

REVIEW ARTICLE

## 면역억제자에서 만성 B형간염의 예방적 치료

윤아일린

인제대학교 의과대학 상계백병원 소화기내과

### Prophylactic Antiviral Treatment in Immunosuppressed Chronic Hepatitis B Patients

Eileen L. Yoon

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

Improved management of chronic hepatitis B patients with oral nucleos(t)ide analogues has increased the number of these patients who are getting older and have other accompanying comorbidities. These comorbidities frequently require various immunosuppression treatments and/or cytotoxic chemotherapy. Not only the patients who are positive for HBsAg, but also the patients who are positive for isolated anti-HBc are at risk for hepatitis B reactivation during immunosuppression. Prophylactic antiviral treatment with oral nucleos(t)ide analogues with high genetic barriers can decrease the risks of HBV reactivation, HBV reactivation-associated hepatitis, and mortality in these patients. It is crucial to screen HBV markers in all of the patients who have to undergo immunosuppression, be administered prophylactic antiviral treatment in the high risk groups, and be monitored for HBV reactivation during and after immunosuppression and/or cytotoxic chemotherapy. This study summarizes the recommendations from the recently updated guidelines from Korea, United States, and Europe. (**Korean J Gastroenterol 2019;74:258-266**)

**Key Words:** Hepatitis B, chronic; Immunosuppression; Reactivation; Prophylactic

## 서 론

만성 B형간염은 2015년 기준으로 B형간염 표면 항원 (HBsAg) 양성률 3.5%로 전 세계적으로 2억 5천만 명의 만성 감염자가 있으며,<sup>1,2</sup> 우리나라에서도 크게 다르지 않아 HBsAg 양성률은 2008년 이후 꾸준히 3.0% 수준을 유지하고 있다.<sup>3</sup> 비록 다른 나라의 연구이지만 최근 만성 B형간염 환자에서 간암을 제외한 타 장기 암종의 유병률은 최근 10년 사이 7%에서 23.6%로, 면역 억제 치료를 받는 경우는 5.2%에서 18.0%로 각각 4배와 3배 가량 증가한 것으로 보고하고 있어, 만성 B형간염 환자가 고령화되고 있고 동시에 동반 질환의 유병률도 점차

증가하는 추세로 판단된다.<sup>4</sup> 특히 면역억제제는 암종에 대한 치료제로 그치지 않고 염증성 장질환, 자가면역성 질환, 류마티스 질환 등 다양한 질환에서 다양한 약제들이 광범위하게 사용되고 있으므로 면역억제제 치료를 받고 있는 만성 B형간염 환자에 대한 통찰력 있는 접근이 더욱 중요해질 것으로 예상된다. 그러나 최근 연구에 따르면 면역 억제 치료 전 B형간염에 대한 감시 검사를 시행하는 경우는 HBsAg 양성인 환자에서 29%, HBsAg 음성/anti-HBc 양성인 환자에서는 7%밖에 되지 않았다고 보고하였다.<sup>5</sup> 이와 같이 실제 진료 현장에서는 많은 환자들이 과거 또는 현재 만성 B형간염 바이러스에 감염된 사실을 인지하지 못하거나 치료하는 의사 또한 면역 억제 치료

Received October 18, 2019. Revised October 18, 2019. Accepted November 9, 2019.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Copyright © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 윤아일린, 01757, 서울시 노원구 동일로 1342, 인제대학교 의과대학 상계백병원 소화기내과

Correspondence to: Eileen L. Yoon, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 1342 Dongil-ro, Nowon-gu, Seoul 01757, Korea. Tel: +82-2-950-8824, Fax: +82-2-950-8886, E-mail: mseileen80@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0474-048X>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

Table 1. Summaries for Management of Chronic Hepatitis B in Immunocompromised Patients from the Korean Associations for the Study of the Liver Guideline and Other International Guidelines

