

2011

대한간학회 만성B형간염 진료 가이드라인

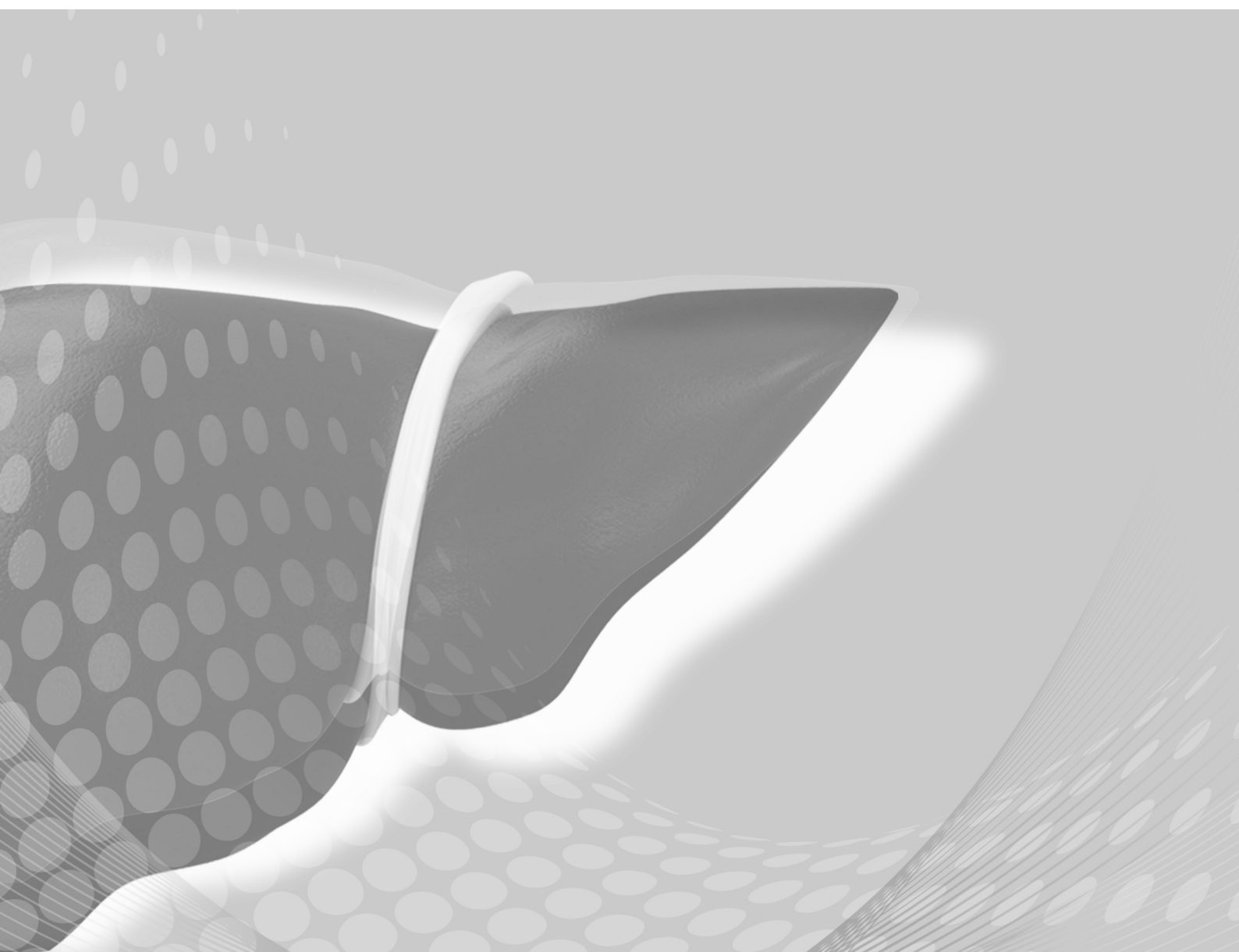
The Korean Association for the Study of the Liver



2011

대한간학회

만성B형간염 진료 가이드라인



2011 대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인

목 차

서론-----	1
역학-----	5
예방-----	9
진단 및 초기 평가-----	12
치료 목표-----	19
치료 대상-----	21
치료 약제들 -----	23
치료 전략-----	49
치료 모니터링-----	57
치료 종료-----	61
치료 반응의 정의와 예측인자-----	62
항바이러스 내성 -----	65
약제별 내성 치료 -----	68
B형간염 치료 중 반응에 따른 대처 -----	77
특정 질환군에서의 치료 -----	80
급성 B형간염 -----	80
간이식 환자-----	81
면역억제제 또는 항암화학요법 치료 환자 -----	83
신부전 환자-----	86
중복 감염을 지닌 환자 -----	88
가임기 여성 환자-----	91
소아 청소년 환자-----	94

2011 대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인

대한간학회*

서론

개정 취지

2004년 대한간학회 만성 B형간염 가이드라인이 처음 공표되고 2007년 개정을 거친 이후 현재까지 새로운 치료제의 도입과 국내외의 많은 연구결과가 발표되었다. 또한, 우리나라 현실에서 특히 중요한 항바이러스제 내성과 관련하여서도 많은 지식이 축적되었고 새로운 연구 결과에 근거한 대처방안들이 제시되고 있다. 이에 본 개정위원회는 지난 가이드라인 이후 최근까지 축적된 국내외 연구결과와 함께 전문가 의견을 종합한 새로운 권고안을 도출하고자 가이드라인 개정작업을 착수하였다.

대상 집단

만성 B형간염으로 새로 진단된 환자 및 기존에 진단되어 치료를 받고 있는 환자 등이 본 가이드라인의 주된 대상 환자 집단이다. 아울러 본 가이드라인은 면역억제치료, 장기 이식 혹은 신부전, 중복감염 등 기저 질환에 더해 B형간염이 추가적 문제가 될 수 있는 환자들과 임신부, 소아 또한 대상으로 하였다.

주: 본 가이드라인은 만성 B형간염의 진료, 연구, 교육에 실제적 참고가 되도록 현재까지의 의학적 증거들을 전문가들이 검토한 후 증거중심의 의견을 정리한 것이다. 이에 대해 다른 견해가 있을 수 있으며 각 환자 진료에서 최선의 선택은 경우에 따라 차이가 있을 수 있다. 본 가이드라인은 대한간학회에서 제작하였으며 학회의 허락 없이 수정, 변형, 무단 전재될 수 없다.

***대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인 개정위원회 (대비가위):** 박중원(국립암센터), 김진욱(서울대), 이준성(인제대), 탁원영(경북대), 박상훈(한림대), 배시현(가톨릭대), 최문석(성균관대), 임영석(울산대), 백용한(성균관대), 송병철(제주대), 임형준(고려대), 안상훈(연세대), 곽금연(성균관대), 김휘영(국립암센터), 심주현(울산대), 고재성(서울대)

독자층

본 가이드라인은 우리나라 B형간염 환자 진단과 치료를 일선에서 담당하고 있는 진료의들에게 유용한 임상 정보와 방향을 제공하고자 하였다. 또한, 수련 과정 중의 전공의 혹은 전임의 및 이들을 지도하는 교육자들에게도 구체적이고 실제적인 정보를 제공하고자 노력하였다.

집필진 및 기금에 관한 정보

대한간학회 이사회 발의와 평의원회 승인에 따라 구성된 만성 B형간염 진료가이드라인 개정위원회는 동 학회 소속의 간장학을 전공하는 소화기내과 전문의 15인 및 소아과 전문의 1인으로 구성되었으며 모든 경비는 대한간학회가 지원하였다. 개정위원회의 각 위원은 각자 담당한 분야의 근거 자료 수집, 분석과 원고 작성을 담당하였으며 각 위원들의 이해관계상충보고는 별첨 1과 같다.

근거 수집을 위한 문헌 검색

대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인 개정위원회(이하 대비가위)는 최신 근거에 입각한 가이드라인 개정을 위해 2007년 가이드라인 발표 이후 최근까지 발표 된 국내외의 B형간염 관련 문헌을 MEDLINE 검색을 통해 수집하고 분석하였다. 관련 문헌의 언어는 영어 및 한국어로 출판된 논문에 국한하였고, 검색어는 'hepatitis B', 'HBV', 'chronic hepatitis' 및 해당 세부 주제의 특정한 검색어를 포함하였다. 해당 세부 주제는 만성 B형간염의 역학, 자연 경과, 예방, 진단 및 치료, 약제 내성, 특수 상황 등 임상적으로 중요한 항목을 망라하였다.

체계적 문헌 고찰 및 근거 수준, 권고 등급의 분류

근거를 위해 수집된 문헌은 체계적 고찰을 통해 분석하였고, 근거의 수준(levels of evidence)은 수정된 GRADE 체계 (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)에 의해 분류하였다.¹⁻⁴ 후속 연구를 통해 해당 근거 연구에 대한 평가가 바뀔 가능성에 따라 바뀔 가능성이 가장 낮은, 즉 가장 높은 근거수준 (A), 바뀔 가능성이 있는 중간수준 (B), 바뀔 가능성이 높은 가장 낮은 근거 수준 (C)으로 각각 정의하였다. 예컨대, 근거수준 A는 2007년 가이드라인에 사용된 근거 수준 중 I, 즉 최소한 하나 이상의 무작위 대조연구로부터 얻은 근거 수준과 유사하나 반드시 일치하지는 않는다. 가령, 향후 무작위 대조연구를 시행하는 것 자체가 어려워 현재 근거 수준이 바뀌게 될 가능성이 낮은 경우도 근거수준 A가 될 수 있다. 권고 등급 (grades of recommendation)의 분류 역시 GRADE 체계를 채택하였는데, 각 근거 연구의 근거 수준

자체뿐 아니라 해당 연구의 질 (quality)적 측면, 연구 결과의 임상적 파급효과 (patient-important outcome) 및 사회경제적 측면 등을 종합적으로 고려하여 강한 권고 등급 (1)과 약한 권고 등급 (2)로 분류하였다. 따라서, 각 권고 사항은 해당 근거 연구의 수준 (A-C) 및 그에 따른 권고의 등급 (1,2)을 조합하여 다음과 같이 표기하였다: A1, A2, B1, B2, C1, C2 (Table 1). 본 가이드라인에서는 C2 등급은 최대한 배제하였다.

세부 주제 목록

대비가위에서는 만성 B형간염 진료 가이드라인의 개정과 관련하여 다음과 같은 임상적 문제를 선별하여 각 항목에 대한 근거와 권고안을 제시 하고자 하였다.

1. 본 가이드라인은 어떠한 과정을 통해 개정되었는가?
2. 만성 B형간염의 역학과 자연 경과에 관한 최신의 지견은 어떠한가?
3. B형간염의 감염을 예방하려면 어떻게 해야 하는가?
4. B형간염에 대한 치료 전 어떠한 평가가 이루어져야 하는가?
5. 치료는 어떠한 경우에 고려될 수 있는가?
6. 치료의 목표와 최종 목표는 무엇인가?
7. 만성 B형간염 및 간질환의 상태에 따른 적절한 일차 치료는 무엇인가?
8. 치료 중 어떠한 항목을 모니터링 해야 하는가?
9. 치료는 어떠한 경우에 중단을 고려할 수 있는가?
10. 치료 반응에 대한 예측 인자는 어떠한 것이 있는가?
11. 치료 실패, 약제 내성 및 치료 종료 후 재발 등은 어떻게 정의되고, 그 대책은 무엇인가?
12. 다음과 같은 특정한 상황에서의 대처 방안은 무엇인가?
 - 급성 B형간염, 간 이식, 항암화학요법 혹은 면역억제 치료, 신부전, 중복감염 (C형 간염, D형 간염, 인간면역결핍바이러스 (human immunodeficiency virus; HIV), 임신, 소아 환자

원고 검토

공표 및 출판에 앞서 각 위원이 작성하여 취합한 원고안은 수차례의 대비가위 소그룹별 검토 후 위원 전원이 참석하도록 한 여섯 차례의 회의를 통해 검토-승인되었다. 검토 과정은 원고 내용의 충실성 뿐 아니라 방법론적 타당성을 AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II)에 의거하여 평가하는 과정을 거쳤다.⁵⁻⁶ 이후 자문위원회 및 공청회를 통해 의견을 얻고 검토한 후 대비가위에서 재차 수정하였다. 자문위원회는 대한간학회 소속의 간장학분야

전문가 총 12명으로 구성되었다. 이러한 과정을 통해 만들어진 가이드라인은 대한간학회 이사회 승인절차를 거쳤다 (별첨 2).

가이드라인 공표

개정된 만성 B형간염 가이드라인은 2011년 12월 1일 공표되었다. 한글판 및 영문판을 대한간학회 웹사이트 (<http://www.kasl.org>)에서 확인할 수 있고, 영문판은 The Korean Journal of Hepatology에 게재될 예정이다.

재개정 계획

향후 만성 B형간염과 관련된 새로운 검사 방법이나 약제, 치료법 등이 개발되고 새로운 중요한 연구결과가 밝혀져 가이드라인 개정이 우리나라 국민 건강증진에 필요하다고 판단되면 대한간학회는 본 가이드라인을 재개정할 계획이다. 이에 대한 자세한 일정은 추후 대한간학회 웹사이트를 통해 다시 공지할 것이다.

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

Quality of evidence	Criteria
High (A)	Further research is unlikely to change confidence in the estimate of the clinical effect
Moderate (B)	Further research may change confidence in the estimate of the clinical effect
Low (C)	Further research is very likely to impact confidence on the estimate of clinical effect
Strength of recommendation	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

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

역학

우리나라에서 급, 만성 간염, 간경변증 및 간세포암종 발병의 주요 원인인 B형간염바이러스(이하 HBV)는 1970년대부터 국민보건의 중요한 질환으로 인식되어⁷ 1982년 제 3종 법정 전염병으로 지정되었고, 현재는 제2군 법정 전염병으로 분류되어 국가 예방접종 사업의 대상이 되는 질환이다.⁸ HBsAg 표지자 양성률로 본 우리나라 전 국민 HBV 감염률은 B형간염 백신이 상용화되기 이전인 1980년대 초에 남자 8-9%, 여자 5-6%로 보고되었지만⁹ 이후 1991년 신생아 예방접종, 1995년 국가 예방접종 사업이 시작되면서 점차 감소하는 경향을 보여 2006년 4-6세 아동에서는 0.2%로 양성률이 낮아졌다.¹⁰ 그러나 2005년도에 시행된 국민건강영양조사 결과에 의하면 10세 이상 인구의 B형간염 항원 양성률은 남자 4.8%, 여자 3.0%로 아직도 전체 인구의 3.7%가 감염되어 있다.¹¹ 특히 만성 B형간염의 주요 감염경로인 임산부의 B형간염 표면 항원 양성률은 1980년대에는 감소 추세였지만 1990년에 들어서는 별다른 감소를 보이지 않고 있으며, 주산기 감염 빈도도 1995년 3.4%, 2006년 3.2%로 줄어들지 않고 있으며, 산발적 급성 B형간염 발생은 오히려 2001년부터 증가 추세를 보이고 있다.¹¹ 우리나라 만성 간염 및 간경변증 환자의 약 70%,¹² 간세포암종 환자의 65-75%에서 HBsAg이 검출되는 점을 고려할 때¹³⁻¹⁴ 아직도 만성 B형간염은 우리나라 국민 건강에 미치는 영향이 매우 크다.

우리나라 만성 B형간염 환자는 대부분 유전자형이 C2형으로¹⁵ 다른 유전자형에 의한 간염보다 HBeAg 혈청 전환이 늦고, 간경변증 및 간세포암종으로의 진행이 빠르며, 인터페론 치료효과가 낮고 항바이러스제 치료 후 재발률이 높은 것으로 알려져 있다.¹⁶⁻¹⁷

자연 경과

만성 B형간염의 경과란 HBV 감염 후 면역 관용기, 면역 제거기, 비활동성 B형간염바이러스 보유기, HBeAg 음성 만성간염 및 HBsAg 소실기 등의 5개 임상 단계로 나누어지는데, 환자는 비록 연속적이지는 않지만 개인마다 다양한 임상 단계를 거치게 된다.¹⁸⁻¹⁹

- 1) **면역 관용기 (immune tolerant phase):** 수직 감염 후 초기 임상 단계인 면역 관용기는 HBeAg 양성, 높은 HBV DNA 농도 (일반적으로 10^7 IU/mL 이상)를 보이지만 ALT가 정상이며 간 조직의 염증이 없거나 경미한 시기이다.²⁰⁻²² 유전자 C형의 경우 면역 관용기는 30년 이상 지속되기도 하며 HBeAg이 저절로 소실되는 경우는 매우 드물다.²³ 따라서 유전자 C형에 감염된 여성의 경우, 대부분 가임기에 HBeAg 양성인 면역 관용기인 경우가 많다. HBV DNA 농도가 높음에도 불구하고 조직학적으로 간손상이 별로 없는 것은 바이러스에 대한 면역 관용 때

문으로 생각된다.²⁴

- 2) **면역 반응기 (immune reactive phase):** 대부분의 면역 관용기 HBV 보유자들은 나이가 들면서 바이러스에 대한 면역 반응이 시작되어 HBeAg 양성, 혈청 HBV DNA 농도의 저하, ALT의 간헐적 혹은 지속적 상승을 나타내는 면역 제거기의 임상 단계가 된다.²⁵⁻²⁶ 이 시기 조직 검사 소견은 중등도 이상의 염증 소견을 보이고 일부 환자의 경우 섬유화로 빠르게 진행된다.²⁷ 이러한 변화는 HBcAg 혹은 HBeAg에 대한 세포 독성 T 림프구의 활성이 증가하여 감염된 간세포가 파괴되어 나타나는 것으로²⁸ 지속적으로 HBV DNA 증식이 억제되면서 일부에서 HBeAg의 혈청 전환이 이루어진다. 일단 HBeAg 혈청 전환이 이루어지면 (1) HBeAg 재양전 및 음전의 반복, (2) 비활동성 B 형 간염바이러스 보유기 (inactive HBV carrier state) 혹은 (3) HBeAg 음성 만성 간염의 3가지 임상상으로 진행하게 된다.²⁹⁻³⁰ 혈청 전환 된 10-40%의 환자들은 1회 혹은 수 차례에 걸쳐서 간염이 악화되면서 HBeAg의 재양전 및 음전이 반복된다.^{27,31-32} 특히 재양전은 유전자형 C형에서 빈번하게 발생하며 나이가 들면서 빈도는 줄어든다.²³
- 3) **비활동성 B형간염바이러스 보유기 (inactive HBV carrier state):** 면역 제거기에서 혈청 전환된 대부분의 환자들은 HBeAg 음성, 지속적인 정상 ALT치, 2,000 IU/mL 미만의 HBV DNA 농도로 특징지어지는 비활동성 B형간염바이러스 보유기로 이행된다.³³⁻³⁵ 이 시기의 병리 조직 소견은 대부분 염증과 섬유화가 경미하게 나타나지만³³ 기존에 심한 염증 및 섬유화가 있었던 환자에서는 염증 및 섬유화가 중등도 이상으로 남아 있어 생화학적 및 조직학적 검사 결과에서도 항바이러스 치료가 필요한 간경변증과 감별이 어려운 경우가 있다.³⁴ 비활동성 B형간염바이러스 보유기는 대부분 환자에서 장기간 지속되어 양호한 예후를 보이지만 약 20%의 환자에서는 HBeAg 음성 간염 혹은 HBeAg 양성 면역제거기로 다시 재활성화 및 비활성화를 반복하면서 간경변증으로 진행하게 된다.³⁶⁻³⁷ 이러한 재활성화를 예측할 수 있는 인자는 현재까지 알려진 게 없기 때문에 비활동성 B형간염 바이러스 보유기 환자들도 최소 6개월 간격으로 간기능 검사를 정기적으로 시행해야 한다.¹⁹
- 4) **HBeAg 음성 만성 간염 (HBeAg negative Chronic hepatitis B):** 면역 제거기에서 혈청 전환된 환자들의 약 20%는 HBeAg 음성/anti-HBe 양성을 유지하지만 2000 IU/mL 이상의 HBV DNA 농도, ALT의 상승 및 활동성 조직 괴사 소견을 보이는 HBeAg 음성 만성 간염으로 이행된다.²⁹ 이들 환자들의 HBeAg 음성의 원인은 HBV DNA precore 혹은 basal core promoter 유전자 부위 변이로 HBeAg의 생성을 하지 못하기 때문이다.³⁸⁻⁴⁰ HBeAg 음성 만성 간염은 자연관해율이 낮아 지속적으로 간세포에 염증을 일으켜 대부분 환자에게서 섬유화 및 간경변증으

로 진행하게 되는데,⁴⁰⁻⁴¹ HBV DNA와 ALT치의 기록이 심해 실제 임상에서 예후가 양호한 비활동성 B형 간염바이러스 보유기와 감별하기 어려운 경우가 많다.⁴² 따라서 비활동성 B형간염 바이러스 보유기로 진단된 처음 1년 동안은 최소한 HBV DNA와 ALT를 3개월 간격으로 측정해 항바이러스 치료가 필요한 HBeAg 음성 만성 간염 환자를 놓쳐서는 안 될 것이다.^{19,43}

- 5) **HBsAg 소실기 (HBsAg clearance phase):** 비활동성 B형간염 바이러스 보유기 환자 중 1-2%/년의 빈도로 HBsAg이 소실되는 HBsAg 소실기로 이행하는데,^{42,44-45} 환자 성별, 바이러스 유전자형과는 관계없이 나이가 유일한 관련 인자로 알려져 있다.⁴⁶⁻⁴⁷ 우리나라는 외국에 비해 낮은 0.4%의 빈도로 HBsAg이 소실되는 것으로 보고되었다.⁴⁸ 이 시기는 혈청 HBV DNA는 검출되지 않으며, anti-HBc가 anti-HBs 검출과 관계없이 혈청에서 나타난다. HBsAg이 소실되면 간경변증으로의 진행은 매우 낮은 것으로 알려져 있지만 간세포암종 발생은 유의하게 지속되는 것으로 알려져 있다.^{36,44,49-54}

자연경과에 영향을 미치는 인자들

만성 B형간염에서 간경변증 발생의 5년 누적 발생률은 일반적으로 8-20%로 알려져 있는데,⁵⁵⁻⁵⁶ 우리나라에서 간경변증 발생은 5.1%/년의 빈도로 5년 누적 발생률이 23%, 간세포암종 발생은 0.8%/년의 빈도로 5년 누적 발생률이 3%인 것으로 보고되었다.⁵⁶

간경변증 혹은 간세포암종으로의 진행에 영향을 미치는 위험 인자들은 인구학적, 환경 혹은 사회적 및 바이러스 요인으로 나누어 볼 수 있다 (Table 2).⁵⁷ 인구학적 요인을 보면, 남성은 여성에 비해서 3-4배 간세포암종 발생 위험이 높으며 40세 이상인 경우 간경변증 혹은 간세포암종 발생 위험은 40세 이전에 비해 매우 가파른 증가를 보인다.^{27,58-59} 간세포암종 가족력 유무도 간세포암종 발생의 위험인자이다.⁶⁰⁻⁶¹

간경변증 혹은 간세포암종으로 진행에 영향을 줄 수 있는 환경 및 사회적 위험 요인으로는 알코올 섭취, aflatoxin⁶² 및 흡연⁶³이 있다. 비만, 대사증후군, 당뇨병 및 조직 소견상 지방간의 존재가 만성 B형간염 환자에서 향후 간섬유화 및 간세포암종 발생 위험 인자인지에 대해선 아직 이견이 많다.⁶⁴⁻⁶⁷ 많은 역학 연구를 통해서 coffee가 간섬유화 및 간세포암종 발생을 억제하는 것으로 알려져 있다.⁶⁸⁻⁷² 비록 B형간염 환자만을 대상으로 한 coffee의 역할에 대한 연구는 없지만 B형간염 환자에게도 좋은 역할을 할 것으로 예상된다.

간질환 진행의 B형간염 바이러스적인 요인으로는 40세 이상에서의 20,000 IU/mL 이상의 높은 혈청 HBV DNA 농도, 유전자형 C형, basal core promoter (BCP) 변이 및 다른 바이러스와의 중복 감염이 있다.⁷³⁻⁷⁷

대만에서 이루어진 Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-Hepatitis B Virus (REVEAL-HBV) 연구 결과에 의하면 관찰 시작 시점에서 40세 이상이면서 HBV DNA가 10^4 copies/mL 이상인 환자 중 향후 11년 후 HBV DNA가 10^5 copies/mL 이상으로 증가한 경우 처음 관찰 시점에서 10^4 copies/mL 이하인 환자에 비해서 간세포암종 발생 위험이 매우 높은 것으로 밝혀졌다.⁷⁴ 또한 간경변증 발생 위험도 연구 관찰 시작 시점에 HBV DNA가 10^4 copies/mL 이상인 경우 증가하였다. 또한 추적 중 HBV DNA 농도가 감소하는 경우 간세포암종 혹은 간경변증 발생 위험은 감소하였다. 이후 시행된 연구 결과에서도 HBV DNA가 2,000 IU/mL 이상인 40세 이상 환자, 특히 HBeAg 양성인 경우, 간경변증⁷⁶ 및 간세포암종^{75,77} 발생 위험도가 높아 대부분의 만성 B형간염 치료 가이드라인에서 치료 적응증으로 고려되고 있다.⁵⁷

C형간염 바이러스 감염과는 달리 B형간염 바이러스 유전자형은 항바이러스 치료 효과에는 큰 영향을 주지 못하지만 (인터페론 치료 반응은 예외) 자연 경과에 영향을 준다.⁷⁸ 현재 8개의 유전자형이 알려져 있는데 우리나라 환자 대부분이 감염된 유전자 C형이 가장 안 좋은 경과를 밟는 것으로 알려져 있다.⁷⁹ 알래스카의 코호트연구에 의하면 A, B, D 유전자형 감염 간염 환자들은 20세 이전에 HBeAg의 혈청 전환이 이루어지지만 C 유전자형 감염 환자들은 평균 47세에 혈청 전환이 이루어져,²³ 오랜 기간 동안 높은 바이러스 농도에 노출되고 그로 인해 간경변증 혹은 간세포암종 발생이 높은 것으로 생각된다. 만성 B형간염 감염의 자연 경과에 영향을 미치는 두가지 중요한 바이러스 유전자 변이로 basal core promoter (BCP) 변이와 pre-core (PC) 변이가 있다.^{43,46,77,79-81} BCP 변이는 B형간염 바이러스 basal core 유전자 부위 A1762T, G1764A의 변이로 다수의 cross-section 혹은 전향적 연구를 통해서 간경변증 및 간세포암종 발생 위험을 높이는 유전자 변이로 알려져 있다.^{43,46,79-80} 특히 REVEAL 연구 결과에 의하면 BCP 변이가 없는 경우 연간 100,000명당 359 명의 빈도로 간세포암종이 발생하는 반면, 유전자 변이가 있는 경우 1,149 명의 빈도로 간세포암종이 발병한다고 하였다.⁸² PC 변이는 HBeAg 혈청 전환기에 주로 나타나는 변이로 1896 유전자 부위에서 stop codon을 만들어 core 단백질은 생성하지만 HBeAg을 생성하지 못하게 한다.⁴⁶ PC 변이 바이러스가 주 감염 바이러스로 감염된 환자는 HBeAg 음성/HBeAb 양성이지만 높은 HBV DNA를 보인다.⁸³⁻⁸⁴ PC 변이의 자연 경과에 미치는 영향에 대해선 상반된 결과들이 보고되었는데, 특히 REVEAL 연구에 의하면 PC 변이가 있는 경우가 (269/100,000명) 없는 경우 (996/100,000명)에 비해서 오히려 간세포암종 발생 빈도가 낮았다.⁸² B형간염 유전자 변이 유형에 따른 항바이러스 치료 여부를 결정하기에는 아직 근거가 부족한 상황이다.⁵⁷

Table 2. Risk factors associated with the development of hepatocellular carcinoma (HCC) and /or cirrhosis in persons with chronic hepatitis B virus

	Increased risk of HCC	Increased risk of cirrhosis
Demographic		
Male sex	3+	+
Increasing age > 40 years	3+	3+
Family history of HCC	3+	+
Social and environmental		
Alcohol	+	+
Aflatoxin	3+	Unknown
Smoking	+	+
Coffee	Decrease risk of HCC	Slower progression of liver fibrosis
Viral factor		
Genotype C	3+	2+
HBV DNA >2,000 IU/mL	3+	3+
BCP mutation	3+	+

BCP, basal core promoter; HBV, hepatitis B virus

Modified from McMahon BJ⁵⁷

예방

우리나라는 B형간염 유병율이 높은 지역이므로 질환 위험이 있거나 의심되는 경우 HBV 표지자 검사를 고려한다.¹⁸ HBV 보유자는 타인에게 B형간염 전파 가능성이 있으므로 이를 예방하는 방법에 대한 자문 및 교육을 받아야 한다 (Table 3). 역학 연구들에서 간 손상을 유발하는 음주량은 하루 에탄올 40-80g 이상으로 보고되었고,⁸⁵⁻⁹⁰ HBV 보유자에 대한 장기 추적 전향 연구에서 음주가 간경변증, 간세포암종의 위험도를 높인다고 보고되었으나,^{74,76} HBV 보유자에서 간질환 진행을 유발하는 최소 음주량에 대한 연구는 없는 실정이다. 일반인 대상 연구에서 남자는 하루 에탄올 24g 이상, 여자는 12g 이상 음주만으로도 간경변증 발생이 가능하다는 연구도 있다.⁹¹ 따라서 위와 같은 연구 결과들을 바탕으로 HBV 보유자에서 음주는 가급적 피할 것을 권장한다. 흡연은 HBV 보유자의 장기간 추적한 전향 연구에서 독립적으로 간경변증 및 간세포암종의 위험도를 증가시키므로 금연을 권장한다.^{74,76,92}

수직감염은 HBV 전파의 가장 중요한 경로이다. HBsAg 양성 산모에서 신생아 출생 직후 B형간염 면역글로블린과 예방접종을 시행하는 경우 90-95%에서 수직감염을 예방할 수 있다.⁹³⁻
⁹⁵ 따라서 HBsAg 양성 산모에서 태어난 신생아에게 출생 직후 B형간염 면역글로블린 (0.5 ml 근육주사)을 주사하고 12시간 이내에서 HBV 예방 접종을 시행해야 한다. HBsAg 양성 산모에서 모유를 수유한 경우와 분유를 수유한 경우 통계적으로는 신생아 감염률에 차이가 없었다 (0%

vs. 3%).⁹⁶

우리나라는 HBV 감염의 만연지역으로 HBsAg 및 anti-HBs가 음성인 경우 예방접종을 권고한다. HBV 보유자의 가족 구성원 및 HBV 보유자와 성접촉을 가지는 자는 HBV에 대한 위험도가 증가하므로⁹⁷⁻⁹⁸ 반드시 예방접종을 받아야 한다.⁹³⁻⁹⁴ HBV 보유자는 B형간염 예방접종 효과가 없으므로 접종 대상이 아니다. HBV에 혈청학적 검사를 시행한 적이 없거나, 예방접종을 완료하지 않았거나 항체가 없는 경우에는 HBV 보유자와 성접촉 시 감염의 위험이 있으므로 콘돔을 사용해야 한다.

B형간염 예방접종은 0-1-6개월 방식으로 3회 시행하면 90% 이상에서 반응한다 (anti-HBs > 10 IU/mL). anti-HBs 무반응자에게는 추가적인 3회의 재접종 (revaccination)시 44-100%에서 anti-HBs가 형성이 된다.⁹³⁻⁹⁴ B형간염 예방접종 후 면역능이 정상인 경우 anti-HBs에 대한 검사는 필요치 않으나, HBsAg 양성 산모에서 태어난 신생아이 경우 9-18개월에 anti-HBs형성 유무를 확인하고, 의료 종사자, 혈액투석 환자, 면역저하자 (e.g., HIV 감염자, 조혈모세포 이식자, 항암 치료자) 및 HBV 감염자와 성접촉을 하는 경우는 예방 백신 완료 1-2개월 후에 anti-HBs 검사를 시행하여 재접종 여부를 결정해야 한다.⁹³⁻⁹⁴

B형간염 예방접종 후 anti-HBs는 시간이 지나면서 점차 감소하거나 혈청에서 소실되는 경우가 있으나 면역능이 정상인 경우는 추가 접종 (booster)이 필요없다. 그러나 만성신부전 환자에서는 매년 anti-HBs를 측정하여 그 수치가 10 IU/mL 이하인 경우 HBV 감염의 위험도가 증가하므로 추가접종을 시행해야 한다.⁹³ 또한 면역저하자인 경우도 anti-HBs치가 10 IU/mL이하인 경우 추가접종을 시행해야 한다.⁹³⁻⁹⁴

Anti-HBs가 없는 사람이 HBV 함유 혈액 혹은 체액에 노출된 경우 B형간염 면역글로블린 (0.06ml/kg)을 가능하면 빨리 (가급적 24시간 이내) 근육하고 예방접종은 동시에 시작하거나 경피적 노출인 경우 1주일 이내에, 성접촉을 통한 노출인 경우 2주일 이내에 시행한다.⁹⁹

HBV 보유자에서 A형간염 중복감염이 일어나면 일반인에 비해 사망률이 5.6-29배 증가하므로¹⁰⁰ A형간염에 대한 항체가 없는 경우 예방접종을 시행해야 한다.¹⁰¹

[권고사항]

1. HBsAg 및 anti-HBs가 음성인 경우 B형간염 예방접종을 권장한다 (A1).
2. HBV 보유자에서 음주는 피할 것을 권장한다 (A1).
3. HBV 보유자에서 금연을 권장한다 (A1).

4. HBV 보유자의 산모에서 출생한 신생아는 출생 즉시 B형간염 면역글로불린과 예방접종을 시행 받아야 한다 (A1).
5. HBV 보유자에서 A형간염 항체가 없는 경우 A형간염 예방접종을 권장한다 (A1).
6. HBV 보유자에게 전파 예방방법에 대한 정보제공을 권장한다 (B1).

Table 3. Recommendations for HBsAg-positive person to prevent transmission of HBV to others¹⁸
 HBsAg-positive person should

- be recommended for vaccination of family members if their serum anti-HBs are negative.
- be recommended for vaccination of sexual partner if partner's serum anti-HBs is negative
- use barrier protection during sexual intercourse if partner's anti-HBs is negative or unknown.
- not share toothbrush or razor because of potential infection through skin or mucosal injury
- cover open wound
- clean blood spill using detergents or bleach
- not donate blood, blood components, organs or sperms

HBsAg-positive person can

- participate in school, daycare, social and sports activities.
 - share food, or utensils including spoon, fork or chopsticks
 - kiss or hug to others
-

진단 및 초기 평가

만성 B형간염은 HBV의 지속적 감염으로 인하여 간에 만성적 괴사염증이 있는 경우로 정의되며 진단기준은 HBsAg이 6개월 이상 양성이며, 혈청 HBV DNA가 2,000-20,000 IU/mL 이상이며 AST/ALT의 지속적 혹은 간헐적 상승이 있는 경우인데 HBeAg 양성 및 음성 만성 B형간염으로 분류된다 (Table 4).

만성 B형간염 환자는 우선적으로 면밀한 병력 청취와 신체 검사가 필요하며, 특히 음주력, 약물 복용력, HBV 감염과 간세포암종의 가족력 및 다른 바이러스에 의한 동시 감염에 관해 중점을 두어야 한다. 이를 통해 HBV 감염과 간질환 사이의 인과관계를 확실하게 판단해야 하며 적절하고, 정기적인 장기 추적 관찰이 중요하다. 만성 B형간염 환자에게서 HBV의 증식 정도 및 지속적인 간 손상 여부를 평가하기 위해 혈청, 바이러스, 생화학 그리고 조직 검사가 사용되고 있다.

1. 혈청검사 (Serologic test)

HBsAg, anti-HBs 그리고 anti-HBc를 포함한 HBV 감염의 바이러스 표지에 대한 혈청검사를 통해 급성, 만성, 또는 과거 감염의 구별이 가능할 뿐만 아니라 백신접종을 받은 사람을 찾아낼 수 있다. 급성 HBV 감염은 HBsAg이 양성, IgM anti-HBc 양성으로 진단할 수 있고,¹⁰² IgM anti-HBc만 단독으로 양성인 경우가 있는데 이는 HBsAg가 사라지고 anti-HBs가 검출되는 사이 시기인 항체 미형성 기간(window period) 일 수 있다.¹⁰³ 지속적으로 IgG anti-HBc만 양성인 경우는 과거감염에서 획득한 anti-HBs의 역가가 감소하여 음성으로 나타나는 경우나 잠복 B형 바이러스 감염 (occult hepatitis B)일 수 있다.¹⁰⁴⁻¹⁰⁷ 이 경우에는 혈청 HBV DNA를 측정하면 도움이 될 수 있다. 이러한 혈청검사 유형을 보이는 환자들은 3~6개월 내에 HBsAg, anti-HBc, 그리고 anti-HBs 검사를 한번 더 반복 측정하여 이러한 가능성을 감별해야 한다. HBsAg이 6개월 이상 검출되면 만성 B형간염을 진단하는데 충분하다. HBV 감염으로부터 회복된 사람은 HBsAg이 음성이고 anti-HBs와 anti-HBc가 양성인 소견을 보인다. 반면에 백신접종을 받은 사람은 anti-HBc는 검출되지 않고 anti-HBs만 양성이다. 이는 anti-HBc가 B형간염 바이러스의 core 단백질에 대한 항체로서 바이러스가 직접 체내에 침입하였을 때만 생성되고, 회복된 후에도 혈청 내에 지속적으로 존재하기 때문이다.

만성 B형간염 환자는 HBeAg 및 anti-HBe 검사가 필요하다. HBeAg은 바이러스의 증식을

나타내며 anti-HBe는 바이러스의 증식이 멈추었거나 미약한 상태임을 나타낸다.¹⁰⁸ HBeAg 양성 만성 B형간염은 혈청 HBeAg이 양성이며 anti-HBe는 음성인 반면 HBV DNA가 높은 수치를 보이며 면역능에 들어서면 ALT가 증가하게 된다. HBeAg이 음성인 환자의 경우 HBV DNA 및 ALT 수치가 중요한데 HBV DNA 수치가 2,000 IU/ml (10,000 copies/ml) 이하이고 anti-HBe가 양성이며 ALT가 정상 범위에 있으면 비활동성 B형간염 바이러스 보유라고 할 수 있다. 이 경우 간 조직 소견은 염증과 섬유화가 경미한 것이 보통이지만 면역 반응기에 간 손상이 심했던 경우에는 비활동성 간경변을 보이기도 한다. HBeAg이 음성이지만 HBV DNA 수치가 2,000 IU/ml 이상이고 ALT가 상승해 있는 경우 HBeAg 음성 만성 B형간염이며 이는 precore 또는 basal core promoter (BCP) 부위에 변이로 인해 혈중으로 HBeAg이 배출하지 못하는 변종 바이러스로 인한 것이다.⁴¹ BCP변이 경우는 간세포 염증과 괴사가 심하고 관해율이 낮으며 간세포암종 발생을 더 증가시킨다.¹⁰⁹

1970년대 말부터 1980년대 초까지의 국내 보고들을 보면 A형간염 항체 양성률이 10세 이하는 45%, 20세 이상에서는 90~100%를 차지하였다.¹¹⁰ 그러나 지난 수 십 년간 사회경제적 성장에 따라 전반적인 위생환경이 개선되면서 90년대 후반부터 A형간염의 항체 양성률이 급격하게 감소하고 있다. 최근 건강 검진자를 대상으로 조사한 연구들에 따르면 A형간염의 항체 양성률은 40세 이상에서 90% 이상인 반면에 10-20세는 10% 이하, 20-30세는 10-20%, 30-40세는 50% 정도로 보고되고 있다.¹¹¹⁻¹¹² 또한 이와 같은 학동기, 청소년기 및 초기 성인기의 낮은 항체 양성률은 만성 간질환이 있는 환자군에서도 유사하게 보고되고 있다.¹¹³ 이로 인해 급성 A형간염의 임상 양상이 무증상 감염 보다는 황달을 동반한 증상이 있는 감염이 증가하였고 보다 긴 회복기간이 필요하며 전격성 간 부전 발생률도 높아졌다. 특히 기저 만성간질환이 급성 A형간염으로 인한 전격성 간부전과 사망의 중요한 위험 인자로 여러 연구들을 통해 확인되었다.¹¹⁴⁻¹¹⁶ 따라서 50세 이하의 만성 B형간염 환자는 A형간염 항체 검사 (IgG anti-HAV)를 실시하여 항체가 없는 경우 6-18개월 간격으로 A형간염 백신을 두 번 접종하는 것을 추천한다. 또한 HCV와의 공동 감염 유무를 확인하기 위해 anti-HCV 검사를 실시한다. HIV 감염의 고위험군에 해당되는 경우 anti-HIV에 관한 검사 또한 실시하여야 한다.

2. 바이러스검사 (virologic test)

혈청 HBV DNA 검사는 바이러스의 증식 정도를 직접 측정하는 것이다. HBV를 정량화하는

것은 감염의 현 상태를 파악하여 만성 B형간염 환자를 진단하고 치료여부를 결정하며 연속적으로 모니터링 하는데 있어 필수적이다. 또한 간경변증으로의 진행과 간세포암종 발생 위험을 예측하는데 있어서도 중요하다. 따라서 혈청 HBV DNA 검사는 만성 B형간염으로 진단받은 환자 모두에게 측정되어야 한다. 혈청 HBV DNA의 단위는 IU/mL로 표준화하는 것이 세계적인 추세이고,¹¹⁷ 1 IU/mL는 약 5.6 copies/mL이다. HBV DNA를 정량화하는데 사용되는 방법은 빠르게 발전되어 왔다. 초기의 Hybrid capture법은 신뢰할 만한 HBV DNA의 정량화를 가능하게 하였으나 HBV DNA의 검출 범위가 $10^3 \sim 10^7$ IU/mL로 높아 최근에는 사용이 제한된다. 그 이후 중합효소연쇄반응법 (PCR)이 개발되어 HBV DNA의 검출한 수치가 10^2 IU/mL까지로 민감도가 높아졌다. 하지만 10^6 IU/mL 이상의 바이러스 수치에서는 신뢰도가 떨어지는 단점이 있었다. 이를 보완하여 개발된 것이 최근에 가장 추천되고 많이 사용되는 방법인 real-time PCR법이다. 이는 HBV DNA 검출 폭이 $10 \sim 10^8$ IU/mL로 넓은 측정범위와 높은 민감도를 보인다.¹¹⁸ 임상에서 만성 B형간염 환자에게 HBV DNA를 모니터링 할 때는 가급적 동일한 HBV DNA 측정법을 사용해야 한다.

3. HBV 유전자형

HBV의 유전자형은 질병의 진행, 간세포암종의 발생 위험도와 항바이러스제 치료에 대한 반응에 영향을 주는 것으로 알려져 있다.¹¹⁹⁻¹²¹ 아시아에서 이루어진 여러 연구들에서는 유전자형 C형은 유전자형 B형에 비해 바이러스 재활성화가 더 빈번히 발생하고 심한 간질환을 야기하며 간세포암종이 잘 발생하였다.^{119,122-124} 또한 유전자형 A형과 B형은 C형과 D형에 비해 페그인터페론에 대한 치료반응이 더 높은 것으로 보고되고 있다.¹²⁵ 외국의 가이드라인에서는 간질환이 악화될 가능성이 높은 환자군을 찾는데 도움이 되거나 페그인터페론 치료 고려 시 가장 적절한 대상자를 선정하기 위한 한 방법으로써 HBV의 유전자형을 검사할 것을 권유하고 있으나,¹²⁶ 우리나라는 거의 대부분이 유전자형 C형으로 알려져 있어 HBV의 유전자형 검사는 추천되지 않는다.

4. 생화학검사

간질환의 중증도를 평가하기 위해서는 AST, ALT, GGT, ALP, PT, 혈청 albumin을 포함한 생화학적 검사가 필요하다. 보통 ALT가 AST보다 더 상승하지만 간경변증으로 병이 진행되면 그 비는 역전될 수 있다. 혈소판의 감소와 함께 점진적인 혈청 albumin의 감소와 프로트롬빈시간 (PT)의 연장은 간경변증으로 진행된 후에 특징적으로 관찰된다. 혈청 ALT는 보통 간질환을 평가하고 치료에 대한 대상자를 선정하는데 있어 중요한 기준으로 이용되어 왔다.¹²⁷ 만성 B형간염 환자에서 정상 또는 경도의 ALT 증가는 보통 간조직검사에서 염증괴사가 없거나 경한 상태와 일치하고 ALT가 증가되면 간의 염증괴사 작용이 증가되었다고 생각할 수 있다. 그러나 ALT의 증가 정도와 조직학적인 간의 손상 정도는 항상 일치하는 것은 아니다.¹²⁸ 혈청 ALT는 체질량지수, 성별, 지질 및 탄수화물 대사 장애, 요독증 등에 영향을 받는 것으로 알려져 있다.¹²⁸⁻¹²⁹ 따라서 치료 시작을 위한 필수 조건으로서 ALT 증가에만 오로지 의존하는 것은 문제가 있다. 여러 임상 연구에서 실질적인 정상 ALT는 이전에 설정된 한계치 (남자 40 IU/mL, 여자 30 IU/mL) 보다 의미있게 더 낮다고 보고되었고, 한 코호트 연구에서는 AST와 ALT의 정상 상한치를 남성은 30 IU/mL, 여성은 19 IU/mL로 낮추어야 한다고 제시하였다.¹²⁸⁻¹²⁹ 또한 다른 임상연구에서도 ALT가 40~45 IU/mL 이하인 B형간염 환자 중 20 IU/mL 이상인 환자는 의미 있는 간질환의 위험성이 높고 간질환의 합병증으로부터의 사망률도 유의하게 높았다.¹³⁰ 최근 Keefee 등이 제안한 만성 B형간염 치료 알고리즘에 따르면, 치료를 시작해야 하는 ALT의 상한치를 남자는 30 IU/mL, 여자는 19 IU/mL로 권고하고 있어¹²⁶ 전향적 검토가 필요한 상황이다.

