

Natural History and Potential Options in the Medical Treatment of Hepatitis B

가톨릭대학교 의과대학 강남성모병원 내과학교실

최 종 영

자연경과

1. 만성 B형 간염과 간경변

간경변의 연간 발생률은 e항원 양성인 경우에는 2%에서 6%이고 e항원 음성인 환자의 경우에는 8%에서 10%로 추정되고 있다(그림 1). e항원 음성인 환자에서 간경변이 더 높은 확률로 발생하는 것은 그 당시 환자들이 더 고령이고 간 질환이 더 진행되어 있다는 것과 관련된다. e항원 양성인 환자들 중에서 간경변의 발생률은 추적기간 중에 e항원 양성으로 남아있는 환자들에게서 더 높다. 간경변으로의 진행에 관련된 것으로 확인된 추가적인 임상인자들로는 습관적인 알콜 섭취, C형 간염바이러스나 인체면역결핍바이러스와의 동시적 감염, 높은 수준의 B 형 간염바이러스의 복제, HBV genotype (C>B)이 있다. 최근 임상연구에서 HCV가 중복 감염된 만성 B 형 간염 환자, HDV와의 중복 감염, 중복감염이 없는 경우 각각에서 10년 동안 간경변으로 진행될 누적 확률은 48%, 21%, 9%이었다. HIV와 HBV의 동시 감염도 역시 HBV 단독 감염에 비교하여 간경변과 간과 관련된 사망률의 위험을 증가시키는 것으로 보인다. 몇몇 연구에서 e항원 역전환이 e항원 혈청전환을 유지하는 환자들에 비교하여 간경변의 위험이 증가하는 것을 보여주었다. 30세에서 65세 사이의 3774명의 s항원 보유자에 대한 한 연구에서 기저 혈청 HBV DNA가 10^4 과 10^6 copies/mL인 환자들에서 간경변에 대한 상대 위험도는 각각 2.3 (95% CI, 1.6-3.5)과 9.3 (95% CI, 6.5-13.1)이었다. 이러한 수치들은 높은 수준의 HBV복제가 지속되는 것은(동반되는 간염과 함께) 간경변의 위험을 증가시킨다는 것을 보여준다. 그러나 젊은 보유자(30세 이하)에서 어느 한 시점에서 높은 혈청 HBV DNA의 예후적인 중요성은 명확하지 않다.

이전에 논의한 것처럼, 아시아에서의 연구는 genotype C에서 genotype B보다 e항원 혈청전

환이 더 나중에 일어나고 활동성 간염과 더 관련됨을 보였다. 따라서 이러한 연구들에서 genotype C가 genotype B보다 간경변으로의 진행이 더 빠른 속도로 일어난다고 밝혀진 것은 서로 일치하는 결과라고 본다. 간경변으로 진행한 환자들에서 e항원이 존재와 높은 수준의 HBV 복제가 지속적으로 일어나는 것은 역시 말기 간부전과 사망률의 위험률을 증가시키는 것으로 나타났다.

2. 만성 B형 간염과 간암

간암의 매년 발생률은 간경변이 없는 간염 바이러스 보유자에서는 1%이하이고 간경변이 있는 환자에서는 2~3%인 것으로 추정되고 있다(그림 1). 지난 25년간 확인된 간암에 대한 추가적인 위험 인자로는 HCV와의 동시감염, 간암의 가족력, 습관적인 알콜 섭취, 높은 수준의 HBV 복제, HBV genotype (C>B), 그리고 core promotor mutation가 있다. 최근의 연구에서는 비만, 당뇨, 흡연 역시 간암의 위험을 증가시키는 것으로 나타났다.

