

일차의료에서 만성간염의 치료

울산대학교 의과대학 서울아산병원 가정의학교실

김 영 식[†]

국내에서 만성 B형간염의 항바이러스치료제로 라미부딘, 아데포비어, 엔테카비어, 클레부딘이 활발히 사용되고 있다. 처음 치료하는 환자에서 항바이러스효과는 대부분 우수하나 억제 내성 발현의 정도는 억제별로 차이가 있다. 내성 발현율은 라미부딘이 가장 높고, 엔테카비어가 가장 낮은 것으로 알려져 있다. 일단 내성이 발생하면 다약제 내성의 위험성이 증가하므로, 처음 치료를 시작할 때 치료여부, 억제선택 및 시작시점을 면밀히 검토한 후 신중히 결정해야 한다. 라미부딘 내성 바이러스 치료에는 엔테카비어 단독요법이나 라미부딘과 아데포비어의 병용요법이 권장된다. 페그인터페론 알파는 치료효과가 좋고, 치료기간은 짧고, 내성발현이 없는 장점은 있으나 유해사례가 심하고, 주사맞는 불편함과 고가의 비용으로 인해 환자의 순응도가 낮은 것이 단점이다. 만성 C형간염의 표준치료는 페그인터페론 알파와 리바비린의 병합요법이다. 병합요법의 치료효과는 우수하나 유해사례가 심하고, 고비용으로 인해 환자의 순응도가 낮은 점을 고려해야하고, 유해사례에 따른 적절한 용량조절과 추적관리가 중요하다.

중심 단어: 만성 B형간염, 만성 C형간염, 항바이러스 치료

서 론

우리나라 만성 간질환의 유병률은 0.8~1.1%로서 일차의료에서도 비교적 흔한 건강문제로 나타나고 있다.¹⁾ 일반적으로 남성의 유병률이 여성보다 2배 높고, 45~49세에 가장 높다. 만성 간질환의 원인중 바이러스가 70~80%를 차지하며, 원발성 간암을 포함한 만성간질환에서 B형간염 바이러스(hepatitis B virus, HBV)는 50~60%를 차지하고, C형간염 바이러스(hepatitis C virus, HCV)는 15~20% 차지한다.²⁾ 또한 바이러스성 만성간염은 만성화 및 간암의 발생과도 밀접한 관련이 있어서 임상진료에서는 이에 대한 진단과 치료가 매우 중요하다. 특히 최근에는 새로운 항바이러스제가 지속적으로 시판되고 있으며, 이에 따른 임상연구결과도 새롭게 보고되고 있어서 일차의료에서 만성간염을 치료하는 데는 다소 어려움이 있는 실정이다. 이에 최근의 국내외 가이드라인을 바탕으로 일차의료에서 쉽게 활용할 수 있도록 일차의료 입장에서 만성간염의 항바이러스 치료에 대하여 기술하였다.

본 론

1. B형간염

1) **역학적 특성과 자연경과:** 우리나라 만성 B형간염 환자는 대부분 유전자형이 C인 HBV에 의해 감염되어 있는데, 이 유전자형은 다른 형에 비해 HBeAg 혈청전환이 느리고, 간경변증이나 간암으로 진행이 빠르고, 인터페론 치료효과가 낮고, 항바이러스제 치료 후 재발이 높은 것으로 알려져 있다.³⁾

HBeAg 양성률은 예방접종으로 인해 지속적으로 감소하여 최근에는 5%이하로 나타나고 있다. HBV는 경주적 전파에 의해 주로 전파되는데, 오염된 주사침에 의해 주로 감염되며 약물남용자에서 흔하다. HBV는 보유자의 혈액뿐만 아니라 모든 체액에 존재하며, 비경주적 전파에 의해 가족내 감염을 일으킨다.⁴⁾ 가족내 감염은 우리나라에서 흔한 모자감염과 서양에서 흔한 성적감염이 주된 경로이다.

만성 B형간염의 진단기준으로는 (1) HBsAg이 6개월 이상 양성, (2) HBeAg 양성 만성간염: 혈청 HBV DNA $\geq 20,000$ IU/mL (10^5 copies/mL), HBeAg 음성 만성간염: 혈청 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL (10^4 copies/mL), (3) AST/ALT의 지속적 혹은 간헐적 상승 등이다.⁵⁾

장기치료목표는 각 단계에서 염증을 완화시켜 간경변증, 간기능상실 혹은 간암으로 진행하는 것을 방지하는

[†] 교신저자: 김영식

Tel: 02-3010-3811, Fax: 02-483-3290

E-mail: youngkim@amc.seoul.kr

것이고, 단기치료목표는 HBV의 증식을 억제하여 간염을 완화하고자 하는 것으로 ALT의 정상화, 혈청 HBV DNA의 감소, HBeAg의 혈청소실 혹은 혈청전환 등이다.