5. 조직진단

혈청 HBV DNA가 양성 (>2000 IU/mL)이면서 ALT가 상승된 만성 B형간염 환자는 선택적으로 간조직검사를 통해 염증괴사 정도 및 섬유화 정도를 관찰하여 치료 시작을 결정하는데 도움을 받을 수 있다. 하지만 간조직검사는 침습적인 검사방법이고 간의 작은 일부분만을 채취하여 관찰한다는 단점과 함께 관찰자들의 간과 관찰자 내 일치도에도 제한이 있어 임상에서 적극적으로 이용하기에는 한계가 있다. 높은 HBV DNA와 정상 ALT를 가지는 환자는 일반적으로 간조직검사에서 간 섬유화가 잘 관찰되지 않고 항바이러스치료에 반응이 좋지 않은 것으로 알려져 있어 보통 치료를 시작하지 않고 경과를 관찰한다. 그러나 최근 몇몇의 임상 연구에서는 ALT가 지속적으로 정상을 보이는 만성 B형간염 환자에서 간조직 검사를

시행하였을 때 12~43%의 환자에서 2단계 이상의 간 섬유화를 관찰할 수 있었고 이러한 현상은 특히 35~40세 이상인 환자에서 두드러졌다.¹²⁵⁻¹³¹ 만성 B형간염 환자에서 ALT와 섬유화와의 관계를 조사한 최근의 한 후향적 연구에서도 비슷한 결과를 보였는데, 정상 ALT를 갖는 59명의 활동성 만성 B형간염 환자를 대상으로 간조직 검사를 시행한 결과, 18% 환자가 2단계의 섬유화를 보였고 34% 환자가 2 또는 3단계의 염증 소견을 보여, 전체적으로 37% 환자에서 의미 있는 섬유화 또는 염증 소견을 나타내었다.¹³² 또한 하위 그룹 분석을 하였을 때 조직으로 의미 있는 섬유화 또는 염증 소견을 보인 대부분의 환자들은 높은 정상 ALT를 보인 환자들이었다. 따라서, 만성 B형간염 환자의 치료를 시작할 때 ALT뿐만 아니라 혈청 HBV DNA와 환자의 나이도 함께 고려해야 하며 ALT가 정상일 때는 간의 조직변화도 고려하여야 한다. 그러므로 HBV DNA가 20,000 IU/ml 이상이고 정상 ALT를 보이는 HBsAg 양성 환자 중에 면역 관용기가 아닐 것으로 생각되는 35~40세 이상인 경우 간조직검사를 고려해 볼 수 있다. 이런 환자군에서 조직 검사상 2단계 이상의 섬유화 또는 2단계 이상의 괴사염증이 확인되면 치료 시작을 고려해야 한다. 단, 이 환자군의 치료를 시작할 때는 1년 후 HBeAg 혈청전환의 확률이 낮기 때문에 보다 장기적인 치료가 필요할 것으로 예상된다는 점을 인지해야 한다. 간조직검사는 이러한 효용성 이외에도 비알콜성 지방간질환 또는 알코올성 간질환 등 다른 종류의 간질환 동반 여부를 진단하는데도 유용할 수 있다. 반면에 간조직검사는 간경변증의 임상적 증거가 충분하거나 염증 정도 및 섬유화 정도에 관계없이 항바이러스 치료가 필요한 환자에서는 일반적으로 시행하지 않는다. 최근에는 fibroscan이나 혈청 표지자와 같이 비침습적으로 만성 B형간염 간의 섬유화 정도를 평가하는 방법에 대해 연구가 이루어지고 있으나^{126,131} 아직까지는 일반적 진단과 치료결정 목적으로 권장되지는 않는다.

6. 간세포암종 선별검사

만성 B형간염 환자는 초기평가에 간세포암종에 대한 선별검사 (screening)가 필요하고, 이미 진단된 만성 B형간염 환자는 간세포암종의 조기 발견을 위해 정기적인 감시검사 (surveillance)가 필요하다. 간세포암종에 대한 상세한 기술은 2009 간세포암종 진료 가이드라인에¹³³ 기술되어 있으며 표준적인 간세포암종 선별검사 방법은 혈청알파태아단백과 초음파 검사이다. 만약 간경변증이 심한 경우나 비만이 심한 경우와 같이 초음파로 병변을 관찰하기 어려운 환자는 초음파 대신 전산화단층촬영이나 자기공명영상을 시행할 수 있다.

간세포암종 발생 고위험군은 40세 이상의 HBV 보유자 남성, 50세 이상의 HBV 보유자 여성, 간경변증 환자, 간세포암종의 가족력이 있는 환자, 지속적 또는 간헐적으로 ALT의 상승을 보이는 40세 이상 환자, HBV DNA > 2,000 IU/ml 이상인 40세 이상 환자 등이다.¹⁸ 최근 Keefee 등은 B형간염 바이러스 감염이 대부분 출생 시 또는 유아기에 이루어지는 아시아 환자에서는 간세포암종의 위험도가 더욱 증가되므로 30~35세 또는 이보다 더 어린 나이에서도 간세포암종 선별 검사를 하도록 주장하고 있다.¹²⁶

[권고사항]

1. 면밀한 병력 청취와 신체 검사가 필요하며, 특히 다른 바이러스에 의한 동시 감염, 음주력, 약물 복용력 및 HBV 감염과 간세포암종 가족력에 중점을 두어야 한다 (A1).
2. Complete blood count (CBC), aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase (AST/ALT), alkaline phosphatase (ALP), gamma glutamyltranspeptidase (GGT), bilirubin, albumin, creatinine, prothrombin time을 포함한 혈액검사가 필요하다 (A1).
3. HBV 증식 표지자로 HBeAg/anti-HBe, 혈청 HBV DNA 정량검사가 필요하다 (A1). 혈청 HBV DNA 정량검사로 최근에 가장 추천되는 방법은 real-time PCR법이다.
4. HCV와의 중복 감염 유무를 확인하기 위해 anti-HCV 검사를 한다 (B1).
5. 50세 이하의 환자에서는 A형간염 항체검사(IgG anti-HAV)를 한다 (A1).
6. 간세포암종 선별검사로 복부 초음파검사, 혈청 알파태아단백검사를 한다 (A1).

Table 4. Diagnostic criteria of HBV infection**Chronic hepatitis B**

1. HBsAg positive more than 6 months
2. HBeAg-positive chronic hepatitis B: serum HBV DNA $\geq 20,000$ IU/mL ($\geq 10^5$ copies/mL)

HBeAg-negative chronic hepatitis B: serum HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL ($\geq 10^4$ copies/mL)
3. Persistent or intermittent elevation in AST/ALT levels
4. Liver biopsy showing chronic hepatitis with moderate or severe necroinflammation (optional)

Inactive HBsAg carrier state

1. HBsAg positive more than 6 months
2. HBeAg negative, anti-HBe positive
3. Serum HBV DNA $< 2,000$ IU/mL ($< 10^4$ copies/mL)
4. Persistently normal AST/ALT levels
5. Liver biopsy confirms absence of significant necroinflammation (optional)

Table 5. Initial evaluation of patients with chronic hepatitis B

1. History taking (including alcohol and drug) and physical examination
2. Family history of liver disease and hepatocellular carcinoma (HCC)
3. Laboratory tests to assess liver disease: Complete blood count (CBC), aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase (AST/ALT), alkaline phosphatase (ALP), gamma glutamyltranspeptidase (GGT), bilirubin, albumin, creatinine, prothrombin time.
4. Serologic test for HBV replication: HBeAg/anti-HBe, HBV DNA
5. Tests to rule out other viral coinfections: anti-HCV, anti-HDV (in person with history of drug abuse), anti-HIV (high risk group).
6. Serologic test for immunization of hepatitis A (IgG anti-HAV) (less than 50 years old)
7. Tests to evaluate degree of hepatic necroinflammation and stage of hepatic fibrosis: liver biopsy (optional)
8. Screening tests for HCC: ultrasound and serum AFP

치료 목표

만성 B형간염의 치료 목표는 HBV 증식을 억제하여 염증을 완화시키고 섬유화를 방지하여, 간경변증, 간기능상실 혹은 간세포암종으로 진행을 예방함으로써 간질환에 의한 사망률을 낮추고 생존율을 향상시키는 것이다.¹³⁴⁻¹³⁸ 가장 이상적인 치료는 HBsAg 의 혈청소실이지만, 치료에도 불구하고 핵 내 covalently closed circular DNA (cccDNA)는 지속되기 때문에 HBV의 완전 치료는 거의 불가능하다. 실제 임상에서 치료반응에 대한 대체지표로 HBsAg 혈청 소실 및 전환보다는 ALT 정상화, 혈청 HBV DNA의 미검출, HBeAg의 혈청소실 혹은 혈청전환, 조직 소견의 호전 등을 이용한다.

ALT는 간손상의 표지자로 정상 범위를 벗어나 장시간 지속될 경우, 간경변증이나 간세포암종 발생의 위험성과 사망률이 높아진다.^{130,139-140} ALT는 치료 반응의 좋은 예측인자로 ALT의 정상화는 치료효과를 평가하기 위한 대체지표로 사용된다. 그러나 ALT는 다른 원인의 간질환에서도 변화가 가능하여 B형간염에 대한 특이성이 부족하고, 면역 관용기 또는 간질환이 진행된 간경변증과 같은 경우는 바이러스의 증식이 활발함에도 ALT는 증가되지 않을 수 있어 ALT만으로 치료를 결정하기는 어렵다.⁷⁴ 한편, 조직 검사를 통해 치료 전후 염증과 섬유화 변화를 확인하여 치료 효과를 판정할 수도 있지만, 침습적이고, 검사 표본의 크기나 채취 위치, 관찰자간 차이에 따라 평가가 달라질 수 있는 한계점을 가지고 있다.¹⁴¹⁻¹⁴²

만성 B형간염 환자에서 HBV DNA와 HBeAg은 바이러스의 증식, 활동성 간염의 지표로서 혈청 HBV DNA 수치가 높고 HBeAg 양성인 B형간염은 간경변증이나 간세포암종의 위험을 증가시킨다.⁷⁴⁻⁷⁶ B형간염의 자연경과에서 HBeAg의 혈청소실이나 전환이 이뤄진 환자는 간경변증이나 간세포암종 발생 빈도가 낮아 장기예후가 좋은 것으로 알려져있다.^{29,143} 인터페론 알파 치료를 통해 HBeAg 양성 간염에서 HBeAg의 혈청전환이 이뤄진 환자들도 간경변증 및 간세포암종 등의 합병증 발생이 감소되고 생존률이 증가되는 효과를 보였다.^{54,144} 따라서 HBeAg 양성 활동성 간염 환자의 항바이러스 치료에서 HBeAg의 혈청소실 혹은 혈청전환은 중요한 치료 목표가 된다. 최근에는 HBV DNA의 감소가 더 중요한 치료의 목표로 제시되고 있다. HBV DNA가 증가되어 있는 활동성 간염 환자에게 치료를 통해 HBV DNA 수치를 감소시키면 조직소견이 호전되고, HBeAg 혈청전환이 가능하며, ALT가 정상화되면서 간염의 진행을 억제할 수 있다.¹⁴⁵⁻¹⁴⁶ 그러나 비활동성 간염으로 여겨지는 10^4 copies/mL 이하의 HBV DNA 범위에서도 간염이 진행하여 간경변증, 간세포암종 등이 발생할 수 있기에¹⁴⁷ 항바이러스제를 사용하는 환자에서 HBV DNA는 미검출 수치까지 감소시키는 것이 권장된다.

최근 치료 평가의 대체 지표로 HBsAg에 대한 연구가 많이 이뤄지고 있다. B형간염의 자연경과에서 HBsAg의 혈청 소실률은 연간 1~2%정도 일어나고, HBV DNA 감소와 관계되어 간경변증, 간세포암종 등 간 관련 합병증의 가능성이 감소한다.^{29,44-45,148} 인터페론 알파 치료를 통해 바이러스 증식이 억제된 환자에서 HBsAg혈청 소실률이 높았고¹⁴⁹⁻¹⁵¹ HBsAg 혈청 소실이 일어난 환자에서 간기능소실, 간세포암종 등과 같은 간 관련 사망률의 감소를 보였지만, HBsAg의 소실률은 매우 낮은 편이다.¹⁴⁹ HBsAg의 혈청 소실률은 경구용 항바이러스 치료군보다 인터페론 치료군에서 더 높았으나,¹²⁶ 경구용 항바이러스제 사용 기간이 길어지면 HBsAg의 소실률도 인터페론 치료만큼 증가될 수도 있을 가능성은 있다.¹⁵² 엔테카비어나 페그인터페론 치료 후 HBsAg 역가의 감소와 HBV DNA 감소 사이에 상관관계를 보이고 있어,¹⁵³⁻¹⁵⁴ HBsAg역가는 향후 B형간염 치료의 좋은 지표로 이용 될 것으로 기대된다.

경구용 항바이러스제를 사용하여 바이러스의 증식이 억제된 후에 언제까지 치료를 지속해야 하는지에 대해서는 아직 정해진 것이 없다. HBeAg 음성 간염은 치료 종결 후 대부분 재발하며,¹⁵⁵⁻¹⁵⁶ HBeAg 양성 간염에서는 혈청전환 후에도 치료를 지속한 경우 바이러스 증식 억제 지속율이 높아졌다.¹⁵⁷⁻¹⁵⁸ 최근 경구용 항바이러스제의 장기간 사용에 대한 연구가 수행되어 안전성과 효과가 점차 인정되고 있다.^{146,159-160}

[권고사항]

1. **B형간염 치료 목표는 HBV 증식을 억제하여 염증을 완화시키고 섬유화를 방지하여, 간경변증과 간세포암종 발생을 예방함으로써 간질환에 의한 사망률을 낮추고 생존율을 향상시키는 것이다 (A1).**
2. **이상적 치료 목표는 HBsAg 혈청소실이므로, HBsAg 소실을 위해 HBV DNA 미검출 상태를 장기간 유지한다 (B1).**
3. **HBeAg 양성 간염환자의 최종 치료 목표는 정상 ALT, HBV DNA 미검출과 HBsAg 및 HBeAg의 혈청소실 혹은 전환이고, HBeAg 음성 간염환자에서는 정상 ALT, HBV DNA 미검출과 HBsAg 혈청소실 혹은 전환이다 (B1).**

치료 대상

만성 B형간염 치료의 최종목표는 간질환의 진행을 예방함으로써 생존율을 향상시키는 데에 있다. 만성 B형간염 치료와 관련하여 현재까지 수행된 임상 시험은 관찰기간이 장기 생존율을 평가하기에는 불충분하다.¹⁶¹ 그러나 HBeAg 양성¹⁶²⁻¹⁶⁴ 및 음성^{155,164-166} 만성 B형간염 환자에서 공히 간 조직의 염증과 섬유화를 개선시킬 수 있음이 알려졌으며, 이러한 조직 소견의 호전은 간질환의 진행을 억제하여 간경변증으로의 진행을 예방함으로써 장기적 예후의 개선 효과로 연결될 것으로 기대된다.¹³⁸ 실제 최근 메타분석연구에서 장기적인 경구 항바이러스제 투여는 비대상성성 간경변증과 간세포암종의 발생을 줄였다.¹⁶⁷

B형간염 자연경과 중 면역관용기는 간조직 변화가 경미하고 단기 예후가 양호하여¹⁶⁸ 치료 대상이 되지 않는다.

만성 B형간염의 치료 시작 기준

ALT는 간 조직의 괴사염증소견을 반영할 뿐 아니라 질병 진행의 위험도와 관련되어 있어서¹⁶⁹ 항바이러스 치료를 결정하는 데에 중요한 기준이 된다. 현재까지 정상 상한치의 두 배가 치료 시작의 기준으로 통용되었으나^{37,170-171} 최근 역학 연구결과 기준치를 하향 조정할 필요성이 제기되었다. 실제, 우리나라에서 수행된 전향적 코호트 연구에서 AST/ALT가 20 IU/L 을 상회하는 경우 간질환 관련 사망률이 유의하게 증가하였다.¹³⁰ 간 질환이 없는 정상인의 ALT는 연령이 증가할수록 감소하는 경향을 보이고^{129,172} 바이러스성 간염이나 지방간이 없는 정상인에서 ALT의 95 percentile은 남자 30, 여자 19 IU/L로 보고되었다.¹²⁸ 우리나라 만성 B형간염 환자에서 ALT가 정상 상한치의 1배 이상 - 2배 이하 상승한 경우 약 2/3에서 F2 이상의 섬유화 소견을 보이며¹⁷³ 혈청 HBV DNA가 20,000 IU/mL 이상인 경우 ALT가 정상으로 유지되더라도 치료를 요하는 섬유화/염증 소견을 나타낼 수 있다.^{132,173-174} 홍콩 코호트 연구에서도 ALT가 정상 상한치의 0.5 - 2배 상승한 경우 간 질환에 의한 합병증 위험 증가가 확인되었다. 따라서, 과거 ALT기준만으로는 치료를 필요로 하는 환자가 치료에서 제외될 가능성이 크다.¹⁷⁵⁻¹⁷⁶ 연령 증가가 간조직 소견의 악화 및 불량한 장기 예후와 관련되어 있고,^{169,173,177} ALT와 HBV DNA만으로는 진행된 간조직 변화를 정확히 예측하기 어려우므로¹⁷⁴ 30대 이상의 만성 B형간염 환자에서는 ALT치가 정상의 2배 미만인 경우에도 조직학적 검사를 통하여 치료 필요성을 평가할 필요가 있다.

HBeAg 양성 만성 B형간염을 진단하기 위한 HBV DNA의 cut-off level은 20,000 IU/mL이 일반적으로 받아들여진다.¹⁷⁸ 반면 HBeAg 음성 만성 B형간염의 경우 HBV DNA수치의 변동폭이 크기 때문에 HBV DNA기준은 더 낮을 것으로 생각된다. 특정 cut-off value로 비활동성 보유상태와 구별하기는 어려우나,¹⁷⁸ 2,000 IU/mL 이상의 경우 조직학적으로 진행된 섬유화의 위험도 및 간경변증과 간암의 위험도가 증가하므로^{74,76,109} 이 수준이 치료의 기준으로 통용된다.

간경변증의 치료 시작 기준

HBV DNA 수치의 상승은 간세포암종의 발생 위험을 증가시키며,^{74,109} 대상성 간경변증 환자에서 항바이러스제 치료는 간질환의 진행¹³⁴과 간세포암종 발생을 억제할 수 있으므로,^{137-138,167,179-181} 혈청 HBV DNA가 2,000 IU/mL 이상인 대상성 간경변증은 항바이러스제 치료 적응이 된다. 비대대상성 간경변증의 경우 경구 항바이러스제는 간기능을 개선시키고¹³⁵ 이식의 필요성을 경감시킬 수 있을 것으로 기대된다.¹⁸²

[권고사항]

1. HBeAg 양성이며 지속적으로 정상 ALT 수치를 보이는 면역 관용기의 HBV 보유자는 치료대상이 되지 않는다 (B1).
2. HBeAg 양성 만성간염의 경우 혈청 HBV DNA가 20,000 IU/mL 이상이며 ALT가 정상 상한치의 2배 이상인 경우 치료대상이 된다 (A1). ALT가 정상 상한치의 1배 - 2배인 경우 치료 결정을 위하여 간생검을 고려할 수 있다 (B2). 간생검 결과 중등도 이상의 염증괴사 소견이나 문맥주변부 섬유화 이상의 단계를 보이는 경우 치료를 권장한다 (A1).
3. HBeAg 음성 만성간염의 경우 혈청 HBV DNA가 2,000 IU/mL 이상이며 ALT가 정상 상한치의 2배 이상인 경우 치료의 적응이 된다 (A1). ALT가 정상 상한치의 2배 미만인 경우 치료 결정을 위하여 간생검을 고려할 수 있다 (B2). 간생검 결과 중등도 이상의 염증괴사 소견이나 문맥주변부 섬유화 이상의 단계를 보이는 경우 치료를 권장한다 (A1).
4. 대상성 간경변증의 경우 혈청 HBV DNA가 2,000 IU/mL 이상이면 ALT 값에 관계없이 치료를 권장한다 (B1).

5. **비대상성 간경변증의 경우 혈청 HBV DNA가 양성이면 ALT 값에 관계없이 치료를 권장하며 간이식을 고려한다 (B1).**

치료 약제들

라미부딘

라미부딘(lamivudine)은 2'-3' dideoxy-3'-thiacytidine의 (-) enantiomer로 HBV 증식을 억제한다.

치료효과

HBeAg 양성 만성 B형간염: ALT가 상승한 간염환자의 라미부딘 1년 치료성적은 HBeAg 혈청전환율이 16~21%, HBeAg 혈청소실률이 17~35%, ALT 정상화율이 약 60%이다. 혈청 HBV DNA가 검출되지 않는 PCR 방법으로 검사한 경우 (400 copies/mL 이하) 36%였다. 라미부딘을 1-3년간 투여하면 50% 이상의 환자는 조직소견이 호전되었다.^{160,183-187} 라미부딘을 3-5년간 계속 투여하면 HBeAg 혈청전환이 40-50%에서 일어나지만, 내성발현율도 증가한다. 유전자형 내성이 생기면 시간이 경과할수록 치료로 인한 초기 조직소견의 호전이 상쇄된다.¹⁸⁷

HBeAg 음성 만성 B형간염: 라미부딘을 1년간 투여했을 때, PCR 방법으로 검사한 경우 혈청 HBV DNA의 미검출률이 60-89%, ALT의 정상화율이 60-80%, 조직소견이 호전된 경우가 60% 정도였다.¹⁸⁸⁻¹⁸⁹ 라미부딘을 2년 이상 투여하였을 때에는 혈청 HBV DNA 미검출률이 56-74% (대조군 11%)로 감소하며, ALT 정상화율이 66-74% (위약군 36%)였다. 라미부딘을 4년간 투여했을 때 혈청 HBV DNA 미검출률이 34%, ALT 정상화율이 36%였다.¹⁷⁹

대상성 간경변증: 간경변증 환자를 대상으로 32개월 (중앙값)동안 시행한 무작위 대조군 연구에서 라미부딘 치료는 위약에 비해 간경변증 합병증의 발생률과 (3.4% vs. 8.8%) 간세포암종의 발생률을 유의하게 낮추었으나 (3.9% vs. 7.9%), 라미부딘 내성은 라미부딘의 유익한 치료효과를 경감시켰다.¹³⁴

비대상성 간경변증: 비대상성 간경변증 환자에서 라미부딘 치료는 간기능을 호전시키고 간이식의 필요성을 줄인다.^{182,190-191} 그러나 치료 효과가 나타나는데 3-6개월이 필요하므로 간기능 악화가 너무 진행된 경우에는 라미부딘 치료가 도움이 되지 않을 수 있다.¹⁹² 비대상성 간경변증 환자에게 라미부딘 내성이 생기면 간부전으로 진행될 위험이 높으므로 주의 깊게 자주 관찰해야 하며 간이식에 대한 준비가 필요하다.

치료반응 유지 및 예측인자

HBeAg 양성 만성 B형간염에서 라미부딘의 효과는 치료 전 ALT가 높을수록 HBeAg 혈청전환율이 높다.¹²⁷ 라미부딘으로 1-2년간 치료한 후 약제를 중단하면 최소 50% 이상의 환자에서는 2년 이내에 간염이 재발한다.¹⁹³ 환자가 젊을수록 (40세 미만), 치료 종료시점에서 혈청 HBV DNA가 낮을수록, HBeAg 혈청전환 후 약제투여 기간이 길수록 약제 중단 후 재발이 적었다.¹⁹⁴⁻¹⁹⁶

치료 종료시점이 명확치 않은 HBeAg 음성 만성 B형간염에서 라미부딘으로 1년간 치료 후 중단하면 90% 이상에서 간염이 재발한다. 라미부딘 치료로 HBV DNA가 검출되지 않으면 1년 이상 추가로 투여하여 전체적으로 2년 이상 투여한 이후 라미부딘을 중단한 경우 30-50% 정도의 환자에서 간염이 재발하였다.¹⁹⁷ 우리나라 환자를 대상으로 한 연구에서는 2년 투여 후 치료 반응이 있었던 환자에서, 치료를 종료하고 약 41개월을 추적 관찰 하였더니 HBV DNA가 검출되지 않는 율 (유지율)이 12, 24, 36개월에 각각 79%, 64%, 57%로 비교적 치료효과가 유지되었다.¹⁹⁸ 환자가 젊고 치료기간이 길수록 재발률이 감소하였다. 그러나 라미부딘을 사용하는 기간이 길수록 내성발현율도 증가하였다.

약제내성

라미부딘으로 1년간 치료할 때 유전자형 내성 발현율은 14-32%, 5년간 치료할 때 60-70% 이상이다.^{185,199} 가장 흔한 변이는 rtM204V/I 단독 혹은 rtM204V/I 변이가L180M 변이와 같이 나타난다. 치료기간이 길수록, 치료 전 혈청 HBV DNA가 높을수록 내성발현율이 높다.²⁰⁰ 내성이 생긴 환자의 임상경과는 매우 다양한데, 내성이 생기면 바이러스 돌파가 먼저 생기고 대부분 그 이후에 ALT가 상승한다. 내성이 생긴 후 일부 환자는 심한 간염의 악화를 동반하여 간부전으로 진행하거나 사망하기도 한다.²⁰¹

치료 용량, 기간 및 약물상호작용

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

라미부딘의 투여 기간은 아직 확립되어 있지 않으나 HBeAg 양성 만성 간염 환자의 경우 HBeAg 혈청소실이 생긴 후 최소한 1년 이상 추가 투여 후에 약을 중단해 볼 수 있다. 약제 중단 후 간염의 재발과 악화 가능성을 염두에 두고 주의 깊게 추적 관찰 해야 한다. 투약 중단 후에 간염이 다시 악화 되었을 때에는 이전에 라미부딘 내성이 동반되지 않았던 경우라면 라미부딘을 다시 투여하거나, 내성발현율이 낮은 다른 항바이러스제를 투여할 수 있다. HBeAg 음성 만성간염 환자의 경우 라미부딘의 치료 기간은 일반적으로 2년 이상이나 그 정확한 투여 기간은 정해져 있지 않다.

라미부딘은 트리메토프림-설파메톡사졸 (trimethoprim-sulfamethoxazole), 지도부딘 (zidovudine), 잘시타빈 (zalcitabine, ddC) 등과 약물상호작용이 있는 것으로 알려져 있다.

부작용 및 안정성

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

라미부딘은 만성 B형간염과 간경변증 환자에서 항바이러스 효과가 있고 생화학 및 조직소견을 호전시킨다. 그러나 연간 15-20%의 높은 빈도로 라미부딘 내성이 발생하며, 내성이 생기면 기존의 유익한 치료효과는 상쇄되고, 내성 바이러스를 치료하기 위한 다른 약제에 대한 내성발현을 앞당긴다. 만성 B형간염의 자연 경과가 대부분 평생 가는 것임을 고려하여, 간염의 악화를 막을 수 있는 라미부딘의 효과와 라미부딘 내성 발현으로 초래되는 위험을 동시에 고려하여야 한다.

텔비부딘

텔비부딘 (telbivudine, L-dT)은 thymidine의 L-nucleoside analogue (levo 형태, -L-2'-thymidine)로 HBV에 특이적인 항바이러스 효과를 보이며, HIV 등 다른 인체 바이러스에는 항바이러스 효과가 없다.²⁰²⁻²⁰⁶ 텔비부딘은 라미부딘과는 달리 두 번째 가닥의 HBV DNA 합성을 특이하게 선택적으로 억제하는 pyrimidine nucleoside analogue이다.²⁰⁵

치료효과

HBeAg 양성 만성 B형간염: HBeAg 양성 만성 간염 환자를 대상으로 한 임상연구에서 텔비부딘 (458명)과 라미부딘 (463명)을 104주간 투여하였을 때, 기저치로부터 혈청 HBV DNA의 감소 정도 (-5.7 vs. -4.4 \log_{10} copies/mL), 혈청 HBV DNA의 미검출율 (300 copies/mL 미만; 56% vs. 39%), ALT 정상화율(70% vs. 62%)이 텔비부딘 치료군에서 의미있게 높았다. 이 연구에서 두 군 간에 HBeAg 혈청소실(35% vs. 29%)과 HBeAg 혈청전환(30% vs. 25%)은 차이가 없었지만, ALT가 정상 상한치의 2배 보다 높은 경우에는 텔비부딘 치료군에서 라미부딘 치료군보다 의미 있게 높았다 (HBeAg혈청소실, 42% vs. 32%; 혈청전환, 36% vs. 27%).²⁰⁷⁻²⁰⁹

텔비부딘과 아데포비어를 24주간 투여하였을 때 HBV DNA의 감소 정도 (-6.3 vs. -5.0 \log_{10} copies/mL)와 혈청 HBV DNA의 미검출율 (300 copies/mL 미만; 39% vs. 12%)은 텔비부딘 치료군이 아데포비어 치료군보다 의미 있게 높았고, HBV DNA가 5 \log_{10} copies/mL 이상으로 상승되어 있는 경우는 텔비부딘 치료군이 아데포비어 치료군보다 의미 있게 낮았다 (5% vs. 42%). 52주째에도 HBV DNA의 감소정도 (-6.6 vs. -6.0 \log_{10} copies/mL)와 HBV DNA의 미검출율 (60% vs. 40%)은 텔비부딘 치료군이 아데포비어 치료군보다 의미 있게 높았으며, 평균 혈청 HBV DNA (3.0 vs. 4.0 \log_{10} copies/mL)와 1차 치료실패율 (HBV DNA가 5 \log_{10} copies/mL 이상으로 52주까지 상승되어 있는 경우; 2% vs. 29%)은 텔비부딘 치료군이 아데포비어 치료군보다 의미 있게 낮았다.²¹⁰

텔비부딘과 엔테카비어를 24주간 투여한 연구에서는 HBV DNA의 감소 정도 (-6.0 vs. -5.8 \log_{10} copies/mL)와 혈청 HBV DNA의 미검출율 (500 copies/mL 미만; 68% vs. 58%), HBeAg의 혈청전환율 (25% vs. 14%)에서 두 약제 사이의 치료효과 차이는 없었다.²¹¹

HBeAg 음성 만성 B형간염: HBeAg 음성 만성 간염 환자를 대상으로 한 임상연구에서 텔비부딘 (222명)을 104주간 투여하였을 때 라미부딘 (224명)을 투여한 경우보다 기저치로부터 혈청 HBV DNA의 감소 정도 (-5.0 vs. -4.2 \log_{10} copies/mL)와, 혈청 HBV DNA의 미검출률 (300copies/mL 미만; 82% vs. 57%)이 의미 있게 높았다.²⁰⁷

대상성 간경변증: 대상성 간경변증 환자만을 대상으로 소규모의 연구에서 텔비부딘은 효과적으로 HBV DNA를 감소 시켰다.²¹² 그렇지만 24주에 HBV DNA가 검출된 환자는 장기적으로 치료 효과가 감소하고 내성 발생률이 증가된다.

비대상성 간경변증: 비대상성 간경변증 환자를 대상으로 텔비부딘 또는 라미부딘을 104주간 매일 투여하여 비교한 연구에서 텔비부딘이 라미부딘에 비해 HBV DNA 음전율 (<300 copies/mL)이 높았으며 (47 vs. 36%), 바이러스 돌파도 적었다 (29 vs. 39%). 또한 104주 치료 동안 생존률도 텔비부딘에서 높았다 (83 vs. 75%).²¹³ 그러나 라미부딘에서와 마찬가지로 비대상성 간경변증 환자에서 텔비부딘 투여 시에 내성바이러스의 발생은 간부전으로 진행할 위험성이 있다.

치료반응 유지 및 예측인자

치료반응 유지: 텔비부딘을 투여 받은 HBeAg 양성 환자 458명 가운데 텔비부딘을 1년 이상 투여하고, 혈청 HBV DNA가 10^5 copies/mL 이하 이며 HBeAg이 혈청소실된 환자가 134명이었으며, 이들 중 39명에서 텔비부딘을 중단하였는데, 약을 중단한 후 평균 29.1주동안 31명 (82%)에서 치료효과가 유지되었으며 재발은 대부분 6개월내에 발생하였다. HBeAg이 혈청소실된 다음에 6개월 이상 투여 후 중단한 환자 61 명 중에서 50명(82%)이 평균 111주 동안 치료 효과가 유지되었다.

치료반응 예측인자: 텔비부딘 투여 전 HBV DNA 양과 ALT 수치, 투여 후 24주째에 바이러스 억제도의 정도를 평가하여 96주째의 치료 반응을 예측할 수 있다. HBeAg 양성 환자에서 텔비부딘 투여 전 HBV DNA가 10^9 copies/mL 미만이면서 ALT가 정상 상한치의 2배 이상인 환자를 대상으로 24주 동안 치료한 후에 혈청 HBV DNA가 PCR에서 검출되지 않은 경우 (300copies/mL 미만)에는 2년째에 HBeAg 혈청소실이 52%, 혈청 HBV DNA의 미검출율이 89%, 내성발현율이 1.8%였다. HBeAg 음성 환자에는 치료 전 HBV DNA가 10^7 copies/mL 미만이면서 ALT가 정상 상한치의 2배 이상인 환자에게 24주 동안 투여한 후 HBV DNA가 검출되지 않으면 2년 째 HBV DNA가 지속적으로 검출되지 않는 경우가 91%, 내성발현율이 2.3%로 매우 낮았다.²¹⁴

약제내성

텔비부딘 내성발현율은 HBeAg 양성 환자에서 1년 째에 5.0%, 2년 째에 각각 25.1%, 이었고, HBeAg 음성 환자에서 1년 째에 2.2%, 2년 째에 10.8%로 비교대상이었던 라미부딘에 비해 상대적으로 내성발생이 적었다.²⁰⁷ 치료 전 HBV DNA가 낮을 수록, ALT가 정상 상한치보다 2배 이상 높은 환자에서 내성이 적게 발생하며, 치료 중에는 치료시작 24주 째 혈청 HBV DNA가

PCR에서 검출되지 않은 경우 (<300 copies/mL)에 치료 2년째의 내성발현율이 낮았다. 반면 치료 24주째의 혈청 HBV DNA가 10^4 copies/mL 이상인 경우에는 치료 2년째의 내성발현율이 높았다 (HBeAg 양성, 50%; HBeAg 음성, 70%).^{207,214}

텔비부딘이 라미부딘보다 낮은 내성발현율을 보인 것은 텔비부딘의 항바이러스 효과가 라미부딘보다 강력하여 변이종 발생의 빈도를 줄이고, 텔비부딘은 라미부딘과 다르게 rtM204V 변이종에는 항바이러스 효과가 있어 rtM204V 변이종의 생성을 차단하기 때문이다.²¹⁵ 텔비부딘 약제내성은 대부분 rtM204I 변이종 바이러스에 의하여 유발되며 L80I/V나 혹은 L180/M 등의 2차 변이와 동반되기도 한다.^{207-208,216}

치료용량, 기간 및 약물 상호 작용

신기능이 정상인 경우 1일 1회 600 mg을 경구 투여하며, 약물의 흡수가 음식물 투여에 영향을 받지 않는다. 텔비부딘은 빠르게 흡수되어 0.75-3.13시간에 최대 약물 농도에 도달한다. 또한 텔비부딘은 약물역동학 결과가 성별에 의하여 영향을 받지 않는다.²¹⁷⁻²¹⁹ 텔비부딘은 신장을 통해 배설되기 때문에 신기능이 저하된 경우에 텔비부딘의 반감기가 길어지므로 중등도 및 중증 신기능 장애가 있는 경우에 텔비부딘의 투여 간격을 조절한다.²²⁰

HBeAg 양성 만성간염에서는 치료 목표점인 혈청 HBV DNA가 검출되지 않고 HBeAg 혈청소실이나 혈청전환에 도달하면 1년 이상 추가 투여 후 투여 중단을 고려 할 수 있다.²⁰⁷. HBeAg 음성 만성 간염 환자에서는 HBV DNA가 PCR 방법으로 측정되지 않을 때까지 치료를 지속해야 하며, 적절한 치료 종료 시점에 대해서는 연구가 더 필요하다.

텔비부딘은 CYP450에 의하여 대사되지 않고 주로 신장으로 제거된다. Allopurinol이나 probenecid처럼 nucleoside 제거를 억제하는 약물과 병용 투여할 때 주의해야 한다. 텔비부딘과 라미부딘 및 아데포비어 사이에 약물 상호작용이 없었다.²¹⁹

부작용 및 안전성

텔비부딘 투여 후 부작용은 라미부딘 투여군과 유의한 차이는 없었다. 크레아틴 키나아제 (CK)상승이 2-13%에서 관찰되었고 대부분의 CK상승은 임상적으로 비특이적이고 의미가 없었으나, 텔비부딘 사용시 CK에 대한 모니터링이 권장된다.^{207-208,221} 특별한 원인 (심한 운동 등)없이 CK상승이 지속되면 근질환에 대한 검사가 필요하다.²²²

텔비부딘은 전임상연구에서 유전독성, 생식독성, 발암성을 보이지 않았다. 텔비부딘은 동물연구에서 인체 사용량의 6-375배에 해당하는 용량 (1,000 mg/kg)에서도 태아에 독성이 나타나지 않았다 (pregnancy category B).²²³

텔비부딘은 항바이러스 효과가 라미부딘보다 강력하고, 안전성이 확보된 항바이러스제이다. 텔비부딘 내성 HBV 발현율은 라미부딘 보다는 낮으나 텔비부딘으로 장기간 치료하는 경우, 문제점으로 지적되고 있다. 텔비부딘 투여 전 낮은 HBV DNA (HBeAg 양성, $<10^9$ copies/mL; HBeAg 음성, $<10^7$ copies/mL), ALT의 정상 상한치 2배 이상, 치료 24주 짜 혈청 HBV DNA 억제에 정도에 따라 내성발현 및 HBV DNA PCR 음성이 예측되므로 적절한 치료 대상을 선택하여 장기치료를 고려할 수 있다. 텔비부딘은 임신부 투여안전성 등급 B로서 산모에서 항바이러스 요법이 필요한 경우 테노포비어와 더불어 우선적으로 선택될 수 있다.

클레부딘

클레부딘 (clevudine, 1-(2-deoxy-2-fluoro-beta-L-arabinofuranosyl) thymidine, L-FMAU)은 국내에서 개발된 L-nucleoside 계열의 약제로 *in vitro* 및 *in vivo*에서 강력하게 HBV 증식을 억제하며,²²⁴⁻²²⁵ 억제력이 장기간 유지되는 효과를 보였다.²²⁶ 2상 임상연구에서 4주,²²⁷ 혹은 12주간 클레부딘 투여 후 HBV 억제 효과는 24주 까지 유지되었고,²²⁸ 3상 임상연구에서도 24주 투여 후 HBV DNA가 300 copies/mL 이하로 억제 되는 것이 HBeAg 양성 환자에서 59%, HBeAg 음성 환자에서 92.1%로 우수한 항바이러스 효과를 보이면서 약제 중단 후에도 효과가 장기간 지속되는 특징을 보고하였다.²²⁹⁻²³⁰

치료효과

HBeAg 양성 만성 B형간염: 한국인 334명을 대상으로 클레부딘 30 mg/일을 1년 간 투여 한 시판 후 연구 결과에 의하면 274명의 HBeAg 양성 환자 중 71%에서 HBV DNA가 2,000 copies/mL 이하로 감소되고, ALT의 정상화가 86%, HBeAg 소실이 21%에서 관찰되었다.²³¹ 48주 치료 효과에 대한 후향적 연구 결과에서 HBV DNA 300 copies/mL 이하로 검출되는 비율은 65.4%-76.6%, HBeAg 소실은 15.6%-26.5%로 보고되었다.²³²⁻²³⁴ 92명의 HBeAg 양성 중국인을 대상으로 클레부딘 30 mg과 라미부딘 100 mg의 48주 비교 연구 결과에 의하면 혈청 HBV DNA 감소 (-4.27 vs -3.17 log₁₀ copies/mL), 300 copies/mL 이하로 감소되는 비율 (73% vs 40%), HBeAg 혈청 전환 (18% vs 12%), 모두에서 클레부딘이 유의하게 라미부딘보다 우수한 효과를 보였다.²³⁵ 48주 이상의 치료 효과에 대한 전향적 연구결과는 아직 발표 되지 않았지만 평균 53주 (25주-90주)동안 64명의 HBeAg 양성 환자들의 초치료 성적을 후향적으로 분석한 결과에 의하면 추적 관찰 기간 동안

44%의 환자가 HBV DNA가 2,000 copies/mL 이하였고, 23.7%의 환자에서 혈청 전환이 이루어졌다.²³⁶

HBeAg 음성 만성 B형간염: 한국인을 대상으로 48주 치료 후 HBV DNA 300 copies/mL 이하로 검출되는 비율은 61.5%-96.3%까지 차이가 많았는데,²³¹⁻²³² 이는 대상 환자 수가 13-34명 정도로 적은 수의 환자를 대상으로 한 결과로 생각 된다. 비교적 많은 70명의 HBeAg 음성 환자들을 분석한 연구 결과에 의하면 48주 치료 후 HBV DNA가 2,000 copies/mL 이하로 억제되는 경우가 93%이고 87%의 환자에서 ALT가 정상화되었다.²³⁴ 48주 이상 치료에 대한 전향적 연구 결과는 아직 없지만, 평균 53주 (25주-90주) 동안 치료한 성적은 76%의 환자에서 HBV DNA가 2,000 copies/mL 이하였다.²³⁶

대상성 및 비대대상성 간경변증: 간경변증 환자만을 대상으로 한 연구 결과는 아직 발표 되지 않았지만, 만성 간염 환자의 치료 효과를 분석한 연구에 포함된 소수의 간경변증 환자들의 결과만을 보면, 클레부딘 투여 48주 후 간경변 환자의 85.7%에서 HBV DNA가 검출되지 않아 간경변증을 동반하지 않은 경우와 유의한 차이는 없었다.²³² 21명의 만성 B형간염 환자와 31명의 간경변증 동반 환자에서 클레부딘의 48주 치료 성적을 비교한 연구 결과에 의하면 HBV DNA <1,000 copies/mL 이하의 바이러스 반응 (87.1% vs 71.4%) 및 생화학적 반응 (83.9% vs 80.9%)에는 두 질환간에 차이가 없었고 오히려 12주째 바이러스 반응은 간경변증 환자에서 높게 나타났다 (61.3% vs 28.6%).²³⁷ 48주 치료 기간 동안 부작용의 빈도에도 차이가 없었다.²³⁷

치료반응 유지 및 예측 인자

HBeAg 양성 만성 간염에게 24주간 투여한 3상 임상연구에서 투약 중지 후 24주까지 경과 관찰하였을 때 클레부딘 투여군은 혈청 HBV DNA의 감소가 $-3.73 \log_{10}$ copies/mL, ALT 정상화가 61.2%로 HBV 억제 효과가 유지되었다.²²⁹ HBeAg 음성 만성 간염 환자에게 24주간 투여한 3상 임상연구에서도 투약 중지 후 24주째 혈청 HBV DNA 감소는 $-3.11 \log_{10}$ copies/mL, HBV DNA가 검출되지 않는 비율이 16.4%, ALT의 정상 유지가 70.5%로 그 효과가 유지되었다.²³⁰ 이들 3상 임상 시험 환자들 중 억제 투여로 반응을 보인 환자들 (HBeAg 양성인 경우, 혈청 전환, HBV DNA <4,700 copies/mL, ALT의 정상화; HBeAg 음성인 경우, HBV DNA <4,700 copies/mL, ALT의 정상화)을 더 이상 억제 투여 없이 96주간 관찰하였을 때 35%의 환자에서 HBV DNA <4,700 copies/mL, 75%에서 ALT의 정상화, 81%에서 HBeAg 혈청 전환이 유지되었다.²³⁸ 또한 대상 환자 모두에서 HBsAg 역가가 지속적으로 낮게 유지되면서 63명 중 3명의 환자에서 HBsAg의 소실이 관찰되었다.²³⁸

약제 내성

내성 발생 빈도에 대해 한국에서 주로 초록 형태로 발표되었는데, 48주에 약 1.3-7.5%, 72주-96주에 1.6%-14.5%,^{232,236} 2년 치료에 24.4%로²³⁹ 연구 결과마다 많은 차이가 있었다. 이는 이전에 라미부딘 투여 병력이 있는 환자가 각 연구마다 일정 수 포함되어 있어서 나타난 결과로 생각된다. 클레부딘은 라미부딘과 같은 계열의 항바이러스제로서 약제 내성도 라미부딘 내성과 같이 HBV DNA 역전사 효소의 M204I 변이에 의해서 주로 이루어지고^{226,240} L220V변이가 M204I변이에 대한 보상으로 발생하는 것으로 알려져 있다.²⁴⁰ 따라서 라미부딘을 사용한 경험이 있는 환자인 경우 초치료보다 클레부딘에 대한 내성이 많이 발생할 것이고, 라미부딘을 중단하고 일정 기간 후에 클레부딘을 투여하더라도 초치료 환자에 비해 내성 발현이 높게 나타난다.²³⁴

치료 용량, 기간 및 약물 상호 작용

신기능이 정상인 경우 1일 1회 30 mg을 경구 투여한다. 약물의 흡수가 식사상태에서 감소하나 생체이용률은 일정하다.²²⁷

주로 신장을 통해 소변으로 배설되는데, 크레아티닌 청소율이 60mL/min 미만인 경우의 용량에 대해선 연구 결과가 없다. *In vitro*에서 CYP450 효소계에 대한 저해제로 작용하지 않음이 확인되었으나,²²⁷ 기질 및 유도 여부에 대해 연구된 바는 없다. 주로 신장으로 배설되기 때문에 신기능을 감소시키거나 세뇨관 분비되는 약물과의 병용투여는 이들 약물의 혈중농도를 상승시킬 수 있으나 아직 타 약물과의 상호작용에 대한 자료는 없다.

부작용 및 안전성

HBeAg 양성 및 음성 만성 간염환자를 대상으로 24주간 투여한 3상 임상 연구에서는 위약군과 큰 차이가 없는 이상 반응을 보였으나²²⁹⁻²³⁰ 투여 기간이 길어질수록 근병증 (myopathy) 발생이 보고되고 있다.²⁴¹⁻²⁴⁴ 그러나 아직 근병증의 정의가 명확하지가 않아 발생 빈도는 보고자에 따라 다양하다. 평균 18개월 (9개월-24개월) 클레부딘 복용 후 근병증이 발생한 36명의 임상적 특징을 보면 대부분 계단 올라가는데 어려움을 호소하거나 걸음걸이에 지장을 호소하는 근위부 하지 근력 저하가 특징적으로, 모든 환자에서 creatinine phosphate kinase, lactate dehydrogenase 등 근육 손상 시 상승하는 효소가 정상치의 2배 이상 상승하였다.²⁴⁴ 약제 중단으로 증상이 호전되었으며 발생 기전은 약제에 의한 근육 내 미토콘드리아 DNA 손상으로 생각된다.^{242,244}

클레부딘은 HBeAg 양성 및 음성 만성 간염, 대상성 간경변증 환자에서 항바이러스 효과가 강력하

면서 투약 중단 후에도 그 효과가 지속되었다. 그러나 아직 내성 발생률, 근병증과 같은 부작용에 대한 자료가 충분하지 않아 다수의 환자를 대상으로 한 장기적, 전향적 연구가 필요한 실정이다.

아데포비어

아데포비어 디피복실 (adefovir dipivoxil, 이하 아데포비어)은 경구용 핵산 유도체로 아데포비어의 전구약물이다. 주로 간세포 내에서 diphosphate 형태로 HBV DNA polymerase와 결합하는 dATP와 경쟁함으로써 polymerase 작용을 차단하여 바이러스 증식을 억제한다.²⁴⁵⁻²⁴⁶

치료효과

HBeAg 양성 만성 B형간염: HBeAg 양성 간염 환자 515명을 대상으로 48주간 투약한 3상 임상연구 결과,¹⁶² 아데포비어 10 mg 투약군과 위약군에서 조직 소견의 호전은 각각 53%, 25%, HBeAg 혈청전환은 각각 12%, 6%, 혈청 HBV DNA의 감소는 각각 3.5, 0.6 log₁₀ copies/mL, ALT 정상화율은 각각 48%, 16%로 아데포비어군과 대조군 간에 유의한 차이를 보였다. 그러나 각 군의 부작용 발생은 유의한 차이가 없었다. 한편, 이 연구에서 아데포비어 30 mg 투약군은 아데포비어 10 mg 투약군과 치료 반응에서 유의한 차이가 없었으나 8%의 환자가 신독성 (혈청 크레아티닌 수치가 치료 전 기저값보다 0.5 mg/dL 이상 증가한 경우)이 발생하여 위험도-효과를 고려할 때 10 mg 용량이 적합하였다. 장기간 진행된 최근 연구 결과에서 아데포비어 10 mg을 투여받은 HBeAg 양성 간염 환자에서 5년 누적 HBeAg 혈청 소실을 및 전환율은 각각 58%와 48%로 보고된 바 있다.²⁴⁷ 이 연구에서 5년 투약 후 혈청 HBV DNA 및 ALT 의 감소는 각각 4.05 log₁₀ copies/ mL와 50 U/L 였다.