	KASL, 2018 <sup>3</sup>	AASLD, 2018 <sup>7</sup>	EASL, 2017 <sup>18</sup>	APASL, 2016 <sup>19</sup>
Definitions	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HBV reactivation: either one of the two followings and serum ALT increase to <math>\geq 3</math> times the baseline level and <math>&gt;100</math> IU/L</li> <li>• Exacerbation of CHB: a 100-fold increase in serum HBV DNA compared to the baseline level</li> <li>• Relapse of past HBV infection: Seroreversion from HBsAg negative to positive or detectable HBV DNA from a patients with previously undetectable level</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HBV reactivation: either one of the two followings</li> <li>• HBsAg- (+) patients                             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) A 100-fold increase in serum HBV DNA compared to the baseline level</li> <li>2) HBV DNA <math>\geq 1,000</math> IU/mL in a patient with previously undetectable level, or</li> <li>3) HBV DNA <math>\geq 10,000</math> IU/mL if the baseline is not available</li> </ol> </li> <li>• HBsAg (-)/IgG anti-HBc (+) patients: 1) HBV DNA is detectable or reappearance of HBsAg</li> <li>• HBV-associated hepatitis (HBV reactivation plus hepatitis flare)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum ALT increase to <math>\geq 3</math> times the baseline level and <math>&gt;100</math> IU/L</li> </ul> </li> </ul>		
Screening recommendations	<ul style="list-style-type: none"> <li>• All persons planning to receive any immunosuppression or chemotherapy with unknown status of HBV infection</li> <li>• Prior to initiation of immunosuppression or chemotherapy</li> <li>• Test for HBsAg and anti-HBc. If either is positive, test for HBV DNA</li> <li>• Serum HBV DNA</li> <li>• HBsAg in a patient with HBsAg (-)/IgG anti-HBc (+)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• All persons planning to receive any immunosuppressive, cytotoxic, or immunomodulatory therapy</li> <li>• Prior to initiation of immunosuppression or chemotherapy</li> <li>• Universal test for HBsAg and anti-HBc (total or IgG)</li> <li>• Serum ALT, HBV DNA</li> <li>• HBsAg in a patient with HBsAg (-)/IgG anti-HBc (+)</li> <li>• HBsAg (+) patients</li> <li>• HBsAg (-)/HBc IgG (+) patients receiving anti-CD20 Ab therapy (e.g., rituximab) or undergoing stem cell transplantation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• All candidates for chemotherapy and immunosuppressive therapy</li> <li>• Prior to initiation of immunosuppression or chemotherapy</li> <li>• Test for HBsAg, anti-HBs, anti-HBc</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• All candidates for chemotherapy and immunosuppressive therapy</li> <li>• Prior to initiation of immunosuppression or chemotherapy</li> <li>• Test for HBsAg and anti-HBc</li> </ul>
Monitoring parameters during and after immunosuppressive or chemotherapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HBsAg in a patient with HBsAg (-)/IgG anti-HBc (+)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HBsAg in a patient with HBsAg (-)/IgG anti-HBc (+)</li> </ul>		
Indication of prophylactic anti-HBV treatment	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients with either HBsAg (+) or detectable HBV DNA</li> <li>• HBsAg (-)/IgG anti-HBc (+)/HBV DNA (-) patients receiving either rituximab or stem cell transplantation</li> <li>• HBV reactivation during immunosuppression or chemotherapy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HBsAg (+) patients</li> <li>• HBsAg (-)/HBc IgG (+) patients receiving anti-CD20 Ab therapy (e.g., rituximab) or undergoing stem cell transplantation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HBsAg (+) patients</li> <li>• HBsAg (-)/HBc IgG (+) patients who are at high risk (<math>&gt;10\%</math>) of HBV reactivation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HBsAg (+) patients</li> </ul>
Initiation of prophylactic anti-HBV treatment	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prior to (<math>&gt;7</math> days) or simultaneously with the onset of immunosuppression or chemotherapy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• As soon as possible before or, at the latest, simultaneously with the onset of immunosuppressive or chemotherapy</li> </ul>		
Agent for prophylactic anti-HBV treatment	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prefer for tenofovir DF, tenofovir AF, or entecavir in cases with high baseline serum HBV DNA or with a plan for prolonged immunosuppression</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prefer for entecavir, tenofovir DF, or tenofovir AF over lower-barrier agents</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Entecavir or tenofovir DF or tenofovir AF</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Entecavir or tenofovir DF if prolonged anti-viral therapy is indicated</li> </ul>

