucleos(t)ide analogue withdrawal in patients with chronic hepatitis B: an international, multicenter, multiethnic cohort (RETRACT-B study). Gastroenterology 2022;162:757-771.e4.
392. Coffin CS, Zhou K, Terrault NA. New and old biomarkers for diagnosis and management of chronic hepatitis B virus infection. Gastroenterology 2019;156:355-368.e3.
393. Liu J, Li T, Zhang L, Xu A. The role of hepatitis b surface antigen in nucleos(t)ide

analogues cessation among Asian patients with chronic hepatitis B: a systematic review. Hepatology 2019;70:1045-1055.
394. Lim SG, Teo AE, Chan ES, Phyo WW, Chen DHY, Hargreaves CA. Stopping nucleos(t)ide analogues in chronic hepatitis B using HBsAg thresholds: a meta-analysis and meta-regression. Clin Gastroenterol Hepatol 2024;22:2403-2412.
395. Sonneveld MJ, Park JY, Kaewdech A, Seto WK, Tanaka Y, Carey I, et al. Prediction of sustained response after nucleo(s)tide analogue cessation using HBsAg and HBcrAg levels: a multicenter study (CREATE). Clin Gastroenterol Hepatol 2022;20:e784-e793.
396. Hirode G, Hansen BE, Chen CH, Su TH, Wong GLH, Seto WK, et al. Limited sustained remission after nucleos(t)ide analog withdrawal: results from a large, global, multiethnic cohort of patients with chronic hepatitis B (RETRACT-B study). Am J Gastroenterol 2024;119:1849-1856.
397. Jeng WJ, Chen YC, Chien RN, Sheen IS, Liaw YF. Incidence and predictors of hepatitis B surface antigen seroclearance after cessation of nucleos(t)ide analogue therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Hepatology 2018;68:425-434.
398. Mak LY, Wong DK, Cheung KS, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Review article: hepatitis B core-related antigen (HBcrAg): an emerging marker for chronic hepatitis B virus infection. Aliment Pharmacol Ther 2018;47:43-54.
399. Huang PY, Wang JH, Hung CH, Lu SN, Hu TH, Chen CH. The role of hepatitis B virus core-related antigen in predicting hepatitis B virus relapse after cessation of entecavir in hepatitis B e antigen-negative patients. J Viral Hepat 2021;28:1141-1149.
400. Seto WK, Liu KS, Mak LY, Cloherty G, Wong DK, Gersch J, et al. Role of serum HBV RNA and hepatitis B surface antigen levels in identifying Asian patients with chronic hepatitis B suitable for entecavir cessation. Gut 2021;70:775-783.
401. Hume SJ, Wong DK, Yuen MF, Jackson K, Bonanzinga S, Vogrin S, et al. High end-of-treatment hepatitis B core-related antigen levels predict hepatitis flare after stopping nucleot(s)ide analogue therapy. Liver Int 2024;44:2605-2614.
402. Fan R, Deng R, Xie Q, Wang F, Liang X, Ma H, et al. Novel HBV biomarkers-guided NAs withdrawal strategy promotes HBsAg clearance in Asian CHB patients: a randomized controlled trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2025 Sep 13. doi: 10.1016/j.cgh.2025.09.009.
403. 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.
404. 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.
405. Choi J, Yoo S, Lim YS. Comparison of long-term clinical outcomes between spontaneous and therapy-induced HBsAg seroclearance. Hepatology 2021;73:2155-

2166.
406. Park Y, Lee JH, Sinn DH, Park JY, Kim MA, Kim YJ, et al. Risk and risk score performance of hepatocellular carcinoma development in patients with hepatitis B surface antigen seroclearance. Clin Transl Gastroenterol 2021;12:e00290.
407. 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.
408. Kim MA, Kim SU, Sinn DH, Jang JW, Lim YS, Ahn SH, et al. Discontinuation of nucleos(t)ide analogues is not associated with a higher risk of HBsAg seroreversion after antiviral-induced HBsAg seroclearance: a nationwide multicentre study. Gut 2020;69:2214-2222.
409. Liu YC, Jeng WJ, Peng CW, Chien RN, Liaw YF. The role of off-therapy viral kinetics in the timing and severity of flares in hepatitis B e antigen-negative patients. Clin Gastroenterol Hepatol 2023;21:1533-1541.e11.
410. Liu YC, Jeng WJ, Peng CW, Chien RN, Liaw YF. Off-tenofovir hepatitis flares in HBeAg-negative patients occur earlier, more frequent and severe than those off-entecavir therapies. Liver Int 2022;42:551-560.
411. Kao JH, Jeng WJ, Ning Q, Su TH, Tseng TC, Ueno Y, et al. APASL guidance on stopping nucleos(t)ide analogues in chronic hepatitis B patients. Hepatol Int 2021;15:833-851.
412. World Health Organization. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection (text extract): executive summary. Infect Dis Immun 2024;4:103-105.
413. Xie Y, Li M, Ou X, Zheng S, Gao Y, Xu X, et al. Lower end of treatment HBsAg and HBcrAg were associated with HBsAg loss after nucleos(t)ide analog cessation. BMC Gastroenterol 2023;23:224.
414. Cao J, Chi H, Yu T, Li Z, Hansen BE, Zhang X, et al. Off-treatment hepatitis B virus (HBV) DNA levels and the prediction of relapse after discontinuation of nucleos(t)ide analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: a prospective stop study. J Infect Dis 2017;215:581-589.
415. Dongelmans EJ, Hirode G, Hansen BE, Chen CH, Su TH, Seto WK, et al. Predictors of hepatic flares after nucleos(t)ide analogue cessation - results of a global cohort study (RETRACT-B study). J Hepatol 2025;82:446-455.
416. Sonneveld MJ, Chiu SM, Park JY, Brakenhoff SM, Kaewdech A, Seto WK, et al. HBV DNA and HBsAg levels at 24 weeks off-treatment predict clinical relapse and HBsAg loss in HBeAg-negative patients who discontinued antiviral therapy. Gastroenterology 2024;166:168-177.e8.
417. Jang JW, Kim JS, Kim HS, Tak KY, Nam H, Sung PS, et al. Persistence of intrahepatic hepatitis B virus DNA integration in patients developing hepatocellular carcinoma

after hepatitis B surface antigen seroclearance. Clin Mol Hepatol 2021;27:207-218.
418. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. Hepatology 2009;49(5 Suppl):S156-S165.
419. Tanaka Y, Esumi M, Shikata T. Persistence of hepatitis B virus DNA after serological clearance of hepatitis B virus. Liver 1990;10:6-10.
420. 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.
421. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. Hepatology 2006;43:209-220.
422. 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.
423. Ali FS, Nguyen MH, Hernaez R, Huang DQ, Wilder J, Piscoya A, et al. AGA clinical practice guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation in at-risk individuals. Gastroenterology 2025;168:267-284.
424. 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.
425. 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.
426. 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.
427. 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.
428. 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.
429. 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.
430. 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.
431. 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.
432. 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.
433. Kim DY, Kim YR, Suh C, Yoon DH, Yang DH, Park Y, et al. A prospective study of preemptive tenofovir disoproxil fumarate therapy in HBsAg-positive patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. Am J Gastroenterol 2023;118:1373-1380.
434. Papatheodoridis GV, Lekakis V, Voulgaris T, Lampertico P, Berg T, Chan HLY, et al. Hepatitis B virus reactivation associated with new classes of immunosuppressants and immunomodulators: a systematic review, meta-analysis, and expert opinion. J Hepatol 2022;77:1670-1689.
435. Nishimura N, Nakashima H, Yoshikuni K, Numata A, Ogawa R. A case of hepatitis B virus reactivation after elranatamab therapy in a patient with multiple myeloma. J Pharm Health Care Sci 2025;11:91.
436. Rees MJ, Quach H, Jardine D, Thompson A. Hepatitis B virus reactivation following T-cell engager therapy in multiple myeloma despite negative hepatitis B core antibody serology: implications for screening in patients with hematological malignancies. Haematologica 2025;110:3168-3170.
437. Szymczyk A, Drozd-Sokołowska J, Hus I. Infectious Complications in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with bispecific antibodies. Cancers (Basel) 2025;17:2426.
438. Tix T, Alhomoud M, Shouval R, Iacoboni G, Cliff ERS, Hansen DK, et al. Non-relapse mortality with bispecific antibodies: a systematic review and meta-analysis in lymphoma and multiple myeloma. Mol Ther 2025;33:3163-3176.
439. 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.
440. 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.
441. Wong GL, Wong VW, Yuen BW, Tse YK, Yip TC, Luk HW, et al. Risk of hepatitis B surface antigen seroreversion after corticosteroid treatment in patients with previous hepatitis B virus exposure. J Hepatol 2020;72:57-66.
442. Wang YH, Liang JD, Sheng WH, Tien FM, Chen CY, Tien HF. Hepatitis B reactivation during treatment of tyrosine kinase inhibitors-Experience in 142 adult patients with chronic myeloid leukemia. Leuk Res 2019;81:95-97.
443. Sorà F, Ponziani FR, Laurenti L, Chiusolo P, Autore F, Gasbarrini A, et al. Low risk of hepatitis B virus reactivation in patients with resolved infection and chronic myeloid

leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. Leuk Lymphoma 2017;58:993-995.
444. Orlandi EM, Elena C, Bono E. Risk of hepatitis B reactivation under treatment with tyrosine-kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia. Leuk Lymphoma 2017;58:1764-1766.
445. 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.
446. Esteve M, Saro C, González-Huix F, Suarez F, Forné M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. Gut 2004;53:1363-1365.
447. 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.
448. 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.
449. Pérez-Alvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F, Lopez-Roses L, Brito-Zerón P, Pérez-de-Lis M, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. Medicine (Baltimore) 2011;90:359-371.
450. Chen MH, Chen MH, Chou CT, Hou MC, Tsai CY, Huang YH. Low but long-lasting risk of reversal of seroconversion in patients with rheumatoid arthritis receiving immunosuppressive therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18:2573-2581.e1.
451. Katelani S, Fragoulis GE, Bakasis AD, Pouliakis A, Nikiphorou E, Atzeni F, et al. HBV reactivation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-interleukin-6: a systematic review and meta-analysis. Rheumatology (Oxford) 2023;62(SI3):SI252-SI259.
452. Mehta R, Balaraman AK, Sah S, Bushi G. Comment on: hepatitis B reactivation in PsA patients: an SLR and meta-analysis for IL-17, IL-23 and JAK inhibitors. Rheumatology (Oxford) 2025;64:1568-1569.
453. Wang ST, Tseng CW, Hsu CW, Tung CH, Huang KY, Lu MC, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib. Int J Rheum Dis 2021;24:1362-1369.
454. Harigai M, Winthrop K, Takeuchi T, Hsieh TY, Chen YM, Smolen JS, et al. Evaluation of hepatitis B virus in clinical trials of baricitinib in rheumatoid arthritis. RMD Open 2020;6:e001095.
455. Chen YM, Huang WN, Wu YD, Lin CT, Chen YH, Chen DY, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib: a real-world study. Ann Rheum Dis 2018;77:780-782.