2) **모니터링:** 만성 B형간염의 초기 검사에는 다음의 항목을 포함한다. (1) 병력(가족력, 음주 및 약물복용) 및 신체검사, (2) 혈액검사: CBC, platelet, AST/ALT, alkaline phosphatase, gamma glutamyltranspeptidase, bilirubin, albumin, prothrombin time, (3) HBV 증식 표지자: HBeAg/anti-HBe, 혈청 HBV DNA 정량검사(PCR 방법이 민감도가 가장 높다), (4) 다른 간질환을 배제하기 위한 검사: anti-HCV, (5) 간암선별검사: 복부초음파, 혈청 알파태아단백.

항바이러스제 치료 전 모니터링 방법으로, 간기능이 정상인 경우는 간기능검사를 2~6개월 간격으로 하고, HBV DNA는 6~12개월 간격으로 검사한다. 간기능이 비정상인 경우는 간기능검사를 1~3개월 간격으로 하고, HBV DNA는 2~6개월 간격으로 검사한다.

항바이러스제 치료 중 모니터링은 간기능검사, HBeAg/anti-HBe 및 혈청 HBV DNA를 1~3개월 간격으로 할 것을 권장하고 있으며, 항바이러스제 치료 중 각 약제의 유해사례에 대하여 모니터링하고, HBeAg이 소실되면 2~3개월 후 재확인 할 것을 고려한다.⁴⁾

항바이러스제 치료 중 내성 바이러스 모니터링은 바이러스 돌파현상(virologic breakthrough)이 나타날 때 시행한다. 즉, 항바이러스 치료로 바이러스반응에 도달했다가 이후 혈청 HBV DNA가 최저치의 10배 이상 증가하는 것으로 정의한다. 생화학적 돌파현상은 항바이러스 치료로 정상화된 ALT가 다시 정상 상한치 이상으로 상승하는 것이다. 약제 순응도가 좋았음에도 바이러스 돌파현상이 나타날 때는 약제 내성 바이러스 검사를 시행한다.

3) **치료대상:** B형간염바이러스 보유자는 치료대상이 아니고, 만성 B형간염에서는 간기능이상도 있어도 HBsAg 혈청전환 가능성이 있고, 일시적인 AST/ALT 증가 후 정상 AST/ALT로 안정되는 경우도 있으므로 경과관찰 후 항바이러스제 투여 여부를 신중히 결정한다.

HBeAg 양성 만성 간염의 경우는 혈청 HBV DNA $\geq 20,000$ IU/mL이며, AST/ALT가 정상 상한치의 2배 이상인 경우 치료 대상이 된다. AST/ALT가 정상 상한치의 2배 미만인 경우 추적 관찰한다.

HBeAg 음성 만성 간염의 경우는 혈청 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL이며, AST/ALT가 정상 상한치의 2배 이상인 경우 치료 대상이 된다.

대상성 간경변증의 경우는 혈청 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL이며, AST/ALT가 정상 상한치 이상인 경우 치료 대

상이 된다. 비대상성 간경변증의 경우는 혈청 HBV DNA가 양성이면, AST/ALT에 관계없이 치료를 시작하며, 반응이 없으면 간이식을 고려한다.

4) **항바이러스 치료(표 1)**

(1) **라미부딘:** 라미부딘(Lamivudine, 제픽스)이 가장 먼저 시판되어 사용되었다. 1일 1회 100 mg을 경구 복용하며 신기능 저하가 있는 경우 감량투여 한다. 의료보험은 HBV-DNA가 양성이면서 AST 또는 ALT가 80이상일 때 2년간 적용된다. HBeAg 음전율이 1년 치료시 17%에서 5년 치료 시 35%까지 증가한다. AST 정상화율이 50~75%이고, 혈청 HBV DNA가 검출되지 않는 비율은 30~70%이다.⁶⁾

HBeAg 양성 만성간염에서 라미부딘의 효과는 치료 전 ALT가 높을수록 HBeAg 혈청전환율이 높으며, 환자가 젊을수록, 치료종료 시점에서 HBV DNA가 낮을수록, HBeAg 혈청전환 후 치료기간이 길수록 약제중단 후 재발이 적었다.⁷⁾

