<국외논문 논평(The Korean Journal of Hepatology Elsewhere)>

전세계적으로 널리 사용되고 있는 만성 B형간염 치료 가이드라인은 간질환 관련 합병증을 예측하는 데 얼마나 유용한가?

울산대학교 의과대학 울산대학교병원 소화기내과

박 능 화

Neung Hwa Park, M.D., Ph.D.

Division of Gastroenterology, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan University Hospital, Ulsan, Korea

Treatment recommendations for chronic hepatitis B: an evaluation of current guidelines based on a natural history study in the United States
Tong MJ, Hsien C, Hsu L, Sun HE, Blatt LM
Hepatology 2008;48:1070-1078

논 평(Comments)

B형간염의 자연경과가 자세히 밝혀지고 새로운 약제의 개발 및 그에 따른 치료 효과에 대한 많은 정보가 쏟아짐에 따라 임상에서 B형간염의 진단 및 치료에 도움을 주고자 각 나라나 지역 실정에 맞게 치료 가이드라인을 제정하게 되었다. 이러한 가이드라인은 증거에 입각한 의학 지식(evidence-based medicine)과 전문가 그룹의 견해를 바탕으로 제정된 것으로 간염 치료의 표준 지침이 아니라 진료에 참고가 될 수 있도록 한 것이며 추후 지속적인 수정과 보완이 필요하다. 만성 B형간염의 치료 가이드라인은 1990년대 말부터 아시아-태평양 간학회(Asian Pacific Association for the Study

of the Liver, APASL), 미국간학회(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) 및 유럽간학회(European Association for the Study of the Liver, EASL) 등에서 제정되어 발표되었으며, 우리나라에서도 2004년도에 대한간학회(The Korean Association for The Study of the Liver, KASL)에서 국내 실정에 맞는 만성 B형간염의 치료 가이드라인을 제정하여 발표한 바 있다. 그 후 더욱 자세한 B형간염의 자연경과가 밝혀지고 새로운 분자생물학적 진단 방법의 개발로 B형간염바이러스(hepatitis B virus, HBV) DNA를 더욱 예민하게 정량할 수 있게 되었다. 또한 새로운 항바이러스제의 개발로 B형간염에 대한 항바이러스제 선택의 폭과 치료 대상이 과거보다 한층 넓어지고, 투약 기간이 길어지면서 각각의 항바이러스제에 대한 장단점을 좀더 자세히 파악할 수 있게 되었다. 따라서 만성 B형간염 치료 가이드라인의 수정 및 보완이 필요하게 되어 2006년 아시아-태평양간학회, 2006년 US 패널 및 2007년 미국간학회에서 개정된 치료 가이드라인이 발표되었다.¹⁻³ 우리나라

◆ Corresponding author: Neung Hwa Park, E-mail: nhpark@uuh.ulsan.kr; Phone: (052) 250-8845; Fax: (052) 251-8235
주소: 울산시 동구 전하1동, 울산대학교병원 내과학교실 (우)682-714

Table 1. Comparison of recommendations of current guidelines for treatment in chronic hepatitis B patients

	HBeAg positive		HBeAg negative	
	HBV DNA (copies/mL)	ALT	HBV DNA (copies/mL)	ALT
EASL (2003)	$\geq 10^5$	$>2 \times \text{ULN}$	$\geq 10^5$	$>2 \times \text{ULN}$
APASL (2006)	$\geq 10^5$	$>2 \times \text{ULN}$	$\geq 10^4$	$>2 \times \text{ULN}$
US panel (2006)	$\geq 10^5$	$> \text{ULN}$	$\geq 10^4$	$> \text{ULN}$
AASLD (2007)	$\geq 10^5$	$>2 \times \text{ULN}$	$\geq 10^5$	$>2 \times \text{ULN}$
KASL (2007)	$\geq 10^5$	$>2 \times \text{ULN}$	$\geq 10^4$	$>2 \times \text{ULN}$
US panel (2008)	$\geq 10^5$	$> \text{ULN}$	$\geq 10^4$	$> \text{ULN}$
EASL (2009)	$\geq 10^4$	$> \text{ULN}$	$\geq 10^4$	$> \text{ULN}$

EASL, European Association for the Study of the Liver; APASL, Asian Pacific Association for the Study of the Liver; US, the United States; AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases; KASL, The Korean Association for the Study of the Liver; HBV, hepatitis B virus; ALT, alanine aminotransferase.