456. Aceituno L, Bañares J, Ruiz-Ortega L, Callejo-Pérez A, Muñoz-Couselo E, Ortiz-Velez C, et al. The low incidence of viral hepatitis reactivation among subjects on immunotherapy reduces the impact of suboptimal screening rate. Front Med (Lausanne) 2022;9:916213.
457. Byeon S, Cho JH, Jung HA, Sun JM, Lee SH, Ahn JS, et al. PD-1 inhibitors for non-small cell lung cancer patients with special issues: real-world evidence. Cancer Med 2020;9:2352-2362.
458. Hagiwara S, Nishida N, Ida H, Ueshima K, Minami Y, Takita M, et al. Clinical implication of immune checkpoint inhibitor on the chronic hepatitis B virus infection. Hepatol Res 2022;52:754-761.
459. Lasagna A, Albi G, Maserati R, Zuccarini A, Quaccini M, Baldanti F, et al. Occult hepatitis B in patients with cancer during immunotherapy with or without chemotherapy: a real-life retrospective single-center cohort study. Front Oncol 2023;13:1044098.
460. Pertejo-Fernandez A, Ricciuti B, Hammond SP, Marty FM, Recondo G, Rangachari D, et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with non-small cell lung cancer and hepatitis B or hepatitis C infection. Lung Cancer 2020;145:181-185.
461. Wong GL, Wong VW, Hui VW, Yip TC, Tse YK, Liang LY, et al. Hepatitis flare during immunotherapy in patients with current or past hepatitis B VIRUS INFECTIOn. Am J Gastroenterol 2021;116:1274-1283.
462. Yoo S, Lee D, Shim JH, Kim KM, Lim YS, Lee HC, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients treated with immunotherapy for anti-cancer treatment. Clin Gastroenterol Hepatol 2022;20:898-907.
463. Burns EA, Muhsen IN, Anand K, Xu J, Umoru G, Arain AN, et al. Hepatitis B virus reactivation in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. J Immunother 2021;44:132-139.
464. 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.
465. Viganò M, Serra G, Casella G, Grossi G, Lampertico P. Reactivation of hepatitis B virus during targeted therapies for cancer and immune-mediated disorders. Expert Opin Biol Ther 2016;16:917-926.
466. 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.
467. 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.

468. 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.
469. Toka B, Koksal AS, Eminler AT, Tozlu M, Uslan MI, Parlak E. Comparison of tenofovir disoproxil fumarate and entecavir in the prophylaxis of HBV reactivation. Dig Dis Sci 2021;66:2417-2426.
470. Inada K, Kaneko S, Kurosaki M, Yamashita K, Kirino S, Osawa L, et al. Tenofovir alafenamide for prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation and de novo hepatitis. JGH Open 2021;5:1085-1091.
471. 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.
472. 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.
473. Wu Y, Chen Y, Zhu P, Ye B, Lu Y, Shi J, et al. Effectiveness of prophylactic antiviral therapy in reducing HBV reactivation for HBsAg-positive recipients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a multi-institutional experience from an HBV endemic area. Ann Hematol 2022;101:631-641.
474. 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.
475. 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.
476. Liu YC, Hsu CM, Hsiao SY, Hsiao HH. Hepatitis B virus infection in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. J Pers Med 2021;11:1108.
477. Lee HL, Jang JW, Han JW, Lee SW, Bae SH, Choi JY, et al. Early hepatitis B surface antigen seroclearance following antiviral treatment in patients with reactivation of resolved hepatitis B. Dig Dis Sci 2019;64:2992-3000.
478. Papatheodoridi M, Tampaki M, Lok AS, Papatheodoridis GV. Risk of HBV reactivation during therapies for HCC: a systematic review. Hepatology 2022;75:1257-1274.
479. 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.
480. 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.
481. 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.
482. Lee JI, Kim JK, Chang HY, Lee JW, Kim JM, Chung HJ, et al. Impact of postoperative hepatitis B virus reactivation in hepatocellular carcinoma patients who formerly had naturally suppressed virus. J Gastroenterol Hepatol 2014;29:1019-1027.
483. Xu M, Zhou Z, Xu R, Zhang H, Lin N, Zhong Y. Antiviral therapy predicts the outcomes following resection of hepatocellular carcinoma in patients negative for HBV DNA: a propensity score matching analysis. World J Surg Oncol 2019;17:45.
484. Sohn W, Paik YH, Cho JY, Ahn JM, Choi GS, Kim JM, et al. Influence of hepatitis B virus reactivation on the recurrence of HBV-related hepatocellular carcinoma after curative resection in patients with low viral load. J Viral Hepat 2015;22:539-550.
485. Chang JI, Sinn DH, Cho H, Kim S, Kang W, Gwak GY, et al. Clinical outcomes of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma patients with undetectable serum HBV DNA levels. Dig Dis Sci 2022;67:4565-4573.
486. Li C, Li ZC, Ma L, Li LQ, Zhong JH, Xiang BD, et al. Perioperative antiviral therapy improves the prognosis of HBV DNA-negative patients with HBV-related hepatocellular carcinoma. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2020;14:749-756.
487. 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.
488. Choi J, Jo C, Lim YS. Tenofovir versus entecavir on recurrence of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after surgical resection. Hepatology 2021;73:661-673.
489. Chung SW, Um HJ, Choi WM, Choi J, Lee D, Shim JH, et al. Tenofovir Is associated with a better prognosis than entecavir for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2025;23:300-309.e9.
490. 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.
491. 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.
492. 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 chemolipiodolization. Hepatology 2006;43:233-240.
493. Park JW, Park KW, Cho SH, Park HS, Lee WJ, Lee DH, et al. Risk of hepatitis B exacerbation is low after transcatheter arterial chemoembolization therapy for patients

with HBV-related hepatocellular carcinoma: report of a prospective study. Am J Gastroenterol 2005;100:2194-2200.
494. 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.
495. Peng JW, Lin GN, Xiao JJ, Jiang XM. Hepatitis B virus reactivation in hepatocellular carcinoma patients undergoing transcatheter arterial chemoembolization therapy. Asia Pac J Clin Oncol 2012;8:356-361.
496. Jang JW, Kim YW, Lee SW, Kwon JH, Nam SW, Bae SH, et al. Reactivation of hepatitis B virus in HBsAg-negative patients with hepatocellular carcinoma. PLoS One 2015;10:e0122041.
497. Zhan GuoQing ZG, Tan HuaBing TH, Li Fang LF. Effect of antiviral therapy with entecavir on HBV reactivation in serum HBV DNA negative hepatitis B virus infection-reduced patients with hepatocellular carcinoma receiving transcatheter arterial chemoemholization 2018.
498. Huang L, Li J, Lau WY, Yan J, Zhou F, Liu C, et al. Perioperative reactivation of hepatitis B virus replication in patients undergoing partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 2012;27:158-164.
499. Huang S, Xia Y, Lei Z, Zou Q, Li J, Yang T, et al. Antiviral therapy inhibits viral reactivation and improves survival after repeat hepatectomy for hepatitis B virus-related recurrent hepatocellular carcinoma. J Am Coll Surg 2017;224:283-293.e4.
500. Yoo SH, Jang JW, Kwon JH, Jung SM, Jang B, Choi JY. Preemptive antiviral therapy with entecavir can reduce acute deterioration of hepatic function following transarterial chemoembolization. Clin Mol Hepatol 2016;22:458-465.
501. 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.
502. 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.
503. 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.
504. Jang JW, Yoo SH, Nam HC, Jang BH, Sung Sung PS, Lee W, et al. Association of prophylactic anti-hepatitis B virus therapy with improved long-term survival in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial therapy. Clin Infect Dis 2020;71:546-555.