Table 1. Continued

	KASL, 2018 <sup>3</sup>	AASLD, 2018 <sup>7</sup>	EASL, 2017 <sup>18</sup>	APASL, 2016 <sup>19</sup>
Duration of prophylactic anti-HBV treatment	<ul style="list-style-type: none"> <li>• At least 6 months</li> <li>• At least 12 months for patients receiving rituximab based treatment after completion of immunosuppression or chemotherapy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• At least 6 months</li> <li>• At least 12 months for patients receiving rituximab based treatment after completion of immunosuppression or chemotherapy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• At least 12 months</li> <li>• At least 18 months for rituximab-based regimens after cessation of the immunosuppressive treatment and discontinue only if the underlying disease is under remission</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 months after completion of chemotherapy</li> </ul>
Monitoring during prophylactic anti-HBV treatment	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitor for HBV DNA during and after anti-HBV treatment</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitor for HBV DNA every 1-3 months up to 12 months after cessation of anti-HBV therapy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitor for liver function test, HBV DNA every 3-6 months during prophylaxis and for at least 12 months after anti-HBV therapy withdrawal</li> </ul>	
Monitoring without prophylaxis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HBsAg (-)/IgG anti-HBc (+) patients with low- to moderate-risk of HBV reactivation</li> <li>• Monitor for HBsAg and HBV DNA every 1-3 months</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HBsAg (-)/IgG anti-HBc (+) patients</li> <li>• Monitor for ALT, HBV DNA and HBsAg with intent for on-demand therapy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HBsAg (-)/IgG anti-HBc (+) patients with low- to moderate-risk of HBV reactivation</li> <li>• Monitor for HBsAg and/or HBV DNA every 1-3 months during and after immunosuppression</li> </ul>	

KASL, Korean Associations for the Study of the Liver; AASLD, American Association for the Study of Liver Disease; EASL, European Association for the Study of the Liver; APASL, the Asian Pacific Association for the Study of the Liver; HBV, hepatitis B virus; ALT, alanine aminotransferase; CHB, chronic hepatitis B; HBsAg, hepatitis B surface antigen; IgG, immunoglobulin G; anti-HBc, antibody to hepatitis B core antigen; anti-HBs, antibody to hepatitis B surface antigen; tenofovir DF, tenofovir disoproxil fumarate; tenofovir AF, tenofovir alafenamide.

전 B형간염 재활성화 위험도에 대하여 고려하지 못하고 항암 화학요법이나 면역 억제 치료를 시작하는 경우가 많아 주의를 요한다. 본 종설에서는 면역억제자에서 만성 B형간염에 대한 감시 검사와 예방적 항바이러스 치료제의 적응증 등에 대하여 2018년 개정된 2018 대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인(이하 대한간학회 가이드라인)과 주요 다른 가이드라인의 내용을 비교하고 그 외 최근 보고된 연구 결과들을 간단히 다루고자 한다.

## 본 론

### 1. B형간염의 재활성화

B형간염의 재활성화는 1) HBsAg 양성인 만성 B형간염의 악화이거나 2) HBsAg 음성/IgG anti-HBc 양성인 과거 B형간염에서 회복된 상태의 환자에서 B형간염이 재발하는 두 가지 상황으로 나눌 수 있다.<sup>3</sup> 개정된 대한간학회 가이드라인에서는 만성 B형간염의 악화된 경우 혈청 HBV DNA가 기저치에 비하여 100배 이상으로 증가하는 경우로 정의하며, 과거 B형간염의 재발은 HBsAg이 음성에서 양성으로 바뀌거나 혈청 HBV DNA가 불검출에서 검출로 나타나는 경우로 정의하였다. B형간염의 재활성화 후에는 혈청 ALT 상승을 동반한 활동성 간염이 나타나기도 하는데, 기저치에 비하여 ALT 수치가 3배 이상 혹은 100 U/L 이상으로 증가하는 경우 활동성 간염으로 정의한다(Table 1).<sup>3</sup>

### 2. B형간염 재활성화의 자연 경과와 임상 양상

B형간염 재활성화의 자연 경과는 1) 면역억제제 사용 초기에 확인되는 면역능 저하에 따르는 혈청 HBV DNA의 증가와 2) 면역억제제의 효력이 감소하거나 사라질 때 주로 발생하는 혈청 ALT 수치의 증가 및 간 손상의 두 가지 단계로 나뉜다.<sup>6</sup> 하지만 혈청 HBV DNA의 증가에도 불구하고 무증상의 ALT 수치 증가부터 심한 간기능 이상 및 복수, 간성혼수 등을 동반한 간부전 등 다양한 임상 양상을 보일 수 있다. 2018년 미국간학회 가이드라인에서는 B형간염 관련 간부전으로 혈청 총 빌리루빈 >3 mg/dL 또는 프로트롬빈 시간(INR)의 연장 >1.5, 복수, 간성뇌증 또는 사망 중 하나 이상 동반된 경우로 정의하고 있다.<sup>7</sup>

### 3. B형간염 재활성화의 기전

HBV 감염 이후의 예후는 적응(adaptive) T세포와 B세포가 결정하는데,<sup>8</sup> 정상적인 면역능에서도 감염된 간세포 내에 존재하는 HBV covalently closed circular (ccc) DNA나 낮은 역가로 존재하는 HBV DNA까지 제거할 정도로 면역능이 강력하지는 않다. 따라서 HBV cccDNA나 낮은 역가의 HBV