라에서도 2007년 B형간염 치료 가이드라인을 개정하였으며 US 패널에서도 2008년 개정하였다.^{4,5} 또한 2003년 가이드라인을 발표한 유럽간학회에서도 2009년 개정된 가이드라인을 발표하였다.^{6,7} 이러한 가이드라인은 주로 아시아나 유럽국가에서 발표된 B형간염의 자연적 경과를 바탕으로 제정되었으며 치료 여부는 hepatitis B e antigen(HBeAg)의 유무, 혈청 HBV DNA 농도 및 alanine aminotransferase(ALT)치에 따라 결정되며 또한 만성 간염인가 간경변증으로 진행되었는가 등의 병의 진행 상태에 따라 결정된다. 최근 2008년 발표된 US 패널의 가이드라인에서는 HBeAg 양성 간염 환자의 경우 HBV DNA치가 10^5 copies/mL 이상, HBeAg 음성 간염의 경우 10^4 copies/mL 이면서 혈청 ALT치에 상승되어 있으면 항바이러스제의 사용을 권고하고 있다.⁵ 간경변증의 경우에는 혈청 ALT치에 상관없이 HBV DNA치가 10^4 copies/mL 이상이면 치료할 것을 권고하고 있다. 비대상성 간경변증 환자에서는 HBV DNA 수치에 상관없이 바이러스가 검출되면 치료를 권고하고 있다. 또한 혈청 HBV DNA치가 10^5 copies/mL 이상이지만 정상 혈청 ALT치를 보이는 특히 35~40세 이상의 환자는 간조직검사를 시행하여 중등도 이상의 섬유화나 의미 있는 염증 소견을 보일 경우에는 치료할 것을 권고하고 있다. 2009년에 발표된 EASL 가이드라

인에서는 2008년 US 패널과 비슷한 내용이지만 HBeAg 양성 간염에서도 혈청 HBV DNA치가 10^5 copies/mL 이상이 아니라 더 낮은 10^4 copies/mL 이상이면 치료할 것을 권고하고 있다.⁷

현재까지 널리 사용되고 있는 가이드라인을 따를 경우 간경변증의 합병증을 줄이거나 간세포암종의 발생을 얼마나 줄일 수 있는지에 대한 가이드라인의 유용성에 대한 연구는 없었다. 이에 Tong 등이 최근 발표한 논문에서 세계적으로 널리 사용되고 있는 4개의 가이드라인 즉, 유럽간학회(2003년 EASL), 미국 전문가(2006년 US 패널), 아시아-태평양간학회(2006년 APASL), 미국간학회(2007년 AASLD)의 가이드라인을 이용하여 이러한 가이드라인이 간세포암종이나 간질환 관련 사망률을 얼마나 줄일 수 있는지를 알아보았으며 기존의 가이드라인에 포함되어 있지 않지만 간질환 합병증을 줄일 수 있는 새로운 인자가 있는지를 알아보았다.⁸ 이러한 각 가이드라인의 치료기준점으로 살펴보면 HBeAg 양성 및 음성 간염의 경우 각 가이드라인마다 치료시작 기준치가 서로 다르며(표 1) 간경변증의 경우에도 다른 기준치에 따라 치료 여부를 권고하고 있다(표 2). Tong 등은 HBsAg 양성인 환자 369명을 대상으로 평균 84개월 추적 검사를 하였다.⁸ 78.5%는 아시아인이었으며 70.5%가 남자였고 평균 나이는 48.4세였다. 186명은 HBeAg