505. Wang K, Jiang G, Jia Z, Zhu X, Ni C. Effects of transarterial chemoembolization combined with antiviral therapy on HBV reactivation and liver function in HBV-related hepatocellular carcinoma patients with HBV-DNA negative. Medicine (Baltimore) 2018;97:e10940.
506. 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.
507. Jun BG, Kim YD, Kim SG, Kim YS, Jeong SW, Jang JY, et al. Hepatitis B virus reactivation after radiotherapy for hepatocellular carcinoma and efficacy of antiviral treatment: a multicenter study. PLoS One 2018;13:e0201316.
508. 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.
509. Hsu C, Ducreux M, Zhu AX, Qin S, Ikeda M, Kim TY, et al. Hepatic events and viral kinetics in hepatocellular carcinoma patients treated with atezolizumab plus bevacizumab. Liver Cancer 2023;12:44-56.
510. Sun X, Hu D, Yang Z, Liu Z, Wang J, Chen J, et al. Baseline hbv loads do not affect the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma receiving anti-programmed cell death-1 immunotherapy. J Hepatocell Carcinoma 2020;7:337-345.
511. He MK, Peng C, Zhao Y, Liang RB, Lai ZC, Kan A, et al. Comparison of HBV reactivation between patients with high HBV-DNA and low HBV-DNA loads undergoing PD-1 inhibitor and concurrent antiviral prophylaxis. Cancer Immunol Immunother 2021;70:3207-3216.
512. Lee IC, Lee PC, Chao Y, Chi CT, Wu CJ, Hung YP, et al. Application and impact of antiviral therapy for patients with HBV-related hepatocellular carcinoma receiving sorafenib and lenvatinib treatment. Viruses 2022;14:2355.
513. Yang Y, Wen F, Li J, Zhang P, Yan W, Hao P, et al. A high baseline HBV load and antiviral therapy affect the survival of patients with advanced HBV-related HCC treated with sorafenib. Liver Int 2015;35:2147-2154.
514. Lim S, Han J, Kim GM, Han KH, Choi HJ. Hepatitis B viral load predicts survival in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. J Gastroenterol Hepatol 2015;30:1024-1031.
515. Mazzaro C, Adinolfi LE, Pozzato G, Nevola R, Zanier A, Serraino D, et al. Extrahepatic manifestations of chronic HBV infection and the role of antiviral therapy. J Clin Med 2022;11:6247.
516. Cacoub P, Asselah T. Hepatitis B virus infection and extra-hepatic manifestations: a systemic disease. Am J Gastroenterol 2022;117:253-263.
517. Mazzaro C, Dal Maso L, Gragnani L, Visentini M, Saccardo F, Filippini D, et al. Hepatitis B virus-related cryoglobulinemic vasculitis: review of the literature and long-

term follow-up analysis of 18 patients treated with nucleos(t)ide analogues from the Italian study group of cryoglobulinemia (GISC). Viruses 2021;13:1032.
518. Cacoub P, Terrier B. Hepatitis B-related autoimmune manifestations. Rheum Dis Clin North Am 2009;35:125-137.
519. Davies SE, Portmann BC, O'Grady JG, Aldis PM, Chaggar K, Alexander GJ, et al. Hepatic histological findings after transplantation for chronic hepatitis B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis. Hepatology 1991;13:150-157.
520. Xiao SY, Lu L, Wang HL. Fibrosing cholestatic hepatitis: clinicopathologic spectrum, diagnosis and pathogenesis. Int J Clin Exp Pathol 2008;1:396-402.
521. 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.
522. 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.
523. Burra P, Germani G, Adam R, Karam V, Marzano A, Lampertico P, et al. Liver transplantation for HBV-related cirrhosis in Europe: an ELTR study on evolution and outcomes. J Hepatol 2013;58:287-296.
524. Duvoux C, Belli LS, Fung J, Angelico M, Buti M, Coilly A, et al. 2020 position statement and recommendations of the European Liver and Intestine Transplantation Association (ELITA): management of hepatitis B virus-related infection before and after liver transplantation. Aliment Pharmacol Ther 2021;54:583-605.
525. Zheng JN, Zou TT, Zou H, Zhu GQ, Ruan LY, Cheng Z, et al. Comparative efficacy of oral nucleotide analogues for the prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: a network meta-analysis. Expert Rev Anti Infect Ther 2016;14:979-987.
526. Manini MA, Whitehouse G, Bruce M, Passerini M, Lim TY, Carey I, et al. Entecavir or tenofovir monotherapy prevents HBV recurrence in liver transplant recipients: a 5-year follow-up study after hepatitis B immunoglobulin withdrawal. Dig Liver Dis 2018;50:944-953.
527. Fung J, Wong T, Chok K, Chan AC, 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.
528. 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.
529. Lens S, García-Eliz M, Fernández I, Castells L, Bonacci M, Mas A, et al. Shorter

hepatitis B immunoglobulin administration is not associated to hepatitis B virus recurrence when receiving combined prophylaxis after liver transplantation. Liver Int 2018;38:1940-1950.
530. 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.
531. Teperman LW, Poordad F, Bzowej N, Martin P, Pungpapong S, Schiano T, et al. Randomized trial of emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate after hepatitis B immunoglobulin withdrawal after liver transplantation. Liver Transpl 2013;19:594-601.
532. Gane EJ, Dagooc R, Ray-Chaudhuri D, Suri V, Abramov F, Holt CD, et al. Safety and efficacy of tenofovir alafenamide in preventing hepatitis B virus recurrence after liver transplantation in patients with chronic kidney disease maintained on tenofovir disoproxil fumarate: results from a phase 2 randomized trial. Am J Transplant 2026;26:359-370.
533. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on hepatitis delta virus. J Hepatol 2023;79:433-460.
534. Faria LC, Gigou M, Roque-Afonso AM, Sebagh M, Roche B, Fallot G, et al. Hepatocellular carcinoma is associated with an increased risk of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. Gastroenterology 2008;134:1890-1899; quiz 2155.
535. Lee J, Cho JH, Lee JS, Ahn DW, Kim CD, Ahn C, et al. Pretransplant hepatitis B viral infection increases risk of death after kidney transplantation: a multicenter cohort study in Korea. Medicine (Baltimore) 2016;95:e3671.
536. Thongprayoon C, Kaewput W, Sharma K, Wijarnpreecha K, Leeaphorn N, Ungprasert P, et al. Outcomes of kidney transplantation in patients with hepatitis B virus infection: a systematic review and meta-analysis. World J Hepatol 2018;10:337-346.
537. 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.
538. Hu TH, Tsai MC, Chien YS, Chen YT, Chen TC, Lin MT, et al. A novel experience of antiviral therapy for chronic hepatitis B in renal transplant recipients. Antivir Ther 2012;17:745-753.
539. 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.
540. Nathani RR, Rutledge SM, Villarroel CS, Shapiro R, Florman SS, Tedla FM, et al. Outcomes after kidney transplant alone in patients with cirrhosis-a case-control study. Clin Transplant 2024;38:e15259.

541. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. J Hepatol 2010;52:272-279.
542. Skagen CL, Jou JH, Said A. Risk of de novo hepatitis in liver recipients from hepatitis-B core antibody-positive grafts - a systematic analysis. Clin Transplant 2011;25:E243-E249.
543. Kim KD, Lee JE, Kim JM, Lee O, Hwang NY, Rhu J, et al. Cost-effectiveness and long-term outcomes of liver transplantation using hepatitis B core antibody-positive grafts with hepatitis B immunoglobulin prophylaxis in Korea. Clin Mol Hepatol 2021;27:603-615.
544. Roche B, Samuel D, Gigou M, Feray C, Virot V, Schmets L, et al. De novo and apparent de novo hepatitis B virus infection after liver transplantation. J Hepatol 1997;26:517-526.
545. Abdelmalek MF, Pasha TM, Zein NN, Persing DH, Wiesner RH, Douglas DD. Subclinical reactivation of hepatitis B virus in liver transplant recipients with past exposure. Liver Transpl 2003;9:1253-1257.
546. Duhart BT Jr, Honaker MR, Shokouh-Amiri MH, Riely CA, Vera SR, Taylor SL, et al. Retrospective evaluation of the risk of hepatitis B virus reactivation after transplantation. Transpl Infect Dis 2003;5:126-131.
547. Bedi HK, Chahal D, Lowe CF, Ritchie G, Hussaini T, Marquez V, et al. Occult hepatitis B reactivation after liver transplant: the role of a novel mutation in the surface antigen. J Clin Transl Hepatol 2021;9:136-138.
548. 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.
549. 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.
550. Satterthwaite R, Ozgu I, Shidban H, Aswad S, Sunga V, Zapanta R Jr, et al. Risks of transplanting kidneys from hepatitis B surface antigen-negative, hepatitis B core antibody-positive donors. Transplantation 1997;64:432-435.
551. 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.
552. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberú J, Bakr MA, et al. KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and care of living kidney donors. Transplantation 2017;101(85 Suppl 1):S1-S109.
553. Kanaan N, Kabamba B, Maréchal C, Pirson Y, Beguin C, Goffin E, et al. Significant rate of hepatitis B reactivation following kidney transplantation in patients with resolved

infection. J Clin Virol 2012;55:233-238.
554. Bae E, Park CH, Ki CS, Kim SJ, Huh W, Oh HY, et al. Prevalence and clinical significance of occult hepatitis B virus infection among renal transplant recipients in Korea. Scand J Infect Dis 2012;44:788-792.
555. Nishimura K, Kishikawa H, Yoshida Y, Ueda N, Nakazawa S, Yamanaka K, et al. Clinical and virologic courses of hepatitis B surface antigen-negative and hepatitis B core or hepatitis B surface antibody-positive renal transplant recipients. Transplant Proc 2013;45:1600-1602.
556. 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.
557. Chen GD, Gu JL, Qiu J, Chen LZ. Outcomes and risk factors for hepatitis B virus (HBV) reactivation after kidney transplantation in occult HBV carriers. Transpl Infect Dis 2013;15:300-305.
558. Yin S, Zhang F, Wu J, Lin T, Wang X. Incidence, risk factors, and clinical outcomes of HBV reactivation in non-liver solid organ transplant recipients with resolved HBV infection: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med 2023;20:e1004196.
559. Yu S, Yu J, Zhang W, Cheng L, Ye Y, Geng L, et al. Safe use of liver grafts from hepatitis B surface antigen positive donors in liver transplantation. J Hepatol 2014;61:809-815.
560. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on liver transplantation. J Hepatol 2024;81:1040-1086.
561. Chancharoenthana W, Townamchai N, Pongpirul K, Kittiskulnam P, Leelahavanichkul A, Avihingsanon Y, et al. The outcomes of kidney transplantation in hepatitis B surface antigen (HBsAg)-negative recipients receiving graft from HBsAg-positive donors: a retrospective, propensity score-matched study. Am J Transplant 2014;14:2814-2820.
562. Jiang H, Wu J, Zhang X, Wu D, Huang H, He Q, et al. Kidney transplantation from hepatitis B surface antigen positive donors into hepatitis B surface antibody positive recipients: a prospective nonrandomized controlled study from a single center. Am J Transplant 2009;9:1853-1858.
563. Puri P. Acute exacerbation of chronic hepatitis B: the dilemma of differentiation from acute viral hepatitis B. J Clin Exp Hepatol 2013;3:301-312.
564. Kryger P, Mathiesen LR, Aldershville J, Nielsen JO. Presence and meaning of anti-HBc IgM as determined by ELISA in patients with acute type B hepatitis and healthy HBsAg carriers. Hepatology 1981;1:233-237.
565. Böcher WO, Herzog-Hauff S, Herr W, Heermann K, Gerken G, Meyer Zum Büschenfelde 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.
566. Keser MF, Erdogan MA, Yildirim O. Are nucleot(s)ide analogues a negative factor for