DNA는 추후 면역능이 저하되었을 때 B형간염 재활성화의 원인이 된다.<sup>9</sup>

면역억제제들은 다양한 기전으로 면역능을 저하시키는데 anthracycline 유도제, alkylating제와 antimetabolites들은 세포 독성과 함께 림프구의 증식을 감소시키며, 스테로이드는 T세포와 B세포의 증식에 중요한 인터루킨 생산을 억제함으로써 세포 매개 면역을 억제한다.<sup>10</sup> 사이클로스포린과 같은 immunophilin inhibitor들은 immunophilin에 작용하여 인터루킨 생산을 억제함으로써 T림프구의 정상적인 기능을 억제하는 것으로 알려져 있다.<sup>11</sup> 그 외 염증성 장질환이나 류마티스 질환에서 흔히 사용되는 항 tumor necrosis factor- $\alpha$  (anti-TNF- $\alpha$ )제제도 HBV 재활성화와 연관이 있다고 알려져 있으나 정확한 기전은 밝혀지지 않았다. TNF- $\alpha$ 는 APOBEC 단백질에 의한 cccDNA의 분해를 유도하는 것으로 보고되었는데,<sup>12</sup> anti-TNF- $\alpha$ 가 이 기전을 억제하여 HBV 재활성화에 영향을 미칠 수 있다.

### 4. B형간염 재활성화의 위험도 분류

B형간염 재활성화는 숙주 요인과 바이러스 요인 간의 상호작용과 함께 면역억제제 혹은 항암화학요법 제제의 종류 및 면역 억제력의 강도에 의하여 결정되므로 각 환자의 경우 위험도를 판단하여 예방적 항바이러스 치료의 필요성을 결정하는 것이 중요하다. 위험인자로서 숙주 요인으로는 남성, 간경변증, 림프종 등 암종의 종류가 위험인자가 될 수 있으며, 바이러스 요인으로는 치료 전 높은 혈청 HBV DNA 수치, HBeAg 양성 그리고 만성 B형간염인 경우가 있다.<sup>13,14</sup> 치료적 인자로는 면역억제제 혹은 항암화학요법 제제의 종류 및 면역 억제력의 강도, 조혈모세포 이식 및 장기 이식 등이 있다.<sup>15</sup> 그러나 대개 소규모의 후향적 연구가 대부분이며 각 약제에 대한 체계적 고찰이 적어 항암화학요법 제제 또는 면역억제제 별로 위험도를 제시하기 어려워 HBsAg 양성 또는 anti-HBc 단독 양성 여부에 따른 B형간염 재활성화율을 크게 고위험군(>10%), 중등도 위험군(1-10%), 저위험군(<1%)으로 분류하고 그에 따른 접근을 권하고 있다(Table 2).<sup>3,9,16</sup>

#### 1) HBsAg 양성인 만성 B형간염 환자

HBsAg이 양성인 만성 B형간염 환자의 경우 B형간염 재활성화의 고위험군으로 분류된다(Table 2, 3). 대규모 연구는 아니지만 에피루비신과 시스플라틴을 이용하여 간동맥항암화학 치료(transarterial chemo-lipiodolization)를 받은 간세포암종 환자군,<sup>15</sup> 고강도 항암화학요법을 받은 림프종 환자군<sup>6</sup> 그리고 비호지킨 림프종 환자군<sup>17</sup>에서 조기 예방적 항바이러스 치료의 효과를 관찰한 3개의 무작위 대조군 연구 결과를 바탕으로 면역억제제 치료 중 B형간염 재활성화가 발생하기를 기

다려서 투여하는 것이 아니라 면역억제제 또는 항암 치료 시작으로부터 적어도 일주일 전에 예방적 항바이러스 치료를 시작하는 것이 권고된다. 대한간학회 가이드라인을 비롯한 주요 국외 가이드라인에서 모두 동일하게 HBsAg이 양성인 환자에

서는 면역억제제 또는 항암화학요법 치료 전에 항바이러스 치료를 예방적으로 시작할 것을 권하고 있다.<sup>3,7,18,19</sup>

Infliximab, adalimumab, certolizumab과 같은 항 TNF- $\alpha$ 제의 경우 B형간염의 재활성화가 12-39%에서 보고되고 있어

**Table 2.** Risk of HBV Reactivation Associated with Immunosuppressive Therapies (Modified from Korean Association for the Study of the Liver (KASL)<sup>3</sup>, Loomba and Liang<sup>9</sup>, and Reddy et al.<sup>16</sup>)

