Entecavir와 한의약 치료를 병행한 후 HBV-DNA가 음전된 만성 B형 간염 환자 증례 보고

한창우

부산대학교 한방병원 한방내과, 부산대학교 한의학전문대학원

A Case Report of the Use of Traditional Korean Medicine to Treat a Patient with Chronic Hepatitis B Whose HBV-DNA Level Failed to Drop Below Undetectable Levels Following Long-term Treatment with Entecavir

Chang-woo Han

Dept. of Internal Medicine, Korean Medicine Hospital of Pusan National University and
School of Korean Medicine, Pusan National University

ABSTRACT

The patient presented to the clinic with the complaint of severe fatigue. The patient had been diagnosed with chronic hepatitis B a number of years earlier. Although he had used entecavir, an antiviral agent, for over two years, his HBV-DNA level had not dropped below undetectable levels. The fatigue seemed to be associated with chronic hepatitis B. Traditional Korean medicine (TKM) therapy for chronic hepatitis B was administered in conjunction with entecavir and at the same dose. The excessive fatigue gradually decreased following the treatment. On the 28th day, laboratory tests revealed that the patient's bilirubin level was slightly lower and that his HBV-DNA level had dropped below undetectable levels. The addition of TKM therapy may have contributed to the HBV-DNA clearance. No similar cases have been reported in Korea. Herein, we summarize the patient's progress.

Key words: chronic hepatitis B, traditional Korean medicine, entecavir, HBV-DNA

1. 서 론

지역에 따라 유병율의 차이가 있으나, 전 세계적으로 대략 240,000,000명이 만성 B형 간염에 이환되어 있으며, 특히 아프리카와 아시아 지역에서 유

병률이 높다고 한다¹. 우리나라에서 2011년도에 10세 이상을 대상으로 시행한 B형 간염 바이러스 표면항원(HBsAg) 검사의 양성률은 약 3%(남자 3.4%, 여자 2.6%)로 측정되었으며, 이것은 우리나라에서도 최근까지 여전히 많은 인구가 만성 B형 간염에 이환되어 있음을 의미한다². 전 세계적으로 간경변으로 인한 연간 사망자 수는 대략 310,000명, 간암으로 인한 연간 사망자 수는 대략 340,000명으로 추산된다고 하며, 만성 B형 간염은 간경변 및 간암의 주요한 원인의 하나이다³. 따라서, 만성 B형 간염에 대한 환자를 감별하고, 새로운 감염을 줄이며,

· 투고일: 2017.03.27, 심사일: 2017.05.18, 게재확정일: 2017.05.26
· 교신저자: 한창우 경상남도 양산시 물금읍 금오로20
부산대학교한방병원 한의약임상연구센터 418호
TEL: 055-360-5957 FAX: 050-4181-6118
E-mail: hancw320@pusan.ac.kr
· 본 연구는 2016년도 부산대학교병원 임상연구비 지원으로 이루어 졌음.

만성 B형 간염에 의한 간경변 및 간암의 발생을 감시하고 예방하는 것은 우리나라를 포함한 전세계적으로 중요한 의료적 문제의 하나이다⁴.

韓醫學에서는 급만성 바이러스성 간염에 대한 관찰 및 치료 경험이 ‘黃疸’, ‘脇痛’, ‘積聚’, ‘虛勞’ 등의 증후군에 포함되어 기술되어 있다. 한의학에서는 급만성 바이러스성 간염을 나타나는 증상과 임상 경과에 따라 ‘濕熱蘊結’, ‘肝鬱氣滯’, ‘肝鬱脾虛’, ‘肝腎陰虛’, ‘脾腎陽虛’, ‘瘀血阻絡’ 등의 변증 타입으로 분류하며, 변증 타입에 따라 茵陳五苓散, 茵陳蒿湯, 生肝健脾湯, 茵陳清肝湯 등의 처방에 적절한 한약재를 隨症加減하여 투약한다^{5,6}. 鍼灸治療 역시 환자의 변증 패턴과 임상 경과 등을 고려하여 급만성 바이러스성 간염에 상응되는 合谷, 外關, 足三里, 陽陵泉, 陰陵泉, 中封 등의 경혈를 바탕으로 적절히 隨症加減하여 針灸治療法을 시행하고, 그 외에 肝門, 腸門, 其黃, 明黃, 天黃 등 奇穴 등을 選用하기도 한다^{5,7}.

최근 연구에 따르면, 이러한 한의학 치료법이 현대의학에서 사용되는 항바이러스제제와 유사한 효능을 가지고 있다고 하며, 특히 일부 항바이러스제제와 함께 사용하였을 때는 더욱 높은 치료 효과를 나타내는 것으로 확인되었다고 한다⁸.