HBsAg seroconversion in acute hepatitis B? Acta Gastroenterol Belg 2024;87:367-371.
567. Mantzoukis K, Rodríguez-Perálvarez 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.
568. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practical guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. J Hepatol 2017;66:1047-1081.
569. 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.
570. 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.
571. Jochum C, Maischack F, Anastasiou OE, Verheyen J, Timm J, Bechmann L, et al. Treatment of fulminant acute Hepatitis B with nucles(t)id analogues is safe and does not lead to secondary chronification of Hepatitis B. Z Gastroenterol 2016;54:1306-1311.
572. Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsuhashi 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.
573. 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.
574. 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 coinfected with hepatitis B virus. Korean J Hepatol 2011;17:199-205.
575. 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.
576. Crockett SD, Keeffe EB. Natural history and treatment of hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfection. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2005;4:13.
577. 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.
578. Yang WT, Wu LW, Tseng TC, Chen CL, Yang HC, Su TH, et al. Hepatitis B surface antigen loss and hepatocellular carcinoma development in patients with dual hepatitis B and C infection. Medicine (Baltimore) 2016;95:e2995.
579. 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.

580. Chen G, Wang C, Chen J, Ji D, Wang Y, Wu V, et al. Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfected patients treated with antiviral agents: a systematic review and meta-analysis. Hepatology 2017;66:13-26.
581. Oh JH, Park DA, Ko MJ, Yoo JJ, Yim SY, Ahn JH, et al. Direct-acting antivirals and the risk of hepatitis B reactivation in hepatitis B and C co-infected patients: a systematic review and meta-analysis. J Pers Med 2022;12:1957.
582. Calvaruso V, Ferraro D, Licata A, Bavetta MG, Petta S, Bronte F, et al. HBV reactivation in patients with HCV/HBV cirrhosis on treatment with direct-acting antivirals. J Viral Hepat 2018;25:72-79.
583. Yeh ML, Huang CF, Huang CI, Holmes JA, Hsieh MH, Tsai YS, et al. Hepatitis B-related outcomes following direct-acting antiviral therapy in Taiwanese patients with chronic HBV/HCV co-infection. J Hepatol 2020;73:62-71.
584. Bunnell KL, Vibhakar 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.
585. Solas C, Bregigeon 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 coinfected patients: impact on tenofovir trough concentrations and renal safety. Br J Clin Pharmacol 2018;84:404-409.
586. Leumi S, Bigna JJ, Amougou MA, Ngouo A, Nyaga UF, Noubiap JJ. Global burden of hepatitis B infection in people living with human immunodeficiency virus: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2020;71:2799-2806.
587. 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.
588. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, Phair J, Visscher B, Muñoz 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.
589. Kim JH, Psevdos G Jr, Sharp V. Five-year review of HIV-hepatitis B virus (HBV) co-infected patients in a New York City AIDS center. J Korean Med Sci 2012;27:830-833.
590. Korean Society for AIDS. Summary of 2021 clinical guidelines for the diagnosis and treatment of HIV/AIDS in HIV-infected Koreans. Infect Chemother 2021;53:592-616.
591. Urban S, Neumann-Haefelin C, Lampertico P. Hepatitis D virus in 2021: virology, immunology and new treatment approaches for a difficult-to-treat disease. Gut 2021;70:1782-1794.
592. Wedemeyer H, Yurdaydìn C, Dalekos GN, Erhardt A, Çakaloğlu Y, Değertekin H, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. N Engl J

Med 2011;364:322-331.
593. 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.
594. Keskin O, Wedemeyer H, Tüzün A, Zachou K, Deda X, Dalekos GN, et al. Association between level of hepatitis D virus RNA at week 24 of pegylated interferon therapy and outcome. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:2342-2349.e1-e2.
595. Heidrich B, Yurdaydın C, Kabaçam G, Ratsch BA, Zachou K, Bremer B, et al. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. Hepatology 2014;60:87-97.
596. Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, Macievich M, Kokina K, Petrachenkova M, et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: first results of a phase Ib/IIa study. J Hepatol 2016;65:490-498.
597. Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto MR, Blank A, Andreone P, Bogomolov P, et al. A phase 3, randomized trial of bulevirtide in chronic hepatitis D. N Engl J Med 2023;389:22-32.
598. Asselah T, Chulanov V, Lampertico P, Wedemeyer H, Streinu-Cercel A, Pântea V, et al. Bulevirtide combined with pegylated interferon for chronic hepatitis D. N Engl J Med 2024;391:133-143.
599. Wedemeyer H, Aleman S, Blank A, Andreone P, Bogomolov P, Chulanov V, et al. LBO-004 Final results of MYR301: a randomised phase 3 study evaluating the efficacy and safety of up to 144 weeks of bulevirtide monotherapy for chronic hepatitis delta and 96 weeks of posttreatment follow-up. J Hepatol 2025;82:S10-S11.
600. Asselah T, Chattergoon MA, Jucov A, Streinu-Cercel A, Lampertico P, Wedemeyer H, et al. A phase 2 trial of tobevibart plus elebsiran in hepatitis D. N Engl J Med 2026;394:343-353.
601. Söderström 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.
602. 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.
603. 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.
604. 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.
605. Brown RS Jr, McMahon BJ, Lok AS, Wong JB, Ahmed AT, Mouchli MA, et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: a systematic

review and meta-analysis. Hepatology 2016;63:319-333.
606. Li W, Jia L, Zhao X, Wu X, Tang H. Efficacy and safety of tenofovir in preventing mother-to-infant transmission of hepatitis B virus: a meta-analysis based on 6 studies from China and 3 studies from other countries. BMC Gastroenterol 2018;18:121.
607. Shang J, Wen Q, Wang CC, Liu K, Bai L, Tang H. Safety and efficacy of telbivudine for chronic hepatitis B during the entire pregnancy: long-term follow-up. J Viral Hepat 2017;24 Suppl 1:43-48.
608. Zeng QL, Yu ZJ, Ji F, Li GM, Zhang GF, Xu JH, et al. Tenofovir alafenamide to prevent perinatal hepatitis B transmission: a multicenter, prospective, observational study. Clin Infect Dis 2021;73:e3324-e3332.
609. Ding Y, Cao L, Zhu L, Huang Y, Lin C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide fumarate for preventing mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a national cohort study. Aliment Pharmacol Ther 2020;52:1377-1386.
610. Pan CQ, Zhu L, Yu AS, Zhao Y, Zhu B, Dai E. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for preventing vertical transmission in chronic hepatitis B mothers: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2024;79:953-964.
611. Li B, Liu Z, Liu X, Liu D, Duan M, Gu Y, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate and tenofovir alafenamide fumarate in preventing HBV vertical transmission of high maternal viral load. Hepatol Int 2021;15:1103-1108.
612. 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.
613. 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.
614. Han D, Gen X, Wang W, Du J, Chu W, Xiao H, et al. Postpartum TDF continuation in high HBV-DNA mothers: safety for breastfeeding and enhanced infant immunity. Front Pediatr 2025;13:1743985.
615. 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.
616. Mofenson LM, Baggaley RC, Mameletzis I. Tenofovir disoproxil fumarate safety for women and their infants during pregnancy and breastfeeding. AIDS 2017;31:213-232.
617. Mugwanya KK, John-Stewart G, Baeten J. Safety of oral tenofovir disoproxil fumarate-based HIV pre-exposure prophylaxis use in lactating HIV-uninfected women. Expert Opin Drug Saf 2017;16:867-871.
618. 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.

619. 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.
620. Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, Zou HB, Liang XF, Li J, et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:452-459.
621. Zeng QL, Zhou YH, Dong XP, Zhang JY, Li GM, Xu JH, et al. Expected 8-week prenatal vs 12-week perinatal tenofovir alafenamide prophylaxis to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a multicenter, prospective, open-label, randomized controlled trial. Am J Gastroenterol 2025;120:1045-1056.
622. Shen M, He S, Yao N, Li R, Wang J, Zhong W, et al. Real-world clinical data-driven modelling on the initiation time of antiviral prophylaxis among pregnant women with chronic hepatitis B infection. J Hepatol 2025;82:816-825.
623. Pan CQ, Dai E, Mo Z, Zhang H, Zheng TQ, Wang Y, et al. Tenofovir and hepatitis B virus transmission during pregnancy: a randomized clinical trial. JAMA 2025;333:390-399.
624. Funk AL, Lu Y, Yoshida K, Zhao T, Boucheron P, van Holten J, et al. Efficacy and safety of antiviral prophylaxis during pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2021;21:70-84.
625. Chen Y, Mak LY, Tang MHY, Yang J, Chow CB, Tan AM, et al. Immediate postpartum cessation of tenofovir did not increase risk of virological or clinical relapse in highly viremic pregnant mothers with chronic hepatitis B infection. JHEP Rep 2024;6:101050.
626. 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.
627. 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.
628. 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.
629. 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.
630. 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.

631. 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.
632. Iorio R, Giannattasio A, Cirillo F, D' Alessandro L, Vegnente A. Long-term outcome in children with chronic hepatitis B: a 24-year observation period. Clin Infect Dis 2007;45:943-949.
633. 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.
634. Zhang M, Li J, Xu Z, Fan P, Dong Y, Wang F, et al. Functional cure is associated with younger age in children undergoing antiviral treatment for active chronic hepatitis B. Hepatol Int 2024;18:435-448.
635. Chen L, Jiang L, Zhao B, Jiang Y, Liu S, Li M, et al. Early treatment initiation optimizes virologic and liver outcomes in pediatric patients with chronic hepatitis B aged 0 to 18 years. Clin Gastroenterol Hepatol. 2026 Feb 2. doi: 10.1016/j.cgh.2026.01.026.
636. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, Socha P, Vajro P, Lacaille F, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Hepatol 2013;59:814-829.
637. 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.
638. Xu Z, Zhao J, Liu J, Dong Y, Wang F, Yan J, et al. Assessment of liver fibrosis by transient elastography in young children with chronic hepatitis B virus infection. Hepatol Int 2021;15:602-610.
639. 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.
640. 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.
641. 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.