	HBsAg-positive	HBsAg-negative/ anti-HBc-positive
<b>B-cell depleting agents</b>		
Rituximab	◆	◆
Ofatumumab	◆	◆
Natalizumab	◆	◆
Almentuzumab	◆	◆
Ibritumomab	◆	◆
<b>Corticosteroids</b>		
High dose (prednisolone $\geq 20$ mg/day, $\geq 4$ weeks)	◆	◇
Moderate dose (prednisone 10-20 mg/day, $\geq 4$ weeks)	◇	◇
Low dose (prednisone $< 10$ mg/day)	◇	◇
Any dose ( $\leq 1$ week)	◇	◇
Intraarticular injection	◇ (extremely low)	
<b>Anthracycline derivatives</b>		
Doxorubicin	◆	◇
Epirubicin	◆	◇
Systemic chemotherapy other than above	◇	◇
<b>TNF-<math>\alpha</math> inhibitors</b>		
Infliximab	◆	◇
Adalimumab	◆	◇
Certolizumab	◆	◇
Golimumab	◆	◇
Etanercept	◇	◇
<b>Cytokine-based therapy</b>		
Abatacept	◇	◇
Ustekinumab	◇	◇
Mogamulizumab	◇	◇
Natalizumab	◇	◇
Vedolizumab	◇	◇
Immunophilin inhibitors (cyclosporine, tacrolimus)	◇	◇
<b>Tyrosine-kinase inhibitors</b>		
Imatinib	◇	◇
Nilotinib	◇	◇
Proteasome inhibitors (bortezomib)	◇	◇
Histone deacetylase inhibitors	◇	◇
Antimetabolites	◇	◇
Azathioprine	◇	◇
6-Mercaptopurine	◇	◇
Methotrexate	◇	◇
Local therapy for hepatocellular carcinoma (including transarterial chemoembolization)	◆	

◆, high risk ( $\geq 10\%$ ); ◇, moderate risk (1-10%); ◇, low risk ( $< 1\%$ ).

HBV, hepatitis B virus; HBsAg, hepatitis B surface antigen; anti-HBc, antibody to hepatitis B core antigen; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ .

고위험군에 해당한다.<sup>20-22</sup> 한편, 항 TNF 작용이 비교적 적은 etanercept의 경우는 infliximab보다는 빈도가 적어 1-5%의 빈도에서 B형간염의 재활성화가 발생하는 것으로 알려져 있으며, HBsAg 음성/IgG anti-HBc 양성이면서 혈청 HBV DNA가 음성인 환자의 경우에는 HBsAg이 양성인 환자에 비하여 7배 가량 적게 발생하였다.<sup>23,24</sup> 저용량의 스테로이드 요법이나 azathioprine, methotrexate와 같은 B형간염 활성화 빈도가 1% 미만인 저위험군에서 예방적 항바이러스 치료의 비용 대비 효과 또는 유지 치료의 기간 등에 대해서는 연구 결과가 부족한 실정이며, 2015년 미국 소화기학회 가이드라인에서는 B형간염 재활성화의 위험이 낮은 환자에서 예방적 항바이러스 치료를 관습적으로 시행하는 것은 권하지 않는다는 입장을 조심스럽게 제시하고 있다.<sup>16</sup>

2) HBsAg 음성/IgG anti-HBc 양성인 자

HBsAg 음성/IgG anti-HBc 양성인 과거 B형간염에서 회복된 환자의 빈도는 만성 B형간염의 지역별 유행률과 특정 위험도를 가진 환자군에 따라 4-38%로 다양하게 보고되고 있다.<sup>25-27</sup> HBsAg 음성/IgG anti-HBc 양성이면서 혈청 HBV DNA가 양성인 경우는 HBsAg 양성인 경우와 마찬가지로 면역억제제 또는 항암화학요법 치료 전에 항바이러스 치료를 시행한다. 한편, HBsAg음성/IgG anti-HBc 양성이면서 혈청 HBV DNA가 음성인 환자는 HBsAg 양성인 환자에 비하여 B형간염 재활성화의 빈도가 비교적 낮은 편이다.<sup>9</sup> 하지만 rituximab을 포함한 anti-CD20 Ab의 경우 치료 중 상당한 빈도에서 B형간염 재활성화가 보고되고 있으며(Table 3), B형간염 재활성화의 경우 심각한 간 손상이나 급성 간부전까지 발생할 수 있고, 이에 따라 항암화학요법 치료가 늦어지거나 중단될 수 있으므로 항바이러스 치료가 예방적으로 필요한 고위험군을 선별하기 위하여 면역 억제 또는 항암화학요법 치료 전에 모든 환자에서 IgG anti-HBc에 대한 선별 검사를 하는 것이 매우 중요하다. 주요 가이드라인에서는 HBsAg 음성/anti-HBc 양성인 환자에서 rituximab 치료 외에도 조혈모세포 이식과 같은 고위험군에서는 예방적 항바이러스 치료제를 면역 억제 또는 항암화학요법 시작 전에 시작할 것을 권하고 있다.<sup>3,7,16,18</sup> 고위험군에 해당하지 않는 경우에는 주기적으로 HBsAg과 HBV DNA를 측정하여 B형간염 재활성화를 기다려 예방적 항바이러스 치료를 할 수 있다.<sup>28-32</sup> 유럽 가이드라인에서는 장기간의 면역 억제가 예상되는 경우, 주기적인 추적 관찰에 대한 순응도가 낮은 경우 그리고 새로운 생물학적 제제로 인하여 B형간염 재활성화의 위험도를 모르는 특정 상황인 경우에는 B형간염 재활성화가 발생할 때까지 기다리는 것보다는 예방적 항바이러스 치료제를 시작할 것을 조심스럽게 권하고 있다.<sup>18</sup>