HBeAg 음성 만성 B형간염: HBeAg 음성 만성 간염 환자 185명에서 48주간 아데포비어 10 mg 혹은 위약군의 효과를 비교한 3상 임상연구에서 조직 소견 호전은 각각 64%, 33%, ALT 정상화율은 각각 72%, 29%, 혈청 HBV DNA가 400 copies/mL 미만으로 감소하는 경우는 각각 51%, 0%로 양군 간에 유의한 차이가 있었다.²⁴⁸ 4-5년간 아데포비어를 투약하였던 환자 중 67%에서 혈청 HBV DNA가 1,000 copies/mL 미만으로 감소하였고, 69%에서 ALT가 정상화되었으며, 73%에서 간섬유화가 호전되었다.¹⁶⁵

대상성 간경변증: HBeAg 음성 환자를 대상으로 한 3상 연구에서²⁴⁸ 간경변증 환자가 일부 포함되어 있으나, 대상 간경변증 환자의 초치료제로서 아데포비어의 효과에 대한 연구결과가 따로 보고된 바는 없었다.

비대상성 간경변증: 아데포비어는 비대상성 간경변증 환자의 초치료제로서 단독 연구된 바 없다. 최근 비대상성 간기능을 보이는 만성 B형간염 환자 191명을 엔테카비어군 (100명)과 아데포비어군 (91명)으로 배정하여 48주간 치료한 연구에서 혈청 HBV DNA 음성화률 (<300 copies/mL)은 각각 57%와 20%로 유의하게 엔테카비어군에서 높았으며 HBeAg 혈청소실율은 각각 11%와 18%로 두 군간에 차이가 없었다. 이들 중 라미부딘 내성이 없던 환자들만 대상으로 분석했을 때에도 48주 혈청 HBV DNA 음성화률이 각각 62% (39/63)와 22% (13/59)로 유의한 차이가 있었다. 또한 두 군에서 모두 48주간의 치료 후 Child-Pugh 및 MELD 점수의 유의한 호전이 관찰되었다.²⁴⁹

치료반응 유지 및 치료반응 예측인자

HBeAg 양성 환자에서 80주 (중앙값, 범위 30-193주)의 아데포비어 투여로 HBeAg 혈청전환된 76명의 환자를 치료 종료 후 55주간 (중앙값, 범위 5-125주) 관찰한 결과 69명 (92%)의 환자가 HBeAg 혈청전환을 유지하였다. HBeAg 혈청전환 유지율이 높았던 요인으로는 비교적 긴 투여 기간, HBeAg 혈청전환 후 아데포비어 추가 투여 등이 있었다.²⁵⁰ 또한 Wu 등의 연구에 따르면 HBeAg 혈청전환된 45명의 환자를 아데포비어 치료 종료 후 150주 (중앙값, 범위 13-152주) 관찰한 연구결과에서도 41명 (91%)의 환자가 HBeAg 혈청전환을 유지하여 비슷한 결과를 보여주었다.²⁵¹

HBeAg 음성 환자에서 아데포비어를 48주간 투여한 이 후 48주간 중단한 경우에 혈청 HBV DNA가 1000 copies/mL미만으로 지속적인 바이러스 억제력을 유지했던 경우는 8%에 불과했다.¹⁵⁵ 또한 4-5년간 아데포비어 치료를 지속한 33명의 HBeAg 음성 환자에서 혈청 HBV DNA가 음전화된 후 치료를 중단한 연구결과에서도 모든 환자에서 첫 4개월 동안 혈청 HBV DNA가 다시 PCR에서 검출되었고 치료 중단 후 5년간 15명 (45%)의 환자가 생화학 및 바이러스 재발을 경험하였다. 그러나 이들 중 27%의 환자에서는 HBsAg 소실을 가져오기도 했다.¹⁶⁵ 이 연구에서 5년 간 아데포비어 치료를 지속하였던 환자의 대부분은 치료반응을 유지하였으나 첫 1년 치료 후 추가 반응은 적었다.

한편, 아데포비어 투여로 인한 혈청 HBV DNA 감소 정도는 HBV 유전자형에 따라 차이가 없었으며,²⁵² HBeAg 양성 환자에서 혈청 ALT가 높은 경우 HBeAg 혈청전환율이 더 높다고 보고된 바 있다.²⁵³

약제 내성

N236T 및 A181T/V 변이가 아데포비어 내성과 관련이 있는 것으로 알려져 있으며, 아데포비어 내성 바이러스는 아데포비어에 대한 감수성을 3-15배 정도로 저하시키는데, 이는 라미부딘 내성 바이러스가 라미부딘에 대한 감수성을 100배 이상 감소시키는 것에 비하면 낮은 편이다.²⁵⁴⁻²⁵⁵ 하지만 아데포비어에 대한 내성 발현은 바이러스 돌파와 이로 인한 간염의 악화를 유발할 수 있으며, 심지어는 비대상성 간부전으로 진행할 수 있다.²⁵⁶

65명의 HBeAg 양성 간염 환자를 대상으로 한 연구에 따르면, 5년 간 초치료제로 아데포비어를 사용한 후 총 13명 (20%)에서 아데포비어 내성이 발생하였다.²⁴⁷ HBeAg 음성 간염 환자에서 아데포비어 누적 내성 발생률은 투약 1, 2, 3, 4, 5년에 각각 0%, 3%, 11%, 18%, 29%였다.¹⁶⁵

최근 아데포비어 내성을 관찰한 연구들에 의하면 2년간 투약 후 20% 이상에서 아데포비어 내성이 발현되었고, 이들은 주로 라미부딘 내성이 발생한 환자에서 아데포비어 단독치료로 대체한 경우였다.²⁵⁷⁻²⁵⁸ 이러한 결과를 뒷받침 해주는 또 다른 연구로 라미부딘 내성 환자 57명에서 구제요법으로 48주간 아데포비어 치료를 시행하였을 때 아데포비어 내성이 10명 (18%)에서 발생하였으나 초치료제로 아데포비어 치료를 시행한 38명에서는 아데포비어 내성 발생이 없었다.²⁵⁹

치료 용량, 기간 및 약물 상호작용

신기능이 정상인 경우 아데포비어를 1일 1회 10 mg을 경구 투여하고, 신기능이 저하된 경우는 투여 간격을 조절한다. HBeAg 양성 만성 간염 환자는 HBeAg이 혈청소실된 시점에서 1년 이상 추가로 투약한 후 중단을 고려할 수 있다. 반면, 혈청 HBV DNA는 지속적으로 억제되지만 HBeAg 혈청전환이 되지 않는 환자는 계속 투약을 유지한다. HBeAg 음성인 환자는 치료반응을 유지하기 위해 장기간의 치료가 필요하나 현재까지 적절한 치료기간은 정해진 바 없다.

아데포비어는 신장으로 배설되므로 신기능을 감소시키는 약물 또는 세뇨관 분비에 경쟁적으로 작용하는 약물과 같이 투여할 때 각각 약물의 혈중농도를 증가시킬 수 있으므로 이상 반응에

대해 주의 깊게 관찰해야 한다.²⁶⁰ 아데포비어는 일반적으로 CYP450 효소를 저해하지 않으며 CYP450 효소를 유도할 가능성도 매우 낮다고 알려져 있다.²⁶¹ 아데포비어를 라미부딘, 엔테카비어, 텔비부딘, 테노포비어 등의 다른 경구용 항바이러스제와 함께 사용하였을 때, 두 약제들 간의 유의한 약동학적 변동은 없어서 용량 조절 없이 병용투여가 가능하다.^{219,260,262-263} 또한 간이식 환자에서 흔히 사용하는 타크롤리무스를 아데포비어와 함께 투여하였을 때에도 두 약제 간의 유의한 약동학적 상호작용은 없었다.²⁶⁴

부작용 및 안전성

아데포비어 10 mg을 48주 간 투여한 3상 임상연구에서 전체적으로 위약군과 비슷한 정도의 부작용을 보여주었으며, 치료 전 보다 혈청 크레아티닌 수치가 0.5 mg/dL 이상으로 증가하는 신독성을 보인 환자는 없었다.^{162,248} 반면, 4-5년 동안 아데포비어를 투약한 대상성 간질환 환자 125명을 대상으로 한 연구에서는 아데포비어 치료와 연관된 심각한 부작용은 없었으나, 이 중에 4명 (3%)이 신독성을 보였다.¹⁶⁵ 비대상성 간경변증 환자에서 아데포비어는 투약 48주 후 24%에서 신독성이 발생하여 17%의 엔테카비어 치료에 비해 신기능 저하가 자주 발생하였다.²⁴⁹ 한편, 간이식 환자 196명을 대상으로 한 연구에서는 아데포비어 투약 첫 48주 간 26명 (13%)에서 신독성이 발생하였으나, 단 2%에서만 이로 인해 투약을 중단했다.²⁶⁵ 아데포비어 치료를 받은 간이식 환자에서 신독성 발생률이 비교적 높은 이유는 사이클로스포린이나 타크롤리무스 등의 다른 신독성 약제의 동시 사용, 기존의 신기능 저하, 비대상성 간기능 등과 관련이 있을 것으로 생각되며, 아데포비어의 직접적인 영향은 확실치 않다.

따라서 신기능 상실로 진행할 가능성이 높은 환자, 그리고 1년 이상 아데포비어를 투약하는 환자는 혈청 크레아티닌치를 3개월 간격으로 확인하는 것이 바람직하다. 이미 신기능 저하를 동반한 환자는 투여 간격을 조절하고, 신기능 검사를 좀 더 빈번히 할 필요가 있다.

아데포비어는 초치료 환자에서 라미부딘에 비해 내성 발현이 적으나 항바이러스 효과가 강력하다고 할 수는 없다. 타약제 내성 바이러스에 대한 구원치료제로서 다른 약제와의 병합치료에 효과적이다. 하지만 대상 또는 비대상성 간경변증 환자의 단일 초치료와 병합치료의 효과에 대해서는 추가 연구가 필요하다.

엔테카비어

엔테카비어 (entecavir)는 2-deoxyguanosine의 carbocyclic analogue로서, 생체 내에서 활성화 형태인 entecavir-triphosphate로 빠르게 전환되어 HBV DNA 중합효소의 시동 (priming), pregenomic RNA로부터 HBV DNA 음성가닥으로의 역전사, HBV DNA 양성가닥 합성의 세 단계에서 HBV 증식을 억제한다.²⁶⁶⁻²⁶⁷ 엔테카비어는 배양액에서 야생형 및 라미부딘 내성 바이러스에 대해 라미부딘이나 아데포비어보다 약 100~300배 이상의 바이러스 억제 효능을 나타냈다.^{163,268}

치료 효과

HBeAg 양성 만성 B형간염: HBeAg 양성 만성 간염환자 709명을 대상으로 엔테카비어 (0.5 mg/일)와 라미부딘 (100 mg/일)을 비교한 3상 임상연구의 96주 누적 분석결과에 의하면, 혈청 HBV DNA 미검출율 (<300 copies/mL, 80% vs 39%, $p<0.0001$), ALT 정상화율 (87% vs 79%, $p<0.05$)에 있어 엔테카비어가 라미부딘보다 우월하였다. 그러나 HBeAg 혈청전환이나 HBs항원 혈청소실 및 혈청전환에 있어서는 두 군 간에 차이가 없었다 (HBeAg 혈청전환, 31% vs 26%; HBs항원 혈청소실, 5% vs 3%; HBs항원 혈청전환, 2% vs 2%).¹⁵²

엔테카비어를 5년 간 지속적으로 투약받은 146명의 코호트 분석 결과에 의하면, 5년차에 94%에서 혈청 HBV DNA가 PCR 방법으로 검출되지 않았으며, 80%에서 ALT가 정상화되었다. 엔테카비어 3상 임상연구의 프로토콜에 따라, 48주 및 96주 때에 완전반응 (bDNA로 HBV DNA>0.7 MEq/mL이고, HBeAg 소실)을 보인 대부분의 환자들은 치료를 중단하였고 연장연구에 포함되지 않았는데, 연장연구에 들어와 5년 까지 지속투여받은 환자 146명 중 33명에서 HBeAg이 추가적으로 혈청전환되었다.¹⁵⁹

엔테카비어는 라미부딘과 비교하는 3상 임상연구의 48주 분석 결과, 72%의 환자에서 조직 소견의 호전을 보였으며 (라미부딘군은 62%, $p<0.05$), 장기간 지속 투여받은 환자 중 약 6년 차 (중앙값 6년, range: 3~7년)의 간생검 결과를 보유한 57명 중 96%에서 조직소견의 호전이 (Knodell 염증괴사 지수의 2점 이상 감소 및 Knodell 섬유증 지수가 악화되지 않음), 88%의 환자에서 Ishak 섬유증 지수의 1점 이상 개선이 관찰되었다. 57명 중 10명은 Ishak 섬유증 지수가 4점 이상인 advanced fibrosis 및 cirrhosis 환자였는데, 10명 모두 Ishak 섬유증 지수가 1점 이상 감소되었다 (감소치 중앙값은 1.5점). 57명 중 100%에서 혈청 HBV DNA가 미검출 수치 이하였으며, 86%의 환자에서 ALT가 정상화되었다.¹⁶⁴

HBeAg 양성 만성 간염 환자 69명을 대상으로 엔테카비어 (0.5 mg/일)와 아데포비어 (10 mg/일)의 치료효과를 52주간 비교한 연구 결과에 의하면, 혈청 HBV DNA 평균 감소량 (-7.28 vs -5.08 log₁₀ copies/mL) 및 혈청 HBV DNA 미검출율 (<300 copies/mL, 50% vs 19%)에서 엔테카비어가 아데포비어보다 우월하였다. 두 약물 간의 HBV DNA 감소 효과는 치료 후 10일째에 시행한 바이러스 정량검사 때부터 통계적으로 의미 있는 차이를 보였다.²⁶⁸

HBeAg 음성 만성 B형간염: HBeAg 음성 만성 간염 환자 638명을 대상으로 엔테카비어 (0.5 mg/일)와 라미부딘 (100 mg/일)을 비교한 3상 임상연구의 96주 누적 분석결과에 의하면, 혈청 HBV DNA 미검출율(<300 copies/mL, 94% vs 77%, p<0.0001)에 있어 엔테카비어가 라미부딘보다 우월하였으며, ALT 정상화율 (89% vs 84%, p>0.05)은 두 군 간에 차이가 없었다.¹⁶⁶

대상성 간경변증: 엔테카비어 3상 임상연구에 포함된 간경변증 환자 중 엔테카비어 투여군과 라미부딘 투여군 간의 치료효과를 비교한 결과에 따르면 조직 소견의 호전 (HBeAg 양성, 80% vs. 64%; HBeAg 음성, 75% vs. 60%), ALT 정상화 (HBeAg 양성, 63% vs. 57%; HBeAg 음성, 78% vs. 56%) 및 혈청 HBV DNA 미검출율 (HBeAg 양성, 91% vs. 57%; HBeAg 음성, 96% vs. 61%)에 있어서 엔테카비어가 라미부딘보다 우월하였다. 라미부딘 내성인 대상성 간경변증 환자에서도 엔테카비어가 라미부딘보다 우월하였다.²⁶⁹

비대상성 간경변증: 비대상성 간경변증 환자 (CTP score≥7) 191명을 대상으로 엔테카비어 (1 mg/일)와 아데포비어 (10 mg/일)를 96주간 비교한 3상 임상연구의 결과에 의하면, 24주째 혈청 HBV DNA 평균감소량에서 엔테카비어가 아데포비어보다 우월하였다 (treatment difference 1.74 log₁₀ copies/mL [95% CI -2.30, -1.18]; p<0.0001). 24주째 및 48주째 혈청 HBV DNA 미검출율 (<300 copies/mL, 49% vs 16% at 24 week, p<0.0001; 57% vs 20% at 48 week, p<0.0001)과 24주째 및 48주째 ALT 정상화율 (59% vs 39% at 24 week, p<0.05; 63% vs 46% at 48 week, p<0.05)에 있어 모두 엔테카비어가 아데포비어보다 우월하였다. 48주째 HBeAg 혈청전환 (6% vs 10%)은 두 군 간에 차이가 없었으며, HBs항원 소실은 엔테카비어 군에서 5%, 아데포비어 군에서는 관찰되지 않았다. 양 군에서 모두 약 2/3의 환자가 CTP score가 개선되었으며, 48주째에 MELD score가 엔테카비어 군에서 -2.6, 아데포비어 군에서 -1.7 감소되었다. 부작용 비율은 두 군 간에 유사하였으며, 간세포암종의 누적발생률은 엔테카비어 군에서 12%, 아데포비어 군에서 20%, 사망 누적발생률은 두 군에서 각각 23%, 33%였다.²⁴⁹

한편 국내 비대상성 간경변증 환자 70명과 대상성 간경변증 환자 55명에서 엔테카비어 (0.5

mg/일)의 효과를 12개월간 분석한 결과에 의하면, 혈청 HBV DNA의 평균감소량 (-5.75 vs -5.45 log₁₀ copies/mL, p=0.793), 혈청 HBV DNA 미검출율 (<300 copies/mL, 89.1% vs 78.5%, p=0.104), ALT 정상화율 (76.4% vs 75.0%, p=0.535), HBeAg 혈청소실률 (48.1% vs 41.1%, p=0.517) 및 HBeAg 혈청전환율 (22.2% vs 24.4%, p=0.812)에 있어 비대상성 간경변증 환자 및 대상성 간경변 환자 간에 차이가 없었다. 간이식이 필요없는 누적 생존율은 1년간 87.1%였으며, CTP 및 MELD score의 개선을 나타냈는데, 대상성 간경변증 환자 중 66%의 환자가 CTP class A로 개선되었으며, 49%의 환자가 CTP 스코어 2점 이상의 개선을 보였다. ITT 분석에 의한 HBV DNA 미검출율과 HBeAg 소실율은 각각 92.3%와 54%였다.¹³⁵

치료반응 유지 및 예측인자

48주째에 완전반응 (HBeAg 양성 환자- bDNA assay로 HBV DNA <0.7 MEq/mL, HBeAg 혈청 소실, 정상 ALT; HBeAg 음성 환자- bDNA assay로 HBV DNA<0.7 MEq/mL, HBeAg 음성의 유지, 정상 ALT)에 이른 환자는 투약을 중단하고 24주 동안 추적관찰 후 안전성과 반응 기간을 평가하였다. HBeAg 양성 환자의 82%, HBeAg 음성 환자의 경우 이보다 낮은 48%에서 6개월째 치료반응이 유지되었으며, 라미부딘 내성 환자에서는 완전반응을 보였던 13명 중 38%인 5명에서 치료 종료 6개월 후 치료반응이 유지되었다. 이와 같은 엔테카비어 3상 임상연구에서는 강화요법은 고려되지 않았다.^{163,166}

현재까지 적정한 치료 기간에 대한 연구 결과는 없으며, 엔테카비어의 혈청 HBV DNA의 감소 효과나 조직 소견의 호전에 있어서 인종과 HBV 유전자형에 따른 차이는 없었다. HBeAg 양성 만성 간염 환자를 대상으로 한 3상 임상연구에서 43명의 한국인 환자가 포함되었는데, 이들의 치료반응도 크게 다르지 않았다. 그러나, HBeAg 혈청전환율은 치료 전 ALT가 정상인 환자에서 낮게 보고되었다 (치료 전 ALT가 각각 정상 상한치의 <2배, 2-5배, ≥5배일때, 12%, 23%, 39%).²⁷⁰ 엔테카비어 혹은 라미부딘 치료 중 또는 치료 후 추적관찰 중인 환자를 대상으로 120주째에 HBs항원 혈청소실 여부를 조사한 결과에 따르면, 총 709명의 환자 중 4%인 28명 (엔테카비어 18/354, 라미부딘 10/355)에서 HBs항원이 혈청소실되었는데, 유전자형 A 혹은 D, 남자, 백인, 치료 24주째 HBeAg 혈청전환이 일어난 경우 HBs항원 혈청소실률이 높았으며 치료 약제에 따른 차이는 없었다.²⁷¹

약제 내성

엔테카비어에 대한 내성은 먼저 라미부딘 내성에 의한 rtL180M+rtM204V/I 부위에 변이가 일어난 후, 엔테카비어에 대한 rtI169, rtT184, rtS202, rtM250의 추가 변이가 일어나는 2단계의 과정 (two-hit mechanism)에 의해 발생한다.²⁷² 이러한 유전자형 변이 중에서도 일부 조합형만이 바이러스 돌파를 일으키는 것으로 보인다. 즉 라미부딘 내성변이인 M204V가 있으면서 추가로 내성 변이가 일어났을 때에만 엔테카비어에 대한 감수성이 현저히 감소한다.²⁷³

이전에 뉴클레오사이드 유사체 치료를 받지 않았던 HBeAg 양성 및 음성 초치료 환자에서의 엔테카비어 내성발현율을 조사할 결과 48주, 96주, 144주, 192주째, 240주째, 288주째에 걸쳐 663명, 278명, 149명, 120명, 108명 및 99명의 환자로 구성된 코호트 분석 결과, 엔테카비어 내성발현율은 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년에 각각 0.2%, 0.5%, 1.2%, 1.2%, 1.2%, 1.2%로 6년 누적 내성발현율은 1.2%였는데, 이는 다른 경구용 항바이러스제와 비교하여 낮은 수치였다.²⁷⁴⁻²⁷⁶ 그러나, 위의 연구결과는 다른 약제의 임상연구와는 달리 프로토콜에서 정의한 완전반응군 및 무반응군을 48주 및 96주에 제외시켜, 다른 약제보다 내성 발현율이 낮게 평가되었을 가능성이 제기되어 왔다. 이후 시행된 연구들에서는 치료반응에 따라 환자를 탈락시키지 않고 지속적으로 엔테카비어 0.5 mg을 투여했던 총 66명과 222명의 환자에서 3년간 누적 내성발현율이 1.7%와 1.2%로 보고되어, 글로벌 임상연구의 낮은 내성발현율을 뒷받침할 수도 있겠다.²⁷⁷⁻²⁷⁸

치료 용량, 기간 및 약물 상호작용

엔테카비어의 흡수는 음식물에 의하여 영향을 받으므로 1일 1회 공복 시 (식사 2시간 후 또는 최소 2시간 전) 경구로 투여한다. 신기능이 정상인 초치료 환자는 1일 0.5 mg을 사용하고 라미부딘 내성 환자는 1일 1.0 mg을 사용하며, 신기능이 저하된 경우는 감량 투여한다.²⁷⁹⁻²⁸⁰

라미부딘이나 아데포비어에 근거하여 치료 기간을 정하면 HBeAg 양성 환자는 HBeAg 혈청소실이 일어난 후 1년 이상의 추가 투여를 권고한다. HBeAg 혈청전환이 일어나지 않는 환자의 경우 약제의 사용 기간이 증가함에 따라 혈청전환율이 증가하므로 계속 사용할 것을 권고하지만, 치료 기간이 증가함에 따라 엔테카비어 내성 발현의 위험이 있음을 고려해야 한다. 치료 종료 후 재발한 환자의 경우 재치료를 시도할 수 있다. HBeAg 음성 환자의 치료효과 유지에 관한 자료는 부족하나 48주 치료 종료 6개월 후 시행한 추적 검사의 48%에서 치료반응이 유지되고 있으므로 반수가 넘는 환자들은 치료 종료 1년 이내에 재발할 것으로 예상된다.¹⁶⁶ 그러므로 이 환자들에게

1년 이상 계속 사용할 것을 권고하며, 향후 적정 치료 기간에 대한 추가 연구가 필요하다.

엔테카비어는 CYP450 효소계의 기질이나 저해제, 유도제가 아니므로 CYP450 효소계에 의해 대사되거나 이를 저해 또는 유도하는 약물과의 병용에 영향을 받지 않을 것으로 보인다. 주로 신장으로 배설되기 때문에, 신기능을 감소시키거나 능동적인 세뇨관 분비에 경쟁적인 약물과의 병용투여는 이들 약물의 혈중농도를 상승시킬 수 있으나 아직 이들 약물과의 상호작용에 대한 자료는 없다.²⁸¹ 라미부딘, 아데포비어 및 테노포비어와 병용시 유의한 약물 상호작용을 초래하지 않으며, 스타부딘 (stavudine), 디다노신 (didanosine), 아바카비어 (abacavir) 및 지도부딘과 같은 약제의 HIV 치료효과에 영향을 주지 않는다.²⁸² 사이클로스포린이나 타크로리무스 치료를 받고 있는 HBV 감염 간이식 수여자들 대상으로 한 소규모의 예비연구에 의하면 엔테카비어 노출량은 정상 신기능을 가진 건강한 피험자와 비교할 때 약 2배였다.²⁸¹ 그러므로 이 약과 사이클로스포린 또는 타크로리무스와 같이 신기능에 영향을 미칠 수 있는 면역억제제를 투여 중인 간이식 수여자는 신기능을 주의하여 관찰해야 한다. 임신부에 대해 잘 고안된 연구는 아직 없다 (pregnancy category C).²⁸¹

부작용 및 안전성

엔테카비어의 부작용은 라미부딘과 유사하고, 서로 다른 지역, 연령, 성별 및 인종 사이에서도 유사하였으며, 투약 중단에 이르게 하는 이상반응은 드물었다.^{152,163,166} 설치류에서는 사람의 최대 용량의 약 30배 내지 40배의 엔테카비어를 투여하였을 때 폐 선종 및 폐암, 신경교종, 그리고 간세포암종 발생이 증가하였다.²⁸¹ 폐암발생 전 관찰된 폐 세포 증식 (pneumocyte proliferation)은, 엔테카비어를 투여받은 설치류, 개, 또는 원숭이에서는 관찰되지 않아, 마우스에서 관찰된 폐 종양은 종 특이적인 것으로 보고되었다. 설치류의 발암성 실험 결과가 사람에서 얼마나 예측적일 수 있는가에 대해서는 알려져 있지 않으며, 현재까지의 임상연구에서 엔테카비어를 투여받은 환자와 라미부딘을 투여받은 환자들 사이에 간세포암종과 다른 신생물의 발생빈도 차이는 없었다.²⁸¹ 향후 이에 대해 장기간 지속적인 관찰이 필요할 것이다.

젖산혈증 (lactic acidosis)은 뉴클레오티드 유사체의 효과 (class effect)로 발생하는데, 사람에게 투여하는 최대 용량의 약 100배 정도의 고농도를 노출시킨 in vitro 연구에서 미토콘드리아 DNA polymerase gamma의 활성을 저해하지 않아 엔테카비어는 미토콘드리아 기능에 해로운 작용을 나타내지 않았다.²⁸³ 비대칭성 간경변증 환자를 (CTP score ≥ 7) 대상으로 엔테카비어 1 mg과 아데포비어를 96주간 비교한 임상연구 (ETV-048)에서는, 엔테카비어 투여군 102명 중 1명에서

(<1%) 투약 1,293일째에 Grade 2 젖산혈증이 발생하였으며, 별 다른 처치 없이 엔테카비어 치료를 지속하는 가운데 회복되었다.²⁴⁹ Lange 등은 엔테카비어를 투여받은 간경변증 환자 16명 중 5명에서 젖산혈증이 발생한 사례를 보고하였는데, 모두가 젖산혈증 발생 전 MELD 점수가 22점에서 38점 사이로, MELD 점수가 20 이상 간기능이 나쁜 간경변증 환자에서 젖산혈증 발생 위험이 많아지므로, 치료 전 간기능이 나쁜 환자에서는 엔테카비어 투약은 주의를 하여야 할 것이다.²⁸⁴

엔테카비어는 초치료 환자에서는 장기간에 걸친 조직 소견의 호전 및 항바이러스 효과가 우수하며 내성발현율도 낮다. 라미부딘 내성 환자에서는 초치료 환자보다 치료반응률이 낮았으며 내성발현율의 빈도도 높았다. 현재 라미부딘과 아데포비어 이외의 다른 항바이러스제와 엔테카비어의 비교연구 결과는 없는 상황이며, 엔테카비어의 적정 치료 기간에 대한 자료는 제한적으로 향후 장기적, 전향적 연구가 필요한 실정이다.

테노포비어

테노포비어 디소프록실 푸마레이트 (tenofovir disoproxil fumarate, TDF)는 테노포비어의 전구체이며 아데노신 5'-모노포스페이트의 유사체로 HIV 감염 치료제로 인정된 경구용 핵산유도체일 뿐만 아니라 유럽과 미국에서 만성 B형간염 치료제로서도 허가를 받은 약제이다.²⁸⁵ 테노포비어는 아데포비어와 유사한 구조와 비슷한 작용 구조를 가지며 중합효소에 의해 바이러스 내로 유입됨으로써 연쇄의 종결 역할을 매개하여 HBV DNA의 복제를 억제하는 역할을 한다.²⁸⁶

치료효과

HBeAg 양성 만성 B형간염: HBeAg 양성 만성 간염 환자를 대상으로 한 3상 임상연구에서 테노포비어 (176명, 300 mg/일)와 아데포비어 디피복실 (adefovir dipivoxil, ADV)(90명, 10mg/일)을 사용하는 경우에서 치료 48주째 HBV DNA가 400 copies/mL 미만으로 감소하는 바이러스 반응을 비교하였을 때, 테노포비어군에서 76%로 아데포비어군 13%에 비해 우수한 항바이러스 효과를 보였다.²⁸⁵ 혈청 ALT가 정상화되는 생화학 반응은 치료 48주 째 각각 68%와 54%로 테노포비어군이 아데포비어군에 비해 의미있게 높은 반응을 보였다. 더불어 혈청학적 반응으로 HBeAg 혈청 전환율은 테노포비어군과 아데포비어군에서 각각 21%와 18%을 보여 두 군간

동등하였으며 HBsAg 소실률은 3.2% 와 0%로 테노포비어군에서만 관찰되었다.^{285,287} 이어 open-label로 테노포비어를 96주까지 연장하여 사용한 TDF-TDF군 (160명)과 아데포비어에서 테노포비어로 교체하여 48주 추가 치료한 ADV-TDF군 (85명)에서 바이러스 반응을 비교한 결과 두 군 모두에서 400 copies/mL 미만으로 HBV DNA가 감소하는 바이러스 반응률은 모두 78%로 통계적으로 유의한 차이가 없었으며,²⁸⁷ 혈청 ALT의 경우 두 군의 모든 환자에서 치료 96주 때에 생화학 반응을 달성하였다. TDF-TDF군과 ADV-TDF군 전체에서 테노포비어를 유지한 후 6%에서 HBsAg 혈청전환을 보였다.²⁸⁷ 144주간의 테노포비어의 효과를 확인한 장기간 분석에서 치료 144주 때 바이러스 반응은 71%였으며 ADV를 48주간 사용 후 바이러스가 조절되지 않던 환자 64명 중 57명에서 테노포비어로 교체한 이후 144주째에 바이러스가 억제되는 것을 관찰하였다.²⁸⁸ 치료 144주 때에 74%에서 혈청 ALT가 정상화되었다. 치료 192주 때 분석에서 ADV-TDF군에서는 72%, TDF-TDF군에서는 68%에서 바이러스 억제가 유지되었다.²⁸⁹ 최초 등록되었던 환자 중 74% 환자 정도가 지속적으로 투약을 받고 있었음을 고려하면 치료 중인 환자에서의 불검출율은 각각 99%와 96%에 해당하였다. 전체 환자의 치료 144주와 192주 때 혈청학적 반응은 각각 HBeAg 소실률 34%와 41%, HBeAg 혈청전환율은 26%와 29%였다. Kaplan-Meier 법을 이용해서 분석하였을 때 TDF-TDF군에서 치료 3년 째 및 4년 째 HBsAg 소실률은 각각 8%와 10.8%를 보였다.

HBeAg 음성 만성 B형간염: HBeAg 음성 만성 간염 환자를 대상으로 한 3상 임상연구에서 테노포비어 (250명, 300 mg/일)와 아데포비어 (125명, 10 mg/일)을 사용하는 경우 치료 48주 때 HBV DNA가 400 copies/mL 미만으로 감소하는 율을 비교하였을 때 93%와 63%로 아데포비어군에 비해 테노포비어군에서 보다 더 우수한 항바이러스 효과를 보였다.²⁸⁵ 혈청 ALT가 정상화되는 생화학 반응은 치료 48주 때 테노포비어군과 아데포비어군에서 각각 76%, 77%를 보여 두 군간 동등하였다. 혈청학적 반응으로 HBsAg 소실은 두 군 모두에서 관찰되지 않았다.²⁸⁵ 두 군의 환자들에서 open-label로 테노포비어를 48주 더 사용하여 치료 96주 때 TDF-TDF군 (240명)과 ADV-TDF군 (117명)에서 바이러스 반응을 비교한 결과 400 copies/mL 미만으로 HBV DNA가 감소하는 율은 91%와 89%로 통계적으로 유의한 차이는 없었으며 혈청 ALT의 경우 두 군의 모든 환자에서 치료 96주 때에 생화학 반응을 달성하였다.²⁸⁸ 144주간의 테노포비어의 효과를 확인한 장기간 분석에서 치료 144주 때 바이러스 반응은 87% ADV를 48주간 사용 후 바이러스가 조절되지 않던 환자 33명 중 100%에서 테노포비어로 교체한 후 144주째에 바이러스가 억제되는 것을 관찰하였으며 생화학 반응은 81%에서 확인되었다.²⁸⁸ 치료 192주 때 TDF-TDF군과 ADV-TDF군의 바이러스반응은 84%와 87%였으며 4년간 지속 투약 중인 환자만을

고려하였을 때는 100%와 99%의 바이러스 반응률이 관찰되었다.²⁹⁰

HBV DNA가 $9 \log_{10}$ copies/mL 이상으로 높은 바이러스 역가를 가진 환자들만을 대상으로 192주까지 테노포비어를 유지하였을 때 HBeAg 의 유무와 관계없이 95% 이상의 환자가 HBV DNA가 400 copies/mL 미만으로 유지되는 바이러스 반응을 보였으며 치료 192주 째에 치료 144주 째에 비하여 HBeAg 소실율과 HBeAg 혈청 전환율이 증가하는 것을 확인하였다. 치료 192주 째에도 테노포비어에 대한 항바이러스 내성은 관찰되지 않았다.²⁹¹

대상성 간경변증: 대상 간경변증 환자만을 대상으로 테노포비어 임상연구는 별도로 진행하지 않았으며 3상 임상연구에 대상 간경변증 환자가 포함되어 있으나 대상 간경변증을 따로 분석하지는 않았다.

비대상성 간경변증: 진행된 간경변증 환자에서 테노포비어를 사용한 연구 결과는 매우 제한되어 있다. 48주간 2상으로 진행된 이중맹검 무작위 임상 연구에서 테노포비어, 엠트리시타빈/테노포비어, 엔테카비어의 안전성과 항바이러스 효과를 비교하였는데 임상적인 악화는 약제와는 무관하였고 말기 간질환에 의한 사망 만을 보고하였다. 항바이러스 효과는 비대상성 간경변증이 아닌 환자군과 동일하였다.²⁹²

약제 내성

아데포비어 내성 변이가 테노포비어에도 교차내성을 가지고 있으며,²⁹³ rtA194T 변이가 테노포비어에 대한 부분적인 항바이러스 내성과 관련이 있다고 알려져 있다.²⁹⁴ 하지만 아데포비어와 테노포비어를 48주간 사용 후 테노포비어로 교체하여 총 96주간 유지하였던 임상연구에서 항바이러스 내성은 발견되지 않았으며,^{287-288,295} 144주간 테노포비어를 투약한 임상 연구에서 치료 기간 동안 발생한 유전자 변이들은 바이러스 돌파와 관련이 없음을 확인하였다. 대신 환자의 낮은 순응도가 바이러스 돌파에 가장 중요한 영향을 미친다고 하였다.²⁹⁶⁻²⁹⁷

치료 용량, 기간 및 약물 상호작용

만성 B형간염 환자에서 권고되는 테노포비어 디소프록실 푸마레이트 (tenofovir disoproxil fumarate, TDF) 치료 용량은 일일 300 mg (또는 테노포비어 디소프록실로 245 mg)이며 만성 B형간염에서 테노포비어의 적정 유지 기간에 대해서는 확립되지 않았다.²⁹⁸ 테노포비어는 약물 대사 효소인 P450과 임상적으로 유효한 상호작용이 없어 약물간 상호 작용에 의한 위험성이 낮다고 보고되었으며 신장으로 대사되는 특성 때문에 신기능이 감소하였거나 신세뇨관을 통해 배설되는 약물을 같이 사용할 경우 테노포비어의 약물농도가 상승하거나 테노포비어의 독성이

증가할 수 있음이 알려져 있다.²⁹⁹ 테노포비어를 시작하는 환자에서는 크레아티닌 제거율을 측정하여야 하며 첫 1년간은 매 4주 마다, 그 이후로는 매 3개월 마다 크레아티닌 제거율을 감시하는 것이 권고된다. 특히 신기능 이상이 있는 환자에서는 이보다 더 자주 신기능을 측정하고 감시하는 것이 바람직하며 다른 신독성이 있는 약과 병용 투여하여서는 안된다.²⁹⁸ 간기능 이상이 있는 환자에서는 테노포비어의 용량 조절이 필요하지 않다.²⁹⁸

부작용 및 안전성

테노포비어는 48주간 진행된 3상 임상 연구와 이후 48주간 진행된 open label 연구를 통해 96주의 사용 기간 동안 비교적 안전하였다.²⁸⁷⁻²⁸⁸ 치료 48주간 테노포비어와 아데포비어를 사용한 3상 임상연구에서 테노포비어에 대해 발생률 5% 이상으로 흔하게 나타나는 부작용에는 두통 (발생률 13%), 비인두염 (10%), 오심 (9%), 피로 (8%), 상복부통 (7%), 요통 (7%), 설사 (7%), 어지러움증 (6%)이 있었으며 약물과 관련되었을 것으로 판단한 심각한 부작용으로는 ALT의 상승 (1%), 혈소판 감소증 (<1%)이 보고되었다.²⁸⁵ 상기 3상 연구에서 신세뇨관 기능 이상이나 신기능 감소에 대한 부작용은 치료 48주간 보고되지 않았다. HIV-1 감염환자에서는 테노포비어의 신약 시판 후 조사 단계 (Post-marketing surveillance)에서 급성 신부전, 신부전, Fanconi syndrome을 포함한 근위 신세뇨관 병증에 대한 사례 보고가 있어 테노포비어 사용과 관련된 신기능 이상에 대한 위험성이 제기되었으나 만성 B형간염 환자를 대상으로 진행된 3상 연구에서는 이러한 사례는 보고된 바가 없다.³⁰⁰⁻³⁰² 추가적으로 HIV 감염 환자에서 경구핵산유도체를 사용하는 도중에 발생하는 심각한 부작용으로는 미토콘드리아 독성과 관련이 있는 젖산혈증, 지방 재분포 증후군, 지방간, 급성 췌장염, 근염, 말초 신경염 등이 있으나³⁰³⁻³⁰⁴ 테노포비어 외에 HIV 치료에 사용되는 다른 경구 핵산 유도체들의 영향을 배제할 수 없으며 테노포비어는 이러한 미토콘드리아 독성이 비교적 낮은 것으로 알려져 있다.³⁰³ 만성 B형간염 환자에서 테노포비어를 사용한 여러 연구들에서는 젖산혈증, 지방 재분포 증후군, 지방간, 말초 신경염 등이 보고된 바는 없다. 그럼에도 테노포비어를 투여하는 데 있어 가능한 미토콘드리아 독성에 대해 유의해야 할 것이다.²⁹⁹

엠트리시타빈

엠트리시타빈 (emtricitabine, FTC)은 HIV와 HBV 복제에 대한 강력한 억제제로 HIV 치료에 승인된 약제이다. 라미부딘과 비슷한 구조를 가졌기 때문에 라미부딘과 같은 내성 변이종이 유도되며 약효 또한 비슷하다.¹⁸

엠트리시타빈과 위약을 48주간 비교한 무작위 연구에서 치료군과 대조군의 조직 소견의 호전, 바이러스 반응, 생화학반응이 각각 62% vs. 25%, 54% vs. 2%, 65% vs. 25%로 치료군이 의미 있게 더 효과적이었다. HBeAg 혈청전환은 양군에서 12%로 동일하였고, 13%의 환자에서는 엠트리시타빈 내성 변이종이 관찰되었다.³⁰⁵ 그러나 엠트리시타빈은 만성 B형간염의 치료에서는 단독으로는 사용하지 않고 테노포비어와 병용하여 하나의 알약 형태로 사용되고 있다.

페그인터페론

인터페론 알파 (interferon α)는 1970년대 이후 만성 B형간염의 치료제에 효능이 입증된 최초의 약제로 항바이러스 효과, 항증식 효과 및 면역 조절기능이 있는 약제이다. 그러나 인터페론 알파는 최근에 도입된 페그인터페론보다 효과가 떨어지고 또한 주 3회 주사 해야하는 불편함으로 인해 페그인터페론으로 대체되었다.

페그인터페론 알파 (pegylated interferon α)는 기존의 인터페론 알파에 polyethylene glycol (PEG) 분자가 결합된 것으로 반감기가 길어서 투여 횟수가 주 1회로 줄어 사용이 수월하며, 치료효과는 기존의 인터페론 알파에 비해 높아졌다.³⁰⁶ 현재 만성 B형간염의 치료제로 두 종류의 페그인터페론 알파가 사용되고 있는 데, 40 kDa의 PEG가 결합된 것이 페그인터페론 알파 2a이며, 12 kDa의 PEG가 결합된 것이 페그인터페론 알파 2b이다.

치료 효과

HBeAg 양성 만성 B형간염: HBeAg 양성 만성 B형간염 환자에서 페그인터페론 알파 2a와 인터페론 알파 2a의 비교 2상 연구에서 페그인터페론 알파 2a는 인터페론 알파에 비해 HBeAg 혈청전환율이 더 높았다 (24% vs. 12%).³⁰⁶ HBeAg 양성 환자 814명을 대상으로 시행된 3상 연구에서 48주간 페그인터페론 알파 2a 180 µg 단독 투여군, 병합치료군 (페그인터페론 + 라미부딘 100 mg), 그리고 라미부딘 100 mg을 매일 단독으로 투여한 군에서, 치료 종료 시점에서 HBeAg 혈청소실률은 각각 30%, 27%, 22% 였으며, 바이러스 반응은 (<HBV DNA가 400 copies/mL) 각각 25%, 69%, 40%이었으며 혈청 ALT 정상화율은 각각 39%, 46%, 62%이었다. 이 환자들을 치료 종료 후 24주간 추적 관찰하였을 때, 페그인터페론 알파 2a 단독 혹은 병합치료군에서 라미부딘 단독치료군에 비해 HBeAg 혈청소실률 (32% vs. 19%, 27% vs. 19%)과 및 지속적인 바이러스 반응률이 (14%, 14% vs. 5%)가 유의하게 높았다. 또한 혈청 ALT 정상화율도 페그인터페론 단독군 혹은 병합치료군에서 라미부딘 단독치료군에 비해 의미 있게 높았다 (41%, 39% vs. 28%).³⁰⁷ 그러나 페그인터페론과 라미부딘 병합요법이 페그인터페론 단독보다 더 우월하지는 않았다.³⁰⁶ 페그인터페론 알파 2b를 이용한 연구에서도 치료 종료 후 6개월 시점에서 HBeAg 음전율 및 HBeAg 혈청전환율은 각각 36% 29%이었다. 바이러스 반응은 (HBV DNA < 400 copies/mL) 7%이었으며 생화학적 반응은 32%이었다.³⁰⁸ 또한 Chan 등의 연구에서는 페그인터페론과 라미부딘을 병합 치료하는 군에서 라미부딘 단독요법에 비해 치료 종료 6개월 시점에서 HBeAg 혈청전환율이 유의하게 높았다 (36% vs. 14%).³⁰⁹ 페그인터페론 알파 치료 후 HBsAg 혈청소실은 3-7%이었으며 라미부딘 단독 투여군에서 HBsAg 소실은 없었다.³⁰⁷⁻³⁰⁸

HBeAg 음성 만성 B형간염: HBeAg 음성 만성 B형간염에서도 48주간 페그인터페론 알파 2a, 페그인터페론 알파 2a와 라미부딘 병합, 라미부딘 단독투여 후 바이러스 반응은 (<HBV DNA 400 copies/mL) 각각 63%, 87%, 73%로 병합군에 의미 있게 높았다. 치료 종료 후 6개월 추적 시 지속적인 바이러스 반응은 19%, 20%, 7%로 페그인터페론 단독 혹은 병합요법에서 라미부딘 단독요법에 비해 우수하였으며 혈청 ALT 정상화율도 페그인터페론 (병합요법 포함) 사용시 우수하였다 (36%, 38% vs. 23%). 그러나 병합요법이 페그인터페론 단독에 비해 효과가 우월하지 않았다. 페그인터페론 치료군에서 HBsAg 혈청소실률은 12%이었으며 라미부딘 투여군에서는 없었다.³¹⁰ 페그인터페론 치료 후 3년 째 지속적인 바이러스 반응은 8.7%이었으며 라미부딘 치료군에서 HBsAg이 소실이 없었다.³¹¹

대상성 간경변증: 대상성 간경변증 환자 24명을 대상으로 32주간 페그인터페론 알파 2b 100 µg을 주 1회 투여하고 52주까지 페그인터페론 알파 2b 50 µg을 주 1회 추가로 투여한 후, 26주 추적 관찰하면 간경변증이 없는 환자보다 대상성 간경변증 환자는 바이러스 반응 (정의: HBeAg 혈청전환과 혈청 HBV DNA가 10,000 copies/mL 미만)을 보이는 비율이 유의하게 높았으며 (35% vs. 14%), HBsAg의 혈청전환율도 높은 경향을 보였다 (13% vs. 5%).³¹² 그러나 부작용의 빈도 간염의 급성 악화 및 페그인터페론 용량의 감량 및 조기 중단은 간경변증이 있는 경우에 간경변증이 없는 경우보다 흔하였다. 따라서 간경변증에서 페그인터페론 알파를 사용할 때는 급격한 간기능의 악화에 주의해야 한다.