별 첨

별첨 1. 2026 대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인 개정 경과

가. 개정위원회 구성

구분	성명	소속기관	부서	담당 역할
위원장	김인희	전북의대	내과	가이드라인 개정 총괄
부위원장	김보현	국립암센터	내과	서론 및 가이드라인 개정 부총괄
부위원장	신동현	성균관의대	내과	가이드라인 개정 부총괄, 치료 대상 관련 체계적 문헌고찰 및 메타분석
간사	최원묵	울산의대	내과	가이드라인 개정 실무 간사, 치료 대상 및 전략, 치료 대상 관련 체계적 문헌고찰 및 메타분석
	최광현	서울의대	내과	가이드라인 개정 실무 간사, 치료 목표, 치료 약제, 치료 약제 관련 체계적 문헌고찰 및 메타분석 총괄
위원	김기애	경희의대	내과	자연경과, 자연경과 관련 체계적 문헌고찰 및 메타분석
	김태형	고려의대	내과	기능적 완치를 위한 새로운 약제, 급성 B형간염, 중복 감염 환자군, 소아 청소년 환자
	남희철	가톨릭의대	내과	치료 약제 선택 관련 체계적 문헌고찰 및 메타분석
	송병근	성균관의대	내과	치료 종료 및 종료 후 모니터링
	유정주	순천향의대	내과	자연경과 관련 체계적 문헌고찰 및 메타분석 총괄

구분	성명	소속기관	부서	담당 역할
	이윤빈	서울의대	내과	예방, 임산부, 수유부 또는 임신을 준비 중인 환자
	이창훈	전북의대	내과	역학
	이한아	중앙의대	내과	치료 대상 관련 체계적 문헌고찰 및 메타분석 총괄
	이효영	한양의대	내과	치료 약제 관련 체계적 문헌고찰 및 메타분석
	이혜원	연세의대	내과	간세포암종 환자, 면역억제제 또는 항암화학요법 치료 환자, 조혈모세포 이식 환자, 간 외 소견이 있는 환자
	전영은	차의대	내과	간이식 환자, 기타 장기 이식 환자, 자연경과 관련 체계적 문헌고찰 및 메타분석
	한지원	가톨릭의대	내과	진단 및 평가
	허문행	서울의대	내과	치료 반응과 치료 중 모니터링
	최미영	NECA	임상근거 연구팀	가이드라인 개정 자문, 체계적 문헌고찰 및 메타분석 자문

나. 자문위원회 구성

이사장: 임영석

진료가이드라인이사: 김보현

자문위원(가나다 순): 강재헌(성균관의대 가정의학과), 김순선(아주의대 내과), 김원(서울의대 내과), 김종만(성균관의대 외과), 김진욱(서울의대 내과), 김지훈(고려의대 내과), 김홍빈(서울의대 내과), 문진수(서울의대 소아청소년과), 민경윤(한국간환우협회), 박능화(울산의대 내과), 박수영(경북의대 내과), 박의주(서울굿모닝 내과의원), 박준용(연세의대 내과), 안상훈(연세의대 내과), 오석희(울산의대 소아청소년과), 원혜성(울산의대 산부인과), 이병석(충남의대 내과), 이승원(가톨릭의대 내과), 이영선(고려의대 내과), 이정훈(서울의대 내과), 이준성(인제의대 내과), 이현웅(연세의대 내과), 임형준(고려의대 내과), 장은선(서울의대 내과), 장재영(순천향의대 내과), 장정원(가톨릭의대 내과), 전사일(울산의대 진단검사의학과)

다. 2026 만성 B형간염 진료 가이드라인 개정 경과

2025년 5월 1일	1차 개정위원회(온라인)
2025년 5월 31일	2차 개정위원회(힐튼 경주 호텔)
2025년 6월 12일	3차 개정위원회(온라인)
2025년 7월 24일	4차 개정위원회(온라인)
2025년 8월 6일	5차 개정위원회(온라인)
2025년 8월 29일	6차 개정위원회(그랜드 인터컨티넨탈 서울 파르나스)
2025년 10월 23일	7차 개정위원회(온라인)
2025년 11월 27일	8차 개정위원회(그랜드 인터컨티넨탈 서울 파르나스)
2025년 12월 8일	9차 개정위원회(온라인)
2026년 1월 16-17일	10차 개정위원회(호텔 나루 서울)
2026년 2월 26일	11차 개정위원회(온라인)
2026년 3월 5일	자문위원회(대한간학회 사무국 하이브리드)
2026년 3월 10일	12차 개정위원회(온라인)
2026년 3월 25일	13차 개정위원회(온라인)
2026년 4월 22일	대한간학회 공청회 개최
2026년 6월 13일	The Liver Week 2026에서 발표

별첨 2. 개정위원회 위원들의 이해관계 상충정보

진료 가이드라인 개발에 참여한 모든 구성원들의 잠재적인 이해상충관계 유무를 확인하기 위하여, 최근 3년 이내에 본 가이드라인의 주제와 관련하여 특정 기관이나 제약회사로부터 연구비를 지원받아 연구를 수행한 경우, 자문 및 강연 등을 수행하고 특정 기관 혹은 제약회사로부터 사례금 등 별도의 경제적 이익을 제공받은 경우(1,000만 원 이상), 또한 관련 기관의 소유 지분(주식 등)이나 지식재산권(특허, 저작권 등) 보유 여부, 그리고 해당 기관과의 고용 관계 등 권고안의 독립성에 영향을 미칠 수 있는 모든 잠재적 이해관계 상충정보는 아래와 같음.

구분	성명	이해상충 내역
위원장	김인희	밝힐 내용 없음
부위원장	김보현	밝힐 내용 없음
부위원장	신동현	밝힐 내용 없음
간사	최원묵	밝힐 내용 없음
	최광현	유한양행 후원 연구
위원	김기애	밝힐 내용 없음
	김태형	밝힐 내용 없음
	남희철	밝힐 내용 없음
	송병근	밝힐 내용 없음
	유정주	밝힐 내용 없음
	이윤빈	밝힐 내용 없음
	이창훈	밝힐 내용 없음
	이한아	밝힐 내용 없음
	이효영	밝힐 내용 없음
	이혜원	밝힐 내용 없음
	전영은	밝힐 내용 없음
	한지원	동아ST, 대웅제약, 길리어드, 일동제약 후원 연구
	허문행	밝힐 내용 없음
	최미영	밝힐 내용 없음

별첨 3. 세부 주제 목록

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

1. B형간염 퇴치 목표에 따른 최신 역학 지표는 어떠한가?
2. 만성 B형간염 환자의 자연경과는 HBV DNA 역가 수준(고·중등도·저바이러스혈증)에 따른 간암 및 간 관련 합병증 발생 위험의 차이를 고려하여 정립할 수 있는가?
3. B형간염 예방을 위한 최선의 조치는 무엇인가?
4. 만성 B형간염 환자에서 진단과 초기 평가를 위해 어떤 검사를 시행해야 하는가?
5. 만성 B형간염 환자에서 간섬유화 평가를 위해 사용할 수 있는 비침습적 검사는 무엇인가?
6. 만성 B형간염 환자에서 치료의 궁극적인 목적과 실제 임상적인 치료 목표는 무엇인가?
7. Indeterminate phase 환자들의 조직학적 중증도와 임상 경과는 어떠하며, 이들에서 항바이러스제 치료가 임상 경과를 호전시킬 수 있는가?
8. 저바이러스혈증(HBV DNA 15–2,000 IU/mL)을 보이는 진행성 간섬유화(≥F3) 또는 대상성 간경변증 환자의 임상 경과는 어떠하며, 항바이러스제 치료가 이러한 환자들의 예후를 호전시킬 수 있는가?
9. 만성 B형간염의 최선의 치료 전략은 어떠한 것인가?
10. 만성 B형간염 환자에서 엔테카비어, 테노포비어DF, 테노포비어AF로 초치료 시에 어떤 약제를 선택하는 것이 효과적인가?
11. 항바이러스 치료 중 치료 반응 및 안전성 평가를 위한 모니터링 항목과 검사 주기는 무엇인가?
12. 항바이러스 치료 중 내성발생 및 부분 바이러스 반응에 대한 최선의 대처는

무엇인가?

13. 만성 B형간염 환자에서 경구용 항바이러스제 치료는 언제 중단할 수 있으며 치료 중단 후 모니터링은 어떻게 하는가?
14. 간암 환자에서 만성 B형간염 치료의 대상과 방법은 무엇인가?
15. 신기능 이상 또는 골대사 질환자에서 항바이러스제 선택과 모니터링 시 고려사항은 무엇인가?
16. 면역억제제 또는 항암화학요법 치료 시 B형간염의 재활성화 예방을 위한 적절한 전략은 무엇인가?
17. 조혈모세포 이식 환자에서 B형간염 재활성화 예방을 위한 항바이러스제의 적용 기준과 치료 전략은 어떻게 개별화될 수 있는가?
18. 간이식 또는 기타 장기 이식 후 B형간염 재발 방지를 위한 방법은 무엇인가?
19. HCV, HDV, HIV 중복감염 환자군에서의 B형간염 치료는 어떻게 할 것인가?
20. 임산부 또는 임신을 계획 중인 여성에서의 만성 B형간염 치료는 어떻게 할 것인가?
21. 만성 B형간염이 있는 임산부에서 수직감염 예방을 위한 최선의 조치는 무엇인가?
22. 소아 청소년 환자에서의 만성 B형간염 치료의 최신 지견은 무엇인가?