몇몇 증거가 HBV복제와 간암의 위험과의 상관성을 지지하고 있다. 30세에서 65세 나이의 환자 11,893명을 8.5년간 추적한 전향적 연구에서 간암의 조정된 상대적 위험은 시작시에 e항원 양성인 HBsAg환자에서 s항원 양성이고, e항원 음성인 환자보다 6배에서 7배 더 높았다. 또 다른 연구에서 간암의 위험이 기저 혈청 HBV DNA 레벨이 증가되는 것과 함께 상승한다는 것을 보여주었다. HBV DNA 레벨이 가장 높은 5분위 대와 가장 낮은 5분위의 환

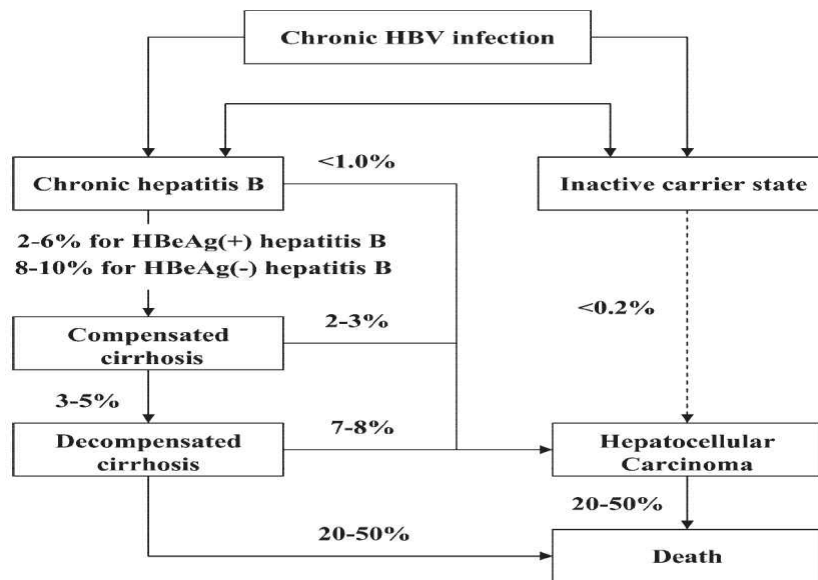


그림 1. Estimated annual rates of progression through different clinical states.

자들에서 간암이 발생의 비교위험도(odd ratio)는 7.26 (95% CI, 3.54~14.89)였다. 즉, 높은 수준의 HBV 복제의 기간은 개개 보유자에서 간암의 위험을 예측하는데 있어 무작위한 한 시점의 높은 HBV DNA 수치보다 더 중요할 것이다.

B형 간염 치료 약제의 선택

표에 제시된 바와 같이 naive (항바이러스 치료를 받은 적이 없는 경우) B형 간염 환자에서 1차적으로 선택할 수 있는 약제는 adefovir, entecavir, IFN-alfa-2b, peginterferon alpha-2a, lamivudine이지만, 주로 경구용 약제가 일차적으로 선택되고 있다. 경구용 약제 중에서는 1차 약제 중에서 국내에서는 entecavir, lamivudine, clevudine이 의료보험이 인정되고 있고, 현재까지 adefovir는 lamivudine 내성에만 사용할 수만 있으며, lamivudine은 약제 내성이 흔하게 발생하므로 미국에서는 1차 선택약제로서는 제외되고 있는 실정이다.

1. B형 간질환 환자에서 언제, 어떤 항바이러스 약제를 사용하는가?

1) B형 간염 환자: 국내에서는 만성 간염이 주로 모태감염으로 시작하므로 혈중에 간염 바이러스는 많으나 간효소 수치가 정상인 경우(면역관용기)가 많으며, 이런 경우는 항바이러스 약제 치료 효과가 거의 없어 약제 치료대상은 아니다. 따라서 미국간학회 및 대한간학회 가이드라인에서 HBeAg 양성인 경우는 HBV DNA가 양성(흔히 10×5 copies/ml 이상)이면서 간효소 수치가 정상의 2배 이상인 경우에 항바이러스 치료 대상이라고 권장하고 있다. 향후 간효소 수치가 정상과 정상의 2배 사이인 환자에 대한 치료방향에 대해서는 좀 더 많은 연구가 필요하다고 생각된다. HBeAg 음성인 경우는 양성인 환자보다 바이러스 양이 적은 경우가 흔하며, HBV DNA가 10×4 copies/ml 이상이면서 간효소 수치가 상승된 경우는 치료하고, 간효소 수치가 정상인 경우라도 환자가 나이가 40세 이상인 경우는 간조직 검사를 해서 염증이 중등도 이상인 경우 치료를 해야 한다고 권장하고 있다.