Table 3. Reported Risks of HBV Reactivation during Immunosuppressive Treatment in High Risk Groups

	HBsAg-positive	HBsAg-negative/IgG anti-HBc-positive
Rituximab-based regimen	Retrospective	Prospective, observation
Hematopoietic stem cell transplantation	Systematic review, retrospective	Systematic review, retrospective
Breast cancer	Prospective, randomized trial	Prospective cohort
Anti TNF- $\alpha$	Prospective, observation	Prospective cohort
	Retrospective	Prospective cohort
	Prospective, observation	Prospective cohort
	Retrospective	Prospective cohort
	Prospective, observation	Prospective cohort

HBV, hepatitis B virus; HBsAg, hepatitis B surface antigen; IgG, immunoglobulin G; anti-HBc, antibody to hepatitis B core antigen; RR, relative risk ratio; CI, confidence interval; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ ; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs.

### 5. 예방적 항바이러스 치료 약제의 선택

효과적인 예방적 항바이러스 치료로 가장 널리 연구된 약제는 라미부딘이다.<sup>6,17,33</sup> 그러나 라미부딘은 내성 장벽이 낮은 약제로서, 여러 체계적 고찰에서 예방적 항바이러스 치료로 엔테카비어를 사용하는 경우 라미부딘을 사용하는 경우 대비하여 B형간염 재활성화와 그로 인한 간염 발생의 위험이 감소하는 것을 확인하였다.<sup>34,35</sup> 이와 같은 연구를 바탕으로 면역 억제 기간이 길 것으로 예상되는 경우 엔테카비어, 테노포비어와 같은 내성 장벽이 높은 치료 약제를 선택할 필요가 있다.<sup>36</sup>

### 6. 예방적 항바이러스 치료의 종료

예방적 항바이러스 치료의 유지 기간 및 종료 시점으로 가장 널리 연구가 된 것은 면역억제제 또는 항암화학요법 치료 종료 후 6-12개월이다.<sup>36</sup> 하지만 예방적 항바이러스 치료는 면역능이 충분히 회복되는 시점까지 유지하는 것이 바람직하며,<sup>3</sup> 항바이러스 치료 전 HBsAg 양성 여부, 항암화학요법의 강도에 따라 최소 6개월 이후 연장을 고려하여야 한다. 비록 소수의 환자를 바탕으로 한 후향 연구이나 림프종 환자에서 항암화학요법 종료 후 6개월 이후에 B형간염의 재활성화는 22%에서 발생하였으며, 재활성화의 시점은 예방적 항바이러스 치료 종료 이후 중앙 기간 2.2개월에 발생하였다. 같은 연구에서 B형간염의 재활성화는 치료 전 HBsAg 양성 환자에서 발생하였으며, HBsAg 음성/IgG anti-HBc 양성/HBV DNA 불검출 환자에서는 6개월 이상의 예방적 항바이러스 치료 종료 이후 B형간염의 재활성화가 발생하지 않았다.<sup>37</sup> 또한 rituximab을 이용한 항암화학요법으로 치료받은 림프종 환자에서 치료 종료 시점으로부터 12개월 이후에도 B형간염의 재활성화가 보고되고 있어,<sup>38</sup> 대한간학회와 미국간학회 가이드라인에서는 면역 억제 치료 종료 후 최소 6개월, rituximab을 사용하는 경우 최소 12개월간 예방적 항바이러스제를 유지할 것을 권하며,<sup>37</sup> 유럽간학회 가이드라인에서는 일반적인 경우 면역 억제 치료 종료 후 최소 12개월, rituximab을 사용하는 경우 최소 18개월간 더 예방적 항바이러스제를 유지할 것을 권하고 있다.<sup>18</sup>

## 결 론

만성 B형간염 환자들의 고령화로 환자들이 동시에 가지고 있는 질환의 빈도가 늘고 있으며 다양한 약물의 발전으로 면역능 저하를 동반하는 새로운 생물학적 제제들의 사용 빈도가 증가하고 있다. 만성 B형간염 또는 과거 B형간염으로부터 회복된 환자의 경우 면역억제제 또는 항암화학요법 치료 시 위험도의 차이는 있으나 B형간염 재활성화가 발생할 수 있다.