나. 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 시행한 세부 주제 목록(Key questions with systematic review and meta-analyses in the guidelines)

1. 만성 B형간염 환자에서 HBV DNA 레벨에 따른 간암 발생 위험은 어떻게 다른가?

   환자(Population): 만성 B형간염 환자

   진단 방법(Index test): 혈청 HBV DNA 수치

비교 대상(Comparison): HBV DNA 농도 구간별 상호 비교

치료 결과(Outcome): 간암 발생률 및 발생 위험

연구 설계(Setting): 전향적 및 후향적 코호트 연구, 무작위 대조 시험

대상 사용자(Target): B형간염을 진료하는 임상의 및 보건 정책 결정자

2. Indeterminate phase 환자들의 조직학적 중증도와 임상 경과는 어떠하며, 이들에서 항바이러스제 치료가 임상 경과를 호전시킬 수 있는가?

   환자(Population): 만성 B형간염 환자 중 기존 자연경과 분류에 명확히 속하지 않는 회색지대(gray zone) 혹은 불확정기(indeterminate phase) 성인 환자

   진단 방법(Index test): 혈청 HBV DNA, ALT 수치

   비교 대상(Comparison): 항바이러스 치료군 vs 비치료 경과관찰군

   치료 결과(Outcome): 간암, 간경변증

   연구 설계(Setting): 무작위 대조 연구, 전향적/후향적 코호트 연구

   대상 사용자(Target): B형간염을 진료하는 임상의 및 보건 정책 결정자

3. 만성 B형간염 환자에서 경구용 항바이러스제 간에 간암 발생 위험의 차이가 존재하는가?

   환자(Population): 만성 B형간염 환자

   치료(Intervention): 테노포비어AF, 테노포비어DF, 베시포비어

   비교 대상(Comparison): 엔테카비어

   치료 결과(Outcome): 간암 발생

   연구 설계(Setting): 전향적 및 후향적 코호트 연구, 무작위 대조 시험

   대상 사용자(Target): B형간염을 진료하는 임상의 및 보건 정책 결정자

별첨 4. 2026 대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인 권고사항

주제	요약 혹은 권고사항
역학	• 국내 만성 B형간염 감염자는 약 120만 명으로 추정되며, 치료율과 간암 발생률 및 사망률은 WHO가 제시한 바이러스 간염 퇴치 목표에 미치지 못하고 있다. • B형간염(HBsAg 양성) 유병률은 2018년 이후 전체 국민에서 3% 이하로 유지되고 있으나, 예방접종 도입 이전 세대인 40–60대에서는 여전히 3% 이상으로 높다. • 국내 만성 B형간염 환자의 대부분은 신생아 시기 모자간 수직 전파를 통해 감염되어 감염 기간이 길고, 거의 모두 유전자형 C형 B형간염 바이러스를 보유하고 있어서 간경변증 및 간암으로의 진행 위험이 외국에 비해서 높다.
자연경과	• 본 가이드라인은 기존 면역학적 자연경과 분류법의 한계와 문제점들을 극복하기 위해서 바이러스 역가 기반 자연경과를 제시한다. • 바이러스 역가 기반 자연경과는 고바이러스혈증(혈청 HBV DNA 8 $\log_{10}$ IU/mL 초과), HBeAg 양성 중등도바이러스혈증(2,000 IU/mL 이상, 8 $\log_{10}$ IU/mL 이하), 저바이러스혈증(2,000 IU/mL 미만), HBeAg 음성 중등도바이러스혈증(2,000 IU/mL 이상, 8 $\log_{10}$ IU/mL 이하)으로 분류된다. • 중등도바이러스혈증에서 간암 발생 위험이 가장 높다.
예방	• 성인에서 HBsAg 및 anti-HBs가 음성인 경우, 2세대 유전자 재조합 백신 20 μg을 0, 1, 6개월 시점에 총 3회 근주하여 B형간염 예방접종을 시행한다. (A1) 특히 의료 종사자, 혈액투석 환자, 투석실과 수술실 근무자, 면역저하자, HBV 감염자와 성접촉을 하는 경우 등의 HBV 감염 위험군에서는 반드시 HBV 표지자 검사(HBsAg, anti-HBs, IgG anti-HBc)를 시행하고, 모두 음성인 경우 예방접종을 시행한다. (A1) 단, anti-HBc만 양성인 경우와 과거 접종 후 anti-HBs가 소실된 경우 예방접종이 반드시 필요하지는 않으나 HBV 감염 위험군에 해당한다면 접종 또는 추가 접종을 시행할 수 있다. (B1) • B형간염 백신 접종력이 없는 소아는 선별검사 없이 백신 10 μg을 0, 1, 6개월 시점에 총 3회 근주한다. (A1) • HBsAg 음성 임산부에서 출생한 신생아는 출생 후 24시간 이내에 백신 10 μg을 접종하고, 1개월 및 6개월 시점에 추가 접종하여 총 3회 근주한다. (A1) HBsAg 양성 또는 상태가 미확인된 임산부에서 출생한 신생아는, 출생 후 최대한 빨리, 가급적 12시간 이내에 B형간염 면역글로불린(0.5 mL 또는 100–150 IU/kg)과 백신 10 μg을 서로 다른 부위에 동시 투여하고, 이후 1개월 및 6개월 시점에 백신 10 μg을 근주하여 총 3회 접종한다. (A1) • 혈액투석 환자에서는 2세대 유전자 재조합 백신 고용량(40 μg)을 0, 1, 6개월에 총 3회 근주하거나 0, 1, 2, 6개월에 총 4회 근주한다. (B1) 간경변증 환자 및 면역저하자에서는 표준 용량(20 μg)을 0, 1, 6개월에 총 3회 근주하되, 반응이 불량한 경우 고용량(40 μg) 투여를 고려한다. (B1) • B형간염 예방접종 1–2개월 후에 anti-HBs 역가가 10 mIU/mL 미만인 성인 무반응자에게는 2세대 유전자 재조합 백신 표준 용량(20 μg)을 0, 1, 6개월에 총 3회 재접종한다. 단, 혈액투석 환자에서는 고용량(40 μg)을 0, 1, 6개월에 총 3회 근주하거나 0, 1, 2, 6개월에 총 4회 근주한다. (B1)

주제	요약 혹은 권고사항
진단 및 평가	
초기 평가	• B형간염의 감염 여부를 확인하기 위한 선별 검사로 혈청 HBsAg과 anti-HBc를 시행한다. (A1) • 혈청 HBsAg 양성인 만성 B형간염 환자에서 HBV 증식 표지자로 혈청 HBV DNA 정량검사, HBeAg/anti-HBe검사를 시행한다. (A1) • 만성 B형간염 환자에서 CBC, AST/ALT, ALP, GGT, bilirubin, albumin, creatinine, PT/INR, 혈청 알파태아단백을 포함한 혈액검사를 시행한다. (A1) • 만성 B형간염 환자에서 A형간염 항체(IgG anti-HAV) 검사를 시행하고 음성일 경우 백신접종을 시행한다. (B1) • 만성 B형간염 환자에서 HCV 중복감염 유무를 확인하기 위해 anti-HCV 검사를 시행한다. (B1) HDV, HIV 중복감염 유무를 확인하기 위해 anti-HDV(혹은 HDV RNA), HIV 검사를 고려한다. (B2) • 만성 B형간염 환자에서 간경변증 및 간암 동반 여부를 확인하기 위해 간 초음파를 시행한다. (A1) • 만성 B형간염 환자의 간섬유화 평가를 위해 비침습적 간섬유화 검사를 시행한다. (B1)
치료 비대상자 모니터링	• 치료 비대상자인 환자에서 치료 대상으로 이행하는지 확인하기 위해 혈청 ALT, HBV DNA 등을 3-6개월 간격으로 모니터링한다. (B1) • 치료 대상 여부가 불분명한 경우에는 혈청 ALT, HBV DNA 등을 1-3개월 간격으로 추적 관찰하거나, 간섬유화 평가를 시행하여 치료 여부를 결정한다. (B1) • 만성 B형간염 환자 중 40세 이상이거나, 40세 이하이더라도 간경변증을 동반하는 등 간암 발생의 고위험군에 해당하는 경우 간암 감시검사로서 6개월 간격으로 혈청 알파태아단백과 간 초음파검사를 시행한다. (A1)
치료 목표	• 만성 B형간염의 궁극적인 치료의 목적은 HBV 증식을 억제하여 염증을 완화시키고 섬유화를 방지하여, 간경변증과 간암 발생을 예방함으로써 간질환에 의한 사망률을 낮추고 생존율을 향상시키는 것이다. • 만성 B형간염 치료의 현실적인 단기 목표는 HBV DNA의 지속적인 불검출, 장기 목표는 HBsAg 혈청소실 또는 전환 즉 기능적 완치를 달성하는 것이다. • 항바이러스 치료는 임신 중 모자 수직감염을 예방하고 면역억제 혹은 항암 치료 중 HBV 재활성화를 예방하기 위한 목적으로 시행할 수 있다.
치료 대상 및 전략	
고바이러스혈증	• 고바이러스혈증(혈청 HBV DNA 8 $\log_{10}$ IU/mL 초과) 환자에서는 30세 초과, 간수치 상승, 또는 의미있는 간섬유화가 있는 경우 항바이러스 치료를 고려하며, 이러한 간질환 진행 또는 간암 발생 위험 인자가 없는 경우에는 경과관찰 한다. (B1)
중등도 바이러스혈증	• 중등도바이러스혈증(혈청 HBV DNA 2,000 IU/mL 이상, 8 $\log_{10}$ IU/mL 이하) 환자는 간질환 진행 및 간암 발생의 고위험군으로 항바이러스 치료를 시작한다. (B1)

