만성 B형간염 증례별약물치료 가이드

김 영 식
울산의대 서울아산병원 가정의학과

Case 1

- 36세 남자
- 주소 : 피로감
- 현병력 : 최근 2개월 전부터 심해지는 피로감으로 내원
- 과거력 : 20년 전 B형간염 보유자로 판정
- 가족력 : 어머니, 여동생이 B형간염 보유자
- 사회력 : 음주(-), 담배(-)
- 약물복용 : 없음

검사실 소견

CBC
- WBC 7,000/㎣, Hb 14.5 g/dℓ, Platelet 150,000/㎕

Blood Chemistry
- T-Bil 0.7 ㎎/dℓ, Alb 3.7 g/dℓ, AST/ALT 135/236 IU/L

Serology
- HBsAg(+), anti-HBs(-)
- HBeAg(+), anti-HBe(-)
- HBV DNA real time PCR: 10^7 copies/㎖
- IgM anti-HBc(-), IgM anti-HAV(-), anti-HCV(-)

이 환자에서 가장 가능성 있는 진단은?

1. 면역 관용기
2. HBeAg 양성 만성간염
3. 비활동성 B형간염바이러스 보유기
4. HBeAg 음성 만성간염
5. HBsAg 소실기

Case 2

- 42세 남자
- 주소: 피로감 및 식욕감퇴
- 현병력: 1주전 부터 피로감 및 식욕감퇴를 주소로 내원
- 과거력: 5년 전 B형간염 보유자로 판정
- 검사실 소견:
  - CBC: WBC 5,500/㎣, Hb 14.2 g/dℓ, Platlet 146K/㎕
  - T-Bil 1.2 ㎎/dℓ, Alb 3.7 g/dℓ, AST/ALT 215/356 IU/L
  - HBsAg(+), anti-HBs(-), IgM anti-HBc(-)

이 환자에서 초기평가로 올바른 것은?

1. uì, ÜÖ =E, *$8 € Ò {üãËÔ• yÍ,s ÌÉ)
2. #F{ !Ž£É +I) CPVK *#8 ' CPVK *%8 £Én)
3. *$8• b ºcn Ç _" *$G#I CPVK *$G A• *$8 &0# º £É TGCN VKOG 2%4 n)
4. {üãËÔ ñ4£É8 =R œu°£É A• Ç° PÂ, £Én)
5. ,| Š)

G

Evaluation

Case 3

ü '

ì £ ûí *$U#I ãú ·

£É¹Ò AST/ALT 23/19 IU/L, T.bil 0.8mg/dL
Albumin 4.5 g/dL, INR 0.99 (102%)
HBsAg(+), HBsAb(-)

검사실 소견

GG

치료 Option?

1. ¾Ò Ôo
2. !ÿ„ X¼ ÑK
3. { Ì £É
4. {„b

Further plan

GG

Learning message

- HBeAg 음성 만성 B형간염
- HBV DNA 3.1×10⁶ IU/mL, AST/ALT 86/124 IU/L
- 항바이러스치료 중단 후 재발상태
- 치료 약제 선택; entecavir, tenofovir

HBeAg(-) 만성 B형간염 진료지침

- 치료기준: HBV-DNA≥2,000IU/mL + AST/ALT≥정상 상한치 2배 (A1)
- 초치료 약제: 엔테카비어, 테노포비어, 페그인터페론 (A1)

G

Case 6

상기 환자를 위해 어떤 교육이나 조치를 취하십니까?

- 'PVGECXKT =E õ lû ‹cs c9)
- 'PVGECXKT =E)y ‹c„ V†u a õ)
- 'PVGECXKT =E)y ‹c„ V†u± %CVGIQT[$ Ü¼8 éŽ)
- 'PVGECXKTn ECVGIQT[$ Ü¼8 éŽ Å ‹c„ V†u a õ)
- 'PVGECXKTn ECVGIQT[$ Ü¼8 éŽ Å ‹c„ V†uEÿc ÉE)
- 'PVGECXKT =Es Å ‹c„ V†uEÿc ÉE)

-#5.)WKFGNKPG

Gÿ„ X¼n =E Å Ž W'ûí ‹c„ V† uös ³
ÜÖs õ, ‹‹†• ÕPû ©ÿ ‹4U)

{ W ºcy ¾ Å *$8 &0# +7 ON‡ ¾F a³†
!ÿ„ X¼ õ,s Å+ 6 Žp¯
„ ¾F *$8 TGCEVKXCVKQP Rn — Ôo"Û)

%CVGIQT[% Ü¼n ÉE õû ‹c„ V†v ¾F Ì¸• Ä´û
Ô¼y u Æp± %CVGIQT[$ Ü¼8 3¾)