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

치료반응 예측인자

HBeAg 양성인 환자를 페그인터페론 치료 시 HBeAg 혈청소실을 기대할 수 있는 인자는 치료 전 높은 ALT, 낮은 혈청 HBV DNA, 조직검사에서 간실질의 심한 염증 소견, HBV 유전자형이다.^{18,313} HBV유전자형 차이에 따른 페그인터페론 치료효과는 유전자형 A, B형에서 C, D형보다 HBeAg 혈청전환 및 HBsAg 혈청소실이 더 흔하다고 알려져 있다.^{308,313-315}

HBeAg 음성 환자에서는 여러 연구에서 모두 일치하지는 않지만 일반적으로 치료 전 높은 ALT, 낮은 혈청 HBV DNA, 젊은 연령, 여자에서 좋은 치료반응을 기대할 수 있다고 보고되었다.^{131,315}

치료 용량, 기간 및 약물 상호작용

HBeAg 양성 만성 B형간염 환자를 대상으로 시행한 2상 연구에서 페그인터페론 알파 2a 90ug, 180ug, 270ug 치료 시 HBeAg 혈청전환, 바이러스 반응, 생화학적 반응에서는 차이는 없다고 보고되었으나,³⁰⁶ 최근 HBeAg 양성 만성 B형간염 환자 대상으로 (n=551) 치료 용량과 치료 기간을 비교하는 연구에서 페그인터페론 알파 2a 24주/90ug, 24주/180ug, 48주/90ug,

48주/180ug 비교 연구에서 치료 종료 시점 시 HBeAg 혈청전환율은 14.1%, 22.9%, 25.8%, 36.2%이었으며 치료 종료 6개월 시점에서 HBeAg 혈청전환율은 14%, 23%, 26%, 36%로 48주/180ug을 투여 받은 군에서 가장 우수하였다.³¹⁶ 그러나 HBeAg 음성 환자에서 페그인터페론 알파의 치료 기간 및 용량에 대한 직접적인 대규모 이중맹검 무작위 대조연구 결과는 아직 없다. 그러나 3상 연구에서 페그인터페론 180 ug, 48주 사용시 대조군에 비해 그 효과가 입증되었으므로³¹⁰ 만성 B형간염에서 페그인터페론은 180 ug, 48주 사용이 일반적이다. 그러나 페그인터페론 알파 2b의 경우 치료 용량과 치료 기간에 대한 대규모 이중 맹검 무작위 대조연구는 아직 충분한 결과가 없다.³⁰⁸⁻³⁰⁹

부작용 및 안전성

인터페론 및 페그인터페론 알파 치료의 부작용은 비슷하며 초기 부작용으로 발열, 오한, 전신무력감, 식욕부진, 오심 및 근육통이 있으며, 이러한 증상은 거의 모든 환자에서 투여 용량에 비례하여 나타나는데 치료 초기에 가장 심하며 일반적으로 치료를 중단하면 사라진다. 장기 투여로 인한 부작용으로는 피로감, 오심, 경한 발열, 근육통, 복통, 두통, 우울, 불안, 골수기능 감소 및 자가면역질환의 발생 등이 있다. 약 3-10%에서는 심한 피로감, 간염의 급격한 악화, 급성 세균감염, 심한 우울이나 불안, 정신증 등의 심한 부작용으로 치료를 중단하는 경우도 있다.^{306-309,317-319}

치료 전략

1. 만성 B형간염

최근 만성 B형간염의 치료 패러다임은 장기적인 바이러스 억제를 통해 환자의 질병 진행을 억제하여 생존율을 향상시키고 합병증을 감소시키는 것이다. 현재 가능한 치료는 HBV 감염을 근치시키는 경우는 드물며, 장기간의 치료를 필요로 하는 경우가 대부분이다. 따라서, 치료를 시작하기에 앞서 환자의 연령, 간질환의 진행 정도, 치료에 대한 예상 반응, 그리고 부작용 등을 충분히 고려하여야 한다.³⁷

바이러스의 활동적 증식과 더불어 진행된 염증과 섬유화를 보이는 만성 B형간염 환자가 항바이러스 치료의 적절한 치료 대상이다. 대부분의 초기 가이드라인들에서는 간경변증을 동반하지 않은 만성 간염 환자의 경우 혈청 HBV DNA가 20,000 IU/ml (10^5 copies/mL) 이상이고 혈청 ALT가 정상 상한치의 두 배가 넘는 경우를 치료 적응증으로 제시하였다.³²⁰⁻³²¹ 하지만, 최근 가이드라인에서는 항바이러스 치료의 적응증이 되는 혈청 HBV DNA와 ALT의 기준치가 점차 낮아지고 있는 경향이다.^{37,126,170-171}

혈청 HBV DNA 는 B형간염 환자에서 바이러스 증식의 지표이며 항바이러스 치료 효과를 나타내는 지표이다. B형간염에 감염된 환자에서 혈청 바이러스 치는 간경변증과 간세포암종으로의 진행과 강한 연관이 있는 것으로 보고되고 있다.^{74,76} 초기 가이드라인들에서 항바이러스 치료 적응증의 기준으로 제시된 HBV DNA 10^5 copies/mL은 임의로 선정된 기준이다. 더 낮은 혈청 HBV DNA치 ($300-10^5$ copies/mL)를 보이는 환자 중 상당수가, 특히 HBeAg 음성 간염 혹은 간경변증을 가진 환자 중 다수가 간질환의 진행을 보이며 항바이러스 치료를 필요로 한다.^{37,178,321}

혈청 ALT는 B형간염 환자에서 간손상을 반영하는 편리한 대리 지표로 사용되어 왔으며 혈청 ALT의 상승은 질병 진행의 위험인자이다.⁷⁶ 초기 가이드라인에서는 간경변증이 없는 만성 B형간염 환자의 항바이러스 치료 적응증의 혈청 ALT 기준으로 정상 상한치의 두 배 이상을 제시하였다.³²⁰⁻³²² 하지만, 혈청 ALT가 이보다 조금 상승하거나 심지어는 정상 범위 중 위쪽 경계 수치를 보이는 경우에도 간경변증과 간세포암종 발생 위험이 증가하는 것으로 보고되고 있다.^{128,130,169}

간조직 검사는 일반적으로 병기 진단, 예후 평가, 그리고 치료와 연관된 결정을 내리는데 도움을 주는 역할을 한다.³²³ 만성 B형간염에서 조직 검사는 치료의 절대 기준을 충족하지는 못하지만 위중한 질환으로의 진행 가능성이 있는 환자에서 치료 시행 여부를 판단하는데 유용하다.³⁷ 간조직 검사를 시행할 지를 결정할 때에는 환자의 연령, 혈청 HBV DNA치, 혈청 ALT치, 혹은 간세포암종

의 가족력 여부 등을 고려해야 한다.

현재 만성 B형간염 치료에 사용중인 항바이러스제로는 라미부딘, 아데포비어, 텔비부딘, 클레부딘, 엔테카비어, 테노포비어, 페그인터페론 알파, 인터페론 등이 있다. 이 중 어떠한 약제를 우선적으로 선택할지를 결정하기 위하여는, 약물의 효과, 안전성, 내성의 위험도, 비용과 함께 환자 및 의사의 선호도, 임신 계획 여부 (여성의 경우) 등을 종합적으로 고려해야 한다.³⁷

라미부딘과 텔비부딘은 장기 치료 시 내성 발생률이 높아서, 치료에 대한 반응이 좋으리라고 기대되거나 단기간의 치료가 계획된 경우를 제외하고는 선호되지 않는다. 아데포비어는 다른 경구용 항바이러스제에 비하여 항바이러스 효과가 약하고 1년 이상 사용시 내성 발생이 증가하는 경향이 있다. 클레부딘은 효과와 안전성에 관한 장기간 추적 관찰 데이터가 부족하다. 엔테카비어와 테노포비어는 강력한 항바이러스 효과와 낮은 내성 발현율을 보이는 상당히 안전한 약물로 알려져 있다. 인터페론보다는 사용이 편리한 페그인터페론이 선호된다. 초치료로 두 가지 이상의 약물을 병합 사용하는 치료의 효과가 단독 치료에 비하여 명백히 우수하다는 보고는 아직 없다.

따라서, 만성 B형간염의 초치료 약물로는 엔테카비어, 테노포비어, 페그인터페론 중 하나를 단독으로 사용하는 것을 우선적으로 고려한다. 그 외의 약물들은 치료에 대한 반응이 좋으리라고 예상되는 경우 투여를 고려할 수 있으며, 치료에 대한 반응 여부에 따라 약물의 지속 혹은 변경 여부를 결정한다. 라미부딘을 투여 받은 환자에서 초기 혈청 ALT의 상승과 높은 histologic activity index score가 e항원 소실과 연관된 인자로 보고되었다.¹²⁷ 치료 전 HBV DNA가 낮고 (e항원 양성인 경우 10^9 copies/mL 미만, e항원 음성인 경우 10^7 copies/mL 미만) ALT가 정상 상한치의 2배 이상인 환자에서, 텔비부딘 치료 후 24주에 HBV DNA가 검출되지 않으면 (300 copies/mL 미만), 치료 2년 째에 HBV DNA가 지속적으로 검출되지 않는 비율이 높고 내성률이 낮은 것으로 보고되고 있다.²¹⁴ 또한, 라미부딘 혹은 텔비부딘을 투여 받은 환자에서 치료 24주의 HBV DNA가 300 copies/mL 미만으로 감소된 경우 52주째의 e항원 혈청 전환율이 높다고 보고되었다.¹³² 아데포비어를 투여 받은 환자에서 치료 48주의 HBV DNA가 1000 copies/mL 미만으로 감소된 경우 향후 내성 발생률이 낮음이 보고된 바 있다.¹⁶⁵

[권고 사항]

면역관용기 (immune tolerance phase)는 치료 대상이 아니며, 만성 B형간염에서는 간기능 이상이 있어도 자연적 HBeAg 혈청전환 가능성이 있고 혈청 AST, ALT가 일시적인 증가 후 정상으로 안정되는 경우도 있다. 경구용 항바이러스제 치료를 받는 환자 중 상당수에서 장기간의 투여가

필요하며, 고비용과 약제 내성 발현의 문제점이 있으므로 항바이러스제 투여 시점을 신중히 결정한다.

HBeAg 양성 만성 B형간염

1. 혈청 HBV DNA $\geq 20,000$ IU/mL인 경우, AST 혹은 ALT가 정상 상한치의 2배 이상이거나 간생검에서 중등도 이상의 염증괴사 소견 혹은 문맥주변부 섬유화 이상의 단계를 보이면 치료를 권장한다 (A1). 자연적 HBeAg 혈청전환 가능성이 있으므로 3-6개월 경과관찰 후 치료 여부를 고려할 수 있다 (B2). 그러나, 황달, 프로트롬빈시간의 연장, 간성 혼수, 복수 등 간부전이 발생하거나 우려되는 경우에는 즉각적인 치료를 고려한다 (B1).
2. 혈청 HBV DNA $\geq 20,000$ IU/mL이고 AST 혹은 ALT가 정상 상한치의 1-2배 사이인 경우, 추적 관찰하거나 또는 간생검을 시행하여 중등도 이상의 염증괴사 소견 혹은 문맥주변부 섬유화 이상의 단계를 보이면 치료를 권장한다 (A1).
3. 초치료 약제로는 엔테카비어, 테노포비어, 페그인터페론 알파 중 하나 사용을 우선적으로 고려한다 (A1). 그 외의 항바이러스제들은 치료에 대한 반응이 좋으리라고 예상되는 경우 투여를 고려할 수 있으며, 치료 반응에 따라 약제의 지속적인 사용 혹은 변경 여부를 결정한다 (B2).

HBeAg 음성 만성 B형간염

1. 혈청 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL인 경우, AST 혹은 ALT가 정상 상한치의 2배 이상 이거나 간생검에서 중등도 이상의 염증괴사 소견이나 문맥주변부 섬유화 이상의 단계를 보이면 치료를 권장한다 (A1).
2. 혈청 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL이고 AST 혹은 ALT가 정상 상한치의 2배 미만인 경우, 추적 관찰하거나 또는 간생검을 시행하여 중등도 이상의 염증괴사 소견 혹은 문맥주변부 섬유화 이상의 단계를 보이면 치료를 권장한다 (A1).
3. 초치료 약제로는 엔테카비어, 테노포비어, 페그인터페론 알파 중 하나 사용을 우선적으로 고려한다 (A1). 그 외의 항바이러스제들은 치료에 대한 반응이 좋으리라고 예상되는 경우 투여를 고려할 수 있으며, 치료 반응에 따라 약제의 지속적인 사용 혹은 변경 여부를 결정한다 (B2).

2. 대상성 간경변증

만성 B형간염 환자에서 장기간 경구 항바이러스제 치료를 통한 바이러스 증식 억제는 간내 염증 뿐 아니라 간 섬유화를 호전시키며^{164,187} 비대상성 간경변증과 간세포암종의 발생을 감소시키는 것으로 알려졌다.¹³⁴ 만성 B형간염 환자에서 AST/ALT에 관계없이 바이러스 증식이 있고 의미있는 간섬유화가 있는 경우는 항바이러스제 치료가 권장된다.^{37,170-171,324} 간경변증이 있는 환자는 AST/ALT가 높지 않은 경우가 흔하고 정상인 경우도 많으므로 AST/ALT 수치를 항바이러스 치료의 기준으로 삼는 것은 적절치 않다.

HBeAg 양성 간경변증 코호트에서 인터페론 알파 치료 후 장기간 (평균 7년) 추적 관찰 결과, 인터페론 알파 치료군 (n=40)은 대조군 (n=50)과 유사한 HBeAg 혈청전환율을 보였으나 (67% vs. 60%) ALT 정상화율 (62% vs. 47%)과 HBsAg 소실률 (23% vs. 3%)은 인터페론 치료군에서 더 높았다.³²⁵ 간경변증과 같은 진행성 간질환 환자에서 인터페론 치료 시 약 20-40%의 환자에서 간염의 급성 악화를 유발하여 간부전 발생 위험이 보고되어 있으므로 간경변증 환자에서 인터페론 제재 사용시에는 유의해야 한다.³²⁶ 대상성 간경변증 환자 24명을 포함한 239명의 만성 B형간염 환자에서 52주간 페그인터페론 알파 2b를 단독 또는 라미부딘과 병용 투여한 결과, 간경변증 환자는 간경변증이 없는 환자보다 바이러스반응률 (정의: HBeAg 혈청전환 및 HBV DNA 10,000 copies/mL 미만)이 높았으며 (35% vs. 14%) HBsAg 소실률도 높은 경향을 보였다 (13% vs. 5%).³¹² 그러나 간경변증 환자에서 간염의 급성 악화가 더 흔하게 발생하였고 (33% vs. 12%) 용량 감량이 더 빈번하게 필요하였다 (63% vs. 30%).³¹² 따라서 간기능이 좋은 대상성 간경변증 환자의 경우 급격한 간기능 악화에 주의하며 신중하게 페그인터페론 알파 제재를 사용할 수 있다.

대상성 간경변증 환자에서 장기간 라미부딘 치료군은 위약 대조군에 비해 간경변증 합병증 및 간세포암종 발생을 의미있게 감소시켰으나 라미부딘 내성 바이러스가 발생한 환자에서는 항바이러스제 치료에 의한 이익이 상당 부분 감소되었다.¹³⁴ 간조직 검사 상 진행된 간 섬유화 또는 간경변증 소견을 보이는 245 명의 만성 B형간염 환자에서 48 주간 엔테카비어 (n=120) 또는 라미부딘 (n=125)을 투여하고 치료 전후의 간조직 소견을 비교한 결과, 엔테카비어 치료군에서 Ishak 섬유증 지수 호전은 HBeAg 양성군, HBeAg 음성군, 라미부딘 내성 환자군에서 각각 57%, 59%, 43% 관찰되었으며, 라미부딘 치료군에서는 각각 49%, 53%, 33% 관찰되었다.²⁶⁹ 40 명의 대상성 간경변증 환자만을 대상으로 한 소규모의 연구에서 텔비부딘은 효과적으로 HBV DNA 를 감소시켜 48 주간 치료 후 HBV DNA 미검출률은 92.5% 였다.²¹² 21 명의 만성 B형간염 환자와 31 명의 간경변증 동반 환자에서 클레부딘의 48 주 치료성적을 비교한 연구에서 HBV DNA <1,000 copies/mL 인 바이러스반응 (87.1% vs. 71.4%) 및 생화학반응 (83.9% vs. 80.9%)은 양군 간에

차이가 없었으며 부작용의 빈도에도 차이가 없었다.²³⁷ 아데포비어 또는 테노포비어의 3 상 임상시험에는 대상성 간경변증 환자가 일부 포함되어 있으나 대상성 간경변증 환자만을 대상으로 한 이들 약제의 효과에 대한 연구는 보고되지 않았다.

간경변증 환자에서 경구용 항바이러스 치료제를 이용한 치료는 일반적으로 장기간의 치료기간이 요구되므로 미국과 유럽 가이드라인에서는 항바이러스 효과가 좋고 내성발현율이 낮은 엔테카비어 또는 테노포비어를 초치료 약제로 사용할 것을 권장하고 있으며 내성발현의 유전자 장벽이 낮은 라미부딘이나 텔비부딘이 부득이 초치료 약제로 선택된 경우에는 내성 바이러스 발현 억제를 위해 아데포비어 또는 테노포비어와 병합요법을 권장하고 있으나.^{37,324} 근거는 약하다. 반면 2008년 아시아태평양간학회 가이드라인에서는 간경변증 환자에서 인터페론/페그인터페론, 엔테카비어, 아데포비어, 텔비부딘, 라미부딘 등을 모두 사용할 수 있다고 기술하고 있는데¹⁷¹ 아시아권의 의료와 경제사정을 고려한 것으로 보인다. 간경변증 환자는 일반적으로 장기간 치료가 필요하므로 치료 중 내성발현과 급성악화 발생에 유의하여 모니터링이 필요하며 항바이러스 치료 중 비대상성 간경변증이 발생한 경우에는 약제 순응도와 내성발현을 감별하여 대처해야 한다.

[권고사항]

1. 대상성 간경변증 환자는 혈청 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL 인 경우, AST/ALT와 관계없이 치료를 권장한다 (B1).
2. 대상성 간경변증 환자는 경구용 항바이러스제 치료를 우선적으로 권장하며, 일반적으로 장기간 치료를 필요로 하므로 치료효과, 부작용 및 내성발현율 등을 고려하여 만성 B형간염 치료 원칙에 따라 약제를 선택한다 (B1).
3. 대상성 간경변증 환자에서 간기능이 좋은 경우엔 간기능 악화와 약물 부작용 등에 주의하며 신중하게 페그인터페론 알파 사용을 고려할 수 있다 (B2).

3. 비대상성 간경변증

비대상성 간경변증 환자는 합병증에 대한 적절한 대처가 가능한 기관에서 치료받는 것이 좋으며 간이식 대상이므로 간이식을 고려한다. 비대상성 간경변증 환자는 적은 용량의 인터페론 사용시에도 세균 감염 또는 간부전 등 중한 부작용이 나타날 수 있으므로 인터페론 제제의

투여는 금기이다.³²⁷ 비대상성 간경변증 환자에서 라미부딘 치료를 6개월 이상 받은 경우 간기능의 안정 또는 호전과 더불어 간이식 필요성 감소나 이식까지의 기간 연장이 보고되었다.^{192,328-329} 비대상성 간경변증 환자를 대상으로 텔비부딘 또는 라미부딘을 104주간 투여한 연구에서 텔비부딘 투여군이 라미부딘 투여군보다 HBV DNA 음전율 (<300 copies/mL)이 높았으며 (47% vs. 36%) 상대적으로 낮은 바이러스 돌파를 보였다 (29% vs. 39%).²¹³ 101명의 라미부딘 내성 간경변증 환자에서 아데포비어 단독요법으로 치료한 비대상성 간경변증 환자 (n=53)와 대상성 간질환 (n=48) 환자의 치료성적을 비교하였을 때, 바이러스반응 (HBV DNA <0.5pg/mL)은 비대상성 간경변증 환자에서 낮게 관찰되었으나 (50.9% vs. 83.3%), ALT 정상화율과 HBeAg 소실률은 양군 간에 차이가 없었다.³³⁰

비대상성 간경변증 환자 191명을 대상으로 무작위로 엔테카비어 (1 mg/일) 또는 아데포비어 (10 mg/일)를 96주간 투여한 결과, 24주 및 48주 때 혈청 HBV DNA 불검출율 (<300 copies/mL)은 엔테카비어가 아데포비어보다 우수하였으며 (24주; 49% vs. 16%, 48주; 57% vs. 20%), 48주 때 HBeAg 혈청전환율은 양군 간에 차이가 없었다 (6% vs. 10%).²⁴⁹ 55명의 비대상성 간경변증 환자의 초치료에서 엔테카비어를 사용하여 12개월 치료한 결과, 약 절반 (49%)에서 Child-Pugh 점수가 2점 이상 호전되었으며 무이식 (transplantation-free) 1년 생존율은 87.1%였다.¹³⁵

비대상성 간경변증 환자 112명을 대상으로 테노포비어 (n=45), 테노포비어/엠트리시타빈 (n=45), 엔테카비어 (n=22)로 나뉘어 시행된 무작위 이중맹검 2상 임상시험에서 조기 치료 중단을 필요로 했던 경우는 세 군에서 각각 6.7%, 4.4%, 9.1%로 차이가 없었으며 혈청 크레아티닌 상승도 세 군에서 각각 8.9%, 6.7%, 4.5%로 차이가 없었다. 48주에 HBV DNA 불검출률 (<400 copies/mL)은 세 군에서 각각 70.5%, 87.8%, 72.7%였고 HBeAg 소실/혈청전환율은 각각 21%/21%, 27%/13%, 0%/0%이었다.¹³⁶

비대상성 간경변증 환자는 신속하고 적극적인 치료가 요구되므로 HBV DNA가 PCR 검사상 양성인 경우 경구용 항바이러스제 치료를 권장한다.^{37,170,324} 치료약제의 선택은 항바이러스 효과가 우수하며 내성 발현율이 적은 약제를 선택하는 것이 권장된다. 항바이러스제를 투여하더라도 환자의 임상적인 회복에는 3-6개월 정도 시간이 필요하며 일부 환자에서는 항바이러스제 투여에도 불구하고 심각하게 저하된 간기능이 회복되지 못하고 간부전으로 진행되는 경우가 있으며 이러한 경우에는 간이식이 필요하다.¹⁹² 간이식을 하는 경우 이식 전 후 항바이러스제 치료가 이식 후 간염의 재발 위험을 줄여준다.

[권고사항]

1. 비대상성 간경변증 환자는 혈청 HBV DNA가 PCR검사 양성이라면, AST/ALT에 관계없이 신속히 경구용 항바이러스제 치료를 한다 (B1).
2. 비대상성 간경변증 환자의 경구용 항바이러스제 선택은 바이러스 억제효과가 즉각적으로 나타나며 내성발현율이 적은 약제가 권장되나 (B1), 경구용 항바이러스제들의 장기적인 효과와 안전성에 대한 자료는 아직 부족하다.
3. 비대상성 간경변증 환자에서 인터페론/페그인터페론 치료는 간부전 위험성 때문에 금기이다 (A1).
4. 비대상성 간경변증 환자는 간이식을 고려한다 (B1).

4. 초기 치료 환자에서 병합요법

병합요법은 HCV 와 HIV 감염에서 단독요법보다 치료에 효과적임이 증명된 바 있다. 병합치료의 이득은 항바이러스 효과의 부가 또는 상승작용과 내성의 감소 또는 발생 지연을 들 수 있다. 반면 병합요법은 독성 및 치료 비용 증가, 약물 상호작용, 약제 복용 순응도 감소 등의 손실을 예상할 수 있다. 인터페론/페그인터페론과 라미부딘 병합요법에 관한 연구결과들은 공통적으로 병합요법이 인터페론 제재 단독치료에 비하여 더 나은 지속 치료반응을 보여주지 못하였다.^{307-310,331} 이전 인터페론 치료에 무반응자를 대상으로 한 인터페론 알파 및 라미부딘 병합치료에서도 라미부딘 단독요법에 비해 더 효과적이지 않았다.³³² 한 연구에서 페그인터페론 및 아데포비어 48주 병합요법은 높은 HBeAg 소실률 (58%)과 HBsAg 혈청전환율 (15%)을 보고하였으나 대상환자 수가 적은 점과 대조군이 없다는 제한점이 있다.³³³ 페그인터페론과 최근에 개발된 좀 더 강력한 항바이러스효과를 보이는 경구용 항바이러스제들과의 병합요법에 대한 데이터는 아직 없으며 향후 연구가 필요하다.

만성 B형간염 환자의 초기치료에서 두 가지 경구용 항바이러스제의 병합요법과 단독요법의 효과를 비교한 연구는 많지 않으며 현재까지 시도된 병합요법들은 단독요법에 비하여 더 나은 치료반응을 보여주지 못하였다. 라미부딘과 아데포비어 병합요법에서 라미부딘 단독요법에 비해 항바이러스 효과의 증가는 관찰되지 않았으며 병합요법군에서 단독요법군에 비해 라미부딘 내성유전자 발현이 적게 관찰되었으나 (15% vs 43%) 병합치료가 라미부딘 내성 발현을 완전히 억제하지는 못하였다.³³⁴ 라미부딘과 텔비부딘 병합요법을 보고한 연구에 따르면 두 가지 약제의

병합요법은 텔비부딘 단독요법에 비해 부가적인 이득이 없었다.²¹⁶ 아데포비어와 엠트리시타빈 병합요법과 아데포비어 단독요법을 비교한 작은 규모의 연구에서 아데포비어와 엠트리시타빈 병합요법은 더 효과적인 바이러스 억제를 보였고 양 군 모두 96주까지 내성바이러스가 출현하지 않았으며 HBeAg 혈청전환률은 차이가 없었다.³³⁵

초치료에서 병합치료로서 이득을 얻을 수 있을 것으로 생각되는 대상은 내성 바이러스의 출현 가능성이 높은 환자 (장기간의 감염, 최초 HBV DNA가 매우 높은 경우, 치료 전 이미 내성바이러스가 존재하는 경우 등)와 내성 바이러스 출현에 따른 간염 악화가 생명의 위협을 줄 수 있는 경우 (간경변증 환자 또는 간이식 후 환자)를 들 수 있다.³³⁶ 미국과 유럽은 초치료에서 병합치료의 역할에 대한 전문가 의견으로서 장기간 항바이러스요법이 필요할 것으로 예상되는 환자에서 내성발현율이 높은 약제 (라미부딘, 텔비부딘 등)를 사용할 수 밖에 없는 경우 내성발현을 억제하기 위하여 다른 계열의 약제 (아데포비어, 테노포비어)와 병합하여 치료하는 방안을 권장하고 있다.^{37,324} 내성발현율이 낮은 것으로 알려진 약제의 경우 두 가지 이상 병합요법이 단독으로 사용시 보다 내성 발현을 감소 시킬 지에 대해서는 아직 데이터가 없는 실정이다. 엔테카비어와 테노포비어의 병합요법은 비용 문제와 더불어 안전성 여부에 대한 데이터가 없는 실정이며 테노포비어와 라미부딘, 텔비부딘, 또는 엠트리시타빈의 병합치료 효과 역시 향후 더 연구가 필요하다.

[권고사항]

초치료 환자에서 두 가지 이상 약제의 병합요법이 단독요법에 비해서 더 우수하다는 연구결과는 아직 없으므로, 초치료 환자에서 병합요법은 권장되지 않는다 (B1).

치료 모니터링

항바이러스 치료 전 모니터링

만성 B형간염 환자의 진단 및 초기 평가 후에 항바이러스 치료의 적응증이 될 때까지 혈청 HBV DNA, ALT, HBeAg, anti-HBe 검사를 정기적으로 시행한다.^{37,171,173,337-338} 우리나라는 거의 대부분이 HBV 유전자형 C형으로 알려져 있어 HBV 유전자형 검사는 추천하지 않는다.³³⁹⁻³⁴⁰ 항바이러스 치료 전 또는 치료 중에 HBsAg 정량검사가 치료 반응을 예측하는데 도움이 된다는 보고들이 있다.³⁴¹⁻³⁴²

[권고사항]

1. 만성 B형간염 (HBeAg 양성 또는 음성)

(1) AST/ALT가 정상인 경우에는 간기능 검사 및 real-time PCR법에 의한 혈청 HBV DNA를 2-6개월, HBeAg와 anti-HBe를 6-12개월 간격으로 검사할 것을 고려한다 (C1).

(2) AST/ALT가 비정상인 경우에는 간기능 검사를 1-3개월, HBeAg, anti-HBe와 real-time PCR법에 의한 혈청 HBV DNA를 2-6개월 간격으로 검사할 것을 고려한다 (C1).

2. 대상성 간경변증

간기능 검사를 2-6개월, HBeAg, anti-HBe와 real-time PCR법에 의한 혈청 HBV DNA를 2-6개월 간격으로 검사할 것을 고려한다 (C1).

3. 비대상성 간경변증

간기능 검사를 1-3개월, HBeAg, anti-HBe와 real-time PCR법에 의한 혈청 HBV DNA를 2-6개월 간격으로 검사할 것을 고려한다 (C1).

항바이러스 치료 중 모니터링

(1) 페그인터페론 알파 (pegylated interferon alpha)

페그인터페론 알파로 치료하는 경우 혈중 CBC (complete blood count) 및 ALT 수치를 매월 측정한다. 혈청 HBV DNA는 치료 시작 후 3-6개월에 초치료 반응 (primary response)을 확인하기 위해 검사한다. 페그인터페론 알파 치료 기간 동안 동반될 수 있는 합병증은 방문 시 매번

모니터링한다.

HBeAg 양성 만성 B형간염: HBeAg과 anti-HBe을 치료 시작 후 6개월, 1년, 그리고 치료 종료 6개월 후에 측정한다. 치료 종료 후에는 6-12개월 동안 관찰하여 추가 치료 여부를 확인한다. HBeAg의 혈청전환, ALT의 정상화, 그리고 혈청 HBV DNA <2000 IU/ml이 최적의 치료반응으로 볼 수 있다. 치료 경과 중에 real-time PCR 검사법으로 혈청 HBV DNA가 측정이 되지 않는 경우는 HBsAg 소실까지 이르게 될 가능성이 높다. HBeAg 양성 만성 간염에서 페그인터페론 알파 치료로 HBeAg의 혈청전환을 보인다면 장기간 추적 관찰이 필요하며 이는 HBeAg reversion 또는 HBeAg 음성 만성 간염의 발생 가능성이 있기 때문이다. HBsAg은 혈청 HBV DNA가 검출되지 않으며 HBeAg 혈청 전환이 된 경우에 6개월 간격으로 측정하여 HBsAg의 소실을 확인한다. HBsAg의 정량 검사는 치료 반응을 예측하는데 도움이 된다는 보고들이 있다. 초일차 무반응이자 (Primary non-responder)인 경우 (페그인터페론 알파 치료 시작 후 3개월까지 혈청 HBV DNA가 1 log₁₀의 감소도 없는 경우)에는 페그인터페론 알파 치료를 중단하고 경구용 항바이러스 약물로 대체한다.

HBeAg 음성 만성 B형간염: HBeAg 음성 만성 간염은 48주간의 치료 기간 동안 HBeAg 양성 만성 간염과 동일하게 모니터링 한다. 일반적으로 혈청 HBV DNA <2000 IU/mL을 보이는 바이러스 반응이 있는 경우 만성 간염의 관해 (remission)와 관련이 많다. real-time PCR 검사법으로 혈청 HBV DNA가 검출되지 않는 것이 장기간의 추적 관찰에서 HBsAg의 소실 가능성을 높이는 이상적인 지속반응으로 볼 수 있다. HBsAg은 혈청 HBV DNA가 검출 되지 않으면 6개월 간격으로 측정한다.

(2) 경구용 항바이러스제

순응도 문제 없이 6개월 이상 경구용 항바이러스제를 투여하였지만 혈청 HBV DNA가 2 log₁₀ IU/ml 이상 감소하지 않은 경우는 일차 무반응 (primary non-response)으로 생각하여 약물의 변경 또는 추가를 고려해야 한다. 치료 중 혈청 HBV DNA는 바이러스 반응을 확인하기 위해서 1-3개월마다 측정해야 하며 바이러스 반응이 나타난 이후에는 3-6개월 마다 측정한다. 혈청 HBV DNA는 real-time PCR법으로 검출되지 않는 범위 (10~15 IU/ml 이하)까지 감소해야 약제 내성 발생을 방지할 수 있다. 따라서 치료 실패를 확인하기 위해서 혈청 HBV DNA의 모니터링은 중요하다.

경구용 항바이러스제를 사용하고 있는 동안 바이러스 돌파 (virologic breakthrough)이 나타나면 환자의 약물에 대한 순응도 확인 및 약물에 대한 내성검사를 시행하고 그에 따른 구제요법 등이 고려되어야 한다.³⁴³⁻³⁴⁷

경구용 항바이러스제는 대부분 신장으로 배설된다. 따라서 신장 기능이 감소되어 있는 환자에서는 용량 조절이 필요하며 (Table 6),³⁷ 특히 아데포비어 또는 테노포비어를 투여 받는 경우에는 정기적인 신장기능의 평가가 필요하다. 그밖에 HIV 환자에서 테노포비어 투여시 골밀도 감소가 드물게 보고되어 있고 엔테카비어의 암 발생에 미치는 영향은 장기 연구가 진행 중이다. 텔비부딘을 투여 받는 환자에서 근염은 거의 보고 되지 않았는데 페그인터페론 알파와 텔비부딘의 병합용법은 말초신경염의 발생 가능성으로 추천되지 않는다.

[권고사항]

1. 경구용 항바이러스제 치료 중에는 간기능검사 및 real-time PCR법에 의한 혈청 HBV DNA를 1-3개월 간격으로 검사하고 HBeAg, anti-HBe는 3-6개월 간격으로 검사할 것을 권장한다 (C1).
2. 페그인터페론 치료 중에는 CBC 및 간기능검사를 매월 측정할 것을 권장한다. 또한 real-time PCR법에 의한 혈청 HBV DNA를 1-3개월 간격으로 검사하고 HBeAg, anti-HBe는 치료 시작 후 6개월, 1년, 그리고 치료 종료 6개월 후에 측정하는 것을 권장한다 (C1).
3. 완전 바이러스 반응 (complete virologic reponse)이 확인된 후에는 real-time PCR법에 의한 혈청 HBV DNA를 3-6개월 사이에 측정할 수 있고 HBeAg 혈청소실이 이루어지면 2-3개월 후 재확인할 것을 권장한다 (C1).
4. 경구용 항바이러스제 치료 중에 바이러스 돌파가 발생하면 환자의 약물 순응도 확인 및 약제 내성검사를 시행해야 한다 (A1).
5. 항바이러스 치료시 각각의 약물 부작용에 대한 모니터링이 필요하다 (A1).

항바이러스 치료 후 모니터링

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

[권고사항]

1. 항바이러스제 치료 종료 후 1년간은 간기능검사, real-time PCR법에 의한 혈청 HBV DNA 측정
정을 1-3개월 간격으로 하고 HBeAg, anti-HBe는 3-6개월 간격으로 검사할 것을 고려한다.
1년이 경과한 후에는 간기능검사, real-time PCR법에 의한 혈청 HBV DNA 측정을 3-6 개월
간격으로 시행하는 재발 추적관찰을 고려한다 (C1).
2. 간세포암종의 조기발견을 위해 복부초음파검사와 혈청알파태아단백검사를 정기적으로 시행한다 (A1).

Table 6. Nucleos(t)ide analogues dosage adjustment for adult patients with altered creatinine clearance

Creatinine clearance (ml/min) ^a		Recommended dose	
Nucleoside Analogues			
<i>Lamivudine</i>			
≥ 50		100 mg q 24hrs	
30-49		100 mg first dose, then 50 mg q 24hrs	
15-29		100 mg first dose, then 25 mg q 24hrs	
5-14		35 mg first dose, then 15 mg q 24hrs	
<5		35 mg first dose, then 10 mg q 24hrs	
<i>Telbivudine</i>			
≥ 50		600 mg q 24hrs	
30-49		600 mg q 48hrs	
<30 (not requiring dialysis)		600 mg q 72hrs	
End-stage renal disease ^b		600 mg q 96hrs	
<i>Entecavir</i>			
	<i>NA naavi</i>	<i>Lamivudine refractory/resistant</i>	
≥ 50	0.5 mg q 24hrs	1 mg q 24hrs	
30-49	0.25 mg q 24hrs or 0.5mg q 48hrs	0.5 mg q 24hrs or 1mg q 48hrs	
10-29	0.15 mg q 24hrs or 0.5mg q 72hrs	0.3 mg q 24hrs or 1mg q 72hrs	
<10 or hemodialysis ^b or continuous ambulatory peritoneal dialysis	0.05 mg q 24hrs or 0.5mg q 7days	0.1 mg q 24hrs or 1mg q 7days	
Nucleotide Analogues			
<i>Adefovir</i>			
≥ 50		10 mg q 24hrs	
20-49		10 mg q 48hrs	
10-19		10 mg q 72hrs	
<10		No recommendation	
Hemodialysis ^b		10 mg q 7days following dialysis	
<i>Tenofovir</i>			
≥ 50		300mg q 24 hrs	
30-49		300mg q 48 hrs	
10-29		300mg q 72-96 hrs	
<10 with dialysis ^c		300mg q 7days or after a total of approximately 12 hrs of dialysis	
<10 without dialysis		No recommendation	

a. Calculated using ideal (lean) body weight.

b. Administer after hemodialysis

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

치료 종료

HBeAg 양성 만성 B형간염

HBeAg 양성 간염에서 일차적인 치료 목표는 HBeAg 혈청전환을 유도하는 것이다. 혈청HBV DNA가 real-time PCR 방법으로 검출되지 않는 것과 HBeAg 혈청전환은 생화학적 또는 조직학적 반응과 밀접한 연관성을 가진다. 페그인터페론 알파는 일반적으로 48주간 투여하는 것이 일반적이며 이는 최근의 이중맹검 무작위 대조군 연구에서 확인되었다.³⁴⁸⁻³⁴⁹ 경구용 항바이러스제 투여 시에는 HBeAg 혈청 전환이 이루어지면 이후 적어도 12개월 후에 중지할 수 있다.¹⁵⁸ HBsAg은 HBeAg 혈청전환 후 6개월 간격으로 측정한다. 하지만 HBsAg 소실은 경구용 항바이러스제로 치료했을 경우 매우 드물게 나타난다.

HBeAg 음성 만성 B형간염

HBeAg 음성 간염에서 페그인터페론 알파 치료는 48주간 투여하는 것이 권장되지만 경구용 항바이러스제의 적절한 치료 기간은 알려져 있지 않으며 투약 중단은 임상적인 치료 반응 및 기저 간 질환의 경중에 따라 개별적으로 판단되어야 한다. 경구용 항바이러스제는 HBsAg의 소실을 보일 때까지 사용하는 것을 권장한다. 하지만 혈청 HBV DNA가 6개월 이상 간격으로 3번 이상 real-time PCR 법으로 검출이 되지 않을 경우에는 약물의 투여 중단을 고려해 볼 수 있다.¹⁷¹

간경변증

간경변증의 경우 장기간의 치료가 필요하다. 대상성 간경변증의 경우, HBeAg 양성이면 HBeAg 혈청전환 후 적어도 12개월간 경구용 항바이러스제를 추가 투여한 뒤에 투약 중단을 고려해 볼 수 있으며, HBeAg 음성이면 HBsAg 혈청소실 후 투약 중단을 고려해 볼 수 있다. 투약 중단 후에는 간염 재발 및 급성 악화에 대한 모니터링이 반드시 필요하다. 비대상성 간경변증인 경우 간이식을 고려하면서 장기간의 치료가 필요하다.

[권고사항]

1. HBeAg 양성 만성 B형간염

- 1) 페그인터페론 알파는 48주 투여한다 (A1).
- 2) 경구용 항바이러스제는 HBV DNA 음전 및 HBeAg 소실 또는 혈청 전환이 이루어지면 이후 최소한 12개월 이상 투여를 권장한다 (B1).

2. HBeAg 음성 만성 B형간염

1) 페그인터페론 알파는 적어도 48주 투여한다 (B1).

2) 경구용 항바이러스제의 적절한 치료 기간은 알려져 있지 않으며 HBsAg의 소실을 보일 때까지 사용할 것을 권장한다 (A1).

3. 간경변증의 경우 장기간의 치료를 권장한다 (B1).

치료 반응의 정의와 예측인자

치료 반응의 정의 (Table 7)

치료 반응의 정의는 페그인터페론 알파와 경구용 항바이러스제에 따라 상이하다.

(1) 페그인터페론 알파

*일차 무반응 (Primary non-response)*은 페그인터페론 알파를 3개월 투여 후에도 혈청 HBV DNA가 $1 \log_{10}$ IU/mL 이상 감소하지 않는 경우이다. *바이러스반응(virologic response)*은 페그인터페론 알파 투여 6개월 째 혈청 HBV DNA가 2000 IU/ml 이하로 감소된 경우이다. *혈청반응(serological response)*은 HBeAg 양성 만성 간염에서 HBeAg 혈청전환이 일어났을 경우이다.

(2) 경구용 항바이러스제

*일차 무반응 (primary non-response)*은 항바이러스제를 6개월 투여 후에도 혈청 HBV DNA가 $2 \log_{10}$ IU/mL 이상 감소하지 않는 경우이다. *완전 바이러스반응 (complete virologic response)*은 혈청 HBV DNA가 real-time PCR 검사법으로 검출이 되지 않는 경우이다. *부분 바이러스반응 (partial virologic response)*은 초치료 실패는 아니나 혈청 HBV DNA가 real-time PCR 검사법으로 검출이 되는 경우로 정의한다.³⁵⁰ 부분 바이러스반응은 약물의 교체를 결정하기 위해서 낮은 유전자 장벽 (genetic barrier)을 가지고 있는 라미부딘, 텔비부딘의 경우에는 치료 시작 후 24주 째 측정하고 높은 유전자 장벽을 가진 엔테카비어, 아데포비어, 테노포비어의 경우에는 48주 째에 측정하여 판단한다.

*바이러스 돌파 (virologic breakthrough)*는 항바이러스 치료 중 가장 낮게 측정된 혈청 HBV DNA 보다 $1 \log_{10}$ IU/ml 이상 증가하였을 경우로 정의되며 보통 생화학 돌파 (biochemical

breakthrough)에 선행한다. *생화학 돌파*는 항바이러스 치료 중 정상화 되었던 ALT가 다시 정상 상한치 이상으로 상승하는 것이다. 약제 순응도가 좋았음에도 불구하고 바이러스 돌파가 나타날 때 약제 내성 바이러스검사를 시행할 것을 권장한다.

*유전자형 내성 (genotypic resistance)*은 항바이러스제에 대한 내성을 보이는 돌연변이 바이러스가 환자의 혈청에서 발견되는 것이고, *표현형 내성 (phenotypic resistance)*은 발견된 돌연변이 바이러스의 약제에 대한 감수성 저하를 *in vitro* 검사에서 확인하는 것이다. *교차 내성 (cross resistance)*은 한가지 약제에 의해 유발된 내성 변이가 노출된 적이 없는 다른 약제에도 감수성 저하를 보이는 경우이다.

경구용 항바이러스제 내성은 HBV의 아미노산 서열의 치환이 일어났을 경우이며 이로 인해 경구용 항바이러스제에 대한 감수성이 떨어지게 된다. 내성 균주의 발현은 일차치료 실패 또는 항바이러스 치료 중 바이러스 돌파를 초래한다.

Table 7. Definition of response to antiviral therapy of chronic hepatitis B

Category of Response	
Peg-interferon alpha	
Primary non-response	Decrease in serum HBV DNA < 1 log ₁₀ IU/mL after 3 months of peg-interferon alpha therapy
Virologic response	Decrease in serum HBV DNA of less than 2000 IU/mL after 6 months of peg-interferon alpha therapy
Serologic response	HBeAg seroconversion in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B
Nucleos(t)ide Analogues	
Primary non-response	Decrease in serum HBV DNA < 2 log ₁₀ IU/mL after 6 months of therapy
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
Complete virologic response	Decrease in serum HBV DNA to undetectable level by real-time PCR assay
Virologic breakthrough	Increase in serum HBV DNA of more than 1 log ₁₀ IU/mL compared to nadir (lowest value)
Biochemical breakthrough	Increase in serum ALT level after ALT normalization on antiviral therapy
Genotypic resistance	Detection of HBV mutations which is known to confer antiviral resistance during antiviral therapy
Phenotypic resistance	Decreased susceptibility (<i>in vitro</i> testing) to inhibition by antiviral drugs associated with genotypic resistance
Cross resistance	HBV mutation selected by one antiviral agent that also confers resistance to other antiviral agents

치료 반응 예측인자

치료 시작 전 또는 치료 중에 치료 반응을 예측할 수 있는 인자들이 밝혀졌다. 하지만 현재까지 항바이러스 치료에 대한 치료 반응 예측인자는 그 예측 시점이 항바이러스제의 종류마다 상이하다.

(1) 페그인터페론 알파

HBeAg 양성 만성 간염에서 HBeAg 혈청전환을 예측하는 치료 전 예측인자로 높은 ALT, 낮은 혈청 HBV DNA, 조직검사에서 간실질의 심한 염증 소견, HBV 유전자형이다.^{307,313} HBeAg 음성 환자에서는 여러 연구에서 모두 일치하지는 않지만 일반적으로 치료 전 높은 ALT, 낮은 혈청 HBV DNA, 젊은 연령, 여자에서 좋은 치료 반응을 기대 할 수 있다고 보고되었다.^{131,315}

혈청 HBV DNA 가 치료 시작 후 12 주 때 20,000 IU/ml 이하로 감소되는 것은 HBeAg 양성 만성 간염 환자에서 HBeAg 혈청전환의 가능성이 50%이며, HBeAg 음성 만성 간염 환자에서는 지속 반응 (sustained response)의 가능성이 50%이다.^{131,351} 치료 시작 후 24 주 때 HBeAg 의 역가 감소는 HBeAg 혈청전환 가능성을 예측하게 해준다.^{127,351} 지속 바이러스 반응 및 HBsAg 혈청소실을 예측하는 HBsAg 역가 측정의 임상적인 유용성은 더욱 연구가 필요하다.³⁴¹

HBV 유전자형 차이에 따른 페그인터페론 알파의 치료 효과는 유전자형 A, B형에서 C, D형보다 HBeAg 혈청전환 및 HBsAg 혈청소실이 더 흔하다고 알려져 있다.^{308,314,318,352} 그러나 HBV 유전자형은 개별적인 예측인자로서는 그 예측력이 떨어지므로 HBV 유전자형 결과만으로 치료 방침을 결정해서는 안된다.

(2) 경구용 항바이러스 약물

HBeAg 혈청전환을 예측하는 치료 시작 전 예측인자로 낮은 혈청 HBV DNA (HBV DNA 10^7 IU/mL 또는 $7 \log_{10}$ IU/ml 미만), 높은 ALT (정상 상한치의 3배 이상), 조직검사에서 간실질의 심한 염증 소견 (A2 이상)등이 보고되었다.³⁵³ 라미부딘, 아데포비어, 엔테카비어, 텔비부딘을 사용할 경우 치료 시작 전 높은 ALT가 가장 중요한 예측인자이다.¹²⁷ 라미부딘, 아데포비어, 텔비부딘의 경우에는 치료 시작 후 6-12개월 때에 바이러스 반응이 있는 경우 내성 바이러스 발현율이 낮다. 즉, HBeAg 양성 만성 간염에서 바이러스 반응이 지속되면 HBeAg 혈청전환의 가능성은 높아진다.^{165,208,354} HBV 유전자형은 경구용 항바이러스제에 대한 치료 반응에 영향을 끼치지 않는다.