HBeAg 양성인 환자에서 일차 치료약제로 adefovir, entecavir, clevudine, peginterferon alfa-2a 등이 선택가능하며, HBV DNA가 농도가 매우 높은 경우는 adefovir, entecavir가 인터페론 보다 더 권장되고 있다. 라미부딘이 경제적인에도 불구하고 일차약제에 탈락된 이유는 역시 바이러스 내성(돌연변이)이 환자 치료에 중대한 문제점으로 대두되고 있기 때문이다.

HBeAg 음성인 환자에서는 음성인 환자의 일차 치료약제는 adefovir, entecavir, clevudine, peginterferon alfa-2a 등이 선택 가능하다.

2) 간경변 환자: 한편, 간경변 환자인 경우 혈중에 간염 바이러스 양도 만성간염 환자에 비교해서 적고($1,000-10,000$ copies/ml), 간효소 수치도 2배 이상 증가하지 않은 경우가 많지

만, 이러한 경우에도 간 조직 검사를 해보면 대부분 간 조직에 심한 염증을 보인다. 그래서 간경변 환자에서는 HBV DNA 양성이면서 비대상성 간기능을 보이면, 간효소 수치에 상관 없이 항바이러스 약제로 반드시 치료해야 한다. 대상성 간기능을 보이는 경우는 바이러스가 양성이고 간효소 수치가 비정상인 경우는 치료 대상이고, 간수치 정상인 경우는 추적 관찰을 요한다. 최근 대만에서 발표한 40대 이상 B형 간질환에 바이러스 농도가 높을수록 간경변의 악화, 간암 발생률이 높다는 자료에 따르면 HBV DNA양성이면서 간효소 수치 정상인 대상성 간경변 환자에서 모두 항바이러스 약제를 투약해야 하지만, 실제 임상에서는 간수치 정상인 간염, 간경변 환자에서 약제 투약은 신중을 기하고 있고, 향후 좀 더 객관적인 자료가 필요하다.

간경변 환자에서 약제 선택은 일차 약제로 adefovir, entecavir 등을 선택할 수 있으며, 인터페론은 약제 부작용이 많고, 간경변이 진행될 가능성이 있어 권장되지 않는다. 현재 국내에서는 보험문제로 lamivudine을 사용하고 있으나, 장기간 사용을 해야 하므로 필연적으로 바이러스 돌연변이가 발생해서 간기능이 악화되므로 국제적으로는 권장되고 있지 않은 실정이다.

3) 간암 환자: B형 간염에 의한 간암 환자에서 약 80-90%가 비 간암 조직은 주로 간경변 상태이고, 나머지가 간염 상태인 환자이다. 간암 진단 당시에 HBV DNA가 양성이고, 간효소 수치가 상승된 경우 항바이러스 치료 시작해야 한다. 특히 간동맥 화학색전술 등을 포함한 항암제 치료를 하는 경우 간염의 활성화로 인한 간 기능 악화에 주의를 해야 한다. 간암 환자에서 간 부분 절제술 후 항바이러스 치료는 간경변 환자의 치료기준에 맞추어야 할 것이다.

2. 항바이러스 약제의 적절한 치료기간은?

1) 만성 B형 간염: HBeAg 항원이 양성인 환자에서는 경구용 항바이러스 약제 치료 목표는 (1) HBeAg 항원 소실 (2) HBV DNA 음전화 (3) ALT 정상화이다. 약제 중단 후 재발률을 낮추기 위하여 세 가지가 모두 만족하고 나서 12개월 정도 더 투약을 하는 것이 권장되고 있다. DNA는 음전화 되었으나 HBeAg이 지속적으로 양성인 경우 약제 치료를 연장하면 e혈청전환이 증가하지만, 돌연변이 발생가능성이 높아진다는 사실을 염두에 두어야 한다. 한편, 경구용 약제 투여 후 6개월이 지나도 HBV DNA가 2 log10 (1/100) 이상 감소하지 않으면 약제 비반응군이므로 치료를 중단할 수 있다.

HBeAg 음성인 환자에서는 HBV DNA 음전화, ALT 정상화가 된 후 약제 중단 후 재발률이 높으므로 약 2년 정도 투약을 연장하는 것이 좋을 것으로 보이지만, 객관적인 근거가 부족한 실정이다. 따라서 단일 경구용 약제보다는 복합치료의 효과가 향후 연구되어야 하겠고,

최근 pegylated 인터페론 치료가 경구용 약제보다는 좋은 반응을 보이고 있으나, 좀 더 많은 연구결과가 필요하고 1년 이상으로 치료기간을 요한다.