5CHGV[2TQHKNGU 5WOOCT[

k™œŽG	yŒ•^"Gtœš Šœ"–š'Œ"ŒŽ"šŒ›–ŽŒ••Š{ŒG {–Ÿ•Š•› Gš °—›–°šG O••G^••°^°šPG				
s^"••œ‹••Œ T	T	T	✔	j	
h‹Œ•–••™✔	T	T	✔	j	
l•›ŒŠ^••™ T	T	✔	✔	j	
j"Œ•œ‹••Œ T	✔	T	✔	j	
{Œ"‰••œ‹•••Œ	✔	T	T	i	
{Œ•–•–••™✔	T	T	T	i	

Case 7

28세 여자, 현재 임신 5개월

Replicative HBV carrier로 경과관찰 중

AST/ALT 24/23 U/L, Alb 4.2 g/dL, Plt 214K

eAg/Ab +/-, HBV DNA 3.4 X 10^8 copies/mL

다음 조치사항은? (복수 정답)

1 복약 순응도를 조사한다.

2 무반응이므로 약물 투여를 중단한다.

3 Entecavir 0.5mg/EOD 지속적으로 투여한다.

4 Entecavir를 1mg/EOD로 증량한다.

5 Tenofovir로 변경한다.

Learning message

부분 바이러스 반응 (partial virologic response)

①환자의 약제 순응도를 면밀히 확인해야 한다 (B1).

②항바이러스제로 6개월 이상 치료한 환자의 경우,
- 내성장벽이 낮은 약제는 높은* 약제로 전환한다(B1).
- 내성장벽이 높은* 약제는 지속 사용하면서 재평가한다 (A1).

* 엔테카비어 / 테노포비어

Case 11

- 38세 여자, 의원에서 B형간염 치료 위해 의뢰됨
- 과거력
  - 20년 전, B형간염 발견
  - 8년 전, 12개월간 lamivudine 투여 후 ALT 정상되어 중단
  - 이후 ALT가 경미하게 (< 80 U/L) 상승하여 경과 관찰
  - 6개월 전 ALT 125 U/L, HBV DNA 3,7 X 10^6 IU/ml로 상승 entecavir 0.5mg 투여하였으나 치료반응이 좋지 않아 의뢰됨
  - 가족력, 음주 및 약물 복용력: 없음

검사실 소견

- Hb 11.2 g/dl, WBC 3,550/mm^3, PLT 198K
- AST 47 U/L, ALT 62 U/L, alb 3.9 g/dl, bil 0.9 mg/dl, PT 1.0 INR, Cr 1.1 mg/dl
- sAg(+), anti-HBs(-), anti-HBc(+), eAg(-), anti-HBe(+)
- HBV-DNA 9.2 X 10^5 IU/ml
- Liver US: coarse echo

다음 조치사항은? (복수 정답)

1 복약 순응도를 조사한다.

2 무반응이므로 약물 투여를 중단한다.

3 HBV drug resistance mutation 검사를 한다.

4 Entecavir를 1mg/EOD로 증량한다.

Learning message

- 일차 무반응은 항바이러스제 6개월 투여 후에도 HBV-DNA가 2 $\log_{10}$ IU/Ml 이상 감소하지 않는 경우이다.
- 일차 무반응을 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).

Case 11

- 환자 약물 순응도는 좋음.
- 약제 내성 돌연변이 검사결과

HBV Codon#	rt#	Wild type	Mutant type	Result
528	180	Leu (CTG)	Met (ATG)	LAM +
552(YMDD)	204	Met (ATG)	Ile (ATT)	-
		Met (ATG)	Val (GTG)	LAM +
550	202	Ser (ATG)	Gly (GGT)	ETV +

이 환자에서 추가 가능한 약제는? (복수 정답)

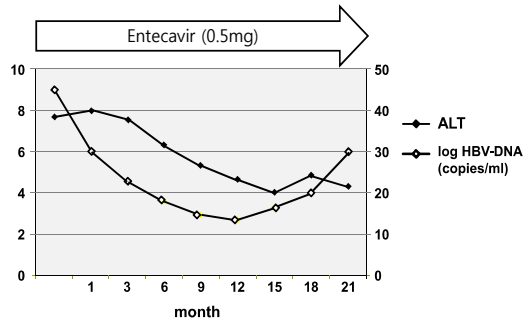
1. Clevudine
2. Adefovir
3. Telbivudine
4. Tenofovir

Learning message

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

Case 12

- 46세 남자, HBV 간경변증으로 entecavir 복용중
- Lab data
  - CBC : 3070-15.8-77K
  - Alb : 3.1g/dL
  - Total bilirubin : 1.3 mg/dL
  - AST/ALT : 43/14 IU/L
  - Alk P : 96 IU/L, r-GT : 18 IU/L
  - HBsAg(+), anti-HBs(-), HBeAg,(+), anti-HBe(-)
  - HBV DNA : 1.9 X 10^7 copies/mL



다음 조치는?