주제	요약 혹은 권고사항
저바이러스혈증	• 저바이러스혈증(혈청 HBV DNA 2,000 IU/mL 미만) 환자에서는 간경변증 여부를 평가한 후, 간경변증이 없는 경우 항바이러스 치료 없이 경과를 관찰하며, ALT 상승 시 다른 원인에 의한 간질환을 감별한다. (B1)
대상성 간경변증	• 대상성 간경변증 환자에서 혈청 HBV DNA가 검출되는 경우, 바이러스혈증 정도와 관계없이 항바이러스 치료를 시작한다(혈청 HBV DNA 2,000 IU/mL 이상 [A1]; 2,000 IU/mL 미만 [B1]).
비대상성 간경변증	• 비대상성 간경변증 환자에서 혈청 HBV DNA가 검출되면 항바이러스 치료를 시작하며, 간부전 진행 시 간이식을 고려한다. (A1)
치료 약제	• 만성 B형간염의 초치료 시 유전자 장벽이 높은 약제인 테노포비어AF, 테노포비어DF, 엔테카비어, 또는 베시포비어를 추천한다. (A1) • 치료 약제 선택 시 신장애, 골대사질환이 있거나 (A1) 발생 위험이 있는 (B1) 환자에서는 테노포비어AF, 엔테카비어, 또는 베시포비어를 우선 추천한다. • 이전에 라미부딘이나 아데포비어, 텔비부딘에 노출된 경우에는 테노포비어AF 또는 테노포비어DF를 추천한다. (A1) 임산부나 임신을 준비하는 환자에서도 테노포비어AF 또는 테노포비어DF를 추천한다. (A1)
치료 반응과 치료 중 모니터링	
치료 반응 및 모니터링	• 항바이러스 치료 중 혈청 알파태아단백과 간 초음파검사로 6개월마다 정기적인 간암 감시검사를 시행한다. (A1) • 항바이러스 치료 중 간기능검사 및 혈청 HBV DNA를 1–6개월 간격으로 검사하고, 치료 반응 예측과 치료 종료 시점 결정을 위해 HBsAg 정량검사를 1년 간격으로 시행할 수 있다. (B1) • 바이러스 반응이 확인된 후에도 혈청 HBV DNA를 3–6개월 간격으로, 비침습적 간섬유화 검사를 12–24개월 간격으로 측정할 수 있다. (B1) • 항바이러스 치료 중 정기적으로 신기능을 모니터링한다. (A1) 테노포비어DF 투여 시 신기능과 혈중 인 농도, 골밀도를 정기적으로 모니터링하며, 사구체여과율 감소, 저인산혈증, 골다공증이 발생하면 테노포비어AF, 엔테카비어, 또는 베시포비어로 변경한다. (A1) 다만, 이전에 다른 약제에 노출된 적이 있는 경우 엔테카비어는 추천하지 않는다. (A1)
항바이러스제 내성	• 항바이러스 치료 중 바이러스 돌파 또는 부분 바이러스 반응이 확인되면 환자의 복약 순응도를 확인해야 한다. (A1) • 바이러스 돌파가 관찰된 환자에서 복약 순응도가 확인되었을 때 내성검사 결과를 기다리는 동안 임상적 악화가 우려된다면 내성검사와 관계없이 테노포비어로 변경할 수 있다. (B1) • 항바이러스제 내성이 확인된 환자는 테노포비어 단독 치료로 전환한다. (A1) • 부분 바이러스 반응이 확인된 환자는 테노포비어 단독 치료로 전환한다. (A1) 단, 내성 장벽이 높은 약제를 사용 중인 환자에서 복약 순응도가 확인되고 바이러스 돌파가 없는 경우 기존 약제를 유지할 수 있다. (B1)

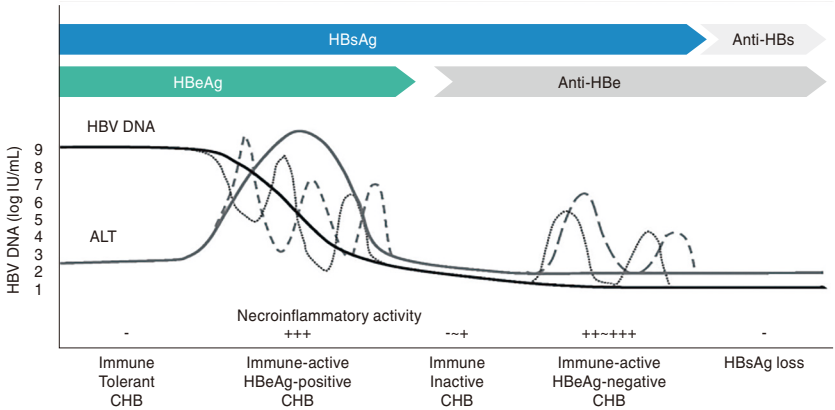
주제	요약 혹은 권고사항
치료 종료 및 종료 후 모니터링	• 만성 B형간염 환자에서 항바이러스 치료 종료는 HBsAg 소실이 확정된 경우 권장한다. (A1) • 간경변증 환자에서는 장기간의 치료를 고려하고, 비대상성 간경변증 환자에서는 경구용 항바이러스제 치료를 중단하지 않는다. (B1) • 항바이러스 치료 종료 후 초기 6개월간은 간기능검사와 혈청 HBV DNA 측정을 1-3개월 간격으로 시행한다. 이후, 바이러스 반응이 유지되는 경우 점진적으로 추적 간격을 늘려갈 수 있다. 약제별 재발 양상의 차이를 고려하여 추적 간격을 조정할 수 있다. (B1) • 항바이러스 치료 종료 후 HBV DNA가 2,000 IU/mL 이상으로 상승한 경우 재치료를 고려한다. (B1)
특정 상황에서의 치료	
면역억제제 또는 항암화학요법 치료 환자	• 면역억제치료나 항암화학요법 예정인 환자는 치료 시작 전 HBsAg 및 anti-HBc를 검사하고, 둘 중 하나라도 양성인 경우 혈청 HBV DNA를 추가 검사한다. (A1) • HBsAg 양성이거나 HBV DNA가 검출되는 경우, HBV 재활성화 고위험군 또는 중등도 위험군 약제 치료를 시행하는 환자에서는 치료 시작 전 또는 동시에 예방적 항바이러스 치료를 시작한다. (A1) 항바이러스제는 혈청 HBV DNA 수치, 면역억제/항암화학요법의 강도와 기간, 신기능 저하 및 골대사 질환 위험을 종합적으로 고려하여 테노포비어 AF, 테노포비어DF, 또는 엔테카비어를 우선적으로 선택한다. (B1) • HBsAg 음성, anti-HBc 양성, HBV DNA 미검출인 경우, HBV 재활성화 고위험군 약제 치료를 시행하는 환자에서는 치료 시작 전 또는 동시에 예방적 항바이러스 치료를 시작한다. (A1) 중등도 위험군 약제를 사용하는 경우에는 HBsAg과 HBV DNA를 정기적으로 모니터링하거나 예방적 항바이러스 치료를 고려한다. (B1) 저위험군 약제를 사용하는 경우에는 HBsAg과 HBV DNA를 정기적으로 모니터링하고 HBV 재활성화가 확인되면 선제적 항바이러스 치료를 시행한다. (B1) • 예방적 항바이러스 치료는 면역억제/항암화학요법 종료 후 최소 6개월간 유지하며, rituximab을 포함한 B-cell depleting agents 사용 시에는 치료 종료 후 최소 12개월간 유지한다. (A1) • 예방적 항바이러스 치료 종료 후에는 최소 12개월간 재활성화 여부를 확인하기 위해 혈청 HBV DNA를 정기적으로 모니터링한다. (A1)
조혈모세포 이식	• 모든 조혈모세포 이식 수혜자는 이식 전 HBsAg, anti-HBc, anti-HBs 검사를 시행한다. (A1) • HBsAg 양성 또는 anti-HBc 양성인 조혈모세포 이식 수혜자는 혈청 HBV DNA 정량검사를 시행한다. (B1) • 모든 혈액암 환자 중 HBsAg 음성 및 anti-HBs 음성인 경우, B형간염 예방백신을 접종하고 anti-HBs 역가를 추적 관찰한다. (C1) • HBsAg 양성 또는 HBV DNA 양성인 모든 조혈모세포 이식 수혜자에서는 이식과 동시에 예방적 항바이러스 치료를 시행한다. (A1) HBsAg 음성, anti-HBc 양성, HBV DNA 미검출인 조혈모세포 이식 수혜자에서도 HBV 재활성화 위험이 높으므로 예방적 항바이러스 치료를 시작한다. (B1)