본 증례에서는 항바이러스제제의 하나인 entecavir를 2년 이상 투약했음에도 불구하고 HBV-DNA 음전에 도달하지 못했던 만성 B형 간염 환자에 대해, entecavir와 함께 보편적인 한의학 치료를 시행한 후 치료 28일차 시행한 검사에서 HBV-DNA 음전을 확인하였기에 이에 보고하는 바이다.

II. 증 례

46세의 남성이 심한 피로감을 주소로 내원하였다. 환자가 제출한 타 병원 소견서에는 만성 B형 간염 및 간경변으로 진단되어져 있었고, 환자는 6년 전 만성 B형 간염을 인지하였다고 하였다. B형 간염 치료를 위해 처음에는 lamivudine을 복용하였으며,

대략 2년 6개월 전부터는 entecavir를 복용해왔다고 하였다. 처음에는 0.5 mg 1회/일 복용하였으나, 6개월 전부터는 1.0 mg 1회/일 복용 중이라고 하였다.

피로감은 2~3개월 전부터 뚜렷해졌다고 하였으며, 쇠약감으로 인해 일상적인 생활이 어렵다고 하였다. 우측 협하에 둔한 통증이 있다고 하였다. 수주전부터 소변색이 다소 짙어졌다고 하였고, 공막은 다소 노랗게 보였으나, 피부색이 뚜렷하게 노란색을 나타내지는 않았다. 대변 색은 짙은 갈색이라고 하였다. 의식은 맑았으며, 수장홍반(palmar erythema)이나 거미혈관종(spider angioma)은 관찰되지 않았으며, 부종도 관찰되지 않았다.

내원 약 1개월전 외병원에서 시행한 관련 검사 결과는 아래와 같았다.

1. Aspartate aminotransferase(AST) : 40 IU/L(normal range: 10-40 IU/L)
2. Alanine aminotransferase(ALT) : 38 IU/L(normal range: 6-40 IU/L)
3. Alkaline phosphatase(ALP) : 162 IU/L(normal range: 95-280 IU/L)
4. Total bilirubin : 2.1 mg/dL(normal range: 0.3-1.3 IU/L)
5. Direct bilirubin : 0.6 mg/dL(normal range: 0.05-0.40 IU/L)
6. HBsAg/anti-HBs Ab : positive/negative
7. HBeAg/anti-HBe Ab : negative/negative
8. HBV-DNA : 326 IU/ml

내원 시 시행한 초음파 검사 상 미만성 간경변이 확인되었으며, 복수나 종양은 관찰되지 않았다.

피로감의 원인이 만성 B형 간염으로 인한 것으로 판단하여, 만성 B형 간염에 대한 한의학적 치료를 시행하기로 하였다. 한약의 투약과 함께 매일 침치료를 시행하며 증상의 변화를 관찰하기 위해 입원치료를 시작하였다. Entecavir는 한의학 치료 중에도 지속적으로 투약하도록 하였으며, 투약한 한약 처방과 침치료 방법은 다음과 같았다.

1. 韓藥(茵陳清肝湯) : 茵陳 25 g, 地榆 7.5 g, 白

朮 茯苓 猪苓 覆盆子 各 6 g, 澤瀉 萊菔子 各 4 g, 三稜 蓬朮 青皮 砂仁 甘草 各 3 g, 生薑 5 g. 1일 2貼을 3분복(매일 2貼을 한 번에 달여 120 cc 씩 3포를 추출한 다음 매 식후 1시간에 1포씩 복용)

2. 針治療 : 肝門, 腸門, 其黃, 明黃, 天黃. 동방침구 0.20×30 mm 규격의 호침을 이용하여, 양측 取穴 후 20 분간 留鍼하였으며, 매일 오전 1회 시행
피로감은 점진적으로 감소하였으며, 입원 4주차에는 환자 스스로 '피로감 많이 개선되고, 소변도 다소 맑아졌다'고 표현하여 관련 검사 다시 시행해 보기로 하였으며, 입원 28일째 시행한 검사의 결과는 다음과 같았다.

1. Aspartate aminotransferase(AST) : 40 IU/L(normal range: 10-40 IU/L)

2. Alanine aminotransferase(ALT) : 34 IU/L(normal range: 6-40 IU/L)

3. Alkaline phosphatase(ALP) : 158 IU/L(normal range: 95-280 IU/L)

4. Total bilirubin : 1.7 mg/dL(normal range: 0.3-1.3 IU/L)

5. Direct bilirubin : 0.49 mg/dL(normal range: 0.05-0.40 IU/L)

6. HBsAg/anti-HBs Ab : positive/negative

7. HBeAg/anti-HBe Ab : negative/negative

8. HBV-DNA : negative(<10 IU/mL)

Bilirubin 수치의 변화가 뚜렷하지는 않았지만 total bilirubin이 2.1에서 1.7로 약간 낮아졌으며, direct bilirubin도 0.6에서 0.49로 약간 낮아졌다. HBsAg 여전히 양성으로 확인되어 B형 간염의 감염 상태는 지속되었지만, HBV-DNA가 326 IU/ml에서 negative(<10 IU/mL)로 변화되었다. 입원 전후의 검사 결과를 대조하면 다음과 같다(Table 1).