B형간염의 재활성화는 항바이러스 치료제의 예방적 사용으로 충분히 예방이 가능하므로 면역억제제 또는 항암화학요법 치료 예정인 모든 환자에서 B형간염에 대한 선별 검사를 하는 것이 필요하며, B형간염과 관련된 숙주 요인과 함께 질병의 종류, 면역억제제 또는 항암화학요법의 면역 억제력의 강도 등을 고려하여 고위험군에서 예방적인 항바이러스 치료를 하는 것이 면역 억제 또는 항암화학요법 치료 중 예상치 못한 B형간염의 재활성화와 간염의 발생을 줄이고 더 나아가 면역 억제 치료를 요하는 질병의 치료 성적을 향상시킬 수 있을 것이다.

## REFERENCES

- Hepatitis B fact sheets. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 Jul 18 [cited 2019 Oct 12]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
- Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015;386:1546-1555.
- Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines for management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2019;25:93-159.
- Wong GL, Wong VW, Yuen BW, et al. An aging population of chronic hepatitis B with increasing comorbidities: a territory-wide study from 2000 to 2017. *Hepatology* 2019 Jun 25. [Epub ahead of print]
- Junus K, Aguilar M, Patel P, et al. Improvements in hepatitis B virus screening before rituximab therapy: a community-based, safety-net hospital experience. *Cancer* 2017;123:650-656.
- Lau GK. Hepatitis B reactivation after chemotherapy: two decades of clinical research. *Hepatol Int* 2008;2:152-162.
- Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560-1599.
- Rehermann B. Pathogenesis of chronic viral hepatitis: differential roles of T cells and NK cells. *Nat Med* 2013;19:859-868.
- Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management strategies, and future directions. *Gastroenterology* 2017;152:1297-1309.
- Löwenberg M, Verhaar AP, van den Brink GR, Hommes DW. Glucocorticoid signaling: a nongenomic mechanism for T-cell immunosuppression. *Trends Mol Med* 2007;13:158-163.
- Azzi JR, Sayegh MH, Mallat SG. Calcineurin inhibitors: 40 years later, can't live without. *J Immunol* 2013;191:5785-5791.
- Lucifora J, Xia Y, Reisinger F, et al. Specific and nonhepatotoxic degradation of nuclear hepatitis B virus cccDNA. *Science* 2014;343:1221-1228.
- Kim HY, Yoo JJ, Oh S, et al. Scoring system for risk stratification of viral reactivation during prophylactic antiviral treatment in Korean patients with hepatitis B undergoing anticancer chemotherapy: a multicenter study. *J Med Virol* 2018;90:1593-1603.