항바이러스 내성

항바이러스 내성 발생 여부는 치료의 성패를 좌우하는 가장 중요한 요소의 하나이다. 항바이러스 내성이 발생할 경우 억제되던 HBV의 증식이 다시 활발해지고 이에 따라 호전을 보이던 간효소치나 조직 소견은 다시 악화되므로,³⁵⁵ 이를 어떻게 예방하며 조기에 진단하고 대처하는가가 만성 B형간염 환자에서 치료에 따른 장기적인 예후를 결정하는데 큰 영향을 미치게 된다.¹³⁴

항바이러스 내성의 발생 기전 및 정의

인체 내에서의 HBV는 하루에도 10^{11} virion 이상이 새로 만들어지는 것으로 추정되며 자연 상태에서도 바이러스의 증식 도중 수많은 변이가 발생하게 된다.³⁵⁶ 자연 발생한 바이러스의 돌연 변이는 인체의 면역 기능이나 항바이러스제의 작용과 같은 특정한 선택 압력 (selection pressure)에 의해 몇 가지의 변이종이 선택되게 된다. 특히 항바이러스제에 의한 선택압력이 가해질 경우 해당 약제의 영향 하에서도 효과적으로 증식할 수 있는 능력, 즉 증식능 (replication capacity)이 우수한 변이종이 우세하게 나타나게 된다. 이때 최초 발생하는 내성 변이는 증식능이 저하되어 있기는 하지만 시간이 지남에 따라 보상변이 (compensatory mutation)가 추가로 발생하면서 증식능을 야생종 수준으로 회복하게 된다.³⁵⁷ 특정 변이종 선택에는 증식능 뿐 아니라 투여되고 있는 약제에 대한 겹저항성 (fold resistance)도 큰 영향을 미치는데 겹저항성이 높을 경우 해당 약제가 변이종 바이러스의 증식을 차단하지 못한다. 항바이러스제의 유전자 장벽은 해당 약제에 대한 내성을 나타내기 위해 필요한 바이러스 유전자 변이의 개수로서 유전자 장벽이 높을수록 내성 발생 가능성이 적어진다.²⁷² 또한 약제의 바이러스 증식 억제능 (antiviral potency)도 항바이러스 내성 발생에 크게 영향을 미친다. 즉 비교적 약한 항바이러스 효과를 가지고 있는 경우 약제에 대한 저항이 크지 않고, 매우 강력한 항바이러스 효과를 보이는 경우 바이러스 증식이 충분히 억제되어 내성이 생길 가능성이 최소화되나, 중등도의 바이러스 증식 억제능을 가진 약제를 사용할 경우 남아 있는 바이러스 중에 증식 적합성을 획득한 약제 내성변이가 선택될 가능성이 높아지게 된다.³⁵⁸ 그 외에 임상적으로는 내성 발생에 관여하는 요인으로 바이러스의 증식 수준, 과거 항바이러스 치료의 기왕력, 약제 투여 기간, 환자의 약제 대사능 및 이에 따른 약제 유효농도 유지의 적절성 (peak and trough), 환자의 약제 순응도 등이 있을 수 있다. 일반적으로 사용되는 항바이러스 내성 정의는 Table 7에 정리되었다.

약제별 내성 변이

핵산유사체의 분류는 nucleoside 유사체인 cyclopentane 계통 (엔테카비어), L-nucleoside 유사체 계통 (라미부딘, 텔비부딘, 클레부딘)과 nucleotide 유사체인 acyclic phosphonate 계통 (아데포비어, 테노포비어)으로 분류할 수 있다.³⁵⁹ 약제별 내성 발생의 빈도는 table 8에 정리하였다.

1) Nucleoside 유사체

가. L-nucleoside 유사체 (라미부딘, 텔비부딘, 클레부딘)

라미부딘, 텔비부딘, 클레부딘은 모두 L-nucleoside 계통의 약제로 rtM204에 생기는 변이가 일차 내성 변이이다.^{185,360-362} rtM204V/I 변이는 역전사효소 (reverse transcriptase) 204번 코돈의 methionine이 valine 또는 isoleucine 등으로 치환 된 것이다. 과거에 YMDD 변이라 명칭되었으나 현재는 새로운 명명법에 따라 이러한 명칭은 더 이상 사용이 권고되지 않는다.³⁶³ 라미부딘 투여 시에는 rtM204I와 rtM204V 변이가 모두 발생하지만 텔비부딘이나 클레부딘 투여 중 발생하는 주 변이는 rtM204I 이다.^{207-208,239,364} rtM204V 변이는 대개 rtL180M 변이를 동반하지만 rtM204I 변이는 대개 단독으로 발생한다.³⁶⁵ rtM204 변이는 모두 아데포비어 또는 테노포비어에 감수성이 있으나 엔테카비어에는 약간의 교차내성이 있어 8배의 감수성 저하를 보인다. rtA181T 변이는 라미부딘 내성 환자의 5% 정도에서 발견되고 텔비부딘과 클레부딘에도 감수성 저하가 확인되었다.³⁶⁶ 이 변이는 아데포비어에 대해 동시 내성을 보이거나 엔테카비어에는 감수성이 유지된다.³⁶⁶

나. Cyclopentene (엔테카비어)

엔테카비어 내성 발생은 2단계의 과정(two hit mechanism)을 거친다. 즉, rtL180M+rtM204V가 배경이 되는 변이이고 여기에 엔테카비어에 대한 일차 내성 변이인 rtT184L/F/A/M/S/I/C/G, rtS202G/I/C, rtM250V/I/L 등 추가적인 변이가 나타나면서 엔테카비어에 대한 감수성이 현저히 감소한다.^{272,367} rtI169T는 보상성 변이로서 rtT184, rtS202, rtM250 변이의 엔테카비어에 대한 겹저항성을 크게 증가시킨다. 엔테카비어에 대한 내성이 나타나고 겹저항성이 높아지기 위해서는 다수의 유전자 염기서열의 변화를 필요로 하므로 유전자 장벽(genetic barrier)이 높아 초치료 환자에서는 드물게 관찰되지만 기존에 라미부딘에 대한 내성이 발생한 환자에서 엔테카비어의 유전자형 내성은 5년에 51%로 비교적 빈번한 편이다.²⁷⁴

2) Nucleotide 유사체

가. 아데포비어

아데포비어는 rtN236T와 rtA181V/T가 일차 내성 변이이다.^{165,255} 아데포비어 내성변이 중 rtN236T 변이의 아데포비어에 대한 저항성은 야생종의 7-10배 수준이며 rtA181V/T는 이보다 낮은 2.5-5배의 저항성을 보인다.^{359,366} rtA181T의 경우 라미부딘 치료시에도 관찰 될수 있으며 라미부딘과 아데포비어로 병합 치료를 받는 환자에서도 종종 발견된다.³⁶⁸⁻³⁶⁹

나. 테노포비어

테노포비어에 대한 임상적으로 의미있는 내성은 HBV 단독 감염자에서는 아직까지 보고되지 않았다. 그러나 과거 HIV 및 HBV 동시 감염자에서 rtA194T가 rtL180M+rtM204V와 같이 발생할 경우 10배 이상 테노포비어에 대한 감수성 감소가 있는 것으로 보고되었다.³⁷⁰

약제 내성 치료

한번 아미노산 변이가 생긴 바이러스의 염기서열은 추가적인 변이가 생기기까지 용이해지며 교차 내성을 유발하므로 이어서 사용하게 되는 항바이러스제의 선택 범위 및 치료 결과를 크게 제한하게 된다 (Table 9).^{359,371} 그러나 교차 내성이 없는 약제로 대체한다고 해도 후속 약제의 내성 발생률은 초치료에서 보다 대개 높은 수준으로 증가한다는 문제가 있다.^{257,259,371} 따라서 최초 항바이러스 치료시 내성 발생의 가능성이 적은 약제를 선택하는 것이 중요하다 (Table 10).

치료 중에는 적절한 경과 모니터를 통해 바이러스 돌파나 생화학 돌파 여부를 관찰하여야 한다. 규칙적인 약제 복용에도 불구하고 바이러스 돌파가 발생할 경우에는 항바이러스 내성검사를 실시하여야 하며 유전자형 내성이 확인될 경우 추가적인 임상적 악화가 발생하기 전에 조기에 항바이러스 치료 방침을 변경하는 것이 필요하다.³⁷² 치료 변경 시는 내성 변이의 특성을 파악하여 교차 내성이 발생하지 않도록 nucleoside 계열 약제 내성 경우는 nucleotide 계열의 약제를, nucleotide 계열 약제 내성 경우는 nucleoside 계열 약제를 우선적으로 선택하며 되도록 각 계열의 약제가 한 가지 씩 포함되도록 하여 병합 치료를 하는 것이 이후에 나타날 수 있는 추가적인 약제 내성의 빈도를 줄여 주는 방법이다. 특히 장기간의 항바이러스 치료가 필요하거나 혹은 추가 내성 발생 가능성이 높은 경우, 내성 발생시 비대상성 악화의 우려가 높은 경우에는 반드시 병합치료를 고려한다 (Table 10).

[권고사항]

항바이러스 내성 치료의 일반적인 원칙은 다음과 같다.

1. 환자의 약제 순응도를 우선 확인 후 규칙적인 약제 복용에도 불구하고 바이러스 돌파가 발생한 경우에는 항바이러스 내성검사를 한다 (A1).
2. 내성 치료는 바이러스 돌파가 관찰되고 유전자형 내성이 확인되면 가급적 빨리 시작한다 (A1).
3. 추가적인 내성 발생을 막기 위해 연속적인 단일 약제처방을 피해야 하고 교차 내성을 고려하여 nucleoside 약제 (라미부딘, 텔비부딘, 클레부딘, 엔테카비어) 한가지와 nucleotide 약제 (아데포비어, 테노포비어) 한가지를 병합 치료할 것을 권장한다 (A1).

약제별 내성 치료

1. 라미부딘 내성

라미부딘 내성 B형간염바이러스에 대한 증식억제효과가 증명된 약제의 임상효과는 다음과 같다.

가. 아데포비어: 라미부딘 내성이 발생한 경우 아데포비어로 교체 하는 경우와 이를 추가하여 병합 치료하는 방법을 비교한 최초의 pilot 연구에서 48주 치료 후 양군에서의 바이러스 억제 효과 (각각 -4.4와 -3.59 log copies/mL)와 ALT 정상화율 (각각 53%와 47%)은 유사하였고 다만 ALT의 상승이 치료 초기에 아데포비어 단독 치료군 37%에서 관찰되었다.³⁷³ 이러한 자료를 근거로 아데포비어 구원치료시 초기 ALT 상승을 막기 위해 아데포비어를 2~3 개월 정도 단기간 동안만 추가 병합하여 쓰거나 단독으로 교체하는 방법을 우선 고려하게 되었다. 그러나 이후 라미부딘 내성 환자에서 아데포비어 단독으로 교체 시 아데포비어 내성이 1년에 18%, 2년에 25%까지 매우 높게 발생됨이 보고되고,^{257,259} 또한 최대 5년까지 추적하였을 때 65%에 달해 단독 치료는 제한점이 있음이 시사되었다.³⁴⁴ 반면 한 소규모의 전향적 연구에서, 라미부딘 내성 HBeAg 음성 만성 B형간

염환자를 약 3년 간 추적관찰 하였을 때 아데포비어를 추가 병합한 경우 단독 치료에 비해 내성 발생이 의미있게 감소함이 알려져 (각각 0% 와 21%) 아데포비어와 라미부딘을 병합하여 치료하는 경우가 점차 많아지게 되었다.³⁷⁴ 이러한 병합 요법의 효과는 이 후의 588명을 대상으로 이태리에서 시행된 한 대규모 연구에서 HBeAg 음성인 라미부딘 내성 환자를 대상으로 2년간 병합 치료군과 아데포비어 단독 치료 군을 비교하였을 때도 바이러스 돌파의 발생률 (2%와 9%)과 아데포비어 내성률 (0.8%와 5%)이 의미있는 차이를 보임으로써 더욱 설득력을 얻게 되었다.³⁷⁵ 그러나 병합 치료 시 에도 rtA181T와 같은 라미부딘 내성변이 바이러스는 사라지지 않고 지속적으로 검출되므로 다약제 내성바이러스 발생에 대한 주의가 필요하다.^{368-369,371,376} 그 외 라미부딘 내성에서 아데포비어를 기본으로 하고 엔테카비어, 텔비부딘, 클레부딘 등의 nucleoside 유사체 한 가지를 병합하여 치료하는 것을 고려 할 수 있다.^{231,377-379} 향후 이러한 치료가 아데포비어와 라미부딘 병합치료에 비하여 우월한지에 대한 비교 평가가 필요하다.

나. 테노포비어: 테노포비어는 야생형 B형간염 바이러스 뿐 아니라 라미부딘 내성 변이 바이러스 에도 강력한 증식 억제 효과를 나타낸다.³⁸⁰⁻³⁸¹ 53명의 라미부딘 내성환자를 대상으로 테노포비어와 아데포비어의 항바이러스 효과를 후향적으로 비교한 한 연구에서 48주 치료 후 HBV DNA가 10^5 copies/mL 이하로 감소하는 경우가 테노포비어군에서 100%인 반면 아데포비어군에서는 44%로 양군간에 유의한 차이가 있었다.³⁸⁰ 평균 HBV DNA 변화의 정도도 각각 $-5.5 \log$ copies/mL와 $-2.8 \log$ copies/mL로 테노포비어군에서 의미있게 큰 폭의 감소가 관찰되었다.³⁸⁰ 이러한 테노포비어의 강력한 항바이러스 효과는 두 약제간의 용량의 차이 (300 mg과 10mg)에 기인하는 것으로 생각된다. 또 다른 후향 연구에서 라미부딘 내성으로 15개월 이상 아데포비어를 투약하였음에도 불구하고 지속적인 HBV 증식 ($>10^4$ copies/mL)이 있었던 환자 20명을 대상으로 테노포비어 투여 후 치료 반응을 평가하였을 때 3.5개월내에 95%의 환자에서 HBV DNA가 PCR로 검출되지 않았다 (검출한계 400 copies/mL).³⁸¹ 평균 23개월까지 좀 더 장기간 추적 관찰한 최근 연구에서도 라미부딘 내성 환자는 테노포비어 단독 치료로도 100%에서 PCR 불검출 상태가 유지되었다.³⁸² 따라서 테노포비어를 포함한 치료 전략은 라미부딘 내성을 극복하는데 아데포비어에 비해 보다 효과적인 것으로 판단된다. 그러나 과거 테노포비어 내성 보고가 라미부딘 내성이 있던 환자에서 발생하였음을 고려할 때 테노포비어 단독 치료는 주의를 요할 것으로 생각된다.³⁷⁰ 실제 효과면에서도 라미부딘 내성을 보이는 환자 109명을 대상으로 테노포비어 단독 치료 (32명), 테노포비어와 라미부딘 병합 치료 (12명), 아데포비어 단독 치료 (47명) 또는 아데포비어와 라미부딘 병합 치료 (18명)의 효과를 비교한 연구에서 치료 12개월 쯤의 평균 HBV DNA의 변화는 각각 -4.7 ± 1.5 , -5.3 ± 1.8 , -2.4 ± 2.5 , $-2.2 \pm 1.6 \log$ copies/mL로 테노포비어와 라미부딘을 병합하는 경우에 치료 효과가 가장

우수한 결과를 보였다.³⁸³ 최근에는 테노포비어와 라미부딘 병합보다 테노포비어와 텔비부딘 병합이 치료 12개월 쯤 더 나은 바이러스 반응 ($2 \log_{10}$ 감소, 각각 45%와 64%)을 보였다는 보고도 있다.³⁸⁴

다. 엔테카비어: 엔테카비어는 라미부딘과 약간의 교차 내성을 보인다. 따라서 라미부딘 내성환자에서 사용시에는 초치료 환자에서의 용량 0.5 mg보다 높은 1 mg을 사용한다.²⁸⁰ HBeAg 양성인 라미부딘 내성 만성 B형간염 환자를 대상으로 48주 간 엔테카비어 1 mg을 투여한 연구에서 HBV DNA가 300 copies/mL이하로 감소한 경우가 19%, HBeAg 혈청전환율이 8%, 바이러스 수준의 변화는 평균 $-5.11 \log$ copies/mL이었고 ALT 정상화율은 61%였다.³⁸⁵ 또한 엔테카비어 1 mg 투여시 유전자형 내성은 7%에서, 바이러스 돌파를 동반한 경우는 1.4%에서 관찰 되어 기존의 초치료 환자를 대상으로 한 연구에서 보다 높은 내성률을 보였다. 2년 간 라미부딘 내성 환자를 대상으로 엔테카비어 1 mg을 투여하였을 때 HBV DNA는 34%에서 PCR로 검출되지 않았으나 바이러스 돌파를 동반한 엔테카비어 내성 변이는 9%에서 관찰 되었다.³⁶⁷ 최근 보고 된 5년 누적 유전자형 내성 발생률은 51%였고 바이러스 돌파를 동반한 경우는 43%였다.²⁷⁴ 또한 국내 자료에 따르면, 라미부딘 내성 환자에서 아데포비어와 라미부딘을 병합 치료하였을 때와 엔테카비어 1mg을 단독으로 치료하였을 때를 비교시 아데포비어와 라미부딘의 병합치료가 좀 더 우월한 항바이러스 효과를 보여 주었다.³⁸⁶⁻³⁸⁷ 따라서 엔테카비어 1 mg은 초기의 바이러스 증식 억제 효과는 양호하다 하더라도 라미부딘 내성 환자에서 장기간 사용시 내성 발생의 빈도가 높고 아데포비어와 라미부딘 병합치료 보다 열등한 것으로 판단되므로 엔테카비어 1mg 단독치료는 우선적으로 권고되지 않는다. 최근 아데포비어와 엔테카비어 1mg 병합치료에 대한 전향 연구가 진행되었으므로 이에 대한 결과가 기대된다.

라. 페그인터페론 단독: 대상성 간기능을 가진 경구 항바이러스제 내성 만성 B형간염 환자의 경우 페그인터페론 알파의 투여를 고려하여 볼 수 있다.³⁸⁸⁻³⁸⁹ 최근 라미부딘 내성 환자에서 페그인터페론의 효과를 평가한 국내의 한 전향 연구에서 HBeAg 혈청전환, ALT 정상화, HBV DNA 20,000 IU/mL 미만의 반응을 종합적으로 함께 평가하였을 때 반응률 19%로 초치료 환자군의 반응률 12%을 상회하는 것으로 나타나,³⁸⁸ 환자가 젊고 대상성 간기능을 잘 유지하는 경우라면 고려해 볼 수 있을 것으로 생각되며, 특히 핵산 유사체의 연속 치료 (sequential therapy)로 인한 다약제 내성의 발생을 피한다는 측면에서 이점이 있을 것으로 판단된다.^{371,390}

마. 교체시기: 라미부딘 복용 중 약제 순응도가 좋음에도 바이러스 돌파가 관찰되고 내성 바이러스의 존재가 확인되면 ALT 상승 전에 다른 항바이러스제를 추가 또는 변경하는 것이 바람직하다.³⁹¹ 이는 HBeAg 음성인 라미부딘 내성 환자를 대상으로 한 최근 연구에서 유전자형 내성이 발

견되었을 때 생화학 돌파 발생 전 HBV DNA가 3-6 log copies/mL 수준에서 아데포비어를 추가한 군과 HBV DNA가 6 log copies/mL 이상 상승 된 후 아데포비어를 추가한 환자군을 비교하였을 때 3개월 째 HBV DNA의 PCR 음전율이 100%와 46%, 2년 째 음전율이 100%와 78%로 전자에서 훨씬 치료 반응이 좋았기 때문이다.³⁹¹ 최근 국내 보고에서도 구조 치료 전 HBV DNA 수준이 낮을 수록 초기 반응 또한 양호함이 보고된 바가 있다.³⁹²

[권고사항]

라미부딘 내성에 대한 치료로 다음과 같은 방법이 제시된다.

1. 라미부딘에 아데포비어를 추가한다 (A1).
2. 라미부딘에 테노포비어를 추가한다 (B1).
3. 라미부딘을 중단하고 아데포비어 혹은 테노포비어와 다른 nucleoside 유사체를 병합 투여한다 (C1).
4. 테노포비어로 대체를 고려한다 (B2).
5. 간기능이 양호한 환자의 경우 라미부딘을 중단하고 페그인터페론 투여를 신중히 고려할 수 있다 (B2).

2. 텔비부딘 내성

텔비부딘 내성 후 치료에 관한 자료는 충분치가 않다. 최근 한 연구에서 텔비부딘 내성시 아데포비어 구조 치료는 혈청 HBV DNA를 효과적으로 감소 시켰다.³⁹³ 그 외 테노포비어 사용을 고려할 수 있겠으며 이차 내성을 막기 위해 이들 약제를 추가 병합 치료하는 것이 바람직 하겠다. 일반적인 치료 원칙은 라미부딘 내성 발생시 조치를 참고하도록 한다.

[권고사항]

라미부딘 내성 발생시 치료 방법에 준한다 (C1).

3. 클레부딘 내성

현재까지 클레부딘 내성은 라미부딘 내성에 준하여 치료하는 것이 타당할 것으로 생각된다. 클레부딘 내성이 발생한 국내 환자를 대상으로 구조 치료 방법을 비교한 최근 다기관 연구에서는 아데포비어 단독, 라미부딘과 아데포비어 병합, 클레부딘과 아데포비어 병합, 엔테카비어 단독을 비교하였을 때 아데포비어 단독 요법이 12주 째 바이러스 억제 효과가 가장 낮았다.³⁹⁴ 아직 장기간 추적 관찰한 자료는 없다. 따라서 현재 클레부딘 내성 발생시의 일반적인 치료 원칙은 라미부딘 내성 발생시 조치를 참고하도록 한다.

[권고사항]

라미부딘 내성 발생시 치료 방법에 준한다 (C1).

4. 아데포비어 내성

아데포비어 내성 B형간염바이러스에 대한 증식억제효과가 증명된 약제의 임상효과는 다음과 같다.

가. 테노포비어: 라미부딘에 대한 내성 발생 후 아데포비어를 사용한 환자에서 적절한 항바이러스 반응을 얻지 못하거나 아데포비어에 대한 동시 내성이 있었던 경우 테노포비어를 사용하여 효과적으로 바이러스증식을 억제할 수 있다.³⁹⁵ 그러나 테노포비어는 아데포비어 내성 변이에 약간의 감수성 저하가 있어 교차 내성을 보일 가능성이 높다.³⁸² 따라서 아데포비어 내성 변이가 발생한 환자에서는 테노포비어 단독 보다는 엠트리시타빈 혹은 라미부딘과의 병용 투여를 고려하는 것이 보다 적절하겠다. 실제 아데포비어 내성 환자에서 테노포비어 단독치료로 불충분한 바이러스 감소를 보인 환자에서 엠트리시타빈 병합 치료 후 추가적인 바이러스 수준의 감소가 있었음이 보고되었다.²⁹³ 또한 라미부딘과 아데포비어 두 약제로 치료에 실패한 만성 B형간염 환자에서 테노포비어와 라미부딘 병합 (약 1/3에서는 테노포비어 단독치료)으로 96주 치료 후 64%에서 HBV DNA가 15 IU/mL 미만으로 감소하는 효과를 보였다고 보고 되었다.³⁹⁵

나. 엔테카비어: 근래 아데포비어 내성 환자에서 엔테카비어를 투여하였을 때 HBV의 증식이 효과적으로 억제됨을 보고한 예들이 있으며 이때 rtA181T/V 변이 혹은 rtN236T 변이가 발생한 경우 모두에서 유효하였다.^{256,368,396-397} 이는 아데포비어 내성 변이에 대하여 엔테카비어는 교차 내성이 없기 때문이다.³⁶⁶ 최근 국내 보고에서 기존의 라미부딘에 내성이 있었던 환자에서 이차적으로 아데포비어 내성이 발생하였을 때 다시 라미부딘을 병합하는 것 보다 엔테카비어로 변경하는 것이

좀 더 HBV DNA의 감소가 컸다고 하였다 (-1.49 vs. -3.47 log₁₀ IU/ml, p<0.01).³⁹⁸ 그러나 엔테카비어 투여 중 다시 라미부딘 내성 변이가 선택되면서 추후 엔테카비어 내성이 발생할 위험성이 있으므로 엔테카비어로 교체하는 것 보다는 아데포비어와 엔테카비어를 병합하여 치료하는 것을 우선 고려하는 것이 좋겠다.³⁷⁷ 또한 아데포비어 내성을 포함하여 다약제 내성 발생 시 엔테카비어와 테노포비어의 병합 치료도 고려할 수 있다.³⁹⁹

다. 라미부딘: 아데포비어 내성 변이로 rtN236T만 발생한 경우는 라미부딘에 감수성이 있으나 rtA181T/V가 동반된 경우 감수성이 저하된다.³⁶⁶ 아데포비어 초치료 환자에서 아데포비어 내성 발생 시 라미부딘으로 교체하는 것은 이후의 라미부딘 내성 발생 위험에 여전히 노출되므로 라미부딘과 아데포비어로 병합 치료 할 것을 우선 고려한다.

라. 텔비부딘, 클레부딘: 임상에서 아데포비어 내성시의 구조 치료 약제로 사용된 보고는 아직 없다. 그러나 아데포비어 내성 변이인 rtN236T에 대하여 비교적 감수성이 유지되므로, 기존에 nucleoside 유사체 내성 경력이 없는 환자를 대상으로 사용을 고려할 수 있겠다.³⁶⁶ rtA181T/V 변이에 대하여는 교차 내성 가능성이 있어 사용을 피하는 것이 바람직 하다.³⁶⁶

[권고사항]

아데포비어 내성에 대한 치료로 다음과 같은 방법이 제시된다.

1. 라미부딘에 내성을 보여 아데포비어를 사용했던 경우

- 1) 아데포비어를 중단하고 테노포비어와 nucleoside 유사체 (라미부딘 또는 엔테카비어 1 mg)를 병합한다 (B1).
- 2) 아데포비어에 엔테카비어 1 mg 추가를 고려한다 (B2).

2. 초치료로 아데포비어를 사용했던 경우

- 1) 아데포비어를 중단하고 테노포비어와 nucleoside 유사체 (라미부딘 또는 엔테카비어)를 병합한다 (B1).
- 2) Nucleoside 유사체를 추가를 고려한다. 이때 rtA181T 변이가 관찰되는 경우는 엔테카비어 병합이 선호된다 (C1).

5. 엔테카비어 내성

엔테카비어 내성 B형간염바이러스에 대한 증식억제효과가 증명된 약제의 임상효과는 다음과 같다
가. 아데포비어: 엔테카비어 내성 치료에 관한 자료는 아직 제한적이다. 단, 치료 방법 선택에 있어 초치료 환자 혹은 라미부딘 내성의 기왕력이 있는 환자 모두 라미부딘 내성 변이를 가지고 있으므로 치료 방법은 같은 맥락에서 생각 할 수 있겠다. 엔테카비어 내성 변이는 아데포비어에 감수성을 가지고 있고, 최근 보고에서 임상적으로 효과적인 바이러스 억제를 보인 예가 있어 우선적으로 고려할 수 있는 약제로 판단된다.⁴⁰⁰⁻⁴⁰¹ 따라서 아데포비어를 엔테카비어에 추가하는 것은 추후 아데포비어 내성을 줄이고 바이러스 억제 효과를 향상시킬 수 있을 것으로 보인다.³⁷⁷ 그 외 아데포비어와 라미부딘 등을 병합치료 하는 것도 고려할 수 있으며 소규모 연구에서 아데포비어와 엔테카비어를 병합한 군과 비슷한 수준의 단기 반응을 보였다.⁴⁰²

나. 테노포비어: 테노포비어 역시 엔테카비어 내성시 사용 경험은 충분하지 않으나 *in vitro* 검사상 교차 내성이 적고 바이러스 증식 억제능이 뛰어나 향후 국내 사용이 가능하게 된다면 매우 유용한 약제가 될 것으로 판단된다.³⁸²

[권고사항]

엔테카비어 내성에 대한 치료로 nucleotide 유사체 (아데포비어 또는 테노포비어)를 추가한다 (B1).

6. 테노포비어 내성

현재까지 테노포비어 내성은 임상 보고가 매우 드물다. In vitro 연구에서 rtA194T 변이는 엔테카비어에 의해 바이러스 증식이 억제되었으며 텔비부딘에도 반응을 보였다.²⁹⁴

7. 다약제 내성

다약제 내성의 정의는 다른 계열의 두 가지 이상 약제에 대한 내성 변이를 동시에 나타내는 것이다. 핵산 유사체의 순차적 사용은 다약제 내성 HBV 출현을 유발하게 된다.^{371,390,400} 즉, (1) 과거 라미부딘에 대한 내성이 발생한 환자에서 아데포비어를 투여하던 중 다시 내성이 발생한 경우, (2) 라미부딘에 내성이 발생한 환자에서 엔테카비어를 투여하던 중 다시 내성이 발생한 경우, (3) 아데포비어를 초치료로 투여 받던 중 내성이 발생하여 라미부딘을 추가적으로 투여 받던 중 다시 내성이 발생한 경우 등으로, 기존 약제에 대한 내성 변이가 사라지지 않고 있거나 다시 출현하여, 각각의 약제

에 대한 내성 변이가 따로 존재하지 않고 한 바이러스 게놈 내에 나란히 존재하게 된다.^{371,400}

라미부딘과 아데포비어에 대한 내성 변이가 동시에 존재할 경우 테노포비어와 엔테카비어의 병합 치료를 고려한다.^{360,403} 또한 아데포비어와 엔테카비어를 병합하는 것도 고려할 수 있겠다.³⁷⁷ 라미부딘, 엔테카비어, 아데포비어에 대한 동시 내성과 같이 여러 약제에 의한 다양한 내성 변이가 존재하는 경우 테노포비어와 엔테카비어 병합 치료를 고려한다.^{399,403}

[권고사항]

1. 테노포비어와 엔테카비어 1mg 병합 치료를 고려한다 (B1).

2. 아데포비어와 엔테카비어 1mg 병합치료를 고려할 수 있다 (B2).

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

Antiviral agent	Resistance rate (%)				
	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Lamivudine ^a	24	42	53	70	≥65
Adefovir					
in treatment naïve patients ^{*b}	0	3	11	18	29
in lamivudine resistant patients ^c	4.4-18	18.4-25	34.3	52.3	65.6
Adefovir + lamivudine					
in lamivudine resistant patients ^d	1	2	4	4	
Entecavir					
in treatment naïve patient ^e	0.2	0.5	1.2	1.2	1.2
in lamivudine refractory patients ^f	6	15	36	47	51
Tenofovir ^g	0	0	0	0	
Emtricitabine ^h	9	18			
Telbivudine ⁱ	2.7-4.4	10.8-25.1			
Clevudine ^j	2.3	24.4			

^{*}HBeAg negative patients

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

a. modified and updated from Lai et al. Clin Infect Dis 2003 (ref. 361) and Lok et al Gastroenterology 2003 (ref. 185); b. from Hadziyannis et al. Gastroenterology 2006 (ref 165); c. from Lee et al. Hepatology 2006 (ref. 259), Yeon et al. Gut 2006 (ref. 257), and Lee et al. Antivir Ther 2010 (ref. 344); d. from Lampertico et al. Gastroenterology 2007 (ref. 369); e & f. Tenney et al. Hepatology 2009 (ref. 274); g. from Heathcote et al. AASLD 2010 and Marcellin et al. AASLD 2010; h. Gish RG, et al. J Hepatol 2005 (ref. 362); i. from Lai et al. N Engl J Med 2007 (ref 208) and Liaw et al. Gastroenterology 2009 (ref 207); j. Yoon et al. J Clin Gastroenterol 2011 (ref. 239)

Table 9. *In vitro* cross resistance of frequent resistant HBV variants^{*†}

HBV variant	Lamivudine	Clevudine	Telbivudine	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
rtM204I	H	H	H	I	L	L
rtL180M+rtM204V	H	H	H	I	L	L
rtA181T/V	I	H	I	L	H	L
rtN236T	L	L	L	L	H	I
rtL180M+rtM204V± rtI169T±rtM250V	H	H	H	H	L	L
rtL180M+rtM204V± rtT184G±rtS202I/G	H	H	H	H	L	L
rtA194T	H	NA	I	L	H	H

H (High level resistance, fold resistance >30), I (Intermediate level resistance, fold resistance 3-30), L (Low level resistance, fold resistance <3), NA (not available)

^{*}Modified from composite data of Locarnini. *Semin Liver Dis* 2005 (ref. 365), Qi, et al. *Antivir Ther* 2007 (ref. 366), Villet, et al. *J Hepatol* 2008 (ref. 368) and Amini-Bavil-Olyaei et al. *Hepatology* 2009 (ref. 294)

[†]Disclaimer: *in vitro* susceptibility test results may not be consistent, and caution should be needed in clinical application.

[†]Disclaimer: *in vitro* susceptibility test results may not be consistent, and caution should be needed in clinical application.

Table 10. General considerations for management of antiviral resistance

Prevention	<ol style="list-style-type: none"> 1. Avoid unnecessary treatment: avoid treatment especially in patients with normal ALT and no significant histologic findings. 2. Start with an antiviral agent showing potent antiviral activity and the lowest antiviral resistance rate. 3. Early modification of antiviral therapy according to initial on-treatment response is needed.
Monitoring	<ol style="list-style-type: none"> 1. Use the most sensitive assay for the monitoring of antiviral responses. 2. Check patient's compliance to the medication in the presence of virologic breakthrough. 3. Rescue therapy should be determined according to the result of antiviral resistance test.
Treatment	<ol style="list-style-type: none"> 1. Start rescue antiviral therapy for antiviral resistance as soon as possible, especially when viral breakthrough is noted and genotypic resistance is confirmed. 2. To prevent multidrug resistance, avoid sequential monotherapy. 3. Combination of nucleoside analogue and nucleotide analogue without cross resistance is strongly recommended

B 형간염 경구용 항바이러스제 치료 중 반응에 따른 대처

B형 간염바이러스의 경구용 항바이러스제에 대한 내성 돌연변이는 일단 발생하면 치료가 어렵고 해당 약제를 중단하더라도 환자의 체내에서 사라지지 않고 남기 때문에,⁴⁰⁴⁻⁴⁰⁵ 발생하기 전에 예방하는 것이 가장 중요하다. B형간염에 대한 항바이러스제 치료 중 지속적인 바이러스 증식은 간염의 진행과 약제 내성 돌연변이 발생의 위험인자다.^{208,406-407} 따라서, 치료 중 약 3개월 간격으로 민감한 PCR방법을 이용하여 혈청 HBV 역가를 측정함으로써 치료반응을 평가할 것이 추천된다.

라미부딘 치료 시작 후 24주의 혈청 HBV DNA 역가는 약 2년 치료후의 약제내성 발생과 직접적인 상관관계가 있음이 여러 연구들에서 잘 알려져 있다.^{208,406-407} 즉, Yuen 등의 연구에 의하면,⁴⁰⁶ 24주 HBV DNA 역가가 200 copies/mL이하, 200-10³ copies/mL, 10³-10⁴ copies/mL, 10⁴ copies/mL 이상인 경우 2년 후 라미부딘 내성의 발생률은 각각 8%, 13%, 32%, 64%였다. 이런 결과는 Fukai 등에 의해서도 유사하게 보고되었으며,⁴⁰⁷ 텔비부딘의 다국적 3상 임상시험 (GLOBE 시험)에서도 확인되었다.²⁰⁸ 따라서, 치료 시작 후 24주의 바이러스 반응을 확인하여 그 결과에 따라 치료 전략의 수정을 결정하는 것이 추천된다.

약제 복용 순응도가 좋은 환자에서 6개월 이상 경구용 항바이러스제를 투여하였지만 혈청 HBV DNA가 2 log₁₀ IU/mL 이상 감소하지 않는 일차 무반응 (primary non-response)이 관찰된 경우는 해당 약제에 대한 내성 돌연변이의 발생을 확인하기 위한 검사를 시행하고 그 결과에 따라 치료방침을 결정한다. 내성 돌연변이가 발생하지 않은 경우에는 효능이 더 높은 약제로 전환할 것이 추천된다.^{396,408}

항바이러스제 치료 중에 혈청 HBV DNA가 real-time PCR 검사의 하위 검출한도 (보통 60 IU/mL 혹은 300 copies/mL) 미만으로 감소하는 완전 바이러스반응 (complete virologic response)을 달성한 환자에서는 장기간 치료 경과 중 내성 돌연변이 발생 가능성이 상당히 낮다.^{208,406-407} 따라서, 치료 중인 약제의 변경 없이 치료의 목표가 달성되어 약제를 중단할 수 있을 때까지 3-6개월 간격으로 반응을 모니터링하면서 치료를 지속한다.^{126,409}

경구용 항바이러스제를 6개월 이상 사용한 환자에서 혈청 HBV DNA가 real-time PCR 검사에서 2 log₁₀ IU/mL 이상 감소하였지만, 지속적으로 검출되는 경우는 부분 바이러스반응

(partial virologic response)으로 정의된다 (Table 7). 치료 중 바이러스 돌파 (viral breakthrough)가 나타난 경우의 약 30% 정도는 환자의 낮은 약제 순응도가 원인인 것으로 알려져 있다.⁴¹⁰ 따라서, 부분 바이러스반응을 나타내는 환자에서는 약제 순응도를 면밀히 확인한 후, 치료 중인 약제의 내성발생에 대한 장벽의 정도에 따라 치료 방침을 결정한다. 최근 한 소규모 후향적 연구에서 라미부딘에 불충분한 바이러스반응을 보였으나 내성은 발생하지 않은 환자들에서 엔테카비어를 사용한 경우의 반응은 초치료로 엔테카비어를 사용한 경우와 유사하게 좋았음이 보고된 바 있다.³⁹⁶ 국내 다기관 전향적 연구에서도 라미부딘을 6개월 이상 사용하였으나 혈청 HBV DNA가 지속적으로 검출되는 환자들에 대해 엔테카비어 (1 mg/일)로 전환한 경우 1년 후 약 61% 환자들이 완전 바이러스반응을 달성하였고, 내성은 전혀 발생하지 않은 반면에, 라미부딘을 지속 사용한 환자군에서는 약 11%에서만 완전 바이러스반응이 나타났고 60%에서 내성이 발생하였음을 보고하였다.⁴⁰⁸ 테노포비어 역시 라미부딘 사용 경험에 관계없이 좋은 효능을 보임이 보고되었다.^{285,293,297,382} 따라서, 내성에 대한 장벽이 낮은 약제 (라미부딘, 텔비부딘, 클레부딘, 아데포비어 등) 사용 중 부분 바이러스반응이 나타난 경우에는 약제 내성검사를 시행한 후 내성이 없으면 더 강력한 효능의 약제 (엔테카비어 혹은 테노포비어)로 전환 할 것이 추천된다. 내성에 대한 장벽이 높은 약제 (엔테카비어 혹은 테노포비어)를 사용하고 있는 환자가 치료 6개월에 부분 바이러스반응을 보이는 경우에 장기간 치료 중 내성발생률이 1% 미만 이므로^{159,297} 해당 약제를 지속 사용하면서 치료 12개월에 재평가 후 치료방침을 결정한다. 그러나, 내성에 대한 장벽이 높은 약제 (엔테카비어 혹은 테노포비어)를 사용하고 있더라도 바이러스 돌파를 보이는 경우는 약제 내성검사를 시행한 후 그 결과에 따라 구조요법을 결정한다.³⁶⁰ 어떤 경우라도 치료 중인 약제에 대한 내성 돌연변이가 발생한 경우에는, 해당 약제내성에 대한 치료 지침을 따른다 (Table 7) (Fig. 1).

[권고사항]

1. 일차 무반응 (primary non-response)을 보이는 경우는 해당 약제에 대한 내성 돌연변이 발생을 확인하고 그 결과에 따라 치료방침을 결정한다. 내성 돌연변이가 발생하지 않은 경우에는 내성장벽이 더 높은 약제로 전환한다 (B1).
2. 완전 바이러스반응 (complete virologic response)을 나타낸 환자는 치료 중인 약제의 변경 없이 치료목표가 달성되어 약제를 중단할 수 있을 때까지 3-6개월 간격으로 바이러스 반응을 모니터링하면서 치료를 지속한다 (B1).

3. 부분 바이러스반응 (partial virologic response)

- 1) 부분 바이러스반응이 있는 경우, 환자의 약제 순응도를 면밀히 확인해야 한다 (B1).
- 2) 항바이러스제로 6 개월 이상 치료한 환자에서 부분 바이러스반응이 관찰된 경우, 치료 중인 약제의 내성발생에 대한 장벽 정도에 따라 치료 방침을 결정한다. 즉, 내성에 대한 장벽이 낮은 약제 (라미부딘, 텔비부딘, 클레부딘, 아데포비어 등)를 사용하고 있는 경우에는 약제내성검사를 시행한 후 내성이 없으면 내성장벽이 더 높은 약제 (엔테카비어 혹은 테노포비어)로 전환한다(B1). 내성장벽이 높은 약제를 사용하고 있었던 경우에는 해당 약제를 지속 사용하면서 주기적으로 재평가한다 (A1).
4. 바이러스 돌파 (virologic breakthrough)를 보이는 경우는 약제 순응도 확인 후, 약제 내성검사를 시행하고 그 결과에 따라 구조요법을 결정한다 (A1).
5. 치료중인 약제에 대한 내성 돌연변이가 확인된 경우에는, 해당 내성에 대한 치료 지침을 따른다 (A1)

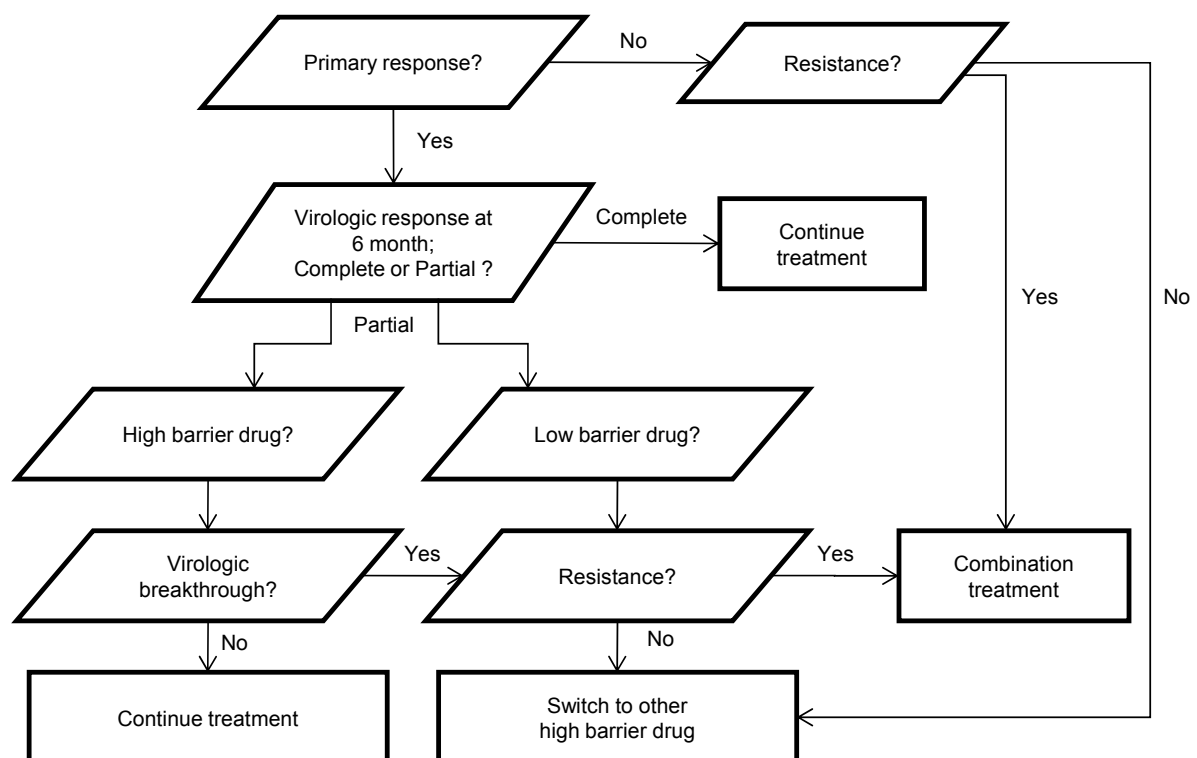


Figure 1. Recommendation flow of treatment by virologic response during oral antiviral treatment. Refer to Table 7 for definitions of virologic responses. Low barrier drug; lamivudine, telbivudine, clevudine, adefovir. High barrier drug; entecavir, tenofovir.

특정 질환군에서의 치료

급성 B 형간염 환자

성인에서 B 형간염은 95% 이상에서 급성 감염 후 자연적으로 회복되어 만성적으로 진행하지 않는 것으로 잘 알려져 있어 일반적으로 항바이러스제 투여는 추천되지 않는다.⁴¹¹⁻⁴¹² 오히려 발병 초기에 인위적인 항바이러스제 치료가 인체의 방어적인 면역반응을 방해하여 바이러스에 특이적인 중화항체 생성을 저해하여 만성화의 위험도를 증가시킬 수 있다는 연구결과도 있다.⁴¹³⁻⁴¹⁴ 그러나 일부 급성 B 형 감염 환자에서는 장기적으로 심각한 간염을 유발하거나 심한 경우 급성 간부전을 유발하기도 한다.⁴¹²

71 명의 심한 급성 B 형간염 환자를 대상으로 한 무작위 대조군 연구에 따르면 라미부딘 투약군 (n=31)은 위약군 (n=40)에 비해 4 주 후 혈청 HBV DNA 가 각각 $3.7 \log_{10}$ copies/mL 과 $4.2 \log_{10}$ copies/mL 로 라미부딘 투약군에서 혈청 HBV DNA 가 유의하게 많이 감소하였으나 12 개월 후 HBsAg 음성률은 각각 93.5%와 96.7%로 두 군 간의 차이가 없었다.⁴¹⁵ 이 연구에서 1 년 후 anti-HBs 생성률이 라미부딘 투약군에서 67.7%로, 위약군에서의 85%보다 낮았지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 한편, Tillman 등은 과거 대조군 (historical control)과 비교한 소규모 환자군 연구 (case series)에서 라미부딘 투여는 심한 급성 B 형간염 환자에서 유의하게 간이식율을 낮추고 생존율을 향상시킬 수 있다고 보고된 바 있다.⁴¹⁶ 한편, 급성 B 형간염 치료제로서 라미부딘 외에 다른 경구용 항바이러스제에 대해 잘 고안된 연구는 현재까지 없으며, 증례보고 수준의 연구만 있었다.⁴¹⁷⁻⁴¹⁹

[권고 사항]

급성 B형간염 환자 중에 급성 간부전이나 장기간에 걸친 심한 간염을 동반하는 경우 경구용 항바이러스제 치료를 적극적으로 고려한다 (C1).