주제	요약 혹은 권고사항
	• 예방적 항바이러스 치료는 최소 12개월간 유지하며, 항바이러스제는 혈청 HBV DNA 수준, 면역억제의 강도 및 기간, 신기능 저하 및 골대사 질환 위험을 종합적으로 고려하여 테노포비어AF, 테노포비어DF 또는 엔테카비어를 우선적으로 선택한다. (B1)
간세포암종 환자	• HBV 관련 간암 환자에서 혈청 HBV DNA가 검출되는 경우, 간암 치료와 관계없이 항바이러스제를 투여한다. (A1) • HBsAg 양성 환자에서는 혈청 HBV DNA가 미검출이라도, 간암 치료 과정에서 HBV 재활성화 위험이 존재하므로 예방적 항바이러스제 투여를 고려한다. (B1) • 과거 B형간염 병력이 있는 HBsAg 음성, anti-HBc 양성, HBV DNA 미검출인 환자에서 경동맥화학색전술을 포함한 간암 치료를 시행하는 경우, HBV 재활성화 여부를 면밀히 모니터링하며, HBV 재활성화 발생 시 항바이러스제 투여를 시작한다. (B1)
B형간염 환자가 간 또는 기타 고형장기를 이식받는 경우	• B형간염 환자가 간이식을 받는 경우, B형간염 재발 방지를 위하여 경구용 항바이러스제(테노포비어AF, 엔테카비어, 또는 테노포비어DF)와 B형간염 면역글로불린 병합요법을 권장한다. (A1) 재발 위험도가 낮은 경우(간이식 당시 HBV DNA 음성, 복약 순응도 좋음) B형간염 면역글로불린을 사용하지 않거나 단기간만 병합 사용하고, 경구용 항바이러스제 단독요법을 유지한다. (B1) • HBsAg 양성 또는 HBV DNA 양성인 간 외 고형장기 이식 수혜자에서는 이식과 함께 예방적 항바이러스 치료를 시행하며, 신기능 감소 등을 종합적으로 고려하여 약제를 선택한다. (A1)
HBsAg 음성 환자가 간 또는 기타 고형장기를 이식받는 경우	• 모든 고형장기 이식 수혜자에서는 이식 전 HBsAg, anti-HBc, anti-HBs 검사를 시행한다. (A1) • HBsAg 음성 수혜자가 anti-HBc 양성 공여자로부터 간이식을 받는 경우, HBV에 대한 면역 상태에 따른 재활성화 위험성을 평가하고, 이에 따라 항바이러스 치료를 시행한다. (B1) • HBsAg 음성 수혜자가 anti-HBc 양성 공여자로부터 간 외 기타 고형장기 이식을 받는 경우 또는 HBsAg 음성, anti-HBc 양성 수혜자가 간 외 고형장기를 이식받는 경우에는, 이식 후 B형간염 재발을 감시하기 위하여 정기적인 추적검사(HBsAg과 HBV DNA)가 필요하며, 이 중 하나라도 양성으로 확인될 경우 경구용 항바이러스제(테노포비어AF, 엔테카비어, 또는 테노포비어DF) 투여를 시작한다. (B1)
HBsAg 양성 공여자로부터 간 또는 기타 고형장기 이식을 받는 경우	• HBsAg 양성 공여자로부터 간이식을 받는 환자에서는 경구용 항바이러스제(테노포비어AF, 엔테카비어, 또는 테노포비어DF)를 투여한다. (B1) • HBsAg 양성 공여자로부터 간 외 기타 고형장기를 이식받는 환자에서는 anti-HBs농도가 충분히 높지 않을 경우(〈100 mIU/mL), 경구용 항바이러스제(테노포비어AF, 엔테카비어, 또는 테노포비어DF)와 B형간염 면역글로불린 병합요법을 고려한다. (C1)
급성 B형간염 환자	• 급성 B형간염 환자 중에 중증 간염(혈액응고장애, 심한 황달, 또는 간부전)의 경과를 보이는 경우 즉시 항바이러스 치료를 시작하고, 임상 경과에 따라 간이식을 고려할 수 있다. (B1)

주제	요약 혹은 권고사항
HCV 중복감염	• HBV-HCV 중복감염 환자에서 HCV RNA 양성이면, HCV에 대한 항바이러스 치료를 시작한다. (A1) • HBV-HCV 중복감염 환자에서 만성 B형간염의 치료 기준을 충족하는 경우 HBV에 대한 항바이러스 치료를 시작한다. (A1) • HBV-HCV 중복감염 환자는 HCV 항바이러스 치료 중 및 치료 종료 후 ALT와 HBV DNA를 정기적으로 검사하여 HBV 재활성화에 대한 모니터링이 필요하다. (B1) • HBsAg 음성이며 anti-HBc 양성인 HCV 감염 환자에서 HCV 항바이러스 치료 중 ALT 상승이 나타나면, HBsAg과 HBV DNA를 검사하여 HBV 재활성화 여부를 확인한다. (B1)
HIV 중복감염	• HIV 중복감염 환자에서 항레트로바이러스요법 선택 시 테노포비어를 포함한 약제를 투여한다. (A1)
HDV 중복감염	• B형간염 환자에서 혈청 HBV DNA 농도가 낮음에도 불구하고 ALT가 상승되어 있으며 간수치 상승의 다른 원인을 찾기 어려운 경우, anti-HDV 또는 HDV RNA 검사를 통해 HDV 동시 감염 여부를 확인할 수 있다. (B1) • HDV 중복감염 환자에서 만성 B형간염이 치료 대상에 해당하거나 비대상성 간경변증이 동반된 경우, 간질환의 진행을 막기 위해 B형간염에 대한 항바이러스제 투여를 고려한다. (A1) • HDV 중복감염 환자에서 대상성 간질환의 경우, 페그인터페론 알파나 bulevirtide 투여를 고려한다. (A2)
임산부, 수유부 또는 임신을 준비 중인 환자	• 임산부 또는 임신을 준비 중인 만성 B형간염 환자에서 경구용 항바이러스제 투여는 일반적 치료 원칙에 기반하여 결정하며, 테노포비어DF 또는 테노포비어AF를 1차 약제로 권장한다. (A1) • 테노포비어DF 또는 테노포비어AF 이외의 경구용 항바이러스제 복용 중인 환자가 임신을 준비하거나 임신 사실을 확인한 경우에는 임산부와 태아에 비교적 안전한 테노포비어DF 또는 테노포비어AF로 변경을 권장한다. (A1) • 항바이러스 치료를 받지 않는 만성 B형간염 임산부에서 출산 후 모유 수유를 제한하지 않는다. (B1) • 혈청 HBV DNA가 200,000 IU/mL 이상인 임신부에게는 수직감염 예방을 위해 임신 중 항바이러스 치료를 시행한다. (A1) 수직감염 예방을 위한 항바이러스 치료는 임신 28주 이전에 시작하는 것이 이상적이며, 임신 24-32주에 시작하여 출산 이후 2-12주까지 투여가 권장된다. (B1)
소아청소년 환자	• 소아청소년 만성 B형간염 환자에서 혈청 HBV DNA 2,000 IU/mL 이상이면서 6개월 이상 ALT 상승을 보이거나 의미있는 간섬유화가 동반된 경우 항바이러스 치료를 고려할 수 있다. (B2) • 소아청소년 만성 B형간염 환자에서 간경변증을 동반한 경우 HBV DNA가 검출되면 항바이러스 치료를 시행한다. (B1) 소아청소년 만성 B형간염 환자는 테노포비어AF, 테노포비어DF, 엔테카비어, 또는 페그인터페론 알파-2a로 치료한다. (A1) • 항바이러스 치료 중 내성이 발생한 경우 성인 약제 내성 치료 가이드라인에 따라 치료를 고려한다. (B1)

Supplementary Materials

Supplementary Figure 1. Immunological natural history of chronic hepatitis B



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

Supplementary Table 1. Definition of phase in the immunological natural history of chronic hepatitis B

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

*There can be areas of grey zone among various phases of natural history.
†Fibrosis stage can progress during the natural history but may vary according to degree of accumulation of liver injury.
Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; anti-HBc, antibody to HBcAg; anti-HBe, antibody to HBeAg; anti-HBs, antibody to HBsAg; CHB, chronic hepatitis B; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus.

Supplementary Table 2. Definitions for the immune-tolerant phase by guidelines

Guidelines	Year	Age	HBV DNA (IU/mL)	ALT	Treatment
AASLD	2025	None	$>10^7$	Normal	Not recommended but may be considered if age ≥40 year or ≥F2 fibrosis
	2018	None	$>10^6$	Normal or mildly elevated	Not recommended
EASL	2025	None	$\geq 10^7$	Normal	Not recommended
APASL	2016	None	$>2 \times 10^7$	Normal	Not recommended

Abbreviations: AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases; ALT, alanine aminotransferase; APASL, Asian Pacific Association for the Study of the Liver; EASL, European Association for the Study of the Liver; HBV, hepatitis B virus.

Supplementary Table 3. Hepatitis B vaccines approved and available in Korea

Vaccine Name	Manufacturer / Distributor	Vaccine Type	Dose (μg)	Volume (mL)
Euvax B	LG Chem	Recombinant (2nd generation)	Adult: 20 Pediatric: 10	Adult: 1.0 Pediatric: 0.5
Hepamun	SK bioscience	Recombinant (2nd generation)	Adult: 20 Pediatric: 10	Adult: 1.0 Pediatric: 0.5

Supplementary Table 4. Novel antiviral agents under development for HBV functional cure

Class	Mechanism	Agent	Delivery	Clinical Trial
RNA targeted therapeutics	ASO	Bepirovirsen	SC	III
		AHB-137	SC	III
	siRNA	BW-20507	SC	II
		Daplusiran/ tomligisiran	SC	II
		Elebsiran	SC	II
		HRS-5635	SC	II
		Imdusiran	SC	II
		RBD-1016	SC	II
		Xalnesiran	SC	II
	Protease inhibitor	GST-HG131	Oral	II
Transcription inhibitor	FXR agonist	Vonafexor	Oral	II
Capsid assembly modulator/core inhibitor	CAM-A	GLS4	Oral	II
		RO7049389	Oral	II
	CAM-E	Pevifoscorvir	Oral	I
		Canocapavir	Oral	II
HBsAg release inhibitor	NAPs	REP2139	IV	II
		REP2165	IV	II
T-cell modulation	Anti-PD1 or anti-PDL1	Envafolimab	SC	II
		Nivolumab	IV	II
	Inhibitors of apoptosis antagonist	APG1387	IV	II
Toll-like receptor agonist	Toll-like receptor 8 agonist	Selgantolimod	Oral	II
	Toll-like receptor 7 agonist	Vesatolimod	Oral	II

Supplementary Table 4. Continued

Class	Mechanism	Agent	Delivery	Clinical Trial
Therapeutic vaccination	Targeting polymerase, HBcAg and HBsAg	VTP-300	IM	II
	Targeting HBsAg, Pre-S1 and Pre-S2	BRII-179	IM	II
	Targeting Pre-S	VVX001	SC	II
	Targeting L-HBsAg and L-pampo adjuvant	CVI-HBV-002	IM	II
Monoclonal antibodies	IgG1-type recombinant human hepatitis B immunoglobulin	Lenvervimab	IV	II
	IgG4-type recombinant human hepatitis B immunoglobulin	Burfiralimab	IV	II

Abbreviations: anti-PD1, anti-programmed cell death protein 1; anti-PDL1, anti-programmed death-ligand 1; ASO, antisense oligonucleotide; CAM, capsid assembly modulator; FXR, farnesoid X receptor; HBcAg, hepatitis B core antigen; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; IgG, immunoglobulin G; NAP, nucleic acid polymer; siRNA, small interfering RNA.

2026 대한간학회
만성 B형간염 진료 가이드라인

발행인 임 영 석
편집인 김 인 희

발행일 2026년 5월 29일
인쇄일 2026년 5월 26일

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