유해사례로는 근육통, 관절염, 피부발진 및 발열 등이 있으나 전반적으로 매우 안전하다. 실제 가장 문제가 되는 것은 약제투여 중단 후에 나타나는 재발과 투여 중에 발생하는 내성에 의한 악화이다. 내성발현이 1년 치료시 15%에서 5년 치료시 70%까지 높게 발생하고⁸⁾, 치료기간이 비교적 긴 것이 단점이다. 라미부딘 치료시 1) 치료기간이 길수록, 2) 치료전 혈청 DNA농도가 높을수록, 3) 치료 개시 후 DNA농도가 높을수록 내성발생이 증가한다.⁹⁾

라미부딘에 내성이 발생하면 아데포비어 10 mg으로 대체하거나, 라미부딘에 아데포비어 10 mg을 추가하여 투여하거나, 엔테카비어 1 mg으로 대체한다.

(2) **아데포비어:** 아데포비어(Adefovir, 헵세라)의 용량은 1일 10 mg을 경구 투여한다. 의료보험은 라미부딘 사용후 HBV-DNA가 음전화 되었다가 2회 이상 HBV-DNA가 양성이거나 1회의 DNA양성과 YMDD mutation 검사가 양성이면서 ALT가 80 이상인 경우 2년간 적용된다. 단 라미부딘과 병용시 보험적용이 안된다. HBeAg 음전율이 1년 치료시 12%에서 5년 치료시 60%까지 증가하였고, ALT 정상화율은 48~72%이었다.¹⁰⁾ HBeAg 음성 만성간염에서 4~5년 투여시 67%에서 HBV-DNA가 1,000 copies/mL 미만으로 감소하였다.

아데포비어 내성은 2, 3, 4, 5년 투여시 각각 3, 11, 18, 29%에서 발생하여 라미부딘에 비해 적은 것으로 밝혀졌다.¹¹⁾ 그러나 라미부딘 내성환자에서 아데포비어 투여 2년 후 20%에서 내성이 발생하였고, 라미부딘 내성환자에게 아데포비어 단일 약제로 대체하는 경우는 아데포비어와 라미부딘 병합요법에 비하여 아데포비어 내성

Table 1. Treatment of chronic hepatitis B.

	Brand name	Therapeutic dose	Adverse effect
Lamivudine	Zeffix tab [®] 100 mg	100 mg/dose (child 2~17 yr: 3 mg/kg/day)	Headache, insomnia, nausea, vomiting, cough, peripheral neuropathy, depression, rash, fever, anorexia
Adefovir	Hepsera tab [®] 10 mg	10 mg/day	Hematuria, fever, headache, rash, dyspepsia, nausea, diarrhea, abdominal pain, elevated AST/ALT, elevated serum creatinine
Entecavir	Baraclude tab [®] 0.5 mg/1.0 mg	0.5 mg/day (on fasting) lamivudine resistant: 1 mg/day	Diarrhea, dyspepsia, nausea, vomiting, fatigue, headache, dizziness, insomnia
Clevudine	Levovir cap [®] 10 mg/30 mg	30 mg/day contraindication: CrCl<30 ml/min	Infection, abdominal pain, dyspepsia, headache
Telbivudine	sebivo [®] 600 ng	600 mg/day	Elevated serum creatinine
Pegylated interferon alpha	Peg-intron [®] 50/80/100/120/150 μg Pegasys pfs inj [®] 35 μg/180 μg	Intron: subcutaneously at a daily dose of 5~6 million units or three times a week at a dose of 10 million units for 16 weeks Pegasys: 180 μg weekly for 48 weeks	Systemic 'flu like' symptoms, marrow suppression, leukopenia, thrombocytopenia, emotional lability, autoimmune reaction (especially autoimmune thyroiditis) alopecia, rashes, diarrhea, numbness tingling of the extremities

발현의 위험도가 증가하였다.¹²⁾ 따라서 라미부딘 내성이 발생한 경우 아데포비어로 대체하기 보다는 라미부딘과 아데포비어를 병합치료하는 것이 추후 아데포비어의 내성을 줄일 수 있어서 권장된다. 단, 병합요법시 한 가지 약제만 보험이 적용되므로 치료비용에 대한 고려가 있어야 하겠다.

유해사례로 신독성이 있으므로 주의를 요하며, 신기능 저하가 있는 경우는 투여간격을 조절한다. 아데포비어는 항바이러스 효과가 강력하지는 않지만 초치료 환자에서 내성 발현이 낮고, 타약제 내성 바이러스에 대한 단독 혹은 병합요법을 할 수 있다.