간이식 환자

과거 B 형간염과 연관된 간질환 환자 대부분에서 간이식 후 B 형간염의 재발로 인해 심각한 간손상이 유발되고 환자의 생존률도 낮았다.⁴²⁰⁻⁴²⁷ 1990년대 초반 간이식을 받은 372명의 HBsAg 양성인 환자들을 대상으로 한 대규모 코호트 연구에서 이식 후 6개월 이상 hepatitis B immune globulin (HBIG) 치료를 시행한 군은 6개월 미만의 치료군 또는 예방치료를 시행받지 않은 군에 비해 유의하게 B 형간염의 재발률이 낮았으며 장기 생존률 또한 높게 나타났다.⁴²⁸ 이 후 여러 연구들에서 고용량 HBIG (10,000 IU) 치료는 이식 후 약 16~35%의 B 형간염의 재발률을 보고하였다.⁴²⁹⁻⁴³¹ 라미부딘 단독요법은 간이식 후 4년에 약 40% 정도의 B 형간염의 재발률을 보였으며 라미부딘 내성 변이종의 출현도 보고된 바 있어 한계점을 드러내 보였다.^{190,432} 반면, 라미부딘과 아데포비어의 병합요법은 비록 소규모 연구 결과이지만 약 1년간의 관찰 기간 중에 B 형간염이 재발한 환자는 없었으며 라미부딘의 내성 발현도 예방할 수 있다고 보고한 바 있다.⁴³³ 이러한 B 형간염 재발을 예방하기 위한 항바이러스제의 병합요법에 대해서는 추가 연구가 필요한 실정이다. 최근 라미부딘과 HBIG 병합요법으로 B 형간염의 1-2년 재발률을 10% 미만으로 줄일 수 있게 되었으며, 비용-효과적인 측면에서도 고용량 HBIG 단독요법에 비해 우수하였다.⁴³⁴⁻⁴³⁷ 6개의 독립적인 연구결과를 종합하여 메타분석을 시행한 결과 라미부딘과 HBIG 병합요법은 HBIG 단독요법에 비해 B 형간염의 재발률 및 이와 연관된 사망률을 각각 12배 낮추는 것으로 확인되었다.⁴³⁸ Gane 등이 147명의 간이식 환자들을 대상으로 한 연구에서 라미부딘과 저용량 HBIG (400-800 IU)의 병합요법을 사용하였을 때도 B 형간염의 5년 재발률이 4%에 불과해 저비용으로도 효과적으로 B 형간염의 재발을 억제할 수 있었다.⁴³⁹ 또한 전향적 무작위 연구에서 간이식 전 HBV DNA가 2.5 pg/ml 미만인 환자에서 이식 후 라미부딘과 HBIG (2,000 IU) 병합요법을 18개월 간 시행한 후 지속적인 병합요법군과 라미부딘 단독군으로 무작위 배정한 결과 평균 83개월 관찰 기간 중에 두 군 간에 B 형간염 재발률이나 생존률에 유의한 차이가 없었다.⁴⁴⁰ 또 다른 2개의 후향적 연구에서는 간이식 후 약 2년간의 라미부딘과 HBIG 병합요법 혹은 HBIG 단독요법 후에 라미부딘 단독요법으로 대체하였을 때에도 B 형간염 재발은 관찰되지 않았다.⁴⁴¹⁻⁴⁴² 최근 Angus 등의 연구에서는 라미부딘과 저용량 HBIG (800 IU)의 병합요법을 이식 후 적어도 12개월간 지속한 후 HBIG를 아데포비어로 대체한 군과 HBIG를 지속적으로 투여한 군 간에 B 형간염의 재발률이 차이가 없었다.⁴⁴³ 이러한 연구결과들은 고비용의 HBIG 투여기간을 단축시킬 수 있다는 제안을 하였지만 향후 대규모 연구를 통하여 장기간의 효과를 인정받아야만 실제 임상에 적용할 수 있을 것으로 보인다.

46 개의 연구에 포함된 총 2,161 명의 HBV 간이식 수혜자를 대상으로 한 메타분석에서 흥미롭게도 아데포비어와 HBIG 병합요법은 B 형간염의 재발률이 2%로 라미부딘과 HBIG 병합요법에서의 6%에 비해 유의하게 낮음을 확인한 바 있다. 최근에 바이러스 억제력이 강력하고 약제 내성이 적은 엔테카비어 또는 테노포비어를 HBIG 와 병합치료하여 좋은 성적을 보여준 초기 연구 결과가 있어 향후 이러한 약제들의 역할이 더욱 기대된다.⁴⁴⁴

한편, Grellier 등은 간이식을 시행하기 적어도 4 주 전부터 라미부딘 치료를 시행한 경우 간이식 후 B 형간염의 재발을 효과적으로 예방할 수 있다고 보고한 바 있다.⁴⁴⁵ 최근 전향적 연구에서 라미부딘 내성을 보인 57 명의 환자에서 간이식 전부터 라미부딘과 아데포비어의 병합요법을 시행한 결과 이식 후 평균 9 개월간 단 2 명 (3.5%)에서만 B 형간염이 재발하였으며 87%의 생존률을 보였다.⁴⁴⁶ 아직까지 간이식 전 엔테카비어 또는 테노포비어 치료가 이식 후 B 형간염의 재발에 미치는 영향에 대해서는 보고된 바 없어 향후 연구가 필요한 부분이다.

간이식 후 예방적 HBIG 치료에도 불구하고 B 형간염이 재발한 경우 라미부딘 치료는 비교적 효과적으로 바이러스를 억제하였으나, 장기간 사용하였을 때 3 년에 50% 이상의 라미부딘 내성률을 보고하였다.⁴⁴⁷⁻⁴⁴⁹ 이러한 라미부딘 내성은 이식간의 염증성 변화 및 간섬유화를 유발하거나, 심한 경우 간부전으로 인한 사망 등의 나쁜 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.^{448,450-}

⁴⁵¹ 최근 간이식 후 재발한 B 형간염 치료에 있어 테노포비어와 엔테카비어의 효과에 대한 소규모 연구 결과들이 보고되고 있으나,⁴⁵² 아직까지 이에 대한 연구 결과가 부족한 실정이다. 간이식 후 라미부딘 내성을 보이는 재발성 B 형간염 환자에서 라미부딘과 아데포비어의 병합요법은 여러 연구들에서 비교적 좋은 성적을 보고한 바 있는데, 이 중 가장 대규모 연구로 이러한 환자 241 명을 대상으로 병합요법으로 치료한 결과 96 주 후 65%의 HBV DNA 음성화율 및 2%의 라미부딘 내성률을 보였다.⁴⁴⁶ 비록 소규모의 단기간 연구 결과들이긴 하지만 최근 간이식 후 라미부딘 내성 변이종의 치료에 있어 테노포비어가 좋은 성적을 보고한 바 있어 향후 추가적인 연구 결과가 주목받고 있다.⁴⁵¹ 하지만 엔테카비어의 경우 이미 라미부딘 내성 환자에서 구제요법으로 단독치료하였을 때 높은 엔테카비어 내성발생률을 보고된 바 있어,²⁷⁴ 간이식 환자에서도 라미부딘 내성을 보이는 경우 추천되지 않는다.

HBsAg 음성인 환자가 HBsAg 은 음성이지만 anti-HBc 양성인 공여자로부터 간이식을 받는 경우 수혜자의 약 50%에서 B 형간염이 새로이 발생하는 것으로 알려져 있다.⁴⁵³ 이러한 환자에서 간이식 후 HBIG 단독요법을 사용한 경우 20% 이상에서 B 형간염이 발생한 반면, 라미부딘 단독요법의 경우 약 2-3%에서만 B 형간염이 발생하였다. 하지만 라미부딘과 HBIG 병합요법은

라미부딘 단독요법과 비교해서 추가적인 예방효과를 보이지 않았다.⁴⁵³⁻⁴⁵⁵ 라미부딘 이외의 항바이러스제에 대한 연구결과는 현재까지 없는 실정이다.

[권고 사항]

1. 혈청 HBV DNA 양성인 간이식 대상자는 경구용 항바이러스제를 투여하여 이식 전 혈청 HBV DNA를 최소한으로 억제한다 (A1).
2. 간이식 전 항바이러스제 치료는 만성 B형간염 치료 가이드라인을 따른다 (B1).
3. 간이식 후 B형간염의 재발 방지를 위하여 평생 동안 경구용 항바이러스제와 B형간염 면역글로불린 병합요법을 권장한다 (B1). 단, 이식 전 혈청 HBV DNA가 음성인 경우 장기적인 추적 관찰 후 일부 환자에서 B형간염 면역글로불린은 중단해볼 수 있다 (B2).
4. 간이식 후 B형간염이 재발한 경우 바이러스 억제력이 강력하고 약제 내성이 적은 항바이러스제를 사용한다 (A1). 이 때 약제 내성이 있는 경우 만성 B형간염 치료 가이드라인을 따른다 (B1).
5. 간이식 수혜자가 HBsAg 음성이고 공여자가 HBsAg 양성이나 anti-HBc IgG 양성인 경우, 수혜자는 간이식 후 평생 동안 경구용 항바이러스제 치료를 시행한다 (B1).

면역억제제 또는 항암화학요법 치료 환자

만성 B형간염의 경과를 바이러스와 숙주 면역능 사이의 상호작용에 의해 결정되므로 면역억제치료 혹은 항암화학요법 등에 의해 면역능이 저해될 경우 재활성화 (reactivation)의 위험이 증가한다.⁴⁵⁶ B형간염의 재활성화는 비활동성 보유상태 (inactive HBsAg carrier) 혹은 과거 감염 후 회복된 상태 (resolved hepatitis)의 환자에서 활동성의 괴사염증성 (necroinflammatory) 질환이 다시 나타나는 것을 의미하고,⁴⁵⁷ 이는 통상적으로 혈청 ALT가 정상 상한치의 3배 이상 혹은 상승폭이 100 IU/L이상이면서 HBV DNA가 10배 이상 혹은 10^8 IU/mL 이상으로 상승하는

경우로 정의된다.⁴⁵⁸⁻⁴⁵⁹ 진단을 위해 항암화학요법과 관련한 간 손상, 종양의 간 전이, 다른 바이러스에 의한 간염 등을 배제해야 한다. 재활성화의 빈도는 다양하게 보고되었으나, 대체로 20-50% 정도로 알려져 있다. 많은 경우 무증상이지만 간혹 황달을 동반하거나, 비대상성 간질환 혹은 사망 등 다양한 경과를 취한다.^{458,460-462} 전형적인 재활성화는 면역억제 치료 중 HBV DNA 검출에 이어 면역억제 중단 후 ALT 상승이 나타난다. 특히 항암화학요법 중 재활성화가 발생할 경우 항암제 감량이나 중단을 초래할 수 있어 항암치료 성패에 악영향을 끼칠 수 있다.⁴⁶³⁻⁴⁶⁵

B형간염의 재활성화를 예측할 수 있는 임상적 인자로는 치료 전 HBV DNA 농도, 악성종양의 종류, 면역억제제 혹은 항암화학요법제의 종류 및 강도 등이 있다. 특히 림프종 (lymphoma)에서 재활성화가 24-67%까지 흔히 발생하는 것으로 보고되고 있는데, 이는 림프종에서 사용되는 항암요법제가 골수 억제 작용을 일으킬 만큼 강력할 뿐 아니라 림프종 환자들이 정상인에 비하여 B형간염 표면항원 보유율이 더 높다는 점과 관련이 있을 것으로 보인다.^{461,466-468} 최근 림프종의 치료에서 스테로이드 제제와 함께 흔히 병용 투여되는 rituximab은 재활성화의 위험을 한층 높이는 것으로 알려지고 있다.⁴⁶⁹⁻⁴⁷⁰ 혈액암 등에서 조혈모세포 이식 전 고강도의 항암치료를 받는 경우에도 재활성화의 위험이 높다.⁴⁷¹⁻⁴⁷² 고형암에서의 재활성화는 14-21%정도로 알려져 있지만 유방암에서는 41-56%의 높은 빈도를 보이는데, 이는 유방암 치료약제들이 고용량으로 사용되며, anthracycline 계열의 항암제 사용과 관련이 있을 것으로 생각된다.⁴⁷³⁻⁴⁷⁴ 최근 진행성 간세포암종 치료제로 사용되는 소라페닙 (sorafenib)은 기저질환인 만성 B형간염의 재활성을 일으키지 않는 것으로 보인다⁴⁷⁵ 좀 더 충분한 연구가 필요하다. 스테로이드 제제는 면역억제뿐 아니라 직접적으로 HBV의 증식을 촉진하여 재활성화 위험을 높이는 것으로 알려져 있다. 그 외 재활성화 위험요인으로 염증성 장질환이나 류마티스 질환에서 사용되는 항 TNF α 항체 (infliximab 등), B형 간염바이러스 특정부위의 유전자변이나 유전자형, 호중구감소증 (neutropenia)으로부터 회복 시점 등이 있다.⁴⁷⁶⁻⁴⁸⁵ 한편, B형간염의 재활성화는 HBsAg이 양성인 경우 뿐 아니라 HBsAg 음성이면서 anti-HBc IgG가 양성일 때에도 발생할 수 있어 주의를 요한다.⁴⁸⁶ 후자의 경우 간세포 내 혹은 혈중에서 HBV DNA가 검출되는 ‘잠복감염 (occult HBV infection)’인 경우가 있으므로 면역억제에 의해 바이러스 증식이 재개되면서 HBsAg이 다시 검출되는 ‘재양전 (reverse seroconversion 또는 seroreversion)’이 초래될 수 있다.^{458,487-488}

일단 재활성화가 발생할 경우 간부전 및 사망의 위험까지도 있으므로 예방이 무엇보다 중요하고, 이를 위해 면역억제 혹은 항암화학요법 전 HBsAg 및 anti-HBc IgG의 선별조사가 필요하다. 과거 HBV 감염의 증거가 없는 경우 (HBsAg음성, anti-HBc IgG 음성)는 HBV 백신 접종을 고려할 수 있다. HBsAg 양성인 경우 HBV DNA 수치에 관계없이 선제적 (preemptive)

항바이러스제를 투여하는 것이 추천된다.⁴⁷⁸ 여러 기술에서 예방적 (prophylactic) 투여와 선제적 투여에 대한 각각의 명확한 정의 없이 혼용되고 있기에 본 가이드라인에서는 선제적 투여로 용어를 통일하였다. 라미부딘은 홍콩과 대만 등지에서 림프종 환자를 대상으로 시행된 무작위 대조연구를 포함하여 가장 널리 연구된 약제로서 재활성화, 간부전, 사망 등을 유의하게 줄일 수 있음이 잘 알려져 있다.^{467,472,489-490} 선제적 항바이러스제는 HBV DNA가 상승하기를 기다려 투여하는 것이 아니라 면역억제 혹은 항암치료의 시작과 함께 투여를 시작하는 것이 더 효과적임이 보고 되었고,⁴⁹⁰⁻⁴⁹¹ 치료 종료 후에도 일정 기간 지속할 것이 권고된다 (예컨대, 최소 6개월 이상). 선제적 항바이러스제는 이론적으로는 면역체계가 충분히 회복 될 시점까지 투여를 지속하는 것이 바람직하겠으나, 현재까지 종료 시점을 명확히 제시할 근거는 불충분하다. 항암치료 종료 후 약 3개월 뒤 예방적 라미부딘 투여를 중단한 경우 바이러스 재증식의 위험이 높고 특히 치료 전 HBV DNA가 높은 경우 (≥ 2000 IU/mL) 그 위험이 증대됨이 보고된 바 있었다.⁴⁹² 그러므로 바이러스 상태가 활동성일 때는 선제적 항바이러스제 투여기간을 만성 B형간염의 치료 종료 지침에 따르는 것이 약제 중단 이후 바이러스 재증식을 막는 방법일 수 있다. 그러나 치료 전 HBV DNA 수치와 무관하게 항암치료 종료 후 6개월 이상 경과한 후에도 재활성화가 보고되고 있어 주의를 요한다. 라미부딘 이후에 승인된 약제들인 아데포비어, 테노포비어, 엔터카비어, 텔비부딘, 클레부딘 등은 선제적 치료에 대한 데이터가 제한적이지만 작용 기전과 현재까지의 치료 결과를 고려할 때 선제적으로도 사용이 가능하리라 생각된다. 라미부딘은 선제적 치료시에도 내성이 보고되고 있어 투여 기간이 길 것으로 (예를 들어 12개월 이상) 예상되는 경우 내성률을 감안하여 치료 약제를 선택할 필요가 있다.⁴⁶⁷ 최근 림프종 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서 엔터카비어 치료군이 라미부딘 치료군에 비해 HBV 재활성화로 인한 간염과 항암치료 중단 (chemotherapy disruption) 등의 빈도가 유의하게 낮았으나,⁴⁹³ 현재까지 어느 약제가 재활성화 예방에 더 우월한지 혹은 비용 효과면에서 어떠한 약제를 우선적으로 권고할 지 등에 관한 근거는 부족하다. 아울러, 대부분의 예방적 치료에 관한 연구는 림프종 환자를 대상으로 시행되었으므로 여러 고형암을 포함하여 암종별, 항암치료 약제별로 적절한 항바이러스제 및 치료기간 등에 관한 전향적 연구가 필요하다. 다만, 비용적 문제를 배제하면 효능 (potency), 일차치료 실패율, 내성률 등을 감안할 때 엔테카비어나 테노포비어 등이 상대적으로 안전한 선택일 것으로 예측된다. 인터페론 알파는 골수억제 및 간염 악화 등의 우려가 있어 금기이다. 한편, HBsAg 음성이면서 anti-HBc IgG 양성인 경우는 anti-HBs 여부에 관계없이 재활성화의 우려가 있으나 종양 및 면역억제제/항암제의 종류에 따라 그 위험도가 명확히 밝혀지지 않아 일률적으로 권고안을 제시하기에는 근거가 부족하다. 단, 림프종에서

rituximab을 포함한 치료를 하거나 백혈병에서 조혈모세포이식 등 고위험군에서 혈청 HBV DNA가 양성이라면 선제적 치료를 고려해야 하고, HBV DNA가 음성이라면 HBV DNA를 주기적으로 (예컨대 1-2 개월 간격) 추적하면서 선제적 치료시작여부를 결정할 수 있을 것이다.

[권고사항]

1. HBV 감염 여부가 확인되지 않은 경우 면역억제/항암화학요법 시작 전 HBsAg 및 anti-HBc IgG를 검사한다 (A1).
2. HBV 감염의 증거가 없는 경우는 HBV 백신 접종을 고려한다 (B1).
3. HBsAg 양성인 경우 면역억제/항암화학요법 시작과 함께 선제적 항바이러스제 치료를 시행한다(A1). 항바이러스제는 혈청 HBV DNA 수준, 면역억제/항암화학요법의 강도 및 기간, 경제적 측면 등을 종합적으로 고려하여 선택하되, 초기 혈청 HBV DNA가 높거나 장기간의 치료가 예상될 경우 엔테카비어나 테노포비어의 사용을 우선적으로 고려할 수 있다 (C1).
4. 선제적 항바이러스제 치료 중 및 치료 후 혈청 HBV DNA를 정기적으로 모니터링한다 (A1).
5. 선제적 항바이러스제 치료는 면역억제/항암화학요법 종료 후 최소 6개월간 지속한다 (C1).
6. HBsAg 음성, anti-HBc IgG 양성인 경우 혈청 HBV DNA가 양성이면 선제적 항바이러스제 치료를 시행하고 (C1), HBV DNA가 음성이면 주기적인 모니터링을 통해 HBV DNA가 검출될 경우 치료를 고려할 수 있다 (C2).

신부전 환자

신부전 환자는 HBV 감염에 노출되는 빈도가 상대적으로 잦고 감염시 장기 예후에 부정적인 영향을 줄 수 있으며 특히 신이식 후의 면역억제와 관련하여 간염 악화와 같은 합병증을 유발하는 것이 중요한 문제이다.⁴⁹⁴ 신부전 환자에서 HBV의 감염은 혈액제제에 대한 철저한 검사와 전반적

인 감염 관리 수준의 향상, erythropoietin의 광범위한 사용 등을 통해 전반적으로 감소하는 추세로 서양의 유병률은 0-6.6%로 알려져 있고, 최근의 연구에서 우리나라는 약 5% 안팎의 HBsAg 양성률이 보고된 바 있다.⁴⁹⁵⁻⁴⁹⁷ 다만, 이는 HBsAg 검사에 기초한 결과로 잠재 HBV 감염 (occult HBV infection)은 이보다 더 많다는 외국의 보고가 있었으나,⁴⁹⁸ 최근 우리나라에서는 잠재 HBV 감염이 적다고 보고된 바 있다.⁴⁹⁹

신부전 환자에서 HBV가 새로이 감염되는 것을 예방하려면 먼저 표준 격리 지침에 따라 병원 전파 (nosocomial transmission)를 막는 것이 최우선 조치일 것이다.⁵⁰⁰ 또한, 신부전 환자에서 HBV 전파를 막기 위해 백신 접종이 널리 권장되나 항체 생성률은 정상 신기능에서의 약 90%에 비해 50-60% 정도로 낮고, 잔존 신기능이 낮을수록 항체 생성률이 감소하므로 신부전 초기에 접종하는 것이 유리하다.⁵⁰¹⁻⁵⁰³

신부전 환자의 만성 B형간염에 대한 치료는 환자군 특성상 대규모 연구에 근거한 자료가 부족한 실정이다. 인터페론 알파는 HBV에 감염된 사구체신염 환자를 대상으로 한 하나의 무작위 대조연구가 유일한 근거자료이나,⁵⁰⁴ 약물동력학적 변화로 인한 부작용 빈도의 증가를 감안할 때 인터페론의 사용을 권고하기는 어렵다.⁵⁰⁵⁻⁵⁰⁶ 경구 항바이러스제 중 라미부딘은 여러 소규모 연구에서 신부전 환자 치료에 효과적임이 보고되었다.⁵⁰⁷⁻⁵⁰⁹ 라미부딘은 한 보고에서 치료 후 16.5개월에 39%에 이르는, 정상 신기능 환자에서와 같이 높은 내성률을 보임이 알려져 있고,⁵¹⁰ 라미부딘에 대한 내성 발생시에는 아데포비어를 추가할 수 있다.^{265,511} 신부전 환자에서의 연구는 부족하나 정상 신기능 환자에서의 효능 (potency)과 내성률을 고려할 때 엔테카비어나 테노포비어와 같은 약제가 우선적으로 고려될 수 있다.³⁷ 아데포비어와 테노포비어 등은 신독성의 우려가 있어 잔존 신기능이 있는 경우는 용량 조절에 주의해야 한다.⁵¹²⁻⁵¹⁵

[권고사항]

1. 신부전 환자에서 HBsAb가 없는 경우 백신 접종을 시행한다 (A1).
2. 신부전 환자에서 만성 B형간염 치료는 인터페론보다는 경구 항바이러스제를 권장하고 (B1), 신기능에 따라 엔테카비어 혹은 테노포비어 등이 우선적으로 권고된다 (B1).

중복 감염을 지닌 환자군

HCV 중복 감염

만성 B형간염 환자에서 anti-HCV 항체 양성률은 0.1%~22%로 지역에 따라 큰 차이를 보이며⁵¹⁶⁻⁵¹⁹ 우리 나라에서는 0.1%로 보고한 바 있다.⁵¹⁷ HCV 중복 감염이 있는 경우 만성 HBV 단독 감염에 비해 중증 감염과 전격 간염의 위험도가 증가하고 간경변증 및 간세포암종의 발생률이 높아진다고 알려져 있다.⁵²⁰⁻⁵²³ 현재까지는 이 분야에서 이루어진 연구 및 자료의 부족으로 HCV 중복 감염이 있는 만성 B형간염 환자에서 명확한 치료 원칙을 정하기는 어려우나⁵²⁴⁻⁵²⁶ 치료 전 먼저 혈청 검사 혹은 바이러스 정량 검사를 통해 간염의 주원인 간염바이러스를 파악하는 것이 필요하다. HCV RNA 양성인 만성 B형간염 환자에서는 페그인터페론 알파 2a를 기본으로 하는 리바비린 병합 요법이 권고되며, 중복 감염 환자에서 페그인터페론 알파 2a와 리바비린 병합 요법을 시행하였을 때 sustained virological response는 만성 C형 간염바이러스 단독 감염 환자에서와 유사하였다.⁵²⁷ 만성 C형 간염의 표준 치료 도중 혹은 치료 이후 HBV의 재활성화가 일어날 수 있으며⁵²⁸ 이 경우 만성 B형간염에 대한 치료를 병행하도록 한다.

[권고 사항]

1. HCV 중복 감염이 있는 만성 B형간염 환자에서는 치료 전 혈청 검사 혹은 바이러스 정량 검사를 통해 간염의 주원인 간염바이러스를 파악한다 (B1).
2. HCV 중복 감염이 있는 만성 B형간염 환자는 우선적으로 페그인터페론 알파 2a를 기본으로 하는 리바비린 병합 요법을 시도한다 (B1).
3. 만성 C형 간염의 표준 치료 도중 혹은 치료 이후 HBV의 재활성화가 일어나면 만성 B형간염에 대한 치료를 병행한다 (B1).

HDV 중복 감염

전세계적으로 D형 간염바이러스 (HDV) 감염자는 2천 만 명 가량으로 추산되며⁵²⁹ 지중해 연안국, 중동, 중앙 아프리카와 남미에 집중되어 있는 것으로 알려져 있다.⁵³⁰ 만성 B형간염 환자에서 HDV 중복 감염률은 우리나라에서는 0~3.6%로 보고되고 있다.⁵³¹⁻⁵³³ HDV 중복 감염이 있는 경우 만성 HBV 단독 감염에 비해 간경변증 및 간세포암종의 발생률이 높아진다고 알려져 있다.⁵³⁴⁻⁵³⁵

HDV 감염은 환자의 혈청 내에서 anti-HDV 항체, 혹은 HDV RNA를 검출하거나 간조직에서 면역조직화학 염색으로 HDV 항원을 감지함으로써 진단이 가능하다. 치료의 목표는 HDV 복제의 억제와 이에 따르는 ALT 정상화, 조직 호전이다. 인터페론 알파 제제 (conventional or pegylated)가 유일하게 HDV 복제를 억제할 수 있는 약제로,⁵³⁶⁻⁵⁴⁰ 인터페론 알파 고용량 요법 (9 MU, 주 3회)이 일반 용량 요법 (3 MU, 주 3회)보다 생화학적, 바이러스학적, 조직학적 반응이 우수하였으며, 48주 치료 후 6개월째 HDV RNA 음성률이 43%에 달하였다.⁵³⁹ 페그인터페론 알파 제제는 48주 혹은 72주 치료 후 6개월 째 HDV RNA 음성률이 17%~43%로 보고되고 있다.^{536,540-541} 인터페론 알파 고용량 요법과 페그인터페론 알파 제제 중 어느 것이 더 우수한 지에 대해서는 아직까지 직접적인 비교 연구는 없다. 따라서 현재로서는 페그인터페론 알파, 혹은 고용량의 인터페론 알파 요법을 최소 1년 이상 투여하는 것을 추천하며⁵⁴² 투약 시작 24주 째에 혈청 HDV RNA를 측정함으로써 치료 반응을 평가한다. 라미부딘과 아데포비어는 HDV 복제 억제에 효과적이지 못하며,⁵⁴³⁻⁵⁴⁴ 라미부딘과 인터페론 알파 병합 요법은 인터페론 알파 단독 요법보다 우월한 효과를 보여 주지 못하였고,⁵⁴⁵ 아데포비어와 페그인터페론 알파 병합 요법도 페그인터페론 알파 단독 요법과 효과 면에서 차이가 없었다.⁵⁴⁴

[권고 사항]

HDV 중복 감염이 있는 만성 B형간염 환자에서는 페그인터페론 알파, 혹은 고용량의 인터페론 알파(9 MU, 주 3회)를 최소 1년 이상 투여할 것을 추천한다 (B1).

인간면역결핍 바이러스(HIV) 중복 감염

HBV 중복 감염이 있는 HIV 감염 환자들은 간경변증 및 간세포암종 발생률이 높다.⁵⁴⁶⁻⁵⁴⁷ 현재 만성 B형간염으로 인한 ALT 상승을 보이는 HIV 감염자들에서는 만성 B형간염에 대한 치료를 고려하여야 하며 이 때 해당 환자에서 HIV의 감염 상태와 이의 치료에 대한 파악이 필요하다.⁵⁴⁸ 만약 현재 환자의 HIV의 감염 상태가 당장 혹은 조만간 치료를 요하는 상황이 아니라면 우선 만성 B형간염에 대한 표준 치료를 적용하되 치료 약제의 선택은 향후 HIV에 대한 교차 내성 발생 예방을 위해 HIV 증식 상태에 영향을 미치지 않는 약제가 선호되며 인터페론, 아데포비어 혹은 텔비부딘이 이에 해당된다. 한편, HIV와 B형 간염바이러스에 대한 동시 치료가 필요한 상황이라면 두 바이러스 모두에 효과가 있는 약제를 highly active anti-retroviral therapy (HAART)에 포함시킬 것이 요구되며 라미부딘, 테노포비어 혹은 엠트리시타빈이 추천된다.⁵⁴⁹⁻⁵⁵¹ 그리고 만성 B형간염 약제 중단 기준에 해당되는 환자가 아니라면 HAART 약제 변경시에는 B형 간염바이러스의 재활성화를 예방하기 위하여 HBV에 효과가 있는 약제를 반드시 포함하도록 한다.

[권고 사항]

1. 만성 B형간염으로 인한 ALT 상승을 보이는 HIV 감염자에서는 만성 B형간염에 대한 치료를 고려한다 (B1).
2. 환자의 HIV의 감염 상태가 당장 혹은 조만간 치료를 요하는 상황이 아니라면 우선 만성 B형간염에 대한 표준 치료를 적용하되 치료 약제의 선택은 향후 HIV에 대한 교차 내성 발생 예방을 위해 HIV 증식 상태에 영향을 미치지 않는 약제(인터페론, 아데포비어, 텔비부딘)를 선택한다 (B1).
3. HIV와 HBV에 대한 동시 치료가 필요한 상황이라면 두 바이러스 모두에 효과가 있는 약제(라미부딘, 테노포비어, 엠트리시타빈)를 HAART에 포함시킨다 (B1).

가임기 여성 환자

임신 전 치료

가임기 여성의 만성 B형간염 치료에 있어서는 앞에서 언급된 일반 환자에서의 기본적인 고려 사항에 더하여 약제의 태아에 미칠 수 있는 영향과 치료 기간에 대한 특별한 고려가 필요하다. 예를 들어 인터페론 제제는 단기간 치료라는 장점으로 인해 다른 환자군보다 향후 임신을 원하는 여성에서 더 선호된다. 그러나 인터페론 제제는 태아 기형을 일으킬 수 있으므로 사용 기간 중 임신은 금기이며 임신 중인 여성에서도 사용되지 말아야 한다.

임신 중 치료

일반적으로 임신 기간 중에는 Th1-Th2 균형이 Th2 반응 쪽으로 편향되는 모체 면역 체계의 변동으로 인해 HBV DNA level 상승과 ALT 감소가 일어난다.⁵⁵² 그리고 출산 후에는 이러한 면역 반응이 원상 복귀되면서 HBV DNA 감소와 ALT 상승으로 이어질 수 있어 이 기간 중 주의 깊은 관찰이 필요하다.

임신 기간 중 항바이러스제의 투약은 일반적인 치료 원칙에 기반을 두되 실제 투약 여부와 투약 시기 및 기간에 대해서는 모태의 건강과 모태의 간질환이 태아에 미칠 수 있는 영향, 그리고 항바이러스제의 태아에 대한 부작용과 모태에 미칠 수 있는 영향을 고려하여 매우 신중하게 결정하여야 한다. 아울러 HBV를 보유하고 있는 임신부에서 간질환 악화가 보이는 경우 이것이 HBV에 의한 것인지 혹은 임신과 연관된 다른 간질환 (예, 임신성 지방간)에 의한 것인지 분간이 어려운 경우를 종종 경험하게 된다. 따라서 이 때에는 간질환의 정도가 심하고 (예, 황달, Prothrombin time의 연장 등) HBV DNA level이 일반적인 치료 시작 기준 이상인 경우 항바이러스제 투약을 고려하도록 한다.

임신 기간 중 새로이 치료를 시작할 때에 약제 선택에 있어서는 임신부 투여안전성 등급 B (동물 실험에서는 기형이 발생하지 않았으나 인체에서는 안전성의 확인이 필요한 상태)에 해당하는 약제를 사용하도록 한다. 경구용 항바이러스제 가운데 텔비부딘, 테노포비어와 엠트리시타빈이 임신부 투여안전성 등급 B에 속하고 라미부딘, 아데포비어, 엔테카비어는 임신부 투여안전성 C (동물 실험에서 약제로 인한 기형이 발생한 경우)에 속한다.¹⁹ 경구용 항바이러스제의 임신 중 사용시 안전성에 대한 자료는 Antiretroviral Pregnancy Registry (APR, <http://www.apregistry.com>)에서 찾아볼 수 있다. APR은 항 레트로 바이러스 치료를 받는 여성들에서 태어난 신생아들의 선천성 결손 비율을 보고하고 있으며 특히 라미부딘과 테노포비어의 투약 사례가 풍부하다. 이에 따르면 라미

부딘과 테노포비어의 경우 임신 1기에 투약되었을 때 신생아들의 선천성 결손 비율이 각각 3.1%와 2.4%로 Centers for Disease Control and Prevention (CDC)에서 보고한 일반 여성에서 태어난 신생아들의 선천성 결손 비율 2.7%와 유사하였다. 엔테카비어와 텔비부딘을 비롯한 그 외의 약제들에 대해서는 경험 사례가 매우 적다. 하지만 APR은 출생 당시 확인이 가능한 선천성 결손만을 등록하도록 되어 있어 성장한 이후에야 확인이 가능한 심장 혹은 신경학적 결손은 간과되었을 가능성이 있다.

경구용 항바이러스제들은 미토콘드리아 DNA 복제를 억제하여 미토콘드리아 독성을 일으킬 수 있기 때문에 특히 발생 단계에 있는 태아에 미치는 영향은 예측하기 어렵다.²²² 따라서 태아의 안전성 면에서는 특히 임신 초반기에 경구용 항바이러스제들을 투약하지 않는 것이 현재로서 가장 안전하다고 할 수 있겠으나 임신 전 이미 경구용 항바이러스제를 투약 중인 여성이 임신을 하게 되었을 때 약제 복용을 중단할 것인지는 산모 개개인의 상태에 따라 개별화되어야 한다. 임신 사실을 알게 된 시점에서 간질환의 정도가 경하고 HBV DNA real time PCR 음성인 (< 60 IU/mL) 임신부의 경우 신중하게 한시적으로 약제 중단을 고려할 수 있을 것으로 여겨지나 이 경우 HBV 재활성화 감지를 위해 잦은 추적 검사가 필수적이다. 한편 임신부 투여안전성 등급 C의 약제를 투약해 오던 중 임신 사실을 알게 되었을 때에는 산모의 안전에 문제가 되지 않는다면 등급 B의 약제로 변경할 것이 추천된다. 그리고 항바이러스제를 복용 중인 출산 후 여성에서는 항바이러스제의 모유 분비 여부에 대해 거의 알려진 바가 없어 현재로서는 수유는 제한하는 것이 권고된다.

수직감염 예방을 위한 임신 중 항바이러스제 투여

혈청 HBV DNA가 높은 임신부의 경우 수직감염 예방을 위한 출생 후 신생아 수동-능동 예방접종의 실패율이 높음이 알려지면서⁵⁵³⁻⁵⁵⁴ 임신 중 항바이러스제 투약을 통해 수직감염률을 낮출 수 있는가에 대한 관심이 높아졌다. 라미부딘을 이용한 이중 맹검 무작위 대조 연구에서 혈청 HBV DNA가 높은 ($> 10^3$ Meq/mL ($\sim 10^9$ copies/mL)) 임신부에게 임신 32주 부터 라미부딘을 투여하고 출산 이후 신생아에게 면역글로불린과 예방접종을 시행한 경우와 라미부딘 투여 없이 면역글로불린과 예방접종만을 시행한 경우 출생 1년 후 신생아 HBsAg 양성율이 유의하게 차이가 있었다 (18% vs. 39%).⁵⁵⁵ 그리고 이들 신생아에서 선천성 기형 등의 안전성에는 차이가 없었다. 그러나 이 연구는 환자 등록이 지연되며 연구가 조기에 종료되어 대상군이 줄어들면서 통계적 검증력이 감소하였고, 22%라는 높은 추적 소실률로 연구 결과 해석에 제한점이 있었다. 한편, 텔비부딘 대사의 전향적 대조군 연구에서는 혈청 HBV DNA가 높은 ($> 10^7$ copies/mL) 임신부에게 임신 20-

32주부터 텔비부딘을 투여하고 출산 이후 신생아에게 면역글로불린과 예방접종을 시행한 군이 텔비부딘 투여 없이 면역글로불린과 예방접종만을 시행한 군보다 출생 6개월째 신생아의 HBsAg 보유율이 의미있게 낮았다 (0% vs 8%).⁵⁵⁶ 그리고 산모와 신생아 모두에서 안정성에는 차이가 없었다. 이와 같은 연구들로부터 임신 후반기 항바이러스제 투약이 혈청 HBV DNA가 높은 임신부에서 수직감염률을 낮출 수 있을 것으로 짐작된다. 하지만 항바이러스제 투약의 적응증이 되지 않는 임신부에서 수직 감염 예방을 목적으로 항바이러스제를 투약할 지 여부는 약제 투약 기간, 중단 시점, 내성 발생 문제, 환자의 선호도 등을 고려하여 매우 신중하게 개별화되어야 할 것이다.

[권고 사항]

1. 가임기 여성의 임신 전 만성 B형간염 치료 약제 선택에 있어서 페그인터페론은 치료 기간이 정해져 있다는 장점으로 인해 경구 항바이러스제보다 더 선호된다 (C1). 그러나 인터페론 제제는 기형을 유발할 수 있으므로 치료기간 중 임신은 금기이며 임신 중인 여성에서도 사용되지 말아야 한다 (A1).
2. 임신 중 만성 B형간염에 대해 초치료를 시작할 때에는 임신부 투여안전성 등급 B 약제인 텔비부딘, 테노포비어, 혹은 엠트리시타빈 중 하나를 사용하도록 한다 (B1).
3. 임신 중 경구용 항바이러스제의 투약은 일반적인 치료 원칙에 기반을 두되 모태와 태아에게 미칠 수 있는 장단기적 영향을 고려하여 매우 신중하게 결정하여야 한다 (C1).
4. 경구용 항바이러스제를 복용 중인 출산 후 여성에서 수유는 제한한다 (C1).

소아 청소년 환자

HBsAg 양성 산모에서 태어난 신생아에게 생후 12시간 이내에 B형간염 면역글로불린주사와 예방접종을 하면 90-95%에서 주산기 감염을 예방할 수 있다. 예방조치에도 불구하고 주산기 감염이 된 영아는 90%가 만성 감염으로 이행한다. 소아 후반기나 청소년기까지 면역 관용기에 머무르기도 하고, 일부는 면역 제거기로 들어간다. 대만의 연구결과에 의하면 주산기에 감염된 소아 중에서 3세 이전에 매년 2%, 3세 이후에 매년 4-5%가 자연적으로 HBeAg 혈청 전환이 일어난다.⁵⁵⁷ 면역 제거기에 ALT가 증가하고 간의 염증과 섬유화가 나타나지만 대개 증상이 없다. 치료의 목적은 바이러스 복제를 억제하고 간의 염증을 감소시키고 간 섬유화를 호전시켜 궁극적으로 간경변증과 간세포암종을 예방하는 것이다.

면역 관용기의 소아에서 치료는 효과가 없으며, 불필요한 치료로 약제 내성이 발생할 위험이 높아 나중에 치료 선택이 제한된다. 면역 제거기의 소아에서 ALT가 지속적으로 증가하면 혈청 HBV DNA를 검사하여 바이러스의 활동적 증식을 확인해야 한다. HBeAg 양성인 소아에서 6개월 이상 ALT가 정상 상한치의 2배 이상이고, 혈청 HBV DNA가 20,000 IU/mL 이상이면 치료를 고려한다.⁵⁵⁸ ALT가 5배 이상으로 증가한 경우는 자연적인 HBeAg 혈청 전환이 일어날 가능성이 있으므로 비대칭성 간경변증이 아니라면 적어도 3개월을 기다려 볼 수 있다. 간조직 검사에서 중등도 이상의 염증괴사 혹은 문맥주변부 섬유화 이상의 단계가 관찰되면 치료를 권장한다. 치료를 결정하는데 연령, 간조직 소견, 간경변증이나 간세포암종의 가족력이 도움이 된다. 비만 소아에서는 지방간으로 인하여 ALT가 상승한 것인지 고려할 필요가 있다.⁵⁵⁹ 조직 활성도가 높을수록 인터페론 알파와 라미부딘에 대한 반응이 좋았다.⁵⁶⁰⁻⁵⁶¹ 18세 미만의 소아청소년에서 사용할 수 있는 약제는 아직까지 제한적인데, 무작위 대조군 연구에서 효과가 증명된 약제는 인터페론 알파, 라미부딘, 아데포비어이다. 엔테카비어는 16세 이상 청소년에서 사용 가능하다.

1-17세 소아청소년을 대상으로 한 인터페론 알파 무작위 대조군 연구에서 ALT가 정상 상한치의 2배 이상인 HBeAg 양성 만성 B형간염 소아의 35%에서 치료 종료 시 HBeAg 혈청 소실이 관찰되고, 10%에서 HBsAg 혈청 전환이 관찰되었다.⁵⁶⁰ 5세 미만의 소아,⁵⁶² 혈청 HBV DNA가 낮고, 염증 활성도가 높을수록⁵⁶⁰ 치료 반응이 좋았다. 인터페론 알파 치료 후 5년간 추적관찰한 연구에서 인터페론 알파 투여군과 대조군에서 HBeAg 혈청 소실율에 차이가 없었으며, 치료 도중 반응이 있던 소아의 25% (대조군, 비반응군은 0%)에서 HBsAg이 소실되었다.⁵⁶³ 인터페론 알파는 6 MU/m²를 6개월 간 일주일에 3회 피하 주사하고 1세 이상에서 투여 가능하다. 장점은 치료 기간이 정해져 있고, 약제 내성이 발생하지 않는 것이다. 부작용은 발열, 독감 증상, 골수 억제, 우울증,

일시적 성장 억제 등이다. 치료의 금기는 비대상성 간경변증, 자가면역질환 등이다. 페그인터페론은 소아 만성 B형간염에 대한 연구가 발표되지 않았으나, 소아 C형 만성 간염에서 효과와 안전성이 입증되었고, 스웨덴의 치료 가이드라인은 소아에서 페그인터페론 치료 (100 µg/m² 일주일에 한번)를 권고하고 있다.⁵⁶⁴

2-17세 소아청소년을 대상으로 한 라미부딘 무작위 대조군 연구에서 ALT가 정상 상한치의 2배 이상인 HBeAg 양성 만성 간염 소아의 34%에서 1년 치료 후 HBeAg 혈청 소실이 관찰되었고, 18%에서 약제 내성이 발견되었다.⁵⁶⁵ 2년 치료 후 약제 내성이 발생하지 않은 환자의 54%에서 HBeAg 혈청 소실이 관찰되었고, 3년 후 64%에서 약제 내성이 발견되었고, 3년 이상의 치료는 혈청 전환을 증가시키지 못 하고 내성 발현을 증가시켰다.⁵⁶⁶ 한편, 우리나라 소아 대상 연구에서 치료 2년, 3년 후 HBeAg 혈청 전환율은 각각 65%, 70%이었고, HBsAg 소실도 2년 후 20%에서 관찰되었으며, 1년, 2년 치료 후 약제 내성 발생은 각각 10%, 23%에서 관찰되었다.⁵⁶⁷⁻⁵⁶⁸ 치료 전 ALT와 조직활성도가 높을수록,⁵⁶¹ 7세 미만에서⁵⁶⁷ 치료 반응이 좋았다. 라미부딘을 2년 이상 투여하여 HBeAg 혈청 전환된 소아의 90% 이상이 약제 중단 3년 후까지 재발이 없었다.⁵⁶⁹ 라미부딘은 하루 3 mg/kg (최대 100 mg)을 경구 투여한다. 치료 후 24주에 바이러스 억제가 불완전하면 아데포비어를 추가 병합 투여하거나 엔테카비어로 교체하는 것을 고려한다.⁵⁵⁹ 최소한 1년 이상 투여하고 HBeAg 혈청 전환 후 1년 이상 투여하는 것이 바람직하다. 라미부딘에 내성이 발생하면 라미부딘에 아데포비어를 추가하여 병합 투여한다.

2-17세 소아청소년을 대상으로 한 아데포비어 무작위 대조군 연구에서 48주 치료 후 HBeAg 양성 만성 간염을 가진 12-17세 청소년의 23%에서 HBV DNA의 소실과 ALT 정상화가 관찰되었지만 2-12세의 소아에서는 위약군과 차이를 보이지 않았고, 약제 내성은 발생하지 않았다.⁵⁷⁰

엔테카비어와 테노포비어는 바이러스 억제효과가 강력하고 내성이 적게 발생하는데, 소아청소년에서 현재 임상시험이 진행 중이므로 최종 결과가 긍정적이라면 조만간 이 약제들 선택이 가능해질 것이다. 엔테카비어는 16세 이상 청소년의 초치료 약제로 우선 고려한다.

소아청소년 만성 B형간염 환자의 치료는 현재 약제 선택이 제한적이기 때문에 약제의 부작용, 약제의 내성 발현이 향후 치료에 미칠 영향을 고려하여 신중하게 결정해야 한다.

[권고 사항]

1. HBeAg 양성 만성 B형간염 소아청소년에서 혈청 HBV DNA ≥ 20,000 IU/mL인 경우, 6개월

이상 AST 혹은 ALT가 정상 상한치의 2배 이상이거나 간생검에서 중등도 이상의 염증괴사 소견 혹은 문맥주변부 섬유화 이상의 단계를 보이면 치료를 권장한다 (A1).

2. 소아청소년 만성 B형간염의 초치료 약제로는 라미부딘 또는 인터페론 알파 사용을 고려하고, 16세 이상에서는 엔테카비어를 고려한다 (B1). 페그인터페론, 엔테카비어, 테노포비어는 현재 까지 소아 대상 연구가 부족하지만 성인 자료에 근거하여 사용을 신중히 고려할 수 있다 (C1).
3. 라미부딘 치료 중 내성이 발생하면 라미부딘에 아데포비어를 추가한다 (A1).