1. 복약 OOO를 체크한다
2. OOOO 검사를 실시한다

Entecavir resistance mutation

HBV Polymerase	야생형(Wild type)	돌연변이형 (Mutant type)	환자 결과
Condon532(rt184)	Thr(ACT)	Gly	-
		Leu	-
		Ala	+
Condon204(rt204)	Met(ATG)	Ile	-
	Val		+
Condon598(rt250)	Met(ATG)	Val	-

Case 12

다음 조치는?

1. Switch to Entecavir 1mg
2. Switch to Tenofovir
3. Switch to Adefovir
4. Add Adefovir / Tenofovir

Managing Virologic Breakthrough: KASL 2012

Lamivudine-R Telvivudine-R Clevudine-R	Add ADV/ TDF Switch to TDF/ Peg-IFN
Adefovir-R	Add ETV Switch to ETV(LAM)+ TDF
Entecavir-R	Add TDF/ADV
LAM-ADV-ETV-R	Switch to TDF(ADV)+ETV

Case 13

- 61세 여자, 식욕부진/구역질/황달을 주소로 내원, AST/ALT 1314/1581 IU/L, Total bilirubin 8.5 mg/dl
- Family history: 모친 HCC
- 18개월 전 HBeAg(+) 만성 B형간염으로 Entecavir 투여 시작 (AST/ALT 123/143 IU/L, HBV-DNA 1.2 X 10^7 IU/L)
- 내원 3개월 전 AST/ALT 정상, HBV DNA(-)(Branch DNA법)으로 Entecavir 0.5mg 중단. 당시 HBeAg(+)
- 약물 중단 3개월 후 내원

검사실 소견

- AST/ALT 1535/1650 IU/L, T. bil 10.4 mg/dl
- Albumin 2.7 g/dl, PT (INR) 2.30, Plt 114K
- HBeAg(+), HBV-DNA 9.3 X 10^6 IU/ml
- AFP 483 ng/ml

이 환자 치료에 있어 아쉬운 부분은? (복수 정답)

1. 약제 선택
2. Branched DNA법으로 모니터링
3. 약제 중단 결정
4. 약제 중단 시기

Learning message

- HBV DNA 정량검사로 추천되는 방법은 real-time PCR법이다.
- HBeAg(+) B형간염 치료목표: HBV DNA(-)과 HBeAg 혈청 전환
- 경구용 항바이러스제는 HBV DNA 음전 및 HBeAg(-) 또는 혈청 전환이 이루어지고, 최소한 12개월 이상 투여한다 (B1).
- 간경변증의 경우 장기간의 치료가 필요하다.

Case 14

- 48세 남자, 5년전 HBeAg(-) B형간염으로 Entecavir 복용 Entecavir 투여 1년 후 HBV DNA(-), 이후 유지 중
- Family history: HCC 가족력 없음
- Lab data
  - HBsAg(+), HBeAg(-), HBV DNA(-), AST/ALT 13/14 IU/L
- Liver US: no LC

이 환자에서 Entecavir 0.5mg 을 중단할 것인가?

1 Stop

2 Continue

HBeAg(-) 만성 B형간염 치료 종료

- 경구용 항바이러스제의 적절한 치료기간은 알려져 있지 않으나 HBsAg의 소실될 때까지 사용할 것을 권장한다 (A1).
- Peg-Interferon 은 최소 48주 투여한다 (B1).
- 간경변증의 경우 장기간 투여가 필요한다 (B1).

Case 15

- 34세 남자로 10년 전에 만성 B형간염으로 Lamivudine 복용
- 5년 전에 Lamivudine 내성으로 Entecavir 1mg으로 교체
- 2년 전부터 내성이 의심되어 Adefovir와 병용치료 중.
- 일주일 전부터 황달, 피로감이 심하여 내원

다음 시행할 검사는?

1 CBC, Chemistry
2 Serology test
3 HBV DNA
4 약제 내성 검사
5 영상 검사
6 모두

검사실 소견

- CBC : 6280 - 15.3 - 96.7K, PT(INR) 1.7
- Chemistry :
  - AST/ ALT/ ALP/ GGT/ T.Bil 531/ 370/ 234/ 146/ 12.7
    Ammonia 15
- Serology :
  - ~~HBsAg/Ab(+/-), HBeAg/Ab(+/-),~~ AFP 431
    HBV- DNA 8.0 X 10^4 IU/ml
- Drug resistance :
  - Lamivudine (+), Adefovir(-), Entecavir(+)

이 환자에게 예상되는 치료 전략은?

1 Entecavir 1mg+ Adefovir 유지

2 Entecavir 1mg+ Tenofovir

3 Tenofovir

4 Peg Inteferon

다약제 내성 (Multi-drug resistance)