대한소화기학회
The Korean Society of Gastroenterology

2021 - 9 - 간
발송일: 2021년 9월 1일

대한소화기학회 교육자료

- 면역억제 B형간염 환자의 예방적 치료 -

57세 남자 환자가 7일 전부터 발생한 소화 불량 및 황달로 내원하였습니다. 내원 당시 특별한 의식 변화는 없었습니다. 환자는 9개월 전 혈변으로 대장내시경 및 복부 컴퓨터 단층촬영 검사를 시행 받고, 원격전이를 동반한 진행성 대장암으로 진단되었습니다. 현재까지 oxaliplatin, leucovorin, fluorouracil, bevacizumab 복합요법을 시행 받았습니다. 환자의 항암화학요법 전의 HBsAg, HBeAg, anti-HBc, HBV-DNA, 간수치는 다음과 같았으며, 항암화학요법 전 B형간염에 대한 항바이러스제 기왕력은 없는 상태였습니다.

HBsAg (+), anti-HBc (+), HBeAg (-), HBV-DNA (IU/mL) undetectable
AST 24 U/mL, ALT 31 U/mL

당뇨병, 고혈압의 과거력은 없었으며, 평소 술은 거의 마시지 않았고 그 외 한약이나 건강식품의 복용력도 없었습니다. 내원 당시 복부 전산화 단층촬영에서 담낭 부종 외 특이 사항은 없었으며, 혈액검사 결과는 다음과 같습니다.

WBC 4,700 (segmented neutrophils 67.3%)/mm^3, Hb 12.4 g/dL, Platelet 102×10^3/mm^3, Prothrombin time-INR 1.65
Total protein 5.6 g/dL, Albumin 3.3 g/dL, Total bilirubin 7.1 mg/dL, Direct bilirubin 6.0 mg/dL
AST 227 IU/L, ALT 954 IU/L, ALP 212 IU/L, GGT 258 IU/L
BUN 21.3 mg/dL, Cr 0.9 mg/dL, Na 133 mEq/L, K 5.1 mEq/L

● **질문:** 현 단계에서 우선 어떤 조치를 시행하겠습니까?

● **해설:** HBV-DNA 검사를 즉시 진행합니다.

; 환자는 비활동성 B형간염 보유자 상태에서 예방적 항바이러스제 투여 없이 oxaliplatin을 포함한 세포독성 항암화학요법을 시행 받았고, 이로 인해 B형간염의 재활성화가 발생하였습니다. 즉시 HBV-DNA를 추가로 시행하였고 검사 결과는 다음과 같습니다.

HBV-DNA 4.7 × 10^6 IU/mL

● **질문:** 이 환자에 대한 다음 조치는 무엇입니까?

● **해설:** 항바이러스 치료를 즉시 시작합니다.
; 현재 상태는 현성 활동성 B형간염 상태이므로 entecavir, tenofovir disoproxil fumarate, tenofovir alafenamide 중 한 가지 약제를 처방할 수 있습니다.

● **질문:** 이 환자에서 이러한 상황을 예방하기 위하여 현재의 건강보험 제도권 내에서 적절한 조치로 무엇을 하겠습니까?

● **해설:** 면역 억제제 또는 항암화학요법 치료 전 예방적 항바이러스 치료를 시작합니다.
; 면역 억제제 또는 항암화학요법 치료 환자에서 B형간염 재활성화가 발생할 경우 간부전 및 사망의 위험까지 보고되고 있어 예방이 무엇보다 중요합니다. 최근 국민건강보험 요양급여의 기준이 변경되어 1) HBsAg 양성 또는 HBV-DNA 양성으로서 B형간염 재활성화 위험이 중등도·고위험군에 해당하는 항암화학요법 또는 면역억제요법을 받는 환자 또는 2) anti-HBc 양성으로서 rituximab을 포함하는 항암화학요법 또는 조혈모세포이식을 받는 환자들에서 예방적 항바이러스제 투여에 대해 요양급여를 인정하고 있으므로 적응증이 되는 환자들에게서 예방적 항바이러스제 투여의 시기를 놓치지 않도록 주의해야 합니다. 현재 예방적 치료의 경우 entecavir와 tenofovir disoproxil fumarate는 급여가 인정되지만, tenofovir alafenamide는 아직 급여가 인정되지 않으므로 처방 시 유의하여야 합니다.