REFERENCES

1. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-926.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995-998.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336:1049-1051.
4. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008;336:1106-1110.
5. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. Development of the AGREE II, part 1: performance, usefulness and areas for improvement. *CMAJ* 2010;182:1045-1052.
6. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. Development of the AGREE II, part 2: assessment of validity of items and tools to support application. *CMAJ* 2010;182:E472- E478.
7. Song IS, Kim CY. Seasonal and annual variations on occurrence of HBsAg and acquisition of anti-HBs in Korea. *Korean J Intern Med* 1979;22:1007-1015.
8. Ahn YO. A review study on descriptive epidemiology of HBs antigen positivity in Korea. *Korean J Epidemiol* 1982;4:35-45.
9. Sim JG, Seo JK, Suh SJ. Prevalence and its changes of hepatitis B viral markers from 1988 to 1993 in Korean children. *J Korean Pediatr Soc* 1995;38:1535-1539.
10. Korea Centers for Disease Control and Prevention. 2006 Disease Control White Paper. Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2007;144.
11. Ministry of Health & Welfare, Korea Centers for Disease Control and Prevention. The Third Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES III), 2005: Health Examination. Ministry of Health & Welfare, 2006:68.
12. Chae HB, Kim JH, Kim JK, Yim HJ. Current status of liver diseases in Korea: hepatitis B. *Korean J Hepatol* 2009;15(Suppl 6):S13- S 24.
13. Cheon JH, Park JW, Park KW, Kim YI, Kim SH, Lee WJ, et al. The clinical report of 1,078 cases of hepatocellular carcinomas: National Cancer Center experience. *Korean J Hepatol* 2004;10:288-297.
14. Kim SR, Kudo M, Hino O, Han KH, Chung YH, Lee HS. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Japan and Korea. A review. *Oncology* 2008;75(Suppl 1):13-16.
15. Bae SH, Yoon SK, Jang JW, Kim CW, Nam SW, Choi JY. Hepatitis B virus genotype C prevails among chronic carriers of the virus in Korea. *J Korean Med Sci* 2005;20:816-820.
16. Kim H, Jee YM, Song BC, Shin JW, Yang SH, Mun HS. Molecular epidemiology of hepatitis B virus (HBV) genotypes and serotypes in patients with chronic HBV infection in Korea. *Intervirology* 2007;50:52-57.
17. Lee JM, Ahn SH, Chang HY, Shin JE, Kim DY, Sim MK, et al. Reappraisal of HBV genotypes and clinical significance in Koreans using MALDI-TOF mass spectrometry. *Korean J Hepatol* 2004;10:260-270.
18. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539.
19. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007;45:1056-1075.
20. Lok AS, Lai CL. A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive Chinese children. *Hepatology* 1988;8:1130-1133.
21. Chang MH, Hsu HY, Hsu HC, Ni YH, Chen JS, Chen DS. The significance of spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis B e antigen before 3 years of age.

- Hepatology 1995;22:1387-1392.
22. 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.
 23. Livingston SE, Simonetti JP, Bulkow LR, Homan CE, Snowball MM, Cagle HH, et al. Clearance of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B and genotypes A, B, C, D, and F. *Gastroenterology* 2007;133:1452-1457.
 24. Vierling JM. The immunology of hepatitis B. *Clin Liver Dis* 2007;11:727-759, vii-viii.
 25. Lee PI, Chang MH, Lee CY, Hsu HY, Chen JS, Chen PJ, et al. Changes of serum hepatitis B virus DNA and aminotransferase levels during the course of chronic hepatitis B virus infection in children. *Hepatology* 1990;12:657-660.
 26. 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.
 27. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med* 2001;135:759-768.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006;43(Suppl 1):S173-S181.
 32. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK, Lam TS. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987;92:1839-1843.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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.
 37. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-662.
 38. Funk ML, Rosenberg DM, Lok AS. World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *J viral hepat* 2002;9:52-61.
 39. Lok AS, Akarca U, Greene S. Mutations in the pre-core region of hepatitis B virus serve to enhance the stability of the secondary structure of the pre-genome encapsidation signal. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:4077-4081.
 40. Okamoto H, Tsuda F, Akahane Y, Sugai Y, Yoshida M, Moriyama K, et al. Hepatitis B virus with mutations in the core promoter for an e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen. *J Virol* 1994;68:8102-8110.
 41. 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.

42. 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.
43. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:617-624.
44. 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.
45. 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.
46. Brunetto MR, Giarin MM, Oliveri F, Chiaberge E, Baldi M, Alfarano A, et al. Wild-type and e antigen-minus hepatitis B viruses and course of chronic hepatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:4186-4190.
47. Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, Chu CM, Pao CC. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. *Hepatology* 1991;13:627-631.
48. 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.
49. Ahn SH, Park YN, Park JY, Chang HY, Lee JM, Shin JE, et al. Long-term clinical and histological outcomes in patients with spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance. *J Hepatol* 2005;42:188-194.
50. Simonetti J, Bulkow L, McMahon BJ, Homan C, Snowball M, Negus S, et al. Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus. *Hepatology* 2010;51:1531-1537.
51. Huo TI, Wu JC, Lee PC, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, et al. Sero-clearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis. *Hepatology* 1998;28:231-236.
52. Yuen MF, Wong DK, Fung J, Ip P, But D, Hung I, et al. HBsAg Seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;135:1192-1199.
53. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW, Christensen E, et al. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2886-2895.
54. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422-1427.
55. Kim CY, Kim JW, Lee HS, Yoon YB, Song IS. Natural history and survival rate of chronic liver diseases in Korea: 20 years prospective analysis. *Korean J Med* 1994;46:168-180.
56. 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.
57. McMahon BJ. Natural history of chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis* 2010;14:381-396.
58. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988;61:1942-1956.
59. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol* 2005;34:1329-1339.
60. McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, Snowball M, Lanier A, Sacco F, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. *Hepatology* 2000;32:842-846.
61. Alberts SR, Lanier AP, McMahon BJ, Harpster A, Bulkow LR, Heyward WL, et al. Clustering of hepatocellular carcinoma in Alaska Native families. *Genet Epidemiol* 1991;8:127-139.
62. Hainaut P, Boyle P. Curbing the liver cancer epidemic in Africa. *Lancet* 2008;371:367-368.
63. Chen ZM, Liu BQ, Boreham J, Wu YP, Chen JS, Peto R. Smoking and liver cancer in China: case-control comparison of 36,000 liver cancer deaths vs. 17,000 cirrhosis deaths. *Int J Cancer* 2003;107:106-112.
64. Wang CS, Yao WJ, Chang TT, Wang ST, Chou P. The impact of type 2 diabetes on the development of

- hepatocellular carcinoma in different viral hepatitis statuses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2054-2060.
65. Peng D, Han Y, Ding H, Wei L. Hepatic steatosis in chronic hepatitis B patients is associated with metabolic factors more than viral factors. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1082-1088.
 66. Yun JW, Cho YK, Park JH, Kim HJ, Park DI, Sohn CI, et al. Hepatic steatosis and fibrosis in young men with treatment-naïve chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009;29:878-883.
 67. Minakari M, Molaei M, Shalmani HM, Alizadeh AH, Jazi AH, Naderi N, et al. Liver steatosis in patients with chronic hepatitis B infection: host and viral risk factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:512-516.
 68. Freedman ND, Everhart JE, Lindsay KL, Ghany MG, Curto TM, Shiffman ML, et al. Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;50:1360-1369.
 69. La Vecchia C. Coffee, liver enzymes, cirrhosis and liver cancer. *J Hepatol* 2005;42:444-446.
 70. Tanaka K, Hara M, Sakamoto T, Higaki Y, Mizuta T, Eguchi Y, et al. Inverse association between coffee drinking and the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Japan. *Cancer Sci* 2007;98:214-218.
 71. Cadden IS, Partovi N, Yoshida EM. Review article: possible beneficial effects of coffee on liver disease and function. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1-8.
 72. Masterton GS, Hayes PC. Coffee and the liver: a potential treatment for liver disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1277-1283.
 73. Harris RA, Chen G, Lin WY, Shen FM, London WT, Evans AA. Spontaneous clearance of high-titer serum HBV DNA and risk of hepatocellular carcinoma in a Chinese population. *Cancer Causes Control* 2003;14:995-1000.
 74. 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.
 75. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347:168-174.
 76. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-686.
 77. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, Liaw YF, Lin CL, Liu CJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:265-272.
 78. McMahon BJ. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B. *Hepatol int* 2009;3:334-342.
 79. Chu CJ, Keeffe EB, Han SH, Perrillo RP, Min AD, Soldevila-Pico C, et al. Hepatitis B virus genotypes in the United States: results of a nationwide study. *Gastroenterology* 2003;125:444-451.
 80. 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.
 81. Choi JW, Ahn SH, Park JY, Chang HY, Kim JK, Baatarkhuu O, et al. Hepatitis B e antigen-negative mutations in the precore and core promoter regions in Korean patients. *J Med Virol* 2009;81:594-601.
 82. 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.
 83. Grandjacques C, Pradat P, Stuyver L, Chevallier M, Chevallier P, Pichoud C, et al. Rapid detection of genotypes and mutations in the pre-core promoter and the pre-core region of hepatitis B virus genome: correlation with viral persistence and disease severity. *J Hepatol* 2000;33:430-439.
 84. Naoumov NV, Schneider R, Grötzinger T, Jung MC, Miska S, Pape GR, et al. Precore mutant hepatitis B virus infection and liver disease. *Gastroenterology* 1992;102:538-543.
 85. Ohnishi K, Terabayashi H, Unuma T, Takahashi A, Okuda K. Effects of habitual alcohol intake and cigarette

- smoking on the development of hepatocellular carcinoma. *Alcohol Clin Exp Res* 1987;11:45-48.
86. Chevillotte G, Durbec JP, Gerolami A, Berthezene P, Bidart JM, Camatte R. Interaction between hepatitis b virus and alcohol consumption in liver cirrhosis. An epidemiologic study. *Gastroenterology* 1983;85:141-145.
 87. Villa E, Rubbiani L, Barchi T, Ferretti I, Grisendi A, De Palma M, et al. Susceptibility of chronic symptomless HBsAg carriers to ethanol-induced hepatic damage. *Lancet* 1982;2:1243-1244.
 88. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127(Suppl 1):S87-S96.
 89. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002;155:323-331.
 90. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, Tiribelli C, Manenti F, Sodde M, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut* 1997;41:845-850.
 91. Becker U, Deis A, Sørensen TI, Grønbaek M, Borch-Johnsen K, Müller CF, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996;23:1025-1029.
 92. Loomba R, Yang HI, Su J, Brenner D, Illoeje U, Chen CJ. Obesity and alcohol synergize to increase the risk of incident hepatocellular carcinoma in men. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:891-898, 898 e1-2.
 93. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-33; quiz CE1-4.
 94. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep* 2005;54:1-31.
 95. 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 virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983;2:1099-1102.
 96. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol* 2002;99:1049-1052.
 97. Nordenfelt E, Dahlquist E. HBsAg positive adopted children as a cause of intrafamilial spread of hepatitis B. *Scand J Infect Dis* 1978;10:161-163.
 98. Steinberg SC, Alter HJ, Leventhal BG. The risk of hepatitis transmission to family contacts of leukemia patients. *J Pediatr* 1975;87:753-756.
 99. U.S. Public Health Service. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR Recomm Rep* 2001;50:1-52.
 100. Keeffe EB. Hepatitis A and B superimposed on chronic liver disease: vaccine-preventable diseases. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2006;117:227-237.
 101. Craig AS, Schaffner W. Prevention of hepatitis A with the hepatitis A vaccine. *N Engl J Med* 2004;350:476-481.
 102. 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.
 103. van Ditzhuijsen TJ, Selden GC, van Loon AM, Wolters G, Matthysen L, Yap SH. Detection of hepatitis B virus DNA in serum and relation with the IgM class anti-HBc titers in hepatitis B virus infection. *J Med Virol* 1985;15:49-56.
 104. 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.
105. 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.
 106. 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.
 107. Said ZN. An overview of occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2011;17:1927-1938.
 108. Karayiannis P, Fowler MJ, Lok AS, Greenfield C, Monjardino J, Thomas HC. Detection of serum HBV-DNA by molecular hybridisation. Correlation with HBeAg/anti-HBe status, racial origin, liver histology and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1985;1:99-106.
 109. 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;50:80-8.
 110. Hong WS, Kim CY. Seroepidemiology of type A and type B hepatitis in Seoul area. *Korean J Med* 1982;25:19-26.
 111. Song YB, Lee JH, Choi MS, Koh KC, Paik SW, Yoo BC, et al. The age-specific seroprevalence of hepatitis A virus antibody in Korea. *Korean J Hepatol* 2007;13:27-33.
 112. Yun SW, Lee WK, Cho SY, Moon SH, Shin HD, Yun SY, et al. The Seroprevalence Rate, Vaccination Rate and Seroconversion Rate of Hepatitis A in Central Region of Korea. *Korean J Gastroenterol* 2011;57:166-172.
 113. Cho HC, Paik SW, Kim YJ, Choi MS, Lee JH, Koh KC, et al. Seroprevalence of anti-HAV among patients with chronic viral liver disease. *World J Gastroenterol* 2011;17:236-241.
 114. 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.
 115. Jacobsen KH, Koopman JS. Declining hepatitis A seroprevalence: a global review and analysis. *Epidemiol Infect* 2004;132:1005-1022.
 116. 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.
 117. Pawlotsky JM. Hepatitis B virus (HBV) DNA assays (methods and practical use) and viral kinetics. *J Hepatol* 2003;39(Suppl 1):S31- S35.
 118. 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.
 119. Chu CM, Liaw YF. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with a higher risk of reactivation of hepatitis B and progression to cirrhosis than genotype B: a longitudinal study of hepatitis B e antigen-positive patients with normal aminotransferase levels at baseline. *J Hepatol* 2005;43:411-417.
 120. Sumi H, Yokosuka O, Seki N, Arai M, Imazeki F, Kurihara T, et al. Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease. *Hepatology* 2003;37:19-26.
 121. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, Liaw YF, Lin CL, Liu CJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:265-272.
 122. Chu CM, Liaw YF. Predictive factors for reactivation of hepatitis B following hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007;133:1458-1465.
 123. Chan HL, Hui AY, Wong ML, Tse AM, Hung LC, Wong VW, et al. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2004;53:1494-1498.
 124. Kao JH, Chen DS. Clinical relevance of hepatitis B virus genotypes Ba and Bj in Taiwan. *Gastroenterology* 2003;125:1916-1917; author reply 1917-1918.
 125. Kao JH, Wu NH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. *J Hepatol* 2000;33:998-1002.
 126. Keefe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the

- management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1315-1341.
127. 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.
 128. 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.
 129. 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.
 130. Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ* 2004;328:983.
 131. Bonino F, Marcellin P, Lau GK, Hadziyannis S, Jin R, Piratvisuth T, et al. Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut* 2007;56:699-705.
 132. 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.
 133. Korean Liver Cancer Study Group and National Cancer Center, Korea. Practice guidelines for management of hepatocellular carcinoma 2009. *Korean J Hepatol* 2009;15:391-423.
 134. 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.
 135. 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.
 136. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing Wong F, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011;53:62-72.
 137. Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, Kiyosawa K, Kumada H, Omata M, et al. Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatol Res* 2005;32:173-184.
 138. Yuen MF, Seto WK, Chow DH, Tsui K, Wong DK, Ngai VW, et al. Long-term lamivudine therapy reduces the risk of long-term complications of chronic hepatitis B infection even in patients without advanced disease. *Antivir Ther* 2007;12:1295-1303.
 139. Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, et al. Evaluation of alanine transaminase and hepatitis B virus DNA to predict liver cirrhosis in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B using transient elastography. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3071-3081.
 140. Ishiguro S, Inoue M, Tanaka Y, Mizokami M, Iwasaki M, Tsugane S. Serum aminotransferase level and the risk of hepatocellular carcinoma: a population-based cohort study in Japan. *Eur J Cancer Prev* 2009;18:26-32.
 141. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2614-2618.
 142. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449-1457.
 143. 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.
 144. Lin SM, Yu ML, Lee CM, Chien RN, Sheen IS, Chu CM, et al. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007;46:45-52.
 145. 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.
146. Schiff ER, Lee SS, Chao YC, Kew Yoon S, Bessone F, Wu SS, et al. Long-term treatment with entecavir induces reversal of advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:274-276.
 147. 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.
 148. Liaw YF, Brunetto MR, Hadziyannis S. The natural history of chronic HBV infection and geographical differences. *Antivir Ther* 2010;15(Suppl 3):25-33.
 149. Fattovich G, Giustina G, Sanchez-Tapias J, Quero C, Mas A, Olivotto PG, et al. Delayed clearance of serum HBsAg in compensated cirrhosis B: relation to interferon alpha therapy and disease prognosis. *European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP)*. *Am J Gastroenterol* 1998;93:896-900.
 150. van Zonneveld M, Honkoop P, Hansen BE, Niesters HG, Darwish Murad S, de Man RA, et al. Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004;39:804-810.
 151. Lampertico P, Del Ninno E, Viganò M, Romeo R, Donato MF, Sablon E, et al. Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy. *Hepatology* 2003;37:756-763.
 152. Gish RG, Lok AS, Chang TT, de Man RA, Gadano A, Sollano J, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007;133:1437-1444.
 153. 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.
 154. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:1141-1150.
 155. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2673-2681.
 156. Liu F, Wang L, Li XY, Liu YD, Wang JB, Zhang ZH, et al. Poor durability of lamivudine effectiveness despite stringent cessation criteria: A prospective clinical study in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:456-460.
 157. Fung J, Lai CL, Tanaka Y, Mizokami M, Yuen J, Wong DK, et al. The duration of lamivudine therapy for chronic hepatitis B: cessation vs. continuation of treatment after HBeAg seroconversion. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1940-1946; quiz 1947.
 158. 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.
 159. 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.
 160. Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001;33:1527-1532.
 161. Shamlivan TA, MacDonald R, Shaikat A, Taylor BC, Yuan JM, Johnson JR, et al. Antiviral therapy for adults with chronic hepatitis B: a systematic review for a National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Ann Intern Med* 2009;150:111-124.
 162. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808-816.

163. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-1010.
164. 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.
165. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006;131:1743-1751.
166. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011-1020.
167. Zhang QQ, An X, Liu YH, Li SY, Zhong Q, Wang J, et al. Long-Term Nucleos(t)ide Analogues Therapy for Adults With Chronic Hepatitis B reduces the Risk of Long-Term Complications: a meta-analysis. *Virol J* 2011;8:72.
168. Andreani T, Serfaty L, Mohand D, Dernaika S, Wendum D, Chazouillères O, et al. Chronic hepatitis B virus carriers in the immunotolerant phase of infection: histologic findings and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:636-641.
169. 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.
170. Lee KS, Kim DJ; Korean Association for the Study of the Liver Guideline Committee. Management of Chronic Hepatitis B. *Korean J Hepatol* 2007;13:447-488.
171. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int* 2008;2:263-283.
172. Dong MH, Bettencourt R, Barrett-Connor E, Loomba R. Alanine aminotransferase decreases with age: the Rancho Bernardo Study. *PLoS One* 2010;5:e14254.
173. 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 Jun 19. [Epub ahead of print].
174. Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology* 2008;134:1376-1384.
175. Tong MJ, Hsien C, Hsu L, Sun HE, Blatt LM. Treatment recommendations for chronic hepatitis B: an evaluation of current guidelines based on a natural history study in the United States. *Hepatology* 2008;48:1070-1078.
176. Tong MJ, Hsu L, Chang PW, Blatt LM. Evaluation of current treatment recommendations for chronic hepatitis B: a 2011 update. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:829-835.
177. Tsang PS, Trinh H, Garcia RT, Phan JT, Ha NB, Nguyen H, et al. Significant prevalence of histologic disease in patients with chronic hepatitis B and mildly elevated serum alanine aminotransferase levels. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:569-574.
178. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2002;36:1408-1415.
179. Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, Manolakopoulos S, Rapti I, Kitis G, et al. Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine. *Hepatology* 2005;42:121-129.
180. Eun JR, Lee HJ, Kim TN, Lee KS. Risk assessment for the development of hepatocellular carcinoma: according to on-treatment viral response during long-term lamivudine therapy in hepatitis B virus-related liver disease. *J*

- Hepatol 2010;53:118-125.
181. Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW, Li KC, Chan HL. Meta-analysis: Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1067-1077.
 182. Yao FY, Terrault NA, Freise C, Maslow L, Bass NM. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: a comparative study using a matched, untreated cohort. *Hepatology* 2001;34:411-416.
 183. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999;341:1256-1263.
 184. Park NH, Shin JW, Park JH, Bang SJ, Kim DY, Joo KR, et al. Predictive Factors and Efficacy of Lamivudine Treatment in Chronic Hepatitis B Infection. *Korean J Gastroenterol* 2003;42:303-312.
 185. Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125:1714-1722.
 186. Yoon SK, Jang JW, Kim CW, Bae SH, Choi JY, Choi SW, et al. Long-term results of lamivudine monotherapy in Korean patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: response and relapse rates, and factors related to durability of HBeAg seroconversion. *Intervirology* 2005;48:341-349.
 187. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003;124:105-117.
 188. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papaioannou C. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;32:847-851.
 189. Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, Miglietta A, Guastadisegni A, Pastore G. Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol* 2000;32:300-306.
 190. Perrillo RP, Wright T, Rakela J, Levy G, Schiff E, Gish R, et al. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;33:424-432.
 191. Lee HC, Suh DJ. Lamivudine therapy for decompensated liver cirrhosis related to hepatitis B virus infection. *Intervirology* 2003;46:388-393.
 192. 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.
 193. Song BC, Suh DJ, Lee HC, Chung YH, Lee YS. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology* 2000;32:803-806.
 194. Lee HC, Suh DJ, Ryu SH, Kim H, Shin JW, Lim YS, et al. Quantitative polymerase chain reaction assay for serum hepatitis B virus DNA as a predictive factor for post-treatment relapse after lamivudine induced hepatitis B e antigen loss or seroconversion. *Gut* 2003;52:1779-1783.
 195. Hong SP, Han KH, Ahn SH, Paik YH, Moon BS, Chon CY, et al. Long-term efficacy and durability of lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Korean J Hepatol* 2001;7:423-431.
 196. Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM, Liaw YF. Determinants for sustained HBeAg response to lamivudine therapy. *Hepatology* 2003;38:1267-1273.
 197. Fung SK, Wong F, Hussain M, Lok AS. Sustained response after a 2-year course of lamivudine treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2004;11:432-438.
 198. Paik YH, Kim JK, Kim do Y, Park JY, Ahn SH, Han KH, et al. Clinical Efficacy of a 24-months Course of Lamivudine Therapy in Patients with HBeAg Negative Chronic Hepatitis B: A Long-term Prospective Study. *J Korean Med Sci* 2010;25:882-887.

199. Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, Tipples GA, Walters KA, Tyrrell DL, et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. Lamivudine Clinical Investigation Group. *Hepatology* 1998;27:1670-1677.
200. Brunelle MN, Jacquard AC, Pichoud C, Durantel D, Carrouée-Durantel S, Villeneuve JP, et al. Susceptibility to antivirals of a human HBV strain with mutations conferring resistance to both lamivudine and adefovir. *Hepatology* 2005;41:1391-1398.
201. Honkoop P, de Man RA, Niesters HG, Zondervan PE, Schalm SW. Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of lamivudine therapy. *Hepatology* 2000;32:635-639.
202. Kim JW, Park SH, Louie SG. Telbivudine: a novel nucleoside analog for chronic hepatitis B. *Ann Pharmacother* 2006;40:472-478.
203. Jones R, Nelson M. Novel anti-hepatitis B agents: A focus on telbivudine. *Int J Clin Pract* 2006;60:1295-1299.
204. Bryant ML, Bridges EG, Placidi L, Faraj A, Loi AG, Pierra C, et al. Antiviral L-nucleosides specific for hepatitis B virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:229-235.
205. Hernandez-Santiago B, Placidi L, Cretton-Scott E, Faraj A, Bridges EG, Bryant ML, et al. Pharmacology of beta-L-thymidine and beta-L-2'-deoxycytidine in HepG2 cells and primary human hepatocytes: relevance to chemotherapeutic efficacy against hepatitis B virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1728-1733.
206. Strandberg DN, Bridges EG, Placidi L, Faraj A, Loi AG, Pierra C, et al. Antiviral beta-L-nucleosides specific for hepatitis B virus infection. *Antivir Chem Chemother* 2001;12(Suppl 1):119-129.
207. Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136:486-495.
208. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007;357:2576-2588.
209. Moon YM, Hwang SG, Kim BS, Rim KS, Cho M, Kim DJ, et al. The Efficacy and Safety of Telbivudine in Korean Patients with Chronic Hepatitis B. *Korean J Hepatol* 2007;13:503-512.
210. Chan HL, Heathcote EJ, Marcellin P, Lai CL, Cho M, Moon YM, et al. Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:745-754.
211. Zheng MH, Shi KQ, Dai ZJ, Ye C, Chen YP. A 24-week, parallel-group, open-label, randomized clinical trial comparing the early antiviral efficacy of telbivudine and entecavir in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B virus infection in adult Chinese patients. *Clin Ther* 2010;32:649-658.
212. Liang J, Han T, Xiao SX. Telbivudine treatment on cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2009;17:24-27.
213. Chan HLY, Hsu C-W, Sarin S, Suh DJ, Piravisuth T, Gane E, et al. Efficacy and safety of telbivudine versus lamivudine in the treatment of decompensated chronic hepatitis B for 2 years. [Abstract]. *Hepatol Int* 2010;4:146.
214. Zeuzem S, Gane E, Liaw YF, Lim SG, DiBisceglie A, Buti M, et al. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;51:11-20.
215. Sharon A, Chu CK. Understanding the molecular basis of HBV drug resistance by molecular modeling. *Antiviral Res* 2008;80:339-353.
216. Lai CL, Leung N, Teo EK, Tong M, Wong F, Hann HW, et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2005;129:528-536.
217. Lai CL, Lim SG, Brown NA, Zhou XJ, Lloyd DM, Lee YM, et al. A dose-finding study of once-daily oral telbivudine in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2004;40:719-726.
218. Zhou XJ, Lloyd DM, Chao GC, Brown NA. Absence of food effect on the pharmacokinetics of telbivudine

- following oral administration in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2006;46:275-281.
219. Zhou XJ, Fielman BA, Lloyd DM, Chao GC, Brown NA. Pharmacokinetics of telbivudine in healthy subjects and absence of drug interaction with lamivudine or adefovir dipivoxil. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2309-2315.
 220. Zhou XJ, Swan S, Smith WB, Marbury TC, Dubuc-Patrick G, Chao GC, et al. Pharmacokinetics of telbivudine in subjects with various degrees of renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:4231-4235.
 221. Fleischer RD, Lok AS. Myopathy and neuropathy associated with nucleos(t)ide analog therapy for hepatitis B. *J Hepatol* 2009;51:787-791.
 222. Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009;49(Suppl):S185-S195.
 223. Bridges EG, Selden JR, Luo S. Nonclinical safety profile of telbivudine, a novel potent antiviral agent for treatment of hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2521-2528.
 224. Chu CK, Boudinot FD, Peek SF, Hong JH, Choi Y, Korba BE, et al. Preclinical investigation of L-FMAU as an anti-hepatitis B virus agent. *Antivir ther* 1998;3(Suppl 3):113-121.
 225. Peek SF, Cote PJ, Jacob JR, Toshkov IA, Hornbuckle WE, Baldwin BH, et al. Antiviral activity of clevudine [L-FMAU, (1-(2-fluoro-5-methyl-beta, L-arabinofuranosyl) uracil)] against woodchuck hepatitis virus replication and gene expression in chronically infected woodchucks (*Marmota monax*). *Hepatology* 2001;33:254-266.
 226. Chin R, Shaw T, Torresi J, Sozzi V, Trautwein C, Bock T, et al. In vitro susceptibilities of wild-type or drug-resistant hepatitis B virus to (-)-beta-D-2,6-diaminopurine dioxolane and 2'-fluoro-5-methyl-beta-L-arabinofuranosyluracil. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2495-2501.
 227. Marcellin P, Mommeja-Marin H, Sacks SL, Lau GK, Sereni D, Bronowicki JP, et al. A phase II dose-escalating trial of clevudine in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004;40:140-148.
 228. Lee HS, Chung YH, Lee K, Byun KS, Paik SW, Han JY, et al. A 12-week clevudine therapy showed potent and durable antiviral activity in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006;43:982-988.
 229. Yoo BC, Kim JH, Chung YH, Lee KS, Paik SW, Ryu SH, et al. Twenty-four-week clevudine therapy showed potent and sustained antiviral activity in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:1172-1178.
 230. Yoo BC, Kim JH, Kim TH, Koh KC, Um SH, Kim YS, et al. Clevudine is highly efficacious in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B with durable off-therapy viral suppression. *Hepatology* 2007;46:1041-1048.
 231. An HJ, Jang JW, Bae SH, Choi JY, Cho SH, Yoon SK, et al. Sustained low hepatitis B viral load predicts good outcome after curative resection in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1876-1882.
 232. Everhart JE, Lok AS, Kim HY, Morgan TR, Lindsay KL, Chung RT, et al. Weight-related effects on disease progression in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Gastroenterology* 2009;137:549-557.
 233. Yang HW, Lee BS, Lee TH, Lee HY, Nam KW, Kang YW, et al. Efficacy of initial treatment with clevudine in naive patients with chronic hepatitis B. *Korean J Intern Med* 2010;25:372-376.
 234. Lee HJ, Eun JR, Lee CH, Hwang JS, Suh JI, Kim BS, et al. Long-term clevudine therapy in nucleos(t)ide-naive and lamivudine-experienced patients with hepatitis B virus-related chronic liver diseases. *Korean J Hepatol* 2009;15:179-192.
 235. Lau GK, Leung N. Forty-eight weeks treatment with clevudine 30 mg qd versus lamivudine 100 mg qd for chronic hepatitis B infection: a double-blind randomized study. *Korean J Hepatol* 2010;16:315-320.
 236. Jang JH, Kim JW, Jeong SH, Myung HJ, Kim HS, Park YS, et al. Clevudine for chronic hepatitis B: antiviral response, predictors of response, and development of myopathy. *J Viral Hepat* 2011;18:84-90.
 237. Kim JH, Yim HJ, Jung ES, Jung YK, Kim JH, Seo YS, et al. Virologic and biochemical responses to clevudine in

- patients with chronic HBV infection-associated cirrhosis: data at week 48. *J Viral Hepat* 2011;18:287-293.
238. Lee HS, Yoo BC, Lee KS, Kim JH, Um SH, Ryu SH, et al. Clevudine-induced viral response, associated with continued reduction of HBsAg titer, was durable after the withdrawal of therapy. *J Gastroenterol* 2011;46:410-414.
 239. Yoon EL, Yim HJ, Lee HJ, Lee YS, Kim JH, Jung ES, et al. Comparison of Clevudine and Entecavir for Treatment-naïve Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection: Two-Year Follow-up Data. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:893-899.
 240. Kwon SY, Park YK, Ahn SH, Cho ES, Choe WH, Lee CH, et al. Identification and characterization of clevudine-resistant mutants of hepatitis B virus isolated from chronic hepatitis B patients. *J Virol* 2010;84:4494-4503.
 241. Kim BK, Oh J, Kwon SY, Choe WH, Ko SY, Rhee KH, et al. Clevudine myopathy in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;51:829-834.
 242. Seok JI, Lee DK, Lee CH, Park MS, Kim SY, Kim HS, et al. Long-term therapy with clevudine for chronic hepatitis B can be associated with myopathy characterized by depletion of mitochondrial DNA. *Hepatology* 2009;49:2080-2086.
 243. Tak WY, Park SY, Jung MK, Jeon SW, Cho CM, Kweon YO, et al. Mitochondrial myopathy caused by clevudine therapy in chronic hepatitis B patients. *Hepatol Res* 2009;39:944-947.
 244. Tak WY, Park SY, Cho CM, Jung MK, Jeon SW, Kweon YO, et al. Clinical, biochemical, and pathological characteristics of clevudine-associated myopathy. *J Hepatol* 2010;53:261-266.
 245. Robbins BL, Greenhaw J, Connelly MC, Fridland A. Metabolic pathways for activation of the antiviral agent 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine in human lymphoid cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:2304-2308.
 246. Balzarini J, De Clercq E. 5-Phosphoribosyl 1-pyrophosphate synthetase converts the acyclic nucleoside phosphonates 9-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)adenine and 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine directly to their antivirally active diphosphate derivatives. *J Biol Chem* 1991;266:8686-8689.
 247. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Sievert W, Tong M, Arterburn S, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;48:750-758.
 248. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:800-807.
 249. Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, Sarin SK, Tanwandee T, Leung N, et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology* 2011;54:91-100.
 250. Chang TT, Shiffman M, Tong M, Marcellin P, Liaw YF, Luengrojanakul P, et al. Durability of HBeAg seroconversion after adefovir dipivoxil treatment for chronic hepatitis B (CHB). [Abstract]. *J Hepatol* 2004;40:126.
 251. Wu IC, Shiffman ML, Tong MJ, Marcellin P, Mondou E, Frederick D, et al. Sustained hepatitis B e antigen seroconversion in patients with chronic hepatitis B after adefovir dipivoxil treatment: analysis of precore and basal core promoter mutants. *Clin Infect Dis* 2008;47:1305-1311.
 252. Westland C, Delaney W 4th, Yang H, Chen SS, Marcellin P, Hadziyannis S, et al. Hepatitis B virus genotypes and virologic response in 694 patients in phase III studies of adefovir dipivoxil. *Gastroenterology* 2003;125:107-116.
 253. Marcellin P, Chang T, Lim S, Tong M, Sievert W, Shiffman M. Baseline ALT predicts histologic and serological response in patients with HBeAg+ chronic hepatitis B treated with adefovir dipivoxil (ADV). [Abstract]. *J Hepatol* 2002;37:39.
 254. Angus P, Vaughan R, Xiong S, Yang H, Delaney W, Gibbs C, et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology* 2003;125:292-297.
 255. Villeneuve JP, Duranteil D, Duranteil S, Westland C, Xiong S, Brosgart CL, et al. Selection of a hepatitis B virus strain resistant to adefovir in a liver transplantation patient. *J Hepatol* 2003;39:1085-1089.
 256. Fung SK, Andreone P, Han SH, Rajender Reddy K, Regev A, Keeffe EB, et al. Adefovir-resistant hepatitis B can

- be associated with viral rebound and hepatic decompensation. *J Hepatol* 2005;43:937-943.
257. 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.
 258. Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, Conjeevaram H, Marrero J, Oberhelman K, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2006;44:283-290.
 259. 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.
 260. Dando T, Plosker G. Adefovir dipivoxil: a review of its use in chronic hepatitis B. *Drugs* 2003;63:2215-2234.
 261. Lin CC, Fang C, Benetton S, Xu GF, Yeh LT. Metabolic activation of pradevovir by CYP3A4 and its potential as an inhibitor or inducer. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2926-2931.
 262. Bifano M, Yan JH, Smith RA, Zhang D, Grasela DM, LaCreta F. Absence of a pharmacokinetic interaction between entecavir and adefovir. *J Clin Pharmacol* 2007;47:1327-1334.
 263. Kearney BP, Ramanathan S, Cheng AK, Ebrahimi R, Shah J. Systemic and renal pharmacokinetics of adefovir and tenofovir upon coadministration. *J Clin Pharmacol* 2005;45:935-940.
 264. Terrault NA, Tran TT, Schiff E, McGuire BM, Brown RS Jr, Tupper R, et al. Pharmacokinetics of tacrolimus co-administered with adefovir dipivoxil to liver transplant recipients. *Liver Int* 2009;29:1178-1183.
 265. Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003;38:1419-1427.
 266. Levine S, Hernandez D, Yamanaka G, Zhang S, Rose R, Weinheimer S, et al. Efficacies of entecavir against lamivudine-resistant hepatitis B virus replication and recombinant polymerases in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2525-2532.
 267. Seifer M, Hamatake RK, Colonno RJ, Standring DN. In vitro inhibition of hepadnavirus polymerases by the triphosphates of BMS-200475 and lobucavir. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:3200-3208.
 268. Leung N, Peng CY, Hann HW, Sollano J, Lao-Tan J, Hsu CW, et al. Early hepatitis B virus DNA reduction in hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B: A randomized international study of entecavir versus adefovir. *Hepatology* 2009;49:72-79.
 269. Schiff E, Simsek H, Lee WM, Chao YC, Sette H Jr, Janssen HL, et al. Efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B and advanced hepatic fibrosis or cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2776-2783.
 270. Lok AS, Schiff E, Tsai SL, Rustgi VK, Shiffman M, Martin P, et al. Entecavir is effective irrespective of baseline ALT and HBV DNA strata for histologic and virological endpoints. [Abstract]. *Gastroenterology* 2005;128(Suppl 2):A742.
 271. Gish R, Chang TT, Lai CL, de Man R, Gadano A, Poordad F, et al. Hepatitis B surface antigen loss in antiviral-treated patients with HBeAg(+) chronic hepatitisB (CHB) infection: observations from antiviral-naïve patients treated with entecavir (ETV) or lamivudine (LVD). [Abstract]. *Hepatology* 2006;44(Suppl 1):558A.
 272. Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, Walsh AW, Weinheimer SP, Discotto L, et al. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to Lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3498-3507.
 273. Yang H, Qi X, Sabogal A, Miller M, Xiong S, Delaney WE 4th. Cross-resistance testing of next-generation nucleoside and nucleotide analogues against lamivudine-resistant HBV. *Antivir Ther* 2005;10:625-633.
 274. 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.
 275. Gonzalez SA, Keffe EB. Entecavir for the long-term treatment of chronic hepatitis B. *Expert Rev Anti Infect*

- Ther 2009;7:1053-1062.
276. Osborn M. Safety and efficacy of entecavir for the treatment of chronic hepatitis B. *Infect Drug Resist* 2011;4:55-64.
 277. Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, Shindo M, Chayama K, Kobashi H, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naïve Japanese patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2010;52:791-799.
 278. Yuen MF, Seto WK, Fung J, Wong DK, Yuen JC, Lai CL. Three Years of Continuous Entecavir Therapy in Treatment-Naïve Chronic Hepatitis B Patients: VIRAL Suppression, Viral Resistance, and Clinical Safety. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1264-1271.
 279. de Man RA, Wolters LM, Nevens F, Chua D, Sherman M, Lai CL, et al. Safety and efficacy of oral entecavir given for 28 days in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2001;34:578-582.
 280. Chang TT, Gish RG, Hadziyannis SJ, Cianciara J, Rizzetto M, Schiff ER, et al. A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in Lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2005;129:1198-1209.
 281. Physicians' Desk Reference® (PDR®). PDR® web site < <http://www.pdr.net>>. Accessed 2010.
 282. Lin PF, Nowicka-Sans B, Terry B, Zhang S, Wang C, Fan L, et al. Entecavir exhibits inhibitory activity against human immunodeficiency virus under conditions of reduced viral challenge. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1759-1767.
 283. Mazzucco CE, Hamatake RK, Colonno RJ, Tenney DJ. Entecavir for treatment of hepatitis B virus displays no in vitro mitochondrial toxicity or DNA polymerase gamma inhibition. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:598-605.
 284. Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, Wunder K, Mihm U, Zeuzem S, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology* 2009;50:2001-2006.
 285. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442-2455.
 286. De Clercq E. Clinical potential of the acyclic nucleoside phosphonates cidofovir, adefovir, and tenofovir in treatment of DNA virus and retrovirus infections. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:569-596.
 287. Heathcote EJ, Gane E, deMan R, Chan S, Sievert W, Mauss S, et al. Two year Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) treatment and Adefovir Dipivoxil (ADV) switch data in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B (Study 103), preliminary analysis. [Abstract]. *Hepatology* 2008;48(Suppl 1):376A.
 288. Marcellin P, Buti M, Krastev Z, Gurel S, Balabanska RI, Dusheiko G, et al. Two year Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) treatment and Adefovir Dipivoxil (ADV) switch data in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B (Study 102), Preliminary analysis. [Abstract]. *Hepatology* 2008;48(Suppl 1):370A.
 289. Heathcote EJ, Gane EJ, deMan RA, Chan S, George J, Tsai N CS C, et al. Long term (4 year) efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment in HBeAg-positive patients (HBeAg+) with chronic hepatitis B (Study 103): preliminary analysis. [Abstract]. *Hepatology* 2010;52 (Suppl 1): 556A.
 290. Marcellin P, Buti M, Krastev Z, Gurel S, Di Bisceglie AM, Odin JA, et al. Continued efficacy and safety through 4 years of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B (study 102): preliminary analysis. [Abstract]. *Hepatology* 2010;52(Suppl 1):555A.
 291. Gordon SC, Marcellin P, Krastev Z, Horban A, Petersen J, Sperl J, et al. 4 year efficacy of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in chronic hepatitis B patients with high viral load (HBV DNA $\geq 9 \log_{10}$ Copies/mL): preliminary analysis. [Abstract]. *Hepatology* 2010;52(Suppl 1):96A.
 292. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing Wong F, et al. Tenofovir disoproxil

- fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011;53:62-72.
293. Tan J, Degertekin B, Wong SN, Husain M, Oberhelman K, Lok AS. Tenofovir monotherapy is effective in hepatitis B patients with antiviral treatment failure to adefovir in the absence of adefovir-resistant mutations. *J Hepatol* 2008;48:391-398.
 294. Amini-Bavil-Olyaei S, Herbers U, Sheldon J, Luedde T, Trautwein C, Tacke F. The rtA194T polymerase mutation impacts viral replication and susceptibility to tenofovir in hepatitis B e antigen-positive and hepatitis B e antigen-negative hepatitis B virus strains. *Hepatology* 2009;49:1158-1165.
 295. Snow-Lampart A, Chappell BJ, Curtis M, Zhu Y, Heathcote JH, Marcellin P, et al. Week 96 resistance surveillance for HBeAg positive and negative subjects with chronic HBV infection randomized to receive tenofovir DJ 300mg qd. [Abstract]. *Hepatology* 2008;48(Suppl 1):745A.
 296. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011;140:132-143.
 297. Snow-Lampart A, Chappell B, Curtis M, Zhu Y, Myrick F, Schawalder J, et al. No resistance to tenofovir disoproxil fumarate detected after up to 144 weeks of therapy in patients monoinfected with chronic hepatitis B virus. *Hepatology* 2011;53:763-773.
 298. Abe H, Ochi H, Maekawa T, Hayes CN, Tsuge M, Miki D, et al. Common variation of IL28 affects gamma-GTP levels and inflammation of the liver in chronically infected hepatitis C virus patients. *J Hepatol* 2010;53:439-443.
 299. Duarte-Rojo A, Heathcote EJ. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in patients with chronic hepatitis B. *Therap Adv Gastroenterol* 2010;3:107-119.
 300. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, Cooper DA, Gazzard B, Clotet B, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS* 2007;21:1273-1281.
 301. Wong SN, Lok AS. Tenofovir disoproxil fumarate: role in hepatitis B treatment. *Hepatology* 2006;44:309-313.
 302. Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, Morris A, Hoffman R, Braden G. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis* 2006;42:283-290.
 303. Lee H, Hanes J, Johnson KA. Toxicity of nucleoside analogues used to treat AIDS and the selectivity of the mitochondrial DNA polymerase. *Biochemistry* 2003;42:14711-14719.
 304. Moyle G. Mechanisms of HIV and nucleoside reverse transcriptase inhibitor injury to mitochondria. *Antivir Ther* 2005;10(Suppl 2):M47- M52.
 305. Lim SG, Ng TM, Kung N, Krastev Z, Volfova M, Hsu P, et al. A double-blind placebo-controlled study of emtricitabine in chronic hepatitis B. *Arch Intern Med* 2006;166:49-56.
 306. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, Chao YC, Tanwandee T, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10:298-305.
 307. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-2695.
 308. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alpha-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123-129.
 309. Chan HL, Leung NW, Hui AY, Wong VW, Liew CT, Chim AM, et al. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med* 2005;142:240-250.
 310. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alpha-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.
311. 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.
312. Buster EH, Hansen BE, Buti M, Delwaide J, Niederau C, Michielsen PP, et al. Peginterferon alpha-2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis. *Hepatology* 2007;46:388-394.
313. Buster EH, Hansen BE, Lau GK, Piratvisuth T, Zeuzem S, Steyerberg EW, et al. Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa. *Gastroenterology* 2009;137:2002-2009.
314. Flink HJ, van Zonneveld M, Hansen BE, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Treatment with Peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol* 2006;101:297-303.
315. Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol* 2008;49:634-651.
316. Liaw YF, Xie Q, Han KH, Gane EJ, Piratvisuth T, McCloud PI, et al. Shorter duration and lower dose of peginterferon alfa-2a therapy results in inferior HBeAg seroconversion rates compared with the duration and dose of 48 weeks and 180 ug: Neptune study. [Abstract]. *Hepatology* 2010;52(Suppl 1):429A.
317. Hoofnagle JH, Peters M, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, et al. Randomized, controlled trial of recombinant human alpha-interferon in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1988;95:1318-1325.
318. Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, Bodenheimer HC Jr, Lindsay K, Payne J, et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1990;323:295-301.
319. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993;119:312-323.
320. Consensus statements on the prevention and management of hepatitis B and hepatitis C in the Asia-Pacific region. Core Working Party for Asia-Pacific Consensus on Hepatitis B and C. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:825-841.
321. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:1225-1241.
322. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000--summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001;120:1828-1853.
323. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49:1017-1044.
324. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-242.
325. Fattovich G, Giustina G, Realdi G, Corrocher R, Schalm SW. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alfa. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *Hepatology* 1997;26:1338-1342.
326. Peters M, Davis GL, Dooley JS, Hoofnagle JH. The interferon system in acute and chronic viral hepatitis. *Prog Liver Dis* 1986;8:453-467.
327. Perrillo R, Tamburro C, Regenstein F, Balart L, Bodenheimer H, Silva M, et al. Low-dose, titratable interferon alfa in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus. *Gastroenterology* 1995;109:908-916.
328. Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, Pomier-Layrargues G, Fenyves D, Bilodeau M, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;31:207-210.
329. Chien RN, Lin CH, Liaw YF. The effect of lamivudine therapy in hepatic decompensation during acute