(3) 엔테카비어; 엔테카비어(Entecavir, 바라클루드)는 라미부딘이나 아데포비어에 비해 강력한 HBV 억제효과가 있는 것으로 알려져 있다. 처음 치료받는 환자에서는 1일 0.5 mg을 투여하며, 3년간 의료보험이 적용된다. 라미부딘 내성환자에서는 1 mg을 사용하며, 신기능저하시 감량 투여한다. 아데포비어 투약받던 환자는 아데포비어 투약기간을 포함하여 3년까지 보험이 적용된다.

엔테카비어 1년 치료시 HBV DNA가 검출되지 않는율이 67%로서 라미부딘을 투여한 경우의 36%보다 높았으며, ALT 정상화율도 68%로 라미부딘의 60%보다 우월하였다. 그러나 HBeAg 음전율은 22%로 라미부딘의 20%와 유사하였다.¹³⁾ 엔테카비어 3년 치료결과에 의하면 82%에서 HBV DNA가 검출되지 않았고, 90%에서 ALT가

정상화되었으며, 49%에서 HBeAg이 소실되었다.

엔테카비어 내성은 4년 투여시 1% 미만으로 라미부딘이나 아데포비어에 비해 매우 적은 것으로 밝혀져서 초치료에 우선적으로 권장된다. 반면에 라미부딘 내성환자에서는 엔테카비어 투여 1, 2, 3년, 4년 후 1%, 10%, 16%, 15%에서 내성이 발생하여 4년 누적발생률은 39.5%였다.¹⁴⁾ 엔테카비어의 유해사례는 라미부딘과 유사하고, 투여를 중단할 정도의 유해사례는 드물었다.

(4) 클레부딘; 국내에서 개발한 클레부딘(Clevudine, 레보비르)은 1일 30 mg을 경구 투여한다. 처음 치료받는 환자에서 첫 6개월간 30 mg을, 이후 6개월간 10 mg으로 1년 치료시 바이러스 반응이 68%, ALT 정상화율은 89%, HBeAg 음전율이 16%로 나타났으며, 이기간 동안 내성 발생은 보고되지 않았으나 아직 장기간의 연구보고는 없다.¹⁵⁾ 라미부딘 내성 HBV에 대한 실험실연구에서 클레부딘 내성이 보고되어, 라미부딘 내성 환자에서의 치료는 권고되지 않는다. 국내 임상시험에서 투여를 중단할 정도의 유해사례는 없었다.

(5) 텔비부딘; 텔비부딘(Telbivudine, 세비보)는 1일 1회 600 mg을 경구 투여한다. 아직 보험에 적용되지 않아 실제 처방이 이루어지지 않고 있다. 텔비부딘 2년 치료시 HBV DNA가 검출되지 않는율이 56%로서 라미부딘을 투여한 경우의 39%보다 높았으며, ALT 정상화율도 70%로 라미부딘의 62%보다 높았으며, HBeAg 음전율은

35%로 라미부딘의 29%보다 다소 높았다.¹⁶⁾ 텔비부딘 내성 발현율은 1년째 4.4%, 2년째 21.6%로 라미부딘의 9.1%와 35% 보다 낮았으나 장기간 투여할 때는 내성 발생에 대한 검토가 필요하다. 텔비부딘 내성 환자에서는 아데포비어나 엔테카비어로 대체하는 것을 고려한다.

텔비부딘 투여 후 유해사례는 라미부딘 투여군과 차이가 없지만 크레아틴 키나제 상승이 2~9%에서 나타난다. 텔비부딘은 동물실험에서 태아독성이 나타나지 않아 항바이러스 치료가 필요한 B형간염 임신부에서 우선적으로 고려할 수 있다(Pregnancy category B).⁴⁾

(6) **인터페론**: 페그인터페론 알파(pegylated interferon α)가 B형간염에 사용되는데 인트론은 5~6백만 단위를 매일 16주간 또는 주3회 24주간, 또는 1천만단위를 주3회 16주간 피하주사 한다. 페가시스는 180 μ g을 주 1회 48주간 주사한다. HBeAg이 음성인 경우 1년 동안 주사한다.