Table 2. Comparison of recommendations of current guidelines for treatment in hepatitis B patients with cirrhosis

	Compensated		Decompensated	
	HBV DNA (copies/mL)	ALT	HBV DNA (copies/mL)	ALT
EASL (2003)	$\geq 10^5$	>ULN	Any detectable	No specified
APASL (2006)	$\geq 10^4$	No specified	Any detectable	No specified
US panel (2006)	$\geq 10^4$	No specified	Any detectable	No specified
AASLD (2007)	$\geq 10^4$	No specified	Any detectable	No specified
KASL (2007)	$\geq 10^4$	No specified	Any detectable	No specified
US panel (2008)	$\geq 10^4$	No specified	Any detectable	No specified
EASL (2009)	$\geq 10^4$	No specified	Any detectable	No specified

EASL, European Association for the Study of the Liver: APASL, Asian Pacific Association for the Study of the Liver: US, the United States: AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases: KASL, The Korean Association for the Study of the Liver: HBV, hepatitis B virus: ALT, alanine aminotransferase.

양성이었으며 228명은 HBV DNA치가 10^5 copies/mL 이상이었으며 181명은 혈청 ALT치가 상승되어 있었다. 추적기간 중 6개월 간격으로 복부초음파검사를 하고 혈청 알파태아단백을 측정하였다. 가이드라인의 치료 여부를 결정하는 가장 중요한 인자인 HBeAg 유무, HBV DNA치, ALT 정도에 따라 간세포암종의 발생이나 간질환 관련 사망이 얼마나 발생하는지를 살펴보고 또한 이러한 인자 이외에 치료 전 혈청 알부민 및 혈소판 수치를 포함시켜 분석하였다. 대상 환자 369명 중 37명(10%)이 간세포암종 이외의 간질환에 관련된 합병증으로 사망하였다. 37명 중 26명은 간부전, 7명은 식도정맥류 출혈, 4명은 패혈증으로 사망하였다. 이 37명 모두는 간경변증 환자였다. 30명(8.1%)에서 간세포암종이 발생하였으며 이 중 7명은 만성 간염 환자였다. 결과적으로 총 67명에서 간질환 관련 합병증이 발생하였다. 대상 환자 369명을 치료 전 HBeAg 유무, 혈청 ALT치, HBV DNA 정도 및 간경변증 유무에 따라 4개의 가이드라인에 맞게 분류하여 항바이러스제의 치료가 어느 정도 환자에서 필요하며 이러한 가이드라인에 따를 경우 합병증이 생긴 환자를 어느 정도 예측할 수 있는지를 각각의 가이드라인에 따라 살펴보았다. 이러한 EASL, APASL, AASLD 가이드라인에 따르면 만

성 간염 환자 중 각각 10, 10, 9명에서만 치료 대상자에 해당되었고, US 패널의 가이드라인의 경우에는 68명이 치료 대상자에 해당되었다. 간경변증 환자의 경우에는 US 패널, APASL, AASLD 가이드라인의 경우에는 97명이, EASL의 경우에는 47명만이 치료 대상에 해당되었다. 간세포암종이 발생했거나 간세포암종 이외의 간질환 관련 합병증으로 사망한 환자 중 US 패널, APASL, AASLD 가이드라인에 따라 치료가 필요한 HBeAg 양성 간질환을 가진 환자는 각각 18명(60%), 14명(47%), 14명(47%)이었으며 EASL에 의하면 6명(20%)만이 해당되었다. 또한 만성 간염에서 간세포암종이 발생한 9명 중 US 패널의 가이드라인에 따르면 5명이 치료 대상이 되었지만 다른 EASL, APASL, AASLD 등의 가이드라인에 의하면 해당하는 환자는 아무도 없었다. 간경변증에서 간세포암종이 발생한 21명 중 EASL 가이드라인에 따르면 6명만이 치료 대상자에 해당되지만 US 패널, APASL, AASLD 등의 가이드라인에 의하면 14명이 해당되었다. 그러므로 간세포암종이 발생한 총 30명의 환자 중 EASL 가이드라인에 따르면 24명이 치료 대상자에 포함되지 못했으며 APASL 및 AASLD의 경우 16명이, US 패널의 경우 12명이 치료 대상자에 포함되지 못했다. 간세포암종 이외의 간질환 관