2) 간경변/간암: 간경변 환자에서 항바이러스 약제를 투약한 경우는 혈청 알부민 상승하고, 복수가 없어지게 되는 등 뚜렷한 효과를 보인다. 이런 환자에서 바이러스가 혈중에서 없어지고, ALT가 정상화되어도 지속적으로 투약을 할 필요성이 있다. 단, 장기간 사용한 경우 약제 내성이 나타날 수 있다는 점을 주의하면서 해야 하고, 향후에는 약제 내성을 막기 위해 초기 치료부터 adefovir+lamivudine, adefovir+entecavir 등 병합요법이 바람직할 것으로 보이지만, 이에 대한 효과/부작용등이 검증되어야 할 것으로 보인다.

3. 약제 내성 바이러스 감염의 치료

1) 라미부딘 내성: 라미부딘 내성 환자에서 선택할 수 있는 약제는 adefovir, entecavir이며, 현재까지 임상결과를 볼때 adefovir가 entecavir보다 더 좋은 선택일 수 있다. Adefovir를 라미부딘에 추가할 것인지, 아니면 교체할 것인지는 환자의 잔존 간기능에 따라 달라질 수 있다. 대상성 간기능을 가진 환자에서 라미부딘을 adefovir로 교환은 간수치 상승, 간기능 악화를 초래하는 경우는 별로 없다. 그러나 진행된 간경변 환자에서 adefovir 단독으로 교환 시에 2년에 약 15-19%에서 adefovir 내성이 발생하고, 일부에서는 간기능의 심한 악화를 초래한다. 따라서 향후 보다 많은 임상 결과가 알려질 때까지 진행된 간경변(비대상성)에서는 adefovir 단독보다는 add-on (병합)치료를 선택하는 것이 현명할 것이다.

라미부딘 내성 환자에서 entecavir를 사용하면 바이러스 5 log₁₀으로 현저히 감소하지만, 1년, 2년 후에는 entecavir 내성 발생률이 약 7, 9%에 이른다는 점이 단점이다. 향후에는 라미부딘 내성 환자에서 사용될 수 있는 약제로는 보다 강력한 약제인 tenofovir 추가 혹은 emtricitabine과 tenofovir 병합요법이 사용될 수 있을 것이다.

2) 아데포비어 내성: 현재까지 adefovir 돌연변이의 치료에 대한 임상 연구 결과는 잘 알려져 있지 않다. N236T 혹은 A181V/T는 라미부딘 치료에 반응이 있으나, 다른 부위에 돌연변이에 대해서는 라미부딘 치료가 효과가 없다. 이전에 라미부딘 돌연변이가 없었다면 치료법의 하나로 entecavir로 변환을 고려할 수 있다. 향후 강력한 치료법으로는 아데포비어를 중단하고 emtricitabine+tenofovir 병합요법을 사용할 수 있을 것이다

간이식 환자에서 B형 간염 재발 방지를 위한 치료

1. 간이식 전 간염 바이러스 치료

간이식 후 B형간염 재발은 간이식 직전 혈중 간염 바이러스 양과 밀접한 관련이 있다고 알려져 있다. 따라서 간이식 전에 간염 바이러스를 혈중에서 완전히 제거할 수 있다면 가장 좋은 이식 전 치료가 될 수 있다. 최근 새로운 항바이러스 약제인 adefovir, entecavir, clevudine이 나오기 전까지는 라미부딘을 사용하였는데, 잘 알려진 바와 같이 라미부딘은 장기간 사용하는 경우 약제 내성이 발생하므로, 간이식 전 약 3-6개월 정도 사용하는 것이 적당하다고 하였다. 약제 투여 후 1년 내에는 약제 내성이 거의 발생하지 않는 약제가 향후 간이식 전 치료 약제로 사용될 가능성이 매우 높다. 단, 이미 라미부딘 내성을 가진 경험이 있는 환자라면 새로운 약제 투여 후 내성 발생률이 adefovir인 경우 2년에 약 10-15%, entecavir인 경우는 2년에 약 9% (1년에 7%) 정도로 높아진다는 점을 유의해야 하겠다. Adefovir와 entecavir가 간이식 전 항바이러스 치료로 비교한다면 adefovir는 바이러스 억제 효과가 entecavir에 비교해서 서서히 나타난다는 점에서 후자를 더 사용하게 될 가능성이 높다. 물론 라미부딘이 위 두가지보다 경제적이지만, 라미부딘 내성에 연관되는 여러 가지 문제점을 고려할 때 약제 내성이 적은 약제를 사용하게 될 것이다.