페그인터페론 알파 48주 치료 후 24주간 추적관찰 하였을 때 HBeAg 혈청전환율이 32%, HBV DNA가 검출되지 않는 비율이 32%, ALT 정상화율은 23%로서, 라미부딘의 19%, 22% 및 23%보다 높았다. 페그인터페론 알파의 내성에 대한 보고는 아직 없다.¹⁷⁾

유해사례는 감기, 몸살, 피로감이 흔하고, 식욕부진, 체중감소, 모발감소, 백혈구감소, 혈소판감소, 불안, 안절부절, 우울증 등이 있다. ALT가 높고, DNA 농도는 낮고, 성인간염, 조직검사상 활동성, 여성, 이성간염에서 치료반응이 양호하다. 치료기간이 정해져 있고, 효과가 오래 지속되며, 내성 발생이 없고, HBsAg 혈청소실을 기대할 수 있는 장점은 있으나 한국인에서는 모자간염이 많아 효과가 다소 낮고, 유해사례가 심하고, 주사를 맞아야하는 불편함과 비용도 고가라서 일차의료에서 사용하기에는 어려움이 있다.⁴⁾

(7) **기타**: 현재 임상시험이 진행중인 Tenofovir, Pradefovir 등이 향후 국내에 시판되면 보다 다양한 치료가 가능하게 될 전망이다.

2. C형간염

1) **역학적 특성과 자연경과**: C형간염 바이러스(hepatitis C virus, HCV)는 RNA 바이러스로 6개의 유전자형으로 구분된다. HCV 감염은 전세계적으로 약 3%에 해당하는 1억 7천만명의 인구가 감염되어 있고, 국내에서는 성인 검진자의 약 1% (0.4~2.1%)에서 HCV항체가 양성으로 나타난다.¹⁸⁾ 초등학교에서 HCV항체 양성률은 0.8%로 보고되며¹⁹⁾, 연령에 따라 양성률이 증가하다가 50~60대에 가장 높다.¹⁸⁾ 고위험군으로 알려진 혈우병, 혈액투석 환자, 정맥 약물 남용자, 다수의 수혈을 받은

환자에서 HCV항체 양성률이 높다. 간경변증환자의 약 12%, 간세포암환자의 약 15%에서 HCV항체가 양성으로 나타난다.²⁰⁾

HCV 감염은 주로 오염된 주사기나 혈액체제를 통해 경주적으로 감염된다. 주산기 모자간염이나 성접촉에 의한 감염, 가족내감염이 보고되긴 하나 비교적 드물고, 타액에 의한 전파 가능성도 낮다.²¹⁾ 우리나라에서 흔한 HCV 유전자형은 1b와 2a로 보고되고 있으며, 유전자형과 임상적 중증도와는 관련이 없으나 바이러스치료에 대한 반응이 다르다. HCV에 감염되면 대부분 증상이 없이 회복되나 60~85%에서는 만성 간염으로 이행하며, 이들 중 5~20%는 20~25년 경과 후에 간경변증으로 진행된다.²²⁾ 일단 간경변증으로 진행된 환자는 연간 1~4%에서 간세포암이 발생한다. 간경변으로 진행되는 것과 관련된 악화요인으로는 알코올 섭취(1일 50 g 이상), HBV 또는 HIV 동시감염, 남성, 감염시 연령(40세 이상) 등이 있다.²³⁾

2) **치료목표와 치료반응의 정의**: HCV의 치료목표는 HCV를 박멸하여 HCV감염의 합병증을 예방하는 것이다. 따라서 HCV RNA 정상검사로 치료반응을 판정한다. 지속적 바이러스 반응(sustained virologic response, SVR)은 치료 종료 시점과 종료 후 6개월에 HCV RNA가 검출되지 않는 것으로 정의되며, HCV가 박멸된 것으로 간주한다. 초기 바이러스 반응(early virologic response, EVR)은 치료 후 12주째에 HCV RNA가 2log₁₀ 감소하거나 소실되는 것으로 정의 되며, 치료 종료 반응(end of treatment response, ETR)은 치료 종료 시점에서 HCV RNA가 검출되지 않는 경우이다.

3) **치료의 적응증과 금기증**: 치료의 적응증으로는 HCV RNA가 양성인 만성 C형간염 환자로서 (1) ALT가 정상 상한치 보다 높거나 (2) 대상성 간경변증환자 (3) 생검을 한 경우 2단계 이상의 섬유화가 있는 경우이다.

치료의 금기증으로는 (1) 조절이 안된 우울증, (2) 면역성 간염이나 interferon 치료로 악화될 수 있는 질환, (3) 조절이 안되는 갑상선 기능 이상, (4) 조절이 안되는 동반 질환(고혈압, 당뇨병, 심부전, 관상동맥질환, 만성 기관지염), (5) 조절이 안되는 심한 빈혈(Hg<10g/dl), (6) 호중구 감소증(ANC<750/mm³), (7) 혈소판저하증(PLT<50,000/mm³), (8) 알코올 중독자나 정맥주사 남용자, (9) 임신중이거나 피임을 못할 경우 등이다.