Table 1. Laboratory Test on Admission and Discharge

	Admission	Discharge	Normal range	Unit
Aspartate aminotransferase (AST)	40	40	(10-40)	IU/L
Alanine aminotransferase (ALT)	38	34	(6-40)	IU/L
Alkaline phosphatase (ALP)	162	158	(95-280)	IU/L
Total bilirubin	2.1	1.7	(0.3-1.3)	IU/L
Direct bilirubin	0.6	0.49	(0.05-0.40)	IU/L
HBsAg/anti-HBs Ab	+/-	+/-		
HBeAg/anti-HBe Ab	-/-	-/-		
HBV-DNA	326	-	(-)	IU/mL

입원 35일째, 피로감이 입원 시에 비하여 반 정도로 감소하였다고 하였고, 우측 협하 통증 또한 많이 감소하였다고 표현하였으며, 일상생활 가능할 정도로 쇠약감 개선되었다고 표현하여 퇴원하도록 하였다.

III. 고찰 및 결론

B형 간염 바이러스는 바이러스 입자의 표면을 구성하는 envelope 부분과 내부의 core particle로

구성되어 있으며, core particle은 nucleocapsid, 유전자 및 중합효소로 구성되어 있다⁹. B형 간염 바이러스의 표면에 존재하는 항원인 hepatitis B s antigen(HBsAg)은 B형 간염 바이러스의 감염 여부를 판단하는 기준이 되며, enzyme immunoassay (EIA) 방법을 통해 검사한다. B형 간염 바이러스에 감염된 후 1~10주 정도가 지나면 혈청에서 검출되고, 회복기에 접어드는 환자의 경우 4~6개월이 지나면 소실되지만, 성인 감염자의 5퍼센트 정도는

만성 감염 상태가 지속되고, 이러한 경우에는 0.5 퍼센트/년 정도에서만 HBsAg가 소실된다^{10,11}. Envelope와 nucleocapsid 사이에 존재하는 hepatitis B e antigen (HBeAg)은 B형 간염 바이러스의 활동성을 판단하는 지표로서 HBeAg가 양성이면, B형 간염 바이러스의 복제가 활발히 일어나고 있고, 감염력이 높은 상태이다¹². HBV-DNA 검사는 B형 간염 바이러스의 복제 정도에 대한 정량적 지표로서, HBV-DNA가 지속적으로 높게 관찰되는 경우 간경변의 발생 위험도 높아진다고 한다¹³.

만성 B형 간염 치료의 목표는 B형 간염 바이러스의 복제가 억제된 비활동성 상태를 지속적으로 유지하는 것과, 간세포 내에 존재하는 covalently closed circular DNA(cccDNA)를 포함한 B형 간염 바이러스 자체를 완전히 제거하는 것을 목표로 할 수 있다. 그러나, cccDNA를 제거할 수 있는 방법이 현재 존재하지 않기 때문에, 바이러스의 복제가 억제된 상태를 유지하는 것이 현재 사용되는 항바이러스 요법의 치료 목표가 된다고 한다¹⁴.

Entecavir는 미국간학회(American association for the study of liver diseases, AASLD)가 만성 B형 간염에 추천하는 일차 선택약의 하나이다¹⁴. Entecavir의 상품명은 Baraclude이며, 뉴클레오시드 역전사 효소 저해제(nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI)로 분류되는 약물로서, 역전사 효소를 억제함으로써, B형 간염 바이러스의 복제를 직접적으로 차단하는 작용을 한다¹⁵. Entecavir는 HBeAg positive한 환자에서는 HBV-DNA를 60 IU/mL 미만으로 떨어뜨리는 비율이 61%, HBeAg negative한 환자에서는 HBV-DNA를 60 IU/mL 미만으로 떨어뜨리는 비율이 90-91%로 보고되었다¹⁶.