런 합병증으로 사망한 37명 중 EASL 가이드라인에 따르면 27명(73%)이, 이외의 다른 가이드라인에는 11명(30%)이 치료 대상자에 포함되지 못했다. 그러므로 이러한 가이드라인으로는 간질환 관련 합병증을 보이게 되는 환자의 많은 수가 치료 대상자에 포함되지 않는 문제점을 지적하였으며, 이러한 문제점을 개선하기 위해 새로운 인자를 포함시켜 그 유용성을 알아보았다. 즉, 간경변증 환자를 대상성 간경변증군, 간세포암종 발생군, 간세포암종 이외의 간질환 관련 합병증으로 사망한 군으로 나누어 알부민 및 혈소판 수치를 비교하였을 때 두 인자가 통계학적으로 유의하게 대상성 간경변증군, 간세포암종 발생군, 간세포암종 이외의 간질환 관련 합병증으로 사망한 군 순으로 낮았다. 이러한 차이는 추적기간 중에 일정하게 나타났다. Receiver operating characteristic curve에 의해 가장 좋은 민감도와 예민도를 보이는 알부민 및 혈소판 수치는 각각 3.5 mg/dL, 130,000 mm³였다. 이러한 두 인자를 기존의 가이드라인에 포함시켜 분석하면 간세포암종 이외의 간질환 관련 합병증으로 사망한 환자를 EASL 가이드라인의 경우 89%, 다른 가이드라인의 경우 100%가 치료 대상자에 포함되게 된다. 마찬가지로 EASL 가이드라인의 경우에 간세포암종 발생군의 96%를, 다른 가이드라인의 경우에 100%가 치료 대상자에 해당하게 된다. 또한 간세포암종이 발생했거나 간세포암종 이외의 간질환 관련 합병증으로 사망한 환자들의 바이러스 표지자를 분석해 보면 67명 중 56명에서 basal core promoter나 precore 부위에 변이가 관찰되어 이러한 변이군을 알부민 및 혈소판 수치 등과 함께 가이드라인에 포함시키면 간세포암종이 발생한 모든 환자가 치료 대상자에 포함됨을 알 수 있었다. 뿐만 아니라 간세포암종 이외의 간질환 관련 합병증으로 사망한 환자를 같은 방법으로 가이드라인에 포함시켜 분석하면 EASL 가이드라인의 경우 92%가, 다른 가이드라인의 경우 모든 환자가 치료 대상에 포함되었다. 이러한 결과를 바탕으로 더 많은 환자가 간세포암종의 발생이나 간세포암종 이외의 간질환으로 사망하는 것을 줄이기 위하여 이