4) **모니터링**: 치료 전에 시행해야 할 검사로는 HCV RNA 정량검사, HCV유전자형 검사, 간기능검사, CBC, BUN/Cr, 뇨검사, 갑상선 기능검사 등이 있다.

치료 기간 중에 시행해야 하는 검사는 CBC (첫 1개월 간 1~2주 간격, 이후 2~4주 간격), 간기능검사(2~4주

Table 2. Treatment of chronic hepatitis C.

	Brand name	Therapeutic dose	Adverse effects
PEG	Peg-intron [®] 50/80/100/120/150 μ g	Peg-intron subcutaneously, 1.5 μ g/kg weekly	Systemic 'flu like' symptoms, marrow suppression, leukopenia, thrombocytopenia, emotional lability, autoimmune reaction (especially autoimmune thyroiditis) alopecia, rashes, diarrhea, numbness and tingling of the extremities
	Pegasys pfs inj [®] 135 μ g/180 μ g	Pegasys subcutaneously, 180 μ g weekly	
Ribavirin	Robavin cap [®] 100 mg	HCV genotype 1: < 75 kg \rightarrow 1,000 mg/day \geq 75 kg \rightarrow 1,200 mg/day HCV genotype 2, 3: 800 mg/day	Hemolytic anemia, teratogenicity, insomnia, anorexia, cough, dyspnea, rash, pruritus, gout

HCV genotype 1: peg-interferon and ribavirin for 48 weeks, HCV genotype 2, 3: peg-interferon and ribavirin for 24 weeks.

간격), 갑상선 기능검사(3~6개월 간격), HCV RNA 정량 검사 등이 있다.

5) **항바이러스 치료:** 페그인터페론 알파 주1회 피하주사와 리바비린 경구투여의 병합치료가 최적의 치료이며, 55% 이상의 SVR이 보고되고 있다. 유전자형에 따라 용량과 치료기간이 다르다(표 2).^{24,25)}

(1) **HCV유전자 1형의 항바이러스 치료;** 페그인터페론알파와 리바비린을 48주간 사용한다. 페그인터페론알파-2a (페가시스)는 체중과 무관하게 180 μ g을, 알파-2b (페그인트론)는 kg당 1.5 μ g을 주1회 피하주사 한다. 리바비린은 체중에 따라 1일 1,000 mg (75 kg 미만)과 1,200 mg (75kg 이상)을 투여한다. 치료 12주에 HCV RNA 정량 검사를 시행하여 EVR이 없으면 치료중단을 고려한다.

(2) **HCV유전자 2,3형의 항바이러스 치료;** 페그인터페론 알파와 리바비린을 24주간 사용한다. 페그인터페론알파-2a (페가시스)는 체중과 무관하게 180 μ g을, 알파-2b (페그인트론)는 kg당 1.5 μ g을 주1회 피하주사 한다. 리바비린은 1일 800 mg을 투여한다.

(3) **페그인터페론 알파의 용량 조절 지침;** 절대 호중구 수(ANC)가 750/mm³ 미만이면 용량을 감량하고, 500/mm³ 미만이면 투약을 중단한다. 용량조절 후 ANC가 1,000/mm³ 이상으로 회복되면 50%의 용량으로 치료를 다시 시작하고, ANC를 지속 관찰한다. 혈소판 수가 5만/mm³ 미만이면 용량을 50% 감량하고, 2만/mm³ 미만이면 투약을 중단한다. 혈청 ALT가 치료 전에 비해 계속 상승하는 경우 용량을 50% 감량한다. 감량해도 불구하고 ALT가 계속 상승하거나 빌리루빈 증가 또는 대상부전의 증거가 동반되는 경우에는 투약을 중단한다.

(4) **리바비린의 용량 조절 지침;** 혈색소가 10 g/dl 미만이면 용량을 감량하고, 8 g/dl 미만이면 투약을 중단한다.

투약을 중단한 경우 페그인터페론 알파 단독요법으로 투약을 지속할 수 있다. 빈혈이 회복되면 다시 재투여할 수 있다.