14. Yeo W, Chan PK, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000;62:299-307.
15. Jang JW. Hepatitis B virus reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing anti-cancer therapy. *World J Gastroenterol* 2014;20:7675-7685.
16. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT, American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148:215-219.
17. Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology* 2008;47:844-853.
18. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-398.
19. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016;10:1-98.
20. Lan JL, Chen YM, Hsieh TY, et al. Kinetics of viral loads and risk of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B core antibody-positive rheumatoid arthritis patients undergoing anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1719-1725.
21. Esteve M, Saro C, González-Huix F, Suarez F, Forné M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;53:1363-1365.
22. Chung SJ, Kim JK, Park MC, Park YB, Lee SK. Reactivation of hepatitis B viral infection in inactive HBsAg carriers following anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *J Rheumatol* 2009;36:2416-2420.
23. Pérez-Alvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine (Baltimore)* 2011;90:359-371.
24. Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with rheumatic diseases undergoing anti-tumor necrosis factor therapy or DMARDs. *Int J Rheum Dis* 2013;16:527-531.
25. Chan HL, Tsang SW, Leung NW, et al. Occult HBV infection in cryptogenic liver cirrhosis in an area with high prevalence of HBV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1211-1215.
26. Hou J, Wang Z, Cheng J, et al. Prevalence of naturally occurring surface gene variants of hepatitis B virus in nonimmunized surface antigen-negative Chinese carriers. *Hepatology* 2001;34:1027-1034.
27. Yip TC, Wong GL. Current knowledge of occult hepatitis B infection and clinical implications. *Semin Liver Dis* 2019;39:249-260.
28. Barone M, Notarnicola A, Lopalco G, et al. Safety of long-term biologic therapy in rheumatologic patients with a previously resolved hepatitis B viral infection. *Hepatology* 2015;62:40-46.
29. Varisco V, Viganò M, Batticciotto A, et al. Low risk of hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative/anti-HBc-positive carriers receiving rituximab for rheumatoid arthritis: a retrospective multicenter Italian study. *J Rheumatol* 2016;43:869-874.
30. Tamori A, Koike T, Goto H, et al. Prospective study of reactivation of hepatitis B virus in patients with rheumatoid arthritis who received immunosuppressive therapy: evaluation of both HBsAg-positive and HBsAg-negative cohorts. *J Gastroenterol* 2011;46:556-564.
31. Papa A, Felice C, Marzo M, et al. Prevalence and natural history of hepatitis B and C infections in a large population of IBD patients treated with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  agents. *J Crohns Colitis* 2013;7:113-119.
32. Morisco F, Guarino M, La Bella S, et al. Lack of evidence of viral reactivation in HBsAg-negative HBcAb-positive and HCV patients undergoing immunosuppressive therapy for psoriasis. *BMC Gastroenterol* 2014;14:214.
33. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003;125:1742-1749.
34. Yang C, Qin B, Yuan Z, Chen L, Zhou HY. Meta-analysis of prophylactic entecavir or lamivudine against hepatitis B virus reactivation. *Ann Hepatol* 2016;15:501-511.
35. Yu S, Luo H, Pan M, et al. Comparison of entecavir and lamivudine in preventing HBV reactivation in lymphoma patients undergoing chemotherapy: a meta-analysis. *Int J Clin Pharm* 2016;38:1035-1043.
36. Zhang MY, Zhu GQ, Shi KQ, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy of oral nucleos(t)ide analogues for the prevention of chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation. *Oncotarget* 2016;7:30642-30658.
37. Liu WP, Wang XP, Zheng W, et al. Hepatitis B virus reactivation after withdrawal of prophylactic antiviral therapy in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2016;57:1355-1362.
38. Nakaya A, Fujita S, Satake A, et al. Delayed HBV reactivation in rituximab-containing chemotherapy: how long should we continue anti-virus prophylaxis or monitoring HBV-DNA? *Leuk Res* 2016;50:46-49.
39. Chen XQ, Peng JW, Lin GN, Li M, Xia ZJ. The effect of prophylactic lamivudine on hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with diffuse large B-cell lymphoma undergoing prolonged rituximab therapy. *Med Oncol* 2012;29:1237-1241.
40. Seto WK, Chan TS, Hwang YY, et al. Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virus exposure undergoing rituximab-containing chemotherapy for lymphoma: a prospective study. *J Clin Oncol* 2014;32:3736-3743.
41. Buti M, Manzano ML, Morillas RM, et al. Randomized prospective study evaluating tenofovir disoproxil fumarate prophylaxis against hepatitis B virus reactivation in anti-HBc-positive patients with rituximab-based regimens to treat hematologic malignancies: the Preblin study. *PLoS One* 2017;12:e0184550.
42. Dong HJ, Ni LN, Sheng GF, Song HL, Xu JZ, Ling Y. Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in non-Hodgkin lymphoma patients receiving rituximab-chemotherapy: a meta-analysis. *J Clin Virol*



- 2013;57:209-214.
43. Tang Z, Li X, Wu S, et al. Risk of hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients with undetectable serum HBV DNA after treatment with rituximab for lymphoma: a meta-analysis. *Hepatol Int* 2017;11:429-433.
  44. Lau GK, He ML, Fong DY, et al. Preemptive use of lamivudine reduces hepatitis B exacerbation after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hepatology* 2002;36:702-709.
  45. Seto WK, Chan TS, Hwang YY, et al. Hepatitis B reactivation in occult viral carriers undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a prospective study. *Hepatology* 2017;65:1451-1461.
  46. Park S, Kim K, Kim DH, et al. Changes of hepatitis B virus serologic status after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and impact of donor immunity on hepatitis B virus. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1630-1637.
  47. Yeo W, Chan PK, Hui P, et al. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: a prospective study. *J Med Virol* 2003;70:553-561.
  48. Dai MS, Wu PF, Shyu RY, Lu JJ, Chao TY. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy and the role of preemptive lamivudine administration. *Liver Int* 2004;24:540-546.