● **질문:** 모든 항암제나 면역억제제가 현재의 건강보험 제도권 내에서 다 예방적 항바이러스치료의 적응이 되나요?

● **해설:** 최근 변경된 국민건강보험 요양급여의 기준에서 항암화학요법 또는 면역억제요법을 받는 환자에게 B형 간염 예방요법의 요양급여 인정 기준은 표1과 같으며, B형간염 재활성화 위험도에 따른 약제의 분류 예시는 표2와 같습니다.

[표1] 항암요법/면역억제요법을 받고 있는 B형 간염 환자의 간염 재활성화 예방요법 요양급여 인정기준

B형간염 예방요법으로서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정함. 가. HBsAg 양성 또는 HBV-DNA 양성으로서 B형간염 재활성화 위험이 중등도·고위험군에 해당하는 항암화학요법(cytotoxic chemotherapy) 또는 면역억제요법을 받는 환자에게 투여 시: 해당 요법 시행 동안 및 요법 종료 후 6개월까지 나. anti-HBc 양성으로서 rituximab을 포함하는 요법을 투여하는 환자에게 투여 시: 해당 요법 시행 동안 및 요법 종료 후 12개월까지 다. HBsAg 음성, HBV-DNA 음성, anti-HBc 양성으로서 조혈모세포이식을 받는 만성 B형간염 환자에게 투여 시: 총 18개월 투여까지

[표2] B형간염 재활성화 위험도에 따른 약제의 분류 예시 (2019.2.1. B형간염 예방요법 급여기준 관련 질의응답 발췌)

B형간염 위험도 (HBV 재활성화율)	약제 분류	예시
고위험군 (10% 초과)	B cell depleting agent	rituximab
	Anthracycline 유도체 계열	doxorubicin, epirubicin
	4주 이상 고용량 스테로이드	1일 20mg 초과 corticosteroid, prednisolone
	TNF-alpha inhibitor	etanercept, adalimumab, certolizumab, infliximab, golimumab
	TACE(경동맥화학색전술)	-
중등도 위험군 (1~10%)	Systemic chemotherapy	-
	TKI 억제제(tyrosine kinase inhibitors)	imatinib, nilotinib
	Immunophilin inhibitors	cyclosporine
	Proteasome inhibitors	vortezomib
	Cytokine-based therapies	abatacept, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab
	4주 이상 중등도 용량 스테로이드	10~20mg/day≧4weeks corticosteroid, prednisolone
저위험군 (<1% 미만)	Traditional immunosuppressants	azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate
	표적치료제(EGFR/HER2/JAK/VEGF inhibitors 등)	cetuximab, erlotinib, trastuzumab, ruxolitinib, bevacizumab
	TKI 억제제	sorafenib
	Antimetabolites	fluorouracil
	4주 이내 경구 스테로이드 사용(용량 무관)	-
	4주 이상 저용량 스테로이드	-

Key messages

1. 항암화학요법/면역억제요법을 받는 환자에서 HBsAg 양성인 경우, 혈청 HBV-DNA에 관계없이 예방적 항바이러스제 투여가 필요하다.

2. HBsAg 음성/anti-HBc 양성인 환자에서도 rituximab을 포함하는 항암화학요법 또는 조혈모세포 이식을 받는 경우 예방적 항바이러스제 투여가 필요하다.

3. 예방적 항바이러스제는 항암화학요법/면역억제요법 시작과 함께 투여가 필요하며 항암화학요법/면역억제요법 종료 후 최소 6개월간 지속하고 rituximab 투여 받는 경우는 치료 종료 후 최소 12개월간 사용해야 한다.

REFERENCES

2018 대한간학회 만성B형 간염 진료 가이드라인

Dong HJ et al. 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.

Tang Z 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.

(연세의대 세브란스병원 소화기내과 김범경)