

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/mm³, Hb 14.5 g/dL, Platelet 150,000/μL



Blood Chemistry

• T-Bil 0.7 mg/dL, Alb 3.7 g/dL, AST/ALT 135/236 IU/L



Serology

- HBsAg(+), anti-HBs(-)
- HBeAg(+), anti-HBe(-)
- HBV DNA real time PCR: 10⁷ copies/mL
- 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/mm³, Hb 14.2 g/dL, Platelet 146K/μL
 - T-Bil 1.2 mg/dL, Alb 3.7 g/dL, AST/ALT 215/356 IU/L
 - HBsAg(+), anti-HBs(-), IgM anti-HBc(-)

이 환자에서 초기평가로 올바른 것은?

- 1 음주력, 약물 복용력, HBV 감염과 간세포암종의 가족력을 조사한다
- 2 A형간염 항체검사(IgG anti-HAV)와 anti-HCV 검사를 한다
- 3 HBV의 증식 정도를 알기위해 HBeAg, anti-HBe, 혈청 HBV DNA 정량검사(real-time PCR)를 한다
- 4 간세포암종 선별검사로 복부 초음파검사, 혈청 알파 태아단백검사를 한다
- 5 모두 맞다

Evaluation

- HBeAg/anti-HBe, 혈청 HBV DNA 정량검사
- Anti-HCV, IgG anti-HAV 검사
- HBV 감염과 간세포암종의 가족력 조사
- 복부 초음파 및 혈청 알파 태아 단백 검사

Case 3

- 29세 여자
- 주소 : 검진에서 HBsAg 양성 발견
- 검사결과 : AST/ALT 23/19 IU/L, T.bil 0.8mg/dL
Albumin 4.5 g/dL, INR 0.99 (102%)
HBsAg(+), HBsAb(-)

검사실 소견

- F/Hx : Mother (CHB)
- HBeAg(+), anti-HBe(-)
- HCV Ab(-), HAV IgG(-)
- HBV DNA $> 1.9 \times 10^8$ IU/mL
- AFP: 2.7 ng/mL
- 간초음파 : 정상

치료 Option?

- 1 경과 관찰
- 2 항바이러스제 치료
- 3 간 조직 검사
- 4 간이식

Further plan

- 1 환자는 HBeAg 양성이며 지속적으로 정상 ALT 수치를 보이는 면역 관용기의 HBV 보유자로 현재 치료대상이 되지 않는다.
- 2 HBV DNA가 1.9×10^8 IU/mL 로 증가된 소견 보이나 AFP, 복부 초음파 상 특이소견 보이지 않으므로 F/U 계획한다.
- 3 간기능검사 및 혈청 바이러스 검사를 2-6개월 간격으로 검사한다.
- 4 HBeAg 와 anti-HBe 를 6-12 개월 간격으로 검사한다.
- 5 A형 항체가 없으므로 A형 간염 예방접종을 시행한다.

Case 4

- 47세 남자 피로감, 황달로 내원
- Patient's demographic
 - 25년 전 B형 간염 보유자 진단
 - 음주: 소주 1병, 주 1-2회, 15년
 - 어머니: 만성 B형간염, 간경변
- Lab data
 - WBC 4,500/mm³, Hb 14.5 g/dL, PLT 87K/mm³
 - AST/ALT 680/760 IU/L, bil 3.1 mg/dL, alb 3.2 g/dL, PT 1.3
 - Serology : HBeAg(+)/anti-HBe(-),
 - HBV DNA 2.6x10⁷ IU/mL
- Liver US
 - 거친 간 실질에코, 불규칙한 간표면, 비장종대

약물 치료를 해야 할까요 ?

- 1 약물 치료 한다
- 2 약물 치료 없이 관찰한다.

치료한다면 적합한 치료약제 선택은?

- 1 Entecavir/Tenofovir
- 2 Peg-Interferon
- 3 Lamivudine/Adefovir/Telbivudine

Learning message

- 간경변증, Child-Pugh 8점 (B:7-9), HBV DNA 2.6x10⁷ IU/L
- 즉시 항바이러스 치료 시작
- 초치료 약제 선택; entecavir, tenofovir

비대상성 간경변증 진료지침

- HBV DNA가 PCR검사 양성이라면, AST/ALT에 관계없이 신속히 경구용 항바이러스제 치료를 한다(B1).
- 항바이러스제는 효과가 즉각적으로 나타나며 내성발현율이 적은 약제 (entecavir, tenofovir) 권장(B1).
- (페그)인터페론 치료는 간부전 위험성 때문에 금기이다(A1).

Case 5

- 52세 여자, 간기능 이상으로 내원
- 3년 전 활동성 B형간염, 바라크루드 0.5 mg을 15개월 투여 후 간기능 정상화 되어 임의로 중단
- Patient's demographic
 - 20년 전 B형간염 진단, 음주(-), 약물(-)
- Lab data
 - Platelet 107K, AST/ALT 86/124 IU/L
 - T. bilirubin 1.7 mg/dL, Albumin 3.5 g/dL, PT(INR) 1.1,
 - HBeAg(-)/anti-HBe(+), HBV DNA 3.1x10⁶ IU/mL
- Image (liver US)
 - 거친 간 실질에코

적합한 치료약제 선택은?