(5) **항바이러스 치료의 유해사례;** 페그인터페론 알파와 리바비린 병합요법을 받은 환자의 75%에서 다음의 유해사례 중 하나 이상을 경험하게 된다. 페그인터페론과 연관된 유해사례로는 독감유사 증상(발열, 피로, 근육통, 두통, 오한), 백혈구 감소증, 혈소판 감소증, 우울증, 화를 잘 냄, 기억과 집중장애, 시야 장애, 불면증, 청력 장애, 이명, 갑상선 기능저하 또는 항진증), 오심, 구토, 소양증, 체중 감소, 폐간질 섬유화, 탈모 등이 있다. 리바비린과 연관된 유해사례로는 용혈성 빈혈, 피로, 소양증, 발진, 부비동염, 선천성 기형, 통풍 등이 있다. 유해사례는 치료 첫째 주에 심한 경향이 있고, 아세트아미노펜이나 NSAIDs 등의 진통제와 선택적 세로토닌 재흡수억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)를 사용할 수 있다.

결 론

만성 B형간염의 치료에서 라미부딘은 항바이러스효과가 크고, 비교적 신속히 간기능 수치를 호전시키지만, 연간 20%내외의 높은 빈도로 내성이 발생하고, 일단 내성이 생기면 치료효과는 상쇄 될 뿐만 아니라 다른 약제에 대한 내성 발현도 증가시킨다. B형간염의 치료는 평생에 걸쳐 지속되는 것이고 일단 내성이 발생하면 다약제 내성의 위험성이 증가하므로, 처음 치료를 시작할 때 치료여부 및 시작시점을 면밀히 검토한 후 신중히 결정해야 한다. 아데포비어는 라미부딘 내성 바이러스에 병용요법으로 권장되고 있으나, 이 경우 한 가지 약제만

보험이 적용되므로 고가의 비용이 문제가 된다. 엔테카비어는 초 치료시 항바이러스 효과가 우수하고 내성 발현율이 낮아서 우선적으로 추천된다. 라미부딘이나 아데포비어 내성환자에서 우수한 효과를 보이거나 초치료에 비하면 내성 발현율이 높은 편이다. 내성 환자에서 단독 요법으로 보험이 적용되어 아데포비어 병용요법에 비해 경제적이다. 클레부딘은 초치료 환자에서 효과가 우수한 것으로 나타났으나 장기간 치료에 대한 내성 발현여부에 대한 연구가 부족하다. 또한 라미부딘 내성 환자에서는 클레부딘에 대한 교차내성이 나타나서 투여를 권장하지 않는다. 페그인터페론 알파는 치료효과가 좋고, 치료기간은 짧고, 내성발현이 없는 장점은 있으나 유해사례와 고비용으로 인해 환자의 순응도가 낮은 것이 단점이다.

만성 C형간염의 표준치료인 페그인터페론 알파와 리바비린 병용요법도 치료효과는 우수하나 심하고 빈번한 유해사례, 주사의 불편함, 약제 및 검사의 고비용 등으로 인해 환자의 순응도가 낮아서 치료를 완료하는데 어려움이 있다.

참 고 문 헌

1. 보건복지부. 국민건강 영양조사 제3기 (2005)-총괄. 2006. p95-7.
2. Ahn HS, Kim MH, Kim YS, Kim JS. A case-control study on association between hepatocellular carcinoma and infection of hepatitis B and hepatitis C virus. *Korean J Prev Med* 1997;30(1):1-16.
3. Fung SK, Lok AS. Hepatitis B virus genotypes: do they play a role in the outcome of HBV infection? *Hepatology* 2004;40(4):790-2.
4. Kim YS, Ahn YO. Factors associated with intrafamilial transmission of hepatitis B virus infection in Korea. *J Korean Med Sci* 1993;8(6):395-404.
5. 이관식, 김동준. 대한간학회 가이드라인: 만성 B형 간염의 치료. *대한간학회지* 2007;13:447-88.
6. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TI, 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;341:1256-63.
7. Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM, Liaw YF. Determinants for sustained HBeAg response to lamivudine therapy. *Hepatology* 2003;38:1267-73.
8. Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, Tipples GA, Walters KA, Tyrrell DL, et al. Identification and characterization of mutation in hepatitis B virus resistant to lamivudine. Lamivudine Clinical Investigation Group. *Hepatology* 1998;27:1670-7.
9. Yeun 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;34:785-91.
10. 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;348:808-16.
11. 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;131:1743-51.
12. 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;55:1488-95.
13. 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;354:1001-10.
14. Colonna RJ, Rose RE, Pokornowski K, Baldick CJ, Eqgers B, Yu CF, et al. Four year assessment of entecavir resistance in nucleoside-naive and lamivudine refractory patients. *J Hepatol* 2007;46 Suppl 1:S294.
15. Chung YH, Lee KS, Kim JH, Ryu SH, Paik SW, Um SH, et al. Six month maintenance therapy with 10mg clevudine maintains the viral suppression and biochemical improvement achieved with six month therapy with 30 mg. *Hepatology* 2006;44 Suppl:698A.
16. Lai CL, Gane E, Usu CW, Chen YC, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine vs lamivudine in HBeAg-positive patients with CHB: two-year efficacy and predictors of response [Abstract]. *Hep Intl* 2007;1:13.
17. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206-17.
18. 박경식, 이영석, 이석근, 황준영, 정우진, 조광범 등. 대구, 경북지역 성인의 바이러스성 간염 표지자 양성률에 관한 연구-건강검진 수진자를 대상으로-. *대한소화기학회지* 2003;41:473-9.
19. 이재명, 이종민, 유희승, 장웅기, 김동준, 김용범 등. 한국 어린이에서의 anti-HCV 양성률. *대한간학회지* 1996;2:160-5.
20. Kim YS, Um SH, Ryu HS, Lee JB, Lee JW, Park DK, et al. The prognosis of liver cirrhosis in recent years in Korea. *J Korean Med Sci* 2003;18:833-41.
21. Kim YS, Chi HS, Ahn YO, Lee HS, Klag MJ. Lack of familial