인진청간탕(茵陳淸肝湯)은 淸熱利濕의 효과가 있는 인진오령산에서 肉桂를 빼고, 地榆, 覆盆子, 萊菔子, 靑皮, 砂仁 등을 가미한 처방으로, 각종 급만성 간질환의 치료에 폭넓게 사용되고 있다. TNF- α , TGF- β 1, IL-1 β , IL-6, IL-8 등의 inflammatory cytokines 발현을 감소시키고, apoptosis에 관여하

는 유전자인 Cpp32 protease, Fas의 발현을 억제하며, collagen을 분해하는 MMP-13을 증가시킴으로써 간섬유화를 억제하는 등의 효능이 실험 연구를 통해 확인된 바 있고^{17,18}, 만성 B형 간염환자에서 약 70%의 간기능 회복율과 30%의 HBeAg 음전 효과가 있음이 임상 연구를 통해 보고된 바 있다⁶. 肝門, 腸門, 其黃, 明黃, 天黃은 董氏奇穴集成에 수록된 경외기혈로서 각종 간담도질환에 경험적으로 사용된 침구처방이다⁷.

본 증례는 2년 이상의 entecavir의 투약에도 HBV-DNA가 음전되지 않았던 만성 B형 간염 환자에 대해 한방치료를 함께 시행한 후 HBV-DNA가 음전된 환자를 보고한 국내 최초의 증례로 판단된다. 하지만, 본 증례의 한계점도 언급한다면 비록 한방치료를 함께 시행하기 전 HBV-DNA가 음전되지 않았다고 할지라도, HBV-DNA 값이 비교적 낮아 음전되어 가는 상태였을 가능성이 없지 않고, 한 달 정도의 치료 기간에 비하여 bilirubin 값의 변화 역시 뚜렷하지 않았다. 또한, 항바이러스제의 투약이 수년간 이루어지는 점을 고려할 때 한의약 치료를 함께 시행한 기간이 짧고 외래 치료가 이어지지 않아, B형 간염 바이러스의 활동성을 나타내는 또 다른 지표인 HBeAg/anti-HBe Ab의 seroconversion 여부가 추적 관찰되지 못했다. 따라서, 한방치료를 함께 시행한 것과 HBV-DNA 음전 사이에 인과성을 단정하기는 어렵지만, 그럼에도 불구하고, 한방치료가 HBV-DNA 음전에 도움이 되었을 가능성을 부정할 수 없기에 향후 유사한 보고 및 관련 연구가 계속 이어지기를 기대한다.

감사의 글

본 연구는 2016년도 부산대학교병원 임상연구비 지원으로 이루어 졌음.

참고문헌

1. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012;30(12):2212-9.
2. Korea centers for disease control and prevention. Korea Health Statistics 2011: Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V-2). Cheongju: Korea centers for disease control and prevention; 2012, p. 464-5.
3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2095-128.
4. Weinbaum C, Williams I, Mast E, Wang SA, Finelli L, Wasley A, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep* 2008;57(RR-8):1-20.
5. 中華中醫藥學會. 中醫師內科常見病診療指南 西醫疾病部分. 北京: 中國中醫藥出版社; 2008, p. 122-9.
6. Woo HJ, Lee JH, Kim YC, Kim GS, Son CG, Jo JH, et al. Liver system internal medicine. 6th edition. Seoul: Nado publishing company; 2016, p. 9-11, 270-98.
7. 蔡禹錫. 董氏奇穴集成. 首爾: 一中社; 1997, p. 251-5.
8. Zhang L, Wang G, Hou W, Li P, Dulin A, Bonkovsky HL. Contemporary clinical research of traditional Chinese medicines for chronic hepatitis B in China: an analytical review. *Hepatology* 2010;51(2):690-8.
9. Scaglioni PP, Melegari M, Wands JR. Recent advances in the molecular biology of hepatitis B virus. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1996;10(2):207-25.
10. Chu CM, Liaw YF, Pao CC, Huang MJ. The etiology of acute hepatitis superimposed upon previously unrecognized asymptomatic HBsAg carriers. *Hepatology* 1989;9(3):452-6.
11. Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, Chu CM, Pao CC. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. *Hepatology* 1991;13(4):627-31.
12. Alter HJ, Seeff LB, Kaplan PM, McAuliffe VJ, Wright EC, Gerin JL, et al. Type B hepatitis: the infectivity of blood positive for e antigen and DNA polymerase after accidental needlestick exposure. *N Engl J Med* 1976;295(17):909-13.
13. Illoeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130(3):678-86.
14. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63(1):261-83.
15. Drugs.com. Available from: URL:https://www.drugs.com/monograph/ entecavir.html
16. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354(10):1011-20.
17. Jeong JS, Jeong UM, Lee JS, Yoon SW, Park JW. A case of repetitive drug-induced liver injury treated with Injinchunggan-tang. *J Int Korean Med* 2009;Oct:246-52.
18. Kim HY, Bae JH, Choi ES, Jang EG, Lee JH, Kim YC. Effects of herbal medicine Injinchunggan-tang on steroid-induced symptoms in a patient with autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome: a case report. *J Int Korean Med* 2016;37(3):560-7.