- 1 Lamivudine / Adefovir / Telbivudine
- 2 Entecavir / Tenofovir
- 3 Peg- Interferon

Learning message

- HBeAg 음성 만성 B형간염
- HBV DNA 3.1×10^6 IU/mL, AST/ALT 86/124 IU/L
- 항바이러스치료 중단 후 재발상태
- 치료 약제 선택; entecavir, tenofovir

HBeAg(-) 만성 B형간염 진료지침

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

Case 6

- 32세 여자
- 3년 전부터 HBeAg(+) 만성간염으로 entecavir 0.5 mg/day 복용 중이며, 최근 결혼하여 임신을 원함
- AST/ALT 18/12 U/L, Albumin 4.7 g/dL, Platelet 174K
- eAg/Ab +/-, HBV DNA <112 copies/mL
- 간초음파: 정상

상기 환자를 위해 어떤 교육이나 조치를 취하십니까?

- 1 Entecavir 복용 중지 후에 임신을 하도록 한다.
- 2 Entecavir 복용 지속하다가 임신이 확인되는 즉시 중지한다.
- 3 Entecavir 복용 지속하다가 임신이 확인되면 Category B 약제로 교체한다.
- 4 Entecavir를 category B 약제로 교체하고, 임신이 확인되는 즉시 중지 한다.
- 5 Entecavir를 category B 약제로 교체하고, 임신이 확인되더라도 지속 사용한다.
- 6 Entecavir 복용을 지속하고, 임신이 확인되더라도 지속 사용한다.

KASL Guideline

- 항바이러스제를 복용하고 있는 환자에서 임신이 확인 되었을 때, 약물을 중단할지는 개개인의 상태에 따라 개별화한다.
- 간질환 정도가 경하고 HBV DNA <60 IU/ml일 경우, 한시적인 항바이러스제 중단을 고려할 수 있으며, 이 경우 HBV reactivation 여부를 잘 관찰해야 한다.
- Category C 약제를 사용 중에 임신이 확인된 경우, 산모의 안전에 문제가 되지 않으면 Category B 약제로 변경한다.

Safety Profiles Summary

Drug	Renal Toxicity	Musculoskeletal symptoms	Carcinogenicity (in animals)	Teratogenicity	Pregnancy Category
Lamivudine	-	-	-	✓	C
Adefovir	✓	-	-	✓	C
Entecavir	-	-	✓	✓	C
Clevudine	-	✓	-	✓	C
Telbivudine	-	✓	-	-	B
Tenofovir	✓	-	-	-	B

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 3.4×10^8 copies/mL

상기 B형간염 보유자 임신부에게 어떤 조치를 취하십니까?

- 1 출산시 수직감염을 막기 위해 B형 간염 면역글로불린과 예방접종을 시행한다.
- 2 임신 3기에 Category B 약제를 투여하여 수직감염 위험성을 더 낮추도록 한다.
- 3 Category B 약제로 바로 항바이러스 치료를 시행한다.

KASL Guideline

- 임신 후반기 항바이러스제 투약이 HBV DNA가 높은 임신부에서 수직감염률을 낮출 수 있다.
- 임신부에서 수직감염 예방목적의 항바이러스제 투여는 개개인의 상태에 따라 개별화한다.
 - ◆ 투약 기간, 중단 시점, 내성 발생 문제, 환자의 선호도 등

Case 8

- 34세 여자가 임신 12주에 내원.
- HBV보유자로 lamivudine 1년간 복용하다 중단후 첫째 출산함. 이후 HBeAg(+), HBV DNA는 high titer, AST/ALT 정상으로 치료 없이 4년간 경과 관찰하였다.
- 혈액검사
 - AST/ALT 88/24 IU/L, bilirubin 0.8 mg/dL
 - eAg(+) anti-HBe(-), HBV-DNA 2.8×10^7 IU/mL plt 152K
- 복부초음파
 - Diffuse liver disease, No evidence of cirrhosis

치료 Option?

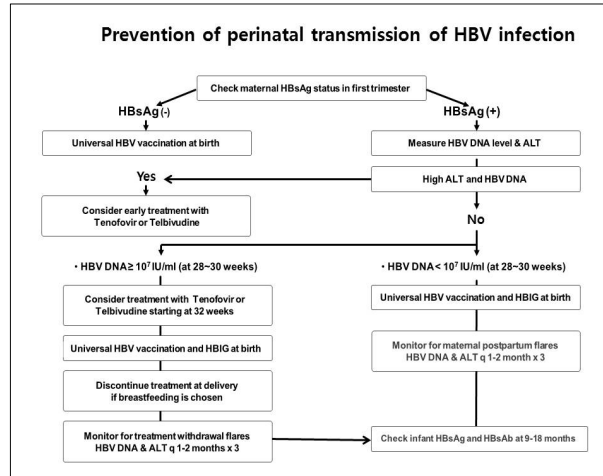
- 1 Peg-Interferon 치료
- 2 Lamivudine 치료
- 3 Entecavir 치료
- 4 Tenofovir 치료
- 5 임신 1기에 해당하므로 약물치료 없이 관찰