연구자들은 먼저 현재의 가이드라인에 치료 전 혈청 알부민치와 혈소판 수치를 포함시킬 것을 제안하고 있다. 비록 이 연구가 후향적 분석이지만 치료 가이드라인의 유용성을 확인했다는 점과 간세포암종이 발생하거나 간세포암종 이외의 간질환 합병증으로 사망할 수 있는 위험성이 높은 환자군을 더 많이 치료대상에 포함시킬 수 있었다는 점에 이 연구의 중요성이 있다. 이 연구자들이 지적한 것처럼 혈청 알부민이나 혈소판 수치를 세분화하여 치료 대상을 결정하는 가이드라인의 새로운 인자로 적용하면 병의 진행을 효율적으로 진단 및 치료하는 데 도움을 줄 것으로 예상되지만 향후 더 많은 환자를 대상으로 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다. 그러나 연구자들이 간과한 내용은 혈청 알부민과 혈소판 수치는 간경변증으로 진행함에 따라 대부분 감소하게 되므로 이미 간경변증이란 병명 속에 포함되어 있어 그 수치의 정도에 상관없이 현재 사용되고 있는 가이드라인에서 치료 대상을 결정하는 중요한 요소인 간경변증에 포괄적으로 포함되어 있어 그 유용성이 크지 않을 것으로 예상된다. 또한 미국간학회에서 제안한 권고사항을 바탕으로⁹ US 패널에서 남자 40세, 여자 50세 이상의 아시아인, 간경변증 환자, 20세 이상의 아프리카인, 간세포암종의 가족력이 있는 경우, 혈청 ALT치가 상승되어 있거나 HBV DNA치가 10⁵ copies/mL 이상인 40세 이상의 간염바이러스 보유자는 간세포암종의 조기 발견을 위한 검사를 주기적으로 시행할 것을 권고하고 있으며, 수직감염이 의심되는 아시아인은 30~35세 이하이더라도 검사할 것을 권고하고 있다.⁵ 우리나라에서도 간세포암종의 조기 진단을 위해 남자 30세, 여자 40세 이상으로 B형간염바이러스에 의한 만성 간질환이 있는 환자는 복부초음파검사와 혈청 알파태아단백 측정을 6개월마다 받을 것을 권고하고 있다.¹⁰ 즉 가이드라인에서 제시한 치료 대상자에 포함되지는 않았지만 미국간학회나 대한간학회에서 제시하는 간세포암종의 조기 진단을 해야 하는 위험인자군에 포함되어 있어 추적관찰이 필요한 환자이므로 합병증을 조기에 발견하여 치료하는 데에는 큰 어려

움이 없었을 것으로 판단된다(이 연구에서 간세포암종 이외의 간질환 관련 합병증으로 사망한 환자 모두 간경변증 환자였으며 간세포암종이 발생한 대부분은 간경변증이나 만성 간염 환자였음).

향후 만성 B형간염의 자연경과가 더욱 밝혀져야 하며 치료의 대상이나 예후 등을 예측할 수 있는 인자들에 대한 많은 연구가 필요하다. 또한 기존 약제의 병용요법이나 새로운 치료 방법 등을 개발하여 HBeAg이나 HBsAg의 소실이나 혈청전환을 높일 수 있는 방법 및 최근 사용하고 있는 항바이러스제의 간경변증이나 간세포암종의 예방 등의 장기간의 치료 효과에 대한 결론이 필요하며 다약제 내성 바이러스를 치료할 수 있는 새로운 항바이러스제를 개발하여 치료 대상에 대한 수정과 보완이 필요하다. 이를 통해 B형간염의 진행에 의한 비가역적인 간경변증, 간부전 혹은 간세포암종으로 진행되는 것을 방지하여 간질환에 의한 사망률을 낮추고 생존율을 향상시켜야 할 것이다.

색인단어: 만성 B형간염, 치료 가이드라인

참고문헌

1. ACT-HBV asia-pacific steering committee members. Chronic hepatitis B: treatment alert. Liver Int 2006;26 (Supple 2):47-58.
2. 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: an update. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:936-962.
3. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2007;45:507-539.
4. Kim KS, Kim DJ, Guideline Committee of the Korean Association for the Study of the Liver. Management of chronic hepatitis B. Korean J Hepatol 2007;13:447-488.
5. 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.
6. de Franchis R, Hadengue A, Lan G, Lavanchy D, Lok A, McIntyre N, et al. EASL International Consensus Conference on hepatitis B. 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland. Consensus Statement (long version). J Hepatol 2003;39(Suppl 1):S3-S25.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009;50:227-242.
8. 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.
9. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2005;42:1208-1236.
10. Kim CM. Screening for hepatocellular carcinoma in Korea. Korean J hepatol 2001;7(Suppl 3):S60-S64.