간이식 전에 이미 라미부딘 내성이 있는 환자에서 간이식을 계획한다면 내성 바이러스를 치료하기 위해 라미부딘에 adefovir를 추가하거나, 라미부딘을 중단하고 entecavir로 투약 중에 선택한다. 최근 adefovir 내성이 있는 환자가 간이식 받는 경우가 증가하고 있는데, 라미부딘을 추가할 수도 있고, entecavir를 사용할 수 있다. 단, entecavir 사용 시에는 라미부딘은 중단해야 중복 내성 발생을 방지할 수 있다. 그러나, 간이식 후 지속적으로 헤파빅+경구용 항바이러스 약제를 예방법으로 사용한다면 굳이 간이식 전에 반드시 내성 바이러스에 대한 치료해야 하는가에 대해서는 향후 연구가 필요할 것으로 보인다.

국내에서 생체부분 간이식인 경우 내성이 적은 항바이러스 약제를 이식 전에 적절한 기간 동안 약제를 투여함으로써 간이식 후 간염 재발을 완전하게 예방할 수 있을 것으로 생각된다.

2. 간이식 후 간염 재발 예방

현재까지의 임상결과로 볼 때, 이식 후 간염 재발을 가장 확실하게 예방하는 방법은 헤파빅과 경구용 항바이러스 약제를 병용투약 하는 것으로 이식 후 지속적으로 투약하는 경우 재발률이 5년에 4% 이하이다. 이러한 병용요법에서 문제점은 치료비용이 비싸다는 점과 병용 투여시 적절한 헤파빅 용량은 얼마이고, 어떤 경구용 항바이러스 약제가 가장 적절한가가

아직 확정되어 있지 않다는 점이다. 일부 연구자들은 저용량 헤파빅을 사용하기 위하여 항체가 따라 여러 가지 방법을 발표하였지만, 역시 장기간 추적 관찰한 결과가 적고, 재발률이 약간 상승한다는 문제점이 있다.

최근 바이러스 억제 효과가 우수한 항바이러스 약제가 도입됨으로서 헤파빅과 경구용 약제를 병용하다가, 간염 재발률을 높이지 않고 헤파빅을 중단하면서 두가지 경구용 항바이러스 약제(라미부딘+아데포비어, entecavir+adefovir, tenofovir+emtricitabine)로 변경하는 방법이 시도되고 있으며, 향후 이에 대한 임상 결과가 주목된다.

3. 간이식 후 재발한 간염의 치료

이식후 예방에도 불구하고 B형간염이 재발한 원인으로는 1) 환자가 주사나 약제복용을 하지 않은 경우 2) 헤파빅에 대해서 S 유전자 돌연변이 3) 경구용 약제에 대한 내성 발생 4) de novo B형간염 5) 간이식 후 항암 치료제 사용 등을 고려해야 한다. Table 3은 각각의 경우에서 선택이 가능한 치료법을 보여주고 있다. 과거에는 간이식 후 B형간염이 재발하면 대부분 사망한다고 알려졌으나, 국내 임상자료에 의하면 간염 재발 후에도 외국 문헌에 보고된 fibrosing cholestatic hepatitis (FCH)는 매우 드물게 발생하므로, 간염 재발 후에도 적극적인 항바이러스 치료가 필요하다고 본다. 외국에서 발생한 FCH 주로 환자의 compliance때문이라고 하였으며, 이런 경우 재이식을 한다고 해도 예후가 매우 불량하다고 보고되고 있다. 간염이 재발한 경우 간조직에서 HBsAg, HBcAg 면역염색을 해서 염색정도 및 염색범위가 재