- exacerbation of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003;38:322-327.
330. Moon W, Choi MS, Moon YM, Paik SW, Lee JH, Koh KC, et al. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil in patients with decompensated liver cirrhosis with Lamivudine resistance compared to patients with compensated liver disease. *Korean J Hepatol* 2005;11:125-134.
 331. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, Farrell G, Sherman M, Willems B, et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut* 2000;46:562-568.
 332. Schiff ER, Dienstag JL, Karayalcin S, Grimm IS, Perrillo RP, Husa P, et al. Lamivudine and 24 weeks of lamivudine/interferon combination therapy for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B in interferon nonresponders. *J Hepatol* 2003;38:818-826.
 333. Wursthorn K, Lutgehetmann M, Dandri M, Buggisch P, Zollner B, Longerich T, et al. Peginterferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006;44:675-684.
 334. Sung JJ, Lai JY, Zeuzem S, Chow WC, Heathcote EJ, Perrillo RP, et al. Lamivudine compared with lamivudine and adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2008;48:728-735.
 335. Hui CK, Zhang HY, Bowden S, Locarnini S, Luk JM, Leung KW, et al. 96 weeks combination of adefovir dipivoxil plus emtricitabine vs. adefovir dipivoxil monotherapy in the treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2008;48:714-720.
 336. Carey I, Harrison PM. Monotherapy versus combination therapy for the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:1655-1666.
 337. Chevaliez S, Bouvier Alias M, Laperche S, Pawlotsky J. Performance of the Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan real-time PCR assay for hepatitis B virus DNA quantification. *J Clin Microbiol* 2008;46:1716-1723.
 338. Afdhal NH, Lok AS, Di Bisceglie AM. Clinical decisions. Management of incidental hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2009;360:1902-1906.
 339. Ahn SH, Chan HL, Chen PJ, Cheng J, Goenka MK, Hou J, et al. Chronic hepatitis B: whom to treat and for how long? Propositions, challenges, and future directions. *Hepatol Int* 2010;4:386-395.
 340. Ahn SH, Yuen L, Revill P. Clarification required for the definition of hepatitis B virus subgenotypes C1 and C2. *Intervirology* 2009;52:321-322.
 341. Lee JM, Ahn SH. Quantification of HBsAg: basic virology for clinical practice. *World J Gastroenterol* 2011;17:283-289.
 342. Lee JM, Ahn SH, Kim HS, Park H, Chang HY, Kim do Y, et al. Quantitative hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers in prediction of treatment response to entecavir. *Hepatology* 2011;53:1486-1493.
 343. Kim do Y, Ahn SH, Lee HW, Park JY, Kim SU, Paik YH, et al. Clinical course of virologic breakthrough after emergence of YMDD mutations in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Intervirology* 2008;51:293-298.
 344. Lee JM, Park JY, Kim do Y, Nguyen T, Hong SP, Kim SO, et al. Long-term adefovir dipivoxil monotherapy for up to 5 years in lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2010;15:235-241.
 345. Lee JM, Kim HJ, Park JY, Lee CK, Kim do Y, Kim JK, et al. Rescue monotherapy in lamivudine-resistant hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: adefovir versus entecavir. *Antivir Ther* 2009;14:705-712.
 346. Kim H, Han K, Ahn SH, Kim EO, Chang HY, Moon MS, et al. Evaluation of methods for monitoring drug resistance in chronic hepatitis B patients during lamivudine therapy based on mass spectrometry and reverse hybridization. *Antivir Ther* 2005;10:441-449.
 347. Han KH, Hong SP, Choi SH, Shin SK, Cho SW, Ahn SH, et al. Comparison of multiplex restriction fragment mass polymorphism and sequencing analyses for detecting entecavir resistance in chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2011;16:77-87.
 348. Liaw YF, Xie Q, Han KH, Gane EJ, Piratvusuth T, McCloud PI, et al. Shorter duration and lower dose of

- peginterferon alpha-2a therapy results in inferior HBeAg seroconversion rates compared with the duration and dose of 48 weeks and 180ug: Neptune study. [Abstract]. *Hepatology*;52(Suppl 1):112A.
349. Gane E, Jia J, Han K, Tanwandee T, Chuang WL, Marcellin O, et al. Neptune study: On-treatment HBsAg level analysis confirms prediction of response observed in phase 3 study of peginterferon alpha-2a in HBeAg-positive patients. [Abstract]. *J Hepatol* 2011;54(Suppl 1):S31.
 350. Chon YE, Kim SU, Lee CK, Heo J, Kim JK, Yoon KT, et al. Partial virological response to entecavir in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2010;16:469-477.
 351. Fried MW, Piratvisuth T, Lau GK, Marcellin P, Chow WC, Cooksley G, et al. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;47:428-434.
 352. Lok AS, Wu PC, Lai CL, Lau JY, Leung EK, Wong LS, et al. A controlled trial of interferon with or without prednisone priming for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1992;102:2091-2097.
 353. Zoulim F, Perrillo R. Hepatitis B: reflections on the current approach to antiviral therapy. *J Hepatol* 2008;48(Suppl 1):S2- S19.
 354. Yuen M, Fong DY, Wong DK, Yuen JC, Fung J, Lai C. Hepatitis B virus DNA levels at week 4 of lamivudine treatment predict the 5-year ideal response. *Hepatology* 2007;46:1695-1703.
 355. Zoulim F, Durantel D, Deny P. Management and prevention of drug resistance in chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009;29(Suppl 1):108-115.
 356. Nowak MA, Bonhoeffer S, Hill AM, Boehme R, Thomas HC, McDade H. Viral dynamics in hepatitis B virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:4398-4402.
 357. Melegari M, Scaglioni PP, Wands JR. Hepatitis B virus mutants associated with 3TC and famciclovir administration are replication defective. *Hepatology* 1998;27:628-633.
 358. Richman DD. The impact of drug resistance on the effectiveness of chemotherapy for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;32:866-867.
 359. Bartholomeusz A, Locarnini SA. Antiviral drug resistance: clinical consequences and molecular aspects. *Semin Liver Dis* 2006;26:162-170.
 360. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky JM, et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology* 2007;46:254-265.
 361. Lai CL, Dienstag J, Schiff E, Leung NW, Atkins M, Hunt C, et al. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2003;36:687-696.
 362. Gish RG, Trinh H, Leung N, Chan FK, Fried MW, Wright TL, et al. Safety and antiviral activity of emtricitabine (FTC) for the treatment of chronic hepatitis B infection: a two-year study. *J Hepatol* 2005;43:60-66.
 363. Stuyver LJ, Locarnini SA, Lok A, Richman DD, Carman WF, Dienstag JL, et al. Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region. *Hepatology* 2001;33:751-757.
 364. Koh KH, Kang CJ, Kim DH, Choi YW, Kim MJ, Cheong JY, et al. Development of clevudine resistance after switching from lamivudine in a patient with chronic hepatitis B. *Korean J Gastroenterol* 2008;52:325-328.
 365. Locarnini S. Molecular virology and the development of resistant mutants: implications for therapy. *Semin Liver Dis* 2005;25(Suppl 1):9-19.
 366. 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.
 367. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Levine SM, Pokornowski KA, Walsh AW, et al. Two-year assessment of entecavir resistance in Lamivudine-refractory hepatitis B virus patients reveals different clinical outcomes depending on the resistance substitutions present. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:902-911.
 368. Villet S, Pichoud C, Billioud G, Barraud L, Durantel S, Trépo C, et al. Impact of hepatitis B virus rtA181V/T

- mutants on hepatitis B treatment failure. *J Hepatol* 2008;48:747-755.
369. Lampertico P, Vigano M, Manenti E, Iavarone M, Sablon E, Colombo M. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2007;133:1445-1451.
 370. Sheldon J, Camino N, Rodes B, Bartholomeusz A, Kuiper M, Tacke F, et al. Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir. *Antivir Ther* 2005;10:727-734.
 371. 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.
 372. Yim HJ. Management of antiviral-resistant chronic hepatitis B virus infection. *Korean J Gastroenterol* 2008;51:346-359.
 373. Peters MG, Hann HW, Martin P, Heathcote EJ, Buggisch P, Rubin R, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004;126:91-101.
 374. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis SJ. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:307-313.
 375. Lampertico P, Marzano A, Levrero M, Santantonio T, Di Marco V, Brunette M, et al. Adefovir and lamivudine combination therapy is superior to adefovir monotherapy for lamivudine-resistant patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. [Abstract]. *J Hepatol* 2007;46(Suppl 1):S191.
 376. Gaia S, Barbon V, Smedile A, Olivero A, Carenzi S, Lagget M, et al. Lamivudine-resistant chronic hepatitis B: An observational study on adefovir in monotherapy or in combination with lamivudine. *J Hepatol* 2008;48:540-547.
 377. Lim YS, Lee TH, Heo NY, Shim JH, J. LH, Suh DJ. Entecavir plus adefovir combination for chronic hepatitis B patients after failure of nucleos(t)ide analogue. [Abstract]. *Korean J Gastroenterol* 2010;56:A293.
 378. Ahn SH, Kweon YO, Paik SW, Sohn JH, Lee KS, Kim DJ, et al. Telbivudine in combination with adefovir versus adefovir monotherapy in HBeAg-positive, lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2011 Oct 12. [Epub ahead of print].
 379. Yoon E, Yim HJ, Lee HJ, Lee SJ, Suh SJ, Hyun JJ, et al. The initial antiviral efficacy of telbivudine and adefovir combination therapy in patients with various settings of antiviral resistance. [Abstract]. *Korean J Hepatol* 2011;17(Suppl 3):S87.
 380. van Bommel F, Wunsche T, Mauss S, Reinke P, Bergk A, Schürmann D, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2004;40:1421-1425.
 381. van Bommel F, Zollner B, Sarrazin C, Spengler U, Hüppe D, Möller B, et al. Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection and high HBV DNA level during adefovir therapy. *Hepatology* 2006;44:318-325.
 382. van Bommel F, de Man RA, Wedemeyer H, Deterding K, Petersen J, Buggisch P, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology* 2010;51:73-80.
 383. Hann HW, Chae HB, Dunn SR. Tenofovir (TDF) has stronger antiviral effect than adefovir (ADV) against lamivudine (LAM)-resistant hepatitis B virus (HBV). *Hepatol Int* 2008;2:244-249.
 384. Patel N, Amarapurkar D. Tenofovir rescue therapy for patients with viral resistance to lamivudine and/or adefovir treatment. [Abstract]. *Hepatol Int*;2010(Suppl 1);4:161.
 385. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Cianiara J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2006;130:2039-2049.
 386. Ryu HJ, Lee JM, Ahn SH, Kim do Y, Lee MH, Han KH, et al. Efficacy of adefovir add-on lamivudine rescue therapy compared with switching to entecavir monotherapy in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis

- B. J Med Virol 2010;82:1835-1842.
387. Yim HJ, Yoon E, Seo YS, Kim CW, Lee CD, Park SH, et al. Adding adefovir compared with switching to entecavir in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B (ACE study) - A multicenter prospective randomized study: 2 year final results. [Abstract]. *Hepatology* 2011;54(Suppl 1):1060-1A.
 388. Suh DJ, Lee HJ, Byun KS, Cho M, Kwon YO, Chon CY, et al. A multicenter. open-labe study of efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (40KD) in Korean patients with HBeAg-positive CHB harboring lamivudine-resistant YMDD mutants. [Abstract]. *Hepatology* 2008;48(Suppl 1):747A.
 389. Sun J, Hou JL, Xie Q, Li XH, Zhang JM, Wang YM, et al. Randomised clinical trial: efficacy of peginterferon alfa-2a in HBeAg positive chronic hepatitis B patients with lamivudine resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:424-431.
 390. Villet S, Pichoud C, Villeneuve JP, Trepo C, Zoulim F. Selection of a multiple drug-resistant hepatitis B virus strain in a liver-transplanted patient. *Gastroenterology* 2006;131:1253-1261.
 391. Lampertico P, Vigano M, Manenti E, Iavarone M, Lunghi G, Colombo M. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology* 2005;42:1414-1419.
 392. Shin SR, Koh KC, Gwak GY, Choi MS, Lee JH, Paik SW, et al. A low viral load predicts a higher initial virologic response to adefovir in patients with Lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gut Liver* 2010;4:530-536.
 393. Gane E, Lai CL, Min A, Heathcote EJ, Poynard T, Kurdas OO, et al Adefovir salvage therapy for telbivudine treated patients from Globe with virologic breakthrough. [Abstract]. *Hepatol Int* 2007;1:14A.
 394. Cho EY, Yim HJ, Hwang SG, Kim JH, Seo YS, Kim JH, et al. Optimal management of clevudine resistant chronic hepatitis B; A multicenter retrospective study. [Abstract]. *Korean J Hepatol* 2010;16(Suppl 3):S46.
 395. Patterson SJ, George J, Strasser SI, Lee AU, Sievert W, Nicoll AJ, et al. Tenofovir disoproxil fumarate rescue therapy following failure of both lamivudine and adefovir dipivoxil in chronic hepatitis B. *Gut* 2011;60:247-254.
 396. 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.
 397. Shim JH, Suh DJ, Kim KM, Lim YS, Lee HC, Chung YH, et al. Efficacy of entecavir in patients with chronic hepatitis B resistant to both lamivudine and adefovir or to lamivudine alone. *Hepatology* 2009;50:1064-1071.
 398. Heo NY, Lim YS, Lee HC, Chung YH, Lee YS, Suh DJ. Lamivudine plus adefovir or entecavir for patients with chronic hepatitis B resistant to lamivudine and adefovir. *J Hepatol* 2010;53:449-454.
 399. Petersen J, Lutgehetmann M, Zoulim F, Sterneck M, Janssen HL, Berg T, et al. Entecavir and tenofovir combination therapy in chronic hepatitis B: rescue therapy in patients with advanced fibrosis and multiple previous treatment failures. Results from an international multicenter cohort study. [Abstract]. *Hepatology* 2009;50(Suppl 4):496A.
 400. Villet S, Ollivet A, Pichoud C, Barraud L, Villeneuve JP, Trépo C, et al. Stepwise process for the development of entecavir resistance in a chronic hepatitis B virus infected patient. *J Hepatol* 2007;46:531-538.
 401. Yatsuji H, Hiraga N, Mori N, Hatakeyama T, Tsuge M, Imamura M, et al. Successful treatment of an entecavir-resistant hepatitis B virus variant. *J Med Virol* 2007;79:1811-1817.
 402. Kim SS, Lee DM, Jeong JY, Hong SP, Yoo WD, Kim SO, et al. Efficacy of lamivudine plus adefovir therapy or adefovir add on therapy for entecavir-resistant hepatitis B patients. [Abstract]. *Korean J Hepatol* 2010;16(Suppl 3):S48.
 403. Petersen J, Lutgehetmann M, Buti M, Brown A, Lampertico P, Zoulim F, et al. Treatment of multiresistant HBV patients with entecavir plus tenofovir. 2 years safety and efficacy analysis. An international multicenter cohort study. [Abstract]. *J Hepatol* 2011;54(Suppl 1):S299.
 404. Locarnini S, Mason WS. Cellular and virological mechanisms of HBV drug resistance. *J Hepatol* 2006;44:422-431.
 405. Locarnini S, Omata M. Molecular virology of hepatitis B virus and the development of antiviral drug resistance.

- Liver Int 2006;26(Suppl 2):11-22.
406. Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai CL. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2001;34:785-791.
 407. Fukai K, Zhang KY, Imazeki F, Kurihara T, Mikata R, Yokosuka O. Association between lamivudine sensitivity and the number of substitutions in the reverse transcriptase region of the hepatitis B virus polymerase. *J Viral Hepat* 2007;14:661-666.
 408. Ahn SH, Park JY, Lee HJ, Tak WY, Um SH, Kim do Y, et al. Prospective Randomized Trial of Switching to Entecavir in Chronic Hepatitis B Patients with Suboptimal Virologic Response to Lamivudine: Interim Analysis at 48 Weeks. [Abstract]. *Hepatology Int* 2010;4:53A.
 409. Keeffe EB, Zeuzem S, Koff RS, Dieterich DT, Esteban-Mur R, Gane EJ, et al. Report of an international workshop: Roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:890-897.
 410. Lok AS. How to diagnose and treat hepatitis B virus antiviral drug resistance in the liver transplant setting. *Liver Transpl* 2008;14(Suppl 2):S8-S14.
 411. Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, Mochizuki K, Kaneko A, Yamamoto K, et al. Long-term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B. *Hepatology* 2003;37:1172-1179.
 412. Shiffman ML. Management of acute hepatitis B. *Clin Liver Dis* 2010;14:75-91.
 413. Bocher 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.
 414. Slifka MK, Matloubian M, Ahmed R. Bone marrow is a major site of long-term antibody production after acute viral infection. *J Virol* 1995;69:1895-1902.
 415. Kumar M, Satapathy S, Monga R, Das K, Hissar S, Pande C, et al. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:97-101.
 416. 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.
 417. De Socio GV, Sgrelli A, Tosti A, Baldelli F. Severe acute hepatitis B treated with entecavir. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011;3:e2011010.
 418. Christopheit M, Weber T, Abendroth J, Dollinger M, Lübbert C, Oehme A, et al. HBs seroconversion in a patient with acute hepatitis B treated with entecavir during immunosuppression against severe bronchiolitis obliterans in the course of chronic graft versus host disease. *J Clin Virol* 2010;48:218-219.
 419. Begini P, Cox MC, Angeletti S, Gigante E, Baccini F, Di Fonzo M, et al. Effectiveness of entecavir in the management of acute hepatitis B developing in a patient with Hodgkin's lymphoma: a case report. *Scand J Infect Dis* 2011;43:750-752.
 420. Demetris AJ, Jaffe R, Sheahan DG, Burnham J, Spero J, Iwatsuki S, et al. Recurrent hepatitis B in liver allograft recipients. Differentiation between viral hepatitis B and rejection. *Am J Pathol* 1986;125:161-172.
 421. Demetris AJ, Todo S, Van Thiel DH, Fung JJ, Iwaki Y, Sysyn G, et al. Evolution of hepatitis B virus liver disease after hepatic replacement. Practical and theoretical considerations. *Am J Pathol* 1990;137:667-676.
 422. 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.
 423. Freeman RB, Sanchez H, Lewis WD, Sherburne B, Dzik WH, Khettry U, et al. Serologic and DNA follow-up data from HBsAg-positive patients treated with orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1991;51:793-797.
 424. Lake JR, Wright TL. Liver transplantation for patients with hepatitis B: what have we learned from our results?

- Hepatology 1991;13:796-799.
425. O'Grady JG, Smith HM, Davies SE, Daniels HM, Donaldson PT, Tan KC, et al. Hepatitis B virus reinfection after orthotopic liver transplantation. Serological and clinical implications. *J Hepatol* 1992;14:104-111.
 426. Rizzetto M, Recchia S, Salizzoni M. Liver transplantation in carriers of the HBsAg. *J Hepatol* 1991;13:5-7.
 427. Todo S, Demetris AJ, Van Thiel D, Teperman L, Fung JJ, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation for patients with hepatitis B virus-related liver disease. *Hepatology* 1991;13:619-626.
 428. Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou JP, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993;329:1842-1847.
 429. Roche B, Feray C, Gigou M, Roque-Afonso AM, Arulnaden JL, Delvart V, et al. HBV DNA persistence 10 years after liver transplantation despite successful anti-HBS passive immunoprophylaxis. *Hepatology* 2003;38:86-95.
 430. Terrault NA, Zhou S, Combs C, Hahn JA, Lake JR, Roberts JP, et al. Prophylaxis in liver transplant recipients using a fixed dosing schedule of hepatitis B immunoglobulin. *Hepatology* 1996;24:1327-1333.
 431. McGory RW, Ishitani MB, Oliveira WM, Stevenson WC, McCullough CS, Dickson RC, et al. Improved outcome of orthotopic liver transplantation for chronic hepatitis B cirrhosis with aggressive passive immunization. *Transplantation* 1996;61:1358-1364.
 432. Mutimer D, Dusheiko G, Barrett C, Grellier L, Ahmed M, Anschuetz G, et al. Lamivudine without HBIg for prevention of graft reinfection by hepatitis B: long-term follow-up. *Transplantation* 2000;70:809-815.
 433. Gane E, Strasser SI, Patterson S, McCaughan GW, Angus PW. A prospective study on the safety and efficacy of lamivudine and adefovir prophylaxis in HBsAg positive liver transplantation candidates. [Abstract]. *Hepatology* 2007;46(Suppl 1):479A.
 434. Han SH, Ofman J, Holt C, King K, Kunder G, Chen P, et al. An efficacy and cost-effectiveness analysis of combination hepatitis B immune globulin and lamivudine to prevent recurrent hepatitis B after orthotopic liver transplantation compared with hepatitis B immune globulin monotherapy. *Liver Transpl* 2000;6:741-748.
 435. Markowitz JS, Martin P, Conrad AJ, Markmann JF, Seu P, Yersiz H, et al. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globulin. *Hepatology* 1998;28:585-589.
 436. 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.
 437. Steinmuller T, Seehofer D, Rayes N, Müller AR, Settmacher U, Jonas S, et al. Increasing applicability of liver transplantation for patients with hepatitis B-related liver disease. *Hepatology* 2002;35:1528-1535.
 438. Loomba R, Rowley AK, Wesley R, Smith KG, Liang TJ, Pucino F, et al. Hepatitis B immunoglobulin and Lamivudine improve hepatitis B-related outcomes after liver transplantation: meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:696-700.
 439. Gane EJ, Angus PW, Strasser S, Crawford DH, Ring J, Jeffrey GP, et al. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology* 2007;132:931-937.
 440. Buti M, Mas A, Prieto M, Casafont F, González A, Miras M, et al. Adherence to Lamivudine after an early withdrawal of hepatitis B immune globulin plays an important role in the long-term prevention of hepatitis B virus recurrence. *Transplantation* 2007;84:650-654.
 441. Wong SN, Chu CJ, Wai CT, Howell T, Moore C, Fontana RJ, et al. Low risk of hepatitis B virus recurrence after withdrawal of long-term hepatitis B immunoglobulin in patients receiving maintenance nucleos(t)ide analogue therapy. *Liver Transpl* 2007;13:374-381.
 442. Dodson SF, de Vera ME, Bonham CA, Geller DA, Rakela J, Fung JJ. Lamivudine after hepatitis B immune

- globulin is effective in preventing hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:434-439.
443. Angus P, Strasser S, Patterson S, McCaughan G, Gane E. A randomized study to assess the safety and efficacy of adefovir dipivoxil substitution for hepatitis B immune globulin in liver transplantation patients receiving long-term low dose IM HBIG and lamivudine prophylaxis. [Abstract]. *Hepatology* 2007;46:238A.
 444. Jimenez-Perez M, Saez-Gomez AB, Mongil Poce L, Lozano-Rey JM, de la Cruz-Lombardo J, Rodrigo-Lopez JM. Efficacy and safety of entecavir and/or tenofovir for prophylaxis and treatment of hepatitis B recurrence post-liver transplant. *Transplant Proc* 2010;42:3167-3168.
 445. Grellier L, Mutimer D, Ahmed M, Brown D, Burroughs AK, Rolles K, et al. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *Lancet* 1996;348:1212-1215.
 446. Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transpl* 2007;13:349-360.
 447. Fontana RJ, Hann HW, Wright T, Everson G, Baker A, Schiff ER, et al. A multicenter study of lamivudine treatment in 33 patients with hepatitis B after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001;7:504-510.
 448. Ben-Ari Z, Mor E, Shapira Z, Tur-Kaspa R. Long-term experience with lamivudine therapy for hepatitis B virus infection after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001;7:113-117.
 449. Perrillo R, Rakela J, Dienstag J, Levy G, Martin P, Wright T, et al. Multicenter study of lamivudine therapy for hepatitis B after liver transplantation. Lamivudine Transplant Group. *Hepatology* 1999;29:1581-1586.
 450. Ben-Ari Z, Pappo O, Zemel R, Mor E, Tur-Kaspa R. Association of lamivudine resistance in recurrent hepatitis B after liver transplantation with advanced hepatic fibrosis. *Transplantation* 1999;68:232-236.
 451. Neff GW, O'Brien C B, Nery J, Shire N, Montalbano M, Ruiz P, et al. Outcomes in liver transplant recipients with hepatitis B virus: resistance and recurrence patterns from a large transplant center over the last decade. *Liver Transpl* 2004;10:1372-1378.
 452. Karlas T, Hartmann J, Weimann A, Maier M, Bartels M, Jonas S, et al. Prevention of lamivudine-resistant hepatitis B recurrence after liver transplantation with entecavir plus tenofovir combination therapy and perioperative hepatitis B immunoglobulin only. *Transpl Infect Dis* 2011;13:299-302.
 453. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: A systematic review. *J Hepatol* 2010;52:272-279.
 454. Chotiayaputta W, Pelletier SJ, Fontana RJ, Lok AS. Long-term efficacy of nucleoside monotherapy in preventing HBV infection in HBsAg-negative recipients of anti-HBc-positive donor livers. *Hepatol Int* 2010;4:707-715.
 455. Avelino-Silva VI, D'Albuquerque LA, Bonazzi PR, Song AT, Miraglia JL, De Brito Neves A, et al. Liver transplant from Anti-HBc-positive, HBsAg-negative donor into HBsAg-negative recipient: is it safe? A systematic review of the literature. *Clin Transplant* 2010;24:735-746.
 456. Gupta S, Govindarajan S, Fong TL, Redeker AG. Spontaneous reactivation in chronic hepatitis B: patterns and natural history. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:562-568.
 457. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004;39:857-861.
 458. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006;43:209-220.
 459. Yeo W, Zee B, Zhong S, Chan PK, Wong WL, Ho WM, et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 2004;90:1306-1311.
 460. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991;100:182-188.
 461. 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.
462. Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008;148:519-528.
 463. Kwak LW, Halpern J, Olshen RA, Horning SJ. Prognostic significance of actual dose intensity in diffuse large-cell lymphoma: results of a tree-structured survival analysis. *J Clin Oncol* 1990;8:963-977.
 464. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995;332:901-906.
 465. Yeo W, Chan PK, Hui P, Ho WM, Lam KC, Kwan WH, et al. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: a prospective study. *J Med Virol* 2003;70:553-561.
 466. 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.
 467. 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.
 468. 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.
 469. Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, Chen PJ, Chang MC, Tsao CJ, et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology* 2003;37:1320-1328.
 470. Yeo W, Chan TC, Leung NW, Lam WY, Mo FK, Chu MT, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009;27:605-611.
 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. Lau GK, He ML, Fong DY, Bartholomeusz A, Au WY, Lie AK, et al. Preemptive use of lamivudine reduces hepatitis B exacerbation after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hepatology* 2002;36:702-709.
 473. 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.
 474. 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.
 475. Shim JH, Park JW, Choi JI, Park BJ, Kim CM. Practical efficacy of sorafenib monotherapy for advanced hepatocellular carcinoma patients in a Hepatitis B virus-endemic area. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:617-625.
 476. Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, Au WY, Yueng YH, Leung AY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006;131:59-68.
 477. El-Sayed MH, Mohamed MM, Karim A, Maina AM, Oliveri F, Brunetto MR, et al. Severe liver disease is caused by HBV rather than HCV in children with hematological malignancies. *Hematol J* 2003;4:321-327.
 478. Yeo W, Chan PK, Ho WM, Zee B, Lam KC, Lei KI, et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:927-934.
 479. 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.

480. Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, Suarez F, Forne M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;53:1363-1365.
481. 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.
482. Alexopoulou A, Theodorou M, Dourakis SP, Karayiannis P, Sagkana E, Papanikolopoulos K, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients receiving chemotherapy for malignancies: role of precore stop-codon and basic core promoter mutations. *J Viral Hepat* 2006;13:591-596.
483. Sugauchi F, Tanaka Y, Kusumoto S, Matsuura K, Sugiyama M, Kurbanov F, et al. Virological and clinical characteristics on reactivation of occult hepatitis B in patients with hematological malignancy. *J Med Virol* 2011;83:412-418.
484. Steinberg JL, Yeo W, Zhong S, Chan JY, Tam JS, Chan PK, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients undergoing cytotoxic chemotherapy for solid tumours: precore/core mutations may play an important role. *J Med Virol* 2000;60:249-255.
485. Borentain P, Colson P, Coso D, Charbonnier A, Stoppa AM, Auran T, et al. Clinical and virological factors associated with hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative and anti-HBc antibodies-positive patients undergoing chemotherapy and/or autologous stem cell transplantation for cancer. *J Viral Hepat* 2010;17:807-815.
486. Niitsu N, Hagiwara Y, Tanae K, Kohri M, Takahashi N. Prospective analysis of hepatitis B virus reactivation in patients with diffuse large B-cell lymphoma after rituximab combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:5097-5100.
487. Tanaka Y, Esumi M, Shikata T. Persistence of hepatitis B virus DNA after serological clearance of hepatitis B virus. *Liver* 1990;10:6-10.
488. 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.
489. Rossi G, Pelizzari A, Motta M, Puoti M. Primary prophylaxis with lamivudine of hepatitis B virus reactivation in chronic HbsAg carriers with lymphoid malignancies treated with chemotherapy. *Br J Haematol* 2001;115:58-62.
490. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, Cheng HC, Au WY, Lai LS, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003;125:1742-1749.
491. 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.
492. Hui CK, Cheung WW, Au WY, Lie AK, Zhang HY, Yueng YH, et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. *Gut* 2005;54:1597-1603.
493. Li HR, Huang JJ, Guo HQ, Zhang X, Xie Y, Zhu HL, et al. Comparison of entecavir and lamivudine in preventing hepatitis B reactivation in lymphoma patients during chemotherapy. *J Viral Hepat* 2010 Nov 5. doi: 10.1111/j.1365-2893.2010.01386.x. [Epub ahead of print].
494. Lopez-Alcorocho JM, Barril G, Ortiz-Movilla N, Traver JA, Bartolomé J, Sanz P, et al. Prevalence of hepatitis B, hepatitis C, GB virus C/hepatitis G and TT viruses in predialysis and hemodialysis patients. *J Med Virol* 2001;63:103-107.
495. Finelli L, Miller JT, Tokars JJ, Alter MJ, Arduino MJ. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. *Semin Dial* 2005;18:52-61.
496. Johnson DW, Dent H, Yao Q, Tranaeus A, Huang CC, Han DS, et al. Frequencies of hepatitis B and C infections among haemodialysis and peritoneal dialysis patients in Asia-Pacific countries: analysis of registry data. *Nephrol*

- Dial Transplant 2009;24:1598-1603.
497. Burdick RA, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Hedderwick SA, Kurokawa K, Combe C, et al. Patterns of hepatitis B prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int* 2003;63:2222-2229.
 498. Minuk GY, Sun DF, Greenberg R, Zhang M, Hawkins K, Uhanova J, et al. Occult hepatitis B virus infection in a North American adult hemodialysis patient population. *Hepatology* 2004;40:1072-1077.
 499. Gwak GY, Huh W, Lee DH, Min BH, Koh KC, Kim JJ, et al. Occult hepatitis B virus infection in chronic hemodialysis patients in Korea. *Hepatogastroenterology* 2008;55:1721-1724.
 500. Kellerman S, Alter MJ. Preventing hepatitis B and hepatitis C virus infections in end-stage renal disease patients: back to basics. *Hepatology* 1999;29:291-293.
 501. Miller ER, Alter MJ, Tokars JL. Protective effect of hepatitis B vaccine in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;33:356-360.
 502. DaRoza G, Loewen A, Djurdjev O, Love J, Kempston C, Burnett S, et al. Stage of chronic kidney disease predicts seroconversion after hepatitis B immunization: earlier is better. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1184-1192.
 503. Bel'eed K, Wright M, Eadington D, Farr M, Sellars L. Vaccination against hepatitis B infection in patients with end stage renal disease. *Postgrad Med J* 2002;78:538-540.
 504. Lin CY. Treatment of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy with recombinant alpha-interferon. *Kidney Int* 1995;47:225-230.
 505. Campistol JM, Esforzado N, Martinez J, Roselló L, Veciana L, Modol J, et al. Efficacy and tolerance of interferon-alpha(2b) in the treatment of chronic hepatitis C virus infection in haemodialysis patients. Pre- and post-renal transplantation assessment. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2704-2709.
 506. Chan TM, Ho SK, Tang CS, Tse KC, Lam MF, Lai KN, et al. Pilot study of pegylated interferon-alpha 2a in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection. *Nephrology (Carlton)* 2007;12:11-17.
 507. Ben-Ari Z, Broida E, Kittai Y, Chagnac A, Tur-Kaspa R. An open-label study of lamivudine for chronic hepatitis B in six patients with chronic renal failure before and after kidney transplantation. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3579-3583.
 508. Boyacioglu S, Gur G, Gursoy M, Ozdemir N. Lamivudine in renal transplant candidates with chronic hepatitis B infection. *Transplant Proc* 2002;34:2131-2132.
 509. Schmilovitz-Weiss H, Melzer E, Tur-Kaspa R, Ben-Ari Z. Excellent outcome of Lamivudine treatment in patients with chronic renal failure and hepatitis B virus infection. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:64-67.
 510. Fontaine H, Thiers V, Chretien Y, Zylberberg H, Poupon RE, Bréchet C, et al. HBV genotypic resistance to lamivudine in kidney recipients and hemodialyzed patients. *Transplantation* 2000;69:2090-2094.
 511. Fontaine H, Vallet-Pichard A, Chaix ML, Currie G, Serpaggi J, Verkarre V, et al. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil in kidney recipients, hemodialysis patients, and patients with renal insufficiency. *Transplantation* 2005;80:1086-1092.
 512. Yap DY, Tang CS, Yung S, Choy BY, Yuen MF, Chan TM. Long-term outcome of renal transplant recipients with chronic hepatitis B infection-impact of antiviral treatments. *Transplantation* 2010;90:325-330.
 513. Kamar N, Milioto O, Alric L, El Kahwaji L, Cointault O, Lavayssière L, et al. Entecavir therapy for adefovir-resistant hepatitis B virus infection in kidney and liver allograft recipients. *Transplantation* 2008;86:611-614.
 514. Ha NB, Garcia RT, Trinh HN, Trinh HN, Vu AA, Nguyen HA, et al. Renal dysfunction in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Hepatology* 2009;50:727-734.
 515. Verhelst D, Monge M, Meynard JL, Fouqueray B, Mougenot B, Girard PM, et al. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. *Am J Kidney Dis* 2002;40:1331-1333.
 516. Gaeta GB, Stornaiuolo G, Precone DF, Lobello S, Chiaramonte M, Stroffolini T, et al. Epidemiological and

- clinical burden of chronic hepatitis B virus/hepatitis C virus infection. A multicenter Italian study. *J Hepatol* 2003;39:1036-1041.
517. Lee G, Kim KH, Kwon JA, Yoon SY, Cho Y, Lee CK, et al. Serologic Markers of Viral Hepatitis of Korea University Medical Center Patients. *Korean J Lab Med* 2005;25:61-65.
 518. Liaw YF. Role of hepatitis C virus in dual and triple hepatitis virus infection. *Hepatology* 1995;22:1101-1108.
 519. Sato S, Fujiyama S, Tanaka M, Yamasaki K, Kuramoto I, Kawano S, et al. Coinfection of hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 1994;21:159-166.
 520. 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.
 521. 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.
 522. Kirk GD, Lesi OA, Mendy M, Akano AO, Sam O, Goedert JJ, et al. The Gambia Liver Cancer Study: Infection with hepatitis B and C and the risk of hepatocellular carcinoma in West Africa. *Hepatology* 2004;39:211-219.
 523. Benvegna L, Fattovich G, Noventa F, Tremolada F, Chemello L, Cecchetto A, et al. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study. *Cancer* 1994;74:2442-2448.
 524. Hung CH, Lee CM, Lu SN, Wang JH, Tung HD, Chen CH, et al. Combination therapy with interferon-alpha and ribavirin in patients with dual hepatitis B and hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:727-732.
 525. Liu CJ, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Jeng YM, Chen DS. Ribavirin and interferon is effective for hepatitis C virus clearance in hepatitis B and C dually infected patients. *Hepatology* 2003;37:568-576.
 526. Villa E, Grottola A, Buttafoco P, Colantoni A, Bagni A, Ferretti I, et al. High doses of alpha-interferon are required in chronic hepatitis due to coinfection with hepatitis B virus and hepatitis C virus: long term results of a prospective randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2973-2977.
 527. Liu CJ, Chuang WL, Lee CM, Yu ML, Lu SN, Wu SS, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C viruses. *Gastroenterology* 2009;136:496-504.
 528. Kim YJ, Kim JH, Kim YS, Yim HJ, Park YM, Kim BH, et al. Hepatitis B virus coinfecting chronic hepatitis C patients: Clinical features and treatment efficacy of peginterferon Alfa-2a plus ribavirin. [Abstract]. *Korean J Hepatol* 2010;16(Suppl 3):S60.
 529. Hadziyannis SJ. Review: hepatitis delta. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:289-298.
 530. Radjef N, Gordien E, Ivaniushina V, Gault E, Anaïs P, Drugan T, et al. Molecular phylogenetic analyses indicate a wide and ancient radiation of African hepatitis delta virus, suggesting a deltavirus genus of at least seven major clades. *J Virol* 2004;78:2537-2544.
 531. Jeong SH, Kim JM, Ahn HJ, Park MJ, Paik KH, Choi W, et al. The prevalence and clinical characteristics of hepatitis-delta infection in Korea. *Korean J Hepatol* 2005;11:43-50.
 532. Kim KH, Jung JB, Kang JK, Park IS, Choi HJ, Song KS, et al. Prevalence of Delta antigen among chronic hepatitis B virus infected patients in Korea. *Korean J Intern Med* 1985;29:30-36.
 533. Suh DJ. Delta infection in HBV carriers with chronic liver diseases in Korea. *Korean J Intern Med* 1985;29:57-61.
 534. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48:335-352.
 535. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut* 2000;46:420-426.
 536. Castelnau C, Le Gal F, Ripault MP, Gordien E, Martinot-Peignoux M, Boyer N, et al. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology* 2006;44:728-735.

537. Farci P. Treatment of chronic hepatitis D: New advances, old challenges. *Hepatology* 2006;44:536-539.
538. Farci P, Chessa L, Balestrieri C, Serra G, Lai ME. Treatment of chronic hepatitis D. *J Viral Hepat* 2007;14(Suppl 1):58-63.
539. Farci P, Mandas A, Coiana A, Lai ME, Desmet V, Van Eyken P, et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a. *N Engl J Med* 1994;330:88-94.
540. Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, Smedile A, Marrone A, Olivero A, et al. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2006;44:713-720.
541. Erhardt A, Gerlich W, Starke C, Wend U, Donner A, Sagir A, et al. Treatment of chronic hepatitis delta with pegylated interferon-alpha2b. *Liver Int* 2006;26:805-810.
542. Yurdaydin C, Bozkaya H, Karaaslan H, Onder FO, Erkan OE, Yalçın K, et al. A pilot study of 2 years of interferon treatment in patients with chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat* 2007;14:812-816.
543. Lau DT, Doo E, Park Y, Kleiner DE, Schmid P, Kuhns MC, et al. Lamivudine for chronic delta hepatitis. *Hepatology* 1999;30:546-549.
544. Wedemeyer H, Yurdaydin 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*;364:322-331.
545. Yurdaydin C, Bozkaya H, Onder FO, Sentürk H, Karaaslan H, Akdoğan M, et al. Treatment of chronic delta hepatitis with lamivudine vs lamivudine + interferon vs interferon. *J Viral Hepat* 2008;15:314-321.
546. Brau N, Fox RK, Xiao P, Marks K, Naqvi Z, Taylor LE, et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a U.S.-Canadian multicenter study. *J Hepatol* 2007;47:527-537.
547. 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.
548. Keeffe EB, Marcellin P. New and emerging treatment of chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:285-294.
549. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Di Martino V, Caumes E, Bricaire F, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology* 1999;30:1302-1306.
550. Dore GJ, Cooper DA, Pozniak AL, DeJesus E, Zhong L, Miller MD, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral therapy-naïve and -experienced patients coinfecting with HIV-1 and hepatitis B virus. *J Infect Dis* 2004;189:1185-1192.
551. Hoff J, Bani-Sadr F, Gassin M, Raffi F. Evaluation of chronic hepatitis B virus (HBV) infection in coinfecting patients receiving lamivudine as a component of anti-human immunodeficiency virus regimens. *Clin Infect Dis* 2001;32:963-969.
552. 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.
553. del Canho R, Grosheide PM, Mazel JA, Heijntink RA, Hop WC, Gerards LJ, et al. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, The Netherlands, 1982-1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. *Vaccine* 1997;15:1624-1630.
554. Ngui SL, Andrews NJ, Underhill GS, Heptonstall J, Teo CG. Failed postnatal immunoprophylaxis for hepatitis B: characteristics of maternal hepatitis B virus as risk factors. *Clin Infect Dis* 1998;27:100-106.
555. Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 2009;16:94-103.
556. Han G-R, Cao M-K, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus

- infection. *J Hepatol* 2011 Apr 15. [Epub ahead of print]
557. 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.
 558. Shah U, Kelly D, Chang MH, Fujisawa T, Heller S, González-Peralta RP, et al. Management of chronic hepatitis B in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:399-404.
 559. 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.
 560. Sokal EM, Conjeevaram HS, Roberts EA, Alvarez F, Bern EM, Goyens P, et al. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1998;114:988-995.
 561. Hom X, Little NR, Gardner SD, Jonas MM. Predictors of virologic response to Lamivudine treatment in children with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:441-445.
 562. Kobak GE, MacKenzie T, Sokol RJ, Narkewicz MR. Interferon treatment for chronic hepatitis B: enhanced response in children 5 years old or younger. *J Pediatr* 2004;145:340-345.
 563. Bortolotti F, Jara P, Barbera C, Gregorio GV, Vegnente A, Zancan L, et al. Long term effect of alpha interferon in children with chronic hepatitis B. *Gut* 2000;46:715-718.
 564. Lindh M, Uhnöo I, Blackberg J, Duberg AS, Friman S, Fischler B, et al. Treatment of chronic hepatitis B infection: an update of Swedish recommendations. *Scand J Infect Dis* 2008;40:436-450.
 565. Jonas MM, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, Little NR, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002;346:1706-1713.
 566. Sokal EM, Kelly DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al. Long-term lamivudine therapy for children with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006;43:225-232.
 567. Choe BH, Lee JH, Jang YC, Jang CH, Oh KW, Kwon S, et al. Long-term therapeutic efficacy of lamivudine compared with interferon-alpha in children with chronic hepatitis B: the younger the better. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:92-98.
 568. Koh H, Baek SY, Chung KS. Lamivudine therapy for Korean children with chronic hepatitis B. *Yonsei Med J* 2007;48:927-933.
 569. Jonas MM, Little NR, Gardner SD. Long-term lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. *J Viral Hepat* 2008;15:20-27.
 570. Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to <18 years) with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;47:1863-1871.

별첨 1. 개정위원회 위원들의 이해관계상충 정보 (conflict of interest disclosure)

최근 2년의 이해관계상충 정보는 아래와 같음

박중원: 바이엘 헬스케어, 화이자 제약, Taiho pharm. Co.의 자문위원, 바이엘 헬스케어, Taiho Pharm. Co., BMS 제약 후원 강의

고재성: 밝힐 내용 없음

곽금연: 한독약품, JW 크레아젠, 한국 MSD 후원 강의

김진욱: 밝힐 내용 없음.

김휘영: 밝힐 내용 없음.

박상훈: 부광약품, 한국로슈, JW 중외제약, 한국 BMS 제약 JW 크레아젠의 자문, 대웅제약, 한독약품, 셀트리온제약의 후원 강의, 한국로슈의 후원 연구

배시현: 한국 BMS 제약, 바이엘 헬스케어, Gilead Sciences, 부광약품 후원 연구, 글락소 스미스클라인, 바이엘 헬스케어의 자문, MSD 후원 강의, 바이엘 헬스케어 후원 학회참가

백용한: 글락소 스미스클라인의 자문, 바이엘 헬스케어, 한독약품 후원 강의, 한국 BMS 제약 후원 학회참가

송병철: 한국 BMS 제약의 자문위원, 한국 노바티스, 한독약품 후원 강의

심주현: 밝힐 내용 없음.

안상훈: 한국 BMS 제약 후원 연구비, 바이엘 헬스케어, 한국 BMS 제약, Gilead Sciences, 글락소 스미스클라인, 한국 로슈, 한독약품, 한국 머크, 한국 노바티스 등 후원 강의 및 자문

이준성: 바이엘 헬스케어, 한독약품, 부광약품, 글락소 스미스클라인 후원의 연구, 한독약품, 글락소 스미스클라인 후원 강의

임영석: 글락소 스미스클라인, 한국 BMS 제약 후원 연구, 한국 로슈의 자문, 바이엘 헬스케어, 한국 BMS 제약, 한국 MSD 제약의 후원 강의

임형준: 글락소 스미스클라인, 한국 BMS 제약, 한독약품, 부광약품 후원 연구, 한국 BMS 제약, 한독약품의 자문

최문석: 한국 로슈, 한국 BMS 제약, 글락소 스미스클라인, 한국 MSD, 한독약품의 후원 강의

탁원영: 한국 로슈, 글락소 스미스클라인, 한국 MSD 제약, 부광약품 후원 연구, 한국 MSD 제약, 한국 로슈, 바이엘 헬스케어의 자문, 한국 로슈, 글락소 스미스클라인, 한국 MSD 제약, 바이엘 헬스케어, 한국 BMS 제약, 한독약품의 후원 강의

별첨 2. 2011 대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인 개정 경과

2004년 11월 2004 대한간학회 B형 만성간염 치료 가이드라인 공표

2007년 11월 2007 대한간학회 만성 B형간염 치료 가이드라인 개정 공표

2010년 10월 대한간학회 이사회에서 가이드라인 개정사업을 제시

2010년 11월 대한간학회 평의원회에서 가이드라인 개정사업을 결정

2010년 12월 대한간학회 이사회에서 '2011 대한간학회 만성 B형간염 치료 가이드라인 개정위원회' 승인

2011년 1월 14일 대한간학회 사무실에서 대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인 개정위원회(대비가위) 개시모임을 진행함

개정위원장: 대한간학회 이사장(유병철, 성균관의대)

개정위원회 책임위원: 박중원(국립암센터)

개정위원회 위원: 김진욱(서울의대), 이준성(인제의대), 탁원영(경북의대), 박상훈(한림의대), 배시현(가톨릭의대), 최문석(성균관의대), 임영석(울산의대), 백용한(성균관의대), 송병철(제주의대), 임형준(고려의대), 안상훈(연세의대), 객금연(성균관의대), 김휘영(국립암센터), 심주현(울산의대), 고재성(서울의대 소아과)

2011년 2월13일 개정위원회 워크숍을 서울대병원 삼성암연구동 회의실에서 개최

2011년 4월 30일 1차 개정안 개정위원회 검토회의 (서울대병원 삼성암연구동 회의실)

2011년 6월 11일 2차 개정안 개정위원회 검토회의 (워커히호텔 그랜드룸)

2011년 7월 16일 3차 개정안 개정위원회 검토회의 (서울대병원 삼성암연구동 회의실)

2011년 8월 25일 4차 개정안 검토 자문위원회 (남산 힐튼호텔 3층 코랄룸)

자문위원: 권영오(경북의대), 김대곤(전북의대), 김동준(한림의대), 변관수(고려의대), 윤승규(가톨릭의대), 이관식(연세의대), 이영상(울산의대), 이영석(가톨릭의대), 이현영(충남의대), 조성원(아주의대), 최성규(전남의대), 한광협(연세의대)

2011년 9월 8일 4차 개정안 공청회 (서울대병원 임상의학연구소 1층 강당)

2011년 10월 7일 5차 개정안 개정위원회 검토회의 (서울역 T원 회의실)

2011년 10월 31일 6차 최종안 대한간학회 이사회 검토 및 승인

2011년 12월 1일 2011 개정 가이드라인 한글판 공표 (제주도 대한간학회 추계학술대회 중회)

2012년 The Korean Journal of Hepatology에 영문판 게재 예정

2011년 대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인

발행인 : 유 병 철

편집인 : 박 중 원

발행처 : 대 한 간 학 회

121-784

서울특별시 마포구 도화동

마포트라펄리스 A1210호

전화 : (02)703-0051, Fax : (02)703-0071

E-mail : kasl@unitel.co.kr

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

인쇄처 : 도서출판 진 기 획

100-013

서울특별시 중구 충무로3가 56-3 동성빌딩

전화 : (02)2266-7078(대), Fax : (02)2273-8320

Homepage : cyberprinting.co.kr

E-mail : jink@chollian.net

인쇄일 : 2011년 11월 28일

발행일 : 2011년 12월 1일