- clustering of hepatitis C virus infection. *Int J Epidemiol* 1988;27:525-9.
22. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:41-52.
23. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;34:730-9.
24. 이영상, 황성규, 김주현, 김동준, 김병익, 윤승기 등. 2004년 대한간학회 C형 간염 치료 가이드라인. *대한간학회지* 2004;10(5 부록):S101-25.
25. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C 2002 (June 10-12, 2002). *Gastroenterology* 2002;123:2082-99.

임 상 퀴즈

일차의료에서 만성간염의 치료

다음 임상 퀴즈에 응답해서 60% 이상 득점하시는 회원에게는 대한가정의학회 학술회원 평점 4점을 드립니다. 임상 퀴즈에 답하셔서 응답지를 대한가정의학회 사무처로 보내주십시오. 정답은 다음 호에 게재됩니다(팩스: 3210-1538, E-mail: kafm@kafm.or.kr).

- 만성 B형간염 치료대상에 대한 설명이다. 맞는 것은?
가) 1, 2, 3 나) 1, 3 다) 2, 4 라) 4 마) 1, 2, 3, 4
 - HBeAg 양성 만성 간염의 경우는 혈청 HBV DNA $\geq 20,000$ IU/mL이며, AST/ALT가 정상 상한치의 2배 이상인 경우
 - 대상성 간경변증의 경우는 혈청 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL이며, AST/ALT가 정상 상한치 이상인 경우
 - 비대상성 간경변증의 경우는 혈청 HBV DNA가 양성이면, AST/ALT 수치에 관계없이
 - HBeAg 음성 만성 간염의 경우는 혈청 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL이며, AST/ALT가 정상 상한치 이상인 경우
- 다음은 만성 B형간염의 항바이러스 치료에 관한 사항이다. 맞는 것은?
가) 1, 2, 3 나) 1, 3 다) 2, 4 라) 4 마) 1, 2, 3, 4
 - HBeAg 양성 만성간염에서 라미부딘 치료시 ALT가 높을수록 HBeAg 혈청전환율이 높다.
 - 국내 시판되는 항바이러스제 중에서 엔테카비어가 내성발현이 가장 적다.
 - 라미부딘에 내성이 발생하면 아데포비어 10 mg을 추가하거나, 엔테카비어 1 mg으로 대체한다.
 - 아데포비어는 신독성이 있으므로 주의를 요하며, 신기능저하가 있는 경우는 투여간격을 조절한다.
- 만성 C형 간염 환자에서 치료 적응증은?
가) 1, 2, 3 나) 1, 3 다) 2, 4 라) 4 마) 1, 2, 3, 4
 - 심한 우울증이 동반 된 혈청 HCV RNA 양성인 자
 - 혈청 HCV RNA 양성이고 ALT가 정상인 경우
 - 혈청 HCV RNA 양성이고 Hb 9 g/dl인 자
 - 혈청 HCV RNA 양성이고 대상성 간경변증이 있는 경우

제 29 권 제 11 호 임상퀴즈의 정답은 958쪽에 있습니다.

..... 절 취 선

제29권 12호 응답지 (일차의료에서 만성간염의 치료)

의사면허번호		전문의 번호			소속 지회	
성 명		연락처(전화)			연락처(E-mail)	
퀴즈 번호	1.	가)	나)	다)	라)	마)
	2.	가)	나)	다)	라)	마)
	3.	가)	나)	다)	라)	마)