Case 9

- 34세 여자가 임신 30주에 내원.
- HBV 보유자로 lamivudine 복용하다가 첫째 출산함. 출산 후 lamivudine 복용하다가 둘째 임신 5주에 중단함. 임신 30주까지 약물치료 없이 AST/ALT는 정상으로 유지중.
- 혈액검사
 - AST/ALT 20/24 IU/L, bilirubin 0.5 mg/dL
 - eAg(-), anti-HBe(+), HBV-DNA 2.3×10^7 IU/mL, plt 211K
- 복부초음파
 - Normal, No evidence of cirrhosis

치료 Option?

- 1 AST/ALT 정상이므로 약물치료 없이 관찰
- 2 Tenofovir 치료
- 3 Entecavir 치료
- 4 Telbivudine 치료
- 5 Peg-Interferon 치료



Case 10

- 40세 남자, 피로감을 주소로 내원
- 과거력
 - 18년 전, 입대시 B형간염 발견
 - 15년 전, ALT 상승하였으나 2개월 후 ALT 정상
 - 7년 전 직장신검 HBsAg 양성, 간기능 정상
 - 6개월 전 간수치 상승하였으나 약물 치료하지 않음.
- 가족력
 - 모친: B형간염 보유자
- 음주 및 약물 복용력: 없음

검사실 소견

- Hb 14.5 g/dl, WBC 4250/mm³, PLT 102K
- AST 215 U/L, ALT 345 U/L, albumin 4.6 g/dl, bilirubin 1.3mg/dl, PT 1.1 INR, Cr 1.9 mg/dl
- UA: albumin +++
- HBsAg(+), anti-HBs(-), anti-HBc(+), HBeAg(+), anti-HBe(-)
- HBV-DNA 8.5 X 10⁷ IU/ml
- Liver US: coarse echo, mild splenomegaly

어떤 약제를 권장하시겠습니까?

- Entecavir
- Silymarin
- Tenofovir
- Lamivudine

Learning message

Cirrhosis를 동반한 만성 B형간염
→ 항바이러스 치료
Renal dysfunction → no TDF

Case 10

Entecavir 0.5mg 투여 후 6개월째 검사소견

- AST 41U/L, ALT 70U/L, alb 4.8g/dl, bil 1.0mg/dl, PT 1.0 INR
- HBeAg (+), anti-HBe (-)
- HBV-DNA 1.8 X 10⁴ IU/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)

- ① 환자의 약제 순응도를 면밀히 확인해야 한다 (B1).
- ② 항바이러스제로 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 3.7×10^6 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/mm³, 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 9.2×10^5 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/MI 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

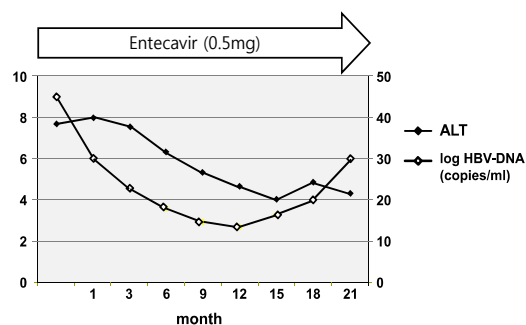
- Total bilirubin : 1.3 mg/dL

- AST/ALT : 43/14 IU/L

- Alk P : 96 IU/L, r-GT : 18 IU/L

- HBsAg(+), anti-HBs(-), HBeAg(+), anti-HBe(-)

- HBV DNA : 1.9×10^7 copies/mL



다음 조치는?

1 복약 000를 체크한다

2 0000 검사를 실시한다

Entecavir resistance mutation

HBV Polymerase	야생형(Wild type)	돌연변이형 (Mutant type)	환자 결과
Condon532(rt184)	Thr(AC)	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 Telvudine-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 1.2×10^7 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 9.3×10^6 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 필요하다 (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 | 4 약제 내성 검사 |
| 2 Serology test | 5 영상 검사 |
| 3 HBV DNA | 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 10⁴ 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)

- 1 정의
 - ☛ 두 가지 이상 다른 계열의 약제에 대한 내성변이를 동시에 나타내는 것
- 2 예시
 - ① 라미부딘 내성환자에서 아데포비어 투여 중 다시 내성발생
 - ② 라미부딘 내성환자에서 엔테카비어 투여 중 다시 내성발생
 - ③ 아데포비어 내성으로 라미부딘 병합 사용 중 다시 내성이 발생
- 3 대책
 - ① 테노포비어 + 엔테카비어 1mg (B1)
 - ② 엔테카비어 1mg + 아데포비어 (B2)