TABLE 3. Treatment Options for Liver Transplant Recipients with Hepatitis B Infection

Clinical setting	Primary treatment option	Other options
ESLD, pre-LT treatment naive	Entecavir	Combination therapy: lamivudine with adefovir lamivudine with tenofovir Change to entecavir
ESLD, pre-LT drug resistance to lamivudine	Add tenofovir or adefovir	Add entecavir or lamivudine
ESLD, pre-LT drug resistance to adefovir	Add entecavir	Change to tenofovir
ESLD, pre-LT drug resistance to entecavir	Add tenofovir	Add adefovir
ESLD, pre-LT drug resistance to tenofovir	Add entecavir	Add lamivudine
Post-LT prophylaxis of recurrence	HBIG (IV with immediate transition to IM therapy) with nucleoside or nucleotide adjusted for renal function	Change to Truvada (combination of tenofovir and emtricitabine) Combination of nucleoside and nucleotide
Active CH-B post-LT treatment naive	Entecavir	Entecavir and tenofovir Tenofovir and emtricitabine Tenofovir and lamivudine
Active CH-B post-LT resistance	Combination therapy	Adefovir and lamivudine Combination therapy ...

Abbreviations: ESLD, end-stage liver disease; LT, liver transplantation; HBIG, hepatitis B immunoglobulin; IV, intravenous; and IM, intramuscular.

발한 간염의 중증도와 연관되며, 거부반응과 구분하는데도 도움이 된다고 한다.

맺 음 말

국내 만성 간염에서 항바이러스 치료 현황 및 방향을 요약하면 다음과 같다.

첫째, 라미부딘은 1997년부터 현재까지 약 10년 정도 국내에서 사용되었고, 많은 만성 B형간염, 간경변 환자들이 이 약제로 인해 많은 도움을 받았고, 말기 간질환 환자의 생존율 향상에 기여하였다. 단, 라미부딘을 장기간 사용하면 대부분 내성(5년 70%이상)이 발생하므로, 의사나 환자에게 많은 부담이 되고 있는 실정이다. 따라서 B형 간염의 초 치료 약제로 권장되지 않고 있는 실정이지만, 국내에서는 경제적인 문제점으로 현재까지도 많은 환자에서 처방되고 있다. 이러한 문제점이 해결된다면 새로운 약제로 이행할 것이다.

둘째, 아데포비어는 라미부딘 내성환자에서 탁월한 치료효과를 보이는 뚜렷한 특징이 있지만, 약제 효과가 서서히 나타난다는 점이 단점이다. 국내에서는 이차 약제로 보험등재가 되어 있어, 초 치료 환자에서 비보험으로 사용하므로 경제적 부담이 크다. 약가를 고려하지 않는다면 초 치료 약제로 권장되고 있다. 물론 entecavir가 바이러스 억제 효과는 단기간 우수하고 약제 내성이 매우 적게 발생하지만, 장기적으로 e항원 혈청전환, 조직학적인 개선효과 등은 아데포비어도 유사한 효과를 보인다고 보고되었다.

셋째, 향후 국내 만성 B형 간염 환자 진료에서 여러 가지 우수한 B형 간염의 치료 약제가 등장하여 바야흐로 춘추 전국시대에 접어들었다고 보지만, 향후 효과가 우수하면서도 경제적인 약제가 경쟁에서 선택될 것으로 보인다.

간이식 분야에서 간염 재발 억제 및 재발한 간염의 치료에 새로운 경구용 항바이러스 약제가 흔하게 사용될 것으로 보인다. 간이식 전에 내성이 적은 항바이러스 약제 사용이 가능하게 됨으로서 간이식전 항바이러스 약제 사용으로 인한 부작용을 최소화 할 수 있을 것이다. 간이식 후에는 현재까지 헤파빅+라미부딘 병용요법이 가장 간염 재발률이 낮은 예방법이지만, 이식 후 헤파빅을 중단할 수 있는 환자가 구별될 수 있다면 헤파빅 병용요법을 하다가 두 가지 경구용 항바이러스 약제 병용투여로 변경이 가능할 수도 있을 것이다. 그러나 향후 이에 대한 확실한 임상결과가 알려질 때까지는 헤파빅과 경구용 항바이러스 약제를 병용하는 것이 바람직하다고 본다.